



Figure 1. Overall organization of the clinical trial. Reprinted with permission from: Spriet A, Dupin-Spriet T. Clinical trials and quality (chapter 1), in *Good practice of clinical drug trials*. Switzerland, Karger, 2005, ed 3, p 7.

局所投与対照薬の保湿および潤滑効果も、ドライアイ疾患の症状をベースラインより改善させたと考えられる。試験に参加するだけで、コンプライアンスが向上することが証明されている。^{3,5} 治療への無作為化の後、対照群と実薬群の双方で観察された改善は、被験者および観察者が、提示された治療に望ましい効果を期待し、それを望んでいることを反映したものと考えられる。この現象は「無作為化への期待」と呼ばれ、割り付けられたいずれかの治療に対する反応に影響すると思われる。

B. 評価およびアウトカムのパラメータ

文献のレビューにより、シルマー試験、涙液層破壊時間 (TFBUT)、生体染色点数、および不快な症状が、ドライアイの臨床試験で使用される最も一般的なエンドポイントであることが判明した。また、涙液代用品、抗炎症薬、分泌促進薬などの被験薬の性質によって、試験ごとにさまざまなマーカーが使用されている。このレビューの結果、涙液代用品を使う試験の試験期間は6~8週間、抗炎症薬や分泌促進薬の場合はそれより長い8~12週間 (3~12ヶ月のフォローアップ期間を伴う) と、比較的短期間であることが示された。

上記のエンドポイント以外に、抗炎症薬を使用した試験では、インプレッション・サイトロジー (杯細胞の数、上皮形態、HLA DR、CD3、4、8、40、Apo2.7の発現およびサイトカイン・プロファイル) を含む検査、バイオマーカーおよびエンドポイントが使用された。分泌促進薬の試験では、浸透圧、MUC 1、2、4および5AC mRNAの発現も観察された。上記の一般的なエンドポイント以外に、ゴーグルや涙点プラグなど、涙液の保持に関わる用具に関する試験では、涙液クリアランス率、涙液浸透圧およびtear functional index (TFI)、ならびに環境の湿度および温度の標準化が考慮された。これらのパラメータは、1) 人口涙液⁴⁷⁻⁵²、2) コルチコステロイド^{53,54} およびサイクロスポリン⁵⁵⁻⁶¹ を含む抗炎症薬、3) 自己血清⁶²⁻⁶⁶ や水分⁶⁷⁻⁷² およびムチン⁷³⁻⁷⁸ などの分泌を刺激する分泌促進薬、4) 医療用具⁷⁹⁻⁸⁶、およびその他の治療⁸⁷⁻⁸⁸ の評価に使用されている。

C. ドライアイの臨床試験について提示されている特性

ドライアイ臨床試験の選択基準では、提案されている治療または介入の作用機序に基づき、治療または介入が有効性を示すと考えられる潜在的な反応集団を特定すべきである。選択および除外基準では、交絡変数および平均への回帰を回避または最小限にする特定の集団を選択すべきである。除外基準については、上記のセクションIVに詳述している。

試験する医薬品または介入の作用機序に応じた治験実施計画書が最適である。アウトカム変数は、試験する医薬品または介入の作用機序に合致するように選択すべきである。分科委員会は、技術の継続的な発展に応じて、今後の試験には疾患状態のバイオマーカーおよび/または代理マーカーを選択するよう強く推奨するが、そうした代理マーカーのバリデーションが必要なことを認識している。例えば、涙液浸透圧の上昇は、ドライアイのマーカーとして確立されており、測定には、複数の方法がある。

代理マーカーには、直接マーカーと相関マーカーがある。直接代理マーカーとは、涙液浸透圧の指標としての涙液の伝

導性など、一次マーカーと同じ物理的・化学的特性から派生したものである。相関代理マーカーとは、炎症マーカーとしての1つの炎症サイトカインレベルなど、一次マーカーと相関関係があるが、他の機序によっても生成されるマーカーである。

ドライアイ疾患では、徴候または症状の可変性が、特定の時点での環境または眼を使うタスクによって大きく影響される可能性があり、疾患の活動性に関する確実かつ持続的な代理マーカーの測定値を特定の治療または介入の有効性を測る妥当な指標と見なすべきである。アウトカム指標は、十分な正確性と再現性を伴い測定できるものとするべきである。主要アウトカムパラメータの測定は、十分に検証された試験によって行われるべきである。これは、疾患の臨床徴候および代理指標ならびに不快感や視覚障害という症状にも当てはまる。⁸⁹⁻⁹⁶ 主要アウトカム変数とは、有効なアウトカム解析の症状または徴候と考えられるが、国によっては、規制当局の承認に双方が必要な場合がある。症状は、視覚的アナログ評価スケール (VAS) やリッカートスコアなどの十分に確立されたスコアシステムによってグレード付けが行なわれるべきである。^{2,97}

ドライアイの臨床試験において、プラセボおよび溶媒に対する顕著な反応を認識したことから、分科委員会は、いくつかの事項について観察を行なった。本質的に潤滑効果を欠く真のプラセボがなかったことから、非治療群の設定を考慮し得る。こうしたデザインには、治験審査委員会による制限の可能性があり、患者がアウトカムに交絡する可能性のある一般薬の潤滑剤を間欠的に使用する傾向もあるが、こうしたデザインの検討には利点がある。こうした治験実施計画がない場合、分科委員会は、1) 治療の開始を治験責任医師と被験者の双方に公表しない無作為化盲検、または2) すべての患者にまず実薬を投与し、次に溶媒に無作為化する離脱試験の検討を提案する。こうしたデザインの利点のひとつとして、すべての被験者が試験のある時点で実薬を投与されることで、被験者が十分にデザインされた試験への参加に積極的になることが挙げられる。

分科委員会は、下記のアウトカムパラメータを含めるよう提言する：

1. 視覚機能の客観的指標 (例、機能的視力)
2. 涙液の量および生成量の同定 (例、シルマー試験またはフルオレセイン希釈試験)
3. 涙液層安定性の同定 (例、フルオレセインTFBUTまたはビデオケラトグラフィーなどの非侵襲的TFBUT用具による涙液層破壊時間)⁹⁶
4. 涙液組成の測定 (例、浸透圧、特定の蛋白質含有量の同定、または涙液に含まれる炎症メディエータの測定)
5. 眼表面の完全性の測定。

眼表面の完全性の同定は、現段階では、フルオレセインおよびリサミングリーン、ならびにローズベンガルを用いた眼表面の染色が最適であるということ意見が一致しているが (適切な濃度に関する問題およびバリアフィルターの使用については、診断方法分科委員会の報告書のパラメータを参照)⁹⁸、こうした評価の限界が過去の臨床試験において記録されている。^{58,69,76} 標準化されたグレード付けシステムでは、角膜と結膜の染色を個別にグレード付けし、個々の領域のスコア、ならびに各領域を組み合わせたスコアを分析用に記録

REFERENCES

(Parenthetical codes following some references indicate level of evidence according to the American Academy of Ophthalmology Preferred Practices guidelines.)

1. Foulks GN. Challenges and pitfalls in clinical trials of treatments for dry eye. *Ocul Surf* 2003;1:21-36
2. Chow SC, Liu J-P. Design and analysis of clinical trials: concept and methodologies. John C Wiley and Co, New York, 1998. pp5,6,180
3. Hrobjartsson A, Gotzsche PC. Is the placebo powerless? An analysis of clinical trials comparing placebo with no treatment. *N Engl J Med* 2001;345:1277-8
4. Wehrauch TR, Gauler TC. Placebo—efficacy and adverse effects in controlled clinical trials. *Arzneimittel-Forschung* 1999;49:385-93
5. Shapiro AK, Shapiro E. The powerful placebo. Johns Hopkins University Press, Baltimore, 1997, p149
6. Belorgey C, Demarez JP, Jaillon P, Giens XVII. Good clinical practice in clinical trials: training physicians, incentives to apply good clinical practice and assessment of compliance. *Therapie* 2002;57:339-46
7. Bohaychuk W, Ball G. Conducting GDP-compliant clinical research. Chichester, John Wiley and Sons: 1999
8. Bohaychuk W, Ball G. Standard operating procedures for clinical research personnel. *Quality Assurance J* Part 1, 1998;3:137-50. Part 2, 2000;4:31-46. Part 3, 2000;4:95-106. Part 4, 2000;4:151-68. Part 5, 2000;4:211-23. Part 6, 2001;5:37-47. Part 7, 2001;5:91-112. Part 8, 2001;5:163-73. Part 9, 2001;5:221-40. Part 10, 2002;6:23-32. Part 11, 2002;6:33-43. Part 12, 2002;6:103-11. Part 13, 2002;6:187-95. Part 14, 2002;6:235-44. Part 15, 2003;7:41-9. Part 16, 2003;7:100-12
9. Gerlis L. Sample standard operating procedures for good clinical practice. Richmond, PJB Publications, 1988
10. Spiet A, Dupin-Spriet T. Evaluation des thérapeutiques, in Herve P, Riffe G, Vuitton DA, et al (eds). Transplantation d'organes et greffes de tissus. Paris, INSERM, John Libbey, 1994;77-97
11. Spriet A, Dupin-Spriet T, Simon P. Methodology of clinical drug trials. Basel, Karger, 1994
12. DeAngelis C, Fontanarosa PB, Flanagin A. Reporting financial conflicts of interest and relationships between investigators and research sponsors. *JAMA* 2001;286:89-91
13. Decoster G, Wahl M. Insuring subjects in clinical trials: sponsors need to work through a regulatory maze. *Appl Clin Trials* 1998;7:30-6
14. Dupin-Spriet T, Spriet A. Des essais cliniques pour un dossier international. Quelles difficultés? *STP Pharma Pratiques* 1993;3:1-5
15. European Parliament and Council of the European Union. Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council of April 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use. *Official Journal of the European Communities* L15.2001;L121/34-44/34-44.
16. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Explanatory note and comments to the ICH harmonized tripartite guideline E6: Note for Guidance on Good Clinical Practice (CPMP/ICH/135/95, CPMP/768/97. 8 September 1997
17. European Commission Enterprise Directorate-General. The rules governing medicinal products in the European Union. Volume 4, Good Manufacturing Practices, Annex 13, Manufacture of investigational medicinal products. July 2003
18. Horton R. Conflicts of interest in clinical research: opprobrium or obsession? *Lancet* 1997;349:1112-3
19. Hvidberg EF. Achieving investigator compliance. *Drug Information J* 1993;27:1107-10
20. Imada S. An update on good clinical practice legislation in Japan. *Quality Assurance J* 1998;3:37-42
21. Inoue K, Hasebe S. The quality assurance and quality control issue for sponsors on GCP compliance in Japan. *Quality Assurance J* 1999;3:65-9
22. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH topic E3. Structure and content of clinical study report. November 1995
23. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH topic E6. Note for guidance on good clinical practice. July 1996
24. International Conference on Harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use. ICH topic E9. Statistical principles for clinical trials. February 1998
25. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH topic S4A. Note for guidance on duration of chronic toxicity in animals rodent and non rodent toxicity testing. November 1998

する（適切なグレード付けシステムについては、診断方法分科委員会の報告書を参照）。⁹⁸ グレード付けシステムでは、健常被験者でも起こり得る、角膜の下鼻側（inferonasal）四分円の、1点または2点の染色は許容すべきである。⁹⁹⁻¹⁰⁷ 結膜の小丘および半月襞の染色は、健常被験者の大半に生じるため、計数しない。¹⁰¹

特定の治験実施計画におけるアウトカム指標として利用できるその他の検査として、インプレッション・サイトロジーおよびフロー・サイトメトリーが含まれる（選択した試験に関しては、適切な方法および染色手順についての診断方法分科委員会報告書のパラメータを参照）。⁹⁸ 涙液層安定性の測定、涙液メニスカス量の測定、あるいは眼表面の保護および上皮浸透圧の測定における技術の進歩により、将来的には、涙液層の機能および眼表面の完全性をより正確に判断できるようになると考えられる。しかし、現時点では、臨床試験においてそれらの妥当性は十分に検証されていない。

涙液層の異常、眼表面の損傷、および機能低下に関する複数の臨床パラメータを使った多因子疾患のアウトカム解析では、疾患重症度の総合指数が利用できると考えられる。このアプローチは、コンセンサス開発された疾患重症度を示す複数の記述子評価のための American Congress of Rheumatology (ACR) 指数 (ACR50 および ACR70) を用いて、リウマチ疾患の評価に利用されてきた。現在、ドライアイ疾患におけるこうした総合指数の評価は不十分であり、検証済みの指数はない。委員会は、ドライアイ疾患を評価するためのこうした指数の開発と検証を必要かつ今後考慮すべき分野と見なしている。

適切かつ慎重に計画された統計解析は、臨床試験データの評価において不可欠である。解析戦略は、臨床試験用に選択された主要アウトカム変数に左右されるため、データ収集の開始前に選択しなければならない。データの一次解析に際し intention-to-treat 解析の一般原則が順守されなければならない。

VI. 多施設および国際共同臨床試験の特徴

分科委員会は、各国の施設で利用される基準の開発を提案している。こうした国際共同試験の検討において重要となるのが、統一された用語の使用である。そのためには、明確化かつ正確化を期すため翻訳および逆翻訳を行なう必要がある。用語法における文化的または民族的含蓄または含意を解明する必要がある。測定およびデータの記録に関する標準的な手順を用いてアウトカム変数を一貫して解釈すべきである。検査手順は、標準化された試薬、標準化された手順、ならびに一貫した結果の記録法を用いた統一的なものとすべきである。治験責任医師、治験コーディネータおよび技術者の認可を含め、データ収集者および観察者の技術的レベルを維持する必要がある。集団の違い（人種、民族性、気候）に関連するバイアスを低減させるための取り組みを行うべきである。

以下の付録は、www.tearfilm.org で入手できる：

- ・付録1 手順説明書の概要
- ・付録2 医薬品の臨床試験の実施の基準に関するガイドライン
- ・付録3 被験薬に関する治験薬概要書の記述
- ・付録4 被験薬の使用
- ・付録5 有害事象および管理の問題

26. European Agency for Evaluation of Medicinal Products. ICH topic M3(M). Note for guidance on non-clinical safety studies for the conduct of human clinical trials for pharmaceuticals. November 2000
27. Lacombe D. Insuring international clinical trials. An academic viewpoint. *Appl Clin Trials* 1998;7:24-9
28. Moses H, Martin JB. Academic relationships with industry. A model for biomedical research. *JAMA* 2001;285:933-5
29. US Code of Federal Regulations. Title 21: Food and Drugs. Part 50: Protection of human subjects. Part 56: Institutional review boards. Part 312: Investigational new drug application. April 2003
30. US Food and Drug Administration. Guidance for industry. Financial disclosure by clinical investigators. March 20, 2001
31. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH topic E6. Good clinical practice consolidated guideline. Section 7: Investigator's brochure. July 1996
32. Dupin-Spriet T, Spriet A. Les bonnes pratiques de fabrication des médicaments pour essai clinique, in *Medicament, Ethique et Realite Industrielle. La réglementation pharmaceutique—Principes et philosophie*. Paris, Editions de Sante 1996
33. International Air Transport Association. IATA dangerous goods regulations 44th edition, 2003
34. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH topic Q1A (R2). Stability testing of new drug substances and products. August 2003
35. Lantz RJ Jr. Stability aspects of clinical supplies and scale-up studies. *Drug Development Industrial Pharmacy* 1984;10:1425-32
36. US Food and Drug Administration. Center for Drugs and Biologics. Office of Drug. Department of Health and Human Services. Guideline for submitting documentation for the stability of human drugs and biologics. Rockville, Food and Drug Administration, 1987
37. Begaud B, Evreux JC, Jouglard J, Lagier G. [Imputation of the unexpected or toxic effects of drugs. Actualization of the method used in France]. *Therapie* 1985;40:111-8
38. European Commission Enterprise Directorate-General. Detailed guidance on the European database of suspected unexpected serious adverse reactions (Eudravigilance—clinical trial module). April 2003
39. European Commission Enterprise Directorate-General. Detailed guidance for the request for authorization of a clinical trial on a medicinal product for human use to the competent authorities, notification of substantial amendments and declaration of the end of the trial. April 2003
40. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH topic E2A. Clinical safety data management: definitions and standards for expedited reporting: availability, notice. November 1994
41. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH topic E2B (M). Maintenance of the ICH guideline on clinical safety data management: data elements for transmission of individual case safety reports. February 2001.
42. Karch FE, Lasagna L. Toward the operational identification of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1977;21:247-54
43. US Code of federal regulations title 21, volume 5. Part 312 Investigational New Drug application. Subpart B Section 312.32 IND safety reports.
44. Ousler G, Gomes PJ, Welch D, Abelson MB. Methodologies for the study of ocular surface disease. *Ocul Surf* 2005;3:143-54
45. Ousler GW 3rd, Abelson MB, Nally LA, et al: Evaluation of time to 'natural compensation' in normal and dry eye subject populations during exposure to a controlled adverse environment. *Adv Exp Med Biol* 2002;506 (PtB):1057-63
46. Abelson MB, Ousler GW3rd, Nally LA, et al: Alternative reference values for tear film break up time in normal and dry eye populations. *Adv Exp Med Biol* 2002;506(Pt B):1121-5
47. Lopez Bernal D, Ubels JL. Quantitative evaluation of the corneal epithelial barrier: effect of artificial tears and preservatives. *Curr Eye Res* 1991;10:645-56 (LAI)
48. Lopez Bernal D, Ubels JL. Artificial tear composition and promotion of recovery of the damaged corneal epithelium. *Cornea* 1993;12:115-20 (LAI)
49. Gilbard JP, Farris RL. Tear osmolarity and ocular surface disease in keratoconjunctivitis sicca. *Arch Ophthalmol* 1979;97:1642-6 (LAI)
50. Christensen MT, Cohen S, Rinehart J, et al. Clinical evaluation of an HP-guar gellable lubricant eye drop for the relief of dryness of the eye. *Curr Eye Res* 2004;28:55-62 (LAI)
51. Sand BB, Marner K, Norn MS. Sodium hyaluronate in the treatment of keratoconjunctivitis sicca. A double masked clinical trial. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1989;67:181-3 (LAI)
52. Nelson JD, Farris RL. Sodium hyaluronate and polyvinyl alcohol artificial tear preparations. A comparison in patients with keratoconjunctivitis sicca. *Arch Ophthalmol* 1988;106:484-7 (LAI)
53. Pflugfelder SC, Maskin SL, Anderson B, et al. A randomized, double-masked, placebo-controlled, multicenter comparison of loteprednol etabonate ophthalmic suspension, 0.5%, and placebo for treatment of keratoconjunctivitis sicca in patients with delayed tear clearance. *Am J Ophthalmol* 2004;138:444-57 (LAI)
54. Avunduk AM, Avunduk MC, Varnell ED, Kaufman HE. The comparison of efficacies of topical corticosteroids and nonsteroidal anti-inflammatory drops on dry eye patients: a clinical and immunocytochemical study. *Am J Ophthalmol* 2003;136:593-602 (LAI)
55. Gunduz K, Ozdemir O. Topical cyclosporin treatment of keratoconjunctivitis sicca in secondary Sjogren's syndrome. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1994;72:438-42 (LAI)
56. Laibovitz RA, Solch S, Andriano K, et al. Pilot trial of cyclosporine 1% ophthalmic ointment in the treatment of keratoconjunctivitis sicca. *Cornea* 1993;12:315-23 (LAI)
57. Stevenson D, Tauber J, Reis BL. Efficacy and safety of cyclosporin A ophthalmic emulsion in the treatment of moderate-to-severe dry eye disease: a dose-ranging, randomized trial. The Cyclosporin A Phase 2 Study Group. *Ophthalmology* 2000;107:967-74 (LAI)
58. Sall K, Stevenson OD, Mundorf TK, Reis BL. Two multicenter, randomized studies of the efficacy and safety of cyclosporine ophthalmic emulsion in moderate to severe dry eye disease. CsA Phase 3 Study Group. *Ophthalmology* 2000;107:631-9 (LAI)
59. Kunert KS, Tisdale AS, Gipson IK. Goblet cell numbers and epithelial proliferation in the conjunctiva of patients with dry eye syndrome treated with cyclosporine. *Arch Ophthalmol* 2002;120:330-7 (LAI)
60. Brignole F, Pisella PJ, De Saint Jean M, et al. Flow cytometric analysis of inflammatory markers in KCS: 6-month treatment with topical cyclosporin A. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42:90-5 (LAI)
61. Kunert KS, Tisdale AS, Stern ME, et al. Analysis of topical cyclosporine treatment of patients with dry eye syndrome: effect on conjunctival lymphocytes. *Arch Ophthalmol* 2000;118:1489-96 (LAI)
62. Poon AC, Geerling G, Dart JK, et al. Autologous serum eyedrops for dry eyes and epithelial defects: clinical and in vitro toxicity studies. *Br J Ophthalmol* 2001;85:1188-97 (LB2)
63. Tananuvat N, Daniell M, Sullivan LJ, et al. Controlled study of the use of autologous serum in dry eye patients. *Cornea* 2001;20:802-6 (LA2)
64. Kojima T, Ishida R, Dogru M, et al. The effect of autologous serum eye-drops in the treatment of severe dry eye disease: a prospective randomized case-control study. *Am J Ophthalmol* 2005;139:242-6 (LAI)
65. Noble BA, Loh RS, MacLennan S, et al. Comparison of autologous serum eye drops with conventional therapy in a randomised controlled crossover trial for ocular surface disease. *Br J Ophthalmol* 2004;88:647-52 (LAI)
66. Tsubota K, Goto E, Fujita H, et al. Treatment of dry eye by autologous serum application in Sjogren's syndrome. *Br J Ophthalmol* 1999;83:390-5 (LB2)
67. Gilbard JP, Rossi SR, Heyda KG, Dart DA. Stimulation of tear secretion by topical agents that increase cyclic nucleotide levels. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1990;31:1381-8 (LAI)
68. Gilbard JP, Rossi SR, Heyda KG, Dart DA. Stimulation of tear secretion and treatment of dry-eye disease with 3-isobutyl-1-methylxanthine. *Arch Ophthalmol* 1991;109:67;2-6 (LAI)
69. Tauber J, Davitt WF, Bokosky JE, et al. Double-masked, placebo-controlled safety and efficacy trial of diquafosol tetrasodium (INS365) ophthalmic solution for the treatment of dry eye. *Cornea* 2004;23:784-92 (LAI)
70. Mundasad MV, Novack GD, Allgood VE, et al. Ocular safety of INS365 ophthalmic solution: a P2Y(2) agonist in healthy subjects. *J Ocul Pharmacol Ther* 2001;17:173-9
71. Yerxa BR, Mundasad M, Sylvester RN, et al. Ocular safety of INS365 ophthalmic solution, a P2Y2 agonist, in patients with mild to moderate dry eye disease. *Adv Exp Med Biol* 2002;506(Pt B):1251-7 (LB2)
72. Fujihara T, Murakami T, Fujita H, et al. Improvement of corneal barrier function by the P2Y(2) agonist INS365 in a rat dry eye model. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42:96-100
73. Fujihara T, Murakami T, Nagano T, et al. INS365 suppresses loss of corneal epithelial integrity by secretion of mucin-like glycoprotein in a rabbit short-term dry eye model. *J Ocul Pharmacol Ther* 2002;18:363-70
74. Yerxa BR, Douglass JG, Elena PP, et al. Potency and duration of action of synthetic P2Y2 receptor agonists on Schirmer scores in rabbits. *Adv Exp Med Biol* 2002;506(Pt A):261-5
75. Nakamura M, Endo K, Nakata K, Hamano T. Gefarnate stimulates secretion of mucin-like glycoproteins by corneal epithelium in vitro and protects

- corneal epithelium from desiccation in vivo. *Exp Eye Res* 1997;65:569-74 (LA1)
76. Hamano T. Dry eye treatment with eye drops that stimulate mucin production. *Adv Exp Med Biol* 1998;438:965-8 (LA2)
 77. Jumblatt JE, Cunningham LT, Li Y, Jumblatt MM. Characterization of human ocular mucin secretion mediated by 15(S)-HETE. *Cornea* 2002;21:818-24 (LA1)
 78. Jackson RS 2nd, Van Dyken SJ, McCartney MD, Ubels JL. The eicosanoid, 15-S-HETE, stimulates secretion of mucin-like glycoprotein by the corneal epithelium. *Cornea* 2001;20:516-21 (LA1)
 79. Tuberville AW, Frederick WR, Wood TO. Punctal occlusion in tear deficiency syndromes. *Ophthalmology* 1982;89:1170-2 (LA1)
 80. Willis RM, Folberg R, Krachmer JH, Holland EJ. The treatment of aqueous-deficient dry eye with removable punctal plugs. A clinical and impression-cytologic study. *Ophthalmology* 1987;94:514-8 (LA1)
 81. Yen MT, Pflugfelder SC, Feuer WJ. The effect of punctal occlusion on tear production, tear clearance, and ocular surface sensation in normal subjects. *Am J Ophthalmol* 2001;131:314-23 (LA1)
 82. Balam M, Schaumberg DA, Dana MR. Efficacy and tolerability outcomes after punctal occlusion with silicone plugs in dry eye syndrome. *Am J Ophthalmol* 2001;131:30-6 (LA1)
 83. Tsubota K, Yamada M, Urayama K. Spectacle side panels and moist inserts for the treatment of dry-eye patients. *Cornea* 1994;13:197-201 (LA2)
 84. Tsubota K. The effect of wearing spectacles on the humidity of the eye. *Am J Ophthalmol* 1989;108:92-3 (LA2)
 85. Gresset J, Simonet P, Gordon D. Combination of a side shield with an ocular moisture chamber. *Am J Optom Physiol Opt* 1984;61:610-2 (LA2)
 86. Korb DR, Greiner JV, Glonek T, et al. Effect of periocular humidity on the tear film lipid layer. *Cornea* 1996;15:129-34 (LA2)
 87. Sommer A. Treatment of corneal xerophthalmia with topical retinoic acid. *Am J Ophthalmol* 1983;95:349-52 (LA1)
 88. Nelson JD, Gordon JF. Topical fibronectin in the treatment of keratoconjunctivitis sicca. Chiron Keratoconjunctivitis Sicca Study Group. *Am J Ophthalmol* 1992;114:441-7 (LA1)
 89. 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 (LA1)
 90. 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 (LA1)
 91. Nichols KK, Begley CG, Caffery B, Jones LA. Symptoms of ocular irritation in patients diagnosed with dry eye. *Optom Vis Sci* 1999;76:838-44 (LA1)
 92. Schein OD, Tielsch JM, Munoz B, et al. Relation between signs and symptoms of dry eye in the elderly. A population-based perspective. *Ophthalmology* 1997;104:1395-401 (LA1)
 93. Bjerrum KB. Test and symptoms in keratoconjunctivitis sicca and their correlation. *Acta Ophthalmol Scand* 1996;74:436-41 (LA1)
 94. 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 (LA1)
 95. Nichols KK. Patient-reported symptoms in dry eye disease. *Ocul Surf* 2006;4:137-145. de Paiva CS, Lindsey JL, Pflugfelder SC. Assessing the severity of keratitis sicca with videokeratographic indices. *Ophthalmology* 2003;110:1102-9 (LA1)
 97. www.socialresearchmethods.net/kb/scallik.htm (Accessed July 24, 2006).
 98. (No authors listed). Methodologies to diagnose and monitor dry eye: report of the Diagnostic Methodology Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007). *Ocul Surf* 2007;5:108-152
 99. 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
 100. Norn MS. Vital staining of Cornea and conjunctiva. *Acta Ophthalmol* 1972;Supp 113:3-66
 101. Norn MS. Lissamine green vital staining of Cornea and conjunctiva. *Acta Ophthalmol* 1973;51:483-91
 102. Norn MS. Vital staining of Cornea and conjunctiva. *Acta Ophthalmol (Kbh)* 1962;40:389-401
 103. Norn MS. External eye: methods of evaluation. Copenhagen, Scriptor, 1974:51-5
 104. Korb DR, Korb JM. Corneal staining prior to contact lens wearing. *J Am Optom Assn* 1970;41:228-32
 105. Schwallie JD, McKenney CD, Long WD, McNeil A. Corneal staining patterns in normal non-contact lens wearers. *Optom Vis Sci* 1997;74:92-8
 106. Josephson JE, Caffery BE. Corneal staining characteristics after sequential instillations of fluorescein. *Optom Vis Sci* 1992;69:570-3
 107. Caffery BE, Josephson JE. Corneal staining after sequential instillation of fluorescein over 30 days. *Optom Vis Sci* 1991;68:881-9

ドライアイ疾患の管理と治療： 世界ドライアイ・ワークショップ（2007年） 管理・治療分科委員会による報告

要旨

管理・治療分科委員会のメンバーは現行のドライアイ治療の評価を行った。このトピックについて、各メンバーがそれぞれ割り当てられた側面に関するエビデンスに基づく簡潔なレビューを執筆し、分科委員会の全メンバーおよびドライアイ・ワークショップの全メンバーによるレビューとコンセンサスを経て、最終報告が執筆された。同分科委員会は、独自の文献レビューに加え、米国眼科学会の「ドライアイ優先実施パターン」および国際タスクフォース (ITF) の「ドライアイに関するデルファイ委員会」のレビューも行った。同分科委員会は、推奨治療が疾患の重篤度に基づいているITFのアプローチを支持した。同分科委員会の推奨はITF重篤度分類スキームの修正版に基づいており、治療案は治療効果のエビデンスが示されている治療メニューから選択した。

キーワード

DEWS, ドライアイ疾患, ドライアイワークショップ, 管理, 治療

Accepted for publication January 2007.

Management and Therapy Subcommittee members: **Stephen C. Pflugfelder, MD (Chair)**; Gerd Geerling, MD; Shigero Kinoshita, MD; Michael A. Lemp, MD; James McCulley, MD; Daniel Nelson, MD; Gary N. Novack, PhD; Jun Shimazaki, MD; Clive Wilson, PhD.

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

Reprints are not available. Articles can be accessed at: www.tearfilm.org.

Correspondence in regard to this chapter should be addressed to Stephen C. Pflugfelder MD, Ophthalmology-Ocular Surf Ctr, Cullen Eye Institute, 6565 Fannin Street NC 205, Houston, TX 77030. Tel: 713-798-4732. Fax: 713-798-1457. Email: stevenp@bcm.tmc.edu

©2007 Ethis Communications, Inc. *The Ocular Surface* ISSN: 1542-0124. (No authors listed). Management and therapy of dry eye disease: report of the Management and Therapy Subcommittee of the International Dry Eye Workshop (2007). 2007;5(2):163-178.

I. 序文



報告は、ドライアイ疾患の管理と治療オプションをまとめたものである。文献の裏付けデータのエビデンスレベルは、米国眼科学会「優先実施」ガイドラインの修正版（表1）に従って評価した。

II. 管理・治療分科委員会の目的

この分科委員会の目的は、エビデンスに基づく文献レビューに基づいて、ドライアイ疾患管理に対する適切な治療法を特定し、その適用順序または適用方法の推奨を行うことである。

文献中のエビデンスの質は、米国眼科学会の「優先実施パターン」シリーズで用いられているスキームの修正版に従って評価した。可能な場合は、文献の要旨ではなくピアレビュー済みの全文を使用した。本報告は、分科委員会の全メンバーおよびドライアイ・ワークショップの全メンバーによりレビューされた。論評や改訂案は分科委員会のメンバーが検討し、コンセンサスによって適切と見なされた場合は本報告に組み入れた。

Table 1. Evidence grading scheme

Clinical Studies

Level 1. Evidence obtained from at least one properly conducted, well-designed, randomized, controlled trial, or evidence from well-designed studies applying rigorous statistical approaches.

Level 2. Evidence obtained from one of the following: a well-designed controlled trial without randomization, a well-designed cohort or case-control analytic study, preferably from one or more center, or a well-designed study accessible to more rigorous statistical analysis.

Level 3. Evidence obtained from one of the following: descriptive studies, case reports, reports of expert committees, expert opinion.

Basic Science Studies

Level 1. Well-performed studies confirming a hypothesis with adequate controls published in a high-impact journal.

Level 2. Preliminary or limited published study.

Level 3. Meeting abstracts or unpublished presentations.

This evidence grading scheme is based on that used in the American Academy of Ophthalmology Preferred Practice Pattern series.

OUTLINE

- I. 序文
- II. 管理・治療分科委員会の目的
- III. 現行のドライアイ治療の評価
 - A. 涙液補充：潤滑剤
 1. 一般的特性と効果
 2. 防腐剤
 4. 浸透圧
 5. 増粘剤
 6. 要旨
 - B. 涙液保持
 1. 涙点閉鎖
 - a. 原理
 - b. 種類
 - c. 臨床試験
 - d. 適応および禁忌
 - e. 合併症
 - f. 要旨
 2. 保湿眼鏡
 3. コンタクトレンズ
 - C. 涙液分泌の刺激：分泌促進薬
 - D. 生物学的代用涙液
 1. 血清
 2. 唾液腺の自家移植
 - E. 抗炎症治療
 1. シクロスポリン
 2. コルチコステロイド
 - a. 臨床試験
 - b. 基礎研究
 3. テトラサイクリン
 - a. テトラサイクリンとその誘導体の特性
 - 1) 抗菌性
 - 2) 抗炎症性
 - 3) 抗血管新生性
 - b. テトラサイクリンの臨床適用
 - 1) 酒さ性産瘡
 - 2) 慢性後部眼瞼炎：マイボーム腺炎、マイボーム腺機能不全
 - 3) 用量と安全性
 - F. 必須脂肪酸
 - G. 環境的な戦略
- IV. 推奨治療
- V. 未解決の疑問と将来の方向性

III. 現行のドライアイ治療の評価

A. 涙液補充：潤滑剤

I. 一般的特性と効果

「人工涙液」という用語は、そのように呼ばれる大半の製品にとっては誤った呼称である。なぜなら、それらの製品はヒト涙液の組成を再現していないからである。比較的最近の製剤の一部はヒト涙液の電解質組成を再現している (TheraTears® [Advanced Vision Research、マサチューセッツ州ウォーバーン]) が、人工涙液と呼ばれる製品の大半は

潤滑剤として作用する^{1,2}。現在米国で入手可能な眼潤滑剤は、米国食品医薬品局 (FDA) の OTC 医薬品に関するモノグラフ (21 CFR 349) に基づいて承認されており、臨床的な有効性には基づいていない。同モノグラフは、許可された有効成分 (粘稠剤、乳化剤、界面活性剤、増粘剤など) と濃度を規定しているが、活性のない添加物や溶液のパラメータに関しては限定的なガイダンスを提供するにとどまっている。米国内で販売されている人工涙液に使用される一部の不活性成分 (Endura™ [Allergan, Inc.、カリフォルニア州アーバイン] に含まれるひまし油、Systane® [Alcon、テキサス州フォートワース] に含まれるグアーなど) は、モノグラフに記載されていない。

眼潤滑剤に含まれる成分について、それが有効成分として作用することを証明するのは困難である。有効成分があるとすれば、それは高分子基剤または増粘剤なのであるが、その実証は困難であることがわかっている。これは、現在利用可能な臨床検査を用いた臨床試験では効果や差異を検知することができないため、または現在利用可能な作用物質に潤滑効果以外の識別可能な臨床作用がないためである。一部の人工涙液は、直接比較において他のものより刺激症状またはオキュラーサーフェスの色素染色を減少させることに成功していることが示されているが、幅広いさまざまな眼潤滑剤を評価する大規模な盲検比較臨床試験は実施されていない。

眼潤滑剤や人工涙液にはどのような臨床効果があるのだろうか。眼を潤滑化するのか、不足している涙液成分を補充するのか、上昇した涙液層の浸透圧を低下させるのか、それとも炎症性物質や炎症誘発性物質を希釈または洗浄するのか。正常なヒト涙液に含まれる必須成分を洗い流してしまう場合もあるのか。これらは、より感度の高い臨床検査によってオキュラーサーフェスの変化を検知できるようになる中で、説明が待たれる疑問である。

ドライアイ疾患患者に対するケアの1番の目標は、患者の眼の快適さや生活の質を向上させ、オキュラーサーフェスおよび涙液層を正常な恒常状態に戻すことである。症状を完全に払拭できることはほとんどないが、多くの場合は改善が可能であり、生活の質の向上へとつながる。点眼潤滑剤がドライアイに伴うオキュラーサーフェスおよび涙液層の異常を改善することを実証するのはさらに困難である。大半の臨床試験は、症状と臨床検査値の間、または臨床検査値間に有意な相関があることを実証できていない³⁻⁵。症状が軽度のドライアイが有意なローズ・ベンガル染色を示すことは珍しくない。オキュラーサーフェスおよび涙液層を正常な恒常状態に戻す薬剤が開発されるまでは、ドライアイ疾患の症状と徴候は続くであろう。

眼潤滑剤は、電解質、界面活性剤、さまざまな種類の増粘剤を含む低張緩衝液または等張緩衝液を特徴とする。理論上、理想的な人工潤滑剤は、防腐剤無添加で、カリウム、重炭酸塩、およびその他の電解質を含み、滞留時間を延長する高分子系を有するべきである^{1,6-8}。物理的性質には、中性からややアルカリ性の pH が含まれるべきである。人工涙液の浸透圧測定値には、約 181mOsm/L から 354mOsm/L まで幅がある⁹。眼潤滑剤の組成における主な変数は、電解質の濃度および選択、粘性/高分子系の浸透圧および種類、防腐剤の有無、そして防腐剤が含まれている場合はその種類に関するものである。

2. 防腐剤

ドライアイ治療における最も重大な進歩は、OTC潤滑剤から塩化ベンザルコニウム (BAK) などの防腐剤が除去されたことである。複数回使用する製品には汚染リスクがあるため、大半の製品は防腐剤を含んでいるか、汚染を最小限に抑える何らかのメカニズムを用いている。FDAは、微生物の増殖を防ぐために複数回使用の人工涙液には防腐剤を添加することを義務付けてきた¹⁰。使い捨ての単回使用バイアルには、防腐剤が義務付けられていない。防腐剤無添加製剤が広範に入手可能となることで、患者は防腐剤の毒性作用を心配せずに、より頻繁に潤滑剤を使用することができる。中等度から重度のドライアイ疾患患者にとって、防腐剤が添加されていないということは、眼潤滑剤に使用される特定の高分子剤より重大な意味を持っている。ドライアイに伴うオキュラーサーフェスの炎症は、防腐剤を添加した潤滑剤により悪化する。しかし、防腐剤無添加の液剤は、単独ではドライアイ疾患に見られるオキュラーサーフェスの炎症および上皮異常の改善に不十分である¹¹。

塩化ベンザルコニウムは、点眼潤滑剤だけでなく局所眼科用製剤において最も多く使用される防腐剤である。その上皮毒性作用については十分に立証されている¹²⁻¹⁷。BAKの毒性は、濃度、投与頻度、涙液分泌レベルまたは量、およびオキュラーサーフェス疾患の重篤度と関係している。軽度のドライアイ患者において、BAKを防腐剤として添加した点眼液は、1日4~6回以下の使用の場合、通常十分に忍容される。中等度から重度のドライアイ患者においては、涙液の分泌およびターンオーバーの低下により、BAK毒性の可能性が高くなる¹⁷。一部の患者は、BAKを含有するその他の点眼製剤 (緑内障薬など) を使用している場合があり、BAKの毒性作用への曝露が増加する。また血管収縮剤など、BAKを含有する他のOTC医薬品を乱用する患者にも、毒性が生じる可能性がある。

BAKは、細胞間結合と細胞の形状・微絨毛に影響を及ぼし、角結膜の上皮を損傷する可能性があり、最終的には細胞死につながり1~2層の上皮細胞が脱落する¹⁷。オキュラーサーフェス疾患や涙腺分泌障害のある重度ドライアイ患者や、慢性眼疾患のために防腐剤を添加した複数の点眼剤を使用する患者には、防腐剤無添加の製剤が絶対的に不可欠である。涙液分泌が大幅に低下し涙点の閉鎖した重度ドライアイ患者では、防腐剤の毒性リスクが特に高くなる。そうした患者においては、点眼した薬剤が洗い流されない。このリスクを臨床医が正しく認識していなければ、防腐剤を添加した点眼剤が高い頻度で使用される恐れがある。

OTC製剤に使用されるもうひとつの添加物に二ナトリウム (EDTA) がある。これはBAKなどの他の防腐剤の防腐効果を増大させるが、単体では防腐剤として十分ではない。一部の防腐剤無添加液剤にも使用されており、開封された単回使用バイアルにおける微生物の増殖抑制に役立つ可能性がある。EDTAの使用は防腐剤の濃度低下を可能にするかもしれないが、EDTA自体がオキュラーサーフェスの上皮に対して有毒である可能性がある。EDTAを含むHypotears PF₂ (Novartis Ophthalmics、ニュージャージー州イーストハノーバー) とEDTAを含まないRefresh[®] (Allergan, Inc.、カリフォルニア州アーバイン) の2つの防腐剤無添加液剤を比較した試験は、いずれの製剤も安全性プロファイルが同様であり、ウ

サギ角膜上皮に対して完全に無毒であることを示した¹⁸。その他の試験では、EDTA含有製剤が角膜上皮の透過性を上昇させたという結果が出ている^{19,20}。したがって、重度ドライアイ患者はEDTA含有製剤が刺激を増加させると感じる可能性がある。

防腐剤無添加の単回使用代用涙液は、ボトル入りの眼潤滑剤に比べ、メーカーにとっては製造費がかかり、患者にとっては値段が高く使用に不便である。こうした理由から、再封可能な単回使用バイアル (Refresh Free [Allergan, Inc.、カリフォルニア州アーバイン]、Tears Natural Free[®] [Alcon、テキサス州フォートワース] など) が発売された。また、複数回使用のボトル入り潤滑剤の使用を可能にし、BAK含有液剤の既知の毒性を回避するために、ポリクアッド (ポリクオタニウム-1)、亜塩素酸ナトリウム (Purite[®])、過ホウ酸ナトリウムなどの比較的毒性の低い防腐剤が開発された^{21,22}。過ホウ酸ナトリウムおよび亜塩素酸ナトリウムは「消滅型」防腐剤である (TheraTears[®] [Advanced Vision Research、マサチューセッツ州ウォーバーン]、Gentle[®] [Novartis、ニュージャージー州イーストハノーバー]、Refresh Tears[®] [Allergan, Inc.、カリフォルニア州アーバイン])。

亜塩素酸ナトリウムは、点眼後、紫外線に曝露することによって、塩化イオンと水に分解される。過ホウ酸ナトリウムは、涙液層に接触すると、水と酸素に変換される。重度ドライアイ患者では、涙液量の減少によって、消滅型防腐剤でも完全に分解されない場合があり、刺激を引き起こす可能性がある。患者は、価格と使いやすさの点から、ボトル入り製剤を好む。理想的な潤滑剤とは、複数回使用の使いやすいボトルに入り、涙液層に達する前に完全に消散する防腐剤または頻回使用しても完全に無毒かつ無刺激で完全な無菌性を維持する防腐剤を含有する潤滑剤である。これまでにこのような複数回使用の防腐剤無添加製品がひとつだけ市場に投入されている (Visine Pure-Tears[®] [Pfizer, Inc.、ニュージャージー州])。

眼軟膏やジェルもドライアイ疾患の治療に使用されている。軟膏は鉱油とペトロラタム (ワセリン) の特殊な混合によって調合される。一部の製品は、眼に刺激を与え角膜の創傷治療を遅らせる可能性のあるラノリンを含む²³。羊毛に対する過敏症がある人は、ラノリンにも敏感である可能性がある²³。一部の軟膏には、防腐剤としてパラベンが含まれており、これらの軟膏は重度ドライアイ患者において忍容性が低い。一般的に、軟膏は細菌の繁殖を補助しないため、防腐剤は必要ない。高分子量のアクリル酸クロスポリマー (カルボマー) を含有するジェルは、人工涙液より滞留時間が長い。ペトロラタム軟膏より視界がぼやける影響が少ない。

3. 電解質組成

電解質および/またはイオンを含む液剤は、ドライアイによるオキュラーサーフェスの損傷の治療に有益であることが示されている^{1,6,20,24,25}。現在のところ、カリウムおよび重炭酸塩が最も重要であると見られる。カリウムは角膜の厚みの維持に重要である⁷。涙液と同等の電解質を含む低張液剤 (TheraTears[®] [Advanced Vision Research、マサチューセッツ州ウォーバーン]) は、ドライアイのウサギモデルにおいて、2週間にわたる処置の後、結膜の杯細胞密度および角膜の

グリコーゲン含有率を上昇させ、涙液の浸透圧およびローズ・ベンガル染色を減少させた²⁵。ドライアイウサギモデルにおいて見られた結膜の杯細胞の回復は、LASIK後のドライアイ患者において裏付けられている²⁶。

重炭酸塩含有液剤は、損傷を受けた角膜上皮における上皮のバリア機能の回復を促進し、上皮の正常な超微細構造の維持を助ける。また、涙液層のムチン層の維持にも重要であると考えられる⁶。ヒト涙液の電解質組成を再現した眼潤滑剤が利用可能となっており、その例にはTheraTears_U (Advanced Vision Research、マサチューセッツ州ウォーバーン)やBION Tears[®] (Alcon、テキサス州フォートワース)がある^{1,2}。これらの製品にも重炭酸塩が含まれている。重炭酸塩は、胃内の保護的なムチンゲルの形成および維持に極めて重要であり²⁷、オキュラーサーフェスのゲル形成ムチンに対しても同様の役割を果たすと考えられる。重炭酸塩は空気に触れると二酸化炭素に変換され、プラスチック製の単回使用バイアルを通して拡散する可能性があるため、安定性を維持するためにプラスチック製バイアルをホイル包装する必要がある。

4. 浸透圧

ドライアイ患者の涙液は、正常な患者の涙液より涙液層の浸透圧(品質浸透圧)が高い^{28,29}。涙液層の浸透圧上昇は、角結膜上皮の形態的・生化学的変化を引き起こし^{18,30}、炎症を促進する³¹。この知識は、Hypotears[®] (230mOsm/L [Novartis Ophthalmics、ニュージャージー州イーストハノーバー])や、その後のTheraTears[®] (181mOsm/L [Advance Vision Research、マサチューセッツ州ウォーバーン])などの低浸透圧の人工涙液の開発に影響を与えた³²。

膠質浸透圧は、人工涙液組成において変動するもうひとつの因子である。品質浸透圧はイオンの有無に関係しているが、膠質浸透圧は主に高分子の含有量によって決まる。膠質浸透圧はoncotic pressure (膨張圧)とも呼ばれ、組織内への水の輸送調節に関わっている。膠質浸透圧の違いは膜横断的な水の流動に影響を及ぼし、水の流動は水の下流に静水圧をかけることにより止まる。この浸透圧の大きさは、膜の両側のオスモル濃度差によって決まる。上皮細胞は、細胞膜への損傷またはポンプ機構の機能不全により膨張する。損傷した細胞表面に膠質浸透圧の高い液体を加えると、角膜実質が適度な脱水状態となり、正常な細胞生理機能の回復につながる。理論上、膠質浸透圧の高い人工涙液製剤は有用であると考えられる。HollyとEsquivelは多くの異なる人工涙液製剤を評価し、検討した全製剤の中でHypotears[®] (Novartis Ophthalmics、ニュージャージー州イーストハノーバー)が最も膠質浸透圧が高いことが示された³³。その後、さらに膠質浸透圧の高い製剤が発売されている(Dwelle[®] [Dry Eye Company、ワシントン州シルバードール])。

浸透圧上昇による有害影響からの保護(浸透圧保護)は、適合溶質(グリセリン、エリスリトール、レボカルニチンなど)を組み入れたOTC点眼剤の開発につながっている(Optive[®] [Allergan, Inc.、カリフォルニア州アーバイン])。適合溶質は涙液と細胞内液の間に分散し、高浸透圧涙液による損傷から細胞を保護すると考えられている³⁴。

5. 増粘剤

涙液層の安定性は、膜貫通型ムチン(MUC-16およびMUC-4)を通じて結膜上皮および角膜上皮と相互に作用する涙液層の化学物理学的特性に左右される。古典的な3層涙液層モデルにおいて、通常、ムチン層は界面活性物質または湿潤物質と見なされており、比較的疎水性であるオキュラーサーフェスの表面張力を下げる役割を果たし、角結膜細胞を「湿潤化可能」な状態にする³³。現在では、涙液層は上皮細胞表面から離れるに従ってムチン濃度が低くなる水和ムチンゲルと表現するのが恐らく最も適切である。これは胃のムチンと同様の保護的役割を果たしている可能性がある³⁵。また、主涙腺・副涙腺およびオキュラーサーフェスの細胞によって分泌される物質の「シンク」または保管媒体としての役割も果たしている可能性がある。これは、現在利用可能な水含有潤滑剤の大半がオキュラーサーフェスの正常な恒常性回復において最低限の有効性しか持たない理由であると考えられる。人工潤滑剤は、涙液層中の刺激物質または有毒物質を洗浄・希釈することに加え、ゲル形成ムチンに水分を補給する。一部のドライアイ患者では涙腺からの水性涙液分泌が低下しているが、ムチンに関わる変化または欠損もドライアイを引き起こす可能性がある。

人工潤滑剤に添加される高分子複合体は、増粘剤の役割を果たす。増粘剤の添加によって滞留時間が長くなり、患者が快適でいられる時間が長くなる。例えば、粘性のアニオン性カルボキシメチルセルロース(CMC、100,000mw)液剤を中性のヒドロキシメチルセルロース(HPMC)液剤と比較した場合、CMCの方が眼からのクリアランス速度が有意に遅いことが示されている³⁶。有効成分を含む医薬品中の増粘剤も、オキュラーサーフェスとの接触時間を延長し、作用時間および薬剤浸透を増加させる可能性がある。

また、増粘剤はオキュラーサーフェスの上皮を保護する可能性もある。ローズ・ベンガル染色は、ムチンの糖衣変化を発現した異常な角結膜上皮細胞を染色することが分かっている³⁷。ドライアイの被験者においてローズ・ベンガル染色を減少させるヒドロキシメチルセルロース(HMC)などの作用物質は³⁸、上皮表面を「コーティングおよび保護」するか、ムチンの保護作用の回復を助ける可能性がある。

米国において、カルボキシメチルセルロースは最も一般的に使用されている高分子増粘剤であり(IRIマーケットシェア・データ、イリノイ州シカゴ)、一般的には0.25%から1%の濃度で使用され、分子量の違いも最終製品の粘性に寄与する。カルボキシメチルセルロースは、ヒト上皮細胞と結合し、これらの細胞に保持されることが示されている³⁹。FDAモノグラフに記載されているその他の増粘剤(濃度は多様)には、ポリビニルアルコール、ポリエチレングリコール、グリコール400、プロピレングリコール・ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースが含まれる。

粘性の高い薬剤の欠点は、視界がぼやけることや、まつげに固まってこびりつき乾燥するという美観的に不便があることであり、これらの欠点は軽度から中等度のドライアイ患者では忍容されない。低分子量の増粘剤は、これらの問題を最小限に抑える助けとなる。患者のコンプライアンス、快適さ、利便性は重要な考慮事項であることから、多様な粘性の幅広い代用涙液製剤が必要である。

ヒドロキシプロピル-グアー (HP-グアー) は、グリコール 400 およびプロピレングリコールを含む液剤において、ゲル化剤として使用されている (Systane®, Alcon, テキサス州 フォートワース)。HP-グアーは、表面上皮細胞の比較的疎水性の乾燥した部分、すなわち損傷した部分に選択的に結合し、これらの細胞に対して一時的な保護を提供する^{40,41}。ひまし油 (Endura™ [Allergan, Inc., カリフォルニア州アーバイン]) または鈹油 (Soothe® [Bausch & Lomb, ニューヨーク州ロチェスター]) の形で油を含むいくつかの市販製剤は、涙液層の油層の回復または増加を助けるとされている^{42,43}。ヒアルロン酸は、何年もの間ドライアイ治療用の代用涙液製剤に添加する「有効」化合物として研究されてきた増粘剤である。ヒアルロン酸 (0.2%) は、0.3%HPMC や 1.4%ポリビニルアルコールに比べ、オキュラーサーフェスの滞留時間が有意に長い⁴⁴。いくつかの臨床試験⁴⁴⁻⁴⁸は、ヒアルロン酸ナトリウム含有液剤による治療を受けた患者ではその他の潤滑液剤に比べてドライアイが改善したと報告しているが、他の試験はこのような改善を報告していない⁴⁸。ヒアルロン酸ナトリウムを含む潤滑製剤は、米国において使用が承認されていないが、一部の国では頻繁に使用されている。

6. 要旨

さまざまな増粘剤を使用した多くの点眼潤滑剤は、症状や客観的結果を改善する可能性があるが、どの薬剤に関しても他の薬剤より優れているというエビデンスはない。点眼潤滑剤に関する臨床試験の大半は、主観的な症状のいくつかの改善 (しかし消散ではない) またはいくつかの客観的パラメータの改善を示している⁴。しかし、観察された改善は、溶剤やその他の防腐剤無添加の人工潤滑剤と比べて必ずしも優れたものではない。防腐剤の排除と、より新しい毒性の低い防腐剤の開発によって、ドライアイ患者における眼潤滑剤の忍容性は以前より高くなった。しかし、眼潤滑剤がオキュラーサーフェスの上皮の若干の保護を提供すること、そして患者の症状と客観的結果をいくつか改善することは示されているが、比較対照臨床試験においてドライアイに苦しむ大半の人に見られるオキュラーサーフェスの異常や炎症を消散させるのに十分であることは実証されていない。

B. 涙液保持

1. 涙点閉鎖

a. 原理

ドライアイ治療のために焼灼術で涙点を永久的に閉鎖するという概念は70年前までさかのぼり⁴⁹、溶解性のインプラントが初めて使用されたのは45年前であるが⁵⁰、現代的な涙点プラグの使用は1975年のFreemanの報告に始まる⁵¹。Freemanは、涙点の開口部に設置し小管内へ伸びるダンベル型シリコン製プラグの使用について説明した。Freemanの報告は涙点閉鎖のひとつの概念を確立し、この概念は水性涙液の産生が不足している患者のオキュラーサーフェスを治療するさまざまな取り外し可能な長期使用型プラグの開発という分野を切り開いた。Freeman型プラグは、現在も大半の涙点プラグの型の原型となっている。

b. 種類

涙点プラグは、吸収型と非吸収型の2種類に大きく分けられる。前者はコラーゲンまたはポリマーで作られており、物によって耐久期間がさまざまである (3日から6ヶ月)。後者の非吸収型の「永久」プラグにはFreeman型が含まれ、Freeman型は涙点の開口部に挿入する表面のつば、ネック、そしてネックより幅のあるベースで構成されている。対照的にHerrickプラグ (Lacrimedics [ワシントン州イーストサウンド]) は、ゴルフのティーのような形をしており、小管内に設置するようにデザインされている。これは可視化のために青色をしており、他のバリエーションにはX線不透透性のものがある。新しくデザインされた円柱型のSmartplug™ (Medennium [カリフォルニア州アーバイン]) は、親水性のアクリル組成の熱力学的特性により、小管へ挿入後に膨張し直径が増大して適所におさまる。

c. 臨床試験

これまでに、涙点プラグの有効性を評価するさまざまな臨床試験が報告されている⁵²⁻⁵⁶。これら一連の報告は、一般的にレベルIIのエビデンスに相当する。涙点プラグの使用は、シェーグレン症候群またはシェーグレン症候群以外の要因による水性涙液分泌減少型ドライアイ、糸状角膜炎、コンタクトレンズ不耐性、ステープルス・ジョンソン病、重度トラコーマ、神経麻痺性角膜炎、全層角膜移植後、糖尿病性角膜炎、光学的角膜屈折矯正術 (PRK) またはレーザー角膜内切形成術 (LASIK) 後の患者において、客観的・主観的改善と結び付いていた。眼圧を低下させる緑内障の有効性に対する涙点プラグの効果を評価するいくつかの試験が実施されており、これらの試験では相反する結果が報告されている^{57,58}。涙点プラグによる治療を受けた74~86%の患者において、ドライアイ症状の有益な転帰が報告されている。涙点プラグの使用に伴って報告されている改善の客観的尺度には、角膜染色の改善、涙液層破壊時間 (TFBUT) の延長、涙液浸透圧の低下、杯細胞密度の上昇が含まれる。総合的に見て、ドライアイ疾患管理における涙点プラグの臨床的有用性は十分に示されている。

d. 適応および禁忌

涙点プラグに関する最近のレビューでは、ある主要な眼科病院において、涙点プラグはドライアイの症状があり、シルマー試験 (麻酔下) の結果が5分間で5 mm未満で、オキュラーサーフェスの色素染色のエビデンスを示す患者に対して適応するものと見なされていることが報告されている⁵⁶。

涙点プラグの使用に対する禁忌には、移植プラグに使用されている素材に対するアレルギー、涙点外反、鼻涙管閉塞の先在が含まれる。鼻涙管閉塞は、涙点閉鎖の必要性を否定すると推定される。涙液の排出の閉鎖は炎症性サイトカインを含む異常な涙液とオキュラーサーフェスとの接触を延長する可能性があるため、臨床的にオキュラーサーフェスの炎症があるドライアイ患者において涙点プラグを禁忌とする提案がなされている。プラグ挿入前にオキュラーサーフェスの炎症を治療することが推奨されている。涙小管または涙囊の急性または慢性感染症も、プラグ使用の禁忌である。

e. 合併症

最も一般的な涙点プラグの合併症は自然発生的なプラグの脱落であり、特にFreeman型プラグで起こることが多い。長期的には脱落率が50%にのぼることが報告されているが、これらの脱落の多くはプラグ挿入から長時間たってから発生している。脱落の大半は、不便で費用がかかること以外には、ほとんど影響はない。比較的厄介な合併症には、体内でのプラグ移動、バイオフィーム形成および感染症⁵⁹、化膿性肉芽種形成が含まれる。移動した小管プラグの除去は困難な場合があり、鼻涙管系に対する外科手術が必要となることもある^{60,61}。

f. 要旨

ドライアイ疾患管理における涙点プラグの使用に関する多数の文献が、涙点プラグの有用性を示している。しかし、最近のいくつかの報告は、鼻涙管から周辺組織および血管への涙液吸収が涙液産生を調節する涙腺へのフィードバック機構となっている可能性を示唆している⁶²。ある試験では、涙液産生が正常である患者に涙点プラグを装着した結果、プラグ挿入の最大2週間後まで涙液産生が有意に減少した⁶³。ドライアイ疾患管理計画に涙点閉鎖を組み入れるかどうかを決定する際には、この警告的な情報を考慮すべきである。

2. 保湿眼鏡

保湿眼鏡の着用は、何年もの間、ドライアイに伴う眼の不快感を緩和するものとして支持されてきた。しかし、ドライアイ治療に対する保湿眼鏡の有効性を裏付けるエビデンスのレベルは比較的限られている。Tsubotaらは、感度の高い湿度センサーを用いて、保湿眼鏡を着用した被験者の眼周囲の湿度上昇を報告している⁶⁴。眼鏡へのサイドパネルの追加は、さらに湿度を上昇させることが示されている⁶⁵。保湿眼鏡の臨床的な有効性は、症例報告において報告されている^{66,67}。Kurihashiは、ドライアイ患者に対する関連治療として濡れガーゼのアイマスクという形を提案している⁶⁸。反対にNicholsらは、最近の疫学研究の中で、眼鏡着用者がドライアイ疾患を報告する確率は正視者の2倍であると報告している⁶⁹。この観察に対する理由は説明されていない。

環境中の湿度とドライアイとの関係を説明した、比較的高レベルのエビデンスを伴ういくつかの報告がある。Korbらは、眼周囲の湿度上昇が涙液層の油層の厚みの有意な増加を引き起こしたことを報告している⁷⁰。眼鏡を着用するドライアイ被験者は眼鏡を着用しない被験者に比べて瞬目間隔が有意に長く、瞬目時間（瞬きの所要時間）は後者の方が有意に長かった⁷⁰。人工涙液の点眼は、瞬目間隔の有意な延長と瞬目速度の低下を引き起こした⁷¹。Maruyamaらは、環境中の湿度が低下すると、ソフトコンタクトレンズ着用者のドライアイ症状が悪化することを報告している⁷²。

3. コンタクトレンズ

コンタクトレンズは、重度のドライアイ疾患において角膜表面を保護し水分を補給する助けとなる可能性がある。これまでに、シリコンゴム製レンズおよび有窓または無窓の気体透過性強膜ハードコンタクトレンズを含む、いくつかの異なるコンタクトレンズ素材やデザインが評価されている⁷³⁻⁷⁷。

視覚の正確性および快適さの向上、角膜上皮症の減少、遷延性角膜上皮欠損の治療が報告されている⁷³⁻⁷⁷。酸素透過性の高い素材は、適切な状況下において夜間着用を可能にする⁷⁵。ドライアイ患者によるコンタクトレンズ使用には、若干の角膜血管新生リスクがあり、また角膜感染症を起こす可能性を伴う。

C. 涙液分泌の刺激:分泌促進薬

いくつかの点眼薬候補は、水様液分泌、粘液分泌、またはその両方を刺激する可能性がある。現在製薬会社により研究されている薬剤には、ジカフォソル (P2Y2受容体作動薬のひとつ)、レバミピド、ゲファルナート、エカベトナトリウム (粘液分泌刺激剤)、および15 (S) -HETE (MUC1刺激剤)がある。中でも、ジカフォソル点眼液が臨床試験において良い評価を得ている。ジカフォソル2% (INS365、DE-089 [参天製薬、日本、大阪] ; Inspire [ノースキャロライナ州ダラム]) は、ヒトにおける無作為化二重盲検試験でオキュラーサーフェスの染色を減少させ、ドライアイ治療に有効であることが証明された⁷⁸。同様の二重盲検プラセボ比較対照無作為化試験において、ジカフォソルの眼に対する安全性および忍容性が実証された⁸⁰⁻⁸³。本剤は動物およびヒトにおいて、水様液分泌および粘液分泌の双方を刺激することが可能である⁸⁰⁻⁸³。ラットのドライアイモデルにおいては、涙液分泌の増加に加え、角膜上皮のバリア機能に対する有益な効果を実証されている⁸⁴。またジカフォソルは、ウサギのドライアイモデルにおいて、杯細胞からのムチン分泌を刺激することも示されている^{85,86}。

レバミピド (OPC-12759 [大塚製薬、メリーランド州ロックビル] ; Novartis [スイス、バーゼル]) の効果は、ヒトを対象とした臨床試験で評価されている。動物実験において、レバミピドはN-アセチルシステイン処理したウサギの眼表面のムチン様物質を増加させた⁸⁷。また、マウスのUVB誘発角膜損傷に対して、ヒドロキシラジカル捕捉効果も示した⁸⁸。

エカベトナトリウム (千寿製薬 [日本、大阪]) ; ISTA [カリフォルニア州アーバイン]) は、臨床試験において国際的に評価されているが、今のところまだ限定的な結果しか発表されていない。エカベトナトリウム点眼液の単回使用は、ドライアイ患者において、統計的に有意な涙液のムチン増加を誘発した⁸⁹。ゲファルナート (参天製薬 [日本、大阪]) は、動物実験において評価されている。ゲファルナートは、サルにおいて結膜損傷後のムチン産生を促進した⁹⁰。また、ウサギ結膜におけるPAS陽性細胞密度を上昇させ、ラット培養角膜上皮からのムチン様糖タンパク刺激を刺激した^{91,92}。ウサギを用いたin vivo試験も同様の結果を示している^{93,94}。

他に類のない特異な分子である15 (S) -HETEは、オキュラーサーフェスの上皮におけるMUC1ムチン発現を刺激する可能性がある⁹⁵。15 (S) -HETEはウサギモデルにおいて、恐らくムチン分泌により、角膜を乾燥によって誘発される損傷から保護した⁹⁶。15 (S) -HETEは、ウサギ角膜上皮によるムチン様糖タンパクの分泌に有益な効果があることが示されている⁹⁷。他の非臨床試験も15 (S) -HETEの同様の刺激効果を確認している⁹⁸⁻¹⁰¹。これらの作用物質の一部は、近い将来、有用な臨床的治療法になる可能性がある。

ピロカルピンとセビレミン (cevimine) という2つの経口

投与コリン作動薬が、乾燥性角結膜炎 (KCS) を伴うシェーグレン症候群の治療に対する臨床試験において評価されている。1日4回5mg用量のピロカルピンによる治療を受けた患者は、プラセボによる治療を受けた患者に比べ、「眼の問題」、文字を読む際に眼の焦点をあわせる能力、かすみ目の症状における総合的な改善が有意に大きかった¹⁰²。この薬剤について最も多く報告された副作用は発汗過多であり、40%以上の患者に発生した。薬剤関連の副作用により、ピロカルピン服用患者の2%が試験から離脱した。その他の試験では、シェーグレン症候群におけるKCSの眼の徴候や症状に対するピロカルピンの有効性が報告されており¹⁰³⁻¹⁰⁵、その中には1ヶ月または2ヶ月にわたる治療後の結膜杯細胞密度の上昇が含まれる¹⁰⁶。

セビレミンはもうひとつの経口コリン作動薬であり、1日3回15mgまたは30mg用量で服用した場合、プラセボに比べ、乾燥症状、水性涙液産生、オキュラーサーフェス疾患を有意に改善することが示されている^{107,108}。この薬剤は、経口ピロカルピンより有害な全身性副作用が少ないと考えられる。

D. 生物学的代用涙液

自然発生的な生物学的液体、すなわち薬剤によらない液体を自然な涙液の代用品として使用することが可能である。この目的での血清や唾液の使用がヒトにおいて報告されている。通常、これらには防腐剤が添加されない。自己由来のものである場合、抗原性がなく、増殖因子、ニューロトロフィン、ビタミン、免疫グロブリン、細胞外マトリックスタンパク質といったオキュラーサーフェスの維持に関わる上皮成長関連因子が含まれている。生物学的代用涙液は、調合された代用涙液に比べ、一次ヒト角膜上皮細胞の形態の維持および増殖の補助に優れている¹⁰⁹。しかし、生体力学的または生化学的な類似にもかかわらず、生物学的代用涙液と正常涙液との間には実際的な組成の違いがあり、この違いは臨床的に重要である¹¹⁰。その他の実践上の問題には無菌性や安定性に関する問題があり、またオキュラーサーフェスに天然の代用涙液を提供するには大きな労力を要する製造工程または外科的処置 (唾液) が必要である。

1. 血清

血清とは、全血液の凝固後に残る液体成分である。オキュラーサーフェス疾患に対する血清の点眼使用は、1990年後半におけるTsubotaの多い研究によって大きく刺激された¹¹¹。自己血清点眼の実践性および発表済みのエビデンスについては最近レビューがなされている¹¹²。血液および血液成分を医薬品として使用することは、多くの国で各国固有の法律により制限されている。一部の国では、血清点眼液の製造および外来患者に対するそれらの使用に、適切な国家機関からのライセンスが必要な場合がある。血清点眼液の製造に使用されるプロトコルは、その組成および有効性を決定する。最近になって、最適化された製造プロトコルが発表された¹¹³。血清は20%から100%までの濃度で使用されている。その有効性は用量依存的であるとみられる。

患者群、製造・保管レジメン、治療プロトコルの有意な違いにより、ドライアイにおける血清点眼液の有効性は試験により大幅に異なっている¹¹³。これまでに、同様の患者群

(主にドライアイを伴う免疫疾患、すなわちシェーグレン症候群) を対象としたプロスペクティブな無作為化試験が3件発表されている。20%血清と0.9%生理食塩水を1日6回点眼して比較した場合、Tananuvatらはドライアイの症状および徴候の改善傾向を見出すにとどまったが¹¹⁴、Kojimaらは、症状スコア、フルオレセイン涙液層破壊時間 (FBUT)、フルオレセイン染色およびローズ・ベンガル染色の有意な改善を報告した¹¹⁵。

1件のプロスペクティブなクロスオーバー臨床試験では、50%血清点眼液を各患者が以前使用していた市販の潤滑剤と比較した。16名中10名の患者で症状が改善され、インプレッションサイトロジーの結果は25眼中12眼で改善された¹¹⁶。Noda-Tsuruyaらは、20%自己血清が人工涙液による治療に比べ、手術から1~3ヶ月後のTFBUTを有意に改善し、結膜のローズ・ベンガル染色および角膜のフルオレセイン染色を減少させることを示した。人工涙液は、これらのパラメータを変化させなかった¹¹⁷。成功の定義がより明確な「欠損の治療」である、自己血清を用いた遷延性上皮欠損の治療成功の追加報告は、自己血清がオキュラーサーフェス疾患に対する貴重な治療オプションであるという印象を実証している¹¹⁸。

2. 唾液腺の自家移植

顎下唾液腺移植は、欠陥のあるムチン涙液層と水性涙液層を置き換えることが可能である。この処置には、眼科医と顎顔面外科医の協力が必要となる。微小血管吻合が適切に行われれば、80%の移植片が生き残る。水性涙液分泌が完全に欠損した患者において、生存した移植顎下唾液腺は、長期的にシルマーテストFBUTとローズ・ベンガル染色を有意に改善し、不快感を低減させ、人工代用涙液の必要性を低下させる。唾液は涙液に比べて低浸透圧のため、唾液の過剰分泌は微小細胞性角膜浮腫を引き起こす可能性があり、この浮腫は一時的なものだが上皮欠損につながる可能性がある¹¹⁰。したがってこの手術は、水性涙液分泌の完全な欠損 (シルマーテストによる涙液量が1mm以下) と上皮の結膜化があり、涙点閉鎖や最低1時間に1回の防腐剤無添加代用涙液の点眼を行っても遷延性の重度疼痛がある末期ドライアイ疾患のみに適応される。この患者群にとって、こうした手術は不快感を大幅に低減させる可能性があるが、視力に対する効果はないことが多い^{119,120}。

E. 抗炎症治療

涙腺の疾患または機能不全は、高浸透圧などの涙液の組成変化につながり、オキュラーサーフェスにおける炎症メディエーターの産生を刺激する^{31,121}。そして炎症は、涙液の分泌または保持をつかさどる細胞の機能不全や消滅を引き起こす¹²²。炎症は慢性的な刺激性ストレス (コンタクトレンズなど) および全身性炎症性疾患/自己免疫疾患 (関節リウマチなど) によっても引き起こされる可能性がある。原因が何であるかにかかわらず、ドライアイのオキュラーサーフェスでは、オキュラーサーフェス疾患につながる炎症の悪循環が起る可能性がある。炎症がドライアイの病因のカギとなる要素であるという概念に基づき、臨床試験や動物モデルにおいて、ドライアイ疾患の治療に対する多数の抗炎症剤の有効性が評価されている。

1. シクロスポリン

シクロスポリン-A (CsA) がドライアイ疾患の治療に対して持つ可能性は、突発性KCSを発症したイヌにおいて初めて認識された¹²³。続いて、いくつかの小規模な単一施設無作為化二重盲検臨床試験において、ヒトのKCSに対するCsAの治療効果が示された^{124,125}。その後、KCS治療用のCsAエマルジョンがいくつかの大規模な多施設無作為化二重盲検臨床試験において評価された。

第2相臨床試験において、129名の患者の両眼への1日2回12週間にわたる4種類の濃度(0.05%、0.1%、0.2%、または0.4%)のCsA投与と、33名の患者に対する溶剤治療との比較が行われた¹²⁶。CsAは、中等度から重度のKCS患者の部分集団90名において、結膜のローズ・ベンガル染色、表在性点状角膜炎、眼の刺激症状(ざらつき感または異物感、乾燥、かゆみ)を有意に減少させることが示された。明確な用量反応はなく、0.1%CsAは客観的なエンドポイントにはほぼ一貫した改善をもたらし、0.05%CsAは患者の症状(レベルI)にはほぼ一貫した改善をもたらした。

2つの独立した第3相臨床試験では、中等度から重度のドライアイ疾患患者877名において、0.05%または0.1%CsAもしくは溶剤による1日2回の治療の比較が行われた¹²⁷。この2つの第3相試験の結果を統計分析用に複合した結果、0.05%または0.1%CsAによる治療を受けた患者は、溶剤による治療を受けた患者に比べ、ドライアイ疾患の2つの客観的徴候(角膜のフルオレセイン染色および麻酔下のシルマーテスト値)の有意な改善を示した($P<0.05$)。CsA治療を受けた患者の59%においてシルマーテスト値の上昇が見られ、15%の患者では10 mm以上上昇した。対照的に、溶剤による治療を受けた患者の中でシルマーテスト値に同程度の変化があったのは4%のみであった($P<0.0001$)。

0.05%CsAによる治療も、ドライアイ疾患の3つの客観的測定事項(かすみ目症状、人工涙液併用の必要性、治療に対する全体的な反応)について有意に大きな改善($P<0.05$)をもたらした。用量反応効果は観察されなかった。どちらの用量のCsAも優れた安全性プロファイルを示し、点眼後17%の患者に一過性の灼熱感があったことを除き、有意な全身性または眼の有害事象はなかった。溶剤の投与を受けた患者の7%において、灼熱感が報告された。CsA点眼治療を12ヶ月間受けた患者の血液中にCsAは検出されなかった。これらの試験において観察されたCsAによる臨床的改善には、その他の疾患パラメータの改善が伴っていた。治療を受けた眼では、結膜の杯細胞密度が約200%増加した¹²⁸。さらに、結膜上皮細胞による免疫活性マーカー(HLA-DR)、アポトーシスマーカー(Fas)、炎症性サイトカインIL-6の発現低下が見られた^{129,130}。シクロスポリン治療を受けた眼では結膜中のCD3、CD4、CD8陽性Tリンパ球の数が減少し、溶剤による治療を受けた眼ではこれらのマーカーを発現する細胞数の増加が見られた¹³¹。0.05%シクロスポリンによる治療後には、リンパ球活性マーカーCD11aおよびHLA-DRを発現する細胞数が有意に減少し、溶剤による治療を受けた眼と比べてリンパ球の活性が低くなることを示唆している。

さらに、ピメクロリムスとタクロリムスという2つのイムノフィリンがKCSの臨床試験において評価されている。

2. コルチコステロイド

a. 臨床試験

コルチコステロイドは、ドライアイ疾患において有効な抗炎症治療薬である。多数のコルチコステロイド製剤について、レベルIのエビデンスが発表されている。涙液クリアランスの遅延があるKCS患者64名を対象とした4週間にわたる二重盲検無作為化試験では、エタボン酸ロテプレドノール0.5%点眼懸濁液(Lotemax [Bausch and Lomb、ニューヨーク州ロチェスター])1日4回投与は、その溶剤に比べ、一部の徴候および症状の改善において有効性が高いことが示された¹³²。

KCS患者32名を対象とした4週間にわたる非盲検無作為化試験において、フルオロメトロンと人工代用涙液(ATS)による治療を受けた患者は、ATSのみの治療を受けた患者やATSとフルルビプロフェンによる治療を受けた患者に比べ、症状の重篤度スコアが低く、フルオレセイン染色とローズ・ベンガル染色が少なかった¹³³。

1件のプロスペクティブな無作為化臨床試験では、2週間にわたる防腐剤無添加のメチルプレドニゾロン点眼剤による治療後に涙点閉鎖を受けた患者群(1群)および涙点閉鎖のみを受けた患者群(2群)の2つの患者群において、眼の刺激症状の重篤度と角膜のフルオレセイン染色を比較した¹³⁴。2ヵ月後、1群の患者の80%および2群の患者の33%が眼の刺激症状から完全に解放された。角膜のフルオレセイン染色は、2ヵ月後の時点で1群の80%、2群の60%の眼において陰性であった。この試験でステロイド関連の合併症は観察されなかった。

コルチコステロイドの有効性を裏付けるレベルIIIのエビデンスもある。1件の非盲検非比較対照試験では、一時的に調査された防腐剤無添加のメチルプレドニゾロン1%点眼懸濁液が、シェーグレン症候群KCS患者21名に対して臨床的に有効であることが示された¹³⁵。そのレビューには、「・・・コルチコステロイドを含む抗炎症剤による治療後、KCSの臨床的な改善が観察された」と記されている¹³⁶。

米国連邦規則において、「クラス・ラベリング」を受けている眼科用コルチコステロイドは、「・・・アレルギー性結膜炎、酒さ性瘡瘡、表在性点状角膜炎、帯状ヘルペス性角膜炎、虹彩炎、毛様体炎、一部の感染性結膜炎などの眼瞼/眼球結膜、角膜、眼球後部のステロイド反応性炎症疾患において、推奨される浮腫および炎症の低減達成のために、ステロイド使用に内在するハザードが許容される場合」の治療に適応されている。我々は、KCSがこのステロイド反応性炎症疾患に含まれると解釈する¹³⁷⁻¹⁴⁰。

b. 基礎研究

コルチコステロイドは、KCSに関わるタイプの炎症を含む多くの炎症の基礎研究において、標準的な抗炎症剤となっている。コルチコステロイドのメチルプレドニゾロンは、ネズミ科のドライアイモデル動物実験において、角膜上皮の平滑性とバリア機能を保護することが示された¹⁴¹。これは、メチルプレドニゾロンの持つ、角膜上皮の密着結合の完全性を維持し、上端面の角膜上皮細胞の脱落を減少させる能力によるものとされている¹⁴²。同時に行われた研究では、実験的ドライアイに反応して起こる角膜上皮におけるMMP-9タンパク質の増加と、角膜上皮および涙液におけるセラチナーゼ活性

をメチルプレドニゾロンが阻止することが示された¹⁴¹。

ステロイドホルモンのアンドロゲンおよびエストロゲンの点眼製剤については、現在無作為化臨床試験で評価が行われている。テストステロン0.03%点眼剤の試験は、6ヶ月間の治療後、溶剤に比べてマイボーム腺から正常な粘度の分泌液が分泌される患者の割合が増加し、不快な症状が軽減されたと報告している¹⁴³。3ヶ月間にわたってアンドロゲン点眼剤による治療を受けたKCS患者においては、TFBUTの延長および油層の厚みの増加が観察された¹⁴⁴。4ヶ月間にわたる17β-エストラジオール点眼液による治療後には、涙液産生および眼の刺激症状が増加したことが報告された¹⁴⁵。

3. テトラサイクリン

a. テトラサイクリンとその誘導体の特性

1) 抗菌作用

経口テトラサイクリン治療薬アナログ(ミノサイクリン、ドキシサイクリンなど)の抗菌効果は、過去にShineら¹⁴⁶、Doughertyら¹⁴⁷、およびTaら¹⁴⁸が論じている。脂肪分解性の細胞外酵素を産生する細菌叢の削減^{146,148}、およびリパーゼ産生の阻害¹⁴⁷がマイボーム腺の脂質分解生成物の減少につながり¹⁴⁶、これがドライアイを伴う疾患における臨床パラメータの改善に寄与している可能性がある、という仮説が立てられている。

2) 抗炎症作用

テトラサイクリンには抗菌性に加えて抗炎症性もあり、その特性により慢性炎症性疾患の管理に役立つ可能性がある。これらの作用物質は、角膜上皮を含む幅広い組織において、コラゲナーゼ、ホスホリパーゼA2、およびいくつかのマトリックスメタロプロテアーゼの活性を低下させ、インターロイキン(IL)-1と腫瘍壊死因子(TNF)-αの産生を減少させる¹⁴⁹⁻¹⁵¹。高濃度では、ブドウ球菌外毒素によって誘発されるサイトカインおよびケモカインを抑制する^{152,153}。

3) 抗血管新生作用

血管新生、すなわち新たな血管の形成は、多くの疾患で発生する。これらの疾患には、良性疾患(酒さなど)や悪性過程(がんなど)が含まれる。ミノサイクリンとドキシサイクリンは、ウサギ角膜において移植腫瘍が誘発する血管新生を阻害する¹⁵⁴。テトラサイクリンの抗血管新生効果は、新規血管形成を伴う炎症過程において治療的有用性を持つ可能性がある。この可能性を調査するためには、非臨床および臨床の両レベルにおいて、優良な比較対照試験を実施しなければならない¹⁵⁵。

b. テトラサイクリンの臨床適用

1) 酒さ性瘡瘡

酒さは眼における発現を含む炎症性疾患であり、主に成人に発生し、30代から40代に重篤度が最大に達する。現在のところ、酒さ性瘡瘡はドキシサイクリン、ミノサイクリン、テトラサイクリン、またはエリスロマイシンの長期投与で治療することが推奨されている¹⁵⁶。これらの推奨は、テトラサイクリンを含む抗生物質の使用期間の長さに対応して女性における乳癌の発症リスクおよび乳癌による死亡リスクが累積的に

上昇するという最近の一部報告によって、調整される可能性がある^{157,158}。他の大規模試験は、これらの結果を実証していない¹⁵⁹。

テトラサイクリンとその誘導体は眼性酒さの治療に有効であり^{160,161}、1日1回のドキシサイクリン投与が有効である可能性がある¹⁶²。抗炎症効果に加え、血管新生を阻害する能力も、酒さ関連疾患におけるテトラサイクリンの有効性に寄与する可能性がある。血管新生を促進する要因には、プロテアーゼが誘因となって起こる細胞外マトリックスに貯蔵されている血管新生因子の放出、上皮増殖因子の阻害物質の不活化、および活性化されたマクロファージからの血管新生因子の放出が含まれる^{155,163}。

また、テトラサイクリンはマトリックスメタロプロテアーゼの生成を阻害することも分かっており、眼性酒さに対する使用の理論的根拠を示唆している¹⁶⁴。テトラサイクリンは、この疾患の管理に使用されているものの、その有効性を評価するための無作為化プラセボ対照比較臨床試験は未だ実施されていない¹⁵³。

2) 慢性後部眼瞼炎:マイボーム腺炎、マイボーム腺機能不全

慢性眼瞼炎は、一般的に瞼の炎症を特徴とする。慢性眼瞼炎には、ブドウ球菌性、脂漏性(脂漏性のみ、脂漏性/ブドウ球菌性の複合、マイボーム腺脂漏を伴う脂漏性、続発性マイボーム腺炎を伴う脂漏性)、原発性マイボーム腺炎、アトピー性、乾性、真菌感染などのその他の原因によるものを含む、さまざまな形態がある¹⁶⁵。マイボーム腺機能不全(MGD)は、顕性の水性涙液分泌減少型ドライアイと関連付けられている。マイボーム腺炎患者におけるテトラサイクリン使用は、テトラサイクリン感受性ブドウ球菌株のみでなくテトラサイクリン耐性ブドウ球菌株によるリパーゼ産生も減少させることが示されており、このリパーゼ産生の減少は臨床的な改善と結び付いていた¹⁴⁷。同様にミノサイクリンは、マイボーム腺分泌液中のジグリセリドと遊離脂肪酸の産生を減少させることが示されている。これは、この抗生物質によるリパーゼ阻害、または眼の細菌叢に対する直接的な影響によるものである可能性がある¹⁴⁶。眼性酒さに対するテトラサイクリンを扱った1件の無作為化比較対照臨床試験では、テトラサイクリンまたはドキシサイクリンによる治療を受けた24名の患者における症状改善を比較した¹⁶⁶。1名を除くすべての患者が、6週間の治療後に症状の改善を報告した。この試験にはプラセボ群は含まれていなかった。

1件のプロスペクティブな無作為化二重盲検プラセボ比較対照部分的クロスオーバー試験では、酒さを伴う眼瞼炎または酒さを伴わない眼瞼炎におけるオキシテトラサイクリンの症状緩和効果を比較した。酒さを伴わない眼瞼炎患者でこの抗生物質に反応したのは25%のみであったが、酒さと眼瞼炎の両方を有する患者では50%が反応した¹⁶⁷。酒さ性瘡瘡とマイボーム腺炎を併発した患者、眼科疾患を伴わない酒さ性瘡瘡患者、または脂漏性眼瞼炎の患者10名を対象とした別の試験では、2週間にわたるミノサイクリン1日50mg投与の後、1日100mg投与を計3ヶ月間行った結果、細菌叢が有意に減少した(P=0.0013)。臨床的改善は、マイボーム腺炎の患者全員において見られた¹⁴⁸。

マイボーム腺炎患者の小規模臨床試験において観察された

Table 2. Dry eye severity grading scheme

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

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

Reprinted with permission from Behrens A, Doyle JJ, Stern L, et al. Dysfunctional tear syndrome. A Delphi approach to treatment recommendations. *Cornea* 2006;25:900-907

改善に基づき、米国眼科学会はマイボーム腺炎の管理にドキシサイクリンまたはテトラサイクリンの長期使用を推奨している¹⁶⁵。眼瞼炎治療におけるこの抗生物質の役割を明確にするためには、代理指標ではなく症状改善を評価する、より大規模な無作為化プラセボ比較対照試験が必要である¹⁵³。テトラサイクリン誘導体(ミノサイクリン、ドキシサイクリンなど)は、組織中濃度の高さ、腎クリアランスの低さ、半減期の長さ、血清タンパク質への結合率の高さ、そして光感作リスクの低さから、慢性眼瞼炎に対する治療オプションとして推奨されている¹⁶⁸。

いくつかの試験によって、慢性眼瞼炎の治療におけるミノサイクリンやその他のテトラサイクリン誘導体(ドキシサイクリンなど)の有益な効果を示されている^{146,147,168,169}。これらの試験は、テトラサイクリン誘導体(ミノサイクリンなど)による治療後、涙液量や涙液の流動などの水性涙液パラメータが有意に変化したことを示した。また1件の試験は、臨床的な改善と共に水性涙液産生の減少が起こったことを示した¹⁷⁰。

最近Yoo Seらによって発表されたプロスペクティブな無作為化試験は、瞼の清潔化および点眼剤による治療に2ヶ月以上反応しない慢性マイボーム腺機能不全患者150名(300眼)において、異なる用量のドキシサイクリン投与を比較した¹⁷¹。試験開始の最低2週間前から、点眼剤治療はすべて中止された。TFBUTおよびシルマーテスト値の判定後、患者は高用量群(ドキシサイクリン200mg、1日2回)、低用量群(ドキシサイクリン20mg、1日2回)、および対照群(プラセボ)の3つのグループに分けられた。2ヵ月後、TFBUT、シルマー値、症状が改善された。高用量群と低用量群には、いずれも治療後にTFBUTの統計的に有意な改善があった。これは、慢性マイボーム腺機能不全患者において、低用量ド

キシサイクリン(20mgを1日2回)の治療が有効である可能性を示唆している。

3) 用量と安全性

テトラサイクリンの全身投与は、炎症を抑えマイボーム腺炎の症状を改善する能力が広く認められている^{172,173}。最適な投薬スケジュールは確立されていないが、さまざまな投薬レジメンが提案されており、その中にはドキシサイクリン50mgまたは100mgの1日1回投与¹⁷⁴、または2週間にわたる1日50mg投与後、断続的な2.5ヶ月間1日100mg投与などが含まれる^{146-148,170}。その他には、慢性眼瞼炎の治療に対する長期的な低用量ドキシサイクリン(20mg)の使用が提案されている¹⁷¹。ミノサイクリンを含む経口テトラサイクリンによる長期治療に伴う安全性の問題はよく知られている。テトラサイクリンとその誘導体の使用については、多くの管理アプローチが提案されている。しかし、経口抗生物質の長期使用による有害影響の可能性に関する新たな情報があることから、安全かつ十分な管理オプションを検討する必要がある。ある最近の試験は、3ヶ月間にわたるミノサイクリン100mgのコースによって有意なマイボーム腺炎の管理が治療終了後少なくとも3ヶ月間維持されたことから、このコースがマイボーム腺炎を管理するのに十分である可能性を示唆している¹⁷⁰。

ネズミ科のドライアイモデル動物実験において、ドキシサイクリンの点眼が角膜上皮の平滑性とバリア機能を保護することが示された¹⁴¹。また、ドキシサイクリンの点眼はドライアイにおける角膜上皮の密着結合の完全性も保護し、上端角膜上皮細胞の落屑の顕著な減少につながった¹⁴²。これは、角膜上皮におけるMMP-9タンパク質の減少と、角膜上皮および涙液におけるゼラチナーゼの活性低下に対応していた¹⁴¹。

Table 3. Dry eye menu of treatments

Artificial tears substitutes
Gels/Ointments
Moisture chamber spectacles
Anti-inflammatory agents (topical CsA and corticosteroids, omega-3 fatty acids)
Tetracyclines
Plugs
Secretagogues
Serum
Contact lenses
Systemic immunosuppressives
Surgery (AMT, lid surgery, tarsorrhaphy, MM & SG transplant)

AMT = amniotic membrane transplantation; MM = mucous membrane; SG = salivary gland

F. 必須脂肪酸

必須脂肪酸は、完全な健康のために必要なものである。脊椎動物は必須脂肪酸を合成できないため、食物から摂取しなければならない。必須脂肪酸の中に、炭素数18のオメガ-6およびオメガ-3脂肪酸がある。典型的な欧米の食生活では、オメガ-3脂肪酸の20~25倍のオメガ-6脂肪酸が摂取される。オメガ-6脂肪酸は、アラキドン酸と特定の炎症性脂質メディエーター (PGE2およびLTB4)の前駆物質である。対照的に、一部のオメガ-3脂肪酸 (魚油に含まれるEPAなど)は、これらの脂質メディエーターの合成を阻害し、IL-1およびTNF- α の産生を遮断する^{175,176}。

いくつかの二重盲検プラセボ比較対照臨床試験において、魚油に含まれるオメガ-3脂肪酸の関節リウマチに対する有益な臨床効果が観察されている^{177,178}。ある必須脂肪酸のプロスペクティブなプラセボ比較対照臨床試験では、リノール酸および γ -リノール酸の1日2回経口投与が、眼の刺激症状およびオキュラーサーフェスのリサミンググリーン染色に有意な改善をもたらした¹⁷⁹。また、結膜のHLA-DR染色の減少も観察された。

G. 環境的な戦略

全身的な抗コリン作用薬 (抗ヒスタミン剤や抗うつ剤など)の使用や乾燥性の環境的ストレス (低湿度や冷暖房機からの風など)といった、涙液産生の減少や涙液蒸発の増加を引き起こす可能性のある因子は、最小限に抑えるか除去する必要がある¹⁸⁰⁻¹⁸²。画像ディスプレイ端末は目線より下に設置して眼瞼の隙間を少なくするようにし、読書やコンピュータで作業を行なう際は定期的に休憩を取り目を閉じて休ませることを患者に奨励すべきである¹⁸³。また涙液の蒸発を抑えるために、環境の加湿を行うことを推奨する。これは、気候が乾燥している場所や標高が高い場所では特に有益である。夜間の兎眠は、水泳用のゴーグルを着用する、眼瞼をテープでとめ閉じた状態にする、または眼瞼縫合術を行うことにより治療することができる。

IV. 推奨治療

分科委員会のメンバーは、独自の治療ガイドラインを作成

Table 4. Treatment recommendations by severity level

Level 1:

Education and environmental/dietary modifications
Elimination of offending systemic medications
Artificial tear substitutes, gels/ointments
Eye lid therapy

Level 2:

If Level 1 treatments are inadequate, add:
Anti-inflammatories
Tetracyclines (for meibomianitis, rosacea)
Punctal plugs
Secretagogues
Moisture chamber spectacles

Level 3:

If Level 2 treatments are inadequate, add:
Serum
Contact lenses
Permanent punctal occlusion

Level 4:

If Level 3 treatments are inadequate, add:
Systemic anti-inflammatory agents
Surgery (lid surgery, tarsorrhaphy; mucus membrane, salivary gland, amniotic membrane transplantation)

Modified from: International Task Force Guidelines for Dry Eye¹⁸⁵

する前に、上記の資料に加えて米国眼科学会の「ドライアイ優先実施パターン」および国際タスクフォース (ITF)の「ドライアイ治療に関するデルファイ委員会」のレビューも行った^{184,185}。同分科委員会は、推奨治療が疾患の重篤度に基づいているITFのアプローチを支持した。そして徴候および症状に基づく4レベルの疾患重篤度を含む、ITF重篤度分類スキームの修正版が作成された (表2)。分科委員会メンバーは、治療効果のエビデンスが示されている治療メニューから、各重篤度レベルの治療法を選択した (表3)。重篤度ごとの推奨治療は表4に示した通りである。ただしこれらの推奨治療は、個々の患者のプロファイルや臨床経験に基づいて、臨床医が修正してもよい。重篤度4の疾患に対する推奨治療には、視力を脅かす角膜の合併症を治療または予防する外科的な療法が含まれる。これらの治療法の考察は本報告の対象外である。

V. 未解決の疑問と将来の方向性

米国初のKCS治療用の医薬品としてFDAがシクロスポリン・エマルジョンを承認したことを含め、この20年間にドライアイとオキュラーサーフェス疾患の治療には大きな進歩があった。また、それと比例してドライアイの病態生理学に関する知識が増加した。これは、単に人工涙液でオキュラーサーフェスに水分を補給し潤滑化するドライアイ管理から、涙液成分の自然な産生を刺激し、オキュラーサーフェスの上皮の健康およびバリアー機能を維持し、オキュラーサーフェスと腺上皮の涙液産生能力に悪影響を及ぼす炎症因子を阻害する療法へのパラダイムシフトにつながった。この新たな治療アプローチを用いた予備的な経験は、多くのドライアイ患者の生活の質は改善可能であり、疾患の初期にこ

これらの療法を開始することにより視力喪失につながる恐れのあるドライアイの合併症を予防できる可能性があることを示唆している。将来の治療は、オキュラーサーフェスの恒常性維持に重要な役割を果たす特定の涙液因子の置き換えや、涙液分泌細胞の細胞死または機能不全を引き起こす主要な炎症性メディエーターの阻害に焦点を当てたものになる可能性が高い。そのためには、これらの主要因子を特定するためのさらなる研究と、わずかな涙液サンプルにおけるこれらの因子の濃度を正確に測定するためのより優れた診断検査が必要となる。さらに、患者がある特定の治療に反応する可能性が高いかどうかを識別するための疾患パラメータを特定することも有用である。パイプラインにおけるこれまでの進歩と治療法の数から考えると、ドライアイ治療の未来は明るいと言えるだろう。

REFERENCES

(Parenthetical codes following references indicate level of evidence, as described in Table 1. CS = Clinical Study; BS = Basic Science.)

- Gilbard JP, Rossi SR, Heyda KG. Ophthalmic solutions, the ocular surface, and a unique therapeutic artificial tear formulation. *Am J Ophthalmol* 1989;107:348-55 (BS1)
- Gilbard JP. Human tear film electrolyte concentrations in health and dry-eye disease. *Int Ophthalmol Clin* 1994;34:27-36 (CS2)
- Schein O, Tielsch J, Munoz B, et al. Relation between signs and symptoms of dry eye in the elderly. *Ophthalmology* 1997;104:1395-1400 (CS2)
- Nelson JD, Gordon JF. Topical fibronectin in the treatment of keratoconjunctivitis sicca. Chiron Keratoconjunctivitis Sicca Study Group. *Am J Ophthalmol* 1992;114:441-7 (CS2)
- Nelson JD. Impression cytology. *Cornea* 1988;7:71-81 (BS1)
- Ubels J, McCartney M, Lantz W, et al. Effects of preservative-free artificial tear solutions on corneal epithelial structure and function. *Arch Ophthalmol* 1995;113:371-8 (BS1)
- Green K, MacKeen DL, Slagle T, Cheeks L. Tear potassium contributes to maintenance of corneal thickness. *Ophthalmic Res* 1992;24:99-102 (BS1)
- Holly F, Lemp M. Surface chemistry of the tear film: Implications for dry eye syndromes, contact lenses, and ophthalmic polymers. *Contact Lens Soc Am J* 1971;5:12-9 (BS2)
- Perrigan DM, Morgan A, Quintero S, et al. Comparison of osmolarity values of selected ocular lubricants. ARVO 2004 poster session 449
- Kaufman B, Novack GD. Compliance issues in manufacturing of drugs. *Ocul Surf* 2003;1:80-5
- Albietz J, Bruce A. The conjunctival epithelium in dry eye subtypes: Effect of preserved and nonpreserved topical treatments. *Curr Eye Res* 2001;22:8-18 (CS2)
- Gasset AR, Ishii Y, Kaufman H, Miller T. Cytotoxicity of ophthalmic preservatives. *Am J Ophthalmol* 1974;78:98-105 (BS1)
- Wilson F. Adverse external effects of topical ophthalmic medications. *Surv Ophthalmol* 1979;24:57-88 (CS3)
- Burstein N. Corneal cytotoxicity of topically applied drugs, vehicles and preservatives. *Surv Ophthalmol* 1980;25:15-30 (CS3)
- Burstein N. The effects of topical drugs and preservatives on the tears and corneal epithelium in dry eye. *Trans Ophthalmol Soc UK*. 1985;104:402-9 (CS3)
- Brubaker R, McLaren J. Uses of the fluorophotometer in glaucoma research. *Ophthalmology* 1985;92:884-90 (BS1)
- Smith L, George M, Berdy G, Abelson M. Comparative effects of preservative free tear substitutes on the rabbit *Cornea*: a scanning electron microscopic evaluation (ARVO abstract). *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1991;32 (Suppl):733 (BS1)
- Gilbard JP, Farris RL, Santamaria J 2nd. Osmolarity of tear microvolumes in keratoconjunctivitis sicca. *Arch Ophthalmol* 1978;96:677-81 (BS2)
- Lopez Bernal D, Ubels JL. Quantitative evaluation of the corneal epithelial barrier: effect of artificial tears and preservatives. *Curr Eye Res* 1991;10:645-56 (BS1)
- Bernal DL, Ubels JL. Artificial tear composition and promotion of recovery of the damaged corneal epithelium. *Cornea* 1993;12:115-20 (BS1)
- Noecker R. Effects of common ophthalmic preservatives on ocular health. *Adv Ther* 2001;18:205-15 (CS1)
- Tripathi BJ, Tripathi RC, Kolli SP. Cytotoxicity of ophthalmic preservatives on human corneal epithelium. *Lens Eye Toxicity Res* 1992;9:361-75 (BS1)
- Herrema J, Friedenwald J. Retardation of wound healing in the corneal epithelium by lanolin. *Am J Ophthalmol* 1950;33:1421 (CS3)
- Nelson J, Drake M, Brewer J, Tuley M. Evaluation of physiologic tear substitute in patients with keratoconjunctivitis sicca. *Adv Exp Med Biol* 1994;350:453-7 (CS2)
- Gilbard JP, Rossi SR. An electrolyte-based solution that increases corneal glycogen and conjunctival goblet-cell density in a rabbit model for keratoconjunctivitis sicca. *Ophthalmology* 1992;99:600-4 (BS1)
- Lenton LM, Albietz JM. Effect of carmellose-based artificial tears on the ocular surface in eyes after laser in situ keratomileusis. *J Refract Surg* 1999;15(2 Suppl):S227-S231 (CS2)
- Slomiany BL, Slomiany A. Role of mucus in gastric mucosal protection. *J Physiol Pharmacol* 1991; 42:147-61 (BS1)
- Gilbard JP. Tear film osmolarity and keratoconjunctivitis sicca. *CLAO J* 1985;11:243-50 (CS1)
- Gilbard J. Tear film osmolarity and keratoconjunctivitis sicca. Lubbock TX, Dry Eye Institute, 1986 (CS3)
- Gilbard J, Carter J, Sang D, et al. Morphologic effect of hyperosmolarity on rabbit corneal epithelium. *Ophthalmology* 1984;91:1205-12 (BS1)
- Luo L, Li D, Corrales R, Pflugfelder S. Hyperosmolar saline is a proinflammatory stress on the mouse ocular surface. *Eye Contact Lens* 2005;31:186-93 (BS1)
- Gilbard JP, Kenyon KR. Tear diluents in the treatment of keratoconjunctivitis sicca. *Ophthalmology* 1985;92:646-50 (CS2)
- Holly F, Esquivel E. Colloid osmotic pressure of artificial tears. *J Ocul Pharmacol* 1985;1:327-36 (BS1)
- Yancey PH. Organic osmolytes as compatible, metabolic and counteracting cryoprotectants in high osmolarity and other stresses. *J Exp Biol* 2005;208:2819-30 (BS2)
- Holly F, Lemp M. Wettability and wetting of corneal epithelium. *Exp Eye Res* 1971;11:239-50 (BS1)
- Hawi A, Smith T, Digenis G. A quantitative comparison of artificial tear clearance rates in humans using gamma scintigraphy (ARVO abstract). *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1990;31 (Suppl):517 (BS1)
- Argueso P, Tisdale A, Spurr-Michaud S, et al. Mucin characteristics of human corneal-limbal epithelial cells that exclude the rose bengal anionic dye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:113-9 (BS1)
- Versura P, Maltarello M, Stecher F, et al. Dry eye before and after therapy with hydroxypropylmethylcellulose. *Ophthalmologica* 1989;198:152-62 (CS3)
- Simmons PA, Garrett Q, Xu S, et al. Interaction of carboxymethylcellulose with human corneal cells. ARVO2006, E-Abstract 2759 (BS1)
- Christiansen M, Cohen S, Rinehart J, et al. Clinical evaluation of an HP-guar gellable lubricant eye drop for the relief of dryness of the eye. *Curr Eye Res* 2004;28:55-62 (CS2)
- Di Pascuale MA, Goto E, Tseng SC. Sequential changes of lipid tear film after the instillation of a single drop of a new emulsion eye drop in dry eye patients. *Ophthalmology* 2004;111:783-91 (CS2)
- Korb DR, Scaffidi RC, Greiner JV, et al. The effect of two novel lubricant eye drops on tear film lipid layer thickness in subjects with dry eye symptoms. *Optom Vis Sci* 2005;82:594-601 (CS2)
- Snibson GR, Greaves JL, Soper ND, et al. Precorneal residence times of sodium hyaluronate solutions studied by quantitative gamma scintigraphy. *Eye* 1990;4:594-602 (CS3)
- Polack F, McNiece M. The treatment of dry eyes with NA hyaluronate (Healon). *Cornea* 1982;1:1333 (CS3)
- Stuart JC, Linn JG. Dilute sodium hyaluronate (Healon) in the treatment of ocular surface disorders. *Ann Ophthalmol* 1985;17:190-2 (CS3)
- DeLuise V, Peterson W. The use of topical Healon tears in the management of refractory dry-eye syndrome. *Ann Ophthalmol* 1984;16:823-4 (CS3)
- Sand B, Marner K, Norn M. Sodium hyaluronate in the treatment of keratoconjunctivitis sicca. *Acta Ophthalmol* 1989; 67:181-3 (CS3)
- Nelson JD, Farris RL. Sodium hyaluronate and polyvinyl alcohol artificial tear preparations: a comparison in patients with keratoconjunctivitis sicca. *Arch Ophthalmol* 1988;106:484-7 (CS2)
- Beetham WP. Filamentary keratitis. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1936;33:413-35 (CS1)
- Foulds WS. Intracanalicular gelatin implants in the treatment of keratoconjunctivitis sicca. *Br J Ophthalmol* 1961;45:625-7 (CS2)
- Freeman JM. The punctum plug: evaluation of a new treatment for the dry eye. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1975;79:OP874-9 (CS2)
- Tuberville AW, Frederick WR, Wood TO. Punctal occlusion in tear deficiency syndromes. *Ophthalmology* 1982;89:1170-2 (CS2)

53. Willis RM, Folberg R, Krachmer JH, et al. The treatment of aqueous-deficient dry eye with removable punctal plugs. A clinical and impression-cytological study. *Ophthalmology* 1987;94:514-8 (CS2)
54. Gilbard JP, Rossi SR, Azar DT, Gray KL. Effect of punctal occlusion by Freeman silicone plug insertion on tear osmolarity in dry eye disorders. *CLAO J* 1989;15:216-8 (CS2)
55. Balaram M, Schaumberg DA, Dana MR. Efficacy and tolerability outcomes after punctal occlusion with silicone plugs in dry eye syndrome. *Am J Ophthalmol* 2001;131:30-6 (CS1)
56. Baxter SA, Laibson PR. Punctal plugs in the management of dry eyes *Ocul Surf* 2004;2:255-65 (CS3)
57. Bartlett JD, Boan K, Corliss D, Gaddie IB. Efficacy of silicone punctal plugs as adjuncts to topical pharmacotherapy of glaucoma—a pilot study. Punctal Plugs in Glaucoma Study Group. *J Am Optom Assoc* 1996;67:664-8 (CS2)
58. Huang TC, Lee DA. Punctal occlusion and topical medications for glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1989;107:151-5 (CS2)
59. Sugita J, Yokoi N, Fullwood NJ, et al. The detection of bacteria and bacterial biofilms in punctal plug holes. *Cornea* 2001;20: 362-5 (CS3)
60. Gerding H, Kuppers J, Busse H. Symptomatic cicatricial occlusion of canaliculi after insertion of Herrick lacrimal plugs. *Am J Ophthalmol* 2003;136:926-8 (CS3)
61. Lee J, Flanagan JC. Complications associated with silicone intracanalicular plugs. *Ophthalm Plast Reconstr Surg* 2001;17:465-9 (CS3)
62. Paulsen F. The human lacrimal glands. *Adv Anat Embryol Cell Biol* 2003;170: III-XI,1-106 (BS1)
63. Yen MT, Pflugfelder SC, Feuer WJ. The effect of punctal occlusion on tear production, tear clearance, and ocular surface sensation in normal subjects. *Am J Ophthalmol* 2001;131:314-23 (CS2)
64. Tsubota K. The effect of wearing spectacles on the humidity of the eye. *Am J Ophthalmol* 1989;15:108:92-3 (BS2)
65. Tsubota K, Yamada M, Urayama K. Spectacle side panels and moist inserts for the treatment of dry-eye patients. *Cornea* 1994;13:197-201 (BS1)
66. Gresset J, Simonet P, Gordon D. Combination of a side shield with an ocular moisture chamber. *Am J Optom Physiol Opt* 1984;61:610-2 (CS3)
67. Savar DE. A new approach to ocular moisture chambers. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1978;15:51-3 (CS3)
68. Kurihashi K. Moisture aid during sleep for the treatment of dry eye: wet gauze eye mask. *Ophthalmologica* 1994;208:216-9 (CS3)
69. Nichols JJ, Ziegler C, Mitchell GL, Nichols KK. Self-reported dry eye disease across refractive modalities. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:1911-4 (CS2)
70. Korb DR, Greiner JV, Glonek T, et al. Effect of periorcular humidity on the tear film lipid layer. *Cornea* 1996;15:129-34 (BS2)
71. Tsubota K, Hata S, Okusawa Y, et al. Quantitative videographic analysis of blinking in normal subjects and patients with dry eye. *Arch Ophthalmol* 1996;114:715-20 (BS1)
72. Maruyama K, Yokoi N, Takamata A, Kinoshita S. Effect of environmental conditions on tear dynamics in soft contact lens wearers. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:2563-8 (BS1)
73. Bacon AS, Astin C, Dart JK. Silicone rubber contact lenses for the compromised *Cornea*. *Cornea* 1994;13:422-8 (CS3)
74. Pullum KW, Whiting MA, Buckley RJ. Scleral contact lenses: the expanding role. *Cornea* 2005;24:269-77 (CS3)
75. Tappin MJ, Pullum KW, Buckley RJ. Scleral contact lenses for overnight wear in the management of ocular surface disorders. *Eye* 2001;15(Pt2):168-72 (CS3)
76. Romero-Rangel T, Stavrou P, Cotter J, et al. Gas-permeable scleral contact lens therapy in ocular surface disease. *Am J Ophthalmol* 2000;130:25-32 (CS3)
77. Rosenthal P, Cotter JM, Baum J. Treatment of persistent corneal epithelial defect with extended wear of a fluid-ventilated gas-permeable scleral contact lens. *Am J Ophthalmol* 2000;130:33-41 (CS3)
78. Tauber J, Davitt WF, Bokosky JE, et al. Double-masked, placebo-controlled safety and efficacy trial of diquafosol tetrasodium (INS365) ophthalmic solution for the treatment of dry eye. *Cornea* 2004;23:784-92 (CS1)
79. Mundasad MV, Novack GD, Allgood VE, et al. Ocular safety of INS365 ophthalmic solution: a P2Y2 agonist in healthy subjects. *J Ocul Pharmacol Ther* 2001;17:173-9 (CS1)
80. Murakami T, Fujihara T, Horibe Y, Nakamura M. Diquafosol elicits increases in net Cl⁻ transport through P2Y2 receptor stimulation in rabbit conjunctiva. *Ophthalmic Res* 2004;36:89-93 (BS1)
81. Li DQ, Lokeshwar BL, Solomon A, et al. Regulation of MMP-9 in human corneal epithelial cells. *Exp Eye Res* 2001;73:449-59 (BS1)
82. Murakami T, Fujita H, Fujihara T, et al. Novel noninvasive sensitive determination of tear volume changes in normal cats. *Ophthalmic Res* 2002;34:371-4 (BS1)
83. Yerxa BR, Mundasad M, Sylvester RN, et al. Ocular safety of INS365 ophthalmic solution, a P2Y2 agonist, in patients with mild to moderate dry eye disease. *Adv Exp Med Biol* 2002;506(Pt B):1251-7 (BS2)
84. Fujihara T, Murakami T, Fujita H, et al. Improvement of corneal barrier function by the P2Y2 agonist INS365 in a rat dry eye model. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42:96-100 (BS1)
85. Fujihara T, Murakami T, Nagano T, et al. INS365 suppresses loss of corneal epithelial integrity by secretion of mucin-like glycoprotein in a rabbit short-term dry eye model. *J Ocul Pharmacol Ther* 2002;18:363-70 (BS1)
86. Yerxa BR, Douglass JG, Elena PP, et al. Potency and duration of action of synthetic P2Y2 receptor agonists on Schirmer scores in rabbits *Adv Exp Med Biol* 2002;506(Pt A):261-5 (BS2)
87. Urashima H, Okamoto T, Takeji Y, et al. Rebamipide increases the amount of mucin-like substances on the conjunctiva and *Cornea* in the N-acetylcysteine-treated in vivo model. *Cornea* 2004;23:613-9 (BS1)
88. Tanito M, Takanashi T, Kaidzu S, et al. Cytoprotective effects of rebamipide and carteolol hydrochloride against ultraviolet B-induced corneal damage in mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44:2980-5 (BS3)
89. Masuda K, Tokushige H, Ogawa T, et al. Effect of topical ecabet sodium on mucin levels in the tear fluid of patients with dry eye. *SERI-ARVO2003*.
90. Toshida H, Nakata K, Hamano T, et al. Effect of gefarnate on the ocular surface in squirrel monkeys *Cornea* 2002;21:292-9 (BS3)
91. Nakamura M, Endo K, Nakata K, Hamano T. Gefarnate increases PASpositive cell density in rabbit conjunctiva. *Br J Ophthalmol* 1998;82:1320-3 (BS3)
92. Nakamura M, Endo K, Nakata K, Hamano T. Gefarnate stimulates secretion of mucin-like glycoproteins by corneal epithelium in vitro and protects corneal epithelium from desiccation in vivo. *Exp Eye Res* 1997;65:569-74 (BS3)
93. Toshida H, Nakata K, Hamano T, et al. Gefarnate stimulates goblet cell repopulation following an experimental wound to the tarsal conjunctiva in the dry eye rabbit. *Adv Exp Med Biol* 2002;506(Pt A):353-7 (BS3)
94. Hamano T. Dry eye treatment with eye drops that stimulate mucin production. *Adv Exp Med Biol* 1998;438:965-8 (CS3)
95. Jumblatt JE, Cunningham L, Jumblatt MM. Effects of 15(S)-HETE on human conjunctival mucin secretion. *Adv Exp Med Biol* 2002;506(PtA):323-7 (BS1)
96. Gamache DA, Wei ZY, Weimer LK, et al. Corneal protection by the ocular mucin secretagogue 15(S)-HETE in a rabbit model of desiccation-induced corneal defect. *J Ocul Pharmacol Ther* 2002;18:349-61 (BS2)
97. Jackson RS 2nd, Van Dyken SJ, McCartney MD, Ubels JL. The eicosanoid, 15-(S)-HETE, stimulates secretion of mucin-like glycoprotein by the corneal epithelium *Cornea* 2001;20:516-21 (BS2)
98. Azar RG, Edelhauser HF. Evaluation of the effects of 15(S)-HETE on corneal epithelial cells: an electrophysiological and cytochemical study. *Adv Exp Med Biol* 2002; 506(Pt A):329-33 (BS3)
99. Ubels JL, Aupperlee MD, Jackson RS 2nd, et al. Topically applied 15-(S)-HETE stimulates mucin production by corneal epithelium. *Adv Exp Med Biol* 2002;506(Pt A):317-21 (BS2)
100. Gamache DA, Wei ZY, Weimer LK, et al. Preservation of corneal integrity by the mucin secretagogue 15(S)-HETE in a rabbit model of desiccation-induced dry eye. *Adv Exp Med Biol* 2002;506(Pt A):335-40 (BS2)
101. Jumblatt JE, Cunningham LT, Li Y, Jumblatt MM. Characterization of human ocular mucin secretion mediated by 15(S)-HETE. *Cornea* 2002;21:818-24 (BS3)
102. Vivino FB, Al-Hashimi I, Khan K, et al. Pilocarpine tablets for the treatment of dry mouth and dry eye symptoms in patients with Sjogren's syndrome. *Arch Intern Med* 1999;159:174-81 (CS1)
103. Takaya M, Ichikawa Y, Yamada C, et al. Treatment with pilocarpine hydrochloride for sicca symptoms in Sjogren's syndrome. *Ryumachi* 1997;37:453-7 (CS2)
104. Tsifetaki N, Kitsos G, Paschides CA, et al. Oral pilocarpine for the treatment of ocular symptoms in patients with Sjogren's syndrome: a randomised 12-week controlled study. *Ann Rheum Dis* 2003;62:1204-7 (CS2)
105. Papas AS, Sherrer YS, Charnay M, et al. Successful treatment of dry mouth and dry eye symptoms in Sjogren's syndrome patients with oral pilocarpine: A randomized, placebo-controlled, dose-adjustment study. *J Clin Rheumatol* 2004;4:169-77 (CS1)
106. Aragona P, Di Pietro R, Spinella R, Mobicri M. Conjunctival epithelium improvement after systemic pilocarpine in patients with Sjogren's syndrome. *Br J Ophthalmol* 2006;90:166-70 (CS2)
107. Petrone D, Condemi JJ, Fife R, et al. Double-blind randomized placebo-controlled study of cevimeline in Sjogren's syndrome patients with xerostomia and keratoconjunctivitis sicca. *Arthritis Rheum* 2002;46:748-54 (CS1)
108. Ono M, Takamura E, Shinozaki K, et al. Therapeutic effect of cevimeline on

- dry eye in patients with Sjogren's syndrome: a randomized, double-blind clinical study. *Am J Ophthalmol* 2004;138:6-17 (CS1)
109. Geerling G, Daniels JT, Dart JK, et al. Toxicity of natural tear substitutes in a fully defined culture model of human corneal epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42:948-56 (BS1)
 110. Geerling G, Honnicke K, Schroder C, et al. Quality of salivary tears following autologous submandibular gland transplantation for severe dry eye. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2000;238:45-52 (BS1)
 111. Tsubota K, Goto E, Fujita H, et al. Treatment of dry eye by autologous serum application in Sjogren's syndrome. *Br J Ophthalmol* 1999;83:390-5 (CS2)
 112. Geerling G, Hartwig D. Autologous serum eyedrops for ocular surface disorders, in Reinhard T, Larkin F (eds). *Cornea and external eye disease*. Berlin, Heidelberg, Springer, 2005, pp 2-19
 113. Liu L, Hartwig D, Harloff S, et al. An optimised protocol for the production of autologous serum eyedrops. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2005;243:706-14 (BS1)
 114. Tananuvat, N, Daniell M, Sullivan LJ, et al. Controlled study of the use of autologous serum in dry eye patients. *Cornea* 2001;20:802-6 (CS1)
 115. Kojima T, Ishida R, Dogru M, et al. The effect of autologous serum eyedrops in the treatment of severe dry eye disease: a prospective randomized case-control study. *Am J Ophthalmol* 2005;139:242-6 (CS1)
 116. Noble BA, Loh RS, MacLennan S, et al. Comparison of autologous serum eye drops with conventional therapy in a randomised controlled crossover trial for ocular surface disease. *Br J Ophthalmol* 2004;88:647-52 (CS1)
 117. Noda-Tsuruya T, Asano-Kato N, Toda I, Tsubota K. Autologous serum eye drops for dry eye after LASIK. *J Refract Surg* 2006;22:61-6 (CS1)
 118. Schulze SD, Sekundo W, Kroll P. Autologous serum for the treatment of corneal epithelial abrasions in diabetic patients undergoing vitrectomy. *Am J Ophthalmol* 2006;142:207-11 (BS1)
 119. Geerling G, Sieg P, Bastian GO, Laqua H. Transplantation of the autologous submandibular gland for most severe cases of keratoconjunctivitis sicca. *Ophthalmology* 1998;105:327-35 (CS2)
 120. Schroder, Sieg P, Framme C, et al. [Transplantation of the submandibular gland in absolute dry eyes. Effect on the ocular surface]. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2002;219:494-501 (CS2)
 121. Luo L, Li DQ, Doshi A, et al. Experimental dry eye stimulates production of inflammatory cytokines and MMP-9 and activates MAPK signaling pathways on the ocular surface. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:4293-301 (BS1)
 122. Niederkorn JY, Stern ME, Pflugfelder SC, et al. Desiccating stress induces T cell-mediated Sjogren's syndrome-like lacrimal keratoconjunctivitis. *J Immunol* 2006;176:3950-7 (BS1)
 123. Kaswan RL, Salisbury MA, Ward DA. Spontaneous canine keratoconjunctivitis sicca. A useful model for human keratoconjunctivitis sicca: treatment with cyclosporine eye drops. *Arch Ophthalmol* 1989;107:1210-16 (BS2)
 124. Gunduz K, Ozdemir O. Topical cyclosporin treatment of keratoconjunctivitis sicca in secondary Sjogren's syndrome. *Acta Ophthalmol* 1994;72:38-42 (CS2)
 125. Laibovitz RA, Solch S, Andriano J. Pilot trial of cyclosporin 1% ophthalmic ointment in the treatment of keratoconjunctivitis sicca. *Cornea* 1993;12:315-23 (CS1)
 126. Stevenson D, Tauber J, Reis BL. Efficacy and safety of cyclosporin A ophthalmic emulsion in the treatment of moderate-to-severe dry eye disease. Adose-ranging, randomized trial. *Ophthalmology* 2000;107:967-74 (CS1)
 127. Sall K, Stevenson OD, Mundorf TK, Reis BL. Two multicenter, randomized studies of the efficacy and safety of cyclosporine ophthalmic emulsion in moderate to severe dry eye disease. *Ophthalmology* 2000;107:631-9 (CS1)
 128. Kunert KS, Tisdale AS, Gipson IK. Goblet cell numbers and epithelial proliferation in the conjunctiva of patients with dry eye syndrome treated with cyclosporine. *Arch Ophthalmol* 2002;120:330-7 (BS1)
 129. Brignole F, Pisella PJ, De Saint Jean M, et al. Flow cytometric analysis of inflammatory markers in KCS: 6-month treatment with topical cyclosporin A. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42:90-5 (BS1)
 130. Turner K, Pflugfelder SC, Ji Z, et al. Interleukin-6 levels in the conjunctival epithelium of patients with dry eye disease treated with cyclosporine ophthalmic emulsion. *Cornea* 2000;19:492-6 (BS1)
 131. Kunert KS, Tisdale AS, Stern ME, Smith JA. Analysis of topical cyclosporine treatment of patients with dry eye syndrome: effect on conjunctival lymphocytes. *Arch Ophthalmol* 2000;118:1489-96 (BS1)
 132. Pflugfelder SC, Maskin SL, Anderson B, et al. A randomized, double-masked, placebo-controlled, multicenter comparison of loteprednol etabonate ophthalmic suspension, 0.5%, and placebo for treatment of keratoconjunctivitis sicca in patients with delayed tear clearance. *Am J Ophthalmol* 2004;138:444-57 (CS1)
 133. Avunduk AM, Avunduk MC, Varnell ED, Kaufman HE. The comparison of efficacies of topical corticosteroids and nonsteroidal antiinflammatory drops on dry eye patients: A clinical and immunocytochemical study. *Am J Ophthalmol* 2003;136:593-602 (CS1)
 134. Sainz de la Maza Serra SM, Simon Castellvi C, Kabbani O. Nonpreserved topical steroids and punctal occlusion for severe keratoconjunctivitis sicca. *Arch Soc Esp Ophthalmol* 2000;75:751-56 (CS1)
 135. Marsh P, Pflugfelder SC. Topical nonpreserved methylprednisolone therapy for keratoconjunctivitis sicca in Sjogren syndrome. *Ophthalmology* 1999;106:811-6 (CS3)
 136. Pflugfelder SC. Antiinflammatory therapy for dry eye. *Am J Ophthalmol* 2004;137:337-42 (CS3)
 137. Anonymous. Certain ophthalmic antibiotic combination drugs for human use; Drug efficacy study implementation. *Fed Reg* 1982;47:21296
 138. Anonymous. Certain steroid preparations for ophthalmic and/or otic use. *Fed Reg* 1980a;45:57776-80
 139. Anonymous. Certain ophthalmic antibiotic combination drugs for human use; Drug efficacy study implementation. *Fed Reg* 1980b;45:57780-3
 140. Anonymous. Certain steroid preparations for ophthalmic or otic use. *Fed Reg* 1976;41:34340-2
 141. De Paiva CS, Corrales RM, Villarreal AL, et al. Apical corneal barrier disruption in experimental murine dry eye is abrogated by methylprednisolone and doxycycline. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:2847-56 (RS1)
 142. De Paiva CS, Corrales RM, Villarreal AL, et al. Corticosteroid and doxy-cycline suppress MMP-9 and inflammatory cytokine expression, MAPK activation in the corneal epithelium in experimental dry eye. *Exp Eye Res* 2006;83:526-35 (RS1)
 143. Schiffman RM, Bradford R, Bunnell B, et al. A multicenter, double-masked, randomized, vehicle-controlled, parallel-group study to evaluate the safety and efficacy of testosterone ophthalmic solution in patients with meibomian gland dysfunction. ARVO 2006, E-Abstract 5608 (CS3)
 144. Worda C, Nepp J, Huber JC, Sator MO. Treatment of keratoconjunctivitis sicca with topical androgen. *Maturitas* 2001;37:209-12 (CS3)
 145. Sator MO, Joura EA, Golaszewski T, et al. Treatment of menopausal keratoconjunctivitis sicca with topical oestradiol. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105:100-2 (CS2)
 146. Shine WE, McCulley JP, Pandya AG. Minocycline effect on meibomian gland lipids in meibomianitis patients. *Exp Eye Res* 2003;76:417-20 (CS2)
 147. Dougherty JM, McCulley JP, Silvany RE, et al. The role of tetracycline in chronic blepharitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1991;32:2970-5 (CS2)
 148. Ta CN, Shine WE, McCulley JP, et al. Effects of minocycline on the ocular flora of patients with acne rosacea or seborrheic blepharitis. *Cornea* 2003;22:545-8 (CS2)
 149. Solomon A, Rosenblatt M, Li DQ, et al. Doxycycline inhibition of interleukin-1 in the corneal epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:2544-57 (CS2)
 150. Li Y, Kuang K, Yerxa B, et al. Rabbit conjunctival epithelium transports fluid, and P2Y2(2) receptor agonists stimulate Cl(-) and fluid secretion. *Am J Physiol Cell Physiol* 2001;281:C595-602 (BS1)
 151. Li DQ, Luo L, Chen Z, et al. JNK and ERK MAP kinases mediate induction of IL-1beta, TNF-alpha and IL-8 following hyperosmolar stress in human limbal epithelial cells. *Exp Eye Res* 2006;82:588-96. Epub 2005 Oct 3 (BS1)
 152. Krakauer T, Buckley M. Doxycycline is anti-inflammatory and inhibits staphylococcal exotoxin-induced cytokines and chemokines. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:3630-3 (BS1)
 153. Voils SA, Evans ME, Lane MT, et al. Use of macrolides and tetracyclines for chronic inflammatory diseases. *Ann Pharmacother* 2005;39:86-94 (CS3)
 154. Tamargo RJ, Bok RA, Brem H. Angiogenesis inhibition by minocycline. *Cancer Res* 1991;51:672-5 (BS1)
 155. Sapadin AN, Fleischmajer R. Tetracyclines: Nonantibiotic properties and their clinical implications *J Am Acad Dermatol* 2006;54:258-65 (CS3)
 156. Habif TP. *Clinical dermatology*, 4th ed. St Louis: Mosby-Year Book, 2004, pp 162-89 (CS3)
 157. Velicer CM, Heckbert SR, Lampe JW, et al. Antibiotic use in relation to the risk of breast cancer. *JAMA* 2004;291:827-35
 158. Velicer CM, Heckbert SR, Rutter C, et al. Association between antibiotic use prior to breast cancer diagnosis and breast tumour characteristics (United States). *Cancer Causes Control (Netherlands)* 2006;17:307-13
 159. Garcia Rodriguez LA, Gonzalez-Perez A. Use of antibiotics and risk of breast cancer. *Am J Epidemiology* 2005;161:616-9
 160. Macdonald A, Feiwel M. Perioral dermatitis: aetiology and treatment with tetracycline. *Br J Dermatol* 1972;87:315-9 (CS3)
 161. Jansen T, Plewig G. Rosacea: classification and treatment. *J R Soc Med* 1997;90:144-50 (CS3)

162. Frucht-Pery J, Chayet AS, Feldman ST, et al. The effect of doxycycline on ocular rosacea. *Am J Ophthalmol* 1989;107:434-5 (CS2)
163. Wilkin JK. Rosacea. pathophysiology and treatment. *Arch Dermatol* 1994;130:359-62 (BS1)
164. Stone DU, Chodosh J. Oral tetracyclines for ocular rosacea: an evidence-based review of the literature. *Cornea* 2004;23:106-9 (CS1)
165. McCulley JP, Dougherty JM, Deneau DG. Classification of chronic blepharitis. *Ophthalmology* 1982;89:1173-80 (CS2)
166. Frucht-Pery J, Sagi E, Hemo I, Ever-Hadani P. Efficacy of doxycycline and tetracycline in ocular rosacea. *Am J Ophthalmol* 1993;116:88-92 (CS1)
167. Seal DV, Wright P, Picker L, et al. Placebo controlled trial of fusidic acid gel and oxytetracycline for recurrent blepharitis and rosacea. *Br J Ophthalmol* 1995;79:42-5 (CS1)
168. Hoepfich PD, Warshauer DM. Entry of four tetracyclines into saliva and tears. *Antimicrob Agents Chemother* 1974;3:330-6 (BS1)
169. Gulbenkian A, Myers J, Freis D. Hamster flank organ hydrolase and lipase activity. *J Invest Dermatol* 1980;75:289-92 (BS1)
170. Aronowicz JD, Shine WE, Oral D, et al. Short term oral minocycline treatment of meibomianitis. *Br J Ophthalmol* 2006;90:856-60 (CS2)
171. Yoo SE, Lee DC, Chang MH. The effect of low-dose doxycycline therapy in chronic meibomian gland dysfunction. *Korean J Ophthalmol* 2005;19:258-63 (CS2)
172. Browning DJ, Proia AD. Ocular rosacea. *Surv Ophthalmol* 1986;31:145-58 (CS3)
173. Esterly NB, Koransky JS, Furey NL, et al. Neutrophil chemotaxis in patients with acne receiving oral tetracycline therapy. *Arch Dermatol* 1984;120:1308-13 (BS1)
174. Gilbard JP. The scientific context and basis of the pharmacologic management of dry eyes. *Ophthalmol Clin North Am* 2005;18:475-84,v (CS3)
175. James MJ, Gibson RA, Cleland LG. Dietary polyunsaturated fatty acids and inflammatory mediator production. *Am J Clin Nutr* 2000;71(1 Suppl):343S-85 (BS2)
176. Endres S, Ghorbani R, Kelley VE, et al. The effect of dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids on the synthesis of interleukin-1 and tumor necrosis factor by mononuclear cells. *N Engl J Med* 1989;320:265-71 (BS1)
177. James MJ, Cleland LG. Dietary n-3 fatty acids and therapy for rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1997;27:85-97 (CS3)
178. Kremer JM. n-3 fatty acid supplements in rheumatoid arthritis. *Am J Clin Nutr* 2000;71(1 Suppl):349S-51S (CS1)
179. Barabino S, Rolando M, Camicione P, et al. Systemic linoleic and gamma-linolenic acid therapy in dry eye syndrome with an inflammatory component. *Cornea* 2003;22:97-101 (CS2)
180. Seedor JA, Lamberts D, Bergmann RB, Perry HD. Filamentary keratitis associated with diphenhydramine hydrochloride (Benadryl). *Am J Ophthalmol* 1986;101:376-7 (CS3)
181. Moss SE, Klein R, Klein BE. Prevalence of and risk factors for dry eye syndrome. *Arch Ophthalmol* 2000;118:1264-68
182. Mader TH, Stulting RD. Keratoconjunctivitis sicca caused by diphenoxylate hydrochloride with atropine sulfate (Lomotil). *Am J Ophthalmol* 1991;111:377-8 (CS2)
183. Tsubota K, Nakamori K. Dry eyes and video display terminals. *N Engl J Med* 1993;25:328:584 (CS2)
184. Matoba AY, Harris DJ, Mark DB, et al. Dry eye syndrome, American Academy of Ophthalmology, 2003
185. Behrens A, Doyle JJ, Stern L, et al. Dysfunctional tear syndrome: A Delphi approach to treatment recommendations. *Cornea* 2006;25:900-7