

蝶野郁世 学位論文審査要旨

主 査 久 留 一 郎
副主査 山 崎 章
同 井 上 幸 次

主論文

High interleukin-8 level in aqueous humor is associated with poor prognosis in eyes with open angle glaucoma and neovascular glaucoma

(房水のインターロイキン8高値は開放隅角緑内障と血管新生緑内障の予後不良に関連する)

(著者：蝶野郁世、宮崎大、三宅瞳、小松直樹、江原二三枝、永瀬大輔、川本由紀美、清水由美子、出田隆一、井上幸次)

平成30年 Scientific Reports DOI:10.1038/s41598-018-32725-3

参考論文

1. Eye-shadow particles under a laser in situ keratomileusis flap following corneal trauma

(角膜外傷に続発したレーザー角膜内切削形成術フラップ下へのアイシャドウ粒子)

(著者：前田郁世、宮崎大、清水好恵、武田佐智子、井上幸次、清水正紀)

平成21年 Japanese Journal of Ophthalmology 53巻 64頁～65頁

2. 周辺部角膜潰瘍を契機に顕微鏡的多発血管炎の診断に至った1例

(著者：蝶野郁世、宮崎大、井上幸次、唐下千寿、高田美樹)

平成26年 眼科臨床紀要 7巻 352頁～356頁

3. 両眼の網膜中心動脈閉塞症を契機に発見された肺小細胞癌の1例

(著者：馬場高志、蝶野郁世、山崎厚志、岡崎亮太、山本章裕、瀧川洋史、井上幸次)

平成27年 臨床眼科 69巻 355頁～360頁

学 位 論 文 要 旨

High interleukin-8 level in aqueous humor is associated with poor prognosis in eyes with open angle glaucoma and neovascular glaucoma

(房水のインターロイキン8高値は開放隅角緑内障と血管新生緑内障の予後不良に関連する)

緑内障は世界的に失明の主な原因である。緑内障眼のプロテオーム解析で、複雑な分子イベントが緑内障を進展させることが示されており、前房水には、その眼外への流出を妨げ、眼圧を上げる要因となる分子が含まれていると仮定される。この研究の目的は、緑内障の臨床的指標や手術予後と関連する前房水中の分子マーカーを同定することである。

方 法

手術加療を要した原発開放隅角緑内障 (POAG) 群31眼、落屑緑内障 (PEG) 群38眼、血管新生緑内障 (NVG) 群32眼、コントロールとして白内障手術を受けた非緑内障患者100眼、計201眼201例を対象とした。手術前に前房水を採取し、そのサイトカイン濃度をELISAで測定し、眼圧、視野などの臨床的指標や濾過手術後の予後と各サイトカインの関連を調べた。

結 果

前房水のサイトカインレベルは、POAG群でIL-1 α 、IL-2、IL-4がコントロール群より上昇していた。PEG群でIL-8、IL-23、CCL2がコントロール群より上昇し、IL-8はPOAG群より上昇していた。NVG群では様々なサイトカインが上昇し、特にVEGF、CCL2、IL-6、IL-8が高値を示した。ロジスティック回帰分析で、緑内障と有意に関連していたサイトカインは、IL-2、IL-4、IL-8、IL-10、CCL2であり、PEG群とNVG群で、IL-8が最も高いオッズ比を示した。

術前眼圧と有意に相関するサイトカインは、PEG群におけるIL-5、IL-6、IL-8、IL-10、IL-15、IL-17、CCL2であった。主成分分析でサイトカイン上昇の特徴は、炎症性因子と眼圧関連因子に分類された。眼圧関連因子はIL-6、IL-8、IL-15、VEGF、CCL2で構成され、IL-8は最も高い寄与を示した。術前視野と有意な正の相関を認めるサイトカインは、PEG群でIL-8、IL-13、CCL2、POAG群でIL-1 α 、IL-2、IL-10、IL-12、IL-17、TNF- α であった。以上より、PEG群において、IL-8は術前眼圧、術前視野と有意に関連していた。

コックス比例ハザードモデルを用いて、術前サイトカインレベルと濾過手術の予後との関連を調べた。3つの緑内障タイプのいずれにおいてもIL-8のみが有意なハザード比を示し、IL-8上昇は手術予後不良と関連していた。

考 察

炎症、虚血、組織再構築、線維化などによる線維柱帯の病的変化が、眼圧上昇に関連すると報告されている。本研究は緑内障の炎症に注目し解析を行った。

過去の報告や本研究の結果から、前房内サイトカインと眼圧の関連が示唆された。主成分分析で、眼圧と関連する主なサイトカインはIL-8、CCL2、VEGFであった。これらは、前房水流出機構、内皮浸透性、細胞外マトリックスの再構築などに影響することが知られており、この結果と矛盾しない。Huangらは、POAGで血清IL-4やIL-6が高い程、視野障害が進行していると報告した。しかし、前房水IL-4はPOAG群とNVG群で視野と負の関連を示した。Kuchteyらは、視野障害の進行と前房水IL-8上昇の関連を報告した。本研究もPEG群で視野とIL-8の関連を確認した。

緑内障の予後は手術加療の結果に依存し、濾過手術は、濾過胞の線維化が予後不良の危険因子となる。Moltenoバルブ植え込み術後に緊満した濾過胞のあった開放隅角緑内障患者で、前房水IL-6、IL-8、IL-10、CXCL1、CCL2、TGF- β 2の上昇が報告されている。しかし、緊満した濾過胞は一時的な術後高眼圧を示し、サイトカインの上昇は眼圧上昇を反映した可能性がある。濾過手術後の開放隅角緑内障患者で、CCL2が高いと手術予後が不良であるという報告もあった。本研究のGeneral Structural Equation Modeling (GSEM) 解析によると、IL-8上昇は術前高眼圧を招き、術前高眼圧はCCL2上昇を起こしていた。よって、IL-8上昇が手術予後の真のマーカーとなる可能性がある。

眼圧が受ける影響、高眼圧が前房水流出に与える影響に関して、様々な機序が仮定されている。これらには、眼圧関連因子に属する炎症性サイトカインによる線維化や、前房水流出路の再構築、線維柱帯の機能不全なども含まれる。IL-8はマクロファージ動員を促進するのみでなく、線維化を進行させる特質を持つ。近年、IL-8は特発性肺線維症において線維化との関連が示された。

結 論

IL-8は術前眼圧に関連し、一部の炎症性サイトカインと複雑な相互作用を通じて働くと考えられる。IL-8上昇は、緑内障の治療、手術予後において明らかな危険因子であり、手術予後を改善するための治療標的候補となる可能性を示唆している。