

SMTube の評価

2014 年 8 月 22 日

宮坂慶一 (博士研究員)

1. ストリップメニスコメトリー(SM)法および SMTube の背景

ストリップメニスコメトリー (SM) 法は迅速かつ非侵襲な新規涙液評価法であり、特にドライアイ診断に有効な手法として期待されている。涙液量測定では、「シルマー試験」が長く標準法として行われているが、測定している間、眼球と瞼の間にシルマー試験濾紙を挿入する為、被験者が痛みを訴えることがしばしばある。^[1] 1985 年、Holly は涙液メニスカス量と涙液分泌速度に顕著な相関性があることを示唆し、メニスカスには 75~90%の涙液が存在すると結論付けた。^[2] これを元に Dogru らは新たな涙液量評価法を開発し、ストリップメニスコメトリー(SM)法と名付けた。^[3] 従来のシルマー試験と同様、SM 法でも吸収材を含む帯状の部材を用いるが、結膜嚢に挿入することなく涙液メニスカスに浸すだけでテストできるように設計されており、涙の分泌量に代わって貯留量のみを測定する。SM 法の長所は、測定時間が短いこと(シルマー試験の 5 分から 5 秒へ)と非侵襲性(眼表面への刺激が無い)にある。原著論文によると、臨床試験の結果からもその有効性(ドライアイに関する他の検査方法との良好な相関性があり、感度・特異度に優れる)が明らかになっている。^[3-4] SM 法については、涙液量測定における測定時間と高い有効性が評価され、これまでに 7 報(2014 年 7 月現在)の査読付き論文(査読有)が報告されている。^[5-11]

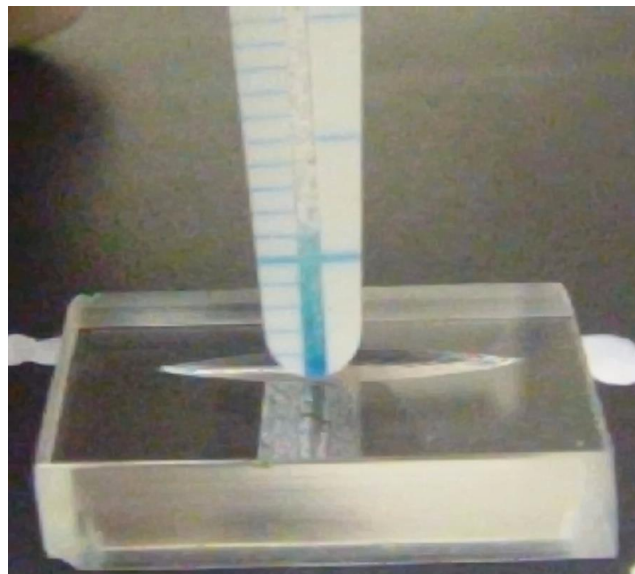
本製品“SMTube”は、使い易さと被験者の安全を考慮して開発された最新の SM 試験器具であり、本レポートでは SMTube について、製品としての信頼性と臨床上の有効性について評価することを目的とする。^[12] まず、SMTube の涙液吸収能力の再現性を定量評価した *in vitro* 試験の結果より、製品の信頼性について報告する。被験者の個人に依存する多様性に起因する不確定要因の影響を回避した上で、機器固有の性能を評価するには *In vitro* 試験が重要である。続いて、既存の眼表面検査と組み合わせて臨床現場で使用した場合の有効性について、*in vivo* 試験結果を報告する。

2. *In vitro* 実験: SMTube の製品信頼性

In vitro 実験は以下の手順で実施した。まず、液体貯留部分を実際の涙液メニスカス形状に似せて作った人工涙液を静置するための容器を準備した。これは、メニスカス形状が界面張力と同様に涙液量測定には重要なファクターであり、^[13]メニスカスに接した際に SMTube の吸収能力に影響する為である。^[14]任意の量の人工涙液(参天製薬ソフトサンティア)をマイクロピペットを用いて容器に滴下し、容器を動画撮影用ステージに静置した。容器中の人工涙液に SMTube の端を接触させ、デジタルカメラでその様子を動画撮影した。動画より、5秒後の SMTube スコアを読み取るまでを1テストとして測定した。実験では 0.16~2.1 μl の範囲で人工涙液量を変化させて 105 テスト実施した。人工涙液量はドライアイ患者で 0.5 μl 未満、健常者で 2.0 μl 未満との報告を基に範囲を設定した。^[15-17] 測定結果は SMTube スコア(f)と人工涙液滴下量(v)の前提可能な応答モデルを用いた非線形最小二乗法により解析した。即ち、

$$f(v; \alpha, \beta, \gamma) = \alpha \{1 - \exp(-v/\beta)\} + \gamma,$$

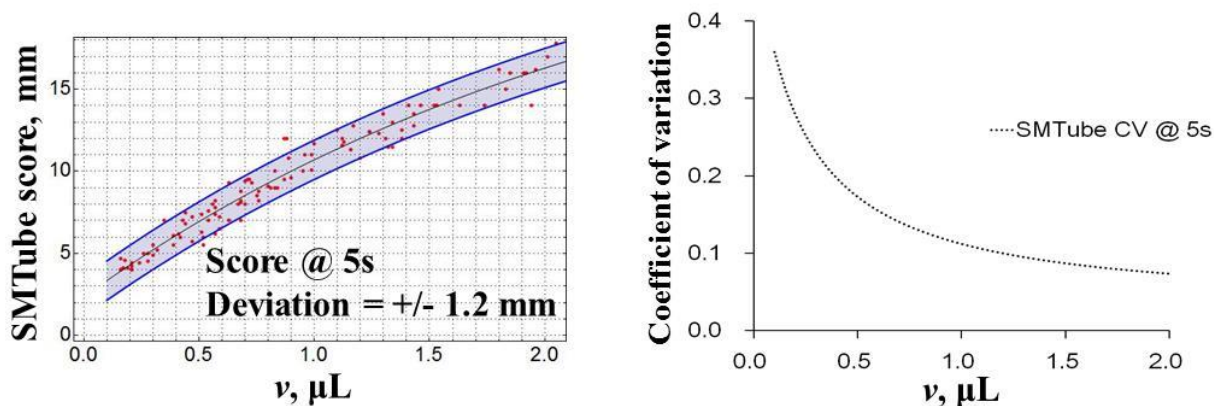
ここでパラメータは α , β , γ であり、レーベンベルク-マルカート法^[18]により最適化を行った



In vitro 実験動画からの静止画像

<< SMTube スコアの再現性および線形性>>

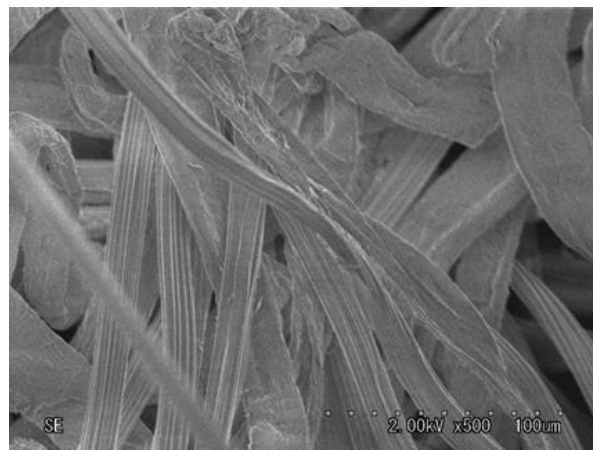
涙吸引時間 5 秒の SMTube スコアの変動を評価することにより、スコアの再現性ならびに涙液吸収製品としての性能を評価する。下図(左)は横軸を涙液量(v)として、実測した SMTube スコア分散プロットから涙液吸収曲線を求め、90%信頼区間を網掛け帯でしめしている。その帯の幅は v に依存せず一定であったため、パラメータ γ のみから変動幅を評価する根拠とした。その結果、変動の幅は $\pm 1.2\text{mm}$ となった。これを基準として、涙液量を横軸とした場合の SMTube スコアの CV 値は下図(右)のようになった。CV 値の変動は涙液不足と健常者を識別する上で十分に低いと言える。



(左)人工涙液量を横軸にした場合の SMTube スコアによる涙液吸収曲線、および実測値 (赤点) を覆う SMT スコアの 90%信頼区間
(右) SMTube の CV 値 (変動値/平均値) のプロット

涙液吸収器具として評価する上で重要な因子として、反応速度と涙液量に対する直線性が挙げられる。なぜなら、臨床現場では測定結果から涙液量を求める(言い換えると、x軸とy軸の評価順を逆にして使用する)ためである。前頁のグラフ(左)を見ると、5秒後のSMTubeスコアは涙液吸収曲線の傾きに十分な勾配があり、適切な範囲(2.0 μ l未満)で良好な直線性があると言える。このような涙液吸収における均一性、迅速性は吸収材として使用している不織布が浸透性の繊維から成り、吸水性が立体的に連続していることに由来している。右の走査型電子顕微鏡写真にある通り、不織布を構成する一本の繊維は多数の繊維から成り、複雑に絡まっていることが有効な流路として機能している。

この *in vitro* 実験の結果より、SMTube は、測定値の信頼性から迅速かつ多様な涙の量に対応できる吸収器具と考えられ、涙液分泌機能評価の簡易スクリーニング検査に適していると言える。



SMTube 涙液吸収材料(不織布)の走査型電子顕微鏡写真

3. In vivo 実験: SMTube の有効性

SMTube を用いた涙液量評価の In vivo 実験を、有効性および従来の眼表面検査との相関性に注目して実施した。臨床評価はドライアイ患者 51 人(男性 10 名、女性 41 名 8~86 才)の 101 眼、健常者 29 名(男性 14 名、女性 15 名 6~64 才)の 58 眼について行った。ドライアイ患者、健常者とも、以下の順を原則として多種の眼表面検査を行った: 前眼部 OCT(CASIA SS-1000, Tomey, Japan)による涙液メニスカス高(TMh)および涙液メニスカス面積(TMA)、SMTube を用いた SM 法試験、無麻酔でのシルマー試験(イーグルビジョン社 カラーバーシルマー)、涙液層破壊時間測定(BUT)、フルオレセイン染色試験、リサミングリーン染色試験。

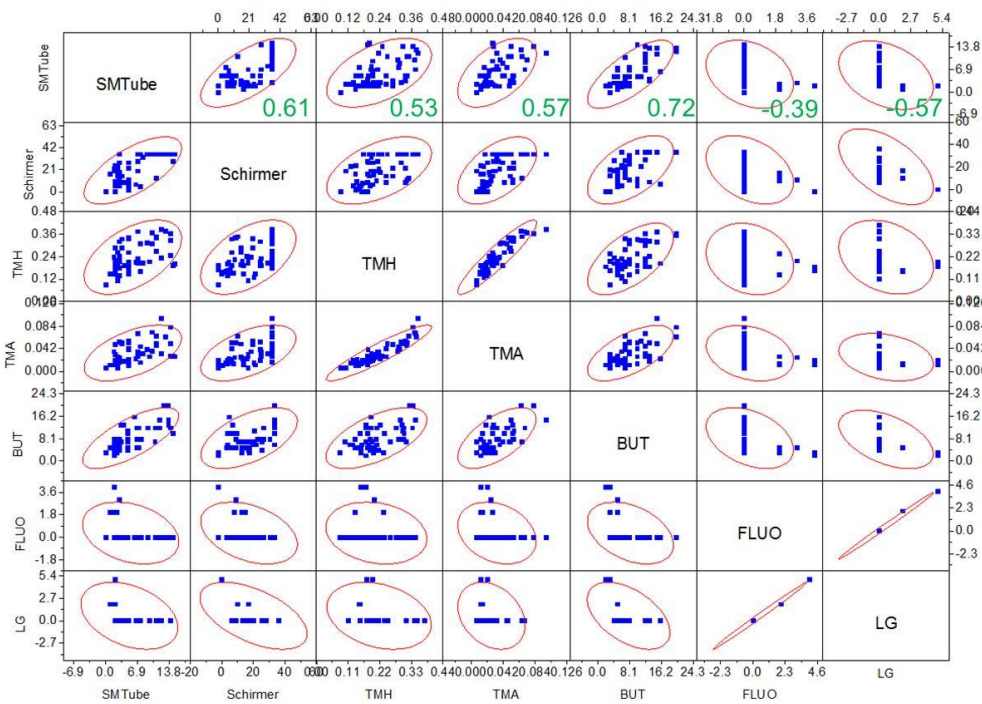
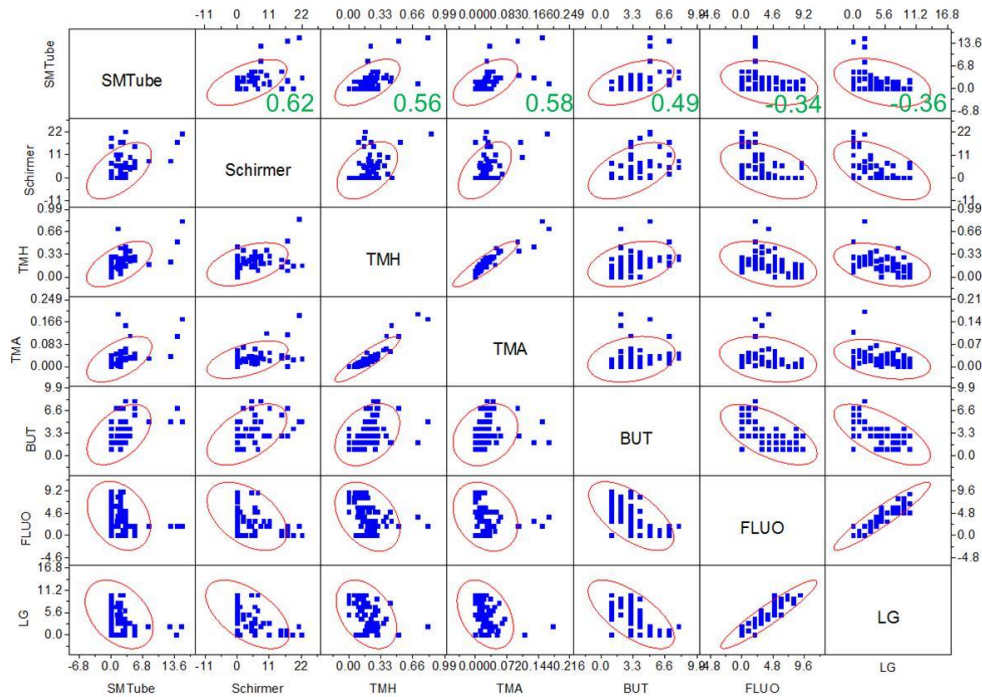
<<記述統計値および従来法との相関性 >>

下表はドライアイ患者群と健常者群の結果を各試験に必要な時間とともに比較してまとめたものである。それぞれの試験方法の群間ペアについてマン・ホイットニーの U 検定^[19]を行い、全ての試験でドライアイ患者群と健常者群の間に有意差を確認した($p < 0.001$)。これは、従来の測定方法と同様に以下の図が示す通り、SMTube を用いた SM 法が涙液分泌の迅速な測定においてドライアイ患者と健常者を適切に識別できることを示している。測定値の散布図(下表)の通り、患者・健常者とも測定方法間に顕著な相関性があることが解かった。全ての組み合わせについてスピアマンの順位相関係数を算出し^[20]、SMTube を含む組合せについては緑字で示している。

SMTube スコアがシルマー試験、TMh、TMA、BUT 試験と顕著な正の相関性を有することは明らかである。特に測定原理が類似し、ピアソンのパラメトリックな相関係数 r が適用可能なシルマー試験については何れも高い線形性を示した:ドライアイ患者 $r=0.57$ 健常者 $r=0.67$

| 眼表面検査 | 予想測定時間 (s) | ドライアイ患者 (n = 101 眼) | 健常者 (n = 58 眼) |
|-------------|---------------|-------------------------------|-------------------------------|
| SMTube | 5 | 1.7 ± 2.6 mm | 5.9 ± 4.1 mm |
| シルマー試験 | 300 | 3.3 ± 5.4 mm | 20.3 ± 12.6 mm |
| OCT-メニスカス高 | 120 | 0.191 ± 0.133 mm | 0.237 ± 0.078 mm |
| OCT-メニスカス面積 | 120 | 0.027 ± 0.034 mm ² | 0.034 ± 0.020 mm ² |
| 涙液層破壊時間 | 60 | 3.1 ± 1.8 s | 8.3 ± 4.3 s |
| フルオレセイン染色 | 60 | 4.0 ± 2.8 | 0.3 ± 1.0 |
| リサミングリーン染色 | 60 | 5.1 ± 3.4 | 0.6 ± 1.5 |

眼表面検査スコア(ドライアイ患者および健常者)と予想時間の比較。各スコアは平均±SDで表現している。各組合せにおいて、マン・ホイットニーの U 検査を行い、 $p < 0.001$ で有意差があることを確認した。



各種試験間での相関性を示す散布図：(上) ドライアイ患者群，(下) 健常者群
 試験名は対角線上のセルに表記
 赤楕円は 95%信頼区間を表す
 第 1 行の緑の数字は SMTube スコアを対象としたスピアマンの順位相関係数を表す。

4. SMTube 適用についての所見

前述の *in vitro* 試験および *in vivo* 試験を通じて、SMTube は再現性良く SM 試験を実施することができ、類似した測定原理を持つ従来のシルマー試験と同様適切にドライアイ患者と健常者を識別できることを示した。従来のシルマー試験に比較した特筆すべき違いは短い試験時間と非侵襲性にあると言える。SMTube の適用・応用に関する特記事項を以下に示す。

<< 安全性 >>

臨床評価において、健常者群の眼表面検査では SMTube の使用直後に涙液層破壊時間検査 BUT とフルオレセイン染色を行い、SMTube の使用による損傷が無いかを確認したが、損傷は検出されなかった。また、SMTube の使用直後に被験者に感想を伺ったところ、全ての回答が、触れた感覚はあるものの痛みや不快感は無いとのことであった。*in vivo* 試験を実施した臨床医より臨床現場における SMTube の使用について以下のコメントを得た。

- SMTube は迅速かつ非侵襲器具として設計されており、特に従来のシルマー試験に対して小児や過敏な被験者の涙液量評価の際に有意義と言える。実際に、シルマー試験を受けられない患者が SMTube による測定を受け入れる、ということが経験された。

- SMTube の涙液吸収部分は無害で柔らかい材質で覆われており、吸引を加速している。この特徴的な構造により、測定している間の結膜への物理的な損傷や涙を介した感染リスクを低減している。

<< 涙液機能の有効な評価法として >>

SMTube を用いる SM 法は涙液機能の迅速なスクリーニングに使用することができる。この特徴は特殊な状況において多くの被験者の測定を行う際に一層発揮される。以下のその例を挙げる。

- 次のような特定のドライアイ治療前後の頻繁な涙液分泌機能評価：

- ・ドライアイ患者の涙腺プラグ治療^[8, 11]
- ・シェーグレン症候群患者へのコリン作動薬治療^[10]
- ・ドライアイを患う VDT（映像表示端末装置）従事者に対する加湿器治療^[9]

- ある特別な状況下での涙液分泌機能の迅速な測定方法として：

- ・Visante 前眼部 OCT による涙液メニスカス高測定との組み合わせ^[5]
- ・自衛官 333 名の定期健康診断^[21]

参考文献

- [1] J.-P. Guillon, in *The Tear Film* (Eds.: D. Korb, J. Craig, M. Doughty, J.-P. Guillon, A. Tomlinson, G. Smith), Butterworth-Heinemann, London, **2002**, pp. 51-81.
- [2] F. J. Holly, *Trans Ophthalmol Soc U K* **1985**, *104 (Pt 4)*, 374-380.
- [3] M. Dogru, K. Ishida, Y. Matsumoto, E. Goto, M. Ishioka, T. Kojima, T. Goto, M. Saeki, K. Tsubota, *Invest Ophthalmol Vis Sci* **2006**, *47*, 1895-1901.
- [4] O. M. Ibrahim, M. Dogru, S. K. Ward, Y. Matsumoto, T. H. Wakamatsu, K. Ishida, A. Tsuyama, T. Kojima, J. Shimazaki, K. Tsubota, *Invest Ophthalmol Vis Sci* **2011**, *52*, 2194-2198.
- [5] O. M. Ibrahim, M. Dogru, Y. Takano, Y. Satake, T. H. Wakamatsu, K. Fukagawa, K. Tsubota, H. Fujishima, *Ophthalmology* **2010**, *117*, 1923-1929.
- [6] M. Dogru, S. K. Ward, T. Wakamatsu, O. Ibrahim, C. Schnider, T. Kojima, Y. Matsumoto, J. Ogawa, J. Shimazaki, K. Tsubota, *Cont Lens Anterior Eye* **2011**, *34*, 77-82.
- [7] T. Kojima, Y. Matsumoto, O. M. Ibrahim, T. H. Wakamatsu, M. Uchino, K. Fukagawa, J. Ogawa, M. Dogru, K. Negishi, K. Tsubota, *Invest Ophthalmol Vis Sci* **2011**, *52*, 8811-8817.
- [8] O. M. Ibrahim, M. Dogru, T. Kojima, Y. Matsumoto, T. H. Wakamatsu, K. Tsubota, H. Fujishima, *Optom Vis Sci* **2012**, *89*, E770-776.
- [9] M. Hirayama, D. Murat, Y. Liu, T. Kojima, T. Kawakita, K. Tsubota, *Acta Ophthalmol* **2013**, *91*, 756-762.
- [10] O. M. Ibrahim, M. Dogru, S. Kawashima, T. H. Wakamatsu, K. Tsubota, H. Fujishima, *Cornea* **2013**, *32*, 653-657.
- [11] T. Kojima, Y. Matsumoto, O. M. Ibrahim, T. H. Wakamatsu, M. Dogru, K. Tsubota, *Am J Ophthalmol* **2014**, *157*, 311-317 e311.
- [12] オサマモハメドアリ イブラヒム, 専門医のための眼科診療クオリファイ ドライアイスペシャリストへの道 (横井則彦編), 中山書店, **2013**, pp. 171-174.
- [13] N. Yokoi, A. J. Bron, J. M. Tiffany, K. Maruyama, A. Komuro, S. Kinoshita, *Arch Ophthalmol* **2004**, *122*, 1265-1269.
- [14] S. S. Zumdahl, *Chemistry Fourth Edition*, Houghton Mifflin Company, Boston, USA, **2000**.
- [15] F. Chen, M. Shen, W. Chen, J. Wang, M. Li, Y. Yuan, F. Lu, *Invest Ophthalmol Vis Sci* **2010**, *51*, 1965-1969.
- [16] M. Li, C. Du, D. Zhu, M. Shen, L. Cui, J. Wang, *Eye Contact Lens* **2012**, *38*, 282-287.
- [17] J. Wang, L. Cui, M. Shen, V. L. Perez, M. R. Wang, *Clin Ophthalmol* **2012**, *6*, 933-938.
- [18] D. Marquardt, *J Soc Ind Appl Math* **1963**, *11*, 431-441.
- [19] M. P. Fay, M. A. Proschan, *Stat Surv* **2010**, *4*, 1-39.
- [20] J. C. Caruso, N. Cliff, *Educ Psychol Meas* **1997**, *5*, 637-654.
- [21] 石川聖、加藤直子、岡本安裕、竹内大, 日本涙道・涙液学会総会、一般演題 RR-7-1, 東京, **2014**