

200712026A

様式A-1(5)

厚生労働科学研究費補助金研究報告書

平成20年3月30日

厚生労働大臣 殿

住 所 〒248-0002 神奈川県鎌倉市二階堂76-8

フリカ ナ ゴトウ エイキ

研究者 氏 名 後藤 英樹

(所属機関 鶴見大学・歯学部)

平成19年度厚生労働科学研究費補助金(医療機器開発推進研究事業)に係る研究事業を完了したので次のとおり報告する。

研究課題名(課題番号) : ナノメディシン分野における難治性眼表面疾患による涙液障害に対する超微細画像技術(ナノレベルイメージング)を応用した涙液再生治療法の開発(H18-ナノー若手-004)

国庫補助金精算所要額 : 金 5,000,000 円也(うち間接経費 0円)

1. 厚生労働科学研究費補助金研究報告書表紙 (別添1のとおり)
2. 厚生労働科学研究費補助金研究報告書目次 (別添2のとおり)
3. 厚生労働科学研究費補助金総括研究報告書 (別添3のとおり)
4. 厚生労働科学研究費補助金分担研究報告書 (別添4のとおり)
5. 研究成果の刊行に関する一覧表 (別添5のとおり)
6. 研究成果による特許権等の知的財産権の出願・登録状況
(総括研究報告書、分担研究報告書の中に、書式に従って記入すること。)
7. 健康危険情報
 - ・研究の結果、得られた成果の中で健康危険情報(国民の生命、健康に重大な影響を及ぼす情報として厚生労働省に報告すべきものがある場合や、研究過程において健康危険情報を把握した場合には、国民の生命、健康に重大な影響を及ぼすと考えられる内容と理由を簡潔に記入するとともに、その情報源(研究成果、研究者名、学会発表名、雑誌等の詳細)について記述すること。
 - ・既に厚生労働省に通報した健康危険情報であっても、本研究報告書の提出の時点において健康危険情報に該当すると判断されるものについては記述すること。
 - ・分担研究者、研究協力者の把握した情報・意見等についても主任研究者がとりまとめ、一括して総括研究報告書に記入すること。
 - ・なお、交付基準額等決定通知の添付文書において、健康危険情報を把握した際には、一定の書式で速やかに厚生労働省健康危機管理官まで通報していただくよう協力をお願いしているため、本件とともに留意すること。

厚生労働科学研究費補助金
医療機器開発推進研究事業

ナノメディシン分野における
難治性眼表面疾患による涙液障害に対する
超微細画像技術（ナノレベルイメージング）
を応用した涙液再生治療法の開発

平成19年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 後藤 英樹

平成20（2008）年 3月

目 次

I. 総括研究報告

ナノメディシン分野における難治性眼表面疾患による涙液障害に対する超微細
画像技術（ナノレベルイメージング）を応用した涙液再生治療法の開発

後藤英樹

3

II. 分担研究報告

1. 涙液水層治療としての成功率のより高い涙点閉鎖術の開発

坪田一男

7

2. 涙液油層再生治療による涙液蒸発率抑制の研究

村戸ドール

10

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

13

厚生労働科学研究費補助金（医療機器開発推進研究事業）
総括研究報告書

ナノメディシン分野における難治性眼表面疾患による涙液障害に対する超微細画像技術
（ナノレベルイメージング）を応用した涙液再生治療法の開発

主任研究者 後藤英樹 鶴見大学歯学部准教授

研究要旨

目的：現在日本のドライアイ患者数は全国で約2200万人といわれ、なかでもシェーグレン症候群・慢性スチーブンスジョンソン症候群に伴うドライアイは視覚障害を伴う難治性眼表面疾患であり、早急な治療法の確立が必要とされている。健常な涙液は油層・水層・ムチン層の三層構造をなしているといわれているが、その解剖生理、または病理を臨床的に評価する方法は確立していない。本研究ではこれら既存の治療で治癒しない患者の治療の為、涙液油層薄膜・水層薄膜の評価及びその欠乏に対する治療、すなわち健常な涙液構造の再生による難治性眼表面疾患の治療を目指す。

本年度は昨年に引き続き：(1)主任研究者である後藤が総括を行うとともに涙液層厚み定量システムの開発を昨年度より発展させ、下記分担研究者坪田の行っている治療方法の評価も行い；(2)分担研究者である坪田が涙液水層治療としての成功率のより高い涙点閉鎖術の開発を行い、；(3)分担研究者である村戸ドールが涙液油層再生治療による涙液蒸発率抑制の研究を、それぞれ担当した。（一部平成20年度の計画が前倒しされた。）

研究方法：健常人(nl群)14例28眼および涙液分泌低下型ドライアイ(DE群)27例49眼を対象とした。両群の涙液層厚みを測定し比較した。また、涙点閉鎖術前後の涙液水層厚みを比較した。工業用薄膜厚み測定装置(Quore 1100および1000, マミヤOP, さいたま)をカスタマイズして使用し、涙液層厚み

測定を行った。涙液層厚み(d)は干渉の原理から以下のように求められた：
$$d = \frac{\lambda_{2m} \lambda_{2m+1}}{4n(\lambda_{2m} - \lambda_{2m+1})}$$
。ま

た、同時に眼表面所見評価としてフルオレセイン角膜染色スコア、ローズベンガル角結膜染色スコア、涙液層破壊時間、シルマーテスト値を測定した。

研究結果：涙液層厚みはDE群においてNL群に比べて薄かった。眼表面の評価は全項目（フルオレセイン角膜染色スコア、ローズベンガル角結膜染色スコア、涙液層破壊時間、シルマーテスト値）においてDE群でnl群と比べて悪化していた。また、ドライアイ患者において涙点閉鎖術後に涙液層厚みが増加した。

結論：薄膜厚み測定装置を使用した涙液層厚みの測定が可能であり、角膜前面の涙液量の低下を非侵襲すなわち正確に評価できる手段であると思われた。ドライアイにおける涙液層厚みは世界で初めて報告された。薄膜厚み測定装置にて計測した涙液層厚みは涙液分泌低下型ドライアイ患者において健常人と比べ有意に低値を呈し、涙点閉鎖手術により回復した。

分担研究者

坪田一男 慶應義塾大学医学部教授

村戸ドール 慶應義塾大学医学部准教授

A. 研究目的

現在日本のドライアイ患者数は全国で約2200万人といわれ、なかでもシェーグレン症候群・慢性スチーブンスジョンソン症候群に伴うドライアイは視覚障害を伴う難治性眼表面疾患であり、早急な治療法の確立が必要とされている。健全な涙液は油層・水層・ムチン層の三層構造をなしているといわれているが、その解剖生理、または病理を臨床的に評価する方法は確立していない。本研究では、これら既存の治療で治癒しない患者の治療の為、涙液油層薄膜・水層薄膜の評価および再生をめざしている。

本年度は、その中で主任研究者後藤は難治性疾患による涙腺の障害に対する新規治療法の開発を総括し、分担研究者坪田は涙液水層治療としての成功率のより高い涙点閉鎖術の開発、分担研究者村戸ドールは涙液油層再生治療による涙液蒸発率抑制の研究を行った。本稿では後藤・坪田・村戸が行った涙液層厚み定量システムの開発、について述べる。この研究項目は昨年度に行ったものを治療効果判定にまで発展させたものである。

ドライアイ診療において眼表面における真の水分量を求めることは診断・治療上大きな鍵である。現在ほぼ唯一の方法である古典的なシルマーテストは涙液分泌量測定法であるが若干の侵襲があるため結果が正確なではない場合があり、臨床上の問題となる。我々は以前より涙液（水層）厚み定量に興味を持っていたが、技術的困難よりほとんど報告がなされておらず、わずかに正常人に関して我が国のDanjoにより11 μ m、米国のKing-Smithにより3 μ mと報告されているが、とくにドライアイ患者に関しての報告は皆無である。本研究では涙液厚み測定の為には特殊な（かつ人体、人眼に安全な）干渉計が必要である為そのセットアップを行い、ドライアイ患者の測定を行った。またドライアイ治療としての涙点閉鎖術前後の涙液層厚みの変化も調べられた。

B. 研究方法

(1) 対象：健常人(nl群)14例28眼および涙液分泌低下型ドライアイ(DE群)27例49眼と

した。また、DE群9例13眼においてドライアイ治療のため涙点閉鎖術を施行し前後を比較した。ドライアイの診断基準(および涙液分泌量低下:ATDの判断基準)は1995年我国のドライアイ研究会のものを用いた。

(2)涙液層厚み測定：工業用薄膜厚み測定装置(Quore 1100および1000, マミヤOP、さいたま)をカスタマイズして使用。白色光源の強度が人体への侵襲となるが、眼底鏡など他の承認済み眼科用医療機器と比較し同程度以下のパワーであることを確認した。

涙液層厚み(d)は干渉の原理から以下のよう求められる。

$$d = \frac{\lambda_{2m} \lambda_{2m+1}}{4n(\lambda_{2m} - \lambda_{2m+1})}$$

測定は3回の瞬目後、5秒開眼したタイミングで行われた。

(3)眼表面所見評価：フルオレセイン角膜染色スコア、ローズベンガル角結膜染色スコア、涙液層破壊時間測定、シルマーテストを施行した。

(4)涙液層厚みとほかのパラメーターの間での相関関係を調べた。

(5)統計解析：2群間の比較ではMann-Whitney *U*-testを施行し、また従来 of 検査法との相関関係は、Spearmanの順位相関係数の検定を用いた。 $P < 0.05$ をもって統計学的に有意であると判断された。Graphpad Instat 3.0 (Graphpad Software, Inc., San Diego, CA)を統計解析ソフトとして使用した。

(倫理面への配慮)

本研究は、被験者に十分なインフォームドコンセントを行った上で、ヘルシンキ宣言にのっとり、学内の倫理委員会の承認を経て実施された。

C. 研究結果

結果：涙液層厚みはDE群 ($2.31 \pm 1.58 \mu\text{m}$) においてNL群 ($5.88 \pm 2.38 \mu\text{m}$) に比べて有意に減少していた ($P < 0.0001$)。フルオレセイン角膜染色スコアおよびローズベンガル角結膜染色スコアもDE群においてNL群に比較して悪化していた(それぞれ $P < 0.0001$)。同様に、涙液層破壊時間およびシルマーテスト値もDE群においてNL群よりも低値を示した(それぞれ $P < 0.0001$)。

涙液層厚みは、涙液メニスカス($r = 0.39$, $P = 0.0005$)、DR-1グレーティング($r = -0.32$, $P = 0.0040$)、フルオセイン染色

スコア($r = -0.61$, $P < 0.0001$)、ローズベンガル染色スコア($r = -0.58$, $P < 0.0001$)、BUT($r = 0.59$, $P < 0.0001$)、シルマー値($r = 0.52$, $P = 0.0001$)それぞれにおいて有意な相関関係を認めた。

また、ドライアイ患者において涙点閉鎖術施行後 ($4.91 \pm 2.83 \mu\text{m}$) は、施行前 ($1.66 \pm 1.45 \mu\text{m}$) と比べて涙液層厚みが増加していた ($P < 0.0001$)。

D. 考察

干渉計を用いて、涙液(水)層厚みの測定が可能であった。涙液層の厚みは、涙液分泌低下型ドライアイでは健常眼に比して低下しており、また涙点閉鎖術後には回復していた。また涙液層厚みは涙液層破壊時間およびシルマー値と正の相関を認めた。涙液層の厚み測定は、角膜前面の涙液量の低下を非侵襲すなわち正確に評価できる手段であると思われる。

E. 結論

薄膜厚み測定装置を使用した涙液層厚みの測定が可能であり、角膜前面の涙液量の低下を非侵襲すなわち正確に評価できる手段であると思われる。ドライアイにおける涙液水層厚みは世界で始めて報告された。薄膜厚み測定装置にて計測した涙液層厚みは涙液分泌低下型ドライアイ患者において健常人と比べ有意に低値を呈し、涙点閉鎖手術により回復していた。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Eiki Goto, Yukihiro Matsumoto, Mizuka Kamoi, Koji Endo, Reiko Ishida, Murat Dogru, Minako Kaido, Takashi Kojima, Kazuo Tsubota.

Tear Evaporation Rates in Sjogren Syndrome and non-Sjogren Dry Eye Patients
American Journal of Ophthalmology, 2007; 144, 81-85.

2. Atsuro Uchida, Miki Uchino, Eiki Goto, Eri Hosaka, Yuko Kasuya, Kazumi Fukagawa, Murat Dogru, Yoko Ogawa, Kazuo Tsubota.
Non-invasive interference tear meniscometry in dry eye patients with Sjögren syndrome.
American Journal of Ophthalmology, 2007; 144, 232-237.

3. Yu Ota, Yukihiro Matsumoto, Murat Dogru, Eiki Goto, Yuichi Uchino, Koji Endo, Kazuo

Tsubota.

Evaporative Dry Eye and Management of The Ocular Surface Disease in a Patient with Ectrodactyly-Ectodermal Dysplasia-Clefting (EEC) Syndrome. *Optom Vis Sci*, in press.

2. 学会発表

(1) 涙液分泌低下型ドライアイ患者における涙液層厚み測定

保坂絵里、糟谷優子、村戸ドール、坪田一男、後藤英樹

第31回角膜カンファレンス, 2007, 2, 10. 宮崎

(2) BUT短縮型ドライアイにおける涙液層厚み測定

糟谷優子、保坂絵里、村戸ドール、坪田一男、後藤英樹

第31回角膜カンファレンス, 2007, 2, 10. 宮崎

(3) ドライアイ患者における涙液層厚みの測定

後藤英樹、保坂絵里、糟谷優子、村戸ドール、坪田一男

シェーグレン症候群セミナー, 2007, 5, 26. 東京

(4) 涙液層厚みからみたShort BUTドライアイ

後藤英樹

日本臨床眼科学会, 2007, 10, 10. 京都

(5) 太田優, 後藤英樹, 松本幸裕, 内野裕一, 村戸ドール, 坪田, 一男

EEC症候群における極少量オフロキサシン眼軟膏眼瞼縁投与前後の眼表面. 第31回角膜カンファレンス, 2007, 2, 10. 宮崎

(6) 後藤英樹, 保坂絵里, 糟谷優子, 深川和己, 太田優, 松本幸裕, 村戸ドール, 坪田一男

眼軟膏、ごま粒大でもこの効果—スチープンス・ジョンソン症候群への挑戦. 第31回角膜カンファレンス, 2007, 2, 9. 宮崎

(7) 後藤英樹, 保坂絵里, 糟谷優子, 大場恵美. こだわりの極少量オフロキサシン眼軟膏眼瞼縁投与— lid wiper epitheliopathyへの挑戦. 第32回角膜カンファレンス, 2008, 2, 28. 東京

(8) 大場恵美, 保坂絵里, 糟谷優子, 中川洋一, 斉藤一郎, 後藤英樹

Tsengの方法を用いた涙点閉鎖術による重症ドライアイ患者眼表面の改善

第10回神奈川シェーグレン研究会. 2008.

3.13. 横浜

II. 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む。）

特許取得

なし

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（医療機器開発推進研究事業）
分担研究報告書

涙液水層治療としての成功率のより高い涙点閉鎖術の開発

分担研究者 坪田一男 慶應義塾大学医学部教授

研究要旨

目的：現在、日本のドライアイ患者数は全国で約2200万人といわれ、なかでもシェーグレン症候群・慢性スチーブンスジョンソン症候群に伴うドライアイは視覚障害を伴う難治性眼表面疾患であり、早急な治療法の確立が必要とされている。従来、重症ドライアイ患者に対する外科的治療として、涙点プラグ・涙点閉鎖術が行われてきた。しかし、これらは成功すれば効果が高いことが知られている一方で、涙点プラグの脱落・涙点閉鎖術後の再開通などの合併症（約30%）が多く認められており、より確実な涙点の閉鎖方法の開発が望まれていた。そこで、本研究では、難治性眼表面疾患による涙液障害に伴う重症ドライアイ患者において、新型の高温型コーテリ（OPTEMP II V）を用いて、新しい涙点閉鎖術（マイアミ大学元教授Tsengの方法）を行いその効果を検討した。この研究項目は平成20年度の計画を前倒しして行った。

方法：対象は、難治性眼表面疾患による涙液障害に伴う重症ドライアイ患者28名44眼70涙点（年齢 68.2 ± 8.76 歳、男性 2例、女性 26例、シェーグレン症候群患者16例26眼、眼類天疱瘡6例8眼）である。評価項目は、矯正視力（LogMAR値）、フルオレセイン角膜染色、ローズベンガル角結膜染色、涙液層破壊時間測定（BUT）、シルマーテスト値とし、Tsengの涙点閉鎖術施行前後で平均値を比較した。

結果：涙点閉鎖後の矯正視力（ 0.03 ± 0.24 ：小数視力0.94）は、閉鎖前（ 0.11 ± 0.30 ：小数視力0.77）に比べて有意に改善した（ $P = 0.004$ ）。涙点閉鎖後のフルオレセイン染色スコア（ 1.07 ± 1.85 ）は、閉鎖前（ 4.45 ± 2.87 ）に比べて有意に低値を示した（ $P < 0.0001$ ）。涙点閉鎖後のBUT（ 4.63 ± 2.22 秒）は、閉鎖前（ 1.33 ± 1.14 秒）に比べて有意に高値を示した（ $P < 0.0001$ ）。涙点閉鎖後のシルマー試験（ 4.63 ± 2.22 mm）は、閉鎖前（ 2.67 ± 4.01 mm）に比べて有意に高値を示した（ $P < 0.0001$ ）。ローズベンガル角結膜染色スコアは、閉鎖前後で有意な変化を認めなかった（ $P > 0.05$ ）。また、初回手術における涙点閉鎖率は、95.7%、再手術を含めると97.1%であった。

結論：重症ドライ患者に対するTsengの方法を用いた涙点閉鎖術は、視機能、および眼表面の改善に効果が高く、また従来の術式に比べ再開通率も低く、涙液水層の再生に貢献する術式であると考えられた。

A. 研究目的

現在日本のドライアイ患者数は全国で約2200万人といわれ、なかでもシェーグレン症候群・慢性スチーブンスジョンソン症候群に伴うドライアイは視覚障害を伴う難治性眼表面疾患であり、早急な治療法の確立が必要とされている。従来、重症ドライアイ患者に対する外科的治療として、涙点プラグ・涙点閉鎖術が行われてきた。しかし、これらは成功すれば効果が高いことが知られている一方で、涙点プラグの脱落・涙点閉鎖術後の再開通などの合併症（約30%）が多く認められており、より確実な涙点の閉鎖方法の開発が望まれていた。そこで、本研究では、難治性眼表面疾患による涙液障害に伴う重症ドライアイ患者において、新型の高温型コーテリ（OPTEMP II V）を用いて、新しい涙点閉鎖術（マイアミ大学元教授Tsengの方法）を施行し、その効果を検討した。

B. 研究方法

(1) 対象は、難治性眼表面疾患による涙液障害に伴う重症ドライアイ患者28名44眼70涙点（年齢68.2±8.76歳、男性 2例、女性 26例、シェーグレン症候群患者16例26眼、眼類天疱瘡6例8眼）である。シェーグレン症候群の診断基準はFoxらの報告を用い、ドライアイの診断基準（および涙液分泌量低下：ATDの判断基準）は1995年我国のドライアイ研究会のものを用いた。

(2) 涙点閉鎖術には、新型コーテリ（OPTEMP II V）を用いた。本器具先端の表面温度を赤外線温度計で測定したところ、従来型（54℃）に比べ高温（105℃）であった。

(3) 閉鎖術前後の評価項目は、矯正視力（LogMAR値）、フルオレセイン角膜染色、ローズベンガル角結膜染色、涙液層破壊時間測定（BUT）、シルマーテスト値とした。

(3) 統計解析は、閉鎖術前後の2群間でWilcoxon signed rank testを施行した。 $P < 0.05$ をもって統計学的に有意と判断された。Graphpad InStat 3.0（Graphpad Software, Inc., San Diego, CA）を、統計解析ソフトとして使用した。

（倫理面への配慮）

本研究は、被験者に十分なインフォームドコンセントを行った上で、ヘルシンキ宣言にのっとり、学内の倫理委員会の承認を経

て実施された。

C. 研究結果

平均観察期間は、 324.8 ± 299.9 日であった。

(1) 矯正視力：涙点閉鎖後の矯正視力（ 0.03 ± 0.24 ：小数視力0.94）は、閉鎖前（ 0.11 ± 0.30 ：小数視力0.77）に比べて有意に改善した（ $P = 0.004$ ）。

(2) フルオレセイン染色スコア：涙点閉鎖後のフルオレセイン染色スコア（ 1.07 ± 1.85 ）は、閉鎖前（ 4.45 ± 2.87 ）に比べて有意に低値を示した（ $P < 0.0001$ ）。

(3) BUT：涙点閉鎖後のBUT（ 4.63 ± 2.22 秒）は、閉鎖前（ 1.33 ± 1.14 秒）に比べて有意に高値を示した（ $P < 0.0001$ ）。

(4) シルマー試験値：涙点閉鎖後のシルマー試験値（ 4.63 ± 2.22 mm）は、閉鎖前（ 2.67 ± 4.01 mm）に比べて有意に高値を示した（ $P < 0.0001$ ）。

(5) ローズベンガル角結膜染色スコア：ローズベンガル角結膜染色スコアは、閉鎖前後で有意な変化を認めなかった（ $P > 0.05$ ）。

(6) 閉鎖率：初回手術における涙点閉鎖率は95.7%、再手術を含めた場合、97.1%であった。

D. 考察

本研究で用いたコーテリによる涙点閉鎖術式は、Miami大学Tseng元教授が提唱している方法である。今回我々は、高温型の新型コーテリを用いて、難治性眼表面疾患による涙液障害に伴う重症ドライアイ患者の治療を試みた。

その結果、涙点閉鎖術前後で、矯正視力、フルオレセイン染色スコア、BUT、シルマー試験の検討項目において有意な改善が認められた。術後の再開通は4.3%（再手術により2.9%）であり、従来（約30%）に比べて低かった。最終的に再開通している2涙点においてもドライアイの改善が見られ、経過観察としている。

従来（約30%）に比べて低かった。最終的に再開通している2涙点においてもドライアイの改善が見られ、経過観察としている。従来（約30%）に比べて低かった。最終的に再開通している2涙点においてもドライアイの改善が見られ、経過観察としている。従来（約30%）に比べて低かった。最終的に再開通している2涙点においてもドライアイの改善が見られ、経過観察としている。

積極的に検討すべき手術であると考えられた。

以上のことから本研究で行った新型コーテリーを用いた涙点閉鎖術は、難治性眼表面疾患による涙液障害に伴う重症ドライアイ患者の眼表面湿潤度を改善させていると考えられ、有効な涙液水層治療であると結論づけられた。

E. 結論

重症ドライ患者に対するTsengの方法を用いた涙点閉鎖術は、従来の術式に比べ再開通率も低く、視機能、および眼表面の改善が得られる術式である。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Eiki Goto, Yukihiro Matsumoto, Mizuka Kamoi, Koji Endo, Reiko Ishida, Murat Dogru, Minako Kaido, Takashi Kojima, Kazuo Tsubota.

Tear Evaporation Rates in Sjogren Syndrome and non-Sjogren Dry Eye Patients

American Journal of Ophthalmology, 2007; 144, 81-85.

2. Atsuro Uchida, Miki Uchino, Eiki Goto, Eri Hosaka, Yuko Kasuya, Kazumi Fukagawa, Murat Dogru, Yoko Ogawa, Kazuo Tsubota.

Non-invasive interference tear meniscometry in dry eye patients with Sjögren syndrome. American Journal of Ophthalmology, 2007; 144, 232-237.

2. 学会発表

(1) 大場恵美, 保坂絵里, 糟谷優子, 中川洋一, 斉藤一郎, 後藤英樹

Tsengの方法を用いた涙点閉鎖術による重症ドライアイ患者眼表面の改善

第10回神奈川シェーグレン研究会. 2008.

3. 13. 横浜

H. 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む。）

特許取得

なし

実用新案登録

なし

3) その他

涙液油層再生治療による涙液蒸発率抑制の研究

分担研究者 村戸ドール 慶應義塾大学医学部准教授

研究要旨

研究目的：現在日本のドライアイ患者数は全国で約2200万人といわれ、なかでもシェーグレン症候群・慢性スチーブンスジョンソン症候群に伴うドライアイは視覚障害を伴う難治性眼表面疾患であり、早急な治療法の確立が必要とされている。健常な涙液は油層・水層・ムチン層の三層構造をなしているといわれているが、その解剖生理、または病理を臨床的に評価する方法は確立しておらず、それぞれの涙液層の欠乏に対する治療も存在していない。本研究では我々の提唱している涙液油層再生治療としての極少量眼軟膏眼瞼縁投与(Goto, AJO, 2006)を行った前後での涙液蒸発率の変化を検討し、この涙液油層再生治療が機能するかどうかの検討を行った。

研究方法：我々の開発した涙液蒸発率測定装置(Goto, IOVS, 2003, Goto, AJO, 2007)を用い、涙液蒸発率を測定した。対象は、正常対象群(NL群)17例32眼およびソフトコンタクトレンズ装用群(SCL群)4例7眼、ドライアイ患者群(DE群)7例13眼である。涙液油層再生治療としての極少量オフロキサシン眼軟膏眼瞼縁投与(Goto, AJO, 2006)を行った。

研究結果：NL群における極少量オフロキサシン投与後の涙液蒸発率 ($3.12 \pm 2.01 \times 10^{-7} \text{g/cm}^2 \cdot \text{sec}$) は、投与前 ($4.76 \pm 1.83 \times 10^{-7} \text{g/cm}^2 \cdot \text{sec}$) に比べて有意に減少した ($P = 0.001$)。SCL群における極少量オフロキサシン投与後の涙液蒸発率 ($4.06 \pm 2.80 \times 10^{-7} \text{g/cm}^2 \cdot \text{sec}$) は、投与前 ($10.87 \pm 5.56 \times 10^{-7} \text{g/cm}^2 \cdot \text{sec}$) に比べて有意に減少した ($P = 0.04$)。DE群における極少量オフロキサシン投与後の涙液蒸発率 ($5.26 \pm 3.37 \times 10^{-7} \text{g/cm}^2 \cdot \text{sec}$) は、投与前 ($7.7 \pm 3.5 \times 10^{-7} \text{g/cm}^2 \cdot \text{sec}$) に比べて有意に減少した ($P = 0.02$)。

結論：NL群、SCL群、DE群それぞれにおいて極少量オフロキサシン眼軟膏眼瞼縁投与により涙液蒸発率の改善が観察された。投与された油性分、すなわち眼軟膏基剤が薄膜を形成し涙液蒸発を抑制したと考えられた。またこの基剤が白色ワセリン・流動パラフィン・ラノリンの混合物であるところから、この混合物がドライアイに対して効果のある油層治療薬となる可能性が示唆された。この非侵襲的涙液蒸発率測定装置を用いた涙液蒸発率測定は、ドライアイ診断・治療効果判定に貢献すると考えられた。

in dry eye patients with Sjögren syndrome.
American Journal of Ophthalmology, 2007;
144, 232-237.

2. Yu Ota, Yukihiro Matsumoto, Murat Dogru,
Eiki Goto, Yuichi Uchino, Koji Endo, Kazuo
Tsubota.

Evaporative Dry Eye and Management of The
Ocular Surface Disease in a Patient with
Ectrodactyly-Ectodermal Dysplasia-Clefting
(EEC) Syndrome. Optom Vis Sci, *in press*.

2. 学会発表

なし

H. 知的所有権の出願・取得状況（予定を
含む。）

特許取得

なし

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
Goto, E. Dogru, M.	Tear Lipid Layer, Tear Evaporation and Tear Interferometry	Pandey, S.	Dry Eye and Ocular Surface Disorders	Jaypee Brothers Medical Publishers Ltd	New Delhi	2006	55-71

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
Goto, E. Matsumoto, Y. Kamoi, M. Endo, K. Ishida, R. Dogru, M. Kaido, M Kojima, T. Tsubota, K.	Tear Evaporation Rates in Sjogren Syndrome and non-Sjogren Dry Eye Patients	American Journal of Ophthalmology	144	81-85	2007
Uchida, A. Uchino, M. Goto, E. Hosaka, E. Kasuya, Y. Fukagawa, K. Dogru, M. Ogawa, Y. Tsubota, K.	Non-invasive interference tear meniscometry in dry eye patients with Sjögren syndrome	American Journal of Ophthalmology	144	232-237	2007

Tear Evaporation Rates in Sjögren Syndrome and non-Sjögren Dry Eye Patients

EIKI GOTO, YUKIHIRO MATSUMOTO, MIZUKA KAMOJ, KOJI ENDO, REIKO ISHIDA, MURAT DOGRU, MINAKO KAIDO, TAKASHI KOJIMA, AND KAZUO TSUBOTA

- **PURPOSE:** To reinvestigate tear evaporation rates in Sjögren syndrome (SS) and non-Sjögren (non-SS) dry eye patients with a recently reported ventilated chamber evaporimeter system.
- **DESIGN:** Prospective case-control study.
- **METHODS:** A ventilated chamber evaporimeter system was used to measure tear evaporation rates. A DR-1 camera (Kowa, Nagoya, Japan) was used for tear lipid layer interference image acquisition. The Yokoi severity grading system was used for DR-1 image evaluation. Twenty-four aqueous tear deficiency (ATD) eyes of 21 consecutive patients with SS were studied (SS ATD group). Twenty-one ATD eyes of 12 non-SS patients (non-SS ATD group) were examined as control subjects.
- **RESULTS:** Tear evaporation rates of the SS ATD group ($5.9 \pm 3.5 [10^{-7} \text{ g/cm}^2 \text{ per second}]$) were significantly higher than those of the non-SS ATD group ($2.9 \pm 1.8 [10^{-7} \text{ g/cm}^2 \text{ per second}]$; $P = .0009$). The severity grading of DR-1 tear interference images of the SS ATD group was significantly higher ($P = .03$), along with significantly worse meibomian gland expressibility and vital staining scores, compared with those of the non-SS ATD group.
- **CONCLUSIONS:** Tear evaporation rates were higher in eyes of the SS ATD group compared with the non-SS ATD group. Tear evaporation assessed in conjunction with tear lipid layer findings and meibomian gland expressibility provides an increased understanding in the differential diagnosis of dry eye states. (Am J Ophthalmol 2007;144:81–85. © 2007 by Elsevier Inc. All rights reserved.)

AFTER THE NATIONAL EYE INSTITUTE REPORT BY Lemp, tear evaporimetry to describe evaporative water loss from the ocular surface has been considered as an important examination to differentiate the

Accepted for publication Mar 30, 2007.

From the Department of Ophthalmology, School of Dental Medicine, Tsurumi University, Yokohama, Japan (E.G.); the Department of Ophthalmology, School of Medicine, Keio University, Tokyo, Japan (E.G., Y.M., M.K., R.I., M.D., M.K., T.K., K.T.); the Department of Ophthalmology, Ichikawa General Hospital, Tokyo Dental College, Ichikawa, Japan (Y.M., R.I., M.D., M.K., T.K., K.T.); the Analytical Research Center, KAO Corporation, Tochigi, Japan (K.E.); and the Department of Ophthalmology, Social Insurance Chukyo Hospital, Nagoya, Japan (T.K.).

Inquiries to Eiki Goto, Department of Ophthalmology, School of Dental Medicine, Tsurumi University, 2-1-3 Tsurumi, Tsurumi-ku, Yokohama City, Kanagawa, Japan 230-8501; e-mail: goto-e@tsurumi-u.ac.jp

types of dry eye in addition to the basic Schirmer I test.^{1,2} The ocular surface tear film consists of lipid, aqueous, and mucin layers. The tear film spreads across the ocular surface by blinking and drains mainly into the nasolacrimal duct, with the remainder evaporating into the air. The mucin layer is secreted by the goblet cells and the ocular surface epithelium, aqueous components are secreted from the lacrimal gland, and the lipid layer is formed by secreted meibomian lipids that act to suppress excessive tear evaporation by covering the aqueous tear layer.^{3,4}

In dry eye, tear evaporation has been considered to be important because the ratio of tear evaporation in total tear flow is increased compared with that of normal subjects.⁵ Previous tear evaporation reports in aqueous tear deficiency (ATD) dry eyes have revealed inconsistent results by several groups, sometimes higher^{6,7} or sometimes lower^{8–10} than the normal values.

We recently reinvestigated the tear evaporation rates in normal subjects and meibomian gland dysfunction (MGD) patients using the new ventilated chamber evaporimeter system.¹¹ As the meibomian gland lipid expressibility worsened, tear evaporation rates showed an increase under normal aqueous tear secretion. Thus, we thought that the comparison of tear evaporation rates of ATD dry eyes in patients with and without Sjögren syndrome (SS) were intriguing and warranted further investigation. Herein, we report tear evaporation rates of ATD dry eyes in patients with SS and ATD dry eyes in patients without SS using our new evaporimeter system which uses a ventilated chamber.¹¹ Tear interferometry to evaluate the precorneal tear lipid layer condition was performed simultaneously using the Yokoi semiquantitative grading system^{12,13} and lipid layer thickness quantification system.¹⁴ The significance of this method and findings are discussed.

METHODS

- **SUBJECTS:** In the subspecialty clinic of Tokyo Dental College, Ichikawa General Hospital, 24 ATD eyes of 21 consecutive patients with SS were studied (SS ATD group: one male and 20 females; mean age, 55.8 ± 13.1 years). Twenty-one ATD eyes of 12 non-SS patients (non-SS ATD group: three males and nine females; mean age, 51.9 ± 17.2 years) were examined as control subjects. SS patients were diagnosed using the criteria of Fox and Saito.¹⁵ The

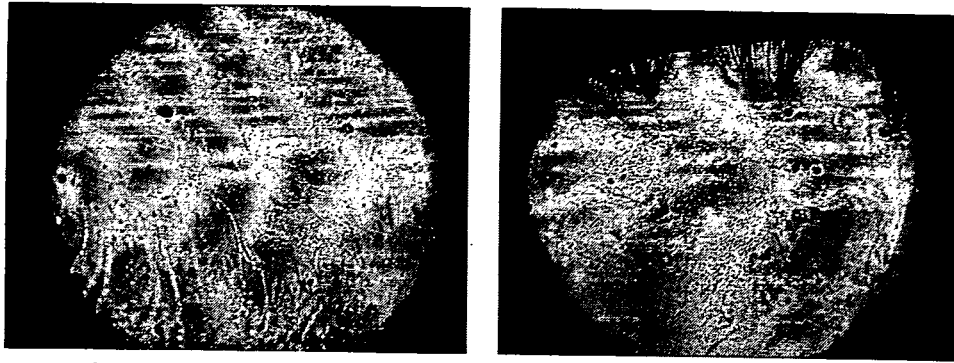


FIGURE. Representative DR-1 tear interference images from the Sjögren syndrome (SS) aqueous tear deficiency (ATD) and the non-SS ATD groups. (Left) Representative DR-1 image from a 65-year-old Asian woman in the SS ATD group. Tear evaporation rates were $5.7 (10^{-7} \text{ g/cm}^2 \text{ per second})$, the Yokoi DR-1 grading was 4, and the range of lipid layer thickness estimated from the DR-1 tear interference image was 40 to 240 nm. Fluorescein and rose bengal scores were 6 and 5, respectively. The tear break-up time (BUT) was one second, the Schirmer I test value was 3 mm, and meibomian gland expressibility grading was 3. (Right) Representative DR-1 image from a 73-year-old Asian woman in the non-SS ATD group. Tear evaporation rates were $1.1 (10^{-7} \text{ g/cm}^2 \text{ per second})$, the Yokoi DR-1 grading was 4, and the range of lipid layer thickness estimated from the DR-1 tear interference image was 120 to 220 nm. Fluorescein and rose bengal scores were 5 and 4, respectively. The tear BUT was four seconds, the Schirmer I test value was 2 mm, and meibomian gland expressibility grading was 2.

Japanese diagnostic criteria of dry eye was used for the diagnosis of dry eye, and Schirmer I test results of 5 mm or less were regarded as ATD.¹⁶ Both eyes of all subjects underwent measurement. Only those eyes with Schirmer I test results of 5 mm or less were included as ATD eyes in this study. None of the subjects had any evidence of ocular infection, none wore contact lenses, none had undergone punctal occlusion, and none had blepharospasm, conjunctivochalasis, or abnormal blinking. Severe dry eye states, such as Stevens-Johnson syndrome or ocular pemphigoid, and cases with allergic conjunctivitis were excluded from the study.

• **TEAR EVAPORIMETER SET UP:** Tear evaporation rates from the ocular surface were measured noninvasively using our recently reported device.¹¹ Briefly, the evaporimeter consisted of an eye cup in the form of a ventilated chamber having a volume of 20 cm^3 that tightly covered the eye; air, which was supplied into the cup as a tear evaporation carrier by an air compressor at a constant flow rate (150 ml/minute), and a quartz crystal sensor (9 MHz A-T cut quartz crystal 8 mm in diameter and 0.2 mm in thickness), known as the microbalance, which is highly sensitive to humidity. The frequency of the sensor shifts in response to changes in humidity. Evaporation rates were measured by calculating the difference between the water content of the air entering and exiting the cup. The data sampling rate was four times per second. Real-time changes in the frequency data appeared on the display of a personal computer, synchronous with this sampling rate. For the measurement, the same eye cup was used as in the previous study to fix the condition.¹¹

• **EXAMINATIONS OF TEARS, THE OCULAR SURFACE, AND MEIBOMIAN GLANDS:** Tear lipid layer interferometry was performed noninvasively after tear evaporimetry using the DR-1 camera system¹² (Kowa, Nagoya, Japan) before any invasive examination. DR-1 tear interference images were recorded using a digital photo printer, and the evaluation of tear interference images was carried out using the Yokoi semiquantitative dry eye severity grading system as reported previously: grade 1, somewhat gray color, uniform distribution; grade 2, somewhat gray color, nonuniform distribution; grade 3, a few colors, nonuniform distribution; grade 4, many colors, nonuniform distribution; grade 5, corneal surface partially exposed. In their report, normal control eyes were classified into grades 1 and 2 and dry eyes were classified into grades 2, 3, 4, and 5.^{12,13} For the most recent data from 16 eyes of eight patients (six eyes of three SS patients, and 10 eyes of five non-SS patients), DR-1 images were acquired using the uncompressed high-quality image capturing system,^{17,18} and tear lipid layer thickness was quantified using a computer-synthesized interference color chart system in the representative cases.¹⁴

Examination of the ocular surface was performed identically as in a previous report using the new tear evaporimetry.¹¹ Briefly, the ocular surface was examined by the double-staining method with $2 \mu\text{l}$ preservative-free solution consisting of 1% fluorescein and 1% rose Bengal dye. Fluorescein and rose bengal staining scores (minimum, zero; maximum, nine) and tear break-up times (BUT) were recorded.^{19,20} The Schirmer I test also was performed. To assess meibomian gland expressibility, the Shimazaki grading system was used.⁹ Digital pressure was applied on the lower tarsus, and the degree of ease of expression of

TABLE. Comparison of Tear Evaporimetry, Tear Interferometry, and Ocular Signs between the Sjögren Syndrome Aqueous Tear Deficiency and Non-Sjögren Syndrome Aqueous Tear Deficiency Groups

	Tear Evaporation Rates (10^{-7} g/cm ² per second)	DR-1 Grading (1-5)	Fluorescein Staining Score (0-9)	Rose Bengal Staining Score (0-9)	Tear BUT (sec)	Schirmer I Test Value (mm)	Meibomian Gland Expressibility (0-3)
SS ATD (n = 24)	5.9 ± 3.5	3.9 ± 1.2	3.0 ± 2.4	3.7 ± 2.6	2.6 ± 1.7	2.5 ± 2.0	2.2 ± 0.4
Non-SS ATD (n = 21)	2.9 ± 1.8	2.9 ± 1.1	0.9 ± 1.6	1.9 ± 2.5	3.1 ± 2.6	2.0 ± 2.0	1.0 ± 1.3
P value	.0009	.03	.002	.01	.95	.3	.04

ATD = aqueous tear deficiency; BUT = tear break-up time; SS = Sjögren syndrome.

meibomian secretions was evaluated semiquantitatively as follows: grade 0, clear fluid easily expressed; grade 1, cloudy fluid expressed with mild pressure; grade 2, cloudy fluid expressed with more than moderate pressure; and grade 3, fluid cannot be expressed even with strong pressure.

• **STATISTICAL ANALYSIS:** All data are shown as the mean ± standard deviation. The Mann-Whitney *U* test was applied to the comparison between SS ATD and non-SS ATD groups in the examinations. A level of *P* < .05 was accepted as statistically significant. Graphpad Instat software version 3.0 (Graphpad Software, Inc, San Diego, California, USA) was used for statistical analysis.

RESULTS

• **TEAR EVAPORATION RATES AND TEAR LIPID LAYER INTERFEROMETRY:** Tear evaporation rates were 5.9 ± 3.5 (10^{-7} g/cm² per second) in the SS ATD group, which was significantly higher than the non-SS ATD group, 2.9 ± 1.8 (10^{-7} g/cm² per second; Table; *P* = .0009). The SS ATD group revealed DR-1 severity grading of 3.9 ± 1.2 (Figure, Left), which was significantly higher than DR-1 grading of the non-SS ATD group, 2.9 ± 1.1 (Figure, Right; *P* = .03).

• **COMPARISON OF OCULAR SIGNS IN SS ATD AND NON-SS ATD GROUPS:** The corneal fluorescein mean score was 3.0 ± 2.4 in the SS ATD group, which was significantly higher than the non-SS ATD group, 0.9 ± 1.6 (Table; *P* = .002). Similarly, the mean rose bengal score was 3.7 ± 2.6 in the SS ATD group, which was also significantly higher than in the non-SS ATD group, 1.9 ± 2.5 (*P* = .01). However, tear BUT (2.6 ± 1.7 seconds in the SS ATD group and 3.1 ± 2.6 seconds in the non-SS ATD group; *P* = .95) and Schirmer I test values (2.5 ± 2.0 mm in the SS ATD group and 2.0 ± 2.0 mm in the non-SS ATD group; *P* = .3) were not significantly different. Meibomian gland expressibility grading was 2.2 ± 0.4 in the SS ATD group, which was significantly higher than the non-SS ATD group, 1.0 ± 1.3 (*P* = .04).

DISCUSSION

IN THIS ARTICLE, WE REPORT TEAR EVAPORATION RATES IN SS ATD and the non-SS ATD groups. Tear evaporation rates were significantly higher in the SS ATD group compared with the non-SS ATD group, along with worse DR-1 severity grading, vital staining scores of the ocular surface, and meibomian gland expressibility grading (Table).

In the current study, tear evaporation rates were 5.9 ± 3.5 (10^{-7} g/cm² per second) and 2.9 ± 1.8 (10^{-7} g/cm² per second) in the SS ATD and the non-SS ATD groups, respectively. These results could be compared with those from our previous report about MGD (5.8 ± 2.7 [10^{-7} g/cm² per second]) and normal subjects (4.1 ± 1.4 [10^{-7} g/cm² per second]) using exactly the same evaporimeter setup.¹¹ Tear evaporation rates in the SS ATD group were close to those of the MGD subjects and were significantly higher than the normal subjects. Tear evaporation rates in the non-SS ATD group were significantly lower than normal subjects. As mentioned, tear evaporation rates, which were measured by our new ventilated chamber system,¹¹ in dry eyes with SS ATD, in dry eyes without SS ATD (this study), and also in eyes with MGD¹¹ showed similar trends to those reported in previous studies by our group using the closed chamber tear evaporimeter system.^{9,10} However, as we pointed out in our previous report,¹¹ tear evaporation rates in ATD have been inconsistent in the literature. Rolando and associates and Mathers and associates, who used the modified closed chamber system, reported increased tear evaporation rates in ATD compared with normal subjects.^{6,7} On the contrary, decreased tear evaporation rates in ATD have been reported by our group using the closed chamber tear evaporimeter system¹⁰ and by Hamano and associates compared with normal subjects.⁸ Because of these inconsistencies, we decided to examine the lipid layer status simultaneously with tear evaporimetry.

The difference in tear evaporation rates in ATD dry eye states could be explained by the observation of surface lipid layer status, which has been known to affect tear evaporation.^{4,21} This lipid layer condition had been assumed by the observation of meibomian gland secretion at the lid margin.^{9,13,22,23} However in this report, we observed the

tear surface lipid layer directly by using the DR-1 tear interference camera.

DR-1 severity grading in the present study was significantly higher in the SS ATD group (3.9 ± 1.2) compared with the non-SS ATD group (2.9 ± 1.1). DR-1 data showed increased dry eye severity grading in the SS ATD and the non-SS ATD groups compared with the previously reported data from normal subjects (1.5 ± 0.5).¹²

The representative DR-1 images from the SS ATD and the non-SS ATD groups are shown in the Figure, which revealed similar DR-1 grading, vital staining scores, tear BUT, and Schirmer I test values. However, tear evaporation rates were higher in the SS ATD group compared with the non-SS ATD group. Meibomian gland expressibility was worse and distribution of precorneal tear lipid was more uneven (lipid layer thickness range, 40 to 240 nm) in the SS ATD group compared with the non-SS ATD group in these representative cases. Such an uneven distribution and deficient lipid level on the upper cornea (Figure, Left) may result in higher tear evaporation rates in the SS ATD group compared with the non-SS ATD group.

However, it is also evident from the lipid layer thickness data that patients with non-SS ATD with better meibomian gland expressibility have a relatively more even distribution of lipid layer thickness over the cornea with a smaller range of thickness variation (Figure, Right; 120 to 220 nm). The non-SS ATD group had lower tear evaporation rates compared with the SS ATD group. Therefore, tear evaporation measurement when carried out with DR-1 may explain the difference in clinical findings.

For the evaluation of DR-1 tear interference images, the Yokoi severity grading system was used.^{12,13} When we

began the present study, a lipid layer thickness quantification system was not yet available. If we could have applied this system to all DR-1 images, the correlation between tear lipid layer thickness and tear evaporation might have been obtained more clearly. However, as we reported recently, the Yokoi severity grading system may be interpreted roughly as lipid layer thickness information as follows: grades 1 and 2, lipid layer thickness approximately 10 to 92.5 nm in dark to bright brownish-gray interference color; grade 3, lipid layer thickness from 100 to 185 nm in brown interference color; grade 4, lipid layer thickness from 190 nm to 370 nm in colorful interference images; and grade 5, no movement of interference image, indicating no lipid presence, lipid layer thickness approximately 0 nm.²⁴ Thus, we could judge tear lipid layer thickness condition from the Yokoi grading system. Furthermore, for the most recent data, a lipid layer thickness quantification system was applied.^{14,24,25}

As shown in the Figure, analysis of distribution of precorneal tear lipid would be important, and the development of its index for the comparison of the data would be highly expected in future studies. Furthermore, in the future, tear evaporimetry of the other dry eye subtypes such as dry eyes with only decreased tear film BUT would be highly anticipated.²⁶

In conclusion, we applied the new tear evaporimeter system to ATD dry eye states. Meibomian gland expressibility and precorneal lipid layer conditions examined by tear interferometry may explain the resultant tear evaporation rates in ATD dry eyes. This method can contribute to further understanding in the pathogenic mechanism of dry eyes and may give us clues for better treatment of dry eye patients.²⁷

THIS STUDY WAS SUPPORTED BY GRANT NO.18070501 FROM THE JAPANESE MINISTRY OF HEALTH, LABOUR, AND WELFARE, Tokyo, Japan; Japanese patent application 2003-032898 (Drs Goto, Endo, and Tsuboto); and Japanese patent application 2003-032899 (Drs Endo and Tsuboto) for the evaporimeter set-up described herein as a "Tear Secretion Quantify Examination System." Drs Endo, Tsuboto, and Goto also have filed a US patent application on the method described herein and its clinical applications as "Tear Secretion Quantify Examination System." Drs Goto, Matsumoto, and Kamoi contributed equally to the work and therefore should be considered equivalent first authors. Involved in design of study (E.G., Y.M., M.K., R.I.); conduct of study (E.G., Y.M., M.K., K.E.); collection and analysis of the data (E.G., Y.M., K.E., R.I., M.K., T.K., K.T.); and approval of the manuscript (E.G., M.D., K.T.). The present research followed the tenets of the Declaration of Helsinki based on a protocol approved by the Institutional Review Board committee of Tokyo Dental College. Informed consent was obtained from all the subjects after explanation of the nature and possible consequences of the study. This clinical trial was registered to Japan Pharmaceutical Information Center (Tokyo, Japan, JapacCTI-060313).

The authors would like to thank Mr Hirayuki Sato, Analytical Research Center, KAO Corporation, Tochigi, Japan, Mr Atsushi Suzuki, Health Care Products Research Laboratories No. 2, KAO Corporation, Tokyo, Japan, and Naoshi Shinozaki, Executive Director, Cornea Center & Eye Bank, Tokyo Dental College, Chiba, Japan, for their instruction of the principles of the interference phenomena.

REFERENCES

1. Lemp MA. Report of the National Eye Institute/Industry Workshop on Clinical Trials in Dry Eyes. *CLAO J* 1995;21:221-232.
2. Pflugfelder SC, Tseng SCG, Sanabria O, et al. Evaluation of subjective assessments and objective diagnostic tests for diagnosing tear-film disorders known to cause ocular irritation. *Cornea* 1998;17:38-56.
3. Driver PJ, Lemp MA. Meibomian gland dysfunction. *Surv Ophthalmol* 1996;40:343-367.
4. Tiffany JM. The lipid secretion of the meibomian glands. *Adv Lipid Res* 1987;22:1-62.
5. Mathers WD, Daley TE. Tear flow and evaporation in patients with and without dry eye. *Ophthalmology* 1996;103:664-669.
6. Mathers WD, Binarao G, Petroll M. Ocular water evaporation and the dry eye. A new measuring device. *Cornea* 1993;12:335-340.
7. Rolando M, Refojo MF, Kenyon KR. Increased tear evaporation in eyes with keratoconjunctivitis sicca. *Arch Ophthalmol* 1983;101:557-558.

8. Hamano H, Hori M, Mitsunaga S. Application of an evaporimeter to the field of ophthalmology. *J Jpn Contact Lens Soc* 1980;22:101-107.
9. Shimazaki J, Goto E, Ono M, Shimmura S, Tsubota K. Meibomian gland dysfunction in patients with Sjögren syndrome. *Ophthalmology* 1998;105:1485-1488.
10. Tsubota K, Yamada M. Tear evaporation from the ocular surface. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992;33:2942-2950.
11. 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. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:533-539.
12. Yokoi N, Takehisa Y, Kinoshita S. Correlation of tear lipid layer interference patterns with the diagnosis and severity of dry eye. *Am J Ophthalmol* 1996;122:818-824.
13. Yokoi N, Mossa F, Tiffany JM, Bron AJ. Assessment of meibomian gland function in dry eye using meibometry. *Arch Ophthalmol* 1999;117:723-729.
14. 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;44:4693-4697.
15. Fox RI, Saito I. Criteria for diagnosis of Sjögren's syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 1994;20:391-407.
16. 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* 1997;235:761-766.
17. Goto E, Tseng SC. Differentiation of lipid tear deficiency dry eye by kinetic analysis of tear interference images. *Arch Ophthalmol* 2003;121:173-180.
18. Goto E, Tseng SC. Kinetic analysis of tear interference images in aqueous tear deficiency dry eye before and after punctal occlusion. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:1897-1905.
19. Toda I, Tsubota K. Practical double vital staining for ocular surface evaluation. *Cornea* 1993;12:366-367.
20. van Bijsterveld OP. Diagnostic tests in the Sicca syndrome. *Arch Ophthalmol* 1969;82:10-14.
21. Mishima S, Maurice DM. The oily layer of the tear film and evaporation from the corneal surface. *Exp Eye Res* 1961;1:39-45.
22. Shimazaki J, Sakata M, Tsubota K. Ocular surface changes and discomfort in patients with meibomian gland dysfunction. *Arch Ophthalmol* 1995;113:1266-1270.
23. Mathers WD. Ocular evaporation in meibomian gland dysfunction and dry eye. *Ophthalmology* 1993;100:347-351.
24. Goto E. Quantification of tear interference image: tear fluid surface nanotechnology. *Cornea* 2004;23:S20-S24.
25. King-Smith PE, Fink BA, Fogt N. Three interferometric methods for measuring the thickness of layers of the tear film. *Optom Vis Sci* 1999;76:19-32.
26. Toda I, Shimazaki J, Tsubota K. Dry eye with only decreased tear break-up time is sometimes associated with allergic conjunctivitis. *Ophthalmology* 1995;102:302-309.
27. Goto E, Dogru M, Fukagawa K, 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* 2006;142:264-270.



Biosketch

Eiki Goto, MD, is an Associate Professor of the Department of Ophthalmology, School of Dental Medicine, Tsurumi University, Japan. Dr Goto received his medical degree from the School of Medicine, Keio University, Japan and did his Research Fellow at Bascom Palmer Eye Institute, University of Miami, Miami, Florida. Dr Goto is affiliated with Japanese Cornea Society and Tear Film and Ocular Surface Society. Dr Goto's primary research interests are dry eye, tear interferometry, and lipid layer treatment.

Noninvasive Interference Tear Meniscometry in Dry Eye Patients With Sjögren Syndrome

ATSURO UCHIDA, MIKI UCHINO, EIKI GOTO, ERI HOSAKA, YUKO KASUYA, KAZUMI FUKAGAWA, MURAT DOGRU, YOKO OGAWA, AND KAZUO TSUBOTA

• **PURPOSE:** To compare noninvasive tear meniscus height (NI-TMH) using a tear interference device in normal subjects and dry eye patients with Sjögren syndrome (SS), and to investigate the applicability of this new method before and after the punctal occlusion procedure.

• **DESIGN:** Prospective case control study.

• **METHODS:** Tear meniscus was visualized noninvasively using a tear interference device (Tearscope plus, Keeler, Windsor, United Kingdom). Tear interference image was captured with digital video camera (SP-321, JFC Sales Plan Co, Tokyo, Japan) attached to the slit-lamp. Lower lid margin NI-TMH was measured using image analysis software. NI-TMH of 28 eyes from 17 normal subjects and 46 eyes from 27 aqueous tear deficiency (ATD) dry eye patients with SS were compared. The change of NI-TMH three weeks after the successful punctal occlusion was examined in 11 eyes of eight dry eye subjects.

• **RESULTS:** Tear meniscus was well visualized with the tear interference device in all cases. Lower lid margin NI-TMH was 0.22 ± 0.065 mm in normal subjects, and 0.13 ± 0.042 mm in SS subjects, respectively ($P < .0001$). After the punctal occlusion, lower lid margin NI-TMH increased significantly from 0.12 ± 0.026 mm to 0.42 ± 0.21 mm ($P = .001$).

• **CONCLUSIONS:** NI-TMH was substantially lower in SS subjects and also significantly improved after punctal occlusion. This method is expected to be helpful in the diagnosis and in the evaluation of the efficacy of punctal occlusion in ATD dry eyes such as SS. (Am J Ophthalmol 2007;144:232–237. © 2007 by Elsevier Inc. All rights reserved.)

TEARS ARE SECRETED FROM THE LACRIMAL GLAND and distributed by blinking to form the tear film of the ocular surface.^{1–3} Tear film is responsible for wetting the ocular surface, which is the first line of defense,

and is also essential for clear visual imaging.^{4–6} Tears are distributed to the cul-de-sac and the exposed ocular surface area, including tear menisci.⁷ Tear meniscus is a major part of the tear reservoir, which holds approximately 70% to 80% of the total tear volume of the exposed ocular surface area. Thus, tear menisci have been considered to reflect tear volume on the ocular surface, and have been considered to be important in the diagnosis of dry eye syndrome.⁸

Using a minimal amount of fluorescein staining, Mainstone and associates reported that the fluorescein-stained tear meniscus height (f-TMH) of normal subjects was 0.46 mm, and f-TMH of dry eye subjects was significantly decreased as 0.24 mm.⁹ This conventional method is widely used as the most common method of tear meniscus height (TMH) measurement. Oguz and associates also reported that f-TMH of dry eye subjects using minimal fluorescein was 0.21 mm, and TMH of the same subjects measured by a noninvasive method with slit-lamp equipped with a micrometer-scale was 0.19 mm.¹⁰ In the meantime, they pointed out that TMH of dry eye subjects sometimes could not be observed without fluorescein, since it was too low. Conventional f-TMH has been reported to be of value in the diagnosis of dry eye; however, it was limited by its invasive nature.^{9,11–15}

Another method to visualize the lucent tear meniscus is to use interference phenomena. Tear interferometry is a noninvasive visualization method of the lucent tear film. The optical path difference from the reflectance at the surface of the tear lipid layer and at the interface of the tear lipid-aqueous layer causes a tear interference image, which could be clearly observed.^{16–18} It has been mainly used to observe the precorneal tear lipid layer.^{19–21}

In ophthalmic practice using the tear interference device (Tearscope Plus, Keeler, Windsor, United Kingdom),^{22–26} not only can the precorneal tear film be observed clearly and noninvasively, but the tear film at the tear meniscus as well. Therefore, we hypothesized that noninvasive tear meniscus height (NI-TMH) could be quantified with the image analysis of tear meniscus interference image, and could be used to differentiate aqueous tear deficiency (ATD) dry eye such as Sjögren syndrome (SS) or to assess surgical efficacy after dry eye treatment by punctal occlusion. The significance of this method and findings are further discussed.

Accepted for publication Apr 4, 2007.

From the Department of Ophthalmology, School of Medicine, Keio University, Tokyo, Japan (A.U., M.U., E.G., E.H., K.F., M.D., Y.O., K.T.); the Tokyo Dry Eye Center in Iidabashi Eye Clinic, Tokyo, Japan (M.U., K.F.); the Department of Ophthalmology, School of Dental Medicine, Tsurumi University, Yokohama, Japan (E.G., E.H., Y.K.); and the Department of Ophthalmology, Ichikawa General Hospital, Tokyo Dental College, Chiba, Japan (M.D., K.T.).

Inquiries to Eiki Goto, Department of Ophthalmology, School of Dental Medicine, Tsurumi University, 2-1-3 Tsurumi, Tsurumi-ku, Yokohama City, Kanagawa, Japan 230-8501; e-mail: goto-e@tsurumi-u.ac.jp