

Title	Autologous Serum Application in the Treatment of Neurotrophic Keratopathy
Sub Title	神経麻痺性角膜症に対する自己血清点眼の有効性
Author	松本, 幸裕(Matsumoto, Yukihiro)
Publisher	慶應医学会
Publication year	2005
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.82, No.1 (2005. 3) ,p.34-
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	号外
Genre	Journal Article
URL	<a href="https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20050302-0034">https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20050302-0034</a>

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the Keio Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

# Autologous Serum Application in the Treatment of Neurotrophic Keratopathy.

(神経麻痺性角膜症に対する自己血清点眼の有効性)

松本 幸裕

## 内容の要旨

## 論文審査の要旨

(序) 神経麻痺性角膜症 (neurotrophic keratopathy) は、支配神経である三叉神経の何らかの異常によって引き起こされる難治性の角膜上皮障害である。病態としては、点状表層角膜症、角膜上皮欠損、角膜潰瘍、角膜穿孔まで様々である。これまでに、ソフトコンタクトレンズ、人工涙液点眼、ヒアルロン酸点眼、フィブロンectin点眼、サブスタンスP (SP) 点眼、インスリン様成長因子 (IGF-1) 点眼、神経成長因子 (NGF) 点眼などの保存的治療と、シアノアクリル酸接着剤、結膜弁移植術、眼瞼縫合、羊膜移植術などの外科的治療が報告されているが、治療法として確立されたものはいまだにない状況である。近年、血清中に存在する表皮成長因子 (EGF) やビタミンAなどが着目され、シェーグレン症候群や遅延性角膜上皮欠損に対して、血清点眼治療が有効であることが報告されてきた。今回我々は、神経麻痺性角膜症の新たな治療法として、その研究を試みた。

(目的) 血清中のSP、IGF-1、NGFレベルを測定するとともに、神経麻痺性角膜症に対する自己血清点眼治療の有効性について検討する。

(方法) 対象は、神経麻痺性角膜症患者11例14眼である。対象に対して、20%自己血清点眼を1日5~10回、角膜上皮障害が改善するまで点眼した。投与前後において、ランドルト環による最高矯正視力検査、細隙燈顕微鏡によるフルオレセイン生体染色検査を含む前眼部検査、Cochet-Bonnet角膜知覚計による角膜知覚検査が測定された。また、健常成人における、血清中のSP、IGF-1、NGFの濃度をradioimmunoassay (RIA) およびenzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) にて測定した。涙液中のIGF-1、NGFレベルについても同様に測定した。

(結果) 自己血清点眼治療によって、角膜上皮障害は、平均17.1±8.0日(6-32日)にて全例改善を認めた。角膜知覚検査においては、投与前が平均11.8±11.6mmであり、投与後が平均29.0±22.9mmであった( $p<0.005$ )。最高矯正視力検査では、投与前に比べて投与後には有意に改善が認められた( $p<0.005$ )。健常成人の血清中のSPの平均濃度は、157.0±42.1pg/mlであり、IGF-1の平均濃度は、157.0±73.9ng/mlであった。血清中のNGFの平均濃度は、468.3±317.4pg/mlであった。涙液中のNGF濃度は1例でのみ測定され、54pg/mlであった。涙液中のIGF-1濃度は今回の研究では検出されなかった。

(結論) 自己血清点眼は、神経麻痺性角膜症において、角膜上皮細胞を伸展・増殖させ、眼表面を修復するとともに、その健常性の維持にも働きかけていると考えられるために、神経麻痺性角膜症の治療に有効であると考えられた。

神経麻痺性角膜症は、三叉神経の異常によって引き起こされる難治性の角膜上皮障害であり、治療法としていまだに確立されたものはない。一方で、シェーグレン症候群や遅延性角膜上皮欠損などの角膜上皮障害に対しては、自己血清点眼が有効であったとの報告がある。本研究では、神経麻痺性角膜症に対して、自己血清点眼が有効であるか否かについて検討した。また、サブスタンスP (SP)、インスリン様成長因子 (IGF-1)、神経成長因子 (NGF) という神経栄養因子について、血清中および涙液中の濃度をradioimmunoassay (RIA) またはenzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) にて測定した。その結果、神経麻痺性角膜症の角膜上皮障害は、自己血清点眼によって速やかに改善することが示された。その他、最高矯正視力の有意な改善と角膜知覚の有意な改善が示された。また、神経栄養因子の解析においては、血清中のSP、IGF-1、NGFの各々の濃度が、涙液中の濃度と同等またはそれ以上の濃度で存在することが示された。以上のことより、自己血清点眼が神経麻痺性角膜症の治療に有効である可能性が示唆された。

審査では、まず、神経麻痺性角膜症について、その原因疾患や頻度や病態について基本的な質問があり、申請者から明確な回答があった。次に、自己血清点眼の治療をする際の長所と短所に関して質問があり、これについても申請者から明確な回答があった。更に、今回、自己血清点眼がどのような作用機序で角膜上皮の創傷治療に関与したと考えられるかという質問に対して、基本的には、血清中のSP、IGF-1、NGFが角膜上皮細胞レベルで、直接的あるいは間接的に作用したものと考えられる、具体的には、過去の知見により、SPとIGF-1は、その相乗作用で、インテグリン $\alpha 5 \beta 1$ の発現をさせることにより細胞外成分(フィブロンectin)との接着を増強して角膜上皮細胞の伸展を促進させ、また、NGFは、角膜上皮細胞に存在する特異的受容体(トロポミオシン関連キナーゼA; TrkA)に作用してその増殖を促進していると考えられる、しかし、それとは別に、血清中の他の因子、表皮成長因子(EGF)、ビタミンA、形質転換成長因子(TGF- $\beta$ )などが非特異的に角膜上皮細胞に作用している可能性もある、との説明がなされた。また、症例写真で、治療の過程において新生血管が消退していった機序についての質問を受けて、新生血管の消退は、自己血清点眼の直接的な作用によるものではなく、角膜上皮欠損(潰瘍)が消失したことによる二次的な反応によるものとの回答がなされ、了承された。また、神経麻痺性角膜症を引き起こす前段階の症例に対して、予防的に自己血清点眼を投与することの有効性について質問がなされ、その予防効果については期待できるのではないかとという見解が述べられた。最後に、今後は、疾患ごとに病態と作用機序の違いを検討した上で、作用する因子を個々に独立して研究することが望まれるとの助言がなされた。

以上、本研究にはいくつか検討すべき課題が残されてはいるものの、自己血清点眼の神経麻痺性角膜症に対する有効性を明らかにした点において、神経麻痺性角膜症の治療を考える上で価値ある論文であると評価された。

論文審査担当者 主査 眼科学 坪田 一男  
内科学 鈴木 則宏 病理学 岡田 保典  
皮膚科学 西川 武二  
学術確認担当者: 北島 政樹、鈴木 則宏  
審査委員長: 鈴木 則宏

試問日: 平成17年 1月22日