



Title	角膜内皮細胞の創傷治癒率とそれに対するビタミンA局所投与の効果
Author(s)	松田, 司
Citation	大阪大学, 1986, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/35530
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 大阪大学の博士論文について

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏名・(本籍)	松	田	司
学位の種類	医	学	博 士
学位記番号	第	7489	号
学位授与の日付	昭和	61年12月4日	
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当		
学位論文題目	角膜内皮細胞の創傷治癒率とそれに対するビタミンA局所投与の効果		
論文審査委員	(主査) 教授 真鍋 禮三		
	(副査) 教授 藤田 尚男 教授 宮井 潔		

論文内容の要旨

[目的]

角膜内皮細胞は、角膜の透明性維持に極めて重要な働きをしている角膜後面の一層の細胞群であるが、この内皮細胞に対する侵襲は、現在の内眼手術においては不可避である。一方、ヒト角膜内皮は、殆ど細胞分裂をしないため、傷害部の修復は主として残存細胞の移動および拡大によってなされるが、この創傷治癒反応には限界があり、侵襲による傷害が大き過ぎると角膜は不可逆性に浮腫・混濁し、視力障害の原因となる。この問題を解決すべく、近年、角膜内皮細胞の創傷治癒を促進する種々の薬剤の開発・研究がin vitroの系を用いて行われるようになって来たが、in vivoにおける適切な実験系がないことが、これらの薬剤を臨床応用することに対する障壁となっている。本研究では、角膜内皮細胞の創傷治癒過程をin vivoにおいて定量的に評価できる実験系を確立し、この系を用いて種々の薬剤のin vivoでの内皮細胞の創傷治癒過程に及ぼす影響をしらべることが可能かどうかをビタミンAを例に取り検討する。

[方法ならびに成績]

細隙灯顕微鏡および広視野生体角膜内皮細胞観察顕微鏡（スペキュラーマイクロスコープ）により異常所見の認められない白色家兎を実験に用いた。まず、6羽9眼において、創傷前後に麻酔剤以外の一切の薬剤の投与を行わないで、正常な創傷治癒過程について検討した（無処置群）。

顕微鏡下において、角膜輪部より26ゲージの注射針を眼球の前房中に挿入した後、5-0ナイロン糸を注射針を通して挿入し、このナイロン糸で角膜後面に軽く触れることにより内皮細胞の欠損部を作成し、欠損部および周囲の内皮細胞を、傷害後直後、3, 6, 12, 24時間後および2, 3, 5日後にスペキュラー

マイクロスコープを用いて経時に観察・撮影した。得られた写真を140倍にプリントし、欠損部のパノラマ写真を作成した後、欠損部の面積をコンピュータにより算出した。

初期の欠損部の大きさは、 $33 \sim 235 \times 10^3 \mu\text{m}^2$ であり、一定の大きさの欠損部を作ることは非常に困難であった。しかし、全ての欠損部は、その初期の大きさに関わらず、周囲の細胞の移動および拡大により埋められ、その面積は受傷後6時間までは直線的に急減少し、その後は緩徐に減少した。また、全ての欠損部は受傷後2日以内に治癒した。そこで、各欠損部について、受傷後6時間までの欠損部の面積の減少率を回帰式より求め、創傷治癒率 ($\mu\text{m}^2/\text{hr}$) を算出し検討した結果、初期の欠損部の面積と創傷治癒率の間には強い正の相関関係が認められた。次に、家兔を、無作為に以下の2群に分けた。ビタミンA投与群：創傷前2日間および創傷後2日間、0.1% all-trans型 retinoic acid を含む軟膏を1日2回眼局所に投与したもの（6羽9眼）。基剤投与群：創傷前2日間および創傷後2日間、軟膏基剤のみを1日2回眼局所に投与したもの（6羽8眼）。この両群のいずれの欠損部も無処置群と同様な創傷治癒過程を示したため、各欠損部について、受傷後6時間までの創傷治癒率 ($\mu\text{m}^2/\text{hr}$) を算出した結果、それぞれの群において、無処置群と同様に、初期の欠損部の面積と創傷治癒率の間には強い正の相関関係が認められた。そこで、初期の欠損部の面積をX軸に、創傷治癒率をY軸にプロットし、この相関関係を示す直線式を各群について求め、これらの直線の傾きおよびY切片の値を比較した。無処置群の直線の傾きは0.093、Y切片は2.54であった。基剤投与群の直線の傾きは0.097、Y切片は1.65であり、それぞれ無処置群の値と比べて有意差は認められなかった。一方、ビタミンA投与群の直線の傾きは0.11、Y切片は3.42であり、それぞれ無処置群および基剤投与群の値に比較して有意に大きかった。

〔総括〕

従来より、角膜内皮細胞の *in vivo* での創傷治癒率については全く検討されていなかった。しかし、本研究により、一定の大きさの欠損部を作ることは難しいが、かなりの再現性をもって内皮細胞の創傷治癒率を求める方法が確立できた。そして、内皮細胞の受傷後6時間までの創傷治癒率は、角膜上皮細胞の場合と同様に、欠損部の大きさが大きいもの程大きいことが明らかとなった。また、初期の欠損部の大きさと創傷治癒率との間の相関関係を示す直線式を比較することにより、ある一定の大きさの欠損部の創傷治癒は、ビタミンA局所投与によって促進されることおよび、基剤は創傷治癒に影響を与えないことが明らかとなった。したがって、本研究により確立されたモデルは、種々の薬剤の *in vivo* での角膜内皮の創傷治癒過程に及ぼす影響を検討するのに有用と考えられる。

論文の審査結果の要旨

近年、角膜内皮細胞の創傷治癒を促進する薬物の研究が *in vitro* の系を用いて行われているが、*in vivo* において内皮細胞の創傷治癒過程を定量できる実験系がないことがこれら薬物を臨床応用することに対する障壁となっている。

本論文は、角膜内皮細胞の *in vivo* での創傷治癒過程をスペキュラーマイクロスコープ（生体角膜内

皮細胞観察顕微鏡）を用いて経時的に観察・撮影することにより、創傷治癒過程の定量的パラメーターとしての傷害部の面積の減少速度（創傷治癒率）を求めることができる実験モデルを初めて確立したものであり、また、このモデルを用いて、ビタミンAの局所投与が内皮細胞の創傷治癒率を促進し、基剤は創傷治癒率になんら影響を与えないことを明らかにしたものである。

本論文により確立された実験モデルは、種々の薬物の角膜内皮細胞の *in vivo* における創傷治癒過程に与える影響を定量的に検討するのに非常に有用と考えられ、内皮細胞の創傷治癒を促進する薬物の臨床応用への道を大きく切り開くものである。