2022 年 11 月 17 日

各　位

会 社 名　　株式会社 坪田ラボ
代表者名　　代表取締役社長　　坪田 一男
（コード番号：4890　東証グロース市場）
問合せ先　　執行役員管理本部長　　清水 貴也
（TEL　03-6384-2866）

涙液安定性の低下を伴うドライアイの自律神経活動に関する論文発表について

このたび当社代表（CEO）、坪田一男（慶應義塾大学名誉教授）を中心とする研究グループが、涙液安定性の低下を伴うドライアイ（BUT 短縮型ドライアイ）の自律神経活動に関する新たな知見を発見し、その成果が学際的総合ジャーナル『PLOS ONE』（オンライン版）に掲載されましたので、お知らせ致します。

ドライアイは涙液の分泌量自体が減少する「涙液分泌減少型」と、涙液が過剰に速く蒸発してしまう「涙液蒸発亢進型」に分類されてきました。しかし近年、涙液安定性の低下がドライアイの本質であるという概念がアジアを中心に認知されるようになり、涙液の蒸発亢進の有無にかかわらず、ドライアイの自覚症状と涙液安定性の低下を認める「BUT（break up time of tear film）短縮型ドライアイ」を新しいタイプのドライアイとして扱うようになってきています。BUT 短縮型ドライアイは角膜・結膜上皮細胞の障害が非常に軽度であるにもかかわらず症状が比較的強いという特徴があります。臨床所見と自覚症状が乖離している典型的なタイプで、ドライアイ全体の 80％を占めることが示されています。

一方、ドライアイの病因の一つに神経障害が指摘されています。眼球表面の感覚神経終末の損傷または刺激によって生じる神経障害性疼痛はドライアイ症状の重要な原因として考えられています。さらに、末梢性だけでなく中枢性神経異常がドライアイ症状の原因となることも報告されており、慶應義塾大学医学部眼科学教室ではこれまでに、眼表面の刺激の強さを識別する体性感覚野の異常だけではなく、中枢神経における動機づけと情動的な側面もドライアイの症状発現に関与している可能性を報告しています。

本論文では慢性的な涙液安定性の低下が引き金となり高次脳機能の異常を引き起こし、自律神経活動に影響を及ぼすとの仮説を立て、BUT 短縮型ドライアイ患者の自律神経活動の特徴と症状との関連について検証しました（※１）。その結果、ドライアイでは自律神経バランス（※２）の変動が大きく、それは症状の強さに関連していることが明らかになりました。つまり、自律神経活動の変動はドライアイ症状のメカニズムを理解するための重要な鍵となる可能性があります。

本論文は坪田一男、ならび和田眼科医院・海道美奈子先生、伊藤医院・有田玲子先生、慶應義塾大学理工学部

教授・満倉靖恵先生、いしだ眼科・石田玲子先生の研究グループが行った共同研究の成果に基づくものです。

タイトル：Variability of autonomic nerve activity in dry eye with decreased tear stability
著者名　：海道 美奈子、有田 玲子、満倉靖恵、石田玲子、坪田 一男
掲載誌　：PLOS ONE　（オンライン版）
URL　　：https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0276945

本論文のポイント

・　BUT 短縮型ドライアイでは自律神経バランスの変動が大きく、変動が大きいほどドライアイ症状が強いことが示された。また、点眼による自律神経活動への影響において、ドライアイでは点眼で自律神経バランスの変動は減少したが、 非ドライアイでは自律神経バランスに影響しなかった（図 1)。図２に典型例を示す。

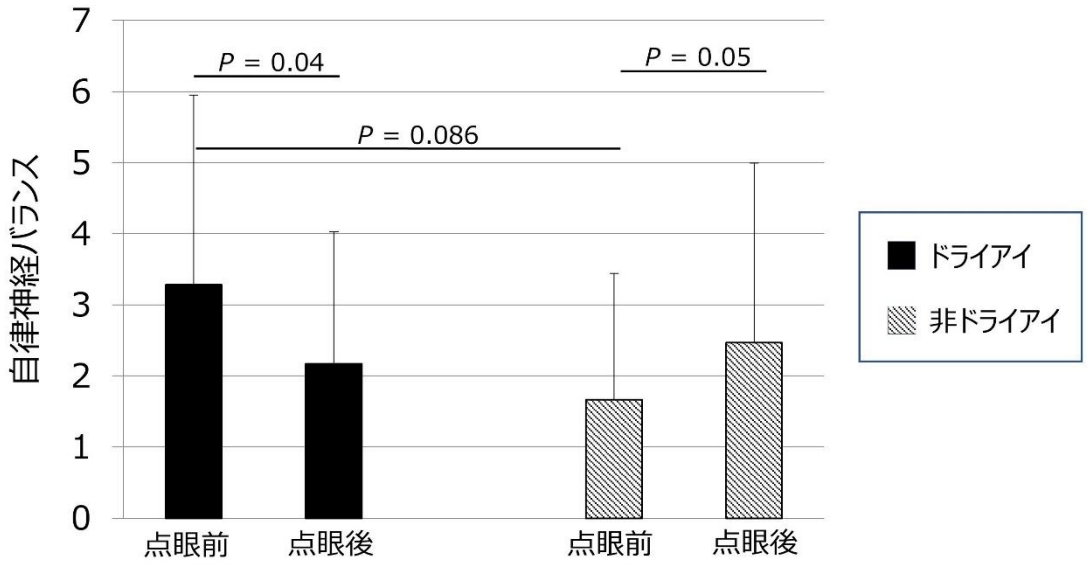


図 1：正常眼とドライアイ眼の自律神経バランスの比較
点眼前の比較ではドライアイ眼は正常眼に比べ自律神経バランスの変動が大きい傾向があり（$P = 0.086$)、点眼による自律神経活動への影響についてはドライアイでは自律神経バランスの変動を減少させたが、 非ドライアイでは自律神経バランスに影響しなかった。

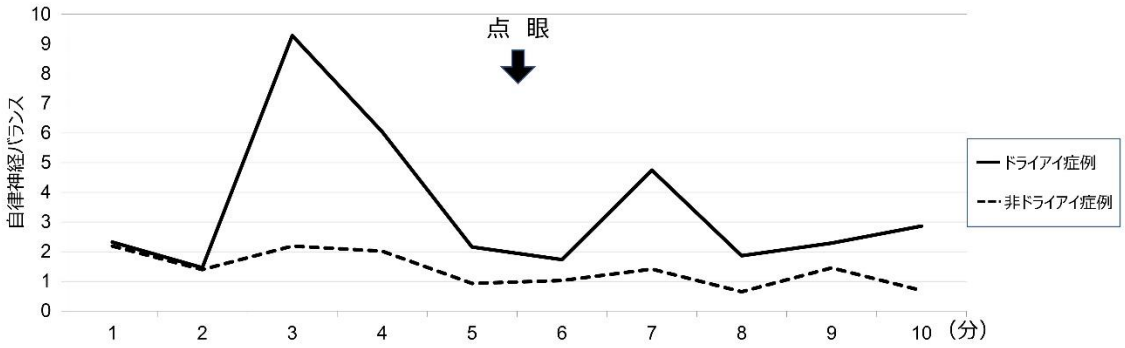


図 2：自律神経バランスの典型例
正常眼では自律神経バランスの変動は小さいのに対して、BUT 短縮型ドライアイでは最初の 5 分で変動が大きく、点眼後の 5 分では変動が減少している。

・ ドライアイ症状の強さはドライアイ指標である涙液安定性を反映する涙液破壊時間（BUT）、角結膜上皮障害を反映する角結膜染色スコア、涙液分泌量を反映するシルマー値には関連性はなく、自律神経バランスと有意に関連していた（$P = 0.005$）。（表 1）

Factor	Standardization coefficient（β）	t-value	*P*-value
(constant)		2.837	0.008
点眼前の自律神経バランス	0.469	3.015	0.005*
BUT	−0.215	−1.095	0.283
角結膜染色スコア	0.132	−1.808	0.426
シルマー値	−0.103	−0.546	0.589

従属変数: ドライアイの症状の強さ, Adjusted R: 0.52.

*$P < 0.05$

表１：ドライアイ症状の強さに関する多変量解析結果
ドライアイ症状の強さはドライアイ指標の BUT、角結膜染色スコア、シルマー値には有意な関連性はなく、自律神経バランスと有意に関連していた（$P = 0.005$）。

今回の成果を受けての展望

弊社では、ドライアイにおける症状発現メカニズムの解明にさらなる研究を進めております。また、ドライアイの本質である涙液安定性の低下がどのような因子で絡み合っているのかを解明したいとも考えております。ドライアイは単に末梢性の眼表面だけが問題である疾患ではないことが示唆されたことから、点眼では改善しない難治性のドライアイに対しては中枢神経系の機能維持や機能改善にフォーカスした治療法の有効性が予測されます。さらに生活習慣の改善や抗加齢対策なども視野に入れ、総合的なドライアイの治療法確立を目指します。

用語解説

※1 自律神経活動の測定：自律神経活動の測定には心電図の脈波から心拍間隔、脈波間隔、自律神経活動を自動算出するバイオセンサー、TDK 社の Silmee™ Bar type Lite を用いました。 心電図の脈波から心拍間隔、脈波間隔、自律神経活動を自動算出します。

※2 自律神経バランス：自律神経パラメータには交感および副交感神経を反映すると考えられる低周波成分（LF）、副交感神経を反映すると考えられる高周波成分（HF）で、その比（LF/HF）は交感神経の活動バランスを反映すると考えられています。

以上