

博士論文審査結果の要旨

学位申請者 駒井 清太郎

主論文 1編

Long-term outcome of cultivated oral mucosal epithelial transplantation for fornix reconstruction in chronic cicatrising diseases.

British Journal of Ophthalmology 2021 May 18. Online ahead of print.

審査結果の要旨

眼類天疱瘡(OCP)や熱・化学外傷, Stevens-Johnson 症候群では, 角膜上皮幹細胞疲弊症をきたすとともに, 角膜のみならず結膜を含む眼表面全体に炎症・瘢痕化・癒着といった障害が及ぶ. これらの疾患は角膜移植をはじめとする既存治療では予後が不良であり, 難治性眼表面疾患と呼ばれてきた. 難治性眼表面疾患の特徴として, 結膜囊短縮や瞼球癒着がみられ, 眼表面の癒着が高度になる程に眼表面の恒常性は破綻し, 眼瞼結膜の癒着が角膜に及ぶと視力障害も顕著になる. 難治性眼表面疾患における癒着を解除する手術には, かつては鼻粘膜や口唇粘膜といった粘膜組織が用いられたが, 術後成績は不良であった. その後, 羊膜を用いた手術が行われるようになったが, 効果は限定的であった. 眼科学教室では, 再生医療として, 患者自身の口腔粘膜上皮を由来とした培養上皮シートを用いる新規治療法である培養自家口腔粘膜上皮シート移植(COMET)を開発した. 2002年に世界で初めて COMET による眼表面再建術を施行して以来, これまでに 100 例を超える症例に COMET を施行してきた. 2017年から2019年には COMET の医師主導治験を実施し, 癒着の解除を主要評価項目として良好な結果を得て, 薬事申請中である.

申請者は, COMET による結膜囊再建の長期的な安全性と有効性, 長期予後に関与する因子を明らかにするために, 2002年から2008年に同術式を施行した 15 例 16 眼の臨床経過を後方視的に検討した. 術後平均観察期間は 102.1 ± 46.0 ヶ月 (32-183 ヶ月) であり, 約 10 年にわたる長期的な経過を観察した. 全症例の 10 年生存率は $70.7 \pm 12.6\%$ で, 疾患別に生存率を解析すると, 熱・化学外傷の群においては 10 年生存率は 100% と良好であったのに対し, OCP の群においては $53.3 \pm 24.8\%$ と成績が不良であった. また, 「早期再発群」・「再発なし群」の 2 群で比較検討したところ, 「早期再発群」では 3 年生存率が $33.3 \pm 27.2\%$ と低値であった一方で, 「再発なし群」では 10 年生存率が $80.0 \pm 12.7\%$ と良好な成績であった. 有害事象については, 培養口腔粘膜上皮シートを由来とした増殖性変化や腫瘍の発生を認めず, COMET シートおよび術後管理に関連した感染性角膜炎は認めなかった. また, 手術を必要とした眼圧上昇は 16 眼中 1 眼のみであった. 本研究は, 難治性眼表面疾患に対する約 10 年にわたる結膜囊再建の長期経過を明らかにした世界で初めての報告であり, 本術式が長期的に安全かつ有効であることを明らかにした. また, COMET による結膜囊再建術は術後 24 週程度で安定化が得られるが, OCP のような持続性の自己免疫性炎症の存在や, 癒着の早期再発傾向は長期的な予後に影響を与えうることが示唆された.

以上が本論文の要旨であるが, COMET による結膜囊再建の長期的な有効性と長期予後に影響する因子を世界で初めて明らかにし, COMET の実用化にとって貴重な長期データを示した点で, 医学上価値のある研究と認める.

令和 3 年 11 月 18 日

審査委員 教授 大 辻 英 吾 ㊦

審査委員 教授 黒 田 純 也 ㊦

審査委員 教授 平 野 滋 ㊦