

氏 名（本籍） 穴 沢 予 識

学位の種類 博 士 （ 医 学 ）

学位記番号 医 第 2 3 9 7 号

学位授与年月日 平 成 4 年 2 月 26 日

学位授与の条件 学位規則第 4 条第 2 項該当

最 終 学 歴 昭 和 59 年 3 月 23 日
弘前大学医学部医学科卒業

学位論文題目 ^{99m}Tc -DTPA エロソール吸入による肺上皮透過性の研究
1. ^{99m}Tc -DTPA エロソール吸入による肺上皮透過性の研究：健常者と特発性間質性肺炎患者での比較
2. ^{99m}Tc -DTPA エロソール吸入による肺上皮透過性の研究：放射線治療における肺上皮透過性の推移
3. ^{99m}Tc -DTPA エロソール吸入による肺上皮透過性の研究：ラットブレオマイシン肺臓炎における研究

（主 査）

論文審査委員 教授 本 宮 雅 吉 教授 藤 村 重 文

教授 瀧 島 任

論文内容要旨

【目 的】

^{99m}Tc -DTPA は水溶性低分子量物質で、エロソール化して吸入させると肺上皮を透過し血中へ移行する。喫煙や間質性肺疾患などではその透過性が亢進するといわれているが、 ^{99m}Tc -DTPA の肺上皮透過性の病態生理学的な意味や、肺上皮透過機序についてははっきりしていない。そこでまず非喫煙健常者と特発性間質性肺炎（IIP）患者において肺上皮透過性に違いがあるかどうか、肺上皮透過性と肺機能検査成績などとの関係はどうであるか検討した。次に、胸部悪性腫瘍放射線治療患者を対象に肺上皮透過性の経時的推移を調べ、特に放射線肺臓炎との関係に力点をおいて検討した。さらに、プレオマイシン投与ラットを用いて、経時的に肺上皮透過性と光学顕微鏡的、電子顕微鏡的組織学所見の推移を調べ、 ^{99m}Tc -DTPA の肺上皮透過機序について形態学的に検討した。

【対象と方法】

非喫煙健常者10例、IIP患者10例、胸部悪性腫瘍放射線治療患者10例（肺癌9例、胸腺腫1例）と、Wister系6週齢雄ラット30匹を対象とした。 ^{99m}Tc -DTPA エロソール吸入肺スキャン法は、 ^{99m}Tc -DTPA を UltraVent によりエロソール化（中央径 $1.00\ \mu\text{m}$ 、幾何標準偏差1.78）し、被験者を仰臥位にして3分間（ラットの場合5分間）吸入させた。測定法は、被験者の胸部前面に γ カメラを設置し、放射能を吸入開始時より10秒に1フレームずつ30分間（180フレーム）コンピューターに記録した。解析法は、まず画像に関心領域（ROI）を設定し各ROIにつき時間放射能曲線をつくり ^{99m}Tc の半減期補正をした。その曲線の最大値より7分間（ラットの場合は10分間）を一次指数回帰曲線で近似し、それより放射能が最大値より半減するまでの時間、 $t_{1/2}$ （分）を求めた。上記スキャンを健常者とIIP患者では1度、放射線治療患者では経時的に2週に1度ずつ行なった。また、胸部単純写真撮影、肺機能検査、動脈血ガス分析、生化学検査等を随時行った。ラットでは気管内へプレオマイシン $1\ \text{mg}/\text{kg}$ を1回投与し、プレオマイシン投与前を含め、投与後2週毎に ^{99m}Tc -DTPA エロソール吸入肺スキャンと光顕的、電顕的観察を行い、形態学的に特に肺胞上皮の変化を中心に検討した。

【結 果】

IIP患者では健常者より $t_{1/2}$ が有意に小さく、肺上皮透過性が亢進していた。 $t_{1/2}$ と $\%DL_{\text{CO}}$ 、 $\%DL_{\text{CO}}/V_A$ 、 PaO_2 、LDHの間には有意の相関関係は認められなかった。放射線治療患者では、

10例中5例で放射線肺臓炎が発症したが、その全例で肺上皮透過性は照射野、非照射野、対側肺ともに放射線照射後徐々に亢進していき、肺臓炎の陰影出現時に最も亢進し、ステロイド治療により低下していった。肺臓炎を発症しなかった5例中2例においても放射線照射後、両肺の肺上皮透過性の亢進がみられた。ラットの実験においては、ブレオマイシン投与2週後に投与前と比べ有意に肺上皮透過性が亢進したが、4週目以降は一定の傾向がみられなかった。組織学的には、ブレオマイシン投与2週後には光顕的には肺泡中隔の肥厚、間質へのリンパ球などの浸潤、肺泡腔へのマクロファージの出現、毛細血管の増生などが認められ、電顕的には肺泡上皮細胞の空胞化、基底膜からの剝離、脱落が認められた。4週目以降では、これらの病変が強くなっていくものや、逆に正常化していくものもあった。また、週を経るにしたがい膠原線維などの線維の増生がみられた。

【考 察】

IIP患者において%DL_{co}は低下しているのにDTPAの肺上皮透過性は亢進していたが、これには両者の透過機序の違い、つまりガスはintracellularに肺上皮を通過するがDTPAはintercellularにしか肺上皮を通過できないことが関与していると考えられる。さらに $t_{1/2}$ とすべての呼吸性肺機能成績との間に相関関係がなかったことを考えると、 $t_{1/2}$ は呼吸とは直接関係していない機能、すなわち非呼吸性肺機能の1つを表現していると考えている。放射線治療患者において放射線肺臓炎の陰影出現部位同様、非照射野、対側肺においても肺上皮透過性の亢進がみられ、また放射線肺臓炎の陰影の出現しなかった患者でも肺上皮透過性の亢進のみられた例があったが、これから考えると放射線による肺障害ないし機能的変化は非照射肺野にも起こっていると推測され、また、本検査によりそれを検出できる可能性があると考えられる。DTPAのような水溶性物質の肺泡毛細血管間の透過においては、肺泡上皮細胞が最も緊密であり最大の障壁になると言われている。^{99m}Tc-DTPAの肺上皮透過亢進機序については、従来考えられていた肺泡上皮細胞間の間隙(junction)の解離説だけでなく、肺泡上皮細胞の空胞化などの形態学的変化や、肺泡上皮細胞の剝離、脱落による基底膜の露出も関与していると考えられる。^{99m}Tc-DTPAエロソール吸入肺スキャンは、非侵襲的で比較的容易に繰り返し行える検査法であり、各種肺疾患で経時的に注意深くこの検査を行えば、肺障害を早期に察知し未然に防げる可能性があると考えられた。

審査結果の要旨

肺胞と肺毛細血管の間には肺胞上皮細胞と血管内皮細胞の二つの障壁が存在し物質の透過が制限されている。水溶性低分子量物質 ^{99m}Tc -DTPA (diethylene-triamine-pentaacetic acid) をエアロソール化して吸入させると ^{99m}Tc -DTPA は気腔から肺胞上皮を透過し血中へ移行し、その速度は喫煙、間質性肺疾患などで亢進するといわれているが、肺上皮透過性の病態生理学的な意味や ^{99m}Tc -DTPA の肺上皮透過機構などについてははっきりした成績はこれまで得られていない。本論文ではまず健常者と特発性間質性肺炎患者で肺上皮透過性を比較した。次に胸部悪性腫瘍放射線治療患者において、治療中、治療後の肺上皮透過性を経時的に調べ特に放射線肺臓炎との関係に力点をおいて検討している。引続き動物でブレオマイシン肺臓炎をつくり、経時的な肺上皮透過性と形態学的所見を基に ^{99m}Tc -DTPA の肺上皮透過機序について考察を加えている。考案では、肺線維症で ^{99m}Tc -DTPA の透過時間が短縮するのは水溶性分子は細胞膜を通過するガスの分子とは異なり細胞間を通過する可能性を示唆し、 ^{99m}Tc -DTPA を用いての肺上皮透過性は非呼吸性肺機能の1つを表現しているとしている。放射線肺臓炎が発症した例では間質性肺炎を発症する時期に向かって肺上皮透過性が亢進し、陰影出現時に最も亢進し、その後ステロイド剤の投与による陰影の改善に伴ない肺上皮透過性は低下している。この変動は陰影出現部位だけでなく、非照射野、非照射肺で同様にみられ、また放射線肺臓炎の起こらなかった症例でも照射後両肺の肺上皮透過性の亢進のみられた例があった。肺上皮透過性の亢進は陰影出現部位だけでなく、両肺全体に起こっており、肺の障害が全肺野に起こっていることが推測された。従ってこの検査は放射線肺臓炎を早期に検出し得る可能性を示唆している。動物実験では Wister 系ラットにブレオマイシン 1 mg/kg を気管内に投与し、投与前を含めて経時的に ^{99m}Tc -DTPA を用いて調べた肺上皮透過性と組織学的所見を比較している。この実験ではブレオマイシン投与 2 週後で有意に肺上皮透過性の亢進がみられ、光顕像では毛細血管の増生、肺胞隔壁の肥厚、間質への細胞浸潤、肺胞腔へのマクロファージの出現がみられ、電顕像では肺胞上皮の空胞化、剥離、脱落、基底膜の露出がみられ、 ^{99m}Tc -DTPA の肺上皮透過亢進機序には肺胞上皮の空胞化、剥離、脱落、基底膜の露出も関与していることが述べられている。今回提出された論文は予備審査で指摘された項目 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 を充分考慮し改訂されている。本研究は重厚かつ緻密な研究であり、その成績は今後、特発性間質性肺炎、放射線肺臓炎などの診療にあたってきわめて有用な示唆を与えている。よって本論文は学位授与に値するものと評価します。