

ドライアイへの対応と治療

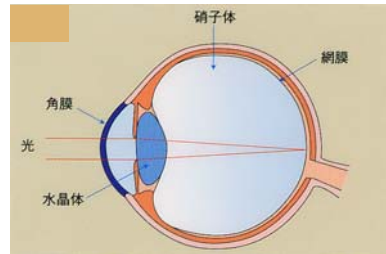
東京歯科大学市川総合病院
眼科 島崎潤

利益相反開示

島崎潤

F IV 参天製薬、大塚製薬
F III 千寿製薬、Eye Lens、ホワイトメディカル
F II ブラザアイ、HOYA
R III 参天製薬、大塚製薬
R II AMO、日本アルコン、J&J、わかもと製薬、コーワ、ファイザー
C II 参天製薬大塚製薬、千寿製薬、キッセイ薬品

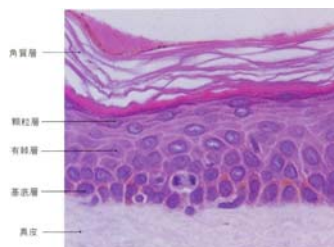
眼表面（オキュラースーフェス）の特殊性



- 常に生きた細胞が外界に接している
- 乾燥、異物、病原体、紫外線など過酷な環境
- 透明性の維持
- 光の屈折

角膜と皮膚の違い

- 皮膚、爪、髪などは、角化細胞という「死んだ細胞」で表面を覆って保護している



皮膚



角膜

涙液の役割

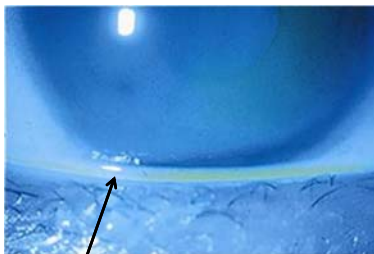
- 眼表面を洗い流す
- 外敵（異物や最近）から眼表面を守る
- 眼表面の細胞に栄養を届ける
- 平滑な眼表面を構成し、安定した屈折をもたらす



健全な角結膜上皮細胞の維持
良好な視機能

ほんのちょっとでもすごい奴

- 目の表面の涙の量：正常 $6.2 \mu\text{l}$
- 1分間に6分の1ずつ新しい涙と入れ替わる



眼の縁に溜まっている涙液
(フルオレセイン染色)



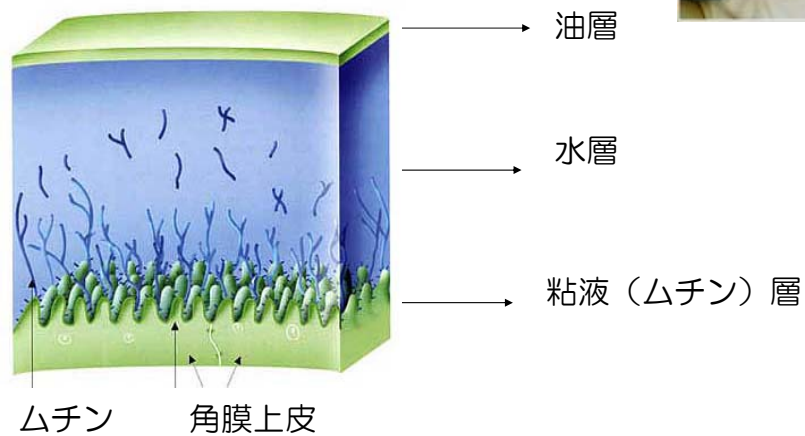
■点眼薬1滴量： $30-50 \mu\text{l}$

涙の中には…



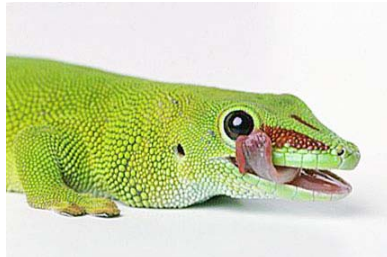
- ビタミンA, ラクトフェリン、成長因子、サイトカイン、酵素、免疫グロブリン、リゾチーム-----
- 目の表面の細胞に栄養を与える働き
- 酸素も供給
- ただの水とは大違い！

涙の構造



涙がなくても生きていける

- 蛇は、目も脱皮する（皮膚と同じように角化）



「涙がある」というのは、人間の「より良く見えない」という選択の結果！

ドライアイの有病率

- 概ね10-30%程度
- 欧米に比べてアジアで多い
- 日本の疫学調査(Uchino M, et al 2011)
 - 40歳以上の男性12.5%、女性21.6%が罹患



● 0~10% ● 11~20% ● 21~30% ● >30%
(Stapleton F, et al: TFOS DEWS II Epidemiology Report. Ocul Surf 2017; 15: 334-365. より引用改定)

ドライアイは増えている

- ドライアイ発症のリスクファクターの増大
 - 高齢化
 - コンタクトレンズ
 - 低湿度の環境（エアコンの普及）
 - コンピュータ作業、スマホ時間の増大
 - ストレス
 - メタボ

ドライアイと生産性低下

1年間に仕事を休む日数	2-5日
1年間に症状を伴って仕事する日数	191-208日
転職する患者の割合	7%
就労時間を減らした患者の割合	11%

(Reddy, 2004)

ドライアイによる欠勤（Absenteeism）は少ないが
症状による生産性低下（Presenteeism）が問題

杏林大学眼科 山田昌和先生より

ドライアイの労働生産性に関する インターネット調査

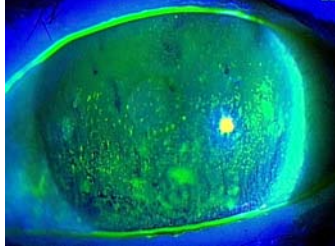
- 調査票：WLQ-J
 - WLQ (Work Limitations Questionnaire)
日本語版
- Presenteeismを評価する調査票
- うつ、不眠、腰痛などに応用されている

(Yamada, Clin Econom Outcome Res, 2012)

典型的ドライアイ：68歳女性

- 主訴：目がごろごろする
- 経過：数年以上前から目がずっとごろごろする。いろいろな点眼薬を使用したがちっとも良くなるしない
- 既往歴：シェーグレン症候群、内科は経過観察中。口腔乾燥症の薬をもらっている

初診時所見



- 瞼裂部に強い上皮障害（点状表層角膜症）
- 涙液分泌量（シルマー試験） 0/1 mm



涙液分泌低下型ドライアイ
（かつて「乾性角結膜炎」と呼ばれたタイプ）

涙液分泌量の測定（シルマー試験）



濾紙を眼瞼外眼角にはさんで5分間に
濾紙の濡れた長さを測定

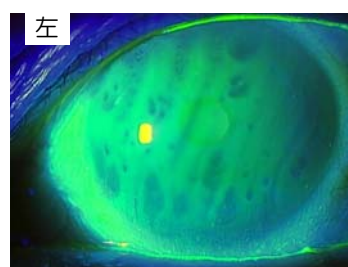
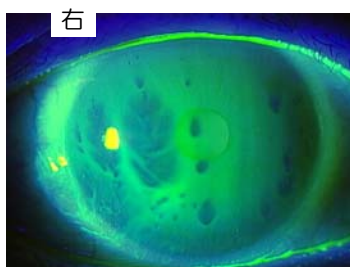
<異常値> 5mm以下
（正常値：10mm以上）

症例：63歳 女性

- 主訴：目が開けにくい、充血する
- 経過：一年以上前から目が開けづらい。近医でもらったヒアレインを一日7-8回つけているが効果が一時的。
- 既往歴：弁膜症、花粉症（今は出ていない）
中等度近視で以前はSCL、今は眼鏡

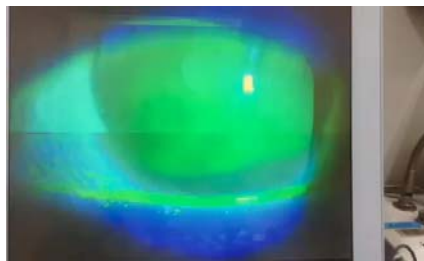
所見

- 視力、眼圧、眼底：正常範囲
- 角結膜上皮障害：認めない
- 涙液層破壊時間（BUT）： 1 / 1 秒（著明短縮）
- 涙液分泌量（シルマー試験）：右4ミリ、左5ミリ（ボーダーライン）



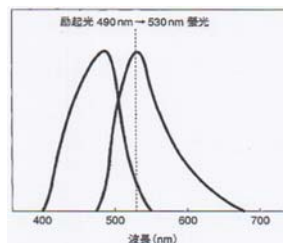
涙液層破壊時間 (Tear Film Breakup Time : BUT)

- フルオレセイン点眼後、開瞼の持続によって角膜上に涙液のないドライスポットが出現するまでの時間
- 涙液層安定性の指標
- 異常値：5秒以下（正常値：10秒以上）



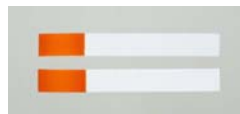
フルオレセインとは？

- 蛍光色素の一種で生体染色として利用
- 上皮障害のある部分を染める
- 涙液を可視化させる



485-510 nmの青色光で励起

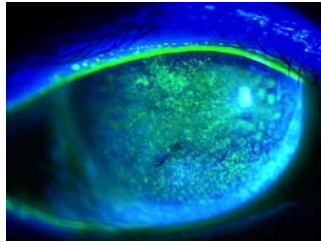
515-565 nmの蛍光を発する（緑色）



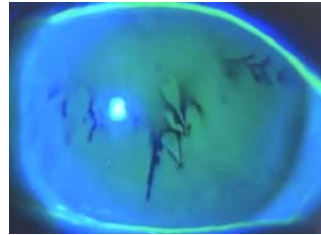
試験紙先端を生理食塩水で潤して使用

ドライアイの概念の変化

- ・ 涙液減少型から涙液層不安定型へ



- ・ 涙の量が少ない
- ・ 角結膜上皮障害が強い



- ・ 涙液層がすぐ破綻する（BUT短縮）
- ・ 角結膜上皮障害少ない

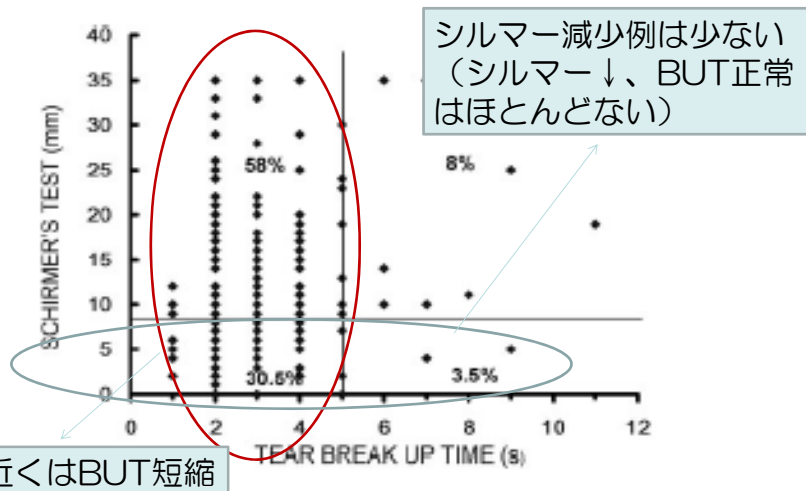
BUT短縮型ドライアイ

- ・ 涙液量が維持されていて、角結膜上皮障害も少ないが、BUTが著明に短縮している
- ・ 所見のわりに自覚症状・愁訴が非常に強い例がある(痛い、乾く、開いてもられない)
- ・ VDT作業を行っているオフィスワーカー、コンタクトレンズ装用者によくみられる

BUTが短縮するだけで

- ドライアイ様の自覚症状、特に眼精疲労を生じる
(Toda I, et al., Acta Ophthalmol 1993)
- 実用視力が低下する
(Kaido M, et al., Optom Vis Sci. 2008, Cornea 2012)
- 高次収差が増加する (Koh S, et al., Cornea 2008)
- 涙液減少型ドライアイと同等の眼不快感と視機能低下、及びムチン発現低下が生じる (Den S, et al., Cornea 2013)

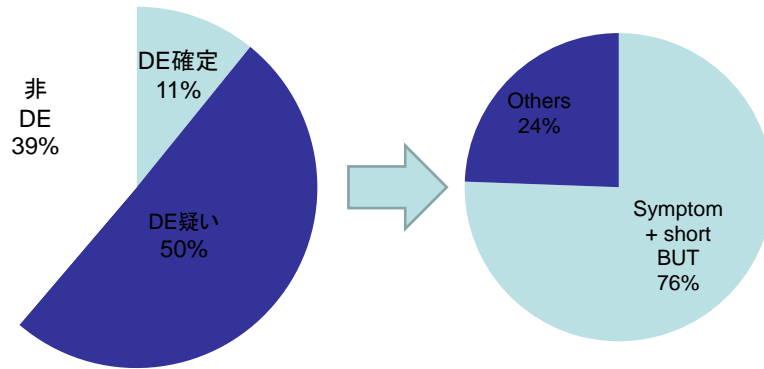
BUTの方がシルマーより鋭敏



Tong L, et al. IOVS 2010;51:3449より

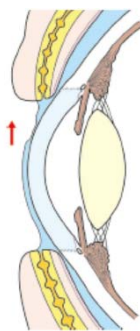
しかも、多い

Osaka Studyにおけるドライアイのタイプ別頻度

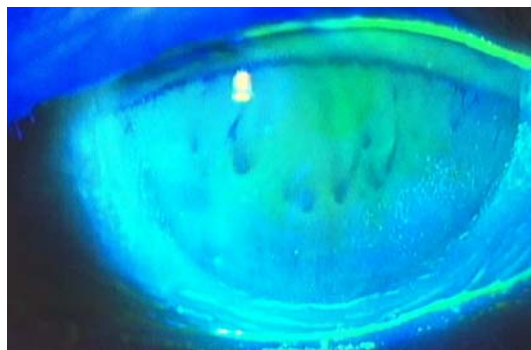


VDT関連ドライアイでは、BUT短縮型ドライアイが多い

水濡れ低下型ドライアイ



角膜上にうまく涙が安定して留まらない



なぜ水濡れ性が低下するか？

- 有力な仮説
 - 膜型ムチンの異常
- 眼表面には2種類のムチン
 1. 杯細胞から出る分泌型ムチン：異物、細菌の捕獲
 2. 角結膜上皮細胞に発現している膜型ムチン：細胞表面の水濡れ性↑

BUT短縮型ドライアイでは、分泌型のみならず膜型ムチン発現も低下
(Den S, et al. Cornea 2013)



ドライアイの定義が変わりました

- ドライアイ研究会2016年版
ドライアイは、様々な要因により涙液層の安定性が低下する疾患であり、
眼不快感や視機能異常を生じ、眼表面の障害を伴うことがある

2016年版ドライアイ診断基準

1. 自覚症状
 2. 涙液層不安定化 (BUT 5秒以下)
- 1, 2があればドライアイ

- ・シルマー値、上皮障害関係なし
- ・「疑い例」はなくなった


Asia Dry Eye Society



2012 Asia Dry Eye Society
日・中・韓 14名



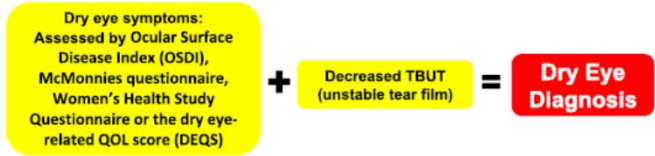
2016 Asia Dry Eye Summit
8カ国。80名超

New Perspectives on Dry Eye 
Definition and Diagnosis: A Consensus
Report by the Asia Dry Eye Society

KAZUO TSUBOTA, MD, PhD,¹ NORIHIKO YOKOI, MD, PhD,² JUN SHIMAZAKI, MD, PhD,³
 HITOSHI WATANABE, MD, PhD,⁴ MURAT DOGRU, MD, PhD,^{1,3}
 MASAKAZU YAMADA, MD, PhD,⁵ SHIGERU KINOSHITA, MD, PhD,²
 HYU-MYUNG KIM, MD, PhD,⁶ HUNG-WON TCHAH, MD, PhD,⁷
 JOON YOUNG HYON, MD, PhD,⁸ KYUNG-CHUL YOON, MD, PhD,⁹
 KYOUNG YUL SEO, MD, PhD,¹⁰ XUGUANG SUN, MD, PhD,¹¹ WEI CHEN, MD, PhD,¹²
 LINGYI LIANG, MD, PhD,¹³ MINGWU LI, MD, PhD,¹⁴ AND
 ZUGUO LIU, MD, PhD,¹⁵ FOUNDING MEMBERS OF THE
 ASIA DRY EYE SOCIETY

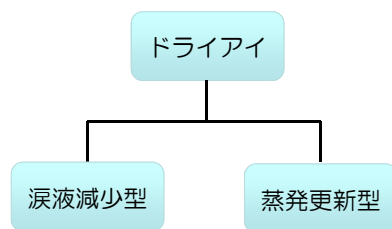
The Ocular Surface 2017, 1: 65

- Dry eye is a multifactorial disease characterized by unstable tear film causing a variety of symptoms and/or visual impairment, potentially accompanied by ocular surface damage.”



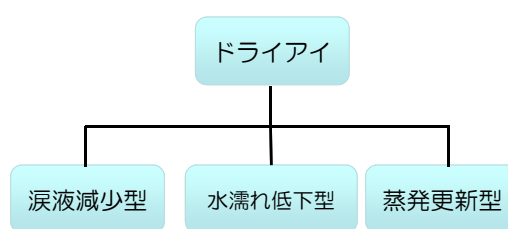
ドライアイ分類の変化

従来の分類



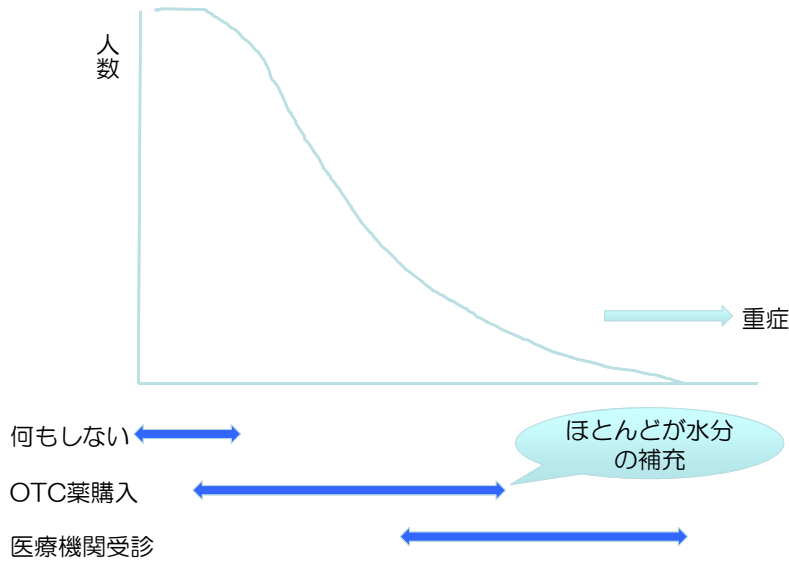
Dry Eye Workshop

新しい分類

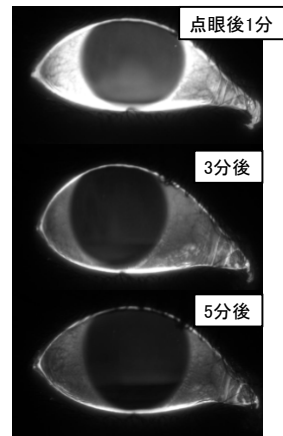
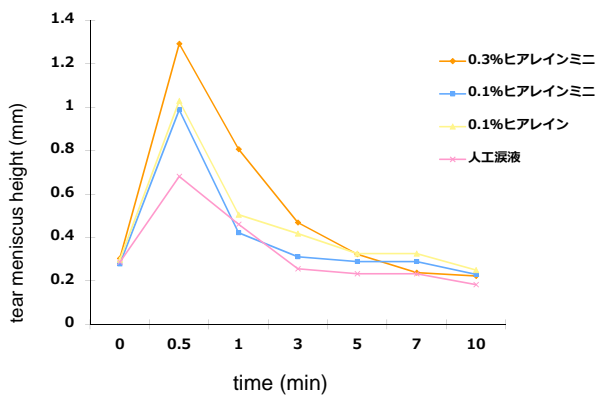


Asia Dry Eye Society

患者の対応の現状（イメージ）



人工涙液点眼での涙液量増大は数分しか持たない



(渡辺, 2002; Kawai, 2007)

ドライアイの点眼治療：20年前

- 人工涙液
- 角膜保護剤



あまり治療の手立てがなかった・・・

ドライアイの点眼治療：現在

- 人工涙液
- 角膜保護剤
- ヒアルロン酸製剤
- ジクアホソル点眼（ジクアス[®]）
- レバミピド点眼（ムコスタ[®]）
- 血清点眼
- 涙点プラグ



ヒアルロン酸

- 保水作用
- 上皮基底細胞層のフィブロネクチンと結合、上皮の接着促進
 - 角結膜上皮障害の改善
- 基本的には外から潤いを持たせる一時的な効果

ジクアスの作用機序



レバミピド点眼 (ムコスタ)

- ◆防腐剤無添加
- ◆1日4回点眼
- ◆ムチン・杯細胞増加
- ◆抗炎症、抗摩擦作用

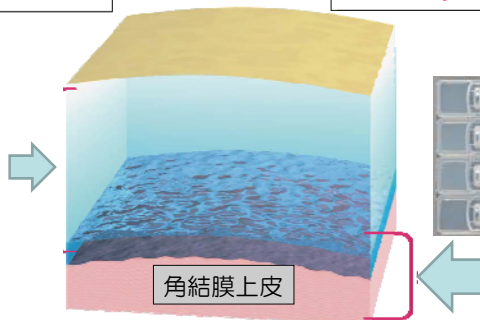


上皮（粘膜）に働きかけて、眼表面を正常化
させる

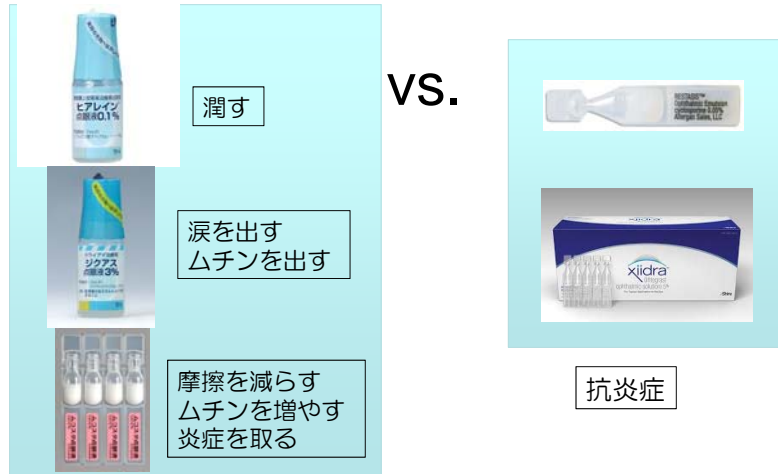
ジクアスとムコスタの比較

涙液に働く

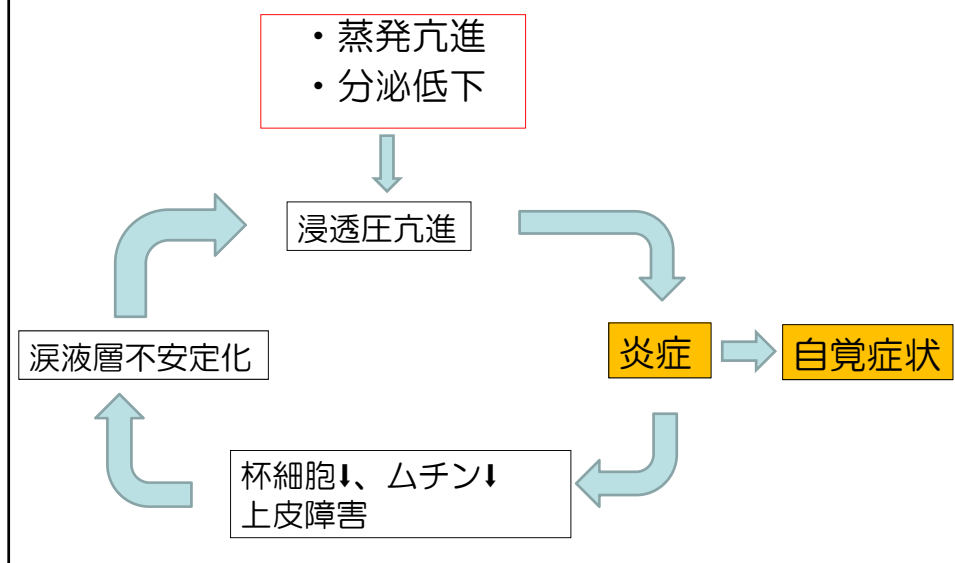
上皮に働く



日本とアメリカとの治療薬の違い



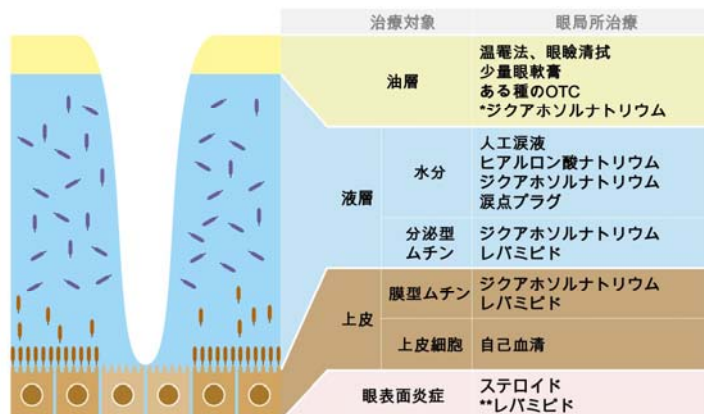
欧米でのドライアイのメカニズム (modified from DEWS Report)



TFOT概念図



TFOT (Tear Film Oriented Therapy)



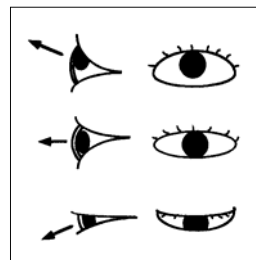
*ジクアホソルナトリウムは、脂質分泌や水分分泌を介した油層伸展促進により涙液油層機能を高める可能性がある
**レバミピドは抗炎症作用によりドライアイの眼表面炎症を抑える可能性がある

Copyright© 2012 Dry Eye Society All Right Reserved

ドライアイセルフケア（オフィスワーカー）

1. 環境整備

- 風が直接当たらないようにする
- 加湿器で湿度を保つ
 - 送風と乾燥はドライアイをつくりやすい
(山田, 1990; Maruyama, 2006)
- 禁煙環境：喫煙は涙液層の安定性を損なう
(Satici, 2003; Altinors, 2006)
- Displayを見上げないようにする
 - 14度以下の角度が良い
 - 涙液蒸発の抑制, BUTの延長



ドライアイセルフケア：眼の環境整備

- コンタクトレンズ装用
SCL装用はドライアイ悪化要因
長時間装用、不適切なケアー
↔ 眼鏡は眼表面の湿度を高く保つ
- 眼瞼縁の化粧、エクステ



マイボーム腺開口部（脂分の出口）を塗りつぶす

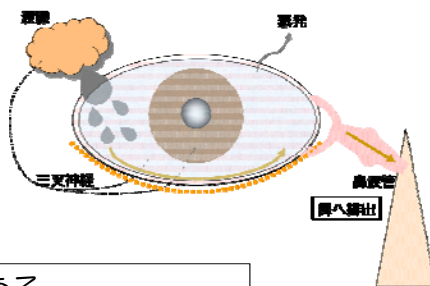
涙とエイジング

エイジングと共に

- 涙腺からの涙の分泌↓
- 知覚神経の鋭敏さ↓



眼の表面が乾き気味になる
鼻涙管への排出も減る：新陳代謝の低下



その他のドライアイケア

食事・栄養

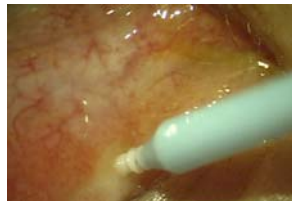
- マルチビタミン
- オメガ3
- ラクトフェリン
- ケルセチン
- カロチン etc.

運動・生活習慣

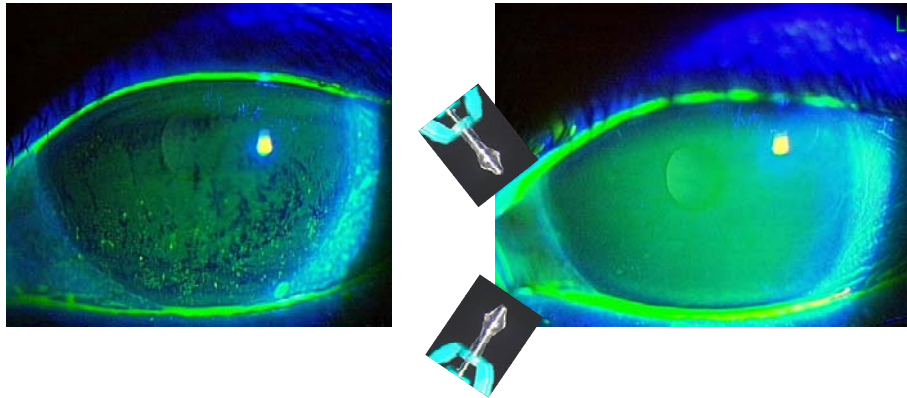


重症例に有効な涙点プラグ

- 残った涙液を眼表面に行き渡らせる
- 外来、点眼麻酔で施行
(保険適応)



重症涙液減少型ドライアイ



ドライアイ診療ガイドライン

ドライアイ研究会

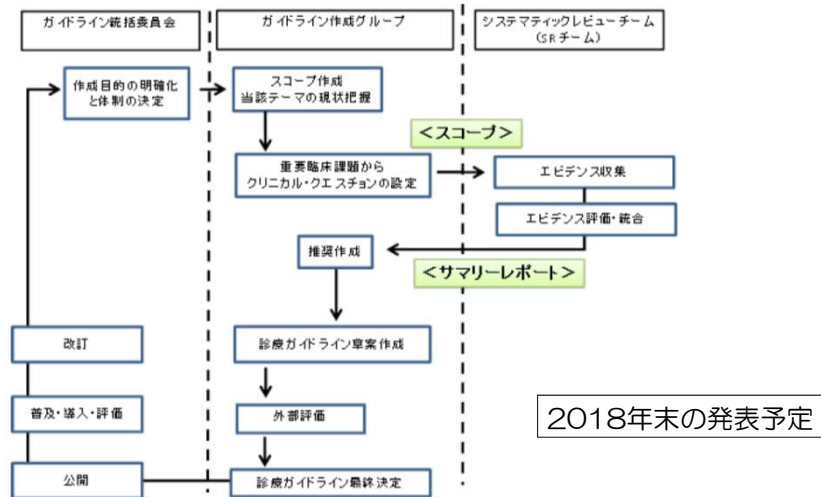


・診療ガイドラインとは？

診療上の重要度の高い医療行為について、エビデンスのシステマティックレビューとその総体評価、益と害のバランスなどを考量して、患者と医療者の意思決定を支援するために最適と考えられる推奨を提示する文書。

(福井次矢・山口直人監修『Minds診療ガイドライン作成の手引2014』医学書院)

ドライアイガイドラインの現状



診療ガイドラインの活用

1. 診療：医療者と患者の意思決定の支援
2. 研究：生涯教育としての最新情報の修得
3. 教育：十分なエビデンスが得られていないテーマが明らかとなる
4. 医療政策：医療保険制度などの医療制度、医療政策の決定に影響

まとめ

- ドライアイ患者は増えており、QOL、生産性など広い範囲に影響を及ぼしている
- 従来 of 角結膜上皮障害だけでなく、涙液層の不安定化が注目されている
- ドライアイの対応・治療手段は数多く、多くの例でコントロール可能となってきた