

# 実験的自己免疫性ぶどう膜炎 (EAU) における脈絡膜循環の研究

第1報 網膜S (可溶性) 抗原により惹起された

EAU の脈絡膜組織血流量 (図8, 表3)

小山 雅也 (岡山大学医学部眼科学教室)

## Choroidal Circulation in Experimental Autoimmune Uveoretinitis I. Choroidal Blood Flow in Experimental Autoimmune Uveoretinitis Induced by S-Antigen

Masaya Koyama

Department of Ophthalmology, Okayama University Medical school

### 要 約

S抗原で惹起された実験的自己免疫性ぶどう膜炎 (EAU) の脈絡膜循環異常を明らかにする目的で, EAU が発症した Lewis ラットにおいて脈絡膜組織血流量を水素クリアランス法を用いて測定し, 病理組織学的に対比して検討した. その結果から, 1) 発症直後における脈絡膜血流量の増加は脈絡膜血管の拡張のため, 2) 炎症の極期における血流量の減少は脈絡膜への著しい細胞浸潤による脈絡膜血管の機械的圧迫のため, 3) 消炎した発症1週以後における血流量減少の持続は脈絡膜への軽度の線維芽細胞の増殖と, 網膜外層の変性による脈絡膜血流量の需要低下のため, と考えた. (日眼 92: 1139-1148, 1988)

キーワード: 脈絡膜循環, 網膜S抗原, 実験的自己免疫性ぶどう膜炎, 水素クリアランス法, ラット

### Abstract

Choroidal blood flow (CBF) was measured by a hydrogen clearance method in rats with experimental autoimmune uveoretinitis (EAU) induced by retinal S-antigen. CBF in several stages of EAU was correlated with the histopathologic observation by light microscopy: 1) CBF increased significantly immediately after the onset of EAU, correlating with dilated choroidal vessels observed histopathologically. 2) CBF decreased significantly 1-3 days after the onset, correlating with mechanical compression of vessels by massive infiltration of inflammatory cells in the choroid. 3) CBF decreased significantly more than 1 week after the onset, correlating with moderate proliferation of the fibroblasts in the choroid and presumably reduced demand on blood supply as a result of degeneration of the retinal outer layer. (Acta Soc Ophthalmol Jpn 92: 1139-1148, 1988)

Key words: retinal S-antigen, experimental autoimmune uveoretinitis, choroidal circulation, hydrogen clearance method, rat

## I 緒 言

炎症局所における循環異常は炎症を修飾する重要な

因子であり, ぶどう膜炎においても循環異常を生じていると予想される. しかし, ぶどう膜炎における循環についての生理的な研究は, 硝子体内に異種血清を注

別刷請求先: 700 岡山市鹿田町2-5-1 岡山大学医学部眼科学教室 小山 雅也 (昭和63年2月9日受付)

Reprint requests to: Masaya Koyama, M.D. Dept. of Ophthalmol., Okayama Univ. Medical School  
2-5-1 Shikata-cho, Okayama 700, Japan

(Accepted for publication February 9, 1988)

入することにより実験的ぶどう膜炎を作成し、microspheres法を用いて眼血流量を測定した報告<sup>11,12)</sup>があるのみで、十分な検討は成されていない。

一方、1965年に Wacker らが<sup>3)</sup>、網膜の抽出液を接種することにより、種々の実験動物に実験的ぶどう膜炎を生ずることを発見して以来、実験的自己免疫性ぶどう膜炎 (Experimental Autoimmune Uveoretinitis: EAU) は、ヒトぶどう膜炎との関連性が示され<sup>4)-7)</sup>注目を集めている。そして原因となる網膜抗原は、網膜の水溶性分画に含まれることから網膜 S (可溶性) 抗原と命名され、S 抗原の機能や EAU の発症機構などについて、主に免疫学的、病理組織学的方面より精力的な研究<sup>8)-10)</sup>が進められている。しかしその病態を生理学的に脈絡膜血流量の面から検討した報告はない。

そこで著者は、S 抗原で惹起されたラットの脈絡膜循環を明らかにするために、水素クリアランス法を用いて脈絡膜組織血流量を経時的に測定し、さらに病理組織学的に対比し検討した。その結果、発症直後には脈絡膜血管の拡張により脈絡膜血流量は増加するが、炎症の極期においては著しい細胞浸潤による脈絡膜血管の機械的圧迫のため血流量は減少し、消炎後も脈絡膜の軽度の器質的変化と網膜外層の変性による脈絡膜血流量の需要低下のため、血流量の減少が持続すると考えられたので報告する。

## II 実験方法

### 1. 実験材料

10~18週齢、300~470g の Lewis ラット30匹45眼を使用した。その内訳は、脈絡膜組織血流量の測定用として、EAU の発症直後 (OD 群) 3匹6眼、1~3日後 (1~3D 群) 4匹7眼、1週後 (1W 群) 3匹6眼、2週後 (2W 群) 3匹6眼、3週後 (3W 群) 4匹6眼、4週後 (4W 群) 4匹8眼、これら6群の対照 (Control 群) として3匹6眼、また麻酔およびEAU の血圧に対する影響をみるために6匹を使用した。

### 2. 実験的自己免疫性ぶどう膜炎の作成

#### 1) 網膜 S 抗原の精製

Dorey らの方法<sup>11)</sup>に準じ、ウシ網膜より、1. 網膜抽出液の作成、2. 塩析、3. ゲル濾過法、4. 吸着カラムクロマトグラフィー法と段階的に純化精製した。すなわち、ウシ眼球より網膜を採取し、0.01M、PH7.4 磷酸緩衝液 (P.B.) 中で細切し、低張処理を行った。この懸濁液の上清に等量の硫酸アンモニウム液、PH7.4、を加え塩析を行った。得られた沈澱物を、0.03M、

PH7.6、P.B. に溶解後上清を濃縮し Sephadex G-200, fine (Pharmacia Fine Chemicals 社) を用いて、0.03 M、P.B.、PH7.6、にてゲル濾過を行った。溶出した各々の fraction について SDS-ポリアクリルアミドゲル電気泳動 (SDS-PAGE) を行い、分子量約50000の蛋白 (S 抗原) を含む fraction を濃縮し、さらに Hydroxypatite-agarose gel (LKB 社) を用いて、吸着カラムクロマトグラフィーを行った。溶出は、0.03、0.06、0.1M、P.B.、PH6.8、を用い段階的に行った。S 抗原は、SDS-PAGE では0.1M、P.B. に、ほぼ単一の蛋白として溶出された。精製された S 抗原は濃縮後-80℃に保存した。

#### 2) 網膜 S 抗原の動物接種

S 抗原50ug/0.1ml を等量の完全フロイドアジュバント (Difco 社) で乳化した後、ラットの両臍部に1回のみ接種した。接種後10日目より細隙燈顕微鏡にて毎日観察し、臨床的に結膜の充血、浮腫、虹彩の充血、前房細胞の出現、などの虹彩毛様体炎の所見を以ってEAU の発症とした。対照群にも0.1ml の生食を等量の完全フロイドアジュバントで乳化した後、接種した。

### 3. 脈絡膜組織血流量の測定

#### 1) 麻酔と全身管理

塩酸ケタミン25mg/kg を筋注することによりラットを半覚醒の状態にし、適宜追加することによりこの状態を維持した。血流量測定中は呼吸数を測定し、室温は20~25℃に保った。

#### 2) 手術

ラットを麻酔後、小山式ラット固定器に固定し、手術顕微鏡の下で手術を行った。すなわち、少量の2% lidocaine にて背部皮下および上眼瞼に浸潤麻酔を行ない、背部皮下に血型不関電極 (UHE-001型、ユニークメディカル) を埋没させ、上眼瞼は切除した。結膜を上方輪部にて切開し、上直筋を切離した後、輪部結膜に掛けた制御糸により眼球を回転させ、上耳側と上鼻側の2本の渦静脈間の強膜を露出した。剃刀にて測定部位の強膜にほぼ全層の小切開を入れ、眼球の接線方向に直径80μm の針状関電極 (OA84-1028-B 型、ユニークメディカル) を刺入し、脈絡膜内に留置した。

#### 3) 脈絡膜組織血流量の測定方法

測定装置には水素クリアランス組織血流計 (UHメーター-PHG201型、ユニークメディカル) とUHメーター用 LOG-AMP (LOG-100型、ユニークメディカル) を使用し、0.5μ/min の水素ガスを解放的に20~30秒間吸入させ、得られた水素クリアランス曲線と片対

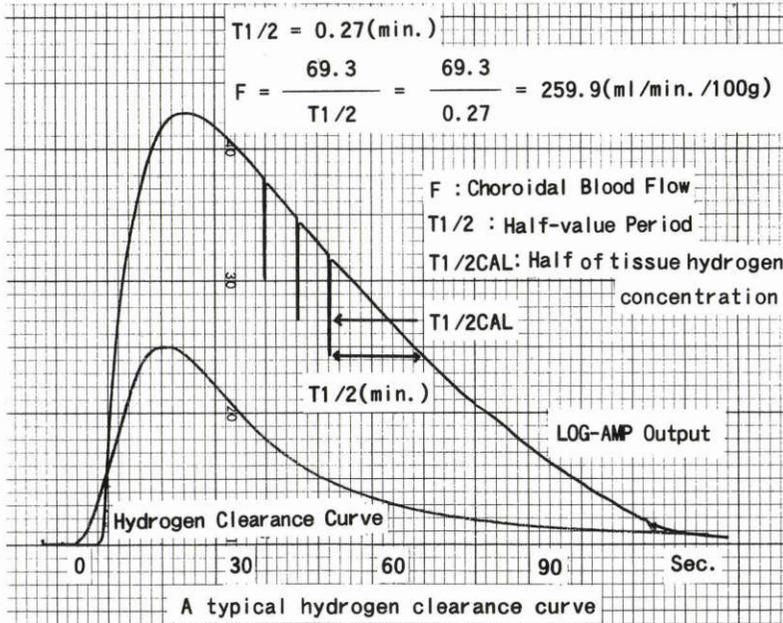


Fig. 1 A typical hydrogen clearance curve and its semilogarithmic line (LOG-AMP output) in experimental autoimmune uveoretinitis. T1/2CAL indicates half of the tissue hydrogen concentration (logarithmic scale). T1/2 (min.): The time in minutes for the tissue hydrogen concentration to be reduced to half of its numerical value. F(ml/min./100g): Blood flow per weight of tissue.

数処理をした LOG-AMP 出力を同時に卓上型自動平衡記録計 (U-228型, 日本電子科学) に記録した. 組織血流量は, LOG-AMP 出力の最も直線的に減少する部分から組織における水素濃度の半減時間を求め, Kety<sup>12)</sup>の理論式に代入することにより算出した (Fig. 1).

4) 測定部位および測定回数

測定部位は1眼につき上耳側と上鼻側の2本の渦静脈間で, 輪部より4mmの部位3箇所とした. 測定回数は1つの部位で3~5回とし, これらを各々平均しその部位の脈絡膜組織血流量とした. そして3箇所の組織血流量をさらに平均し, その眼の組織血流量とした.

4. 血圧測定

麻酔およびEAUの発症が血圧に及ぼす影響をみるため, ラット血圧記録装置 (USM-105-R型, 植田製作所) を用い tail cuff method により収縮期血圧を測定した. 一匹のラットにつき, EAU発症前, EAUが発症して1~3日後, そして塩酸ケタミン25mg/kgを筋注し実験時と同じ状態となった時の, 計3回測定した. そして, ぶどう膜炎発症の前後および麻酔の前後を比較した. 血圧測定時の室温は25℃に保った.

5. 統計学的処理について

脈絡膜組織血流量については, 比較する2群の等分散検定を行い, 2群の母分散が等しい ( $p < 0.05$ ) 場合には通常の対応のない平均値の差の検定, 母分散が等しいとは言えない場合には Welch の方法を用いて平均値の差の検定を行った. 血圧についてはぶどう膜炎発症の前後, 麻酔の前後を比較し, 対応のある平均値の検定を行った.

6. 病理組織学的検索

実験の終了後, 眼球を摘出し, Zenker 液に固定した後, パラフィンに包埋し, ヘマトキシリン・エオジン染色およびマッソン染色を行い, 光学顕微鏡にて観察した.

III 結 果

1. 実験的自己免疫性ぶどう膜炎の発症

S抗原を接種してからEAUの発症するまでの日数は, 最短10日, 最長22日, 平均15.0±3.0日 (Mean±SD)であった. 臨床像は, 結膜の充血, 浮腫, 虹彩の充血, 前房細胞の出現, などの虹彩毛様体炎の所見で始まり, 半日から1日後には炎症は急激に増悪し, 角

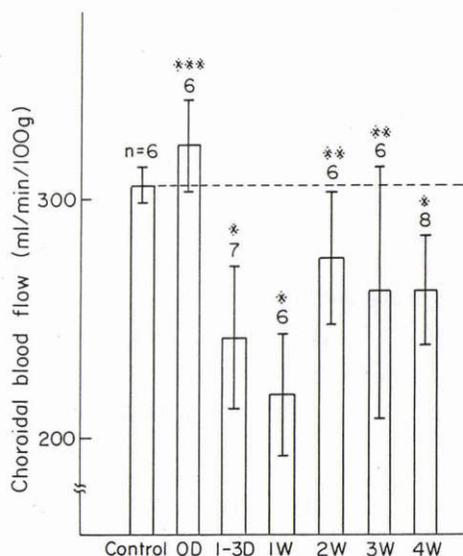
膜の浮腫, 前房への fibrin の浸出, 瞳孔閉鎖, 硝子体混濁などが出現し, 滲出性網膜剝離へと進展した. 発症後1日から3日で炎症は極期となり, 5日後には前房の fibrin は消失し, 徐々に消失した. 2週後には網膜剝離も消失した.

## 2. 脈絡膜組織血流量

各群の平均脈絡膜組織血流量を Table 1, Fig. 2, に

**Table 1** Choroidal blood flow in each group on days after onset of experimental autoimmune uveoretinitis (EAU). OD: immediately after onset of EAU, 1-3D: 1-3 days, 1W: 1 week, 2W: 2 weeks, 3W: 3 Weeks, 4W: 4 weeks. Statistically significant difference: \*\*\*:  $p < 0.05$ , \*\*:  $p < 0.02$ , \*:  $p < 0.002$

Group	Number of rat eyes	Choroidal blood flow (ml/min./100g) Mean±SD
Control	6	305.6 ± 7.8
OD	6	322.4 ± 18.8 ***
1-3D	7	242.1 ± 30.2 *
1W	6	218.5 ± 13.2 *
2W	6	274.8 ± 27.6 **
3W	6	261.3 ± 52.6 **
4W	8	267.0 ± 22.7 *



**Fig. 2** Changes of choroidal blood flow in time course of experimental autoimmune uveoretinitis (EAU). OD: immediately after onset of EAU, 1-3D: 1-3 days, 1W: 1 week, 2W: 2 weeks, 3W: 3 weeks, 4W: 4 weeks. Statistically significant difference: \*\*\*:  $p < 0.05$ , \*\*:  $p < 0.02$ , \*:  $p < 0.002$ .

示す. Control 群に比較し, OD ( $p < 0.05$ )は有意に増加し, 1-3D ( $p < 0.002$ ), 1W ( $p < 0.001$ ), 2W ( $p < 0.02$ ), 3W ( $p < 0.02$ ), 4W 群 ( $p < 0.001$ )では有意に減少していた. また1W 群と2W 群 ( $p < 0.02$ ), 1W 群と4W 群 ( $p < 0.01$ )の間にも有意差を認めた. 結局, EAU 発症直後に増加し, 発症1~3日以後は減少した. 特に発症1週後の減少が最も著明であった.

## 3. 麻酔および実験的自己免疫性ぶどう膜炎が血圧に及ぼす影響

EAU の発症前, および EAU の発症後におけるケタミン麻酔前後の収縮期血圧を Table 2, に示す. ケタミン麻酔により, 収縮期血圧は僅かに上昇した. しかし統計学的に有意ではなかった. EAU の発症は血圧に影響を及ぼさなかった. また実験時の麻酔下における呼吸数は, 100~150/min であった.

## 4. 病理組織学的所見

### 1) 発症直後 (Fig. 4)

毛様体扁平部に接する周辺部脈絡膜にはリンパ球を混じた多数の多核白血球の浸潤を認めたが, その他の脈絡膜における細胞浸潤は, 極めて限局性であった. しかし脈絡膜血管は対照 (Fig. 3)に比較して毛細血管にいたるまで拡張し, しかもうっ血が認められた. 網膜の杆体錐体層や外顆粒層あるいは網膜下には, 脈絡膜の浸潤部位に一致して多核白血球, リンパ球, 大食細胞の浸潤や出血, 滲出液がみられ, その部は破壊されていた. 網膜血管の周囲には多核白血球やリンパ球が浸潤していた.

### 2) 発症1~3日後 (Fig. 5)

脈絡膜にはびまん性に多数のリンパ球と多核白血球が浸潤し, 特に著明な部位では脈絡膜は厚くなり, 血管は毛細血管にいたるまで細く認められたり, あるいは単位体積当りの脈絡膜血管量が少なくなっていた.

**Table 2** Effect of EAU and ketamine (25mg/kg, i. m.) on systolic blood pressure. The difference in each situation is not statistically significant. EAU: experimental autoimmune uveoretinitis, i. m.: intramuscular injection, Number of rats=6.

	Before onset of EAU	After onset of EAU	
		Before i. m. of Ketamine	After i. m. of Ketamine
Systolic blood pressure (Mean±SD, mmHg)	110.3±6.2	109.5±5.8	116.7±8.3

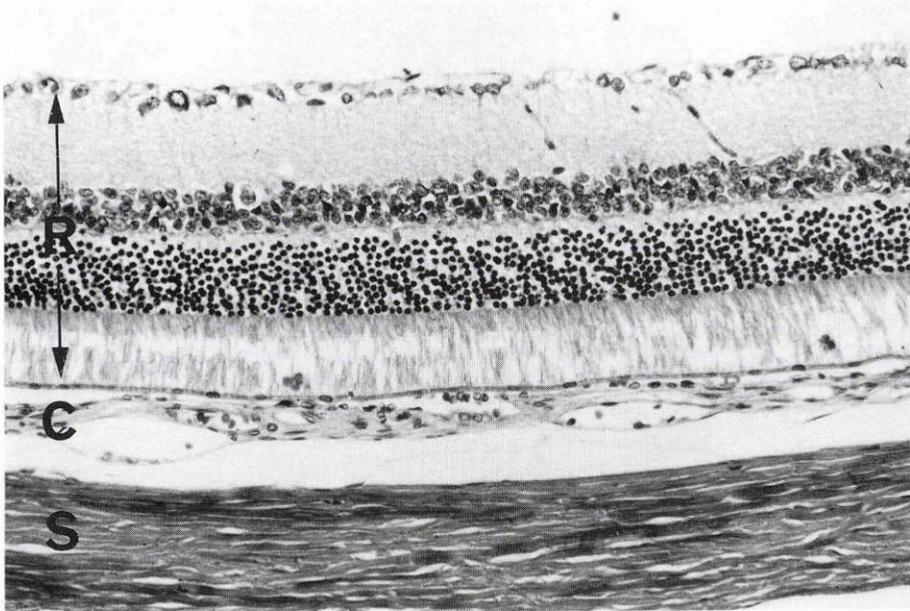


Fig. 3 Normal rat eye as a control. R: Retina, C: Choroid, S: Sclera. (Masson stain, original magnification  $\times 50$ )

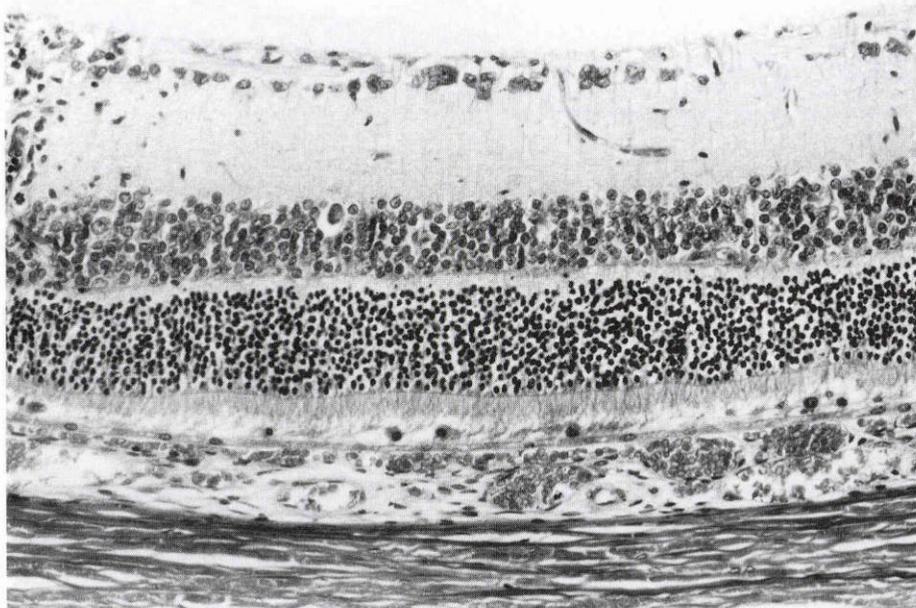
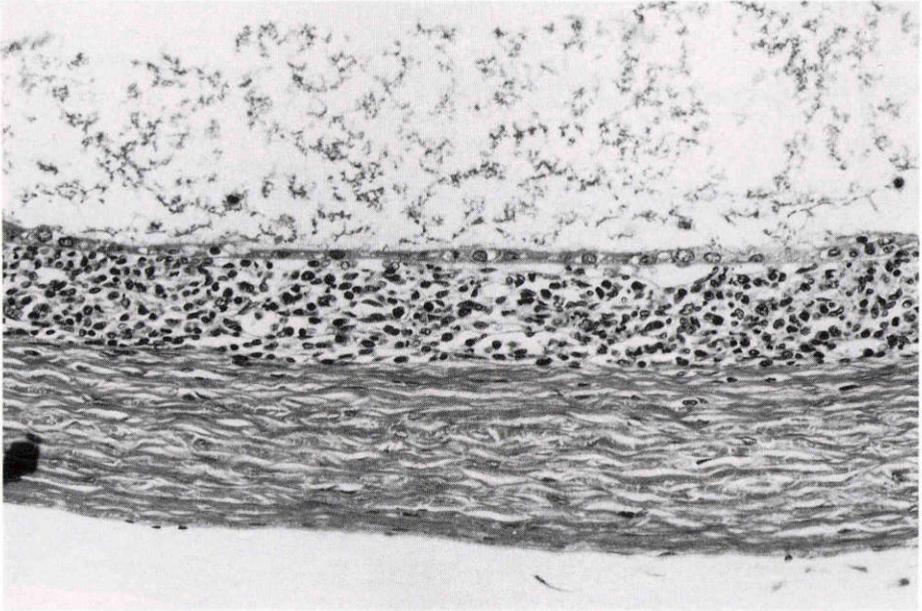
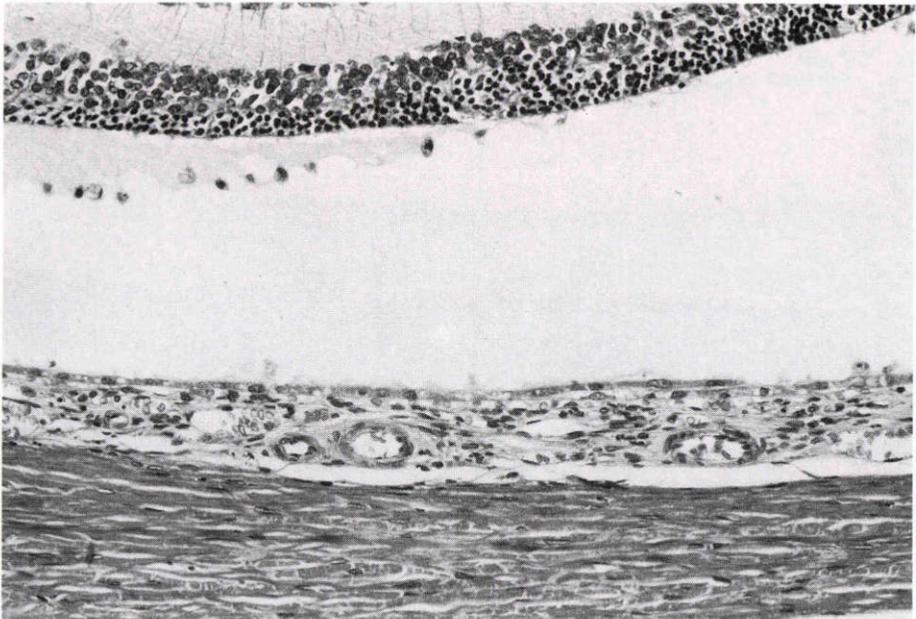


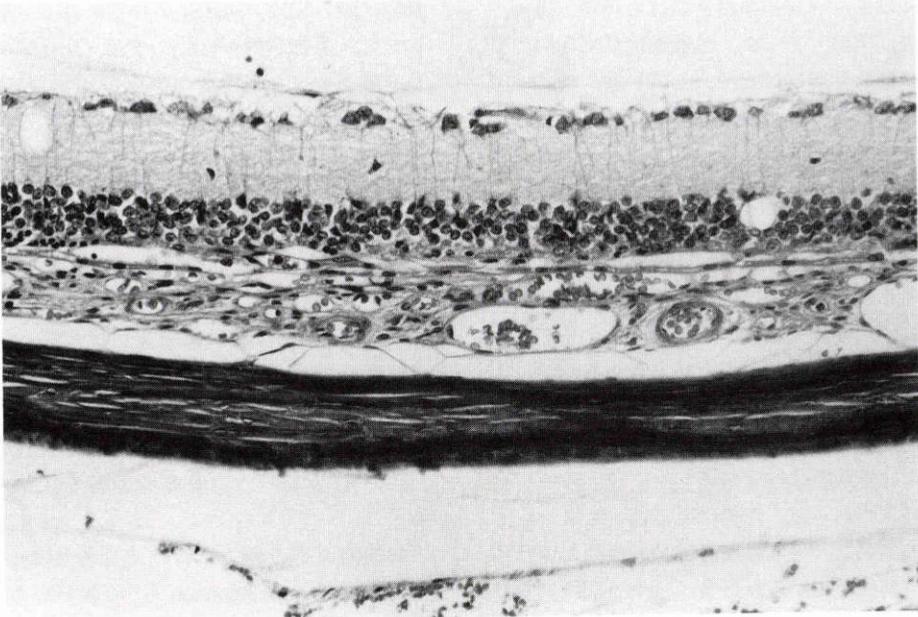
Fig. 4 Immediately after the onset of experimental autoimmune uveoretinitis (EAU): The choroidal vessels are extensively dilated. The focal and mild infiltration with polymorphonuclear leukocytes and mononuclear cells are observed. (Masson stain, original magnification  $\times 50$ )



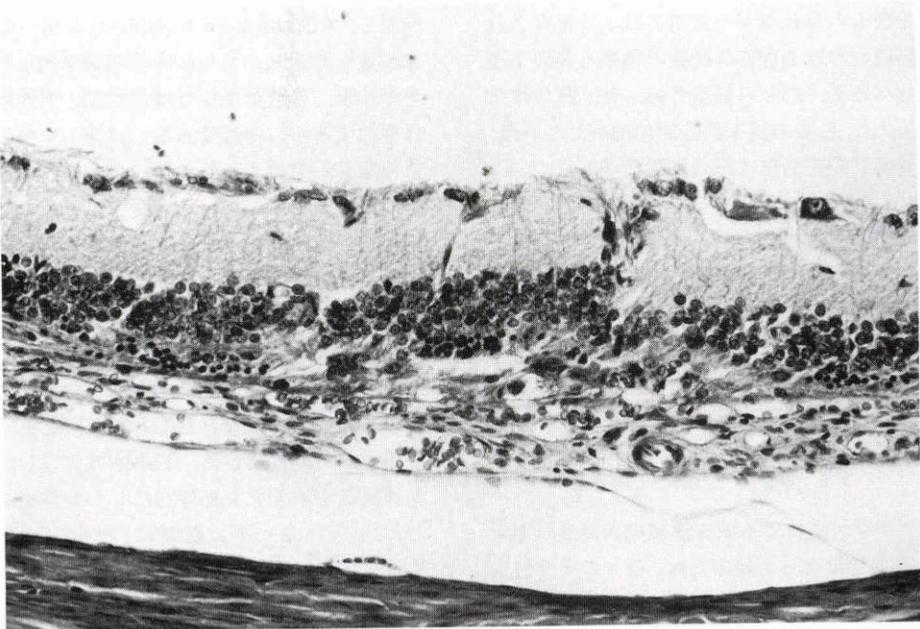
**Fig. 5** One-three days after the onset of EAU : The choroidal vessels reduce by massive infiltration with polymorphonuclear leukocytes and mononuclear cells. The choroid is thickened. (Masson stain, original magnification  $\times 50$ )



**Fig. 6** One week after the onset of EAU : The choroidal vessels reopen. The extent of the choroidal infiltration becomes markedly decreased. The increase of fibroblasts are seen in the choroid. A part or all of photoreceptor cells disappear. (Masson stain, original magnification  $\times 50$ )



**Fig. 7** Two weeks after the onset of EAU: The choroidal vessels are well preserved. The fibroblasts in choroid decrease more than 1 week after the onset. The choroidal infiltration disappears almost completely. A part or all photoreceptor cells disappear. (Masson stain, original magnification  $\times 50$ )



**Fig. 8** Three weeks after the onset of EAU: As compared with control eye (Fig. 3), there are no apparent changes in the choroidal vessels and the fibroblasts in choroid are slightly increased. Nearly all photoreceptor cells disappear. (Masson stain, original magnification  $\times 50$ )

網膜の各層にはリンパ球や多核白血球の浸潤、出血、浮腫、うっ血が著明であった。外顆粒層は部分的に変性消失し、杆体錐体層は殆ど消失していた。網膜は滲出性に全剝離しており、網膜下には多数のリンパ球、多核白血球、大食細胞、滲出液、フィブリン、赤血球を認めた。

### 3) 発症1週後 (Fig. 6)

脈絡膜には、その周辺部にリンパ球と少数の形質細胞の浸潤がみられるのみで、他の部位では殆ど細胞浸潤は認められず、線維芽細胞の増殖を認め、一部において脈絡膜血管が減少している所見もみられたが、大部分の脈絡膜血管はよく保存されていた。網膜では各層の細胞浸潤が減少しており、ことに多核白血球の減少は著しく、血管周囲には少数のリンパ球と多核白血球を認めるのみであった。浮腫は殆ど消失していた。杆体錐体層は消失し、外顆粒層も部分的に保存されているのみで、消失している所が多かった。網膜の全剝離は残存しており、網膜下には大食細胞、リンパ球、滲出液を認めた。

### 4) 発症2週後 (Fig. 7)

脈絡膜にはその周辺部にリンパ球、形質細胞が僅かに残存するのみで、大部分の領域では浸潤細胞は全く認められなかった。脈絡膜血管の密度は一部において減少している所もみられたが一般的にはよく保存されており、脈絡膜における線維芽細胞の増殖も発症1週後のものに比べると、むしろ軽度であった。杆体錐体層は殆どが消失し、外顆粒層も部分的に消失していた。網膜の炎症および網膜剝離は認められなかった。

### 5) 発症3~4週後 (Fig. 8)

脈絡膜には浸潤細胞は認められず、脈絡膜血管の保存も良好で、ほぼ対照の所見と同様であるが、ただ部分的には線維芽細胞がやや多いようであった。杆体錐体層は消失し、外顆粒層は消失するか、あるいは薄くなっていた。内顆粒層より内層の保存は良好で、網膜の炎症および網膜剝離は認められなかった。

## IV 考 按

水素クリアランス法による脈絡膜組織血流量の測定は、松尾<sup>13)</sup>、高橋<sup>14)</sup>によって始められ、種々の条件のもとにウサギ、サルを用いた多くの報告がある。最近、藤本<sup>15)</sup>は水素クリアランス法によりラットの脈絡膜組織血流量の測定にはじめて成功した。この方法に準じ水素クリアランス法を用いて、網膜S抗原で惹起されたEAU発症ラットの脈絡膜組織血流量を測定した。

測定に際しては、再現性が非常に良く、安定したクリアランス曲線が得られた。今回、コントロールとしたLewisラットの後極部の脈絡膜組織血流量と藤本のWister-Kyotoラットのそれは、各々 $305.6 \pm 7.8$ 、 $314.0 \pm 26.7$  (Mean  $\pm$  SD, ml/min/100g)であり、よく一致していた。

測定値に影響を及ぼす因子として、麻酔およびEAUの発症による収縮期血圧の変化を検討した。ケタミン麻酔では、予想された<sup>16)</sup>ように軽度の上昇を認めたものの、統計学的に有意ではなく、今回の使用量では循環系に大きな影響はなかったと判断した。またEAUの発症は収縮期血圧に影響を及ぼさなかった。従って今回の測定値は、麻酔およびEAU発症による血圧の変動を介しての影響を受けていないものと考えられる。

実験的ぶどう膜炎における血流量については、O'Rourke<sup>17)</sup>及びAronson<sup>18)</sup>の報告があるのみである。O'Rourkeらは眼外異種タンパク質の硝子体内注入によって実験的ぶどう膜炎を作成し、眼血流量が減少していることを示した。しかし炎症の程度との関係および病理組織学的所見についての検討は成されていない。Aronsonらは、やはり硝子体内に眼外異種タンパク質の注入により種々の程度の実験的ぶどう膜炎を作成し、microsphere techniqueを用いて経時的に眼血流量を測定し、さらに病理組織学的にも検討した。その結果、軽度の炎症では急性期、慢性期とも血流量は増加するが、中程度あるいは激しい炎症においては急性期から血流量は減少し、血流量の増減は血管の閉塞の程度と相関していたと報告した。しかしこれらの場合の実験的ぶどう膜炎は眼外異種タンパク質の硝子体内注入によって作成されたものであり、ヒトぶどう膜炎のモデルではない。また病理組織所見もS抗原によるEAUとは全く異なり、経時的分類も大まかであるため、今回の結果とは比較できない。

脈絡膜組織血流量とEAUの病理組織学的所見との関係を経時的にまとめ、Table 3に示した。脈絡膜の病理組織学的変化を経時的にしかも詳細に検討した報告はみられないが、網膜についてはRao<sup>17)</sup>やde Kozak<sup>18)</sup>の報告と一致していた。

発症直後に脈絡膜血流量は増加していたが、脈絡膜血管の拡張がみられたことから、これが血流量増加の原因と思われる。炎症のごく初期における血管拡張と血流速度ならびに血流量の増加は、腸間膜や大網膜の高速度顕微鏡映画撮影<sup>19)</sup>においても、既に確かめられ

**Table 3** Summary of choroidal blood flow and histopathologic results. OD: immediately after onset of EAU, 1-3D: 1-3 days, 1W: 1 week, 2W: 2 weeks, 3W: 3 weeks, 4W: 4 weeks.

Group	Blood flow	Histopathologic features
O D	Increased	Choroidal vessels dilated, Focal and mild infiltration in choroid
1-3 D	Decreased	Choroidal vessels reduced by massive infiltration with polymorphonuclear leukocytes and mononuclear cells
1 W	Decreased	Choroidal vessels relatively preserved, Choroidal infiltration rapidly subsiding, Fibroblasts increasing in choroid, Part or all of photoreceptor cells disappearing
2 W	Decreased	Choroidal vessels well preserved, Choroidal infiltration almost disappearing, Fibroblasts beginning to decrease, Part or all of photoreceptor cells disappearing
3-4 W	Decreased	Choroidal vessels well preserved, Choroidal infiltration completely disappearing, Fibroblasts in a slightly larger number, Nearly all photoreceptor cells disappearing

ている。

発症1～3日後すなわち炎症の極期における脈絡膜血流量減少の原因は、一つには著しい細胞浸潤による脈絡膜血管の機械的圧迫のためと思われた。岡本<sup>20)21)</sup>は、高コレステロール血症家兎において泡沫細胞の浸潤による脈絡膜血管の機械的圧迫により脈絡膜血流量が減少することを示したが、今回の炎症細胞浸潤の場合にも、発症1週以後には脈絡膜血管は著しい器質的变化をきたすことなく一般的にはよく保存されていたことから、同様の機序が考えられた。もう一つには、著しい細胞浸潤により脈絡膜が非常に厚くなっていることから、単位体積当りの血流量が減少したことが原因と考えられた。その他にも、いくつかの原因が推測される。すなわち今回、血栓は明らかではなかったが、EAUの極期における脈絡膜血管の壊死や血栓が報告されており<sup>17)18)</sup>、原因となった可能性がある。また長谷見<sup>22)</sup>によると、脈絡膜毛細血管板の内皮細胞にはS抗原が存在し、脈絡膜実質の血管内皮細胞にはS抗原が認められていないので、脈絡膜毛細血管板内皮細胞のS抗原が炎症の標的になり脈絡膜毛細血管が障害され血流量の減少を生じた可能性もある。さらに大量のS抗原を接種した場合のEAUは、Arthus型炎症の病理像を呈することが知られており<sup>17)18)23)</sup>、坂井は<sup>24)</sup>Arth-

us型の炎症を生じたラットのEAUにおいて、発症後2日目、4日目の外節部および病変部網膜血管周囲に免疫複合体の沈着を認め、電子顕微鏡所見でも発症後2日目の病変部網膜血管基底膜に免疫複合体を思わせる電子密度の高い沈着物を認めている。従って、血管壁への免疫複合体の沈着による血管壁の障害も関与している可能性がある。あるいはもう一つの原因として、血液粘度増高による血流速度の低下も考えられる。炎症局所における血流速度の低下については、光凝固部位における脈絡膜の高速度顕微鏡映画撮影でも直視下に確かめられており<sup>25)</sup>、今回の場合も同様の変化を生じていることは十分考えられる。

発症1週後に脈絡膜血流量は最も減少した。その原因の一つとして、浸潤細胞は著しく減少したことから機械的圧迫は消失していると思われるが、線維芽細胞の増殖による線維組織増殖が軽度ながらみられることから、一方では脈絡膜血管抵抗の増大したことが考えられる。もう一つの原因として、あえて推測を許されるなら、視細胞の変性、消失により脈絡膜血流量の需要が低下したことが考えられる。従って、血管床は回復したが、脈絡膜血管抵抗の増大と脈絡膜血管量の需要が減少した結果、血流量が最も減少したと思われる。

発症2週以後も脈絡膜血流量の減少は持続したが、発症1週よりも回復していた。これは視細胞の変性、消失による脈絡膜血流量の需要低下は持続しているが、発症1週よりも線維組織の増殖が少なくなっていることから脈絡膜血管抵抗が発症1週に比べ減少し、またほぼ完全な消炎により、さらに血管床が回復したことによると思われる。

以上より、大量のS抗原で惹起されたArthus型のEAUにおいては発症直後に脈絡膜血管の拡張により脈絡膜血流量は増加するが、炎症の極期においては著しい細胞浸潤のため血流量は減少し、消炎後も脈絡膜の軽度の器質的变化と網膜外層の変性による脈絡膜血流量の需要低下の結果、血流量の減少が持続すると結論した。脈絡膜血流量の減少は炎症による2次的変化と考えられるが、この血流量の減少が持続することにより網膜の変性はさらに進行する可能性も考えられ、EAUの病態の中で脈絡膜循環障害を単に2次的変化として片付けてしまうことはできない。そしてもしS抗原で惹起されたEAUが特定のヒトぶどう膜炎のモデルであるとすれば、特定のヒトぶどう膜炎においても同様の脈絡膜循環異常をきたしていると推測され、今回あきらかとなった脈絡膜循環の異常は軽視できな

い重要な問題と考えられる。また大量のS抗原を接種することにより激しい炎症についてのみ検討を加えたが、実験動物の種類、抗原量、アジュバント等の条件を変えることにより、種々のタイプの炎症を作成できるので<sup>17)18)</sup>、種々の病態を作成し、さらに検討する必要がある。

本論文の要旨は第91回日本眼科学会総会において報告した。擲筆にあたり、ご懇篤なるご指導とご校閲を賜った恩師松尾信彦教授に深謝いたします。また、暖かいご指導をいただきました岡山大学医学部附属癌源研究施設生化学研究部門の池田正五博士および岡山大学医学部第3内科の服部輝彦博士、菅原正憲先生に厚く御礼申し上げます。さらに、ご協力いただいた教室の諸兄姉ならびに細田 彰、光岡建之、進 輝子氏の諸氏に感謝いたします。なお、本研究には文部省科学研究費補助金(課題番号60440081, 研究代表者小山鉄郎)の補助を受けた。付記して感謝の意を表する。

#### 文 献

- 1) O'Rourke J, Macri FJ: Studies in uveal physiology: II. Clinical studies of the anterior chamber clearance of isotopic tracers. Arch Ophthalmol 84: 415-420, 1970.
- 2) Aronson SB, Howes EL, Fish MB, et al: Ocular blood flow in experimentally induced immunogenic uveitis. Arch Ophthalmol 91: 60-65, 1974.
- 3) Wacker WB, Lipton MM: Experimental allergic uveitis: Homologous retina as uveitogenic antigen. Nature 206: 253-254, 1965.
- 4) Nussenblatt RB, Kuwabara T, de Monasterio FM, et al: S-antigen uveitis in primates: A new model for human disease. Arch Ophthalmol 99: 1090-1092, 1981.
- 5) Faure JP, de Kozak Y: Cellular and humoral reactions to retinal antigen: II (ed by Helmsen RJ, Suran SA, Gerym I), p33, Information Retrieval Inc, Washington DC, 1981.
- 6) 松尾信彦, 小山雅也, 松尾俊彦他: 網膜抗原が関与したぶどう膜網膜炎(生涯教育講座抄録). 岡山県眼科医会々報 85: 12-14, 1987.
- 7) Matsuo T, Nakayama T, Tsuji T, et al: Immunological studies of uveitis. 2. Immune complex containing retinal S antigen in patient with chronic intractable uveitis. Jpn J Ophthalmol 30: 480-486, 1986.
- 8) Rao NA, Brown CJ, Marak GE: Ultrastructural analysis of experimental allergic uveitis in rabbit. Ophthalmic Res 18: 15-20, 1986.
- 9) Nussenblatt RB, Gunn HC, Ryffel B, et al: Experimental autoimmunity. Prog Allergy 38: 159-180, 1986.
- 10) Nussenblatt RB, Shichi H, Kuwabara T, et al: Resemblance between rhodopsin kinase and S-antigen induced uveitis. Br J Ophthalmol 65: 778-782, 1981.
- 11) Dorey C, Cozette J, Faure JP: Simple and rapid method for isolation of retinal S antigen. Ophthalmic Res 14: 249-255, 1982.
- 12) Kety SS, Schmidt CF: The determination of cerebral blood flow in man by the use of nitrous oxide in low concentrations. Am J Physiol 143: 53-66, 1945.
- 13) 松尾信彦: 脈絡膜循環の特異性. 日眼 84: 2147-2206, 1980.
- 14) 高橋節夫: 脈絡膜組織血流量に関する研究. 第1報. 正常眼について. 眼紀 32: 510-519, 1981.
- 15) 藤本伸一: 実験的高血圧における脈絡膜循環の研究. 第2報. 高血圧自然発症ラットの脈絡膜組織血流量. 日眼 90: 1203-1210, 1986.
- 16) Clanachan AS, McGrath JC, MacKenzie JE: Cardiovascular effects of ketamine in the pithed rat, rabbit and cat. Br F Anaesth 48: 935-938, 1976.
- 17) Rao NA, Wacker WB, Marak GE: Experimental allergic uveitis: Clinicopathologic features associated with varying doses of S-antigen. Arch Ophthalmol 97: 1954-1958, 1979.
- 18) de Kozak Y, Sakai J, Thillaye B, et al: S antigen-induced experimental autoimmune uveo-retinitis in rats. Current Eye Research 1: 327-337, 1981.
- 19) 神原 武: 炎症学叢書1: 炎症反応(安平公夫, 鶴藤 丞, 水島 裕編). 東京, 医学書院, p39-61, 1976.
- 20) 岡本 繁: 実験的高コレステロール血症における眼組織の組織学的研究. 第1報. 網脈絡膜の変化について. 眼紀 31: 298-307, 1980.
- 21) 岡本 繁: 実験的高コレステロール血症における眼組織の組織学的研究. 第2報. 脈絡膜血流量と脈絡膜組織所見との関係について. 眼紀 32: 2541-2548, 1981.
- 22) 長谷川通子: 免疫電顕による脈絡膜におけるS抗原の局在. 日眼 91: 260-269, 1987.
- 23) de Kozak Y, Thillaye B, Renard G, et al: Hyperacute form of experimental autoimmune uveo-retinitis in Lewis rats: Electron microscopic study. Albrecht V Grafes Arch Klin Exp Ophthalmol 208: 135-142, 1978.
- 24) 坂井潤一: 実験的自己免疫性ぶどう膜網膜炎(EAU)における免疫複合体(IC). 日眼 87: 1288-1299, 1983.
- 25) 中山 正: レーザー光凝固による脈絡膜微循環障害の研究. 第1報. 高速度顕微鏡映画撮影による初期回復過程の分子とその流動学的検討. 日眼 88: 1517-1527, 1984.

(第91回日眼総会原著)