網膜下新生血管と網膜色素上皮の関連一第1報

新生血管退縮期における関連(図7,表2)

山岸 和矢・大熊 紘・板垣 隆 加藤 直子・宇山 昌延 隆(関西医科大学眼科学教室)

Implication of Retinal Pigment Epithelium on Experimental Subretinal Neovascularization in the Involutional Stage

> Kazuya Yamagishi, Hiroshi Ohkuma, Takashi Itagaki Naoko Katoh and Masanobu Uyama

Department of Ophthalmology, Kansai Medical University

要 約

強いレーザー光疑固によりサル眼に作成された網膜下新生血管では,新生血管の周囲に常に網膜色素上皮細胞が存在する.新生血管と網膜色素上皮細胞との関係を明らかにするため,光凝固の前後にヨウ素酸ナトリウム(NaIO₃)を投与し,選択的に網膜色素上皮を障害し,新生血管の発生と発育を観察した.ヨウ素酸ナトリウム25mg/kgを光凝固前後に計3回投与した前後投与群3頭6眼48凝固,光凝固後に同量を2~3回投与した後投与群3頭5眼40凝固,自然経過をみた4頭7眼46凝固と比較検討した.新生血管の発生率は,前後投与,後投与,非投与各群で56%,43%,48%,であり,各群間の有意差はなかった.光凝固後8週の新生血管の持続率は96%,94%,64%であり,投与2群と非投与群では有意差があった.この時に1乳頭径以上の大きな新生血管の割合は44%,18%,9%で前後投与群と非投与群間に有意差があった.これら大きく発育した新生血管は組織学的には脈絡膜血管と連絡し,網膜下腔に sea-fan 様に伸び,網膜色素上皮細胞で囲い込まれていなかった.ヨウ素酸ナトリウムで網膜色素上皮を障害すると網膜下新生血管は長時間持続し,大きく発育した.このことにより網膜色素上皮細胞は新生血管の退縮に寄与することが示された.(日眼 92:1618-1628,1988)

キーワード:網膜下新生血管,網膜色素上皮,ヨウ素酸ナトリウム,老人性円板状黄斑変性症,光凝固

Abstract

Experimental subretinal neovascularization (SRN) by intense krypton laser photocoagulation (PC) was produced in monkey eye. In this study, to elucidate the role of the retinal pigment epithelium (RFE) and involution of SRN, the animals received of systemic sodium iodate (NaIO₃) before and after PC to reduce RPE proliferation. The eyes were then observed clinically and histologically.

Animals were divided into three groups; A : three doses of systemic sodium iodate 25mg/kg before and after PC; B: three doses of systemic sodum iodate 25mg/kg after PC; C: standard intense photocoagulation without systemic sodium iodate.

The incidence of SRN two weeks after PC showed no significant difference among these three groups. Eight weeks after photocoagulation groupss A and B showed a high iscidence of SRN development compared to group C. The rates of SRN development in grous A, B or C were 96%, 94%

別刷請求先:570 大阪府守口市文園町1 関西医科大学眼科学教室 山岸 和矢(昭和63年5月30日受付) Reprint requests to: Kazuya Yamagishi, M.D. Dept. of Ophthalmol., Kansai Medical Univ. 1 Fumizono-cho, Moriguchi 570, Japan (Accepted for publication May 30, 1988) and 64% respectively. Also, the rate of SRN persisting over 8 weeks in groups A and B was higher than group C.

The rate of SRN development larger than one disc diameter was in groups A, B and C 44%, 18% and 9% indicating that SRN in animals in which RPE was damaged by sodiun iodate was more extensive and losted longer than in control animals.

Histopathologically, SRN in groups A and B was not completely enclosed by proliferation RPE, as wees seen in the control animals.

In this experimental model, the RPE proliferation was responsible for the SRN involution, that is RPE proliferation around SRN. Slight RPE damage reduced it proliferaton, and allowed the development of SRN.

These results suggest that proliferative RPE cells play a role in the regression of SRN in the late stage of SRN development. (Acta Soc Ophthalmol Jpn 92:1618-1628, 1988)

Key words : sodium iodate, photocoagulation, neovascuralization, RPE, SRN

I 緒 言

老人性円板状黄斑変性症に代表される新生血管黄斑 症(neovascular maculopathy)は、脈絡膜より網膜 下に進展した新生血管によることが明らかにされてい る¹⁾⁻⁵⁾が、いまだこの発症、進行と退縮過程については 不明の点が多い.近年新生血管黄斑症、特に老人性円 板状黄斑変性症により視力障害を来す症例が増加し、 これら新生血管黄斑症の発症、進行と退縮過程の解明、 治療法の確立が必要となってきている.

Archer ら⁶⁾や Ryan⁷⁾が動物眼に強い光凝固を施行 して実験的網膜下新生血管(以下新生血管と略す)を 作ることに成功した. 我々は Ryan の方法を用い, 強い アルゴンレーザー光凝固で, 次いで強いクリプトン レーザー光凝固をサル眼に施行し新生血管をつくるこ とに成功し, その発育過程と退縮過程を明らかにし た^{8)~13)}.

その結果,発育期には新生血管はその脈絡膜側には 正常な網膜色素上皮と連続し,新生血管の根部で反転 した一層の増殖した網膜色素上皮細胞を伴って発育し ており,退縮期には新生血管は増殖した網膜色素上皮 細胞によって,網膜側から覆われて退縮しているのが 観察され,網膜色素上皮細胞が新生血管の発育と退縮 に重要な役割を果たしていることが示唆された.

そこで網膜色素上皮を選択的に障害する薬剤として ヨウ素酸ナトリウム(NaIO₃)を静注投与し、同様の新 生血管の発生実験を行い、網膜色素上皮が軽度障害さ れると新生血管はより大きく発育することを明らかに し、予報¹⁴⁾で述べた。今回、新生血管の発生と発育過程 を臨床的及び形態的に観察し、非投与群との違い、お よび投与時期による違いを比較し,網膜下新生血管の 発生と発育,退縮における網膜色素上皮の役割につい て経時的に検討し,興味ある知見が得られたのでその 結果を報告する.

II 実験方法

実験動物として体重1.5~3kgの成熟カニクイザル (Macaca irus)10頭18眼を用い、5%塩酸ケタミン0.5 ml/kg 筋注麻酔下で、2.5%ヨウ素酸ナトリウム生理 的食塩水溶解液を1回につき25mg/kg 肘静脈または 膝静脈より静脈内へ1~2分かけ注射した。

光凝固は以前より我々がクリプトンレーザーで行っ ている方法¹²⁾¹³⁾, すなわちミドリン P[®]で散瞳の上, Coherent Radiation 社 System 910K 赤色クリプトン レーザー光凝固装置を用い照射野100 μ m, 出力200 mW, 凝固時間0.1秒の条件で眼底レーザーレンズを用 い, 網膜深層に gas bubble を生じる様に,後極部に格 子様に1眼に付き7~8個の凝固を行った.

ョウ素酸ナトリウム投与と光凝固の時期によって, 下記の2群とコントロールのための非投与群の3群に 分け実験を行った。

A:前後投与群-3頭6眼はヨウ素酸ナトリウムを 光凝固前後に投与した.投与時期は光凝固前3週に1 回,光凝固直後に1回,光凝固後2週に1回の計3回 行った.

B:後投与群-3頭5眼はヨウ素酸ナトリウムを光 凝固後に投与した。投与時期は光凝固後1週と2週に 1回ずつ計2回行った。

C:非投与群-4頭7眼はヨウ素酸ナトリウムを投 与せず、コントロールとし、同様の光凝固を施行し自 52 - (1620)

然経過を観察した.

各群とも凝固後第1週より最長23週にわたり眼底検 査,眼底撮影,螢光眼底造影を行い臨床経過を観察し た.また経時的に眼球摘出し検眼鏡的に認められた凝 固巣を実体顕微鏡下に確認し,小片にして直ちに4% グルタールアルデヒド0.1M リン酸緩衝液で前固定 し,1%オスミウム酸0.1M リン酸緩衝液で後固定し, エタノール系列で脱水後,エポン812樹脂包埋を行っ た.包埋ブロックはミクロトームで1µm 細片を作り, トルイジンブルー染色を行い光学顕微鏡で,次いで超 薄切片を作り酢酸ウラン及びクエン酸鉛で二重染色し て透過型電子顕微鏡で,観察した.

さらに新生血管の三次元的構築を明らかにするた め、内頸動脈よりメルコックス樹脂(大日本インキ社 製)を注入して眼窩内容を一塊として摘出し、10% KOH 水溶液で組織を融解分離し、脈絡膜血管鋳型標 本を作成し、白金のスパッタコーティングの後、走査 型電子顕微鏡で新生血管の三次元構築を観察した。

III 結 果

1. ヨウ素酸ナトリウム投与後の網膜の臨床的及び 形態変化

今回実験に用いたカニクイザルは1.5~3kg で青年 期ないし壮年期のサルと推定され、非投与群の眼底の 眼底と同様の色調を示し、網膜、網膜色素上皮と脈絡 膜は光学的顕微鏡像ではヒトとほぼ同様の形態をして いた.透過型電子顕微鏡像でも網膜色素上皮は胞体内 の apex にはメラニン顆粒を認めたが、基底部にはリ ポフスチン顆粒は少なかった.

ョウ素酸ナトリウム25mg/kg 静注投与後1~2週 間で眼底は網膜色素上皮のびまん性の脱色素と色素斑 の混在した梨地様眼底を示し(図1A), 螢光眼底造影 で,は背景螢光の顆粒状過螢光を認めた(図1B).投 与1週後の光顕像(図2A)では変化は網膜色素上皮と 視細胞外節のみに限局しており, 網膜内層や脈絡膜に は障害はみられなかった. 網膜色素上皮細胞ではメラ ニン色素が少なくなり, 視細胞外節は破壊され短縮し ていたが, 網膜色素上皮の脱落はみなかった. 網膜色 素上皮細胞の電顕像(図2B)は胞体内にリポフスチン 顆粒を多く認め,基底部嵌入も不鮮明となっていたが, その他の細胞内小器官の著明な破壊像は認めなかっ た.また Bruch 膜や脈絡膜毛細血管に異常をみなかっ た.

前後投与群の3回投与後6週の光顕像(図3A)でも



図1A ヨウ素酸ナトリウム25mg/kg投与後1週の限 底写真. 色素上皮の色素のむらを生じ,梨地様眼底 を示している.



図1B 図4Aの螢光眼底造影写真.背景螢光の顆粒状 過螢光を認めるが螢光色素の漏れは認めなかった.

変化は網膜色素上皮と視細胞外節に限局しており,網 膜色素上皮細胞のメラニン色素は少なくなり,視細胞 外節は僅かに短縮しているのみで網膜色素上皮の脱落 はみなかった.網膜色素上皮細胞の電顕像(図3B)は 細胞内小器官はほぼ保たれていたが胞体内のメラニン 色素は少なく,ライソゾームが散見され,またリポフ スチン顆粒が多くみられ,胞体の背は低く,再生した



図2A ヨウ素酸ナトリウム投与後1週の光顕像.網 膜色素上皮と視細胞外節は短縮している(トルイジ ンブルー染色)



図2B ヨウ素酸ナトリウム投与後1週の電顕像.網膜 色素上皮細胞の胞体内には多数のリポフスチン顆粒 が認められる.(バーは1µm)

網膜色素上皮細胞と考えられた。

2. 臨床経過

前後投与群,後投与群ともに光凝固2~3週後より 螢光眼底造影で新生血管が確認でき,その後も発育し 続け,4~6週後を過ぎても自然退縮する傾向は少な く,1乳頭径以上に大きく発育した新生血管もみられ



図 3A ヨウ素酸ナトリウム25mg/kg×3回投与後6 週の光顕像. 網膜色素上皮層の色素は減少している. (トルイジンブルー染色)



図 3B ヨウ素酸ナトリウム25mg/kg×3回投与後6 週の電顕像. 網膜色素上皮細胞の胞体内のメラニン 顆粒は減少し,リボフスチン顆粒が多く認められる. (バーは1µm)

た. このような大きく発育した新生血管の部位では凝 固部を中心に円板状に漿液性網膜剝離を伴って網膜は 隆起し,その網膜下腔には灰白色の血管結合組織と思 われる滲出斑を認めた(図4A,写真は前後投与例). 螢光眼底造影では早期にはその部に一致して大きな



図4A 前後投与例の光凝固6週の眼底写真. 凝固巣 を中心として大きな漿液性網膜剝離を認め, 網膜下 に灰白色の線維血管膜を認める.



図4B 図4Aの螢光早期.検眼鏡で認められた線維血 管膜に一致して新生血管網を認める.



図 4C 螢光晩期には著明な螢光色素の漏出とその貯 留を認めた。

新生血管網を認め(図4B), 螢光晩期には著明な血管 外漏出による螢光色素の貯留を認めた(図4C).

前後投与群,後投与群と非投与群の乳頭耳側の後極 部の凝固巣の中で,凝固後2~4週に螢光眼底造影で 新生血管の発生が確認できた病巣の数(新生血管発生 率)と,それらの中で凝固後8週にも新生血管が持続 していた病巣の数(新生血管持続率)を表1に,また 発生した新生血管の中で螢光眼底造影によって,1乳 頭径以上への大きい発育が確認できた新生血管部の数 (新生血管発育率)を表2に示した.

前後投与群(A)の光凝固後2~4週の新生血管発生 率は48凝固巣中27個(56%)で、そのうち光凝固後8 週にも26週の新生血管を認め、新生血管持続率は96% であった.また1乳頭径以上に発育した新生血管数は 27個中12個(44%)であった.後投与群(B)の新生血 管発生率は40凝固中17個(43%)で、8週後にも16個 の新生血管を認め、新生血管持続率は94%であった. 1乳頭径以上に発育した新生血管数は17個中3個

表1 ヨウ素酸ナトリウム投与による新生血管の発生率と持続率

2	新生血管発生数 (光凝固後 2 ~	発生率 4週)	新生血管持続数 (光凝固後 8	
A:前後投与群(3頭6眼, 48凝固巢)	27個	56%	26個	96%*
B:後投与群(3頭5眼, 40凝固巢)	17個	43%	16個	94%*
C:非投与群(4頭7眼, 46凝固巢)	22個	48%	14個	64% * *

*※p≦0.01で有意差あり

昭和63年10月10日

表2 光凝固後8週に1乳頭径以上に発育した 新生血管部の数

	1乳頭径以上の 新生血管数	発育率	
A:前後投与群(27個中)	12個	44%*	
B:後投与群(17個中)	3個	18%	
C:非投与群(22個中)	2個	9%*	

()内は光凝固後2~4週の新生血管数

* p ≤0.01で有意差あり

(18%) であった.

コントロールの非投与群(C, 4 頭 7 眼)では2~4 週の新生血管発生率は46凝固巣中22個(48%)で,光 凝固後 8 週にも14個の新生血管を認め新生血管持続率 は64%で, 1 乳径以上に発育した新生血管は14個中 2 個(9%)であった(表1と表2).

3. 血管鋳型標本所見

前後投与群の1眼で光凝固後8週に脈絡膜血管鋳型 標本を作製した.血管鋳型標本でみると螢光眼底造影 で認められた新生血管に一致して新生血管網が認めら れた(図5A).これらの新生血管は sea-fan 様に大きく 発育しており,その根部では数本の導入,導出血管に より脈絡膜血管と連絡していた(図5B). 凝固部以外 の脈絡膜毛細血管板は進展した新生血管の周囲でも正 常な構築を示していた.

新生血管の光学顕微鏡像及び透過型電子顕微鏡 像

図5Bと同様に大きく発達した新生血管発生部を光 凝固部を中心に切片を作り光顕像を観察すると(図6 A), 凝固部より大きく発育した管腔の扁平な新生血管 を多数網膜下腔に認め、その部の網膜は著明な漿液性 網膜剝離と網膜外網状層に高度の網膜内浮腫を伴って いた.新生血管の脈絡膜側には一層で連続性に増殖し た網膜色素上皮細胞が、本来の網膜色素上皮層の内側 に重層し、網膜色素上皮が2層になって認められた. 新生血管の感覚網膜側にも、増殖した網膜色素上皮細 胞を所々に認めたが、連続して囲い込みされることは なかった。新生血管の透過電顕像(図6B)では血管壁 の非薄化した多数の血管を認め、その血管内皮細胞壁 には多数の fenestration を認め、その周囲には増殖し た網膜色素上皮細胞を認めた.



図 5A 図4の眼底の血管鋳型標本の走査電顕像.検眼鏡と螢光眼底造影で認められ た部に一致して新生血管網が認められる.(バーは1mm)



図 5B 図 5A の拡大像.新生血管網は sea-fan 様に大きく発育しており, 脈絡膜血管 と連絡していた.(パーは1mm)



図 6A 新生血管発生部の光顕像. 脈絡膜より延びた新生血管が漿液性網膜剝離を 伴って網膜下腔に発育している. (トルイジンブルー染色)



図 6B 新生血管の透過電顕像.新生血管の血管内皮細胞には多くの fenestration を 認め(矢印),血管周囲には網膜色素上皮細胞を認めた.(バーは1µm)

IV 考 按

高齢者失明の原因疾患の一つとして大きな位置を占 めつつある老人性円板状黄斑変性症は病理解剖眼の検 索により,脈絡膜より網膜下に発育した新生血管が原 因であることが以前より知られていたが,最近では Gass¹⁾や Green ら²⁾により詳しく明らかにされた.し かし,これらの報告は末期病変の検討であり,初期病 変の検索はいまだ十分されていない.また中心性滲出 性脈絡膜網膜症(いわゆる Riger 型中心性網膜炎),網 膜色素線条症に伴う黄斑症や高度近視眼に伴う黄斑出 血などは脈絡膜よりの網膜下新生血管が原因であるこ とが報告され^{3)~5)},これらの疾患群は新生血管黄斑症 (neovascular maculopathy)と呼ばれるようになっ た.

これらの新生血管黄斑症の中で中心性渗出性網膜 炎,高度近視眼の新生血管は自然退縮する傾向が強く, 老人性円板状黄斑変性症は自然退縮する傾向が少な い.今のところこの差異の原因は明らかではない が,我々のこれまでの実験^{8)~14)}により新生血管の発育期 には新生血管は常に増殖した網膜色素上皮細胞を伴っ ており,一方新生血管の退縮期には増殖した網膜色素 上皮細胞による新生血管の囲い込みが認められた.網 膜色素上皮が健常であると網膜色素上皮細胞は発育し た新生血管を囲い込んで新生血管と感覚網膜を隔絶 し、臨床的には新生血管は退縮したようにみえた.

このように網膜下新生血管の発育,退縮には網膜色 素上皮が直接的な関連があると推測されたため、これ を証明するため、ヨウ素酸ナトリウムの静脈内投与に より選択的に網膜色素上皮を障害させ新生血管に及ぼ す影響を検索した.

1. ヨウ素酸ナトリウムによる網膜色素上皮の障害

今回の実験で用いたヨウ素酸ナトリウム(NaIO₃)は 静脈内投与により網膜色素上皮を選択的に障害させる と諸氏により報告されている.Noell¹⁶はヨウ素酸ナト リウム投与後直ちに網膜色素上皮が障害され ERG の C 波が減弱,消失すると報告している.また吉田¹⁷は家 兎にヨウ素酸ナトリウムを投与し組織学的検索を行 い,C波のみが消失する量の投与では網膜色素上皮に 著明な変化が限局していると述べている.須山¹⁸は家 兎にヨウ素酸ナトリウムを投与し,総投与量が60mg/ kg では網膜色素上皮細胞は basal infolding の不明瞭 化,細胞質の破壞,細胞質内の空胞形成を認め,変化 は網膜色素上皮に限局しているが,210mg/kg では網 膜色素上皮細胞は basal infolding の消失,細胞質の乱 れと多数の空胞形成,fuscin 顆粒の増加等が認められ, 58 - (1626)

視細胞外節は消失し,外網状層のシナプスに空胞化を 認めたと報告している. Grignolo ら19)は家兎にヨウ素 酸ナトリウム30mg/kg 静注し,障害を受けた網膜色素 上皮は4~6日で修復過程が始まり,破壊された網膜 色素上皮細胞の間に再生網膜色素上皮細胞が認めら れ、8~10日には再生された一層の網膜色素上皮を形 成し、その細胞質内のミトコンドリアは少なく、滑面 小胞体は消失し,胞体内フィラメントと封入体を認め, 基底部嵌入は減少し, これらの再生網膜色素上皮は貪 食能の低下を認めたと報告している。Nilsson ら20)21) は羊にヨウ素酸ナトリウム30mg/kg 静注し、2~3時 間後には網膜色素上皮細胞のメラニン顆粒は少なくな り、基底膜の破壊が認められたが網膜の外顆粒層や外 網状層には変化はなかったが、3日後には網膜色素上 皮細胞の核膜の断裂や核質の消失を所々に認め、視細 胞内節には空胞を多数認め, Müller 細胞も膨化してい たと報告している。

これらの報告でも明らかなように,実験動物の種に よって投与量には差異はあるが,ヨウ素酸ナトリウム 投与により網膜色素上皮は選択的に障害される.今回 我々が用いたカニクイザルでは25mg/kg 静注後の組 織学的変化は網膜色素上皮と視細胞外節に限局してお り(図 2A, B),今回の2~3回の投与後も変化は網膜 色素上皮と視細胞外節に限局していた(図 3A, B).

2. 網膜色素上皮障害と新生血管の進展と持続

ョウ素酸ナトリウム投与による網膜色素上皮の障害 と光凝固による網膜下新生血管の発生,発育,及び退 縮との関連みると,今回の実験では新生血管の発生頻 度は非投与群は48%に対し前後投与群は56%,後投与 群は43%で特に有意差を認めなかった.しかし,発生 した新生血管の持続率は非投与群は64%に対し前後投 与群は96%,後投与群94%と有意に(p<0.01)高かっ た.かつ光凝固後8週に,1乳頭径以上に発育した新 生血管数は非投与群は9%に対し前後投与群は44%, 後投与群は18%で前後投与群では有意に(p<0.01)新

生血管と発育率は高かった.すなわち,光凝固の前後 にヨウ素酸ナトリウムを投与して網膜色素上皮を障害 すると新生血管は長期にわたり持続し,大きく発育す るすることが明らかになった.

一方,非投与群の形態的観察^{8)~14)}により進展した新 生血管は脈絡膜側に光凝固巣縁から増殖した網膜色素 上皮細胞を認め,3~6週後に自然退縮した新生血管 は脈絡膜側だけでなく感覚網膜側にも増殖した網膜色 素上皮細胞が連続して存在し,新生血管は増殖した網 膜色素上皮細胞で囲い込みされていた.しかしヨウ素酸ナトリウム投与群では発育した新生血管は脈絡膜側には増殖した網膜色素上皮細胞を認めたが,感覚網膜側には網膜色素上皮細胞は散在するのみで連続して存在せず,新生血管は網膜色素上皮細胞で完全には囲い込みされていなかった(図6A).

Miller ら²²)は我々と同様にサル眼底に強いレー ザー光凝固を施行することで作製した網膜下新生血管 の自然退縮例を観察することにより,我々の報告¹¹⁾¹⁴⁾ と全く同様に新生血管の退縮は増殖した網膜色素上皮 細胞が新生血管を囲い込むことにより起こると推察し ている.網膜色素上皮を障害すると新生血管はより大 きく発育し,長く持続し,退縮する傾向が少なくなっ た.今回の実験結果は以前の我々の考え¹¹⁾と Miller ら の考え²²⁾が正しいことを証明した.

3. 網膜下新生血管と網膜色素上皮の関連

Henkind²³はヨウ素酸ナトリウム投与で網膜色素上 皮が部分的に強く障害されると、脈絡膜毛細血管板の 二次性萎縮を起こすと述べており、網膜色素上皮と脈 絡膜毛細血管とは密接な関連を持っていることが推察 できる.

今回の我々の実験から,新生血管の発育期に網膜色素上皮細胞が障害されていると網膜色素上皮細胞の増 殖が抑制される結果,網膜色素上皮による発育した新 生血管の囲い込みができず,このため新生血管は長期 にわたり持続し,大きく発育したと考えられる(図7). 今までの我々の実験⁸⁾⁻¹³⁾でも新生血管の周囲に数多



図7 網膜下腔に発育した新生血管は一層の網膜色素 上皮細胞により囲まれて自然退縮する。新生血管が 発育する時期に網膜色素上皮を障害すれば網膜色素 上皮細胞によって新生血管を囲い込むことが行われ ないので、新生血管は自然退縮しないで大きく発育 し、長く持続する。 く認められる網膜色素上皮細胞は新生血管の発育と退 縮に直接的な役割を果たし,網膜色素上皮細胞は囲い 込みにより新生血管を退縮に導くことが示された.

一方, Glaser ら²⁴⁾は in vitro での生化学的な実験に より網膜色素上皮細胞は新生血管の抑制因子を放出 し, 網膜色素上皮細胞は新生血管を抑制すると報告し ており, また, 血管内皮細胞は網膜色素上皮細胞を引 き寄せると報告²⁵⁾しており, 今回の実験で示した新生 血管を退縮させる要因として網膜色素上皮細胞のこの ような特性も関与していると推察できる.

今回の実験により老人性円板状黄斑変性症では新生 血管が自然退縮する例が少ないのは、高齢者では網膜 色素上皮細胞の加齢性変性も認められ²⁶⁾、今回の実験 で障害された網膜色素上皮細胞に認められたのと同様 の形態的変化が認められた²⁷⁾²⁸⁾.このため今回の実験 と同様に新生血管は自然退縮する傾向が少なかったと 推察できた.臨床上認められる新生血管黄斑症の中で 新生血管が発育することと自然退縮する要因の一つと して網膜色素上皮の障害の程度が関与していると推察 できた.

本稿の要旨は第90回日本眼科学会総会で山岸が発表した。

本研究は文部省科学研究費一般研究 B5948034 (宇山), B61480371 (塚原), 奨励研究 A61771387, 62771403 (山岸) の援助を受けた.記して謝意を表します.

文

献

- Gass JDM: Pathogenesis of disciform detachment of the neuroepithelium: Part III. Senile disciform macular degeneration. Am J Ophthalmol 63: 617-644, 1967.
- Green WR, Key SN: Senile macular degeneration. A histopathologic study. Trans Am Ophthalmol Soc 75: 180-254, 1977.
- 3)丸山明信:中心性滲出性網脈膜炎(Rieger)と黄斑 部血管新生. 臨眼 32(1):137-149, 1978.
- Levy JH, Pollock HM, Curtin BJ: The Fuch's spot: An ophthalmoscopic and fluorescin angiographic study. Ann Ophthalmol 9: 1433–1443, 1977.
- Shields JA, Federman JL, Tomer TL, Annesley WH: Angioid streaks. I. Ophthalmoscopic variations and diagnostic problems. Brit J Ophthalmol 59: 257-266, 1975.
- 6) Archer DB, Gardiner TA: Morphologic, fluorescein angiographic, and light-microscopic features of experimental choroidal neovascularization. Am J Ophthalmol 91: 297–311,

1981.

- Ryan SJ: Development of an experimental model of subretinal neovascularization in disciform macular degeneration. Trans Am Ophthalmol Soc 77: 707-745, 1979.
- Ohkuma H, Ryan SJ: Experimental subretial neovascularizaton in the monkey. Permeability of new vessels. Arch Ophthalmol 101: 1102 -1110, 1983.
- 9) 板垣 隆,大熊 紘,山本起義他:実験的網膜下新 生血管の発生(予報).眼紀 35:898-905,1984.
- 板垣 隆,大熊 紘,加藤直子他:網膜下新生血管 に関する実験的研究.第1報.実験的網膜下新生血 管の発生.日眼 89:600-610,1985.
- 11) 板垣 隆,大熊 紘,加藤直子他: 網膜下新生血管 に関する実験的研究.第2報.実験的網膜下新生血 管の退縮.日眼 89:941-948,1985.
- 12) 板垣 隆, 大熊 紘, 山岸和矢他:クリプトンレー ザによる網膜下新生血管の発生. 眼紀 36:1384 -1391, 1985.
- 13) 大熊 紘:実験的網膜下新生血管. 第89回日本眼 科学会シンポジウム.『眼科領域における最新の進 歩』塚原 勇編集,医学教育出版社,271-287, 1985.
- 14) 板垣 隆,大熊 紘,山岸和矢他:網膜下新生血管 に関する実験的研究.第3報.新生血管先進部と蛍 光漏出停止部の比較.日眼 90:1217-1225,1986.
- 15) 山岸和矢,大熊 紘,板垣 隆他:網膜下新生血管 と網膜色素上皮の関連(予報). 眼紀 37: 1154 -1157, 1986.
- 17) 吉田英一:諸要約下に於ける網膜色素上皮の電子 顕微鏡的態度。第1報、沃度酸曹達による影響。日 眼 64:458-464,1960.
- 18)須山棟一:実験的網膜変性症の電子顕微鏡的観察. 日眼 69:440-460, 1965.
- 19) Gringnolo A, Orzalesi N, Calabria GA: Studies on the fine structure and the rhodopsin cycle of the rabbit retina in experimental degeneration induced by sodium iodate. Exp Eye Res 5: 86-97, 1966.
- 20) Nilsson SEG, Knave B, Persson HE: Changes in ultrastracture and function of the sheep pigment epithelium and retina induced by sodium iodate II. Early effects. Acta Ophthalmol 55: 1007-1026, 1977.
- 21) Nilsson SEG, Knave B, Persson HE: Changes in ultrastructure and function of the sheep pigment epithelium and retina induced by

60 - (1628)

sodium iodate III. Delayed effects. Acta Ophthalmol 55: 1027-1043, 1977.

- 22) Miller H, Miller B, Ryan SJ: TKhe role of retinal pigment epithelium in the involution of subretinal neovascularization. Invest Ophthalmol Vis Sci 27: 1644-1652, 1986.
- 23) Henkind P, Gartner S: The relationship between retinal pigment epithelium and choriocapillaris. Trans Ophthal Soc UK 103: 444 -447, 1985.
- 24) Glaser BM, Campochiaro PA, Davis JL, Sato M: Retinal pigment epithelial cells release an inhibitor of neovascularization. Arch Ophthalmol 103: 1870–1875, 1985.
- 25) **Campochiaro PA, Glaser BM**: Endothelial cells release a chemoattractant for retinal pig-

ment epithelial cells in vitro. Arch Ophthalmol 103: 1876—1880, 1985.

- 26) Mishima H, Hasede H, Kondo K: Age changes in the fine structure of human retinal pigment epithelium. Jpn J Ophthalmol 22: 476 -485, 1978.
- 27) Kornzweig AL: Aging of the retinal pigment epithelium, in Zinn KM, Marmor MF (ed): The retinal Pigment Epithelium. Harverd University Press, 468–495, 1978.
- 28) Feeney-Burns L, Gao C-L, Tidwell: Lysosomal enzyme cytochemitry of human RPE, Bruch's membrane and drusen. Invest Ophthalmol Vis Sci 28: 1138-1147, 1987.

(第90回日眼総会原著)