

病率は、範囲の下限付近にあるが、軽度またはエピソード的な症例を含めた場合、予測値は観察された予測値上限付近であると考えられる。

米国で行われた最大規模の試験、WHS<sup>7</sup>およびPHS<sup>8,9</sup>のデータから、50歳以上の女性320万人および男性160万人が、中等度から重度のドライアイに罹患していると考えられる。

## b. ドライアイの発生率

ドライアイに関する疫学データは、データレポジトリ、ならびにメディケア/メディケイドデータベースなどの連邦・公的データベース、あるいは健康管理団体などのデータソースから抽出できる。Ellweinらは、出来高払いのメディケア受給者100人あたりにおけるドライアイの症例発生率が、1991年の1.22から1998年の1.92まで57.4%増加したことを見出した。<sup>15</sup>これと比較して、同期間の白内障の症例発生率は、23.44から27.29に増加した(16.4%)、糖尿病性網膜症の発生率は、1.36から2.55に増加した(87.5%)。症例発生数は、年1回以上の受診が一般的な慢性症状では、有病率の評価に特に有用と考えられる。<sup>15</sup>

## c. 自然史

未治療のドライアイおよび治療後のドライアイの自然史に関するデータが不足している。様々な重症度のドライアイの臨床経過、ならびに軽度から重度に至る疾患の進行速度に関するデータも不足している。こうした情報は、標準的検査を使用して臨床ベースの母集団から入手することができるが、同様に、臨床試験のベースラインデータや他の臨床試験を利用して有用なデータを得ることもできる。ただし、こうした情報は利用できる状態にはなっていない。無作為化比較対照試験(RCT)のデータには、プラセボまたは賦形剤による治療を受けた試験群から、ベースラインおよび試験終了時において収集できる多数の情報が含まれる。これにより、選択された母集団についてとはいえ、自然史の粗データが提供される。2006年5月にフロリダ州マイアミで行われたDEWSにおいて、DEWSグループの業界代表者および出席者には、情報の所有権を侵害することなく、この有益な臨床データを共有する方法を確立するために協働することが要請された。予後因子、疾患進行の可能性、治療アドヒアランスおよび中止の割合、ならびに潤滑剤使用の長期的効果を含め、ドライアイの自然史には判断すべき点が残っている。

疫学的データは医療上の愁訴に関するデータからも得ることができる。このことは愁訴が医療制度下での診断や治療が必要な症候性疾患について行われるため、愁訴に基づいた有病率の推測値が、集団ベースの研究とは異なるデータを示すという点に注意して解釈されるべきである。Yazdani et alは、22の管理医療制度を利用する1000万名の患者の医療上の愁訴を含むPharMetrics, Integrated Outcomesデータベースを検証し、1989年のドライアイの有病率を0.39%(27,289症例)と報告した。16国際疾病分類第9版(ICD-9 CM)のコードを使用し、ドライアイの診断に基づいた症例の特定が行われ(涙液層障害375.15、乾性角結膜炎(KCS) 370.33、乾燥症候群710.2)、焼灼術による涙点の閉鎖、結紮、レーザー手術、プラグに関するCurrent Procedural Terminology (CPT-4)手技コードを用いて、ドライアイの手術治療例を特定した。この管理医療を受けている集団においてドライアイと診断

され治療を受けたのは、女性の0.65%に対し、男性は0.26%( $P<0.001$ )で、ドライアイの割合は年齢とともに増加し、女性では75~79歳、男性では80~84歳で最大になった。これは、ドライアイ有病率の地域差を報告した数少ない論文の1つであり、米国中西部において0.8%と高い割合を示しているが、これは女性や高齢者の割合の高さでは説明できない。<sup>16</sup>下記を含め、ICD-9-CMのコードには、ドライアイの症例に適用できるものがいくつかある。370.33乾性角結膜炎、非シェーグレン症候群性(SS):370.34 角結膜炎、露出性:372.52乾燥症、結膜:375.15涙液層障害、詳細不明(ドライアイ症候群):710.20乾性角結膜炎、SS。

## 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

コミュニティレベルの調査では、健常者とは対照的に、罹病者からの回答率が上昇することから、ドライアイの比率が過大評価される可能性がある。医療保険や薬剤費請求は、管理医療人口など特殊集団における、医療提供者による診断、実施された手技、処方医薬品に関するデータを収集する。少数民族や低所得者層は、医療へのアクセス率や調査研究への参加率が低いために報告頻度が低いことから、異なる影響を受けると考えられる。疫学研究では、こうした因子のすべて、ならびに試験母集団の違い(コミュニティ、臨床、管理医療に基づく)、疾患定義の違い、ならびに標準診断検査または検査の臨床アルゴリズムの欠如により、様々なドライアイの有病率が報告されている。

## 4. ドライアイの罹患率

人口の高齢化に加え、複数の集団ベースの試験において高齢者のドライアイ有病率が高くなっていることから、ドライアイの公衆衛生における重要性が増している。米国国勢調査局の予測値から、2000年から2050年の間に、米国の65~84歳人口が100%増加し、85歳以上は333%増加すると考えられる(出典:米国国勢調査局、2004年、「U.S. Interim Projections by Age, Sex, Race, and Hispanic Origin (年齢、性別、人種およびヒスパニック系別の米国の中間予想)」、<http://www.census.gov/ipc/www.usinterimproj/> インターネット掲載日:2004年3月18日)。世界のその他の多くの国でも同様の傾向が予想される。

### a. ドライアイの経済的費用

ドライアイの直接費および間接費に関するデータはほとんどない。ドライアイの経済的影響には、来院、外科的介入、処方薬、一般薬、補完・代替療法など医療制度の利用、および特殊なメガネ類の購入、加湿器など非薬理学的療法の利用が含まれる。間接費には、就労時間や生産性の損失、職種や環境の変更、ドライアイ症状による就労時間や就労日の減少がある。ドライアイの苦痛に加え、無形の費用として、余暇時間の減少、身体機能やクオリティ・オブ・ライフの低下、社会的交流、精神衛生および健康全般への影響がある。<sup>17</sup>

### b. クオリティ・オブ・ライフに対するドライアイの影響

クオリティ・オブ・ライフ(QoL)に対するドライアイの影響は、1) 疼痛および刺激性の症状、2) 眼および健康全般、な

らびに幸福感への影響(全般的QoL)、3) 視覚機能の認識への影響(視覚に関するQoL)、4) 視力への影響から同定する。例えば、ドライアイの刺激性症状は消耗性で、QoLに影響する心理的および身体的な影響をもたらす。<sup>18</sup> また、ドライアイは、運転など視覚が関係する日常の一般活動を制限し、パフォーマンスを低下させる。<sup>19</sup> 頻繁に潤滑剤を点眼する必要があることも社会や職場における相互関係に影響を与える。治療費やドライアイを根治する方法がないことも、公衆衛生において重要なこの問題に影響を与えている。

視覚機能やQoLに対するドライアイの影響を評価する様々な方法がある。SF-36 (Medical Outcome Study Short Form-36) など、疾患特異的ではない「総合的な」手法がドライアイには使用されてきた。基準的賭け法 (standard gamble)、時間得失法 (trading years of life for disease-free years)、その他の手法などの戦略に基づいて、QoLに対する様々な疾患の影響を比較できる手法として医療で広く利用されている有用性評価も、ドライアイに使用されている。<sup>20</sup> 興味深いことに、ドライアイの有用性評価スコアは、中等度の狭心症のそれに近い。<sup>21</sup> National Eye Institute-Visual Function Questionnaire (NEI-視覚機能質問票、NEI-VFQ) など、視覚機能に関する一般的な質問票が利用されている。Ocular Surface Disease Index (眼表面疾患指数、OSDI) および Dry Eye on Everyday Life (日常生活に対するドライアイの影響、IDEEL) など、疾患特異的な手法も開発され、ドライアイの影響に対する研究専用に検証されている。<sup>22</sup> これらについては、セクションCで詳細に考察する。

### c. ドライアイの負荷

WHSに参加した450名およびPHSに参加した240名のサブグループを対象に行われた最近の試験において、<sup>22a</sup> 治療責任医師は、補助的なドライアイ症候群 (DES) に関する質問票を使用し、ドライアイの症状により患者の日常生活がどの程度制限され、眼の問題によって、読書、運転、コンピュータを用いた作業、専門的な活動、TV鑑賞などの、現代的な生活に共通する活動がどの程度の影響を受けているかを確認した。試験デザインにより、試験群は、臨床的にDESと診断されているか重度症状の被験者1/3、こうした特徴が見られない被験者2/3で構成されていた。年齢、糖尿病、高血圧などの因子について管理されたプール解析では、DES患者において、読書、専門的な活動、コンピュータの使用、テレビ鑑賞、日中の運転および夜間の運転に問題があると報告する確率が有意に高かった。全体として、DES患者は、非DES患者と比較して、一般的な活動において問題を報告する確率が約3倍高かった ( $P<0.001$ )。これらのデータから、臨床において注意すべき重要な公衆衛生の問題としてDESを考慮することにさらに重要性が加わる。<sup>22a</sup>

Mertzanis et alは、ドライアイ患者および非ドライアイ患者から得た健康全般に関するQoLの指標であるSF-36への回答を米国の基準と比較することで、ドライアイの相対的負担について記述した。<sup>18</sup> IDEELの質問票を、非SS KCS(ICD-9CMコードで判断) またはSS性のKCS(サンディエゴ診断基準で判断) のドライアイ患者、ならびにドライアイの診断基準に合致しない対照被験者に実施した。Survey Manual and Interpretation Guide(調査マニュアル・解釈ガイド) から、米

国の基準データを得た。著者らは、非SS KCSが常に日常生活を制限し、身体的な疼痛や不快感の原因となり、意欲やエネルギーを低下させる上、症状が中等度になるとこの影響が臨床的に顕著になることを見出した。症状の重症化に伴い、健康の認識、身体機能、社会生活機能、日常役割機能(精神)の限界など、他の領域に悪影響が及んだ。非SS KCSでは、日常役割機能(身体) (効果量[ES] = -0.07) 身体の痛み(ES = -0.08)、および活力(ES = -0.11) スコアが基準より低かったが、健康全般、身体機能、日常役割機能(精神) および心の健康、ならびに社会的機能ではスコアが高かった。補正後の基準と比較して、心の健康(ES = 0.12) と日常役割機能(精神) (ES = -0.13) を除き、SS患者では、SF-36のすべての領域のスコアが低かった(ES範囲は-0.14~0.91)。ドライアイの重症度に関わらず、日常活動に影響しやすい身体的問題および身体疼痛のため、患者からは、日常生活におけるより大きな制限が報告された。重症度が増すにつれて、患者からは、健康全般の認識および活力の低下が報告され、もっとも重症の患者では、すべての尺度について、健康関連のQoLの悪化が報告された。IDEELは、SF-36またはEuroQoL(EQ) -5Dより、ドライアイの重症度について、より強い弁別的妥当性を示した。<sup>23</sup>

### d. シェーグレン症候群におけるクオリティ・オブ・ライフ

シェーグレン症候群とは、免疫異常に関連すると考えられる自己免疫性外分泌腺異常で、ドライアイが重症化したものである。Vitale et alは、疾患特異的な手法であるOSDI、および眼疾患用の一般的な手法として開発されたNEI-VFQを使用し、SS患者のドライアイが視覚に関するQoLに与える影響を評価した。重度のドライアイという単一疾患を有する異種性の低い試験集団にも関わらず、ドライアイの徴候と症状に弱い相関関係しかないことを証明した他の試験に一致して、眼表面のパラメータと視覚対象健康関連QoLとの相関が弱い、あるいは存在しないことが確認された。興味深いことに、NEI-VFQと客観的 eye surface パラメータの相関関係は、OSDIのそれより大きかったが、これは、一般的な手法の実施頻度に加え、症状の強さの把握によるものと考えられる。さらに、OSDIは、1週間の想起期間において症状が現状にどのような影響を与えているかを評価するが、NEI-VFQは、慢性眼疾患の全体的な影響を把握するのにより適していると考えられる。健康状態に対するドライアイの影響を完全に特徴化するために、視覚対象健康関連クオリティ・オブ・ライフ (VT-HRQ) の評価および視覚機能の評価を含めることが重要である。従来法で評価された徴候との相関の弱さから、臨床評価により把握できない疾患の他の要素が関連していることが示される。<sup>24</sup>

シェーグレン症候群は、多数の臓器系に影響すると考えられ、罹患患者のクオリティ・オブ・ライフは低下する。複数の試験において、この低下したQoLの諸相が評価されている。疲労、不安および抑うつがSSの主な特徴である。Thomas et al<sup>25</sup> は、コミュニティベースのサンプルにおいて、障害およびQoLの観点からSSの影響を研究した。SSの女性の大半は、余暇活動およびライフスタイルにおける干渉を報告した。<sup>26</sup> 非SS患者と比較して、SS患者では、より高いレベルの抑うつ/不安、疲労が明らかになった。SS患者は、SF-36のスコアが有意に低く、健康状態への影響が大きいと考えられる。Sutcliffe et al,<sup>27</sup> Strombeck et al<sup>28</sup> 29がSF-36を使用し、生

活に支障を生じさせる疲労感が患者の多くにとって重要な症状になっていることを確認している。

Godaert et alは、Multi-dimensional Fatigue Inventory (MFI) を使用し、SS患者において日常の疲労レベルが著しく高く、夜に疲労感が増すことを確認した。<sup>30</sup> GilesおよびIsenbergも、狼瘡患者の集団と比較しても、SS患者において疲労が強いことを指摘している。<sup>31</sup> 抑うつもSSの顕著な特徴である。Stevenson et alは、病院不安・抑うつ尺度 Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) を使用して、40名のSS患者および40名の対照を評価した。SS患者では、スコアが有意に高かった。<sup>32</sup> Valtysdottir et alも、原発性SS患者において精神的な症状が強く、幸福感が少ないことを観察している。<sup>33</sup>

#### e. 視覚機能に対する影響

視覚に関連する一般的な日常活動の実施を含め、ドライアイが視覚能力をどのように限定し、低下させるかについての理解が深まっている。機能的視力を測定する新しい方法により、視覚能力に対するドライアイの影響が示されている。診察室において標準的な方法で測定できる対比視力とは異なり、視覚機能とは、読書、コンピュータの使用、専門的な業務、夜間の運転、テレビ鑑賞など、視覚を集中するタスクを行なう能力の指標である。視覚に関する愁訴は、ドライアイ患者においてごく一般的である。<sup>22,34,35</sup> 通常、これらは、瞬目によって一時的に改善する視覚の乱れ (disturbed vision)、霧視、かすみ (foggy vision) などとして説明される。<sup>34</sup> これらの一時的変化は、コントラスト感度や視力の極端な低下の原因となり、<sup>36</sup> 職場での生産性や視覚に関連するQoLに影響することから、重要なものと考えられる。<sup>19,37</sup>

上皮の乾燥、涙液層の不安定性、および蒸発による角膜表面の不規則性は、角膜トポグラフィ (surface regularity index) から、視力の質を低下させ、非視力視覚機能 (non-acuity visual function) に影響する光学収差を定量化する波面解析のような複合的方法といった手法を利用して、視覚化および定量化できる。角膜中央の不均一で傷害された涙液層により、ドライアイ患者において、一時的な視覚変化が生じると考えられる。<sup>37,38</sup> 瞬目間の涙液層破壊による光学収差により、客観的および主観的方法で計測可能な網膜画像の質が低下する。Shack-Hartmann aberrometerは、眼全体のリアルタイムの変化、涙液層に関係するよりレベルの高い収差を測定するが、<sup>38,39</sup> 角膜トポグラフィにおける変化によりモデル化された収差は、眼表面にのみ基づいている。<sup>40</sup> 涙液層の破壊によるコントラスト感度および視力の変化を追跡するために、主観的な方法も利用されている。<sup>41</sup> ドライアイ患者における人工涙液の局所投与および涙点閉塞術 (punctal occlusion) の双方が、視力、コントラスト感度、角膜上皮の規則性を向上させることが証明されている。<sup>36,42,43</sup>

#### f. ドライアイ疾患に伴う眼疾発率

ドライアイは、コンタクトレンズ不耐性やコンタクトレンズの装用中止に関係しており、<sup>44,45</sup> 屈折矯正手術の転帰に悪影響を与え、<sup>46,47</sup> 眼科手術による感染症および合併症のリスクが増加する可能性がある。ドライアイによる感染のリスクについては、ほとんどデータがない。ドライアイ患者の

白内障手術により、特に結合組織障害のある患者において、眼の疾患が生じることがある。<sup>48</sup> 水晶体嚢外摘出術に必要な広範囲の切開を行なった場合、角膜知覚が低下し、創傷治癒力の低下、正常な栄養因子の阻害、罹患しやすい症例において角膜が上皮破壊の影響を受けやすくなる可能性がある。<sup>49</sup> 一方、ドライアイ患者における水晶体超音波乳化吸引術を用いた小切開の白内障手術は、合併症の高リスクとは関連していない。Ram et alは、23名の患者の8/25の眼において術後のpunctate epitheliopathyを、8/25の眼において上皮欠陥 (epithelial defect) が生じたものの、感染や表皮剥離の症例はなかったと報告している。<sup>50</sup>

#### g. 今後の調査の方向性

ドライアイの疫学に関する今後の調査において、様々な問題に対処する必要がある。

ドライアイ症候群の自然史とは、眼表面の組織損傷は進行するか。刺激性症状は進行するか、あるいは相対的な角膜知覚低下の進行により経時的に減少するのか。

ドライアイの患者において、眼表面の感染のリスクを定量化できるか。角膜染色の量は、視覚機能/機能的視力と相関関係があるか。

母集団におけるドライアイ症候群の発生率はどの程度か、特定可能な人口学的相関関係があるか (年齢、性別、人種/民族など)。

ドライアイについて提案されているリスク因子を検証し、定量化する必要がある (糖尿病、HIV/HTLV1、薬物療法、閉経、アルコール、喫煙、汚染、低湿度、各種医学的状態、屈折矯正手術、アンドロゲン欠乏症など)。遺伝的素因がドライアイに関与しているかどうかを判断する必要がある。

QoL、視力への影響、運転への影響、精神的問題、治療費、医療制度への影響、および全般的な経済的影響の観点から、ドライアイを詳しく定義すべきである。

疫学研究および臨床研究を推進するために、新しい診断検査および疾患バイオマーカーを開発すべきである。

#### B. 目標2. ドライアイ疾患のリスク因子を説明する。

1995年、NEI/業界ワークショップは、「ドライアイ発症のリスク因子に関するデータは実質上存在しない」<sup>1</sup> ことを確認した。それ以来始めて、潜在的なライフスタイル、食生活、行動など、ドライアイリスク因子のエビデンスに関し疫学研究による取り組みが始まり、詳しい研究が必要なことは明らかである。疫学分科委員会は、リスク因子がドライアイの特定のサブタイプにより異なるため、すべての型のドライアイを一度に検討した集団ベースの試験における関連性が弱まっているのではないかと指摘した。完全に統計に基づいた仮説非重視的アプローチを利用してリスク因子を検討した研究の結果については、誤った結果である可能性があると同時に、重要な関連性が容易に見逃されている場合があるため、注意深く捉える必要がある。

分科委員会は、ドライアイのリスク因子に関する詳しい研究では、優れた疫学研究の実施計画 (十分な検出力を含む)、解析およびデータ提示のすべての面に適切な注意を払いながら、生物学的に有力な仮説の詳細な検証に集中するよう提案している。

Table 2. Risk factors for dry eye

Level of Evidence		
Mostly consistent*	Suggestive†	Unclear‡
Older age	Asian race	Cigarette smoking
Female sex	Medications	Hispanic ethnicity
Postmenopausal estrogen therapy	Tricyclic antidepressants	
Omega-3 and Omega-6 fatty acids	Selective serotonin reuptake inhibitors	Anti-cholinergics
Medications	Diuretics	Anxiolytics
Antihistamines	Beta-blockers	Antipsychotics
Connective tissue disease	Diabetes mellitus	Alcohol
LASIK and refractive excimer laser surgery	HIV/HTLV1 infection	Menopause
Radiation therapy	Systemic chemotherapy	Botulinum toxin injection
Hematopoietic stem cell transplantation	Large incision ECCE and penetrating keratoplasty	
	Isotretinoin	Acne
Vitamin A deficiency	Low humidity environments	Gout
Hepatitis C infection	Sarcoidosis	Oral contraceptives
Androgen deficiency	Ovarian dysfunction	Pregnancy

\* Mostly consistent evidence implies the existence of at least one adequately powered and otherwise well-conducted study published in a peer-reviewed journal, along with the existence of a plausible biological rationale and corroborating basic research or clinical data.

† Suggestive evidence implies the existence of either: 1) inconclusive information from peer-reviewed publications or 2) inconclusive or limited information to support the association, but either not published or published somewhere other than in a peer-reviewed journal

‡ Unclear evidence implies either directly conflicting information in peer-reviewed publications, or inconclusive information but with some basis for a biological rationale

ドライアイの重要なリスク因子には、女性、高齢、閉経後のエストロゲン補充療法、<sup>51</sup>オメガ3必須脂肪酸が少ない食事、あるいはオメガ3脂肪酸に対してオメガ6脂肪酸の比率が高い食事、<sup>52</sup>屈折矯正手術、<sup>53</sup>ビタミンA欠乏症、放射線治療、骨髄移植、C型肝炎、<sup>54</sup>ならびに抗ヒスタミン剤などの特定のクラスの全身薬および眼科薬が含まれる(表2)。現在、ビタミンA欠乏症は、ドライアイの良く知られたリスク因子であり、<sup>55</sup>栄養欠乏症の原因は、食糧不足による摂取量の不足から、アルコールによる栄養不良、肥満手術、<sup>56</sup>吸収不良、摂食障害、<sup>57</sup>菜食主義<sup>58</sup>に至っている。

その他のリスク因子として、糖尿病、<sup>59</sup>ヒト免疫不全ウイルス、HIV<sup>60</sup>およびヒトT細胞リンパ親和性ウイルス1型感染、<sup>61</sup>結合組織疾患、癌の全身化学療法、ならびにイソトレチノイン、<sup>62</sup>抗うつ剤、抗不安薬、β遮断薬、利尿剤などの薬物療法が含まれる。ただし、これらの因子の多くについて、体系的、包括的試験が不足している。ドライアイと、アルコール、喫煙、カフェイン、座瘡、<sup>63</sup>更年期などの因子との関係については、矛盾する結果が報告されている。経口避妊薬の使用および妊娠とドライアイのリスクの関係、ならびにドライアイにおける民族の関与については、ほとんど報告がない。<sup>64</sup>

### 1. 骨髄移植および癌

同種骨髄移植の頻度が高まり、手技の適応が拡大され、生存率もこれまでより高くなっている。前処置レジメンおよび放射線治療の利用やその量も変化したことで、眼移植片対宿主病の臨床スペクトラムも変化した。癌生存者に、放射線療法、<sup>65</sup>全身化学療法、骨髄移植の合併症としての眼移植片対宿主病によるドライアイが見られることがある。<sup>66,67</sup>多数の

小児患者が骨髄移植を受け、生存した後に、慢性的な移植片対宿主病およびドライアイを発症している。<sup>68</sup>

### 2. 更年期ホルモン療法(MHT)

25,000名以上の女性を対象にした試験において、閉経後のエストロゲン補充療法により、ドライアイの有病率が増加することが確認された。治療を受けていない女性ではドライアイ有病率が5.93%であるのに対し、黄体ホルモンを併用したエストロゲン療法を受けている女性では6.67%、エストロゲン単剤療法を受けている女性では9.05%であった。<sup>51</sup>閉経後の女性において、MHTを3年実施するごとに算出したドライアイのリスクのオッズ比(OR)は、年齢など考えられる交絡因子についての補正後、1.16(1.09~1.24)であった。この試験から得たデータの проспекティブ解析は、ドライアイ症候群の診断前にエストロゲン療法が開始されたことを示している。その後、Shihpaiの試験において、12更年期ホルモン療法によりドライアイのリスクが上昇し(OR=1.28)、Blue Mountains眼科試験でも、OR=1.710という上記結果を裏付けるエビデンスが見つかった。

### 3. 性ホルモン

眼表面のホメオスタシスにおける性ホルモンの役割が認識されており、そのバランスが崩れることによりドライアイに至る病理機序の調査が行われている。アンドロゲンのレベルは、男女双方において加齢とともに低下する。<sup>69</sup>先天性アンドロゲン不全症候群、<sup>70,71</sup>SS、<sup>72</sup>早期卵巣機能不全、<sup>73</sup>および抗アンドロゲン薬治療<sup>74-76</sup>などの複数の異なる臨床単位において、特にアンドロゲンが関わる性ステロイドの欠乏症とド

ライアイの関係が認められている。眼表面の健康と疾患における性ホルモンの複雑な役割について、詳しい研究を行なうべきである。経口避妊薬の使用によるドライアイのリスクに関しては、小規模な試験から相反する報告がなされており、妊娠、子宮摘出術、卵巣摘出術、卵巣機能不全が眼表面に与える影響については、データがわずかしかない。<sup>77-79</sup>

#### 4. 必須脂肪酸

ドライアイにおける必須脂肪酸の役割は、概して一貫したエビデンスにより裏付けられている。32,000名超の女性を対象にした試験において、Miljanovic et alは、オメガ3脂肪酸の摂取量を1日1グラム増やすごとに、ドライアイのリスクが約30%減少することを証明している。524オンスのマグロを1週間に5回以上食べる人では、ドライアイのリスクが>60%減少した。オメガ6対オメガ3脂肪酸の摂取比率が高い(>15:1対<4:1)、DESのリスクが有意に増加した(OR:2.51、95%信頼区間[CI]:1.13、5.58)(傾向性のP値=0.01)。したがって、最も一般的に摂取されているタイプのオメガ6脂肪酸に対して、オメガ3脂肪酸の摂取レベルが高くなるほど、ドライアイのリスクは低くなる。必須脂肪酸の役割を裏付けるものとして、別の試験では、SSの女性において、同年齢の対照と比較して、(エネルギー摂取量による補正の有無に関わらず)オメガ3脂肪酸の摂取量が有意に少ないことが示されている。<sup>80</sup>さらに、オメガ3脂肪酸の摂取は、SSの女性におけるマイボーム腺分泌の極性脂質パターンとも関連している。<sup>81</sup>

#### 5. 低湿度の環境

室内環境、特に視力と認知力が求められる業務が行われているオフィスでは、灼熱感、乾燥、刺痛感、異物感(grittiness)など、眼への刺激に関する愁訴がしばしば報告される。<sup>82</sup>こうした症状の正確な原因は不明だが、涙液の蒸発による眼の乾燥は、低湿度、高室温および高風速、瞬目率の低下、室内の汚染または空気の質の低さによると考えられる。<sup>83,84</sup>航空機の客室など、極端に湿度の低い環境も、ドライアイ症状に関連付けられてきた。<sup>85,86</sup>

#### 6. コンピュータの使用

コンピュータユーザーからは、疲れ眼、眼の疲労、灼熱感、刺激、赤み、霧視、ドライアイ、特に疲れ眼の繰り返しという愁訴がしばしば聞かれる。<sup>87</sup>ビデオディスプレイ端末の操作およびコンピュータモニターの長時間の注視、このことにより瞬目率が減少することで生じる眼に関するこうした様々な愁訴は、反復性の緊張性障害、すなわちcomputer vision syndrome(コンピュータ視覚症候群、CVS)と見なされる。眼精疲労、グレア、accomodative difficulty(調節困難)はすべてCVSの特徴であり、ドライアイは報告されている症状の主要な要素の一因と考えられる。<sup>88</sup>

#### 7. コンタクトレンズの装用

コンタクトレンズ(CL)の装用とドライアイの関係はしばしば指摘されており、<sup>89</sup>CL装用患者の相当数が乾燥を経験している。ドライアイの症状はCL装用者において一般的で、装用者の50~75%が眼刺激症状を報告している。<sup>44,90-93</sup>保守的な予測数を用いた場合(50%)、約1700万人の米国人が

CLによるドライアイということになる。415名のCL装用者を対象にした包括的試験では、多変数回帰分析において、女性(P=0.007)、公称含水量が高いレンズ(P=0.002)、prelens tear film thinning time(レンズ前涙液層薄層化時間)の長さ(P=0.008)、市販の鎮痛剤の頻繁な使用(P=0.02)、角膜縁注射(P=0.03)および涙液層の浸透圧の上昇(P=0.05)など、複数の因子がドライアイに関係していることが判明した。<sup>45</sup>コンタクトレンズの使用中止をもたらし要因として、乾燥や不快感という症状がしばしば報告されている。Prichardとそのグループによる試験において、コンタクトレンズ使用患者の12%が、こうした症状を理由に、最初の処方から5年以内にレンズの装用を中止している。<sup>94</sup>他の試験でも、同様の結果が報告されている。大学の眼科診療所で行われたある試験では、コンタクトレンズの装用経験がある被験者453名のうち、109名(24%)が、レンズの装用を完全に中止し、現在レンズを装用している119名がコンタクトレンズに対する不満を表明している。双方の群共に、最も一般的な眼の症状として乾燥を位置づけた。<sup>95</sup>

#### 8. 屈折矯正手術

屈折矯正手術後のドライアイの発生が認識されており、その原因および臨床的意義に対する我々の理解も進歩している。涙液欠乏状態に関係すると考えられるレーザー角膜屈折矯正手術(LASIK)後の瞬目<sup>96</sup>および涙液分泌<sup>96</sup>の減少の原因として、角膜知覚の低下が提案されている。一方、この症候性症状は、脱神経部位への栄養感覚サポートの崩壊によるという提案もある。この状態は、LASIK-Induced NeuroEpitheliopathy(レーシック誘発性神経上皮症LINE)と呼ばれている<sup>97</sup>。エキシマによるレーザー角膜移植(photorefractive keratoplasty PRK)の後に、これに類似しているが、より軽症の症状が生じることがある。屈折矯正手術によるドライアイに関する疫学的データは限られており、疾患の規模、重症度および期間については、詳しい比較対照プロスペクティブ試験が必要である。ドライアイの既往の無いLASIK患者におけるドライアイの有病率に関する報告は、ドライアイの定義により異なるが、0.25%<sup>98</sup>から48%<sup>53</sup>となっている。

ドライアイの発生率は、手術直後に最も高くなると考えられる。全員ではないが、一部の著者は、シルマー1試験が手術から1年後までにベースラインのレベルに戻ることを報告している。<sup>53,96,99</sup> De Paivaとその共著者は、35名の患者を対象にした小規模試験において、3種類以上の角膜着色の定義を利用し、LASIKから6ヵ月後時点でのドライアイの発生率は33.36%であり、ドライアイのリスクは術前の近視の程度(0.88/D、 $p=0.04$ )および切除の深さ(RR 1.01/micrometer、 $P=0.01$ )と有意に関連することを見出した。100興味深いことに、表面照射は、LASIK後ドライアイの低リスクと関連していると思われる。<sup>101</sup>ドライアイにより創傷治癒が遅れると考えられ、屈折率後退のリスクが増加する。一部の著者は、男性より女性においてドライアイと屈折率後退のリスクが高く、白人(5%)よりアジア人(28%)で有病率が高いと報告している。<sup>46,47</sup> LASIK前のドライアイ、ならびにLASIK前の長期間CL装用は、LASIK後のドライアイの有病率上昇と関連すると考えられる。<sup>102</sup>

屈折矯正手術後のドライアイのリスク因子の特定、既存

の状態の検証 (CL装用、涙液層の不安定性、および眼表面疾患)、ならびにLINEと真のLASIK誘発性ドライアイとの鑑別を目的として、詳しい調査を行う必要がある。<sup>97</sup>LASIK誘発性の眼表面疾患の発生率と期間を低減するための治療前戦略を特定する必要もある。

人種および/または民族的差異の可能性、他の栄養および環境リスク因子の可能性、性ホルモンの役割、ならびにドライアイに対する遺伝的素因の寄与の可能性を評価するための直接比較データなどのリスク因子に関する詳しい情報が必要である。

### C. 目標3. ドライアイに関する質問票のレビュー

質問票は、臨床研究においてドライアイ診断を目的としたスクリーニングを行う、あるいは臨床で治療の効果または疾患の重症度を評価するために用いられている。疫学調査においては、質問票は、集団ベースの試験、あるいは疾患の自然史を検討する目的で利用できる。質問票の目的は、その内容と性質に影響をおよぼす。

プエルトリコで開かれた2004年のDEWS会議において、疫学分科委員会は、ドライアイ症状に関する質問票を評価した。委員会の各メンバーは、会議の前に刊行物の電子ファイルを受け取った。会議の前に質問票と刊行物のレビューが行われ、プエルトリコでの会議においてそれらの質問票が提示され、レビューされた(表3)。PubMedにおいて、「dry eye」と「questionnaire」という用語で検索し、「English language」と「human」に限定した。

レビューでは、質問票の選択に関する下記の一般的基準が適用された。

- 1) 質問票は、無作為化臨床試験 (RCT) において使用されている。
- 2) 質問票は、疫学試験において検証または使用されている。
- 3) 質問票には精神測定試験が含まれる。
- 4) 質問票は、一般的で疾患非特異的なドライアイ集団において利用可能かつ適している。
- 5) 質問票は、1または2、3、4のいずれかを満たしていなければならない。

これらの基準に合致する、14の質問票が特定された:

- 1) McMonnies Dry Eye History Questionnaire (Nichols, McMonnies)<sup>103,104</sup>
- 2) Canada Dry Eye Epidemiology Study (CANDEES [Doughty])<sup>91</sup>
- 3) Ocular Surface Disease Index (OSDI [Schiffman])<sup>105</sup>
- 4) Salisbury Eye Evaluation (Schein, Bandeen-Roche)<sup>106,107</sup>
- 5) Dry Eye Epidemiology Projects (DEEP) questionnaire (Oden)<sup>108</sup>
- 6) Women's Health Study questionnaire (Schaumberg)<sup>7</sup>
- 7) National Eye Institute-Visual Function Questionnaire (NEI-VFQ [Mangione])<sup>109</sup>
- 8) Dry Eye questionnaire (DEQ [Begley et al])<sup>34,110</sup>
- 9) Contact Lens DEQ (Begley et al)<sup>93</sup>
- 10) Melbourne Visual Impairment Project (McCarty)<sup>11</sup>
- 11) NEI-Refractive Error questionnaire<sup>111</sup>
- 12) Sicca Symptoms Inventory (Bowman)<sup>112</sup>

13) Bjerrum questionnaire<sup>35,113,114</sup>

14) Japanese dry eye awareness questionnaire (Shimmura)<sup>115</sup>

Impact of Dry Eye on Everyday Life (IDEEL)が公表されるようになった時点で、リストに加えられた

いくつかの質問票が詳細なレビュー対象として選ばれ、これらを下記にまとめた。www.tearfilm.orgに掲載されている付録Iでは、McCarty symptom questionnaire、Ocular Surface Disease Index (OSDI)、Salisbury Eye Evaluation questionnaire、Impact of Dry Eye on Everyday Life (IDEEL) questionnaire、McMonnies questionnaireについてさらに詳しく説明している。

会議では、既存の調査の長所と短所が考察され、それぞれに関して情報が限られていると指摘された。グループは、様々な目的に適合し、治験責任医師が利用できる標準化・検証された質問票が望ましいという点で合意した。完了した臨床試験から得たデータを利用し、臨床試験および疫学研究における既存の質問票の検証を行い、質問票を利用に適するよう改善することができる。

### 1. ドライアイに関する質問票の特徴

質問票は、長さ、意図された使用法、検査対象集団、管理の方法(日記式、面接式、電話)ならびに検証の程度が様々である。質問票(2つ以上の質問票)に共通する要素として、下記の質問が含まれる:臨床医などによるドライアイの診断、症状の頻度および/または強度、日常生活の活動に対する症状の影響、症状に対する環境誘因の影響、口内乾燥の有無、症状に対する視覚を使う作業(コンピュータの使用など)の影響、症状に対する治療の影響、コンタクトレンズの装用、投薬、アレルギー。まれに含まれる項目として、点眼薬の使用、関節炎、甲状腺疾患、鼻乾燥および腔乾燥、情動的誘因、および患者による全般的評価があった。ほとんどの質問票において想起期間は特定されていなかったが、期間が特定されていた場合は1~2週間であった。下記は、10の質問票の一般的な特徴をまとめたものである。

#### a. McMonnies Dry Eye History Questionnaire

- ・ 12項目 - 大半が「はい」「いいえ」の二者択一、加重得点法。
- ・ スクリーニング、ドライアイの臨床集団で使用。
- ・ 年齢、性別、コンタクトレンズ装用を含む。
- ・ ドライアイの診断歴、誘因(環境、水泳、アルコール)。
- ・ 症状の頻度:乾燥、異物感(grittiness)、眼痛、赤み、疲労(回答:全くない、ときどき、たびたび、常にある)。
- ・ 投薬、関節炎、口内乾燥、甲状腺の状態。

#### b. Canadian Dry Eye Epidemiology Study (CANDEES)

- ・ 13項目:年齢、性別、CL装用およびCLが症状におよぼす影響、ドライアイの診断。
- ・ 症状の有病率に関する疫学研究。
- ・ 合併症状の頻度および強度(回答:ときどきかつ軽症、ときどきかつ中等度、常時かつ軽症、常時かつ中等度、重症)。
- ・ 投薬、投薬時刻、アレルギー、口内乾燥、眼瞼のそう痒/腫脹/赤み。

**Table 3.** Symptoms and quality of life instruments

Instrument Title/Description/Reference	Authors/Report	Questionnaire Summary	Description/Use
<b>McMonnies</b> Key questions in a dry eye history (McMonnies) <sup>103</sup>	McMonnies. <i>J Am Optomet Assoc</i> 1986; 57(7):512-7	15 questions	Screening questionnaire—used in a clinic population
<b>McMonnies</b> Reliability and validity of McMonnies Dry Eye Index. (Nichols et al) <sup>104</sup>	Nichols, Nichols, Mitchell. <i>Cornea</i> 2004;23(4):365-71	Previously described	Screening questionnaire Dry eye clinic population
<b>*CANDEES</b> A patient questionnaire approach to estimating the prevalence of dry eye symptoms in patients presenting to optometric practices across Canada (CANDEES) <sup>91</sup>	Doughty, Fonn, Richter, et al. <i>Optom Vis Sci</i> 1997;74(8):624-31	13 questions	Epidemiology of dry eye symptoms in a large random sample
<b>OSDI</b> The Ocular Surface Disease Index <sup>105</sup>	Schiffman, Christianson, Jacobsen, et al. <i>Arch Ophthalmol</i> 2000;118:615-21	12-item questionnaire	Measures the severity of dry eye disease; end points in clinical trials, symptoms, functional problems and environmental triggers queried for the past week
<b>OSDI and NEI-VFQ</b> comparison <sup>24</sup>	Vitale, Goodman, Reed, Smith. <i>Health Quality Life Outcomes</i> 2004, 2:44	Comparison of existing questionnaires	Tested in Sjogren Syndrome population
<b>IDEEL</b> Comparing the discriminative validity of two generic and one disease-specific health-related quality of life measures in a sample of patients with dry eye <sup>23</sup>	Rajagopalan, Abetz, Mertzanis, et al. <i>Value Health</i> 2005 Mar-Apr;8(2):168-74	3 modules (57 questions): 1. Daily Activities 2. Treatment Satisfaction 3. Symptom Bother	Epidemiologic and clinical studies
<b>Salisbury Eye Evaluation</b> Relation between signs and symptoms of dry eye in the elderly <sup>106</sup>	Schein, Tielsch, Munoz B, et al. <i>Ophthalmology</i> 1997;104:1395-1401	Standardized 6-question questionnaire*	Population-based prevalence survey for clinical and subjective evidence of dry eye
<b>Salisbury Eye Evaluation</b> Self-reported assessment of dry eye in a population-based setting <sup>107</sup>	Bandeem-Roche, Munoz, Tielsch, et al. <i>Ophthalmol Vis Sci</i> 1997;38(12):2469-75	Standardized 6-question questionnaire*	Population-based prevalence survey for clinical and subjective evidence of dry eye
<b>Dry Eye Epidemiology Projects (DEEP)</b> Sensitivity and specificity of a screening questionnaire for dry eye <sup>108</sup>	Oden, Liliensfeld, Lemp, et al. <i>Adv Exp Med Biol</i> 1998;438: 807-20	19 questions	Screening
<b>Women's Health Study questionnaire</b> Prevalence of dry eye syndrome among US women <sup>7</sup>	Schaumberg, Sullivan, Buring, Sullivan. <i>Am J Ophthalmol</i> 2003 Aug;136(2):318-26	3 items from 14-item original questionnaire	Women's Health Study/ Epidemiologic studies
<b>National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI-VFQ)</b> <sup>109</sup>	Mangione, Lee, Pitts, et al. <i>Arch Ophthalmol</i> 1998;116:1496-1504	25-item questionnaire: 2 ocular pain subscale questions	Useful tool for group-level comparisons of vision-targeted, health-related QOL in clinical research; not influenced by severity of underlying eye disease, suggesting use for multiple eye conditions.
<b>Dry Eye Questionnaire (DEQ)</b> Habitual patient-reported symptoms and clinical signs among patients with dry eye of varying severity <sup>34</sup>	Begley, Chalmers, Abetz, et al. <i>Invest Ophthalmol Vis Sci</i> 2003 Nov;44(11):4753-61	21 items on prevalence, frequency, diurnal severity and intrusiveness of sx	Epidemiologic and clinical studies
<b>Dry Eye Questionnaire (DEQ)</b> Use of the dry eye questionnaire to measure symptoms of ocular irritation in patients with aqueous tear deficient dry eye <sup>110</sup>	Begley, Caffery, Chalmers, et al. <i>Cornea</i> 2002;21(7):664-70	As above	As above

Table 3 continues on following page



Table 3. Symptoms and quality of life instruments (continued)

Instrument Title/Description/Reference	Authors/Report	Questionnaire Summary	Description/Use
<b>Contact Lens DEQ</b> Responses of contact lens wearers to a dry eye survey <sup>93</sup>	Begley, Caffery, Nichols, Chalmers. <i>Optom Vis Sci</i> 2000; 77(1): 40-6	13 questions	Screening questionnaire for dry eye symptoms in contact lens wearers
<b>Melbourne Visual Impairment Project</b> The epidemiology of dry in Melbourne, Australia <sup>11</sup>	McCarty, Bansal, Livingston, et al. <i>Ophthalmology</i> 1998;105:1114-9	Self-reported symptoms elicited by interviewer-administered questionnaire	Epidemiologic studies
<b>National Eye Institute 42-Item Refractive Error Questionnaire</b> <sup>111</sup>	Hays, Mangione, Ellwein, et al. <i>Ophthalmology</i> 2003;110(12):2292-301	42-item questionnaire: 4 related questions: ocular pain or discomfort, dryness, tearing, soreness or tiredness	QoL due to refractive error
<b>Sicca/SS questionnaire</b> Validation of the Sicca symptoms inventory for clinical studies of Sjogren's syndrome <sup>112</sup>	Bowman, Booth, Platts, et al. Sjogren's Interest Group. <i>J Rheumatol</i> 2003;30(6):1259-66	Inventory of both symptoms and signs of Sjogren Syndrome	Epidemiologic studies for Sjogren Syndrome
<b>Bjerrum questionnaire</b> Study Design and Study Populations <sup>113</sup>	Bjerrum. <i>Acta Ophthalmologica</i> (Scand) 2000:10-3	3-part questionnaire which includes an ocular part with 14 questions	QOL due to SS dry eye, diagnosis of dry eye, epidemiology of SS
<b>Bjerrum questionnaire</b> Dry Eye Symptoms in patients and normals <sup>114</sup>	Bjerrum. <i>Acta Ophthalmologica</i> (Scand) 2000, 14-5.	As above	Screening questionnaire
<b>Bjerrum questionnaire</b> Test and symptoms in keratoconjunctivitis sicca and their correlation <sup>35</sup>	Bjerrum. <i>Acta Ophthalmol</i> (Scand) 1996:74:436-41	Dry eye tests Ocular symptom questionnaire (14 questions)	Examine correlation between dry eye test and ocular symptom questionnaire responses
<b>Utility assessment questionnaire</b> Utility assessment among pts with dry eye disease <sup>21</sup>	Schiffman, Walt, Jacobsen, et al. <i>Ophthalmology</i> 2003;110(7):1412-9	Utility assessment	Utility assessment
<b>Japanese dry eye awareness study</b> Results of a population-based questionnaire on the symptoms and lifestyles associated with dry eye <sup>115</sup>	Shimmura, Shimazaki, Tsubota. <i>Cornea</i> 1999; 18(4):408-11	30 questions relating to symptoms and knowledge of dry eye	Population-based, self-diagnosis study to assess public awareness and symptoms of dry eye
<b>Sicca/SLE questionnaire</b> Oral and ocular sicca symptoms and findings are prevalent in systemic lupus erythematosus <sup>116</sup>	Jensen, Bergem, Gilboe, et al. <i>Oral Pathol Med</i> 1999;28:317-22	6-question symptom questionnaire	Screening for dry eye symptoms in SLE patients
<b>American-European Consensus Group</b> Classification criteria for Sjogren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group <sup>117</sup>	Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, et al. <i>Ann Rheum Dis</i> 2002;1:554-8	6 areas of questions: Ocular symptoms; oral symptoms; ocular signs; histopathology; oral signs; auto-antibodies	Clarification of classification of primary and secondary Sjogren syndrome, and of exclusion criteria.
<b>The Eye Care Technology Forum Impacting Eye Care</b> <sup>118</sup>	Ellwein. <i>Ophthalmology</i> 1994;101:199-201	Issues: Standardizing clinical evaluation	Decree for change

### c. Ocular Surface Disease Index (OSDI)

- ・ 12項目：視覚機能 (6)、眼の症状 (3)、環境的誘因 (3)。
- ・ 1週間の想起期間における頻度 (回答：全くない、ときどき、半分程度、ほとんど、常時 [0~4])。
- ・ 公表されているスコアリングのアルゴリズム：100 = 完全な障害；0 = 障害なし。
- ・ ドライアイ集団において検証済みで、RCTにおけるアウトカム指標として使用される。

### d. Impact of Dry Eye on Everyday Life (IDEEL)

- ・ 合計57の質問を用いた3つのモジュール (日常活動、治療満足度、症状のわずらわしさ)。
- ・ 2週間の想起期間。
- ・ 大半の質問において、頻度、わずらわしさ、制限のいずれかに関して、5ポイントで評価。

- ・ 視覚、環境誘因、情動的誘因および仕事を含む日常活動
- ・ ドライアイの重症度が異なる210名の被験者から成るドライアイ集団において検証済み。
- ・ 質問票は、現在、マサチューセッツ州ボストンのMAPI Value社で入手可能。

### e. Salisbury Eye Evaluation Questionnaire

- ・ 6項目：症状および3つの徴候の頻度 (回答：めったにない、ときどき、たびたび、常時)
- ・ 眼が乾燥していると感じますか。
- ・ 眼に異物感 (gritty) やザラザラした感覚がありますか。
- ・ 灼熱感がありますか。
- ・ 赤み、腫のごわつき、朝は目がくっついている。
- ・ 徴候および症状に関する高齢者向けに自記式集団ベースの有病率調査。



- ・症状のパターンに関する潜在クラス解析
- ・ドライアイの徴候との低い相関関係。

#### f. Dry Eye Epidemiology Project Questionnaire

- ・19項目：治療、症状など。
- ・スクリーニングに関する質問票（電話インタビュー）。
- ・洗眼、湿布、点眼薬の使用。
- ・症状の頻度。
- ・そう痒、眼痛、乾燥、チクチク感、異物感 (gritty)、灼熱感、刺激感、流涙、まぶしさ、赤み、べたつき、うずき（全くない、ときどき、たびたび、常時）。
- ・口内乾燥、眼アレルギー、コンタクトレンズの装用頻度、医師によるドライアイの診断。

#### g. Women's Health Study Questionnaire

- ・3項目（回答：常時、よくある、ときどき、全くない）  
臨床医により過去にドライアイと診断されたことがある - 「はい」または「いいえ」  
どの位の頻度で眼が乾いた（十分潤っていない）と感じますか。  
どの位の頻度で眼にヒリヒリ感を感じますか。
- ・大規模な集団ベースの有病率調査
- ・症例の定義：乾燥および刺激感が常時またはよくある。
- ・下記を含む14項目は同様の感度および特異度：ザラザラ感または異物感 (gritty)、灼熱感または刺すような痛み、そう痒、光線過敏、霧視、疲労、眼痛、チクチク感、赤み、べたつき、うずき、流涙、眼瞼の腫脹。
- ・標準的な臨床試験に対して検証済み。

#### h. National Eye Institute-Visual Function Questionnaire (NEI-VFQ)

- ・症状の頻度および重症度、ならびに日常生活の活動に対する影響に関する25項目。
- ・複数の領域：近見視力、健康全般、社会的問題、遠見視力など  
疼痛や不快感は、日常生活の行動にどの位の頻度で影響していますか（回答：常時、ほとんど、ときどき、少し、全くない [5ポイント評価]）。  
- どの程度痛みますか（灼熱感、痒み、痛み）（回答：なし、軽い、中等度、重い、非常に重い [5ポイント評価]）。
- ・ドライアイ専用で作られたものではないが、複数のドライアイ集団において検証済み。
- ・視覚の健康に関するQoLのグループレベルでの比較に有用。
- ・複数の眼の症状に有用と考えられる。

#### i. Dry Eye Questionnaire (DEQ) および Contact Lens DEQ

- ・21項目：コンタクトレンズの装用、年齢、性別を含む。
- ・有病率、頻度、昼間の重症度、1週間の想起期間の典型的な1日における症状の侵害性に関するカテゴリー尺度。
- ・症状の頻度および強度：快適性、乾燥、霧視、眼痛および刺激、異物感 (grittiness) およびチクチク感、灼熱感および刺すような痛み、異物感、光線過敏症、そう痒。  
全くない、めったにない、たびたび、常時

1日のうちで悪化する時間。

日常生活の活動に対する影響。

- ・投薬、アレルギー、口内乾燥、鼻乾燥および陰乾燥、治療、患者による全般的評価、ドライアイの診断。

#### j. Melbourne, Australia, Visual Impairment Project Questionnaire

不快感、乾燥、異物感、そう痒、流涙およびまぶしさという症状を0から3の尺度で評価した（0=経験なし、1=軽度、2=中等度、3=重度）。各症状について、軽度、中等度および重度についての定義が提示されている。

## 2. 総括

分科委員会は、疫学研究およびRCTでの使用における適切性に役立つドライアイの質問票の複数の特徴について合意した。これらの質問票は対応性がある、すなわち、効果的な治療または疾患の進行による症状の変化を検知し、測定できるものでなくてはならない。医薬品の治療反応を検知できるだけの十分な感度を持つべきである。再現性がなくてはならず、検知された変化は本物で、不十分な反復性が理由であってはならない。経時的な症状が患者によって統合されることが多いため、想起期間を特定すべきである。例えば、「現在、眼の感じはどうですか」に対して「平均して、過去1週間で、眼の感じはどうでしたか」とする。その他の重要なポイントとして、選択基準として疾患の重症度の閾値（最大および最小の影響）を設定できる能力が含まれた。試験への適格性を調べるスクリーニングツールとして特定の質問票を使用し、ベースラインおよび主要アウトカムを調査する来院時には、別の質問票を使ってもよい。質問票に含まれる特定の項目には、スクリーニングにより適しているものもあれば、治療効果に対応し、有効性解析に意義のあるものもある。1日の中でドライアイの症状が悪化する可能性があることから、ドライアイの検査および質問票は、臨床試験において1日の同じ時刻に実施すべきである。

視力に関係する健康関連クオリティ・オブ・ライフの質問票では、他の方法で測定できないドライアイの側面を定量化する。一般的質問票と疾患特異的質問票がある。有用性評価は、代替戦略である。グループは、ドライアイの定義に、乾燥による視覚への影響を把握し、臨床的に意義のある状況の特定に役立つように、例えば、視野の変動や一時的な霧視など視覚機能に関する項目を含めることを提案している。これは、「刺激性」症状とは異なるドライアイのもう1つの特徴である。

## 3. 今後の研究

質問票の点数に表れる臨床的に意義のある変化を特定する必要がある。特定の症状が改善した場合、日常生活の一般動作を行なう能力あるいは視覚機能は向上するか。

最も強力で、最も頻度が高く、最もわずらわしい症状と定義される「最悪の」症状というコンセプトについては、詳しい調査を行うべきである。

ドライアイ症状における臨床的に意味のある変化を特定するには、ドライアイ症状の頻度と重症度の関係を理解しなければならない。軽度の刺激症状が常時ある場合と、周期的に重度の強い疼痛がまれに起こる場合を比較するとどうか。症状の頻度と強度には強い相関関係があるが、頻繁でない重度

の症状における変化を示すことは困難なため、RCTについては頻度が適している。

介入臨床試験または疫学研究から得た既存の質問票データの精神測定解析は、特定のタイプまたは重症度のドライアイに関し、異なるタイプの治療方法の治療効果を証明する上で反応性に優れ、より適切であると考えられる特定のパラメータ、質問または下位尺度の特定に有用と考えられる。眼の健康、治療、および治療による改善または悪化の印象についての患者の満足度について、臨床試験での使用が検討されてもよい。

1994年/1995年のドライアイ・ワークショップ以来、ドライアイの疫学について発表されているエビデンスに重要な進展があったが、疫学研究におけるドライアイの診断について広く認められる基準、ならびに様々な地理的母集団および異なる人種と民族を対象にした試験を実施する必要性が現在もある。ドライアイに関する質問票および視覚関連および一般的QoLの評価ツールの各々について、その役割を明瞭化する必要がある。年齢、性別、食事因子、屈折矯正手術などの特定のリスク因子が、ドライアイにおける眼の有病率に関係しているが、喫煙、アルコール、閉経期、経口避妊薬および妊娠など、その他の因子の影響は解明されておらず、詳しいプロスペクティブ研究が必要である。

### III. 結論

疫学研究向けの適切なドライアイの診断基準について、コンセンサスを確立する必要性が残っている。主観的評価ならびに視覚関連および一般的QoL評価の役割は明瞭化可能である。発生率に関してさらに研究が必要であり、疫学研究を拡大して、地理的な地域および複数の人種や民族を含めるべきである。修正可能なドライアイのリスク因子が特定されており、この点に関する一般教育によって眼の健康と全身の健康を向上し得る一方、その他のリスク因子を解明するためのプロスペクティブ試験が必要である。

質問票の詳細なテンプレートは、www.tearfilm.orgに掲載されている。

### REFERENCES

- Lemp MA. Report of the National Eye Institute/Industry workshop on Clinical Trials in Dry Eyes. *CLAO J* 1995;21:221-32
- Miyawaki S, Nishiyama S. [Classification criteria for Sjogren's syndrome-sensitivity and specificity of criteria of the Japanese Ministry of Health and Welfare (1977) and criteria of European community (1993)]. *Nippon Rinsho* 1995;53:2371-5
- Schein OD, Hochberg MC, Munoz B, et al. Dry eye and dry mouth in the elderly: a population-based assessment. *Arch Intern Med* 1999;159:1359-63
- Schein OD, Munoz B, Tielsch JM, et al. Prevalence of dry eye among the elderly. *Am J Ophthalmol* 1997;124:723-8
- Munoz B, West SK, Rubin GS, et al. Causes of blindness and visual impairment in a population of older Americans: The Salisbury Eye Evaluation Study. *Arch Ophthalmol* 2000;118:819-25
- Moss SE, Klein R, Klein BE. Prevalence of and risk factors for dry eye syndrome. *Arch Ophthalmol* 2000;118:1264-8
- Schaumberg DA, Sullivan DA, Buring JE, Dana MR. Prevalence of dry eye syndrome among US women. *Am J Ophthalmol* 2003;136:318-26
- Christen WG, Manson JE, Glynn RJ, et al. Low-dose aspirin and risk of cataract and subtypes in a randomized trial of US physicians. *Ophthalmic Epidemiol* 1998;5:133-42
- Christen WG, Gaziano JM, Hennekens CH. Design of Physicians' Health Study II—a randomized trial of beta-carotene, vitamins E and C, and multivitamins, in prevention of cancer, cardiovascular disease, and eye disease,

and review of results of completed trials. *Ann Epidemiol* 2000;10:125-34

- Chia EM, Mitchell P, Rochtchina E, et al. Prevalence and associations of dry eye syndrome in an older population: the Blue Mountains Eye Study. *Clin Experiment Ophthalmol* 2003;31:229-32
- McCarty CA, Bansal AK, Livingston PM, et al. The epidemiology of dry eye in Melbourne, Australia. *Ophthalmology* 1998;105:1114-9
- Lin PY, Tsai SY, Cheng CY, et al. Prevalence of dry eye among an elderly Chinese population in Taiwan: the Shihpai Eye Study. *Ophthalmology* 2003;110:1096-101
- Lee AJ, Lee J, Saw SM, et al. Prevalence and risk factors associated with dry eye symptoms: a population based study in Indonesia. *Br J Ophthalmol* 2002;86:1347-51
- Miljanovic B, Dana MR, Sullivan DA, Schaumberg DA. Prevalence and risk factors for dry eye syndrome among older men in the United States. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007 (ARVO abstract)
- Ellwein LB, Urato CJ. Use of eye care and associated charges among the Medicare population:1991-1998. *Arch Ophthalmol* 2002;120:804-11
- Yazdani C, McLaughlin T, Smeeding JE, Walt J. Prevalence of treated dry eye disease in a managed care population. *Clin Ther* 2001;23:1672-82
- Reddy P, Grad O, et al. The economic burden of dry eye: a conceptual framework and preliminary assessment. *Cornea* 2004;23:751-61
- Mertzani P, Abetz L, Rajagopalan K, et al. The relative burden of dry eye in patients' lives: comparisons to a US normative sample. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:46-50
- Schiffman RM, Christianson MD, Jacobsen G, et al. Reliability and validity of the Ocular Surface Disease Index. *Arch Ophthalmol* 2000;118:615-21
- Brown MM, Brown GC. Utility assessment and dry eye disease. *Ophthalmology* 2004;111:852-3; author reply, 853
- Schiffman RM, Walt JG, Jacobsen G, et al. Utility assessment among patients with dry eye disease. *Ophthalmology* 2003;110:1412-9
- Gulati A, Sullivan R, Buring JE, et al. Validation and repeatability of a short questionnaire for dry eye syndrome. *Am J Ophthalmol* 2006;142:125-31
- Miljanovic B, Dana R, Sullivan DA, Schaumberg DA. Impact of dry eye syndrome on vision-related quality of life. *Am J Ophthalmol* 2007;143:409-15. Epub 107 Jan 2.
- Rajagopalan K, Abetz L, Mertzani P, et al. Comparing the discriminative validity of two generic and one disease-specific health-related quality of life measures in a sample of patients with dry eye. *Value Health* 2005;8:168-74
- 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 Life Outcomes* 2004;2:44
- Thomas E, Hay EM, et al. Sjogren's syndrome: a community-based study of prevalence and impact. *Br J Rheumatol* 1998;37:1069-76
- Sullivan BD, Cermak JM, Sullivan RM, et al. Correlations between nutrient intake and the polar lipid profiles of meibomian gland secretions in women with Sjogren's syndrome. *Adv Exp Med Biol* 2002;506:441-8
- Sutcliffe N, Stoll T, Pyke S, Isenberg DA. Functional disability and end organ damage in patients with systemic *Lupus* erythematosus (SLE) and Sjogren's syndrome (SS), and primary SS. *J Rheumatol* 1998;25:63-8
- Strombeck B, Ekdahl C, Manthorpe R, et al. Health-related quality of life in primary Sjogren's syndrome, rheumatoid arthritis and fibromyalgia compared to normal population data using SF-36. *Scand J Rheumatol* 2000;29:20-8
- Bjerrum K, Prause JU. Primary Sjogren's syndrome: a subjective description of the disease. *Clin Exp Rheumatol* 1990;8:283-8
- Godaert GL, Hartkamp A, Geenen R, et al. Fatigue in daily life in patients with primary Sjogren's syndrome and systemic *Lupus* erythematosus. *Ann N Y Acad Sci* 2002;966:320-6
- Giles I, Isenberg D. Fatigue in primary Sjogren's syndrome: is there a link with the fibromyalgia syndrome? *Ann Rheum Dis* 2000;59: 875-8
- Stevenson HA, Jones ME, Rostrom JL, et al. UK patients with primary Sjogren's syndrome are at increased risk from clinical depression. *Gerodontology* 2004;21:141-5
- Valtyisdottir ST, Gudbjornsson B, Lindtqvist U, et al. Anxiety and depression in patients with primary Sjogren's syndrome. *J Rheumatol* 2000;27:165-9
- 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
- Bjerrum KB. Test and symptoms in keratoconjunctivitis sicca and their correlation. *Acta Ophthalmol Scand* 1996;74 436-41
- Goto E, Yagi Y, Matsumoto Y, Tsubota K. Impaired functional visual acuity of dry eye patients. *Am J Ophthalmol* 2002;133:181-6
- Tutt R, Bradley A, Begley C, Thibos LN. Optical and visual impact of tear break-up in human eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:117-23
- Montes-Mico R, Caliz A, Alio JL. Wavefront analysis of higher order aber-

- rations in dry eye patients. *J Refract Surg* 2004;20:243-7
39. Thibos LN, Hong X. Clinical applications of the Shack-Hartmann aberrometer. *Optom Vis Sci* 1999;76:817-25
  40. Lin YY, Carrel H, Wang J, et al. Effect of tear film break-up on higher order aberrations of the anterior Cornea in normal, dry, and post-LASIK eyes. *J Refract Surg* 2005;21:S25-S29
  41. Ishida R, Kojima T, Dogru M, et al. The application of a new continuous functional visual acuity measurement system in dry eye syndromes. *Am J Ophthalmol* 2005;139:253-8
  42. Nilforoushan MR, Latkany RA, Speaker MG. Effect of artificial tears on visual acuity. *Am J Ophthalmol* 2005;140: 830-5
  43. Liu Z, Pflugfelder SC. Corneal surface regularity and the effect of artificial tears in aqueous tear deficiency. *Ophthalmology* 1999;106:939-43
  44. Nichols JJ, Ziegler C, Mitchell GL, Nichols KK. Self-reported dry eye disease across refractive modalities. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:1911-4
  45. Nichols J J, 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
  46. Albiets JM, Lenton LN, McLennan SB. Chronic dry eye and regression after la-ser in situ keratomileusis for myopia. *J Cataract Refract Surg* 2004;30:675-84
  47. 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
  48. Jones RR, Maguire LJ. Corneal complications after cataract surgery in patients with rheumatoid arthritis. *Cornea* 1992;11:148-50
  49. RAm J, Sharma A, Pandav SS, et al. Cataract surgery in patients with dry eyes. *J Cataract Refract Surg* 1998;24:1119-24
  50. RAm J, Gupta A, Brar G, et al. Outcomes of phacoemulsification in patients with dry eye. *J Cataract Refract Surg* 2002;28:1386-9
  51. Schaumberg DA, Buring JE, Sullivan DA, Dana MR. Hormone replacement therapy and dry eye syndrome. *JAMA* 2001;286:2114-9
  52. Miljanovic B, Trivedi KA, Dana MR, et al. Relation between dietary n-3 and n-6 fatty acids and clinically diagnosed dry eye syndrome in women. *Am J Clin Nutr* 2005;82: 887-93
  53. Hovanesian JA, Shah SS, et al. Symptoms of dry eye and recurrent erosion syndrome after refractive surgery. *J Cataract Refract Surg* 2001;27:577-84
  54. Zegans ME, Anninger W, Chapman C, Gordon SR. Ocular manifestations of hepatitis C virus infection. *Curr Opin Ophthalmol* 2002;13: 423-7
  55. Sommer A. Vitamin A deficiency and the global response. *Forum Nutr* 2003;56:33-5
  56. Lee WB, Hamilton SM, et al. Ocular complications of hypovitaminosis A after bariatric surgery. *Ophthalmology* 2005;112:1031-4
  57. Jaworowski S, Drabkin E, Rozenman Y. Xerophthalmia and undiagnosed eating disorder. *Psychosomatics* 2002;43(6): 506-7.
  58. Colev MH, Engel H, Mayers M, et al. Vegan diet and vitamin A deficiency. *Clin Pediatr (Phila)* 2004;43:107-9
  59. Kaiserman IN, Kaiserman N, Nakar S, Vinker S. Dry eye in diabetic patients. *Am J Ophthalmol* 2005;139: 498-503
  60. Chronister CL. Review of external ocular disease associated with aids and HIV infection. *Optom Vis Sci* 1996;73:225-30
  61. Merle HD, Smadja D, Le Hoang P, et al. Ocular manifestations in patients with HTLV-I associated infection—a clinical study of 93 cases. *Jpn J Ophthalmol* 1996;40:260-70
  62. Aragona P, Cannavo SP, Boragia F, Guameri F. Utility of studying the ocular surface in patients with acne vulgaris treated with oral isotretinoin: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2005;152:576-8
  63. Ozdemir M, Ozdemir G, Sasmaz S, Arican O. Ocular surface disorders and tear function changes in nodulo-cystic acne. *J Dermatol* 2005;32:174-8
  64. Hom M, De Land P. Prevalence and severity of symptomatic dry eyes in Hispanics. *Optom Vis Sci* 2005;82:206-8
  65. Thomas O, Mahe M, Campion L, et al. Long-term complications of total body irradiation in adults. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;49:125-31
  66. Bray LC, Carey PJ, Proctor SJ, et al. Ocular complications of bone marrow transplantation. *Br J Ophthalmol* 1991;75:611-4
  67. Ogawa Y, Kuwana M. Dry eye as a major complication associated with chronic graft-versus-host disease after hematopoietic stem cell transplantation. *Cornea* 2003;22(7 Suppl):S19-S27
  68. Suh DW, Ruttum MS, Stuckenschneider BJ, et al. Ocular findings after bone marrow transplantation in a pediatric population. *Ophthalmology* 1999;106:1564-70
  69. 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: 1286-92
  70. Sullivan BD, Evans JE, et al. Complete androgen insensitivity syndrome: effect on human meibomian gland secretions. *Arch Ophthalmol* 2002;120:1689-99
  71. 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
  72. Sullivan DA, Belanger A, Cermak JM, et al. Are women with Sjogren's syndrome androgen-deficient? *J Rheumatol* 2003;30:2413-9
  73. Smith JA, Vitale S, et al. Dry eye signs and symptoms in women with premature ovarian failure. *Arch Ophthalmol* 2004;122:151-6
  74. 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
  75. Krenzer KL, Dana MR, Ullman MD, et al. Effect of androgen deficiency on the human meibomian gland and ocular surface. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:4874-82
  76. Sullivan DA. Androgen deficiency and dry eye syndromes. *Arch Soc Esp Ophthalmol* 2004;79:49-50
  77. Connor CG, Flockencier LL, Hall CW. The influence of gender on the ocular surface. *J Am Optom Assoc* 1999;70:182-6
  78. Brennan MT, Sankar V, Leakan RA, et al. Sex steroid hormones in primary Sjogren's syndrome. *J Rheumatol* 2003 Jun;30:1267-71
  79. Schechter JE, Pidgeon M, Chang D, et al. Potential role of disrupted lacrimal acinar cells in dry eye during pregnancy. *Adv Exp Med Biol* 2002;506(Pt A):153-7.
  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. Sullivan RM, Cermak JM, Papas AS, et al. Economic and quality of life impact of dry eye symptoms in women with Sjogren's syndrome. *Adv Exp Med Biol* 2002;506(Pt B):1183-8
  82. Skyberg K, Skulberg KR, et al. Symptoms prevalence among office employees and associations to building characteristics. *Indoor Air* 2003;13:246-52
  83. Wolkoff P, Nojgaard JK, Troiano P, Piccoli B. Eye complaints in the office environment: precorneal tear film integrity influenced by eye blinking efficiency. *Occup Environ Med* 2005;62:4-12
  84. McCulley J P, Aronowicz JD, et al. Correlations in a change in aqueous tear evaporation with a change in relative humidity and the impact. *Am J Ophthalmol* 2006;141:758-60
  85. Lindgren T, Andersson K, Dammstrom BG, Norback D. Ocular, nasal, dermal and general symptoms among commercial airline crews. *Int Arch Occup Environ Health* 2002;75:475-83
  86. Sato M, Fukayo S, Yano E. Adverse environmental health effects of ultra-low relative humidity indoor air. *J Occup Health* 2003;45:133-6
  87. Nakaishi H, Yamada Y. Abnormal tear dynamics and symptoms of eyestrain in operators of visual display terminals. *Occup Environ Med* 1999;56:6-9
  88. Blehm CS, Vishnu S, Khattak A, et al. Computer vision syndrome: a review. *Surv Ophthalmol* 2005;50:253-62
  89. Farris RL. The dry eye: its mechanisms and therapy, with evidence that contact lens is a cause. *CLAO J* 1986;12:234-46
  90. Brennan NA, Efron N. Symptomatology of HEMA contact lens wear. *Optom Vis Sci* 1989;66:834-8
  91. 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
  92. Vajdic C, Holden BA, et al. The frequency of ocular symptoms during spectacle and daily soft and rigid contact lens wear. *Optom Vis Sci* 1999;76:705-11
  93. 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
  94. Pritchard N, Fonn D, Brazeau D. Discontinuation of contact lens wear: a survey. *Int Contact Lens Clin* 1999;26:157-62
  95. Richdale K, Sinnott LT, Skadahl E, Nichols JJ. Frequency of and factors associated with contact lens dissatisfaction and discontinuation. *Cornea* 2007;26:168-74
  96. Toda I, Asano-Kato N, Komai-Hori Y, Tsubota K. Dry eye after laser in situ keratomileusis. *Am J Ophthalmol* 2001;132:1-7
  97. Wilson SE. Laser in situ keratomileusis-induced (presumed) neurotrophic epitheliopathy. *Ophthalmology* 2001;108:1082-7
  98. Hammond MD, Madigan WP Jr, Bower KS. Refractive surgery in the United States Army, 2000-2003. *Ophthalmology* 2005;112:184-90
  99. Battat L, Macri A, Dursum D, Pflugfelder SC. Effects of laser in situ keratomileusis on tear production, clearance, and the ocular surface. *Ophthalmology* 2001;108:1230-5
  100. De Paiva CS, Chen Z, Koch DD, et al. The incidence and risk factors for developing dry eye after myopic LASIK. *Am J Ophthalmol* 2006;141:438-45
  101. Rajan MS, Jaycock P, et al. A long-term study of photorefractive keratectomy; 12-year follow-up. *Ophthalmology* 2004;111:1813-24

102. Benitez-del-Castillo J M, del Rio T, Iradier T, et al. Decrease in tear secretion and corneal sensitivity after laser in situ keratomileusis. *Cornea* 2001;20:30-2
103. McMonnies CW. Key questions in a dry eye history. *J Am Optometric Assn* 1986;57:512-7
104. Nichols KK, Nichols JJ, Mitchell GL. The reliability and validity of Mc-Monnies Dry Eye Index. *Cornea* 2004;23:365-71
105. Schiffman R, Christianson D, Jacobsen G, et al. Reliability and validity of the Ocular Surface Disease Index. *Arch Ophthalmol* 2000;118:615-21
106. Schein OD, Tielsch JM, Munoz B, et al. Relationship between signs and symptoms of dry eye in the elderly: a population-based perspective. *Ophthalmology* 1997;104:1395-1401
107. Bandeen-Roche K, Munoz B, Tielsch JM, et al. Self-reported assessment of dry eye in a population-based setting. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997;38:2469-77
108. Oden NL, Lilienfeld DE, Lemp MA, et al. Sensitivity and specificity of a screening questionnaire for dry eye. *Adv Exp Med Biol* 1998;438:807-20
109. Mangione CM, Lee PP, Pitts J, et al. Psychometric properties of the National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI-VFQ). *Arch Ophthalmol* 1998;116:1496-1504
110. Begley CG, Caffery B, Chalmers RL, Mitchell GL; Dry Eye Investigation (DREI) Study Group. Use of the dry eye questionnaire to measure symptoms of ocular irritation in patients with aqueous tear deficient dry eye. *Cornea* 2002;21:664-70
111. Hays RD, Mangione CM, Ellwein L, et al. Psychometric properties of the NEI-Refractive Error Quality of Life instrument. *Ophthalmology* 2003;110:2292-301
112. Bowman SJ, Booth DA, Platts RG, et al, UK Sjogren's Interest Group. Validation of the Sicca Symptoms Inventory for clinical studies of Sjogren's syndrome. *J Rheumatol* 2003;30:1259-66
113. Bjerrum K. Dry eye symptoms in patients and normals. *Acta Ophthalmol (Scand)* 2000;14-15
114. Bjerrum K. Study design and study populations. *Acta Ophthalmol (Scand)* 2000;10-13
115. Shimmura S, Shimazaki J, Tsubota K. Results of a population-based questionnaire on the symptoms and lifestyles associated with dry eye. *Cornea* 1999;18:408-11
116. Jensen JL, Bergem HO, Gilboe IM, et al. Oral and ocular sicca symptoms and findings are prevalent in systemic *Lupus erythematosus*. *J Oral Pathol Med* 1999;28:317-22
117. 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;11:554-8
118. Ellwein L. The Eye Care Technology Forum Impacting Eye Care. *Ophthalmology* 1994;101:199-201

## ドライアイ疾患の診断および観察の方法： 世界ドライアイ・ワークショップ（2007年）の 診断方法分科委員会による報告

### 要旨

ドライアイ・ワークショップの診断方法分科委員会の役割は、1) ドライアイ疾患のスクリーニング、診断および観察に使用される検査法の特長、2) 検査パフォーマンスに関する基準を設置する、3) さまざまな臨床現場における検査の有用性の検討であった。委員会は、ドライアイの診断と観察に使用する検査のデータベースを作成し、各々をその分野の専門家（報告担当者）が編集し、標準的なテンプレートにおいて提示した。テンプレートの開発には、分科委員会の議長、報告担当者、場合によっては専門審査員の追加グループによる相互プロセスが関与している。このプロセスは現在進行中である。各々の報告担当者は、テンプレートの書式とテンプレートの記入例を用いたテンプレートの記入方法について指導を受けた。報告担当者は、割り当てられたテンプレートを作成する根拠として、文献などの利用可能なソースを使用した。分科委員会の議長は、標準版を作るためにテンプレートを修正し、報告担当者と共にそのレビューを行った。完成したデータベースは、アルファベット順に並べた検査名称のリスト、ならびに水力学、脂質機能の検査など、機能的グループ分けにより検索できる。テンプレートは、Tear Film & Ocular Surface Society（涙液層と眼表面に関する臨床学会）のウェブ

Accepted for publication January 2007.

Diagnostic Methodology Subcommittee members: **Anthony J. Bron, FCOphth, FMedSci (Chair)**, Diagnostic Tests Section: **Anthony J. Bron, FCOphth (Captain)**; Mark B. Abelson, MD; George Ousler, BS; E. Pearce, PhD; Alan Tomlinson, PhD, DSc; Norihiko Yokoi, MD, PhD. Symptoms Section: **Janine A. Smith, MD (Captain)**; Carolyn Begley, OD; Barbara Cafery, OD; Kelly Nichols, PhD; MD; Debra Schaumberg, PhD; Oliver Schein, MD, MPH, MBA. Emerging Technologies Section: **Margarita Calonge, MD (Captain)**; Christophe Baudouin, MD, PhD; Eiki Goto, MD; Franz Grus, MD, PhD; Jerry Paugh, PhD, OD.

Writing Team Coordinator: Debra Schaumberg, PhD.

Particular thanks are due Prof. Alan Tomlinson for his seminal contributions to 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 related to this chapter of the DEWS Report should be directed to: Anthony Bron, FMedSci, FRCS, Nuffield Laboratory of Ophthalmology, Walton St., Oxford OX2 6AW, UK. Email: [anthony.bron@eye.ox.ac.uk](mailto:anthony.bron@eye.ox.ac.uk)

©2007 Ethis Communications, Inc. *The Ocular Surface* ISSN: 1542-0124. (No authors listed). Methodologies to diagnose and monitor dry eye disease: report of the Diagnostic Methodology Subcommittee of the International Dry Eye Workshop (2007). 2007;5(2):108-152.

ブサイト ([www.tearfilm.org](http://www.tearfilm.org)) から入手できる。この報告書は、スクリーニングおよび診断用の検査の開発に適用される基準の一般概要を示すものである。

### キーワード

診断, ドライアイ, ドライアイワークショップ, ドライアイ検査の評価とメソドロジー, 質問表, ドライアイ検査, スクリーニング, シェーグレン症候群

### 1. 序文



診断方法分科委員会は、ドライアイの診断と観察に使用される診断検査の詳細な登録簿を作成するために発足した。その目的は、文献などの利用可能なソースの詳細の審査、標準的な方式での調査結果の要約、ならびに診断の有効性評価を含め、検査方法の検索可能なデータベースを研究団体に提示することである。委員会は、一般的な眼科診療所、ドライアイ専門診療所、ドライアイに関する臨床試験、ならびにドライアイの非臨床研究など、さまざまな臨床現場における検査および質問票の実行可能性と実践的使用について検討した。委員会は、新しい検査が必要な分野の特定、ならびにそれらを臨床使用に導入する方法についての助言も行った。

こうした目標の達成には、ドライアイの診断に関する統一された規準が長い間存在せず、そのために、一般に合意された「ゴールドスタンダード」が無かったことが障害となっていた。検査の有効性および/またはパフォーマンスに関する研究は、多くの場合、被験者が精密な調査が行われている同じ検査に基づいて選択されるという事実によって影響を受ける。同様に、「新しい」検査のパフォーマンスは、確立されていない基準を用いて診断されたドライアイ患者の人口集団において評価された場合に低下する。

もう1つの課題は、診断検査が利用される環境の違いに係している。例えば、検査は毎日の臨床業務で使用されることもあれば、臨床試験における適格性の判断に使用されることもある。さらに、検査は、疾患の自然史の追跡に使用されることもあれば、臨床試験期間を通じた臨床変化の定量化（モニタリング）に使用されることもある。ある現場において有用な検査が、他の現場で利用されているものと異なる場合がある。

## OUTLINE

- I. 序文
- II. 診断方法分科委員会の目標
- III. テンプレートの開発
- IV. ドライアイ疾患の定義
- V. ドライアイ疾患の分類
- VI. ドライアイ疾患の診断とモニターに使われる検査
  - A. 検査の使用
  - B. ドライアイの検査の欠点
    1. 選択におけるバイアス
    2. 範囲におけるバイアス
  - C. スクリーニングに使用される検査の評価
  - D. 診断に使用される検査の評価
    1. カットオフ値の選択
    3. 尤度比
    2. OAPRの算出
- VII. ドライアイ診断検査を評価するための手順
- VIII. 診断方法分科委員会の提言：ドライアイに適したスクリーニングおよび診断検査
  - A. 現行の検査
    1. 症状に関する質問票
    2. 眼表面染色の等級付け
    3. 涙液層不安定性・涙液層破壊時間 (TFBUT)
    4. 反射的流涙—シルマー検査
    5. 涙液の浸透圧
    6. 現在の使用中の検査の併用
  - B. 今後の検査
    1. ドライアイ疾患のスクリーニング検査
    2. ドライアイ疾患の診断検査
  - C. 新たな技術
- IX. 提言の概要
  - A. ドライアイ疾患の診断
  - B. ドライアイ疾患のモニタリング
- X. 総括および結論

## II. 診断方法分科委員会の目標

診断方法分科委員会の目標は、ドライアイ疾患のスクリーニング、診断および観察に使用される検査法の特長、および検査パフォーマンス（検査の有効性）に関する基準の設置、ならびに臨床現場における検査の実用性の検討であった（表1）。

こうした目標を達成するために、委員会は、ドライアイの診断とモニタリングで使用される検査のデータベースを作成し、各々をその分野の専門家（報告担当者）が編集して、標準的なテンプレートにおいて提示した。これらの検査のアルファベット順のリストを付録1に示すが、付録2では、水力学の試験、脂質機能の検査など、機能的グループ分けによって改めて提示している。

## III. テンプレートの開発

テンプレートは、分科委員会の議長と報告担当者との相互プロセスにより開発された。各報告担当者にテンプレートの記入方法に関する指示書一式、ならびにテンプレートの書式

**Table 1.** Goals and objectives of the Diagnostic Subcommittee

### To create a register of diagnostic tests used in dry eye diagnosis with the following characteristics:

A searchable register of referenced tests

Variable sorting, eg,

Alphabetical by test name

By organ system tested

Aqueous dynamics

Tear stability

Tear composition

Meibomian gland function, etc.

By utility, eg,

Diagnostic classification criteria

Clinical trials

Recruitment—entry criteria

Outcome measures

Monitoring specific drug actions, eg, anti-inflammatories; secretagogues

Natural history

Identification of evidence level

[this will be a second phase of development]

—validation/precision and accuracy of tests

—system used

### To consider the operational use of tests in different clinical environments

In general clinics

What tests are feasible?

What questionnaires can be made available?

In dry eye clinics

What tests are feasible?

What questionnaires can be made available?

In clinical trials

Selection of tests

Order of tests

In non-trial Clinical Research

### Manuals of operation for individual tests

Consider for selected, key tests

Interface with industry

### Future prospects

What new tests are needed?

How can they be brought to the general clinic?

（付録3）およびテンプレートの記入例を送付した。報告担当者は、記入済みのテンプレートを分科委員会の議長に送付し、議長はオリジナル版を保存後、特異性があれば修正し、標準化されたバージョンを作成した。いくつかの検査法は、複数の報告担当者が対応した。次に、余剰箇所を削除し、新しいセクションを加えて書式を変更し、付録1で提示したリストに掲載した。検索しやすくするために、テンプレートファイルには、説明されている検査の名称がつけられた。機能的グループ分けの表を使うことで、試験担当医師は、さまざまな生理学的指標に対するドライアイの影響を発見するための一連の検査を特定できる（付録2）。

テンプレートの完全な一覧は、Tear Film & Ocular Surface Society（涙液層と眼表面に関する臨床学会）のウェブサイト（[www.tearfilm.org](http://www.tearfilm.org)）から入手できる。新しい情報が発表されると、これらのテンプレートに対して随時変更が行なわれると考えられる。

テンプレートの見出し（現在、一部にはデータが提示され

ていない)には下記が含まれる:

- 1) 本来の報告担当者の氏名;
- 2) 該当する場合、補助審査者の氏名;
- 3) 検査の名称;
- 4) 検査の目的;
- 5) 検査のバージョン;
- 6) 検査の簡単な説明;
- 7) 該当する場合、検査を用いて行なわれる研究の詳細;
- 8) 検査の実施に関する詳細;
- 9) 該当する場合、検査結果の記述;
- 10) 該当する場合、ウェブビデオを使用できるかどうかの記述;
- 11) 検査の実施に必要な材料の一覧;
- 12) 該当する場合、手法のバリエーション;
- 13) 標準化・検査結果に影響し得る因子の表示で、標準化された場合、検査の有効性を向上させると考えられる(例:1日の時刻、湿度、温度、気流、照度のレベル、患者教育の状況など)。

下記のセクションは、検査のパフォーマンスに関するものである:

- 14) 例えば、他の検査と併せて使用される実際面での「検査の診断的価値」;
- 15) 検査の再現性;
- 16) 任意のカットオフ値を用いた検査の感度;
- 17) 同一のカットオフ値を用いた検査の特異度(100—偽陽性率);
- 18) 利用可能であれば、その他の統計情報。

次に、下記が続く:

- 19) 今後の使用に関する「エビデンスのレベル」と題されたボックス。記述の時点で、検査の分類において臨床試験への適用に相当するエビデンスの基準がないため、現在は、すべてのテンプレートにこのボックスが使用されているわけではない。

最終セクションでは、報告担当者に下記の特定が要請されている:

- 20) 検査に関して遭遇した問題点;
- 21) 提案されている解決策;
- 22) 示唆されている改善につながる「将来予測」セクション;
- 23) 用語集を提示する最後のボックス。

「ウェブビデオ」と題されたセクションは、ウェブリンクを通じてビデオクリップが利用可能かどうかを示している:このセクションは、現在、開発中である。その意図は、潜在的な研究者を支援するために、現場での検査の使用を説明することである。長期的には、プロトコルの構想、臨床記録用紙、任意の検査の実施マニュアルなど、その他の使用へのリンクを追加する意図もある。業界が、これをプログラムに導入するために、非機密的で非独占的な資料を発表する機会として捉えたと予想される。

#### IV. ドライアイ疾患の定義

診断方法分科委員会においては、提示されている検査を適切な状況下で使えるようにするために、ドライアイの定義と分類について明瞭な概念を持つことが重要であった。この付録で別途報告されているように、定義・分類委員会は、ドライ

アイを下記のように定義している:

ドライアイは、不快感、視力障害、眼表面にダメージを与える可能性のある涙液層の不安定性という症状に至る涙液および眼表面の多元的疾患である。ドライアイでは、涙液層の浸透圧が増加し、眼表面に炎症が起こる<sup>1</sup>。

現在、国際的に、ドライアイのすべての定義に眼の症状が含まれているが、ドライアイの客観的特徴の一部を示し、ドライアイと診断されるのに適格な無症状患者が存在することが知られている。日本の基準はこれに当てはまらなかったが<sup>2</sup>、基準が2005年に改正されており、その要約が付録4に示されている。

ドライアイの診断方法の1つが、単に症状に関する有効な質問票の使用に基づいてのみ行われていることから、ドライアイの診断の1つのアプローチとして、症候学的な問題は重要であり、その実施により、人口集団を対象にした試験と臨床の双方において、総合眼科医およびドライアイ専門医に対して非常に便利な診断方法が提供されることになる。

#### V. ドライアイ疾患の分類

その職務に関し、診断方法分科委員会は、ドライアイを慢性的な症候性の眼表面疾患としているが、場合によっては無症候性のこともある。無症候性ドライアイとは、症状は出ていないが、涙液の高浸透圧性、眼瞼間眼表面染色、涙生成量の減少、涙液の不安定性など、ドライアイの客観的基準の一部を満たしていることを指す。特に症状が潜行的に進行する場合、症状が必ずしも明確に現れるとは限らない。患者は、当然のこととして(例:加齢による典型的な現象)刺激性の症状や視覚的な症状を捉えるため、適切に開発された質問票が使用された場合のみ症状が明らかになる。

症候性眼表面疾患(SOSD)は、下記を含む包括的用語である:

1) 上記で定義した従来の症候性ドライアイ、すなわち、いかなる判断であっても、ドライアイの症状を経験し、ドライアイの客観的特徴も呈している患者。現行の分類では、前出の通り、涙液欠乏性ドライアイ(ADDE)と蒸発性ドライアイ(EDD)の2つが含まれる<sup>3</sup>。

2) 症候性眼瞼疾患、ドライアイがない状態でのマイボーム腺機能不全(MGD)や前面眼瞼炎症などが含まれる;

3) ドライアイがない状態での症候性結膜炎および角膜炎(例、アレルギー性結膜炎、感染性、非感染性角膜炎および結膜炎)。

症候性眼表面疾患という用語は、涙腺機能不全症候群(DTS)という用語と共に、Delphiのグループが考案した用語であり<sup>4</sup>、DTSはドライアイの代用語として導入されたが、本書で考察されているように、ドライアイはSOSDの1つの要素と見なされている。考えられるどのタイプのSOSDにも、無症候性の側面があると考えられる。

ドライアイは、通常、重症度の異なる症候性疾患で、その他のSOSDと区別できなければならない。重症度は、患者にとって本質的にわずらわしい軽度の刺激性疾患から、身体に障害を来す重度の疾患(例:シェーグレン症候群)に及ぶ<sup>1</sup>。軽症のドライアイ疾患は、疾患のプロセスは修正できないものの、症状を緩和する治療に反応するが、最近の薬理学的



アプローチでは、疾患プロセスの減速、休止あるいは逆転さえも目指している。したがって、ドライアイとその各種サブセットを区別し、その寄与因子の特定、疾患の重症度の定量化、ならびに患者のクオリティ・オブ・ライフに対する疾患の影響の証明が可能な検査が必要とされている。

ドライアイ疾患と他のSOSDを区別することも必要である。分類体系では、単独で生じるMGDやアレルギー性眼疾患、ドライアイを伴わない慢性的な結膜炎、感染性結膜炎、角結膜炎といった疾患など、ドライアイの異なる診断に対応するものとすべきである。マイボーム腺機能不全などの病状がドライアイを誘発、またはその要因になることがあるが、それ自体が、症候性または無症候性疾患として存在している。

その他の人は、ドライアイを発症する「リスクがある」

が、疾患のエビデンスが認められない人として認識すべきである。彼らは、疾患の特徴である眼表面のダメージの客観的徴候を示さないことから、SOSDグループに関連付けられるが、その範疇には入らない。その例として、涙液の安定性が低下している（例：涙液安定性解析システム [TSAS] による評価）屈折矯正手術の患者が挙げられるが、彼らにおいては、LASIK後の症候性角膜炎のリスクが高まり、手術前に涙液に不安定性がなかった人より回復時間が長くなっている<sup>5</sup>。環境因子もリスクに関与する<sup>1</sup>。

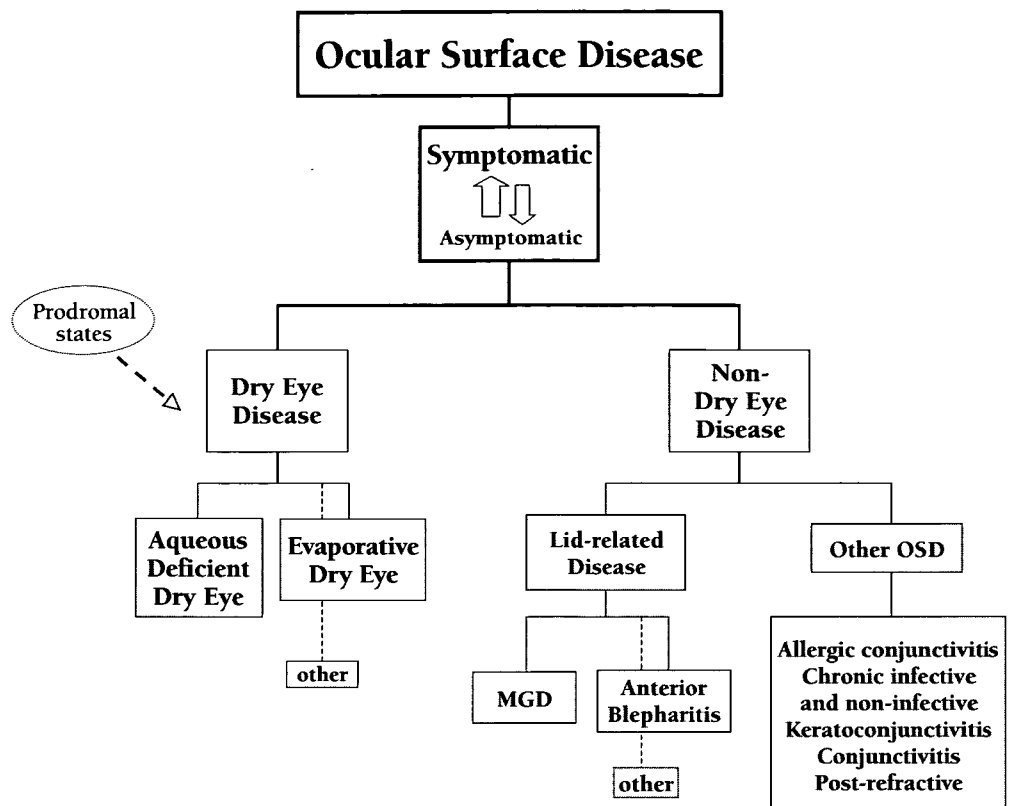
ドライアイを含む眼表面疾患の一般的分類を図1に示す。

## VI. ドライアイ疾患の診断と観察に使われる検査

### A. 検査の使用

検査はさまざまな目的で使用される：

- 1) 毎日の臨床業務においてドライアイを診断する。
- 2) 臨床試験参加の適格性を評価する（募集）。被験者の募集に使用される検査は、臨床試験における一次、二次および三次エンドポイントとしても使用されることがある。
- 3) 臨床試験期間中の定量的変化を追跡する（モニタリング）。これらの検査は、患者募集で使用されたものと異なる場合がある。例えば、ムチン生成の刺激など、臨床試験における医薬品の薬理学的作用を単に観察するだけの場合がある。
- 4) 例えば、シェーグレン症候群の統一された分類基準として、臨床症状の一部としてドライアイを特徴化する<sup>6</sup>（セ



**Figure 1.** Schematic illustration of the relationship between dry eye and other forms of ocular surface disease. Ocular surface disease is either symptomatic or asymptomatic, but its various subgroups may coexist and interact. Therefore, a patient may suffer from both aqueous deficient and evaporative forms of dry eye, which will consequently be more severe than in the isolated disease. Also, dry eye may coexist with non-dry eye disease. (See text for further details; see also Chapter 1: Definition and Classification.<sup>1</sup>) OSD = Ocular surface disease; MGD = Meibomian gland dysfunction.

クションVIII、表6を参照)。

- 5) 疾患の自然史を追跡する。人口集団において治療法が非常に一般的であることから、この機会はドライアイに限定される。ただし、異質な人口集団を代表しているにも関わらず、治療を受けた患者の自然史も興味深い。

### B. ドライアイの検査の欠点

#### 1. 選択におけるバイアス

ドライアイの診断について、「ゴールドスタンダード」は存在しない。したがって、シルマー検査やローズベンガル染色法などの検査の有効性を評価する場合、検査人口は、これらの同じ検査に基づいて、ドライアイを患っているか、患っていないかに分類されていると考えられる。同様に、「新しい」検査のパフォーマンスは、確立されていない基準を用いて診断されたドライアイ患者の集団において評価された場合に低下する。

検査の有効性の調査において、検査が、診断カットオフを引き出したサンプルに属する人々を使って、ドライアイを患っている人と患っていない人を区別する方法に注目する場合、個々のサンプルの場合よりも、高い感度と特異度を得られると考えられる。また、ドライアイの多元的性質から、試験ごとに検査の有効性は異なると考えられる。

#### 2. 範囲におけるバイアス

試験のサンプルがごく軽度またはごく重度の疾患のいずれか

を持つ患者で構成される場合、調査されているサンプルでの疾患の重症度が高度に選択されるため、結果に問題が生じる。

文献において報告されているドライアイの診断に関する検査のパフォーマンスを評価するための一定の原則が提案されている(表2)。

- 1) 検査のカットオフを得たサンプルについて、有効性の値を認める(ほとんどの報告書において同様)。
- 2) 本来のドライアイ診断基準の一部である検査により選択にバイアスのある試験からデータを除外する(敏感度および特異度の値が高い、すなわち誤りである試験結果を回避する)。
- 3) 範囲のバイアスを回避するために、試験のサンプルは、原因の異なる幅広いドライアイ患者を含む大きなものである必要がある。
- 4) 診断および検査自体のカットオフ値の選択は、特別な生理学的理由がない限り、偽陽性率が高すぎる、あるいは偽陰性率が高すぎるという相対的關係の検討に基づくべきである。通常、重篤または致命的な状態のスクリーニング検査では、状態を早期に検出できないと大きな問題になるため、偽陰性が出にくい高感度(高検出率)の検査が望ましい。重症度の低い状態、あるいは早期検出が重要でない人向けの大量スクリーニング検査では、偽陽性が過剰になることで医療制度の過剰負担にならないよう、特異度の高い検査がより望ましいと考えられる。
- 5) ドライアイのスクリーニング検査では、陽性検査の感度および予想値(PPV、下記を参照)の最大化、すなわち、カットオフ/試験の選択を通じた「過剰診断」ドライアイによる偽陰性率の増加の回避が提案されている。これは、他の検査を用いて患者がドライアイかどうかを最終診断する場合に適している。ただし、偽陰性率(検査またはカットオフの選択により感度を最大化)は、許容できるPPVにより均衡を保たれるべきである。
- 6) 診断検査において、精度(OA)を最適化し、高感度とPPVとを組み合わせる。
- 7) 検査の有効性の測定について、単一および簡潔な用語を用いて、スクリーニングおよび診断試験の比較を簡略化する。

### C. スクリーニングに使用される検査の評価

スクリーニングの目的は予防であるが、その意図は、疾患のリスクが高い人々を特定することである。スクリーニングプロセスにおいて、費用効率の良い方法で疾患の罹患率を減少できる治療方法があることが示唆されている。スクリーニングについては、治療を求めている人々において、「詳しい調査または予防措置の利点を生かすために、疾患のリスクが十分に高い人を特定する検査または調査を体系的に利用すること」と定義されている<sup>26</sup>。この疾患は重大な結果をもたらすものであり、罹患率を低減できる対策が存在することが示されている。

ドライアイの定義に症状を含めることは、スクリーニングにおいて不適切な意味合いを持つ。疾患を発症するリスクのある人、あるいは未認識の疾患を持つ人を特定するために、スクリーニングは、その特徴として、診断を求めている無症候性患者に対して行われる。症候性の患者は、すでに疾患

にかかっている。この「リスク」グループは、その病理生理学的背景がドライアイの発症に適した無症候性の被験者に代表されることが多い。おそらく、彼らの涙液分泌レベルあるいはマイボーム腺の脂質分泌量およびその送達は、正常値の下限にあるため、時間が経てば、それらが不足した状態に移行すると考えられる。彼らは、涙液層が不安定な状態にある、あるいは疾患の前駆的段階にあると考えられ(例、一次シェーグレン症候群の非眼科的特徴を呈している)、彼らの自然史は、彼らがいずれドライアイを発症することを決定付けている。こうしたさまざまな被験者は、多数の生物学的、薬理学的または環境的イベント、すなわちホルモン変化、医薬品への曝露、強い風、刺激物質、低湿度および高温により、ドライアイが誘発されると考えられる。こうした影響因子への曝露が、ドライアイ疾患のリスクのない被験者と比較して、ドライアイのリスクのある試験群において、低い閾値でドライアイの症状を誘発すると考えられる。

リスクのある被験者は、この報告書に添付されている、および/またはwww.tearfilm.orgで入手できる検査テンプレートに含まれる「ストレス検査」により特定できる。こうした検査が「スクリーニングプログラム」の一部になり得るか、あるいはそうすべきかは、認識されている治療効果が経済的に妥当かどうかによって決まる。こうした利点の1つとして、特定の作業環境での作業に適しているかを特定する、あるいは症候性疾患の誘発を回避するための環境修正に関する質問に回答することが考えられる。

重要事項として、スクリーニング検査は、簡潔、有効、定義可能な人口集団に対して適切であり、費用効果が良いことが挙げられる。効果的なスクリーニングプログラムでは、陽性検査が最終的に診断検査となり、陽性であれば、迅速な治療に移ることができる。決定的な診断を行い、効果的な治療を開始するために一連の検査が必要な場合、検査の組み合わせによるパフォーマンスを評価することが可能である。これには、一連のスクリーニング検査の後に1つ以上の診断検査を行なう方法があるが、その一部は、時間節約のために同時に行っても良い。

検査のスクリーニング・パフォーマンス(有効性)は、次の3つのパラメータにより評価できる: 1) 検出率(DR)または感度、2) 偽陽性率(FPR; 特異度: 100-FPR)、3) 検査結果が陽性の被験者のうち病気にかかっているオッズ(OAPR)。(これは、確率として表された場合、PPVと同じである。) 検査を使用する前に、3つの要素すべての予測値を用意しておくこと。人口集団において病気の人とそうでない人との関係、ならびに検査結果を表形式で表すことができる(表3)。

検出率(DR)とは、検査で陽性となった疾患のある人のパーセント割合である。また、検査の感度とも呼ばれる。DRは、疾患のある患者の連続から省略なく得た値を用いて予測しなければならない。

$$DR = \frac{a}{a+c}$$

偽陽性率(FPR)は、人口集団において疾患がないにも検査で陽性となった被験者のパーセント比率である。FPRは、通常、明らかに疾患に患っていない連続する多数の被験者において予測される。

**Table 2.** Characteristics and current tests for dry eye

Test	Reference	Cut-off Value	Sensitivity (%)	FPR (%)	Specificity (%)	PPV*
<b>Single Tests</b>						
Questionnaires	†McMonnies <sup>7</sup>	Any	98	3	97	85
PRT	†Patel <sup>8</sup>	≤10mm	86	17	83	47
Rose Bengal	†Goren <sup>9</sup>	Any	25	10	90	31
Schirmer I	†Lucca <sup>10</sup>	<5mm/5min	25	10	90	31
Schirmer I	†Farris <sup>11</sup>	<3mm/5min	10	0	100	100
Schirmer I	†Bijsterveld <sup>12</sup>	<5.5mm/5min	85	17	83	47
Schirmer I	†Vitali <sup>13</sup>	<10mm/5min	83	32	68	31
F BUT	†Vitali <sup>13</sup>	<10s	72	38	62	25
NIBUT	†Mengher <sup>14</sup>	<10s	83	15	85	49
<b>TMS-BUT</b>	<b>†Goto<sup>15</sup></b>	<b>&lt;5s</b>	<b>98</b>	<b>37</b>	<b>63</b>	<b>32</b>
Evaporation Rate	†Khanal <sup>16</sup>	33 g/m <sup>2</sup> /h	51	4	96	84
Meniscus Height	†Mainstone <sup>17</sup>	≤0.35mm	93	33	67	33
<b>Meniscus Radius</b>	<b>†Yokoi<sup>18,19</sup></b>	<b>≤0.25mm</b>	<b>89</b>	<b>22</b>	<b>78</b>	<b>42</b>
Tear Film Index	†Xu <sup>20</sup>	≤95	67	40	60	23
Tear Turnover Rate	†Khanal <sup>16</sup>	12%/min	80	28	72	79
Osmolarity	†Farris <sup>21</sup>	>312 MOsm/L	95	6	94	73
Osmolarity	†Tomlinson <sup>22</sup>	>316 MOsm/L	69	8	92	60
Osmolarity	†Tomlinson <sup>22</sup>	>316 MOsm/L	59	6	94	63
Osmolarity	†Tomlinson <sup>22</sup>	>312 MOsm/L	66	16	84	42
Osmolarity	†Tomlinson <sup>22</sup>	>322 MOsm/L	48	1	99	89
Osmolarity	†Khanal <sup>16</sup>	<b>317</b> MOsm/L	78	22	78	86
Osmolarity	†Sullivan B <sup>23§</sup>	>318MOsm/L	94	5	95	77
<b>Lysozyme assay</b>	<b>†van Bijsterveld<sup>12</sup></b>	<b>dia &lt;21.5mm</b>	<b>99</b>	<b>1</b>	<b>99</b>	<b>95</b>
Ferning	†Norn <sup>24</sup>	Area <0.06mm <sup>2</sup> /μl	94	25	75	40
Lactoferrin	†Lucca <sup>10</sup>	<90	35	30	70	17
<b>Combined Tests (Parallel)</b>						
Sch + RB	†Farris <sup>21</sup>	Any/<1mm/min	77	51	49	21
Sch + BUT	†Farris <sup>21</sup>	<1mm/min/<105	78	44	56	24
Sch + BUT + RB	†Farris <sup>21</sup>	<1mm/min/<105/Any	80	51	49	22
TTR + Evap + Osmol	†Khanal <sup>16</sup>	<12%/>33/ >317	100	34	66	81
<b>Combined Tests (Series)</b>						
<b>Sch + Osmol</b>	<b>†Farris<sup>21</sup></b>	<b>&lt;1mm/min; &gt;312</b>	<b>25</b>	<b>0</b>	<b>100</b>	<b>100</b>
<b>Lacto + Osmol</b>	<b>†Farris<sup>21</sup></b>	<b>&gt; 90; &gt;312</b>	<b>35</b>	<b>0</b>	<b>100</b>	<b>100</b>
TTR + Evap + Osmol	†Khanal <sup>16</sup>	< 12%; >33; >317	38	0	100	100
<b>Discriminant function</b>						
Osmol + Evap + Lipid	†Craig <sup>25</sup>	< 0.4	96	13	87	56
TTR + Evap + Osmol	†Khanal <sup>16</sup>	> -0.4	93	12	88	58

The table shows the effectiveness of a range of tests, used singly or in combination, for the diagnosis of dry eye. The tests included in the table are those for which values of sensitivity and specificity are available in the literature. The predictive values of these tests (positive, negative and overall accuracy) are calculated for a 15% prevalence of dry eye in the study population. The data shown here is susceptible to bias; selection bias applies to those studies shown in dark shading, in these, the test measure was part of the original criteria defining the dry eye sample group and spectrum bias applied to those studies (shown in light shading) where the study population contained a large proportion of severe cases. Both of these forms of bias can lead to an artificially increased test sensitivity and specificity. In most of the studies listed above the efficacy of the test was shown for the data from the sample on which the cut off or referent value for diagnosis was derived (indicated by a †), again this can lead to increased sensitivity and specificity in diagnosis. Ideally test effectiveness should be obtained on an independent sample of patients, such data is shown in studies indicated by the symbol ‡.

Table 2 continues on following page

**Table 2.** Characteristics and current tests for dry eye (continued)

KEY to symbols and abbreviations used in Table 2.			
*	Assumes a dry eye prevalence of 15% in the population studied.		
†	Efficacy calculated in the sample from which the cutoffs were derived.		
‡	Efficacy calculated in an independent sample of subjects.		
§	Unpublished data		
Definitions and Abbreviations			
BUT	Tear break-up time	PRT	Phenol red thread test
dia	Diameter of the disc observed with the radial-immuno-diffusion Lactoplate method	RB	Rose Bengal staining
Evap	Tear film evaporation rate	Selection bias	Bias built into an experiment by the method used to select the subjects who are to undergo treatment
F BUT	Fluorescein tear breakup time	Sensitivity	Detection rate: the proportion of patients with disease who have a positive test result
FPR	False positive rate. The proportion of normals identified incorrectly as +ve by the test (Specificity is: 100-FPR)	Specificity	Proportion of normal people with negative test result
Lacto	Lactoferrin assay using the Lactoplate method	Spectrum bias	Bias due to differences in the features of different populations eg, sex ratios, age, severity of disease, which influences the sensitivity and/or specificity of a test
NIBUT	Non-invasive tear breakup time	TMS-BUT	Tear breakup time measured with the Topographic Modeling System <sup>15</sup>
NPV	Predictive value of a negative test result	TTR	Tear turnover rate, often measured with a scanning fluorophotometer (Fluorotron)
OA	Overall accuracy of test results		
PPV	Positive Predictive Value: the probability of truly having dry eye among those with a positive test result		

$$FPR = \frac{b}{b+d}$$

100から差し引かれたFPRは、検査の特異度とも呼ばれている。

DRおよびFPRは、検査の主な特徴を表している。これらはどちらも、その有効性の評価に必要である。理想的な検査では、DRが高くFPRが低い(すなわち、特異度が高い)。

ドライアイの診断に使用されるさまざまな検査のDRおよびFPRを表2に示す。

第3のパラメータは、調査した人口集団における疾患の有病率に従属する。これが、検査結果が陽性の被験者のうち病気に患っている比率(OAPR[またはPPV])である。これは、オッズ値、例えば1:3または1:100などとして表される。また、パーセント確率として表すこともできる(これらの場合では:  $1/4 \times 100 = 25\%$ 、または  $1/101 \times 100 = 0.99\%$ )。

$$OAPR = \frac{a}{a+b}$$

## D. 診断に使用される検査の評価

診断検査は、診断を獲得し、推測によってその他の診断を除外する目的で、症候性または無症候性患者に適用される。適切な診断にはさまざまな役割が期待でき、その最たるものが治療の機会である。治療を行うことで、疾患の症状が緩和される、進行を遅らせる、あるいは治癒を得ることができる。適切な診断に至ることができれば、例えば、疾患の自然史や予後に関して、患者と医師の双方に有用な知識など、その他の役割も期待できる。また、通常、診断により、その他の疾患を除外することで、恐れている診断が存在せず、その他の治療が指示されないことがわかる。

### 1. カットオフ値の選択

検査データは、定性的(分類別、例、流涙症の有無)、半定量的(順序、例、角膜染色による評価)、あるいは定量的(連続的、例、mm単位でのシルマー検査結果、眼圧)である。連続データを提示する検査では、疾患のある被験者と疾患のない被験者を区別するカットオフ値を選択することが適切とされる。これには、2つの試験群の間の検査値の分布によって、DRとFPRのトレードオフが関与する。DRおよびFPR

**Table 3.** Relationship between affected and unaffected members of population and test result achieved

	Presence of Disease			Sum	Population
	Yes	No			
Diagnostic Test Result	Positive +	a	b	a+b	= total testing positive
	Negative -	c	d	c+d	= total testing negative
Totals	a+c = total truly affected	b+d = total truly unaffected	a+b+c+d	=	total population

は、選択されたカットオフ値に依存しており、これは、疾患のある被験者と疾患のない被験者の値の重複によって影響される。例えば、疾患のない被験者と疾患のある被験者で値の重複がなければ、カットオフは、2つのデータセットの間にあることになる。しかし、通常そうであるように、値の重複がある場合、カットオフは、重複の範囲内から選択されなければならない。

カットオフの選択に関する概念を図2aおよび2bに示すが、これらは、検査の変数が疾患のない被験者より疾患のある被験者において高い仮説的疾患における状況を示している<sup>27</sup>。その例として、染色点数がある。このように分布している場合、疾患がない被験者の曲線下で、カットオフの右の部分の面積はFPRを表すが、疾患がある被験者の曲線下では、カットオフの右側の面積はDRを表す。カットオフを右に移動することで(図2b)、FPRだけでなく、DRも低下する。

### 3. 尤度比

DRとFPRの相互関係を表す有効な方法として、これらの面積の比率である尤度比(LR)の計算がある。LRは、検査を受けていない人と比較して、結果が陽性の人が疾患にかかる可能性の回数の測定である。適切なスクリーニング検査のLRは、5から25の範囲にある。

### 2. OAPRの算出

OAPRは、検査結果が陽性の人全員について、疾患にかかっている平均確率を示す有用なパラメータである。偽陽性の数に対する真陽性の数のオッズ比を表している。任意の人口集団において、同一の状態に異なる検査を実施した場合のOAPRを相互に直接比較する。OAPRの計算方法は2通りある(Wald<sup>26</sup>ならびにWaldおよびCuckle<sup>27</sup>から実例を引用)。

最初の方法では、フローチャートを用いて検査パフォーマンスを評価する。

所定の人口集団において、ある検査で陽性と判断された人の合計数を考慮すると、ある割合は真陽性となり(検査のDRにより判断される)、残りは偽陽性となる(FPRにより判断される)。OAPRは、これら2つの数字の比率である。すなわち、 $OAPR = \text{真陽性} : \text{偽陽性}$ 。

OAPRは、対象人口におけるその状態の有病率に影響されることに注意する。

検査においてDRが80%でFPRが3%の場合、人口集団において、160名の真陽性( $80/100 \times 200$ )、2994名の偽陽性( $3/100 \times 99,800$ )がいることになる。そこで、OAPRは下記の通り算出される:

$$OAPR = \frac{\text{真陽性の数}=160}{\text{偽陽性の数}=2994} = 1:19$$

対応するPPVは5%[すなわち $1/1+19=1/20=5\%$ ](図3A)。

DRおよびFPR率が同じで、有病率が1:1000の場合、病気がある人は100名で、病気がない人は99,900名となる。

その場合、検査では、80名を真陽性、( $3/100 \times 99,900$ ) = 2297を偽陽性と特定し、OAPRは前の例の2倍になる:

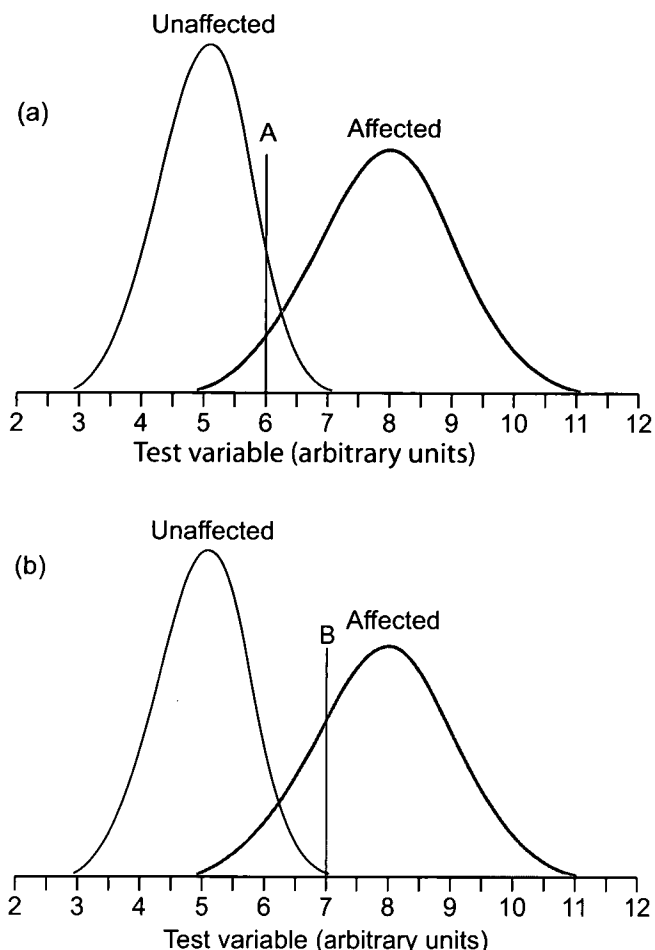


Figure 2. Illustrates how selection of the cutoff value influences the FPR and DR. See text for details.

$$OAPR = \frac{\text{真陽性の数}=80}{\text{偽陽性の数}=2997} = 1:37$$

OAPRは、有病率の低下に合わせて低下すると考えられる(図3B)。2つ目のOAPRの計算方法では、尤度比を使用する。特定の人口集団について、OAPRは、LRに疾患の有病率を掛けて算出される(オッズとして表される)、すなわち、 $OAPR = LR \times \text{オッズ}$  [例、 $1:1000:1:2000$ ]としての有病率。

図4Aに示す例のように、カットオフが7の場合、DRは80%でFPRは1%となる。この場合、LRは( $80\%/1\%$ ) = 80となり、疾患の有病率が1000名あたり1名では(すなわち、オッズ比は1:999または1:1000とほぼ同じ)、下記ようになる:

$$OAPR = 80 \times 1:1000 = 80:1000 = 1:12.5$$

OAPRの2つの計算方法は、被験者群に適用可能であり、したがって、公衆衛生において有意義な方法である。ただし、特定の陽性結果を示した個人のOAPRを計算することも可能である。この方法を図4Bに示す。この状況では、その個人のLRは、検査値の地点での疾患のある人口集団の分布曲線の高さを同じ地点での疾患のない人口集団の分布曲線の高さで割って求められる。上記の例において、検査値が7任意単位の場合、LR率は $a/b = 12/1 = 12$ となる。垂直単位も任意であることに注意する。したがって、その人のOAPRは、下記となる: