

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

庄司 純¹⁾，内尾 英一²⁾，海老原伸行³⁾，大橋 裕一⁴⁾，大野 重昭⁵⁾
岡本 茂樹⁶⁾，熊谷 直樹⁷⁾，佐竹 良之⁸⁾，南場 研一⁹⁾
深川 和己¹⁰⁾¹¹⁾，福島 敦樹¹²⁾，藤島 浩¹³⁾，高村 悦子¹⁴⁾

¹⁾ 日本大学医学部視覚科学系眼科学分野，²⁾ 福岡大学医学部眼科学教室，³⁾ 順天堂大学医学部眼科学教室

⁴⁾ 愛媛大学医学部眼科学教室，⁵⁾ 北海道大学大学院医学研究科医学専攻炎症眼科学講座

⁶⁾ 医療法人幸友会岡本眼科クリニック，⁷⁾ くまがい眼科，⁸⁾ 東京歯科大学市川総合病院眼科

⁹⁾ 北海道大学大学院医学研究科医学専攻感覚器病学講座眼科学分野，¹⁰⁾ 慶應義塾大学医学部眼科学教室

¹¹⁾ 両国眼科クリニック，¹²⁾ 高知大学医学部眼科学教室，¹³⁾ 鶴見大学歯学部附属病院眼科

¹⁴⁾ 東京女子医科大学医学部眼科学教室

要 約

目 的：アレルギー性結膜疾患の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に関する検討。

対象と方法：対象は全国 28 施設において，アレルギー性結膜疾患診療ガイドライン(第 1 版)に基づき準確定診断されたアレルギー性結膜疾患(ACD)患者 223 例 223 眼である。その内訳は季節性アレルギー性結膜炎(SAC)84 眼，通年性アレルギー性結膜炎(PAC)52 眼，アトピー性角結膜炎(AKC)41 眼，春季カタル(VKC)38 眼，巨大乳頭結膜炎(GPC)8 眼である。全例において病型診断，自覚症状，臨床スコアによる他覚所見および涙液総 IgE 検査を行い，87 眼でさらに結膜擦過塗抹標本による好酸球検査を実施した。

結 果：自覚症状の出現率は，眼掻痒感(81.6%)および充血(77.6%)が高値を示した。他覚所見の臨床スコアは，SAC 16.3±3.8(平均値±標準偏差)，PAC 16.2±

2.8，AKC 19.8±6.5，VKC 23.1±5.3，GPC 21.4±3.9 であった。ACD 全体での涙液総 IgE 検査陽性率は 72.2% であり，内訳は SAC 61.9%，PAC 65.4%，AKC 80.5%，VKC 94.7%，GPC 75.0% であった。一方，ACD 87 眼での好酸球検査の陽性率は 42.5% (37 眼) であり，内訳は SAC 20.0%，PAC 36.8%，AKC 53.3%，VKC 75.0%，GPC 33.3% であった。涙液総 IgE 検査と好酸球検査との一致率は $\kappa=0.28$ (Cohen のカッパ係数) であった。

結 論：涙液総 IgE 検査は準確定診断された ACD 患者で高い陽性率を示したことから，ACD 診断のための補助検査法として有用であると考えられた。(日眼会誌 116: 485-493, 2012)

キーワード：アレルギー性結膜疾患，涙液総 IgE，イムノクロマトグラフィ，涙液検査

Evaluation of the Efficacy of Subjective Symptoms, Objective Findings, and of a Total Tear IgE Detection Kit in Diagnosis of Allergic Conjunctival Diseases

Jun Shoji¹⁾, Eiichi Uchio²⁾, Nobuyuki Ebihara³⁾, Yuichi Ohashi⁴⁾, Shigeaki Ohno⁵⁾
Shigeki Okamoto⁶⁾, Naoki Kumagai⁷⁾, Yoshiyuki Satake⁸⁾, Kenichi Namba⁹⁾
Kazumi Fukagawa¹⁰⁾¹¹⁾, Atsuki Fukushima¹²⁾, Hiroshi Fujishima¹³⁾ and Etsuko Takamura¹⁴⁾

¹⁾ Division of Ophthalmology, Department of Visual Sciences, Nihon University School of Medicine

²⁾ Department of Ophthalmology, Fukuoka University, School of Medicine

³⁾ Department of Ophthalmology, Juntendo University School of Medicine

⁴⁾ Department of Ophthalmology, Ehime University, School of Medicine

⁵⁾ Department of Ocular Inflammation and Immunology, Hokkaido University Graduate School of Medicine

⁶⁾ Okamoto Eye Clinic

⁷⁾ Kumagai Eye Clinic

別刷請求先：173-8610 東京都板橋区大谷口上町 30-1 日本大学医学部視覚科学系眼科学分野 庄司 純
(平成 23 年 7 月 21 日受付，平成 23 年 10 月 27 日改訂受理)

Reprint requests to: Jun Shoji, M.D. Division of Ophthalmology, Department of Visual Sciences, Nihon University School of Medicine, 30-1 Oyaguchi-Kamimachi, Itabashi-ku, Tokyo 173-8610, Japan

(Received July 21, 2011 and accepted in revised form October 27, 2011)

⁸⁾ Department of Ophthalmology, Tokyo Dental College, Ichikawa General Hospital

⁹⁾ Department of Ophthalmology, Hokkaido University Graduate School of Medicine

¹⁰⁾ Department of Ophthalmology, Keio University School of Medicine

¹¹⁾ Ryogoku Eye Clinic

¹²⁾ Department of Ophthalmology, Kochi Medical School

¹³⁾ Department of Ophthalmology, Tsurumi University Dental Hospital

¹⁴⁾ Department of Ophthalmology, Tokyo Women's Medical University, School of Medicine

Abstract

Purpose : To evaluate the efficacy of subjective symptoms, objective findings, and of a total tear IgE test kit in the diagnosis of allergic conjunctival diseases (ACD).

Subjects and methods : The subjects were 223 patients with ACD, diagnosed according to the clinical practice guidelines for allergic conjunctival diseases in 28 medical facilities in Japan. The ACD patients were divided into the following five groups : 84 patients with seasonal allergic conjunctivitis (SAC), 52 patients with perennial allergic conjunctivitis (PAC), 41 patients with atopic keratoconjunctivitis (AKC), 38 patients with vernal keratoconjunctivitis (VKC) and 8 patients with giant papillary conjunctivitis (GPC). All cases were examined for clinical ACD, subjective symptoms, objective findings by the clinical score and by a total tear IgE test. An eosinophil examination by conjunctival smear was also performed in 87 ACD patients.

Results : The most prevalent subjective symptoms were itching (81.6%) and hyperemia (77.6%). The clinical scores of the objective findings in the patients

with SAC, PAC, AKC, VKC and GPC were 16.3 ± 3.8 (mean $\pm$ SD) points, 16.2 ± 2.8 , 19.8 ± 6.5 , 23.1 ± 5.3 , and 21.4 ± 3.9 , respectively. In the total tear IgE test 72.2% of the ACD patients were positive ; i.e., the ratios were 61.9% in SAC, 65.4% in PAC, 80.5% in AKC, 94.7% in VKC, and 75.0% in GPC. In the examination of eosinophils in the 87 ACD patients, 42.5% (37 eyes) were positive, i.e., the ratio was 20.0% in SAC, 36.8% in PAC, 53.3% in AKC, 75.0% in VKC and 33.3% in GPC. The rate of agreement between the total tear IgE test and the examination of eosinophils was $\kappa = 0.28$ (Cohen kappa coefficient).

Conclusion : Because of the high positive ratio in patients quasi-definitively diagnosed with ACD, we conclude that the total tear IgE test is useful as an auxiliary method for diagnosing ACD.

Nippon Ganka Gakkai Zasshi (J Jpn Ophthalmol Soc) 116 : 485-493, 2012.

Key words : Allergic conjunctival diseases, Total tear IgE, Immunochromatography, Tear test

I 緒 言

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、何らかの自他覚症状を伴うもの」¹⁾と定義されている。したがって、アレルギー性結膜疾患を診断するための臨床検査には、I 型アレルギー反応に関連する血清特異的 IgE 抗体価検査などが用いられてきた。

一方、アレルギー性疾患における診断、重症度判定および治療効果判定には、気管支喘息での呼気凝集液²⁾やアレルギー性鼻炎での鼻汁³⁾で報告されているように、局所の病態を評価する臨床検査の重要性が注目されている。アレルギー性結膜疾患に対する眼局所の臨床検査としては、結膜擦過塗抹標本による好酸球検査が臨床使用されており、好酸球が陽性であればアレルギー性結膜疾患を確定診断することができるとされている¹⁾。また、実験室レベルの眼アレルギー検査法の一つに涙液検査があり、涙液中総 IgE 値⁴⁾、涙液特異的 IgE 抗体価⁵⁾、涙液中 eosinophil cationic protein 値⁶⁾、涙液中ケモカイン

(eotaxin など)値⁷⁾、涙液中サイトカイン [interleukin (IL)-4, IL-13 など] 値⁸⁾⁹⁾などの測定に関する有用性が報告されている。

近年、免疫クロマトグラフィ法を用いた、涙液総 IgE の迅速検査キットが発売され、アレルギー性結膜疾患における涙液総 IgE を臨床検査で評価することが可能になった。今回、アレルギー性結膜疾患診断において、自覚症状および他覚所見の出現頻度および涙液総 IgE 迅速検査キットの眼アレルギー検査としての有用性につき多施設共同研究を行った。

II 対象および方法

本研究は、日本眼科アレルギー研究会の自主研究として行われた多施設共同研究である。本研究は、表 1 に示す『涙液総 IgE 測定によるアレルギー性結膜疾患診断に関する多施設研究(以下、涙液総 IgE 研究)』参加施設において、各涙液総 IgE 研究参加施設に設置されている治験審査委員会 (institutional review board : IRB) の承認を得て行った。

1. 対 象

対象は、2009 年 1 月から 2010 年 3 月までに、涙液総 IgE 研究参加施設を受診した症例で、かつアレルギー性結膜疾患診療ガイドライン(第 1 版)¹⁾の診断基準に基づいて、アレルギー性結膜疾患と準確定診断された症例である。本研究における準確定診断は、アレルギー性結膜疾患に特有な臨床症状に加えて、血清抗原特異的 IgE 抗体陽性により診断した。血清抗原特異的 IgE 抗体価検査は、涙液総 IgE 検査を行うまでの過去 1 年以内に血清抗

原特異的 IgE 抗体価検査を行ったことがある症例は、その結果により判定した。また、過去 1 年以内に血清抗原特異的 IgE 抗体価検査が施行されていない症例に関しては、MAST 33(日立化成)を用いて 33 項目の血清抗原特異的 IgE 抗体価を測定した。さらに対象症例は、アレルギー性結膜疾患診療ガイドライン(第 1 版)の病型分類に従い、季節性アレルギー性結膜炎(seasonal allergic conjunctivitis : SAC)、通年性アレルギー性結膜炎(perennial allergic conjunctivitis : PAC)、アトピー性角結膜炎(atopic keratoconjunctivitis : AKC)、春季カタル(vernal keratoconjunctivitis : VKC)、巨大乳頭結膜炎(giant papillary conjunctivitis : GPC)の 5 病型に分類した。

対象症例の内訳を表 2 に示した。対象症例の涙液総 IgE 研究時におけるアレルギー性結膜疾患に対する治療の有無は不問としたが、治療の有無および治療内容については記録した。症例データは連結可能匿名化処理とし、個人識別が不可能となるよう、名前はイニシャルで扱うとともに、検査施設においては登録番号などを用いて管理し、外部に情報の漏洩が起らないよう個人情報に配慮した。

2. 方 法

涙液総 IgE 研究では、① 自覚症状、② 他覚所見、および③ 眼アレルギー検査の 3 項目についての検討を行うことで、アレルギー性結膜疾患の準確定診断症例における自覚症状、他覚所見および眼アレルギー検査の有用性の評価を行った。3 項目の方法の詳細を以下に示す。

1) 自覚症状・他覚所見

自覚症状は、眼掻痒感、充血、眼異物感、流涙、眼灼熱感、眼疲労感、眼乾燥感、眼脂の 8 項目に関して検討した。自覚症状は、症状の有無により判定した。

他覚所見に関しては、アレルギー性結膜疾患診療ガイドラインに記載されている他覚所見の臨床評価基準により臨床スコアを算出した。

2) 眼アレルギー検査

眼アレルギー検査は、涙液総 IgE 検査を全例で、同意が得られた症例に限り結膜擦過塗抹標本による好酸球検査(以下、好酸球検査)を行った。検討項目は、① 涙液総

表 1 『涙液総 IgE 測定によるアレルギー性結膜疾患診断に関する多施設研究』参加施設

施設名	担当医名
東京女子医科大学病院眼科	堀 貞夫, 高村悦子 篠崎和美
北海道大学病院眼科	南場研一, 大野重昭
愛媛大学医学部附属病院眼科	大橋裕一, 原 祐子
福岡大学病院眼科	内尾英一
日本大学医学部附属板橋病院眼科	庄司 純, 稲田紀子
岡本眼科クリニック	岡本茂樹
東京歯科大学市川総合病院眼科	佐竹良之
国際医療福祉大学三田病院眼科	藤島 浩
両国眼科クリニック	深川和己
飯田橋眼科クリニック	深川和己
くまがい眼科	熊谷直樹
高知大学医学部附属病院眼科	福島敦樹
朝霞台中央総合病院眼科	木全奈都子
大塚眼科病院	樋口真琴
ささと眼科クリニック	笹本洋一
北海道中央労災病院眼科	安藤 亮
福岡県済生会八幡総合病院眼科	山本秀雄
中川医院	中川やよい
順天堂大学医学部附属順天堂医院眼科	海老原伸行
鳥取大学医学部附属病院眼科	宮崎 大
鷹の子病院眼科	島村一郎
藤島眼科医院	藤島 淳
谷津駅前あじさい眼科	田中まり
スマイル眼科クリニック	岡野 敬
吉野眼科クリニック	吉野健一
町田病院	ト部公章
徳島診療所眼科	中川 尚
宮久保眼科	佐竹良之

表 2 対象症例

	症例数 (例)	年齢 (平均値±標準偏差)	性差 (男性:女性)	治療	
				未治療	治療中
SAC	84	38.1±17.0	27:57	39	45
PAC	52	36.0±19.5	22:30	13	39
AKC	41	27.3±11.8	28:13	8	33
VKC	38	16.6±9.7	33:5	1	37
GPC	8	22.0±20.1	5:3	3	5
合計	223	31.5±17.7	115:108	64	159

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

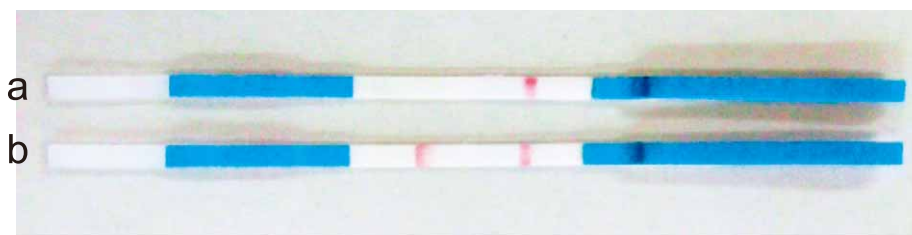


図 1 アレルウォッチ涙液 IgE の検査施行後の所見.

- a : 陰性所見, 対照ラインだけが赤色に観察できる.
b : 陽性所見, テストラインおよび対照ラインの両者が赤色に観察できる.

表 3 アレルギー性結膜疾患の病型別にみた自覚症状の発現頻度

	SAC(84 例)		PAC(52 例)		AKC(41 例)		VKC(38 例)		GPC(8 例)		総計(223 例)	
	陽性例	(陽性率 %)	陽性例	(陽性率 %)	陽性例	(陽性率 %)	陽性例	(陽性率 %)	陽性例	(陽性率 %)	陽性例	(陽性率 %)
眼掻痒感	76	(90.5)	41	(78.8)	32	(78.0)	27	(71.1)	6	(75.0)	182	(81.6)
充血	67	(79.8)	41	(78.8)	30	(73.2)	29	(76.3)	6	(75.0)	173	(77.6)
眼異物感	44	(52.4)	27	(51.9)	20	(48.8)	29	(76.3)	6	(75.0)	126	(56.5)
流涙	47	(56.0)	18	(34.6)	21	(51.2)	24	(63.2)	5	(62.5)	115	(51.6)
眼灼熱感	10	(11.9)	4	(7.7)	3	(7.3)	10	(26.3)	3	(37.5)	30	(13.5)
眼疲労感	29	(34.5)	24	(46.2)	15	(36.6)	12	(31.6)	1	(12.5)	81	(36.3)
眼乾燥感	33	(39.3)	26	(50.0)	13	(31.7)	12	(31.6)	4	(50.0)	88	(39.5)
眼脂	41	(48.8)	30	(57.7)	24	(58.5)	30	(78.9)	1	(12.5)	126	(56.5)

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

IgE 検査および好酸球検査の陽性率, ② 涙液総 IgE 検査と好酸球検査との診断一致率, ③ 涙液総 IgE 検査における治療の有無による陽性率の比較である.

涙液総 IgE 検査は, 涙液総 IgE 迅速診断キット(アレルウォッチ涙液 IgE, わかもと製薬/日立化成)を用い, 説明書的使用方法に従って行った. 結果については, キットに定められた判定方法に従って, 陰性, 弱陽性, 陽性, 判定不能のいずれかを判定した(図 1).

好酸球検査は, オキシプロカイン(ベノキシール®点眼液, 参天製薬)による局所麻酔を施行後, 上眼瞼結膜を綿棒で擦過し, プレパラートに塗抹した. 塗抹後プレパラートを風乾し, 100% メタノールで固定した. その後, プレパラートを依託検査施設(札幌総合病理研究所)に送り検査を行った. 好酸球の観察は, メイグリュンヴァルト・ギムザ染色を行い, 光学顕微鏡で観察した. 光学顕微鏡検査の任意の視野に 1 個以上の好酸球がみられた場合を陽性, 好酸球が観察できなかった場合を陰性と判定した.

3) 統計学的解析

涙液総 IgE 検査と好酸球検査との一致率は, Cohen のカッパ係数で検討した. カッパ係数は, 0.81 から 1.0 の間にあればほぼ完全な一致, 0.61 から 0.80 の間にあれば実質的に一致していると判定した¹⁰⁾. 治療の有無による涙液総 IgE 検査結果の相違については, Fisher 直接確率により検討し, 危険率 5% 未満を有意差ありと判

定した. また, 涙液総 IgE 検査または好酸球検査が陽性を示した症例と陰性を示した症例とを比較して, 2 項ロジスティック回帰により自覚症状, 他覚所見の各項目でオッズ比を求めた. オッズ比は 1 以上で, かつ危険率が 5% 未満のものを有意と判定した.

III 結 果

1. 自覚症状・他覚所見

自覚症状発現頻度の結果を表 3 に示した. アレルギー性結膜疾患全体では眼掻痒感と充血が多く, 病型別では SAC と PAC で眼掻痒感と充血が多かったが, AKC と VKC では眼掻感と充血に加え, 眼異物感や眼脂が多く, 多彩な症状を示す傾向にあった. 他覚所見を判定した臨床スコアの結果を表 4 に示した. 臨床スコアは, SAC と PAC で低値, AKC と VKC で高値を示したが, 低値例と高値例との臨床スコアの差は, 主に瞼結膜所見と角膜所見の差からなる傾向にあった.

2. 涙液総 IgE 検査

アレルギー性結膜疾患に対する涙液総 IgE 検査の陽性率を表 5 に示した. 陽性率は全体で 72.2% であった. 病型別の陽性率は, SAC では 61.9% と低値, VKC では 94.7% と高値を示した.

涙液総 IgE 検査時の治療の有無による陽性率について検討した. 治療あり群の陽性率は 79.2%, 治療なし群の陽性率は 54.7% であり, 治療あり群で有意に陽性率が

表 4 アレルギー性結膜疾患の病型別他覚所見の臨床スコア

		臨床スコア (平均値±標準偏差)				
		SAC	PAC	AKC	VKC	GPC
眼結膜	充血					
	腫脹					
	濾胞	9.3±2.3	9.3±1.8	11.6±3.5	14.0±2.9	13.9±2.6
	乳頭					
	巨大乳頭					
球結膜	充血	3.9±1.4	3.6±1.2	3.9±1.7	4.3±1.7	3.8±0.9
	浮腫					
輪部	Trantas 斑	2.1±0.5	2.1±0.4	2.6±1.3	2.4±0.9	2.3±0.5
	腫脹					
角膜	上皮障害	1.1±0.3	1.2±0.5	1.8±1.0	2.4±1.2	1.5±1.1
総計		16.3±3.8	16.2±2.8	19.8±6.5	23.1±5.3	21.4±3.9

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

表 5 涙液総 IgE 検査における病型別陽性率

診断	症例数(例)			陽性率(%)
	全体	陽性	陰性	
SAC	84	52	32	61.9
PAC	52	34	18	65.4
AKC	41	33	8	80.5
VKC	38	36	2	94.7
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.

高かった($p<0.001$, Fisher 直接確率)(表 6).

3. 好酸球検査

好酸球検査は、223 例中 87 例で施行された。好酸球検査の陽性率を表 7 に示すが、陽性率は全体で 42.5% であった。病型別陽性率は、SAC での陽性率が 20.0% と低値で、VKC での陽性率は 75.0% と高値を示した。

好酸球検査時の治療の有無による陽性率について検討した。治療あり群の陽性率は 42.6%、治療なし群の陽性率は 42.1% であり、両群で差がなかった(表 6)。

4. 涙液総 IgE 検査と好酸球検査との比較

涙液総 IgE 検査と好酸球検査との比較を行った結果が表 8 である。両者の検査結果の一致性を Cohen のカッパ係数で評価すると、 $\kappa=0.28$ で、一致性はみられるものの低値という判定であった。

好酸球検査陽性によりアレルギー性結膜疾患が確定診断された症例における涙液総 IgE 検査の病型別陽性率を表 9 に示す。PAC での陰性 1 例以外は陽性であり、確定診断例における陽性率は 97.3% であった。

5. 涙液総 IgE 検査と自覚症状・他覚所見

涙液総 IgE 検査または好酸球検査が陽性を示した症例と陰性を示した症例とを比較して、2 項ロジスティック回帰によりオッズ比を求めることで、その検査法の陽性が意味するものについての検討を行った。

涙液総 IgE 検査において、自覚症状に対するオッズ比を求め表 10 に示した。自覚症状の中では、眼異物感、流涙、眼脂が高値を示した。眼掻痒感は、涙液総 IgE 検査陽性例、陰性例ともに発現率が高かったため、オッズ比が低値であった。

涙液総 IgE 検査および好酸球検査における他覚所見のオッズ比を求め、オッズ比が有意に高値を示した他覚所見を表 11 に示した。涙液総 IgE 検査でオッズ比が高値となった他覚所見は、10 項目であったが、好酸球検査では 2 項目のみであったことから、涙液総 IgE 検査は好酸球検査と比較して他覚所見が検査結果に反映されやすい結果となった。

IV 考 按

今回、アレルギー性結膜疾患の診断における自覚症状、他覚所見および眼アレルギー検査としての涙液総 IgE 検査の有用性を検討した。

今回検討した自覚症状は、アレルギー性結膜疾患診療ガイドラインの中に記載されており、かつアレルギー性結膜疾患の代表的自覚症状として眼掻痒感、充血、眼異物感、流涙、眼脂の 5 項目を選択した。また、アレルギー性結膜疾患症例でみられるが、これまでに出現頻度などの検討が行われていない眼灼熱感、眼疲労感、眼乾燥感の 3 項目についても検討項目に加えた。結果は、眼掻痒感と充血が高い出現頻度を示したことから、両者はアレルギー性結膜疾患を代表する自覚症状であると考えられ

表 6 治療の有無による涙液総 IgE 検査と好酸球検査との陽性率の比較

	治療あり				治療なし				p*
	総数 (例)	陽性 (例)	陰性 (例)	陽性率 (%)	総数 (例)	陽性 (例)	陰性 (例)	陽性率 (%)	
涙液総 IgE 検査	159	126	33	79.2	64	35	29	54.7	<0.001
好酸球検査	68	29	39	42.6	19	8	11	42.1	NS

*: Fisher 直接確率, NS: 有意差なし.

表 7 好酸球検査における病型別陽性率

診断	症例数(例)			陽性率(%)
	全体	陽性	陰性	
SAC	30	6	24	20.0
PAC	19	7	12	36.8
AKC	15	8	7	53.3
VKC	20	15	5	75.0
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.

た. また, 眼疲労感, 眼乾燥感, 眼異物感, 流涙, 眼脂の出現頻度よりも低値であるが, 全体の 30~40% の症例で自覚していると考えられ, アレルギー性結膜疾患を診察する際に注意すべき自覚症状であると考えられた. 他覚所見は, 重症例ほど瞼結膜の乳頭, 輪部および角膜の臨床スコアが上昇することが示された. すなわち, 今回用いた臨床スコアの一部を乳頭-輪部-角膜スコアとして再検討することにより, 重症度判定が行える可能性が考えられた.

涙液総 IgE 検査は, 現在市販されている涙液総 IgE 迅速検査キット(アレルウォッチ涙液 IgE, わかもと製薬/日立化成)を用いて検討した. アレルギー性結膜疾患診療ガイドライン¹⁾では, アレルギー性結膜疾患の診断を診断方法により確定診断, 準確定診断および臨床診断に分けている. 今回の対象症例は, アレルギー性結膜疾患の準確定診断を診断基準に用いているため, 涙液総 IgE 検査の陽性率は準確定診断と涙液総 IgE 検査との診断一致率となり, 両者の診断一致率は 72.2% であると判定できた. また, アレルギー性結膜疾患の病型によって涙液総 IgE 検査の陽性率が異なり, SAC で低値, VKC で高値であった. アレルギー性結膜疾患を対象とした涙液総 IgE の定量的検査において, Didierlaurent ら¹¹⁾は, 対照者の涙液総 IgE が 0.37 ± 0.66 kIU/l であったのに対して, VKC では 19.6 ± 21.5 kIU/l と有意に高値であったと報告している. また, Nomura ら⁴⁾は, アレルギー性結膜疾患である VKC (322.2 ± 45.7 ng/ml), PAC (134.8 ± 23.1 ng/ml) および SAC (194.7 ± 21.7 ng/ml) では涙液総 IgE 値が対照と比較して有意に高値であることや, 病型によ

表 8 涙液総 IgE 検査と好酸球検査との比較

		涙液総 IgE 検査	
		陰性	陽性
好酸球 検査	陰性	17	33
	陽性	1	36

検査結果の一致性: $\kappa = 0.28$ (Cohen の κ 値).

り涙液総 IgE 値が異なることを報告している. すなわち, 涙液総 IgE 検査における診断一致率に関しては, 検査方法の感度を上げることにより, 涙液総 IgE 値が低値であるアレルギー性結膜炎症例の陽性率が向上し, 全体の診断一致率が改善されるとともに, 偽陰性を減少させることが可能であると考えられる. しかし, 涙液中の総 IgE は, 非アレルギー症例すべてで陰性を示すとは限らず, Sirbikate ら¹²⁾は, イムノクロマトグラフィ法を用いた涙液総 IgE 検査では, 健常者 39 例中 4 例で陽性を示したことを報告している. したがって, 検査の測定感度を上げることは, 偽陽性の発生を増加させてしまう結果となることが考えられる. 今回の対象症例には, 健常対照者が含まれていないため, 特異度の検定は行っていない. しかし, 本邦で検討されたイムノクロマトグラフィ法を用いた涙液総 IgE 検査において, 中川ら¹³⁾は臨床診断と陰性反応とは 100% 一致したと報告しており, Inada ら¹⁴⁾は健常対照 7 例中全例で陰性を示したと報告している. すなわち, イムノクロマトグラフィ法を用いた涙液総 IgE 検査の場合, 健常者の涙液総 IgE 値が低値であるため, 適当な測定下限値設定により特異度が向上すると思われる. したがって, 適切な測定下限値設定は, イムノクロマトグラフィ法を用いた涙液総 IgE 検査を臨床応用する場合の重要な要素であると考えられた. 本検査法においても, 今回の評価課題として, 特異度の検定を行う必要があると考えられた.

今回, アレルギー性結膜疾患診療ガイドラインにおいて, 確定診断の方法として記載されている好酸球検査と涙液総 IgE 検査との一致率を検討した. κ 値の結果は $\kappa = 0.28$ で, κ 値の解釈は「一致性はみられるものの低値」との判定になった. κ 値が低値となった原因は, 好酸球検査の陽性率が 42.5% と低値であったことが挙げられる. すなわち, 好酸球検査は塗抹標本を用いた細胞診検査であり, イムノクロマトグラフィ法などの生化

表 9 好酸球検査陽性例における涙液総 IgE 検査陽性率

診断	症例数 (例)	涙液総 IgE 検査 陽性(例)	涙液総 IgE 検査 陰性(例)	陽性率 (%)
SAC	6	6	0	100
PAC	7	6	1	85.7
AKC	8	8	0	100
VKC	15	15	0	100
GPC	1	1	0	100
合計	37	36	1	97.3

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

表 10 自覚症状と涙液総 IgE 検査との関係

	p 値	OR	95% CI
眼掻痒感	0.779	0.89	0.41~1.97
充血	0.405	1.34	0.67~2.66
眼異物感*	0.027	1.95	1.08~3.53
流涙*	0.001	2.78	1.51~5.13
眼灼熱感	0.143	2.13	0.78~5.83
眼疲労感	0.614	1.17	0.63~2.17
眼乾燥感	0.427	0.79	0.43~1.43
眼脂*	<0.001	3.12	1.70~5.74

OR : オッズ比(2 項ロジスティック回帰), 95% CI : 95% 信頼区間, * : 有意差あり.

表 11 他覚所見と涙液総 IgE 検査および好酸球検査との関係

	涙液総 IgE 検査		好酸球検査	
	p 値	OR	p 値	OR
瞼結膜充血(クラス 3)	0.006	24.86		NC
瞼結膜充血(クラス 2)	0.045	3.43		NC
瞼結膜濾胞(クラス 2)	0.02	6.04	0.11	3.31
瞼結膜乳頭(クラス 3)	0.004	6.93	0.05	5.00
巨大乳頭(クラス 2)	0.02	11.20	0.185	2.35
球結膜充血(クラス 3)	0.016	13.33		NC
球結膜充血(クラス 2)	0.017	2.80	0.206	2.76
球結膜充血(クラス 1)	0.029	2.28	0.104	3.17
角膜上皮障害(クラス 3)	0.067	6.88	0.008	18.35
角膜上皮障害(クラス 2)*	0.048	7.93	0.008	9.18
角膜上皮障害(クラス 1)	0.029	3.07	0.084	1.15

* : 涙液総 IgE 検査陽性および好酸球検査陽性の両者と有意な関係がみられる所見. OR : オッズ比(2 項ロジスティック回帰), NC : not calculate.

学, 分子生物学的検査よりも検査感度が低いと考えられた. また, 確定診断に用いられる眼アレルギー検査で, 臨床使用可能な検査法は, 好酸球検査のみである. これまで, 好酸球検査の陽性率については, 80~89% との報告¹⁵⁾があり, 診断法としても確立されたものである. しかし, その一方で, 結膜擦過標本作製時および標本の検鏡時の熟達度が陽性率に影響を与える検査でもありとされている. 今回はアレルギー性結膜疾患に対する専門医を中心とし, 結膜擦過塗抹標本検査は専門検査施設で行い, 検査の精度を上げる努力をしている. それにもかかわらず, 陽性率が低値を示したことに対しては,

検査精度とは別の理由があると考えられた. 好酸球浸潤を伴うアレルギー炎症は即時型(I 型)アレルギー反応の遅発相で生じるとされるため, 好酸球検査は遅発相のアレルギー炎症を評価する検査法であると考えられる. したがって, 遅発相の有無により, アレルギー性角結膜疾患の臨床所見がみられ, かつ好酸球検査が陰性となる偽陰性症例が出現すると考えられた¹⁶⁾. 涙液中の好酸球顆粒蛋白質である eosinophil cationic protein(ECP)の測定では, 今回みられた好酸球検査と同様の陽性率が報告され, PAC では低値, VKC では高値であるとされている¹⁷⁾. したがって, アレルギー性結膜疾患の病型によっ

ては遅発相が軽症で好酸球検査が陰性になる症例がみられると考えられた。さらに、血清中の総 IgE 値はアトピー素因の指標であり、涙液中の総 IgE 値も同様の性質を有すると考えられる。したがって、涙液総 IgE 検査と好酸球検査とは検査しているアレルギー反応の病態が異なるため、結果が乖離する場合があると考えられるが、この乖離が一致率を低値させるもう一つの原因であると考えられた。また、結果の乖離としては、好酸球検査陽性で、かつ涙液総 IgE 検査陰性の PAC 症例が 1 例みられた。この結果の乖離した原因に関しては、今回の検討からは不明であった。今後の課題は、手技上の問題を含めて、陰性例、特に偽陰性例について検討する必要があると考えられた。

治療の有無による涙液総 IgE 検査の結果に対する影響について検討したが、涙液総 IgE 検査では治療なしで有意に低値となり、好酸球では差がなかった。これらの結果については、今回のプロトコルでは評価しきれない点が多くあり治療が検査結果に影響したかどうか不明であった。病型や治療期間および治療内容を統一して再検討することが今後の課題であると考えられた。

涙液総 IgE 検査または好酸球検査の陽性例と陰性例との間でみられる、自覚症状および他覚所見の出現頻度の差について検討した。ロジスティック回帰により涙液総 IgE 検査陰性と比較して、陽性と強く関連する自覚症状の臨床的特異性を検討したところ、眼異物感、流涙、眼脂で高いオッズ比が得られている。すなわち、アレルギー性結膜疾患における涙液総 IgE 検査の結果は、自覚症状の中でも眼異物感、流涙、眼脂などの特徴的自覚症状をよく反映する検査である可能性があると考えられた。また、涙液総 IgE 検査または好酸球検査において、検査陰性と比較して、陽性と強く関連する他覚所見の臨床的特異性を検討した。好酸球検査では、角膜上皮障害(クラス 2 および 3)、すなわち落屑状点状表層角膜症とシールド潰瘍を示す症例でのみ有意に差があり、高いオッズ比を示した。これに対して、涙液総 IgE 検査では、瞼結膜充血(クラス 2 および 3)、瞼結膜乳頭(クラス 3)、巨大乳頭(クラス 2)、角膜上皮障害(クラス 1 および 2)など 10 項目で有意に差があり、高いオッズ比を示した。両者の結果は、好酸球検査と比較して涙液総 IgE 検査では、アレルギー性結膜疾患と臨床診断可能な他覚所見をよりよく結果に反映する検査となっている可能性が考えられた。

今回、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 迅速検査キットを用いた涙液総 IgE 検査の有用性について検討したが、涙液総 IgE 検査はアレルギー性結膜疾患における準確定診断との診断一致率が高く、自覚症状、他覚所見をよく反映する検査法であると考えられるため、準確定診断のための眼アレルギー検査として有用であると考えられた。

利益相反：利益相反公表基準に該当なし

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：アレルギー性結膜疾患診療ガイドライン。日眼会誌 110：99-140, 2006.
- 2) Bloemen K, Van Den Heuvel R, Govarts E, Hooyberghs J, Nelen V, Witters E, et al : A new approach to study exhaled proteins as potential biomarkers for asthma. Clin Exp Allergy 41 : 346-356, 2011.
- 3) Howarth PH, Persson CG, Meltzer EO, Jacobson MR, Durham SR, Silkoff PE : Objective monitoring of nasal airway inflammation in rhinitis. J Allergy Clin Immunol 115 : S414-441, 2005.
- 4) Nomura K, Takamura T : Tear IgE concentrations in allergic conjunctivitis. Eye 12 : 296-298, 1998.
- 5) 北澤 実, 庄司 純, 稲田紀子, 澤 充, 加藤博司 : アレルギー性結膜疾患患者における涙液中特異的 IgE 抗体の測定。日眼会誌 107 : 578-582, 2003.
- 6) Shoji J, Kitazawa M, Inada N, Sawa M, Ono T, Kawamura M, et al : Efficacy of tear eosinophil cationic protein level measurement using filter paper for diagnosing allergic conjunctival disorders. Jpn J Ophthalmol 47 : 64-68, 2003.
- 7) Fukagawa K, Nakajima T, Tsubota K, Shimmura S, Saito H, Hirai K : Presence of eotaxin in tears of patients with atopic keratoconjunctivitis with severe corneal damage. J Allergy Clin Immunol 103 : 1220-1221, 1999.
- 8) Fujishima H, Takeuchi T, Shinozaki N, Saito I, Tsubota K : Measurement of IL-4 in tears of patients with seasonal allergic conjunctivitis and vernal keratoconjunctivitis. Clin Exp Immunol 102 : 395-398, 1995.
- 9) Uchio E, Ono SY, Ikezawa Z, Ohno S : Tear levels of interferon- γ , interleukin (IL)-2, IL-4 and IL-5 in patients with vernal keratoconjunctivitis, atopic keratoconjunctivitis and allergic conjunctivitis. Clin Exp Allergy 30 : 103-109, 2000.
- 10) Landis JR, Koch GG : The measurement of observer agreement for categorical data. Biometrics 33 : 159-174, 1977.
- 11) Didierlaurent A, Bloch-Michel E, Couret MN, Susini de Luca H : Tear IgE detected by a new method : Stallerdiag-IgE. Ocul Immunol Inflamm 2 : 93-99, 1994.
- 12) Sirbikate L, Ehlers N : The use of Lacrytest[®] in ocular allergy. Acta Ophthalmol Scand 85 : 117, 2007.
- 13) 中川やよい, 石崎道治, 岡本茂樹, 濱野 孝, 東田みち代, 福本敏子, 他 : アレルギー性結膜疾患に対する涙液中総 IgE のイムノクロマトグラフィ測定

法の臨床的検討. 臨眼 60 : 951-954, 2006.

- 14) **Inada N, Shoji J, Kato H, Kiely S, Mulyanto, Sawa M** : Clinical evaluation of total IgE in tears of patients with allergic conjunctivitis disease using a novel application of the immunochromatography method. Allergol Int 58 : 585-589, 2009.
- 15) **中川やよい** : アレルギー性結膜疾患における結膜分泌物中好酸球の陽性率. アレルギーの臨床 16 :

968-971, 1996.

- 16) **Bonini S, Bonini S, Vecchione A, Nalm DM, Allansmith MR, Balsano F** : Inflammatory changes in conjunctival scrapings after allergen provocation in humans. J Allergy Clin Immunol 82 : 462-469, 1988.
- 17) **庄司 純** : 涙液検査からみたアレルギー性結膜疾患. 臨眼 59 : 142-148, 2005.
-