

ドライアイ診療ガイドライン

ドライアイ研究会診療ガイドライン作成委員会[†]

ドライアイ診療ガイドラインの読み方

ドライアイ研究会より、診療ガイドラインをお届けすることができ、大変嬉しく思います。

診療ガイドラインとは、「診療上の重要度の高い医療行為について、エビデンスのあるシステムティックレビューとその総体評価、益と害のバランスなどを考慮して、患者と医療者の意思決定を支援するために最適と考えられる推奨を提示する文書」と定義されます(福井次矢・山口直人監修『Minds 診療ガイドライン作成の手引 2014』, 医学書院, 2014)。これまでもドライアイ研究会では、3回にわたってドライアイの定義と診断基準を発表し、診療および研究に寄与してきました。日本は、世界の中でもドライアイ診療の先進国といえます。多くの優れた研究が本邦より発信され、また他に類をみない多くの治療オプションを持ったことで、この流れはさらに加速しています。こうした中で、本邦初のドライアイ診療ガイドラインが作成されたことには大きな意義があると思われます。

諸外国に目を向けますと、ドライアイ診療に関する数多くの指針が出されていますが、そのほとんどは専門家による話し合いで決定されています(CQ1 参照)。今回我々は、そうした“authority-based”ではなく、きちんとした“evidence-based”の診療ガイドラインを作成することが一層の診療レベルの向上につながると考え、このプロジェクトを立ち上げました。その目的で今回は、「Minds 形式に沿ったガイドライン作成」を行っています。Minds (Medical Information Network Distribution Service)は、「質の高い医療の実現を目指して、患者と医療者の双方を支援するために、診療ガイドラインと関

連情報を提供すること」を目的として厚生労働省の委託を受けて、公益財団法人日本医療機能評価機構が運営する事業です(https://minds.jcqh.or.jp/s/about_us_overview)。日本で公開された診療ガイドラインを収集し、評価選定を行い「ガイドラインライブラリ」としてウェブ上で発表するとともに(<https://minds.jcqh.or.jp/>)、ガイドライン作成の手引きを発表して、望ましい診療ガイドライン作成の手助けをしています。その特徴の一つは、診療上の重要課題(クリニカルクエスション:CQ)を決めて、それに対する推奨を提示する形式をとっていることです。今回はこの形式に沿って、国内外の信用のおける(エビデンスレベルの高い)論文に基づいた推奨を提示することを心掛けました。

しかしながら、この形式は基本的に治療方針の決定に最も適しているものの、エビデンスレベルが高い論文の少ない診断や検査などでは適用が難しいといえます。また、全身疾患に比べてドライアイでは、治療効果の指標(アウトカム)の設定に決まったものがないことも難しい点の一つです。そのため推奨提示で示すことができない重要な課題も「総説」や「トピックス」、「患者さんからの質問」といった形で取り上げました。そのため、厳密な整合性の面では議論となる部分が残っていますが、診療ガイドラインは「教科書や決まりごとを示すのが目的ではなく、あくまで診療の手助けになること」が本来の目的であると考えての結果とご理解いただければと思います。

診療ガイドラインは、一度作成したらおしまい、というものではありません。事実、このガイドラインの作成

†: ドライアイ研究会診療ガイドライン作成委員会

委員長: 島崎 潤(東京歯科大学市川総合病院眼科)

統括委員: 島崎 潤(東京歯科大学市川総合病院眼科)

坪田 一男(慶應義塾大学医学部眼科学教室)

横井 則彦(京都府立医科大学眼科学教室)

渡辺 仁(関西ろうさい病院眼科)

委員: 本文参照

転載問合せ先: ドライアイ研究会事務局代行

107-0062 東京都港区南青山2-26-35-8階

E-mail: inquiry@dryeye.ne.jp

利益相反: 島崎 潤(カテゴリーF: 参天製薬, 大塚製薬), 坪田一男(カテゴリーF: 大塚製薬, 興和創薬, 参天製薬, カテゴリーI: 坪田ラボ), 横井則彦(カテゴリーP), 海道美奈子(カテゴリーP)

過程においても重要な論文が次々に発表されています。本ガイドラインは、現時点(2017 年末)での推奨、と捉えていただければと思います。継続的にアップデートす

る必要があります。本ガイドラインが、ドライアイにかかわる皆様の診療、教育、研究の一助となれば、作成にかかわったものとしてこれ以上の幸せはありません。

ドライアイ研究会診療ガイドライン作成担当
東京歯科大学市川病院眼科 島崎 潤

執筆者一覧

診療ガイドライン作成委員会：

●委員長

島崎 潤(東京歯科大学市川総合病院眼科)

●統括委員(五十音順)

島崎 潤(東京歯科大学市川総合病院眼科)

坪田 一男(慶應義塾大学医学部眼科学教室)

横井 則彦(京都府立医科大学眼科学教室)

渡辺 仁(関西ろうさい病院眼科)

●委員(五十音順)

()内は班研究時の所属，*は現在の所属

井手 武(東京ビジョンアイクリニック阿佐ヶ谷*/南青山アイクリニック)

大矢 史香(大阪労災病院眼科*/関西ろうさい病院眼科)

岡島 行伸(東邦大学医療センター大森病院眼科)

小川 葉子(慶應義塾大学医学部眼科学教室)

海道美奈子(和田眼科医院/慶應義塾大学医学部眼科学教室)

柿栖 康二(東邦大学医療センター大森病院眼科*/東京歯科大学市川総合病院眼科)

加藤 弘明(京都府立医科大学眼科学教室)

鎌尾 知行(愛媛大学医学部眼科学教室)

木全奈都子(東京女子医科大学医学部眼科学教室)

高 静花(大阪大学医学部眼科学教室)

小島 隆司(慶應義塾大学医学部眼科学教室*/岐阜赤十字病院眼科)

小室 青(四条烏丸眼科小室クリニック*/京都府立医科大学眼科学教室)

西條裕美子(三鷹通り眼科*/慶應義塾大学医学部眼科学教室)

坂根 由梨(愛媛大学医学部眼科学教室)

重安 千花(杏林大学医学部眼科学教室)

篠崎 和美(東京女子医科大学医学部眼科学教室)

菌村有紀子(京都山城総合医療センター眼科*/京都府立医科大学病院眼科)

高村 悦子(東京女子医科大学医学部眼科学教室)

田尻 晶子(東京女子医科大学医学部眼科学教室)

谷口 紗織(東京歯科大学水道橋病院眼科*/慶應義塾大学医学部眼科学教室)

戸田 郁子(南青山アイクリニック)

永原裕紀子(大阪大学医学部眼科学教室)

秦 未稀(慶應義塾大学医学部眼科学教室*/国立病院機構東京医療センター眼科)

福井 正樹(国立病院機構東京医療センター眼科*/慶應義塾大学医学部眼科学教室/南青山アイクリニック)

堀 裕一(東邦大学医療センター大森病院眼科)

水野 嘉信(国立病院機構東京医療センター眼科)

三橋 純子(東京女子医科大学医学部眼科学教室)

村戸ドール(慶應義塾大学医学部眼科学教室*/東京歯科大学市川総合病院眼科)

山口 昌彦(愛媛県立中央病院眼科)

山田 昌和(杏林大学医学部眼科学教室)

●外部評価委員

小林 顕(金沢大学附属病院眼科)

佐々木香る(地域医療機能推進機構星ヶ丘医療センター眼科)

田村 寛(京都大学国際高等教育院附属データ科学イノベーション教育研究センター(医学研究科・医学部兼任))

平塚 義宗(順天堂大学医学部附属順天堂医院眼科)

鈴木 一作(鈴木眼科)

高 英美(医療法人社団晃成会はな眼科クリニック)

住田 孝之(筑波大学医学医療系内科(膠原病・リウマチ・アレルギー))

斎藤 一郎(鶴見大学歯学部病理学講座)

小島原典子(公益財団法人日本医療機能評価機構 EBM 医療情報部/東京女子医科大学医学部衛生学公衆衛生学(公衆衛生学分野))

當間八千代(日本シェーグレン症候群患者の会会員)

川上 道江(日本シェーグレン症候群患者の会会員)

長谷川容子(日本シェーグレン症候群患者の会会員)

富井 尚美(日本シェーグレン症候群患者の会会員)

●承認学会：

日本眼科学会，日本角膜学会

ガイドラインサマリー

CQ番号	CQ	サマリーおよび推奨提示	推奨の強さ
1	ドライアイ診断基準、分類にはどのようなものがあるか？	これまで発表された定義、診断基準、分類は、目的によってさまざまな観点から述べられている。各々互いに矛盾するところは少ないが、特徴を理解して、目的に応じて取捨選択されるべきである。	
2	ドライアイの有病率はどのくらいか？	ドライアイの有病率はドライアイの定義によって研究ごとに異なるが、日本での40歳以上の住民を対象にした大規模疫学調査(Koumi Study)では男性12.5%、女性21.6%であった。	
3	ドライアイ発症に及ぼす、外的因子(地域、人種、年齢、季節、性別など)は？	人種間の差については白人の女性よりもヒスパニック系およびアジア系の女性では有病率が高く、季節に関しては冬から春にかけて有病率が高いことが報告されている。性別に関しては女性の有病率が高いことが、また年齢に関しては加齢が危険因子であることが報告されている。	
4	ドライアイ発症に及ぼす、ライフスタイルの影響(喫煙、VDT作業、コンタクトレンズ装着)は？	喫煙はドライアイ発症の危険因子である。また長時間のvisual display terminals(VDT)作業、オメガ3脂肪酸に対してオメガ6脂肪酸の摂取量が多いことがドライアイ発症の危険因子になる。コンタクトレンズ装着はドライアイ症状を呈するリスクを高めるが、ドライアイ発症の危険因子となるかどうかは不明である。	
5	自覚症状の聴取法は？(どの質問票が有用か)	通常は質問票が用いられる。単なるアンケートとは異なり、尺度として信頼性、妥当性、反応性などを満たすように作成されている必要がある。	
6	各種診断法(検査)の感度・特異度は？	さまざまな装置を用いた検査法が開発され、その有用性についても報告されている。現段階における知見を整理した。	
7	ドライアイの視機能への影響を調べるうえで有用なものはどれか？	ドライアイでは正常眼に比較し視機能が低下する。涙液の安定性の影響評価には連続測定機能を備えた動的検査である実用視力、波面収差解析(連続測定)、角膜中央部の上皮障害による影響評価には、角膜形状解析、波面収差解析が有用である。ただし、重症度との相関、自覚症状との相関についてはさらなる検討が必要である。	
8	人工涙液点眼は効果があるのか？ヒアルロン酸点眼は効果があるのか？	人工涙液点眼は、自覚症状を改善し、治療の選択肢として提案する。ヒアルロン酸点眼は、自覚症状、涙液の安定性、角膜障害を改善し、治療の選択肢として提案する。	人工涙液点眼は、「実施する」ことを提案する。 ヒアルロン酸点眼は、「実施する」ことを提案する
9	副腎皮質ステロイド点眼の有効性は？	副腎皮質ステロイド点眼は、自覚症状、涙液の安定性を改善し、治療の選択肢として提案するが、有害事象として頻度は少ないものの眼圧上昇には留意が必要である。	「実施する」ことを提案する
10	非ステロイド性抗炎症薬点眼の有効性は？	非ステロイド性抗炎症薬(NSAID)点眼は、自覚症状、涙液の安定性、上皮障害の改善に対し有効と判断する根拠はなく、治療の選択肢として行わないことを提案する。	「実施しない」ことを提案する
11	シクロスポリン点眼の有効性は？	抗炎症点眼療法としてシクロスポリン(CsA)点眼は、自覚症状と上皮障害を改善する。しかしながら、本邦では保険適用外であることを考慮して、治療の選択肢としては実施しないことを提案する。	「実施しない」ことを提案する
12	ジクアホソルナトリウム点眼は効果があるか？	ジクアホソルナトリウム点眼は従来の点眼治療(人工涙液・ヒアルロン酸)に比べて自覚症状、上皮障害を有意に改善させ、治療の選択肢として提案する。	「実施する」ことを提案する
13	レバミビド点眼は効果があるか？	レバミビド点眼は従来の点眼治療(人工涙液・ヒアルロン酸)に比べて自覚症状、上皮障害を有意に改善させ、治療の選択肢として提案する。	「実施する」ことを提案する
14	血清点眼の有効性は？	血清点眼は、涙液の安定性ならびに上皮障害の改善に対する効果は明らかでないが、自覚症状を改善する。自家調剤であるため、すべての施設で使用することはできず、使用施設においても汚染に対する対策や費用徴収などで特別の考慮が必要である。	「実施しない」ことを提案する
15	オメガ3脂肪酸内服治療の有効性は？	オメガ3脂肪酸内服は、自覚症状ならびに涙液層の安定性を改善すると考えられるが、対象、投与量および内容、投与期間など未確定の部分も多い、また、本邦では、いわゆるサプリメントとして位置づけられ、保険適用外であることを考慮に入れる必要がある。	「実施する」ことを提案する
16	涙点プラグは有効か？	涙点プラグは従来の点眼治療(人工涙液・ヒアルロン酸)に比べて自覚症状、涙液安定性、上皮障害を有意に改善させ、治療の選択肢として提案する。	「実施する」ことを提案する

CQ 番号	CQ	サマリーおよび推奨提示	推奨の強さ
17	Sjögren 症候群に伴うドライアイの治療として有効なものは何か？	<ol style="list-style-type: none"> 1. レバミピド点眼は、角結膜上皮障害、自覚症状を改善し、治療の選択肢として提案する。 2. ジクアホソルナトリウム点眼は、涙液安定性、角結膜上皮障害、自覚症状を改善し、治療の選択肢として推奨する。 3. ヒアルロン酸点眼は角結膜上皮障害、自覚症状を改善し、治療の選択肢として提案する。 4. 副腎皮質ステロイド点眼は、角結膜上皮障害、涙液安定性、自覚症状を改善し、治療の選択肢として提案する。 5. 涙点プラグは、涙液安定性、角結膜上皮障害、自覚症状を改善し、治療の選択肢として推奨する。 6. セビメリン内服、ピロカルピン内服は、涙液安定性、角結膜上皮障害、自覚症状を改善し、治療の選択肢として提案する。 	推奨：2, 5 提案：1, 3, 4, 6
18	ドライアイの治療では、塩化ベンザルコニウム無添加の点眼を用いるべきか？	塩化ベンザルコニウム無添加の点眼が症状、所見の改善を促す場合があり、治療の選択肢として提案する。	「実施する」ことを提案する
19	コンタクトレンズ装用者のドライアイはどう治療すべきか？	人工涙液の使用を提案する。また、レンズ素材・レンズケア材の変更、内服を治療の選択肢として提案する。	人工涙液の使用、レンズ素材、レンズケア材改善、内服治療を「実施する」ことを提案する
20	ドライアイと全身疾患(糖尿病、うつ病、顔面神経麻痺、眼瞼けいれん、C型肝炎、慢性関節リウマチ、甲状腺疾患)との関係は？	免疫(膠原病)が関連する疾患がドライアイのリスクを上げる一方、肥満、糖尿病、高血圧などいわゆる成人病のドライアイとの関連は明らかでなかった。また、B型肝炎はドライアイのリスクを上げないが、C型肝炎ではドライアイのリスクを上げる。	
21	全身疾患治療(内服薬、手術)とドライアイとの関係は？	頭頸部放射線治療で16.34倍、骨髄移植で4.06倍とリスクが高かった。その他の調査された各薬物や治療ではオッズ比は1~2倍程度となった。	
22	眼科手術のドライアイに及ぼす影響は？	角膜上皮障害と涙液層破壊時間(BUT)の低下は、眼内外の前眼部手術全般によって誘発される可能性が高いことが示唆された。涙液分泌量は角膜切開または切除を行う手術〔白内障、laser <i>in situ</i> keratomileusis (LASIK)〕で低下することが示唆された。	
23	ドライアイに対する屈折矯正手術の有用性と安全性は？	ドライアイ患者に対するLASIKは、その有用性と安全性に関して非ドライアイ患者に対するものと同等と考えられる。術前にドライアイの患者はLASIK後も非ドライアイ患者に比較してドライアイの程度が強いことが示唆された。	

重要用語の解説

1. BUT 短縮型ドライアイ

涙液層破壊時間(BUT)は、涙液層の安定性の指標として知られている。特に、フルオレセイン染色液を用いて測定するフルオレセイン BUT は、臨床で広く用いられ、多くのドライアイ診断基準でも取り上げられている。BUT の短縮は、Schirmer 試験などと同じ涙液異常の指標の一つであり、古典的な角結膜上皮障害を伴うドライアイでも BUT 短縮がみられると考えられてきた。しかし近年のドライアイ研究の進歩により、BUT 短縮以外の異常を伴わない症例がしばしばみられ、しかもその一群が角結膜上皮障害を伴うドライアイと同様の自覚症状や視機能異常を呈することが主に本邦より相次いで報告された^{1)~6)}。そのため、少なくとも臨床的にはこのタイプのドライアイは、角結膜上皮障害を伴うドライアイと同様に治療を行うべきと考えられるに至り、「BUT 短縮型ドライアイ」と名付けられ、研究対象として取り上げられるようになった。従来の報告では、“unstable tear film type of dry eye” などとも表現され、欧米の基準に合わせる形で evaporative dry eye の一型と記載したものもある⁶⁾⁷⁾。

BUT 短縮型ドライアイの定義をエビデンスに基づいて明確に記載した報告はないが、一般に以下の基準を満たすものと考えられている。

- ① 眼不快感や視機能異常などの自覚症状を有する
- ② フルオレセイン BUT 5 秒以下
- ③ 角結膜上皮障害を認めないか、基準以下(9 点満点で 2 点以下とするものが多い)

BUT 短縮型ドライアイは、一般診療で遭遇する機会が多く、近年では日本のみならずアジアの各国でもその重要性が認識され、ドライアイの定義や診断基準にも反映されるようになってきた。

一方で BUT 短縮型ドライアイという用語を用いるに至った背景には、「従来の考えではドライアイとはされなかったが、同様に重要な一群を見逃すべきでない」という発想があった。事実、2006 年のドライアイ研究会の定義では、BUT 短縮型ドライアイは「ドライアイ疑い」とされていた⁸⁾。2016 年の診断基準の改訂により、すべてのドライアイでは BUT の短縮を伴うとされるに至った⁹⁾。そのため、BUT 短縮型ドライアイという用語の使用法については、今後議論していく必要があると思われる。しかしながら本ガイドラインでは、上記の歴史的背景を踏まえて「BUT 短縮型ドライアイ」という用語を使用している。

文 献

- 1) Kaido M, Kawashima M, Ishida R, Tsubota K :

Severe symptoms of short tear break-up time dry eye are associated with accommodative microfluctuations. Clin Ophthalmol 11 : 861-869, 2017.

- 2) Shimazaki-Den S, Dogru M, Higa K, Shimazaki J : Symptoms, visual function, and mucin expression of eyes with tear film instability. Cornea 32 : 1211-1218, 2013.
- 3) Toda I, Shimazaki J, Tsubota K : Dry eye with only decreased tear break-up time is sometimes associated with allergic conjunctivitis. Ophthalmology 102 : 302-309, 1995.
- 4) Yokoi N, Uchino M, Uchino Y, Dogru M, Kawashima M, Komuro A, et al : Importance of tear film instability in dry eye disease in office workers using visual display terminals : the Osaka study. Am J Ophthalmol 159 : 748-754, 2015.
- 5) Uchino M, Yokoi N, Uchino Y, Dogru M, Kawashima M, Komuro A, et al : Prevalence of dry eye disease and its risk factors in visual display terminal users : the Osaka study. Am J Ophthalmol 156 : 759-766, 2013.
- 6) Koh S, Tung C, Aquavella J, Yadav R, Zavislan J, Yoon G : Simultaneous measurement of tear film dynamics using wavefront sensor and optical coherence tomography. Invest Ophthalmol Vis Sci 51 : 3441-3448, 2010.
- 7) Kim YH, Kang YS, Lee HS, Choi W, You IC, Yoon KC : Effectiveness of combined tear film therapy in patients with evaporative dry eye with short tear film breakup time. J Ocul Pharmacol Ther 33 : 635-643, 2017.
- 8) 島崎 潤 : ドライアイ研究会 : 2006 年ドライアイ診断基準. あたらしい眼科 24 : 181-184, 2007.
- 9) 島崎 潤, 横井則彦, 渡辺 仁, 天野史郎, 大橋裕一, 木下 茂, 他 : ドライアイ研究会 : 日本のドライアイの定義と診断基準の改訂(2016 年版). あたらしい眼科 34 : 309-313, 2017.

2. マイボーム腺機能不全に伴うドライアイ

マイボーム腺機能不全(MGD)は、ドライアイの原因の一つとして広く認識され、ドライアイ患者の過半数で MGD がみられるという報告もある。しかしながら MGD とドライアイのかかわりについては、未だ不明な点が多く、広く研究者のコンセンサスを得ているとは言いがたい。その要因としては、

- ① 広く受け入れられている MGD の診断基準がない。これまでの調査で用いられている MGD の診断には、眼瞼縁の血管拡張のみを根拠としているものもある一方、マイボーム腺開口部の閉塞所見や解剖学的特徴を取り入れているもの、瞼板圧迫時のマイボーム腺内容物の圧出状態をみているもの、マイボグラフィなどの他覚的所見を取り入れて

いるものなどさまざまであり、この多様さが疫学的検討も含めた研究の発展の妨げとなっている^{1)~10)}。本邦では、ドライアイ研究会が中心となって作成した MGD の診断基準があり、今後広く用いられるようになれば研究の進歩に寄与すると考えられる¹¹⁾。

- ② 一般に MGD は蒸発亢進型ドライアイの主要な原因と考えられているが、この裏付けも十分とはいえない。MGD 対象患者の組入れ基準のばらつきに加えて、涙液蒸発量測定機器の精度やバリエーション、ドライアイの判定基準のばらつきなどが十分討議されているとはいえない。

近年、微量サンプルの解析技術、涙液膜の物理学的解析の進歩などにより、MGD と涙液油層、ドライアイとの関連が明らかとなりつつある。MGD が臨床的に重要な疾患であることは間違いなく、ドライアイ診療を考えるうえでも欠かすことができない(トピックス 1 を参照)。一方で、エビデンスに立脚した診療ガイドラインとして MGD を取り上げるのは時期尚早と考え、本ガイドラインでの取り扱いは限定的とした。

文 献

- 1) Hom MM, Martinson JR, Knapp LL, Paugh JR : Prevalence of Meibomian gland dysfunction. *Optom Vis Sci* 67 : 710-712, 1990.
- 2) Horwath-Winter J, Berghold A, Schmut O, Floegel I, Solhdju V, Bodner E, et al : Evaluation of the clinical course of dry eye syndrome. *Arch Ophthalmol* 121 : 1364-1368, 2003.
- 3) Jie Y, Xu L, Wu YY, Jonas JB : Prevalence of dry eye among adult Chinese in the Beijing Eye Study. *Eye (Lond)* 23 : 688-693, 2009.
- 4) Lekhanont K, Rojanaporn D, Chuck RS, Vongthongsri A : Prevalence of dry eye in Bangkok, Thailand. *Cornea* 25 : 1162-1167, 2006.
- 5) Lin PY, Tsai SY, Cheng CY, Liu JH, Chou P, Hsu WM : Prevalence of dry eye among an elderly Chinese population in Taiwan : the Shihpai Eye Study. *Ophthalmology* 110 : 1096-1101, 2003.
- 6) McCarty CA, Bansal AK, Livingston PM, Stanislavsky YL, Taylor HR : The epidemiology of dry eye in Melbourne, Australia. *Ophthalmology* 105 : 1114-1119, 1998.
- 7) Ong BL : Relation between contact lens wear and Meibomian gland dysfunction. *Optom Vis Sci* 73 : 208-210, 1996.
- 8) Ong BL, Larke JR : Meibomian gland dysfunction : some clinical, biochemical and physical observations. *Ophthalmic Physiol Opt* 10 : 144-148, 1990.
- 9) Shimazaki J, Goto E, Ono M, Shimmura S, Tsubota K : Meibomian gland dysfunction in patients with Sjögren syndrome. *Ophthalmology* 105 : 1485-1488, 1998.
- 10) Uchino M, Dogru M, Yagi Y, Goto E, Tomita M, Kon T, et al : The features of dry eye disease in a Japanese elderly population. *Optom Vis Sci* 83 : 797-802, 2006.
- 11) 天野史郎 ; マイボーム腺機能不全ワーキンググループ : マイボーム腺機能不全の定義と診断基準. *あたらしい眼科* 27 : 627-631, 2010.

略語一覧

略語名	正式名称
ALA	α -linolenic acid(α -リノレン酸)
BAK	benzalkonium chloride(塩化ベンザルコニウム)
BUT	tear film break-up time(涙液層破壊時間)
CQ	clinical question(クリニカル・クエスチョン)
CsA	cyclosporin A(シクロスポリン)
DEWS	dry eye work shop(世界ドライアイワークショップ)
DHA	docosahexaenoic acid(ドコサヘキサエン酸)
EGF	epidermal growth factor(上皮増殖因子)
EPA	eicosapentaenoic acid(エイコサペンタエン酸)
GLA	gamma linolenic acid(γ -リノレン酸)
GVHD	graft versus host disease(移植片対宿主病)
HRQL	health-related QOL(健康関連 QOL) : QOL は下記参照
LASIK	laser <i>in situ</i> keratomileusis(レーシック)
LT	leukotriene(ロイコトリエン)
LWE	lid-wiper epitheliopathy
MGD	meibomian gland dysfunction(マイボーム腺機能不全)
NIBUT	non-invasive tear film break-up time(非侵襲的涙液層破壊時間)
NSAID	nonsteroidal anti-inflammatory drug(非ステロイド性抗炎症薬)
OSDI	ocular surface disease index
OSS	ocular staining score(角膜染色検査スコア)
PG	prostaglandin(プロスタグランジン)
PRK	photorefractive keratectomy
QOL	quality of life(生活の質)
RCT	randomized controlled trial(無作為化比較試験)
SAI	surface asymmetry index
SJS	Stevens-Johnson syndrome(スティーブンス・ジョンソン症候群)
SLK	superior limbic keratoconjunctivitis(上輪部角結膜炎)
SMILE	small incision lenticule extraction
SPK	superficial punctate keratopathy(点状表層角膜症)
SR	systematic review(システマティックレビュー)
SRI	surface regularity index
SS	Sjögren syndrome(シェーグレン症候群)
TFI	tear function index
TFOD	tear film oriented diagnosis(眼表面の層別診断)
TFOT	tear film oriented therapy(眼表面の層別治療)
VDT	visual display terminals

推奨と解説の読み方

ガイドライン全体を通じて

本ガイドラインでは、可能な限り Medical Information Network Distribution Service (Minds) 形式に基づいたエビデンスレベルの高い推奨提示を目指しており、可能なものはクリニカルクエスチョンの形で取り上げ、システマティックレビューに基づいた推奨を提示した(後述参照)。それ以外のシステマティックレビューにそぐわない重要な課題は、できる限り文献検索に基づいた形での総説として提示し、さらに診療上重要な個々のポイントについては「トピックス」として取り上げた。最後には「患者さんからの質問」への答えを示すことで、より臨床に役立つ内容とすることを目指した。

●クリニカルクエスチョン(CQ)

クリニカルクエスチョンとは、本診療ガイドラインで取り上げる重要臨床課題に基づいて、疑問の形で表現したものである。本診療ガイドラインでは、病態、疫学・危険因子、診断・検査、治療、日常生活・全身疾患との関連の5つの項目に分け、全体で23のCQを設定した。

●推奨提示

推奨文は、CQに答える形で作成した。推奨文は、システマティックレビュー(SR)の結果をもとに、アウトカムに関するエビデンスの強さに加えて、益と害のバランスを参考にして作成した。また、「患者価値観の多様性」、「経済的な視点」も考慮された。ドライアイ治療においては、「自覚症状の改善」、「涙液安定性の改善」、「上皮障害の改善」、「有害事象」の4つを重大アウトカムとした。

●推奨の強さ

推奨の強さは、ガイドライン作成委員会によって決定された。原則として、以下の4つのカテゴリとして記載した。

- 強い：実施することを推奨する
- 弱い：実施することを提案する
- 弱い：実施しないことを提案する
- 強い：実施しないことを推奨する

●エビデンスレベルを記載

アウトカムごとに評価されたエビデンスの強さ(エビデンス総体)を統合して、CQに対するエビデンス総体の総括を提示した。

●CQに対するエビデンスの強さ

(重大なアウトカム全般に関する全体的なエビデンスの強さ)

- ・ A (強)： 効果の推定値に強く確信がある
- ・ B (中)： 効果の推定値に中等度の確信がある
- ・ C (弱)： 効果の推定値に対する確信は限定的である
- ・ D (非常に弱い)：
効果の推定値がほとんど確信できない

●推奨作成の経過

CQをもとに、推奨提示に至った経過とサマリーを記載した。作成に利用した論文の範囲をも記載した。取り上げた論文は、原則として無作為化比較試験(RCT)とし、必要に応じてその他の論文も取り入れた。

●SRレポートのまとめ

SRで取り上げた論文のエビデンスレベル、バイアスリスクを解説し、エビデンス総体の強さを評価した。治療に関しては、「自覚症状の改善」、「涙液安定性の改善」、「上皮障害の改善」、「有害事象」の4項目に分けて記載した。

●文献

SRに用いた引用文献を掲載した。

第 1 章 作成経過

作成経過

項目	本文
1 作成方針	<p>これまでもドライアイ研究会では、3 回にわたりドライアイの定義、診断基準を作成し、これらは本邦におけるドライアイ診療、研究の進歩に寄与してきた。近年、ドライアイ研究は大きく進歩し、それに伴い諸外国でもより学術的な信頼性(エビデンスレベル)の高い診療ガイドラインの作成が試みられている。ドライアイ研究会ではこうした流れを受け、本邦固有の制限や使用薬剤の状況も加味しつつ、世界的に通用するエビデンスに基づいた診療ガイドラインを作成することでドライアイ診療の標準化を図ることを決定した。</p>
2 使用上の注意	<p>Medical Information Network Distribution Service(Minds)による診療ガイドラインの定義は「診療上の重要度の高い医療行為について、エビデンスのシステマティックレビュー(SR)とその総体評価、益と害のバランスなどを考慮して、患者と医療者の意思決定を支援するために最適と考えられる推奨を提示する文書」とされている。</p> <p>本診療ガイドラインの適用に関しては、実際の診療にあたる医療従事者の判断によるものであり、医療現場の裁量を制限するような強制力を持つものではない。つまり臨床現場においての最終的な判断は、主治医が患者と協働して行わなければならない。①医療現場の実情(人的・物的環境、実臨床の状況など)、②ガイドラインをそのまま適用するのは当該患者の症状にそぐわないこと(具体的な症状・所見)、③該当医師の特性、④当該施設の特性、⑤保険制度の制約、などが実際の診療における判断の際に考慮される。本診療ガイドラインの治療に関する推奨では、本邦で保険適用外の治療法に関しても扱っているが、実際に施行にあたっては、患者・家族のインフォームド・コンセントに加えて、当該施設の状況により倫理委員会の承認も含めた慎重な判断が必要である。</p> <p>また、ドライアイの診療に関しては、現時点では医学的な知見が確立していない分野も多く、流動的ではあるが、現時点でのエビデンス評価に基づき、診療の参考とするために、本ガイドラインを作成した。本ガイドラインで取り上げた論文は 2017 年までのものであり、したがって、本ガイドラインの内容に関しては、今後継続的な検討が必要である。</p>
3 利益相反	<p>ガイドライン作成委員会委員の自己申告により、企業や営利を目的とする団体との利益相反状態について確認した。申告機関は、2013 年 4 月 1 日より 2016 年 3 月 31 日まで、申告対象は次のとおりである。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・委員および委員の配偶者、一親等内の親族または収入・財産を共有する者と、関連する企業や営利を目的とする団体との利益相反状態 ・申告基準は以下の日本眼科学会の基準に準じた <p><クラス 1></p> <ul style="list-style-type: none"> ■F(Financial Support) 経済的支援： <ul style="list-style-type: none"> 勤務先組織をとおして、研究費、または無償で研究材料(含む、装置)もしくは役務提供(含む、検体測定)の形で企業*から支援を受けている場合(*：企業とは関係企業または競合企業の両者を指す。以下、すべて同じ。) ■I(Personal Financial Interest) 個人的な経済利益： <ul style="list-style-type: none"> 薬品・器材(含む、装置)、役務提供に関連する企業への投資者である場合 ■E(Employee)： <ul style="list-style-type: none"> 利害に関係のある企業の従業員である場合 ■C(Consultant)： <ul style="list-style-type: none"> 現在または過去 3 年以内において、利害に関連する企業のコンサルタントを勤めている場合 ■P(Patent)： <ul style="list-style-type: none"> 特許権を有する場合、または特許を申請中の場合 ■R(Recipient)： <ul style="list-style-type: none"> 薬品・器材(含む、装置)、役務提供に関連する企業から報酬*、旅費支弁を受けている場合 <p>[*：報酬の対象としては、給与、旅費、知的財産権、ロイヤリティ、謝金、株式、ストックオプション、コンサルタント料、講演料、アドバイザーコミッティまたは調査会(Review panel)に関する委員に対する費用、などを含む。]</p> ■N(No Commercial Relationship)： <ul style="list-style-type: none"> 上記カテゴリのすべてに該当しない場合 <p><クラス 2></p> <p>I：0 円/II：1 円～50 万円未満/III：50 万円～500 万円/IV：500 万円超</p> <p>確認した結果、申告された企業は次のとおりである。</p> <p>企業名(50 音順)：株式会社アールテックウエノ、アラガン・ジャパン株式会社、エイエムオー・ジャパン株式会社、大塚製薬株式会社、キッセイ薬品工業株式会社、クーパービジョン・ジャパン株式会社、グラクソ・スミスクライン株式会社、興和製薬株式会社、興和創薬株式会社、参天製薬株式会社、ジョンソン・エンド・ジョンソン株式会社、千寿製薬株式会社、株式会社坪田ラボ、電気化学工業株式会社、株式会社ニデック、日本アルコン株式会社、株式会社日本点眼薬研究所、ハウス食品株式会社、ファイザー製薬株式会社、ボシユロム・ジャパン株式会社、株式会社ホワイトメディカル、株式会社メニコン、ロート製薬株式会社</p>
4 作成資金	<p>ドライアイ研究会の研究・啓発活動費</p>
5 組織編成	<p>ガイドライン統括委員会</p>
	<p>ドライアイ研究会の世話人 4 名(すべて眼科医)で編成し、2015 年 6 月 19 日に東京で第 1 回ドライアイガイドライン作成委員会が開催された。</p>
	<p>ガイドライン作成グループ</p> <p>ドライアイガイドライン統括委員会により選定されたドライアイを専門とする医師 13 名、ガイドライン作成にかかわる専門家 1 名で編成された。</p>

項目	本文
5 組織編成	SR チーム
	ガイドライン作成グループとは独立したチームとして、統括委員会の指示で編成され、SR 作成の十分な経験を持つメンバー 28 名により編成された。ガイドライン作成グループと同じ部署から選出することで、専門性の強化と内容の質の高さを担保した。
6 作成工程	準備
	2015 年 6 月 19 日 第 1 回ドライアイガイドライン作成委員会(東京) <ul style="list-style-type: none"> 診療ガイドラインの定義, 作成するうえでの注意事項の確認 ガイドライン統括委員, 作成委員の決定と SR メンバーの選定方法の決定, 各委員の役割の決定 スケジュールの検討
	スコープ
	2015 年 10 月 24 日 第 2 回ドライアイガイドライン作成委員会(名古屋) <ul style="list-style-type: none"> スコープのクリニカルクエスチョン(CQ)の確定と割り振り, SR 担当の決定 日本医学図書協会との契約 SR 担当, 作成委員, 統括委員より利益相反を収集(事務局で後日回収)
	SR
	2015 年 2 月 20 日 第 3 回ドライアイガイドライン作成委員会(軽井沢) <ul style="list-style-type: none"> 事前にメールにて収集した SR の内容の確認 実際に SR をした際に生じた疑問・不明点の抽出とそれに基づく CQ の変更 PICO の明確化 SR は基本的に Human Study が対象であることの認識共有
	2016 年 7 月 2 日 第 4 回ドライアイガイドライン作成委員会(東京) <ul style="list-style-type: none"> 各 CQ における質問事項の解明→治療に関する CQ のアウトカム項目の決定, 病態/疫学・危険因子/診断・検査に関する CQ の書き方の決定, 日常生活・全身疾患との関連についての CQ のまとめ方の決定
	推奨作成
	2017 年 5 月 27 日 第 5 回ドライアイガイドライン作成委員会(東京) <ul style="list-style-type: none"> 事前にメールで提出された推奨文案における疑問や問題点を, ガイドライン作成グループにて協議, 解決案を決定 推奨文案のフォーマット形式を決定 決定したフォーマットに添い推奨文を作成し, メールにて提出。疑問点や不明点はメール会議にて解消
	2017 年 7 月 14 日 第 6 回ドライアイガイドライン作成委員会(大阪) <ul style="list-style-type: none"> 推奨文案のフォーマットを再検討, より見やすい形式に改善 各 CQ に対する推奨度を「ドライアイガイドライン推奨一覧」をもとに確認 推奨文を修正提出し, メール上で作成委員会において回覧, 疑問点などを共有・解決
最終化	
2017 年 10 月 12 日 ドライアイガイドライン統括委員会(東京) <ul style="list-style-type: none"> 事前にメール上で作成した推奨の内容確認 外部評価委員の選定・依頼, パブリックコメントの募集 Minds による確認・修正案の提供 ガイドライン最終案の承認 	
公開	

第2章 スコープ

I 臨床的特徴

1. 病態生理

ドライアイの病態には未だ不明な点が多い。最近の考え方によればドライアイのコア・メカニズムは、「涙液層の不安定化」および「瞬目時の摩擦亢進」にある(第3章の総説を参照)。さらに涙液層の不安定化を来す要因としては、「涙液量の減少」、「眼表面上皮の水濡れ性低下」、「涙液蒸発量の亢進」が推測されている。

涙液量の減少によるドライアイ(涙液減少型ドライアイ)は、「乾性角結膜炎」という名称が一般的であった時代から、ドライアイの典型的な病態と考えられてきた。涙液減少型ドライアイはさらに、涙腺の器質的異常を伴うタイプ[いわゆる Sjögren 症候群(SS)タイプ]と、明らかな組織異常を伴わないタイプ(非 SS タイプ)に分けられる。SS の病因には、遺伝的素因、内分泌異常、免疫異常、Epstein-Barr virus やヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型(human T-cell leukemia virus type 1 : HTLV-1)などのウイルス感染などの関与が示唆されているが、未だ明らかでない点が多い。非 SS タイプの病因はそれ以上に解明されておらず、涙液分泌と神経、免疫異常や炎症、ホルモンの関与などが研究されている。上皮の水濡れ性低下によるドライアイは、近年本邦を中心に注目を

集めている病態であり、上皮膜型ムチンの発現低下の関与が推測されているが、未だ裏づけが十分とはいえない。蒸発亢進型ドライアイは、20年以上前から涙液減少を伴わないドライアイの代表として捉えられており、マイボーム腺機能不全(MGD)などによる涙液油層の機能低下との関連が推測されているが、涙液蒸発量の測定が一般化していないこともあり、未知の部分が多い。

2. 臨床分類

これまでいくつかのドライアイ分類が提唱されている。1995年のLempらによる報告では、ドライアイを「涙液分泌低下型」と「蒸発亢進型」に分けている¹⁾。前者はさらにSSと非SS、後者は油層減少、眼瞼異常、コンタクトレンズ装用、眼表面疾患に分けられた。2006年に発表されたTear Film and Ocular Surface SocietyによるDry Eye WorkShop(DEWS)でもこの分類は引き継がれた(蒸発亢進型ドライアイを「内因性」と「外因性」に分けるなど細分類には多少の変化があった²⁾(図1)。2017年に発表された改訂版(DEWS II)では、知覚と自覚症状の関与に注目した考えを取り入れてはいるが、基本的には「涙液分泌低下型」と「蒸発亢進型」に分けるという形式に大きな変化はなく、両者の合併型が一つのサブタイプとして明記されたのが目を引くくらいである³⁾。

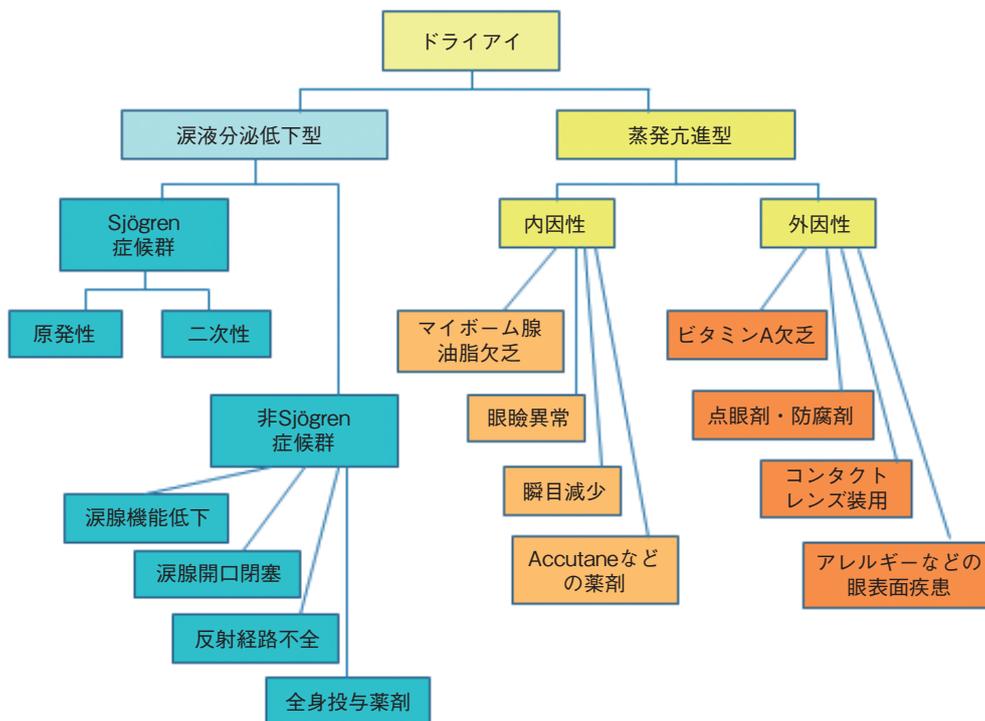


図 1 Dry Eye WorkShop (DEWS)におけるドライアイ分類²⁾

(文献2より転載のうえ和訳改変)

スペインの Murube を中心とするヨーロッパのグループは、2005 年にユニークなドライアイ分類を発表している。その報告では、「病因による分類」、「障害された組織による分類」、「重症度分類」の3つによってドライアイを分類することを提唱している。病因による分類には10のサブカテゴリーを挙げた⁴⁾(表1)。

一方、米、英、西、独、伊のメディカルドクター17名のグループの報告では、ドライアイを“dysfunctional tear syndrome”と呼ぶことを提唱、分類として「睑縁の異常を伴うもの」、「涙液分布障害」、「睑縁の異常を伴わないもの」の3つを挙げた(図2)。それぞれのタイプはさらに細分類され、各々望ましい治療法が挙げられており、病因というよりは治療アルゴリズムの作成を目指したものといえる⁵⁾。

日本のドライアイ研究会では、ドライアイ分類を明確

に示していない。しかし、眼表面の層別治療(TFOT)の考えに沿って、涙液層のどこに主な異常があるかによって対処するアプローチが提唱されており、実質上の分類となっているともいえる。

3. 定義・診断基準

ドライアイの定義と診断基準に関しては、第3章のCQ1を参照のこと。

II 疫学的特徴

本邦における疫学調査によれば、40歳以上の男性12.5%、女性21.6%が罹患しており、visual display terminals(VDT)作業、コンタクトレンズ装用、加齢などが危険因子として知られている⁶⁾。

地域的には、欧米に比べてアジア地域で罹患率が高いことが報告されている。

ドライアイの有病率、発症に関連する因子については、第3章のCQ2~4を参照のこと。

III 診療の全体的な流れ

ドライアイ患者のほとんどは、眼不快感や視機能異常などの自覚症状を訴えて来院する。患者の多くは、眼科を受診する前に市販の点眼薬を購入し、満足な結果が得られないときに医療機関を訪れる。眼科では、問診の後、視力・眼圧などの一般的な検査を行う。ドライアイは、自覚症状に加えて細隙灯顕微鏡による他覚的所見をもとに診断が下される。涙液検査や角結膜上皮の他覚的検査が診断の補助として用いられる。ドライアイ治療の主体は点眼治療であり、一部で内服薬や外科的治療が行

表1 Murube らによるドライアイの病因別分類

1. 加齢性
2. ホルモン関連
3. 薬剤性
4. 免疫関連
5. 低栄養性
6. 異発生性
7. 感染性、アレルギー性
8. 外傷性
9. 神経因性
10. 非涙液減少性(tantalic)

(文献4より転載のうえ和訳改変)

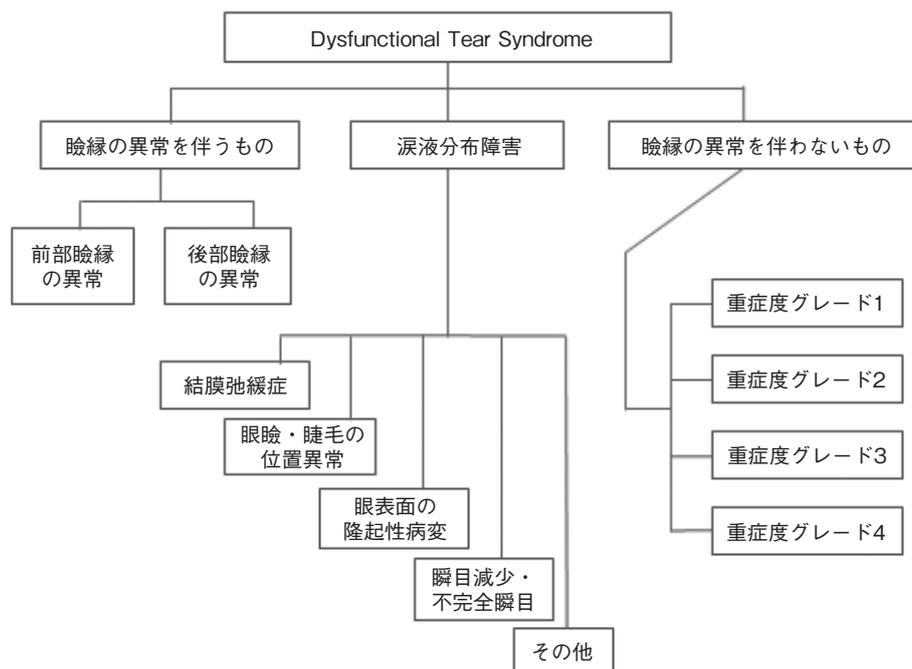


図2 Behrens らによるドライアイ分類

(文献5より転載のうえ和訳改変)

われる。治療後の自覚症状や他覚所見の変化をもとに治療方針の変更が検討される。

IV 診療ガイドラインがカバーする内容に関する事項

1. タイトル

ドライアイ診療ガイドライン

2. 目的

ドライアイ診療において、患者と医療従事者の意思決定を助けるために、エビデンスに基づいた望ましい推奨を提示する。

3. トピック

ドライアイ

4. 想定される利用者

一般眼科医、ドライアイ専門家、関連する医療従事者、患者

5. 既存ガイドラインとの関係

既存のガイドラインは本邦には存在しない。DEWSより発表されているが、疫学、診断、検査、治療、研究など広範囲に及ぶ総説と呼ぶべき内容であり、十分なエビデンスに基づいた診療ガイドラインとはいえない。

6. 重要臨床課題

- 1) ドライアイの病態、疫学的特徴、診断のポイントを明らかにする。
- 2) ドライアイの治療薬の有効性と安全性を理解する。この際、「自覚症状に対する効果」、「涙液安定性に対する効果」、「角結膜上皮障害に対する効果」の3項目について検討する。
- 3) ドライアイ関連疾患の診断と治療はどのように行われるべきかを明らかにする。

7. ガイドラインがカバーする範囲

すべてのドライアイ患者

8. CQ リスト

当初、ガイドライン統括委員およびガイドライン作成グループメンバーより案を募り、それをもとにエビデンスに基づく評価が可能と考えられたものを選択した。診断や臨床的特徴などシステマティックレビュー(SR)に適さない項目のうち、有用性が高いと判断されたものに関しては、十分な文献検索を伴う総説として記載した。その他、臨床的に重要な小項目に関しては、「トピックス」として扱った。最終的に取り上げたCQについては別記参照のこと。

V SRに関する事項

1. 実施スケジュール

文献検索：2015年12月～2016年2月

文献スクリーニング：2016年2月～7月

エビデンス総体の評価と統合：2016年2月～7月

2. エビデンスの検索

- 1) 検索した電子的データベース、エビデンスの情報源：PubMed, 医中誌 Web, The Cochrane Library(CDSR CCTR)
- 2) 検索対象期間：2002年～2015年
- 3) エビデンスタイプ：無作為化比較試験(RCT)を基本とする。ただし、RCTが少なく、他に重要な非無作為化比較試験が存在する場合は、ガイドライン作成委員会で討議のうえ、賛同が得られたものについては選択した。

3. 文献の選択基準、除外基準

条件を満たすRCTが存在する場合は第一優先とする。条件を満たすものがない、あるいは非常に少ない場合には非無作為化試験、特に介入前後の比較試験を採用した。

4. エビデンスの評価と統合の方法

エビデンス総体の強さの評価は、「Minds診療ガイドライン作成の手引2014」の方法に基づいて行った。

VI 推奨作成から最終化、公開までに関する事項

1. 推奨作成の基本方針

SRチームが作成したエビデンス総体の報告をもとに、ガイドライン作成委員も加わってCQに対するエビデンス総体の総括を提示した。推奨決定のためのアウトカム全般のエビデンスの強さは、以下の4段階に分けた。

- | | |
|-------------|----------------------|
| A (強) : | 効果の推定値に強く確信がある。 |
| B (中) : | 効果の推定値に中等度の確信がある。 |
| C (弱) : | 効果の推定値に対する確信は限定的である。 |
| D (非常に弱い) : | 効果の推定値がほとんど確信できない。 |

推奨の強さの決定は、ガイドライン作成委員による討議を経て、統括委員による評価を受けた。また推奨の強さには、エビデンスの強さに加えて、「益と害のバランス」、「患者の視点」、「医療経済的視点」も考慮して決定された。

2. 最終化

日本角膜学会、日本眼科学会、日本眼科医会、SS専門家、ガイドライン専門家、患者代表からのパブリックコメントを募集して、最終版に反映させた。

3. 外部評価の具体的方法

上記パブリックコメントに対して、ガイドライン作成委員会および統括委員は、診療ガイドラインを変更する必要について討議し、対応を決定した。

外部評価委員の人数、専門性、所属：人数=13名、専門性=眼科・内科・歯学、所属=詳細以下
小林 顕 金沢大学附属病院眼科

- 佐々木香る 地域医療機能推進機構星ヶ丘医療センター
眼科
- 田村 寛 京都大学国際高等教育院附属データ科学
イノベーション教育研究センター(医学
研究科・医学部兼担)
- 平塚 義宗 順天堂大学医学部附属順天堂医院眼科
- 鈴木 一作 鈴木眼科
- 高 英美 医療法人社団晃成会はな眼科クリニック
- 住田 孝之 筑波大学医学医療系内科(膠原病・リウ
マチ・アレルギー)
- 斎藤 一郎 鶴見大学歯学部病理学講座
- 小島原典子 公益財団法人日本医療機能評価機構 EBM
医療情報部/東京女子医科大学医学部衛
生学公衆衛生学(公衆衛生学分野)
- 當間八千代 日本シェーグレン症候群患者の会会員
- 川上 道江 日本シェーグレン症候群患者の会会員
- 長谷川容子 日本シェーグレン症候群患者の会会員
- 富井 尚美 日本シェーグレン症候群患者の会会員

4. 公開の予定

パブリックコメントに対する対応を経てから統括委員
会が公開を最終決定する。

文 献

- 1) **Lemp MA** : Report of the National Eye Institute/
Industry workshop on Clinical Trials in Dry Eyes.
CLAO J 21 : 221-232, 1995.
- 2) The definition and classification of dry eye disease :
report of the Definition and Classification Subcom-
mittee of the International Dry Eye WorkShop
(2007). Ocul Surf 5 : 75-92, 2007.
- 3) **Craig JP, Nichols KK, Akpek EK, Caffery B, Dua
HS, Joo CK, et al** : TFOS DEWS II Definition and
Classification Report. Ocul Surf 15 : 276-283, 2017.
- 4) **Murube J, Németh J, Höh H, Kaynak-Hekimhan
P, Horwath-Winther J, Agarwal A, et al** : The
triple classification of dry eye for practical clinical
use. Eur J Ophthalmol 15 : 660-667, 2005.
- 5) **Behrens A, Doyle JJ, Stern L, Chuck RS,
McDonnell PJ, Azar DT, et al** : Dysfunctional tear
syndrome : a Delphi approach to treatment recom-
mendations. Cornea 25 : 900-907, 2006.
- 6) **Uchino M, Nishiwaki Y, Michikawa T, Shirakawa
K, Kuwahara E, Yamada M, et al** : Prevalence and
risk factors of dry eye disease in Japan : Koumi
study. Ophthalmology 118 : 2361-2367, 2011.

第3章 推 奨

—病 態—

総説

「ドライアイの病態生理はどう考えられているか？」

(横井 則彦, 加藤 弘明)

I はじめに

ドライアイの病態生理の考え方は、時代とともに変化し、今なお進化し続けている。ドライアイ検査の代表ともいえた Schirmer 試験が考案されたのは 1903 年であり¹⁾、ドライアイを伴う代表的な疾患である Sjögren 症候群(SS)が報告されたのが 1933 年である²⁾。しかし、

ドライアイという用語が文献に散見されるようになったのは比較的最近のことであり、1975 年以降からその使用頻度は高くなってきている。一方、本邦では、ドライアイを表現する用語として、以前は乾性角結膜炎(keratoconjunctivitis sicca)、眼(球)乾燥症(xerosis, xerophthalmia)、涙液分泌減少症が用いられていたが、ドライアイという用語が、実際に使われるようになったのは 1990 年頃からとされ、1995 年には世界に先がけてドライアイの定義と診断基準が作成された³⁾。表 1 には、本邦におけるドライアイの定義、診断基準の変遷を示したが、1995 年にドライアイは「涙液(層)の質的または量的な異常により引き起こされた角結膜上皮障害」と定義され、涙液の量だけでなく質の異常もドライアイの原因と

表 1 ドライアイの定義・診断基準の変遷

版	定義	診断基準																				
1995 年	涙液(層)の質的または量的な異常により引き起こされた角結膜上皮障害	1. 涙液(層)の質的および量的異常 ① Schirmer 試験 I 法にて 5 mm 以下 ② 綿糸法にて 10 mm 以下 ③ 涙液層破壊時間(BUT)5 秒以下 ①, ②, ③ のいずれかを満たすものを陽性とする 2. 角結膜上皮障害(1 以外の明らかな原因のあるものは除く) ① フルオレセイン染色スコア 3 点以上 ② ローゼベンガル染色スコア 3 点以上 ①, ② のいずれかを満たすものを陽性とする 1 および 2 のあるもの ⇒ ドライアイ確定例 1 または 2 のあるもの ⇒ ドライアイ疑い例																				
2006 年	様々な要因による涙液および角結膜上皮の慢性疾患であり、眼不快感や視機能異常を伴う	1. 自覚症状 2. 涙液(層)の質的および量的異常 ① Schirmer 試験 I 法にて 5 mm 以下 ② 涙液層破壊時間(BUT)5 秒以下 ①, ② のいずれかを満たすものを陽性とする 3. 角結膜上皮障害 ① フルオレセイン染色スコア 3 点以上 ② ローゼベンガル染色スコア 3 点以上 ③ リサミングリーン染色スコア 3 点以上 ①, ②, ③ のいずれかを満たすものを陽性とする <table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"> <tr> <td>1. 自覚症状</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>×</td> <td>○</td> </tr> <tr> <td>2. 涙液異常</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>×</td> </tr> <tr> <td>3. 角結膜上皮障害</td> <td>○</td> <td>×</td> <td>○</td> <td>○</td> </tr> <tr> <td>ドライアイの診断</td> <td>確定</td> <td>疑い</td> <td>疑い</td> <td>疑い</td> </tr> </table> * 涙液の異常を認めない角結膜上皮障害の場合は、ドライアイ以外の原因検索を行うことを基本とする	1. 自覚症状	○	○	×	○	2. 涙液異常	○	○	○	×	3. 角結膜上皮障害	○	×	○	○	ドライアイの診断	確定	疑い	疑い	疑い
1. 自覚症状	○	○	×	○																		
2. 涙液異常	○	○	○	×																		
3. 角結膜上皮障害	○	×	○	○																		
ドライアイの診断	確定	疑い	疑い	疑い																		
2016 年	様々な要因により涙液層の安定性が低下する疾患であり、眼不快感や視機能異常を生じ、眼表面の障害を伴うことがある	1. 眼不快感・視機能異常などの自覚症状 2. BUT 5 秒以下 1 および 2 を有するものをドライアイとする																				

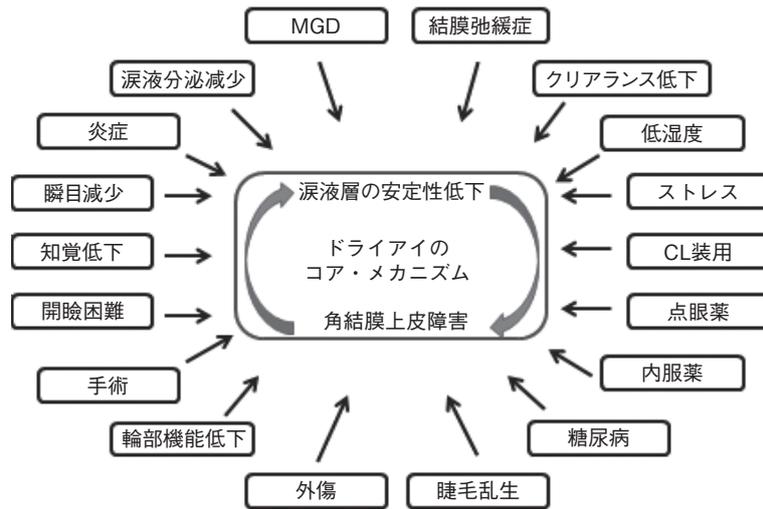


図 1 2006 年におけるドライアイのコア・メカニズムに流れ込む上流の要因。
涙液層の安定性の低下と角結膜上皮障害の間に悪循環(コア・メカニズム)が形成されており、上流にさまざまな因子(リスクファクター)が存在する。

(文献5より転載のうえ改変)

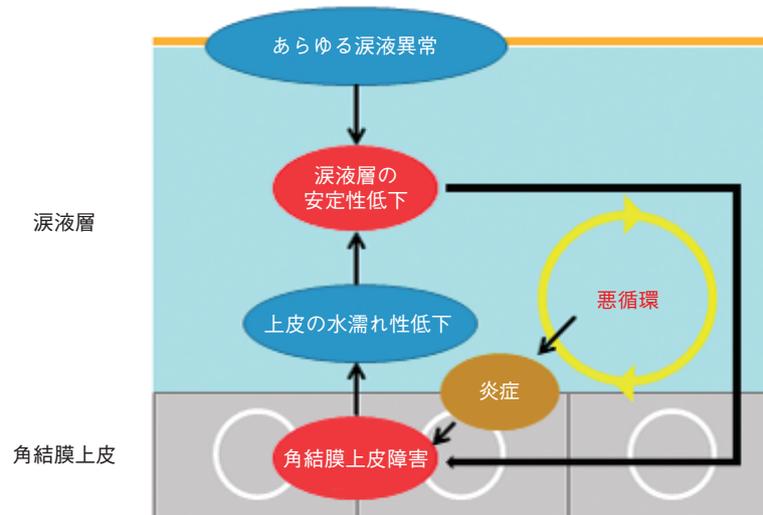


図 2 2006 年におけるドライアイのコア・メカニズム。
上流のさまざまなリスクファクターによって涙液層の安定性が低下すると、乾燥ストレスによる角結膜の上皮障害を生じ、その結果、上皮表面にあるムチンが障害されて水濡れ性が低下することで、さらに涙液層の安定性が低下するという悪循環(コア・メカニズム)が生じる。さらにこの悪循環が結果として、炎症を引き起こし、上皮障害を助長する。

(文献8より転載のうえ改変)

なりうること、そして、単に涙液(層)の異常のみならず、角結膜上皮障害を伴う疾患であることが明確に示された。この定義は、2006年に改訂され、ドライアイは「様々な要因による涙液および角結膜上皮の慢性疾患であり、眼不快感や視機能異常を伴う」と定義され⁴⁾⁵⁾、ドライアイの疾患概念はより広くなり、定義に自覚症状が含まれるようになった。また、ドライアイの病態生理は、1995年の定義では、涙液の異常が角結膜上皮障害を引き起こすという一方通行的なものであったのが、2006年の定義では、上流にさまざまな要因(リスクファ

クター)があり⁵⁾(図1)、それが涙液層の安定性を低下させることで乾燥による角結膜の上皮障害を生じ、その結果、上皮表面の水濡れ性が低下し、さらに涙液層の安定性が低下するという悪循環(コア・メカニズム)の考え方が取り入れられた。そして、この悪循環が炎症を引き起こして上皮障害を助長するという考え方に変化した⁶⁾(図2)。

ここからさらに10年の歳月が経過し、さらに多くの研究成果が蓄積された。中でも特に、世界に先駆けて本邦に登場した2種類の点眼液(ジクアホソルナトリ

ウム、レバミピド)に関連する研究が進んだことで、ドライアイの疾患概念は大きく変化した。2016年には、ドライアイの定義と診断基準がさらに改訂され、ドライアイは「様々な要因により涙液層の安定性が低下する疾患であり、眼不快感や視機能異常を生じ、眼表面の障害を伴うことがある」と定義された⁷⁾。この定義は、2006年の定義と比較して、「涙液層の安定性低下」によりフォーカスされたものとなっており、これには本邦で行われた疫学研究の貢献が大きい⁸⁾⁹⁾。以下には、この2016年版のドライアイの定義と診断基準を含めながら、ドライアイの病態生理が現在どのように考えられているのかについての最新の知見を述べる。

II 現在のドライアイの病態生理の考え方

1. コア・メカニズムの新しい考え方

表1において、2006年版と2016年版のドライアイの診断基準を比較すると、2016年版では涙液の量的異常(Shirmer I法値)や角結膜上皮障害が除外され、「涙液層の安定性低下」に大きなウェイトが置かれた点が2006年版と大きく異なっている。その理由として、Schirmer I法値の低値は涙液層破壊時間(BUT)に反映されるうえに、ドライアイ診断における感度が必ずしも高くないこと⁸⁾⁹⁾、また、角結膜上皮障害を認めなくても、涙液層の安定性低下があるだけで、角結膜上皮障害を有するドライアイと同程度の症状を呈しうることが分かってきたこと^{8)~10)}が挙げられる。2006年版の診断基準では、BUTの異常とドライアイ症状だけを示すBUT短縮型ドライアイ¹¹⁾は、ドライアイ疑いと診断されて、ドライアイの確定診断がなされないために、治療対象とはなっていなかった可能性があるが、2016年版の診断基準によって確定診断されるようになった。このことは、BUT短縮型ドライアイの診断において大きな進歩をもたらしたといえるが、2016年版のドライアイの病態生理の考え方が、2006年時と大きく変わったことを意味しているわけではない。すなわち、2006年版の眼表面の悪循環の考え方(図2)においても、涙液層の安定性の低下が、サブクリナルな上皮障害である上皮の水濡れ性低下を介して、涙液の安定性の低下に拍車をかけるという考え方がなされており、そこには、顕性の上皮障害を必ずしも必要としないからである。しかし、2006年版の考え方において、異物感などの瞬目時の「摩擦亢進」に起因する症状を説明できないという問題があり、現在では、図3に示すように、上流にある内因性・外因性のリスクファクターが、開瞼維持時の「涙液層の安定性低下」という悪循環と、瞬目時の「摩擦亢進」という悪循環という2つのメカニズムを介して症状を引き起こすとする考え方¹²⁾が提唱され、次第に受け入れられつつある。これは、涙液がその安定性によって眼表面を乾燥

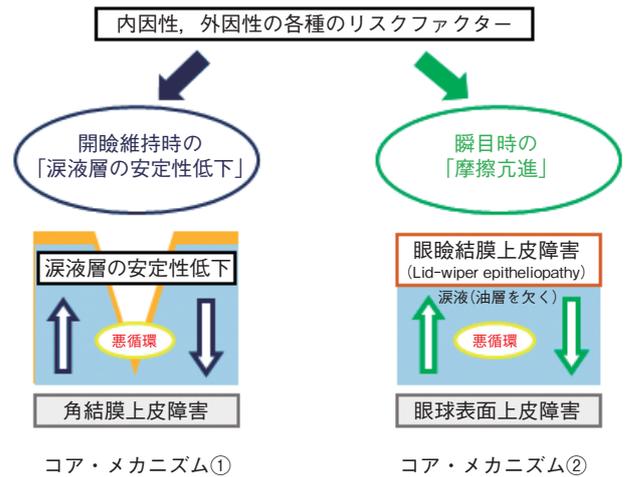


図3 現在におけるドライアイの病態生理の考え方。

ドライアイでは、上流のさまざまなリスクファクターによって、開瞼維持時の「涙液層の安定性低下」という悪循環(メカニズム①)と瞬目時の「摩擦亢進」という悪循環(メカニズム②)が生じるとする考え方。(文献12より転載のうえ改変)

から防ぐ働きと、潤滑剤として過剰な摩擦を防ぐ働きを持つことを考えると理解しやすい。瞬目時の「摩擦亢進」の悪循環は、眼結膜上皮と眼球表面上皮が瞬目時に相互作用する(涙液を介して擦れ合う)ことによって引き起こされ、涙液の水分量の減少や、分泌型あるいは膜型ムチンの減少や質的異常がその背景となる^{13)~16)}。そして、これは開瞼維持時の「涙液層の安定性低下」とは明らかに異なるメカニズムといえ、涙液減少型ドライアイで特にその関与が大きいと考えられる。したがって、ドライアイの病態形成に大きくかわり、症状の原因となりうる瞬目時の「摩擦亢進」のメカニズムも2016年版のドライアイの定義・診断基準に盛り込まれるべきであったが、「涙液層の安定性低下」の評価にはBUTの測定という、ある程度、定量性があり、かつ比較的感度の高い指標があるのに対し、瞬目時の「摩擦亢進」の評価には未だ適当なものがないため、2016年の改訂では見送らざるを得なかった事情が推察される。しかし、ドライアイの病態生理の中に、瞬目時の「摩擦亢進」というメカニズムを導入できると、異物感という症状を説明できるだけでなく、大きな利点がある。それは、ドライアイ関連疾患として位置づけられてきた、lid-wiper epitheliopathy (LWE)^{17)~19)}(図4)、上輪部角結膜炎^{20)~22)}(図5)、糸状角膜炎²³⁾²⁴⁾(図6)、および、結膜弛緩症²⁵⁾²⁶⁾(図7)とドライアイの関係がより明確となり、これらの疾患の治療がより明確になるからである。これらの疾患には、それぞれ独立した疾患概念があるが、ドライアイに合併することが多く、病態生理に瞬目時の摩擦亢進が関与するという共通点を持つ。瞬目時に眼球表面と摩擦を生じる眼結膜の部位は、Korbらによってlid wiper¹⁷⁾と名付けられ、瞼板下溝前方の眼結膜に位

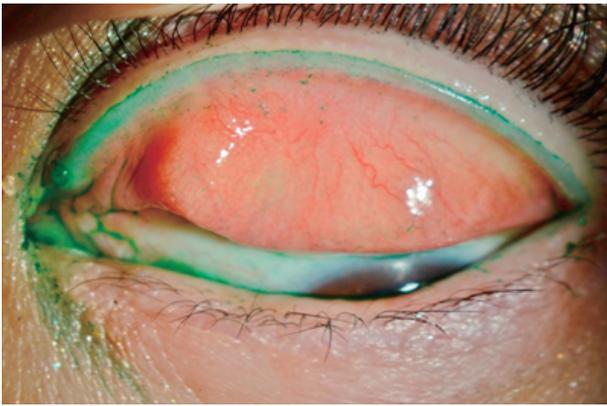


図 4 Lid-wiper epitheliopathy (LWE).

上眼瞼縁の lid-wiper の部位に、リサミングリーン染色にて帯状の上皮の障害領域がみられる。

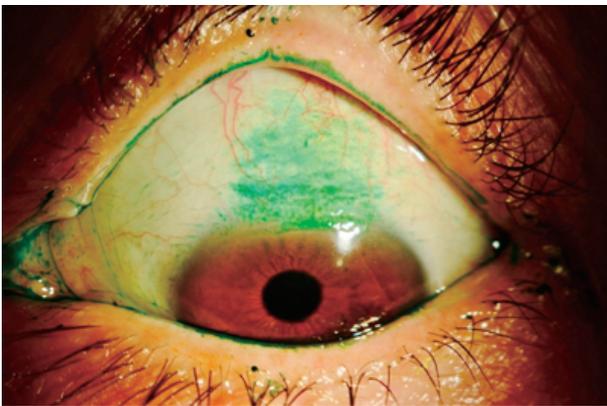


図 5 上輪部角結膜炎。

上方結膜に充血と、リサミングリーンで染色される上皮障害がみられる。

置する。この部位と角膜表面との摩擦が亢進すると、lid wiper の上皮障害 (lid-wiper epitheliopathy) や、それと対面する角膜上皮障害を生じて、悪循環が形成され、慢性の眼不快感の原因となる。一方、lid wiper から後方の眼瞼結膜とそれと対面する角結膜との間には、瞬目時に健常眼では摩擦を生じにくい Kessing space²⁷⁾²⁸⁾ と呼ばれる間隙が存在するが、上方の結膜が強膜と離開する加齢性の結膜弛緩症や、上輪部角結膜炎においては、Kessing space においても瞬目時の「摩擦亢進」が生じて眼瞼結膜と球結膜の両者に上皮障害や炎症が生じうる。また、糸状角膜炎は角膜表面に糸状の構造物 (角膜糸状物) が付着する慢性の角膜疾患であり、瞬目時にそれに連なる知覚神経が刺激されて眼痛・異物感の原因となるが、角膜糸状物は角膜上皮細胞由来の成分を芯として、周囲を結膜上皮細胞、ムチンなどが取り囲んだ構造をしており、その形成に慢性的な角膜上皮障害と瞬目時の「摩擦亢進」が関与しているとされる²⁴⁾。さらに、結膜弛緩症は、他のドライアイ関連疾患と少し異なり、「涙液層の安定性低下」と瞬目時の「摩擦亢進」の両方のメ

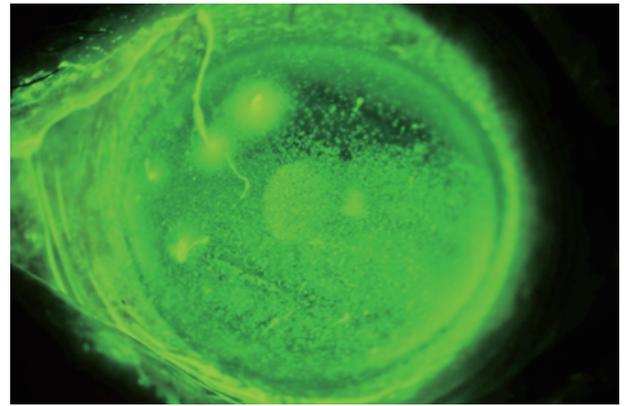


図 6 糸状角膜炎。

フルオレセイン染色にて角膜全体に角膜糸状物を伴う高度の上皮障害がみられる。

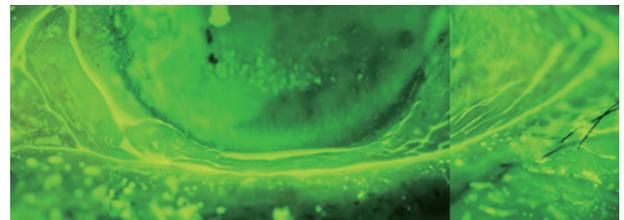


図 7 結膜弛緩症。

下方の涙液メニスカスに沿って、鄒壁状になった眼球結膜を認める。

カニズムが関与しうる疾患である。そして、これら2つのメカニズムによって、反射性の涙液分泌が引き起こされて、その流れが弛緩した結膜によって遮断されると流涙症状の原因にもなる。特に、瞬目によって下方涙液メニスカスに見え隠れする弛緩結膜がみられる場合や、鼻側・耳側球結膜に高度の弛緩結膜がみられる場合は、瞬目時の「摩擦亢進」のメカニズムが作用しやすく、角結膜上皮障害を生じやすくなる。

開瞼維持時の「涙液層の安定性低下」のメカニズムにおいても、瞬目時の「摩擦亢進」のメカニズムにおいても、結果として生じた炎症が上皮障害を助長すると考えられる。本邦では、炎症は2つの悪循環の結果として捉えられているが、諸外国 (特に米国) では、この炎症こそがドライアイのコア・メカニズムであるとする説が主流となっている。図8に諸外国 (特に米国) におけるドライアイのコア・メカニズムを示すが、本邦の「涙液層の安定性低下」をコア・メカニズムとする考え方 (図2) と比較するとかなり複雑な印象を受けるかもしれない。ドライアイにはT細胞を介した眼表面炎症が関与しているとされ、実験モデルでは、乾燥環境下でドライアイを発症させたマウスのCD4陽性T細胞をT細胞欠損マウスに移植すると、乾燥状態に置かなくてもドライアイが生じることが示されており²⁹⁾、ヒトを対象とした研究でも、SS患者および非SS患者の結膜における浸潤細胞の

内訳をみると、CD4陽性T細胞が最も多いことが知られている³⁰。さらにCD4陽性T細胞から分泌されるインターフェロン γ は結膜杯細胞を減少させ、角結膜上皮細胞のアポトーシスを促進することで、角結膜上皮障害の原因になるとされる³¹。米国においては、T細胞のカルシニューリンを阻害することで免疫抑制作用を発揮するシクロスポリンや、T細胞のインテグリンとマクロファージのインテグリンリガンド(intercellular adhesion molecule-1: ICAM-1)が結合するのを抑制することでT細胞の活性化を阻害するリフィテグラスト^{32)~34)}が、ドライアイに対する治療薬として処方されており、このことが、ドライアイのコア・メカニズムを炎症とする考え方に大きく関与している。このように処方しうる点眼液の違いがドライアイの病態の考え方の違いや、その後の病態の考え方の発展に大きく関係していることは、注目に値する。一方、眼表面炎症を引き起こす原因として、米国では、従来から蒸発による涙液浸透圧上昇が重視されており、涙液浸透圧測定が感度・特異度ともに高いドライアイ診断法とする報告がある³⁵。その他に涙液中のmatrix metalloproteinase 9(MMP 9)の測定がドライアイの診断に有用とする報告があり³⁶、涙液中のMMP 9を測定するキット(InflammaDry[®])も市販されている。しかし涙液浸透圧については、点眼治療による自覚症状・角膜染色所見の変化と涙液浸透圧の変化に有意な相関がないとする報告³⁷があることや、BUT短縮型ドライアイに果たして炎症がどれほど関与しているのかといった疑問があり、浸透圧上昇や炎症をドライアイのコア・メカニズムとするドライアイの診断法には、まだ議論の余地があると考えられる。

2. 病因別分類の新しい考え方

1995年のLempによる報告³⁸⁾以降、ドライアイは病因別に「涙液減少型」と「蒸発亢進型」の2つに分類されている。涙液減少型ドライアイを来す原因として、加齢、SS、移植片対宿主病(GVHD)、抗コリン作用薬内服などによる涙液分泌不全、Stevens-Johnson症候群(SJS)や眼類天疱瘡などの炎症性眼表面疾患による涙腺導管閉塞、 β 遮断薬・糖尿病・手術などによる反射性涙液分泌経路(reflex loop)の障害が挙げられているが、近年、メタボリック症候群と涙腺機能との関連³⁹⁾やvisual display terminals(VDT)作業時間の増加と涙腺機能低下との関係⁴⁰⁾が報告されており、涙液分泌と生活環境/生活習慣といった、新しい視点からの研究も進められている。また、蒸発亢進型ドライアイを来す原因は内因性のものと外因性のものに分類されるが、内因性のものとして、マイボーム腺機能不全(MGD)、兔眼などの眼瞼異常、瞬目回数低下が、外因性のものとして、ビタミンA欠乏、(点眼剤に含まれる)防腐剤、コンタクトレンズ装用、アレルギー性結膜炎が挙げられている。蒸発亢進型ドライアイの病態生理では、涙液油層による蒸発抑

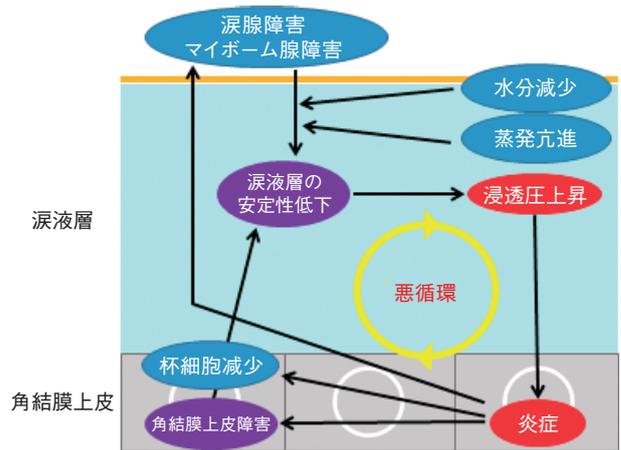


図8 諸外国(特に米国)におけるドライアイのコア・メカニズムの考え方。

ドライアイでは、涙液の水分減少や蒸発亢進によって涙液層の安定性が低下すると涙液の浸透圧が上昇して炎症が生じ、この炎症が涙腺やマイボーム腺に波及することでさらなる水分減少や蒸発亢進を招いて、結果として炎症を増悪させることで悪循環(コア・メカニズム)が生まれるとする考え方。また、炎症は角結膜上皮障害の原因ともなり、炎症によって結膜杯細胞が減少すると、ムチン分泌の低下によって涙液層の安定性が低下し、先に述べた経路で炎症を助長すると考えられる。

(文献8より転載のうえ改変)

制メカニズムが注目されることが多いが、近年、涙液油層の主な構成成分であるマイボーム腺由来の油脂(meibum)は水分蒸発を4~6%しか抑制しない⁴¹⁾といったmeibumによる蒸発抑制に疑問を投げかける報告がみられるようになってきており、meibumの機能に再考が必要となってきている。それに関して、meibumの持つ物理学的特性(弾性)が、涙液層の破壊に抗する力となり、結果として涙液層の安定性を保つ働きにつながるのではないかという報告もある⁴²⁾。涙液油層は、MGD^{43)~46)}や防腐剤[塩化ベンザルコニウム(BAK)]⁴⁷⁾⁴⁸⁾によって障害されうるが、涙液油層の障害が、蒸発亢進を本当に引き起こしうるのか、蒸発亢進型ドライアイの病態生理の根本ともいえる問題に関して、現在も熱い議論が交わされている。

また、近年、本邦において、ドライアイの新しい病型として、従来の「涙液減少型」と「蒸発亢進型」に加えて、角膜上皮の水濡れ性が低下する「水濡れ性低下型」が提唱されている¹⁰⁾⁴⁹⁾。水濡れ性とは、主として固体表面に対する水の親和性(付着しやすさ)を表す用語であり、水濡れ性の良さを表す場合には親水性、悪さを表す場合には疎水性とも表現される。水濡れ性低下型ドライアイは、涙液の貯留量や蒸発量が正常範囲内にある場合でも、眼表面に水分が保持されにくい状況を意味するために、涙液層の破壊を生じやすいドライアイと考えられ

る。眼表面の水濡れ性にはムチンが関連しているとされるが、眼表面に存在するムチンは、涙液層中に分布する分泌型ムチン(MUC2, MUC5AC)と、角結膜表層上皮細胞の表面に発現する膜型ムチン(MUC1, MUC4, MUC16)に分けられる⁵⁰⁾。分泌型ムチンは、涙液をゲル状に保つことで涙液への機械的ストレスに抗する働きを持ち⁵¹⁾、膜型ムチンは、角結膜上皮細胞の最表面に発現して眼表面のバリア機能に貢献し、瞬目時の摩擦を軽減する役割を果たすとともに、上皮表面の水濡れ性を向上させるとされる⁵⁰⁾⁵²⁾。ドライアイでは眼表面ムチンにも異常がみられることが知られており、中等症～重症のドライアイ患者の結膜で、膜型ムチンである MUC1, MUC4, 分泌型ムチンである MUC2, MUC5AC の mRNA レベルでの発現が低下していること⁵³⁾や、SS 患者において涙液中の MUC5AC が健常人と比較して有意に減少していること⁵⁴⁾、また、通常は角結膜上皮の微絨毛から突出する形で分布している膜型ムチン(MUC1, MUC4, MUC16)が、ドライアイ患者では、炎症で生じる好中球エラスターゼ、matrix metalloproteinase 7(MMP 7)、tumor necrosis factor(TNF) α によって分解され、膜型ムチンの細胞外ドメインが涙液中で増加すること⁵⁵⁾が報告されている。水濡れ性低下型ドライアイは、何らかの原因によって膜型ムチン(特に最も分子長が長い MUC16)の発現が低下し、角膜表面の水濡れ性が低下することで生じるのではないかと考えられている¹⁰⁾⁴⁹⁾。眼表面ムチンの異常を改善する点眼液として、ジクアホソルナトリウム(ジクアス[®])とレバミピド(ムコスタ[®])が、世界に先駆けて本邦で使用できるようになった。ジクアホソルナトリウムは結膜上皮細胞から水分を分泌させる作用⁵⁶⁾に加えて、結膜杯細胞からの分泌型ムチン(MUC5AC)分泌の促進⁵⁷⁾⁵⁸⁾、膜型ムチン(MUC1, MUC4, MUC16)の発現を増加させる作用⁵⁹⁾を有し、レバミピドは、詳細なメカニズムは未だ不明な点が多いものの、結膜杯細胞数を増加させることによる分泌型ムチン(MUC5AC)の分泌促進⁶⁰⁾と、膜型ムチン(MUC1, MUC4, MUC16)の発現を増加させる作用⁶¹⁾⁶²⁾を有する。これらの点眼液が登場するまでは、ドライアイの病態生理で紹介したように角膜表面の膜型ムチンの異常と涙液層の安定性の低下との関連は想定されていたものの、ムチンの異常がドライアイの病態生理にどう関与しているかを検証する方法がなかった。しかし、膜型ムチンに作用するこれらの画期的な点眼液が登場したことで、ドライアイの病態と膜型ムチンの異常との関連も徐々に明らかにされてきており⁶³⁾、さらなる検証が基礎と臨床の両面から続けられている。

先に述べたように、ドライアイの定義や診断基準の改訂によって、BUT 短縮型ドライアイが徐々に市民権を得つつある。BUT 短縮型ドライアイは、BUT が短縮しているが、涙液分泌能は正常であり、眼表面の上皮障害

が軽微である割には自覚症状が強いという特徴を持つ。BUT 短縮型ドライアイの概念は、1995 年に Toda らにより最初に提唱されたが¹¹⁾、そこには、水濡れ性低下型ドライアイや蒸発亢進型ドライアイなどが含まれると考えられる。BUT 短縮型ドライアイは、従来から使用されていた人工涙液やヒアルロン酸点眼では効果が乏しく難治なドライアイを構成するが、ムチン産生を増やす点眼薬であるジクアホソルナトリウム(ジクアス[®])と、レバミピド(ムコスタ[®])によって改善することが報告され⁶³⁾⁶⁴⁾、これらの点眼が角膜表面の膜型ムチンの発現を改善して水濡れ性を向上させることで、症状や所見を改善した可能性が考えられる。角膜表面の水濡れ性低下を来す原因については、SJS, GVHD, 眼類天疱瘡といった重症の炎症性眼表面疾患における眼表面上皮の角化(すなわち眼表面上皮の膜型ムチンの障害)が取り上げられてきたが、水濡れ性低下型ドライアイに想定されるように角化を来さないまでも角膜表面の水濡れ性が低下していることが考えられ、その解明のために、さらなる研究の進歩が待たれる。

III 今後の展望

ドライアイの病態生理の解明と歩調を合わせるように、ドライアイの診断・治療法においても、大きな進歩がみられる。ドライアイのメカニズムの一つである、開眼維持時の「涙液層の安定性低下」については、その原因となる眼表面の不足成分を補うことで、涙液層の安定性を高めてドライアイを治療しようとする新しい概念、すなわち、眼表面の層別治療(TFOT)(図9)が提唱された^{10)65)~67)}。しかし、その概念が成り立つためには、眼表面の不足成分を看破する方法が必要であり、フルオレセイン染色下で角膜上の涙液層の破壊パターンを鑑別する方法が開発された。そして、その破壊パターンに基づけば、それによって、眼表面の不足成分を油層、液層、表層上皮に分けて層別に知ることができるといふ。このドライアイの新しい診断法は、眼表面の層別診断(TFOD)(図10)と呼ばれ、2016年版のドライアイの診断基準で欠けていたドライアイのサブタイプ分類(涙液減少型、水濡れ性低下型、および蒸発亢進型)を可能にするとともに、眼表面の不足成分の層別看破、ならびにTFOTにおける眼局所治療の選択を可能にするものであり、今後、徐々に日常診療の中に浸透していくものと思われる。ただ、先に述べたように、ドライアイのメカニズムは、開眼維持時の「涙液層の安定性低下」と瞬目時の「摩擦亢進」の2つからなるため、TFOD・TFOTのアプローチだけでは、不十分であり、今後は、「摩擦亢進」に対する診断・治療についての進歩も必要である。現時点では、瞬目時の「摩擦亢進」の評価方法として、それに関連する他覚所見(lid-wiper epitheliopathy,

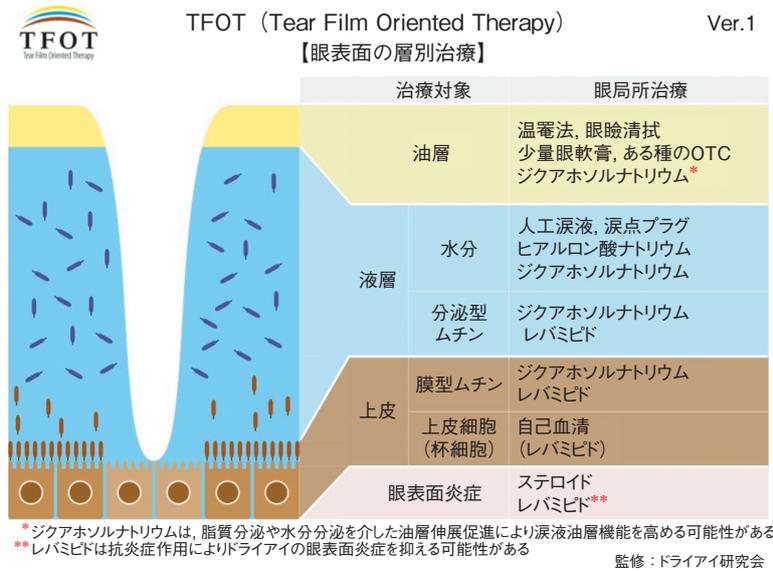


図 9 眼表面の層別治療(TFOT)の概念図。
(ドライアイ研究会ホームページ <http://www.dryeye.ne.jp/tfot/index.html> より転載)

Area Break	Spot Break	Line Break	Dimple Break	Random Break
<ul style="list-style-type: none"> ・水分の塗り付け過程で生じるブレイクアップ ・開瞼後のフルオレセインの上方移動がみられないか、下方に限局している ・上皮障害も涙液減少も高度 	<ul style="list-style-type: none"> ・水分の塗り付け過程で生じるブレイクアップ ・開瞼直後に円型～類円形のブレイクがみられる ・上皮障害はないか、ほとんどみられない ・涙液量はほぼ正常 ・角膜表面の水濡れ性低下が関与 	<ul style="list-style-type: none"> ・涙液油層の上方伸展途中に生じるブレイクアップ ・フルオレセインの上方移動時に角膜下方で線状のブレイクアップがみられる ・涙液減少と上皮障害は軽度～中等度 	<ul style="list-style-type: none"> ・涙液油層の上方伸展途中に生じるブレイクアップ ・フルオレセインの上方移動時に角膜中央付近で線状～不定型のブレイクがみられる ・上皮障害はないか、ほとんどみられない ・涙液量はほぼ正常 ・角膜表面の水濡れ性低下が関与 	<ul style="list-style-type: none"> ・涙液油層の上方伸展後に(涙液層が完全に完成してから)生じるブレイクアップ ・フルオレセインの上方移動後に開瞼維持していると、形も部位もランダムにブレイクがみられる ・上皮障害は軽微 ・蒸発亢進が関与

図 10 眼表面の層別診断(TFOD).
(文献 65 より転載のうえ改変)

上輪部角結膜炎, 糸状角膜炎, 結膜弛緩症など)の有無や程度から, それを定性的に評価するしかないが, 最近になって眼表面の摩擦を定量化しようとする試みも始まっており^{19)68)~70)}, 今後の発展が期待される。

ドライアイは, 乾燥感以外に, 異物感, 霧視, 羞明, 眼疲労感, 眼重感, 眼痛, 開瞼困難, 充血, 流涙, 眼掻痒感, 眼脂など, 実にさまざまな症状を呈するが¹⁰⁾⁷¹⁾, 自覚症状と他覚所見の間にしばしば乖離がみられることが知られている。ドライアイの病態生理に, 開瞼維持時の「涙液層の安定性低下」だけでなく, 瞬目時の「摩擦亢進」を加えることで, その乖離を減らすことができる可能性があるが, それでもなお乖離のある例も存在する。それを埋めるべく, 新しい開拓領域として, ドライアイと角膜知覚の関連の研究が進められており, 今, 脚

光を浴びつつある。角膜知覚を支配する三叉神経線維は, 角膜周辺部から角膜中央に向かって網目状に走行して角膜上皮細胞層内で終わっており(自由神経終末), この神経線維の末端がさまざまな刺激を受けると, その刺激は三叉神経節を經由して中枢へと伝えられる。この神経線維の末端には, 機械刺激に反応する機械受容器, 機械・化学・温刺激に反応するポリモーダル侵害受容器, 冷刺激に反応する冷受容器の3つの異なる受容器があるとされる⁷²⁾。角膜においては, transient receptor potential Ankyrin 1 (TRPA1), transient receptor potential V1 (TRPV1), acid-sensing ion channel (ASIC)などのレセプター・チャネルがポリモーダル侵害受容器に存在し, その応答が不快感や疼痛を引き起こすとされる⁷³⁾。なかでも TRPV1 は「痛み」に関与する代表的なレセプ

ターとして知られており、ブラジキニン・ヒスタミン・ATPなどの炎症メディエータの存在下では熱活性化閾値温度が低下し、結果として痛覚過敏を引き起こすとされる⁷⁴⁾。一方でドライアイの角膜知覚に関する臨床研究においては、ドライアイでは知覚過敏を生じるとする報告^{75)~78)}と、知覚鈍麻が生じるとする報告⁷⁹⁾⁸⁰⁾の両方がみられ、ドライアイで角膜知覚がどのように変化するか、今のところ決着はついていない。しかし、ドライアイのサブタイプや罹患期間などが、知覚過敏が生じるか知覚鈍麻が生じるかを決定づけている可能性があると考えられ、今後のこの領域の発展にも関心が寄せられている。

現時点でドライアイの重要なメカニズムとなりうる、開眼維持時の「涙液層の安定性低下」、瞬目時の「摩擦亢進」に、今後、「角膜知覚の異常」が加わることで、ドライアイの病態生理と臨床との関連はより明確になる可能性があり、TFOD・TFOTの概念のように、ドライアイの病態生理と臨床が深く結びついた理論が構築されることで、ドライアイの診断・治療にさらなる進歩が訪れることを期待したい。

文 献

- Schirmer O : Studien zur physiologie und pathologie der tranenabsonderung und tranenabfuhr. Graefes Arch Clin Ophthalmol 56 : 197-291, 1903.
- Sjögren H : Zur Kenntnis der Keratoconjunctivitis Sicca. Acta Ophthalmol (Suppl II) : 1-151, 1933.
- 島崎 潤 : ドライアイ研究診断基準委員会 : ドライアイの定義と診断基準. 眼科 37 : 765-770, 1995.
- 島崎 潤 : ドライアイ研究会 : 2006年ドライアイ診断基準. あたらしい眼科 24 : 181-184, 2007.
- 島崎 潤 : ドライアイの新しい考え方 : 2006年度の診断基準の示すもの. 日本の眼科 78 : 705-709, 2007.
- 横井則彦, 坪田一男 : ドライアイのコア・メカニズム—涙液安定性仮説の考え方—. あたらしい眼科 29 : 291-297, 2012.
- 島崎 潤, 横井則彦, 渡辺 仁, 天野史郎, 大橋裕一, 木下 茂, 他 : ドライアイ研究会 : 日本のドライアイの定義と診断基準の改訂(2016年版). あたらしい眼科 34 : 309-313, 2017.
- Yokoi N, Uchino M, Uchino Y, Dogru M, Kawashima M, Komuro A, et al : Importance of tear film instability in dry eye disease in office workers using visual display terminals : the Osaka study. Am J Ophthalmol 159 : 748-754, 2015.
- Kawashima M, Yamada M, Suwaki K, Shigeyasu C, Uchino M, Hiratsuka Y, et al : DECS-J Study Group : A clinic-based survey of clinical characteristics and practice pattern of dry eye in Japan. Adv Ther 34 : 732-743, 2017.
- Yokoi N, Georgiev GA, Kato H, Komuro A, Sonomura Y, Sotozono C, et al : Classification of fluorescein breakup patterns : a novel method of differential diagnosis for dry eye. Am J Ophthalmol 180 : 72-85, 2017.
- Toda I, Shimazaki J, Tsubota K : Dry eye with only decreased tear break-up time is sometimes associated with allergic conjunctivitis. Ophthalmology 102 : 302-309, 1995.
- 横井則彦 : ドライアイ治療のフロンティア TFOT (Tear Film Oriented Therapy). Medical Science Digest 40 : 112-115, 2014.
- Cher I : Blink-related microtrauma : when the ocular surface harms itself. Clin Exp Ophthalmol 31 : 183-190, 2003.
- Pult H, Tosatti SG, Spencer ND, Asfour JM, Ebenhoch M, Murphy PJ : Spontaneous blinking from a tribological viewpoint. Ocul Surf 13 : 236-249, 2015.
- 加藤弘明, 横井則彦 : 瞬目摩擦の基礎理論とその診断. あたらしい眼科 34 : 353-359, 2017.
- 山口昌彦 : 摩擦をターゲットとしたドライアイ治療. あたらしい眼科 34 : 361-370, 2017.
- Korb DR, Greiner JV, Herman JP, Hebert E, Finnemore VM, Exford JM, et al : Lid-wiper epitheliopathy and dry-eye symptoms in contact lens wearers. CLAO J 28 : 211-216, 2002.
- Korb DR, Herman JP, Greiner JV, Scaffidi RC, Finnemore VM, Exford JM, et al : Lid wiper epitheliopathy and dry eye symptoms. Eye Contact Lens 31 : 2-8, 2005.
- Yamamoto Y, Shiraishi A, Sakane Y, Ohta Y, Yamaguchi M, Ohashi Y : Involvement of eyelid pressure in lid-wiper epitheliopathy. Curr Eye Res 41 : 171-178, 2016.
- Theodore FH : Superior limbic keratoconjunctivitis. Eye Ear Nose Throat Mon 42 : 25-28, 1963.
- Theodore FH, Ferry AP : Superior limbic keratoconjunctivitis. Clinical and pathological correlations. Arch Ophthalmol 84 : 481-484, 1970.
- Yokoi N, Komuro A, Maruyama K, Tsuzuki M, Miyajima S, Kinoshita S : New surgical treatment for superior limbic keratoconjunctivitis and its association with conjunctivochalasis. Am J Ophthalmol 135 : 303-308, 2003.
- Beetham WP : Filamentary keratitis. Trans Am Ophthalmol Soc 33 : 413-415, 1935.
- Tanioka H, Yokoi N, Komuro A, Shimamoto T, Kawasaki S, Matsuda A, et al : Investigation of the corneal filament in filamentary keratitis. Invest Ophthalmol Vis Sci 50 : 3696-3702, 2009.
- Meller D, Tseng SC : Conjunctivochalasis : Literature review and possible pathophysiology. Surv Ophthalmol 43 : 225-232, 1998.
- Yokoi N, Komuro A, Nishii M, Inagaki K, Tanioka H, Kawasaki S, et al : Clinical impact of conjunctivochalasis on the ocular surface. Cornea 24 (8 Suppl) : S24-S31, 2005.
- Kessing SV : A new division of the conjunctiva on

- the basis of x-ray examination. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 45 : 680-683, 1967.
- 28) **Knop E, Knop N, Zhivov A, Kraak R, Korb DR, Blackie C, et al** : The lid wiper and mucocutaneous junction anatomy of the human eyelid margins : an *in vivo* confocal and histological study. *J Anat* 218 : 449-461, 2011.
- 29) **Nieder Korn JY, Stern ME, Pflugfelder SC, De Paiva CS, Corrales RM, Gao J, et al** : Desiccating stress induces T cell-mediated Sjögren's syndrome-like lacrimal keratoconjunctivitis. *J Immunol* 176 : 3950-3957, 2006.
- 30) **Stern ME, Gao J, Schwalb TA, Ngo M, Tieu DD, Chan CC, et al** : Conjunctival T-cell subpopulations in Sjögren's and non-Sjögren's patients with dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 43 : 2609-2614, 2002.
- 31) **Zhang X, Chen W, De Paiva CS, Volpe EA, Gandhi NB, Farley WJ, et al** : Desiccating stress induces CD4+ T-cell-mediated Sjögren's syndrome-like corneal epithelial apoptosis via activation of the extrinsic apoptotic pathway by interferon- γ . *Am J Pathol* 179 : 1807-1814, 2011.
- 32) **Murphy CJ, Bentley E, Miller PE, McIntyre K, Leatherberry G, Dubielzig R, et al** : The pharmacologic assessment of a novel lymphocyte function-associated antigen-1 antagonist (SAR 1118) for the treatment of keratoconjunctivitis sicca in dogs. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 52 : 3174-3180, 2011.
- 33) **Tauber J, Karpecki P, Latkany R, Luchs J, Martel J, Sall K, et al** : OPUS-2 Investigators : Lifitegrast ophthalmic solution 5.0% versus placebo for treatment of dry eye disease : results of the randomized phase III OPUS-2 study. *Ophthalmology* 122 : 2423-2431, 2015.
- 34) **Holland EJ, Luchs J, Karpecki PM, Nichols KK, Jackson MA, Sall K, et al** : Lifitegrast for the treatment of dry eye disease : results of a phase III, randomized, double-masked, placebo-controlled trial (OPUS-3). *Ophthalmology* 124 : 53-60, 2017.
- 35) **Baudouin C, Aragona P, Messmer EM, Tomlinson A, Calonge M, Boboridis KG, et al** : Role of hyperosmolarity in the pathogenesis and management of dry eye disease : proceedings of the OCEAN group meeting. *Ocul Surf* 11 : 246-258, 2013.
- 36) **Sambursky R, Davitt WF 3rd, Latkany R, Tauber S, Starr C, Friedberg M, et al** : Sensitivity and specificity of a point-of-care matrix metalloproteinase 9 immunoassay for diagnosing inflammation related to dry eye. *JAMA Ophthalmol* 131 : 24-28, 2013.
- 37) **Amparo F, Jin Y, Hamrah P, Schaumberg DA, Dana R** : What is the value of incorporating tear osmolarity measurement in assessing patient response to therapy in dry eye disease? *Am J Ophthalmol* 157 : 69-77, 2014.
- 38) **Lemp MA** : Report of the National Eye Institute/ Industry workshop on Clinical Trials in Dry Eyes. *CLAO J* 21 : 221-232, 1995.
- 39) **Kawashima M, Uchino M, Yokoi N, Dogru M, Uchino Y, Komuro A, et al** : Decreased tear volume in patients with metabolic syndrome : the Osaka study. *Br J Ophthalmol* 98 : 418-420, 2014.
- 40) **Nakamura S, Kinoshita S, Yokoi N, Ogawa Y, Shibuya M, Nakashima H, et al** : Lacrimal hypo-function as a new mechanism of dry eye in visual display terminal users. *PLoS One* 5 : e11119, 2010.
- 41) **Cerretani CF, Ho NH, Radke CJ** : Water-evaporation reduction by duplex films : application to the human tear film. *Adv Colloid Interface Sci* 197-198 : 33-57, 2013.
- 42) **Georgiev GA, Yokoi N, Ivanova S, Tonchev V, Nencheva Y, Krastev R** : Surface relaxations as a tool to distinguish the dynamic interfacial properties of films formed by normal and diseased meibomian lipids. *Soft Matter* 14 : 5579-5588, 2014.
- 43) **横井則彦, Georgiev GA** : 【特集 マイボーム腺機能不全の考え方】涙液の液層と油層の密接な関係. *眼科* 52 : 1763-1770, 2010.
- 44) **横井則彦, Georgiev GA** : 【特集 マイボーム腺研究, 臨床の最前線】マイボーム腺の臨床的機能評価. *あたらしい眼科* 28 : 1073-1079, 2011.
- 45) **Arita R, Fukuoka S, Morishige N** : New insights into the morphology and function of meibomian glands. *Exp Eye Res* 163 : 64-71, 2017.
- 46) **Arita R, Fukuoka S, Morishige N** : Functional morphology of the lipid layer of the tear film. *Cornea* 36(Suppl 1) : S60-S66, 2017.
- 47) **Georgiev GA, Yokoi N, Koev K, Kutsarova E, Ivanova S, Kyumurkov A, et al** : Surface chemistry study of the interactions of benzalkonium chloride with films of meibum, corneal cells, lipids, and whole tears. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 52 : 4645-4654, 2011.
- 48) **Georgiev GA, Yokoi N, Ivanova S, Krastev R, Lalchev Z** : Surface chemistry study of the interactions of pharmaceutical ingredients with human meibum films. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 53 : 4605-4615, 2013.
- 49) **Yokoi N, Georgi GA** : Tear-film-oriented diagnosis and therapy for dry eye. In : Yokoi N (Eds) : *Dry Eye Syndrome : Basic and Clinical Perspectives*. Future Medicine, London, 96-108, 2013.
- 50) **Gipson IK, Hori Y, Argüeso P** : Character of ocular surface mucins and their alteration in dry eye disease. *Ocul Surf* 2 : 131-148, 2004.
- 51) **Yokoi N, Bron AJ, Georgiev GA** : The precorneal tear film as a fluid shell : the effect of blinking and saccades on tear film distribution and dynamics. *Ocul Surf* 12 : 252-266, 2014.
- 52) **堀 裕一** : ドライアイとムチンとの関連. *あたらしい眼科* 29 : 323-328, 2012.
- 53) **Corrales RM, Narayanan S, Fernández I, Mayo A, Galarreta DJ, Fuentes-Páez G, et al** : Ocular

- mucin gene expression levels as biomarkers for the diagnosis of dry eye syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 52 : 8363–8369, 2011.
- 54) **Argüeso P, Balaram M, Spurr-Michaud S, Keutmann HT, Dana MR, Gipson IK** : Decreased levels of the goblet cell mucin MUC5AC in tears of patients with Sjögren's syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 43 : 1004–1011, 2002.
 - 55) **Blalock TD, Spurr-Michaud SJ, Tisdale AS, Gipson IK** : Release of membrane-associated mucins from ocular surface epithelia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 49 : 1864–1871, 2008.
 - 56) 七條優子, 村上忠弘, 中村雅胤 : 正常ウサギにおけるジクアホソルナトリウムの涙液分泌促進作用. *あたらしい眼科* 28 : 1029–1033, 2011.
 - 57) 七條優子, 阪本明日香, 中村雅胤 : ジクアホソルナトリウムのウサギ結膜組織からの MUC5AC 分泌促進作用. *あたらしい眼科* 28 : 261–265, 2011.
 - 58) **Shigeyasu C, Hirano S, Akune Y, Yamada M** : Diquafosol Tetrasodium Increases the Concentration of Mucin-like Substances in Tears of Healthy Human Subjects. *Curr Eye Res* 40 : 878–883, 2015.
 - 59) 七條優子, 中村雅胤 : 培養ヒト角膜上皮細胞におけるジクアホソルナトリウムの膜結合型ムチン遺伝子の発現促進作用. *あたらしい眼科* 28 : 425–429, 2011.
 - 60) **Kase S, Shinohara T, Kase M** : Effect of topical rebamipide on human conjunctival goblet cells. *JAMA Ophthalmol* 132 : 1021–1022, 2014.
 - 61) **Takeji Y, Urashima H, Aoki A, Shinohara H** : Rebamipide increases the mucin-like glycoprotein production in corneal epithelial cells. *J Ocul Pharmacol Ther* 28 : 259–263, 2012.
 - 62) **Itoh S, Itoh K, Shinohara H** : Regulation of human corneal epithelial mucins by rebamipide. *Curr Eye Res* 39 : 133–141, 2014.
 - 63) **Yokoi N, Sonomura Y, Kato H, Komuro A, Kinoshita S** : Three percent diquafosol ophthalmic solution as an additional therapy to existing artificial tears with steroids for dry-eye patients with Sjögren's syndrome. *Eye* 29 : 1204–1212, 2015.
 - 64) **Shimazaki J, Den S, Saga M, Fukagawa K, Sakata M, Iwasaki M, et al** : A prospective, randomized trial of two mucin secretagogues for the treatment of dry eye syndrome in office workers. *Sci Rep* 7 : 15210, 2017.
 - 65) 横井則彦 : ドライアイの新しい治療戦略—眼表面の層別治療—. *日本の眼科* 83 : 1318–1322, 2012.
 - 66) 横井則彦 : ドライアイの治療方針 : TFOT. *あたらしい眼科* 32 : 9–16, 2015.
 - 67) 横井則彦 : ドライアイ診療のための涙液層のブレイクアップ分類最前線. *あたらしい眼科* 34 : 315–322, 2017.
 - 68) **Sakai E, Shiraishi A, Yamaguchi M, Ohta K, Ohashi Y** : Blepharo-tensiometer : new eyelid pressure measurement system using tactile pressure sensor. *Eye Contact Lens* 38 : 326–330, 2012.
 - 69) **Yoshioka E, Yamaguchi M, Shiraishi A, Kono T, Ohta K, Ohashi Y, et al** : Influence of eyelid pressure on fluorescein staining of ocular surface in dry eyes. *Am J Ophthalmol* 160 : 685–692, 2015.
 - 70) **Wilson T, Aeschlimann R, Tosatti S, Toubouti Y, Kakkassery J, Osborn Lorenz K** : Coefficient of friction of human corneal tissue. *Cornea* 34 : 1179–1185, 2015.
 - 71) **Toda I, Fujishima H, Tsubota K** : Ocular fatigue is the major symptom of dry eye. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 71 : 347–352, 1993.
 - 72) **Belmonte C, Aracil A, Acosta MC, Luna C, Gallar J** : Nerves and sensations from the eye surface. *Ocul Surf* 2 : 248–253, 2004.
 - 73) **Stucky CL, Dubin AE, Jeske NA, Malin SA, McKemy DD, Story GM** : Roles of transient receptor potential channels in pain. *Brain Res Rev* 60 : 2–23, 2009.
 - 74) **Caterina MJ, Schumacher MA, Tominaga M, Rosen TA, Levine JD, Julius D** : The capsaicin receptor : a heat-activated ion channel in the pain pathway. *Nature* 389 : 816–824, 1997.
 - 75) **De Paiva CS, Pflugfelder SC** : Corneal epitheliopathy of dry eye induces hyperesthesia to mechanical air jet stimulation. *Am J Ophthalmol* 137 : 109–115, 2004.
 - 76) **Situ P, Simpson TL, Jones LW, Fonn D** : Conjunctival and corneal hyperesthesia in subjects with dryness symptoms. *Optom Vis Sci* 85 : 867–872, 2008.
 - 77) **Spierer O, Felix ER, McClellan AL, Parel JM, Gonzalez A, Feuer WJ, et al** : Corneal mechanical thresholds negatively associate with dry eye and ocular pain symptoms. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 57 : 617–625, 2016.
 - 78) **Kaido M, Kawashima M, Ishida R, Tsubota K** : Relationship of corneal pain sensitivity with dry eye symptoms in dry eye with short tear break-up time. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 57 : 914–919, 2016.
 - 79) **Bourcier T, Acosta MC, Borderie V, Borrás F, Gallar J, Bury T, et al** : Decreased corneal sensitivity in patients with dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 46 : 2341–2345, 2005.
 - 80) **Benítez-Del-Castillo JM, Acosta MC, Wassfi MA, Díaz-Valle D, Gegúndez JA, Fernandez C, et al** : Relation between corneal innervation with confocal microscopy and corneal sensitivity with noncontact esthesiometry in patients with dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 48 : 173–181, 2007.

CQ1

「ドライアイ診断基準，分類にはどのようなものがあるか？」

(島崎 潤)

推奨提示

ドライアイ診断にとって，定義，診断基準，重症度分類は有用であり，一方で治療を考えるうえでは，重症度分類と推奨治療アルゴリズムが有用である．また，有病率などの疫学調査や治療効果の比較などの研究面でも診断基準の統一はきわめて重要である．これまで発表された定義，診断基準，分類は，目的によってさまざまな観点から述べられている．各々互いに矛盾するところは少ないが，特徴を理解して，目的に応じて取捨選択されるべきである．

解説

これまで報告されているドライアイの定義，診断基準，分類，治療アルゴリズムに関する報告を表1に示す．特徴として，

- ① いずれも専門家による合議によって決められており，厳密な意味でエビデンスに基づいているものはない．
- ② 報告によって，定義を定めているもの，具体的な診断基準を定めているもの，重症度や分類を定めているもの，治療アルゴリズムを策定しているものなど，目的や内容に違いがある．そのため，各々を比較することにはあまり意味がない．

- ③ 報告は，北米，ヨーロッパ，アジアから出されており，その他の地域からの報告はない．
- ④ 診断として，自覚症状，角結膜染色スコア，涙液層破壊時間(BUT)，Schirmer 値をもとに判定しているものが多い．

1. 定 義

ドライアイの定義を明らかにしているのは，日本，韓国，世界的な合意を目的とした Tear Film & Ocular Surface Society (TFOS) による Dry Eye Workshop (DEWS)，東アジアの意見をまとめた Asia Dry Eye Society (ADES) からの4つである．本邦の2006年版の定義は，「様々な要因による涙液および角結膜上皮の慢性疾患であり，眼不快感や視機能異常を伴う」とされ，涙液と眼表面の異常が相互干渉的な関係にあること，自覚症状とともに視機能異常が含まれていることが特徴である¹⁾．DEWSの定義は，“Dry eye is a multifactorial disease of the tears and ocular surface that results in symptoms of discomfort, visual disturbance, and tear film instability with potential damage to the the ocular surface. It is appompanied by increased osmolarity of the tear film and inflammation of the ocular surface”とあり，本邦の2006年版の定義と近いが，後半に涙液浸透圧の上昇と炎症の関与を明記しているのが特徴である²⁾．一方韓国では，“a disease of the ocular surface that is associated with tear film abnormalities”とシンプルに記述している³⁾．最近出されたADESの報告では，“Dry eye is a multifactorial chronic disease characterized by unstable tear film causing a variety of symptoms and/or visual impairment, potentially accompanied by ocular surface damage”と定義された⁴⁾．本邦でもこれに呼応する形で定義の改訂が行われ，2016年版では「ドライアイは，様々な要因により涙液層の安定性が低下す

表 1 ドライアイの定義，診断基準，重症度分類，治療アルゴリズムに関する報告

文献	Journal	発行年	主な目的	国，地域	定義	診断基準	分類	重症度	治療
Murube J ¹⁾	European J Ophthalmol	2005	分類	ヨーロッパ	×	×	○	○	×
Behrens A ⁷⁾	Cornea	2006	治療アルゴリズム	アメリカ，ヨーロッパ	×	×	○	○	○
島崎 潤 ¹⁾	あたらしい眼科	2007	定義，診断基準	日本	○	○	×	×	×
DEWS ²⁾	Ocular Surface	2007	定義，分類，重症度	アジア，アメリカ，ヨーロッパ	○	×	○	○	○
Jackson BW ⁸⁾	Can J Ophthalmol	2009	診断基準と重症度別	カナダ	×	×	×	○	○
坪田一男	あたらしい眼科	2014	2006年版診断基準の改訂	日本	×	○	×	×	×
Baudouin C ⁹⁾	Br J Ophthalmol	2014	治療アルゴリズム	ヨーロッパ	×	○	×	×	×
Hyon JY ³⁾	Korean J Ophthalmol	2014	重症ドライアイの診断基準	韓国	○	×	×	○	○
Tsubota K ⁴⁾	Ocular Surface	2016	重症度別の推奨治療法	韓国，中国，日本	○	○	×	×	×
DEWS II ⁶⁾¹⁰⁾¹²⁾	Ocular Surface	2017	定義，分類，重症度	アジア，ヨーロッパ，アメリカ，オーストラリア	○	×	○	○	○

る疾患であり、眼不快感や視機能異常を生じ、眼表面の障害を伴うことがある」と定義された⁵⁾(表 2)。日本および ADES の定義の特徴は、涙液の安定性低下がドライアイの本質であることを明確にした点にある。DEWS も時を同じくして以下のように定義を変更した(DEWS II)。“Dry eye is a multifactorial disease of the ocular surface characterized by a loss of homeostasis of the tear film, and accompanied by ocular symptoms, in which tear film instability and hyperosmolarity, ocular surface inflammation and damage, and neurosensory abnormalities play etiological roles.” この定義では、ドライアイは「涙液の恒常性を阻害するもの(loss of homeostasis of the tear film)」と位置づけられていること、およびドライアイに伴う異常の一つに“neurosensory abnormalities(神経感覚異常)”が含まれたことが主な変更点である⁶⁾。他の報告では定義の記載はないが、Behrens ら、Jackson の報告では dry eye の代わりに dysfunctional tear syndrome という用語を使用しており、ドライアイに対する考え方を反映している⁷⁾⁸⁾。

2. 診断基準

日本、ADES に加え、ヨーロッパの報告で診断基準が示されている。日本の 2006 年版の診断基準は、自覚症状、涙液異常、角結膜障害の 3 つの異常をすべて持つものを「ドライアイ確定」、2 つの異常にとどまるものを「ドライアイ疑い」としていることが特徴的である¹⁾。2016 年改訂版では、BUT の短縮と自覚症状を有するものがドライアイとされ、確定例、疑い例の区別はなくなった⁵⁾(表 2)。Baudouin らによるヨーロッパからの報告は、重症ドライアイの診断基準を示したもので、ocular surface disease index(OSDI)が 33 点以上で角膜フルオレセインスコアが 3 点以上のものが当てはまるとした⁹⁾。ADES の基準は、前述のように涙液安定性の低下を前面に出しており、自覚症状と BUT 5 秒以下のものをドライアイとしている点は本邦の 2016 年版と同じである⁴⁾。一方で DEWS では診断基準についての明らかな言及はないが、DEWS II では推奨される検査の進め方として、

1. スクリーニング
 - 1) 自覚症状の聴取[5-Item Dry Eye Questionnaire (DEQ-5)6 点以上、または OSDI 13 点以上]
2. 涙液および角結膜検査
 - 1) non-invasive BUT(10 秒未満)
 - 2) 涙液浸透圧(308 mOsm/L 以上、または左右眼で 8 mOsm/L 以上の差)
 - 3) 生体染色検査[角膜染色(>5 ポイント)、結膜染色(>9 ポイント)、または、瞼縁染色(長さ 2 mm 以上で幅 25% 以上)]
3. 涙液減少型か蒸発亢進型かの診断
4. 重症度の判定

表 2 2016 年版ドライアイの定義と診断基準

定義	ドライアイは、様々な要因により涙液層の安定性が低下する疾患であり、眼不快感や視機能異常を生じ、眼表面の障害を伴うことがある。
診断基準	以下の 1, 2 を有するものをドライアイとする 1. 眼不快感、視機能異常などの自覚症状 2. 涙液層破壊時間(BUT)が 5 秒以下

を挙げている¹⁰⁾。

3. 分類

Murube らのグループは、International Society of Dacryology and Dry Eye のメンバーで構成されており、ドライアイの分類を目的としている。彼らの報告では、ドライアイを病態に基づく分類(age-related, hormonal, pharmacologic, immunopathic, hyponutritional, dysgenetic, infections/inflammatory, traumatic, neurologic, tantalic)と、障害組織に基づく分類(aquo-serous deficiency, lipodeficiency, mucodeficiency, epitheliopathy, non-lacrimal affected exocrine glands)の 2 つの面で論じており、臨床で用いるというよりも学術的な面を重視しているといえる¹¹⁾。一方で Behrens らはドライアイのタイプと重症度から治療アルゴリズムを作ることを目的としており、きわめて臨床的である⁷⁾。彼らはドライアイを、「lid margin の変化のあるもの」、「分布異常のあるもの」、「いずれもないもの」の 3 つに分類し、lid margin 変化のあるものは“anterior”と“posterior”に、分布異常は“conjunctivochalasis”, “lid and lash malpositions”, “elevated surface lesions”, “reduced or incomplete blinking”, “others”の 5 つに分類している。DEWS の分類は、ドライアイを大きく aqueous-deficient と evaporative に分け、その下に多くのサブカテゴリーを置くという考えを採用している²⁾⁶⁾。なお、分類については「第 2 章 スコープ」も参照のこと。

4. 重症度と治療アルゴリズム

Murube らの報告を除いて、重症度分類と治療アルゴリズムは組み合わせとして述べられている。重症度は自覚症状と角結膜障害をもとに決められているものが多いが、DEWS の報告では、Level I～IVまで自覚症状と角結膜障害、Schirmer 値、BUT のすべての尺度を入れて決めており、韓国の分類も基本的にこれに従っている³⁾¹²⁾。Behrens らの報告は、重症度とともにドライアイのカテゴリ別の治療アルゴリズムを提示しており、より病態に即した治療を目指したものとなっている⁷⁾。個々の治療内容は、各グループのドライアイの病態を反映した内容となっており、例えば炎症や免疫学的機序を重視した Jackson⁸⁾、および Behrens ら⁷⁾の報告では抗炎症治療を多く取り入れている。また、当然ながら国や地域によって用いることができる薬剤が異なり、治療内容もそれによって異なっている。

問題点(バイアス)

1. 企業が資金提供しているものが多い。報告内容に直接関与した証拠はないが、議論の方向性に影響した可能性は考えられる。
2. 報告されている地域が限定されており、人種・地域による違いが配慮されていない可能性がある。
3. 国や地域によって使用可能な薬剤が異なることで違いが出る可能性がある。

今後の課題と方向性

日本やアジアの報告は、定義や診断基準の面では世界的にも先端を行っている。今後は、分類、重症度、治療アルゴリズムなどを整備していくとより完成度の高いものになると考えられる。現在広く提唱されている眼表面の層別治療(TFOT)の考えは、病態に基づいた治療を目指しており、上記の方向性と一致していると期待される。

文 献

- 1) 島崎 潤；ドライアイ研究会：2006年ドライアイ診断基準。あたらしい眼科 24：181-184, 2007.
- 2) The definition and classification of dry eye disease：report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007). Ocul Surf 5：75-92, 2007.
- 3) Hyon JY, Kim HM, Lee D, Chung ES, Song JS, Choi CY, et al：Korean Corneal Disease Study Group：Korean guidelines for the diagnosis and management of dry eye：development and validation of clinical efficacy. Korean J Ophthalmol 28：197-206, 2014.
- 4) Tsubota K, Yokoi N, Shimazaki J, Watanabe H, Dogru M, Yamada M, et al：Asia Dry Eye Society：New perspectives on dry eye definition and diagnosis：a consensus report by the Asia Dry Eye Society. Ocul Surf 15：65-76, 2016.
- 5) 島崎 潤, 横井則彦, 渡辺 仁, 天野史郎, 大橋裕一, 木下 茂, 他；ドライアイ研究会：日本のドライアイの定義と診断基準の改訂(2016年版)。あたらしい眼科 34：309-313, 2017.
- 6) Craig JP, Nichols KK, Akpek EK, Caffery B, Dua HS, Joo CK, et al：TFOS DEWS II Definition and Classification report. Ocul Surf 15：276-283, 2017.
- 7) Behrens A, Doyle JJ, Stern L, Chuck RS, McDonnell PJ, Azar DT, et al：Dysfunctional Tear Syndrome Study Group：Dysfunctional tear syndrome：a Delphi approach to treatment recommendations. Cornea 25：900-907, 2006.
- 8) Jackson WB：Management of dysfunctional tear syndrome：a Canadian consensus. Can J Ophthalmol 44：385-394, 2009.
- 9) Baudouin C, Aragona P, Van Setten G, Rolando M, Irkeç M, Benítez del Castillo J, et al：ODISSEY European Consensus Group members：Diagnosing the severity of dry eye：a clear and practical algorithm. Br J Ophthalmol 98：1168-1176, 2014.
- 10) Wolffsohn JS, Arita R, Chalmers R, Djalilian A, Dogru M, Dumbleton K, et al：TFOS DEWS II Diagnostic Methodology report. Ocul Surf 15：539-574, 2017.
- 11) Murube J, Németh J, Höh H, Kaynak-Hekimhan P, Horwath-Winter J, Agarwal A, et al：The triple classification of dry eye for practical clinical use. Eur J Ophthalmol 15：660-667, 2005.
- 12) Management and therapy of dry eye disease：report of the Management and Therapy Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007). Ocul Surf 5：163-178, 2007.

—疫学・危険因子—

CQ2

「ドライアイの有病率はどのくらいか？」

(村戸ドール, 小島 隆司)

推奨提示

ドライアイの有病率はドライアイの定義によって研究ごとに異なるが、日本での40歳以上の住民を対象にした大規模疫学調査(Koumi Study)では男性12.5%、女性21.6%であった。

解説

ドライアイの有病率に関しては、表1に示すように数多くの population based study が、さまざまな国から報告されている。有病率が3.3%から48.0%と報告によって大きく異なるのは、対象における年齢、性別などの相違、ドライアイの定義の相違に起因すると思われる¹⁾。大規模な疫学研究においては、ドライアイを症状もしくは過去にドライアイと診断されたことがあるかどうかという質問によって定義している一方、中規模の疫学研究では問診に加えて、眼表面および涙液機能検査にてドライアイを定義しているものがある。

日本におけるドライアイの疫学研究については、Shimmuraらの1999年にファックスを用いたアンケートによるドライアイ症状調査で有病率は33.0%との報告がある²⁾。その後、日本で最も大規模な住民票ベースの疫学研究(Koumi Study)が行われた³⁾。この研究では、40歳以上の3,294名の小海市住人を対象とし、ドライアイを重症ドライアイ症状もしくは過去のドライアイ診断があることと定義している。この結果、ドライアイの有病率は男性12.5%、女性21.6%と報告されている。次に日本の高校生3,443名を対象にした疫学調査では、過去にドライアイと診断された割合が男性4.3%、女性8.0%であった⁴⁾。またこのうち重症ドライアイの割合は男性21.0%、女性24.4%であった⁴⁾。日本のオフィスワーカー4,393名を対象にした疫学研究では、過去にドライアイと診断されたのは男性10.1%、女性21.5%で、そのうち重症ドライアイの割合は男性26.9%、女性48.0%であった⁵⁾。

実際に眼表面および涙液機能を調査した研究で最大規模のものとしてOsaka Studyがある⁶⁾。1つの企業の従業員672名を対象にアンケート、眼表面および涙液機能検査を行い、2006年版のドライアイ診断基準に基づい

てドライアイの診断を行っている。このような規模で実際に対象者を検査した研究は世界でも例がなく、この結果によると男性8.0%、女性18.7%がドライアイと診断された。

問題点(バイアス)

表1に示されたように、ドライアイの有病率は研究によってばらつきが認められる。ドライアイの定義や概念が研究時期、研究が行われた国、地域などによって異なり、行われた質問票も異なっているため、これらが大きく影響していると思われる。また、実際にドライアイ診断基準に基づいてドライアイを定義している研究においても、行われている検査が異なる場合があり、結果に影響を及ぼしている可能性がある。またこのような研究では症状のみから判断する大規模疫学研究よりも、ドライアイの有病率は低くなる可能性がある。

今後の課題と方向性

今後、新しく疫学研究を開始する際は過去に行われた研究を調査し、ドライアイの定義について入念に検討してから開始する必要がある。また、ドライアイでは症状と検査結果の乖離が認められる場合もあり、質問票のみでドライアイを定義するのは限界があると思われる。今後日本でドライアイ検査を用いる場合は、ドライアイ診断基準(2016年版)に基づいて診断を行うことが望ましい。

文 献

- 1) The epidemiology of dry eye disease : report of the Epidemiology Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007). *Ocul Surf* 5 : 93-107, 2007.
- 2) Shimmura S, Shimazaki J, Tsubota K : Results of a population-based questionnaire on the symptoms and lifestyles associated with dry eye. *Cornea* 18 : 408-411, 1999.
- 3) Uchino M, Nishiwaki Y, Michikawa T, Shirakawa K, Kuwahara E, Yamada M, et al : Prevalence and risk factors of dry eye disease in Japan : Koumi study. *Ophthalmology* 118 : 2361-2367, 2011.
- 4) Uchino M, Dogru M, Uchino Y, Fukagawa K, Shimmura S, Takebayashi T, et al : Japan Ministry of Health study on prevalence of dry eye disease among Japanese high school students. *Am J Ophthalmol* 146 : 925-929, 2008.
- 5) Uchino M, Schaumberg DA, Dogru M, Uchino Y,

表 1 過去のドライアイの有病率に関する報告

文献	発行年	国	対象	ドライアイ診断基準	有病率
Salisbury Eye Study ⁷⁾	1997	アメリカ	2,420名, 65歳以上	6つのうち少なくとも1つ以上のドライアイ質問で陽性(「時々もしくはいつも」と回答)	14.6%
Melbourne Visual Impairment Project ⁸⁾	1998	オーストラリア	926名, 40歳以上, 平均59.2歳, 男性46.8%	6つのドライアイ症状のうち少なくとも1つが重症	5.5%
Shimmura S, et al ²⁾	1999	日本	2,500名の一般人(20歳~49歳が86.0%), 平均年齢35.2歳	質問票による自己申告	33.0%
Beaver Dam Study ⁹⁾	2000	アメリカ	3,722名, 48歳以上, 平均年齢65歳, 43.0%が男性	ドライアイ症状の有無	14.4%
Lee AJ, et al ¹⁰⁾	2002	インドネシア	21歳以上	6つのドライアイ症状のうち少なくとも1つを満たしている(「時々もしくはいつも」と回答)	27.5%
Women's Health Study ¹¹⁾	2003	アメリカ	36,995名, 49歳以上女性	3つのドライアイ質問のうち2つが陽性(「時々もしくはいつも」と回答)	7.8%
Blue Mountains Eye Study ¹²⁾	2003	オーストラリア	1,075名, 50歳以上	4つのドライアイ症状のうち重症度は関係なく2つ以上陽性, もしくは少なくとも中等から重症の症状が1つ以上陽性	1症状(16.6%), 3つ以上の症状(15.3%)
Shihpai Eye Study ¹³⁾	2003	台湾	2,045名, 65歳以上, 平均年齢72.2歳, 60.4%が男性	6つのドライアイ症状のうち少なくとも1つを満たしている(「時々もしくはいつも」と回答)	33.7%
Uchino M, et al ⁵⁾	2008	日本	4,393名のオフィスワーカー, 22歳~66歳で63.0%は22歳~39歳	過去のドライアイ診断(A)もしくは重症ドライアイ症状(B)	Aは男性10.1%, 女性21.5%, Bは男性26.9%, 女性48.0%
Uchino M, et al(High school student Study) ⁴⁾	2008	日本	3,443名の高校生	過去のドライアイ診断(A)もしくは重症ドライアイ症状(B)	Aは男性4.3%, 女性8.0%, Bは男性21.0%, 女性24.4%
Salnes Eye Study ¹⁴⁾	2009	スペイン	654名, 平均63.6歳(40歳~96歳), 37.2%男性, 62.8%女性	6つのドライアイ症状の質問に対して, 少なくとも1つの陽性(「時々もしくはいつも」と回答), かつ少なくとも1つの他覚所見あり(BUT, 麻酔ありSchirmer, フルオレセイン染色, ローズベンガル染色)	11%(男性9.0%, 女性11.9%)
Schaumberg DA, et al ¹⁵⁾	2009	アメリカ	Physicians' health studies I (18,596名), studies II (6,848名)のデータを使用, 50歳以上の男性について解析	過去のドライアイ診断もしくは重症ドライアイ症状	4.3%(50歳から54歳は3.9%, 80歳以上は7.7%)
Uchino M, et al(Koumi Study) ³⁾	2011	日本	3,294名の小海市住人, 40歳以上	過去のドライアイ診断もしくは重症ドライアイ症状	男性12.5%, 女性21.6%
Uchino M, et al(Osaka Study) ⁶⁾	2013	日本	672名の1会社従業員, 30歳から49歳が68.8%, 男性68.8%, 女性33.3%	2006年版ドライアイ診断基準(ドライアイ研究会)	男性8.0%, 女性18.7%
Hashemi H, et al ¹⁶⁾	2013	イラン	1,008名, 40歳から64歳, 平均年齢51.1歳(41%男性, 59%女性)	Ocular surface disease index(OSDI)と少なくとも1つの他覚所見あり(BUT, Schirmer, フルオレセイン染色, ローズベンガル染色)	8.7%
The Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2010-2011 ¹⁷⁾	2014	韓国	11,666名, 19歳以上, 平均年齢49.9歳	過去のドライアイ診断(A)もしくはドライアイ症状(B)	16.0%(Aは8.0%, Bは14.4%)
Vehof J, et al ¹⁸⁾	2014	イギリス	3,824名, 20歳~87歳の女性	過去のドライアイ診断があり, 人工涙液やゲルなどを使用している	9.6%
Tan LL, et al ¹⁹⁾	2014	シンガポール	1,004名, 15歳~83歳	5つのドライアイ症状のうち少なくとも1つを満たしている	12.3%
Kawashima M, et al(Moriguchi Study) ²⁰⁾	2015	日本	369名のオフィスワーカー(平均年齢44.4歳, 男性331名, 女性38名)	2006年版ドライアイ診断基準(ドライアイ研究会)	男性3.3%, 女性7.9%

- Fukagawa K, Shimmura S, et al** : Prevalence of dry eye disease among Japanese visual display terminal users. *Ophthalmology* 115 : 1982-1988, 2008.
- 6) **Uchino M, Uchino Y, Dogru M, Kawashima M, Yokoi N, Komuro A, et al** : Dry eye disease and work productivity loss in visual display users : the Osaka study. *Am J Ophthalmol* 157 : 294-300, 2014.
 - 7) **Schein OD, Muñoz B, Tielsch JM, Bandeen-Roche K, West S** : Prevalence of dry eye among the elderly. *Am J Ophthalmol* 124 : 723-728, 1997.
 - 8) **McCarty CA, Bansal AK, Livingston PM, Stanislavsky YL, Taylor HR** : The epidemiology of dry eye in Melbourne, Australia. *Ophthalmology* 105 : 1114-1119, 1998.
 - 9) **Moss SE, Klein R, Klein BE** : Prevalence of and risk factors for dry eye syndrome. *Arch Ophthalmol* 118 : 1264-1268, 2000.
 - 10) **Lee AJ, Lee J, Saw SM, Gazzard G, Koh D, Widjaja D, et al** : Prevalence and risk factors associated with dry eye symptoms : a population based study in Indonesia. *Br J Ophthalmol* 86 : 1347-1351, 2002.
 - 11) **Schaumberg DA, Sullivan DA, Buring JE, Dana MR** : Prevalence of dry eye syndrome among US women. *Am J Ophthalmol* 136 : 318-326, 2003.
 - 12) **Chia EM, Mitchell P, Rochtchina E, Lee AJ, Maroun R, Wang JJ** : Prevalence and associations of dry eye syndrome in an older population : the Blue Mountains Eye Study. *Clin Exp Ophthalmol* 31 : 229-232, 2003.
 - 13) **Lin PY, Tsai SY, Cheng CY, Liu JH, Chou P, Hsu WM** : Prevalence of dry eye among an elderly Chinese population in Taiwan : the Shihpai Eye Study. *Ophthalmology* 110 : 1096-1101, 2003.
 - 14) **Viso E, Rodriguez-Ares MT, Gude F** : Prevalence of and associated factors for dry eye in a Spanish adult population (the Salnes Eye Study). *Ophthalmic Epidemiol* 16 : 15-21, 2009.
 - 15) **Schaumberg DA, Dana R, Buring JE, Sullivan DA** : Prevalence of dry eye disease among US men : estimates from the Physicians' Health Studies. *Arch Ophthalmol* 127 : 763-768, 2009.
 - 16) **Hashemi H, Khabazkhoob M, Kheirkhah A, Emamian MH, Mehravaran S, Shariati M, et al** : Prevalence of dry eye syndrome in an adult population. *Clin Exp Ophthalmol* 42 : 242-248, 2014.
 - 17) **Ahn JM, Lee SH, Rim TH, Park RJ, Yang HS, Kim TI, et al** : **Epidemiologic Survey Committee of the Korean Ophthalmological Society** : Prevalence of and risk factors associated with dry eye : the Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2010-2011. *Am J Ophthalmol* 158 : 1205-1214, 2014.
 - 18) **Vehof J, Kozareva D, Hysi PG, Hammond CJ** : Prevalence and risk factors of dry eye disease in a British female cohort. *Br J Ophthalmol* 98 : 1712-1717, 2014.
 - 19) **Tan LL, Morgan P, Cai ZQ, Straughan RA** : Prevalence of and risk factors for symptomatic dry eye disease in Singapore. *Clin Exp Optom* 98 : 45-53, 2015.
 - 20) **Kawashima M, Yamatsuji M, Yokoi N, Fukui M, Ichihashi Y, Kato H, et al** : Screening of dry eye disease in visual display terminal workers during occupational health examinations : The Moriguchi study. *J Occup Health* 57 : 253-258, 2015.
-

CQ3

「ドライアイ発症に及ぼす、外的因子(地域、人種、年齢、季節、性別など)は？」

(村戸ドール, 小島 隆司)

推奨提示

地域差に関しては明確なエビデンスがないが、人種間の差については白人の女性よりもヒスパニック系およびアジア系の女性では有病率が高く、季節に関しては冬から春にかけて有病率が高いことが報告されている。性別に関しては女性の有病率が高いことが、また年齢に関しては加齢が危険因子であることが多くの疫学調査で報告されている。

解説

ドライアイ発症に及ぼす危険因子に関してはさまざまな報告が認められるが、ドライアイの定義が研究ごとに異なり、また対象となる年齢、性別比率が異なるため、ドライアイの有病率と同様に、研究によって有意な差を認めた危険因子も異なっている。

地域差を検討した研究は少ないが、韓国で行われた研究¹⁾では都市部の住人で有病率が高いことが報告されている。しかしその一方、インドで行われた研究²⁾では地方部の住人のほうがドライアイの有病率が高いことが報告されている。中国で行われた研究におけるメタ解析では、北部および西部の住人で発症率が高いことが報告され、地理的な低湿度による影響が指摘されている³⁾。

人種差に関しては Women's Health Study において白人の女性に比較してヒスパニック系とアジア系の女性は重症なドライアイ症状を呈しやすいことが報告されている⁴⁾。

年齢に関しては、多くの研究において加齢が危険因子であることが報告されている(CQ4の表1を参照)。Women's Health Study では49歳以下の女性に比較して75歳以上ではドライアイのリスクが1.87倍と報告されている⁴⁾。性別に関しては、女性が危険因子として多くの研究で報告されている。日本で行われた Osaka Study では、女性は男性に比べてドライアイと診断されるリスクは2倍であった⁵⁾。

季節に関する報告は少ないが、米国で退役軍人を対象として行われた多数例の疫学研究では、ドライアイの有病率は冬から春にかけて高く、最も低いのは夏で、最も高かった月は4月と報告されている⁶⁾。

問題点(バイアス)

低湿度の地域ではドライアイの有病率が高まると思われるが、地理的および気候要因以外にも住民の教育レベル、食事内容、生活環境なども影響するため、解釈が難しい。人種差に関しては Women's Health Study で傾向が示されているが、男性での報告はない。季節差に関する論文も乏しく、米国の退役軍人を対象にした研究も、対象者の居住地域が全米にまたがっており、季節変動以外の要因が関与している可能性もある。

今後の課題と方向性

日本では地域差を検討した研究がなく、国内のドライアイ有病率を検査する際の基礎データとして今後必要であると思われる。その際には複数の地域での疫学研究を同一プロトコールにて行うことが必要である。

文 献

- 1) Han SB, Hyon JY, Woo SJ, Lee JJ, Kim TH, Kim KW : Prevalence of dry eye disease in an elderly Korean population. Arch Ophthalmol 129 : 633-638, 2011.
- 2) Sahai A, Malik P : Dry eye : prevalence and attributable risk factors in a hospital-based population. Indian J Ophthalmol 53 : 87-91, 2005.
- 3) Liu NN, Liu L, Li J, Sun YZ : Prevalence of and risk factors for dry eye symptom in mainland china : a systematic review and meta-analysis. J Ophthalmol 2014 : 748654, 2014.
- 4) Schaumberg DA, Sullivan DA, Buring JE, Dana MR : Prevalence of dry eye syndrome among US women. Am J Ophthalmol 136 : 318-326, 2003.
- 5) Uchino M, Uchino Y, Dogru M, Kawashima M, Yokoi N, Komuro A, et al : Dry eye disease and work productivity loss in visual display users : the Osaka study. Am J Ophthalmol 157 : 294-300, 2014.
- 6) Kumar N, Feuer W, Lanza NL, Galor A : Seasonal variation in dry eye. Ophthalmology 122 : 1727-1729, 2015.

CQ4

「ドライアイ発症に及ぼす、ライフスタイルの影響（喫煙、VDT作業、コンタクトレンズ装用）は？」

(村戸ドール, 小島 隆司)

推奨提示

喫煙はドライアイ発症の危険因子である。また長時間の visual display terminals (VDT) 作業、オメガ3脂肪酸に対してオメガ6脂肪酸の摂取量が多いことがドライアイ発症の危険因子になる。コンタクトレンズ装用はドライアイ症状を呈するリスクを高めるが、ドライアイ発症の危険因子となるかどうかは不明である。

解説

喫煙に関しては、海外で行われた研究でドライアイの危険因子であることが報告されている^{1)~4)}(表1)。Beaver Dam Study では喫煙者は非喫煙者に比較してドライアイの有病率が過去に喫煙歴があると1.22倍、現在の喫煙で1.82倍になることが報告されている²⁾。

多くの疫学研究においてコンタクトレンズの使用がドライアイ発症の危険因子であることが報告されている^{5)~10)}が、実際にドライアイ診断基準に基づいた診断を用いた Osaka Study では有意な危険因子とはなっていない¹¹⁾。コンタクトレンズはドライアイ症状を引き起こす原因とはなり得るが、ドライアイの診断に至る状態を引き起こすものではないと考えられる。

VDT作業に関しては、複数の報告でドライアイの危険因子であることが報告されている^{6)8)10)~12)}。日本で行われた Koumi Study では、女性におけるVDT作業者は非VDT作業者に比較してドライアイである割合は2.33倍と報告されている⁸⁾。Osaka Study では1日8時間を超えるVDT作業者の、ドライアイ発症のリスクは1.94倍と報告されている¹¹⁾。

食事に関しては、Women's Health Studyの対象女性に食事についてアンケートを行った研究で、オメガ3脂肪酸の摂取が1g増えることでドライアイの発症リスクが30%低下し、オメガ3脂肪酸に対してオメガ6脂肪酸の摂取量が多いとドライアイ発症のリスクを高めると報告されている。またマグロの摂取量が多い女性は、ドライアイの発症率が低いことが報告されている¹³⁾。

その他のライフスタイルの影響としては、睡眠の質が悪いとドライアイを発症しやすくなることが報告されている¹⁴⁾¹⁵⁾。

問題点(バイアス)

食事に関してはオメガ6脂肪酸摂取量が心血管系疾患の危険因子となるため、質問票に設けられていたが、その他の因子に関しては検討がなされていないため、他の交絡因子が関与している可能性も否定できない。VDT作業は、工作中的のVDT作業を主体に質問票が作成されており、現在では自宅でのパソコンやスマートフォン使用による影響も無視できないが、質問票にはそれが反映されていない。コンタクトレンズは、最近の素材の変化(シリコーンハイドロゲル製ソフトコンタクトレンズへの移行)によって状況が変化しており、研究時期によりコンタクトレンズの種類が異なることによる影響が大きい可能性がある。

今後の課題と方向性

コンタクトレンズ装用者の中で定期的に眼科医のチェックを受けていない場合があり、そのような状況で、コンタクトレンズ装用がドライアイの発症にどのように影響するのかは今後検討が必要である。

オメガ3脂肪酸摂取の影響に関しては、米国と中国における報告のみで日本では大規模な調査はされていない。食事内容は国、地域によって大きく異なるため、今後日本でも調査が必要と思われる。

文 献

- 1) Sahai A, Malik P: Dry eye: prevalence and attributable risk factors in a hospital-based population. *Indian J Ophthalmol* 53: 87-91, 2005.
- 2) Moss SE, Klein R, Klein BE: Prevalence of and risk factors for dry eye syndrome. *Arch Ophthalmol* 118: 1264-1268, 2000.
- 3) Lee AJ, Lee J, Saw SM, Gazzard G, Koh D, Widjaja D, et al: Prevalence and risk factors associated with dry eye symptoms: a population based study in Indonesia. *Br J Ophthalmol* 86: 1347-1351, 2002.
- 4) Bukhari A, Ajlan R, Alsaggaf H: Prevalence of dry eye in the normal population in Jeddah, Saudi Arabia. *Orbit* 28: 392-397, 2009.
- 5) Uchino M, Dogru M, Uchino Y, Fukagawa K, Shimmura S, Takebayashi T: Japan Ministry of Health study on prevalence of dry eye disease among Japanese high school students. *Am J Ophthalmol* 146: 925-929, 2008.
- 6) González-Méjome JM, Parafita MA, Yebra-Pimentel E, Almeida JB: Symptoms in a population of contact lens and noncontact lens wearers under different environmental conditions. *Optom Vis Sci* 84: 296-302, 2007.
- 7) Paulsen AJ, Cruickshanks KJ, Fischer ME,

表 1 ドライアイ発症の危険因子に関する報告

文献	発行年	国	対象	ドライアイ診断基準	危険因子
Salisbury Eye Study ¹⁶⁾	1997	アメリカ	2,420名, 65歳以上	6つのうち少なくとも1つ以上のドライアイ質問で陽性(時々もしくははいつもと回答)	年齢, 性別, 人種間で差はない, マイボーム腺機能不全(MGD)所見が危険因子
Doughty MJ, et al ⁹⁾	1997	カナダ	オプトメトリストクリニックを受診した13,517名	質問票による診断	コンタクトレンズ使用, アレルギー, ドライマウス, 眼瞼の問題
Melbourne Visual Impairment Project ¹⁷⁾	1998	オーストラリア	926名, 40歳以上, 平均59.2歳, 男性46.8%	6つのドライアイ症状のうち少なくとも1つが重症	女性, 関節炎(自己申告)
Shimmura S, et al ¹⁸⁾	1999	日本	598名の一般人(20歳~49歳が86%), 平均年齢35.2歳	質問票による自己申告	コンタクトレンズ使用, アレルギー性結膜炎, visual display terminals(VDT)作業
Beaver Dam Study ²⁾	2000	アメリカ	3,722名, 48歳以上, 平均年齢65歳, 43%が男性	ドライアイ症状の有無	喫煙, 関節炎の既往, カフェインの服用, 甲状腺疾患の既往, 痛風の既往, 糖尿病, マルチビタミンの接種
Albietz JM ¹⁹⁾	2000	カナダ	オプトメトリストクリニックを受診した1,584名	McMonnies 質問票, 涙液層破壊時間(BUT)10秒未満, ローズベンガル染色スコア1点以上	女性, 40歳以上
Lee AJ, et al ³⁾	2002	インドネシア	21歳以上	6つのドライアイ症状のうち少なくとも1つを満たしている(時々もしくははいつもと回答)	翼状片, 喫煙者
Women's Health Study ²⁰⁾	2003	アメリカ	36,995名, 49歳以上女性	3つのドライアイ質問のうち2つが陽性(時々もしくははいつもと回答)	高齢者(75歳以上), 白人に比較してヒスパニック系とアジア系の女性は重症のドライアイ症状を有しやすい, より高い教育を受けた女性はドライアイになりやすい, 南部出身の女性が最もドライアイの有病率が高かった.
Miljanović B, et al ¹³⁾	2005	アメリカ	Women's Health Study 対象の患者のうち食事についての情報を提供した32,470名	3つのドライアイ質問のうち2つが陽性(時々もしくははいつもと回答)	オメガ3脂肪酸に対してオメガ6脂肪酸の摂取が多い女性はドライアイの発症リスクが高い. マグロの摂取量とドライアイの有病率は負の相関があった.
Blue Mountains Eye Study ²¹⁾	2003	オーストラリア	1,075名, 50歳以上	4つのドライアイ症状のうち重症度は関係なく2つ以上陽性, もしくは少なくとも中等~重症の症状が1つ以上陽性	関節炎や痛風の既往, 副腎皮質ステロイドの使用, 抗うつ薬の使用, ホルモン補充療法
Shihpai Eye Study ²²⁾	2003	台湾	2,045名, 65歳以上, 平均年齢72.2歳, 60.4%が男性	6つのドライアイ症状のうち少なくとも1つを満たしている(時々もしくははいつもと回答)	女性
Sahai A, et al ¹⁾	2005	インド	眼科を受診した500名	問診と診察〔症状スコア3点以上, リサミングリーン染色3点以上, Schirmer I法5mm以下, BUT 10秒未満, 上記の3つ以上陽性で診断〕	女性, 高齢, 田舎在住, 風に当たる, 直射日光に当たる, 喫煙, 点眼薬や内服薬の使用
González-Méijome JM, et al ⁶⁾	2007	スペイン	大学生334名	ドライアイ質問票	ソフトコンタクトレンズ使用, 長時間のVDT作業
Uchino M, et al ¹²⁾	2008	日本	4,393名のオフィスワーカー, 22歳~66歳で63%は22歳~39歳	過去のドライアイ診断(A)もしくは重症ドライアイ症状(B)	4時間以上のVDT作業, コンタクトレンズ使用
Uchino M, et al (High school student study) ⁵⁾	2008	日本	3,443名の高校生	過去のドライアイ診断(A)もしくは重症ドライアイ症状(B)	女性, コンタクトレンズ使用
Bukhari A, et al ⁴⁾	2008	サウジアラビア	病院に一緒に来院した251名	ドライアイ症状と少なくとも1つの他覚所見あり(BUT 10秒以下, Schirmer 法5mm以下, フルオレセイン染色グレード1以上)	高齢者, 女性, 眼瞼炎, 喫煙者
Salnes Eye Study ²³⁾	2009	スペイン	654名, 平均63.6歳(40歳~96歳), 37.2%男性, 62.8%女性	6つのドライアイ症状の質問に対して, 少なくとも1つの陽性(時々もしくははいつもと回答), かつ少なくとも1つの他覚所見あり(BUT, 麻酔ありSchirmer, フルオレセイン染色, ローズベンガル染色)	高齢, 女性, 酒皰性皮膚炎
Schaumberg DA, et al ²⁴⁾	2009	アメリカ	Physicians' health studies I (18,596名), studies II (6,848名)のデータを使用, 50歳以上の男性について解析	過去のドライアイ診断もしくは重症ドライアイ症状	高齢, 高血圧, 前立腺肥大, 抗うつ薬, 抗ヒスタミン薬, 前立腺肥大の治療薬

表 1 つづき

文献	発行年	国	対象	ドライアイ診断基準	危険因子
Uchino M, et al (Koumi Study) ⁸⁾	2011	日本	3,294 名の小海市住人, 40 歳以上	過去のドライアイ診断もしくは重症ドライアイ症状	男性: low body mass index, コンタクトレンズ使用, 高血圧が危険因子 女性: VDT 作業, コンタクトレンズ使用, 心筋梗塞もしくは狭心症の既往が危険因子, high body mass index は予防因子
Han SB, et al (Yongin Aging Study の一部) ²⁵⁾	2011	韓国	65 歳以上の 657 名	1 つ以上のドライアイ症状が時々もしくはいつもあると回答	女性, 都市部の住人
Galor A, et al ²⁶⁾	2011	アメリカ	退役軍人 16,862 名	ICD-9 の情報	女性, 糖尿病, 高血圧, 脂質代謝異常, 脳血管障害, 精神疾患, 心的外傷後ストレス障害 (PTSD), うつ病, アルコール依存症, 薬物依存症, 自己免疫疾患, 痛風, 甲状腺, 前立腺肥大, 抗うつ薬の内服, 抗不安薬の内服, 前立腺肥大の治療薬の内服, 睡眠時無呼吸症候群, 酒飲, HIV 感染, 緑内障
Zhang Y, et al ¹⁴⁾	2012	中国	高校生 1,902 名	過去のドライアイ診断もしくは重症ドライアイ症状	屈折矯正が不十分, 睡眠の質が悪い
Uchino M, et al (Osaka Study) ²⁷⁾	2013	日本	672 名の 1 会社従業員, 30 歳~49 歳が 68.8%, 男性 68.8%, 女性 33.3%	2006 年版ドライアイ診断基準 (ドライアイ研究会)	女性, 30 歳以上, 1 日 8 時間以上の VDT 作業
Hashemi H, et al ²⁸⁾	2013	イラン	1,008 名, 40 歳~64 歳, 平均年齢 51.1 歳 (41% 男性, 59% 女性)	OSDI と少なくとも 1 つの他覚所見あり (BUT, Schirmer, フルオレセイン染色, ローゼンベンガル染色)	女性
The Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2010-2011 ¹⁵⁾	2014	韓国	11,666 名, 19 歳以上, 平均年齢 49.9 歳	過去のドライアイ診断もしくはドライアイ症状	高齢, 女性, 眼手術既往, ストレス, 甲状腺疾患, 脂質異常症, 高学歴, 睡眠時間
Vehof J, et al ²⁹⁾	2014	イギリス	3,824 名, 20 歳~87 歳の女性	過去のドライアイ診断があり, 人工涙液やゲルなどを使用している	年齢, 喘息, 湿疹, アレルギー疾患の存在, 白内障手術既往, リウマチ性関節炎, 変形性関節症, 偏頭痛, うつ病, 骨盤痛, 過敏性腸症候群
Tan LL, et al ³⁰⁾	2014	シンガポール	1,004 名, 15 歳~83 歳	5 つのドライアイ症状のうち少なくとも 1 つを満たしている	コンタクトレンズ使用, 高血圧薬の内服
Li J, et al ¹⁰⁾	2014	中国	病院へ受診した 20 歳以上の連続患者 6,657 名	2006 年版ドライアイ診断基準 (ドライアイ研究会)	4 時間以上の VDT 作業, 閉経, 運転, MGD, コンタクトレンズ使用, 喫煙, Sjögren 症候群 (SS)
Galor A, et al ³¹⁾	2014	アメリカ	退役軍人向けの眼科を受診した 341 万人	ICD-9	大気汚染と気圧. 湿度とドライアイ発症の危険因子とは負の相関
Beaver Dam Offspring Study ⁷⁾	2014	アメリカ	3,275 名	症状が中等度から重症と回答, もしくは現在少なくとも 1 日 1 回以上ドライアイの点眼薬を使用している	女性, コンタクトレンズ使用, アレルギー疾患, 関節炎, 甲状腺疾患, 抗ヒスタミン薬使用, 抗うつ薬の使用, 副腎皮質ステロイドの使用
Vehof J, et al ³²⁾	2014	イギリス	3,930 名の 1 卵性双生児, 2 卵性双生児		ドライアイ症状は 29% 遺伝の関与あり. 過去の医師によるドライアイ診断は 41% に遺伝の関与あり→ドライアイは中等度遺伝の関与あり
Liu NN, et al ³³⁾	2014	中国	メタ解析		60 歳以上, 糖尿病, 北部および西部に住む女性
Yang WJ, et al ³⁴⁾	2015	中国	ドライアイと診断された 789 名の患者と, ドライアイ症状のないその家族 1,119 名を対照とする	1) ドライアイ症状があり, かつ Schirmer I 法 5 mm 以下もしくは BUT 5 秒以下 2) ドライアイ症状があり, かつ Schirmer I 法 10 mm 以下, BUT 10 秒以下でかつ角結膜にフルオレセイン染色陽性	糖尿病, C 型肝炎, 膠原病, 前立腺肥大, 酒飲, 心的外傷後ストレス障害, 造血幹細胞移植後, 頭頸部への放射線治療, 閉経後のエストロゲン治療, 抗ヒスタミン薬の内服, コンタクトレンズ使用, 1 日 6 時間以上の VDT 作業. 予防的作用のある因子はオメガ 3 脂肪酸が豊富な食事摂取とビタミンのサプリメント摂取
Kumar N, et al ³⁵⁾	2015	アメリカ	ドライアイと診断された退役軍人 16,862 名	ICD-9 の情報	ドライアイは冬から春にかけて多い, 最も少ないのは夏 (最もドライアイ発症が多かった月は 4 月)

- Huang GH, Klein BE, Klein R, et al : Dry eye in the beaver dam offspring study : prevalence, risk factors, and health-related quality of life. *Am J Ophthalmol* 157 : 799-806, 2014.
- 8) Uchino M, Nishiwaki Y, Michikawa T, Shirakawa K, Kuwahara E, Yamada M, et al : Prevalence and risk factors of dry eye disease in Japan : Koumi study. *Ophthalmology* 118 : 2361-2367, 2011.
 - 9) Doughty MJ, Fonn D, Richter D, Simpson T, Caffery B, Gordon K : A patient questionnaire approach to estimating the prevalence of dry eye symptoms in patients presenting to optometric practices across Canada. *Optom Vis Sci* 74 : 624-631, 1997.
 - 10) Li J, Zheng K, Deng Z, Zheng J, Ma H, Sun L, et al : Prevalence and risk factors of dry eye disease among a hospital-based population in southeast China. *Eye Contact Lens* 41 : 44-50, 2015.
 - 11) Uchino M, Uchino Y, Dogru M, Kawashima M, Yokoi N, Komuro A, et al : Dry eye disease and work productivity loss in visual display users : the Osaka study. *Am J Ophthalmol* 157 : 294-300, 2014.
 - 12) Uchino M, Schaumberg DA, Dogru M, Uchino Y, Fukagawa K, Shimmura S, et al : Prevalence of dry eye disease among Japanese visual display terminal users. *Ophthalmology* 115 : 1982-1988, 2008.
 - 13) Miljanović B, Trivedi KA, Dana MR, Gilbard JP, Buring JE, Schaumberg DA : Relation between dietary n-3 and n-6 fatty acids and clinically diagnosed dry eye syndrome in women. *Am J Clin Nutr* 82 : 887-893, 2005.
 - 14) Zhang Y, Chen H, Wu X : Prevalence and risk factors associated with dry eye syndrome among senior high school students in a county of Shandong Province, China. *Ophthalmic Epidemiol* 19 : 226-230, 2012.
 - 15) Ahn JM, Lee SH, Rim TH, Park RJ, Yang HS, Kim TI, et al : **Epidemiologic Survey Committee of the Korean Ophthalmological Society** : Prevalence of and risk factors associated with dry eye : the Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2010-2011. *Am J Ophthalmol* 158 : 1205-1214, 2014.
 - 16) Schein OD, Muñoz B, Tielsch JM, Bandeen-Roche K, West S : Prevalence of dry eye among the elderly. *Am J Ophthalmol* 124 : 723-728, 1997.
 - 17) McCarty CA, Bansal AK, Livingston PM, Stanislavsky YL, Taylor HR : The epidemiology of dry eye in Melbourne, Australia. *Ophthalmology* 105 : 1114-1119, 1998.
 - 18) Shimmura S, Shimazaki J, Tsubota K : Results of a population-based questionnaire on the symptoms and lifestyles associated with dry eye. *Cornea* 18 : 408-411, 1999.
 - 19) Albietsz JM : Prevalence of dry eye subtypes in clinical optometry practice. *Optom Vis Sci* 77 : 357-363, 2000.
 - 20) Schaumberg DA, Sullivan DA, Buring JE, Dana MR : Prevalence of dry eye syndrome among US women. *Am J Ophthalmol* 136 : 318-326, 2003.
 - 21) Chia EM, Mitchell P, Rochtchina E, Lee AJ, Maroun R, Wang JJ : Prevalence and associations of dry eye syndrome in an older population : the Blue Mountains Eye Study. *Clin Exp Ophthalmol* 31 : 229-232, 2003.
 - 22) Lin PY, Tsai SY, Cheng CY, Liu JH, Chou P, Hsu WM : Prevalence of dry eye among an elderly Chinese population in Taiwan : the Shihpai Eye Study. *Ophthalmology* 110 : 1096-1101, 2003.
 - 23) Viso E, Rodriguez-Ares MT, Gude F : Prevalence of and associated factors for dry eye in a Spanish adult population (the Salnes Eye Study). *Ophthalmic Epidemiol* 16 : 15-21, 2009.
 - 24) Schaumberg DA, Dana R, Buring JE, Sullivan DA : Prevalence of dry eye disease among US men : estimates from the Physicians' Health Studies. *Arch Ophthalmol* 127 : 763-768, 2009.
 - 25) Han SB, Hyon JY, Woo SJ, Lee JJ, Kim TH, Kim KW : Prevalence of dry eye disease in an elderly Korean population. *Arch Ophthalmol* 129 : 633-638, 2011.
 - 26) Galor A, Feuer W, Lee DJ, Florez H, Carter D, Pouyeh B : Prevalence and risk factors of dry eye syndrome in a United States veterans affairs population. *Am J Ophthalmol* 152 : 377-384, 2011.
 - 27) Uchino M, Yokoi N, Uchino Y, Dogru M, Kawashima M, Komuro A, et al : Prevalence of dry eye disease and its risk factors in visual display terminal users : the Osaka study. *Am J Ophthalmol* 156 : 759-766, 2013.
 - 28) Hashemi H, Khabazkhoob M, Kheirikhah A, Emamian MH, Mehravaran S, Shariati M, et al : Prevalence of dry eye syndrome in an adult population. *Clin Exp Ophthalmol* 42 : 242-248, 2014.
 - 29) Vehof J, Kozareva D, Hysi PG, Hammond CJ : Prevalence and risk factors of dry eye disease in a British female cohort. *Br J Ophthalmol* 98 : 1712-1717, 2014.
 - 30) Tan LL, Morgan P, Cai ZQ, Straughan RA : Prevalence of and risk factors for symptomatic dry eye disease in Singapore. *Clin Exp Optom* 98 : 45-53, 2015.
 - 31) Galor A, Kumar N, Feuer W, Lee DJ : Environmental factors affect the risk of dry eye syndrome in a United States veteran population. *Ophthalmology* 121 : 972-973, 2014.
 - 32) Vehof J, Wang B, Kozareva D, Hysi PG, Snieder H, Hammond CJ : The heritability of dry eye disease in a female twin cohort. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 55 : 7278-7283, 2014.
 - 33) Liu NN, Liu L, Li J, Sun YZ : Prevalence of and risk factors for dry eye symptom in mainland china : a systematic review and meta-analysis. *J*

- Ophthalmol 2014 : 748654, 2014.
- 34) **Yang WJ, Yang YN, Cao J, Man ZH, Yuan J, Xiao X**, et al : Risk factors for dry eye syndrome : a retrospective case-control study. *Optom Vis Sci* 92 : e199-e205, 2015.
- 35) **Kumar N, Feuer W, Lanza NL, Galor A** : Seasonal variation in dry eye. *Ophthalmology* 122 : 1727-1729, 2015.
-

—診断・検査—

トピックス1

「ドライアイ関連疾患の診断ポイント」

(山口 昌彦)

ドライアイでは、涙液層安定性低下をコア・メカニズムとして、慢性化、重症化の過程において角結膜上皮障害が顕著となり、さまざまな自覚症状を生む。点状表層角膜症 (SPK) や結膜上皮障害を主徴とする眼表面疾患は多く、ドライアイとの鑑別あるいはドライアイとの合併を見極めることが重要である。

1. 薬剤性角膜上皮障害

薬剤性角膜上皮障害とは、眼局所治療という観点からみた場合、点眼薬の毒性や点眼薬に対するアレルギーによる角膜上皮障害と定義することができる。薬剤性角膜上皮障害は、ドライアイと類似したSPK所見を呈することから临床上鑑別が必要になるが、ドライアイ、特に涙液減少型ドライアイとは異なり、瞼裂間の結膜上皮障害がほとんど認められず、角膜に局限したSPK主体であることが多い(図1)。病期が進むと、いわゆるハリケーン角膜症 (hurricane keratopathy) と呼ばれる渦巻き状のSPKを認め、さらに進行すると epithelial crack line (角膜上皮のひび割れ線, 図2) が出現し、角膜上皮基底細胞レベルでの増殖異常がうかがわれる。Epithelial crack lineの段階で異常に気づかずに漫然と点眼薬

を投与し続けると、遷延性角膜上皮欠損に至り、角膜上皮修復は非常に困難となる¹⁾。原因となる点眼薬としては、角膜知覚を低下させる交感神経β遮断薬や非ステロイド性抗炎症薬 (NSAID)、点眼薬に含まれる防腐剤、特に塩化ベンザルコニウム (BAK) などが挙げられる。薬剤性角膜上皮障害が疑われる場合は、使用中の点眼薬、含有されているBAKの有無や濃度を確認し、原因と考えられる点眼薬を一度すべて中止する。

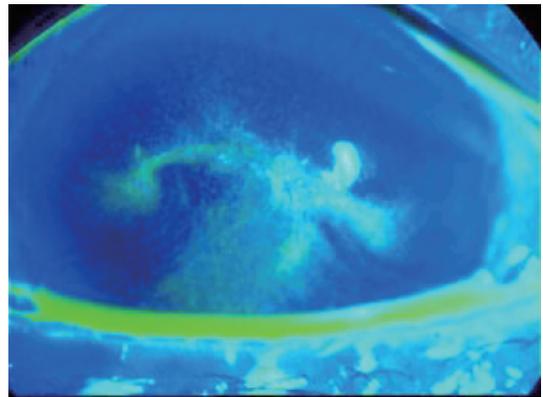


図2 Epithelial crack line.

薬剤性角膜上皮障害が進行すると、角膜上皮基底細胞レベルでの増殖が抑制され、ハリケーン状の角膜上皮障害 (hurricane keratopathy) とともに epithelial crack line (角膜上皮のひび割れ線) がみられるようになる。

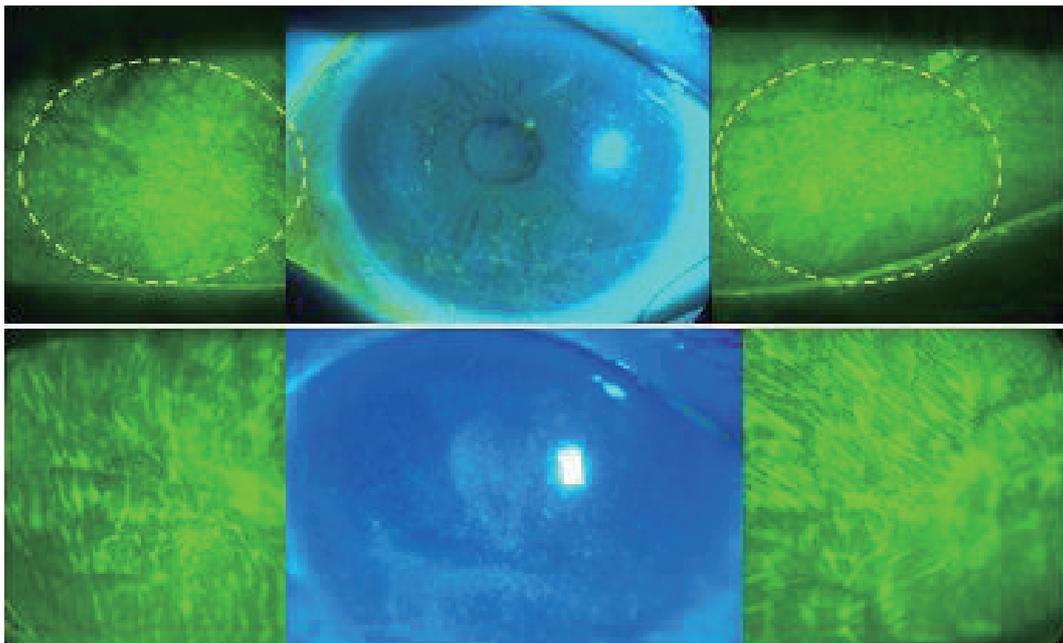


図1 ドライアイ(上)と薬剤性角膜上皮障害(下)。

ドライアイでは、瞼裂間の結膜上皮障害(黄色点線囲み)が角膜上皮障害よりも優位であるのに対し、ドライアイを合併していない薬剤性角膜上皮障害では、結膜上皮障害はほとんどみられない。

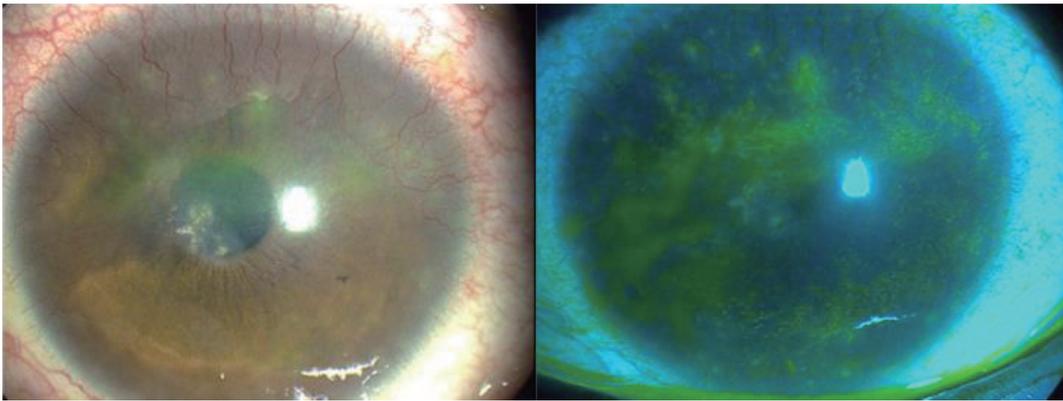


図 3 マイボーム腺炎角結膜上皮症(meibomitis-related keratoconjunctivitis).

角膜への血管侵入や多発する浸潤病巣(左)がみられ、フルオレセイン染色を行うと角膜全面にびまん性の点状表層角膜症(SPK)が観察される。このような所見を認めた場合、マイボーム腺炎の合併について精査する必要がある。

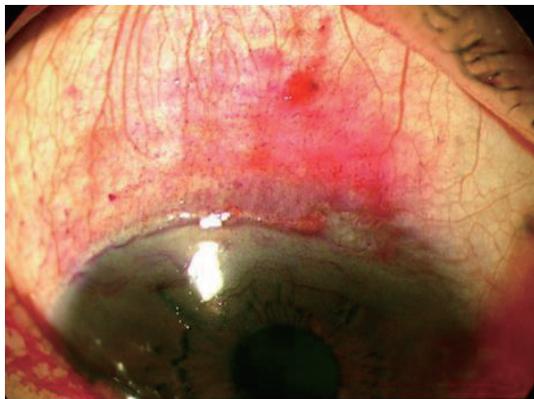


図 4 上輪部角結膜炎。

限局性的上輪部結膜充血と生体染色(本例ではローズベンガル染色)陽性所見を認める。慢性化、重症化するとう角膜輪部に ridge を認めるようになる。上方の角膜糸状物を認めることもある。

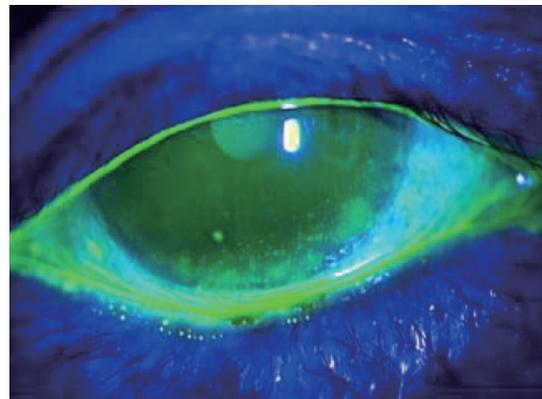


図 5 結膜弛緩症。

涙液減少型ドライアイに結膜弛緩症が合併している状態であるが、下方涙液メニスカスの形成不全による涙液安定性低下と弛緩結膜の摩擦亢進によって、下方に限局した SPK が認められる。

2. マイボーム腺機能不全

マイボーム腺機能不全(MGD)は蒸発亢進型ドライアイの原因とされており²⁾、特に分泌減少型 MGD による涙液油層の障害は、ドライアイと同様の SPK 所見を呈するため、難治性の SPK をみた場合は、MGD 診断基準³⁾を参考にしながら MGD の有無、程度を評価する。また、マイボーム腺炎に伴うマイボーム腺炎角結膜上皮症(meibomian-related keratoconjunctivitis, 図 3)は、角膜全面あるいは上下眼瞼縁に沿った部分に集中して SPK が認められ、ドライアイによる SPK と鑑別を要することがある。若年女性に好発し、主に *Propionibacterium acnes* による感染アレルギーが病態とされている⁴⁾。

3. 上輪部角結膜炎

上輪部角結膜炎(SLK)は Theodore によって報告された疾患概念⁵⁾であり、限局性的上輪部角結膜上皮障害、上輪部結膜充血、上眼瞼結膜充血と乳頭増殖を主要所見

とする(図 4)。上輪部における限局的な摩擦亢進が原因であり、甲状腺眼症の眼球突出、上方結膜弛緩症、ドライアイ(涙液減少症)などの関与が示唆されている。下方視させ上限瞼を引き上げて上輪部を観察することにより、SLK の診断が容易になる。

4. 神経麻痺性角膜症

脳外科手術後、角膜ヘルペス罹患後などに三叉神経第 I 枝が障害され、reflex loop 涙腺システムの障害によって涙液分泌能が低下し、さらに栄養障害性の要因も加わって遷延性角膜上皮障害が生じる。軽症例ではドライアイに対する治療にある程度反応するものの、遷延して角膜潰瘍に至るケースもある。角膜全面の SPK を認めるも、結膜上皮障害は軽微である。角膜知覚や Schirmer 試験による涙液分泌を測定し、健側と比較することで診断を確定する。近年、生体共焦点顕微鏡を用いて角膜神経障害の程度を確認できるようになった⁶⁾。

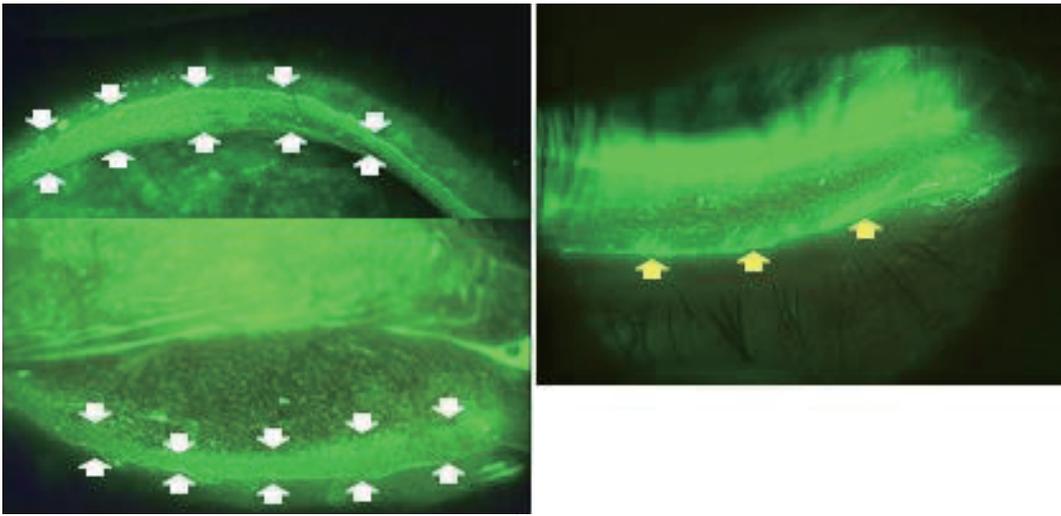


図6 Lid-wiper epitheliopathy (LWE).

生体染色にて容易に観察される(本例はフルオレセイン染色のブルーフリーフィルターによる)。重度な例(左)では上下眼瞼縁の耳側から鼻側にかけて幅広い染色領域が認められる(白矢印)。棘状に染色されて観察される場合(右の黄矢印)もあり、瞬目時の摩擦が推測される所見である。

5. 糸状角膜炎

糸状角膜炎は、時に中等症～重症の涙液減少型ドライアイや角膜移植後に合併するが、難治性の糸状角膜炎に遭遇した場合は、眼瞼形状、特に眼瞼下垂や眼瞼内反症の合併に留意する必要がある。糸状角膜炎は、近年の免疫組織学的検討⁷⁾などにより、眼瞼縁、lid-wiper、眼瞼結膜、眼球結膜、角膜上皮で形成されたコンパートメントにおける特殊な涙液環境と眼表面摩擦の亢進が病態ではないかと推察されている⁸⁾。

6. 結膜弛緩症

弛緩結膜は、涙液メニスカスを占拠して正常な涙液クリアランスを障害するとともに、眼表面への涙液分配不全を起こして涙液層の不安定化を招く原因となる⁹⁾(図5)。また、上下の角膜輪部付近では、瞬目時の眼表面摩擦を亢進させ、SLKや下方角膜輪部結膜上皮障害の一因になると考えられている。

7. lid-wiper epitheliopathy(図6)

Lid-wiper epitheliopathy (LWE)とは、“lid-wiper”と命名された瞬目時に眼球表面との間で摩擦を受ける瞼板下溝から皮膚粘膜移行部までの領域に生じる結膜上皮障害であり、ドライアイ症状を有するソフトコンタクトレンズ装用者にLWEが高率に認められることが報告されている¹⁰⁾。LWEは、ドライアイ確定例の18.7%、非ドライアイ例の10.0%に認められ、かつLWE発症頻度と涙液諸検査結果との間に有意な相関がみられなかったため、LWEとドライアイの因果関係は不明とされている¹¹⁾。また、下眼瞼縁内側にも高頻度にLWE様病変¹¹⁾が認められるため、LWEは上下眼瞼縁における眼表面摩擦亢進の結果として生じると考えられる。

文 献

- 1) 大橋裕一, 木下 茂, 細谷比左志, 李 三榮, 荒木かおる, 切通 彰, 他: 角膜上皮障害の新しい病態—Epithelial Crack Line—. 臨眼 46 : 1539-1543, 1992.
- 2) **The definition and classification of dry eye disease** : Report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye Workshop (2007). *Ocul Surf* 5 : 75-92, 2007.
- 3) 天野史郎, 有田玲子, 木下 茂, 横井則彦, 外園千恵, 小室 青, 他: マイボーム腺機能不全の定義と診断基準. *あたらしい眼科* 27 : 627-631, 2010.
- 4) **Suzuki, T, Teramukai, S, Kinoshita, S** : Meibomian glands and ocular surface inflammation. *Ocul Surf* 13 : 133-149, 2015.
- 5) **Theodore FH** : Superior limbic keratoconjunctivitis. *Eye Ear Nose Throat Mon* 42 : 25-28, 1963.
- 6) **Morishige N, Komatsubara T, Chikama T, Nishida T** : Direct observation of corneal nerve fibres in neurotrophic keratopathy by confocal bi microscopy. *Lancet* 354 : 1613-1614, 1999.
- 7) **Tanioka H, Yokoi N, Komuro A, Shimamoto T, Kawasaki S, Matsuda A, et al** : Investigation of the corneal filament in filamentary keratitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 50 : 3696-3702, 2009.
- 8) 北澤耕司, 横井則彦, 渡辺彰英, 荒木美治, 小室青, 稲垣香代子, 他: 難治性糸状角膜炎に対する眼瞼手術の検討. *日眼会誌* 115 : 693-698, 2011.
- 9) **Meller D, Tseng SC** : Conjunctivochalasis : literature review and possible pathophysiology. *Surv Ophthalmol* 43 : 225-232, 1998.
- 10) **Korb DR, Greiner JV, Herman JP, Hebert E, Finnemore VM, Exford JM, et al** : Lid-wiper epitheliopathy and dry eye symptoms in contact

lens wearers. CLAO J 28 : 211-216, 2002.
11) 白石 敦, 山西茂喜, 山本康明, 山口昌彦, 大橋裕

一 : ドライアイ症状患者における lid-wiper epitheliopathy の発現頻度. 日眼会誌 113 : 596-600, 2009.

CQ5

「自覚症状の聴取法は？(どの質問票が有用か)」

(山口 昌彦, 坂根 由梨)

推奨提示

ドライアイの自覚症状はさまざま個人差があり、他覚的検査所見と相関しないことが以前から多数報告されている。また、自覚症状は、健康関連 quality of life (HRQL)にも負の影響を及ぼすといわれている。ドライアイの症状や HRQL に及ぼす影響を評価するには、患者の主観的な要素(patient reported outcome: PRO)をいかに的確に測定・把握するかが重要であり、通常は質問票(questionnaire)が用いられる。これは主観の評価を数値として表すもので、いくつかの質問で構成された質問票に本人が直接回答することで、その回答を数値化する。単なるアンケートとは異なり、尺度(scale)として計量心理学的特性、すなわち信頼性(正確な数値が測定できているか)、妥当性(測定したい概念が測れているか)、反応性(経時的な変化を捉えているか)などを満たすように作成されている必要がある。

解説

ドライアイの質問票に関する文献検索を行い、スクリーニングの結果、現在さまざまなドライアイ調査で使用されている複数の質問票に対して各自の特徴や計量心理学的特性などをレビューした論文が4篇^{1)~4)}、視覚に関連した HRQL 尺度 National Eye Institute Visual Function Questionnaire-25 (NEI-VFQ25)のドライアイにおける使用に関する論文2篇⁵⁾⁶⁾、ドライアイ質問票の開発と計量心理学的特性に関する論文3篇^{7)~9)}を検討した。

論文でレビューされた質問票の主なものを表1に示す。症状のみを評価するものと、HRQLも含めて評価するものがみられた。計量心理学的特性は、併存的妥当性や分別妥当性、再テスト信頼性など一部のみ検証されているものや、詳細が不明なものも多くみられた。計量心理学的検証も含めて開発プロセスが論文として判明している質問票は6つみられた。

1. Ocular Comfort Index(OCI)

開発プロセスが論文になっており、計量心理学的に信頼性と妥当性が検証されている。使用した臨床研究や、他のドライアイ質問票との比較検討の報告はまだ少ない。

2. Ocular Surface Disease Index(OSDI)

多くのドライアイ研究で最も広く使われている質問票

である。12項目で構成されており、自覚症状・日常生活への影響・環境因子の3つの下位尺度がある。ドライアイの診断と重症度の分類にも有用であるとされており、簡便で使用しやすい。ただし、質問項目を作成した際に、患者へのインタビューがされていないため、項目内容が不十分である可能性がある指摘されることがある。

3. Impact of Dry Eye on Everyday Life(IDEEL)

アメリカ食品医薬品局の推奨に従って開発されており、臨床試験の第Ⅲ相や市販後調査でも使用されている。ドライアイの症状、日常生活への影響、視機能への影響、治療に対する満足度など、ドライアイ患者に関する HRQL のほとんどすべての領域を包括的にカバーしている。しかし、項目数が57と多く、回答に時間がかかるため、日常の診療で手軽に使用するのは難しい。また、使用料が必要であるため、コストがかかる。

4. NEI-VFQ25

視覚に関連した HRQL 質問票であり、正式に日本語版が開発されており、計量心理学的に信頼性と妥当性も確認されている。眼科疾患全般で使用できるため、白内障・加齢黄斑変性・緑内障などでも利用されている。ドライアイでもその有用性は報告されているが、疾患特異的ではないため、治療による変化などに対してはドライアイ特異的な質問票と比べると反応が鈍い可能性がある。

5. Dry Eye-related Quality of Life Score Questionnaire(DEQS)

開発プロセスが論文になっており、計量心理学的に信頼性と妥当性が検証されている。眼の症状に関する6項目と日常生活への支障に関する9項目で構成されている。治療による症状やQOLの変化を評価するのに有用であるが、診断や重症度判定に関してはデータがない。日本語のみでの使用。

6. University of North Carolina Dry Eye Management Scale(UNC DEMS)

ドライアイの症状の程度とそれが日常生活へどれぐらい影響したかを10段階で回答する、ユニークな構成の質問票である。開発プロセスが論文になっており、計量心理学的に信頼性と妥当性が検証されている。最近開発されたばかりで、まだ臨床での使用経験は少ない。

今後の課題と方向性

複数の質問票をレビューした論文では、OSDIとIDEELを推奨するものが多かった。この2つの質問票は多くのドライアイ研究で使用された実績があり、計量心理学的にも信頼性と妥当性が検証されている。しかし、言語や文化が異なるため、日本で臨床研究に使用するには、日本語への翻訳とその妥当性を検証することが

表 1 質問票一覧

名称	項目数	評価内容	計量心理学的特性	
McMonnies Questionnaire	7	症状	△	さまざまなスタディで広く使用されている
Dry Eye Questionnaire (DEQ)	21	症状	△	DEQ-5 という短縮版もある
Contact Lens Dry Eye Questionnaire (CLDEQ)	36	症状	△	DEQ から派生. CLDEQ-8 という短縮版もある
Ocular Comfort Index (OCI)	12	症状	○	開発プロセスの論文があり, 計量心理学的に検証されている
Dry Eye Screening Questionnaire for Dry Eye Epidemiology Projects (DEEP)	19	症状	不明	
Schein Questionnaire	6	症状	不明	
Canadian DryEye Epidemiology Study (CAN-DEES)	13	症状	不明	
Texas Eye Research and Technology Center Dry Eye Questionnaire (TERT-DEQ)	28	症状 HRQL	△	
Women's Health Study Questionnaire	3	症状	△	乾燥感, 刺激症状, ドライアイと診断された既往があるかの3項目
Symptom Assessment in Dry Eye (SANDE)	2	症状	△	症状の頻度と重症度を評価する2つの visual analogue スケール
Standard Patient Evaluation of Eye Dryness Questionnaire (SPEED)	20	症状	△	
Ocular Surface Disease Index (OSDI)	12	症状 HRQL	○	最も広く使用されているドライアイ質問票. 重症度の評価も可能
Impact of Dry Eye on Everyday Life (IDEEL)	57	症状 HRQL	○	アメリカ食品医薬品局の推奨に従って開発されており, ドライアイに関連する HRQL について広く網羅している
National Eye Institute Visual Function Questionnaire-25 (NEI-VFQ25)	25	HRQL	○	正式な日本語版がある. ドライアイ特異的ではないが, 視覚に関連した HRQL の評価が可能
Ocular Surface Disease (OSD)	80	症状 HRQL	△	Quality of life に関する要素のみ計量心理学的検討がされている
11-Question Dry Eye Syndrome Questionnaire	11	HRQL	不明	ドライアイが日常生活に及ぼす負の影響を評価
Dry Eye-related Quality of Life Score Questionnaire (DEQS)	15	症状 HRQL	○	開発プロセスの論文あり. 日本語のみでの使用
University of North Carolina Dry Eye Management Scale (UNC DEMS)	1	症状 HRQL	○	ドライアイ症状の不快感と日常生活への影響を10段階で評価

HRQL : 健康関連 quality of life.

望ましい. 日本語で妥当性が検証されているものとしては, DEQS と NEI-VFQ25 が挙げられた. NEI-VFQ25 は, 疾患特異的ではないため感度の面でやや劣る可能性があるがドライアイでの HRQL 評価に有用であることが報告されている.

文 献

- 1) **Guillemin I, Begley C, Chalmers R, Baudouin C, Arnould B** : Appraisal of patient-reported outcome instruments available for randomized clinical trials in dry eye : revisiting the standards. *Ocul Surf* 10 : 84-99, 2012.
- 2) **Grubbs JR Jr, Tolleson-Rinehart S, Huynh K, Davis RM** : A review of quality of life measures in dry eye questionnaires. *Cornea* 33 : 215-218, 2014. .
- 3) **Nichols KK** : Patient-reported symptoms in dry eye disease. *Ocul Surf* 4 : 137-145, 2006.
- 4) **Khadka J, McAlinden C, Pesudovs K** : Quality assessment of ophthalmic questionnaires : review and recommendations. *Optom Vis Sci* 90 : 720-744, 2013.
- 5) **Vitale S, Goodman LA, Reed GF, Smith JA** : Comparison of the NEI-VFQ and OSDI questionnaires in patients with Sjögren's syndrome-related dry eye. *Health Qual Life Outcomes* 2 : 44, 2004.
- 6) **Nichols KK, Mitchell GL, Zadnik K** : Performance and repeatability of the NEI-VFQ-25 in patients with dry eye. *Cornea* 21 : 578-583, 2002.
- 7) **Abetz L, Rajagopalan K, Mertzanis P, Begley C, Barnes R, Chalmers R** : **Impact of Dry Eye on Everyday Life (IDEEL) Study Group** : Development and validation of the impact of dry eye on everyday life (IDEEL) questionnaire, a patient-reported outcomes (PRO) measure for the assessment of the burden of dry eye on patients. *Health*

- Qual Life Outcomes 9 : 111, 2011.
- 8) **Sakane Y, Yamaguchi M, Yokoi N, Uchino M, Dogru M, Oishi T**, et al : Development and validation of the Dry Eye-Related Quality-of-Life Score questionnaire. JAMA Ophthalmol 131 : 1331-1338, 2013.
- 9) **Grubbs J Jr, Huynh K, Tolleson-Rinehart S, Weaver MA, Williamson J, Lefebvre C**, et al : Instrument development of the UNC Dry Eye Management Scale. Cornea 33 : 1186-1192, 2014.
-

CQ6

「各種診断法(検査)の感度・特異度は？」

(山口 昌彦, 鎌尾 知行)

推奨提示

さまざまな装置を用いたドライアイ検査法が開発され、その有用性について報告されている。そのため「各種診断法の感度・特異度は？」というCQを挙げ、現段階における知見を整理した。ドライアイ検査としては、dry eye questionnaire¹⁾²⁾、涙液層破壊時間(BUT)³⁾/非侵襲的涙液層破壊時間(NIBUT)^{4)~7)}、涙液メニスカス^{8)~14)}、涙液浸透圧^{15)~18)}、Schirmer 検査³⁾¹⁹⁾、strip meniscometry²⁰⁾²¹⁾、生体染色³⁾、thermography²²⁾²³⁾、蒸発量¹²⁾などが報告されており、その単一または複合したものが検討されているが、2006年版のドライアイ診断基準を満たす最も感度・特異度が高い検査はstrip meniscometry(カットオフ値4mm未満)で、感度86%、特異度96%であった²¹⁾。2016年にドライアイ診断基準が改訂されたため、参考値であることを付記する。

解説

「眼球乾燥症候群またはドライアイ」かつ「診断または試験、検査、テスト」かつ「感度と特異度または感度、特異度、結果再現性、精度」というキーワードに該当する1996年~2015年の文献を医中誌で検索し、27篇が一次スクリーニングの対象となった。そのうち1篇が二次スクリーニングの対象となった⁹⁾。

「Dry eye syndrome/diagnosis or dry eye」かつ「diagnostic techniques or test, tool, methodology」かつ「sensitivity and specificity or reproducibility, accuracy, sensitivity, specificity」というキーワードに該当する1996~2015年の文献をPubMedで検索し、90篇が一次スクリーニングの対象となった。そのうち34篇(一次スクリーニングから28篇+個別検索6篇)が二次スクリーニングの対象となった^{1)~8)10)~35)}。

最終的に基準を満たした文献は30篇であり、そのうち2篇(osmolarityが1篇¹⁵⁾、tear turnover rateとevaporationが1篇¹²⁾)はメタ解析であった。

それぞれの文献から検査方法や研究デザイン、対象、感度・特異度を抜粋したものを表1にまとめた。検査により症状、涙液(BUT/NIBUT, tear meniscus, osmolarity, Schirmer/strip meniscometry)、眼表面(vital staining)、その他、複合に分類した。検査精度の高さはYouden index(感度+特異度-1が1に近いほど精度が高い)を用いて計算した。Youden indexが最も高いのは

Ocular Surface Disease Index(OSDI)とSchirmer 試験、BUTの複合で感度100%、特異度95%であった³⁴⁾。しかし、ドライアイ群はSjögren症候群または移植片対宿主病、バセドウ病眼症、顔面神経麻痺、糖尿病、緑内障点眼による薬剤毒性のいずれかであり、一般的なドライアイ患者とは対象が異なること、診断基準がOSDI>20, Schirmer 試験<10, BUT<6, 生体染色>3, 涙液浸透圧>310 mOsmのいずれかを満たすものであり、日本のものと異なることを考慮すると、日本のドライアイ診断の感度、特異度を反映しているとはいえない。日本の感度、特異度を反映していると考えられるのは2006年版診断基準でドライアイ確定診断を対象としている5篇^{5)8)20)~22)}とドライアイ疑い症例も含めた3報告⁹⁾³⁰⁾³¹⁾である。その中で最もYouden indexが高かったものは2006年に報告されたstrip meniscometryで、感度86%、特異度96%であった²¹⁾。ただ、この検査は同グループが2011年にも同様の報告をしているがその時の感度83.52%、特異度58.16%とばらつきがある²⁰⁾。その他の報告の感度と特異度はそれぞれ、NIBUT:84.1, 75.6%⁵⁾、OCT lower tear meniscus height:67, 81%⁸⁾、DR-1 meniscus height:84.1, 90.9%⁹⁾、thermography:83, 80%²²⁾、実用視力と症状(Osaka Study):85.9, 45.6%³⁰⁾、実用視力と症状(Moriguchi Study):93.1, 43.7%³¹⁾である。

問題点

日本のドライアイ診断基準が2016年に改訂された。日本では涙液層の安定性の低下がドライアイの本質であることが認識され、2006年版のドライアイ診断基準から涙液分泌量、角結膜上皮障害の項目が外され、自覚症状とBUTの2項目のみとなった。つまり2006年診断基準の確定診断と疑いの一部が含まれるため、ドライアイの適応症例は増加していると考えられ、過去の研究結果をそのまま適用できない。また、欧米ではドライアイの本質は炎症と涙液浸透圧亢進と考えられており、欧米と日本ではドライアイのpopulationが異なることが示唆されており、欧米の研究結果の解釈にも十分注意する必要がある。

今後の課題と方向性

ドライアイ診断基準が改訂されてからまだ日が浅く、新基準に対する研究が進展することによって、有用なドライアイ検査が明らかになると考えられる。涙液の不安定化がドライアイの本質であることから、涙液安定性を評価する検査の発展が望まれる。

表 1 ドライアイの各種診断法の感度・特異度

検査	検査種類	検査名	研究デザイン	診断基準	対象眼数 正常	ドライアイ	検査施設	カットオフ値	感度	特異度	Youden index 感度 + 特異度 - 1	文献	
症状	questionnaire	5-item dry eye questionnaire	observational cross-sectional	self assessment of dry eye	48	212	米国	≥6	90	81	0.71	1)	
	questionnaire	Texas Eye Research and Technology Center Dry Eye Questionnaire (TERTC-DEQ, 42item)		questionnaire	52	37	米国	≥32.29	75	100	0.75	2)	
涙液 break-up time (BUT)/non-invasive BUT (NIBUT)	BUT	tear film BUT (TBUT)	case control	dry eye symptom 1 以上	140	216	インド	不明	80.43	64.96	0.4539	3)	
	NIBUT	automated tear film surface quality BUT	prospective cross sectional	dry eye : OSDI > 18, tear osmolality > 316, BUT < 10 control : OSDI < 12, tear osmolality < 308	17	28	オーストラリア	shortest tear film surface quality ≤ 12.1 秒	81.5	94.4	0.759	4)	
	NIBUT	NIBUT	prospective case-control	2006年診断基準	41	44	中国	< 2.65 秒	84.1	75.6	0.597	5)	
	NIBUT	dynamic area high speed videokeratometry	retrospective	McMoonis test > 14, TBUT < 10, stain score > 3	22	12	オーストラリア	block feature tear film surface quality	92	71	0.63	6)	
	NIBUT	topographic modeling system(TMS)-BUT		dry eye symptom	34	46	日本	≤ 5	97.5	62.5	0.6	7)	
	tear meniscus (TM)	meniscus parameter	OCT lower tear meniscus height(TMh)	prospective controlled	2006年診断基準	27	24	日本	< 0.30 mm	67	81	0.48	8)
		meniscus parameter	DR-1 meniscus height	case control	2006年診断基準	22	44 (疑い含む)	日本	≤ 0.22 mm	84.1	90.9	0.75	9)
		meniscus parameter	tear function index		NIBUT < 10, interferometry grade 1, 2, 5	15	41	英国	≥ 240 grade	83	40	0.23	10)
		meniscus parameter	TM radius of curvature		rose bengal ≥ 1 and phenol red ≤ 10	15	15	オーストラリア	≤ 0.35 mm	80	86.7	0.667	11)
		meniscus clearance	tear turnover rate (TTR)		NIBUT < 10, interferometry grade 1, 2, 5	15	41	英国	≥ 17.9%/分	71	60	0.31	10)
meniscus clearance		TTR		NIBUT < 10, interferometry grade 1, 2, 5	15	41	英国	≥ 22 grade	78	40	0.18	10)	
meniscus clearance		tear turnover rate	meta analysis					≤ 12.9	74.5	73.6	0.481	12)	
meniscus clearance		TTR		symptom, Schirmer, TBUT	32	41	英国	< 12%/分	80	72	0.52	13)	
osmolality	meniscus clearance	fluorescein meniscus test	controlled	McMonnis dry eye questionnaire	51	62 (RA)	英国	≥ 200 秒	85	100	0.85	14)	
	osmolality	tear film osmolality	prospective, observational multicenter	Dry Eye WorkShop severity scale > 1	75	224	米国, ヨーロッパ	> 311 mOsm	72.8	92	0.648	18)	
	osmolality	tear film osmolality		NIBUT < 10, Schirmer < 5	21	15	英国	> 316 mOsm	73	90	0.63	17)	
	osmolality	tear film osmolality		Dry Eye WorkShop severity scale > 1	25	105	イタリア	> 305 mOsm	43.97	96	0.3997	16)	
	osmolality	tear film osmolality	meta analysis					≥ 316 mOsm	69	92	0.61	15)	

表 1 つづき

検査	検査種類	検査名	研究デザイン	診断基準	対象眼数 正常 ドライアイ	検査施設	カットオフ値	感度	特異度	Youden index 感度 + 特異度 - 1	文献
Schirmer/strip meniscometry (SM)	Schirmer	Schirmer	case control	dry eye symptom 1 以上	140	インド	不明	65.69	68.5	0.3419	3)
	Schirmer	Schirmer 1		1995年診断基準	40 (Sjögren 症候群 ; SS)	日本	≤5 mm	80	53	0.33	19)
	SM	SM	prospective, controlled	2006年診断基準	68	日本	<4 mm	83.52	58.16	0.4168	20)
	SM	SM	prospective, controlled	2006年診断基準	80	日本	<4 mm	86	96	0.82	21)
眼表面	vital staining	rose bengal staining	case control	dry eye symptom 1 以上	140	インド	不明	63.73	64.17	0.279	3)
	thermography	ocular surface thermometer	prospective, controlled	2006年診断基準	30	日本	≥0.13°C	83	80	0.63	22)
その他	thermography	thermography		Schirmer ≤5 and BUT ≤10	47	台湾	Temperature difference value and vompactness value	84	83	0.67	23)
	evaporation	evaporation	meta analysis				≥22.0 × 10 ⁻⁷ gcm	51.1	89.9	0.41	12)
	xerosis meter	xerosis meter	comparative cross sectional	positive symptom and Schirmer <5 or BUT <10	470	インド	≥35 Kohm	85.7	80.2	0.659	33)
	xerosis meter	xerosis meter		symptom >3 and Schirmer <5 or BUT <10	114	インド	≥38.9 kΩ	86.11	80.7	0.6681	32)
	matrix metalloproteinase-9	matrix metalloproteinase-9	prospective, masked	DED severity grading 1 以上 OSDI >13, TBUT <10, Staining >1 or Schirmer <10	91	米国	≥40 ng/mL	98.4	72.2	0.706	25)
	tear film normalization test	tear film normalization test	prospective	OSDI >4, SPK +, BUT <10, TM <0.1	40	米国	>1 line	82.5	100	0.825	28)
	Functional visual acuity (FVA) + symptom	Functional visual acuity (FVA) + symptom	prospective Osaka Study	2006年診断基準確定 + 疑い (2項目)	171	日本	P = 1/(1 + Exp [-L])	85.9	45.6	0.315	30)
	Discriminant analysis (FVA + symptom)	Discriminant analysis (FVA + symptom)	prospective cross-sectional Moriguchi Study	2006年診断基準確定 + 疑い (2項目)	151	日本	DE : probability prediction >85% NDE : probability prediction <45%	93.1	43.7	0.368	31)
	OSDI/Schirmer/TBUT	OSDI/Schirmer/TBUT	consecutive	OSDI >20, Schirmer <10, TBUT <6, staining >3 or osmolality >310	24	ブラジル		100	95	0.95	34)
	TTR/evaporation/osmolality	TTR/evaporation/osmolality		symptom, Schirmer, TBUT	32	英国	>0.4	93	88	0.81	13)

文 献

- 1) **Chalmers RL, Begley CG, Caffery B** : Validation of the 5-Item Dry Eye Questionnaire (DEQ-5) : Discrimination across self-assessed severity and aqueous tear deficient dry eye diagnoses. *Cont Lens Anterior Eye* 33 : 55-60, 2010.
- 2) **Narayanan S, Miller WL, Prager TC, Jackson JA, Leach NE, McDermott AM, et al** : The diagnosis and characteristics of moderate dry eye in non-contact lens wearers. *Eye Contact Lens* 31 : 96-104, 2005.
- 3) **Kumar P, Bhargava R, Kumar M, Ranjan S, Kumar M, Verma P** : The correlation of routine tear function tests and conjunctival impression cytology in dry eye syndrome. *Korean J Ophthalmol* 28 : 122-129, 2014.
- 4) **Downie LE** : Automated Tear Film Surface Quality Breakup Time as a Novel Clinical Marker for Tear Hyperosmolarity in Dry Eye Disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 56 : 7260-7268, 2015.
- 5) **Hong J, Sun X, Wei A, Cui X, Li Y, Qian T, et al** : Assessment of tear film stability in dry eye with a newly developed keratograph. *Cornea* 32 : 716-721, 2013.
- 6) **Alonso-Caneiro D, Turuwhenua J, Iskander DR, Collins MJ** : Diagnosing dry eye with dynamic-area high-speed videokeratoscopy. *J Biomed Opt* 16 : 076012, 2011.
- 7) **Goto T, Zheng X, Okamoto S, Ohashi Y** : Tear film stability analysis system : introducing a new application for videokeratography. *Cornea* 23 (8 Suppl) : S65-S70, 2004.
- 8) **Ibrahim OM, Dogru M, Takano Y, Satake Y, Wakamatsu TH, Fukagawa K, et al** : Application of visante optical coherence tomography tear meniscus height measurement in the diagnosis of dry eye disease. *Ophthalmology* 117 : 1923-1929, 2010.
- 9) 坂根由梨, 山口昌彦, 白石 敦, 片岡 永, 大橋裕一 : 涙液スペキュラースコープ DR-1 を用いた涙液貯留量の評価. *日眼会誌* 114 : 512-519, 2010.
- 10) **McCann LC, Tomlinson A, Pearce EI, Khanal S, Kaye SB, Fisher AC** : A clinical alternative to fluorophotometry for measuring tear production in the diagnosis of dry eye. *Cornea* 29 : 745-750, 2010.
- 11) **Mainstone JC, Bruce AS, Golding TR** : Tear meniscus measurement in the diagnosis of dry eye. *Curr Eye Res* 15 : 653-661, 1996.
- 12) **Tomlinson A, Doane MG, McFadyen A** : Inputs and outputs of the lacrimal system : review of production and evaporative loss. *Ocul Surf* 7 : 186-198, 2009.
- 13) **Khanal S, Tomlinson A, McFadyen A, Diaper C, Ramaesh K** : Dry eye diagnosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 49 : 1407-1414, 2008.
- 14) **Kallarackal GU, Ansari EA, Amos N, Martin JC, Lane C, Camilleri JP** : A comparative study to assess the clinical use of Fluorescein Meniscus Time (FMT) with Tear Break up Time (TBUT) and Schirmer's tests (ST) in the diagnosis of dry eyes. *Eye (Lond)* 16 : 594-600, 2002.
- 15) **Tomlinson A, Khanal S, Ramaesh K, Diaper C, McFadyen A** : Tear film osmolarity : determination of a referent for dry eye diagnosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 47 : 4309-4315, 2006.
- 16) **Versura P, Profazio V, Campos EC** : Performance of tear osmolarity compared to previous diagnostic tests for dry eye diseases. *Curr Eye Res* 35 : 553-564, 2010.
- 17) **Tomlinson A, McCann LC, Pearce EI** : Comparison of human tear film osmolarity measured by electrical impedance and freezing point depression techniques. *Cornea* 29 : 1036-1041, 2010.
- 18) **Lemp MA, Bron AJ, Baudouin C, Benítez Del Castillo JM, Geffen D, Tauber J, et al** : Tear osmolarity in the diagnosis and management of dry eye disease. *Am J Ophthalmol* 151 : 792-798, 2011.
- 19) **Danjo Y** : Diagnostic usefulness and cutoff value of Schirmer's I test in the Japanese diagnostic criteria of dry eye. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 235 : 761-766, 1997.
- 20) **Ibrahim OM, Dogru M, Ward SK, Matsumoto Y, Wakamatsu TH, Ishida K, et al** : The efficacy, sensitivity, and specificity of strip meniscometry in conjunction with tear function tests in the assessment of tear meniscus. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 52 : 2194-2198, 2011.
- 21) **Dogru M, Ishida K, Matsumoto Y, Goto E, Ishioka M, Kojima T, et al** : Strip meniscometry : a new and simple method of tear meniscus evaluation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 47 : 1895-1901, 2006.
- 22) **Kamao T, Yamaguchi M, Kawasaki S, Mizoue S, Shiraishi A, Ohashi Y** : Screening for dry eye with newly developed ocular surface thermographer. *Am J Ophthalmol* 151 : 782-791, 2011.
- 23) **Su TY, Hwa CK, Liu PH, Wu MH, Chang DO, Su PF, et al** : Noncontact detection of dry eye using a custom designed infrared thermal image system. *J Biomed Opt* 16 : 046009, 2011.
- 24) **Szczesna DH, Alonso-Caneiro D, Iskander DR, Read SA, Collins MJ** : Predicting dry eye using noninvasive techniques of tear film surface assessment. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 52 : 751-756, 2011.
- 25) **Sambursky R, Davitt WF, 3rd, Friedberg M, Tauber S** : Prospective, multicenter, clinical evaluation of point-of-care matrix metalloproteinase-9 test for confirming dry eye disease. *Cornea* 33 : 812-818, 2014.
- 26) **Saleh TA, McDermott B, Bates AK, Ewings P** : Phenol red thread test vs Schirmer's test : a comparative study. *Eye (Lond)* 20 : 913-915, 2006.
- 27) **Roth HW, Marquardt R** : Micropachometric quantification of tear assessment tests. *Adv Exp Med*

- Biol 438 : 883-886, 1998.
- 28) **Latkany R, Lock BG, Speaker M** : Tear film normalization test : a new diagnostic test for dry eyes. *Cornea* 25 : 1153-1157, 2006.
 - 29) **Korb DR, Greiner JV, Herman J** : Comparison of fluorescein break-up time measurement reproducibility using standard fluorescein strips versus the Dry Eye Test (DET) method. *Cornea* 20 : 811-815, 2001.
 - 30) **Kaido M, Uchino M, Yokoi N, Uchino Y, Dogru M, Kawashima M**, et al : Dry-eye screening by using a functional visual acuity measurement system : the Osaka Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 55 : 3275-3281, 2014.
 - 31) **Kaido M, Kawashima M, Yokoi N, Fukui M, Ichihashi Y, Kato H**, et al : Advanced dry eye screening for visual display terminal workers using functional visual acuity measurement : the Moriguchi study. *Br J Ophthalmol* 99 : 1488-1492, 2015.
 - 32) **Gupta Y, Gupta M, Rizvi SA, Gupta M** : 'Xerosis meter' : a new concept in dry eye evaluation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 244 : 9-13, 2006.
 - 33) **Gupta Y, Gupta M, Maheshwari R, Mittal T** : Xerosis meter-an electro-physiological device for quick screening of dry eyes. *Nepal J Ophthalmol* 1 : 123-128, 2009.
 - 34) **Alves M, Reinach PS, Paula JS, Vellasco e Cruz AA, Bachette L, Faustino J**, et al : Comparison of diagnostic tests in distinct well-defined conditions related to dry eye disease. *PLoS One* 9 : e97921, 2014.
 - 35) **Yokoi N, Komuro A** : Non-invasive methods of assessing the tear film. *Exp Eye Res* 78 : 399-407, 2004.
-

トピックス2

「フルオレセイン BUT と break-up pattern の観察の最も良い方法は？」

(小室 青)

フルオレセイン染色は、眼表面および涙液の観察において非常に重要であり、ドライアイの診断に欠かせないものである。染色法には、フルオレセイン試験紙(フローレス試験紙)を用いる方法、マイクロピペットでフルオレセイン溶液を点眼する方法、フルオレセイン点眼、硝子棒の先にフルオレセイン溶液をつけて投与する方法など、さまざまな方法があるが、フルオレセインを、涙液貯留量を変化させることなく投与する必要がある。侵襲が少なく(反射性涙液分泌を起こさない)、簡便に外来で行える方法は、以下のとおりである。フルオレセイン試験紙に点眼液を2滴垂らし、試験紙をよく振って水分を十分に切り、試験紙を下眼瞼のメニスカスのエッジに軽く触れて染色する(図1)。この染色法では、染色前後の涙液メニスカスの高さの変化が最も少ないことを金谷らが報告している¹⁾。フルオレセイン溶液が入りすぎ濃くなりすぎると、クエンチング(蛍光強度の減少)といった現象が生じ、涙液の break-up および微細な上皮障害の観察や、涙液量の目安である涙液メニスカスの高さの正確な評価が困難となる(図2)。フルオレセイン入り点眼による染色も外来でよく用いられている方法であるが、余剰な水分が入ってしまうため、正確な涙液の break-up の把握には不向きである。またフルオレセイン試験紙を用いる方法でも、試験紙が結膜に強く接触

すると、刺激による反射性流涙を生じ、涙液の状態の正確な情報を得ることができないので、注意が必要である。

染色後数回瞬目させ、フルオレセインを眼表面にまんべんなく拡散させるとともに、瞬目ごとの涙液の上方への動きの速さを観察する。涙液量が十分にあると、伸展速度は早く、涙液量が少ないと、伸展速度が遅くなり、伸展も上方まで十分に伸展しない²⁾³⁾。次に break-up を観察するが、break-up の部位と形に注目して観察する。Break-up pattern を観察するポイントは、患者に「目を軽く閉じて下さい。ぱっと目を開けて、そのまま目を開けたままにしてください」と指示し、軽い閉瞼と早い開瞼を促すことである。こうすることで再現性よく break-up pattern を観察することができる。涙液層破壊時間(BUT)の測定の場合には、軽い閉瞼の後、開瞼を維持させる。Dark spot が瞼裂部の角膜全体のどこかに出現するまでの時間を電子メトロノームやストップウォッチを用いて正確に測定し、3回測定して平均をとる。観察時には、反射性涙液分泌を避けるために、観察光や開瞼維持による刺激が起こらないように注意する。

Break-up pattern の分類については、横井によって詳細な報告がなされており、area break, spot break, line break, dimple break, random break の5つに分類される³⁾⁴⁾(図3)。Break-up pattern を観察する場合には、breakup の起こるタイミング(開瞼直後、フルオレセインの上方移動中、フルオレセインの上方移動終了後=涙液層の完成後)、break-up の起こる部位、形状(円形、線状)、break-up の広がりなどに留意する。Break-up pattern を観察することによって、表層上皮の水濡れ性

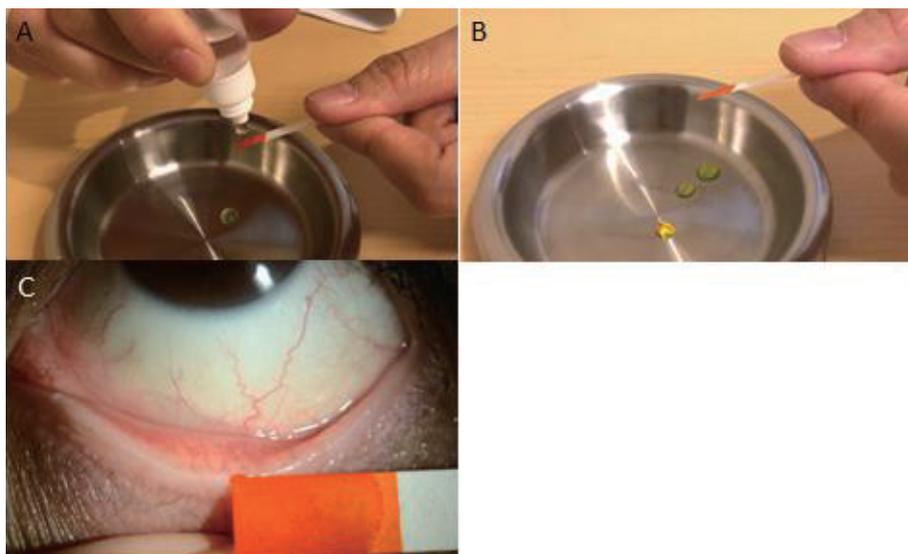


図1 フルオレセイン試験紙での染色法。

- A：フルオレセイン試験紙に点眼液を2滴垂らす。
- B：試験紙をよく振って、水分を十分に切る。
- C：下眼瞼を軽く翻転し、フルオレセイン試験紙を眼瞼縁に軽く接触させ染色する。

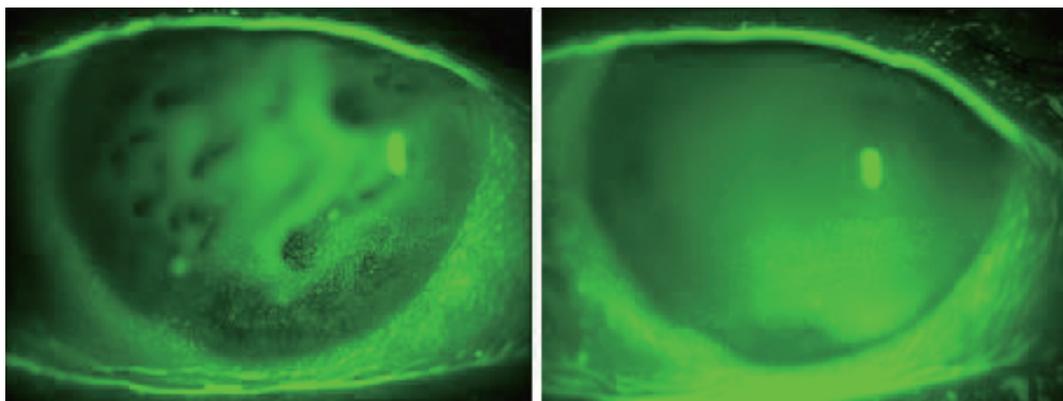


図 2 フルオレセイン染色法による違い.

左：フルオレセイン試験紙による染色.

右：フルオレセイン入り点眼による染色.

フルオレセイン入り点眼による染色では、涙液量が増え、メニスカスが高くなるとともに、涙液の安定性も変化し break-up や微細な上皮障害が観察できない。

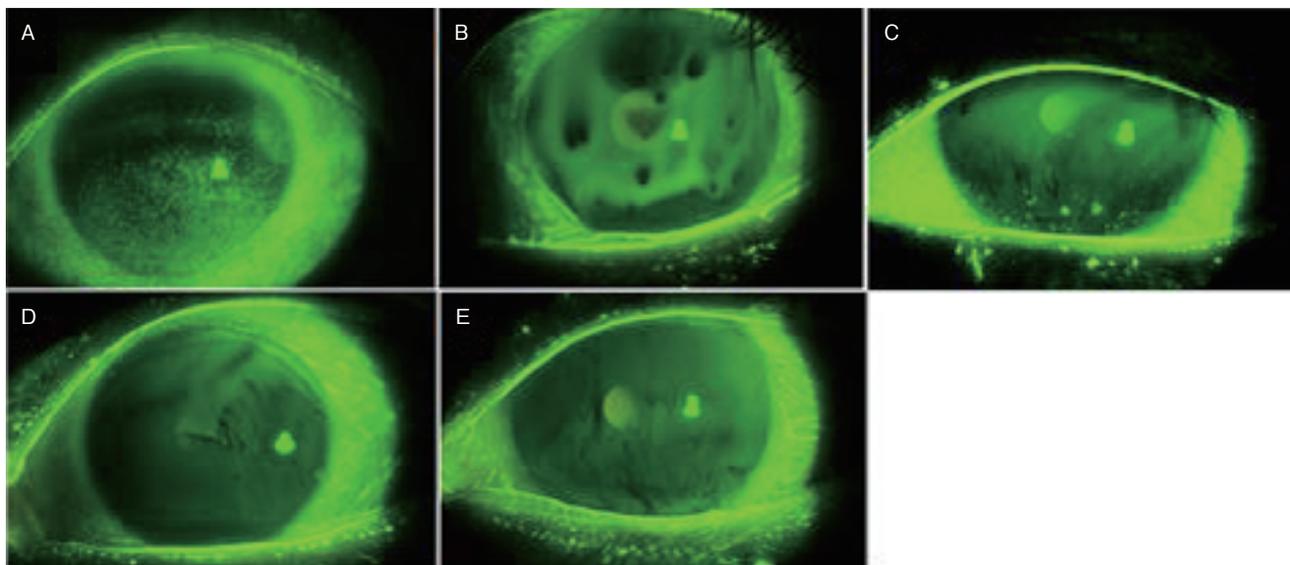


図 3 Break-up 分類.

A : Area break, B : Spot break, C : Line break, D : Dimple break, E : Random break.

(文献 4 より許可を得て転載)

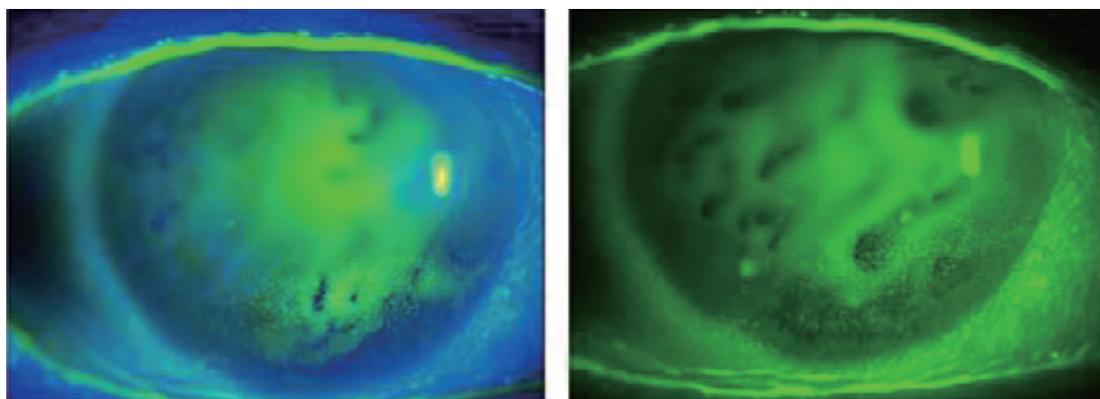


図 4 ブルーフリーフィルター(BFF)の有用性.

フルオレセイン染色では、BFF を用いることによって、コントラストが強くなり、break-up pattern が観察しやすくなる。

左：フルオレセイン染色.

右：フルオレセイン染色+BFF.

が低下している BUT 短縮型ドライアイ (spot break, dimple break), 涙液減少型ドライアイ (line break, area break), 蒸発亢進型ドライアイ (random break) に大きく分類することができる。観察時には, ブルーフリーフィルターを用いるとコントラストが強くなり⁵⁾, 涙液層の動態や break-up pattern の観察も容易になる (図4)。

文 献

- 1) 金谷芳明, 堀 裕一, 村松理奈, 出口雄三, 柴友明, 前野貴俊: フルオレセイン染色法の違いによる涙液メニスカス高への影響. あたらしい眼科 30: 1750-1753, 2013.
- 2) Yokoi N, Yamada H, Mizukusa Y, Bron AJ, Tiffany JM, Kato T, et al: Rheology of tear film lipid layer spread in normal and aqueous tear-deficient dry eyes. Invest Ophthalmol Vis Sci 49: 5319-5324, 2008.
- 3) Yokoi N, Georgiev GA, Kato H, Komuro A, Sonomura Y, Sotozono C, et al: Classification of fluorescein breakup patterns: a novel method of differential diagnosis for dry eye. Am J Ophthalmol 180: 72-85, 2017.
- 4) 横井則彦: ドライアイ診療のための涙液層のブレイクアップ分類最前線. あたらしい眼科 34: 315-322, 2017.
- 5) Koh S, Watanabe H, Hosohata, Hori Y, Hibino S, Nishida K, et al: Diagnosing dry eye using a blue-free barrier filter. Am J Ophthalmol 136: 513-519, 2003.

CQ7

「ドライアイの視機能への影響を調べるうえで有用なものはどれか？」

(高 静花, 海道美奈子)

推奨提示

ドライアイでは正常眼に比較し視機能が低下する。涙液の安定性の影響評価には連続測定機能を備えた動的検査である実用視力、波面収差解析(連続測定)、角膜中央部の上皮障害による影響評価には、角膜形状解析、波面収差解析が有用である。ただし、重症度との相関、自覚症状との相関についてはさらなる検討が必要である。

解説

かつてドライアイにおいては、主として涙液や角膜上皮障害に関するものが解析され、その光学的特性に関してはほとんど知られていなかった。しかし、各種検査機器の発展によりドライアイは視機能異常を伴うということが明らかになり、日本のドライアイ研究会(2006年)、Dry Eye WorkShop(DEWS:2007年)のドライアイの定義に含まれるようになった。視機能検査はカスタムメイド、ラボ使用のものから市販製品までさまざまなものがある。今回の検討においては、市販されている視機能検査装置を対象とし、視力検査(特殊視力検査を含む)、コントラスト感度、実用視力検査、角膜形状解析、波面収差解析、散乱測定に分類した。各検査について、有用性の指標と考えられる再現性および測定誤差、ドライアイ重症度との関係、自覚症状との関係について検討した。また、慢性疾患であるドライアイにおいて視機能の客観的評価は治療効果判定のうえで重要と考えられるので、治療効果判定に用いられた場合はそれも検討した。

1. 視力検査(特殊視力検査を含む)

瞬目抑制下で最高視力を維持できる時間を測定して視機能を評価する方法(interblink interval visual acuity decay:IVAD)¹⁾や、一定の文章や文字、コントラストのある文字で書かれた文章を読ませ、その単語を読む速度で視機能を評価する方法(sentence-based test)²⁾³⁾を用いた研究によれば、正常眼と比較しドライアイでは低下し、またドライアイの重症度に伴って低下する。自覚症状との関係は知られていない。

2. コントラスト感度

角膜上皮障害を伴うドライアイでは正常眼に比べてコントラスト感度が低下すると一致している一方で⁴⁾⁵⁾、角膜上皮障害を伴わないドライアイでは正常眼と比べて「低下」⁴⁾と、「差がない」⁵⁾と結論が異なっている(一方で

ドライアイは正常眼と比べて差がなかった²⁾という報告もある)。重症度との関連については前述のごとく報告が分かれている。自覚症状との関係は知られていない。

3. 実用視力

実用視力は視力を一定時間内に連続測定したその平均値であり、ドライアイの眼表面の涙液動態の変化に伴う視力変動を評価できる。涙液減少型ドライアイでは実用視力が低下し^{6)~9)}、角膜上皮障害の重症度に応じて実用視力は低下する。また涙液層破壊時間(BUT)短縮型ドライアイでは実用視力が低下する傾向にあり、視力維持率が低下する¹⁰⁾。BUT短縮型ドライアイに対する点眼治療¹¹⁾¹²⁾、ドライアイ¹³⁾や laser *in situ* keratomileusis(LASIK)後ドライアイ^{14)~16)}に対する涙点プラグ治療前後についても報告されており、治療効果判定において有用である可能性が示されている。なお、重症度、自覚症状との関係は知られていない。

4. 角膜形状解析

パラメーターとして Surface Regularity Index(SRI)、Surface Asymmetry Index(SAI)が用いられ、ドライアイでは経時的に SRI, SAI が高値を示し⁵⁾¹⁷⁾¹⁸⁾、BUT、Schirmer 値、角膜上皮障害(重症度)に相関する¹⁸⁾。SRI, SAI は「見えにくさ」の自覚症状との相関が高く¹⁸⁾、また、涙点プラグ治療により SRI, SAI が低下する¹⁶⁾。

5. 波面収差解析

ドライアイでは正常眼に比べて眼球高次収差が高値を示す¹⁹⁾。高次収差の連続測定により、BUT短縮型ドライアイでは瞬目後に高次収差が増加傾向を示す²⁰⁾のに対し、涙液減少型ドライアイでは増減傾向はみられず「高値安定型」を示す²¹⁾²²⁾。ドライアイでは収差変化にバリエーションがあり²²⁾、また角膜上皮障害の重症度と高次収差は相関する⁸⁾。

自覚症状は、角膜高次収差の変化率が Ocular Surface Disease Index(OSDI)の「視覚」に関係する自覚症状スコア²³⁾や、運転時の反応時間と関係する²⁴⁾。BUT短縮型ドライアイ¹¹⁾、涙液減少型ドライアイ²⁵⁾に対する点眼治療、LASIK後ドライアイに対する涙点プラグ治療²⁶⁾の治療前後での報告もなされており、治療効果判定において有用である可能性が示されている。

6. 散乱測定

散乱は前方散乱と後方散乱に大別されるが、視機能により直結するものとして前方散乱に関するものについて述べる。ドライアイでは正常眼に比べて眼球前方散乱が増大する^{27)~29)}。また、眼球前方散乱の変化率は BUT²⁸⁾や角膜上皮障害の重症度と関係する²⁹⁾ほか、OSDIの自覚症状スコアとも関係する²⁸⁾²⁹⁾。また BUT短縮型ドライアイ³⁰⁾、角膜屈折矯正手術後ドライアイに対する涙点プラグ治療³¹⁾の治療前後での報告がなされており、治療効果判定における有用性が示されている。

問題点(バイアス)

再現性、測定誤差を検討したものはなく、治療評価判定に用いられたものも含めてすべて観察研究であり無作為化比較試験(RCT)は含まれず、大規模研究はなかった。また、いずれの研究も単施設の横断研究、症例対象研究であった。さらに、用いられているドライアイの診断基準がまちまちであるため、同じ「ドライアイ」といってもカットオフ値がまったく異なるので、比較検討が困難である。

今後の課題と方向性

いずれの検査方法においても概ね、ドライアイは正常眼に比較し、視機能が低下しているとの報告が多かった。重症度との相関、自覚症状との相関については、報告によって異なっており、ドライアイ診断基準、用いた検査装置、人種による違いが影響していることは否めない。従来の視力検査以外で視機能を定量化しドライアイが与える影響を評価できるようになったことは以前に比べて著明な発展であるが、今後国際的にも同じ診断基準に基づいたドライアイでの評価が必要だと思われる。

文 献

- 1) Walker PM, Lane KJ, Ousler GW 3rd, Abelson MB : Diurnal variation of visual function and the signs and symptoms of dry eye. *Cornea* 29 : 607-612, 2010.
- 2) Ridder WH 3rd, Zhang Y, Huang JF : Evaluation of reading speed and contrast sensitivity in dry eye disease. *Optom Vis Sci* 90 : 37-44, 2013.
- 3) Ousler GW 3rd, Rodriguez JD, Smith LM, Lane KJ, Heckley C, Angjeli E, et al : Optimizing Reading Tests for Dry Eye Disease. *Cornea* 34 : 917-921, 2015.
- 4) Rolando M, Iester M, Macrí A, Calabria G : Low spatial-contrast sensitivity in dry eyes. *Cornea* 17 : 376-379, 1998.
- 5) Huang FC, Tseng SH, Shih MH, Chen FK : Effect of artificial tears on corneal surface regularity, contrast sensitivity, and glare disability in dry eyes. *Ophthalmology* 109 : 1934-1940, 2002.
- 6) Goto E, Yagi Y, Matsumoto Y, Tsubota K : Impaired functional visual acuity of dry eye patients. *Am J Ophthalmol* 133 : 181-186, 2002.
- 7) Ishida R, Kojima T, Dogru M, Kaido M, Matsumoto Y, Tanaka M, et al : The application of a new continuous functional visual acuity measurement system in dry eye syndromes. *Am J Ophthalmol* 139 : 253-258, 2005.
- 8) Kaido M, Matsumoto Y, Shigeno Y, Ishida R, Dogru M, Tsubota K : Corneal fluorescein staining correlates with visual function in dry eye patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 52 : 9516-9522, 2011.
- 9) Kaido M, Ishida R, Dogru M, Tsubota K : The relation of functional visual acuity measurement methodology to tear functions and ocular surface status. *Jpn J Ophthalmol* 55 : 451-459, 2011.
- 10) Shimazaki-Den S, Dogru M, Higa K, Shimazaki J : Symptoms, visual function, and mucin expression of eyes with tear film instability. *Cornea* 32 : 1211-1218, 2013.
- 11) Kaido M, Uchino M, Kojima T, Dogru M, Tsubota K : Effects of diquafosol tetrasodium administration on visual function in short break-up time dry eye. *J Ocul Pharmacol Ther* 29 : 595-603, 2013.
- 12) Shimazaki-Den S, Iseda H, Dogru M, Shimazaki J : Effects of diquafosol sodium eye drops on tear film stability in short BUT type of dry eye. *Cornea* 32 : 1120-1125, 2013.
- 13) Goto E, Yagi Y, Kaido M, Matsumoto Y, Konomi K, Tsubota K : Improved functional visual acuity after punctal occlusion in dry eye patients. *Am J Ophthalmol* 135 : 704-705, 2003.
- 14) Kaido M, Ishida R, Dogru M, Tsubota K : Visual function changes after punctal occlusion with the treatment of short BUT type of dry eye. *Cornea* 31 : 1009-1013, 2012.
- 15) Kaido M, Ishida R, Dogru M, Tamaoki T, Tsubota K : Efficacy of punctum plug treatment in short break-up time dry eye. *Optom Vis Sci* 85 : 758-763, 2008.
- 16) Yung YH, Toda I, Sakai C, Yoshida A, Tsubota K : Punctal plugs for treatment of post-LASIK dry eye. *Jpn J Ophthalmol* 56 : 208-213, 2012.
- 17) Liu Z, Pflugfelder SC : Corneal surface regularity and the effect of artificial tears in aqueous tear deficiency. *Ophthalmology* 106 : 939-943, 1999.
- 18) de Paiva CS, Lindsey JL, Pflugfelder SC : Assessing the severity of keratitis sicca with videokeratographic indices. *Ophthalmology* 110 : 1102-1109, 2003.
- 19) Montés-Micó R, Cáliz A, Alió JL : Wavefront analysis of higher order aberrations in dry eye patients. *J Refract Surg* 20 : 243-247, 2004.
- 20) Koh S, Maeda N, Hori Y, Inoue T, Watanabe H, Hirohara Y, et al : Effects of suppression of blinking on quality of vision in borderline cases of evaporative dry eye. *Cornea* 27 : 275-278, 2008.
- 21) Koh S, Maeda N, Hirohara Y, Mihashi T, Bessho K, Hori Y, et al : Serial measurements of higher-order aberrations after blinking in patients with dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 49 : 133-138, 2008.
- 22) Wang Y, Xu J, Sun X, Chu R, Zhuang H, He JC : Dynamic wavefront aberrations and visual acuity in normal and dry eyes. *Clin Exp Optom* 92 : 267-273, 2009.
- 23) Denoyer A, Rabut G, Baudouin C : Tear film aberration dynamics and vision-related quality of life

- in patients with dry eye disease. *Ophthalmology* 119 : 1811-1818, 2012.
- 24) **Deschamps N, Ricaud X, Rabut G, Labbé A, Baudouin C, Denoyer A** : The impact of dry eye disease on visual performance while driving. *Am J Ophthalmol* 156 : 184-189, 2013.
- 25) **Koh S, Maeda N, Ikeda C, Oie Y, Soma T, Tsujikawa M**, et al : Effect of diquafosol ophthalmic solution on the optical quality of the eyes in patients with aqueous-deficient dry eye. *Acta Ophthalmol* 92 : e671-e675, 2014.
- 26) **Huang B, Mirza MA, Qazi MA, Pepose JS** : The effect of punctal occlusion on wavefront aberrations in dry eye patients after laser in situ keratomileusis. *Am J Ophthalmol* 137 : 52-61, 2004.
- 27) **Koh S, Maeda N, Ikeda C, Asonuma S, Mitamura H, Oie Y**, et al : Ocular forward light scattering and corneal backward light scattering in patients with dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 55 : 6601-6606, 2014.
- 28) **Diaz-Valle D, Arriola-Villalobos P, García-Vidal SE, Sánchez-Pulgarín M, Borrego Sanz L, Gegúndez-Fernández JA**, et al : Effect of lubricating eyedrops on ocular light scattering as a measure of vision quality in patients with dry eye. *J Cataract Refract Surg* 38 : 1192-1197, 2012.
- 29) **Tan CH, Labbé A, Liang Q, Qiao L, Baudouin C, Wan X**, et al : Dynamic change of optical quality in patients with dry eye disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 56 : 2848-2854, 2015.
- 30) **Kobashi H, Kamiya K, Igarashi A, Miyake T, Shimizu K** : Intraocular Scattering after Instillation of Diquafosol Ophthalmic Solution. *Optom Vis Sci* 92 : e303-e309, 2015.
- 31) **Igarashi A, Kamiya K, Kobashi H, Shimizu K** : Effect of rebamipide ophthalmic suspension on intraocular light scattering for dry eye after corneal refractive surgery. *Cornea* 34 : 895-900, 2015.
-

—治療—

CQ8

「人工涙液点眼は効果があるのか？ヒアルロン酸点眼は効果があるのか？」

(山田 昌和, 重安 千花)

推奨提示

人工涙液は、自覚症状を改善し、治療の選択肢として提案する。ヒアルロン酸点眼は、自覚症状、涙液の安定性、角膜障害を改善し、治療の選択肢として推奨する。

推奨の強さ

人工涙液：弱い：「実施する」ことを提案する
ヒアルロン酸：強い：「実施する」ことを推奨する

CQに対するエビデンスの強さ

A(強) B(中) C(弱) D(非常に弱い)

推奨作成の経過

従来からドライアイ患者に対して、ヒアルロン酸点眼と人工涙液点眼を用いた治療が行われているが、日本における総合的な治療効果の評価はされていない。今回、ドライアイ患者に対する人工涙液点眼・ヒアルロン酸点眼の効果についてシステマティックレビュー(SR)を行った。ドライアイ患者における治療効果として最も重要なアウトカムは自覚症状の改善である。検査所見で考慮すべきアウトカムは、涙液安定性の指標である涙液層破壊時間(BUT)の延長と角結膜上皮障害の軽減である。有害事象の発症は臨床重要であるが、ヒアルロン酸点眼ならびに人工涙液点眼に際しては重大な有害事象の発症の可能性は非常に低く、評価を行ううえでは副次的なものと考えられる。

ドライアイ患者に対するヒアルロン酸や人工涙液の有効性に関して系統的文献検索を行った結果、13篇の無作為化比較試験(RCT)^{1)~13)}と1つのcrossover試験¹⁴⁾を採用した。このうちヒアルロン酸と基剤または粘性剤を含まない人工涙液と比較した試験はRCT3篇⁴⁾⁸⁾¹¹⁾とcrossover試験1篇¹⁴⁾。ヒアルロン酸と粘性剤(carboxymethylcelluloseなど)と比較した試験はRCT7篇^{2)3)5)~7)10)13)}。ヒアルロン酸どうしで浸透圧が異なるものを比較⁹⁾、あるいはアミノ酸混合物を添加したものと比較¹⁾、

粘性剤どうしを比較¹²⁾したのがそれぞれ1篇であった。これらにつき自覚症状、涙液安定性(BUTおよびSchirmer値)、上皮障害および有害事象につきSRを行った。

各報告のヒアルロン酸の濃度は0.1%²⁾¹¹⁾¹³⁾¹⁴⁾~0.15%¹⁾⁵⁾⁸⁾、0.18%³⁾⁴⁾⁶⁾⁷⁾、0.4%⁹⁾とさまざまであり、点眼回数、期間も異なっている。またヒアルロン酸はヨーロッパやアジア諸国ではドライアイ治療薬として認可されているものの、米国では人工涙液に分類され、ドライアイの処方薬となっていない。各研究における試験対象の組み入れ基準が統一されておらず、重症なSjögren症候群(SS)のみを対象としたものから、比較的軽症例を含むものまで多岐にわたる。対象は日本の診断基準と異なっており、日本のドライアイ患者にそのまま適用できるか不明である。

ドライアイ患者への人工涙液点眼は、自覚症状を改善するが、治療の選択肢としては提案にとどめた。重大な有害事象はないものの、眼表面の滞留時間が短く、頻回に点眼が必要になることから眼表面への影響や患者負担を考慮した。

またドライアイ患者へのヒアルロン酸点眼は、自覚症状、涙液の安定性、角膜障害を改善するため、治療の選択肢として推奨する。重大な有害事象はないものの、涙液安定性への効果は軽微であり、また高濃度の製剤では粘稠度が高くなるため、さし心地に影響をもたらすこともあり、低濃度のものから試みることを望ましい。

SRレポートのまとめ

自覚症状の改善には、11篇のRCT^{1)~4)6)~11)13)}と1篇のcrossover試験¹⁴⁾を採用した。自覚症状の改善にヒアルロン酸と人工涙液は有効であり、ヒアルロン酸のほうが効果は高いと判断される。ただし、利益相反に伴うバイアスリスクの存在が否定できず、アウトカムに重大な影響を与えている可能性があると考えられる。

涙液安定性の改善については、涙液検査(BUT, Shirmer値)の評価に関する12篇のRCT^{1)~10)12)13)}と1篇のcrossover試験¹⁴⁾を採用した。ヒアルロン酸は、人工涙液と比較してBUT延長効果が高いとする報告が多いものの、その差は軽微であり、Shirmer値の改善には結果が分かれている。利益相反に伴うバイアスリスクの存在が否定できず、アウトカムにも重大な影響を与えている可能性があると考えられる。

上皮障害の改善については13篇のRCT^{1)~13)}と1篇のcrossover試験¹⁴⁾を採用した。ヒアルロン酸は、人工涙液よりも効果が高いとする報告が多いものの、利益相反

に伴うバイアスリスクの存在が否定できず、アウトカムにも重大な影響を与えている可能性があると考えられる。

有害事象については、9 篇の RCT^{1)~5)8)11)13)}と 1 篇の crossover 試験⁴⁾を採用した。人工涙液、ヒアルロン酸の有害事象は頻度が少なく、程度も重篤なものはないと結論づける。

以上よりドライアイ患者への人工涙液は、自覚症状を改善するが、治療の選択肢としては提案にとどめた。重大な有害事象はないものの、眼表面の滞留時間が短く、頻回に点眼が必要になることから眼表面への影響や患者負担を考慮した。またドライアイ患者へのヒアルロン酸点眼は、自覚症状、涙液の安定性、角膜障害を改善し、治療の選択肢として推奨する。重大な有害事象はないものの、涙液安定性への効果は軽微であり、また高濃度の製剤では粘稠度が高くなるため、患者の好みに影響をもたらすこともあり、低濃度のものから試みるのが望ましい。

文 献

- 1) **Aragona P, Rania L, Roszkowska AM, Spinella R, Postorino E, Puzzolo D, et al** : Effects of amino acids enriched tears substitutes on the cornea of patients with dysfunctional tear syndrome. *Acta Ophthalmol* 91 : e437-e444, 2013.
- 2) **Lee JH, Ahn HS, Kim EK, Kim TI** : Efficacy of sodium hyaluronate and carboxymethylcellulose in treating mild to moderate dry eye disease. *Cornea* 30 : 175-179, 2011.
- 3) **Baudouin C, Cochener B, Pisella PJ, Girard B, Pouliquen P, Cooper H, et al** : Randomized, phase III study comparing osmoprotective carboxymethylcellulose with sodium hyaluronate in dry eye disease. *Eur J Ophthalmol* 22 : 751-761, 2012.
- 4) **Vogel R, Crockett RS, Oden N, Laliberte TW, Molina L : Sodium Hyaluronate Ophthalmic Solution Study Group** : Demonstration of efficacy in the treatment of dry eye disease with 0.18% sodium hyaluronate ophthalmic solution (vismed, rejena). *Am J Ophthalmol* 149 : 594-601, 2010.
- 5) **Sanchez MA, Torralbo-Jimenez P, Giron N, de la Heras B, Herrero Vanrell R, Arriola-Villalobos P, et al** : Comparative analysis of carmellose 0.5% versus hyaluronate 0.15% in dry eye : a flow cytometric study. *Cornea* 29 : 167-171, 2010.
- 6) **Johnson ME, Murphy PJ, Boulton M** : Carbomer and sodium hyaluronate eyedrops for moderate dry eye treatment. *Optom Vis Sci* 85 : 750-757, 2008.
- 7) **Brignole F, Pisella PJ, Dupas B, Baeyens V, Baudouin C** : Efficacy and safety of 0.18% sodium hyaluronate in patients with moderate dry eye syndrome and superficial keratitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 243 : 531-538, 2005.
- 8) **Aragona P, Papa V, Micali A, Santocono M, Milazzo G** : Long term treatment with sodium hyaluronate-containing artificial tears reduces ocular surface damage in patients with dry eye. *Br J Ophthalmol* 86 : 181-184, 2002.
- 9) **Aragona P, Di Stefano G, Ferreri F, Spinella R, Stilo A** : Sodium hyaluronate eye drops of different osmolarity for the treatment of dry eye in Sjögren's syndrome patients. *Br J Ophthalmol* 86 : 879-884, 2002.
- 10) **Iester M, Orsoni GJ, Gamba G, Taffara M, Mangiafico P, Giuffrida S, et al** : Improvement of the ocular surface using hypotonic 0.4% hyaluronic acid drops in keratoconjunctivitis sicca. *Eye* 14 : 892-898, 2000.
- 11) 榛村重人, 真島行彦, 島崎 潤, 山田昌和, 深川和己, 小川葉子, 他 : 多施設二重盲検法によるドライアイに対するヒアルロン酸ナトリウム点眼液の臨床評価. *あたらしい眼科* 10 : 611-616, 1993.
- 12) **Greene RB, Lankston P, Mordaunt J, Harrold M, Gwon A, Jones R** : Unpreserved carboxymethylcellulose artificial tears evaluated in patients with keratoconjunctivitis sicca. *Cornea* 11 : 294-301, 1992.
- 13) **Nelson JD, Farris RL** : Sodium hyaluronate and polyvinyl alcohol artificial tear preparations. A comparison in patients with keratoconjunctivitis sicca. *Arch Ophthalmol* 106 : 484-487, 1988.
- 14) **Condon PI, McEwen CG, Wright M, Mackintosh G, Prescott RJ, McDonald C** : Double blind, randomised, placebo controlled, crossover, multicentre study to determine the efficacy of a 0.1% (w/v) sodium hyaluronate solution (Fermavisc) in the treatment of dry eye syndrome. *Br J Ophthalmol* 83 : 1121-1124, 1999.

トピックス3

「ヒアルロン酸製剤は高濃度のほうが低濃度より効果があるのか？」

(堀 裕一, 岡島 行伸, 柿栖 康二)

Answer: 高濃度のほうが低濃度より効果があるとはいえない。

ヒアルロン酸ナトリウムはフィブロネクチンと結合し、その作用を介して上皮細胞の接着、伸展を促進すると考えられる¹⁾²⁾。また、その分子内に多数の水分子を保持することによって優れた保水性を示す³⁾といわれている。

日本においては現在0.1%ならびに0.3%ヒアルロン酸ナトリウム点眼薬が市販されている。Hamano⁴⁾らはヒアルロン酸ナトリウム点眼薬の濃度による涙液の安定性に関して論じており、ヒアルロン酸ナトリウム点眼薬の最も有効な濃度を決定するために、ヒアルロン酸ナトリウム点眼薬の濃度依存性の影響を、涙液層破壊時間(BUT)で検討した。4つの異なる濃度のヒアルロン酸ナトリウム点眼薬を投与した(0, 0.05, 0.1 および0.3%)。その結果、少なくとも0.1%ヒアルロン酸ナトリウム点眼薬は涙液層の安定性に影響することが確認された。0.1%と0.3%ヒアルロン酸ナトリウム点眼薬には有意差がなかった。

一方でJohnsonらは0.1%と0.3%ヒアルロン酸ナトリウム点眼薬の比較を中等度ドライアイ患者で比較検討したところ点眼開始から6時間までは有意差がなかったものの、6時間後に両者に有意差があったと報告して

いる⁵⁾。しかしながら山口らは、一般的にヒアルロン酸ナトリウム点眼薬は0.1%, 0.3%ともに点眼後2時間にわたり涙液の安定性を改善する効果があり、濃度の差による有意差はないと論じている⁶⁾。

このようにヒアルロン酸ナトリウム点眼薬は0.1%, 0.3%ともに涙液の安定性の改善に効果はあるものの濃度の違いによる差はなかった。よって高濃度のほうが低濃度より効果があるとはいえない。

文 献

- 1) Nakamura M, Mishima H, Nishida T, Otori T: Binding of hyaluronan to plasma fibronectin increases the attachment of corneal epithelial cells to a fibronectin matrix. *J Cell Physiol* 159: 415-422, 1994.
- 2) Nakamura M, Nishida T, Hikida M, Otori T: Combined effects of hyaluronan and fibronectin on corneal epithelial wound closure of rabbit *in vivo*. *Curr Eye Res* 13: 385-388, 1994.
- 3) Nakamura M, Hikida M, Nakano T, Ito S, Hamano T, Kinoshita S: Characterization of water retentive properties of hyaluronan. *Cornea* 12: 433-436, 1993.
- 4) Hamano T, Horimoto K, Lee M, Komemushi S: Sodium hyaluronate eyedrops enhance tear film stability. *Jpn J ophthalmol* 40: 62-65, 1996.
- 5) Johnson ME, Murphy PJ, Boulton M: Effectiveness of sodium hyaluronate eyedrops in the treatment of dry eye. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 244: 109-112, 2006.
- 6) 山口昌彦, 忽那実紀, 圓尾浩久, 原 祐子, 宇野敏彦, 片岡 永, 他: Tear Stability Analysis Systemを用いたヒアルロン酸点眼液の涙液安定性に対する持続効果の検討. *日眼会誌* 115: 134-141, 2011.

CQ9

「副腎皮質ステロイド点眼の有効性は？」

(山田 昌和, 重安 千花)

推奨提示

抗炎症点眼療法として、副腎皮質ステロイド点眼は、自覚症状、涙液の安定性を改善し、治療の選択肢として提案するが、有害事象として、頻度は少ないものの眼圧上昇には留意が必要である。

推奨の強さ

弱い：「実施する」ことを提案する

CQ に対するエビデンスの強さ

A(強) B(中) C(弱) D(非常に弱い)

推奨作成の経過

ドライアイ患者に対する抗炎症療法は、「炎症」をコア・メカニズムとしている欧米諸国において治療の中心となっており、シクロスポリン(CsA)点眼、副腎皮質ステロイド点眼、非ステロイド性抗炎症薬(NSAID)点眼が使用されている。日本においては「涙液層不安定化」に対する治療が中心であるが、随伴する「炎症」に対しては、低濃度ステロイド点眼が用いられることが多い。

ドライアイ患者における治療効果として最も重要なアウトカムは、重篤な有害事象がないことを踏まえたうえで、自覚症状の改善である。検査所見で考慮すべきアウトカムは、涙液安定性の指標である涙液層破壊時間(BUT)の延長と角結膜上皮障害の軽減を重要視した。

ドライアイ患者に対する抗炎症療法としての副腎皮質ステロイドの有効性に関する系統的文献検索を行った結果、4篇の無作為化比較試験(RCT)^{1)~4)}を採用した。

ドライアイ患者への副腎皮質ステロイド点眼は自覚症状、涙液の安定性を改善することから、治療の選択肢として提案する。副腎皮質ステロイド点眼は有害事象として頻度は少ないものの眼圧上昇には留意が必要であり、提案とした。

SR レポートのまとめ

ドライアイ患者に対する抗炎症療法としての副腎皮質ステロイドの有効性に関する系統的文献検索を行った結果、4篇のRCT^{1)~4)}を採用した。

副腎皮質ステロイド点眼では自覚症状の改善については4篇の試験^{1)~4)}が該当した。副腎皮質ステロイド点眼は、自覚症状の改善に有効であるが、利益相反に伴うバイアスリスクの存在が否定できず、アウトカムにも重大な影響を与えている可能性がある。

涙液の安定性の改善についてはBUTでの評価が1篇⁴⁾、Schirmer 値での評価が4篇^{1)~4)}該当した。副腎皮質ステロイド点眼は涙液安定性に対して有効と判断する根拠は確立されていない。利益相反に伴うバイアスリスクの存在が否定できず、アウトカムにも重大な影響を与えている可能性があると考えられる。

上皮障害の改善は3篇のRCT^{1)~3)}が該当した。副腎皮質ステロイドは有効と判断するが、利益相反に伴うバイアスリスクの存在が否定できず、アウトカムにも重大な影響を与えている可能性があると考えられる。

有害事象については、3篇が該当した^{1)~3)}。本検討においてはいずれも眼圧の上昇を報告するものはないが、副腎皮質ステロイド点眼は頻度が少ないものの、眼圧上昇を来し視機能に影響する可能性は否定できず、留意が必要である。

以上、ドライアイ患者への副腎皮質ステロイド点眼は、自覚症状および上皮障害には有効と考えるが、その一方で涙液安定性には有効とはいえない。また、副腎皮質ステロイドの種類および濃度による効果の差は明らかではない。眼圧上昇などの有害事象の発症を踏まえたうえで、低力価の副腎皮質ステロイド点眼は全般的に治療上有効と結論づける。

文 献

- 1) Pflugfelder SC, Maskin SL, Anderson B, Chodosh J, Holland EJ, De Paiva CS: A randomized, double-masked, placebo-controlled, multicenter comparison of loteprednol etabonate ophthalmic suspension, 0.5%, and placebo for treatment of keratoconjunctivitis sicca in patients with delayed tear clearance. *Am J Ophthalmol* 138: 444-457, 2004.
- 2) Sheppard JD, Donnenfeld ED, Holland EJ, Slonim CB, Solomon R, Solomon KD, et al: Effect of loteprednol etabonate 0.5% on initiation of dry eye treatment with topical cyclosporine 0.05%. *Eye Contact Lens* 40: 289-296, 2014.
- 3) Avunduk AM, Avunduk MC, Varnell ED, Kaufman HE: The comparison of efficacies of topical corticosteroids and nonsteroidal anti-inflammatory drops on dry eye patients: a clinical and immunocytochemical study. *Am J Ophthalmol* 136: 593-602, 2003.
- 4) Lee HK, Ryu IH, Seo KY, Hong S, Kim HC, Kim EK: Topical 0.1% prednisolone lowers nerve growth factor expression in keratoconjunctivitis sicca patients. *Ophthalmology* 113: 198-205, 2006.

CQ10

「非ステロイド性抗炎症薬点眼の有効性は？」

(山田 昌和, 重安 千花)

推奨提示

抗炎症点眼療法として、非ステロイド性抗炎症薬(NSAID)点眼は、自覚症状、涙液の安定性、上皮障害の改善に対し有効と判断する根拠はなく、治療の選択肢として行わないことを提案する。

推奨の強さ

弱い：「実施しない」ことを提案する

CQに対するエビデンスの強さ

A(強) B(中) C(弱) D(非常に弱い)

推奨作成の経過

ドライアイ患者に対する抗炎症療法としてのNSAIDの有効性に関する系統的文献検索を行った結果、4篇の無作為化比較試験(RCT)^{1)~4)}を採用した。

今回検討した項目についてNSAID点眼は有効と判断できる根拠はなく、また有害事象として角膜知覚の低下がみられることもあり、治療の選択肢として行わないことを提案した。

SRレポートのまとめ

ドライアイ患者に対する抗炎症療法としてのNSAIDの有効性に関する系統的文献検索を行った結果、4篇のRCT^{1)~4)}を採用した。

NSAID点眼では自覚症状をNSAID点眼とヒアルロン酸点眼で比較したRCT 2篇²⁾³⁾、NSAID どちらの比較1篇⁴⁾、食塩軟膏との比較1篇¹⁾が該当した。NSAID

点眼は各報告における比較対象が異なるため、非直接性が生じており、その有用性は不明である。

涙液安定性の改善については、涙液層破壊時間(BUT)の評価をしたものが3篇^{2)~4)}、Schirmer 値の評価2篇²⁾³⁾が該当した。NSAIDは涙液安定性に対して有効と判断する根拠は確立されていない。利益相反に伴うバイアスリスクの存在が否定できず、アウトカムにも重大な影響を与えている可能性があると考えられる。

上皮障害の改善については、NSAIDをヒアルロン酸と比較したRCT 2篇²⁾³⁾、NSAID どちらの比較1篇⁴⁾が該当した。NSAID点眼は有効とはいえないと判断した。

有害事象の報告は3篇¹⁾²⁾⁴⁾が該当した。NSAID点眼における有害事象の頻度は少ないものの、角膜知覚の低下を引き起こす可能性がある。

以上、ドライアイ患者へのNSAID点眼は、自覚症状に対する有効性は不明であり、涙液安定性、上皮障害には有効とはいえない。また頻度は少ないものの、角膜知覚低下などの有害事象の発症を踏まえたうえで全般的には治療効果は少ないと結論づける。

文 献

- 1) **Avisar R, Robinson A, Appel I, Yassar Y, Weinberger D** : Diclofenac sodium, 0.1% (Voltaren Ophtha), versus sodium chloride, 5%, in the treatment of filamentary keratitis. *Cornea* 19 : 145-147, 2000.
- 2) **Chen J, Dong F, Chen W, Sun X, Deng Y, Hong J** : Clinical efficacy of 0.1% pranoprofen in treatment of dry eye patients : a multicenter, randomized, controlled clinical trial. *Chin Med J (Engl)* 127 : 2407-2412, 2014.
- 3) **Liu X, Wang S, Kao AA, Long Q** : The effect of topical pranoprofen 0.1% on the clinical evaluation and conjunctival HLA-DR expression in dry eyes. *Cornea* 31 : 1235-1239, 2012.
- 4) **Aragona P, Stilo A, Ferreri F, Mobicri M** : Effects of the topical treatment with NSAIDs on corneal sensitivity and ocular surface of Sjögren's syndrome patients. *Eye (Lond)* 19 : 535-539, 2005.

CQ11

「シクロスポリン点眼の有効性は？」

(山田 昌和, 重安 千花)

推奨提示

抗炎症点眼療法としてシクロスポリン(CsA)点眼は、自覚症状と上皮障害を改善する。しかしながら、本邦では保険適用外であることを考慮して、治療の選択肢としては実施しないことを提案する。

推奨の強さ

弱い:「実施しない」ことを提案する

Qに対するエビデンスの強さ

A(強) B(中) C(弱) D(非常に弱い)

推奨作成の経過

ドライアイ患者に対する抗炎症療法としてのCsAの有効性に関する系統的文献検索を行った結果、10篇の無作為化比較試験(RCT)^{1)~10)}を採用した。このうちCsAと基剤または人工涙液を比較したRCTが9篇^{1)~9)}、CsAと副腎皮質ステロイドを比較したRCTが1篇¹⁰⁾あった。

ドライアイ患者へのCsA点眼は、自覚症状には有効、涙液安定性には結果が分かれており、上皮障害には有効と考える。軽微な有害事象の発症を踏まえたうえで全般的には治療効果は有効と考えられる。しかしながらドライアイに対しCsAは欧米諸国では認可されているために有効性を示す報告は多いものの、日本では認可されておらず保険適用がないため、ベネフィットの評価に至らないことから推奨しないことを提案するにとどめた。

SRレポートのまとめ

ドライアイ患者に対する抗炎症療法としてのCsAの有効性に関する系統的文献検索を行った結果、10篇のRCT^{1)~10)}を採用した。このうちCsAと基剤または人工涙液を比較した試験はRCT9篇^{1)~9)}、CsAと副腎皮質ステロイドを比較したRCTが1篇¹⁰⁾あった。

自覚症状の改善については、CsA点眼と基剤または人工涙液を比較したRCT9篇^{1)~9)}、CsAと副腎皮質ステロイドを比較したRCT1篇¹⁰⁾が該当した。自覚症状の改善に有効であるが、利益相反に伴うバイアスリスク

の存在が否定できず、アウトカムにも重大な影響を与えている可能性がある。

涙液安定性の改善については、涙液層破壊時間(BUT)をCsAと人工涙液(粘性剤:カルボキシメチルセルロースなど)で比較した7篇の試験^{1)~7)}で評価、Schirmer値についてはCsAと人工涙液を比較した9篇の試験^{1)~9)}が該当した。涙液安定性の改善について結果が分かれており、利益相反に伴うバイアスリスクの存在が否定できず、アウトカムにも重大な影響を与えている可能性があると考えられる。

上皮障害についてはCsAと人工涙液の比較は9篇の試験^{1)~9)}が該当した。CsA点眼は上皮障害を改善するという報告が多いものの、利益相反に伴うバイアスリスクの存在が否定できず、アウトカムにも重大な影響を与えている可能性がある。

有害事象の報告は、8篇の報告^{1)3)~5)7)~10)}が該当した。CsAの有害事象は、軽微であるが、利益相反に伴うバイアスリスクの存在が否定できず、アウトカムにも重大な影響を与えている可能性があると考えられる。

以上、ドライアイ患者へのCsA点眼は、自覚症状には有効、涙液安定性には結果が分かれており、上皮障害には有効と考える。軽微な有害事象の発症を踏まえたうえで全般的には治療効果は有効と結論づける。

文 献

- 1) Rao SN: Reversibility of dry eye deceleration after topical cyclosporine 0.05% withdrawal. J Ocul Pharmacol Ther 27: 603-609, 2011.
- 2) Demiryay E, Yaylali V, Cetin EN, Yildirim C: Effects of topical cyclosporine a plus artificial tears versus artificial tears treatment on conjunctival goblet cell density in dysfunctional tear syndrome. Eye Contact Lens 37: 312-315, 2011.
- 3) Chen M, Gong L, Sun X, Xie H, Zhang Y, Zou L, et al: A comparison of cyclosporine 0.05% ophthalmic emulsion versus vehicle in Chinese patients with moderate to severe dry eye disease: an eight-week, multicenter, randomized, double-blind, parallel-group trial. J Ocul Pharmacol Ther 26: 361-366, 2010.
- 4) Baiza-Durán L, Medrano-Palafox J, Hernández-Quintela E, Lozano-Alcazar J, Alaniz-de la O JF: A comparative clinical trial of the efficacy of two different aqueous solutions of cyclosporine for the treatment of moderate-to-severe dry eye syndrome. Br J Ophthalmol 94: 1312-1315, 2010.
- 5) Kim EC, Choi JS, Joo CK: A comparison of vitamin a and cyclosporine a 0.05% eye drops for treatment of dry eye syndrome. Am J Ophthalmol 147: 206-213, 2009.
- 6) Jain AK, Sukhija J, Dwedi S, Sood A: Effect of topical cyclosporine on tear functions in tear-

- deficient dry eyes. *Ann Ophthalmol (Skokie)* 39 : 19-25, 2007.
- 7) **Sall KN, Cohen SM, Christensen MT, Stein JM** : An evaluation of the efficacy of a cyclosporine-based dry eye therapy when used with marketed artificial tears as supportive therapy in dry eye. *Eye Contact Lens* 32 : 21-26, 2006.
- 8) **Stevenson D, Tauber J, Reis BL** : Efficacy and safety of cyclosporin A ophthalmic emulsion in the treatment of moderate-to-severe dry eye disease : a dose-ranging, randomized trial. *The Cyclosporin A Phase 2 Study Group. Ophthalmology* 107 : 967-974, 2000.
- 9) **Sall K, Stevenson OD, Mundorf TK, Reis BL** : Two multicenter, randomized studies of the efficacy and safety of cyclosporine ophthalmic emulsion in moderate to severe dry eye disease. *CsA Phase 3 Study Group. Ophthalmology* 107 : 631-639, 2000.
- 10) **Lin T, Gong L** : Topical fluorometholone treatment for ocular dryness in patients with Sjögren syndrome : a randomized clinical trial in China. *Medicine* 94 : e551, 2015.
-

トピックス 4

「抗炎症治療のドライアイ治療の中での位置づけは？」

(渡辺 仁)

日本において「ドライアイは、様々な要因により涙液層の安定性が低下する疾患であり、眼不快感や視機能異常を生じ、眼表面の障害を伴うことがある」と2016年に新たに定義された¹⁾。これは現在では日本ばかりでなく、韓国、中国を中心とした Asia Dry Eye Society でコンセンサスを得ている²⁾。このように、アジアでは涙液層の安定性の低下がドライアイの本質と認識されている。

一方、米国ではドライアイは炎症により発症するとされており、その炎症説の中で涙液での浸透圧の上昇がキーマカニズムとなっているが³⁾、ドライアイ患者での涙液の浸透圧は、必ずしも上昇していないという報告もあり、こうした炎症説の発症機序は大きく揺らいでいると考えられる。

米国で点眼治療としては0.05% シクロスポリン (CsA) 点眼薬である Restasis® (Allergan 社) があり、その有効性が報告されている⁴⁾、ただ、日本においてドライアイ患者に抗アレルギー点眼として使用が可能な0.1% CsA 点眼を追加した場合に、一部角膜上皮障害の軽減がスコアされても、根本のドライアイの改善はみられない例も少なくない。例えば、涙液量が非常に低下した例では、涙液、眼表面上皮内の炎症性サイトカインは上昇する。炎症性サイトカインの上昇は、さらにドライアイによる

上皮障害を悪化させうる。こうした状況では、CsA 点眼による抗炎症作用が治療効果を生じさせることが期待できる。

以上を考慮すると、抗炎症薬、副腎皮質ステロイドもしくは米国でドライアイ薬として知られている CsA 0.05% 点眼薬および近年発売された lifitegrast (Xiida®, Shire 社) はこうした眼表面の炎症を軽減させることから結果的に自覚症状、他覚所見が軽減されることは報告されるものの、未だ日本での保険収載がないことから、本点眼薬をドライアイ治療に加えることは推奨できないのが実情である。

文 献

- 1) 島崎 潤, 横井則彦, 渡辺 仁, 天野史郎, 大橋裕一, 木下 茂, 他: ドライアイ研究会: 日本のドライアイの定義と診断基準の改訂 (2016 年版). あたらしい眼科 34: 309-313, 2017.
- 2) Tsubota K, Yokoi N, Shimazaki J, Watanabe H, Dogru M, Yamada M, et al: Asia Dry Eye Society: New perspectives on dry eye definition and diagnosis: a consensus report by the Asia Dry Eye Society. Ocul Surf 15: 65-76, 2017.
- 3) Bron AJ, de Paiva CS, Chauhan SK, Bonini S, Gabison EE, Jain S: TFOS DEWS II pathophysiology report. Ocul Surf 15: 438-510, 2017.
- 4) Wan KH, Chen LJ, Young AL: Efficacy and safety of topical 0.05% cyclosporine eye drops in the treatment of dry eye syndrome: a systematic review and meta-analysis. Ocul Surf 13: 213-225, 2015.

CQ12

「ジクアホソルナトリウム点眼は効果があるか？」

(渡辺 仁, 永原裕紀子, 大矢 史香)

推奨提示

ジクアホソルナトリウム(ジクアス[®])は従来の点眼治療(人工涙液・ヒアルロン酸)に比べて自覚症状, 上皮障害を有意に改善させ, 治療の選択肢として推奨する。

推奨の強さ

強い: 「実施する」ことを推奨する

Qに対するエビデンスの強さ

A(強) B(中) C(弱) D(非常に弱い)

推奨作成の経過

本CQのアウトカムとして自覚症状・涙液安定性・上皮障害の改善, 有害事象の有無についてシステマティックレビュー(SR)を行った。

ジクアホソルナトリウムは日本および周辺アジア諸国でのみ保険適用となっているため, 今回SRした文献もすべてアジアで行われたものである。欧米での研究報告がないためジクアホソルナトリウムの効果に人種差がある可能性は否定できない。しかし, 今回SRした文献のエビデンスレベルは比較的高く, 本邦におけるドライアイ診療において有効であると判断した。

SRレポートのまとめ

6つの無作為化比較試験(RCT)を対象にSRを実施した^{1)~6)}。

自覚症状の改善については6つのRCTが該当した。6篇中5篇で対照群と比較し, 自覚症状の有意な改善が報告されており, ジクアホソルナトリウムは従来治療に比べて自覚症状の改善に有効な治療法であると判断した。

涙液安定性の改善については涙液層破壊時間(BUT)とSchirmer値をアウトカムとして検討した。BUTの改善については6つのRCTが該当した。6篇中4篇でジクアホソルナトリウムはBUTの延長において対照と有意差がなく, 1篇では群間比較がされていない。よって, ジクアホソルナトリウムは従来治療に比べてBUTの改善に有効な治療法とはいえないと判断した。

Schirmer値の改善については3つのRCTが該当した。3篇中2篇でジクアホソルナトリウムあるいはヒアルロン酸とジクアホソルナトリウムの併用でSchirmer値の有意な改善を認めたと報告しているが, 1篇では有意差を認めなかったと報告されている。重大なバイアスリスクを有しており, アウトカムも一貫していない。よってジクアホソルナトリウムが従来治療と比較してSchirmer値の改善において有効か否かは判断不能とした。

総括として, ジクアホソルナトリウムは従来治療と比べて涙液安定性の改善に有効な治療法とはいえないと判断した。

上皮障害の改善については6つのRCTが該当した。6篇中4篇でジクアホソルナトリウムは0.1%ヒアルロン酸あるいはプラセボに比べて上皮障害の有意な改善を認めている。よってジクアホソルナトリウムは0.1%ヒアルロン酸あるいはプラセボに比べて上皮障害の改善に有効な治療法であると判断した。さらに, 0.1%ヒアルロン酸との併用においてその効果が高まる可能性がある。6篇中2篇ではジクアホソルナトリウムは人工涙液, 0.3%ヒアルロン酸に比べてフルオレセイン染色スコアの改善に有意差を認めなかったとしている。ただ, これらのRCTの対象はBUT短縮型ドライアイやlaser *in situ* keratomileusis(LASIK)後ドライアイに限定されており, 他の文献と比べて対象が大きく異なっていることからアウトカムにも重大な影響を与えていると考えられる。よって総括として, ジクアホソルナトリウムは従来治療に比べて上皮障害の改善に有効な治療法であると判断した。

有害事象については3つのRCTが該当した。すべての文献で, 頻度の高いものとして眼刺激感が報告されており, その発生頻度は文献による差はあるが2.8~12.5%であった。その他は異物感, 眼痛, 眼脂, 結膜充血, 掻痒感などが報告されていた。いずれの報告においても重大な副作用は認めず, ほとんどが軽症であった。

文 献

- 1) Takamura E, Tsubota K, Watanabe H, Ohashi Y; Diquafosol Ophthalmic Solution Phase 3 Study Group: A randomised, double-masked comparison study of diquafosol versus sodium hyaluronate ophthalmic solutions in dry eye patients. *Br J Ophthalmol* 96: 1310-1315, 2012.
- 2) Gong L, Sun X, Ma Z, Wang Q, Xu X, Chen X, et al: A randomised, parallel-group comparison study of diquafosol ophthalmic solution in patients with dry eye in China and Singapore. *Br J Ophthalmol* 99: 903-908, 2015.
- 3) Matsumoto Y, Ohashi Y, Watanabe H, Tsubota

- K : Diquafosol Ophthalmic Solution Phase 2 Study Group** : Efficacy and safety of diquafosol ophthalmic solution in patients with dry eye syndrome : a Japanese phase 2 clinical trial. *Ophthalmology* 119 : 1954-1960, 2012.
- 4) **Shimazaki-Den S, Iseda H, Dogru M, Shimazaki J** : Effects of diquafosol sodium eye drops on tear film stability in short BUT type of dry eye. *Cornea* 32 : 1120-1125, 2013.
- 5) **Hwang HS, Sung YM, Lee WS, Kim EC** : Additive Effect of preservative-free sodium hyaluronate 0.1% in treatment of dry eye syndrome with diquafosol 3% eye drops. *Cornea* 33 : 935-941, 2014.
- 6) **Toda I, Ide T, Fukumoto T, Ichihashi Y, Tsubota K** : Combination therapy with diquafosol tetrasodium and sodium hyaluronate in patients with dry eye after laser in situ keratomileusis. *Am J Ophthalmol* 157 : 616-622, 2014.
-

CQ13

「レバミピド点眼は効果があるか？」

(渡辺 仁, 永原裕紀子, 大矢 史香)

推奨提示

レバミピド(ムコスタ®)は従来の点眼治療(人工涙液・ヒアルロン酸)に比べて自覚症状, 上皮障害を有意に改善させ, 治療の選択肢として推奨する。

推奨の強さ

強い: 「実施する」ことを推奨する

Qに対するエビデンスの強さ

A(強) B(中) C(弱) D(非常に弱い)

推奨作成の経過

本CQのアウトカムとして自覚症状・涙液安定性・上皮障害の改善, 有害事象の有無についてシステマティックレビュー(SR)を行った。

レバミピドは日本でのみ保険適用となっているため, 今回SRした文献もすべて日本で行われたものである。他国での研究報告がないためレバミピドの効果に人種差がある可能性は否定できない。しかし, 今回SRした文献のエビデンスレベルは比較的高く, 本邦におけるドライアイ診療において有効であると判断した。

SRレポートのまとめ

3つの介入研究〔2つの無作為化比較試験(RCT), 1つの比較臨床研究〕を対象にSRを実施した^{1)~3)}。

自覚症状の改善については2つのRCT, 1つの比較臨床研究が該当した。すべての文献において対照群と比べて, 自覚症状の有意な改善, あるいは改善傾向を認めているため, レバミピドは従来治療に比較して自覚症状の改善に有効な治療法であると判断した。

涙液安定性の改善については涙液層破壊時間(BUT)とSchirmer値をアウトカムに検討した。BUTの改善

については2つの無作為化比較研究, 1つの比較臨床研究が該当した。3篇中2篇はレバミピド群で有意な改善を認め, 1篇では有意差はなかったと報告されている。対照が異なるためアウトカムが一貫しておらず, レバミピドが従来治療に比べてBUTの改善に有効か否かは判断不能と考えられた。

Schirmer値の改善については2つのRCT, 1つの比較臨床研究が該当した。すべての文献においてレバミピド群と対照群のSchirmer値の改善に有意差はないという報告であり, レバミピドは従来治療に比べてSchirmer値の改善において有効な治療法とはいえないと判断した。

総括として, レバミピドは従来治療と比べて涙液安定性の改善に有効な治療法とはいえないと判断した。

上皮障害の改善については2つのRCT, 1つの比較臨床研究が該当した。すべての文献においてレバミピドは対照と比べて, 上皮障害の有意な改善を認めているため, レバミピドは従来治療に比較して上皮障害の改善に有効な治療法であると判断した。

有害事象については2つのRCTが該当した。どちらの報告でも, 頻度の高いものとして味覚異常(苦味)が報告されており, その発生頻度は15.7%¹⁾, 9.7%²⁾であった。また, 涙囊炎の発症に関与したとの報告があり, 留意が必要である。その他の有害事象として眼刺激感, 眼瞼炎, 結膜充血, 掻痒感, 鼻咽頭炎などが報告されていた。いずれの報告においても重大な副作用は認めず, ほとんどが軽症であった。

文 献

- 1) Kinoshita S, Awamura S, Oshiden K, Nakamichi N, Suzuki H, Yokoi N: Rebamipide (OPC-12759) in the treatment of dry eye: a randomized, double-masked, multicenter, placebo-controlled phase II study. *Ophthalmology* 119: 2471-2478, 2012.
- 2) Kinoshita S, Oshiden K, Awamura S, Suzuki H, Nakamichi N, Yokoi N: Rebamipide Ophthalmic Suspension Phase 3 Study Group: A randomized, multicenter phase 3 study comparing 2% rebamipide (OPC-12759) with 0.1% sodium hyaluronate in the treatment of dry eye. *Ophthalmology* 120: 1158-1165, 2013.
- 3) 井上 康, 越智進太郎, 高 静花: ドライアイ症例に対する白内障周術期におけるムコスタ点眼液 UD2%の効果. *あたらしい眼科* 33: 1363-1368, 2016.

トピックス5

「ジクアホソルナトリウムとレバミピドの使い分けは？」

(渡辺 仁)

ドライアイへの点眼治療として、従来の人工涙液、ヒアルロン酸と比べ有効性の高いジクアホソルナトリウム(ジクアス[®])とレバミピド(ムコスタ[®])が使用可能となった^{1)~4)}。いずれもムチン分泌促進薬として発売されたが、基礎的な研究に加え、ここ6~7年ほどの臨床効果をもてみると、この両者の薬理効果には違いがあり、そのことから2つの点眼を使い分けるということも考えて治療することも可能となってきている。

ジクアホソルナトリウムはP2Y2受容体アゴニストであり、その受容体に結合することにより、最終的に杯細胞からは点眼後5分ほどでムチンが分泌促進され、またCl⁻チャンネルによりCl⁻イオンの移動と同時に水分が結膜上皮から眼表面に移動し、涙液量が増加することが基礎データとして報告されている⁵⁾。臨床研究でも涙液量が点眼後5~30分で有意に増加し、眼表面での涙液量が増加し、点眼後5~30分までその効果が有意に継続されることが明らかになっている⁶⁾。このようにジクアホソルナトリウムでは涙液量が増加し、分泌型ムチンが分泌促進されることから、特に涙液量が低下しているような症例には最も良い治療法であるといえる。ただ、Sjögren症候群(SS)患者でみられるような著明に涙液量が低下した症例では、ジクアホソルナトリウムでは十分な涙液量増加には至らないことから、シリコーン製の涙点プラグが必要になる例が多い。

レバミピドは、基礎データからも2週間以上点眼治療を続けると、杯細胞数が増加し眼表面への分泌型ムチンが増加されることが報告されている⁷⁾。さらに角膜上皮創傷モデルにおいても対照群に比較し、レバミピド群では上皮修復の際、微絨毛の回復も促進され、また上皮細胞間のタイトジャンクションも早期に回復することが示され、角膜上皮の分化促進に有効であることが示されている⁸⁾。臨床でもレバミピドの長期投与により涙液量の増加はみられないものの、角膜上の涙液層の安定性が増加し、角膜上皮障害も軽減されるという報告が多い⁹⁾。さらにレバミピドでは、点眼治療後、異物感、乾燥感、羞明、眼痛、霧視といったドライアイでの自覚症状が有意に改善されることが分かっている⁹⁾。

ドライアイの新しい定義からも涙液層の安定性が重要視されているが、その涙液層の安定性は角膜上皮上の涙液の安定性で判定される。その涙液層の安定性を規定するものは主として涙液量と角膜上皮の涙液保持力によっている。その角膜上皮での涙液保持については、角膜上皮でのムチン発現が大きく影響するが、それについて

は、ジクアホソルナトリウムとレバミピドいずれも膜型ムチンの発現が上昇することが報告されている¹⁰⁾¹¹⁾。それらを総合的に考えると、ジクアホソルナトリウムにも膜型ムチンの発現亢進機能はあるものの、大きな効果としては涙液量の増加、分泌型ムチンの増加、つまり涙液側の改善についてより優れている。一方、レバミピドにも2週間以上の点眼継続で杯細胞の増加があることから涙液での改善効果はあるものの、膜型ムチンの発現亢進、タイトジャンクション、微絨毛の機能亢進といった上皮の分化促進効果が高く、上皮側の改善が、涙液安定性向上の必要な症例ではより優れている。

文 献

- 1) Takamura E, Tsubota K, Watanabe H, Ohashi Y : Diquafosol Ophthalmic Solution Phase 3 Study Group. A randomised, double-masked comparison study of diquafosol versus sodium hyaluronate ophthalmic solutions in dry eye patients. *Br J Ophthalmol* 96 : 1310-1315, 2012.
- 2) Yamaguchi M, Nishijima T, Shimazaki J, Takamura E, Yokoi N, Watanabe H, et al : Clinical usefulness of diquafosol for real-world dry eye patients : a prospective, open-label, non-interventional, observational study. *Adv Ther* 31 : 1169-1181, 2014.
- 3) Kinoshita S, Awamura S, Oshiden K, Nakamichi N, Suzuki H, Yokoi N : Rebamipide (OPC-12759) in the treatment of dry eye : a randomized, double-masked, multicenter, placebo-controlled phase II study. *Ophthalmology* 119 : 2471-2478, 2012.
- 4) Kinoshita S, Oshiden K, Awamura S, Suzuki H, Nakamichi N, Yokoi N : Rebamipide Ophthalmic Suspension Phase 3 Study Group : A randomized, multicenter phase 3 study comparing 2% rebamipide (OPC-12759) with 0.1% sodium hyaluronate in the treatment of dry eye. *Ophthalmology* 120 : 1158-1165, 2013.
- 5) Li Y, Kuang K, Yerxa B, Wen Q, Rosskothan H, Fischbarg J : Rabbit conjunctival epithelium transports fluid, and P2Y2(2)receptor agonists stimulate Cl(-)and fluid secretion. *Am J Physiol Cell Physiol* 281 : C595-C602, 2001.
- 6) Yokoi N, Kato H, Kinoshita S : Facilitation of tear fluid secretion by 3% diquafosol ophthalmic solution in normal human eyes. *Am J Ophthalmol* 157 : 85-92, 2014.
- 7) Takeji Y, Urashima H, Aoki A, Shinohara H : Rebamipide increases the mucin-like glycoprotein production in corneal epithelial cells. *J Ocul Pharmacol Ther* 28 : 259-263, 2012.
- 8) Kimura K, Morita Y, Orita T, Haruta J, Takeji Y, Sonoda KH : Protection of human corneal epithelial cells from TNF- α -induced disruption of barrier function by rebamipide. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 54 : 2572-2760, 2013.

- 9) **Kinoshita S, Awamura S, Nakamichi N, Suzuki H, Oshiden K Yokoi N** : Rebamipide Ophthalmic Suspension Long-term Study Group. A multicenter, open-label, 52-week study of 2% rebamipide (OPC-12759) ophthalmic suspension in patients with dry eye. *Am J Ophthalmol* 157 : 576-583, 2014.
 - 10) 坂元明日香, 中村雅胤 : 膜結合型ムチンに対するジクアホゾルの効果. *BIO Clinica* 4(別冊) : 114-117, 2015.
 - 11) **Itoh S, Itoh K, Shinohara H** : Regulation of human corneal epithelial mucins by rebamipide. *Curr Eye Res* 39 : 133-141, 2014.
-

CQ14

「血清点眼の有効性は？」

(堀 裕一, 岡島 行伸, 柿栖 康二)

推奨提示

血清点眼は、涙液の安定性ならびに上皮障害の改善に対する効果は明らかでないが、自覚症状を改善する。自家調剤であるため、すべての施設で使用することはできず、使用施設においても汚染に対する対策や費用徴収などで特別な考慮が必要である。

推奨の強さ

強い：「実施しないこと」を推奨する

Q に対するエビデンスの強さ

A(強) B(中) C(弱) D(非常に弱い)

推奨作成の経過

本 CQ では、ドライアイにおける血清点眼治療の有効性について自覚症状の改善、涙液安定性の改善、上皮障害の改善、有害事象についてシステマティックレビュー (SR) が行われた。3 篇の無作為化比較試験 (RCT)^{1)~3)}ならびに観察研究 1 篇⁴⁾が該当した。

自己血清点眼は 1975 年に初めて Ralph ら⁵⁾により報告された。血清中のフィブロンectin, 上皮増殖因子 (EGF), インターロイキン 6, サイトカイン, $\alpha 2$ マクログロブリン, プラスミノゲンアクチベーターインヒビター, ビタミン A, ムチンなどの作用により角結膜上皮細胞の成長や再生機能に働きかけ、角膜上皮障害の治療に働くと考えられている。しかしながら血清点眼は血液を介した感染症や細菌汚染のリスクがあるため、その取り扱いには十分な注意が必要であること、また自家調剤のためすべての施設で処方できるわけではないことも含めて、現時点では標準治療としては確立していない。

SR レポートのまとめ

RCT の 2 篇²⁾³⁾で介入に用いた血清点眼濃度は両者ともに 20%, 点眼回数は 1 日 4 回であった。対照としては人工涙液が用いられ、1 篇ではシングルユース人工涙液であった。また観察期間、ウォッシュアウトの期間それぞれに差があった。参加対象として、両者ともに Dry Eye WorkShop (DEWS) の基準を用いていた。涙液

層破壊時間 (BUT) 5 秒以下, Schirmer 試験 5 mm 以下であったものの, Sjögren 症候群 (SS) などの二次性ドライアイを含むか, 含まないかに関しては, 統一性はなかった。

無作為化方法はこれら RCT 2 篇のうち 1 篇²⁾で記載があり, 盲検化についても 1 篇²⁾で記載があった。利益相反に関しては記載されていなかった。

自覚症状の改善について, スコアとして両者ともに Ocular Surface Disease Index (OSDI) を用いていた。Celebi ら³⁾は, 血清点眼では人工涙液に比べ OSDI の有意な改善が認められたと報告した。一方, Urzua ら²⁾は, 血清点眼と人工涙液の間に OSDI の有意な改善が認められなかったと報告している。また OSDI 以外に痛みスコア化を用いた報告が 1 篇¹⁾, 主症状のスコア化を用いたものが 1 篇²⁾あり, 両者ともに有意な改善を示した。そのうち 1 篇²⁾は無作為化についても詳細に明記されていた。

RCT の 3 篇は症例数が 12~20 名の小規模スタディが多く, 自覚症状の改善を OSDI では判断できないものの, OSDI 以外の方法では有意な改善があり, 自覚症状は改善すると思われる。

涙液安定性の改善について, BUT に関しては, Celebi ら³⁾, Kojima ら¹⁾は, 血清点眼では人工涙液に比べ BUT の有意な改善が認められたと報告しているものの, 一方で Urzua ら²⁾は, 血清点眼と人工涙液の間に BUT の有意な改善が認められなかったと報告している。また, Schirmer 値に関しては, Celebi ら³⁾, Kojima ら¹⁾が血清点眼は人工涙液に比べ Schirmer 値の有意な改善はみられなかったと報告している。

以上の結果より, 血清点眼治療の涙液異常に対する改善作用は明らかでないと考えられた。

上皮障害の改善についてはフルオレセイン染色スコアを用いた。Kojima ら¹⁾は, フルオレセイン染色スコアは有意な改善を認められると報告しているものの Urzua ら²⁾, Celebi ら³⁾は, 有意な改善が認められなかったと報告している。

以上の結果より, 血清点眼治療の上皮障害に対する改善作用は明らかでないと考えた。

有害事象については認められなかった。Tananuvat ら⁴⁾の観察研究では, 自家製剤であるために点眼瓶の汚染が確認されたと報告している。

以上より, 血清点眼治療は有害事象こそないが, 点眼瓶の汚染が生じる可能性があると考えられ, 作製方法や保存方法に留意する必要があると思われた。

文 献

- 1) Kojima T, Ishida R, Dogru M, Goto E, Matsumoto Y, Kaido M, et al: The effect of autologous serum eyedrops in the treatment of severe dry eye

- disease : a prospective randomized case-control study. *Am J Ophthalmol* 139 : 242-246, 2005.
- 2) **Urzua CA, Vasquez DH, Huidobro A, Hernandez H, Alfaro J** : Randomized double-blind clinical trial of autologous serum versus artificial tears in dry eye syndrome. *Curr Eye Res* 37 : 684-688, 2012.
 - 3) **Celebi AR, Ulusoy C, Mirza GE** : The efficacy of autologous serum eye drops for severe dry eye syndrome : a randomized double-blind crossover study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 252 : 619-626, 2014.
 - 4) **Tananuvat N, Daniell M, Sullivan LJ, Yi Q, McKelvie P, McCarty DJ**, et al : Controlled study of the use of autologous serum in dry eye patients. *Cornea* 20 : 802-806, 2001.
 - 5) **Ralph RA, Doane MG, Dohlman CH** : Clinical experience with a mobile ocular perfusion pump. *Arch Ophthalmol* 93 : 1039-1043, 1975.
-

CQ15

「オメガ3 脂肪酸内服治療の有効性は？」

(堀 裕一, 岡島 行伸, 柿栖 康二)

推奨提示

オメガ3 脂肪酸内服は、自覚症状ならびに涙液層の安定性を改善すると考えられるが、対象、投与量および内容、投与期間など未確定の部分も多い、また、本邦では、いわゆるサプリメントとして位置づけられ、保険適用外であることを考慮に入れる必要がある。

推奨の強さ

弱い：「実施する」ことを提案する

Q に対するエビデンスの強さ

A(強) B(中) C(弱) D(非常に弱い)

推奨作成の経過

本 CQ では、ドライアイにおけるオメガ3 脂肪酸内服治療の有効性について自覚症状の改善、涙液安定性の改善、上皮障害の改善、有害事象についてシステマティックレビュー(SR)が行われ、4 篇^{1)~4)}の無作為化比較試験(RCT)が該当した。

オメガ3 脂肪酸とは、メチル基端から3 番目の炭素結合間に初めて不飽和結合が出現する脂肪酸で、エイコサペンタエン酸(EPA)やドコサヘキサエン酸(DHA)などが代表的なものである。EPA は抗高脂血症、抗動脈硬化薬として臨床的に用いられている。

オメガ3 脂肪酸は、 α -リノレン酸(ALA)から EPA が産生され、さらに EPA からは DHA が産生され、プロスタグランジン(PG)、ロイコトリエン(LT)などが抗炎症作用を示す。またオメガ6 脂肪酸から産生される γ -リノレン酸(GLA)から合成されるアラキドン酸、PGE2, LTB4, トロンボキサン A2(TXA2)など、炎症性脂質メディエータの合成を抑制し、抗炎症作用に働くといわれている。

SR レポートのまとめ

自覚症状の改善について Ocular Surface Disease Index(OSDI)を検討した RCT の論文として 2011 年 Wojtowicz ら¹⁾、2013 年 Kangari ら²⁾、2015 年 Bhargava ら³⁾の3 篇が見受けられた。

RCT の3 篇は観察期間が1~6 か月、オメガ3 脂肪酸内服薬〔エイコサペンタエン酸(EPA)とドコサヘキサエン酸(DHA)〕それぞれの含有量の違い、プラセボが統一されていないこと、ドライアイ患者のリクルート方法の違いなどがあった。また無作為化に関しては2 篇²⁾³⁾で明記され、盲検化に関しても同様に2 篇で記載されていた。利益相反については記載されていなかった。

OSDI を用いた研究では、1 篇²⁾で有意な改善を認めたと報告されており、有意な改善が認められないものの、OSDI スコアの改善が認められたものが1 篇¹⁾あった。

以上の結果より、オメガ3 脂肪酸内服治療により自覚症状の改善が認められると考えられた。

涙液安定性の改善についてを検討した RCT 論文には、Wojtowicz ら¹⁾、Kawakita ら⁴⁾、Kangari ら²⁾、Bhargava ら³⁾の4 篇があった。

RCT の4 篇は観察期間が1~6 か月、オメガ3 脂肪酸内服薬(EPA と DHA)それぞれの含有量の違い、プラセボが統一されていないこと、ウォッシュアウト期間の有無、ドライアイ患者のリクルート方法の違いなどがあった。無作為化方法に関しては2 篇²⁾³⁾で明記され、盲検化に関しても同様に2 篇で記載されていた。利益相反については記載されていなかった。

Schirmer 値に関しては、Kangari ら²⁾は1 か月内服後の Schirmer 値は有意に改善したと報告している。Kawakita ら⁴⁾、Bhargava ら³⁾、Wojtowicz ら¹⁾によると内服後 Schirmer 値は内服前と有意差がなかったと報告されている。しかし Kawakita ら⁴⁾、Bhargava ら³⁾、Wojtowicz ら¹⁾の報告では、有意な改善はないものの Schirmer 値は増加しており、Schirmer 値の増加は期待できると考えられた。

涙液層破壊時間(BUT)に関しては、Kawakita ら⁴⁾、Kangari ら²⁾、Bhargava ら³⁾は、内服後 BUT は有意に延長したと報告した。

以上の結果より、オメガ3 脂肪酸内服治療は Schirmer 値の改善については結論が得られていないものの、BUT の改善は認められるため、涙液安定性の改善が得られると考えた。

上皮障害の改善について検討した RCT 論文には、Kawakita ら⁴⁾、Kangari ら³⁾の2 篇がみられた。RCT の2 篇は、観察期間が1~3 か月、オメガ3 脂肪酸内服薬(EPA と DHA)それぞれの含有量の違い、プラセボが統一されていないこと、ウォッシュアウト期間の有無、ドライアイ患者のリクルート方法の違いなどがあった。それぞれ無作為化方法の記載はなく、盲検化についても記載がなかった。また利益相反についても報告はなかった。

上皮障害の改善スコアとしてフルオレセイン染色を用いた研究では、有意な改善が認められず、オメガ3 脂肪

酸内服治療により上皮障害の改善は認めないと考えられた。

有害事象について検討した論文は、Wojtowicz ら¹⁾、Kawakita ら⁴⁾、Kangari ら²⁾、Bhargava ら³⁾の4篇がみられたが、有害事象の記載はなかった。

RCTの4篇は、観察期間が1~6か月、オメガ3脂肪酸内服薬(EPAとDHA)それぞれの含有量の違い、プラセボが統一されていないこと、ドライアイ患者のリクルート方法の違いなどが認められた。RCT4篇中、2篇²⁾³⁾で無作為化方法の記載があり、また盲検化についても記載があった。しかし利益相反についての報告は記載されていない。

文 献

- 1) Wojtowicz JC, Butovich I, Uchiyama E, Arono-

wicz J, Agee S, McCulley JP, et al : Pilot, prospective, randomized, double-masked, placebo-controlled clinical trial of an omega-3 supplement for dry eye. *Cornea* 30 : 308-314, 2011.

- 2) Kangari H, Eftekhari MH, Sardari S, Hashemi H, Salamzadeh J, Ghassemi-Broumand M, et al : Short-term consumption of oral omega-3 and dry eye syndrome. *Ophthalmology* 120 : 2191-2196, 2013.
- 3) Bhargava R, Kumar P, Kumar M, Mehra N, Mishra A : A randomized controlled trial of omega-3 fatty acids in dry eye syndrome. *Int J Ophthalmol* 6 : 811-816, 2013.
- 4) Kawakita T, Kawabata F, Tsuji T, Kawashima M, Shimmura S, Tsubota K : Effects of dietary supplementation with fish oil on dry eye syndrome subjects : randomized controlled trial. *Biomed Res* 34 : 215-220, 2013.

トピックス 6

「眼軟膏治療は有効か？」

(堀 裕一, 岡島 行伸, 柿栖 康二)

眼表面は油層と液層からなる涙液層と表層上皮から構成される。油層はマイボーム腺の油脂からなり、液層は水分と分泌型ムチンによりゲル構造をなす。

ドライアイの原因には液層の異常のみならず、油層の異常によっても引き起こされると考えられている。油層の異常改善目的として Di Pascuale ら¹⁾や Solomon ら²⁾は市販の油性点眼液 Refresh Endura[®](Allergan 社)を用いて、マイボーム腺機能不全(MGD)を合併したドライアイ患者における涙液油層の改善を報告した。

日本においては、油性点眼液は市販されておらず、2006 年 Goto らは、眼表面局所への適正な油成分投与方法の試みとして、市販の眼軟膏を使用した極少量眼軟膏の眼瞼縁投法を提案した。投与した油性分の涙液上での伸展を考慮して、極性脂質含有の眼軟膏でもあるオフロキサシン眼軟膏が選択された。水分がないと油膜形成されないため、人工涙液なども併せて使用することで MGD

を改善させ、眼乾燥症状、涙液油層厚、涙液層破壊時間(BUT)、マイボーム腺脂質圧出度グレーディングが有意に改善したと報告されている³⁾。

以上のことから、ドライアイを眼軟膏のみで治療することは難しいと考え、何らかの水分の補充が必要であると考えられる。

文 献

- 1) Di Pascuale MA, Goto E, Tseng SC : Sequential changes of lipid tear film after the instillation of a single drop of a new emulsion eye drop in dry eye patients. *Ophthalmology* 111 : 783-791, 2004.
- 2) Solomon R, Perry HD, Donnemfeld ED, Greenman HE : Slitlamp biomicroscopy of the tear film of patients using topical Restasis and Refresh Endura. *J Cataract Refract Surg* 31 : 661-663, 2005.
- 3) Goto E, Dogru M, Fukagawa K, Uchino M, Matsumoto Y, Saiki M, et al : Successful tear lipid layer treatment for refractory dry eye in office workers by low-dose lipid application on the full-length eyelid margin. *Am J Ophthalmol* 142 : 264-270, 2006.

CQ16

「涙点プラグは有効か？」

(渡辺 仁, 永原裕紀子, 大矢 史香)

推奨提示

涙点プラグは従来の点眼治療(人工涙液・ヒアルロン酸)に比べて自覚症状, 涙液安定性, 上皮障害を有意に改善させ, 治療の選択肢として推奨する。

推奨の強さ

強い: 「実施する」ことを推奨する

Qに対するエビデンスの強さ

□A(強) B(中) □C(弱) □D(非常に弱い)

推奨作成の経過

本CQにおいては日本のドライアイ診断基準(2006年版)を満たすと考えられるドライアイ患者を対象とした。ただし, Sjögren 症候群(SS)に対する治療はCQ17, コンタクトレンズ装用者のドライアイに対する治療はCQ19で検討しているため, SSのみ, あるいはコンタクトレンズ装用者のドライアイのみを対象とした文献は本CQのシステムティックレビュー(SR)から除外した。

本CQにおける介入は涙点プラグとした。日本で使用できる涙道閉鎖のデバイスとしては, 涙点プラグ, アテロコラーゲンプラグ, 涙点閉鎖術があるが, それぞれを介入とした文献は少なく, 涙点閉鎖術の無作為化比較試験(RCT)の文献は存在しなかった。また, 日本では使用できないものの, 涙小管プラグやhypromelloseを介入とした文献も存在した。使用しているデバイスは異なるものの, いずれにおいても, 治療の目的は涙道を閉塞させ, 自身の涙液を眼表面に貯留させることである。そこで今回のCQではデバイスごとに分けずに介入を一括して「涙点プラグ」としてSRを行った。使用するデバイスごとに効果の差があるか否かは, 今後検討が必要である。

SRレポートのまとめ

6つの介入研究(2つのRCT, 3つの比較臨床試験, 1つの比較試験)を対象にSRを実施した^{1)~6)}。

自覚症状の改善については1つのRCT, 3つの比較臨床試験, 1つの比較試験が該当した。すべての研究に

おいて対照群と比較し, 自覚症状の有意な改善が報告されており, 涙点プラグは点眼治療に比べて自覚症状の改善に有効な治療法であると判断した。

涙液安定性の改善については涙液層破壊時間(BUT)とSchirmer値をアウトカムに検討した。BUTの改善については3つの比較臨床試験, 1つの比較試験が該当した。4篇中2篇でプラグ群において有意なBUTの改善を認めている。一方, 有意差なしとした2篇⁵⁾⁶⁾はlaser *in situ* keratomileusis(LASIK)後ドライアイを対象にしており, アウトカムに重大な影響を与えた可能性を否定できない。以上より, 涙点プラグは点眼治療に比べてBUTの改善に有効な治療法であると判断した。

Schirmer値の改善については1つのRCT, 3つの比較臨床試験, 1つの比較試験が該当した。5篇中3篇で点眼治療に比べてプラグ群において有意なSchirmer値の改善が報告されている。一方, 有意差なしとした2篇⁵⁾⁶⁾はLASIK後ドライアイを対象にしており, アウトカムに重大な影響を与えた可能性を否定できない。よって, 涙点プラグは点眼治療に比べてSchirmer値の改善に有効な治療法であると判断した。

総括として, 涙点プラグは点眼治療と比べて涙液安定性の改善に有効な治療法であると判断した。

上皮障害の改善については2つのRCT, 3つの比較臨床試験, 1つの比較試験が該当した。6篇中3篇で人工涙液・ヒアルロン酸点眼±疑似操作群よりプラグ群での有意な上皮障害の改善が報告されている。一方, 人工涙液・ヒアルロン酸点眼群と比較して有意差なしとした2篇⁵⁾⁶⁾はLASIK後ドライアイを対象にしており, アウトカムに重大な影響を与えた可能性を否定できない。シクロスポリン(CsA)点眼群とは上皮障害の改善において有意差を認めなかった。以上より, 涙点プラグは人工涙液やヒアルロン酸点眼に比較して上皮障害の改善に有効であり, 0.05% CsA点眼と比較して上皮障害の改善に有効か否かは判断不能である, と判断した。

有害事象については2つのRCT, 1つの比較臨床試験, 1つの比較試験が該当した。1つのRCT¹⁾では, 流涙を1例に認めたと報告されている。また1つの比較試験²⁾でも軽度の流涙を14%に認めた。もう1つのRCT³⁾では, プラグによる不快感を1例に認めた。1つの比較臨床試験⁴⁾では, 有害事象を認めなかった。涙点プラグによる有害事象の発生頻度は少なく, 発生しても症状は軽度であった。

文 献

- 1) Nava-Castaneda A, Tovilla-Canales JL, Rodriguez L, Tovilla Y Pomar JL, Jones CE: Effects of lacrimal occlusion with collagen and silicone plugs on patients with conjunctivitis associated with dry eye. *Cornea* 22: 10-14, 2003.

- 2) **Guzey M, Ozardali I, Kilic A, Basar E, Dogan Z, Satici A**, et al : The treatment of severe trachomatous dry eye with canalicular silicone plugs. *Eye (Lond)* 15 : 297-303, 2001.
 - 3) **Roberts CW, Carniglia PE, Brazzo BG** : Comparison of topical cyclosporine, punctal occlusion, and a combination for the treatment of dry eye. *Cornea* 26 : 805-809, 2007.
 - 4) **Capita L, Chalita MR, dos Santos-Neto LL** : Prospective evaluation of hypromellose 2% for punctal occlusion in patients with dry eye. *Cornea* 34 : 188-192, 2015.
 - 5) **Alfawaz AM, Alghedan S, Jastaneiah SS, Al-Mansouri S, Mousa A, Al-Assiri A** : Efficacy of punctal occlusion in management of dry eyes after laser in situ keratomileusis for myopia. *Curr Eye Res* 39 : 257-262, 2014.
 - 6) **Yung YH, Toda I, Sakai C, Yoshida A, Tsubota K** : Punctal plugs for treatment of post-LASIK dry eye. *Jpn J Ophthalmol* 56 : 208-213, 2012.
-

トピックス7

「涙点プラグ、涙点閉鎖にはどのような種類があるか」

(渡辺 仁)

点眼治療による回復が困難な場合、涙点閉鎖による治療が選択となる。一般的に長期的に涙点を閉鎖させるには、まずシリコーン製のプラグが選択される¹⁾。これは、シリコーン製プラグが涙点の閉鎖に優れており、長期的な効果が期待できるからである。

現在、シリコーン製の涙点プラグで保険による利用が可能なプラグは、表1の6種類がある。ただ、涙点径に応じてこの中から適切なプラグを選択しなければ脱落しやすいため、実際の治療では涙点径に応じた選択も重要となる。

シリコーン製の涙点プラグでは眼表面での涙液量増加が期待されるが、一般的には上下両涙点をプラグで閉鎖しなければ、その効果は少ない。その一方、上下両涙点を閉鎖すると、場合により流涙が生じ、そうした副作用を訴える場合もある。ただ、一方のプラグだけでは治療効果は高くないため通常上下に挿入し、流涙による不自由を、上下涙点施行前の自覚症状と比較してどちらが症状として良いかで、一方の涙点を抜去するか否かの判断を行う。この際、一方のプラグを抜去した後、留置・抜去の過程から涙道が狭細化する症例があり、それにより涙点の閉塞作用が一部強まり、自覚所見が軽快する場合

もある。

シリコーン製のプラグ以外にもアテロコラーゲンによる涙点閉鎖という選択もある。アテロコラーゲン製プラグは涙小管内に留置し、涙小管が閉鎖されることにより眼表面の涙液量を増加させるのはシリコーン製のプラグと同様である。ただし、アテロコラーゲンによる涙点、涙小管の閉鎖性はシリコーン製のものほど高くなく、また、アテロコラーゲンは1か月ほどで融解するため、その効果も1か月程度であり、継続的な治療を要するドライアイ患者には効果が不十分である。そのうえ、アテロコラーゲンの留置を確認できないことから、涙液メニスカスの上昇が継続されているかどうかによって判断することとなる。それゆえ、治療対象としては *laser in situ keratomileusis* (LASIK) 後や白内障術後などの一時的なドライアイが最もよい適応で、また涙液減少が軽度である症例が適している。

基本的にこうしたシリコーン製のプラグで十分な効果が得られないとき、手術による涙点閉鎖を行う。手術の時点で上下涙点が閉鎖されたときにどれほどの効果が得られるかはすでにプラグで確認されているので、それをもとに適応を判断する。

文 献

- 1) **Jehangir N, Bever G, Mahmood SM, Moshirfar M** : Comprehensive review of the literature on existing punctal plugs for the management of dry eye disease. *J Ophthalmol* 2016 : 9312340, 2016.

表 1 保険による利用が可能なシリコーン製の涙点プラグ(2017年時点)

商品名	フレックスプラグ	スーパーフレックスプラグ	スーパーイーグルプラグ	イーグルプラグ ONE	パンクタルプラグ	パンクタルプラグ F
メーカー	イーグルビジョン	イーグルビジョン	イーグルビジョン	イーグルビジョン	FCI	FCI
素材	シリコーン	シリコーン	シリコーン	シリコーン	シリコーン	シリコーン
サイズ選択	あり	あり	あり	なし	あり	なし
挿入の容易さ	容易	容易	容易	容易	やや難	容易
挿入時の迷入	多い	多い	少ない	少ない	少ない	少ない
自然脱落	多い	多い	やや少ない	少ない	少ない	少ない
肉芽形成	少ない	少ない	やや多い	少ない	多い	少ない
欠点	脱落多い	脱落多い	サイズ選択必要	長期予後不明	バイオフィルム形成やや多い	バイオフィルム形成やや多い

CQ17

「Sjögren 症候群に伴うドライアイの治療として有効なものとは何か？」

(高村 悦子, 篠崎 和美, 木全奈都子, 田尻 晶子, 三橋 純子)

推奨提示

- レバミピドは、角結膜上皮障害、自覚症状を改善し、治療の選択肢として提案する。
- ジクアホソルナトリウムは、涙液安定性、角結膜上皮障害、自覚症状を改善し、治療の選択肢として推奨する。
- ヒアルロン酸点眼は角結膜上皮障害、自覚症状を改善し、治療の選択肢として提案する。
- 副腎皮質ステロイド点眼は、角結膜上皮障害、涙液安定性、自覚症状を改善し、治療の選択肢として提案する。
- 涙点プラグは、涙液安定性、角結膜上皮障害、自覚症状を改善し、治療の選択肢として推奨する。
- セビメリン内服、ピロカルピン内服は、涙液安定性、角結膜上皮障害、自覚症状を改善し、治療の選択肢として提案する。

推奨の強さ

- レバミピド
弱い：「実施する」ことを提案する。
- ジクアホソルナトリウム
強い：「実施する」ことを推奨する。
- ヒアルロン酸点眼
弱い：「実施する」ことを提案する。
- 副腎皮質ステロイド点眼
弱い：「実施する」ことを提案する。
- 涙点プラグ
強い：「実施する」ことを推奨する。
- セビメリン内服、ピロカルピン内服
弱い：「実施する」ことを提案する。

CQ に対するエビデンスの強さ

- | | |
|---------------------|-----|
| 1. レバミピド | : C |
| 2. ジクアホソルナトリウム | : B |
| 3. ヒアルロン酸点眼 | : C |
| 4. 副腎皮質ステロイド点眼 | : C |
| 5. 涙点プラグ | : B |
| 6. セビメリン内服、ピロカルピン内服 | : C |

全体：C(弱)

推奨作成の経過

現在日本でドライアイの治療薬として保険適用で用いられているレバミピド、ジクアホソルナトリウム、ヒアルロン酸点眼、副腎皮質ステロイド点眼、涙点プラグ、また、ドライマウスの治療薬として保険適用されているセビメリン内服、ピロカルピン内服について、涙液減少型ドライアイを呈する Sjögren 症候群(SS)において、ドライアイの自覚症状、涙液安定性、上皮障害の改善、有害事象をアウトカムとしてシステマティックレビュー(SR)が行われた。この推奨を作成するにあたり、根本的な治療法が確立されていない SS 患者にとって、ドライアイの治療の選択肢が広がることを重要視した。

SR の結果、これらの治療法の SS のドライアイに対するエビデンスの総括はエビデンスの強さ C(弱)であった。

SS のドライアイに対し、ジクアホソルナトリウム、涙点プラグは、涙液安定性、上皮障害、自覚症状のいずれも改善する。一方、涙点プラグには、自然脱落、涙点の肉芽形成が起こることがあるが、SS 以外のドライアイ(非 SS)と同程度であり、重大な報告はみられていない。患者の価値観や好みのばらつきは少ないと考え、治療の選択肢として推奨することとした。しかし、涙点プラグは、外科的治療であり、施行できない施設(設備、技術の差)があるといった問題が残る。

一方、レバミピド、ヒアルロン酸点眼は、検討された項目については改善を認めているが、SS のドライアイの治療としては提案にとどめた。副腎皮質ステロイド点眼は短期間での症状の改善を経験する一方、眼圧上昇、感染症といったドライアイ以外の副作用のモニターが必要であり、通院回数などの患者の負担を考え提案とした。

セビメリン内服、ピロカルピン内服は唾液分泌同様、涙液分泌の可能性もあるものの、ドライアイに対し保険適用されていない。適応禁忌の見極め、全身的な副作用を生じる可能性があることを考え、提案とした。

SR レポートのまとめ

SS のドライアイに対する治療の有効性について、8 篇の介入研究^{1)~8)}、6 篇の観察研究^{9)~14)}を対象に SR を行った。メタアナリシスに該当する研究はなかった。今回の検討では、SS のドライアイを対象とした論文を選択したが、診断基準はさまざまであり、厚生省改訂診断基準(1999 年)により診断された SS を対象とした論文は 2 篇⁴⁾¹²⁾のみである。

1. レバミピド

1つの観察研究⁹⁾が該当した。自覚症状は、4週間で有意な改善を認めた。エビデンスレベルはDと判断した。

上皮障害は、フルオレセイン角膜染色(9点満点)、リサミンググリーン結膜染色(6点満点)とも治療2週後から有意なスコアの減少を示した(D)。一方、レバミピド単独では涙液層破壊時間(BUT)の改善はみられず、涙液安定性への効果は明らかではない(D)。有害事象は検討されていない。

以上の結果から、いずれもエビデンスは非常に弱いですが、ドライアイの自覚症状、角結膜上皮障害を改善させる可能性が示された。一方、有害事象については、この論文からは不明である。

2. ジクアホソルナトリウム

2つの観察研究¹⁰⁾¹¹⁾が該当した。1篇のコホート研究¹⁰⁾は、人工涙液、ヒアルロン酸の代用として長期間の有用性を検討したものであった。もう1篇の後ろ向きコホート研究¹¹⁾は、人工涙液治療に反応しなかったドライアイに対し、ジクアホソルナトリウムへ変更または追加した検討である。自覚症状は、1篇¹⁰⁾で有意な改善がみられたが(C)、もう1篇¹¹⁾では改善はみられていない(C)。涙液安定性についてはBUTは点眼後に¹⁰⁾¹¹⁾、また非SSに比べ、有意な改善を認めている¹¹⁾。しかし、Schirmer値はSSのドライアイでは改善はみられていない¹¹⁾。上皮障害について、1つの観察研究¹⁰⁾では、角膜上皮障害スコア(NEI scoring system: 15点満点)は3か月後に、結膜上皮染色スコア(van Bijsterveld scoring system: 6点満点)は12か月後に、それぞれ点眼開始時に比べ有意な改善を示した(C)。一方、角膜染色検査スコア〔OSS(角膜6点、結膜6点)〕で角結膜上皮スコアを評価したもう1つの観察研究¹¹⁾では、非SSで、角結膜および結膜上皮障害の有意な改善を認めたが、SSでは改善はみられなかった(C)。長期間の観察においても有害事象はみられなかった¹⁰⁾(C)。

以上の結果から、いずれもエビデンスは弱いですがジクアホソルナトリウムは、SSのドライアイにおいて自覚症状、BUT、角結膜上皮障害を改善する可能性が示された。有害事象として重篤なものは認めなかった。

3. ヒアルロン酸点眼

無作為化比較試験(RCT)1篇¹⁾が基準を満たした。自覚症状については、burning(灼熱感)と grittiness(ざらつき)が検討されていた。0.1%ヒアルロン酸は1.4%ポリビニルアルコール(Refresh[®])に比べ、burning(灼熱感)のみが有意に改善した(D)。涙液安定性について、Schirmer試験、涙液クリアランス、tear function index(TFI)、BUT、涙液メニスカスが検討されたが、いずれも有意な改善はみられなかった(D)。上皮障害について、ローズベンガルスコアはヒアルロン酸で有意に改善

した(D)。有害事象はヒアルロン酸点眼使用時にも認められたが、重篤なものはなかった(D)。

以上の結果から、エビデンスは非常に弱いですが、ヒアルロン酸点眼は、1.4%ポリビニルアルコールに比べ、灼熱感の軽減、角結膜上皮障害の改善が示された。涙液安定性については有意な改善を認めなかった。

4. 副腎皮質ステロイド点眼

RCT 2篇²⁾³⁾が基準を満たした。自覚症状については、0.1%フルオロメトロン(FML)1日4回と0.5%シクロスポリン(CsA)1日2回との比較²⁾で、いずれの点眼後においてもOcular Surface Disease Index(OSDI)の有意な改善がみられた。群間比較では、FML群でCsA群に比べ治療2週後から有意な改善がみられた。0.1%酪酸クロバタゾン1日2回をプラセボと比較した報告³⁾では、治療30日後にプラセボに比較し有意な改善がみられている。これらの介入研究のエビデンスレベルはBと判断した。涙液安定性については、1つの介入研究²⁾で8週後のBUTが有意に改善したが、Schirmer試験で有意差はみられなかった。もう1つの介入研究³⁾では、15日後にBUTの有意な改善がみられている。これらの介入研究のエビデンスレベルはBと判断した。上皮障害について1つの介入研究²⁾では、FML群ではCsA群に比べ2週後にフルオレセイン角膜染色の有意な改善がみられている。もう1つの介入研究³⁾でも、フルオレセイン角膜染色、リサミンググリーン結膜染色とも15日目には有意な改善がみられている。これらの介入研究のエビデンスレベルはBと判断した。2篇とも眼圧上昇を含めたが、重篤な有害事象はみられていない。これらの介入研究のエビデンスレベルはCと判断した。

以上の結果から、中等度のエビデンスに基づき、副腎皮質ステロイドはSSのドライアイの自覚症状、角結膜上皮障害の改善効果が示され、涙液安定性について、BUTは有意な改善を示したが、Schirmer試験では有意な改善はみられていなかった。一方、エビデンスは弱いですが、眼圧上昇を含めた有害事象は生じにくい可能性が示唆された。

5. セビメリン内服、ピロカルピン内服

1) セビメリン内服

2つの介入研究⁴⁾⁵⁾が基準を満たした。ドライアイの自覚症状を眼の疲れ、眼乾燥感、眼の痛みと併用点眼回数から評価した1つの介入研究⁴⁾では、20mgを1日3回4週間内服した群はプラセボに比較し「著明改善」の比率が多く、有意な改善がみられた。もう1つの介入研究⁵⁾では、Global evaluation(worse, no change, better)で評価し、30mgを1日3回内服した群はプラセボに比べ「better」が有意に多い結果となっている(B)。

涙液安定性についての1つの介入研究⁴⁾では、BUTは有意に上昇したが、Schirmer試験では有意差は認められなかった。TFIでは20mg群で2週後に有意な上

昇がみられている。もう1つの介入研究⁵⁾では、15 mg、1日3回投与群でプラセボに比べ Schirmer 試験変法 I 法で有意な上昇がみられている。これらの介入研究のエビデンスレベルは B と判断した。上皮障害について、1つの介入研究⁴⁾では、フルオレセイン角膜染色スコアが2週後に20 mg 群で有意な低下、ローズベンガル角結膜染色スコアは、2週後に20 mg 群、30 mg 群とも有意な低下がみられ、4週後は、30 mg 群で有意な低下がみられた。これらの介入研究のエビデンスレベルは B と判断した。有害事象について、1つの介入研究⁴⁾では、プラセボに比べ有意ではないが、unsafe の比率が30 mg でやや多く、頭痛、発汗、腹痛、嘔気がみられた。もう1つの介入研究⁵⁾では、薬剤に関連した有害事象として、30 mg 群で、嘔気が多かった。セビメリン内服は、薬剤の作用に関連する有害事象が認められ、30 mg 群で多かった。これらの介入研究のエビデンスレベルは C と判断した。

以上の結果から、中等度のエビデンスに基づき、セビメリン内服は SS のドライアイの自覚症状、涙液安定性、角結膜上皮障害の改善効果が示された。一方、エビデンスは弱いセビメリン内服により有害事象として嘔気の生じやすさが示された。

2) ピロカルピン内服

2つの介入研究⁶⁾⁷⁾が基準を満たした。自覚症状について、ピロカルピン5 mg を1日4回(1日20 mg)、6週後7.5 mg を1日4回(1日30 mg)継続後6週の計12週⁶⁾と、5 mg を1日2回(1日10 mg)12週⁷⁾、1日20 mg を6週、のいずれもプラセボに比べ、ドライアイの症状は有意に改善した(B)。涙液安定性について、1つの介入研究⁷⁾では、人工涙液群、下涙点閉鎖群に比べ、Schirmer 値の有意な改善はみられていない(C)。上皮障害について、ローズベンガル角結膜染色スコアにより比較した1つの介入研究⁷⁾では、人工涙液群、下涙点閉鎖群に比べ有意なスコアの減少がみられている(C)。有害事象について、1つの介入研究⁶⁾では、発汗、頻尿、顔面紅潮、唾液分泌量の増加がプラセボに比べピロカルピン内服で有意に多い結果となっている。1つの介入研究⁷⁾では、頭痛、吐き気、嘔吐を認めたが、治療を中断するほどの副作用は認められていない(B)。

以上の結果から、中等度のエビデンスに基づき、ピロカルピン内服は SS のドライアイの自覚症状を改善し、またエビデンスは弱いセビメリン内服により有害事象として発汗、頻尿が生じやすい可能性が示唆された。

6. 涙点プラグ

RCT 1 篇⁸⁾、観察研究 3 篇^{12)~14)}が基準を満たした。自覚症状は、1つの介入研究⁸⁾で涙点プラグと人工涙液の両群とも治療3か月後の OSDI による自覚症状は有意な

改善がみられている。ただし、群間での比較は示されていない(C)。1つの観察研究¹³⁾では、涙点プラグ挿入により有意な改善がみられている(D)。涙液安定性について、1つの介入研究⁸⁾では、Schirmer 試験変法 I 法、BUT とも治療後に有意な改善を認め、また、涙点プラグ群が人工涙液群に比べより改善したことが示されている(B)。SS と非 SS を比較した1つの観察研究において¹²⁾、Schirmer 試験変法 I 法は治療後に有意な改善がみられなかったが、これは非 SS 患者においても同様であることが示されている。また、もう1つの観察研究¹³⁾では、Schirmer 試験変法 I 法の改善が示されているが、BUT の記載はない。いずれの観察研究も比較する群の背景因子の記載に乏しく、バイアスリスクが高い論文であった(D)。涙点焼灼の効果を検討した、1つの観察研究¹⁴⁾では、Schirmer 試験変法 I 法は6か月後有意に改善し、2年後にも効果が維持されていることが示され、BUT についても同様であった(D)。上皮障害について、1つの介入研究⁸⁾では、フルオレセイン角膜染色(12点満点)の評価により治療後に有意な改善を示したが、群間での比較は示されていない。また、結膜染色スコアについての検討はされていない(C)。1つの観察研究¹²⁾でフルオレセイン角膜染色(3点満点)、ローズベンガル角結膜染色(9点満点)とも治療後有意な改善がみられているが、スコアの平均値は非 SS のほうが SS より改善していることが示されている。一方、もう1つの観察研究¹³⁾では、フルオレセイン角膜染色(9点満点)、ローズベンガル角結膜染色(9点満点)とも涙点プラグ施行後1週から1か月、3か月と有意な改善がみられている(D)。もう1つの観察研究¹⁴⁾では、涙点焼灼で、若林ら¹³⁾と同様な方法で〔フルオレセイン角膜染色(9点満点)、ローズベンガル角結膜染色(9点満点)〕いずれのスコアも6か月後には有意な改善を認め、2年後はさらに改善していることが示されている。有害事象について、1つの観察研究¹²⁾では、肉芽形成、涙点感染症が記載されているが、SS についての詳細は不明である。もう1つの観察研究¹³⁾では、流涙、肉芽、プラグの涙小管内への埋没、眼脂、掻痒感が認められているが、いずれも重篤ではなく、経過観察、点眼治療にて短期間に改善したことが記載されている(D)。一方、涙点焼灼¹⁴⁾では、有害事象がなかったと記載されている(D)。

以上の結果から、中等度のエビデンスの強さにより、涙点プラグは SS のドライアイの自覚症状の改善、涙液安定性の改善効果が示された。エビデンスは弱いセビメリン内服により有害事象として発汗、頻尿が生じやすい可能性が示唆された。一方、エビデンスは弱いものの、涙点プラグによる有害事象としては肉芽形成、感染症が生じるが、SS のドライアイについての詳細は不明である。

文 献

- 1) McDonald CC, Kaye SB, Figueiredo FC, Macintosh G, Lockett C : A randomised, crossover, multicenter study to compare the performance of 0.1% (w/v) sodium hyaluronate with 1.4% (w/v) polyvinyl alcohol in the alleviation of symptoms associated with dry eye syndrome. *Eye (Lond)* 16 : 601-607, 2002.
- 2) Lin T, Gong L : Topical fluorometholone treatment for ocular dryness in patients with Sjögren syndrome : a randomized clinical trial in China. *Medicine (Baltimore)* 94 : e551, 2015.
- 3) Aragona P, Spinella R, Rania L, Postorino E, Sommario MS, Roszkowska AM, et al : Safety and efficacy of 0.1+ACU- clobetasone butyrate eye-drops in the treatment of dry eye in Sjogren syndrome. *Eur J Ophthalmol* 23 : 368-376, 2013
- 4) Ono M, Takamura E, Shinozaki K, Tsumura T, Hamano T, Yagi Y, et al : Therapeutic effect of cevimeline on dry eye in patients with Sjögren's syndrome : a randomized, double-blind clinical study. *Am J Ophthalmol* 138 : 6-17, 2004.
- 5) Petrone D, Condemni JJ, Fife R, Gluck O, Cohen S, Dalgin P : A double-blind, randomized, placebo-controlled study of cevimeline in Sjögren's syndrome patients with xerostomia and keratoconjunctivitis sicca. *Arthritis Rheum* 46 : 748-754, 2002.
- 6) Papas AS, Sherrer YS, Charney M, Golden HE, Medsger TA Jr, Walsh BT, et al : Successful treatment of dry mouth and dry eye symptoms in Sjögren's syndrome patients with oral pilocarpine : a randomized, placebo-controlled, dose-adjustment study. *J Clin Rheumatol* 10 : 169-177, 2004.
- 7) Tsifetaki N, Kitsos G, Paschides CA, Alamanos Y, Eftaxias V, Voulgari PV, et al : Oral pilocarpine for the treatment of ocular symptoms in patients with Sjögren's syndrome : a randomised 12 week controlled study. *Ann Rheum Dis* 62 : 1204-1207, 2003.
- 8) Qiu W, Liu Z, Ao M, Li X, Wang W : Punctal plugs versus artificial tears for treating primary Sjögren's syndrome with keratoconjunctivitis SICCA : a comparative observation of their effects on visual function. *Rheumatol Int* 33 : 2543-2548, 2013.
- 9) Arimoto A, Kitagawa K, Mita N, Takahashi Y, Shibuya E, Sasaki H : Effect of rebamipide ophthalmic suspension on signs and symptoms of keratoconjunctivitis sicca in Sjögren syndrome patients with or without punctal occlusions. *Cornea* 33 : 806-811, 2014.
- 10) Yokoi N, Sonomura Y, Kato H, Komuro H, Kinoshita S : Three percent diquafosol ophthalmic solution as an additional therapy to existing artificial tears with steroids for dry-eye patients with Sjögren's syndrome. *Eye (Lond)* 29 : 1204-1212, 2015.
- 11) Jeon HS, Hyon JY : The efficacy of diquafosol ophthalmic solution in non-Sjögren and Sjögren syndrome dry eye patients unresponsive to artificial tear. *J Ocul Pharmacol Ther* 32 : 463-468, 2016.
- 12) Sakamoto A, Kitagawa K : Efficacy and retention rate of two types of silicone punctal plugs in patients with and without Sjögren syndrome. *Cornea* 23 : 249-254, 2004.
- 13) 若林俊子, 小西美奈子, 野田 徹, 小川葉子, 山田昌和, 真島行彦 : 重症ドライアイにおける涙点プラグの有用性. *眼紀* 52 : 257-260, 2001.
- 14) Holzchuh R, Villa Albers MB, Osaki TH, Igami TZ, Santo RM, Kara-Jose N : Two-year outcome of partial lacrimal punctal occlusion in the management of dry eye related to Sjögren syndrome. *Curr Eye Res* 36 : 507-512, 2011.

トピックス 8

「慢性移植片対宿主病に伴うドライアイの特徴と治療について」

(小川 葉子, 西條裕美子, 谷口 紗織)

1. 慢性移植片対宿主病(GVHD)

造血幹細胞移植後の合併症である慢性 GVHD は、移植後後期の生命予後および quality of life の低下に関与する最も重要な病態である。慢性 GVHD の臨床像は多彩で Sjögren 症候群(SS)や全身性硬化症といった自己免疫疾患類似の症状が多臓器、多部位に出現し、全身性の炎症と線維化を特徴とする¹⁾。

2. 慢性 GVHD における眼合併症

慢性 GVHD 患者の 60~90% に、眼合併症を認める^{2)~5)}。眼粘膜免疫機構である眼粘膜関連リンパ装置が存在する部位が慢性 GVHD による眼合併症の好発部位となると考えられる。主に角結膜や涙腺などの前眼部が障害され、ドライアイ、慢性結膜炎、偽膜性結膜炎、乾性角結膜炎、マイボーム腺機能不全(MGD)、瘢痕性兔眼症、ぶどう膜炎を来す^{5)~7)}。

3. 慢性 GVHD におけるドライアイの特徴

ドライアイは慢性 GVHD の主要な症状であり、同種造血幹細胞移植後、約半数の症例に認められ、その約半数が急速に進行する⁵⁾。臨床所見では、結膜の線維化所見が特徴的であり、重症例では、涙点自然閉鎖、結膜囊短縮、瞼球癒着などを認める⁸⁾⁹⁾。また、病理所見では、眼表面の分泌腺の炎症と高度な線維化が特徴的である。マイボーム腺の共焦点顕微鏡では、萎縮した腺房周囲の炎症細胞の浸潤と高度な線維化を認める¹⁰⁾。涙腺の病理組織では、中等度の導管周囲に炎症細胞の浸潤と広範囲な線維化を認め、線維化の程度とドライアイの重症度には相関が認められる¹¹⁾。

4. ドライアイの治療

慢性 GVHD によるドライアイは約半数が急激に重症化し、既存のドライアイ治療に抵抗する難治性ドライアイを生じる場合が多い¹²⁾。病態には過剰な免疫応答と病的線維化が深く関与しており、まだ根本的な治療法はないため、人工涙液やヒアルロン酸点眼による基礎療法に、所見と症状の重症度に合わせて治療を追加せざるを得ないのが現状である。

1) 人工涙液、ヒアルロン酸

初期のドライアイが経過中に重症化しない場合でも、防腐剤抜きが好ましく、防腐剤入りを使用する場合は点眼回数を指定したうえで使用する。ドライアイの乾燥感が強く点眼回数を増やす必要がある症例や中等症~重症の症例には防腐剤抜きとしている。

2) 血清点眼

人工涙液やヒアルロン酸点眼のみで効果が不十分な症

例に、自己血清点眼が有効であるとの報告がある¹³⁾(現在、本邦ではドライアイに対して、保険適用となっていない)。

3) 副腎皮質ステロイド点眼

瘢痕性結膜 GVHD に有効であるとの報告がある⁸⁾。結膜の免疫反応を抑制するために有効な治療法と考えられるが、すでに全身 GVHD の予防として、全身投与が行われているため、白内障、緑内障、感染症などの副作用の点から眼局所療法としての使用は極力短期間、低力価での使用とする。

4) シクロスポリン(CsA)点眼

炎症を抑制し、結膜上皮の再生による結膜杯細胞密度の上昇および粘液分泌の増加により、眼表面の状態を改善するとの報告がある¹⁴⁾(現在、本邦ではドライアイに対して、保険適用となっていない)。

5) トラニラスト点眼

初期の軽症ドライアイに対して、重症化を抑制する効果があるとの報告がある¹⁵⁾(現在、本邦ではドライアイに対して、保険適用となっていない)。

6) タクロリムス眼軟膏

長期の使用でも安全に、眼表面局所での炎症を抑制する効果があるとの報告がある¹⁶⁾(現在、本邦ではドライアイに対して、保険適用となっていない)。

7) ジクアホソルナトリウム、レバミピド

軽症~中等症のドライアイに、長期併用投与が有効であったとの症例報告がある¹⁷⁾。レトロスペクティブ研究で平均 12 か月のジクアホソルナトリウム点眼長期投与が有効であったとの 10 例の報告がある¹⁸⁾。

8) 涙点プラグ

あらゆるドライアイ点眼治療に抵抗性を示す症例に、涙点プラグが奏効すると報告されている。しかし、繰り返すプラグの脱落が課題となっている¹⁹⁾。

9) 涙点焼灼術

涙点焼灼術は、涙点プラグの脱落を繰り返す症例が適応となっている。手持ち焼灼器による焼灼にて、涙点の再開を認めなかったとの報告がある²⁰⁾。

10) 羊膜移植

難治性の眼表面炎症および高度な線維化を来す重症例に対し、羊膜移植が行われることがある¹²⁾²¹⁾。

11) 治療用コンタクトレンズ

治療用コンタクトレンズは疼痛緩和、瞼球癒着の進行防止のために有用との報告がある²²⁾。

文 献

- 1) Baird K, Steinberg SM, Grkovic L, Pulanic D, Cowen EW, Mitchell SA, et al: National Institutes of Health chronic graft-versus-host disease staging in severely affected patients: organ and global scoring correlate with established indicators of

- disease severity and prognosis. *Biol Blood Marrow Transplant* 19 : 632-639, 2013.
- 2) **Shikari H, Antin JH, Dana R** : Ocular graft-versus-host disease : a review. *Surv Ophthalmol* 58 : 233-251, 2013.
 - 3) **Espana EM, Shah S, Santhiago MR, Singh AD** : Graft versus host disease : clinical evaluation, diagnosis and management. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 251 : 1257-1266, 2013.
 - 4) **Hessen M, Akpek EK** : Ocular graft-versus-host disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 12 : 540-547, 2012.
 - 5) **Ogawa Y, Okamoto S, Wakui M, Watanabe R, Yamada M, Yoshino M, et al** : Dry eye after haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Ophthalmol* 83 : 1125-1130, 1999.
 - 6) **Carpenter PA, Kitko CL, Elad S, Flowers ME, Gea-Banacloche JC, Halter JP, et al** : National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease : V. The 2014 Ancillary Therapy and Supportive Care Working Group report. *Biol Blood Marrow Transplant* 21 : 1167-1187, 2015.
 - 7) **Franklin RM, Kenyon KR, Tutschka PJ, Saral R, Green WR, Santos GW** : Ocular manifestations of graft-vs-host disease. *Ophthalmology* 90 : 4-13, 1983.
 - 8) **Robinson MR, Lee SS, Rubin BI, Wayne AS, Pavletic SZ, Bishop MR, et al** : Topical corticosteroid therapy for cicatricial conjunctivitis associated with chronic graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant* 33 : 1031-1035, 2004.
 - 9) **Kamoi M, Ogawa Y, Dogru M, Uchino M, Kawashima M, Goto E, et al** : Spontaneous lacrimal punctal occlusion associated with ocular chronic graft-versus-host disease. *Curr Eye Res* 32 : 837-842, 2007.
 - 10) **Ban Y, Ogawa Y, Ibrahim OM, Tatematsu Y, Kamoi M, Uchino M, et al** : Morphologic evaluation of meibomian glands in chronic graft-versus-host disease using in vivo laser confocal microscopy. *Mol Vis* 17 : 2533-2543, 2011.
 - 11) **Ogawa Y, Yamazaki K, Kuwana M, Mashima Y, Nakamura Y, Ishida S, et al** : A significant role of stromal fibroblasts in rapidly progressive dry eye in patients with chronic GVHD. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 42 : 111-119, 2001.
 - 12) **Ogawa Y, Shimmura S, Dogru M, Tsubota K** : Immune processes and pathogenic fibrosis in ocular chronic graft-versus-host disease and clinical manifestations after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Cornea* 29 (Suppl 1) : S68-S77, 2010.
 - 13) **Ogawa Y, Okamoto S, Mori T, Yamada M, Mashima Y, Watanabe R, et al** : Autologous serum eye drops for the treatment of severe dry eye in patients with chronic graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant* 31 : 579-583, 2003.
 - 14) **Wang Y, Ogawa Y, Dogru M, Kawai M, Tatematsu Y, Uchino M, et al** : Ocular surface and tear functions after topical cyclosporine treatment in dry eye patients with chronic graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant* 41 : 293-302, 2008.
 - 15) **Ogawa Y, Dogru M, Uchino M, Tatematsu Y, Kamoi M, Yamamoto Y, et al** : Topical tranilast for treatment of the early stage of mild dry eye associated with chronic GVHD. *Bone Marrow Transplant* 45 : 565-569, 2010.
 - 16) **Jung JW, Lee YJ, Yoon SC, Kim TI, Kim EK, Seo KY** : Long-term result of maintenance treatment with tacrolimus ointment in chronic ocular graft-versus-host disease. *Am J Ophthalmol* 159 : 519-527, 2015.
 - 17) **Yamane M, Ogawa Y, Fukui M, Kamoi M, Saijo-Ban Y, Yaguchi S, et al** : Long-term rebamipide and diquafosol in two cases of immune-mediated dry eye. *Optom Vis Sci* 92(4 Suppl 1) : S25-S32, 2015.
 - 18) **Yamane M, Ogawa Y, Fukui M, Kamoi M, Uchino M, Saijo-Ban Y, et al** : Long-term topical diquafosol tetrasodium treatment of dry eye disease caused by chronic graft-versus-host disease : a retrospective study. *Eye Contact Lens* 44 (Suppl 2) : S215-S220, 2018.
 - 19) **Sabti S, Halter JP, Braun Fränkl BC, Goldblum D** : Punctal occlusion is safe and efficient for the treatment of keratoconjunctivitis sicca in patients with ocular GvHD. *Bone Marrow Transplant* 47 : 981-984, 2012.
 - 20) **Yaguchi S, Ogawa Y, Kamoi M, Uchino M, Tatematsu Y, Ban Y, et al** : Surgical management of lacrimal punctal cauterization in chronic GVHD-related dry eye with recurrent punctal plug extrusion. *Bone Marrow Transplant* 47 : 1465-1469, 2012.
 - 21) **Tung CI** : Current approaches to treatment of ocular graft-versus-host disease. *Int Ophthalmol Clin* 57 : 65-88, 2017.
 - 22) **Inamoto Y, Sun YC, Flowers ME, Carpenter PA, Martin PJ, Li P, et al** : Bandage Soft Contact Lenses for Ocular Graft-versus-Host Disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 21 : 2002-2007, 2015.
-

CQ18

「ドライアイの治療では、塩化ベンザルコニウム無添加の点眼を用いるべきか？」

(小室 青, 蘭村有紀子)

推奨提示

塩化ベンザルコニウム (BAK) 無添加の点眼が症状、所見の改善を促す場合があり、治療の選択肢として提案する。

推奨の強さ

弱い: 「実施する」ことを提案する

Q に対するエビデンスの強さ

A(強) B(中) C(弱) D(非常に弱い)

推奨作成の経過

本 CQ では、ドライアイでは点眼回数が多くなるため、点眼に含まれる BAK による眼表面への影響を確認する必要があることから角膜上皮障害、有害事象の有無を重要視した。

ドライアイ患者に対し BAK を含む点眼と含まない点眼の比較を行った文献を検索し、アウトカムの自覚症状の改善、涙液安定性の改善、上皮障害の改善、有害事象の有無についてシステマティックレビュー (SR) を行った。3 篇の無作為化比較試験 (RCT) が該当した^{1)~3)}。1 篇ではドライアイ患者を 3 グループに分類し、防腐剤ありヒアルロン酸、ジクアホソルナトリウム、ジクアホソルナトリウム+防腐剤なしヒアルロン酸を使用し、比較検討している。もう 1 篇は防腐剤なしヒアルロン酸、フルオロメトロン (1 か月)→防腐剤なしヒアルロン酸、シクロスポリン [CsA (2 か月)] 使用群と防腐剤ありヒアルロン酸に置き換えた群を比較検討している。1 篇ではドライアイ+白内障患者を 2 群に分け、白内障術後に 1 群は防腐剤なしヒアルロン酸、フルオロメトロン 4 回/日 (1 か月)→2 回/日 (1 か月)、もう 1 群は同様の点眼を防腐剤ありに変更して比較検討している。対象が一定でなく、介入、対照の直接性が低いものの、防腐剤を含まない点眼を中心とした治療では防腐剤を含む点眼治療と比べて自覚症状、涙液安定性、上皮障害の改善を認め、防腐剤の有無に関連があると思われる有害事象は認めなかった。

SR の結果、ドライアイ治療には BAK 無添加の点眼を治療の選択肢として提案することとした。

ドライアイでは点眼回数が多くなり、また高度な涙液分泌減少を伴う場合は涙液クリアランス低下のため防腐剤の影響を受けやすく、特に BAK を含まない点眼を選択する必要があると思われる。

BAK を含まない人工涙液は安価であり、また現在ドライアイ点眼として保険適用で使用可能なジクアホソルナトリウム、レバミピド、ヒアルロン酸では BAK を含まないものがあるためコストに見合う利益はある。そのため、患者の選択肢は確保でき、価値観や好みの差は反映できると思われる。

SR レポートのまとめ

自覚症状の改善については 3 篇とも Ocular Surface Disease Index (OSDI) を用いて検討されている。防腐剤を含まない点眼を含む治療では、防腐剤を含む点眼を含む治療と比べて自覚症状の改善を認め、1 篇のエビデンスレベルは D (非常に弱い)、あと 2 篇は C (弱) とした。

涙液の安定性の改善については 3 篇とも涙液層破壊時間 (BUT)、Schirmer 試験 I 法変法について検討されている。防腐剤を含まない点眼を含む治療では、防腐剤を含む点眼を含む治療と比べて BUT、Schirmer 試験 I 法変法の改善を認め、1 篇のエビデンスレベルは D (非常に弱い)、あと 2 篇は C (弱) とした。

上皮障害の改善については防腐剤を含まない点眼を含む治療では防腐剤を含む点眼を含む治療と比べて上皮障害の改善を認め、1 篇のエビデンスレベルは D (非常に弱い)、あと 2 篇は C (弱) とした。

有害事象については 1 篇では記載があるが 2 篇では記載がなく、重要な報告はなかった。エビデンスレベルは C (弱) とした。

文 献

- 1) Hwang HS, Sung Y, Lee WS, Kim EC : Additive effect of preservative-free sodium hyaluronate 0.1% in treatment of dry eye syndrome with diquafosol 3% eye drops. *Cornea* 33 : 935-941, 2014.
- 2) Jee D, Park SH, Kim MS, Kim EC : Antioxidant and inflammatory cytokine in tears of patients with dry eye syndrome treated with preservative-free versus preserved eye drops. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 55 : 5081-5089, 2014.
- 3) Jee D, Park M, Lee HJ, Kim MS, Kim EC : Comparison of treatment with preservative-free versus preserved sodium hyaluronate 0.1% and fluorometholone 0.1% eyedrops after cataract surgery in patients with preexisting dry-eye syndrome. *J Cataract Refract Surg* 41 : 756-763, 2015.

CQ19

「コンタクトレンズ装用者のドライアイはどう治療すべきか？」

(小室 青, 藺村有紀子)

推奨提示

コンタクトレンズ装用者のドライアイには人工涙液の使用を提案する。また、患者の好みに応じレンズ素材・レンズケア材の変更, 内服を治療の選択肢として提案する。

推奨の強さ

弱い: 「実施する」ことを提案する

Q に対するエビデンスの強さ

A(強) B(中) C(弱) D(非常に弱い)

推奨作成の経過

本 CQ ではコンタクトレンズ装用によるドライアイに対する治療の選択肢とその効果について症状, 涙液安定性を重要視し検討した。

コンタクトレンズ装用によるドライアイに対する治療の有無の比較を行った文献を検索し, アウトカムの自覚症状の改善, 涙液安定性の改善, 上皮障害の改善, 有害事象の有無についてシステムティックレビュー(SR)を行った。

13 篇の無作為化比較試験(RCT)が該当した^{1)~13)}。対象は, コンタクトレンズ装用者, ドライアイ症状のあるコンタクトレンズ装用者, ドライアイと診断されたコンタクトレンズ装用者と統一がされておらず, 介入方法は, 点眼が6篇, 内服が2篇, レンズ素材が2篇, レンズケア材が1篇, 涙点プラグが2篇とさまざまであり, アウトカムの評価方法も一定ではないため, エビデンスレベルは低い。

自覚症状の改善を認めたのが点眼〔人工涙液, アジスロマイシン, シクロスポリン(CsA)〕に関する4篇, 内服(オメガ3脂肪酸, オメガ6脂肪酸)2篇, レンズ素材2篇, レンズケア材1篇, 涙点プラグ1篇であった。涙液安定性では涙液層破壊時間(BUT)の改善を認めているのがオメガ3脂肪酸内服を評価した1篇と, 上皮障害の改善を認めているのが人工涙液を評価した1篇であった。

点眼のうち, CsA に関する2篇のうち1篇は症状改

善あり, 1篇は改善なしと結果が一定せず, また涙点プラグ(片プラグ)に関する2篇も1篇は症状改善効果あり, 1篇は効果なしと結果は一定していない。SRの結果, コンタクトレンズ装用によるドライアイ治療には人工涙液点眼治療, レンズ素材・レンズケア材の変更を治療の選択肢として推奨することとした。現在のところドライアイ治療点眼薬として人工涙液は安価で多種存在しており, 患者の選択肢は確保でき, 価値観や好みの差は反映できると思われる。レンズ素材, レンズケア材の変更についても多種存在し, 患者の選択肢は確保できると思われる。

内服, 特にオメガ3脂肪酸については効果がある可能性があるが, 保険診療では行えないためサプリメントとしての選択肢となり, コストが利益に見合うかどうか不明であるが, 今回は治療の選択肢として提案をした。今後の検討を要すると思われる。

SR レポートのまとめ

自覚症状の改善については全篇で記載はあったが, 評価方法がそれぞれ異なっていた。自覚症状の改善を認めたのが点眼(人工涙液, アジスロマイシン, CsA)に関する4篇, 内服2篇, レンズ素材2篇, レンズケア材1篇, 涙点プラグ1篇であり, 点眼2篇, 涙点プラグ1篇では改善を認めなかった。エビデンスレベルはC(弱)とした。

涙液の安定性の改善について, アウトカムの涙液安定性の指標である BUT, Schirmer 試験の両方評価されているものが2篇, BUTのみ評価されているものが4篇であった。そのうち BUTの改善を認めているのがオメガ3脂肪酸内服を評価した1篇のみであった。エビデンスレベルはC(弱)とした。

上皮障害の改善について認めているのが人工涙液を評価した1篇であった。エビデンスレベルはC(弱)とした。

有害事象について明らかに記載されているのが4篇のみであった。そのうち深刻な有害事象を報告しているものはなかった。エビデンスレベルはC(弱)とした。

文 献

- 1) **Bhargava R, Kumar P** : Oral omega-3 fatty acid treatment for dry eye in contact lens wearers. *Cornea* 34 : 413-420, 2015.
- 2) **McDonald M, Schachet JL, Lievens CW, Kern JR** : Systane® ultra lubricant eye drops for treatment of contact lens-related dryness. *Eye Contact Lens* 40 : 106-110, 2014.
- 3) **Nichols JJ, Bickle KM, Zink RC, Schiewe MD, Haque RM, Nichols KK** : Safety and efficacy of topical azithromycin ophthalmic solution 1.0+

- ACU- in the treatment of contact lens-related dry eye. *Eye Contact Lens* 38 : 73-79, 2012.
- 4) **Geldis JR, Nichols JJ** : The impact of punctal occlusion on soft contact lens wearing comfort and the tear film. *Eye Contact Lens* 34 : 261-265, 2008.
 - 5) **Ozkan J, PapasE** : Lubricant effects on low Dk and silicone hydrogel lens comfort. *Optom Vis Sci* 85 : 773-777, 2008.
 - 6) **Kokke KH, Morris JA, Lawrenson JG** : Oral omega-6 essential fatty acid treatment in contact lens associated dry eye. *Cont Lens Anterior Eye* 31 : 141-146, 2008.
 - 7) **Willen CM, McGwin G, Liu B, Owsley C, Rosenstiel C** : Efficacy of cyclosporine 0.05% ophthalmic emulsion in contact lens wearers with dry eyes. *Eye Contact Lens* 34 : 43-45, 2008. .
 - 8) **Peterson RC, Wolffsohn JS, Nick J, Winterton L, Lally J** : Clinical performance of daily disposable soft contact lenses using sustained release technology. *Cont Lens Anterior Eye* 29 : 127-134, 2006.
 - 9) **Hom MM** : Use of cyclosporine 0.05% ophthalmic emulsion for contact lens-intolerant patients. *Eye Contact Lens* 32 : 109-111, 2006.
 - 10) **Riley C, Chalmers RL, Pence N** : The impact of lens choice in the relief of contact lens related symptoms and ocular surface findings. *Cont Lens Anterior Eye* 28 : 13-19, 2005.
 - 11) **Malet F, Karsenti D, Pouliquen P** : Preservative-free ocular hydrating agents in symptomatic contact lens wearers : saline versus PVP solution. *Eye Contact Lens* 29 : 38-43, 2003.
 - 12) **Simmons PA, Donshik PC, Kelly WF, Vehige JG** : Conditioning of hydrogel lenses by a multipurpose solution containing an ocular lubricant. *CLAO J* 27 : 192-194, 2001.
 - 13) **Virtanen T, Huotari K, Härkönen M, Tervo T** : Lacrimal plugs as a therapy for contact lens intolerance. *Eye(Lond)* 10 : 727-731, 1996.
-

—日常生活・全身疾患との関連—

CQ20

「ドライアイと全身疾患(糖尿病, うつ病, 顔面神経麻痺, 眼瞼けいれん, C型肝炎, 慢性関節リウマチ, 甲状腺疾患)との関係は?」

(福井 正樹, 水野 嘉信, 秦 未稀)

推奨提示

ドライアイはさまざまな要因で発症する。その中には全身疾患と関連するものが報告されている。今回我々はCQとして「ドライアイと全身疾患(糖尿病, うつ病, 顔面神経麻痺, 眼瞼けいれん, C型肝炎, 慢性関節リウマチ, 甲状腺疾患)との関係は?」を挙げ、分析疫学的研究の一つ、横断研究を主としてさまざまな全身疾患によるドライアイのオッズ比を統合分析した。詳細は解説に譲るが、傾向としては免疫(膠原病)が関連する疾患がドライアイに罹患するリスクを挙げている。一方、肥満、糖尿病、高血圧などいわゆる生活習慣病とドライアイの関連は明らかでなかった。また、B型肝炎はドライアイのリスクを上げないが、C型肝炎ではドライアイのリスクを上げる結果となった。ただし、今回は疫学調査の文献を中心に検索・解析を進めたため、対象論文数が少ないこと、それによる被験者の背景が異なることが問題であり、今後背景を調整した結果が期待される。また、性別や年齢ごとの各疾患のドライアイの関連の解析が臨床現場での活用につながると考えられる。

解説

1. 背 景

ドライアイはさまざまな要因で発症する。その中で全身疾患の罹患によるドライアイのリスクが上がる疾患が調べられている。今回我々はCQとして「ドライアイと全身疾患(糖尿病, うつ病, 顔面神経麻痺, 眼瞼けいれん, C型肝炎, 慢性関節リウマチ, 甲状腺疾患)との関係は?」を挙げ、分析疫学的研究の一つ、横断研究を主としてさまざまな全身疾患によるドライアイのオッズ比を統合分析した。

2. 文献検索とスクリーニング

のべ336篇の文献が一次スクリーニングの対象となった。そのうち86篇が二次スクリーニングの対象となり、最終的に基準を満たした文献の9篇^{1)~9)}は、すべて横断研究であった。

3. 研究の評価

結果は表1, 表2, 図1のとおりである。傾向としては免疫(膠原病)が関連する疾患がドライアイのリスクを上げている。一方、肥満、糖尿病、高血圧などいわゆる生活習慣病とドライアイの関連は明らかでなかった。また、B型肝炎はドライアイのリスクを上げないが、C型肝炎ではドライアイのリスクを上げる結果となり、肝炎でも違いがあることを示す興味深い結果となった。今回の論文以外でもC型肝炎とドライアイや Sjögren 症候群との関連を示唆する文献を認め^{10)~15)}、一致する結果といえる。

その他、今回の横断研究に入らないが、論文として認めたものにはビタミンA欠乏症とドライアイ^{16)~18)}、ヒトT細胞白血病ウイルス1型(human T-cell leukemia

表 1 対象文献のメタアナリシスの結果

	Meta-analysis		
	OR	95% CI	
Alcohol dependence	1.00	0.98	1.02
Allergy	1.31	1.05	1.64
Arthritis	2.48	2.44	2.52
Autoimmune disease	2.19	2.16	2.23
Benign prostatic hypertrophy (BPH)	2.04	2.01	2.07
Depression	1.44	1.42	1.46
Diabetes mellitus (DM)	1.14	1.12	1.16
Drug dependence	1.00	0.98	1.02
Fracture history	1.40	1.13	1.72
Gout	1.68	1.65	1.72
Hepatitis B virus (HBV)	0.80	0.49	1.31
Hepatitis C virus (HCV)	2.23	1.19	4.18
Human immunodeficiency virus (HIV)	1.01	0.92	1.10
Hypertension (HT)	2.25	2.19	2.30
Hypercholesterolemia	1.89	1.85	1.92
Myocardial infarction or angina	1.84	1.82	1.87
Obesity	0.51	0.42	0.62
Osteoporosis	1.95	1.34	2.83
Prostate cancer	1.68	1.65	1.72
Psychiatric illness	1.66	1.64	1.68
Post traumatic stress disorder (PTSD)	1.44	1.42	1.46
Rosacea	2.67	2.59	2.75
Sleep apnea	2.24	2.18	2.30
Sleep poorly	1.41	1.10	1.80
Stroke	1.99	1.96	2.02
Thyroid disease	1.90	1.85	1.95

OR : オッズ比, CI : 信頼区間.

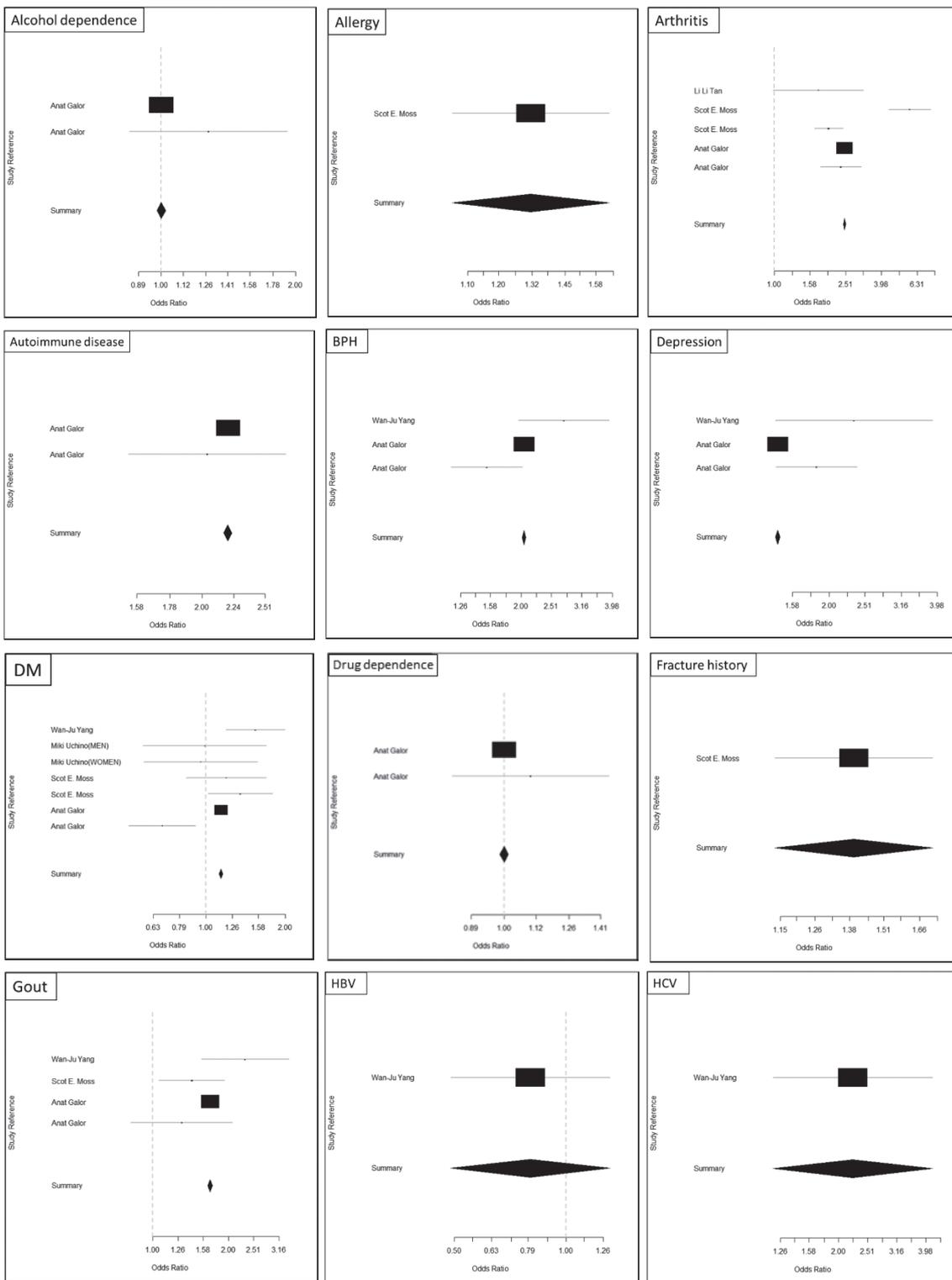


図 1 対象文献のメタアナリシスでの forest plot.

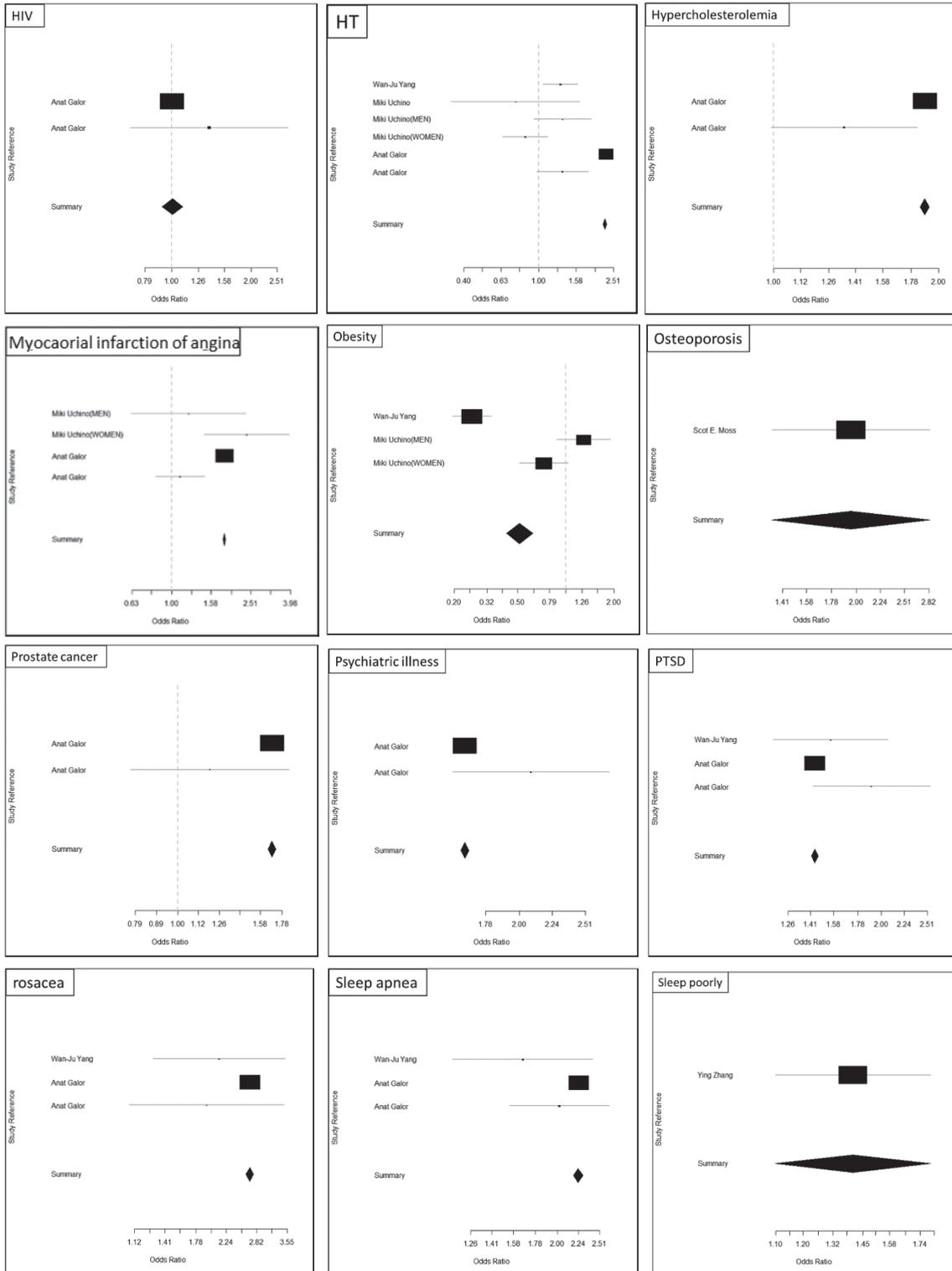


図 1 つづき.

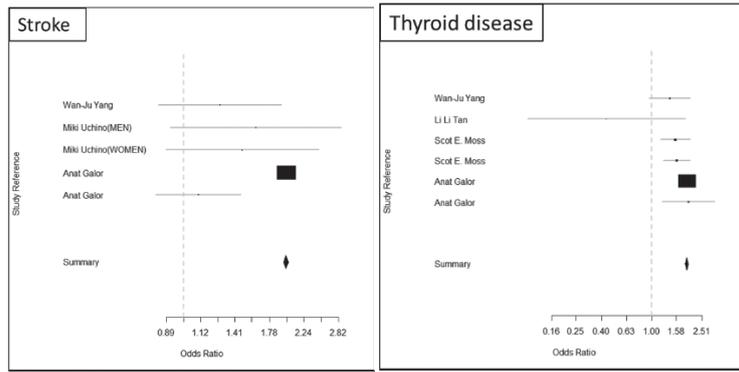


図 1 つづき.

virus type 1 : HTLV-1) とドライアイ^{19)~22)} の関連性を述べるものがあつた。また、国内からはドライアイ診断基準 (2006 年版) で判定を行うと眼瞼けいれん患者がドライアイと判定されてしまうことへの注意を喚起する報告²³⁾ もあつた。

4. ま と め

以上より、ドライアイと関連する全身疾患が判明しつつある。ただし、報告数が少ないこと、また、報告間で対象が異なることからさらなる検討や報告が待たれる。

問題点(バイアス)

今回、バイアスをなるべく排除するために多項目の横断研究である疫学調査を中心とした論文検索を行ったが、対象論文数が少なく、年齢、対照、性別、人種が揃っていない。また、観察数にばらつきがあり、特に対象者数が多い研究にメタ解析の結果が大きく左右される結果になっている。また、次の CQ21 にも関連するが、全身疾患に伴うドライアイは全身疾患そのものがドライアイの危険因子になるのか、それとも治療薬によりドライアイのリスクが高くなっているのかは判断が難しく、この検討もさらに必要と考える。

今後の課題と方向性

今後、疫学調査の報告の増加とともに背景を調整した結果が期待される。

また、各疾患が疾患自体でリスクが上がるのか、治療に伴いリスクが上がるのかで医療現場での対応が変わると考えられ、これらを区別した研究が進むことが期待される。

さらに、性別や年齢ごとの各疾患とドライアイの関連の解析が臨床現場での活用につながると考えられる。

文 献

1) Yang WJ, Yang YN, Cao J, Man ZH, Yuan J, Xiao

X, Xing YQ : Risk factors for dry eye syndrome : a retrospective case-control study. *Optom Vis Sci* 92 : e199-e205, 2015.

2) Tan LL, Morgan P, Cai ZQ, Straughan RA : Prevalence of and risk factors for symptomatic dry eye disease in Singapore. *Clin Exp Optom* 98 : 45-53, 2015.

3) Uchino M, Yokoi N, Uchino Y, Dogru M, Kawashima M, Komuro A, et al : Prevalence of dry eye disease and its risk factors in visual display terminal users : the Osaka study. *Am J Ophthalmol* 156 : 759-766, 2013.

4) Uchino M, Nishiwaki Y, Michikawa T, Shirakawa K, Kuwahara E, Yamada M, et al : Prevalence and risk factors of dry eye disease in Japan : Koumi study. *Ophthalmology* 118 : 2361-2367, 2011.

5) Galor A, Feuer W, Lee DJ, Florez H, Faler AL, Zann KL, et al : Depression, post-traumatic stress disorder, and dry eye syndrome : a study utilizing the national United States Veterans Affairs administrative database. *Am J Ophthalmol* 154 : 340-346, 2012.

6) Galor A, Feuer W, Lee DJ, Florez H, Carter D, Pouyeh B, et al : Prevalence and risk factors of dry eye syndrome in a United States veterans affairs population. *Am J Ophthalmol* 152 : 377-384, 2011.

7) Zhang Y, Chen H, Wu X : Prevalence and risk factors associated with dry eye syndrome among senior high school students in a county of Shandong Province, China. *Ophthalmic Epidemiol* 19 : 226-230, 2012.

8) Moss SE, Klein R, Klein BE : Long-term incidence of dry eye in an older population. *Optom Vis Sci* 85 : 668-674, 2008.

9) Moss SE, Klein R, Klein BE : Prevalence of and risk factors for dry eye syndrome. *Arch Ophthalmol* 118 : 1264-1268, 2000.

10) 奥瀬 千 : 全身感染症としての HCV 感染. *聖マリアンナ医科大学雑誌* 43 : 1-8, 2015.

11) Alves M, Angerami RN, Rocha EM : Dry eye disease caused by viral infection : review. *Arq Bras Oftalmol* 76 : 129-132, 2013.

- 12) **Gumus K, Yurci A, Mirza E, Arda H, Oner A, Topaktas D**, et al : Evaluation of ocular surface damage and dry eye status in chronic hepatitis C at different stages of hepatic fibrosis. *Cornea* 28 : 997-1002, 2009.
 - 13) **Jacobi C, Wenkel H, Jacobi A, Korn K, Cursiefen C, Kruse FE** : Hepatitis C and ocular surface disease. *Am J Ophthalmol* 144 : 705-711, 2007.
 - 14) **Jorgensen C, Legouffe MC, Perney P, Coste J, Tissot B, Segarra C**, et al : Sicca syndrome associated with hepatitis C virus infection. *Arthritis Rheum* 39 : 1166-1171, 1996.
 - 15) **Smyth CM, McKiernan SM, Hagan R, Pilkington R, O'Regan M, Lawlor E**, et al : Chronic hepatitis C infection and sicca syndrome : a clear association with HLA DQB1*02. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 19 : 493-498, 2007.
 - 16) **Dole K, Gilbert C, Deshpande M, Khandekar R** : Prevalence and determinants of xerophthalmia in preschool children in urban slums, Pune, India—a preliminary assessment. *Ophthalmic Epidemiol* 16 : 8-14, 2009.
 - 17) **Mathenge W, Kuper H, Myatt M, Foster A, Gilbert C** : Vitamin A deficiency in a Kenyan prison. *Trop Med Int Health* 12 : 269-273, 2007.
 - 18) **Sachdeva S, Alam S, Beig FK, Khan Z, Khalique N** : Determinants of vitamin A deficiency amongst children in Aligarh District, Uttar Pradesh. *Indian Pediatr* 48 : 861-866, 2011.
 - 19) **Ferraz-Chaoui AK, Atta AM, Atta ML, Galvão-Castro B, Santiago MB** : Study of autoantibodies in patients with keratoconjunctivitis sicca infected by the human T cell lymphotropic virus type 1. *Rheumatol Int* 30 : 775-778, 2010.
 - 20) **Merle H, Cabre P, Olindo S, Merle S, Smadja D** : Ocular lesions in 200 patients infected by the human T-cell lymphotropic virus type 1 in martinique (French West Indies). *Am J Ophthalmol* 134 : 190-195, 2002.
 - 21) **Pinheiro SR, Martins-Filho OA, Ribas JG, Catalan-Soares BC, Proietti FA, Namen-Lopes S, et al ; GIPH (Interdisciplinary HTLV- I / II Research Group)** : Immunologic markers, uveitis, and keratoconjunctivitis sicca associated with human T-cell lymphotropic virus type 1. *Am J Ophthalmol* 142 : 811-815, 2006.
 - 22) **Rathsam-Pinheiro RH, Boa-Sorte N, Castro-Lima-Vargens C, Pinheiro CA, Castro-Lima H, Galvao-Castro B** : Ocular lesions in HTLV-1 infected patients from Salvador, State of Bahia : the city with the highest prevalence of this infection in Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop* 42 : 633-637, 2009.
 - 23) **若倉雅登, 井上治郎** : 眼瞼けいれん患者における2006年ドライアイ診断基準の適用. *臨眼* 62 : 857-860, 2008.
-

CQ21

「全身疾患治療(内服薬, 手術)とドライアイとの関係は?」

(福井 正樹, 水野 嘉信, 秦 未稀)

推奨提示

ドライアイの発症要因の中には, 全身疾患と関連するものが報告されている. 今回我々はCQとして「全身疾患治療(内服薬, 手術)とドライアイとの関係は?」を挙げ, 横断研究を主としてさまざまな全身疾患治療によるドライアイのオッズ比を統合分析した. 突出した危険因子としては頭頸部放射線治療で16.34倍, 骨髄移植で4.06倍とリスクが高かった. その他の調査された各薬物や治療ではオッズ比は1~2倍程度となった. また, ドライアイのリスクを下げるのが期待できる摂取物としてビタミン剤内服はリスク抑制効果がなく, オメガ脂肪酸はリスク抑制効果があるという結果となった(CQ15を参照). ただし, 今回は疫学調査の文献を中心に検索・解析を進めたため, 対象論文数が少ないこと, また, 原因疾患によりドライアイリスクが上がるのか, その治療によりリスクが上がるのかが検討されておらず, 今後さらなる検討が必要と考えられる.

解説

1. 背 景

ドライアイはさまざまな病態を含んだ症候群であり, 原因も多種多様である. 涙液分泌減少や涙液蒸発亢進などの局所的な要因や空調・仕事などの環境要因のほかに, 眼病変以外の疾患, それに対する内服治療や手術などによって影響される報告がみられる. それらのうちドライアイは抗うつ薬, 抗不安薬などの精神疾患の治療に関連があるという報告が目立っていた^{1)~7)}. また, Parkinson病の患者に抗コリン薬の服用後重篤なドライアイを起こし, それをきっかけに Sjögren 症候群(SS)が見つかった報告もある⁸⁾. 抗コリン薬を休薬したことによりドライアイ症状は軽快した. ほかに, 交感神経β遮断薬, Caチャンネルブロッカー, アンジオテンシン変換酵素阻害薬, アンジオテンシンII拮抗薬, エストロゲンなどがドライアイに関連していた. 手術療法では若年性鼻咽頭血管線維腫の手術によってドライアイが生じたという報告があった⁹⁾¹⁰⁾.

上記のように症例報告などの記述研究のほかに, 疫学研究も散見されたが, 今回我々は全身疾患治療(内服薬, 手術)とドライアイとの関係についてそれら疫学研究をもとに分析した.

2. 文献検索とスクリーニング

161篇の文献が一次スクリーニングの対象となった. そのうち31篇が二次スクリーニングの対象となり, 最終的に採用された6篇は, すべて観察研究であった. うち1篇は統計解析における元データが示されていないため, 残りの5篇^{1)~4)6)}において, 全身疾患の治療とドライアイに関してメタ解析を行った. その5篇は観察研究のうち症例対照研究が1篇, 横断研究が1篇, コホート研究が3篇であった. 論文中のオッズ比と我々の行った統計(Mantel-Haenszel法)で数値が異なってくるのは統合されたオッズ比を表しているためと考える.

3. 観察研究の評価

アウトカムに関しては各論文で対象薬物が異なっており, 下記の表1, 図1のようにまとめられた. 各薬物や治療でオッズ比は1~2倍程度と, おおむね全身治療によりドライアイに罹患するリスク, あるいは増悪リスクがあると考えられた. ただし, なかには放射線治療(頭頸部)では16.34倍, 骨髄移植では4.06倍とリスクが高くなるデータも出た¹⁾. 一方, ドライアイのリスクを下げるのが期待できる摂取物としてビタミン剤内服はドライアイ発症を抑える効果がなく, オメガ脂肪酸はドライアイ発症を抑える効果が期待できる¹⁾ことがメタ解析より評価された(CQ15を参照). ただし, これらの項目に関しては1篇の論文からの検討でしかなく, 多数での報告が待たれる.

問題点(バイアス)

今回, バイアスをなるべく排除するために多項目の横断研究である疫学調査を中心とした論文検索を行ったが, 対象論文数が少なかった. また, 観察数にばらつきがあり, 特に対象者数が多い研究にメタ解析の結果が大きく左右される結果になっている. また, 全身疾患に伴うドライアイは全身疾患そのものがドライアイの危険因子になるのか, それとも治療薬によりドライアイのリスクが高くなっているのかは判断が難しく, この検討もさらに必要と考える.

今後の課題と方向性

今後, 全身治療に関する疫学調査の報告の増加が期待される.

また, 各治療が対象疾患の罹患によりリスクが上がるのか, 治療自体でリスクが上がるのかで医療現場での対応が変わると考えられ, これらを区別した研究が進むことが期待される.

文 献

- 1) Yang WJ, Yang YN, Cao J, Man ZH, Yuan J, Xiao

表 1 対象文献のメタアナリシスの結果

	Meta-analysis		Yang WJ, 2015 ¹⁾		Galor A, 2012 ⁶⁾		Galor A, 2011 ³⁾		Moss SE, 2008 ⁴⁾		Moss SE, 2000 ²⁾	
	OR	95% CI	OR	95% CI	OR	95% CI	OR	95% CI	OR	95% CI	OR	95% CI
ACE inhibitors	1.69	1.66 1.71			1.69	1.67 1.72	1.00	0.77 1.31	0.91	0.66 1.24		
Angiotensin receptor antagonists	1.77	1.74 1.80			1.77	1.74 1.80	1.30	0.89 1.91				
Antianxiety drugs	1.94	1.91 1.97	1.79	1.21 2.64	1.94	1.91 1.97	1.65	1.28 2.13	1.62	1.15 2.29		
Anti-benign prostatic hyperplasia (BPH)	2.31	2.28 2.34	2.07	1.53 2.81	2.31	2.28 2.35	1.53	1.18 1.99				
Antidepressants	1.79	1.76 1.82	2.66	1.55 4.58	1.79	1.76 1.82	1.84	1.42 2.38	1.64	1.06 2.53	1.56	1.09 2.23
Antihistamines	2.25	2.22 2.28	1.80	1.38 2.35	2.25	2.22 2.28	2.54	1.97 3.27	1.34	0.97 1.85		
Aspirin usage	1.22	0.99 1.50									1.22	0.99 1.50
Beta blockers	1.89	1.86 1.91			1.89	1.86 1.92	1.10	0.84 1.43				
Calcium channel blockers	1.84	1.81 1.87			1.84	1.82 1.87	1.31	1.00 1.71			0.84	0.61 1.17
Chemotherapy	1.83	1.75 1.91			1.83	1.75 1.91						
Cholesterol lowering medications	1.99	1.96 2.03			2.00	1.96 2.04	1.09	0.83 1.43	1.07	0.76 1.51		
Diuretics	2.09	2.05 2.12			2.09	2.06 2.12	1.30	0.95 1.78	1.24	0.97 1.58		
Head and neck radiotherapy	16.34	3.74 71.27	16.34	3.74 71.27								
Hematopoietic stem cell transplantation	4.06	1.52 10.86	4.06	1.52 10.86								
Omega-3 fatty acids	0.47	0.32 0.70	0.47	0.32 0.70								
Postmenopausal estrogen therapy	1.23	0.96 1.59	1.72	1.10 2.70							1.06	0.77 1.44
Steroid	1.60	1.05 2.46							1.60	1.05 2.46		
Vitamin supplements	1.16	1.02 1.33	0.70	0.54 0.90					1.39	1.09 1.77	1.50	1.19 1.89

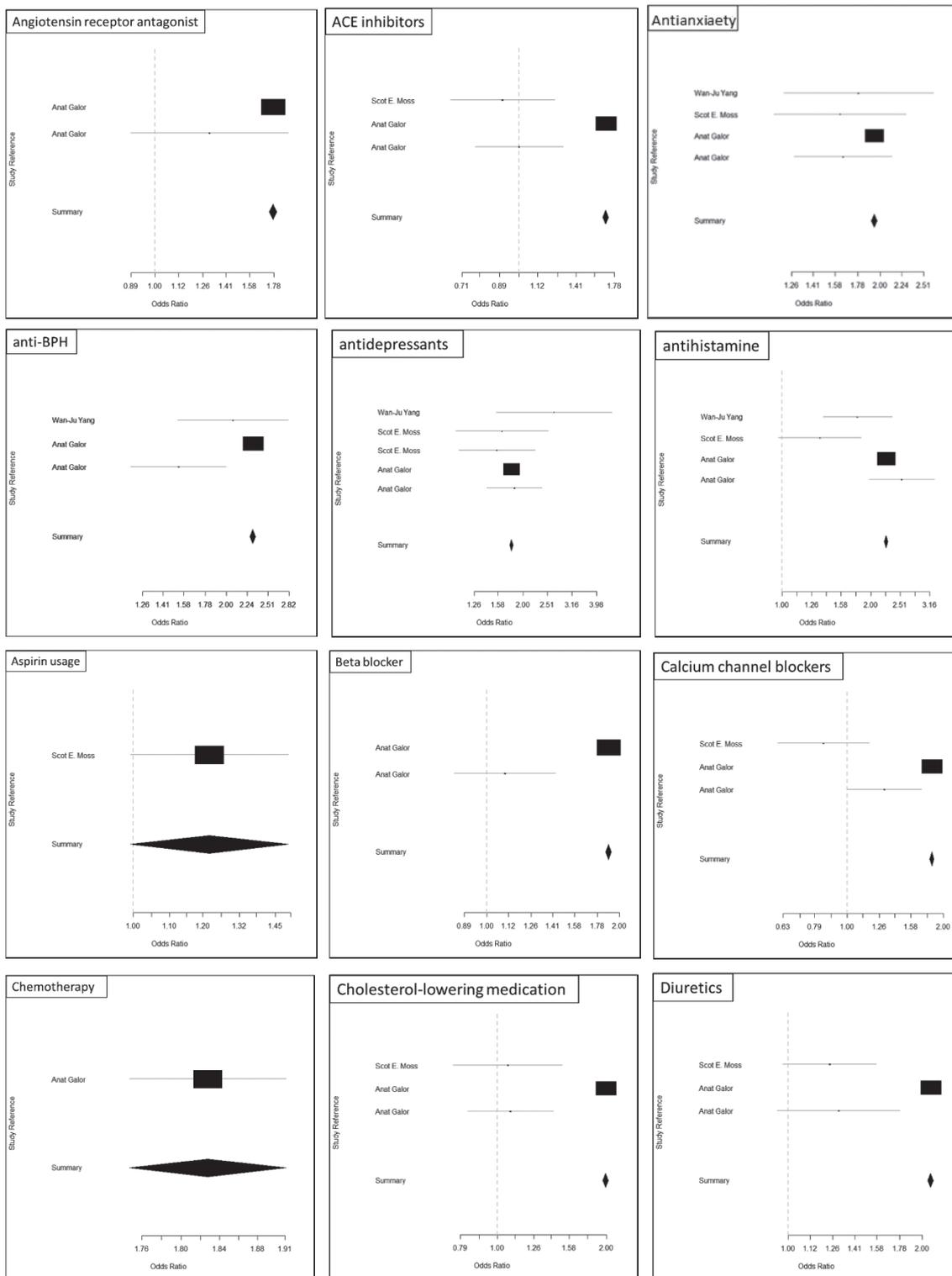


図 1 対象文献のメタアナリシスでの forest plot.

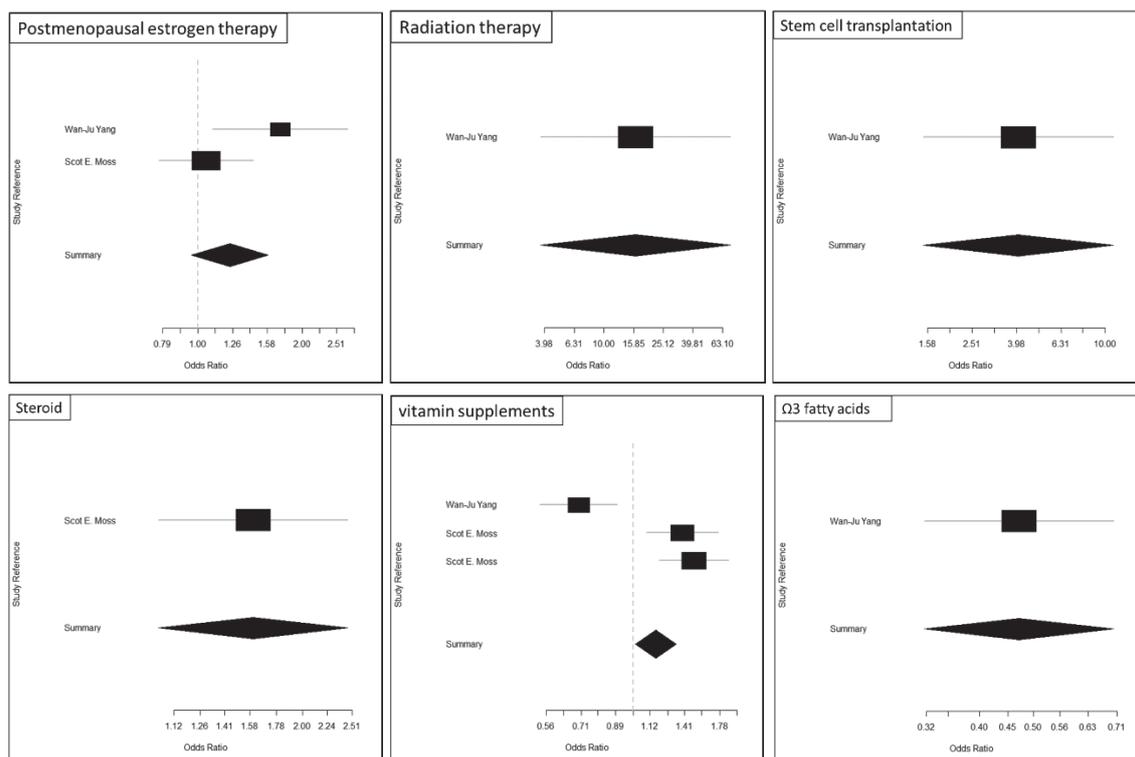


図 1 つづき.

- X, et al : Risk Factors for Dry Eye Syndrome : A Retrospective Case-Control Study. *Optom Vis Sci* 92 : e199-e205, 2015.
- Moss SE, Klein R, Klein BE : Prevalence of and risk factors for dry eye syndrome. *Arch Ophthalmol* 118 : 1264-1268, 2000.
 - Galor A, Feuer W, Lee DJ, Florez H, Carter D, Pouyeh B, et al : Prevalence and risk factors of dry eye syndrome in a United States veterans affairs population. *Am J Ophthalmol* 152 : 377-384, 2011.
 - Moss SE, Klein R, Klein BE : Long-term incidence of dry eye in an older population. *Optom Vis Sci* 85 : 668-674, 2008.
 - Paulsen AJ, Cruickshanks KJ, Fischer ME, Huang GH, Klein BE, Klein R, et al : Dry eye in the beaver dam offspring study : prevalence, risk factors, and health-related quality of life. *Am J Ophthalmol* 157 : 799-806, 2014.
 - Galor A, Feuer W, Lee DJ, Florez H, Faler AL, Zann KL, et al : Depression, post-traumatic stress disorder, and dry eye syndrome : a study utilizing the national United States Veterans Affairs adminis-

trative database. *Am J Ophthalmol* 154 : 340-346, 2012.

- Smidt D TL, Torpet LA, Nauntonfte B, Heegaard KM, Pedersen AM : Associations between oral and ocular dryness, labial and whole salivary flow rates, systemic diseases and medications in a sample of older people. *Community Dent Oral Epidemiol* 39 : 276-288, 2011.
- Hashimoto S, Sawada T, Inoue T, Yamamoto K, Iwata M : Cholinergic-drug induced sicca syndrome in Parkinson's disease : a case report and a review of the literature. *Clin Neurol Neurosurg* 101 : 268-270, 1999.
- Hillel AT, Metzinger RC, Nemechek AJ, Nuss DW : Loss of reflex tearing : an expected consequence of juvenile nasopharyngeal angiofibroma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 133 : 605-610, 2005.
- Rong Z, Zixiang Y, Chang L, Guoxing X, Sheng Z, Yuanteng X, et al : Lacrimal hyposecretion : a surgical complication of juvenile nasopharyngeal angiofibroma. *Am J Otolaryngol* 29 : 367-371, 2008.

CQ22

「眼科手術のドライアイに及ぼす影響は？」

(戸田 郁子, 井手 武)

推奨提示

角膜上皮障害(フルオレセイン染色)と涙液層破壊時間(BUT)の低下は、眼内外の前眼部手術全般によって誘発される可能性が高いことが示唆された。涙液分泌量(Schirmer 値)は角膜切開または切除を行う手術〔(白内障, laser *in situ* keratomileusis (LASIK))〕で低下することが示唆された。

解説

①斜視¹⁾(1 篇), ②白内障²⁾(1 篇), ③眼瞼下垂³⁾(1 篇), ④LASIK⁴⁾⁻⁶⁾(3 篇), ⑤photorefractive keratectomy (PRK)⁷⁾(1 篇)の5種の手術に関する計7篇を選択した。いずれも手術前後比較の症例対照研究であった。BUT, Schirmer 値, フルオレセイン染色, 自覚症状のいずれかの検査を施行している文献である。①では BUT, フルオレセイン染色, 自覚症状が術後3か月まで悪化した。②では BUT, Schirmer 値, フルオレセイン染色が術後1か月まで悪化し, Schirmer 値に関しては1か月以降有意差がなかった。③では Schirmer 値は有意差がなく, BUT, フルオレセイン染色は未施行, 自覚症状は早期(2週間)で28%が悪化, 長期(6か月以上)で16%が悪化, 13%が改善した。④では BUT は3か月まで悪化(2/3論文), Schirmer 値は1か月まで(1/3), 3か月まで(1/3), 1年まで(1/3)悪化した。フルオレセイン染色は1週まで(1/3), 3か月まで(1/3)悪化, 未施行(1/3)であった。自覚症状は16か月まで(1/3), 3か月まで(1/3)悪化, 未施行(1/3)であった。⑤では BUT は6か月で47.8%が悪化, Schirmer 値は有意差なく, フルオレセイン染色, 自覚症状は未施行であった。

問題点(バイアス)

LASIK 以外の手術は1施設1報告であり, エビデン

スレベルは低いといわざるをえない。また, LASIK に関する論文3篇においてもドライアイの評価方法や時期が共通しておらず, 結果の総合評価が困難である。

手術はある一定の疾患を持つ患者のみを対象とするため, 選択バイアスは避けられない。さらに術前後の盲検化は被験者と観察者両方において不可能であるため, 情報バイアスも大きい。術前後において手術以外の要因(点眼薬など)が交絡となる可能性がある。

今後の課題と方向性

上記のように, 手術の影響を完全に無作為化比較試験(RCT)で評価することは困難であるが, 多施設において, 同術式で術後点眼を両眼で統一し, 対眼を対照とした前向きコホート研究が必要と思われる。

文 献

- 1) Jeon S, Park SH, Choi JS, Shin SY : Ocular surface changes after lateral rectus muscle recession. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 42 : 428-433, 2011.
- 2) Li XM, Hu L, Hu J, Wang W : Investigation of dry eye disease and analysis of the pathogenic factors in patients after cataract surgery. *Cornea* 26(9 Suppl 1) : S16-S20, 2007.
- 3) Dailey RA, Saulny SM, Sullivan SA : Müller muscle-conjunctival resection : effect on tear production. *Ophthalm Plast Reconstr Surg* 18 : 421-425, 2002.
- 4) Toda I, Asano-Kato N, Hori-Komai Y, Tsubota K : Laser-assisted *in situ* keratomileusis for patients with dry eye. *Arch Ophthalmol* 120 : 1024-1028, 2002.
- 5) Battat L, Macri A, Dursun D, Pflugfelder SC : Effects of laser *in situ* keratomileusis on tear production, clearance, and the ocular surface. *Ophthalmology* 108 : 1230-1235, 2001.
- 6) Shrestha GS, Wagh S, Darak A : Evaluation of tear film stability before and after laser *in situ* keratomileusis. *Nepal J Ophthalmol* 3 : 140-145, 2011.
- 7) Hong JW, Kim HM. The changes of tear break up time after myopic excimer laser photorefractive keratectomy. *Korean J Ophthalmol* 11 : 89-93, 1997.

CQ23

「ドライアイに対する屈折矯正手術の有用性と安全性は？」

(戸田 郁子, 井手 武)

推奨提示

ドライアイ患者に対する laser *in situ* keratomileusis (LASIK) は、その有用性と安全性に関して非ドライアイ患者に対するものと同等と考えられる。術前にドライアイの患者は LASIK 後も非ドライアイ患者に比較してドライアイの程度が強いことが示唆された。

解説

屈折矯正手術を施行し、有用性と安全性を評価した論文は 1 篇¹⁾(症例対照研究)のみであった。LASIK 施行後の患者を術前検査結果からドライアイの診断基準に基づき、ドライアイ確定群、ドライアイ疑い群、正常群に分け、フルオレセイン染色、涙液層破壊時間(BUT)、Schirmer 値、自覚症状、有害事象(合併症)、屈折矯正効果(視力、屈折)を群間で比較検討した。フルオレセイン染色、BUT、Schirmer 値、自覚症状は術後の全観察期間(1, 3, 6, 12 か月)においてドライアイ確定群が正常群に比較して有意に悪い(ドライアイ)値を示した。屈

折矯正効果(有用性)と合併症(安全性)には群間差はなかった。

問題点(バイアス)

単一施設における単一民族を対象とした後ろ向き試験であり、エビデンスレベルは低いと考えられる。一方、ドライアイ基準に基づいて群間分類を行ったのが調査開始後であり、その点ではドライアイと非ドライアイの割付の選択バイアスは小さいと考える。

今後の課題と方向性

① 多施設、多民族に対する前向き試験、② LASIK 以外の角膜屈折矯正手術〔photorefractive keratectomy (PRK), small incision lenticule extraction (SMILE)〕と有水晶体眼内レンズについての検証、③ ドライアイ患者に対する LASIK 後のドライアイ自体の長期経過についての検証、が必要と考えられる。厳密には対眼を対照(非手術眼)とした前向き研究も必要であるが、対眼のみの屈折矯正手術は現実的には施行されない。

文 献

- 1) Toda I, Hori-Komai Y, Asano-Kato N, Tsubota K: Laser-assisted *in situ* keratomileusis for patients with dry eye. Arch Ophthalmol 120: 1024-1028, 2002.

患者さんからの質問(1)

「ドライアイに良いサプリメントはありますか？」

(小川 葉子, 西條裕美子, 谷口 紗織)

ドライアイは多因子疾患であり, 酸化ストレスや炎症なども病態に関与していると考えられます¹⁾²⁾. 抗酸化作用や抗炎症作用を持つサプリメントを摂取することにより, ドライアイの改善が期待できると思われま

す. オメガ3脂肪酸には, 抗酸化作用や抗炎症作用があり, 薬物としても用いられていますが, サプリメントで摂取することも可能です. オメガ3脂肪酸を含んだサプリメントを摂取することにより, ドライアイが改善したという報告があります²⁾³⁾(CQ15を参照).

また乳酸菌はアレルギーや生活習慣病, 健康維持機能に関係していると考えられています. 最近, 乳酸菌(*Enterococcus faecium* WB2000)を含んだ複合サプリメントの摂取により, ドライアイが改善したという報告もあります⁴⁾.

文 献

- 1) Lam H, Bleiden L, de Paiva CS, Farley W, Stern ME, Pflugfelder SC : Tear cytokine profiles in dysfunctional tear syndrome. *Am J Ophthalmol* 147 : 198-205, 2009.
- 2) Pinazo-Durán MD, Galbis-Estrada C, Pons-Vázquez S, Cantú-Dibildox J, Marco-Ramírez C, Benítez-del-Castillo J : Effects of a nutraceutical formulation based on the combination of antioxidants and ω -3 essential fatty acids in the expression of inflammation and immune response mediators in tears from patients with dry eye disorders. *Clin Interv Aging* 8 : 139-148, 2013.
- 3) Galbis-Estrada C, Pinazo-Durán MD, Martínez-Castillo S, Morales JM, Monleón D, Zanon-Moreno V : A metabolomic approach to dry eye disorders. The role of oral supplements with antioxidants and omega 3 fatty acids. *Mol Vis* 21 : 555-567, 2015.
- 4) Kawashima M, Nakamura S, Izuta Y, Inoue S, Tsubota K : Dietary supplementation with a combination of lactoferrin, fish oil, and *Enterococcus faecium* WB2000 for treating dry eye : a rat model and human clinical study. *Ocul Surf* 14 : 255-263, 2016.

患者さんからの質問(2)

「ドライアイに良い食べ物はありますか？」

(小川 葉子, 西條裕美子, 谷口 紗織)

オメガ3脂肪酸の摂取により, ドライアイの症状が改善したという報告があります¹⁾. オメガ3脂肪酸には, エイコサペンタエン酸(EPA)やドコサヘキサエン酸(DHA)などがあります. EPA 製剤の摂取により, 脂質異常症患者の心臓病発症の抑制に有用であるという報告があります²⁾. オメガ3脂肪酸は体内で合成されない必須脂肪酸のため, 食事などから摂取する必要があります. EPA や DHA を多く含む食品には, 青魚, マグロなどがあります. また, サプリメントも発売されています. 日本人成人のオメガ3脂肪酸摂取目標量は1.8~2.4g/日とされており, 4g/日以上摂取は, 出血時間延長, 血小板減少を来すことがあるので, 摂りすぎには

注意が必要です³⁾(CQ15を参照).

文 献

- 1) **Kawakita T, Kawabata F, Tsuji T, Kawashima M, Shimmura S, Tsubota K**: Effects of dietary supplementation with fish oil on dry eye syndrome subjects : randomized controlled trial. *Biomed Res* 34 : 215-220, 2013.
- 2) **Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, Matsuzawa Y, Saito Y, Ishikawa Y, et al**: Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS) : a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet* 369 : 1090-1098, 2007.
- 3) **井上佐智子, 川島素子**: オメガ3脂肪酸って何ですか? ドライアイとの関係について教えてください. 横井則彦(編): 眼科診療クオリファイ19 ドライアイスペシャリストへの道. 中山書店, 東京, 261-263, 2013.

患者さんからの質問(3)

「ドライアイの点眼の回数は？継続しても大丈夫ですか？」

(小川 葉子, 西條裕美子, 谷口 紗織)

ドライアイの点眼は、人工涙液やヒアルロン酸のほか、ムチン/水分分泌促進薬であるジクアホソルナトリウムやムチン産生促進薬であるレバミピドがあります。また、重症度や症状に応じて抗炎症点眼薬、血清点眼も使用されています。

ドライアイ治療における人工涙液の頻回点眼は、回数が少ないと水分補充効果が不十分で、回数が多すぎると涙液層の安定性を低下させてしまいます。その結果、ドライアイの悪化を招くこともありうるため、点眼回数に気を配ることが重要です。1日10回点眼するだけで、防腐剤が入っていない場合でも上皮が障害される可能性が指摘されているため、1日7回程度(多くても10回まで)が適当ではないかと思われます¹⁾。

ヒアルロン酸は1日5~6回、ジクアホソルナトリウムは1日6回、レバミピドは1日4回の点眼回数が推奨されています。

人工涙液、ヒアルロン酸、ジクアホソルナトリウム、レバミピドは、継続して使用しても問題ありません。

自己血清点眼は、1日5~10回程度使用していただくことが多いです。使用してはいけない場合は、感染性の角膜潰瘍がある場合です²⁾。

ドライアイには炎症性疾患としての側面もあり、副腎皮質ステロイドを治療として使用することがあります。継続して使用する場合には、白内障、眼圧上昇や感染症などの副作用に注意する必要があります。

文 献

- 1) 横井則彦：点眼治療の種類。横井則彦(編)：眼科診療クオリファイ19 ドライアイスペシャリストへの道。中山書店、東京、243-246, 2013.
- 2) 松本幸裕, 坪田一男：自己血清点眼。ドライアイ診療PPP：203-208, 2002.

患者さんからの質問(4)

「ドライアイの点眼の順序、間隔は？」

(小川 葉子, 西條裕美子, 谷口 紗織)

ドライアイの点眼は、人工涙液やヒアルロン酸のほかに、近年、ムチン/水分分泌促進薬であるジクアホソルナトリウムやムチン産生促進薬であるレバミピドがあります。また、重症度や症状に応じて抗炎症点眼薬、血清点眼、眼軟膏も使用されています。マイボーム腺機能不全(MGD)を伴うドライアイに対しては、2% ヒマシ油の効果が認められています¹⁾(2% ヒマシ油点眼は市販されておらず、自家調製が必要です)。

点眼薬の使用順序としては、基本的に水性点眼剤→懸濁性点眼剤→油性点眼剤→眼軟膏の順に点眼してください。また、2剤以上の場合、各々5分間は間隔を空けてください。すぐに点眼すると、先に点眼した液が、後に点眼した液によって洗い流されてしまいます。

ヒアルロン酸は、眼表面ムチンとの相互作用により粘度が上昇すると報告されています²⁾。この粘膜付着性によって眼表面に長時間滞留し、涙液安定化作用を示すと考えられています。ジクアホソルナトリウムとヒアルロ

ン酸を併用する際には、ジクアホソルナトリウムを先に点眼し、5分以上経ってからヒアルロン酸を点眼したほうがよいと思われます。しかし、ジクアホソルナトリウムによる刺激がある場合には、ヒアルロン酸の点眼後にジクアホソルナトリウムを点眼してください。

また、ヒアルロン酸は滞留性が高いため、人工涙液(水性点眼剤)とヒアルロン酸を併用する場合には、ヒアルロン酸を先に点眼し、後から人工涙液を点眼して保水させるもの一つの方法と思われます³⁾。

文 献

- 1) Goto E, Shimazaki J, Monden Y, Takano Y, Yagi Y, Shimmura S, et al: Low-concentration homogenized castor oil eye drops for noninflamed obstructive meibomian gland dysfunction. *Ophthalmology* 109: 2030-2035, 2002.
- 2) 川原めぐみ, 平井慎一郎, 坂本佳代子, 木村章男, 中村雅胤: ヒアルロン酸点眼液の角膜球面不正指数を指標としたウサギ涙液層安定化作用. *あたらしい眼科* 21: 1561-1564, 2004.
- 3) 横井則彦: ドライアイ診療のフローチャート. *日本の眼科* 68: 729-734, 1997.

患者さんからの質問(5)

「ドライアイは、治療すれば治りますか？」

(小川 葉子, 西條裕美子, 谷口 紗織)

現段階では、ドライアイを完治させる治療法はありません。これは、ドライアイ発症メカニズムや、発症の危険因子が多岐にわたるため、すべてに効く治療法はないためです。欧米では、2006年のDry Eye WorkShop (DEWS)の報告に基づき、ドライアイを4段階の重症度に分け、治療を段階的に行う考えが普及しています。最も軽いレベル1では、生活習慣・職場環境の変更についての指導、ドライアイの原因になる薬剤の中止、人工涙液点眼、眼瞼縁の清拭が治療指針として挙げられており、レベル1の治療が不十分であればレベル2の治療を加えるとなっています¹⁾。このように、軽度ドライアイでは、ドライアイ発症の危険因子の回避、人工涙液点眼の処方や眼瞼縁の清拭で改善がみられることが多いのですが、改善がみられない場合は、発症メカニズムの解明とメカニズムに基づいた治療法の追加、関与している危険因子の探索が必要となるため、専門の医療機関を受診

しましょう。

現在、日本では、ドライアイ治療の考え方として、涙液層と表層上皮からなる眼表面の異常を層別に診断し、層別の成分補充で涙液層の安定性を高めるという新しい概念が提唱されています。この眼表面の層別診断・層別治療の考え方は、それぞれ眼表面の層別診断(TFOD)、眼表面の層別治療(TFOT)と名付けられ、ドライアイ研究会から国内に向けて発信されています²⁾³⁾。

現在のドライアイ治療は数年前と比較し飛躍的に進歩しているため、今後のさらなる治療法の進歩や、さらに安全で有効な治療法の開発が見込まれています。

文 献

- 1) **Dogru M, Nakamura M, Shimazaki J, Tsubota K** : Changing trends in the treatment of dry-eye disease. *Expert Opin Investig Drugs* 22 : 1581-1601, 2013.
- 2) **横井則彦** : ドライアイの新しい治療戦略—眼表面の層別治療—. *日本の眼科* 83 : 1318-1322, 2012.
- 3) **横井則彦** : ドライアイの治療方針 : TFOT. *あたらしい眼科* 32 : 9-16, 2015.

第4章 公開後の取り組み

I 公開後の組織体制

組織名称	公開後の対応
ガイドライン統括委員会	解散の予定
ガイドライン作成グループ	解散の予定
SR チーム	解散の予定

II 導入

要約版の作成	要約版の作成は未定
多様な情報媒体の活用	日本眼科学会雑誌にて掲載する
診療ガイドライン活用の促進要因と阻害要因	関連学会(日本眼科学会, 日本角膜学会)を通じて, 日常診療への導入と活用促進を図る

III 有効性評価

評価方法	具体的方針
関連学会(日本眼科学会, 日本角膜学会)での使用状況の調査	アンケート調査など

IV 改訂

項目	方針
実施時期	5年後をめぐりに加筆する
実施方法	今回の診療ガイドラインに対する評価を受けて決定する
実施体制	ドライアイ研究会で討議のうえ決定する