（様式　乙 8）

氏　　名	三　村　　真　士
（ふりがな）	（みむら　まさし）
学位の種類	博士（医学）
学位授与番号	乙　第　　号
学位審査年月日	平成　30 年　1 月　17 日
学位授与の要件	学位規則第４条第２項該当
学位論文題名	Effect of rebamipide ophthalmic suspension on the success of lacrimal stent intubation （涙管チューブ挿入術による涙道閉塞症治療に対するレバミピド点眼液の効果）
論文審査委員	（主）　教授　河　田　了 教授　上　田　晃　一 教授　萩　森　伸　一

学位論文内容の要旨

【緒言】涙道閉塞症は眼科患者の主訴として非常に頻度の高い流涙症の主原因として知られている。その治療法は閉塞部を開放する涙管チューブ挿入術と閉塞部をバイパスする涙嚢鼻腔吻合術に分けられる。涙管チューブ挿入術は外来処置として局所麻酔下で閉塞部を開放後、直径 0.7-1.0mm の涙管チューブを挿入し、2 か月間留置することで閉塞部を再建する。涙嚢鼻腔吻合術は入院管理下に全身麻酔を行い、涙嚢の内壁を切除して鼻腔内とのバイパスを作成する。以前の著者の研究の結果、これらの治癒率は涙管チューブ挿入術では涙道粘膜の炎症を伴わない場合が 82.9%、伴う場合が 52.4%、涙嚢鼻腔吻合では 95.5%となっている。この結果より、涙管チューブ挿入術の課題として、涙道粘膜の炎症を伴った症例に対する治療成績向上が挙げられる。レバミピド点眼液はドライアイ治療の点眼液として 2012 年に認可され、その薬理作用として角結膜上皮障害に対する創傷治癒効果や粘膜保護効果、抗炎症効果が報告されている。著者らは、レバミピド点眼液が涙道経由で

鼻腔内に排泄されることや懸濁性の点眼液であることに注目し、レバミピド点眼による涙道粘膜創傷治癒作用が期待できる可能性を考えた。そこで本研究では、涙管チューブ挿入術術後にレバピミド点眼液を投与することで、涙管チューブ挿入術の治療成績を向上できるか検討した。

【方法】大阪回生病院眼科において、2010 年 9 月から 2014 年 11 月までに治療を施行した原発性鼻涙管閉塞症患者 110 例を対象とした。全例に対して涙管チューブ挿入術を施行し､術後にレバミピド点眼液を使用した 71 例と使用しなかった 39 例を比較検討した｡2012 年 8 月以降に手術を受けた 71 例に対して、術翌日よりレバミピド点眼を 3 か月間使用した。全症例に対して術後 8 週間のチューブ抜去まで 2 週間ごとに涙道洗浄を行った。術後 3 か月、6 か月、12 か月の時点で通水検査を行い、術後 12 か月の時点まで継続して解剖学的に涙道が開存していることをもって治癒とした。プロトコール逸脱、30 歳以下、チューブに対するアレルギーなどの術後合併症発生例は除外した。年齢、性別、左右、レバミピド点眼液術後使用の有無を説明変数とし、アウトカムを重回帰分析にて評価した。

【結果】対象となった患者 110 例の平均年齢は 70.1 歳、男女比は 1:2.4、左右比は 1:1.1 であった。術後 12 か月の治癒率は術後レバミピド点眼を使用した群では 90.1%(64/71)、使用しない群では 69.2%(27/39)であり、レバミピド点眼を使用群で有意に成績が向上した（Odds; 3.37, CI, 1.14-10.5; P=0.028）。両群間において、年齢、性、左右では有意差を認めなかった。

【考察】レバミピド点眼液の術後使用により、涙管チューブ挿入術の成績は向上することがわかった。レバミピド点眼液は結膜嚢から涙道を経由して鼻腔内に排泄される際、懸濁液であることから涙道内に薬効成分が滞留しやすいと考えられる。その結果、角結膜に対する治癒促進、粘膜保護、抗炎症作用が涙道粘膜にも作用し、閉塞部の涙道粘膜再建に関与していると考えられた。涙嚢や鼻涙管粘膜は豊富な杯細胞および微絨毛を有した立方円

柱上皮をもち、それは結膜の組織構造と類似している。また、MUC1, 5AC, 16 を発現する mRNA が結膜と共通していることも、レバミピドが涙道粘膜に作用している裏付けになっていると考えられた。以上の結果より、涙道閉塞症の治療において、術後レバミピド点眼を用いた涙管チューブ挿入術の治療成績が良好であることから、侵襲的な涙嚢鼻腔吻合術より簡便な涙管チューブ挿入術を施行する症例が増加することが予想された。

（様式　乙 9）

論 文 審 査 結 果 の 要 旨

著者らは、流涙症の主原因として知られる涙道閉塞症の治療法について、より低侵襲かつ簡便に治療成績を向上させる方法として、涙管チューブ挿入術後にレバピミド点眼液を投与することが効果的であることを見出した。

一般眼科診療において遭遇する頻度の高い涙道閉塞症は、眼球の正常な機能を維持する涙液の循環を妨げ、その結果眼表面の感染症や眼付属器の障害をきたす。涙道閉塞症の治療法として、侵襲的であるが治癒率の高い涙嚢鼻腔吻合術と、非侵襲的であるがやや治癒率の落ちる涙管チューブ挿入術がある。今回の研究結果により、より侵襲の低い涙管チューブ挿入術の成績を、レバミピド点眼を術後使用することによって、涙嚢鼻腔吻合術に迫るまでの治癒率を達成できることが示された。この成果は、涙道閉塞症で悩まされる眼科患者にとっては朗報であり、今後より侵襲の少ない涙管チューブ挿入術を選択する症例が増加すると考えられ、また医療コストの削減にも貢献できると思われる。

筆者らは本研究にいたるまで、一貫して涙道疾患に対する治療成績向上を目標に研究を行ってきた。世界で初の涙管チューブ挿入術と涙嚢鼻腔吻合術の治療比較に始まり、先天性涙道閉塞症に対する知見、まれな涙道手術後の感染性眼障害、チューブに関連する合併症である炎症性肉芽腫の治療法を報告している。これらの研究および本研究の成果により涙道疾患の治療に対して新たなエビデンスが得られたものと考えられた。

以上により、本論文は本学学位規程第 3 条第 2 項に定めるところの博士（医学）の学位を授与するに値するものと認める。

（主論文公表誌）

Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology
254(2):　385–389, 2016