

春季カタルに対するシクロスポリン点眼液 0.1% の全例調査

高村 悦子¹⁾, 内尾 英一²⁾, 海老原伸行³⁾, 岡本 茂樹⁴⁾, 熊谷 直樹⁵⁾, 庄司 純⁶⁾
中川やよい⁷⁾, 南場 研一⁸⁾, 福島 敦樹⁹⁾, 藤島 浩¹⁰⁾, 宮崎 大¹¹⁾, 大橋 裕一¹²⁾

¹⁾東京女子医科大学医学部医学科眼科学教室, ²⁾福岡大学医学部眼科学教室, ³⁾順天堂大学医学部眼科学教室

⁴⁾医療法人幸友会岡本眼科クリニック, ⁵⁾くまがい眼科, ⁶⁾日本大学医学部視覚科学系眼科学分野, ⁷⁾医療法人中川医院

⁸⁾北海道大学大学院医学研究科医学専攻感覚器病学講座眼科学分野, ⁹⁾高知大学医学部眼科学講座

¹⁰⁾東京都済生会中央病院眼科, ¹¹⁾鳥取大学医学部眼科学教室, ¹²⁾愛媛大学医学部眼科学教室

要 約

目 的：春季カタルに対するシクロスポリン点眼液 0.1% の有効性と安全性を評価する。

方 法：市販後約 2 年間に本剤が処方された全症例を登録して 6 か月間の前向き観察研究を実施し、眼掻痒感などの 6 自覚症状および眼瞼結膜巨大乳頭などの 10 他覚所見の重症度をスコア化し評価した。

結 果：春季カタル 2,597 例の自覚症状、他覚所見全項目において、投与 1~6 か月目にわたりスコアは有意に低下し、合計スコアの 1, 3, 6 か月時の変化量は、自覚症状 -4.0, -4.8, -5.1, 他覚所見 -4.6, -6.1, -6.5

であった。副腎皮質ステロイド点眼薬既使用例の 3 割は 3 か月以内に離脱可能であった。副作用発現率は 7.44% であり、眼刺激が最も多く、眼感染症は 1.44%、長期使用時の副作用頻度上昇や遅発性の副作用はなかった。

結 論：シクロスポリン点眼液 0.1% は春季カタル治療に有効であり、眼感染症発現に注意を払うことで長期間安全に使用しうる。(日眼会誌 115 : 508—515, 2011)

キーワード：シクロスポリン点眼液 0.1%, 春季カタル, 全例調査, 有効性, 安全性

A Prospective, Observational, All-prescribed-patients Study of Cyclosporine 0.1% Ophthalmic Solution in the Treatment of Vernal Keratoconjunctivitis

Etsuko Takamura¹⁾, Eiichi Uchio²⁾, Nobuyuki Ebihara³⁾, Shigeki Okamoto⁴⁾, Naoki Kumagai⁵⁾
Jun Shoji⁶⁾, Yayoi Nakagawa⁷⁾, Kenichi Namba⁸⁾, Atsuki Fukushima⁹⁾
Hiroshi Fujishima¹⁰⁾, Dai Miyazaki¹¹⁾ and Yuichi Ohashi¹²⁾

¹⁾Department of Ophthalmology, Tokyo Women's Medical University, School of Medicine

²⁾Department of Ophthalmology, Fukuoka University, School of Medicine

³⁾Department of Ophthalmology, Juntendo University School of Medicine

⁴⁾Okamoto Eye Clinic

⁵⁾Kumagai Eye Clinic

⁶⁾Department of Ophthalmology, Division of Visual Science, Nihon University School of Medicine

⁷⁾Nakagawa Eye Clinic

⁸⁾Department of Ophthalmology, Hokkaido University Graduate School of Medicine

⁹⁾Department of Ophthalmology, Kochi Medical School

¹⁰⁾Department of Ophthalmology, Tokyo Saiseikai Central Hospital

¹¹⁾Department of Ophthalmology, Tottori University, School of Medicine

¹²⁾Department of Ophthalmology, Ehime University, School of Medicine

Abstract

Purpose : To evaluate the effectiveness and safety of topical cyclosporine 0.1% in patients with vernal keratoconjunctivitis (VKC).

Methods : All patients who were prescribed topical cyclosporine 0.1% during the 2 year period after

market launch were registered and followed up for 6 months. We assessed the severity of 6 subjective ocular symptoms, such as itching and 10 objective signs, such as giant papillae in the tarsal conjunctiva.

Results : All scores for symptoms and signs in 2597

別刷請求先 : 162-8666 東京都新宿区河田町 8-1 東京女子医科大学医学部医学科眼科学教室 高村 悦子

(平成 22 年 6 月 23 日受付, 平成 22 年 12 月 6 日改訂受理) E-mail : takamura@oph.twmu.ac.jp

Reprint requests to : Etsuko Takamura, M.D. Department of Ophthalmology, Tokyo Women's Medical University, School of Medicine, 8-1 Kawada-cho, Shinjuku-ku, Tokyo 162-8666, Japan

(Received June 23, 2010 and accepted in revised form December 6, 2010)

patients with VKC significantly decreased throughout a 6-month follow-up. For total symptoms scores, mean changes from baseline at 1, 3, and 6 months were -4.0 , -4.8 , and -5.1 , respectively. Total sign scores were -4.6 , -6.1 , and -6.5 , respectively. Thirty percent of topical steroid users were able to discontinue the steroids within 3 months. Adverse drug reactions (ADRs) were found in 7.44% of patients, the most common ADR being eye irritation. Ocular infections were observed in 1.44% of patients. During long-term use of topical cyclosporine 0.1%, there was no increase in the incidence of ADR and no

late-onset ADRs.

Conclusions : Topical cyclosporine 0.1% is an effective and safe treatment for VKC over the long term, provided care is exercised to avoid the occurrence of infection.

Nippon Ganka Gakkai Zasshi (J Jpn Ophthalmol Soc 115 : 508—515, 2011)

Key words : Cyclosporine 0.1% ophthalmic solution, Vernal keratoconjunctivitis, All-prescribed-patients study, Effectiveness, Safety

I 緒 言

春季カタルは、結膜に増殖性変化がみられるアレルギー性結膜疾患と定義され¹⁾、上眼瞼結膜の巨大乳頭、輪部結膜の堤防状隆起や Trantas 斑を特徴とする。また、点状表層角膜炎、角膜びらん、シールド潰瘍など種々の程度の角膜病変を伴うことも多い。春季カタルの薬物治療は抗アレルギー点眼薬が基本であり、重症度に応じて副腎皮質ステロイド点眼薬や内服薬を追加するが、治療抵抗性を示し乳頭切除などの外科的治療を要する場合もある。また、副腎皮質ステロイドには眼圧上昇、眼感染症、白内障誘発などの眼局所の副作用といった問題点があり、できるだけ短期間での使用が望ましいことから、有効で長期間使用可能な治療薬が求められていた。

シクロスポリンは、カルシニューリン活性化抑制による T 細胞からのインターロイキン (IL)-2, IL-4, IL-5, インターフェロン- γ などのサイトカイン産生抑制作用^{2,3)} および肥満細胞の脱顆粒抑制作用⁴⁾ を持つことから、春季カタル治療薬としての応用が試みられてきた。自家調製したシクロスポリン油性点眼薬あるいは α -シクロデキストリン可溶化水性点眼薬を春季カタル患者に投与し有効であったとする報告は多い^{5)~14)}。しかし、油性点眼薬は点眼時の不快感が強く忍容性に問題がある^{8)~11)} こと、また、 α -シクロデキストリン可溶化水性点眼薬は冷蔵保存を要し、効果を得るのに 1 日 5~6 回の点眼が必要^{13,14)} など、いずれも長期に使用するには問題があった。このような問題点を解消するため開発されたのがシクロスポリン点眼液 0.1% (パピロック[®]ミニ点眼液 0.1%) である。

本剤は室温で安定な水性点眼液で、防腐剤を含有しない、一回使い捨ての無菌ディスポーザブルタイプの製剤であり、春季カタルを適応として認可された世界で唯一のシクロスポリン点眼薬である。シクロスポリン点眼液 0.1% を 1 日 3 回投与したときの春季カタルに対する有効性は、プラセボを対照とする無作為化二重盲検比較試験で検証されている¹⁵⁾。しかし本試験の治療期間は 8 週

間であり、また、副腎皮質ステロイドは併用禁止であったことより、長期投与時および既に副腎皮質ステロイドを使用している重症例での有効性、安全性、また、自家調製シクロスポリン点眼薬で示されている^{11)~13)} ような副腎皮質ステロイドの減量、離脱が本剤で可能であるかは不明であった。そのため、シクロスポリン点眼液 0.1% 市販後に、使用実態下の有効性と安全性を検討するため観察期間 6 か月の全例調査を実施した。我々は先に約 600 例での中間成績を報告している¹⁶⁾が、今回、最終的に約 2,600 例の大規模患者集団で検討したので報告する。

II 方 法

シクロスポリン点眼液 0.1% が処方された全症例を登録し、前向きに 6 か月間追跡する観察研究を実施した。実施に際しては、「医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令 (GPSP)」を遵守して行った。

1. 対 象

対象は、2006 年 1 月 23 日~2008 年 2 月 29 日の期間中にシクロスポリン点眼液 0.1% が初めて投与された日本国内のすべての患者とした。したがって、本剤の効能・効果である「春季カタル (抗アレルギー剤が効果不十分な場合)」以外の患者も対象とした。

2. 調 査 項 目

調査項目は、患者背景、前治療・併用治療、シクロスポリン点眼液 0.1% の投与状況、自覚症状・他覚所見・眼圧などの臨床経過および有害事象とした。臨床経過は、投与開始時、投与 1, 2, 3 および 6 か月目の状況を調査した。自覚症状は、掻痒感、眼脂、流涙、羞明感、異物感、眼痛の 6 症状につき、表 1 に示す基準で 0 (なし), 1 (軽度), 2 (中等度), 3 (高度) の 4 段階スコアで重症度を調査した。他覚所見は、アレルギー性結膜疾患の臨床評価基準¹⁷⁾に従い、眼瞼結膜の充血・腫脹・濾胞・乳頭・巨大乳頭、眼球結膜の充血・浮腫、輪部の Trantas 斑・腫脹、角膜上皮障害の 10 所見につき、各重症度に対応する標準写真をもとに 0 (なし), 1 (軽度), 2 (中

表 1 自覚症状スコア判定基準

症状	判定基準
掻痒感	0. 痒くない
	1. 少し痒いが掻かずに我慢できる
	2. 痒い
	3. 大変痒くて我慢できない
眼脂	0. 気にならない
	1. 目やには出るが困らない
	2. 目やにが多く出て困る
	3. 目やにが大量多く目が開かない
流涙	0. 気にならない
	1. 少し目が潤む
	2. 涙が出る
	3. 涙が溢れて止まらない
羞明感	0. 眩しくない
	1. 少し眩しい
	2. 眩しい
	3. 大変眩しくて目を開けられない
異物感	0. コロコロする感じが無い
	1. 少しコロコロする感じが有るがあまり気にならない
	2. コロコロする感じが有って気になる
	3. コロコロする感じが大量強く気になって仕方がない
眼痛	0. 痛くない
	1. 少し痛い
	2. 痛い我慢できる
	3. 大変痛くて我慢できない

等度), 3(高度)の4段階スコアで重症度を調査した。

3. 評価項目および方法

1) 自覚症状・他覚所見

自覚症状6症状および他覚所見10所見それぞれのスコアにつき、投与開始時からの変化を検討した。また、総合的な重症度の指標として、自覚症状6症状の合計スコア(範囲:0~18)および他覚所見10所見の合計スコア(範囲:0~30)の変化についても評価した。

2) 副腎皮質ステロイド離脱率

シクロスポリン点眼液0.1%投与前より副腎皮質ステロイド点眼薬を使用しており、かつ、シクロスポリン点眼液0.1%を6か月間投与した症例で、副腎皮質ステロイド点眼薬使用割合の推移を検討した。また、副腎皮質ステロイド点眼薬の種類別(複数、ベタメタゾン、デキサメタゾン、プレドニゾロン、フルオロメトロン)の使用割合も検討した。

3) 安全性

有害事象とは、投与開始後に発現した医学的に好ましくないあらゆる事象とし、有害事象のうちシクロスポリン点眼液0.1%との因果関係が否定できないものを本剤の副作用とした。副作用の種類別発現頻度、重篤度、発現時期などについて検討した。また、眼感染症発現の関連要因を検討するため、性、年齢、アトピー性皮膚炎合併、副腎皮質ステロイド併用を説明変数とする多変量解析を行った。

表 2 患者背景

	(2,597 例)	例数(%)
性別		
男性		1,895(73.0%)
女性		702(27.0%)
年齢		
10歳未満		518(19.9%)
10代		1,134(43.7%)
20代		471(18.1%)
30代		282(10.9%)
40歳以上		192(7.4%)
平均値±標準偏差		19.4±13.3歳
合併症 ^{a)}		
アトピー性皮膚炎		1,100(44.2%)
アレルギー性鼻炎		440(17.7%)
喘息		376(15.1%)
重症度(平均値±標準偏差)		
自覚症状合計スコア		7.2±4.2
他覚所見合計スコア		13.3±5.4
前治療薬		
抗アレルギー点眼薬		1,444(55.6%)
副腎皮質ステロイド点眼薬		1,541(59.3%)
副腎皮質ステロイド内服薬		98(3.8%)
シクロスポリン自家調製点眼薬 ^{b)}		167(6.5%)

a): 割合は合併症の有無が不明の109例を除いて算出、

b): 割合は投与の有無が不明の25例を除いて算出。

表 3 シクロスポリン点眼液0.1%の投与状況

状況(2,597 例)	例数(%)	投与期間(日) 平均値±標準偏差
投与継続	913(35.2%)	
投与中止/終了		
(理由)症状寛解	613(23.6%)	75.6±66.7
無効	106(4.1%)	61.0±55.9
有害事象	147(5.7%)	40.2±50.7
その他	93(3.6%)	77.4±80.7
来院なし	725(27.9%)	62.1±65.4

4. 集計解析方法

安全性解析対象は、調査票収集症例より、初診以降来院がなく有害事象の有無が確認できなかったなど、安全性を評価するには不適切な症例を除く集団とした。安全性解析対象集団のうち、春季カタル症例を有効性解析対象とした。臨床データの評価眼は、シクロスポリン0.1%点眼液のうち投与開始時の乳頭合計スコア(眼瞼結膜乳頭スコアと眼瞼結膜巨大乳頭スコアの和)の高い眼とし、スコアが同一の場合は右眼とした。統計学的解析手法は、自覚症状・他覚所見スコアおよび副腎皮質ステロイド点眼薬種類別使用割合はWilcoxon符号付順位検定、眼圧値の推移は対応のあるt検定、眼感染症の要因解析はロジスティック回帰分析(フルモデル)を用いた。有意水準は両側5%とした。

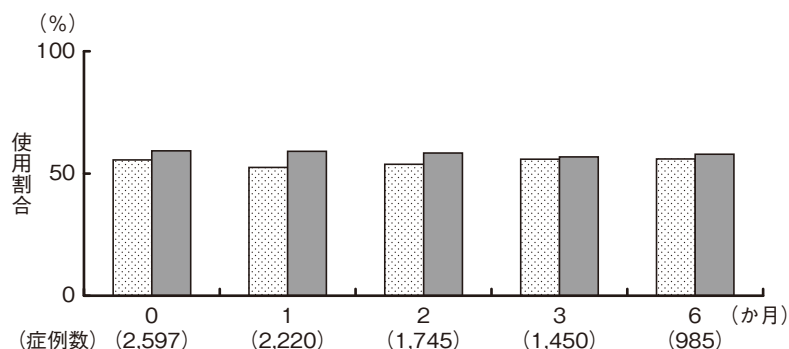


図 1 各観察時点のシクロスポリン点眼液 0.1% 投与患者における抗アレルギー点眼薬、副腎皮質ステロイド点眼薬の使用割合の推移。

□：抗アレルギー点眼薬，■：副腎皮質ステロイド点眼薬。

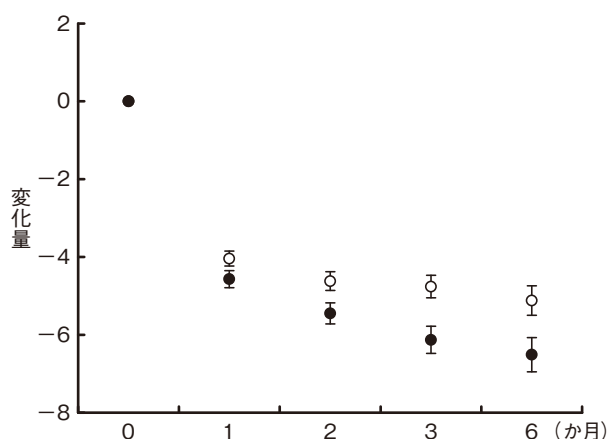


図 2 自覚症状および他覚所見合計スコアの変化量の推移。

自覚症状 6 症状の合計スコア (範囲: 0~18) および他覚所見 10 所見の合計スコア (範囲: 0~30) の投与開始時からの変化量 (平均値, 95% 信頼区間) の推移。両スコアとも投与 1 か月目から有意に低下し、以降も有意な低下が持続した ($p < 0.001$, Wilcoxon 符号付順位検定)。○: 自覚症状合計スコア, ●: 他覚所見合計スコア。

Ⅲ 結 果

1. 対象集団

全例調査期間中に全国 951 施設から 3,022 例が登録された。そのうち 2,931 例の調査票を収集し、2,647 例を安全性解析対象、巨大乳頭結膜炎、アレルギー性結膜炎など春季カタル以外の疾患に投与された 50 例を除く 2,597 例を有効性解析対象とした。春季カタル 2,597 例の患者背景の特徴は、男性 (73.0%) および 10 代 (43.7%) の患者が多く、平均年齢は 19.4 歳、アトピー性皮膚炎合併例が 44.2% を占めた。シクロスポリン点眼液 0.1% 投与開始時の重症度は、自覚症状および他覚所見合計スコアの平均が、それぞれ 7.2, 13.3 であった。この時点での治療薬使用割合は、抗アレルギー点眼薬が 55.6%、

副腎皮質ステロイド点眼薬が 59.3% であり、また、167 例 (6.5%) は自家調製シクロスポリン点眼薬からの切り替え例であった (表 2)。

2. 薬剤使用状況

1) シクロスポリン点眼液 0.1%

6 か月間の投与状況 (表 3) は、観察期間終了時点で投与継続が 35% を占めた。投与中止・終了例のうち、症状寛解により投与終了に至った症例が 24% あり、これらの症例における投与期間は平均 75.6 日であった。また、投与期間中の 1 日平均点眼回数の分布は、「2 回以下」が 7%、「3 回」が 88%、「4 回以上」が 6% であった。

2) 抗アレルギー点眼薬、副腎皮質ステロイド点眼薬

投与開始時、1, 2, 3 および 6 か月各時点のシクロスポリン点眼液 0.1% 投与患者における抗アレルギー点眼薬、副腎皮質ステロイド点眼薬の使用割合は (図 1)、抗アレルギー点眼薬で 53~56%、副腎皮質ステロイド点眼薬で 57~59% の範囲内であり、6 か月を通して大きな変動はなかった。

3. 自覚症状・他覚所見の変化

自覚症状 (6 症状) および他覚所見 (10 所見) のすべての項目で、それぞれ投与 1 か月目から 6 か月目にわたり有意なスコアの低下が認められた ($p < 0.001$)。自覚症状および他覚所見合計スコアの投与 1, 2, 3 および 6 か月目における投与開始時からの変化量は (図 2)、自覚症状では -4.0, -4.6, -4.8 および -5.1 と推移し、投与 1 か月目から有意なスコア低下を示し、6 か月間にわたり持続した。他覚所見は -4.6, -5.4, -6.1 および -6.5 と推移し、自覚症状同様にいずれの時期においても有意なスコアの低下を示した。

春季カタルに特徴的な所見である眼瞼結膜巨大乳頭と角膜上皮障害の投与前後の重症度スコア分布を図 3 に示す。活動性乳頭増殖の指標である重症度スコア 2 以上の隆起した巨大乳頭は、投与開始時 54.4% に認められたが、最終観察時は 24.8% に半減した。また、重症度スコア 2 以上の角膜上皮障害 (落屑様点状表層角膜炎、角

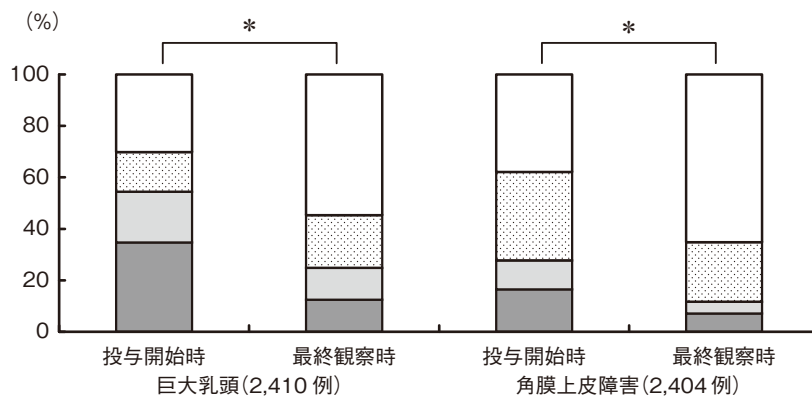


図 3 巨大乳頭・角膜上皮障害スコア分布の投与前後の変化。

眼瞼結膜巨大乳頭および角膜上皮障害の投与開始時と最終観察時の重症度スコア分布。シクロスポリン点眼液 0.1% 投与後、両スコアとも有意に低下した(*: $p < 0.001$, Wilcoxon 符号付順位検定)。重症度スコア □: 0, ▨: 1, ▩: 2, ■: 3。

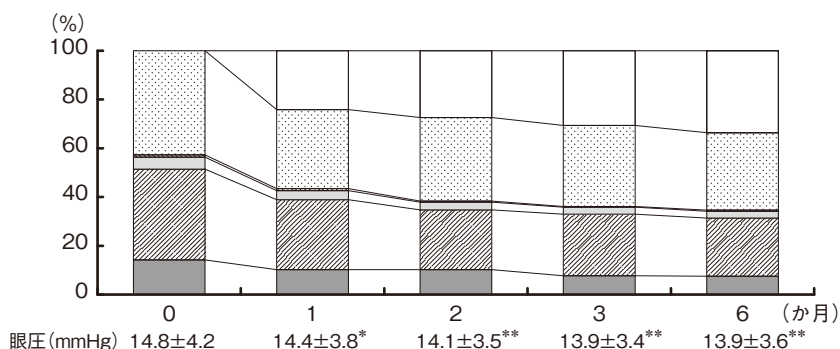


図 4 副腎皮質ステロイド点眼薬離脱率と眼圧値の推移。

シクロスポリン点眼液 0.1% 投与前から副腎皮質ステロイド点眼薬を使用し、かつ、シクロスポリン点眼液 0.1% を 6 か月間投与した 676 例における副腎皮質ステロイド点眼薬種類別の使用割合と眼圧値(平均値±標準偏差)の推移。投与開始時と比較し、投与 1 か月目から使用割合は有意に低下($p < 0.001$, Wilcoxon 符号付順位検定)、眼圧値も有意に下降した(*: $p < 0.01$, **: $p < 0.001$, 対応のある t 検定)。■: 複数使用, ▨: ベタメタゾン, ▩: デキサメタゾン, ▨: プレドニゾロン, □: フルオロメトロン, □: 使用なし。

表 4 副作用発現状況

	例数(%)
安全性解析対象症例	2,647
副作用あり	197(7.44%)
(主な副作用)	
眼障害	141(5.33%)
眼刺激	67(2.53%)
眼掻痒症	17(0.64%)
点状角膜炎	13(0.49%)
流涙増加	12(0.45%)
眼感染症	38(1.44%)
麦粒腫	10(0.38%)
細菌性結膜炎	9(0.34%)
ヘルペス性角膜炎	8(0.30%)
細菌性角膜炎	7(0.26%)

下線部は副作用の分類を示す。

膜びらんまたはシールド潰瘍)は、投与前後で 27.7% から 11.7% に減少した。

4. 副腎皮質ステロイド離脱率

シクロスポリン点眼液 0.1% 投与前から副腎皮質ステロイド点眼薬を使用し、かつ、シクロスポリン点眼液 0.1% を 6 か月間投与した 676 例で副腎皮質ステロイド点眼薬の離脱率を検討した(図 4)。1 か月時点の離脱率は 24% であり、以降、2 か月 27%, 3 か月 31%, 6 か月 34% と漸増した。また、副腎皮質ステロイド点眼薬の種類にかかわらず使用割合は減少した。同一患者群で眼圧値の推移を検討したところ、投与 1 か月目から 6 か月目まで有意な低下が認められた(図 4)。

5. 安全性

副作用は 2,647 例中 197 例(7.44%)に認められた。最も高頻度な副作用は眼刺激(2.53%)であり、それ以外はすべて 1% 未満であった(表 4)。麦粒腫、細菌性結膜炎

表 5 眼感染症発現の要因別解析

要因	眼感染症発現割合 例数(%)	調整オッズ比 ^{a)} (95% 信頼区間)	p 値
性別			
男性	29/1,918(1.51%)	1	0.934
女性	9/729 (1.23%)	0.97(0.43~2.17)	
年齢			
15 歳未満	23/1,262(1.82%)	1	0.067
15 歳以上	15/1,385(1.08%)	0.52(0.26~1.05)	
アトピー性皮膚炎 ^{b)}			
合併なし	14/1,429(0.98%)	1	0.043
合併あり	22/1,107(1.99%)	2.03(1.02~4.04)	
副腎皮質ステロイド製剤			
併用なし	9/905 (0.99%)	1	0.565
併用あり	29/1,742(1.66%)	1.26(0.58~2.73)	

a) : ロジスティック回帰分析(フルモデル), b) : アトピー性皮膚炎合併の有無が不明の 111 例を除く。

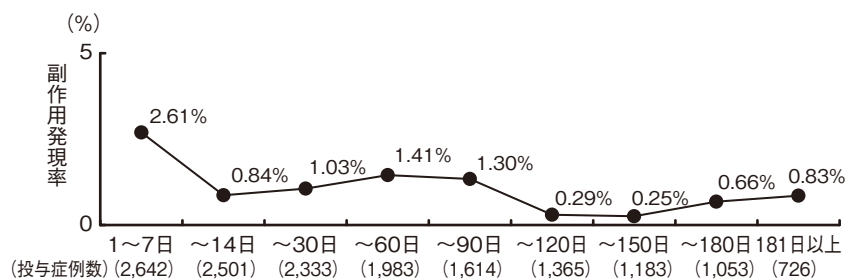


図 5 投与期間別の副作用発現状況。

などの眼感染症は 1.44% に認められた。眼感染症発現の関連要因を検討した結果、有意なリスク因子はアトピー性皮膚炎の合併であり、アトピー性皮膚炎を合併しないものに比べ約 2 倍のリスク上昇が示唆された(表 5)。

重篤な副作用は 6 例(0.23%)6 件であり、内訳は細菌性角膜炎 2 件、ヘルペス性角膜炎 2 件、角膜潰瘍に近いびらん 1 件、角膜潰瘍 1 件であった。これら 6 例はいずれもアトピー性皮膚炎を合併し、角膜潰瘍の 1 例はヘルペス性角膜炎合併例であった。感染性角膜炎の 4 例は副腎皮質ステロイド点眼薬長期使用中であり、角膜びらんの 1 例は副腎皮質ステロイド点眼薬 2 剤および抗アレルギー点眼薬 2 剤による治療からシクロスポリン点眼液 0.1% 単剤に切り替えて発現した。

投与期間別に副作用発現状況をみると、副作用発現率は投与 7 日目までが 2.61% と最も高く、以降 0.25～1.41% の範囲内で推移し、長期使用時の副作用発現頻度の上昇は認められなかった(図 5)。また、遅発性の副作用も特になかった。

Ⅳ 考 按

今回の検討では約 2,600 名の春季カタル患者を調査しており、春季カタルの疫学研究としても類をみない規模である。我が国で 1993 年～1995 年に実施されたアレルギー性結膜疾患の疫学調査¹⁸⁾によると、春季カタル患者

の男性の割合は 73%、平均年齢は 16.1 歳、10 代にピークがあり、30 歳以上の患者はほとんどいないとされている。本調査集団と比較すると、男性の割合、10 代にピークという点は同じであるが、平均年齢 19.4 歳、30 歳以上が 18% を占めたことから、ここ 10 年間で中高年齢層での春季カタル増加が示唆された。

本研究は前向き観察研究であるが、全例調査方式を用いることで、多くの臨床研究では不可避である抽出バイアスを排除している。一方、薬効評価の面ではいくつか限界がある。1 つ目は、春季カタルのような増悪と寛解を繰り返す疾患では薬効と自然経過を客観的に分離できないこと、2 つ目は、プラセボを対照とする比較試験でないため、正味の薬効を検出できないこと、3 つ目は、病態に応じて併用薬が変更されるため、治療効果は使用された薬剤の総和としてとらえる必要があることである。1 つ目の薬効と自然経過の分離は、臨床研究では一般に困難であるが、大規模患者集団で検討したことにより自然経過の影響はある程度相殺されたものと考えられる。2 番目に関しては、シクロスポリン点眼液 0.1% のプラセボに対する優越性は治験¹⁵⁾で既に検証されていることから今回の検討目的としなかった。最後の点については、今回の検討では抗アレルギー点眼薬および副腎皮質ステロイド点眼薬の使用割合は 6 か月の観察期間を通して大きな変動がなかったことから、シクロスポリン点眼

液 0.1% 投与開始後に認められた治療効果に本剤は大きく寄与しているものと考ええる。重症春季カタルの治療目標として、活動性の巨大乳頭の鎮静化が挙げられる。活動性巨大乳頭には好酸球が多数浸潤しており、好酸球から放出される各種細胞障害性蛋白質により角膜障害が惹起される¹⁹⁾からである。シクロスポリン点眼液 0.1% 投与後、活動性巨大乳頭の鎮静化や角膜障害の著明な改善が多く症例で認められた。以上のことから、抗アレルギー点眼薬や副腎皮質ステロイド点眼薬で効果不十分な春季カタルに対し、シクロスポリン点眼液 0.1% は長期にわたり有効であることが確認できたものと考ええる。

副腎皮質ステロイド点眼薬は、抗アレルギー点眼薬が効果不十分な場合の第二選択薬として使用されてきた。しかし、眼局所の副作用として眼圧上昇²⁰⁾²¹⁾、感染症誘発²²⁾や白内障²³⁾などが知られており、使用に際しては十分な注意が必要で、できるだけ長期投与は避けることが望ましい。特に、春季カタルの中心的患者層である小児ではステロイド・レスポnderが多く²¹⁾、定期的な眼圧検査が必要である。このような背景から、ステロイド減量、離脱のためにシクロスポリンの油性点眼薬あるいは α -シクロデキストリン可溶化水性点眼薬を投与し、有効であったとする報告も散見される^{11)~13)}。今回の検討では副腎皮質ステロイド点眼薬を使っていた症例の約 3 割が、シクロスポリン点眼液 0.1% 投与開始後 3 か月以内にステロイド点眼からの離脱が可能であった。副腎皮質ステロイド点眼薬の種類についても、低力価のものから高力価のものまですべてで使用が減少した。これらの症例では眼圧値の有意な低下がみられており、ステロイド点眼の中止による影響が関与しているものと考ええる。なお、副腎皮質ステロイド点眼薬 2 剤および抗アレルギー点眼薬 2 剤による治療からシクロスポリン点眼液 0.1% 単剤に切り替えて角膜潰瘍に近いびらんを呈した症例があったことから、副腎皮質ステロイド点眼薬を中止する際は、まずシクロスポリン点眼液 0.1% を併用し、その後漸減するなど慎重に行うことが望ましい。

安全性に関しては、眼刺激が主な副作用であった。シクロスポリン油性点眼薬でみられるような強い刺激感ではなく、ほとんどが軽度であった。シクロスポリン点眼液 0.1% 投与後、1.44% の症例に眼感染症が認められたが、要因分析ではアトピー性皮膚炎合併例において感染リスクが高まることが示唆された。また、副腎皮質ステロイド長期使用例に重篤な感染性角膜炎 4 例が認められたことから、これら感染リスクの高い症例ではシクロスポリン点眼液 0.1% 投与後の感染症発現に注意が必要である。副作用は投与後早期に認められるものが多く、長期使用時の副作用発現頻度の上昇や遅発性の副作用もないことから、シクロスポリン点眼液 0.1% を長期間使用しても安全性に特に問題ないものと考えられる。

3,000 例近くの患者集団を対象とした今回の検討によ

り、シクロスポリン点眼液 0.1% は春季カタル治療薬として有効であり、副腎皮質ステロイド点眼薬などの眼局所投与で問題となる眼圧上昇作用もないことから、長期に安全に使用しうる薬剤であることが確認された。

文 献

- 1) 日本眼科アレルギー研究会アレルギー性結膜疾患診療ガイドライン編集委員会：アレルギー性結膜疾患診療ガイドライン。日眼会誌 110：99—140, 2006.
- 2) 椎 大介, 阪中浩二, 西野 一, 島田久生：シクロスポリン点眼液 (パピロックミニ®点眼液 0.1%) の基礎および臨床。眼薬理 20：12—17, 2006.
- 3) Elliott JF, Lin Y, Mizel SB：Induction of interleukin 2 messenger RNA inhibited by cyclosporin A. Science 226：1439—1441, 1984.
- 4) Shii D, Oda T, Shinomiya K, Katsuta O, Nakamura M：Cyclosporine A eye drops inhibit the early-phase reaction in a type-I allergic conjunctivitis model in mice. J Ocul Pharmacol Ther 25：321—327, 2009.
- 5) BenEzra D, Pe'er J, Brodsky M, Cohen E：Cyclosporine eyedrops for the treatment of severe vernal keratoconjunctivitis. Am J Ophthalmol 101：278—282, 1986.
- 6) Secchi AG, Tognon MS, Leonardi A：Topical use of cyclosporine in the treatment of vernal keratoconjunctivitis. Am J Ophthalmol 110：641—645, 1990.
- 7) Bleik JH, Tabbara KF：Topical cyclosporine in vernal keratoconjunctivitis. Ophthalmology 98：1679—1684, 1991.
- 8) Hashemian MH, Rahimi F, Mohammadi SF：Comparative clinical trial of topical cyclosporine A and mitomycin C for the management of refractory vernal keratoconjunctivitis. Asian J Ophthalmol 6：7—12, 2004.
- 9) Gupta V, Sahu PK：Topical cyclosporin A in the management of vernal keratoconjunctivitis. Eye 15：39—41, 2001.
- 10) Pucci N, Novembre E, Cianferoni A, Lombardi E, Bernardini R, Caputo R, et al：Efficacy and safety of cyclosporine eyedrops in vernal keratoconjunctivitis. Ann Allergy Asthma Immunol 89：293—303, 2002.
- 11) Holland EJ, Olsen TW, Ketcham JM, Florine C, Krachmer JH, Purcell JJ, et al：Topical cyclosporin A in the treatment of anterior segment inflammatory disease. Cornea 12：413—419, 1993.
- 12) Cetinkaya A, Akova YA, Dursun D, Pelit A：Topical cyclosporine in the management of shield ulcers. Cornea 23：194—200, 2004.
- 13) 原 祐子, 岡本茂樹, 大橋裕一：難治性アレルギー性結膜疾患に対する 0.05% シクロスポリン水溶性点眼薬の併用効果。あたらしい眼科 17：1009—1012, 2000.
- 14) Fujishima H, Fukagawa K, Satake Y, Saito I, Shimazaki J, Takano Y, et al：Combined medical

- and surgical treatment of severe vernal keratoconjunctivitis. *Jpn J Ophthalmol* 44 : 511—515, 2000.
- 15) 大橋裕一, 大野重昭 : 抗アレルギー点眼液が効果不十分な春季カタルに対する 0.1% DE-076(シクロスポリン)点眼液の臨床評価. プラセボを対照とした二重遮蔽比較試験(第Ⅱ/Ⅲ相試験). *あたらしい眼科* 24 : 1537—1546, 2007.
- 16) Ebihara N, Ohashi Y, Uchio E, Okamoto S, Kumagai N, Shoji J, et al : A large prospective observational study of novel cyclosporine 0.1% aqueous ophthalmic solution in the treatment of severe allergic conjunctivitis. *J Ocul Pharmacol Ther* 25 : 365—371, 2009.
- 17) 大野重昭, 内尾英一, 石崎道治, 高村悦子, 海老原伸行, 庄司 純, 他 : アレルギー性結膜疾患の新しい臨床評価基準と重症度分類. *医薬ジャーナル* 37 : 1341—1349, 2001.
- 18) 日本眼科医会アレルギー眼疾患調査研究班 : アレルギー性結膜疾患の疫学. 大野重昭(編) : 日本眼科医会アレルギー眼疾患調査研究班業績集. 日本眼科医会, 東京, 12—20, 1995.
- 19) Trocme SD, Hallberg CK, Gill KS, Gleich GJ, Tying SK, Brysk MM : Effects of eosinophil granule proteins on human corneal epithelial cell viability and morphology. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 38 : 593—599, 1997.
- 20) Lewis JM, Priddy T, Judd J, Gordon MO, Kass MA, Kolker AE, et al : Intraocular pressure response to topical dexamethasone as a predictor for the development of primary open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol* 106 : 607—612, 1988.
- 21) Ohji M, Kinoshita S, Ohmi E, Kuwayama Y : Marked intraocular pressure response to instillation of corticosteroids in children. *Am J Ophthalmol* 112 : 450—454, 1991.
- 22) Wilhelmus KR : Indecision about corticosteroids for bacterial keratitis : an evidence-based update. *Ophthalmology* 109 : 835—842, 2002.
- 23) 小川月彦, 貝田智子, 雨宮次生 : ステロイド白内障発症要因の検討. *臨眼* 51 : 489—492, 1997.
-