

「TFOS DEWS II 報告書の執行部による概説」

Jennifer P. Craig, J. Daniel Nelson, Dimitri T. Azar, Carlos Belmonte, Anthony J. Bron,  
Sunil K. Chauhan, Cintia S. de Paiva, José A.P. Gomes, Katherine M. Hammitt, Lyndon  
Jones, Jason J. Nichols, Kelly K. Nichols, Gary D. Novack, Fiona J. Stapleton, Mark D.P.  
Willcox, James S. Wolffsohn, David A. Sullivan

This translation was sponsored by Johnson & Johnson Vision.



Thank you Drs Murat Dogru, Takashi Kojima, Yukihiro Matsumoto and Tetsuya  
Kawakita for their help in translating the Report into Japanese.

TFOS DEWS II was published in the Ocular Surface Journal, July 2017.

要約：この論文では 10 章からなる TFOS DEWS II 報告書の結論および推奨を含めた要約を紹介している。TFOS DEWS II の報告書の全ては、科学雑誌である「The Ocular Surface」(2017 年 7 月号) に掲載されている。診断や管理方法の映像を含めた文書や追加資料は、TFOS のインターネットウェブサイト“[www.TearFilm.org](http://www.TearFilm.org).” からダウンロードすることが可能である。

## 1. 序論

ドライアイ疾患 (dry eye disease : DED、以下、ドライアイ) については、世界中で数億人の人々が罹患しており、それは眼科専門医のもとを訪れる最も多い原因のひとつでもある。ドライアイは、自覚症状を有する疾患であり、涙液層の不安定性と高浸透圧の悪循環によって特徴づけられており、眼表面の炎症や傷害や知覚神経異常を引き起こすとされている。中等度から高度のドライアイは、明らかな疼痛、日常生活行動の制限、活力の低下、全身的な健康不良、しばしばうつ状態との関連も指摘されている。

ドライアイの理解を深めるために、“Tear Film & Ocular Surface Society (TFOS)” 「涙液および眼表面協会」(非営利団体)は、2015 年 3 月に、“TFOS Dry Eye Workshop II” (TFOS DEWS II) 「TFOS ドライアイ研究会 II」を立ち上げた。TFOS の使命を反映した最初の取り組みとして、涙液および眼表面を科学的な分野からの研究や理解や教育といった側面から前進させることとした。TFOS DEWS II の最終目的としては、ドライアイの多面性に関して世界的な同意が得られることとした。さらに、特に、TFOS DEWS II は、以下の点について探求した。1) ドライアイの定義と分類の改訂、2) ドライアイの疫学、病態生理、機序、影響についての厳正なる評価、3) ドライアイの診断、管理、治療についての推奨の進捗、4) ドライアイの治療に関して前向き介入臨床研究試験のデザインの推奨

TFOS DEWS II は、世界中から集められた 150 名の臨床および基礎研究の専門家の努力によって成り立っており、彼らは、ドライアイへの我々の理解を深めさせるために、科学的根拠に基づく方法と率直な意見交換や対話や透明性の確保を駆使したのであった。これらを完了するためには 2 年以上の経緯を必要とした。

TFOS DEWS II の報告書の全ては、科学雑誌である「The Ocular Surface」(2017 年 7 月号) に掲載されている。診断や管理方法の映像を含めた文書や追加資料は、TFOS のインターネットウェブサイト“[www.TearFilm.org](http://www.TearFilm.org).” からダウンロードすることが可能である。今後、この報告書は、特にこれらに限定されたわけではないが、中国語、フランス語、ドイツ語、イタリア語、日本語、韓国語、ポーランド語、ポルトガル語、ルーマニア語、スペイン語、トルコ語、ベトナム語など、多くの言語で翻訳されるものと思われる。これらの翻訳作業が完了した際には、TFOS のウェブサイトにて閲覧できるようになる予定である。

この論文では TFOS DEWS II の報告書の結論および推奨を執行部の要約として紹介している。この文書は、TFOS DEWS II における 10 の分科委員会 (定義と分類、疫学、生物学的または社会的性別およびホルモン、病態生理、涙液層、医原性ドライアイ、疼痛と

知覚、診断方法、管理と治療、臨床試験デザイン) の報告書から抜粋してまとめたものである。その他、詳細な内容や参考文献については、インターネットウェブサイトのオンライン版にて自由に閲覧できる。

## 2. 定義と分類

TFOS DEWS II の定義と分類に関する分科委員会の最終目的は、科学的根拠に基づいたドライアイの定義と現時点における分類系統を作成することである。ドライアイの新しい定義は以下の通りである。

“ドライアイは、涙液層の健全性の破綻によって特徴づけられる、多因子性の眼表面疾患であり、何らかの眼の自覚症状を有しており、涙液層の不安定性や高浸透圧、眼表面の炎症や傷害、知覚神経異常が病因的な役割を担っているものである。”

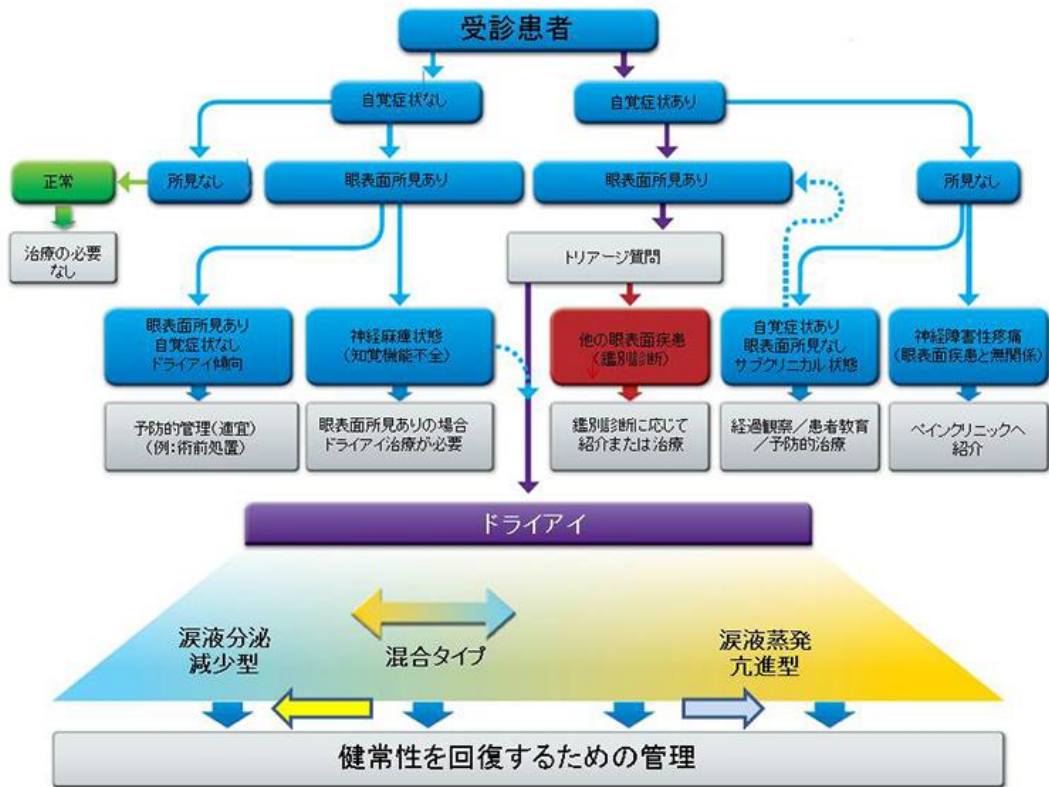
国際的に認められるような定義を作成するにあたって、言語の選択、語順、強調、内容といったことを含めて、今回の定義における用語の取捨選択は重大であった。“多因子性疾患”という用語は、ドライアイが、単純な経過や所見や症状によって特徴づけられるようなものではなく、明らかに複雑な機能不全な疾患であると認識させるものである。“眼表面”という用語は、涙液層、涙腺やマイボーム腺、角膜、結膜、眼瞼を含んだ、眼表面およびその付属器官の構造から構成されているものとして定義されている。“健全性”とは、体内での様々な作用やその組織や組織液での化学組成という点において、その生体における動的均衡のとれた状態を言い表したものである。健全性の破綻とは、ドライアイにおいて観察される涙液層や眼表面の不均衡を示すような全ての所見を含んだものをその特徴として捉えている。“症状”という用語は、限定的ではないものの、眼不快感や視機能異常といったドライアイと関連しているとされており、患者が数多く経験しているとされているものを含んでいる。悪循環の病因となりうると認識されている、涙液層の不安定性や高浸透圧や炎症や傷害を含んだ、病態生理学的経路に関与する重要な要素は、最近の論文においてもその引用が増えてきており、今回の定義の中にも含まれている、知覚神経異常という点においても重要であると考えられている。

ドライアイの分類においては、最新の知見を参考に病態生理学な観点に基づいて、シェーマとして図示してある。そこでは、涙液分泌減少型ドライアイ (aqueous deficient dry eye : ADDE) と涙液蒸発亢進型ドライアイ (evaporative dry eye : EDE) が併記されており、その各々の要因がその診断と管理において考慮される必要がある。この提案には、実際の臨床的な評価や判断を軽んじるような意図はなく、臨床的な管理や将来の研究の指針の手助けとなることを目的とした意図がある。

分科委員会が推奨するドライアイの分類が図1に示してある。この表の上部には、臨床的に決定される手順が表されており、初めに自覚症状の有無によって評価していき、次に

眼表面の所見の有無によって評価していくこととなっている。ドライアイは、自覚症状と臨床所見の双方を有する必要がある、質問票や補助的な検査を行うことによって、他の眼表面疾患を鑑別することが可能となっている。それは、診断的に副分類化されたドライアイ群に対しても、従来のドライアイに対しても管理戦略が適応される。臨床所見を証明できないが自覚症状を有した患者は、ドライアイ群に属することはないものの、不顕性（サブクリニカル）の眼表面疾患や（眼表面疾患ではない）神経障害性疼痛として鑑別されうる。逆に、臨床所見を有するも自覚症状を有しない患者は、角膜知覚の低下した患者もしくは前駆症状の段階の患者として鑑別され、例えば、眼科手術やコンタクトレンズ装用を行なうなど、何らかの時期と契機によって明らかなドライアイに発展する危険性を持っている。最終的に、臨床所見も自覚症状も有しない患者は、このフローチャートによって正常と分類される。

この図1の下部には、ドライアイの病因的分類が示されているが、そこでは、二つの共生しない、独立した、相容れないカテゴリーである、涙液分泌減少型ドライアイと涙液蒸発亢進型ドライアイが最も重要な部分となっている。これまでの疫学的もしくは臨床的な根拠によって、大部分のドライアイがその本質において蒸発しているということがあるので、それは、図1において、涙液蒸発亢進型ドライアイの方が、涙液分泌減少型ドライアイよりも大きな割合を占めていることによって反映されている。しかしながら、涙液分泌減少型ドライアイが、涙液蒸発亢進型ドライアイの兆候を全く示すことなく発症したり、それとは逆に、ドライアイの進行中に発症することもありうるので、今後、涙液分泌減少型ドライアイと涙液蒸発亢進型ドライアイの各々の特徴がますます明白になっていくであろうと思われる。涙液分泌減少型ドライアイと涙液蒸発亢進型ドライアイの更なる副分類については、図1には詳細に示していないが、それは非常に広範囲に及ぶことも知られているために、TFOS DEWS IIの病態生理学に関する報告書のところで述べてある。そこでは、涙液分泌減少型ドライアイは、涙腺の機能に何らかの影響が及ぼされた状況と述べられている。また、涙液蒸発亢進型ドライアイは、眼瞼関連（例えば、マイボーム腺機能不全 [meibomian gland dysfunction : MGD] や瞬目関連）や眼表面関連（例えば、ムチンやコンタクトレンズ関連）が原因として認識されている。



### 3. 疫学

TFOS DEWS II の疫学に関する分科委員会の報告は、有病率、発症率、危険因子、自然経過、罹患率に関する文献を検索し、ドライアイの疫学研究で使用されたアンケートを検討したものである。この報告は、2007年に公表された、前回の TFOS DEWS の報告以降に掲載された疫学研究に焦点を当てたものである。年齢（表1）と性別がドライアイの症状と所見に及ぼす影響を判断するために、学会誌にて掲載された全ての有病率のデータのメタ解析がなされた。ドライアイの有病率の世界的マッピング（解析）は、地理空間的解析を用いて行われた。この報告書は、ドライアイの疫学に関する有用な根拠をまとめたものであり、将来、そのような機会や必要性が生じた場合への提言となるものである。

ドライアイの疫学研究は、それに使用される定義と診断基準の標準化の失敗を重ねながらも挑み続けられている。従って、この報告書では、自覚症状、医師から診断されたという自己報告、ドライアイの臨床所見に基づくものを含んで、一般的に使用されている診断基準に基づいた有病率を掲載している。

過去10年間に多くの新しい情報が論文発表されているのにも関わらず、赤道より南の地域におけるドライアイの有病率に関する人口調査は報告されていない。その点に関しては、アジアとヨーロッパが多く注目を集めている。そこでは、自覚症状の有無に関わらず、ドライアイの有病率は5～50%の範囲にあった。臨床所見のみに基づくドライアイの有病率

は、一般的に高く、ばらついている傾向もあり、一部の集団では 75%にも達していた。ドライアイの臨床所見が陽性とされた基準は、その研究によって異なっており、その中でいくつかの臨床所見は、何かの続発的な結果を反映しているか、または、正常な加齢に関連している可能性があることが認められた。若年層（40 歳未満）を対象とした研究はほとんど行われていなかったが、ドライアイもそのような年齢層においても存在していることが示唆されている。アジア人種がドライアイの危険因子ということは、現在、矛盾のないものとして明らかとなっている。

メタ解析は、自覚症状を有するドライアイも臨床所見を有するドライアイも年齢とともに増加することを確認したが、10 年単位で見ると、臨床所見を有するドライアイの方が自覚症状を有するドライアイよりも有病率の増加が非常に大きいことが示された。また、男性よりも女性の方がドライアイの有病率が高いと報告されているが、一般的には、年齢が高くなった場合のみ、その違いが明らかとなる。

前回の TFOS DEWS の報告においては、危険因子は、堅実性のある、推定できる、確定できない、の 3つのカテゴリーに分類された。年齢、性別、人種、マイボーム腺機能不全、結合組織病、シェーグレン症候群、アンドロゲン欠乏症、コンピューター使用、コンタクトレンズ装用、エストロゲン補充療法、造血幹細胞移植、特定の環境条件（汚染、低湿度、シックハウス症候群など）、薬物使用（抗ヒスタミン薬、抗うつ薬、抗不安薬、イソトレチノインなど）は、堅実性のある危険因子（ほぼ確実と言えるほどの十分な証拠があるもの）として明らかにされた。危険因子として推定できるもの（確実とは言えないが十分な証拠があるもの）には、糖尿病、酒さ、ウイルス感染、甲状腺疾患、精神状態、翼状片、短鎖脂肪酸摂取、屈折矯正手術、アレルギー性結膜炎、特別な薬物治療（抗コリン薬、利尿薬、 $\beta$ 遮断薬など）が含まれた。危険因子として確定できないもの（信頼できるほどの結論に達していないもの）としては、ヒスパニック系人種、更年期障害、尋常性痤瘡（ニキビ）、サルコイドーシス、喫煙、アルコール、妊娠、毛包虫（ニキビダニ）感染、ボツリヌス毒素注射、マルチビタミン剤、経口避妊薬があった。

ドライアイの社会への経済的負担や個人への影響については、ドライアイは個人的には、その疼痛による精神的または肉体的な影響を受けるのと同じように、視覚や生活の質や労働生産性の低下といった悪影響も受けることによって、社会の経済的な負担ともなると考えられている。最も重大な損害は、労働生産性の低下による間接的な損害である。ドライアイを評価するために利用されたアンケートは、疫学研究に対する有用性に変化を与えたが、基準範囲の設定へ向けての更なる証明や臨床上重要な変革が求められている。

将来の研究に必要とされているものには、様々な重症度や若年層におけるドライアイの有病率の評価、異なる集団における疾患の発症率、モバイル機器の使用といったその対策が可能となるような危険因子の影響を評価することが含まれている。地理的マッピング（解析）による方法は、さらに、気候や環境や社会経済的要因がドライアイに及ぼす影響を解明することを可能にするであろう。これまでに治療されたあるいは治療されていないドラ

ドライアイの自然経過に関する研究は限られており、これらは今後の研究においても重要な分野として残されている。

#### 4. 生物学的性別、社会的性別、およびホルモン

ドライアイの注目すべき特徴のひとつは、男性よりも女性においてより頻繁に発症するという点である。実際、女性であるということはドライアイ発症の重要な危険因子となっている。このような性別に関連した差異が、眼疾患の罹患率や他の眼の機能において存在していることは、驚くべきことではない。なぜなら、性別に関連した差異というものが、身体のほぼ全ての細胞や組織や器官系において存在しているからである。実際、1945年以降に、ヒトの生理学や病態生理学において性別という点が着目されて科学雑誌に掲載された基礎論文や臨床論文の数は、57万5千件以上となっている。

TFOS DEWS IIの生物学的性別、社会的性別、およびホルモンに関する報告書には、眼組織で確認されている数多くの性別に関する差異が詳細に記載されている。これらの違いの多くは、性ステロイドホルモン（例えば、アンドロゲンやエストロゲン）、視床下部一下垂体ホルモン、糖質コルチコイド、インスリン、インスリン様成長因子1、甲状腺ホルモンの効果によるものであった。例えば、アンドロゲンは、眼表面やその付属器の調節において極めて重要であり、そこで数多くの性差に関与しているようである。その一方で、アンドロゲン欠乏は、涙腺機能不全を引き起こし、また、マイボーム腺機能不全の危険因子として作用して、涙液分泌減少型ドライアイと涙液蒸発亢進型ドライアイの双方の発症に関連づけられている。そのアンドロゲンとは対照的に、眼表面におけるエストロゲンの役割はあまり明確にはされておらず、その影響は性別や組織や用量に特異的であるとされている。

さらに、性差というものは、性特異的常染色体因子や後成遺伝（エピジェネティクス）（例えば、マイクロRNA [ribonucleic acid、リボ核酸]、DNA [deoxyribonucleic acid、デオキシリボ核酸] のメチル化やアセチル化、ヒストン修飾）によることがあるのと同様に、性染色体補体より生じることがあり、これには、片親起源効果やX染色体遺伝子量（例えば、X染色体遺伝子不活性化）やY染色体の非組み換え領域の遺伝子の違い、が含まれている。

生物学的性別（sex）という言葉が、ある理由で使用されていることに注意することが重要である。生物学的性別（sex）と社会的性別（gender）は、しばしば同じ意味で使用されるが、それらは異なる意味を持っている。医学研究所（米国）による2001年の報告書で述べられているように、生物学的性別（sex）とは、染色体補体によって決められた生殖器官とその機能に基づいた、一般的に、男性（male）または女性（female）としての生物の分類を指す。社会的性別（gender）とは、男性（man）または女性（woman）としての個人の自己表現または個人の性別表示に基づいた、その個人に対して社会制度がどのように対応するかを指す。社会的性別（gender）は、元々は生物学に基づいてはいるが、環境や経

験によって形作られたものである。言い換えれば、生物学的性別 (sex) は、その生物学的特性に基づいて、男性 (male) または女性 (female) を区別する。その一方で、社会的性別 (gender) は、男性 (man) であること、または、男性らしく (masculine) あること、あるいは、女性 (woman) であること、または、女性らしく (feminine) あること、に関連する行動や期待といった社会的に構築された人格を反映している。さらに、社会的性別 (gender) は流動的であり、状況次第では一定の範囲内で変移するような曖昧な状態でもある。

実際には、生物学的性別 (sex) と社会的性別 (gender) の双方ともに健康と疾患に影響を与え、患者の健康に対する認識にも影響を与える。また、社会的性別 (gender) は、医療制度に対して個人的なアプローチやその相互関係に影響を与える。多くの健康格差は社会的性別 (gender) と関連している。その格差は、生物的、行動的・知覚的、文化的、社会的といった広範な分野からの影響によって生じる。したがって、生物学的性別 (sex) という用語と社会的性別 (gender) という用語は区別されてはいるが、絡み合っていて、それらは、健康や健康格差に著しい影響を与えることを考慮されるべきである。生物学的性別 (sex) と社会的性別 (gender) は、ドライアイの危険度、疾患の表現型、免疫反応、疼痛、受療行動、サービスの利用、その他数多くの眼の健康の側面に影響を及ぼすのである。

まとめると、生物学的性別 (sex) と社会的性別 (gender) およびホルモンは、眼表面やその付属組織の調節、また、女性と男性におけるドライアイ罹患率の差異において主要な役割を果たしている。

## 5. 病態生理

TFOS DEWS IIの病態生理に関する分科委員会は、過去の査読された文献に基づいて、ドライアイの中心的メカニズムは涙液の蒸発によって誘発される涙液の高浸透圧であり、これがこの疾患の特徴であると結論づけた。涙液の高浸透圧は、直接的にまたは炎症を惹起させることによって眼表面に傷害を与えることになる。ドライアイの悪循環として説明される、このサイクルを図2の中央に示した。

涙液分泌減少型ドライアイと涙液蒸発亢進型ドライアイといった、2種類のタイプのドライアイが認識されている。涙液分泌減少型ドライアイでは、眼表面からの涙液の蒸発が正常であるといった中で涙腺からの涙液分泌が減少することによって、涙液の高浸透圧が生じる。涙液蒸発亢進型ドライアイでは、涙腺からの涙液分泌が正常であるといった中で涙液層からの涙液の蒸発が亢進することによって、涙液の高浸透圧が生じる。涙液の浸透圧は、涙液分泌減少型ドライアイにしても涙液蒸発亢進型ドライアイにしても涙液の蒸発作用の影響を受けていることより、涙液の高浸透圧は眼表面からの蒸発に起因して生じており、その意味で、ドライアイのあらゆる形態が涙液蒸発型であると言える。言い換えれば、涙液蒸発亢進型ドライアイは、涙液の蒸発過多状態であると考えられる。

ドライアイでは、涙液の高浸透圧が眼表面の上皮細胞内のシグナル伝達事象のカスケー



ドの引き金となっていると考えられており、これは炎症性メディエーターとプロテアーゼの放出につながっている。そのようなメディエーターは、涙液の高浸透圧性それ自体とともに、杯細胞や上皮細胞の減少、上皮糖衣への傷害を引き起こすと理解されている。眼表面に遊走してきた活性化 T 細胞からの炎症性メディエーターは傷害をさらに増長させる。その最終的な結果は、ドライアイに特徴的な点状表層（角膜）上皮症であり、角膜表面の数か所で早期の涙液層破綻をもたらす涙液層の不安定性である。この涙液層破綻は、涙液の高浸透圧を悪化かつ増幅させて、眼表面の傷害を招く悪循環を完成させるものである。最終的にこれは疾患の自己永続性につながると考えられている。

涙液層の不安定性は、眼表面に影響を及ぼす条件（眼球乾燥症、眼アレルギー、点眼薬の防腐剤の使用、コンタクトレンズの装用を含む）によって、涙液の高浸透圧が生じる以前に始まっていることがある。このような場合、最初は局所的に涙液層破綻を観察することとなるが、重症度が増していくと、ある時点において涙液メニスカスから採取したものに高浸透圧性が検出可能となることより、早期の涙液層破綻には涙液の高浸透圧といったものが基本的に存在するということが仮説とされている。これは、眼表面に関連したドライアイの形態として表されている。マイボーム腺機能不全関連のドライアイでは、涙液の高浸透圧は涙液油層の欠乏に起因する。涙液分泌減少型ドライアイでは、その疾患の経過中に早期の涙液層破綻が生じた後に、二次的にドライアイにおける涙液蒸発の要素が加わってくることもありうる。

涙液分泌減少型ドライアイには様々な原因が存在している。それは、涙液層の健全性を維持するために不可欠な涙腺への知覚神経をブロックすることによるものである。両眼に対する点眼麻酔は、涙液分泌の減少と瞬目回数の減少を引き起こす可能性がある。涙液の反射性分泌のブロックが原因のドライアイには、点眼麻酔薬の慢性的な乱用、三叉神経の損傷、レーシック手術を含む屈折矯正手術によって引き起こされる可能性がある。涙嚢への涙液の通過傷害は、鼻涙管閉塞によって生じている可能性もあり、これは、トラコーマ、眼類天疱瘡、多形性紅斑、移植片対宿主病、化学眼外傷などのあらゆる形態の癒痕性結膜疾患で起こり得ることである。また、抗ヒスタミン薬、β遮断薬、鎮痙薬、利尿薬、一部の向精神薬などの全身投与されているいくつかの薬剤は、涙液分泌の低下を引き起こす可能性があり、ドライアイの危険因子となっている。また、涙液分泌率は人生の後半において低下していく。

西欧諸国において、涙液分泌減少型ドライアイの最も主要な原因は、涙腺の炎症性浸潤であり、その中には、シェーグレン症候群のような自己免疫疾患に関連するドライアイの中でも最も重症度の高いものや、非シェーグレン症候群のような比較的重症度の低いものがある。炎症は、涙腺腺房や導管上皮細胞の機能不全や破壊、可逆性ではあるものの神経分泌のブロックを引き起こす原因となる。ムスカリン（muscarine 3 : M3）受容体に対する血中抗体もまた受容体のブロックを引き起こしうる。組織中のアンドロゲンの（ホルモン）レベルが低いと涙腺の炎症を起こしやすくする可能性がある。

眼表面における上皮の傷害や不十分な糖衣、涙液量の減少や杯細胞ムチンの減少は、摩擦による傷害や摩擦関連の自覚症状の増加を引き起こす。ドライアイによって引き起こされる涙液の高浸透圧や上皮の傷害は、角膜神経終末を刺激して、眼不快感や瞬目回数の増加をもたらす。涙液の代償性の反射性分泌を引き起こす可能性もある。この涙液の代償性の分泌は、涙腺機能が潜在的に正常である涙液蒸発亢進型ドライアイにおいて生じる可能性が高い。

涙液蒸発亢進型ドライアイの主な原因であるマイボーム腺機能不全について、その病因と機序を模式図（シェーマ）として図3に示す。マイボーム腺機能不全の機序に関しては、まだ不明な点が多いが、この図は現在の見解の要約を試みるものである。この図の上部では、マイボーム腺分泌の低下をもたらすマイボーム腺機能不全において、瘢痕性と非瘢痕性といった2つの形態をとるマイボーム腺機能不全の病因について示している。

年齢とともに、特に50歳を過ぎてくると、マイボーム腺の脱落が増加して、これは原発性のマイボーム腺機能不全の発症と関連している。生物学的に利用可能なアンドロゲンの減少はこれらの現象に関与している。青年期においては、シス-レチノイン酸による尋常性痤瘡の治療は、マイボーム腺の腺萎縮やマイボーム腺機能不全を誘発する可能性があるが、高齢層においては、アンドロゲン受容体の感受性低下や遮断（ブロック）は、マイボーム腺機能不全の徴候を誘発する可能性がある。抗緑内障薬であるピロカルピンやチモロールもまた、ヒトのマイボーム腺上皮細胞に直接作用する可能性があり、これはマイボーム腺の形態、生存、増殖能力に影響を及ぼし、おそらくマイボーム腺機能不全を促進するものと考えられる。ポリ塩化ビフェニルは、マイボーム腺機能不全様の特徴を含む全身性疾患を引き起こす可能性がある。酒さ性痤瘡、アトピー性皮膚炎、脂漏性皮膚炎、乾癬のようなある種の皮膚疾患は、非瘢痕性マイボーム腺機能不全と関連しているが、トラコーマ、多形性紅斑、天疱瘡のような瘢痕性結膜疾患は、瘢痕性マイボーム腺機能不全を引き起こす。

非瘢痕性マイボーム腺機能不全における重要な事象は、導管末端における過角化であり、これはマイボーム腺の導管閉塞、導管拡張、腺萎縮をもたらす。その後、腺開口部の消失が起こることもある。マイボーム腺の閉塞は、分泌物の粘調度を増加させるような油成分の変化によって悪化するとされている。マイボーム腺機能不全に罹患したマイボーム腺周囲の炎症性変化の程度については、報告によって様々であるが、眼瞼縁において炎症が存在するのは常識とされている。炎症性メディエーターや脂質は、涙液中や眼表面上に放出されて、上皮に傷害を引き起こす。瘢痕性マイボーム腺機能不全においては、結膜の粘膜下組織の瘢痕化は、マイボーム腺開口部、導管末端、粘膜皮膚移行部を後方に移動させて、眼瞼縁後方を横切って瞼板のところまで至ることがあり、そこで狭窄や変位を生じた導管からはもはや涙液油層へ効率的に分泌物を供給することができない。マイボーム腺の分泌低下や油成分の変化は、涙液層の不安定性、涙液蒸発量の増加、そして最終的には、ドライアイを引き起こす可能性がある。腺分泌低下を示すマイボーム腺機能不全において

は、その自覚症状は局所的な眼瞼疾患自体、眼表面の傷害を伴う眼瞼疾患、そして涙液蒸発亢進型ドライアイから生じるものであると考えられている。

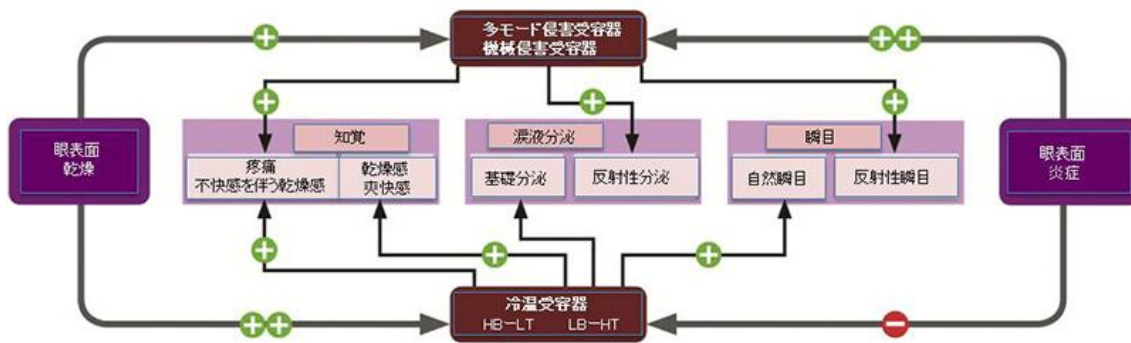
## 6. 涙液層

TFOS DEWS IIの涙液層に関する分科委員会は、粘液（ムチン）－水層を覆う油層を有する涙液層の2層モデルを推奨した。ワックスエステルやコレステリルエステル（非極性脂質）が涙液油層の大部分を構成しており、これらは、（O－アシル）－オメガーヒドロキシ脂肪酸やリン脂質を含む極性脂質によって、粘液（ムチン）－水層の上に広がっている。眼表面に存在している涙液の蒸発や涙液層の破綻を防いでいるのが涙液油層のみであるということに関しては議論の的となっている。脂質、ムチン、タンパク質、塩分を含む涙液層全体の相互作用が涙液の蒸発や涙液層の破綻を防いでいると考えられているが、これを様々な成分についてその相対的役割を確認するためには更なる研究が必要である。

いくつかの研究において、涙液油層の生化学的变化をドライアイと相関させることを試みてはいるが、未だに決定的な関連性は認められていない。それとは対照的に、涙液の高浸透圧は、ドライアイの重症度とともに上昇するといったことで、ドライアイの特徴としてかなり注目を集めている。

粘液（ムチン）－水層は、上皮細胞の頂端側に存在する、炭水化物に富む糖衣の上に広がっている。ドライアイ患者から採取した涙液中で、ムチンの総量の変化や異なる成分の糖鎖付加が生じていると報告されている。粘液（ムチン）－水層には、少なくとも4つの主要なムチンと1,500以上の異なるタンパク質およびペプチドが含まれている。涙液中のタンパク質がドライアイ患者では正常とは異なっているということが報告されているが、ドライアイに確定的なタンパク質の種類やそれらの変化の程度に関しては、診断を補助するという意味においても未だに検証されていない。これは、もっと注目を集めるべき分野である。

ドライアイにおいては、涙液層の変化は明らかに起こっている。しかしながら、涙液層の研究における統一された臨床的パラメーターが欠如していることや涙液層の構造が比較的不十分な理解のもとでは、ドライアイの病態生理学においてどのような変化が起こっているのかとか、またその重要性についての理解が妨げられてきた。涙液層の生化学を何か特徴づけさせるような改善は、ドライアイを診断したり、潜在的に予測したり、さらに治療したりするのにも使用できる新しいマーカーの同定につながるであろう。涙液層の構造や作用を理解するための総合的なアプローチは、間違いなくドライアイ患者のためにより良い治療法を導き出すであろう。



## 7. 疼痛と知覚

TFOS DEWS IIの疼痛と知覚に関する分科委員会によって指摘されているように、疼痛は侵害受容性と神経障害性のタイプに分類することができる。侵害受容性疼痛は、組織に対して実際に生じた傷害や切迫した傷害に対する反応として生じる。一方、神経障害性疼痛は、体性感覚神経系内の病変によって起こり、一般的には、病的疼痛または生物学的価値のない疼痛と呼ばれている。

ドライアイに関連する疼痛は、角膜および結膜を神経支配する三叉神経節（trigeminal ganglion : TG）ニューロンの末梢（神経）軸索を介して伝達される。それらは、角膜実質内において、角膜上皮神経叢を形成し、その上行枝が角膜の表層上皮内で終結する。機能的には、知覚神経は、多モード侵害受容器ニューロン、純粋な機械侵害受容器ニューロン、または冷温受容体ニューロンに属する。多モード侵害受容器ニューロンは、通常、活動を休止しており、化学的刺激、機械的刺激、または温度刺激に反応する。傷害を受けている間に放出された炎症性メディエーターがそれらに対する感作に影響を与える。一過性受容器電位チャネルサブファミリーV メンバー1（transient receptor potential cation channel subfamily V member 1 : TRPV1）は、知覚の伝達や多モード侵害受容器の感作に重要である。純粋な機械侵害受容器もまた、通常は静止状態で活動性がなく、恐らく、ピエゾ（Piezo）2またはその他の同定されていない変換チャネルを介した機械的刺激にの

み応答する。冷温受容体は、通常の眼球表面温度では神経活動電位を連続的に放出し、それぞれ冷却または加温によって基礎発射頻度を増大あるいは減少させる。一過性受容器電位チャネルサブファミリーMメンバー8 (transient receptor potential cation channel subfamily M member 8 : TRPM8) は、それらの主要な低温変換チャネルでもあり、浸透圧の上昇に敏感でもある。開眼時の涙液蒸発は、眼表面の冷却と浸透圧の上昇を引き起こして、それによって冷温受容体の基礎活動を増強することになる。これは、冷温感受性の神経線維が涙液の基礎分泌と瞬目の反射調節に寄与しているという仮説に矛盾しない。

眼表面からの三叉神経節ニューロンは、三叉神経脳幹核複合体内の2つの空間的に離れた領域、すなわち、中間亜核 (subnucleus interpolaris : V i) と尾側亜核 (subnucleus caudalis : V c) の移行部 (V i V c 移行部) および尾側亜核 (V c) と (上部) 第一頸髄 (cervical spinal cord 1 : C 1) の接合部 (V c C 1 領域) に投射する。実際に、V c C 1 領域が眼痛の感覚弁別的側面において支配的な役割を果たしていることが示唆されている。V i V c 移行部のニューロンは、明るい光によって惹起されて、眼表面の湿潤状態の変化によって活性化されている。V i V c 移行部における眼のニューロンは、感覚系視床と同様に、流涙 (上唾液核) と瞬目 (顔面運動核) を制御する脳領域に投射する。このため、V i V c 移行部における眼のニューロンは、眼表面の健全性維持において重要な役割を果たしていることが示唆されている。

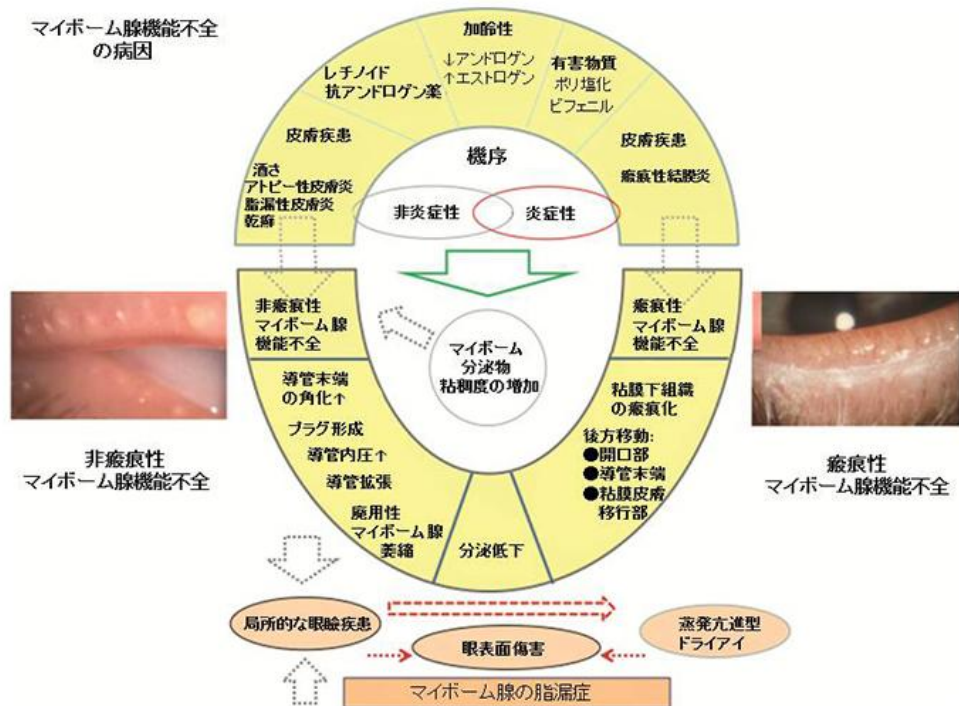
主涙腺の分泌活動は、自律神経の交感神経および副交感神経によって調節されており、その神経活動は、眼表面を支配する知覚ニューロンからの反射の影響によって調節されている。副交感神経の方が交感神経よりも広範囲に支配している。副涙腺の神経制御についてはほとんど知られていないが、主涙腺と同じように制御されていると思われる。マイボーム腺の周囲にも神経が存在するが、マイボーム腺のホロクリン分泌 (全分泌) の調節における感覚神経や自律神経やそれらの神経伝達物質の役割を検索した研究はない。ラットにおいては、角膜に存在する知覚神経の活性化が杯細胞からのムチン分泌を誘発するとされているものの、しかしながら、この反射反応に関与する遠心性神経の種類は同定されていない。複数の非神経系の過程により、重層扁平上皮細胞からのムチン放出が調節されているが、その調節に関わる神経や神経伝達物質は現在に至るまで同定されていない。

涙液産生の調節に加えて、知覚をつかさどっている眼表面の神経は瞬目行動にも寄与している (図4)。自然な瞬目は、少なくともその一部において、眼表面の冷温受容体の連続的な神経インパルス発射によって維持されており、この神経活動は、三叉神経節ニューロンと脳幹部におけるV i V c 移行部ニューロンとの結合によって媒介され、その後に、顔面神経 (第VII脳神経) の運動神経線維に投射されている可能性が示唆されている。侵害受容器の知覚入力、まず、V c C 1 領域のニューロンに投射されて、その次に、V i V c 移行部ニューロンへ投射されることで瞬目反射が起こり、瞬目の振幅や最大速度を決定することになる。

ドライアイでは、涙液分泌の減少は、角膜上皮を不利な環境にさらして、しばしば様々







## 8. 医原性ドライアイ

TFOS DEWS IIの医原性ドライアイに関する分科委員会によって報告されているように、ドライアイは点眼薬や内服薬、コンタクトレンズの使用、眼科手術や非外科的治療を含む、様々な医原性介入によって引き起こされる可能性がある。

ドライアイの原因となる点眼薬（表2）は、アレルギー作用、毒性作用、免疫炎症作用を及ぼすことによって眼表面に影響を与える。塩化ベンザルコニウムのような防腐剤は、それらの毒性や炎症惹起作用を介して、界面活性剤としての作用と同様に、ドライアイを引き起こすかまたは悪化させる可能性がある。さらに、血管拡張剤、スルホニル尿素薬、抗不安薬、抗うつ薬、抗ヒスタミン薬、および表3に記載されている薬剤など多種多様な内服薬が、涙液産生の低下、神経への入力伝達や神経反射性分泌の変化、涙腺における炎症を介して、続発的にドライアイを誘発することもあれば、それらの成分が涙液中に分泌されることによって、直接的な眼表面に対する刺激作用となることもある。

コンタクトレンズ装用者のドライアイは、多くの患者にとって現在進行中の問題として認識されている。コンタクトレンズの使用は、ドライアイを誘発するかまたはそれと関連するものである。ドライアイを有するコンタクトレンズ装用者において、涙液層の生物物理学的変化は、菲薄化した斑状の油層、涙液層の不安定化、涙液交換率の低下、涙液メニスカス量の低下を示すことになる。

角膜屈折矯正手術や角膜移植術などの外科手術は、その手術に固有のメカニズム（すなわち角膜神経の切断）や術後点眼薬の使用によって、ドライアイを引き起こすかまたは悪化させることがある。白内障手術、眼瞼手術、ボツリヌス菌毒素による治療、美容外科もまた医原性ドライアイの危険因子と考えられており、これは、患者の不満足、視覚障害、不十分な外科結果の原因となりうる。

将来的に、医原性ドライアイの対策に取り組むためには、危険因子に関連する詳細な疫学研究、より毒性の低い薬物や防腐剤の開発、より低侵襲である新しい眼科手術手技の開発が必要である。今後、医原性ドライアイ対策として、眼科手術する前にあらかじめ早期のドライアイを検出すること、適切な治療方法の確立に努力するとともに予防的治療の有用性を決定すること、医薬品や防腐剤や手術手技を適切に調整管理する仕組みを改善していくといった新規の研究が検討されるべきである。

## 9. 診断方法

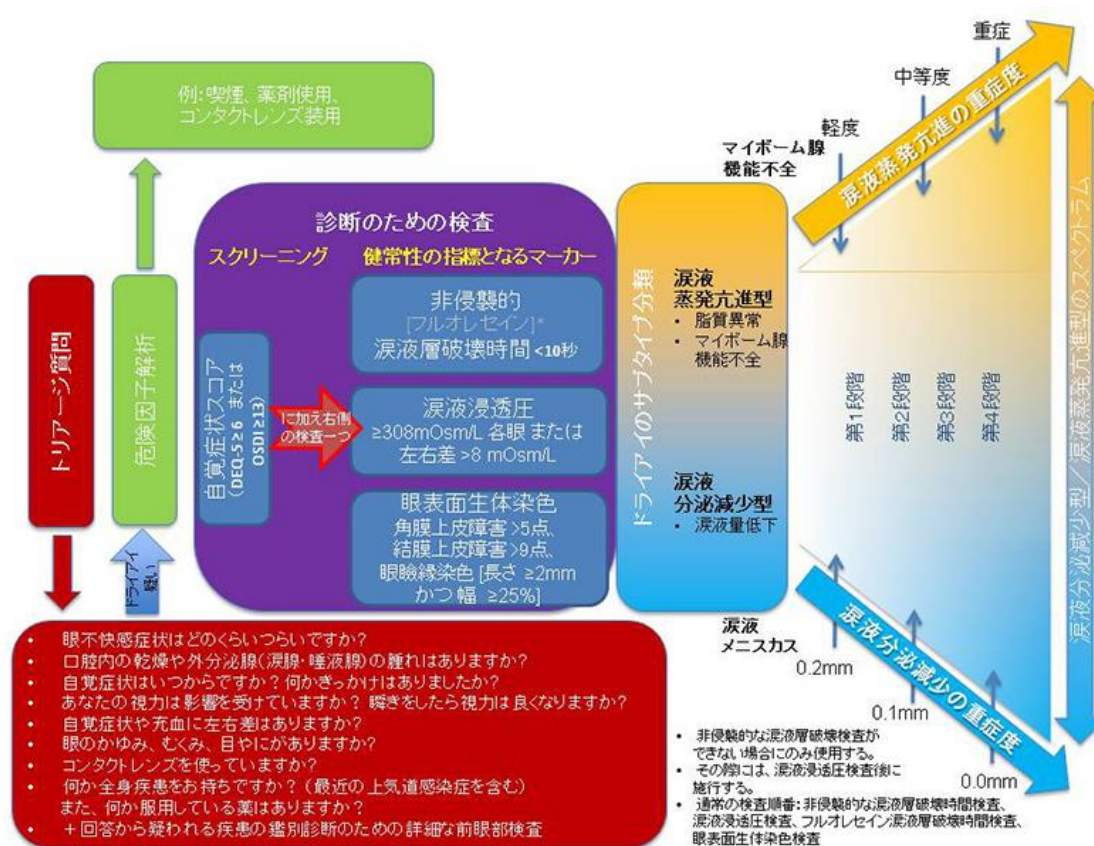
TFOS DEWS II の診断方法に関する分科委員会は、患者の自覚症状、視覚障害、涙液層の安定性、涙液浸透圧、涙液量、眼表面の傷害、眼表面の炎症、眼瞼の所見（マイボーム腺機能不全など）を定量化した研究成果を検討し、重要とされる診断のための検査とその方法について推奨している。その多くの検査はドライアイの診断に役立つということが示されているものの、それらの検査の感度と特異度は、ドライアイ群とされた集団や検査を受けた集団の選択基準やその重症度に大きく依存するものである。分科委員会は、臨床現場でドライアイを診断し、そのサブタイプを決定するための最も有用な検査方法を示すために、以下のような推奨を行なった。その選択の原則は、診断能力があること、最小限の侵襲性であること、客観性があること、臨床応用力があること、であった。

ドライアイの診断とその重症度の評価のために推奨される検査を図5に示す。診断する前に、ドライアイ類似の状態をいくつかのトリアージの質問で除外することが重要である（図5）。そのような状態とそれらを鑑別する特徴については、報告書に概説されている。これに引き続いて、ドライアイの可能性があるかどうかを明らかにするために、ドライアイ質問票 - 5（Dry Eye Questionnaire - 5 : DEQ - 5）または眼表面疾患指数（Ocular Surface Disease Index : OSDI）を患者に記入してもらい、これらの質問事項のいずれかにおいて陽性の自覚症状スコアが認められた場合には、ドライアイの臨床所見に対する更なる詳細な検査へ進んでいくこととなる。非侵襲的涙液層破壊時間の短縮、涙液浸透圧の上昇または左右差、（角膜や結膜や眼瞼縁といった）眼表面の生体染色陽性所見（いずれか片方の眼でも可）、といった3つの具体的な所見のうちいずれか1つでも存在する場合、健常性の破綻を表しているとみなされ、ドライアイの診断が確定される。患者にドライアイの症状があるにも関わらず、医師がこれらの検査をすべてできない場合でも、いずれかひとつでも検査陽性といった結果に基づいてドライアイの診断は可能であるが、その検査結果が陰性であった場合には、ドライアイの診断のために他院への紹介が必要となるであろう。



これらの検査を実施するための方法やその手順についての手引きは、報告書の中で記述されており、また、そのビデオはTFOSのインターネットウェブサイト“[www.TearFilm.org](http://www.TearFilm.org)”からダウンロードすることで入手可能である。

自覚症状のスコアが陽性であり、かつ、ドライアイの検査で陽性所見が1つ以上存在している、といった結果に基づいて、ドライアイであるとの診断が確定されたならば、適切な治療に結びつけるために、マイボグラフィ、涙液油層干渉像観察、涙液量測定などの更なるサブタイプ分類のための検査を実施して、1) ドライアイが涙液分泌減少型と涙液蒸発亢進型のスペクトラム上のどの位置にあるのか、2) ドライアイの重症度はどの程度なのか、について決定しなければならない。



## 10. 管理と治療

ドライアイの管理は、それが多因子性の病因をもつという理由で複雑である。「診断が治療に先行する」という単純な考えに基づいてさらに詳しく述べると、臨床医は、涙液蒸発亢進型ドライアイ、涙液分泌減少型ドライアイ、その他の眼表面の状態が、患者の状況にそれぞれどの程度寄与しているのかを認識するための最大限の努力をしなければいけないということである。ドライアイの背景に存在する主要な原因を突き止めるということは、その適切な管理という点において重要である。

ドライアイの管理の究極の目的は、この疾患の悪循環を断ち切ることによって、眼表面

と涙液層の健全性を回復させることである。ある特定の治療が、一個人のドライアイ患者（の状態）におけるある特定の側面に対して特化するかたちで選択されることもあるかも知れないが、ドライアイ患者（の状況）における複数の側面に対して治療していくためには、いくつかの治療が適切に選択されることもあるかも知れない。この疾患の根本的な原因を特定し治療することを目的としているが、ドライアイの管理は、通常、短期的な治療というよりは慢性的な後遺症に対処するための継続的な管理というものを含んでいる。

ここで提示されたドライアイの管理アルゴリズムは、画一的に従うべきといった厳密な一連のアプローチとして提案されたものではない。そうではなく、それは多くのドライアイ患者にとって最も有益であると思われる介入による治療の出発点を導くための手段であり、ドライアイの病態生理学といった特定の側面に対して、より先進的で特化した治療へ発展していくものとしてみなされるべきである。その危険性と利益、費用対効果を含めて、現在進行形の研究による科学的証拠は、複数の治療の選択肢の中からどれを選択するのか、その決定にも寄与していくことになるであろう。

管理アルゴリズムは、その疾患の病期に応じて一連の治療を選択することを推奨するように構築されていることが多いが、ドライアイに関しては、その重症度においてもその特徴においても患者ごとに大きく異なっていることが多いために、この構成が複雑となっている。表4では、ドライアイの状況を軽減することが示されている、一連の管理と治療の選択肢がすべて列挙されている。もし、患者が一定レベルの管理に反応しなかった場合、または、より重症度の高いドライアイを示した場合には、次のレベルの管理が推奨されるし、場合によっては、以前の治療を継続したまま新しい治療が追加されることもあるだろう。一般的に、ドライアイの管理の方法としては、初期段階のドライアイに対しては、市販の OTC (over the counter) 製剤である人工涙液など患者自身が容易に購入可能で、従来からあってリスクも低いような治療から始まって、さらに重症度の高いドライアイ患者に対しては、より先進的な治療へと進むこととなる。しかしながら、ドライアイ患者の集団の中には、著しいばらつきが存在しているということを理解しなければいけない。その治療方法は過度に定式化されることなく、ここで推奨された治療方法は、個々の患者の状況に基づく臨床医の判断によって修正されたり複数選択されたりすることもある。

この治療では改善しないと結論づけられるまでの治療の試験期間は、その患者個々の反応性にもその治療内容にも関連している。最も一般的には、治療効果は1～3ヶ月以内に認められるものであるが、一部の治療方法（例えば、シクロスポリンA）はそれより長くかかる可能性がある。

全体としては、ドライアイの治療というものは、何か芸術的なものとして残っており、ドライアイの自覚症状や臨床所見を有するすべての患者に適応するような確固たる根拠に基づくような管理アルゴリズムの構築は容易なものではない。ドライアイ患者を治療するすべての眼科医療従事者は、類似した自覚症状や類似した眼表面の機能不全といった臨床所見を示すような様々な臨床経過の中で、何を重要と判断するのかといった臨床技術を磨

いていかなければいけない。

#### 1 1. 臨床試験デザイン

臨床試験の質を改善し、世の中にあるものを最大限に利用し、ドライアイ患者が新規の治療を受けられるような機会を増やすために、TFOS DEWS IIの臨床試験に関する分科委員会は、次のように提言した。

まず、(国際的) 医薬品臨床試験基準 (Good Clinical Practice : GCP) を遵守して臨床試験は実施しなければいけない。これは煩わしいことではあるが、臨床試験実施者は、この管理制度に精通している同僚や医薬品開発の専門家に相談するべきである。ここには、臨床試験の被験者を適切に保護するという意味が含まれている。(国際的) 医薬品臨床試験基準 (GCP) はまた、臨床試験実施の管理下において規制要件を適切に遵守することを求めており、治験薬が他の州や国において準備されてそこから送付される場合には、更なる規制要件の申告を求めることがある。

臨床試験報告に関する統合基準 (Consolidated Standards of Reporting Trials : ConSORT) に関する声明は、その臨床試験を計画し開始する前にその試験内容を再検討するという点において有用である。さらに、分科委員会は、その臨床研究のデザインや治療内容やサンプル数が、研究中の治療、研究の目的、研究の開発段階 (フェーズ)、といった点において、それに見合ったものであるべきである、という提言を行なった。例えば、クロスオーバー試験や一対比較法試験のデザインは、健常ボランティアに対する安全性試験には適しているが、全身的な影響や対側にも影響が出る可能性のある長期的な治療研究には適していない。また、薬剤や生物製剤の用量は、非臨床試験や過去の臨床試験において、毒性があったかまたは耐容性がなかった用量以下とするのみでなく、目的的作用部位に必要な十分な濃度の治療薬が到達するための投与量と投与回数を必要とする。少なくとも新規治療薬の主要臨床試験では、その治療期間もまた、その薬剤の作用機序や経時的变化に適したものにすべきである。その主要臨床試験においては、サンプル数はその試験の優劣を決定する重要な鍵となるものである。

評価項目は、その治療の有効性を決定する上で重要であり、可能であれば、その治療において予想される作用機序と合理性があり、しかも最小限の侵襲性しかないような客観的評価基準を含むようなものとするべきである。バイオマーカーなどドライアイを評価するための新たな検査方法を探索することは、ドライアイの臨床試験デザインを改善して、新しい治療方法の有効性をさらに明らかにしていくことにつながるであろう。

#### 献辞

この TFOS DEWS II の報告書は、眼表面および涙液層の分野において卓越した科学的貢献をなされたことを称えながら、TFOS DEWS II の運営委員会および涙液層に関する分科

委員会にて務められた、故 **Juha Holopainen** 教授（ヘルシンキ眼研究所、ヘルシンキ大学眼科学教室、ヘルシンキ大学附属病院、ヘルシンキ、フィンランド）に捧げるものである。

## 謝辞

筆者らは、この **TFOS DEWS II** の開催を可能にするにあたって資金を調達していただいた、**Amy Gallant Sullivan** 氏（**TFOS** 専務取締役、アメリカ合衆国）、この研究会の開催にご協力いただいた、**Amy G. Sullivan** 氏と **Rose M. Sullivan** 氏（**TFOS** 運用管理者、アメリカ合衆国）、図解例示の専門性（例えば、図 1、5、6）を発揮していただいた、**Nino Longo** 氏（カタールニア、イタリア）と **Sabrina Zappia** 氏（ローマ、イタリア）、技術補佐を務めていただいた、**Stephanie Wong** 氏（ウォータールー大学、カナダ）、そして、この報告に寄与していただいた **TFOS DEWS II** の関係者すべての方に対して感謝の意を表します。また、「**TFOS DEWS II** 報告書の執行部による概説」の日本語翻訳を担当していただいた、松本幸裕氏、川北哲也氏、小島隆司氏、村戸ドール氏、そして、日本語翻訳作業にあたって資金を提供していただいた、ジョンソンエンドジョンソンビジョンケア社に感謝の意を表します。

**TFOS DEWS II** は、アルコン社、ノバルティス社、シャイアー社、アラガン社、ボシユロム社、エイコーン社、クーパービジョン社、ドンペ社、ホルスファーマ社、ルプリスバイオファーマ社、オキュリーブ社、ティアラボ社、ラボラトリーズテア社、シフィ社、サンファーマ社、ジョンソンエンドジョンソンビジョンケア社、カールツァイスメディテック社、クイントヘルス社、スコープオブサルミクス社、千寿製薬社、からの用途制限のない寄付による支援を受けました。

## 図のタイトルと解説

図1 ドライアイの分類のシェーマ

図2 ドライアイの病態生理

図3 マイボーム機能不全の病態生理

図4 ドライアイにおける眼表面の乾燥や（種々の原因による）眼表面の炎症が、多モードまたは機械侵害受容器や冷温受容器（高背景低閾値：HB-LT タイプまたは低背景高閾値：LB-HT タイプ）への神経インパルスの増減をどのように行なっているか、についての一覧図

上記の変化は、同時に、涙液分泌や（自然や反射性の）瞬目などの変化と同じように、それとは別の（自覚症状を伴った）知覚を誘導することになる

図5 推奨されるドライアイの診断的アプローチ

表 1：各診断サブグループにおける年齢層でみた有病率の回帰分析

診断サブグループ	研究数	スロープ推定 ( / 10 年)	スロープ推定の標準偏差	p- 値 (H <sub>0</sub> : スロープ = 0)	R <sup>2</sup>
1. OSDI>22 の自覚症状	8	3.43	0.57	0.001	0.858
2. ドライアイ臨床診断歴の自己申告	8	2.01	0.73	0.034	0.556
3. WHS 基準	8	-0.44	0.57	0.475 <sup>a</sup>	0.088
<sup>b</sup> 4. シルマー	5	10.55	1.78	0.010	0.921
<sup>b</sup> 5. 涙液層破壊時間	5	9.71	1.20	0.004	0.956
<sup>b</sup> 6. 角膜染色	5	7.63	1.67	0.020	0.875
<sup>b</sup> 7. マイボーム腺機能不全	5	5.23	1.44	0.036	0.815

表2：ドライアイを惹起させるまたは悪化させる可能性のある点眼薬

薬剤系統	薬剤名
アドレナリン作動薬	アブラクロニジン、プリモニジン、ジピベフリン
抗アレルギー薬	エメダスチン、オロパタジン
抗ウイルス薬	アシクロビル、イドクスリジン、トリフルリジン
$\beta$ 遮断薬	ベタキシロール、カルテオロール、レボブノロール、メチプラノロール、チモロール
炭酸脱水酵素阻害薬	ブリンゾラミド、ドルゾラミド
コリン作動薬	ピロカルピン、エコチオパート
鬱血除去薬	ナファゾリン、テトリゾリン
縮瞳薬	ダピプラゾール
散瞳薬、調節麻痺薬	シクロペントレート、トロピカミド、ハイドロキシアニフェタミン
プロスタグランジン薬	ピマトプロスト、ラタノプロスト、トラボプロスト、ウノプロストン
点眼／局所麻酔薬	コカイン、プロキシメタカイン、テトラカイン
非ステロイド系抗炎症薬	ブロムフェナック、ジクロフェナック、ケトロラック、ネパフェナック

表4：病期別のドライアイの管理と治療方法<sup>a-c</sup>

---

**第1段階：**

- その疾患の状態、管理、治療、予後についての患者教育
- 生活環境の修正
- 食生活の改善に向けての教育（必須脂肪酸サプリメント内服を含む）
- ドライアイの原因となりうる点眼薬や内服薬の変更や除外
- 多種類の中から人工涙液点眼の選択（マイボーム腺機能不全を有する場合には脂質成分を含むサプリメントも考慮する）
- 多種類の中から眼瞼清拭や温罨法の選択

**第2段階：**

上記の手段が不十分の場合は以下の手段を考慮する：

- 防腐剤無添加の人工涙液点眼（防腐剤の毒性を最小限とするために）
- 毛包虫を有する症例ではティーツリーオイル（精油）療法
- 涙液維持療法
  1. 涙点閉鎖（涙点プラグ）
  2. 保湿用の眼鏡／ゴーグル
- 就寝時夜間（集中）治療（眼軟膏／保湿用器具）
- オフィス環境におけるマイボーム腺の温熱圧出療法（LipiFlow<sup>®</sup>などの器具を含む）
- オフィス環境におけるマイボーム腺機能不全に対する高強度パルス光療法
- ドライアイ治療薬の処方<sup>d</sup>
  1. 前部眼瞼炎を有する場合、眼瞼縁に対して、抗菌剤単独または抗菌剤／ステロイド剤の配合剤の点眼
  2. 短期間のステロイド剤の点眼
  3. ムチン／水分分泌促進剤の点眼
  4. 免疫抑制剤の点眼（シクロスポリンなど）
  5. LFA-1 抑制剤の点眼（リフィテグラストなど）
  6. マクロライド系またはテトラサイクリン系の抗菌剤の内服

**第3段階：**

上記の手段が不十分の場合は以下の手段を考慮する：

- ムチン／水分分泌促進剤の内服



- 自己／同種の血清点眼
- 治療用コンタクトレンズ
  1. (保護用) ソフトコンタクトレンズ
  2. 強膜 (ハードコンタクト) レンズ

#### 第4段階：

上記の手段が不十分の場合は以下の手段を考慮する：

- ステロイド剤点眼の長期使用
  - 羊膜移植術
  - 外科的涙点閉鎖術
  - 他の外科的治療 (眼瞼縫合術、唾液腺移植術)
- 

#### LFA-1: lymphocyte function-associated antigen -1

- a ドライアイの状況は多彩であり患者によって異なっているので、上記の管理や治療方法のみならず適切だと思われる方法を選ぶことは可能である。また、ドライアイの原因や重症度によって、各々の段階から適切な管理や治療方法を複数選択することも可能である。
- b 各々の段階において、同じ枠組みの中からドライアイの状況に考慮しながら複数の項目を選択することは可能である。また、同じ枠組みの中で列挙された項目の順序は、優劣を考慮して並べられたのではなく、その有効性は同等であると思われる。
- c 各々の管理や治療方法を裏づけるための科学的根拠は様々であり、新しい方法についての研究は少ないために、それが必然的に低くなることがあることに留意すべきである。よって、その管理や治療方法を選択する際には、その時点における科学的根拠を考慮しながら検討すべきである。
- d 点眼薬を処方する場合には、各々の薬剤は大きく作用機序が違うために、その特異的な徴候に対してその薬剤が有効であるという相当な科学的根拠を持ちながら、個々の患者の臨床症状を考慮しながら選択するということが必要である。