

氏 名	佐藤 陽平
(ふりがな)	(さとう ようへい)
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲博医第16号
学位審査年月日	令和4年1月5日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文題名	Chronologic Analysis of Tear Dynamics on Blinking Using Quantitative Manometry in Healthy Humans (健康人における定量的内圧測定を用いた瞬目に伴 う涙液動態の経時的解析)
論文審査委員	(主) 教授 河田 了 教授 植野 高章 教授 武内 徹

### 学 位 論 文 内 容 の 要 旨

#### 《背景と目的》

流涙症は何らかの原因で涙液が眼表面から過剰に溢れ出す病態であり、日常眼科診療で遭遇する頻度の高い疾患である。流涙症は生活の質 (quality of life: QOL) や見え方の質 (quality of vision : QOV) を低下させることが知られている。流涙症には涙道閉塞、涙道狭窄などの導涙性流涙症、ドライアイや異物に伴う分泌性流涙症、眼瞼疾患などの眼疾患、原因のはっきりしない機能性流涙症がある。導涙性流涙症や分泌性流涙症に対しては、涙道手術や点眼加療などで改善を得られることが多いが、機能性流涙症は治療対象が明らかでないため治療に難渋することが多い。涙液は涙腺から眼表面に分泌され、瞬目に伴い、涙点から涙小管、涙嚢、鼻涙管へと能動的に排出される。涙小管の大部分は眼輪筋の一部であるホルネル筋に覆われている。閉瞼時にはホルネル筋の収縮に伴い涙小管は閉じ、涙

囊上部は拡張、涙嚢下部は収縮し、開眼すると涙小管は開き、涙嚢上部は収縮、涙嚢下部は拡張し涙液を鼻涙管へと排出するポンプ作用があると言われている。この一連の導涙機構は理論上の報告はあるものの、解剖に基づいた考察や、鼻腔内からの涙嚢の動きの観察から得た推論が多く、実際に開眼・閉眼に伴う眼瞼圧の変化を測定した報告は少ないのが現状であり、涙道の内圧の詳細な変化に関する報告は我々が渉猟した限りでは見当たらない。本研究では、眼瞼圧をリアルタイムで測定することが可能である光ファイバー計測システムを用いて、瞬目に伴う下眼瞼結膜嚢内圧、涙小管圧、涙嚢圧を経時的に直接測定することで、導涙機構の詳細を検討し、機能性流涙症の発症メカニズムを検証することを目的とした。

#### 《方 法》

対象は流涙をきたす前眼部疾患のない正常ボランティア 11 名とした。点眼麻酔、涙道内表面麻酔後に 24 ゲージのサーフローの外筒を装着したマイクロ圧力計 (Fiso Technologies 社の fiber optic pressure sensor は直径 0.3mm の超小型光ファイバー圧力センサーカテーテル) を下眼瞼結膜嚢、上下涙小管、涙嚢に挿入した。サーフローの外筒内に圧力計を完全に埋入することで、圧力計が直接生体に触れないようにし、かつ安定した圧力を測定することが可能であった。自然な開閉眼 (自然瞬目) を 2 秒毎に、その後意図的な強い開閉眼 (強瞬目) をそれぞれ 3 回ずつさせ、下眼瞼結膜嚢、上下涙小管、涙嚢の圧力をそれぞれ経時的に測定し、それぞれの平均値を算出した。

#### 《結 果》

自然瞬目、強瞬目ともに閉眼直後、開眼直後に結膜嚢、上下涙小管、涙嚢全ての部位で、正/負の圧力スパイクを認めた。全ての部位において閉眼時の静止状態での内圧は正であり、開眼時の静止状態での内圧はほぼ 0mmHg であった。強瞬目時の最大内圧の平均値は、結膜嚢 : 8.00mmHg、上/下涙小管 : 12.39/12.93mmHg、涙嚢 : 10.59mmHg であり、最小内圧の平均値は、結膜嚢 : -3.18mmHg、上/下涙小管 : -3.91/-3.43mmHg、涙嚢 : -3.31mmHg

であった。涙小管/涙嚢の最大/最小内圧は結膜嚢の最大/最小内圧と正の相関関係にあり、結膜嚢・涙小管・涙嚢は同期して動いていると思われた。また強閉瞼時は涙小管、涙嚢、結膜嚢の順で内圧が有意に高く、結膜嚢から涙道へ涙液が流れていないことが示唆された。自然瞬目時の最大/最小内圧の圧較差は各部位において有意差は認めず、その平均値は5.77mmHgであった。

#### 《考 察》

自然瞬目、強瞬目ともに、結膜嚢、涙小管、涙嚢は同様の内圧変化を示したことから、結膜嚢、涙小管、涙嚢は一つの統合された管腔として同期して機能していることが示唆された。開瞼直後に観察された陰圧のスパイクは涙液の結膜嚢から涙道への吸引に、閉瞼直後に観察された陽圧のスパイクは涙液の涙嚢から鼻腔への涙液排出に関与していると思われ、陽圧・陰圧のスパイクが導涙機構の動力源として重要であると考えられた。さらに、強閉瞼時は涙小管、涙嚢、結膜嚢の順で内圧が高かったことから、涙液が結膜嚢から涙道へスムーズに流れるためには閉瞼直後の陽圧スパイクよりも、開瞼直後の陰圧スパイクによる結膜嚢から涙道内への涙液の吸引がより重要であると考えられた。

#### 《結 論》

結膜嚢、涙小管、涙嚢は瞬目に伴い同期して機能しており、瞬目に伴って観察される圧力スパイクが導涙機構の動力源として重要であると考えられた。今後涙道閉塞患者、機能性流涙症患者の瞬目に伴う下眼瞼結膜嚢、涙小管、涙嚢の内圧を測定、解析し正常群と比較、検討することにより、流涙症、特に機能性流涙症の導涙機構の病態解明の一助となる可能性がある。

## 論文審査結果の要旨

涙液は涙腺から眼表面に分泌され、瞬目に伴い、涙点から涙小管、涙嚢、鼻涙管へと能動的に排出される。閉瞼時には眼輪筋の一部であるホルネル筋の収縮に伴い涙小管は閉じ、涙嚢上部は拡張、涙嚢下部は収縮し、開瞼時には涙小管は開き、涙嚢上部は収縮、涙嚢下部は拡張し、その結果涙液を鼻涙管へと排出するポンプ作用があるとされている。この一連の導涙機構は理論上報告されているが、実際に開瞼・閉瞼に伴う涙道の内圧の詳細な変化に関する報告はない。

申請者は、マイクロ圧力計 fiber optic pressure sensor を用いて、瞬目に伴う下眼瞼結膜嚢内圧、涙小管圧、涙嚢圧を経時的に直接測定することで、導涙機構の詳細を検討している。24 ゲージ針の外筒に装着したマイクロ圧力計を下眼瞼結膜嚢、上下涙小管、涙嚢に挿入し、自然瞬目および強瞬目時の下眼瞼結膜嚢、上下涙小管、涙嚢の圧力をそれぞれ経時的に測定した。その結果、自然瞬目、強瞬目ともに結膜嚢・涙小管・涙嚢は同期して動いていることを明らかにしている。こうした研究成果から、結膜嚢、涙小管、涙嚢は瞬目に伴い同期して機能しており、瞬目に伴って観察される圧カスパイクが導涙機構の動力源として重要であることを証明しており、臨床的意義は大きいと考えられる。

以上により、本論文は本学大学院学則第 13 条第 1 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)

Ophthalmic Plastic and Reconstructive Surgery 38(1): 22-28, 2022 Jan-Feb

doi: 10.1097/IOP.0000000000001962