

Title	ブレオマイシン肺臓炎における Radiologic-Pathologic Correlation の検討
Author(s)	田中, 伸幸
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1993, 53(12), p. 1392-1407
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/17934
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

ブレオマイシン肺臓炎における Radiologic-Pathologic Correlation の検討

山口大学医学部放射線医学教室 (主任 : 中西 敬教授)

田 中 伸 幸

(平成 5 年 7 月 5 日受付特別掲載)

(平成 5 年 8 月 30 日最終原稿受付)

Radiologic-Pathologic Correlation of Experimental Bleomycin-Induced Pneumonitis

Nobuyuki Tanaka

Department of Radiology, Yamaguchi University, School of Medicine
(Director : Prof. Takashi Nakanishi)

Research Code No. : 506.9

Key words : *Bleomycin-induced pneumonitis, Soft X-ray,
Radiologic-pathologic correlation*

Radiologic-pathologic correlative study of bleomycin-induced pneumonitis was performed using inflated and fixed lung specimens. Sixteen male Japanese white rabbits (body weight : 2.0~2.5 kg) were given a single intratracheal injection of 10 mg/kg bleomycin. On day 3, 10, 21, and 42 after bleomycin administration, 4 rabbits were killed, and each lung was inflated and fixed for radiologic-pathologic correlation. Early pathologic change involved a markedly exudative lesion like DAD, corresponding to the finding of markedly increased density on soft X-ray. As intraalveolar organization progressed, fibrotic changes of the alveolar septum, and atelectatic change evolved pathologically, the finding of markedly increased density developed the nature of contraction, and finally the finding of an abnormal linear shadow and air space dilatation were formed. The finding of markedly increased density and slightly increased density, respectively, did not simply correspond to the alveolar lesion and interstitial lesion pathologically. We considered that the degree of increased density depended on the degree of air content in the alveoli of the lesion. The finding of an abnormal linear shadow corresponded to the band of fibrotic tissue, and band-shaped atelectasis of alveoli. The finding of air space dilatation corresponded to the dilatation of respiratory bronchioli and alveolar ducts in the fibrotic stage, and this may show the mechanism of honeycomb lung formation. The finding of a clearly demarcated shadow with linear margins could be recognized as a lobular lesion and disappeared as fibrotic change evolved.

緒 言

間質性肺疾患に対して、CT や軟 X 線等を用いての radiologic-pathologic correlation は近年盛んに行われており、肺の 2 次小葉、あるいはそれよりも微細なレベルにおいての病変の分析が可

能になった¹⁾⁻⁷⁾。間質性肺疾患において、この方法は有用ではあるが、剖検など死亡後の肺組織では終末肺としての修飾が加わることもあり、必ずしも死亡前の状態を反映しているとは言い難い^{8),9)}。そのため、病状の進行に伴う病理組織所

見の変化と X 線所見との対比は必ずしも十分とは言えず、その報告も少ない^{10,11)}。

薬剤性肺臓炎は病理学的には、非特異的ではあるが間質の浮腫、リンパ球浸潤、diffuse alveolar damage (以下 DAD) 等の所見を呈し、経過とともに肺線維症に移行すると言われる^{12)~16)}。時期によって病変は多彩であるので、薬剤投与からの時期を選ぶことによりさまざまな病変の病理像と X 線所見との対比が可能と思われる。今回ウサギにプレオマイシンを投与することにより肺臓炎を作成し、その病理所見を経時的に観察し、それに対応する X 線所見との対比、すなわち、radiologic-pathologic correlation を行った。

材料および方法

(1) プレオマイシン障害肺の作成

体重 2.0~2.5 kg の雄の日本家兎 16 羽をペントバルビタール麻酔した後、背臥位に固定し、10 mg/kg のプレオマイシン (日本化薬) を生理食塩水 1 ml に溶解し、経気管的に注入した。注入後、体位変換を行い、プレオマイシンを肺全体に行きわたらせた。投与後、第 3、10、21、42 日後にそれぞれ 4 羽ずつ屠殺した。屠殺後、可及的に気管および肺を一塊として摘出した。固定はいわゆる Heitzman 法に改良を加えた佐藤らの方法¹⁷⁾ に準じた。まず、気管にカニューレを留置し、10%ホルマリンを注入した後、標本全体を同液に 3 時間浸漬した。この後、ポリエチレングリコール 400、99.5%エタノール、35%ホルマリン、および水を 10:5:2:3 に混和した固定液を同様に気管から注入し、同液に 4~5 日間浸漬した。その後、気管から 10~20 mmHg の圧で約 3 日間持続的に空気を注入して固定液を排出させ、伸展固定肺を作成した。

(2) 撮像方法

X 線学的検討には High-resolution CT (以下、HRCT) および軟 X 線撮影を用いた。HRCT 撮像は Siemens 社製 Somatom DR-3 を用いた。肺尖から肺底部まで 5 mm 間隔、2 mm スライス厚で撮像した後、病変部を改めて 2 mm 間隔、2 mm スライス厚で連続撮影した。撮影条件は管

電圧 125 kVp、管電流 90 mA、撮影時間 5 秒、マトリックス 512×512 で、bone algorithm を用いた。ウィンドウ幅 1400、ウィンドウレベル 500 の肺野条件により表示した。

HRCT にて病変の認められた部位の肺を CT 断面に沿って 2~3 mm にスライスし、管電圧 20 kVp、管電流 3 mA、撮影時間 26 秒の条件にて軟 X 線撮影を行った。軟 X 線撮影には SOFTEX 社製 TYPE C-60 を用いた。

(3) 病理学的検討

軟 X 線撮影を行った後に、標本を脱水、パラフィン包埋し、切片を作成した。ついですべての切片にヘマトキシリン-エオジン (H.E.) 染色を施行したが、場合によっては膠原線維等の検索にエラスティカーワンギーソン (E.V.G.) 染色を、硝子膜とフィブリンの染め分けのためにリンタングステン酸ヘマトキシリン染色 (P.T.A.H.) も施行した。

(4) 検討項目

ウサギ 1 羽あたり 2~4 片の標本を得ることができ、3 日後、10 日後、21 日後、42 日後それぞれ 10 片ずつの計 40 片の標本が得られた。それぞれの標本における X 線学的検討を以下の項目について検討した。なお、X 線学的検討には HRCT よりも空間分解能の良好な軟 X 線写真を用いたが、適時、HRCT 所見との比較も行った。

1) 濃い濃度上昇 (A)

脈管等の肺の既存構造が透見できないほどの高度な濃度上昇とし、均一なものを A1、内部に微細な透亮像のあるものを A2 とした。

2) 薄い濃度上昇 (B)

脈管等の肺の既存構造が透見できる程度の濃度上昇とした。

3) 異常線状影 (C)

肺の既存の脈管や気管支とは異なる線状影として認識できる陰影とした。

4) 気腔の拡張性変化 (D)

気管支、細気管支が正常より拡張している所見や、肺胞領域に通常では認められない透亮像が見られる所見とした。

5) 境界明瞭陰影 (E)

Table 1 The soft X-ray findings of each specimen

Specimen		Soft X-ray finding						
		A1	A2	B	C	D	E	F
After 3 days	1	(++)	(±)	(++)	(-)	(-)	(±)	(-)
	2	(++)	(+)	(+)	(-)	(-)	(++)	(±)
	3	(++)	(±)	(+)	(-)	(-)	(+)	(-)
	4	(++)	(+)	(+)	(±)	(-)	(++)	(-)
	5	(+)	(++)	(±)	(-)	(-)	(±)	(-)
	6	(+)	(++)	(+)	(±)	(-)	(+)	(-)
	7	(+)	(++)	(+)	(+)	(-)	(++)	(-)
	8	(++)	(+)	(+)	(-)	(-)	(+)	(-)
	9	(+)	(++)	(+)	(±)	(-)	(±)	(-)
	10	(++)	(+)	(+)	(-)	(-)	(±)	(-)
After 10 days	1	(+)	(+)	(+)	(-)	(-)	(-)	(+)
	2	(++)	(-)	(+)	(-)	(-)	(-)	(+)
	3	(+)	(-)	(+)	(-)	(-)	(-)	(+)
	4	(++)	(±)	(+)	(±)	(-)	(+)	(+)
	5	(+)	(+)	(+)	(-)	(±)	(+)	(+)
	6	(+)	(+)	(+)	(-)	(±)	(±)	(+)
	7	(++)	(-)	(+)	(-)	(-)	(±)	(+)
	8	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(-)	(+)
	9	(-)	(-)	(++)	(±)	(-)	(-)	(-)
	10	(+)	(+)	(++)	(+)	(-)	(±)	(+)
After 21 days	1	(-)	(+)	(+)	(++)	(±)	(+)	(+)
	2	(+)	(-)	(+)	(++)	(±)	(±)	(++)
	3	(±)	(+)	(+)	(+)	(+)	(-)	(++)
	4	(-)	(±)	(+)	(-)	(-)	(±)	(++)
	5	(-)	(±)	(+)	(±)	(±)	(±)	(+)
	6	(-)	(+)	(+)	(+)	(+)	(-)	(+)
	7	(±)	(-)	(+)	(++)	(+)	(-)	(++)
	8	(-)	(-)	(+)	(++)	(+)	(±)	(+)
	9	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(++)
	10	(+)	(++)	(+)	(+)	(+)	(-)	(+)
After 42 days	1	(-)	(-)	(+)	(+)	(±)	(-)	(+)
	2	(-)	(±)	(±)	(+)	(+)	(-)	(++)
	3	(-)	(++)	(±)	(+)	(++)	(-)	(+)
	4	(-)	(-)	(+)	(+)	(-)	(-)	(-)
	5	(-)	(-)	(+)	(++)	(±)	(-)	(+)
	6	(-)	(±)	(+)	(+)	(+)	(-)	(+)
	7	(+)	(+)	(±)	(++)	(+)	(+)	(+)
	8	(±)	(-)	(+)	(++)	(+)	(-)	(++)
	9	(-)	(+)	(+)	(+)	(++)	(-)	(++)
	10	(-)	(-)	(+)	(+)	(+)	(-)	(+)

A 1: markedly increased density, A2: markedly increased density with fine lucent area,
 B: slightly increased density, C: abnormal linear shadow, D: dilatation of respiratory tract,
 E: well and linear margined shadow, F: the finding of lung volume loss

Table 2 Frequency of each findings on soft X-ray images

	number of specimens	Soft X-ray finding						
		A 1	A 2	B	C	D	E	F
after 3 days	10	10	8	9	1	0	6	0
after 10 days	10	9	5	10	2	1	2	9
after 21 days	10	3	5	10	8	6	2	10
after 42 days	10	1	3	7	10	7	1	9

A 1~F: same as Table-1

Table 3 Radiologic-pathologic correlation between the soft X-ray findings and the pathologic findings of the specimens

A 1	after 3 days	DAD(exudative phase~early organizing stage), marked alveolitis with atelectasis
	after 10 days	marked edematous thickening of alveolar wall and fibrosing alveolitis
	after 21 days	remarkable fibrosing alveolitis(in only 2 cases)
	after 42 days	bacterial pneumonia(in only 1 case)
A 2	after 3 days	DAD(exudative phase~early organizing stage) and marked alveolitis with patent normal sized or slightly dilated respiratory bronchiole and alveolar duct
	after 10 days	marked edematous thickening of alveolar wall and fibrosing alveolitis with patent slightly dilated respiratory bronchiole and alveolar duct
	after 21 days	same as above
	after 42 days	same as above
B	after 3 days	slight and sparse lesion of A 1, that is, DAD or alveolitis with atelectasis, and thickening of alveolar wall due to alveolitis, with enough air in the alveolus
	after 10 days	fibrosing alveolitis, with enough air in the alveolus
	after 21 days	same as above
	after 42 days	same as above
C	after 3 days	band of fibrosis(in only 1 cases)
	after 10 days	band of fibrosis, probably including thickend ILS(in only 2 cases)
	after 21 days	band of fibrosis and band-like atelectasis of alveolus
	after 42 days	band of fibrosis
D	after 3 days	no case
	after 10 days	bronchiectatic change(in only 1 cases)
	after 21 days	bronchiectatic change
	after 42 days	dilatation of respiratory bronchiole and alveolar duct, in addition to bronchiectatic change
E	after 3 days	the lesion bordered ILS, PV, or relatively proximal PA, that is, probably lobular lesion
	after 10 days	no evidence of lobular lesion, because of the histologically ill-defined border
	after 21 days	same as above(in only 2 cases)
	after 42 days	same as above(in only 1 cases)

A 1~E: same as Table-1, DAD: diffuse alveolar damage, ILS: interlobular septum, PA: pulmonary artery, PV: pulmonary vein

陰影の境界がほぼ直線的で明瞭なものとした。

6) 容積減少性変化 (F)

陰影の境界部が内に凸なものや、胸膜の穹入が認められる所見、および、脈管や気管支の集束の認められる所見とした。

以上の所見を、所見の程度の強い順に、著しくて主所見となりうるものを(++)、それほど著しくはないが認められるものを(+), 認められるか否か微妙なものを(±), 全く認められないものを(-)に分類した。なお、これらの所見の程度については、写真の説明の記述の中に記した。また、それぞれの標本において、各軟X線所見と病理学的所見との対比を行い、HRCT所見については軟X線所見と比較した。

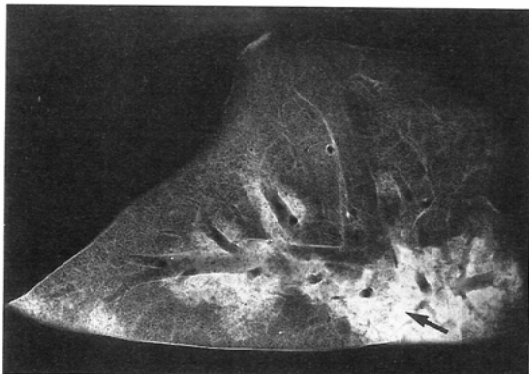
結 果

各標本の軟X線所見の解析結果を Table 1 に、各所見において (+) または (++) の認められた頻度を Table 2 に示した。また、それぞれの軟X線所見に対応する病理学的所見を Table 3 に示した。

1) 軟X線写真による Radiologic-pathologic correlation の検討

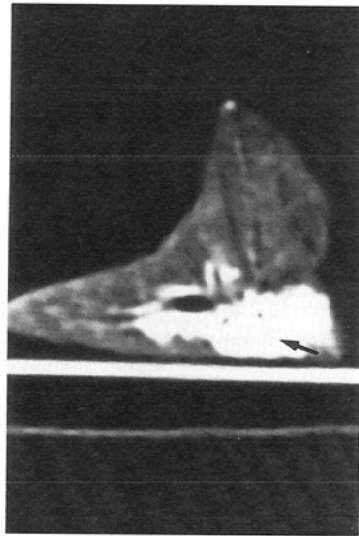
A 1) 濃い濃度上昇

3日後では、薬剤の気管内投与を反映してか、

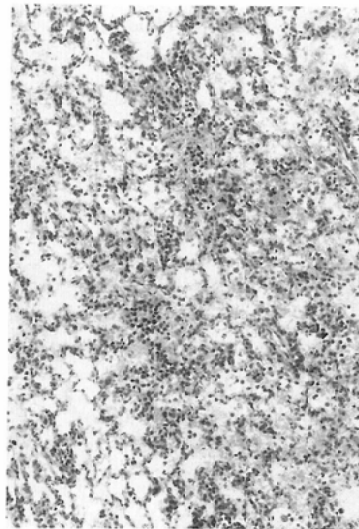


(A) Soft X-ray image of the specimen (after 3 days) showing markedly increased density (arrow). (The grade of finding: A 1(++), A 2(±), B(++), C(-), D(-), E(±), F(-))

気管支周囲の肺胞腔内に水腫、出血が著しい所見であった。病変が標本全体に及んでおらず、また、PTAH染色にて硝子膜もそれほど認められないので病理学的に厳密にはいわゆるDADとは言いが、それに類似する病変として捉えられた。また、ところどころ、それらの早期の器質化

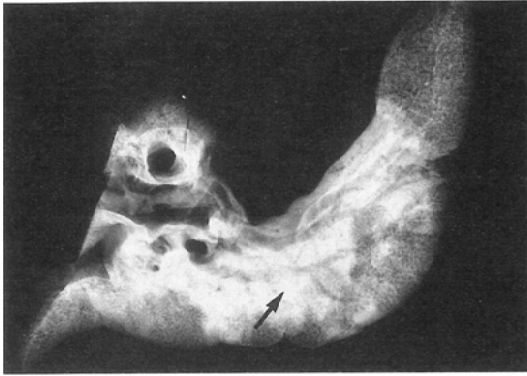


(B) HRCT of this specimen also showing markedly increased density (arrow).

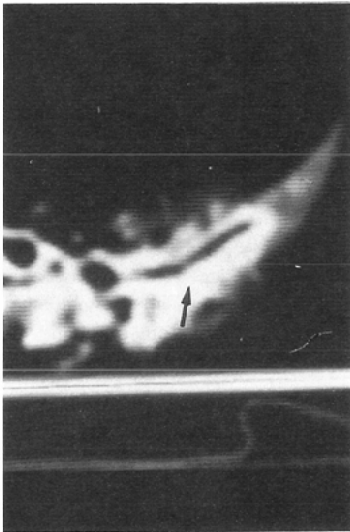


(C) Histopathology of this area revealed a markedly exudative lesion like DAD. Note that air content was hardly seen in this lesion.

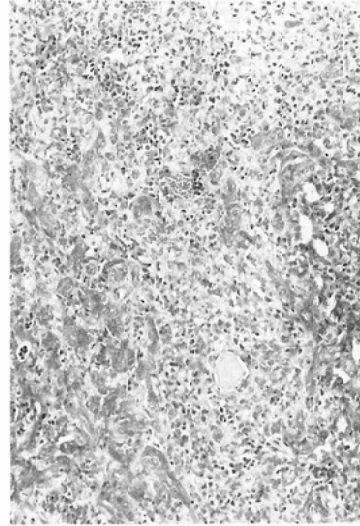
Fig. 1



(A) Soft X-ray image of the specimen (after 10 days) showing markedly increased density (arrow). (The grade of finding: A 1(++), A 2(-), B(+), C(-), D (-), E(±), F(+))



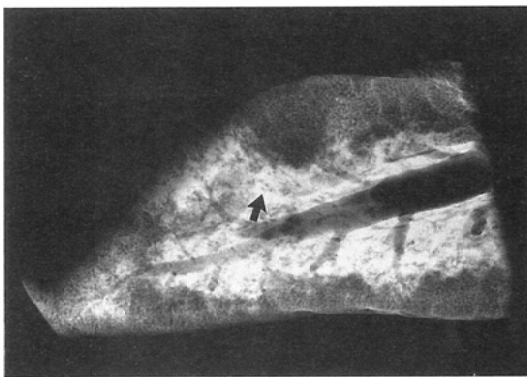
⇐ (B) HRCT of this specimen also showing markedly increased density (arrow).



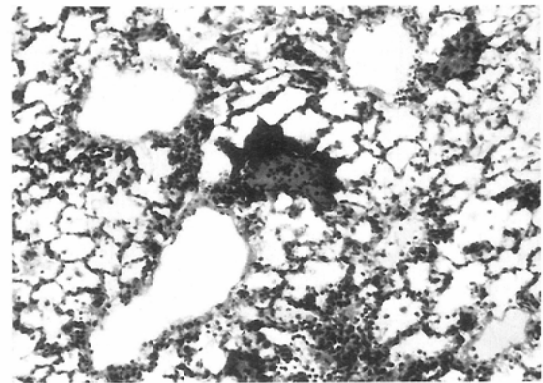
(C) Histopathology of this area revealed severe intra-alveolar organization and fibrotic thickening of the alveolar septa with marked atelectasis. Note that air content was hardly seen in this lesion.

Fig. 2

の所見 (organized DAD) も認められた。このような肺胞腔内が滲出物等により充滿している病態がこの陰影の主体であった (Fig. 1) が、一部で胞隔炎の著しい肺胞が含気を失って虚脱している部位もあった。10日後、21日後になると肺胞



(A) Soft X-ray image of the specimen (after 3 days) showing markedly increased density with fine lucency (arrow). (The grade of finding: A 2(++), A 1(+), B (+), C(±), D(-), E(±), F(-))



(B) Histopathology of this area revealed slightly dilated respiratory bronchioli and alveolar ducts against a background of markedly exudative lesion.

Fig. 3

内の水腫および出血の所見は目立たなくなり、肺胞壁の線維性肥厚が起り始め、同部の肺胞は含気を失って虚脱している部位が見られた。また、肺胞腔内器質化を呈している部位も存在した (Fig. 2)。これらの線維化を反映して濃い陰影は収縮傾向が認められた。42日後では細菌性肺炎合併による部位が1カ所に見られたのみであった。

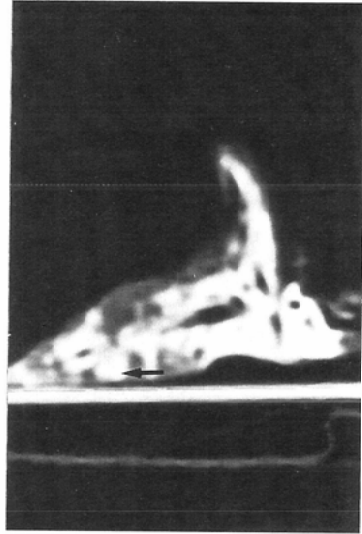
A 2) 濃い濃度上昇, 透亮像 (+)

3日後では上記のA1の肺胞充満性の病変中に呼吸細気管支, 肺胞道が正常の大きさ, あるいは若干, 拡張した状態で認められ, 濃い陰影中の透亮像に一致していると考えられた (Fig. 3)。これらの部位では肺胞構築は保たれていた。また, それとは対照的に肺胞構築が改変された著しい線維化病巣中に散在性に含気が保たれた部位が認められ, 10日後以降の透亮像に関与していたが (Fig. 4), 3日後においては認めにくかった。この二種類の透亮像はX線所見上は区別しにくいものであったが, 頻度的には前者のほうが多かった。

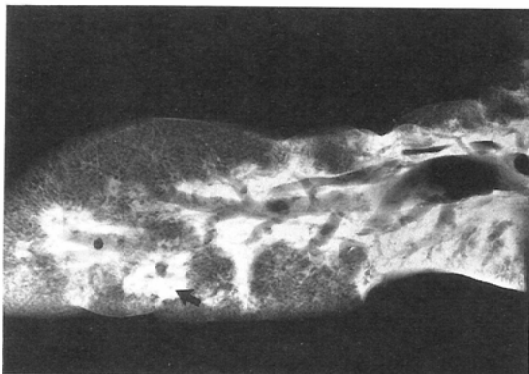
B) 淡い濃度上昇

3日後では胞隔炎による肺胞壁の肥厚は見られるものの肺胞構造は保たれて肺胞腔内に含気が十分にある, いわゆる間質性の病態が多かった (Fig. 5) が, 濃い濃度上昇で認められたような滲出性

病態の程度が軽度であったり, 病変の密度が粗である, いわゆる軽度の肺胞性の病態も認められた (Fig. 6)。10日後, 21日後となるに従って軽度の肺胞性の病態は少なくなり, 間質性の病態の関与が優勢となった。その場合, 胞隔炎は線維化へと変化していったが, 含気が十分な部位は依然と



(B) HRCT of this specimen showing markedly increased density (arrow). Note that fine lucency was hardly recognizable compared with soft X-ray image.

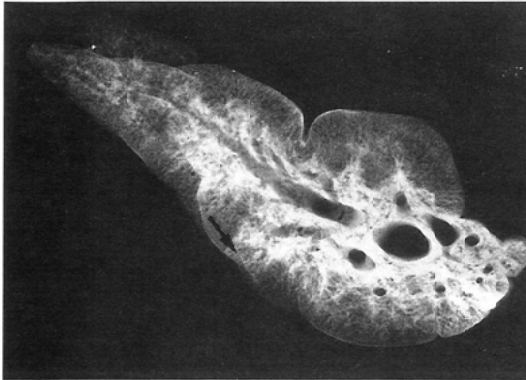


(A) Soft X-ray image of the specimen (after 10 days) showing markedly increased density with fine lucency (arrow). (The grade of finding: A 2(+), A 1(+), B (+), C(-), D(±), E(±), F(+))

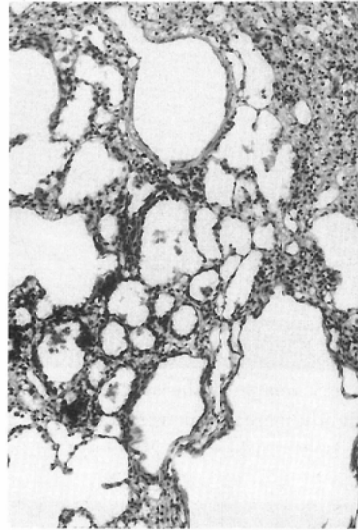


(C) Histopathology of this area revealed alveoli with thickened wall due to fibrosis, in which lumen air content can be recognized.

Fig. 4



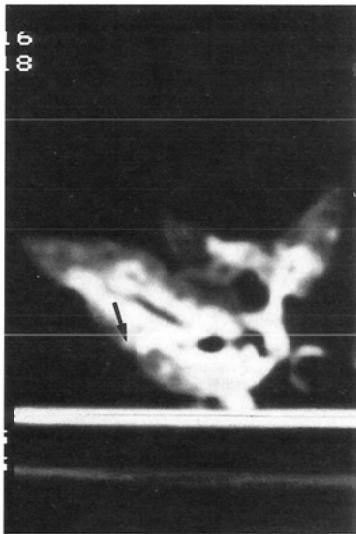
(A) Soft X-ray image of the specimen (after 21 days) showing slightly increased density (arrow). (The grade of finding: B(+), A1(±), A2(+), C(+), D(+), E(-), F(++))



(C) Histopathology of this area revealed thickening of alveolar septa due to fibrosis. Note that air content was fully seen in this lesion.

⇨ (B) HRCT of this specimen also showing slightly increased density (arrow). Note that the degree of increased density is higher than that seen in soft X-ray image.

Fig. 5



を背景に線維化帯が認められる場合がほとんどであった。尚、線維化帯の中に肺静脈が存在し、小葉間隔壁が線維性肥厚した病変ととれる部位もあったが、小葉間隔壁の発達不良なウサギ肺では断定できなかった。

D) 気腔拡張所見

21日後より認められ、主として比較的中枢側の気管支拡張によるものであったが、42日後では、それに加えて呼吸細気管支、肺泡道の著明な拡張によることもあり (Fig. 10)、その場合、拡張気腔の周囲には濃い濃度上昇が存在した。その所見が進展して蜂窩肺ととれる部位もあった。

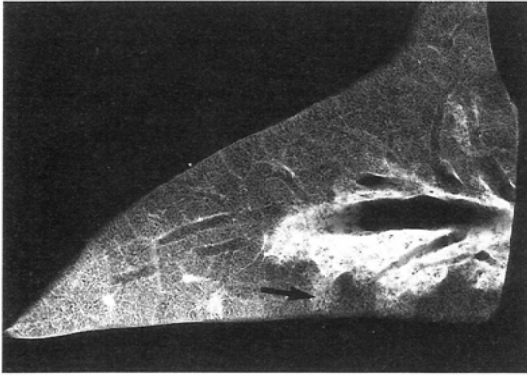
E) 境界明瞭陰影

3日後では目立つ所見で、小葉間隔壁で境界される部位や、肺静脈や比較的大きな肺動脈、気管支を結ぶ線上に境界が存在する所見等であった (Fig. 11)。小葉単位の病変である可能性もあったが、ウサギでは小葉間隔壁の発達が不良で認め

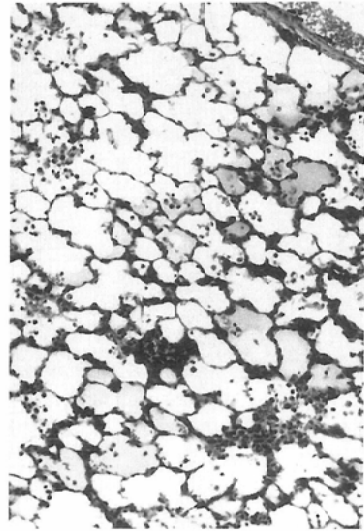
して淡い濃度上昇としてとらえられた。

C) 線状影

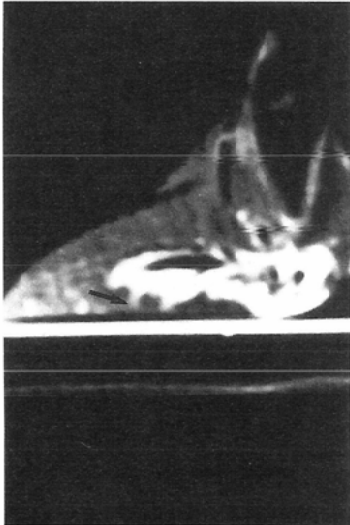
10日後以降で認められ、主として帯状の線維化病変 (以下、線維化帯) によるものであり、21日後、42日後となるにつれ幅が狭くなっていった (Fig. 7)。幅の広いものは濃い濃度上昇において見られたような収縮性変化の著しい線維化病巣がさらに収縮したものととらえられた (Fig. 8)。10日後、21日後では、壁に線維性肥厚の見られる肺胞群が帯状に虚脱している部位もあった (Fig. 9)。また、淡い濃度上昇中に線状影の認められる場合があり、線維性肥厚した肺胞



(A) Soft X-ray image of the specimen (after 3 days) showing slightly increased density (arrow). (The grade of finding: B(+), A1(+), A2(++), C(±), D(-), E(+), F(-))



(C) Histopathology of this area revealed a slightly exudative lesion. Note that air content is also fully seen in this lesion.

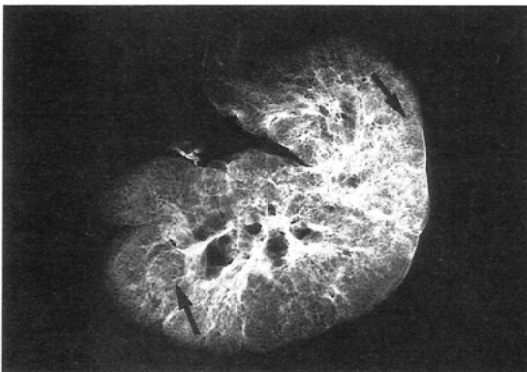


⇐ (B) HRCT of this specimen also showing slightly increased density (arrow).

Fig. 6

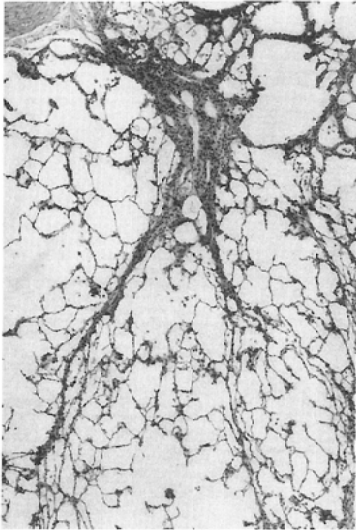


(B) HRCT of this specimen showing coarse linear shadow compared with that seen in soft X-ray image (arrow).



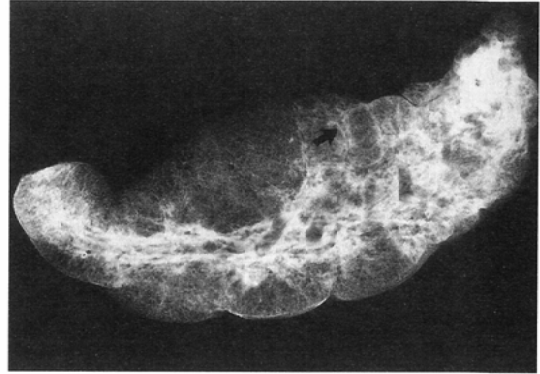
⇐ (A) Soft X-ray image of the specimen (after 42 days) showing abnormal linear shadow (arrow). (The grade of finding: C(++), A1(±), A2(-), B(+), D(+), E(-), F(++))

Fig. 7

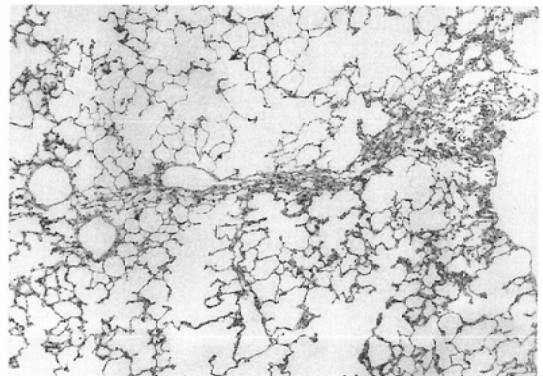


(C) Histopathology of this area revealed a band of fibrotic tissue.

Fig. 7



(A) Soft X-ray image of the specimen (after 21 days) showing an abnormal linear shadow (arrow), as seen in Fig-7 and-8. (The grade of finding: C(++), A 1(+), A 2(-), B(+), D(±), E(±), F(++))



(B) Histopathology of this area revealed a band-shaped atelectasis of alveoli with thickened walls.

Fig. 9

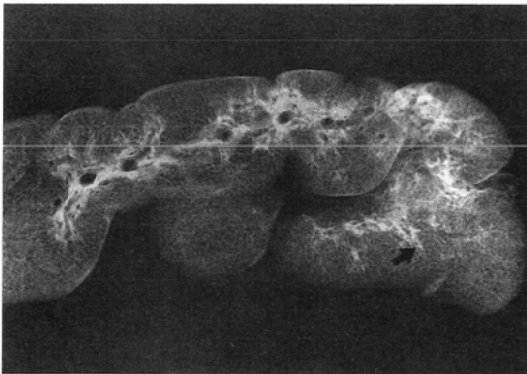


Fig. 8(A)

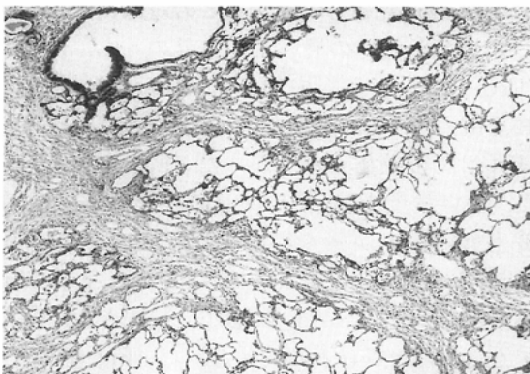
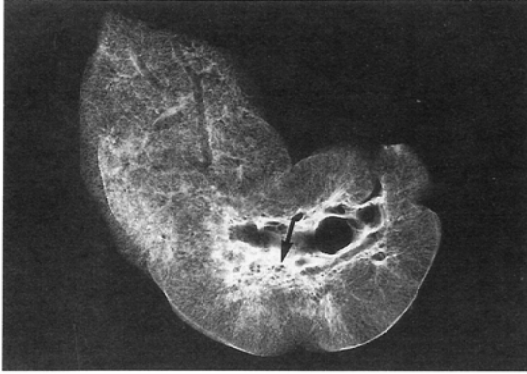


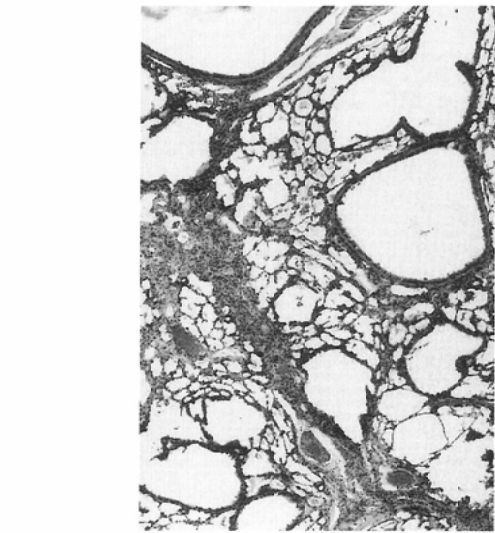
Fig. 8(B)

(A) Soft X-ray image of the specimen (after 21 days) showing abnormal linear shadow (arrow), as seen in Fig-7. (The grade of finding: C(++), A 1(±), A 2(-), B(+), D(+), E(-), F(++))

(B) Histopathology of this area revealed the band of fibrotic tissue, broader than that seen in Fig-7.



(A) Soft X-ray image of the specimen (after 42 days) showing air space dilatation (arrow). (The grade of finding: D(+), A1(-), A2(±), B(+), C(+), E(-), F(+))



(C) Histopathology of this area revealed dilatation of the respiratory bronchioli and alveolar ducts. This may represent the process of honeycomb formation.

⇐ (B) HRCT of this specimen hardly showing air space dilatation (arrow), compared with that seen in soft X-ray image.

Fig. 10

られない部位が多いので、同部では病変が健常部と直線的には境界されていなかった。しかし、X線写真上はほぼ直線的に境界されるように描出される傾向にあった。なお、この所見は10日後以降では目立たなかった。

F) 容積減少性変化

3日後では認められず、10日後より出現した。それらは、主として濃い濃度上昇部位の境界が内に凸である所見であり、胸膜の穹入や脈管、気管支の集束所見は21日後以降で初めて認められた。

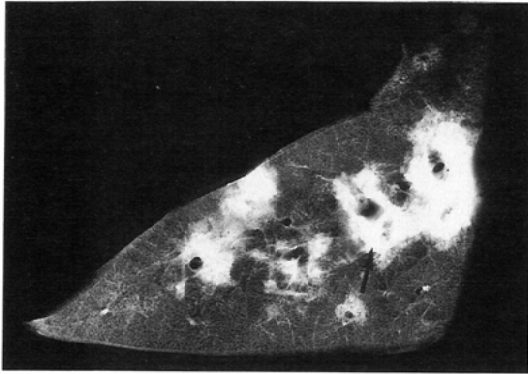
2) X線所見の経過

濃い濃度上昇は、内部に透亮像を伴うものを含

めて3日後、10日後で著しく、21日後、42日後になるにしたがって目立たなくなり、認められる場合でも収縮所見を有していた。淡い濃度上昇はすべての時期の標本において高頻度に認められた。容積減少所見、線状影、気腔拡張所見は日数が経過するごとに著しくなる傾向にあった。境界明瞭影は3日後でよく認められたが、日数が経過するに従い目立たなくなった。

3) 軟X線所見とHRCT所見との対比

軟X線所見での濃い濃度上昇のうち、A1はHRCTにてもよく描出されていたが(Fig. 1(B), 2(B))、A2は内部の微小透亮像がほとんどHRCTでは描出されなかった(Fig. 4(B))。また、淡い濃度上昇(B)はHRCTでは若干、濃度上昇の程度が強く描出される傾向があった(Fig. 5(B))。異常線状影(C)はHRCTにては描出されない場合のほうが多く、描出された場合でも太く描出される傾向があった(Fig. 7(B))。気腔の拡張性変化(D)はHRCTでは明瞭な描



(A) Soft X-ray image of the specimen (after 3 days) showing well demarcated shadow with linear margins (arrow). (The grade of finding: E(++), A1(++), A2(-), B(+), C(-), D(-), F(±))



(C) Histopathology of this area revealed almost lobular lesion, which was sharply bordered from the normal area partly by the pulmonary vein.

← (B) HRCT of this specimen showing also well demarcated shadow with linear margins (arrow).

Fig. 11

出が困難であった (Fig-10 (B)) が、境界明瞭陰影 (E)、および容積減少性変化 (F) はいずれも HRCT にても明瞭にとらえられた (Fig. 11 (B))。

考 察

近年、高分解能 CT (以下、HRCT) により肺の微細構造の描出が可能となり、びまん性肺疾患の診断は急速に進歩した。肺の基本構造となる二次小葉の詳細な検討により、病変の二次小葉内における部位、分布、パターンの認識は現在の CT 装置においてはかなりのレベルにまで達してい

る¹⁾⁻⁷⁾。間質性肺炎および肺線維症については比較的よく研究されており、開胸肺生検との比較を含めて種々の報告が見られるが¹⁸⁾⁻²¹⁾、病変の進展とともに変化する病理学的所見と X 線像との対比についての検討は少なく^{10),11)}、実際に臨床の場で行うことにも制約がある。

病変の進展、すなわち線維化の実験モデルとしては、ヒトの肺線維症と同一の病態かどうか厳密には不明ではあるが、プレオマイシンが頻用されている²²⁾⁻²⁸⁾。このモデルにより肺の線維化過程における経時的な radiologic-pathologic correlation が可能になると考えられる。

プレオマイシンの投与方法には種々あるが、1 回、少量の投与で短期間に病変が得られるという点から、経気管的投与が頻用されている²²⁾⁻²⁵⁾。経静脈的、あるいは腹腔内投与等の全身の投与ではほぼ均一な病変が得られ臨床に近く望ましいが²⁶⁾⁻²⁸⁾、複数回投与する必要があり炎症と線維化が混在して病変の時間的均一性が失われる可能

性がある²⁵⁾。この点、経気管的投与では病変が気管支周囲に強いという欠点^{27),28)}はあるが、1回投与にて間質性肺炎が発症するので時間的均一性が保たれる。今回の検討では経時的な観察が必要であったため、経気管的投与を採用した。

薬剤性肺臓炎は細胞障害性薬剤によるものと非細胞障害性薬剤によるものとがあり、プレオマイシンは前者に属する。その組織所見は非特異的であり、初期には間質の浮腫、リンパ球浸潤を認めるほか、一般にDADの像を呈し、病変の進行とともに線維化所見を呈するとされる¹²⁾⁻²⁶⁾。この病理像から考えると間質性陰影、肺泡性陰影がともに認められることが推測され、実際、成書や種々の報告でもびまん性結節影、間質性あるいは間質性肺泡性混合影が認められるように記載されている¹³⁾。しかし、病期によりどの陰影が優位なのかは具体的に示されておらず、間質性陰影、肺泡性陰影にしてもはっきりとは言及されておらず、報告者により陰影自体の理解の仕方もさまざまであるように思われる。本論文は特にそのような陰影の性状を明らかにすることも目的とした。

今回の実験の結果からは2通りの検討が可能であった。すなわち、個々のX線所見と病理所見の対比、および病変の進展に伴う陰影の経時的変化についての検討である。

まず個々のX線所見と病理所見の対比、検討について述べる。多くの報告者により radiologic-pathologic correlation がなされているものの、淡い濃度上昇、濃い濃度上昇については、その詳細な病理学的所見の検討はいまだ不十分である。今回の検討では濃い濃度上昇は大きく分けて2通りの病理所見を呈していた。ひとつは肺泡構築の改変を伴わずに肺泡内に物質が充満する、いわゆる肺泡性の病態で、もう一つは著しい線維化、器質化のため肺泡構築が崩壊し含気が全くなかった、いわゆる間質性の病態である。前者の場合、直線的な明瞭な境界を有するものがあり、容積減少は認められなかったが、後者では収縮所見を伴うものが多かった。この収縮所見の有無が、両者の病態を鑑別する指標になる可能性がある。また、濃い濃度上昇中に見られる小さな透亮像は、

主として呼吸細気管支や肺泡道が正常ないしは若干拡張しているもので、肺泡構築が比較的保たれた病態、あるいは軽度の器質化、線維化が生じている病態であった。これらは線維化がさらに進むと認めにくくなり、それに代わって明らかな気腔拡張所見としてとらえられるようになる。この小さな透亮像は、肺泡構築が保たれているか否かの指標になる可能性があると考えられた。

淡い濃度上昇についても肺泡構築が保たれたまま肺泡壁の肥厚がある間質性の病態と、肺泡性の病態だが、それが程度としてあるいは密度的に著しくないために淡い陰影として捉えられる場合とがある。この淡い濃度上昇所見は、臨床の場でも種々の病態で出現するものの、正確な病態の把握が必ずしもされているとは言えない。今回の検討にても鑑別は容易ではなかったが、内部に線状影を有する淡い濃度上昇所見の病態は、ほとんどが肺泡壁の肥厚によるものであり、線状影の有無が一つの指標になり得る可能性があると思われた。いずれにしても、濃度上昇の程度については、必ずしも濃い場合に肺泡性、淡い場合に間質性の病態と明確に対応するものではなく、肺泡腔内の含気程度に依存していると考えることが重要と考えられる²⁹⁾。

異常線状影については、従来より肥厚した小葉間隔壁が強調されてきたが、今回の検討ではウサギでは小葉間隔壁の発達不良であることもあって認めにくく、線維化帯によるものが主体であった。この線維化帯は収縮傾向を有する線維化病巣がさらに収縮したのであると思われ、濃い濃度上昇所見からの移行が考えられ興味深い。また、線維化肥厚した肺泡群が含気を失って虚脱し、帯状を呈するものもあり、これは、臨床では肺線維症やアスベストosisにおいて認められる、subcutaneous curvilinear shadow (SCLS) に対応するようなものであると考えられた。

気腔拡張所見については経過とともに中枢側の気管支だけでなく、呼吸細気管支や肺泡道の拡張も認められ、従来から言われている蜂窩肺の形成機序に一致していると考えられた^{30),31)}。

境界明瞭影については小葉間隔壁にて境界され

る病変を考えていたが、ウサギでは小葉間隔壁の発達不良なため病理標本上はそれほど境界は直線的とはいきにくかった。しかし、肺静脈や比較的中枢側の肺動脈を結ぶ仮想の小葉の境界を想定した場合、そこで病変は境界されていることが多く、病変は小葉性病変ととらえることが可能であり、薬剤を経気管支的に投与したことにより、経気道的に進展する病変が形成されたものと考えられた³²⁾。この所見は3日後の肺胞腔内の滲出性変化が著しい部位において認められるが、病変が進展して線維化が生じ始めると認めにくくなり、10日後以降では目立たなくなった。これには、陰影の収縮性変化のために境界が直線的でなくなることが関与していると思われ、線維化の有無の指標になると考えられた。

以上で述べた種々のX線所見は、各々病理像の異なるものを含んでおり、逆に同じ病理像を呈するものでも、異なるX線所見として認められる場合もあることを念頭に置く必要があると考える。

次に病変の進展に伴う陰影の変化であるが、初期は病理学的には従来報告にもあるように、肺水腫、出血性変化等の目立つ、いわゆるDADの滲出期様の所見が主体であり、その肺胞充満性の性格を反映して、X線写真上は濃い濃度上昇が主体であった。収縮性変化がないためにその辺縁は直線的であることが多かった。また、その病変の軽度な部位は淡い濃度上昇としてとらえられた。その後、10日後くらいより、肺胞腔内の器質化や、肺胞壁の線維性肥厚に肺胞虚脱が加わって著しい線維化病巣を形成し、X線写真上はやはり濃い濃度上昇が主体であったが、収縮性変化を伴うことが多かった。この時期では、肺胞の虚脱が軽度で含気が認められる場合に淡い濃度上昇としてとらえられた。さらに病変の進展する21日後になると、線維化病変はさらに収縮して帯状になり、X線写真上は異常線状影として捉えられた。線維性肥厚した肺胞群が含気を失って虚脱し、帯状を呈することにより、異常線状影として捉えられる場合もあった。また、収縮性変化に伴って21日後には中枢側の細気管支、42日後には

呼吸細気管支や肺胞道拡張が生じ、軟X線写真上、気腔拡張所見を呈した。42日後での気腔拡張所見は蜂巣肺に近い病態と考えられた。このように、病理学的には滲出性病変として始まり、肺胞腔内器質化、線維化と進行し、従来報告されているような肺胞構築の改変過程と一致した^{30),31)}。これに伴い、軟X線写真上は初期は濃い濃度上昇を呈し、その後収縮所見を呈し、やがて異常線状影、気腔拡張所見を呈していった。

従来より、間質性肺炎、特に特発性間質性肺炎(以下、IIP)の進展に伴うX線所見の変化については盛んに報告されてきたが、その経過を追ったradiologic-pathologic correlationについての報告はそれほど多くない。その理由として、同一患者で経過とともに病理標本を得るのは困難であること、また、剖検肺を用いるにしても得られる時期が急性増悪期か、または終末期に限られること、レスピレーター等による酸素障害の影響が避けられないことなどが挙げられる^{8),9)}。

病理学的に、プレオマイシン肺臓炎はIIP(特にUIP)と同一とは言えないものの、病変の進展過程、特にAIPやUIPの急性増悪過程などの病理学的にいわゆるDADとされるものから線維化に至る過程においては共通点もある。本研究では、IIPの病変そのものの進展過程を論じることを目的としてはいないが、線維化の過程を画像上で捉えようとしており、そのモデルとしてプレオマイシン肺臓炎を用いた。そして、実験動物を用いることにより、経時的な検討が可能となったわけである。今回の検討でその過程が軟X線所見の変化として捉えられ、ある程度の経時的なradiologic-pathologic correlationが可能になったと思われる。しかし、今回の検討では軟X線所見の検討が主体であり、臨床の場に還元するには厳密にはHRCTの検討が必要であると考えられるが、標本が小さいためにHRCTでは微細な病変の描出が不良であり、十分な病理所見との対比ができなかった。実験動物を用いた場合には多かれ少なかれ生じ得る問題と思われるが、今後さらに検討していきたい。

まとめ

1. ウサギにブレオマイシン肺臓炎を作成し、伸展固定肺を用いて、経時的な radiologic-pathologic correlation を行った。

2. 濃い濃度上昇、淡い濃度上昇所見いずれも単純にそれぞれ肺胞性病変、間質性病変と対応するものではなかった。よって、濃度上昇の程度は病変内部の含気の程度に依存すると考えられた。

3. 異常線状影は線維化帯、帯状に虚脱した肺胞群により形成されていた。

4. 気腔拡張所見は病変が進行した時期では呼吸細気管支や肺胞道の拡張に対応し、蜂窩肺の形成機序をうかがわせた。

5. 境界明瞭影はおおよそ小葉性陰影として捉えることができ、線維化が進行するにつれ目立たなくなるので線維化の指標になると考えられた。

6. 病理学的には初期に DAD 様の著しい滲出性病変として始まり、肺胞腔内器質化、線維化と進行するにつれ、軟 X 線写真上は濃い濃度上昇から、その収縮性変化、やがて異常線状影、気腔拡張所見と変化していった。

稿を終えるにあたり、御指導、御校閲を頂きました松本常男講師、中西敬教授に深く感謝いたします。また、病理標本作成に多大なる御協力を頂きました研究補助員柳井永子氏、病理標本所見の御指導をくださった臨床検査医学教室高橋睦夫助教授、貴重な薬品を提供頂きました日本化薬株式会社、および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 80 回日本医学放射線学会中国・四国地方会において発表した。

文 献

- 1) Mayo JR, Webb WR, Gould R, et al: High-resolution CT of the lungs: An optimal approach. *Radiology* 163: 507~510, 1987
- 2) 伊藤春海, 金岡正樹, 村田喜代史, 他: びまん性肺疾患の CT 診断—総論—, *呼吸*, 6(2): 153~160, 1987
- 3) Murata K, Itoh H, Todo G, et al: Centrilobular lesions of the lung: Demonstration by high-resolution CT and pathologic correlation. *Radiology* 161: 641~645, 1986
- 4) Itoh H, Tokunaga S, Asamoto H, et al: Radiologic-pathologic correlations of small lung nodules with special reference to peribronchiolar

- nodules. *AJR* 130: 223~231, 1978
- 5) 村田喜代史: 肺小葉構造に基づいた高分解能 CT の読影法, *断層映像研究会雑誌*, 19(2): 169~174, 1993
- 6) 村田喜代史, 高橋雅士, 森正幸, 他: 正常肺の構造と高分解能 CT, *最新医学* 45(11): 2234~2239, 1990
- 7) Murata K, Khan A, Herman PG: Pulmonary parenchymal disease: Evaluation with high resolution CT. *Radiology* 170: 629~635, 1989
- 8) 泉 孝英, 北市正則, 西村浩一, 他: 間質性肺疾患—特に Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) をめぐって—, *Medicina* 24(9): 1688~1700, 1987
- 9) 渡辺憲太郎, 有富貴道, 吉田稔, 菊池昌弘, 渡辺照男: 急性経過で死亡した原因不明の間質性肺炎 11 剖検例の病理学的検討. *日胸疾患誌*, 30(7): 1234~1241, 1992
- 10) 小場弘之: 間質性肺炎における CT-Pathologic Correlation の検討. *日本医放会誌*, 50(12): 1532~1546, 1990
- 11) 小場弘之, 森拓二, 森雅樹, 他: 間質性肺炎における肺構造の変化と CT 像, *臨放* 30: 971~978, 1985
- 12) 真鍋俊明: 組織パターンからせまる炎症性肺疾患の診断, *金芳堂*, 1991, P 230~235
- 13) Flint, A. & Colby, T.V.: びまん性 肺疾患の生検診断, 北市正則, 泉 孝英監 訳, *金芳堂*, 1991, P 61~65
- 14) 小形岳三郎, 飯島達生: 薬物, 毒物, 放射線による肺胞障害, *呼吸* 10(2): 188~193, 1991
- 15) 福田悠: 薬物による肺障害のメカニズム; 病理の立場から, *最新医学* 45(5): 889~894, 1990
- 16) Burckhardt A, Gebbers JO, Hoeitje, WJ.: Die Bleomycin-Lunge. Systematische pathologisch-anatomische Untersuchungen an 15 Faellen. *Dtsch Med Wschr* 102: 281~289, 1977
- 17) 佐藤功, 佐藤明, 永原美治, 他: 伸展固定肺作製法の改良の検討, *呼吸* 11(4): 458~463, 1992
- 18) Staple CA, Muller NL, Vedal S, et al: Usual interstitial pneumonia: Correlation of CT with clinical, functional, and radiologic findings. *Radiology* 162: 377~381, 1987
- 19) Muller NL, Miller RR, Webb WR, et al: Fibrosing alveolitis: CT-pathologic correlation. *Radiology* 160: 585~588, 1986
- 20) Muller NL, Staples CA, Miller RR, et al: Disease activity in idiopathic pulmonary fibrosis: CT and pathologic correlation. *Radiology* 165: 731~734, 1987
- 21) 金岡正樹, 伊藤春海, 野間恵之, 他: IPF の画像診断, *呼吸* 6(10): 1071~1077, 1987
- 22) Lindenschmidt RC, Tryka AF, Godfrey GA, et al:

- Intratracheal versus intravenous administration of bleomycin in mice: Acute effects. *Toxicology and applied pharmacology* 85, 69~77, 1986
- 23) Berend N, Feldsien D, Cederbaums D, et al: Structure-function correlation of early stages of lung injury induced by intratracheal bleomycin in the rabbit. *Am Rev Respir Dis* 132, 582~589, 1985
- 24) 藤野裕士, 岡田俊樹, 竹田清, 他: 気管支肺胞洗浄による実験的プレオマイシン肺線維症の評価, *日胸疾*, 27(2): 180~187, 1989
- 25) 谷憲治, 中西嘉巳, 野田泰弘, 他: プレオマイシン投与ラットにおける肺洗浄液の線維芽細胞に対する影響, *日胸疾* 26(6): 620~628, 1988
- 26) 岡本堯, 天野富薫, 和田達雄, 原田昌興, 田中俊夫: 実験的プレオマイシン肺線維症. *医学と生物* 80(6): 299~301, 1970
- 27) 丸山倫夫: プレオマイシン投与マウス肺における肺マクロファージの経時的変化, *日胸疾*, 30(3): 384~392, 1992
- 28) 浴本久雄, 高瀬克俊, 松田明, 他: プレオマイシン肺毒性の動物評価系, *癌と化学療法*, 10(12): 2550~2553, 1983
- 29) 西村浩一, 川谷暁夫, 三尾直士, 他: 肺野濃度上昇所見をどう把握するか. ~胸部疾患のCT診断~, *最新医学*, 46(7): 1534~1538, 1991
- 30) 斎木茂樹: 原因不明の間質性肺炎における蜂窩肺の形成と肺胞性肺炎後の線維化巣形成の形態学的比較検討, *呼吸*, 9(6): 764~769, 1990
- 31) 福田 悠: びまん性肺疾患における肺胞構造改築の機序~線維化および気腫性変化について~, *日胸*, 49(1): 1~8, 1990
- 32) 田中伸幸, 松本常男, 中村洋, 他: 免疫能低下患者に出現した胸部異常陰影に対するCT所見の検討, *日本医放会誌* 52(12): 1633~1641, 1992