

第3章 アレルギー性結膜疾患のEBMs

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副腎皮質ステロイド(以下, ステロイド)点眼薬は有用か?

推奨提示

季節性アレルギー性結膜炎, 通年性アレルギー性結膜炎に対してステロイド点眼薬を条件つきで推奨する。

推奨の強さ

使用することを弱く推奨する。

CQに対するエビデンスの強さ

B(中)

解説

I. クリニカルクエスチョン(CQ)が重要な臨床課題である理由

ステロイド点眼薬はアレルギー性結膜炎(allergic conjunctivitis: AC)に対して広く一般に使われている薬剤であり, その有用性について明らかにすることが求められる。

II. エビデンス評価

PubMed 検索にて, 17 篇の論文が検討対象となった^{39)79)~94)}。

AC に対するステロイド点眼薬の有効性について, 過去に 9 篇の無作為化比較試験(randomized controlled trial: RCT)が報告されている^{39)83)~86)88)90)91)94)}。しかしそ

れらの評価項目はそれぞれの研究によって異なっており, そのうち結膜充血を評価したものが 7 篇(うちプラセボ対照比較試験が 4 篇, 以下同順), 他覚所見の合計スコア 2 篇(2 篇), 結膜浮腫 2 篇(1 篇), 自他覚所見の合計スコア 1 篇(1 篇), 結膜乳頭 1 篇(1 篇), 結膜濾胞 1 篇(1 篇), 眼瞼浮腫 1 篇(0 篇)であった。3 篇以上で評価がなされていたのは結膜充血スコアのみであり, これら 3 篇についてメタアナリシス(MA)を施行したところ, ステロイド点眼薬の結膜充血に対する有用性が示された(エビデンスレベル: B)。

また, MA に含めることのできなかった 6 篇中 5 篇において, ステロイド点眼のプラセボ(エビデンスレベル: A)ないし非ステロイド性抗炎症薬(non-steroidal anti-inflammatory drug: NSAID)点眼(エビデンスレベル: B)に対して他覚的所見の改善に優れる, あるいは劣らないとの一貫した結果が示されており, ステロイド点眼薬の有用性を支持するものと考えられる。

III. 益と害のバランス評価

ステロイド点眼薬には, 眼圧上昇(エビデンスレベル: B)⁹⁵⁾, 易感染性, ステロイド白内障, 結膜血管拡張などの副作用の発現もみられることが知られている。そのため AC に対して闇雲に使用することは避け, 重症例や抗アレルギー点眼薬に効果不十分な症例に限定して使用することが望ましい。また, 眼科医による十分な経過観察が可能であることを使用の条件とする。

IV. 患者の価値観・希望とコスト

ステロイド点眼薬は痒みや充血に対して即効性があり, 患者の中にはステロイド点眼薬に依存的となる場合がある。しかし, まずは抗アレルギー点眼薬を決められた回数である一定期間継続して点眼し, そのうえで十分な効果が認められない場合にのみステロイド点眼薬を使用する必要がある。

CQ2 春季カタルにステロイド点眼薬は有用か？

推奨提示

春季カタルに対してステロイド点眼薬を条件つきで推奨する。

推奨の強さ

使用することを強く推奨する。

CQ に対するエビデンスの強さ

B(中)

解説

I. CQ が重要な臨床課題である理由

現在、春季カタル(vernal keratoconjunctivitis : VKC)は、ステロイド点眼薬と抗アレルギー点眼薬の併用または免疫抑制点眼薬単独で治療されることが多い。VKCは重症疾患のため高力価ステロイド点眼薬(0.1%ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム相当)が長期間使用されることが多く、眼圧上昇、感染症併発により治療が中断されることも少なくない。特にVKC患者は年少者に多いため、眼圧上昇は臨床で大きな問題である。免疫抑制点眼薬〔特に0.1%タクロリムス水和物(以下、タクロリムス)点眼薬〕は眼圧上昇作用はなく⁹⁵⁾、また感染症誘発のリスクも比較的少ないため、高力価ステロイド点眼薬の代わりに使用されることが多い。しかし免疫抑制点眼薬は高価であり、点眼時の刺激感が強く使用できない症例も存在する。

II. エビデンス評価

免疫抑制点眼薬の登場以前は、高力価ステロイド点眼薬はVKCに広く使用されていた。システマティックレビュー(SR)のための文献検索において、VKCおよびアトピー角結膜炎(atopic keratoconjunctivitis : AKC)の診断が明確に分離されない、あるいは重症のアレルギー性結膜疾患(allergic conjunctival disease : ACD)の中にまとめて含まれている論文を多く認めた。このため、文献検索は、CQ2, CQ3をまとめて行った。CQ2およびCQ3に対してPubMed検索により検討対象は16篇となった^{96)~111)}。

VKC患者に対する効果をステロイド点眼薬と比較したRCTは、2篇検索された¹¹⁰⁾¹¹¹⁾。1983年の西アフリカの報告においては、ステロイド点眼(0.1%デキサメタゾン)は、プラセボと比較して臨床所見と症状を顕著に改善することが報告された¹¹¹⁾。また、この報告においては、メディエーター遊離抑制薬である2%クロモグリク

酸ナトリウム点眼も同様な治療効果が報告された。さらに1995年には、プラセボと比較してステロイド点眼(0.1%ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム)の優れた治療効果が報告された¹¹⁰⁾。また、0.1%ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム点眼はNSAID点眼(フルルビプロフェン0.03%)より効果が優れるとされた。しかしながら、いずれもConsolidated Standards of Reporting Trials(CONSORT)statementの確立前であり、評価基準が記載されていないことから選択バイアスや実行バイアスの存在は否定できない。また、MAにより結果を統合するための具体的な臨床スコア値も十分な記載がない。

一方、ステロイド点眼薬の効果については多くの臨床医の長い経験により同意されている。また、非直接的なエビデンスも多く存在する。例えば、VKC患者の自覚症状や巨大乳頭組織・角膜上皮障害に対するステロイド点眼薬の効果を、免疫抑制点眼薬であるシクロスポリン点眼薬と比較した論文がある¹⁰¹⁾¹⁰⁵⁾。VKCの自覚症状・他覚所見に対して2%シクロスポリン点眼薬は0.1%デキサメタゾン点眼薬と同等の治療効果が報告されている¹⁰⁵⁾。一方、0.05%シクロスポリン点眼薬をステロイド点眼薬に追加する研究においては、0.05%シクロスポリンの追加効果はみられていない¹⁰¹⁾。すなわち、高力価ステロイド点眼薬は0.05%シクロスポリン点眼薬より優れる可能性を示している。また0.1%タクロリムス点眼薬がVKCの自覚症状・他覚所見に効果的なことは報告されている³⁵⁾⁸⁷⁾。高力価ステロイド点眼薬の効果もそれに勝ることはないが³⁶⁾、巨大乳頭の治療に対してはステロイド点眼薬の有意な追加効果も報告されている³⁷⁾。以上より、エビデンスレベル・推奨度はともに高いと想定される。高力価ステロイド点眼薬はVKCに対し有用であると思われる。

III. 益と害のバランス評価

高力価ステロイド点眼薬の長期使用のリスクで一番重要なのは眼圧上昇である⁹⁵⁾。ヘルペス角膜炎のリスクもあるが、その既往の有無によってリスクは大きく異なる。一方、免疫抑制点眼薬に眼圧上昇の作用はないが、ヘルペス角膜炎のリスクはステロイド点眼薬と同等と思われる。またコストはステロイド点眼薬のほうが格段に低い。以上を鑑みて、定期的な眼科検査下でステロイド点眼薬を使用すればその益は大きい。

IV. 患者の価値観・希望とコスト

ステロイド点眼薬は免疫抑制点眼薬より安価で点眼時の刺激感も少ないので、患者にとって価値があり処方希望も多いと思われる。しかし眼圧測定のために少なくとも1回/1か月受診しなくてはならない。患者の価値観・希望に沿ってVKCの治療に免疫抑制点眼薬またはステロイド点眼薬を選択する必要がある。一般に小児の重症VKCに対しては、免疫抑制点眼薬(0.1%タクロリムス点眼薬)を第一選択とすべきである。

CQ3 アトピー角結膜炎にステロイド点眼薬は有用か？**推奨提示**

アトピー角結膜炎に対してステロイド点眼薬を条件つきで推奨する。

推奨の強さ

使用することを強く推奨する。

CQに対するエビデンスの強さ

B(中)

解説**I. CQが重要な臨床課題である理由**

AKCはその急性期にはVKCと同様、上眼瞼結膜の巨大乳頭および角膜輪部の肥厚、充血などの増殖性変化を呈する。慢性期には結膜の線維化、杯細胞の消失などを認める。VKCと同様に急性期AKCに対して免疫抑制点眼薬は有効であるものの、AKCには免疫抑制点眼薬の保険適用がない。そのためステロイド点眼薬のAKCに対する効果について判断する必要が生じる。

II. エビデンス評価

AKCのみを対象とした論文は、VKCに比べてかなり少ない。RCTに限ると、1篇のみであった¹¹²⁾。AKCに対して、ステロイド点眼薬とクロモグリク酸ナトリウム

点眼薬の比較が報告された¹¹²⁾。その結果、痒み、流涙、充血、点状表層角膜炎のスコアの改善においてステロイド点眼薬(メドリゾン)の顕著な優位性が報告された。しかしながら、CONSORT statement 確立前の1986年の報告であり、選択バイアスや実行バイアスの存在の可能性についての記載がない。

一方、AKCに関して、シクロスポリン点眼薬の効果を検証したSRにおいては、ステロイド点眼薬はベースラインの標準的治療として使用されるとの記載がある¹¹³⁾。例えば、2%シクロスポリン点眼薬はステロイド点眼薬の減量効果があることも報告されている¹¹⁴⁾。つまり、シクロスポリン点眼薬はステロイド点眼薬の効果を一部代替できる。シクロスポリン点眼薬自体が有効な治療薬であることを考慮するとステロイド点眼薬の有効性を間接的に示している。以上より、直接的な検証はわずかではあるが、使用の歴史が長く、その効果については多くの臨床医の長い経験により同意されている。ゆえにステロイド点眼薬はエビデンスレベル・推奨度ともにAKCに対し有用であると思われる。

III. 益と害のバランス評価

高力価ステロイド点眼薬の長期使用で注意しなければならないことは眼圧上昇とヘルペス角膜炎である。アトピー性皮膚炎患者は円錐角膜を合併することもある。円錐角膜では角膜が菲薄化するため、眼圧が低く測定されやすいことに注意が必要である。特にアトピー性皮膚炎患者はヘルペス角膜炎を発症しやすく注意が必要である。

IV. 患者の価値観・希望とコスト

長期にわたるステロイド点眼薬の処方が必要な場合には定期的な眼圧測定を必要とする。免疫抑制点眼薬や抗アレルギー点眼薬と比較してステロイド点眼薬は一般に値段が安く、患者への負担が少ない。

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？

推奨提示

春季カタルに対してシクロスポリン点眼薬を条件つきで推奨する。アトピー角結膜炎に対しても条件つきで推奨するが保険適用はない。

推奨の強さ

使用することを弱く推奨する。

CQ に対するエビデンスの強さ

B(中)

解説

I. CQ が重要な臨床課題である旨の背景

免疫抑制点眼薬の登場以来、VKC/AKC の治療は、旧来のステロイド点眼薬メインの治療法から免疫抑制点眼薬単独あるいは併用治療へと変わりつつある。シクロ

スポリン点眼薬は、本邦で最初に利用可能となった免疫抑制点眼薬であり、その治療効果や副作用面の知見が累積しつつある^{101)107)113)115)~141)}。そこで、シクロスポリン点眼薬の適応やその限界を理解するため、これまでのエビデンスをまとめることが必要となってきた。

II. エビデンス評価

本 CQ に対して PubMed 検索による検討対象は 22 篇となった^{101)113)115)~121)124)126)~131)134)~139)}。

RCT は、8 篇が解析対象となった。なお、VKC/AKC は明確に分類できない混合型の症例がある。また、それぞれの報告における診断基準は必ずしも同一ではない。このため、論文に記載された診断名による評価を行った。また、VKC/AKC それぞれの疾患に対する効果が明確に区別されていないことも多く、MA においては、両方の疾患を統合して算出することとした。さらに、シクロスポリン点眼薬の濃度は報告により 0.05~2% の幅を認めた。

他覚的所見に関しては、上眼瞼結膜乳頭(上眼瞼巨大乳頭)、角膜上皮障害を評価対象とした(図 3-1)。MA の統合効果量にみられるようにいずれも有意差があり、シクロスポリン点眼薬は有意な治療効果を認めた。一方、それぞれの異質性(I²)^{注)}が強くそれぞれ 89%、88% となった。対象疾患が VKC/AKC であること、また、対象者の人種や地域差による影響も想定され、これらが

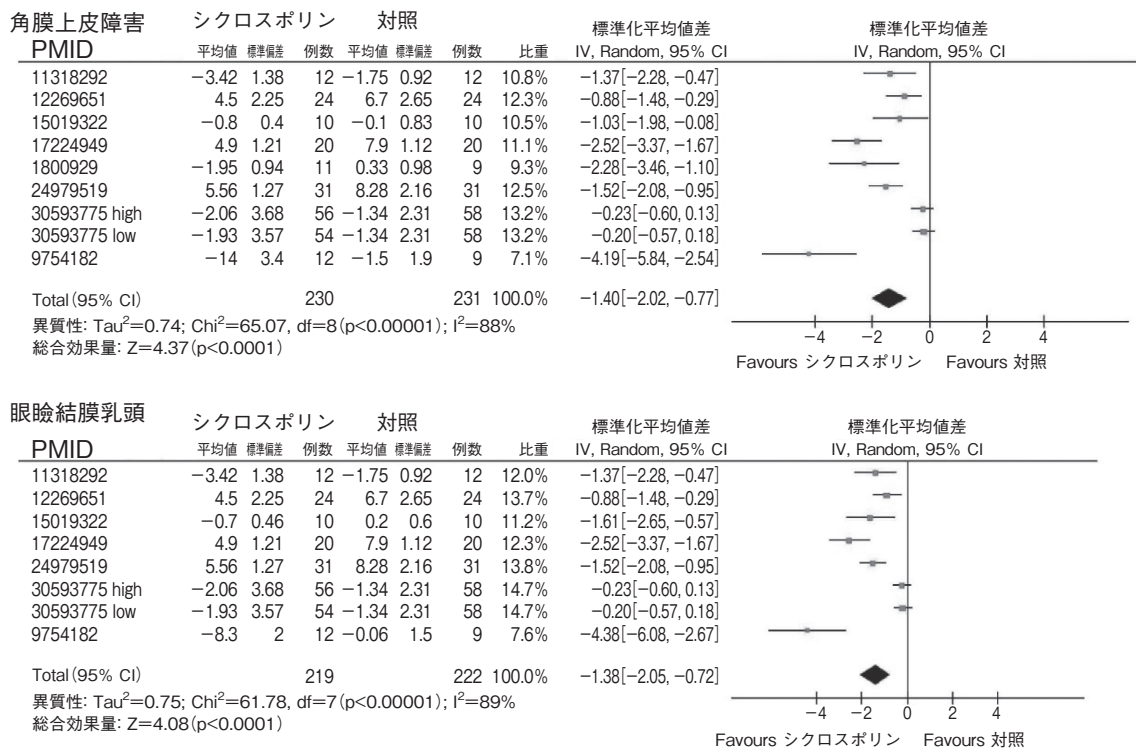


図 3-1 シクロスポリン点眼薬効果のメタアナリシス(MA)。

PubMed Identifier(PMID) : 11318292¹²⁶⁾, 12269651¹²⁷⁾, 15019322¹⁴²⁾, 17224949¹³¹⁾, 1800929¹¹⁹⁾, 24979519¹³⁷⁾, 30593775¹⁴³⁾, 9754182¹¹⁴⁾。

95% CI : 95% confidence interval(95% 信頼区間)。

高い異質性に寄与していると想定された。また、効果が弱いとする報告が少なく、効果の弱い場合に報告がなされない出版バイアスの存在が示唆された。

特に治療効果が強い報告は2%の濃度を使用していた。治療効果は、概ね濃度依存性であり(用量反応勾配)、低濃度では必ずしも強力ではないものの一貫して治療効果が認められた(エビデンスレベル:B)。また、顕著な副作用も報告されなかったため、いずれの所見に対しても弱い推奨とした。

Ⅲ. 益と害のバランス評価

有害事象は、眼瞼および角膜ヘルペスウイルス感染、角膜細菌感染併発であるが、まれな事象であり、これらに関してRCTでは報告がなく、観察研究においても十分な症例数を認めない。このため十分なエビデンスを抽出することはできなかった。しかし、シクロスポリン点眼薬の作用機序を考えるとこれらの発生には留意して使用することが望ましい。まとめると、治療効果は中等度であるが、眼圧上昇は来さず有害事象に対してもステロイド点眼薬と比較して顕著なものはない。

Ⅳ. 患者の価値観・希望とコスト

シクロスポリン点眼薬の効果は中等度であり、保険収載の0.1%製剤においても効果は中等度である。しかし、刺激感が少なく眼圧の上昇がないというメリットは本製剤を推奨するに足ると考えられる。一方、製剤のコストがステロイド点眼に比べて高価であることは、そのメリットを減弱させる。

注)：異質性は、研究間の結果のばらつきの指標であり、MAにおける評価に用いられる。異質性は、サンプリングエラー、バイアスによる偏り、非直接性による偏りなどさまざまな要因により生じる。異質性は I^2 統計量を用いて評価され、概ね以下のような基準として評価される。(Minds診療ガイドライン作成マニュアル2017より)

<40% : 低い

30~60% : 中等度

50~90% : 中等度から高度(substantial)

75~100% : 高度(considerable)

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？

推奨提示

春季カタルに対してステロイド点眼薬よりシクロスポリン点眼薬を条件つきで推奨する。アトピー角結膜炎に対しても同様であるが、保険適用はない。

推奨の強さ

使用することを弱く推奨する。

CQ に対するエビデンスの強さ

C(弱)

解説

I. CQ が重要な臨床課題である旨の背景

旧来の治療薬は、ステロイド点眼薬である。治療においては、ステロイド点眼薬の副作用と効果面を考えたうえで、ステロイド点眼薬を免疫抑制点眼薬に変更あるいは2剤の併用を検討する必要がある。

II. エビデンス評価

SRのための文献検索において、シクロスポリン点眼薬とステロイド点眼薬の比較、あるいは併用効果の評価について、検索上明確に分類することは困難であった。そのため、文献検索は、CQ5とCQ6をまとめて行い、原文の内容からエビデンスを抽出した。CQ5、CQ6に対してPubMedおよび医学中央雑誌検索により検討対象は42篇となった^{30)101)105)108)113)114)116)118)~120)123)~127)130)~132)134)136)}

^{137)142)~162)}。RCTは2篇が解析対象となった¹⁰¹⁾¹⁰⁵⁾。AKCとVKCを対象としたものが1篇¹⁰¹⁾、VKCを対象としたものが1篇となった¹⁰⁵⁾。1篇では2%シクロスポリン点眼薬と高力価ステロイド点眼薬(デキサメタゾン)が比較され(n=182/群)、乳頭スコアには差が認められなかった¹⁰⁵⁾。また、角膜上皮障害への効果はいずれもわずかであった。一方の報告においてはステロイド点眼薬に0.05%シクロスポリン点眼薬の併用の効果を検証しているが、相加効果は認められなかった¹⁰¹⁾。エビデンスは限定的でありMAは不能であった。2%シクロスポリン点眼薬に関しては、高力価ステロイド点眼薬と同等の治療効果がある可能性がある。一方、0.05%シクロスポリン点眼薬に関しては、ステロイド点眼薬に追加しても十分な効果が得られない可能性がある。

エビデンスは限定的であるが、観察研究も含めると一貫して治療効果が認められており(エビデンスレベル:C)、ステロイド点眼薬と比較して顕著な副作用の増大も報告されていない。このため弱い推奨とした。

III. 益と害のバランス評価

ステロイド点眼薬と比較した治療効果のエビデンスは乏しい。また、シクロスポリン点眼薬の濃度により治療効果が異なることが推定されるため、一貫したバランス評価の判断は困難である。

有害事象として、眼圧上昇はシクロスポリン点眼薬にはみられないが、直接これらの差をステロイド点眼薬と比較したRCTはない。一方、眼瞼および角膜ヘルペスウイルス感染併発はまれな事象であり、差を直接評価した報告はない。

IV. 患者の価値観・希望とコスト

シクロスポリン点眼薬とステロイド点眼薬の効果量の差がおそらく顕著ではないことを考えると、製剤のコストと眼圧上昇の有無がその選択の根拠となる。

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？

推奨提示

春季カタルでは、結膜増殖性変化に対してシクロスポリン点眼薬とステロイド点眼薬との併用療法を行うことを条件つきで推奨する。アトピー角結膜炎も同様であるが、シクロスポリン点眼薬の保険適用はない。

推奨の強さ

併用することを弱く推奨する。

CQに対するエビデンスの強さ

C(弱)

解説

I. CQが重要な臨床課題である理由

VKC/AKCでは、ステロイド点眼薬を主体とした治療が行われてきた。VKC/AKC症例の中にはステロイド点眼薬により眼圧が上昇しやすいステロイドレスポンダーの症例が存在するため、ステロイド緑内障は長期間のステロイド点眼薬治療における臨床上的の問題点となっていた。一方、シクロスポリン点眼薬は、VKC/AKCに対する点眼治療薬としての有用性が報告され、眼圧上昇がみられないことから、有用性と安全性を評価することは、臨床上の重要課題である。

II. エビデンス評価

シクロスポリン点眼薬とステロイド点眼薬との併用療法について臨床所見や安全性を評価したRCTはこれまで報告されていない。したがって、本CQについては、シクロスポリン点眼薬の市販後全国全例調査の結果を報

告した2篇の論文¹¹⁵⁾¹⁶⁰⁾およびVKC/AKCに対するシクロスポリン点眼薬治療の観察研究論文2篇¹⁴⁶⁾¹⁵⁸⁾を参考にした。これらの論文では、ステロイド点眼薬治療を行っている症例を含むVKC/AKC症例に対して併用療法が自覚症状や臨床スコアを軽減させること、および治療の継続によりステロイド点眼薬が離脱可能となる症例が増加することが示されている。一方で、ステロイド離脱困難例やステロイド離脱後の再発例の存在も明らかにされていることから、シクロスポリン点眼薬を使用したVKC/AKC治療は重症度によりシクロスポリン点眼薬単独で治療が可能な症例、併用療法が必要な症例、併用療法に抵抗する症例に分類することができると考えられる。したがって、シクロスポリン点眼薬単独治療では治療効果が十分に得られない症例に対しては、ステロイド点眼薬の併用は条件つきで推奨されると考えられる。しかし、ステロイド点眼薬の副作用である眼圧上昇によりステロイド点眼薬の併用期間が限定される可能性がある。ステロイド点眼薬の併用が必要な重症度、使用するステロイド点眼薬の種類、使用期間、ステロイド点眼薬の離脱の目安については今後明らかにされる必要がある。

III. 益と害のバランス評価

患者にとって好ましい効果は、単剤による治療よりも2剤併用療法で治療効果が向上することである。一方で、患者にとって好ましくない効果は、ステロイド点眼薬による眼圧上昇や、ステロイド点眼薬と免疫抑制点眼薬における単純ヘルペスウイルス感染症を代表とする前眼部感染症の併発リスクである。益と害のバランスにおいても、現時点ではエビデンスが十分ではない。注意深い経過観察を通じ、期間を限定したうえで併用療法を行うことが望ましい。

IV. 患者の価値観・希望とコスト

アドヒアランスに関連する2剤点眼による負担や点眼時の刺激感、眼圧上昇などの有害事象に対する精神的負担、点眼薬にかかるコストなどが検討すべき対象となる。併用療法の適応は、これらのことを勘案したうえで決定することが望ましい。

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？

推奨提示

春季カタルやアトピー角結膜炎では、タクロリムス点眼薬が角膜上皮障害、巨大乳頭を改善させることが示唆され、実施することを推奨する。ただし、アトピー角結膜炎に対してタクロリムス点眼薬の保険適用はない。

推奨の強さ

使用することを強く推奨する。

CQ に対するエビデンスの強さ

A(強)

解説

I. CQ が重要な臨床課題である理由

タクロリムス点眼薬は、VKCやAKCに対する点眼治療薬として有用性が報告され、眼圧上昇がみられないことから、VKC/AKC 治療に対する第一選択薬として臨床現場で使用されてきている⁹⁵⁾。

II. エビデンス評価

本CQに対してPubMedおよび医学中央雑誌検索により検討対象は15篇となった^{34)87)108)109)148)161)~170)}。

検討対象としたRCTは2篇あり、そのうち、VKC/AKCの両方を対象としたものが1篇⁸⁷⁾、VKCのみを対象としたものが1篇¹⁰⁹⁾であった。角膜上皮障害と巨大乳

頭に関してMAを行い、タクロリムス点眼薬の有用性が示された(図3-2)。合併症としての感染症や眼刺激感に対しては、発生率が低く、有意な結果は出なかった。バイアスに関しては、1篇⁸⁷⁾は利益相反に、また刺激感に関しては文献ごと定義が異なるため、留意が必要である。

タクロリムス点眼薬はVKCのみに保険適用があり、対象者数の多い前向き研究を行うことは困難である。そこで、多数例の観察研究としてタクロリムス点眼薬市販後全国全例調査の報告も含めて評価の対象とした^{35)~37)}。これらにおいて、VKCやAKCの巨大乳頭や角膜上皮障害所見に対する強い治療効果が報告されている^{35)~37)}。一方、タクロリムス点眼薬治療の継続によりステロイド点眼薬からの離脱可能となる症例が多いことも示されており³⁶⁾、ステロイドレスポonderに対しては特に本剤の有効性はあると考えられる。しかし、タクロリムス点眼薬を長期間使用した報告は少ない。使用期間に関しては、十分なエビデンスがなく、有用性・安全性に対するさらなる研究が必要である。

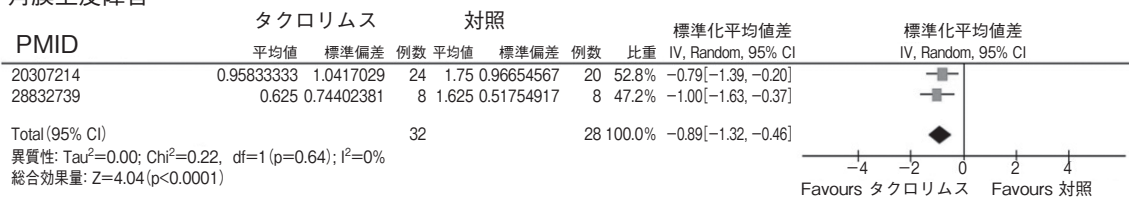
III. 益と害のバランス評価

特徴的な副作用は眼刺激感であり、いずれの研究でも報告されている⁸⁷⁾¹⁰⁹⁾。しかし、コンプライアンスへの影響はみられないとされており、治療への影響はほとんどないものと思われる。眼感染症の合併については非常に少ない。明らかな治療効果が認められていることから益が上回っているものと考えてよい。

IV. 患者の価値観・希望とコスト

ステロイド点眼薬と比較して、保険適用はあるが、高価な薬剤であるために、長期的な使用についてはコストへの不安がみられることがある。ただし、小児に対しては医療補助が多くの自治体で行われていることから、小児例への使用ではこの不安は軽減される。

角膜上皮障害



眼瞼結膜乳頭



図 3-2 タクロリムス点眼薬効果の MA.
PMID : 20307214⁸⁷⁾, 28832739¹⁰⁹⁾。

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薬より有用か？

推奨提示

春季カタル，アトピー角結膜炎治療に対してタクロリムス点眼薬をステロイド点眼薬より推奨する。ただし，アトピー角結膜炎に対してタクロリムス点眼薬の保険適用はない。

推奨の強さ

使用することを弱く推奨する。

CQに対するエビデンスの強さ

B(中)

解説

I. CQが重要な臨床課題である理由

VKCやAKCの治療として，従来はステロイド点眼薬が使用されてきた。しかし，近年，シクロスポリンやタクロリムスなどの免疫抑制点眼薬がVKC/AKCの治療に用いられるようになってきている。そこで「AKC/VKCにタクロリムス点眼薬はステロイド点眼薬より有用か？」をCQに取り上げて，ステロイド点眼薬に対するタクロリムス点眼薬の有用性を解析した。

II. エビデンス評価

SRのための文献検索において，タクロリムス点眼薬とステロイド点眼薬の比較，あるいは併用効果の評価を検索上明確に分類することは困難であった。そのため，文献検索は，CQ8とCQ9をまとめて行い，原文の内容からエビデンスを抽出した。CQ8，CQ9に対してPubMedおよび医学中央雑誌検索により検討対象は8篇となった^{87)108)109)162)163)168)~170)}。

RCTは1篇のみ¹⁶³⁾であった。AKCが対象とされ，局所投与の内容として0.1%タクロリムス眼軟膏および0.05%クロバゾン酪酸エステル眼軟膏が比較検討された。タクロリムス群では，いずれの臨床所見スコアもステロイド群より低くなったが，眼瞼皮膚スコアのみが有意となった($p=0.05$)。そのほか，眼圧上昇および感染症合併については両群とも認められていない。また論文内に使用されていた薬剤は，日本国内とは規格が異なっているため，解釈には留意すべきである(非直接性バイアス)。

そのほか，ステロイド点眼薬と直接比較した論文はないため，タクロリムス点眼薬市販後全国全例調査のデータをもとにさらに評価を行った^{35)~37)}。全例においてタクロリムス点眼薬が使用された観察研究である。このデータによれば，ステロイド点眼薬からの切り替えにより巨大乳頭や角膜上皮障害に対して強い治療効果が得られた症例や，タクロリムス点眼薬治療の継続によりステロイド点眼薬からの離脱が可能となった症例も多く認められている³⁶⁾。しかし直接の比較データではなく，確実性は限定的ではあるものの強い治療効果と眼圧上昇がないことから弱い推奨とした。今後，タクロリムス点眼薬の有用性・安全性に対して，ステロイド点眼薬とのRCTによる比較検討が必要と考えられる。

III. 益と害のバランス評価

免疫抑制点眼薬においては，ステロイド点眼薬でみられるような著しい眼圧上昇は認めない。一方，眼刺激感や熱感などステロイド点眼薬とは異なる特徴を呈している。しかしこれらの副作用が点眼コンプライアンスに与える影響はほとんどないとされており⁸⁷⁾¹⁰⁹⁾，全体としてタクロリムス点眼薬のステロイド点眼薬に対する有用性の益は勝っているといえる。

IV. 患者の価値観・希望とコスト

タクロリムス点眼薬のVKC/AKCに対する治療効果は患者を十分満足させるものであるが，薬価コストが高い。この点についてはステロイド点眼薬より満足度が高いとはいえない。

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？

推奨提示

春季カタル，アトピー角結膜炎では，重症の結膜増殖性変化に対してタクロリムス点眼薬とステロイド点眼薬との併用療法を行うことを条件つきで推奨する。ただし，アトピー角結膜炎に対してタクロリムス点眼薬の保険適用はない。

推奨の強さ

併用することを弱く推奨する。

CQ に対するエビデンスの強さ

C(弱)

解説

I. CQ が重要な臨床課題である理由

VKC/AKC では，これまでステロイド薬の点眼，結膜下注射および内服を中心に治療が行われてきた歴史がある。VKC/AKC 症例の中にはステロイド点眼薬により眼圧が上昇しやすいステロイドレスポンダーの症例が存在し，临床上の問題点となっていた。

一方，タクロリムス点眼薬は，単剤で十分な治療効果が得られることも多く，眼圧上昇がほとんどみられない⁹⁵⁾。このため，AKC/VKC 治療に対する第一選択薬として検討されており，2 剤を併用することの有用性と安全性を評価することは，临床上の重要課題である。

II. エビデンス評価

タクロリムス点眼薬とステロイド点眼薬との併用療法について評価した RCT はこれまでに発表されていない。したがって，本 CQ については，ステロイド点眼薬を併用する症例が対象に含まれる論文として，タクロリムス点眼薬市販後全国全例調査の結果を報告した 3 篇の論文^{35)~37)}およびタクロリムス点眼薬の使用成績調査の論文 1 篇¹⁶⁸⁾を参考にした。また，ステロイド点眼薬を併用する症例が対象に含まれない論文として，使用成績調査の論文 1 篇¹⁶⁹⁾を参考にした。

ステロイド点眼薬を併用する症例が対象に含まれる論文³⁵⁾³⁷⁾¹⁶⁸⁾では，治療開始後 1 か月から臨床スコアが治療前と比較して有意に低下するとともに，ステロイド点眼薬を併用する症例の割合が減少している。すなわち，これらの結果は，タクロリムス点眼薬がステロイド点眼薬の減量や中止に有用であることが示されたと考えられる。

しかし，ステロイド点眼薬を併用する症例が対象に含まれない論文¹⁶⁹⁾においても臨床スコアの有意な低下が治療後 1 か月目にみられており，現時点ではタクロリムス点眼薬治療にステロイド点眼薬を併用する有用性は示されていない。ステロイド点眼薬の併用の有無により治療成績に差がない症例群が存在するのであれば，ステロイド点眼薬の副作用を考慮して併用は避けるべきであるが，現時点では不明である。また，市販後全国全例調査のデータを一般化線形混合効果モデル³⁶⁾により検討した報告では，角膜上皮障害に対するステロイド点眼薬の併用効果については懐疑的な結果が得られている。また，一般化推定方程式³⁷⁾による検討結果においても，ステロイド点眼薬の併用効果は，臨床スコア全体では効果が認められたものの，角膜障害に対しての効果は認められていない。したがって，タクロリムス点眼薬単剤による治療と 2 剤併用療法とが，AKC/VKC の重症度によっては同等の治療成績を示すことがあるならば，ステロイド点眼薬による眼圧上昇などの副作用を考慮してステロイド点眼薬の併用が限定される可能性がある。併用する場合の適応条件とアウトカムとを明確にしたうえで，併用するステロイド点眼薬の種類と使用期間，およびステロイド点眼薬併用に伴う有害事象の変化を踏まえ有用性を今後明らかにしていく必要がある。

III. 益と害のバランス評価

患者にとって好ましい効果は，単剤による治療よりも 2 剤併用療法で治療効果が向上することである。一方で，患者にとって好ましくない効果は，ステロイド点眼薬による眼圧上昇や，ステロイド点眼薬と免疫抑制点眼薬の両方で起こり得る単純ヘルペスウイルス感染症を代表とする前眼部感染症の併発である。ステロイド点眼薬の角膜上皮障害への効果が懐疑的なため，2 剤併用療法を安易に長期間行うべきではない。益と害のバランスにおいても，現時点ではエビデンスが十分とはいえないが，2 剤併用療法に抵抗する症例では，ステロイド結膜下注射，ステロイド瞼板上注射，ステロイド内服などを含めた併用療法の再選択を行うことが望ましい。

IV. 患者の価値観・希望とコスト

アドヒアランスに関連する 2 剤点眼による負担や点眼時の刺激感，有害事象に対する精神的負担(眼圧上昇，薬剤への精神的依存など)，点眼薬にかかるコストなどを考慮する必要がある。併用療法の適応は，これらのことを勘案したうえで決定することが望ましい。