

特集② 知っておきたい眼科の知識—専門医の診方・治し方

ドライアイ*

福井 正樹** 坪田 一男**

【I】はじめに

現在、日本には 800 万人あるいは最近では 2,200 万人、もしくはそれ以上のドライアイ患者がいるとの報告がある。ドライアイ患者が増えている理由の一つにはドライアイの世間への認知が高まり、受診が増えたり、診断が増えたりしているためと思われる。

また、ドライアイは 1995 年にドライアイ研究会から定義と診断基準が作成され¹⁾、その後 2006 年に「さまざまな要因による涙液および角結膜上皮の慢性疾患であり、眼不快感や視機能異常を伴う」と定義の改定が行われた²⁾。ドライアイは症候群であり、その原因疾患が非常に多岐にわたるとともに環境の変化に伴い、ドライアイ人口も変化していると考えられる。

ドライアイの現状を踏まえつつ、現在までに解明されているドライアイの病態、診断のポイント、最新治療について示させていただく。

【II】ドライアイの病態

ドライアイは古典的には「涙液生産量の低下」を概念としてきた。シェーグレン症候群やステーブンス・ジョンソン症候群など重篤な涙液分泌減少症が想定されており、これ自体は現在のドライアイの定義にも当てはまる病態である。しかし、現在、ドライアイの原因としてそのほかに涙液の蒸発亢進による涙液量の減少や涙液の質の

低下も考えられている。涙液生産量の低下としては涙腺での涙液分泌低下が挙げられる。涙液の蒸発亢進や質の低下は近年さまざまな病態が判明してきており、病態の解明が治療に結びつくことから注目されている。

ドライアイを考えるには角膜上の涙液層の理解が必要である。これまでは涙液の 3 層という考え方が一般的であり、角膜側より外側に向かって「ムチン層」「水層」「油層」の 3 層からなり、それぞれ「ムチン層」が水を引きつけ、「水層」が涙液の主たるもの、「油層」が涙液の蒸散を防いでいると考えられていた。その後、ムチンには上皮細胞由来の膜型ムチン (MUC1, 4, 16) および結膜胚細胞由来の分泌型ムチン (MUC5AC, 7) があり³⁾、分泌型ムチンがこれまで考えられていた「水層」に濃度勾配をもって分布していると考えられるようになった。これにより「ムチン層」と「水層」の区別が難しくなり、「液層」と「油層」という考え方に変わりつつある (図 1)。涙腺から分泌される涙液と、その涙液と混じりながら安定性を保つムチン、涙液上を覆い蒸散を防いだり、涙液の移動を助けたりする油層、現在ではこの 3 者が涙液の安定性を維持していると考えられている。

さて、ここで日本と米国の間でドライアイへの考え方に差があることを説明しておく。わが国ではさまざまな原因で先ほど記した涙液層の安定性が低下し、それに伴い角結膜上皮障害が起こり、ムチン低下や蒸発亢進が起こり、涙液層の安定性

* Dry eye

** ふくい まさき, つばた かずお: 慶應義塾大学医学部眼科学教室

〔連絡先〕福井正樹: 慶應義塾大学医学部眼科学教室 (〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35)

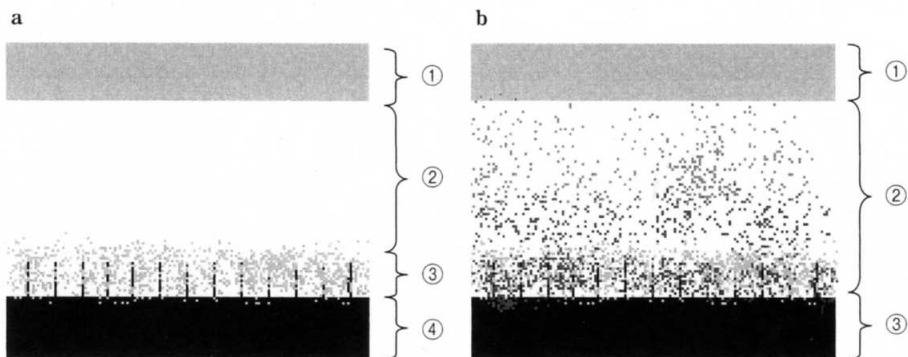


図 1 角膜上の涙液層のモデル

a: ①油層, ②水層, ③ムチン層, ④角膜上皮, b: ①油層, ②液層, ③角膜上皮

a: 今までは, ①油層, ②水層, ③ムチン層に分かれていたと考えられていた。

b: 最近では, ①油層と②濃度勾配をもったムチンを含む液層の2層になっていると考えられている。

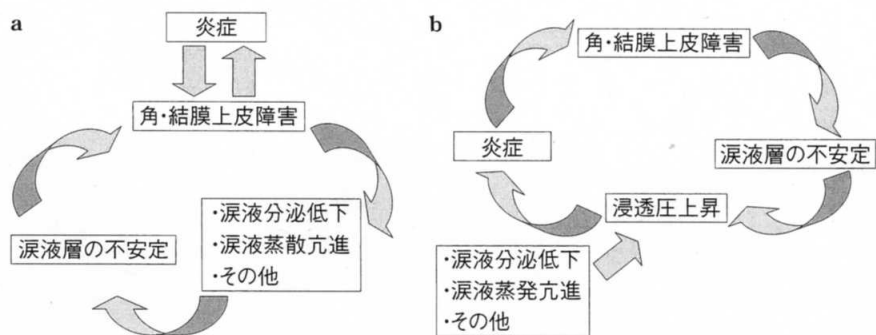


図 2 日本と米国のドライアイモデル

a: 日本のドライアイモデル。涙液層の不安定化が悪循環の中心となっている。

b: 米国のドライアイモデル。炎症が悪循環の中心となっている。

がさらに低下するという悪循環になる。そして、角結膜上皮障害に伴い、炎症が起こり、この炎症がさらに角結膜上皮障害を悪化させるというメカニズムを想定している。一方で米国では涙液分泌減少や蒸発亢進に伴い涙液浸透圧が上昇し⁴⁾、角結膜上皮で炎症が起き、障害を起こす⁵⁾。これにより結膜胚細胞減少や膜貫通型ムチン低下により涙液層の安定性が悪くなり、涙液浸透圧がさらに上がるというメカニズムを想定している(図2)。

この両者の考え方の違いが治療においても、日本では涙液安定性を強めること(涙液を増やす、ムチンを増やす、油層を安定させる)に重点を置き、米国では炎症を抑制(抗炎症薬や免疫抑制剤の使用)することで悪循環を断ち切ることに重点を置いているという違いにあらわれている。ただし、これらの双方の病態をともに臨床上認める場面があるため、涙液層の安定および抗炎症の治療

を組み合わせることでより効果的な治療が行えることがある。

【Ⅲ】診断のポイント

ドライアイの診断は2006年ドライアイ診断基準²⁾を基に行われることが一般的である。「自覚症状」「涙液の異常」「角結膜上皮障害」の3項目で診断するが、3項目すべて陽性で確定、3項目中2項目で疑いとなる(図3)。

ドライアイの診断基準で画期的なのが、自覚症状を項目に含むことである。「自覚症状」については臨床上よく認める「眼不快感・違和感」だけでなく、近年解明の進んでいる「視機能異常」も含む。一般的に「視力」はドライアイ患者で低下を認めないことが多いが、日常生活において開眼時間が経過すると視機能が低下する^{6,7)}ことがわかってきた。実際ドライアイ患者の中にはこのよ

①自覚症状	○	○	○	×
②涙液の異常	○	○	×	○
1. シルマー試験Ⅰ法 5mm以下				
2. 涙液層破壊時間(BUT) 5秒以下				
1, 2のいずれかを満たすものを陽性とする				
③角結膜上皮障害*	○	×	○	○
1. フルオレセイン染色スコア 3点以上(9点満点)				
2. ローズベンガル染色スコア 3点以上(9点満点)				
3. リサミングリーン染色スコア 3点以上(9点満点)				
ドライアイの診断	確定	疑い	疑い**	疑い

*生体染色スコアリングを臨床研究に用いる場合は、用いる治療法や薬剤の特性を考慮して、適宜変更して用いることが望ましい。

**涙液の異常を認めない角結膜上皮障害の場合は、ドライアイ以外の原因検索を行うことを基本とする。

図 3 ドライアイの診断基準 (文献2より引用)

うな日常生活上の見づらさを訴える場面によく出会う。

次に「涙液の異常」の検査であるが、診断基準ではシルマー試験Ⅰ法または涙液層破壊時間(BUT)を採用している。シルマー試験Ⅰ法とは点眼麻酔を行わずに5分間の涙液分泌量を測定する検査であり、自然瞬目下で検査されることが推奨されている。BUTはフルオレセイン染色を行い角膜上の涙液層の破綻が起こるまでの時間を測定している。

最後に「角結膜上皮障害」の検査であるが、これはフルオレセイン染色、ローズベンガル染色、リサミングリーン染色が検査法として用いられている。フルオレセインは角結膜上皮細胞の障害部位に、ローズベンガルは眼表面ムチンの欠損部に、リサミングリーンは変性した上皮を染色するといわれている。いずれも角結膜上皮障害を判定するのに有用な検査であるが、刺激や細胞毒性が少なく、入手しやすく、またブルーフリーフィルターの併用でより鮮明な観察の行えるフルオレセイン染色が汎用されている。判定としてはいずれの染色の場合でも9点中3点以上の染色スコアで陽性とする(図4)。

以上がドライアイ診断基準に沿ったドライアイの診断方法となる。しかし、実際の臨床の間ではドライアイの病態を把握するためにさまざまな検査を行っている。その検査例をいくつか示す。

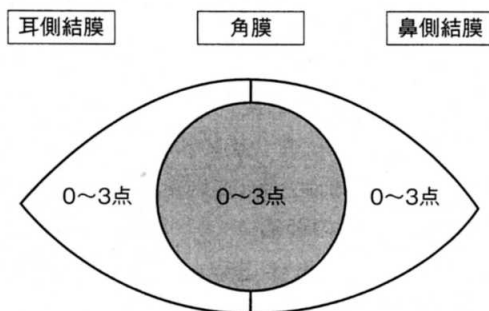


図4 結膜上皮障害スコアリング(フルオレセイン、ローズベンガル、リサミングリーンとも) 耳側球結膜、角膜、鼻側球結膜における染色の程度をおのおの3点満点で判定し、これを合算して9点満点として計算する。

1. 涙液分泌量の評価

上記シルマー試験Ⅰ法以外に点眼麻酔下で行い、より反射性分泌を抑えて基礎分泌量を測定するシルマー試験Ⅰ法変法、綿棒による鼻粘膜刺激による反射性分泌を評価するシルマー試験Ⅱ法⁸⁾がある。

2. 涙液量の評価

細隙顕微鏡でtear meniscusを評価する。

ビデオメニスコメトリーで涙液メニスカス曲率半径を評価する⁹⁾。

3. 涙液浸透圧検査

ドライアイでは涙液の蒸散に伴い涙液が濃くなり涙液浸透圧が上がると考えられ、検査されている⁴⁾。

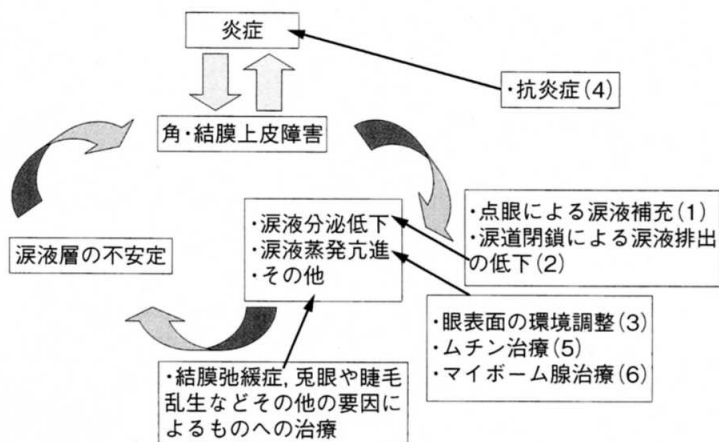


図5 ドライアイ治療の戦略図

本文IV 1.～6. の治療とターゲット。古典的には涙液分泌低下の治療が行われていたが、現在はさまざまな戦略がとられ、治療の幅が広がった。

4. 涙液交換の評価

涙液クリアランス試験：5%フルオレセイン染色液を1 μ L点眼し、5分後の希釈度で涙液交換がうまくいっているか、滞っているかを評価する¹⁰⁾。

5. 涙液安定性の評価

Tear Stability Analysis System (TSAS)：角膜形状解析装置¹¹⁾やオートレフトポグラフィ¹²⁾で一定時間連続開瞼してもらい、その間の涙液層のマイヤーリング像の変化を解析して涙液層破綻の時間や面積を客観的に評価する。

6. 油層の評価

1) マイボグラフィ

もともとは眼瞼を翻転し、皮膚側より光源を入れ、結膜側からの透過光を観察することにより油層形成の基となるマイボーム腺を観察する検査法である¹³⁾。近年、赤外線を瞼に当てることでマイボーム腺からの反射光を赤外線カメラでとらえる非接触型マイボグラフィが実用化されている¹⁴⁾。

2) DR-1

涙液油層の表面と裏面で反射される光の干渉像をCCDカメラで撮影することで油層の観察や涙液の動態を観察できる¹⁵⁾。

〔IV〕最新治療の概要

ドライアイの病態解明が進むにつれ、これまでは涙液分泌減少⇒涙液補充の考えであった治療法

にも変化・多様性が出てきている(図5)。

1. 点眼による涙液補充

人工涙液：ソフトサンティア[®]、マイティア[®]
ヒアルロン酸製剤：ヒアレイン[®]、ヒアレインミニ[®]、ティアバランス[®]

2. 涙道閉鎖による涙液排出の低下

涙点プラグ：シリコーン涙点プラグ(フレックスプラグ[®]、スーパーフレックスプラグ[®]、パンクトルプラグ[®]、パンクトルプラグ[®]F)挿入¹⁶⁾、アテロコラーゲン液状プラグ(キープティア[®])挿入¹⁷⁾

涙点閉鎖：外科的涙点閉鎖術

3. 眼表面の環境調整

ドライアイメガネ：ゴーグルのような眼鏡に湿潤を高めるためにウォーター・ポケットや水を吸収させるスポンジをつけたものがある。眼表面の湿度を上げることで涙液の蒸散を減らす役割がある(図6)。

4. 抗炎症

米国のドライアイの考えの基本に、炎症に伴う角結膜上皮障害がある⁵⁾。ドライアイ症例には角結膜に炎症が関与していることがあり、炎症が考慮されるときにはステロイド点眼などの治療を併用する。

5. ムチン治療

ジクアス点眼、ムコスタ点眼が発売され、ムチン放出、産生により涙液の安定性を高める治療が



図 6 ドライアイメガネの 1 例

例として JINS Moisture® を示す。フロントフレームが眼の回りを覆い、眼周囲の湿度を保つ工夫がされている。また、ウォーターポケット（矢印）に水を貯めておくことで内側の穴から蒸散し、より高い湿度を保てる。JINS 社より発売されており、処方箋がなくても一般購入できるため、簡単に行える治療法の一つである。

できるようになった。

6. マイボーム腺治療

油層の主成分であるマイボームを放出するマイボーム腺機能が低下している患者は高齢者に多い^{14,18)}。まだまだ確立された治療法があるわけではないが、以下のような治療法が行われている。

1) 温電法

眼を温め、詰まったマイボームを溶解し、閉塞を改善させる。古典的には蒸しタオルや市販の温熱シートを用いる方法があるが、赤外線・近赤外線温熱装置や温熱とマイボーム腺のマッサージを行う lipiflow などが開発されている¹⁹⁾。

2) プローブ挿入

マイボーム腺の眼瞼開口部に閉塞を認めた際にプローブを挿入することにより閉塞を再開通させる²⁰⁾。

3) Lid hygiene

ベビーシャンプーを用いて眼瞼縁をマッサージする。

4) 眼軟膏

油分の補充。

5) テトラサイクリン系・マクロライド系抗菌薬内服

抗菌薬作用とともに少量長期内服で抗炎症作用が報告されている²¹⁾。

[V] おわりに

今までの涙液を標的とした治療のほかにムチ

ン、マイボーム腺といった涙液層・油層の治療が新たに加わり、ドライアイへの病態に合わせた治療が可能になってきている。しかし、自覚症状とドライアイの重症度の解離を認める症例などまだまだ病態理解が必要な疾患といえる。ドライアイへの病態理解が進み、それにあった治療が行えるようになればますます患者満足度の上がる疾患になると期待される。

文献

- 1) 島崎 潤・他：角膜疾患-考え方と病名。ドライアイの定義と診断基準。眼科 37：765-770, 1995
- 2) 島崎 潤・他：2006 年ドライアイ診断基準。あたらしい眼科 24：181-184, 2007
- 3) Gipson IK：Distribution of mucins at the ocular surface. Exp Eye Res 78：379-388, 2004
- 4) Lemp MA, et al：Tear osmolality in the diagnosis and management of dry eye disease. Am J Ophthalmol 151：792-798 e791, 2011
- 5) Stern ME, et al：Inflammation in dry eye. Ocul Surf 2：124-130, 2004
- 6) Goto E, et al：Impaired functional visual acuity of dry eye patients. Am J Ophthalmol 133：181-186, 2002
- 7) Koh S, et al：Serial measurements of higher-order aberrations after blinking in patients with dry eye. Invest Ophthalmol Vis Sci 49：133-138, 2008
- 8) Tsubota K：The importance of the Schirmer test with nasal stimulation. Am J Ophthalmol 111：106-108, 1991
- 9) Yokoi N, et al：Reflective meniscometry：a new field of dry eye assessment. Cornea 19 (3 Suppl)：S37-43, 2000
- 10) Xu KP, et al：Tear function index. A new measure of dry eye. Arch Ophthalmol 113：84-88, 1995
- 11) Goto T, et al：A new method for tear film stability analysis using videokeratography. Am J Ophthalmol 135：607-612, 2003
- 12) Gumus K, et al：Noninvasive assessment of tear stability with the tear stability analysis system in tear dysfunction patients. Invest Ophthalmol Vis Sci 52：456-461, 2011
- 13) Jester JV, et al：In vivo biomicroscopy and photography of meibomian glands in a rabbit model of meibomian gland dysfunction. Invest Ophthalmol Vis Sci 22：660-667, 1982
- 14) Arita R, et al：Noncontact infrared meibography to document age-related changes of the meibomian glands in a normal population. Ophthalmology 115：911-915, 2008
- 15) Yokoi N, et al：Correlation of tear lipid layer interference patterns with the diagnosis and severity of dry eye. Am J Ophthalmol 122：818-824, 1996
- 16) Freeman JM：The punctum plug：evaluation of a new treatment for the dry eye. Trans Sect Ophthalmol Am Acad Ophthalmol Otolaryngol 79：OP874-879, 1975
- 17) Onodera J, et al：Application of atelocollagen solution for lacrimal duct occlusion. Adv Expe Med Biol 506 (Pt B)：1277-1281, 2002
- 18) Norn M：Expressibility of meibomian secretion. Rela-

tion to age, lipid precorneal film, scales, foam, hair and pigmentation. Acta Ophthalmol (Copenh) 65 : 137-142, 1987

- 19) Lane SS, et al : A new system, the LipiFlow, for the treatment of meibomian gland dysfunction. Cornea 31 : 396-404, 2012

20) Maskin SL : Intraductal meibomian gland probing relieves symptoms of obstructive meibomian gland dysfunction. Cornea 29 : 1145-1152, 2010

- 21) Yoo SE, et al : The effect of low-dose doxycycline therapy in chronic meibomian gland dysfunction. Korean J Ophthalmol 19 : 258-263, 2005

感染症への標準的アプローチが専門外の医師にも理解できる



感染症ケースファイル

ここまで活かせる グラム染色・血液培養

監修 喜舎場朝和／遠藤和郎
執筆 谷口智宏

本書は以下の5点の特徴がある。①著者自身の経験症例の詳細な情報と豊富な写真、②case conference 方式により、知らぬ間にプレゼン法が身につく、③リアリティのある塗抹標本、④どんな施設でも活用できる「適正使用の5原則」を遵守した抗菌薬の選択、⑤市中病院での抗菌薬の感受性表と、適正使用のDOs & DON'Ts の提示。本書は専門医のいない市中病院で、感染性疾患を当たり前にかつ楽しく診療することを伝えている。

●B5 頁272 2011年 定価3,990円(本体3,800円+税5%) [ISBN978-4-260-01101-3]

消費税率変更の場合、上記定価は税率の差額分変更になります。



医学書院

〒113-8719 東京都文京区本郷1-28-23

[販売部] TEL : 03-3817-5657 FAX : 03-3815-7804

E-mail : sd@igaku-shoin.co.jp http://www.igaku-shoin.co.jp 振替 : 00170-9-96693

携帯サイトはこちら

