

<特集「生体センシング研究の最前線」>

角膜センシングとドライアイ

草田 夏樹¹, 加藤 弘明^{1,2}, 横井 則彦*¹

¹京都府立医科大学大学院医学研究科視覚機能再生外科学

²琵琶湖大橋病院眼科

Corneal Sensation and Dry Eye Disease

Natsuki Kusada¹, Hiroaki Kato^{1,2} and Norihiko Yokoi¹

¹*Department of Ophthalmology, Kyoto Prefectural University of Medicine*

Graduate School of Medical Science

²*Department of ophthalmology, Biwako Ohashi Hospital*

抄 録

角膜に多く分布している感覚神経は、眼痛の原因となるほか、涙液分泌や瞬目を調節することで角膜・結膜・涙液で構成される眼表面の恒常性の維持に重要な役割を果たしている。角膜の感覚神経を構成する三叉神経第1枝（眼神経）は、発現する受容体（イオンチャネル）および機能の違いにより3つのタイプに分類されることがわかってきており、各神経とTRPV1やTRPA1、TRPM8といった知覚にかかわるイオンチャネルとの関係や各神経の生理的役割も少しずつ明らかになってきている。ドライアイは、眼痛や眼不快感を主症状とする眼表面疾患の一つであり、涙液層の安定性低下、および眼瞼と眼球表面との摩擦亢進の2つが主に病態を形成すると考えられているが、強い自覚症状を訴えるにも拘わらず、上皮障害や涙液減少といった他覚所見に乏しい例があることが以前から知られており、その理由は長年不明であった。しかし、近年、ドライアイの自覚症状と他覚所見の乖離を説明しうる考え方として、神経障害性疼痛という概念が注目され始めている。今後、感覚神経に着目した研究の発展と、それに基づく治療戦略の登場が期待されている。

キーワード：眼表面、感覚神経、ドライアイ、神経障害性疼痛。

Abstract

The densely-distributed sensory nerves in the cornea play an important role in the maintenance of ocular-surface (OS) homeostasis via the regulation of tear secretion and blinking. However, corneal sensory nerves can also produce ocular pain sensation. The corneal sensory nerves of the ophthalmic nerve, a terminal branch of the trigeminal nerve, are classified into three types based on the differences of their receptors (ion channels) and their specific functions, which have gradually been elucidated over time via investigation of the relationship between each nerve type and specific ion channels, e.g., TRPV1, TRPA1, and TRPM8. Dry eye disease (DED), one of the most common OS disorders, in which the primary symptoms are ocular pain and discomfort, is pathophysiologically caused by the underlying mechanisms of tear film instability, and is often related to increased blink-

令和2年8月25日受付 令和2年9月12日受理

*連絡先 横井則彦 〒602-8566 京都市上京区河原町通広小路上路梶井町465番地

nyokoi@koto.kpu-m.ac.jp

doi:10.32206/jkpum.129.10.699

related friction in some cases. It is widely known that in some DED cases, there is a discrepancy between the patient's subjectively reported symptoms and the objective signs. However, the concept of neuropathic pain has recently been introduced as a possible clue to unravel the mystery of this discrepancy. Thus, further studies on corneal sensory nerves and associated advanced treatment strategies based on this key concept are expected.

Key Words: Ocular surface, Sensory nerve, Dry eye disease, Neuropathic pain.

はじめに

視覚を司る眼球は直径3cmにも満たない小さい器官ながらも、非常に多くの神経や血管を含んだ重要な感覚器である。そして視覚を通して得られる情報は、ヒトが外部から得る情報のおよそ8割を占めるとされる。眼球を構成する組織の中で最前面に位置する角膜は、水晶体(約20ディオプター)よりも大きな屈折力(約43ディオプター)を有し、視機能に対して大きな影響力をもつと同時に、体内で最も多くの感覚神経終末が分布するとされ(皮膚のおよそ300~400倍)、ひとたび角膜に障害が起こると強い痛みを生じる。

目の痛み(眼痛)を訴えて眼科を受診する患者は多く、その原因として、異物や外傷、眼炎症などの結膜充血を伴う急性のもののほか、様々な慢性の角膜や結膜の障害がある。中でもドライアイは、一般に結膜充血を伴うことなく、眼痛や慢性の眼不快感を主訴とする頻度の高い眼表面疾患の一つであり、本邦における患者数は約2200万人と推定されている。ドライアイによって引き起こされる様々な眼症状は、作業に対する集中力の低下や視機能異常を介して、QOL(quality of life)の低下、ひいては、労働生産性の低下を招くとされる¹⁻³⁾。また、近年の情報通信技術の進歩に伴う生活環境やライフスタイルの変化、ならびに高齢化に関係してドライアイの患者数は、ますます増加傾向にあり⁴⁾⁵⁾、ドライアイの診断と治療の重要性はますます高まってきている。そのような背景のもと、近年の研究の進歩により、角膜知覚(角膜センシング)を介した眼表面の恒常性を維持するメカニズムや眼表面の恒常性が損なわれた疾患であるドライアイと角膜知覚の深い関係が次

第に明らかになってきている。

そこで、本稿では、近年、解明が進む角膜のセンシングシステムや角膜知覚とドライアイの関係、ならびに、この研究領域の現状と今後の展望について述べてみたい。

角膜のセンシングシステムと 眼表面の恒常性維持メカニズム

眼表面は、角膜、結膜、およびそれを被覆する涙液から構成される。涙液は、主に涙腺(主涙腺および副涙腺)から1日に2~3ml程度分泌される透明な液体であり、その役割として、眼表面上皮細胞の乾燥からの保護、瞬目に対する潤滑作用、眼表面の上皮細胞に対する物質交換(栄養物質の供給ならびに老廃物の除去)、脱落した上皮細胞やアレルゲンなどの異物の排除、平滑な光学面の形成などがあげられる。また、視機能の維持においては、角膜表面の瞳孔縁を被覆する涙液層の表面の平滑性(涙液層の安定性)が開眼維持時に一定時間(正常では10秒以上)良好に保たれることが鍵となる。

眼表面の恒常性は、涙液の量と質が至適に調節されることによって維持されるが、外界からの物理・化学的刺激、温度変化などによって眼表面の感覚神経[三叉神経第1枝(眼神経)]が刺激されると、その刺激は中枢神経へと伝わり、自律神経(副交感神経)を介して涙腺からの涙液分泌が促される。これが反射性涙液分泌のシステムであり(図1)、眼表面の障害時には、涙液が反射的に分泌されることで眼表面の涙液量が増加して涙液層の安定性が回復し、眼表面(特に角膜表面)を保護するとともに、含まれる上皮増殖因子を介して眼表面の障害は治癒に向かう。このように眼表面、涙腺およびそれらを結ぶ神経系が1つの機能単位(lacrimonal

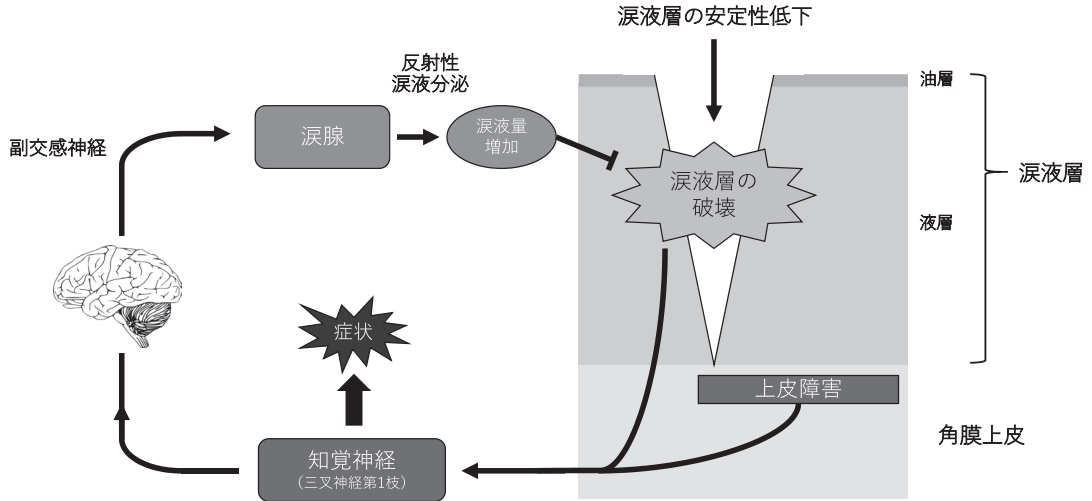


図1 反射性涙液分泌のメカニズム

涙液層破壊やそれに伴う角結膜上皮障害により、感覚神経である三叉神経第1枝（眼神経）が刺激され、中枢神経、自律神経系（副交感神経）を介して涙腺からの涙液分泌が促され、眼表面に涙液を補充することで、涙液層の安定化がもたらされる。

functional unit) を構成することによって、涙液分泌は細かくコントロールされるとともに、外因性の眼表面の障害に対して、短時間に大量の涙液を分泌して障害を治癒に導く。また、最新の研究で、この角膜における知覚と、涙液分泌をコントロールするメカニズムについて、分子レベルでの解明が進んできている。

角膜には高密度に神経線維が分布しており、角膜神経は角膜実質から進入して、上皮層の表層までその線維を伸ばし（図2）、眼表面から様々な情報を受け取ること、眼表面の恒常性維持に重要な役割を果たしている。また、これらの神経線維の多くは、角膜の知覚を司る三叉神経第1枝である眼神経の線維であり、発現している受容体と機能の違いから3つのタイプに分けられる（図3）⁶⁾。

1つ目は、伸展刺激によって活性化する受容体（イオンチャネル）である Piezo2 を発現する機械刺激感受性神経で、眼表面の触覚や圧感覚、あるいは摩擦による痛みなどに関与するとされる。2つ目は、痛みの感知において主要な役割を果たすポリモダル神経で、その神経終末には、唐辛子の辛み成分であるカプサイシン、

酸、あるいは熱により活性化するイオンチャネル TRP (transient receptor potential) V1^{7,8)}、マスタードの辛み成分であるアリルイソチオシアネート、あるいはブラジキニンによって活性化するイオンチャネル TRPA1⁹⁾、酸により活性化する酸感受性イオンチャネル (acid-sensing ion channel: ASIC) などが発現しており、様々な侵害刺激を感知することができる。3つ目は冷刺激により活性化する冷感受性神経であり、温度低下や浸透圧上昇を感知するイオンチャネル TRPM8 を発現している。この神経は、開眼を維持した際に、涙液の水分蒸発によって奪われる気化熱に起因する眼表面の温度低下や水分蒸発に伴う涙液の浸透圧上昇を感知して、眼表面の乾燥状態を中枢に伝える働きをしているとされ、低閾値のものと高閾値のものに分けられる。低閾値のものは冷感を伝えるだけでなく、前述した反射性涙液分泌システムを介して涙液分泌を引き起こし¹⁰⁾、さらに、メントールの存在下ではその反応閾値が下がり、より高い温度でも涙液分泌を促すことが報告されている¹¹⁾。一方で、高閾値のものは乾燥感やそれに関連した痛みに関与しているとされる。

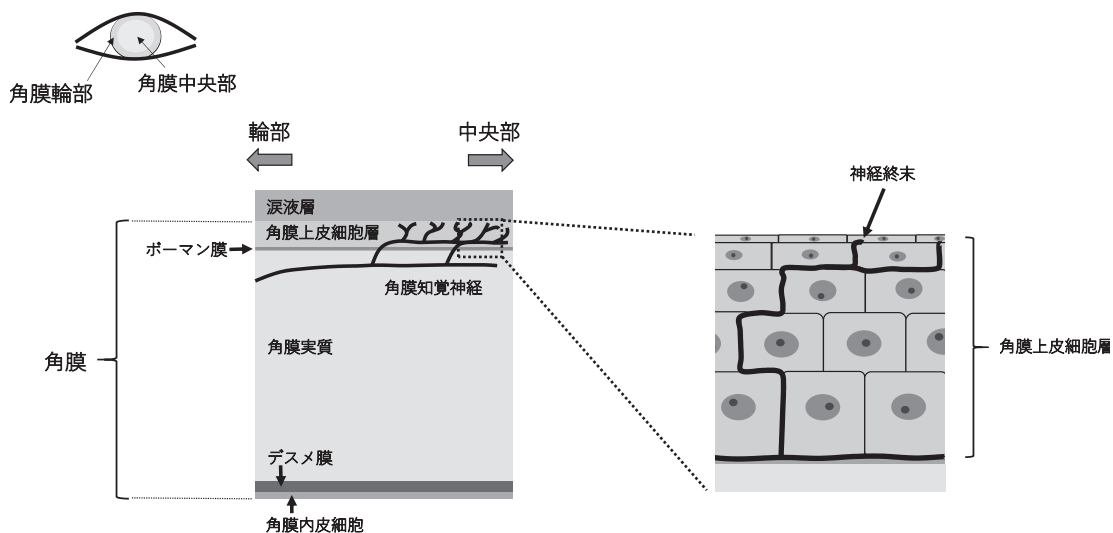


図2 角膜における神経分布

角膜中央部に対し周辺部を角膜輪部と呼び（左上），角膜の知覚神経は角膜輪部から角膜中央に向かって分布する。角膜は上皮細胞層，ボーマン膜，角膜実質，デスメ膜，角膜内皮細胞からなり，角膜知覚神経の神経線維は角膜実質から進入し，上皮の表層まで広く分布する。

刺激	受容体 (イオンチャネル)	感覚神経	感覚
機械刺激 (瞬目など)	➡ Piezo2 機械刺激感受性神経	➡ 触覚 異物感
熱・化学（酸）刺激 機械刺激 炎症性刺激	➡ TRPA1 TRPV1 ASIC Piezo2 ポリモダル神経	➡ 痛み 熱感
冷刺激 高浸透圧刺激	➡ TRPM8 冷感受性神経（低閾値）	➡ 冷感
	➡ TRPM8 冷感受性神経（高閾値）	➡ 乾燥感 痛み

図3 角膜に作用する刺激とそれを感知するイオンチャネルおよび感覚神経と感覚の種類

角膜の感覚神経は，作用する刺激，発現している受容体（イオンチャネル）の違いから3種類に分類される。機械刺激感受性神経はPiezo2受容体を介して触覚を，ポリモダル神経はTRPA1, TRPV1, ASICなどを介して痛みや熱感を引き起こす。冷感受性神経には低閾値のものと高閾値のものがあるが，いずれもTRPM8を介して，それぞれ冷感，乾燥感や痛みを引き起こす。

近年の研究で、TRPM8を発現する神経は、特に、眼表面の恒常性維持に大きく関係していることが明らかにされてきている。本稿の初めに述べたように、眼表面の恒常性は、涙液が眼表面上皮を被覆し、涙液と上皮の間に良好な関係が保たれることで維持されている。つまり、瞬目毎に涙液は涙液層を形成して角膜や結膜の表面に広がるが、開瞼を維持すると、涙液層の水分の蒸発によって涙液層は菲薄化し、ついには、その破壊が生じる。そして、涙液層の破壊に伴って、その部位で角膜表面の温度が下がると、角膜の冷感受性神経の神経終末にあるTRPM8がそれを感知し、前述した反射性涙液分泌システムを介して涙液分泌が促され、涙液層の厚みが増加して涙液層の安定性が回復し、眼表面の恒常性が維持されるようになる。また同時に、開瞼維持によって生じる涙液層の破壊は、涙液の浸透圧の上昇を引き起こすため、それをTRPM8が感知することによって、瞬目が促されて涙液層が再形成される¹²⁾。そして、この機序も同様に、涙液層の安定性の回復、ひいては、眼表面の恒常性の維持に役割を果たしている(図4)。

角膜知覚とドライアイ

ドライアイは我が国においては「様々な要因により涙液層の安定性が低下する疾患であり、眼不快感や視機能異常を生じ、眼表面の障害を伴うことがある」と定義され¹³⁾、ドライアイ症状に加え、涙液をフルオレセインで染色後、開瞼維持にてフルオレセインの破壊が認められるまでの時間(breakup time: BUT)が5秒以下であればドライアイと診断される。また、この定義や診断基準は、アジアの定義、診断基準に相当する⁴⁾。

病因としては加齢、性別(女性に多い)、抗ヒスタミン薬や閉経後のエストロゲン治療、結合組織病、放射線治療、骨髄移植などの全身疾患もしくは治療、その他、ライフスタイルや生活環境に関係するものなどが挙げられている¹⁴⁾。これらの様々な要因(リスクファクター)によって、開瞼維持時の「涙液層の安定性低下」と瞬目時の「摩擦亢進」という2つのメカニズムを介して、眼表面に悪循環が生じ(図5)、前述した角膜神経がそれらを感知することで、眼不快感(眼痛を含む)や視機能障害といった

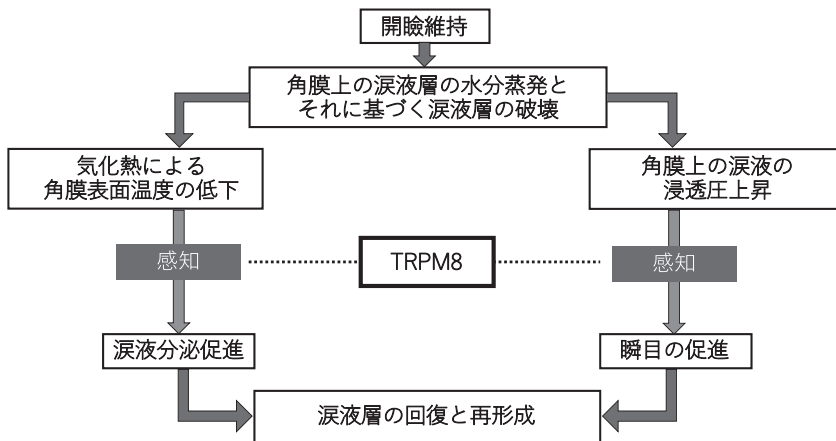


図4 TRPM8を介する眼表面の恒常性維持機構

冷感受性神経のイオンチャネルであるTRPM8は、涙液層の破壊に基づく角膜表面温度低下および涙液の浸透圧上昇を感知し、それぞれ、涙液分泌および瞬目を促進することで涙液層の安定性の回復、ひいては、眼表面の恒常性維持に重要な役割を果たしている。

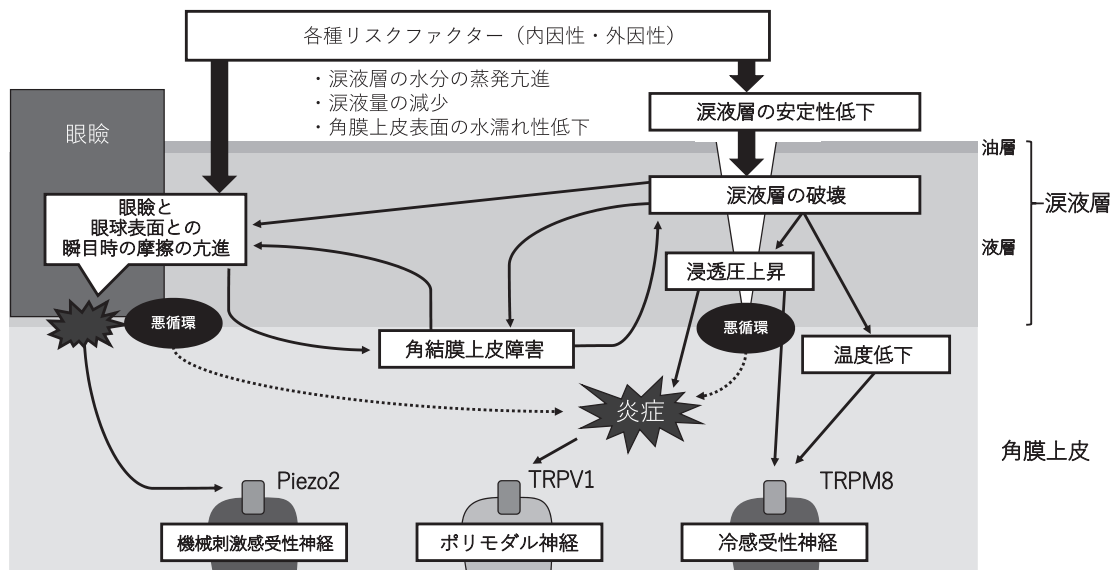


図5 ドライアイの病態生理と眼表面異常のセンシングシステム

ドライアイのコア・メカニズムは、様々なリスクファクターにより開瞼維持時の「涙液層の安定性低下」と瞬目時の「摩擦亢進」が生じて、それぞれが悪循環を形成することである。悪循環の結果として生じる炎症、瞬目時の摩擦、あるいは涙液の浸透圧上昇や角膜表面の温度低下などを、角膜の知覚神経終末にあるイオンチャネルが感知するセンシングシステムによって、眼痛を初めとする眼不快感が生じる。従って、ドライアイの治療戦略としては、リスクファクターの排除、涙液層の安定性改善、瞬目時の摩擦の軽減に加えて、センシングシステムに対する切り口がある。

様々な症状を生じると考えられている。

従来、我が国では、ドライアイは涙液減少型とそれ以外のものに分けられ、BUTの短縮と強い自覚症状を示すBUT短縮型ドライアイの存在が示唆されていた¹⁵⁾。しかし、近年のドライアイの病態の理解の進歩により、BUT短縮型ドライアイはさらに角膜上皮表面の水濡れ性低下および涙液の蒸発亢進を機序とするものに分けられ、現在、3つのサブタイプ（涙液減少型、水濡れ性低下型、蒸発亢進型）が区別される。また、これらのサブタイプ分類は、涙液層の破壊パターンに基づいて行えるようになってきた。すなわち、現在のドライアイ診療においては、涙液層の破壊パターンを観察し、それに基づいて眼表面の不足成分を看破し、ドライアイのサブタイプ分類を行う眼表面の層別診断（Tear Film Oriented Diagnosis：TFOD）と、それをもとに最適な眼局所治療を選択する眼表面の層別治療（Tear Film Oriented Therapy：

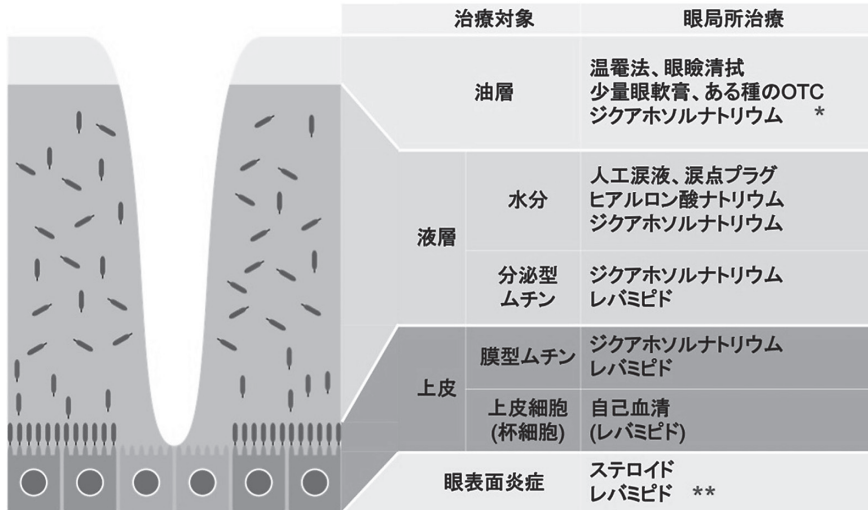
TFOT）（図6）が行われるようになってきている¹⁶⁻¹⁸⁾。また、この新しい診療の方向は、日本で最初に提唱され、現在、アジアに広くひろがりつつある¹⁹⁾。

実際のドライアイ診療では、TFODおよびTFOTを実践することにより、多くの症例において、涙液層の安定性の改善と、その結果としての上皮障害の改善といった他覚所見の改善、および、他覚所見の改善による自覚症状の改善が得られる。しかし、先に述べたBUT短縮型ドライアイ¹⁵⁾では、TFOTによって、他覚所見が改善しているにも拘わらず、自覚症状の改善が得られないことがある。その理由は長年謎に包まれていたが、最近になって、神経障害性疼痛（neuropathic pain）の概念²⁰⁾が、眼科領域にも持ち込まれるようになったことで、ドライアイの自覚症状と他覚所見の乖離が徐々に説明できるようになってきている。

国際疼痛学会（International Association for



TFOT (Tear Film Oriented Therapy) Ver.1 【眼表面の層別治療】



*ジクアホソルナトリウムは、脂質分泌や水分分泌を介した油層伸展促進により涙液油層機能を高める可能性がある
**レバミピドは抗炎症作用によりドライアイの眼表面炎症を抑える可能性がある

監修：ドライアイ研究会

図6 TFOT (Tear Film Oriented Therapy: 眼表面の層別治療) の考え方

TFOTとは、涙液層と表層上皮からなる眼表面の不足成分を看破して、それを補うことにより涙液層の安定性を最大限に高めて、ドライアイを治療する日本発、世界初のドライアイの治療コンセプトである。一方、眼表面の不足成分を看破する方法として、TFOD (Tear Film Oriented Diagnosis: 眼表面の層別診断) がある (出典: <http://dryeye.ne.jp/tfot/index.html>)。

the Study of Pain) によれば、痛みは「実際に何らかの組織損傷が起こったとき、または組織損傷を起こす可能性があるとき、あるいはそのような損傷の際に表現される、不快な感覚や不快な情動体験」と定義され²¹⁾、この定義に基づけば、ドライアイでみられる乾燥感や異物感などの眼局所の不快な感覚は、すべて眼疼痛 (ocular pain) と解釈することができる。また、痛みは侵害受容性疼痛 (nociceptive pain)、神経障害性疼痛 (neuropathic pain)、心因性疼痛 (psychogenic pain) の3つに分類され²²⁾、侵害受容性疼痛は先に述べた侵害受容器が刺激を受けることによって生じる痛みであるのに対し、あとの2つは侵害受容器が関与しない痛みである²³⁾。神経障害性疼痛は、体性感覚神経系の病変や疾患によって引き起こされる疼痛と定義され、外傷、腫瘍、代謝性疾患、感染症など

によって生じるとされる²⁴⁾。その発症メカニズムの詳細は未だ解明されていないものの、①一次性求心性侵害刺激受容ニューロンの興奮性増大、②抑制性ニューロンの減少による侵害受容伝達経路の興奮性増大、③脊髄・脳の知覚中枢における情報処理機構の変容、④交感神経系による異常な一次性求心性侵害刺激受容活動の促進、⑤神経線維および細胞体の損傷あるいは炎症後の異常な再生と神経伝達物質の異常発現などが考えられている²⁵⁾。

ドライアイによる神経障害性眼疼痛 (ocular neuropathic pain) のメカニズムとして、慢性的な涙液層の安定性低下、ひいては破壊により角膜上皮に対する、冷感、高浸透圧、炎症性の刺激が長期に持続することで、高閾値の冷感受性神経の自発的発火活動が亢進するとともに、温度低下に対する反応閾値が低下すること

が挙げられており、この反応閾値の低下はイオンチャンネル発現量の変化などによって神経の膜電位を制御する $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ 電流のバランスが崩れることによってもたらされると考えられている²⁶⁾。そして、このような変化のために、通常、痛みや乾燥感などを感じることはない温度変化であっても、閾値が低下した神経の興奮を惹起することで難治性の症状が生じるとされる。このような角膜神経の反応性の閾値の変化は、通常は痛みを起ささないような触刺激などで痛みを感じる感覚異常である異痛症 (allodynia) と類似点がある。近年、異痛症は中枢神経系における神経伝達や痛覚情報の処理の異常との関連が指摘されており、同様に、ドライアイでも眼表面の痛覚情報を処理する延髄三叉神経脊髄路核において、興奮性神経伝達を担うリシ氨酸化 NMDA (N-methyl-D-aspartate) 受容体の増加と、抑制性神経伝達を担う GABA (gamma-aminobutyrate) 受容体の発現量低下が指摘されている²⁷⁾。また、中枢における痛覚情報処理の異常を伴う神経因性疼痛とドライアイの間には、強い関連があるとする報告もある²⁸⁾。

Hamrah らのグループは、一見角膜所見は正常であるにも拘わらず、強い眼痛を呈する状態を神経障害性角膜痛 (neuropathic corneal pain: NCP) と名付け、共焦点顕微鏡を用いてその角膜組織を観察することにより、全例で microneuroma と呼ばれる神経終末の形態異常がみられることを示し、これがウサギやネコの実験において角膜神経損傷に続発して生じる形態異常と同等²⁹⁾³⁰⁾ であるとしながら、NCP の主たる異常所見として紹介している³¹⁾。一方、ドライアイでも、角膜組織に、角膜神経の断片化や樹状細胞がみられることが報告されており³²⁾、microneuroma との関連が示唆されるが、その詳細については今後の研究結果が待たれる。

角膜知覚の定量的評価が可能な Cochet-

Bonnet 角膜知覚計を用いた検討では、BUT 短縮型ドライアイで、角膜が痛覚に過敏になっていることや³³⁾、症状を有する BUT 短縮型ドライアイでは、瞬目や疼痛が誘発される角膜の知覚閾値が低いこと³⁴⁾、さらには、先に述べた TRPV1 に着目し、ドライアイ患者の眼にカプサイシン刺激試験を行うと、特に治療抵抗性の BUT 短縮型ドライアイにおいて刺激の閾値が低かったことが報告されている³⁵⁾。これらの結果は、BUT 短縮型ドライアイでは、涙液層の安定性低下だけでなく、知覚過敏が症状発現に関与していることを示していると考えられ、点眼治療で涙液層の安定化を得ても自覚症状が改善しないドライアイでは、程度の差こそあれ、神経障害性疼痛が関与している可能性がある。

おわりに

本稿では、角膜の感覚神経とその受容体に関する最新知見、ドライアイの疾患概念、ドライアイと角膜神経の関係、および、ドライアイと神経障害性疼痛の関連について述べた。ドライアイのコア・メカニズムは涙液層の安定性低下と摩擦亢進であり、TFOD により、ドライアイのサブタイプを分類し、TFOT で適切な眼局所治療の選択を行うことが可能になってきた。しかし、その自覚症状の発現には、眼表面の要因だけでなく神経の要因が関与しているということ、加えて、その神経生理学的なメカニズムが分子レベルで解明されはじめたことで、ドライアイの自覚症状の詳細がさらに明かにされようとしている。今後、角膜神経、さらには神経と疼痛の関係のさらなる解明により、ドライアイの詳細な病態解明、ひいては、新たな治療戦略の登場が期待される。

横井則彦は、参天製薬(株)、大塚製薬(株)から講演料を受領している。草田夏樹、加藤弘明は、開示すべき潜在的利益相反状態はない。

文 献

- 1) Yamada M, Mizuno Y, Shigeyasu C. Impact of dry eye on work productivity. *Clinicoecon Outcomes Res*, 4: 307-312, 2012.
- 2) Kaido M, Ishida R, Dogru M, Tsubota K. The relation of functional visual acuity measurement methodology to tear functions and ocular surface status. *Jpn J Ophthalmol*, 5: 451-459, 2011.
- 3) Uchino M, Uchino Y, Dogru M, Kawashima M, Yokoi N, Komuro A, Sonomura Y, Kato H, Kinoshita S, Schaumberg DA, Tsubota K. Dry eye disease and work productivity loss in visual display users: the Osaka study. *Am J Ophthalmol*, 157: 294-300, 2014.
- 4) Inomata T, Shiang T, Iwagami M, Sakemi F, Fujimoto K, Okumura Y, Ohno M, Murakami A. Changes in distribution of dry eye disease by the new 2016 diagnostic criteria from the Asia Dry Eye Society. *Sci Rep*, 8: 10368, 2018.
- 5) Stapleton F, Alves M, Bunya VY, Jalbert I, Lekhanont K, Malet F, Na KS, Schaumberg D, Uchino M, Vehof J, Viso E, Vitale S, Jones L. TFOS DEWS II Epidemiology Report. *Ocul Surf*, 15: 334-365, 2017.
- 6) Belmonte C, Acosta MC, Merayo-Llodes J, Gallar J. What Causes Eye Pain? *Curr Ophthalmol Rep*, 3: 111-121, 2015.
- 7) Okada Y, Reinach PS, Shirai K, Kitano A, Kao WW, Flanders KC, Miyajima M, Liu H, Zhang J, Saika S. TRPV1 involvement in inflammatory tissue fibrosis in mice. *Am J Pathol*, 178: 2654-2664, 2011.
- 8) Alamri A, Bron R, Brock JA, Ivanusic JJ. Transient receptor potential cation channel subfamily V member 1 expressing corneal sensory neurons can be subdivided into at least three subpopulations. *Front Neuroanat*, 9: 71, 2015.
- 9) Okada Y, Shirai K, Reinach PS, Kitano-Izutani A, Miyajima M, Flanders KC, Jester JV, Tominaga M, Saika S. TRPA1 is required for TGF- β signaling and its loss blocks inflammatory fibrosis in mouse corneal stroma. *Lab Invest*, 94: 1030-1041, 2014.
- 10) Parra A, Madrid R, Echevarria D, del Olmo S, Morenilla-Palao C, Acosta MC, Gallar J, Dhaka A, Viana F, Belmonte C. Ocular surface wetness is regulated by TRPM8-dependent cold thermoreceptors of the cornea. *Nat Med*, 12: 1396-1399, 2010.
- 11) Robbins A, Kurose M, Winterson BJ, Meng ID. Menthol activation of corneal cool cells induces TRPM8-mediated lacrimation but not nociceptive responses in rodents. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 53: 7034-7042, 2012.
- 12) Quallo T, Vastani N, Horrridge E, Gentry C, Parra A, Moss S, Viana F, Belmonte C, Andersson DA, Bevan S. TRPM8 is a neuronal osmosensor that regulates eye blinking in mice. *Nat Commun*, 6: 7150, 2015.
- 13) 島崎潤, 横井則彦, 渡辺仁, 天野史郎, 大橋裕一, 木下茂, 下村嘉一, 高村悦子, 堀裕一, 西田幸二, 濱野孝, 村戸ドール, 山田昌和, 坪田一男. 日本のドライアイの定義と診断基準の改訂 (2016年版). *あたらしい眼科*, 34: 309-313, 2017.
- 14) The epidemiology of dry eye disease: report of the Epidemiology Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007). *Ocul Surf*, 5: 93-107, 2007.
- 15) Toda I, Shimazaki J, Tsubota K. Dry eye with only decreased tear break-up time is sometimes associated with allergic conjunctivitis. *Ophthalmology*, 102: 302-309, 1995.
- 16) Yokoi N, Georgiev GA, Kato H, Komuro A, Sonomura Y, Sotozono C, Tsubota K, Kinoshita S. Classification of Fluorescein Breakup Patterns: A Novel Method of Differential Diagnosis for Dry Eye. *Am J Ophthalmol*, 180: 72-85, 2017.
- 17) 横井則彦. ドライアイの治療. *眼科治療の進歩. 医学のあゆみ*, 262: 839-844, 2017.
- 18) Yokoi N, Georgiev GA. Tear-film-oriented diagnosis for dry eye. *Jpn J Ophthalmol*, 63: 127-136, 2019.
- 19) Tsubota K, Yokoi N, Watanabe H, Dogru M, Kojima T, Yamada M, Kinoshita S, Kim HM, Tchah HW, Hyon JY, Yoon KC, Seo KY, Sun X, Chen W, Liang L, Li M, Tong L, Hu FR, Puangsricharn V, Lim-Bon-Siong R, Yong TK, Liu Z, Shimazaki J; Members of The Asia Dry Eye Society. A New Perspective on Dry Eye Classification: Proposal by the Asia Dry Eye Society. *Eye Contact Lens*, 46: S2-S13, 2020.
- 20) Rosenthal P, Borsook D. Ocular neuropathic pain. *Br J Ophthalmol*, 100: 128-134, 2016.
- 21) Merskey H, Bogoluk N. IASP task force on taxonomy classification of chronic pain, 2nd ed. IASP Press Seattle. 209-214, 1994.
- 22) 井上雅之, 牛田享宏. 痛みの概念, 定義. *診断と治療のABC*, 114 (別冊): 8-14, 2016.

- 23) 池本竜則. 慢性疼痛診療ハンドブック. 中外医学社, 2016.
- 24) Jensen TS, Baron R, Haanpää M, Kalso E, Loeser JD, Rice AS, Treede RD. A new definition of neuropathic pain. *Pain*, 52: 2204-2205, 2011.
- 25) 荒井宏幸. 白内障手術におけるアイベイン. あたらしい眼科, 36: 731-734, 2019.
- 26) Kovács I, Luna C, Quirce S, Mizerska K, Callejo G, Riestra A, Fernández-Sánchez L, Meseguer VM, Cuenca N, Merayo-Lloves J, Acosta MC, Gasull X, Belmonte C, Gallar J. Abnormal activity of corneal cold thermoreceptors underlies the unpleasant sensations in dry eye disease. *Pain*, 157: 399-417, 2016.
- 27) Rahman M, Shiozaki K, Okamoto K, Thompson R, Bereiter DA. Trigeminal brainstem modulation of persistent orbicularis oculi muscle activity in a rat model of dry eye. *Neuroscience*, 349: 208-219, 2017.
- 28) Galor A, Zlotcavitch L, Walter SD, Felix ER, Feuer W, Martin ER, Margolis TP, Sarantopoulos KD, Levitt RC. Dry eye symptom severity and persistence are associated with symptoms of neuropathic pain. *Br J Ophthalmol*, 99: 665-668, 2015.
- 29) Belmonte C, Aracil A, Acosta MC, Luna C, Gallar J. Nerves and sensations from the eye surface. *Ocul Surf*, 2: 248-253, 2004.
- 30) Trabucchi G, Brancato R, Verdi M, Carones F, Sala C. Corneal nerve damage and regeneration after excimer laser photokeratectomy in rabbit eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 35: 229-235, 1994.
- 31) Moein HR, Akhlaq A, Dieckmann G, Abbouda A, Pondelis N, Salem Z, Müller RT, Cruzat A, Cavalcanti BM, Jamali A, Hamrah P. Visualization of micro-neurones by using in vivo confocal microscopy: An objective biomarker for the diagnosis of neuropathic corneal pain? *Ocul Surf*, S1542-0124 (20) 30111-7, 2020.
- 32) 海道美奈子, 坪田一男. ドライアイにおける知覚異常の考え方. あたらしい眼科, 34: 329-333, 2017.
- 33) Tagawa Y, Noda K, Ohguchi T, Tagawa Y, Ishida S, Kitaichi N. Corneal hyperalgesia in patients with short tear film break-up time dry eye. *Ocul Surf*, 17: 55-59, 2019.
- 34) Kaido M, Kawashima M, Ishida R, Tsubota K. Relationship of Corneal Pain Sensitivity With Dry Eye Symptoms in Dry Eye With Short Tear Break-Up Time. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 57: 914-919, 2016.
- 35) Kaido M, Inoue S, Kawashima M, Ishida R, Nakamura S, Tsubota K. Capsaicin-induced pain sensitivity in short tear break-up time dry eye. *Ocul Surf*, S1542-0124 (20) 30116-6, 2020.

著者プロフィール



草田 夏樹 Natsuki Kusada

所属・職：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

略歴：2013年3月 大阪医科大学医学部 卒業

2015年4月 京都府立医科大学附属病院 眼科

2016年4月～2019年3月 京都府立医科大学附属北部医療センター

眼科 併任助教

2019年4月 済生会滋賀県病院 眼科医員

2020年4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

専門分野：網膜硝子体疾患, 涙液関連眼表面疾患

最近興味のあること：画像解析, 深層学習, 遠隔医療

主な業績：1. 草田夏樹, 東原尚代, 百武洋子. 遷延した急性水腫の背景にステロイド緑内障が関与したと考えられたアトピー性皮膚炎を伴う円錐角膜の1例. *京府医北誌*, 3: 63-66, 2017.

2. Terao N, Koizumi H, Kojima K, Kusada N, Nagata K, Yamagishi T, Yoneda K, Yoshii K, Kinoshita S, Sotozono C. Short axial length and hyperopic refractive error are risk factors of central serous chorioretinopathy. *Br J Ophthalmol*, 104: 1260-1265, 2020.

3. Aoki T, Kitazawa K, Inatomi T, Kusada N, Horiuchi N, Takeda K, Yokoi N, Kinoshita S, Sotozono C. Risk Factors for Corneal Endothelial Cell Loss in Patients with Pseudoexfoliation Syndrome. *Sci Rep*, 10: 7260, 2020.