

Figure 3. The influence of disease prevalence on the OAPR. See text for details.

$OAPR = LR \times \text{オッズ}$ [例、1:1000] としての有病率
 $= 12 \times 1:1000 = 12:1000 = 1:1000/12 = 1:83$

この人が病気にかかっているリスクは比較的低い。

VII. ドライアイ診断検査を評価するための手順

ドライアイの診断検査を評価するモデルとして、下記の手順が提案されている。提案の内容:

- 1) 診断検査は、健康な被験者ならびに症状、「従来型の」眼科検査、シルマー-I、涙液層破壊時間 (TBUT) および眼表面染色により定義されるドライアイの被験者の試験サンプルに適用される。
- 2) 2つのサンプルにおいて、新しい診断試験用にて得る値を判断し、データの度数分布を集計し、疾患のある人とない人を区別する初期のカットオフ値を2つの頻度曲線の切片に設定する。
- 3) 陽性試験および陰性試験の感度、特異度および予測値、ならびに検査の精度をこのカットオフ値について判断する。
- 4) 検査統計において異なるカットオフ値に幅があれば、受信者動作特性 (ROC) 曲線を作成し、診断検査の感度および特異度を最大化して、解析することができる。
- 5) 次に、提示されているカットオフ値について、健康な被験者およびドライアイの患者の新しい独立したサンプルに対する有効性を評価する。最終のカットオフ値を得るために相互プロセスが必要となる。

この方法により、検査パフォーマンスを最適に予想できると考えられる。

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

下記の提言は、上記の論評および表2で提示された検査データに基づいている。一連の検査を行なう場合、その完全性を最適に維持できる順序で行なうべきであることに読者は注意すべきである (表4)。これを念頭に置き、下記の検査について考察する。

A. 現行の検査

半世紀近くの間、症状、涙液安定性、眼表面染色、反射的流涙を評価する目的で、4つの診断検査が広く使用されてきた。

1. 症状に関する質問票

これまでに、神経測定などのバリデーションを受け、診療所において医師が利用できるものとして、ドライアイの診断、疫学試験、および無作為化対照試験 (RCT) での使用を目的に、症状に関する質問票が多数開発されてきた。これらのうち、特に重要なものは本書の別の箇所でも概説されているが、そこでは再現性の必要ならびに重症度および変化 (「反応性」) を測定する能力が強調され、テンプレートが提示されている²⁸。その長さや構成により、質問票では、診断のみを目的としたものから、誘発因子およびクオリティ・オブ・ライフへの影響の特定まで、さまざまな深度においてドライアイの異なる側面が調査される。質問票の実施に要する時間は、一般的な臨床使用としての質問票の選択に影響を与えると考えられ、この点から、さまざまな質問票で使われる質問の数を表5に示す。

これらの質問票の有効性の確認にはばらつきがあり、評価されたドライアイの症状とドライアイの徴候との関係の程度には違いがある。例えば、こうした関係は、Begley et al³⁴が開発した詳細なドライアイに関する質問票 (DEQ) により特定されたが、Schein et al³⁰が開発した質問票では特定されず、また、McCarty et al³⁶の試験ではかなりの程度認められた。

診断方法分科委員会は、診療所に現れた患者に体系的な質問票を実施することは、潜在的にドライアイ疾患のある患者をスクリーニングする良い機会になると結論している。訓練

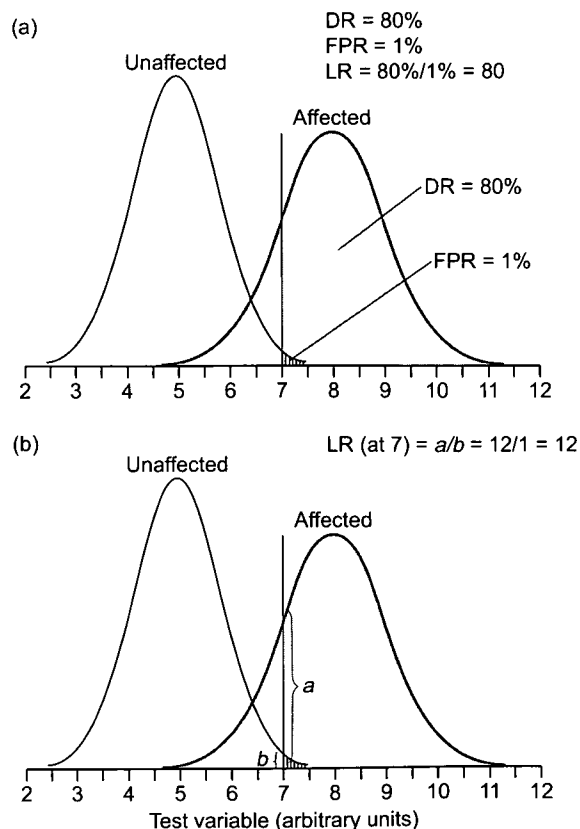


Figure 4. Calculation of the OAPR using the likelihood ratio. (a) For a group, (b) for an individual. See text for details.

を受けた補助スタッフを活用して質問票を実施することで、診療時間を最も効率的に利用することができる。特定の質問票の選択は、利用できるスタッフの確保といった実際の要因、ならびに収集したデータの使用目的、例えば、診断においてのみ使用するのか、臨床試験への被験者の募集に使用するのか、あるいは治療のガイドとして使用するのかによっても異なる¹。

下記のように、ドライアイの客観的臨床評価との組み合わせでは、症候学的な質問票を使用すべきである。

2. 眼表面染色の等級付け

一部の国で行なわれる臨床試験では、フルオレセイン色素を用いて角膜の染色状態を等級付けし、リサミングリーンを用いて結膜の染色状態を等級付けることが現在行なわれている。これは、可視性を高めるために行なわれており、これについては別途考察されている³⁷。ただし、黄色のバリアフィルターを通してフルオレセインが見えれば、フルオレセインのみを用いて、角膜と結膜の両方の染色を一度に検知し、等級付けすることができる(例、Wratten 12)³⁸。

眼表面の染色状態を定量化する方法として、現在、van Bijsterveld法¹²、Oxford法³⁷、NEI/業界ワークショップ法³の標準版—例えば、CLEK試験用に開発され、ドライアイを診断する臨床方法の評価として利用されたバージョン、という3つの方法が利用されている(付録5および6)³⁸。OxfordおよびCLEK法では、van Bijsterveld法より広い範囲の点数を使用しているため、臨床試験におけるより小さな変化を検出できる。角膜の複数の区間を評価するCLEK法には、視軸上の染色を点数化し、表面の変化を視覚機能の変化に関連付けることが可能という利点がある。ある等級方法が別の方法より本質的に優れていることを指摘した研究

Table 4A. A sequence of tests used in dry eye assessment, according to category

Group	Assessment	Technique
A	Clinical history	Questionnaire
	Symptoms eg, dry eye	Symptom questionnaire
B	Evaporation rate	Evaporimetry
C	Tear stability	Non-invasive TFBUT (or NIBUT)
	Tear lipid film thickness	Interferometry
	Tear meniscus radius/volume	Meniscometry
D	Osmolality; proteins lysozyme; lactoferrin	Tear sampling
E	Tear stability	Fluorescein BUT
	Ocular surface damage	Grading staining fluorescein; lissamine green
	Meniscus, height, volume	Meniscus slit profile
	Tear secretion turnover	Fluorimetry
F	Casual lid margin oil level	Meibometry
G	Index of tear volume	Phenol red thread test
H	Tear secretion	Schirmer I with anesthesia
	Tear secretion	Schirmer I without anesthesia
	"Reflex" tear secretion	Schirmer II (with nasal stimulation)
I	Signs of MGD	Lid (meibomian gland morphology)
J	Meibomian gland function	MG expression
		Expressibility of secretions
		Volume
		Quality
	Meibomian physicochemistry	Oil chemistry
K	Ocular surface damage	Rose bengal stain
L	Meibomian tissue mass	Meibography

From: Foulks G, Bron AJ. A clinical description of meibomian gland dysfunction. *Ocul Surf* 2003; 107-26. Test invasiveness increases from A to L. Intervals should be left between tests. Tests selected depend on facilities, feasibility and operational factors.

はないが、van BijsterveldとOxford点数の相互交換は、未発表の比較試験において評価されている(J.Smith、私信)。

臨床試験参加者の募集に用いる診断カットオフ値の選択は、治療に対する反応を示すことが可能な十分に高い点数である一方、相当な人数を集めるために十分に低い点数を特定する必要性によって影響される。一部の研究者は、臨床試験に参加するドライアイ患者の募集において、van Bijsterveldのカットオフ値 ≥ 3 を使用した。シェーグレン症候群の枠組み内でのドライアイ診断において、大規模な多施設試験を実

Table 4B. A practical sequence of tests

Clinical history
Symptom questionnaire
Fluorescein BUT
Ocular surface staining grading with fluorescein/yellow filter
Schirmer I test without anesthetic, or I with anesthetic, and/or Schirmer II with nasal stimulation
Lid and meibomian morphology
Meibomian expression
Other tests may be added according to availability

Further narrative information is provided in a template on the DEWS web site, entitled "A sequence of tests." From Foulks G, Bron AJ. A clinical description of meibomian gland dysfunction. *Ocul Surf* 2003; 107-26.

施した米国-欧州コンセンサスグループは、カットオフ値 ≥ 4 を導き出した⁶。

3. 涙液層不安定性 —涙液層破壊時間 (TFBUT)

標準量のフルオレセインを適用する必要性、ならびにフルオレセインで染色した涙液層の破壊の可視性を強調するための黄色バリアフィルターの使用を含め、検査のパフォーマンスの詳細を付録7に示す。ドライアイの診断において確立されたTFBUTカットオフ値は、1973年のLempおよびHamillの報告書以来、 <10 秒である³⁹。最近では、検査の実施において少量のフルオレセインを注入した場合に、診断のカットオフ値が <5 秒になると示唆したAbelson et alの2002年の報告が理由と思われるが⁴⁰、 ≤ 5 から <10 秒の間の値が複数の著者に採用されている（例、その試験では、2.0%のフルオレセインを $5\mu\text{l}$ 使用—多くの臨床試験では少量の固定量の染色剤をピペットで注入）。現在、この選択を支持する感度および特異度のデータは提示されておらず、その試験の対象となった人口集団も定義されていない。こうしたデータの改良は、文献において歓迎される追加情報になると考えられる。 <10 秒以下のカットオフ値を選択することで、検査の感度は低下し、特異度は増すと考えられる。

4. 反射的流涙—シルマー検査

シルマー検査の点数（5分後の湿潤の長さ）は、通常、連続変数として扱われるが、湿潤時間の値は通常、ミリメートルの連続分画ではなく、最も近い整数または半整数と見なされるため、偽性連続変数と呼ぶほうが適切である。

無麻酔でのシルマー試験は、患者の眼を閉じた状態で行なわれ、現在実施されている検査として十分に標準化されている（付録8）⁶。被験者内、検査日、来院時によって、大幅な違いがあるが、おそらくは涙腺の機能不全により反射反応が低下することから、涙液欠乏性ドライアイでは、その変動量と絶対値が低下する。以前は、van Bijsterveld試験^{12,41}に基づいて、5分間で $\leq 5.5\text{mm}$ というカットオフ値が診断で採用されたが、Pflugfelder et al^{42,43}やその他の研究者⁶は、 $\leq 5\text{mm}$ の使用を主張した。最近では、変更の根拠は明確でないものの、多くの著者および臨床試験医師が、カットオフ値として $<5\text{mm}$ を採用している。カットオフ値を下げることで、検出率（感度）は低下するが、検査の特異性は増加する。さまざまな面でモデル試験となっているvan Bijsterveld試験は、選択のバイアスという問題に直面し、したがって、適切な試験を用いたこの値の改善が必要である（上記参照）。今のところは、5分間で $\leq 5.5\text{mm}$ というカットオフ値を用いてシルマー検査を実施するのが妥当である。

5. 涙液の浸透圧

ドライアイ診断において涙液の浸透圧を測定する地点は十分に確立されており、その採用には複数の利点がある。ドラ

Table 5. Symptom questionnaires in current use

Report	Questions administered	Reference
Womens' Health Study (WHS)	3	Schaumberg et al ²⁹
International Sjogren's Classification	3	Vitali et al ⁶
Schein	6	Schein et al ³⁰
McMonnies	12	McMonnies and Ho ³¹
OSDI	12	Schiffman et al ³²
CANDEES	13	Doughty et al ³³
Dry Eye Questionnaire (DEQ)	21	Begley et al ³⁴
IDEEL (3 modules, 6 scales)	57	Rajagopalan et al ³⁵

アイの機序に直接関係するパラメータの評価には、注目すべき値がある。涙液の高浸透圧性は、「眼表面の乾燥」という状態を特徴化する顕著な特性と見なすことができる。さらに、複数の試験において、表2に示すように、診断における浸透圧のカットオフ値の設定では、適切な方法論を採用し、ドライアイ患者の独立したサンプルを使用した。したがって、提案されている 316mOsm/l というカットオフ値は、十分な妥当性が検証されていると言える²²。

これまで、涙液の浸透圧の測定は、ドライアイの診断における「ゴールドスタンダード」として提示されていたが¹¹、検査としてのその一般的な有用性は、専門的な技術サポートの必要性により妨げられてきた。結果的に、その利用は、少数の専門研究所に限定されることになった。この客観的検査の実用性は、その技術を一般にも使えるようにした商業用機器を迅速に用意することで、大幅に強化されると考えられる（下記参照）^{23,45}。

6. 現在の使用中の検査の併用

各種RCT検査において、ドライアイ患者を募集するために、著者によって異なる方法がその時々採用されてきたが、通常は、症状または症状に加え1つ以上の陽性の徴候（例、陽性のTFBUT検査、染色による等級付け、シルマー試験）があることを含め、被験者が参加基準を満たすことが求められた。

ドライアイの診断検査の併用について、有効な使用を示した最良の例が、米国-欧州コンセンサスグループの分類基準により提示されている⁶。これらの基準では、表にまとめたように、シェーグレン症候群の要素としてドライアイを診断するために、眼の1つの症状と1つの徴候に関するエビデンスが必要とされている（表6）。

B. 今後の検査

今後目を向け、現在利用可能なデータを考慮した場合（表2）、各種の検査の使用は、それが単独使用か併用かに関わらず、ドライアイのスクリーニングと診断の補助的方法と考えられる。これらについて下記にまとめた：

1. ドライアイ疾患のスクリーニング検査

スクリーニング検査は、感度および「ドライアイの過剰診断」を最大化すべきである。こうした検査には、メニスカスの高さ（適切な手法を使用）、涙液のシダ状結晶の単独測

定;あるいは涙生成率 (TTR) + 蒸発 + 浸透性の並列組み合わせ、または浸透性 + 蒸発 + 脂質分類または TTR の (差別関数解析による) 加重組み合わせが含まれる。

スクリーニング検査は、迅速且つ簡潔であるべきで、メニスカスの高さまたは半径の測定値を使うことが望ましい。

2. ドライアイ疾患の診断検査

診断検査は、高い精度と優れた感度を併せ持つべきである。上記のように、涙液浸透性の測定は、ドライアイ疾患の診断において、唯一最重要な客観検査と考えられる。客観検査の他の候補として、1) 涙生成率 (TTR) + 蒸発 + 浸透性の並列組み合わせ、または浸透性 + 蒸発 + 脂質分類または TTR の (差別関数解析による) 加重組み合わせが含まれる。

最も有効な検査の候補は、複雑で簡単に臨床応用できるものではない。このことから、非侵襲的TFBUTが臨床的な代替法になると考えられる。

ドライアイ関連検査の特定の組み合わせが、ハイドロゲル・コンタクトレンズの試着に来た患者のコンタクトレンズ不耐性のリスク予測に利用されている^{1,44}。

C. 新たな技術

このセクションの目的は、将来的なドライアイ疾患の調査、観察または診断能力の向上を期待できる診断技術を考察することである。これらの技術の多くは、ウェブを用いた診断検査テンプレートで説明されており、その一部は開発初期の段階にある。そうした検査は、研究環境において臨床試験医師が使用するプロトタイプ手段として開発されている。その中には、臨床現場で利用できる安価で使い易いツールとして広く採用される可能性のないものもある。毎日の臨床業務に合わせて改作され、採用される可能性のある技術について、特に関心が集っている。ここで考察した検査を表7にまとめた。新しい技術の開発段階はさまざまである。以前の技術を改良したものもあれば、全く新しいものもある。

大半の技術において、何らかの形で眼からサンプルを採取するが、サンプル採取方法が非侵襲的か、侵襲が最小限か、あるいは侵襲的かを考察することが有効である。涙液のサンプル採取において、反射的流涙を著しく誘発することなく、眼表面からデータを採取できることから、非侵襲的または侵襲が最小限の技術には大きな利点がある。反射的流涙は、涙液研究の極早期に得る涙液のデータの解釈にとって大きな障害となってきた。それが生理学的データか病理学的データかに関わらず、安定した状態を示すデータを採取することには明らかな利点がある。

反射的流涙の問題は、もちろん、涙の組成データの解釈に

Table 6. Revised international classification criteria for ocular manifestations of Sjogren syndrome

I. Ocular symptoms: a positive response to at least one of the following questions:
1. Have you had daily, persistent, troublesome dry eyes for more than 3 months?
2. Do you have a recurrent sensation of sand or gravel in the eyes?
3. Do you use tear substitutes more than 3 times a day?
II. Oral symptoms: a positive response to at least one of the following questions:
1. Have you had a daily feeling of dry mouth for more than 3 months?
2. Have you had recurrently or persistently swollen salivary glands as an adult?
3. Do you frequently drink liquids to aid in swallowing dry food?
III. Ocular signs: that is, objective evidence of ocular involvement defined as a positive result for at least one of the following two tests:
1. Schirmer's I test, performed without anaesthesia (≤ 5 mm in 5 minutes)
2. Rose bengal score or other ocular dye score (≥ 4 according to van Bijsterveld's scoring system)
IV. Histopathology: In minor salivary glands (obtained through normal-appearing mucosa) focal lymphocytic sialoadenitis, evaluated by an expert histopathologist, with a focus score ≥ 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^2 of glandular tissue
V. Salivary gland involvement: objective evidence of salivary gland involvement defined by a positive result for at least one of the following diagnostic tests:
1. Unstimulated whole salivary flow (≤ 1.5 ml in 15 minutes)
2. Parotid sialography showing the presence of diffuse sialectasias (punctate, cavitory or destructive pattern), without evidence of obstruction in the major ducts
3. Salivary scintigraphy showing delayed uptake, reduced concentration and/or delayed excretion of tracer
VI. Autoantibodies: presence in the serum of the following autoantibodies:
1. Antibodies to Ro(SSA) or La(SSB) antigens, or both

Reprinted with permission from: 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;1:554-8.

も大きく影響している。こうした理由により、反射光や眼表面の画像を処理することで涙液層から情報を収集できる技術には、眼表面の「真の」状態を代表するものとして、特に利点がある。この方法には、干渉分光法、メニスコメトリー、高速ビデオトポグラフィー、光コヒーレンストモグラフィー (OCT) などが含まれる。これらの技術の一部では、データ収集システムにオンラインでデータを送信することで、涙液層の動態を処理することができる。同じように、眼表面の細胞などの物質の画像をオンラインで捉えることで、安定した状態の表示が可能になると考えられる。

診断方法分科委員会は、安定した状態にアクセスすることから、サンプルが安定した状態で、その瞬間の様子を示すことから、眼表面からデータを直接採取する際に (例、インプレッション・サイトロジーまたはブラッシュサイトロジーによる眼表面からの細胞やムチンのサンプル採取)、サンプリングに伴う問題が生じにくいという見解を示している。ただし、サンプル採取手順の違いや部分的な特徴から、サンプルの解釈に問題が生じることが考えられる。こうした問題は、標準化により、一部管理することができる。また、こうしたサンプル採取は、安定した状態の「一部しか見ていない」と考えられるが、この手順は (インプレッション・サイトロジー) は、その侵襲性により、その後のサンプル採取に影響する可能性がある。したがって、これらは一連の検査の最後に行なうべきである。

Table 7. A selected list of some emerging technologies

Invasiveness	Comment	Reference
Non-invasive	Symptom questionnaires (also see Table 2)	
	Schein	Schein et al ³⁰
	OSDI	Schiffman et al ³²
	DEQ	Begley et al ³⁴
	IDEEL	Rajagopalan et al ³⁵
	Utility assessment	Buchholz et al ⁴⁵
Non- to Minimal	<i>Optical sampling</i>	
	Meniscometry (Appendix 10)	Yokoi et al ⁴⁶
	Lipid layer interferometry (Appendix 11)	Yokoi et al ⁴⁷
	Tear stability analysis system (Appendix 12)	Kojima et al ⁴⁸
	High speed video—tear film dynamics	Nemeth et al ⁴⁹
	OCT tear film and tear film imaging	Wang et al ⁵⁰
	Confocal microscopy	Erdelyi ⁵¹
	<i>Tear fluid sampling</i>	
	Strip meniscometry	Dogru et al ⁵²
	Sampling for proteomic analysis	Grus et al ⁵³
	Osmolarity eg, OcuSense (Appendix 9)	Sullivan ⁵⁴
Moderate	Meibomian sampling; Meibometry (Appendix 13)	Yokoi et al ⁵⁵
	Meibography (Appendix 14)	Mathers, et al ⁵⁶
Invasive non-stress	Staining: new dyes Digital photography of surface staining	Note: These techniques may reflect steady state conditions at the time of sampling, even though they disturb the steady state with respect to downstream tests.
	Impression and brush cytology—coupled to flow cytometry (Appendices 15 and 16)	
	Lacrimal scintigraphy	
Stress Tests	Functional visual acuity	Ishida et al ⁵⁷
	Controlled Adverse Environment (CAE)	Ousler et al ⁵⁸
	S-TBUD (Areal BUT while staring)	Liu et al ⁵⁹
	Forceful blink test (Korb)	Korb ⁶⁰

DEQ = Dry Eye Questionnaire; IDEEL=Impact of Dry Eye on Everyday Life; OCT =Ocular Coherence Tomography; OSDI =Ocular Surface Disease Index; S-TBUD=Staring Tear Breakup Dynamics.

我々は、マイボーム腺から抽出される脂質のサンプル採取が、採取時のマイボーム腺の安定した状態を反映する可能性が高いと考えている。ここで、別の問題に直面する：例えば、抽出される物質は分泌性であり、したがって、涙液層に送達される脂質の性質を完全に反映しておらず、マイボーム腺に機能障害がある場合、抽出された物質が角質化した上皮の破片によって徐々に汚染される可能性がある。こうした理由から、多くの論文において、この抽出物質は「マイボーム排泄物」または「マイバム」と呼ばれている。それでもなお、こうした抽出物質は、分泌物か排泄物かに関わらず、マイボーム腺および腺管の生成物の安定した状態を反映していると考えられる。

要するに、診断方法分科委員会は、眼表面の研究において、眼表面の細胞ならびにマイボーム腺などの腺管の状態に関して、安定した状態での情報を得られる十分な機会がある

と結論している。涙液層の研究において、涙液層から反射された光学的放射のサンプル採取を行なうという非侵襲的方法を使用することに、最大の機会がある。ただし、明らかに安定した室内条件下に約数分いる被験者において、メニスコメトリーによるメニスカスの曲率に段階的な変化が観察されていることから、「検査」状況において小規模な反射的流涙が容易に誘発されると考えられ、非侵襲的方法を用いた場合でも注意しなければならない。結果として、このような技術は特徴として、非侵襲および侵襲が最小限の手法の間のグレーゾーンにある。一方、サンプルの量がナノリットル範囲にある状況下での涙液の直接サンプル採取には、「侵襲が最小限の方法」を適用するのが妥当と考えられる。これは、プロテオミクスの解析用のサンプル採取、ならびに凝固点の低下および涙液の浸透圧を予測する「ラボオンチップ」法に関連付けられる。

非侵襲的方法を検討する場合、ドライアイを診断するための質問票の開発に著しい進歩があることに注目し、誘発因子またはリスク因子を特定し、クオリ

ティ・オブ・ライフの含意を明らかにすることが重要である。それにも関わらず、研究において被験者を観察する場合、彼らの行動やパフォーマンスが常に変化することから、質問票でさえも完全に非侵襲的ではない（「ホーン効果」⁶¹）。

新しい技術は、ドライアイの安定した状態を観察できる非侵襲的方法を開発することに焦点を置いているが、侵襲的方法が役に立つ分野が1つある。それは、ドライアイになりやすい傾向を明らかにするために、ある種のストレスを眼に加えるというドライアイ診断のためのさまざまなストレス試験に関係する。こうしたストレス試験には、凝視涙液層破壊動態（S-TBUD）検査、強制閉鎖検査、管理された有害環境（CAE）の使用が含まれる。

一般に、推奨されている方法では、サンプル採取中に涙液層の動態を極力妨害しないようにしながら、眼表面の涙液の変化を検出する方法が支持されている。その例として、プロ

テオミクスなどの手法がある。非侵襲的または侵襲が最小限の手法を用いることで、患者の受容性が高まり、安定した状態に近いところで評価できる可能性が高まる。侵襲的検査の場合、涙液層が乱れ、検査の正確性が変化することに加え、おそらくは一連の検査の一部として順次行われる他の検査の結果に影響する可能性が高くなる。侵襲の最小限の方法の一部が既に実施されているが、データを収集し表示するマイクロプロセッサ制御システムの開発など、さらに改良する必要がある。その他の技術については、涙液のサンプル採取時における反射的流涙の誘発が、克服すべき問題として残されている。

IX. 提言の概要

A. ドライアイ疾患の診断

ドライアイの診断検査に関する我々の提言には、2つの要因が影響している。1つ目は、候補となる検査方法の多くが、さまざまなバイアスを生じる可能性のある研究に基づいていることである(表2)。これは、提示されているカットオフ値が信頼できないことを意味する。2つ目は、極めて信頼できるいくつかの検査が、専門診療所の外で使えないことである。そこで、我々は、現在利用可能な高品質の検査、ならびに一般診療所におけるその実用性に基づき、ドライアイ疾患の診断に対する実際的なアプローチを提示するが、読者には、表2を参考に、各々の検査の信頼性を各自で判断するよう求める。

- 1) 妥当性が確認されている長さが異なる7組の質問票を表5に示す(詳細については、ウェブサイトwww.tearfilm.orgおよび疫学分科委員会の報告書28を参照のこと)。医師の皆様には、検査の質的違いを念頭に置きながら、診療所における日常のスクリーニングにこれらのひとつを採用することを勧める。
- 2) シェーグレン症候群の国際分類基準では、ドライアイの要素として、(3つのうち)1つの眼症状と(2つのうち)1つの眼の徴候に当てはまるのが条件となる(表6)。
- 3) 涙液の評価
 - a) 涙液の浸透性: 現在、涙液の浸透性を測定する技術を利用できる医師はほとんどいないが、商業用の機器が開発されることで、近い将来、そうした測定が実用化されると考えられる。ドライアイの客観的測定として、高浸透圧性が、乾燥を特徴化する顕著な特性として注目される。独立したサンプルの研究も含め、多数の研究において、 $\geq 316\text{mOsm/l}$ というカットオフ値が提示されている。
 - b) 非侵襲的TFBUT: 選択あるいは範囲のバイアスの影響を受ける可能性がある表2に示した試験が無視される場合、ドライアイの診断における簡略な臨床代替法は、感度がある程度高く(83%)、精度が優れた(85%)非侵襲的TFBUT測定法になると考えられる。
 - c) 涙液の機能: 涙液機能指数(TFI)は、シェーグレン症候群の要素としてドライアイの診断に使われてきた。これは、シルマー試験の値を涙クリアランス率で割った値であり、標準キットが提供されている(ウェブテンプレートを参照)。試験の感度は、カットオフ値 <40 で100%となっている⁶²。
- 4) 一連の試験として使用するか、あるいは並行使用するかに関わらず、検査を組み合わせることで、より良いパフォーマンスを得ることができる。大規模な独立

した被験者の人口集団を用いて、上記の標準試験の一部を再考する機会を生かすべきである。

B. ドライアイ疾患のモニタリング

ドライアイの診断に使われる検査の多くは、診療所または臨床試験において、その進行の観察にも利用されている。このDEWS報告書で言及し、あるいはウェブサイト(www.tearfilm.org)で紹介したその他の検査は、疾患の進行を追跡する目的で利用できる。将来的に、これらには、最小限の侵襲で、少量の涙液を採取する場合に適した高度な技術がさらに含まれるようになると考えられる。こうした検査により、ドライアイの涙液に本来含まれる成分および炎症物質の重要な変化を特定できると考えられる。

X. 総括および結論

この報告書の目的は、文献を再考し、ドライアイ疾患の診断とモニタリングに使用される検査のリソースを開発することだった。これらは、テンプレートとしてTFOSのウェブサイト(www.tearfilm.org)に掲載され、随時更新される。主要なものを本報告書に示した。その選択と解釈に関する指針を提示するために、それらの欠点とバイアスの原因を示した。我々の目的は、標準化とバリデーションを推進することである。一部の例外はあるが、一般的に言って、明確なサンプルの人口集団において十分に確認された症状に関する質問票ならびに客観的検査には欠点が残っている。これらの欠点は修正可能であり、今後の調査を促すものになると考えられる。本報告書で強調したように、新しい技術の検討では、侵襲性が最小限の新しい技術を用いて、安定した状態を保ちながら眼からサンプルを採取する方法が注目されている。

REFERENCES

1. Definition and Classification of Dry Eye. Report of the Diagnosis and Classification Subcommittee of the Dry Eye WorkShop (DEWS). *Ocul Surf* 2007;5:75-92
2. 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
3. Lemps MA. Report of National Eye Institute/Industry Workshop on clinical trials in dry eyes. *CLAO J* 1995;21:221-232
4. Behrens A, Doyle JJ, Stern L, et al. Dysfunctional tear syndrome: A Delphi approach to treatment recommendations. *Cornea* 2006;25:900-7
5. Goto T, Zheng X, Klyce SD, et al. Evaluation of the tear film stability after laser in situ keratomileusis using the tear film stability analysis system. *Am J Ophthalmol* 2004;137:116-20
6. 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
7. McMonnies C. Responses to a dry eye questionnaire from a normal population. *J Am Optom Assoc* 1987;58:588-9
8. Patel S, Farrell J, Blades KJ, Grierson DJ. The value of a phenol red impregnated thread for differentiating between the aqueous and non-aqueous deficient dry eye. *Ophthalmic Physiol Opt* 1998;18:471-6
9. Goren MB, Goren SB. Diagnostic tests in patients with symptoms of keratoconjunctivitis sicca in clinical practice. *Am J Ophthalmol* 1988;106:570-4
10. Lucca JA, Nunez JN, Farris RL. A comparison of diagnostic tests for keratoconjunctivitis sicca: lactoplate, Schirmer, and tear osmolarity. *CLAO J* 1990;16:109-12
11. Farris RL, Stuchell RN, Mandel ID. Basal and reflex human tear analysis. I. Physical measurements. Osmolarity, basal volumes, and reflex flow rate. *Ophthalmology* 1981;88:852-7
12. Van Bijsterveld OP. Diagnostic tests in the sicca syndrome. *Arch Ophthalmol* 1969;82:10-4

13. Vitali C, Moutsopoulos HM, Bombardieri S. The European Community Study Group on diagnostic criteria for Sjogren's syndrome. Sensitivity and specificity of tests for ocular and oral involvement in Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1994;53:10:637-47
14. Mengher LS, Bron AJ, Tonge SR, Gilbert DJ. A non-invasive instrument for clinical assessment of the pre-corneal tear film stability. *Curr Eye Res* 1985;4:1-7
15. Goto T, Zheng X, Okamoto S, Ohashi Y. Tear film stability analysis system: introducing a new application for videokeratography. *Cornea* 2004;23:565-570
16. Khanal S. Diagnosis and management of dry eye. PhD thesis, Glasgow-Caledonian University, submitted Dec 2006
17. Mainstone JC, Bruce AS, Golding TR. Tear meniscus measurement in the diagnosis of dry eye. *Curr Eye Res* 1996;15:653-61
18. Yokoi N, Komuro A. Non-invasive methods of assessing the tear film. *Exp Eye Res* 2004;78:399-407
19. Yokoi N, Bron AJ, Tiffany JM, Maruyama K, Komuro A, Kinoshita S. Relationship between tear volume and tear meniscus curvature. *Arch Ophthalmol* 2004;122:1265-1269
20. Xu KP, Yagi Y, Toda I, Tsubota K. Tear Function Index A New Measure of Dry Eye. *Arch Ophthalmol* 1995a;113:84-88
21. Farris RL. Tear osmolarity--a new gold standard? *Adv Exp Med Biol* 1994;350:495-503
22. Tomlinson A, Khanal S, Ramaesh K, et al. Tear film osmolarity: determination of a referent value for dry eye diagnosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:4309-15
23. Sullivan B. 4th International Conference on the Lacrimal Gland, Tear Film & Ocular Surface and Dry Eye Syndromes. *Adv Exp Med Biol* 2004
24. Norm M. Quantitative tear ferning. Clinical investigations. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1994;72:369-72
25. Craig JP, Blades K, Patel S. Tear lipid layer structure and stability following expression of the meibomian glands. *Ophthalmic Physiol Opt* 1995;15:569-74
26. Wald NJ. The epidemiological approach. London, Royal Society of Medicine, 2004
27. Wald N, Cuckle H. Reporting the assessment of screening and diagnostic tests. *Br J Obstet Gynaecol* 1989;96:389-96
28. Epidemiology of dry eye. Report of the Epidemiology Subcommittee of the Dry Eye Workshop (DEWS). *Ocul Surf* 2007;5:93-107
29. Schaumberg DA, Sullivan DA, Buring JE, Dana MR. Prevalence of dry eye syndrome among US women. *Am J Ophthalmol* 2003;136:318-26
30. 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;104:1395-401
31. McMonnies C, Ho A. Marginal dry eye diagnosis, in Holly F (ed). The precorneal tear film in health, disease and contact lens wear. 1986, Lubbock TX, Dry Eye Institute, pp 32-38
32. Schiffman RM, Christianson MD, Jacobsen G, et al. Reliability and validity of the Ocular Surface Disease Index. *Arch Ophthalmol* 2000;118:615-21
33. 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
34. Begley CB, Caffrey B, Chalmers RL, Mitchell GL. 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
35. Rajagopalan K, Abetz L, Mertzanis 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;8:68-74
36. McCarty C, Bansal AK, Livingston PM, et al. The epidemiology of dry eye in Melbourne, Australia. *Ophthalmology* 1998;105:1114-9
37. Bron AJ, Evans VE, Smith JA. Grading of corneal and conjunctival staining in the context of other dry eye tests. *Cornea* 2003;22:640-50
38. Nichols, KK, Mitchell GL, Zadnik K. The repeatability of clinical measurements of dry eye. *Cornea* 2004;23:272-85
39. Lemp MA, Hamill JR. Factors affecting tear film breakup in normal eyes. *Arch Ophthalmol* 1973; 89:103-5
40. Abelson M, Ousler G 3rd, Nally LA, et al. Alternate reference values for tear film break-up time in normal and dry eye populations. *Adv Exp Med Biol* 2002;506(Part B):1121-5
41. Mackie IA, Seal DV. The questionably dry eye. *Br J Ophthalmol* 1981;65:2-9
42. Pflugfelder SC, Tseng SC, Yoshino K, et al. Correlation of goblet cell densities and mucosal epithelial membrane mucin (MEM) expression with rose bengal staining in patients with ocular irritation. *Ophthalmology* 1997;104:223-5
43. 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
44. Glasson MJ, Stapleton F, Leay L, et al. Differences in clinical parameters and tear film of tolerant and intolerant contact lens wearers. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:5116-24
45. Buchholz P, Steeds CS, Stern LS, et al. Utility assessment to measure the impact of dry eye disease. *Ocul Surf* 2006;4:155-61
46. Yokoi N, Bron AJ, Tiffany JM, Brown NAP, Hsuan JD, Fowler CW. Reflective microscrometry: a non-invasive method to measure tear meniscus curvature. *Br J Ophthalmol* 1999; 83: 92-97
47. 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
48. Kojima T, Ishida R, Dogru M, et al. A new noninvasive tear stability analysis system for the assessment of dry eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:1369-74
49. Nemeth J, Erdelyi B, Csakany B, et al. High-speed videotopographic measurement of tear film build-up time. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43:1783-90
50. Wang J, Aquavella J, Palakuru J, et al. Relationships between central tear film thickness and tear menisci of the upper and lower eyelids. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:4349-55
51. Erdelyi B, Kraak R, Zhivov A, et al. In vivo confocal laser scanning microscopy of the Cornea in dry eye. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007;245:39-44
52. Dogru M, Ishida K, Matsumoto Y, et al. Strip meniscrometry: a new and simple method of tear meniscus evaluation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:1895-901
53. Grus FH, Podust VN, Bruns K, et al. SELDI-TOF-MS ProteinChip array profiling of tears from patients with dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:863-76
54. Sullivan B. Clinical results of a first generation lab-on-chip nanolitre tear film osmometer (abstract). *Ocul Surf* 2005;3:531
55. Yokoi N, Mossa F, Tiffany JM, Bron AJ. Assessment of meibomian gland function in dry eye using meibometry. *Arch Ophthalmol* 1999b;117:723-9
56. Mathers W, Shields WJ, Sachdev MS, et al. Meibomian gland dysfunction in chronic blepharitis. *Cornea* 1991;10:277-85
57. 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
58. Ousler GW, Gomes PJ, Welch D, Abelson MB. Methodologies for the study of ocular surface disease. *Ocul Surf* 2005;3:143-54
59. Liu H, Begley CG, Chalmers R, et al. Temporal progression and spatial repeatability of tear breakup. *Optom Vis Sci* 2006;83:723-30
60. Korb DR. Survey of preferred tests for diagnosis of the tear film and dry eye. *Cornea* 2000;19:483-6
61. Adair G. The Hawthorne effect: A reconsideration of the methodological artifact *J Appl Psychol* 1984;69:334-45
62. Kaye SB, Sims G, Willoughby C, et al. Modification of the tear function index and its use in the diagnosis of Sjogren's syndrome. *Br J Ophthalmol* 2001;85:193-99

APPENDIX 1. ALPHABETICAL LISTING OF TESTS USED TO DIAGNOSE AND MONITOR DRY EYE

Allergy conjunctival eosinophils	Meibography	Symptoms IDEEL (questionnaire)
Allergy conjunctival provocation test	Meibomian gland expression	Symptoms McCarty (questionnaire)
Allergy tear IGE	Meibomian lipid analysis	Symptoms McMonnies (questionnaire)
...	Meibomian lipid sampling	Symptoms NEI-VFQ25 (questionnaire)
Basal tear volume	Meibomian microbiology	Symptoms OSDI (questionnaire)
Brush cytology	...	Symptoms Schein (questionnaire)
...	NIBUT	Staining exam form-1 from Nichols
CCLRU—Hyperemia and other grading scales
Conjunctivochalasis	Ocular Protection Index (OPI)	TBUD
...	Osmolarity OcuSense overview	Tear evaporation
Fluorescein permeability	Osmolarity—Depression of freezing point	Tear flow fluorimetry
Flow cytometry	Osmolarity OcuSense—Sullivan	Tear lipid interferometry
...	Osmolarity—Vapor pressure	Tear meniscus height
Endocrine markers report	...	Tear meniscus radius
EQ-SD (questionnaire)	Rheumatic criteria	Tear protein profiles
...	...	Tear Stability Analysis System (TSAS)
Ferning	SBUT	Tear turnover fluorimetry
Forceful blink test	Schirmer I European criteria 1994	Tear volume fluorimetry
Functional visual acuity	Schirmer I Farris	Tests used in combination
...	Schirmer I Nichols	Combined tests—Afonso 1999
Grading staining—Nichols CLEK B	Schirmer I van Bijsterveld	Combined tests—Bjerrum 1997
Grading staining—Oxford scheme	Schirmer Pflugfelder A	Combined tests—European criteria 1994
Grading staining—van Bijsterveld	Schirmer Pflugfelder B	Combined tests—Nichols 2004
...	Scintigraphy	Combined tests—Pflugfelder 1998
Hamano thread test	SF-36	Combined tests—Shimazaki 1998
...	Sicca index	Combined tests—van Bijsterveld 1969
Impression cytology	Sjogren syndrome—Direct sialometry	Tear film breakup time (TFBUT)
...	Sjogren syndrome—Salivary-scintigraphy	Thermography
Lacrimal biopsy	Sjogren syndrome—Sialography	Time-trade-off approaches to dry eye severity
Lid margin disease criteria	Sjogren syndrome—Hematology	
LASIK-induced Neuro-Epitheliopathy (LINE)	Sjogren Serology—Martin	
...	SSI (Sjogren Syndrome Index)—Bowman	
	Symptoms DEQ (questionnaire)	

APPENDIX 2. FUNCTIONAL GROUPINGS OF TESTS USED IN THE ASSESSMENT OF DRY EYE

1. Symptoms tests*Questionnaires*

NEI-VFQ25
McMonnies
Schein
McCarty
OSDI
DEQ
IDEEL

Visual function

LogMar acuity
Contrast sensitivity
Functional visual acuity

2. Aqueous tears*Tear volume*

Fluorimetry
Hamano thread
Periotron test—"basal tear volume"

Tear meniscus

Radius of curvature
Height
Area of cross-section

*Tear film thickness**Tear flow*

Fluorimetry
Schirmer test
Schirmer I
Dynamic Schirmer
Schirmer II
Reflex Schirmer

Tear turnover

Dye dilution
Tear clearance
Fluorimetry

Tear evaporation

Evaporimetry

3. Tear stability and visual function*Visual acuity*

ETDRS
Functional visual acuity

Tear stability

Breakup time (BUT)
SBUT: Symptomatic BUT
Tear film BUT fluorescein
Noninvasive BUT (NIBUT)
Tear thinning time
Topographic analysis
Tear stability analysis system
Wavefront analysis

4. Tear composition*Biological fluids*

Aqueous tears
Lactoferrin
Lysozyme
Peroxidase
Immunoglobulin A
Ceruleoplasmin
Inflammatory mediators
Matrix metalloproteinases
Other proteins
Mucins
Lipids

Cells in biofluids

Inflammatory cells
Epithelial cells
Tear debris

Surface cells

Impression cytology
Flow cytometry
Brush cytology
Confocal microscopy

Meibomian lipids

Evaporimetry
Interferometry
Thickness
Grading
Meibometry
Meibography
Morphology in MGD
Expressed oil quality
Lipid chemistry

Tears: physical

Osmolarity
Depression of freezing point
Vapor pressure osmometry
Conductivity OcuSense
Electrolyte composition
Tear ferning

Surface damage

Grading staining
Fluorescein stain
Rose Bengal stain
Lissamine green
Double staining

5. Other criteria

Tear function index (TFI)
Ocular protection index (OPI)
Conjunctivochalasis score
Blink characteristics
Distinction from allergy
Lid margin disease criteria
Microbiology and lid disease

6. Sjogren syndrome

Serological tests
Anti-Ro
Anti-La
Anti-M3 receptor
Anti-fodrin
Minor salivary gland biopsy
Lacrimal gland biopsy
Systemic endocrine findings
Tests of salivary function
Biscuit test
Sialography

7. Tests for assorted disorders

Wegener's: Positive ANCA
Rheumatoid arthritis: Positive Rh-F
Systemic lupus erythematosus
LASIK-Induced Neuro Epitheliopathy

APPENDIX 3. A PROFORMA DIAGNOSTIC TEMPLATE

APPENDIX 3. A PROFORMA DIAGNOSTIC TEMPLATE		
DEWS	DRY EYE: DIAGNOSTIC TEST TEMPLATE	
RAPPORTEUR	Please insert your name	Date:DD/MM/YY
REVIEWERS	Names of additional reviewers added here	
NAME OF TEST	eg, Schirmer 1	
TO DIAGNOSE	<i>Test used to diagnose — eg, aqueous tear deficiency (ATD).</i>	REFERENCES
VERSION of TEST	[V] <i>Please call your preferred version, version 1. Other versions should be submitted on separate templates and numbered, not necessarily in priority order.</i>	<i>Please reference the source of this version.</i>
DESCRIPTION	<i>This should be a one or two line statement saying what the test is for.</i>	
NATURE of STUDY	<i>If you wish to refer to a specific study in detail, enter the details here.</i>	
CONDUCT of TEST	<i>Please describe all steps of the test in sufficient detail to provide a template for a trainer.</i>	
Results of Study	<i>If you have described a specific study in detail, place the results here.</i>	
Web Video	Available [] <i>If instruction would be aided by a video of the technique, please tick this video box.</i>	
Materials	<i>Please list the nature and sources of materials used for the test as described.</i>	
Variations of Technique		
Standardization	Time of day: [] Temperature: [] Humidity: [] Air speed: [] Illumination: [] Other: [] <i>Tick the boxes if you think that such standardization would improve the repeatability of the test.</i>	
Diagnostic Value	This version: [] Other version: [] <i>Please state if these stats relate to this version or another cited version. Please cite statistics indicating the diagnostic value of the test in a referenced study.</i>	<i>Please cite reference to stats used</i>
Repeatability	Intra-observer agreement: [] Inter-observer agreement: []	
Sensitivity	(true positives): []	
Specificity	(100 – false positives): []	
Other Stats	<i>If you have other stats for this or related versions of the test, add as many rows as necessary and cite the reference.</i>	
Level of Evidence		
Test Problems	<i>Is there a problem with this test?</i>	
Test Solutions	<i>Can you suggest an improvement?</i>	
Forward Look	<i>What future developments do you foresee?</i>	
Glossary	<i>Please explain abbreviations</i>	

REFERENCES
[To be inserted]

APPENDIX 4. A NOTE ON THE JAPANESE CRITERIA FOR DRY EYE DIAGNOSIS

The previous Japanese dry eye diagnostic criteria were revised by the Japanese Dry Eye Research Society after the 1994-95 NEI/ Industry workshop (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). The criteria, unpublished in the English literature, omitted symptoms from the diagnostic criteria at that time, because objective and subjective findings did not appear to correlate. Following the DEWS meeting of 2004, the importance of symptoms was accepted in Japan and the criteria have been modified.

The Japanese criteria prior to the 2004 DEWS meeting were:

- 1) Qualitative or quantitative disturbance of the tear film (quantity: Schirmer test less than 5 mm or phenol red thread test less than 10 mm; quality: BUT less than 5 sec)
- 2) Conjunctivocorneal epithelial damage (excluding all other etiologies other than that listed under number 1)
 - Fluorescein staining greater than 1 point
 - RB staining greater than 3 points
 (The presence of either fluorescein or RB staining is finding sufficient to satisfy criterion number 2)

The presence of both 1 and 2 = Definite dry eye. Presence of 1 or 2 = Probable dry eye

The Japanese diagnostic criteria have been revised by the Japan Dry Eye Research Society in August 2005, to include symptoms, as follows.

New Diagnostic Criteria of the Japan Dry Eye Research Society: Revised in August 2005

Symptoms	Definite DE		Probable DE	
	Yes	No	Yes	No
Tear film quality/quantity—disturbed	Yes	No	Yes	Yes
Epithelial damage	Yes	Yes	No	Yes

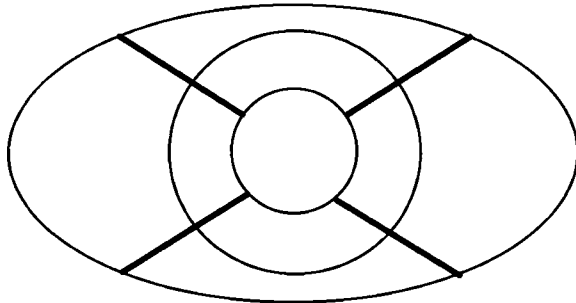
The phenol red thread test has been removed from the diagnostic criteria.

A fluorescein staining score of above 3 points is now required as positive staining (instead of 1 point).

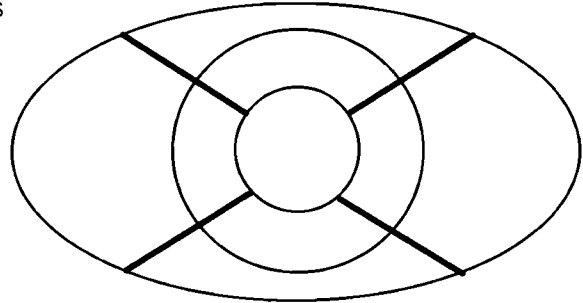
APPENDIX 5

DEWS	DRY EYE: DIAGNOSTIC TEST TEMPLATE	
RAPPORTEUR	A.J. Bron	22nd Oct 2004
TEST	GRADING STAINING: CLEK Schema	
TO DIAGNOSE	The scheme is used to estimate surface damage in dry eye.	REFERENCES
VERSION of TEST	[V1] [CLEK study]	Barr et al 1999 Lemp 1995
DESCRIPTION	Surface damage to the exposed eye, assessed by staining, is graded against standard charts.	
NATURE of STUDY	<p>Nature of study In this study, 75 patients regarded as having mild to moderate dry eye were assessed for symptoms, MGD, tear quality, meniscus height, blink quality, TBUT F and BR staining, phenol red test and Schirmer. 70.7% female. 61% using ATS 21.9% met European Criteria for moderate to severe dry eye. About 30% were CL wearers.</p>	Nichols et al 2004
CONDUCT of TEST	<p>Fluorescein instillation: Fluorescein strip wetted with buffered saline. Drop instilled on inferior palpebral conjunctiva. Blink several times.</p> <p>Rose Bengal Staining: A Rosets™ Rose Bengal Ophthalmic Strip is wetted with sterile buffered saline and instilled on the inferior bulbar conjunctiva. ("care taken to instill adequate dye")</p> <p>STAINING: 5 corneal regions and 4 conjunctival regions as described in the CLEK study (Barr et al. 1999).</p> <p>The staining scale was 0-4, with 0.5 unit steps in each of the 5 corneal regions. Photos were used as examples of severity. The "total score" could either be summed, or averaged.</p>	Nichols et al 2004 Barr et al 1999 [CLEK study]

OD



OS



C I N T S = Central Inferior Nasal Temporal Superior
0-4 scale in 0.5 unit steps

OD	circle	location	Check appropriate box				
	Location	Cornea/Conj.	Punctate	FB	Coalesced	Full-Thickness	Other
Stain 1	C I N T S						
Stain 2	C I N T S						
Stain 3	C I N T S						
Stain 4	C I N T S						
Stain 5	C I N T S						
Stain 6	C I N T S						
Stain 7	C I N T S						
Stain 8	C I N T S						
Stain 9	C I N T S						

continued




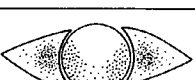
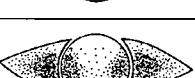



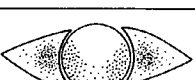
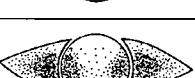



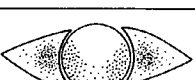
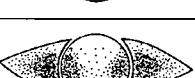
APPENDIX 5 continued

Web Video	Not available.																																				
Materials	<ul style="list-style-type: none"> • Barnes-Hind Ful-Glo® Fluorescein Sodium Ophthalmic strip • Rosets™ Rose Bengal Ophthalmic Strip (Chauvin Pharmaceuticals) • Source of non-preserved buffered saline. 																																				
Standardization	Nil additional																																				
Repeatability	<p>Intra-observer agreement.</p> <p>Corneal and Conjunctival Staining Sum of all regions: Fluorescein stain: The weighted κ was: 0.69 (95% CI = 0.35, 0.81) and the intraclass correlation coefficient was 0.76 (95% CI = 0.58, 0.87). Bengal rose stain: The weighted κ was: 0.33 (95% CI = 0.45, 0.93) and the intraclass correlation coefficient was 0.40 (95% CI = 0.09, 0.64).</p> <p>Note that agreement was better for fluorescein than for bengal rose, perhaps because the bengal rose strip gives weaker staining than the fluorescein strip.</p> <p>Note too, that agreement was less good for individual zones assessed independently as follows:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="5">Unweighted κ for presence versus absence of F and BR staining. (κ values; [% agreement])</th> </tr> <tr> <th>Zone</th> <th>Cornea Fluor</th> <th>Cornea Bengal R</th> <th>Conj Fluor</th> <th>Conj Bengal R</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Inf</td> <td>0.18 (58.7)</td> <td>0.02 (81.3)</td> <td>0.25 (70.7)</td> <td>0.14 (60.0)</td> </tr> <tr> <td>Nas</td> <td>0.23 (70.7)</td> <td>-0.02(94.7)</td> <td>0.14 (56.0)</td> <td>0.09 (65.3)</td> </tr> <tr> <td>Temp</td> <td>0.47 (82.7)</td> <td>0.49 (97.3)</td> <td>0.10 (54.7)</td> <td>0.46 (92.0)</td> </tr> <tr> <td>Sup</td> <td>0.28 (82.7)</td> <td>N/A</td> <td>0.31 (90.7)</td> <td>N/A</td> </tr> <tr> <td>Centr</td> <td>0.29 (81.3)</td> <td>N/A</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>N/A Not available because no stain K values: 0–0.2 slight agreement; 0.21–0.40 fair agreement; 0.41–0.60 moderate agreement; 0.61–<1.0 excellent; 1.0 =perfect agreement</p> <p>Note, even in region of most frequent corneal staining, $\kappa = 0.21$: It was concluded that perhaps zone scores varied between visits but the total sum of scores was more constant.</p>	Unweighted κ for presence versus absence of F and BR staining. (κ values; [% agreement])					Zone	Cornea Fluor	Cornea Bengal R	Conj Fluor	Conj Bengal R	Inf	0.18 (58.7)	0.02 (81.3)	0.25 (70.7)	0.14 (60.0)	Nas	0.23 (70.7)	-0.02(94.7)	0.14 (56.0)	0.09 (65.3)	Temp	0.47 (82.7)	0.49 (97.3)	0.10 (54.7)	0.46 (92.0)	Sup	0.28 (82.7)	N/A	0.31 (90.7)	N/A	Centr	0.29 (81.3)	N/A			Nichols et al 2004
Unweighted κ for presence versus absence of F and BR staining. (κ values; [% agreement])																																					
Zone	Cornea Fluor	Cornea Bengal R	Conj Fluor	Conj Bengal R																																	
Inf	0.18 (58.7)	0.02 (81.3)	0.25 (70.7)	0.14 (60.0)																																	
Nas	0.23 (70.7)	-0.02(94.7)	0.14 (56.0)	0.09 (65.3)																																	
Temp	0.47 (82.7)	0.49 (97.3)	0.10 (54.7)	0.46 (92.0)																																	
Sup	0.28 (82.7)	N/A	0.31 (90.7)	N/A																																	
Centr	0.29 (81.3)	N/A																																			
Test problems	<p>About 30% were CL wearers. They do not appear to have been analyzed separately. Only a single observer was involved in the repeatability measurements. Did patients stop ATS drops before assessment?</p>																																				
Glossary	CLEK = Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus																																				

REFERENCES

- Barr JT, Schechtman KB, Fink BA, et al. Corneal scarring in the Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus (CLEK) Study: baseline prevalence and repeatability of detection. *Cornea* 1999;18(1):34-46
- Lemp MA. Report of the National Eye Institute/Industry Workshop on clinical trials in dry eyes. *CLAO J* 1995;21(4):221-31
- Nichols KK, Mitchell GL, Zadnik K. The repeatability of clinical measurements of dry eye. *Cornea* 2004;23(3):272-85

APPENDIX 6

DEWS	DRY EYE: DIAGNOSTIC TEST TEMPLATE																						
RAPPORTEUR	A.J.Bron	21st Oct 04																					
TEST	GRADING STAINING: Oxford Schema																						
TO DIAGNOSE	The scheme is used to estimate surface damage in dry eye.	REFERENCES																					
VERSION of TEST	[V 1]																						
DESCRIPTION	Surface damage to the exposed eye, assessed by staining, is graded against standard charts.																						
CONDUCT of TEST	<p>Grading Schema: Staining is represented by punctate dots on a series of panels (A-E). Staining ranges from 0-5 for each panel and 0-15 for the total exposed inter-palpebral conjunctiva and cornea. The dots are ordered on a log scale</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>PANEL</th> <th>Grade</th> <th>Criteria</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A </td> <td>0</td> <td>Equal to or less than panel A</td> </tr> <tr> <td>B </td> <td>I</td> <td>Equal to or less than panel B, greater than A</td> </tr> <tr> <td>C </td> <td>II</td> <td>Equal to or less than panel C, greater than B</td> </tr> <tr> <td>D </td> <td>III</td> <td>Equal to or less than panel D, greater than C</td> </tr> <tr> <td>E </td> <td>IV</td> <td>Equal to or less than panel E, greater than D</td> </tr> <tr> <td>>E</td> <td>V</td> <td>Greater than panel E</td> </tr> </tbody> </table> <p>Conduct of Test:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dye is instilled. • Slit-lamp is set (eg, 16 magnification with x10 oculars with Haag-Streit). • Cornea: The upper eyelid is lifted slightly to grade the whole corneal surface, • Conjunctiva: To grade the temporal zone, the subject looks nasally; to grade the nasal zone the subject looks temporally. • (The upper and lower conjunctiva can also be graded). <p>Selection of dyes: A list dyes and filters can be found in the original paper. With fluorescein, staining must be graded as quickly as possible after instillation, since the dye then diffuses rapidly into the tissue and its high luminosity blurring the stain margin. Staining after rose bengal or lissamine green, persists at high contrast and may therefore be observed for a considerable period. This is convenient for both grading and photography.</p> <p>Fluorescein sodium</p> <p>1. Quantified drop instillation eg 2 µl of 2% sterile fluorescein instilled into each conjunctival sac with a micro-pipette (using a sterile tip). In very dry eye, larger volumes risk the possibility of inadequate dilution into the fluorescent range.</p> <p>2. Unquantified instillation — impregnated paper strips This is a convenient approach in the clinic using the following method of application:</p> <ul style="list-style-type: none"> • A single drop of unit dose saline is instilled onto a fluorescein-impregnated strip. • When the drop has saturated the impregnated tip, the excess is shaken into a waste bin with a sharp flick. • The right lower lid is then pulled down and the strip is tapped onto the lower tarsal conjunctiva. A similar procedure is carried out on the left. <p>If too large a volume is delivered then the concentration in the tear film will be too high, and the tear film and staining pattern will be non-fluorescent.</p>	PANEL	Grade	Criteria	A 	0	Equal to or less than panel A	B 	I	Equal to or less than panel B, greater than A	C 	II	Equal to or less than panel C, greater than B	D 	III	Equal to or less than panel D, greater than C	E 	IV	Equal to or less than panel E, greater than D	>E	V	Greater than panel E	Bron Evans Smith 2003
PANEL	Grade	Criteria																					
A 	0	Equal to or less than panel A																					
B 	I	Equal to or less than panel B, greater than A																					
C 	II	Equal to or less than panel C, greater than B																					
D 	III	Equal to or less than panel D, greater than C																					
E 	IV	Equal to or less than panel E, greater than D																					
>E	V	Greater than panel E																					

continued

APPENDIX 6 *continued***3. Timing**

The fluorescein break-up time (FBUT) is usually performed prior to grading staining. Since fluorescein diffuses rapidly into tissues, punctate staining blurs after a short period. It is therefore essential to assess staining rapidly, in sequence, in the right and then the left eye, so that the staining patterns observed are equally crisp.

If it is intended to photograph the staining pattern for grading, then photography should follow immediately after each instillation.

Exciter and Barrier Filters

The absorption peak of fluorescein sodium occurs between 465 - 490 nm and the emission peak between 520 - 530 nm. A suggested filter pair for detection of fluorescein staining is a yellow, Kodak Wratten 12 barrier filter (transmitting above 495 nm) or an orange Wratten 15 filter (transmitting above 510 nm) in combination with a blue Wratten 47 or 47A exciter filter. The 47A shows greater transmittance than the Wratten 47 over the absorption range. The 'cobalt' filter of many slit-lamps is suitable to use with a Wratten 12 or 15 barrier.

Where more light is required for photographic purposes, narrow band-pass, interference filters can be used.

The use of both exciter and barrier filters allows both the cornea and conjunctiva to be assessed using a single stain. This is a major advantage in clinical trials where it is otherwise customary to employ fluorescein to grade corneal staining and rose bengal or lissamine green to grade conjunctival staining.

Disadvantages of Fluorescein Staining

Blurred pattern if reading is delayed. Delay in photographing fluorescein staining results in blurred images of the staining pattern.

Rose Bengal

The intensity of rose bengal staining is dose dependent. If drop size or concentration is reduced to minimize stinging, the amount of staining is also reduced. Use of impregnated strips will give weaker staining than use of a full drop of 1% solution. Best results are achieved with, eg. 25 µl 1%, instilled into the conjunctival sac. Because rose bengal stings, instillation is best preceded by a topical anesthetic.

Instillation Technique

- 1) eg, a drop of Proxymetacaine is instilled into the conjunctival sac followed, after recovery, by;
- 2) A drop of rose bengal 1.0%. This is instilled onto the upper bulbar conjunctiva with the upper lid retracted and the patient looking down.
- 3) Since both anaesthetic and drop may stimulate reflex tearing, the test should follow measurement of the FBUT and of the Schirmer test. (Conjunctival staining due to insertion of the Schirmer paper can usually be distinguished from that due to dry eye disease).

Both eyes may be stained prior to grading, since there is no risk of the staining pattern in the first eye being obscured by the time the second eye is graded.

The cited paper gives advice about avoidance of overspill.

Visibility

Rose bengal staining on the conjunctiva shows up well against the sclera and may be enhanced using a red-free (green) light source. Corneal staining may show up well against a blue iris, but is difficult to see against a dark brown iris.

Phototoxicity

Photo-activation of rose bengal by sunlight increases post-instillation symptoms, especially in severe dry eye with heavy staining. This post-instillation pain can be minimized by liberal irrigation with normal saline at the end of the test.

Lissamine green stains the eye in a similar manner to rose bengal but is as well tolerated as fluorescein. Visibility and dose-dependency are the same as rose bengal and staining is persistent so that photography need not be performed immediately after instillation. Lissamine green is available as impregnated strips or may be ordered as a pre-prepared solution. A 25 µl 1% drop will give more intense staining. Because the drop is well tolerated, no anaesthetic is required.

continued

APPENDIX 6 *continued*

APPENDIX 6 <i>continued</i>																										
CONDUCT of TESTS	<p>Visibility As with rose bengal, lissamine green staining is easily visible on the conjunctiva. On the cornea, staining is seen well against a light blue iris background but is poorly visible against a dark brown iris background. For both rose bengal and lissamine green, because the dyes are poorly seen within the tear film, the dye in the tear film does not obscure the staining pattern. Also, since both dyes do not diffuse into the substantia propria of the conjunctiva, the staining pattern is retained for longer.</p> <p>Visibility of staining may be enhanced using a white light source and a red barrier filter, to give a black pattern on a red ground. A suitable filter is a Hoya 25A, or a Kodak Wratten 92.</p>																									
Web Video	Not available																									
Materials	Oxford grading panel; Slit-lamp; Selected dye.																									
Standardization	See above.																									
Repeatability	<p>A small intra-inter observer study was carried out in 1986 and was presented but not published:</p> <p>Intra-observer study: This study asked two trained ophthalmologists to grade a series of standard slides, showing corneal and conjunctival fluorescein staining, on 2 separate occasions. [note: -this study is only relevant to grading photographic records not patients.]</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td colspan="3">Intra-observer κ for grading photographs of staining, using the Oxford scheme. Two observers.</td> </tr> <tr> <td></td> <td style="text-align: center;">Cornea</td> <td style="text-align: center;">Conjunctiva</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Observer 1</td> <td style="text-align: center;">0.86</td> <td style="text-align: center;">0.69</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Observer 2</td> <td style="text-align: center;">0.65</td> <td style="text-align: center;">0.83</td> </tr> </table> <p>Note that values are in the good to excellent range.</p> <p>Inter-observer study: In this study, the same 2 observers graded fluorescein staining (blue exciter; yellow filter) in 13 dry eye patients at an interval within 2-3 weeks.</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td colspan="3">Inter-observer κ for grading patients with dry eye, using the Oxford scheme. Two observers. Fluorescein; bengal rose</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Observer 1 v 2</td> <td style="text-align: center;">Cornea</td> <td style="text-align: center;">Conjunctiva</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Fluorescein</td> <td style="text-align: center;">0.88</td> <td style="text-align: center;">0.48</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Bengal rose</td> <td style="text-align: center;">0.87</td> <td style="text-align: center;">0.54</td> </tr> </table> <p>It is of interest that observations are in the excellent category for cornea, with either stain and in the fair category for conjunctiva.</p>	Intra-observer κ for grading photographs of staining, using the Oxford scheme. Two observers.				Cornea	Conjunctiva	Observer 1	0.86	0.69	Observer 2	0.65	0.83	Inter-observer κ for grading patients with dry eye, using the Oxford scheme. Two observers. Fluorescein; bengal rose			Observer 1 v 2	Cornea	Conjunctiva	Fluorescein	0.88	0.48	Bengal rose	0.87	0.54	Hardman Lea et al 1986 AER abstract.
Intra-observer κ for grading photographs of staining, using the Oxford scheme. Two observers.																										
	Cornea	Conjunctiva																								
Observer 1	0.86	0.69																								
Observer 2	0.65	0.83																								
Inter-observer κ for grading patients with dry eye, using the Oxford scheme. Two observers. Fluorescein; bengal rose																										
Observer 1 v 2	Cornea	Conjunctiva																								
Fluorescein	0.88	0.48																								
Bengal rose	0.87	0.54																								
Test problems	The test depends on pattern recognition applicable to dry eye states.																									
Test solutions	More general use to assess all forms of ocular surface staining can be achieved by scoring staining in multiple segments of the ocular surface while retaining a full number density range of dots																									

REFERENCES

Bron AJ, Evans VE, Smith JA. Grading of corneal and conjunctival staining in the context of other dry eye tests. *Cornea* 2003;22(7):640-50.

APPENDIX 7

APPENDIX 7		
DEWS	DRY EYE: DIAGNOSTIC TEST TEMPLATE	
RAPPORTEUR	Mark B. Abelson and George W. Ousler III	5th Nov 2004
Reviewers	-J Paugh	27th Dec 2007
TEST	Tear Film Break-Up Time (TFBUT) also: BUT (Break-up Time) and FBUT (Fluorescein Break-Up Time)	
TO DIAGNOSE	Tear Film Stability	
VERSION	Version I	
DESCRIPTION	The tear film break-up time is defined as the interval between the last complete blink and the first appearance of a dry spot, or disruption in the tear film.	Lemp 1970 Lemp 1995
STUDY	100 subjects with normal ocular health and 100 patients with 'a history of dry eye'. 5 µl of 2% fluorescein were instilled. Average of 3 readings.	Abelson et al 2002
CONDUCT of TEST [V1]	<p>Standardization of the volume instilled is important. Johnson and Murphy 2005 found that increasing the volume of fluorescein instilled from 1–2.7 µl, increased the TFBUT, but that increasing to 7.4 µl was not associated with further change.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Instill 1 to 5 micro-liters of non-preserved, 2% sodium fluorescein onto the bulbar conjunctiva without inducing reflex tearing by using a micro-pipette or D.E.T. strip; 2. The patient is instructed to blink naturally, without squeezing, several times to distribute the fluorescein 3. Within 10 - 30 seconds of the fluorescein instillation, the patient is asked to stare straight ahead without blinking, until told otherwise; 4. Set slit-lamp magnification at 10X, keep the background illumination intensity constant (cobalt blue light) and use a Wratten 12 yellow filter to enhance observation of the tear film over the entire cornea; 5. Use stopwatch to record time between last complete blink and first appearance of growing micelle; 6. Once TFBUT is observed, instruct patient to blink freely. <p>Various authors advocate the use of a yellow barrier filter (Kodak Wratten 12) to enhance the visibility of the break in the fluorescent tear film. (Eliaison and Maurice 1990; Cho and Brown 1993; Nichols et al. 2003; Bron et al 2003. Johnson et al 2005).</p>	Johnson and Murphy 2005
CONDUCT of TEST [V2]	2.5 µl 1.0% fluorescein	Vitale et al 1994
Results of study	The mean TFBUT for normal subjects was 7.1 s (range 4.7 to 11.4 s) and for dry eye patients 2.2 s (range (0.9 to 5.2 s). On the basis of this, a cut-off for dry eye diagnosis of ≤ 5 s was recommended.	Abelson et al 2002
Video	*Slit-lamp, on-line video camera may be used to capture TFBUT. Video capture with an on-screen timer allows for precise measurement of the time between the last complete blink and the appearance of the first, growing micelle. This also allows masking for clinical trials purposes	Welch et al 2003
Web video	Not available	
Materials	<ul style="list-style-type: none"> • Non-preserved, 2% sodium fluorescein; • Micro-pipette; • Or D.E.T. strip. • Slit-lamp • Timer • Kodak Wratten filter 12. See variations, below. 	
Variations of technique	Historically, the technique for evaluating TFBUT has lacked consistency. Large and varying amounts of sodium fluorescein (up to 50 µl) were used, times were determined by counting aloud and using less sophisticated instrumentation. Such techniques yield varying results.	
Standardization	Time of day [√] Temperature [√] Humidity [√] Air speed [√] Illumination [√] <ul style="list-style-type: none"> • Patient instruction; • Slit-lamp magnification; • Barrier filter. 	

continued

APPENDIX 7 continued

Diagnostic value	This version (micro-quantities of fluorescein): TFBUT ≤ 5 seconds = dry eye; TFBUT > 5 seconds = normal. Other version (larger quantities of fluorescein): TFBUT ≤ 10 seconds = dry eye; TFBUT > 10 seconds = normal.	Lemp 1995 Abelson et al 2002
Sensitivity	(true positives) [72.2%] 184/255 patients (cut off ≤ 10 sec)	Vitale et al 1994
Specificity	(100 – false positives) [61.6%] 69/112 controls	
Test problems	Instillation of fluorescein must be done carefully so that reflex tearing is not induced. Alterations in tear volume may artificially lengthen TFBUT. Proper patient instruction is critical. If patients are not told to blink freely after TFBUT occurs, reflex tearing may occur and skew subsequent measurements. Large, uncontrolled volumes of fluorescein may also artificially lengthen TFBUT. In the reported study, the age and sex of subjects is not stated and the criteria for dry eye diagnosis are not provided and no sensitivity or specificity calculations were made for the selected cutoff value. However, there was little overlap between the normal and abnormal distribution curves.	Abelson et al 2002
Glossary	TFBUT = Tear film break-up time: BUT = Break-Up Time) and FBUT = Fluorescein Break-Up Time.	

REFERENCES

- Abelson M, Ousler G, Nally L. Alternate reference values for tear film break-up time in normal and dry eye populations. *Adv Exp Med Biol* 2002;506,Part B:1121-1125.
- Bron AJ, Evans VE, Smith JA. Grading of corneal and conjunctival staining in the context of other dry eye tests. *Cornea* 2003;22:640-50.
- Cho P, Brown B. Review of the tear break-up time and a closer look at the tear break-up time of Hong Kong Chinese. *Optom Vis Sci*1993;70(1):30-8.
- Craig JP, Blades K, et al. (1995). Tear lipid layer structure and stability following expression of the meibomian glands. *Ophthalmic Physiol Opt*15(6):569-74.
- Eliason AJ, Maurice DM. Staining of the conjunctiva and conjunctival tear film. *Br J Ophthalmol*1990;74:519-22.
- Farrell J, Grierson DJ, et al. (1992). A classification for dry eyes following comparison of tear thinning time with Schirmer tear test. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 70(3):357-60.
- Johnson ME, Murphy PJ. The effect of instilled fluorescein solution volume on the values and repeatability of TBUT measurements. *Cornea*2005;24:811-7.
- Lemp MA, Dohlman CH, Holly FJ. Corneal desiccation despite normal tear volume. *Ann Ophthalmol*1970;284:258-261.
- Lemp MA. Report of National Eye Institute/Industry Workshop on clinical trials in dry eyes. *CLAO J*1995;21:221-232.
- Madden RK, Paugh JR, et al. (1994). Comparative study of two non-invasive tear film stability techniques. *Curr Eye Res*13(4):263-9.
- Marquardt R, Stodtmeiser R, Christ T. Modification of tear film break-up time test for increased reliability. In: Holly FJ, ed. *The Preocular Tear Film in Health, Disease and Contact Lens Wear*. Lubbock, Texas: Dry Eye Institute, 1986:57-63.
- Mengher LS, Pandher KS, et al. (1986). Non-invasive tear film break-up time: sensitivity and specificity. *Acta Ophthalmol (Copenh)*64(4):441-4.
- Nichols KK, Mitchell GL, Zadnik K. The repeatability of clinical measurements of dry eye. *Cornea* 2004;23:272-85.
- Pflugfelder SC, Tseng SC, et al. (1998). Evaluation of subjective assessments and objective diagnostic tests for diagnosing tear-film disorders known to cause ocular irritation. *Cornea* 17(1):38-56.
- Vitali C, Moutsopoulos HM, et al. (1994). The European Community Study Group on diagnostic criteria for Sjogren's syndrome. Sensitivity and specificity of tests for ocular and oral involvement in Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 53(10):637-47.
- Welch D, Ousler G. An approach to a more standardized method of evaluating tear film break-up time. *Invest Ophthalmol Vis Sc*2003; 2485/B324.

APPENDIX 8

APPENDIX 8		
DEWS	DRY EYE: DIAGNOSTIC TEST TEMPLATE	
RAPPORTEUR	A.J.Bron	19th Oct 2004
TEST	Schirmer-1 Test — without anesthesia	
TO DIAGNOSE	Dry Eye	REFERENCES
VERSION	[V1]	
DESCRIPTION	An estimation of tear flow stimulated reflexly by insertion of a filter paper into the conjunctival sac.	
NATURE of STUDY	Diagnostic value of the Schirmer 1 test, Rose bengal staining and a test of lysozyme tear level in sicca syndrome. Normal controls: 550 Age 20-74 years M=F in each 5 y band Sicca syndrome: 43 F32; M11	
CONDUCT of TEST	Schirmer-1 test: The unanesthetized eye Schirmer paper strips Schirmer strips inserted over the lower lid margin, midway between the middle and outer third (assumed). Closed eye (assumed). Read at 5 minutes [No further details]	van Bijsterveld 1969
RESULTS of STUDY	Schirmer-1: With a cut of ≤ 5.5 mm the probability of misclassification of patients was 15% and of controls was 17%. No significant differences between men and women at each 5 year age band, but Schirmer value fell with age. Note 107 controls had wetting > 30 mm	
Video need	Not available	
Materials	• Schirmer Papers (5x35mm Whatman No 1)	
Standardization	Time of day [√] Temperature [√] Humidity [√] Air speed [√] Illumination [√]. Assumed to influence.	
Variations of technique	• Calibrated and dyed papers (Eagle Vision - blue) • Paper housed in impervious wrap, to reduce evaporation.	Esquivel and Holly
Sensitivity	Differentiating 'sicca' from normals: (true positives) [85%] ≤ 5.5 mm cut off	van Bijsterveld 1969
Specificity	(100 – false positives) [83%] ≤ 5.5 mm cut off	van Bijsterveld 1969
Test problems	Full details of Schirmer not stated in this paper. Two eye data was pooled for analysis, for all measures (ie. Including rose bengal and lysozyme)	
Glossary	'sicca' = keratoconjunctivitis sicca = dry eye. In this study it probably equates with aqueous-deficient dry eye.	

REFERENCE

van Bijsterveld OP (1969). Diagnostic tests in the sicca syndrome. *Arch Ophthalmol* 82:10-14

Holly FJ, Esquivel ED. Lacrimation kinetics as determined by a novel technique, in Holly FJ (ed). *The preocular tear film*. Lubbock TX, Lubbock Dry Eye Institute, 1986, pp 76-88

APPENDIX 9

DEWS	DRY EYE: DIAGNOSTIC TEST TEMPLATE	
RAPPORTEUR	Michael A. Lemp	16th Oct 2004; 15th March 2006
TEST	Tear Osmolarity	
TO DIAGNOSE	Global test for dry eye	Sullivan 2004
VERSION of TEST	OcuSense Volume Independent Tear Osmometer	
DESCRIPTION	This "lab-on-a-chip" test uses a combination of impedance information with sophisticated mathematics to derive tear film osmolarity. A small nanoliter tear sample is obtained with a standard micropipette and is then automatically transferred to a chip surface. A precise readout is obtained in seconds after the transfer.	
CONDUCT of TEST	<ol style="list-style-type: none"> 1. Snap microchip in place 2. Touch lower lid with microcapillary 3. Let capillary action draw a few nL 4. Place capillary in machine 5. Read osmolarity 	
Web video	Available:[No]	
Materials	<ul style="list-style-type: none"> • 1-lambda microcapillary • microchip • Both available from OcuSense 	
Standardization	Time of day [√] Temperature [√] Humidity [√] Air speed [√] Illumination [√] Assumed to influence Other: [Avoid reflex tearing] White et. al. Showed that use of a slit lamp has upwards of a 7 mOsm/kg effect on the value of osmolarity due to the induction of reflex tearing. Overstimulation during collection is discouraged. Reflex tears have far lower osmolarity (≈ 5%, Nelson, 1986) than basal tears.	White et al 1993 Nelson et al 1986
Repeatability	Intra-observer agreement. [] Inter-observer agreement. [< 2.6% 1st prototype]	Sullivan B 2004
Sensitivity	(true positives) [projected 94%] ≥ 318 mOsm: –provisional	Sullivan B 2004
Specificity	(100 – false positives) [projected 84%]	Sullivan B 2004
Test problems	Limited availability	
Test solutions	Commercial development	
FORWARD LOOK	This is a high throughput test that can be performed by a technician, and currently carries a miscellaneous CPT.	

REFERENCES

- Farris RL. Tear osmolarity—a new gold standard? *Adv Exp Med Biol* 350:495-503, 1994
- Nelson JD, Wright JC. Tear film osmolarity determination: an evaluation of potential errors in measurement. *Curr Eye Res* Sep;5(9):677-81, 1986
- Sullivan B, et al. 4th International Conference on the Lacrimal Gland, Tear Film & Ocular Surface and Dry Eye Syndromes. 11/20/04
- White KM, Benjamin WJ, Hill RM. Human basic tear fluid osmolarity. I. Importance of sample collection strategy. *Acta Ophthalmol (Copenh)* Aug;71(4):524-9, 1993