特集

「今日からの診療に役立つアレルギー疾患の診断・治療の最新情報」

アレルギー性結膜疾患の診断・治療の最新情報

庄 司 純

日本大学医学部視覚科学系眼科学分野

Diagnostic and Therapeutic Updates in the Allergic Ophthalmic Disorders

Jun SHOJI

Division of Ophthalmology, Department of Visual Sciences, Nihon University School of Medicine

Allergic conjunctival diseases (ACDs) are inflammatory diseases of the conjunctiva caused predominantly by the IgE-mediated immediate hypersensitivity response and accompanied by conjunctival eosinophilic inflammation. ACDs comprise five different clinical forms: seasonal allergic conjunctivitis, perennial allergic conjunctivitis, atopic keratoconjunctivitis (AKC), vernal keratoconjunctivitis (VKC), and giant papillary conjunctivitis.

In the diagnosis of ACDs, clinical scores, clinical tests for atopic diathesis (including total IgE in tears and antigen specific-IgE antibody in serum), and ocular allergic tests are crucial diagnostic tools. In the ocular allergic tests for ACDs, allergy-associated factors in tear samples and cytology specimens are usually investigated in the laboratory to assess the severity of allergic inflammation in the conjunctiva. Eosinophil cationic protein and eotaxin-2 are suitable biomarkers in the ocular surface test.

Topical immunosuppressants, including cyclosporine ophthalmic solution and tacrolimus ophthalmic suspension, have been shown to be effective nonsteroidal therapies for treating VKC. It is important that the efficacy and safety of topical immunosuppressant therapy for VKC should be evaluated objectively.

Recent findings related to ocular surface biomarkers and topical immunosuppressant therapy provide a novel approach for allergy treatment of the ocular surface of patients with ACDs.

Key words: allergic conjunctival diseases; tear test; ocular surface test; immunosuppressant eye drop

アレルギー性結膜疾患、涙液検査、眼表面検査、免疫抑制点眼薬

(J. Nihon Univ. Med. Ass., 2020; 79 (2): 99–105)

はじめに

アレルギー性結膜疾患 (allergic conjunctival diseases: ACD) は、「I 型 (即時型) アレルギー反応を主要病態とする結膜の炎症性疾患で、なんらかの自覚症状を有するもの」と定義されている¹⁾。ACD の中には、重症度や他覚所見の異なるいくつかの病型が含まれており、病型はアレルギー性結膜炎 (allergic conjunctivitis: AC)、アトピー性角結膜炎 (atopic keratoconjunctivitis: AKC)、春季カタル (vernal keratoconjunctivitis: VKC) および巨大乳頭結膜炎 (giant papillary conjunctivitis: GPC) に大別される¹⁾。ACD の診断は各病型で共通であり、臨床所見から診断する臨床診断、アレルギー素因の有無と臨床所見とで診断する準確定診断、眼アレルギー検査 (眼局所のアレルギー反応の有無) と臨床所見とで診断する確定診断とに分けられる¹⁾。

近年、アレルギー疾患の病態には、IgE 依存性の獲得型アレルギー反応と IgE 非依存性で自然免疫が関与する自然型アレルギー反応との両者が関与することが解明され、診断法や治療法に大きな影響を与えている²⁾。眼科

領域のアレルギー疾患においても、自然型アレルギー反応の病態解明が進んでいるものの、実臨床の診断法や治療法には十分に反映しきれていないのが現状である。

今回は、ACD における診断および治療の現状と今後の展望について解説する。

I. 臨床診断の現状と展望

臨床所見で重要な所見は、結膜増殖性変化と総称される巨大乳頭と輪部堤防状隆起 (輪部腫脹) である (Fig. 1)。結膜増殖性変化がみられる病型は、VKC と AKC であるが、顔面にアトピー性皮膚炎を伴うものを AKC とし、VKC とは区別している。一方、結膜増殖性変化も顔面のアトピー性皮膚炎もみられない病型が AC である。

アレルギー性結膜疾患診療ガイドライン (第 2 版)¹⁾ には、他覚所見を臨床スコアに変換するための臨床評価基準が設定されている。この臨床評価基準は、睑結膜所見 5 項目 (充血、腫脹、濾胞、乳頭、巨大乳頭)、球結膜所見 2 項目 (充血、浮腫)、輪部所見 2 項目 (トランタス斑、腫脹)、角膜所見 1 項目 (上皮障害) の合計 10 項目で評価する方法である¹⁾。また、我々は、重症度や

Fig. 1 Conjunctival proliferative changes
A, giant papillae; B, limbal gelatinous limbal infiltrates

Table 1 5-5-5 exacerbation grading scale

レベル	A項目	B項目	C項目
臨床所見	活動性巨大乳頭	眼瞼皮膚炎・眼瞼炎	瞼結膜乳頭
	輪部堤防状隆起	瞼結膜腫脹・ビロード状変化	瞼結膜濾胞
	落屑様SPK	Horner-Trantas斑	瞼結膜充血・赤点斑
	Shield Ulcer	球結膜浮腫・腫脹	球結膜充血
	下眼瞼結膜:乳頭増殖	点状表層角膜症	涙液貯留
スコア	各100点×5項目	各10点×5項目	各1点×5項目
レンジ	0~500点	0~50点	0~5点
臨床スコア = A + B + C (点)			

治療効果判定を行うための臨床スコアとして、5-5-5方式重症度観察スケールを提唱している (Table 1)³⁾。この方法は、重症度判定に役立つ臨床所見を、重症5項目、中等症5項目、軽症5項目に分け、所見の有無を判定するとともに、陽性所見を重症項目なら100点、中等症項目なら10点、軽症なら1点として、その合計を臨床スコアとする方法である。この臨床スコアを用いることで、重症度を考慮した治療計画の設定が可能になった。また、治療効果判定も容易になったため、治療薬の客観的評価が行えるようになったことも利点であると考えられる (Fig. 2)。

他覚所見の重症度を定量的に評価する方法として、充血解析ソフトの開発が進められている。前眼部写真から、球結膜の血管占有面積を計算することで、充血の程度を定量化する方法である⁴⁾。将来、臨床所見データのデジタル化が進むことで、客観的な臨床経過観察が可能になるとともに、アレルギー診療の均霑化を目指した遠隔地診療にも役立つと考えられる。

- 対象：春季カタル：30例
(タクロリムス点眼薬と抗アレルギー点眼薬の2者併用療法で治療した症例群)
- 評価：臨床スコア (5-5-5方式重症度観察スケール)

Fig. 2 Efficacy of tacrolimus ophthalmic suspension for vernal keratoconjunctivitis

The progress of medical treatment with tacrolimus ophthalmic suspension for vernal keratoconjunctivitis was shown by the clinical scores assessed by 5-5-5 exacerbation grading scale. We judged a clinical score less than 100 points to be a stable stage. The clinical scores significantly decreased ($p < 0.01$) at one month after start of therapy. However, most cases needed three months or more before they led to remission. However, it needed three months or more before VKC led to remission in most cases.

Fig. 3 Tear total IgE test

Allerwatch® tear IgE test kit is used for the detection of tear total IgE.

SAC: seasonal allergic conjunctivitis, PAC: perennial allergic conjunctivitis, AKC: atopic keratoconjunctivitis,

VKC: vernal keratoconjunctivitis, GPC: giant papillary conjunctivitis

Ⅱ. バイオマーカーと眼アレルギー検査

1) 涙液総 IgE 検査

涙液総 IgE 検査（商品名：アレルウォッチ涙液 IgE, わかもと製薬）は、ACD の準確定診断に用いられる涙液を用いた臨床検査法で、眼局所のアレルギー素因を調べる検査法でもある。日常診療では、ACD 診断のための補助検査として用いられるが、病型により陽性率は異なる (Fig. 3)⁵⁾。本検査は、診断面では優れているものの、総 IgE を測定しているために原因アレルゲンは不明であり、重症度判定も困難である。また、花粉結膜炎患者において、スギ単独感作例では涙液中のスギ特異的 IgE 抗体価が低値を示すことがある。このような症例では、涙液総 IgE 検査が偽陰性を示す事があり、注意が必要である。

将来の涙液検査としては、涙液中の抗原特異的 IgE 抗体価が測定可能な検査法が望まれており、眼局所での原因抗原の推定が期待されている。

2) バイオマーカーを用いた眼アレルギー検査の開発

バイオマーカーは、「疾患の存在、進行度または治療効果をその濃度に反映することができる物質」と言い換えることができる。したがって、ACD の診療に用いるバイオマーカーは、眼局所のアレルギー反応の病態を反映し、重症度や治療効果判定が行える物質が理想のバイオマーカーと言える。我々は、ACD 診療に有益なバイオマーカーを探索するとともに、涙液検査や眼表面検査による臨床応用と実用化について検証している。

a) 涙液検査

涙液検査は、シルマー試験と同様に、濾紙（シルマー試験紙）を用いて涙液を採取し、緩衝液で濾紙から涙液

を抽出したものを検体として種々の物質を測定する方法である (Fig. 4)。我々は、まず涙液検査に用いるバイオマーカーとして、好酸球関連因子について検討した。好酸球の特異顆粒に含まれる細胞障害性蛋白は、好酸球に特異性が高く好酸球炎症のマーカーとして使用されてきた。そこで、好酸球由来の細胞障害性蛋白の 1 つである eosinophil cationic protein (ECP) の涙液中濃度を測定してみたところ、ACD で有意な上昇がみられただけでなく、臨床所見の重症度と良く相関するという結果が得られた⁶⁾。また、好酸球の遊走に関連するケモカインである eotaxin-2 に関しては、涙液中 eotaxin-2 濃度が涙液 ECP 値と良く相関することを報告し、アレルギー疾患のバイオマーカーとして有用であることを明らかにした (Fig. 5)^{7,8)}。アトピー性皮膚炎では、バイオマーカーとして血清中 TARC 値が用いられている。涙液 TARC 値は、AKC および VKC で AC と比較して有意に増加することが報告されている⁸⁾。

その他の ACD バイオマーカーとしては、アレルギー炎症関連因子であるオステオポンチンやペリオスチンが有用なバイオマーカーであることが報告されている^{9,10)}。将来は、これらのバイオマーカーを同時測定し、治療方針や治療効果の判定に利用できるよう実用化に向けた検討が重要であると考えられる。

b) 眼表面検査

眼表面検査は、濾紙を用いた impression cytology 法により検体を採取し、mRNA を抽出後、定量 polymerase chain reaction (PCR) 法によりバイオマーカーの mRNA 発現量を検討する方法である (Fig. 4)。impression cytology 法は、眼科で眼表面の細胞診として用いられてきた検査法で、ニトロセルロース膜を眼表面に押し当ててから剥がすと、眼表面の細胞が採取できるため、それを染色し

	涙液検査	眼表面検査
採取方法 (濾紙法)	Schirmer's test	Impression cytology
保存方法	- 80 °C ①濾紙のまま保存 ②溶出後保存	- 4 °C (RNAlater中で保存)
測定方法	・ ビーズアッセイ法 ・ 抗体アレイ法 ・ IC, ELISA	・ PCR array ・ Real-time PCR

IC: immunochromatography

ELISA: enzyme-linked immunosorbent assay

PCR: polymerase chain reaction

Fig. 4 Sample collection for ocular allergy test

The tears collected by Schirmer test are available for protein level measurement including levels of cytokines or chemokines expressed in tears. The specimens obtained by impression cytology method from ocular surface are available for determining mRNA expression levels of allergic inflammation-associated genes.

Fig. 5 Eotaxin-2 levels in tears

A: The eotaxin-2 levels in tears in atopic keratoconjunctivitis (AKC) and vernal keratoconjunctivitis (VKC) groups were significantly increased in comparison with those in allergic conjunctivitis (AC) group (*: $p < 0.01$).

B: In all patients with allergic conjunctival diseases, eotaxin-2 levels in tears were significantly correlated with those of eosinophil cationic protein (ECP) ($\rho = 0.68$, $p < 0.005$).

て顕微鏡で観察するのが従来法である。しかし、形態学的観察を行わず眼表面に発現されるバイオマーカーの mRNA を測定する眼表面検査では、ニトロセルロース膜を用いた検体採取よりも、患者への侵襲が少ない濾紙採取法を用いていること、および定量 PCR 法により眼表面に発現したバイオマーカー mRNA を定量的に判定できることが本法の利点である。

眼表面に発現されるバイオマーカー候補としては、好酸球関連因子として eotaxin-2 mRNA やヒスタミン H4

受容体 (H4R) mRNA、炎症関連因子として IL-1 α mRNA、IL-8 mRNA、IL-16 mRNA などあげられる。好酸球関連因子は VKC や AKC などが含まれる慢性 ACD において、eotaxin-2 mRNA 発現量が臨床スコアで相関する¹¹⁾ことや、eotaxin-2 mRNA 発現量と H4R mRNA 発現量とが有意に相関することが報告¹²⁾されていることから、眼表面の好酸球炎症の良いバイオマーカーであると考えられる。また、炎症関連因子では、慢性 ACD 患者における eotaxin-2 mRNA、IL-1 α mRNA、IL-8 mRNA、IL-16

Fig. 6 Cytokines and chemokines mRNA expression in ocular surface test

The mRNA expression levels of CCL24/eotaxin-2 (a), IL-16 (b), IL-1α (c), and CXCL8/IL-8 (d) in ocular surface test were compared among control (control), stable stage of allergic conjunctival diseases (stable ACD), and active stage of allergic conjunctival diseases (active ACD) groups. All evaluated cytokine/chemokine mRNA expressions in active ACD group were significantly increased in comparison with those in control group.

mRNA の同時測定により IL-1α mRNA と IL-8 mRNA の発現量が有意に相関し、eotaxin-2 mRNA と IL-16 mRNA の発現量が有意に相関することが報告されている (Fig. 6)¹³⁾。Eotaxin-2/IL-16 の系は好酸球炎症を、IL-1α/IL-8 の系は Th17 関連炎症を示唆しており、慢性 ACD のアレルギー炎症には 2 種類の炎症系が関与している可能性があるが、その病態把握に眼表面検査が有用であると考えられた。

現在我々は、眼表面検査を実用化するために、自動核酸抽出装置とマイクロ流路型遺伝子定量装置とを組み合わせ、外来での眼表面検査による迅速診断を目指している。

Ⅲ. 免疫抑制点眼薬と春季カタル治療

1) 免疫抑制点眼薬

現在、本邦で上市されている免疫抑制点眼薬は、シクロスポリン点眼薬とタクロリムス点眼薬との 2 種類で、春季カタルに対する適応症を取得している。免疫抑制点眼薬は、市販後全国全例調査が行われ、その有効性、および安全性が検証された。市販後全国全例調査の結果を受けて、春季カタル治療薬研究会は、使用指針を発表している (Fig. 7)¹⁴⁾。免疫抑制点眼薬の使用指針の概要を

以下に述べる。

春季カタル治療に対する第 1 選択薬は、抗アレルギー点眼薬と免疫抑制点眼薬との 2 者併用療法である。既にステロイド点眼薬が行われている症例において、治療が長期化する場合、眼圧上昇などのステロイド点眼薬による副作用を考慮して、ステロイド点眼薬を免疫抑制点眼薬に切り替える必要がある。シクロスポリンの場合は、抗アレルギー薬、シクロスポリン点眼薬およびステロイド点眼薬の 3 者併用療法を行い、その後ステロイド点眼薬を漸減中止して抗アレルギー薬とシクロスポリン点眼薬との 2 者併用療法とする (Fig. 7, シクロスポリンルート)。タクロリムスの場合は、抗アレルギー点眼薬とステロイド点眼薬との併用療法を単純に抗アレルギー点眼薬とタクロリムス点眼薬との 2 者併用療法に切り替える (Fig. 7, タクロリムスルート)。ステロイド点眼薬からの切り替え方にシクロスポリンとタクロリムスとで差がみられる理由として、アレルギー炎症に対する消炎効果の差や臨床症状に対する効果発現までの時間の相違などがあげられる。

春季カタル軽症例、特に輪部型春季カタルに対しては、シクロスポリンおよびタクロリムスともに効果が得られるとされるため、免疫抑制点眼薬と抗アレルギー点

Fig. 7 Protocol for pattern medical treatment of the vernal keratoconjunctivitis

In the medical treatment using the immunosuppressant eye drops for the patients with vernal keratoconjunctivitis (VKC), therapeutic patterns from 1 to 4 are applied depending on the severity of VKC. When the therapy with antiallergic and steroid eye drops for the VKC patients is changed to the concomitant use of antiallergic and immunosuppressant eye drops, a converting process has different points between medical treatment with cyclosporine ophthalmic solution and that with tacrolimus ophthalmic suspension.

眼薬による2者併用療法で治療を行うことが望ましい。

重症例や急性増悪例では、タクロリムス点眼薬と抗アレルギー点眼薬との2者併用療法、または抗アレルギー点眼薬、シクロスポリン点眼薬およびステロイド点眼薬の3者併用療法を行う。シクロスポリン点眼薬による3者併用療法が効果不十分の症例であっても、タクロリムス点眼薬による2者併用療法が有効な場合がある。

タクロリムス点眼薬による2者併用療法中に再燃または急性増悪がみられた症例に対しては、ステロイド薬を併用した3者併用療法を行う。ステロイド薬の投与方法としては、点眼、結膜下注射、瞼板上注射、内服などの投与方法が行われているが、臨床症状の重症度により投与方法を検討する。

2) タクロリムス点眼薬による春季カタル治療とその評価

タクロリムス点眼薬による2者併用療法では、治療開始後1週目頃にみられる眼掻痒感や異物感などの自覚症状の軽減、治療開始後2週目頃から他覚所見の変化として巨大乳頭などの結膜増殖性変化の軽快が効果判定の目安となる。タクロリムス点眼薬の市販後全国全例調査によれば、VKCを寛解させるためには3～6ヵ月の継続投与が必要であり、6ヵ月間の投与でも治療に抵抗する症例が約15%にみられたとされている¹⁵⁾。タクロリムス点眼薬治療に抵抗するVKCに関しては、まだ確立された治療法が無いのが現状である。

おわりに

眼アレルギー検査は、今後の実用化が期待され、治療面では免疫抑制点眼薬に続く新たな治療法が模索されている。緑内障に悩まされるステロイド治療からの離脱と自然型アレルギー反応にも対応できる眼科治療法の確立が急務であると考えられる。

利益相反

講演料：参天製薬・千寿製薬

文 献

- 1) アレルギー性結膜疾患診療ガイドライン作成委員会：特集：アレルギー性結膜疾患診療ガイドライン（第2版）。日眼会誌 2010; **114**: 829-870.
- 2) Koyasu S, Moro K. Type 2 innate immune responses and the natural helper cell. *Immunology* 2011; **132**: 475-481.
- 3) Shoji J, Inada N, Sawa M. Evaluation of novel scoring system using 5-5-5 exacerbation grading scale for allergic conjunctivitis disease. *Allergol Int* 2009; **58**: 591-597.
- 4) Yoneda T, Sumi T, Takahashi A, et al. Automated conjunctival hyperemia analysis software: reliability and reproducibility in healthy subjects. *Jpn J Ophthalmol* 2012; **56**: 1-7.
- 5) 庄司 純, 内尾英一, 海老原伸行, 他. アレルギー性結膜疾患診断における自覚症状, 他覚所見および涙液総IgE検査キットの有用性の検討. 日眼会誌 2012; **116**: 485-493.
- 6) Shoji M, Shoji J, Inada N. Clinical severity and tear biomarkers, eosinophil cationic protein and CCL23, in chronic allergic conjunctival disease. *Semi Ophthalmol* 2016; **33**: 325-330.

- 7) Shoji J, Inada N, Sawa M. Evaluation of eotaxin-1, -2, and -3 protein production and messenger RNA expression in patients with vernal keratoconjunctivitis. *Jpn J Ophthalmol* 2009; **53**: 92–99.
- 8) Shoji J, Aso H, Inada N. Clinical usefulness of simultaneous measurement of the tear levels of CCL17, CCL24, and IL-16 for the biomarkers of allergic conjunctival disorders. *Curr Eye Res* 2017; **42**: 677–684.
- 9) Uchio E, Matsuura N, Kadonosono K, et al. Tear osteopontin levels in patients with allergic conjunctival diseases. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2002; **240**: 924–928.
- 10) Fujishima H, Okada N, Matsumoto K, et al. The usefulness of measuring tear periostin for the diagnosis and management of ocular allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2016; **138**: 459–467.
- 11) Shiraki Y, Shoji J, Inada N. Clinical usefulness of monitoring expression levels of CCL24 (eotaxin-2) mRNA on the ocular surface in patients with vernal keratoconjunctivitis and atopic keratoconjunctivitis. *J Ophthalmol* 2016; 3573142.
- 12) Inada N, Shoji J, Shiraki Y, et al. Histamine H1 and H4 receptor expression on ocular surface of patients with chronic allergic conjunctival diseases. *Allergol Int* 2017; **66**: 586–593.
- 13) Aso H, Shoji J, Shiraki Y, et al. Evaluation of chemokine mRNA expression to assess allergic inflammation of the ocular surface in chronic allergic conjunctival diseases. *Cornea* 2019; **38**: 706–712.
- 14) 春季カタル治療薬研究会・大橋裕一, 他. 免疫抑制点眼薬の使用指針—春季カタル治療薬の市販後全例調査からの提言—. *あたらしい眼科* 2013; **30**: 487–498.
- 15) Shoji J, Ohashi Y, Fukushima A, et al. Topical tacrolimus for chronic allergic conjunctival disease with and without atopic dermatitis. *Curr Eye Res* 2019; **44**: 796–805.