

The International Workshop on Meibomian Gland Dysfunction: Executive Summary

Kelly K. Nichols,¹ Gary N. Foulks,² Anthony J. Bron,³ Ben J. Glasgow,^{4,5} Murat Dogru,⁶ Kazuo Tsubota,⁶ Michael A. Lemp,⁷ and David A. Sullivan^{8,9}

ドライアイ疾患の原因としては、マイボーム腺機能不全 (MGD) がおそらく最も多い。この疾患によって数百万人もの健康と幸福が損なわれているにもかかわらず、MGD の定義、分類、診断、治療について世界的なコンセンサスはない。そうしたコンセンサスに達する目的で、非営利団体である Tear Film and Ocular Surface Society (TFOS; <http://www.tearfilm.org>) が International Workshop on Meibomian Gland Dysfunction (国際マイボーム腺機能不全ワークショップ、www.tearfilm.org/mgdworkshop/index.html) を起ち上げた。このワークショップの目的は以下の通りである：

- ・ 正常状態および MGD におけるマイボーム腺の構造及び機能についてエビデンスに基づく評価を行なう。
- ・ MGD の定義と分類についての理解を深める。
- ・ MGD の診断、評価、重症度分類の方法について検討する。
- ・ MGD における管理と治療法について提案する。
- ・ MGD の治療における薬物介入を評価するための適切な臨床試験デザインを構築する。
- ・ 今後の MGD 研究に対する方針を提案する。

本 MGD ワークショップの報告書の作成に 2 年以上がかかり、2010 年に完成した。報告書の作成には、臨床および基礎研究の指導者の立場にたっている 50 名以上の世界各国の専門家が携わった。これらの専門家は分科スタディグループ毎にわかれ、現在までに公表されているデータを再検討し、エビデンスの有無および強さを検証した。各スタディグループの報告書は、ワークショップ参加者全員で回覧され、公開フォーラムで発表され、さらに対話的な討論にかけられた。

From the ¹College of Optometry, Ohio State University, Columbus, Ohio; the ²Department of Ophthalmology and Visual Sciences, Kentucky Lions Eye Center, Louisville, Kentucky; the ³Nuffield Laboratory of Ophthalmology, Oxford University, Oxford, United Kingdom; the Departments of ⁴Ophthalmology and ⁵Pathology and Laboratory Science, Jules Stein Eye Institute, University of California Los Angeles, Los Angeles, California; the ⁶Department of Ophthalmology, Keio University School of Medicine, Tokyo, Japan; ⁷Georgetown University, Washington, DC; ⁸Schepens Eye Research Institute and the ⁹Department of Ophthalmology, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts.

Supported by the Tear Film and Ocular Surface Society (TFOS; <http://www.tearfilm.org>); individual author support is listed in the Appendix of the Introduction.

Submitted for publication December 8, 2010; accepted March 23, 2011.

Disclosure: Each Workshop Participant's disclosure data can be found in the Appendix of the Introduction.

Corresponding author: Kelly K. Nichols, College of Optometry, 338 West 10th Avenue, Ohio State University, Columbus, OH 43210-1280; knichols@optometry.osu.edu.

ワークショップ報告書の全編は IOVS 本号に英語で掲載されている。本報告書は、少なくともその一部が中国語、オランダ語、フランス語、ギリシャ語、イタリア語、日本語、ポーランド語、ポルトガル語、スペイン語、ロシア語、トルコ語に翻訳されている。これらの翻訳版は TFOS のウェブサイトから入手できる。

本稿では TFOS の MGD ワークショップの結論と推奨の要旨を述べている。本稿は報告書全体の要約であり、より詳しい内容と参考文献は公開されているオンライン版で閲覧できる。

MGD の定義と分類

マイボーム腺機能不全 (MGD) は、マイボーム腺の慢性・瀰漫性の異常で、マイボーム腺導管の閉塞に伴う腺分泌物の質的・量的変化が見られる疾患である。その結果、涙液層機能の変化、眼不快感、眼表面の著名な炎症及び上皮障害を来す場合もある。

この定義に用いられている用語には、エビデンスに基づいた説明がいくつかある。機能不全という用語は、マイボーム腺の機能が乱れていることから用いられている。瀰漫性という用語は、この疾患が広範囲のマイボーム腺に及ぶことから用いられている。霰粒腫のようにマイボーム腺に及ぶ疾患が局所的である場合は、涙液層や眼表面上皮に異常が見られないことが多いため、MGD の症状に該当するとは見なされない。マイボーム腺開口部と導管の閉塞およびマイボーム腺分泌物の質的・量的変化は、MGD の最も顕著な所見とされている。さらに眼不快感のような主観的な症状についても、患者および多くの医師が最も懸念する症状であるため、今回の定義に含まれている。MGD の治療においては、患者の自覚症状の改善が大きな目標である。MGD 病因において炎症の役割についての議論が多く、明確になっていない。

最近の文献では、後部眼瞼炎 (posterior blepharitis) と MGD が同義語のように用いられているが、この 2 つの用語は代替できないものである。後部眼瞼炎は後部眼瞼縁の炎症状態を指す用語であり、MGD はその原因のひとつにすぎない。MGD の初期段階では、後部眼瞼炎に特徴的な臨床所見が見られないこともある。初期段階の患者には、症状を有する患者もいれば、逆に無症状で、無症候性の患者もいる。MGD が進行するにつれ、症状が発現し、マイボーム腺分泌物の圧出性と質の変化および眼瞼の発赤などの眼瞼所見がよりはっきり見られるようになる。この時点で後部眼瞼炎が存在するというべきである。

MGD という用語は、マイボーム腺の機能異常を指すのに適切であると考えられている。マイボーム腺機能不全 (Meibomian gland disease) は、腫瘍や先天性疾患などの広範囲のマイボーム腺疾患を指すのに用いられる。その他、マイボーム腺炎 (meibomitis または meibomianitis) という用語は

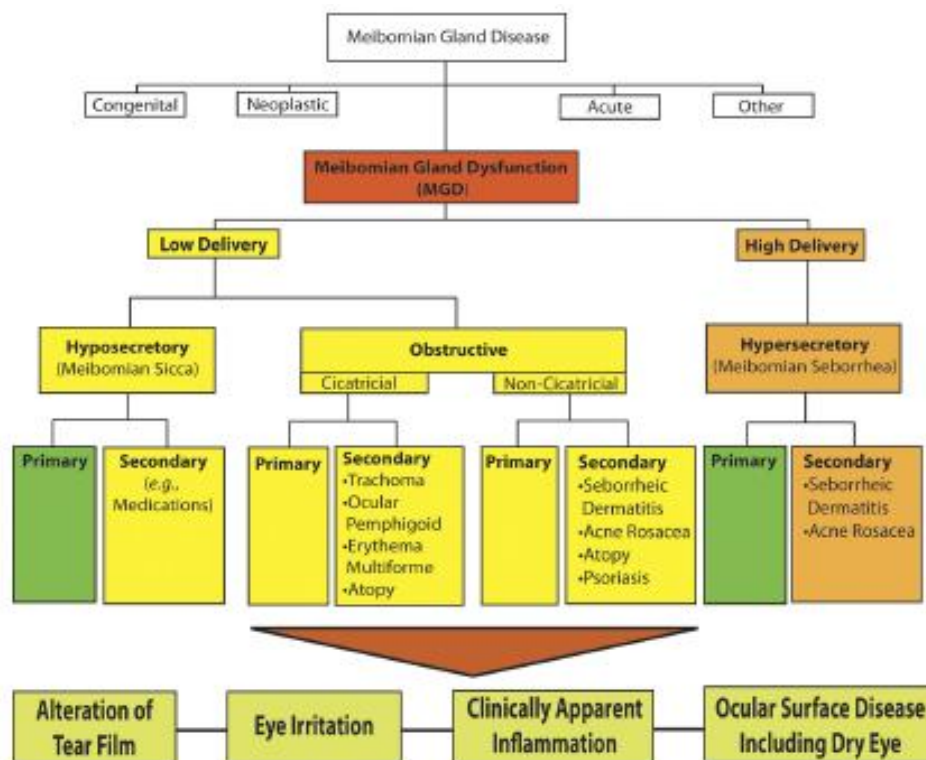


FIGURE 1. Classification of MGD.

MGDのうちマイボーム腺の炎症を有するものを指す。MGD分類と治療において炎症の存在が重要であるが、炎症が常に存在するとは限らないため、マイボーム腺炎という用語は一般的にMGDを有するすべての疾患に適応できない。

MGDはマイボーム腺組織の解剖学的、病態生理学的な変化、または疾患の重症度によって分類することが可能である。いずれの分類においても臨床医と研究者両方の要求に応えられるものでなければならない。病態生理学に基づいた分類が、そうした要求に最も応えるものと思われる。

MGDをマイボーム腺分泌状態によって「低分泌状態 (low delivery state)」と「高分泌状態 (high delivery state)」の2つに大きく分類することが提唱されている (Fig.1)。低分泌状態はさらに、分泌減少型と閉塞型 (瘢痕型と非瘢痕型)に分けられる。分泌減少型 MGDは、マイボーム腺の明らかな閉塞は伴わない腺の異常により分泌物供給が減少している状態を指す。閉塞型 MGDは、導管の閉塞が原因であるものを指す。瘢痕型では導管開口部が後方の粘膜側に引っ張られているが、非瘢痕型 MGDでは導管開口部の位置は正常のままである。高分泌状態の分泌増加型 (脂漏性) MGDは、眼瞼縁から大量の脂質が分泌されていることが特徴であり、これは診察の際に瞼板に圧迫を加えることで見ることができる。MGDの各分類には原発性のももある。原発性とは識別可能な基礎原因や病因がないものを指す。

概して、MGDにより涙液層の変化、眼不快感の自覚症状、眼表面の炎症、ドライアイが起こりうる。

MGDにおける解剖、生理、病態生理

マイボーム腺は眼瞼の瞼板にある大型の脂腺である。この腺は脂質とタンパク質を活発に合成・分泌し、上下眼瞼の粘膜

皮膚移行部のすぐ前方の眼瞼縁に排出する。マイボーム腺からの脂質は涙液層表面に拡散し、涙液層を安定させ、蒸発を防ぐ。

マイボーム腺は他の皮脂腺とは異なり、毛包には直接つながっていない。個々のマイボーム腺は、マイボーム腺上皮細胞を含む多くの分泌腺房、分枝導管 (lateral ductule)、中央導管および後眼瞼縁に開口する排出管で構成されている。マイボーム腺の数とボリュームは、上眼瞼の方が下眼瞼よりも多いが、その違いと涙液層機能への影響についてははっきり分かっていない。また、マイボーム腺の幹細胞源も不明である。

マイボーム腺は密な神経支配があり、腺機能はアンドロゲン、エストロゲン、プロゲステロン、レチノイン酸、生長因子、神経伝達物質によってコントロールされている。マイボーム腺は極性脂質と非極性脂質の両方を産生し、その過程は複雑で、全貌は分かっていない。これらの脂質は分泌過程により導管内へと分泌される。眼瞼縁への脂質 (meibum) 供給は、瞬目の際の筋収縮によって起こる。

マイボーム腺機能不全の原因は主に、濃縮した不透明の meibum に角化細胞が混和したもので終末導管が閉塞されることによる。導管上皮の高度な角化と meibum 粘性の増加が閉塞の原因となる (Fig. 2)。閉塞の過程は、年齢、性別、ホルモン異常といった内部因子と、局所的な薬剤使用といった外部因子の影響を受ける。閉塞によって腺房の嚢胞様拡張、マイボーム腺細胞萎縮、腺脱落、分泌低下 (一般に炎症細胞が関与しない作用) が引き起こされる場合がある。MGDになると、眼瞼縁と涙液層に供給される meibum が減少するという結果に至る。脂質が充分でないために、涙液層の蒸発亢進・高浸透圧化・不安定化および眼瞼縁上での細菌増殖、蒸発亢進型ドライアイ、眼表面の炎症と障害が促進される。

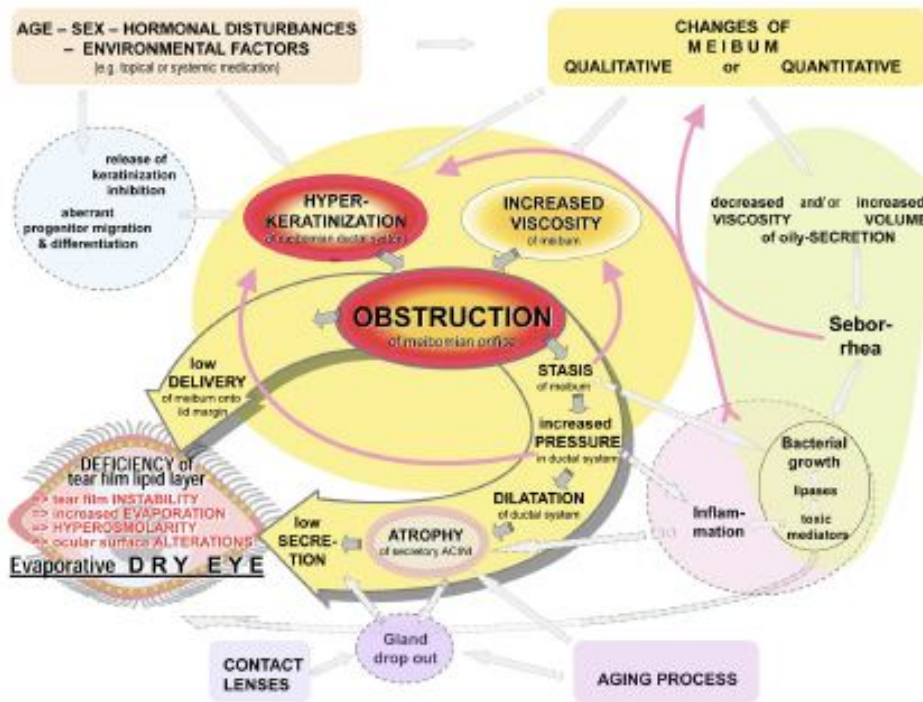


FIGURE 2. Pathophysiology of obstructive MGD.

概して、MGD はきわめて重要な疾患であるものの、軽視されがちであるが、ドライアイの主な原因である可能性が非常に高い。

正常人及び MGD における涙液層脂質と脂質-タンパク質関係について

マイボーム腺はヒトの涙液層脂質の主な供給源である。マイボーム腺分泌物は、さまざまな極性・非極性脂質の複雑な混和物であり、コレステロールとワックスエステル類、ジエステル類、トリアシルグリセロール、遊離コレステロール、遊離

脂肪酸、リン脂質が含まれている。Meibum は涙液層上に広がり、水溶性成分の蒸発を抑制し、角膜の光学性を確保し、涙液上のバリアとなって微生物や埃・花粉などの有害物質から目を保護するといった機能を果たしている。

ヒトの涙液層構造について提唱されたモデルを Figure 3 に示す。このモデルは、タンパク質（リポカリン、リゾチーム、サーファクタントプロテイン B、およびサーファクタントプロテイン C）が外層の脂質層に挿入されたり吸着されたりしている。これらのタンパク質との相互作用によって、涙液層脂質層の物理的性状や表面張力が影響を受けると思われる。

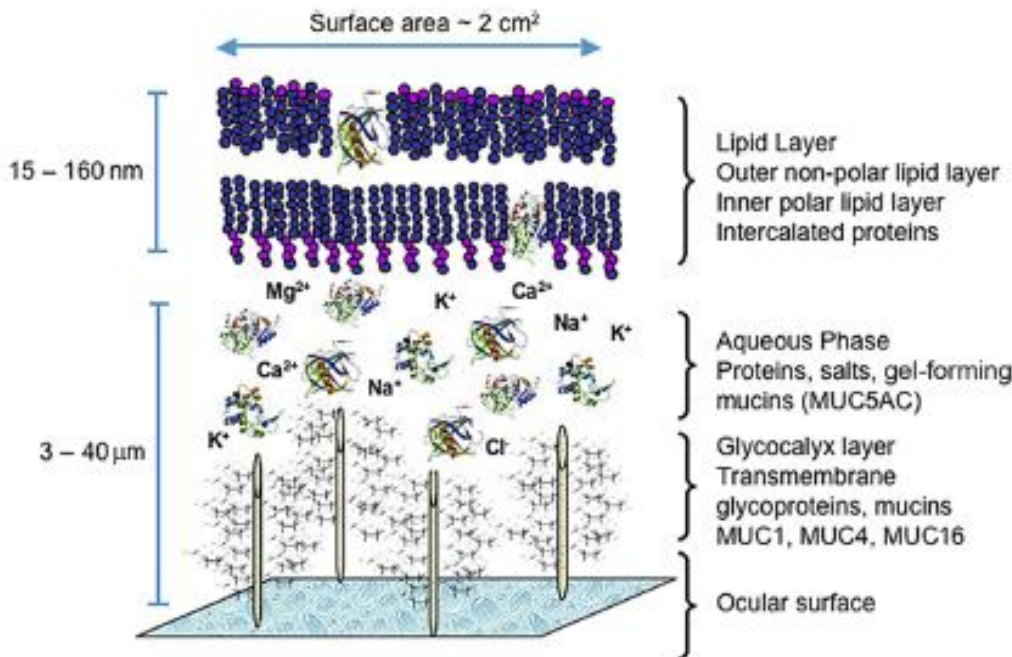


FIGURE 3. Proposed model of the human tear film (not to scale).

TABLE 1. Population-Based Studies Providing Estimates of the Prevalence of MGD

Study	Participants	Ethnicity	Parameter	Prevalence (%)	Age (y)
Beijing Eye Study	1957	Mainland Chinese	Telangiectasia (asymptomatic)	68	>40
Japanese study	113 pensioners	Japanese	Telangiectasia (symptomatic of dry eye)	69.3	>60
			Gland dropout, expressibility and nature of meibum secretion	61.9	
Shihpai Eye Study	1361	Taiwanese Chinese	Telangiectasia or meibomian gland orifice plugging	60.8	>65
Melbourne Visual Impairment Project	926	Caucasian	Tear break up time <1 SD (10 s)	19.9	40-97
Salisbury Eye Evaluation	2482	Caucasian	Tear break up time <1.5 SD (8 s)	8.6	>65
			Meibomian gland plugging or collarettes (grades 2 and 3)	3.5	

今回提唱されたモデルでは、超長鎖(O-acyl)- ω -ヒドロキシ脂肪酸も特徴とし、これが涙液層の最外層の非極性脂質と水性層との間にある中間層サーファクタント脂質の形成において働いていると考えられている。

ヒトの meibum の脂質パターンは、健常者の間では多くの共通性があるが、MGD 患者の meibum はこの正常パターンから外れることがある。そうした差異の一部は、脂質を加水分解することができる特定の眼瞼共生細菌の割合が多いためであると考えられる。実際に抗生物質が細菌の脂質分解酵素を抑制することにより、MGD 治療における薬物の有効性について理解できると考えられる。

ヒトの meibum の脂質プロファイルは、涙液層の脂質プロファイルとは異なる。特に興味深い点として、ヒトの meibum と涙液層の両方における極性脂質の絶対量・相対量は未だ判明されていない。

さらに、涙液層脂質は、コンタクトレンズの装用を容易かつ快適にするために欠かせないものと考えられるが、同時にコンタクトレンズに沈着してしまう特性を持つ。コンタクトレンズの装用がマイボーム腺や涙液脂質層に影響を与え、そのため

に涙液層の蒸発亢進と眼表面の不快感を引き起こす可能性がある。

MGD の疫学とリスクファクター

MGD の病因は涙液減少型ドライアイ（涙腺からの涙液分泌が不十分であるために起こる）の病因とは異なると考えられるが、この2つの病態は、自覚症状、視力変動、涙液層の安定性の変化、眼表面障害（ocular surface compromise）といった多くの臨床所見が共通している。高度なMGDの場合には、ドライアイ疾患の2つ目の主要なサブタイプである蒸発亢進型ドライアイが生じる可能性がある。これら2つのサブタイプは相互排他的ではない。

MGD の疫学研究は、定義に関するコンセンサスがなく、この疾患の特徴を明らかにする標準的な臨床評価法が存在しないために限界がある。MGD の自然経過、MGD を引き起こす実際のプロセス、症状の発現時期に関するエビデンスは不足している。その上、MGD の症状が、マイボーム腺が障害され、meibum 供給の変化がおこった際に生じるのか、それ以降の時点で生じるのかについても不明である。さらに、他の眼表面組織への続発的な障害に起因するものなのかについてもはっきり

TABLE 2. Specialized and Nonspecialized Tests for MGD and MGD-Related Disease

Testing Category	Specific Test (s)	Tests for a General Clinic	Tests for a Specialized Unit
<i>Symptoms</i>	Questionnaires	McMonnies; Schein; OSDI; DEQ; OCI; SPEED; and others	McMonnies; Schein; OSDI; DEQ; OCI; SPEED; and others
<i>Signs</i>			
Meibomian function	Lid morphology	Slit lamp microscopy	Slit lamp microscopy; confocal microscopy
	Meibomian gland mass	Slit lamp microscopy	Meibography
	Gland expressibility; expressed oil quality and volume	Slit lamp microscopy	Slit lamp microscopy
Lid margin reservoir	Lid margin reservoir	Interferometry, slit lamp	Meibometry
	Tear film lipid layer; thickness, spread time, spread rate	Interferometry, slit lamp	Interferometry; slit lamp; video interferometry
Evaporation Tears	Evaporimetry	TearLab device, other	Evaporimetry
	Osmolarity	TFBUT; Ocular protection index	TearLab device, other
	Stability	Spread time	TFBUT; Ocular protection index
Indices of volume and secretion	Tear film lipid layer	Schirmer I	Interferometry; spread rate; pattern
	Tear secretion	Not available	Fluorophotometry/fluorescein clearance rate
	Tear volume	Meniscus height	Volume by fluorophotometry
	Tear volume	Tear film index	Meniscus radius of curvature; meniscometry
Ocular surface Inflammation	Ocular surface staining	Oxford scheme; NEI/industry scheme	Oxford scheme; NEI/industry scheme
	Biomarkers	Oxford scheme; NEI/industry scheme	Flow cytometry; bead arrays; microarrays; mass spectrometry; cytokines and other mediators; interleukins; matrix metalloproteinases

Tests of glandular function are presented first followed by those for related disorders such as dry eye. OSDI, Ocular Surface Disease Index; DEQ, Dry Eye Questionnaire; OCI, Ocular Comfort Index; SPEED, Standard Patient Evaluation of Eye Dryness.

り分かっていない。

今までに報告されている MGD の有病率には大きなばらつきがある。特に興味深いのは、アジア人種で MGD の有病率が高いというものであり (Table 1)、アジア人を対象とした他の多くの研究では MGD の有病率を 60%以上であると報告している。対照的に、白色人種の有病率は 3.5%から 19.9%の範囲である。MGD の臨床所見を有する人では、ドライアイ疾患の症状が重複することが多い。

MGD の病態発生において、眼科関連、全身関連、薬剤関連の複数の要因が同時に存在する可能性があると考えられる。眼科関連の要因としては、前部眼瞼炎、コンタクトレンズ装用、ニキビダニ (*Demodex folliculorum*)、ドライアイ疾患などが挙げられる。MGD を促進させる全身要因としては、特にアンドロゲン欠乏症、閉経、加齢、シェーグレン症候群、コレステロール値、乾癬、アトピー、酒さ、高血圧、良性前立腺肥大症 (BPH) がある。薬剤関連の要因としては、抗アンドロゲン薬、BPH 治療薬、閉経後のホルモン療法 (すなわちエストロゲンとプロゲステロン)、抗ヒスタミン薬、抗うつ薬、レチノイドなどがある。 ω -3 脂肪酸は防衛的に働くと考えられる。

MGD には有病率が高いという問題点があり、日常生活の質を低下させる特徴を持つと思われる。そうであるにも関わらず、MGD の有病率、人口分布、地理的分布、リスクファクターや、眼表面と生活質への影響に関する基本情報さえも、最近わかるようになった。同様のことは 10 年以上前にドライアイ疾患においても問題となっており、それ以来、研究の取り組みが急速に拡大している。今度は MGD に対する研究が同様に始められるものと我々は確信している。そうした取り組みを経ることで、この疾患の理解が深まり、予防の促進と治療の開発が始まるのである。

MGD の診断

MGD の診断は、眼表面上皮障害やドライアイを伴っていてもいなくても、他の眼表面疾患と同様な方法で診断しなければならない。検査は、ひとつの検査がその後の検査結果に与える影響が最小限になるような順番で行なわなければならない。MGD や MGD 関連の疾患や蒸発亢進型ドライアイの診断において推奨される検査シリーズを Table 2 に示す。

MGDに関する検査

自覚症状のない成人の場合、無症状性で判別しにくい MGD を検出するためには精密検査項目に腺の圧出状態の評価 (下眼瞼の中央に、中等度の強さの指圧を加える) を含めるのが適切である。MGD の診断には、眼表面上皮障害とドライアイについても適切な診断技術をもってさらに評価する必要があると思われる。

自覚症状を有するものや眼瞼に MGD の形態学的な所見 (開口部の閉塞、開口部または眼瞼縁の所見) を認める患者

の場合には、上下眼瞼の中央 3 分の 1 (±鼻側の 3 分の 1) を指で圧迫してマイボーム腺の機能を評価し、MGD の範囲と重症度 (圧出性と分泌物の質) を判定する必要がある。この検査は、中等度の指圧か、標準的な方法で行なわなければならない。さらに、眼表面上皮障害とドライアイの有無について患者を評価する必要がある。

MGD関連のドライアイ検査

MGD に関するドライアイの診断には 2 段階のアプローチが推奨されている。第 1 段階では、ドライアイ患者と正常者を鑑別する。第 2 段階では、MGD 関連の蒸発亢進型ドライアイと涙液減少型ドライアイの鑑別を行い診断する。

この 2 種類のアプローチの 1 つは一般診療に従事している臨床医にとって適したもので、もう 1 つは専門科に従事する研究者に適したものである。提唱される検査法の根拠となるエビデンスは、臨床現場に応じて変わってくる。

日常診療の一般外来において、自覚症状を呈する患者への MGD 診断に適した検査の順番は、次の通りである：

1. 問診票を実施する
2. 瞬目率を測定し、瞬目間隔を算出する
3. 下眼瞼の涙液メニスカスの高さを測定する
4. 涙液の浸透圧を測定する (可能な場合)
5. フルオレセイン染色にて涙液層破壊時間 (Tear Film Break Up Time) と眼保護指数 (Ocular Protection Index) を測定する
6. 角結膜のフルオレセイン染色スコアを行う
7. シルマー試験かそれに該当する試験 (綿糸法) を行う

検査項目 1、4、5、6 が陽性 (異常) の場合は、ドライアイ状態の存在のエビデンスになるが、涙液減少型ドライアイなのか蒸発亢進型のドライアイなのか特定できない。涙液フローレート、涙液メニスカスの高さ、またはシルマー試験を試行し、涙液減少型ドライアイの診断にたどり着く。

8. 前回の診察時に MGD の分類 (有症状か無症状か) がなされていない場合には、上記の検査順の最後に以下の検査を試行する：
 - a. 眼瞼の形態学的な変化を定量化する
 - b. 圧出：meibum の圧出性と質を定量化し評価する
 - c. マイボグラフィ：腺組織の消失を定量化する

これら検査によって一般ドライアイの診断が想定され、涙液のフローと量が正常である場合には、蒸発亢進型ドライアイが考えられる。マイボーム腺のドライアイへの関与の程度は MGD の定量化によって示される。この検査順は、眼表面上皮の染色の有無、ドライアイの有無に関わらず、自覚症状を有する MGD の診断にも用いることができる。各検査の値は、治療における病態の反応性の評価にも用いることができる。

TABLE 3. Clinical Summary of the MGD Staging Used to Guide Treatment

Stage	MGD Grade	Symptoms	Corneal Staining
1	+	None	None
2	++	Minimal to mild	None to limited
3	+++	Moderate	Mild to moderate; mainly peripheral
4	++++	Marked	Marked; central in addition
"Plus" disease	Co-existing or accompanying disorders of the ocular surface and/or eyelids		

TABLE 4. Treatment Algorithm for MGD

Stage	Clinical Description	Treatment
1	No symptoms of ocular discomfort, itching, or photophobia Clinical signs of MGD based on gland expression Minimally altered secretions: grade $\geq 2-4$ Expressibility: 1 No ocular surface staining	<i>Inform</i> patient about MGD, the potential impact of diet, and the effect of work/home environments on tear evaporation, and the possible drying effect of certain systemic medications <i>Consider</i> eyelid hygiene including warming/expression as described below (\pm)
2	Minimal to mild symptoms of ocular discomfort, itching, or photophobia Minimal to mild MGD clinical signs Scattered lid margin features Mildly altered secretions: grade $\geq 4- < 8$ Expressibility: 1 None to limited ocular surface staining : DEWS grade 0-7; Oxford grade 0-3	<i>Advise</i> patient on improving ambient humidity; optimizing workstations and increasing dietary omega-3 fatty acid intake (\pm) <i>Institute</i> eyelid hygiene with eyelid warming (a minimum of four minutes, once or twice daily) followed by moderate to firm massage and expression of MG secretions (+) <i>All the above, plus</i> (\pm) Artificial lubricants (for frequent use, non-preserved preferred) Topical azithromycin Topical emollient lubricant or liposomal spray Consider oral tetracycline derivatives
3	Moderate symptoms of ocular discomfort, itching, or photophobia with limitations of activities Moderate MGD clinical signs \uparrow lid margin features: plugging, vascularity Moderately altered secretions: grade ≥ 8 to < 13 Expressibility: 2 Mild to moderate conjunctival and peripheral corneal staining , often inferior: DEWS grade 8-23; Oxford grade 4-10	<i>All the above, plus</i> Oral tetracycline derivatives (+) Lubricant ointment at bedtime (\pm) Anti-inflammatory therapy for dry eye as indicated (\pm)
4	Marked symptoms of ocular discomfort, itching or photophobia with definite limitation of activities Severe MGD clinical signs \uparrow lid margin features: dropout, displacement Severely altered secretions: grade ≥ 13 Expressibility: 3 Increased conjunctival and corneal staining , including central staining: DEWS grade 24-33; Oxford grade 11-15 \uparrow signs of inflammation: \geq moderate conjunctival hyperemia, phlyctenules	<i>All the above, plus</i> Anti-inflammatory therapy for dry eye (+)
"Plus" disease	Specific conditions occurring at any stage and requiring treatment. May be causal of, or secondary to, MGD or may occur incidentally 1. Exacerbated inflammatory ocular surface disease 2. Mucosal keratinization 3. Phlyctenular keratitis 4. Trichiasis (e.g. in cicatricial conjunctivitis, ocular cicatricial pemphigoid) 5. Chalazion 6. Anterior blepharitis 7. Demodex-related anterior blepharitis, with cylindrical dandruff	1. Pulsed soft steroid as indicated 2. Bandage contact lens/scleral contact lens 3. Steroid therapy 4. Epilation, cryotherapy 5. Intralesional steroid or excision 6. Topical antibiotic or antibiotic/steroid 7. Tea tree oil scrubs

Melbum quality is assessed in each of eight glands of the central third of the lower lid on a scale of 0 to 3 for each gland: 0, clear; 1, cloudy; 2, cloudy with debris (granular); and 3, thick, like toothpaste (total score range, 0-24). *Expressibility* is assessed on a scale of 0 to 3 in five glands in the lower or upper lid, according to the number of glands expressible: 0, all glands; 1, three to four glands; 2, one to two glands; and 3, no glands. *Staining scores* are obtained by summing the scores of the exposed cornea and conjunctiva. Oxford staining score range, 1-15; DEWS staining score range, 0-33.

角膜の専門家または臨床試験に従事する研究者にとって「理想的」すなわち包括的な検査シリーズも、広範囲の診断装置を利用できる臨床現場向けに提唱されている。その検査シリーズの一部は代替可能であり、より研究に基づいている。ここでも診断は2段階、すなわち第1段階では一般ドライアイを診断し、続いてMGDのサブタイプとグレード分類を行なうことが提唱されている。

この検査シリーズは、自覚症状の評価（眼表面疾患指数 [Ocular Surface Disease Index]、ドライアイ質問票の実施 [Dry Eye Questionnaire]）、涙液浸透圧、分泌量、安定性、蒸発の測定によって構成されている。角結膜上皮障害を評価するための生体染色検査も、この検査シリーズに含まれている。炎症性メディエーターの検査、炎症細胞マーカーの有無、タンパク・脂質量分光分析検査結果を評価することで、眼表面炎症状態に関する情報を得ることができるが、それらとMGDとの関連性については現時点ではまだよく分かっていない。涙液減少型ドライアイの診断においては、涙液分泌量の測定も推奨されている。

MGDの管理と治療

MGDの治療方針は、各国眼科専門医の間でも大きく異なっている。報告数が少ないため、様々な診療法を正確に評価することは困難であるが、診断の見逃しが一般的であり、臨床的経過観察が定期的に行われていない現実を多くの臨床医が認めている。

一般的に認められているMGDの重症度分類が未だに存在しないため病態の時期に基づいた治療法を提唱することが困難である。それでも、エビデンスに基づいた合理的な治療アプローチを採用しようとする眼科専門医の助けになることを目指して、MGDのステージ分類の概要（Table 3）とス

テージ毎の治療アルゴリズム（Table 4）が本報告書で提唱されている。

疾患のステージ分類では、眼表面に対するMGDの影響と涙液減少の影響とを鑑別することが臨床的に困難である。同時に様々な眼合併症もしばしば認められるのでその鑑別がさらに困難でそこでTable 3ではステージ毎の疾患の臨床像を呈示した。眼瞼や眼表面に併発して生じる合併症をplus diseaseと定義し、標準的な治療プロトコールに従って同時に管理する必要がある。

Table 4は、MGDの管理におけるエビデンスに基づいたアプローチを示している。それぞれの治療レベルにおいて、治療に反応しない場合には、次のレベルの治療法に移行する。±記号は、その治療法をそのレベルで使用するの根拠となるエビデンスが限られたものでしかないか、まだエビデンスが得られ始めたばかりであることを示している。したがって、その治療法を採用するかどうかは臨床医の判断に基づかなければならない。+記号は、その治療法にはその段階において根拠となるエビデンスがあることを示している。MGDの臨床評価においては、圧出されたmeibumの質とmeibum圧出性が重要な所見である。

Table 4に概要を示したように、meibumの質の評価は下眼瞼中央3分の1の8個の腺のそれぞれで行い、meibum圧出性の評価は下眼瞼または上眼瞼の5個の腺で行なう。染色スコアは、露出した角膜と結膜の染色スコアの合計を表わす。フルオレセインの角膜染色は正常者においてもみられることがあり、病的な染色の同定には角膜の同部位が隣接部位の染色性なども認めなければならないことがポイントとなる。

また全身投薬において、全身副作用を考慮しなければならない。Table 4の治療アルゴリズムに留意しながら、テトラサイクリン系の全身投与に起因する光毒性と必須脂肪酸

TABLE 5. Key Issues and Subcommittee Findings in the MGD Clinical Trials Review

Key Issues	Findings
Trial objective(s)	Most of the studies evaluated were interventional treatment trials. Approximately one third were comparative (e.g. warm compresses or artificial tears).
Trial design/methodology	Studies were primarily small trials (<40 subjects) of short (<3 months) duration. Most were prospective, three utilized a randomized controlled design, and two were double masked.
Study sample	In general, patients with chronic disease were recruited, but selection criteria were not uniformly defined. Lid changes and symptoms were the most common clinical characteristics utilized in recruitment and selection.
Inclusion criteria	No specific and consistent criteria were reported. The most common included lid margin signs (80%), dry eye findings (50%), and symptoms of discomfort or foreign body sensation (46%).
Exclusion criteria	Classification of exclusion criteria fall into three different categories: 1. Ocular disease-related or contact lens wear (most common) 2. Iatrogenic (e.g., surgery, one third of studies) 3. Systemic disease-related or pregnancy (15%)
Outcome measures	No specific and consistent outcomes were reported. The most common outcomes included symptoms (typically of dry eye), lid margin signs, and dry eye clinical findings (Schirmer, TBUT): 1. Symptoms 2. TBUT 3. MG secretion/expression 4. Schirmer 5. Corneal staining 6. MG obstruction 7. Eyelids 8. Lipid layer assessment (e.g., interferometry)
Treatment	Most studies lacked a washout period and did not check for relapse. Approximately one half allowed concurrent use of other treatment and one third had a treatment in the control group. Large variability was seen in treatment duration, but pharmacologic trials tended to be longer with more follow-up.
Statistics	There are a limited number of randomized, controlled, clinical trials available for comparison. With nonuniform outcome variables and small samples, it is difficult to calculate effect size, power, or required sample size. There is limited information on how missing data (e.g. loss to follow-up, exclusion due to noncompliance) were handled.

(EFA)の抗凝固作用についても特別な注意を要する。EFAは非常に注目されている栄養サプリメントだが、MGDに対するその有効性を指示する臨床試験はこれまで1本しかない。性ホルモンの使用でも同じことが言え、有効性に関して公表された臨床試験はなく、現時点で認可された製品もない。したがって、パネル委員の同意に基づき、この有望な治療法を疾患の特定ステージに割り付けないことにした。長期にわたるコルチコステロイド点眼療法のリスク（白内障の誘発と眼圧の上昇）はよく知られている。この種類の薬物の使用はMGDの急性増悪時の治療法として温存するべきであり、長期治療には推奨されない。コルチコステロイド点眼を使用する場合には、眼圧の定期的な監視が必須である。

合併症の管理は、標準治療に従うべきであり、Table 4に挙げた治療法に限定するものではない。

臨床試験

MGDの臨床試験の方法に関する文献は、評価するにしても現在ではきわめて限られた数しかない。用語に関するコンセンサスが確立しておらず、マイボーム腺と眼瞼が主体となっている臨床試験ではさまざまな検査が用いられているために、試験間で結果を比較することすら容易でない。

MGDに関する臨床試験と判定された臨床試験26本の題目（目的、デザイン、サンプル、選択基準、除外基準、転帰、処置方法、統計方法）ごとの概要をTable 5に示した。

特にMGDに対する臨床試験のデザインには明確に定義された目的が含まれることが推奨される。そうした目的は、明確に述べられ、簡潔かつ特異的な疑問に対して回答を導くものでなければならない。MGDの臨床試験のデザインにおいて重要な考察項目は次の通りである：

- 試験は、MGDとドライアイ疾患とを鑑別できるようにデザインされていなければならない。過去のMGD臨床試験を再調査すると、この種の試験に必須とされる事柄について明白なコンセンサスがなかったことが想定される。一部の試験ではドライアイ患者を対象に含め、別の試験では除外している。さらに、ドライアイの状態を全く考慮していない試験すらある。涙液減少型ドライアイにおけるMGDの意義と、その両病態の重複を評価する試験が今後望まれる。

- MGDとドライアイ疾患との区別には不明確な部分がありあることから、この2つの病態の関連性を評価する試験が望ましいし、MGDの自然経過を評価する観察的試験も望ましいであろう。特に、MGDの眼瞼疾患とドライアイ疾患とを鑑別できる標準化した自覚症状質問票の確立は非常に望ましいと思われる。
- 正確で再現性のある自覚症状をエンドポイントとするのも望ましいと考えられる。疾患の定量的な測定は、特に病態の改善を示せるものであれば、有用であると思われる。例としては浸透圧検査、涙液油層干渉検査、高解像度OCT、視覚機能および瞬目間視力持続時間の低下（interblink visual acuity decay）の測定が可能な検査、meibumの性質の差を鑑別できる技術が挙げられる。これらのような検査結果と自覚症状または臨床所見の間の相関を示す臨床試験を先に実施することが重要である。

概して、MGDの治療を評価するための最も望ましい臨床試験は、前向き無作為化比較対照二重盲検試験である。この基準を満たす臨床試験は今日までほとんど行われておらず、現在進行中の臨床試験の結果が出るとしても、いつ公表されるのかは不明である。

我々は、今後のMGD臨床試験の主な優先項目として、次のものを提唱する：

- MGDの自然経過を明らかにする
- MGDとドライアイ疾患との関連性を明確にする
- MGDの症状に特定した妥当性のある質問票を開発する
- MGDの眼瞼および他の所見に対する標準化したグレート分類法を作成する
- 脂質およびタンパク質のバイオマーカーの使用の可能性と臨床的価値を評価する
- MGDに関する臨床的なアウトカムを評価する

謝辞

本ワークショップの報告書に対して専門的な助言をくださったMichelle Dalton氏(www.dalton-and-associates.com)に感謝する。