



Title	放射線肺障害に関する実験的研究
Author(s)	及川, 優
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1971, 31(4), p. 426-442
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/15287
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

放射線肺障害に関する実験的研究

岩手医科大学医学部放射線医学講座（主任：足沢三之介教授）

及 川 優

（昭和46年3月25日受付）

The Experimental Studies on the Pulmonary Radiation Injury

By

Masaru Oikawa

Department of Radiology, Iwate Medical University, School of Medicine, Morioka, Japan

(Director: Prof. Dr. Sannosuke Tarusawa)

The precise mechanism of radiation damage to the lungs is not established. Histologic studies by several workers on both clinical and experimental pulmonary radiation injuries have suggested that the genetic mechanism of this damage is of allergic nature. The allergic theory postulated by these workers was principally based on the following observations:

- 1) Histologic characteristics of pulmonary changes seen in the variety of allergic disorders.
- 2) Lesions similar to the irradiated area seen in non-irradiated areas as well.

On the other hand, several papers seriously questioned this hypothesis. The purpose of this investigation was to repeat these earlier studies with more carefully designed experimental procedures in order to determine if pulmonary radiation damage occurs in non-irradiated area.

Besides these studies, pulmonary alveolar lining surfactant which are thought to be product of large alveolar epithelial cells (type II cells) and are responsible for the maintenance of functional and morphologic integrity of lungs is studied using alveolar bubble stability method after Pattle.

The results obtained are as follows:

- 1) When irradiated, lungs of rats showed histologic changes similar to those seen in man with radiation pneumonitis while it was unlikely in lungs of rabbits.
- 2) That in rats alveolar bubble stability ratio tended to decrease at the early stage of the pulmonary radiation injury suggested the primary appearance of the injury in the pulmonary surfactant systems (probably type II cells).
- 3) The early histologic changes characteristic of the injury in rats were edema in the alveolar space and interstitium, fibrin deposition, bizarre cells, foamy cells and atelectasis.
- 4) As the intermediate changes, very much alike to allergic inflammation, there appeared capillary thrombus, the Masson body, and onionskin.
- 5) The changes stated in 4) were also seen in the non-irradiated lung though less frequent. In the present study, there was no qualitative difference in the pulmonary damages between irradiated and non-irradiated areas.
- 6) These results favor the allergic involvement in the pathogenesis of pulmonary radiation injury.

目 次

- I 緒 言
- II 放射線肺障害の組織学的検索
 - 1. はじめに
 - 2. 家兎の放射線肺障害
 - イ. 実験材料および方法
 - ロ. 実験結果
 - 3. ラットの放射線肺障害
 - イ. 実験材料および方法
 - ロ. 実験結果
 - 4. 考 案
 - 5. 小 括
- III 放射線肺障害時の肺表面活性について
 - 1. はじめに
 - 2. 実験材料および方法
 - 3. 実験結果
 - 4. 考 案
 - 5. 小 括
- IV 考 案
- V 結 論

I. 緒 言

治療の目的で胸部にX線照射を行なうと、時に肺に種々の変化が生ずる。特に最近、超高圧放射線療法が広く利用されるようになり、肺障害の発生頻度が増加の傾向にある。この放射線肺障害については1922年 Hines¹³⁾ が多量にX線照射をうけた肺組織に、病理学的に線維症を生ずることを報告し、1926年 Desjardins⁴⁾ はX線照射後の肺における可逆的変化をば放射線肺炎と名づけている。それ以来、この放射線治療後に生ずる肺の変化は、照射後比較的早期に出現する変化に対しては放射線肺炎と呼び、それが後期にいたり索状または線維状の陰影を残す場合は、放射線肺線維症と呼んでいる。わが国では1942年、浜口ら¹¹⁾が剖検例について報告したのが最初である。この肺における放射線障害の本態に関しては、臨床的、病理学的並びに実験的に詳細な研究がされているが、まだ不明な点がある。Fiebelkorn⁶⁾ は肺障害の発生は患者の肺炎既往の有無、全身状態、放射線感受性の大小、年令などが大いに関係していると述べており、Jennings¹⁴⁾ も放射線感受性の影響

を最も重視している。足沢²⁶⁾²⁷⁾ および笹森²⁸⁾ は肺照射による変性組織を抗原とする自家抗体を証明し、この自家抗体の関与により、肺にアレルギー性変化が起り、この基盤の上に放射線肺炎が惹起されると報告している。小島¹⁶⁾¹⁷⁾、立川²⁴⁾ は組織学的に本障害を検討し、照射により変性壊死に陥つた一部が抗原性を獲得し抗原抗体反応を惹起し、アレルギー性の滲出性壊死性炎の像を呈してくるが、このような機序が次々と繰返されつつ病変は進展し、最後に高度の肺線維症に移行すると述べており、本障害におけるアレルギー性の関与を指摘している。しかば、反対側非照射側肺（以下反対側肺という）にも放射線障害が起るはずであるが、現在のところ明らかにはこれは証明されていない。以上のごとき段階にがあるので、著者は実験的に家兎およびラットを用いてX線照射後の照射側肺、反対側肺の組織像を比較検討することにより、放射線肺障害におけるアレルギー性の関与につき究明せんとして本実験を行なつた。さらに、本障害時において、肺胞上皮を被覆している肺表面活性物質に異常があるかどうかについて検索するためにラットを用いて放射線照射後の肺のBubble stability ratio を測定した。

II. 放射線肺障害の組織学的検索、特に照射側肺と反対側肺の組織学的な比較検討について

1. はじめに

放射線肺障害に関する組織学的研究は Engels-tad⁵⁾、Warren³⁰⁾、Cottier³¹⁾、Jennings¹⁴⁾、内海²⁹⁾、並木²⁰⁾ によって詳細に報告されている。最近、小島¹⁶⁾¹⁷⁾、立川²⁴⁾ は本障害の発生機序にアレルギー性の関与を報告しているが、このことは、かつてわが教室で足沢²⁶⁾²⁷⁾、笹森²⁸⁾ が本障害を血清学的研究により明らかにしたアレルギー説を支持するものとして、今回、病理学的立場からこれを証明するため、家兎およびラットを用いて照射側肺と反対側肺の組織学的検索を行なつた。

2. 家兎の放射線肺障害

イ. 実験材料および方法

家兎：重量 2.5～3 kg、雄、12頭。

照射方法：線量は 7,500R 分割照射（1回量

Table 1. Histologic findings of the lungs in rabbits.

500Rとし、15日間連日照射)および1,000R, 2,000R, 5,000Rおののおの1回照射の4群で、管電圧180kVp, 管電流20mA, フィルターCu 0.7mm+Al 0.5mm, 線量率129.6R/min.で焦点皮膚間距離40cmとし、家兎の右肺にX線照射を行なつた。さらに照射終了後、目的にかなつた時期に耳根後部を殴打致死摘出した肺を組織学的検索の対象とし、Haematoxylin-Eosin染色を行なつた。

四. 実験結果

本実験に使用した12頭の家兎はどれも照射終了後、Table 1に示した時期に耳根後部を殴打して屠殺した。これらの照射側肺および反対側肺の組織像は、Table 1に示すごとく、2,000R照射の2頭、5,000R照射の1頭、7,500R照射の6頭において、肺胞内に大单核性細胞の出現を認めだが、肺胞内の浮腫、フィブリンの析出、硝子膜形成、泡沫細胞、奇怪細胞などは1頭にも認められなかつた。残る3頭には全く著変を認めなかつた。大单核性細胞の出現を照射側肺、反対側肺別にみると、No. 11を除いては両側肺に認められた。間質の浮腫は2,000R照射の1頭、5,000R照射

の1頭、7,500R照射の3頭に中等度に認められた。間質の線維化は軽度であつたが、7,500R照射終了後5週目と7週目の2頭に認められた。この線維化は照射側肺と反対側肺との間に著明な差がなく、同程度の変化であつた。血管壁の肥厚は7,500R照射した4頭の両側肺に軽度に認められたが、毛細管血栓は1頭にも認められなかつた。合併症としては、気管支炎は全てに、無気肺はNo. 1, 5の2頭を除く10頭に認められた。これらの組織学的検索の結果、家兎を用いての放射線肺障害の実験では放射線肺炎とみなされる病理組織学的变化を見出すことはできなかつた。そこで比較的、放射線肺炎をつくりやすいとされているラットを使用して以下の実験を行なつた。

3. ラットの放射線肺障害

イ. 実験材料および方法

重量200~250gのラット(Wistar系の雄)を使用し、照射方法として、線量はFig. 1のごとく、5,000R分割照射(1回量1,000R)および7,000R分割照射(1回量1,000R)で、管電圧160kVp、管電流20mA、フィルターCu 0.5mm+Al

GROUP RADIATION DOSE

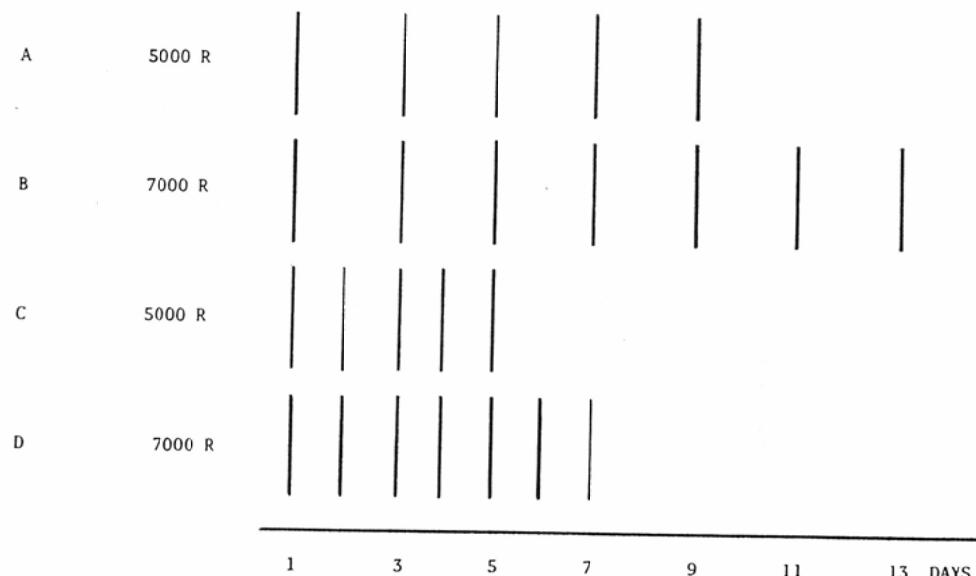


Fig. 1 Schematic representation of irradiation plans.

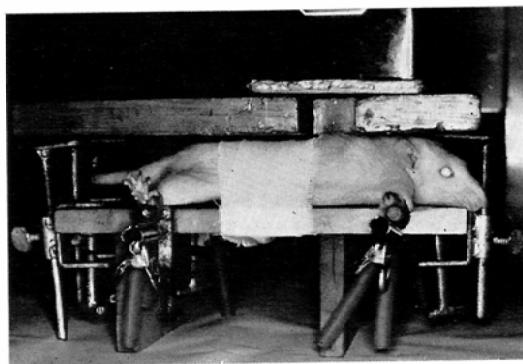
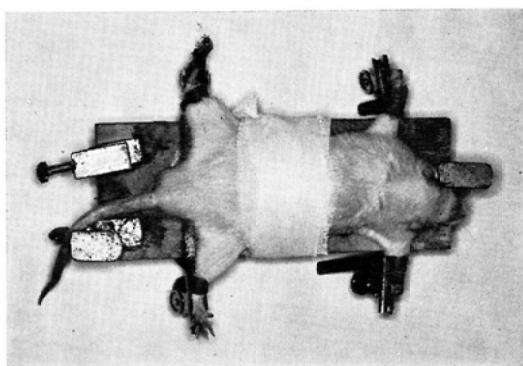


Fig. 2 Method of irradiation.

0.5mm, 線量率 129.6R/min., 焦点皮膚間距離30cmでラットの右肺に隔日および連日、X線照射を行なつた。照射に際しては Fig. 2のごとく、ラットを特製固定器に固定し、厚さ3cmの鉛板で、右肺の部分 $1.5 \times 3.5\text{cm}$ を残して全身を覆い、巾 $6 \times 5\text{cm}$ のツーブスを使用して照射した。本実験に入る前に予備実験として、ラットの右肺にX線を照射した際の反対側肺における被曝量を知るために、フィルム法によつて照射野の中心から1.75cm反対側で、反対側肺のはば右縁に相当する点 (Fig. 3) の被曝量を測定したところ、Table 2 に示すごとく、照射線量の平均3.9%に当ることがわかつた。照射中におけるラットの固定状態を調べてみると、著者の使用した固定器では、ラットの側方への動きは0.3cm以下であつた。このことは、Fig. 4のごとく、固定器にラットを固定し、同一フィルム上に1分間隔で5回曝射して撮影を行ない確かめている。このことから、反対側

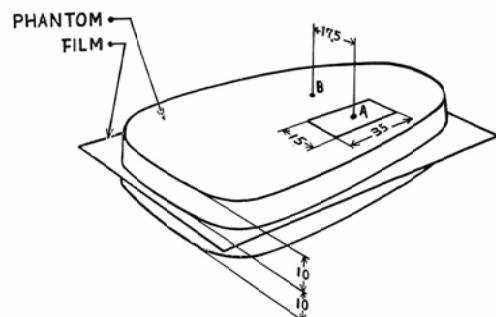


Fig. 3 Preliminary examination by phantom: Scattered radiation dose of B point (17.5mm beside the center of A area) was measured when the irradiation was given to A area.

Table 2. Scattered radiation dose showed 3.9 per cent on the left lung when the right lung was exposed x-rays irradiation.

Exposure Dose (A)	Scattered Radiation Dose (B)	$\frac{B}{A} \times 100$ (%)
8R	0.27R	3.4
12	0.55	4.6
16	0.75	4.7
24	1.3	3.2
40	1.9	4.7
80	3.0	3.7
120	3.8	3.2
Average		3.9

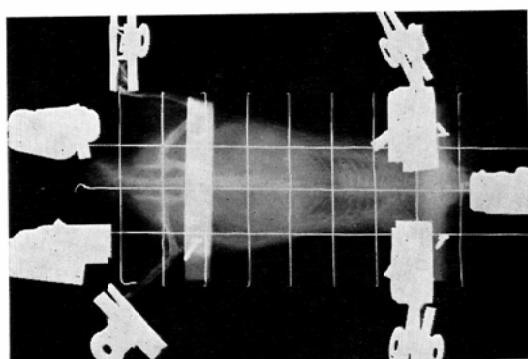


Fig. 4 Rat, fixed on a wooden plate equipped with a net of 1 cm-fuse mesh and X-ray film, was exposed 5 times every other minute. The picture shows the deflections of lung configuration due to rat's movement. The deflections in bilateral directions extends but 0.3 cm or less.

Table 3. Histologic findings of the lungs in normal rats (control).

Case Number	1	2	3	4	5			
Lungs	R	L	R	L	R	L	R	L
Alveolar space	Edema							
	Fibrin deposition							
	Hyaline membrane							
	Large mononuclear cell							
	Foamy cell		++					
	Bizarre cell							
	Neutrophil leucocyte							
Alveolar wall	Edema							
	Cell infiltration		++					
	Fibrosis							
Thickening of the vessel								
Capillary thrombus								
Onionskin								
Masson body								
Complication	Atelectasis							
	Bronchitis		+					
	Abscess							
Radiation pneumonitis								

肺は直接線錐内に入ることはなく、散乱線で僅かの照射を受けるにすぎないことがわかつた。この側方散乱率 3.9% に相当する線量、すなわち、250R および 350R (おのおの 1 回量 50R) をラットの右肺に照射し、組織学的検索を行なつたところ、Table 3, 4 のごとく、正常ラット肺と比較して著変がなく、本実験において、側方散乱は一応無視しうることを確認した。本実験では、照射終了のラットにつき、1 週間毎 8 週目までのおのおのの時期に、ラットの脳橋に 2.5% ラボナールを約 1~2 cc 注入して屠殺し、摘出した肺を組織学的検索の対象とした。組織標本は Haematoxylin-Eosin 染色の他に、必要に応じて PAS 染

色、Sudan III 染色を行なつた。

ロ. 実験結果

(A) 実験動物の一般状態

本実験に使用したラットの大部分は比較的元気であつたが、各群を通じて照射未終了で死亡したもの 5 頭、照射を終了したが屠殺前に死亡したものが 20 頭あつた。照射を受けた右肺に相当する皮膚においては、各群とも、ほとんど全例に軽度の脱毛を認め、さらに約半数例ではあつたが、同一部位に極く軽度の色素沈着を認めた。脱毛は、早いものでは照射期間の後半頃より認められたが、大部分のものは照射終了後 4~5 日頃から著明に認められるようになつた。

(B) 摘出肺の肉眼的所見

各群の照射終了後 1~2 週目の摘出肺では、照射側肺に充血と軽度ないし中等度の浮腫状膨化をきたし、さらに限局した無気肺の発生を見たが、反対側肺においては軽度の充血ないしうつ血以外に著明な変化は見出されなかつた。照射終了後 3~8 週目のものでは、Fig. 5 のごとく、照射側の肺葉は照射の部位に一致して著明な無気肺をきたし、さらに極く少数例ではあつたが、膿瘍の発生を見たものもあつた。肺の浮腫状膨化は極く軽度にしか認められなかつた。反対側肺では、軽い無気肺と極く軽度の浮腫をきたすものもあつたが、大部分のものは著変を認めなかつた。

(C) 組織学的所見

(1) 5,000R 分割照射群 (1 回量 1,000R)

1) 照射終了後 1~3 週目 (連日照射群)

照射側肺においては、肺胞内の浮腫が 50% に、フィブリンの析出も 12.5% に認められた。泡沫細胞は 75% に見られ、放射線肺炎に特徴的とされている肺胞上皮の奇怪化は照射終了後 1 週目、2 週目には見られなかつたが、照射終了後 3 週目のラットに 37.5% に認められた。間質における浮腫と細胞浸潤は程度の差はあつたが 37.5% に見られた。血管の変化としては、約半数例に軽度の肥厚をきたしたが、毛細管血栓は全例に認められなかつた。また、いわゆるアレルギー性炎などにみられるオニオンスキン、あるいはリウマチ性炎など

Table 4. Histologic findings of the lungs in rats after the completion of 250 or 350 R irradiation (preliminary examination).

Case Number	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Overall Time	5D	5D	5D	5D	5D	7D	7D	7D	7D	7D
Total Radiation Dose	250R	250R	250R	250R	250R	350R	350R	350R	350R	350R
Time After Irradiation	1M	1M	1M	1M	1M	1M	1M	1M	1M	1M
Lungs	R L	R L	R L	R L	R L	R L	R L	R L	R L	R L
Alveolar space	Edema									
	Fibrin deposition									
	Hyaline membrane									
	Large mononuclear cell	+						+		+
	Foamy cell	+	+					+		+
	Bizarre cell									
	Neutrophil leucocyte	+	+					+	+	+
Alveolar wall	Edema									
	Cell infiltration	+	+		+		+	+	++	
	Fibrosis									
	Thickening of the vessel									
Complication	Capillary thrombs									
	Onionskin									
	Masson body									
Complication	Atelectasis									
	Bronchitis	+	+		+	+	++	+		+
	Abscess									
Radiation pneumonitis										

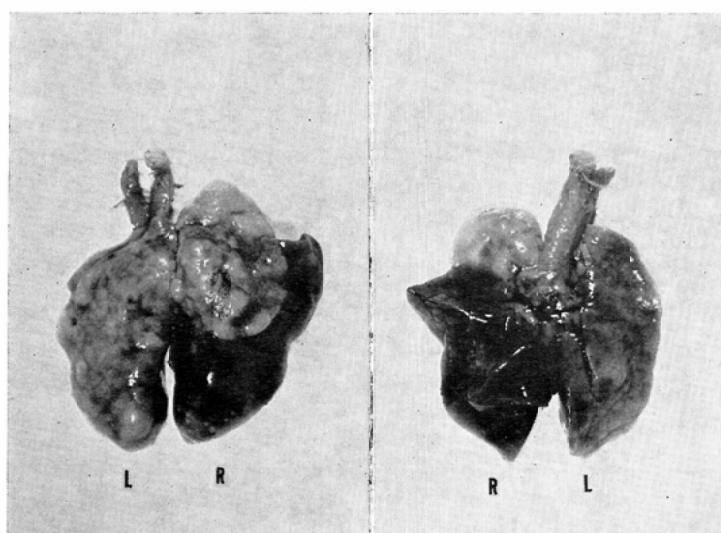


Fig. 5 Lungs of a rat sacrificed at the third week after the completion of 7,000R irradiation. Note the liver-like appearance in the middle and lower lobes of the right lung. Left, dorsal view; Right, ventral view.

Table 5. Histologic findings of the lungs of rats after the completion of 5,000 or 7,000 R irradiation.

Group	A		B		C		D	
Number of Irradiated rats	24		25		22		24	
Overall Time	10D		14D		5 D		7 D	
Total Radiation Dose	5000R		7000R		5000R		7000R	
Time After Irradiation	1-2M		1-2M		1-2M		1-2M	
Lungs	R	L	R	L	R	L	R	L
Alveolar Space	Edema	14(58.3%)	9(37.5%)	16(64.0%)	14(56.0%)	20(90.0%)	8(36.4%)	22(91.7%)
	Fibrin deposition	13(54.2)	10(41.7)	10(40.0)	4(16.0)	18(81.8)	2(9.1)	16(66.7)
	Hyaline membrane	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	Large mononuclear cell	19(79.2)	15(62.5)	20(80.0)	16(64.0)	20(90.9)	14(63.6)	20(83.3)
	Foamy cell	16(66.6)	8(33.3)	22(88.0)	18(72.0)	22(100.0)	14(63.6)	24(100.0)
	Bizarre cell	11(45.8)	3(12.5)	12(48.0)	4(16.0)	12(54.5)	2(9.1)	14(58.3)
	Neutrophil leucocyte	17(70.8)	17(70.8)	20(80.8)	18(72.0)	20(90.9)	6(27.3)	16(66.7)
	Edema	9(37.5)	8(33.3)	10(40.0)	11(44.0)	22(100.0)	20(90.9)	22(91.7)
	Cell infiltration	12(50.0)	11(45.8)	14(56.0)	18(72.0)	20(90.9)	20(90.9)	24(100.0)
	Fibrosis	3(12.5)	0(0.0)	4(16.0)	1(4.0)	10(45.5)	2(9.1)	8(33.3)
Alveolar wall	Thickening of the vessel	11(45.8)	5(20.8)	11(44.0)	7(28.0)	22(100.0)	20(90.9)	22(91.7)
	Capillary thrombus	5(20.8)	2(8.3)	3(12.0)	3(12.0)	10(45.5)	6(27.3)	10(41.7)
	Onionskin	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	4(18.2)	0(0.0)	2(8.3)
	Masson body	3(12.5)	1(4.2)	2(8.0)	0(0.0)	4(18.2)	2(9.1)	4(16.7)
	Atelectasis	10(41.7)	6(25.0)	12(48.0)	9(36.0)	18(81.8)	8(36.4)	16(66.7)
Complication	Bronchitis	20(83.3)	18(75.0)	21(84.0)	20(80.0)	20(81.8)	22(100.0)	24(100.0)
	Abscess	7(29.2)	6(25.0)	8(32.0)	5(20.0)	8(36.5)	8(36.4)	10(41.7)
	Radiation pneumonitis	11(45.8)	3(12.5)	12(48.0)	4(16.0)	12(54.5)	2(9.1)	14(58.3)

にみられるマッソン体の形成も全例に見出されなかつた。合併症としては無気肺37.5%，気管支炎62.5%，膿瘍は12.5%に認められた。反対側肺においては、肺胞内に軽度ではあつたが浮腫が75%に見られ、フィブリンの析出は判然としなかつた。泡沫細胞は50%に見られたが、肺胞上皮の奇形化は全例に認められず、間質の浮腫、細胞浸潤も軽度であつた。血管壁の肥厚は37.5%に見られたが、毛細管血栓は全例に見出されなかつた。また、オニオンスキン、マッソン体の形成も全例に認められなかつた。無気肺、気管支炎、膿瘍などの合併症は発生率も程度も照射側肺に比して、いずれも軽度であつた。

2) 照射終了後4~8週目

a. 隔日照射群（A群）：Table 5のごとく、照射側肺の肺胞内に比較的著明な組織学的变化を認めた。すなわち、浮腫、泡沫細胞の出現、放射線肺炎に特徴的とされている肺胞上皮の奇形化像などが見られた。さらに、毛細管血栓やマッソン体の形成などアレルギー性炎に見られるといわれている像が少数例ではあつたが認められた。また、反対側肺においても、照射側肺より例数は少なかつたが同様の変化が見られた。

b. 連日照射群（C群）：Table 5のごとく、照射側肺の組織学的变化は、A群に比較して、より高率に発生した。本群において特徴的なことは、マッソン体の形成の他にアレルギー性炎に見られるといわれているオニオンスキン様変化も認め

られたことである。また、反対側肺では、オニオングキン様変化は見られなかつたが、他の変化は総じてA群の反対側肺に見られた変化とほぼ同様であつた。

(2) 7,000R分割照射群(1回量1,000R)

1) 照射終了後1~3週目(連日照射群)

照射側肺において、肺胞内の浮腫は60%, フィブリンの析出は40%, 泡沫細胞は100%, 肺胞上皮の奇形化は40%に見られた。間質の浮腫、細胞浸潤は程度の差はあつたが、約半数例に認められた。血管壁の肥厚は60%に見られたが、毛細管血栓は10%にしか見られなかつた。オニオングキン、マッソン体の形成は全例に認められず、合併

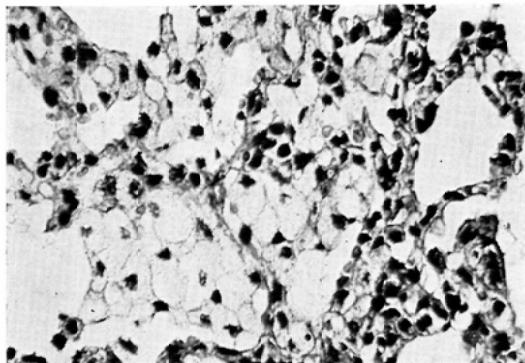


Fig. 6 Alveolar spaces of the irradiated lung are filled with foamy cells (4 weeks after the completion of 7,000R irradiation). H.E. stain.

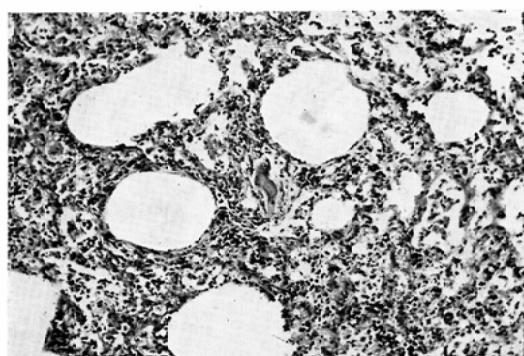


Fig. 7 Note the so-called bizarre cells in the alveolar spaces of the irradiated lung (4 weeks after the completion of 7,000R irradiation). H.E. stain.

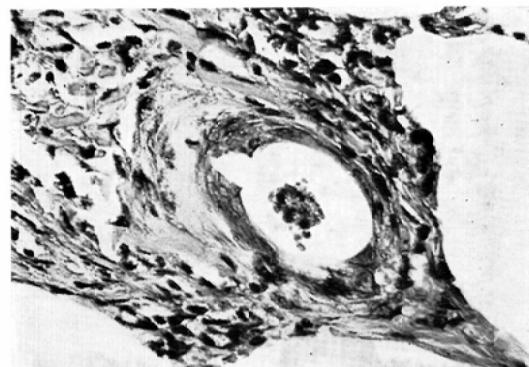


Fig. 8 Note the onionskin-like appearance around the ductus alveolaris of the irradiated lung (4 weeks after the completion of 7,000R irradiation). H.E. stain.

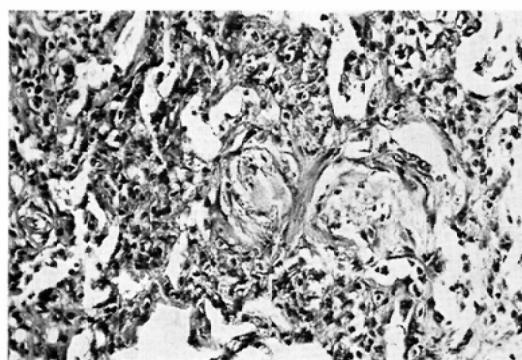


Fig. 9 Masson bodies are seen in alveolar space of the irradiated lung (4 weeks after the completion of 7,000R irradiation). H.E. stain.

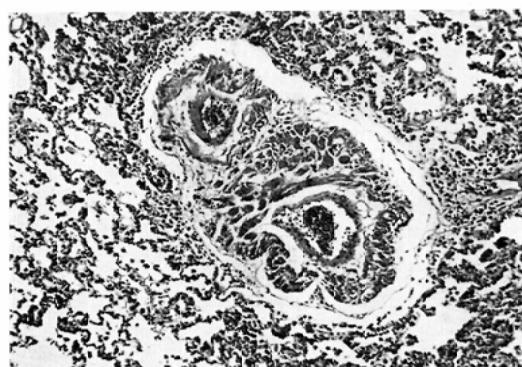


Fig. 10 Thickening of the vessels are seen in the irradiated lung (4 weeks after the completion of 7,000R irradiation). H.E. stain.

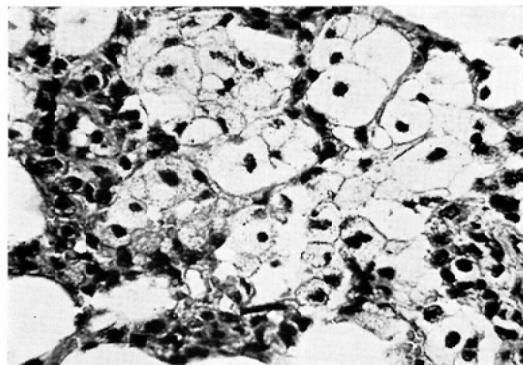


Fig. 11 Alveolar spaces of the non-irradiated lung are filled with foamy cells (4 weeks after the completion of 7,000R irradiation). H.E. stain.

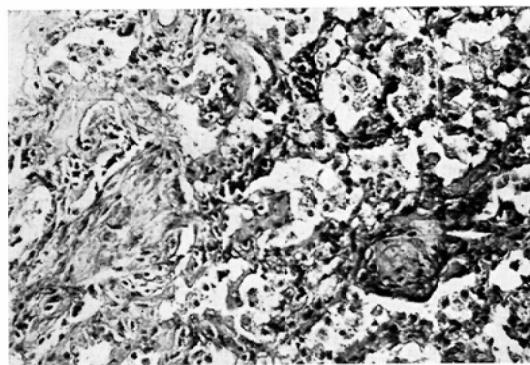


Fig. 13 Masson bodies are seen in alveolar space of the non-irradiated lung (4 weeks after the completion of 7,000R irradiation). H.E. stain.

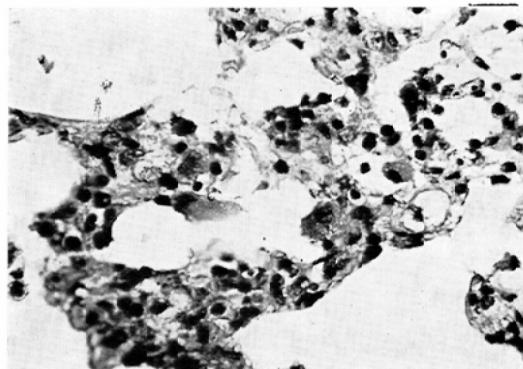


Fig. 12 Note the so-called bizarre cells in the alveolar spaces of the non-irradiated lung (4 weeks after the completion of 7,000R irradiation). H.E. stain.

症としては、無気肺は40%，気管支炎は80%，膿瘍は20%に見られた。反対側肺においては、肺胞内の浮腫は50%，フィブリリンの析出は20%。泡沫細胞は70%に見られたが、肺胞上皮の奇怪化は全例に認められなかつた。間質の浮腫は30%，細胞浸潤は50%に発生した。血管壁の肥厚は40%に見出されたが、毛細管血栓は全例に見られず、オニオンスキン、マッソン体の形成も全例に認められなかつた。合併症としては、無気肺は30%，気管支炎は60%，膿瘍は10%に発生した。

2) 照射終了後4～8週目

a. 隔日照射群（B群）：Table 5のごとく、照射側肺では、泡沫細胞（Fig. 6）が100%に見られ、本症に特有とされている肺胞上皮の奇怪化（Fig. 7）は全群を通じて最も高率に見られた。また、オニオンスキン様変化（Fig. 8）、マッソン体の形成（Fig. 9）などアレルギー性変化も認められた。血管の変化としては、血管壁の膨化肥厚が著明で、血管の周囲には高度の浮腫の発生を認めた（Fig. 10）。反対側肺でも、泡沫細胞（Fig. 11）、肺胞上皮の奇怪化像（Fig. 12）、マッソン体の

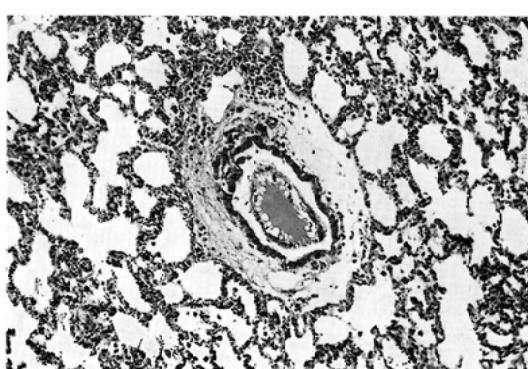


Fig. 14 Thickening of the vessels are seen in the non-irradiated lung (4 weeks after the completion of 7,000R irradiation). H.E. stain.

ともに肺胞上皮の奇怪化がA群より高率に見られた。また、反対側肺ではA,C群とほぼ同様の変化が認められた。

b. 連日照射群（D群）：Table 5のごとく、照射側肺では、泡沫細胞（Fig. 6）が100%に見られ、本症に特有とされている肺胞上皮の奇怪化（Fig. 7）は全群を通じて最も高率に見られた。また、オニオンスキン様変化（Fig. 8）、マッソン体の形成（Fig. 9）などアレルギー性変化も認められた。血管の変化としては、血管壁の膨化肥厚が著明で、血管の周囲には高度の浮腫の発生を認めた（Fig. 10）。反対側肺でも、泡沫細胞（Fig. 11）、肺胞上皮の奇怪化像（Fig. 12）、マッソン体の

Table 6. Frequency of radiation pneumonitis in irradiated rats.

Group	Number of Irradiated Rats	Lunge	Radiation Pneumonitis
A	24	Right Left	11 (45.8%) 3 (12.5%)
B	25	Right Left	12 (48.0%) 4 (16.0%)
C	22	Right Left	12 (54.5%) 2 (9.1%)
D	24	Right Left	14 (58.3%) 8 (33.3%)

Right=irradiated lung

Left=non-irradiated lung

形成 (Fig.13), 血管壁の膨化肥厚 (Fig.14) など照射側肺に見られたと同様の変化が認められた。以上の組織所見を総括し, 放射線肺炎の組織学的診断基準として, 小島¹⁶⁾¹⁷⁾, 立川²⁴⁾, Mancini¹⁸⁾の提唱している奇怪細胞の出現, 肺胞内および間質の浮腫, フィブリンの析出, マッソン体の形成などをもとにして照射側肺および反対側肺における放射線肺炎の発生頻度を見ると, Table 6 に示すごとく, 5,000R 分割の隔日照射群 (A群) では, 照射側肺に 45.8%, 反対側肺に 12.5%, 7,000R 分割の隔日照射群 (B群) では, 照射側肺に 48.0%, 反対側肺に 16.0%, 5,000R 分割の連日照射群 (C群) では, 照射側肺に 54.5%, 反対側肺に 9.1%, 7,000R 分割の連日照射群 (D群) では, 照射側肺に 58.3%, 反対側肺に 33.3% に認められた。また, 5,000R および 7,000R 連日照射群について照射終了後, 屠殺して組織学的検索を行なつた各時期における放射線肺炎の発生頻度を見ると, 照射終了後 1, 2 週目には, 5,000R, 7,000R 照射群とともに照射側肺のみならず反対側肺にも放射線肺炎の発生は見られず, 最も早く放射線肺炎の出現した時期は 7,000R 照射終了後 3 週目の照射側肺においてであつた。本症の最も発生しやすいとされている照射終了後 4 ~ 8 週目においては, 各群ともに照射側肺ではもちろん, 反対側肺においても比較的高率に本症の発生を認めた。

4. 考案

放射線肺障害の発現機構について諸氏⁴⁾⁶⁾¹¹⁾¹³⁾¹⁴⁾¹⁵⁾の報告があるが, 現在のところ見解の一致をみるに至らない。足沢²⁶⁾²⁷⁾, 笹森²⁸⁾らは本症の肺変化は自家抗体によるアレルギー反応を基盤としているといし, 小島¹⁶⁾¹⁷⁾および立川²⁴⁾らは剖検例, 実験例の組織学的検索により足沢の説に傍証を与えている。また Engelstad⁵⁾は本症の研究に家兎を使用して詳細に報告しているが, 最近の立川²⁴⁾の報告では, 家兎は人の放射線肺炎に最も多いとされている滲出型の変化を起しにくいことを指摘している。著者の家兎を用いての実験結果においても, 7,500R 照射の 2 頭に間質の軽い線維化傾向を認める以外には, 反対側肺はもちろんのこと, 照射側肺においても放射線肺炎様の変化は全く認められなかつた。これに対して, ラットにおいては, 滲出型の放射線肺炎をきたすものが多かつた。このことは, 動物間における放射線感受性の差によるものと考えられる。そこで, 以下, 人の放射線肺炎に類似しているラットの滲出型放射線肺炎の組織像を中心に述べる。放射線肺障害の組織像は時期的に異なるので, 本症における照射終了後の経過は, 肺胞内に浮腫, 肺胞上皮の奇怪化などがみられる初期, フィブリンの析出, マッソン体の形成などがみられる中期, 肺胞内滲出物の器質化に基づく肺胞内の線維化傾向をきたす終期に分類¹⁾¹²⁾²⁰⁾³⁰⁾されている。著者の実験成績では放射線肺炎に特有とされている肺胞上皮の奇怪化像は, 主として初期の後半から中期の前半に出現し, いつたん出現したこの変化は, その後も消失せず, 本症の主役を演じている。また, 病型分類として赤崎¹⁾は肺胞滲出型, 間質増殖型, 混合型の 3 型に, 小島ら¹⁶⁾¹⁷⁾²⁴⁾は肺胞滲出型, 間質型, 混合型の 3 型に分類しているが, 著者の実験成績では, かならずしも判然と区別できるものばかりではなかつた。特に, 肺胞滲出型と混合型の診断基準が難しく, 病型分類としては, Mancini¹⁸⁾らによつて報告された Septoalveolar type と Intra-septal type の 2 型に分類するのが妥当と思われる。そこで著者の実験成績は Mancini¹⁸⁾の分類

した病型の内、人間の放射線肺炎に類似している Septoalveolar type の発生頻度に基づいて表わしたものである。この発生状況をみると、照射量が多いほど、また、隔日照射よりも連日照射の方が本症の発生率が高かつた。Septoalveolar type では、中期の変化として、フィブリンの析出、マッソン体の形成、オニオンスキンなどの所見が高率に認められ、本症に対するアレルギー性関与を示唆している。

5. 小括

家兎およびラットの右肺にX線を照射して実験的に放射線肺障害をつくり、照射側肺および反対側肺の組織学的検索を行なつた。その結果、家兎においては照射側肺並びに反対側肺において、本障害に特有な組織学的所見は認められなかつたが、ラットにおいては非常に興味深い所見を得た。すなわち、照射側肺にフィブリンの析出、マッソン体の形成などのアレルギー性炎類似の像が認められ、これと同様の変化が僅かの例数ではあつたが、反対側肺においても認められた。しかして今回の実験では、照射側肺と反対側肺に起つた肺炎様変化については、病理学的に質的差異は認められなかつた。照射によって生じるとされている奇怪細胞を中心とする放射線肺炎の病変が反対側にも発生したということから、その発生病理の上に抗原抗体反応を想定した。

III. 放射線肺障害時の肺表面活性について

1. はじめに

最近、肺胞面における表面張力が、肺胞の安定性の保持上重要な役割をなすことが諸家⁸⁾⁹⁾¹⁹⁾²¹⁾²²⁾²³⁾によつて報告されている。この肺表面活性をつかさどる物質は、Dipalmitoyl phosphatidyl choline を主体とし、肺胞上皮を被覆している。この物質は肺胞上皮細胞で合成され、肺胞面に分泌されると考えられており²¹⁾、抗無気肺因子、血液成分の血管外漏出の防止作用、抗炎症作用などを有するとして重要視されているが、放射線肺炎の発生初期には、病理学的变化として肺胞上皮細胞の障害、浮腫、フィブリンの析出、無気肺、硝子膜形成などがあげられており¹⁶⁾¹⁷⁾²⁴⁾、特に Cottier³⁾

は、本症における初期の変化の主役は、照射後に発生する浮腫および無気肺であると報告しているので、本症の初期において表面活性物質の異常がおこり、それと関連してこれらの諸変化が誘起されるのであるまいかと考えられたので、ラットを用いて放射線照射後の肺の Bubble stability ratio を測定した。

2. 実験材料および方法

動物：250～350 g の (Wistar 系雄) ラット 20頭。

照射方法：線量は 5,000 R 分割照射 (1回量 1,000 R), 7,000 R 分割照射 (1回量 1,000 R) の 2 群で、管電圧 160 kVp, 管電流 20 mA, フィルター Cu 0.5 mm + Al 0.5 mm, 焦点皮膚間距離 30 cm とし、線量率 129.6 R/min. でラットの右肺に X 線照射を隔日に行なつた。

気泡安定度の検査法：Pattle の方法²²⁾により、照射側肺、反対側肺および正常ラット肺の気泡安定度を調べた。すなわち、摘出肺に気管を通して十分に空気を注入し、照射側肺で肉眼的に無気肺の生じている部の一部と、反対側肺の一部を 2～3 mm 帯の小片として切除し、ピンセットにはさんで、予め用意したカバーガラス上の空気で飽和された生理的食塩水の水滴中にしぶりこんで、生理的食塩水上に気泡を浮ばせた。Fig. 15 に示すご

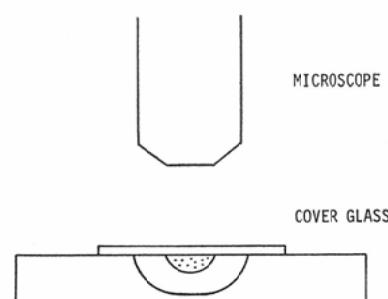


Fig. 15 Measurements of Pattle's alveolar bubble stability.

とく、このカバーガラスを裏返しにして中央に凹のあるホールオベクトグラスに重ね、顕微鏡下に Ocular micrometer を使用して気泡の直径を測定し、ただちにその視野を写真におさめる。肺小片

の切除からここまで過程はできるだけ速やかに行なう(1~2分間). 20分後に再び同一視野の気泡の直径を読み、さらに写真におさめる。計測する気泡は直径30μ~50μのもので孤立性のものを選び、一視野において10~15個前後を数えて平均をとり、同じ材料から2回以上気泡を作製して測定し、計30個の気泡の平均を計算した。気泡の安定度を示す指標(Stability ratio 以下SRと略す)は、同一視野において20分後の気泡の直径(R_{20}')と、初めに測定した気泡の直径(R_0)との比をもつて表わした($SR = \frac{R_{20}'}{R_0}$)。

3. 実験結果

右肺に5,000R分割照射および7,000R分割照射したラット20頭について照射側肺、反対側肺の肉眼的、組織学的検索とともにSRを測定した。すなわち、照射終了1週目、同2週目、同3週目、同4週目に、おのおのの時期における組織学的検索とあわせてSRの算出を行なつた。

A) 病理組織学的所見：肉眼的所見、組織学的所見については前項で述べた。

B) Bubble stability ratio: 正常ラット肺からえられた気泡のSRはTable 7に示すごとく、

Table 7. Alveolar stability ratio.

Control (7)	0.91±0.08	
Non-Irradiated Area*(20)	0.87±0.05	NS
Normal Appearing Area** (12)	0.85±0.09	NS
Atelectatic Area*** 5000 R (10)	0.77±0.17	NS
7000 R (10)	0.63±0.11	P < 0.001

()=number of analysis

NS=not significant

* from left lung

.* from right lung

0.91±0.08であつたが、ラットの右肺にX線照射して生じた無気肺の部位では5,000Rで0.77±0.17、7,000Rでは0.63±0.11であり、照射によつて生じた無気肺の部位におけるSRはあきらかに低値を示した。しかし、照射側肺で無気肺の生じていない部位のSRは0.85±0.09であつた。また、反対側肺、すなわち左肺のSRを測定したところ、0.87±0.05で、比較的高値を示しており、気泡の安定性が高い。最もSRの低値を示したのはFig. 16のごとく、7,000Rの照射終了後3週目で0.51であり、気泡の安定性の低いことを示し

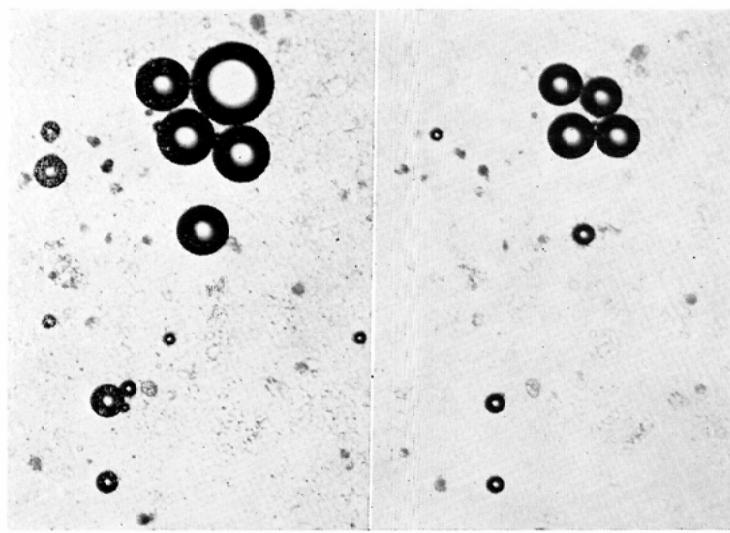
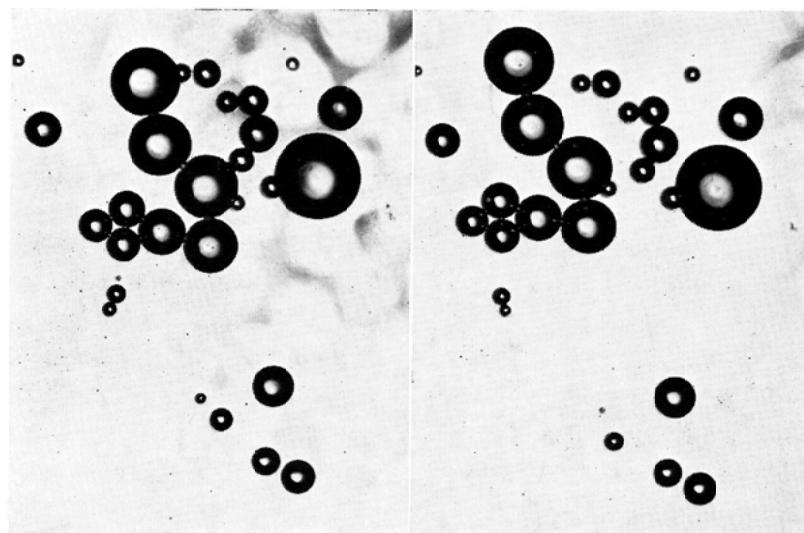


Fig. 16 These alveolar bubbles are of the third week after the completion of 7,000R irradiation (alveolar bubble stability ratio 0.51).



Bubbles at 0 min. Bubbles after 20 min.

Fig. 17 The alveolar bubble stability ratio in the lung of control rat is 0.94.

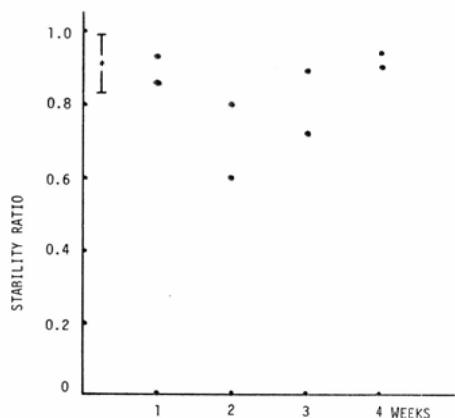


Fig. 18 Changes in stability ratio of the lungs at varying times after the completion of 5,000R irradiation.

ている。また、正常ラット肺の一例を示すと Fig. 17のごとく S Rは0.94で、気泡の安定性が高い。次に S Rの経時的变化をみると 5,000 R 照射群では Fig. 18のごとく 2, 3週目では比較的低値を示しており、7,000 R 照射群では、Fig. 19に示すごとく、照射終了後 1週目、2週目、3週目 5週目においては、著明な無気肺を生じていたので、

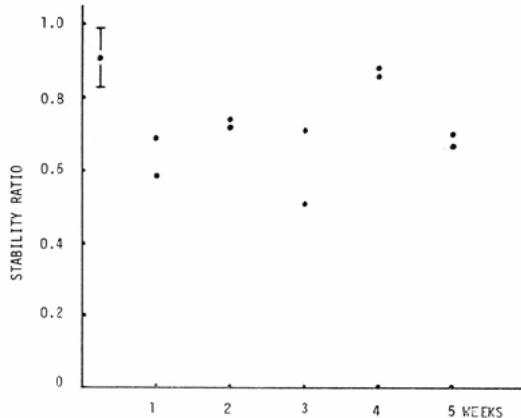


Fig. 19 Changes in stability ratio of the lungs at varying times after the completion of 7,000R irradiation.

S Rは低値を示したが、4週目では無気肺が生じていなかつたためか比較的高値を示した。

4. 考案

本実験における著者の成績では 7,000 R 照射後のラット10頭中8頭の照射側肺が肉眼的に無気肺を示し、組織像は Cottier⁸⁾ および小島¹⁶⁾¹⁷⁾の報告に似た像を呈した。照射側肺の無気肺を呈する

部分の S Rは正常ラット肺との間に有意の差をもつて低値を示し、「表面活性」の低下を示唆していると考えられる。肺表面活性物質が欠如した肺では虚脱を生じ、その結果ガス交換不全がおこると考えられる。また、血液成分が肺胞毛細管壁を通じて肺胞内へ漏出して、肺胞および間質の浮腫が成立し、さらにフィブリンが肺胞壁に沈着すると考えられる。肺表面活性物質は肺上皮細胞の Type II cell で合成されると考えられているが、肺細胞の交換率が4～7日と短く²⁾、肺組織の Phosphatidyl choline の半減期が14時間²⁸⁾ときわめて短いことから、もし放射線照射が肺の表面活性物質産生系の細胞に変化を与える、表面活性物質の合成低下がおこれば、照射前に存在していた表面活性物質は、肺胞面からすみやかに除去されるであろう。このような場合、肺胞は安定性を失ない、無気肺、肺浮腫、血液成分の漏出、硝子膜形成などが発来するものと考えやすい。さらに最近、藤原¹⁰⁾らは肺の構造上から肺表面活性物質を必要としないとされている鳥類に、哺乳動物と同じ生化学的構造をもつた表面活性物質が存在することを証明するとともに、表面活性物質の機能として、抗無気肺因子の他に、Transudation²²⁾、異物の除去などの Cleansing effect、Bactericidal などの機能があるのではないかと報告している。したがつて、著者のデータの示すごとく、放射線照射による肺表面活性の低下が、もし表面活性物質の Deficiency を意味するものであれば、表面活性物質が持つている機能の障害が肺に現われるものと思われる。著者の用いた Pattle²²⁾の気泡安定率の測定は、主として表面活性があるか否かを知るための定性的なもので、これで表面活性物質の量的解析を行なうことは困難である。

5. 小括

実験的ラット放射線肺障害の初期に気泡安定率が低下する。これは肺にX線を照射することにより、肺表面活性物質の産生系に障害が起るためであると思われる。

IV. 考 案

放射線肺障害の発生機序に関しては、種々の説³⁾⁵⁾¹⁴⁾²⁹⁾³⁰⁾が報告されているが、アレルギーの概念を導入している学者は少ない。わが国では、前述のごとく、足沢ら²⁶⁾²⁷⁾は血清学的立場から、照射による変性組織を抗原とする自家抗体の証明を報告し、小島ら¹⁶⁾¹⁷⁾は病理学的立場から、足沢の説に傍証を与えている。さらに、Mancini¹⁸⁾は、蛍光抗体法によつて被照射組織が自家抗原性をうることを示し、自己免疫反応が関与することを報告している。極く最近では、藤井ら⁷⁾は人材料で照射を受けていない部位に放射線肺炎をきたした症例を経験し、交感性肺臓炎なる表現を用いて報告しており、本症にアレルギー性の概念を導入する学者がふえてきている。著者の成績でも、照射側肺にはもちろんのこと、反対側肺にも照射側肺に認められたと同様のアレルギー性炎類似の組織学的变化を認めたことから、本症の発生機序の上にアレルギー性が関与するものと考えている。すなわち、片側肺に照射することによつて、照射側肺組織に変性をきたして、これが抗原性を獲得し、その結果生じた自家抗体によつて肺はアレルギー性となるため、被照射側はもちろんのこと、対側にも放射線肺炎が起るものと考えられる。次に、本症の発生を初期、中期、終期の三期に分類して考えてみることにする。本症の初期変化としては、肺胞内および間質の浮腫の発来、フィブリンの析出などが認められるが、一般に本症にかぎらず、肺浮腫の発生の主役は血管の透過性が亢進し、肺胞内や間質へ血液成分が漏出するためであると考えられる。最近、Pattle²²⁾、藤原ら¹⁰⁾は肺表面活性物質に抗無気肺因子の外に、血液成分の血管外漏出防止作用があることを報告して注目されている。そこで、著者のデータが示すように、実験的ラット放射線肺障害の初期に気泡安定率が低下することから、その時期には肺表面活性物質の産生系の障害が現われると推定される。そして同時に肺胞上皮の奇怪化や泡沫細胞の出現が認められるようになると思われる。さらに、血管壁の硝子様膨化によつて血液成分の漏出が著明とな

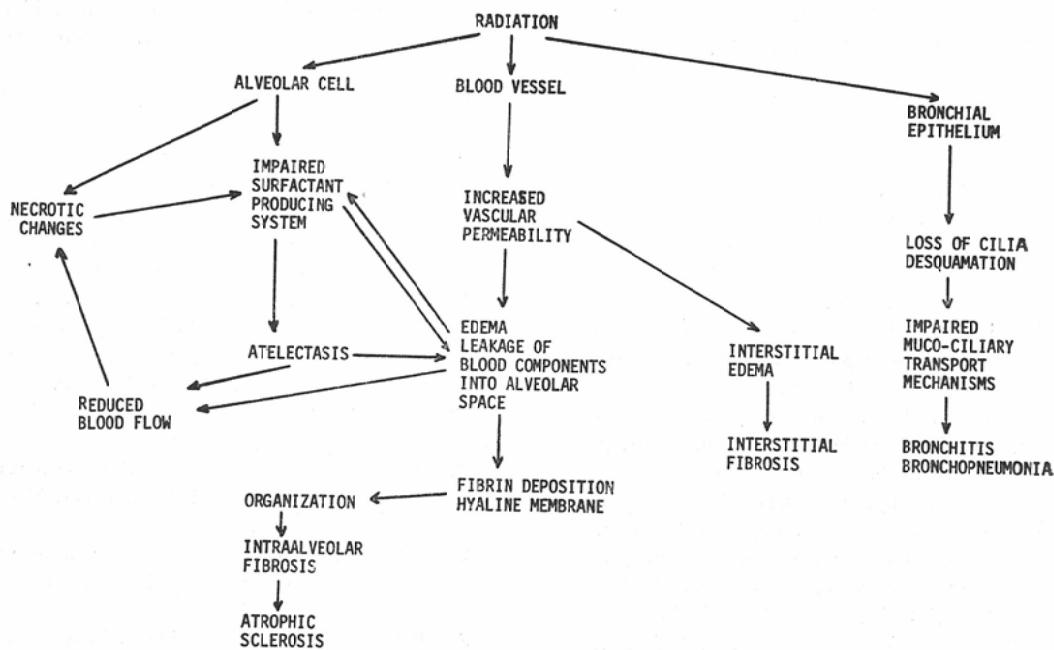


Fig. 20 Possible mechanisms in the development of pulmonary radiation injuries.

り、肺胞や間質の浮腫、フィブリンの析出が高度となり、この初期変化に引き続き、前述したごとく、毛細管血栓、マッソン体の形成、オニオンスキン様変化などのアレルギー性炎類似の変化（中期）が現われ、ついには線維化傾向を強め、肺線維症（終期）をきたすものと思われる。本実験結果を総括し、Cottier³⁾、小島¹⁶⁾¹⁷⁾、Manciniらの説を参考とし、Fig. 20に示すような発生機序を考えた。

V. 結論

1) X線を肺に照射すると、ラットにおいては人の放射線肺炎に類似の組織学的变化が発来するが家兎では発来しにくい。これは、動物間における放射線感受性の差によると思われる。

2) 実験的ラット放射線肺障害の初期に気泡安定率が低下することから、その時期に肺表面活性物質の産生系の障害が現われると思われる。

3) ラットの放射線肺障害の初期の組織学的検索では肺胞、間質の浮腫やフィブリンの析出を認めたが、これらは血管の透過性が亢進したためで

あると思われる。同時に肺胞上皮の奇形化、泡沫細胞の出現や無気肺を認めた。

4) このような初期の変化に引き続き中期の変化として毛細管血栓、マッソン体の形成、オニオンスキン様変化などのアレルギー性炎類似の変化が現れてくる。

5) このアレルギー性炎類似の組織学的变化は照射側肺においてはもちろんのこと、照射側肺よりも発生頻度が低かつたが、反対側肺においても認められた。今回の実験では、照射側肺と反対側肺に起つた肺炎様変化については病理学的に質的差異は認められなかつた。

6) 以上のことから、本障害の発生機序の上に抗原抗体反応が重要な役割をなしていることを想定した。

稿を終るにあたり、御指導ならびに御校閲いただきました恩師足沢三之介教授、大竹久助教授ならびに本学第一病理学教室矢川寛一教授に心から感謝いたします。また、色々と助言いただきました本学放射線医学教室の諸兄に感謝いたします。なお、本論文の要旨は第29回、第30回日本放射線医学会総会において発表した。

文 献

- 1) 赤崎兼義：肺線維症の病理、結核、35, 150—156, 1960.
- 2) Bertalanffy, F.D. and Leblond, C.P.: The continuous renewal of the two types of alveolar cells in the lung of the rat, *Anat. Rec.*, 115, 515—541, 1953.
- 3) Cottier, H.: Über die unterschiedliche Schädigung des Lungengewebes durch therapeutische Röntgenbestrahlung, *Strahlentherapie*, 100, 385—398, 1956.
- 4) Desjardins, A.U.: The reaction of the pleura and lungs to roentgen rays, *Amer. J. Roentgenol.*, 16, 444—453, 1926.
- 5) Engelstad, R.B.: Pulmonary lesions after roentgen and radium irradiation, *Amer. J. Roentgenol.*, 43, 676—681, 1940.
- 6) Fiebelkorn, H.J. u. Hillger, H.: Über die Strahlenreaktionen der Lunge und der Pleura als Folge von Mammakarzinom-Bestrahlungen, *Strahlentherapie*, 96, 583—592, 1955.
- 7) 藤井恭一他：剖検例からみた放射線肺膜炎，第29回日本医学放射線学会抄録集，242—243, 1970.
- 8) Fujiwara, T., Adams, F.H., Sipos, S. and El-Salawy, S.: "Alveolar" and whole lung phospholipids of the developing fetal lamb lung, *Amer. J. Physiol.*, 215, 375—382, 1968.
- 9) Fujiwara, T. and Adams, F.H.: Incorporation of labeled palmitate into alveolar and whole lung phospholipids of fetal and newborn lambs, *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.*, 128, 88—93, 1968.
- 10) Fujiwara, T., Adams, H.F., Nozaki, M. and Dermer, B.G.: Pulmonary surfactant phospholipids from turkey lung, *Amer. J. Physiol.*, 218, 218—225, 1970.
- 11) 浜口一郎他：肺膜癌ならびに放射線肺炎 (Radiation Pneumonitis), 病理学雑誌, 1, 197—208, 1942.
- 12) Henzi, H.: Zur pathologischen Anatomie der Lungenveränderungen nach hohen Dosen von Röntgenstrahlen, *Strahlentherapie*, 100, 275—290, 1956.
- 13) Hines, L.E.: Fibrosis of the lung following roentgen-ray treatments for tumor, *JAMA*, 79, 720—722, 1922.
- 14) Jennings, F.L. and Arden, A.: Development of experimental radiation pneumonitis, Time and dose factors, *Arch. Path.*, 74, 351—360, 1962.
- 15) 菊池 章：肺放射線症に関する研究，日医放会誌，21, 1030—1074, 1962.
- 16) 小島国次：放射線肺線維症について，日胸臨床，20, 377—387, 1961.
- 17) Kojima, K. and Tachikawa, S.: Pathological Studies on Radiation Pneumonitis, *Acta Path. Jap.*, 17, 330—341, 1967.
- 18) Mancini, A.M., Corinaldesi, A., Tison, V. and Rimondi, C.: Immunological aspects of experimental pulmonary sclerosis due to ionising radiation, *Lancet*, 1, 1397—1398, 1965.
- 19) 中尾喜久他：肺における表面張力，日胸会誌，4, 338—355, 1967.
- 20) Namiki, T.: Histopathological Studies on Radiation Pneumonitis, *Tohoku J. Exper. Med.*, 80, 89—102, 1963.
- 21) Oikawa, M.: Pulmonary Alveolar Surfactant in Irradiated Lung of Rat, *Tohoku J. Exper. Med.*, 102, 265—272, 1970.
- 22) Pattle, R.E.: Surface lining of lung alveoli, *Physiol. Rev.*, 45, 48—79, 1965.
- 23) 笹森典雄：肺臓「レ」線照射に於ける自家抗体に関する実験的並びに臨床的研究，日医放会誌，18, 955—988, 1958.
- 24) 立川信三：人材料における放射線肺炎及び実験的放射線肺炎の研究，新潟医誌，82, 394—417, 1968.
- 25) 足沢三之介：紫外線照射に対する細胞の放射線感受性に就いて，日レ学会誌，15, 259—326, 1937.
- 26) 足沢三之介：生体に対する放射線作用の血清学的研究，日医放会誌，17, 466—497, 1957.
- 27) 足沢三之介他：放射線肺炎の1例，日医放会誌，19, 1237—1241, 1959.
- 28) Tieney, D.F., Clements, J.A. and Trahan, H.J.: Rates of replacement of lecithin and alveolar stability in rat lungs, *Amer. J. Physiol.*, 213, 671—676, 1967.
- 29) 内海邦輔他：⁶⁰Co 照射療法に於ける肺障害に関する病理組織学的研究，日病会誌，44, 550—560, 1955.
- 30) Warren, S. and Spencer, J.: Radiation reaction in the lung, *Amer. J. Roentgenol.*, 43, 682—701, 1940.