

氏名(本籍) ^{まつ}松 ^{もと}本 ^{ゆうじろう}雄二郎 (東京都)

学位の種類 医学博士

学位記番号 博乙第391号

学位授与年月日 昭和62年6月30日

学位授与の要件 学位規則第5条第2項該当

審査研究科 医学研究科

学位論文題目 角膜上皮創傷治癒に関する研究
(dissertation形式)

| | | | |
|----|--------|------|-------|
| 主査 | 筑波大学教授 | 医学博士 | 添田周吾 |
| 副査 | 筑波大学教授 | 医学博士 | 柏木平八郎 |
| 副査 | 筑波大学教授 | 医学博士 | 河野邦堆 |
| 副査 | 筑波大学教授 | 医学博士 | 真崎知生 |
| 副査 | 筑波大学教授 | 医学博士 | 吉江信夫 |

論文の要旨

〈目的〉

角膜の最前部に位置する角膜上皮は、角膜の含水率を制御し角膜の透明性を維持する機能、外部から細菌などの侵入を防ぐ barrier 機能などを有する臨床上重要な組織である。一般に角膜上皮が障害されると、視力障害異物感や痛みなどの症状を生じるが、角膜上皮の創傷治癒が早いために問題となることは少い。しかし乾性角結膜炎, trophic ulcer, ヘルペス性角膜炎後の persistent epithelial defect などの角膜上皮疾患はなかなか効果的な治療法がなく難治であり、自覚的、他覚的症状が長期間持続するため、有効な治療法の確立が待たれている現状である。

また近年、新しい薬剤が出現し、それらの点眼液の角膜上皮への影響も問題となっている。これら薬剤の検討、難治性角膜上皮疾患の治療法の検討などのためには客観的かつ定量的な創傷治癒のモデルを作る必要がある。これによって各種点眼液の創傷治癒への影響がより客観的に評価され、かつ新しい治療法開発の一助となることが期待される。

以上のため本研究では第1に実験的な創傷治癒モデルの作成、第2にこのモデルによる各種点眼液の影響の調査を目的として実験を行った。また第3に臨床的に難治性角膜上皮疾患について新しい治療法としてフィブロネクチンの効果を調べた。

〈方法と結果〉

角膜上皮創傷モデルについて家兎を用い、全麻下に角膜中央に一定直径の角膜欠損作成部位を定

め、同部に無水アルコールを染み込ませた濾紙を5秒密着させてから、顕微鏡下に基底膜、実質を損傷することなく角膜上皮のみを剝離する方式を確立した。さらに治癒過程を正確に定量化する方式として写真撮影を行い、それから計測した。このようにして作成した創傷モデルは顕微鏡的に、また電顕的にも調べることにより創傷が常に一定の深さに作られていること、また計測も十分精度が高いことを確認した。

次にこのモデルを用い各種点眼液による角膜上皮創傷治癒への影響を調べた。点眼液としてはアミノ配糖体系抗生剤、抗真菌剤、およびフィブロネクチン含有のものを用い、創傷治癒速度、走査電顕による角膜上皮表面の形態学的変化を検討した。

その結果ゲンタマイシンとピマリシンは細胞離開や microvilli の消失など角膜上皮細胞を著しく障害するとともに角膜上皮創傷治癒遅延を起すことが明らかになった。そして日常診療において安易にこれらの点眼液を使用することは難治性角膜上皮疾患を発生させることになり十分注意すべきであることが判った。

一方マイクロマイシンとフィブロネクチンでは実験的には角膜上皮創傷治癒への影響は見出されなかった。元々フィブロネクチンは血漿などの体液中と結合組織などに存在し、角膜では上皮基底膜、デスメ膜や実質に存在する。フィブロネクチンの生理的活性から、フィブロネクチンが角膜上皮の創傷治癒にもなんらかの形で関与していると考えて実験したが、家兎では差異が見出されなかったのは実験条件によるものと思われた。

所がフィブロネクチンを臨床に応用した例では非常に有効であった。この場合フィブロネクチンは患者の自己血漿より分離精製したものを用い、難治性角膜上皮疾患例として trophic ulcer, persistent epithelial defect, 乾性角膜炎によるびまん性表層角膜炎など27人45眼に用いた。trophic ulcer, persistent epithelial defect はフィブロネクチン点眼により早期に治癒し、かつ一度完治すれば再発も起らなかった。乾性角膜炎ではフィブロネクチン点眼中は自覚的にも他覚的にも非常な効果が認められたが、中止すると再びもとの状態に戻るといった結果になった。

〈考 察〉

乾性角膜炎によるびまん性表層角膜炎の治療は従来人工涙液の頻回にわたる点眼が主な治療法であったのが、フィブロネクチンの1日3回の点眼で1週間以内に著しい改善を自覚的にも他覚的にも得られるのは画期的な治療法と云える。ただ乾性角膜炎の病態生理が涙液減少が根底にあるため、それが治癒しえない以上フィブロネクチン点眼の効果も永続し得ないのは止むを得ず、涙液減少を防ぐ他の方法との併用が今後検討されるべきである。

またフィブロネクチンは自己血漿から作製したが、この点は臨床に用いるには繁雑であり改善の余地がある。さらにフィブロネクチンの角膜上皮創傷治癒に必要な至適濃度などについても今後の検討が望まれる。

審 査 の 要 旨

著者が開発した家兎の角膜上皮創傷モデルは、常に一定に創傷を作成でき、かつ十分な精度をもって創傷治癒の速度など計測できる極めて有益な方法である。これに電顕的検索も加味することにより諸種の点眼液の創傷治癒に及ぼす影響を見出し、薬剤によっては角膜上皮創傷に悪影響のあるものがあることを見出している。

また臨床応用では難治性角膜上皮疾患に、患者自己血漿より分離作成したフィブロネクチン点眼液を用いることにより、極めて顕著な効果をあげることが出来た。この治療法は著者らの開発したものであり、今後の発展が期待される大変有望な方法と思われ、本研究の価値は極めて高いものと考ええる。

よって、著者は医学博士の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。