

実験的網膜静脈分枝閉塞症

—第1報臨床経過— (図12)

南川美登里・山本 起義 (関西医科大学眼科)
大熊 紘・宇山 昌延

要 約

ヘモグロビンへの吸収率のよい色素レーザーの黄色波長(577nm)を用いて、カニクイザル網膜の主幹分枝静脈を直接凝固することにより、実験的に網膜静脈分枝閉塞症を高頻度に行うことができた。この時、随伴動脈を同時に凝固した場合に、静脈閉塞症の発症率は一層良かった。このようにして発生させた静脈閉塞症の臨床所見を観察した。光凝固直後より凝固部から末梢の静脈の拡張蛇行、浮腫、出血などの眼底病変が出現した。蛍光眼底造影で、凝固直後は毛細血管後細静脈から、後には太い静脈からも血管外漏出が見られた。光凝固後3~4日まで閉塞が続くと循環障害は改善されず、10日を過ぎると凝固部末梢に蛍光造影で毛細血管床の閉塞領域がみられ、網膜静脈分枝閉塞症が完成した。このような部位は光凝固を行った31カ所中24カ所に見られた。毛細血管床の閉塞領域は1年後も血行が回復することはなかった。(日眼会誌 93: 691—697, 1989)

キーワード：網膜静脈分枝閉塞症，レーザー光凝固，血管外蛍光漏出，毛細血管後細静脈，毛細血管床閉塞領域

Experimental Retinal Branch Vein Occlusion

Midori Minamikawa, Kiyoshi Yamamoto, Hiroshi Okuma
and Masanobu Uyama

Department of Ophthalmology, Kansai Medical University

Abstract

Experimental retinal branch vein occlusion was produced in monkeys (*macaca irus*) by dye laser photocoagulation (yellow wavelength 577nm The 920 ARGON/DYE Laser System, Coherent Radiation). The Clinical process was observed based on ophthalmoscopic and fluorescein angiographic alterations which occur during the natural history of experimental branch vein occlusion. Immediately after occlusion, venous dilatation, retinal edema and punctate hemorrhage, were recognized by ophthalmoscopy, and leakage of dye from postcapillary venules, followed later by additional leakage from large veins were observed frequently by fluorescein angiography. Circulatory disturbances remained over 3~4 days, and the retinal branch vein occlusion were persisted. Ten days later, a non-perfusion area was observed by fluorescein angiography. More than 1 year later, these non-perfusion area remained. (Acta Soc Ophthalmol Jpn 93: 691—697, 1989)

Key words: Experimental retinal branch vein occlusion, Laser photocoagulation, leakage of dye by fluorescein angiography from vessels, Postcapillary venule, Non-perfusion area

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 南川美登里
(平成元年5月1日受付，平成元年5月11日受理)

Reprint requests to: Midori Minamikawa, M.D. Dept. of Ophthalmol., Kansai Medical Univ.
1 Fumizono-cho, Moriguchi 570, Japan

(Received May 1, 1989 and accepted May 11, 1989)

I 緒 言

網膜静脈閉塞症は眼底出血を来す代表疾患の一つで、静脈閉塞早期には閉塞部から末梢の静脈に拡張蛇行や網膜出血および浮腫が見られ、また後期には毛細血管床の閉塞や側副血行路の形成など、その臨床症状はよく知られている。しかし、従来ヒトと類似の実験モデルが作りにくいために、その特徴的な臨床症状に対応する病理組織学的機序を明らかにした実験的な網膜静脈閉塞症の報告は少ない。

Becker¹⁾, Mutlu²⁾, 浅山³⁾はジアテルミー針状電極を強膜より穿通し、硝子体側より動物の網膜静脈を凝固することによって、Campbell⁴⁾, Linner⁵⁾, Okun⁶⁾, Voipio⁷⁾, Kohner⁸⁾, Archer⁹⁾, 高橋¹⁰⁾はクセノン光凝固を、また Hamilton¹¹⁾¹²⁾, Hockley¹³⁾, Coscas¹⁴⁾, Danis and Wallow¹⁵⁾はアルゴンレーザー光凝固を行うことによって、また一戸¹⁶⁾はフルオレスチン・ナトリウムを静注しつつ微弱なアルゴンレーザー光凝固を行い、光化学血栓法¹⁷⁾¹⁹⁾を応用して動物の網膜に血管閉塞症を作り観察している。しかし、毛細血管床への血流途絶が長期間持続し、臨床的にヒトで見られるような網膜静脈閉塞症と類似の病変を高頻度で作ることは困難なため、静脈閉塞後の網膜血管の循環状態、網膜血管外漏出の機序、網膜浮腫や出血の発生病理、形成された血栓の運命など完全に解明されている訳ではない。

我々は、ヘモグロビンへの吸収率のよい色素レーザーの黄色波長を用いて、サル網膜の主幹分枝静脈を直接凝固することで、実験的に高頻度に網膜静脈分枝閉塞症を作ることができた²⁰⁾。本報は、このようにして発生させた網膜静脈閉塞症の臨床経過について述べる。

II 方 法

実験動物として体重1.6~2.3kgのカニクイザル(*Macaca irus*) 8頭16眼を使用した。塩酸ケタミン(ケタラール50®) 50mg/kgの筋注による全身麻酔下にて、網膜主幹静脈に直接、色素レーザー光凝固を行った。光凝固装置は、Coherent Radiation 社製アルゴン/ダイレーザー-system 920を用い、色素レーザーの黄色波長(577nm)にて、凝固出力200~300mW、凝固野の大きさ200~300 μ m、凝固時間0.2~0.5秒で、耳上側または耳下側の網膜主幹静脈を血管狭細ないし途絶がみられるまで血管壁の両側を長さ1~3乳頭径凝固し、

さらにその部の静脈を直接凝固し、大多数の症例には同時に同伴動脈にも同様に凝固した。一部の部位には動脈の凝固を行わなかった。光凝固直後から1年まで眼底検査、蛍光眼底造影にて経過観察を行った。ただし、観察は光凝固による直接の影響のない1.5~2乳頭径以上離れた部の網膜を中心に行った。

なお、光凝固前に全身麻酔下にミドリンP®にて充分散瞳し、検眼鏡的に眼底異常のないことを確認し、また、蛍光眼底造影を行い光凝固後の写真と対照した。

III 結 果

1. 網膜静脈分枝閉塞症発生率

8頭16眼31カ所に光凝固を行い、光凝固直後に静脈の軽度拡張など軽い変化しか生じなかったか、静脈の拡張蛇行や網膜出血および浮腫が翌日には軽減したものを実験不成功として除くと、1回の光凝固で24カ所、77.4%に網膜静脈分枝閉塞症が発生した。3~4日目まで閉塞が続いたものはその後も閉塞が持続した。

静脈のみ光凝固を行った部位では、5カ所のうち2カ所、40%に網膜静脈分枝閉塞症が発生した。静脈とともにその同伴動脈を凝固した場合は、26カ所のうち22カ所、84.6%に網膜静脈閉塞症が発生した。

2. 検眼鏡ならびに蛍光眼底造影所見

光凝固直後から、凝固部は網膜の強い凝固斑とそのまわりに著明な網膜浮腫が見られ、凝固部の静脈は細くなり、凝固部から末梢の静脈に拡張蛇行した。3時間後には凝固部から末梢の静脈周囲の網膜に網膜浮腫とともに散在性の点状出血や斑状出血があらわれた。蛍光眼底造影によって光凝固部から末梢の静脈の還流遅延と細い静脈から血管外漏出が見られた(図1, 図2)。

1日後には、凝固部を中心に強い網膜浮腫があり、光凝固部から末梢の静脈の拡張蛇行および網膜の出血や浮腫が増強し、蛍光造影で太い静脈からも血管外漏出がみられた(図3, 図4)。

これらの所見は、光凝固3日を中心にも最も強く見られたが、その後は網膜の浮腫や出血は軽減し、蛍光造影では太い静脈の一部に血管外漏出は見られたが、細い血管からの血管外漏出はみられなくなった。

光凝固10日以降には、出血は網膜内にびまん性に拡がり、症例によっては凝固部や凝固部末梢の血管に白鞘形成がみられた(図5)。蛍光眼底造影で、光凝固部から末梢では毛細血管床への蛍光充盈がなく、広範囲に毛細血管床の閉塞領域を生じていた。また、太い静

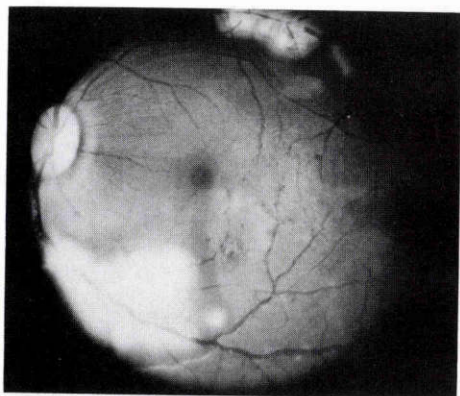


図1 光凝固直後の眼底。光凝固部から末梢の静脈の拡張、蛇行および静脈周囲の小出血、黄斑部耳側網膜の浮腫をみた。

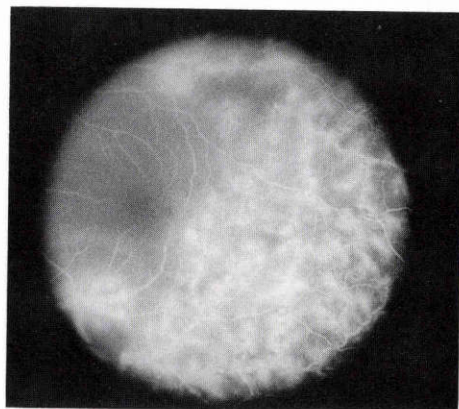


図4 光凝固1日後の蛍光造影所見。細い静脈とともに太い静脈からも蛍光色素の血管外漏出が見られた。

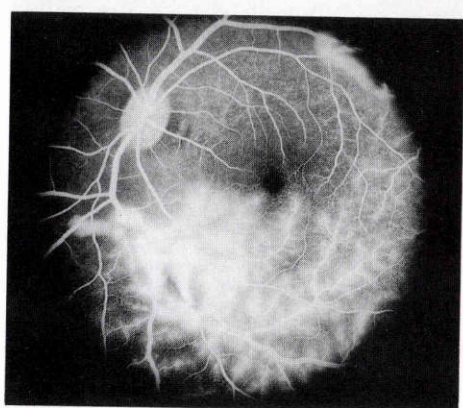


図2 光凝固直後の蛍光造影所見。光凝固部から末梢の細い静脈から蛍光色素の血管外漏出が見られた。

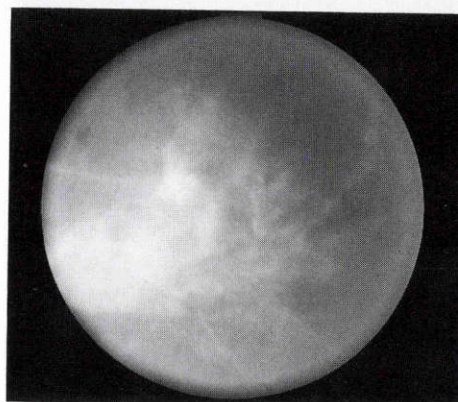


図5 光凝固11日後の眼底。出血は網膜内にびまん性となった。凝固部から末梢の動静脈が白線化した。

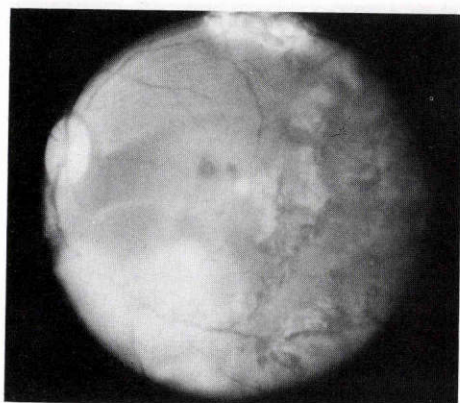


図3 凝固1日後の眼底。静脈の拡張蛇行および出血が増強していた。

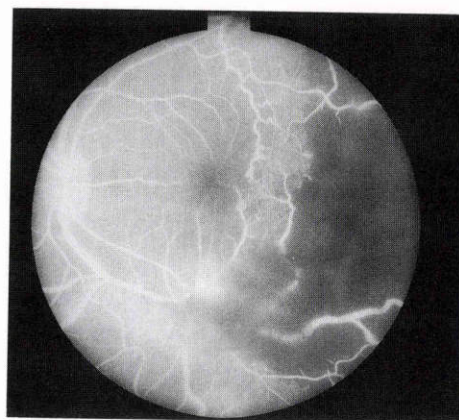


図6 光凝固11日後の蛍光造影所見。閉塞領域の毛細血管床に広範囲に血流途絶がある。また太い静脈からの蛍光色素の漏出が続いている。

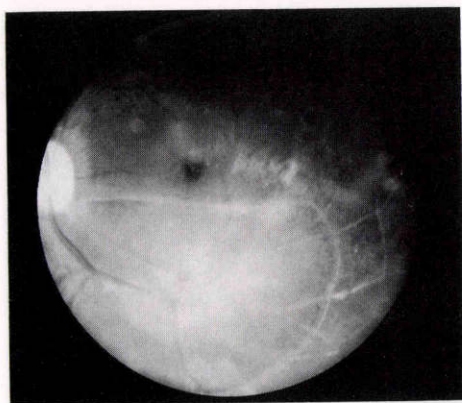


図7 光凝固3週間後の眼底。網膜浮腫および出血は残存していた。また血管の白線化がみられる。

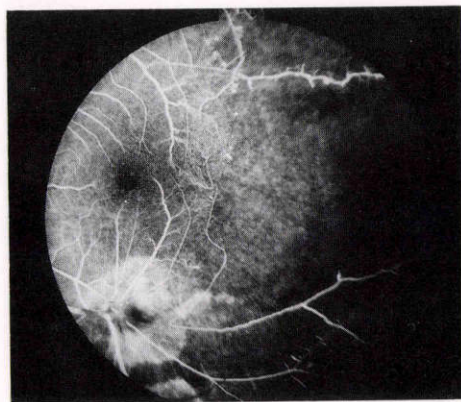


図10 光凝固2ヵ月後の蛍光造影所見。閉塞領域の毛細血管床の閉塞は持続していた。

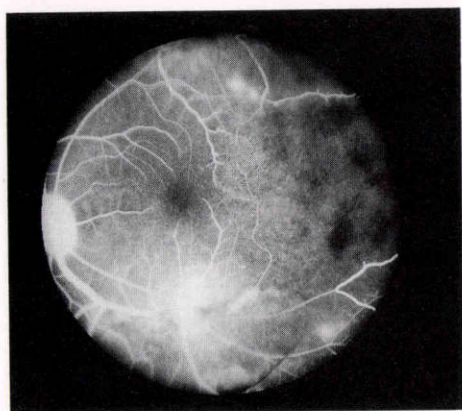


図8 光凝固3週間後の蛍光造影所見。閉塞領域の毛細血管床の血流途絶が見られた。

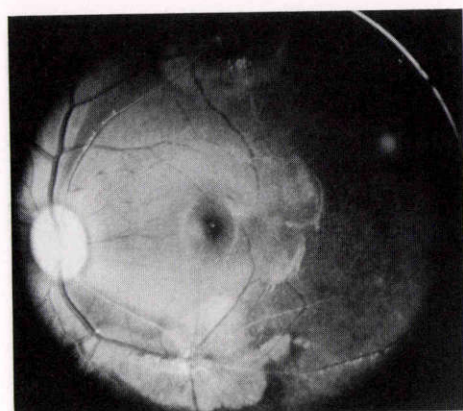


図11 光凝固1年後の眼底。血管の白鞘化はそのまま1年後もみられた。

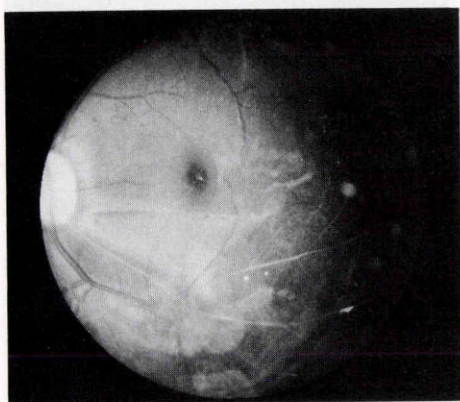


図9 光凝固2ヵ月後の眼底。凝固部網膜は萎縮し、凝固部および凝固部遠位部に白鞘化した血管がみられる。

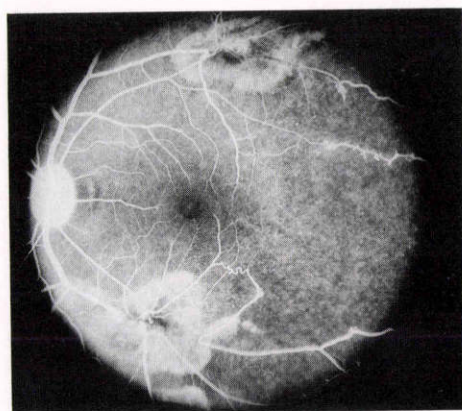


図12 光凝固1年後の蛍光造影所見。広範囲な毛細血管床の閉塞は続いていた。

脈からの蛍光色素の血管外漏出は続いていた(図6)。20日後には、網膜のびまん性の出血は残っていたが、浮腫は軽減していた(図7)。蛍光眼底造影では、毛細血管床への血流途絶が続いていた(図8)。

2ヵ月後には、ほとんどの例で網膜の浮腫と出血は消退し、凝固部および凝固部から末梢の血管は白鞘化し(図9)、蛍光眼底造影では光凝固部末梢の毛細血管床の閉塞は回復しないで持続していた(図10)。

毛細血管床の閉塞は1年後も血流の回復をみなかった。また、白鞘化した血管は蛍光眼底造影では蛍光充盈がみられたところや、血流がみられないところがあった。

IV 考 按

実験的に網膜静脈分枝閉塞症を作製した報告は、ジアテルミー凝固によるもの^{1)~3)}、クセノン光凝固によるもの^{4)~10)}、アルゴンレーザー光凝固によるもの^{11)~15)}、光化学血栓法を応用したもの¹⁶⁾がある。

我々はヘモグロビンへの吸収率の良い色素レーザーの黄色波長を用いて、サルに網膜の主幹分枝静脈を直接凝固したところ、1回の光凝固で蛍光眼底造影で毛細血管床の閉塞が形成されるようなヒト類似の網膜静脈分枝閉塞症を77.4%に発生させることができた。

なおこの場合、静脈の凝固と共に随伴動脈を同時に凝固した場合には発症率は84.6%であったが、静脈のみの凝固では発症率40%であって、静脈と動脈の凝固によって高率に静脈分枝閉塞症が発生した。

従来の実験では、Becker ら¹⁾はネコを用いてジアテルミー凝固を経硝子体的に行い、成功例では15時間から20時間後にまず網膜周辺部に出血が出現し、2~3日後には静脈の怒張、網膜の火焰状出血や網膜浮腫および多数の毛細血管瘤などを観察している。同様の方法をウサギに行った Motlu²⁾は、毛細血管瘤は認めなかったが側副路の出現を最初に報告している。そして側副路が形成されなかった場合では閉塞領域の網膜萎縮が観察され、おそらくこれは永久的な血管閉塞の所見であろうと示唆している。浅山³⁾もジアテルミー凝固をネコに行い、閉塞静脈支配領域に網膜出血や網膜浮腫を観察しているが、ほとんどの症例で3~7日後に側副路が出現し、側副路形成後は網膜浮腫や出血は消退したと述べている。しかし、発症率は明記していないが、時に14日目以降に毛細血管網閉塞領域が観察されたと報告している。クセノン光凝固を用いた実験では、まず Campbell⁴⁾がネコを用いて網膜静脈分枝閉

塞症を発生させ静脈の変化や網膜出血や側副路などについて観察している。Linner⁵⁾や Voipio ら⁷⁾もクセノン光凝固をウサギに行い網膜静脈分枝閉塞症を発生させているが、Voipio ら⁷⁾は閉塞はしばしば再開通することを認めている。1963年、Okun ら⁶⁾はイヌにクセノン光凝固を行い、発生率は不明であるが毛細血管床の閉塞の存在を報告している。ブタおよびサルにクセノン光凝固を行って Kohner ら⁸⁾が作った網膜静脈分枝閉塞症は、蛍光眼底造影で毛細血管床の閉塞領域が形成されるなどヒトと類似の所見がみられたが、多くの場合、閉塞させた静脈は数時間から数週間で再開通して網膜出血および浮腫が消退するので2回目の光凝固をしなければならず、そのために所見の解釈が困難であったと述べている。高橋¹⁰⁾はラットにクセノン光凝固を施行し18頭中3頭に網膜中心静脈閉塞症を、2頭に網膜静脈分枝閉塞症を発症させているが、毛細血管床の閉塞は報告されていない。サルにクセノン光凝固を行った Archer ら⁹⁾は発症率は明記していないが、毛細血管床が蛍光眼底造影で十分に充盈されない部位が存在したと報告している。またアルゴンレーザー光凝固を用いた Hamilton ら¹²⁾は、静脈閉塞症の発生率がクセノン光凝固を用いた場合より高く、31頭のサル眼底に光凝固して45カ所に閉塞を生じたと述べ、その中で蛍光眼底造影を行って毛細血管床の閉塞が少しでもみられたものは37カ所中16カ所であった(43.2%)。しかし、31頭中11頭のサルでは光凝固後1週間以内に再開通し、再度光凝固を施行している。Hamilton らと同じ方法でアルゴンレーザー光凝固を用いて実験を行った Hockley ら¹³⁾も発生させた網膜静脈分枝閉塞症12例の内、毛細血管閉塞領域を認めたものは4例であった(33.3%)。これらのことから1回の光凝固で、蛍光眼底造影で毛細血管床の閉塞が生じるような網膜静脈分枝閉塞症の発症率は、従来の実験での発症率に比べて今回の実験では高率であった。このように我々の方法は従来の方法に比べて閉塞症の発生率が高く、網膜静脈分枝閉塞症の実験モデルとして有用であると思われる。

また、我々の実験モデルでは1回の光凝固で31カ所中24カ所、77.4%に網膜静脈閉塞症が発生したが、静脈と同時に同伴動脈を光凝固した場合には、84.6%に閉塞が発生した。静脈のみを凝固した場合には、40%しか閉塞は発生せず、同伴動脈も光凝固した場合に比べ明らかに発症率は低かった。従来の報告でも、浅山³⁾はクセノン光凝固後、毛細血管網閉塞領域を観察

しているが、これは動脈循環障害のあるものに見られ、静脈閉塞だけではこのような領域は出現しなかったと述べている。Archer ら⁹⁾も毛細血管床が蛍光眼底造影で十分に充盈されない部位を観察した症例は、動脈も静脈と共にクセノン光凝固を行った症例であった。しかし、Kohner ら⁸⁾は網膜静脈分枝閉塞症では静脈閉塞が一次的で、動脈循環障害は二次的であるとのべている。また、Hamilton ら¹¹⁾¹²⁾は網膜静脈のみにアルゴンレーザー光凝固を行い、網膜静脈分枝閉塞症を発症させ、毛細血管床の閉塞領域が出現した症例も観察している。そして動脈の閉塞は網膜静脈閉塞症の発症には必要でないと述べている。確かに我々の実験でも網膜静脈のみを光凝固しても静脈閉塞症を発症させることはできたが、同時に同伴動脈を光凝固した症例の方が発症率は高かった。従来から血管内血栓形成の条件として局所的には血流の異常、血管内壁の障害および血液性状の変化があげられている。実際のヒトの網膜静脈閉塞症では、動脈硬化や高血圧、糖尿病などの血管疾患を基礎とし動脈にも異常があって、上述の条件が出現して静脈閉塞症が発生すると考えられる。このことから、臨床的にヒトの網膜静脈分枝閉塞症に類似した所見の出現には一次的にせよ、二次的にせよ、動脈循環障害が存在した方がより効果的であると考えられた。

このようにして作った網膜静脈分枝閉塞症の臨床経過を検眼鏡および蛍光眼底造影によって観察した。

我々の実験では、光凝固直後から2～3時間以内に凝固部から遠位部の網膜に出血を生じた。しかし、ジアテルミー凝固を用いた Becker ら¹¹⁾は、凝固後15時間から20時間して初めて網膜周辺部に出血を観察している。またクセノン光凝固を用いた高橋¹⁰⁾は、早いものでも凝固後12時間で初めて眼底出血をみている。アルゴンレーザー光凝固を行った Hamilton ら¹¹⁾¹²⁾は凝固直後は網膜出血はあまり見られなかったと述べ、同様の方法を用いた Hockley ら¹³⁾も光凝固後数時間で初めて網膜に出血が見られたと述べている。また、光化学血栓法を応用した一戸¹⁶⁾では検眼鏡的な出血を生じなかったと述べている。網膜出血出現までの時間の違いは、おそらく光凝固の血管閉塞が色素レーザー光凝固を行った場合では他の凝固を行った場合に比べ、効果的に血管凝固ができ、強く血管閉塞を生じたものと思われた。

また、光凝固を行うと、凝固直後から凝固部遠位部静脈の拡張蛇行を認め、細い血管よりの点状出血が出

現し、蛍光眼底造影によっても毛細血管後細静脈よりの蛍光色素の著明な血管外漏出を認めた。静脈が閉塞すると閉塞領域の静脈内圧は上昇し、管壁は著しく拡張し引き伸ばされる。解剖学的にこの影響を最も強く受けるのは、毛細血管後細静脈とされている。数本の毛細血管が合流して直径15 μ m～20 μ mの毛細血管後細静脈となるが、管壁の構造は毛細血管とほとんど差異がない。このように毛細血管と管壁の構築がほとんど差異がないにもかかわらず毛細血管からの血流が合流してこの部に流入することになり、この部がまず血管内圧上昇の影響を最も受けやすいからである。Kohner ら⁸⁾によると、直径15 μ m程度の小さな静脈が血管内圧上昇の影響をうけやすく、最初に蛍光眼底造影にて蛍光色素の漏出を認めたり、出血が見られるのはこの細い静脈からであると述べている。我々の実験でも静脈閉塞後まず最初に蛍光眼底造影で毛細血管後細静脈よりの蛍光漏出が見られた。

光凝固後3～4日まで閉塞がつづく、その後も循環障害は改善されず、光凝固後10日をすぎると蛍光眼底造影で凝固部末梢に毛細血管床の閉塞領域が見られ、1年後も毛細血管床の閉塞は続いていた。

本研究は文部省科学研究費奨励研究(A)(63771428)の援助を受けた。記して謝意を表します。本論文の要旨は第92回日本眼科学会総会において発表した。

文 献

- 1) Becker B, Post LT: Retinal vein occlusion. Clinical and experimental observations. Am J Ophthalmol 34: 677-687, 1951.
- 2) Mutlu F: Experimental retinal vein occlusion and treatment with fibrinolysin. Am J Ophthalmol 80: 591-601, 1966.
- 3) 浅山盾夫, 福地 悟: 網膜静脈閉塞症に対する光凝固の奏効機序に関する実験的研究. 第1報. 実験的網膜静脈閉塞症における血管変化について. 日眼 77: 1567-1577, 1973.
- 4) Campbell FP: Retinal vein occlusion, an experimental study. Arch Ophthalmol 65: 2-10, 1961.
- 5) Linner E: Occlusion of retinal veins in rabbits induced by light coagulation. Acta Ophthalmologica 62: 282-286, 1962.
- 6) Okun E, Collins EM: Histology of experimental photocoagulation in the dog eye. Part III, Microaneurism formation following branch vein occlusion. Am J Ophthalmol 56: 40-45, 1963.
- 7) Voipio H, Riatta C: Branch vein occlusion by

- photocoagulation in the rabbit eye. *Acta Ophthalmologica* 42: 544—549, 1964.
- 8) **Kohner EM, Dollery CT**, et al: Experimental retinal branch vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 69: 776—825, 1970.
 - 9) **Archer DB, Ernest JT**, et al: Experimental branch vein obstruction: In *Vision and Circulation* (proceeding of the Third William Mackenzie Symposium, 1974), Ed. Cant JS Kimpton, London, 226—242, 1976.
 - 10) 高橋茂樹: 眼底出血の研究. 第1報. クセノン光凝固によって惹起せしめたラットの眼底出血. *眼紀* 27: 1080—1085, 1976.
 - 11) **Hamilton AM, Kohner EM**, et al: Experimental vein occlusion. *Proc of the Royal Society of Medicine* 67: 1045—1048, 1974.
 - 12) **Hamilton AM, Kohner EM** et al: Experimental retinal branch vein occlusion in rhesus monkeys. I. Clinical appearances. *Brit J Ophthalmol* 63: 377—387, 1979.
 - 13) **Hokley DJ, Tripathi RC, Ashton N**: Experimental retinal branch vein occlusion in the monkey. *Trans Ophthal Soc UK* 96: 202—209, 1976.
 - 14) **Coscas G, Sterkers M**: Occlusion Experimentale de Branches Veineuses Retiniennes par Photocoagulation au Laser a Argon chez le Singe. *Annales d'Oculistique Paris* 210: 919—936, 1977.
 - 15) **Danis RP, Wallow IHL**: Microvascular changes in experimental branch retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 94: 1213—1221, 1987.
 - 16) 一戸 敏他: 網膜血管閉塞症の新しいモデル—螢光化学血栓を利用した網膜血管閉塞法について. *日眼* 91: 670—682, 1987.
 - 17) 佐藤正明, 大島宣雄: 紫外線および螢光物質によって誘起される微小血管内血栓微小循環研究者のつどい. 第6回研究集会抄録集, 25, 1981.
 - 18) 佐藤正明, 大島宣雄: 微小血管内血小板血栓モデルの発生機序に関する基礎的検討. 第8回微小循環研究集会講演集, 19, 1983.
 - 19) **Sato M, Oshima N**: Platelet thrombus induced in vivo by filtered light and fluorescent dye in mesenteric microvessels of the rat. *Thrombosis Res* 35: 319—334, 1984.
 - 20) 南川美登里, 山本起義, 大熊 紘他: 実験的網膜静脈分枝閉塞症. 予報. *眼紀* 39: 1438—1443, 1988.
 - 21) **L'Esperance FA**: Clinical application of the organic dye laser. *Ophthalmology* 92: 1592—1600, 1985.
-