

未熟児網膜症に関する研究

未熟児網膜症の病態に関する研究

慶応義塾大学医学部眼科

植 村 恭 夫

研究目的

未熟児網膜症の予防および治療を研究するには、実験モデルを作りこれについて治療法を検討していくことが重要である。たとえば、本症と酸素との関連について、Ashtonらの実験動物に oxygen induced retinopathy を作ることに成功してから、その病態解明が著しく進み、臨床的に予防の道が拓かれたことは周知のことである。本症が酸素を使用しない例にも起こることは、文献的報告で明らかであり、酸素以外で起こる本症の実験モデルを作ることが、またこれらの病態解明につながるものが考えられ、本研究を行うこととした。

研究方法

1. 実験材料および方法

日本白色種幼若家兔生後2日より21日までのものを用い、対象として成熟家兔を使用した。著者らは従来の一連の研究において、酸素による実験的網膜症を用いてその治療法を検討してきた。その際、ステロイド投与により異常血管増殖が抑制されることを認め、このことよりステロイドにより網膜症が発症する可能性を予測し、次のごとき実験を試みた。

Dexamethason sodium phosphate を下記のごとき方法にて、幼若家兔に筋注射した。

- 1) 生後5日より10日間
: 1mg/kg 0.1mg/kg
(初期投与群)
- 2) 生後11日より10日間
: 1mg/kg 0.1mg/kg
(中期投与群)
- 3) 生後21日より10日間
: 1mg/kg 0.1mg/kg
(後期投与群)

なお同様な条件で生理的食塩水を筋注射し、これらを対照群とした。

2. 観察方法

観察は小動物用Kowa眼底カメラRC-II, model-621を使用し、経時的に眼底所見の観察を行う方法と、Pelikan C 11/1431aによる墨汁標本作成によって行った。

観察は、(1) 網膜血管増殖のパターンと、(2) 網膜血管の成長幅の測定を主体とした。後者はAshtonの方法に準拠し、視神経乳頭縁より、髓翼上を水平に走る血管の先端までを計測し、これを成長幅とした。

研究結果

1) 生理的食塩水を注射した群では、正常家兔の血管発達と全く同様であった。

2) Dexamethason 注射群では、注射後2~3日後に初期変化として網膜細小血管の消失が観察され、その後は図1に示すごとき特異的な血管増殖のパターンが観察された。上図はステロイド初期高濃度投与群の投与終了直後の墨汁標本で、下図は同一日齢の対照群の墨汁標本である。図にみるごとく、上図では血管の迂曲怒張、末梢部のArcade形成、Shunt形成がみられ、全体としては葉樹の葉脈状を呈している。

図2はDexamethason 初期高濃度投与群の生後15日および22日の拡大写真で、網膜血管末端部のArcade形成、血管網内のshuntの形成、血管の拡張、迂曲、蛇行などがよく観察できる。このように、ステロイド投与中止後も異常な血管増殖はさらに進行し、家兔の網膜血管とは思えぬ奇異なパターンを示している。

中期高濃度投与群は、初期高濃度投与群に比し程度は軽いですが、対照群に比し網膜血管の迂曲蛇行、扇形の拡がりを示す所見がみられる。

後期投与群においては、対照群と比べ差異がみ

られなかった。すなわち、ステロイドによる異常血管増殖は起こらなかった。

このように、発達途上の網膜血管はステロイド投与に対しても酸素と同様相特異性を示し、発達の初期に投与するほど異常増殖は強く、発達の後期においては感受性を示さないことがわかる。また血管の異常増殖は濃度によって左右され、濃度が高いほど著明であった。

次に、血管の成長幅に及ぼす影響について測定した結果は、図3に示すごとく初期高濃度投与群の rostral 側で、投与終了直後に1%の危険率をもってその発達遅延が認められた他、有意の差は認められなかった。初期低濃度投与群、中期高濃度、低濃度投与群においては、投与終了直後およびその後の経過における血管の成長幅には有意差を認めず、最終的には正常血管のパターンを示すに至った。

考 按

以上のごとく、未熟児網膜症に関する実験モデルとして、従来 Ashton らによって作られた oxygen induced retinopathy の他に、酸素以外にステロイドによって retinopathy を作ることに成功した。これを著者らは "steroid induced retinopathy"

と命名することにした。この両者の実験モデルに共通したことは、発達期における相特殊性の問題と、発達期における網膜血管の酸素、ステロイドに対する感受性期が、ほぼ一致している点である。これは、成熟網膜血管にはみられない特異な点である。また、両者とも一時的に異常なパターンの増殖を示しても、最終的には血管発達を完成することは、ヒトの未熟児網膜症におけるI型と類似性をもつものであり、ヒト網膜症では活動期において周辺への正常発達が一時的に遅延を示しながらも、究極的には血管発達を完成することと一致する。

ヒトの場合の網膜血管の感受性期は、在胎週数では32週以前に強い感受性を示すものであり、出生体重では1,500g以下に感受性が強い。

家兎とヒトとでは、網膜血管発達の様相が異なるし、またステロイド感受性は動物によっても異なる。

この点はさらに種々の動物において比較検討するとともに、よりヒトに近い網膜血管発達を示す動物において、酸素以外の発症要因を今後検討していく予定である。

☒ 1

Effect of glucocorticoid on the developing
retinal vessels of the rabbit
Injected Indian ink



15 days old

Dexamethason sodium phosphate 1 mg/Mg
from 5 to 14 days old



15 days old

Control

☒ 2

Effect of glucocorticoid on the developing
retinal vessels of the rabbit
Injected Indian ink



15 days old

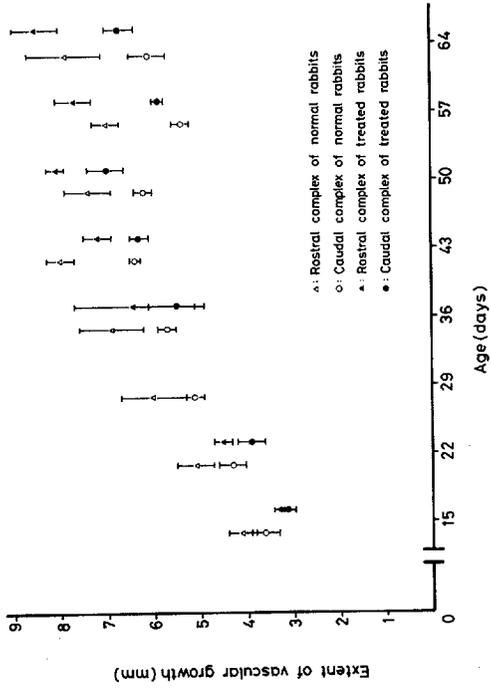


22 days old

Dexamethason sodium phosphate 1mg/Kg
from 5 to 14 days old

3

Extent of growth of the retinal vessels of the normal & treated rabbits injected Dexamethasone sodium phosphate (1 mg/kg) from 5 to 14 days old



↓
検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用
論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります
↓

研究目的

未熟児網膜症の予防および治療を研究するには、実験モデルを作りこれについて治療法を検討していくことが重要である。たとえば、本症と酸素との関連について、Ashton らの実験動物に oxygen induced retinopathy を作ることに成功してから、その病態解明が著しく進み、臨床的に予防の道が拓かれたことは周知のことである。本症が酸素を使用しない例にも起こることは、文献的報告で明らかであり、酸素以外で起こる本症の実験モデルを作ることが、またこれらの病態解明につながるものが考えられ、本研究を行うこととした。