

(1) EIU 実験系

実験は LPS 投与後約 24 時間後に行った。

a-1) EIU における治療効果の病理組織学的解析

眼球を摘出して HE 染色下で病理所見を観察した。病理組織学的スコアリングの結果は、投与眼で EIU の炎症が抑制される傾向があった。

a-2) EIU における治療効果の前房内蛋白濃度による解析

前房水を採取して解析した前房内蛋白濃度は、投与眼で低値だった。

a-3) EIU における治療効果の前房内細胞数による解析

前房水を採取して計測した前房内細胞数は、投与眼で少なかった。

a-4) EIU における治療効果の Myeloperoxidase (MPO) Assay による解析

虹彩と毛様体を分離採取して解析した MPO は、投与眼で低値だった。

以上のように Surodex 投与による EIU の抑制が示唆された。

(2) EAU 実験系

a-1) Surodex の留置投与部位による予防・治療効果を比較

Surodex 前房内投与群と腹腔内投与群, placebo 前房内投与群, EAU control 群の 4 群で、臨床的炎症のスコアリングの比較をした。前房内 Surodex 投与群では投与眼, 非投与眼とも EAU の発症は完全に抑制されたが、他群では発症が著明に見られた。

a-2) Surodex 前房内投与において、時間差を設けた場合の予防・治療効果を比較

Surodex 前房内投与を免疫同日投与の群 (Oday), 7day 群, 12day 群, EAU control 群の 4 群での比較結果 (投与眼 vs 非投与眼のスコアリング) は、

Oday 群: 0.0 ± 0.0 vs 0.0 ± 0.0 (n=5),

7day 群: 0.0 ± 0.0 vs 1.2 ± 0.4 (n=5, $p < 0.05$),

12day 群: 0.6 ± 0.2 vs 2.0 ± 0.0 (n=5, $p < 0.01$)

positive control 群: 2.0 ± 0.7 (n=10)

Oday 群の投与眼, 非投与眼と、7day 群の投与眼は完全に抑制され、EAU control 群に対し有意だった ($p < 0.01$)。7day 群の非投与眼は軽度の発症が見られ、投与眼とは $p < 0.05$ の有意差であった。12day 群では、投与眼でさえも軽度の発症が認められたが EAU control 群に対し有意に低かった ($p < 0.05$)。非投与眼では有意差が無かった。投与眼と非投与眼の間には有意差 ($p < 0.01$) があった。

以上のように、Surodex 前房内投与は投与眼の EAU 抑制効果があるが、投与時期によっては他眼

にも抑制効果を表す結果が得られた。

b-1) Surodex 前房内投与において、組織学的に治療効果を比較

Surodex または placebo 前房内投与群, EAU control 群の3群で、製剤投与を9dayとした。EAU の臨床的炎症極期とされる 14day に両眼球を摘出し、HE 染色を施した病理所見は、Surodex 投与眼にはほぼ正常の形態を留めたが、他群では EAU の病理像が確認できた。

b-2) Surodex 前房内投与眼, 非投与眼におけるサイトカインの測定

Surodex または placebo 前房内投与群, EAU control 群の3群で、製剤投与を9dayとした。14day に眼球摘出して眼球内溶液サンプルを作成し、ELISA キットにて IFN- γ , IL-4, IL-2 の測定を行った。

IFN- γ の測定: EAU 発症眼では 507.35~1616.96pg/mlと高値だったが、Surodex 投与眼では、40.96 pg/ mlと明らかに低値だった。(健眼サンプルの値は 35.50 pg/ ml)

IL-4 の測定: EAU 発症眼では 5.21~8.85pg/ mlだったが、Surodex 投与眼では、31.74 pg/ mlと高い値だった。(健眼サンプルの値は 15.35pg/ ml)

IL-2 の測定: EAU 発症眼では 21.84~27.00pg/ mlだったが、Surodex 投与眼では 74.48pg/ mlと高値だった。(健眼サンプルの値は 79.88pg/ ml)

Surodex 前房内投与による EAU の抑制は病理所見からも裏付けられた。IFN- γ , IL-4 の測定結果から Th1 劣位な状況が示唆されたが、Th2 優位な状況であったことは可能性に留まった。

c-1) Surodex 前房内投与個体と非投与個体の遅延型過敏反応 (DTH) の比較

Surodex または placebo 前房内投与群, EAU control 群, normal control 群の4群で、製剤投与日を 9day とした。14day に IRBP50 μ g を耳介皮下に注射した 24 時間後(15day)の腫脹した耳介の厚さを測定した結果(DTH)は、Surodex 群で低い結果だったが有意ではなかった。48 時間後(16day)の DTH は、Surodex 群で有意に低かった。

c-2) Surodex の留置投与部位による遅延型過敏反応 (DTH) の比較

Surodex 前房内投与群, 結膜下群, 腹腔内群, EAU control 群の4群で、投与日を 9day とし、14day に IRBP50 μ g を耳介皮下に注射した 24 時間後(15day)の DTH は、EAU control 群に対して前房内群, 結膜下群ともに有意に低かった(p<0.01)が、腹腔内群では差が無かった。48 時間後(16day)の DTH は、EAU control 群に対して前房内群, 結膜下群ともに有意に低かった(p<0.01)が、腹腔内群では EAU control 群と差が無かった。

同様の4群において、Surodex 投与日を 9day とし、20day から 24 時間後(21day)の DTH は、EAU control 群に対して前房内群, 結膜下群, 腹腔内群ともに有意に低かった。48 時間後(22day)の DTH は、EAU control 群に対して前房内群, 結膜下群, 腹腔内群とも有意に低

かった。

前房内投与された Surodex から放出された dexamethasone は全身循環を介して全身に作用を及ぼすことが示唆された。房水流出路から全身循環に至ったか、実際には血液眼柵の破壊があったという可能性も考えられた。

d-1) Surodex 前房内投与個体と非投与個体の体重増加率の比較

Surodex または placebo 前房内投与群, EAU control 群, normal control 群の 4 群で、製剤投与日を 9day とし、9day から 16day における体重変化を百分率で算出した結果には、Surodex 群でのみ体重減少が見られた。

d-2) Surodex 前房内投与個体と非投与個体の白血球数の比較

同 4 群において、製剤投与日を 9day とし、7 日後に測定した白血球数は、Surodex 群では有意に減少していた。

Surodex 前房内投与の全身作用が確認され、前房内から全身循環への薬物動態について非常に興味深い課題を得た。

3. 考察とまとめ

今回の実験において Surodex がぶどう膜炎治療に有効である可能性が示唆された。全身作用がある程度認められ、眼内投与されたステロイドインプラントによっても全身的副作用がありうることは注意を要すると考えられたが、投与 dexamethasone 量は少なく、かつ EAU を有意に抑制したという結果は、Surodex は全身作用を減らしながら強い局所効果を持つという DDS 本来の目的に沿った結果が得られたといえる。ぶどう膜炎治療において、ステロイド薬はその中心であるが、旧来の投与方法では治療困難となったり、副作用に苦慮する場合もあった。局所投与である Surodex は点眼よりもターゲティングに優れ、全身投与による副作用を少なくすることが可能である。また長期のコントロールリリースによって、患者の点眼コンプライアンスを懸念することなく、確実な薬物のデリバリーが簡便な操作で可能になった。臨床の場における全てのぶどう膜炎治療では、消炎が最も優先されるべき事項であり、この優れた dexamethasone-delivery-system である Surodex は重要なアイテムと成り得る。加えて、他の眼疾患に対してステロイド薬を使用する場合にも、一つの有益な選択肢と成り得る。現段階の Surodex が現実に臨床の場で使用可能となれば、ぶどう膜炎患者や我々眼科医にとっても、大きな恩恵と展望が得られると思われる。