

20030601

(研究課題)

ドライアイに係る疫学的研究

(研究課題番号 H13-感覚器-007)

厚生労働科学研究研究費補助金

(感覚器障害研究事業)

平成15年度総括研究報告書

平成16 (2004) 年 4月

主任研究者 木下 茂

(京都府立医科大学眼科学教室 教授)

目 次

I. 総括研究報告

ドライアイに係る疫学的研究	1
木下 茂	

II. 分担研究報告

1. オフィスワーカーにおけるドライアイスクリーニング法の開発と ドライアイの発症原因の究明	5
横井則彦	
2. ドライアイ患者数の推計に関する研究	8
大橋裕一	
3. ドライアイにおける視機能低下に関する研究	10
榛村重人	
4. VDT作業従事者におけるドライアイの発症に関する研究	12
日野 孝	
5. ドライアイに係る疫学調査の評価に関する研究	14
渡辺能行	

III. 研究成果の刊行に関する一覧表	16
---------------------	----

IV. 研究成果の刊行物・別刷	23
-----------------	----

厚生科学研究費補助金（感覚器障害研究事業）
総括研究報告書

ドライアイに係る疫学的研究

主任研究者 木下茂 京都府立医科大学 教授

研究要旨：ドライアイの現状及びその発症メカニズムを解明する為に、職域の VDT 作業従事者のドライアイの発症と涙液貯留量の関連について疫学的検討を行なうとともに、ドライアイのスクリーニング法について検討した。実用視力計、Tear Stability Analysis System、涙液蒸発量測定装置および涙液ナノテクノロジー（涙液干渉像観察装置 DR-1 による）等の非侵襲的ドライアイ診断法の開発を行い、その有用性を検討した。また、ソフトコンタクトレンズ装用眼を対象として、涙液と環境の関連を検討した。さらに、シェーグレン症候群を対象として、炎症による結膜上皮細胞の遺伝子発現変化および結膜の組織学的変化を調べた。

分担研究者

横井則彦	京都府立医科大学	助教授
大橋裕一	愛媛大学 医学部	教授
榛村重人	東京歯科大学	講師
日野 孝	日本予防医学協会 関西支部附属診療所	所長
渡邊能行	京都府立医科大学	教授

フト Tear Stability Analysis System (TSAS) の開発を行ってきた。VDT (Visual display terminals) 作業従事者の軽症ドライアイをスクリーニングする際、最も問題となるのは、涙液量はあるが、涙液の安定性の悪い BUT 短縮型ドライアイである。本年度は、TSAS における涙液安定性の指標である開眼後 10 秒間の涙液安定性を動的に評価できるカラーコードマップ (break-up map; BM) と、BM をもとに考案された BUI (break-up index) を用いて、TSAS の軽症ドライアイに対するスクリーニングの精度について検討した。(4) VDT などの凝視作業時にドライアイ患者が自覚する視力低下に関して検討した。以上、本年度は特に、VDT 作業とドライアイの関係の検討のために非侵襲的ドライアイ診断法の開発およびそれを用いた検討を行った。

A. 研究目的

職域の VDT 作業従事者のドライアイの発症と涙液貯留量との関連について疫学的検討を行ない、ドライアイのスクリーニング法について検討した。疫学的研究以外のドライアイに関連した研究として、以下の 4 項目の検討を行った。(1) ソフトコンタクトレンズ (SCL) 装用眼に対する環境 (温度あるいは湿度) の独立した影響や、レンズの厚み (CT)、含水率 (WC) の影響を検討した。(2) シェーグレン症候群 (SS) では結膜の炎症によって、結膜上皮細胞の多くの遺伝子の発現が変化している可能性があるため、SS における結膜上皮細胞の遺伝子の発現解析を行った。コントロールとして結膜弛緩症の結膜上皮細胞を用い、両疾患の結膜の組織学的検討も行った。(3) これまでに角膜形状解析装置 TMS-2N (トーマー (株)) を用いて、涙液安定性の指標であるフルオレセイン BUT (breakup time: 涙液破壊時間) よりも非侵襲的かつ多面的に涙液安定性の評価が可能なの

B. 研究方法

2001 年 11 月から 2002 年 2 月までに、大阪において VDT 健診を受診し、かつ本調査への参加の同意を得たオフィスワーカーの 143 名 [男性: 82 名; 女性: 61 名; 年齢: 36.8 ± 9.3 歳] に対してアンケート調査、およびパラメディカルによるメニスコメトリー (涙液貯留量の非侵襲的評価法) とその他各種ドライアイ検査 [眼科医による涙液の質的、量的評価 (フルオレセイン BUT とシルマーテスト I 法) および、角

膜上皮障害の検査 (AD 分類)] を施行したデータについて、ドライアイの診断を行い、涙液貯留量のリスクファクターとしての可能性やメニスコメトリー法のドライアイスクリーニング法としての有用性について検討した。また、疫学的研究以外の各種の研究は以下の通りである。(1) SCL 装用とドライアイ発症との関連の検討では、男性 10 名について人工気候室を用いて SCL 上の涙液動態と乾燥感を検討した。(2) SS の 26 例と結膜弛緩症患者 30 例の結膜上皮細胞の遺伝子発現を調べ、疾患関連遺伝子について解析し、これらの患者の手術時の結膜組織について角化、増殖の検討を行った。(3) 正常者 10 例 20 眼 (N 群) (41.4 ± 10.8 歳)、BUT 短縮-角膜上皮障害 (-) 16 例 20 眼 [BUT 短縮-SPK (Superficial punctate keratopathy: SPK) (-) 群] (43.2 ± 15.5 歳)、BUT 短縮-SPK (±) 10 例 14 眼 (45.5 ± 17.3 歳)、BUT 短縮-SPK (+) 10 例 18 眼 (47.2 ± 18.6 歳) を対象として、フルオレセイン BUT の測定後、トポグラフィーを 1 秒間隔に 10 秒間撮影して TSAS による解析を行った。10 秒間の総合評価を示す BM では 1 秒以内でトポグラフィーが変化した部分を赤、10 秒間変化しない部分を青として各秒数について 11 段階 (0~10 秒に相当) にカラーコード化し、それぞれの面積を表示した。得られたイメージを数値化するために、各秒数における面積比率 (%) と秒数との積の総和を 10 で除したものを BUI と定義した。この場合、満点は 100 となり高値ほど涙液層が安定していることを意味する。(4) 実用視力計の開発、涙液蒸発量測定装置および涙液ナノテクノロジーを応用しドライアイ観察装置 DR-1 を用いた涙液干渉像定量システムを開発した。

(倫理面への配慮)

各種検査の前には、倫理面への配慮として、被検者に対して十分な検査の説明を行い、検査への参加について被検者の自由意志による同意を本人より得ることとした。また、被験者に及ぶ侵襲は最小限となるように留意した。

C. 研究結果

オフィスワーカーのドライアイ発症と涙液貯留量との関連では、正常眼に比べてドライアイ確定眼では涙液メニスカス曲率半径が小さく涙液貯留量が少ないと考えられた。また、メニスコメトリー法のカットオフ値も設定できた。基本的な要因である年齢やドライアイ発症との関連が推定されているコンタクトレンズ装

用や性別の要因も加えて検討し、これまでの大規模調査と同様の結果を得た。その他の各種研究の結果は以下の通りである。(1) SCL 装用者のドライアイの発症と環境の関連の検討では、低温で、SCL 上の涙液が菲薄化、不安定化した。低含水 SCL で、涙液は、安定化し、乾燥感が軽減した。(2) SS の結膜上皮の遺伝子および組織学的解析では、角化、炎症、増殖亢進に関係したタンパクの発現亢進が確認された。(3) BM は、N 群と BUT 短縮-SPK (-) 群において寒色系の面積が大部分を占め、BUT 短縮-SPK (±) 群と BUT 短縮-SPK (+) 群では寒色暖色混合の多彩な色分布をする傾向が見られた。BUI は、4 群の間に有意差が見られた。(4) 実用視力計、涙液蒸発量測定装置および涙液ナノテクノロジー (涙液干渉像観察装置 DR-1) を用いた非侵襲的検査によって、健常者とドライアイ患者との有意な違いを示すことができ、これらの検査がドライアイスクリーニングに有用である可能性が示された。

D. 考察

涙液貯留量の減少は、VDT 作業、CL 装用、マイボーム腺機能不全、温度・湿度など環境因子以外の新たなリスクファクターと考えられた。本研究はドライアイと涙液貯留量の多寡との関連についてドライアイの確定眼、疑診眼、正常眼における平均値を比較するという点で妥当なデザインと考えられたが、横断的な症例・対照研究として、涙液貯留量の指標となる涙液メニスカス曲率半径のカットオフ値を用いて多寡 2 群に分けることにより、関連の指標であるオッズ比で評価することも可能であると思われる。本研究の結果、これまでに明らかにされたドライアイの症状 (充血、乾燥感、流涙)、女性、CL 装用の有無の聴取に加えて、メニスコメトリー法は、パラメディカルにも実施可能であり、既存の涙液減少をスクリーニングする有用な方法と考えられた。ただし、基本的な要因である年齢やドライアイの有病との関連が推定されているコンタクトレンズの装着の有無等の要因も加えてこれらの影響を補正して検討する必要があると考えられた。またスクリーニングという視点からは感度や特異度並びに陽性反応適中度といったスクリーニングの妥当性についてもさらに検討する必要がある。将来の検討課題と思われる。今後、適切な VDT 作業時間、施設の適切な環境 (湿度、温度など)、適切な休憩の取り入れ方などを含めて、労働衛生上の観点から、職域におけるドライアイ対策をさらに推進してゆく必要があると考

えられた。また、その他の各種研究の考察は以下の通りである。(1) SCL 装用と環境には大きな関連があると考えられた。(2) SS の結膜上皮は、角化および Th1 に関連した炎症の方向にシフトしているのではないかと考えられた。(3) TSAS の BM、BUI は、VDT 作業従事者に見られる軽症ドライアイである BUT 短縮型ドライアイのスクリーニングに利用できる可能性が示された。また、今回の検討により正常値の決定は可能であると考えられた。さらに、TSAS システムは眼科臨床にすでに普及しているトポグラフィ装置を利用できる点で、その臨床的価値は非常に高いと思われた。(4) 今回の成果で非侵襲的計測が進歩したため、病態解明が格段に進むことが期待される。とくにオフィスのドライアイに対して VDT 検診などの拡充と非侵襲的計測の普及を押し進めることにより患者への負担が少なく、且つ情報量の多い診断治療を行うことで本研究の社会還元、貢献になると思われる。

E. 結論

前年度までに行われた大規模疫学的調査の解析結果と同様、今回の検討でも VDT 作業従事者においてドライアイが多数存在する可能性、ドライアイ確定のリスクファクターとして、女性および CL 装用があること、さらに、新たなリスクファクターとして、涙液貯留量の減少が明らかにされ、既存の涙液減少も蒸発亢進型ドライアイ発症の引きがねになっている可能性が示唆された。また、メニスコメトリー法は、今後の VDT 検診にドライアイ検査を組み入れる上で、有用な検査法になるのではないかと考えられた。本研究班による調査の解析について疫学的吟味を行ったところ、基本的な解析方法等については妥当なものであったと評価できた。ただし、より数量的に評価するためにオッズ比といった指標を用いることと年齢や他の関連する要因を補正することも推奨されると思われた。加えて、スクリーニングの妥当性についても検討することが望まれる。また、その他の各種研究の結論として、(1) SCL 装用と環境の関連では、SCL 表面の涙液は、低温で大きく不安定化し、装用者の乾燥感が増加するが、低含水 SCL では、安定化し、乾燥感が軽減することが明らかになった。(2) SS の結膜上皮細胞には、炎症、増殖亢進に関連したタンパクが増加していることが判明した。(3) TSAS の BM と BUI を用いることにより、より客観的な涙液安定性の評価が可能であり、軽症ドライアイのスクリーニングの指標として有用であると思われた。

(4) VDT 作業とドライアイの関係を知る上で欠かせない、涙液動態、病態の判定ができるようになった。ナノテクノロジーに代表される様に我が国が世界に誇る光学、物理、コンピュータ的知識を糾合し臨床眼科学分野に役立てることができた。これらは VDT 作業従事者のドライアイの診断治療に貢献すると考えられた。

F. 健康危険情報

特記すべき情報は得られなかった。

G. 研究結果発表

1. 論文発表

1. Ban Y, Cooper LJ, Fullwood NJ, Nakamura T, Tsuzuki M, Koizumi N, Dota A, Mochida C, Kinoshita S: Comparison of ultrastructure, tight junction-related protein expression and barrier function of human corneal epithelial cells cultivated on amniotic membrane with and without air-lifting. *Exp Eye Res*, 2003;76:735-743.
2. Kawasaki S, Kawamoto S, Yokoi N, Connon C, Minesaki Y, Kinoshita S, Okubo K: Up-regulated gene expression in the conjunctival epithelium of patients with Sjogren's syndrome. *Exp Eye Res*, 2003;77:17-26.
3. Maruyama K, Yamada J, Sano Y, Kinoshita S: Th2-biased immune system promotion of allogeneic corneal epithelial cell survival after orthotopic limbal transplantation. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2003;44:4736-41.
4. Nakamura T, Endo K, Cooper LJ, Fullwood NJ, Tanifuji N, Tsuzuki M, Koizumi N, Inatomi T, Sano Y, Kinoshita S: The successful culture and autologous transplantation of rabbit oral mucosal epithelial cells on amniotic membrane. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2003;44:106-116.
5. Nakamura T, Koizumi N, Tsuzuki M, Inoki K, Sano Y, Sotozono C, Kinoshita S: Successful regrafting of cultivated corneal epithelium using amniotic membrane as a carrier in severe ocular surface disease. *Cornea*, 2003;22:70-71.
6. Nakamura T, Kinoshita S: Ocular surface reconstruction using cultivated mucosal epithelial stem cells. *Cornea*,

- 2003;22:S75-80.
7. Quantock AJ, Dennis S, Adachi W, Kinoshita S, Boote C, Meek KM, Matsushima Y, Tachibana M: Annulus of collagen fibrils in mouse cornea and structural matrix alterations in a murine-specific keratopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2003;44:1906-1911.
 8. Yamada J, Dana MR, Sotozono C, Kinoshita S: Local suppression of IL-1 by receptor antagonist in the rat model of corneal alkali injury. *Exp Eye Res*, 2003;76:161-167.
 9. Kinoshita S, Nakamura T: Development of cultivated mucosal epithelial sheet transplantation for ocular surface reconstruction. *Artif Organs*, 2004;28:22-27.
 10. Nakamura T, Yoshitani M, Rigby H, Fullwood NJ, Ito W, Inatomi T, Sotozono C, Shimizu Y, Kinoshita S: Sterilized, freeze-dried amniotic membrane: a useful substrate for ocular surface reconstruction. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2004;45:93-99.
 11. Kinoshita S, Koizumi N, Nakamura T: Transplantable cultivated mucosal epithelial sheet for ocular surface reconstruction. *Exp Eye Res*, 2004;78:483-491.
 12. 木下茂, 丸山邦夫, 小室青, 横井則彦: コンタクトレンズとオキュラーサーフェス. *日本コンタクトレンズ学会誌*, 2003;45:2-10.
 13. 木下茂: わかりやすい臨床講座 IT 眼症の捉えかた. *日本の眼科*, 2003;74:859-861.
2. 学会発表
 1. Kawasaki S, Kawamoto S, Yokoi N, Minesaki Y, Kinoshita S, Okubo K: Up-regulated gene expression in the conjunctival epithelium of patients with Sjogren's syndrome. *The Association for Research in Vision and Ophthalmology, Fort Lauderdale, U. S. A.*, 2003. 5. 4.
 2. 川崎 諭, 横井則彦, 渡辺彰英, 木下 茂, 川本祥子, 峰崎雄一, 大久保公策. Sjogren 症候群の結膜上皮における遺伝子発現変化. 第 27 回角膜カンファレンス・第 19 回日本角膜移植学会. 軽井沢. 2003. 2. 21.
 3. 木下 茂. 眼精疲労のメカニズム. 平成 15 年度日本眼科医会 記者発表会. 2003. 9. 18. 東京.
 4. 川崎 諭, 横井則彦, 渡辺彰英, 木下 茂, 川本祥子, 峰崎雄一, 大久保公策. SjOgren 症候群の結膜上皮における遺伝子発現変化. 第 57 回日本臨床眼科学会. 2003. 10. 31. 名古屋.
 - H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)
 1. 特許取得
なし
 2. 実用新案登録
なし
 3. その他
なし

オフィスワーカーにおけるドライアイスクリーニング法の開発とドライアイの発症原因の究明

分担研究者 横井則彦 京都府立医科大学 助教授

研究要旨 職域のVDT (Visual display terminal) 作業従事者に対してパラメディカルで実施可能なドライアイスクリーニング法の開発およびドライアイの発症原因を究明するために、オフィスワーカーのドライアイと涙液貯留量との関連、ソフトコンタクトレンズ (SCL) 装用と環境との関連、および、涙液減少型ドライアイにおける結膜の病態について検討した。その結果、VDT 作業従事者のドライアイ発症と涙液貯留量に有意な関連、そのスクリーニングへのメニスコメトリー法の有用性、SCL 装用者のドライアイと温度およびレンズの含水率の関連、シェーグレン症候群 (Sjogren's syndrome : SS) のドライアイと炎症の関連 (Th1 型炎症) が明らかにされた。

A. 研究目的

これまでの研究で、オフィスワーカーにおいて蒸発亢進型ドライアイが高頻度に発症することが明らかにされたが、オフィスワーカーのドライアイ発症と涙液貯留量との関連について検討した。また、SCL 表面に分布する涙液に対する周囲環境の温度および湿度のそれぞれの独立した影響について検討した。さらに SCL 表面の涙液動態に対する SCL の厚み (CT) および含水率 (WC) の影響について検討した。一方、蒸発亢進型と対比をなす、涙液減少型ドライアイの発症メカニズムについて結膜の炎症の観点から検討した。

B. 研究方法

オフィスワーカーのドライアイ発症と涙液貯留量との関連については、各種のドライアイ検査[シルマーテスト I 法 (S-T)、フルオレセイン-BUT の測定 (F-BUT)、フルオレセイン染色を用いた角膜上皮障害の AD 分類によるスコア化]、およびメニスコメトリー法による涙液貯留量評価(非接触の涙液メニスカス曲率半径測定法) 実施した、オフィスワーカーの 143 名 [男性: 82 名; 女性: 61 名; 年齢: 36.8 ± 9.3 歳] を対象として、解析を行った。

コンタクトレンズ装用とドライアイ発症との関連の検討では、湿度 (水蒸気圧で表記) を一定 (9.51mmHg) にし、温度を①15℃、②25℃、③35℃と変化させた場合と、温度を一定 (25℃) にして、湿度を④2.56 mmHg、⑤9.51 mmHg、⑥16.46mmHg と変化させた環境を人工気候室を用いて作成し、SCL (含水率 72%) 上の涙液動態を 10 名 10 眼 (平均 23.5 歳、全員男性) で検討した。評価は、涙液貯留量 (メニスコメトリー法)、SCL 上の涙液動態 [DR-1 による涙液スペキュラー像の観察 (1~5 の Grading: 高

Grade = 涙液の菲薄化を意味する) および NIBUT (Non-invasive breakup time) の測定]、問診 (0~3 で乾燥感をスコア化) で行った。

さらに、厚みおよび含水率の異なる SCL [CL-a (CT: 0.16mm, WC: 72.0%), CL-b (0.05mm, 72.0%), CL-c (0.16mm, 37.5%) を男性 10 名 (平均 22.1 歳) の右眼に装用させ、先と同様に、涙液貯留量、SCL 上の涙液動態、および、乾燥感の問診を行って評価した。

また、SS 26 例と結膜弛緩症患者 30 例について、同意のもとに、brush cytology の手法で低侵襲的に採取した結膜上皮細胞について、iAFLP 法にて遺伝子発現を調べ、疾患関連遺伝子について解析した。さらに結膜弛緩症手術時に同意のもと採取された結膜組織 [SS 眼: 5 眼、結膜弛緩症眼 (コントロール): 5 眼] について、角化 (Involucrin: IVL, Trans-glutaminase 1: Tgase 1)、増殖 (Ki67) 関連のマーカーの発現について調べた。

C. 研究結果

オフィスワーカーのドライアイ発症と涙液貯留量との関連では、ドライアイの確定眼 (101 眼) (S-T ≤ 5mm または、F-BUT ≤ 5 秒かつ、A1D1 以上)、疑い眼 (119 眼) (S-T ≤ 5mm、F-BUT ≤ 5 秒、A1D1 以上のいずれか 1 つ)、正常眼 (66 眼) のそれぞれで、涙液メニスカスの曲率半径は、0.32 ± 0.09、0.34 ± 0.10、0.39 ± 0.16 であり、正常眼に比べてドライアイの確定眼、疑い眼で有意に涙液貯留量が少ないことが示された。一方、CL の装用、非装用 (曲率半径はそれぞれ、0.33 ± 0.11、0.35 ± 0.12)、あるいは、男、女 (それぞれ、0.36 ± 0.12、0.34 ± 0.11) の間には、涙液メニスカス曲率半径に有意な差はなく、涙液貯留量は、オフィスワーカーのドライアイ発症における、性

別、CLとは異なる新たなリスクファクターと考えられた。また、メニスコメトリー法による涙液メニスカス曲率半径のカットオフ値を 0.24mm に設定すると、それ以下では、ドライアイの確定例が有意に多い ($p=0.016$) ことが分かり、メニスコメトリー法がその非侵襲性からパラメディカルに実施可能なドライアイのリスクファクターのスクリーニング法になるのではないかと考えられた。

一方、SCL 着用者のドライアイの発症と環境との関連では、涙液貯留量は、環境による差がなかったが ($p>0.05$)、SCL 上の涙液の Grade は、低温で有意に ($p<0.01$) 高くなり [① 3.3 ± 1.0 ; ② 1.7 ± 1.3 ; ③ 1.7 ± 0.9 (mean \pm SD)]、涙液の菲薄化が示された。また、低温では、NIBUT は短縮し、乾燥感のスコアが有意に ($p<0.01$) 増加した [① 1.0 ± 0.6 ; ② 0.4 ± 0.5 ; ③ 0.2 ± 0.4]。しかし、湿度の変化では、有意な影響は見られなかった。

厚みおよび含水率の異なる SCL 間の検討では、涙液貯留量に有意差はなかったが、SCL 上の涙液の Grade は、CL-c で有意に ($p=0.024$) 低い Grade となり [CL-a: 2.8 ± 0.8 ; CL-b: 2.7 ± 1.0 ; CL-c: 2.0 ± 0.6 (mean \pm SD)]、NIBUT は、CL-c で有意に ($p=0.019$) 長く、SCL 上の涙液は安定と考えられた (CL-a: 2.3 ± 1.6 秒; CL-b: 2.5 ± 2.0 ; CL-c: 3.7 ± 2.7)。また、乾燥感のスコアは、CL-c で有意に ($p=0.023$) 低かった (CL-a: 1.6 ± 0.9 秒; CL-b: 1.7 ± 0.8 ; CL-c: 0.9 ± 0.7)。

SS の結膜上皮の遺伝子発現解析では、インターフェロン γ によって誘導される、角化、炎症、増殖亢進に関係したタンパク (サイトケラチン 6、16、17、カリクレイン 7、アンフィレグリンなど) の発現の亢進が確認され、組織学的検討では、SS の結膜上皮細胞では、コントロールに比べて、有意に IVL および TGase1 の発現が亢進し、Ki67 陽性細胞は、正常の約 2 倍であった。

D. 考察

オフィスワーカーのドライアイ発症には、VDT 作業、CL 着用、マイボーム腺機能不全、温度・湿度など環境因子、既存の涙液減少などの多くの要因が関与していると考えられ、非侵襲的検査法としてメニスコメトリー法が有用と考えられた。一方、涙液減少型ドライアイの代表である SS の結膜上皮は、遺伝子レベルにおいて、角化および Th1 に関連炎症の方向にシフトしているのではないかと考えられた。

E. 結論

オフィスワーカーにおけるドライアイの発症には、涙液貯留量の減少も要因の一つになっていると考えられた。また、SCL 着用と環境との関連では、SCL 表面上の涙液は、低温で大きく不安定化し、着用者の乾燥感が増加することが判明した。しかも、SCL 上の涙液は、低含水 SCL で厚くなるとともに、安定化し、乾燥感も軽減することが明らかになった。また、SS の結膜上皮細胞には、インターフェロン γ によって誘導される角化、炎症、増殖亢進に関連したタンパクが増加していることが判明した。

F. 健康危険情報

特記すべき情報は得られなかった。

G. 研究結果発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 1) 横井則彦, 木下 茂, 坪田一男, 堀口俊一, 日野 孝: オフィスワーカーにおけるドライアイの発症とマイボーム腺の関連. 「IT 眼症と環境因子」第 2 回 IT 研究会, 平成 15 年 4 月 20 日, 福岡
- 2) 横井則彦: ドライアイに関する疫学的調査. 平成 15 年度日本眼科医会 記者発表会, 第 56 回日本臨床眼科学会, 平成 15 年 9 月 18 日, 東京
- 3) 横井則彦: オフィスワーカーにおけるドライアイの現状と課題. シンポジウム IT 眼症と環境因子. 第 57 回日本臨床眼科学会, 平成 15 年 11 月 1 日, 名古屋
- 4) 丸山邦夫, 横井則彦, 木下 茂: ソフトコンタクトレンズ上の涙液動態 レンズ厚みおよび含水率の検討. 第 57 回日本臨床眼科学会, 平成 15 年 11 月 1 日, 名古屋
- 5) 川崎 諭, 横井則彦, 渡辺彰英, 木下 茂, 川本祥子, 峯崎雄一, 大久保公策: Sjogren 症候群の結膜上皮における遺伝子発現変化. 第 57 回日本臨床眼科学会, 平成 15 年 10 月 31 日, 名古屋
- 6) Kawasaki S, Kawamoto S, Yokoi N, Minesaki Y, Kinoshita S, Okubo K: Up-regulated gene expression in the conjunctival epithelium of patients with Sjogren's syndrome. The Association for Research in Vision and Ophthalmology, 5. 4. 2003, Fort Lauderdale, U. S. A.
- 7) Maruyama K, Yokoi N, Kinoshita S: Effect

of temperature and humidity on tear film during soft contact lens wear. The Association for Research in Vision and Ophthalmology, 5.7. 2003, Fort Lauderdale, U. S. A.

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

ドライアイ患者数の推計に関する研究

分担研究者 大橋裕一 愛媛大学医学部教授

研究要旨 角膜形状解析装置 TMS-2N のドライアイ解析ソフト Tear Stability Analysis System (TSAS) の涙液安定性の指標である Break-up map (BM) と Break-up index (BUI) を用いて、BUT 短縮型ドライアイのスクリーニングの精度について検討した。TSAS の BM と BUI は、軽症ドライアイのスクリーニングの指標として有用であることが示された。

A. 研究目的

我々はこれまでに、角膜形状解析装置 TMS-2N (トーマー) を用いて、従来からの涙液安定性の指標である BUT (涙液破壊時間) よりも非侵襲的かつ多面的に涙液安定性の評価が可能なソフト Tear Stability Analysis System (TSAS) の開発を行ってきた。ドライアイをスクリーニングする際、最も問題となるのは、ドライアイ軽症例である BUT 短縮型ドライアイである。今回は、TSAS の涙液安定性の指標である開眼後 10 秒間の涙液安定性を動的に評価できるカラーコードマップ (break-up map; BM) と、BM をもとに考案された BUI (break-up index) をもとに、TSAS の軽症ドライアイに対するスクリーニングの精度について検討した。

B. 研究方法

対象は、正常者 10 例 20 眼 (N 群) (41.4 ± 10.8 才)、BUT 短縮・角膜上皮障害 (-) 16 例 20 眼 (BUT 短縮・SPK (-) 群) (43.2 ± 15.5 才)、BUT 短縮・角膜上皮障害 (+) 10 例 14 眼 (BUT 短縮・SPK (+) 群) (45.5 ± 17.3 才)、BUT 短縮・角膜上皮障害 (+) 10 例 18 眼 (BUT 短縮・SPK (+) 群) (47.2 ± 18.6 才) である。フルオレセイン染色による BUT の測定後、トポグラフィーを 1 秒間隔に 10 秒間撮影して TSAS による解析を行った。10 秒間の総合評価を示す BM (break-up map) では 1 秒以内でトポグラフィーが変化した部分を赤、10 秒間変化しない部分を青として各秒を 11 段階 (0 ~ 10 秒に相当) にカラーコード化し、それぞれの面積を表示する。得られたイメージを数量化するために、各秒数における面積比率 (%) と秒数との積の総和を 10 で除したものを BUI

(break-up index) と定義した。この場合、満点は 100 となり高値ほど涙液層が安定していることを意味する。

C. 研究結果

BM は、N 群と BUT 短縮・SPK (-) 群において寒色系の面積が大部分を占め、BUT 短縮・SPK (+) 群と BUT 短縮・SPK (-) 群では寒色暖色混合の多彩な色分布をする傾向が見られた。BUI は、N 群 82.0 ± 6.3 、BUT 短縮・SPK (-) 群 72.2 ± 13.8 、BUT 短縮・SPK (+) 群 52.8 ± 17.0 、BUT 短縮・SPK (-) 群 36.0 ± 17.5 であり、4 群の間に有意差が見られた ($p < 0.0001$)。

D. 考察

TSAS の BM は、経時的な涙液ブレイクアップの過程を面積表示し、涙液の安定性を時間とエリアの両面から視覚的に評価できるシステムである。すなわち、涙液安定性が非常に不良な場合は赤系の面積がマップの大半を占め、非常に良好な場合は青系の面積が大半を占めて、マップをみただけで涙液の安定性が一目瞭然である。しかし、多色が混合したマップになると、マップだけでは症例間の比較が困難になるケースもあり、他に比較する指標が必要になってきた。そこで、BM をもとに BUI というインデックスを考案した。BUI は、高値ほど涙液が安定していることを意味する。BM では、BUT 短縮型ドライアイにおいても角膜上皮障害が出現する率が高くなるほど、色分布が多色混合のマップになり、定性的にドライアイのスクリーニングが可能であると考えられた。また、BUI も BUT 短縮型ドライアイの上皮障害出現率が上昇するにつれて低値を示し、定量的な

ライアイのスクリーニングの可能性が示された。現時点で、本法における正常値は BUI で 80 前後と推定される。

さらに測定中のアライメント確保などの問題は残されているが、眼科臨床にすでに普及しているトポグラフィ装置を利用できる点で、その臨床的価値は非常に高いと言える。

E. 結論

TSAS の BM と BUI を用いることにより、より客観的な涙液安定性の評価が可能である。TSAS の BM と BUI は、軽症ドライアイのスクリーニングの指標として有用である。

F. 健康危険情報

特記すべき情報は得られなかった。

G. 研究結果発表

1. 論文発表

Goto T., et.al.

A new method for tear film stability analysis using videokeratography. Am J Ophthalmol Am J Ophthalmol, 135(5): 607-612, 2003.

Goto T., et al.

Evaluation of the tear film stability after laser in situ keratomileusis using the tear film stability analysis system.

Am J Ophthalmol, 137(1): 116-120, 2004.

2. 学会発表

山口昌彦

TSAS によるドライアイ診断 第 57 回日本臨床眼科学会専門別研究会オキュラーサーフェス 2003/10/31

山口昌彦 他

TSAS による BUT 短縮例の涙液安定性評価 第 28 回角膜カンファランス・第 20 回日本角膜移植学会 2004/2/19

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（感覚器障害等研究事業）
分担研究報告書
ドライアイにおける視機能低下に関する研究

分担研究者 榛村重人 東京歯科大学眼科講師

研究要旨 VDT 症候群によるドライアイ（オフィスドライアイ）は病態がはっきりしていないため、涙液の非侵襲的計測による正確なドライアイ診断を目指して、実用視力計、TSAS システム（涙液安定性測定装置）、涙液蒸発量測定装置、涙液ナノテクノロジーなどの方法を開発した。これらの測定はオフィスドライアイの診断治療に貢献すると思われた。

A. 研究目的

VDT (Visual display terminals) 作業従事者やコンタクトレンズ装用者の増加、オフィス環境の乾燥化とともにドライアイが増加していると考えられるが、その実態はまだ明らかではない。そこで、本研究では、特に VDT 作業従事者におけるドライアイ（オフィスドライアイ）の実態を調査し、オフィス環境におけるドライアイの発症メカニズムの解明、新しい非侵襲的検査法を用いたスクリーニング法の開発をめざす。これらは、厚生労働行政における「VDT 作業のための労働衛生上の指針」を受けたものでもあり、「VDT 作業者の健康診断」の一環として、ドライアイ検査、予防の必要性を説き、その検査法、予防法の確立をめざすことを目的とするものである。

B. 研究方法

VDT 作業とドライアイの関係検討のため非侵襲的ドライアイ診断の開発を目指した。

VDT 作業中の無自覚な瞬目抑制、涙液蒸発亢進による視力低下の検査システムとして実用視力計の開発、涙液安定性評価のために TSAS システム、涙液蒸発量測定装置およびドライアイ観察装置 DR-1 のために涙液ナノテクノロジーを応用した涙液干渉像定量システムを開発した。

（倫理面への配慮）

本研究では健常者およびドライアイ患者に対して、本研究の意義、目的、実施方法などを文書を用いて十分な説明を行った後、同意を取得して実施した。

C. 研究結果

実用視力計、TSAS system (涙液安定性測定装置)、涙液蒸発量測定装置および涙液ナノテクノロジー（涙液干渉像観察装置 DR-1）による非侵襲的計測にて、健常者とドライアイ患者との有意な差を

示すことが可能であり、ドライアイのスクリーニングに有用であることを示した。

D. 考察

ドライアイは透明で目に見えない涙液が対象であるため、自然な姿の観察が難しかった。これが診断、治療を難しいものにしてきた大きな原因であるが、今回の成果で非侵襲的計測が進歩したため、病態解明が格段に進むことが期待される。とくにオフィス労働者のドライアイは、患者が多忙なためもともと医療機関を受診し難いこともあり、VDT 検診などの拡充と非侵襲的計測の普及を押し進めることにより患者への負担が少なく、且つ情報量の多い診断治療を行うことで本研究の社会還元、貢献になると思われる。

E. 結論

結論 VDT 作業とドライアイの関係を知る上で欠かせない、涙液動態、病態の判定をできるようになった。涙液ナノテクノロジーに代表される様に我が国が世界に誇る光学、物理、コンピューターの知識を糾合し臨床眼科学分野に役立てることができた。これらは VDT 症候群によるドライアイ（オフィスドライアイ）の診断治療に貢献すると考えられた。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Goto E, Dogru M, Kojima T, Tsubota K. Computer-synthesis of an interference color chart of human tear lipid layer, by a colorimetric approach. Invest Ophthalmol Vis

Sci. 2003 Nov;44(11):4693-7.

2) Shimmura S, Ueno R, Matsumoto Y, Goto E, Higuchi A, Shimazaki J, Tsubota K.

Albumin as a tear supplement in the treatment of severe dry eye. Br J Ophthalmol. 2003;87:1279-1283.

3) Kojima, T, Ishida, R, Dogru, M, Goto, E, Takano, Y, Matsumoto, Y, Kaido, M, Ohashi, Y, Tsubota, K. A new non-invasive tear stability analysis system (TSAS) for the assessment of dry eyes. IOVS, *in press*

4) Goto, E, Yagi, Y, Matsumoto, Y, Tsubota, K. Impaired functional visual acuity of dry eye patients, Am J Ophthalmol, 2002, 133, 181-6

5) 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, 2003, 135, 704-5

6) Goto, E, Endo, K, Suzuki, A, Fujikura, Y, Matsumoto, Y, Tsubota, K.

Tear evaporation dynamics in normal subjects and subjects with obstructive meibomian gland dysfunction, IOVS, 2003, 44, 533-9

2. 学会発表

1) 後藤英樹, 村戸ドール, 小島隆司, 松本幸裕, 石田玲子, 海道美奈子, 鈴木慎太郎, 坪田一男
カラリメトリーと白色光薄膜干渉原理によるナノテクノロジーを用いた涙液油層の定量化

第57回臨床眼科学会, 2003, 11, 1名古屋

2) 小島隆司, 石田玲子, 後藤英樹, 海道美奈子, 松本幸裕, 村戸ドール, 坪田一男

フーリエ解析を用いたドライアイ患者におけるTSAS

第57回臨床眼科学会, 2003, 11, 1名古屋

3) Eiki Goto, Quantification of tear interference images, Kyoto Cornea Club, 2003, 12, 5京都

4) 石田玲子, 小島隆司, 後藤英樹, 松本幸裕, 村戸ドール, 海道美奈子, 坪田一男

ヒアルロン酸ナトリウム点眼液のドライアイによる視機能低下への効果

角膜カンファランス, 2004, 2, 19 米子

5) 小島隆司, 石田玲子, 後藤英樹, Murat Dogru, 坪田一男

ドライアイによる角結膜障害に対する自己血清点眼の効果-prospective study

角膜カンファランス, 2004, 2, 19 米子

H. 知的所有権の取得状況

なし。

VDT作業従事者におけるドライアイの発症に関する研究

分担研究者 日野 孝 日本予防医学協会関西支部附属診療所長

研究要旨 職域の VDT 作業従事者におけるドライアイ発症の実態について知るために、企業の現場において実施されたドライアイ検査の結果について検討した。その結果、今回、検討対象とした 143 名においても、高頻度（42.0%）にドライアイが発症していることや、女性、コンタクトレンズ（CL）装用者にドライアイが多いことが明らかにされ、さらに、涙液貯留量の減少が、ドライアイの発症に関与していることが明らかにされた。以上のことから、職域におけるドライアイ対策の必要性が示唆された。

A. 研究目的

VDT 作業従事者は、画面を長時間注視するため、瞬目回数が減少し、眼表面の涙液の蒸発が亢進して、ドライアイを発症することが予想される。そこで、職域の現場における VDT 作業従事者のドライアイの発症状況について調査、解析し、ドライアイのスクリーニングや予防法について検討することを目的とする。

B. 研究方法

今回の解析対象は、2001 年 11 月から 2002 年 2 月までに、大阪において VDT 健診を受診し、かつ本調査への参加の同意を得た 143 名（男性 82 名、女性 61 名、年齢 32.6 ± 6.6 歳）であり、ドライアイ検査としては、パラメディカルによるメニスコメトリー（非接触涙液メニスカス曲率半径測定：涙液貯留量の評価）、アンケート調査、ならびに、眼科医による涙液の質的、量的評価【フルオレセイン BUT (F·BUT) とシルマーテスト I 法 (S·T)】および、角膜上皮障害の検査 (AD 分類) を行った。それらの検査結果をもとにドライアイの診断基準（1995 年ドライアイ研究会）に準拠してドライアイの診断を行い、ドライアイのリス

クファクター、メニスコメトリーの有用性について検討した。

C. 研究結果

検討した 143 名において、ドライアイの確定例[少なくとも 1 眼がドライアイの確定眼 (S·T \leq 5mm または F·BUT \leq 5 秒、かつ、A1D1 以上)]、疑い例 (少なくとも 1 眼がドライアイの疑い眼 : S·T \leq 5mm、F·BUT \leq 5 秒、A1D1 以上のいずれか 1 つ)、ドライアイなしの割合は、それぞれ、42.0%、43.4%、14.7%であり、確定眼、疑い眼、ドライアイのない眼は、それぞれ、35.3%、41.6%、23.1%であった。ドライアイ確定例の性差は男性 34.2%、女性 52.5%と女性に有意に多く ($p=0.0136$)、CL 非装用、装用では、それぞれ、33.7%、61.9%と CL 装用者に有意に確定例が多かった ($p=0.0010$)。VDT 作業従事者のドライアイ発症と涙液貯留量[涙液メニスカス曲率半径 (R) で評価]との関連では、ドライアイの確定眼、疑い眼、なし眼のそれぞれで、R は、 0.32 ± 0.09 、 0.34 ± 0.10 、 0.39 ± 0.16 であり、ドライアイのない眼に比べて、確定眼、疑い眼で有意に ($p < 0.05$) 涙液貯留量が少ないと考えられた。一方、CL の装用、

非装用（それぞれ、 $R=0.33\pm 0.11$ 、 0.35 ± 0.12 ）、あるいは、男、女（それぞれ、 $R=0.36\pm 0.12$ 、 0.34 ± 0.11 ）における R の有意差は見られず、涙液貯留量の減少は、オフィスワーカーのドライアイ発症における、性別、CL とは異なる新たなリスクファクターと考えられた。

D. 考察

VDT 作業従事者とドライアイの発症に密接な関係があることが明らかにされてきたが、今後、適切な VDT 作業時間、施設の適切な環境（湿度、温度など）、適切な休憩の取り入れ方などを含めて、労働衛生上の観点から、VDT 作業環境について検討してゆく必要があると考えられた。また、VDT 作業従事者におけるリスクファクターとして、パラメディカルに実施可能なものとして、これまでに明らかにされたドライアイの症状（充血、乾燥感、流涙）、女性、CL 装用の有無の聴取に加えて、メニスコメトリー法は、VDT 作業従事者における既存の涙液減少型ドライアイをスクリーニングする上での有用性の期待できる方法と考えられた。今後、職域におけるドライアイ対策をさらに推進してゆく必要があると考えられる。

E. 結論

今回、涙液貯留量の非侵襲的な評価法であるメニスコメトリー法を実施した 143 名の VDT 作業従事者について、ドライアイ検査の解析を行ったが、前年度までに行われた大規模疫学的調査の解析結果と同様の結果が得られた。すなわち、VDT 作業従事者においてドライアイが多数存在する可能性、ドライアイ確定のリスクファクターとして、

女性および CL 装用があること、さらに、今回新たに、涙液貯留量の減少が、リスクファクターであることが明らかにされた。前年度までの検討で、VDT 作業従事者におけるドライアイが蒸発亢進型であることが示されているため、今回の検討結果は、既存の涙液減少型が蒸発亢進型ドライアイ発症のリスクファクターとなりうることを示すものと解釈される。また、メニスコメトリー法には、まだ市販された機器はないが、本法は、非侵襲のためパラメディカルにも検査の施行が可能であり、今後の VDT 検診にドライアイ検査を組み入れる上で、有用な検査法になるのではないかと考えられた。

F. 健康危険情報

特記すべき情報は得られていない。

G. 研究結果発表

1. 論文発表

日野 孝、倉下直巳、川原正一、岩田清治、堀口俊一、圓藤吟史、横井則彦、木下 茂、坪田一男：VDT 作業者におけるドライアイに関する調査（第一報）、産業衛生学雑誌、43 巻（臨時増刊号）：470，2003.

2. 学会発表

横井則彦、木下 茂、坪田一男、堀口俊一、日野 孝：オフィスワーカーにおけるドライアイの発症とマイボーム腺の関連。「IT 眼症と環境因子」第 2 回 IT 研究会、平成 15 年 4 月 20 日、福岡

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

ドライアイに係る疫学調査の評価に関する研究

分担研究者 渡邊能行 京都府立医科大学 教授

研究要旨 本研究班で行ったオフィスワーカーにおけるドライアイに係る調査の解析について疫学的吟味を行った。基本的な解析方法等については妥当なものであったと評価できる。ただし、より数量的に評価するためにオッズ比や相対危険度といった指標を用いることと年齢や他の関連する要因を補正することも推奨される。加えて、スクリーニングという視点からは感度や特異度並びに陽性反応適中度といったスクリーニングの妥当性についてもさらに検討することも推奨される。

A. 研究目的

本研究班で行ったオフィスワーカーにおけるドライアイと涙液貯留量との関連についての解析について疫学的吟味を行ない、最終的なまとめに役立てることが本分担研究の目的である。

B. 研究方法

オフィスワーカー143人（男性82人、女性61人）を対象として、シルマーテストI法（S-T）、フルオレセインbreakup time（F-BUT）の測定とフルオレセイン染色による角膜上皮障害の分類（AD分類）によってドライアイの者を同定すると同時に、メニスコメトリー法による涙液貯留量評価（非接触の涙液メニスカス曲率半径測定法）実施して、ドライアイと涙液貯留量との関連について検討した。加えて、涙液貯留量とコンタクトレンズ（CL）装用との関連も検討した。なお、対象者の平均年齢±標準偏差は36.8±9.3歳であった。

C. 研究結果

(1) ドライアイの頻度

ドライアイの確定眼（S-T≤5mm または、F-BUT≤5秒かつ、A1D1以上）は101眼（35.3%）、ドライアイの疑い眼（S-T≤5mm、F-BUT≤5秒、A1D1以上のいずれか1つ）は119眼（41.6%）、正常眼（上記以外）は66眼（23.1%）であった。

(2) 上記各群における涙液貯留量評価としての非接触の涙液メニスカス曲率半径は、ドライアイの確定眼0.32±0.09mm、ドライアイの疑い眼0.34±0.10mm、正常眼0.39±0.16mmであり、正常眼に比べてドライアイの確定眼、疑い眼で有意に涙液貯留量が少ないことが示された。なお、男性では0.36±0.12mm、女性

では0.34±0.11mmであり性差はなかった。CLの装用眼では0.33±0.11mm、非装用眼では0.35±0.12mmであり、CLの装用の有無は涙液貯留量と関連していなかった。

また、メニスコメトリー法による涙液メニスカス曲率半径のカットオフ値を0.24mmに設定すると、それ以下では、ドライアイの確定例が有意に多い（p=0.016）ことが分かり、メニスコメトリー法がその非侵襲性からパラメディカルに実施可能なドライアイのリスクファクターのスクリーニング法になる可能性が示唆された。

(3) 研究手法について

この結果は、基本的に病態としてのドライアイの有無と要因としての涙液貯留量の多寡との間の関連を検討するもので妥当なデザインと考えられる。涙液貯留量の指標となる涙液メニスカス曲率半径は、性別やCLの装着の有無の影響は受けなかった点で、独立したドライアイの指標となると考えることは妥当である。

D. 考察

ドライアイと涙液貯留量の指標となる涙液メニスカス曲率半径との関連の検討については、研究デザインがドライアイという疾病の同定と曲率半径の測定という要因の確認を同時に行なう横断的な調査をベースとしているのでドライアイの有病者とドライアイの非有病者である健常者の2群において曲率半径のカットオフ値で2群に分けて比較するという横断的な症例・対照研究の手法を用いることも可能と思われる。症例・対照研究の手法を用いれば、オッズ比という関連の指標とその95%信頼区間で評価することも可能である。オッズ比が1より有意に大きければ、偶然性を超えて

(偶然性を排除して)ドライアイ有病のリスクを高めていることと評価できる。また、涙液メニスカス曲率半径のカットオフ値を確診と疑診の2段階設けることができれば、用量反応関係 (dose-response relationship) をオッズ比として評価することも可能である。

上記の検討においても、基本的な要因である年齢やこれまでドライアイの有病との関連が推定されてきた CL 着装の有無等の要因も加えてこれらの影響を補正したオッズ比や相対危険度として検討することも可能であり、またそうすることが望まれる。

また、涙液メニスカス曲率半径のカットオフ値を 0.24mm とすることで、ドライアイのリスクファクターのスクリーニング法になる可能性が示唆されたことについては、今回検討した 286 眼について、ドライアイの有無と涙液メニスカス曲率半径のカットオフ値よりも大きい小さいかで、2×2 表のクロス集計を行い、感度や特異度並びに陽性反応適中度といったスクリーニングの妥当性についてもさらに検討することが可能である。

E. 結論

本研究班で行ったドライアイに係る疫学調査について疫学的吟味を行ったところ、基本的

な解析方法等については妥当なものであったと評価できた。ただし、より数量的に評価するためにオッズ比や相対危険度といった指標を用いることと年齢や他の関連する要因を補正することも推奨される。加えて、スクリーニングという視点からは感度や特異度並びに陽性反応適中度といったスクリーニングの妥当性についてもさらに検討することが推奨される。

F. 健康危険情報

特記すべき情報は得られなかった。

G. 研究結果発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
横井則彦	前眼部フルオロ フォトメトリー	眞鍋禮三、 木下 茂、 大橋裕一監 井上幸次、 渡辺 仁、 前田直之、 西田幸二編	角膜クリニ ック第2版	医学書院	東京	2003	212-215
広谷有美、 横井則彦	眼表面疾患に対 する点眼治療	大野重昭、 谷原秀信編	眼科診療の リスクマネ ージメント	金原出版	東京	2003	18-23
横井則彦、 木下 茂	シェーグレン症 候群の眼科治療	住田孝之、 竹内 勤、 山本一彦編	シェーグレ ン症候群へ の Strategy 3	第一製薬	東京	2003	21-28
横井則彦、 西井正和	糸状物の処理	下村喜一、 井上幸次編	眼科診療プ ラクティス 101 IV. 外科的 治療.前眼 部疾患のト ラブルシュ ーティング	文光堂	東京	2003	101
横井則彦、 西井正和	涙液メニスカス ってどうみるの	下村喜一、 井上幸次編	眼科診療プ ラクティス 101 I. 検査. 5. 涙液試験. 前眼部疾患 のトラブル シューティ ング	文光堂	東京	2003	21-22

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
横井則彦	ドライアイ治療のオプションー外科治療ー.	あたらしい眼科	20 (1)	29-35	2003
木下 茂、 丸山邦夫、 小室 青、 横井則彦	コンタクトレンズとオキュラーサーフェス.	日本コンタクトレンズ学会誌	45 (1)	2-10	2003
丸山邦夫、 横井則彦	コンタクトレンズ装用眼のティアダイナミクス.	日本コンタクトレンズ学会誌	45 (2)	60-65	2003
横井則彦	眼瞼縁,マイボーム腺における細菌の増殖と眼疾患 細菌学から.	日本の眼科	74 (6)	565-568	2003
横井則彦	蒸発亢進型ドライアイの原因とその対策.	日本の眼科	74 (8)	867-870	2003
木下 茂	わかりやすい臨床講座 IT眼症の捉えかた.	日本の眼科	74 (8)	859-861	2003
横井則彦	抗緑内障点眼薬による角膜障害.	日本の眼科	74 (10)	1135	2003
横井則彦、 丸山邦夫	オキュラーサーフェスに詳しくなろう！.	眼科ケア	5(11)	16-17	2003
西井正和、 横井則彦、 小室 青、 杉田二郎、 中村 葉、 小嶋健太郎、 木下 茂	涙点プラグの違いによる脱落率の検討.	日本眼科学会雑誌	107 (6)	322-325	2003
広谷有美、 横井則彦、	下眼瞼皮膚粘膜接合部及び結膜弛緩症の程度加齢性	日本眼科学会雑誌	107 (7)	363-368	2003

小室 青、 木下 茂	変化と両者の関連.				
丸山邦夫、 横井則彦、 西井正和、 木下 茂	ドライアイ治療におけるデジタル画像を用いた涙小管の疎通性の評価.	日本眼科学 会雑誌	107 (9)	526-529	2003
広谷有美、 横井則彦、 都築祐勝、 木下 茂	涙点閉鎖術後の角膜及び結膜におけるローズベンガル染色についての検討.	日本眼科学 会雑誌	107 (11)	719-723	2003
Shimmura S, Ueno R, Matsumoto Y, Goto E, Higuchi A, Shimazaki J, Tsubota K.	Albumin as a tear supplement in the treatment of severe dry eye.	Br J Ophthalmol	87(10)	1279-1283	2003
Goto T, Zheng X, Klyce SD, Kataoka H, Uno T, Karon M, Tatematsu Y, Bessyo T, Tsubota K, Ohashi Y.	A new method for tear film stability analysis using videokeratography.	Am J Ophthalmol	135(5)	607-612	2003
Kawasaki S, Kawamoto S, Yokoi N, Cannon CJ, Minesaki Y, Kinoshita S, Okubo K	Up-regulated gene expression in the conjunctival epithelium of patients with Sjögren syndrome.	Exp Eye Res	77 (1)	17-26	2003