

公益社団法人日本眼科医会第6回記者懇談会

# 花粉症におけるアレルギー性結膜炎 の診断と治療

順天堂大学医学部附属浦安病院 眼科  
海老原伸行

公益社団法人日本眼科医会第6回記者懇談会  
利益相反開示

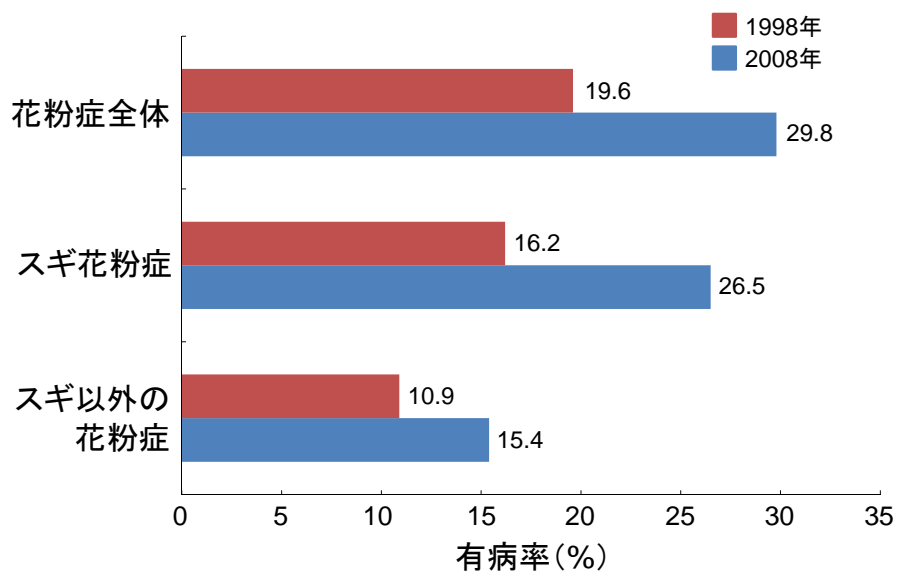
海老原 伸行

利益相反公表基準に該当なし

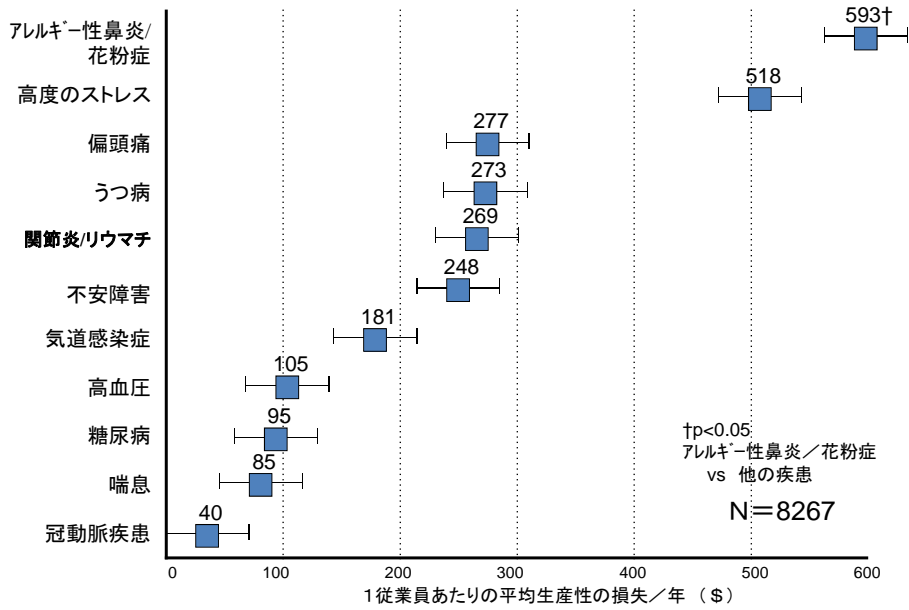
## (講演内容)

- ①. 花粉症の疫学と患者さんのQOL・社会的影響
- ②. 花粉性結膜炎・眼瞼炎の診断と鑑別診断
3. 花粉性結膜炎の治療と予防、その注意点

1998年と2008年の有病率



### 従業員の状態による1年間あたりの平均総生産性の損失



Lamb C.E. et al. Current Medical Research and Opinion; 22(6);1203-1210,2006

### 経済分析による費用

費用	パラメータ		内容
	直接費 (direct cost)	医療費 (medical cost) 医療関連費 (non-medical cost)	医療費 通院費および待ち時間
間接費 (indirect cost)	生産ロス	労働損失 (休学, 休職, 休業等 によるもの)	
無形費用 (intangible cost)		精神的損失	

川口剛他 アレルギーの臨床 2001

## 花粉症患者に関わる直接費と間接費の推計(1年間)

		受診した花粉症患者	受診していない花粉症患者
直接費	医療費	1,171億円	-
	医療関連費(市販薬、マスク等)	835億円	253億円
	小計	2,006億円	253億円
間接費	早退による労働損失	122億円	6億円
	仕事を休んだことによる労働損失	275億円	90億円
	残業ができなかったことによる労働損失	99億円	9億円
	小計	496億円	105億円
合計		2,502億円	358億円

総合計	<u>2,860億円</u>
-----	----------------

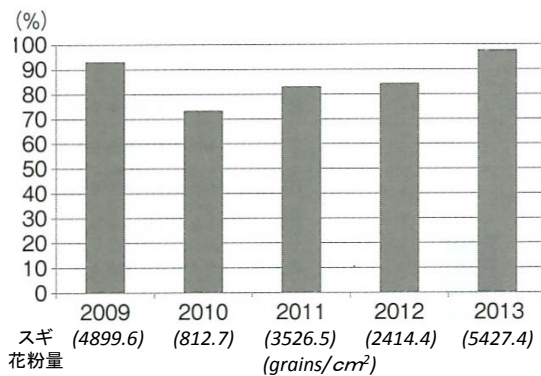
受診した花粉症患者数の推計 9,626,834  
 受診していない花粉症患者数の推計 3,465,660  
 合計 13,092,494

(抗アレルギー点眼液の市場⇒350億円)

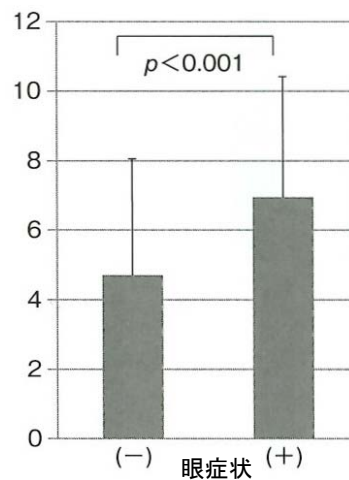
川口剛他 アレルギーの臨床 2001

## 鼻症状と眼症状との相関

鼻症状があり耳鼻科受診した花粉症患者のうち  
眼症状(痒み、流涙)を呈した患者の割合

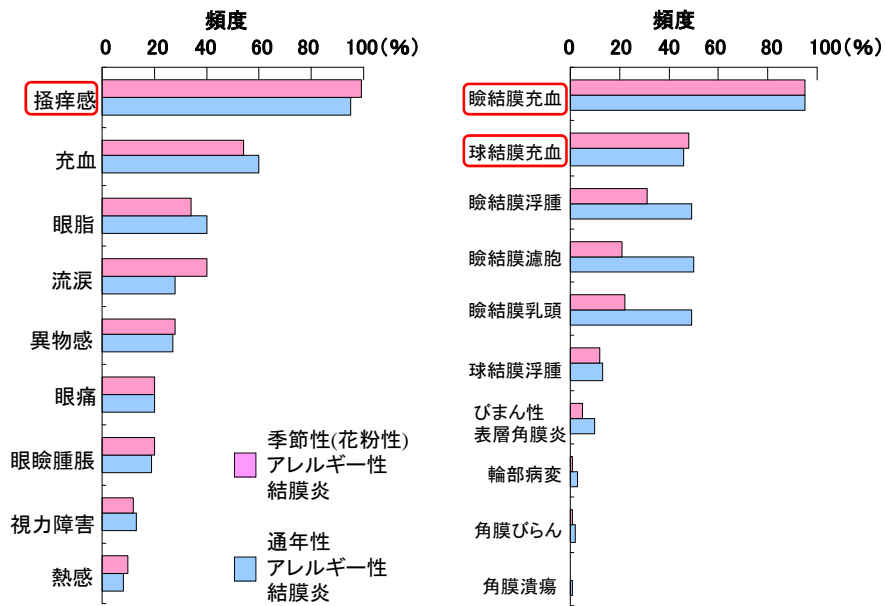


鼻症状スコア(TOSS)



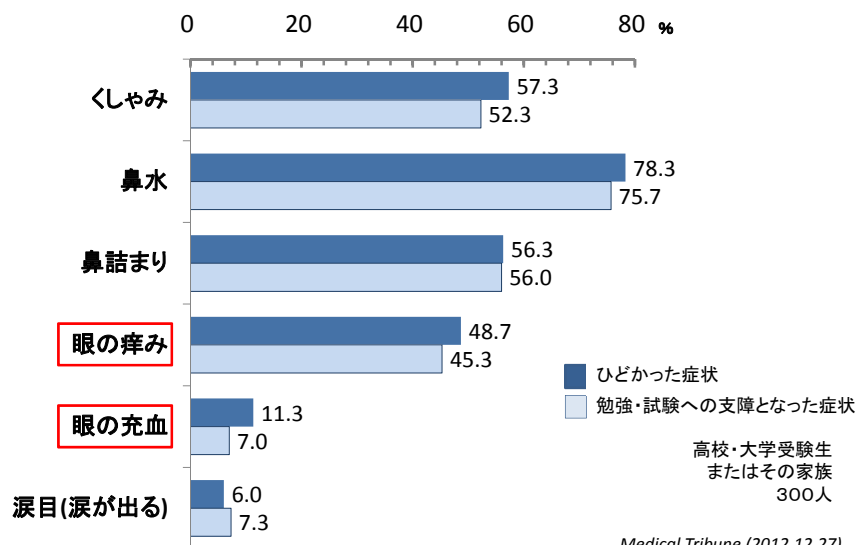
兵行義:アレルギー No8, 2015

## アレルギー性結膜炎の自覚症状と他覚所見



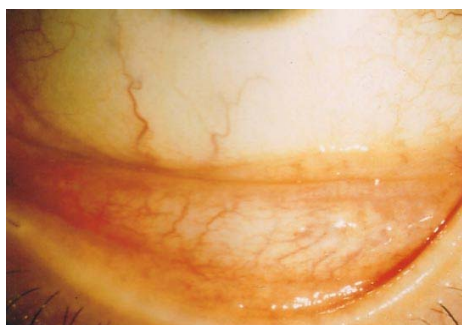
日本眼科医会アレルギー眼疾患調査研究班業績集より

## 受験勉強・試験への支障となった症状と ひどかった症状との比較(第1~3位の合計、患者調査)



Medical Tribune (2012.12.27)

## 正常ヒト結膜



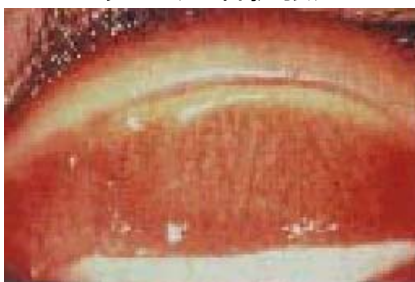
下眼瞼結膜



上眼瞼結膜

## 花粉性結膜炎(眼瞼結膜所見)

充血(血管拡張)



浮腫(透過性亢進)



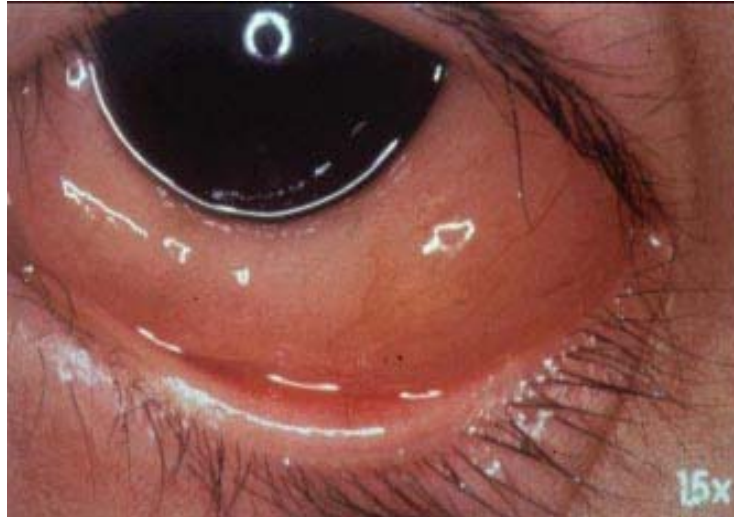
濾胞(リンパ球集積)



乳頭(新生血管)



## 花粉性結膜炎(球結膜浮腫)



“visual conjunctiva disease”より

## 花粉性鼻炎・結膜炎の確定診断

鼻炎(2013年)

結膜炎(2013年)

鼻の痒み・くしゃみ  
水性鼻漏  
鼻閉

3主徴

眼の痒み・充血  
流涙  
異物感

鼻汁好酸球  
皮膚テスト  
血清抗原特異的IgE値  
誘発テスト

>>

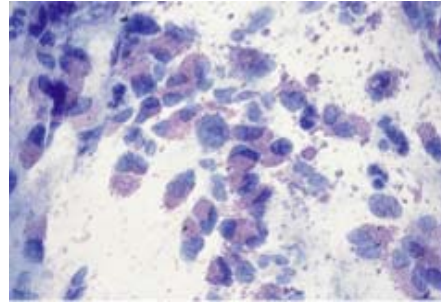
結膜擦過好酸球  
× 皮膚テスト  
△ 血清抗原特異的IgE値  
× 誘発テスト

## 好酸球の検出

点眼麻酔後、瞼結膜を擦過  
塗沫、乾燥固定  
染色  
エオジノステイン(ハンセル)  
ディフクイック(メイギムザ)



好酸球  
細胞質内顆粒 赤色



細胞診検査 (190点)  
病理学的検査判断料 (146点)  
計336点

## 好酸球検査 病型別陽性率

診断	症例数(例)			陽性率(%)
	全体	陽性	陰性	
季節性(SAC)	30	6	24	<u>20.0</u>
通年性(PAC)	19	7	12	36.8
アトピー性(AKC)	15	8	7	53.3
春季カタル(VKC)	20	15	5	75.0
巨大乳頭性(GPC)	3	1	2	33.3
合計	87	37	50	42.5

SAC: seasonal allergic conjunctivitis, PAC: perennial allergic conjunctivitis  
AKC: atopic keratoconjunctivitis, VKC: vernal keratoconjunctivitis  
GPC: giant papillary conjunctivitis

(眼アレルギー、涙液研究会)



## 涙液総IgE検査：病型別陽性率

(アレルウォッチ®)

診断	症例数(例)			陽性率(%)
	全体	陽性	陰性	
季節性(SAC)	84	52	32	61.9
通年性(PAC)	52	34	18	65.4
アトピー性(AKC)	41	33	8	80.5
春季カタル(VKC)	38	36	2	94.7
巨大乳頭性(GPC)	8	6	2	75.0
合計	223	161	62	72.2

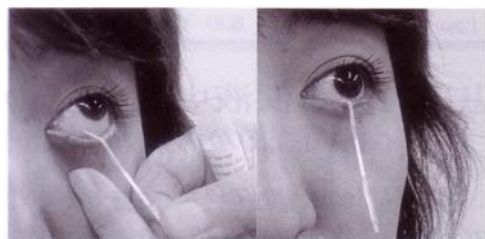
SAC: seasonal allergic conjunctivitis, PAC: perennial allergic conjunctivitis

AKC: atopic keratoconjunctivitis, VKC: vernal keratoconjunctivitis

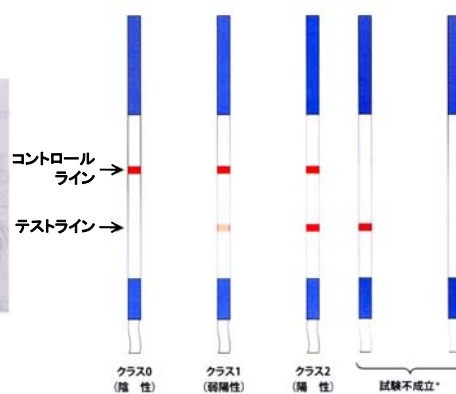
GPC: giant papillary conjunctivitis

(眼アレルギー、涙液研究会)

## 涙液中のIgEの測定方法と結果判定



涙液採取部を被験者の下眼瞼結膜のうに挿入して1~2分

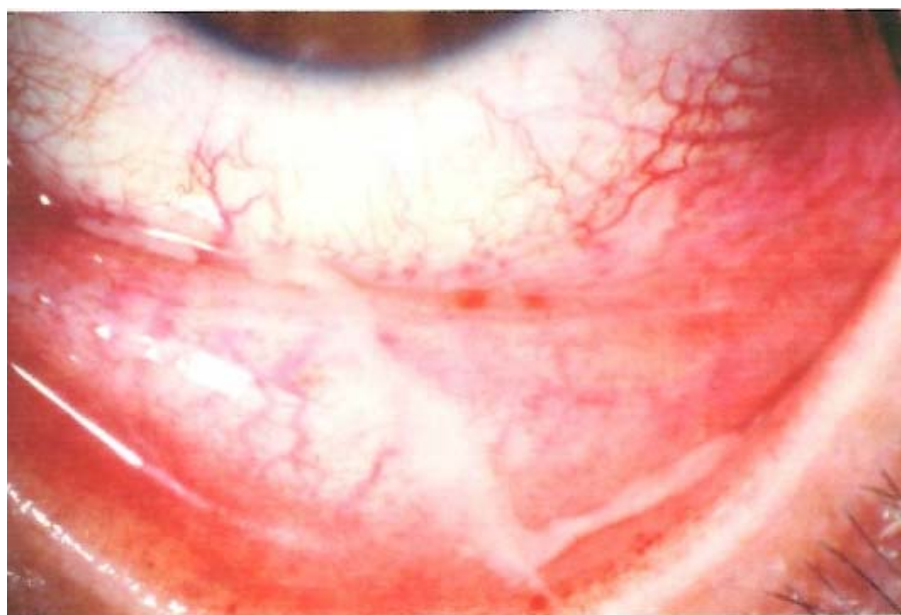


陰性・弱陽性・陽性で判定

## 花粉性結膜炎の診断

問診・自覚症状・他覚所見	80%以上
血清抗原特異的IgE値	75.2%(補助診断)
涙液総IgE定性検査	61.9%(補助診断)
血清IgE値	34.7%
結膜擦過好酸球の検出	20%

## 細菌性結膜炎(下眼瞼)



眼科プラクティス 28 眼感染症の謎を解く 大橋裕一編

## 流行性角結膜炎(下眼瞼)



眼科プラクティス 28 眼感染症の謎を解く 大橋裕一編

## 流行性結膜炎(上眼瞼)



眼科プラクティス 28 眼感染症の謎を解く 大橋裕一編

## クラミジア結膜炎(下眼瞼)



眼科プラクティス 28 眼感染症の謎を解く 大橋裕一編

## まとめ(1)

- ① 花粉症は国民の1/3近くが罹患する国民病であり、医療費を増大させ、労働生産性を低下させる。
- ② 花粉症患者の多くが鼻症状とともに眼症状を発症し、眼症状を伴う場合、鼻症状も強い傾向がある
- ③ 花粉性結膜炎患者の最もQOLを低下させる自覚症状は“痒み”である
- ④ 花粉性結膜炎の結膜組織には充血・浮腫・濾胞・微小乳頭がみられる
- ⑤ 花粉性結膜炎の診断は、既往歴、自覚症状、他覚所見で80%以上可能だが、血清中抗原特異的IgE検査・涙液中IgE定性検査が補助診断になる

## (講演内容)

1. 花粉症の疫学と患者さんのQOL・社会的影響
2. 花粉性結膜炎・眼瞼炎の診断と鑑別診断
- ③. 花粉性結膜炎の治療と予防、その注意点

## 抗アレルギー薬点眼

### (肥満細胞膜安定化薬)

クロモグリク酸ナトリウム(インタール®)  
ペミロラストカリウム(ペミラストン®、アレキサル®)  
アンレキサノクス(エリックス®)  
アシタザノラスト水和物(ゼペリン®)  
イブジラスト(アイビナール®、ケタス®)  
トラニラスト(トラメラスPF®、リザベン®)

### (ヒスタミンH<sub>1</sub>受容体拮抗薬)

塩酸レボカバステチン(リボスチン®)  
フマス酸ケチフェン(ザジテン®)  
塩酸オロパタジン(パタノール®)  
エピナスチン塩酸塩(アレジオン®)



痒みに即効性

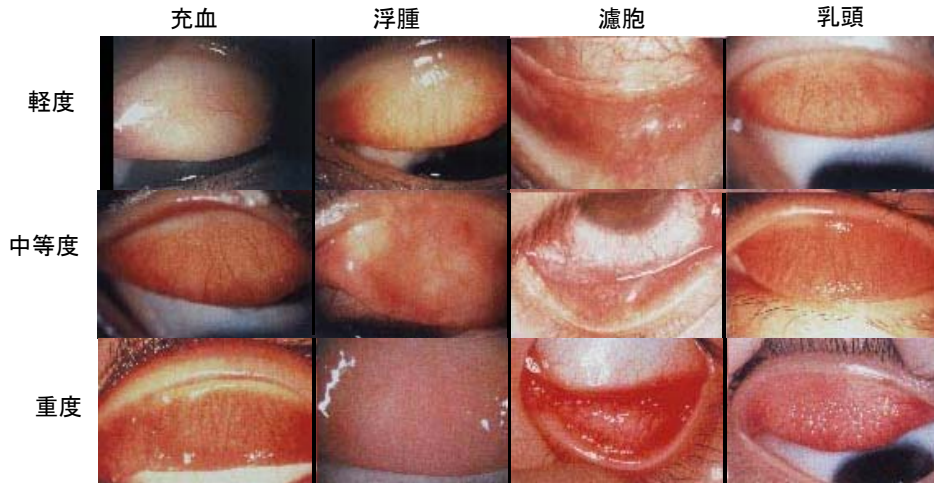
## アレルギー性角結膜炎の治療

### 治療

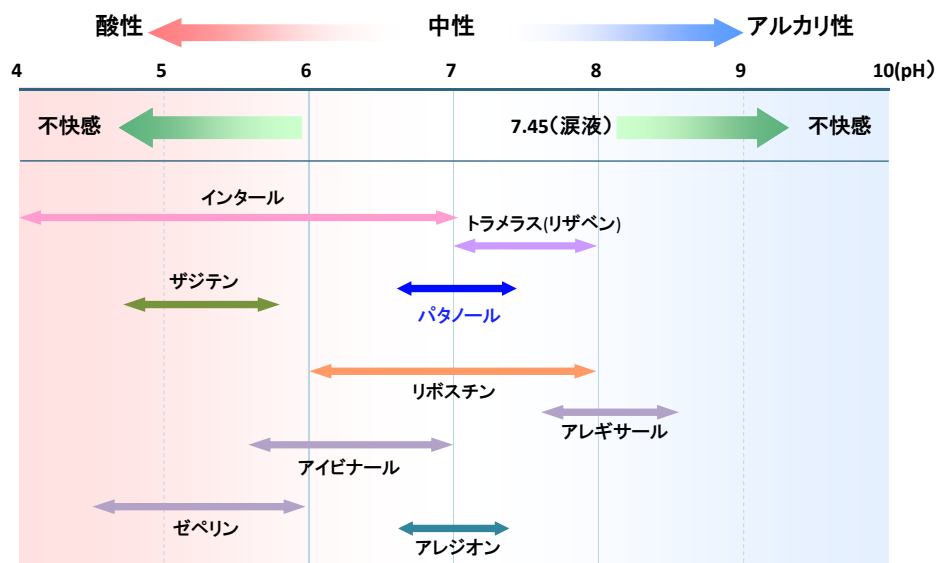
軽度: 抗ヒスタミン薬点眼または膜安定化薬点眼

中等度: 膜安定化薬点眼 + 抗ヒスタミン薬点眼

重度: 膜安定化薬点眼 + 抗ヒスタミン薬点眼 + ステロイド点眼薬 (0.02% ~ 0.1%フルオロメタロン)



## 抗アレルギー点眼薬のpH



## 塩化ベンザルコニウム (BAK: benzalkonium chloride)

- 陽イオン界面活性剤
- 逆性せっけん液
- 手指・粘膜・機器の消毒
- グラム陽性・陰性細菌に有効(結核菌・ウイルスには無効)
- 殺菌性(細菌細胞膜のタンパク質を変性)
- 各種点眼液の防腐剤として使用されている(0.04%~0.05%の溶液は角膜上皮障害を起こしやすい)

## 抗アレルギー点眼薬の防腐剤

	防腐剤
パタノール	BAK
リボスチン	BAK
ザジテン	BAK
インターール	BAK
インターールUD	—
リザベン	BAK
アレギサール/ペミラストン	BAK
アイビナール/ケタス	BAK
ゼペリン	クロロブタノール
アレジオン	ホウ酸

BAC (塩化ベンザルコニウム)



## 眼表面(Ocular Surface)と塩化ベンザルコニウム(BAK)

- i) 種々の眼表面への障害性の報告
- ii) BAK濃度
  - ・0.001～0.02%(20～200 $\mu$ g/ml)
- iii) 涙液ターンオーバー: 70～100%/5分 } 臨床的障害性
- ・BAKの涙液中濃度: 5分、1/10以下 } は少ない

中村他 日眼 108: 75-83, 2004.  
青山他 日コレ 35:238-241, 1993



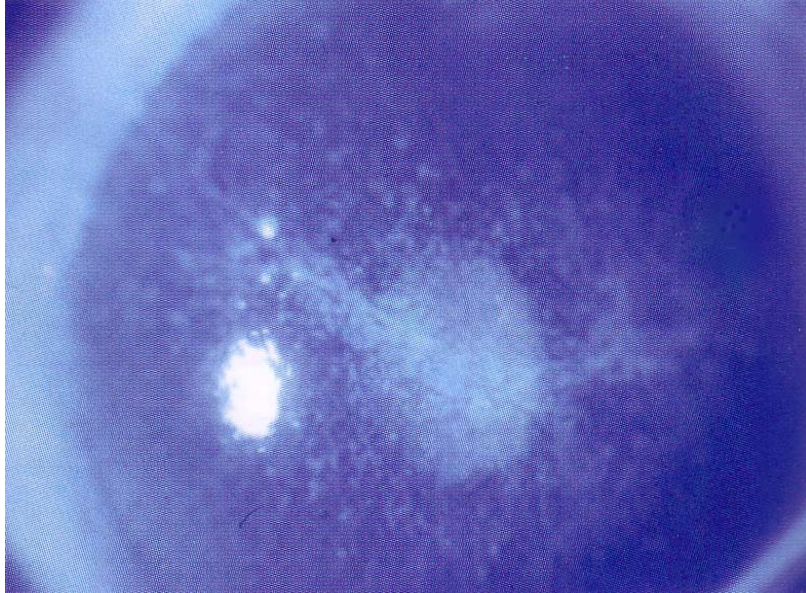
健康な角膜ではBAKの影響は少ない

## 抗アレルギー一点眼液使用時に防腐剤の濃度・有無を考慮する症例

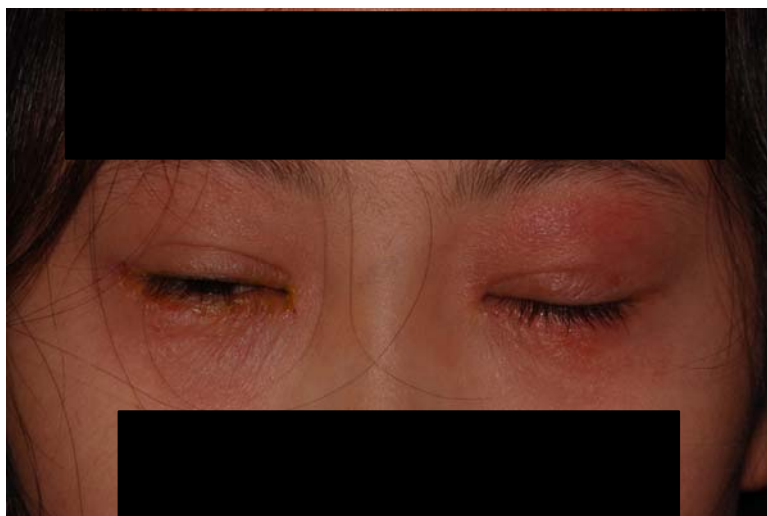
- (1) ドライアイ
- (2) 多剤併用者(ex 緑内障患者)
- (3) コンタクトレンズ装用者
- (4) 防腐剤(BAK)による接触皮膚炎(眼瞼炎)
- (5) 初期療法



重症ドライアイ患者の薬剤性角膜上皮症  
(epithelial crack)



抗アレルギー一点眼液による接触眼瞼皮膚炎



## 点眼液による接触眼瞼炎

(診断で注意する事)

- 感作期間が長い
- 主成分だけでなく防腐剤(BAK)や添加物( $\epsilon$ -アミノカプロン酸)によっても起こる
- 先発医薬品で生じなくても後発医薬品で生じることもある
- 注意すべき含有成分

フラジオマイシン硫酸塩  
ケトチフェンフマル酸塩  
アンレキサノクス  
フェニレフリン塩酸塩  
チモロールマレイン酸塩

には注意

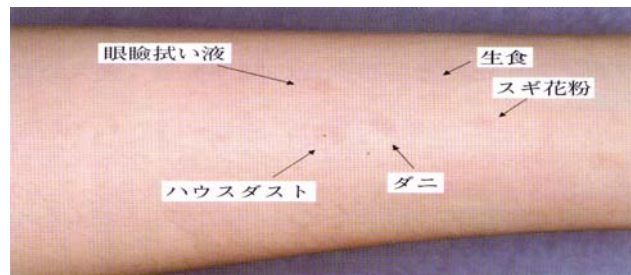
## BAKによる接触皮膚炎(眼瞼炎)



## 花粉性眼瞼炎



両側上下眼瞼に境界明瞭な紅斑。上眼瞼の浮腫、下眼瞼には鱗屑を伴う



プリックテスト20分後。眼瞼拭い液で陽性

浅井俊弥先生提供(浅井皮膚科クリニック)

## 花粉(スギ)眼瞼炎

症 状 : 眼瞼(上眼瞼・内眼角)の痒み・ヒリヒリ感

所 見 : ・浮腫性紅斑

・掻破による湿疹様変化(粗糖様鱗屑、苔癬化)

診 断 : 花粉飛散期に一致

スギ花粉プリックテスト陽性

上眼瞼・頬骨・首などに発症

患者背景: 圧倒的に女性に多い

鼻炎などの花粉症の自覚症状のない患者もいる

アトピー性皮膚炎に合併例

発症メカニズム: スギ花粉によるIgE mediated late phase reaction

## 治療

- 生活指導
- ・洗顔
  - ・化粧落とし時の激しいクレンジングを中止
- 薬物
- ・保湿剤(スキンケア)
  - ・0.03%タクロリムス軟こう
  - ・ステロイド(weak)軟こう
  - ・癢痒感抑制(第2世代抗ヒスタミン薬・抗ロイコトリエン薬)

## 季節性(花粉性)アレルギー性結膜炎の予防

- ① セルフケア(洗顔、洗眼、花粉防御メガネ、インターネット情報)
- ② 初期療法
- ③ 舌下免疫療法

## 点眼液による初期療法の方法・目的・効果

- 方法 花粉飛散予想日の約2週間前より抗アレルギー点眼薬を開始する
- 目的 少量の抗原曝露の反復によって結膜組織で徐々に進行する過敏性亢進を抑制する
- 効果
- ・花粉飛散開始後の発症を遅らせる
  - ・重症化を防ぐ
  - ・対症療法時の症状の改善・管理を行ないやすくなる

## 最小持続炎症

(MPI: minimal persistent inflammation)

症状を発症しない程度の抗原暴露でも粘膜に炎症細胞浸潤が見られる

(Ricca V et al, J Allergy Clin Immunol, 1999)

(Lei F et al Am J Rhinol Allergy, 2010)

- MPIは粘膜のバリアー機能を低下させ、本格的な症状発現に寄与する
- 症状発現閾値は粘膜浸潤好酸球数と逆相関する
- 初期症状の意義はMPIの抑制

## 花粉症起因花粉の飛散時期と飛散量

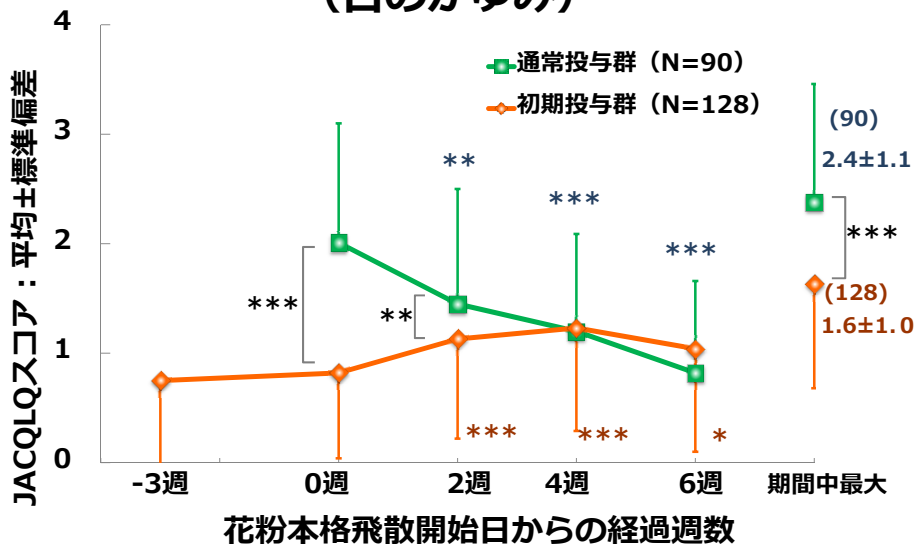
(木本植物) 木本の花粉凡例: ■ 0.1~5.0個/cm<sup>2</sup>/10日 ■ 5.1~50.0個/cm<sup>2</sup>/10日 ■ 50.1~個/cm<sup>2</sup>/10日



\* 北海道は1994~1996年の調査。関東、関西、九州は1986~2004年6月までの調査

アレルギー診療ガイドブック, 2012

## エピナスチン点眼液と対初期療法 (目のかゆみ)



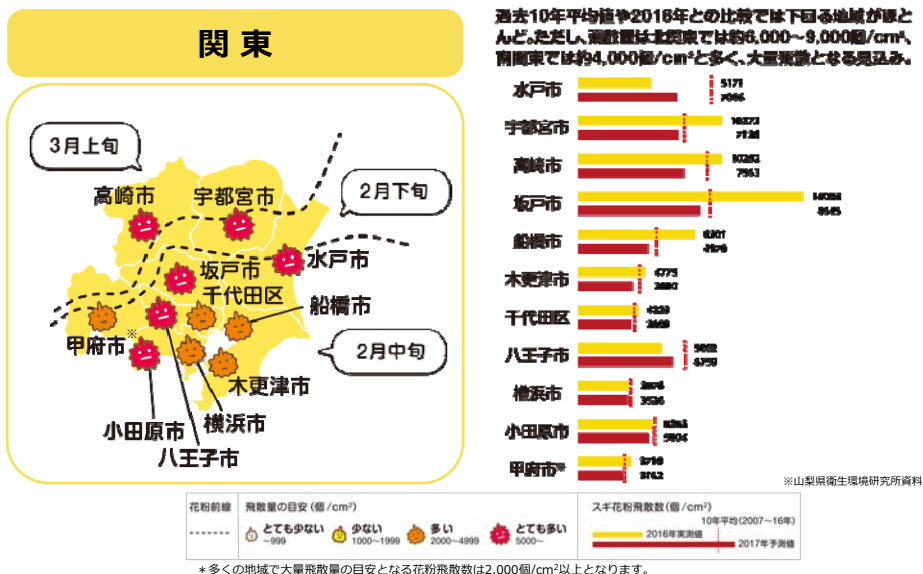
\* : P<0.05    \*\* : P<0.01    \*\*\* : P<0.001

## 花粉飛散量と症状からみた初期療法の対象

### 予想花粉飛散量

		大量	中等度	少量
毎年の患者重症度	重度	飛散予測日 2週間前	飛散予測日 2週間前	必要なし
	中等度	飛散予測日 2週間前	必要なし	必要なし
	軽度	必要なし	必要なし	必要なし

### 2017年エリア別花粉飛散予測



## 舌下免疫療法 (SLIT : SubLingual ImmunoTherapy)

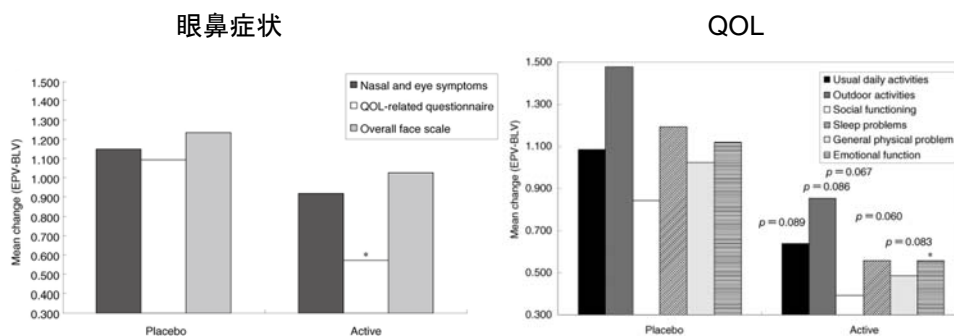


大久保公裕. 治療 2012

- 欧米ではすでに一般的な治療
- 鼻炎だけでなく結膜炎症状も抑制する
- 薬物療法と比較してコストが安い
- アナフィラキシーショックなどの強い副作用は殆どない
- 2014年、スギ花粉舌下液(シダトレン®) が承認され、保険適応となる
- 舌下用ダニ抗原エキス (治験中)

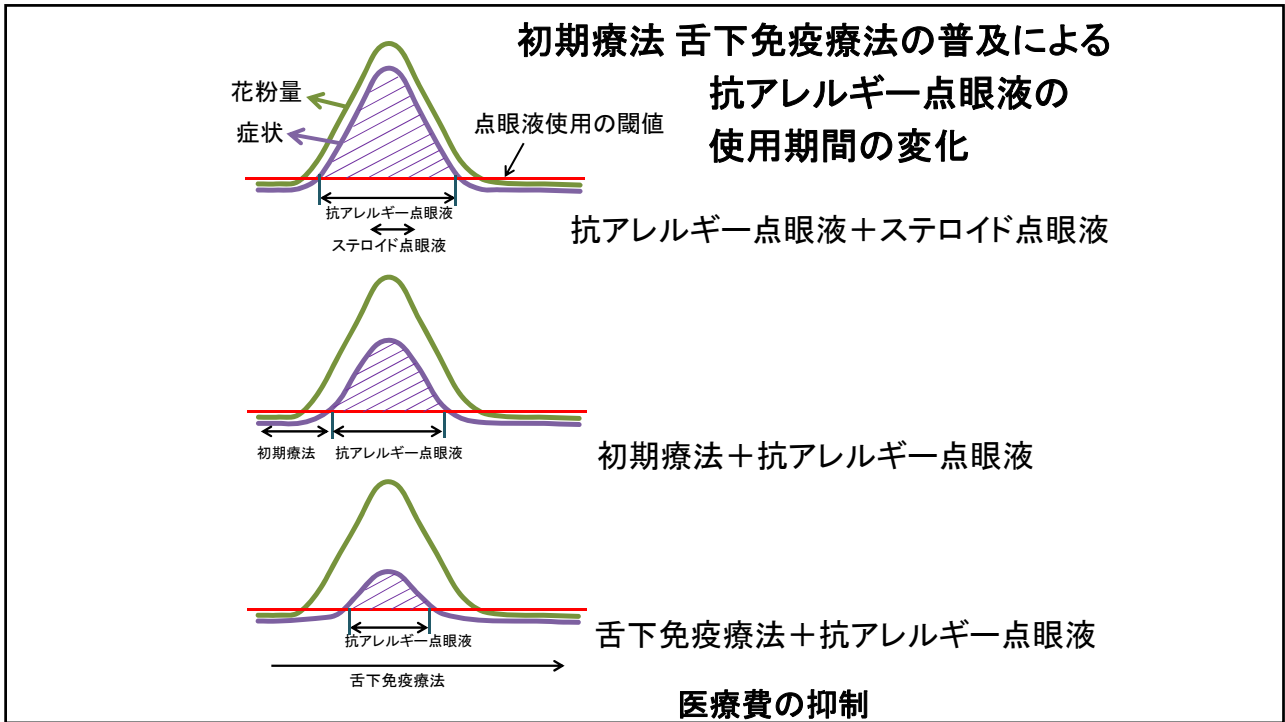
## スギ花粉エキスの舌下免疫療法の効果

(2005, 日本)



Okubo K et al. Allergol Int, 2008.





## アレルギー性角結膜炎の治療

### 治療

軽度: 抗ヒスタミン薬点眼

中等度: 膜安定化薬点眼+抗ヒスタミン薬点眼

重度: 膜安定化薬点眼+抗ヒスタミン薬点眼+ステロイド点眼薬(0.02%~0.1%フルオロロトン)

	充血	浮腫	濾胞	乳頭
軽度				
中等度				
重度				

## ステロイド・レスポonder

- 若年者 > 高齢者
- 投与期間が長い・投与量が多い症例
- 開放隅角緑内障
- 強度近視
- 糖尿病患者

### 小児(3~9歳)における0.1%フルオロメトロン の眼圧への影響

	6回/日 点眼 (31眼・1ヵ月)	3回/日 点眼 (31眼・1ヵ月)
<u>Low responder</u> ( $<6\text{mmHg}$ )	22/31(71%)	26/31(84%)
<u>Intermediate responder</u> ( $6\sim 15\text{mmHg}$ )	9/31(29%)	5/31(16%)
<u>High responder</u> ( $>15\text{mmHg}$ )	0/31(0%)	0/31(0%)

Dennis Lam et al, Ophthalmology 2001

## まとめ(2)

- ① 抗アレルギー点眼液にはヒスタミンH1受容体拮抗薬と肥満細胞膜安定化薬があり、単剤でも花粉性結膜炎患者に有用である。
- ② 塩化ベンザルコニウム(BAK)含有の点眼液は、目の健康な人に使用する時には問題ないが、重症ドライアイ、CL装用者、多剤点眼使用者、BAKアレルギーなどに使用する時には注意を必要とする。
- ③ 今年の飛散量は関東では過去10年平均値や2016年との比較では下回る。しかし、3,000~4,000(個/cm<sup>3</sup>)以上の大量飛散となる見込み。
- ④ 初期療法は毎年重症の花粉性結膜炎で、かつ当年の花粉飛散量が大量の時考慮する。
- ⑤ 舌下免疫療法が普及すれば、抗アレルギー点眼液の使用頻度・期間が減り、医療経済的にはよい。
- ⑥ 低力価ステロイド点眼液にも眼圧上昇作用があり、特に小児では注意を必要とする。

## Take Home Message

花粉性結膜炎は国民の3割近くが罹患し、その痒みはQOLを低下させる。花粉シーズンをうまく乗り越えるには、セルフケアとともに眼科医・耳鼻科医の正確な診断・適切な治療が必要であり、市販薬で症状が取れないときには是非受診してください。