



Title	肺レ線障害に於ける機能的並びに組織学的変化に関する実験的研究
Author(s)	玉木, 喜一
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1960, 19(10), p. 2090-2103
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/18581
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

肺レ線障害に於ける機能的並びに組織学的変化に 関する実験的研究

東京大学医学部附属病院分院放射線科 (主任 津布久誠助教授)

玉 木 喜 一

(昭和34年9月28日受付)

本研究は文部省科学研究費によつた。感謝の意を表す。

目 次

I 緒言

II 実験方法

- (1) 実験動物
- (2) 照射条件及び方法
- (3) 気管支造影法
- (4) 病理組織学的検査

III 実験成績

A 気管支造影法に依る検査成績

- (1) 造影剤の流入に就いて
- (2) 造影剤の排泄に就いて
 - a. 造影剤残留日数, 日数比
 - b. 照射後の期間と残留日数, 日数比

(3) 気管支像の変化

B 病理組織学的検査成績

- (1) 肉眼的所見
- (2) 組織学的所見

a. 照射後5日	b. 2週
c. 1月	d. 2月
e. 3月	f. 4~5月
g. 5~6月	h. 補遺

IV 考按

V 結論

I. 緒 言

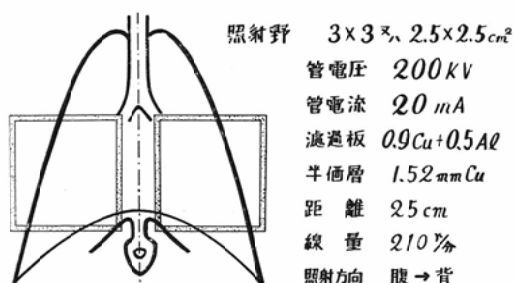
肺に大量の放射線が照射された場合に、屢々発生する所の肺の障害に就いては、Wohlauer, Groover, Wintz その他を始めとして1900年代以来、多数の報告がある。その後、胸部悪性腫瘍の放射線療法の発達と共に、特に1920年代以後は臨

床的に実験的に数多くの研究がなされ、既にわが国に於ては大正15年、都築はその実験研究の中で肺の障害に触れている。放射線療法の普及発達につれて、この病変は多くの人々の重要視する所となつて来たが、今後放射性コバルト、超高圧X線等の如く、放射線治療は益々高圧大線量の放射線が使用される傾向にあり、肺障害の問題は一層重要性を加えるものと考えられるが、本症については現在なお解明の域に達したとは云い難い様である。

古くは Desjardins が Radiation Pleuropulmonitis と称し、Downs は transient lung changes 及び permanent lung changes と分けて表現し、これらに対して Schairer は akute od. chronische Pneumonie infolge von Röntgenstrahlen という呼称を提唱している。その他一般には Radiation Pneumonitis, Radiationfibrosis 等の呼称が多く用いられている様である。又 Engelstad は、放射線に依る肺の変化の全過程を4期に分ち、Warren は3期に区分している、など未だこの病変の本態に対する見解が必ずしも一致していない事を示している。

肺の放射線障害に就いて、その機能的変化に注目した研究は極めて少ない様であるが、著者は本症の病理組織学的検索と、併せて気管支造影法を施行し、形態的及び機能的の両面から観察する事を考え、こゝに動物実験を行つた。以下これに就き報告する。

第1図 照射方法及び条件



II. 実験方法

家兎の一侧肺にX線を照射し、これに夫々異なった時期に於て気管支造影法を施行し、その気管支像と造影剤の消失する過程とを観察した後、これを屠殺し、肺の組織標本作製観察した。

(1) 実験動物

体重 2.5kg前後の家兎約70匹を用い、その一部を対照として使用した。雌、雄は略同数とした。

(2) 照射条件及び方法 (第1図)

剣状突起を下端とし一侧の傍胸骨線を内縁とする 3×3 cm² 又は 2.5×2.5 cm² の照射野を選び、管電圧 200KV、管電流 20mA、濾過板 0.9 mmCu + 0.5mmAl、半価層 1.52mmCu、空中線量毎分 210r、1日2000r 宛照射、これを連日照射して、総線量が夫々2000r (1日照射群)、4000r (2日照射群)、8000r (4日照射群)、10000r (5

日照射群)、12000r (6日照射群)、16000r (8日照射群)、20000r (10日照射群) となる如く照射した。

(3) 気管支造影法

上記の照射終了後、10日、20日、1カ月、2カ月、3カ月、4 $\frac{1}{2}$ カ月、6カ月の各時期に於て、胸部単純撮影を行なった後、気管支造影法を施行した。即ち、家兎の鼻腔を通じて細いカテーテル (ビニール管) を気管又は気管支内に挿入し、体位変換とカテーテル先端の操作とに依り各肺野概ね均等に造影し得る様工夫した。造影剤は水性デジオノジールを使用した。

かくして造影法を実施したものに基づき、気管支像を観察すると共に、造影直後より毎日X線撮影を行ない、写真上にて造影剤の消失する状況を観察して、照射側、非照射側の夫々の造影剤が消失する迄の日数と、両側日数の比をとり、比較検討した。

(4) 病理組織学的検査

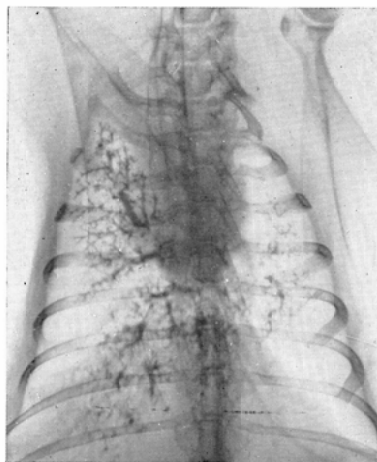
前記の検査を終了した家兎につき、照射終了後 5日、2週、1カ月、2カ月、3カ月、4カ月、5カ月、6カ月、7カ月の各時期に屠殺 (空気栓塞) 剖検し、肺の組織標本作製した。(但し気管支像の消長を観察するに時日を要する関係上、5日目剖検例には気管支造影法を施行していな

第 2 図

a. 右肺照射例



b. 左肺照射例

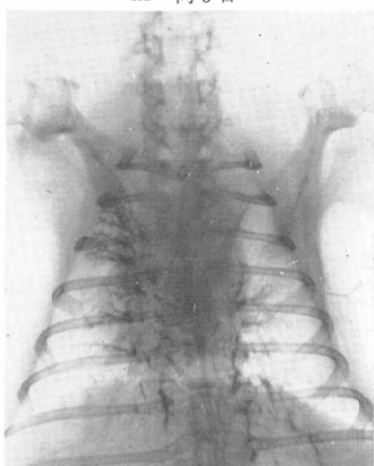


第 3 図

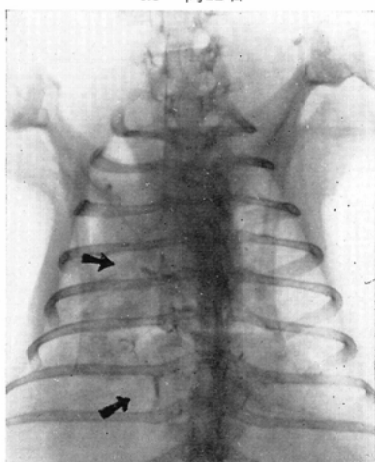
a1 (右肺照射例) 気管文造影直後



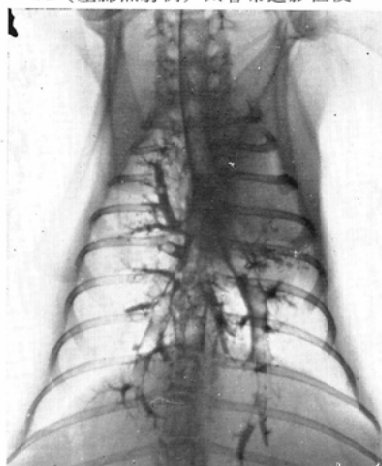
a2 同 3 日



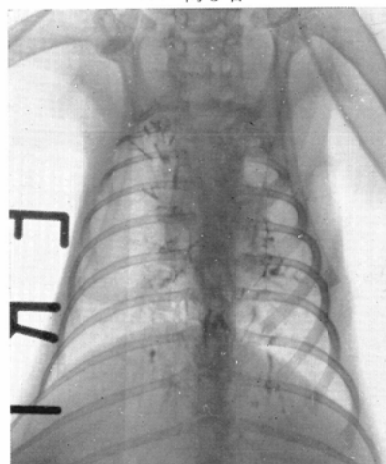
a3 同12日



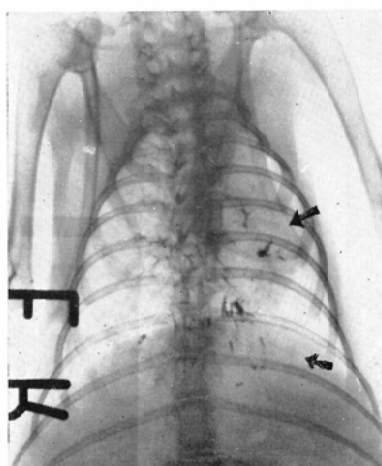
b1 (左肺照射例) 気管市造影直後



b2 同 3 日



b3 同 6 日



い) フォルマリン固定, パラフィン包埋後切片とし, 染色はヘマトキシリン・エオジン 重染色, Azan 染色法 (Heidenhein 変法), Masson 氏染色法 (Goldner 変法) 及び鍍銀法に依り, 一部に Kossa 氏法を用いた。

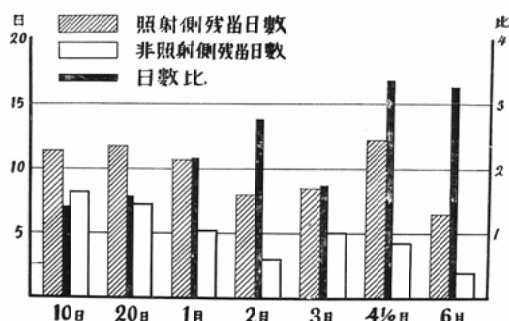
III. 実験成績

A. 気管支造影法に依る検査成績

(1) X線照射部位に於ては, 造影剤が流入し難い傾向がある。

即ち, 造影法実施の際, 造影剤注入後約10~15分間各方向に対して均等に体位変換を頻回に行なった後観察すると, 照射部以外の部分は概ね均等に造影されるにも拘らず, 照射部位に於ては造影剤流入が甚だ乏しいか, 又は著しく遅延する, と

第4図 照射後期間と造影剤残留日数, 日数比



いう現象が屢々見られた。(第2図, a, b) この方法を試みたものは12例のみであつたが, 内8例 (67%) にこの傾向が認められた。しかしこの場合造影剤は全く進入し得ないのではなく, 体位変換を工夫し, 又はカテーテルを照射部気管支内に送入する事によつて造影剤を該部に送り込む事は可能である。但し, 4½月の例ではこの注入が甚だ困難となり, 6月では殆ど不可能に近かつた。

(2) 照射部に於ては, 造影剤の排出が遅延する。

即ち, 上記18例をも含めて約50例につき, 透視下に造影剤を注入, 体位変換及びカテーテルの操作により全肺野に略均等に造影剤を注入した後, 連日X線撮影を行なった結果, 照射部又は照射側の造影剤は他の部位又は反対側のそれに比して相当長く残留する事を知つた。(第3図 a1-3,

b1-3)

a. 造影剤残留日数, 日数比

照射側, 非照射側について, 夫々造影剤が写真上消失するに要する日数 (以下残留日数と記す) と, 照射側: 非照射側の残留日数の比 (以下日数比と記す) とを調べると, 殆ど全例に於て照射側残留日数が延長し, 日数比が1より大である事を認めた。残留日数の最も長い例は, 照射側24日: 非照射側13日 = 日数比1.9 (20000r照射), 日数比の最大なる例は, 19日: 3日 = 6.3 (20000r) である。

しかし, 有意の差が無いと思われるもの4例, 反対の成績2例があつた。

なお, 対照 (非照射) 5例に於ては1~5日 (平均3日) の間に両側肺殆ど同時に消失している。

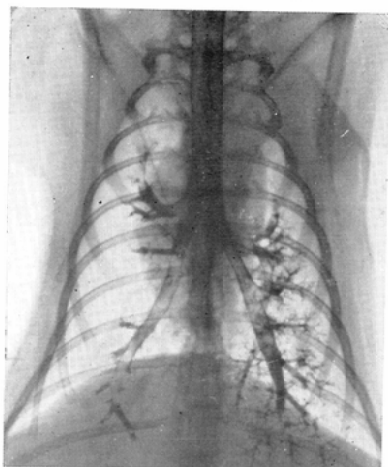
b. 照射後の期間と残留日数, 日数比

照射終了より気管支造影法施行までの期間によつて造影剤残留の状況を比較して見る。即ち, 照射後10日, 20日, 1月, 2月, 3月, 4½月, 6月の各時期に気管支造影法を実施した家兎を, 時期毎に一群とし, 夫々の群につき照射側及び非照射側残留日数並びに日数比の平均値を求め, 比較すると (第4図), 概ね1月以内に於ては照射側残留日数の延長著明であるが, 又非照射側に於ても或る程度延長する傾向があり, 従つて日数比は高くない。1月以後に於ては, 可成り不規則ではあるが照射側残留日数には大なる変動なく, 非照射部残留日数は短縮して殆ど正常値に近附く傾向にあり, 従つて日数比は大となる。(但し, これは各群毎の平均値を比較したものであつて, 個々の動物を比較するとその間には可成りの不同があり, 此の図表を以て全ての例を律する事は困難である。)

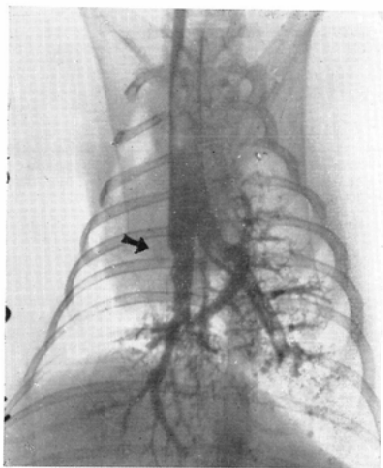
(3) 気管支像の変化

気管支の形態に就いては, 少くとも3月迄は何らの変化も認め得ない。4½月に至つて稍々気管支の輪廓が繊細さを失ひ, rigid な感じを帯び, 僅かに内径の異常が見られる。しかし著明な変形は無い。(第5図) 6月に到れば気管支は著しく変形し, 閉塞, 狭窄 (及び横隔挙上, 縦隔移動等) を認め, 反対側気管支の一部が照射側胸廓内

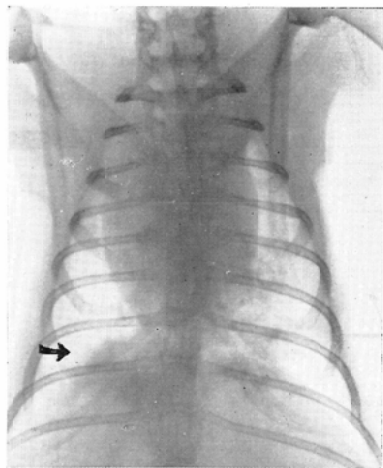
第5図(4 1/2 月) 右肺照射



a



a



に深く進入している像も見られる。(第6図 a,b)
この時期では1例に於て明らかな Fibrose の像
を照射部に一致して認めた。(第7図 a,b)

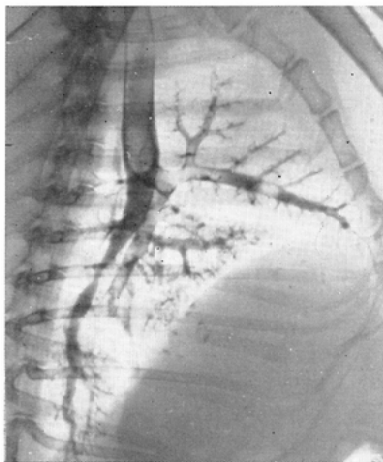
なお、4 1/2月以後では、造影剤が甚だ流入し難
い事は前に述べた。

B. 病理組織学的検査成績

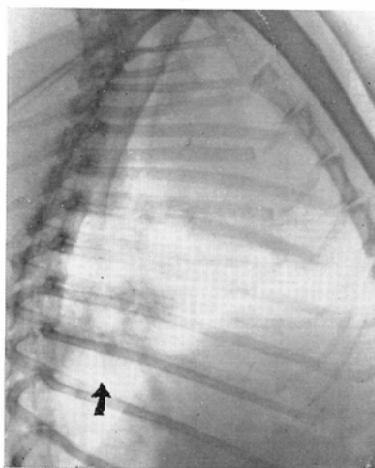
X線照射終了後より7カ月までの肺組織を観察
した所では、初期に於ては炎症性変化と退行性変
化が主となり、炎症性変化は間もなく消褪し、次
いで再生、結合組織増殖の時期が来る、という一連
のプロセスであつて、その大要は諸家の報告と概
ね一致している様であるが、本実験に於て特徴的
と思われる点は、所謂炎症性の反応が余り著明で

第6図(6月)

b(側面)



b(側面)



なく、退行性変化が甚だ顕著に現われている事である。

以下、その主要な所見につき述べる。

(1) 肉眼的所見

全般に肉眼的には著変を示すものは少ない。最も屢々見られたものは、照射部又は照射側肺葉の萎縮と硬度の増加である。主に照射後3月以降の例に多く、特に5月以後の事例では、照射側肺が高度に萎縮硬化し、対側肺が膨脹して照射側胸郭内に進入している像が見られた。肺炎と認められたもの3例、その内1例は両側殆ど全葉にわたるもので、同時に照射部の肋膜肥厚及び癒着が見られた。他に照射側肋膜腔滲出液3例、この内2例は心嚢に液体貯溜を認めた。

充血は、肺炎の1例と、初期の事例に軽度に見られたが、一般には寧ろ照射側が貧血性である事が多い。

出血、化膿巣等は見られない。

なお、皮膚の変化としては、照射後概ね3週間より照射野に極めてよく一致した脱毛が起り、凡そ10000r以上の例ではび爛を生じた。明らかな潰瘍を認めた例は無いが、痂皮を形成し、後癰痕性に治癒したと思われるもの数例。線量の低いものでは3~4月頃から種々の程度に毛の再生を見たが、大部分の例は全期間中全く再生を見なかった。

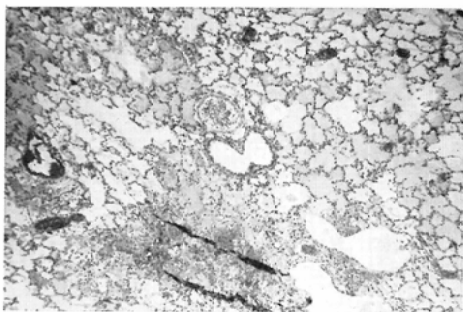
(2) 組織学的所見

a. 照射終了後5日(9例)

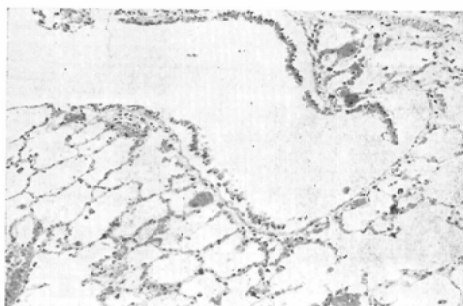
この時期の所見は、比較的区々である。これは恐らく照射量の多少によつて照射日数が異なり、従つて照射開始時からの経過時間が異なる為に、その反応の位相にズレがある為であろうと思われる。

変化は一般に軽度で、殆ど著変なきもの3例(2000r, 4000r, 12000r)主なる所見は、肺胞及び小気管支内の漿液性滲出である(第8図)。フィブリンなく、細胞の出現は軽度で部分的であり、その細胞は主に円形細胞で、多型核白血球は数少ない。これ等の所見は概ね照射部に強いが、必ずしも照射部に局限しないものもあり、1例(6000r)では照射部の他、対側肺尖と下葉下部

第8図 (照射後5日)



第9図 (照射後2週)



に、1例(16000r)では照射部と対側上中肺野に滲出を認め、他の1例(10000r)では、照射部及び両側肺尖に白血球の多い気管支肺炎像を認めた。

充血、浮腫、肺胞中隔肥厚等は、部分的に存するが一般に顕著ではない。

気管支上皮の剝離脱落が、一部に軽度に見られた。

血管、淋巴管に著変を認めない。

b. 2週(7例)(第9図)

この時期では、液性或いは細胞性の滲出はやゝ減少し、その範囲も狭く散在性となり、一部の細胞及び気管支内に滲出物の退廃物が詰まっている像が見られる。1例(10000r)に照射部及び対側肺尖を含む肺炎像を見たが、白血球の出現は極めて少ない。一部の肺胞内に脱落上皮又は組織球と思われる大単核細胞の出現が見られる。気管支上皮の剝離、纖毛消失、一部に肺胞中隔の肥厚と肺氣腫が混在している像が見られ、又1例(20000r)では二、三の肺胞が無氣状に融合し、周囲に肺氣

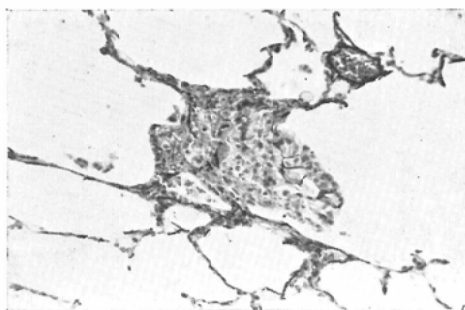
腫を伴う部分がある。

血管、淋巴管に著変なし。

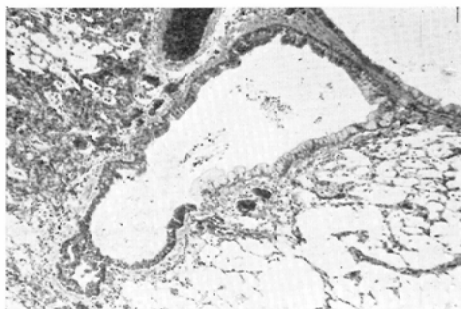
c. 1月（7例）

所謂炎症性変化は更に減少し、3例に於て滲出物の残渣を散在的に見る程度である。所々に3～4個位の肺胞が、その中隔が肥厚し、内腔は脱落上皮又は組織球と思われる大単核細胞によつて埋められ、その中には滲出液を見ず、白血球も極めて稀れである。かゝる像を含めて、前記の如き部分的な小無気肺は数を増し、その中に早くも線維化の傾向を示すもの1例あり、そこに極めて小さい無構造な物質の塊（所謂硝子様物質）の出現が僅かに認められた。（第10図）

第10図（照射後1月）



第11図（照射後1月）



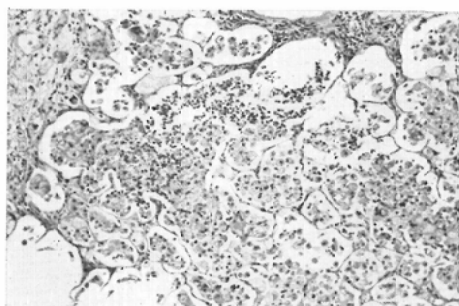
気管支は前記と略々同様であるが、上皮細胞の染色性の不同、纖毛消失が著しくなる（第11図）。気管支軟骨の軽度の退行変性を認めるもの1例（16000r）。

殆ど認むべき変化の無いもの1例（2000r）。

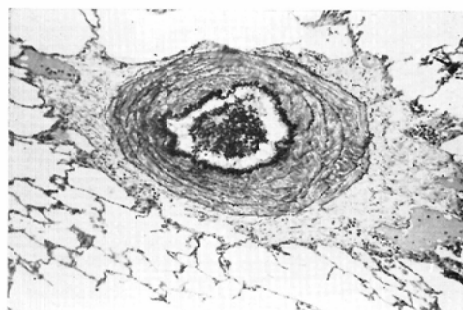
d. 2月（4例）（第12図）

上記の所見が略継続しているが、肺胞に於ては

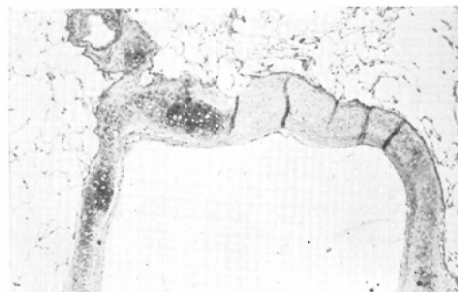
第12図（照射後2月）



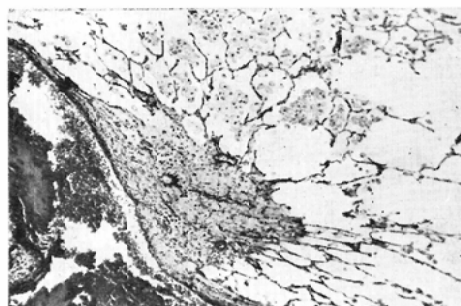
第13図（照射後3月）



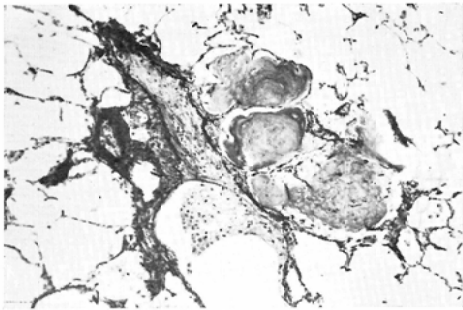
第14図（照射後3月）



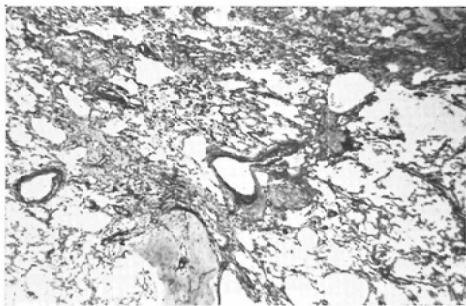
第15図（照射後5月）



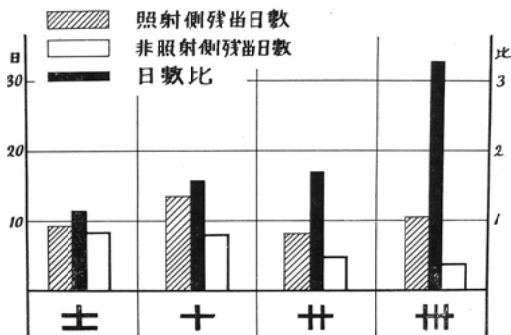
第16図 (照射後5月)



第17図 (照射後7月)



第18図 組織所見の強さと造影剤残留日数、日数比



肺胞上皮の退行変性乃至萎縮が著明となり、又その附近の毛細血管も幾分減少している。部分的無気肺も諸所に存在し、その部の肺胞中隔は肥厚し、線維化の傾向が漸次著明となつている。それに伴つて肺気腫も散在する。組織球性の大単核細胞は、肺胞内のみならず一部の小気管支内腔を埋めている。

気管支は、或いは上皮が脱落して気管支内腔を埋め、又或る部分は扁平乃至は方形等に変形した

上皮で覆われている。纖毛は明らかでない所が多い。軟骨の変性を所々に認めた。なお、気管支周囲及び血管外膜の結合織に軽度の浮腫を認める。内膜、中膜には著変がない。

1例(4000r)に於ては、気管支上皮の軽度の剝離の他に著変を見ない。

e. 3月(8例)

退行性変化が進行すると共に、線維芽細胞が諸所に見出され、結合織増殖の傾向が明らかとなる。即ち、肺胞上皮は萎縮、所によつては殆ど認め難くなり、毛細血管も著しく少なくなる。脱落上皮又は組織球を以て埋められた肺胞群は、その数と量を増して島嶼状に各所に散在し、その中に結合織と硝子様物質塊の出現が顕著となる。(此の無構造物質は本実験例では、肺胞壁に密着した膜様の形で認められる事は少なく、多くは細胞で埋められた肺胞内に滴状をなして見出される。)

気管支は略々前記と同様であるが、上皮細胞は所により多層となり、又空胞を含むものが多い。一部の気管支に内腔が線維性に閉鎖された像を認めた。その周囲には細胞浸潤が著しいが、その細胞は主にプラスマ細胞、淋巴球より成り、白血球は稀れである。

気管支、血管周囲の結合織の浮腫は、前記と略々同様であるが、こゝに同時に結合織の増加が見られる。この浮腫は、この染色性より見て可成り eiweissreich のものと思われる。(第13図) 気管支軟骨の退行変性も明らかである。(第14図)

1例(20000r)に比較的広汎な気管支肺炎及び肋膜肥厚を見たが、照射部に特に強い。

殆ど著変なきもの1例(12000r)。

f. 4~5月(5例)

この時期も萎縮と共に結合織増殖の傾向が主要なものである。肺胞上皮の萎縮、毛細血管の減少は甚だ顕著であり、島嶼状に散在する無気肺巣を始め血管、気管支周囲に明らかな結合織増殖が見られ、これ等が互いに連結して可成り広汎な無気肺巣を形成している部分がある。(第15図) その周囲の肺組織は多く気腫状を呈する。弾力線維も一般に増加している。組織球性の大単核細胞及び

巨細胞は、各所に於て蜂巣状に肺胞腔を埋め、あたかも腫瘍細胞を思わせる所がある。

所々に数個の肺胞にわたつて、硝子様物質が塊状に充満し、時としてその中に弾力線維を見出す。又その或るものは、その中に幾つかの細胞核と思われるもの、及びその周囲に狭い細胞体を残して居り、宛も骨基質の如き構造を示すものがある。(第16図)これら硝子様物質の中には明らかに石灰沈着が証明される(Kossa氏法)。

気管支の線維性閉塞像はその数を増し、その他の気管支も多くは再生上皮と思われる細胞(変形し多層となり、空胞を含む)を以て覆われ、気管支軟骨の変性また著明。気管支滑平筋に僅かに萎縮の傾向が認められる。

g. 6~7月(4例)(第17図)

照射部全域にわたり、肺胞、気管支、血管を包含した大小の線維化巣が島嶼状に多数存在し、更にその周辺には、肺胞中隔が肥厚し狭くなった肺胞内に、大単核細胞、巨細胞が充満し、広大な無気肺野を形成している。これらの間に、萎縮して血管に乏しくなった肺胞が気腫状を呈して混在する。硝子様物質の増加。弾力線維の増殖。気管支の線維性閉鎖。気管支上皮は形、染色性、排列等が甚だ乱れ、空胞を含むものが多い(この空胞の一部は恐らく脂肪滴であろうと思われる)。

気管支壁及び血管壁の結合組織増殖の傾向も各所に認められる。

1例(20000r)に於て、線維化の強い部分の所々に、肺胞、中隔及び気管支内に細胞浸潤及び滲出を見たが、滲出液は無く、白血球は気管支内に多く、他は殆ど円形細胞であつた。

h. 補遺

以上、各期の組織所見の概略を述べたが、更に二、三補足すべき点は、細胞又は組織の破壊像が余り見られず、それ等の構造は最後まで比較的よく保たれている事。血管、淋巴管の変化は比較的不明瞭で、血管は内膜、中膜よりも外膜結合組織の変化が著しい事。極く小数に小血管の栓塞を認めた他、著しい出血壊死等を見ない等である。更に、前記の諸変化は殆どすべて照射部全域に一樣

に起つていてのではなく、島嶼状、所謂 *herd-förmig* に現われている事、又同条件の動物に於ても個々の間に可成りの差がある事、を附言して置きたい。

IV. 考 按

(1) 放射線肺障害の病理組織学的研究については、多数の臨床的及び実験的報告がなされているが、中でも Engelstad は、家兎に依る動物実験から本症の全経過を4期に分けた。即ち、(I)初期：照射後2~3時間に始まり、1~2日継続する。淋巴濾胞の退行変性、気管支上皮の変化と粘液分泌増加、充血、漿液性濾出、少量の白血球浸潤。(II)潜伏期：2~3週間の休止がある。(III)主反応：退行変性及び炎症性変化を主とする時期。急性炎症、気管支上皮の退行変性、炎症は照射後1~2カ月にて極期に達し、以後白血球浸潤消退し、代つて *Alveolarmakrophagen*、巨細胞が出現する。(IV)再生及び結合組織増殖の時期。前期と明瞭な境界なし、硬化、骨形成、気管支上皮の増殖も起る。

又、Warren らは同じく之を3期に分けた。

(I)早期反応：一過性の毛細管拡張と充血。(II)主反応：照射後2~3週の潜伏期を経て起る。軽い場合は肺胞上皮及び毛細血管内皮細胞の障害が起り、浮腫、充血、淋巴管拡張、細胞増加、更に肺胞壁細胞と気管支上皮の障害、粘液増加、纖毛消失、上皮脱落。これ等の変化は無害で一過性である。重い場合は、上皮、内皮の高度の障害、硝子様膜形成。(III)晩期変化：肺胞中隔の肥厚、無気肺巣形成、血管の変化。中隔肥厚は、線維芽細胞増殖、硝子様化及び線維化から成り、この線維化は間質性のみの事もあり、器質化を伴う慢性肺炎の事もある。

Warren らは更に臨床例を臨床的及び病理学的見地から分類して(1)急性反応(2)晩期反応(3)移行型(急性と晩期の反応の混在するもの)の3型とし、特に肺胞内硝子様膜の出現を以て放射線障害に特異的なものであるとしている。

又、Cottier は同じく白鼠に依る実験で照射後2日、1カ月、4カ月の変化を観察し、各組織毎

にその変化を追跡した後、これ等を互いに関連せしめて遂に Fibrose に到達する迄の過程を、一つのシェーマとして提示している。

諸家の報告を通じて、放射線障害の組織所見を総合して見ると、その主要点は大別して(1)退行性変化、(2)炎症性変化、(3)再生又は増殖、の三つの面がある事は共通している様である。著者の実験成績は概ねこれ迄の諸報告と近似している様であるが、なお特異と思われる点は、概して炎症性変化の所見が顕著でなく、退行性或いは萎縮と稱すべき変化が一貫して強い様に思われる事である。

(2) 著者の実験例では、炎症性の所見が比較的少ない様に思われる。諸家の報告の如き顕著な充血、浮腫は少なく、淋巴管の変化も不明瞭であった。本実験でも、白血球の多い肺炎又は気管支炎数例、又早い時期に漿液性滲出を見たもの数例がある。この白血球の出現の強いものは恐らく二次感染と考えられるが、その他の例では通常の炎症に見られる充血、浮腫、細胞浸潤等は顕著でなく、特に白血球は極めて少ない。肺の放射線障害に於て白血球の滲出若しくは浸潤を認めた報告も多いが、又白血球が少ないという所見も屢々報告されている。Hensi はこの点について、Grippenpneumonie, Masernpneumonie, atypische Pneumonie その他白血球の出現の少ない炎症を挙げて放射線肺炎との類似性を検討した後、肺の放射線障害は細胞滲出を伴わない間質性肺炎であり、細胞滲出は二次感染に依るものであるとして、所謂放射線 Pneumomi という呼稱に対して疑問を提出している。彼は又、この場合生体が放射線障害によつて白血球を出現せしめる能力を失つていると考えるべきでなく、血液像、骨髓検査、又は細菌感染を来した場合の反応から見ると、白血球を出現せしむる能力は保持されている、と述べている。本実験例でも、主反応期より晩期にかけて数例に於て白血球の多い炎症像を認めて居る。これ等は恐らく経過中に偶発した二次感染であろうと思われる。

(3) 炎症性変化は、概ね1月までの間に消退

するが、この時期には既に退行性の変化は徐々に進行しているものと見られる。その最も早く現われるものは気管支上皮、次いで肺胞上皮である。この場合、気管支上皮は2~3月頃には再生上皮と思われるものが現われて来るが、肺胞上皮の場合は全経過中再生と思われる徴候を示さず、遂には殆ど消失した如く見える所もある(大線量の例に著しい)。この際、肺胞中隔の毛細血管もまた萎縮の傾向が強い。血管は一般に変化を捉え難かつた。但し、晩期に到つて外膜結合組織(並びに気管支周囲結合組織)に eiweissreich な浮腫が起り、又そこに結合組織増殖が起つている事は注目すべきものである。

気管支軟骨に変化を認めた報告は比較的少なく、多くは放射線抵抗性が大であるとしている様であるが、本実験では比較的早い1~2月頃より屢々見出され、漸次著明となつている。

この様な退行性変化が、照射後より長期にわたり、継続的に徐々に進行する事、且つ之に対して殆ど再生若しくは恢復の徴候を示さず(気管支上皮の再生も、正常な再生とは考え難い)、遂に線維化、硝子化、又は石灰沈着等恢復し得ない荒廃状態に到達する事、これ等が本実験に於ける組織学的変化の特質であろうと考えられる。

この様な特徴的な傾向は、現在の所恐らく実験条件、主として照射方法に関連するものであらうと考えている。本実験例は、大部分が Engelstad の所謂危険線量又は致死線量の範囲に属して居り、肺組織は極めて高度の侵襲を受けていると考えられ、為にこの様な著しい退行-萎縮の過程を辿るのであらうと思う。なお、4000r 以下の例に著変なきものが多く、この点は Engelstad, Fiebelkorn, 吉村らも凡そ3000~4000r附近を限界としている事と概ね一致する様である。しかし、大線量の例でも Engelstad の云う如き重篤な肺炎や壊死は見られなかつた。

(4) 以上の組織学的変化に対して、気管支造影法の成績を検討すると、造影剤の残留日数延長の現象は、照射部乃至照射側に於て著しく、これが大部分の例に、実験の全期間を通じて現われて

いる事は、組織所見の傾向と大凡平行している様に思われる。

試みに、全例を組織所見の変化の強さに依つて、土、十、卅、卅の4群に大別し、各群毎に照射側、非照射側残留日数及び日数比の平均値を出して見ると(第18図)不規則ではあるが概ね組織所見の強い程、日数比が大となる傾向を示している。しかしこの場合でも、当然気管支造影法の成績が組織学的変化のすべてを代表して居るとは断じ得ないのであつて、個々の例について見れば、毎常必ずしも比例的であるとは云い得ない。これには気管支造影法実施上の技術的誤差、実験動物の個体条件の差等も関与しているであろう。

(5) こゝで、気管支造影法の上に何故かゝる現象が現われるか、を一考して置きたい。

造影剤の流入は、主として重力と、肺内の陰圧に依るものであり、造影剤の排泄は、一部は空気流、氈毛運動、気管支運動等に依り口側に排出され、一部は肺内に於て処理せられ尿中に排泄される事は既に知られている。本実験に使用した水性デジオノジールは、水に難溶のプロピリオドン粒子を C.M.C. を助剤として水に懸濁した造影剤であり、肺内に残留したものは所在の水分乃至分泌物に混和せられ、加水分解を受け吸収、排泄されるものとされている。

更にこゝで造影剤の消失に到る迄のX線写真像を観察すると、残留造影剤は散在性に所々の末梢気管支の一部を充塞して停滞し、殆ど全くその位置を変える事なく、日を迫つて縮小し、遂に消失する。

これ等より考えると、デジオノジールが写真上消失する為には、(1)造影剤が輸送され得る事、若しくは(2)水分と混和せられ加水分解を受ける事、が必要であり、これ等を妨げる要因が存すれば残留日数は延長する事となる。これに直接関連する組織学的変化として考え得るものは(1)気管支の閉鎖(2)無気肺(3)気管支の氈毛運動(4)気管支運動(5)粘液分泌機能等であろう。本実験に於ては、晩期3~4月頃から部分的に気管支の線維性閉鎖が見られる。無気肺は、早い例で2週

目、多くは1~2月頃より肺胞数個を含む程度の小無気肺が所々に見られる。しかし、かゝる散在性の小無気肺では余り大なる影響があると思われないが、経過の進展と共に無気肺野は次第に増大し、これに応じて気管支内の空気流が減弱せしめられるのであろう事が想像される。5~6月以後広汎な線維化巣が成立した後では、造影剤が殆ど流入し得なくなる事は当然である。更に無気肺と同様の意味で考慮さるべきは、初期に見られる漿液性滲出と、1月頃より著明となる肺胞内の脱落上皮又は組織球性の単核細胞の増加である。即ち、無気肺又は所謂 Apneumatose の状態が、夫々の時期に種々の程度に存在して居り、これ等がその程度に応じて気管支造影法の成績に関与している事が想像されるのである。

気管支上皮の氈毛運動は、1秒間約 0.5mm の速度で微小異物を口側に向つて輸送すると云われて居り、従つてこれが健全に営まれて居るならば、本実験に於けるが如き旬日にわたる造影剤の停滞は考え難い所である。気管支上支の剝離脱落、纖毛消失は既に2週目に一部認められ、1月頃から著明となる。その後に上皮の再生が見られるが、この再生上皮は形、染色性、排列等異常であつて纖毛を認め難い。これより見ると、気管支上皮の氈毛運動は照射後2週~1月頃より以後全経過にわたつてその機能を減弱若しくは失つてゐるものと考えられる。

気管支の運動、粘液分泌が気管支造影法の成績に何らかの影響を与えている事が想像されるが、これ等について論じ得る程の明らかな所見は把握していない。

これ等、無気肺若しくは Apneumatose、気管支上皮の変性、晩期に於ける気管支の閉鎖等の諸変化が、照射部に於て不規則な所謂 herdförmig な分布を示している事實は、気管支造影法に於ける造影剤残留の像とよく一致している様に思われる。

(6) 更に又、血管、淋巴管、神経等も造影剤の消長に関連はあるであろうが、本実験では判断し得ない。

Leach は、放射線肺線維症の臨床例に対して、肺活量、酸素消費量測定及び bronchospirometry 等の方法を以て肺機能を検し、放射線肺線維症ではこれ等の成績が著明に変動している事を報告し、その原因として照射部の線維化と同時に、二次感染、胸壁組織の変化、肋膜炎、横隔膜及び縦隔の線維化等の要因を重視している。気管支造影法に於ても、特に晩期の肋膜炎及び癒着、横隔膜挙上、縦隔の患側移動、或いは胸壁の高度の皮膚障害等の見られる例では、恐らくこれ等の変化が造影剤排出を遅延させる一因となるであろう事は想像し得る。しかし気管支造影法の場合では、未だ強い線維化の起つていない時期から殆ど全例に造影剤残留が認められる事、その残留部位が概ね照射部に一致する事、且つ不規則な herdförmig な分布を示す事等より見て、可成りの程度に肺内の組織変化に照応している様に考えられる。

(7) 以上述べた如く、大量の放射線照射を受けた肺に於ては、早期より障害が起り、これが長期にわたり徐々に進展し、恢復し得ざる変化を来たすものであり、その機能低下もまた早期に始まつて晩期に到るまで略一貫して存在する事が認められる。就中、本実験に見られる造影剤の停滞の事実は、病原微生物の感染を想像せしめる。二次感染が臨床的にも病理学的にも本症の増悪を促す事は、古くから多くの人々の認める所で、気管支内容の停滞は、放射線による組織の抵抗性の減弱と相俟つて、二次感染を容易ならしめる事は想像に難くない。しかも臨床上の放射線障害に於ては、その照射術式より見て動物実験の如く単純ではなく、凡ゆる時期の変化が同時に混在している事は、多くの報告に見られる所である。従つて、乳癌、食道癌、肺癌等の放射線治療に際しては、照射開始時より照射中及び照射後長時間にわたつて、常に肺組織の機能低下と、二次感染の危険性がある事を考慮しつつ対処すべきであると考えられる。

(8) 臨床上、本症は主として照射後1～3カ月の間に発症する例が多く(半年、1年余に及ぶ

ものも稀れでない)、又屢々その発見が遅れる傾きがある。先人諸家の多くは、照射前、照射中、照射後の綿密な継続的な監視と、回を重ねてX線検査を行なう事を奨めているのであるが、この場合にも、通例患者の自覚症状の発現より以前にX線写真上に本症を確認する事は比較的少ない(吉村の統計に依れば、自覚症状の発現からX線写真上の所見確認までの時間は、2～4週間の例が多いと云つてゐる。)のであつて、しかも前述した如くその発症の基盤をなす肺組織の変化は、初期から引続き進行して来たものである。又多くの場合、X線写真上に本症が確認されるのは、著明な炎症像又は線維化像が認められた場合であつて、これ等の所見が明瞭でない時、或いは本実験例の如き強い退行変性—萎縮を主とする組織変化は、恐らくX線検査の上に確認する事は甚だ困難であらうと思われる。

この意味で、今後、本症の発症以前に於ける肺の障害の状況を、何らか推定し得る検査方法が確立される必要があるのではあるまいか。Mitchum は肺の線維化像を示す疾患の鑑別診断の中で、種々の臨床検査、気管支鏡、気管支造影法、肺機能測定等を有力な補助手段であると云い、肺胞壁の肥厚とガス交換機能との関連に触れて居り、Leach は放射線肺障害に於ける肺活量、酸素消費量、bronchospirometry 等の変化を、又松平はその生化学的变化について報告している。上記の気管支造影法は、通常行なわれている形態学的診断のみならず、機能的变化を知るにも有意義な方法であつて、肺の機能検査の一助として考慮される可能性があると考ええる。但し、これを本症の臨床例に応用するとすれば、著者が動物に対して行なつたと全く同様には実施し難い事と、前述した如く二次感染に対する十分なる顧慮が必要であらうと思われる。この点に関しては今後検討する予定であるが、何れにせよ単純X線撮影以外に何らかの補助診断法に依つて肺の変化を推定し得るならば、臨床上甚だ有意義であらうと考えられる。

(9) 本実験に於て、照射後の期間と気管支造影法との関係を見ると(第4図)、照射後概ね1月

頃までは、非照射側の残留日数も或る程度延長する（従つて日数比は1に近い）傾向が認められるが、組織所見に依れば、この時期に非照射側に於ても紫液性肺炎の発生を数例に於て認めたという事と照応するものと思われる。非照射部或いは非照射側に肺障害を認めたという報告は多くは無いが、Schairer, Cottier, Fiebelkorn 及び笹森等はこの点に触れて、夫々二次感染、散乱線、血管、淋巴管及び神経等の影響、又は自家抗体産生等を一因として挙げているが、何れも明確ではない。著者の場合も、未だ之を判定し得る材料に乏しいので、この点は今後の精査検討に俟つて他ないと考えている。

V. 結 論

1. 放射線に依る肺障害に関して動物実験を行なつた。即ち、主として大線量を照射した家兎の肺に対し、気管支造影法を用いて造影剤排泄機能を検し、併せて病理組織学的検索を行なつて、機能的並びに形態的の両面から、7カ月間にわたつて観察した。

2. 大量照射の場合の肺の変化は、各組織細胞、特に肺肺上皮、気管支上皮の退行変性が最も著明であつて、之に血管、結合組織の変化が伴なう。炎症性変化及び再生的変化は余り顕著でなく、且つ一般のそれとは甚だその様相を異にする。これ等の変化は照射後間もなく始まり、長期にわたつて徐々に継続的に進展し、遂に広汎なる肺組織の硬化に到達する一連の過程であつて、その大部分は恢復し得ない変化である。

3. 気管支造影法に依れば、照射部に於ては造影剤が流入し難く、流入せる造影剤は排泄され難い傾向がある。この様な肺の機能低下は、組織学的変化に伴なつて、同じく照射後間もなく始まり、全経過を通じて継続する。

4. 肺の組織学的障害の程度と、気管支造影法に於ける機能低下の程度とは、概ね平行する。但し常に全く一致するとは云い得ない。これに就いては、肺外の因子、技術的誤差若しくは実験動物の個体差等も考慮されなければならないであらう。

う。

5. かかる組織学的及び機能的の障害より見て、本症の全経過を通じて常に二次感染の危険性が大である事が推察される。この点は臨床上十分顧慮されなければならない。

6. 本症に於ては、臨床上の発症の時期以前に明らかに肺組織の障害が始まっている事を考慮し、発症以前に於ける肺障害の様相を判断し得る何らかの補助診断法が確立される事が望ましい。

本論文の一部は第18回日本医学放射線学会総会（昭和34年）に於て発表した。

謝辞に當り、御指導と御校閲を賜つた宮川正教授、並びに終始懇切なる御教示を賜つた病理学岡治道前教授に対し、深甚なる謝意を捧げる。終始変わぬ御指導御援助を頂いた田坂助教授、津布久助教授に深謝し、又夫々の面に於て有益なる助言を賜つた東京医科歯科大学足立教授、東大分院外科林田教授、同病理学大津助教授に厚く感謝の意を表す。なお、東大分院病理学及び放射線科の諸兄姉の御協力に対して深く感謝する次第である。

文 献

- 1) Wohlaue, F.: Dtsch. med. Wschr., 35: 1704, 1909. —2) Groover, T.A. et al.: South. Med. J., 15: 440, 1922. —3) Wintz, H.: Amer. J. Roentgenol., 10: 140, 1923. —4) Davis, K.S.: Radiology, 3: 301, 1924. —5) Evans, W.A. & Leucutia, T.: Amer. J. Roentgenol., 13: 203, 1925. —6) Desjardins, A.V.: Amer. J. Roentgenol., 14: 444, 1926. —7) Lüdin, M. & Werthemann, A.: Strahlenther., 38: 684, 1930. —8) Downs, E.E.: Amer. J. Roentgenol., 36: 61, 1936. —9) Engestad, R.B.: Acta radiol., 18: 32, 1937. —10) McIntosh, H.C. & Spitz, S.: Amer. J. Roentgenol., 41: 605, 1939. —11) Bauer, R.: Strahlenther., 64: 249, 1939. —12) Schairer, E. & Krombach, E.: Strahlenther., 64: 267, 1939. —13) Warren, S. & Spencer, J.: Amer. J. Roentgenol., 43: 682, 1940. —14) Fried, J.R. & Goldberg, H.: Amer. J. Roentgenol., 43: 877, 1940. —15) Jacobsen, V.C.: Amer. J. Roentgenol., 44: 235, 1940. —16) Leach, J.E.: Amer. J. Roentgenol., 50: 772, 1943. —17) Di Rienzo, S.: Radiology, 53: 163, 1949. —18) Cummins, G. et al.: Brit. J. Radiol., 26: 435, 1953. —19) Hellström, B.: Acta radiol., 40: 371, 1953. —20) Fiebelkorn, H.J. & Hillger, H.: Strahlenther., 96: 583, 1955. —21)

Chu, F.C.H. et al.: Radiology, 64 : 642, 1955.
 —22) Hensi, H.: Strahlenther., 100 : 275, 1956.
 —23) Cottier, H.: Strahlenther., 100 : 385, 1956.
 —24) Bate, D. & Guttman, R.J.: Radiology, 69 : 372, 1957.
 —25) Mitchum, W. R. & Brady, B.M.: Radiolgy, 68 : 36, 1957.
 —26) Borgström, K. & Gynning, I.: Acta radiol., 47 : 281, 1957.
 —27) Björk, L. & Lodin, H.: Acta radiol., 47 : 177, 1957.
 —28) 都築: 日外会誌, 27 : 253, 大正15年.
 —29) 篠井, 飯田, 今井: グレンツゲビート, 11 : 1555, 1937.
 —30) 板津: 日医放会誌, 1 : 645, 昭和15年.
 —31) 吉村, 梨岡, 佐藤: 日医放会誌, 15 : 967, 1956.
 —32) 藤田, 木下,

鳥取, 岸上: 日医放会誌, 16 : 195, 1956, 1956. —33) 野辺地, 山中: 日医放会誌, 16, 1956. —34) 川崎, 伏見, 藤川, 伊東: 日医放会誌, 16 : 984, 1956. —35) 永井: 日医放会誌, 16 : 901, 1956. —36) 吉村, 佐藤: 日本臨床結核, 15 : 1956. —37) 吉村: 日医放会誌, 18 : 168, 1958. —38) 笹森: 日医放会誌, 18 : 955, 1958. —39) 田坂, 井染, 田ヶ谷: 日医放会誌, 18 : 106, 1958. —40) 佐藤: 日医放会誌, 18 : 130, 1958. —41) 市川, 荒居: 日医放会誌, 18 : 714, 1958. —42) 田坂, 井染, 田ヶ谷外: 日医放会誌, 18 : 714, 1958. —43) 松平: 日医放会誌, 18 : 1635, 1959.

An Experimental Study on the Functional and Histo-pathologic Changes in the Pulmonary Lesion Caused by X-ray Irradiation

By

Kiichi Tamaki

Division of Radiology, Branch Hospital, Tokyo University.

An experimental study was carried out in the rabbits. The lungs, for the most part irradiated with very large doses, were examined on their function bronchographically and, on the other, on their tissue changes microscopically.

1) The tissue changes in the lungs which had received intense irradiation, are considerably characterized by the tendency of degeneration or atrophy. Inflammatory changes are relatively not prominent, as well as reparative changes.

These changes, in a sense, a continual series of tissue reactions, occurring soon after irradiation, develop gradually over the long period of time, and most of these changes are irreversible.

2) In the irradiated area of the lung, the contrast medium (Dionosil Aqueous) is disturbed or delayed in its filling of bronchi and in its removing from bronchi in roentgenograms. The retention of the contrast medium in the irradiated lung field is not seldom over a few weeks.

3) As a rule—though exception have existed—the degree of histo-pathologic changes in the irradiated lung tissue is parallel to that of the functional changes which are estimated bronchographically. There are, however, several other factors to consider, such as extra-pulmonary factors, individuality of the rabbits and technical errors.

4) In view of the long-continued retention of the contrast medium in the affected lungs, it seems to be necessary to take precautions against the danger of superinfection of the lung from beginning to end.

5) It would appear desirable that a supplementary diagnostic method of any kind, which will give exact information of the lung injuries following irradiation, is established.