

専門医のための

眼科診療クオリファイ

◆シリーズ総編集

大鹿哲郎 筑波大学

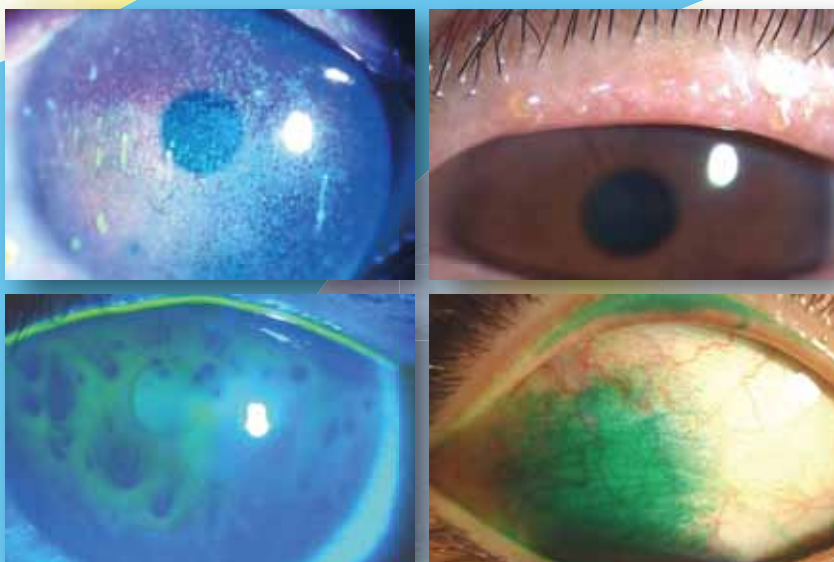
大橋裕一 愛媛大学

19

ドライアイ スペシャリストへの道

◆編集

横井則彦 京都市立医科大学



中山書店

序

眼科の外来診療を思い浮かべると、急性の眼疾患や視機能異常を主症状とする眼疾患を除けば、眼不定愁訴を訴える慢性の眼疾患が多くを占めるのではないだろうか。そして、後者の多くは、ドライアイや流涙症といった涙液関連疾患であり、なかでもドライアイは、外来受診患者数の約2割を占めるといわれる。ドライアイは、高齢化、生活習慣、生活環境の変化を背景に、増加の一途をたどるとともに、QOLが尊ばれる時代となり、適切な治療のニーズがますます高まっている。今や、快適な目で日常生活を送り、仕事に従事するうえで、ドライアイは重要な克服課題であるといえるだろう。

わが国において、ドライアイは、1995年に初めてその定義と診断基準が定められ、2006年には、眼不快感と視機能異常の症状をとり入れる形で定義と診断基準が改訂され、涙液と角結膜上皮の慢性疾患として理解されるようになった。そして、近年、BUT (tear film breakup time) の異常と強い眼症状を陽性所見とするドライアイの疑い例、すなわち、BUT短縮型ドライアイがわが国で注目されるに及んで、ドライアイの定義や診断基準のさらなる見直しの必要性が生じてきている。近年、ドライアイの診療・研究領域は、予想もしなかった速さで進歩しており、有病率の増加とともに、眼科医のみならず、企業や一般市民の高い関心を集めている。

以上のような背景のもと、本巻を編集させていただく機会を得、涙液・ドライアイの情報をすべて集めた、臨床と研究に役立つ本にすることを思い立った。本巻の構成は、ドライアイの階層構造そのものに基づいているため、今読んでいるところがドライアイの構築のどの部分の理解に役立つ情報なのかがわかるように仕組んである。しかも、それぞれの分野を新進気鋭のスペシャリストの先生がたにご執筆いただいた。先駆者によるいくつかの優れたドライアイの教科書がすでにあるが、ドライアイの長足の進歩に追従すべく、現在、議論されているトピックスまで貪欲に盛り込むよう努めた。2010年末以来、わが国において、世界初の点眼薬が二種類処方できるようになったこと、ドライアイの低侵襲検査においてわが国がリーダーシップをとっていることを考えると、この本によってドライアイの世界の最先端に触れていただけるのではないかと考えている。

涙液・ドライアイの分野は、涙液やティアフィルムの動態、あるいは、眼瞼と眼球表面の間の涙液の振る舞いを考えなければならないという意味において、動的な眼科学のフロンランナーといえるのではないだろうか。興味をもって、本書を読み進めていただき、それを日常診療で実践いただくことによって、おのずとスペシャリストへの道が開けていくに違いない。

執筆者を代表し、今後、わが国がドライアイ診療において世界のリーダーとなっていけることを信じて、意欲に満ちた若き研究者・臨床家へのバトンとしてこの本を捧げたいと思う。

2013年8月

京都府立医科大学大学院医学研究科視覚機能再生外科学（眼科学教室）／准教授
横井 則彦

19 ■ ドライアイ スペシャリストへの道 目次

1 初学者への道しるべ

初学者への道しるべ	横井則彦	2
-----------------	------	---

2 涙液層にかかわる眼組織と涙液層の層別機能

眼瞼縁の構造とそのとらえかた	山口昌彦	10
CQ Marx's line について教えてください	山口昌彦	14
涙腺の構造と機能 カコモン読解 19一般1	平山雅敏, 川北哲也	17
マイボーム腺の構造と機能 カコモン読解 21一般26 23一般8	小幡博人	24
涙液油層の構築とその機能	山田昌和	30
CQ リン脂質はマイボーム腺から分泌されていないって本当ですか?	山田昌和	32
涙液の組成	鈴木 崇	34
CQ lipocalin について教えてください	平山雅敏	38
ムチンの構造と機能 カコモン読解 20一般9	堀 裕一	41
表層上皮の構造と機能	伴 由利子	46
CQ 表層上皮のバリア機能はどのように維持されているのですか?	伴 由利子	50

3 涙液動態と病態とのかかわり

涙液の基礎分泌と反射性分泌	東原尚代	54
CQ 涙液分泌の加齢性変化について教えてください	東原尚代	56
CQ 睡眠中に涙は出ているのでしょうか? また、その組成は 起きているときと違うのでしょうか?	福田昌彦	58

カコモン読解 過去の日本眼科学会専門医認定試験から、項目に関連した問題を抽出し解説する“カコモン読解”がついています。(凡例: 21 臨床 30→第 21 回臨床実地問題 30 問, 19 一般 73→第 19 回一般問題 73 問)
試験問題は、日本眼科学会の許諾を得て引用転載しています。本書に掲載された模範解答は、実際の認定試験において正解とされたものとは異なる場合があります。ご了承ください。

CQ “クリニカル・クエスチョン”は、診断や治療を進めていくうえでの疑問や悩みについて、解決や決断に至るまでの考え方、アドバイスを解説する項目です。

涙液メニスカスの機能とその異常	杉田二郎	60
CQ 異所性涙液メニスカスの原因と眼表面に生じる影響について 教えてください	杉田二郎	63
涙液油層のターンオーバーとその異常	横井則彦	66
涙液のターンオーバーとその異常	山田昌和	69
CQ コンタクトレンズ装用眼の涙液のターンオーバーはどうなりますか？	山田昌和	72
ムチンのターンオーバー	堀 裕一	74
CQ ムチンの shedding とドライアイとの関連について教えてください	堀 裕一	76
CQ 涙液減少で眼脂が増えるのは、どうしてですか？	堀 裕一	78
CQ 糸状角膜炎のメカニズムについて教えてください カコモン読解 23一般33	谷岡秀敏	80
涙液の安定性とその維持機構	横井則彦	83
涙液減少と涙液動態	横井則彦	87

4 定義，診断基準，分類，疫学

ドライアイの考えかたにおける世界の動向—2007 Report of the International Dry Eye WorkShop (DEWS)	村戸ドール	92
日本のドライアイの定義と診断基準	島崎 潤	96
CQ 日本と欧米のドライアイの定義はどう違うのですか？ カコモン読解 22一般26	島崎 潤	101
ドライアイの分類	篠崎和美	103
マイボーム腺機能不全の定義と診断基準	有田玲子	107
Sjögren 症候群の診断基準	北川和子	111
CQ わが国での Sjögren 症候群の患者数，国際的な診断基準・共同研究の 現状について教えてください	北川和子	114
ドライアイの疫学	内野美樹	117
EV 大規模のドライアイの疫学調査から，どのようなことが わかっていますか？	内野美樹	122

5 一般外来検査

ドライアイ検査の手順 カコモン読解 19一般23	・ 園村有紀子	126
ドライアイの症状とクエッションア カコモン読解 21一般25 23一般23	坂根由梨	131
外眼部の視診	五藤智子	135
涙液メニスカスを指標とした涙液の量的評価	加藤弘明，横井則彦	138

CQ OCTで、どのような涙液の指標が得られますか？	中西 基	141
BUTの測定	堀 裕一	147
眼表面の上皮障害の評価	高 静花	150
CQ 薬剤性眼表面の障害とドライアイの鑑別法を教えてください		
カコモン読解 19 臨床 32	高 静花	153
CQ ブルーフリーフィルタを使うと、どうして結膜の上皮障害が見やすいのですか？	カコモン読解 21 臨床 17	高 静花 157
Schirmer テスト	西條裕美子	161
眼瞼縁の異常の評価	鎌尾知行	163

6 特殊検査

メニスコメトリ法	横井則彦	168
ストリップメニスコメトリ	オサマモハメドアリ イブラヒム	171
涙液クリアランステスト	小野眞史	175
CQ 涙液クリアランスの異常は、どのような疾患で生じますか？	小野眞史	178
涙液インターフェロメトリ	後藤英樹	182
マイボグラフィ	有田玲子	188
CQ マイボーム腺組織の破壊は、どのような状況や病態で起こるのでしょうか？	有田玲子	192
共焦点顕微鏡	村戸ドール	196
CQ HRTでマイボーム腺の異常はわかりますか？	久保田久世	203
涙液蒸発率測定	後藤英樹	206
涙液浸透圧測定	小島隆司	209
実用視力	海道美奈子	212
TSAS (tear stability analysis system)	五藤智子	215
高次収差解析	高 静花	218
CQ ドライアイの視機能異常の特徴について教えてください	高 静花	221

7 コア・メカニズムの考えかたと治療

涙液の安定性の低下を中心に置く日本のドライアイの考えかたとその治療	渡辺 仁	226
CQ ドライアイにヒアルロン酸点眼が奏効するメカニズムを教えてください	渡辺 仁	231
炎症を中心に置く米国のドライアイの考えかたとその治療	高橋 浩	233
EV シクロスポリン点眼の多施設スタディの結果について教えてください	木村健一, 横井則彦	238

CQ ステロイド点眼はドライアイの治療に有効なのでしょうか？	高橋 浩	241
点眼治療の種類	横井則彦	243
EV 自己血清点眼の効果	松本幸裕	248
EV ジクアホソルナトリウム点眼液の作用	松本幸裕	251
EV レバミピド点眼液の作用	横井則彦, 加藤弘明	254
眼鏡による治療	谷口紗織, 小川葉子, 坪田一男	256
サプリメントによる治療	川島素子	258
CQ オメガ3 脂肪酸とドライアイとの関係について 教えてください	井上佐智子, 川島素子	261

8 上流のリスクとその治療／涙液減少

涙液減少の原因	高村悦子	266
涙液減少眼でみられるさまざまな角膜上皮障害	鎌尾知行	269
ドライアイの内服治療	小野眞史	272
涙点プラグ	海道美奈子	275
CQ 液状涙道プラグについて、特徴と適応について教えてください	濱野 孝	281
外科的涙点閉鎖	渡辺 仁	283
CQ 外科的涙点閉鎖の適応とコツを教えてください	渡辺 仁	286
ドライアイの重症度別治療 カコモン読解 20 一般 24	小室 青	288

9 上流のリスクとその治療／蒸発亢進

マイボーム腺機能不全とその治療	小島隆司	294
CQ デモデックスは、マイボーム腺機能不全と関係があるのですか？	小島隆司	297
マイボーム腺炎角結膜上皮症	鈴木 智	299
兔眼、閉瞼不全によるドライアイ カコモン読解 23 臨床 13	渡辺彰英	301
ライフスタイルとドライアイ	戸田郁子	305
コンタクトレンズとドライアイの関連性	酒井利江子, 横井則彦	308
CQ ドライアイによりコンタクトレンズを教えてください	馬場雅樹, 横井則彦	313
コンタクトレンズ関連ドライアイの治療	土至田 宏	316
強膜レンズによるドライアイ治療	吉野健一	318

10 上流のリスクとその治療／瞬目時の摩擦亢進

結膜弛緩症とドライアイの関連	小室 青	324
----------------	------	-----

上輪部角結膜炎 カコモン読解 19 臨床 11	加藤浩晃	326
Lid-wiper epitheliopathy とその治療	白石 敦	329
糸状角膜炎の眼瞼下垂手術による治療	北澤耕司	332
Meige 症候群	細谷友雅	335

11 上流のリスクとその治療／眼表面上皮の水濡れ性低下

眼表面上皮の病的角化とその治療	高 静花	340
BUT 短縮型ドライアイの診断と治療	田 聖花	343

12 複合リスク

眼の加齢性変化とドライアイの関連	川島素子	348
性ホルモンとドライアイの関連	鈴木 智	353
全身疾患、全身薬とドライアイの関連	松葉沙織	355
CQ 抗コリン作用薬剤で涙液が減ることがあると聞きましたが、 どのような薬剤がありますか？	松葉沙織	358
点眼液とドライアイの関係	内野裕一	363
手術とドライアイの関連	原 修哉	366
LASIK とドライアイの関係について教えてください	戸田郁子	368

13 眼表面疾患とドライアイ

慢性移植片対宿主病とドライアイ	小川葉子	372
Stevens-Johnson 症候群、眼類天疱瘡とドライアイ	上田真由美, 外園千恵	376

文献* 381

索引 413

* “文献” は、各項目でとりあげられる引用文献、参考文献の一覧です。

マイボーム腺の構造と機能

マイボーム腺は脂質を分泌し、涙液の油層の供給源として重要である。この油層は、涙液の表面張力の低下、涙液の蒸発防止など、涙液が膜として安定であるために重要である。本項ではマイボーム腺の解剖と機能について概説する。

マイボーム腺の解剖

マクロ解剖：マイボーム腺は、瞼板腺とも呼ばれ、瞼板という密な結合組織の中に存在し、脂質を分泌する腺である（図1）。皮脂腺が特殊に分化したものと考えられるが、毛包に付属する皮脂腺とは異なり、独立した脂腺である。マイボーム腺は、瞼板の中を垂直に走る長い導管と多数の腺房からなる。導管の数は、上眼瞼で約30～40個、下眼瞼で約20～30個である。導管は眼瞼縁の睫毛より後方で開口する。瞼板は瞼結膜を介して眼球表面に接しており、眼球の形状に沿うように弯曲している（図2）。個々の腺の長さは、上眼瞼中

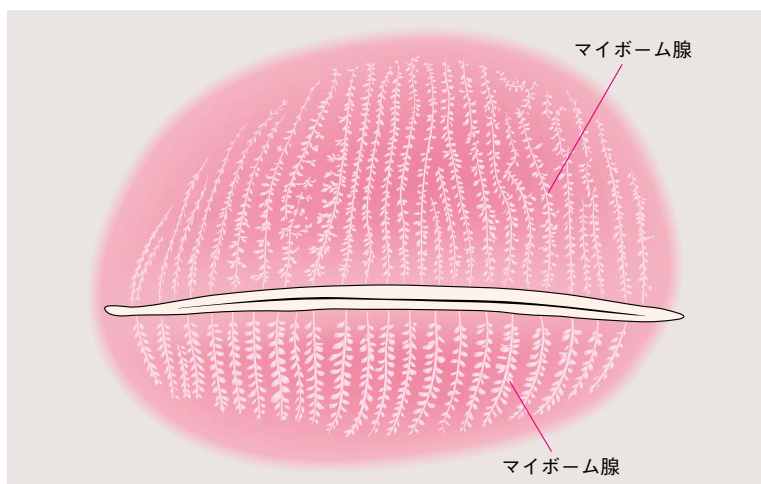


図1 マイボーム腺の解剖

マイボーム腺は瞼板の範囲に一致して分布する。上眼瞼のほうが下眼瞼より約2倍ボリュームがある。

(Knop E, et al : The international workshop on meibomian gland dysfunction : report of the subcommittee on anatomy, physiology and pathophysiology of the meibomian gland. Invest Ophthalmol Vis Sci 2011 ; 52 : 1938-1978.)

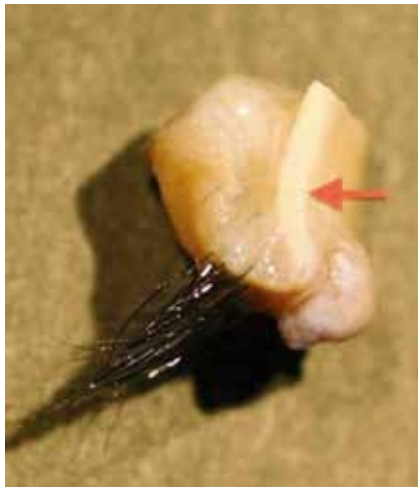


図2 上眼瞼のマクロ像

眼瞼は前葉と後葉に分かれるが、後葉、すなわち密な結合組織である瞼板の中にマイボーム腺は存在する。瞼板は、眼球の形状に沿って弯曲している（矢印）。

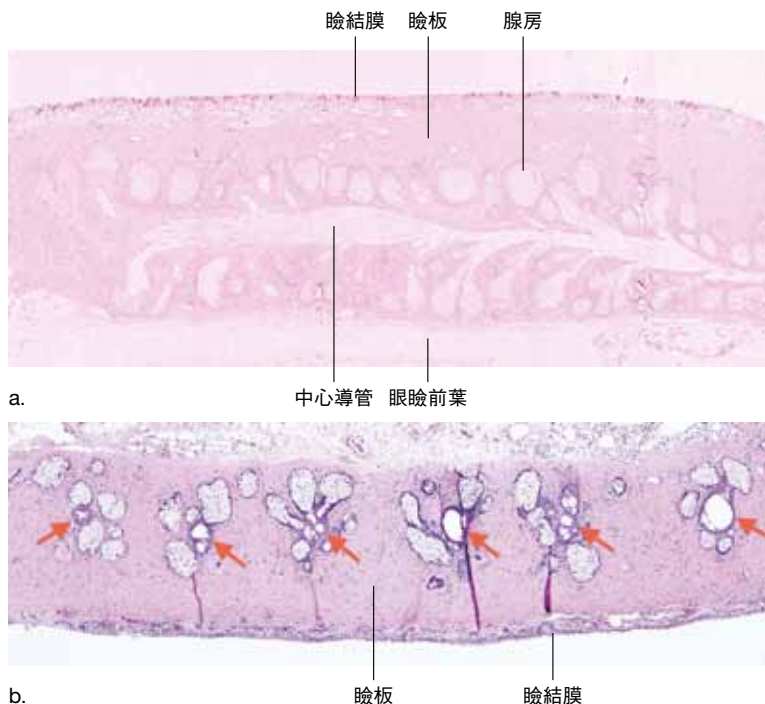


図3 マイボーム腺の組織像

a. 縦断像（PAS 染色，原倍率 10 倍）。マイボーム腺は、瞼板内をほぼ垂直に走行する。導管の位置は瞼板中央よりやや眼瞼前葉寄りである。

b. 横断像（HE 染色）。中心導管（矢印）はほぼ等間隔で存在し、導管の周囲に腺房が存在する。

PAS : periodic acid-Schiff
HE : hematoxylin-eosin (ヘマトキシリン-エオジン)

(b. 写真提供：九州大学病院眼科 吉川 洋先生。)

央で 5.5mm，下眼瞼で 2mm といわれており，上眼瞼のほうが 2 倍以上腺組織としてのボリュームがある。

組織：マイボーム腺は，腺房，小導管，中心導管，排出導管の四つからなる¹⁾。導管は瞼板内をほぼ垂直に走るが，その位置は瞼板中央よりやや眼瞼前葉寄りである（図 3a）。導管の横断面をみると，導管が等間隔で並び，腺房が導管を取り囲むように存在していることがわかる（図 3b）。

a. 腺房：脂質を含む多数の腺細胞からなり，球状で腺房の直径は

文献は p.383 参照。

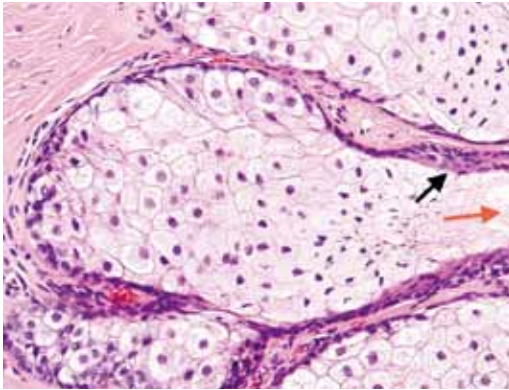


図4 マイボーム腺の腺房と全分泌 (HE 染色)

腺房は脂質を含む多数の腺細胞からなり、基底には一層に並んだ基底細胞がみられる。腺細胞は破裂し、全分泌形式で細胞質中の脂質が小導管に排出される (赤矢印)。小導管は数層の上皮からなる (黒矢印)。

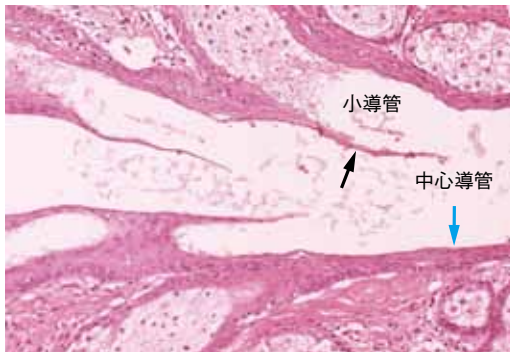


図5 マイボーム腺の小導管と中心導管 (HE 染色, 原倍率 50 倍)

小導管は中心導管に斜めの方向で開口しており、組織の棘が形成される (黒矢印)。導管上皮は、表皮に類似して角化型の重層扁平上皮である (青矢印)。

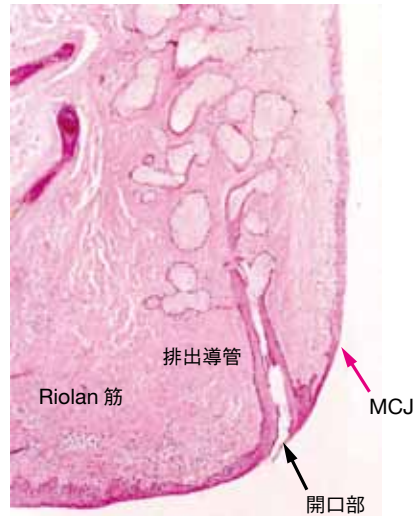


図6 マイボーム腺の排出導管と睑縁の構造 (HE 染色, 原倍率 11.5 倍)

睑縁に近い導管を排出導管という。導管の開口部の上皮は皮膚の表皮である (黒矢印)。開口部より後方には、表皮と睑結膜上皮との境界である粘膜皮膚移行部 (MCJ, 赤矢印) が存在する。睑縁には、Riolan 筋と呼ばれる横紋筋が存在する。

150～200 μm である。細胞質は脂質を豊富に含むため、HE (ヘマトキシリン-エオジン) 染色では明るくみえる (図4)。腺房の基底には一層に並んだ基底細胞がみられ、脂質を合成しながら分化・成熟する。基底細胞には基底膜があり、腺房を取り囲むように存在する。

b. 小導管：腺房から中心導管への移行部 (介在部) である (図4)。小導管は数層の重層扁平上皮からなり、中央導管に斜めの方向で開口している。斜めの角度がついていることから、組織の棘が形成される (図5)。内径は 30～50 μm である。

c. 中心導管：中心導管の上皮は角化型重層扁平上皮で、皮膚の表皮とほぼ同様の分化を示す (図5)。内径は 100～150 μm である。

d. 排出導管：睑縁のマイボーム腺開口部に近い導管は、排出導管

と呼ばれる。排出導管の近傍には、Riolan 筋と呼ばれる横紋筋が存在する。導管開口部の上皮は皮膚の表皮であり、開口部より後方に表皮と結膜上皮との境界である粘膜皮膚移行部（muco-cutaneous junction；MCJ）が存在する（図 6）。

血管：瞼板の中に太い血管は存在しない。そのことは、瞼板を切開しても大きな出血がないことからわかる。毛細血管が腺房を取り囲むように多数存在する。

神経支配：主に副交感神経（コリン作動性線維）支配である。そのほかに、交感神経や三叉神経の支配もある。

マイボーム腺の分泌メカニズム

皮脂腺の生理機能に関しては膨大な情報があるが、マイボーム腺の生理的制御に関する情報はかなり少ない。

分泌形式：脂質を蓄え膨満した腺細胞は、細胞膜が破裂し、分泌物と化して導管に排出される（図 4）。このような分泌形式を全分泌（holocrine secretion）という。マイボーム腺からの分泌物は、マイバム（meibum）と呼ばれる。実際のマイボーム腺分泌物は、脂質のみではなく、脱落した導管上皮細胞などの細胞残渣も含まれている。

分泌メカニズム：マイボーム腺分泌のメカニズムは十分に解明されていないが、瞬目による機械的刺激、神経、ホルモンなどの因子が関与しているといわれる。瞬目に伴う眼輪筋の収縮は瞼板に圧をかけると推測される。瞼縁に存在する Riolan 筋も分泌に関与していると想像される。

マイボーム腺は、皮脂腺と同様に男性ホルモン（アンドロゲン）依存性の組織である。アンドロゲンは、腺房細胞に作用して、複数の遺伝子の転写を増加させ、脂質の同化・産生に関与する蛋白質を産生する。そのほかに、エストロゲンやプロゲステロンの受容体も存在する。

神経支配と分泌に関しての詳細は不明である。神経支配は電子顕微鏡および免疫組織化学的な知見に基づいている。マイボーム腺は涙腺と同様の神経支配であることから、涙腺と同様の分泌制御を受けている可能性がある。しかし、マイボーム腺には涙腺でみられる筋上皮細胞はない。

加齢変化：マイボーム腺の腺房細胞は、加齢とともに組織学的に萎縮する²⁾。皮脂腺における加齢性機能不全は、細胞の萎縮と血清アンドロゲンレベルの低下によるといわれている。

過角化：マイボーム腺機能不全の主要因として，導管上皮の過角化が考えられている^{1,2)}．マイボーム腺分泌物の中に角化物が多く含まれるようになると，マイボーム腺脂質は透明ではなく混濁し，顕著な場合は練り歯磨き状になる．このような脂質の病的状態では，マイボーム腺分泌メカニズムに影響を与える．

マイボーム腺の脂質

マイボーム腺分泌物は，多くの種類の極性・非極性脂質の複雑な混合物である．主要な脂質成分は，ワックスエステルとステロールエステル（主にコレステロールエステル）である¹⁾．これらは，脂肪酸，脂肪アルコール，コレステロールなどからなっている．最も豊富にある脂肪酸は，オレイン酸である．マイボーム腺の脂質の合成や取り込みに関する研究は数少ない．理論的には，腺細胞で *de novo* で合成されるか，血流から取り込まれるか，またはその両者がありうるが，詳細は不明である．

カコモン読解 第21回 一般問題 26

Meibom 腺で正しいのはどれか．3つ選べ．

- a 独立脂腺である．
- b 涙液中のムチンを産生する．
- c 涙液中の油成分を産生する．
- d 機能不全はドライアイの原因となる．
- e 上眼瞼に開口部が 10～15 か所ある．

解説 Meibom（マイボーム）腺は，毛包に付属する皮脂腺とは異なり，独立した脂腺である．涙液の油層は Meibom 腺から供給される．機能不全で蒸発亢進型ドライアイになると考えられている．上眼瞼の開口部は約 25～30 個である．涙液中にムチンを産生するのは，結膜の杯細胞である．

模範解答 a, c, d

カコモン読解 第23回 一般問題 8

コリン作動性受容体が生理機能の発現に重要でないのはどれか．

- a 主涙腺 b 外眼筋 c 毛様体筋 d 瞳孔散大筋
- e Meibom 腺

解説 コリン作動性受容体とは、アセチルコリンによって刺激される受容体である。アセチルコリンは、神経伝達物質として副交感神経や運動神経の末端から放出され、神経刺激を伝える。

主涙腺の支配神経は、副交感神経、交感神経、三叉神経であるが、副交感神経の刺激で分泌される。Meibom 腺の支配神経も涙腺同様に、主に副交感神経である。Meibom 腺の分泌に関しては、神経支配以外に、瞬目による機械的刺激も重要な因子と考えられている。外眼筋の支配神経は、動眼神経、滑車神経、外転神経であるが、いずれもコリン作動性受容体をもつ。重症筋無力症は、この受容体に抗アセチルコリン受容体抗体が結合して生じる自己免疫疾患である。毛様体の平滑筋は、縦走筋が交感神経支配、輪状筋が副交感神経支配である。虹彩には二つの平滑筋があるが、瞳孔括約筋は副交感神経支配、瞳孔散大筋は交感神経支配である。よって、コリン作動性受容体をもつのは瞳孔括約筋である。

瞳孔（虹彩）の支配神経を覚えていれば答えは容易かもしれないが、選択肢をみて迷った受験生もいるだろう。確実な知識を要求される問題である。

模範解答 d

(小幡博人)