

## 第95回 日本眼科学会総会 特別講演

## 中心性漿液性脈絡網膜症の病因

吉岡久春

久留米大学医学部眼科学教室

## 要約

本研究の目的は中心性漿液性脈絡網膜症 (CSC) の病因を明らかにすることである。猿の実験的 CSC では、蛍光眼底血管造影により、網膜色素上皮剝離を除き、人眼 CSC にみられる蛍光漏出点の出現相の遅延、急性網膜色素上皮炎様、APMPPE 様、三角形症候群様、ドルーゼン様病巣および網膜色素上皮細胞機能失調病巣、また電顕により黄斑部脈絡膜新生血管の初発病変が見いだされたことから、猿の実験的 CSC は人眼 CSC のアニマルモデルであることが確認された。実験的 CSC にみられる蛍光漏出点を含む一連の網膜色素上皮細胞の変化は軽度の脈絡膜虚血によること、軽度の慢性あるいは再発性の脈絡膜虚血が黄斑部脈絡膜新生血管の発生に重要な役割を演じることが示唆された。交感神経受容体遮断薬 ( $\alpha$  遮断薬,  $\beta$  遮断薬) および交感神経節遮断薬の前投与が家兎の実験的 CSC の発生を抑制するかどうかを実験した結果、 $\alpha$  遮断薬の前処置で発症は完全に抑制され、 $\beta$  遮断薬、交感神経節遮断薬では不完全に抑制された。このことから本症の病因はストレスであり、交感神経緊張状態が本症の発生に重要な役割を演じることが確認された。(日眼会誌 95: 1181-1195, 1991)

キーワード: 中心性漿液性脈絡網膜症, 蛍光眼底血管造影, 脈絡膜新生血管, 交感神経遮断薬, ストレス

## The Etiology of Central Serous Chorioretinopathy

Hisaharu Yoshioka

*Department of Ophthalmology, Kurume University School of Medicine*

## Abstract

We found several fluorescein fundus angiographic findings of the retinal pigment epithelium in the experimental central serous chorioretinopathy (ECSC) i.e. ; the typical leaking spot (smoke-stack type or inkblot type), acute retinal pigment epitheliitis-like, APMPE-like, triangular syndrome-like, drusen-like lesions, and retinal pigment epithelium decompensation during the observations of the six months period in the same monkey. Immediately after onset of ECSC, we found that the typical leaking spot appeared after retinal venous filling phase or appeared in the margin of the choroidal filling delay. The leaking spot, acute retinal pigment epitheliitis-like, APMPE-like and drusen-like lesions spontaneously healed without scar formation and were related to the mild choroidal ischemia. These findings correspond to those seen in human central serous chorioretinopathy. As an initial change, choroidal neovascularization in the macula was also found in the eye with recurrent or

別刷請求先: 830 久留米市津福今町682-11 吉岡 久春

(平成3年7月15日受付, 受理)

Reprint requests to: Hisaharu Yoshioka, M.D.

682-11 Tsubukuima-machi, Kurume 830, Japan

(Received and accepted July 15, 1991)

chronic ECSC by electron microscopy. Considering the fluorescein fundus angiographic findings of this monkey, it was suggested that the recurrent or chronic, mild choroidal ischemia seems to play an important role in the development of the choroidal neovascularization. Therefore, we believe that the ECSC is an animal model of the human central serous chorioretinopathy. We also found that the development of ECSC produced by intravenous injection of the adrenalin in rabbits is completely suppressed by the pretreatment of  $\alpha$ -adrenergic receptor blocking agent and is incompletely suppressed by the pretreatment of  $\beta$  adrenergic receptor blocking agent and ganglionic blocking agent. These results strongly suggest that the stress plays an important role in the development of the central serous chorioretinopathy. (Acta Soc Ophthalmol Jpn 95: 1181-1195, 1991)

**Key words:** Central serous chorioretinopathy, Fluorescein fundus angiography, Choroidal neovascularization, Adrenergic receptor blocking agent, Stress

## I 緒 言

中心性漿液性脈絡網膜症(以下 CSC と略す)は、従来色々な名称で呼ばれてきたが、1866年 von Graefe<sup>1)</sup>の報告が最初で、我が国では、1898年浅山<sup>2)</sup>が報告し、1915年増田<sup>3)</sup>が詳細に記載している。

本症は日常しばしば遭遇する眼底疾患であるが、予後は一般に良好で、自然治癒の傾向を示す疾患のため、CSCの眼球を病理組織学的に検査する機会が甚だ少なく、いくつかの病理組織学的所見<sup>4)~7)</sup>についても、まちまちで、現在まで CSC の病因、さらに発生機序については、1866年最初の von Graefe の報告以来、100年以上たった現在、未だ不明と言わざるを得ない。従って本症の病因、さらに発生機序を明らかにするためには、どうしても本症のアニマルモデルを作ることが必要である。従来、このアニマルモデルとして、最初池田ら<sup>8)</sup>は家兎で、その後、われわれは家兎と猿を用い、それぞれアドレナリンの反復静注によって作られてきた。そして家兎<sup>9)10)</sup>および猿<sup>11)~16)</sup>では、前眼部、硝子体、視神経乳頭および網膜血管に異常がないこと、家兎では髄鞘翼の直下に、猿では黄斑部あるいは後極部に限局性網膜剝離を生ずるが、網膜出血、網膜白斑がないこと、円形増大型蛍光漏出点のほか、猿では噴出型蛍光漏出点の存在、さらに自然治癒過程を示すことなどを根拠に、家兎とくに猿の実験的 CSC は人眼 CSC のアニマルモデルであると考えた。

今回は、1) 猿の実験的 CSC が人眼 CSC のアニマルモデルであるという根拠を追加すること、2) 人眼 CSC の再発眼に見られることがある脈絡膜新生血管が猿の再発性 CSC 眼にも見いだされることがある電顕所見を示すこと、さらに、3) 実験的 CSC の発症抑制に関する実験成績を示し、本症の病因はストレスで

あることを明らかにするのが目的である。

## II 実験方法

### 1. 実験的 CSC の蛍光眼底血管造影および電顕所見

実験動物は3匹の成熟ニホンザル(雌、5歳、体重6kg)を用い、アドレナリン反復静注は、1日1回、同時刻に行った。投与量は最初の7回は、0.167mg/kg、8回から14回までは、0.33mg/kg、以後は0.5mg/kgに統一した。

随時、手持倒像検眼鏡にて眼底検査を行い、必要に応じて、カラー眼底撮影、蛍光眼底血管造影を行い、発症後も毎日アドレナリン静注、カラー眼底撮影および蛍光眼底血管造影を行って経過を詳細に観察した。

散瞳剤は1%アトロピンを用い、蛍光色素は10%フルオレセイン液0.5ml/kgを使用した。塩酸ケタミン溶液の筋注で全身麻酔下に検査した。2匹のサルは発症時のみ、残りの1匹のサルは発症後6カ月間観察し、治癒期を選んで眼球を電顕的に検査した。なお健康なサル1匹はコントロールとして黄斑部脈絡膜毛細血管を以下と同じ方法で電顕的に検査した。

透過電顕試料の作製は実験動物を全身麻酔下で開胸したのち、左心室より0.1Mリン酸緩衝2%グルタルアルデヒド-2.5%パラホルムアルデヒド混合液(pH 7.4)で灌流固定を行った。ついで眼球を摘出し、眼球を赤道部より前後に2分し、実体顕微鏡で黄斑部のみ切りだし、その試料は水冷した固定液中に2時間浸漬した。前固定した試料は0.1Mリン酸緩衝液(pH 7.4)で30分間洗浄し、同緩衝液中の2%オスミウム酸液中(pH 7.4)で水温下に1時間後固定した後、アセトン上昇系列で速やかに脱水、エポキシ樹脂に包埋後、MT-I型またはMT2B型超マイクロトームで



表 1 前処置薬に用いた薬物と作用機序

前処置薬	作用機序	投与方法	羽数(眼数)
無処置	(-)	(-)	6 (12)
フェントラミン 0.5mg/kg	$\alpha$ 遮断	皮下注	5 (10)
プロプラノロール 0.5mg/kg	$\beta$ 遮断	皮下注	5 (10)
ヘキサメトニウム (C <sub>6</sub> ) 25mg/kg	神経節遮断	皮下注	8 (16)

1~2 $\mu$  厚の連続切片とし、トルイジン青加温染色後、光学顕微鏡（以下光顕）下の観察で部位を選定、その隣接面を同超マイクロトームで超薄切片とし、クエン酸鉛と飽和酢酸ウランによる二重電子染色を施し、日立 H-500 型電子顕微鏡で観察した。

## 2. 実験的 CSC の発症抑制実験

成熟有色家兎を用い、アドレナリン 0.04mg/kg 静注 40 分前に交感神経遮断薬にて前処置し、アドレナリン静注後 30 分に眼底観察を行った。これを 1 日 1 回 10 日間毎日行った。発症の確認には、蛍光眼底血管造影および井浪式手持ち倒像検眼鏡にブルーフィルターを入れ観察する蛍光眼底観察とを行った。

前処置を用いない無処置の家兎は 6 羽 12 眼、 $\alpha$  遮断薬であるフェントラミン 0.5mg/kg を用いた 5 羽 10 眼、 $\beta$  遮断薬であるプロプラノロール 0.5mg/kg を用いた 5 羽 10 眼、神経節遮断薬であるヘキサメトニウム (C<sub>6</sub>) 25mg/kg を用いた 8 羽 16 眼で、投与方法はすべて皮下注射を行った (表 1)。

## III 結 果

### 1. 猿の実験的 CSC の蛍光眼底血管造影所見

発症時、図 1a は網膜静脈充盈相で、乳頭耳側に脈絡膜の充盈遅延部があり、図 1b 右はその上縁付近に 2 コ蛍光漏出点が出現、その後、図 1b の左の如く蛍光色素が上方にのびる定型的な噴出型を示す。又、すでに蛍光漏出し (円形増大型) 拡大した部分の直上上方に、図 1c の如く網膜静脈充盈相に 1 コ円形増大型蛍光漏出点が見られ、噴出型蛍光漏出点はこの円形増大型蛍光漏出点よりさらに遅れて出現していることが明らかである (矢印)。

同一猿を 6 カ月間経過観察できた例を示す。この猿はアドレナリン静注 34 日目に発症した。その時の蛍光眼底血管造影所見では、左眼の網膜動静脈相では蛍光漏出点は辛うじてみられ (図 2a)、網膜静脈充盈相で、

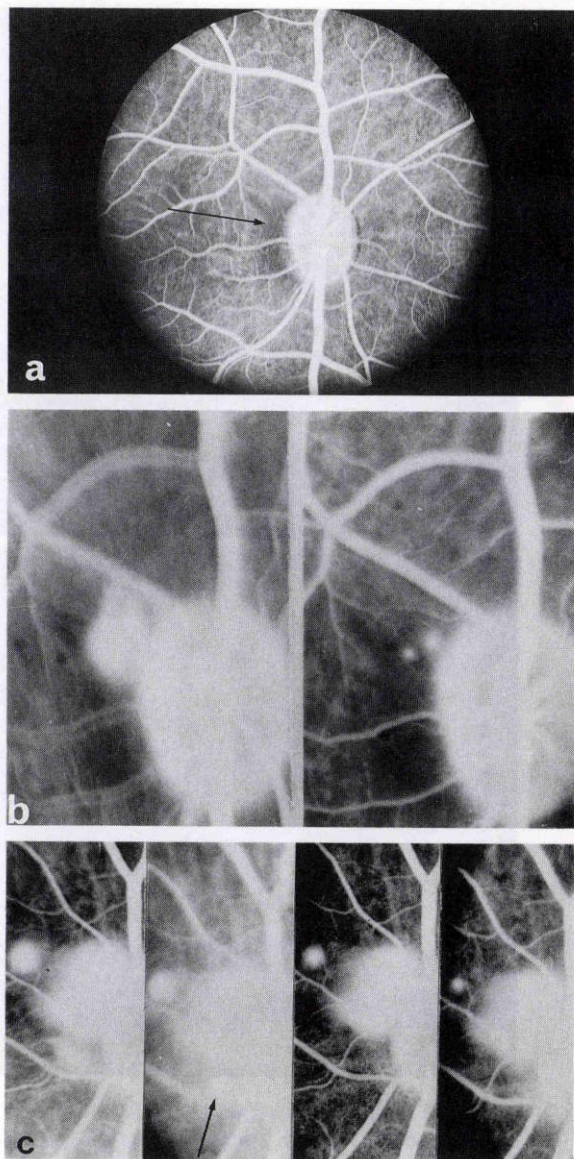


図 1 a: 網膜静脈充盈相、乳頭耳側の限局性脈絡膜充盈遅延 (矢印). b: 右. 脈絡膜充盈遅延部辺縁の蛍光漏出点の出現, 左. 噴出型漏出. c: 乳頭直上上に融合した蛍光漏出巢の直上上に円形漏出点が出現. 噴出型漏出点はさらに遅れ、矢印の部に出現。

耳側乳頭縁のすぐ耳側に 3 コ漏出点が見られ (図 2b)、網膜静脈相後期にさきの 3 コの漏出点のほか、乳頭黄斑間に多数の円形増大型漏出点が見られる (図 2c)。右眼は図 2d 如く、4 コ円形増大型蛍光漏出点が見られる。その翌日には、左眼の蛍光漏出点は乳頭耳側に 4 コと黄斑部内下方に 5 コと減少し、右眼は瘢痕なく完全に



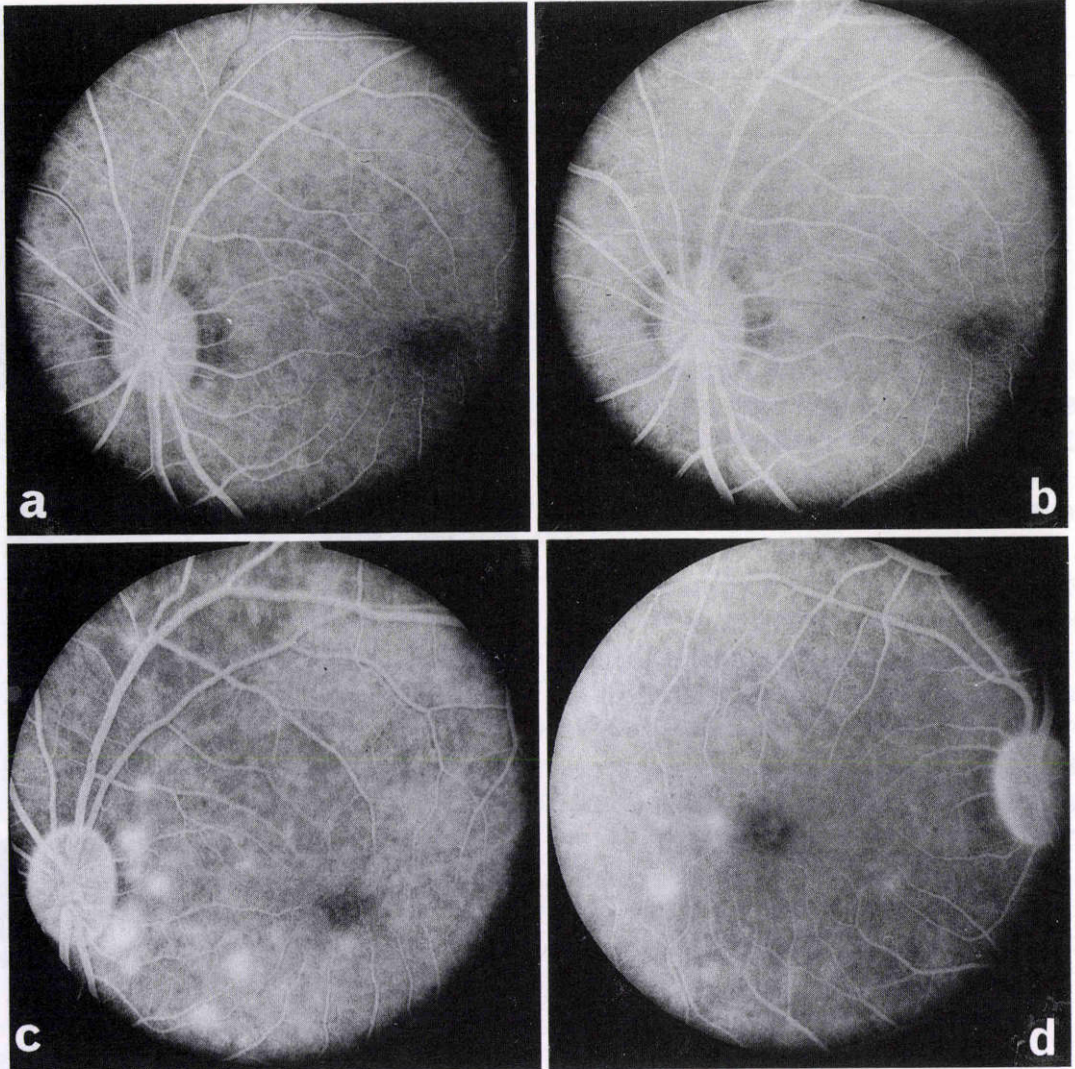


図2 a: 網膜動静脈相, 左眼乳頭耳側縁付近の2コ漏出点の出現. b: 網膜静脈充盈相までは, そのほかの部位に1コ漏出点がみられる. c: 網膜静脈相後期に多数の円形増大型漏出点の出現. d: 右眼黄斑部の4コの円形増大型漏出.

治癒している(図3a, b).

その3日後には, 図4a, bの如く左眼の乳頭下方と中心窩の内下方の3カ所に脈絡膜の背景蛍光がブロックされ, 時間の経過とともにその辺縁部より次第に淡い過蛍光を示し(図4c, d), 人眼にみられるAPMPPE様病巣に一致する. また, 乳頭, 黄斑間に点状過蛍光が網膜静脈相後期に7コみられる. この所見はドルーゼン様であるが, 蛍光出現が網膜動脈相でなく, 網膜静脈相後期に出現していることがドルーゼンの蛍光眼底所見と異なる.

その後4カ月は全く発症せず, 初回発症4カ月目に図5aの如く左中心窩の直内上方と内下方に円形増大型蛍光漏出を示し, 内上方のものは, すでに蛍光漏出により融合し, 造影後期で図5bの如く著明な蛍光漏出を示す. 右眼では図5c, dの如く乳頭の直外下方に1コ円形増大型蛍光漏出がみられる. 初回発症より5カ月目には, 図6aの如く, 左眼中心窩の直内上方に5~6コ, 中心が僅かに低蛍光を示す蛍光漏出がみられるほか, 図6a, bの如く黄斑部に中央が低蛍光, 辺縁が過蛍光を示すもの, また, 小円形過蛍光を示すもの



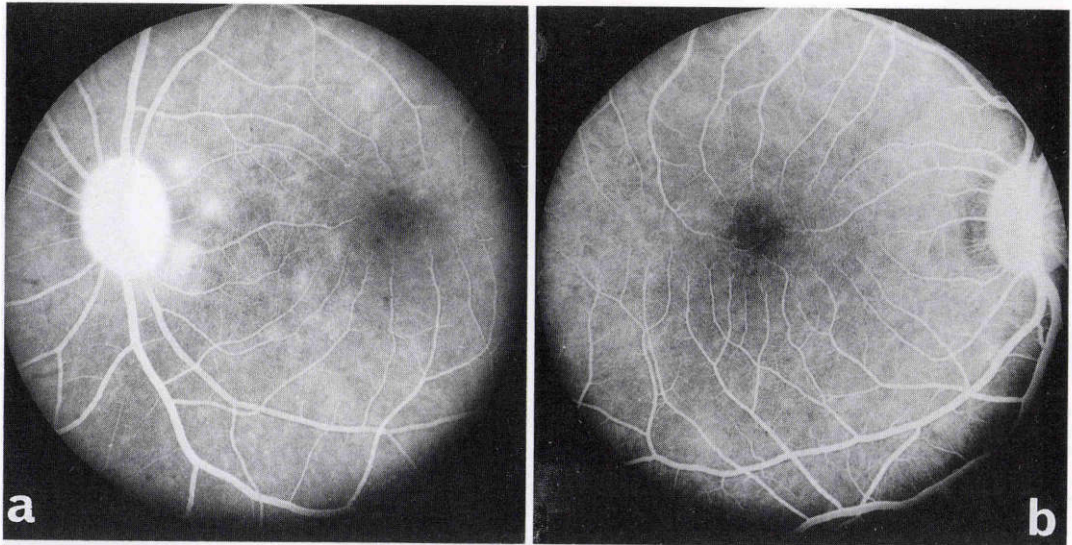


図3 図2の翌日の所見。  
a: 左眼の蛍光漏出点は減少し, b: 右眼では瘢痕なく完全に正常。

がみられ、急性網膜色素上皮炎様病巣を示している。造影後期には図 6c の如く、中心窩の直内上方のものから、著明な蛍光色素の漏出がみられる。右眼は図 6d の如く、中心窩から外側 midperiphery にかけ扇状に顆粒状の過蛍光を示し、その上縁付近に 5 コと乳頭の外下縁付近に円形増大型蛍光漏出がみられる。即ち、左眼は急性網膜色素上皮炎様病巣、右眼は脈絡膜三角形症候群様病巣に一致する。その翌日には、左眼は図 7 左の如く、乳頭黄斑間と黄斑部に痕跡的な点状の過蛍光を示す所見が散在してみられる。右眼は図 7 右の如く、乳頭耳側に 3 コ円形増大型蛍光漏出のほか、中心窩から外方に扇状に広がる過蛍光巣の上縁にみられた漏出点は痕跡的となっている。さらにこの 3 日後（初回発症 6 カ月）には図 8a, b の如く、左眼中心窩の内下方に円形増大型漏出点が多発し、造影後期図 8c の如く著明な蛍光漏出がみられるほか、乳頭外下縁に接する部に網膜色素上皮組織染の像がみられる（矢印）。右眼では図 8d の如く、中心窩のすぐ外側に 1 コ円形増大型漏出がみられる。その後この眼球を病理組織学的に電顕で観察した。

## 2. 再発性あるいは慢性の実験的 CSC の電顕所見

正常日本猿黄斑部脈絡膜毛細血管の所見としては図 9a の如く、ブルッフ膜側の脈絡膜毛細血管の内皮細胞が基底膜を破りブルッフ膜側にのびる発芽の像がみられる。図 9b~d は再発性あるいは慢性の実験的 CSC

眼にみられた脈絡膜毛細血管内皮細胞の発芽の所見で、基底膜を破り網膜色素上皮細胞側にのびている。発芽は 1 コのものと 2 コのものがある（図 9b, c）。図 9c は相隣接する 2 コの脈絡膜毛細血管の内皮細胞の肥大、activation がみられ、1 コの内皮細胞の尖端が今まさに基底膜を破っている。図 9d は相隣接する脈絡膜毛細血管内皮細胞が管腔を形成しながら、まさに基底膜を破る状態である。図 9e は図 9d の連続切片のつづきで、明らかに内皮細胞の尖端がその基底膜を破り、一部管腔を形成し、網膜色素上皮細胞側にのびている。この像は脈絡膜新生血管の初期像である。図 9f はこの脈絡膜新生血管の上部にみられた網膜色素上皮細胞の増殖像を示す。

## 3. 実験的 CSC の抑制効果

家兎にみられる実験的 CSC の眼底所見とその蛍光眼底所見は図 10 の如く、網膜浮腫の大きさは色々であった。表 2 は実験的 CSC に対する前処置薬の影響を示す。前処置を行わずアドレナリンのみ投与したものでは、100% 発症した。α 遮断薬の前処置により、発症は完全に抑制された。β 遮断薬および神経節遮断薬の前処置を行ったものでは、抑制効果は不完全で、発症率はそれぞれ 20%、13% であった。アドレナリンのみを投与したものと交感神経遮断薬、交感神経節遮断薬にて前処置したものとでは、いずれも危険率 0.5% 以下で有意差を認めた。表 3 は前処置に用いた薬物の直接



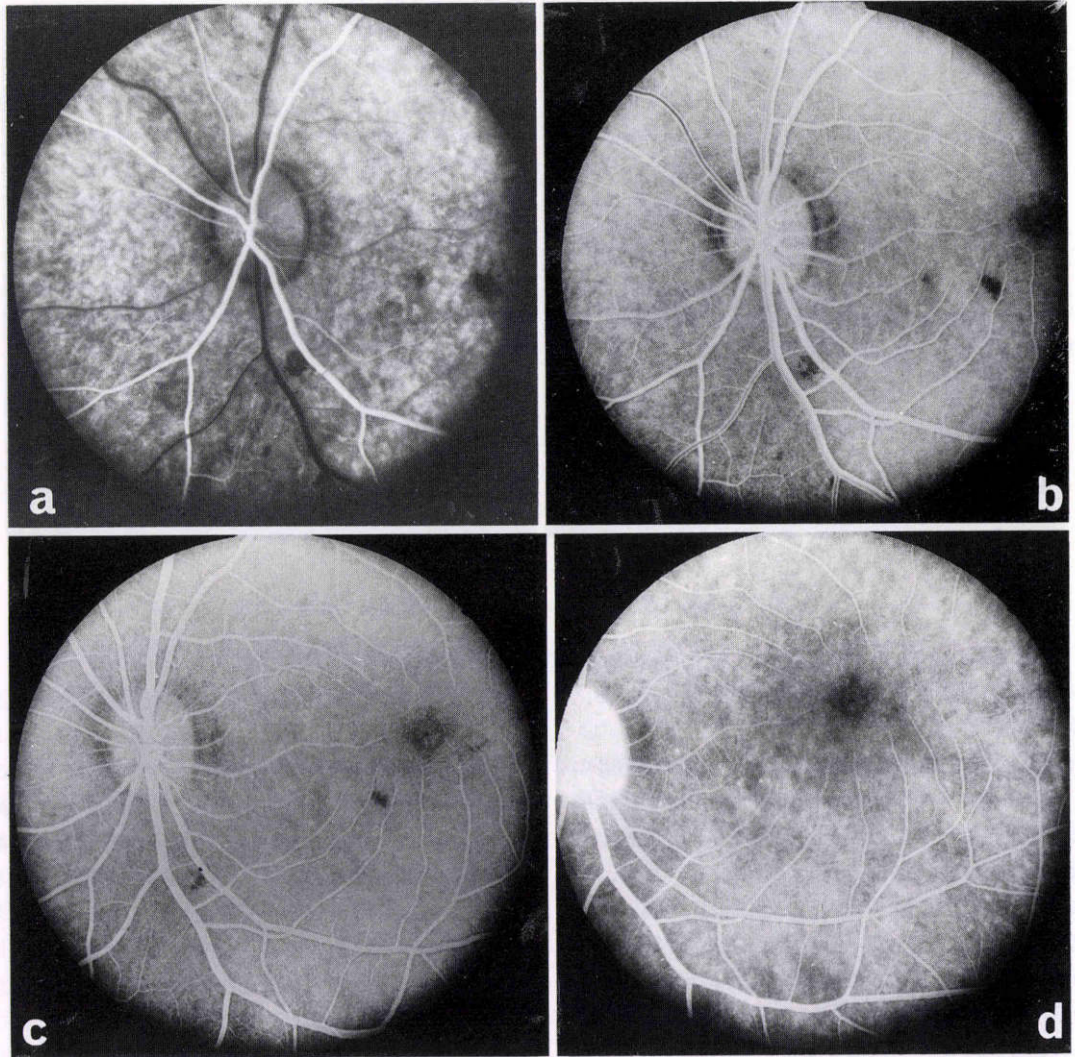


図4 図3の3日後の所見. a, b, c, 網膜静脈充盈相まで乳頭下方, 黄斑部内下縁付近に3-4脈絡膜の充盈欠損部があり, 後期にこの部は淡い過蛍光を示し, 乳頭黄斑間のドルーゼン様過蛍光点が見られる。(APMPPE様およびドルーゼン様病巣)

的な影響をみるために家兎に投与したもので, いずれの薬物も CSC は発症しなかった。

#### IV 考 按

##### 1. 実験的 CSC の蛍光眼底血管造影所見

人眼の CSC にみられる網膜色素上皮レベルからの蛍光漏出点の出現時期 (phase) は報告者により非常にまちまちである<sup>17)</sup>が, 発病からの期間と蛍光漏出点の出現 phase についてみると, 発病14日以内の例では蛍光漏出点の出現 phase が網膜静脈相後期に出現し, 脈

絡膜背景蛍光出現より遅れること<sup>17)</sup>, また噴出型漏出点の出現は円形増大型のそれより遅れること<sup>17)</sup>, 網膜色素上皮剝離もまた網膜動脈相に出現するもののほか, 網膜動脈相以降に過蛍光を示すものがあり, 後者にしばしば蛍光漏出点を伴うこと<sup>18)</sup>, さらにこれら蛍光漏出点および網膜色素上皮剝離のほか, 人眼 CSC では, 急性網膜色素上皮炎様病巣<sup>19)~22)</sup>, APMPPE 様病巣<sup>19)</sup>, 三角形症候群様病巣<sup>19)</sup>, ドルーゼン様病巣<sup>23)</sup>および網膜色素上皮細胞機能失調病巣<sup>24)25)</sup>など一連の網膜色素上皮細胞の変化がみられることなど



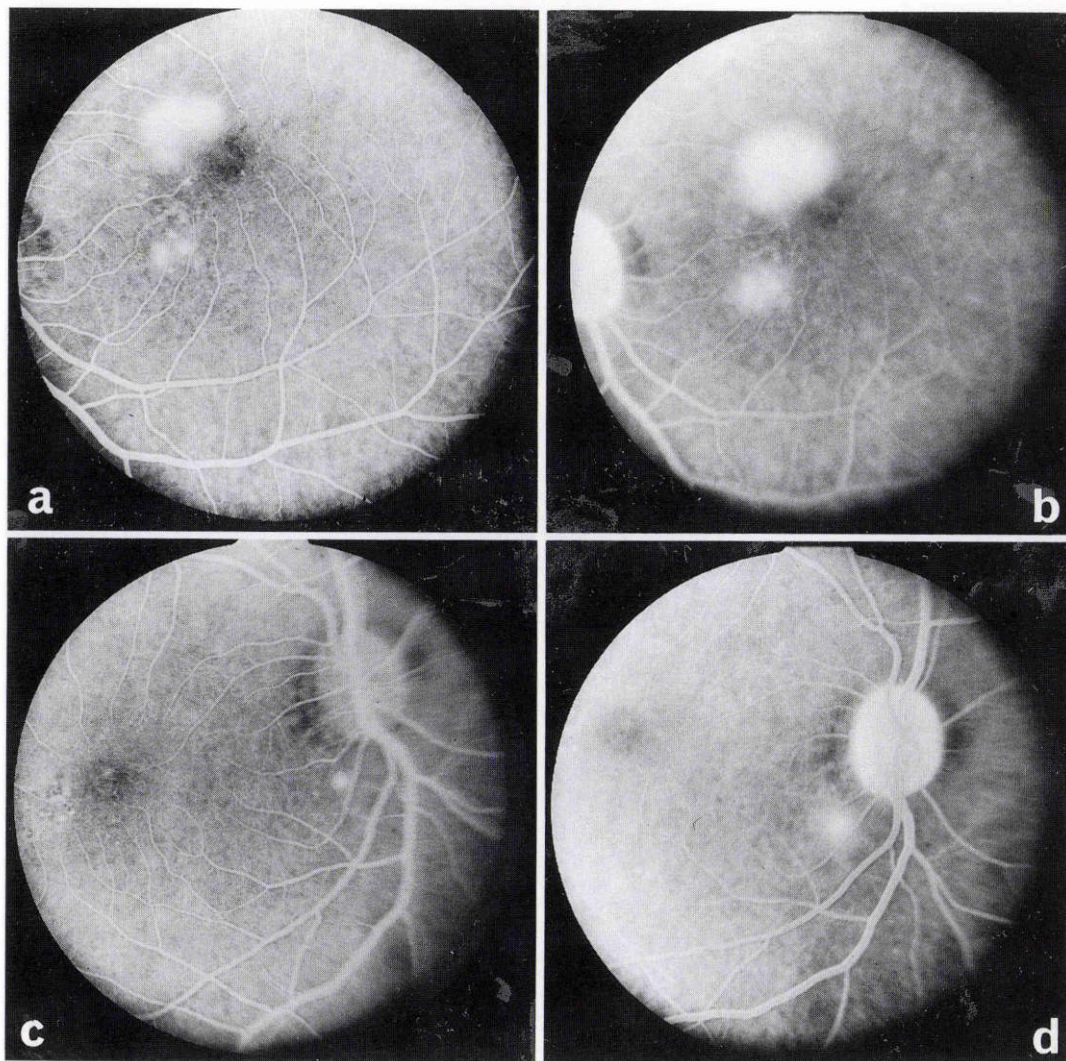


図5 初回発症後4カ月目の発症時所見

a, b: 左眼中心窩の直内上と直内下にみられた円形増大型漏出. c, d: 右眼, 乳頭の直外下に1コ円形増大型漏出点が見られる.

がわかってきた。したがって、網膜色素上皮レベルからの蛍光漏出点のほか上記一連の網膜色素上皮細胞の変化が猿の実験的CSCにみられるかどうか検討した結果、網膜色素上皮剝離を除き、人眼にみられる一連の網膜色素上皮細胞の変化を示す蛍光眼底血管造影所見がみられることを確認した。猿のCSCでは、網膜色素上皮剝離はみられなかったが、何故起こらないのか、その理由は不明で、今後の研究に待ちたい。

では、人眼および猿眼のCSCにみられる蛍光漏出点を含む、網膜色素上皮細胞にみられる一連の変化はど

うして起こるのか、この解明こそがCSCの病因および発生機序に重要な鍵と考える。

猿の実験的CSCにみられる蛍光漏出点の出現phaseが発症直後で網膜動静脈相以降であること、蛍光漏出点が限局性脈絡膜充盈遅延部の辺縁にみられることがあること、同一猿眼で漏出点のほか、経過中にAPMPPE様病巣、急性網膜色素上皮炎様病巣、脈絡膜三角形症候群様病巣および網膜色素上皮細胞機能失調病巣がみられ、しかもAPMPPE様病巣は限局性の脈絡膜充盈欠損部であることが明らかであること、急性



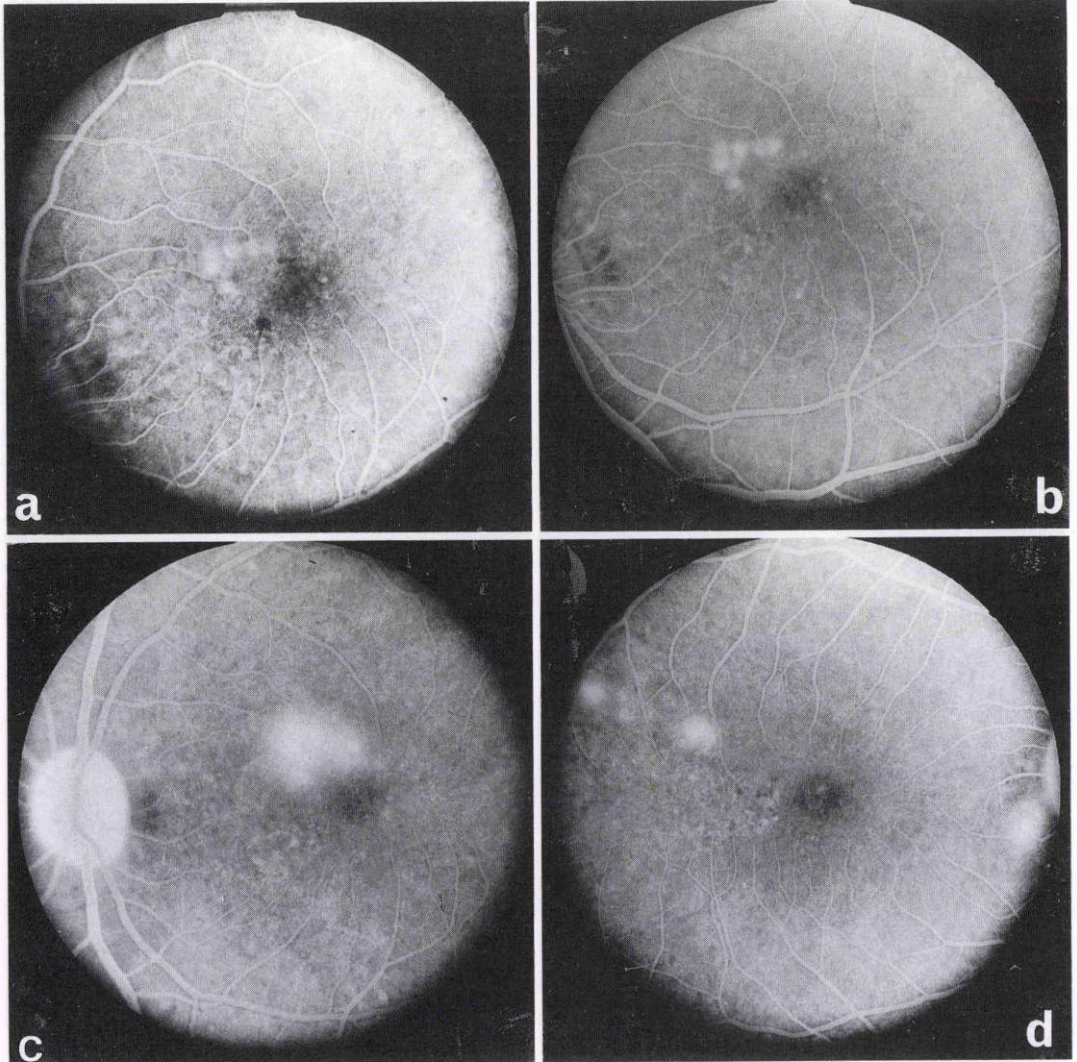


図6 初回発症後5ヵ月目の発症時所見

a: 左眼黄斑部内上縁付近に中央が低蛍光, 辺縁が過蛍光を示す急性網膜色素上皮炎様病巣. 時間と共にb, cの如く蛍光漏出がみられる. 黄斑部にドルーゼン様過蛍光点もある. 左眼はdの如く, 中心窩付近より外側に扇状顆粒状過蛍光, その上縁に円形増大型漏出点, 乳頭の直外下に1コ蛍光漏出点があり, 脈絡膜三角形症候群様病巣を示す.

網膜色素上皮炎様病巣はその中央が低蛍光で周囲が過蛍光を示し, さらに蛍光漏出点と同時に活動性病変としてみられること, APMPE 様病巣および急性網膜色素上皮炎様病変は癒痕を生ずることなしに治癒すること, 脈絡膜三角形症候群様病巣は直接脈絡膜の循環障害の像はみられなかったが, その蛍光眼底所見, 形, 位置およびその辺縁に蛍光漏出点を伴うことなどはすべて人眼 CSC にみられることがある所見と一致する.

猿の実験的 CSC の電顕所見で, 蛍光漏出点の網膜色素上皮細胞は変性, 脱落し, 漏出点以外の網膜色素上皮細胞にもいろいろな程度の変性像がかなりびまん性にしばしばみられること<sup>26)27)</sup>, しかも同時にその下部の脈絡膜毛細血管内皮細胞に色々な程度の変性像, 一部脱落, 欠損および毛細血管腔内にフィブリン, 血小板がみられること<sup>26)27)</sup>などを考慮すれば, 人眼及び猿の実験的 CSC の蛍光漏出点を含む一連の網膜色素上皮



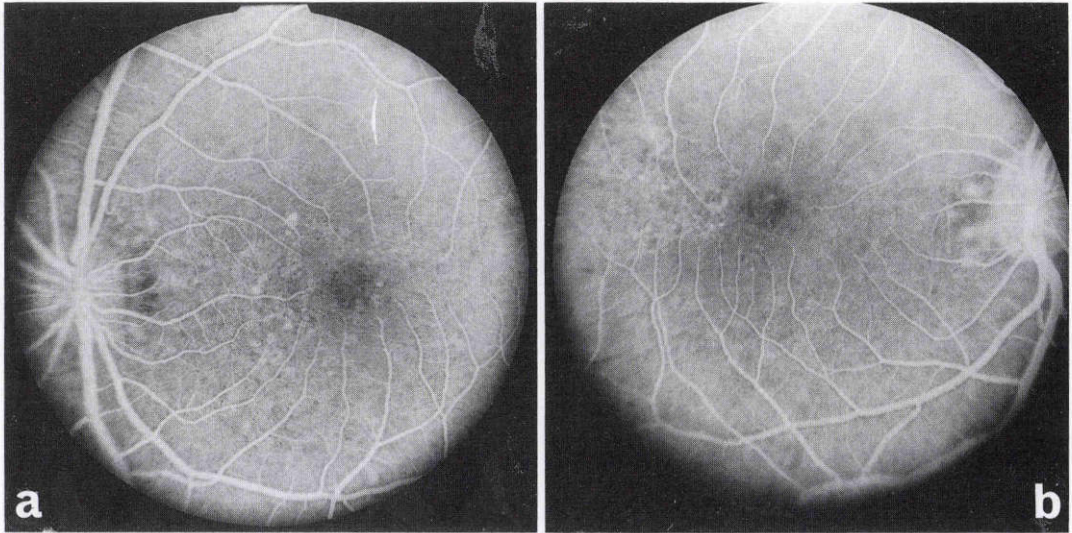


図 7 図 6 の翌日の所見

- a: 左眼乳頭黄斑間にドルーゼン様過蛍光点のみで急性網膜色素上皮炎様病巣は瘢痕なく治癒。  
 b: 右眼乳頭の直耳側の 3 コの漏出点と黄斑部外側の扇状顆粒状過蛍光巣。

細胞の変化は、軽度の脈絡膜虚血による続発性変化であることを強く暗示する。

## 2. 再発性あるいは慢性の実験的 CSC の電顕所見

人眼 CSC で、慢性あるいは再発性の症例に特異性脈絡膜新生血管が、さらに一眼に定型的 CSC、その他眼に特異性黄斑部脈絡膜新生血管がみられる症例をさきに報告した<sup>28)29)</sup>、人眼の CSC と特異性黄斑部脈絡膜新生血管とは臨床的に脈絡膜の虚血による二つの表現型であることを示した。さらに、外国でも同様の症例報告<sup>30)31)</sup>がみられる。したがって、猿の実験的 CSC 眼、特に慢性あるいは反復性の CSC 眼の黄斑部脈絡膜毛細血管からの新生血管の初発変化が見いだされる可能性が考えられるため、さきに猿の CSC 発症から 6 カ月間観察できた眼球について、電顕的に黄斑部脈絡膜毛細血管を観察した。

正常状態における脈絡膜毛細血管内皮細胞の発芽 (budding) の存在は、ヒヨコ<sup>32)</sup>、有色ラット<sup>33)</sup>、人眼<sup>34)35)</sup>などでわかっている。病的状態、例えば、ヒスタミンを予め処置したラット、ストレプトゾトシン糖尿病あるいは高血圧自然発症ラットで多発していることもわかっている<sup>32)</sup>。今回コントロールとした正常猿眼の黄斑部脈絡膜毛細血管内皮細胞にも、その発芽の存在を見いだした。

従来、新生血管の最初の形態学的変化は血管内皮細

胞の肥大あるいは activation と基底膜の限局性崩壊であり、この基底膜の断裂部を通して activate された内皮細胞が最初 pseudopods をのびし、造血管刺激の方向に移動するという<sup>36)</sup>。今回の猿眼にみられた 1 個の脈絡膜毛細血管内皮細胞が基底膜を破ってのびていても、正常猿眼でもみられることから、病的の判定は石橋ら<sup>37)38)</sup>に準じ、隣接する 2 個の脈絡膜毛細血管内皮細胞が接着部を伴い、一部 gap を形成し、基底膜を破りブルッフ膜側にのびる所見を新生血管の初期変化と考えた。

いずれにせよ、脈絡膜新生血管のみられた猿の蛍光眼底血管造影所見で、反復性、限局性の脈絡膜循環障害がみられたこと、および瘢痕を残さず治癒していることを考慮すれば、反復した軽度の脈絡膜虚血が脈絡膜毛細血管内皮細胞の移動、増殖、すなわち脈絡膜新生血管の初期変化を来たす因子であることが強く示唆された。さらに猿の実験的 CSC 眼に脈絡膜新生血管が見いだされた事実は CSC と黄斑部脈絡膜新生血管とは脈絡膜虚血による二つの表現型であることが動物実験的に裏付けられたものと信ずる。

## 3. 実験的 CSC の発症抑制

人眼 CSC が円形脱毛症、十二指腸潰瘍あるいは自律神経失調症に合併する例<sup>39)</sup>、本症発症前に精神的ストレスが 91% に見いだされること<sup>40)</sup>さらに type-A



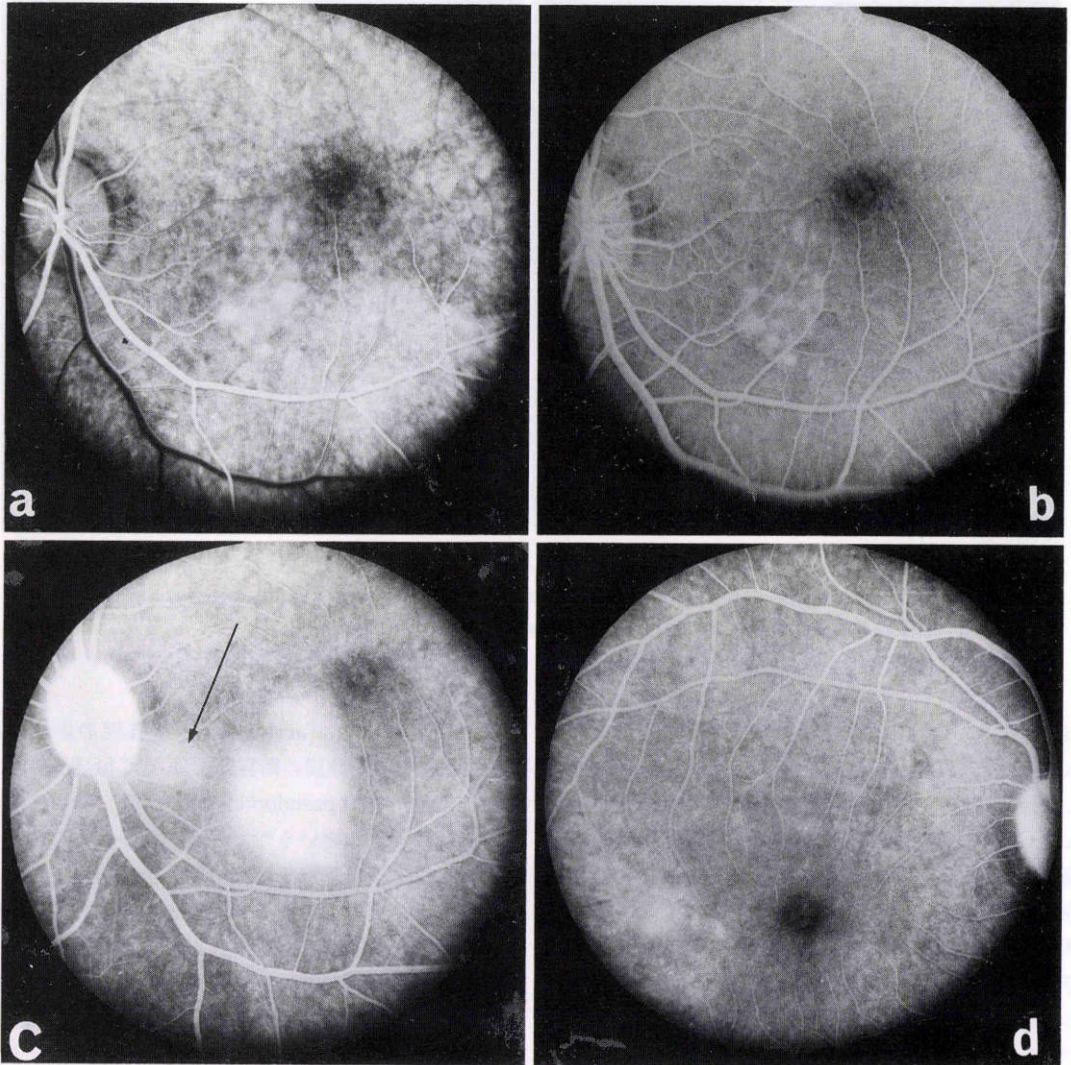


図8 図7の3日後(初回発症6ヵ月後)の所見

a: 網膜動脈相で黄斑部上縁より下方は全般に蜂窩様の過蛍光を示し, b: 網膜静脈充盈相で黄斑部内下方に円形増大型漏出点が多発, c: 時間が経つにつれ, 蛍光漏出が著明, 乳頭の直外下に網膜色素上皮の組織染の像(矢印)がみられる, d: 右眼黄斑部外縁付近の1コの蛍光漏出点.

behavior の者が本症になりやすい<sup>4)</sup>などから, 近年本症の病因としてストレスが注目されている.

本実験の目的は家兎の実験的 CSC に対し交感神経受容体遮断薬( $\alpha$  遮断薬,  $\beta$  遮断薬)および交感神経節遮断薬などの交感神経遮断薬の前投与が家兎の CSC の発症を抑制するかどうかを明らかにし, CSC の病因について, 薬理的に明らかにすることである.

この実験には, 猿でなく, 有色家兎を用いた理由は猿では, アドレナリン静注開始後, 発症するまでに最

低1ヵ月前後かかり, しかも数ヵ月アドレナリンを反復静注しても発症しないものもあり, 発症までの期間が一定せず, コントロールがとりにくいこと, 逆に家兎では, アドレナリン静注開始後10日以内にすべて発症し, 一定しているからである. 家兎は発症すると, 髄鞘翼の直下で好んでその両端の直下に限局性の網膜剝離を生ずる. この限局性網膜剝離はその大きさは色々で, 蛍光眼底血管造影所見はすべて円形増大型の蛍光漏出点を示す. そして大きい網膜剝離は蛍光漏出



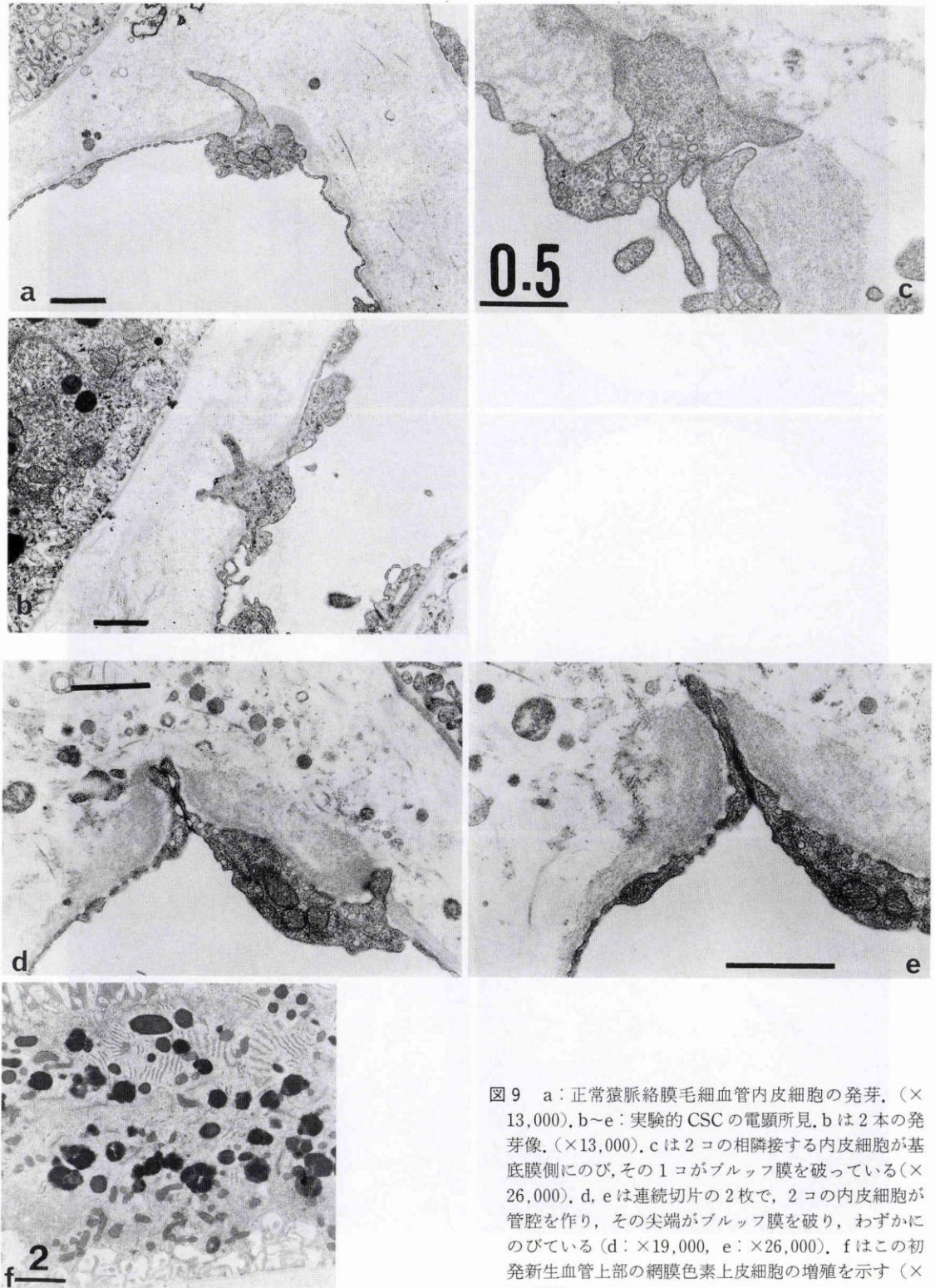


図 9 a: 正常猿脈絡膜毛細血管内皮細胞の発芽, ( $\times 13,000$ ). b~e: 実験的 CSC の電顕所見. b は 2 本の発芽像. ( $\times 13,000$ ). c は 2 コの相隣接する内皮細胞が基底膜側にのび, その 1 コがブルッフ膜を破っている ( $\times 26,000$ ). d, e は連続切片の 2 枚で, 2 コの内皮細胞が管腔を作り, その先端がブルッフ膜を破り, わずかにのびている (d:  $\times 19,000$ , e:  $\times 26,000$ ). f はこの初発新生血管上部の網膜色素上皮細胞の増殖を示す ( $\times 57,500$ ).



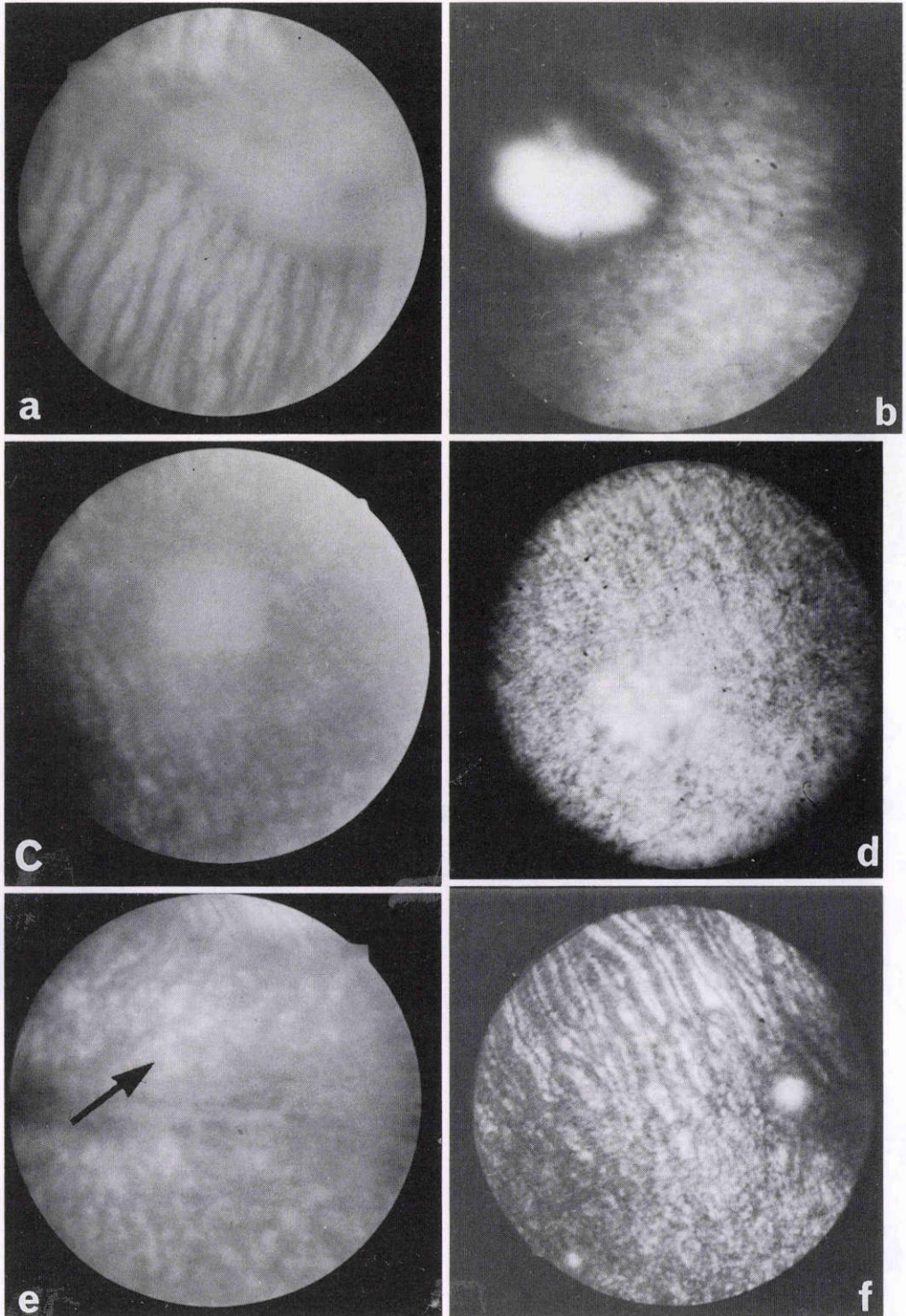


図10 家兎の実験的 CSC の眼底所見 (a, c, e) とその蛍光眼底所見 (b, d, f), 網膜の限局性網膜剝離はその大きさは色々で、すべて円形増大型蛍光漏出を示す。



表 2 実験的脈絡網膜症に対する前処置薬の影響

前処置 (皮下注)	アドレナリン 0.04mg/kg (静注)	眼数	脈絡網膜症の発症率(%)					
			0	20	40	60	80	100
(-)	(+)	12	100					
$\alpha$ 遮断薬	(+)	10	0 *					
$\beta$ 遮断薬	(+)	10	20 *      * p < 0.005					
神経節遮断薬	(+)	16	13 *					

表 3 前処置薬単独の作用

前処置薬	眼数	脈絡網膜症の発症率 (%)					
		0	20	40	60	80	100
生理食塩水 (静注)	6	0					
$\alpha$ 遮断薬	4	0					
$\beta$ 遮断薬	4	0					
神経節遮断薬	4	0					

点が多発し、小さいものでは1コみられる。

$\alpha$  遮断薬は神経一効果器（血管）の間を遮断するので、外から与えたアドレナリンは脈絡膜血管に作用せず、アドレナリンの  $\beta$  作用のために、心拍数増加、心収縮力増加、つまり心臓不安が起こり、この交感神経刺激が中枢に伝達され、さらに頸部交感神経節および副腎髄質より、それぞれノルアドレナリンおよびアドレナリンが分泌される。しかし  $\alpha$  遮断薬により、それらの交感神経刺激は脈絡膜の血管には反応しない。つまり、外から与えたアドレナリンもアドレナリンを投与したために起こる中枢を介した交感神経刺激も脈絡膜血管には全く作用せず、従って CSC の発症は完全に抑制されたものと考えられる。 $\beta$  遮断薬は主として心臓と中枢を遮断し、神経節遮断薬は頸部交感神経節と副腎内にある神経節を遮断する。これらより頸部交感神経節と副腎からの交感神経刺激はなくなると考えられる。しかし、外から与えたアドレナリンは脈絡膜血管に影響を与える。われわれの実験結果で、 $\beta$  遮断薬、神経節遮断薬で前処置した後、アドレナリンを投与したものは、有意に発症が抑制されており、発症にはス

トレッサーとして外から与えられたアドレナリンの直接的な薬理作用だけではなく、アドレナリンを投与したことによる中枢を介した頸部交感神経節および副腎からの内因的な交感神経刺激、つまりストレスが CSC の発症に強く関与していることがわかった。

次に血圧と CSC の発症との関係を見ると、家兎にアドレナリンを静注すると血圧は上昇する。しかし予め  $\alpha$  遮断薬を投与し、アドレナリンを静注すると血圧は下降する。また  $\beta$  遮断薬を予め投与して、アドレナリンを静注すると血圧は上昇することがわかっている<sup>42)</sup>。CSC の発症が  $\beta$  遮断薬前処置後アドレナリン静注で血圧が上昇するにもかかわらず、発症が20%に抑制されたことは、血圧上昇が CSC の発症に直接関係ないことを示唆するものと考えられる。さらに今回の実験結果から、未だ CSC に対する有効な薬剤がない現在、CSC にみられる再発の防止、時に臨床的に CSC に高血圧を伴う症例には、 $\alpha$  遮断薬の投与が有効である可能性が示唆された。

本論文の要旨は第95回日本眼科学会総会において発表した。



〈心をこめて〉

本研究に勇気と励ましを与えて頂いた三島濟一氏、水野勝義氏、塚原 勇氏、増田義哉氏に衷心より感謝の意を表します。

また、久留米大学医学部眼科学教室で本研究に協力頂き、汗を流してくれた遠藤泰彦、永吉寛治、杉田 隆、石橋理生、龍 元昭、阿久根秀樹、勝日康裕、小嶋嘉生、長崎比呂志、塩谷信行、杉田 新、久布白公子および岩城陽一の諸君に心からお礼を申し上げます。また貴重なデータを数多く提供してくれた多くの実験動物に対しても心から感謝致します。さらに本日ご出席頂いたすべての会員の皆様にも心をこめてお礼を申し上げます。

文 献

- 1) von Graefe A: Über zentrale rezidivierende Retinitis. Arch für Ophthalmol 12: 211—215, 1866.
- 2) 浅山郁次郎: 中心網膜炎に就て. 日眼会誌 2: 227—233, 1898.
- 3) 増田 隆: 中心性網脈絡膜炎に就て. 中央眼医 7: 123—152, 1915.
- 4) 生井 浩: 増田中心性網脈絡膜炎の病理. 臨眼 2: 145—147, 1948.
- 5) 上岡輝方: 中心性網脈絡膜炎(増田)の組織的所見に就いて. 日眼会誌 53: 222—226, 1949.
- 6) 盛 道之: 網膜色素上皮剝離に就いて(第2報) 一色素上皮剝離を伴う中心性網膜炎の病理組織所見. 臨眼 26: 259—264, 1972.
- 7) 生井 浩: 漿液性中心性網膜炎の病理. 眼紀 20: 1035—1042, 1969.
- 8) 池田一三, 古味敏彦, 中路 博, 他: 非特異眼反応の臨床的意義(漿液性中心性網脈絡膜炎について). 日眼会誌 60: 1261—1264, 1956.
- 9) 吉岡久春, 杉田 隆, 永吉寛治: アドレナリン静注による実験的網膜炎の蛍光眼底所見について(予報). 眼紀 21: 648—652, 1970.
- 10) 永吉寛治: アドレナリン静注による網脈絡膜症の実験的研究. 日眼会誌 75: 1720—1727, 1971.
- 11) 吉岡久春, 勝日康裕, 阿久根秀樹, 他: 実験的中心性漿液性脈絡網膜炎に関する研究. 蛍光眼底造影所見について. 日眼会誌 85: 760—770, 1981.
- 12) Yoshioka H, Katume Y, Akune H: Experimental central serous chorioretinopathy. I. Clinical findings. Jpn J Ophthalmol 25: 112—118, 1981.
- 13) 吉岡久春, 勝日康裕, 阿久根秀樹: 実験的中心性漿液性脈絡網膜炎に関する研究. 自然治癒過程とその組織像について. 日眼会誌 88: 819—828, 1984.
- 14) Yoshioka H, Katsume Y, Ishibashi R: Experimental central serous chorioretinopathy. II. Further clinical findings. The Kurume Med J 28: 189—196, 1981.
- 15) Yoshioka H, Katsume Y, Akune H: Experimental central serous chorioretinopathy in monkey eyes: Fluorescein angiographic findings. Ophthalmologica 185: 168—178, 1982.
- 16) Yoshioka H, Katume Y, Akune H, et al: Experimental central serous chorioretinopathy IV. Fluorescein angiography and electron microscopy during spontaneous healing process. The Kurume Med J 31: 89—99, 1984.
- 17) 吉岡久春, 石橋理生: 中心性漿液性脈絡網膜炎の蛍光漏出点と脈絡膜血腫との関係. あたらしい眼科 7: 457—459, 1990.
- 18) 吉岡久春: 中心性漿液性脈絡網膜炎に関する2, 3の知見. 眼紀 38: 42—56, 1987.
- 19) 吉岡久春, 小嶋嘉生: 特発性中心性漿液性脈絡網膜炎の蛍光眼底血管造影法所見. 臨眼 39: 165—170, 1985.
- 20) Deutman AF: Acute retinal pigment epitheliitis. Am J Ophthalmol 78: 571—578, 1974.
- 21) 吉岡久春, 杉田 隆, 沖田泰子, 他: 急性網膜色素上皮炎による漿液性円盤状黄斑部網膜剝離. 日眼会誌 83: 818—830, 1979.
- 22) Yoshioka H, Sugita T, Okita T, et al: Serous disciform macular retinal detachment secondary to acute retinal pigment epitheliitis. Jpn J Ophthalmol 24: 205—217, 1980.
- 23) 吉村長久, 林 倫子, 近藤武久: 中心性漿液性脈絡網膜炎の検討. 眼紀 33: 1025—1029, 1982.
- 24) Jalkh AE, Jaffour N, Avila P, et al: Retinal pigment epithelium decompensation. I. Clinical features and natural course. Ophthalmology 91: 1544—1548, 1984.
- 25) 久布白公子: 中心性漿液性脈絡網膜炎の長期経過観察. 眼紀 37: 1635—1644, 1986.
- 26) 吉岡久春, 勝日康裕: 実験的中心性漿液性脈絡網膜炎に関する研究. 組織学的所見について. 日眼会誌 86: 738—749, 1982.
- 27) Yoshioka H, Katsume Y: Experimental central serous chorioretinopathy. III. Ultrastructural findings. Jpn J Ophthalmol 26: 397—407, 1982.
- 28) 吉岡久春, 上田寿美子: 特発性中心性漿液性脈絡網膜炎と特発性黄斑部脈絡膜新生血管との関連性. 眼紀 39: 683—688, 1988.
- 29) 石橋理生, 吉岡久春: 特発性中心性漿液性脈絡網膜炎と特発性黄斑部脈絡膜新生血管との関連. 眼紀 40: 316—320, 1989.
- 30) Yannuzzi LA, Shakin JL, Fisher YL, et al: Peripheral retinal detachments and retinal pigment epithelial atrophic tracts secondary to central serous pigment epitheliopathy. Ophthalmol



- mology 91 : 1554—1572, 1984.
- 31) **Gomolin JES** : Choroidal neovascularization and central serous chorioretinopathy. *Can J Ophthalmol* 24 : 20—23, 1989.
  - 32) 松坂利彦 : 脈絡膜循環. 大阪, 厚生社, 210, 1986.
  - 33) **Orzalesi N, de Felice GP, Carta S** : Budding of choriocapillary endothelial cells in the normal pigmented rat. *Exp Eye Res* 46 : 105—109, 1988.
  - 34) 山本禎子, 山下英俊 : ヒト脈絡膜毛細血管内皮細胞の偽足様突起について. *日眼会誌* 93(抄録) : 171, 1989.
  - 35) **Yamamoto T, Yamashita H** : Pseudopodia of capillary endothelium in ocular tissues. *Jpn J Ophthalmol* 34 : 181—187, 1990.
  - 36) **Ausprunk DH, Folkman F** : Migration and proliferation of endothelial cells in preformed and newly formed blood vessels during tumor angiogenesis. *Microvas Res* 14 : 53—65, 1977.
  - 37) **Ishibashi T, Miller H, Orr G, et al** : Mechanisms of lumen formation : Morphologic observations on experimental subretinal neovascularization. In : *Ocular Circulation and neovascularization. Docum Ophthalmol Proce Series, 50*(BenEzra D, Ryan SJ, Glaser BM, Murphy RP, ed). Dordrecht, Martinus Nijhoff Dr W Junk Publishers, 437—438, 1987.
  - 38) **Ishibashi T, Miller H, Orr G, et al** : Morphologic observations on experimental subretinal neovascularization in the monkey. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 28 : 1116—1130, 1987.
  - 39) 吉岡久春, 阿部文英, 疋田直文, 他 : 円形脱毛症, 十二指腸潰瘍あるいは自律神経失調症を伴った中心性漿液性脈絡網膜症. *臨眼* 38 : 540—541, 1984.
  - 40) **Gelber GS, Schatz H** : Loss of vision due to central serous chorioretinopathy following psychological stress. *Am J Psychiatry* 144 : 46—50, 1987.
  - 41) **Yannuzzi LA** : Type-A behavior and central serous chorioretinopathy. *Retina* 7 : 111—130, 1987.
  - 42) 田中 潔 : 現代の薬理学, 第7版, 東京, 金原出版, 201, 1977.
-