

ドライアイ症状患者における lid-wiper epitheliopathy の発現頻度

白石 敦¹⁾²⁾, 山西 茂喜¹⁾, 山本 康明¹⁾²⁾, 山口 昌彦¹⁾, 大橋 裕一¹⁾

¹⁾愛媛大学大学院医学研究科医学専攻高次機能統御部門感覚機能医学講座視機能外科学, ²⁾鷹の子病院眼科

要 約

目的: Lid-wiper epitheliopathy (LWE)とは, 上眼瞼結膜縁にみられる帯状の上皮障害でドライアイ症状を高率に訴えるとされる. 本研究では, ドライアイ症状にて受診した症例における LWE の発症頻度, および LWE と角結膜上皮障害, 涙液機能との関連について検討した.

方法: 対象はドライアイ症状を訴えて受診した 182 人, 364 眼 (男性 88 眼, 女性 276 眼, 平均値±標準偏差: 58.1±17.1 歳)で, フルオレセインおよびリサミングリーン染色下に角結膜上皮障害, LWE の有無を調査し, tear break-up time (BUT)測定, シルマー試験, DR-1 などの涙液機能関連検査を施行した.

結果: 全 364 眼中 48 眼 (13.2%)に LWE が認められた. 全症例中, ドライアイ診断例 (2006 年基準による)は 134 眼 (36.8%)で, ドライアイ症例中の 25 眼 (18.7%)と非ドライアイ症例 230 眼中の 23 眼 (10%)に LWE を認めた. コンタクトレンズ (CL)装用 37 眼中の

22 眼 (59.4%)という高率で LWE がみられたため, CL 装用群と CL 非装用群に分けて背景因子を比較検討したが, CL 装用者の LWE (+)群においてフルオレセイン染色スコアが有意に高かった以外, 他の角結膜上皮染色スコアおよび涙液機能検査において LWE (-)群と LWE (+)群の間に有意差はなかった. 一方, 120 眼 (33.0%)において, LWE に類似した帯状の染色が下眼瞼結膜縁に観察された.

結論: ドライアイ症状を有する患者の 1 割強に LWE が認められた. ドライアイ診断例の中にも一定の頻度で LWE は存在したが, LWE の発症と涙液機能異常との間に明らかな関連は認められなかった. (日眼会誌 113 : 596—600, 2009)

キーワード: Lid-wiper epitheliopathy, ドライアイ症状, コンタクトレンズ装用, 涙液機能, 瞬目

Lid-Wiper Epitheliopathy in Patients with Dry Eye Symptoms

Atsushi Shiraishi¹⁾²⁾, Shigeki Yamanishi¹⁾, Yasuaki Yamamoto¹⁾²⁾
Masahiko Yamaguchi¹⁾ and Yuichi Ohashi¹⁾

¹⁾Department of Ophthalmology, Graduate School of Medical Science, Ehime University

²⁾Department of Ophthalmology, Takanoko Hospital

Abstract

Purpose: Lid-wiper epitheliopathy (LWE) is characterized by one part of the marginal conjunctiva of the upper eyelid being affected and is correlated with dry eye symptoms. This is a study of the clinical features of LWE.

Methods: Three hundred and sixty-four eyes of 182 patients with dry eye symptoms were studied. In all subjects the presence of LWE was determined by lissamine green staining followed by tests for dry eye.

Results: LWE was detected in 48 of 364 eyes (13.2%). One hundred thirty-four eyes were diagnosed with dry eye and LWE was detected in 25 of 134 eyes (18.7%). This rate was higher than that of non-dry eyes with LWE (23 of 230 eyes, 10.0%). Since LWE was detected at a high rate in contact lens (CL) wearers (22 of 37 eyes, 59.4%), LWE background factors in CL wearers and non-CL wearers were compared. Significantly higher fluorescein staining

scores were detected in the LWE positive CL wearers compared to LWE negative CL wearers, whereas no significant differences were detected between the LWE positive and negative groups in any other dry eye examination. LWE-like lissamine green staining was detected on the lower eyelids in 122 eyes (33.0%).

Conclusion: LWE was detected in more than 10% of patients with dry eye symptoms. Although LWE was detected in dry eye patients, no clear relationship was recognized between LWE and the presence of dry eye.

Nippon Ganka Gakkai Zasshi (J Jpn Ophthalmol Soc 113 : 596—600, 2009)

Key words: Lid-wiper epitheliopathy, Dry eye symptom, Contact lens wearing, Tear function, Blinking

別刷請求先: 791-0295 東温市志津川 454 愛媛大学大学院医学研究科視機能外科学 白石 敦

(平成 20 年 5 月 22 日受付, 平成 20 年 12 月 16 日改訂受理) E-mail: shiraia@m.ehime-u.ac.jp

Reprint requests to: Atsushi Shiraishi, M. D. Department of Ophthalmology, Graduate School of Medical Science, Ehime University, 454 Shitsukawa, Toon-shi, Ehime-ken 791-0295, Japan

(Received May 22, 2008 and accepted in revised form December 16, 2008)

I 緒 言

Lid-wiper epitheliopathy (LWE) とは、Korb らによって提唱された上眼瞼結膜縁の特異な上皮障害である¹⁾。彼らは、病変が出現する部位、すなわち瞼板下溝から粘膜炎移行部にかけての領域に解剖学的な名称がなかったこと、この部が眼表面を掃く(wipe)ような動きをすることから、この部位を lid-wiper と命名している¹⁾。Korb らは当初、ドライアイ症状を有するソフトコンタクトレンズ(SCL)装用者に高頻度に本症が認められることを指摘したが、その後、ドライアイ症状を有する CL 非装用者においても LWE がみられることを追加報告している²⁾。しかしながら、Korb らの報告ではドライアイ患者が検討対象から除外されているため、LWE と涙液機能との関連については不明のままであった。そこで、我々は、ドライアイ症状を訴えて受診した患者のすべてを対象に、フルオレセインおよびリサミングリーン染色にて LWE の有無、角結膜上皮障害の程度を調査するとともに、種々の涙液機能検査を施行し、病態との関連を検討した。

II 対象および方法

2004 年 5 月から 2005 年 4 月の 1 年間、ドライアイ症

表 1 ドライアイ症状

眼が乾く(不快感)
眼がかすむ
眼がゴロゴロする
眼が疲れやすい
眼にさすような痛み
光がまぶしい
涙が出ない、泣けない
涙が出る

状を訴えて鷹の子病院眼科を受診した 182 人、364 眼〔男性 88 眼、女性 276 眼、年齢 12~82 歳(平均値±標準偏差: 58.1±17.1 歳)〕を対象に、眼瞼縁、角結膜上皮の生体染色検査〔フルオレセイン染色、リサミングリーン(1%)染色〕および種々の涙液機能検査〔シルマー試験 I 法、tear break-up time (BUT) 測定、ドライアイ解析装置 DR-1〕を実施した。Begley らの報告³⁾を参考に、ドライアイ症状として 8 項目を採り上げ、1 項目以上該当する症状を有する場合、スタディに組み入れた(表 1)。手順としては、細隙灯顕微鏡で前眼部を観察した後、まず、フルオレセイン染色下に角膜上皮障害の程度(フルオレセインスコア: 0~3 点)と BUT(3 回測定の平均)を⁴⁾、次いで、リサミングリーン染色下に上下眼瞼縁の染色の程度、角結膜上皮障害の程度(リサミングリーンスコア: 0~9 点)を評価した⁵⁾。LWE の診断については Korb らの診断基準におけるローズベンガル染色の結果をリサミングリーン染色に置き換え、彼らの重症度分類 Grade 1 以上を LWE ありとして評価した¹⁾。典型例を図 1 に示す(図 1 A)。引き続き、DR-1 を用いて涙液層表面の安定性を Yokoi らの方法⁶⁾に従って評価し(Grade 1~5)、最後にシルマー試験 I 法(原法)を行った⁷⁾。

各々の検査結果、症状のスコア、年齢、性別と LWE の発現頻度を統計学的に検討し(Mann-Whitney の順位差 U 検定)、LWE とドライアイ諸検査との関係、LWE を引き起こす原因について推察した。

LWE 患者の上眼瞼の LWE 病変部位(3 例)および下眼瞼の LWE 類似病変部位(8 例)よりインプレッションサイトロジーにより上皮を採取し、病理学的な検討を行った。

III 結 果

1. LWE の発現頻度と臨床的特徴

対象 364 眼中、48 眼(13.2%)に LWE が認められた。

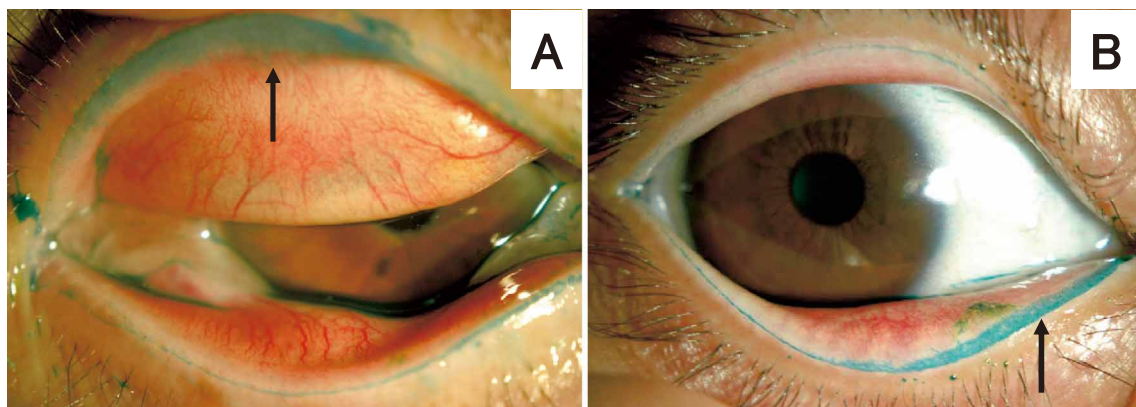


図 1 LWE と LWE 類似病変の典型例。

A : 上眼瞼縁結膜に認められる lid-wiper epitheliopathy (LWE) (矢印)。

B : 下眼瞼縁結膜に認められる LWE 様染色(矢印)。

表 2 LWE と LWE 様染色の発現頻度

A. CL 装用者			
	LWE(+)群	LWE(-)群	合計
LWE 様染色(+)群	22 眼(59.4%)	4 眼(10.8%)	26 眼(70.3%)
LWE 様染色(-)群	0 眼(0%)	11 眼(29.7%)	11 眼(29.7%)
合計	22 眼(59.4%)	15 眼(40.5%)	37 眼(100%)
B. CL 非装用者			
	LWE(+)群	LWE(-)群	合計
LWE 様染色(+)群	24 眼(7.3%)	70 眼(21.4%)	94 眼(28.7%)
LWE 様染色(-)群	2 眼(0.6%)	231 眼(70.6%)	233 眼(71.3%)
合計	26 眼(8.0%)	301 眼(92.0%)	327 眼(100%)

CL: コンタクトレンズ.

表 3 LWE とドライアイ検査

ドライアイ検査	CL 装用者			CL 非装用者		
	LWE(+)群	LWE(-)群	有意差検定	LWE(+)群	LWE(-)群	有意差検定
BUT(秒)	3.9±1.7	3.2±1.6	NS	4.3±2.6	3.3±1.9	NS
シルマー試験(mm)	16.2±12.1	12.4±9.1	NS	10.7±8.8	9.0±7.5	NS
フルオレセイン染色(0~3点)	1.0±0.3	0.6±0.7	p<0.05	0.9±0.5	0.7±0.6	NS
リサミングリーン染色(0~9点)	2.7±1.4	1.9±1.5	NS	2.5±1.1	1.9±1.5	NS
DR-1(Grade 1~5)	2.1±0.5	2.1±0.4	NS	2.5±0.9	2.6±0.9	NS

BUT: tear break-up time, NS: 有意差なし.

ドライアイ研究会による 2006 年のドライアイ診断基準に準じて比率を検討したところ、ドライアイ症例は 134 眼(36.8%)であり、そのうちの 25 眼(18.7%)と、非ドライアイ症例 230 眼中の 23 眼(10%)に LWE が認められた(p<0.05). LWE のみられた症例 [LWE(+)] とみられなかった症例 [LWE(-)] の性比に有意差はなかったが、年齢については、LWE(+)] 群で 44.3±20.2 歳、LWE(-)] 群で 60.2±15.6 歳と、LWE(+)] 群で有意に低かった(p<0.01). また、CL 装用率は、LWE(+)] 群で 48 眼中 22 眼(45.8%), LWE(-)] 群では 322 眼中 15 眼(4.6%)と、LWE(+)] 群において有意に高い値を示した(p<0.001).

2. CL 装用群と非装用群における比較検討

LWE(+)] 群の CL 装用率が LWE(-)] 群よりも有意に高いことから、それぞれの背景因子について、CL 装用者と CL 非装用者に分け、LWE(+)] 群と LWE(-)] 群間の検査結果を比較検討した. CL 装用群は、男性 4 眼、女性 33 眼、年齢は 15~58 歳(平均値±標準偏差: 30.7±9.7 歳)であり、全例終日装用で、ソフトコンタクトレンズ(SCL)は 26 眼、ハードコンタクトレンズ(HCL)は 11 眼であった. 一方、CL 非装用者は、男性 84 眼、女性 243 眼の計 327 眼で、年齢は 12~82 歳(平均値±標準偏差: 61.2±14.9 歳)であった. 解析の結果、CL 装用群の 37 眼中 22 眼(59.4%)に、CL 非装用群の 26 眼

(8.0%)に LWE が発症しており(表 2)、両群間の発生頻度に有意差が認められた(p<0.001). しかし、CL 装用群、CL 非装用群のいずれにおいても、LWE(+)] 群と LWE(-)] 群の間で、年齢、性比に有意差は認めなかった. また、角結膜上皮障害、涙液機能検査の結果では、CL 装用者の LWE(+)] 群においてフルオレセイン染色スコアが有意に高い結果であったが(p<0.05), BUT, シルマー試験, DR-1 検査, リサミングリーン染色スコアにおいては、CL 装用群、CL 非装用群のいずれにおいても、LWE(+)] 群と LWE(-)] 群の間で有意差は認めなかった(表 3).

3. 下眼瞼結膜縁にみられた LWE 類似病変の臨床的特徴

今回、LWE 検出のためにリサミングリーン染色を行ったところ、364 眼中 120 眼(33.0%)と、LWE(48 眼)の約 2.5 倍の頻度で、LWE に類似した帯状の染色所見が下眼瞼結膜縁に認められた(図 1B). CL 装用群における下眼瞼結膜縁の染色陽性例は 70.3% と高頻度であり、CL 装用群で LWE が認められた 22 眼のすべてに下眼瞼結膜縁の染色所見を伴っていた(表 2). 一方、CL 非装用群においても、下眼瞼結膜縁の染色陽性例は 28.7% と LWE と比較して高頻度であり、ここでも、CL 装用群と同様に、LWE を認めた 26 眼中 24 眼に下眼瞼結膜縁の染色所見がみられた(表 2). 病態の一因を

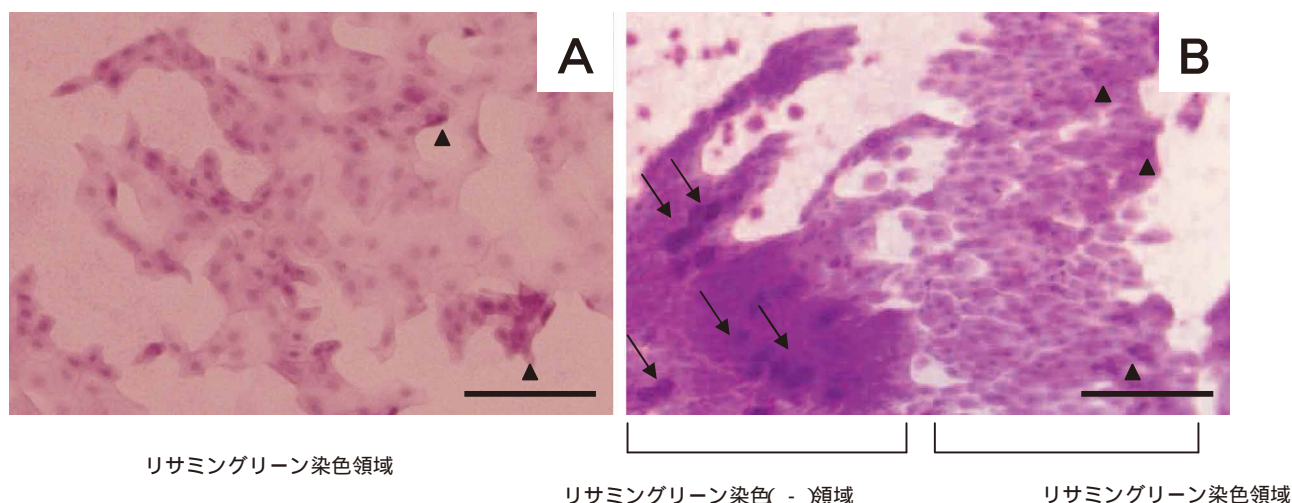


図 2 LWE, および下眼瞼の LWE 様病変のインプレッションサイトロジー。

A : LWE, B : 下眼瞼の LWE 様病変より採取。リサミングリーンに染色されない正常部位ではゴブレット細胞(矢印)を認めているが, リサミングリーン染色部位ではゴブレット細胞は認められず, 核・細胞質比が小さく, 一部に扁平上皮化した細胞(矢頭)が認められる。(スケールバー: 50 μ m)

探るべく, 複数例の LWE 患者の上眼瞼の LWE 病変部位および下眼瞼の LWE 類似病変部位をインプレッションサイトロジーにより採取し, 病理学的に検討したが, いずれのサンプルにおいても ①ゴブレット細胞の欠如, ②上皮細胞の扁平上皮化の像が認められた(図 2)。

IV 考 按

今回の検討により, 約 10 人に 1 人と, ドライアイ症状を有する患者において, かなりの頻度で LWE が認められることが明らかとなった。すなわち, 不定愁訴の鑑別診断において, 本疾患の有無をスクリーニングすることは臨床的に重要といえる。対象に高齢者を比較的多く含むために CL 装用者数は 37 眼と少ないが, LWE の発現頻度は 59.4% ときわめて高く, Korb らが最初に指摘したように¹⁾, 本疾患発症の危険因子であることが再確認された。LWE(+)群の平均年齢は 44.3 歳と LWE(-)群よりも有意に若く, Korb らの報告ともよく一致している。本症が若年~壮年層に好発する可能性は高いが, LWE 発症者 48 眼中 22 眼に CL 装用者を含む点で, LWE 群の平均年齢が押し下げられた可能性は否定できない。発症年齢に関する結論は, 今後, より大規模な調査を待つ必要がある。

Korb らは, シルマー試験や BUT が正常で, かつ角結膜上皮障害のない症例のみを解析の対象としていたために, LWE と涙液機能の関連については明らかではなかった。今回の検討では, 2006 年基準でドライアイと診断された 134 眼中 25 眼(18.7%)に LWE が認められ, また, LWE 症例 48 眼中 25 眼(52.1%)がドライアイと診断された。これらの結果は, Korb らの報告で対象外とされていた涙液機能異常群にも LWE 症例が存在していることを示している。また, 涙液機能の異常が本症の病

態にかかわっているかどうかについて検討したが, LWE(+)群および LWE(-)群のいずれにおいても, BUT の平均値は異常域に, シルマー試験の平均値は正常域にあり, CL 装用の有無とも関連はみられなかった。これらの事実は, 今回みられた BUT の異常が LWE の病態に直接関連する可能性は低く, おそらくは, 今回の症例全体の臨床的な特徴を示しているものと思われる。

興味深いのは, リサミングリーン染色下に観察中に気づいた下眼瞼結膜縁の LWE 様病変(帯状染色)である。発現頻度は, 全 364 眼中 120 眼(33.0%)と LWE 自体の頻度よりも 2.5 倍も高く, LWE を認めない症例にも一定の頻度で認められた。眼瞼縁における染色所見としては, 従来から, 皮膚粘膜移行部を表す Marx line がよく知られているが⁸⁾, 図 1 あるいは 2 に示されたように, リサミングリーン染色に一定の幅がある点, 内方へ偏って局在する点で Marx line とは明らかに異なる所見である。注目すべきは, 48 眼の LWE 患者中 46 例という高率(95.8%)で, さらに, CL 装用者に限れば LWE 22 眼の全例にこの LWE 様病変が共存していた点である。また, インプレッションサイトロジーにより採取した複数例の上下眼瞼結膜縁病変部の病理所見は基本的に同一のものであった。これらの事実は, LWE と LWE 様病変とが共通した発症基盤を有する異常である可能性を示唆しているが, 本仮説の証明には, 今後のさらなる検討が必要である。

LWE の病態は現時点では不明である。しかしながら, Korb らも指摘するように, その特異な病変発生部位から瞬目運動との関連が強く疑われる。瞬目運動は涙液の再分布や排出あるいは異物除去などに働くが, 1 分間の瞬目回数を約 10 回と仮定すれば^{9)~11)}, 1 日に約

4,800 回もの頻度で上眼瞼結膜縁 (lid-wiper 部) は眼表面と擦れ合う計算になる。このような中, 何らかの異常によって両者間の摩擦ストレスが増強すれば, 上皮障害の発生につながる可能性があるし, この考え方に従えば, CL 装用が LWE 発症の危険因子であることも無理なく説明できる^{12)~14)}。さて, 今回の検討でみられた唯一のドライアイ関連検査の異常は, CL 装用者における LWE (+) 群のフルオレセイン染色スコアが, LWE (-) 群のそれよりも有意に高いという事実であった。この理由は明らかではないが, 角膜上皮障害を悪化させるような何らかの要因が LWE 患者に存在する可能性が考えられる。この点において, 今後は瞬目を含めた眼瞼と眼表面の関係, 相互作用に焦点を当て, LWE 発症との関連についての検討を進めていく予定である。

文 献

- 1) Korb DR, Greiner JV, Herman JP, Hebert, E, Finnemore VM, Exford JM, et al : Lid-wiper epitheliopathy and dry-eye symptoms in contact lens wearers. *CLAO J* 28 : 211—216, 2002.
- 2) Korb DR, Herman JP, Greiner JV, Scaffidi RC, Finnemore VM, Exford JM, et al : Lid wiper epitheliopathy and dry eye symptoms. *Eye Contact Lens* 31 : 2—8, 2005.
- 3) Begley CG, Chalmers RL, Abetz L, Venkataraman K, Mertzanis P, Caffery BA, et al : The relationship between habitual patient-reported symptoms and clinical signs among patients with dry eye of varying severity. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 44 : 4753—4761, 2003.
- 4) Norn MS : Outflow of tears and its influence on tear secretion and break up time (B. U. T.). *Acta Ophthalmol (Copenh)* 55 : 674—682, 1977.
- 5) Norn MS : Lissamine green. Vital staining of cornea and conjunctiva. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 51 : 483—491, 1973.
- 6) Yokoi N, Takehisa Y, Kinoshita S : Correlation of tear lipid layer interference patterns with the diagnosis and severity of dry eye. *Am J Ophthalmol* 122 : 818—824, 1996.
- 7) Wright JC, Meger GE : A review of the Schirmer test for tear production. *Arch Ophthalmol* 67 : 564—565, 1962.
- 8) Yamaguchi M, Kutsuna M, Uno T, Zheng X, Kodama T, Ohashi Y : Marx line : fluorescein staining line on the inner lid as indicator of meibomian gland function. *Am J Ophthalmol* 141 : 669—675, 2006.
- 9) Carney LG, Hill RM : The nature of normal blinking patterns. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 60 : 427—433, 1982.
- 10) Freudenthaler N, Neuf H, Kadner G, Schlote T : Characteristics of spontaneous eyeblink activity during video display terminal use in healthy volunteers. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 241 : 914—920, 2003.
- 11) Monster AW, Chan HC, O'Connor D : Long-term trends in human eye blink rate. *Biotelem Patient Monit* 5 : 206—222, 1978.
- 12) Cedarstaff TH, Tomlinson A : A comparative study of tear evaporation rates and water content of soft contact lenses. *Am J Optom Physiol Opt* 60 : 167—174, 1983.
- 13) Nichols JJ, King-Smith PE : Thickness of the pre- and post-contact lens tear film measured *in vivo* by interferometry. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 44 : 68—77, 2003.
- 14) Thai LC, Tomlinson A, Doane MG : Effect of contact lens materials on tear physiology. *Optom Vis Sci* 81 : 194—204, 2004.