

マイボーム腺機能不全診療ガイドライン

マイボーム腺機能不全診療ガイドライン作成委員会[†]

緒言

マイボーム腺機能不全(meibomian gland dysfunction: MGD)の診療ガイドラインをお届けする。MGDではさまざまな原因によってマイボーム腺の機能が異常を来し、慢性の眼不快感を起こす。またMGDからドライアイが発生し、ドライアイに伴う眼乾燥感、眼疲労感などの自覚症状が現れる。国内の疫学調査では50歳以上の日本人の10~30%程度がMGDであることが示されており、MGDは多くの人々のquality of lifeを低下させる、臨床的に重要な疾患である。

MGDの診療をサポートする報告としては、2010年に国内でMGDワーキンググループがMGDの定義・分類・診断基準を発表しており、広く使われてきたが、包括的な内容ではなかった。海外では2011年にThe International Workshop on Meibomian Gland DysfunctionがMGDに関する知見を包括的に報告したが、authority-basedなものであった。そこで今回、evidence-basedで包括的な内容を持つMGD診療ガイドラインを初めて作成した。

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、エビデンスのあるシステムティックレ

ビューとその総体評価、益と害のバランスなどを考慮して、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」である(小島原典子, 他: Minds診療ガイドライン作成マニュアル2017. 公益財団法人日本医療機能評価機構 EBM医療情報部, 2017)。我々は、Medical Information Network Distribution Service(Minds)の形式に則り、MGDの診療上で重要な課題を6のバックグラウンドクエスチョンおよび30のクリニカルクエスチョンとし、これらに対してシステムティックレビューを行い、推奨を提示した。

今回の診療ガイドライン作成をとおして、信頼できるエビデンスの少ない課題が少なからず存在することが分かった。エビデンスレベルや推奨提示が弱い課題に関しては、今後の研究の蓄積が望まれる。そうした今後の研究の進展に伴い、本診療ガイドラインもアップデートされていくことが必要である。本診療ガイドラインが、MGDに関わる皆様に広く活用されることを願っている。

マイボーム腺機能不全診療ガイドライン作成委員会
委員長 天野 史郎

[†]: マイボーム腺機能不全診療ガイドライン作成委員会

委員長: 天野 史郎(お茶の水・井上眼科クリニック)

総括委員: 天野 史郎(お茶の水・井上眼科クリニック)

島崎 潤(東京歯科大学市川総合病院眼科)

横井 則彦(京都府立医科大学眼科学教室)

堀 裕一(東邦大学医療センター大森病院眼科)

有田 玲子(伊藤医院)

委員: 本文参照

転載問合先: 〒150-6090 東京都渋谷区恵比寿 4-20-4

恵比寿ガーデンプレイス グラススクエア PORTAL POINT Ebisu#B5

株式会社メディアプロデュース内

ドライアイ研究会事務局代行

E-mail: inquiry@dryeye.ne.jp

利益相反: 横井則彦(カテゴリーP), 堀 裕一(カテゴリーF: メニコン, 日本アルコン), 有田玲子(カテゴリーP), 高静花(カテゴリーF: シード), 鈴木 崇(カテゴリーF: メニコン, 日本アルコン), 臼井智彦(カテゴリーP), 海道美奈子(カテゴリーP), 福井正樹(カテゴリーP)

執筆者一覧

マイボーム腺機能不全診療ガイドライン作成委員会

●委員長

天野 史郎(お茶の水・井上眼科クリニック)

●統括委員

天野 史郎(お茶の水・井上眼科クリニック)

島崎 潤(東京歯科大学市川総合病院眼科)

横井 則彦(京都府立医科大学眼科学教室)

堀 裕一(東邦大学医療センター大森病院眼科)

有田 玲子(伊藤医院)

●診療ガイドライン作成グループ

小幡 博人(埼玉医科大学総合医療センター眼科)

川島 素子(久喜かわしま眼科)

高 静花(大阪大学大学院医学系研究科視覚先端医学)

鈴木 崇(東邦大学医療センター大森病院眼科)

鈴木 智(京都市立病院眼科)

山口 昌彦(愛媛県立中央病院眼科)

山田 昌和(杏林大学医学部眼科学教室)

●システマティックレビューチーム

糸川 貴之(東邦大学医療センター大森病院眼科)

岩下 紘子(東邦大学医療センター大森病院眼科)

臼井 智彦(国際医療福祉大学医学部眼科)

内野 美樹(ケイシン五反田アイクリニック)

大矢 史香(大阪大学大学院医学系研究科脳神経感覚
器外科学眼科学)

岡島 行伸(東邦大学医療センター大森病院眼科)

海道美奈子(和田眼科医院)

柿栖 康二(東邦大学医療センター大森病院眼科)

加治 優一(松本眼科)

加藤 弘明(京都府立医科大学眼科学教室)

後藤 英樹(後藤眼科医院)

小室 青(四条烏丸眼科小室クリニック)

坂根 由梨(愛媛大学医学部眼科学教室)

重安 千花(杏林大学医学部眼科学教室)

須磨崎さやか(東邦大学医療センター大森病院眼科)

田 聖花(東京慈恵会医科大学附属病院眼科学講座)

永原裕紀子(香川大学医学部眼科学教室)

林 康人(松山市民病院)

平山 雅敏(東京歯科大学市川総合病院眼科)

福井 正樹(東京歯科大学市川総合病院眼科)

福岡 詩麻(大宮はまだ眼科西口分院)

細谷 友雅(兵庫医科大学眼科学教室)

森重 直行(大島眼科病院)

●外部評価委員

佐藤 康仁(静岡社会健康医学大学院大学社会健康医
学研究科)

矢上 晶子(藤田医科大学医学部総合アレルギー科)

白石 敦(愛媛大学医学部眼科学教室)

神谷 和孝(北里大学医療衛生学部視覚生理学)

野田 実香(野田実香まぶたのクリニック)

相馬 剛至(大阪大学大学院医学系研究科脳神経感覚
器外科学眼科学)

●承認学会・研究会

日本眼科学会

日本角膜学会

ドライアイ研究会

ガイドラインサマリー

番号	BQ および CQ	サマリーおよび推奨提示	推奨の強さ
BQ-1	マイボーム腺機能不全の病態生理はどのように考えられているか？	分泌減少型マイボーム腺機能不全の主な病態は導管上皮の過角化と腺房の萎縮である。腺房の萎縮はマイボーム腺閉塞からの続発性の場合のみならず、加齢などによる腺細胞の一次的な障害の場合もある。分泌増加型マイボーム腺機能不全の病態については詳しく分かっていない。	
BQ-2	マイボーム腺機能不全の定義、分類、重症度分類としてどのようなものがあるか？	マイボーム腺機能不全は分泌減少型と分泌増加型の2つに大きく分類されるが、その中での小分類は報告ごとに多少異なる。重症度分類は自覚症状、マイボーム腺開口部の閉塞所見、開口部周囲の異常、それらの形態学的特徴、眼瞼圧迫時の meibum の圧出状態や質、マイボグラフィなどの所見をもとに作成されているが、世界的に統一されたものはない。	
BQ-3	マイボーム腺機能不全の類縁疾患には何があるか？	マイボーム腺機能不全は後部眼瞼炎およびマイボーム腺炎を類縁疾患とし、さらに眼表面上皮障害と関連する。マイボーム腺機能不全の眼瞼炎の中での位置づけ、マイボーム腺炎の捉え方、そしてその眼表面上皮疾患への影響を明らかにし、概念を統一することは診断・治療のうえで重要と考えられる。	
BQ-4	マイボーム腺機能不全の有病率はどれくらいか？	これまでに報告されているマイボーム腺機能不全の有病率は診断基準の違いなどにより報告ごとに異なる。日本での6～96歳の住民を対象とした population-based study では、マイボーム腺機能不全の有病率は19歳以下で0%、20代で11.8%、30代で5.6%、40代で21.6%、50代で32.8%、60代で41.9%、70代で48.4%、80代で63.9%であった。	
BQ-5	マイボーム腺機能不全の発症と関連のある因子(年齢、眼部因子、外的因子)には何があるか？	多くの研究で加齢に伴いマイボーム腺機能不全が増加・増悪することが示唆されている。また、性別に関しては、男性と閉経後の女性に多いとする報告がある。そのほか、アジア人、地方居住者、端末表示装置作業、喫煙、ソフトコンタクトレンズ装用、緑内障点眼薬の投与などがマイボーム腺機能不全のリスク因子としてあげられる。眼手術の既往とマイボーム腺機能不全の関連も指摘されている。	
BQ-6	マイボーム腺機能不全の発症と関連のある因子(全身的因子、全身疾患)には何があるか？	マイボーム腺機能不全の発症のリスク因子として、全身疾患では、糖尿病、脂質代謝異常、高血圧、甲状腺機能亢進症がある。さらに、眼部にも炎症を引き起こす酒皰、Sjögren 症候群、Stevens-Johnson 症候群、移植片対宿主病は、マイボーム腺機能不全の発症と関連がある可能性が高い。また、性ホルモンに影響する閉経、アンドロゲン減少もマイボーム腺機能不全の発症に関連している。	
CQ-1	マイボーム腺機能不全の診断基準として用いられているものには何があるか？	日本では2010年にマイボーム腺機能不全ワーキンググループが提案した分泌減少型マイボーム腺機能不全診断基準が用いられることが多いが、国際的に統一された診断基準はない。分泌増加型など他のサブタイプも含め、国際的に統一された診断基準を確立していく必要がある。	
CQ-2	マイボーム腺機能不全の自覚症状の特徴と、適切な聴取方法は何か？	マイボーム腺機能不全の症状としては、眼不快感、異物感、乾燥感、圧迫感、疼痛、灼熱感、流涙、眼精疲労、霧視、掻痒感、眼脂、羞明などがある。マイボーム腺機能不全の診断において、これらの自覚症状の聴取を行うことを強く推奨する。ただし、マイボーム腺機能不全とそれ以外の眼表面疾患を鑑別する特徴的な自覚症状に関しては強い根拠が示されておらず、現時点では特定できていない。	
CQ-3	マイボーム腺機能不全の診断において眼瞼縁の解剖学的観察は有用か？	眼瞼縁の解剖学的変化のうち、マイボーム腺開口部閉塞所見、眼瞼縁血管拡張、粘膜皮膚移行部の移動、眼瞼縁不整の4つがマイボーム腺機能不全の診断に有用である。	
CQ-4	マイボーム腺機能不全の診断において涙液層破壊時間測定は有用か？	マイボーム腺機能不全では正常眼と比較し涙液層破壊時間が低下しているという報告が多い。しかし、涙液層破壊時間測定はマイボーム腺機能不全を特異的に診断するという意味では有用な検査ではない。	
CQ-5	マイボーム腺機能不全の診断において涙液層破壊パターンの観察は有用か？	涙液層破壊パターンの観察は、ドライアイのサブタイプの診断に有用とされている。マイボーム腺機能不全に特有な涙液層破壊パターンの報告はないが、マイボーム腺機能不全は蒸発亢進型ドライアイとの関連が指摘されており、マイボーム腺機能不全の診断の補助的な検査として有用である可能性がある。しかし、報告数が少なく、現状では推奨すべきか判断できない。	
CQ-6	マイボーム腺機能不全の診断においてマイボーム腺分泌物の観察は有用か？	マイボーム腺機能不全ではマイボーム腺分泌物(meibum)の量や質に変化が生じる。そのため、マイボーム腺機能不全の診断において、細隙灯顕微鏡による meibum の観察は重要であり、実施を推奨する。	
CQ-7	マイボーム腺機能不全の診断において非侵襲的涙液層破壊時間測定は有用か？	非侵襲的涙液層破壊時間測定がマイボーム腺機能不全の診断に有用かどうかを検討した報告が少なく、その結果に一貫性がないため判断できない。カットオフ値が定められていないため、現時点でマイボーム腺機能不全の診断のための検査として推奨できない。	
CQ-8	マイボーム腺機能不全の診断においてマイボグラフィは有用か？	マイボグラフィはマイボーム腺組織の形態を観察する装置であり、マイボーム腺機能不全の診断に有効であることに加え、非侵襲的で短時間に検査が可能である点も評価される。そのため、マイボーム腺機能不全の診断にマイボグラフィを用いることを推奨する。	

番号	BQ および CQ	サマリーおよび推奨提示	推奨の強さ
CQ-9	マイボーム腺機能不全の診断において涙液干渉像観察は有用か？	涙液干渉像観察装置によって計測される涙液油層厚はマイボーム腺機能不全患者において薄いことが報告されており、今後の研究でカットオフ値が定めればマイボーム腺機能不全の診断において有用となる可能性がある。干渉縞パターンがマイボーム腺機能不全の診断に有用であるかどうかは現時点で判断できない。	
CQ-10	マイボーム腺機能不全の診断において涙液蒸発量測定は有用か？	涙液蒸発量はマイボーム腺の機能を反映している可能性があり、これまでの報告でも正常者に比較して閉塞性マイボーム腺機能不全患者では蒸発量の亢進を認めたとするものが多い。しかし、測定機器や条件などが標準化されておらず、臨床に用いるうえで一般的になっていないため、現時点ではマイボーム腺機能不全の診断に推奨できない。	
CQ-11	マイボーム腺機能不全の診断において生体共焦点顕微鏡は有用か？	生体共焦点顕微鏡はマイボーム腺機能不全の診断に有効であるとする報告が多い。しかし、生体共焦点顕微鏡で観察している構造物がマイボーム腺の腺房であることを再確認する必要がある。侵襲性、長時間検査の負担など、患者へのデメリットも考慮する必要があることから、現状では推奨すべきか判断できない。	
CQ-12	マイボーム腺機能不全の診断において涙液浸透圧測定は有用か？	涙液浸透圧は涙液油層の機能を反映している可能性があり、マイボーム腺機能不全の診断に有効であるとする報告と無効であるという報告がある。低侵襲の検査であるため実施することは否定しないが、現状では臨床的な有用性は限定的である。	
CQ-13	マイボーム腺機能不全の診断において眼瞼縁の脂質量測定は有用か？	眼瞼縁の脂質量測定は非侵襲的な検査のため患者に対する不利益は少なく、比較的再現性の高い半定量が行えるが、カットオフ値が定められていないため検査を行う利益も少ない。現時点で脂質量測定がマイボーム腺機能不全の診断において有用かどうか判断できない。	
CQ-14	マイボーム腺機能不全の診断において meibum の生化学的解析は有用か？	現時点でマイボーム腺機能不全に特異的なマーカーや解析方法は確立しておらず、マイボーム腺機能不全の診断において meibum の生化学的解析は有用ではない。	
CQ-15	マイボーム腺機能不全の診断において涙液中炎症性バイオマーカーの測定は有用か？	マイボーム腺機能不全の診断のために行う涙液中炎症性バイオマーカーの測定は補助診断としての可能性を残すものの、現時点では有用ではない。	
CQ-16	マイボーム腺機能不全の診断において細菌学的検査は有用か？	マイボーム腺機能不全の診断のために行う細菌学的検査としては培養検査とポリメラーゼ連鎖反応を用いたゲノムシークエンシングが行われているが、どちらもマイボーム腺機能不全に特徴的な細菌学的検査結果を得られておらず、現時点では細菌学的検査はマイボーム腺機能不全の診断において有用ではない。	
CQ-17	マイボーム腺機能不全における角結膜上皮障害の頻度と特徴、および適した染色法は何か？	マイボーム腺機能不全の角結膜上皮障害の部位などの特徴を系統的に解析した文献は検索できなかった。角結膜上皮障害の染色法は、フルオレセイン染色が最も汎用性が高く、結膜上皮障害についてはローズベンガル染色やリサミンググリーン染色も用いられる。	
CQ-18	マイボーム腺機能不全患者に温罫法は有効か？	温罫法はマイボーム腺機能不全の自覚症状、meibum の質(meibum grade)を改善する。マイボーム腺機能不全への治療として行うことを強く推奨する。	「実施する」ことを強く推奨する
CQ-19	マイボーム腺機能不全患者に眼瞼清拭は有効か？	マイボーム腺機能不全患者に対して、水で湿らせた綿球を用いて行う眼瞼清拭は自覚症状、涙液層破壊時間を改善する可能性がある。市販のクレンジング剤を用いた眼瞼清拭は自覚症状、マイボーム腺開口部・周囲所見、meibum grade、涙液層破壊時間を改善する可能性がある。使用するクレンジング剤の種類によっては、重篤ではないものの有害事象が生じる可能性がある。以上より、マイボーム腺機能不全に対して眼瞼清拭を実施することを弱く推奨する。	「実施する」ことを弱く推奨する
CQ-20	マイボーム腺機能不全患者に meibum の圧出は有効か？	Meibum 圧出治療は自覚症状の改善に有効であり、閉塞性マイボーム腺機能不全の治療選択肢として推奨する。	「実施する」ことを弱く推奨する
CQ-21	マイボーム腺機能不全患者にジクアホソルナトリウム点眼は有効か？	マイボーム腺機能不全とドライアイの合併例に対するジクアホソルナトリウム点眼は自覚症状、マイボーム腺開口部・周囲所見、meibum grade、涙液層破壊時間、角結膜上皮障害を改善する可能性があるが、ドライアイを合併していないマイボーム腺機能不全に対しての有効性は不明である。本邦において、マイボーム腺機能不全単独に対してのジクアホソルナトリウム点眼は保険適用外であることを考慮して、治療の選択肢としては実施しないことを弱く推奨する。	「実施しない」ことを弱く推奨する
CQ-22	マイボーム腺機能不全患者に抗菌薬点眼は有効か？	マイボーム腺機能不全患者へのアジスロマイシン水和物点眼は、自覚症状、マイボーム腺開口部・周囲所見、meibum grade の改善に有効である。有害事象の頻度はやや多いものの程度は比較的小さいため、実施することを弱く推奨する。	「実施する」ことを弱く推奨する
CQ-23	マイボーム腺機能不全患者に眼軟膏(副腎皮質ステロイド系眼軟膏を除く)・油性点眼は有効か？	眼軟膏や油性点眼のいずれも、それぞれの種類の眼軟膏・油性点眼に関する報告がわずかずつしかなく、明確な推奨ができない。	明確な推奨ができない

番号	BQ および CQ	サマリーおよび推奨提示	推奨の強さ
CQ-24	マイボーム腺機能不全患者に副腎皮質ステロイド局所投与(点眼・眼軟膏)は有効か？	副腎皮質ステロイド点眼は眼瞼清拭や温罨法との併用で、自覚症状、涙液層破壊時間、眼瞼縁所見、meibum の質などを改善する。しかし、エビデンスレベルの高い報告が少なく、また本邦において、副腎皮質ステロイドのマイボーム腺機能不全への保険適用はなく、症例が眼瞼炎を伴う場合のみ保険適用となる。以上より実施することを弱く推奨する。	「実施する」ことを弱く推奨する
CQ-25	マイボーム腺機能不全患者にシクロスポリン A 点眼は有効か？	マイボーム腺機能不全に対するシクロスポリン A 点眼は、自覚症状、眼瞼縁所見あるいは meibum の質などをある程度改善するが、その効果は限定的である。マイボーム腺機能不全に対するシクロスポリン A 点眼はエビデンスのある治療とはいえないと考え、実施しないことを弱く推奨する。	「実施しない」ことを弱く推奨する
CQ-26	マイボーム腺機能不全患者に ω -3脂肪酸の内服は有効か？	マイボーム腺機能不全に対する ω -3脂肪酸の内服は、自覚症状、マイボーム腺開口部周囲の血管拡張、涙液層破壊時間を改善する可能性がある。本邦において、 ω -3脂肪酸製剤は保険適用外でサプリメントとして位置づけられていることを考慮し、実施することを弱く推奨する。	「実施する」ことを弱く推奨する
CQ-27	マイボーム腺機能不全患者に抗菌薬内服は有効か？	アジスロマイシン水和物およびテトラサイクリン系抗菌薬(ドキシサイクリン塩酸塩水和物、ミノサイクリン塩酸塩)の内服は、マイボーム腺機能不全患者の自覚症状、マイボーム腺開口部・周囲所見の改善に有効である。本邦において、いずれの薬剤もマイボーム腺機能不全への保険適用はないことから、実施することを弱く推奨する。	「実施する」ことを弱く推奨する
CQ-28	マイボーム腺機能不全患者にintense pulsed lightは有効か？	マイボーム腺機能不全患者へのintense pulsed light治療は、自覚症状、マイボーム腺開口部・周囲所見、meibum grade、涙液層破壊時間、角膜上皮障害などの改善に有効であるうえ有害事象の頻度が低く、軽度で可逆的であるため、エビデンス的には実施することを強く推奨する。しかし、原稿作成時点で、日本国内においてintense pulsed lightはマイボーム腺機能不全に対して承認されておらず、保険適用もない。この観点から、現段階では弱い推奨にとどめる。	「実施する」ことを弱く推奨する
CQ-29	マイボーム腺機能不全患者にthermal pulsation therapyは有効か？	Thermal pulsation therapyはマイボーム腺機能不全患者の自覚症状および他覚所見(マイボーム腺開口部・周囲所見、meibum の質、涙液層破壊時間)を改善するが、保険適用がないことを考え、実施することを弱く推奨する。	「実施する」ことを弱く推奨する
CQ-30	マイボーム腺機能不全患者にprobingは有効か？	閉塞性マイボーム腺機能不全に対してのprobingは、自覚症状を改善するものの、マイボーム腺開口部所見、meibum grade、涙液層破壊時間、角結膜上皮障害などの改善には乏しく、また侵襲的な治療であることを考え、実施しないことを弱く推奨する。	「実施しない」ことを弱く推奨する

重要用語の解説

用語	解説
meibocyte	マイボーム腺細胞.
meibum	マイボーム腺分泌物.
meibum grade	meibum をその質や圧出しやすさなどで半定量的に評価した点数. マイボーム腺機能不全の重症度や治療効果の判定などに使われる. 代表的な方法である島崎の meibum grade では, 0: 透明な meibum が容易に圧出される, 1: 軽い圧迫で混濁した meibum が圧出される, 2: 中等度以上の圧迫で混濁した meibum が圧出される, 3: 強い圧迫でも meibum が圧出されない, の4段階で評価される (CQ-6 参照).
peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR- γ)	核内受容体スーパーファミリーの一つで, 転写因子として働き, 脂質の合成や脂腺細胞の分化に携わる. PPAR- γ は meibocyte での細胞の分化や脂質合成において重要な役割を果たしている (BQ-1 参照).
涙液層破壊時間 (BUT)	開瞼から涙液層が破壊されるまでの時間. 涙液層の安定性の指標となる. 涙液層破壊時間が短いほど涙液層が不安定であることを示す. フルオレセインを点眼してから測定するのが一般的である. 涙液層表面での反射で生じる投影光の経時的な歪みから涙液層破壊時間を測定する非侵襲的涙液層破壊時間もある (CQ-4, 7 参照).
マイボーム腺開口部周囲所見	マイボーム腺機能不全でみられるマイボーム腺開口部周囲の変化であり, 眼瞼縁血管拡張, 粘膜皮膚移行部の移動, 眼瞼縁の不整などがある (CQ-3 参照).
マイボーム腺開口部閉塞所見	マイボーム腺導管上皮の過角化からマイボーム腺開口部に角化物が停留し, meibum が排出されなくなった所見. Plugging (個々の開口部に角化物や脂質などが詰まり閉塞), pouting (隣接する開口部に詰まった角化物が口を尖らせたような形状で隆起し閉塞), ridge (複数の開口部を塞ぐ角化物がつながるように存在) などの所見がある (CQ-3 参照).
閉塞性マイボーム腺機能不全 (oMGD)	分泌減少型マイボーム腺機能不全の一型. びまん性にマイボーム腺開口部閉塞所見を認める (BQ-1, 2 参照).
萎縮性マイボーム腺機能不全	分泌減少型マイボーム腺機能不全の一型. びまん性にマイボーム腺腺房の萎縮した状態. 腺房の萎縮は, 角化物の停留によって導管内圧が上昇し, 圧により腺細胞が萎縮するという機序と, 腺細胞自体がさまざまな影響を受けて萎縮する機序がある (BQ-1, 2 参照).

略語一覧

略号名	正式名称
ADDE	aqueous deficient dry eye(涙液減少型ドライアイ)
ALA	α -linolenic acid(α -リノレン酸)
BQ	background question(バックグラウンドクエスション)
BUP	tear film break-up pattern(涙液層破壊パターン)
BUT	tear film break-up time(涙液層破壊時間)
COI	conflict of interest(利益相反)
CQ	clinical question(クリニカルクエスション)
CsA	cyclosporin A(シクロスポリン A)
DHA	docosahexaenoic acid(ドコサヘキサエン酸)
DPA	docosapentanoic acid(ドコサペンタエン酸)
EPA	eicosapentanoic acid(エイコサペンタエン酸)
GVHD	graft-versus-host disease(移植片対宿主病)
IPL	intense pulsed light
IVCM	<i>in vivo</i> confocal microscopy(生体共焦点顕微鏡)
LLT	lipid layer thickness(涙液油層厚)
MCJ	muco-cutaneous junction(粘膜皮膚移行部)
MGD	meibomian gland dysfunction(マイボーム腺機能不全)
MRKC	meibomitis-related keratoconjunctivitis(マイボーム腺炎角結膜上皮症)
NIBUT	non invasive tear film break-up time(非侵襲的涙液層破壊時間)
oMGD	obstructive meibomian gland dysfunction(閉塞性マイボーム腺機能不全)
RCT	randomized controlled trial(無作為化比較試験)
SCL	soft contact lens(ソフトコンタクトレンズ)
SJS	Stevens-Johnson syndrome(スティーブンスジョンソン症候群)
sMGD	seborrheic meibomian gland dysfunction(脂漏性マイボーム腺機能不全)
SPK	superficial punctate keratopathy(点状表層角膜症)
SR	systematic review(システマティックレビュー)
SS	Sjögren syndrome(シェーグレン症候群)
TFOS	Tear Film and Ocular Surface Society
VDT	visual display terminal(端末表示装置)

推奨と解説の読み方

診療ガイドライン全体を通じて

本診療ガイドラインは、可能な限り Medical Information Network Distribution Service (Minds) 形式に基づいたエビデンスレベルの高い推奨提示を目指しており、重要臨床課題をバックグラウンドクエスチョン (BQ) およびクリニカルクエスチョン (CQ) の形で取り上げ、システマティックレビュー (SR) に基づいた推奨を提示した。SR にそぐわない重要な課題は、できる限り文献検索に基づいた形での総説として提示した。さらに基礎研究と臨床課題とのつながりに関しては「トピックス」として取り上げた。

BQ および CQ

本診療ガイドラインでは、重要臨床課題のうち、病態・分類・類縁疾患および疫学・リスク因子に関する課題を 6 の BQ とし、診断・検査および治療に関する課題を 30 の CQ として設定した。病態・分類・類縁疾患に関する BQ (BQ-1~3) においては、総説の形で回答を作成した。疫学・リスク因子に関する BQ (BQ-4~6) および診断・検査に関する CQ (CQ-1~17) においては推奨提示、解説、問題点・バイアス、今後の課題と方向性の項目に分けて回答を作成した。治療に関する CQ (CQ-18~30) においては、推奨提示、推奨の強さ、CQ に対するエビデンスの強さ、推奨作成の経過、SR レポートのまとめの項目に分けて回答を作成した。

推奨提示

推奨文は、BQ および CQ に答える形で作成した。推奨文は、SR の結果をもとに、アウトカムに関するエビデンスの強さに加えて、益と害のバランスを参考にして作成した。また、「患者価値観や希望」、「経済的な視点」も考慮された。治療に関しては、「自覚症状」、「マイボーム腺開口部および周囲所見」、「マイボーム腺分泌物 (meibum) の grade」、「涙液層破壊時間 (tear film break-up time : BUT)」、「上皮障害」、「有害事象」を重大アウトカムとした。

解説、問題点・バイアス、今後の課題と方向性

疫学・リスク因子に関する BQ (BQ-4~6) および診断・検査に関する CQ (CQ-1~17) においては推奨提示の後に解説、問題点・バイアス、今後の課題と方向性の項目に分けて回答を作成した。また、診断・検査に関する CQ (CQ-1~17) においては、MGD の診断における有用性のみを検討し、MGD の重症度や治療効果の判定における有用性については検討しなかった。

推奨の強さ

推奨の強さは、12 名の委員 (統括委員 + 作成グループ) の投票によって決定された。各 CQ に利益相反 (conflict of interest : COI) のある委員は投票から除外されたため、申告された COI は推奨の強さの決定に影響していない。原則として、以下の 4 つのカテゴリーで記載した。ただし、エビデンス総体が弱く、判断できない場合は、「明確な推奨ができない」とした。

- 「実施する」ことを強く推奨する
- 「実施する」ことを弱く推奨する
- 「実施しない」ことを弱く推奨する
- 「実施しない」ことを強く推奨する

CQ に対するエビデンスの強さ

アウトカムごとに評価されたエビデンスの強さ (エビデンス総体) を統合して、CQ に対するエビデンス総体の総括を提示した。エビデンスの強さ (A~D) の定義は下記のとおりである。

- A (強) : 効果の推定値に強く確信がある
- B (中) : 効果の推定値に中等度の確信がある
- C (弱) : 効果の推定値に対する確信は限定的である
- D (非常に弱い) : 効果の推定値がほとんど確信できない

推奨作成の経過

CQ をもとに、推奨提示に至った経過とサマリーを記載した。また、推奨作成に利用した論文の範囲も記載した。取り上げた論文は、原則として無作為化比較試験 (randomized controlled trial : RCT) とし、必要に応じてその他の論文も取り入れた。

SR レポートのまとめ

SR で取り上げた論文のエビデンスレベル、バイアスリスクを解説し、エビデンス総体の強さを評価した。検索においては、病名として meibomian gland dysfunction (MGD)に加えて、posterior blepharitis と meibomitis も含め、内容から MGD に相当すると判断された場合に SR に含めた。治療に関しては、「自覚症状」、「マイボーム腺開口部・周囲所見」、「meibum の grade」、「BUT」、「上皮障害」、「有害事象」を重大アウトカムとした。ただし「BUT」、「上皮障害」のみの改善の場合は推奨の強さを下げることとした。参考検査として、マイボグラフィ、共焦点顕微鏡、生化学検査、細菌検査、涙液干渉像観察、涙液蒸発量などの結果がある場合は、それらの結果も勘案して総合的に評価することとした。

文献

SR や総説に用いた文献を掲載した。

第1章 作成経過

項目	本文
作成方針	マイボーム腺機能不全(MGD)の診療に関わるすべての人に対して、診断や治療に関する医療行為の決定を支援するための診療ガイドラインを作成する。作成にあたっては、可能な限り Medical Information Network Distribution Service (Minds) 方式に準拠し、エビデンスに基づいた診療ガイドラインを作成するように留意した。
使用上の注意	本診療ガイドラインの適用に関しては、実際の診療にあたる医療従事者の判断によるものであり、医療現場の裁量を制限するような強制力を持つものではない。つまり臨床現場においての最終的な判断は、主治医が患者と協働して行わなければならない。① 医療現場の実情(人的・物的環境、実臨床の状況など)、② 診療ガイドラインをそのまま適用するのは当該患者の症状にそぐわないこと(具体的な症状・所見)、③ 該当医師の特性、④ 当該施設の特性、⑤ 保険制度の制約などが実際の診療における判断の際に考慮される。本診療ガイドラインの治療に関する推奨では、本邦で保険適用外の治療法に関しても扱っているが、実際の施行にあたっては、患者・家族のインフォームド・コンセントに加えて、当該施設の状況により倫理委員会の承認も含めた慎重な判断が必要である。 また、MGD の診療に関しては、現時点では医学的な知見が確立していない分野も多く、流動的ではあるが、現時点でのエビデンス評価に基づき、診療の参考とするために、本診療ガイドラインを作成した。本診療ガイドラインで取り上げた論文は2021年6月までのものであり、したがって、本診療ガイドラインの内容に関しては、今後継続的な更新が必要である。
利益相反 (COI)	診療ガイドライン作成委員会委員の自己申告により、企業や営利を目的とする団体との COI 状態について確認した。申告期間は、2018年3月1日～2021年2月28日であり、申告対象は次のとおりである。 ・委員および委員の配偶者、一親等内の親族または収入・財産を共有する者と、関連する企業や営利を目的とする団体との COI 状態。 ・申告基準は以下の日本眼科学会の基準に準じた。 <カテゴリー> F (Financial Support/経済的支援) 勤務先組織をととして、当該の講演もしくは論文発表内容に関して研究費、または無償で研究材料(含む、装置)もしくは役務提供(含む、検体測定)の形で企業*から支援を受けている場合(*：企業とは関係企業または競合企業の両者を指す。以下、すべて同じ。) I (Personal Financial Interest/個人的な経済利益) 当該の講演または論文発表内容に関して、薬品・器材(含む、装置)、役務提供に関連する企業への投資者である場合 E (Employee) 当該の講演または論文発表の内容に関して、利害に関係のある企業の従業員である場合 C (Consultant) 現在または過去3年以内において、当該の講演または論文発表の内容に関して、利害に関連する企業のコンサルタントを勤めている場合 P (Patent) 当該の講演または論文発表内容に関して、特許権を有する場合、または特許を申請中の場合 R (Recipient) 当該の講演または論文発表内容に関して、薬品・器材(含む、装置)、役務提供に関連する企業から報酬*、旅費支弁を受けている場合 [*：報酬の対象としては、給与、旅費、知的財産権、ロイヤリティ、謝金、株式、ストックオプション、コンサルタント料、講演料、アドバイザー・コミッティまたは調査会 (Review panel) に関する委員に対する費用、などを含む。] N (No Commercial Relationship) 当該の講演または論文発表内容に関して、上記カテゴリーのすべてに該当しない場合 <クラス> I. 0円 II. 1円から50万円未満 III. 50万円から500万円未満 IV. 500万円超 申告された企業名は次のとおりである(50音順)。 アイ・ディー・ディー、アルコンファーマ、イナミ、エムズサイエンス、LTT バイオファーマ、大塚製薬、オキュラス、オフテクス、花王、カールツァイス、QD レーザ、クオーレ、クーパービジョン・ジャパン、興和、興和創薬、サノフィ、参天製薬、シード、ジョンソン・エンド・ジョンソン、千寿製薬、大日本住友製薬、中外製薬、坪田ラボ、東レ、トプコン、日本アルコン、日本ルミナス、ノバルティス ファーマ、ボシヨロム・ジャパン、HOYA、メディブ、ロダクト、メニコン、ロート製薬 CQ-18～30において推奨の強さを決める投票を行ったが、各CQにCOIがある委員は投票から除外されたため、申告されたCOIは推奨の強さの決定に影響していない。
作成資金	日本角膜学会の研究費、ドライアイ研究会の研究・啓発活動費

組織編成	診療ガイドライン統括委員会
	日本角膜学会の理事・評議員ならびにドライアイ研究会の世話人から5名(すべて眼科医)が指名された。
	診療ガイドライン作成グループ
	診療ガイドライン統括委員会により選定された眼科医12名(統括委員5名を含む)により編成された。
	システマティックレビュー(SR)チーム
	診療ガイドライン統括委員によって選定された眼科医30名(診療ガイドライン作成グループ12名を含む)により編成された。
作成工程	準備
	2020年10月8日 MGD 診療ガイドライン統括委員会(オンライン) ・MGD 診療ガイドラインの目指すレベル、内容、作成するうえでの注意事項の確認、診療ガイドライン統括委員・診療ガイドライン作成グループの決定とSRチーム選定方法の決定、各委員の役割の決定、予算規模と資金源の確認、スケジュールの検討。
	2020年12月27日 MGD 診療ガイドライン作成委員会(オンライン) ・MGDの病態や類縁疾患に関する討論と見解の確認、SRの進め方の確認、治療の評価基準の確認。
	スコープ
	2021年1月～6月 ・診療ガイドライン作成グループおよびSRチームのメーリングリストでの作業(オンライン)。 ・SR委員の決定。統括委員、診療ガイドライン作成グループ、SRチームよりCOIを収集。 ・スコープの決定。BQ・CQの決定とSR担当の決定。
	システマティックレビュー
	2021年7月1日 ・日本医学図書館協会と診療ガイドライン作成支援の契約。
	2021年8月31日 ・日本医学図書館協会から、文献検索の結果を受け取り、検索式および検索結果はドライアイ研究会のホームページにて供覧。また、下記サイトにて閲覧可能。ただし、下記サイトでは、BQ-1～6はCQ-1～6として、CQ-1～30はCQ-7～36として扱われている。 https://www.dropbox.com/sh/ukmhrom2fivra95/AACYdzTTMhygoUzGHfy8U17Ya?dl=0
	2021年9月～2022年3月 ・診療ガイドライン作成グループおよびSRチームのメーリングリストでの作業(オンライン)。 ・推奨のフォーマットの決定。推奨文を作成し、メールにて提出。 ・疑問点、不明点はメール会議で解決。
	推奨作成
	2022年4月8日、12日、19日 作成グループ(オンライン) ・推奨内容に関して討論し、推奨文を最終決定した。治療関連CQにおける推奨の強さは、修正Delphi法に則って決定した。すなわち、まず12名の診療ガイドライン作成グループが推奨の強さに関する意見を提出し、それを全員に供覧し、その後にオンラインの会議で推奨の強さについて討議を行い、さらにその後、各委員が推奨の強さに関する意見を再度提出し、多数決によって推奨の強さを決定した。また、MGDの定義、分類、診断基準について討議を行い、最終決定した。
	最終化
	2022年5月～6月 ・作成した診療ガイドライン案に対して、外部評価を行い、寄せられた意見をもとに改訂後、最終化した(外部評価の結果はドライアイ研究会のホームページに公開している)。
	公開

第2章 定義, 分類, 診断基準

日本ではマイボーム腺機能不全(meibomian gland dysfunction: MGD)の診療や研究をサポートすることを目的として, 2010年にMGDワーキンググループにより, MGDの定義, 分類, 診断基準などが初めて発表された¹⁾. この定義, 分類, 診断基準は, その後の多くのMGDに関する研究で活用され, MGDの研究を促進する役割を果たしてきた. その後, MGDの基礎・臨床研究が多く行われ, MGDの病態生理, 臨床的特徴などの理解が進んできた. こうした状況を受けて, 今回のMGD診療ガイドライン作成にあたり, 診療ガイドライン作成グループがMGDの定義, 分類, 診断基準について討議を行い, 分類と診断基準については, 下記のように改訂することとなった.

MGDの定義に関しては, 2010年に発表された定義が, MGDにさまざまな原因があること, びまん性の異常があること, 眼不快感などの自覚症状があることなどMGDを定義する際に必須と考えられる要素をすべて盛り込んでいることから, 改訂の必要はないと考えた. 今回の診療ガイドラインにおいても同じ定義を採用することとした(表2-1).

2010年に発表されたMGDの分類では, まず分泌減少型と分泌増加型の2つに分類し, さらにそれぞれを原発性と続発性に分けていた. しかし, 今回の診療ガイドライン作成の過程で, 分泌減少型の病態の中に, 先天性とは別に導管上皮の過角化に続発する閉塞性と, マイボーム腺の腺細胞(meibocyte)の異常による萎縮性の2つが存在することが示された(BQ-1参照). さらにこの両者の関係においては, 閉塞型→萎縮型への移行が生じることも経験される. そのため, 今回の改訂では, 分泌減少型MGDを「先天性」, 「閉塞性」, 「萎縮性」の3つに分け, 閉塞性と萎縮性に関してはさらに「原発性」と「続発性」に分けることとした(表2-2). 閉塞性と萎縮性に

分けることは, MGD治療の適応や方針を決めるうえで重要であり, 従来よりも臨床に沿った分類と考えられる. さらに, 続発性の分泌減少型MGDのリスク因子を表2-2の注釈に列挙した. これらの異常の有無を調べることで, 治療方針が一層立てやすくなるものと期待される. なお, 分泌増加型MGDに関しては, 病態の理解がそれほど進んでいないため, 独立した単一のカテゴリとした. 今後の研究の発展により, 分泌増加型MGDのサブタイプが発見されることが期待される.

MGDの診断基準に関しては, 分泌増加型MGDの病態生理の理解が進んでいないことから, 2010年に発表された診断基準と同様に, 分泌減少型MGDのみの診断基準を定めることにした. 分泌減少型MGDの診断には, 自覚症状の存在と眼瞼縁の異常およびマイボーム腺分泌物(meibum)の質的・量的異常の存在の両者が必要であり, また十分である. その点を診断基準で明確に示す形に改訂することとした(表2-3). 2010年に発表された診断基準では, 眼瞼縁血管拡張, 眼瞼縁不整, 粘膜皮膚移行部(muco-cutaneous junction: MCJ)の移動などの項目が含まれていた. 今回の診療ガイドライン作成グループの討議では, これらの項目は分泌減少型MGDのサブタイプ判定, 重症度判定, 鑑別診断のために有用であるものの, 診断に必須ではないとされたため, 診断基準には含めず, 参考所見に含めることとした. 眼瞼縁の異常およびmeibumの質的・量的異常の項では, ①マイボーム腺開口部閉塞所見と②meibumの量的・質的異常のいずれかを満たす必要があるとした. 分泌減少型MGDのサブタイプである閉塞性MGD(obstructive MGD: oMGD)は①, ②の両方を満たす場合, あるいは①はなく②で粘稠なmeibumの圧出を認める場合がある. もう一つのサブタイプである萎縮性MGDでは, ①はなく②でmeibumの圧出が低下している. 診断基

表 2-1 マイボーム腺機能不全(MGD)の定義(従来の定義を踏襲)

さまざまな原因によってマイボーム腺の機能がびまん性に異常を来した状態であり, 慢性の眼不快感を伴う.

表 2-2 MGDの分類(今回, 改訂)

1. 分泌減少型
 - ① 先天性
 - ② 閉塞性(原発性, 続発性*)
 - ③ 萎縮性(原発性, 続発性*)

2. 分泌増加型

*: 続発性の分泌減少型MGDのリスク因子としては, 以下のものが考えられる. 加齢, アレルギー性眼疾患, 眼瞼炎, Stevens-Johnson症候群(SJS), 眼瞼天疱瘡, 移植片対宿主病(GVHD), Sjögren症候群(SS), トラコーマ, 薬剤性障害, 化学傷, 熱傷.

表 2-3 分泌減少型 MGD の診断基準(今回, 改訂)

1. 自覚症状
・眼不快感, 異物感, 乾燥感, 圧迫感, 流涙などの自覚症状がある.
2. 眼瞼縁の異常およびマイボーム腺分泌物(meibum)の質的・量的異常
① マイボーム腺開口部閉塞所見をびまん性に認める.
② 拇指による眼瞼の中等度圧迫, もしくは鑷子や鉗子による眼瞼の圧迫でマイボーム腺開口部からの meibum の圧出が低下している, もしくは粘稠な meibum の圧出を認める.

上記 1, 2 をいずれも満たすものを分泌減少型 MGD とする.

自覚症状に関しては, MGD による症状と他の眼表面疾患に起因する症状との鑑別が必要である. 明らかに他の眼表面疾患に起因する症状は除外して判断する必要がある.

眼瞼縁の異常および meibum の質的・量的異常に関しては, ① または ② を満たす場合, 2 を満たすと考える.

以下の所見は, 分泌減少型 MGD のサブタイプ判定, 重症度判定, 鑑別診断のために有用であり, 参考所見としてその有無を評価することを推奨する(ただし診断基準には含めない).

- ① マイボーム腺開口部周囲の血管拡張もしくは眼瞼縁の発赤
- ② 粘膜皮膚移行部(MCJ)の前方または後方移動
- ③ 眼瞼縁不整
- ④ マイボグラフィによって観察される腺脱落
- ⑤ 角膜異常所見(フルオレセイン染色異常, 血管侵入, 結節)
- ⑥ 涙液層破壊時間(BUT), 涙液層破壊パターン(BUP)の異常

準の項目 2 の中の ① と ② の所見から, 各症例の分泌減少型 MGD のサブタイプの判定も可能である.

千恵, 小室 青, 他; マイボーム腺機能不全ワーキンググループ: マイボーム腺機能不全の定義と診断基準. あたらしい眼科 27: 627-631, 2010.

文 献

- 1) 天野史郎, 有田玲子, 木下 茂, 横井則彦, 外園

第3章 スコープ

I 臨床的特徴

1. 病態生理

マイボーム腺は上下の眼瞼にある瞼板内に存在する独立皮脂腺であり、眼瞼の縁にある開口部からマイボーム腺の分泌物(meibum)が分泌され、涙液層の表面に広がっていく。マイボーム腺の開口部は上眼瞼に約30~40か所、下眼瞼に約20~30か所ある。Meibumには、コレステロールエステル、ワックスエステル、トリアシルグリセリドなどの非極性脂質、さらに(O-acyl)- ω -ヒドロキシ脂肪酸[(O-acyl)- ω -hydroxy fatty acid: OAHFA]、遊離脂肪酸、コレステロールなどの極性脂質(これらは両親媒性を有する)が含まれている。マイボーム腺から分泌された脂質は涙液層の最表層に分布し、涙液の水分蒸発を抑制するとともに、涙液層の安定性の維持に貢献していると考えられている。本診療ガイドラインが対象とするマイボーム腺機能不全(meibomian gland dysfunction: MGD)の病態については、未だ解明できていない点が多い。次項で述べられるようにMGDは分泌減少型と分泌増加型に大きく分けられ、それぞれで病態生理が異なる点があると考えられている。従来の考えでは、分泌減少型MGDでは、マイボーム腺導管上皮の過角化から、meibumの角化物の量の増加および混濁化がみられ、粘稠度が増加することでマイボーム腺開口部が閉塞し、meibumの分泌が減少することが、病態の主たる部分とされてきた¹⁾(図3-1)。導管上皮の過角化やmeibumの変化を起こす上流の因子としては、加齢、炎症、ホルモンバランスの乱れ、細菌増殖、点眼薬および内服薬の投与などがあげられている。最近

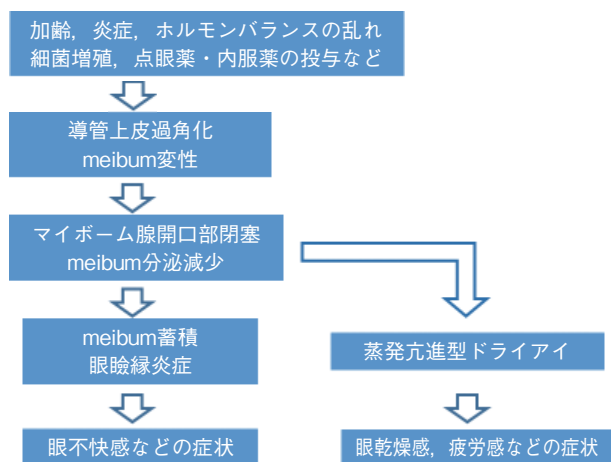


図 3-1 分泌減少型マイボーム腺機能不全(MGD)の病態の従来の考え。

最新の考えはバックグラウンドクエスチョン(BQ)-1を参照。

の研究から、こうしたマイボーム腺導管上皮の過角化によるマイボーム腺開口部の閉塞というメカニズムとは別に、マイボーム腺の腺細胞(meibocyte)の異常をもう一つのコアメカニズムと捉える考えが提案されている²⁾。

一方、分泌増加型MGDでは、脂漏性皮膚炎や他の原因によるマイボーム腺およびその周囲の炎症により、質的に変化したmeibumが多量に貯留し、分泌が増加している(図3-2)。分泌増加型MGDでは眼瞼の軽度圧迫で質的に変化したmeibumが多量に分泌される。MGDの病態生理の詳細については、バックグラウンドクエスチョン(background question: BQ)-1の総説において検討・詳述される。

分泌減少型・増加型のいずれのMGDにおいても、meibumの変性蓄積や眼瞼縁の炎症が起こり、眼不快感などの自覚症状を引き起こす。また、分泌減少型MGDでは、meibum分泌の減少により蒸発亢進型ドライアイが発生し、ドライアイに伴う眼乾燥感、疲労感などの自覚症状がみられると考えられている。分泌減少型MGD患者の自覚症状には眼瞼でのマイボーム腺開口部閉塞などの病的変化によるものと、MGDから引き起こされるドライアイという涙液層および眼表面での病的変化によるものがある。ただ、両者の自覚症状を判別することは難しいと考えられている。

用語としてMGDに近いものとして、後部眼瞼炎とマイボーム腺炎がある。眼瞼での炎症は眼瞼炎と総称され、眼瞼の中でも、前方にある皮膚や睫毛根部における炎症は前部眼瞼炎、後方に位置するマイボーム腺開口部付近における炎症は後部眼瞼炎と呼ばれる。MGDの初期や軽症例では炎症所見がないことが多いが、重症化すると眼瞼縁の血管拡張などの炎症所見を呈する。一方、MGD以外でも後部眼瞼炎を起こすことがある。したがって、MGDと後部眼瞼炎は重なり合う部分があり、これらが別の疾患概念かどうかは現時点では判然としない。海外では同義語として使われていることもあるほか、マイボーム腺炎(meibomitis)という用語もある。言葉どおりの意味からすれば、原因を問わず、マイボーム

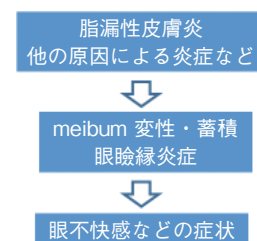


図 3-2 分泌増加型MGDの病態の従来の考え。

最新の考えはBQ-1を参照。

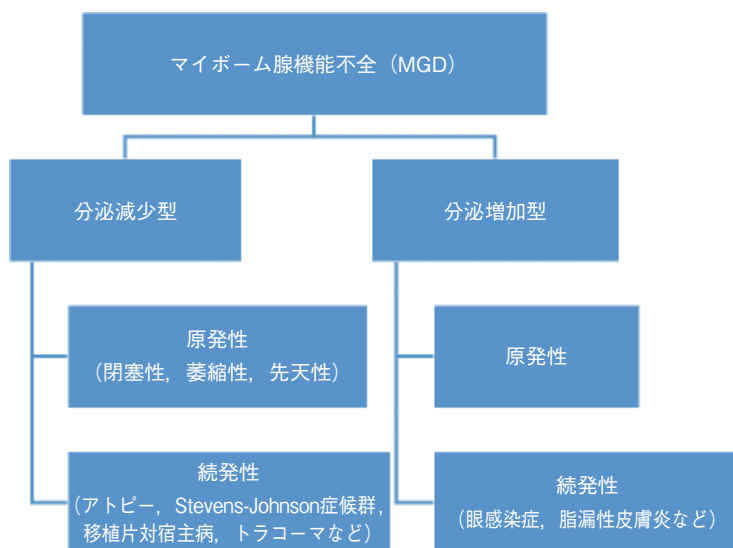


図 3-3 MGD の従来の分類(MGD ワーキンググループによる)。

今回の診療ガイドラインで MGD の新しい分類を提案している(第2章 定義, 分類, 診断基準を参照)。

腺に炎症所見を呈するものはマイボーム腺炎と呼んでよいと思われるが、歴史的経緯から特に国内では、細菌の増殖に伴うマイボーム腺における炎症のことを指すとされている。マイボーム腺炎は閉塞性 MGD (obstructive MGD : oMGD) を伴うことが多く、また角膜上皮障害やフリクテンなどの角膜病変を伴うことがある。MGD の類縁疾患については、BQ-3 において詳述される。

2. 分類

MGD の分類としては、2010 年に国内で MGD ワーキンググループが発表したものがある³⁾(図3-3)。MGD を分泌減少型と分泌増加型に大きく分類し、分泌減少型 MGD には原発性(閉塞性, 萎縮性, 先天性)と続発性〔アトピー, Stevens-Johnson 症候群(Stevens-Johnson syndrome : SJS), 移植片対宿主病(graft-versus-host disease : GVHD), トラコーマなどに続発〕があり、分泌増加型 MGD にも原発性と続発性(眼感染症, 脂漏性皮膚炎などに続発)があるとしていた。2011 年に Tear Films & Ocular Surface Society (TFOS) による MGD 国際ワークショップが発表した分類では¹⁾, 国内の分類と同じく MGD を分泌減少型と分泌増加型に大きく分類しているが、こちらでは、分泌減少型 MGD を hyposecretory 型と閉塞型とに分けている点が異なっている。

MGD というと、マイボーム腺の機能が低下し、meibum の分泌が低下するものと考えられがちであるが、上記のように、MGD には分泌増加型という分類がある。分泌増加型 MGD の症例では、マイボーム腺およびその周囲の種々の原因からの炎症により、質的に変化した meibum が多量に貯留し、分泌が増加している。質的に変化した meibum が分泌される点を捉えて、マイボーム腺の機能不全としている。分泌増加型 MGD には酒皰や脂漏性皮膚炎などの皮膚疾患に伴うものや、そ

うした原因を伴わないものが含まれる。

これまでの MGD の分類、重症度分類については、BQ-2 の総説においてさらに検討・詳述される。また、今回の MGD 診療ガイドライン作成委員会において 2010 年に発表された国内の MGD ワーキンググループの分類について検討した結果、これを若干改訂し、前章において提示した。

3. 定義・診断基準

MGD の定義としては、2010 年に国内で MGD ワーキンググループが発表したものがあり³⁾, 「マイボーム腺機能が瀰漫性に異常をきたした状態であり、慢性の眼不快感を伴う」と定義している。2011 年の TFOS による MGD 国際ワークショップでは¹⁾, 「マイボーム腺機能不全とは、慢性で瀰漫性のマイボーム腺の異常であり、通常、開口部閉塞や分泌物の質的・量的変化を伴う。涙液層の変化、眼刺激症状、臨床的に明らかな炎症、眼表面障害を引き起こすことがある」と定義している。内容的には国内のグループのものと近いが、MGD により起こるドライアイや眼表面の障害について言及している点が異なる。

これまでの MGD の診断基準については、臨床クエスチョン(clinical question : CQ)-1 において検討される。その概略について述べると、MGD の診断基準に関しては、MGD を対象とするこれまでのさまざまな研究において、各グループが独自の診断基準を採用し、それに則って MGD 患者をリクルートしてきた。それら診断基準は、眼瞼縁の血管拡張のみとしているものから、眼瞼縁血管拡張、マイボーム腺開口部閉塞、meibum 分泌減少を組み合わせたものまでさまざまであった。2010 年に国内の MGD ワーキンググループは³⁾, 国内におけ

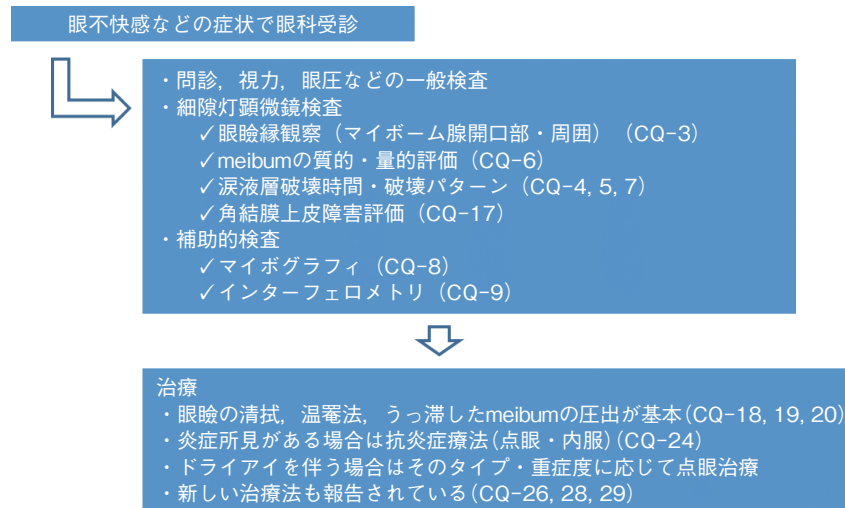


図 3-4 MGD の診療の流れ。

る MGD の大部分を占める分泌減少型 MGD の診断基準として、自覚症状(眼不快感、異物感、乾燥感、圧迫感など)、マイボーム腺開口部周囲異常所見〔眼瞼縁血管拡張、粘膜皮膚移行部(muco-cutaneous junction: MCJ)の移動、眼瞼縁不整〕、マイボーム腺開口部閉塞所見の3つすべてが認められる場合とした。このように、MGD に対して明確な診断基準を提案した例はこれまでになく、特に国内では広く用いられてきた。ただし、この診断基準が定められて12年が経っており、MGD の病態理解や診療内容の変遷に伴い、見直す必要があると考えられた。今回、MGD 診療ガイドライン作成委員会における討議を経て、新しい診断基準を定め、前章において提示した。

II 疫学的特徴

国内での疫学調査によると、MGD の有病率は、50 歳以上で10~30% 程度と推定されるが^{4)~6)}、正確な値は未だ不明である。地域的には欧米と比較するとアジア諸国で高いと報告されている。

MGD の分類別では、国内では分泌減少型 MGD が大部分を占めるが、欧米では分泌増加型 MGD も有病率が比較的高いと報告されている。

自覚症状はないがマイボーム腺開口部閉塞や meibum 分泌減少などの所見を認める症例は MGD の前駆状態であり、自覚症状が発生する前に、早期の治療・介入をするべきという考えもある。自覚症状はないがマイボーム腺開口部閉塞や meibum 分泌減少などの所見を認める症例の割合を検討した研究では⁴⁾⁵⁾、自覚症状のある MGD は11~18%、自覚症状のない MGD は30~63%であったと報告しており、MGD の前駆状態にある症例が非常に多いことを示唆している。ただし、自覚症状のない MGD 症例にみられる所見と加齢性変化の所見の鑑別が難しいこともあり、自覚症状のない MGD への早期治療

に関しては議論のあるところである。

MGD 発症のリスク因子としては、加齢、閉経、アンドロゲン減少、脂質異常症、前立腺肥大、コンタクトレンズ装用、*Demodex*(顔ダニ)を含めて多くの因子が報告されている。以上のような、MGD の疫学的特徴やリスク因子に関しては、BQ-4~6 において検討される。

III 診療の全体的な流れ(図3-4)

MGD 患者の多くは、眼不快感などの自覚症状を訴えて、眼科を受診する。眼科では、問診ののち、視力、眼圧などの検査を行う。MGD は自覚症状に加えて、細隙灯顕微鏡検査によるマイボーム腺開口部およびその周囲の所見や meibum の質的・量的変化などの他覚所見に基づいて診断される。MGD により引き起こされるドライアイの有無を確認するために、涙液層破壊時間(tear film break-up time: BUT)や涙液層破壊パターン(tear film break-up pattern: BUP)、角結膜上皮障害の評価も行われる。マイボグラフィによるマイボーム腺の形態観察、インターフェロメトリによる涙液油層の質的・量的評価なども診断の補助として行われる。MGD の診断における重要課題については、CQ-2~17 において検討される。

MGD の治療は、眼瞼清拭、温罨法、うっ滞した meibum の圧出が基本となる。炎症所見がある場合は点眼や内服による抗炎症療法が行われる。ドライアイを伴う場合はそのタイプ・重症度に応じて点眼治療が行われる。最近開発された新しい治療法の有用性も報告されている。MGD の治療における重要課題については、CQ-18~30 において検討される。

Ⅳ 診療ガイドラインがカバーする 内容に関する事項

1. タイトル

マイボーム腺機能不全診療ガイドライン

2. 目的

MGD 診療において、患者と医療従事者の意思決定を助けるために、エビデンスに基づいた望ましい推奨を提示すること。

3. トピックス

マイボーム腺機能不全(MGD)

4. 想定される利用者

眼科医、関連する医療従事者(看護師、視能訓練士、その他のクリニック・病院勤務者など)、患者

5. 既存ガイドラインとの関係

MGD に関する既存の診療ガイドラインはない。国内では2019年に発表されたドライアイ診療ガイドラインがあり⁷⁾、MGDに伴い発症するドライアイの診療においては、ドライアイ診療ガイドラインの内容の一部が参考になるかもしれない。海外ではTFOSのMGD国際ワークショップによるものがあるが¹⁾、総説の形式をとっており、エビデンスに基づいた診療ガイドラインとはいえない。

6. 重要臨床課題

MGDの病態、分類、重症度分類、類縁疾患、疫学的特徴、リスク因子、診断に有用な検査、治療法として提案されている方法の有効性と安全性を明らかにする。この際、「自覚症状に対する効果」、「マイボーム腺開口部周囲所見(pluggingなどの閉塞所見、血管拡張、MCJ移動)に対する効果」、「meibum gradeに対する効果」、「涙液層の安定性に対する効果」、「角結膜上皮障害に対する効果」、「副反応」の6項目について検討する。

7. ガイドラインがカバーする範囲

すべてのMGD患者

8. BQおよびCQのリスト

診療ガイドライン統括委員および診療ガイドライン作成グループより案を募り、それをもとにエビデンスに基づく評価が可能であると考えられるものを選択する。システマティックレビュー(systematic review:SR)に適さない項目のうち、有用性が高いと判断されたものは、十分な文献検索を伴う総説とする。

V SRに関する事項.

1. 実施スケジュール

SRチームの選出:2021年1月~2月

SRチームへのMedical Information Network Distribution Service(Minds)講習(Web上での講習を含める):2021年2月~3月

文献検索:2021年2月~4月

文献スクリーニング:2021年4月~9月

エビデンス総体の評価と統合:2021年9月~2022年3月

2. エビデンスの検索

エビデンスの検索は、日本医学図書館協会の診療ガイドライン作成支援サービス(文献検索)に依頼する。

1) 検索する電子的データベース、エビデンスの情報源

PubMed, 医学中央雑誌 Web, The Cochrane Library

2) 検索対象期間

1995年1月~2021年6月

3) エビデンスタイプ

無作為化比較試験(randomized controlled trial:RCT)を基本とする。ただし、RCTが少なく、他に重要な非RCTが存在する場合は、診療ガイドライン作成委員会で討議のうえ、賛同が得られたものについては選択する。

3. 文献の選択基準、除外基準

条件を満たすRCTが存在する場合は選択する。条件を満たすものがない、あるいは少ない場合は、非RCTも採用する。

4. エビデンスの評価と統合の方法

エビデンス総体の強さの評価は、「Minds診療ガイドラインの手引き2017」の方法に基づいて行う。

Ⅵ 推奨作成から最終化、公開までに関する 事項

1. 推奨作成の基本方針

SRチームが作成するエビデンス総体の報告をもとに、診療ガイドライン作成グループも加わって、BQおよびCQに対するエビデンスの総括をまとめる。推奨決定のためのアウトカム全般のエビデンスの強さは、以下の4段階に分ける。

A(強):効果の推定値に強く確信がある

B(中):効果の推定値に中等度の確信がある

C(弱):効果の推定値に対する確信は限定的である

D(非常に弱い):効果の推定値がほとんど確信できない

推奨の強さの決定は、診療ガイドライン作成グループによる討議を経て、統括委員による評価を受ける。また推奨の強さは、エビデンスの強さに加えて、「益と害のバランス」、「患者の価値観や希望」、「医療経済的視点」も考慮して決定する。

2. 最終化

日本角膜学会、ドライアイ研究会、日本眼科学会、皮膚疾患専門家、ガイドライン専門家からの外部評価を行い、最終版に反映させる。

3. 外部評価の具体的方法

上記外部評価に対して、診療ガイドライン作成グループおよび統括委員は、診療ガイドラインを変更する必要があるについて討議し、対応を決定する。

4. 公開の予定

外部評価に対する対応を経てから、統括委員が公開を最終決定する。

文 献

- 1) **Nichols KK, Foulks GN, Bron AJ, Glasgow BJ, Dogru M, Tsubota K, et al** : The international workshop on meibomian gland dysfunction : executive summary. Invest Ophthalmol Vis Sci 52 : 1922–1929, 2011.
- 2) **Hwang HS, Parfitt GJ, Brown DJ, Jester JV** : Meibocyte differentiation and renewal : Insights into novel mechanisms of meibomian gland dysfunction (MGD). Exp Eye Res 163 : 37–45, 2017.
- 3) 天野史郎, 有田玲子, 木下 茂, 横井則彦, 外園千恵, 小室 青, 他 ; マイボーム腺機能不全ワーキンググループ : マイボーム腺機能不全の定義と診断基準. あたらしい眼科 27 : 627–631, 2010.
- 4) **Amano S, Inoue K** : Clinic-based study on meibomian gland dysfunction in Japan. Invest Ophthalmol Vis Sci 58 : 1283–1287, 2017.
- 5) **Amano S, Inoue K** : Estimation of prevalence of meibomian gland dysfunction in Japan. Cornea 36 : 684–688, 2017.
- 6) **Arita R, Mizoguchi T, Kawashima M, Fukuoka S, Koh S, Shirakawa R, et al** : Meibomian gland dysfunction and dry eye are similar but different based on a population-based study : the Hira-do-Takushima study in Japan. Am J Ophthalmol 207 : 410–418, 2019.
- 7) ドライアイ研究会診療ガイドライン作成委員会 : ドライアイ診療ガイドライン. 日眼会誌 123 : 489–592, 2019.

第4章 推 奨

—病態・分類・類縁疾患—

BQ-1 マイボーム腺機能不全の病態生理はどのように考えられているか？

(小幡博人, 臼井智彦)

総説

はじめに

マイボーム腺は脂質を分泌する外分泌腺であり、涙液最表層にある油層の主な供給源である。マイボーム腺分泌物(meibum)はさまざまな極性・非極性脂質の混和物であり、その主な組成は、非極性脂質であるワックスエステル(wax ester: WE)30~48%, コレステロールエステル(cholesterol ester: CE)30~40%, 極性脂質である(O-acyl)- ω -ヒドロキシ脂肪酸 [(O-acyl)- ω -hydroxy fatty acid: OAHFA] 1~5%, コレステロール 0.5%, 遊離脂肪酸 0.1~1% などである¹⁾²⁾。Meibum は涙液の水分蒸発の抑制や涙液の安定性に貢献している。涙液油層の不足は、涙液の蒸発亢進、涙液層における安定性の低下、高浸透圧を引き起こし、さまざまな眼表面の変化をもたらすと考えられている^{3)~5)}。

マイボーム腺機能不全(meibomian gland dysfunction: MGD)という用語は、1980年にKorbら⁶⁾によって初めて用いられた。ドライアイの病態理解が深まるにつれ、MGDによる蒸発亢進型ドライアイという疾患概念

が誕生した⁷⁾⁸⁾。その概念は、世界的にも長年にわたって踏襲されている⁵⁾⁹⁾。しかし、その一方で、ヒトにおける涙液油層の水分蒸発抑制機能に一石を投じる研究成果が蓄積されるようになり、MGDによる蒸発亢進型ドライアイという疾患概念そのものにも、近年、議論が生じてきている¹⁰⁾。また、2000年以降、閉塞性MGD(obstructive MGD: oMGD)を伴うマイボーム腺の炎症〔マイボーム腺炎(meibomitis)〕と角結膜炎の関連も報告され^{11)~15)}、MGDは1つの疾患ではなく、マイボーム腺の病的状態によりさまざまな眼表面疾患を引き起こす病態の総称であると理解されている。

臨床的にMGDは、眼瞼縁の血管拡張やマイボーム腺開口部の閉塞所見(pluggingなど)として捉えられている(図4-1)。Meibumの質は、正常では透明であるが、病的状態では粘稠度が変わり、黄色または白色に混濁したり、顆粒状のものを含んだり、練り歯磨き状になる¹⁶⁾(図4-2)。

MGDの病態生理には不明な点が多い。2011年に報告されたMGD国際ワークショップによるMGDの機序に関するシェーマ¹⁷⁾(図4-3)によると、導管上皮の過角化とmeibumの粘性の亢進によりマイボーム腺開口部が閉塞し、排出が低下すること(low delivery, 低排出)、マイボーム腺開口部の閉塞が二次的に腺房の萎縮を引き起こし、分泌が低下すること(low secretion, 低分泌)がコアメカニズムとして記述されている。その後、MGDに関する研究は加速し、多くの論文と優れた総説が出版さ

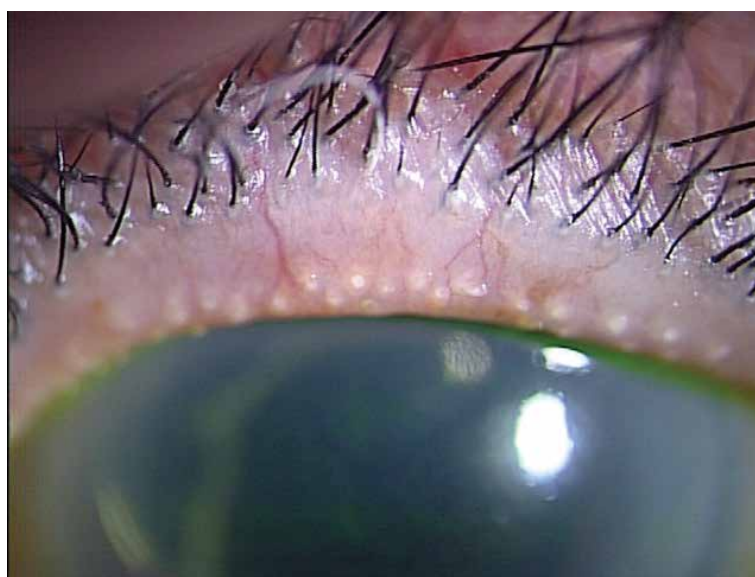


図 4-1 Plugging と眼瞼縁血管拡張。

83 歳, 女性. マイボーム腺開口部に plugging と眼瞼縁血管拡張を認める。

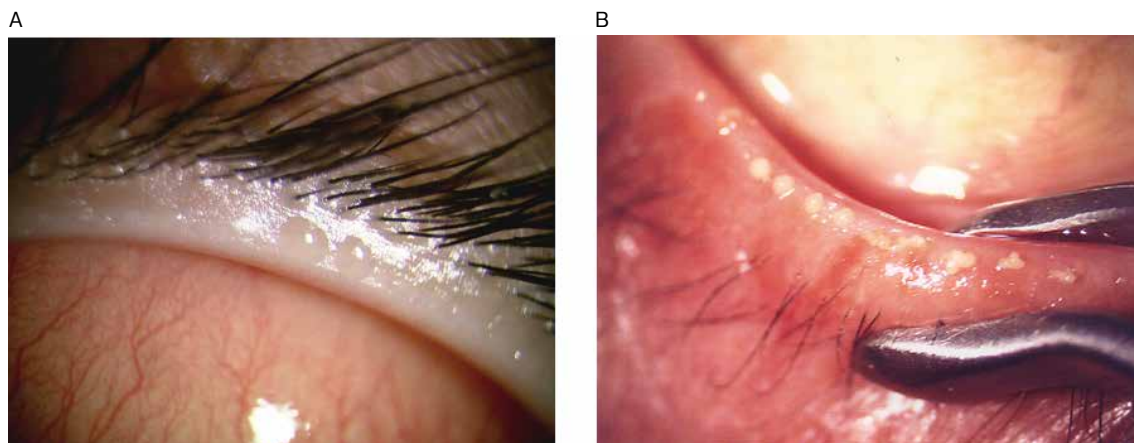


図 4-2 マイボーム腺分泌物(meibum)の質.

A : 20 歳, 女性. B : 75 歳, 男性.

Meibum の質は, 正常では透明であるが(A), 病的状態では粘稠度が変わり, 黄色または白色に混濁し, 練り歯磨き状になる(B).

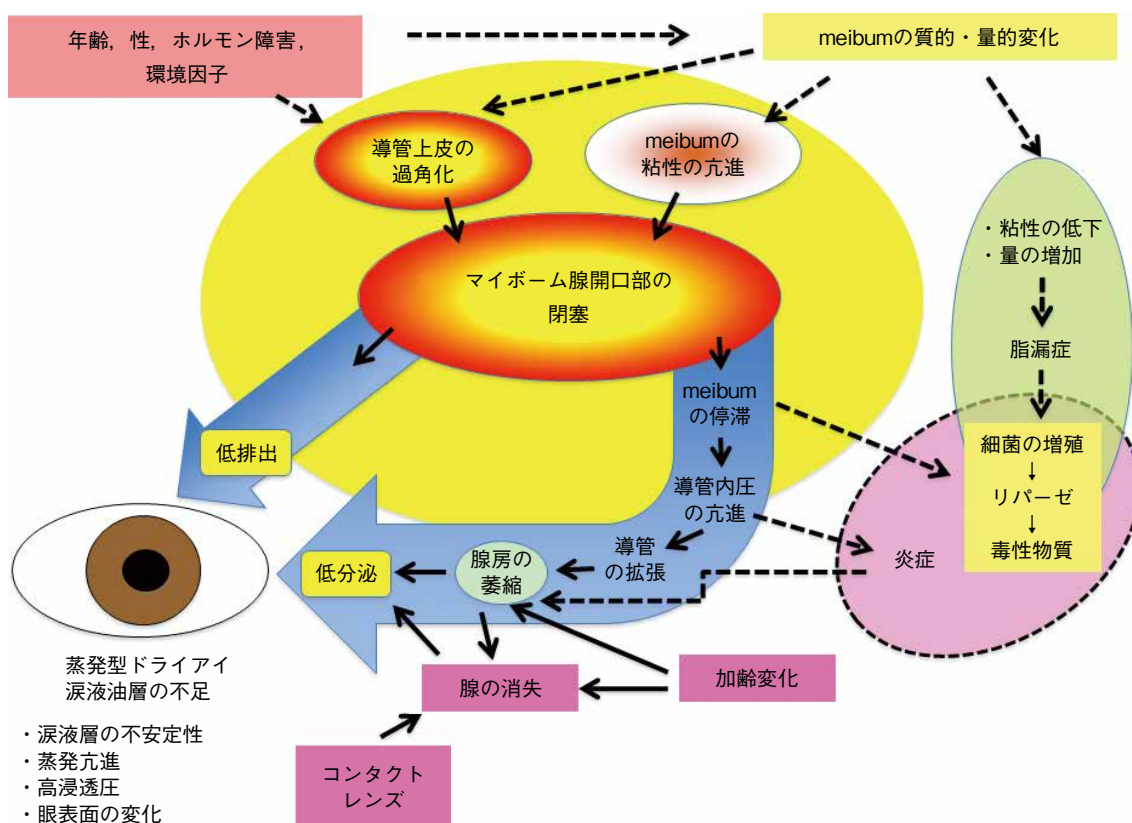


図 4-3 マイボーム腺機能不全(MGD)国際ワークショップによる MGD の機序.

導管上皮の角化と meibum の粘性の亢進によりマイボーム腺開口部が閉塞し, 低排出となる. 閉塞は二次的に腺房の萎縮も引き起こし, 低分泌となる.

(文献 17 より許可を得て転載のうえ改変)

れてきた^{18)~24)}. 本バックグラウンドクエスション (background question : BQ)では, 今日までの MGD の病態生理についてまとめる.

分泌減少型 MGD

前述のとおり, MGD のコアメカニズムは低排出と低分泌に分かれていた. 前者は閉塞型 MGD と呼ばれることがあるが, マイボーム腺は外分泌腺であり, 臨床的な

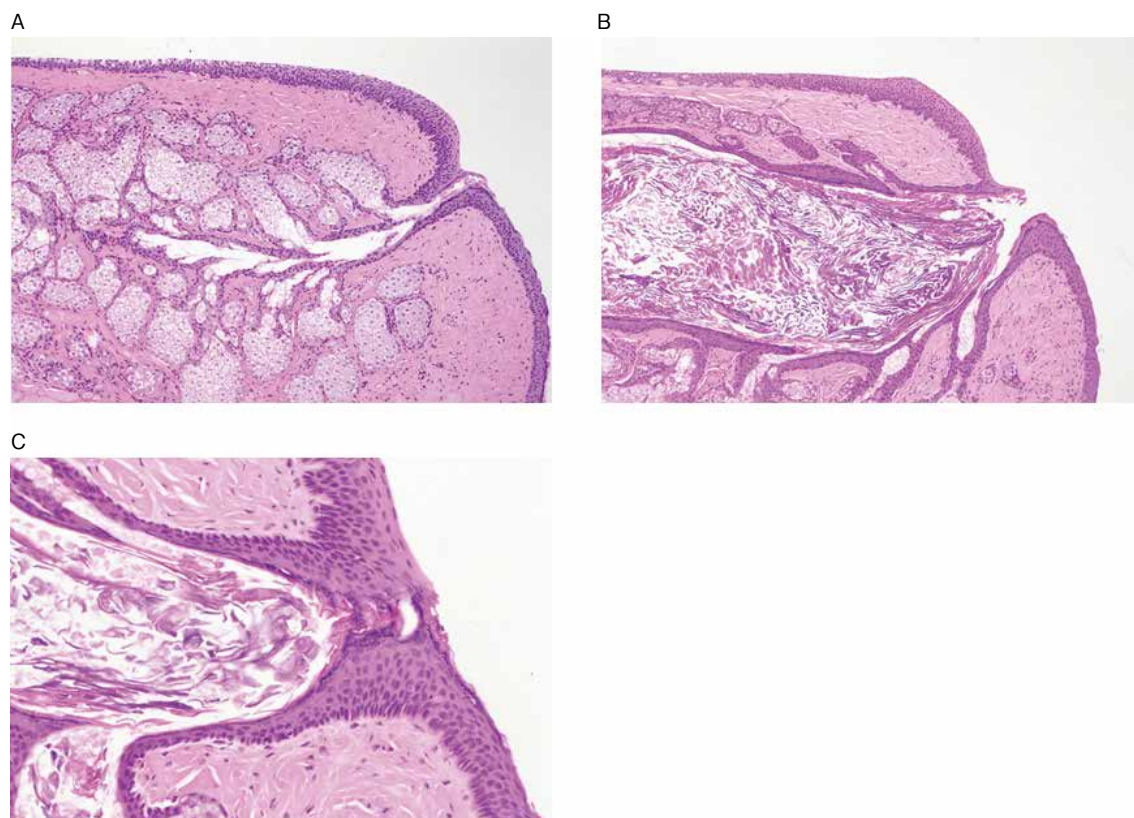


図 4-4 エピネフリンの長期点眼によるウサギ MGD モデルの病理組織所見.

A：対照群の正常マイボーム腺.

B：MGD モデル．導管内に角化物が充満し，導管が拡張している．

C：導管開口部の上皮も過角化が生じ，狭窄や閉塞を起こす．

分類も考慮すると，分泌減少型 MGD という一つの言葉に統一するほうが分かりやすい．分泌減少型 MGD の主な病態は，導管上皮の過角化と腺房の萎縮である．

1. 過角化

マイボーム腺の中心導管は角化型の重層扁平上皮で覆われている．この上皮の角化が亢進した状態，すなわち，過角化(hyperkeratinization)が MGD の主な病因として古くから考えられている．角化物が meibum の中に増加すると，meibum の粘性が亢進し，マイボーム腺の閉塞や meibum の分泌低下を導く．1980 年の最初の MGD の報告⁶⁾は，コンタクトレンズ不耐症の患者において，マイボーム腺開口部が角化物により閉塞していたというものであった．1981 年に Jester ら²⁵⁾は，ヒト，サル，ウサギなどのマイボーム腺の導管上皮や開口部上皮の角化の異常が MGD に関与すると報告した．その後，ヒトのマイボーム腺において，過角化された角化物がマイボーム腺開口部を閉塞することで，導管の拡張が起こるという病理組織所見が報告された^{26)~28)}．過角化された導管の拡張は動物実験でも観察されている．ウサギに 2% エピネフリンを長期点眼する(図 4-4)^{29)~31)}，サルにポリ塩化ビフェニルを全身投与する³²⁾，ウサギにイソトレチノイン(ビタミン A 誘導体)(難治性ニキビの治療

薬，日本未承認)を全身投与する³³⁾などである．また，混濁した meibum の細胞診では角化物が観察され，過角化は MGD の中心的な病態と考えられている¹⁷⁾．

2. 腺房の萎縮

萎縮とは正常に分化・成熟した組織が後天的な原因で縮小することである．マイボーム腺の腺房が萎縮すると，球状の腺房が金平糖のような形になる(図 4-5)．腺細胞の萎縮は低分泌を示唆する所見である．2011 年に報告された MGD 国際ワークショップの報告によると，腺房の萎縮の主な原因は，角化物の停留によって導管内圧が上昇し，圧によりマイボーム腺の腺細胞(以下，meibocyte)が萎縮するという続発的な変化と考えられていた¹⁷⁾．しかし，加齢などにより meibocyte が一次的に萎縮することがある²⁷⁾²⁸⁾．マウスを用いた実験の結果，加齢による腺房の萎縮では，過角化を伴わないとされている³⁴⁾³⁵⁾．2017 年に Hwang ら²⁰⁾は，これまでの導管上皮の過角化という MGD の病態とは別に，meibocyte を中心に考える MGD の病態についての総説を発表した．そこでは meibocyte の病態のターゲットとして，peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR- γ)と幹細胞・前駆細胞があり，これらは，加齢，炎症，ホルモン因子，環境ストレス，神経因子，食事要因

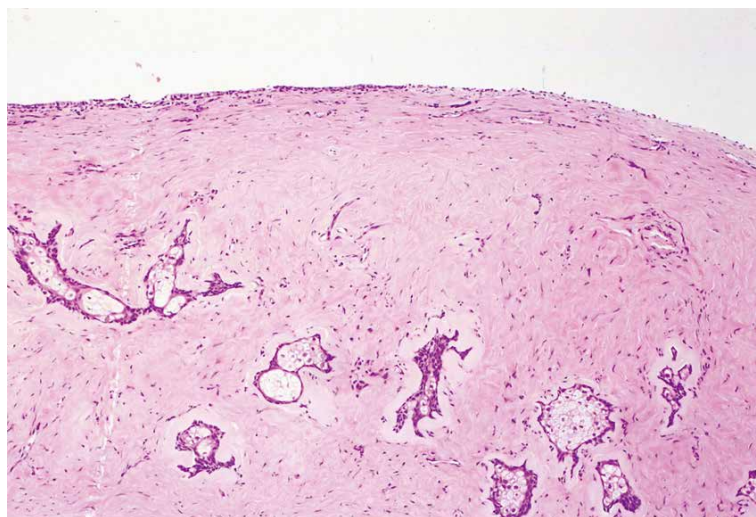


図 4-5 腺房の萎縮.

剖検例(79 歳, 男性). 腺房が萎縮し, 金平糖のような形となり, 小さくなっている.

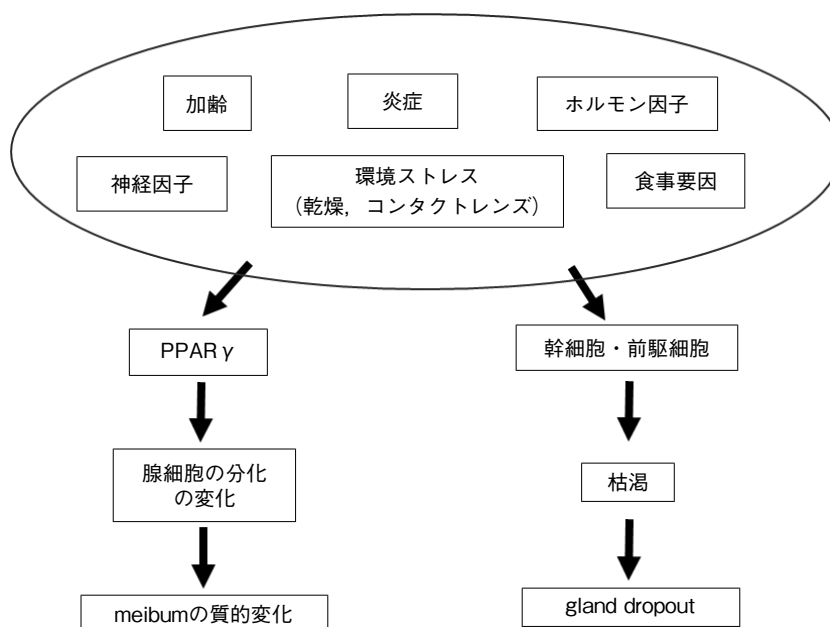


図 4-6 マイボーム腺の腺細胞(meibocyte)に対する影響因子.

Meibocyte の病態のターゲットとして, peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR- γ)と幹細胞・前駆細胞があり, こからは, 加齢, 炎症, ホルモン因子, 環境ストレス, 神経因子, 食事要因などによって修飾されるという仮説が唱えられている.

(文献 20 から許可を得て転載のうえ改変)

などによって修飾されるという仮説が唱えられている(図 4-6).

PPAR- γ は核内受容体スーパーファミリーの一つであり, 転写因子として働き, 脂質の合成や脂腺細胞の分化に携わるキーマーカーとされている. PPAR- γ は, meibocyte での細胞の分化や脂質合成においても重要な役割を果たしていることが分かった³⁶⁾³⁷⁾. マウスの不死化 meibocyte の培養実験で, PPAR- γ のアゴニストで抗糖尿病薬であるロシグリタゾンを添加したところ, WE および CE の産生が増加したという興味深い結果が

報告されている³⁷⁾.

マイボーム腺の幹細胞がどこに存在するかについてはこれまでに議論されてきたが, 現在は, 腺房と導管の境界部の基底細胞に存在し, 導管上皮と meibocyte の双方向に分化しうると考えられている³⁸⁾. マイボーム腺の幹細胞が個々の腺房に存在することは, 幹細胞の障害により個々の腺房が消失する可能性を意味する. これは MGD で臨床的に観察されるマイボーム腺の dropout (gland dropout) という所見と合致すると考えられる³⁸⁾.

分泌増加型 MGD

分泌増加型 MGD は、meibum が多く分泌される状態を指す³⁹⁾。脂漏性皮膚炎、酒皰、尋常性ざ瘡(にきび)などの皮膚疾患に合併することが多いとされている。分泌減少型 MGD に比べて、分泌増加型 MGD の病態については詳しく分かっていない。真に分泌が増加しているのか、あるいはマイボーム腺開口部の軽い閉塞が解除されたときにまとまって分泌された状態を表しているのか不確かである³⁹⁾。分泌増加型 MGD の診断には、眼症状と眼瞼縁の異常所見が重要で、マイボグラフィによる構造の異常はほとんど観察されなかったという報告がある⁴⁰⁾。分泌増加型 MGD の病態を考える際に、尋常性ざ瘡の病態が参考になるかもしれない。尋常性ざ瘡の病態は、主に男性ホルモン(アンドロゲン)により皮脂腺が活性化され、皮脂分泌が増加し、さらに角化が亢進することにより毛包の開口部が詰まって皮脂が溜まり、アクネ菌(*Cutibacterium acnes*, 旧称: *Propionibacterium acnes*)が増殖した状態と考えられている。さらに、細菌が産生するリパーゼが脂質を分解し、遊離脂肪酸による炎症を引き起こすと考えられている⁴¹⁾。マイボーム腺においても、meibum の分泌増加が脂質を栄養とする細菌の増殖を促し、細菌から産生されたリパーゼが脂質を分解し、涙液油層の性状を変化させ、遊離脂肪酸による炎症を引き起こすと考えられている¹⁷⁾。

Meibum の異常

Meibum の主な脂質は WE と CE であるが、実際は 100 以上の脂質の存在が知られている²⁾。Meibum の融点は 28~32℃ と幅があるのも、meibum がさまざまな脂質の混和物であるからである。MGD では、脂質の量の減少だけではなく、脂質の組成や構造の変化が報告されている^{42)~44)}。これらにより、涙液油層の安定性や流動性が変化すると考えられる。MGD における脂質の変化として、遊離脂肪酸が増加することが報告されている¹⁹⁾。白色あるいは黄色に変化した meibum では、透明な meibum に比べて遊離脂肪酸の割合が増加しており、脂肪酸の酸化が meibum の色に関与しているのではないかという報告がある¹⁶⁾。遊離脂肪酸は細胞毒になることが知られており、上皮の角化や炎症の原因になると考えられる。高齢者と MGD 患者では、CE などの非極性脂質の減少、遊離脂肪酸などの極性脂質の増加がみられ、特にトリグリセライドは MGD 患者において有意に増加していたという報告がある⁴⁵⁾。Meibum には、脂質だけではなく、ケラチンなどの蛋白質も含まれている。脂質のみならず蛋白質の変化も涙液層の安定性に影響を与えるはずである。Raman 散乱光顕微鏡で meibum の脂質と蛋白質の比を調べたところ、涙液層破壊時間(tear film break-up time: BUT)と相関があることが分かり、

meibum の質を調べる際に有用な検査法であることを示す報告がある⁴⁶⁾。脂質組成については分析方法によって結果が異なることもあり、meibum の質的異常に関しては今後さらなる研究の発展を期待したい。

MGD に関与する因子**1. 加齢**

MGD と加齢の関連を指摘する論文は多い^{27)28)34)35)47)~49)}。加齢による腺房の萎縮に関しては、ヒトやマウスの病理組織所見が報告されているが、前述のように導管上皮の過角化は伴わない²⁷⁾²⁸⁾³⁴⁾³⁵⁾⁴⁷⁾⁴⁸⁾。ヒトやマウスのマイボーム腺において、細胞増殖マーカーである Ki-67 の陽性率は加齢により低下する^{47)~49)}。PPAR- γ の局在を免疫組織化学的に調べると、若年の検体では細胞質と核に染まるが、高齢の検体では核のみに染まり局在が変化する⁴⁷⁾⁴⁸⁾。加齢による腺房の萎縮は PPAR- γ のダウンレギュレーションが関与しているのではないかと推測される。

2. 性ホルモン

マイボーム腺は性ホルモン、特にアンドロゲンの影響を受ける^{24)50)~52)}。アンドロゲンによって、マイボーム腺における生合成、分泌、分化、増殖などに関わる多くの遺伝子が発現される⁵³⁾。アンドロゲンは、脂質代謝に関する遺伝子の発現を亢進させ、上皮の角化を促進する遺伝子の発現を抑制し、角化を抑制する遺伝子の発現を亢進するといわれている²⁴⁾⁵⁴⁾。また、ヒトマイボーム腺の不死化培養細胞の実験では、アンドロゲンの活性型であるジヒドロテストステロンが多くの炎症性サイトカインの発現を抑制したことが示された⁵⁵⁾。

3. 炎症

アレルギー性結膜炎、酒皰などの皮膚疾患、Stevens-Johnson 症候群(Stevens-Johnson syndrome: SJS)、化学傷などによる眼表面の炎症が、マイボーム腺の構造と機能に影響を与えることが知られている⁵⁶⁾。アレルギー性結膜炎ではマイボーム腺の蛇行が⁵⁷⁾、フリクテン性角膜炎ではマイボーム腺の消失がみられる⁵⁸⁾。また、炎症細胞浸潤がマイボーム腺周囲にみられることが知られており、剖検例におけるマイボーム腺や高齢のマウスで観察されている²⁷⁾²⁸⁾⁴⁷⁾(図 4-7)。マウスの眼瞼炎モデルでは導管の拡張と腺房の萎縮がみられ、好中球細胞外トラップ(neutrophil extracellular trap)の関与が示唆されている⁵⁹⁾。マイボーム腺内の細菌増殖によって生じるマイボーム腺炎(炎症性 oMGD)という病態が角結膜炎を引き起こすこと、その起炎菌や臨床像が加齢によって変化することも知られており〔マイボーム腺炎角結膜炎(meibomitis-related keratoconjunctivitis: MRKC)〕^{11)~15)}、今後、マイボーム腺の炎症を臨床的にどのように評価するのか、またマイボーム腺炎という言葉の定義をどうするのかなどを考える必要がある。

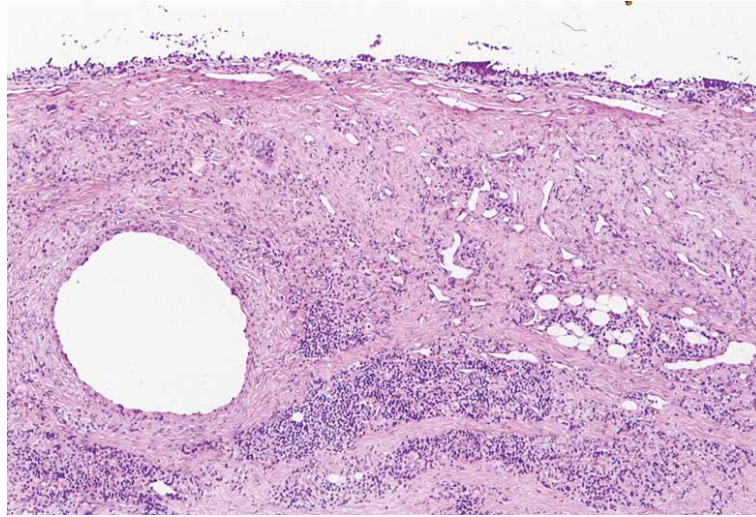


図 4-7 マイボーム腺の炎症細胞浸潤。

剖検例(67歳, 男性). 瞼板内に多数の炎症細胞の浸潤を認める. マイボーム腺の構造は観察されない。

4. 細菌などの微生物

MGD と細菌の関係は複雑である。MGD には、マイボーム腺内に細菌が増殖する場合と、結膜嚢における細菌の増殖がマイボーム腺に影響を与える場合がある。前述のように、脂質を栄養とするアクネ菌などの細菌が増殖すると、細菌から産生される脂質分解酵素(リパーゼ)が脂質を分解し、涙液油層の性状を変化させたり、遊離脂肪酸による組織の炎症を引き起こしたりすると考えられている^{60)~62)}。結膜嚢や meibum からは、常在細菌として、表皮ブドウ球菌、黄色ブドウ球菌、コリネバクテリウム、アクネ菌などが検出されるが、これらはリパーゼを産生する。MRKC については、若年者に多いフリクテン型で、角膜の結節性細胞浸潤の原因にマイボーム腺内で増殖したアクネ菌に対する遅延型過敏反応が関与していることが meibum の細菌培養^{11)~13)}とラットを用いた動物実験で示されている⁶³⁾。また、高齢者に多い非フリクテン型では、点状表層角膜症(superficial punctate keratopathy : SPK)の原因としてリパーゼを産生するブドウ球菌属の関与が報告されている¹⁴⁾¹⁵⁾。

さらに、meibum および結膜嚢からの細菌培養陽性率は、MGD 患者では対照群に比べて、好気性菌および嫌気性菌がともに高く、細菌に関連した細胞毒性や炎症が MGD に関与している可能性を示唆した報告がある⁶⁴⁾。また、MGD 患者の結膜嚢では対照群と比べて細菌バランスが崩れており、ブドウ球菌属、コリネバクテリウム属、スフィンゴモナス属が MGD の病態に関与しているのではないかとする報告がある⁶⁵⁾。また、meibum はそれ自体が抗菌作用を持ち、眼表面の生体防御機構の一端を担っていると考えられている⁶⁶⁾。よって、分泌減少型 MGD では、眼表面の細菌叢に影響が及んでいると考えられる。MGD と細菌の関連については未だ不明な点が多い。

Demodex folliculorum は、毛包虫、ニキビダニ、顔ダニとも呼ばれるダニの一種であり、睫毛に寄生し眼瞼縁炎を引き起こすことが知られている⁶⁷⁾。1982年のヒトマイボーム腺の病理組織の報告では、*Demodex folliculorum* がマイボーム腺に観察されている²⁶⁾。また、*Demodex folliculorum* と MGD との関連を示唆する報告⁶⁸⁾もあるが、未だ不明な点が多い。

5. 環境ストレス

コンタクトレンズ装用者では、マイボーム腺の短縮や消失がマイボグラフィで観察される⁶⁹⁾⁷⁰⁾。乾燥によるストレスを与えたマウスの実験では、Ki-67 陽性細胞数の増加や導管の拡張がみられ、meibum の蛋白質・脂質比が変化することが報告されている⁷¹⁾。Meibum の蛋白質・脂質比の変化は腺細胞の分化や脂質合成の変化を示唆している。また、活性酸素の影響についても報告されている。Cu,Zn-スーパーオキシドディスムターゼ-1 (superoxide dismutase-1 : SOD-1) 欠損マウスでは、加齢によりマイボーム腺周囲の線維化や炎症細胞浸潤、脂肪染色による脂肪滴の凝集、アポトーシスの増加がみられた⁷²⁾。

6. 神経因子

マイボーム腺は、交感神経、副交感神経、神経ペプチドの支配を受けている^{73)~75)}。これらの神経支配が meibum の分泌を制御していると考えられるが、不明な点が多い。

7. 薬物

前述のように、エピネフリンの長期点眼^{29)~31)}やポリ塩化ビフェニル³²⁾、イソトレチノイン³³⁾の全身投与が MGD を引き起こすことが古くから知られているほか、緑内障治療薬の長期点眼によって MGD が起こることも報告されている⁷⁶⁾⁷⁷⁾。

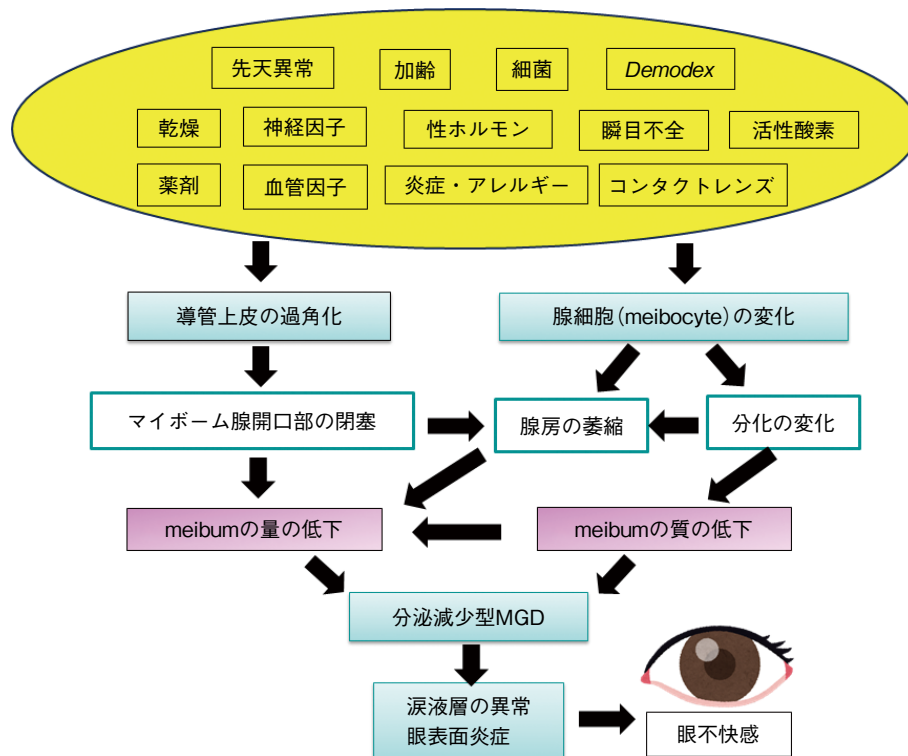


図 4-8 分泌減少型 MGD の病態生理(二つのコアメカニズム)。

MGD の病態生理には、マイボーム腺の導管上皮の過角化と meibocyte の変化という二つのコアメカニズムがあると考えられる。導管上皮の過角化により、マイボーム腺開口部が閉塞し、meibum の量(分泌)が低下する。また、開口部の閉塞により腺房は二次的に萎縮する。一方、meibocyte の変化により、腺房が萎縮し、細胞の分化に異常が生じる。meibocyte の変化は meibum の質の低下を招く。Meibum の質の低下により粘性が亢進し、meibum の分泌は低下する。このような機序で meibum の量や質が低下し、涙液層の異常や眼表面の炎症を引き起こすと考えられる。上流の因子として、加齢、性ホルモン(アンドロゲン)、細菌感染、Demodex、炎症・アレルギー、神経因子、血管因子、薬剤、瞬目など種々のものが考えられているが不明な点が多い。実際には、導管上皮と meibocyte の2種類の細胞に、多くの因子が複合的に関与していると推測される。

8. 瞬目

瞬目によって meibum は眼表面に広がる。マイボーム腺開口部に近い中心導管の周囲には Riolan 筋という筋肉がある。Riolan 筋は眼輪筋の一部であり、閉瞼時に収縮、開瞼時に弛緩することにより、meibum の分泌を担っていると考えられている。瞬目不全は MGD の一因となることが報告されている⁷⁸⁾。

おわりに

2011年に報告されたMGD国際ワークショップによるMGDの病態は、導管上皮の過角化によるマイボーム腺開口部の閉塞がコアメカニズムであった。その後、培養細胞やマウスの実験により meibocyte を原因とする病態が報告されはじめた。このことから MGD には導管上皮の過角化と meibocyte の変化という二つのコアメカニズムがあると考えられる。そこで、今回、分泌減少型 MGD の新しい病態生理の図を提唱する(図4-8)。導管上皮と meibocyte の2種類の細胞に、加齢、性ホルモン(アンドロゲン)、細菌感染、炎症・アレルギーなど多くの因子

が複合的に関与している。MGD の病態は複雑で、未解決な部分が多い。MGD を一つの病態と捉えることはせず、今後、より良い病態の評価方法や分類を考える必要がある。

横井則彦先生、鈴木 智先生のご高閣に深謝申し上げます。

文 献

- 1) Butovich IA : Tear film lipids. Exp Eye Res 117 : 4-27, 2013.
- 2) Butovich IA : Meibomian glands, meibum, and meibogenesis. Exp Eye Res 163 : 2-16, 2017.
- 3) McCulley JP, Shine WE : Meibomian gland function and the tear lipid layer. Ocul Surf 1 : 97-106, 2003.
- 4) Shimazaki J, Sakata M, Tsubota K : Ocular surface changes and discomfort in patients with meibomian gland dysfunction. Arch Ophthalmol 113 : 1266-1270, 1995.
- 5) Nichols KK, Foulks GN, Bron AJ, Glasgow BJ,

- Dogru M, Tsubota K, et al** : The international workshop on meibomian gland dysfunction : executive summary. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 52 : 1922-1929, 2011.
- 6) **Korb DR, Henriquez AS** : Meibomian gland dysfunction and contact lens intolerance. *J Am Optom Assoc* 51 : 243-251, 1980.
 - 7) **Mathers WD** : Ocular evaporation in meibomian gland dysfunction and dry eye. *Ophthalmology* 100 : 347-351, 1993.
 - 8) **Mathers WD, Lane JA** : Meibomian gland lipids, evaporation, and tear film stability. *Adv Exp Med Biol* 438 : 349-360, 1998.
 - 9) **Craig JP, Nelson JD, Azar DT, Belmonte C, Bron AJ, Chauhan SK, et al** : TFOS DEWS II report executive summary. *Ocul Surf* 15 : 802-812, 2017.
 - 10) **Georgiev GA, Eftimov P, Yokoi N** : structure-function relationship of tear film lipid layer : a contemporary perspective. *Exp Eye Res* 163 : 17-28, 2017.
 - 11) 鈴木 智, 横井則彦, 佐野洋一郎, 木下 茂 : マイボーム腺炎に関連した角膜上皮障害(マイボーム腺炎角膜上皮症)の検討. *あたらしい眼科* 17 : 423-427, 2000.
 - 12) **Suzuki T, Mitsuishi Y, Sano Y, Yokoi N, Kinoshita S** : Phlyctenular keratitis associated with meibomitis in young patients. *Am J Ophthalmol* 140 : 77-82, 2005.
 - 13) **Suzuki T, Teramukai S, Kinoshita S** : Meibomian glands and ocular surface inflammation. *Ocul Surf* 13 : 133-149, 2015.
 - 14) 鈴木 智, 横井則彦, 木下 茂 : 高齢者におけるマイボーム腺炎角結膜上皮症の臨床像. *あたらしい眼科* 35 : 389-394, 2018.
 - 15) **Suzuki T** : Inflamed obstructive meibomian gland dysfunction causes ocular surface inflammation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 59 : DES94-DES101, 2018.
 - 16) **Arita R, Mori N, Shirakawa R, Asai K, Imanaka T, Fukano Y, et al** : Meibum color and free fatty acid composition in patients with meibomian gland dysfunction. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 56 : 4403-4412, 2015.
 - 17) **Knop E, Knop N, Millar T, Obata H, Sullivan DA** : The international workshop on meibomian gland dysfunction : report of the subcommittee on anatomy, physiology, and pathophysiology of the meibomian gland. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 52 : 1938-1978, 2011.
 - 18) **Baudouin C, Messmer EM, Aragona P, Geerling G, Akova YA, Benítez-del-Castillo J, et al** : Revisiting the vicious circle of dry eye disease : a focus on the pathophysiology of meibomian gland dysfunction. *Br J Ophthalmol* 100 : 300-306, 2016.
 - 19) **Chhadv P, Goldhardt R, Galor A** : Meibomian gland disease : the role of gland dysfunction in dry eye disease. *Ophthalmology* 124 : S20-S26, 2017.
 - 20) **Hwang HS, Parfitt GJ, Brown DJ, Jester JV** : Meibocyte differentiation and renewal : insights into novel mechanisms of meibomian gland dysfunction (MGD). *Exp Eye Res* 163 : 37-45, 2017.
 - 21) **Geerling G, Baudouin C, Aragona P, Rolando M, Boboridis KG, Benítez-Del-Castillo JM, et al** : Emerging strategies for the diagnosis and treatment of meibomian gland dysfunction : proceedings of the OCEAN group meeting. *Ocul Surf* 15 : 179-192, 2017.
 - 22) **Sun M, Moreno IY, Dang M, Coulson-Thomas VJ** : Meibomian gland dysfunction : what have animal models taught us? *Int J Mol Sci* 21 : 8822, 2020.
 - 23) **Dietrich J, Garreis F, Paulsen F** : Pathophysiology of meibomian glands—an overview. *Ocul Immunol Inflamm* 29 : 803-810, 2021.
 - 24) **Wang LX, Deng YP** : Androgen and meibomian gland dysfunction : from basic molecular biology to clinical applications. *Int J Ophthalmol* 14 : 915-922, 2021.
 - 25) **Jester JV, Nicolaides N, Smith RE** : Meibomian gland studies : histologic and ultrastructural investigations. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 20 : 537-547, 1981.
 - 26) **Gutgesell VJ, Stern GA, Hood CI** : Histopathology of meibomian gland dysfunction. *Am J Ophthalmol* 94 : 383-387, 1982.
 - 27) 小幡博人, 堀内 啓, 宮田和典, 水流忠彦, 町並陸生 : 剖検例 72 例におけるマイボーム腺の病理組織学的検討. *日眼会誌* 98 : 765-771, 1994.
 - 28) **Obata H** : Anatomy and histopathology of human meibomian gland. *Cornea* 21 : S70-S74, 2002.
 - 29) **Jester JV, Rife L, Nii D, Luttrull JK, Wilson L, Smith RE** : *In vivo* biomicroscopy and photography of meibomian glands in a rabbit model meibomian gland dysfunction. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 22 : 660-667, 1982.
 - 30) **Lambert R, Smith RE** : Hyperkeratinization in a rabbit model of meibomian gland dysfunction. *Am J Ophthalmol* 105 : 703-705, 1988.
 - 31) **Jester JV, Nicolaides N, Kiss-Palvolgyi I, Smith RE** : Meibomian gland dysfunction. II. The role of keratinization in a rabbit model of MGD. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 30 : 936-945, 1989.
 - 32) **Ohnishi Y, Kohno T** : Polychlorinated biphenyls poisoning in monkey eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 18 : 981-984, 1979.
 - 33) **Lambert RW, Smith RE** : Pathogenesis of blepharoconjunctivitis complicating 13-cis-retinoic acid (isotretinoin) therapy in a laboratory model. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 29 : 1559-1564, 1988.
 - 34) **Parfitt GJ, Xie Y, Geyfman M, Brown DJ, Jester JV** : Absence of ductal hyper-keratinization in mouse age-related meibomian gland dysfunction (ARMGD). *Aging (Albany NY)* 5 : 825-834, 2013.
 - 35) **Jester JV, Parfitt GJ, Brown DJ** : Meibomian gland dysfunction : hyperkeratinization or atrophy?

- BMC Ophthalmol 15 : 156, 2015.
- 36) **Jester JV, Brown DJ** : Wakayama symposium : peroxisome proliferator-activated receptor-gamma (PPAR γ) and meibomian gland dysfunction. *Ocul Surf* 10 : 224-229, 2012.
 - 37) **Jester JV, Potma E, Brown DJ** : PPAR γ regulates mouse meibocyte differentiation and lipid synthesis. *Ocul Surf* 14 : 484-494, 2016.
 - 38) **Parfitt GJ, Lewis PN, Young RD, Richardson A, Lyons JG, Di Girolamo N**, et al : Renewal of the holocrine meibomian glands by label-retaining, unipotent epithelial progenitors. *Stem Cell Reports* 7 : 399-410, 2016.
 - 39) **Nelson JD, Shimazaki J, Benitez-del-Castillo JM, Craig JP, McCulley JP, Den S**, et al : The international workshop on meibomian gland dysfunction : report of the definition and classification subcommittee. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 52 : 1930-1937, 2011.
 - 40) **Arita R, Itoh K, Maeda S, Maeda K, Furuta A, Tomidokoro A**, et al : Proposed diagnostic criteria for seborrheic meibomian gland dysfunction. *Cornea* 29 : 980-984, 2010.
 - 41) **Voss JG** : Acne vulgaris and free fatty acids. A review and criticism. *Arch Dermatol* 109 : 894-898, 1974.
 - 42) **Borchman D, Foulks GN, Yappert MC, Bell J, Wells E, Neravetla S**, et al : Human meibum lipid conformation and thermodynamic changes with meibomian-gland dysfunction. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 52 : 3805-3817, 2011.
 - 43) **Borchman D, Foulks GN, Yappert MC, Milliner SE** : Differences in human meibum lipid composition with meibomian gland dysfunction using NMR and principal component analysis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 53 : 337-347, 2012.
 - 44) **Borchman D, Ramasubramanian A** : Human meibum chain branching variability with age, gender and meibomian gland dysfunction. *Ocul Surf* 17 : 327-335, 2019.
 - 45) **Suzuki T, Kitazawa K, Cho Y, Yoshida M, Okumura T, Sato A**, et al : Alteration in meibum lipid composition and subjective symptoms due to aging and meibomian gland dysfunction. *Ocul Surf* 26 : 310-317, 2022.
 - 46) **Paugh JR, Alfonso-Garcia A, Nguyen AL, Suhaimi JL, Farid M, Garg S**, et al : Characterization of expressed human meibum using hyperspectral stimulated Raman scattering microscopy. *Ocul Surf* 17 : 151-159, 2019.
 - 47) **Nien CJ, Paugh JR, Massei S, Wahlert AJ, Kao WW, Jester JV** : Age-related changes in the meibomian gland. *Exp Eye Res* 89 : 1021-1027, 2009.
 - 48) **Nien CJ, Massei S, Lin G, Nabavi C, Tao J, Brown DJ**, et al : Effects of age and dysfunction on human meibomian glands. *Arch Ophthalmol* 129 : 462-469, 2011.
 - 49) **Reneker LW, Irlmeier RT, Shui YB, Liu Y, Huang AJW** : Histopathology and selective biomarker expression in human meibomian glands. *Br J Ophthalmol* 104 : 999-1004, 2020.
 - 50) **Sullivan DA, Sullivan BD, Ullman MD, Rocha EM, Krenzer KL, Cermak JM**, et al : Androgen influence on the meibomian gland. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 41 : 3732-3742, 2000.
 - 51) **Sullivan DA, Sullivan BD, Evans JE, Schirra F, Yamagami H, Liu M**, et al : Androgen deficiency, meibomian gland dysfunction, and evaporative dry eye. *Ann N Y Acad Sci* 966 : 211-222, 2002.
 - 52) **Hampel U, Garreis F** : The human meibomian gland epithelial cell line as a model to study meibomian gland dysfunction. *Exp Eye Res* 163 : 46-52, 2017.
 - 53) **Khandelwal P, Liu S, Sullivan DA** : Androgen regulation of gene expression in human meibomian gland and conjunctival epithelial cells. *Mol Vis* 18 : 1055-1067, 2012.
 - 54) **Schirra F, Gatziofufas Z, Scheidt J, Seitz B** : [Testosterone reduces the expression of keratinization-promoting genes in murine meibomian glands] (Article in German). *Ophthalmologe* 110 : 230-238, 2013.
 - 55) **Sahin A, Liu Y, Kam WR, Darabad RR, Sullivan DA** : Dihydrotestosterone suppression of proinflammatory gene expression in human meibomian gland epithelial cells. *Ocul Surf* 18 : 199-205, 2020.
 - 56) **Mizoguchi S, Iwanishi H, Arita R, Shirai K, Sumioka T, Kokado M**, et al : Ocular surface inflammation impairs structure and function of meibomian gland. *Exp Eye Res* 163 : 78-84, 2017.
 - 57) **Arita R, Itoh K, Maeda S, Maeda K, Furuta A, Tomidokoro A**, et al : Meibomian gland duct distortion in patients with perennial allergic conjunctivitis. *Cornea* 29 : 858-860, 2010.
 - 58) **Suzuki T, Morishige N, Arita R, Koh S, Sakimoto T, Shirakawa R**, et al : Morphological changes in the meibomian glands of patients with phlyctenular keratitis : a multicenter cross-sectional study. *BMC Ophthalmol* 16 : 178, 2016.
 - 59) **Mahajan A, Hasiková L, Hampel U, Grüneboom A, Shan X, Herrmann I**, et al : Aggregated neutrophil extracellular traps occlude Meibomian glands during ocular surface inflammation. *Ocul Surf* 20 : 1-12, 2021.
 - 60) **Dougherty JM, McCulley JP** : Bacterial lipases and chronic blepharitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 27 : 486-491, 1986.
 - 61) **McCulley JP, Shine WE** : Meibomian gland function and the tear lipid layer. *Ocul Surf* 1 : 97-106, 2003.
 - 62) **McCulley JP, Shine WE** : The lipid layer of tears : dependent on meibomian gland function. *Exp Eye Res* 78 : 361-365, 2004.
 - 63) **Suzuki T, Sano Y, Sasaki O, Kinoshita S** : Ocular

- surface inflammation induced by *Propionibacterium acnes*. *Cornea* 21 : 812-817, 2002.
- 64) **Zhang SD, He JN, Niu TT, Chan CY, Ren CY, Liu SS, et al** : Bacteriological profile of ocular surface flora in meibomian gland dysfunction. *Ocul Surf* 15 : 242-247, 2017.
- 65) **Dong X, Wang Y, Wang W, Lin P, Huang Y** : Composition and diversity of bacterial community on the ocular surface of patients with meibomian gland dysfunction. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 60 : 4774-4783, 2019.
- 66) **Mudgil P** : Antimicrobial role of human meibomian lipids at the ocular surface. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 55 : 7272-7277, 2014.
- 67) 川北哲也, 川島素子, **Ibrahim Osama**, 村戸ドール, 坪田一男 : 日本における毛嚢虫性前部眼瞼縁炎. *日眼会誌* 114 : 1025-1029, 2010.
- 68) **Zhang XB, Ding YH, He W** : The association between *demodex* infestation and ocular surface manifestations in meibomian gland dysfunction. *Int J Ophthalmol* 11 : 589-592, 2018.
- 69) **Arita R, Itoh K, Inoue K, Kuchiba A, Yamaguchi T, Amano S** : Contact lens wear is associated with decrease of meibomian glands. *Ophthalmology* 116 : 379-384, 2009.
- 70) **Arita R, Fukuoka S, Morishige N** : Meibomian gland dysfunction and contact lens discomfort. *Eye Contact Lens* 43 : 17-22, 2017.
- 71) **Suhalim JL, Parfitt GJ, Xie Y, De Paiva CS, Pflugfelder SC, Shah TN, et al** : Effect of desiccating stress on mouse meibomian gland function. *Ocul Surf* 12 : 59-68, 2014.
- 72) **Ibrahim OM, Dogru M, Matsumoto Y, Igarashi A, Kojima T, Wakamatsu TH, et al** : Oxidative stress induced age dependent meibomian gland dysfunction in Cu, Zn-superoxide dismutase-1(Sod 1) Knockout mice. *PLoS One* 9 : e99328, 2014.
- 73) **Perra MT, Serra A, Sirigu P, Turno F** : Histochemical demonstration of acetylcholinesterase activity in human Meibomian glands. *Eur J Histochem* 40 : 39-44, 1996.
- 74) **Seifert P, Spitznas M** : Immunocytochemical and ultrastructural evaluation of the distribution of nervous tissue and neuropeptides in the meibomian gland. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 234 : 648-656, 1996.
- 75) **Seifert P, Spitznas M** : Vasoactive intestinal polypeptide(VIP) innervation of the human eyelid glands. *Exp Eye Res* 68 : 685-692, 1999.
- 76) **Arita R, Itoh K, Maeda S, Maeda K, Furuta A, Tomidokoro A, et al** : Effects of long-term topical anti-glaucoma medications on meibomian glands. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 250 : 1181-1185, 2012.
- 77) **Agnifili L, Fasanella V, Costagliola C, Ciabattone C, Mastropasqua R, Frezzotti P, et al** : *In vivo* confocal microscopy of meibomian glands in glau-

coma. *Br J Ophthalmol* 97 : 343-349, 2013.

- 78) **Wan T, Jin X, Lin L, Xu Y, Zhao Y** : Incomplete blinking may attribute to the development of meibomian gland dysfunction. *Curr Eye Res* 41 : 179-185, 2016.

トピックス 涙液油層機能と蒸発亢進型ドライアイ :
基礎と臨床の乖離

(横井則彦)

涙液油層は、涙液層の安定性維持に働く眼表面の構成要素であり、涙液油層の量的または質的異常は、涙液層の破壊を招き、ドライアイの原因となる。したがって、涙液油層の量的・質的異常を引き起こす MGD がドライアイの原因となることに議論の余地はない。しかし、涙液油層の量的・質的異常がどのようなメカニズムを介して涙液層の安定性の低下をもたらすかについては、基礎と臨床に乖離がある¹⁾。

Tear Film & Ocular Surface Society(TFOS)は、ドライアイを涙液減少型ドライアイ(aqueous deficient dry eye : ADDE)と蒸発亢進型ドライアイの2つに大きく分け、後者の主な原因としてMGDをあげている²⁾。そして、多くの臨床家がmeibum/涙液油層の機能を液層の水分蒸発抑制に求め、その異常に基づいてTFOSのドライアイ分類を採択している。しかし、meibum/涙液油層の水分蒸発抑制説は、家兎の研究に由来するものであり^{3,4)}、それをそのままヒトに適用できるか否かについては、大きな議論がある¹⁾。すなわち、BUTが30秒と長く瞬目回数の少ない家兎と、BUTがたかだか15秒で瞬目回数の多いヒトでは、油層の第一の機能が異なる可能性が十分に考えられる¹⁾。

開瞼時間の長い家兎では、涙液層の安定性が長時間維持される必要があると考えられ、実際、油層による高い水分蒸発抑制率(93%³⁾、75%⁴⁾)が報告されている。ところが、ヒトの涙液層を模した*in vitro*のモデルでは、ヒトの油層による水分蒸発抑制率は6~8%⁵⁾と、家兎の場合と大きく異なっていた。*In vivo*のヒトの涙液蒸発量測定ではMGDで蒸発量が多いとする報告が多いものの、meibum/涙液油層の主たる機能が水分蒸発抑制であるとするには、未だ議論の余地がある⁶⁾。

ヒトにおいて、油層は涙液層の形成に重要な役割を果たす⁷⁾。すなわち、開瞼を契機とする油層の上方伸展によって液層が上方に引き上げられることで、瞬目のたびに角膜上に涙液層が形成される。一方、油層の上方伸展は粘弾性物質の挙動を解析する物理学であるレオロジーのVoigt modelで記述できる⁸⁾ことから、涙液層の形成には、油層の粘弾性特性が関与しmeibumにも同様の特性があることが判明している⁹⁾。そして、ヒトのmeibum/涙液油層では、弾性が粘性に比べて優位であり⁹⁾、瞬目回数がヒトと類似するイヌやネコのmeibum

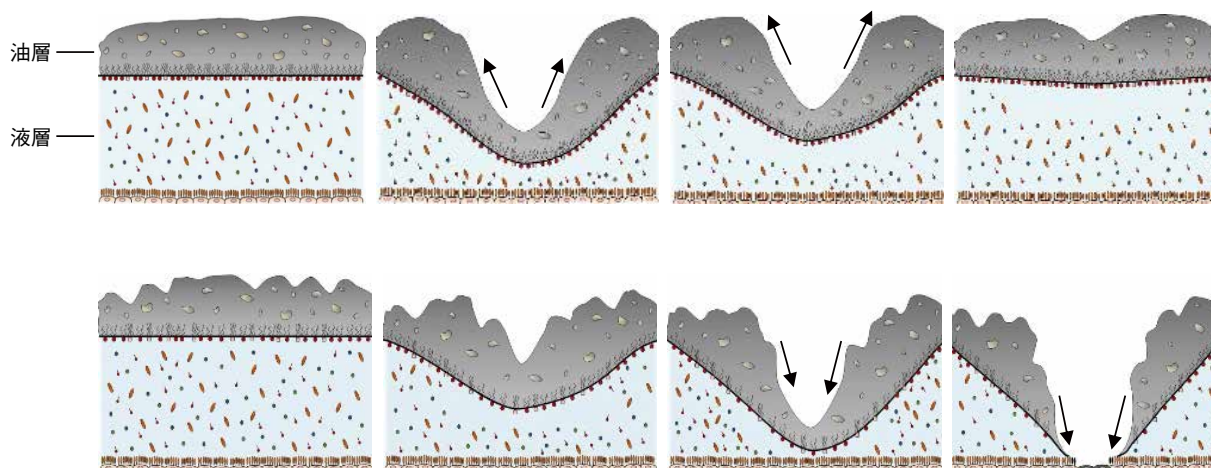


図 4-9 開瞼維持における健常眼と MGD 眼の涙液油層動態の違い。

上段：健常な meibum/涙液油層は弾性優位の特性を持つため、液層の局所的菲薄化(油層の内向きの屈曲を伴う)に抗することができ、涙液層の破壊が阻止される。

下段：MGD の meibum/涙液油層は粘性優位の特性を持つため、液層の局所的菲薄化に抗することができず、涙液層は破壊に至る。

においてもヒトと同様の弾性優位の特性がみられる¹⁰⁾。ところが、MGD の meibum では粘性が優位となり⁹⁾、瞬目ごとに健常眼でみられる再現性の高い涙液油層の上方伸展動態(pleated drape effect)¹¹⁾が失われている¹⁹⁾。

Meibum/涙液油層の弾性優位の特性を涙液層の破壊過程に当てはめてみると、水分蒸発抑制以外の涙液油層の機能がみえてくる。すなわち、涙液層における液層の破壊に進行しうる局所的な菲薄化(油層の内向きの屈曲を伴う)が生じた場合に、油層がその弾性によって屈曲に抗すると、涙液層の破壊が阻止される(図 4-9)。つまり、涙液油層は、外的・内的要因で生じうる液層の厚みの変動をその弾性で打ち消すように働く機能を持つと考えられる。興味深いことに、外部の湿度が一定の状態では温度を上げると、水分蒸発が増加し、油層が厚くなり、涙液層が安定化することが示されている¹²⁾。この事実は、水分蒸発亢進が必ずしも涙液層の安定性低下をもたらさず、むしろ油層の厚みの増加が涙液層の安定化をもたらすことを意味すると考えられる。つまり、涙液層の安定性維持には、水分蒸発抑制よりもむしろ油層厚の増加に伴う弾性の増強が働くことを示唆している。

Meibum/涙液油層の第一の機能が、水分蒸発抑制にあるのか、あるいは弾性特性による液層の局所的菲薄化の抑制にあるのか、については未だ結論が出ていないが、meibum/涙液油層が涙液層の安定性維持に働くことに違いはない。しかし、後者が第一の機能である場合、蒸発亢進型とその原因としての MGD が含まれている現行のドライアイの分類を考え直す必要があるため、さらなる検討が求められる。

文 献

1) Georgiev GA, Eftimov P, Yokoi N : Struc-

ture-function relationship of tear film lipid layer : a contemporary perspective. *Exp Eye Res* 163 : 17-28, 2017.

- 2) Nichols KK, Foulks GN, Bron AJ, Glasgow BJ, Dogru M, Tsubota K, et al : The international workshop on meibomian gland dysfunction : executive summary. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 52 : 1922-1929, 2011.
- 3) Mishima S, Maurice DM : The oily layer of the tear film and evaporation from the cornea surface. *Exp Eye Res* 1 : 39-45, 1961.
- 4) Iwata S, Lemp MA, Holly FJ, Dohlman CH : Evaporation rate of water from the precorneal tear film and corneal in the rabbit. *Invest Ophthalmol* 8 : 613-619, 1969.
- 5) Cerretani CF, Ho NH, Radke CJ : Water-evaporation reduction by duplex films : application to the human tear film. *Adv Colloid Interface Sci* 197-198 : 33-57, 2013.
- 6) Tomlinson A, Doane MG, McFadyen A : Inputs and outputs of the lacrimal system : review of production and evaporative loss. *Ocul Surf* 7 : 186-198, 2009.
- 7) Yokoi N, Georgiev GA, Kato H, Komuro A, Sonomura Y, Sotozono C, et al : Classification of fluorescein break-up patterns : a novel method of differential diagnosis for dry eye. *Am J Ophthalmol* 180 : 72-85, 2017.
- 8) Yokoi N, Yamada H, Mizukusa Y, Bron AJ, Tiffany JM, Kato T, et al : Rheology of tear film lipid layer spread in normal and aqueous tear-deficient dry eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 49 : 5319-5324, 2008.
- 9) Georgiev GA, Yokoi N, Ivanova S, Tonchev V, Nencheva Y, Krastev R : Surface relaxations as a tool to distinguish the dynamic interfacial proper-

- ties of films formed by normal and diseased meibomian lipids. *Soft Matter* 10 : 5579–5588, 2014.
- 10) **Eftimov P, Yokoi N, Tonchev V, Nancheva Y, Georgiev GA** : Surface properties and exponential stress relaxations of mammalian meibum films. *Eur Biophys J* 46 : 129–140, 2016.
- 11) **Yokoi N, Bron AJ, Georgiev GA** : The precorneal tear film as a fluid shell : the effect of blinking and saccades on tear film distribution and dynamics. *Ocul Surf* 12 : 252–266, 2014.
- 12) **Abusharha AA, Pearce EI, Fagehi R** : Effect of ambient temperature on the human tear film. *Eye Contact Lens* 42 : 308–312, 2016.

BQ-2 マイボーム腺機能不全の定義、分類、重症度分類としてどのようなものがあるか？

(横井則彦, 細谷友雅)

総説

はじめに

これまでのMGDの定義、分類、重症度分類に関する報告をまとめた^{1)~9)}(表4-1)。定義が明確に記載されているものは日本のMGDワーキンググループとTFOSのMGD国際ワークショップからの2篇のみである⁴⁾⁵⁾。MGDは分泌減少型と分泌増加型の2つに大きく分類されるが、その中での小分類は報告ごとに多少異なる。重症度分類は自覚症状、マイボーム腺開口部の閉塞所見、開口部周囲の異常、それらの形態学的特徴、眼瞼圧迫時のmeibumの圧出状態や質、マイボグラフィなどの所見をもとに作成されているが、世界的に統一されたものは

なく、研究ごとに研究者グループが独自に作成している。

定義

MGDという言葉は、1980年にKorbらにより初めて使用された¹⁰⁾。しかし、具体的にMGDの定義を明らかにしているのは、日本のMGDワーキンググループと、世界的な合意を目的としたTFOSによるMGD国際ワークショップからの2つのみである⁴⁾⁵⁾。前者では、「マイボーム腺機能不全とはさまざまな原因によってマイボーム腺の機能が瀰漫性に異常をきたした状態であり、慢性の眼不快感を伴う」とされ⁴⁾(表4-2)、後者では、「マイボーム腺機能不全とは、慢性で瀰漫性のマイボーム腺の異常であり、通常、開口部閉塞や分泌物の質的・量的変化を伴う。涙液層の変化、眼刺激症状、臨床的に明らかな炎症、眼表面障害を引き起こすことがある」と定義している⁵⁾。

分類

MGDの分類としては、2003年にFoulksらが発表した

表 4-1 これまでのMGDの定義、分類、重症度分類の報告のまとめ

著者・文献	発行年	主な内容	国、地域	定義	分類	重症度分類
Foulks ら ¹⁾	2003	MGD 診断と分類	米、英	×	○	×
Arita ら ²⁾	2009	oMGD の診断基準	日本	×	×	×
Arita ら ³⁾	2010	sMGD の診断基準	日本	×	×	×
天野ら ⁴⁾	2010	日本のMGDの診断基準	日本	○	○	×
Nelson ら ⁵⁾	2011	定義、分類の提唱	国際ワークショップ	○	○	×
Geerling ら ⁶⁾	2011	重症度ごとの治療	国際ワークショップ	×	×	○
Guliani ら ⁷⁾	2018	MGD 重症度と血中脂質の関連	印	×	×	○
Randon ら ⁸⁾	2019	IVCM を用いた新MGD分類	仏	×	○	×
Fu ら ⁹⁾	2019	MGD 重症度分類の試み	中国	×	×	○

oMGD: obstructive MGD(閉塞性MGD), sMGD: seborrheic MGD(脂漏性MGD), IVCN: *in vivo* confocal microscopy(生体共焦点顕微鏡)。

表 4-2 2010 年日本MGDワーキンググループによるMGDの定義と分類

MGDの定義

さまざまな原因によってマイボーム腺の機能が瀰漫性に異常をきたした状態であり、慢性の眼不快感を伴う。

MGDの分類

1. 分泌減少型

- ① 原発性(閉塞性, 萎縮性, 先天性)
- ② 続発性(アトピー, SJS, GVHD, トラコーマ, などに続発する)

2. 分泌増加型

- ① 原発性
- ② 続発性(眼感染症, 脂漏性皮膚炎, などに続発する)

SJS: Stevens-Johnson syndrome(Stevens-Johnson 症候群), GVHD: graft-versus-host disease(移植片対宿主病)。

(文献4より許可を得て転載のうえ改変)

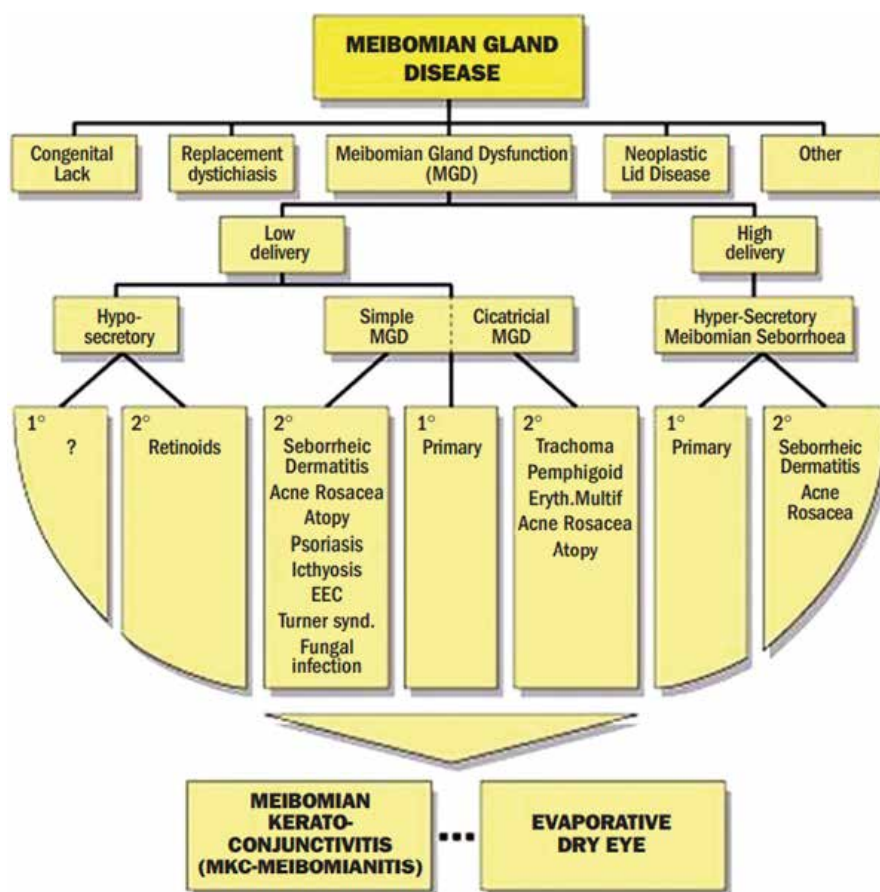


図 4-10 Foulks らによる MGD 分類。

MGD をマイボーム腺疾患の一つに位置づけ、分泌減少型と分泌増加型に大別している。

(文献 1 より許可を得て転載)

ものに詳しい記載がある¹⁾(図 4-10)。この報告では MGD をマイボーム腺疾患の一つとして位置づけ、さらに分泌減少型と分泌増加型に大きく分類している。分泌減少型 MGD はさらに分泌低下型・単純型・瘢痕性に、単純型 MGD は原発性・続発性(脂漏性皮膚炎、酒皰、アトピー性皮膚炎、乾癬などに合併)に細分化され、瘢痕性 MGD には続発性(トラコーマ、類天疱瘡、酒皰、アトピー性皮膚炎などに合併)があるとしている。分泌増加型 MGD は過剰分泌型マイボーム腺脂漏症とはほぼ同義語とし、原発性と続発性(脂漏性皮膚炎や酒皰に合併)に細分化されている。

その後、2010 年に日本の MGD ワーキンググループが発表した分類においても、MGD を分泌減少型と分泌増加型に大きく分類し、分泌減少型 MGD を原発性(閉塞性、萎縮性、先天性)と続発性(アトピー、SJS、GVHD、トラコーマなどに続発)に、分泌増加型 MGD を原発性と続発性(眼感染症、脂漏性皮膚炎などに続発)に分類している⁴⁾(表 4-2)。2011 年 MGD 国際ワークショップによる分類⁵⁾では、MGD を分泌減少型と分泌増加型に大きく分類している点は日本の MGD ワーキンググループの分類と同じであるが、分泌減少型を狭義の

分泌減少型と閉塞型とに分けている点が異なっている(図 4-11)。また、近年、検査所見に基づいた新しい分類も提唱されている。Randon らは生体共焦点顕微鏡(*in vivo* confocal microscopy : IVCN)を用い、マイボーム腺の観察所見に基づいて、MGD を、正常(Type 0)、閉塞性(Type 1)、炎症性(Type 2)、瘢痕性(Type 3)の 4 つに分類している⁸⁾。

分泌増加型 MGD は分泌減少型 MGD と同様に自覚症状とマイボーム腺開口部周囲の異常所見〔眼瞼縁血管拡張、粘膜皮膚移行部(muco-cutaneous junction : MCJ)の移動、眼瞼縁不整〕があるが、眼瞼圧迫でマイボーム腺からの油脂の圧出が亢進しているものとされる³⁾。また Foulks らは特徴的な眼瞼所見に加え、眼表面障害はさまで、マイボーム腺脱落はなく、マイボーム腺油脂量は 0.8 mm 以上で、涙液動態およびマイボーム腺油脂粘度蒸発率は正常という特徴があるとしている¹⁾。

重症度分類

MGD の重症度分類には、TFOS の MGD 国際ワークショップによるものがある⁶⁾¹¹⁾(表 4-3)。ここでは meibum の質と自覚症状、角膜上皮障害から MGD を 4

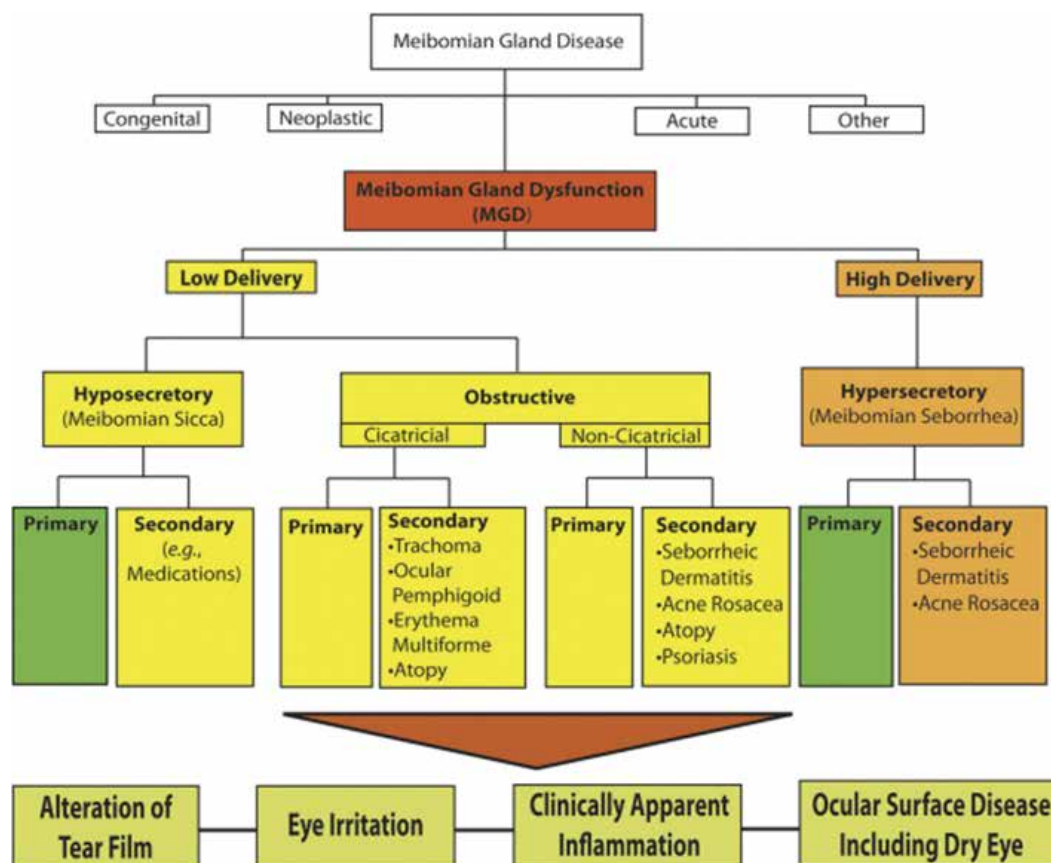


図 4-11 2011 年に発表された TFOS の MGD 国際ワークショップによる分類。

分泌減少型と分泌増加型に大きく分類している点は日本の MGD ワーキンググループの分類と同じであるが、分泌減少型 MGD を狭義の分泌減少型と閉塞型とに分けている点が異なっている。

(文献 5 より許可を得て転載)

表 4-3 2011 年に発表された TFOS の MGD 国際ワークショップによる重症度分類

Stage	MGD Grade	自覚症状	角膜上皮障害
1	meibum の圧出と質に軽微な変化	なし	なし
2	meibum の圧出と質に軽度の変化	微弱～軽度	なし
3	meibum の圧出と質に中程度の変化	中等度	軽度～中等度 (主に周辺部)
4	meibum の圧出と質に重度の変化	重度	重度 (角膜中央部にもあり)

Plus disease: 角結膜の角化, フリクテン, 睫毛乱生症, 霰粒腫, *Demodex* による眼瞼炎など, 付随する眼表面や眼瞼の障害。

(文献 6 より許可を得て転載)

つのステージに分類し、ステージごとの治療も提唱しているが、未だ世界的に統一されたものとは言い難く、各国の研究者らが独自に設定した重症度分類を用いて研究を行っているのが現状である。

Guliani らは、自覚症状と細隙灯顕微鏡による所見、涙液検査所見を組み合わせたスコアリングシステムを作成し、MGD の重症度を 1～4 のステージに分類し、MGD 重症度と血中脂質との関連について述べてい

る⁷⁾。また、Fu らは visual analog scale で評価された自覚症状とマイボーム腺の IVCN 所見、細隙灯顕微鏡による所見、マイボグラフィ、BUT と角膜染色スコアを組み合わせたスコアリングシステムを作成し、MGD の重症度を 3 つに分類し、重症度ごとの各検査スコアの特徴について述べている⁹⁾。

MGD の重症度に関連する臨床所見は、後述の各 CQ で取り上げられているが、便宜上、本稿でもまとめた

表 4-4 MGD の重症度に関連する臨床所見のまとめ

検査機器	所見	関連 CQ 番号	筆頭著者・文献*
細隙灯顕微鏡	meibum の質 角膜上皮障害	6	Geerling ら ⁶⁾ 村戸 ¹¹⁾
	眼瞼縁血管拡張 眼瞼縁不整 眼瞼縁肥厚 マイボーム腺開口部 plugging	3	Arita ら ¹²⁾
Keratograph 5M®	NIBUT 短縮	7	Ji ら ¹³⁾
涙液浸透圧測定器	涙液浸透圧	12	Randon ら ⁸⁾ Fu ら ⁹⁾
Schirmer 試験	涙液分泌量		
共焦点顕微鏡	腺房密度, 腺房面積, 腺房最長径, 腺房最短径の 低値, 腺房間隙の線維化の増加(マイボーム腺構 造喪失)	11	Randon ら ⁸⁾ Zhao ら ¹⁴⁾
マイボグラフィ	腺消失スコア高値	8	Randon ら ⁸⁾ Fu ら ⁹⁾

NIBUT : non invasive tear break-up time(非侵襲的涙液層破壊時間)

* : 文献番号は本 BQ 内でのものであり, 各 CQ での文献番号とは異なる.

(表 4-4).

問題点

これまで発表された定義, 分類の中で他と大きく異なるものはないが, 今後の研究発展のためには世界的な統一が必要である. また, 重症度分類に関しては報告によりさまざまであり, 世界的に統一されたものは存在しない.

今後の課題と方向性

近年, MGD とドライアイの関連が重要視されているが, MGD そのものの分類, 重症度, 治療アルゴリズムなどがまだ確立されているとは言い難い. 今後も世界的な協力と共同研究が望まれる.

文 献

- 1) Foulks GN, Bron AJ : Meibomian gland dysfunction : a clinical scheme for description, diagnosis, classification, and grading. *Ocul Surf* 1 : 107-126, 2003.
- 2) Arita R, Itoh K, Maeda S, Maeda K, Furuta A, Fukuoka S, et al : Proposed diagnostic criteria for obstructive meibomian gland dysfunction. *Ophthalmology* 116 : 2058-2063, 2009.
- 3) Arita R, Itoh K, Maeda S, Maeda K, Furuta A, Tomidokoro A, et al : Proposed diagnostic criteria for seborrheic meibomian gland dysfunction. *Cornea* 29 : 980-984, 2010.
- 4) 天野史郎, 有田玲子, 木下 茂, 横井則彦, 外園千恵, 小室 青, 他 : マイボーム腺機能不全ワーキンググループ : マイボーム腺機能不全の定義と診断基準. *あたらしい眼科* 27 : 627-631, 2010.

- 5) Nelson JD, Shimazaki J, Benitez-del-Castillo JM, Craig JP, McCulley JP, Den S, et al : The international workshop on meibomian gland dysfunction : report of the definition and classification subcommittee. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 52 : 1930-1937, 2011.
- 6) Geerling G, Tauber J, Baudouin C, Goto E, Matsumoto Y, O'Brien T, et al : The international workshop on meibomian gland dysfunction : report of the subcommittee on management and treatment of meibomian gland dysfunction. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 52 : 2050-2064, 2011.
- 7) Guliani BP, Bhalla A, Naik MP : Association of the severity of meibomian gland dysfunction with dyslipidemia in Indian population. *Indian J Ophthalmol* 66 : 1411-1416, 2018.
- 8) Randon M, Aragno V, Abbas R, Liang H, Labbé A, Baudouin C : *In vivo* confocal microscopy classification in the diagnosis of meibomian gland dysfunction. *Eye (Lond)* 33 : 754-760, 2019.
- 9) Fu J, Chou Y, Hao R, Jiang X, Liu Y, Li X : Evaluation of ocular surface impairment in meibomian gland dysfunction of varying severity using a comprehensive grading scale. *Medicine (Baltimore)* 98 : e16547, 2019.
- 10) Korb DR, Henriquez AS : Meibomian gland dysfunction and contact lens intolerance. *J Am Optom Assoc* 51 : 243-251, 1980.
- 11) 村戸ドール : 世界におけるマイボーム腺機能不全の考え方—Tear Film Ocular Surface Study の概略. *あたらしい眼科* 28 : 1063-1066, 2011.
- 12) Arita R, Minoura I, Morishige N, Shirakawa R, Fukuoka S, Asai K, et al : Development of definitive and reliable grading scales for meibomian gland dysfunction. *Am J Ophthalmol* 169 : 125-137,

- 2016.
- 13) **Ji YW, Lee J, Lee H, Seo KY, Kim EK, Kim TI** : Automated measurement of tear film dynamics and lipid layer thickness for assessment of non-Sjögren dry eye syndrome with meibomian gland dysfunction. *Cornea* 36 : 176-182, 2017.
- 14) **Zhao H, Chen JY, Wang YQ, Lin ZR, Wang S** : *In vivo* confocal microscopy evaluation of meibomian gland dysfunction in dry eye patients with different symptoms. *Chin Med J (Engl)* 129 : 2617-2622, 2016.

BQ-3 マイボーム腺機能不全の類縁疾患には何があるか？

(小室 青, 鈴木 智)

総説

はじめに

マイボーム腺は眼瞼の瞼板内に存在する独立皮脂腺であり、その開口部は正常では MCJ より皮膚側に開口している。この解剖学的な位置のため、MGD は眼瞼縁炎、さらには眼表面疾患と関連していることがある。MGD の眼瞼炎の中での位置づけ、マイボーム腺炎の捉え方、そしてその眼表面疾患への影響を明らかにし、概念を統一することは診断・治療のうえで重要と考えられる。

解説

MGD という用語は、臨床的には 1980 年に Korb らにより「マイボーム腺開口部の閉塞によって meibum の分泌が低下し、ドライアイ、コンタクトレンズ不耐症を生じるマイボーム腺の機能障害」として最初に報告された¹⁾。さらに、病理学的にも、1981 年に Jester らにより MGD が導管上皮の過角化によるものであることが報告された²⁾。以降、蒸発亢進型ドライアイの原因として MGD の認知度が上がり、2010 年に日本で³⁾、翌年には、TFOS により、MGD の定義が発表された⁴⁾(BQ-2 参照)。この TFOS の定義には、明らかな炎症所見が認められない分泌減少型 oMGD が含まれている。また、「マイボーム腺機能が障害されている」という MGD の概念は、歴史的には、感染や炎症の明らかな所見を伴う分泌過剰の障害(hypersecretory disorder)を含むものであった^{5)~8)}。これらの歴史的背景をもとに、MGD の類縁疾患は後部眼瞼炎およびマイボーム腺炎とし、眼瞼炎

における MGD の位置づけ、マイボーム腺炎と MGD の関係、さらにマイボーム腺炎の関与する眼表面炎症疾患について解説する。

1. 眼瞼炎、眼瞼縁炎(前部眼瞼炎、後部眼瞼炎)⁹⁾

(図 4-12)

- ・眼瞼炎：眼瞼全体の炎症を表す一般的な用語である。
- ・眼瞼縁炎：眼瞼縁の炎症であり、前部眼瞼炎と後部眼瞼炎の両方を含む。
- ・前部眼瞼炎：眼瞼縁の gray line より前方、特に睫毛根部を中心とした部分の炎症であり、睫毛根部にカラレット(睫毛根部を取り囲むように存在する線維状の付着物)を合併していることが多い。
- ・後部眼瞼炎：眼瞼縁の gray line より後方、後部眼瞼縁の炎症であり、MGD のほか、結膜炎(アレルギー性、細菌性)、酒皰などでも生じる。

MGD と後部眼瞼炎を同義語のように用いている論文があるが、後部眼瞼炎は単に後部眼瞼縁に生じる炎症を指す用語である。MGD は後部眼瞼炎の原因の一つではあるが、MGD と後部眼瞼炎という各用語には互換性はなく、明確に区別されている⁴⁾¹⁰⁾。また、マイボーム腺は前部眼瞼縁には含まれないため、一般的に前部眼瞼炎に MGD は含まれない。ただし、前部眼瞼炎が後部眼瞼縁へ波及することもある。

2. マイボーム腺炎(meibomitis)

TFOS による MGD 国際ワークショップでは、「マイボーム腺炎(meibomitis/meibomianitis)などの用語は、マイボーム腺の炎症を伴う MGD の一部の疾患を表している」とし、「炎症は、MGD の分類や治療において重要であると考えられるが、MGD に常に炎症が存在するわけではないため、この用語は必ずしも一般的ではない」としている⁴⁾。実際、非炎症性(noninflamed)¹¹⁾/非顕在性(nonobvious)¹²⁾oMGD の存在が報告され、MGD が蒸発亢進型ドライアイの主な原因であるとの見解が広く受け入れられている¹⁾。MGD が炎症を伴っているかどうか



図 4-12 眼瞼縁炎。

- a：前部眼瞼炎。睫毛根部に特徴的なカラレットを認めるブドウ球菌性眼瞼炎は前部眼瞼炎の代表例である。この症例では MGD を合併しているが、マイボーム腺開口部周囲の炎症所見は明らかではない。
- b：後部眼瞼炎。マイボーム腺開口部が閉塞し、その周囲に発赤腫脹を伴っているマイボーム腺炎は後部眼瞼炎の代表例である。
- c：閉塞性 MGD。マイボーム腺開口部の閉塞を認めるが、この症例では炎症所見は目立たない。

かについては、長く議論されてきた。1980年以前、マイボーム腺の障害は、中高年期に起こるマイボーム腺の炎症を伴う分泌過剰であり、主に細菌感染(特に黄色ブドウ球菌)による脂漏性眼瞼炎を伴うことが多いと認識されていた¹³⁾。McCulleyらは、眼瞼炎を6つに分類し、うち2つを部分的なマイボーム腺炎を伴う脂漏性眼瞼炎とびまん性のpluggingを認める原発性マイボーム腺炎とした¹⁴⁾。鈴木らは、マイボーム腺炎を「細菌増殖によって生じる」と定義し、眼表面炎症を合併する病態を「マイボーム腺炎角結膜上皮症(MRKC)」と呼称することを提唱している¹⁵⁾¹⁶⁾。

3. マイボーム腺炎と眼表面上皮障害

1) Meibomian keratoconjunctivitis¹⁷⁾

1977年にMcCulleyらによって提唱された病態で、「慢性眼瞼炎の患者でマイボーム腺のうっ滞を特徴とする開口部の閉塞と結膜充血、角膜下方を中心とした点状表層角膜症(superficial punctate keratopathy: SPK)」を特徴とし、SPKは涙液層の安定性の低下によって生じると考察されている。前部および後部眼瞼炎の合併を認め(すなわちマイボーム腺炎を伴っている)、酒皰や脂漏性皮膚炎に合併している症例が全体の3割程度を占める。

2) マイボーム腺炎角結膜上皮症(meibomitis-related keratoconjunctivitis: MRKC)

2000年に鈴木らによって提唱された概念であり、当初は「マイボーム腺炎に関連した角膜上皮症(マイボーム腺炎角膜上皮症, meibomitis-related keratopathy)」と呼称されていたが¹⁵⁾、2007年に「マイボーム腺炎角結膜上皮症(meibomitis-related keratoconjunctivitis: MRKC)」と呼称が変更されている¹⁶⁾。MRKCという疾患概念での「マイボーム腺炎」は、マイボーム腺開口部の閉塞とその周囲の発赤・腫脹が明らかなものであり、細菌増殖によって生じていると考えられている。MRKCは、マイボーム腺炎とともに角膜に結節性細胞浸潤および表層血管侵入を伴う「フリクテン型」と、細胞浸潤はなくSPKが主体となっている「非フリクテン型」の2つに分類される¹⁵⁾¹⁸⁾。MRKCでは、どちらの病型においてもマイボーム腺炎の重症度と眼表面上皮障害の重症度が相関していることから、眼表面上皮障害の治療のために抗菌薬を用いたマイボーム腺炎の治療が必須となる。フリクテン型は若年女性に圧倒的に多く、起炎菌は*Cutibacterium acnes*(*C. acnes*)であると考えられている一方¹⁵⁾¹⁹⁾²⁰⁾、非フリクテン型は若年者および高齢者ともに認められ、起炎菌には*C. acnes*のみならずブドウ球菌の関与も推測されている¹⁵⁾²¹⁾。高齢者のMRKCによるSPKは、ドライアイによるSPKとの鑑別が難しいことがあり、しばしば見過ごされている²¹⁾²²⁾。また、MRKCはマイボーム腺炎とともにoMGDを伴っていることが多い。

3) 酒皰性眼瞼角結膜炎(ocular rosacea), 眼瞼角結膜炎(blepharokeratoconjunctivitis), フリクテン性角結膜炎(phlyctenular keratoconjunctivitis)

欧米では、酒皰にマイボーム腺炎を合併することが多いと認識されている¹⁴⁾。酒皰は、顔面の血管拡張や紅斑を特徴とする皮膚疾患であり、中高年に多く、小児には少ない。また、日本人を含めたアジア人においてもあまりみられない²³⁾。酒皰は、眼瞼炎、マイボーム腺炎、角結膜炎などをしばしば合併し、その場合にはocular rosaceaと呼ばれる。特に、小児および若年者の角膜に細胞浸潤と表層血管侵入を伴う難治性の病態は、(顔面の酒皰を認めない症例であっても)childhood ocular rosacea,あるいはpediatric blepharokeratoconjunctivitis, フリクテン性角結膜炎などと呼称されることがある。これらの疾患は、すべてマイボーム腺炎に関連した眼表面炎症疾患であり、MRKCと同じ疾患カテゴリーに含まれることが示されており、抗菌薬の内服による治療が奏効する²⁰⁾。

4) 霰粒腫(chalazion)

霰粒腫は、「meibumのうっ滞によって引き起こされる慢性・炎症性の肉芽腫(lipo-granuloma)」であるという概念が広く受け入れられている¹³⁾。一般的に霰粒腫に関連するマイボーム腺開口部は閉塞し、meibumは分泌されない。日本のMGDワーキンググループおよびTFOSのMGD国際ワークショップによる分類のいずれにおいても、MGDはマイボーム腺の「瀰漫性」の異常と定義され、霰粒腫のような「局所的」な異常はMGDには含まれず、その他のマイボーム腺疾患に分類されている⁷⁾。実際、霰粒腫は眼表面の涙液異常を生じるとはいえないが、局所的な「炎症を伴うoMGD(マイボーム腺炎)」の重要な徴候であり、MRKC, ocular rosaceaなどの眼表面炎症と関連する疾患の一所見としても重要である。

問題点

BQ-2でまとめられているとおり、日本のMGDワーキンググループおよびTFOSのMGD国際ワークショップによる定義では、MGDは「マイボーム腺の瀰漫性の機能異常」とされている。しかしながら、TFOSの国際ワークショップによる定義にあるように、MGDを「マイボーム腺の導管末端の閉塞を特徴とし、眼表面に影響を及ぼしうる」疾患と捉えるなら、例えば局所的なマイボーム腺開口部の閉塞・炎症がMRKCフリクテン型を生じることから、限局した部位のMGD(focal MGD)も存在し得るという意見もある。

文 献

- 1) Korb DR, Henriquez AS: Meibomian gland dys-

- function and contact lens intolerance. *J Am Optom Assoc* 51 : 243-251, 1980.
- 2) **Jester JV, Nicolaidis N, Smith RE** : Meibomian gland studies : histologic and ultrastructural investigations. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 20 : 537-547, 1981.
 - 3) 天野史郎, 有田玲子, 木下 茂, 横井則彦, 外園千恵, 小室 青, 他 ; マイボーム腺機能不全ワーキンググループ : マイボーム腺機能不全の定義と診断基準. *あたらしい眼科* 27 : 627-631, 2010.
 - 4) **Nichols KK, Foulks GN, Bron AJ, Glasgow BJ, Dogru M, Tsubota K, et al** : The international workshop on meibomian gland dysfunction : executive summary. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 52 : 1922-1929, 2011.
 - 5) **Bron AJ, Benjamin L, Snibson GR** : Meibomian gland disease. Classification and grading of lid changes. *Eye (Lond)* 5 : 395-411, 1991.
 - 6) **Driver PJ, Lemp MA** : Meibomian gland dysfunction. *Surv Ophthalmol* 40 : 343-367, 1996.
 - 7) **Foulks GN, Bron AJ** : Meibomian gland dysfunction : a clinical scheme for description, diagnosis, classification, and grading. *Ocul Surf* 1 : 107-126, 2003.
 - 8) **Bron AJ, Tiffany JM** : The contribution of meibomian disease to dry eye. *Ocul Surf* 2 : 149-165, 2004.
 - 9) **Nelson JD, Shimazaki J, Benitez-del-Castillo JM, Craig JP, McCulley JP, Den S, et al** : The international workshop on meibomian gland dysfunction : report of the definition and classification subcommittee. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 52 : 1930-1937, 2011.
 - 10) **Foulks GN, Nichols KK, Bron AJ, Holland EJ, McDonald MB, Nelson JD** : Improving awareness, identification, and management of meibomian gland dysfunction. *Ophthalmology* 119 : S1-S12, 2012.
 - 11) **Goto E, Monden Y, Takano Y, Mori A, Shimamura S, Shimazaki J, et al** : Treatment of non-inflamed obstructive meibomian gland dysfunction by an infrared warm compression device. *Br J Ophthalmol* 86 : 1403-1407, 2002.
 - 12) **Blackie CA, Korb DR, Knop E, Bedi R, Knop N, Holland EJ** : Nonobvious obstructive meibomian gland dysfunction. *Cornea* 29 : 1333-1345, 2010.
 - 13) **Duke-Elder WS, Mac-Faul PA** : The ocular adnexa, inflammation of the tarsal glands, Part I : Diseases of the eyelids. In *System of Ophthalmology*. Vol. XIII. London, H. Kimpton, 241-242, 1974.
 - 14) **McCulley JP, Dougherty JM, Deneau DG** : Classification of chronic blepharitis. *Ophthalmology* 89 : 1173-1180, 1982.
 - 15) 鈴木 智, 横井則彦, 佐野洋一郎, 木下 茂 : マイボーム腺炎に関連した角膜上皮障害(マイボーム腺炎角膜上皮症)の検討. *あたらしい眼科* 17 : 423-427, 2000.
 - 16) **Suzuki T, Kinoshita S** : Meibomitis-related keratoconjunctivitis in childhood and adolescence. *Am J Ophthalmol* 144 : 160-161, 2007.
 - 17) **McCulley JP, Sciallis GF** : Meibomian keratoconjunctivitis. *Am J Ophthalmol* 84 : 788-793, 1977.
 - 18) **Suzuki T, Mitsuishi Y, Sano Y, Yokoi N, Kinoshita S** : Phlyctenular keratitis associated with meibomitis in young patients. *Am J Ophthalmol* 140 : 77-82, 2005.
 - 19) **Suzuki T** : Meibomitis-related keratoconjunctivitis : implications and clinical significance of meibomian gland inflammation. *Cornea* 31 : S41-S44, 2012.
 - 20) **Suzuki T, Teramukai S, Kinoshita S** : Meibomian glands and ocular surface inflammation. *Ocul Surf* 13 : 133-149, 2015.
 - 21) 鈴木 智, 横井則彦, 木下 茂 : 高齢者におけるマイボーム腺炎角結膜上皮症の臨床像. *あたらしい眼科* 35 : 389-394, 2018.
 - 22) **Suzuki T** : Inflamed obstructive meibomian gland dysfunction causes ocular surface inflammation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 59 : DES94-DES101, 2018.
 - 23) **Browning DJ, Proia AD** : Ocular rosacea. *Surv Ophthalmol* 31 : 145-158, 1986.

—疫学・リスク因子—

BQ-4 マイボーム腺機能不全の有病率はどれくらいか？

(柿栖康二, 天野史郎)

推奨提示

これまでに報告されているマイボーム腺機能不全の有病率は診断基準の違いなどにより報告ごとに異なる。日本での6～96歳の住民を対象としたpopulation-based studyでは¹⁾、マイボーム腺機能不全の有病率は、19歳以下で0%、20代で11.8%、30代で5.6%、40代で21.6%、50代で32.8%、60代で41.9%、70代で48.4%、80代で63.9%であった。

解説

これまでに報告されているMGDの有病率は3.5～74.5%と幅広い^{1)～19)}(表4-5)。これは各報告で使用されたMGDの診断基準の違い、対象となった年齢層の違いなどによると考えられる。また、MGDの診断に自覚症

状があることを必須とするか否かでも有病率は大きく変わる。これを考慮して、症状のあるMGDと症状のないMGD、さらにそれらを足し合わせたMGD全体、それぞれの有病率を示している報告もある。対象年齢はMGDの比較的多く認められる50歳以上を対象とする報告が多いが、それ以下の年齢層を含めている報告もある。

日本での6～96歳の住民を対象としたpopulation-based studyでは¹⁾、MGDの有病率は年齢層が上がるほど高い傾向が認められた。インドからの報告でも同様に、年齢層が上がるほど有病率が上がるという結果であった¹⁷⁾。

人種によるMGDの有病率の違いについては、各国からの報告で用いられている診断基準が異なるため、単純には比較することができない。スペインで行われた白人を対象とした有病率調査⁹⁾と同じ診断基準を用いて日本におけるMGDの有病率を検討した報告がある¹⁴⁾。対象年齢を50歳以上として計算した場合、スペインにおいて症状のあるMGDが10.9%、症状のないMGDが21.4%、MGD全体が32.3%であったのに対して、日本

表 4-5 MGDの有病率に関するこれまでの報告

文献	発行年	国	study type	人数	年齢	女性比率	MGD診断に使われた指標	MGDの有病率
Salisbury Eye Study ²⁾	1997	アメリカ	population-based	2,482	65～84歳	57.7%	カラレットまたはマイボーム腺開口部閉塞所見	3.5%
Shihpai Eye Study ³⁾	2003	台湾	population-based	1,361	65～91歳, 平均72.2歳	39.6%	眼瞼縁血管拡張またはマイボーム腺開口部閉塞所見	MGD全体60.8% 症状あり 20.8% 症状なし 40.0%
Lekhanont ら ⁴⁾	2006	タイ	hospital-based	550	40～78歳, 平均58.8歳	72.5%	眼瞼縁血管拡張またはマイボーム腺開口部閉塞所見 カラレット	46.2%
Uchino ら ⁵⁾	2006	日本	population-based	113	60歳以上, 平均67.5歳	56%	マイボーム腺脱落 meibumの質・圧出	61.9%
Han ら ⁶⁾	2011	韓国	population-based	139	65歳以上	51.8%	マイボーム腺開口部閉塞所見	51.8%
Basak ら ⁷⁾	2012	インド	hospital-based	3,023	30歳以上	51.9%	マイボーム腺開口部閉塞所見	MGD全体31.7% 症状あり 19.0% 症状なし 12.7%
Singapore Malay Eye Study ⁸⁾	2012	シンガポール	population-based	3,271	40～80歳, 平均58.7歳	51.8%	眼瞼縁血管拡張またはマイボーム腺開口部閉塞所見	56.3%
Viso ら ⁹⁾	2012	スペイン	population-based	619	40～96歳, 平均63.4歳	63%	眼瞼縁血管拡張またはマイボーム腺開口部閉塞所見 meibumの質	MGD全体30.5% 症状あり 8.6% 症状なし 21.9%
Shah ら ¹⁰⁾	2015	インド	hospital-based	400	40歳以上, 平均58.6歳	52%	眼瞼縁血管拡張またはマイボーム腺開口部閉塞所見 meibumの質	18.0%
Alghamdi ら ¹¹⁾	2016	アメリカ	hospital-based	233	27～89歳, 平均63歳	9.0%	眼瞼縁血管拡張またはマイボーム腺開口部閉塞所見 meibumの質	59.0%

表 4-5 つづき

文献	発行年	国	study type	人数	年齢	女性比率	MGD 診断に使われた指標	MGD の有病率
Martinez ら ¹²⁾	2016	メキシコ	hospital-based	338	16~85 歳, 平均 45.0 歳	55%	meibum の質	68.0%
Amano ら ¹³⁾	2017	日本	hospital-based	510	50~93 歳, 平均 71.1 歳	59.8%	眼瞼縁異常所見, マイボーム腺開口部閉塞所見	MGD 全体 47.5% 症状あり 18.0% 症状なし 29.5%
Amano ら ¹⁴⁾	2017	日本	hospital-based	510	50~93 歳, 平均 71.1 歳	59.8%	meibum の質・圧出 マイボーム腺開口部閉塞所見	MGD 全体 74.5% 症状あり 11.2% 症状なし 63.6%
Asiedu ら ¹⁵⁾	2018	ガーナ	hospital-based	212	17~40 歳	50.5%	meibum の圧出	MGD 全体 25.5% 症状あり 15.4% 症状なし 10.1%
Cochener ら ¹⁶⁾	2018	フランス	hospital-based	180	36~92 歳, 平均 69.0 歳	56.0%	meibum の質・圧出	54.0%
Hirado-Takushima Study ¹⁾	2019	日本	population-based	616	6~96 歳, 平均 55.5 歳	62.6%	自覚症状, 眼瞼縁異常所見, マイボーム腺開口部閉塞所見	6~19 歳 0% 20~29 歳 11.8% 30~39 歳 5.6% 40~49 歳 21.6% 50~59 歳 32.8% 60~69 歳 41.9% 70~79 歳 48.4% 80 歳以上 63.9%
Chatterjee ら ¹⁷⁾	2020	インド	hospital-based	570	20~84 歳, 平均 49.3 歳	47%	meibum の質・圧出	対象全体 48.4% 20~39 歳 37.3% 40~59 歳 57.1% 60 歳以上 71.0%
Gao ら ¹⁸⁾	2020	中国	population-based	4,404	19~85 歳, 平均 42.2 歳	49.9%	自覚症状, 眼瞼縁血管拡張, マイボーム腺開口部閉塞所見 meibum の質・圧出	対象全体 32.3% 29 歳以下 25.3% 30~39 歳 30.5% 40~49 歳 33.3% 50~59 歳 36.0% 60 歳以上 33.3%
Tehran Geriatric Eye Study ¹⁹⁾	2021	イラン	population-based	3,284	60~97 歳, 平均 68.2 歳	57.8%	自覚症状, meibum の質・圧出	対象全体 71.2% 60~64 歳 64.4% 65~69 歳 69.0% 70~74 歳 74.3% 75~79 歳 78.7% 80 歳以上 82.4%

では症状のある MGD が 11.2%, 症状のない MGD が 63.6%, MGD 全体が 74.5%であった。日本では特に症状のない MGD 症例の有病率と MGD 全体の有病率が高いことが示された。

問題点・バイアス

MGD の診断基準の違いは有病率の評価に大きな影響を与える。眼瞼縁血管拡張またはマイボーム腺開口部閉塞所見(plugging)のいずれかを認めれば MGD と診断するという報告から、自覚症状と眼瞼縁所見, マイボーム腺開口部閉塞所見のすべてを認めた場合に診断するという報告まである。診断基準が厳しくなるほど、有病率は低く評価される。

MGD の診断基準に含まれる指標として、眼瞼縁血管拡張, マイボーム腺開口部閉塞所見(plugging), meibum の量や質などがある。これらの指標は定量的なものではなく、検者間で判定が異なる可能性がある。

MGD による自覚症状の有無については、ドライアイや眼表面疾患の自覚症状の検査のために作成された数種の調査票が用いられている。使用される調査票や判定基準によって、症状の有無の判定が異なる可能性がある。また、MGD の症状については、除外診断(ドライアイや結膜弛緩症といった他の眼表面疾患による症状ではないことのルールアウト)が重要であるが、そうした観点からの報告はこれまで少ない。

今後の課題と方向性

世界的に広く使用されている MGD の診断基準というものはない。日本では2010年にMGDワーキンググループが分泌減少型 MGD の診断基準を提案し²⁰⁾、それ以降、国内で行われた MGD の有病率調査の多くで、この診断基準が使われてきた。また、診断基準で使用される指標の中で定量性が少ないものでも、検者間の評価の一致が得られるように指標の標準化を試みる検討が行われている²¹⁾。さらに、診断基準で使用する自覚症状質問票については数種のものがあり、MGD の自覚症状の聴取における優劣などについては、今後の評価が待たれる。このような、診断基準やそれに使われる指標、自覚症状質問票などの標準化が今後の課題と考えられる。また、病態の理解の進展とともに、診断基準やそれに使われる指標、自覚症状調査票は、継続的にブラッシュアップされていくべきである。

文 献

- 1) Arita R, Mizoguchi T, Kawashima M, Fukuoka S, Koh S, Shirakawa R, et al : Meibomian gland dysfunction and dry eye are similar but different based on a population-based study : the Hira-do-Takushima study in Japan. *Am J Ophthalmol* 207 : 410-418, 2019.
- 2) Schein OD, Muñoz B, Tielsch JM, Bandeen-Roche K, West S : Prevalence of dry eye among the elderly. *Am J Ophthalmol* 124 : 723-728, 1997.
- 3) Lin PY, Tsai SY, Cheng CY, Liu JH, Chou P, Hsu WM : Prevalence of dry eye among an elderly Chinese population in Taiwan : the Shihpai Eye Study. *Ophthalmology* 110 : 1096-1101, 2003.
- 4) Lekhanont K, Rojanaporn D, Chuck RS, Vongthongsri A : Prevalence of dry eye in Bangkok, Thailand. *Cornea* 25 : 1162-1167, 2006.
- 5) Uchino M, Dogru M, Yagi Y, Goto E, Tomita M, Kon T, et al : The features of dry eye disease in a Japanese elderly population. *Optom Vis Sci* 83 : 797-802, 2006.
- 6) Han SB, Hyon JY, Woo SJ, Lee JJ, Kim TH, Kim KW : Prevalence of dry eye disease in an elderly Korean population. *Arch Ophthalmol* 129 : 633-638, 2011.
- 7) Basak SK, Pal PP, Basak S, Bandyopadhyay A, Choudhury S, Sar S : Prevalence of dry eye diseases in hospital-based population in West Bengal, Eastern India. *J Indian Med Assoc* 110 : 789-794, 2012.
- 8) Siak JJ, Tong L, Wong WL, Cajucom-Uy H, Rosman M, Saw SM, et al : Prevalence and risk factors of meibomian gland dysfunction : the Singapore Malay eye study. *Cornea* 31 : 1223-1228, 2012.
- 9) Viso E, Rodríguez-Ares MT, Abellenda D, Oubiña B, Gude F : Prevalence of asymptomatic and symptomatic meibomian gland dysfunction in the general population of Spain. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 53 : 2601-2606, 2012.
- 10) Shah S, Jani H : Prevalence and associated factors of dry eye : Our experience in patients above 40 years of age at a Tertiary Care Center. *Oman J Ophthalmol* 8 : 151-156, 2015.
- 11) Alghamdi YA, Mercado C, McClellan AL, Batawi H, Karp CL, Galor A : Epidemiology of meibomian gland dysfunction in an elderly population. *Cornea* 35 : 731-735, 2016.
- 12) Martinez JD, Galor A, Ramos-Betancourt N, Lisker-Cervantes A, Beltrán F, Ozorno-Zárate J, et al : Frequency and risk factors associated with dry eye in patients attending a tertiary care ophthalmology center in Mexico City. *Clin Ophthalmol* 10 : 1335-1342, 2016.
- 13) Amano S, Inoue K : Estimation of prevalence of meibomian gland dysfunction in Japan. *Cornea* 36 : 684-688, 2017.
- 14) Amano S, Inoue K : Clinic-based study on meibomian gland dysfunction in Japan. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 58 : 1283-1287, 2017.
- 15) Asiedu K, Kyei S, Dzasimatu SK, Morny EKA : Meibomian gland dysfunction in a youthful clinical sample in Ghana. *Optom Vis Sci* 95 : 349-353, 2018.
- 16) Cochener B, Cassan A, Omiel L : Prevalence of meibomian gland dysfunction at the time of cataract surgery. *J Cataract Refract Surg* 44 : 144-148, 2018.
- 17) Chatterjee S, Agrawal D, Sharma A : Meibomian gland dysfunction in a hospital-based population in Central India. *Cornea* 39 : 634-639, 2020.
- 18) Gao JG, Chen J, Tang Y, Chen DN : Prevalence of meibomian gland dysfunction in staffs and faculty members of a Chinese university. *Int J Ophthalmol* 13 : 1667-1670, 2020.
- 19) Hashemi H, Asharlous A, Aghamirsalim M, Yekta A, Pourmatin R, Sajjadi M, et al : Meibomian gland dysfunction in geriatric population : Tehran Geriatric Eye Study. *Int Ophthalmol* 41 : 2539-2546, 2021.
- 20) 天野史郎, 有田玲子, 木下 茂, 横井則彦, 外園千恵, 小室 青, 他 ; マイボーム腺機能不全ワーキンググループ : マイボーム腺機能不全の定義と診断基準. *あたらしい眼科* 27 : 627-631, 2010.
- 21) Arita R, Minoura I, Morishige N, Shirakawa R, Fukuoka S, Asai K, et al : Development of definitive and reliable grading scales for meibomian gland dysfunction. *Am J Ophthalmol* 169 : 125-137, 2016.

BQ-5 マイボーム腺機能不全の発症と関連のある因子 (年齢, 眼部因子, 外的因子)には何があるか?

(川島素子, 柿栖康二, 須磨崎さやか)

推奨提示

多くの研究で加齢に伴いマイボーム腺機能不全が増加・増悪することが示唆されている。また、性別に関しては、男性と閉経後の女性に多いとする報告がある。そのほか、アジア人、地方居住者、端末表示装置作業、喫煙、ソフトコンタクトレンズ装用、緑内障点眼薬の投与などがマイボーム腺機能不全のリスク因子としてあげられる。また眼手術の既往とマイボーム腺機能不全の関連も指摘されている。

解説

さまざまな論文で MGD 発症に関するリスク因子が報告されており、特に年齢に関しては多くの研究でリスク因子であるとされている(表 4-6)。日本で行われた平戸度島研究によると、男女いずれも年齢とともに有病率が上がり、80 歳以上の有病率が最も高かったとされている¹⁾。性別に関しては、男性^{1)~3)}と閉経後の女性^{3)~5)}に多いとする報告があり、ホルモンとの関連が示唆されている。しかし、性別に関して有意差がなかったとの報告も複数ある^{6)~9)}。人種に関しては、ニュージーランドにおいてアジア人と白人の MGD 有病率を比較した報告があり、アジア人においてマイボーム腺機能の低下が指摘されている。理由についてはまだ解明されていない点が多いが、瞬目との関連が指摘されている¹⁰⁾。地域に関して

は、中国からの報告があり、北部在住民においてマイボーム腺機能の低下を示唆する結果であった⁵⁾。しかし、この結果は環境汚染との関連も指摘されており、中国以外では結果が異なる可能性がある。都市部と地方での MGD 有病率を比較した研究では、地方民においてマイボーム腺機能が低下しているという結果であった¹¹⁾。喫煙と MGD 発症の関連を調査した研究によると、マイボーム腺開口部異常所見と meibum の質が喫煙者においてより悪かったという結果であった¹²⁾。しかし、喫煙者と非喫煙者との間に有意差がないとする研究もある³⁾⁴⁾⁹⁾。端末表示装置(visual display terminal: VDT)作業者を対象とした研究では、74.3%に MGD を認め、MGD のある作業員において眼不快症状と作業時間に有意な相関があるとしている¹³⁾。また眼手術の既往についても MGD との関連が指摘されており、白内障手術^{14)~19)}、屈折矯正手術¹⁹⁾、経結膜眼窩底骨折整復術²⁰⁾、全層角膜移植術²¹⁾などで術後に MGD が増悪したとの報告がある。その他局所因子として、緑内障点眼薬^{22)~25)}、眼 *Demodex* 症^{26)~28)}、ソフトコンタクトレンズ(soft contact lens: SCL)装用^{29)~31)}、放射線治療³²⁾、義眼³³⁾、アイライナー³⁴⁾の使用も MGD の所見が有意に高かったと報告されている。

問題点・バイアス

研究ごとに MGD の定義や評価基準が異なり、また対象となる年齢や性別比率も異なる。そのためリスク因子に関する結果として、それぞれ違いが出ている可能性がある。

表 4-6 MGD 発症のリスク因子に関する報告

文献	発行年	国	対象	MGD 診断基準	リスク因子
Hom ら ³⁵⁾	1990	アメリカ	398 人	meibum 圧出なし、あるいは粘度の高い meibum	年齢
Singapore Malay Study ら ³⁾	2012	シンガポール	3,271 人(マレー人, 平均 58 歳)	マイボーム腺開口部血管拡張・閉塞所見	男性, 閉経後の女性, 瞼裂斑, 拡張期高血圧, ARB 内服
Jang ら ³³⁾	2013	韓国	片眼が義眼である 30 人(平均 46 歳)		義眼
Machalińska ら ²⁹⁾	2015	ポーランド	SCL 装用者 82 眼(平均 34 歳)と非 SCL 装用者 62 眼(平均 34 歳)		SCL 装用
Alghamdi ら ³⁶⁾	2016	アメリカ	233 人(平均 63 歳, 91%が男性)	マイボーム腺開口部異常血管所見, meibum の質	年齢
Mocan ら ²²⁾	2016	トルコ	緑内障点眼薬使用者 70 人(平均 65 歳)と健常者 45 人		緑内障点眼薬
Woo ら ³²⁾	2017	韓国	放射線治療患者 40 名(平均 46 歳)と健常者 60 名(平均 45 歳)		放射線治療
Amano ら ⁶⁾	2017	日本	白内障手術施行予定 510 人(平均 71 歳)	マイボーム腺開口部周囲異常・閉塞所見	年齢
Luo ら ²⁶⁾	2017	中国	眼 <i>Demodex</i> 症患者 60 人 vs. ドライアイ患者 45 人(いずれも 35 歳以下)		眼 <i>Demodex</i> 症

表 4-6 つづき

Lee ら ²⁴⁾	2018	韓国	正常眼圧緑内障患者45人(平均60歳)と健常者40人(平均60歳)		プロスタグランジン関連緑内障点眼薬
Wong ら ²³⁾	2018	ニュージーランド	片眼が開放隅角緑内障または高眼圧症患者33人, 18歳以上		緑内障点眼薬
Rabensteiner ら ²⁷⁾	2018	オーストリア	眼 <i>Demodex</i> 症患者(平均59歳)と健常者137人(平均54歳)		眼 <i>Demodex</i> 症
Li ら ³⁰⁾	2018	中国	SCL 装用者116人, HCL 装用者4人, オルソケラトロジー装用者21人(平均28歳)		CL 装用
The Hirado-Takushima study ¹⁾	2019	日本	616人(平均55歳, 6~96歳)	自覚症状, マイボーム腺開口部周囲異常・閉塞所見	男性, 年齢, 脂質異常症治療
Chatterjee ら ³⁷⁾	2020	インド	570人(平均49歳)	meibum の質・圧出	年齢(症候性MGDは年齢とともに減少)
Lee ら ²⁵⁾	2019	韓国	片眼が正常眼圧緑内障患者30人(平均61歳)		緑内障点眼薬
Wu ら ²⁸⁾	2019	中国	眼 <i>Demodex</i> 症28人(平均24歳)と非眼 <i>Demodex</i> 症22人(平均20歳)		眼 <i>Demodex</i> 症
Gao ら ⁸⁾	2020	中国	4,040人(大学職員)	マイボーム腺開口部閉塞・異常所見, 自覚症状	年齢
Hassanzadeh ら ³⁸⁾	2021		メタアナリシス		男性, 年齢, アジア人
Li ら ⁵⁾	2020	中国	2,900人(平均44歳)	自覚症状, LMS, meibum の質・圧出	北部在住民
Wang ら ³⁹⁾	2020	ニュージーランド	372人(平均39歳)	ドライアイの診断, 涙液油層, マイボグラフィ所見	年齢, 東アジア人, 片頭痛, 甲状腺疾患, 経口避妊薬
Gu ら ³¹⁾	2020	中国	CL 装用者85人(平均26歳)と非CL 装用者63人(平均23歳)		CL 装用
Prabhasawat ら ³⁴⁾	2020	タイ	アイライナー使用者21人と健常者21人		アイライナー使用
Tulsyan ら ⁴⁾	2021	ネパール	400人	眼瞼周囲異常所見, 自覚症状, 瞬目率, BUT, Schirmer 試験	年齢, 高血圧, 糖尿病, 閉経後の女性, 高LDL

ARB : angiotensin II receptor blockers, CL : contact lens(コンタクトレンズ), SCL : soft CL(ソフトコンタクトレンズ), HCL : hard CL(ハードコンタクトレンズ), LMS : lid margin abnormality score, LDL : low density lipoprotein.

今後の課題と方向性

地域や人種差に関する報告が少なく, 今後, MGD の共通の評価基準でのさらなる調査が必要と考える。

文 献

- 1) Arita R, Mizoguchi T, Kawashima M, Fukuoka S, Koh S, Shirakawa R, et al : Meibomian gland dysfunction and dry eye are similar but different based on a population-based study : the Hirado-Takushima study in Japan. *Am J Ophthalmol* 207 : 410-418, 2019.
- 2) Hashemi H, Asharlous A, Aghamirsalim M, Yekta A, Pourmatin R, Sajjadi M, et al : Meibomian gland dysfunction in geriatric population : Tehran geriatric eye study. *Int Ophthalmol* 41 : 2539-2546, 2021.
- 3) Siak JJ, Tong L, Wong WL, Cajucom-Uy H, Rosman M, Saw SM, et al : Prevalence and risk factors of meibomian gland dysfunction : the Singapore Malay eye study. *Cornea* 31 : 1223-1228, 2012.
- 4) Tulsyan N, Gupta N, Agrawal N : Risk factors associated with meibomian gland dysfunction : a Hospital Based Study. *Nepal J Ophthalmol* 13 : 59-64, 2021.
- 5) Li Y, Lu J, Zhou Q, Wang C, Zeng Q, Chen T, et al : Analysis of clinical and regional distribution characteristics of obstructive meibomian gland dysfunction in China : a multicenter study. *Curr Eye Res* 45 : 1373-1379, 2020.
- 6) Amano S, Inoue K : Estimation of prevalence of meibomian gland dysfunction in Japan. *Cornea* 36 : 684-688, 2017.
- 7) Asiedu K, Kyei S, Dzasimatu SK, Morny EKA : Meibomian gland dysfunction in a youthful clinical sample in Ghana. *Optom Vis Sci* 95 : 349-353, 2018.
- 8) Gao JG, Chen J, Tang Y, Chen DN : Prevalence of meibomian gland dysfunction in staffs and faculty

- members of a Chinese university. *Int J Ophthalmol* 13 : 1667–1670, 2020.
- 9) Hashemi H, Rastad H, Emamian MH, Fotouhi A : Meibomian gland dysfunction and its determinants in Iranian adults : a population-based study. *Cont Lens Anterior Eye* 40 : 213–216, 2017.
 - 10) Craig JP, Lim J, Han A, Tien L, Xue AL, Wang MTM : Ethnic differences between the Asian and Caucasian ocular surface : a co-located adult migrant population cohort study. *Ocul Surf* 17 : 83–88, 2019.
 - 11) Osae EA, Ablordepey RK, Horstmann J, Kumah DB, Steven P : Clinical dry eye and meibomian gland features among dry eye patients in rural and urban Ghana. *Clin Ophthalmol* 14 : 4055–4063, 2020.
 - 12) Wang S, Zhao H, Huang C, Li Z, Li W, Zhang X, et al : Impact of chronic smoking on meibomian gland dysfunction. *PLoS One* 11 : e0168763, 2016.
 - 13) Fenga C, Aragona P, Cacciola A, Spinella R, Di Nola C, Ferreri F, et al : Meibomian gland dysfunction and ocular discomfort in video display terminal workers. *Eye (Lond)* 22 : 91–95, 2008.
 - 14) Choi YJ, Park SY, Jun I, Choi M, Seo KY, Kim EK, et al : Perioperative ocular parameters associated with persistent dry eye symptoms after cataract surgery. *Cornea* 37 : 734–739, 2018.
 - 15) Han KE, Yoon SC, Ahn JM, Nam SM, Stulting RD, Kim EK : Evaluation of dry eye and meibomian gland dysfunction after cataract surgery. *Am J Ophthalmol* 157 : 1144–1150, 2014.
 - 16) Jung JW, Han SJ, Nam SM, Kim TI, Kim EK, Seo KY : Meibomian gland dysfunction and tear cytokines after cataract surgery according to preoperative meibomian gland status. *Clin Exp Ophthalmol* 44 : 555–562, 2016.
 - 17) Kim JS, Lee H, Choi S, Kim EK, Seo KY, Kim TI : Assessment of the tear film lipid layer thickness after cataract surgery. *Semin Ophthalmol* 33 : 231–236, 2018.
 - 18) Qiu JJ, Sun T, Fu SH, Yu YF, You ZP, Zhang Q : A study of dry eye after cataract surgery in MGD patients. *Int Ophthalmol* 40 : 1277–1284, 2020.
 - 19) Jung JW, Kim JY, Chin HS, Suh YJ, Kim TI, Seo KY : Assessment of meibomian glands and tear film in post-refractive surgery patients. *Clin Exp Ophthalmol* 45 : 857–866, 2017.
 - 20) Kim JA, Lee YJ, Jang SY : Meibomian gland dysfunction in patients who underwent transconjunctival approach surgery for inferior orbital wall fractures. *J Craniofac Surg* 30 : 1891–1893, 2019.
 - 21) Kim KY, Chung B, Kim EK, Seo KY, Jun I, Kim TI : Changes in ocular surface and meibomian gland after penetrating keratoplasty. *BMC Ophthalmol* 21 : 85, 2021.
 - 22) Mocan MC, Uzunosmanoglu E, Kocabeyoglu S, Karakaya J, Irkeç M : The association of chronic topical prostaglandin analog use with meibomian gland dysfunction. *J Glaucoma* 25 : 770–774, 2016.
 - 23) Wong ABC, Wang MTM, Liu K, Prime ZJ, Danesh-Meyer HV, Craig JP : Exploring topical anti-glaucoma medication effects on the ocular surface in the context of the current understanding of dry eye. *Ocul Surf* 16 : 289–293, 2018.
 - 24) Lee TH, Sung MS, Heo H, Park SW : Association between meibomian gland dysfunction and compliance of topical prostaglandin analogs in patients with normal tension glaucoma. *PLoS One* 13 : e0191398, 2018.
 - 25) Lee SM, Lee JE, Kim SI, Jung JH, Shin J : Effect of topical glaucoma medication on tear lipid layer thickness in patients with unilateral glaucoma. *Indian J Ophthalmol* 67 : 1297–1302, 2019.
 - 26) Luo X, Li J, Chen C, Tseng S, Liang L : Ocular demodicosis as a potential cause of ocular surface inflammation. *Cornea* 36 : S9–S14, 2017.
 - 27) Rabensteiner DF, Aminfar H, Boldin I, Schwantzer G, Horwath-Winter J : The prevalence of meibomian gland dysfunction, tear film and ocular surface parameters in an Austrian dry eye clinic population. *Acta Ophthalmol* 96 : e707–e711, 2018.
 - 28) Wu M, Wang X, Han J, Shao T, Wang Y : Evaluation of the ocular surface characteristics and *Demodex* infestation in paediatric and adult blepharokeratoconjunctivitis. *BMC Ophthalmol* 19 : 67, 2019.
 - 29) Machalińska A, Zakrzewska A, Adamek B, Safranow K, Wiszniewska B, Parafiniuk M, et al : Comparison of morphological and functional meibomian gland characteristics between daily contact lens wearers and nonwearers. *Cornea* 34 : 1098–1104, 2015.
 - 30) Li W, Sun X, Wang Z, Zhang Y : A survey of contact lens-related complications in a tertiary hospital in China. *Cont Lens Anterior Eye* 41 : 201–204, 2018.
 - 31) Gu T, Zhao L, Liu Z, Zhao S, Nian H, Wei R : Evaluation of tear film and the morphological changes of meibomian glands in young Asian soft contact lens wearers and non-wearers. *BMC Ophthalmol* 20 : 84, 2020.
 - 32) Woo YJ, Ko J, Ji YW, Kim TI, Yoon JS : Meibomian gland dysfunction associated with periocular radiotherapy. *Cornea* 36 : 1486–1491, 2017.
 - 33) Jang SY, Lee SY, Yoon JS : Meibomian gland dysfunction in longstanding prosthetic eye wearers. *Br J Ophthalmol* 97 : 398–402, 2013.
 - 34) Prabhasawat P, Chirapapaisan C, Chitkornkijsin C, Pinitpuwadol W, Saiman M, Veeraburinin A : Eyeliner induces tear film instability and meibomian gland dysfunction. *Cornea* 39 : 473–478, 2020.
 - 35) Hom MM, Martinson JR, Knapp LL, Paugh JR : Prevalence of meibomian gland dysfunction. *Optom Vis Sci* 67 : 710–712, 1990.
 - 36) Alghamdi YA, Mercado C, McClellan AL,

- Batawi H, Karp CL, Galor A** : Epidemiology of meibomian gland dysfunction in an elderly population. *Cornea* 35 : 731–735, 2016.
- 37) **Chatterjee S, Agrawal D, Sharma A** : Meibomian gland dysfunction in a hospital-based population in Central India. *Cornea* 39 : 634–639, 2020.
- 38) **Hassanzadeh S, Varmaghani M, Zarei-Ghanavati S, Heravian Shandiz J, Azimi Khorasani A** : Global prevalence of meibomian gland dysfunction : a systematic review and meta-analysis. *Ocul Immunol Inflamm* 29 : 66–75, 2021.
- 39) **Wang MTM, Vidal-Rohr M, Muntz A, Diprose WK, Ormonde SE, Wolffsohn JS, et al** : Systemic risk factors of dry eye disease subtypes : a New Zealand cross-sectional study. *Ocul Surf* 18 : 374–380, 2020.

BQ-6 マイボーム腺機能不全の発症と関連のある因子 (全身的因子, 全身疾患)には何があるか?

(鈴木 崇, 内野美樹, 岩下紘子)

推奨提示

マイボーム腺機能不全の発症のリスク因子として, 全身疾患では, 糖尿病, 脂質代謝異常, 高血圧, 甲状腺機能亢進症がある. さらに, 眼部にも炎症を引き起こす酒皰, Sjögren 症候群, Stevens-Johnson 症候群, 移植片対宿主病は, マイボーム腺機能不全の発症と関連がある可能性が高い. また, 性ホルモンに影響する閉経, アンドロゲン減少もマイボーム腺機能不全の発症に関係している.

解説

MGD のリスク因子として生活習慣病である糖尿病^{1)~4)}, 高血圧³⁾⁵⁾⁶⁾, 脂質異常症^{6)~10)}が報告されている(表 4-7). 特に, 脂質異常症 [low-density lipoprotein (LDL) 高値] は, 高いエビデンスをもって, MGD の発症に関与していることが報告されている⁹⁾. 体内の脂質代謝がマイボーム腺内の脂質構成などに影響することで, MGD の発症に関与している可能性が考えられる. 甲状腺疾患^{11)~16)}は, MGD の発症リスクとして報告されている. 特に甲状腺機能亢進症および甲状腺眼症は,

MGD の発症に関与しており, 眼球突出による物理的なマイボーム腺への影響が考えられる. また, 眼部に炎症を生じる炎症性疾患においても, MGD の有病率が高く, 発症に関与していることが推測されている. 特に, Sjögren 症候群 (Sjögren syndrome : SS)^{17)~21)}, 移植片対宿主病 (graft-versus-host disease : GVHD)^{22)~24)}, 酒皰^{1)25)~27)}, Stevens-Johnson 症候群 (Stevens-Johnson syndrome : SJS)²⁸⁾では MGD の合併率が高く, マイボーム腺への炎症が発症に関連していることが推測される. 一方, 性ホルモンの増減に関わる全身の事象 (閉経⁵⁾⁶⁾²⁹⁾, アンドロゲン減少³⁰⁾³¹⁾, 前立腺肥大³²⁾)も MGD 発症のリスク因子として報告されていることから, 性ホルモンが MGD の発症に関与していると考えられる.

問題点・バイアス

調査した文献ごとにマイボーム腺の評価法が異なっており, MGD の定義も統一されていないため, 対象とした疾患にバイアスがかかっている可能性がある. また, 多くの報告でドライアイとの重複がみられており, 全身疾患や全身状態が MGD 発症に直接的に関与しているのか, あるいはドライアイの状態を介して間接的な関連がみられるのかについては明らかでない. さらに, 単一疾患がリスクに関与しているかを検討した文献が多く, 多くの疾患の複合的な解析に関する論文が少ない. そのため, MGD の発症に関わる全身因子の関連性について

表 4-7 MGD 発症のリスク因子(全身的因子, 全身疾患)に関する報告

著者・文献	発行年	国	対象	リスク因子	評価内容
Zengin ら ²⁵⁾	1995	トルコ	酒皰患者 43 名(眼型 28 名, 皮膚型 15 名)vs. 健常者 50 名	眼型酒皰	眼型酒皰では Schirmer 値, BUT, マイボーム腺機能が健常群より有意に低下
Shimazaki ら ¹⁷⁾	1998	日本	SS 27 眼 27 名 vs. Non-SS ドライアイ 27 眼 27 名	SS	SS ではマイボーム腺脱落が non-SS より有意に高い
Cermak ら ³⁰⁾	2003	US	CAIS 9 名 vs. 非 CAIS の女性 10 名, 男性 21 名	CAIS	CAIS はマイボーム腺の変化と有意な関連性があり, ドライアイ所見や症状を増加
Tamer ら ³¹⁾	2006	トルコ	MGD 64 名 vs. 非 MGD のドライアイ患者 vs. 正常群	アンドロゲン	非自己免疫性ドライアイの MGD 患者のアンドロゲンは非 MGD や正常群と比べ激減
Ban ら ²²⁾	2011	日本	cGVHD 関連ドライアイ患者 17 眼 9 名 vs. ドライアイなし造血幹細胞移植患者 8 名 16 眼	GVHD	cGVHD 関連ドライアイ群ではマイボーム腺腺房密度が有意に低い
Viso ら ¹⁾	2012	スペイン	スペイン系白人 619 名(男性 229 名, 女 390 名)	糖尿病, 心血管疾患, 酒皰, RA	無症状 MGD では糖尿病, 心血管疾患と関連, 有症状 MGD では酒皰と RA と関連あり
Siak ら ⁵⁾	2012	シンガポール	シンガポール在住 40~80 歳のマレー人 3,280 名(データ解析は 3,271 名)	男性, 閉経後の女性, 高血圧	全年齢群の男性, 閉経後の女性, 高血圧で MGD 罹患率が高い
Kim ら ¹¹⁾	2015	韓国	甲状腺眼症 51 名 vs. 正常 31 名	甲状腺機能亢進症	甲状腺眼症では MGD 罹患頻度が高く, マイボグラフィスコアと OSDI, BUT において有意差あり
Shamsheer ら ²⁾	2015	インド	糖尿病 100 名 vs. 正常者(男性 116 名, 女性 84 名)	糖尿病	MGD 重症度頻度では糖尿病患者が有意に多い
Palamar ら ²⁶⁾	2015	トルコ	酒皰患者 18 名 vs. 健常者 19 名	酒皰	OSDI と Oxford scale score, 下眼瞼と上下眼瞼の meiboscore は酒皰群で高い

表 4-7 つづき

著者・文献	発行年	国	対象	リスク因子	評価内容
Engel ら ²³⁾	2015	ドイツ	眼型 GVHD 患者 86 名 vs. 健常者 30 名	GVHD	眼型 GVHD 患者群ではマイボーム腺の消失が健常者より有意に増加
Machalińska ら ²⁷⁾	2016	ポーランド	酒皰患者 41 名 vs. 健常者 44 名	酒皰	酒皰群では眼瞼縁異常スコアとマイボーム腺の減少に有意な相関あり
Alghamdi ら ³²⁾	2016	US	233 名(平均 63 歳, 91% が男性)	睡眠時無呼吸症候群患者, 前立腺肥大症	白人のほうが黒人よりも眼瞼の異常血管分布あり. 睡眠時無呼吸症候群患者, 前立腺肥大症は異常血管分布と関連あり
Hashemi ら ³⁾	2017	イラン	4,700 名(男性 1,931 名, 女性 2,769 名)	高血圧, HDL, 糖尿病	高血圧, HDL, 糖尿病, 教育期間と MGD に相関あり
Golebiowski ら ²⁹⁾	2017	オーストラリア	ドライアイの閉経女性 46 名(閉経後 13.7±6.4 年)	閉経	E2(17β-エストラジオール), 眼瞼縁血管拡張, はマイボーム腺分泌の質の悪化と関連
Chen ら ⁸⁾	2017	台湾	中年齢 1,329 名	高 LDL, 高中性脂肪	LDL コレステロール, 空腹時中性脂肪値は無症候性 MGD のリスク因子
Park ら ¹²⁾	2018	韓国	甲状腺眼症患者 30 名(男性 8 名, 女性 22 名)	甲状腺機能亢進症	臨床活動性スコアと meiboscore に有意な相関があり
Sullivan ら ¹⁸⁾	2018	US	原発 SS 11 名, 続発 SS 16 名, non-SS-MGD 14 名, 健常者 17 名	SS	原発 SS と続発 SS 患者は MGD と関連あり
Kuriakose ら ⁹⁾	2018	systematic review	脂質異常症と MGD 論文 4 篇	脂質異常症	MGD と脂質異常症には強い正の相関あり. 総コレステロール, LDL, HDL と中性脂肪は有意な関連因子
Wang ら ¹³⁾	2018	台湾	甲状腺眼症 17 名 31 眼	甲状腺機能亢進症(甲状腺眼症)	clinical activity score の高い甲状腺眼症のほうが MGD 重症度は高い
Zang ¹⁹⁾	2018	中国	SS 患者 22 名 22 眼 vs. 非 SS 蒸発亢進型ドライアイ(ADDE)22 名 22 眼	SS	SS 群では NIBUT, 上眼瞼のマイボーム腺脱落, 角膜染色はより重度だが症状との関連性は低い
Kang ら ²⁰⁾	2018	韓国	SS ドライアイ 31 名 vs. non-SS ドライアイ 30 名 vs. 健常者 35 名	SS	SS と non-SS 群では健常者と比べ NIBUT は短く, meiboscore, マイボーム腺分泌能, meibum の質のスコアは高い
Sandra Johanna ら ⁴⁾	2019	スペイン	40 歳以上の 2 型糖尿病男性 37 名 vs. 非糖尿病 36 名	糖尿病	糖尿病 52 名で MGD があり(71.23%), 対照群(66.6%)と有意差あり
Park ら ¹⁴⁾	2019	韓国	甲状腺眼症 98 名 vs. ドライアイ 62 名	甲状腺機能亢進症(甲状腺眼症)	甲状腺眼症では上眼瞼の meiboscore はドライアイより有意に高い
Choi ら ²¹⁾	2019	韓国	慢性 GVHD 関連ドライアイ(cGVHD)30 名, SS 35 名, MGD 35 名, 健常者 35 名	SS, GVHD	慢性 GVHD 関連ドライアイ群では meiboscore, マイボーム腺圧出スコア, meibum の質スコアが有意に高い
Arita ら ⁷⁾	2019	日本	平戸度島住民 356 名(男性 133 名, 女性 223 名)	脂質異常症治療薬服用者, 高齢, 男性	MGD(日本の診断基準)のリスク因子は脂質異常症治療, 高齢, 男性
Lekhanont ら ²⁸⁾	2019	タイ	SJS 患者 32 名(男性 15 名, 女性 17 名, 42.2±17.7 歳)	SJS	23 名(71.9%)で meibum の分泌が得られず, 部分的または全体のマイボーム腺消失が全例でみられた
Wang ら ¹⁵⁾	2020	ニュージーランド	オークランド在住 15 年以上で 16 歳以上の 372 名(男性 150 名, 女性 222 名, 21~85 歳)	甲状腺疾患, 経口避妊薬療法	95 名(26%)が MGD で年齢, 東アジア人, 片頭痛, 甲状腺疾患, 経口避妊薬療法が有意なリスク因子であった
Irfan ら ¹⁰⁾	2020	インド	116 名(脂質異常症のない MGD 患者 58 名と脂質異常症のない正常者 58 名)	脂質代謝異常	コレステロールと中性脂肪値の上昇と MGD 重症度は有意な関連性があった. LDL レベルと MGD 重症度には有意な関連があった
Tulsyan ら ⁶⁾	2021	ネパール	30 歳以上の MGD 患者 400 名	高 LDL, 高血圧, 閉経	高血圧, 閉経, 高 LDL は, MGD の有意なリスク因子であった
Altin Ekin ら ¹⁶⁾	2021	トルコ	橋本病患者 105 名 210 眼 vs. 対照群 105 名	橋本病	橋本病患者群ではマイボーム腺分泌の低下と眼瞼異常スコア, マイボグラフィスコアと脱落面積の増加が有意に認められた
Dikmetas ら ²⁴⁾	2021	US	cGVHD 続発ドライアイ患者 22 名 vs. 健常者 28 名	GVHD	cGVHD 群ではマイボグラフィスコアと角膜下基底神経叢密度の悪化, BUT, Schirmer 値の低下, 角膜染色スコアの増加が有意に認められた

BUT: tear film break-up time(涙液層破壊時間), SS: Sjögren syndrome(Sjögren 症候群), CAIS: complete androgen insensitivity syndrome(完全型アンドロゲン不応症), RA: rheumatoid arthritis(関節リウマチ), cGVHD: chronic GVHD(慢性 GVHD), OSDI: ocular surface disease index.

は不明な点が多い。

今後の課題と方向性

MGD の共通の病態・定義のもとに、全身リスク因子を多面的に解析する前向き研究が必要である。

文 献

- 1) Viso E, Rodríguez-Ares MT, Abelenda D, Oubiña B, Gude F : Prevalence of asymptomatic and symptomatic meibomian gland dysfunction in the general population of Spain. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 53 : 2601-2606, 2012.
- 2) Shamsheer RP, Arunachalam C : A clinical study of meibomian gland dysfunction in patients with diabetes. *Middle East Afr J Ophthalmol* 22 : 462-446, 2015.
- 3) Hashemi H, Rastad H, Emamian MH, Fotouhi A : Meibomian gland dysfunction and its determinants in Iranian adults : a population-based study. *Cont Lens Anterior Eye* 40 : 213-216, 2017.
- 4) Sandra Johanna GP, Antonio LA, Andrés GS : Correlation between type 2 diabetes, dry eye and Meibomian glands dysfunction. *J Optom* 12 : 256-262, 2019.
- 5) Siak JJ, Tong L, Wong WL, Cajucom-Uy H, Rosman M, Saw SM, et al : Prevalence and risk factors of meibomian gland dysfunction : the Singapore Malay eye study. *Cornea* 31 : 1223-1228, 2012.
- 6) Tulsyan N, Gupta N, Agrawal N : Risk factors associated with meibomian gland dysfunction : a hospital based study. *Nepal J Ophthalmol* 13 : 59-64, 2021.
- 7) Arita R, Mizoguchi T, Kawashima M, Fukuoka S, Koh S, Shirakawa R, et al : Meibomian gland dysfunction and dry eye are similar but different based on a population-based study : the Hira-do-Takushima study in Japan. *Am J Ophthalmol* 207 : 410-418, 2019.
- 8) Chen A, Chen HT, Chen HC, Chen YT, Hwang YH, Sun CC, et al : Asymptomatic meibomian gland dysfunction and cardiovascular disease risk factors in a middle-aged population in Taiwan- a cross-sectional analysis. *Sci Rep* 7 : 4935, 2017.
- 9) Kuriakose RK, Braich PS : Dyslipidemia and its association with meibomian gland dysfunction : a systematic review. *Int Ophthalmol* 38 : 1809-1816, 2018.
- 10) Irfan KSA, Agrawal A, Singh A, Mittal SK, Samanta R, Shrinkhal : Association of lipid profile with severity of meibomian gland dysfunction. *Nepal J Ophthalmol* 12 : 216-235, 2020.
- 11) Kim YS, Kwak AY, Lee SY, Yoon JS, Jang SY : Meibomian gland dysfunction in Graves' orbitopathy. *Can J Ophthalmol* 50 : 278-282, 2015.
- 12) Park J, Kim J, Lee H, Park M, Baek S : Functional and structural evaluation of the meibomian gland using a LipiView interferometer in thyroid eye disease. *Can J Ophthalmol* 53 : 373-379, 2018.
- 13) Wang CY, Ho RW, Fang PC, Yu HJ, Chien CC, Hsiao CC, et al : The function and morphology of meibomian glands in patients with thyroid eye disease : a preliminary study. *BMC Ophthalmol* 18 : 90, 2018.
- 14) Park J, Baek S : Dry eye syndrome in thyroid eye disease patients : the role of increased incomplete blinking and meibomian gland loss. *Acta Ophthalmol* 97 : e800-e806, 2019.
- 15) Wang MTM, Vidal-Rohr M, Muntz A, Diprose WK, Ormonde SE, Wolffsohn JS, et al : Systemic risk factors of dry eye disease subtypes : a New Zealand cross-sectional study. *Ocul Surf* 18 : 374-380, 2020.
- 16) Altin Ekin M, Karadeniz Ugurlu S, Egrilmez ED, Oruk GG : Ocular surface changes in Hashimoto's thyroiditis without thyroid ophthalmopathy. *Eye Contact Lens* 47 : 32-37, 2021.
- 17) Shimazaki J, Goto E, Ono M, Shimmura S, Tsubota K : Meibomian gland dysfunction in patients with Sjögren syndrome. *Ophthalmology* 105 : 1485-1488, 1998.
- 18) Sullivan DA, Dana R, Sullivan RM, Krenzer KL, Sahin A, Arica B, et al : Meibomian gland dysfunction in primary and secondary Sjögren syndrome. *Ophthalmic Res* 59 : 193-205, 2018.
- 19) Zang S, Cui Y, Cui Y, Fei W : Meibomian gland dropout in Sjögren's syndrome and non-Sjögren's dry eye patients. *Eye (Lond)* 32 : 1681-1687, 2018.
- 20) Kang YS, Lee HS, Li Y, Choi W, Yoon KC : Manifestation of meibomian gland dysfunction in patients with Sjögren's syndrome, non-Sjögren's dry eye, and non-dry eye controls. *Int Ophthalmol* 38 : 1161-1167, 2018.
- 21) Choi W, Ha JY, Li Y, Choi JH, Ji YS, Yoon KC : Comparison of the meibomian gland dysfunction in patients with chronic ocular graft-versus-host disease and Sjögren's syndrome. *Int J Ophthalmol* 12 : 393-400, 2019.
- 22) Ban, Y, Ogawa Y, Ibrahim OM, Tatematsu Y, Kamoi M, Uchino M, et al : Morphologic evaluation of meibomian glands in chronic graft-versus-host disease using *in vivo* laser confocal microscopy. *Mol Vis* 17 : 2533-2543, 2011.
- 23) Engel LA, Wittig S, Bock F, Sauerbier L, Scheid C, Holtick U, et al : Meibography and meibomian gland measurements in ocular graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant* 50 : 961-967, 2015.
- 24) Dikmetas O, Kocabeyoglu S, Mocan MC : The association between meibomian gland atrophy and corneal subbasal nerve loss in patients with chronic ocular graft-versus-host disease. *Curr Eye Res* 46 : 796-801, 2021.
- 25) Zengin N, Tol H, Gündüz K, Okudan S, Balevi S,

- Endoğru H** : Meibomian gland dysfunction and tear film abnormalities in rosacea. *Cornea* 14 : 144–146, 1995.
- 26) **Palamar M, Degirmenci C, Ertam I, Yagci A** : Evaluation of dry eye and meibomian gland dysfunction with meibography in patients with rosacea. *Cornea* 34 : 497–499, 2015.
- 27) **Machalińska A, Zakrzewska A, Markowska A, Safranow K, Wiszniewska B, Parafiniuk M, et al** : Morphological and functional evaluation of meibomian gland dysfunction in rosacea patients. *Curr Eye Res* 41 : 1029–1034, 2016.
- 28) **Lekhanont K, Jongkhajornpong P, Sontichai V, Anothaisintawee T, Nijvipakul S** : Evaluating dry eye and meibomian gland dysfunction with meibography in patients with Stevens-Johnson syndrome. *Cornea* 38 : 1489–1494, 2019.
- 29) **Golebiowski B, Badarudin N, Eden J, You J, Hampel U, Stapleton F** : Does endogenous serum oestrogen play a role in meibomian gland dysfunction in postmenopausal women with dry eye? *Br J Ophthalmol* 101 : 218–222, 2017.
- 30) **Cermak JM, Krenzer KL, Sullivan RM, Dana MR, Sullivan DA** : Is complete androgen insensitivity syndrome associated with alterations in the meibomian gland and ocular surface? *Cornea* 22 : 516–521, 2003.
- 31) **Tamer C, Oksuz H, Sogut S** : Androgen status of the nonautoimmune dry eye subtypes. *Ophthalmic Res* 38 : 280–286, 2006.
- 32) **Alghamdi YA, Mercado C, McClellan AL, Batawi H, Karp CL, Galor A** : Epidemiology of meibomian gland dysfunction in an elderly population. *Cornea* 35 : 731–735, 2016.

—診断・検査—

CQ-1 マイボーム腺機能不全の診断基準として用いられているものには何があるか？

(島崎 潤, 坂根由梨, 高 静花)

推奨提示

日本では2010年にマイボーム腺機能不全ワーキンググループが提案した分泌減少型マイボーム腺機能不全の診断基準が用いられることが多いが、国際的に統一された診断基準はなく、研究ごとに自覚症状、眼瞼縁の異常、マイボーム腺分泌物(meibum)の質的・量的変化、マイボグラフィの所見などを独自に組み合わせて設定した基準が用いられていることも多い。有病率などの疫学調査や、異なる研究間で治療法・検査方法の有効性を比較するには、共通の診断基準が用いられていることが望まれる。分泌増加型マイボーム腺機能不全など他のサブタイプも含め、国際的に統一された診断基準を確立していく必要がある。

解説

今回我々は、二次スクリーニングで33篇の文献を検討し、そのうちMGDの診断に関する論文10篇^{1)~10)}を選出した(表4-8)。日本では、2010年にMGDワーキンググループが分泌減少型MGDの診断基準を、自覚症状、マイボーム腺開口部周囲異常所見、マイボーム腺開口部閉塞所見の3項目すべてが陽性のものとすることを提唱

し¹⁾(表4-9)、以降の日本の分泌減少型MGDの研究では、この診断基準が用いられていることが多い^{11)~13)}。TFOSのMGD国際ワークショップによる報告²⁾では、明確な診断基準は提示されていないが、症候性MGDの主な特徴として、自覚症状、マイボーム腺の脱落、meibumの変化、眼瞼の形態変化があげられており、それぞれの評価方法について解説されている。一般的な眼科外来でのMGD診療における検査・診断の手順も提案されており、①自覚症状の問診、②瞬目速度と間隔の測定、③下眼瞼の涙液メニスカス高の測定、④涙液浸透圧(可能な場合)、⑤フルオレセイン染色によるBUTの測定、⑥角結膜の染色スコア、⑦Schirmer試験または綿糸法とまず侵襲の少ない涙液検査から行い、最後にMGDについて⑧眼瞼の形態変化、⑨圧出したmeibumの質的・量的変化、⑩マイボーム腺脱落の程度を定量的に評価することで、MGDおよびドライアイ全般の診断とともに、MGDに関連したドライアイについても評価できると推奨している。また、検査結果をもとにした病期分類とレベルごとの治療方法も提唱しており(表4-10)、このTFOSの報告をもとに診断を行っている臨床研究も多い^{14)~16)}。しかし、meibumやマイボグラフィのgrade分類など、診断のもとになる検査の評価方法が複数あり、今後さらなる検討が必要なることも指摘されている。世界的にみるとMGDの診断基準はまだ確立してはいえ、自覚症状、眼瞼の形態変化、meibumの量的・質的变化、マイボーム腺脱落の程度などから、い

表 4-8 二次スクリーニングで選出された論文

文献・著者	国	主な内容
天野ら ¹⁾	日本	MGD ワーキンググループで分泌減少型 MGD の定義と診断基準を提唱
Tomlinson ら ²⁾		TFOS の MGD 国際ワークショップによる MGD の診断と評価方法についての報告
Nelson ら ³⁾		TFOS の MGD 国際ワークショップによる MGD の定義と分類についての報告
Shimazaki ら ⁴⁾	日本	眼不快感がある患者が MGD 所見を有する割合と、他の臨床所見との関連を検討
Arita ら ⁵⁾	日本	分泌減少型 MGD と ADDE の鑑別に有用なパラメータを検討
Mathers ら ⁶⁾	アメリカ	クラスター分析により、ドライアイ、眼瞼炎、MGD、酒皰様皮膚炎の鑑別に有用な検査項目を検討
Arita ら ⁷⁾	日本	分泌減少型 MGD の診断に有用な検査を検討し、感度・特異度を報告
Giannaccare ら ⁸⁾	イタリア	分泌減少型 MGD の非侵襲的診断に有用な検査を検討し、感度・特異度を報告
Xiao ら ⁹⁾	ノルウェー	分泌減少型 MGD 診断へのマイボグラフィを用いた形態学的評価の有用性と感度・特異度を報告
Arita ら ¹⁰⁾	日本	分泌増加型 MGD の診断に有用な検査を検討し、感度・特異度を報告

ADDE : aqueous deficient dry eye (涙液減少型ドライアイ)。

表 4-9 2010 年日本 MGD ワーキンググループにおける分泌減少型 MGD の診断基準

以下の3項目が陽性のものを分泌減少性 MGD と診断する。

1. 自覚症状
眼不快感, 異物感, 乾燥感, 圧迫感などの自覚症状がある。
2. マイボーム腺開口部周囲異常所見
① 血管拡張 ② MCJ の前方または後方移動 ③ 眼瞼縁不整
①～③のうち1項目以上あるものを陽性とする。
3. マイボーム腺開口部閉塞所見
① マイボーム腺開口部閉塞所見(plugging, pouting, ridge など) ② 拇指による眼瞼の中等度圧迫でマイボーム腺からの油脂の圧出が低下している
①, ②の両方を満たすものを陽性とする。

(文献1より許可を得て転載)

表 4-10 文献2の MGD 病期分類

病期	症状の頻度と重症度	OSDI Grade (0~100)	MGD Grade	meibum の 質スコア [†] (0~24)
レベル0 正常	症状なし	0	異常なし	0
レベル1 無症候性	無症候 or たまに症状がある	0~12	無症候性の非自明な MGD, 圧出時のみ meibum の質の変化, マイボーム腺の消失なし	1~5
レベル2 軽微な症候性	時々症状がある 環境因子により誘発	0~12	散在する腺から圧出した meibum の質の変化はわずかで, マイボーム腺の消失はないか軽微である	6~10
レベル3 軽度の症候性	しばしば症状がある 活動にいくつかの制限	13~22	meibum の質が軽度に変化, 眼瞼縁の徴候が時折みられる, 軽度のマイボーム腺消失がみられる	11~15
レベル4 中等度の症候性	ほとんどの時に症状がある 活動にたびたび制限	23~32	meibum の混濁と粘性が中程度に増加, plugging, 眼瞼縁の血管増生, 開口部の消失, 中程度のマイボーム腺消失がみられる	16~20
レベル5 重度の症候性	いつも症状がある 重度/障害がある/恒常的	33~100	顕著なびまん性 MGD, 瘢痕性または非瘢痕性, 複数の眼瞼縁の徴候, 眼瞼縁の変形および顕著な血管拡張, 重度のマイボーム腺消失	21~24

自覚症状に関する12項目の質問票で0~100で評価。

[†]: meibum の質スコア。0: 透明(clear), 1: 混濁あり(cloudy), 2: 混濁, 残屑あり(cloudy with debris), 3: 練り歯磨き様(thick, like toothpaste)。下眼瞼の中央1/3の8腺を0~3で評価して合計スコアを算出(0~24)。

(文献2より許可を得て転載のうえ改変)

くつかの項目を組み合わせた独自の基準を研究ごとに用いているのが現状である。この診断基準の不一致は、異なる研究間でアウトカムを比較する妨げとなっている。それに対して、従来の診断基準から MGD の診断や他疾患との鑑別に有用な新たな基準を提案する試みもいくつか報告されている。

我々が選出した論文のうち7篇^{4)~10)}は、MGD の診断や鑑別に有用な新たな基準を検討した臨床研究であった(表4-11)。Shimazaki らは眼不快感を有する人の64.6%で分泌減少型 MGD がみられ、マイボーム腺開口部閉塞

とマイボーム腺の脱落があるものは、正常者に比べ有意に角結膜上皮障害が強く、涙液の蒸発量が増進していることを報告した⁴⁾。Arita らは ADDE と分泌減少型 MGD の鑑別について検討し、自覚症状と眼瞼縁の異常(眼瞼縁スコア)、マイボグラフィで観察されるマイボーム腺の消失面積(meiboscore)の3つすべての異常で分泌減少型 MGD を診断した場合、ADDE との鑑別の感度は68%, 特異度は80%であったと報告した⁵⁾。Mathers らはドライアイ, 眼瞼炎, MGD, 酒皸様皮膚炎の鑑別に有用な検査をクラスター分析で検討しており、マイボー

表 4-11 MGD 診断に有用な検査に関する論文

著者・文献	検討内容	リクルート時の診断基準	有用な検査	診断の結果
Shimazaki ら ⁴⁾	眼症状のある人の分泌減少型 MGD 率と正常者との差	症状、マイボーム腺開口部の閉塞または腺の脱落	症状、眼縁異常 マイボグラフィ	眼不快感のある人の 64.6% で MGD 所見がみられた。マイボーム腺開口部閉塞と腺の脱落があるものは、角結膜上皮障害が強く涙液の蒸発量が亢進。
Arita ら ⁵⁾	分泌減少型 MGD と ADDE の鑑別	日本の oMGD 診断基準 ADDE は Schirmer 値 ≤ 5 mm	症状、眼縁異常 マイボグラフィ	自覚症状、眼縁スコア、meiboscore* の 3 つすべての異常で分泌減少型 MGD と診断した場合、ADDE との鑑別の感度は 68%、特異度は 80%。
Mathers ら ⁶⁾	ドライアイ、眼瞼炎、MGD、酒皰様皮膚炎の鑑別	左記疾患と診断された患者で詳細な基準はなし	マイボグラフィ、meibum、Schirmer 値、涙液蒸発量	マイボーム腺脱落、meibum の質と圧出量、Schirmer 値、涙液蒸発量から、患者群を 9 つに分類し、カットオフ値を報告。
Arita ら ⁷⁾	分泌減少型 MGD の診断に有用な検査	症状、眼縁の異常 ≥ 1 、meibum 圧出低下	症状、眼縁異常 マイボグラフィ	自覚症状、眼縁スコア、meiboscore* のうち 2 つが異常で分泌減少型 MGD と診断した場合の感度は 84.9%、特異度は 96.7%。
Giannaccare ら ⁸⁾	分泌減少型 MGD の非侵襲的診断に有用な検査	症状、MGD 徴候(眼縁か meibum の異常) ≥ 1	BUT マイボグラフィ	BUT ≤ 9.6 秒またはマイボーム腺消失面積 $\geq 20\%$ のどちらかで分泌減少型 MGD と診断した場合の感度は 86.2%、特異度は 38.5%。両方を満たした場合の感度は 39.3%、特異度は 85.6%。
Xiao ら ⁹⁾	形態学的評価の分泌減少型 MGD 診断への有用性	meibum の質的・量的変化	マイボグラフィ	meibograde [†] のカットオフ値を 1.5 とした場合の分泌減少型 MGD 診断感度は 93%、特異度は 97%。6 か所以上の腺の歪みをカットオフ値にした場合の感度は 93%、特異度 90%。
Arita ら ¹⁰⁾	分泌増加型 MGD の診断に有用な検査	症状、眼縁の異常 ≥ 1 、meibum 分泌増加	症状、眼縁異常	自覚症状、眼縁スコアの両方が異常で分泌増加型 MGD と診断した場合の感度は 100%、特異度は 96.7%。

BUT：涙液層破壊時間。

*：meiboscore. 0：マイボーム腺の消失面積 0，1：1/3 未満，2：1/3 以上 2/3 未満，3：2/3 以上。上下眼瞼の合計スコア。

†：meibograde. 0：マイボーム腺の消失面積 0～25%，1：26～50%，2：51～75%，3：>75%。上下眼瞼の合計スコア。

ム腺の脱落、meibum の質と圧出量、Schirmer 値、涙液蒸発量が鑑別に有用であったと報告している⁶⁾。その際に分泌減少型 MGD と分泌増加型 MGD について分類のためのカットオフ値を設定している。また、MGD 診断の感度と特異度を報告している研究もあり、Arita らは自覚症状、眼縁スコア、meiboscore のうち 2 つの異常で分泌減少型 MGD と診断した場合の感度は 84.9%、特異度は 96.7% であったと報告した⁷⁾。Giannaccare らは分泌減少型 MGD の非侵襲的な診断に有用な検査を検討し、BUT が ≤ 9.6 秒もしくはマイボグラフィによるマイボーム腺の消失面積が $\geq 20\%$ のどちらかで分泌減少型 MGD と診断した場合の感度は 86.2%、特異度は 38.5% であり、両方を満たした場合の感度は 39.3%、特異度は 85.6% であったと報告した⁸⁾。Xiao らはマイボグラフィによる形態学的評価が分泌減少型 MGD の診断に有用であるとし、マイボーム腺の消失面積(meibograde)を基準にした場合の感度は 93%、特異度は 97% であり、6 か所以上のマイボーム腺の歪みをカットオフ値にした場合の感度は 93%、特異度は 90% であったと報告している⁹⁾。MGD の分泌減少型以外のサブタイプの診断基準に関してはほとんど報告がないが、前述の Mathers らの報告⁶⁾や、Arita らが分泌増加型 MGD に有用な検査を検討しており、自覚症状および眼縁スコアの両方が ≥ 2 で診断の感度が 100%、特異度が 96.7% であったとしている¹⁰⁾。しかし、分泌減少型以外の MGD のサブタイプは

診断や分類方法に関して不明な点も多く、明確な診断基準とするには不十分と思われる。

以上のように良好な感度と特異度を示す新たな基準がいくつか提案されており、今後これらの基準が活用されていく可能性があるが、まだ検討数が少ないため、さらに多数例での研究を重ねて慎重に吟味する必要がある。

問題点・バイアス

MGD の診断基準には統一されたものがなく、ある程度傾向はみられるものの研究ごとに異なった診断基準が用いられていることが多い。また、評価方法に関して、例えば meibum を圧出する手法やスコアリング方法など細かな点も異なっている可能性があり、研究間の比較が困難である。加えて、分泌減少型 MGD 以外のサブタイプに関する診断基準はほとんど明確になっていない。

今後の課題と方向性

国際的に確立された診断基準がないことは、他の研究と有病率や検査方法、治療方法の有効性など比較をするうえで、制約の一つとなっている。研究の発展のためにも、診断基準や評価手法の統一を行っていくことが望ましい。

文 献

- 1) 天野史郎, 有田玲子, 木下 茂, 横井則彦, 外園

- 千恵, 小室 青, 他; マイボーム腺機能不全ワーキンググループ: マイボーム腺機能不全の定義と診断基準. あたらしい眼科 27 : 627-631, 2010.
- 2) **Tomlinson A, Bron AJ, Korb DR, Amano S, Paugh JR, Pearce EI, et al** : The international workshop on meibomian gland dysfunction : report of the diagnosis subcommittee. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 52 : 2006-2049, 2011.
 - 3) **Nelson JD, Shimazaki J, Benitez-del-Castillo JM, Craig JP, McCulley JP, Den S, et al** : The international workshop on meibomian gland dysfunction : report of the definition and classification subcommittee. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 52 : 1930-1937, 2011.
 - 4) **Shimazaki J, Sakata M, Tsubota K** : Ocular surface changes and discomfort in patients with meibomian gland dysfunction. *Arch Ophthalmol* 113 : 1266-1270, 1995.
 - 5) **Arita R, Itoh K, Maeda S, Maeda K, Tomidokoro A, Amano S** : Efficacy of diagnostic criteria for the differential diagnosis between obstructive meibomian gland dysfunction and aqueous deficiency dry eye. *Jpn J Ophthalmol* 54 : 387-391, 2010.
 - 6) **Mathers WD, Choi D** : Cluster analysis of patients with ocular surface disease, blepharitis, and dry eye. *Arch Ophthalmol* 122 : 1700-1704, 2004.
 - 7) **Arita R, Itoh K, Maeda S, Maeda K, Furuta A, Fukuoka S, et al** : Proposed diagnostic criteria for obstructive meibomian gland dysfunction. *Ophthalmology* 116 : 2058-2063, 2009.
 - 8) **Giannaccare G, Vigo L, Pellegrini M, Sebastiani S, Carones F** : Ocular surface workup with automated noninvasive measurements for the diagnosis of meibomian gland dysfunction. *Cornea* 37 : 740-745, 2018.
 - 9) **Xiao J, Adil MY, Olafsson J, Chen X, Utheim ØA, Ræder S, et al** : Diagnostic test efficacy of meibomian gland morphology and function. *Sci Rep* 22 : 17345, 2019.
 - 10) **Arita R, Itoh K, Maeda S, Maeda K, Furuta A, Tomidokoro A, et al** : Proposed diagnostic criteria for seborrheic meibomian gland dysfunction. *Cornea* 29 : 980-984, 2010.
 - 11) **Arita R, Minoura I, Morishige N, Shirakawa R, Fukuoka S, Asai K, et al** : Development of definitive and reliable grading scales for meibomian gland dysfunction. *Am J Ophthalmol* 169 : 125-137, 2016.
 - 12) **Amano S, Inoue K** : Estimation of prevalence of meibomian gland dysfunction in Japan. *Cornea* 36 : 684-688, 2017.
 - 13) **Vaidya A, Kakizaki H, Takahashi Y** : Postoperative changes in status of meibomian gland dysfunction in patients with involutional entropion. *Int Ophthalmol* 40 : 1397-1402, 2020.
 - 14) **Yin Y, Gong L** : The evaluation of meibomian gland function, morphology and related medical history in Asian adult blepharokeratoconjunctivitis patients. *Acta Ophthalmol* 95 : 634-638, 2017.
 - 15) **Adil MY, Xiao J, Olafsson J, Chen X, Lagali NS, Ræder S, et al** : Meibomian gland morphology is a sensitive early indicator of meibomian gland dysfunction. *Am J Ophthalmol* 200 : 16-25, 2019.
 - 16) **Deng Y, Wang Q, Luo Z, Li S, Wang B, Zhong J, et al** : Quantitative analysis of morphological and functional features in meibography for meibomian gland dysfunction : diagnosis and grading. *EClinicalMedicine* 40 : 101132, 2021.

CQ-2 マイボーム腺機能不全の自覚症状の特徴と、適切な聴取方法は何か？

(永原裕紀子, 福井正樹)

推奨提示

マイボーム腺機能不全の自覚症状としては、眼不快感、異物感、乾燥感、圧迫感、疼痛、灼熱感、流涙、眼精疲労、霧視、掻痒感、眼脂、羞明などがある。マイボーム腺機能不全の診断において、これらの自覚症状の聴取を行うことを強く推奨する。ただし、マイボーム腺機能不全とそれ以外の眼表面疾患を鑑別する特徴的な自覚症状に関しては強い根拠が示されておらず、現時点では特定できていない。

解説

MGD の自覚症状の特徴と、適切な聴取方法について、診断基準から確認した。日本では 2010 年に MGD ワーキンググループによる MGD の定義と診断基準が提唱され¹⁾、定義として「さまざまな原因によってマイボーム腺の機能が瀰漫性に異常をきたした状態であり、慢性の眼不快感を伴う」が示された。また、MGD の中で臨床で多数認める分泌減少型 MGD の診断基準の中に「眼不快感、異物感、乾燥感、圧迫感など」の自覚症状が含まれている。一方、2011 年に TFOS の MGD 国際ワークショップからも MGD の診断基準が提唱され²⁾、その基準でも自覚症状を伴うことが前提となっている。ただし、MGD 国際ワークショップの診断基準では自覚症状のない状態も MGD の臨床的前段階としてあることに言及している。日本における白内障手術を受けた 50 歳以上の患者を対象とした調査では、症状のある MGD の有病率が 18.0%、症状のない MGD の有病率が 29.5% であり、症状のある MGD のほうが症状のない MGD よりドライアイ症状が強いとする報告³⁾があり、症状のない状態も MGD の臨床的前段階としてあり得ることを支持する。また、症状のある MGD において、眼瞼に関する自覚症状(かゆみ、異物感、痛み)が MGD を示唆する可能性についても検討されているが、特徴的な自覚症状によって他の眼表面疾患と鑑別するのは難しいと述べられている。自覚症状を評価する質問票としては、McMonnies Questionnaire⁴⁾、Schein Questionnaire⁵⁾、Ocular Surface Disease Index(OSDI)⁶⁾、Dry Eye Questionnaire⁷⁾、Ocular Comfort Index⁸⁾、Standard Patient Evaluation of Eye Dryness Questionnaire(SPEED)⁹⁾などがある。詳細は「CQ-1 MGD の診断基準として用いられているものには何があるか？」に譲るが、MGD の診断基準を検討した研究に自覚症状が含まれていない報告^{10)~12)}も認める。

実際に MGD の検査や治療効果を評価した研究では、

これらの質問票やオリジナルの質問票、また日本では上記に加えて独自のドライアイ質問票である Dry Eye related Quality of life Score(DEQS)¹³⁾が使用されていることがあり、MGD 治療の前後で質問票の自覚症状の程度に有意差を示す報告¹⁴⁾¹⁵⁾がある。

自覚症状と MGD の関連性を検討した研究は少ないが、オリジナルの質問票が MGD に関連し同時に BUT や角膜フルオレセイン染色スコア(cornal fluorescein score : CFS)に関連する¹⁶⁾、OSDI が共焦点顕微鏡所見に関連する¹⁷⁾、涙液油層厚(lipid layer thickness : LLT)は SPEED と相関するが OSDI とは相関しない¹⁸⁾、オリジナルの質問票と meiboscore は相関しない¹⁹⁾と、さまざまな結果の報告がある。

MGD の診断に自覚症状がどの程度有用かを検討した研究として、Arita ら²⁰⁾は自覚症状、眼瞼縁異常所見、meiboscore、meibum スコア、SPK、BUT、Schirmer 値のそれぞれにおいて MGD 診断の receiver operating characteristic(ROC)曲線を作成し、この中で自覚症状の area under the curve が 0.948(95% 信頼区間 : 0.912~0.984)と最も高いことを報告している。また、Fu ら²¹⁾は、「乾燥感、異物感、疼痛、灼熱感、流涙、眼精疲労、霧視、掻痒感、眼脂、羞明」の項目が涙液メニスカス高、BUT、CFS、眼瞼縁所見、meibum 圧出、meibum スコア、meiboscore、マイボーム腺脱落率、マイボーム腺スコア、共焦点顕微鏡所見のうちのいずれかと相関を認めるかを検討しているが、特徴的な症状の特定には至らず、自覚症状と炎症の関連性を示唆するにとどまっている。MGD に特化した自覚症状の質問票の作成を検討したのが Paugh ら²²⁾である。Schein Questionnaire を改訂し、「乾燥感(dryness)、ざらざら感(gritty)、灼熱感(burning)、発赤(redness)、霧視(vision fluctuate, blurry)、眼精疲労(tiredness)、不快感(uncomfortable sensation)、異物感(foreign body sensation)、掻痒感(itching)、刺激感(irritation)、疼痛(soreness)、ひりひり感(scratchy)」の 12 項目を頻度と程度に分けた計 24 項目で Rasch 分析を行い、最終的に「乾燥感(dryness)、ざらざら感(gritty)、灼熱感(burning)、霧視(vision fluctuate, blurry)、掻痒感(itching)、疼痛(soreness)、ひりひり感(scratchy)」の 7 項目を頻度と程度に分けた計 14 項目の質問票を作成した。この質問票は、元の Schein Questionnaire と相関があること、MGD 治療による効果を判別できること、BUT との相関がないこと(ドライアイと鑑別するため)が示され、MGD 診断に特異的な質問票として報告された。

問題点・バイアス

特定の単一の自覚症状から MGD を診断できるとする報告はなく、また、自覚症状のどの項目で MGD の感

度・特異度が高値となるかについては報告が少ない。Aritaら²⁰⁾の報告はMGD診断に自覚症状が重要であることを、Fuら²¹⁾は自覚症状のどの項目がMGDの検査結果と相関するかを、そしてPaughら²²⁾は自覚症状のどの項目を組み合わせるとMGD診断により特異的な質問票になるかを検討しており、進歩を認めるが、現時点でそれらがMGD診断にどの程度有用であるかの検証は行われていない。

今後の課題と方向性

MGDの診断には自覚症状の聴取が重要であること、また、その中に特徴的な自覚症状や組み合わせがある可能性までは示されている。今後は、その再現性や診断、治療評価の判定での有効性について検証する必要がある。

文 献

- 1) 天野史郎, 有田玲子, 木下 茂, 横井則彦, 外園千恵, 小室 青, 他; マイボーム腺機能不全ワーキンググループ: マイボーム腺機能不全の定義と診断基準. あたらしい眼科 27 : 627-631, 2010.
- 2) Tomlinson A, Bron AJ, Korb DR, Amano S, Paugh JR, Pearce EI, et al : The international workshop on meibomian gland dysfunction : report of the diagnosis subcommittee. Invest Ophthalmol Vis Sci 52 : 2006-2049, 2011.
- 3) Amano S and Inoue K : Estimation of prevalence of meibomian gland dysfunction in Japan. Cornea 36 : 684-688, 2017.
- 4) McMonnies CW : Key questions in a dry eye history. J Am Optom Assoc 57 : 512-517, 1986.
- 5) Schein OD, Muñoz B, Tielsch JM, Bandeen-Roche K, West S : Prevalence of dry eye among the elderly. Am J Ophthalmol 124 : 723-728, 1997.
- 6) Schiffman RM, Christianson MD, Jacobsen G, Hirsch JD, Reis BL : Reliability and validity of the ocular surface disease index. Arch Ophthalmol 118 : 615-621, 2000.
- 7) Begley CG, Caffery B, Nichols K, Mitchell GL, Chalmers R : DREI study group : Results of a dry eye questionnaire from optometric practices in North America. Adv Exp Med Biol 506 : 1009-1016, 2002.
- 8) Johnson ME, Murphy PJ : Measurement of ocular surface irritation on a linear interval scale with the ocular comfort index. Invest Ophthalmol Vis Sci 48 : 4451-4458, 2007.
- 9) 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.
- 10) Mathers WD, Choi D : Cluster analysis of patients with ocular surface disease, blepharitis, and dry eye. Arch Ophthalmol 122 : 1700-1704, 2004.
- 11) Giannaccare G, Vigo L, Pellegrini M, Sebastiani S, Carones F : Ocular surface workup with automated noninvasive measurements for the diagnosis of meibomian gland dysfunction. Cornea 37 : 740-745, 2018.
- 12) Xiao J, Adil MY, Olafsson J, Chen X, Utheim ØA, Ræder S, et al : Diagnostic test efficacy of meibomian gland morphology and function. Sci Rep 9 : 17345, 2019.
- 13) Sakane Y, Yamaguchi M, Yokoi N, Uchino M, Dogru M, Oishi T, et al : Development and validation of the dry eye-related quality-of-life score questionnaire. JAMA Ophthalmol 131 : 1331-1338, 2013.
- 14) Amano S, Inoue K : Effect of topical 3% diquafosol sodium on eyes with dry eye disease and meibomian gland dysfunction. Clin Ophthalmol 11 : 1677-1682, 2017.
- 15) Aketa N, Shinzawa M, Kawashima M, Dogru M, Okamoto S, Tsubota K, et al : Efficacy of plate expression of meibum on tear function and ocular surface findings in meibomian gland disease. Eye Contact Lens 45 : 19-22, 2019.
- 16) Lekhanont K, Rojanaporn D, Chuck RS, Vongthongsri A : Prevalence of dry eye in Bangkok, Thailand. Cornea 25 : 1162-1167, 2006.
- 17) Randon M, Aragno V, Abbas R, Liang H, Labbé A, Baudouin C : *In vivo* confocal microscopy classification in the diagnosis of meibomian gland dysfunction. Eye(Lond) 33 : 754-760, 2019.
- 18) Weng HY, Ho WT, Chiu CY, Tsai TY, Chang SW : Characteristics of tear film lipid layer in young dry eye patients. J Formos Med Assoc 120 : 1478-1484, 2021.
- 19) Feng Y, Gao Z, Feng K, Qu H, Hong J : Meibomian gland dropout in patients with dry eye disease in China. Curr Eye Res 39 : 965-972, 2014.
- 20) Arita R, Itoh K, Maeda S, Maeda K, Furuta A, Fukuoka S, et al : Proposed diagnostic criteria for obstructive meibomian gland dysfunction. Ophthalmology 116 : 2058-2063, 2009.
- 21) Fu J, Chou Y, Hao R, Jiang X, Liu Y, Li X : Evaluation of ocular surface impairment in meibomian gland dysfunction of varying severity using a comprehensive grading scale. Medicine(Baltimore) 98 : e16547, 2019.
- 22) Paugh JR, Kwan J, Christensen M, Nguyen AL, Senchyna M, Meadows D : Development of a meibomian gland dysfunction-specific symptom questionnaire. Eye Contact Lens 44 : 6-14, 2018.

CQ-3 マイボーム腺機能不全の診断において眼瞼縁の解剖学的観察は有用か？

(坂根由梨, 山口昌彦)

推奨提示

マイボーム腺開口部は眼瞼縁にあり、マイボーム腺機能不全では眼瞼縁にさまざまな解剖学的変化を起こす。マイボーム腺機能不全の診断において有用な眼瞼縁の解剖学的変化としては、マイボーム腺開口部閉塞所見(plugging, pouting, capping, ridge など)、眼瞼縁の血管拡張、粘膜皮膚移行部の移動、眼瞼縁不整の4つがあげられる(図4-13)。これら眼瞼縁の解剖学的変化をそれぞれの所見の有無や程度でスコアリングし、マイボーム腺機能不全の診断や重症度分類に使用する。分泌増加型MGDの診断における眼瞼縁の解剖学的観察の有用性はまだ十分に検証されていない。

解説

MGDの診断における眼瞼縁の主な解剖学的異常所見として、眼瞼縁の血管拡張、MCJの移動、眼瞼縁不整、眼瞼縁肥厚、マイボーム腺開口部閉塞所見(plugging, pouting, capping, ridge など)の5つがあげられ

る。実際のMGD診断では、これらの眼瞼縁異常所見が複数組み合わせられており、二次スクリーニングで検討した論文のうち、眼瞼縁不整、眼瞼縁血管拡張、マイボーム腺開口部plugging、MCJ移動の4つの組み合わせが7篇^{1)~7)}、眼瞼縁不整、眼瞼縁血管拡張、眼瞼縁肥厚、マイボーム腺開口部pluggingの4つの組み合わせが1篇⁸⁾、眼瞼縁不整、眼瞼縁血管拡張、マイボーム腺開口部pluggingの3つの組み合わせが2篇⁹⁾¹⁰⁾、眼瞼縁血管拡張、マイボーム腺開口部pluggingの2つの組み合わせが2篇¹¹⁾¹²⁾であった。

多数例(500名以上)を対象にした検討では、Amanoら⁴⁾はスペインにおけるMGDの疫学研究¹¹⁾で用いられたものと同じ診断基準を用いてMGD診断を行い、MGDとnon-MGDで眼瞼縁不整、MCJ前方移動、眼瞼縁血管拡張、マイボーム腺開口部pluggingのスコアを比較したところ、4因子ともに有意差(いずれも $p < 0.0001$)を認めたと報告している。また同施設で、2010年に発表された日本の分泌減少型MGD診断基準¹³⁾を改変したものを用いてMGD診断を行ったところ、MGDとnon-MGDの間で上記の4因子ともに有意差(いずれも $p < 0.0001$)を認めたと報告している。2,900人を対象に行われた中国の多施設研究¹⁰⁾では、中国¹⁴⁾と日本²⁾のMGD診断基準を組み合わせた診断基準を用い、眼瞼縁

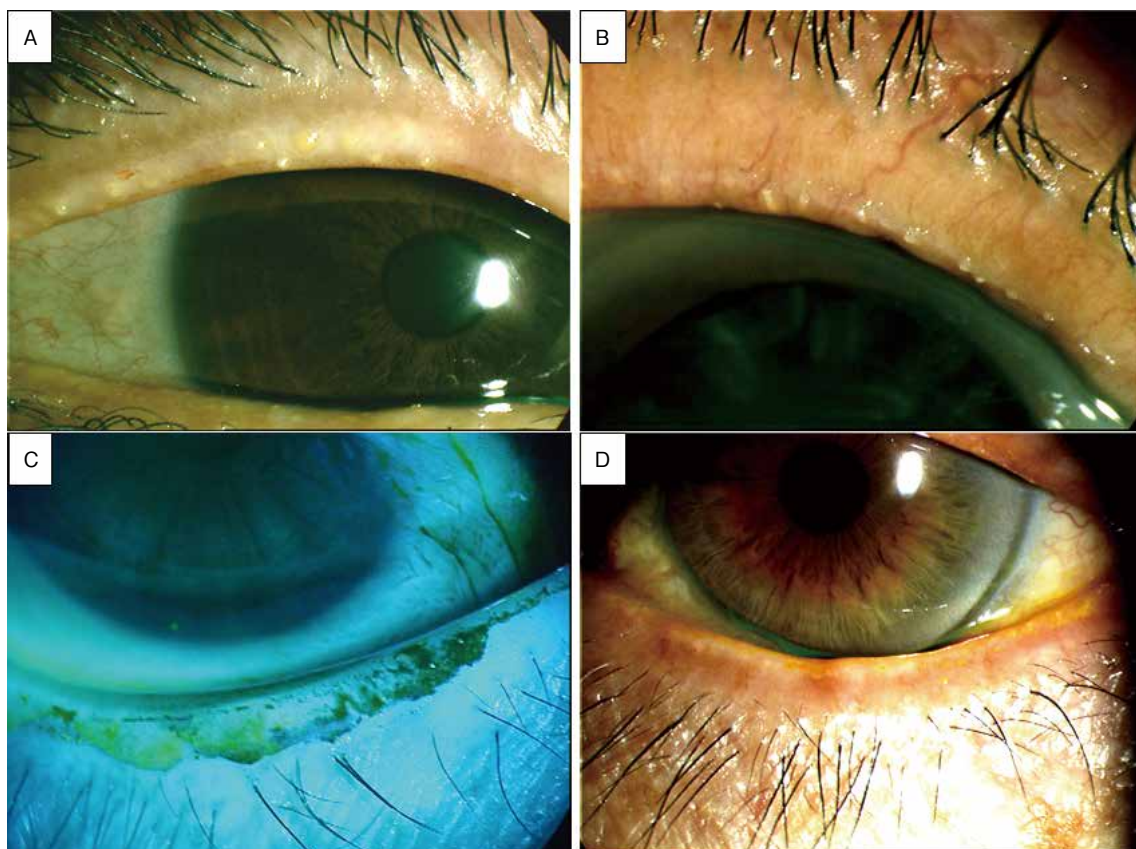


図 4-13 MGD のにおける眼瞼縁の解剖学的異常所見.

A: マイボーム腺開口部閉塞所見(plugging と capping), B: 眼瞼縁の血管拡張, C: MCJ の前方移動(フルオレセイン染色), D: 眼瞼縁不整.

不整, 眼瞼縁血管拡張, マイボーム腺開口部 plugging の3つをスコア化して合計した lid margin score (LMS) が独自の oMGD grading と相関する ($p < 0.001$) ことを示している. インドの1施設における570人を対象とした研究¹⁵⁾では, 2011年のTFOSのMGD国際ワークショップによる診断基準(meibumの質と圧出程度をスコア化して診断)¹⁶⁾を用いて診断し, 眼瞼縁不整, 眼瞼縁血管拡張, MCJ位置異常, マイボーム腺開口部 plugging の4因子で検討した結果, MGDとnon-MGDの間で4因子ともスコアに有意差(いずれも $p < 0.001$)を認めるが, MGD群を症状の有無で分けた場合は, マイボーム腺開口部 plugging でのみしか有意差がなかったことが示されている. また症例数は少ないが, Aritaら⁸⁾は日本の分泌減少型MGD診断基準¹³⁾を用いて診断したoMGD患者30人と正常者20人を比較し, 眼瞼縁の解剖学的変化を含めたMGDのgradingを提唱し, MGD診断と重症度判定での有用性を報告している. この研究では, 眼瞼縁血管拡張, MCJ前方移動, 眼瞼縁不整, 眼瞼縁肥厚, マイボーム腺開口部 plugging の5因子についてMGD患者と正常者と比較し, MCJ前方移動を除いた4因子をMGD gradingに採用している. 結果をみる限り, MCJ前方移動も両群間で有意差がある所見と思われるが, 最終的にはMCJ前方移動を除いた4因子がMGD gradingの眼瞼縁の異常因子として採択されている.

MCJの位置異常については, MGDにおいてMCJが前方移動(皮膚側へ移動)するか, 後方移動(眼瞼結膜側へ移動)するか議論のあるところである. Bronら¹⁷⁾は, MGDや眼瞼炎においてMCJの移動が前方または後方のいずれも認められ, ドライアイや眼表面炎症による涙液メニスカスの涙液浸透圧の上昇や涙液成分の変化が眼瞼縁での細胞障害を招いてMCJの位置異常を引き起こすという仮説を立てている¹⁸⁾. 一方, Yamaguchiら¹⁹⁾はMCJ前方移動の程度をgrade分類し, 種々のマイボーム腺機能または形態検査のgrade分類と比較した結果, MGDではMCJが前方移動することを報告している. また, 広谷らは下眼瞼縁におけるMCJ前方移動と結膜弛緩症との関連について報告しており²⁰⁾, MCJの前方移動については, MGDのみならず結膜弛緩症やその他の眼表面疾患との関連性が推察され, さらに詳細な検討が必要であると思われる.

以上の研究は主として, 分泌減少型MGDに関するものである. 分泌減少型MGDと病態が異なる分泌増加型MGDにおける眼瞼縁の解剖学的観察の有用性については, Aritaら²¹⁾がlid margin abnormalityとして眼瞼縁不整, 眼瞼縁血管拡張, 外眼角でのfoaming, MCJの前方または後方移動の4つをスコア化した合計スコアが分泌増加型MGDの診断に有用であると報告した1篇のみであり, 現時点では分泌増加型MGDの診断基準も不確定であるため, 今後の課題といえる.

問題点・バイアス

各国でMGDの診断基準に微妙な相違があることが問題点としてあげられる. また, 眼瞼縁の解剖学的変化のうち, pluggingを含むマイボーム腺開口部閉塞所見はマイボーム腺異常の直接的変化として捉えやすいが, 眼瞼縁血管拡張, 眼瞼縁不整, 眼瞼縁肥厚, MCJ移動は他の眼表面疾患や眼瞼疾患でも認められる可能性があり, MGDに特異的な変化かどうかは, これまでの研究だけでは明確ではないと考えられる.

今後の課題と方向性

MGD診断における眼瞼縁の解剖学的観察は有用であるが, 今後は統一されたMGD診断基準を用いた多施設研究や治療介入研究を行うことが望ましい. また, 対照が正常者だけではなく, 眼瞼縁に解剖学的変化を及ぼす他の眼表面疾患も含めて検討することも必要である. さらに, 分泌増加型MGDにおける眼瞼縁の解剖学的変化についても検討する必要がある.

文 献

- 1) Den S, Shimizu K, Ikeda T, Tsubota K, Shimura S, Shimazaki J : Association between meibomian gland changes and aging, sex, or tear function. *Cornea* 25 : 651-655, 2006.
- 2) Arita R, Itoh K, Maeda S, Maeda K, Furuta A, Fukuoka S, et al : Proposed diagnostic criteria for obstructive meibomian gland dysfunction. *Ophthalmology* 116 : 2058-2063, 2009.
- 3) Arita R, Itoh K, Maeda S, Maeda K, Tomidokoro A, Amano S : Efficacy of diagnostic criteria for the differential diagnosis between obstructive meibomian gland dysfunction and aqueous deficiency dry eye. *Jpn J Ophthalmol* 54 : 387-391, 2010.
- 4) Amano S, Inoue K : Clinic-based study on meibomian gland dysfunction in Japan. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 58 : 1283-1287, 2017.
- 5) Amano S, Inoue K : Estimation of prevalence of meibomian gland dysfunction in Japan. *Cornea* 36 : 684-688, 2017.
- 6) Chatterjee S, Agrawal D, Sharma A : Meibomian gland dysfunction in a hospital-based population in Central India. *Cornea* 39 : 634-639, 2020.
- 7) Ha M, Kim JS, Hong SY, Chang DJ, Whang WJ, Na KS, et al : Relationship between eyelid margin irregularity and meibomian gland dropout. *Ocul Surf* 19 : 31-37, 2021.
- 8) Arita R, Minoura I, Morishige N, Shirakawa R, Fukuoka S, Asai K, et al : Development of definitive and reliable grading scales for meibomian gland dysfunction. *Am J Ophthalmol* 169 : 125-137, 2016.
- 9) Fu J, Chou Y, Hao R, Jiang X, Liu Y, Li X : Eval-

- uation of ocular surface impairment in meibomian gland dysfunction of varying severity using a comprehensive grading scale. *Medicine (Baltimore)* 98 : e16547, 2019.
- 10) Li Y, Lu J, Zhou Q, Wang C, Zeng Q, Chen T, et al : Analysis of clinical and regional distribution characteristics of obstructive meibomian gland dysfunction in China : a multicenter study. *Curr Eye Res* 45 : 1373-1379, 2020.
 - 11) Viso E, Rodríguez-Ares MT, Abelenda D, Oubiña B, Gude F : Prevalence of asymptomatic and symptomatic meibomian gland dysfunction in the general population of Spain. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 53 : 2601-2606, 2012.
 - 12) Eom Y, Na KS, Cho KJ, Hwang HS, Kim SW, Chung TY, et al : Korea meibomian gland & ocular surface study group : Distribution and characteristics of meibomian gland dysfunction subtypes : a multicenter study in South Korea. *Korean J Ophthalmol* 33 : 205-213, 2019.
 - 13) 天野史郎, 有田玲子, 木下 茂, 横井則彦, 外園千恵, 小室 青, 他 ; マイボーム腺機能不全ワーキンググループ : マイボーム腺機能不全の定義と診断基準. *あたらしい眼科* 27 : 627-631, 2010.
 - 14) Asia dry eye Association China branch Cross strait Medical Exchange Association ophthalmology Specialized Committee member : Expert consensus on diagnosis and treatment of meibomian gland dysfunction in China(2017). *Chin J Ophthalmol* 53 : 657-661, 2017.
 - 15) Chatterjee S, Agrawal D, Sharma A : Meibomian gland dysfunction in a hospital-based population in Central India. *Cornea* 39 : 634-639, 2020.
 - 16) Tomlinson A, Bron AJ, Korb DR, Amano S, Paugh JR, Pearce EI, et al : The international workshop on meibomian gland dysfunction : report of the diagnosis subcommittee. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 52 : 2006-2049, 2011.
 - 17) Bron AJ, Benjamin L, Snibson GR : Meibomian gland disease. Classification and grading of lid changes. *Eye (Lond)* 5 : 395-411, 1991.
 - 18) Bron AJ, Yokoi N, Gaffney EA, Tiffany JM : A solute gradient in the tear meniscus. II. Implications for lid margin disease, including meibomian gland dysfunction. *Ocul Surf* 9 : 92-97, 2011.
 - 19) 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.
 - 20) 広谷有美, 横井則彦, 小室 青, 木下 茂 : 下眼瞼皮膚粘膜接合部および結膜弛緩症の程度の加齢性変化と両者の関連. *日眼会誌* 107 : 363-368, 2003.
 - 21) Arita R, Itoh K, Maeda S, Maeda K, Furuta A, Tomidokoro A, et al : Proposed diagnostic criteria for seborrheic meibomian gland dysfunction. *Cornea* 29 : 980-984, 2010.

CQ-4 マイボーム腺機能不全の診断において涙液層破壊時間測定は有用か？

(山口昌彦, 海道美奈子, 福井正樹)

推奨提示

マイボーム腺機能不全では正常眼と比較し涙液層破壊時間が低下しているという報告が多いが、マイボーム腺機能不全に伴うドライアイが誘因になっているのか、マイボーム腺異常そのものが誘因になっているのかは議論のあるところである。また、マイボーム腺の組織学的変化との関係においても一定の見解はなく、涙液層破壊時間測定はマイボーム腺機能不全を特異的に診断するとい

う意味では有用な検査ではない。

解説

涙液層の安定性を評価する検査には、フルオレセイン染色を用いた検査(BUT)とフルオレセイン染色を用いない画像解析による検査(NIBUT)の二種類がある。本CQでは前者について論じる。

MGDのBUTに関する報告には大きく分けて、①正常眼と比較した論文、②MGDと非MGDを比較した論文、③MGDとさまざまなドライアイのサブタイプを比較した論文、④マイボーム腺の組織学的所見とBUTの関係についての論文がある。表4-12にまとめを示す。

表 4-12 MGDの診断における BUT 測定のまとめ

比較	BUT	文献著者	発行年	ドライアイの BUT カットオフ値
MGD vs. 正常眼	MGD<正常	Pflugfelder ら ¹⁾ Tung ら ²⁾ Napoli ら ³⁾ Amano ら ⁴⁾ Ye ら ⁵⁾ Xiao ら ⁶⁾	1998 2014 2014 2017 2019 2020	記載なし BUT≤7 BUT<10 BUT≤5 BUT≤10 BUT<5
	有意差なし	Lee ら ⁷⁾ Ji ら ⁸⁾	2017 2017	BUT<5 BUT<10
MGD vs. 非 MGD	MGD<非 MGD	Asiedu ら ⁹⁾ Chatterjee ら ¹⁰⁾	2018 2020	— BUT≤10
	有意差なし	Robin ら ¹¹⁾	2019	BUT<10
MGD vs. ドライアイのサブタイプ	MGD<他のドライアイのサブタイプ	Vu ら ¹²⁾ Ye ら ⁵⁾ Li ら ¹³⁾	2018 2019 2020	BUT≤5 BUT≤10 BUT≤5
	MGD>他のドライアイのサブタイプ	Pflugfelder ら ¹⁾ Horwath-Winter ら ¹⁴⁾ Tung ら ²⁾ Napoli ら ³⁾ Lee ら ⁷⁾ Ji ら ⁸⁾ Rabensteiner ら ¹⁵⁾	1998 2003 2014 2014 2017 2017 2018	記載なし BUT<10 BUT≤7 BUT<10 BUT<5 BUT<10 記載なし
MGD grade との関連	相関あり	Uchino ら ¹⁶⁾ Moore ら ¹⁷⁾ Viso ら ¹⁸⁾	2006 2009 2011	BUT<5 BUT<7 BUT≤10
	相関なし	Nichols ら ²⁸⁾ Eom ら ²⁹⁾ Sullivan ら ³⁰⁾ Ji ら ⁸⁾ Daniel ら ²⁴⁾	2003 2013 2014 2017 2020	記載なし — 記載なし BUT<10 BUT≤7
マイボーム腺の組織学的変化との関連	関連あり	Feng ら ¹⁹⁾ Randon ら ²⁰⁾ Adil ら ²¹⁾ Jie ら ²²⁾ Gulmez Sevim ら ²³⁾ Daniel ら ²⁴⁾ Rashid ら ²⁵⁾ Lin ら ²⁶⁾ Zhang ら ²⁷⁾	2014 2019 2019 2019 2020 2020 2020 2020 2020	— — — BUT<10 — BUT≤7 BUT<5 — BUT<10

正常眼の BUT と比較した論文では、正常眼に比べ MGD では BUT が有意に短縮しているという報告が多い^{1)~6)}。一方、正常眼と有意差はないという報告もある⁷⁾⁸⁾。

MGD の有無で BUT を比較した論文では、MGD を認める症例では MGD を認めない症例に比べ BUT が有意に低いとする報告⁹⁾¹⁰⁾と、有意差はないとする報告¹¹⁾があるが、これは対象者の違いによるものであろう。前者はドライアイ症状やドライアイ関連疾患を有する対象に限っていないのに対し、後者はドライアイ症状のある患者を対象としている。すなわち、MGD と BUT 低下は関連があるが、MGD が BUT 低下を引き起こし、ドライアイ症状を惹起しているとは言い難いと解釈できる。

ドライアイを合併しているか否かで MGD を比較すると、ドライアイを合併している MGD では合併していない MGD に比べ、BUT は有意に低下している¹²⁾¹³⁾。MGD とさまざまなドライアイのサブタイプの比較では、MGD は ADDE (SS-ADDE, nonSS-ADDE, nonSS-ADDE と MGD の合併, SS と MGD の合併, MGD のない SS を含む) よりも有意に BUT が長いという報告と¹⁾²⁾⁷⁾⁸⁾¹⁴⁾¹⁵⁾、ADDE よりも有意に短いという報告⁵⁾、また、有意差はないという報告³⁾がある。マイボーム腺の形態学的所見と BUT の関係についても、関連があるとする報告^{16)~27)}と、ないとする報告⁸⁾²⁴⁾²⁸⁾²⁹⁾³⁰⁾が混在する。Viso ら¹⁸⁾や Gulmez Sevim ら²³⁾は MGD grade が高いほど BUT は低下すると報告しているが、Nichols ら²⁸⁾や Sullivan ら³⁰⁾、Ji ら⁸⁾は MGD grade と BUT に関連性はないとしている。Feng ら¹⁹⁾や Jie ら²²⁾はマイボーム腺欠損が多いほど BUT の低下が認められるとする一方、Eom ら²⁹⁾はマイボーム腺欠損との関連性を否定している。Rashid ら²⁵⁾は meiboscore が高いほど BUT が低下し、Lin ら²⁶⁾は meiboscore のほかにマイボーム腺の屈曲、眼瞼縁所見、meibum が圧出されにくいほど BUT は低下すると報告している一方、Daniel ら²⁴⁾はマイボーム腺の屈曲のみが BUT と関連するとしている。

Arita ら³¹⁾は MGD の診断に有効なパラメータを ROC 曲線から area under the curve を算出し検討している。これによると、oMGD と正常眼を単一検査で区別するのに有効なパラメータは自覚症状、眼瞼縁異常、meiboscore、BUT の順に高く、MGD 診断にはいくつかのパラメータを組み合わせる必要があることを示している。

問題点・バイアス

報告ごとに MGD の診断基準が異なるため、一定の評価を行うのは困難である。Pflugfelder ら¹⁾は眼瞼縁の炎症所見と Schirmer 値で、Uchino ら¹⁶⁾は meibum の圧出のみで MGD を分類して検討している。また、上下両方の眼瞼所見で MGD を評価している報告²⁰⁾²³⁾²⁹⁾や下眼瞼のみを評価しているもの¹⁷⁾²¹⁾、眼瞼中央部のみで評価し

ているもの²⁵⁾などがある。さらには、比較対象となることの多いドライアイにおける BUT のカットオフ値も本邦では 5 秒以下を異常値としているが、7 秒や 10 秒以下を異常値として評価している論文もある (表 4-12)。

今後の課題と方向性

BUT に影響を及ぼす因子は、涙液減少、涙液ムチンや涙液油層、角膜上皮障害など多岐にわたるため、MGD におけるこれらの因子との関係について詳細に検証する必要がある。また、VDT 作業が MGD 発症のリスク因子になる一方で、BUT の低下を引き起こす可能性があるという報告もあり³²⁾、環境要因の影響について検証することが望まれる。

文 献

- 1) Pflugfelder SC, Tseng SC, Sanabria O, Kell H, Garcia CG, Felix C, et al : Evaluation of subjective assessments and objective diagnostic tests for diagnosing tear-film disorders known to cause ocular irritation. *Cornea* 17 : 38-56, 1998.
- 2) Tung CI, Perin AF, Gumus K, Pflugfelder SC : Tear meniscus dimensions in tear dysfunction and their correlation with clinical parameters. *Am J Ophthalmol* 157 : 301-310, 2014.
- 3) Napoli PE, Coronella F, Satta GM, Fossarello M : A novel technique of contrast-enhanced optical coherence tomography imaging in evaluation of clearance of lipids in human tears. *PLoS One* 9 : e109843, 2014.
- 4) Amano S, Inoue K : Clinic-based study on meibomian gland dysfunction in Japan. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 58 : 1283-1287, 2017.
- 5) Ye F, Jiang F, Lu Y, Xue CY, Zhu XM, Wu Y, et al : Objective optical assessment of tear-film quality dynamics in patients with meibomian gland dysfunction and aqueous-deficient dry eye optical quality changes in different dry eye subtypes. *Indian J Ophthalmol* 67 : 599-603, 2019.
- 6) Xiao J, Adil MY, Chen X, Utheim ØA, Ræder S, Tønseth KA, et al : Functional and morphological evaluation of meibomian glands in the assessment of meibomian gland dysfunction subtype and severity. *Am J Ophthalmol* 209 : 160-167, 2020.
- 7) Lee KW, Kim JY, Chin HS, Seo KY, Kim TI, Jung JW : Assessment of the tear meniscus by strip meniscometry and keratograph in patients with dry eye disease according to the presence of meibomian gland dysfunction. *Cornea* 36 : 189-195, 2017.
- 8) Ji YW, Lee J, Lee H, Seo KY, Kim EK, Kim TI : Automated measurement of tear film dynamics and lipid layer thickness for assessment of non-Sjögren dry eye syndrome with meibomian gland dysfunction. *Cornea* 36 : 176-182, 2017.

- 9) **Asiedu K, Kyei S, Dzasimatu SK, Morny EKA** : Meibomian gland dysfunction in a youthful clinical sample in Ghana. *Optom Vis Sci* 95 : 349–353, 2018.
- 10) **Chatterjee S, Agrawal D, Sharma A** : Meibomian gland dysfunction in a hospital-based population in Central India. *Cornea* 39 : 634–639, 2020.
- 11) **Robin M, Liang H, Rabut G, Augstburger E, Baudouin C, Labbé A** : The role of meibography in the diagnosis of meibomian gland dysfunction in ocular surface diseases. *Transl Vis Sci Technol* 8 : 6, 2019.
- 12) **Vu CHV, Kawashima M, Yamada M, Suwaki K, Uchino M, Shigeyasu C, et al** : **Dry Eye Cross-Sectional Study in Japan Study Group** : Influence of meibomian gland dysfunction and friction-related disease on the severity of dry eye. *Ophthalmology* 125 : 1181–1188, 2018.
- 13) **Li Y, Lu J, Zhou Q, Wang C, Zeng Q, Chen T, et al** : Analysis of clinical and regional distribution characteristics of obstructive meibomian gland dysfunction in China : a multicenter study. *Curr Eye Res* 45 : 1373–1379, 2020.
- 14) **Horwath-Winter J, Berghold A, Schmut O, Floegel I, Solhduj V, Bodner E, et al** : Evaluation of the clinical course of dry eye syndrome. *Arch Ophthalmol* 121 : 1364–1368, 2003.
- 15) **Rabensteiner DF, Aminfar H, Boldin I, Schwantzer G, Horwath-Winter J** : The prevalence of meibomian gland dysfunction, tear film and ocular surface parameters in an Austrian dry eye clinic population. *Acta Ophthalmol* 96 : e707–e711, 2018.
- 16) **Uchino M, Dogru M, Yagi Y, Goto E, Tomita M, Kon T, et al** : The features of dry eye disease in a Japanese elderly population. *Optom Vis Sci* 83 : 797–802, 2006.
- 17) **Moore JE, Graham JE, Goodall EA, Dartt DA, Leccisotti A, McGilligan VE, et al** : Concordance between common dry eye diagnostic tests. *Br J Ophthalmol* 93 : 66–72, 2009.
- 18) **Viso E, Gude F, Rodríguez-Ares MT** : The association of meibomian gland dysfunction and other common ocular diseases with dry eye : a population-based study in Spain. *Cornea* 30 : 1–6, 2011.
- 19) **Feng Y, Gao Z, Feng K, Qu H, Hong J** : Meibomian gland dropout in patients with dry eye disease in China. *Curr Eye Res* 39 : 965–972, 2014.
- 20) **Randon M, Aragno V, Abbas R, Liang H, Labbé A, Baudouin C** : *In vivo* confocal microscopy classification in the diagnosis of meibomian gland dysfunction. *Eye (Lond)* 33 : 754–760, 2019.
- 21) **Adil MY, Xiao J, Olafsson J, Chen X, Lagali NS, Ræder S, et al** : Meibomian gland morphology is a sensitive early indicator of meibomian gland dysfunction. *Am J Ophthalmol* 200 : 16–25, 2019.
- 22) **Jie Y, Sella R, Feng J, Gomez ML, Afshari NA** : Evaluation of incomplete blinking as a measurement of dry eye disease. *Ocul Surf* 17 : 440–446, 2019.
- 23) **Gulmez Sevim D, Gumus K, Unlu M** : Reliable, noncontact imaging tool for the evaluation of meibomian gland function : Sirius meibography. *Eye Contact Lens* 46 : S135–S140, 2020.
- 24) **Daniel E, Pistilli M, Ying GS, Bunya VY, Massaro-Giordano M, Asbell PA, et al** : **Dry Eye Assessment and Management (DREAM) Study Research Group** : Association of meibomian gland morphology with symptoms and signs of dry eye disease in the Dry Eye Assessment and Management (DREAM) study. *Ocul Surf* 18 : 761–769, 2020.
- 25) **Rashid MA, Teo CHY, Mamun S, Ong HS, Tong L** : Prevalence and risk factors of severe dry eye in Bangladesh-based factory garment workers. *Diagnostics (Basel)* 10 : 634, 2020.
- 26) **Lin X, Fu Y, Li L, Chen C, Chen X, Mao Y, et al** : A novel quantitative index of meibomian gland dysfunction, the meibomian gland tortuosity. *Transl Vis Sci Technol* 9 : 34, 2020.
- 27) **Zhang J, Wu Z, Sun L, Liu XH** : Function and morphology of the meibomian glands using a LipiView interferometer in rotating shift medical staff. *J Ophthalmol* 2020 : 3275143, 2020.
- 28) **Nichols KK, Nichols JJ, Lynn Mitchell G** : The relation between tear film tests in patients with dry eye disease. *Ophthalmic Physiol Opt* 23 : 553–560, 2003.
- 29) **Eom Y, Lee JS, Kang SY, Kim HM, Song JS** : Correlation between quantitative measurements of tear film lipid layer thickness and meibomian gland loss in patients with obstructive meibomian gland dysfunction and normal controls. *Am J Ophthalmol* 155 : 1104–1110 e2, 2013.
- 30) **Sullivan BD, Crews LA, Messmer EM, Foulks GN, Nichols KK, Baenninger P, et al** : Correlations between commonly used objective signs and symptoms for the diagnosis of dry eye disease : clinical implications. *Acta Ophthalmol* 92 : 161–166, 2014.
- 31) **Arita R, Itoh K, Maeda S, Maeda K, Furuta A, Fukuoka S, et al** : Proposed diagnostic criteria for obstructive meibomian gland dysfunction. *Ophthalmology* 116 : 2058–2063, 2009.
- 32) **Wu H, Wang Y, Dong N, Yang F, Lin Z, Shang X, et al** : Meibomian gland dysfunction determines the severity of the dry eye conditions in visual display terminal workers. *PLoS One* 9 : e105575, 2014.

CQ-5 マイボーム腺機能不全の診断において涙液層破壊パターンの観察は有用か？

(高 静花, 坂根由梨)

推奨提示

涙液層破壊パターンの観察は、ドライアイのサブタイプの診断に有用とされている^{1)~3)}。マイボーム腺機能不全に特有な涙液層破壊パターンの報告はないが、マイボーム腺機能不全は蒸発亢進型ドライアイとの関連が指摘されており^{4)~6)}、マイボーム腺機能不全の診断の補助的な検査として有用である可能性がある。しかし、報告数が少なく未知の部分も多いため、現状では推奨すべきか判断できない。

解説

Asia Dry Eye Society では、ドライアイを涙液減少型、水濡れ性低下型、蒸発亢進型の3つに分類しており⁷⁾、それぞれ涙液の水分、膜型ムチン、油層または分泌型ムチンに問題があることが示唆されている。涙液層破壊パターン (tear film break-up pattern : BUP) はフルオレセインで染色された涙液の破壊パターンから、涙液層のどの部分に問題があるかを診断する方法であり、ドライアイ診断や治療法の選択に有用であることが報告されている^{1)~3)}。BUP には area break (AB), line break (LB), spot break (SB), dimple break (DB), random break (RB) の基本パターンがあり、AB と LB は涙液減少型、SB と DB は水濡れ性低下型、RB は蒸発亢進型に典型的にみられるパターンとされている。分泌減少型 MGD では、涙液の油層が障害され、蒸発亢進型ドライアイの原因となり得ることが指摘されており^{4)~6)}、重安らが行った867眼のBUPの検討においても、RBを示した117眼のうち16.9%がMGDを有していたことが報告されている⁸⁾。しかし、RBは正常者においてもみられるパターンであり、液層の水分保持に働く分泌型ムチンの障害でも蒸発亢進型ドライアイになり得るため、RBが分泌減少型MGDに特徴的な所見とは言い難い。また、分泌増加型MGDにおけるBUPに関しては不明である。

問題点・バイアス

BUP は主にドライアイ研究で用いられており、MGD 患者を主な対象としたBUPの報告はまだない。MGDで

は蒸発亢進型ドライアイだけでなく、別のタイプのドライアイが合併している場合もあり、RB以外のBUPを示す可能性がある。

今後の課題と方向性

MGD 診断におけるBUPの有用性は報告が少なく、確立されていない。BUPにより涙液の油層の障害を推測することができるため、MGDに関連するドライアイ診断には有用であり、MGD診断の補助にもなり得ると考えられるが、まだ明らかになっていない点も多く、今後の検討が必要である。

文 献

- 1) Yokoi, N, Georgiev G. A, Kato H, Komuro A, Sonomura Y, Sotozono C, et al : Classification of fluorescein break-up patterns : a novel method of differential diagnosis for dry eye. *Am J Ophthalmol* 180 : 72-85, 2017.
- 2) Yokoi N, Georgiev GA : Tear-film-oriented diagnosis for dry eye. *Jpn J Ophthalmol* 63 : 127-136, 2019.
- 3) Yokoi N, Georgiev GA : Tear film-oriented diagnosis and tear film-oriented therapy for dry eye based on tear film dynamics. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 59 : DES13-DES22, 2018.
- 4) Chhadva P, Goldhardt R, Galor A : Meibomian gland disease : the role of gland dysfunction in dry eye disease. *Ophthalmology* 124 : S20-S26, 2017.
- 5) Shimazaki J, Sakata M, Tsubota K : Ocular surface changes and discomfort in patients with meibomian gland dysfunction. *Arch Ophthalmol* 113 : 1266-1270, 1995.
- 6) Bron AJ, Tiffany JM : The contribution of meibomian disease to dry eye. *Ocul Surf* 2 : 149-165, 2004.
- 7) Tsubota K, Yokoi N, Watanabe H, Dogru M, Kojima T, Yamada M, et al : Members of The Asia Dry Eye Society : A new perspective on dry eye classification : proposal by the Asia Dry Eye Society. *Eye Contact Lens* 46 : S2-S13, 2020.
- 8) Shigeyasu C, Yamada M, Yokoi N, Kawashima M, Suwaki K, Uchino M, et al : On Behalf Of The Decs-J Study Group : Characteristics and utility of fluorescein break-up patterns among dry eyes in clinic-based settings. *Diagnostics (Basel)* 10 : 711, 2020.

CQ-6 マイボーム腺機能不全の診断においてマイボーム腺分泌物の観察は有用か？

(山口昌彦, 坂根由梨)

推奨提示

マイボーム腺機能不全では、さまざまな原因によりマイボーム腺の機能が低下し、それに伴いマイボーム腺分泌物(meibum)の量や質に変化が生じる。そのため、マイボーム腺機能不全の診断において、細隙灯顕微鏡によるmeibumの観察は重要であり、実施を推奨する。Meibumの評価には、質や分泌量を半定量的に評価しgradingする方法が主に行われている。

解説

MGDには分泌減少型や分泌増加型などの分類があるが、meibumの質および分泌量を観察することは、どのタイプにおいても重要である。分泌増加型MGDについては不明な点が多く、明確な評価方法は報告されていないが、分泌減少型MGDでは眼瞼を圧迫してmeibumの圧出の程度と質(色・粘度)を半定量的に判定する方法が提案されてきた^{1)~5)}。2010年にMGDワーキンググループが発表した日本における分泌減少型MGDの診断基準⁶⁾でも、眼瞼の圧迫によるmeibumの圧出低下が条件の一つとなっている。Meibumの評価法について主なものを表4-13に示す。

Meibumの質を評価する方法として、Bronらは拇指で眼瞼を圧迫して圧出されたmeibumを、0：透明液状(clear fluid)、1：混濁した液状(cloudy fluid)、2：混濁した粒子状(cloudy, particulate)、3：濃縮された練り歯磨き様(inspissated, like toothpaste)とgrade分類している¹⁾。これをスコア化する場合、圧出した8つのマイボーム腺のうち最もgradeが高いものを選択する方法

(スコア範囲：0~3)と、8つの腺すべての評価を合計する方法(スコア範囲：0~24)があり、一般的に後者で評価することが推奨されるが⁵⁾、マイボーム腺の閉塞が進行してmeibumの圧出がなくなると、スコアが低下してしまうことに注意が必要である。Pflugfelderらが提案したmeibumの圧出量を評価する方法では²⁾、眼瞼を圧迫して5つのマイボーム腺を観察し、0：すべての腺で圧出あり、1：3~4の腺で圧出あり、2：1~2の腺で圧出あり、3：すべての腺で圧出なしと分類している。また、Korbらは眼瞼に一定の圧をかけて8つのマイボーム腺から同時にmeibumを圧出できる装置を用いて8つの腺のうち液状の分泌物が質に関係なく圧出された数をスコア化(meibomian glands yielding liquid secretion score：MGYLSスコア)し、眼瞼の鼻側・中央・耳側で測定したところ、正常者においても鼻側よりも耳側で分泌が少ないことを報告している³⁾。その他の評価方法としては、Shimazakiらが提案した圧出するときに加えた力とmeibumの質を複合した分類があり⁴⁾、0：透明なmeibumが容易に圧出される、1：軽い圧迫で混濁したmeibumが圧出される、2：中等度以上の圧迫で混濁したmeibumが圧出される、3：強い圧迫でもmeibumが圧出されない、の4段階で評価している。今回、二次スクリーニングを行った論文23篇のうち、meibumの観察が評価項目に入っている臨床研究論文は17篇あり、それぞれで用いられた評価方法は、BronらとPflugfelderらの両方の方法を用いている論文が10篇^{7)~16)}、Bronらの方法のみを用いている論文が1篇¹⁷⁾、Shimazakiらの方法を用いている論文が6篇^{18)~23)}であった。

以上のようにmeibumの観察にはいくつかの評価方法があるが、世界的に統一されたものは現在のところない。また、下眼瞼で評価を行っている研究^{7)~12)}、上眼瞼で評価を行っている研究^{15)~18)~20)}、上下両方を評価している研究^{16)~17)~21)}などさまざまあり、前述のとおり同じ眼

表 4-13 細隙灯顕微鏡による meibum の評価法

文献	圧出方法	評価内容	grade 分類
Bron ら ¹⁾	拇指による圧迫	8腺の meibum の質	0：透明液状(clear fluid) 1：混濁した液状(cloudy fluid) 2：混濁した粒子状(cloudy, particulate) 3：濃縮された練り歯磨き様(inspissated, like toothpaste)
Pflugfelder ら ²⁾	拇指による圧迫	5腺のうち圧出がある腺の数	0：すべての腺で圧出あり 1：3~4の腺で圧出あり 2：1~2の腺で圧出あり 3：すべての腺で圧出なし
Korb ら ³⁾	圧出装置	8腺のうち圧出がある腺の数	液状の分泌物が質に関係なく圧出された数(MGYLSスコア)
Shimazaki ら ⁴⁾	拇指による圧迫	圧出時の力と meibum の質	0：透明な meibum が容易に圧出される 1：軽い圧迫で混濁した meibum が圧出される 2：中等度以上の圧迫で混濁した meibum が圧出される 3：強い圧迫でも meibum が圧出されない

MGYLSスコア：meibomian glands yielding liquid secretion.

瞼の中でも鼻側と耳側では分泌の状態が異なることを考えると、上下眼瞼どちらのどの部位を圧迫して評価するかなど、圧出の手法が共通化されることが望ましい。

問題点・バイアス

Meibum の評価方法や、meibum の圧出のために圧迫する眼瞼の部位に統一された基準はない。下眼瞼のほうが上眼瞼よりもマイボーム腺の脱落率が有意に高く、meibum の質の grade も悪いという報告や¹⁷⁾、眼瞼の耳側は正常者でも鼻側よりも分泌が少ないという報告などがあり³⁾、圧出する部位によって結果に差が出る可能性がある。

今後の課題と方向性

異なる研究間で治療法や検査方法の有効性を比較するには、共通の評価方法が用いられていることが望ましい。そのためにも、meibum を圧出する手法や評価方法を統一していく必要がある。

文 献

- 1) Bron AJ, Benjamin L, Snibson GR : Meibomian gland disease. Classification and grading of lid changes. *Eye (Lond)* 5 : 395-411, 1991.
- 2) Pflugfelder SC, Tseng SC, Sanabria O, Kell H, Garcia CG, Felix C, et al : Evaluation of subjective assessments and objective diagnostic tests for diagnosing tear-film disorders known to cause ocular irritation. *Cornea* 17 : 38-56, 1998.
- 3) Korb DR, Blackie CA : Meibomian gland diagnostic expressibility : correlation with dry eye symptoms and gland location. *Cornea* 27 : 1142-1147, 2008.
- 4) Shimazaki J, Goto E, Ono M, Shimmura S, Tsubota K : Meibomian gland dysfunction in patients with Sjögren syndrome. *Ophthalmology* 105 : 1485-1488, 1998.
- 5) Tomlinson A, Bron AJ, Korb DR, Amano S, Paugh JR, Pearce EI, et al : The international workshop on meibomian gland dysfunction : report of the diagnosis subcommittee. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 52 : 2006-2049, 2011.
- 6) 天野史郎, 有田玲子, 木下 茂, 横井則彦, 外園千恵, 小室 青, 他 ; マイボーム腺機能不全ワーキンググループ : マイボーム腺機能不全の定義と診断基準. *あたらしい眼科* 27 : 627-631, 2010.
- 7) Xiao J, Adil MY, Chen X, Uttheim ØA, Ræder S, Tønseth KA, et al : Functional and morphological evaluation of meibomian glands in the assessment of meibomian gland dysfunction subtype and severity. *Am J Ophthalmol* 209 : 160-167, 2020.
- 8) Adil MY, Xiao J, Olafsson J, Chen X, Lagali NS, Ræder S, et al : Meibomian gland morphology is a sensitive early indicator of meibomian gland dysfunction. *Am J Ophthalmol* 200 : 16-25, 2019.
- 9) Machalińska A, Zakrzewska A, Adamek B, Safranow K, Wiszniewska B, Parafiniuk M, et al : Comparison of morphological and functional meibomian gland characteristics between daily contact lens wearers and nonwearers. *Cornea* 34 : 1098-1104, 2015.
- 10) Xiao J, Adil MY, Olafsson J, Chen X, Uttheim ØA, Ræder S, et al : Diagnostic test efficacy of meibomian gland morphology and function. *Sci Rep* 22 : 17345, 2019.
- 11) Yin Y, Gong L : The evaluation of meibomian gland function, morphology and related medical history in Asian adult blepharokeratoconjunctivitis patients. *Acta Ophthalmol* 95 : 634-638, 2016.
- 12) Yazdani M, Chen X, Tashbayev B, Uttheim ØA, Ræder S, Hua Y, et al : Evaluation of the ocular surface disease index questionnaire as a discriminative test for clinical findings in dry eye disease patients. *Curr Eye Res* 44 : 941-947, 2019.
- 13) Fu J, Chou Y, Hao R, Jiang X, Liu Y, Li X : Evaluation of ocular surface impairment in meibomian gland dysfunction of varying severity using a comprehensive grading scale. *Medicine (Baltimore)* 98 : e16547, 2019.
- 14) Chatterjee S, Agrawal D, Sharma A : Meibomian gland dysfunction in a hospital-based population in Central India. *Cornea* 39 : 634-639, 2020.
- 15) Li Y, Lu J, Zhou Q, Wang C, Zeng Q, Chen T, et al : Analysis of clinical and regional distribution characteristics of obstructive meibomian gland dysfunction in China : a multicenter study. *Curr Eye Res* 45 : 1373-1379, 2020.
- 16) Kim HM, Eom Y, Song JS : The relationship between morphology and function of the meibomian glands. *Eye Contact Lens* 44 : 1-5, 2018.
- 17) Eom Y, Choi KE, Kang SY, Lee HK, Kim HM, Song JS : Comparison of meibomian gland loss and expressed meibum grade between the upper and lower eyelids in patients with obstructive meibomian gland dysfunction. *Cornea* 33 : 448-452, 2014.
- 18) Mizoguchi T, Arita R, Fukuoka S, Morishige N : Morphology and function of meibomian glands and other tear film parameters in junior high school students. *Cornea* 36 : 922-926, 2017.
- 19) Arita R, Itoh K, Maeda S, Maeda K, Furuta A, Fukuoka S, et al : Proposed diagnostic criteria for obstructive meibomian gland dysfunction. *Ophthalmology* 116 : 2058-2063, 2009.
- 20) Arita R, Itoh K, Maeda S, Maeda K, Furuta A, Tomidokoro A, et al : Proposed diagnostic criteria for seborrheic meibomian gland dysfunction. *Cornea* 29 : 980-984, 2010.
- 21) Arita R, Mori N, Shirakawa R, Asai K, Imanaka T, Fukano Y, et al : Meibum color and free fatty acid composition in patients with meibomian gland dysfunction. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 56 : 4403-

4412, 2015.

- 22) **Den S, Shimizu K, Ikeda T, Tsubota K, Shimura S, Shimazaki J** : Association between meibomian gland changes and aging, sex, or tear function. *Cornea* 25 : 651–655, 2006.
- 23) **Arita R, Itoh K, Maeda S, Maeda K, Tomidokoro A, Amano S** : Efficacy of diagnostic criteria for the differential diagnosis between obstructive meibomian gland dysfunction and aqueous deficiency dry eye. *Jpn J Ophthalmol* 54 : 387–391, 2010.

CQ-7 マイボーム腺機能不全の診断において非侵襲的涙液層破壊時間測定は有用か？

(大矢史香, 高 静花)

推奨提示

非侵襲的涙液層破壊時間測定がマイボーム腺機能不全の診断において有用かどうかは、検討した報告が少なく、その結果にも一貫性がないため判断できない。非侵襲的な検査であるものの、検査を受けられる施設が限られており、カットオフ値が定められていないため、現時点でマイボーム腺機能不全の診断のための検査として推奨できない。

解説

涙液層の安定性を評価する検査としては、フルオレセインを用いたBUT測定が広く用いられている。BUT測定は簡便であり、費用も安く、どの医療機関でも行えるという利点がある一方、フルオレセインによる刺激が涙液安定性に影響を与える、検者や用いるフルオレセインの量により測定結果にばらつきが生じる、検査の再現性が悪い、温度や湿度、空調による影響がある、といった問題点も指摘されている¹⁾。こうした問題を解決するために非侵襲的にBUTを測定する装置が開発された。こうした装置は主に涙液層表面での反射で生じる投影光のパターンを観察し、その経時的な歪みから非侵襲的BUT(non invasive BUT: NIBUT)を測定する¹⁾。現在日本で市販されている装置としてはKeratograph 5M[®] (OCULUS Optikgeräte GmbH)、ICP Tearscope[™] (SBM Sistemi)、idra[™] (SBM Sistemi)、DR-1α[™] (興和)などがある。

ドライアイ患者のNIBUTについては多くの研究がなされ、診断における有用性について一定のコンセンサスが得られており、TFOS DEW IIでは診断基準の一つとして採用されている¹⁾。一方で、MGD患者のNIBUTについて検討した文献は少ない。

Giannaccareらは、ICP Tearscope[™]を用いてMGD患者と健常者のNIBUTを比較し、MGD患者のNIBUTは健常者に比べて有意に短かったと報告している²⁾。MGD診断におけるNIBUTのカットオフ値は9.6秒、感度は65.8%、特異度は63.0%であった²⁾。NIBUT単独ではMGDの正確な診断はできないものの、他のパラメータ〔マイボーム腺の消失面積スコア(meiboscore)〕と組み合わせることで診断精度を上げられると考察している²⁾。一方、Kimらは、Keratograph 5M[®]を用いてMGD患者と健常者のNIBUTを比較したところ、両群に差がなかったと報告している³⁾。これらの報告²⁾³⁾ではADDEを対象から除いており、ドライアイによるNIBUTへの影響を最小限にしていると考えられる。結

果の違いが検査装置の違いによるものなのか、またKimらの報告³⁾では対象の性別および年齢がマッチされていないことが原因なのかは不明である。

Qiらは、MGDを合併したドライアイ患者と健常者のNIBUTをKeratograph 5M[®]で測定し、MGD合併ドライアイ群では健常者に比べNIBUTが有意に短縮していると報告した⁴⁾。一方、Abdelfattahらは、MGDやドライアイなどの眼表面疾患のある患者と健常者のNIBUTをKeratograph 5M[®]で測定し、両群のNIBUTに差がなかったと報告している⁵⁾。これらの結果も一貫性がなく、今後の検討が必要である。

そのほか、JiらはMGDを合併したドライアイ患者において、MGDの重症度が高くなるほどNIBUTが短縮することを報告している⁶⁾。また、RobinらはMGD患者とアレルギー性結膜炎、原発性・続発性SSのNIBUTに差がなかったことを報告した⁷⁾。

以上のように、MGD診断におけるNIBUTの有用性については、検討している報告が少なく、その結果にも非一貫性が認められるため、MGDの診断にNIBUTが有用かどうかは判断できないとした。

問題点・バイアス

SRに用いた論文はすべて観察研究であった^{2)~7)}。Kimらの報告³⁾は患者、対照群の割り付けが不适当であり、重大な選択バイアスを認める。それぞれの報告でMGDの診断基準や、NIBUT測定に用いた装置が異なっており、研究対象集団、アウトカム測定には深刻な非直接性を認める。得られたアウトカムもMGD患者のNIBUTは対照群に比べて短いとする報告²⁾⁴⁾と、両者に差はないとする報告³⁾⁵⁾があり、深刻な非一貫性を認めた。MGDは蒸発亢進型ドライアイの原因となりうるため、MGD患者で認められたNIBUTの短縮²⁾⁴⁾がMGDによるものなのか、ドライアイによるものなのかは慎重に判断する必要がある。

NIBUT測定には専用の測定装置が必要であり、限られた医療機関でしか検査を行うことができない。非侵襲的な検査という利点はあるものの、MGDのカットオフ値が定められていないため診断におけるメリットは少ない。

今後の課題と方向性

MGDではドライアイがしばしば合併しているためNIBUTの測定のみでMGDを診断することは困難である。一方、他のパラメータと組み合わせることでMGDの診断精度を上げられるという報告もあり²⁾、このような研究が増えれば、NIBUTとマイボーム腺機能の評価を同時に行い、MGDを自動診断するようなプログラムを搭載した、非侵襲的な検査装置を開発できる可能性がある。そうした装置が普及すれば、角膜を専門とする眼科医が在籍していない一般的な施設でもMGDを適切に

診断し、治療を行えるようになるを考える。

文 献

- 1) **Wolffsohn JS, Arita R, Chalmers R, Djalilian A, Dogru M, Dumbleton K, et al** : TFOS DEWS II diagnostic methodology report. *Ocul Surf* 15 : 539–574, 2017.
- 2) **Giannaccare G, Vigo L, Pellegrini M, Sebastiani S, Carones F** : Ocular surface workup with automated noninvasive measurements for the diagnosis of meibomian gland dysfunction. *Cornea* 37 : 740–745, 2018.
- 3) **Kim J, Kim JY, Seo KY, Kim TI, Chin HS, Jung JW** : Location and pattern of non-invasive keratographic tear film break-up according to dry eye disease subtypes. *Acta Ophthalmol* 97 : e1089–e1097, 2019.
- 4) **Qi Y, Zhang C, Zhao S, Huang Y, Yang R** : A novel noninvasive ocular surface analyzer for the assessment of dry eye with meibomian gland dysfunction. *Exp Ther Med* 13 : 2983–2988, 2017.
- 5) **Abdelfattah NS, Dastiridou A, Sadda SR, Lee OL** : Noninvasive imaging of tear film dynamics in eyes with ocular surface disease. *Cornea* 34 : S48–S52, 2015.
- 6) **Ji YW, Lee J, Lee H, Seo KY, Kim EK, Kim TI** : Automated measurement of tear film dynamics and lipid layer thickness for assessment of non-Sjögren dry eye syndrome with meibomian gland dysfunction. *Cornea* 36 : 176–182, 2017.
- 7) **Robin M, Liang H, Rabut G, Augstburger E, Baudouin C, Labbé A** : The role of meibography in the diagnosis of meibomian gland dysfunction in ocular surface diseases. *Transl Vis Sci Technol* 8 : 6, 2019.

CQ-8 マイボーム腺機能不全の診断においてマイボグラフィは有用か？

(島崎 潤, 海道美奈子)

推奨提示

マイボグラフィはマイボーム腺組織の形態を観察する装置であり、マイボーム腺機能不全の診断に有効であることに加え、非侵襲的で短時間に検査が可能である点も評価される。そのため、マイボーム腺機能不全の診断にマイボグラフィを用いることを推奨する。

一方で、機種により機能の違いや画像解析結果の不一致があること、およびマイボグラフィで得られる所見のうちどのパラメータがマイボーム腺機能不全の診断に有効であるかは検討の余地がある。またマイボーム腺の形態が必ずしも眼表面の機能を表しているわけではないことに留意する必要がある。

解説

マイボグラフィは、Tapieらによって1977年に初めて発表されたマイボーム腺の形態的特徴を調べる非侵襲的検査法である¹⁾。元々は眼瞼の皮膚側から光を当ててその透過光を睑結膜側より観察していたが、近年、赤外光による非接触型マイボグラフィが開発されたことで臨床にも広く用いられるようになった²⁾。マイボグラフィによる観察ではマイボーム腺構造の脱落(gland drop-out)を半定量的(meiboscore など)あるいは定量的に評価した論文が多いが、そのほかにマイボーム腺の蛇行、眼瞼縁側の釣り針状の形状、短縮、肥厚や先細りなどのマイボーム腺の走行の変化、マイボーム腺開口部の直径、マイボーム腺数を評価した報告もある³⁾⁴⁾。MGDのマイボグラフィに関する報告には大きく分けて、①正常眼やドライアイなど2群間で比較した論文、②マイボーム腺の形態と眼表面所見や涙液機能との関連を検討した論文、③マイボグラフィによるMGDの診断能力に関する論文がある(表4-14)。

1. 正常眼やドライアイなど2群間での比較

MGDでは正常眼に比べマイボーム腺構造の脱落が有意に高く^{5)~8)}、マイボーム腺の短縮や蛇行が認められる³⁾。また、マイボーム腺開口部がmeibumの蓄積により拡大している所見も報告されている³⁾。ドライアイとの比較においてもMGDではマイボーム腺構造の脱落が有意に認められる^{9)~11)}。また、Robinら¹²⁾はMGDと眼症状はあるがMGDを認めない非MGDとの比較で、McCulleyら¹³⁾はMGDのあるドライアイとMGDのないドライアイとの比較において、それぞれ前者でマイボーム腺構造の脱落が有意に多く認められると報告している。症状の有無での比較において、Shimazakiら¹⁴⁾は眼症状のあるMGDでは眼症状のない症例よりもマイボーム腺構造の

脱落が強いとし、Linら¹⁵⁾は眼症状のあるMGDでは眼症状のないMGDよりマイボーム腺の蛇行が強いと報告している。

2. マイボーム腺の形態と眼表面所見や涙液機能との関連

マイボーム腺の形態と眼表面所見や涙液機能との関係では、マイボーム腺構造の脱落とBUTに関連があるとする報告^{16)~20)}と関連ないとする報告¹²⁾²¹⁾がある。またマイボーム腺構造の脱落は、自覚症状⁸⁾²²⁾²³⁾、フルオレセイン染色所見¹⁷⁾²¹⁾²³⁾、涙液分泌量¹⁷⁾²³⁾、涙液浸透圧²¹⁾、meibumの質や量¹⁸⁾²³⁾²⁴⁾などに関連があるという報告がある。一方で、マイボーム腺構造の脱落と自覚症状¹²⁾²⁰⁾²¹⁾、涙液分泌量¹²⁾²¹⁾、マイボーム腺分泌能²¹⁾に関連がないという報告もある。さらに、Linら¹⁵⁾はマイボーム腺の蛇行との関係について、眼瞼縁の解剖学的異常の重症度、meiboscoreによるマイボーム腺構造の脱落、分泌能と関連があるとし、Liangら³⁾はマイボーム腺の長さは自覚症状と、マイボーム腺の幅はBUTと相関するとしている。Danielら²⁵⁾はマイボグラフィのさまざまな所見を総合スコアとして眼表面所見や涙液機能との関係を検討しており、症状の強さと関連はないが、上下眼瞼ともに角膜フルオレセイン染色の強さと関連があると報告している。また、上眼瞼の総合スコアはBUTやSchirmer値と関連があるが下眼瞼では関連がないとし、下眼瞼より上眼瞼で顕著な所見がみられることを示している²⁵⁾。Doganら²⁰⁾は、検者間の解析結果の一致が上眼瞼でより強く得られるため、上眼瞼での検査を推奨している。

3. マイボグラフィによるMGDの診断能力

Adilら²³⁾はマイボグラフィ所見によるMGDの診断能力の感度、特異度がそれぞれ96.7%、85.0%と有効であることを示している。Arita⁵⁾らは自覚症状、眼瞼縁異常、meiboscoreによるマイボーム腺構造の脱落の順でMGDの診断に有効であるとしている。

問題点・バイアス

- ① MGDの診断やそれに基づく患者の組入れ基準が研究間で一致していないことに留意すべきである。自覚症状、眼瞼縁の解剖学的異常(マイボーム腺開口部の異常や眼瞼縁血管拡張など)、meibumの圧出困難の3つの異常を指標としているものが多いが、その基準は必ずしも統一されていない。
- ② 研究間で異なる機種のマイボグラフィが用いられているケースがある。マイボグラフィの機種の違いで画像が必ずしも一致しないという報告もある¹²⁾²⁶⁾²⁷⁾。
- ③ 特に半定量的な解析を行う場合の検者間の一致や再現性に問題がある可能性がある⁴⁾²⁷⁾。
- ④ マイボグラフィの所見で広く用いられているマイボーム腺構造の脱落が、どのような組織学的変化を

表 4-14 MGD のマイボグラフィに関する報告

比較	結果	文献
MGD vs. 正常眼	マイボーム腺脱落：MGD＞正常眼 マイボーム腺の長さ：MGD＞正常眼；マイボーム腺開口部の輝度：MGD＞正常眼	5, 6, 7 3
MGD+ドライアイ vs. 正常眼	マイボーム腺脱落：MGD+ドライアイ vs. 正常眼	8*
眼症状のあるMGD vs. 眼症状のある非MGD	マイボーム腺脱落：MGD＞非MGD ただし、下眼瞼は上眼瞼より所見が顕著	22 12
MGD vs. ドライアイ	マイボーム腺脱落：MGD＞ADDE	9, 10, 11
MGDのあるドライアイ vs. MGDのないドライアイ	マイボーム腺脱落：MGDのあるドライアイ＞MGDのないドライアイ	13
眼症状：あり vs. なし	マイボーム腺脱落：眼症状あり＞眼症状なし マイボーム腺の蛇行：眼症状あり＞眼症状なし、ただし対象症例はすべてMGD	14 15
マイボグラフィ所見 vs. 症状、眼表面、涙液所見、その他	マイボーム腺脱落：BUTと相関あり マイボーム腺脱落：meibumの質と関連あり マイボーム腺脱落：Schirmer値と相関あり マイボーム腺脱落：フルオレセイン染色スコアと相関 マイボーム腺脱落：meibumの圧出が関連 マイボーム腺脱落：OSDIと関連 マイボーム腺脱落：ドライアイ診断と関連 マイボーム腺脱落：涙液浸透圧と関連あり マイボーム腺脱落：NIBUTと関連 マイボーム腺脱落：症状と相関なし マイボーム腺脱落：NIBUT、BUTと相関なし マイボーム腺脱落：BUTと相関なし マイボーム腺脱落：Schirmer値と関連なし マイボーム腺脱落：meibumの圧出と関連なし マイボーム腺の蛇行：眼瞼縁所見、meiboscore、meibumの圧出、BUTと関連 マイボーム腺の長さ：症状と相関あり マイボーム腺の幅：BUTと相関あり	16, 17, 18, 19*, 20*, 23 [†] , 25 [‡] 23 [†] , 24* [†] 17, 23 [†] , 25 [‡] 17, 21, 23* [†] , 25 [‡] 18, 23* [†] 8*, 22*, 23*, 25 22* 21 8*, 12 12, 20, 21, 25 20 12, 21 12, 21 21 15 3 3
マイボグラフィの信頼度/MGD診断能力	画像を2種類のグレーディング方法の相互関係と検者内・間の信頼性あり AUC values：自覚症状＞眼瞼縁所見、＞meiboscore＞BUT 三次元OCTと二次元赤外線マイボグラフィの所見は必ずしも一致しない 上眼瞼の観察では検者間の相違が低い meibogradeをMGDの診断に用いたときの感度、特異度は96.7%, 85.0% 検者間・評価間はほぼ差なく再現性は有効と考えられる Keratograph 5Mは自動測定できるが、従来型と一致した所見は得られなかった	27 5 26 20 23 4 12

*：上眼瞼との検討，[†]：下眼瞼との検討，[‡]：マイボーム腺総合スコアでの検討。

AUC：area under the curve，OCT：optical coherence tomography (光干渉断層計)。

反映しているかについて明確な結論は出ていない。本所見があった例でも、共焦点顕微鏡で観察すると一部で腺構造が認められたという報告がある一方²⁸⁾、死体での検討では腺構造が認められなかったという報告もある²⁹⁾。マイボグラフィにおけるマイボーム腺構造の脱落が、不可逆的な変化であるとすれば、本検査のMGD治療効果の判定における有効性は限定的となる可能性がある。

今後の課題と方向性

マイボグラフィによる所見のうち、どのパラメータがMGD診断や重症度判定、および治療法の選択に有用で

あるかは、本検査の有用性を決めるうえで重要なポイントであり、今後の検討が待たれる。また、使用装置ごとのMGD診断におけるカットオフ値の設定についても今後の課題と考えられる。

文 献

- 1) Tapie P, Vallat JM, Dumas M, Beck C, Pascaud JL : [Cerebellar atrophy demonstrated by isotope cisternography] (Article in French). Sem Hop 53 : 1957-1958, 1977.
- 2) Arita R, Itoh K, Inoue K, Amano S : Noncontact infrared meibography to document age-related changes of the meibomian glands in a normal popu-

- lation. *Ophthalmology* 115 : 911-915, 2008.
- 3) **Liang Q, Pan Z, Zhou M, Zhang Y, Wang N, Li B, et al** : Evaluation of optical coherence tomography meibography in patients with obstructive meibomian gland dysfunction. *Cornea* 34 : 1193-1199, 2015.
 - 4) **Daniel E, Maguire MG, Pistilli M, Bunya VY, Massaro-Giordano GM, Smith E, et al** : **Dry eye Assessment and Management(DREAM) Study Research Group** : Grading and baseline characteristics of meibomian glands in meibography images and their clinical associations in the Dry Eye Assessment and Management(DREAM) study. *Ocul Surf* 17 : 491-501, 2019.
 - 5) **Arita R, Itoh K, Maeda S, Maeda K, Furuta A, Fukuoka S, et al** : Proposed diagnostic criteria for obstructive meibomian gland dysfunction. *Ophthalmology* 116 : 2058-2063, 2009.
 - 6) **Eom Y, Lee JS, Kang SY, Kim HM, Song JS** : Correlation between quantitative measurements of tear film lipid layer thickness and meibomian gland loss in patients with obstructive meibomian gland dysfunction and normal controls. *Am J Ophthalmol* 115 : 1104-1110, 2013.
 - 7) **AlDarrab A, Alrajeh M, Alsuhaibani AH** : Meibography for eyes with posterior blepharitis. *Saudi J Ophthalmol* 31 : 131-134, 2017.
 - 8) **Qi Y, Zhang C, Zhao S, Huang Y, Yang R** : A novel noninvasive ocular surface analyzer for the assessment of dry eye with meibomian gland dysfunction. *Exp Ther Med* 13 : 2983-2988, 2017.
 - 9) **Arita R, Itoh K, Maeda S, Maeda K, Furuta A, Tomidokoro A, et al** : Proposed diagnostic criteria for seborrheic meibomian gland dysfunction. *Cornea* 29 : 980-984, 2010.
 - 10) **Arita R, Itoh K, Maeda S, Maeda K, Tomidokoro A, Amano S** : Efficacy of diagnostic criteria for the differential diagnosis between obstructive meibomian gland dysfunction and aqueous deficiency dry eye. *Jpn J Ophthalmol* 54 : 387-391, 2010.
 - 11) **Arita R, Morishige N, Koh S, Shirakawa R, Kawashima M, Sakimoto T, et al** : Increased tear fluid production as a compensatory response to meibomian gland loss : a multicenter cross-sectional study. *Ophthalmology* 122 : 925-933, 2015.
 - 12) **Robin M, Liang H, Rabut G, Augstburger E, Baudouin C, Labbé A** : The role of meibography in the diagnosis of meibomian gland dysfunction in ocular surface diseases. *Transl Vis Sci Technol* 8 : 6, 2019.
 - 13) **McCulley JP, Shine WE, Aronowicz J, Oral D, Vargas J** : Presumed hyposecretory/hyperevaporative KCS : tear characteristics. *Trans Am Ophthalmol Soc* 101 : 141-152, 2003.
 - 14) **Shimazaki J, Sakata M, Tsubota K** : Ocular surface changes and discomfort in patients with meibomian gland dysfunction. *Arch Ophthalmol* 113 : 1266-1270, 1995.
 - 15) **Lin X, Fu Y, Li L, Chen C, Chen X, Mao Y, et al** : A Novel quantitative index of meibomian gland dysfunction, the meibomian gland tortuosity. *Transl Vis Sci Technol* 9 : 34, 2020.
 - 16) **Uchino M, Dogru M, Yagi Y, Goto E, Tomita M, Kon T, et al** : The features of dry eye disease in a Japanese elderly population. *Optom Vis Sci* 83 : 797-802, 2006.
 - 17) **Feng Y, Gao Z, Feng K, Qu H, Hong J** : Meibomian gland dropout in patients with dry eye disease in China. *Curr Eye Res* 39 : 965-972, 2014.
 - 18) **Finis D, Ackermann P, Pischel N, König C, Hayajneh J, Borrelli M, et al** : Evaluation of meibomian gland dysfunction and local distribution of meibomian gland atrophy by non-contact Infrared meibography. *Curr Eye Res* 40 : 982-989, 2015.
 - 19) **Koprowski R, Wilczyński S, Olczyk P, Nowińska A, Węglarz B, Wylegała E** : A quantitative method for assessing the quality of meibomian glands. *Comput Biol Med* 75 : 130-138, 2016.
 - 20) **Dogan AS, Kosker M, Arslan N, Gurdal C** : Inter-examiner reliability of meibography : upper or lower eyelid. *Eye Contact Lens* 44 : 113-117, 2018.
 - 21) **Rico-Del-Viejo L, Benítez-Del-Castillo JM, Gómez-Sanz FJ, García-Montero M, Llorens-Quintana C, Madrid-Costa D** : The influence of meibomian gland loss on ocular surface clinical parameters. *Cont Lens Anterior Eye* 42 : 562-568, 2019.
 - 22) **Pult H** : Relationships between meibomian gland loss and age, sex, and dry eye. *Eye Contact Lens* 44 : S318-S324, 2018.
 - 23) **Adil MY, Xiao J, Olafsson J, Chen X, Lagali NS, Ræder S, et al** : Meibomian gland morphology is a sensitive early indicator of meibomian gland dysfunction. *Am J Ophthalmol* 200 : 16-25, 2019.
 - 24) **Eom Y, Choi KE, Kang SY, Lee HK, Kim HM, Song JS** : Comparison of meibomian gland loss and expressed meibum grade between the upper and lower eyelids in patients with obstructive meibomian gland dysfunction. *Cornea* 33 : 448-452, 2014.
 - 25) **Daniel E, Pistilli M, Ying GS, Bunya VY, Massaro-Giordano M, Asbell PA, et al** : **Dry Eye Assessment and Management(DREAM) Study Research Group** : Association of meibomian gland morphology with symptoms and signs of dry eye disease in the Dry Eye Assessment and Management(DREAM) study. *Ocul Surf* 18 : 761-769, 2020.
 - 26) **Yoo YS, Na KS, Byun YS, Shin JG, Lee BH, Yoon G, et al** : Examination of gland dropout detected on Infrared meibography by using optical coherence tomography meibography. *Ocul Surf* 15 : 130-138, 2017.
 - 27) **Nichols JJ, Berntsen DA, Mitchell GL, Nichols KK** : An assessment of grading scales for meibography images. *Cornea* 24 : 382-388, 2005.
 - 28) **Randon M, Aragno V, Abbas R, Liang H, Labbé A, Baudouin C** : *In vivo* confocal microscopy classification in the diagnosis of meibomian gland dysfunction. *Eye(Lond)* 33 : 754-760, 2019.
 - 29) **Singh S, Naidu GC, Vemuganti G, Basu S** : Morphological variants of meibomian glands : correlation of meibography features with histopathology findings. *Br J Ophthalmol* 107 : 195-200, 2023.

CQ-9 マイボーム腺機能不全の診断において涙液干渉像観察は有用か？

(大矢史香, 高 静花)

推奨提示

涙液干渉像観察装置によって計測される涙液油層厚はマイボーム腺機能不全患者において薄いことが報告されており、今後の研究でカットオフ値が定まればマイボーム腺機能不全の診断において有用となる可能性がある。ただし、涙液油層厚は涙液貯留量や、涙液貯留量減少に伴う涙液油層動態、クリアランスの遅延の影響を受けて変化するため、解釈に注意が必要である。干渉縞パターンがマイボーム腺機能不全の診断に有用であるかどうかは現時点では判断できない。

解説

涙液干渉像の観察は、涙液層の非侵襲的な評価法としてドライアイを対象とした研究から発展した^{1)~4)}。通常、涙液の最表層に位置する涙液油層の干渉像の観察を意味するが、装置によっては厚みの計測も可能である。現在日本で市販されている装置としてはLipiView II[®] (Johnson & Johnson Vision), DR-1 α TM (興和), Keratograph 5M[®] (Oculus Optikgeräte GmbH), idraTM (SBM) などがある。

Goto ら²⁾はDR-1TM (DR-1 α TMの旧モデル)を用いて、MGD眼では健常眼に比べてLLTが有意に減少していることを初めて報告した。Eom ら⁵⁾はLipiView[®] (LipiView II[®]の旧モデル)を用いて、MGD眼では健常眼と比べてLLTが有意に薄く、またMGD眼においてはマイボーム腺脱落の度合いが大きくなるにつれてLLTが薄くなることを報告した。Finis ら⁶⁾は、ドライアイを対象とした後ろ向き研究において、LipiView[®]を用いて測定されたLLTと圧出可能なマイボーム腺の数には有意な正の相関があることを報告している。LLTの75 nm以下をカットオフ値としたところ、MGDの検出率は感度が65.8%、特異度が63.4%であった。

一方、Arita ら⁷⁾は、DR-1 α TMで観察された干渉縞とNIBUTに基づいて、Pearl (単色の灰色)、Jupiter (多色)、Crystal (乱れた灰色)の3パターンに分類し、それぞれ健常眼、ADDE、蒸発亢進型ドライアイ (MGDを含む) に特徴的であると示した。

以上のように、2篇の観察研究²⁾⁶⁾において涙液干渉像観察装置で計測されたMGD患者のLLTは、健常眼より薄いことが報告されている。報告が少なく、カットオフ値⁵⁾の妥当性についても今後さらなる検討が必要ではあるが、涙液干渉像の観察がMGDの診断に有用となる可能性がある。涙液干渉像の干渉縞のパターン分類⁷⁾については報告が1篇しかなく、MGD診断に有用かどうか

は現時点では判断できないとした。

問題点・バイアス

SRに用いた報告はすべて観察研究であった^{2)5)~7)}。また、涙液干渉像観察装置の製造販売元の社員が関与した報告⁷⁾があり、議論の方向性に影響した可能性はある。報告されている地域が限定されており、人種・地域による違いが配慮されていない。研究間でMGDあるいは付随するドライアイの評価、診断基準が統一されておらず、評価に用いた装置も異なる。研究対象集団、アウトカム測定には深刻な非直接性を認める。さらに、LLTは涙液貯留量や、涙液貯留量減少に伴う涙液油層動態、クリアランスの遅延の影響を受けて変化するため、解釈に注意が必要である¹⁾⁴⁾⁸⁾。

涙液干渉像の観察には専用の測定機器が必要であり、限られた医療機関でしか検査を行うことができない。非侵襲的な検査という利点はあるものの、MGD診断のための判定基準が現時点では定められていないため、診断におけるメリットは少ない。装置によっては角膜下方のみの観察しかできず、角膜全体での評価ができないことも欠点としてあげられる。

今後の課題と方向性

涙液干渉像の観察により涙液の油層の障害を推測することができるため、MGD診断の補助になり得ると考えられるが、まだ明らかになっていない点も多く、今後の検討が必要である。市販の涙液干渉像観察装置が高価であり一般診察で扱いにくいことから、装置を自作する試みも行われている。

文 献

- 1) 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.
- 2) Goto E, Tseng SC: Differentiation of lipid tear deficiency dry eye by kinetic analysis of tear interference images. *Arch Ophthalmol* 121: 173-180, 2003.
- 3) Goto E, Tseng SC: Kinetic analysis of tear interference images in aqueous tear deficiency dry eye before and after punctal occlusion. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 44: 1897-1905, 2003.
- 4) Yokoi N, Yamada H, Mizukusa Y, Bron AJ, Tiffany JM, Kato T, et al: Rheology of tear film lipid layer spread in normal and aqueous tear-deficient dry eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 49: 5319-5324, 2008.
- 5) Eom Y, Lee JS, Kang SY, Kim HM, Song JS: Correlation between quantitative measurements of tear film lipid layer thickness and meibomian gland loss in patients with obstructive meibomian gland

- dysfunction and normal controls. *Am J Ophthalmol* 155 : 1104–1110, 2013.
- 6) **Finis D, Pischel N, Schrader S, Geerling G** : Evaluation of lipid layer thickness measurement of the tear film as a diagnostic tool for Meibomian gland dysfunction. *Cornea* 32 : 1549–1553, 2013.
- 7) **Arita R, Morishige N, Fujii T, Fukuoka S, Chung JL, Seo KY**, et al : Tear interferometric patterns reflect clinical tear dynamics in dry eye patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 57 : 3928–3934, 2016.
- 8) **Yokoi N, Mossa F, Tiffany JM, Bron AJ** : Assessment of meibomian gland function in dry eye using meibometry. *Arch Ophthalmol* 117 : 723–729, 1999.

CQ-10 マイボーム腺機能不全の診断において涙液蒸発量測定は有効か？

(島崎 潤, 林 康人)

推奨提示

涙液蒸発量はマイボーム腺の機能を反映している可能性があり、これまでの報告でも正常者に比較して閉塞性マイボーム腺機能不全患者では蒸発量の亢進を認めたとするものが多い。しかし、測定機器や条件などが標準化されておらず、臨床に用いるうえで一般的になっていないため、現時点ではマイボーム腺機能不全の診断に推奨できない。

解説

マイボーム腺から分泌される涙液油層には、涙液蒸発量を抑制する機能があることが推測されている。そのため、涙液蒸発量の測定はマイボーム腺の機能を反映する可能性があると考えられ、その測定が行われてきた¹⁾²⁾。その原理は、眼部に閉じられた空間(チャンバー)を準備して、乾燥した一定の湿度の空気を流し込み、一定の間隔で瞬目させて、チャンバー内の湿度の上昇を経時的に計測し、単位眼表面積あたり、単位時間あたりの蒸発した水の重さを蒸発量として算定する。なお閉鎖時の蒸発量を0として補正しており、単位は $\text{g}/\text{cm}^2/\text{秒}$ が多く用いられる。

今回のシステマティックレビュー(systematic review: SR)で取り上げた論文のうち8篇でoMGDを対象とした涙液蒸発量の測定が行われていた^{3)~10)}。正常者と比較した報告では、その大半でoMGDにおいて涙液蒸発量の増加が有意に認められるとしている。例えばGotoらは、ventilated chamber systemとmicrobalance sensorを用いた測定で、正常者の $4.1 \pm 1.4 \times 10^{-7} \text{g}/\text{cm}^2/\text{秒}$ に比べてoMGD患者では $5.8 \pm 2.7 \times 10^{-7} \text{g}/\text{cm}^2/\text{秒}$ と有意に増加していることを報告した($p=0.0008$)⁴⁾。一方でMcCulleyらは、ドライアイとMGDを合併した群では、ドライアイ群に比べて涙液蒸発量の有意な増加が認められず、周囲の湿度によって蒸発量が変動することを報告した⁷⁾。しかし本論文では、ドライアイを合併していないMGD患者での測定を行っていないことに留意する必要がある⁷⁾。McCannらは、正常者と眼瞼炎患者(正常者と比較して薄膜干渉の安定性が有意に低く、マイボーム腺の消失を有意に認め、meibumの粘性と混濁が有意に増加しているとして定義)の涙液蒸発量を測定し、眼瞼炎患者では $46.3 \pm 22.9 \text{g}/\text{m}^2/\text{hr}$ と正常者の $18.0 \pm 10.7 \text{g}/\text{m}^2/\text{hr}$ よりも有意に高く($p<0.001$)、 $32.3 \text{g}/\text{m}^2/\text{hr}$ をカットオフ値とすると、感度が73%、特異度が86%の診断精度があることを報告した⁶⁾。またKhanalらは、ADDEと蒸発亢進型ドライアイを鑑別するパラメータ

を各種検討し、tear turnover rateと涙液蒸発量が両群間で有意に異なることを報告した。しかしながら、涙液蒸発量は両群間でのオーバーラップが大きく、診断の感度が77%、特異度が55%にとどまるとした⁵⁾。

問題点・バイアス

- ① MGDの組入れ基準には統一されたものがなく、研究ごとに異なった基準が用いられている。また個々のパラメータの評価方法も異なっている可能性がある。研究間の比較が困難である。
- ② 涙液蒸発量測定に標準的に用いられている機器がなく、各研究で異なる方法が用いられている。
- ③ 研究に用いられている単位が異なり、また正常と異常を分けるカットオフ値が明らかでない。
- ④ ADDEでの涙液蒸発量の変化については統一した見解がなく、涙液蒸発量が純粋にマイボーム腺の機能のみを反映しているとは言い難いと思われる。

今後の課題と方向性

涙液蒸発量の測定は、非侵襲的で患者への負担もなく、oMGDの診断や重症度・治療効果判定に有用なツールとなる可能性があるが、そのためには市販測定装置の普及などが必要と考えられる。

文 献

- 1) Iwata S, Lemp MA, Holly FJ, Dohlman CH : Evaporation rate of water from the precorneal tear film and cornea in the rabbit. Invest Ophthalmol 8 : 613-619, 1969.
- 2) Mishima S, Maurice DM : The oily layer of the tear film and evaporation from the corneal surface. Exp Eye Res 1 : 39-45, 1961.
- 3) Arciniega JC, Wojtowicz JC, Mohamed EM, McCulley JP : Changes in the evaporation rate of tear film after digital expression of meibomian glands in patients with and without dry eye. Cornea 30 : 843-847, 2011.
- 4) Goto E, Endo K, Suzuki A, Fujikura Y, Matsumoto Y, Tsubota K : Tear evaporation dynamics in normal subjects and subjects with obstructive meibomian gland dysfunction. Invest Ophthalmol Vis Sci 44 : 533-539, 2003.
- 5) Khanal S, Tomlinson A, Diaper CJ : Tear physiology of aqueous deficiency and evaporative dry eye. Optom Vis Sci 86 : 1235-1240, 2009.
- 6) McCann LC, Tomlinson A, Pearce EI, Diaper C : Tear and meibomian gland function in blepharitis and normals. Eye Contact Lens 35 : 203-208, 2009.
- 7) McCulley JP, Shine WE, Aronowicz J, Oral D, Vargas J : Presumed hyposecretory/hyperevaporative KCS : tear characteristics. Trans Am Ophthalmol Soc 101 : 141-152, 2003.

- 8) **McCulley JP, Uchiyama E, Aronowicz JD, Butovich IA** : Impact of evaporation on aqueous tear loss. *Trans Am Ophthalmol Soc* 104 : 121-128, 2006.
- 9) **Shimazaki J, Sakata M, Tsubota K** : Ocular surface changes and discomfort in patients with meibomian gland dysfunction. *Arch Ophthalmol* 113 : 1266-1270, 1995.
- 10) **Yeo S, Tan JH, Acharya UR, Sudarshan VK, Tong L** : Longitudinal changes in tear evaporation rates after eyelid warming therapies in meibomian gland dysfunction. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 57 : 1974-1981, 2016.

CQ-11 マイボーム腺機能不全の診断において生体共焦点顕微鏡は有用か？

(林 康人, 海道美奈子)

推奨提示

生体共焦点顕微鏡はマイボーム腺組織を細胞レベルで観察できる機器である。生体共焦点顕微鏡はマイボーム腺機能不全で特徴的な所見を示すため、マイボーム腺機能不全の診断に有効であるとする報告が多い。しかし、これまでのすべての報告は観察研究である。また生体共焦点顕微鏡で観察されている構造物がマイボーム腺の腺房であることには疑いがあるという報告もあり、観察された構造物がマイボーム腺の腺房であることを再確認する必要がある。生体共焦点顕微鏡は上皮への接触が必要であるため侵襲性があること、長時間検査による負担があること、患者へのデメリットも考慮する必要があることから、現状では推奨すべきか判断できない。

解説

IVCMのMGD診断への応用は涙液油層の観察¹⁾に始まるが、画像が粗雑のため観察された構造物が不明瞭で、続報は出ていない。その後、機材が改良されハイデルベルグ レチナトモグラフⅡロストック角膜モジュール〔Heidelberg Retina Tomograph Ⅱ-Rostock Cornea Module(HRTⅡRCM), Heidelberg Engineering GmbH〕が上市されて以降、角膜専門クリニックでは、細胞レベルでの角結膜の観察に用いられるようになった²⁾³⁾。

IVCMの評価項目にマイボーム腺の腺房密度、腺房最長径、腺房最短径、炎症性細胞密度のほかに、眼瞼縁の表在上皮および基底上皮の細胞密度、マイボーム腺開口部径、meibumの色調、腺房間隙の色調、腺房壁の色調などがある。MGDに特異的な所見を表4-15に示す。Matsumotoらは正常眼との比較で、MGDの腺房密度の有意な低下と腺房直径の有意な増加を示し、これらがマイボーム腺開口部からのmeibumの圧出の低下と関連があるとしている⁴⁾。さらに、Ibrahimらはマイボーム腺の腺房密度、腺房最長径、腺房最短径、炎症性細胞密度がBUT、フルオレセイン染色スコア、ローズベンガル染色、マイボーム腺開口部からのmeibumの圧出の低下、マイボーム腺脱落、眼表面の涙液蒸発率と有意な関連があることを示した⁵⁾。また、MGD診断にマイボーム腺の腺房密度、腺房最長径、腺房最短径、炎症性細胞密度が有効であることを示し、腺房密度が70 glands/mm²、腺房最長径が65 μm、腺房最短径が25 μm、炎症性細胞密度が300 cells/mm²の場合の感度・特異度はそれぞれ81%と81%、90%と81%、86%と96%、100%と100%であったとしている⁵⁾。Villaniらは正常眼との比

表 4-15 IVCMで観察されるMGDに特異的な所見

1. マイボーム腺の腺房(腺房最長径、腺房最短径)が大きい
2. マイボーム腺の腺房密度が小さい
3. マイボーム腺の腺房内に炎症性細胞が多く、色調が不均一
4. マイボーム腺の腺房間隙の線維化と炎症性細胞の増加
5. マイボーム腺開口部の拡大

較で上記と同様の結果を示しているが、さらにマイボーム腺開口部径が大きく、meibumおよび腺房間隙の色調の分泌反射率が高い(ただし、腺房間隙の色調の分泌反射率はSSよりも低い)ことを示している⁶⁾。さらに、マイボーム腺開口部径の拡大やmeibumの色調の分泌反射率亢進は腺管の閉塞によるmeibum粘度の増加で生じるのであろうと考察している⁶⁾。

MGDの症状による重症度分類の検討では、症状の強さとIVCMのパラメータとは負の相関であることが示されている。つまり、症状が強いほどマイボーム腺の腺房密度、腺房面積、腺房最長径、腺房最短径は小さく、腺房間隙の線維化が強く、マイボーム腺構造の喪失が認められるとしている。また、腺房間隙の線維化が強く、マイボーム腺構造が喪失しているため、腺房面積、腺房最長径、腺房最短径は小さいとされているが⁷⁾、今後さらに詳細な検証が必要であらう。また、IVCM所見による重症度分類の検討では、自覚症状、眼表面の涙液蒸発率、涙液分泌量、BUT、マイボーム腺分泌量、マイボグラフィ所見と有意な関係があることが報告されている⁸⁾。

一方、結膜の免疫細胞の検討では正常眼に比べ上皮内免疫細胞、腺内免疫細胞、腺周囲免疫細胞が多く⁹⁾、角膜神経の観察では自覚症状が強いほど基底下神経密度が低く、反射率が高いとする報告がある²⁾。

問題点・バイアス

Zhouらの報告では、上眼瞼凍結切片のレーザー走査顕微鏡による蛍光抗体法による観察の結果、死体上眼瞼のIVCMで観察される類円形の上皮様の構造物がマイボーム腺の腺房ではなく、真皮-表皮接合部に存在する網状隆起(乳頭間突起)に対応することを示しており、マイボーム腺の腺房は上皮から300 μmより深い場所にあるためHRTⅡRCMで観察可能な100 μmまでの深さにおいて観察されることはないとしている¹⁰⁾。HRTⅡRCMでマイボーム腺の腺房とされていた断面の面積はレーザー走査顕微鏡では1桁以上大きいことも、これまでマイボーム腺の腺房として発表されていた研究が正しくないことを示しているとしている。ただし患者のIVCM所見では、眼瞼結膜を圧迫して観察しているので、マイボーム腺の腺房が観察できないと言い切れな

い. その他の問題点として, 機材が高額で, 操作には多少の技術が必要であるため MGD 診断のための普及は困難と考えられる.

今後の課題と方向性

ほとんどの研究で下眼瞼のマイボーム腺について報告しているが, MGD における上眼瞼と下眼瞼の組織学的違いを明確にし, それぞれ自覚症状や眼表面所見の関連性について検討すべきである.

HRT II RCM は 670 nm のレーザー光の反射を観察しているだけなので, 検者は構造物らしきものが写ると記録をしてしまう. 観察や記録のみで物体の組成が分かるわけではないので, その形態が示す物体が何であるかは別の方法で裏付けを取る必要がある. 従来の IVCМ 観察の報告でマイボーム腺の腺房とされている構造物が, マイボーム腺の腺房であることを再確認することは必須である. 一方, 現在の IVCМ はマイボーム腺の全貌を捉えるには観察可能な深度が十分ではなく, 観察深度を深くするため, 近赤外線レーザーを使用した機材の開発も進めるべきであると考えられる¹⁰⁾.

文 献

- 1) Mathers WD, Lane JA, Zimmerman MB : Assessment of the tear film with tandem scanning confocal microscopy. *Cornea* 16 : 162-168, 1997.
- 2) Fu J, Chou Y, Hao R, Jiang X, Liu Y, Li X : Evaluation of ocular surface impairment in meibomian gland dysfunction of varying severity using a comprehensive grading scale. *Medicine(Baltimore)* 98 : e16547, 2019.
- 3) Villani E, Magnani F, Viola F, Santaniello A, Scorza R, Nucci P, et al : *In vivo* confocal evaluation of the ocular surface morpho-functional unit in dry eye. *Optom Vis Sci* 90 : 576-586, 2013.
- 4) Matsumoto Y, Sato EA, Ibrahim OM, Dogru M, Tsubota K : The application of *in vivo* laser confocal microscopy to the diagnosis and evaluation of meibomian gland dysfunction. *Mol Vis* 14 : 1263-1271, 2008.
- 5) Ibrahim OM, Matsumoto Y, Dogru M, Adan ES, Wakamatsu TH, Goto T, et al : The efficacy, sensitivity, and specificity of *in vivo* laser confocal microscopy in the diagnosis of meibomian gland dysfunction. *Ophthalmology* 117 : 665-672, 2010.
- 6) Villani E, Beretta S, De Capitani M, Galimberti D, Viola F, Ratiglia R : *In vivo* confocal microscopy of meibomian glands in Sjögren's syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 52 : 933-939, 2011.
- 7) Zhao H, Chen JY, Wang YQ, Lin ZR, Wang S : *In vivo* confocal microscopy evaluation of meibomian gland dysfunction in dry eye patients with different symptoms. *Chin Med J(Engl)* 129 : 2617-2622, 2016.
- 8) Randon M, Aragno V, Abbas R, Liang H, Labbé A, Baudouin C : *In vivo* confocal microscopy classification in the diagnosis of meibomian gland dysfunction. *Eye(Lond)* 33 : 754-760, 2019.
- 9) Qazi Y, Kheirkhah A, Blackie C, Trinidad M, Williams C, Cruzat A, et al : Clinically relevant immune-cellular metrics of inflammation in meibomian gland dysfunction. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 59 : 6111-6123, 2018.
- 10) Zhou S, Robertson DM : Wide-field *in vivo* confocal microscopy of meibomian gland acini and rete ridges in the eyelid margin. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 59 : 4249-4257, 2018.

CQ-12 マイボーム腺機能不全の診断において涙液浸透圧測定は有用か？

(林 康人, 島崎 潤)

推奨提示

涙液浸透圧は涙液油層の機能を反映している可能性があり、マイボーム腺機能不全の診断に有効であるとする報告と無効であるとする報告がある。低侵襲の検査であるため実施することは否定しないが、現状では臨床的な有用性は限定的である。

解説

涙液浸透圧の上昇は、ドライアイの他覚所見として特に欧米において広く用いられてきた。すべてのドライアイ検査法の中で最も有用という報告¹⁾もあるが、再現性の面で問題があるという報告²⁾もある。MGDでは、蒸発亢進型ドライアイが生じることで涙液浸透圧の上昇が起こる可能性がある。かつて涙液浸透圧測定は、実験室レベルの装置が必要で研究目的に限定されていたが、TearLab[®]浸透圧システム(TearLab Corporation)が発売されて以降、少量の涙液サンプルでも容易に測定可能になったため広く使用されるようになった。今回取り上げた論文でも、TearLab[®]システムを用いたものが大半を占めていた。

MGDの診断における涙液浸透圧測定の有用性に関しては、有効であるとする報告と無効であるとする報告が混在している。Rico-Del-Viejoらは赤外線マイボグラフィで観察されるマイボーム腺消失面積の割合が50%を超えると、浸透圧が上がることを報告している³⁾。Xiaoらはmeibum圧出、meibumの質、およびマイボグラフィ画像でのマイボーム腺消失の程度によるGradeで4群にグループ分けした場合、meibumの分泌の少ない分泌減少型とoMGDでは、meibumの分泌の多い分泌増加型MGDとnonobvious MGD(non oMGD)に比べて、浸透圧が有意に上昇していることを報告した⁴⁾。さらにLLTと涙液浸透圧が有意に関連していたことや⁵⁾、涙液浸透圧でMGDを診断する場合のカットオフ値は308 mOsm/Lで感度が68.6%、特異度が55.2%となり、MGDの診断においてOSDIよりも有用であるとする報告がある⁶⁾。

一方でGiannaccareらは、自覚症状(OSDI $\geq$ 13)およびMGDの少なくとも1つの臨床徴候(マイボーム腺開口部付近の導管閉塞、マイボーム腺開口部の閉塞、濁ったmeibum、眼瞼縁の炎症および肥厚、またはmeibum分泌低下)を認めるものをMGD群として、性別と年齢が一致する健康な対照群と比較した場合、両群間において涙液浸透圧の平均値に有意差はなかったことを報告している⁷⁾。Adilらは赤外線マイボグラフィによるマイボ-

ーム腺の消失率と涙液浸透圧に関連はないとし⁸⁾、Rico-Del-Viejoらの結果³⁾を否定している。さらに、RandonらはIVCMを用いてマイボーム腺を観察し、正常、閉塞、炎症、線維化の4つに分類したMGDの病期と、涙液浸透圧との間に有意な関係はなかったと報告している⁹⁾。

TearLab[®]による涙液浸透圧の測定は低侵襲かつ短時間で済むため、患者の苦痛はないが、現在のシステムでは1眼について10ドル程度の費用がかかり、かつ本邦では保険適用の検査ではないため患者の負担が大きい。また、現状では我が国においてあまり普及しておらず、本検査を手軽に受けることができない。

問題点・バイアス

涙液浸透圧測定のMGD診断の有効性については、SRに用いた報告の中で一貫性がなく、現時点で方向性を示すことはできない。MGDの診断やそれに基づく患者の組入れ基準が研究間で一致していないことに大きな原因があると考えられる。自覚症状、眼瞼縁の解剖学的異常(マイボーム腺開口部の異常や血管拡張など)、meibumの圧出困難の3つの異常を指標としているものが多いが、その基準は必ずしも統一されていない。今回採用したすべての報告で選択バイアスの可能性があり、涙液浸透圧測定を有効とする報告における出版バイアスが否定できない。

今後の課題と方向性

ドライアイの診断における涙液浸透圧の測定の有用性についても結論が出ていない。涙液浸透圧の上昇は涙液のターンオーバーの低下と蒸発亢進の両方を反映しているので¹⁰⁾、MGD患者において涙液油層による蒸発抑制機能を、涙液浸透圧で評価するのは無理があると考えられる。Barnaらは、MGD患者の涙液クリアランスが低下すると涙液浸透圧が上昇すると報告しており¹¹⁾、MGD患者における涙液浸透圧の上昇が涙液油層による蒸発抑制機能の低下を示しているという発想を考え直す必要があるかもしれない。逆に将来の涙液浸透圧測定機器の改良によってその有用性が増す可能性もある。

文 献

- 1) Versura P, Profazio V, Campos EC: Performance of tear osmolarity compared to previous diagnostic tests for dry eye diseases. Curr Eye Res 35: 553-564, 2010.
- 2) Eperjesi F, Aujla M, Bartlett H: Reproducibility and repeatability of the OcuSense TearLabTM osmometer. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 250: 1201-1205, 2012.
- 3) Rico-Del-Viejo L, Benítez-Del-Castillo JM, Gómez-Sanz FJ, García-Montero M, Llorens-Quintana C,

- Madrid-Costa D** : The influence of meibomian gland loss on ocular surface clinical parameters. *Cont Lens Anterior Eye* 42 : 562-568, 2019.
- 4) **Xiao J, Adil MY, Chen X, Utheim ØA, Ræder S, Tønseth KA**, et al : Functional and morphological evaluation of meibomian glands in the assessment of meibomian gland dysfunction subtype and severity. *Am J Ophthalmol* 209 : 160-167, 2020.
 - 5) **Jie Y, Sella R, Feng J, Gomez ML, Afshari NA** : Evaluation of incomplete blinking as a measurement of dry eye disease. *Ocul Surf* 17 : 440-446, 2019.
 - 6) **Fenga C, Aragona P, Di Nola C, Spinella R** : Comparison of ocular surface disease index and tear osmolarity as markers of ocular surface dysfunction in video terminal display workers. *Am J Ophthalmol* 158 : 41-48, 2014.
 - 7) **Giannaccare G, Vigo L, Pellegrini M, Sebastiani S, Carones F** : Ocular surface workup with automated noninvasive measurements for the diagnosis of meibomian gland dysfunction. *Cornea* 37 : 740-745, 2018.
 - 8) **Adil MY, Xiao J, Olafsson J, Chen X, Lagali NS, Ræder S**, et al : Meibomian gland morphology is a sensitive early indicator of meibomian gland dysfunction. *Am J Ophthalmol* 200 : 16-25, 2019.
 - 9) **Randon M, Aragno V, Abbas R, Liang H, Labbé A, Baudouin C** : *In vivo* confocal microscopy classification in the diagnosis of meibomian gland dysfunction. *Eye(Lond)* 33 : 754-760, 2019.
 - 10) **Khanal S, Tomlinson A, Diaper CJ** : Tear physiology of aqueous deficiency and evaporative dry eye. *Optom Vis Sci* 86 : 1235-1240, 2009.
 - 11) **Barna S, Garai I, Gesztelyi R, Kemeny-Beke A** : Evaluation of the tear clearance rate by dacryoscintigraphy in patients with obstructive meibomian gland dysfunction. *Cont Lens Anterior Eye* 42 : 359-365, 2019.

CQ-13 マイボーム腺機能不全の診断において眼瞼縁の脂質量測定は有用か？

(林 康人, 大矢史香)

推奨提示

眼瞼縁の脂質量測定はマイボーム腺機能不全の病態を考慮すると合理的な検査であるが、現時点で脂質量測定がマイボーム腺機能不全の診断において有用かどうかの判断は困難である。眼瞼縁の脂質量測定は低侵襲的な検査のため患者に対する不利益が少なく、比較的再現性の高い半定量が行えるが、カットオフ値が定められていないため検査を行う利益も少ない。

解説

マイボメトリーは皮脂の測定を応用した方法として考案された眼瞼縁の脂質量測定である¹⁾²⁾。マイボメーター[®]は眼瞼縁の脂質量測定用医療機器として唯一市販化(MB550, 後継機種はMB560)されている。半透明のプラスチックテープの素材に脂質が浸透することで、透明度が上がることを利用している。MB550では最も透明度が高い部分の690 nm レーザー透過率で検査値が提示される。Yokoi らはマイボメーター[®]を用いてMGD患者、ADDE、対照群の脂質量を測定し、MGD患者では対照群に比して脂質量が有意に減少していること、およびADDEでは脂質量が増加する傾向があることを報告している³⁾。さらに平常時のマイボーム腺脂質分泌量(casual level)の測定方法として、眼瞼の圧迫によりmeibumを圧出しないような脂質の採取法の改善や、MGD患者に存在する不均一な分泌による分泌量の過大評価を避けるため、ハンドヘルドスキャナーとデンシトメトリー解析ソフトウェアを搭載したコンピュータの組み合わせで、プラスチックテープに付着したすべての脂質を検査結果に反映する方法を考案している³⁾。また、Komuro らもマイボメーター[®]でoMGD患者、脂漏性MGD(seborrheic MGD : sMGD)患者、対照群の脂質量を測定し、oMGD患者では脂質量が減少しており、sMGD患者では脂質量が増加していることを報告した⁴⁾。一方、Ashraf らは、皮脂分泌量測定用のSEBU-TAPE[®]とFourier変換赤外分光法を用いてMGD患者と対照群の眼瞼縁の脂質量を測定し、MGD患者の脂質量は対照群の2倍多いと報告している⁵⁾。

Yokoi ら、Komuro らとAshraf らの結果^{3)~5)}の違いには、meibumの採取方法の違いや、採取したmeibumの測定方法の違いが関与している可能性がある。また、Ashraf らの報告ではMGD患者群と対照群の性別や年齢がマッチしていない⁵⁾ことが結果に影響していると考えられる。眼瞼縁の脂質量は年齢・性別¹⁾、月経周期⁶⁾、眼瞼の温度⁷⁾などに影響を受けることが報告されてお

り、状況に応じた細かいデータ分析が必要である。

MGD患者と対照群の眼瞼縁の脂質量を比較した報告数は少なく、すべて観察研究であり、それぞれのサンプル数も少ない^{3)~5)}。マイボーム腺の機能低下を議論するうえで、脂質の分泌量の定量は合理的であると考えられるが、現時点で脂質量測定がMGDの診断において有用かどうかは判断不能とした。

問題点・バイアス

すべての報告^{3)~5)}で盲検化がなされていないうえ報告が古く、利益相反(conflict of interest : COI)の記載がない。また、Ashraf らの報告は患者および対照群の割り付けが不適当であり重大な選択バイアスを認める⁵⁾。さらに、Yokoi らおよびKomuro らの報告とAshraf らの報告のアウトカムには深刻な非一貫性を認める^{3)~5)}。

現在、眼瞼縁の脂質量測定に使用可能な市販の医療機器はマイボメーター[®]のみであり、比較的再現性が高いとされているが⁸⁾、保険適用はなく、一般的な病院や医院に普及しているとは言い難く、検査へのアクセスに問題がある。非侵襲的な検査のため、患者への不利益は少ないが、マイボメーター[®]による検査のカットオフ値が定められていないことから、検査をする利益も少ない。

今後の課題と方向性

MGD患者ではマイボメーター[®]による眼瞼縁の脂質量測定で、MGDのない対照群よりも脂質量が有意に減少しているという結果が得られており³⁾⁴⁾、今後さらにサンプル数を増やし、手法手技を統一して再現性を確認し、年齢や性別ごとのカットオフ値を定めることができれば、MGDの診断に使用できる可能性がある。さらに採取されたmeibumの成分を同時に分析⁵⁾できるシステムが開発できれば利用価値は向上すると考えられる。

文 献

- 1) Chew CK, Hykin PG, Jansweijer C, Dikstein S, Tiffany JM, Bron AJ : The casual level of meibomian lipids in humans. *Curr Eye Res* 12 : 255-259, 1993.
- 2) Chew CK, Jansweijer C, Tiffany JM, Dikstein S, Bron AJ : An instrument for quantifying meibomian lipid on the lid margin : the Meibometer. *Curr Eye Res* 12 : 247-254, 1993.
- 3) Yokoi N, Mossa F, Tiffany JM, Bron AJ : Assessment of meibomian gland function in dry eye using meibometry. *Arch Ophthalmol* 117 : 723-729, 1999.
- 4) Komuro A, Yokoi N, Kinoshita S, Tiffany JM, Bron AJ, Suzuki T : Assessment of meibomian gland function by a newly-developed laser meibometer. *Adv Exp Med Biol* 506 : 517-520, 2002.
- 5) Ashraf Z, Pasha U, Greenstone V, Akbar J, Apenbrinck E, Foulks GN, et al : Quantification of

- human sebum on skin and human meibum on the eye lid margin using Sebutape[®], spectroscopy and chemical analysis. *Curr Eye Res* 36 : 553-562, 2011.
- 6) **Suzuki T, Minami Y, Komuro A, Yokoi N, Kinoshita S** : Meibomian gland physiology in pre- and postmenopausal women. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 58 : 763-771, 2017.
- 7) **Nagymihályi A, Dikstein S, Tiffany JM** : The influence of eyelid temperature on the delivery of meibomian oil. *Exp Eye Res* 78 : 367-370, 2004.
- 8) **Garcia-Queiruga J, Pena-Verdeal H, Giraldez MJ, Garcia-Resua C, Yebra-Pimentel E** : Inter-week variation of meibometry and tear break-up time in healthy subjects. *Clin Exp Optom* 104 : 691-697, 2021.

**CQ-14 マイボーム腺機能不全の診断において
meibum の生化学的解析は有用か？**

(山口昌彦, 大矢史香)

推奨提示

マイボーム腺機能不全患者の meibum の質を変化させる脂質成分や構造を特定するためさまざまな解析が行われているが、いずれも散発的な報告であるため、現時点でマイボーム腺機能不全に特異的なマーカーや解析方法は確立しておらず、マイボーム腺機能不全の診断において meibum の生化学的解析は有用ではない。脂質解析の時間的・費用的負担、検査へのアクセスの悪さ、サンプル採取時の被検者への負担を考えると患者への不利益が大きく、現時点での臨床応用は現実的ではないが、マイボーム腺機能不全の病態を理解し、新たな治療方法を確立するためにはさらなる研究が必要不可欠であると考えられる。

解説

Meibum の脂質は、非極性脂質と極性脂質からなり、WE, CE, ジエステル、遊離コレステロール、遊離脂肪酸、ジグリセリド、トリグリセリド、スフィンゴ脂質、リン脂質、OAHFA などさまざまな成分で構成されている¹⁾。MGD 患者の meibum は正常者と比べて色や粘度が変化しており、これらの変化をもたらす脂質成分や脂質構造の変化についてさまざまな生化学的解析がなされてきた。

Meibum を構成する脂質のうち大部分を占める WE と CE について、Borchman らのグループは核磁気共鳴分光法を用いて CE/WE 比が MGD 患者では健常者に比べて有意に低下しており、MGD 患者における CE の含有量が少ないことを報告した²⁾³⁾。ただし、年齢別の調査で CE が加齢により増加すること、MGD 患者と新生児の CE/WE 比がほぼ同じであることも報告しており、CE の含有量のみが meibum の質の変化に関与しているわけではないと考察している³⁾。

Arita らは液体クロマトグラフィーを用いて、遊離脂肪酸の組成の変化を調べ、白色や黄色の meibum には不飽和脂肪酸が多く含まれることを報告している⁴⁾。また、遊離脂肪酸のうちリノール酸の量が MGD の臨床所見(眼瞼縁血管拡張, plugging)の重症度と相関していることを報告した⁵⁾。Meibum を構成する脂質成分のうち遊離脂肪酸はごく微量であることから、遊離脂肪酸の構成変化が MGD 患者の meibum の質の変化にどの程度関わっているかは定かではない。

Shine らはガスクロマトグラフィーを用いて、MGD 患者の meibum における脂肪酸は不飽和脂肪酸の割合が少なく、sMGD 患者では多いことを示し、不飽和脂肪酸の

割合が meibum の粘度と関連すると報告した⁶⁾。のちに Borchman らも赤外分光法を用い、MGD 患者の meibum では健常者に比べて不飽和脂肪酸が少なく、飽和脂肪酸が多いことを報告している⁷⁾。一方、Joffre らはガスクロマトグラフィーを用いて、MGD 患者では健常者に比べて飽和脂肪酸が有意に少なかったと報告しており⁸⁾、Shine⁶⁾や Borchman⁷⁾と異なる結果を示した。これらの結果の違いについてはさらに検証が必要である。

また、Joffre らはガスクロマトグラフィーを用いて、MGD 患者の meibum では健常者よりも分枝鎖炭化水素が多いと報告した⁸⁾。Borchman らは核磁気共鳴分光法を用いて、MGD 患者では健常者に比べて直鎖炭化水素の割合が少なくなり、iso 分枝鎖炭化水素の割合が多くなると報告した⁹⁾。一方、Borchman らの赤外分光法を用いた分析では、MGD 患者における分枝鎖炭化水素が健常者よりも少なかったと報告している⁷⁾。これらの結果も一貫性がなく、今後の検証が必要である。

Meibum の極性脂質の組成について、Shine らは液体クロマトグラフィーおよびガスクロマトグラフィーを用いて、MGD 患者のリン脂質・スフィンゴ脂質にのみ分枝のない不飽和脂肪酸が含まれていること、スフィンゴ脂質のヒドロキシ脂肪酸が少ないこと、フォスファチジルエタノールアミン誘導体が多いことを報告した¹⁰⁾¹¹⁾。Paranjpe らは液体クロマトグラフィーを用いて、スフィンゴ脂質を解析し、meibum の質が悪い場合にセラミド、ヘキソシルセラミド、スフィンゴシン 1-リン酸が少なく、スフィンゴミエリン、スフィンゴシンが多いことを報告した¹²⁾。

そのほか、Shine らはガスクロマトグラフィーを用いて meibum 中のトリグリセリドの組成を調べ、MGD 患者では健常者と比べ炭素数が 20~28 の分枝のない飽和脂肪酸が多いことを報告している¹³⁾。Oshima らは Raman 分光法を用いた解析でカロテノイド様のバンドを含む成分が MGD 患者では有意に低いと報告した¹⁴⁾。Butovich らが hot stage cross-polarized light microscopy と免疫組織化学的アプローチを用いて検討したところ、MGD 患者の meibum には蛋白質様物質が増加しており、この蛋白質様物質が融点を上昇させ、meibum の質を変化させている可能性があると考えしている¹⁵⁾。

以上のようにさまざまな解析方法で、meibum のさまざまな脂質組成について検討されているが、同一施設内の報告に限られていたり、サンプル数が少なかったり、結果に一貫性がなく MGD 診断に特異的なマーカーは未だ判明していない。

問題点・バイアス

MGD 患者と健常者の meibum を比較した報告はすべて横断研究であった。対象となる MGD 患者の診断基準として、2010 年に日本の MGD ワーキンググループが発

表した診断基準を用いているもの⁴⁾⁵⁾, Foulks と Bron の診断基準を用いているもの²⁾³⁾⁷⁾⁹⁾¹⁴⁾, 独自の診断基準を用いているもの^{6)8)10)~13)}, 不明なもの¹⁵⁾と異なっており, 対象の選択方法に深刻な非一致性を認める。また, 脂質の解析方法も核磁気共鳴分光法²⁾³⁾⁹⁾, 赤外分光法⁷⁾, ガスクロマトグラフィ⁶⁾⁸⁾¹⁰⁾¹³⁾, 液体クロマトグラフィ⁴⁾⁵⁾¹¹⁾¹²⁾, Raman 分光法¹⁴⁾, hot stage cross-polarized light microscopy + 免疫組織化学的アプローチ¹⁵⁾と異なっており, 得られた結果を単純に比較することは難しい。解析されている脂質成分も同一施設からの散発的な報告が多く, 多施設で解析されている成分についても結果に非一貫性を認める(不飽和脂肪酸の割合や炭化水素の分枝の割合など)。

いずれの解析方法にしても脂質解析には時間と費用がかかり, 専門的な施設でしか検査ができない。疾病の診断方法として臨床応用するには現時点ではハードルが高い。また, 脂質の同定のためには多量の meibum サンプルが必要となり, コンフォーマーや綿棒を用いて眼瞼を強く圧迫する必要がある。この操作は被検者への強い不快感をもたらすため患者の不利益となり得る。

今後の課題と方向性

MGD 患者では meibum の質が健常者と明らかに異なっており, この変化を引き起こす脂質成分を同定することは MGD の病態を理解し新たな治療方法を確立するためにも必要不可欠と考える。今後研究が進んで MGD 患者に特異的なマーカーが判明し, 臨床の現場で手軽に使えるキットなどが開発されれば, MGD 診断を簡便に行うことが可能になると思われる。

文 献

- 1) Pucker AD, Nichols JJ : Analysis of meibum and tear lipids. *Ocul Surf* 10 : 230-250, 2012.
- 2) Borchman D, Ramasubramanian A, Foulks GN : Human meibum cholesteryl and wax ester variability with age, sex, and meibomian gland dysfunction. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 60 : 2286-2293, 2019.
- 3) Shrestha RK, Borchman D, Foulks GN, Yappert MC, Milliner SE : Analysis of the composition of lipid in human meibum from normal infants, children, adolescents, adults, and adults with meibomian gland dysfunction using ¹H-NMR spectroscopy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 52 : 7350-7358, 2011.
- 4) Arita R, Mori N, Shirakawa R, Asai K, Imanaka T, Fukano Y, et al : Meibum color and free fatty acid composition in patients with meibomian gland dysfunction. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 56 : 4403-4412, 2015.
- 5) Arita R, Mori N, Shirakawa R, Asai K, Imanaka T, Fukano Y, et al : Linoleic acid content of human meibum is associated with telangiectasia and plugging of gland orifices in meibomian gland dysfunction. *Exp Eye Res* 145 : 359-362, 2016.
- 6) Shine WE, McCulley JP : Association of meibum oleic acid with meibomian seborrhea. *Cornea* 19 : 72-74, 2000.
- 7) Borchman D, Yappert MC, Foulks GN : Changes in human meibum lipid with meibomian gland dysfunction using principal component analysis. *Exp Eye Res* 91 : 246-256, 2010.
- 8) Joffe C, Souchier M, Grégoire S, Viau S, Bretilon L, Acar N, et al : Differences in meibomian fatty acid composition in patients with meibomian gland dysfunction and aqueous-deficient dry eye. *Br J Ophthalmol* 92 : 116-119, 2008.
- 9) Borchman D, Ramasubramanian A : Human meibum chain branching variability with age, gender and meibomian gland dysfunction. *Ocul Surf* 17 : 327-335, 2019.
- 10) Shine WE, McCulley JP : Polar lipids in human meibomian gland secretions. *Curr Eye Res* 26 : 89-94, 2003.
- 11) Shine WE, McCulley JP : Meibomianitis : polar lipid abnormalities. *Cornea* 23 : 781-783, 2004.
- 12) Paranjpe V, Tan J, Nguyen J, Lee J, Allegood J, Galor A, et al : Clinical signs of meibomian gland dysfunction (MGD) are associated with changes in meibum sphingolipid composition. *Ocul Surf* 17 : 318-326, 2019.
- 13) Shine WE, McCulley JP : Meibomian gland triglyceride fatty acid differences in chronic blepharitis patients. *Cornea* 15 : 340-346, 1996.
- 14) Oshima Y, Sato H, Zaghoul A, Foulks GN, Yappert MC, Borchman D : Characterization of human meibum lipid using raman spectroscopy. *Curr Eye Res* 34 : 824-835, 2009.
- 15) Butovich IA, Lu H, McMahon A, Ketelson H, Senchyna M, Meadows D, et al : Biophysical and morphological evaluation of human normal and dry eye meibum using hot stage polarized light microscopy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 55 : 87-101, 2014.

CQ-15 マイボーム腺機能不全の診断において涙液中炎症性バイオマーカーの測定は有用か？

(永原裕紀子, 福井正樹)

推奨提示

マイボーム腺機能不全の診断のために行う涙液中炎症性バイオマーカーの測定は補助診断としての可能性を残すものの、現時点では有用ではない。

解説

MGD 患者の涙液から炎症性バイオマーカーを測定し、診断に有用かを検討した論文は7篇^{1)~7)}認めた。このうち2篇⁴⁾⁵⁾は単一バイオマーカーの検討であった。

5篇で検討されているバイオマーカーとしては、腫瘍壊死因子(tumor necrosis factor : TNF)- α ¹⁾³⁾⁶⁾⁷⁾、インターフェロン(interferon : IFN)- γ ³⁾⁶⁾⁷⁾、上皮成長因子(epidermal growth factor : EGF)¹⁾³⁾⁶⁾、ラクトフェリン²⁾、マトリックスメタロプロテアーゼ(matrix metalloproteinase : MMP)-9²⁾、macrophage inflammatory protein

表 4-16 MGD 患者の涙液中炎症性バイオマーカーの報告

	Barton ら ¹⁾	Solomon ら ²⁾	Lam ら ³⁾	Zhao ら ⁶⁾	Li ら ⁷⁾	Musumeci ら ⁴⁾	Kang ら ⁵⁾
比較対象	MGD, 正常者	MGD, SS, 正常者	ドライアイ内で MGD(+)(-)と正常者	MGD, SS, 正常者	ドライアイ内 MGD(+)(-)	MGD, SS, 正常者	MGD, ドライアイ, 正常者
TNF- α	有意差なし		MGD(+)>正常, MGD(-)>正常	SS>MGD>正常者	MGD(+)>MGD(-)		
IFN- γ			有意差なし	MGD>正常者	有意差なし		
EGF	MGD>正常者		MGD(-)<正常	有意差なし			
ラクトフェリン		SS>正常者, MGD					
MMP-9		MGD>正常者, SS>正常者					
MIP-1 α			有意差なし	SS>MGD, 正常者			
RANTES			MGD(+)>正常, MGD(-)				
AMCase						MGD>SS>正常者	
IL-1 α	MGD>正常者	MGD>正常者, SS>正常者	有意差なし	SS>正常者			
IL-1 β		MGD>正常者, SS>正常者	有意差なし	MGD>正常者			
IL-1RA		有意差なし					
IL-2					有意差なし		
IL-4					有意差なし		
IL-6			MGD(+)>正常, MGD(-)>正常	MGD, SS>正常者	MGD(+)>MGD(-)		
IL-8			MGD(+)>正常, MGD(-)>正常	SS>MGD>正常者			
IL-10			有意差なし	有意差なし	有意差なし		
IL-12			MGD(+)>MGD(-)				
IL-12p70				MGD, SS>正常者			
IL-13			有意差なし				
IL-17							MGD>正常者, ドライアイ>正常者
IL-17 α					有意差なし		

TNF : tumor necrosis factor(腫瘍壊死因子), IFN : interferon(インターフェロン), EGF : epidermal growth factor(上皮成長因子), MMP : matrix metalloproteinase(マトリックスメタロプロテアーゼ), MIP : macrophage inflammatory protein, RANTES : regulated on activation, normal T cell expressed and secreted, AMCase : acidic mammalian chitinase, IL : interleukin(インターロイキン).

(MIP)-1 α ³⁽⁶⁾, regulated on activation, normal T cell expressed and secreted(RANTES)³⁾, インターロイキン(interleukin: IL)-1 α ^{1)~3(6)}, IL-1 β ²⁽³⁾⁽⁶⁾, IL-1RA²⁾, IL-2⁷⁾, IL-4⁷⁾, IL-6³⁽⁶⁾⁽⁷⁾, IL-8³⁽⁶⁾, IL-10³⁽⁶⁾⁽⁷⁾, IL-12³⁾, IL-12p70⁶⁾, IL-13³⁾, IL-17 α ⁷⁾であった。単一バイオマーカーでの検討の対象は, acidic mammalian chitinase(AMCase)⁴⁾, IL-17⁵⁾であった。

結果のまとめを表4-16に示す。各報告は対象をMGD患者とするか, MGDを合併するドライアイ患者とするか, ドライアイ症状を伴うMGD患者とするか, また, 対照群を正常者やSS患者とするか, MGDを合併しないドライアイ患者とするか, ドライアイ症状を伴わないMGD患者とするかで, 一致していない。対象および比較対照の違いの影響か, 検査されているバイオマーカーでは一定した検査結果が得られていない。例えばTNF- α をみると, 有意差がないとする報告¹⁾も, MGDで上昇する³⁽⁷⁾と報告するものもあり, さらにドライアイがあればMGDの有無にかかわらず上昇し, SS患者ではMGDよりもさらに有意に高値を示す⁶⁾と結果が一致しておらず, MGDに特異的な結果ともいえない。このように他のバイオマーカーの解析結果もみていくと, MGDに特異的な項目はなく, 正常者と有意差を認めたが, ドライアイ患者においても有意差を認めているなど, 単一のバイオマーカーでMGDの診断に至る項目はない。

単一バイオマーカーで検討されたAMCaseは, Th2依存性サイトカインの一つであり, IL-13により活性化され, アレルギー疾患に関与する。Musumeciら⁴⁾がMGD, SS, 正常者の涙液中蛋白質濃度を検討したところ, MGDにおいてSSおよび正常者よりも有意に高いことを報告しているが, AMCaseに関する検討がこの1篇であり, また, 他の報告でAMCaseに関連するIL-13の上昇を認めておらず³⁾, エビデンスが高いとはいえない。

なお, 炎症性サイトカイン以外に近年増えてきている涙液含有物の検査報告として網羅的な脂質分析(リピドミクス)^{8)~11)}があり, 涙液中に含まれる脂質の構成プロファイルにより, MGDとドライアイ, 正常者を判別できる可能性が示されている⁹⁾。

問題点・バイアス

MGDに対して涙液中バイオマーカーを検討した報告は少なく, また, 既報の対象疾患が一致していないため, 結果も単純比較はできない。単一のバイオマーカーを検討した報告もあるが, 1篇のみのため出版バイアスの可能性があり, また, 検討対象数も少なく, エビデンスの高い結果とはいえない。

今後の課題と方向性

MGDを対象とした涙液中バイオマーカーを検討した

報告が増えることが第一と考える。MGDを対象に, MGDの重症度との関連性を示したり, ROC曲線によりカットオフ値を求めたり, 診断に有用なバイオマーカーとその診断基準値が示せるようになることが理想と考える。また, 単一のバイオマーカーによるMGDの診断が困難であれば複数の組み合わせで診断に有効, もしくは補助となる項目が判明することを期待したい。解説でも示したが, リピドミクスによる脂質分子の構成解析によりMGDの診断がつく可能性が示されている。しかし, こちらもエビデンスが高いとはいえず, 今後データの蓄積に期待したい。

文 献

- 1) Barton K, Monroy DC, Nava A, Pflugfelder SC: Inflammatory cytokines in the tears of patients with ocular rosacea. *Ophthalmology* 104: 1868-1874, 1997.
- 2) Solomon A, Dursun D, Liu Z, Xie Y, Macri A, Pflugfelder SC: Pro- and anti-inflammatory forms of interleukin-1 in the tear fluid and conjunctiva of patients with dry-eye disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 42: 2283-2292, 2001.
- 3) Lam H, Bleiden L, de Paiva CS, Farley W, Stern ME, Pflugfelder SC: Tear cytokine profiles in dysfunctional tear syndrome. *Am J Ophthalmol* 147: 198-205, 2009.
- 4) Musumeci M, Aragona P, Bellin M, Maugeri F, Rania L, Bucolo C, et al: Acidic mammalian chitinase in dry eye conditions. *Cornea* 28: 667-672, 2009.
- 5) Kang MH, Kim MK, Lee HJ, Lee HI, Wee WR, Lee JH: Interleukin-17 in various ocular surface inflammatory diseases. *J Korean Med Sci* 26: 938-944, 2011.
- 6) Zhao H, Li Q, Ye M, Yu J: Tear luminex analysis in dry eye patients. *Med Sci Monit* 24: 7595-7602, 2018.
- 7) Li M, Yu Y, Yuan Y, Wang P, Hu X, Zhu C, et al: Rete ridges in eyelid margin and inflammatory cytokines in meibomian gland dysfunction associated with dry eye symptom. *Curr Eye Res* 46: 202-209, 2021.
- 8) Soria J, Durán JA, Etxebarria J, Merayo J, González N, Reigada R, et al: Tear proteome and protein network analyses reveal a novel pentamer panel for tear film characterization in dry eye and meibomian gland dysfunction. *J Proteomics* 78: 94-112, 2013.
- 9) Soria J, Acera A, Merayo-Llones J, Durán JA, González N, Rodríguez S, et al: Tear proteome analysis in ocular surface diseases using label-free LC-MS/MS and multiplexed-microarray biomarker validation. *Sci Rep* 7: 17478, 2017.
- 10) Ambaw YA, Timbadia DP, Raida M, Torta F, Wenk MR, Tong L: Profile of tear lipid mediator

as a biomarker of inflammation for meibomian gland dysfunction and ocular surface diseases : standard operating procedures. *Ocul Surf* 26 : 318–327, 2022.

- 11) **Benítez Del Castillo JM, Pinazo-Duran MD, Sanz-González SM, Muñoz-Hernández AM, Garcia-Me-**

dina JJ, Zanón-Moreno V : Tear 1H nuclear magnetic resonance-based metabolomics application to the molecular diagnosis of aqueous tear deficiency and meibomian gland dysfunction. *Ophthalmic Res* 64 : 297–309, 2021.

CQ-16 マイボーム腺機能不全の診断において細菌学的検査は有用か？

(永原裕紀子, 福井正樹)

推奨提示

マイボーム腺機能不全の診断のために行う細菌学的検査としては培養検査とポリメラーゼ連鎖反応を用いたゲノムシーケンシングが行われているが、どちらもマイボーム腺機能不全に特徴的な細菌学的検査結果を得られておらず、細菌学的検査はマイボーム腺機能不全の診断において現時点では有用ではない。

解説

過去に眼瞼炎や酒皰に対して細菌学的検討を行った論文を認め、これらはMGD症例に合致する部分があると思われるが、診断基準を明確にしてMGDを診断し、そこに細菌学的検査を解析している既報は7篇であった。

MGDの細菌学的検査に関する報告には大きく分けて、「培養検査」¹⁾²⁾、「ゲノムシーケンシング」^{3)~7)}に関する論文の2つがある。

また、検体採取法も眼瞼縁、眼瞼皮膚、結膜嚢、涙丘を擦過する方法やmeibumを搾取する方法と一貫していない。Meibum圧出前後の眼瞼縁擦過での培養結果に差

がない¹⁾、meibumに比べて結膜嚢擦過培養では培養陽性率が低くなる²⁾、meibumと眼瞼縁皮膚擦過で細菌の種類に差はない⁶⁾という報告もあり、細菌学的検査を行う擦過の場所によっても検査結果が異なる可能性がある。

培養検査においてMGDの有無にかかわらず最も検出率の高い細菌はコアグラゼ陰性ブドウ球菌である^{1)~3)6)}ことは共通しているが、MGDの有無による検出率に特徴はない。MGDの有無で陽性率に有意差が出ている報告のある細菌は黄色ブドウ球菌と緑膿菌である。MGDの重症度に伴い黄色ブドウ球菌の陽性率が下がる報告¹⁾と、緑膿菌の陽性率がMGDで下がるという報告⁶⁾があるが、他の報告ではこれらに有意差がなく、一定の見解が得られているとは言い難い(表4-17)。

ゲノムシーケンシングでは菌叢の構成を検討することになる。少し解説を加えながら結果を提示する。メタゲノム解析には細菌叢の全ゲノムを対象としたwhole genomeメタゲノム解析と、16S rRNA遺伝子を対象とした16S rRNAメタゲノム解析の2つがあるが、分析単価などの問題から16S rRNAメタゲノム解析のほうが普及している。16S rRNAメタゲノム解析では、検体試料よりDNAを抽出し、ポリメラーゼ連鎖反応(polymerase chain reaction: PCR)で16S rRNA遺伝子の一部を増幅する。その塩基配列データをコンピュータで解析することで結果が視覚化され表示されるが、その方法に

表 4-17 MGD 患者の眼表面細菌培養の陽性率の報告

著者	結果表示	採取部位	検出法	Group	C-NS	<i>S. aureus</i>	<i>P. acnes</i>	<i>Corynebacterium</i>	<i>Pseudomonas</i> sp.	<i>Streptococcus</i>	None
Watters ら ¹⁾	症例数の割合	下眼瞼縁	培養	正常群	64.1	48.7*	25.6	—	2.6	0	7.7
				軽症 MGD	58.3	20.8*	29.2	—	0	4.2	20.8
				中等～重症 MGD	63.6	18.2*	45.5	—	0	3	15.2
Zhang ら ²⁾	検出された好気性菌内の割合	meibum	好気性菌培養	対照群	48.6	0	—	6.3	0	0	—
				MGD	64.1	5.1	—	14.3	0	0	—
		結膜嚢		対照群	71.4	0	—	6.6	0	2.4	—
				MGD	59.6	3.7	—	2.4	0.7	0.7	—
	検出された嫌気性菌内の割合	meibum	嫌気性菌培養	対照群	—	—	66.7	—	—	—	—
				MGD	—	—	75	—	—	—	—
		結膜嚢		対照群	—	—	88.9	—	—	—	—
				MGD	—	—	75	—	—	—	—
Jiang ら ³⁾	症例数の割合	meibum	培養後コロニーをPCR	対照群	39.7	0	—	0*	—	—	53.4
				軽症 MGD	62.5	0	—	0*	—	—	37.5
				中等症 MGD	50.9	5.5	—	0*	—	—	41.8
				重症 MGD	57.9	15.8	—	31.6*	—	—	10.5
Zhao ら ⁶⁾	陽性率	meibum	ゲノムシーケンシング	対照群	55	<10	<10	24.75	91*	<10	—
				MGD	28	<10	<10	33.75	23*	<10	—

*：有意差あり。C-NS：coagulase-negative staphylococci(コアグラゼ陰性ブドウ球菌)，PCR：polymerase chain reaction(ポリメラーゼ連鎖反応)。

表 4-18 MGD 患者の眼表面細菌叢のゲノムシーケンシング

文献・著者	患者背景	採取部位	積み上げ棒グラフ	主座標分析	線形判別分析
Li ら ⁵⁾	ドライアイ患者のうち MGD の有無で比較	上下眼瞼，涙丘，結膜囊	検討なし	細菌叢構成に差なし	MGD(+) > MGD(-) : <i>Bacilli</i> , <i>Bacillates</i> , <i>Bacillus pumilus</i> MGD(+) < MGD(-) : <i>Bacteroidetes</i>
Dong ら ⁴⁾	MGD 群と非 MGD の対照群	上眼瞼結膜囊，眼瞼縁	MGD(+) > MGD(-) : <i>Firmicutes</i> (門), <i>Proteobacteria</i> (門), <i>Deinococcus-Thermus</i> (門) <i>Staphylococcus</i> (属), <i>Sphingomonas</i> (属) MGD(+) < MGD(-) : <i>Actinobacteria</i> (門) <i>Corynebacterium</i> (属)	重症 MGD のみ構成に差あり	MGD(+) > MGD(-) : <i>Staphylococcus</i> , <i>Sphingomonas</i> MGD(+) < MGD(-) : <i>Corynebacterium</i>

① 積み上げ棒グラフ^{脚注1)}，② 主座標分析^{脚注2)}，③ 線形判別分析^{脚注3)}などがある。①は，Li ら⁵⁾(文献図2参照)や Dong ら⁴⁾(文献図2参照)が門と属について示している。さらに，Dong ら⁴⁾は MGD 群と対照群で有意差のある細菌について検討している。②は，Li ら⁵⁾(文献図5参照)が MGD の有無で菌叢の構成に差がないことを，Dong ら⁴⁾(文献図6参照)が非 MGD と軽症および中等症 MGD では菌叢の構成に差がないが重症 MGD では差があることを報告している。③は，Li ら⁵⁾(文献図6参照)が MGD に多いのが *Bacilli*, *Bacillates*, *Bacillus pumilus*，非 MGD に多いのが *Bacteroidetes*であることを報告し，Dong ら⁴⁾(文献図3.B参照)が MGD に多いのが *Staphylococcus*, *Sphingomonas*，非 MGD に多いのが *Corynebacterium*と報告したが，これらも一定していない。

Li ら⁵⁾と Dong ら⁴⁾の報告を表4-18にまとめる。

また，これも参考までであるが，ゲノムシーケンシングを用いて，MGD に関係が示唆される *Demodex* および MGD の有無で眼表面の菌叢の解析を行い，*Demodex* 感染の菌叢の変化への関与を示唆する報告もある⁷⁾。

問題点・バイアス

MGD に対して細菌学的検査を検討した報告は少なく，有効な診断方法としての結果を得られていない。検体の採取部位および検査方法が一致していないので単純比較が困難である。

今後の課題と方向性

細菌学検査において，擦過培養検査では採取組織のすべての菌を検出することはできない。これはゲノムシーケンシングを行うと膨大な種類の細菌が含まれることから分かる。一方，ゲノムシーケンシングでは，菌叢の状態は分かるが，そこに含まれる菌量が正確には分からない。

一般的に検査として最も理想的なのは，ある特定の菌が検出されたら陽性と判断されること，次に基準値を設けて陽性・陰性を決定することになっていく。培地による擦過培養の研究やゲノムシーケンシングによる菌叢の解析を行っていたとしても，残念ながら明確に MGD に関連する菌および菌叢が確認されているわけではなく，特にゲノムシーケンシングによる MGD と菌叢の解析は始まったばかりと考えられ，今後データの蓄積が待たれる。また，MGD と関連するかは検討が必要であるが，meibum より新たな細菌が発見されたという報告⁸⁾⁹⁾もあり，今後 MGD に直接関連する細菌の発見の可能性にも期待したい。

文 献

- 1) Watters GA, Turnbull PR, Swift S, Petty A, Craig JP : Ocular surface microbiome in meibomian gland dysfunction. Clin Exp Ophthalmol 45 : 105-111, 2017.
- 2) Zhang SD, He JN, Niu TT, Chan CY, Ren CY, Liu SS, et al : Bacteriological profile of ocular surface flora in meibomian gland dysfunction. Ocul Surf 15 : 242-247, 2017.
- 3) Jiang X, Deng A, Yang J, Bai H, Yang Z, Wu J,

脚注1) 積み上げ棒グラフ：細菌の分類階級ごとに作成されるグラフ。各細菌グループの占有率が示される。

脚注2) 主座標分析：細菌叢を1つの生態系とみなし，生態系間の多様性の違いを視覚化する方法。二次元または第3軸を加えた三次元の図が提示されることが多く，プロットのひとつひとつが1検体試料ずつを指し，プロット同士が近ければ近いほどそれらの細菌叢の構成が類似していることを，離れば離れるほど細菌叢の構成が異なることが示される。

脚注3) 線形判別分析：2群を最もよく判別できる境界線を求める手法。この直線を決定境界というが，linear discriminant analysis(LDA) score は決定境界によりどの程度判別されるかが示される。

- et al : Pathogens in the meibomian gland and conjunctival sac : microbiome of normal subjects and patients with meibomian gland dysfunction. *Infect Drug Resist* 11 : 1729-1740, 2018.
- 4) **Dong X, Wang Y, Wang W, Lin P, Huang Y** : Composition and diversity of bacterial community on the ocular surface of patients with meibomian gland dysfunction. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 60 : 4774-4783, 2019.
 - 5) **Li Z, Gong Y, Chen S, Li S, Zhang Y, Zhong H**, et al : Comparative portrayal of ocular surface microbe with and without dry eye. *J Microbiol* 57 : 1025-1032, 2019.
 - 6) **Zhao F, Zhang D, Ge C, Zhang L, Reinach PS, Tian X**, et al : Metagenomic profiling of ocular surface microbiome changes in meibomian gland dysfunction. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 61 : 22, 2020.
 - 7) **Liang X, Li Y, Xiong K, Chen S, Li Z, Zhang Z**, et al : Demodex infection changes ocular surface microbial communities, in which meibomian gland dysfunction may play a role. *Ophthalmol Ther* 10 : 601-617, 2021.
 - 8) **Bai H, Lv H, Deng A, Jiang X, Li X, Wen T** : *Lysobacter oculi* sp. nov., isolated from human Meibomian gland secretions. *Antonie Van Leeuwenhoek* 113 : 13-20, 2020.
 - 9) **Dekio I, Sakamoto M, Suzuki T, Yuki M, Kinoshita S, Murakami Y**, et al : *Cutibacterium modestum* sp. nov., isolated from meibum of human meibomian glands, and emended descriptions of *Cutibacterium granulosum* and *Cutibacterium namnetense*. *Int J Syst Evol Microbiol* 70 : 2457-2462, 2020.

CQ-17 マイボーム腺機能不全における角結膜上皮障害の頻度と特徴、および適した染色法は何か？

(山口昌彦, 海道美奈子)

推奨提示

マイボーム腺機能不全では角結膜上皮障害を呈する症例が多いが、マイボーム腺機能不全に伴うドライアイが誘因になっているのか、マイボーム腺異常そのものが誘因になっているのかは議論のあるところである。また、マイボーム腺機能不全の角結膜上皮障害の部位など、その特徴を系統的に解析した報告はなかった。角結膜上皮障害の染色法としては、フルオレセイン染色が最も汎用性が高く、結膜上皮障害についてはローズベンガル染色やリサミンググリーン染色も用いられる。

解説

MGDでは正常眼に比べ角結膜上皮障害を有意に認めるとする報告が多い^{1)~6)}。またADDEよりも角結膜上皮障害が軽度であるとする報告もある²⁾⁵⁾⁷⁾。MGDの重症度と角結膜上皮障害の関連については統一された見解がない。Nicholsらは、MGDをmeibumの圧出程度と質で重症度を分類しているが、MGDの重症度と角結膜上皮障害との関連性を否定している⁸⁾。また、Shimazakiらはマイボーム腺の脱落やマイボーム腺開口部の閉塞所見との関連性において、両者が認められる場合は角結膜上皮障害が増強し、どちらか一方の所見しか認められない場合は角結膜上皮障害との関連は有意ではないとしている¹⁾。MGDの重症度と角結膜上皮障害には関連がないという報告だけでなく⁹⁾、マイボーム腺脱落の程度との間には関連性がないとする報告¹⁰⁾や、自覚症状や眼瞼縁の血管拡張所見、meibumの圧出程度との間には関連性はないとする報告もある¹¹⁾¹²⁾。一方、meibumの圧出程度や質、マイボーム腺脱落との間に関連があるという報告³⁾¹³⁾や、非侵襲的マイボグラフィにて観察されるマイボーム腺構造の脱落率と角結膜上皮障害スコアが相関するという報告もみられる¹⁴⁾。また、Ibrahimらは、マイボーム腺のIVCM所見と角結膜上皮障害の関連性について、炎症性細胞の密度、マイボーム腺の腺房最長径、腺房最短径が大きく、腺房密度が小さいほど角結膜上皮障害が増加すると報告している⁴⁾。

問題点・バイアス

眼表面検査とその評価方法が国際的に統一されていないことに留意する必要がある。角結膜上皮障害の判定にはフルオレセイン染色やローズベンガル染色のほか、最近ではリサミンググリーン染色が使用されている。本邦の報告ではフルオレセイン染色による評価は角膜に限定さ

れ、角膜を帯状に上・中・下の3領域に分類してそれぞれを0~3点(9点満点)でスコアリングし、ローズベンガル染色による評価は耳側結膜・角膜・鼻側結膜の3領域をそれぞれ0~3点(9点満点)でスコアリングしている¹⁾³⁾⁴⁾。欧米では角膜を5領域(中央・下鼻側・上鼻側・下耳側・上耳側)に分けてフルオレセイン染色により評価する報告が多く⁵⁾⁸⁾¹⁰⁾¹¹⁾、結膜の評価では鼻側・耳側・下方の3領域や²⁾、上耳側・下耳側・上鼻側・下鼻側の4領域で評価している⁸⁾。

今後の課題と方向性

MGDではドライアイを合併していることが多く、角結膜上皮障害の頻度や程度がMGD単独によるものなのかどうかは明確ではない。また、MGDの角結膜上皮障害の部位など、その特徴を系統的に解析した報告はなかった。このような点を踏まえ、今後はMGDそのものによる角結膜上皮障害の頻度と特徴を調べるために、ドライアイを合併していないMGDを対象を絞って検討する必要があると考えられる。

文 献

- 1) Shimazaki J, Sakata M, Tsubota K : Ocular surface changes and discomfort in patients with meibomian gland dysfunction. Arch Ophthalmol 113 : 1266-1270, 1995.
- 2) Pflugfelder SC, Tseng SC, Sanabria O, Kell H, Garcia CG, Felix C, et al : Evaluation of subjective assessments and objective diagnostic tests for diagnosing tear-film disorders known to cause ocular irritation. Cornea 17 : 38-56, 1998.
- 3) Matsumoto Y, Sato EA, Ibrahim OM, Dogru M, Tsubota K : The application of *in vivo* laser confocal microscopy to the diagnosis and evaluation of meibomian gland dysfunction. Mol Vis 14 : 1263-1271, 2008.
- 4) Ibrahim OM, Matsumoto Y, Dogru M, Adan ES, Wakamatsu TH, Goto T, et al : The efficacy, sensitivity, and specificity of *in vivo* laser confocal microscopy in the diagnosis of meibomian gland dysfunction. Ophthalmology 17 : 665-672, 2010.
- 5) Ye F, Jiang F, Lu Y, Xue CY, Zhu XM, Wu Y, et al : Objective optical assessment of tear-film quality dynamics in patients with meibomian gland dysfunction and aqueous-deficient dry eye optical quality changes in different dry eye subtypes. Indian J Ophthalmol 67 : 599-603, 2019.
- 6) Amano S, Inoue K : Clinic-based study on meibomian gland dysfunction in Japan. Invest Ophthalmol Vis Sci 58 : 1283-1287, 2017.
- 7) Rabensteiner DF, Aminfar H, Boldin I, Schwantzer G, Horwath-Winter J : The prevalence of meibomian gland dysfunction, tear film and ocular surface parameters in an Austrian dry eye clinic pop-

- ulation. *Acta Ophthalmol* 96 : e707–e711, 2018.
- 8) **Nichols KK, Nichols JJ, Lynn Mitchell G** : The relation between tear film tests in patients with dry eye disease. *Ophthalmic Physiol Opt* 23 : 553–560, 2003.
 - 9) **Qazi Y, Kheirkhah A, Blackie C, Trinidad M, Williams C, Cruzat A**, et al : Clinically relevant immune-cellular metrics of inflammation in meibomian gland dysfunction. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 59 : 6111–6123, 2018.
 - 10) **Ngo W, Srinivasan S, Schulze M, Jones L** : Repeatability of grading meibomian gland dropout using two infrared systems. *Optom Vis Sci* 91 : 658–667, 2014.
 - 11) **Alghamdi YA, Mercado C, McClellan AL, Batawi H, Karp CL, Galor A** : Epidemiology of meibomian gland dysfunction in an elderly population. *Cornea* 35 : 731–735, 2016.
 - 12) **Viso E, Rodríguez-Ares MT, Abelenda D, Oubiña B, Gude F** : Prevalence of asymptomatic and symptomatic meibomian gland dysfunction in the general population of Spain. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 53 : 2601–2606, 2012.
 - 13) **Asiedu K, Kyei S, Dzasimatu SK, Morny EKA** : Meibomian gland dysfunction in a youthful clinical sample in Ghana. *Optom Vis Sci* 95 : 349–353, 2018.
 - 14) **Feng Y, Gao Z, Feng K, Qu H, Hong J** : The prevalence of meibomian gland dysfunction, tear film and ocular surface parameters in an Austrian dry eye clinic population. *Int J Ophthalmol* 11 : 589–592, 2018.

—治療—

CQ-18 マイボーム腺機能不全患者に温罨法は有効か？

(有田玲子, 森重直行)

推奨提示

温罨法はマイボーム腺機能不全の自覚症状、meibumの質(meibum grade)を改善する。マイボーム腺機能不全への治療として行うことを強く推奨する。

推奨の強さ

「実施する」ことを強く推奨する

投票結果：「実施する」ことを強く推奨する
12人/12人(100%)

CQに対するエビデンスの強さ

A(強)：効果の推定値に強く確信がある

推奨作成の経過

温罨法の効果を検討した研究のうち、まず、アウトカム単位で評価可能な42篇を選択し、アウトカムごとの結果を採用し、判定した。自覚症状、マイボーム腺開口部および周囲所見、meibumの質(meibum grade)、BUT、角結膜上皮障害のアウトカムは、いずれも改善したというものが多かった。MGD症例を対象とした研究では、対象が30例前後の比較的小規模の研究が多く、その点をlimitationとするものが多かった。

アウトカムごとの評価を42篇で行った後に、温罨法デバイス(MGDRx¹⁾、Eyebag²⁾、Blephasteam³⁾⁴⁾、Eye mask⁵⁾、Azuki no chikara⁶⁾)が偏らないように、3篇の無作為化比較試験(randomized controlled trial：RCT)¹⁾²⁾⁶⁾と3篇の臨床研究^{3)~5)}、合計6篇をSRの対象とした。MGDの主な問題である自覚症状の改善効果についての評価では、すべての研究で改善が得られていた。他覚的評価項目としてのmeibumの質(meibum grade)についても、いずれの研究でも改善が得られた。Aritaらの報告⁶⁾では、温罨法施行後1か月でmeibum gradeの有意な改善がみられ、その他の研究ではmeibumの質の評価を行い改善したと判定しており、温罨法でmeibumの質が改善することも共通しているものと考えられた。

温罨法の方法は、さまざまなデバイスを用いた研究が行われており、その開発も進んでいる。タオルを用いた温罨法については、上述のデバイスと比較して効果が低い³⁾⁶⁾⁷⁾と報告されており、より高い治療効果を求めるには、タオルよりも温罨法デバイスを奨めるべきと思われる。SRで評価した温罨法のデバイスとして採用された

ものは、いずれも価格が数ドル～数十ドル程度のものであり、再利用できるものであった。現在、MGDに対する温罨法は保険適用ではないが、温罨法自体がホームケアに近い治療法であり保険適用を求める必要性が低いこと、また温罨法を行うのに必要なデバイスは安価で再利用が可能であることから、費用面や保険適用であるか否かが推奨レベルに影響を及ぼすものではないと判断した。

以上のことから温罨法は、MGDに対する治療として実施されることを強く推奨するものであると判定した。

SRレポートのまとめ

Cochrane, PubMed, 医学中央雑誌 Web(以下、医中誌)から、meibomian gland dysfunction, posterior blepharitis, eyelid diseases, lacrimal apparatus diseases, warming, warmings, warm, hyperthermia, thermography, thermotherapies, temperatureを検索ワードとした。該当した178篇のうち、thermal pulsation(LipiFlow[®])、intense pulsed light(IPL)、脂質解析、症例報告、総説、研究のデザインがRCTでないものなどを除外した。除外された報告のうち、研究目的は他の治療法(thermal pulsationやIPL)の評価であるが対照として温罨法が採用されている、施行前後で比較検討が行われている、かつアウトカムの1つ以上の項目を評価しているものを抽出した。すべてのアウトカムが評価されている報告は2篇⁸⁾⁹⁾のみでありSRを行うには論文数が少ないため、アウトカム単位で評価可能な42篇^{1)~42)}を選択し、アウトカムごとの結果を採用し、判定した。

アウトカム単位での結果は以下のとおりである。

- ① 自覚症状の評価が行われていた論文33篇：改善32^{1)~7)9)~33)}、不変1⁸⁾
- ② マイボーム腺開口部および周囲所見(pluggingならびに血管拡張、眼瞼縁不整、MCJの移動)の評価が行われていた論文18篇：改善13¹⁾³⁾⁵⁾⁶⁾⁹⁾¹⁰⁾¹²⁾¹³⁾¹⁸⁾²⁰⁾²⁴⁾²⁶⁾³²⁾、不変5²⁾⁷⁾⁸⁾²¹⁾³³⁾
- ③ meibum gradeの評価が行われていた論文20篇：改善19^{1)~4)6)8)9)11)~15)19)~21)25)26)31)36)}、不変1¹⁸⁾
- ④ BUTの評価が行われていた論文33篇：改善25^{1)5)6)9)10)12)14)~22)24)26)28)29)34)35)37)~40)}、不変8³⁾⁷⁾⁸⁾²⁵⁾³⁰⁾³²⁾³³⁾
- ⑤ 角結膜上皮障害の評価が行われていた論文15篇：改善10¹⁾⁵⁾⁶⁾⁹⁾¹⁰⁾¹²⁾²⁰⁾²⁵⁾²⁸⁾⁴¹⁾、不変5²⁾⁸⁾¹⁸⁾³⁴⁾³⁵⁾
- ⑥ 有害事象について言及していた論文10篇：1篇⁴²⁾で有害事象あり

本SRでは有害事象を示していたのは1篇⁴²⁾のみであり、またその有害事象も一時的かつ可逆的なものであった。温罨法を施行することにより自覚症状の改善が期待

できるため、益と害のバランスを考慮しても温罨法の推奨レベルを下げるものではない。

温罨法の満足度について言及した研究はみられなかったが、「心地よさ (comfortability)」について調査した論文¹⁾では、心地よさに対し好意的な評価であった対象が多く、治療に対する患者の希望が得られる可能性を示していると考えられる。

アウトカムごとの評価を42篇で行ったのちに、3篇のRCT¹⁾²⁾⁶⁾と3篇の臨床研究^{3)~5)}、合計6篇をSRの対象とした。対象とした6篇のSRでは、すべての研究でMGDの自覚症状の改善が得られ、その期間は施行後1日 (Bilkhu ら¹⁾)、2週間 (Ngo ら²⁾)、2週間 (Goto ら⁵⁾、非RCT)、3週間 (Benitez Del Castillo ら³⁾、非RCT)、3週間 (Doan ら⁴⁾、非RCT)、4週間 (Arita ら⁶⁾)であった。効果改善の判断時期は観察時期でもあるため研究によりその時期に差はあるものの、温罨法施行後に自覚症状の改善効果が得られることは一貫性があるものと考えられた。温罨法による改善効果を他覚的に評価する項目としての meibum の質 (meibum grade) について、いずれの研究でも改善が得られた。これらの結果から、MGD 患者に対する温罨法の施行を強く推奨すると判断した。

文 献

- 1) Bilkhu PS, Naroo SA, Wolffsohn JS : Randomised masked clinical trial of the MGD Rx EyeBag for the treatment of meibomian gland dysfunction-related evaporative dry eye. *Br J Ophthalmol* 98 : 1707-1711, 2014.
- 2) Ngo W, Srinivasan S, Jones L : An Eyelid warming device for the management of meibomian gland dysfunction. *J Optom* 12 : 120-130, 2019.
- 3) Benitez Del Castillo JM, Kaercher T, Mansour K, Wylegala E, Dua H : Evaluation of the efficacy, safety, and acceptability of an eyelid warming device for the treatment of meibomian gland dysfunction. *Clin Ophthalmol* 8 : 2019-2027, 2014.
- 4) Doan S, Chiambaretta F, Baudouin C : ESPOIR Study group : Evaluation of an eyelid warming device (Blephasteam) for the management of ocular surface diseases in France : the ESPOIR study. *J Fr Ophtalmol* 37 : 763-772, 2014.
- 5) Goto E, Monden Y, Takano Y, Mori A, Shimamura S, Shimazaki J, et al : Treatment of non-inflamed obstructive meibomian gland dysfunction by an infrared warm compression device. *Br J Ophthalmol* 86 : 1403-1407, 2002.
- 6) Arita R, Morishige N, Shirakawa R, Sato Y, Amano S : Effects of eyelid warming devices on tear film parameters in normal subjects and patients with meibomian gland dysfunction. *Ocul Surf* 13 : 321-330, 2015.
- 7) Sim HS, Petznick A, Barbier S, Tan JH, Acharya UR, Yeo S, et al : Collaborative Research Initiative for Meibomian Gland Dysfunction (CORIM) : A randomized, controlled treatment trial of eyelid-warming therapies in meibomian gland dysfunction. *Ophthalmol Ther* 3 : 37-48, 2014.
- 8) Badawi D : A novel system, TearCare®, for the treatment of the signs and symptoms of dry eye disease. *Clin Ophthalmol* 12 : 683-694, 2018.
- 9) Lee H, Chung B, Kim KS, Seo KY, Choi BJ, Kim TI : Effects of topical loteprednol etabonate on tear cytokines and clinical outcomes in moderate and severe meibomian gland dysfunction : randomized clinical trial. *Am J Ophthalmol* 158 : 1172-1183, 2014.
- 10) Badawi D : TearCare® system extension study : evaluation of the safety, effectiveness, and durability through 12 months of a second TearCare® treatment on subjects with dry eye disease. *Clin Ophthalmol* 13 : 189-198, 2019.
- 11) Blackie CA, Coleman CA, Holland EJ : The sustained effect (12 months) of a single-dose vectored thermal pulsation procedure for meibomian gland dysfunction and evaporative dry eye. *Clin Ophthalmol* 10 : 1385-1396, 2016.
- 12) Finis D, Hayajneh J, König C, Borrelli M, Schrader S, Geerling G : Evaluation of an automated thermodynamic treatment (LipiFlow®) system for meibomian gland dysfunction : a prospective, randomized, observer-masked trial. *Ocul Surf* 12 : 146-154, 2014.
- 13) Finis D, König C, Hayajneh J, Borrelli M, Schrader S, Geerling G : Six-month effects of a thermodynamic treatment for MGD and implications of meibomian gland atrophy. *Cornea* 33 : 1265-1270, 2014.
- 14) Greiner JV : A single LipiFlow® Thermal Pulsation System treatment improves meibomian gland function and reduces dry eye symptoms for 9 months. *Curr Eye Res* 37 : 272-278, 2012.
- 15) Greiner JV : Long-term (12-month) improvement in meibomian gland function and reduced dry eye symptoms with a single thermal pulsation treatment. *Clin Exp Ophthalmol* 41 : 524-530, 2013.
- 16) Ishida R, Matsumoto Y, Onguchi T, Kaido M, Iwamuro K, Kobayashi J, et al : Tear film with "Orgahexa EyeMasks" in patients with meibomian gland dysfunction. *Optom Vis Sci* 85 : 684-691, 2008.
- 17) Kim HJ, Park JH : Clinical efficacy of immediate manual meibomian gland expression after thermal pulsation (LipiFlow) for obstructive meibomian gland dysfunction : comparison with thermal pulsation. *Cornea* 39 : 975-979, 2020.
- 18) Kim HY, Lee JE, Oh HN, Song JW, Han SY, Lee JS : Clinical efficacy of combined topical 0.05% cyclosporine A and 0.1% sodium hyaluronate in the dry eyes with meibomian gland dysfunction. *Int J Ophthalmol* 11 : 593-600, 2018.

- 19) Lane SS, DuBiner HB, Epstein RJ, Ernest PH, Greiner JV, Hardten DR, et al : A new system, the LipiFlow, for the treatment of meibomian gland dysfunction. *Cornea* 31 : 396-404, 2012.
- 20) Lee H, Kim M, Park SY, Kim EK, Seo KY, Kim TI : Mechanical meibomian gland squeezing combined with eyelid scrubs and warm compresses for the treatment of meibomian gland dysfunction. *Clin Exp Optom* 100 : 598-602, 2017.
- 21) Li B, Fu H, Liu T, Xu M : Comparison of the therapeutic effect of Meibomian Thermal Pulsation LipiFlow® on obstructive and hyposecretory meibomian gland dysfunction patients. *Int Ophthalmol* 40 : 3469-3479, 2020.
- 22) Matsumoto Y, Dogru M, Goto E, Ishida R, Kojima T, Onguchi T, et al : Efficacy of a new warm moist air device on tear functions of patients with simple meibomian gland dysfunction. *Cornea* 25 : 644-650, 2006.
- 23) Mitra M, Menon GJ, Casini A, Hamada S, Adams D, Ricketts C, et al : Tear film lipid layer thickness and ocular comfort after meibomian therapy via latent heat with a novel device in normal subjects. *Eye(Lond)* 19 : 657-660, 2005.
- 24) Mori A, Shimazaki J, Shimmura S, Fujishima H, Oguchi Y, Tsubota K : Disposable eyelid-warming device for the treatment of meibomian gland dysfunction. *Jpn J Ophthalmol* 47 : 578-586, 2003.
- 25) Murphy O, O'Dwyer V, Lloyd-Mckernan A : The efficacy of warm compresses in the treatment of meibomian gland dysfunction and *Demodex folliculorum* blepharitis. *Curr Eye Res* 45 : 563-575, 2020.
- 26) Song P, Sun Z, Ren S, Yang K, Deng G, Zeng Q, et al : Preoperative management of MGD alleviates the aggravation of MGD and dry eye induced by cataract surgery : a prospective, randomized clinical trial. *Biomed Res Int* 2019 : 2737968, 2019.
- 27) Spiteri A, Mitra M, Menon G, Casini A, Adams D, Ricketts C, et al : Tear lipid layer thickness and ocular comfort with a novel device in dry eye patients with and without Sjögren's syndrome. *J Fr Ophthalmol* 30 : 357-364, 2007.
- 28) Sun CC, Lee CY, Hwang YS, Michihito I, Tagami K, Hsiao CH : Effect of warming eyelids on tear film stability and quality of life in visual display terminal users : a randomized controlled trial. *Sci Rep* 10 : 16919, 2020.
- 29) Villani E, Garoli E, Canton V, Pichi F, Nucci P, Ratiglia R : Evaluation of a novel eyelid-warming device in meibomian gland dysfunction unresponsive to traditional warm compress treatment : an *in vivo* confocal study. *Int Ophthalmol* 35 : 319-323, 2015.
- 30) Xie WJ, Jiang LJ, Zhang X, Xu YS, Yao YF : Eyelid margin cleaning using deep cleaning device for the treatment of meibomian gland dysfunction-associated dry eye : a preliminary investigation. *J Zhejiang Univ Sci B* 20 : 679-686, 2019.
- 31) Yan X, Hong J, Jin X, Chen W, Rong B, Feng Y, et al : The efficacy of intense pulsed light combined with meibomian gland expression for the treatment of dry eye disease due to meibomian gland dysfunction : a multicenter, randomized controlled trial. *Eye Contact Lens* 47 : 45-53, 2021.
- 32) Zandian M, Rahimian N, Soheilifar S : Comparison of therapeutic effects of topical azithromycin solution and systemic doxycycline on posterior blepharitis. *Int J Ophthalmol* 9 : 1016-1019, 2016.
- 33) Zhao Y, Veerappan A, Yeo S, Rooney DM, Acharya RU, Tan JH, et al : Collaborative Research Initiative for Meibomian gland dysfunction (CORIM) : Clinical trial of thermal pulsation (Lipi-Flow) in meibomian gland dysfunction with pre-treatment meibography. *Eye Contact Lens* 42 : 339-346, 2016.
- 34) Arita R, Morishige N, Sakamoto I, Imai N, Shimada Y, Igaki M, et al : Effects of a warm compress containing menthol on the tear film in healthy subjects and dry eye patients. *Sci Rep* 7 : 45848, 2017.
- 35) Wang MTM, Feng J, Wong J, Turnbull PR, Craig JP : Randomised trial of the clinical utility of an eyelid massage device for the management of meibomian gland dysfunction. *Cont Lens Anterior Eye* 42 : 620-624, 2019.
- 36) Bilkhu P, Vidal-Rohr M, Trave-Huarte S, Wolffsohn JS : Effect of meibomian gland morphology on functionality with applied treatment. *Cont Lens Anterior Eye* 45 : 101402, 2022.
- 37) Bilkhu PS, Naroo SA, Wolffsohn JS : Effect of a commercially available warm compress on eyelid temperature and tear film in healthy eyes. *Optom Vis Sci* 91 : 163-170, 2014.
- 38) Turnbull PRK, Misra SL, Craig JP : Comparison of treatment effect across varying severities of meibomian gland dropout. *Cont Lens Anterior Eye* 41 : 88-92, 2018.
- 39) Wang MT, Jaitley Z, Lord SM, Craig JP : Comparison of self-applied heat therapy for meibomian gland dysfunction. *Optom Vis Sci* 92 : e321-e326, 2015.
- 40) Wang MTM, Liu LJ, McPherson RD, Fuller JR, Craig JP : Therapeutic profile of a latent heat eyelid warming device with temperature setting variation. *Cont Lens Anterior Eye* 43 : 173-177, 2020.
- 41) Purslow C : Evaluation of the ocular tolerance of a novel eyelid-warming device used for meibomian gland dysfunction. *Cont Lens Anterior Eye* 36 : 226-231, 2013.
- 42) Solomon JD, Case CL, Greiner JV, Blackie CA, Herman JP, Korb DR : Warm compress induced visual degradation and Fischer-Schweitzer polygonal reflex. *Optom Vis Sci* 84 : 580-587, 2007.

CQ-19 マイボーム腺機能不全患者に眼瞼清拭は有効か？

(加藤弘明, 平山雅敏)

推奨提示

眼瞼清拭は、マイボーム腺機能不全に対する標準的治療として一般に認識されているものの、眼瞼清拭自体の有効性を検証した研究は少ない。マイボーム腺機能不全患者に対して、水で湿らせた綿球を用いて行う眼瞼清拭は自覚症状、涙液層破壊時間を改善する可能性が、市販のクレンジング剤を用いた眼瞼清拭は自覚症状、マイボーム腺開口部・周囲所見、meibum grade、涙液層破壊時間、角結膜上皮障害を改善する可能性がある。しかし、使用するクレンジング剤の種類によっては、重篤ではないものの有害事象が生じる可能性があり、注意が必要である。以上より、MGD に対して眼瞼清拭を実施することを弱く推奨する。

推奨の強さ

「実施する」ことを弱く推奨する

投票結果：「実施する」ことを強く推奨する

2 人/11 人(18%)

「実施する」ことを弱く推奨する

9 人/11 人(82%) (COI のある 1 人は投票から除外)

CQ に対するエビデンスの強さ

C(弱)：効果の推定値に対する確信が限定的である

推奨作成の経過

本 CQ では他の CQ と重複しないよう、水、もしくは市販のクレンジング剤を用いて眼瞼清拭を行った研究に限定して、MGD 患者に対する眼瞼清拭の有効性に関する系統的文献検索を行った結果、1 篇の RCT¹⁾と 3 篇の臨床研究^{2)~4)}を採用した。これらの研究から、結論として、MGD に対して、水で湿らせた綿球を用いて行う眼瞼清拭は自覚症状、BUT を改善する可能性が、クレンジング剤を用いた眼瞼清拭は自覚症状、マイボーム腺開口部・周囲所見、meibum grade、BUT、角結膜上皮障害を改善する可能性があると考えられた。しかし、眼瞼清拭に用いるクレンジング剤の種類によっては、有害事象¹⁾が報告されており(30~52.5%)、いずれも重篤な有害事象ではないものの注意が必要であると考えられたため、MGD に対して眼瞼清拭を実施することに対する推奨の強さを「実施することを弱く推奨する」とした。

採用した研究のうち、1 篇の RCT¹⁾では、従来から使用されていたクレンジング剤を用いて眼瞼清拭を行った群を対照群として設定し、新しいクレンジング剤を用い

て眼瞼清拭を行った群との比較を行っていた。すなわち、この研究は MGD に対して眼瞼清拭を行うこと自体の有効性を検証しているわけではなく、RCT に分類されてはいるものの、エビデンスの強さとしては、他の 3 篇の臨床研究^{2)~4)}と同等と考えられた。また、今回採用した 4 篇の研究では、眼瞼清拭を行う方法(クレンジング剤を用いるか否か、クレンジング剤の種類、1 日あたりの眼瞼清拭の施行回数、眼瞼清拭後に洗眼を行うか否かなど)が異なっており、これが結果の違いに影響を与えている可能性を否定できないこと、また各クレンジング剤の使用にあたり、COI に伴うバイアスリスクの存在も否定できないことから、本 CQ に対するエビデンスの強さを「C(弱)：効果の推定値に対する確信が限定的である」とした。

SR レポートのまとめ

1 篇の RCT¹⁾と 3 篇の臨床研究^{2)~4)}を採用し、SR を行った。これらの研究のうち、綿球を水で湿らせて眼瞼清拭を行った研究には 1 篇の臨床研究⁴⁾が該当し、市販のクレンジング剤を用いて眼瞼清拭を行った研究には 1 篇の RCT¹⁾と 2 篇の臨床研究²⁾³⁾が該当した。

1 篇の RCT¹⁾では、片眼に tea tree oil 含有クレンジング剤を、僚眼に従来から使用されていたクレンジング剤を用いて眼瞼清拭を行い、治療前と治療後 3 か月との比較を行っていた。この研究では、従来のクレンジング剤を用いて眼瞼清拭を行った群が対照群として設定されていたため、エビデンスの強さは他の 3 篇の臨床研究^{2)~4)}と同等と考えられた。2 篇の臨床研究²⁾³⁾では、クレンジング剤を用いて眼瞼清拭を行い、治療前と治療後 1 か月²⁾および 8 週³⁾を比較していた。1 篇の臨床研究⁴⁾では、水で湿らせた綿球を用いて眼瞼清拭を行い、治療前と治療後 6 週を比較していた。

自覚症状については、1 篇の RCT¹⁾と 3 篇の臨床研究^{2)~4)}が該当した。1 篇の RCT¹⁾と 2 篇の臨床研究²⁾³⁾では、クレンジング剤を用いた眼瞼清拭を行うことで、治療後に有意な改善がみられた。また、水で湿らせた綿球を用いた眼瞼清拭を行った 1 篇の臨床研究⁴⁾でも、有意な改善がみられた。

マイボーム腺開口部・周囲所見については、1 篇の RCT¹⁾と 3 篇の臨床研究^{2)~4)}が該当した。クレンジング剤を用いた眼瞼清拭を行うことで、1 篇の RCT¹⁾では plugging, capping, foamy tear が、1 篇の臨床研究²⁾では眼瞼縁血管拡張や plugging が、1 篇の臨床研究³⁾ではマイボーム腺閉塞スコアが治療後に有意に改善した。水で湿らせた綿球を用いて眼瞼清拭を行った 1 篇の臨床研究⁴⁾では、治療後に有意な改善がみられなかった。

Meibum grade については、1 篇の RCT¹⁾と 2 篇の臨床研究²⁾³⁾が該当した。これらの研究では、クレンジング剤を用いた眼瞼清拭を行うことで、治療後に meibum の

圧出性¹⁾³⁾や質¹⁾²⁾の有意な改善がみられた。

BUTについては、1篇のRCT¹⁾と2篇の臨床研究²⁾⁴⁾が該当した。クレンジング剤を用いた眼瞼清拭を行った研究のうち、1篇のRCT¹⁾と1篇の臨床研究²⁾では治療後に有意な改善がみられた。また、水で湿らせた綿球を用いて眼瞼清拭を行った1篇の臨床研究⁴⁾でも有意な改善がみられた。

角結膜上皮障害については、1篇のRCT¹⁾と2篇の臨床研究²⁾³⁾が該当した。クレンジング剤を用いた眼瞼清拭を行った研究のうち、1篇のRCT¹⁾と1篇の臨床研究³⁾では治療後に有意な改善がみられたが、1篇の臨床研究²⁾では有意な改善がみられなかった。

有害事象については、1篇のRCT¹⁾と2篇の臨床研究²⁾³⁾が該当した。1篇のRCT¹⁾ではtea tree oil含有クレンジング剤を用いた40例中21例(52.5%)に、従来のクレンジング剤を用いた40例中12例(30%)に眼刺激感がみられた。残りの2篇の臨床研究²⁾³⁾では有害事象はみられなかった。

マイボグラフィ所見については、1篇の臨床研究²⁾が該当した。この研究では、治療前後でのマイボグラフィ所見を比較したわけではなかったが、マイボグラフィにてマイボーム腺の萎縮がみられなかった22例において、クレンジング剤を用いた眼瞼清拭による治療後にマイボーム腺開口部・周囲所見(眼瞼縁血管拡張)、meibumの質、BUTの有意な改善がみられた。一方、マイボグラフィにてマイボーム腺の萎縮がみられた6例においては、これらの改善がみられず、マイボーム腺の萎縮の有無によって、眼瞼清拭に対する反応性が異なる

可能性が示唆された。

以上から、MGDに対して、水で湿らせた綿球を用いた眼瞼清拭は、自覚症状やBUTを改善する可能性があり、クレンジング剤を用いた眼瞼清拭は、自覚症状、マイボーム腺開口部・周囲所見、meibum grade、BUT、角結膜上皮障害を改善する可能性があると考えられた。ただし、用いるクレンジング剤によっては眼刺激感、不快感、乾燥感などの有害事象が生じる可能性があり、いずれも重篤な有害事象ではないものの、注意が必要であると考えられた。

文 献

- 1) Zarei-Ghanavati S, Nooghabi MJ, Zamani G : Comparison of the effect of tea tree oil shampoo with regular eyelid shampoo in meibomian gland dysfunction treatment. Am J Ophthalmol 229 : 45-51, 2021.
- 2) Tanabe H, Kaido M, Kawashima M, Ishida R, Ayaki M, Tsubota K : Effect of eyelid hygiene detergent on obstructive meibomian gland dysfunction. J Oleo Sci 68 : 67-78, 2019.
- 3) Kobayashi A, Ide T, Fukumoto T, Miki E, Tsubota K, Toda I : Effects of a new eyelid shampoo on lid hygiene and eyelash length in patients with meibomian gland dysfunction : a comparative open study. J Ophthalmol 2016 : 4292570, 2016.
- 4) Romero JM, Biser SA, Perry HD, Levinson DH, Doshi SJ, Terraciano A, et al : Conservative treatment of meibomian gland dysfunction. Eye Contact Lens 30 : 14-19, 2004.

CQ-20 マイボーム腺機能不全患者に meibum の圧出は有効か？

(岡島行伸, 堀 裕一)

推奨提示

Meibum 圧出治療は自覚症状の改善に有効であり、閉塞性マイボーム腺機能不全の治療選択肢として推奨する。

推奨の強さ

「実施する」ことを弱く推奨する

投票結果：「実施する」ことを強く推奨する

1 人/12 人(8%)

「実施する」ことを弱く推奨する

11 人/12 人(92%)

CQ に対するエビデンスの強さ

C(弱)：効果の推定値に対する確信は限定的である

推奨作成の経過

SR では、meibum の圧出方法、圧出前後処置方法、併用点眼薬などが統一されていないが、3 篇の RCT^{1)~3)}と 3 篇の前向き試験^{4)~6)}、1 篇の後ろ向き試験⁷⁾を採用した。いずれも oMGD の患者を対象としていた。Meibum 圧出単独では OSDI および SPEED で評価される自覚症状の改善に有効であった。一方で meibum の質と量、BUT、Schirmer 値、角膜染色スコアなどの他覚所見の改善には効果がなかった。有害事象についての報告はないが、圧出の痛みが多少みられるため、患者に負担があると結論づける。Meibum 圧出は、手技として保険収載されているわけではないが、meibum 圧出用の鑷子・鉗子は我が国では数種類が医療機器として販売されており、実臨床では、診断および治療の目的で、診療の中で行われている。以上より meibum の圧出の実施を弱く推奨する。

SR レポートのまとめ

今回、MGD 患者に対する meibum の圧出単独の効果について SR を行った。治療効果判定として最も重要なアウトカムは OSDI、SPEED などの自覚症状の改善とした。他覚所見では meibum の質と量、涙液層安定性の指標である BUT、ならびに角膜上皮障害をアウトカムとした。また有害事象の発生についても評価した。

圧出による MGD 治療のメカニズムは不明であるが、Cui⁸⁾らは、前眼部光干渉断層計を用いてマイボーム腺開口部を観察したところ、MGD により正常眼と比べて拡張しているマイボーム腺開口部が圧出されることで狭くなり、正常眼の状態に近づくことを報告している。

Meibum 圧出単独治療についての有用性・有効性につ

いての文献検索の結果、RCT 3 篇^{1)~3)}、前向き試験 2 篇⁴⁾⁵⁾を採用し、また圧出治療効果の結果だけを抜粋したものは前向き試験 1 篇⁶⁾、後ろ向き試験 1 篇⁷⁾であった。報告はいずれも oMGD を対象としていた。なお、メタアナリシスの報告はなかった。

これらにつきバイアスのリスク、自覚症状(OSDI、SPEED)、meibum の質と量の評価、BUT、Schirmer 値、角膜上皮障害および有害事象について SR を行った。バイアスのリスクについては Kaiserman ら¹⁾、Aketa ら²⁾、Wang ら³⁾、Arita ら⁶⁾⁷⁾において、無作為化されているが、割り付けのマスクなく選択バイアスがやや高く、一方、Han ら⁴⁾、Lee ら⁵⁾は無作為化も割り付けのマスクも行われておらず選択バイアスが高い。RCT の報告では、Kaiserman ら¹⁾は綿棒を用いた月に 1 回の meibum 圧出ならびに人工涙液点眼(1 日 4 回)を行い、1 か月および 2 か月で評価したところ、主要評価項目である自覚症状(OSDI)に改善が認められた。一方で meibum の質と量、BUT、Schirmer 値および角膜上皮障害については改善しなかった。また Aketa ら²⁾、Wang ら³⁾は標準 MGD 治療法に圧出治療を併用して行った。Aketa ら²⁾は 1 日 2 回のホットアイマスク装着と眼瞼清拭、1.5%レボフロキサシン水和物点眼 1 日 4 回、0.1%フルオロメトロン点眼 1 日 3 回、0.1%ヒアルロン酸ナトリウム点眼 1 日 4 回、ミノサイクリン塩酸塩 100 mg 1 日 2 回内服の標準法に加えて meibum 圧出の有無で比較を行ったところ、両群ともに自覚症状の改善を認め、meibum 圧出を追加することで 1 か月後に BUT など他覚所見の改善が認められた。また、Wang ら³⁾は、1 日 3 回温罨法、眼瞼清拭、0.3%トブラマイシン、0.1%デキサメタゾン配合点眼薬を 1 日 1 回、0.1%ヒアルロン酸ナトリウム点眼を 1 日 4 回という標準法に加えて鑷子・鉗子による圧出の有無で治療効果を比較したところ、両群ともに自覚症状の改善を認め、鑷子・鉗子による圧出を追加することで 1 か月後に BUT、角膜染色スコア、Schirmer 値、meibum の質や分泌量など他覚所見の改善も認められたと報告している。

採用された RCT の圧出方法は統一されておらず、鑷子式、綿棒式とさまざまであった。また研究に組入れた MGD の重症度は中等～重症と研究によって統一性がなく、併用薬や点眼回数、観察期間も異なっていた。しかしながら、すべての研究結果で共通して、meibum を圧出することで主要評価項目である自覚症状(OSDI、SPEED)の改善が認められた。一方で meibum の質と量、BUT および Schirmer 値、角膜上皮障害の改善については、meibum 圧出単独では不十分で、何らかの他の MGD 治療法の併用が必要と思われた。また、すべての報告で重篤な有害事象は認めなかった。

一方、Lee ら⁵⁾の前向き試験では無作為化がされておらず、バイアスのリスクは高いと考えられた。週に 1 回

の機械的圧出、1日2回の眼瞼清拭と温罨法、0.1%ヒアルロン酸ナトリウム点眼を1か月間行ったところ、自覚症状(OSDI)に加え、BUT、角結膜染色スコア、meibumの質と量の評価など、自覚症状・他覚所見が有意に改善したが、涙液干渉像観察装置での涙液層検査の結果では有意差はなかったと報告している。また重篤な有害事象はなかった。

Hanら⁴⁾は、5分間のハイパーセラミックマッサージと綿棒によるmeibum圧出週1回に加え人工涙液1日4回を軽～中等症MGDと重症MGDに分けて1か月間施行したところ、軽～中等症MGDではmeiboscore、自覚症状(OSDI)、BUT、meibum圧出度、角膜染色スコアは改善したが、Schirmer値、meibumの質のスコアの改善は認められなかった。また重症MGDではmeiboscore、自覚症状(OSDI)、BUT、meibum圧出度が改善したが、Schirmer値、meibumの質のスコア、角膜染色スコアの改善は認められなかった。重篤な有害事象はなかった。

論文から圧出治療効果の結果のみを抜粋する。Aritaら⁶⁾は有田式マイボーム腺圧迫鑷子(カティーナ)による圧出を3週間隔で8回施行し24週後と32週後に観察した報告では、自覚症状(SPEED)、plugging、meibum grade、NIBUT、BUTに改善を認めるも、LLT、眼瞼縁血管拡張、眼瞼縁不整、meiboscore、角結膜染色スコア、Schirmer値には改善を認めなかった。また重篤な有害事象はなかった。同様にAritaら⁷⁾が有田式マイボーム腺圧迫鑷子による圧出を3週間隔で3か月と1日2回の温罨法を併用したところ、自覚症状(SPEED)、BUT、角結膜染色スコア、meibum gradeの改善を認めたが、LLT、Schirmer値の改善はなかった。またmeibumスコアは改善するが眼瞼縁血管拡張に改善なしと報告している。鑷子による圧出と温罨法の併用では軽～中等症MGDには効果があるが、重症MGDには効果がなかったと報告した。

以上よりMGD患者に対するmeibum圧出の単独治療では自覚症状が改善するが、他覚所見の改善は認められなかった。重篤な有害事象はないものの圧出の痛みが多

少なりともあり、患者の負担を考慮し、治療の選択肢としては「実施することを弱く推奨する」とした。

文 献

- 1) **Kaiserman I, Rabina G, Mimouni M, Sadi Optom NB, Duvdevan N, Levartovsky S, et al** : The effect of therapeutic meibomian glands expression on evaporative dry eye : a prospective randomized controlled trial. *Curr Eye Res* 46 : 195–201, 2021.
- 2) **Aketa N, Shinzawa M, Kawashima M, Dogru M, Okamoto S, Tsubota K, et al** : Efficacy of plate expression of meibum on tear function and ocular surface findings in meibomian gland disease. *Eye Contact Lens* 45 : 19–22, 2019.
- 3) **Wang DH, Liu XQ, Hao XJ, Zhang YJ, Zhu HY, Dong ZG** : Effect of the meibomian gland squeezer for treatment of meibomian gland dysfunction. *Cornea* 37 : 1270–1278, 2018.
- 4) **Han D, Kim H, Kim S, Park Y, Cho KJ** : Comparative study on the effect of hyperthermic massage and mechanical squeezing in the patients with mild and severe meibomian gland dysfunction : an interventional case series. *PLoS One* 16 : e0247365, 2021.
- 5) **Lee H, Kim M, Park SY, Kim EK, Seo KY, Kim TI** : Mechanical meibomian gland squeezing combined with eyelid scrubs and warm compresses for the treatment of meibomian gland dysfunction. *Clin Exp Optom* 100 : 598–602, 2017.
- 6) **Arita R, Fukuoka S, Morishige N** : Therapeutic efficacy of intense pulsed light in patients with refractory meibomian gland dysfunction. *Ocul Surf* 17 : 104–110, 2019.
- 7) **Arita R, Fukuoka S, Kawashima M** : Proposed algorithm for management of meibomian gland dysfunction based on noninvasive meibography. *J Clin Med* 27 : 10 : 65, 2020.
- 8) **Cui X, Wu Q, Zhai Z, Yang Y, Wei A, Xu J, et al** : Comparison of the meibomian gland openings by optical coherence tomography in obstructive meibomian gland dysfunction and normal patients. *J Clin Med* 9 : 3181, 2020.

CQ-21 マイボーム腺機能不全患者にジクアホソルナトリウム点眼は有効か？

(福岡詩麻, 加藤弘明)

推奨提示

ドライアイを合併していないマイボーム腺機能不全に対してのジクアホソルナトリウムの有効性は不明である。マイボーム腺機能不全とドライアイの合併例に対するジクアホソルナトリウム点眼は自覚症状、マイボーム腺開口部・周囲所見、meibum grade、涙液層破壊時間、角結膜上皮障害を改善する可能性がある。本邦において、マイボーム腺機能不全単独に対してのジクアホソルナトリウム点眼は保険適用外であることを考慮して、治療の選択肢としては実施しないことを弱く推奨する。

推奨の強さ

「実施しない」ことを弱く推奨する

投票結果：「実施する」ことを弱く推奨する

1人/4人(25%)

「実施しない」ことを弱く推奨する

3人/4人(75%) (COIのある8人は投票から除外)

CQに対するエビデンスの強さ

C(弱)：効果の推定値に対する確信が限定的である

推奨作成の経過

MGD患者に対するジクアホソルナトリウム(以下、DQS)点眼の有効性に関する系統的文献検索を行った結果、1篇のRCT¹⁾と3篇の臨床研究^{2)~4)}を採用した。これらの研究から、結論として、MGDとドライアイの合併例に対して、DQS点眼は自覚症状、マイボーム腺開口部・周囲所見、meibum grade、BUT、角結膜上皮障害を改善する可能性があると考えられたが、本CQに関する注意点として以下の3点があげられた。

- ① 今回SRを行った研究はすべて、対象としてMGDとドライアイの合併例がエントリーされていた。日本人を対象とした疫学研究⁵⁾において、MGDとドライアイの有病率はそれぞれ32.9%、33.4%であり、MGDとドライアイの合併例が12.9%であったことから、ドライアイを合併していないMGDの有病率は20%となる。すなわち、ドライアイを合併していないMGD例は、MGDとドライアイの合併例の約1.6倍存在すると推測され、ドライアイを合併していないMGD例を対象とした新たなエビデンスの構築が必要と考えられた。
- ② DQS点眼はドライアイ症例の自覚症状、BUT、角結膜上皮障害を改善しうること、およびその安全

性についてすでに報告されていることから⁶⁾⁷⁾、今回MGDに対するDQS点眼の有効性について述べるには、MGDに特徴的な所見であるマイボーム腺開口部・周囲所見、meibum gradeの改善を重要視するべきと考えられる。しかし、これら2つの項目は症例数の少ない2篇の臨床研究²⁾³⁾でしか検討されておらず、さらなるエビデンスの蓄積が必要と考えられた。

- ③ DQS点眼は、ドライアイの治療薬として日本および周辺アジア諸国でのみ臨床使用されているが、今回SRを行った報告はすべて日本で行われた研究であり、他国での研究報告がないため、DQSの効果に人種差がある可能性は否定できないと考えられた。

以上の3点に加えて、本邦においてDQS点眼はドライアイに対して保険適用があるが、MGD単独に対する使用は認可されていない点も考慮すべきである。

SRレポートのまとめ

1篇のRCT¹⁾と3篇の臨床研究^{2)~4)}を採用し、SRを実施した。これらの研究はいずれも、対象としてMGDとドライアイの合併例がエントリーされており、1篇のRCT¹⁾では、片眼にDQSを1回点眼、対照群として僚眼に人工涙液を1回点眼し、点眼前後の経時変化を90分後まで非侵襲的に測定していた。3篇の臨床研究のうち、1篇²⁾ではDQS点眼(1日6回)を3か月、ほかの1篇³⁾ではDQS点眼(1日4回)を4か月以上(4~16か月)継続し、治療前後で比較していた。残りの1篇⁴⁾ではドライアイ患者に対しDQS点眼を2か月継続し、MGDの有無により分けて解析しているが、DQSの効果について治療前後で比較していた。

自覚症状については、1篇のRCT¹⁾では、人工涙液点眼後と比較して、DQS点眼後90分まで自覚症状(眼精疲労、乾燥感、掻痒感、充血、眼重感)の有意な改善がみられた。3篇の臨床研究^{2)~4)}では、DQS点眼を2か月以上継続したところ、1篇²⁾では治療前と比較して自覚症状の有意な改善がみられなかったが、ほかの1篇³⁾では治療開始4か月後以降(4~16か月)、残りの1篇⁴⁾においては治療開始1・2か月後で有意な改善がみられた。

マイボーム腺開口部・周囲所見の改善については、2篇²⁾³⁾の臨床研究が該当した。1篇²⁾では、治療前と比較して、治療開始1~3か月後においてpluggingと眼瞼縁血管拡張の有意な改善がみられたが、眼瞼縁不整、MCJの移動については有意な変化はみられなかった。もう1篇³⁾では、治療開始4か月後以降(4~16か月)において、眼瞼縁異常スコア(plugging, 眼瞼縁血管拡張, 眼瞼縁不整, MCJの移動の有無をスコア化し合計したもの。個々の所見については記載なし)の有意な改善がみられた。

Meibum grade については、2 篇の臨床研究²⁾³⁾が該当し、いずれも治療前と治療開始後(それぞれ3 か月²⁾、4~16 か月³⁾)で比較して、meibum grade の有意な改善がみられた。

BUT については、1 篇の RCT¹⁾と 3 篇の臨床研究^{2)~4)}が該当し、1 篇の RCT¹⁾では、NIBUT が DQS 点眼後 90 分まで有意に改善した。3 篇の臨床研究^{2)~4)}では治療前と比較して、1 篇²⁾では治療開始 1~3 か月後で、1 篇³⁾では治療開始 4 か月後以降(4~16 か月)、1 篇⁴⁾では治療開始 1・2 か月後で BUT の有意な改善がみられた。

角結膜上皮障害については、3 篇の臨床研究^{2)~4)}が該当し、治療前と比較して、1 篇²⁾では治療開始 1~3 か月後で、1 篇³⁾では治療開始 4 か月後以降(4~16 か月)、1 篇⁴⁾では治療開始 1・2 か月後で有意なスコアの改善がみられた。

涙液干渉像観察装置所見については、1 篇の RCT¹⁾が該当し、涙液油層干渉パターンが class 2(蒸発亢進型ドライアイパターン)を呈する症例において、DQS 1 回点眼後と人工涙液 1 回点眼後を比較したところ、DQS 点眼後 90 分まで涙液油層干渉パターンの有意な改善がみられた。

LLT については、1 篇の RCT¹⁾と 1 篇の臨床研究²⁾が該当した。1 篇の RCT¹⁾では、DQS 1 回点眼後と人工涙液 1 回点眼後を比較し、DQS 点眼後 60 分まで LLT の有意な増加がみられた。1 篇の臨床研究²⁾では、治療開始 3 か月後において、DQS を 1 回点眼後 20 分の LLT が点眼前と比較して有意に増加した。

マイボグラフィ所見については、2 篇の臨床研究²⁾³⁾が該当した。治療前と比較して、1 篇²⁾では治療開始 1・2 か月後までは有意な変化はみられなかったが治療開始 3 か月後で meiboscore の有意な減少がみられ、もう 1 篇³⁾では治療開始 4~16 か月後において meiboscore の有意な減少とマイボーム腺面積の有意な増加がみられた。

有害事象については、1 篇の RCT¹⁾と 2 篇の臨床研究²⁾⁴⁾が該当した。1 篇の RCT¹⁾では重篤な有害事象はみられなかった。1 篇の臨床研究²⁾では 14 例中 1 例(7.1%)に眼痛がみられ、点眼中止となった。1 篇の臨床研究⁴⁾では 32 例中 2 例(6.3%)に眼刺激感や流涙、眼脂といっ

た有害事象がみられた。いずれの報告²⁾⁴⁾においても、重篤な有害事象は認められず、ほとんどが軽症であった。

以上から、MGD とドライアイの合併例に対して、DQS 点眼は自覚症状、マイボーム腺開口部・周囲所見、meibum grade、BUT、角結膜上皮障害を改善する可能性があると考えられた。

文 献

- 1) **Fukuoka S, Arita R** : Tear film lipid layer increase after diquafosol instillation in dry eye patients with meibomian gland dysfunction : a randomized clinical study. *Sci Rep* 9 : 9091, 2019.
- 2) **Amano S, Inoue K** : Effect of topical 3% diquafosol sodium on eyes with dry eye disease and meibomian gland dysfunction. *Clin Ophthalmol* 11 : 1677-1682, 2017.
- 3) **Arita R, Suehiro J, Haraguchi T, Maeda S, Maeda K, Tokoro H, et al** : Topical diquafosol for patients with obstructive meibomian gland dysfunction. *Br J Ophthalmol* 97 : 725-729, 2013.
- 4) **Yamaguchi M, Nishijima T, Shimazaki J, Takamura E, Yokoi N, Watanabe H, et al** : Real-world assessment of diquafosol in dry eye patients with risk factors such as contact lens, meibomian gland dysfunction, and conjunctivochalasis : subgroup analysis from a prospective observational study. *Clin Ophthalmol* 9 : 2251-2256, 2015.
- 5) **Arita R, Mizoguchi T, Kawashima M, Fukuoka S, Koh S, Shirakawa R, et al** : Meibomian gland dysfunction and dry eye are similar but different based on a population-based study : the Hira-do-Takushima study in Japan. *Am J Ophthalmol* 207 : 410-418, 2019.
- 6) **Matsumoto Y, Ohashi Y, Watanabe H, Tsubota K ; Diquafosol Ophthalmic Solution Phase 2 Study Group** : efficacy and safety of diquafosol ophthalmic solution in patients with dry eye syndrome : a Japanese phase 2 clinical trial. *Ophthalmology* 119 : 1954-1960, 2012.
- 7) **山口昌彦, 坪田一男, 渡辺 仁, 大橋裕一** : 3% ジクアホソルナトリウムナトリウム点眼液のドライアイを対象としたオープンラベルによる長期投与試験. *あたらしい眼科* 29 : 527-535, 2012.

CQ-22 マイボーム腺機能不全患者に抗菌薬点眼は有効か？

(重安千花, 山田昌和)

推奨提示

マイボーム腺機能不全に対する抗菌薬点眼の論文のうち、エビデンスレベルの高いものはアジスロマイシン水和物点眼に関するもののみであった。マイボーム腺機能不全患者へのアジスロマイシン水和物点眼は、自覚症状、マイボーム腺開口部・周囲所見、meibum gradeの改善に有効であり、涙液層破壊時間の延長効果があるもののその効果は弱く、また角結膜上皮障害への効果は限定的である。有害事象の頻度はやや多いものの程度は比較的軽いため、実施することを弱く推奨する。なお、本邦でアジスロマイシン水和物点眼の保険適用となっている眼疾患は、結膜炎、眼瞼炎、麦粒腫、涙囊炎であり、MGD 症例に眼瞼炎を伴う場合は保険適用となる。

推奨の強さ

「実施する」ことを弱く推奨する

投票結果：「実施する」ことを弱く推奨する

4 人/4 人(100%) (COI のある 8 人は投票から除外)

CQ に対するエビデンスの強さ

B(中)：効果の推定値に中等度の確信がある

推奨作成の経過

MGD 患者に対する抗菌薬点眼の有効性に関して系統的文献検索を行った結果、アジスロマイシン水和物(以下、アジスロマイシン)点眼の効果を報告した4篇のRCT^{1)~4)}と3篇の観察研究^{5)~7)}を採用した。抗菌薬点眼の種類は、マクロライド系抗菌薬としてアジスロマイシンに関する研究が検索され、臨床で用いられることのあるニューキノロン系抗菌薬、セフェム系抗菌薬、アジスロマイシン以外のマクロライド系抗菌薬に関しては、エビデンスレベルに合致した論文がなかった。また、各報告のアジスロマイシン点眼の濃度は1.0%¹⁾²⁾⁴⁾⁶⁾⁷⁾と本邦で採用されていない1.5%³⁾⁵⁾があり、また点眼回数・期間も異なっていることも踏まえて判断した。なお、大半の研究において研究前から行っていた眼瞼清拭ならびに人工涙液の点眼が継続されていた。対象疾患は、MGD患者を対象としたもの²⁾⁵⁾⁶⁾を基本とし、文献検索がなされた後部眼瞼炎(posterior blepharitis)¹⁾³⁾⁴⁾、慢性眼瞼炎(chronic blepharitis)⁷⁾についてもSRを行い、総合的に判断した。

MGD 患者における治療効果として最も重要なアウトカムは自覚症状の改善である。他覚所見で考慮すべきア

ウトカムは、マイボーム腺開口部・周囲所見の改善と、涙液安定性の指標である BUT の延長と角結膜上皮障害の軽減である。有害事象の発症は臨床重要であるが、程度は比較的軽く、評価を行ううえでは副次的なものと考える。

SR レポートのまとめ

MGD 患者に対して、アジスロマイシン点眼を用いた治療が行われているが、本邦における総合的な治療効果の評価はされていない。今回、MGD 患者に対するアジスロマイシン点眼の効果についてSRを行った。

自覚症状の改善については、4 篇のRCT^{1)~4)}と3篇の観察研究^{5)~7)}を採用した。自覚症状の改善にアジスロマイシン点眼は有効である。ただし、COIに伴うバイアスリスクの存在が否定できず、アウトカムに重大な影響を与えている可能性があると考えられる。

マイボーム腺開口部・周囲所見の改善については、4 篇のRCT^{1)~4)}と3篇の観察研究^{5)~7)}を採用した。マイボーム腺開口部・周囲所見の改善にアジスロマイシン点眼は有効である。ただし、COIに伴うバイアスリスクの存在が否定できず、アウトカムに重大な影響を与えていると考えられる。

Meibum grade の改善については、2 篇のRCT¹⁾²⁾を採用した。Meibum grade の改善にアジスロマイシン点眼は有効であるが、報告が少ないことには留意が必要である。ただし、COIに伴うバイアスリスクの存在が否定できず、アウトカムに重大な影響を与えていると考えられる。

BUT の改善については、2 篇のRCT¹⁾²⁾と3篇の観察研究^{5)~7)}を採用した。BUT の改善にアジスロマイシン点眼は効果は弱いものの有効である。ただし、COIに伴うバイアスリスクの存在が否定できず、アウトカムに重大な影響を与えていると考えられる。

角結膜上皮障害の改善については、2 篇のRCT¹⁾²⁾と2 篇の観察研究⁵⁾⁷⁾を採用した。角結膜上皮障害の改善にアジスロマイシン点眼は効果が限定的である。また、COIに伴うバイアスリスクの存在が否定できず、アウトカムに重大な影響を与えていると考えられる。

有害事象については、2 篇のRCT¹⁾⁴⁾と2 篇の観察研究⁵⁾⁷⁾を採用した。アジスロマイシン点眼の有害事象は中等度の頻度でみられるものの、程度は比較的軽いと結論づける。

以上より MGD 患者へのアジスロマイシン点眼は、自覚症状、マイボーム腺開口部・周囲所見、meibum grade の改善に有効であり、BUT 延長効果があるもののその効果は弱く、また角結膜上皮障害への効果は限定的である。有害事象の頻度はやや多いものの程度は比較的軽いため、実施することを弱く推奨する。なお本邦でアジスロマイシンの保険適用となっている眼疾患は結膜炎、眼瞼炎、麦粒腫、涙囊炎とされ、MGD 症例が眼瞼

炎を伴う場合は保険適用となる。

マクロライド系抗菌薬であるアジスロマイシンは、静菌的に作用することにより眼瞼の細菌が産生するリパーゼの阻害作用⁸⁾および抗炎症作用を持つ⁹⁾。また、マイボーム腺の上皮細胞に作用し、脂質の分泌を促進することが報告されている¹⁰⁾¹¹⁾。粘稠度が高いため有害事象として眼刺激感や霧視などがみられるが、重大な有害事象を生じる可能性は低い。

文 献

- 1) **Arita R, Fukuoka S** : Efficacy of azithromycin eye-drops for individuals with meibomian gland dysfunction-associated posterior blepharitis. *Eye Contact Lens* 47 : 54-59, 2021.
- 2) **Arita R, Fukuoka S, Kawashima M** : Proposed algorithm for management of meibomian gland dysfunction based on noninvasive meibography. *J Clin Med* 10 : 65, 2020.
- 3) **Fadlallah A, Rami HE, Fahd D, Dunia I, Bejjani R, Chlela E**, et al : Azithromycin 1.5% ophthalmic solution : efficacy and treatment modalities in chronic blepharitis. *Arq Bras Oftalmol* 75 : 178-182, 2012.
- 4) **Luchs J** : Efficacy of topical azithromycin ophthalmic solution 1% in the treatment of posterior blepharitis. *Adv Ther* 25 : 858-870, 2008.
- 5) **Balci O, Gulkilik G** : Assessment of efficacy of topical azithromycin 1.5 per cent ophthalmic solution for the treatment of meibomian gland dysfunction. *Clin Exp Optom* 101 : 18-22, 2018.
- 6) **Foulks GN, Borchman D, Yappert M, Kim SH, McKay JW** : Topical azithromycin therapy for meibomian gland dysfunction : clinical response and lipid alterations. *Cornea* 29 : 781-788, 2010.
- 7) **Haque RM, Torkildsen GL, Brubaker K, Zink RC, Kowalski RP, Mah FS**, et al : Multicenter open-label study evaluating the efficacy of azithromycin ophthalmic solution 1% on the signs and symptoms of subjects with blepharitis. *Cornea* 29 : 871-877, 2010.
- 8) **Thode AR, Latkany RA** : Current and emerging therapeutic strategies for the treatment of meibomian gland dysfunction(MGD). *Drugs* 75 : 1177-1185, 2015.
- 9) **Liu Y, Kam WR, Ding J, Sullivan DA** : One man's poison is another man's meat : using azithromycin-induced phospholipidosis to promote ocular surface health. *Toxicology* 320 : 1-5, 2014.
- 10) **Zhang L, Su Z, Zhang Z, Lin J, Li DQ, Pflugfelder SC** : Effects of azithromycin on gene expression profiles of proinflammatory and anti-inflammatory mediators in the eyelid margin and conjunctiva of patients with meibomian gland disease. *JAMA Ophthalmol* 133 : 1117-1123, 2015.
- 11) **Liu Y, Kam WR, Ding J, Sullivan DA** : Effect of azithromycin on lipid accumulation in immortalized human meibomian gland epithelial cells. *JAMA Ophthalmol* 132 : 226-228, 2014.

CQ-23 マイボーム腺機能不全患者に眼軟膏(副腎皮質ステロイド系眼軟膏除く)・油性点眼は有効か?

(糸川貴之, 後藤英樹)

推奨提示

眼軟膏および油性点眼はマイボーム腺機能不全の症状および所見(マイボーム腺開口部の plugging と眼瞼縁血管拡張, meibum の質, 涙液層破壊時間および角結膜上皮障害)の改善を促すという報告があるが, 眼軟膏や油性点眼ともに数種類が使われており, いずれも報告がわずかずつしかなく, 明確な推奨ができない。

推奨の強さ

明確な推奨ができない

投票結果:「実施する」ことを弱く推奨する

1 人/4 人(25%)

「実施しない」ことを弱く推奨する

1 人/4 人(25%)

明確な推奨ができない

2 人/4 人(50%) (COI のある 8 人は投票から除外)

CQ に対するエビデンスの強さ

D(非常に弱い): 効果の推定値がほとんど確信できない

推奨作成の経過

本 CQ では MGD に対する副腎皮質ステロイド系以外の眼軟膏および油性点眼の有効性について自覚症状, マイボーム腺開口部・周囲所見, meibum の質, BUT, 角結膜上皮障害および有害事象を主な評価項目として SR を行った。

眼軟膏については 3 篇が該当し, 抗菌薬が 1 篇¹⁾, 免疫抑制薬が 1 篇²⁾, ビタミン D3 が 1 篇³⁾であった。RCT が行われているのは免疫抑制薬の研究のみで, 抗菌薬, ビタミン D3 を治療に用いた 2 篇はそれぞれ対照群のない前向き縦断研究であり, エビデンスレベルが低い。抗菌薬眼軟膏の中でもオフロキサシン眼軟膏は極性および非極性脂質を含んでいるため, 涙液層の安定性およびマイボーム腺開口部の所見を改善させる働きがある¹⁾。オフロキサシン眼軟膏は, 症例が眼瞼炎を伴う場合は保険適用がある。ビタミン D3 は角化亢進と炎症を抑制する作用があり, マイボーム腺開口部の角化に対して効果がある³⁾。これらの眼軟膏は自覚症状, マイボーム腺開口部所見, BUT, meibum の質, 角結膜上皮障害を改善させ, 有害事象もないと報告されている¹⁾³⁾。また免疫抑制薬の眼軟膏は日本では MGD への保険適用がなく, 灼熱感を訴える有害事象がみられるものの有効性が報告されている²⁾。しかし, それぞれの種類の眼軟膏に関する

報告が 1 篇ずつしかなく, 明確な推奨ができない。

油性点眼については 6 篇が該当し^{4)~9)}, RCT が行われているのは 2 篇⁴⁾⁶⁾であった。ヒマシ油を使用したものが 1 篇⁵⁾, 海外で販売されている油性点眼薬を使用したものが 5 篇^{4)6)~9)}あり, 極性脂質⁴⁾⁶⁾⁸⁾, パーフルオロヘキシルオクタン⁹⁾およびミネラルオイル⁷⁾を含有したものが使用されている。これらの油性点眼は物理的に油成分を増やすだけでなく, ヒマシ油には抗炎症および抗菌作用がある¹⁰⁾¹¹⁾。海外で発売されている油性点眼は極性脂質を含んでいるため涙液層の安定性を改善させる¹²⁾。これらの油性点眼は自覚症状, マイボーム腺開口部所見, meibum の質, 角結膜上皮障害も改善させ, 有害事象も少ない。このように, 油性点眼は MGD の治療に有効性がある。ただし, ヒマシ油は調合および低温での保存が必要となる。また, 既成品は海外で発売されているもののみで, 国内では MGD への保険適用はない。それぞれの種類の油性点眼に関する報告がわずかずつしかなく, 明確な推奨ができない。

SR レポートのまとめ

眼軟膏に関する研究 3 篇のうち, 自覚症状が改善したものが 3 篇^{1)~3)}, マイボーム腺開口部所見が改善したものが 3 篇^{1)~3)}, meibum の質が改善したものが 2 篇³⁾⁴⁾, BUT が改善したものが 2 篇¹⁾³⁾(残りの 1 篇²⁾は有意な変化なし), 角結膜上皮障害が改善したものが 2 篇¹⁾³⁾, 有害事象が認められたのは 1 篇²⁾(残りの 2 篇¹⁾³⁾は有害事象がなかった)であった。使用された眼軟膏は数種類あり, それぞれの報告が 1 篇ずつしかないためエビデンスの強さは D とした。

油性点眼に関する 6 篇の研究のうち, 自覚症状が改善したものが 6 篇中 6 篇^{4)~9)}, マイボーム腺開口部所見が改善したものが 4 篇中 4 篇^{4)~6)9)}, meibum の質が改善したものが 2 篇中 2 篇⁸⁾⁹⁾, BUT が改善したものが 4 篇中 4 篇⁴⁾⁵⁾⁸⁾⁹⁾, 角結膜上皮障害が改善したものが 4 篇中 3 篇⁵⁾⁸⁾⁹⁾, 重篤ではない有害事象が認められたのは 5 篇中 2 篇⁸⁾⁹⁾であった。使用された油性点眼は数種類あり, それぞれの報告がわずかずつしかないためエビデンスの強さは D とした。

文 献

- 1) Kaido M, Ibrahim OM, Kawashima M, Ishida R, Sato EA, Tsubota K : Eyelid cleansing with ointment for obstructive meibomian gland dysfunction. Jpn J Ophthalmol 61 : 124-130, 2017.
- 2) Sakasagawa-Naves FE, Ricci HMM, Moscovici BK, Miyamoto DA, Chiacchio BB, Holzchuh R, et al : Tacrolimus ointment for refractory posterior blepharitis. Curr Eye Res 42 : 1440-1444, 2017.
- 3) Arita R, Kawashima M, Ito M, Tsubota K : Clinical safety and efficacy of vitamin D3 analog oint-

- ment for treatment of obstructive meibomian gland dysfunction. *BMC Ophthalmol* 17 : 84, 2017.
- 4) **Baudouin C, Galarreta DJ, Mrukwa-Kominek E, Böhlinger D, Maurino V, Guillon M, et al** : Clinical evaluation of an oil-based lubricant eyedrop in dry eye patients with lipid deficiency. *Eur J Ophthalmol* 27 : 122–128, 2017.
 - 5) **Goto E, Shimazaki J, Monden Y, Takano Y, Yagi Y, Shimmura S, et al** : Low-concentration homogenized castor oil eye drops for noninflamed obstructive meibomian gland dysfunction. *Ophthalmology* 109 : 2030–2035, 2002.
 - 6) **Korb DR, Blackie CA, Finnemore VM, Douglass T** : Effect of using a combination of lid wipes, eye drops, and omega-3 supplements on meibomian gland functionality in patients with lipid deficient/evaporative dry eye. *Cornea* 34 : 407–412, 2015.
 - 7) **Scaffidi RC, Korb DR** : Comparison of the efficacy of two lipid emulsion eyedrops in increasing tear film lipid layer thickness. *Eye Contact Lens* 33 : 38–44, 2007.
 - 8) **Sindt CW, Foulks GN** : Efficacy of an artificial tear emulsion in patients with dry eye associated with meibomian gland dysfunction. *Clin Ophthalmol* 7 : 1713–1722, 2013.
 - 9) **Steven P, Augustin AJ, Geerling G, Kaercher T, Kretz F, Kunert K, et al** : Semifluorinated alkane eye drops for treatment of dry eye disease due to meibomian gland disease. *J Ocul Pharmacol Ther* 33 : 678–685, 2017.
 - 10) **Al-Mamun MA, Akter Z, Uddin MJ, Ferdous KMKB, Hoque KM, Ferdousi Z et al** : Characterization and evaluation of antibacterial and antiproliferative activities of crude protein extracts isolated from the seed of *Ricinus communis* in Bangladesh. *BMC Complement Altern Med* 16 : 211, 2016.
 - 11) **Vieira C, Fetzer S, Sauer SK, Evangelista S, Averbeck B, Kress M, et al** : Pro- and anti-inflammatory actions of ricinoleic acid : similarities and differences with capsaicin. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol* 364 : 87–95, 2001.
 - 12) **Benelli U** : Systane lubricant eye drops in the management of ocular dryness. *Clin Ophthalmol* 5 : 783–790, 2011.

CQ-24 マイボーム腺機能不全患者に副腎皮質ステロイド局所投与(点眼・眼軟膏)は有効か？

(岡島行伸, 後藤英樹)

推奨提示

副腎皮質ステロイド点眼は眼瞼清拭や温罨法と併用することで、マイボーム腺機能不全患者の自覚症状、涙液層破壊時間、眼瞼縁所見、meibum の質などを改善する。しかし、エビデンスレベルの高い報告が少なく、また本邦において副腎皮質ステロイド点眼はマイボーム腺機能不全への保険適用がなく、症例に眼瞼炎を伴う場合のみ保険適用となる。以上よりマイボーム腺機能不全への副腎皮質ステロイド点眼治療に関して、実施することを弱く推奨する。

推奨の強さ

「実施する」ことを弱く推奨する

投票結果：「実施する」ことを弱く推奨する

4 人/4 人(100%) (COI のある 8 人は投票から除外)

CQ に対するエビデンスの強さ

C(弱)：効果の推定値に対する確信は限定的である

推奨作成の経過

2 篇¹⁾²⁾の RCT を採用した。副腎皮質ステロイド点眼と温罨法+眼瞼清拭を併用した群と温罨法+眼瞼清拭群を比較した RCT が 1 篇¹⁾、副腎皮質ステロイド+抗菌薬点眼と眼瞼清拭を併用した群と N アセチルシステイン点眼と眼瞼清拭を併用した群を比較した RCT が 1 篇²⁾であった。エビデンスレベルの高い観察研究は見つからなかった。副腎皮質ステロイド眼軟膏を評価した論文は今回の対象期間に調べた限りなかったため、副腎皮質ステロイド点眼のみとした。

アウトカムとしては、① バイアスのリスク、② 主要評価項目として細隙灯顕微鏡による眼所見ならびに自覚症状の改善、③ 副次評価項目として細菌検査や炎症マーカーなどの改善、④ 有害事象を評価の対象とした。

副腎皮質ステロイド点眼と温罨法+眼瞼清拭を併用した群と温罨法+眼瞼清拭群を比較した RCT の 1 篇¹⁾では、副腎皮質ステロイド点眼を併用した群で温罨法+眼瞼清拭のみの群と比較して、BUT、角結膜のフルオレセイン染色、眼瞼縁所見、meibum の質の改善が有意に大きかった。ただし、この報告で用いられた副腎皮質ステロイド点眼薬(ロテブレドノール)は本邦では処方できない種類のものであった。副腎皮質ステロイド+抗菌薬点眼と眼瞼清拭を併用した群と N アセチルシステイン点眼と眼瞼清拭を併用した群を比較した RCT の 1 篇²⁾で

は、両群ともに、自覚症状、BUT、Schirmer 値が治療前と比較して有意に改善した。自覚症状スコアの改善量、BUT の増加量、Schirmer 値の増加量のいずれでも両群間で有意な差はなく、MGD 治療において、副腎皮質ステロイド+抗菌薬点眼(0.1% デキサメタゾン+10%スルファセタミドナトリウム)が N アセチルシステイン点眼と比較して非劣性であることを示すと考えられた。同じグループが以前の論文³⁾で N アセチルシステイン点眼が MGD に対して有効であることを示しており、その結果とあわせて考えると、本論文の結果は MGD に対する副腎皮質ステロイド点眼の有効性を示すものと考えられる。

以上のように副腎皮質ステロイド点眼は眼瞼清拭や温罨法と併用することで、MGD 患者の自覚症状、BUT、眼瞼縁所見、meibum の質などを改善することが示されていた。ただし、2 篇の RCT のみの結果であるうえ、1 篇は国内で処方できない副腎皮質ステロイド薬の検討であり、他の 1 篇は副腎皮質ステロイド点眼と抗菌薬の併用の検討である。また、副腎皮質ステロイド点眼は、本邦では MGD への保険適用はなく、症例が眼瞼炎を伴う場合のみ保険適用となる。以上より MGD への副腎皮質ステロイド点眼治療に関して、実施することを弱く推奨する。

SR レポートのまとめ

1. 副腎皮質ステロイド点眼薬(0.5%エタボン酸ロテブレドノール)と温罨法+眼瞼清拭を併用した群と温罨法+眼瞼清拭群との比較(1 試験)

Lee¹⁾らは、韓国・アジア人の中等～重症の MGD に対して、2 か月間の 0.5%エタボン酸ロテブレドノールと 1 日 2 回の温罨法+眼瞼清拭併用群(30 例)と 1 日 2 回の温罨法+眼瞼清拭群(30 例)を比較した。本研究に用いられた副腎皮質ステロイド点眼はロテブレドノール(エタボン酸ロテブレドノールのエステル)で、眼圧上昇傾向の少ない副腎皮質ステロイド薬である。しかしながら現在、本邦では処方できない。

1) バイアスのリスク

本試験は十分な無作為化がなされているかどうかについては不明な点もあったが、対象の組入れや割り付けに際して無作為化が行われており、選択バイアスは低いと思われる。また、本研究は副腎皮質ステロイドの製造販売元の企業から資金提供を受けていない。

2) 主要評価項目

治療開始時と開始後 1 か月ならびに 2 か月で評価していた。副腎皮質ステロイド点眼と温罨法+眼瞼清拭の併用群では、温罨法+眼瞼清拭のみの群と比較して、BUT、角結膜のフルオレセイン染色、眼瞼縁所見、meibum の質の改善が有意に大きかった。

3) 副次評価項目

涙液中のILを測定した。治療開始1か月後で副腎皮質ステロイド点眼と温罨法+眼瞼清拭の併用群ではIL-6, IL-8とIL-1bが、温罨法+眼瞼清拭群ではIL-6とIL-8が低下していた。

4) 有害事象

重篤な有害事象はなく、副腎皮質ステロイド点眼と温罨法+眼瞼清拭の併用群では温罨法+眼瞼清拭群と比較して眼圧の上昇が認められたものの有意差はなかった。

5) まとめ

エタボン酸ロテプレドノール点眼と温罨法+眼瞼清拭による効果は治療開始1か月後より現れ、中等症および重症のMGDの治療に有効であった。

2. 副腎皮質ステロイド+抗菌薬点眼(0.1%デキサメタゾン+10%スルファセタミドナトリウム)と眼瞼清拭併用とNアセチルシステイン点眼と眼瞼清拭併用の比較(1 試験)

Akyol-Salman²⁾らは、タイ・アジア人のMGDに対して、1か月間の0.1%デキサメタゾン+10%スルファセタミドナトリウムの点眼と眼瞼清拭併用(20例)とNアセチルシステイン点眼と眼瞼清拭併用(20例)とを比較した。本研究で使用された副腎皮質ステロイド点眼は本邦でも処方可能である。

1) バイアスのリスク

本試験は十分な無作為化がなされているかどうかについては不明な点もあったが、対象の組入れや割り付けに際して無作為化、マスクが行われており、選択バイアスは低いと思われる。本研究は使用薬剤の製造販売元の企業から資金提供を受けていなかった。

2) 主要評価項目

副腎皮質ステロイド+抗菌薬点眼(0.1%デキサメタゾン+10%スルファセタミドナトリウム)と眼瞼清拭併用群では、治療開始1か月後に、自覚症状として眼灼熱感、掻痒感、霧視、ならびに他覚所見としてBUT、Schirmer値が有意に改善した。一方、Nアセチルシステイン点眼と眼瞼清拭併用群でも同様に、治療開始1か月後に、自覚症状として眼灼熱感、掻痒感、霧視、ならびに他覚所見としてBUT、Schirmer値が有意に改善した。治療開始1か月後の開始前からの自覚症状スコアの改善量は両群間で有意な差はなかった($p>0.05$)。また治療開始1か月後の開始前からのBUTの増加量は両群間で有意な差はなく($p=0.232$)、Schirmer値の増加量も両群間で有意な差はなかった($p=0.202$)。以上の結果は、MGD治療において、副腎皮質ステロイド+抗菌薬点眼(0.1%デキサメタゾン+10%スルファセタミドナト

リウム)がNアセチルシステイン点眼と比較して非劣性であることを示すと考えられた。

3) 副次評価項目

細菌検査や炎症マーカーなどについては評価されていなかった。

4) 有害事象

重篤な有害事象はなく眼圧の上昇も報告されなかった。

5) まとめ

本論文では、2群ともに眼瞼清拭が併用されており、各群での自覚症状や他覚所見の改善は眼瞼清拭の効果であることは否定できない。ただし、本論文を報告している同じグループが、Nアセチルシステイン点眼と眼瞼清拭の併用による効果を人工涙液と眼瞼清拭の併用群と比較したRCT³⁾にて、Nアセチルシステイン+眼瞼清拭群では人工涙液+眼瞼清拭群と比較して有意に自覚症状や他覚所見の改善がみられたと報告しており、Nアセチルシステイン点眼がMGDに対して有効であることが示されている。本論文で、副腎皮質ステロイド+抗菌薬点眼(0.1%デキサメタゾン+10%スルファセタミドナトリウム)がNアセチルシステイン点眼と比較して非劣性であることが示されたことから、以前の論文³⁾の結果とあわせて考えることで、MGDに対する副腎皮質ステロイド点眼の有効性を示す論文であると考えられる。

以上よりMGDに対する副腎皮質ステロイド点眼による治療は、副腎皮質ステロイド点眼と温罨法併用をしたRCTの1篇¹⁾、副腎皮質ステロイド点眼と抗菌薬点眼と眼瞼清拭を併用したRCTの1篇²⁾において、自覚症状ならびに細隙灯顕微鏡による眼所見の改善が認められ、有効であった。

文 献

- 1) Lee H, Chung B, Kim KS, Seo KY, Choi BJ, Kim TI : Effects of topical loteprednol etabonate on tear cytokines and clinical outcomes in moderate and severe meibomian gland dysfunction : randomized clinical trial. Am J Ophthalmol 158 : 1172-1183, 2014.
- 2) Akyol-Salman I, Azizi S, Mumcu UY, Ates O, Baykal O : Comparison of the efficacy of topical N-acetyl-cysteine and a topical steroid-antibiotic combination therapy in the treatment of meibomian gland dysfunction. J Ocul Pharmacol Ther 28 : 49-52, 2012.
- 3) Akyol-Salman I, Azizi S, Mumcu U, Baykal O : Efficacy of topical N-acetylcysteine in the treatment of meibomian gland dysfunction. J Ocul Pharmacol Ther 26 : 329-333, 2010.

CQ-25 マイボーム腺機能不全患者にシクロスポリン A 点眼は有効か？

(加治優一, 田 聖花)

推奨提示

マイボーム腺機能不全に対するシクロスポリン A 点眼は、自覚症状や眼瞼縁所見あるいは meibum の質などをある程度改善するが、その効果は限定的である。マイボーム腺機能不全に対するシクロスポリン A 点眼はエビデンスのある治療とはいえないこと、ならびに日本ではマイボーム腺機能不全に対するシクロスポリン A 点眼の保険適用はないことを考え、実施しないことを弱く推奨する。

推奨の強さ

「実施しない」ことを弱く推奨する

投票結果：「実施しない」ことを弱く推奨する

4 人/4 人(100%) (COI のある 8 人は投票から除外)

CQ に対するエビデンスの強さ

D(非常に弱い)：効果の推定値がほとんど確信できない

推奨作成の経過

MGD を対象とするシクロスポリン A(cyclosporine A: CsA)点眼の研究のうち、RCT の 3 篇を検討対象とした^{1)~3)}。さらに RCT ではないものの、質の高い研究報告⁴⁾⁵⁾も含めて検討を行った。MGD に対する CsA 点眼の有用性を評価した RCT は数少なく、評価項目や改善の得られた検査結果も一様ではない。すべての文献で用いられた CsA 濃度は 0.05% であった。これは海外で市販されている CsA 点眼薬 (Restasis®, Allergan) が用いられたと考えられる。CsA 点眼に起因する副作用の報告はなかった。しかし、日本では MGD に対する CsA 点眼の保険適用はない。MGD に対する CsA 点眼はある程度の効果をもたらすものの限定的であり、MGD に対する CsA 点眼はエビデンスのある治療とはいえないと考え、実施しないことを弱く推奨する。

SR レポートのまとめ

Cochrane, PubMed, 医中誌 Web から、meibomian gland と cyclosporin(e) で検索したのち、clinical trial (s), random のキーワードで絞り込み、MGD を対象とする RCT として該当した 3 篇を対象とした^{1)~3)}。さらに RCT ではないものの、質の高い 2 つの研究報告⁴⁾⁵⁾も含めて検討を行った。

Perry らは人工涙液 (14 眼) を対照群として、0.05% CsA 点眼 (12 眼) の MGD に対する有効性を調査した¹⁾。

眼瞼縁血管拡張および角膜上皮障害は CsA 群で有意に改善したが、自覚症状や BUT には差がなかった。本研究では CsA の抗炎症作用がマイボーム腺の炎症に効果的であったと考察しているが、改善を認めたパラメータが少ないことや症例数が少ないことから、エビデンスの構築に有用な研究とは言い難いと考える。

Schechter らは人工涙液 (16 眼) を対照群として酒皰性眼瞼炎に対する 0.05% CsA 点眼 (21 眼) の有効性について調査した²⁾。本論文での酒皰性眼瞼炎は、眼瞼縁の血管拡張と meibum の質の変化から定義しており、MGD に相当すると考えられる。本論文では、Schirmer 値、角膜上皮障害、自覚症状が改善したと報告しているが、対象が白人のみであるなどの問題点がある²⁾。

Prabhasawat らは BUT が 8 秒以下の MGD に対して 0.05% CsA 点眼と人工涙液の有効性を比較したところ、BUT の改善度は CsA 群のほうが良好であったと報告した³⁾。Meibum の圧出のされやすさも CsA 群においてより改善したが、使用開始後 1 か月時点のみであった。自覚症状や眼瞼縁の炎症所見、角結膜上皮障害には差がなかった。本研究では、エントリー基準として、meibum の異常、圧出性の異常を認めるマイボーム腺の数、眼瞼縁と結膜の炎症の有無ではなく、grade 0~3 に分類して評価している。また、組入れ患者数も CsA 群 36 眼、人工涙液群 34 眼と、他の研究よりは多くなっており、今回の SR で採用した 5 篇の中ではエビデンスレベルが最も高いと考えられるが、有意に改善した所見は BUT のみであったことから、MGD に対する CsA 点眼の効果は弱いと考えざるを得ない。彼らは、CsA の抗炎症作用が BUT の改善に寄与した可能性はあるが、マイボーム腺の変性が MGD の病態であるとするならば、その効果は間接的であろうと考察している。また、両群ともに温罨法、ベビーシャンプーによる洗浄、眼瞼縁のマッサージを併用しているために有意差が出なかった可能性はあるが、これは眼瞼清拭の効果が高いとも解釈でき、CsA の有効性を示しきれていないといえる。

Kim らは CsA およびヒアルロン酸ナトリウムの併用点眼群とヒアルロン酸ナトリウムのみの点眼群を比較して、BUT や Schirmer 値、眼瞼縁血管拡張、自覚症状の改善を報告している⁴⁾。しかしながら患者自身がどの群に振り分けられているかを知らされていることや、後ろ向き研究に相当することから、エビデンスレベルが低い。

Rubin らは後部眼瞼炎 (後部眼瞼の炎症とマイボーム腺開口部の血管拡張) を認める 30 眼を CsA 点眼群 (15 眼) とトブラマイシンとデキサメタゾンの併用点眼群 (15 眼) に割り振り、12 週後の自覚症状、Schirmer 値、BUT、meibum の質を比較した⁵⁾。その結果、CsA 群において Schirmer 値や BUT、眼瞼縁の健常さ、meibum の質の改善がより大きかったことに加え、霧視、眼異物感、灼熱感などの自覚症状も改善したと報告している。

しかしながら対象症例が少ないことから、エビデンスの構築に有用な研究とは言い難いと考える。

文 献

- 1) **Perry HD, Doshi-Carnevale S, Donnenfeld ED, Solomon R, Biser SA, Bloom AH** : Efficacy of commercially available topical cyclosporine A 0.05% in the treatment of meibomian gland dysfunction. *Cornea* 25 : 171-175, 2006.
- 2) **Schechter BA, Katz RS, Friedman LS** : Efficacy of topical cyclosporine for the treatment of ocular rosacea. *Adv Ther* 26 : 651-659, 2009.
- 3) **Prabhasawat P, Tesavibul N, Mahawong W** : A randomized double-masked study of 0.05% cyclosporine ophthalmic emulsion in the treatment of meibomian gland dysfunction. *Cornea* 31 : 1386-1393, 2012.
- 4) **Kim HY, Lee JE, Oh HN, Song JW, Han SY, Lee JS** : Clinical efficacy of combined topical 0.05% cyclosporine A and 0.1% sodium hyaluronate in the dry eyes with meibomian gland dysfunction. *Int J Ophthalmol* 11 : 593-600, 2018.
- 5) **Rubin M, Rao SN** : Efficacy of topical cyclosporin 0.05% in the treatment of posterior blepharitis. *J Ocul Pharmacol Ther* 22 : 47-53, 2006.

CQ-26 マイボーム腺機能不全患者に ω -3脂肪酸の内服は有効か？

(福岡詩麻, 平山雅敏)

推奨提示

マイボーム腺機能不全に対する ω -3脂肪酸の内服は、自覚症状、マイボーム腺開口部周囲の血管拡張、涙液層破壊時間を改善する可能性があるが、対象、投与量および内容、普段の食事との関係など未確定の部分も多い。また、 ω -3脂肪酸製剤は、本邦では保険適用外でサプリメントとして位置づけられていることを考慮する必要がある。以上より、マイボーム腺機能不全に対する ω -3脂肪酸の内服を実施することを弱く推奨する。

推奨の強さ

「実施する」ことを弱く推奨する

投票結果：「実施する」ことを弱く推奨する

10 人/12 人(83%)

「実施しない」ことを弱く推奨する

2 人/12 人(17%)

CQ に対するエビデンスの強さ

C(弱)：効果の推定値に対する確信が限定的である

推奨作成の経過

MGD 患者に対する ω -3脂肪酸(以下、 ω -3)内服の有効性に関する系統的文献検索を行った結果、6 篇の RCT^{1)~6)}を採用した。これらの研究から、結論として、MGD に対する ω -3内服は自覚症状、マイボーム腺開口部周囲の血管拡張、BUT を改善する可能性があると考えられたが、本 CQ に関する注意点として以下の 3 点があげられた。

- ① 今回 SR を行った研究のうち、4 篇^{1)~4)}においては MGD 国際ワークショップの診断基準による MGD の症例、2 篇¹⁾⁵⁾において MGD とドライアイの合併例、1 篇⁶⁾において oMGD と慢性眼瞼炎の合併例が対象となっており、結果に影響している可能性が否定的でない。
- ② ω -3 は、多価不飽和脂肪酸のうち、炭素鎖のメチル末端から 3 番目の炭素に最初の二重結合がある脂肪酸である。 α -リノレン酸(α -linolenic acid：ALA)からエイコサペンタエン酸(eicosapentanoic acid：EPA)が産生され、さらに EPA からドコサペンタエン酸(docosapentanoic acid：DPA)、DPA からドコサヘキサエン酸(docosahexaenoic acid：DHA)が産生される。本 SR の対象となる RCT において、それぞれ異なる製剤を用いていることから、含まれる ω -3量が研究間で統一されておら

ず、最適な内服量と内容の検討が必要と考えられた。また、 ω -3のほかにも各種ビタミンなどを含んでいるもの³⁾⁴⁾もあり、結果に影響している可能性が考えられた。さらに、2 篇²⁾⁴⁾で温罨法、3 篇²⁾⁴⁾⁶⁾で眼瞼清拭と人工涙液点眼を治療期間中に継続していた。

- ③ 普段の食事から摂取される ω -3量を評価している RCT は 1 篇⁶⁾のみであった。これまでに MGD に対する食事から摂取される ω -3量の影響について 2 篇⁷⁾⁸⁾の疫学調査がなされているが、1 篇⁷⁾は MGD 全般を、もう 1 篇⁸⁾は oMGD を対象としていた。MGD 群における 1 日あたりの ω -3の摂取量は、米国での疫学調査では平均 1.87 g⁷⁾、本邦での疫学調査では平均 2.5 g⁸⁾であった。今回 SR を行った RCT の中で、本邦で行われた研究はなく、普段の食事で ω -3を多く摂取している日本人において、 ω -3製剤を内服したときの効果については、さらなるエビデンスの構築が必要と考えられた。

以上の 3 点に加えて、本邦では ω -3製剤は脂質異常症に対する保険適用があるものがあるが、MGD に対しては保険適用がなく、サプリメントとして摂取することになる。また、有害事象の報告は限られていることから、「実施することを弱く推奨する」とこととした。

SR レポートのまとめ

6 篇の RCT^{1)~6)}を採用し、SR を実施した。1 日あたりの ω -3の投与量は 1.0~3.3 g であった。5 篇の RCT^{1)~5)}では、 ω -3として EPA と DHA がそれぞれ異なる比率で配合されていた。2 篇³⁾⁴⁾では DPA と抗酸化物質としてビタミン A、C、E も含まれていた。1 篇⁶⁾では、 ω -3としては ALA、それに加えてリノール酸(ω -6)とオレイン酸(ω -9)が含まれていた。投与期間については 5 篇^{1)~5)}で 3 か月間、1 篇⁶⁾で 1 年間であった。

自覚症状については、6 篇の RCT^{1)~6)}が該当した。 ω -3群で対照群に比較し、3 篇¹⁾²⁾⁶⁾で治療開始 3 か月~1 年間に自覚症状(OSDI)が、1 篇⁵⁾で治療開始 3 か月後に眼症状のスコアが有意に改善した。1 篇の RCT⁴⁾では、治療前と比較して治療開始 1・3 か月後において ω -3群と対照群の両群で自覚症状(OSDI)が有意に改善したが、両群間の比較はされていなかった。1 篇³⁾において、 ω -3群で対照群に比較し治療開始 3 か月後に健康関連 quality of life が有意に改善していた。

マイボーム腺開口部・周囲所見の改善については、2 篇の RCT⁴⁾⁶⁾が該当した。いずれも血管拡張について、 ω -3群で治療前と比較して治療開始後(それぞれ 3 か月後⁴⁾と 1 年後⁶⁾)に有意な改善がみられた。1 篇⁶⁾では、治療前と治療開始 1 年後を比較して、 ω -3群と対照群の両群で観察可能な眼瞼縁のマイボーム腺開口部の数が増加したが、狭細化している開口部の割合に変化はなかつ

た。Plugging, 眼瞼縁不整, MCJ 移動の改善について検討した RCT はなかった。

Meibum grade については, 2 篇の RCT⁴⁾⁶⁾ が該当した。1 篇⁴⁾では, ω -3 群で治療前と治療開始 1・3 か月後を比較して meibum の質が改善したが, 対照群では改善がみられなかった。1 篇⁶⁾では, 治療前と治療開始 1 年後を比較して meibum の質と色のスコアの合計が ω -3 群と対照群の両群で改善したが, 両群間に有意差はなかった。Meibum が分泌されないマイボーム腺開口部の数については, 両群ともに治療前後で変化がなかった。Meibum の質のスコアで 2 群に分けると, ω -3 群では meibum の状態が良好な眼の割合が有意に増加したが, 対照群では著変なかった。よって, ω -3 内服が meibum の改善において有効か否かについては, さらなる検証が必要であると考えられた。

BUT については, 5 篇の RCT^{1)2)4)~6)} が該当し, いずれもフルオレセイン染色を用いて BUT を計測していた。4 篇¹⁾²⁾⁴⁾⁵⁾において, ω -3 群で BUT が治療開始 1 か月⁴⁾ないし 3 か月後¹⁾²⁾⁴⁾⁵⁾で対照群に比較し有意に改善した。1 篇⁶⁾においては, 治療前と治療開始後 1 年を比較して BUT が ω -3 群と対照群の両群で有意に改善したが, 両群間に有意差はなかった。

角結膜上皮障害については, 5 篇の RCT^{1)2)4)~6)} が該当した。対照群に比較して ω -3 群で, 2 篇¹⁾²⁾において角結膜上皮障害が, 1 篇⁵⁾において角結膜上皮障害が有意に改善した。1 篇²⁾において, 治療前と比較し ω -3 群と対照群の両群で結膜上皮障害の改善がみられたが, 両群間の有意差はなかった。2 篇⁴⁾⁶⁾において角結膜上皮障害が, 1 篇⁶⁾において結膜上皮障害が治療前と比較し改善がみられなかった。よって, ω -3 内服が角結膜上皮障害の改善において有効か否かは判断不能とした。

生化学検査については, 2 篇の RCT¹⁾⁶⁾ が該当した。 ω -3 群において治療後に血清中¹⁾⁶⁾と赤血球¹⁾の ω -3 指数 (脂肪酸における EPA と DHA の割合) が有意に増加し, 血清中の ω -6/ ω -3 比が有意に低下したが⁶⁾, 対照群では変化がなかった。Meibum 中の ω -3 や ω -6 など脂肪酸の組成については, 変化がなかった⁶⁾。また, 1 篇¹⁾において, 涙液中の MMP-9 の陽性率が, 対照群に比較し ω -3 群において治療後に有意に減少していた。

涙液浸透圧については, 1 篇の RCT¹⁾において, ω -3 群で治療開始 6・12 週後に対照群に比較し有意に減少していた。

MGD 国際ワークショップは, 自覚症状, meibum の質, 分泌のしやすさ, 眼瞼縁所見により MGD の stage を mild, moderate, severe に分類している⁹⁾。MGD stage について検討した RCT が 1 篇¹⁾あったが, ω -3 群と対照群の両群で有意な改善はみられなかった。

有害事象については, 2 篇の RCT³⁾⁴⁾ が該当した。1

篇⁴⁾では 64 例中 2 例 (3.12%) に内服開始から 1 か月以内に消化器系の不調がみられたが, 内服中止により速やかに改善した。1 篇³⁾では 64 例中 2 例 (3.12%) で内服後に魚の匂いの口臭に不快感を示したため内服中止となった。いずれの報告においても重篤な有害事象は認めなかった。

以上から, MGD に対する ω -3 内服は自覚症状, マイボーム腺開口部周囲の血管拡張, BUT を改善する可能性があると考えられた。

文 献

- 1) Epitropoulos AT, Donnenfeld ED, Shah ZA, Holland EJ, Gross M, Faulkner WJ, et al : Effect of oral re-esterified omega-3 nutritional supplementation on dry eyes. *Cornea* 35 : 1185-1191, 2016.
- 2) Malhotra C, Singh S, Chakma P, Jain AK : Effect of oral omega-3 Fatty Acid supplementation on contrast sensitivity in patients with moderate meibomian gland dysfunction : a prospective placebo-controlled study. *Cornea* 34 : 637-643, 2015.
- 3) Oleńik A, Mahillo-Fernández I, Alejandre-Alba N, Fernández-Sanz G, Pérez MA, Luxan S, et al : Benefits of omega-3 fatty acid dietary supplementation on health-related quality of life in patients with meibomian gland dysfunction. *Clin Ophthalmol* 8 : 831-836, 2014.
- 4) Oleńik A, Jiménez-Alfaro I, Alejandre-Alba N, Mahillo-Fernández I : A randomized, double-masked study to evaluate the effect of omega-3 fatty acids supplementation in meibomian gland dysfunction. *Clin Interv Aging* 8 : 1133-1138, 2013.
- 5) Bhargava R, Kumar P, Kumar M, Mehra N, Mishra A : A randomized controlled trial of omega-3 fatty acids in dry eye syndrome. *Int J Ophthalmol* 6 : 811-816, 2013.
- 6) Macsai MS : The role of omega-3 dietary supplementation in blepharitis and meibomian gland dysfunction (an AOS thesis). *Trans Am Ophthalmol Soc* 106 : 336-356, 2008.
- 7) Ziemanski JF, Wolters LR, Jones-Jordan L, Nichols JJ, Nichols KK : Relation between dietary essential fatty acid intake and dry eye disease and meibomian gland dysfunction in postmenopausal women. *Am J Ophthalmol* 189 : 29-40, 2018.
- 8) Fukuoka S, Arita R, Mizoguchi T, Kawashima M, Koh S, Shirakawa R, et al : Relation of dietary fatty acids and vitamin D to the prevalence of meibomian gland dysfunction in Japanese adults : the Hirado-Takushima Study. *J Clin Med* 10 : 350, 2021.
- 9) Nichols KK, Foulks GN, Bron AJ, Glasgow BJ, Dogru M, Tsubota K, et al : The international workshop on meibomian gland dysfunction : executive summary. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 52 : 1922-1929, 2011.

CQ-27 マイボーム腺機能不全患者に抗菌薬内服は有効か？

(重安千花, 山田昌和)

推奨提示

1. マクロライド系抗菌薬(アジスロマイシン水和物)内服

マイボーム腺機能不全患者へのアジスロマイシン水和物内服は、自覚症状、マイボーム腺開口部・周囲所見の改善には有効であるが、meibum grade の改善効果は不明であり、涙液層破壊時間の延長効果、角結膜上皮障害には効果が限定的である。有害事象が低頻度でみられるため、注意を払う必要がある。マイボーム腺機能不全に対して有効と判断するが、現時点で本邦では眼疾患への保険適用はないことを考慮し、実施することを弱く推奨する。

2. テトラサイクリン系抗菌薬(ドキシサイクリン塩酸塩水和物、ミノサイクリン塩酸塩、テトラサイクリン塩酸塩)内服

マイボーム腺機能不全患者の自覚症状の改善にはドキシサイクリン塩酸塩水和物、ミノサイクリン塩酸塩が有効であり、テトラサイクリン塩酸塩の効果は不明である。マイボーム腺開口部・周囲所見の改善にはいずれも有効である可能性が高いが、meibum grade の改善効果はいずれも不明である。涙液層破壊時間の延長効果はいずれも限定的であり、角結膜上皮障害にはドキシサイクリン塩酸塩水和物、ミノサイクリン塩酸塩では限定的な効果があるが、テトラサイクリン塩酸塩の効果は不明である。有害事象についてはいずれも比較的長期的内服を要するため頻度が高く、注意を要すると判断する。治療効果は有効と結論づける。近年は天然テトラサイクリンよりも半合成テトラサイクリン系抗菌薬(ドキシサイクリン塩酸塩水和物、ミノサイクリン塩酸塩)が使用される頻度が高いようである。テトラサイクリン系抗菌薬の内服はアジスロマイシン水和物内服と比較すると投与期間が長いため有害事象に注意する必要がある、アジスロマイシン水和物内服のほうが安全性は高い。テトラサイクリン系抗菌薬内服は、本邦において涙嚢炎や麦粒腫などの眼疾患への保険適用があるものの、マイボーム腺機能不全への保険適用はない。以上より、実施することを弱く推奨する。

推奨の強さ

1. マクロライド系抗菌薬(アジスロマイシン水和物)内服

「実施する」ことを弱く推奨する

2. テトラサイクリン系抗菌薬(ドキシサイクリン塩酸塩水和物、ミノサイクリン塩酸塩)内服

「実施する」ことを弱く推奨する

投票結果: 「実施する」ことを弱く推奨する

12 人/12 人(100%)

CQ に対するエビデンスの強さ

1. マクロライド系抗菌薬(アジスロマイシン水和物)内服
B(中): 効果の推定値に中等度の確信がある
2. テトラサイクリン系抗菌薬(ドキシサイクリン塩酸塩水和物、ミノサイクリン塩酸塩)内服
C(弱): 効果の推定値に対する確信が限定的である

推奨作成の経過

MGD 患者に対する抗菌薬内服の有効性について、系統的文献検索を行った結果、12 篇の介入研究^{1)~12)}(うち RCT が 10 篇^{1)~3)5)6)8)~12)}と 4 篇の観察研究^{13)~16)}を採用した。抗菌薬内服の種類は、マクロライド系抗菌薬としてアジスロマイシン、テトラサイクリン系抗菌薬としてはドキシサイクリン塩酸塩水和物(以下、ドキシサイクリン)、ミノサイクリン塩酸塩(以下、ミノサイクリン)、テトラサイクリン塩酸塩(以下、テトラサイクリン)に関する研究が検索され、臨床で用いられることのあるマクロライド系抗菌薬のクラリスロマイシンに関するエビデンスレベルに合致した論文は検索されなかった。テトラサイクリンに関しては対象論文が 1 篇のみであったため、「推奨の強さ」や「CQ に対するエビデンスの強さ」の対象からは外した。また各研究における対象は、MGD 患者を対象としたもの^{1)~3)5)6)8)10)14)}を基本とし、文献検索がなされた酒皰(rosacea)⁷⁾¹²⁾¹³⁾¹⁶⁾、後部眼瞼炎(posterior blepharitis)⁴⁾⁹⁾¹¹⁾、マイボーム腺炎(meibomitis)¹⁵⁾についても SR を行い、総合的に判断した。

MGD 患者における治療効果として最も重要なアウトカムは自覚症状の改善である。検査所見で考慮すべきアウトカムは、マイボーム腺開口部・周囲所見の改善と、涙液層安定性の指標である BUT の延長と角結膜上皮障害の軽減である。有害事象の発症は内服薬では比較的高頻度でみられ、消化器症状が多く、評価を行ううえで重要視した。なお本 CQ で取り上げたテトラサイクリン系抗菌薬の内服は、本邦において涙嚢炎や麦粒腫などの眼疾患への保険適用があるものの、MGD への保険適用はない。また、腎障害、肝障害、乳幼児、小児、妊娠中の場合には副作用の面から投与を控える必要がある。また、マクロライド系抗菌薬の内服は、現時点で本邦では眼疾患への保険適用がないことに留意が必要である。

SR レポートのまとめ

1. マクロライド系抗菌薬内服

1) アジスロマイシン

MGD 患者に対して、アジスロマイシン内服を用いた治療が行われているが、本邦における総合的な治療効果

の評価はされていない。今回、MGD 患者に対するアジスロマイシン内服の効果についてSRを行った。

自覚症状の改善については、5篇の介入研究¹⁾²⁾⁴⁾⁵⁾⁹⁾と1篇の観察研究¹³⁾を採用した。MGD 患者、後部眼瞼炎、酒皰性眼瞼炎に対するアジスロマイシン内服は、自覚症状の改善に有効である。

マイボーム腺開口部・周囲所見の改善については、4篇の介入研究²⁾⁴⁾⁵⁾⁹⁾と1篇の観察研究¹³⁾を採用した。MGD 患者、後部眼瞼炎、酒皰性眼瞼炎に対するアジスロマイシン内服は、マイボーム腺開口部・周囲所見の改善に有効である。

Meibum grade に関しては、アジスロマイシン内服について評価したエビデンスレベルの高い論文は検索した限りなかった。Meibum grade の改善についてのアジスロマイシン内服の効果は不明である。

BUT 延長効果については、5篇の介入研究¹⁾²⁾⁴⁾⁵⁾⁹⁾と1篇の観察研究¹³⁾を採用した。MGD 患者、後部眼瞼炎、酒皰性眼瞼炎に対するアジスロマイシン内服は、BUT の改善に限定的な効果がある。

角結膜上皮障害の改善については、5篇の介入研究¹⁾²⁾⁴⁾⁵⁾⁹⁾と1篇の観察研究¹³⁾を採用した。一部のMGD 患者²⁾⁵⁾、後部眼瞼炎⁹⁾に対するアジスロマイシン内服は、角結膜上皮障害への有効性の報告があるものの、全体として効果は限定的である。

有害事象については、2篇のRCT²⁾⁵⁾を採用した。アジスロマイシン内服に伴う有害事象はMGD 患者において低頻度でみられるが、程度は軽いと判断した。

以上よりMGD 患者へのアジスロマイシン内服は、自覚症状、マイボーム腺開口部・周囲所見の改善には有効であり、meibum grade の改善効果は不明、BUT 延長と角結膜上皮障害には効果が限定的である。有害事象は低頻度であるが、注意を払う必要がある。

マクロライド系抗菌薬であるアジスロマイシンは、静菌的に作用するほかに、細菌が産生するリパーゼの阻害作用¹⁷⁾、および抗炎症作用を持つ¹⁸⁾。また、マイボーム腺の上皮細胞に作用し、脂質の分泌を促進することが報告されている¹⁹⁾²⁰⁾。アジスロマイシンの内服は点眼と同様に有効であり、他の抗菌内服薬と比較すると、内服期間が短いため副作用は少なく(循環器症状の報告があり、心疾患には注意が必要)、コストの面でもメリットがある。MGD に対して有効と判断するが、現時点で本邦では眼疾患への保険適用はないので、実施することを弱く推奨する。

2. テトラサイクリン系抗菌薬内服

1) ドキシサイクリン

MGD 患者に対して、各国ではドキシサイクリン内服を用いた治療が行われているが、本邦における総合的な治療効果の評価はされていない。今回、MGD 患者に対するドキシサイクリン内服の効果についてSRを行った。

自覚症状の改善については、7篇の介入研究²⁾³⁾⁵⁾⁷⁾⁸⁾¹⁰⁾¹¹⁾と1篇の観察研究¹⁶⁾を採用した。ドキシサイクリン内服は、MGD 患者、後部眼瞼炎、酒皰性眼瞼炎の患者の自覚症状に対して、アジスロマイシン点眼と同様に有効である。

マイボーム腺開口部・周囲所見の改善については、6篇の介入研究²⁾³⁾⁵⁾⁷⁾⁸⁾¹¹⁾と1篇の観察研究¹⁶⁾を採用した。ドキシサイクリン内服は、MGD 患者、後部眼瞼炎、酒皰性眼瞼炎の患者のマイボーム腺開口部・周囲所見に対して、アジスロマイシン内服と同様に有効である。

Meibum grade に関しては、ドキシサイクリン内服について評価したエビデンスレベルの高い論文は検索した限りなかった。ドキシサイクリン内服による meibum grade の改善への効果は不明である。

BUT 延長効果については、6篇の介入研究²⁾³⁾⁵⁾⁷⁾⁸⁾¹⁰⁾と1篇の観察研究¹⁶⁾を採用した。MGD 患者においては半数の報告で有効⁸⁾¹⁰⁾、酒皰性眼瞼炎に対しては有効と報告され⁷⁾¹⁶⁾、全体として、ドキシサイクリンはBUT 延長への効果が限定的である。

角結膜上皮障害の改善については、6篇の介入研究²⁾³⁾⁵⁾⁷⁾⁸⁾¹¹⁾を採用した。ドキシサイクリン内服は、MGD 患者、後部眼瞼炎、酒皰性眼瞼炎の角結膜上皮障害に対して有効である。

有害事象については、7篇の介入研究²⁾³⁾⁵⁾⁷⁾⁸⁾¹⁰⁾¹¹⁾を採用した。ドキシサイクリン内服に伴う有害事象は、MGD 患者、後部眼瞼炎、酒皰性眼瞼炎において比較的頻度が高く、注意が必要である。

以上よりMGD 患者へのドキシサイクリン内服は、自覚症状、マイボーム腺開口部・周囲所見、角結膜上皮障害に対して有効であり、meibum grade に関しては効果が不明、BUT 延長効果は限定的であるものの、治療効果は有効と結論づける。有害事象は比較的頻度が高く、注意が必要と判断する。

テトラサイクリン系抗菌薬は静菌的に作用するほかに、細菌が産生するリパーゼの阻害作用を持ち、特にサイトカインやMMPなどを抑制することにより抗炎症作用を持つ²¹⁾²²⁾。また、ミノサイクリンほどではないもののドキシサイクリンはテトラサイクリン系の中でも脂溶性が高く、眼瞼および眼球の組織への移行性が高いことが知られ、低用量でも効果を示すことが報告されている²³⁾。ただしアジスロマイシン内服と比較すると投与期間が長いため有害事象に注意する必要があり、アジスロマイシン内服のほうが安全性が高く、コスト面でもメリットがあると判断する。なお本邦では、ドキシサイクリンは眼科領域において眼瞼膿瘍、涙囊炎、麦粒腫、角膜炎に保険適用があるが、MGD に対しては保険適用がない。以上より、実施することを弱く推奨する。

2) ミノサイクリン

MGD 患者に対して、ミノサイクリン内服を用いた治

療が行われているが、本邦における総合的な治療効果の評価はされていない。今回、MGD 患者に対するミノサイクリン内服の効果について SR を行った。

自覚症状の改善には、1 篇の RCT⁶⁾を採用した。ミノサイクリン内服は MGD 患者の自覚症状に対し有効である可能性が高いが、エビデンスレベルの高い報告が少ない。

マイボーム腺開口部・周囲所見の改善については、1 篇の RCT⁶⁾と 2 篇の観察研究¹⁴⁾¹⁵⁾を採用した。ミノサイクリン内服は MGD 患者、マイボーム腺炎のマイボーム腺開口部・周囲所見の改善に対し効果が期待できる。

Meibum grade に関しては、ミノサイクリン内服について評価したエビデンスレベルの高い論文は検索した限りなかった。ミノサイクリン内服による meibum grade の改善への効果は不明である。

BUT 延長効果については、1 篇の RCT⁶⁾と 1 篇の観察研究¹⁴⁾を採用した。ミノサイクリン内服は、MGD 患者の BUT 延長に有効である。

角結膜上皮障害については、1 篇の RCT⁶⁾と 2 篇の観察研究¹⁴⁾¹⁵⁾を採用した。ミノサイクリン内服は、MGD およびマイボーム腺炎患者の角結膜上皮障害に対し効果が期待できない。

有害事象については、1 篇の RCT⁶⁾を採用した。ミノサイクリン内服に伴う有害事象は、MGD 患者では他の抗菌内服薬と同様に消化器症状が低頻度でみられ、注意を要すると判断する。

以上より MGD 患者へのミノサイクリン内服は、自覚症状、マイボーム腺開口部・周囲所見の改善、BUT 延長効果に対し有効である可能性が高く、meibum grade の改善効果は不明、角結膜上皮障害の改善はあまり期待できないが、治療効果は有効と結論づける。有害事象の頻度は低いものの注意が必要と判断し、実施することを弱く推奨する。

テトラサイクリン系抗菌薬であるミノサイクリンは、静菌的に作用するほかに、眼瞼の細菌が産生するリパーゼの阻害作用と抗炎症作用を持つ²¹⁾。特にミノサイクリンはテトラサイクリン系の中でも脂溶性が高く、眼瞼および眼球の組織への移行性が高いことが知られ、低用量でも効果を示すことが報告されている²³⁾。

副作用の面より、乳幼児、妊娠・授乳中、肝疾患、腎疾患の患者には控える必要がある。本邦では眼科領域において涙嚢炎、麦粒腫に保険適用があるが、MGD に対しては保険適用がない。以上より、実施することを弱く推奨する。

3) テトラサイクリン

MGD 患者に対して、海外ではテトラサイクリン内服を用いた治療が伝統的に行われていたが、本邦における総合的な治療効果の評価はされていない。今回、MGD 患者に対するテトラサイクリン内服の効果について SR を行った。

自覚症状に関しては、テトラサイクリン内服について近年評価したエビデンスレベルの高い論文は検索した限りなかった。テトラサイクリン内服による自覚症状の改善への効果は不明である。

マイボーム腺開口部・周囲所見の改善については、1 篇の RCT¹²⁾を採用した。テトラサイクリン内服はマイボーム腺開口部・周囲所見の改善へ効果が期待できる可能性があると考えが、近年はアジスロマイシン内服などが主流になり、エビデンスレベルの高い論文が少ない。

Meibum grade の改善については、テトラサイクリン内服について評価したエビデンスレベルの高い論文は検索した限りなかった。テトラサイクリン内服による meibum grade の改善への効果は不明である。

BUT 延長効果については、1 篇の RCT¹²⁾を採用した。テトラサイクリン内服は酒皰の BUT 延長に効果が期待できる可能性があると考えが、近年はアジスロマイシン内服などが主流になり、エビデンスレベルの高い論文が少ない。

角結膜上皮障害の改善については、テトラサイクリン内服について評価したエビデンスレベルの高い論文は検索した限りなかった。テトラサイクリン内服による角結膜上皮障害の改善への効果は不明である。

有害事象に関しては、テトラサイクリン内服について評価したエビデンスレベルの高い論文は検索した限りなかった。

以上より、MGD 患者へのテトラサイクリン内服は、自覚症状、meibum grade、角結膜上皮障害の改善効果、有害事象は不明、マイボーム腺開口部・周囲所見の改善、BUT 延長効果は期待できる可能性が高いが、治療効果は期待できない可能性が高いと結論づける。エビデンスレベルの高い報告が少なく、近年は天然テトラサイクリンよりも半合成テトラサイクリン系抗菌薬(ドキシサイクリン、ミノサイクリン)、またはマクロライド系抗菌薬(アジスロマイシン)の内服にその位置を譲っている傾向にある。テトラサイクリンに関しては対象論文が 1 篇のみであったため、「推奨の強さ」や「CQ に対するエビデンスの強さ」の対象からは外した。

文 献

- 1) Ciloglu E, Özcan AA, Incekalan T, Unal F : The role of topical azithromycin in the treatment of meibomian gland dysfunction. *Cornea* 39 : 321-324, 2020.
- 2) De Benedetti G, Vaiano AS : Oral azithromycin and oral doxycycline for the treatment of Meibomian gland dysfunction : a 9-month comparative case series. *Indian J Ophthalmol* 67 : 464-471, 2019.
- 3) Hagen KB, Bedi R, Blackie CA, Christenson-Akagi KJ : Comparison of a single-dose vectored thermal pulsation procedure with a 3-month course of

- daily oral doxycycline for moderate-to-severe meibomian gland dysfunction. *Clin Ophthalmol* 12 : 161-168, 2018.
- 4) **Igami TZ, Holzchuh R, Osaki TH, Santo RM, Kara-Jose N, Hida RY** : Oral azithromycin for treatment of posterior blepharitis. *Cornea* 30 : 1145-1149, 2011.
 - 5) **Kashkouli MB, Fazel AJ, Kiavash V, Nojomi M, Ghiasian L** : Oral azithromycin versus doxycycline in meibomian gland dysfunction : a randomised double-masked open-label clinical trial. *Br J Ophthalmol* 99 : 199-204, 2015.
 - 6) **Lee H, Min K, Kim EK, Kim TI** : Minocycline controls clinical outcomes and inflammatory cytokines in moderate and severe meibomian gland dysfunction. *Am J Ophthalmol* 154 : 949-957, 2012.
 - 7) **Mantelli F, Di Zazzo A, Sacchetti M, Dianzani C, Lambiase A, Bonini S** : Topical azithromycin as a novel treatment for ocular rosacea. *Ocul Immunol Inflamm* 21 : 371-377, 2013.
 - 8) **Satitpitakul V, Ratanawongphaibul K, Kasetsuwan N, Reinprayoon U** : Efficacy of azithromycin 1.5% eyedrops vs oral doxycycline in meibomian gland dysfunction : a randomized trial. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 257 : 1289-1294, 2019.
 - 9) **Yildiz E, Yenerel NM, Turan-Yardimci A, Erkan M, Gunes P** : Comparison of the clinical efficacy of topical and systemic azithromycin treatment for posterior blepharitis. *J Ocul Pharmacol Ther* 34 : 365-372, 2018.
 - 10) **Yoo SE, Lee DC, Chang MH** : The effect of low-dose doxycycline therapy in chronic meibomian gland dysfunction. *Korean J Ophthalmol* 19 : 258-263, 2005.
 - 11) **Zandian M, Rahimian N, Soheilifar S** : Comparison of therapeutic effects of topical azithromycin solution and systemic doxycycline on posterior blepharitis. *Int J Ophthalmol* 9 : 1016-1019, 2016.
 - 12) **Zengin N, Tol H, Gündüz K, Okudan S, Balevi S, Endoğlu H** : Meibomian gland dysfunction and tear film abnormalities in rosacea. *Cornea* 14 : 144-146, 1995.
 - 13) **Bakar O, Demircay Z, Toker E, Cakir S** : Ocular signs, symptoms and tear function tests of papulopustular rosacea patients receiving azithromycin. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 23 : 544-549, 2009.
 - 14) **Souchier M, Joffre C, Grégoire S, Bretillon L, Muselier A, Acar N, et al** : Changes in meibomian fatty acids and clinical signs in patients with meibomian gland dysfunction after minocycline treatment. *Br J Ophthalmol* 92 : 819-822, 2008.
 - 15) **Aronowicz JD, Shine WE, Oral D, Vargas JM, McCulley JP** : Short term oral minocycline treatment of meibomianitis. *Br J Ophthalmol* 90 : 856-860, 2006.
 - 16) **Quarterman MJ, Johnson DW, Abele DC, Leshner JL Jr, Hull DS, Davis LS** : Ocular rosacea. Signs, symptoms, and tear studies before and after treatment with doxycycline. *Arch Dermatol* 133 : 49-54, 1997.
 - 17) **Thode AR, Latkany RA** : Current and emerging therapeutic strategies for the treatment of meibomian gland dysfunction(MGD). *Drugs* 75 : 1177-1185, 2015.
 - 18) **Liu Y, Kam WR, Ding J, Sullivan DA** : One man's poison is another man's meat : using azithromycin-induced phospholipidosis to promote ocular surface health. *Toxicology* 320 : 1-5, 2014.
 - 19) **Zhang L, Su Z, Zhang Z, Lin J, Li DQ, Pflugfelder SC** : Effects of azithromycin on gene expression profiles of proinflammatory and anti-inflammatory mediators in the eyelid margin and conjunctiva of patients with meibomian gland disease. *JAMA Ophthalmol* 133 : 1117-1123, 2015.
 - 20) **Liu Y, Kam WR, Ding J, Sullivan DA** : Effect of azithromycin on lipid accumulation in immortalized human meibomian gland epithelial cells. *JAMA Ophthalmol* 132 : 226-228, 2014.
 - 21) **Geerling G, Tauber J, Baudouin C, Goto E, Matsumoto Y, O'Brien T, et al** : The international workshop on meibomian gland dysfunction : report of the subcommittee on management and treatment of meibomian gland dysfunction. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 52 : 2050-2064, 2011.
 - 22) **Määttä M, Kari O, Tervahartiala T, Peltonen S, Kari M, Saari M, et al** : Tear fluid levels of MMP-8 are elevated in ocular rosacea-treatment effect of oral doxycycline. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 244 : 957-962, 2006.
 - 23) **Hoeprich PD, Warshauer DM** : Entry of four tetracyclines into saliva and tears. *Antimicrob Agents Chemother* 5 : 330-336, 1974.

CQ-28 マイボーム腺機能不全患者に intense pulsed light は有効か？

(有田玲子, 森重直行)

推奨提示

マイボーム腺機能不全患者への intense pulsed light 治療は、自覚症状、マイボーム腺開口部・周囲所見、meibum grade、涙液層破壊時間、角膜上皮障害などの改善に有効であるうえ、有害事象の頻度が低く、重症度は軽度で可逆的であるため、エビデンス的には強く推奨される。しかし、原稿作成時点で、日本国内において intense pulsed light はマイボーム腺機能不全に対して承認されておらず(米国、韓国、中国、台湾では承認済)、保険適用もない。この観点から、現段階では弱い推奨にとどめるものとする。

推奨の強さ

「実施する」ことを弱く推奨する

投票結果：「実施する」ことを弱く推奨する

8 人/8 人(100%) (COI のある 4 人は投票から除外)

CQ に対するエビデンスの強さ

A(強)：効果の推定値に強く確信がある

推奨作成の経過

IPL はもともと美容皮膚科領域で使用されている光線療法であったが、近年、MGD に対し有効であると報告された¹⁾。その後、本邦でも難治性 MGD に対する IPL 治療の安全性と有効性についての多施設共同研究が報告され²⁾、国際的に IPL 治療の MGD に対する有効性について続々と報告されている。Cochrane, PubMed, 医中誌 Web から、meibomian gland dysfunction, evaporative dry eye, blepharitis, IPL, intense pulsed light を検索ワードとし、研究のデザインが RCT でないものを除外したところ、7 篇の RCT^{3)~9)}が該当した。MGD の治療効果判定に重要なすべてのアウトカムが評価されている報告は 1 篇のみであった⁷⁾。7 篇の RCT の結果は以下のとおりである。

- ① 自覚症状：5 篇^{1)5)7)~9)}(改善 4^{1)7)~9)}、不変 1⁵⁾)
- ② マイボーム腺開口部・周囲所見(plugging ならびに眼瞼縁血管拡張、眼瞼縁不整、MCJ 移動)：2 篇(改善 2)⁷⁾⁸⁾
- ③ meibum grade：5 篇(改善 5)^{4)~7)9)}
- ④ BUT：4 篇(改善 4)^{5)~7)9)}
- ⑤ 角膜上皮障害：4 篇⁴⁾⁵⁾⁹⁾(改善 3⁴⁾⁹⁾、不変 1⁵⁾)、角膜上皮障害：1 篇⁷⁾(改善)
- ⑥ 有害事象：1 篇⁵⁾

本 SR では有害事象を示していたのは 1 篇⁵⁾のみであり、またその有害事象も一時的かつ可逆的なものであった。IPL を施行することにより MGD 治療のメインアウトカムである自覚症状の改善が期待できるため、IPL の推奨レベルを下げるものではない。IPL の施行方法、頻度、回数についてはまだ国際的コンセンサスや施行ガイドラインのようなものはない。今回、SR の対象となった 7 篇の RCT においてはすべて下眼瞼のみの施行で^{3)~9)}、meibum 圧出を IPL 施行後に行っているのは 4 篇^{4)~7)}、IPL の回数はそれぞれ 3 回³⁾⁴⁾⁶⁾⁹⁾、5 回⁸⁾、8 回⁷⁾、頻度はそれぞれ 3 週ごと⁷⁾、4 週ごと^{4)~6)8)}、1・15・45 日目³⁾⁹⁾であった。IPL 施行後の観察期間はそれぞれ 6 か月後⁹⁾、8 か月後⁷⁾、9 か月後⁶⁾までであるが、再発までの期間や対応についての報告はまだない。

コストに着目すると、IPL は海外諸国では MGD に対し承認を得ているものの、原稿作成時点で、日本国内では未承認で保険収載もされていないことから、自由診療でおよそ 5,000~15,000 円/回の価格で行われている。エビデンスレベルは高いが、上記の点から本 CQ の推奨レベルは「実施することを弱く推奨する」ととどめた。

SR レポートのまとめ

MGD 患者に対して、IPL を用いた治療が行われているが、本邦において総合的な治療効果の評価はされていない。今回、MGD 患者に対する IPL 治療の効果について SR を行った。

自覚症状の評価は、5 篇の RCT^{1)5)7)~9)}で行っており、4 篇で改善^{1)7)~9)}、1 篇⁵⁾で不変であった。IPL 治療は自覚症状の改善に有効である。

マイボーム腺開口部・周囲所見については、2 篇の RCT⁷⁾⁸⁾がある。IPL 治療はマイボーム腺開口部・周囲所見に対し有効である。ただし、文献の数が少ないことに留意が必要である。

Meibum grade については、5 篇の RCT で報告がある^{4)~7)9)}。IPL 治療は meibum grade の改善に非常に有効である。

BUT の改善については、4 篇の RCT^{5)~7)9)}で報告があり、NIBUT の改善に関しては 2 篇の報告がある³⁾⁷⁾。IPL 治療は BUT の改善に対し有効である。

角結膜上皮障害の改善については、4 篇の RCT⁴⁾⁵⁾⁷⁾⁹⁾の報告がある。そのうち改善は 3 篇⁴⁾⁷⁾⁹⁾、不変は 1 篇⁵⁾であった。IPL 治療は角結膜上皮障害の改善に対し有効である。

そのほか、有効性を示す項目として、涙液干渉像観察装置により lipid layer grade および LLT の改善を評価したものが 3 篇³⁾⁷⁾⁸⁾あった。治療前後で変化のなかった項目として、涙液メニスカス高さ(1 篇)³⁾、涙液蒸発率(1 篇)³⁾、マイボグラフィによる meiboscore(2 篇)⁷⁾⁹⁾、涙液浸透圧(1 篇)⁹⁾があげられる。

有害事象については、1篇⁵⁾のRCTにより眼疼痛、熱感、一部睫毛脱毛の報告がある。IPL治療の有害事象の頻度は低く可逆性で、程度は軽いと結論づける。

MGD患者へのIPL治療の有効性の根拠としてIPLの作用機序を報告したRCTがある⁴⁾。涙液の炎症性サイトカイン(IL-6, IL-17, プロスタグランジンE2)はIPL治療前後で有意に減少していた⁴⁾。また、皮膚深部で温度が上がることによるmeibumの融解も作用機序の一つとして考えられており¹⁰⁾、数十年にわたる美容皮膚科領域における安全性の観点から眼瞼皮膚に対する有害事象は起こりにくいと考ええる。しかし、長期にわたる眼組織(水晶体、網膜など)への安全性は確認されておらず、今後の課題の一つである。

施行方法においても、使用機種によって、推奨プロトコル(施行の期間、回数、頻度、エネルギー)に多少の違いがある。また、施行時にmeibum圧出を行っているRCTは4篇^{4)~7)}あったが、圧出の有無による結果の違いに関する報告はまだない。今後は、国際標準としてのプロトコルの確立も必要となる。

以上より、MGD患者へのIPL治療は、自覚症状、マイボーム腺開口部・周囲所見、meibum grade、BUT延長、角結膜上皮障害の改善に有効であり、有害事象の頻度は低く、軽度で可逆的であるため、エビデンス的には強く推奨される。しかし、原稿作成時点で、日本国内においてIPLはMGDに対して承認されておらず、保険収載もされていないので、自由診療となる。この観点から、現段階では実施することを弱く推奨するにとどめる。

文 献

- 1) **Toyos R, McGill W, Briscoe D** : Intense pulsed light treatment for dry eye disease due to meibomian gland dysfunction : a 3-year retrospective study. *Photomed Laser Surg* 33 : 41-46, 2015.
- 2) **Arita R, Mizoguchi T, Fukuoka S, Morishige N** : Multicenter study of intense pulsed light therapy for patients with refractory meibomian gland dysfunction. *Cornea* 37 : 1566-1571, 2018.
- 3) **Craig JP, Chen YH, Turnbull PR** : Prospective trial of intense pulsed light for the treatment of meibomian gland dysfunction. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 56 : 1965-1970, 2015.
- 4) **Liu R, Rong B, Tu P, Tang Y, Song W, Toyos R, et al** : Analysis of cytokine levels in tears and clinical correlations after intense pulsed light treating meibomian gland dysfunction. *Am J Ophthalmol* 183 : 81-90, 2017.
- 5) **Rong B, Tang Y, Tu P, Liu R, Qiao J, Song W, et al** : Intense pulsed light applied directly on eyelids combined with meibomian gland expression to treat meibomian gland dysfunction. *Photomed Laser Surg* 36 : 326-332, 2018.
- 6) **Rong B, Tang Y, Liu R, Tu P, Qiao J, Song W, et al** : Long-term effects of intense pulsed light combined with meibomian gland expression in the treatment of meibomian gland dysfunction. *Photomed Laser Surg* 36 : 562-567, 2018.
- 7) **Arita R, Fukuoka S, Morishige N** : Therapeutic efficacy of intense pulsed light in patients with refractory meibomian gland dysfunction. *Ocul Surf* 17 : 104-110, 2019.
- 8) **Xue AL, Wang MTM, Ormonde SE, Craig JP** : Randomised double-masked placebo-controlled trial of the cumulative treatment efficacy profile of intense pulsed light therapy for meibomian gland dysfunction. *Ocul Surf* 18 : 286-297, 2020.
- 9) **Piyacomn Y, Kasetsuwan N, Reinprayoon U, Satitpitakul V, Tesapirat L** : Efficacy and safety of intense pulsed light in patients with meibomian gland dysfunction-a randomized, double-masked, sham-controlled clinical trial. *Cornea* 39 : 325-332, 2020.
- 10) **Dell SJ** : Intense pulsed light for evaporative dry eye disease. *Clin Ophthalmol* 20 : 1167-1173, 2017.

CQ-29 マイボーム腺機能不全患者に thermal pulsation therapy は有効か？

(糸川貴之, 堀 裕一)

推奨提示

Thermal pulsation therapy はマイボーム腺機能不全患者の自覚症状および他覚所見(マイボーム腺開口部・周囲所見, meibum の質, 涙液層破壊時間)を改善するが, 現在国内では保険適用がないことを考え, 実施することを弱く推奨する。

推奨の強さ

「実施する」ことを弱く推奨する

投票結果: 「実施する」ことを弱く推奨する

6 人/6 人(100%) (COI のある 6 人は投票から除外)

CQ に対するエビデンスの強さ

B(中): 効果の推定値に中程度の確信がある

推奨作成の経過

Thermal pulsation therapy (LipiFlow®, Johnson & Johnson Vision) を評価した RCT は 8 篇^{1)~8)}あり, 5 篇^{1)~5)}が温罨法, 1 篇⁷⁾が抗菌薬経口投与, 1 篇⁸⁾がインテグリン拮抗薬(lifitegrast®)点眼との比較であった。白内障手術前に LipiFlow® を行った 1 篇⁶⁾では MGD 患者だけでなく非 MGD 患者も対象に含まれていた。LipiFlow® の施行回数はいずれの報告においても 1 回であり, 治療時間は 12 分間であった。自覚症状は 8 篇のうち 4 篇¹⁾²⁾⁴⁾⁶⁾で改善がみられた。Plugging は 4 篇のうち 2 篇⁴⁾⁶⁾で有意な改善がみられた。Meibum の質は 5 篇のうち 3 篇¹⁾⁴⁾⁶⁾で改善がみられた。BUT は 7 篇のうち 2 篇⁴⁾⁶⁾で改善がみられた。角結膜上皮障害は 5 篇のうち 1 篇⁶⁾で改善がみられた。有害事象は 6 篇^{1)3)~5)7)8)}で検討され, 2 篇⁵⁾⁸⁾では有害事象がなく, 残りの 4 篇¹⁾³⁾⁴⁾⁷⁾では軽微なものがあつた。MGD の重症度や RCT の対照群における治療法の設定に統一性がなくエビデンスの強さを B とした。

我が国において LipiFlow® は医療機器として 2019 年に承認されている。2021 年現在, LipiFlow® は保険収載されておらず自費診療として行われている。上記のことから推奨の強さは「実施することを弱く推奨する」とした。

SR レポートのまとめ

本 CQ では MGD の治療法としての thermal pulsation therapy (LipiFlow®) の有効性について自覚症状, マイボーム腺開口部・周囲所見, meibum の質, BUT, 角結膜上皮障害および有害事象を主な評価項目として SR を行った。

LipiFlow® を使用した RCT は 8 篇あつた。内訳として対照群が温罨法であつたものが 5 篇^{1)~5)}, 抗菌薬の経口投与が 1 篇⁷⁾, インテグリン拮抗薬点眼が 1 篇⁸⁾であつた。残りの 1 篇では白内障手術予定の患者が LipiFlow® 施行群と非施行群に無作為に振り分けられた。

対照群が温罨法の 5 篇のうち 1 篇³⁾は LipiFlow® を施行した眼にも温罨法と眼瞼清拭を, 1 篇⁵⁾は眼瞼清拭のみを行っていた。対照眼は 4 篇^{1)~3)5)}が温罨法と眼瞼清拭を, 1 篇⁴⁾が温罨法のみを行っていた。自覚症状は 5 篇^{1)~5)}すべてで LipiFlow® 施行後に有意な改善がみられた。対照群に対しては 3 篇¹⁾²⁾⁴⁾で有意な改善がみられた。Plugging については 3 篇²⁾⁴⁾⁵⁾で検討しており, LipiFlow® 施行前に比較して有意に改善した。温罨法群との比較は 2 篇²⁾⁴⁾で行われ, 1 篇⁴⁾で LipiFlow® 群のほうが有意な改善がみられた。Meibum の質は 4 篇^{1)3)~5)}のうち 3 篇¹⁾⁴⁾⁵⁾で LipiFlow® 施行後に有意な改善がみられた。温罨法と比較した 4 篇^{1)3)~5)}のうち 2 篇¹⁾⁴⁾で LipiFlow® 群のほうが有意な改善がみられた。BUT に関しては 4 篇^{2)~5)}のうち 3 篇^{3)~5)}で LipiFlow® 施行後に有意な改善がみられた。温罨法と比較した 3 篇²⁾⁴⁾⁵⁾のうち 1 篇⁴⁾で LipiFlow® 群のほうが有意な改善がみられた。角結膜上皮障害については両群に有意な差はなかった。

白内障手術前に LipiFlow® を施行した報告は 1 篇⁶⁾あり, 自覚症状, plugging, meibum の質, BUT, 角膜上皮障害ともに LipiFlow® 施行群のほうが有意に改善していた。抗菌薬の経口投与を対照群とした報告では自覚症状のみ LipiFlow® のほうが有意な改善がみられた⁷⁾。インテグリン拮抗薬点眼を対照群とした報告では⁸⁾, インテグリン拮抗薬点眼群のほうが自覚症状と眼瞼の充血が有意に改善した。

有害事象については, 8 篇のうち 6 篇^{1)3)~5)7)8)}で検討されており, 2 篇⁵⁾⁸⁾では有害事象がなく, 残りの 4 篇¹⁾³⁾⁴⁾⁷⁾では LipiFlow® 施行直後の眼不快感が主な事象であり, 重篤なものはなかった。

LipiFlow® は従来の治療に比べて自覚症状および他覚所見を有意に改善させるため, MGD の治療の選択肢として提案する。また, 適応については meibum の質やマイボーム腺形態変化が軽度で MGD の罹患期間が短い症例に対してより効果があるとする報告もあり¹⁾⁵⁾⁶⁾⁹⁾, 症例を適切に選択することで LipiFlow® による治療効果が高まる可能性もある。

文 献

- 1) Blackie CA, Coleman CA, Holland EJ: The sustained effect(12 months) of a single-dose vectored thermal pulsation procedure for meibomian gland dysfunction and evaporative dry eye. Clin Ophthalmol 10: 1385-1396, 2016.
- 2) Finis D, Hayajneh J, König C, Borrelli M,

- Schrader S, Geerling G** : Evaluation of an automated thermodynamic treatment(LipiFlow[®])system for meibomian gland dysfunction : a prospective, randomized, observer-masked trial. *Ocul Surf* 12 : 146-154, 2014.
- 3) **Kasetsuwan N, Suwajanakorn D, Tantipat C, Reinprayoon U** : The efficacy between conventional lid hygiene and additional thermal pulsatile system in meibomian gland dysfunction patients treated with long-term anti-glaucoma medications in a randomized controlled trial. *Clin Ophthalmol* 14 : 2891-2902, 2020.
- 4) **Lane SS, DuBiner HB, Epstein RJ, Ernest PH, Greiner JV, Hardten DR**, et al : A new system, the LipiFlow, for the treatment of meibomian gland dysfunction. *Cornea* 31 : 396-404, 2012.
- 5) **Zhao Y, Veerappan A, Yeo S, Rooney DM, Acharya RU, Tan JH**, et al : Collaborative Research Initiative for Meibomian gland dysfunction (CORIM) : Clinical trial of thermal pulsation(LipiFlow)in meibomian gland dysfunction with pre-treatment meibography. *Eye Contact Lens* 42 : 339-346, 2016.
- 6) **Park J, Yoo YS, Shin K, Han G, Arita R, Lim DH**, et al : Effects of lipiflow treatment prior to cataract surgery : a prospective, randomized, controlled study. *Am J Ophthalmol* 230 : 264-275, 2021.
- 7) **Hagen KB, Bedi R, Blackie CA, Christenson-Akagi KJ** : Comparison of a single-dose vectored thermal pulsation procedure with a 3-month course of daily oral doxycycline for moderate-to-severe meibomian gland dysfunction. *Clin Ophthalmol* 12 : 161-168, 2018.
- 8) **Tauber J** : A 6-week, prospective, randomized, single-masked study of lifitegrast ophthalmic solution 5% versus thermal pulsation procedure for treatment of inflammatory meibomian gland dysfunction. *Cornea* 39 : 403-407, 2020.
- 9) **Arita R, Fukuoka S, Kawashima M** : Proposed algorithm for management of meibomian gland dysfunction based on noninvasive meibography. *J Clin Med* 10 : 2020.

CQ-30 マイボーム腺機能不全患者に probing は有効か？

(加治優一, 田 聖花)

推奨提示

閉塞性マイボーム腺機能不全に対しての probing は、自覚症状を改善するものの、マイボーム腺開口部所見、meibum grade、涙液層破壊時間、角結膜上皮障害などの改善には乏しく、また侵襲的な治療であることを考え、実施しないことを弱く推奨する。

推奨の強さ

「実施しない」ことを弱く推奨する

投票結果：「実施しない」ことを弱く推奨する

12 人/12 人(100%)

CQ に対するエビデンスの強さ

D(非常に弱い)：効果の推定値がほとんど確信できない

推奨作成の経過

Cochrane, PubMed, 医中誌 Web から、meibomian gland dysfunction, probe, probing を検索ワードとし、clinical trial(trials), random のキーワードで研究デザインが RCT であるものを検索した。該当したものは 2 篇のみであった¹⁾²⁾。いずれも probing 以外の治療を組み合わせたレジメンを採用しており、probing のみの有無で比較した研究は、我々が調べる限りなかった。2 篇のいずれにおいても、probing は自覚症状の改善に有用であると報告されているものの、エビデンスを構築できるほどの研究はなされていない。また、マイボーム腺開口部や眼瞼縁の所見、meibum grade、BUT、角結膜上皮障害などの改善には乏しかった。治療そのものが侵襲的であること、複数回繰り返し行う必要があること、保険適用がないことなどから、積極的に推奨されるものではないと結論した。RCT ではないが質の高い研究報告においても同様の結果であった^{3)~5)}。

SR レポートのまとめ

採用した 2 篇の RCT¹⁾²⁾のほか、RCT ではないものの、質の高い研究報告^{3)~5)}も含めて検討を行った。いずれも対象は oMGD であった。

マイボーム腺の probing は、マイボーム腺開口部の閉塞解除を目的とした治療法で、2010 年に Maskin によって初めて報告された⁶⁾。この治療によって涙液油層が改善され、自覚症状が改善するとされているが、Maskin の報告も含め、後ろ向き研究や uncontrolled study が多い。また、controlled study は Kheirkhah らのもの¹⁾と Huang らのもの²⁾の 2 篇が存在するが、いずれも probing

以外の治療を組み合わせたレジメンを採用しており、probing の有無のみを比較した研究は、我々が調べる限りなかった。

Kheirkhah ら¹⁾は、① probing のあとに抗菌薬と副腎皮質ステロイド含有の眼軟膏を使用する群、② probing のあとにデキストランなどを含有の潤滑剤軟膏を使用する群、③ probing せずに潤滑剤軟膏を使用する群を設定し、自覚症状、BUT、角結膜上皮障害、眼瞼縁血管拡張、meibum の変化を各群において probing 前と 1 か月後で比較したところ、probing を行った ① 群と ② 群ではともに自覚症状の有意な改善がみられたとしている。また、BUT やその他の所見には変化がなかった。本研究において ① 群のほうが改善度が高かったが、これは probing 後の副腎皮質ステロイドによる消炎効果が影響した可能性があり、probing の効果のみを評価できていないといえる。

Huang ら²⁾は IPL 群、probing 群、IPL+probing 群の 3 群で、治療前後の自覚症状、BUT、角結膜上皮障害、meibum の質、眼瞼縁所見の比較を行い、IPL+probing 群において自覚症状、BUT、meibum の質および眼瞼縁血管拡張の改善度が、IPL あるいは probing 単独群よりも高かったと報告している。Probing 単独群も治療前と比較し評価項目すべてにおいて改善がみられたとしているが、probing のみの RCT とはなっていない。また、MGD の病態には涙液油層量だけでなく、マイボーム腺の炎症や導管内の細菌リパーゼ活性も関与していると考えられていることから、probing だけでは効果が限定的であると考察している。

Ma ら³⁾は probing と 0.1%フルオロメトロン点眼を併用した群と 0.1%フルオロメトロン点眼のみを行った群を比較している。Probing を行った群は meibum の質、眼瞼縁の炎症所見、BUT の改善を認めた。しかしながら 0.1%フルオロメトロン点眼単独群においても所見の改善を認めており、probing のみの効果を評価できない。

Incekalan ら⁴⁾は従来の MGD 治療(温罨法、マッサージ、眼瞼清拭、人工涙液および抗菌薬の点眼、 ω -3 およびアジスロマイシン内服)を行った群と、従来の治療に加えて probing を行った群を比較している。その結果、probing 追加群においては、BUT、Schirmer 値、マイボーム腺からの分泌しやすさ、meibum の質が probing 施行前よりも改善していた。しかし、従来の治療のみを行った対照群と比較して probing 追加群での改善度が有意に高いことは示せておらず、probing 単独の効果を判定することには限界がある。

Sik Sarman ら⁵⁾は MGD 症例に probing を行い、自覚症状、BUT の延長、眼瞼縁炎症所見の改善があったと報告している。しかしながら MGD の診断基準が不明瞭であるうえに治療前の状態との比較であり、対照群を設定していない。さらに術後に抗菌薬、副腎皮質ステロイ

ド、人工涙液の点眼を行っているため、probing 自体の治療効果を判定することには限界がある。

Probing の処置中に眼瞼縁およびマイボーム腺開口部より出血を認めることはあるが、止血には特別な処置は必要なかった。処置後の合併症はあげられていなかった。

文 献

- 1) **Kheirkhah A, Kobashi H, Girgis J, Jamali A, Ciolino JB, Hamrnh P** : A randomized, sham-controlled trial of intraductal meibomian gland probing with or without topical antibiotic/steroid for obstructive meibomian gland dysfunction. *Ocul Surf* 18 : 852-856, 2020.
 - 2) **Huang X, Qin Q, Wang L, Zheng J, Lin L, Jin X** : Clinical results of intraductal meibomian gland probing combined with intense pulsed light in treating patients with refractory obstructive meibomian gland dysfunction : a randomized controlled trial. *BMC Ophthalmol* 19 : 211, 2019.
 - 3) **Ma X, Lu Y** : Efficacy of intraductal meibomian gland probing on tear function in patients with obstructive meibomian gland dysfunction. *Cornea* 35 : 725-730, 2016.
 - 4) **Incekalan TK, Harbiyeli II, Yagmur M, Erdem E** : Effectiveness of intraductal meibomian gland probing in addition to the conventional treatment in patients with obstructive meibomian gland dysfunction. *Ocul Immunol Inflamm* 27 : 1345-1351, 2019.
 - 5) **Sik Sarman Z, Cucen B, Yuksel N, Cengiz A, Caglar Y** : Effectiveness of intraductal meibomian gland probing for obstructive meibomian gland dysfunction. *Cornea* 35 : 721-724, 2016.
 - 6) **Maskin SL** : Intraductal meibomian gland probing relieves symptoms of obstructive meibomian gland dysfunction. *Cornea* 29 : 1145-1152, 2010.
-

第5章 公開後の取り組み

I 公開後の組織体制

組織名称	公開後の対応
ガイドライン統括委員会	診療ガイドラインの普及、活用、重要なエビデンスが出ていないかのチェックを行う。
ガイドライン作成グループ	診療ガイドラインの普及、活用、重要なエビデンスが出ていないかのチェックを行う。
システマティックレビューチーム	診療ガイドラインの普及、活用、重要なエビデンスが出ていないかのチェックを行う。

II 導 入

要約版の作成	要約版の作成は未定。
多様な情報媒体の活用	日本眼科学会雑誌，ならびに日本眼科学会，日本角膜学会とドライアイ研究会のホームページにて掲載する予定。
診療ガイドライン活用の促進因子と阻害因子	関連学会・研究会(日本眼科学会，日本角膜学会，ドライアイ研究会)を通じて日常診療への導入と活用促進を図る。

III 有効性評価

評価方法	具体的方針
関連学会・研究会(日本眼科学会，日本角膜学会，ドライアイ研究会)での使用状況の調査	アンケート調査など。

IV 改 訂

項目	方針
実施時期	5年後をめぐりに加筆する。重要なエビデンスが出た場合には，改訂を検討する。
実施方法	今回の診療ガイドラインに対する評価を受けて決定する。
実施体制	診療ガイドライン統括委員会，ガイドライン事務局，治療ガイドライン作成グループ，システマティックレビューチームを再編成する。