

を20℃以下、湿度を50%以下に保ち、通気性をよくするように心掛ける。

1) 寝具対策

寝具類のダニの増殖を抑制する方法として、晴れた日に行う天日干しが推奨される。その後、電気掃除機で表面からダニを除去する。天日干しが難しい場合は、週に1回は寝具に吸い込みノズルを装着した電気掃除機をかけることが奨められる。

2) 空気清浄機および家庭用電気掃除機の使用

空気清浄機や電気掃除機の使用が推奨される。抗原除去のためには、ゆっくりと丁寧に(1m²あたり20秒以上)電気掃除機をかけると効果的である。

2. 花粉

1) 屋外花粉症対策

(1) 花粉情報の活用

花粉症の原因植物の花粉飛散時期を知っておくと、花粉抗原の回避対策に役立つ。地域によって、原因植物の種類や花粉飛散時期に違いがある。花粉飛散量が多いときには外出を控えることが大切であり、外出の時間帯も工夫する。

(2) 花粉防御用メガネの効果

花粉飛散時期に花粉の曝露から結膜や鼻粘膜を保護するためには、メガネやマスクの使用が奨められる²¹⁾。花粉飛散時期に自転車に乗る、犬の散歩など戸外で活動する場合は、ゴーグル型のメガネが奨められるが、通常のメガネのみでも、眼表面に飛び込む花粉量を減少させることができる²²⁾。

(3) コンタクトレンズの装用

コンタクトレンズ装用者は、花粉飛散時期には可能な限りコンタクトレンズの装用を中止し、メガネに切り替えることがACDを悪化させない点からも有用である。

(4) 洗眼

眼表面に飛入した抗原などを洗い流すためには、防腐剤を含有していない製剤や人工涙液を用いた洗眼が有用と考えられている²³⁾。水道水による頻回の洗眼は避ける。眼周囲の皮膚の汚れや皮膚に付着した抗原が眼表面に接触しないように注意を払う。

(5) 外出時の衣類

スギ花粉の飛散時期は、まだ寒く衣類も花粉が絡みやすいウールなどを着用しがちではあるが、一番外側の衣類はなるべく滑りのよい生地ですきたものを着用すると花粉が衣類に残存しにくい。また、衣類の表面に付着した花粉を室内に持ち込まないために、外出時はコート、スカーフ、帽子などを着用し、これらの衣類はなるべく玄関に入る前に脱ぐという工夫も必要である。

2) 屋内花粉対策

花粉を室内に持ち込まないことも大切である。花粉飛散量の多い日には、窓を閉め布団を屋外に干さないようにする。また帰宅後は、洗顔、うがい、鼻をかむ、とい

う指導も大切である。室内に入った花粉を除去するためには、電気掃除機による定期的な掃除が大切である。空気清浄機を利用する方法もある。

Ⅶ 治療：メディカルケア

1. 治療の基本

ACDの治療は薬物治療が中心である。第一選択はACD治療の基盤となる抗アレルギー薬であり、重症度により副腎皮質ステロイド(以下、ステロイド)点眼薬の使い分けが必要となる。難治性重症ACD(AKCやVKC)に対しては、くわえて免疫抑制点眼薬の使用、ステロイド内服薬、ステロイド眼結膜下注射、また、乳頭切除術などの外科的治療も検討する。

2. 抗アレルギー薬

1) 点眼薬(表2-6)

メディエーター遊離抑制薬は、主に肥満細胞の脱顆粒を阻害し、メディエーター(ヒスタミン、ロイコトリエン、トロンボキサンA₂など)の遊離を抑制することでI型アレルギーの即時相反応を軽減し、また炎症細胞の結膜局所浸潤を抑制することで遅発相の反応も軽減する。ヒスタミンH₁受容体拮抗薬は、肥満細胞の脱顆粒により放出されるメディエーターの代表であるヒスタミンのH₁受容体をブロックすることで、充血や眼掻痒感を抑制する²⁴⁾。

2) 内服薬

抗アレルギー点眼薬だけでは効果不十分な症例、中等症以上の症例、アレルギー性鼻炎を併発している症例などに併用される。ただし、ACDだけでは保険適用はない²⁵⁾。

3. ステロイド薬

ステロイド薬は、肥満細胞や好酸球、リンパ球などの炎症細胞の浸潤抑制、サイトカインやケモカインなどの起炎物質の産生抑制、血管透過性抑制などにより、広汎な抗炎症作用を示す。ステロイド薬には、点眼薬、内服薬、眼軟膏、注射薬がある。

1) 点眼薬(表2-7)

抗アレルギー点眼薬だけでは効果不十分な場合には炎症の重症度に応じた力価のステロイド点眼薬を併用する。眼局所における副作用としては、眼圧上昇、感染症の誘発、白内障などがある。特に小児では、眼圧上昇を起こす頻度が高く²⁶⁾²⁷⁾、定期的に眼圧を測定することが必要である。このため、小児におけるステロイド点眼薬の使用には留意する必要がある。

2) 内服薬

小児や眼結膜下注射が困難な症例、角膜上皮欠損の認められる症例に用いる。投与期間は全身への副作用を考慮し1~2週を目途とし、内科や小児科の専門医と連携して治療にあたることも必要である。

表 2-6 抗アレルギー点眼薬

一般名		製品名
メ デ イ エ ー タ ー 遊 離 抑 制 薬	ペミロラストカリウム ¹⁷¹⁾	アレギサル®点眼液 0.1% ペミラストン®点眼液 0.1%
	トラニラスト ¹⁷²⁾¹⁷³⁾	リザベン®点眼液 0.5% トラメラス®点眼液 0.5%
	イブジラスト ¹⁷⁴⁾	ケタス®点眼液 0.01%
	アシタザノラスト水和物 ¹⁷⁵⁾	ゼベリン®点眼液 0.1%
ヒ ス タ ミ ン H 1 受 容 体 拮 抗 薬	ケトチフェンフマル酸塩 ¹⁷⁶⁾	ザジテン®点眼液
	レボカバスチン塩酸塩 ¹⁷⁷⁾	リボスチン®点眼液 0.025%
	オロパタジン塩酸塩 ¹⁷⁸⁾	パタノール®点眼液 0.1%
	エピナスチン塩酸塩 ²⁴⁾	アレジオン®点眼液 0.05% アレジオン®LX点眼液 0.1%

表 2-7 ステロイド点眼薬

一般名	濃度 (%)					
	0.01	0.02	0.05	0.1	0.25	0.5
ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム	○			○		
デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム ³⁾				○		
デキサメタゾンメタスルホ安息香酸エステルナトリウム		○	○	○		
フルオロメトロン		○	○	○		

表 2-8 ステロイド眼軟膏

一般名	濃度 (%)				
	0.01	0.02	0.05	0.1	0.25
ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム・フラジオマイシン硫酸塩				○	
デキサメタゾンメタスルホ安息香酸エステルナトリウム			○		
フラジオマイシン硫酸塩・メチルプレドニゾロン				○	
プレドニゾロン酢酸エステル					○

表 2-9 免疫抑制点眼薬

一般名	製品名
シクロスポリン ¹¹⁵⁾	パピロックミニ®点眼液 0.1%
タクロリムス水和物 ^{34)~36)179)~181)}	タリムス®点眼液 0.1%

3) 眼軟膏(表 2-8)

抗アレルギー点眼薬だけでは効果不十分な場合、ステロイド点眼薬を使用できない場合や、眼瞼炎などが併発する場合などに用いる。眼瞼炎では洗顔や洗眼液洗浄を行った後に使用するほうがよい²⁸⁾。就寝前に使用し、就眠中の効果を期待する方法もある。使用にあたっては、ステロイド点眼薬と同様の注意が必要である。

4) ステロイド懸濁液の瞼結膜下注射

難治性または重症例にトリムシノロンアセトニドまたはベタメタゾンリン酸エステルナトリウム懸濁液を上眼瞼の瞼結膜下に注射する。眼圧上昇に注意し、繰り返

しの使用や 10 歳未満の小児への使用は避けることが望ましい。

4. 免疫抑制点眼薬(表 2-9)

現在、2 種類の免疫抑制点眼薬〔シクロスポリン、タクロリムス水和物(以下、タクロリムス)〕が VKC 治療薬として認可されている。小児、成人ともに適応がある。免疫抑制点眼薬は、ステロイド点眼薬と同等またはそれ以上の効果が期待される^{29)~32)}。シクロスポリンを、抗アレルギー点眼薬とステロイド点眼薬に併用することで、ステロイド点眼薬の漸減が可能である。また、タクロリムスは、ステロイド抵抗性の重症例に対して単剤でも効果がみられる^{33)~37)}。

5. 外科的治療

1) 結膜乳頭切除

薬物治療では症状が軽快せず、結膜乳頭増殖が進行し角膜上皮障害が悪化する症例に対しては、乳頭を含む瞼結膜切除術を行うことがある。治療効果に即効性がある

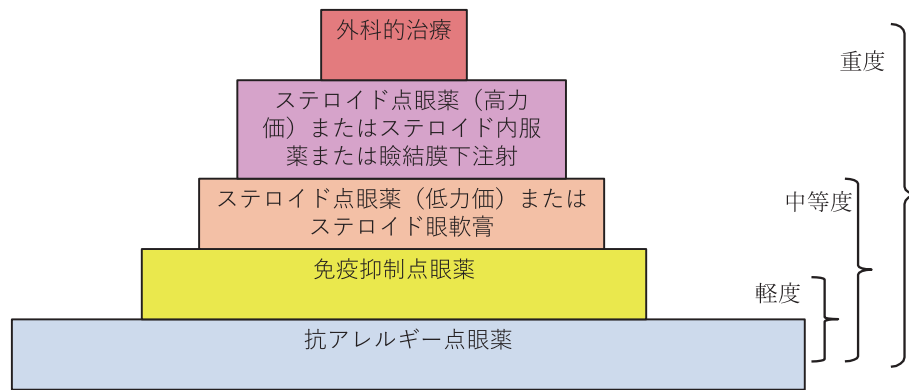


図 2-42 VKC の重症度別の治療。

が、症例によっては再発する場合もある³⁸⁾。

免疫抑制点眼薬の登場で本法が必要な症例は激減した。

2) 角膜ブランク切除

外科的搔爬を行う。搔爬は病勢が沈静化しているときに行うことが望ましい。

6. 治療法の選択

1) SAC

第一選択は抗アレルギー点眼薬(メディエーター遊離抑制薬、ヒスタミン H_1 受容体拮抗薬)である。また、鼻炎症状が強い場合には抗アレルギー内服薬を併用する。症状が強い時期はステロイド点眼薬、非ステロイド性抗炎症薬(non-steroidal anti-inflammatory drug: NSAID)点眼薬³⁹⁾⁴⁰⁾の併用を行う。また、花粉飛散予測日の約2週間前、または症状が少しでも現れた時点で抗アレルギー点眼薬の投与を開始すると花粉飛散のピーク時の症状が軽減される⁴¹⁾⁴²⁾。

2) PAC

第一選択は抗アレルギー点眼薬である。抗アレルギー点眼薬だけでは効果不十分な場合には経過をみながら点眼薬の種類変更やステロイド薬、NSAID 点眼薬の併用を行う³⁹⁾⁴⁰⁾。コンタクトレンズ装用者やドライアイを合併している症例では、防腐剤を含まない点眼薬の使用が望ましい。

3) AKC

第一選択は抗アレルギー点眼薬である。抗アレルギー点眼薬だけでは効果不十分な症例は、ステロイド薬や免疫抑制点眼薬を併用する。同時にアトピー眼瞼炎の治療も積極的に行う必要がある。ステロイド内服薬を処方する場合は、内科や皮膚科の専門医と連携して治療にあたる。また、重症アトピー性皮膚炎の治療には、インターロイキン(IL)-4 受容体 α 鎖抗体(デュピルマブ)投与やシクロスポリン内服が行われることがある。デュピルマブに関しては、AKC に対する治療効果のみならず⁴³⁾⁴⁴⁾、結膜炎併発リスク〔メタアナリシス(MA)によるリスク比 2.64〕が知られている⁴⁵⁾。

4) VKC(図 2-42)

抗アレルギー点眼薬だけで効果不十分な中等症以上の症例に対しては、免疫抑制点眼薬を追加投与する。2剤で症状の改善がみられない重症例に対しては、さらにステロイド点眼薬を追加投与し、症状に応じてステロイド内服薬や瞼結膜下注射、外科的治療も試みる。

症状の改善がみられたら、ステロイド点眼薬を低力価に切り替え、または点眼回数を漸減・中止し、抗アレルギー点眼薬・免疫抑制点眼薬の2剤で治療にあたり、寛解期間が長くなれば、免疫抑制点眼薬のプロアクティブ療法や抗アレルギー点眼薬のみでコントロールする。プロアクティブ療法は十分な薬物治療後に再燃を避けるため、症状をみながら投与量を減量していき、最終的には少量の維持量を続ける治療のことである。例えば1日2回の使用で臨床症状が治まった場合には再発防止のため1日1回、さらには週2回というような使用を継続する^{46)~48)}。

5) GPC

コンタクトレンズが原因の場合は、原則として機械的刺激と抗原の回避を目的としてコンタクトレンズ装用を中止する。第一選択は抗アレルギー点眼薬で、重症例にはステロイド点眼薬を追加する。レンズケアに問題がある場合も多いため、擦り洗いの指導やケア用品の変更を指示する必要がある。再発する場合は、頻回交換コンタクトレンズや使い捨てコンタクトレンズへ種類を変更することも検討する。義眼が原因の場合は、義眼の新調や種類の変更などを検討する。

VIII その他の関連疾患

ACD に合併もしくは併発する眼疾患は、アトピー性皮膚炎もしくはアトピー素因を有することで発症する眼疾患である。代表的な疾患としては、アトピー眼瞼炎、円錐角膜、アトピー白内障、網膜剥離があげられる。また、アトピー素因による易感染性から発症する感染性皮膚疾患は、伝染性膿痂疹、カボジ水痘様発疹症、伝染性軟属腫などが代表疾患としてあげられ、外眼部感染症を

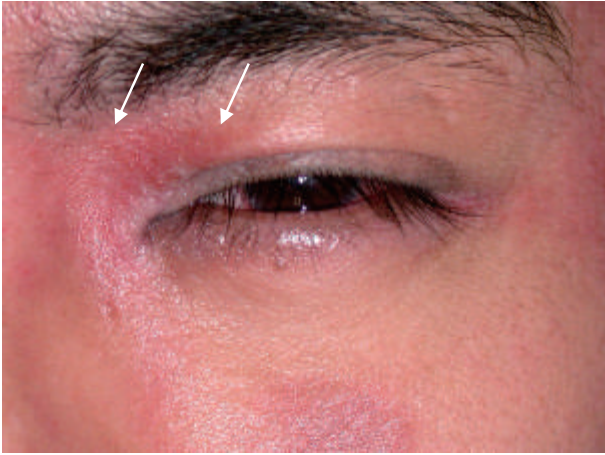


図 2-43 アトピー眼瞼炎。
眼瞼および眼瞼周囲皮膚に浸潤性紅斑(矢印)がみられる。

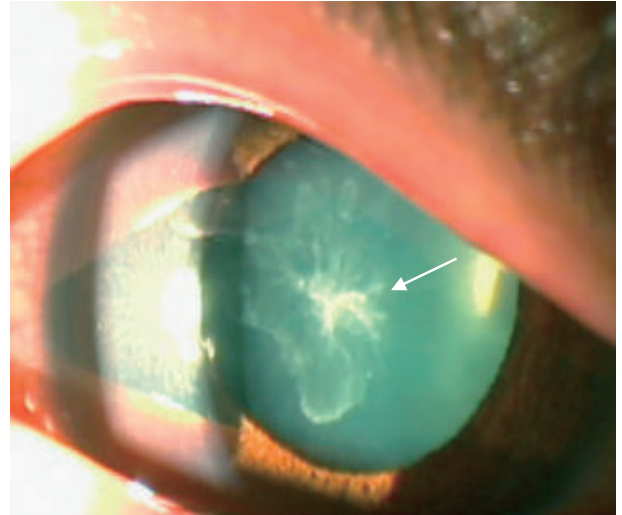


図 2-44 アトピー白内障。
前極白内障(矢印)がみられる。

併発することがある。

1. アトピー眼瞼炎

1) 概念

アトピー眼瞼炎は、全身の皮膚に生じているアトピー性皮膚炎が眼瞼および眼瞼周囲皮膚に生じたものと考えられ、乳児型、幼児型および思春期以降にみられる成人型に分類される。

2) 臨床所見・臨床診断

乳児型・幼児型では、びらん、痂皮、浸潤性紅斑、亀裂、鱗屑などの病変が主体である。成人型では(図2-43)、苔癬化病巣が高度で、眉毛部外側3分の1~2分の1の脱毛または疎毛化(Hertoghe 徴候)、下眼瞼内側の皺襞(Dennie-Morgan 徴候)、眼瞼皮膚の色素沈着による黒色化などが特徴的な所見とされ、閉瞼不全、涙点外反、マイボーム腺炎、睫毛脱毛、睫毛乱生、眼瞼下垂などの所見を伴うことがある⁴⁹⁾。

3) 治療

アトピー眼瞼炎の軽症例における治療として、アトピー性皮膚炎に準じる洗顔とスキンケアが推奨される⁵⁰⁾。眼瞼皮膚のスキンケアには、エモリエント効果が期待できる白色ワセリンやヘパリン類似物質クリームなどが保湿剤として用いられている。重症例に対しては、スキンケアに加えてステロイド軟膏、免疫抑制薬軟膏などを追加する。ステロイド軟膏を使用する場合には、topical corticosteroid withdrawal syndrome などのリバウンド現象、ステロイド酒皰、ステロイド緑内障、感染症などの副作用に十分な注意を払う必要がある。

2. 円錐角膜

1) 概念

円錐角膜は角膜中央部が円錐状に突出し、菲薄化する非炎症性、進行性の疾患である。多くの場合では特発性であるが、一部の症例でアトピー性皮膚炎の合併がみら

れる^{51)~54)}。円錐角膜の成因は、角膜上皮説、角膜実質説、外傷説などが報告されているが、現時点では不明である。

2) 臨床所見・臨床診断

細隙灯顕微鏡検査で、中央部付近の角膜に円錐状の突出と菲薄化がみられる。進行の程度により、Fleischer ring, Vogt's striae, Bowman膜断裂などの所見を伴う。アトピー性皮膚炎で眼瞼を強く擦る癖のある症例では、Descemet膜破裂により、急性水腫(acute hydrops)を生じることがある。細隙灯顕微鏡検査で診断不可能な初期病変には角膜トポグラフィーによる診断が有用である。

3) 治療

治療は、ハードコンタクトレンズによる視力矯正や角膜移植術が行われる。

3. アトピー白内障

1) 概念

アトピー性皮膚炎に合併する白内障で、大多数は20代に発症する。

2) 臨床症状・臨床診断

アトピー白内障の水晶体混濁は、前囊下のヒトデ状混濁が特徴的とされているが(図2-44)、後囊下混濁がみられる場合もある。掻痒による眼瞼の掻爬や摩擦(eye rubbing)、および顔面の叩打癖により水晶体混濁は悪化し⁵⁵⁾、羞明感、霧視などの自覚症状が悪化するとともに、視力低下が進行する。

3) 治療

アトピー白内障に対する外科的治療は、他の白内障と同様に、超音波乳化吸引術および眼内レンズ挿入術が選択される。アトピー性皮膚炎患者では、眼内レンズ挿入術後のeye rubbingにより眼内レンズの亜脱臼や脱臼が生じることがあるため⁵⁶⁾、術後のアトピー性皮膚炎のコントロールが重要である。

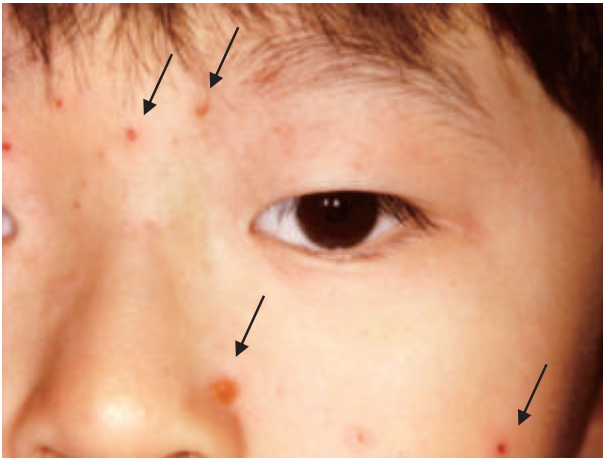


図 2-45 伝染性膿痂疹。
顔面に痂皮を伴った膿痂疹病変(矢印)が多数みられる。

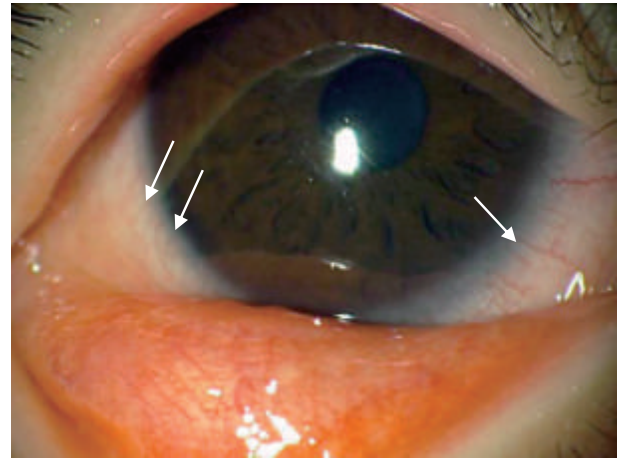


図 2-46 伝染性膿痂疹でみられたカタル性結膜炎。
主な所見は結膜充血、結膜腫脹(矢印)および粘液膿性眼脂である。

4. 網膜剥離

1) 概念

網膜剥離は、顔面のアトピー性皮膚炎症例であり、顔面の叩打癖がある症例、および白内障合併症例や白内障術後症例での発症が多い傾向にある⁵⁶⁾⁵⁷⁾。

2) 臨床所見

自覚症状は、無症状のもの、飛蚊症や霧視を自覚するもの、高度の視力低下や視野欠損がみられるものなど網膜剥離の状態により異なる。網膜裂孔の好発部位は、鋸状縁や毛様体扁平部が多く、扁平で進行の遅い網膜剥離が特徴である。時として、巨大裂孔や赤道部不正裂孔により急速に進行する網膜剥離や増殖硝子体網膜症(proliferative vitreoretinopathy: PVR)に移行しやすい重症例がみられる⁵⁸⁾。

3) 治療

網膜剥離の外科治療は、強膜バックリング手術が基本であるが⁵⁷⁾、毛様体皺襞部裂孔、多発裂孔、後極部裂孔、PVR、裂孔不明例などは硝子体手術の適応とされる。

5. 外眼部感染症

アトピー素因を有する例では、易感染性により伝染性膿痂疹、カポジ水痘様発疹症および伝染性軟属腫の発生頻度が高いとされている。

1) 伝染性膿痂疹

(1) 概念

黄色ブドウ球菌またはA群β溶血性レンサ球菌が原因で発症する感染性皮膚疾患で、乳児期から小児期にかけて好発する。本邦では、黄色ブドウ球菌によるものが大半を占めるが、アトピー性皮膚炎例に発症するものでは、A群β溶血性レンサ球菌を原因とする重症例も存在する⁵⁹⁾。

(2) 臨床所見・臨床診断

皮膚病変は、水疱型と痂皮型が存在するが、ブドウ球

菌の場合には水疱型、レンサ球菌の場合には痂皮型となる。アトピー性皮膚炎の病変部に形成されたブドウ球菌性の水疱は、破れて周囲へと拡大し、広範囲に病変が及ぶ傾向が強い(図2-45)。レンサ球菌性のものは、紅暈を伴う膿疱と堆積する厚い痂皮よりなる皮疹が同時期に多発するとともに、強い炎症所見を伴う。

眼科疾患としては、急性カタル性結膜炎(図2-46)を発症するが、まれにブドウ球菌性角膜炎の合併がみられる⁶⁰⁾。

(3) 治療

治療法は、ブドウ球菌またはレンサ球菌に感受性を有する抗菌薬の全身および局所投与を行う。抗菌薬を選択する際には、methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*(MRSA)やpenicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*(PRSP)を含む薬剤耐性菌に注意が必要である⁶¹⁾。

2) カポジ水痘様発疹症

(1) 概念

アトピー性皮膚炎に合併するカポジ水痘様発疹症は、単純ヘルペスウイルス1型による汎発疹で、疱疹性湿疹とほぼ同義語として用いられている。単純ヘルペスウイルス1型の初感染で発症する場合と再活性化病変から移行する場合とがある。

(2) 臨床所見・臨床診断

皮膚病変は、突然の発熱および倦怠感を伴って発症し、紅暈を伴い中心臍窩を有する小水疱が集簇して出現し、周辺へ播種状に拡大する。皮疹の好発部位は、顔面および頸部である(図2-47)が、成人の場合には眼瞼ヘルペスが周囲の皮膚に拡大して汎発疹となることがある(図2-48)。その後、3～4日で痂皮が形成されるが、さらに水疱と痂皮が混在した形で病変が拡大することもある。

眼病変としては、急性濾胞性結膜炎や単純ヘルペスウイルス角膜炎の合併がみられる。角膜炎でみられる樹枝

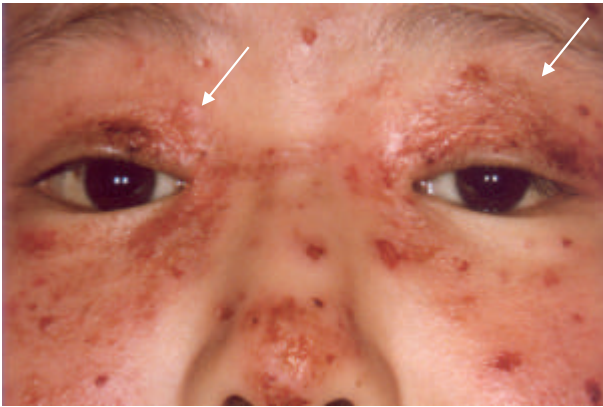


図 2-47 カボジ水痘様発疹症の小児例。
顔面全体にびらんや痂皮を形成した小水疱(矢印)が多発している。

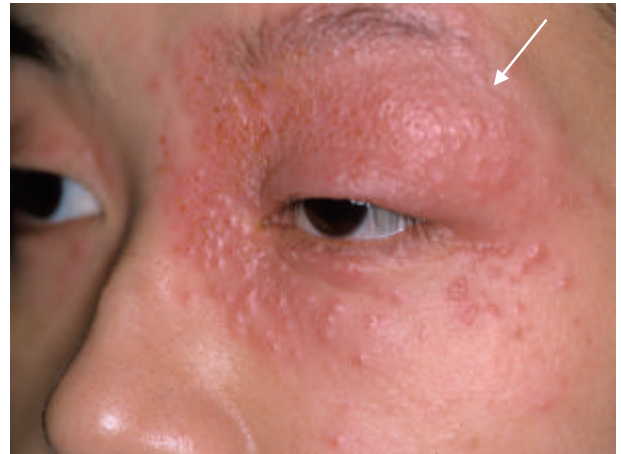


図 2-48 カボジ水痘様発疹症の成人例。
眼瞼ヘルペスによる水疱(矢印)が周囲の皮膚へ拡大している。

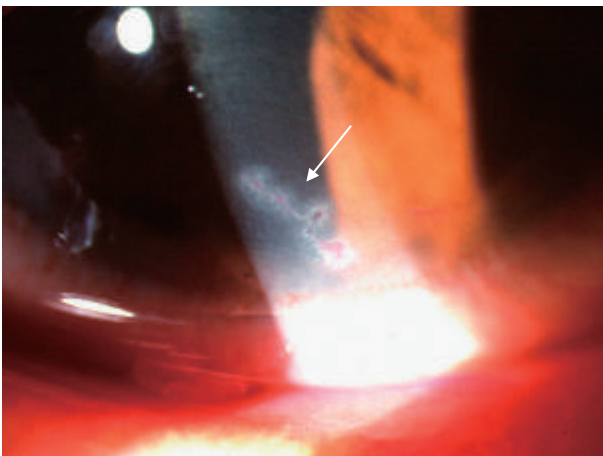


図 2-49 カボジ水痘様発疹症でみられた樹枝状角膜炎。
角膜周辺部に星状病巣や樹枝状病巣(矢印)が多発している。樹枝状病巣は terminal bulb が明瞭ではなく、非典型的な病巣を呈する。

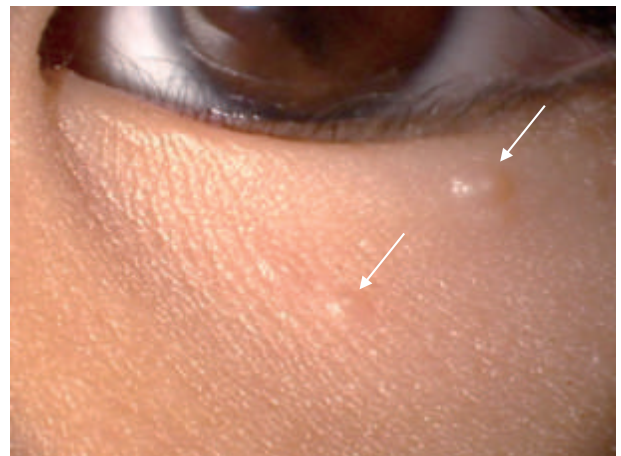


図 2-50 眼瞼の伝染性軟属腫。
中心に臍窩を有する小さな丘疹(矢印)が眼瞼にみられる。

状病変は、両眼性、多発性で、星状または terminal bulb の所見に乏しい非典型的な樹枝状病変となることが特徴である^{62)~64)}(図 2-49)。

(3) 治療

治療は、アシクロビル、バラシクロビルまたはファムシクロビルの全身投与が基本であるが、角膜炎を併発した場合には、アシクロビル眼軟膏の局所投与を併用する。

3) 伝染性軟属腫

(1) 概念

伝染性軟属腫はポックスウイルス科に属する伝染性軟属腫ウイルスが原因で生じる皮膚感染症である。小児(特に幼稚園児や学童)に好発する。

(2) 臨床所見・臨床診断

アトピー性皮膚炎に合併する伝染性軟属腫は、赤色調が強く、1~2 mm 程度の半球状丘疹が多数かつ広範囲に散在する(図 2-50)。好発部位は側胸部、側腹部、腋

窩、陰部、四肢屈側である。眼瞼に伝染性軟属腫が発症した場合には、濾胞性結膜炎を併発する⁶⁵⁾。

(3) 治療

経過観察を基本とする⁶⁶⁾。自然治癒例も報告されているが、アトピー性皮膚炎合併例では自然治癒しにくいとされている。

IX 病態生理

1. アレルギー性炎症の成立(上皮バリアの障害から IgE 産生まで)

アレルギー性炎症は自然免疫系反応と獲得免疫系反応を包括した 2 型炎症という概念で捉えられる疾患とのコンセンサスが得られつつある⁶⁷⁾(図 2-51)。上皮細胞のバリア機能がアレルゲンによって障害されると、結膜上皮細胞から IL-33, thymic stromal lymphopoietin(TSLP)といった 2 型炎症の引き金となる 2 型炎症起始サイトカ

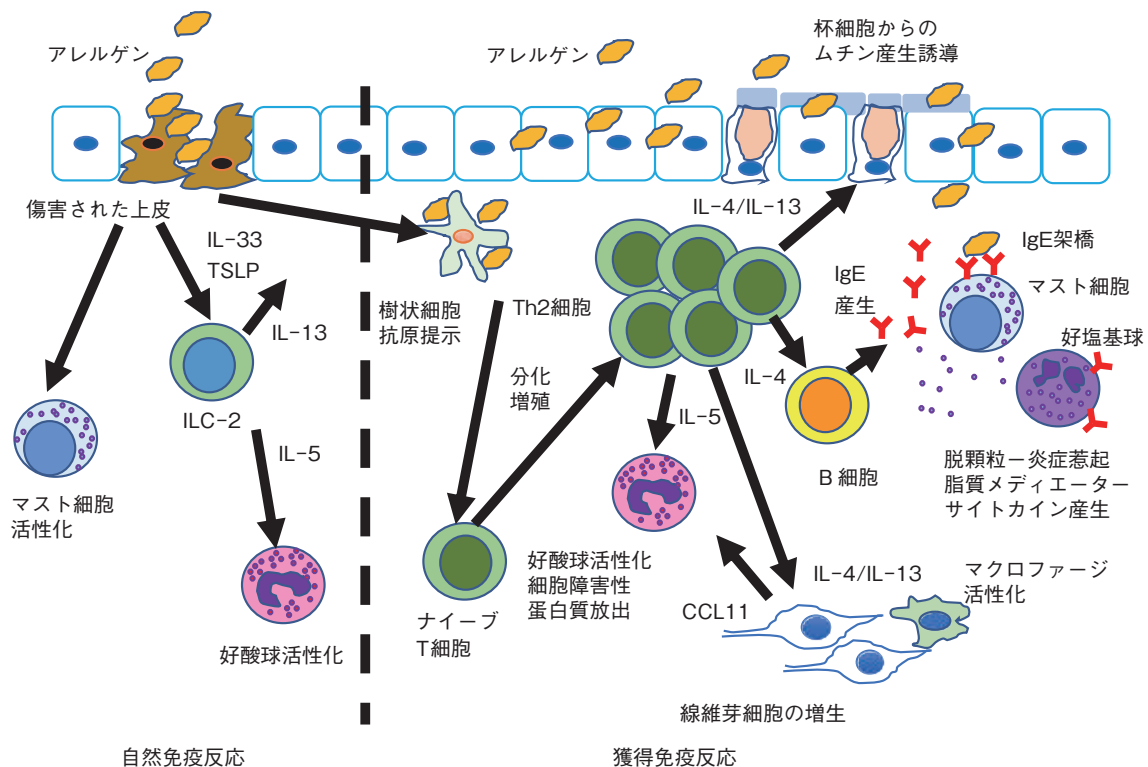


図 2-51 ACD の病態生理の概念。

IL : interleukin, TSLP : thymic stromal lymphopoietin, ILC-2 : group 2 innate lymphoid cell, Th2 : type 2 helper T, CCL : C-C motif chemokine ligand.

眼表面に入ったアレルゲンは結膜上皮を傷害し、2型炎症起始サイトカインの産生を伴う自然免疫反応を誘導する。さらに、一部は上皮下の樹状細胞に取り込まれて、抗原特異的 Th2 細胞の増殖とそれに伴う Th2 サイトカイン (IL-4, IL-5, IL-13) と抗原特異的 IgE 産生を誘導する。Th2 サイトカインは結膜上皮のムチン産生誘導、線維芽細胞の増殖、好酸球の活性化を引き起こし、IgE は肥満細胞や好塩基球の脱顆粒反応誘導することで ACD の病態が形成されてゆく。

インが産生される。IL-33 は直接、group 2 innate lymphoid cell (ILC-2)、肥満細胞、好塩基球を活性化し、抗原特異性のないアレルギー性炎症を誘導する⁽⁶⁸⁾⁽⁶⁹⁾。一方で、IL-33/TSLP は樹状細胞を活性化し、抗原特異的な type 2 helper T (Th2) 細胞の分化を誘導する。Th2 細胞は眼表面に集積し、IL-4 を産生して B 細胞における免疫グロブリンのクラススイッチによって抗原特異的 IgE 産生を誘導するとともに、IL-5 を産生して好酸球を活性化、IL-13 を介して上皮細胞のムチン産生を亢進させる。結膜炎におけるアレルギー性炎症の成立の機序に関しては、ヒトサンプルを用いた検証がまだ不十分であり、今後の研究の進展が待たれている。

2. ACD の病型と炎症細胞

SAC/PAC では、アレルゲン特異的な IgE が産生された状態で、アレルゲンが結膜組織に再度侵入すると IgE のクロスリンクによって、脱顆粒とそれに伴う炎症性メディエーター (ヒスタミン、ロイコトリエン、プロスタグランジン) の放出が結膜充血、浮腫、痒みといった I 型アレルギー反応を誘導する。慢性 ACD である AKC/VKC においては、上述の I 型アレルギー反応に加え

て、結膜組織におけるリンパ球の慢性的な活性化による好酸球、マクロファージといった炎症細胞の浸潤と Th2 サイトカインおよびケモカイン発現の亢進、線維芽細胞の増殖性変化が病態を形成している。また、涙液中におけるペリオスチン濃度の上昇が知られている⁽⁷⁰⁾。AKC 患者においては、涙液中の IgE 抗体の濃度が上昇しており⁽⁷¹⁾、アトピー素因が病態の形成に強く関連している。

X 原因抗原

多くの患者は複数の抗原に感作されており、ACD の原因抗原を個々の患者ごとに特定することは困難であるが、原因となる抗原として、以下のものがあげられる。SAC の原因である花粉と、それ以外に分けられる。

1. 植物

主に花粉が原因抗原となる。地域差はあるが 3~6 月にかけて飛散するスギを代表とする木本類、8~9 月にかけて飛散するヨモギ、ブタクサなどの雑草類と 4~10 月にかけて飛散するカモガヤなどのイネ科類からなる草本類に分類される⁽⁷²⁾。花粉飛散時期が季節に限定されるため、SAC の原因となる。

1) 木本類

樹木花粉は風媒花であるため、その飛散距離が長く広範囲にわたる。

(1) スギ花粉

原因抗原として最も多く、沖縄を除く我が国のはほぼ全域において飛散する⁷³⁾。日本では *Cryptomeria japonica* が多く、Cry j1, Cry j2 が主な抗原として知られている⁷⁴⁾。近年、スギ花粉症患者は増加しているが、その原因として、戦後に大量植林されたスギが花粉生産可能樹齢となったこと、地球温暖化による雄花の豊作などによる花粉飛散量の増大があげられている⁷⁵⁾。

(2) ヒノキ花粉

スギ花粉から少し遅れてヒノキ花粉の飛散が始まる。ヒノキ花粉も原因抗原になり得るが、花粉飛散量はスギに比べると少ない。

(3) ハンノキ科花粉(ハンノキ, シラカンバ)

ハンノキは広く日本全国に分布しており、その花粉飛散時期はスギ花粉よりも早く1月頃から始まり6月頃まで続く。シラカンバは北海道や本州の高原地帯に分布し、4月下旬～6月上旬まで花粉が飛散する。北海道ではスギ花粉が少なく、代わってシラカンバ花粉によるアレルギーが代表的である。ハンノキ科花粉では、リンゴ、モモ、サクランボといった果実との交差反応性を示すことがあり、それらを食べることにより口腔内の搔痒感、咽頭のイガイガ感などの症状がみられることがある。これを花粉・食物アレルギー症候群(pollen-associated food allergy syndrome: PFAS)または口腔アレルギー症候群(oral allergy syndrome: OAS)と呼ぶ⁷⁶⁾。重症の場合は、蕁麻疹や喘息を生じることもあり、まれであるがアナフィラキシーショックの報告もある。

2) 草本類

(1) 雑草類

ヨモギ、ブタクサなどの雑草類は花粉の飛散距離が短く、その量も少ない。

(2) イネ科類

カモガヤなどイネ科類の花粉は主に夏であるが、4～10月にかけて長期にわたり飛散する。風媒花であるが、背丈が低いので飛散距離は短い。

2. 職業性花粉

特定の植物の花粉を高濃度に長期間接触する職業に従事している場合には、通常ではアレルギーの原因とならないような植物でも繰り返し抗原に曝露されることにより、アレルギー症状を呈することがある⁷⁷⁾。

3. 昆虫

チリダニであるコナヒョウヒダニ、ヤケヒョウヒダニの抗原はPACやVKCの原因となる。

4. ペット

ACの原因抗原として、イヌ、ネコなどの上皮、鳥類(インコ、ハトなど)があげられる。

5. ハウスダスト

ハウスダストとはダニ、カビ、動物のフケ、塵や埃など種々の微粒子の集合体からなるものであり、他の抗原とともに陽性を示すことが多い。

6. その他の原因

コンタクトレンズ、義眼、手術用縫合糸などがGPCの誘因である⁷⁸⁾。

XI 診療ガイドラインがカバーする内容に関する事項

1. タイトル

アレルギー性結膜疾患の診療ガイドライン

2. 目的

以下のアウトカムを改善することを目的とする。

- ・ACDに伴う臨床所見に対する治療効果
- ・治療までの期間および再発
- ・治療に伴う主要な合併症(眼瞼および角膜ヘルペスウイルス感染)

3. トピック

成人および小児におけるACDの治療

4. 想定される利用者

適応が想定される臨床現場

5. 既存ガイドラインとの関係

2010年にアレルギー性結膜疾患診療ガイドライン(第2版)を出版しており、今回はその改訂第3版である。また、ACのガイドラインに関しては2013年にAmerican Academy of Ophthalmologyより結膜炎のガイドラインが出版されており、ACに関する記載がある。

6. 重要臨床課題

1) ACDは、SAC、PAC、VKC、AKC、GPCに分類される。ステロイド点眼薬はいずれの病型においても使用されるが、その功罪を含めた有用性は明らかではない。どの病型においてステロイド点眼薬が有用であるかを明らかにすることができれば臨床的決断の助けになることが期待される。

2) VKCおよびAKCは、これまでステロイド点眼薬による治療が主体であった。しかし、寛解まで持ち込むことが困難な症例があるのみならず眼圧上昇や感染などの副作用も危惧される。近年に利用が可能となった免疫抑制点眼薬は高い有効性を示すことから、これまでの治療方針を変えつつある。そこで、免疫抑制点眼薬の有効性、および副作用を含めて明らかにすることができれば臨床的決断の助けになることが期待される。

3) VKCに対する免疫抑制点眼薬が利用可能となって以来、重症ACDの治療方針は近年大きく変わってきた。そこで、VKC/AKCのみならず、SACおよびPACに対して推奨される標準的な治療プロトコルを明らかにする。

7. ガイドラインがカバーする範囲

本ガイドラインがカバーする範囲

AC, AKC, VKC と診断された小児および成人

本ガイドラインがカバーしない範囲

穿孔・角膜感染症などの合併症を伴った ACD の患者, Stevens-Johnson 症候群を含めた重篤な薬剤アレルギーをもつ患者, 妊娠している可能性のある女性

8. CQ リスト

CQ1: 季節性アレルギー性結膜炎および通年性アレルギー性結膜炎にステロイド点眼薬は有用か?

CQ2: 春季カタルにステロイド点眼薬は有用か?

CQ3: アトピー角結膜炎にステロイド点眼薬は有用か?

CQ4: 春季カタルやアトピー角結膜炎にシクロスポリン点眼薬は有用か?

CQ5: 春季カタルやアトピー角結膜炎にシクロスポリン点眼薬はステロイド点眼薬より有用か?

CQ6: 春季カタルやアトピー角結膜炎にシクロスポリン点眼薬とステロイド点眼薬の併用は有用か?

CQ7: 春季カタルやアトピー角結膜炎にタクロリムス点眼薬は有用か?

CQ8: 春季カタルやアトピー角結膜炎にタクロリムス点眼薬はステロイド点眼より有用か?

CQ9: 春季カタルやアトピー角結膜炎にタクロリムス点眼薬とステロイド点眼薬の併用は有用か?

XII システマティックレビュー(SR)に関する事項

1. 実施スケジュール

2018年2月: 診療ガイドライン作成委員会を設置

2018年2月~7月: 診療ガイドラインの概略を示すスコープと CQ の作成重要臨床課題を日本眼科アレルギー学会の理事, 評議員より応募し, これに基づき CQ の設定を行った. CQ は, P(patient, problem, population), I(intervention), C(comparison, controls, comparators), O(outcome) フォーマットを用いて診療ガイドライン作成委員会の合議のもと定式化した.

2018年8月~12月: 文献検索とスクリーニング

2019年1月~12月: エビデンス総体の評価と統合

2. エビデンスの検索

1) 検索対象となった電子的データベース

個別研究論文については Medline, 医学中央雑誌 Web, SR/MA 論文については Medline, Cochrane Library, 医学中央雑誌 Web, 既存の診療ガイドライン (clinical practice guidelines: CPG) に関しては, Guideline International Network の International Guideline Library, 米国 Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) の National Guideline Clearinghouse, 医学中央雑誌 Web を検索対象とした.

2) エビデンスタイプ

既存の CPG, SR/MA 論文, 個別研究論文をこの順番の優先順位で検索する.

個別研究論文としては, 無作為化比較試験 (randomized controlled trial: RCT), 非 RCT, 観察研究を検索の対象とし, 英語および日本語の論文を対象とする.

3) 検索の基本方針

検索に際して PICO フォーマットを用いる. P と I と研究デザインの組み合わせを基本とし, 時に C も特定する. O は特定しない.

4) 検索対象期間

原則として 2018 年 12 月まで

5) 文献の選択基準, 除外基準

採用条件を満たす CPG/SR 論文が存在する場合は, それを第一優先とする. 採用条件を満たす CPG/SR 論文がない場合は, 個別研究論文を対象として *de novo* で SR を実施する. *de novo* SR では, 採用条件を満たす RCT を優先して実施する. 採用条件を満たす RCT がない場合には観察研究を対象とする. 採用条件を満たす観察研究がない場合は SR を実施しない.

6) エビデンスの評価と統合の方法

エビデンス総体の強さの評価は, 「Minds 診療ガイドラインマニュアル 2017」の方法に基づく. エビデンス総体の統合は, 質的な統合を基本とし, 適切な場合は量的な統合も実施した.

SR に基づき, 診療ガイドライン作成委員会は, それぞれの CQ に対してエビデンスレベルの評価を行った. エビデンスレベルの評価のための基準には 8 つの Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE) 基準を用いた. すなわち, risk of bias, エビデンスの非直接性, 結果の非一貫性と不精確さ, 出版バイアスのリスク, 効果の程度, 用量反応勾配, 交絡因子の影響により評価しエビデンスプロファイルを作成した.

エビデンスレベルの評価は A: 強, B: 中, C: 弱, D: とても弱い の 4 段階とした. 対象は, RCT および観察研究を用いた. RCT のエビデンスレベルは “A (強い)” より開始し, 観察研究は “C (弱い)” より開始した. グレードダウンあるいはグレードダウン要因により body of evidence の最終評価を行った. グレードダウン要因には, risk of bias, 非一貫性, 非直接性, 不精確, 出版バイアスを用い, グレードアップ要因には効果の程度, 用量反応勾配, 交絡因子を用いた.

XIII 推奨作成から最終化, 公開までに 関する事項

1. 推奨作成の基本方針

推奨の決定は, 作成グループの審議に基づいた. 意見の一致をみない場合には, 投票を行って決定した.

推奨決定には、4つのGRADE基準(アウトカムに対するエビデンス、益と害のバランスに対する確実性、価値観と好み、コスト)を用いた。推奨の合意形成には、Reasonable And Non-Discriminatory(RAND)法を用いて行った。具体的には、5名のパネルの評価から平均絶対偏差を算出し、厳格な同意(中央値からの絶対偏差の範囲が異なる領域にまたがらない)が得られるまで推奨評価を繰り返した。3回の推奨評価の後、すべてのCQの評価に対して厳格な同意が得られた。推奨事項の評価が強いとなるための指標は、80%以上のパネルが“強い”を支持した場合とした。

2. 最終化

外部評価委員による評価の後、パブリックコメントを募集して結果を最終版に反映させた。

外部評価委員は、日本角膜学会、日本眼炎症学会、日本眼感染症学会、日本眼科学会、日本涙道・涙液学会、患者代表に依頼した。

3. 外部評価の具体的方法

外部評価委員による個別のコメントに対して診療ガイドライン作成委員会は診療ガイドラインを変更する必要性を討議して、対応を決定した。

パブリックコメントに対しても同様に、討議して、対応を決定した。

4. 公開

外部評価、パブリックコメントへの対応を経てから、日本眼科アレルギー学会理事長承認のもと診療ガイドライン作成委員会が公開の最終決定をする。

5. 利益相反

申告基準は、日本眼科学会の基準(<http://journal.nichigan.or.jp/Contents?disp=instruction.jsp>)に準じた。

■ F(Financial Support)経済的支援：

勤務先組織をととして、研究費、または無償で研究材料(含む、装置)もしくは役務提供(含む、検体測定)の形で企業*から支援を受けている場合(*：企業とは関係企

業または競合企業の両者を指す。以下、すべて同じ。)

■ I(Personal Financial Interest)個人的な経済利益：

薬品・器材(含む、装置)、役務提供に関連する企業への投資者である場合

■ E(Employee)：

利害に関係のある企業の従業員である場合

■ C(Consultant)：

現在または過去3年以内において、利害に関連する企業のコンサルタントを勤めている場合

■ P(Patent)：

特許権を有する場合、または特許を申請中の場合

■ R(Recipient)：

薬品・器材(含む、装置)、役務提供に関連する企業から報酬*、旅費支弁を受けている場合

[*：報酬の対象としては、給与、旅費、知的財産権、ロイヤリティ、謝金、株式、ストックオプション、コンサルタント料、講演料、アドバイザーコミッティまたは調査会(Review panel)に関する委員に対する費用、などを含む。]

■ N(No Commercial Relationship)：

上記カテゴリーのすべてに該当しない場合

クラスⅡ：1円～50万円未満、Ⅲ：50万円～500万円、Ⅳ：500万円超

クラスⅡ以上に関して、申告された企業は次のとおりである。

Deloitte Tohmatsu Consulting LLC, EP-CRSU, Novartis, HOYA, アストラゼネカ, アッヴィ, エーザイ, 大塚製薬, 興和創薬, 参天製薬, 千寿製薬, 中外製薬, 日本アルコン, 日本点眼薬研究所, ファイザー, 三菱田辺製薬(五十音順)

6. 作成資金

日本眼科アレルギー学会研究・活動費