

## ドライアイ疾患の定義および分類 世界ドライアイ・ワークショップ (2007年) の 定義・分類分科委員会による報告書

### 要旨

世界ドライアイ・ワークショップ (International Dry Eye WorkShop, DEWS) の定義・分類分科委員会 (Definition and Classification of Dry Eye Disease) の目的は、包括的分類の枠組み内での支持を受けて、ドライアイ疾患に関する最新の定義を提示することである。ドライアイの新しい定義は、この疾患に対する最新の理解を反映して作成され、委員会は、三部構成の分類システムを提唱した。第一部は、病因病理論であり、ドライアイの複数の原因について説明している。第二部は、ドライアイの機序についてであり、ドライアイの各原因が共通の経路を通じてどのように作用するかを示している。あるタイプのドライアイが別のタイプのドライアイと相互作用したり、それを悪化させることで悪循環に陥る可能性があることが強調されている。最後に、ドライアイ疾患の重症度に基づき、治療の根拠になると期待できる理論体系が提示されている。これらのガイドラインは、個々の症例における専門臨床医の臨床評価や判断に優先する意図で作成されたものではないが、臨床実務および研究の実施に有用であることが証明されるべきである。

### キーワード

定義, DEWS, ドライアイ疾患, ドライアイワークショップ, ドライアイの原因, 機序, 重症度分類

Accepted for publication January 2007.

Definition and Classification Subcommittee members: **Michael A. Lemp, MD (Chair)**; Christophe Baudouin, MD, PhD; Jules Baum, MD; Murat Dogru, MD; Gary N. Foulks, MD; Shigeru Kinoshita, MD; Peter Laibson, MD; James McCulley, MD; Juan Murube, MD, PhD; Stephen C. Pflugfelder, MD; Maurizio Rolando, MD; Ikuko Toda, MD.

The Subcommittee is indebted to Professors A.J. Bron and G.N. Foulks for their invaluable contributions to the writing of this report.

Proprietary interests of Subcommittee members are disclosed on pages 202 and 204.

Reprints are not available. Articles can be accessed at: [www.tearfilm.org](http://www.tearfilm.org)

Correspondence in regard to this chapter should be addressed to Michael A. Lemp, MD, 4000 Cathedral Avenue NW, Apt 828B, Washington, DC 20016 (Email: [malemp@lempdc.com](mailto:malemp@lempdc.com). Tel: 202-338-6424)

©2007 Ethis Communications, Inc. *The Ocular Surface* ISSN: 1542-0124. (No authors listed). The definition and classification of dry eye disease: report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007). 2007;5(2):75-92.

### I. 序文



義・分類分科委員会は、ドライアイの定義および分類に関する以前の理論体系、ならびにドライアイを特徴付け、その原因となる要素についての知識を増強・明瞭化した最新の臨床および基礎科学文献のレビューを行った。その調査結果に基づき、分科委員会は、ここにドライアイに関する新しい定義、ならびに疾患の原因論、機序および重症度に基づいた分類を提示する。

### II. 定義・分類分科委員会の目標

DEWS定義・分類分科委員会の目標は、原因論、機序、病期を基に、ドライアイ疾患の最新の定義を作成し、ドライアイの3つの分類を考案することであった。

委員会の活動方法は、*The Ocular Surface*の本号の序文に概説されている。詳細は、TFOS-DEWSのウェブサイト ([www.tearfilm.org](http://www.tearfilm.org))に記載されている。

### III. ドライアイ疾患の定義

委員会は、1995年のNational Eye Institute (国立眼科研究所) (NEI) / 業界ドライアイ・ワークショップで提示された下記の定義と分類についてレビューした: ドライアイとは、涙液の欠乏または過剰な蒸発による涙液層 (tear film) の障害で、眼瞼間の眼表面に損傷を与えたり、眼不定愁訴を有する疾患である。<sup>1</sup>

委員会は、ドライアイにおける涙液の高浸透圧性と眼表面の炎症の役割、ならびに視覚機能に対するドライアイの影響に関する新しい知識に照らし、この定義は改正可能であるという点で合意した。まず、2つの定義が作成され、ワークショップのメンバーに提示された。これらの「全般的」で「実務的な」定義は、ある程度重複するため、この最終報告書では、これらのバージョンを組み合わせ、下記の定義を作成した:

ドライアイは、不快感、<sup>2-4</sup> 視覚障害、<sup>5-7</sup> 涙液層の不安定性<sup>8-10</sup>を有し、眼表面ダメージに至る涙液および眼表面の多因子疾患である。ドライアイでは、涙液層の浸透圧が上昇し、<sup>11-14</sup> 眼表面に炎症が起こる。<sup>15, 16</sup>

ドライアイは、涙腺、眼表面 (角膜、結膜、マイボーム腺)、眼瞼、ならびにそれらを結ぶ感覚神経と運動神経を含む統合的システムである *Lacrimal Functional Unit* (涙液機能単位、LFU) の障害として認識されている。<sup>17</sup> 眼表面から延びる三叉神経の感覚線維が、橋の上唾液核へと延び、そこから中間神経の遠心性線維が翼口蓋神経節へと延びている。こ

## OUTLINE

- I. 序文
- II. 定義・分類分科委員会の目標
- III. ドライアイ疾患の定義
- IV. ドライアイ疾患の分類
  - A. 背景
  - B. ドライアイ疾患の原因病理学的分類
    1. Aqueous Tear-Deficientドライアイ  
(Tear Deficient Dry Eye, Lacrimal Tear Deficiency)
      - a. シェーグレン症候群性ドライアイ
      - b. 非シェーグレン症候群性ドライアイ
        - 1) Primary Lacrimal Gland Deficiency
        - 2) Secondary Lacrimal Gland Deficiency
        - 3) 涙腺管の閉塞
        - 4) Reflex Hyposecretion
          - a) Reflex Sensory Block (表2および3)
          - b) Reflex Motor Block
    1. Evaporative (蒸発性)ドライアイ
      - a. 内因的原因
        - 1) マイボーム腺機能不全
        - 2) Lid Aperture (眼瞼開口) および眼瞼/眼球適合性あるいは動力学的障害
        - 3) 瞬目率の低下
      - b. 外因的原因
        - 1) 眼表面の疾患
        - 2) コンタクトレンズの装用
        - 3) 眼表面の疾患
        - 4) アレルギー性結膜炎
  - C. ドライアイの原因機序
    1. 涙液の高浸透圧性
    2. 涙液層の不安定性
  - D. ドライアイ症状の根拠
  - E. 重症度に基づいたドライアイの分類

こから節後線維が伸び、涙腺、鼻咽頭、眼窩の血管で終了している。別の神経経路が、三叉神経の求心線維および第7脳神経の体性遠心性線維を通じて、瞬目反射を制御している。上位中枢が脳幹核に入り、腺および眼表面の上皮および脈管構造に交感神経が多く供給されている。

この機能単位は、統制された方法で涙液層の主な成分を制御し、環境的、内分泌的、皮質的な作用に应答する。その全体的機能は、涙液層の統合性、角膜の透明性、網膜に投射される画像の質を保持することである。<sup>17-20</sup>2007年のドライアイ・ワークショップでは、角膜および結膜の上皮が、導管上皮を通じて、特殊なInvagination (陥入)として眼表面から生じている主涙腺および副涙腺ならびにマイボーム腺とひと続きになっていることが指摘された。また、これらの上皮は、同じ発生学的由来を持つ。その他にも特徴があるこうした広い概念は、*Ocular Surface System* (眼表面系)と呼ばれており、本号の「研究」の章において詳しく考察されている。<sup>21</sup>

機能単位で注目すべき面は、眼表面から生じる感覚インパルスが安静時の涙液の流れの維持において果たす役割である。現時点では、覚醒時の涙液の流れは、完全にはないが、特に眼表面に由来する求心性インパルスへの反射反応と見なされ

ている。<sup>22</sup>鼻粘膜からの感覚インプットも寄与している。<sup>23</sup>疾患またはLFU (求心性感覚神経、遠心性自律神経および運動神経、涙液分泌腺)の要素へのダメージが、涙液層を不安定化し、ドライアイとして発現する眼表面の疾患を誘発することがある。涙液分泌の低下、クリアランスの遅延、涙液組成の変化により、安定涙液層成分の相互作用が抑制されることで、正常な眼の特徴である涙液層の安定性は脅かされる。眼表面の炎症は、二次的な結果である。眼刺激に対する反応である反射的な涙液分泌は、最初の代償機構として認識されるが、時間経過に伴い、慢性的な分泌機能障害に伴う炎症および角膜知覚の低下が、最終的に反射反応を低下させ、涙液層の不安定性が増す結果になる。LFUの混乱は、様々なタイプのドライアイの発症において重要な役割を果たすと見なされている。

*aqueous-deficient* (涙液欠乏性)ドライアイと*evaporative* (蒸発性)ドライアイの区別は、定義から除外されたが、原因病理学的分類では維持されている。

## IV. ドライアイ疾患の分類

### A. 背景

シェーグレン症候群 (SS)の統一的分類基準について記述したVitaliは、分類基準は、診断に使用するものとして必ずしも適切とは限らず、特に早期段階では、疾患の誤分類の原因になる可能性があるとして述べている。<sup>24</sup>個々の患者において、分類の理論体系は指針にはなるが、専門の臨床医が、適切な診断基準を用いて診断を確定する必要がある。

NEI/業界のワークショップの分類<sup>1</sup>は、10年以上にわたり、有用かつ長期的な理論体系とされてきたが、病態生理学的機序、視覚への影響、疾患重症度評価の有用性に関する新しい知識を反映していない。最近になって、新たに2つの分類理論が発表され、委員会は、これらをソースドキュメントとして利用した。これらには下記が含まれる: Triple Classification、<sup>25,26</sup>ならびにDelphi委員会の報告書。<sup>27</sup>

Triple Classificationは、European Society of Ophthalmologyの第14回会議<sup>25</sup>で発表されたレポートを基に作成された。詳しい臨床経験の後、2005年に更新バージョンが発表され、3つの異なる理論体系が提示された: 1つは原因病理学、1つはドライアイの標的となる腺および組織、もう1つは疾患の重症度に基づく。<sup>26</sup>

委員会は、異なる目的を持った3つの異なる理論体系のコンセプトは興味深いとしながらも、エビデンスに基づく参考文献が限られていることを指摘した。こうした理由から、委員会の最終理論には、この理論体系をそのままの形で採用するのではなく、概念的な諸相が取り入れられることになった。

Delphi委員会は、ドライアイの分類について検討し、意見をまとめるためのグループである。<sup>27</sup>Delphi委員会は、ドライアイの病態生理学的イベントをより正確に反映する名前であるという理由で、*dry eye disease* (ドライアイ)から*dysfunctional tear syndrome* (涙機能障害症候群)への名称の変更を提案した。ただし、委員会は、この用語が疾患の本質的特徴を表していると考える一方で、ドライアイという名称の維持は奨励されるべきであり、文献におけるその使用も定着しているとしている。また、委員会は、ドライアイの特定の症例に対する眼瞼疾患の寄与度を特定することがしばしば困難なことから、眼瞼疾患の有無に基づいた下位分類を却下した。

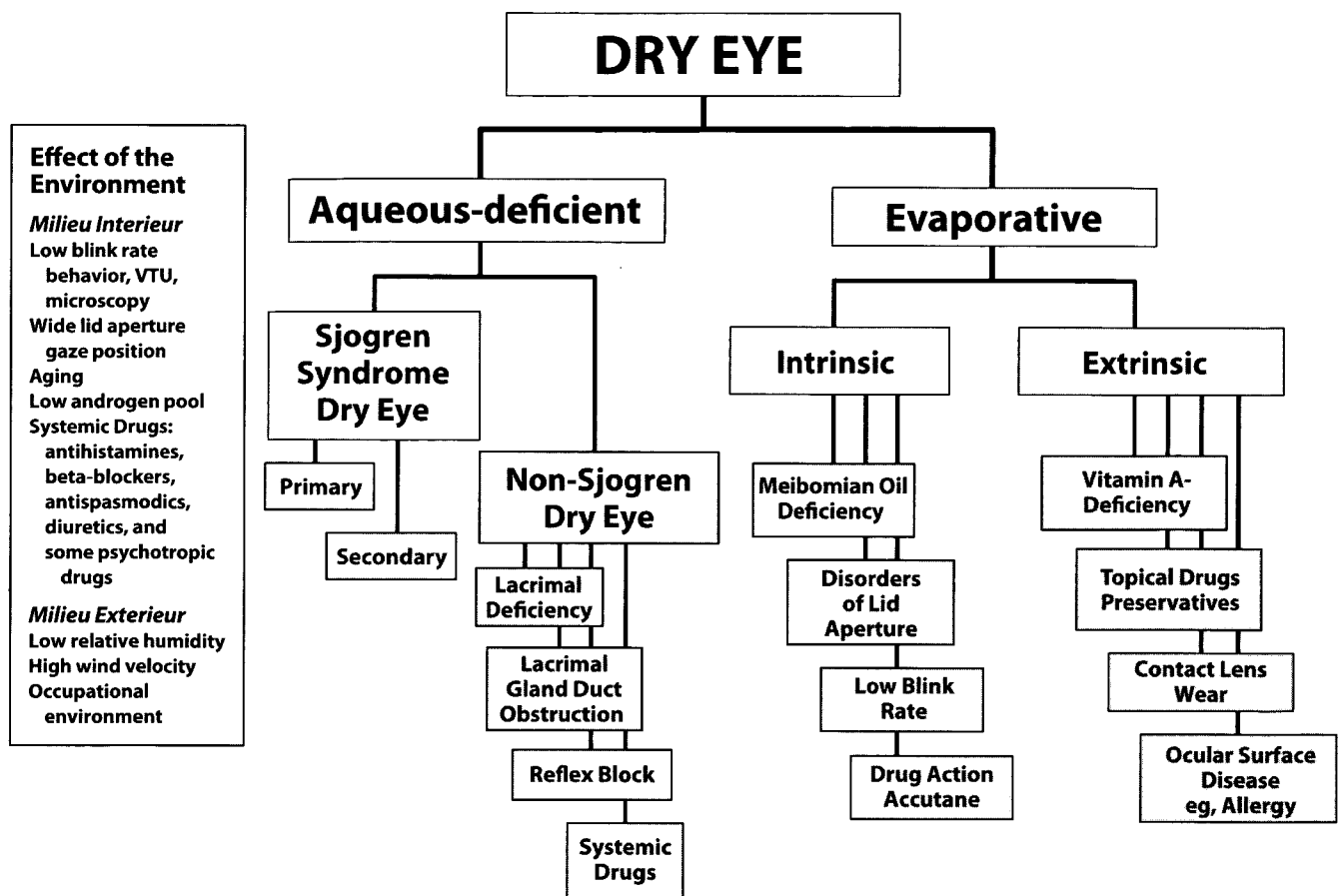


Figure 1. Major etiological causes of dry eye.

The left hand box illustrates the influence of environment on the risk of an individual to develop dry eye. The term “environment” is used broadly, to include bodily states habitually experienced by an individual, whether it reflects their “milieu interieur” or is the result of exposure to external conditions which represent the “milieu exterieur.” This background may influence the onset and type of dry eye disease in an individual, which may be aqueous-deficient or evaporative in nature.

Aqueous-deficient dry eye has two major groupings, Sjogren syndrome dry eye and non-Sjogren syndrome dry eye.

Evaporative dry eye may be intrinsic, where the regulation of evaporative loss from the tear film is directly affected, eg, by meibomian lipid deficiency, poor lid congruity and lid dynamics, low blink rate, and the effects of drug action, such as that of systemic retinoids. Extrinsic evaporative dry eye embraces those etiologies that increase evaporation by their pathological effects on the ocular surface. Causes include vitamin A deficiency, the action of toxic topical agents such as preservatives, contact lens wear and a range of ocular surface diseases, including allergic eye disease. Further details are given in the text.

定義・分類分科委員会の大半は、疾患重症度に基づいて治療の基本を形成できる包括的アプローチであるという理由で、Delphi委員会の報告書に基づいた重症度評価の採用を支持した。上記に示したように、Triple Classificationでも重症度評価が提示されている。

## B. ドライアイ疾患の原因病理学的分類

分科委員会により作成された病因病理学的分類は、NEI/業界ワークショップ報告書で提示された分類の更新バージョンであり、ドライアイ疾患に関するより新しい知識を反映している（図1）。1995年の報告書にあるように、ドライアイという用語は、keratoconjunctivitis sicca（乾性角結膜炎、KCS）の同義語と見なされている。

この分類には下記の特徴がある：

図1の左側のボックスは、ドライアイを発症する個人リスクに対する環境の影響を示している。Environment（環境）という用語は、個人間の生理学的差（内部環境）、ならびに各個人が遭遇する周囲条件（外部環境）を含む言葉として広く使用されている。

内部環境とは、ドライアイのリスクに影響を与える各個人に特異的な生理学的条件を指す。例えば、正常な人では、自然瞬目率が低い、あるいは行動学的または生理学的理由で瞬目率が低下することがある。<sup>28</sup>瞬目率が低下すると、瞬目間隔、および瞬目と瞬目の間の蒸発損失時間が延長する。<sup>29</sup>

同様に、第1眼位における眼瞼開口の自然高は、個人および民族集団によって異なる。<sup>30</sup>また、開口は、下方注視より上方注視において広がる。<sup>31</sup>一眼あたりの蒸発損失量は、眼瞼幅が広がるに連れて増加するため、上方注視で大きくなる。<sup>32</sup>

ドライアイの原因論において、性ホルモンの役割を裏付けるエビデンスが多数存在し、<sup>33</sup>一般的に、アンドロゲン濃度が低く、エストロゲン濃度が高いことがドライアイのリスク因子になるとされる。生物学的に活性なアンドロゲンは、涙腺およびマイボーム腺の機能を促進する。<sup>33</sup>アンドロゲン欠乏症はドライアイと関連しており、<sup>34</sup>局所的あるいは全身的なアンドロゲン治療により予防できると考えられる。<sup>35-38</sup>ドライアイは、前立腺癌治療で抗アンドロゲン剤に曝露する患者に起こり、<sup>39,40</sup>また、完全アンドロゲン不応症候群の女性では、マイボーム腺および杯細胞の機能障害のエビデンスと共

に、ドライアイの徴候と症状に進行が見られる。<sup>41-43</sup> マイボーム腺機能不全 (MGD) に伴う「非自己免疫性」ドライアイでは、アンドロゲンレベルの著しい枯渇が報告されている。<sup>44</sup> また、本刊の他稿でも記述されているように<sup>45</sup>、女性および閉経後のエストロゲン療法もドライアイの重要なリスク因子であり、<sup>46,47</sup> 早期卵巣機能不全の女性は、涙液の生成が影響を受けていないにも関わらず、ドライアイの症状と徴候に悩まされることになる。<sup>48</sup>

涙腺からの涙液分泌は、いくつかの全身薬により減少するが、こうした影響は、内部環境の障害とみなされる。詳細については、本報告書で後述する。加齢により、涙流量および流量の減少、浸透圧の亢進、<sup>49</sup> 涙液層の安定性の低下、<sup>50</sup> マイボーム腺脂質<sup>51</sup> の組成の変化など、ドライアイにかかりやすくなる生理学的変化が生じる。

外部環境には、ドライアイ発症のリスク因子になり得る職業的および外的環境が含まれる。異なる地理的位置、あるいは空調、飛行機旅行などの人工的な環境により作られる特殊な状況下で生じる相対湿度が低い条件下では、眼からの水分蒸発量が増加する。<sup>52</sup> 同様に、強風に曝露した場合にも蒸発量が増加するが、この機序は、ドライアイの新しい実験モデルの一部に取り入れられている。

職業的因子が瞬目率の低下の原因になると考えられるが、これはビデオディスプレイ端末を使って働く人のドライアイリスクの代表的なものである。<sup>53</sup> 瞬目率の低下、上方注視に伴うものも含めた眼瞼幅の増加に伴うその他の活動が、ドライアイ症状の発生リスクになることが報告されている。

1995年のワークショップ<sup>1</sup>で示されたように、ドライアイの主な種類は、現在もaqueous tear-deficient dry eye (涙液欠乏性)ドライアイ (ADDE)とevaporative (蒸発性)ドライアイ (EDE)となっている。ADDEのカテゴリは、主に涙腺からの分泌不足を指しており、このアプローチは維持されている。ただし、結膜からの水分分泌不全もaqueous tear deficiencyに寄与することを認識すべきである。EDE分類は、眼瞼および眼表面の内因性の状態、ならびに外因性の影響から生じる状態それぞれに依存する原因を区別できるように、下位分類されてきた。

ドライアイは、これらのクラスのいずれかとして発生すると考えられるが、それらは相互排他的ではない。主要な下位グループで発生した疾患が、別の主要な機序によってドライアイを誘発するイベントと共存したり、それを誘発する可能性があると考えられている。これは、ドライアイの重症度を増幅する相互反応の悪循環の一部である。その例として、どのタイプのドライアイにおいても杯細胞の喪失が起これ、これが次に、涙液層の安定性喪失、表面の損傷および蒸発による水分喪失、そして潤滑液の喪失と表面の炎症による症状の原因になることが挙げられる。

ドライアイの主要な分類および下位分類を下記で紹介する。

## 1. Aqueous Tear-Deficientドライアイ (Tear Deficient Dry Eye, Lacrimal Tear Deficiency)

Aqueous tear-deficientドライアイは、ドライアイの原因が涙腺からの涙液の分泌不全であることを示唆している。Lacrimal acinar (涙腺房)の損傷または機能不全によるドライアイでは、涙腺からの涙液分泌抑制と分泌量減少により、

乾燥が起こる。<sup>54,55</sup> これにより、眼表面からの水分蒸発は通常の数倍で起こるにも関わらず、aqueous tear poolが減少していることから、涙液が高浸透圧になる。涙液層が高浸透圧になると、眼表面の上皮細胞が高浸透圧になり、MAPキナーゼやNF $\kappa$ Bシグナル伝達経路に参与する炎症イベントカスケード、<sup>56,57</sup>ならびに炎症サイトカイン (インターロイキン (IL)-1 $\alpha$ 、-1 $\beta$ 、腫瘍壊死因子 (TNF)- $\alpha$ ) およびマトリックス・メタロプロテイナーゼ (MMP-9) が刺激される。<sup>58</sup> 涙腺の機能不全が涙腺のinfiltration (浸潤) および炎症による場合、涙腺で生成された炎症メディエーターが涙液に入り、眼表面に運ばれると考えられる。しかし、このようなメディエーターが涙液に検出されても、通常、それが涙腺自体に由来するものか、眼表面 (結膜および角膜) に由来するものかを判断することはできない。

ADDEにおいて、蒸発が減少する<sup>59</sup>か増加する<sup>59-64</sup>かは定かでない。これは、疾患病期により判断することが可能である。非シェーグレン症候群におけるドライアイ (NSSDE)

においては、眼瞼脂質の貯蔵量が大きく、<sup>65</sup> 涙液層の脂質層が肥厚している<sup>66</sup>と示唆する試験がある一方、ADDEにおける涙液層の油層に関する動的試験により、脂質層の拡散は瞬目の間に遅延することが示されている。<sup>67,68</sup> さらに、重症のADDEでは、干渉分光法により拡大を検知できないことから、涙液層の脂質層に大きな欠陥があると考えられる。涙液層の拡散の遅延、あるいは欠如により、眼からの水分喪失が増加すると考えられる。

ADDEには、SSドライアイ (SSDE) と非SSドライアイという2つの主要な下位分類がある。

### a. シェーグレン症候群におけるドライアイ

シェーグレン症候群は、涙腺および唾液腺が自己免疫プロセスの標的になる外分泌腺症で、他の臓器も影響を受ける。涙腺および唾液腺が活性化T細胞による侵入を受け、その結果、腺房細胞および管細胞が死滅し、涙液や唾液の分泌が減少する。腺内の炎症活性化は、上皮細胞の表面に自己抗原 (ホドリン、Ro、Laなど) を発現させ、<sup>69</sup> 組織特異的CD4およびCD8 T細胞を保持する。<sup>70</sup> 局所的に分泌される炎症性サイトカインの影響、あるいは腺内のムスカリン様受容体に対抗する循環抗体 (抗M3抗体など) のため、潜在的に可逆的な神経分泌遮断によって分泌低下がさらに促される。<sup>71-73</sup>

SSには2種類の型があり、欧州と米国の共同作業により、最近、分類基準の統一が行なわれた。原発性SSは、自己抗体、唾液分泌の減少を示すエビデンスのあるドライマウスの症状、および小唾液腺生検のフォーカスコアが肯定的なADDEの発症である。<sup>75,76</sup> 分類基準の詳細を表1に示す。二次性SSには、原発性SSの特徴の他に、最も一般的な疾患では慢性関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、結節性多発動脈炎、ヴェグナー肉芽腫症、全身性硬化症、primary biliary sclerosis (原発性胆硬化)、混合性結合組織疾患などの顕在する自己免疫性結合疾患の特徴が含まれる。これらの結合組織疾患の診断基準が発表されている。<sup>77</sup>

自己免疫による腺房損傷の正確な原因は完全に解明されていないが、リスク因子には、遺伝的プロフィール、<sup>78</sup> アンドロゲンの状態<sup>79</sup> (アンドロゲンレベルは、標的組織内の炎症環境に寄与する)、涙腺に影響するウイルス感染から汚染環境

**Table 1.** Revised international classification criteria for ocular manifestations of Sjogren syndrome

<b>I. Ocular symptoms:</b> a positive response to at least one of the following questions: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Have you had daily, persistent, troublesome dry eyes for more than 3 months?</li> <li>2. Do you have a recurrent sensation of sand or gravel in the eyes?</li> <li>3. Do you use tear substitutes more than 3 times a day?</li> </ol>
<b>II. Oral symptoms:</b> a positive response to at least one of the following questions: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Have you had a daily feeling of dry mouth for more than 3 months?</li> <li>2. Have you had recurrently or persistently swollen salivary glands as an adult?</li> <li>3. Do you frequently drink liquids to aid in swallowing dry food?</li> </ol>
<b>III. Ocular signs:</b> that is, objective evidence of ocular involvement defined as a positive result for at least one of the following two tests: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Schirmer I test, performed without anesthesia (<math>\leq 5</math> mm in 5 minutes)</li> <li>2. Rose bengal score or other ocular dye score (<math>\geq 4</math> according to van Bijsterveld's scoring system)</li> </ol>
<b>IV. Histopathology:</b> In minor salivary glands (obtained through normal-appearing mucosa) focal lymphocytic sialoadenitis, evaluated by an expert histopathologist, with a focus score $\geq 1$ , defined as a number of lymphocytic foci (which are adjacent to normal-appearing mucous acini and contain more than 50 lymphocytes) per 4 mm <sup>2</sup> of glandular tissue <sup>18</sup>
<b>V. Salivary gland involvement:</b> objective evidence of salivary gland involvement defined by a positive result for at least one of the following diagnostic tests: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Unstimulated whole salivary flow (<math>\leq 1.5</math> ml in 15 minutes)</li> <li>2. Parotid sialography showing the presence of diffuse sialectasias (punctate, cavitory or destructive pattern), without evidence of obstruction in the major ducts<sup>19</sup></li> <li>3. Salivary scintigraphy showing delayed uptake, reduced concentration and/or delayed excretion of tracer<sup>20</sup></li> </ol>
<b>VI. Autoantibodies:</b> presence in the serum of the following autoantibodies: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Antibodies to Ro(SSA) or La(SSB) antigens, or both</li> </ol>

Reprinted with permission from: Vitali C, Bombardieri S, Jonnson R, et al. Classification criteria for Sjogren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis* 2002;1:554-8.

にわたる、環境物質への曝露が含まれる。SS患者では、オメガ-3などの不飽和脂肪酸の栄養欠乏およびビタミンCの補給不足も報告されている。<sup>80</sup> 眼からの水分蒸発増加の原因となる環境因子(低湿度、高風速、眼表面の露出増加など)が、高浸透圧機序を通じて眼表面で炎症イベントを誘発することにより、誘因になるということが一般的に受け入れられている(セクションVを参照)。

SSDEにおける眼の乾燥は、涙液の分泌減少、ならびに涙液と結膜内での炎症メディエーターの存在と合わせ、涙腺の特徴的な炎症性変化によるものである。<sup>81</sup> 結膜の変化が、この組織が自己免疫の標的になっているためか、あるいは涙腺から涙液に放出される炎症メディエーターの影響によるものかはわかっていない。

MGDの頻度は、健常集団より、SS患者において高い。したがって、欠陥のある涙液層の脂質層が、過剰な蒸発を誘発し、ドライアイに関与していると考えられる。<sup>82</sup>

### b. 非シェーグレン症候群におけるドライアイ

非シェーグレン症候群におけるドライアイは、涙腺の機能不全によるADDEの一種で、SSDEに特徴的な全身性自己免疫疾患の特徴は除外されている。最も一般的な型は、加齢に伴うドライアイで、以前は、KCSという用語が適用されることもあった。ただし、前述のように、現在、KCSはドライアイの任意のタイプを表す言葉として使用されている。1995年のドライアイ・ワークショップレポートでは、*primary*

*lacrimal disease*と呼ばれたが、次第にこの用語は一般的には使用されなかった。NSSDEの様々なタイプについて、下記で簡単に考察する(表2)。

### 1) Primary Lacrimal Gland Deficiency

*Age-Related Dry Eye* (加齢に伴うドライアイ, ARDE): 健常集団において、涙液の動力学が年齢によって影響されるか否かについては、不確かな部分がある。<sup>83</sup> Mathers et alは、涙液の蒸発、量、流量、浸透圧について、加齢との有意な相関関係を示したが、<sup>49</sup> CraigおよびTomlinson<sup>84</sup>ならびに涙液の生成量、<sup>85</sup> 涙液の蒸発<sup>86,87</sup> および脂質層<sup>88</sup> に関するその他の報告書では、そうした関係は指摘されていない。

健常集団では、加齢と共に、涙管の疾病が増加し、その閉塞作用により涙腺の機能不全が加速すると考えられる。<sup>89,89a</sup> こうした変化には、periductal fibrosis、interacinar

fibrosis、paraductal blood vessel loss、acinar cell atrophyが含まれる。<sup>89,89a</sup> Damato et alは、調査した涙腺の70%においてlymphocytic glandular infiltrate (リンパ球性腺浸潤)を確認し、これが線維症の基礎になっていると考えた。外観は、重症度の低いシェーグレン症候群に類似している。Damatoらは、periductal fibrosis、interacinar fibrosis、最終的にacinar cell atrophyの順に起こると仮定した。軽度の涙腺炎は、全身の感染や結膜炎によって起こる、<sup>89</sup>あるいは、別の無症状結膜炎が導管狭窄の原因になる可能性が示唆されている。<sup>89a</sup>

*Congenital Alacrima* (先天性無涙症): congenital alacrimaは、若年者ドライアイの原因として稀に見られる。<sup>90</sup> また、congenital alacrimaは、常染色体性劣性、triple A syndrome (All-grove syndrome)を含む特定の症候群の一部でもあり、<sup>91</sup> ここではcongenital alacrimaは噴門のアカラシア、アジソン病、中枢神経変性、自律神経失調症を伴う。これは、核と細胞質の間の輸送に関与するRNAおよび/または蛋白質において役割を果たす蛋白質ALADINの遺伝子コードの突然変異により誘発される。<sup>92,93</sup>

*Familial Dysautonomia*: lacrimal dysfunction (涙腺機能不全)は、常染色体劣性異常であるfamilial dysautonomia (Riley Day syndrome)の主な特徴であり、多臓器障害の存在下で、疼痛への全身的無感覚に、感情的および反射的流涙の著しい欠如を伴う。頸部交感神経および副交感神経による涙腺神経支配における発達の・進行的神経異常、ならびに眼表面の感覚神経支配の障害があり、有髄(A $\delta$ )および無髄(C)の三

**Table 2.** Conditions associated with non-Sjogren syndrome dry eye**Primary lacrimal gland deficiencies**

Age-related dry eye  
 Congenital alacrima  
 Familial dysautonomia

**Secondary lacrimal gland deficiencies**

Lacrimal gland infiltration  
 Sarcoidosis  
 Lymphoma  
 AIDS  
 Graft vs host disease  
 Lacrimal gland ablation  
 Lacrimal gland denervation

**Obstruction of the lacrimal gland ducts**

Trachoma  
 Cicatricial pemphigoid and mucous membrane pemphigoid  
 Erythema multiforme  
 Chemical and thermal burns

**Reflex hyposecretion**

Reflex sensory block  
 Contact lens wear  
 Diabetes  
 Neurotrophic keratitis  
 Reflex motor block  
 VII cranial nerve damage  
 Multiple neuromatosis  
 Exposure to systemic drugs

又神経ニューロンの双方に影響する。<sup>94,95</sup> 主な突然変異は、IKBキナーゼ関連蛋白質の遺伝子コードに影響する。

**2) Secondary Lacrimal Gland Deficiency**

*lacrimal gland infiltration*: 下記などの場合に、涙腺の炎症性浸潤により、涙液分泌に障害が生じると考えられる:

サルコイドーシス: サルコイド様肉芽腫による涙腺の浸潤がドライアイを誘発すると考えられる。<sup>96</sup>

リンパ腫: リンパ腫細胞による涙腺の浸潤がドライアイを誘発すると考えられる。<sup>97</sup>

AIDS: T細胞による涙腺の浸潤によりドライアイが誘発されると考えられる。ただし、AIDS関連ドライアイでは、SSDEにおける状況とは異なり、CD4ヘルパー細胞より、CD8サブレッサー細胞が優勢になる。<sup>98</sup>

移植片対宿主病 (GVHD): ドライアイは、GVHDの一般的な合併症であり、通常、造血幹細胞移植から約6ヶ月後に起こる。その原因の1つが、腺管周囲のTリンパ球 (CD4およびCD8) と抗原提示線維芽細胞の共局在化による涙腺の線維化である。<sup>99,100</sup>

涙腺切除: 主涙腺の管は眼瞼部分を通過しているため、眼瞼部分の切除により、主涙腺の切除と同じ影響が起ると考えられる。ドライアイは、年齢に関わらず、涙腺の一部また

は全部を切除することで生じると考えられるが、場合によっては副涙腺および結膜からの分泌がそれを代償すると推察できることから、必ずドライアイを発症するわけではない。<sup>55</sup> したがって、リスザルの主涙腺を切除することで、涙液の基礎分泌と反射分泌の双方が減少するが、切除自体がリスザルのドライアイを誘発しないことは興味深いことである。<sup>101</sup>

*lacrimal gland denervation*: ヒトの涙腺の副交感神経の脱神経により、ドライアイが誘発されることがあるが、<sup>102</sup> ラットの試験において、涙液の流量と涙腺からの蛋白質分泌が減少し、涙腺における炎症性変化が活性化された。<sup>103</sup> 副涙腺は、主涙腺や眼瞼涙腺と同様に神経支配されており、<sup>104</sup> 同様の反射制御下にあると考えられる。ただし、これに関するエビデンスは欠如している。

**3) 涙腺管の閉塞**

主眼瞼涙腺および副涙腺の管の閉塞は、aqueous-deficientドライアイを誘発するが、これは、いずれかのタイプのcicatrising conjunctivitis (癬痕形成結膜炎) に起因すると考えられる (表2)。こうした障害がある場合、結膜の癬痕が癬痕性閉塞性MGDを誘発することが珍しくない。さらに、眼瞼の変形により眼瞼のappositionおよび動力学が影響され涙液層の広がりに影響する。下記に具体的な状態を説明する。

トラコーマ: トラコーマは、失明の世界的な原因であり、眼板と結膜の癬痕化、睫毛乱生、癬痕化したマイボーム腺の閉塞が組み合わさることで、角膜の不透過と失明の原因となる。ドライアイは、涙腺管の閉塞、lid malapposition、涙液層の脂質層の不足により生じる全体像の一部である。<sup>105</sup>

癬痕性類天疱瘡および粘膜炎性類天疱瘡: 癬痕性類天疱瘡および粘膜炎性類天疱瘡は、皮膚および粘膜炎の水疱形成を特徴とし、重度かつ進行性の結膜癬痕化の原因となる粘膜炎皮膚疾患である。ドライアイは、涙腺の閉塞、癬痕性MGD、および/または poor lid appositionにより生じると考えられる。<sup>106-108</sup>

多形限定紅斑: これは、通常、投薬、感染または悪性腫瘍により引き起こされる急性の自己限定的粘膜炎皮膚疾患である。結膜の癬痕形成により、上記のような機序でドライアイが誘発される。<sup>109</sup>

化学熱傷および熱傷: 広範囲の火傷により、ドライアイの誘発に十分な癬痕が形成されることがある。<sup>110</sup>

**4) Reflex Hyposecretion****a) Reflex Sensory Block (表2および3)**

覚醒状態での涙液分泌は、主に鼻涙経路と眼から生じる三叉神経感覚インプットによるところが大きい。眼を開けた状態では、露出した眼表面からの反射感覚driveが増加する。眼表面からの感覚driveの低下は、第1に反射による涙液分泌の減少、第2に瞬目率の減少、すなわち蒸発による喪失の増加という2つの理由により、ドライアイを発生しやすくする。<sup>111</sup> 実験のエビデンスは、ウサギの三叉神経の脱神経により、涙腺からの蛋白質分泌制御が改変されることを示している。<sup>112</sup>

両側性の感覚消失により、涙液分泌と瞬目率の双方が低下する。両眼、局所的プロパラカインにより、瞬目率が約30%、涙液分泌が60~75%減少する。<sup>22</sup> 分泌の低下の理由として、眼瞼腺および副涙腺に供給している分泌神経末端の局所麻痺が考えられることに留意すべきである (Belmonte C:

personal communication)。

コンタクトレンズの装用:角膜感受性の低下は、ハードコンタクトレンズおよび連続装用コンタクトレンズ (CL) の装用者に起こり、この患者群のドライアイ症状に関与<sup>111,113</sup>していると考えられる。一部の試験において、CL装用に伴う涙液浸透圧の上昇が記録されている。<sup>113,114</sup> ウサギのモデルでは、三叉神経の脱神経により涙液層の浸透圧が上昇し、ドライアイに特徴的な形態学的変化の原因になった。<sup>115</sup> LASIKによるドライアイのコンセプトを支持する同様の意見が提示されている。<sup>116,117</sup> このコンセプトを裏付けるエビデンスはあるが、LASIK手術後に症状が現れた一部の患者には、neurotrophic deficiency (神経栄養欠乏症)<sup>118</sup> または neuralgic disorder (神経痛性障害)<sup>119</sup> があるという反対意見もある。

糖尿病:糖尿病は、大規模試験を含め、複数の試験においてドライアイのリスク因子として特定されている。<sup>120-123</sup> ドライアイの診断またはドライアイの症状を自己報告した Beaver Dam 試験<sup>121,122</sup> において、有病率は、非糖尿病患者の14.1%に対し、糖尿病患者では18.1%であった。眼科用潤滑剤の使用頻度に基づいた試験において、同様の有病率 (糖尿病20.6%、非糖尿病13.6%) が報告された。<sup>123</sup> この試験では、血糖値管理の不良 (血清HbA1Cで示される) と点眼薬の使用頻度との関連も指摘されている。Goebbels<sup>124</sup> は、インスリン依存性糖尿病における反射的流涙の減少 (シルマー試験) を観察したが、蛍光分析法による試験では、涙液層破壊時間または基礎流量に違いは認められなかった。

この関連性は、糖尿病性の感覚ニューロパシーまたは自律神経ニューロパシー、あるいは涙腺の微小血管に生じた変化が原因と示唆されている。<sup>123</sup>

neurotrophic keratitis: 眼帯状疱疹の一部として、あるいは三叉神経切断、注射、圧迫、毒性により誘発される、角膜および眼球・眼結膜を含む前部の広範囲に及ぶ感覚神経の脱神経により、neurotrophic keratitisが誘発されることがある。この状態は、涙液の不安定性、広汎な点状角膜炎、杯細胞の喪失というドライアイの特徴があるが、最も注目すべきこととして、穿孔の原因になり得る無痛性または潰瘍性角膜炎の発生を特徴とする。<sup>115,125</sup>

感覚消失により、涙液の分泌<sup>126</sup> および瞬目率が低下する。さらに、感覚脱失後、サブスタンスPの不十分な放出または神経増殖因子の発現により、眼表面<sup>125</sup> への栄養供給が失われると考えられている。<sup>127-131</sup>

## b) Reflex Motor Block

中間神経に関わる第VII脳神経での中枢神経損傷により、涙液分泌運動機能の低下によるドライアイが生じる。中間神経は、(翼口蓋神経節に由来する) 節後、副交感神経線維を涙腺まで送達している。ドライアイは、眼瞼の不完全な閉鎖 (兎眼) に加え、涙液の分泌不全によるものである。多発性神経腫症もドライアイの原因として報告されている。<sup>132</sup>

複数の試験において、全身薬の使用とドライアイの関係が指摘されており、この機序として涙液分泌の減少が考えられている。これに関与する作用物質には下記が含まれる: 抗ヒスタミン剤、 $\beta$  遮断薬、抗痙攣薬、利尿剤、ならびに確実性は落ちるが、三環系抗うつ薬、選択的セロトニン再取込阻害剤、その他の向精神薬。<sup>122</sup> これら以外に、Schein et alは、治

**Table 3.** Causes of ocular sensory loss

Infective	Herpes simplex keratitis
	Herpes zoster ophthalmicus
Corneal surgery	Limbal incision (extra-capsular cataract extraction)
	Keratoplasty
Refractive surgery	PRK
	LASIK
	RK
Neurotrophic Keratitis	Vth nerve/ganglion section/injection/compression
Topical agents	Topical anaesthesia
Systemic medications	Beta blockers
	Atropine-like drugs
Other causes	Chronic contact lens wear
	Diabetes mellitus
	Aging
	Trichlorethylene toxicity

療対象の疾患とは関係なく、乾燥の原因になる医薬品との関係を報告している。<sup>133</sup> ACE (アンギオテンシン転換酵素) 阻害剤の使用により、ドライアイの発生率が低下したが、カルシウムチャネル遮断薬またはコレステロール降下薬との関係は見つかっていない。<sup>122</sup>

## 1. Evaporative (蒸発亢進型) ドライアイ

evaporative ドライアイは、涙液分泌機能が正常な場合に、露出した眼表面から水分が過剰に消失して起こる。その原因は、眼瞼の構造や動力学に影響する内因性疾患を原因とする内因的なもの、あるいは外部への曝露により眼表面に疾患が生じる外因的なものと説明されてきた。これら2つのカテゴリの境界は必然的に不明確である。

### a. 内因的原因

#### 1) マイボーム腺機能不全

マイボーム腺機能不全、すなわち後眼瞼炎とは、マイボーム腺が閉塞した状態で、evaporative ドライアイの最も一般的な原因である。<sup>134-136</sup> その複数の原因と関係を表4に表示したが、酒さ性痤疮、脂漏性皮膚炎、アトピー性皮膚炎などの皮膚病が含まれる。これらほど一般的でないが重要な関係として、可逆的なマイボーム腺萎縮の原因になるイソトレチノインを用いた尋常性座瘡の治療、マイボーム腺画像での腺房密度の喪失、expressed excreta (圧搾排出液) の量の減量と粘度の増加が挙げられる。<sup>142</sup> さらに、汚染された調理油の摂取によるポリ塩化ビフェニルへの曝露が、大きく広範な座瘡様皮膚変化、粘度の高い排出物と分泌腺の腺嚢胞形成を伴うマイボームの脂漏という慢性疾患の原因となる。他の臓器も影響を受ける。<sup>152,153,155</sup> 実験モデルにおいて、マイボーム管の角質化が起こっている。<sup>149,150</sup>

MGDは、一次性または二次性、単純または癥痕性と考えられる。単純MGDでは、マイボーム腺の開口部は眼瞼の皮膚内、粘膜皮膚接合部の前方に留まっている。癥痕性MGDでは、管の開口部が眼瞼そして瞼板粘膜に向かって後方に引

き寄せられ、その結果、涙液層の表面に油分を運搬できなくなる。診断は、腺房および管開口部の形態学的特徴、開口部の詰まりの有無、expressed excretaの濃化または有無に基づいて行なわれる。MGDの重症度を評価し、<sup>143</sup>マイボーム腺の脱落の程度 (meibography)、<sup>156,157</sup> lid margin reservoirにおける油の量 (meibometry) <sup>65,158</sup> を測定する方法が存在する。複数の資料のエビデンスから、MGDの範囲および重症度が十分な場合、涙液層の脂質層が欠乏し、涙液の蒸発量が増加して、evaporativeドライアイを生じると考えられる。

眼瞼の共生微生物のマイボーム腺脂質組成に対する影響、ならびに涙液層脂質層の安定性に対する潜在的影響を認識することが重要である。ShineおよびMcCulleyは、個人によってマイボーム腺の脂質組成が体質的に異なることを示している。<sup>159,160</sup> ShineおよびMcCulleyは、コレステロールエステルおよび不飽和脂肪酸のエステルの濃度が低い被験者群（「正常コレステロール無し」群：N〔CA〕）とこれらの濃度が高い被験者群（「正常コレステロール有り」群：N〔CP〕）を特定した。後者において、正常眼瞼の共生微生物により産生されるエステラーゼおよびリパーゼ（コアグララーゼ陰性ブドウ球菌〔CoNS〕、*Propionibacterium acnes*、*S aureus*）が、涙液層に脂肪酸ならびにモノ-およびジグリセリドを放出し、それが過敏や「meibomian foam」に関与すると言われているソープ形成の原因になると考えられる。<sup>161</sup> また、*S. aureus*の増殖がコレステロールの存在下で亢進し、ShineおよびMcCulleyの試験において、マイボーム腺の脂質にコレステロールがより多く含まれている正常被験者の瞼縁には、コレステロールが少ない被験者の2倍のブドウ球菌株が含まれていた。<sup>160</sup> こうした因子が正常な瞼縁の細菌負荷と種類に影響し、眼瞼炎の発生にも影響すると考えられる。

## 2) Lid Aperture (眼瞼開口) および眼瞼/眼球適合性あるいは動力学的障害

露出した眼表面からの蒸発量の増加は、狭頭症、内分泌性などの理由による突出、ならびに高度近視において生じる。内分泌性眼球突出、ならびに具体的には眼瞼裂幅の増加は、眼の乾燥および涙液の高浸透圧と関係している。<sup>162</sup> 眼瞼裂幅の増加は、涙液層の蒸発増加と相関性がある。<sup>61</sup> 特に上方注

**Table 4.** Meibomian gland diseases causing evaporative dry eye

Category	Disease	References
Reduced number	Congenital deficiency	Bron et al <sup>137</sup>
	Acquired—MGD	
Replacement	Dystichiasis	Bron et al <sup>137</sup>
	Dystichiasis lymphedema syndrome	Brooks et al <sup>138</sup> Kiederman et al <sup>139</sup>
	Metaplasia	
<b>Meibomian Gland Dysfunction</b>		
Hypersecretory	Meibomian seborrhea	Gifford <sup>140</sup> Cowper <sup>141</sup>
Hyposecretory MGD	Retinoid therapy	Mathers et al <sup>142</sup>
Obstructive MGD	Primary or secondary	Bron et al <sup>143</sup>
	Focal or diffuse	Bron et al <sup>143</sup>
	Simple or cicatricial	Foulks and Bron <sup>134</sup>
	Atrophic or inflammatory— note association with dermatoses	Pflugfelder et al <sup>144</sup>
Simple MGD: Primary, or Secondary to:		
Local disease	Anterior blepharitis	
Systemic disease	Acne rosacea; seborrheic dermatitis; atopy; ichthyosis; psoriasis;	McCulley Dougherty <sup>145</sup> McCulley <sup>146</sup>
Syndromes	Anhydrotic ectodermal dysplasia; ectrodactyly syndrome; Turner syndrome	Baum et al <sup>147</sup> Mondino et al <sup>148</sup>
Systemic toxicity	13-cis retinoic acid	Mathers et al <sup>142</sup> Lambert and Smith <sup>149,150</sup>
	Polychlorinated biphenyls	Ikui <sup>151</sup> Ohnishi et al <sup>152,153</sup>
	Epinephrine (rabbit)	Jester et al <sup>154</sup>
Cicatricial MGD: Primary, or Secondary to:		
Local disease	Chemical burns; trachoma; pemphigoid; erythema multiforme; acne rosacea; VKC and AKC	

視など、特定の凝視の位置や、照準を定めるために頭を低くして眼を極端に上に向けるゼリヤードなど、上方注視になる行動において、眼表面の露出が増加する。<sup>163</sup>

lid appositionの不良や眼瞼変形により眼表面が露出したり、涙液層の再生が不良となることを原因とする眼表面の乾燥は、眼表面の乾燥理由として容認されているが、正式な研究はほとんど行なわれていない。<sup>164</sup> ドライアイの問題は、眼瞼の形成術後に眼瞼の適合性に問題が生じることで誘発されると考えられる。<sup>165</sup>

## 3) 瞬目率の低下

眼表面の乾燥は、瞬目率の低下により誘発されると考えられるが、瞬目率が低下すると、次の瞬きまでに眼表面が露出し水分喪失する時間が延長する。<sup>166</sup> 瞬目率を記録し、ドライアイの発生と関連付けるための方法が開発されている。<sup>163</sup> 瞬目率の低下は、ビデオ端末<sup>167</sup>や顕微鏡を使った業務など、集中を要する特定のタスクを行なっているときの生理学的減少として生じるか、あるいはパーキンソン病 (PD) などの錐体外路系疾患の特徴と考えられる。

PDにおける瞬目率の低下は、黒質のドーパミン作用性ニューロンプールの減少が原因で、疾患の重症度に比例する。

<sup>168</sup> 瞬目率の低下をPDにおけるドライアイの理由と見なす著



者もいる。<sup>169</sup> Biousse et alは、未治療の早期発症PD患者で、ドライアイ症状の頻度が有意に増加している患者において、瞬目率と涙液層破壊時間 (TFBUT) が有意に減少することを発見したが、一方で、シルマー試験およびローズベンガル染色試験の結果は、対照とPD患者で違いがなかった。<sup>170</sup> ただし、PD患者における涙液分泌の減少、<sup>171-173</sup> ならびに涙液層安定性、フルオレセインおよびローズベンガル染色試験、tear meniscusの高さ、マイボーム腺機能の異常を報告する著者もいる。<sup>173</sup>

Tamer et alは、同年齢の対照群の20.6%に対し、PD患者の87.5%にドライアイの症状があり、ドライアイ検査における異常の合計数の平均が、対照の $0.35 \pm 0.9$ に対し、PD患者では $3.10 \pm 1.8$ であった ( $P < 0.001$ )。各試験は、対照と比較してPD患者において有意に異常を認めたと、すべての涙液試験 (マイボーム腺の機能およびmeniscus高を除く) は、PDの重症度指数と有意な相関関係を示した。PD患者において異常を認めた検査の合計は、瞬目率と反比例していた。

これらの検査結果に基づき、Tamer et alは、PDがドライアイを誘発する複数の機序を仮定した。1) 瞬目率の減少およびマイボーム腺から涙液層への油の運搬の減少により、蒸発による喪失量が増加する。また、瞬目率の低下により、脂質汚染されたムチンのクリアランスが妨げられる可能性も示唆している。<sup>174</sup> 2) 実験において、涙腺<sup>175,176</sup> とマイボーム腺<sup>177,178</sup> の双方が正常に機能するには、アンドロゲンが必要となっており、アンドロゲン受容体の遮断によりドライアイの症状が進行するという臨床エビデンスがある。<sup>43</sup> PD患者の大半において、循環アンドロゲンのレベルが低く、<sup>179</sup> これが涙腺およびマイボーム腺の機能不全に関与すると示唆されている。3) さらに、PD患者における反射流涙の減少は、黒質、交換神経、末梢副交感神経の神経節内でのレヴィー小体の存在による自律神経の機能不全によるものとされている。<sup>180</sup> Magalhaes et alは、PD患者の約3分の1に自律神経障害のエビデンスを認めている。

結論として、PD患者のドライアイには複数の原因があると考えられる。

## b. 外因的原因

### 1) 眼表面の疾患

露出した眼表面の疾患が、眼表面の潤い不足、早期の涙液層破壊、涙の高浸透圧性、ならびにドライアイの原因になると考えられる。原因としては、ビタミンA欠乏症、ならびに局所麻酔や防腐剤の慢性的使用の影響がある。

ビタミンA欠乏症: ビタミンA欠乏症は、2つの異なる機序により、ドライアイ (眼球乾燥症) を誘発すると考えられる。ビタミンAは、粘膜における杯細胞の発達およびグリコカリックス・ムチンの発現に不可欠である。<sup>181,182</sup> これらは、眼球乾燥症において欠乏しており、早期の涙液層破壊を特徴とする涙液層の不安定性の原因となる。ビタミンA欠乏症は、涙腺腺房 (lacrima acinar) の損傷を誘発すると考えられ、したがって、眼球乾燥症の患者は、lacrima, aqueous tear-deficientドライアイと考えられる。<sup>183</sup>

局所薬および防腐剤: 点眼薬に含まれる成分の多くは、眼表面に毒性反応を誘発する可能性がある。中でも最も一般的に問題となるのが、塩化ベンザルコニウム (BAC) などの防腐

剤で、表面の上皮細胞を損傷し、punctate epithelial keratitisを誘発することで、眼表面の潤いを妨げる。防腐剤入りの点眼薬を使用することは、緑内障の患者において、ドライアイの徴候と症状の重要な原因であり、防腐剤無添加の製剤に切り替えることで通常は逆転できる。<sup>184</sup> したがって、防腐剤入りの人工涙液を頻繁に使用することは避けるべきである。

局所麻酔薬は、2つの機序で乾燥を誘発する。涙腺への感覚刺激driveを低下させることにより涙液分泌を減少させ、瞬目率も低下させる。また、上円蓋の表面に近い涙分泌神経末端の麻痺が (涙腺の眼瞼および副腺部分の神経支配)、局所麻酔によって阻害されると考えられる (Belmonte C: 私信)。

局所麻酔薬の慢性的な使用が、角膜穿孔の原因になるneurotrophic keratitisを誘発することがある。<sup>185,186</sup>

### 2) コンタクトレンズの装用

コンタクトレンズ (CL) の装用は、先進国で普及しており、2000年の米国内の装用者は3500万人であった。<sup>187</sup> したがって、CL関連の症状およびCL不耐性の原因は、個人および一般経済において重要である。CL不耐性の主な理由は、不快感と乾燥である。<sup>188,189</sup> 近年、CL装用者におけるドライアイ症状を特定するために、いくつかの質問票が開発されている。<sup>45,190-192</sup> こうした質問票の利用により、CL装用者の約50%がドライアイの症状を報告していることが指摘されている。<sup>191-194</sup> CL装用者は、正常視の人の12倍、めがね装用者の5倍、ドライアイの症状を報告している。<sup>195</sup>

CL装用者を対象にした大規模横断研究において (91%がハイドロゲルレンズ、9%が酸素透過性レンズを使用)、Contact Lens Dry Eye Questionnaire (CLDEQ) により診断されたドライアイに複数の要因が関与していることが判明した。pre-lens tear film (レンズ前涙液層、PLTF) thinning time (薄層化時間) が、ドライアイと最も関連が強く (ドライアイ:  $8.23 \pm 5.67$ 秒、非ドライアイ:  $11.03 \pm 8.63$ 秒、 $p = 0.0006$ )、続いて公称CL含水率と屈折率であった。<sup>114</sup>

レンズ前脂質層の厚さはドライアイ被験者において薄く、pre-lens tear film thinning timeと強い相関関係があった。このことは、レンズの湿潤性が低いことと合わせて、レンズ装用時の蒸発による喪失量の多さの根拠であり、マイボーム腺の油運搬量の喪失よりも、涙液層脂質組成の潜在的变化が原因と考えられた。

含水率の高いハイドロゲルレンズを装用している患者において、ドライアイが報告される可能性が高い。これは、文献において論議的になっている。5つのハイドロゲルレンズが涙液層の生理学に与える影響を調べた試験において、Thai et alは、検証したすべてのソフトCL素材が蒸発率を上昇させ、tear film thinning timeを減少させることを発見した。<sup>196</sup> 特殊なレンズ表面処理に関わらず、CL素材の表面湿潤能力は同じであった。Efron et alは、水分補給が維持される低含水率のCLを装用している患者に症状がないことを発見した。<sup>197</sup> ただし、その他の試験において、CLの水分補給とドライアイ症状の相関関係は示されておらず、<sup>189</sup> レンズの水分補給、tear film thinning timeおよびドライアイ症状<sup>198</sup>あるいは蒸発による水分喪失<sup>199</sup>の関係も認められていない。ドライアイでは、涙液の浸透圧が高まったが、ドライアイによる高浸透圧性に通常関連する範囲内ではなかった。著者らは、値がこ

のように低かったのは、サンプル採取時の反射涙が原因と考えられるとコメントしている。<sup>114</sup>

女性は、男性よりドライアイを報告する頻度が高く、男性の40%、女性の62%がドライアイであると分類された ( $P < 0.0001$ )。<sup>114</sup> この理由は明らかになっていないが、考えられる寄与因子として、生理周期あるいは閉経後におけるホルモンの変動、ならびに経口避妊薬やホルモン補充療法の利用が考えられる。また、女性は概して男性より症状の報告を頻回に行なう傾向があることも指摘された。<sup>200</sup> 一部の試験において、経口避妊薬やホルモンレベルは涙液パラメータの範囲に影響しないことが示されている。<sup>201</sup>

Glasson et al<sup>202</sup> は、健常者におけるハイドロゲルレンズへの不耐性は、瞬目間隔、非侵襲性TFBUT、フェノールレッド糸法検査の時間の短縮、ならびに tear meniscus の高さや面積の減少に関連することを示した。これは、CL装用調整に現れた人において予測力があった。症状 (McMonnies ドライアイ質問票を使用)、非侵襲性涙液層破壊時間 (NITFBUT)、tear meniscus 高を関連付ける公式により、潜在的不耐性被験者の予測が可能であり、感度100%、特異度57%、正確度78%であった。また、不耐性は、涙液本中の劣化した脂質産物、ホスホリパーゼA2、リポカリンの増加とも関係していた。<sup>203</sup> これらの研究から、ドライアイの状態に一致する特徴により、CL不耐性に陥りやすくなると考えられる。

ソフトCL装用時の視力変動は、レンズの水分補給レベルの変化、あるいはレンズを覆う涙液層の変化による光の散乱が原因と考えられる。<sup>204,205</sup> 涙液層の乾燥により誘発される変調伝達関数から、網膜像の質の低下が推測され、シャック・ハートマン誤差測定器を用いて観察された。<sup>206</sup> ソフトCL装用者におけるコントラスト感度は、precorneal lens 涙液層が乾燥し、破壊を誘発する場合には、中空周波数から高空間周波数において、有意に低下する。このことは、一部のCL装用者における間欠的な霧視という愁訴に関与し、瞬目への刺激になっていると考えられる。<sup>207</sup>

### 3) 眼表面の疾患

様々なタイプの慢性的な眼表面の疾患により、涙液層が不安定化し、眼表面の疾患にドライアイの要素が加わる原因になっているというエビデンスがある。アレルギー性眼疾患には、十分な研究が行なわれている例がある。<sup>208</sup> また、その原因に関わらず、どのタイプのドライアイでも、少なくとも杯細胞の数を減らす原因になると考えられることから、眼表面という要素が加えられる。<sup>209</sup>

### 4) アレルギー性結膜炎

アレルギー性結膜炎には、季節性アレルギー性結膜炎、vernal keratoconjunctivitis (春季カタル)、アトピー性角結膜炎など、複数のタイプがある。疾患を発症する一般的な機序は、抗原への曝露によりIgEでプライミングされたマスト細胞の脱顆粒が起こり、炎症性サイトカインが放出されることである。眼表面において、最初は結膜で、次に角膜上皮でTh2反応が活性化され、その後粘膜炎下の変化が起こる。杯細胞の分泌刺激および表皮膜ムチンの喪失が起こる。<sup>210</sup> 表面上皮細胞が死滅し結膜および角膜上皮に影響する (punctuate keratoconjunctivitis)。表面の損傷と炎症性メディエーターの放出により、アレルギー症状

および正常涙腺の反射刺激が起こる。

不規則な角膜表面 (punctuate epithelial keratitis およびシールド潰瘍) および結膜炎により、涙液層が不安定になり、その結果、アレルギー性眼疾患につながる局所的な乾燥要因が生じる。慢性疾患では、涙液層の脂質層への干渉により表面乾燥を悪化させるマイボーム腺の機能不全があると考えられる。例えば、春季カタルやアトピー性角結膜炎における瞼の腫脹は、lid apposition や涙液層の拡散を妨害し、ドライアイを悪化させる。

抗ヒスタミン剤などの全身薬の併用が潜在的な寄与因子になることが認識されていたが、Beaver Dam試験では、眼アレルギーが、ドライアイのリスク因子として注目された。<sup>122</sup> アレルギー性眼疾患においてドライアイの状態を誘発する因子について、Fujishima et al が考察している。<sup>211</sup>

## C. ドライアイの原因機序

上記の考察から、ドライアイの特徴を長期的に誘発、増幅、変化させ得るドライアイ・プロセスの中心として、特定の中心的機序が予測できる。それらは、*tear hyperosmolarity* (涙液の高浸透圧性) と *tear film instability* (涙液層の不安定性) である。このセクションの意図は、ドライアイのいくつかのサブクラスがこうした中心的機序をどのように活性化するかを示し、ドライアイの様々なタイプについて説明することである。各種原因論とこうした中心的機序との相互関係を図2に要約する。

Baudouin<sup>212</sup> が、ドライアイについて興味深い機械的理論を詳細に説明していることは注目に値する。このコンセプトでは、2つのレベルの関与が特定されている。最初のレベルには、最終的に二次的な生物学的カスケードを誘発し、涙液層と眼表面の損傷につながるドライアイのリスク因子または原因が含まれる。この革新的概念的アプローチは、早期の異質なイベントとすべてのタイプのドライアイに共通する生物学的反応の関係を説明するもので、その多くは、相互に補強しあっている。これにより、悪循環に陥ることになる。早期に治療的介入を行うことで、この悪循環を断つことができると考えられる。我々の分科委員会の議論から作成された図2の理論体系は、本書で説明した中心的な生物学的機序を強調している。

### 1. 涙液の高浸透圧性

涙液の高浸透圧性は、眼表面の炎症、損傷、症状を誘発する中心的メカニズム、ならびにドライアイにおける代償的イベントの開始と見なされている。涙液の高浸透圧性は、涙の流量が少ない場合に、露出した眼表面からの水分蒸発の結果として、または過剰な蒸発の結果として、あるいはこれらのイベントの組み合わせとして生じる。Nichols et al は、健康な被験者において tear film thinning rate に大きなばらつきがあり、一定の涙液層の厚さでは、thinning rate が速い被験者は、速度が遅い被験者と比較して、涙液層の浸透圧が大きいと結論づけることが妥当であることを証明した。<sup>114</sup> 急速な thinning は、涙液の高浸透圧性のリスク因子と仮定される。

涙液はやや低張の液体として分泌されるため、涙液の浸透圧は、他の tear compartment と比較して涙液層において高いと考えられる。浸透圧が周辺の meniscus よりも涙液層自体に

において高いと考えられる理由もある。その理由のひとつが、面積と容積の比率（蒸発の相対的濃縮作用を決定する）が、meniscusより涙液層において高いことである。<sup>213</sup>

高浸透圧性によって、MAPキナーゼ、NF $\kappa$ Bシグナル伝達経路、<sup>56</sup>ならびに眼表面の炎症性細胞に由来し、それを活性化する炎症性サイトカイン（IL-1 $\alpha$ 、-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ ）とMMP（MMP9）<sup>58</sup>の生成に関与する上皮表面細胞における炎症イベントカスケードが刺激される。<sup>214</sup>これらの概念は、実験モデ

ルを用いた乾燥ストレスの試験により裏付けられているが、<sup>215</sup>これらの試験では、炎症性サイトカインの放出とMMP活性化の進行が証明されている。<sup>57</sup>こうした炎症性イベントが杯細胞を含む表面上皮細胞のアポトーシスを誘発するエビデンスがある。<sup>216</sup>したがって、杯細胞の喪失は、慢性的な炎症の影響に直接関係すると考えられる。<sup>217,218</sup>杯細胞の喪失は、すべてのタイプのドライアイの特徴であり、これと一致してドライアイにおけるゲル化ムチンMUC5ACのレベル低下が

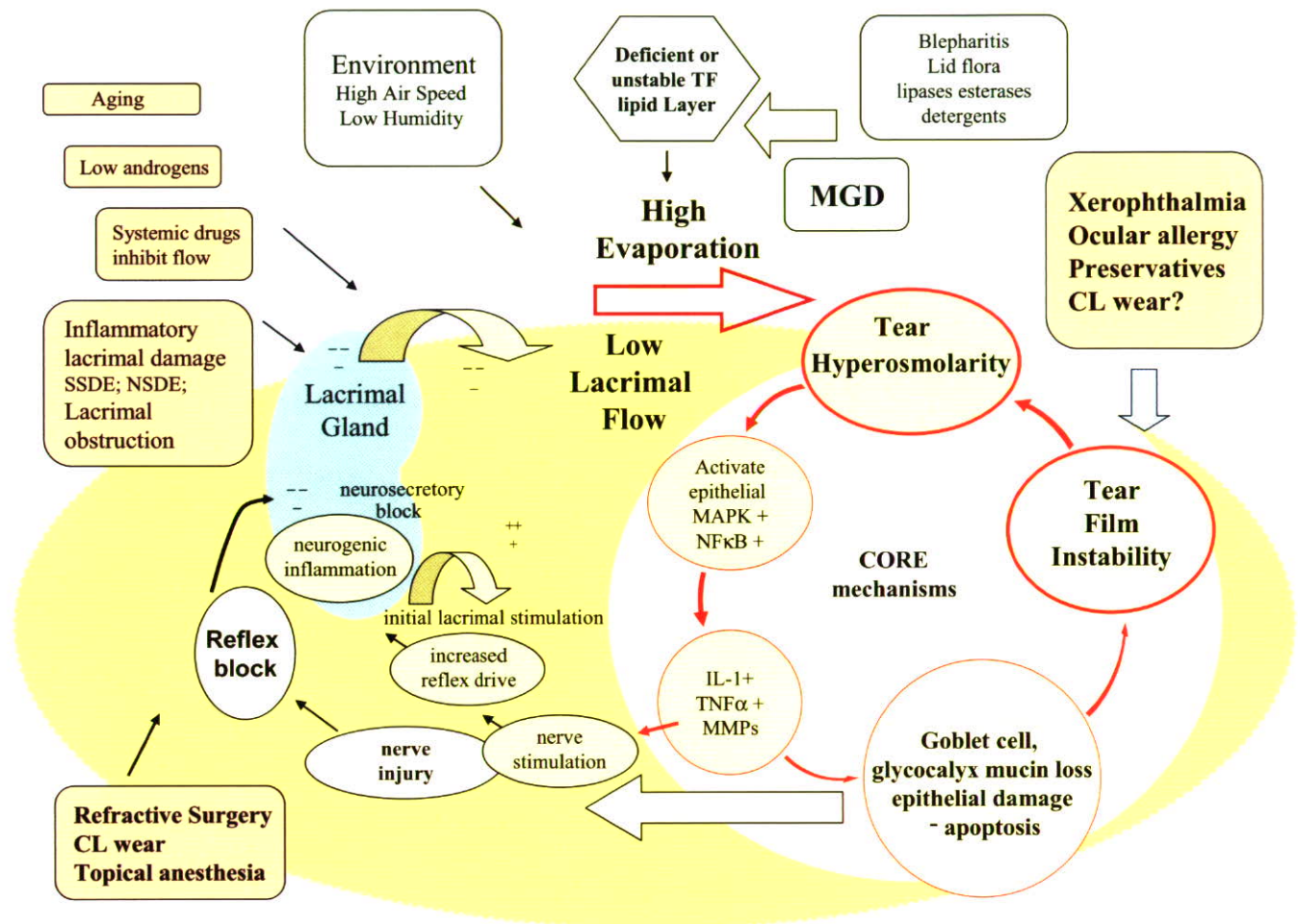


Figure 2. Mechanisms of dry eye.

The core mechanisms of dry eye are driven by *tear hyperosmolarity* and *tear film instability*. The cycle of events is shown on the right of the figure. Tear hyperosmolarity causes damage to the surface epithelium by activating a cascade of inflammatory events at the ocular surface and a release of inflammatory mediators into the tears. Epithelial damage involves cell death by apoptosis, a loss of goblet cells, and disturbance of mucin expression, leading to tear film instability. This instability exacerbates ocular surface hyperosmolarity and completes the vicious circle. Tear film instability can be initiated, without the prior occurrence of tear hyperosmolarity, by several etiologies, including xerophthalmia, ocular allergy, topical preservative use, and contact lens wear.

The epithelial injury caused by dry eye stimulates corneal nerve endings, leading to symptoms of discomfort, increased blinking and, potentially, compensatory reflex lacrimal tear secretion. Loss of normal mucins at the ocular surface contributes to symptoms by increasing frictional resistance between the lids and globe. During this period, the high reflex input has been suggested as the basis of a neurogenic inflammation within the gland.

The major causes of tear hyperosmolarity are reduced aqueous tear flow, resulting from lacrimal failure, and/or increased evaporation from the tear film. This is indicated by the arrow at the top-center of the figure. Increased evaporative loss is favored by environmental conditions of low humidity and high air flow and may be caused clinically, in particular, by meibomian gland dysfunction (MGD), which leads to an unstable tear film lipid layer. The quality of lid oil is modified by the action of esterases and lipases released by normal lid commensals, whose numbers are increased in blepharitis. Reduced aqueous tear flow is due to impaired delivery of lacrimal fluid into the conjunctival sac. It is unclear whether this is a feature of normal aging, but it may be induced by certain systemic drugs, such as antihistamines and anti-muscarinic agents. The most common cause is inflammatory lacrimal damage, which is seen in autoimmune disorders such as Sjogren syndrome and also in non-Sjogren syndrome dry eye (NSSDE). Inflammation causes both tissue destruction and a potentially reversible neurosecretory block. A receptor block may also be caused by circulating antibodies to the M3 receptor. Inflammation is favored by low tissue androgen levels.

Tear delivery may be obstructed by cicatricial conjunctival scarring or reduced by a loss of sensory reflex drive to the lacrimal gland from the ocular surface. Eventually, the chronic surface damage of dry eye leads to a fall in corneal sensitivity and a reduction of reflex tear secretion. Various etiologies may cause dry eye acting, at least in part, by the mechanism of reflex secretory block, including: refractive surgery (LASIK dry eye), contact lens wear and the chronic abuse of topical anesthetics.

Individual etiologies often cause dry eye by several interacting mechanisms. Further details can be found in the text.

証明されている。<sup>219,220</sup>ドライアイが進行すると、その他の因子がこうした初期の炎症性イベントを増幅すると考えられ、眼表面を直接標的にする自己免疫の関与は除外できない。

ドライアイの初期段階において、浸透圧性、炎症性、機械的いずれかのストレス（表面の潤滑性の喪失）により誘発された眼表面の損傷により、涙腺が反射刺激されると考えられる。三叉神経の反射作用が、瞬目率上昇、代償性反応の亢進、涙液分泌増加に関与していると考えられる。涙腺に機能不全がある場合（SSDEまたはNSSDE）、反射分泌反応は、涙液層高浸透圧性を完全に代償するには不十分であり、定常状態では、このタイプのドライアイは、涙液量および流量が少ない高浸透圧状態を特徴とする。evaporativeドライアイの場合（MGDが原因のものなど）、涙腺は初期には健全であることから、涙液分泌により初期の涙液層の高浸透圧を代償できる。最終的に、定常状態では、ドライアイは、涙液量と流量が通常より大きい高浸透圧状態であると予測される。こうしたhigh volume（高量）ドライアイの可能性は、健常人と比較してMGD患者で涙液の分泌が多いことが裏づけになるが（シルマーI試験）、<sup>221</sup>このエビデンスには、流量に関するより高度な検査を用いた試験で裏付けられたエビデンスが必要である。Schimazaki et alの試験では、流量の増加にも関わらず、特に腺がdropout（脱落）した試験群において、MGDがない被験者と比較して、MGDのある被験者において、TFBUTが短く、染色の程度が高かった。

実験的に涙腺を過剰に反射刺激することで、涙腺内のneurogenic inflammatory cytokine response（神経性炎症性サイトカイン反応）が誘発され、涙腺の自己抗原発現、T細胞標的、涙液内への炎症性メディエーターの放出が起こる。<sup>20,222</sup>また、涙腺の過剰な反射刺激により、「lacrima exhaustion（涙が枯渇した）」状態が誘発されると考えられている。<sup>223,224</sup>ただし、これらの挑発的な仮説については、実験による裏づけが待たれる。

眼表面の感受性に関連する様々なタイプのドライアイの自然史に関する知識は不足している。すべて<sup>119</sup>ではないが大半<sup>144,225,226</sup>の報告書において、慢性のドライアイ疾患では角膜の感受性が障害されることが示唆されており、最初に反射感覚作用が亢進した後、感覚インプットの低下が長期間続くと考えられる。これは、眼表面に至る感覚神経末端に対する炎症性メディエーターの長期的影響の結果と考えられ、sub-basal神経叢における形態学的変化のエビデンスがある。<sup>227</sup>ドライアイのこの段階において、涙液分泌への反射感覚刺激が減少するが、それにより、この疾患の初期に関して仮定された涙液分泌への代償刺激が逆転すると考えられる。その結果、ドライアイの原因に関わらず、涙液分泌反応が低下すると考えられ、したがって、ADDEにおけるlow volume状態が強化され、MGDによるEDEにおいて潜在的なhigh volume状態が正常から涙液欠乏によるlow volumeに転換されることで、ADDEとEDEが悪化すると考えられる。瞬目反射への感覚刺激も同様に影響を受けると考えられるが、この影響についてはエビデンスがなく、詳しい研究が必要である。

上記の提案は、実質的な試験に基づきADDEとEDEの臨床的区別を明らかにすることは時に困難である理由を説明している。したがって、予想通り、MGDにおいて涙液の蒸発率が増加する<sup>62,63,82,83,221,228</sup>またはMGDの一部の試験群では、涙液

層の脂質層が不完全または欠如している<sup>229</sup>ことを示唆する研究がある一方、蒸発率が正常であることもある。<sup>221</sup>同様に、ADDEにおいて蒸発率が増加すると報告している著者がいる<sup>59-63</sup>一方、蒸発率が低下すると報告している著者<sup>59</sup>もいる。涙液の流量の減少はADDEの顕著な特徴である一方、<sup>63,83,124</sup>MGDにおいても流量の減少が報告されている。<sup>63,83</sup>

これらの調査結果は矛盾していると思われるが、原発性疾患の自然史に対する我々の無知を明示しているとも考えられる。したがって、涙液層の脂質層の拡散が重度ADDEでは障害され、このことが涙液層のthinned aqueous phaseに関与すると考えられるエビデンスがある。一方、上述のように、EDEにおける角膜感受性の喪失が涙液分泌への反射刺激を低下させ、その結果複合的なドライアイを誘発すると考えられる。経時的に発生するこれらの相互作用に関する仮定は、これら2つの障害における知見の重複を説明し、様々な影響が組み合わさることで複雑なプロフィールを持つドライアイが生じるといふ悪循環の一般概念に一致する。

## 2. 涙液層の不安定性

ドライアイの一部のタイプでは、以前の涙液の高浸透圧性とは無関係に、涙液層の不安定性が最初のイベントになることがある。

1) 早期涙液層の破壊という形での明らかな涙液層の不安定性がドライアイの要素として容認されるのに対し、より微妙な涙液層の不安定性も、眼表面のストレスに反応したドライアイ合併症の誘因と考えられる。したがって、Goto et alは、LASIK手術を受け、標準試験においてドライアイの特徴を示さなかった患者群の中で、涙液層解析システム（TMS）で涙液層の不安定性を示した被験者において、術後に、涙液層の安定性が大幅に減少し、punctate keratitisなどの重度の症状およびドライアイの徴候が現れることを示した。<sup>10</sup>

2) TFBUTが瞬目間隔より短い場合、涙液層破壊は覚醒状態で正常に起こっていると考えられる。（この状態は、TFBUTを瞬目間隔で割った比率であるOcular Protection Index（眼保護指数）で表される。<sup>230</sup>関連のウェブサイト（www.tearfilm.org）を参照。この値が1未満の場合、涙液層の破壊は、覚醒中の開眼状態で起こる。TFBUTが瞬目間隔より長く10秒未満の場合、現在のところこのTFBUT値は涙液層不安定性の指数と見なされる。涙液層の不安定性が、瞬目間隔内で生じる涙液層破壊の場合、露出表面の局所的乾燥および高浸透圧性、表面上皮の損傷、グリコカリックスと杯細胞ムチンの異常が誘発されると考えられる。結果的に、後者は、イベントの悪循環の一部として、涙液層不安定性を悪化させる。

眼表面のムチンの異常が涙液層の不安定性の原因になっている臨床結果の2つの例として、眼球乾燥症<sup>231</sup>とアレルギー性眼疾患<sup>211</sup>がある。ビタミンA欠乏症における初期の涙液安定性喪失は、眼表面におけるムチン発現の減少と杯細胞の喪失が原因である。<sup>183,232</sup>季節性アレルギー性結膜炎やvernal keratoconjunctivitisでは、眼の表面におけるムチン発現の異常は、初期にはアレゲン曝露への反応として炎症性メディエーターの放出を誘発する、IgE-媒介1型過敏症の機序が原因となっている。

その他の例として、局所薬、特に眼表面での炎症性細胞

Table 5. Dry eye severity grading scheme

Dry Eye Severity Level	1	2	3	4*
Discomfort, severity & frequency	Mild and/or episodic; occurs under environmental stress	Moderate episodic or chronic, stress or no stress	Severe frequent or constant without stress	Severe and/or disabling and constant
Visual symptoms	None or episodic mild fatigue	Annoying and/or activity-limiting episodic	Annoying, chronic and/or constant, limiting activity	Constant and/or possibly disabling
Conjunctival injection	None to mild	None to mild	+/-	+ /+++
Conjunctival staining	None to mild	Variable	Moderate to marked	Marked
Corneal staining (severity/location)	None to mild	Variable	Marked central	Severe punctate erosions
Corneal/tear signs	None to mild	Mild debris, ↓ meniscus	Filamentary keratitis, mucus clumping, ↑ tear debris	Filamentary keratitis, mucus clumping, ↑ tear debris, ulceration
Lid/meibomian glands	MGD variably present	MGD variably present	Frequent	Trichiasis, keratinization, symblepharon
TFBUT (sec)	Variable	≤ 10	≤ 5	Immediate
Schirmer score (mm/5 min)	Variable	≤ 10	≤ 5	≤ 2

\*Must have signs AND symptoms. TFBUT: fluorescein tear break-up time. MGD: meibomian gland disease

Reprinted with permission from Behrens A, Doyle JJ, Stern L, et al. Dysfunctional tear syndrome. A Delphi approach to treatment recommendations. *Cornea* 2006;25:90-7

マーカーの発現を促進し、上皮細胞の損傷、アポトーシスによる細胞死、杯細胞密度の低下を誘発するBACなどの保存料の作用が含まれる。<sup>233</sup> 臨床、実験のいずれにおいてもこれらの事例を支持するエビデンスが存在する。<sup>234-238</sup> 緑内障の治療を1年以上受けた患者を対象にした試験では、フローサイトメトリーにより、対照あるいは防腐剤非使用点眼薬投与患者に比べ、防腐剤使用点眼薬 (BAC) 投与患者における炎症性マーカー (HLA-DR、ICAM-1) の発現亢進が実証された。防腐剤の使用はMUC5ACの発現低下と関連し、MUC5ACの最低レベルは、ICAM-1およびHLA-DRの最高レベルと関連していた。<sup>239</sup> この逆相関から、杯細胞自体へのBACの直接的影響に加え、ムチン発現の減少理由として炎症が考えられる。

これらの結果とドライアイの間の潜在的関係について、Pisella et alは、緑内障患者4107名を対象にした非盲検化試験において、眼表面の変化の頻度が、防腐剤非含有点眼薬を使用した被験者と比較して、防腐剤含有点眼薬を使用している被験者では2倍になり、徴候および症状の頻度が用量依存性であることを確認した。<sup>184</sup>

角膜感受性の低下以外の経路として、CLの装用によってもドライアイの機序に至る経路ができる。かなり以前から、CL装用は、眼表面上皮を変化させると認識されてきた。KnopおよびBrewittは、ハイドロゲルレンズの装用による表面上皮化および杯細胞密度の低下を示している。<sup>240,241</sup> その他の試験では、ポリマコン、ガリフィルコン、シリコンハイドロゲルレンズを装用している被験者において、6ヶ月間にわたる杯細胞密度の増加が証明されている。<sup>242,243</sup> 別の試験では、2週間の装用計画において毎日使い捨てレンズを6ヶ月使用した後、杯細胞密度に変化が認められず、その後の試験において、杯細胞の反応がハードCLとソフトCLで異なる可能性が

示唆されている。<sup>244</sup>

インプレッションサイトロジーとフローサイトロジーを組み合わせた最近の試験において、CLの利用歴が長い患者において、眼表面における炎症マーカー (HLA-DRおよびICAM-1) の増加、ならびにムチンマーカー (MUC5AC) の発現の非有意減少傾向が証明された。<sup>245</sup> その後行われた試験では、涙液またはインプレッションサイトロジーの標本において、CL装用者と非CL装用者の間でムチン発現に差がないことが確認された (MUC5ACおよびMUC 16のマーカーである炭水化物エピトープH185)。<sup>182</sup> すなわち、CL装用により炎症誘発性マーカーが活性化され、眼表面の上皮が様々な程度に刺激されると考えられる。CL装用によるドライアイの発生理由がこうした変化に限られているかどうかは、まだ断言できない。

#### D. ドライアイ症状の根拠

ドライアイ症状の根拠は完全に解明されていないが、ドライアイの原因論、機序、ドライアイ治療の反応の検討から推測できる。<sup>246</sup> 症状の発生は、眼表面における侵害受容を促進する感覚神経の活性化を示唆している。<sup>247,248</sup> 候補として、瞬目間の涙液層破壊、涙液量の減少による眼瞼と眼球の剪断応力、および/または眼表面でのムチン発現の低下、眼表面の炎症メディエーターの存在、ならびに侵害受容感覚神経の過敏性など、涙液および眼表面の高浸透圧性が含まれる。

#### E. 重症度に基づいたドライアイの分類

分科委員会は、重症度に基づく疾患の分類を採用することには、大きな臨床的有用性があると考えた。Delphi Panel報告書の基本的理論が採用され、修正され、第三の提案要素が作成された (表5)。

## REFERENCES

- Lemp MA. Report of the National Eye Institute/Industry Workshop on Clinical Trials in Dry Eye. *CLAO J* 1995;21:221-32
- Begley CG, Chalmers RL, Abetz L, et al. The relationship between habitual patient-reported symptoms and clinical signs among patients with dry eye of varying severity. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:4753-61
- Adatia FA, Michaeli-Cohen A, Naor J, et al. Correlation between corneal sensitivity, subjective dry eye symptoms and corneal staining in Sjogren's syndrome. *Can J Ophthalmol* 2004;39:767-71
- Vitale S, Goodman LA, Reed GF, Smith JA. Comparison of the NEI-VFQ and OSDI questionnaires in patients with Sjogren's syndrome-related dry eye. *Health Qual Outcomes* 2004;12:44
- Rieger G. The importance of the precorneal tear film for the quality of optical imaging. *Br J Ophthalmol* 1992;76:157-8
- Liu Z, Pflugfelder SC. Corneal surface irregularity and the effect of artificial tears in aqueous tear deficiency. *Ophthalmology* 1999;106:936-43
- Goto E, Yagi Y, Matsumoto Y, Tsubota K. Impaired functional visual acuity of dry eye patients. *Am J Ophthalmol* 2002;133:181-6
- Holly F, Lemp MA. Formation and rupture of the tear film. *Exp Eye Res* 1973;15:515-25
- Bron AJ. Diagnosis of dry eye. *Surv Ophthalmol* 2001;45 Suppl 2:S221-6
- Goto T, Zheng X, Klyce SD, et al. A new method for tear film stability using videokeratography. *Am J Ophthalmol* 2003;135:607-12
- Farris RL, Stuchell RN, Mandel ID. Tear osmolarity variation in the dry eye. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1986;84:250-68
- Gilbard JP. Human tear film electrolyte concentrations in health and dry-eye disease. *Int Ophthalmol Clin* 1994 Winter;34:27-36
- Murube J. Tear osmolarity. *Ocul Surf* 2006;1:62-73
- Tomlinson A, Khanal S, Ramaesh K, et al. Tear film osmolarity: determination of a referent for dry eye diagnosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:4309-15
- Pflugfelder SC, Jones D, Ji Z, et al. Altered cytokine balance in the tear fluid and conjunctiva of patients with Sjogren's syndrome keratoconjunctivitis sicca. *Curr Eye Res* 1999;19:201-11
- Tsubota K, Fujihara T, Saito K, Takeuchi T. Conjunctival epithelium expression of HLA-DR in dry eye patients. *Ophthalmologica* 1999;213:16-9
- Stern ME, Beuerman RW, Fox RI, et al. The pathology of dry eye; the interaction between the ocular surface and lacrimal glands. *Cornea* 1998;17:584-9
- Pflugfelder SC, Solomon A, Stern ME. The diagnosis and management of dry eye: a twenty-five year review. *Cornea* 2000;19:644-9
- Beuerman RW, Mircheff A, Pflugfelder SC, Stern ME. The lacrimal functional unit, in Pflugfelder SC, Beuerman RW, Stern ME (eds). *Dry eye and ocular surface disorders*. New York, Marcel Dekker, 2004
- Stern ME, Gao J, Siemanko KF, et al. The role of the lacrimal functional unit in the pathophysiology of dry eye. *Exp Eye Res* 2004;78:409-6
- (No authors listed). Research in dry eye: Report of the Research Subcommittee of the 2007 Dry Eye Workshop (DEWS). *Ocul Surf* 2007;5:179-193
- Jordan A, Baum J. Basic tear flow. Does it exist? *Ophthalmology* 1980;87:920.
- Gupta A, Heigle T, Pflugfelder SC. Nasolacrimal stimulation of aqueous tear production. *Cornea* 1997;16:645-8
- Vitali C. Classification criteria for Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2003;62:94-5
- Murube J, Benitez del Castillo JM, Chenghou L, et al. The Madrid triple classification system. *Arch Soc Esp Ophthalmol* 2003;78:587-93
- Murube J, Nemeth J, Hoh H, et al. The triple classification of dry eye for practical clinical use. *Eur J Ophthalmol* 2005;15:660-7
- Behrens A, Doyle JJ, Stern L, et al. Dysfunctional tear syndrome: A Delphi approach to treatment recommendations. *Cornea* 2006;25:900-7
- Doughty MJ, Naase T. Further analysis of the human spontaneous eye blink rate by a cluster analysis-based approach to categorize individuals with 'normal' versus 'frequent' eye blink activity. *Eye Contact Lens* 2006;32:294-9
- Nakamori K, Odawara M, Nakajima T, et al. Blinking is controlled primarily by ocular surface conditions. *Am J Ophthalmol* 1997;124:24-30
- Mangubat L, Luague S. Normal measurements of the palpebral fissure and the interpalpebral distance among Filipinos. *Philipp J Surg Spec* 1966;21:304-6
- Stoller SH, Meyer DR. Quantitating the change in upper lid position during downgaze. *Ophthalmology* 1994;101:1604-7
- Cho P, Sheng C, Chan C, et al. Baseline blink rates and the effect of visual task difficulty and position of gaze. *Curr Eye Res* 2000;20: 64-70
- Sullivan DA. Sex and sex steroid influences on the dry eye syndrome, in Pflugfelder SC, Beuerman RW, Stern ME (eds). *Dry eye and ocular surface disorders*. New York, Marcel Dekker, 2004
- Sullivan DA. Androgen deficiency and dry eye syndromes. *Arch Soc Espanola Oftalmologia* 2004;79:49-50
- Sullivan DA. Tearful relationships? Sex, hormones and aqueous-deficient dry eye. *Ocul Surf* 2004;2:92-123
- Worda C, Nepp J, Huber JC, Sator MO. Treatment of keratoconjunctivitis sicca with topical androgen. *Maturitas* 2001;37, 209-12
- Zeligs MA. Dehydroepiandrosterone therapy for the treatment of dry eye disorders. *Int Patent Application*. WO 94/04155, 1994
- Schiffman RM, Bradford R, Bunnell B, et al. 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. ARVO e-abstract #5608, 2006 (www.arvo.org)
- Krenzer KL, Dana MR, Ullman MD, et al. Effect of androgen deficiency on the human meibomian gland and ocular surface. *J Clin Endocr Metab* 2000;85:4874-82
- Sullivan BD, Evans JE, Krenzer KL, et al. Impact of antiandrogen treatment on the fatty acid profile of neutral lipids in human meibomian gland secretions. *J Clin Endocr Metab* 2000;85:4866-73
- Sullivan BD, Evans JE, Cermak JM, et al. Complete androgen insensitivity syndrome: Effect on human meibomian gland secretions. *Arch Ophthalmol* 2002;120:1689-99
- Cermak JM, Krenzer KL, Sullivan RM, et al. Is complete androgen insensitivity syndrome associated with alterations in the meibomian gland and ocular surface? *Cornea* 2003;22:516-21
- Mantelli F, Moretti C, Micera A, Bonini S. Conjunctival mucin deficiency in complete androgen insensitivity syndrome (CAIS). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006 Nov 2; [Epub ahead of print]
- Tamer C, Oksuz H, Sogut S. Androgen status of the nonautoimmune dry eye subtypes. *Ophthalmic Res* 2006;38:280-6
- (No authors listed). Epidemiology of dry eye: Report of the Epidemiology Subcommittee of the 2007 Dry Eye Workshop (DEWS). *Ocul Surf* 2007;5:93-107
- Schaumberg DA, Buring JE, Sullivan DA, Dana MR. Hormone replacement therapy and dry eye syndrome. *JAMA* 2001;286:2114-9
- Schaumberg DA, Sullivan DA, Buring JE, Dana MR. Prevalence of dry eye syndrome among US women. *Am J Ophthalmol* 2003;136:318-26
- Smith JA, Vitale S, Reed GF, et al. Dry eye signs and symptoms in women with premature ovarian failure. *Arch Ophthalmol* 2004;122:151-6
- Mathers WD, Lane JA, Zimmerman MB. Tear film changes associated with normal aging. *Cornea* 1996;15: 229-34
- Patel S, Farrell JC. Age-related changes in precorneal tear film stability. *Optom Vis Sci* 1989;66:175-8
- Sullivan BD, Evans JE, Dana MR, Sullivan DA. Influence of aging on the polar and neutral lipid profiles in human meibomian gland secretions. *Arch Ophthalmol* 2006;124: 286-92
- Paschides CA, Stefanidou M, Papageorgiou J, et al. Ocular surface and environmental changes. *Acta Ophthalmol Scand* 1998;87:674-7
- Tsubota K, Nakamori K. Dry eyes and video display terminals. *N Engl J Med* 1993;328:584
- Mishima S, Gasset A, Klyce S, Baum J. Determination of tear volume and tear flow. *Investigative Ophthalmology* 1966; 5: 264-76
- Scherz W, Dohlman CH. Is the lacrimal gland dispensable? Keratoconjunctivitis sicca after lacrimal gland removal. *Arch Ophthalmol* 1975;93: 81-3
- Li DQ, Chen Z, Song XJ, et al. Stimulation of matrix metalloproteinases by hyperosmolarity via a JNK pathway in human corneal epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:4302-11
- Luo L, Li DQ, Corrales RM, Pflugfelder SC. Hyperosmolar saline is a proinflammatory stress on the mouse ocular surface. *Eye Contact Lens* 2005;31:186-93
- De Paiva CS, Corrales RM, Villarreal AL, et al. Corticosteroid and doxycycline suppress MMP-9 and inflammatory cytokine expression, MAPK activation in the corneal epithelium in experimental dry eye. *Exp Eye Res* 2006;83:526-35
- Tsubota K, Yamada M. Tear evaporation from the ocular surface. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992;33:2942-50
- Rolando M, Refojo MF, Kenyon KR. Increased tear evaporation in eyes with keratoconjunctivitis sicca. *Arch Ophthalmol* 1983;101:557-8
- Rolando M, Refojo MF, Kenyon KR. Tear water evaporation and eye surface diseases. *Ophthalmologica* 1985;190:147-9
- Mathers WD. Ocular evaporation in meibomian gland dysfunction and dry eye. *Ophthalmology* 1993;100:347-51
- Mathers WD, Lane JA, Sutphin JE, Zimmerman MB. Model for ocular tear film function. *Cornea* 1996;15:110-9
- Mathers WD, Daley TE. Tear flow and evaporation in patients with and without dry eye. *Ophthalmology* 1996;103:664-9
- Yokoi N, Mossa F, Tiffany JM, Bron A J. Assessment of meibomian gland function in dry eye using meibometry. *Arch Ophthalmol* 1999;117:723-9
- 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;122:818-24
- Owens H, Phillips JR. Tear spreading rates: post-blink. *Adv Exp Med Biol*

- 2002;506(Pt B):1201-4
68. Goto E, Tseng SC. Differentiation of lipid tear deficiency dry eye by kinetic analysis of tear interference images. *Arch Ophthalmol* 2003;121:173-80
  69. Nakamura H, Kawakamu A, Eguchi K. Mechanisms of autoantibody production and the relationship between autoantibodies and the clinical manifestations in Sjogren's syndrome. *Trans Res* 2006;148(6):281-8
  70. Hayashi Y, Arakaki R, Ishimaru N. The role of caspase cascade on the development of primary Sjogren's syndrome. *J Med Invest* 2003;50:32-8
  71. Zoukhri D. Effect of inflammation on lacrimal gland function. *Exp Eye Res* 2006;82:885-98. [Epub 2005 Nov 23]
  72. Dawson L, Tobin A, Smith P, Gordon T. Antimuscarinic antibodies in Sjogren's syndrome: where are we, and where are we going? *Arthritis Rheum* 2005;52:2984-95
  73. Dawson LJ, Stanbury J, Venn N, et al. Antimuscarinic antibodies in primary Sjogren's syndrome reversibly inhibit the mechanism of fluid secretion by human submandibular salivary acinar cells. *Arthritis Rheum* 2006;54:1165-73
  74. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, et al. Classification criteria for Sjogren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis* 2002;61:554-8
  75. Vitali C, Bombardieri S, Moutsopoulos HM, et al. Preliminary criteria for the classification of Sjogren's syndrome. Results of a prospective concerted action supported by the European Community. *Arthritis Rheum* 1993;36:340-7
  76. Fox RI, Robinson CA, Curd JG, et al. Sjogren's syndrome. Proposed criteria for classification. *Arthritis Rheum* 1986;29:477-585
  77. Wiik A, Cervera R, Haass M, et al. European attempts to set guidelines for improving diagnostics of autoimmune rheumatic disorders. *Lupus* 2006;15:391-6
  78. Moutsopoulos HM, Manoussakis MN. Immunopathogenesis of Sjogren syndrome, "facts and fancy." *Autoimmunity* 1989;5:17-24
  79. Sullivan DA, Belanger A, Cermak JM, et al. Are women with Sjogren's syndrome androgen deficient? *J Rheumatology* 2003;30:2413-9
  80. Cermak JM, Papas AS, Sullivan RM, et al. Nutrient intake in women with primary and secondary Sjogren's syndrome. *Eur J Clin Nutr* 2003;57:328-34
  81. Jones DT, Monroy D, Ji Z, et al. Sjogren's syndrome: cytokine and Epstein-Barr viral gene expression within the conjunctival epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994;35:3493-504
  82. Shimazaki J, Goto E, Ono M, et al. Meibomian gland dysfunction in patients with Sjogren syndrome. *Ophthalmology* 1998;105:1485-8
  83. Tomlinson A, Khanal S. Assessment of tear film dynamics: quantification approach. *Ocul Surf* 2005;3:81-95
  84. Craig JP, Tomlinson A. Age and gender effects on the normal tear film. *Adv Exp Med Biol* 1998;438:411-5.
  85. Sahlin S, Chen E. Evaluation of the lacrimal drainage function by the drop test. *Am J Ophthalmol* 1996;122:701-8
  86. Rolando M, Refojo MF. Tear evaporimeter for measuring water evaporation rate from the tear film under controlled conditions in humans. *Exp Eye Res* 1983;36:25-33
  87. Tomlinson A, Geisbrecht J. The aging tear film. *Br J Contact Lens Assoc* 1993;16:67-9
  88. Norm MS. Semiquantitative interference study of the fatty layer of the precorneal film. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1979;57:766-74
  89. Damato BE, Allan D, Murray SB, Lee WR. Senile atrophy of the human lacrimal gland: the contribution of chronic inflammatory disease. *Br J Ophthalmol* 1984;68:674-80
  - 89a. Obata H, Yamamoto S, Horiuchi H, Machinami R. Histopathologic study of human lacrimal gland. Statistical analysis with special reference to aging. *Ophthalmology* 1995;102:678-86
  90. Davidoff E, Friedman AH. Congenital alacrima. *Surv Ophthalmol* 1977;22:113-9
  91. Arya SK, Chaudhuri Z, Jain R, et al. Congenital alacrima in Pierre Robin sequence. *Cornea*. 2004; 23:632-4
  92. Brooks BP, Klea R, Stuart C, et al. Genotypic heterogeneity and clinical phenotype in triple A syndrome: a review of the NIH experience 2000-2005. *Clin Genet* 2005;68:215-21
  93. Krumbholz M, Koehler K, Huebner A. Cellular localization of 17 natural mutant variants of ALADIN protein in triple A syndrome—shedding light on an unexpected splice mutation. *Biochem Cell Biol* 2006;84:243-9
  94. Axelrod FB, Chelmsky GG, Weese-Mayer DE. Pediatric autonomic disorders. *Pediatrics* 2006;118: 309-21
  95. Gold-von Simson G, Axelrod FB. Familial dysautonomia: update and recent advances. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 2006;36:218-37
  96. James DG, Anderson R, Langley D, Ainslie D. Ocular sarcoidosis. *Br J Ophthalmol* 1964;48:461-70
  97. Heath P. Ocular lymphomas. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1948;46:385-98
  98. Itescu S, Brancato LJ, Buxbaum J, et al. A diffuse infiltrative CD8 lymphocytosis syndrome in human immunodeficiency virus (HIV) infection: a host immune response associated with HLA-DR5. *Ann Intern Med* 1990;112:3-10
  99. Ogawa Y, Okamoto S, Wakui M, et al. Dry eye after haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Ophthalmol* 1999;83:1125-30
  100. Ogawa Y, Kuwana M, Yamazaki K, et al. Periductal area as the primary site for T-cell activation in lacrimal gland chronic graft-versus-host disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:1888-96
  101. Maitchouk DY, Beuerman RW, Ohta T, et al. Tear production after unilateral removal of the main lacrimal gland in squirrel monkeys. *Arch Ophthalmol* 2000;118:246-52
  102. Whitwell J. Denervation of the lacrimal gland. *Br J Ophthalmol* 1958;42:518-25
  103. Maitchouk DY, Beuerman RW, Ohta T, et al. Tear production after unilateral removal of the main lacrimal gland in squirrel monkeys. *Arch Ophthalmol* 2000;118:246-52
  103. Nguyen DH, Vadlamudi V, Toshida H, Beuerman RW. Loss of parasympathetic innervation leads to sustained expression of pro-inflammatory genes in the rat lacrimal gland. *Auton Neurosci* 2006;124:81-9
  104. Seifert P, Stuppi S, Spitznas M. Distribution pattern of nervous tissue and peptidergic nerve fibers in accessory lacrimal glands. *Curr Eye Res* 1997;16: 298-302
  105. Guzey M, Ozardali I, Basar E, et al. A survey of trachoma: the histopathology and the mechanism of progressive cicatrization of eyelid tissues. *Ophthalmologica* 2000;214: 277-84
  106. Dart J. Cicatricial pemphigoid and dry eye. *Semin Ophthalmol* 2005;20: 95-100
  107. Eschle-Meniconi ME, Ahmad SR, Foster CS. Mucous membrane pemphigoid: an update. *Curr Opin Ophthalmol* 2005;16:303-7
  108. Hingorani M, Lightman S. Ocular cicatricial pemphigoid. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2006;6: 373-8
  109. Power WJ, Ghoraiishi M, Merayo-Llloves J, et al. Analysis of the acute ophthalmic manifestations of the erythema multiforme/Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis disease spectrum. *Ophthalmology* 1995;102:1669-76
  110. Lemp MA. Basic principles and classification of dry eye disorders, in Lemp MA, Marquardt R (eds). *The dry eye: a comprehensive guide*. New York, Springer, 1992, pp 101-31
  111. Battat L, Macri A, Dursun D, Pflugfelder SC. Effects of laser in situ keratomileusis on tear production, clearance, and the ocular surface. *Ophthalmology* 2001;108:1230-5.
  112. Nguyen DH, Beuerman RW, Toshida H. The effects of sensory and parasympathetic denervation on the kinases and initiation factors controlling protein synthesis in the lacrimal gland. *Adv Exp Med Biol* 2002;506(PtA):65-70
  113. Gilbard JP, Gray KL, Rossi SR. A proposed mechanism for increased tear-film osmolarity in contact lens wearers. *Am J Ophthalmology* 1986;102:505-7
  114. Nichols JJ, Sinnott LT. Tear film, contact lens, and patient-related factors associated with contact lens-related dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:1319-28
  115. Gilbard JP, Rossi SR. Tear film and ocular surface changes in a rabbit model of neurotrophic keratitis. *Ophthalmology* 1990;97:308-12
  116. Albiets JM, Lenton LM, McLennan SG. Chronic dry eye and regression after laser in situ keratomileusis for myopia. *J Cataract Refract Surg* 2004;30:675-84
  117. Albiets JM, Lenton LM, McLennan SG. Dry eye after LASIK: comparison of outcomes for Asian and Caucasian eyes. *Clin Exp Optom* 2005;88:89-96
  118. Wilson SE, Ambrosio R Jr. Laser in-situ keratomileusis-induced neurotrophic epitheliopathy. *Am J Ophthalmol* 2001;132:405
  119. De Paiva CS, Pflugfelder SC. Corneal epitheliopathy of dry eye induces hyperesthesia to mechanical air jet stimulation. *Am J Ophthalmol* 2004;137: 109-15
  120. Seifart U, Stempel I. The dry eye and diabetes mellitus. *Ophthalmologie* 1994;91:235-9
  121. Moss SE, Klein R, Klein BE. Prevalence of and risk factors for dry eye syndrome. *Arch Ophthalmol* 2000;118:1264-8
  122. Moss SE, Klein R, Klein BE. Incidence of dry eye in an older population. *Arch Ophthalmol* 2004; 122: 369-73
  123. Kaiserman I, Kaiserman N, Nakar S, Vinker S. Dry eye in diabetic patients. *Am J Ophthalmol* 2005;139: 498-503
  124. Goebels M. Tear secretion and tear film function in insulin dependent diabetics. *Br J Ophthalmol* 2000;84:19-21
  125. Cavanagh HD, Colley AM. The molecular basis of neurotrophic keratitis. *Acta Ophthalmol Suppl* 1989;192:115-34
  126. Heigle TJ, Pflugfelder SC. Aqueous tear production in patients with neurotrophic keratitis. *Cornea* 1996;15:135-8

127. Nishida T, Nakamura M, Konuma T, et al. [Neurotrophic keratopathy--studies on substance P and the clinical significance of corneal sensation]. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 1997;101: 948-74
128. Lambiase A, Rama P, Bonini S, et al. Topical treatment with nerve growth factor for corneal neurotrophic ulcers. *N Engl J Med* 1998;338:1174-80
129. Bonini S, Rama P, Olzi D, Lambiase A. Neurotrophic keratitis. *Eye* 2003;17:989-95
130. Yamada N, Yanai R, Inui M, Nishida T. Sensitizing effect of substance P on corneal epithelial migration induced by IGF-1, fibronectin, or interleukin-6. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:833-9
131. Yamada N, Yanai R, Kawamoto K, et al. Promotion of corneal epithelial wound healing by a tetrapeptide (SSSR) derived from IGF-1. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:3286-92
132. Baum JL, Adler ME. Pheochromocytoma, medullary thyroid carcinoma, multiple mucosal neuroma. A variant of the syndrome. *Arch Ophthalmol* 1972;87: 74-84
133. Schein OD, Hochberg MC, Munoz B, et al. Dry eye and dry mouth in the elderly: a population-based assessment. *Arch Int Med* 1999;159: 1359-63
134. Foulks G, Bron AJ. A clinical description of meibomian gland dysfunction. *Ocul Surf* 2003;107-26
135. Bron AJ, Tiffany JM. The contribution of Meibomian disease to dry eye. *Cornea* 2004;23:149-64
136. Bron AJ, Tiffany JM, Gouveia SM, et al. Functional aspects of the tear film lipid layer. *Exp Eye Res* 2004;78 347-60
137. Bron AJ, Mengher LS. Congenital deficiency of meibomian glands. *Br J Ophthalmol* 1987;71:312-4
138. Kriederman BM, Myloyde TL, Witte MH, et al. FOXC2 haploinsufficient mice are a model for human autosomal dominant lymphedema-distichiasis syndrome. *Hum Mol Genet* 2003;12:1179-85
139. Gifford SR. The etiology of chronic meibomitis. *Am J Ophthalmol* 1921;4: 566-70
140. Brooks BF, Dagenais SI, Nelson CC, et al. Mutation of the FOXC2 gene in familial distichiasis. *J AAPOS* 2003;7:354-7
141. Cowper HW. Meibomian seborrhoea. *Am J Ophthalmol* 1922;5:25-30
142. Mathers WD, Shields WJ, Sachdev MS, et al. Meibomian gland morphology and tear osmolarity changes with Acute therapy. *Cornea* 1991;10:286-90
143. Bron AJ, Benjamin L, Snibson GR. Meibomian gland disease. Classification and grading of lid changes. *Eye* 1991;5:395-411
144. Pflugfelder SC, Tseng SC, 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
145. McCulley JP, Dougherty JM. Blepharitis associated with acne rosacea and seborrheic dermatitis. *Int Ophthalmol Clin* 1985;25:159-72
146. McCulley JP: Meibomitis, in Kaufman HE, Barron BA, McDonald MB, et al (eds). *The Cornea*. New York, London and Edinburgh, Churchill Livingstone, 1988, pp125-37
147. Baum JL, Bull MJ. Ocular manifestations of the ectrodactyly, ectodermal dysplasia, cleft lip-palate syndrome. *Am J Ophthalmol* 1974;78:211-6
148. Mondino BJ, Bath PE, Foos RY, et al. Ocular manifestations of the ectrodactyly, ectodermal dysplasia, cleft lip-palate syndrome. *Am J Ophthalmol* 1984;97:496-500
149. Lambert R, Smith RE. Hyperkeratinization in a rabbit model of meibomian gland dysfunction. *Am J Ophthalmol* 1988;105:703-5
150. Lambert RW, Smith RE. Effects of 13-cis-retinoic acid on the hamster meibomian gland. *J Invest Dermatol* 1989;92:321-5
151. Ikui H, Sugi K, Uga S. Ocular signs of chronic chlorobiphenyl poisoning (Yusho). *Fukuoka Igaku Zasshi. Fukuoka Acta Medica* 1969;60:432
152. Ohnishi Y, Ikui S, Kurimoto S, Kawashima K. Further ophthalmic studies of patients with chronic chlorobiphenyls poisoning. *Fukuoka Igaku Zasshi. Fukuoka Acta Medica* 1975;66:640
153. Ohnishi Y, Kohno T. Polychlorinated biphenyls poisoning in monkey eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1979;18:981-4
154. Jester JV, Nicolaidis N, Kiss-Palvolgyi I, Smith RE. Meibomian gland dysfunction. II. The role of keratinization in a rabbit model of MGD. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1989b;30:936-45
155. Fu YA. Ocular manifestation of polychlorinated biphenyls intoxication. *Am J Ind Med* 1984;5:127-32
156. Robin JB, Jester JV, Nobe J, et al. In vivo transillumination biomicroscopy and photography of meibomian gland dysfunction. A clinical study. *Ophthalmology* 1985;92:1423-6
157. Mathers W, Shields W, Sachdev M, et al. Meibomian gland dysfunction in chronic blepharitis. *Cornea* 1991;10: 277-85
158. Chew CKS, Hykin PG, Jansweijer C, et al. The casual level of meibomian lipids in humans. *Curr Eye Res* 1993;12:255-9
159. Shine WE, McCulley JP. The role of cholesterol in chronic blepharitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1991;32: 2272-80
160. Shine WE, Silvary R, McCulley JP. Relation of cholesterol-stimulated Staphylococcus aureus growth to chronic blepharitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1993;34:2291-6
161. Dougherty JM, McCulley JP. Bacterial lipases and chronic blepharitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1986;27:486-91
162. Gilbard JP, Farris RL. Ocular surface drying and tear film osmolarity in thyroid eye disease. *Acta Ophthalmol* 1983;61:108-16
163. Tsubota K, Nakamori K. Effects of ocular surface area and blink rate on tear dynamics. *Arch Ophthalmol* 1995;113:155-8
164. Lemp MA. Surfacing abnormalities in the precorneal tear film and dry eye syndromes. *Int Ophthalmol Clin* 1973;13:191-9
165. Rees TD, Jelks GW. Blepharoplasty and the dry eye syndrome: guidelines for surgery? *Plast Reconstr Surg* 1981;68:249-52
166. Abelson MB, Ousler GW III, Nally LA, et al. Alternative reference values for tear film break up time in normal and dry eye populations. *Adv Exp Med Biol* 2002;506(Pt B):121-5
167. Nakamori K, Odawara M, Nakajima T, et al. Blinking is controlled primarily by ocular surface conditions. *Am J Ophthalmol* 1997;124:24-30
168. Lawrence MS, Redmond DE Jr, Elsworth JD, et al. The D1 receptor antagonist, SCH23390, induces signs of Parkinsonism in African green monkeys. *Life Sci* 1991;49:PL229-34
169. Karson CN, Burns RS, LeWitt PA, et al. Blink rates and disorders of movement. *Neurology* 1984;34:677-8
170. Biouesse V, Skibell BC, Watts RL, et al. Ophthalmologic features of Parkinson's disease. *Neurology* 2004;62:177-80
171. Kwon OY, Kim SH, Kim JH, et al. Schirmer test in Parkinson's disease. *J Korean Med Sci* 1994;9:239-42
172. Bagheri H, Berlan M, Senard JM, et al. Lacrimation in Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 1994;17:89-91.
173. Tamer C, Melek IM, Duman T, Oksuz H. Tear film tests in Parkinson's disease patients. *Ophthalmology* 2005;112:1795
174. Driver PJ, Lemp MA. Meibomian gland dysfunction. *Surv Ophthalmol* 1996;40: 43-67
175. Sullivan DA, Krenzer KL, Sullivan BD, et al. Does androgen insufficiency cause lacrimal gland inflammation and aqueous tear deficiency? *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999;40:1261-5
176. Sullivan DA, Wickham LA, Rocha EM, et al. Androgens and dry eye in Sjogren's syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 1999;876:312-24
177. Sullivan DA, Sullivan BD, Evans JE, et al. Androgen deficiency, Meibomian gland dysfunction, and evaporative dry eye. *Ann N Y Acad Sci* 2002;966:211-22
178. Sullivan DA, Schaumberg DA, Suzuki T, et al. Sex steroids, meibomian gland dysfunction and evaporative dry eye in Sjogren's syndrome. *Lupus* 2002;11:667
179. Okun MS, Walter BL, McDonald WM, et al. Beneficial effects of testosterone replacement for the nonmotor symptoms of Parkinson disease. *Arch Neurol* 2002;59:1750-3
180. Magalhaes M, Wenning GK, Daniel SE, Quinn NP. Autonomic dysfunction in pathologically confirmed multiple system atrophy and idiopathic Parkinson's disease—a retrospective comparison. *Acta Neurol Scand* 1995;91:98-102
181. Tei M, Spurr-Michaud SJ, Tisdale AS, Gipson IK. Vitamin A deficiency alters the expression of mucin genes by the rat ocular surface epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:82-8
182. Hori Y, Spurr-Michaud S, Russo CL, et al. Differential regulation of membrane-associated mucins in the human ocular surface epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:114-22
183. Sommer A, Emran N. Tear production in a vitamin A responsive xerophthalmia. *Am J Ophthalmol* 1982;93:84-7
184. Pisella PJ, Pouliquen P, Baudouin C. Prevalence of ocular symptoms and signs with preserved and preservative free glaucoma medication. *Br J Ophthalmol* 2002;86:418-23
185. Pharmakakis NM, Katsimpris JM, Melachrinou MP, Koliopoulos JX. Corneal complications following abuse of topical anesthetics. *Eur J Ophthalmol* 2002;12:373-8
186. Chen HT, Chen KH, Hsu WM. Toxic keratopathy associated with abuse of low-dose anesthetic: a case report. *Cornea* 2004;23:527-9
187. McMahon TT, Zadnik K. Twenty-five years of contact lenses: the impact on the Cornea and ophthalmic practice. *Cornea* 2000;19:730-40
188. Schlanger JL. A study of contact lens failures. *J Am Optom Assoc* 1993;64:220-4
189. Pritchard N, Fonn D. Dehydration, lens movement and dryness ratings of hydrogel contact lenses. *Ophthalmic Physiol Opt* 1995;15:281-6
190. (No authors cited). Methodologies to diagnose and monitor dry eye. Report of the Diagnostic Subcommittee of the International Dry Eye Workshop (2007). *Ocul Surf* 2007;5:108-152



191. Doughty MJ, Fonn D, Richter D, et al. A patient questionnaire approach to estimating the prevalence of dry eye symptoms in patients presenting to optometric practices across Canada. *Optom Vis Sci* 1997;74:624-31
192. Nichols JJ, Mitchell GL, Nichols KK, et al. The performance of the Contact Lens Dry Eye Questionnaire as a screening survey for contact lens-related dry eye. *Cornea* 2002;21:469-75
193. Begley CG, Caffery B, Nichols KK, Chalmers R. Responses of contact lens wearers to a dry eye survey. *Optom Vis Sci* 2000;77:40-6
194. Begley CG, Chalmers RL, Mitchell GL, et al. Characterization of ocular surface symptoms from optometric practices in North America. *Cornea* 2001;20:610-8
195. Nichols JJ, Ziegler C, Mitchell GL, Nichols KK. Self-reported dry eye disease across refractive modalities. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:1911-4
196. Thai LC, Tomlinson A, Doane MG. Effect of refractive contact lens materials on tear physiology. *Optom Vis Sci* 2004;81:194-204
197. Efron N, Brennan NA. A survey of wearers of low water content hydrogel contact lenses. *Clin Exp Optom* 1988;71:86-90
198. Fonn D, Situ P, Simpson T. Hydrogel lens dehydration and subjective comfort and dryness ratings in symptomatic and asymptomatic contact lens wearers. *Optom Vis Sci* 1999;76:700-4
199. Cedarstaff TH, Tomlinson A. A comparative study of tear evaporation rates and water content on soft contact lenses. *Am J Optom Physiol Opt* 1983;60:167-74
200. Ladwig KH, Marten-Mittag B, Formanek B, Dammann G. Gender differences of symptom reporting and medical health care utilization in the German population. *Eur J Epidemiol* 2000;16:511-8
201. Tomlinson A, Pearce EL, Simmons PA, Blades K. Effect of oral contraceptives on tear physiology. *Ophthalm Physiol Opt* 2001;21:9-6
202. Glasson MJ, Keay L, Sweeney DF, et al. Tolerant and intolerant contact lens wearers show differences in clinical parameters and tear film volume. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:5116-24
203. Glasson MJ, Stapleton F, Willcox MD. Lipid, lipase and lipocalin differences between tolerant and intolerant contact lens wearers. *Curr Eye Res* 2002;25:227-35
204. Timberlake GT, Doane MG, Bertera GH. Short term, low contrast visual acuity reduction associated with in vivo contact lens dry eye. *Optom Vis Sci* 1992;69:755-60
205. Lohmann CT, Fitzke F, O'Brart D, et al. Corneal light scattering and visual performance in myopic individuals with spectacles, contact lens or excimer laser filter refractive keratectomy. *Am J Ophthalmol* 1993;115:444-53
206. Thibos LN, Cheng X, Bradley A. Design principles and limitations of wavefront guided contact lenses. *Eye Contact Lens* 2003;29(1 Suppl):S167-70
207. Thai LC, Tomlinson A, Ridder WH. Contact lens drying and visual performance: the vision cycle for contact lenses. *Optom Vis Sci* 2002;79: 81-8
208. Abelson MB, Smith L, Chapin M. Ocular allergic disease: Mechanisms, disease subtypes, treatment. *Ocul Surf* 2003;1:127-49
209. Ralph RA. Conjunctival goblet cell density in normal subjects and in dry eye syndromes. *Invest Ophthalmol* 1975;14:299-302
210. Kunert KS, Keane-Myers AM, Spurr-Michaud S, et al. Alteration in goblet cell numbers and mucin gene expression in a mouse model of allergic conjunctivitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42:2483-9
211. Fujishima H, Toda I, Shimazaki J, Tsubota K. Allergic conjunctivitis and dry eye. *Br J Ophthalmol* 1996;80:994-7
212. Baudouin C. [The vicious circle in dry eye syndrome: a mechanistic approach.] *J Fr Ophtalmol* 2007;30:239-46
213. Bron AJ, Tiffany JM, Yokoi N, Gouveia SM. Using osmolarity to diagnose dry eye: a compartmental hypothesis and review of our assumptions. *Adv Exp Med Biol* 2002;506(PtB):1087-95
214. Baudouin C. The pathology of dry eye. *Surv Ophthalmol* 2001;45 Suppl 2: S211-20
215. Niederkorn JY, Stern ME, Pflugfelder SC, et al. Dessicating stress induces T-cell mediated Sjogren's syndrome-like lacrimal keratoconjunctivitis sicca. *J Immunol* 2006;176:3950-7
216. Yeh S, Song XJ, Farley W, et al. Apoptosis of ocular surface cells in experimentally induced dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:124-9
217. Kunert KS, Tisdale AS, Gipson IK. Goblet cell numbers and epithelial proliferation in the conjunctiva of patients with dry eye syndrome treated with cyclosporine. *Arch Ophthalmol* 2002;120:330-7
218. Brignole F, Pisella PJ, Goldchild M, et al. Flow cytometric analysis of inflammatory markers in conjunctival epithelial cells of patients with dry eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:1356-63
219. Zhao H, Jumblatt JE, Wood TO, Jumblatt MM. Quantification of MUC55AC protein in human tears. *Cornea* 2001;20:873-7
220. Argueso P, Balam M, Spurr-Michaud S, et al. Decreased levels of the goblet cell mucin MUC5AC in tears of Sjogren's syndrome patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43:1004-1011
221. Shimazaki J, Sakata M, Tsubota K. Ocular surface changes and discomfort in patients with meibomian gland dysfunction. *Arch Ophthalmol* 1995;113:1266-70
222. Tsubota K. Tear dynamics and dry eye. *ProgRetinEyeRes* 1998;17:565-96
223. Qian L, Xie J, Rose CM, et al. Altered traffic to the lysozyme in an ex vivo lacrimal acinar cell model for chronic muscarinic receptor stimulation. *Exp Eye Res* 2004;79:665-75
224. Tang NE, Zuure PL, Pardo RD, et al. Reflex lacrimation in patients with glaucoma and healthy control subjects by fluorophotometry. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:709-14
225. Xu KP, Yagi Y, Tsubota K. Decrease in corneal sensitivity and change in tear function in dry eye. *Cornea* 1995;15:235-9
226. Bourcier. Decreased corneal sensitivity in patients with dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:2341-5
227. Benitez-Del-Castillo JM, Acosta MC, Wassfi MA, et al. Relation between corneal innervation with confocal microscopy and corneal sensitivity with noncontact esthesiometry in patients with dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48:173-81
228. Goto E, Endo K, Suzuki A, et al. Tear evaporation dynamics in normal subjects and subjects with obstructive meibomian gland dysfunction. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:533-9
229. Craig JP, Tomlinson A. Importance of the lipid layer in human tear film stability and evaporation. *Optom Vis Sci* 1997;74:8-13
230. Ousler GW, Emory TB, Welch D, Abelson MB. Factors that influence the inter-blink interval (IBI) as measured by the ocular protection index (OPI). Poster presentation, ARVO, 2002
231. Sommer A. Nutritional blindness. *Xerophthalmia and keratomalacia*. Oxford, Oxford University Press, 1982
232. Sommer A, Green WR. Goblet cell response to vitamin A treatment for corneal xerophthalmia. *Am J Ophthalmol* 1982;94:213-5
233. Rolando M, Brezzo G, Giordano P, et al, in Van Bijsterveld OP, Lemp MA, Spi-nelli D (eds). The effect of different benzalkonium chloride concentrations on human normal ocular surface. A controlled prospective impression cytology study. *The lacrimal system*. Amsterdam, Kugler & Ghedini, 1991:89-91
234. Becquet F, Goldschild M, Moldovan MS, et al. Histopathological effects of topical ophthalmic preservatives on rat corneoconjunctival surface. *Curr Eye Res* 1998;17:419-25
235. De Saint Jean M, Brignole F, Bringuier AF, et al. Effects of benzalkonium chloride on growth and survival of Chang conjunctival cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999;40:619-30
236. Ishibashi T, Yokoi N, Kinoshita S. Comparison of the short-term effects on the human corneal surface of topical timolol maleate with and without benzalkonium chloride. *J Glaucoma* 2003;12:486-90
237. Pisella PJ, Debbasch C, Hamard P, et al. Conjunctival proinflammatory and proapoptotic effects of latanoprost and preserved and unpreserved timolol: an ex vivo and in vitro study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:1360-8
238. De Saint Jean M, Debbasch C, Brignole F, et al. Toxicity of preserved and unpreserved antiglaucoma topical drugs in an in vitro model of conjunctival cells. *Curr Eye Res* 2000;20:85-94
239. Baudouin C, Pisella PJ, Fillacier K, et al. Ocular surface inflammatory changes induced by topical antiglaucoma drugs: human and animal studies. *Ophthalmology* 1999;106:556-3
240. Knop E, Brewitt H. Conjunctival cytology in asymptomatic wearers of soft contact lenses. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1992;30:340-7
241. Knop E, Brewitt H. Induction of conjunctival epithelial alterations by contact lens wearing. A prospective study. *Ger J Ophthalmol* 1992;1:125-34
242. Connor CG, Campbell JB, Steel SA, Burke JH. The effects of daily wear contact lenses on goblet cell density. *J Am Optom Assoc* 1994;65:792-4
243. Lievens CW, Connor CG, Murphy H. Comparing goblet cell densities in patients wearing disposable hydrogel contact lenses versus silicone hydrogel contact lenses in an extended-wear modality. *Eye Contact Lens* 2003;29:241-4
244. Aragona P, Ferri G, Micali A, Puzzolo D. Morphological changes of the conjunctival epithelium in contact lens wearers evaluated by impression cytometry. *Eye* 1998;12:461-6
245. Pisella PJ, Malet F, Lejeune S, et al. Ocular surface changes induced by contact lens wear. *Cornea* 2001;20:820-5
246. Afonso A, Monroy D, Stern M, et al. Correlation of tear fluorescein clearance and Schirmer test scores with ocular irritation symptoms. *Ophthalmology* 1999;106:803-10
247. Belmonte C, Tervo T. Pain in and around the eye, in McMahon S, Koltzenburg M (eds). *Wall and Melzack's Textbook of Pain*, 5th Edition. London, Elsevier Science, 2005
248. Belmonte C, Acosta MC, Gallar J. Neural basis of sensation in intact and injured corneas. *Exp Eye Res* 2004;78:513-25

# ドライアイ疾患の疫学

## 世界ドライアイ・ワークショップ (2007年) の 疫学分科委員会による報告書


### 要旨

2007年ドライアイ・ワークショップの疫学分科委員会の報告書は、様々な母集団における有病率と発生率のデータを提示しながら、ドライアイ疾患の疫学に関する最新の知識をまとめている。報告書では、疫学研究を他の地理的地域にまで拡大し、今後の研究において複数の人種や民族を対象にし、疫学研究向けにドライアイ疾患の診断基準についてコンセンサスを確立する必要があることを強調している。疫学研究や無作為化比較対照試験での使用に適切と考えられるドライアイに関する質問票の特徴の一部について、提案されている。ドライアイのリスク因子と罹患率が特定され、ドライアイ疾患がクオリティ・オブ・ライフや視覚機能に与える影響がまとめられている。眼の健康と公衆衛生全般の向上につながる詳しいプロスペクティブ研究に関する提案が行われている。

### キーワード

DEWS, ドライアイ, ドライアイワークショップ, 疫学, リスクファクター, 質問表

### I. 序文

 疫学は生物医学研究の一部門であり、ヒト母集団における健康と疾患の分布および決定因子の研究に関するものである。母集団における疾患の頻度と種類、ならびに母集団とそのサブグループにおける疾患の分布に影響する因子は、疫学研究によって特定できる。

1990年代中期、ドライアイの問題の重要性は、世界的にはほとんど理解されていなかった。National Eye Institute (国立

眼科研究所、NEI) と業界が共同開催したワークショップに眼表面研究の第一人者である科学者たちが招待され、「母集団におけるドライアイの頻度、ならびにその頻度が年齢、性別、人種によって如何に異なるかに関するデータが不足している」という結論に至った。<sup>1</sup>

1994年以来、著しい進歩が見られ、特に、Salisbury Eye Evaluation、Beaver Dam Eye Study、Melbourne Visual Impairment Project、Women's Health Study、Physicians' Health Studyのデータを含めて、ドライアイに関する疫学的データを提示するという課題に呼応した複数の報告書が発表された。ドライアイ疾患疫学に関して発表されているエビデンスを要約し、今後のニーズや研究機会に関して提言することがこの報告書の目的である。

### II. 疫学分科委員会の目標

2007年世界ドライアイワークショップ (DEWS) の疫学分科委員会の目標は、1) 様々な母集団の有病率と発生率に関するデータを入手し、ドライアイの疫学に関する最新の知識を評価し、要約する、2) ドライアイのリスク因子を説明する、3) ドライアイに関する質問票を検討し、評価することであった。

#### A. 目標1: ドライアイ疾患の疫学に関する最新の知識を評価し、要約する。

##### 1. ドライアイの定義と確認

疾患の有病率 (すなわち、特定の時点における母集団内で疾病を有している比率) またはその発生率 (すなわち、特定の期間において当初その疾患にかかっていた母集団から新たな症例が現われた数) を特徴付けるために、定義について合意する必要がある。ドライアイは、様々な形で発生し、存在する多因子的疾患である。1995年、NEI/業界のワークショップにおいて、「ドライアイとは、涙液の不足または過剰な蒸発による涙液層 (tear film) の障害であり、眼瞼内の眼表面に損傷をもたらし、眼不快感症状を引き起こす疾患である」という広義の定義が示された。この定義において、tear deficiency (涙液欠乏症) は、涙腺から分泌される aqueous tears (涙液) の不足を意味する。この定義における症状の条件は、どの国で確立されていた定義にも含まれなかったことから、注目すべきものである。例えば、ドライアイに関する日本の定義には、最近まで含まれていなかった。<sup>2</sup>

Accepted for publication January 2007.

Epidemiology DEWS Subcommittee: **Janine A. Smith, MD (Chair)**; Julie Albeitz, PhD; Carolyn Begley, OD, PhD; Barbara Caffery, OD, MS; Kelly Nichols, OD, MPH, PhD; Debra Schaumberg, ScD, OD, MPH; Oliver Schein, MD.

Proprietary interests of Subcommittee members are disclosed on pages 202 and 204.

Reprints are not available. Articles can be accessed at: [www.tearfilm.org](http://www.tearfilm.org)

Correspondence in regard to the DEWS Report should be addressed to: Janine A. Smith, MD, NEI, NIH, 10 Center Drive, MSC 1204, Bethesda, MD 20892. Tel: 301-496-9058. Fax: 301-496-7295. Email: [smithj@nei.nih.gov](mailto:smithj@nei.nih.gov)

©2007 Ethis Communications, Inc. *The Ocular Surface* ISSN: 1542-0124. (No authors listed). The epidemiology of dry eye disease: report of the Epidemiology Subcommittee of the International Dry Eye Workshop (2007). 2007;5(2):93-107.

## OUTLINE

- I. 序文
- II. 疫学分科委員会の目標
  - A. 目標1: ドライアイ疾患の疫学に関する最新の知識を評価し、要約する。
    1. ドライアイの定義と確認
    2. ドライアイの疫学における課題
    3. ドライアイに関する疫学データの概要
      - a. ドライアイの有病率
        - 1) 複合有病率データ
        - 2) 考察/意見
      - b. ドライアイの発生率
      - c. 自然史
      - d. 陽性および陰性適中率に対して母集団の疾患有病率規模がおよぼす影響
    4. ドライアイの罹患率
      - a. ドライアイの経済的費用
      - b. クオリティ・オブ・ライフに対するドライアイの影響
      - c. ドライアイの負荷
      - d. シェーグレン症候群におけるクオリティ・オブ・ライフ
      - e. 視覚機能に対する影響
      - f. ドライアイ疾患に伴う眼疾病率
      - g. 今後の調査の方向性
  - B. 目標2. ドライアイ疾患のリスク因子を説明する。
    1. 骨髄移植および癌
    2. 更年期ホルモン療法 (MHT)
    3. 性ホルモン
    4. 必須脂肪酸
    5. 低湿度の環境
    6. コンピュータの使用
    7. コンタクトレンズの装用
    8. 屈折矯正手術
  - C. 目標3. ドライアイに関する質問票のレビュー
    1. ドライアイに関する質問票の特徴
      - a. McMonnies Dry Eye History Questionnaire
      - b. Canadian Dry Eye Epidemiology Study (CANDEES)
      - c. Ocular Surface Disease Index (OSDI)
      - d. Impact of Dry Eye on Everyday Life (IDEEL)
      - e. Salisbury Eye Evaluation Questionnaire
      - f. Dry Eye Epidemiology Project Questionnaire
      - g. Women's Health Study Questionnaire
      - h. National Eye Institute-Visual Function Questionnaire (NEI-VFQ)
      - i. Dry Eye Questionnaire (DEQ) および Contact Lens DEQ
      - j. Melbourne, Australia, Visual Impairment Project Questionnaire
    2. 総括
    3. 今後の研究
- III. 結論

## 2. ドライアイの疫学における課題

現場や臨床における単独の診断試験のみでドライアイの有無を確実に区別できるわけではない。さらに、様々な診断試験が一般的なものとして臨床で使用されているが、臨床または研究実施計画の目的のいずれにおいても、疾患の明確化においてどの検査の組み合わせを使用すべきかのコンセンサスはない。主な課題として、患者における刺激性の眼症状と選ばれたドライアイの臨床検査との相関について、十分な報告がないことが挙げられる。この矛盾の多くは、一般に利用されている臨床検査の多くが反復性を欠いていることから説明することができ、異なる時点で同一の被験者に同じ検査を行った場合に測定値に反復性がみられたとしても、結果に強い相関性があるとは限らないことが示唆される。したがって、こうした検査が相互に相関性を欠くことは予測外とは言えない。

臨床検査と刺激性症状との相関関係の欠如に関する他の信憑性のある理由として、疾患プロセスの本来の変動性、症状の「主観的」性質、ならびに疼痛閾値および眼に対する物理的感覚についての質問に対する認知的回答の違いが上げられる。その他の因子として、加齢および疾患の悪化に伴う相対的な角膜知覚低下の発現、ならびに症状が現在利用されている検査で測定できないパラメータに関連する可能性が含まれる。

ドライアイは症候性疾患であり、現時点では、症状に関する質問票が、一般に利用されている診断検査として最も反復性が高いものとなっている。これらにより、経時的な臨床状態についての総合的な見解を得られると考えられる。刺激性症状は、公衆衛生への負荷、ドライアイに対するケアを求める行動、治療希望に多分に関与している。また、ドライアイの症状は、日常生活における活動にも影響し、運転などの重要なタスクに悪い影響をおよぼす。こうした重要な問題を念頭に置いた上で、個々の研究グループが、様々な報告書において、自らの目的に合わせてドライアイの多様な実用的定義を用いていることに注目する必要がある。こうした試験を解釈し、比較する場合、これらの違いを考慮することが非常に重要である。

分科委員会は、多数の大規模コホート試験のデータを検証し、特定の数値、頻度、症状の重症度に関する要求事項を含め、適用されている定義や使用されている基準に特に注意を払った。また、臨床評価が実施されたかどうか、あるいは試験の診断が臨床医により診断されたドライアイの病歴に基づいているかどうかにも留意した。場合によっては、涙液生成量、眼表面の染色や涙液層破壊時間など、客観的検査の結果を記録した。こうした各種の定義を用いたドライアイの有病率を疫学研究ごとに表にし、母集団有病率の対応する予測値とともに表1に示す。

## 3. ドライアイに関する疫学データの概要

### a. ドライアイの有病率

#### 1) 複合有病率データ

今日までに行われたドライアイに関する最大規模の試験、Women's Health Study (WHS)、Physicians' Health Study (PHS) などの研究のデータ<sup>3-14</sup>に基づき、約323万人の女性と168万人の男性を合わせた50歳以上の米国人491万人が、ドライアイであると確認されている。<sup>7,14</sup> 症状が軽く、低湿度やコ

**Table 1.** Summary of population-based epidemiologic studies of dry eye

Study	N	Age range	Dry eye assessment	Prevalence
<b>US Studies</b>				
Salisbury Eye Study <sup>3,5</sup>	2420	≥ 65 y	At least 1 of 6 symptoms (dryness, gritty/sandiness, burning, redness, crusting on lashes, eyes stuck shut in morning), occurring at least often.	14.6%
Beaver Dam <sup>6</sup>	3722	≥ 48 y	“For the past 3 months or longer have you had dry eyes?” (If needed, described as foreign body sensation with itching, burning, sandy feeling, not related to allergy.)	14.4%
Women’s Health Study <sup>7</sup>	36995	≥ 49 y	Severe symptoms of dryness and irritation, either constantly or often, and/or the physician’s diagnosis of dry eye as volunteered by the patient.	7.8%
Physician’s Health Studies I and II <sup>8,9,14</sup>	25655	≥ 50, 55 y	Severe symptoms of both dryness and irritation either constantly or often and/or the physician’s diagnosis of dry eye as volunteered by the patient.	
<b>Australian Studies</b>				
Blue Mountains <sup>10</sup>	1075	≥ 50 y	At least 1 of 4 symptoms regardless of severity, or at least 1 symptom with a moderate to severe ranking (dryness, grittiness, itchiness, discomfort).	16.6% (at least 1 symptom) 15.3% (3 or more symptoms)
Melbourne Visual Impairment Project <sup>11</sup>	926	≥ 40 y	At least 1 of 6 “severe” symptoms, not attributed by the subject to hay fever (discomfort, foreign body, itching, tearing, dryness, photophobia).	5.5%
<b>Asian Studies</b>				
Shihpai <sup>12</sup>	2038	≥ 65 y	At least 1 of 6 symptoms, often or all of the time (dryness, gritty/sandiness, burning, sticky, tearing, redness, discharge, eyes stuck shut in morning).	33.7%
Sumatra <sup>13</sup>	1058	≥ 21 y	At least 1 of 6 symptoms, often or all of the time (dryness, gritty/sandiness, burning, redness, crusting on lashes, eyes stuck shut in morning).	27.5%

ンタクトレンズ着用など、悪化させる要因に触れた場合にのみ疾患症状が顕著になる人は、さらに数千万人いる。

大規模疫学研究におけるドライアイ有病率に関する年齢別データを比較した結果、各年齢において、その範囲は約5%<sup>11</sup>から35%以上<sup>12</sup>であることがわかる。ただし、これらの試験ではドライアイについて異なる定義が用いられており、したがって、これらの試験を直接的比較により解釈するには、注意が必要である。ドライアイの有病率に対する人種や民族の潜在的影響に関するデータはごく限られているが、WHSのデータは、重度の症状および/または臨床診断によるドライアイ有病率が、白人と比較して、ヒスパニック系とアジア系の女性において高いことを示唆している。大規模母集団を対象にした疫学研究の総合データは、ドライアイに罹患している女性の数が男性を上回っていることを示している。

## 2) 考察/意見

検討した集団ベースの試験の各々において、ドライアイに関する異なる定義が使用されている。一部の試験では客観的検証が行われているが、行われていない試験が多い。それにも関わらず、一般に使用されている検査のパフォーマンスの

悪さ(矛盾、再現性の欠如など)ならびにドライアイが臨床や公衆衛生にもたらす影響に関する指標としての症状の重要性を考慮すると、大規模疫学研究から得たこれらのデータは、ドライアイの有病率に関して多くの必要な情報を提供している。

試験は、世界中の異なる母集団を対象に行われており、地理的地域によるドライアイの潜在的相違に関して貴重な情報が提供されている。特に、アジアで行われた2つの試験のデータは、アジアの母集団においてドライアイ有病率が高い可能性を示唆している。<sup>12,13</sup>

大規模疫学研究から得たエビデンスの重み付けから、女性と高齢者においてドライアイのリスクが増加することが示されている。Salisbury Eye Evaluation試験は、特に注目すべき例外である。<sup>3-5</sup>

データの全体的概要から、ドライアイの有病率は、50歳以上の年齢集団において5~30%の範囲にあることが示唆される。試験間で観察された有病率の差の一部は、使用される疾患定義の違いに関係していると考えられる。制限が少ない定義を用いた試験からは高い予測値が得られ、より制限が多い定義を用いた試験からは低い予測値が得られることがわかっている。したがって、中等度から重度のドライアイの真の有