

Title	Recurrent HSV-1 Corneal Lesions in Rabbits Induced by Cy-clophosphamide and Dexamethasone.
Author(s)	春田, 恭照
Citation	大阪大学, 1989, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/36930
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、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

氏名・(本籍)	はる 春	た 田	やす 恭	てる 照
学位の種類	医	学	博	士
学位記番号	第	8756	号	
学位授与の日付	平成元年6月9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	Recurrent HSV-1 Corneal Lesions in Rabbits Induced by Cyclophosphamide and Dexamethasone. (家兎におけるサイクロフォスファミドとデキサメサゾンによるヘルペス性角膜炎の再発モデル)			
論文審査委員	(主査)			
	教	授	真鍋	禮三
	(副査)			
	教	授	羽倉	明
	教	授	上田	重晴

論文内容の要旨

(目的)

角膜ヘルペスは単純ヘルペスウイルス1型(HSV-1)の感染によって引き起こされる疾患であるが、臨床的に見られる角膜ヘルペスは初感染によるものは稀で、ほとんど再発性の角膜炎である。これまで我々は、HSV-1潜伏感染家兎において、6-ヒドロキシドーパミンのイオントフォレーゼを角膜に行った後、エピネフリンあるいはチモロールの点眼によりHSV-1を高率に再活性化できることを示したが、ヘルペス性角膜炎を再発させることはできなかった。最近、6-ヒドロキシドーパミンの角膜へのイオントフォレーゼとジピベフリンの点眼や、チモロールのイオントフォレーゼを角膜に行ったり、あるいは放射状角膜切開により、ヘルペス性角膜炎の再発モデルを作れないかどうかを検討してきたが、これらの方法では、角膜上皮に機械的な障害を与えるので、角膜上皮病変が果たしてヘルペス性角膜炎の再発かどうかを判断することが困難であった。私は、角膜上皮に直接の侵襲を加えない方法としてサイクロフォスファミドとデキサメサゾンの静注を行い、ヘルペス性角膜炎の再発モデルを作成することが可能かどうか検討した。

(方法ならびに成績)

1.5kg~2.5kgのNew Zealand白色家兎を用い、HSV-1 Mc Krae株($2-4 \times 10^6$ PFU/ml)を角膜より接種した。角膜は擦過せず、ウイルスの浮遊液を25マイクロリットル滴下し、閉眼して20-40秒マッサージした。初感染の樹枝状病変は細隙灯顕微鏡にて接種後4~8日の間に観察した。涙液中の感染性ウイルスの自発的出現を接種後20から39日の間に、涙液擦過法にて検索した。少なくとも1眼に典型的な角膜上皮病変を認め、かつ少なくとも1眼に自発性の感染性ウイルスの出現を認めた潜伏感

染家兎15羽のうち、9羽は両眼・6羽は片眼を対象とした。潜伏感染が成立する接種6週以後にサイクロフォスファミド（75mg/kg）の静注、24時間後にデキサメサゾン（4mg/kg）の静注を施行した。サイクロフォスファミド静注後2日目より8日間、細隙灯顕微鏡にて点状角膜炎・樹枝状角膜炎・地図状角膜炎などのヘルペス性角膜炎の有無を検索し、同時に涙液中の感染性ウイルスを検索した。方法は、角膜上皮の直接擦過は行わず、結膜嚢内より涙液をダクロンのチップにて吸収し、PRK（primary rabbit kidney）細胞のモノレイヤー上で24時間培養して、その後7日間（cytopathic effect）を観察した。対照として、潜伏感染させていない日本白色家兎（3.0kg）3羽を用い、サイクロフォスファミドとデキサメサゾンの静注を行い、角膜炎ができるかどうかを検討した。

対照実験では、1眼に1日のみ点状角膜炎を認めたが、2日以上にわたり存在することはなかった。ヘルペス性角膜炎は、15羽中14羽（93%）、延べ観察187日中、76日（41%）に認められた。感染性ウイルスは14羽（93%）、78日（42%）に検出された。角膜炎の発症した14羽中13羽（93%）、延べ76日中54日（71%）に角膜炎の認められた同じ日に感染性ウイルスの出現が認められた。角膜炎のなかった111日中、81日（73%）は感染性ウイルスが認められなかった。角膜炎と感染性ウイルスとの間に有意の相関を認めた。角膜炎と感染性ウイルスが同時に認められた13羽中7羽（54%）、延べ54日中16日（30%）に樹枝状角膜炎を認めた。動物モデルでは初めてヘルペス性樹枝状角膜炎の再発が高率に認められた。

（総括）

サイクロフォスファミドとデキサメサゾンの静注により、潜伏感染家兎にてヘルペス性角膜炎の再発モデルが作成できた。このモデルは人のヘルペス性角膜炎の病態解明に役立つと思われる。

論文の審査結果の要旨

角膜ヘルペスは単純ヘルペスウイルス1型の感染症であるが、初感染はまれで、ほとんどが潜伏感染が再発した角膜炎であり、角膜ヘルペスの治療において、その再発性が問題となる。これまでの角膜炎の動物モデルは、すべて初感染の角膜炎モデルであった。本研究は、ヘルペス性角膜炎の再発モデルの作成を目的としたものである。

著者は、潜伏感染家兎を用いて、まずチモロールのイオントフォレーゼを角膜に行ったり、あるいは放射状角膜切開により、ヘルペス性角膜炎の再発モデルを作れないかどうかを検討した。これらの方法では、角膜上皮に機械的な障害を与えるので、角膜上皮病変が果たしてヘルペス性角膜炎かどうかを判断することが困難であった。角膜上皮に直接の侵襲を加えない方法としてサイクロフォスファミドとデキサメサゾンの静脈注射を行い、樹枝状角膜炎を高率に誘発することができ、ヘルペス性角膜炎の再発モデルを作成できた。

この動物モデルは、ヘルペス性角膜炎の病態および再発機序の解明や、再発を防止する薬剤やワクチンの開発に有用で、学位に値するものである。