

悪性高血圧自然発症ラット(M-SHRSP)における眼底変化

(1) M-SHRSP における高血圧眼底分類

浜 田 陽

富田林病院眼科

要 約

ヒトの本態性高血圧症のなかで悪性高血圧と診断されたものはその治療も難しく、またその時点で治療を行わなければ予後も悪い。この悪性高血圧症の眼底における網膜、脈絡膜血管の変化を検討するために、悪性高血圧自然発症ラット(M-SHRSP; 岡本ら, 1986)を用いてその眼底所見を検討した。このM-SHRSPは本態性高血圧症のモデル動物である脳卒中易発症性高血圧自然発症ラット(SHRSP)よりさらに早期に急激な血圧上昇を示し、無治療の場合は生後わずか13~15週齢で死亡した。M-SHRSPにおいては週齢と血圧上昇が進むにつれて網膜細動脈の狭細、口径不同、蛇行、網膜浮腫等の変化が進行し、これらの変化は可逆的な変化から非可逆的な変化へと進行した。このM-SHRSPは生後8週齢で血圧は220mmHgまでに上昇し、この時点で網膜細動脈は瀰漫性狭細を示していたが網膜血管からの蛍光色素の漏出は認められず、生後9週齢で網膜血管より蛍光漏出が始まり、眼底変化の進行とともに生後13週以降になって網膜全体が浮腫状を呈するとまもなく死亡した。これらM-SHRSPの眼底変化を今後降圧剤の効果判定に用いるために眼底の各変化をスコア化し、その各々の変化を正常血圧を示す段階を含めて4段階に分類した。次いでM-SHRSPの眼底においてスコア化された各項目についての各々の段階における高血圧性変化を比較検討した。さらに降圧時の眼底変化をこれらのスコアにて比較検討した。(日眼会誌 95:16-30, 1991)

キーワード：悪性高血圧，眼底分類，脳卒中易発症性高血圧自然発症ラット(SHRSP)，M-SHRSP，網膜細動脈

Ophthalmological Study on the M-strain of Stroke-prone Spontaneously Hypertensive Rat (M-SHRSP)

(1) Classification of Hypertensive Fundus Changes in M-SHRSP.

Yoh Hamada

Eye Clinic, Tondabayashi Hospital

Abstract

To differentiate the functional changes from the organic changes in malignant hypertension, the author studied the changes in the blood vessel of ocular fundus by ophthalmoscopic and histopathological methods using malignant strain of stroke-prone spontaneously hypertensive rat (M-SHRSP; Okamoto, K et al., 1986), an animal model of human juvenile malignant hypertension, in which the systolic blood pressure elevates rapidly with age and death appears by the 15th month of

別刷請求先：584 富田林市向場台1-3-36 大阪府済生会富田林病院眼科 浜田 陽

(平成元年12月20日受付，平成2年4月20日改訂受理)

Reprint requests to: Yoh Hamada, M.D.

1-3-36 Kouyoudai, Tondabayashi-shi, Osaka 584, Japan.

(Received December 20, 1989 and accepted in revised form April 20, 1990)

life, if they are untreated. Fundus changes progressed with age and duration of hypertension and they altered from functional changes to organic ones. In M-SHRSPs with age of 8 weeks, systolic blood pressure was 220mmHg or more and retinal arterioles showed generalised narrowing but no dye leakage was recognized by fluorescein angiography (FAG). Dye leakage was observed on the 9th week of age. Death of M-SHRSP appeared, after the 13th week of age, coincidentally with appearance of wide retinal edema. Papilledema appeared often in this period. Little histological change was found in the retinal arterioles in spite of severe and marked ophthalmoscopic changes. No feature of angione-crosis was observed in the retina while it was recognized in choroidal arteriole with thrombosis.

The fundus changes in M-SHRSP were ophthalmoscopically classified by using scores as following. Grade 0: normal fundi, Grade I (score 1): slight generalized narrowing, caliber irregularity and tortuosity of the retinal arterioles, slight retinal edema and choroidal changes. Grade II (score 2): moderate generalised narrowing, caliber irregularity, tortuosity of the retinal arterioles, moderate retinal edema and choroidal ischemia. Grade III (score 3): marked narrowing, rosary-like caliber irregularity of the retinal arterioles, advanced retinal edema, and palor of optic disc and whole retina with choroidal ischemia. It seems that this scoring of ophthalmoscopic changes may be useful for evaluating the efficacy of hypotensive drugs. (Acta Soc Ophthalmol Jpn 95: 16-30, 1991)

Key words: Malignant hypertension, Fundus classification, SHRSP, M-SHRSP, Retinal arterioles

I 緒 言

悪性高血圧症は急激に著明な血圧上昇を示し、主要臓器における細小動脈の循環不全や微小循環障害をおこす。その眼底に Keith-Wagener (K-W)²⁾ IIIからIV群の所見を認めたとき、悪性高血圧症の診断が確定する。高血圧性眼底病変は Keith-Wagener 分類²⁾と Scheie 分類³⁾が代表的なものとされているが、その各々の目的とするところが異なっており、またこれらの分類における眼底変化とその組織病理学的変化と直接対比させることは難しい。さらに網膜細動脈の狭細や蛇行といった基本的な問題においても検眼鏡的な所見を組織病理学的な裏付けのもとに対比させることはできなかった。本態性高血圧症のモデル動物である高血圧自然発症ラット (SHR) が1962年、岡本ら⁴⁾⁵⁾によって初めて報告されて以来、代を重ねることにより、1975年には250mmHg以上もの高血圧を発症し、その90%以上に脳卒中病変を発症する脳卒中易発症性高血圧自然発症ラット (SHRSP) が分離された⁶⁾。そして1986年、岡本らは SHRSP よりさらに若年期より重症高血圧を発症し、短期間の経過をとって死亡する悪性高血圧自然発症ラット malignant or precocious SHRSP (M-SHRSP) の系を確立した¹⁾。この M-SHRSP は若年性悪性高血圧症のモデルとしては現在のところ最適な実験動物と考えられるが、この M-SHRSP はその眼底においても悪性高血圧症における変化を示すモデル

動物として最適のものと思われる。今回、私は初めてこの M-SHRSP をもちいて、その眼底の変化を経過観察するとともに網膜血管、脈絡膜血管の変化を無麻酔下の高血圧状態と、薬物等で高血圧状態より血圧を下降させた時の状態とを眼底写真ならびに、蛍光眼底写真撮影をおこなって比較した。そして M-SHRSP の重症高血圧における網膜血管、脈絡膜血管の機能的変化や器質的変化および可逆的変化や非可逆的変化について検討した。また今後使用していく降圧剤の効果判定のために眼底の各変化を4段階に分類してスコア化し、血圧が下降した時の眼底変化をこれらの分類したスコアを用いて比較検討したので報告する。

II 方 法

実験動物として M-SHRSP を用い、対照ラットとしては Wistar Kyoto rat (WKY) を使用した。これらの実験動物は、室温 $22 \pm 2^\circ\text{C}$ 、湿度50~70%の条件下で飼育された。血圧は tail-pulse pick-up method で測定した。血圧測定、眼底写真撮影および蛍光眼底写真の撮影はすべて無麻酔下に行った。無処置、無投薬の20匹の M-SHRSP の経過観察から始まり各種血圧降圧剤投与群を含め自然死に至るまで1~2週ごとに血圧、眼底の経過観察が続けられ、その度ごとに眼底写真を撮影した。眼底写真フィルムは Fujichrome color slides ISO 100 を使用し、蛍光眼底写真フィルムは Kodak Tri X pan 400 を使用した。蛍光眼底写真に関

しては0.05ccの10%フルオレセインナトリウムを尾静脈より注射して撮影したがM-SHRSPの場合は尾静脈に蛍光液の静注を3回以上行くと尾部に壊死・脱落をおこし、血圧が計れなくなることがあるため通常3回以上は行わなかった。そのようなラットに対しては蛍光眼底撮影は中止し、眼底写真のみで観察を続行した。今回使用されたM-SHRSPは200匹である。M-SHRSPにおける各種薬剤使用下の血圧の経過ならびに長期使用下の血圧に対する薬剤効果の検討は岡本、太田ら⁷⁾により報告されたとおりである。降圧剤の種類は一定時期以降(9週齢から13週齢)よりヒドララジン、Ca拮抗剤、ACE阻害剤、 β 遮断剤等が使用され、以後長期に継続して投薬された。眼底変化は投薬後短期間ならびに長期の永続的血圧下降のもとに自然死に至るまで観察された⁷⁾。今回の実験ではこれら200匹のM-SHRSPの眼底変化を眼底写真をもとにして検索し、そのうちの無処置の雄のM-SHRSPを生後8週より1週間ごとに血圧を測定し、その後コーワ手持ち眼底カメラにて眼底撮影、あるいは蛍光眼底撮影を行った。血圧下降時の眼底変化を観察するためにはM-SHRSPにおいて、上記降圧剤を用いて血圧を下降させた時の状態で眼底写真を撮影して観察を行った。各週齢の眼底所見については、1) 網膜細動脈狭細(generalised narrowing); 網膜細動脈口径比A/Vとして記載、2) 口径不同(irregularity in caliber)、3) 網膜血行の蛇行(tortuosity)、4) 網膜浮腫(retinal edema)、5) 脈絡膜血管(choroidal changes)、6) 網膜出血(retinal hemorrhage)、7) 視神経乳頭浮腫(papilledema)、8) 蛍光眼底撮影下における眼底変化について検索し、1)~5)の所見については各所見の程度を4段階に分類スコア化して検討した。降圧剤を使用せずに自然経過を観察した各週齢のラットはその後屠殺して、パラフィン切片標本にて網膜ならびに脈絡膜の変化を観察した。それらの結果は筑後らが報告したとおりである⁸⁾。

III 結 果

今回使用した対照のWKY、M-SHRSPの無麻酔の血圧の推移を図1に示す。雄のM-SHRSPでは生後8週齢で全例がすでに血圧220mmHg以上を示しており、生後10週齢では250mmHgあるいはそれ以上を示した。生後10週齢以降より凶暴発作や卒中症状あるいは四肢麻痺などをおこすようになり雄では生後13週から15週齢のあいだに死亡した。今回、組織病変を検索

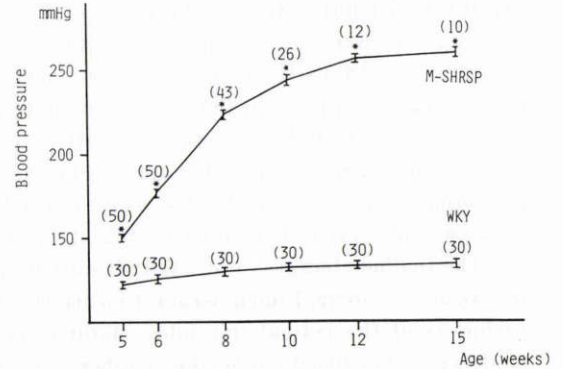


図1 雄性M-SHRPSとWKYの血圧の変化
 血圧値：平均値±SE 括弧内の数字は匹数
 * WKYに対する有意差(P<0.05)

できた生後8週齢の雄と雌、ならびに9週齢、15週齢の雄のM-SHRSPの血圧、ならびに眼底における変化を表1、表2、表3に示す。

1. 網膜細動脈狭細；(網膜細動脈口径比A/V)

M-SHRSPの眼底所見では生後8週ですでに網膜細動脈は狭細を示していたが、ソーセージ様の分節化の変化は、まだほとんど観察することはできなかった。そしてこの分節化をおこしていない瀰漫性細動脈狭細の状態では蛍光眼底写真の検索でも、網膜細動脈からの蛍光色素の漏出は認められなかった(表1)。さらに週数を経るに従い、網膜細動脈の狭細が進行し、細動脈口径比(A/V)が1/3以下になるとあたかも細動脈が糸のように細く見えるのが観察された。なお、この網膜細動脈の瀰漫性狭細の状態のもとで血圧を下げるると細動脈の狭細は改善した。M-SHRSPの場合には網膜細動脈には高血圧による狭細が観察されたが網膜細動脈には口径の変化がほとんどなく、網膜細動脈の狭細は網膜細動脈口径比A/Vで示した。M-SHRSPの眼底変化の経過を観察していて、網膜細動脈の口径不同の変化がでてくるとその細動脈より末梢部が拡張してくるものが認められたので、これらの細動脈の口径は狭窄部と膨大部のほぼ平均したところで値を求めて計算した。

2. 口径不同

生後9週齢から10週齢にかけて網膜細動脈の口径不同ならびに分節化が認められるようになると、蛍光眼底撮影下においてはその網膜細動脈の分節部より蛍光液が漏出してきてるのが観察された。生後9週のM-SHRSPの雄17匹の蛍光眼底写真を検索してみると9

表 1 8 週齢 M-SHRSP の血圧ならびに眼底変化(程度分類は表 4 参照)

ラット番号	性別	週齢	血圧 mmHg	A/V 比	狭細化	口径不同	脈絡膜*	蛍光漏出	蛇行	浮腫
1.	f	8W	198	0.55	1	1	1	—	1	1
2.	f	8W	208	0.48	2	1	1	—	2	1
3.	m	8W	225	0.50	2	1	1	—	2	1
4.	m	8W	230	0.54	1	1	1	—	1	0
5.	f	8W	205	0.52	1	1	1	—	1	0
6.	f	8W	208	0.73	1	1	1	—	1	0
7.	f	8W	206	0.71	1	1	1	—	1	0

*脈絡膜血管の変化(表 4 参照)

表 2 9 週齢 M-SHRSP の血圧ならびに眼底変化(程度分類は表 4 参照)

ラット番号	性別	週齢	血圧 mmHg	A/V 比	狭細化	口径不同	脈絡膜*	蛍光漏出	蛇行	浮腫
1.	m	9W	250	0.35	2	2	1	+	1	1
2.	m	9W	250	0.42	2	1	2	+	1	1
3.	m	9W	230	0.47	2	1	1	+	1	1
4.	m	9W	232	0.56	1	1	2	+	1	2
5.	m	9W	230	0.55	1	1	2	+	1	1
6.	m	9W	238	0.41	2	1	2	+	1	1
7.	m	9W	240	0.44	2	1	1	+	1	1
8.	m	9W	240	0.52	1	1	2	+	1	1
9.	m	9W	236	0.48	2	2	1	+	1	1
10.	m	9W	236	0.46	2	1	2	+	1	2
11.	m	9W	232	0.40	2	2	2	+	1	2
12.	m	9W	232	0.42	2	1	1	—	1	1
13.	m	9W	231	0.44	2	1	1	—	1	1
14.	m	9W	202	0.48	2	1	1	+	1	1
15.	m	9W	280	0.48	2	1	2	—	1	1
16.	m	9W	238	0.52	1	1	2	+	2	1
17.	m	9W	230	0.54	1	1	1	+	1	1

*脈絡膜血管の変化(表 4 参照)

表 3 15 週齢 M-SHRSP の血圧ならびに眼底変化(程度分類は表 4 参照)

ラット番号	性別	週齢	血圧 mmHg	A/V 比	狭細化	口径不同	脈絡膜*	蛍光漏出	蛇行	浮腫	出血
1.	m	15W	270	0.37	2	2	3	#	3	3	+
2.	m	15W	270	0.25	3	2	3	#	2	3	—
3.	m	15W	265	0.30	3	3	3	#	3	3	+
4.	m	15W	265	0.27	3	3	2	#	3	2	—
5.	m	15W	260	0.29	3	3	3	#	3	3	—
6.	m	15W	260	0.34	2	3	3	#	3	3	—
7.	m	15W	255	0.28	3	3	3	#	3	3	+
8.	m	15W	250	0.33	3	3	2	#	3	2	—
9.	m	15W	250	0.30	3	2	2	+	2	2	+
10.	m	15W	250	0.50	2	2	3	+	2	2	—
11.	m	15W	220	0.27	3	3	3	#	3	2	+

*脈絡膜血管の変化(表 4 参照)

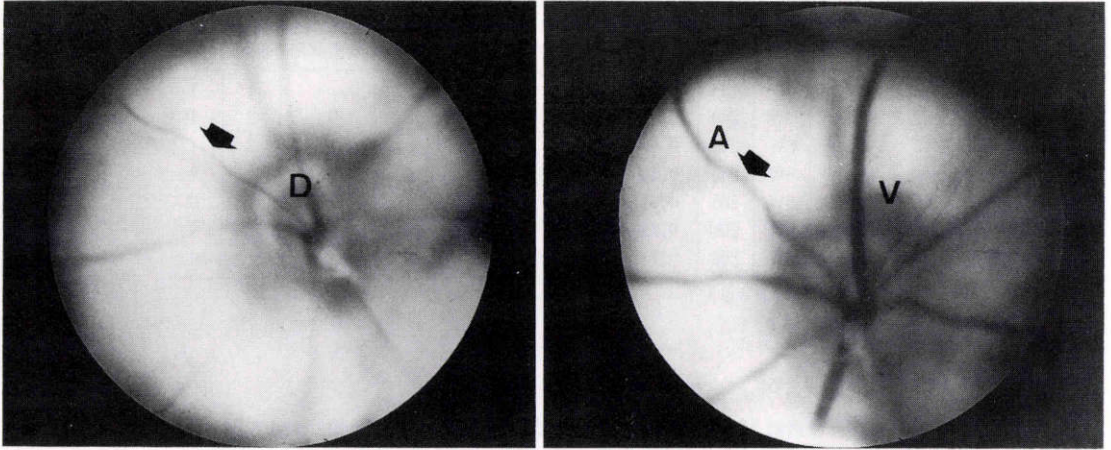


図2 左：M-SHRSP 生後10週齢，無麻酔下血圧265mmHg，D：視神経乳頭，A：網膜細動脈，V：網膜細静脈。（眼底分類スコア：細動脈狭窄2，口径不同2，脈絡膜血管3，網膜浮腫3，網膜細動脈蛇行3），右：脳卒中発作直後，血圧は100mmHg以下に下降し，矢印Aの細動脈は拡張している。（眼底分類スコア：細動脈狭細0，口径不同1，脈絡膜血管2，網膜浮腫1，網膜細動脈蛇行1）

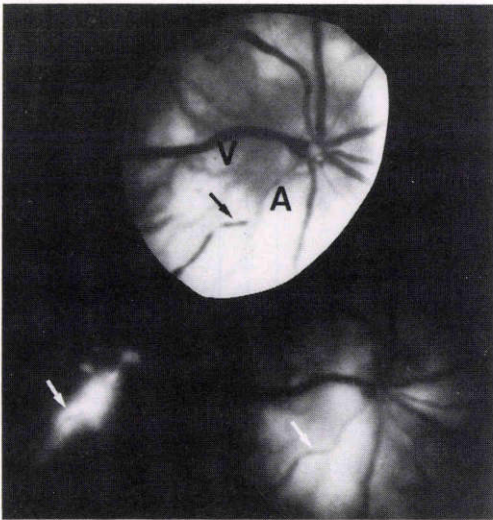


図3 上：M-SHRSP，生後15週齢，無麻酔下血圧220mmHg，眼底写真，矢印Aの網膜細動脈はソーセージ様の口径不同を示す，左下：蛍光眼底初期にはAの口径不同を示した細動脈壁より著明な蛍光漏出を認める，右下：蛍光眼底後期には蛍光漏出により周辺部へと網膜浮腫が進行してゆく。（眼底分類スコア：細動脈狭細3，口径不同2，脈絡膜血管2，網膜浮腫2，網膜細動脈蛇行2）

週齢では網膜血管からの蛍光漏出は17匹中15匹にみられた(表2)。網膜細動脈の口径不同は細動脈の狭細に

伴い，限局性狭細からソーセージ様の分節状狭細を示すようになり最後には念珠様あるいは数珠玉状を呈するものが認められた。このソーセージ様の分節化あるいは念珠様を示す網膜細動脈においては蛍光眼底写真では蛍光色素の漏出が認められたが，このような状態下においても血圧を下降させるとこれらの細動脈の変化は改善するのが認められた(図2, 3, 4)。

3. 蛇行

網膜細動脈のなかで生後9週齢をすぎると網膜細動脈が蛇行してくるものが認められ(図5)，さらに後期の13週以降になると蛇行が直線化し，糸のように狭細化するとともに念珠様あるいは数珠玉状に変化する血管が認められた。また，これらの蛇行している網膜細動脈も血圧を下げると，細動脈の狭細が改善するとともに蛇行も直線化するのが観察された(図5)。この蛇行して分節化をおこしている細動脈からは蛍光眼底写真で血管壁よりの漏出が認められたが光頭による観察においてはとくに変化は認められなかった。トリプシン消化網膜伸展標本においても網膜細動脈の漏出部がPAS染色で濃染するのは認められたが，蛇行部における局所の組織変化の差異は認められなかった。

4. 網膜浮腫

対照の正常血圧を示すWKYの網膜は透明で脈絡膜血管も周辺部にいたるまでよく観察することができたが，M-SHRSPのほうは生後9週を過ぎるころより

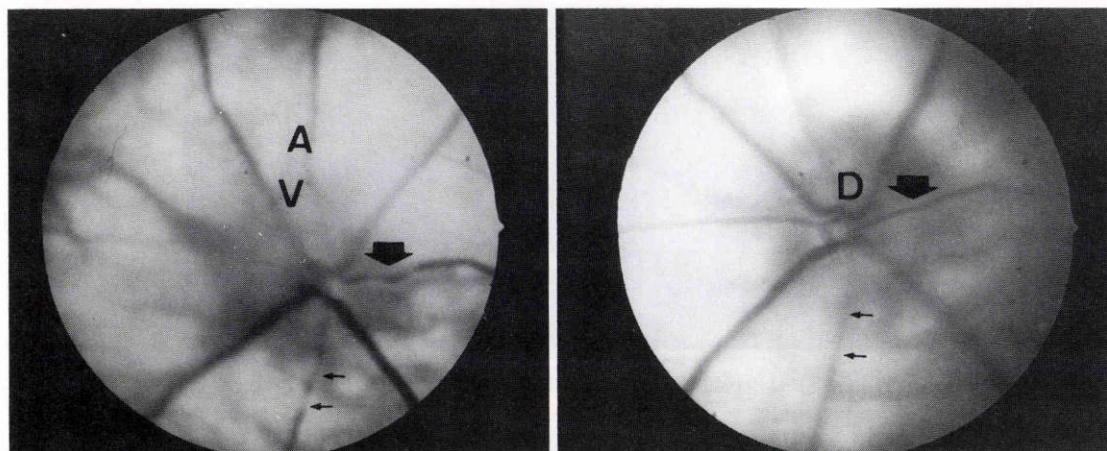


図4 左：M-SHRSP, 生後13週齢, 無麻酔下血圧245mmHg, A：網膜細動脈, V：網膜細静脈, D：視神経乳頭. 小矢印は網膜細動脈の数珠玉状変化を示し, 大矢印は口径不同を示す. (眼底分類スコア：細動脈狭細2, 口径不同3, 脈絡膜血管2, 網膜浮腫2, 網膜細動脈蛇行2). 右：降圧剤投与 (Ca拮抗剤) 約2時間後に血圧は105mmHgに下降し, 網膜細動脈の数珠玉状変化, 口径不同は改善している. (眼底分類スコア：細動脈狭細0, 口径不同0, 脈絡膜血管2, 網膜浮腫1, 網膜細動脈蛇行0)

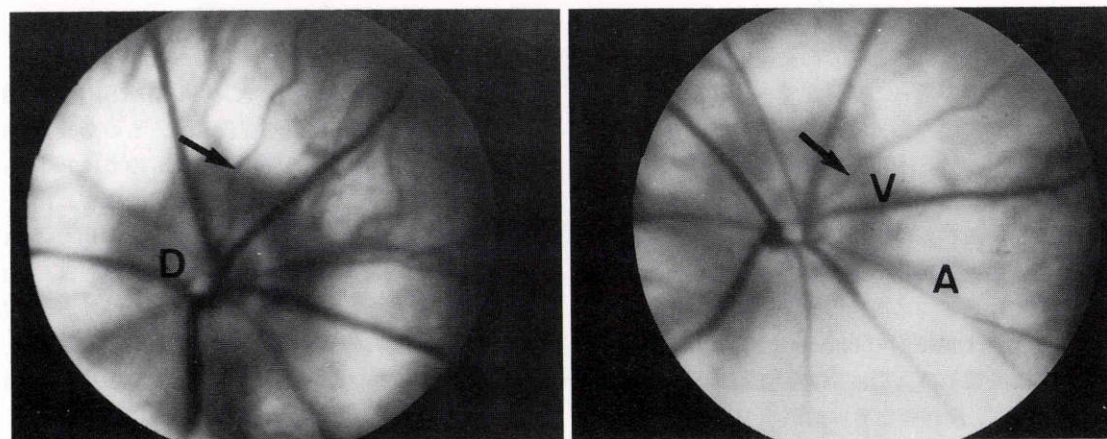


図5 左：M-SHRSP, 生後13週齢, 無麻酔下血圧245mmHg. (眼底分類スコア：細動脈狭細2, 口径不同2, 脈絡膜血管2, 網膜浮腫2, 網膜細動脈蛇行2). 右：降圧剤投与約2時間後に血圧は160mmHgに下降し, 矢印の網膜細動脈の蛇行は改善している. (眼底分類スコア：細動脈狭細1, 口径不同1, 脈絡膜血管2, 網膜浮腫2, 網膜細動脈蛇行1)

網膜細動脈より蛍光色素も漏出するようになり, 網膜は浮腫を呈して混濁するようになった. このため初期にはよく透見されていた脈絡膜血管もしだいに見にくくなり, 後期の13週から15週齢にかけては高度の浮腫のために網膜全体が灰白色に混濁するのが観察された (図6). なおこの網膜全体が灰白色の浮腫状を呈して

くるときの組織像をみみると視神経乳頭周囲の網膜は漿液性の網膜剝離をおこしていた (図7).

5. 脈絡膜血管

今回使用したWKY, M-SHRSPは白色ラットであるために網膜を通して脈絡膜血管を透見することが可能であった (図8). ラットには黄斑部がなく, ヒトの

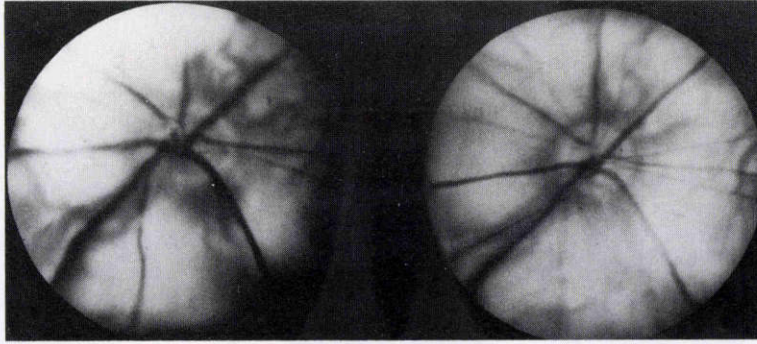


図6 M-SHRSPは生後12週齢までに網膜細動脈の狭細化、口径不同の変化が進行し、生後13週齢以降では網膜全体の浮腫に加えて、視神経乳頭周囲の脈絡膜赤色環の縮小化、網膜細動脈の著明な狭細化を認めた。左：(眼底分類スコア：細動脈狭細3、口径不同2、脈絡膜血管2、網膜浮腫2、網膜細動脈蛇行2)。右：(眼底分類スコア：細動脈狭細3、口径不同3、脈絡膜血管3、網膜浮腫3、網膜細動脈蛇行3)

ような黄斑部のまわりから入ってくる脈絡膜血管は認められない。眼動脈は眼球直後の篩状板より0.5mmくらい後方より視神経へ入ってくるため視神経内を走る網膜中心動脈の部分がほとんど存在しない。眼動脈が眼球直後の視神経に入るとすぐに長後毛様動脈が分岐してさらに篩状板を通して網膜血管へと移行する。脈絡膜血管はすべてこの長後毛様動脈の分枝血管として存在する(図9)。M-SHRSPの眼球の切片標本で網膜血管においては高血圧性の血管壊死性変化はほとんど認められなかったが脈絡膜血管においては赤道部領域に血管壊死性の変化が認められた。そしてこの血管壊死部においては血管内に血栓形成像が認められ、その部位の網膜色素上皮細胞の barrier 機能も障害され、脈絡膜の方より漿液性蛋白液の流入と思われる像が認められた(図7)。脈絡膜血管は対照のWKYでは末梢まで血管走行を追うことができたが、M-SHRSPでは(図6)のごとく後期13から15週齢では視神経周囲の脈絡膜赤色環は視神経乳頭部に縮小、限局して認められた。

6. 網膜出血

M-SHRSPでは視神経乳頭付近より硝子体出血としてでてくるもの、視神経乳頭浮腫に伴って、線状出血のかたちで出現してくるもの、あるいは脈絡膜出血の形ででてくるものなどが認められたが、生後9週齢で高率にでてくる群もあれば、高度の高血圧があるにもかかわらず後期においても出血をおこさないものもあり、M-SHRSPの出血においては血圧との関係で一

定の規則性はみいだせなかった。ただ検査の時に凶暴発作がでて高血圧の状態非常に暴れたり、M-SHRSPのある系統には多数に硝子体出血をみるものが認められた。

7. 視神経乳頭浮腫

後期の13~15週齢にかけてのM-SHRSPでは網膜全体の浮腫とともに乳頭が混濁してくるのが観察されたが、M-SHRSPで自然経過を見たものではヒトの高血圧性視神経乳頭浮腫と類似した眼底像はまれにしか認められなかった。しかし、降圧剤を用いたM-SHRSPで約2年もの長期に生存したものでは、死亡する2カ月ほど前に降圧剤の効果がなくなり、典型的な高血圧性視神経乳頭浮腫を示すものも認められた。なお自然経過を見たM-SHRSPのほとんどの症例は高度の網膜浮腫を伴い、視神経乳頭の辺縁も網膜も高度の浮腫のために視神経乳頭を含めた眼底全体が灰白色あるいは白色の反射を示すものが多く認められた。なお眼底全体が灰白色に反射を示すときには視神経乳頭上からも蛍光眼底写真で蛍光の漏出が認められ、組織像においても視神経乳頭部付近の神経線維層にはcytoid bodyが認められた。

8. 蛍光眼底撮影

M-SHRSPの8週齢、9週齢、15週齢の網膜血管からの蛍光漏出の有無を表1, 2, 3に示す。脈絡膜血管の蛍光眼底像において、WKYのフルオレセイン静注約10秒後の蛍光眼底写真では脈絡膜血管の血管走行を細かく周辺部まで追うことが可能であったが、M-

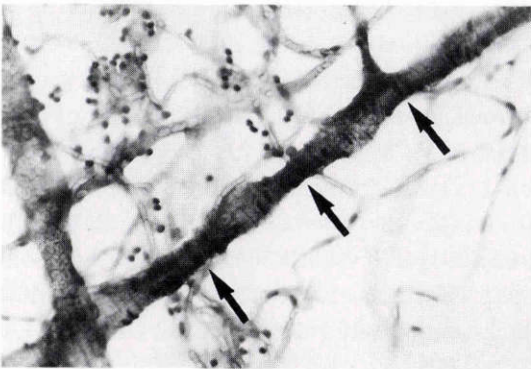
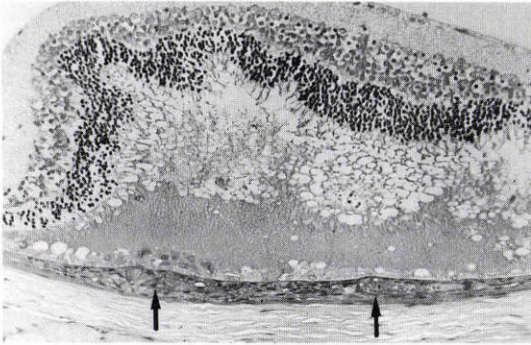


図7 上：M-SHRSP, 生後15週, 矢印の脈絡膜より血漿成分と思われる漏出像を認め, 漿液性剝離の像がみられた。左矢印の部位には網膜色素上皮の増殖像が認められた。(×66, HE 染色)
下：M-SHRSP, 生後15週, トリプシン消化網膜伸展標本, 矢印の網膜細動脈の口径不同部は狭窄部がPAS染色で濃く染まり, 器質的変化が進行してきているものと思われる。(×276, PAS 染色)

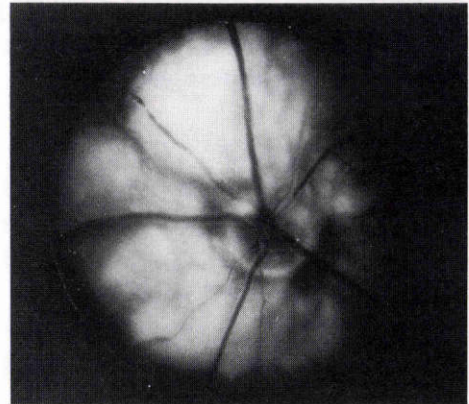
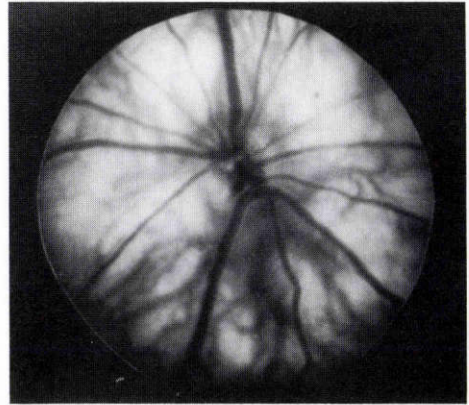


図8 上：WKY, 生後13週, 蛍光眼底像, 蛍光液静注10秒後の後期像を示す。
下：M-SHRSP, 生後15週, 蛍光眼底像, 網膜細動脈の狭細, 脈絡膜赤色環の縮小を認め, 周辺部脈絡膜血管の細かい血管走向をみることができない。

SHRSP においては生後9週齢より乳頭周囲の脈絡膜赤色環から赤道部にかけて過蛍光像がみられ, それより周辺の脈絡膜血管の走行は細かく追うことができなくなっていた(図8)。

網膜血管の光顕による切片標本での病理学的検索ではPAS染色で細動脈壁が部分的に濃染される以外にはほとんど変化がみられず, 細動脈の血管壊死像もほとんど認めなかった。脈絡膜血管についても生後12週までは高血圧性血管壊死像は認めなかったが, 生後12週以降には血管壊死像が認められるようになり, さらに13週以降には血管平滑筋の核が消失し, PAS染色に濃染する高血圧性血管壊死像ならびに血栓像がみられた。M-SHRSPのトリプシン消化網膜伸展標本では交叉現象の部位に静脈出血が認め, その交叉部の細動脈

近位部には口径不同の狭窄部に一致してPAS染色で濃染される部位が認められた(図7)。

IV 考 按

今回, 使用したM-SHRSPは雄の生後8週齢ですでに血圧は220mmHg以上を示しており, 生後13週齢で血圧は250mmHg以上を示すようになり, この激しい重症高血圧のために, 13~15週齢の間にほぼ全例が死亡してしまう。対照のWKYが雄で2~3年, SHRSPで雄が32週から33週齢で死亡することからM-SHRSPがいかに急速な血圧上昇と重症の高血圧を示すかがわかる(図1)。このM-SHRSPでは眼底におい

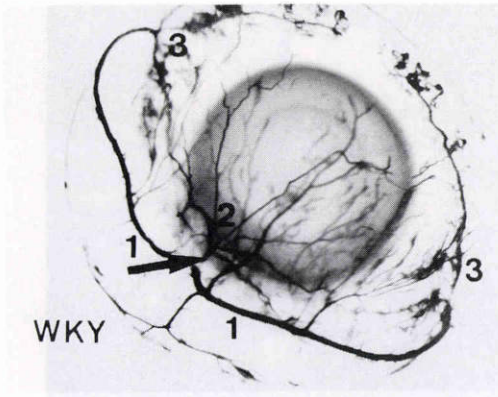


図9 WKY 眼球の透徹標本。ラットの眼動脈はヒトと異なり矢印のごとく眼球直後より視神経に入り、1の長後毛様動脈に分歧してさらに網膜中心動脈より2の網膜血管へと分歧する。1の長後毛様動脈は脈絡膜血管や3の虹彩血管へと分歧する。

ても、若年期より重症の高血圧性変化を観察することができた。従来よりヒトの本態性高血圧の生命予後および経過にもとづいた眼底分類としてKeith-Wagener分類があり²⁾、現在においても臨床上十分に応用価値のあることが再確認され、わが国でも広く応用されている^{9)~11)}。また、高血圧における眼底変化を高血圧性変化と硬化性変化に分類したものにScheie分類³⁾があり、この分類もわが国で広く用いられている¹²⁾¹³⁾。しかし、これらのヒトの分類をラットの分類にそのままあてはめることには無理があると思われる。例えばScheie分類の場合、硬化性変化は動静脈交叉部の所見をもって行すが、ラットの眼底では細動脈、細静脈が放射状に走行しており、動静脈交叉部を見つけて硬化性変化を分類するには困難を伴う。またKeith-Wagener分類やScheie分類は高血圧における眼底血管の変化を直接に病理像と対比させて分類したものではないので高血圧における網膜血管の変化が病理組織学的にどのような意味をもつのかといった点については不明なことも多い。さらに高血圧における細動脈の蛇行という変化一つをとってみても純粋な高血圧による機能的、可逆的な変化なのかあるいは器質的、非可逆的な変化なのか、両者が合併している変化なのか、あるいは高血圧の変化とはまったく関係がないものなのか、いまだに議論が多いところである¹⁴⁾。悪性高血圧は本態性高血圧のなかでもとくに予後が悪いとされるが、この悪性高血圧のモデル動物であるM-SHRSPに蛍光眼底撮影を行い、組織学的に検索し、ま

た一定時期に降圧剤を用いて血圧を下降させることにより、本態性高血圧における高度の網膜血管の機能的、器質的あるいは可逆的、非可逆的な変化について非常に興味深い所見を得ることができた。これらの高血圧によるラットの眼底所見はラットとヒトとの間の血管走向の解剖学的な相違を考慮にいれておけば十分にヒトの眼底変化と対応できるものと思われる(図9, 10)。

1. 網膜細動脈狭細 (網膜細動脈口径比 A/V)

今回観察を行ったM-SHRSPにおいては生後7~8週齢では網膜細動脈全体が細くなっている (general narrowing) のが観察されたがこの細動脈狭細は血圧を下げれば狭細化は改善し、組織標本やトリプシン消化網膜伸展標本では器質的な変化は認められなかった。この網膜細動脈の全体が細くなる general narrowing は生後8週例のM-SHRSPでは全例が動静脈比 A/V による分類(表4)で1~2程度の狭細化を示していたがその蛍光眼底写真では全例が網膜血管からの漏出が認められなかったことから、この細動脈の狭細化は高血圧の程度に応じて細動脈が変化する可逆的な変化であると思われた。また、網膜細動脈狭細の程度判定には随伴する静脈径との比 (A/V 径比) で判定する方法が古くから行われているが、今回の実験でも細動脈径の変化に比較して細静脈径の変化はほとんど認められなかったことにより細動脈狭細の程度は (A/V 径比) で示すことにした¹⁰⁾。ただこの (A/V 比) の判定を行う場合に口径不同を伴う細動脈では狭窄部と膨大部における径の平均値を求めて A とし、A/V 比を判定した。それは口径不同を示す細動脈はその膨大部の値を入れると、A/V 比が高血圧と週齢の進行と合わなくなり、A/V 比が本来の値より大きくなるためこの点は今後も厳密に注意する必要があると思われる。なおこの細動脈狭細に関連して細動脈血流の軸流と層流の問題が近年議論になっているが¹⁵⁾、M-SHRSPでは眼底写真で瀰漫性狭細を示す網膜細動脈は蛍光眼底写真でもやはり細動脈が細く造影される部位がみられた。また眼底写真で口径不同を示す部位は蛍光眼底写真ではみかけよりも血管が太く造影される所見もえており、この点に関しては今後さらに検討をしていく必要があると思われる。このような点に注意すれば、週齢の進行と血圧と瀰漫性狭細 (A/V 比) の値は高血圧の程度を知るうえで非常に有用な指標になるものと思われた。

2. 口径不同

一方、口径不同 (irregularity in caliber) の方は限

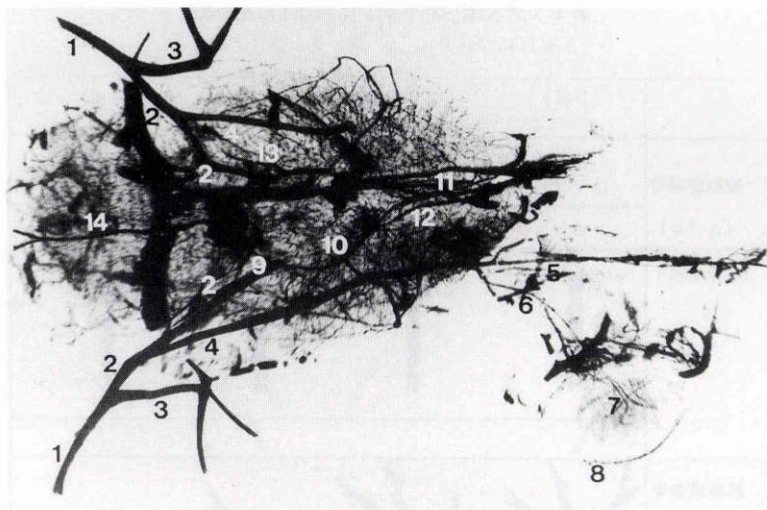


図10 WKYの脳、および眼球の透徹標本

1) A. carotis communis, 2) A. carotis interna, 3) A. carotis externa, 4) A. pterygopalatina, 5) A. infraorbitalis, 6) A. ophthalmica, 7) A. retinae, 8) A. chorioidea, 9) A. communicans post. & ant. (caud. & rost.), 10) A. cerebri media, 11) A. cerebri rostralis, 12) A. frontopolaris, 13) A. cerebri caud, 14) A. basilaris. 眼動脈6は1の内頸動脈から脳内には入らず脳底骨部の4のA. pterygopalatinaを通過して眼窩部へ入り、その分枝として存在する。

局性狭細にはじまり^{16)~19)}、分節状狭細 (segmental or segmentary narrowness) から数珠玉状に網膜細動脈が変化してゆくのが観察され、(表4)のごとく1, 2, 3と3段階にわけて分類した。この口径不同は血圧を下げると改善することより、その変化の初期 (8~9週齢) においては可逆的な変化であると思われるが¹⁶⁾、血圧が再度、上昇すると、再び同じ部位が狭窄化を示すようになり、また15週齢のM-SHRSPのトリプシン消化網膜伸展標本でみられたように、口径不同の狭窄部ではPAS染色に濃染する部位が認められた。これらのことから、高血圧における網膜細動脈の口径不同も高血圧の程度と時間を経過することにより、なんらかの器質的、非可逆性変化がそこに加わってくるものと考えられる^{20)~22)}。

3. 蛇行













高血圧の細動脈における蛇行においては¹⁴⁾、まだ多くの議論のあるところであるが今回のM-SHRSPで観察された眼底像からは生後8週齢の細動脈狭細の時期にはまだ認められず、生後9週齢のM-SHRSPより観察された。この細動脈の蛇行はさらに高度の狭細とともに数珠玉状を呈してくると、蛇行から直進に変化するの認められた。今回の実験で血圧が下降すると

M-SHRSPの細動脈血管の蛇行が改善するのが認められたことより、この細動脈の蛇行は可逆的な変化と考えられる。しかし、この細動脈の蛇行がM-SHRSPの8週齢で認められず、網膜細動脈より蛍光が漏出してくる9週齢以降で出現するということは、この可逆的と思われる血管蛇行にもなんらかの器質的あるいは非可逆性の変化が加わってくるのが考えられる。しかもこのM-SHRSPにおける細動脈の蛇行は全例にでてくる変化ではなかった。重症高血圧がとくに急速に高度におこってくるものでは細動脈の直進と狭細のみが急激に進行し、網膜細動脈の蛇行を生ずることなく、急速な網膜の浮腫をおこして死亡するものも認められた。SHRやSHRSPにおいても網膜細動脈が蛇行してくるものが認められるが、SHRSPで網膜細動脈瘤をおこしてくるような血管では血圧を下降させても細動脈の蛇行は改善しないことから、この細動脈の蛇行も初期の可逆的な変化から血圧を下げてでももどらない器質的、非可逆性変化に移行していくことが考えられる^{23)~27)}。

4. 網膜浮腫

生後9週齢の雄のM-SHRSPでは網膜血管より蛍光色素の漏出がみられるようになるがこの時期より網

表4 M-SHRSP ラットにおける眼底分類
(各項目につき0, 1, 2, 3とスコア化した.)

	(0度)	(I度)	(II度)	(III度)
細動脈狭細 (A/V)	(1~3/4) 0	(3/4~1/2) 1	(1/2~1/3) 2	(<1/3) 3
口径不同	 0	 1	 2	 3
脈絡膜血管	 0	 1	 2	 3
網膜浮腫		軽度 1	高度 2	網膜全体の白色化 3
網膜細動脈 の蛇行	 0	 1	 2	 3

膜浮腫がおこってくるものと考えられる。この網膜浮腫は最初は軽度の網膜混濁として認められる。この浮腫と関係するものとして綿花様白斑があげられるが、綿花様白斑はラットの眼底ではヒトに認められる様なかたちでは起こってこない。この綿花様白斑は血管障害に起因する視神経線維層の軸索流の障害と考えられるが²⁸⁾、若いM-SHRSPの組織では血管外漏出がおこって細胞間隙の浮腫がおこってもcytoid bodyで示される神経線維の細胞内浮腫(軸索流障害)をすぐにはおこさないためと思われる。M-SHRSPの場合はcytoid bodyで示される綿花様白斑がでてくる時期には局所に限らず、網膜全体が浮腫でおおわれて白色化してしまうために明確な綿花様白斑としてとらえることはむずかしい。さらにこの網膜全体が灰白色に混濁してくる後期には脈絡膜血管の方も高度の高血圧性血管障害をおこして網膜下にタンパク液の貯留とともに

漿液性の網膜剥離をおこしてくる。このため白色ラットではヒトのような綿花様白斑を眼底像としてとらえることはむずかしい。^{20)~23)}

5. 脈絡膜血管

後期のM-SHRSPの眼底では視神経乳頭周囲の脈絡膜の赤色環が縮小してくる。これは脈絡膜赤色環にいたる脈絡膜細動脈が、高血圧性変化をきたして脈絡膜赤色環の虚血性浮腫性変化をおこしてくるためと思われる。今回のM-SHRSPにおいて光顕では網膜細動脈には典型的な細動脈壊死像は認められなかったが、脈絡膜血管では生後12~13週齢より血管壊死像が認められた。M-SHRSPの脈絡膜血管は網膜血管よりも早期に高度な高血圧変化をおこしてきており、ヒトの場合も高血圧がある場合は網膜血管だけでなく脈絡膜血管の方にも注意する必要があると思われる。

6. 網膜出血

M-SHRSP の、網膜出血や硝子体出血²⁹⁾、脈絡膜出血等は必ずしも血圧の程度や高血圧の期間によるのではなくその時の急激な血圧の変化や血管走行の状態が関係してくるものと思われた。出血をおこす部位は、乳頭上、あるいは乳頭付近の細動脈で、血流圧の負荷がもっとも強くかかる部位であるが M-SHRSP のある兄弟には出血の頻度が多くみられたり、ある種類では血圧が高いにもかかわらず出血が認められなかったりしてばらつきがあり、高血圧の程度や時期との相関性が認められなかった。そのため薬物の効果判定を目的とした今回のスコア表からは省くことにした。

7. 視神経乳頭浮腫

M-SHRSP の病理組織像で視神経乳頭付近の神経線維層には cytoïd body が認められ、視神経乳頭部が網膜を側方へ圧排するように膨隆しているものが認められたが、通常の眼底写真においては明確な視神経乳頭浮腫像をみることはまれであった。それは M-SHRSP の病理像で cytoïd body を認める後期には網膜全体が浮腫性混濁を呈し、網膜も視神経も含めた眼底全体が灰白色の反射を呈してくるためと思われる。

以上より今回正常な WKY 眼底像を基準として M-SHRSP の眼底像を前期 (I 期)、中期 (II 期)、後期 (III 期) に分類してみると雄で生後 8 週齢までの前期では網膜血管からの蛍光漏出もなく、網膜細動脈や脈絡膜血管の変化も血圧を下降させることにより正常にもどることよりこれらの眼底変化は機能的、可逆的な変化と考えられた。なお本文で用いた機能的変化というのはいろんな条件下で働く細動脈の機能としての意味のものではない。細動脈狭細は高血圧性変化として分類されているが、眼底の各変化を高血圧性変化と硬化性変化に分類する場合これらの変化が可逆的な変化と非可逆的な変化あるいは機能的変化と器質的な変化とが完全に

対応するののかということが問題となり得る。今回本文においては機能的変化とは非可逆的な器質変化に対する可逆的な変化を意味する場合にこの言葉を使用した。さらに中期の生後 9~12 週齢の時期より蛍光液が網膜細動脈より漏出して来る。この中期 (II 期) の時期は器質的あるいは非可逆的な変化が加わってくる時期であると考えられる。この中期の M-SHRSP の眼底所見においても血圧を下降させることにより、ほぼ所見が改善されるのが認められた。しかし、これらの所見の回復度は完全なものではなく、網膜細動脈の分節部位においてもトリプシン消化網膜伸展標本で分節化を示した狭窄部が PAS 染色で濃染されており、なんらかの器質的变化を残す時期あるいは段階にあると思われる。以上、M-SHRSP にみられた高血圧性変化、あるいは今後行う高血圧の降圧剤による効果を見るために分類した眼底写真とスコア化したものを図 11 に示し、これをもとにした模式図とスコア表を表 4 に示す。

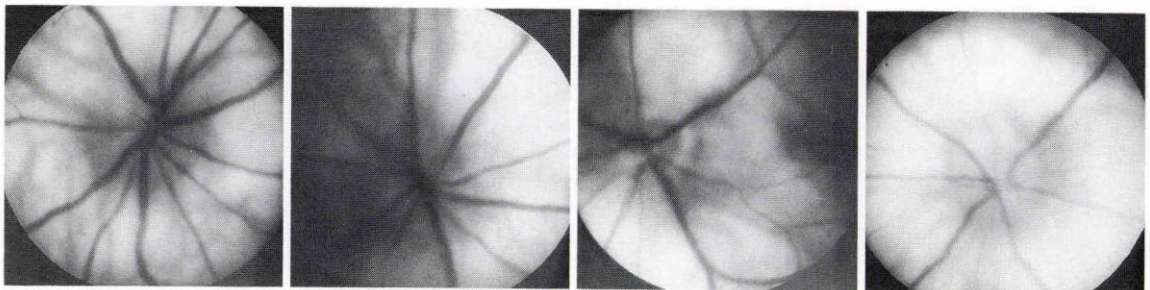
M-SHRSP の眼底所見の程度分類について

0 度：正常眼底

I 度：網膜細動脈に軽度の瀰漫性狭細、口径不同、蛇行を認める。軽度の網膜の浮腫、脈絡膜血管の変化が認められる。網膜血管からの蛍光漏出は認められない。Scheie I~II 度、Keith-Wagener I~II 群にあたる。

II 度：網膜細動脈の中等度の狭細化、口径不同、分節化、蛇行を認める。中等度網膜の浮腫、脈絡膜血管の変化が認められる。網膜細動脈からは蛍光漏出が認められる。Scheie III 度、Keith-Wagener III 群にあたる。

III 度：高度の網膜細動脈の狭細化、数珠玉状変化、高度の網膜浮腫、視神経乳頭を含めた網膜全体の灰白色変化、高度の脈絡膜血管の変化が認められる。数日内に死亡することが多い。Scheie IV 度、Keith-



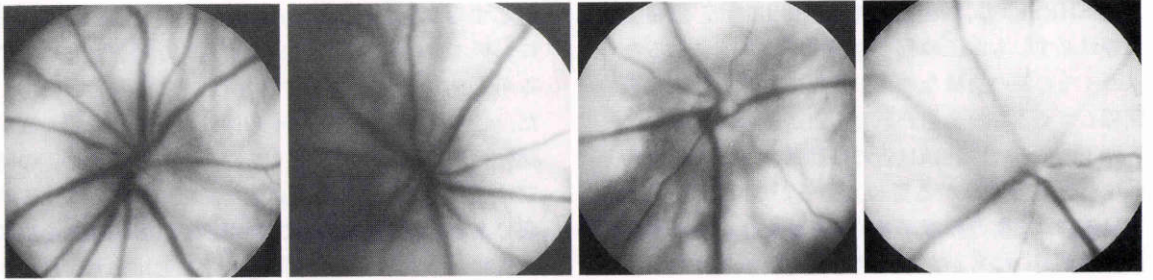
スコア 0

スコア 1

スコア 2

スコア 3

図 11 A：網膜細動脈狭細



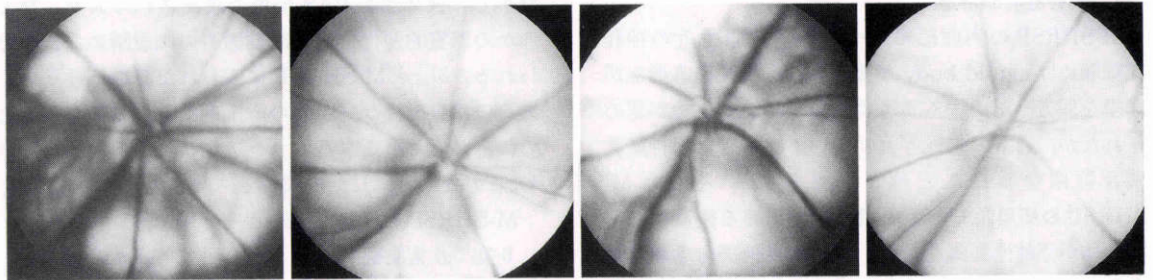
スコア 0

スコア 1

スコア 2

スコア 3

図11 B：口径不同



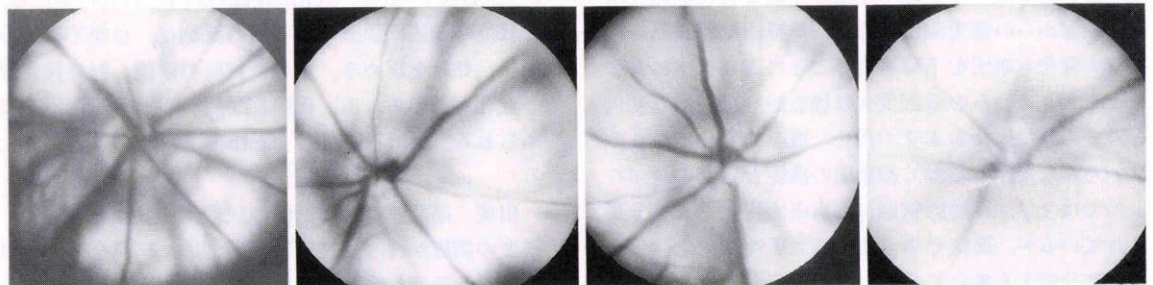
スコア 0

スコア 1

スコア 2

スコア 3

図11 C：脈絡膜血管



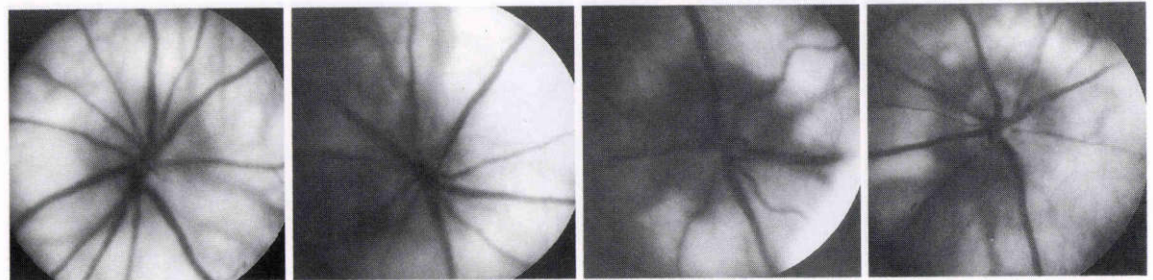
スコア 0

スコア 1

スコア 2

スコア 3

図11 D：網膜浮腫



スコア 0

スコア 1

スコア 2

スコア 3

図11 E：網膜細動脈の蛇行

Wagener IV 群にあたる。
に分類した。

M-SHRSP ラットにおける眼底変化の時期分類として生後週数 0~8週(I期), 9~12週(II期), 13~15週(III期)に分類した。

ヒトの本態性高血圧症のなかでもとくに予後が悪いとされていた悪性高血圧も近年, 新しい諸種の降圧剤の出現により, 生命予後が著しく改善してきた。そしてこのような降圧剤を用いることにより眼底の血管もさまざまな変化をうけてきているものと思われる。このような降圧剤の効果をみるうえでも眼底の観察は非常に重要なものになってくると考えられる。今回の実験を通して脈絡膜血管は予想外に高度の高血圧性変化をきたしており, ヒトの場合も脈絡膜血管のこのような高血圧性変化については今後注目してゆく必要があると思われる。今後 M-SHRSP をもちいて降圧剤の効果をj知るうえでこれらの眼底所見のスコア化による効果判定はその効果をj知る有用な手段になると思われるが, このようなスコア化された各々の眼底所見をどのように理解すればよいのか不明な点も多い。今後もし引き続き検討してゆく必要があると思われる。

稿を終えるにあたり, 御校閲を賜りました近畿大学医学部眼科学教室, 大鳥利文教授, 眼底所見について御指導をいただきました関西医大眼科学教室, 宇山昌延教授, 弘前大学医学部眼科学教室, 松山秀一教授, 山形大学医学部眼科学教室, 高橋茂樹教授に深謝し, 直接御指導いただきました近畿大学医学部第1病理学教室の太田善夫講師, 筑後孝章先生, ならびに岡本耕造教授に謝意を表します。なお, 本論文の要旨は第93回日本眼科学会総会において発表した。

文 献

- 1) **Okamoto K, Yamamoto K, Morita N, et al:** Establishment and use of the M-strain of stroke-prone spontaneously hypertensive rat. *Hypertension* 4(Suppl 3): 21-24, 1986.
- 2) **Keith NM, Wagener HP, Barker NW:** Some different types of essential hypertension: Their course and prognosis. *Am J Med Sci* 197: 332-343, 1939.
- 3) **Scheie HG:** Evaluation of ophthalmoscopic changes of hypertension and arteriolar sclerosis. *AMA Arch Ophthalmol* 49: 117-138, 1953.
- 4) **岡本耕造:** 実験的高血圧の研究. *日内分泌誌* 38: 782-795, 1962.
- 5) **Okamoto K, Aoki K:** Development of a strain of spontaneously hypertensive rats. *Jpn Circ J* 27: 282-293, 1963.
- 6) **Okamoto K, Yamori Y, Nagaoka A:** Establishment of the stroke-prone spontaneously hypertensive rat (SHR). *Circ Res* 34, 35(Suppl 1): 143-153, 1975.
- 7) **Okamoto K, Ohta Y, Hamada Y, et al:** M-SHRSP Hypertension Prevention and Therapy. Sixth International Symposium on Rats with Spontaneous Hypertension and Related Studies. Iowa City, USA, 1989.
- 8) **Chikugo T, Ohta Y, Suzukd T, et al:** Findings in the blood vessels of the eyes, brains, kidneys, and other organs of M-SHRSP. *Jpn Heart J* 30(4): 606, 1989.
- 9) **松山秀一:** 高血圧の眼底所見の把握と臨床的意義. *あたらしい眼科* 5: 3-10, 1988.
- 10) **松山秀一:** 主な高血圧性眼底病変の病態と意義. 1. 網膜細動脈の狭細, 44-52, 2. 網膜細動脈の反射亢進, 53-61, 入野田公穂, 松山秀一編. *眼科, Mook* 6. 高血圧と眼, 東京, 金原出版, 44-61, 1979.
- 11) **松井瑞夫:** 高血圧と眼底変化. 猿田享男編. *高血圧, 南江堂*, 147-159, 1987.
- 12) **原 清:** 高血圧における眼底所見の判定基準と記載法. *眼紀* 13: 63-67, 1962.
- 13) **原 清:** 高血圧眼底の読み. *眼科* 5: 645-650, 1963.
- 14) **田中 洋:** 網膜血管走行異常. 入野田公穂, 松山秀一編. *眼科, Mook* 6. 高血圧と眼, 東京, 金原出版, 97-104, 1979.
- 15) **Hayreh SS, Servais GE, Virdi PS:** Retinal arteriolar changes in malignant arterial hypertension. *Ophthalmologica* 198: 178-196, 1989.
- 16) **高橋茂樹, 渡辺 仁:** 高血圧自然発症ラットの眼底所見(第2報). *日眼会誌* 73: 1429-1477, 1969.
- 17) **三上 規:** 高血圧自然発症ラットにおける網膜細動脈口径不同の微細構造. *日眼会誌* 92: 1712-1721, 1988.
- 18) **Wagener HP:** Retinitis of malignant hypertension. *Tr Am Ophthalmol Soc* 25: 249-380, 1927.
- 19) **Wagener HP, Keith NM, Kernohan JW:** Syndrome of malignant hypertension. *Arch Int Med* 41: 141-188, 1928.
- 20) **宇山昌延:** 実験的高血圧の眼科的研究 第1篇. 腎性高血圧ラットの眼底所見. *日眼会誌* 70: 132-149, 1966.
- 21) **宇山昌延:** 実験的高血圧の眼科的研究 第2篇. 腎性高血圧ラットの眼病理所見. *日眼会誌* 71: 303-319, 1967.
- 22) **宇山昌延:** 実験的高血圧の眼科的研究 第3篇. DCA ラットの眼底所見. *日眼会誌* 67: 1377-1395, 1963.
- 23) **浜田 陽, 浜田路子, 米本寿史, 他:** SHRSP の網

- 膜における高血圧性血管病変, 眼紀 33: 565—575, 1982.
- 24) 浜田 陽, 浜田路子, 米本寿史, 他: SHRSPにおける網膜血管病変(蛍光眼底についての検討), 日眼会誌 86: 1301—1307, 1982.
- 25) 浜田 陽: 脳卒中易発症性高血圧自然発症ラット(SHRSP)の網膜血管における動脈瘤の発生について, 眼紀 34: 2323—2334, 1983.
- 26) 浜田 陽, 浜田路子, 宇山令司, 他: 脳卒中易発症性高血圧自然発症ラット(SHRSP)の網膜細動脈の再開通現象と脳出血性梗塞について, 眼紀 35: 906—914, 1984.
- 27) Hamada Y, Otori T, Suzuki T, et al: The use of fluorescein-labelled dextrans and trypsin-digested flat preparation for the investigation of hypertensive papilledema. Hypertension 4(Suppl 3): 417—419, 1986.
- 28) 猪俣 孟, 生井 浩, 石川豊子: 網膜白斑. 入野田公穂, 松山秀一編. 眼科, Mook 6, 高血圧と眼, 東京, 金原出版, 86—96, 1979.
- 29) 吉本弘志: 網膜・硝子体出血. 入野田公穂, 松山秀一編. 眼科, Mook 6, 高血圧と眼, 東京, 金原出版, 72—85, 1979.
-