

アレルギー性結膜疾患の治療

東京女子医科大学眼科

タカムラ エツコ
高村 悦子

(受理 平成23年10月26日)

Treatment of Allergic Conjunctival Diseases

Etsuko TAKAMURA

Department of Ophthalmology, Tokyo Women's Medical University

Allergic conjunctival diseases involve chronic allergic conjunctivitis caused by immediate hypersensitivity, and are divided into 4 groups: seasonal or perennial allergic conjunctivitis, vernal keratoconjunctivitis, atopic keratoconjunctivitis, giant papillary conjunctivitis. Among the treatments of seasonal allergic conjunctivitis, especially Japanese cedar pollinosis, preseasonal treatment with antiallergic ophthalmic solution is effective to relieve the symptoms during the peak of pollen season. Antihistamine action is known to immediately relieve the symptoms. During the period when the symptoms become severe, a steroid ophthalmic solution in combination with antihistamines can be administered. As self-care measures to prevent the disease, rinsing with preservative-free artificial tears and using goggles when outdoors could be useful.

Combination treatments with antiallergic ophthalmic solution, steroid ophthalmic solution, and immunosuppressant ophthalmic solution are very effective to treat severe vernal keratoconjunctivitis. After the improvement of symptoms, first, the steroid ophthalmic solution is tapered. At present, 2 kinds of immunosuppressant ophthalmic solutions (cyclosporine 0.1% or tacrolimus 0.1%) have been approved for the treatment of vernal keratoconjunctivitis in Japan. Cyclosporine ophthalmic solution enables the gradual reduction of steroid doses with the combined administration of antiallergic ophthalmic solution and steroid ophthalmic solution. Tacrolimus ophthalmic suspension itself has been effective in cases with severe steroid resistance.

Key Words: allergic conjunctival diseases, antiallergic ophthalmic solution, preseasonal treatment, vernal keratoconjunctivitis, immunosuppressant ophthalmic solution

はじめに

アレルギー性結膜疾患は、I型アレルギーが関与する結膜の炎症性疾患であり、臨床所見の特徴から、アレルギー性結膜炎(季節性、通年性)、春季カタル、アトピー性角結膜炎、巨大乳頭結膜炎に分類される¹⁾。スギ花粉症を代表とする季節性アレルギー性結膜炎では、I型アレルギー反応の即時相による炎症、すなわち、マスト細胞の脱顆粒によって結膜局所に遊出したヒスタミンなどのメディエーターが血管や神経に作用し、かゆみや充血の症状を引き起こす。一方、春季カタルやアトピー性角結膜炎では、即時相の反応とともに、結膜局所でのTリンパ球からの

各種サイトカインが関与し、活性化好酸球の脱顆粒によって局所に遊離した塩基性たんぱくによる角膜障害や結膜の増殖性変化など遅発相の関与が考えられる。したがって、アレルギー性結膜疾患では、病型と重症度を考え治療戦略を立てる必要がある。

ここでは、アレルギー性結膜疾患の治療について、季節性アレルギー性結膜炎と春季カタルを中心に解説する。

1. アレルギー性結膜炎の治療

スギ花粉症を代表とするアレルギー性結膜炎の治療は、花粉飛散期には抗アレルギー点眼薬を第一選択とし、花粉飛散ピーク時で症状がおさまらなければ

Table Antiallergic ophthalmic solution

	Genetic names	Product names
Mast cell stabilizer	Disodium cromoglicate	Intal® ophthalmic solution UD Intal® ophthalmic solution
	Amlexanox	Elics® ophthalmic solution
	Pemirolast potassium	Alegysal® ophthalmic solution Pemilaston® ophthalmic solution
	Tranilast	Rizaben® ophthalmic solution Tramelas® ophthalmic solution
	Ibudilast	Eyevinal® ophthalmic solution Ketas® ophthalmic solution
	Acitazanolast hydrate	Zepelin® ophthalmic solution 0.1%
	Histamine H ₁ receptor antagonist	Ketotifen fumarate
Levocabastine hydrochloride		Livostin® ophthalmic suspension 0.025%
Olopatadine hydrochloride		Patanol® ophthalmic solution 0.1%

ば、ステロイド点眼薬を併用する¹⁾。

1) 抗アレルギー点眼薬の種類と特徴

抗アレルギー点眼薬として、現在9種類の薬剤が点眼製剤化されている (Table)。メデイエーター遊離抑制薬が6種類、ヒスタミン H₁ 受容体拮抗薬 (抗ヒスタミン薬) が3種類である。いずれの点眼薬も、アレルギー性結膜炎の治療薬としての効果、安全性は点眼開始2週間後の自覚症状の改善を指標にして行った多施設二重盲検試験においては、ほぼ同等の結果である²⁾。しかし、花粉によるアレルギー性結膜炎に対して、抗ヒスタミン点眼薬はより早期に効果が得られることが報告されている。両眼同程度の自覚症状を有する季節性アレルギー性結膜炎患者の片眼に抗ヒスタミン点眼薬を、他眼に人工涙液を点眼し、経時的に眼掻痒感のスコアを比較すると、抗ヒスタミン点眼薬は15分後にはより有意な低値を示している³⁾。また、イネ科の花粉によるアレルギー性結膜炎に対し、抗ヒスタミン点眼薬の自覚症状のスコアの推移をメデイエーター遊離抑制点眼薬と比較すると、投与開始後5日目で抗ヒスタミン点眼薬が有意な低値を示した⁴⁾。

2) 抗アレルギー点眼薬の選択

抗アレルギー点眼薬はいずれもすでに内服薬や点鼻薬として認可され処方されているものであるが、点眼薬では、全身への移行が少ないため、内服薬に比べ眠気など副作用を気にせず使えるメリットがある。またクロモグリク酸ナトリウム点眼薬とケトチフェン点眼薬では、点眼薬に含有される防腐剤 (塩化ベンザルコニウム) に対するアレルギーを考慮し、防腐剤を含有しない点眼薬 (インタール®UD, ザジ

テン®UD) が、製剤化されている。開栓後の残薬の汚染を防ぐために、容器は0.35ccの使い捨てになっている。点眼液に含有される防腐剤は、頻回に眼表面の粘膜に接触することで上皮障害を起こす場合がある。ドライアイを伴う場合やほかの眼疾患の治療としてすでに防腐剤含有の多種類の点眼薬を併用している場合にも有用であり、応用範囲が広い。また、点眼薬のpHや浸透圧が涙液に近い、トラニラスト点眼薬、オロパタジン点眼薬、リボスチン点眼薬は、点眼時の刺激が少なく、小児や初期療法に使いやすい。

3) 眼誘発試験による抗アレルギー点眼薬の薬効評価

花粉症に対する点眼薬の有効性を検討する場合、花粉飛散期に症状を有する患者を対象に行う環境試験が用いられているが、経過観察期間での花粉飛散量が結果に影響を及ぼす可能性があり、評価が難しいことがある。眼誘発テスト (conjunctival allergen challenge test: CAC) は、日常生活で抗原に曝露された状態と同じ機序でアレルギー性結膜炎を再現でき、環境試験に比較し、花粉飛散量などの環境要因や個体差などを最小限にして行うことができるアメリカ食品医薬品局 (FDA) で認可されているアレルギー性結膜炎に対する治療薬の評価方法である⁵⁾。無症状期のアレルギー性結膜炎患者に同意を得て、両眼に同程度の、眼掻痒感、充血などのアレルギー性結膜炎の症状が発現する濃度の抗原溶液を点眼し、眼症状を誘発する方法である。著者らが行ったCACの方法として、まず、低濃度のスギ抗原溶液を点眼し、眼掻痒感および充血が発現するスギ抗原溶液の至適濃度を決定する。2回目の来院で至適濃度の抗

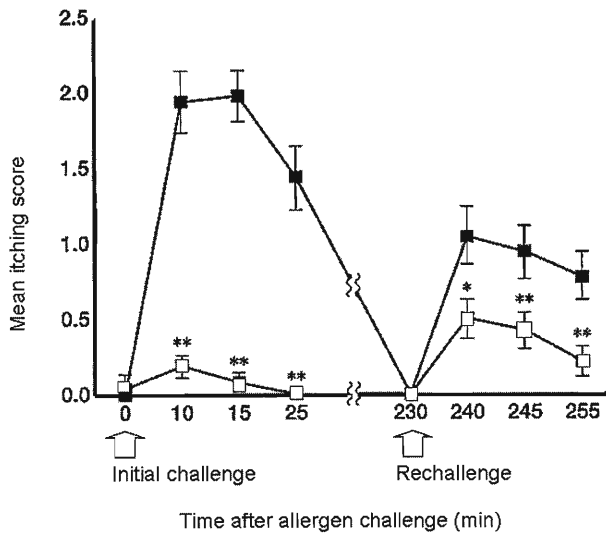


Fig. 1 Time-course change in itching score after conjunctival allergen challenge (n=24)

The mean itching score in the levocabastine-treated eye was significantly lower than the mean score in the vehicle-treated eye. Levocabastine was significantly more effective than the vehicle in inhibiting the itching upon rechallenge 4 h after administering study medication. A significant difference compared with vehicle was observed: * $p < 0.01$, ** $p < 0.001$. □: levocabastine, ■: vehicle.

原点眼によって両眼に同程度の症状が出現することを確認する。3回目の来院では、抗アレルギー点眼薬などの試験薬を片眼に、対照薬またはプラセボを他眼に点眼後、2回目までの来院で決定した至適濃度のスギ抗原溶液を点眼し、その後の症状、所見を左右眼で比較する。この方法を用いて、スギ花粉によるアレルギー性結膜炎の既往が明らかであり、血清学的検査(RAST法)でスギ抗原特異的IgE抗体陽性の患者に同意を得て、花粉非飛散期にニホンスギ抗原によるCACを行い、抗ヒスタミン点眼薬である0.025%レボカバステチン点眼薬の有効性を評価した。その結果、抗原溶液点眼15分後の眼掻痒感、充血はプラセボと比較し有意な改善がみられ、4時間後のスギ抗原溶液点眼による再誘発後にも、0.025%レボカバステチン点眼薬の効果が持続していることが明らかとなった(Fig.1)⁶⁾。また、抗ヒスタミン点眼薬の薬効の比較もこの方法で評価することができる。片眼に0.1%オロパタジン点眼薬を、他眼に0.025%レボカバステチン点眼薬を点眼し、3.5時間後に至適濃度の抗原を両眼に投与し、その3,5,7分後の眼掻痒感を両眼で比較した結果では、いずれの時間においても0.1%オロパタジン点眼薬が0.025%

レボカバステチン点眼薬に比べ有意に低値を示している⁷⁾。

最近、本邦においても花粉曝露室を応用した誘発試験が行われている。花粉曝露室は一定の花粉を室内に飛散させることが可能な施設であり、自然環境に近い状況で花粉症の症状を誘発することができる。現在、東京、千葉、和歌山、大阪の4カ所があり、アレルギー性鼻炎に対する治療薬の評価に用いられている⁸⁾。著者らも、アレルギー性結膜炎患者を対象に花粉曝露室で抗ヒスタミン点眼薬の有効性を検討したところ、入室2時間後には、CACと同様なアレルギー性結膜炎の自覚所見が得られ、この方法においては、0.025%レボカバステチン点眼薬が0.1%オロパタジン点眼薬に比べ眼掻痒感の有意な改善が認められている⁹⁾。

4) アレルギー性結膜炎に対する初期療法の効果

初期療法とは、スギ花粉飛散初期の症状がないか、あってもごく軽度の時期から治療を開始する方法で、花粉飛散時期の症状の軽減、症状発現期間の短縮が期待できる。抗アレルギー点眼薬は副作用がほとんどないため、初期療法にも使いやすい。ケトチフェン点眼薬を花粉飛散開始2週間前から開始し、飛散開始時期に点眼治療を開始した群(季節前非投与群)と花粉飛散時期の自覚症状の程度をビジュアルアナログスケールにより比較した結果、初期療法群ではすべての自覚症状のスコアは有意に低値を示した¹⁰⁾。また、一眼にオロパタジン点眼薬を、もう一眼に人工涙液を花粉飛散開始前から点眼した場合も、オロパタジン点眼薬で花粉飛散期の症状発現が抑制されている¹¹⁾。一方、花粉飛散開始前にあたる2月初旬から4月までの累積発症率を初期療法群と発症後投与群で比較した報告では、初期療法群で症状の発現が遅く、また、約30%では、症状が発現しない結果となっており、症状発現期間の短縮が認められている¹²⁾。実際、初期療法により、花粉飛散ピーク時の症状が例年に比較し軽症であった患者は、その後もこの方法を希望することから考えても、点眼薬による初期療法の効果は日常臨床の場でも有用と思われる。

5) ステロイド点眼薬の使用法と注意点

スギ花粉によるアレルギー性結膜炎では、通常中等度の強さの0.1%フルオロメトロン点眼薬を1日2~4回用い、症状が改善すれば中止する。ステロイドを用いる場合は投与経路にかかわらず、常に、効果と副作用を考慮する必要があるが、点眼薬においても同様である。

ステロイドを点眼薬で用いる場合、注意すべき副作用は眼圧上昇と眼感染症の悪化である。緑内障は、眼圧上昇により視神経が傷害され視野が狭くなり、放置すればいずれは失明にいたる疾患である。ステロイドによる眼圧上昇は通常可逆的なので、早期に発見し、ステロイド点眼の中止や点眼回数を減らすことで、緑内障にいたることは回避できる。しかし、この場合の眼圧上昇は自覚症状を伴わないため、患者自身が気づくことはなく、眼圧測定が唯一の発見の方法となる。ステロイド点眼薬による眼圧上昇は、正常人の約30%に起こり¹³⁾、とくに小児では頻度が高い¹⁴⁾。ステロイドであれば種類、投与量、経路にかかわらず眼圧上昇をきたしうが、量依存性であることから、点眼薬、眼軟膏などの眼局所への投与がもっとも危険となる。また、長期投与では眼圧上昇はときに不可逆的となることもある。これらのことを考えると、ステロイド点眼薬は、定期的な眼圧チェックを行うことが不可能な眼科専門医以外では処方すべきではないと考えている。

2. アレルギー性結膜炎の予防とセルフケア

1) 人工涙液による洗眼

涙液に飛び込んだアレルゲンを洗い流すために、人工涙液による洗眼を勧めている。治療薬として点眼する場合と異なり、目的は洗眼であり、頻回に行うことが望ましい。この場合、点眼薬に含有される防腐剤¹⁵⁾を考慮し、市販されている防腐剤が含有されていない人工涙液での頻回点眼を勧めている。カップ式の洗浄器具は、眼周囲の皮膚の汚れや皮膚に付着したアレルゲンや汚れを眼表面に接触させる。また、洗浄液に含有される防腐剤が高濃度であり好ましくない。

2) ゴーグル型眼鏡

アレルゲンの飛散時期には、ゴーグル型眼鏡の使用が有用である。花粉予防用としてプラスチックの覆いがサイドパネルとして一体化したゴーグル型眼鏡が販売されている。顔にフィットさせるために、つるとガラスの部分の角度や、つるの長さを調節できるように工夫されている。ゴーグル型眼鏡の装用に抵抗がある場合、眼鏡装用のみでも、眼表面に飛び込む花粉量は減少させることが可能である¹⁶⁾。

3) コンタクトレンズ装用の可否

眼搔痒感が強く、充血、眼脂などのアレルギー性結膜炎の症状が明らかな時期には、コンタクトレンズをはずして治療を行うことが原則である¹⁷⁾。この時期にコンタクトレンズを装用するとレンズに眼脂

などが残留し、結膜炎の症状を悪化させる。症状がおちついている時期には、レンズの装用前後で抗アレルギー点眼薬を点眼し、装用時には、防腐剤無添加人工涙液による洗眼を行うことを勧めている。この時期のコンタクトレンズ装用の可否、治療薬の選択はかかりつけの眼科医とよく相談する必要がある。

3. 春季カタルの治療

アレルギー性結膜疾患のなかでも角膜病変も伴うことがあり、治療に難渋するのは、春季カタル、アトピー性角結膜炎といった重症型アレルギー性結膜疾患である。今まで、瞼結膜に石垣状乳頭増殖や角膜にシールド潰瘍を伴う眼瞼型の春季カタルでは、抗アレルギー点眼薬に加え、0.1% ベタメタゾンなどの高濃度ステロイド点眼薬を用いなければ症状の改善が望めず、その結果、ステロイド点眼薬の副作用、すなわち、眼圧上昇や眼感染症の合併にしばしば悩まされてきた。最近、春季カタルの治療に免疫抑制点眼薬が用いられるようになり、治療の選択肢が増え、有効かつ安全に春季カタルの治療が行えるようになってきている。

1) 免疫抑制点眼薬

現在、眼科領域においては、2種類の免疫抑制点眼薬が春季カタルの治療薬として認可されている。2006年1月に認可された0.1% シクロスポリン点眼薬(パピロック®ミニ点眼液 0.1%)は、防腐剤を含まない1回使い捨て容器に入った水性点眼薬で1回1本、1日3回点眼する。0.1% タクロリムス点眼薬(タリムス®点眼液)は、2008年5月に認可された懸濁点眼薬で1日2回の用法となっている。

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¹⁸⁾、肥満細胞の脱顆粒抑制作用¹⁹⁾を有する。しかし、難溶性、高分子であるシクロスポリンは、点眼製剤化が難しく、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液による春季カタルに対する有効性は認められてはいたものの^{20)~23)}油性点眼薬は点眼時の不快感が強^{20)~24)}、また、 α -シクロデキストリン可溶化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²⁵⁾であり、いずれも長期に使用するには問題があった。0.1% シクロスポリン点眼薬は、室温で安定な水性点眼液で、春季カタルを適応として認可された世界で最初のシクロスポリン点眼薬である²⁶⁾。

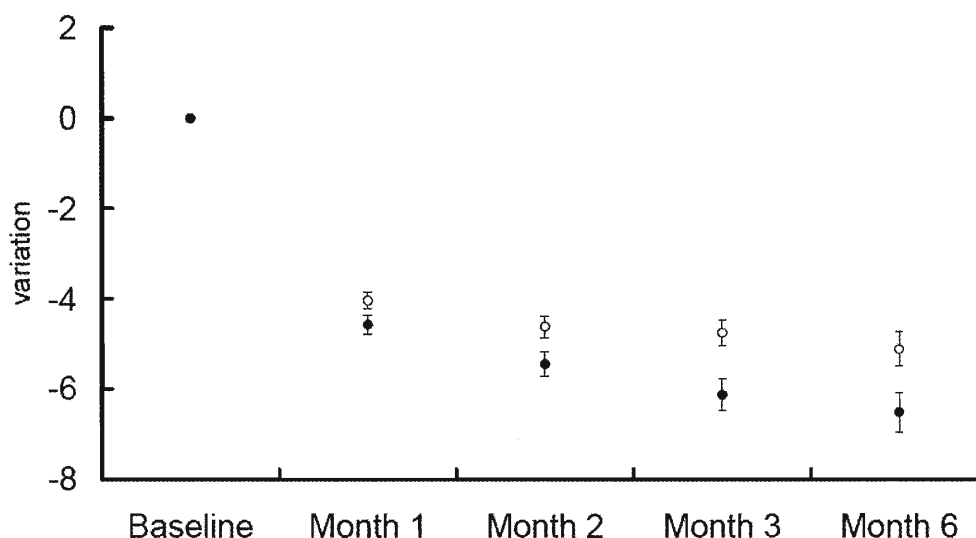


Fig. 2 Changes in the variation of the total symptom score and total sign score
Changes in the variation (average, 95% confidence interval) from the baseline of the total 6 symptoms score (range, 0 to 18) and the total 10 signs score (range, 0 to 30). Both scores significantly decreased from Month 1 through Month 6 ($p < 0.001$, Wilcoxon signed rank test). ○: total symptom score, ●: total sign score. (Adapted from ref. 27)

著者らは、市販後約2年間に0.1%シクロスポリン点眼薬が処方された全症例を登録して6ヵ月間の前向き観察研究を実施し、春季カタルの自覚症状(そう痒感, 眼脂, 流涙, 羞明感, 異物感, 眼痛の6症状)および他覚所見(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, 輪部のトランタス斑・腫脹, 角膜上皮障害の10所見)の重症度を0(なし), 1(軽度), 2(中等度), 3(高度)の4段階にスコア化し評価した。その結果, 春季カタル2,597例の自覚症状および他覚所見の全項目において, 投与後1~6ヵ月にわたりスコアは有意に低下し, 合計スコアの1, 3, 6ヵ月時の変化量は, 自覚症状-4.0, -4.8, -5.1, 他覚所見-4.6, -6.1, -6.5と投与開始時に比較し有意に改善した(Fig. 2)²⁷⁾。0.1%シクロスポリン点眼薬は高濃度ステロイド点眼薬に比較し, 効果の発現は緩徐だが, ステロイド点眼薬との併用で1ヵ月後には重症な角結膜所見が改善することが明らかとなった。また, シクロスポリン点眼薬使用開始時, ステロイド点眼薬をすでに使用していた症例の3割は3ヵ月以内にステロイド点眼薬の離脱が可能となっている。

タクロリムスもカルシニューリン阻害薬であるが, 免疫抑制効果はシクロスポリンの100倍の作用が期待できる薬剤である²⁸⁾。すでに, 外用薬としては, アトピー性皮膚炎に対しタクロリムス軟膏(プ

ロトピック[®]軟膏)が用いられており, その効果, 安全性は明らかであるが, 眼科領域においても, タクロリムス軟膏は眼表面の炎症性疾患への有効性が報告されている²⁹⁾。

0.1%タクロリムス点眼薬は, 春季カタル, アトピー性角結膜炎に対し, プラセボを対象に行った多施設二重盲検比較試験では, 投与1週間後には有意な症状の改善が得られ, ステロイド抵抗性の重症例に対しても治療効果が得られている³⁰⁾。

免疫抑制点眼薬で気になるのは, 副作用であるが, 両薬とも全身への影響はほとんどないと思われる。シクロスポリンは高分子であり, 点眼薬が眼内へはほとんど浸透しない。また, タクロリムスにおいても点眼薬使用中の血中濃度は, 検出限界以下の症例がほとんどであり, 測定できた症例でも, 全身へ影響しない程度の低濃度であった。シクロスポリン点眼薬の全例調査²⁷⁾では, 麦粒腫, 細菌性結膜炎などの眼感染症は1.44%に認められている。眼感染症発現の要因別解析を行った結果, 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倍のリスク上昇であった。アトピー性皮膚炎患者では顔面の皮膚に, 細菌や単純ヘルペスウイルスの感染を起こしやすく, 同時に角膜感染症を伴いやすい³¹⁾。また, 春季カタルの治療には, ステロイド点眼薬を併用する場合も多く,

眼感染症を発症しやすい要因がある。したがって、春季カタルの治療においては、アレルギー炎症の治療のみならず、眼感染症の発症にも注意を払う必要があると思われる。眼感染症が疑われた場合には、ステロイド点眼薬と同様、免疫抑制点眼薬も一旦中止し、感染症に対する治療を優先する。

2) 春季カタルの治療戦略

重症例では、抗アレルギー点眼薬、ステロイド点眼薬、免疫抑制点眼薬の併用で治療を開始し、症状の改善に伴いステロイド点眼薬の濃度、点眼回数を漸減する。輪部の球結膜の堤防状隆起を特徴とする輪部型春季カタルでは、抗アレルギー点眼薬と免疫抑制点眼薬の併用だけで、ステロイド点眼薬を用いなくても短期間で改善が得られる。抗アレルギー点眼薬と免疫抑制点眼薬はできるだけ継続したほうが、寛解期間の延長や、ピーク時の症状の軽症化が期待できる。効果不十分な場合は、ステロイドの投与ルートを眼板下注射や内服に変更し、長期にわたり角膜障害の改善が得られない場合には、乳頭切除などの外科的治療³²⁾を併用する。

4. アトピー性角結膜炎の治療

アトピー性角結膜炎では、眼瞼炎の重症度が角結膜所見に影響を及ぼすことから、角結膜炎の治療とともに眼瞼炎の治療を行う必要がある。治療の基本は、ステロイドの外用薬であるが、眼瞼縁に塗布する場合は、眼軟膏を用いている。ステロイド外用薬の臨床効果のランクでは、眼軟膏の位置づけは、低いですが、顔面、特に眼周囲は皮膚がうすく、ステロイドの浸透性が他部位の皮膚より良好なので、眼軟膏でも効果は期待できる。ただし、眼軟膏のなかには、抗菌薬のフラジオマイシンを含有したものがある。フラジオマイシンは、接触皮膚炎を起こす頻度の高い抗菌薬であるため、安全性を考えると、抗菌薬の含有されていないステロイド眼軟膏の使用を勧めている。通常ステロイド外用剤を眼瞼に塗布するだけでは、眼圧は上昇しなかったが³³⁾、ステロイド眼軟膏でも大量に塗布すれば、眼表面に残留し、眼圧上昇などの副作用を起こさないとも限らない。そこで、必要最小限の眼軟膏の塗り方としては、人差し指の先に眼軟膏をのせ、親指でのばし、ごく少量を炎症のある部分にうっすらと塗る、という方法を説明している。

おわりに

免疫抑制点眼薬の開発によりアレルギー性結膜疾患の治療戦略が新たな展開を見せ始めた。今後は、

重症例の病態を解明しつつ、より有効で安全な治療薬の使用方法を検討していく必要がある。

謝 辞

稿を終えるにあたり、長年にわたりご指導いただいた堀貞夫先生に深謝申し上げます。

文 献

- 1) 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（第2版）. 日眼会誌 114：831-870, 2010
- 2) 高村悦子：EBMに基づいたアレルギー性結膜炎の治療薬. 臨眼 55（増刊）：100-108, 2001
- 3) Fujishima H, Fukagawa K, Takano Y et al: The early efficacy of topical levocabastine in patients with allergic conjunctivitis. Allergol Int 55: 301-303, 2006
- 4) 福島敦樹, 中川やよい, 内尾英一ほか：スギ花粉以外の抗原によるアレルギー性結膜炎の薬物療法—ヒスタミン H1 受容体拮抗点眼薬とメディエーター遊離抑制点眼薬の効果について—。あたらしい眼科 22：225-229, 2005
- 5) Abelson MB, Chambers WA, Smith LM: Conjunctival allergen challenge. A clinical approach to studying allergic conjunctivitis. Arch Ophthalmol 108: 84-88, 1990
- 6) Takamura E, Nomura K, Fujishima H et al: Efficacy of levocabastine hydrochloride ophthalmic suspension in the conjunctival allergen challenge test in Japanese subjects with seasonal allergic conjunctivitis. Allergol Int 55: 157-165, 2006
- 7) 大野重昭, 内尾英一, 高村悦子ほか：日本人のアレルギー性結膜炎に対する 0.1% 塩酸オロパタジン点眼液の有効性と使用感の比較—0.25% 塩酸レボカバステチン点眼液との比較—。臨眼 61：251-255, 2007
- 8) Hashiguchi K, Tang H, Fujita T et al: Preliminary study on Japanese cedar pollinosis in an artificial exposure chamber (OHIO Chamber). Allergol Int 56: 125-130, 2007
- 9) 高村悦子, 榎本雅夫, 中川やよいほか：花粉暴露室においてスギ花粉により誘発される眼アレルギー症状—塩酸レボカバステチン点眼液（リボスチン点眼液 0.025%）と塩酸オロパタジン点眼液（パタノール点眼液 0.1%）の臨床効果—。アレルギー免疫 15：110-119, 2008
- 10) 高村悦子：アレルギー性結膜炎の治療 初期療法, 季節前投与. アレルギーの臨床 14：650-654, 1994
- 11) 海老原伸行：塩酸オロパタジン点眼液による季節性アレルギー性結膜炎の初期療法. あたらしい眼科 24：1523-1525, 2007
- 12) 齋藤圭子：アレルギー性結膜炎に対する予防的治療法. あたらしい眼科 17：1199-1204, 2000
- 13) Armaly MF: Statistical attributes of the steroid hypertensive response in the clinically normal eye. Invest Ophthalmol 4: 187-197, 1965
- 14) Ohji M, Kinoshita S, Ohmi E et al: Marked intraocular pressure response to instillation of corticosteroids in children. Am J Ophthalmol 112: 450-

- 454, 1991
- 15) 高村悦子, 高野博子, 篠崎和美ほか: ドライアイに対する防腐剤無添加人工涙液の有用性. 日コンタクトレンズ会誌 **35**: 312-316, 1993
 - 16) 雑賀寿和: 花粉症による結膜アレルギーの最近の治療法. アレルギーの臨 **15**: 180-183, 1995
 - 17) 高村悦子: コンタクトレンズと花粉症. 日コンタクトレンズ会誌 **52**: 63-66, 2010
 - 18) Elliott JF, Lin Y, Mizel SB et al: Induction of interleukin 2 messenger RNA inhibited by cyclosporin A. *Science* **226**: 1439-1441, 1984
 - 19) Shii D, Oda T, Shinomiya K et al: Cyclosporine A eye drops inhibit the early-phase reaction in a type-I allergic conjunctivitis model in mice. *J Ocul Pharmacol Ther* **25**: 321-328, 2009
 - 20) BenEzra D, Pe'er J, Brodsky M et al: Cyclosporine eyedrops for the treatment of severe vernal keratoconjunctivitis. *Am J Ophthalmol* **101**: 278-282, 1986
 - 21) Secchi AG, Tognon MS, Leonardi A: Topical use of cyclosporine in the treatment of vernal keratoconjunctivitis. *Am J Ophthalmol* **110**: 641-645, 1990
 - 22) Bleik JH, Tabbara KF: Topical cyclosporine in vernal keratoconjunctivitis. *Ophthalmology* **98**: 1679-1684, 1991
 - 23) 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
 - 24) Gupta V, Sahu PK: Topical cyclosporin A in the management of vernal keratoconjunctivitis. *Eye* **15**: 39-41, 2001
 - 25) 原 祐子, 岡本茂樹, 大橋裕一: 難治性アレルギー結膜疾患に対する 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
 - 26) Ebihara N, Ohashi Y, Uchio E 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**: 365-372, 2009
 - 27) 高村悦子, 内尾英一, 海老原伸行ほか: 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. 日眼会誌 **115**: 508-515, 2011
 - 28) Kino T, Hatanaka H, Miyata S et al: FK-506, a novel immunosuppressant isolated from a *Streptomyces*. II. Immunosuppressive effect of FK-506 in vitro. *J Antibiot* **40**: 1256-1265, 1987
 - 29) Miyazaki D, Tominaga T, Kakimaru-Hasegawa A et al: Therapeutic effects of tacrolimus ointment for refractory ocular surface inflammatory diseases. *Ophthalmology* **115**: 988-992, 2008
 - 30) Ohashi Y, Ebihara N, Fujishima H et al: A randomized, placebo-controlled clinical trial of tacrolimus ophthalmic suspension 0.1% in severe allergic conjunctivitis. *J Ocul Pharmacol Ther* **26**: 165-174, 2010
 - 31) 高村悦子: アトピー性眼瞼炎. 「アトピー性皮膚炎と眼」(山本 節・大野重昭編), pp98-108, 中山書店, 東京 (1997)
 - 32) Fujishima H, Fukagawa K, Satake Y et al: Combined medical and surgical treatment of severe vernal keratoconjunctivitis. *Jpn J Ophthalmol* **44**: 511-515, 2000
 - 33) 有川順子, 檜垣祐子, 高村悦子ほか: アトピー性皮膚炎患者の眼圧と顔面へのステロイド外用療法との関連性についての検討. 日皮会誌 **112**: 1107-1110, 2002