



Title	Increased retinal toxicity of intravitreal tissue plasminogen activator in a central retinal vein occlusion model
Author(s)	山本, 拓広
Citation	大阪大学, 2010, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/54103
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、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

【111】	
氏 名	山 本 拓 広
博士の専攻分野の名称	博士(医学)
学 位 記 番 号	第 23680 号
学 位 授 与 年 月 日	平成22年3月23日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第1項該当 医学系研究科外科系臨床医学専攻
学 位 論 文 名	Increased retinal toxicity of intravitreal tissue plasminogen activator in a central retinal vein occlusion model (網膜中心静脈閉塞症モデルにおいて組織プラスミノーゲンアクチベーターの網膜毒性は増強される)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教授 不二門 尚 (副査) 教授 猪原 秀典 教授 島田 昌一

論文内容の要旨

〔目的〕

組織プラスミノーゲンアクチベーター(tPA)は脳梗塞・心筋梗塞・急性肺塞栓症の治療に用いられており、また、様々な眼疾患の治療にも用いられている。近年、網膜中心静脈閉塞症(Central Retinal Vein Occlusion; CRVO)に対するtPA有効性の報告があり、我々も手術療法との比較を行ってきた。CRVOに対し、多くの報告ではtPA 50-100 μ gが投与されているが、動物実験・臨床報告において、tPA 50 μ g以上の硝子体内投与でtPAは網膜毒性を有するとも報告されている。これらのtPAの毒性報告は非虚血疾患における使用であるが、脳梗塞などの虚血疾患で使用すると毒性が増強されることも報告された。したがって、網膜虚血疾患であるCRVOに対してtPAを使用した場合も同様に毒性が増強されることが危惧される。

しかし、tPAの網膜虚血疾患における毒性報告は未だ無い。従って、我々は網膜虚血疾患の代表的疾患であるCRVOラットモデルを確立し、tPA投与により網膜毒性が増強されるか否かを検証した。

〔方法ならびに成績〕

DAラット(有色ラット)を使用した。麻酔後、光感受性物質であるローズベンガルを尾静脈より投与し、直後に網膜主幹静脈の視神経乳頭近傍にレーザー照射することにより、血管内皮損傷を介して血管閉塞させ、ラットCRVOモデルを作成した。作成後、眼底写真、蛍光眼底造影検査を施行し、血管閉塞を確認した。また、網膜出血、網膜血管の拡張蛇行、毛細血管拡張、無灌流領域など、ヒトCRVO類似の所見も得られ、ラットCRVOモデルを確立することができた。

CRVOモデルとしてN=30眼作成した。コントロールとして、N=24眼分のラットに光感受性物質の静脈内投与のみを行った。CRVO誘導1時間後に、3 μ lのvehicle(Balanced Salt Solution;BSS), tPA 0.075 μ g, 0.75 μ g, 3 μ g, 7.5 μ gを硝子体内投与した。コントロール眼には同量のvehicle, tPA 0.75 μ g, 3 μ g, 7.5 μ gを硝子体内投与した。(各グループ; N=6) 投与24時間後に眼球摘出、クライオ切片作成、TUNEL染色を施行した。各切片のTUNEL陽性細胞数をカウントすることで毒性の評価とした。

コントロール眼では、TUNEL陽性細胞数はそれぞれ0.5±0.4, 0.3±0.4, 16.7±6.9, 23.3±2.4個であった。tPA 3, 7.5 μ g投与で、有意に増加を認めた(各P=0.024, P<0.001)。CRVO眼では、TUNEL陽性細胞数は、それぞれ5.0±2.4, 6.3±5.9, 15.2±4.9, 93.5±55, 235±93個であった。tPA 0.75, 3, 7.5 μ g投与で、有意に増加を認めた(各P=0.002)。

vehicle, tPA 0.75 μ g, 3 μ g, 7.5 μ gについてコントロール眼とCRVO眼を比較すると、同量のtPAを投与した場合、CRVO眼のほうでTUNEL陽性細胞を有意に多く認めた。特にtPA 3, 7.5 μ g投与したで大幅な増加を認めた。また、コントロール眼において網膜細胞死を誘導しないtPA量(0.75 μ g)であっても、CRVO誘導眼では有意に網膜細胞死が増加した。

〔総括〕

非虚血眼で毒性閾値以下のtPA量であっても、CRVOに代表される網膜虚血疾患に使用する場合には網膜毒性が増強されるため、投与量を減じる必要があることが示唆された。

論文審査の結果の要旨

本論文は、組織プラスミノーゲンアクチベーター(tPA)により網膜毒性が発生し、さらに虚血疾患において使用した場合にはその毒性が増強されることを示したものである。tPAは血栓溶解作用を有する薬剤であり、眼科領域において網膜中心静脈閉塞症(CRVO)などの治療に血栓溶解を目的に使用されている。しかし、50 μ g以上tPAを投与すると網膜に毒性を及ぼすとされている。さらに、脳梗塞など虚血状態で使用するとその毒性が増強されることも報告されており、虚血網膜疾患であるCRVOにおいて使用した場合にも同様に毒性が増強されることが懸念される。そこで、CRVOラット

モデルを作成し、tPAを投与することで毒性が増強されるか否かを検証した。その結果、網膜においても虚血状態ではtPA網膜毒性が増強され、さらに、非虚血状態で安全域とされる投与量であっても虚血状態では毒性が認められることが分かった。

以上より、臨床上tPAを使用する際には、非虚血眼でtPAが毒性閾値以下の量であっても、CRVOのような虚血眼に使用する場合には投与量を減じる必要があることが示唆された。本論文は臨床的意義も大きく、学位に値するものと認められる。