

論文の内容の要旨

論文題目 ヒトマイボーム腺の形態および組織学的検討

氏名 白川理香

序文

マイボーム腺は上下の瞼板内に存在する独立皮脂腺である。その分泌脂は涙液の油層の構成成分となり、涙液の蒸発を防いだり、涙液の伸展性と安定性を増すなど重要な役割を果たしている。油層の障害は涙液の蒸発を亢進させ、涙液産生量が正常であってもドライアイ症状を引き起こす。最近の疫学調査で、ドライアイ全体の 86%はマイボーム腺機能が低下することによっておきる事が明らかになった。

2008年に我々のグループが開発した非侵襲的マイボグラフィ（ノンコンタクトマイボグラフィ、トプコン社）は細隙灯顕微鏡に小型赤外線 CCD カメラと赤外線透過フィルターを搭載したもので、非侵襲的に眼瞼全体のマイボーム腺を観察でき、マイボーム腺に関連する臨床研究のブレイクスルーとなった。さらに2012年には携帯式のペン型マイボグラフィ（マイボペン、ジャパンフォーカス社）が開発され、細隙灯顕微鏡に顔を乗せられない患者や乳幼児のマイボーム腺の観察も可能となった。

疾患眼のマイボグラフィ所見については様々な報告がでてきているが、正常のヒトマイボーム腺所見についての体系的な報告はごくわずかである。とくに乳幼児のマイボーム腺がどのように成長により変化するのかわかっているかよくわかっていない。そこで今回我々は正常の小児及び成人のヒトマイボーム腺を詳細に観察した。またその過程でマイボーム腺開口部の配列に亜型があることを再発見したのでその臨床所見および組織学的特徴を研究した。

第1章 覚醒下での小児のマイボーム腺観察

【対象・方法】

覚醒下の小児のマイボーム腺をマイボペンで観察しマイボーム腺形態を成人と比較した。対象はいずれも健常者ボランティアで小児群は78人78眼（男児30人、女児48人、生後1カ月～12歳、平均年齢 4.1 ± 3.4 歳）、成人群は25人25眼（男性11人、女性14人、24～39歳、平均年齢 31.3 ± 4.8 歳）。測定項目は①眼瞼横幅、②マイボーム腺の脱落面積により0から3まで4段階にグレード分類したマイボスコア（スコアが大きいほど脱落が多い）、③マイボグラフィで

撮影した動画から算定したマイボーム腺本数、④マイボーム腺密度(本数(本)/眼瞼横幅(mm)として算定)。

【結果】

①眼瞼横幅は小児群 24.4 ± 2.4 mm、成人群 27.9 ± 1.6 mm ($p < 0.0001$)、②マイボスコアは小児群 0.10 ± 0.31 、成人群 0.48 ± 0.59 ($p = 0.0001$)、③マイボーム腺本数は上眼瞼において小児群 26.9 ± 3.9 、成人群 28.1 ± 2.7 ($p = 0.22$)、下眼瞼において小児群 22.0 ± 2.2 、成人群 24.4 ± 2.6 ($p < 0.0001$) であった。④マイボーム腺密度は上眼瞼において小児群 1.09 ± 0.17 、成人群 1.01 ± 0.12 ($p = 0.03$)、下眼瞼において小児群 0.91 ± 0.11 、成人群 0.88 ± 0.10 ($p = 0.45$) であった。

【結論】

生後 1 カ月の乳児を含めた小児で、上下の瞼板全体に分布する、形態的に完全なマイボーム腺を観察することができた。研究の限界として、覚醒下では小児は動いてしまい両端のマイボーム腺がよく撮影できず、実際より本数が少なく評価されていた可能性が考えられた。

第 2 章 全身麻酔下での小児のマイボーム腺およびマイボーム腺開口部観察

【対象・方法】

全身麻酔下で小児のマイボーム腺を観察し、マイボーム腺本数、開口部数が成人のそれと比較した。対象は小児群は全身麻酔下に斜視手術を受ける 26 人 26 眼 (男児 13 人、女児 13 人、年齢 1-13 歳、平均 6.7 ± 3.1 歳)、成人群は健常者ボランティア 30 人 30 眼 (男性 15 人、女性 15 人、年齢 21-35 歳、平均 29.1 ± 3.4 歳)。測定項目は①眼瞼横幅、②マイボスコア、③上下マイボーム腺開口部数、④上下マイボーム腺本数。

【結果】

①眼瞼横幅は小児群 26.3 ± 2.1 mm、成人群 27.6 ± 0.9 mm ($p = 0.0006$)、②マイボスコアは小児群 0.42 ± 0.64 、成人群 1.06 ± 1.25 ($p = 0.041$)、③マイボーム腺開口部数は上眼瞼において小児群 37.7 ± 6.7 、成人群 36.9 ± 6.7 ($p = 0.72$)、下眼瞼において小児群 27.8 ± 3.7 、成人群 27.5 ± 3.2 ($p = 0.85$)、④マイボーム腺本数は上眼瞼において小児群 32.8 ± 4.4 、成人群 32.5 ± 3.2 ($p = 0.88$)、下眼瞼において小児群 25.7 ± 2.7 、成人群 24.4 ± 1.8 ($p = 0.14$) であった。

【結論】

マイボーム腺本数、開口部数は小児群と成人群で有意差を認めず、マイボーム腺の本数や瞼板に対する分布範囲は出生後増加しないことが明らかになった。

本章でマイボーム腺開口部の詳細な観察をする過程で、上眼瞼の一部から広範囲にかけて開口部がジグザグに 2 列に並ぶ所見を認め、我々はこれをマイボーム腺開口部二重配列と名付けた。日常診療でもたまに認められる所見であるが、今まであまり注目されていなかった。その構造や先天性か、後天的なものか、正常所見なのか、異常所見なのかも分かっていない。第 3 章で文献調査の上、頻度調査、機能的検査、組織学的観察および発生学的検討を行うこととした。

第3章 マイボーム腺開口部二重配列に関する機能的・組織学的検討

【対象・方法】

I. 成人男性の検査

対象は健常者男性ボランティア 56 人 56 眼 (21 歳~35 歳、平均 28.7±3.2 歳)。検査項目は①眼瞼横幅、②上下マイボーム腺開口部数、③フルオレセイン染色スコア、④涙液破綻時間 (BUT)、⑤シルマーテスト I 法、⑥マイボーム腺分泌脂圧出スコア、⑦涙液メニスカス高、⑧上下マイボスコア、⑨マイボーム腺本数、⑩開口部二重配列の有無判定。細隙灯顕微鏡下の観察で開口部が 5 個以上連続して 2 列に並んでいる所見を認めた場合、二重配列ありとした。

II. 成人男性の追加検査

対象は I の検査で判明した一列群 10 人 (平均年齢 31.0±2.8 歳) と二重配列群 13 人 (平均年齢 29.5±3.8 歳)。測定項目は①オクルスケラトグラ 5M® (Oculus 社、米国) を用いた涙液メニスカス高、②非侵襲的涙液層破綻時間、③自作の眼瞼厚測定器による眼瞼厚測定

III. 成人女性の検査

対象は健常者女性ボランティア 30 人 30 眼 (22 歳~34 歳、平均 28.6±3.6 歳)。測定項目は①眼瞼横幅、②上下マイボーム腺開口部数、③マイボスコア、④二重配列の有無判定。

IV. 小児全身麻酔下での二重配列の頻度測定

対象は第 2 章で全身麻酔下検査を行った小児 26 人 (男児 13 人、女児 13 人)。二重配列の有無を判定した。

V. 献体眼瞼組織での観察

対象は平成 25 年度防衛医科大学校解剖学実習に供された献体の眼瞼組織 13 人、13 眼 (年齢 69~98 歳、性別男性 8 眼、女性 5 眼)。防衛医科大学校再生発生学講座伊藤正孝准教授との共同研究であり、組織の採取・観察は同校で行った。解剖献体の眼瞼を切り出し、実体顕微鏡下でマイボーム腺開口部を観察し二重配列の有無を判定した。その後眼瞼組織のパラフィンブロックを作成し、上眼瞼の下縁より水平断連続切片 (HE 染色) を 100 μ m 間隔で観察した。

【結果】

I. 成人男性の検査

56 眼中 18 眼 (32%) の上眼瞼に開口部二重配列を認めた。下眼瞼に二重配列を認める症例はなかった。上眼瞼開口部数は一列群 36.0±5.3、二重配列群 46.4±4.8 ($p<0.0001$)、上眼瞼マイボーム腺本数は一列群 29.9±3.4、二重配列群 34.7±5.9 ($p=0.035$) で一列群より二重配列群の方が有意に多かった。その他の測定項目は一列群と二重配列群に有意差を認めなかった。

II. 成人男性の追加検査

一列群と二重配列群の比較では全項目で有意差を認めなかった。

III. 成人女性の検査

30 眼中 9 眼 (30%) の上眼瞼に開口部二重配列を認めた。下眼瞼に二重配列を認める症例はなかった。上眼瞼のマイボーム腺開口部数は一列群 33.2±3.7、二重配列 41.4±4.3 ($p=0.0002$) で、一列群より二重配列群の方が有意に多かった。その他の測定項目は一列群と二重配列群に有

意差を認めなかった。二重配列の頻度は男性 32.1%、女性 30.0% (p=0.84) で男女間に有意差を認めなかった。成人男女全体での二重配列の頻度は 86 眼中 27 眼の 31.4%であった。

IV. 小児全身麻酔下での二重配列の頻度測定

小児 26 人 (男児 13 人、女児 13 人) 中、8 人 (男児 5 人、女児 3 人、男児 38.5%、女児 23.1%、全体 30.7%) に二重配列を認めた。

V. 献体眼瞼組織での観察

13 眼 (性別男性 8 眼、女性 5 眼)中、二重配列を認めたのは 4 眼瞼 (男性 4 眼、女性 0 眼、男性 50%、女性 0%、全体 30.8%) であった。

眼瞼の連続切片組織像では二重配列の例では終末部は二列に並んでおり、開口部が一例の例では終末部は一例であった。一例配列では眼輪筋層はマイボーム腺より皮膚側に走行するのに対し、二重配列では眼輪筋層はマイボーム腺の間を交錯して走行していた。開口部と中心導管の関係は一対一で、開口部—排出導管—中心導管—小導管—複数の腺房と連続していた。一例でも二重配列でも中心導管が途中で二股に分かれたり、合流したりはしないことが確認できた。

【結論】

本章でマイボーム腺開口部二重配列が上眼瞼のみに約 30%の頻度で認められ、正常な機能を有する開口部所見のバリエーションと考えられること、その構造が眼瞼縁にジグザグに並んだ開口部が一対一に中心導管につながっていることを明らかにした。二重配列の発生機序については今回観察した所見と他臓器の発生に関する文献的検討から「胎生期に瞼板厚の厚い個体において上皮の陥入点がジグザグに二列に並ぶことで形成される。」と考えられた。

結語

本研究ではヒトマイボーム腺の形態を我々のグループが開発した非侵襲的マイボグラフィを用い詳細に観察し組織学的検討も加え、ヒトマイボーム腺の構造について理解を深めた。今まで詳細な観察が不可能であった小児の生体内のマイボーム腺を観察し新知見を得た。また、マイボーム腺開口部二重配列について詳細に観察し、今まで不明であった機能や構造を明らかにした。