

# 日本のドライアイの定義と診断基準の改訂(2016年版)

ドライアイ研究会, ドライアイの定義および診断基準委員会<sup>†</sup>

## I 背景

2006年にドライアイ研究会がドライアイの定義と診断基準を改訂してから10年が経過した<sup>1)</sup>. この10年の間のドライアイの臨床および基礎研究の進歩は目を見張るものがあり, 我が国は其中でも世界をリードしてきたといっても過言ではない. 研究の発展にはドライアイの概念と診断基準の統一が必須であることは論を俟たず, 2006年のドライアイ診断基準の発表がある程度寄与したことは大変喜ばしい. 今回, ドライアイの定義と診断基準を改訂することとなった. その理由は, この10年のドライアイ研究の進歩と国際的な状況の変化があり, 本稿ではその点について概説する.

## II BUT 短縮型ドライアイの概念と 涙液層の安定性の重要性

この10年のドライアイ臨床研究の大きな進歩の一つは, いわゆる涙液層破壊時間(tear film break-up time: BUT)短縮型ドライアイに関する知見が多く集まってきたことにある. BUT 短縮型ドライアイは, 「BUT が短く, ドライアイの自覚症状を有するが, 涙液分泌や角結膜上皮はほぼ正常なもの」と定義されると思われる. BUT 短縮型ドライアイの最初の報告は20年以上前に遡るが<sup>2)</sup>, この10年の本疾患の研究の進歩は目覚ましい. これらの報告を総括すると, 「BUT 短縮型ドライアイは, 古典的ドライアイと同じくらいの眼不快感と視機能異常をもたらす」ということができる(表1). 従来のドライアイ診断基準では, このBUT 短縮型ドライアイは, 「ドライアイ

表1 涙液層破壊時間(BUT)短縮型ドライアイに関する知見

BUT 短縮型ドライアイでは,
・眼の疲れの大きな原因となる <sup>2)</sup>
・アレルギー性結膜炎の合併が多い <sup>2)</sup>
・比較的若年者に多い <sup>11)</sup>
・実用視力が低下する <sup>12)</sup>
・高次収差が増加する <sup>13)</sup>
・涙液減少型ドライアイと同様の眼不快感と視機能異常をもたらす <sup>4)14)</sup>
・分泌型ムチンおよび膜型ムチンの発現が減少する <sup>14)</sup>

疑い」に分類される. しかし自覚症状が同等であれば, 通常のドライアイと同じく治療の必要があることから, この両者を同じように扱ったほうがよいのではないかと考えられるに至った. さらにこのBUT 短縮型ドライアイが, 我が国におけるドライアイの多くの割合を占めることが示されてきた<sup>3)4)</sup>(図1).

BUT 短縮型ドライアイに対する理解が深まるにつれ, 涙液層の安定性の低下こそがドライアイの本質であるという概念が広まっていった. 涙液層の安定性は, 涙液量, 涙液の質, 角結膜上皮の状態, 眼瞼の状態など数多くの因子によって決まる. その上流の原因が何であるにしても, 涙液層の安定性が損なわれて自覚症状(眼不快感もしくは視機能異常)が生じたものはドライアイと考えるのが適切である, というのが今回の改訂の基本的な考えである.

†: ドライアイ研究会, ドライアイの定義および診断基準委員会

委員: 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)  
渡辺 仁(関西ろうさい病院眼科)  
天野 史郎(井上眼科病院)  
大橋 裕一(愛媛大学)  
木下 茂(京都府立医科大学感覚器未来医療学)  
下村 嘉一(近畿大学医学部眼科学教室)  
高村 悦子(東京女子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)  
西田 幸二(大阪大学大学院医学系研究科眼科学教室)  
濱野 孝(ハマノ眼科)  
村戸ドール(慶應義塾大学医学部眼科学教室)  
山田 昌和(杏林大学医学部眼科学教室)  
坪田 一男(慶應義塾大学医学部眼科学教室)

転載問合せ: ドライアイ研究会 〒107-0062 東京都港区南青山2-26-35 8階



図 1 オフィスワーカーにおけるドライアイとその中に占める BUT 短縮型ドライアイの比率。  
(文献 4 より許可を得て転載のうえ改変)

表 2 2016 年ドライアイの定義と診断基準

#### ドライアイの定義

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

#### ドライアイの診断基準

- 1, 2 の両者を有するものをドライアイとする
1. 眼不快感、視機能異常などの自覚症状
  2. 涙液層破壊時間(BUT)が 5 秒以下

### Ⅲ 新しいドライアイの定義

上述の背景のもと、ドライアイの定義および診断基準は表 2 のように改められた。以下に今回の改訂のポイントを解説する。

#### 1. 涙液層の安定性の評価：BUT 測定の重要性

涙液層の安定性の指標として BUT 測定の重要性が強調された。涙液層の安定性の評価にはいくつかの方法があり、測定方法もいわゆる“non-invasive BUT”もあるが、広く臨床に用いられているフルオレセイン染色による測定が採用され、カットオフ値としては従来どおり 5 秒以下を陽性とした。BUT 測定にあたっては、涙液量を変えないように涙液を染色することが重要であり、瞬目後にいわゆる dark spot が出現するまでの時間を 3 回測定し、その平均値を代表値として採用することもこれまでと変わらない(文末「BUT 測定法」参照)。今回の改訂には含まれていないが、涙液層の破壊パターンを動的に評価することで涙液層の安定性低下の原因を探る眼表面の層別診断(tear film oriented diagnosis : TFOD)、およびそれをもとに治療法を決定する眼表面の層別治療(tear film oriented therapy : TFOT)の有用性が我が国の研究者を中心に提唱されており(図 2)、今後のドライアイ診療での重要性が考えられている<sup>5)</sup>。フルオレセインを用いた BUT 測定はこの TFOD と組み合わせて行ううえでも有用と考えられる。また、BUT のカットオフ値については、今後の検討によって変わる可能性も残され

ていることを付記しておく。

#### 2. 涙液分泌量は診断基準に含まれない

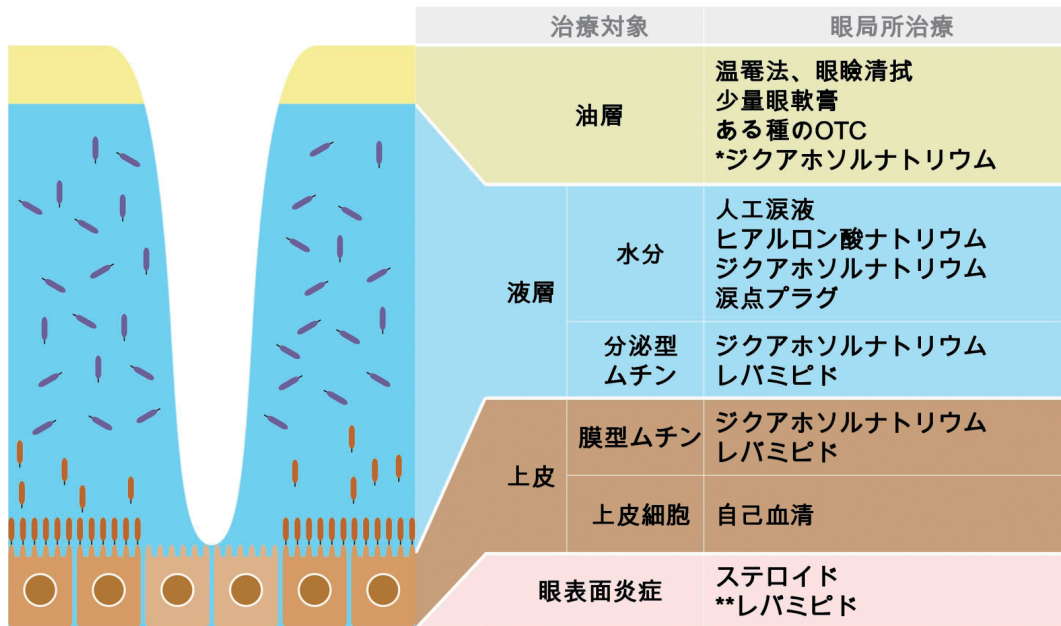
Schirmer 試験は、涙液分泌量の評価法として長い間広く用いられてきたが、今回の診断基準には含まなかった。これは Schirmer 試験の再現性が低いことに加えて、ドライアイ診断における感度が必ずしも高くないことが考慮された結果である。また、Schirmer 値の低下は、BUT の異常に反映されることも関係している。図 3 は、ドライアイ患者における Schirmer 値と BUT の散布図であるが、Schirmer 試験陽性者(≤5 mm)の割合に比べて BUT 検査陽性者の割合はずっと高い<sup>4)5)</sup>。また、BUT が正常で Schirmer 試験が陽性であるドライアイ患者はほとんどおらず(4.6%)、ドライアイの診断をつけるうえで Schirmer 試験を行う必要性は低い<sup>4)~6)</sup>。図 3 の結果は日本のオフィスワーカーを対象とした結果であるが、別の報告でも同様の傾向が示されており、ドライアイ患者全体からみても涙液分泌量は正常で BUT が短縮しているタイプが多いと考えられる<sup>7)</sup>。ただし、ドライアイの原因を探るうえで涙液分泌低下を伴うかどうかの判定における Schirmer 試験の意義は残されている。

#### 3. 角結膜障害も診断基準に含まれない

この点は今回の改訂で最も大きい変化と思われる。従来は、フルオレセイン、ローズベンガル、リサミンググリーンいずれかを用いた染色試験で陽性(9 点満点で 3 点以上)であることがドライアイの確定診断に必要であったが、今回の改訂ではこの項目が外された。その理由は、上皮障害を有さない BUT 短縮型ドライアイが上皮障害を有する古典的なドライアイとほぼ同等の眼不快感、視機能異常をもたらすことが明らかとなったためであり、上皮障害の有無にかかわらず涙液層の不安定化と自覚症状を示す例は治療の適応となると考えられたためである。ただし Sjögren 症候群の診断には、従来どおり Schirmer テスト I 法による涙液分泌機能の検査とフルオレセイン、ローズベンガルのいずれかを用いた角結膜染色試験が必要であることに変わりはなく、ドライアイのサブタイプとしての涙液減少型ドライアイの診断のため、これまで



# TFOT (Tear Film Oriented Therapy)



\*ジクアホソルナトリウムは、脂質分泌や水分分泌を介した油層伸展促進により涙液油層機能をもつめる可能性がある

\*\*レバミピドは抗炎症作用によりドライアイの眼表面炎症を抑える可能性がある

Copyright© 2012 Dry Eye Society All Right Reserved

図 2 Tear film oriented therapy (TFOT) 概念図。

(ドライアイ研究会ホームページ <http://www.dryeye.ne.jp/tfot/index.html> より許可を得て転載)

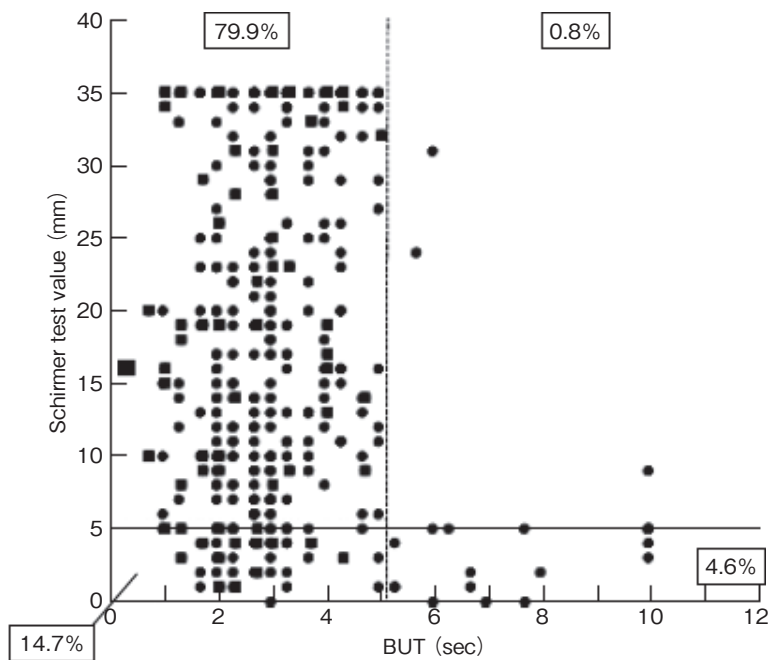


図 3 オフィスワーカーにおける Schirmer 値と BUT の散布図。

(文献 5 より許可を得て転載)

述べたドライアイの診断基準とは分けて考えるべきである。

#### 4. 「疑い例」がなくなった

もう一つの大きな変化は、従来の「ドライアイ確定例」

と「ドライアイ疑い例」の区別がなくなったことである。その理由の一つは、上述のように従来「疑い例」であった BUT 短縮型ドライアイがドライアイであると規定されたことに起因する。世界的にみても「疑い例」をドライアイ

診断に含めている例はなく、国際的な考えに合わせるといふ側面もある。従来の「疑い例」の根底には、「従来の検査法では検出できない異常がある可能性を考慮する」という考えがあったが、この10年の進歩によってその余地が減ったという側面もある。

#### IV 今回の改訂がもたらすもの

今回の改訂がドライアイ診療にもたらす変化にはどのようなものが考えられるであろうか？ まず涙液層の安定化をもたらす治療が重要視されることは確実と思われる。涙液層の安定化を規定する要素は多岐にわたっているが、その因子についての検討も大きく進歩しており、今後はその因子の見極めとそれに対応した治療法の選択が進んでいくと考えられる。言い換えれば、「ドライアイといえば××」といったワンパターンの治療ではなく、ドライアイをもたらす原因に応じて治療法を選択する時代が来ているといえることができる。

このようなドライアイ治療のアプローチを可能としたのは間違いなく、我が国におけるドライアイ治療法の選択肢の増加にある。この10年の間に日本に限ってもジクアホソルナトリウム(商品名:ジクアス<sup>®</sup>)とレバミピド(ムコスタ<sup>®</sup>)が上市された。この2つの点眼薬はいずれもムチン分泌促進作用を持つが、本質的な作用は大きく異なっている。これらに加えて従来からの人工涙液、ヒアルロン酸製剤、副腎皮質ステロイド点眼、さらに涙点プラグや涙点閉鎖といった外科的治療も含めるとドライアイ治療法の選択肢は大きく増えた。今後は、涙液層の各コンポーネント、すなわち油層、涙液量、分泌型ムチン、膜型ムチン、角結膜上皮、それらに関係する炎症や環境因子に対する選択的アプローチ、すなわちTFOTが整備されていくことが予想される。

今回の改訂でも、自覚症状は診断基準の一つとして重要性が再確認された。ドライアイにおいては、他覚所見と自覚症状の間に乖離があることはよく知られており、その理由の一つとして角膜侵害受容体や知覚神経系の関与が話題となっている。例えば、角結膜上皮や涙液層に異常がなくても強い疼痛を訴える例も散見され、こうした際には神経因性疼痛(neuropathic pain)などとの関連も指摘されている<sup>8)9)</sup>。ドライアイ症状を軽減させることが最大の治療目的であることは疑いがなく、今後はこうした知覚系からのアプローチも大きな治療ターゲットとなると予想される。

今回の改訂で大きく取り上げられたBUT短縮型ドライアイは、世界的にみるとまだ独立した疾患カテゴリーとして認知されているとはいえない。欧米ではドライアイを「涙液減少型」と「蒸発亢進型」に大別する考え方が支配的であり、BUT短縮型ドライアイは後者に含まれると考える研究者もいる。また、BUTの短縮を蒸発亢進型ドライアイの代表とされるマイボーム腺機能不全と結び

表3 Asia Dry Eye Societyによるドライアイの定義<sup>5)</sup>

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

つけて解釈する考えもあり、これらの混乱の解決は今後の研究の発展を待たなくてはならない。さらに、欧米においてはドライアイの原因として重視されている「炎症」と「涙液浸透圧亢進」が、日本のドライアイの考えとどのように融合されていくかも大きな課題である<sup>10)</sup>。

#### V 世界の趨勢

1995年に我が国で初めてのドライアイ定義、診断基準が定められてから20年余りが経過し、ドライアイ診療をめぐる状況は大きく変わった。ドライアイという言葉があまり知られていなかった時代から、大半の患者がドライアイについて何かしらの知識を有する時代が変わり、患者側の意識も大きく変化した。また、上述のようにドライアイ治療オプションも大きく増えた。1995年にヒアルロン酸点眼が市場に出てから20年が経過したタイミングで今回の改訂がなされたことは大変興味深い符合である。

世界的にみてもこの10年のドライアイ研究の変化は大変大きいものがある。2007年にはアメリカ、日本、ヨーロッパのドライアイ専門家のコンセンサス形成を目的としたワークショップ(Dry Eye Workshop, 通称DEWS)の検討結果が発表されたが<sup>10)</sup>、ごく最近その改訂版であるDEWS IIの内容が発表された。欧米では、炎症や涙液浸透圧の上昇がドライアイの原因として重視されているが、我が国においては涙液層安定性の低下が重視されている点が相違している。さらにアジアに目を向けると、2015年に日本、中国、韓国のドライアイ研究者からなるAsia Dry Eye Society(ADES)が結成され、その合意に基づくドライアイの定義が発表された<sup>5)</sup>(表3, 図4)。今回の我が国におけるドライアイの定義と診断基準は、ADESの考えと基本的に一致しており、日本のみならずアジアにおけるドライアイの概念の合意が形成されたことを意味する。ADESは近年、他のアジア諸国も加えて発展を続けている。疫学的な検討によれば、ドライアイの有病率は西欧諸国に比べてアジア諸国でより高いことが示唆されており、今後はアジアがドライアイ研究の主体となっていくことが期待されている。今回の日本でのドライアイの定義、診断基準の改訂が、さらなるドライアイ研究の発展につながることを強く期待される。

#### 付記「BUT測定法」

BUT測定ならびに涙液層の動態の観察においては、フルオレセイン染色を正しく行うことが重要である。特に重要なのが、もともと眼表面に存在する涙液の量

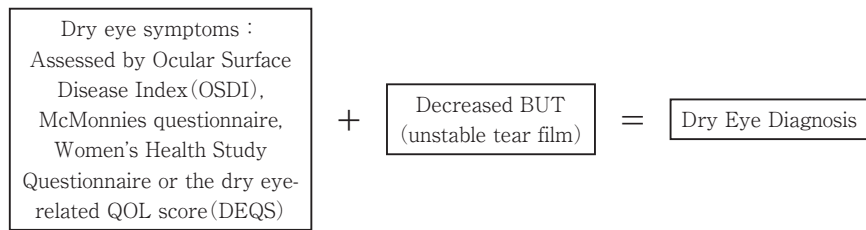


図 4 Asia Dry Eye Society によるドライアイ診断の考え方.

(文献5より許可を得て転載のうえ改変)

を変えないことであり、そのためには染色液の量を最小限に留めることが重要である。フルオレセイン染色試験紙を用いる方法の場合、試験紙の先端に生理食塩水などを滴下して濡らした後、試験紙を2、3回振って余分な水分を取る。その後、試験紙の先端の一部を瞼縁に軽く当て、何回か瞬目させてから観察を行う。点眼麻酔薬の使用、点眼瓶から眼表面への滴下、水分を過剰に含んだ状態での点入、痛みを伴う試験紙の接触などはすべて不適切である。試験紙を使用する以外にも、マイクロピペットその他の器具を用いて染色を行う方法もあるが、涙液の量と質を変えないように行うという原則は同じである。また測定においては、開瞼後からダークスポットが角膜上に生じるまでの時間を3回測定してその平均をとる。正確に計測するためにストップウォッチやメトロノームなどを使用することが望ましい。

#### 文 献

- 1) 島崎 潤; ドライアイ研究会: 2006年ドライアイ診断基準. あたらしい眼科 24: 181-184, 2007.
- 2) Toda I, Shimazaki J, Tsubota K: Dry eye with only decreased tear break-up time is sometimes associated with allergic conjunctivitis. *Ophthalmology* 102: 302-309, 1995.
- 3) Uchino M, Yokoi N, Uchino Y, Dogru M, Kawashima M, Komuro A, et al: Prevalence of dry eye disease and its risk factors in visual display terminal users: the Osaka study. *Am J Ophthalmol* 156: 759-766, 2013.
- 4) Yokoi N, Uchino M, Uchino Y, Dogru M, Kawashima M, Komuro A, et al: Importance of tear film instability in dry eye disease in office workers using visual display terminals: the Osaka study. *Am J Ophthalmol* 159: 748-754, 2015.
- 5) Tsubota K, Yokoi N, Shimazaki J, Watanabe H, Dogru M, Yamada M, et al: New perspectives on dry eye definition and diagnosis: a consensus report by the Asia Dry Eye Society. *Ocul Surf* 15: 65-76, 2017.
- 6) Tong L, Waduthantri S, Wong TY, Saw SM, Wang JJ, Rosman M, et al: Impact of symptomatic dry eye on vision-related daily activities: the Singapore Malay Eye Study. *Eye (Lond)* 24: 1486-1491, 2010.
- 7) Tong L, Chaurasia SS, Mehta JS, Beuerman RW: Screening for meibomian gland disease: its relation to dry eye subtypes and symptoms in a tertiary referral clinic in singapore. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 51: 3449-3454, 2010.
- 8) Galor A, Zlotcavitch L, Walter SD, Felix ER, Feuer W, Martin ER, et al: Dry eye symptom severity and persistence are associated with symptoms of neuropathic pain. *Br J Ophthalmol* 99: 665-668, 2015.
- 9) Rosenthal P, Borsook D: Ocular neuropathic pain. *Br J Ophthalmol* 100: 128-134, 2016.
- 10) The definition and classification of dry eye disease: report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye Workshop (2007). *Ocul Surf* 5: 75-92, 2007.
- 11) 山本雄士, 横井則彦, 東原尚代, 稲垣香代子, 藺村有紀子, 小室 青, 他: Tear film breakup time (BUT) 短縮型ドライアイの臨床的特徴. *日眼会誌* 116: 1137-1143, 2012.
- 12) Kaido M, Ishida R, Dogru M, Tsubota K: Visual function changes after punctal occlusion with the treatment of short BUT type of dry eye. *Cornea* 31: 1009-1013, 2012.
- 13) Koh S, Maeda N, Hori Y, Inoue T, Watanabe H, Hirohara Y, et al: Effects of suppression of blinking on quality of vision in borderline cases of evaporative dry eye. *Cornea* 27: 275-278, 2008.
- 14) Shimazaki-Den S, Dogru M, Higa K, Shimazaki J: Symptoms, visual function, and mucin expression of eyes with tear film instability. *Cornea* 32: 1211-1218, 2013.