

ドライアイの診断と治療の進歩

東京女子医科大学眼科

シノザキ カズミ
篠崎 和美

(受理 平成23年11月2日)

Advances in the Diagnosis and Treatment of Dry Eye

Kazumi SHINOZAKI

Department of Ophthalmology, Tokyo Women's Medical University

In the past few years, there has been considerable progress in the concept, method of inspection, and treatment for dry eye. After dry eye was initially acknowledged as a condition, several studies investigated this condition in detail, following which researches have reported the optimal therapeutic agent for its treatment, and finally, recent studies have explored the changes in quality of vision (QOV) in patients with dry eye. In 2007, new diagnostic criteria for dry eye were proposed at the International Dry Eye WorkShop (DEWS). In 2006, the Dry Eye Society of our country revised the diagnostic criteria as the definition of the dry eye. In addition to Schirmer's test and vital dye staining, various devices that can evaluate the condition of the eye surface have been developed. The importance of the preservative-free artificial tears is recognized, and sodium hyaluronate is used as a lotion for treating dry eye. Lacrimal punctal plugs and diquafosol sodium eye drops have also been used for treatment of dry eye.

Key Words: dry eye, diagnostic criteria, inspection, treatment

はじめに

20年前は、ドライアイの関心は低かったが、この十数年、概念、検査方法、治療において進歩してきた。まず、ドライアイという疾患が認知され、病態の解明へ向けて研究がはじまり、次いで、ドライアイのための治療薬の開発が行われるようになった。最近では、quality of vision (QOV) がドライアイでも追求されるようになってきた。

ドライアイの概念については、最近大きな動きがあり、2003年から2007年にかけて、世界ドライアイワークショップ (Dry Eye Work Shop : DEWS) が開催され、2007年に新しいドライアイの診断基準が提示された¹⁾。わが国でも、2006年にドライアイ研究会でドライアイの定義と診断基準の改定がなされた²⁾。

検査では、シルマー試験や、生体染色に加え、眼表面の状態を評価するさまざまな検査機器が開発されてきた。また、実用視力³⁾、高次収差⁴⁾などを評価する検査機器により、ドライアイ患者が訴える視力低

下の検出が可能となった。

治療においては、まず、頻回点眼を要する場合、防腐剤無添加にすることが重要であることが認識されるようになった。1995年、はじめて、ドライアイ用の点眼薬としてヒアルロン酸ナトリウム点眼薬が発売された。次いで1996年ごろには、当時の厚生省から認可されたシリコン涙点プラグが使用できるようになった。昨年2010年末、15年ぶりに新しくドライアイ用治療薬として、ジクアホソルナトリウム点眼薬がでた。

今回、ドライアイにおける最近の定義や診断基準、検査、治療について紹介する。

ドライアイの定義、診断基準

1. 定義

ドライアイという病名は広く認知された。しかし、疾患概念、定義や診断基準はさまざまで、ドライアイという病名が漫然と使用されていた。ドライアイの専門家が、国際的に共通した概念や定義、診断基

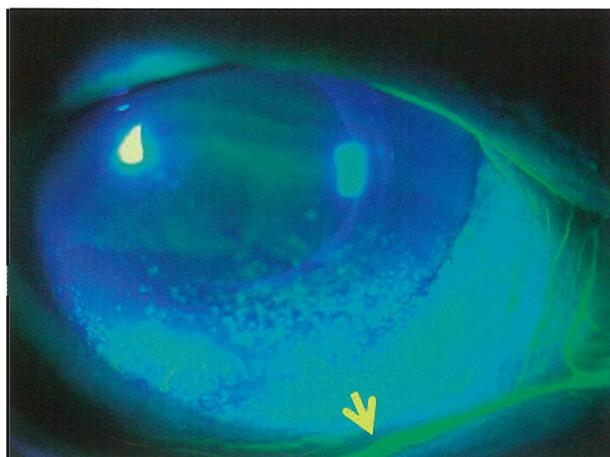


Fig. 1 Slit-lamp photograph with fluorescein staining
The arrow indicates the tear meniscus.

準の必要性と考え、DEWSから新しい定義が報告された。その定義は、『Dry Eye is multifactorial disease of the tears and ocular surface that results in symptoms of discomfort, visual disturbance, and tear film instability with potential damage to the ocular surface. It is accompanied by increased osmolarity of the tear film and inflammation of the ocular surface.』すなわち、眼表面のダメージで、眼の不快感、視力障害、涙液層の不安定をもたらす涙液と眼表面のさまざまな要因による疾患であり、涙液層の浸透圧が上昇し、眼表面に炎症が生じるとされた¹⁾。

一方、このDEWSの活動にあわせて、日本でも、2006年にドライアイ研究会で新しい定義がなされた。日本のドライアイ研究会の定義は、『ドライアイはさまざまな要因による涙液および角結膜上皮の慢性疾患であり、眼不快感や視機能異常を伴う。』というものである²⁾。

両者の新しい診断基準において、共通し、着目すべき点は、さまざまな要因による点、眼不快感や視機能異常を伴う点である。異なる点は、DEWSには、涙液層の浸透圧が上昇し、眼表面に炎症が生じるとあるが、日本の定義には記載されていない。

2. 診断基準

2006年ドライアイ研究会で改定した診断基準²⁾は、『1. 自覚症状があること、2. 涙液の異常、①シルマー試験I法で5mm以下、②涙液破壊時間(BUT)5秒以下、①②いずれかを満たすものを陽性とする。3. 角結膜上皮障害としては、①フルオレセイン染色

スコア3点以上(9点満点)、②ローズベンガル染色スコア3点以上(9点満点)、③リサミングリーン染色スコア3点以上(9点満点)の①②③いずれかを満たすものを陽性とする。確定例は、1~3のすべてを満たすもの、疑い例は、1~3のうち2つを満たすもの。ただし1と3のみ満たす場合は、『ドライアイ以外の原因検索を行うことを基本とする。』となっている。新しい診断基準と、旧診断基準との違いは、自覚症状が取り入れたことにある。

ドライアイの検査

シルマー試験や生体染色検査など、従来から行われている検査に加え、最近では、眼表面の状態を評価するさまざまな検査機器が開発された。涙液油層干渉像を観察する。DRITM⁵⁾、涙液安定性の評価にtear film stability analysis system(TSAS)⁶⁾、眼表面に影響するマイボーム腺を観察するマイボグラフィ⁷⁾、涙液蒸発量測定装置⁸⁾、涙液浸透圧計⁹⁾、涙液貯留量と一次相関する涙液メニスカスの曲率半径を測定できるメニスコメトリー¹⁰⁾などがある。これらの検査を駆使し、さまざまな要因で生じるドライアイの病態の解明や、眼表面の生理などについて科学的な研究が進められている。

また、眼表面が滑らかでなくなると、QOVが落ちる¹¹⁾。したがって、ドライアイ患者では、涙液層の破綻が早く生じ、QOVが落ちていることが推察される。また、新しいドライアイの定義にも視力低下があげられているが、ドライアイ患者の見づらさは通常の視力検査では検出できなかった。しかし、時間に伴う視力の変化を経時的に検出できる実用視力計では、ドライアイ患者で低下していることが判明した³⁾。波面センサーを用いた涙液層の破綻により眼球高次収差が増加することも証明された⁴⁾。これらの方法を用い、ドライアイ患者の視力低下が客観的に評価されるようになった。

当院のドライアイ外来で日常行われている検査について、次に詳細に述べる。

1. 細隙灯顕微鏡検査

基本の検査である。眼表面、涙液に関与する眼瞼、マイボーム腺、瞬目、角結膜などの観察を行うことが、病態を十分把握するために重要である。フルオレセイン染色を用いることにより、涙液の貯留やBUT(Fig.1)の状態も把握できる。

2. 生体染色

現在行われているのは、フルオレセイン染色¹²⁾、ローズベンガル染色¹³⁾、リサミングリーン染色¹⁴⁾であ



Fig. 2 Diagnostic staining for dry eye
A: Fluorescein. B: Rose Bengal dye. C: Indocyanine green.



Fig. 3 Schirmer's test on a patient with dry eye
The yellow portion of the eye appears wet because of tears. Schirmer's test for both eyes: 0 mm.

る (Fig. 2). 本邦のシェーグレン症候群の診断基準では、フルオレセイン染色とローズベンガル染色が取り入れられている。以前は、フルオレセイン染色は、角膜上皮障害の検出に優れ、ローズベンガル染色は結膜上皮障害の検出に適しているとされていた。しかし、細隙灯顕微鏡の観察系光路に blue free filter (BFF) を置くことにより、結膜上皮障害の観察も容易になった¹²⁾。ローズベンガル染色は刺激が強く、細胞毒性があることから、これに代わるものとしてリサミングリーン染色が用いられるようになった。リサミングリーンは、低刺激であるが、乾燥した眼瞼に付着すると除去しづらく、使用にあたり注意が必要である。

3. シルマーテスト

シルマーテストは、5mm×35mm の短冊状の濾紙 (Whatman No41 の濾紙) を用いて、涙液の貯留量を見る方法である。基本的な涙液検査で、ドライアイの診断には、欠かせない。

1) シルマーテスト I 法¹⁵⁾ (Fig. 3)

涙液の反射性分泌と結膜嚢貯留量进行评估する。シェーグレン症候群の診断基準にもあり、基本的な涙液検査である。

2) シルマーテスト変法¹⁵⁾

0.4% 塩酸オキシブプロカイン点眼 5 分後に、シルマーテストを行う。涙液の基礎分泌量と結膜嚢貯留

量进行评估する。正常は、10mm 以上、5mm 以下を異常とする。

3) 鼻刺激シルマーテスト¹⁶⁾

反射性分泌の予備能进行评估する方法である。これは、患者の鼻腔の奥深く篩骨洞付近までベビー綿棒を挿入し、鼻腔粘膜を刺激後、シルマーテストを行う。10mm 以下を異常とする。涙腺の予備能力をみており、涙腺の病理所見に相関するとされている。重症のシェーグレン症候群患者では、鼻刺激シルマーテストとシルマーテスト I 法と、涙液量に変化しないことを経験する。この検査を行うことで、生検を行わずにして、涙腺の破壊の程度などを推測することができ、有用である。

4) 涙液クリアランステスト¹⁷⁾

0.5% フルオレセイン入りの 0.4% 塩酸オキシブプロカイン 10 μ を点眼し、5 分後にシルマーテストを行う。比色表を用い、色素の希釈率をみる (Fig. 4)。8 倍以上が正常、4 倍以下が異常で、希釈率の低下とする。鼻涙管閉塞の有無の推察、涙点閉鎖術後の効果の評価に重宝する。

4. DR-1™ (涙液油層観察装置)

涙液油層の表面と裏面で反射される光の干渉縞を利用して、涙液の水層と油層の状態を観察する (Fig. 5)。干渉色によって、5 段階に分類され、Grade 1: 干渉色が灰色で分布が均一なもの、Grade 2: 干渉色は均一だが分布が不均一なもの、Grade 3: 干渉色が 2 色以上で分布が不均一なもの、Grade 4: 干渉色が多彩なもの、Grade 5: 角膜表面が露出し、透見可能なものである。健常眼では Grade 1, 2 のみ、ドライアイで Grade 2 以上を示し、Grade とドライアイのほかの検査所見との間には強い相関があるとされている¹⁸⁾。瞬目による涙の動きも観察でき、涙液量だけでなく、涙液の状態を観察することで、有用である。

5. TSAS[®] (Fig. 6)

BUT は、角膜の一部で生じるものではなく、いろいろな部位で、時間差をもって生じる。これを客観的に評価することは難しい。この検査機器では、BUT の発生した時間と面積も考慮した 2 次元定量解析を角膜形状解析装置のビデオケラトスコープを用い行うことで、客観的な涙液層の安定性の評価をする トーマー・コーポレーション (株) が開発した

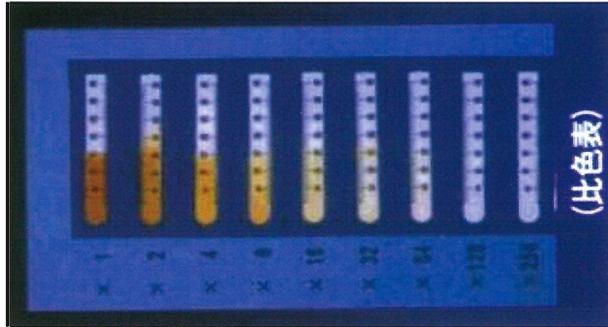


Fig. 4 Standard color plate for the clearance test
The tear clearance rate is determined by the rate at which the color of the 0.5% fluorescein fades, and grades of 1, 2, 4, 8, 16, 32, 64, 128, or 256 are assigned on the basis of the results.

ソフトウェアである。

10 秒間、毎秒ごとに経時的なトポグラフィーの撮影 (28 リング各 256 点) を行い、 $-0.5D$ をカットオフ値として、カットオフ値を超えた秒数をカラーコード化して表したものが break up map である。break up map の各カラーコード面積をヒストグラム化して、10 秒間で涙液層が破綻しなかった面積率を Break up index (BUI) として算出される。0~100 で表示され、ドライアイ確定例であるほど 0 に近く、正常では 100 に近い値を示す。ドライアイ疑い例では、50 前後となる。

また、角膜中央部から 6mm の範囲の 12 リング (256 点/リング測定) のマイヤーリング像が、涙液層の破綻とともに歪んでいく現象を経時的に解析し、変化量の合計を 1 秒ごとに合計し、変化量の合計を加算してヒストグラムが作成される。ヒストグラム上で、カットオフ値に達したときの秒数を現したものが、ring bleak up time (RBUT) として表示される。オートレフトポグラフィー RT-7000 に搭載されている。

BUT の客観的評価ができ、マップでの表示などインフォームドコンセントに有用である。

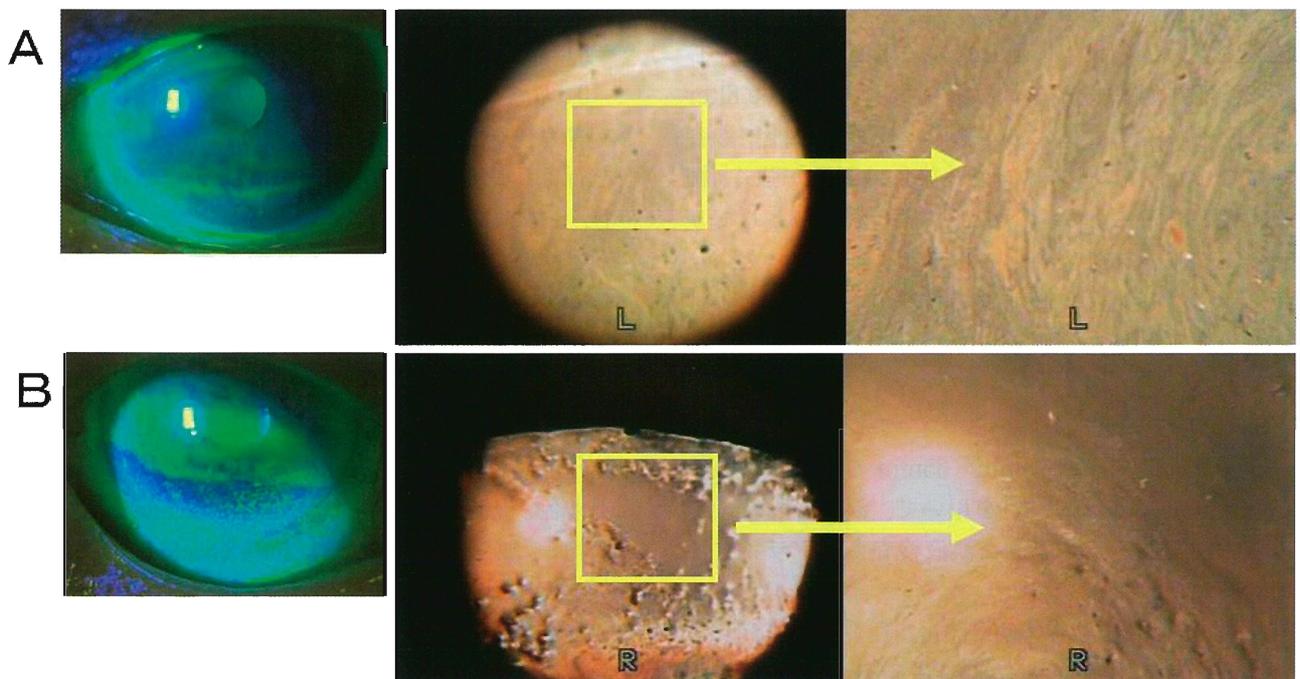


Fig. 5 Tear film lipid layer image

Arrow indicates a closer view of the tear film lipid layer.

A: Grade 3, few colors, nonuniform distribution.

B: The lower side of cornea shows a Grade 5 pattern, and the corneal surface is partially exposed. The central portion of the cornea shows a Grade 2 pattern, with grayish color and nonuniform distribution.

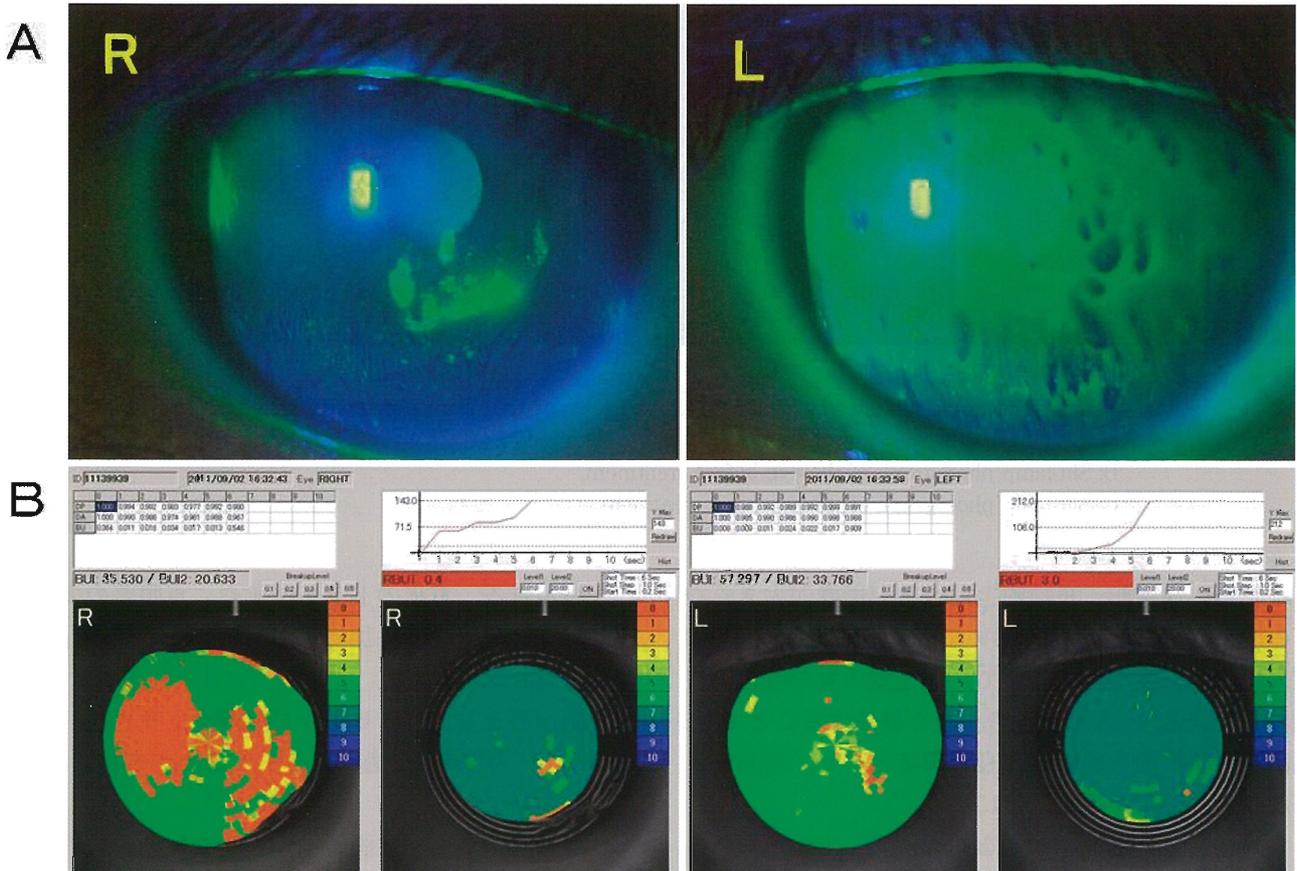


Fig. 6 Tear stability analysis system (TSAS) images

A: Fluorescein staining.

B: Map of TSAS.

The break up index (BUI) of the right eye is 35.530 and the ring breakup time (RBUT) is 0.4 s.

The BUI and RBUT of the left eye are 57.297 and 3.0 s, respectively.

ドライアイの治療

対症療法が主体のドライアイの治療では、治療の継続が重要となる。治療へのアドヒアランスをあげるためには、患者の理解を得る説明や投薬方法が、治療を成功させる鍵となる。当院で行っている基本的な治療について述べる。

1. 基本方針

ドライアイにはさまざまな要因があるが、はじめにステップ1として、乾燥予防の治療を行う。とくに初診患者では、治療開始時には、必ず2週間から1ヵ月行ったところで、再診をうながし、患者の自覚症状、所見の改善の確認を行うことがポイントである。最初のステップの治療は即効性がないため、受診までの間隔が長くなると、患者は不安や焦りから、治療を中断したり、病院を転々としたりするのである。

再診時に、自覚症状が改善している場合は、所見が十分改善していない場合も継続する。自覚症状の

十分な改善をみない場合、重症な場合は、乾燥予防と涙液成分の補給を行う次のステップ2の治療を検討する。所見がほとんどないにもかかわらず、自覚症状が強い場合は、ドライアイ以外の原因がないか検索する必要がある。

また、環境、結膜の炎症、マイボーム腺異常など涙液以外の要因がある場合は、これに対してプラス α の加療を行う。

点眼治療などの継続が必要であるため、患者の理解が重要となり、説明や点眼薬の選択を患者にあわせて行うことが大切である¹⁹⁾²⁰⁾。

2. ステップ1の治療

1) 防腐剤無添加人工涙液

効果は、乾燥予防・洗浄である。涙液成分の水分補給を行い、乾燥予防を行う。また、異物、デブリスや眼脂などを洗い流す目的で使用する。

ドライアイでは、頻回点眼が必要で、涙液量も少ないと、通常問題にならない防腐剤でも、濃縮され

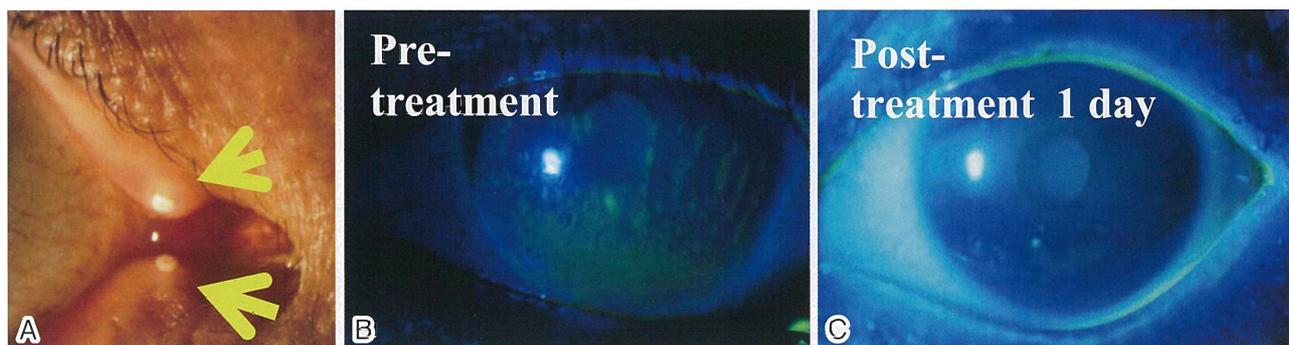


Fig. 7 Punctal plug

A: Lacrimal puncta in which punctal plugs are inserted. Arrows indicate the positions of the plugs.

B: Slit-lamp photograph of the eye before treatment.

C: Slit-lamp photograph of the eye after treatment.

結膜嚢に滞留し、角結膜上皮障害の影響が大きくなる²¹⁾。ドライアイ患者において、治療を防腐剤無添加人工涙液に変更することで、自覚所見の改善が得られている²²⁾。人工涙液の点眼を継続することで、2次的に角結膜上皮細胞に良い環境となり、角結膜上皮障害の改善を促すことになる。

防腐剤無添加人工涙液を頻回点眼しているドライアイ患者の結膜嚢細菌叢は、健常者と同様であった²³⁾。また、防腐剤無添加人工涙液により、1日数回デブリスなど洗い流しているシリコン涙点プラグが挿入されているドライアイ患者においても、結膜嚢からの細菌検出率はやや高いが、細菌叢はほぼ健常者と同様であった²⁴⁾。洗浄効果のためと思われる。

副作用はほとんどない。しかし、過剰投与によるトラブル、防腐剤無添加人工涙液も pH 調整剤や粘稠化剤は添加されており、これに対して過敏症を生じることもある。

生理食塩水も、人工涙液として使用できる。ただし、容器代の負担や分注などの各施設の負担が大きくなるのが問題である。関節リウマチで指が変形している場合、5cc のボトルやシングルユースの点眼はしづらい。このような場合は、生理食塩水の 10cc のボトルへの分注の考慮も必要である。

2) ヒアルロン酸点眼薬

保水作用により、乾燥予防を行い、フィブロネクチンと結合し、角膜上皮細胞の接着や進展促進作用により、ドライアイ患者への有効性が示され²⁵⁾、はじめてドライアイ用治療薬として発売された。

0.1% と 0.3% 含有されているものがあり、防腐剤無添加のもの、添加されたものがある。濃度については、患者の自覚の良い方を選択することで良い

と思われる。重症のドライアイや、点眼薬の多い症例では、防腐剤無添加のものを選択するのが好ましいと思われる。

副作用としては、ヒアルロン酸ナトリウム、防腐剤や pH 調整剤へ、過敏症を示すことがまれにある。

3) 眼軟膏

保湿効果が高く、潤滑油のような働きを目的として処方する。タリビット[®]眼軟膏の基剤であるラノリンの効果期待して処方する。

4) ジクアホソルナトリウム点眼薬

わが国で 2 つめのドライアイ用の治療薬である。P2Y2 受容体作動薬で、膜結合型ムチン遺伝子 (MUC1, MUC4 および MUC16) の発現を促進させる²⁶⁾。結膜組織からの MUC5AC 分泌促進作用を有する²⁷⁾。

2010 年 12 月に発売され、より良い適応や点眼方法などについては、現在模索中である。ムチンの分泌を促すことから、BUT 短縮型ドライアイへの有効性が期待されている。

3. 治療のステップ 2

1) 涙点プラグ (Fig. 7)

涙点プラグを涙点に挿入することで、鼻涙管への涙液の流出を阻害し、少ない涙液を貯留させる。眼表面に対する涙液の有効成分・涙液量を持続的に得ることができる。日本において、厚生労働省の認可を受けているシリコン涙点プラグ²⁸⁾は数種あるが、現在、おもに用いられているのは、スーパーイーグルプラグ[™](イーグルビジョン社製、アメリカ)、パンクトルプラグ[™]やパンクトルプラグ F[™](FCI 社製、フランス)である。最近では、コラーゲン使用涙点プラグ：キープティア[™](高研社製、日本)²⁹⁾も

選択肢にある。

シリコン涙点プラグは、簡便で、重症ドライアイの自他覚的所見の短期間で改善を得ることができる治療である。シルマーテスト値は挿入直後から上昇する。点眼治療だけでは角結膜上皮障害の改善がみられなかった症例も、翌日から改善を認め、1週間後には、フルオレセイン染色2~3点(3点満点)、ローズベンガル染色6~9点(9点満点)の角結膜上皮障害を示すドライアイも、フルオレセイン染色1点、ローズベンガル染色3点程度に改善を示し、自覚症状の改善を示す³⁰⁾。

また、保険適応の治療であり、患者に提供しやすい。涙点プラグを挿入すると、少ない涙液であるが貯留され、持続した涙液の水分・成分の補給ができ、角結膜上皮障害も改善する。したがって、頻回点眼していないと痛いという状態から開放され、必然的に点眼回数は減少し、日常生活の quality of life の向上につながり、気持ちが明るくなる患者も少なくない。

欠点としては、流涙感、自然脱落、涙点拡張、肉芽形成、涙点腫脹、涙小管裂傷、角膜上皮障害、細菌性結膜炎、眼瞼縁炎、流涙感などがあげられる²⁸⁾。ただし、次の点に注意すると不具合は回避できる。挿入前には、結膜嚢内細菌培養、鼻涙管の通水検査、十分な点眼麻酔を行う。挿入時には、涙点の拡張をしっかりと行った後に、ゲージリングを施行する。インサーターでプラグ挿入後、フィッティングを必ず確認する。術後は、防腐剤無添加人工涙液による洗眼、定期的経過観察、定期的な細菌学的検査を行う²⁸⁾。

アテロコラーゲンを使用した液体の涙点プラグは、充填後、体温でゲル化し涙小管を塞栓する。シリコン涙点プラグと異なり、涙点の拡張やサイズ測定は不要で、侵襲がなく、通水検査と同様の手技で行える。シリコン涙点プラグ挿入が困難な変形した涙点の症例や、白内障術後の一時的な涙点閉鎖、軽症のドライアイなどに適している。涙小管への涙液の流れや、涙液中のコラゲナーゼによって分解され、徐々に消失していくため、個人差が大きいですが、数ヵ月で効果が落ちる²⁹⁾³¹⁾。

2) 涙点閉鎖術

涙点プラグ挿入術ができない重症ドライアイに当院では行っている。縫合と、涙小管・涙点の凝固、切開の併用などさまざまな工夫をされてきているが、永久に閉鎖できる手技はなく、施行錯誤がなされている³²⁾³³⁾。

3) 自己血清点眼

保湿効果、涙液膜を安定、成長因子、ビタミンA、アルブミンなどの涙液成分の補給を期待して行う。重症例に有効である³⁴⁾。食前に採血し、血清分離し生理食塩水で20%に希釈する。冷蔵で1ヵ月、冷凍(-20℃)で3ヵ月の保存が可能である³⁵⁾。

おわりに

わが国のドライアイの推定患者数は、800万人ともいわれ、今ではよく知られた病名である。しかし、現在も対症療法主体の治療で、不明な点も多い。また、涙液減少型ドライアイの代表であるシェーグレン症候群において、国際統一診断基準(SICCA classification criteria)を制定する動きがあり、この活動を通じ、さらに、ドライアイの研究や治療も進むと思われる。

謝 辞

ご校閲いただきました堀 貞夫教授に深謝申し上げます。

文 献

- 1) 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
- 2) 島崎 潤: 2006年ドライアイ診断基準. あたらしい眼科 24: 181-184, 2007
- 3) Ishida R, Kojima T, Dogru M et al: The application of a new continuous functional visual acuity measurement system in dry eye syndromes. *Am J Ophthalmol* 139: 253-258, 2005
- 4) Koh S, Maeda N, Kuroda T et al: Effect of tear film break-up on higher-order aberrations measured with wavefront sensor. *Am J Ophthalmol* 134: 115-117, 2002
- 5) 坂根由梨, 山口昌彦, 白石 敦ほか: 涙液スペキュラースコープDR-1を用いた涙液貯留量の評価. 日眼会誌 114: 512-519, 2010
- 6) 山口昌彦: 角結膜涙器 涙関連 TSASについて教えてください. あたらしい眼科 27: 27-31, 2010
- 7) 有田玲子, 天野史郎: 新しいマイボグラフィー Noncontact and Noninvasive Meibography. あたらしい眼科 25: 1661-1667, 2008
- 8) 松本幸裕, 森 麻子: 新しい治療と検査シリーズ 新しい涙液蒸発量測定装置. あたらしい眼科 19: 613-614, 2002
- 9) 小島隆司: 角結膜涙器 涙関連 浸透圧計について教えてください. あたらしい眼科 27: 24-26, 2010
- 10) 小室 青: 角結膜涙器 涙関連 DR-1, メニスコメトリーについて教えてください. あたらしい眼科 27: 21-23, 2010
- 11) Rieger G: The importance of the precorneal tear film for the quality of optical imaging. *Br J Ophthalmol* 76: 157-158, 1992

- 12) 大野建治：検査法 フルオレセイン染色とブルーフリーフィルターによる前眼部の診かた. 眼科 47 : 1451-1456, 2005
- 13) 堀 裕一：ローズベンガル染色の原理と解釈. 眼科診療プラクティス 1 : 47, 1998
- 14) 味木 幸：リサミングリーンBによる角結膜上皮障害の観察. 日眼紀 50 : 536-539, 1999
- 15) 番裕美子：ドライアイ基本講座 基本手技シリーズ シルマーテスト. Fronti Dry Eye 6 : 35-37, 2011
- 16) Tsubota K: The importance of the Schirmer test with nasal stimulation. Am J Ophthalmol 111: 106-108, 1991
- 17) 小野眞史：涙液のクリアランステスト. 臨眼 45 : 1143-1147, 1991
- 18) 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
- 19) 篠崎和美：ドライアイ 治療法 人工涙液. 眼科プラクティス 3 : 92-95, 2005
- 20) 篠崎和美：人工涙液のすべて. 眼科 48 : 1001-1008, 2006
- 21) 島崎 潤：薬物の副作用と眼点眼薬の防腐剤とその副作用. 眼科 33 : 533-538, 1991
- 22) 高村悦子, 高野博子, 篠崎和美ほか：ドライアイに対する防腐剤無添加人工涙液の有用性. 日コンタクトレンズ会誌 35 : 312-316, 1993
- 23) 篠崎和美, 高村悦子：ドライアイにおける結膜嚢内細菌叢. 眼臨医報 92 : 1095-1097, 1998
- 24) Ono M, Takamura E, Shinozaki K et al: Therapeutic effect of cevimeline on dry eye in patients with Sjögren's syndrome: a randomized, double-blind clinical study. Am J Ophthalmol 138: 6-17, 1995
- 25) Shimmura S, Ono M, Shinozaki K et al: Sodium hyaluronate eyedrops in the treatment of dry eyes. Br J Ophthalmol 79: 1007-1011, 1995
- 26) 七條優子, 中村雅胤：ジクアホソルナトリウムのウサギ結膜組織からのムチン様糖蛋白質分泌促進作用. あたらしい眼科 28 : 543-548, 2011
- 27) 七條優子, 阪元明日香, 中村雅胤：ジクアホソルナトリウムのウサギ結膜組織からのMUC5AC分泌促進作用. あたらしい眼科 28 : 261-265, 2011
- 28) 篠崎和美：涙点プラグ 利点と欠点. あたらしい眼科 20 : 23-27, 2008
- 29) 濱野 孝：液状涙道プラグ「キープティア」. 眼科手術 21 : 475-478, 2008
- 30) Shinozaki K, Takamura E, Yukari J et al: Silicon punctal plug insertion in the treatment of severe dry eye. Adv Exp Med Biol 506: 1273-1276, 2002
- 31) 中野聡子, 村上智貴, 久保田敏昭：ドライアイに対するアテロコラーゲン涙点プラグ（キープティア）の治療効果. 臨眼 65 : 231-235, 2011
- 32) 渡辺 仁：涙点・涙道の手術と処置 涙点閉鎖術. 眼科プラクティス 19 : 178-181, 2008
- 33) 横井則彦：涙液減少型ドライアイの重症例に対する新しい涙点閉鎖術と術後成績. 日眼会誌 108 : 560-565, 2004
- 34) Takamura E, Shinozaki K, Hata H et al: Efficacy of autologous serum treatment in patients with severe dry eye. Adv Exp Med Biol 506 (B): 1247-1250, 2002
- 35) 石岡みさき：自己血清点眼. 眼科診療プラクティス 1 : 100-101, 1998