

## MGD 治療

記入者：鈴木 智（京都府立医大、京都市立病院）

### 治療法：Sex hormones

マイボーム腺には性ホルモンのレセプターが発現しており、<sup>1</sup>性ホルモンの標的器官であると考えられている。<sup>2</sup>実際、マウスでは、性ホルモンがマイボーム腺の遺伝子発現に影響していることが報告され、<sup>3, 4</sup>さらに、アンドロゲンが脂質代謝経路に関与する遺伝子を活性化し角化に関与する遺伝子を抑制すること、また、雌のマイボーム腺においては、アンドロゲンによって活性化される遺伝子がエストロゲンやプロゲステロンによって抑制されるということも分かってきた。<sup>5</sup>

一方ヒトでは、1) 前立腺癌に対する抗アンドロゲン療法を受けている男性やアンドロゲン不応症の女性では、マイボーム腺機能不全 (MGD) を伴ったドライアイが認められる、<sup>6-8</sup> 2) MGDを伴うドライアイ患者に血清アンドロゲン濃度の低下が認められる、<sup>9</sup> 3) 閉経前の女性およびエストロゲン補充療法を受けている閉経後の女性はドライアイが多い、<sup>10, 11</sup> などのエビデンスに基づいて、低アンドロゲン、高エストロゲンがドライアイのリスクファクターとして考えられている。

そこで、マイボーム腺機能の改善を目的としたアンドロゲンをを用いた治療法が考えられるが、実際に論文として発表されたものはごく限られているのが現状である。

治療に必要なもの：

0.03%テストステロン点眼液<sup>12</sup>

テストステロンクリーム (3~5%)<sup>13, 14</sup>

cf. プロゲステロンクリーム (15%)<sup>15</sup>

これまでの報告の結果：

2001年にアンドロゲンの点眼によって54歳のドライアイ患者の涙液油層の厚みおよびBUTが改善するという報告があるが、1例報告なので評価が難しい。<sup>16</sup>

0.03%テストステロン点眼液を6ヵ月投与することで、MGD患者のマイボーム腺分泌物の性状が改善(色、粘度が正常化)し、眼症状が軽減することが報告されている。<sup>12</sup> 現在、0.03%テストステロン点眼液はアメリカ合衆国にて臨床治験中である。

経皮的テストステロンクリームを用いたこれまでの報告は、ドライアイ患者を対象としており、MGDそのものの程度評価は行われていない。蒸発亢進型ドライアイの患者に、テストステロンクリーム (3~5%) を1日2回 x 3週間、眼瞼縁に塗布することで、BUTが有意に延長することが報告されている。<sup>13</sup> 特に5%クリームでは、40歳以下あるいは60歳以上に比べ40~60歳の女性に最も有効であった。<sup>14</sup>

cf. プロゲステロンクリームは、1日2回 x 3週間、眼瞼縁に塗布することで、テストステロンクリームよりもより広い年齢層のドライアイ患者で有意にBUTが延長することが報告されている。<sup>15</sup>しかしその機序は、性ホルモンとしての作用ではなく、コルチコステロイドと類似の抗炎症効果を期待したものである。

#### 治療の問題点：

テストステロンは、点眼液でもクリームでも重篤な副作用はなさそうである。MGD そのものをターゲットとしたテストステロンの治療は、まだ一つしか報告が無い。点眼液では、6ヵ月という長期間の投与後に MGD の改善が認められることから、治療が長期間にわたる可能性がある。また、クリームでは、BUT の改善という点からは効果が数週間で現れる可能性があるが、年齢層によって効果の程度が異なる可能性が考えられる。

#### 問題点への解決策：

MGD の診断基準が定まれば、テストステロンを用いた MGD 治療の評価も効果的に行えるものとする。また、日本では使用経験がないが、症例数を増やし多施設での検討が必要であると思われる。

#### 文献：

1. Wickham LA, Gao J, Toda I, Rocha EM, Ono M, Sullivan DA. Identification of androgen, estrogen, and progesterone receptor mRNAs in the eye. *Acta Ophthalmol Scand* 2000; 78: 146-53.
2. Sullivan DA, Yamagami H, Liu M, Steagall RJ, Schirra F, Suzuki T, Krenzer KL, Cermak JM, Sullivan RM, Richards SM, Schaumberg DA, Dana MR, Sullivan BD. Sex steroids, the meibomian gland and evaporative dry eye. *Adv Exp Med Biol* 2002;506(Pt A):389-99.
3. Schirra F, Suzuki T, Richards SM, Jensen RV, Liu M, Lombardi MJ, Rowley P, Treister NS, Sullivan DA. Androgen control of gene expression in the mouse meibomian gland. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46: 3666-75.
4. Suzuki T, Schirra F, Richards SM, Jensen RV, Sullivan DA. Estrogen and progesterone control of gene expression in the mouse meibomian gland. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49: 1797-808.
5. Sullivan DA, Jensen RV, Suzuki T, Richards SM. Do sex steroids exert sex-specific and/or opposite effects on gene expression in lacrimal and meibomian glands? *Mol Vis* 2009;15: 1553-72.
6. Krenzer KL, Dana MR, Ullman MD, Cermak JM, Tolls DB, Evans JE, Sullivan DA. Effect of androgen deficiency on the human meibomian gland and ocular surface. *J*

- Clin Endocrinol Metab* 2000;85: 4874-82.
7. Sullivan BD, Evans JE, Krenzer KL, Reza Dana M, Sullivan DA. Impact of antiandrogen treatment on the fatty acid profile of neutral lipids in human meibomian gland secretions. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85 :4866-73.
  8. Sullivan BD, Evans JE, Cermak JM, Krenzer KL, Dana MR, Sullivan DA. Complete androgen insensitivity syndrome: effect on human meibomian gland secretions. *Arch Ophthalmol* 2002;120: 1689-99.
  9. Tamer C, Oksuzu H, Sogut S. Androgen status of the nonautoimmune dry eye subtypes. *Ophthalmic Research* 2006; 38: 280-6.
  10. Schaumberg DA, Burning JE, Sullivan DA, Dana MR. Hormone replacement therapy and dry eye syndrome. *JAMA* 2001; 286: 2114-9.
  11. Schaumberg DA, Sullivan DA, Burning JE, Dana MR. Prevalence of dry eye syndrome among US women. *Am J Ophthalmol* 2003; 136: 318-26.
  12. Schiffman RM, Bradford R, Bunnell B, Lai F, Bernstein P, Whitcup SW. A multi-center, double-masked, randomized, vehicle-controlled, parallel group study to evaluate the safety and efficacy of testosterone ophthalmic solution in patients with meibomian gland dysfunction. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006; 47: E-abstract 5608.
  13. Connor CG. Evaporative dry eye treated with transdermal testosterone. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008; 49: E-abstract 120.
  14. Connor CG. Androgenic cream treatment most efficacious for women 40 to 60 with dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009; 50: E-abstract 4656.
  15. Connor CG. The use of progesterone cream to treat dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007; 48: E-abstract 378
  16. Worda C, Nepp J, Huber JC, Sator MO. Treatment of keratoconjunctivitis sicca with topical androgen. *Maturitas* 2001; 37: 209-12.