

学 位 論 文 要 旨

博士課程 ①・乙	第10号	氏名	日高 貴子
[論文題名]			
Effects of steroid administration and transcorneal electrical stimulation on the anatomic and electrophysiologic deterioration of nonarteritic ischemic optic neuropathy in a rodent model (Japanese Journal of Ophthalmology(Japan),57:410-415,2013)			
[要 旨]			
<p>非動脈炎性虚血性視神経症(nonarteritic optic ischemic neuropathy: NAION)は、急性片眼性発症の視神経疾患の一つである。原因はいまだ明らかにされていないが、短後毛様動脈の虚血が原因とされている。発症頻度は約10万人に当たり2人～10人とされている。NAIONに対する治療はさまざまなものが試みられてきたが、本疾患はいまだ有効な治療法が確立されていない。臨床的にNAIONに対して副腎皮質ステロイドを投与し、有効であったとの報告もある一方で、NAIONは自然経過で視機能が改善することも多施設研究により判明しているため、副腎皮質ステロイドのNAIONに対する治療効果は、その機序も含めて不明である。われわれの研究で、副腎皮質ステロイドは白色家兔の短後毛様動脈を一酸化窒素(nitric oxide: NO)非依存性に弛緩させるという結果が得られた。したがって短後毛様動脈の虚血を改善させ治療効果が得られる可能性がある。また今まで試みられた治療のなかで、経角膜電気刺激(transcorneal electric stimulation: TES)においてNAIONに対する神経保護作用が報告されている。その機序としてミューラー細胞からinsulin like growth factor 1(IGF-1)の産生が増加するためであるとされている。【目的】副腎皮質ステロイドとTESのラットNAIONモデル(rodent NAION: rNAION)における治療効果を検討すること。【対象と方法】まず、rNAION を作製した。作製方法は、SDラットにローズベンガル液を尾静脈より静注し、その後視神経乳頭にアルゴングリーンレーザーを照射した。乳頭内の微小血管を閉塞させ乳頭部に虚血を起こし、NAIONと同様な初期の乳頭腫脹と引き続き起こる視神経萎縮と視機能低下を病理、画像、電気生理学的検査を用いることでrNAIONを確認した。副腎皮質ステロイドはrNAION作製3時間後にメチルプレドニゾン20mg/kgを中心静脈カテーテルより3日間投与した。TESはrNAION作製3時間後に角膜上にコンタクトレンズ電極のせ、Biphasic square pulseで1ms, 100 μA, 20Hz, 60分間の刺激を行った。治療効果の検査項目として、1,光干渉断層計(optical coherent tomography: OCT)(乳頭およびその周囲網膜の変化に伴う網膜神経線維層の厚みの変化を定量的に評価)、2,網膜神経節細胞(retinal ganglion cell: RGC)数の測定、3,電気生理学的検査(RGCの機能を表す scotopic threshold response(STR)で機能的評価)の3つをおこなった。OCTはヒトに用いる機器であり、ラットはヒトと比較して強い負の球面収差を持った</p>			

め、achromatic +20D doublet lensをOCTの撮影レンズ前方に固定し、撮影を行った。撮影においてはscan quality index(SQI)>45を良好とし、データとして用い、3回の撮影を行い、その平均値で評価した。RGC数の測定は、ラットの網膜神経節細胞約98%が投射されている上丘を露出し、フルオロゴールドを塗布し、蛍光顕微鏡を用いた神経節細胞の逆行性染色で観察し、カウントし、生存RGCの総数とした。STRは、12時間以上の暗順応後、ケタミン(100mg/kg)とキシラジン(10mg/kg)の筋肉麻酔下において測定した。オキシプロカイン塩酸塩点眼にて角膜表面麻酔後、ラット用コンタクトレンズ型電極(Mayo社)を関電極として両眼角膜に設置、不関電極は針電極を鼻部皮下に、接地電極は尾部に設置した。光刺激は Ganzfeld刺激装置を用い $-6.15 \sim -3.3 \log(\text{cd} \cdot \text{s} / \text{m}^2)$ で弱い刺激から開始、0.2 log unit ずつ増強し、それぞれ平均20回加算し、測定を行った。

それぞれの検査について、無治療ラット群と副腎皮質ステロイドとTES治療群を比較した。【結果】メチルプレドニゾン投与後のOCTによる網膜内層の評価において、発症早期(1,3,5日)の網膜内層厚は無治療群と比較して有意に減少したが、28日以後の慢性期の網膜内層には有意差を認めなかった。副腎皮質ステロイド治療群に有意なRGC数維持効果はみられず、STRによるRGC機能評価において有意なRGC改善効果はみられなかった。TESの効果は電極の装用による影響でOCTでは評価できず、RGCとSTRで評価した。TES後の生存RGC数は、治療介入後14日目と28日目で有意にTES施行群のほうが多かった。TES後のSTRによるRGC機能評価では、STRの振幅は介入後28日目で有意にTES施行群の方が保護された。【結論】副腎皮質ステロイドは、発症早期の腫脹は有意に抑えることができるが、その後のRGCの機能維持およびRGC数維持効果はないことが示唆された。一方TESは慢性期においてRGCの機能維持およびRGC数維持効果が示唆された。