

# 肺機能に及ぼす<sup>60</sup>Co照射の影響に関する 臨床的ならびに実験的研究

京都大学結核胸部疾患研究所胸部外科学部  
(指導：教授 長石忠三， 講師 佐川弥之助)

安 田 隆 三 郎

## 〔全 篇 抄 録〕

放射線照射による肺障害については、臨床上古くから放射線肺炎あるいは肺線維症として知られている。また、機能的にも肺の拡散能力が低下することは、すでに指摘されている。わが国においても、増加しつつある肺癌に対して放射線照射療法が行われる場合も多い。従って、肺癌患者の肺機能やそれに及ぼす放射線照射の影響を把握しておくことは、肺癌の機能的外科的適応を決定したり、放射線照射療法後の機能的予後の推定をしたりする上に、臨床上これを欠くことができない。

一方、肺の拡散機能については、今日に至るまで、その生理学的意義について数多くの研究がなされ、かなりの成果が挙げられているにも拘らず、なお不明の点が多いようである。

そこで、著者は、これらを明らかにすべく、臨床的には、肺癌患者に拡散機能を主とした種々の肺機能検査を行い、拡散機能とその他の肺機能との関連を考察し、併せて、肺機能に及ぼす<sup>60</sup>Co照射の影響を経時的に、かつ可及的長期にわたり検討した。

また、実験的にも、犬の胸部に<sup>60</sup>Co照射を行い、拡散機能を中心に肺機能の推移を追求して、肺機能に及ぼす放射線照射の影響を確かめた。さらに、<sup>60</sup>Co照射を行った肺の組織を得て、これを病理組織学的に検索し、肺の組織構造の変化から、肺の拡散機能を検討して、次のような2、3の結論を得ることができた。すなわち、

1) 肺癌患者では、肺の拡散機能の低下が認められる

が、これは肺癌患者に特有のものではなく、肺癌に合併した老人性肺気腫に原因するものである。また、肺胞膜拡散能力と肺毛細管血量も同時に減少しており、これらは拡散能力と正の相関関係を示すことから、肺の全拡散能力が両者に平行して影響を受けていることがわかる。

2) 肺の全拡散能力は、<sup>60</sup>Co照射によって照射後短期間は大きな増減を示すが、その後時間の経過とともに、照射前に比べると、徐々に減少して行く傾向を示す。このことは、肺胞膜拡散能力および肺毛細管血量についても認められ、肺の全拡散能力が両者の変化にほぼ比例して影響を受けていることを示している。

3) <sup>60</sup>Co照射によってもたらせられた拡散機能の変化は、肺の拡散機能に二次的に影響を与えると考えられる因子の変化によるものではなく、放射線が肺にひきおこした病理組織学的変化によって、直ちに説明できるものである。つまり、照射後の短期間の異常な増減は、肺の急性炎症によって、また、その後の漸減は、炎症吸収後に現われる線維化によって招来されると考えられる。

4) 以上の肺の拡散機能の変化は、照射した線量とは一定の関係が認められず、また、胸部X線所見とも平行しないことから、X線所見では掴み得ないような肺の病理学的変化を、機能的に探知することが可能であり、放射線照射後に拡散機能を測定することの重要性が理解できる。

## 〔第 1 篇〕 臨 床 的 研 究

## 〔目 次〕

## 緒 言

## 第 1 章 検査対象ならびに検査方法

## 第 1 節 検査対象

## 第 2 節 検査方法

## I) 照射方法

## II) 肺機能検査の種類ならびに方法

## 第 2 章 検査成績

## 第 1 節 肺癌患者の肺機能

## 第 2 節 肺癌患者における拡散能力とその他の肺機能との関係

第 3 節  $^{60}\text{Co}$  照射による各種肺機能の推移I)  $\text{D}_{\text{LCO}}$ ,  $\text{D}_{\text{M}}$  および  $\text{V}_{\text{C}}$ II)  $\% \text{VC}$ ,  $\text{TLC}$  および  $\text{RV}/\text{TLC} \times 100$  (残気率)

## III) 1 秒率

## IV) ヘリウム平衡時間および肺内ガス混合指数

第 4 節 照射前後における  $\text{D}_{\text{LCO}}$  と  $\text{D}_{\text{M}}$ ,  $\text{V}_{\text{C}}$  との関係

## 第 5 節 胸部 X 線所見からみた拡散能力の変化

## 第 6 節 照射線量からみた拡散能力の変化

## 第 3 章 総括ならびに考按

## 結 言

## 緒 言

近年、わが国においても、肺癌の増加に伴い、その治療法の一つとして、放射線照射療法が適用される場合が多く、ために照射後に程度の差こそあれ、肺障害を招来することが少なくない。

したがって放射線療法後の機能的予後の推定や外科的治療方針の決定には、肺癌患者の肺機能や肺機能に対する放射線照射の影響を把握しておくことが、極めて大切だと思われる。

胸部への放射線照射による肺の病理学的変化については、前世紀の終り頃すでに、Bergonié<sup>4)</sup>らにより記載されている。臨床的に注目せられた歴史も古く、今世紀の初め頃から、多くの研究者<sup>6,11,24,39,40)</sup>により、放射線性肺炎、あるいは放射線性肺線維症として報告されている。実験

的にも、種々の研究がなされており、Engelstadt<sup>8)</sup> や Warren<sup>38)</sup> らなどによる詳細な報告もみられる。

しかしながら、放射線による肺機能障害については、比較的報告が少なく、1943年 Leach<sup>20)</sup> により報告されたのが最初である。さらに、1951年に、Austrian<sup>1)</sup> らは、肺泡毛細管ブロック症候群の 1 型として、拡散機能の低下をその特徴として挙げている。その後、欧米では、Stone<sup>31)</sup> ら、Rodman<sup>27)</sup>、Emirgil<sup>7)</sup> ら、Teates<sup>34)</sup> らの、わが国では金上<sup>17)</sup> らの報告をみるのみである。しかも、これらは胸部 X 線上放射線肺線維症の像を呈した症例のみについて検討したものであり、その研究内容をもても、放射線肺線維症の患者の血液ガスの分析、換気機能、および総合的な拡散機能とうを、正常例のそれに比較したものに過ぎない。

一方、肺癌患者の肺機能についての研究も少なく、宮本<sup>25)</sup>、山田<sup>41)</sup>、瀬在<sup>30)</sup>、金上<sup>18)</sup>、Larmi<sup>21)</sup> らのものをみるにとどまる。

そこで、著者は、まず最初に、28例の肺癌患者について拡散機能を中心とした肺機能を測定し、肺野型および肺門型の病型別に検討して、肺癌患者における肺機能について考察し、ついで、胸部に  $^{60}\text{Co}$  照射療法を受けた肺癌を主とする患者20例に、照射前後に経時的、かつ可及的長期にわたって、拡散機能を中心とした肺機能検査を行ない、それらの成績の推移や、拡散機能とその他の肺機能との関係とうについて検討し、併せて、拡散機能の生理学的意義の解明を試みた。

以下、その大要を報告する。

## 第 1 章 検査対象ならびに検査方法

## 第 1 節 検査対象

原発性肺癌患者28名（肺門型13名、男10、女3名、肺野型15名、男14、女1名）について、あらかじめ第2節に述べる各種の肺機能検査を行なった。

ここにいう肺門型とは、腫瘍の大きさには関係なく、その位置が胸部X線写真上、平面および側面撮影において、肺門陰影と重なるものとし、肺野型とは、肺門型以外のものとした。

患者の年齢は、35才から69才までで、平均58.8才である。さらに、手術的治療の補助手段として、その前後に、あるいは単独に、照射療法を受けた原発性肺癌患者18名(男17, 女1名, 年齢35才から69才平均58.3才), Hodgkin 氏病患者1名(女, 35才), 骨腫瘍肺転移患者1名(男, 24才)について、これらを肺門型肺癌患者, 肺野型肺癌患者および手術後に照射した症例とうに分類し、<sup>60</sup>Co 照射前, 照射期間中, 照射後と経時的に、可及的頻回、しかも照射後は可及的長期間にわたり、検査を行なった。手術後照射した症例の中には、照射後9か月まで追求し得たものもある。なお、Hodgkin 氏病患者は、その病巣の部位が肺門にあったため、これを肺門型の中を含め、骨腫瘍肺転移患者は、術後照射例であったため、これを手術後照射症例の中を含めた。

## 第2節 検査方法

### I) 照射方法

胸部への <sup>60</sup>Co の照射は1回約200Rの分割照射法によって行い、合計線量は深部線量で4250Rから7100R(平均5890R)に及んでいる。照射期間は30日から51日にわたっており、平均照射日数は41.3日である。照射の正確な部位や範囲は各症例の腫瘍発生の部位や腫瘍自身の大きさ、それに転移の有無や、その場所によって異なるが、照射範囲の最高は16×16cmである。

### II) 肺機能検査の種類ならびに方法

施行した肺機能検査は次の通りである。Roughton-Forster<sup>26)</sup>の原理に従い、一酸化炭素1回呼吸法によって肺泡拡散能力(D<sub>LCO</sub>)を測定算出した。さらに、これを肺泡膜拡散能力(D<sub>M</sub>)と肺毛細管血量(V<sub>C</sub>)に分離測定した。これに使用したガスは、0.3% CO, 10% He, 20% O<sub>2</sub>, Balance N<sub>2</sub>の混合ガスと0.3% CO, 10% He, Balance O<sub>2</sub>の混合ガスとの2種類であり、その算出は Krogh<sup>18)</sup>および Roughton-Fors-ter<sup>26)</sup>の次式によった。

すなわち

$$D_{LCO} = \frac{V_A \times 60}{(P_B - 47) \times t} \ln \frac{F_{AHe} \times F_{ICO}}{F_{IHe} \times F_{ACO}}$$

$$\frac{1}{D_L} = \frac{1}{D_M} + \frac{1}{\theta} \cdot \frac{1}{V_C}$$

ここで

V<sub>A</sub>: 全肺気量 (STPD)ml

P<sub>B</sub>: 大気圧 mmHg

t: breath-holding time sec

F<sub>IHe</sub>, F<sub>ICO</sub>: 吸入気中の He, CO の各濃度

F<sub>AHe</sub>, F<sub>ACO</sub>: 採取した肺泡気中の He, CO の各濃度

θ: γ=2.5 とし、また P<sub>CO<sub>2</sub></sub>=P<sub>AO<sub>2</sub></sub>-5 とし、Bates<sup>3)</sup>らの式から求めた

各肺気量、1秒率はフクダ無水式レスピロメータで測定した。なお、機能的残気量の測定はヘリウム閉鎖回路を使用し次式によって算出した。

すなわち

$$FRC = \frac{He_1 - He_2}{He_2} (V_D + V_{SP1}) + (V_{SP1} - V_{SP2})$$

ここで

He<sub>1</sub>: 検査前の回路内ヘリウム濃度

He<sub>2</sub>: 連結後の回路内ヘリウム濃度

V<sub>D</sub>: 回路死腔

V<sub>SP1</sub>: 連結前のレスピロメーター・ベル内気量

V<sub>SP2</sub>: 連結後のレスピロメーター・ベル内気量

ヘリウム平衡時間は機能的残気量測定時に同時にこ

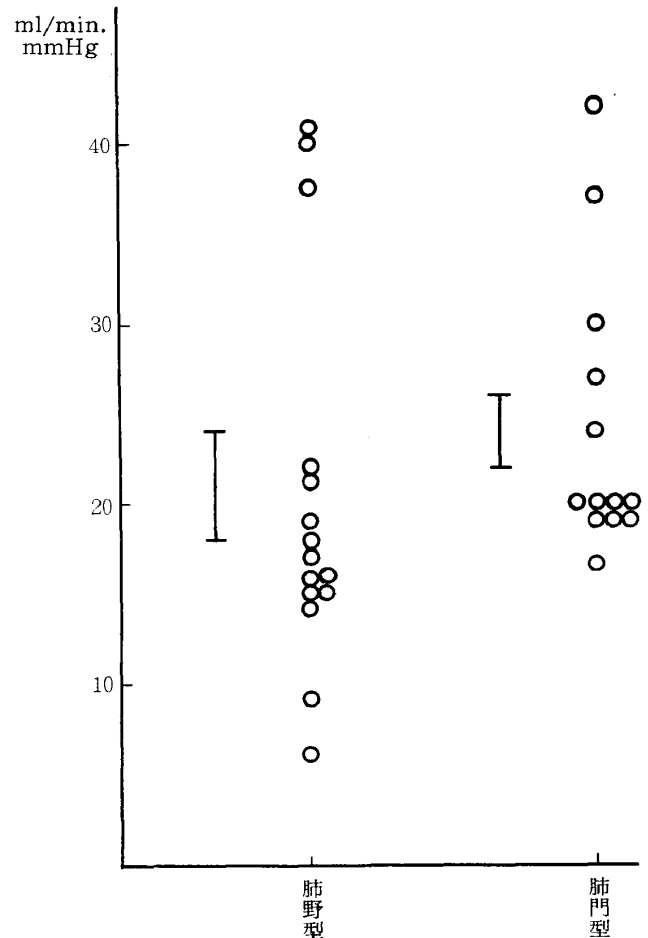


図1 病型と肺拡散能力

表 1 肺癌患者の諸種肺機能成績

	D <sub>LCO</sub>	D <sub>M</sub>	V <sub>c</sub>	% VC	TLC	I 秒率	残気率	ヘリウム平衡時間	窒素濃度
肺門型	24.1 ±2.1	69.6 ±12.7	54.3 ±9.4	104.8 ±4.5	4815 ±298	59.5 ±1.9	25.9 ±9.2	152.3 ±14.1	0.84 ±0.15
肺野型	20.5 ±2.8	55.8 ±12.8	62.8 ±12.7	100.6 ±3.5	5045 ±200	56.4 ±3.8	35.4 ±8.3	194.0 ±15.2	1.37 ±0.51
全平均	22.2 ml/min. /mmHg	62.3 ml/min. /mmHg	58.6 ml	102.4	4939 ml	57.5	30.9 %	178.2 sec	1.11 %

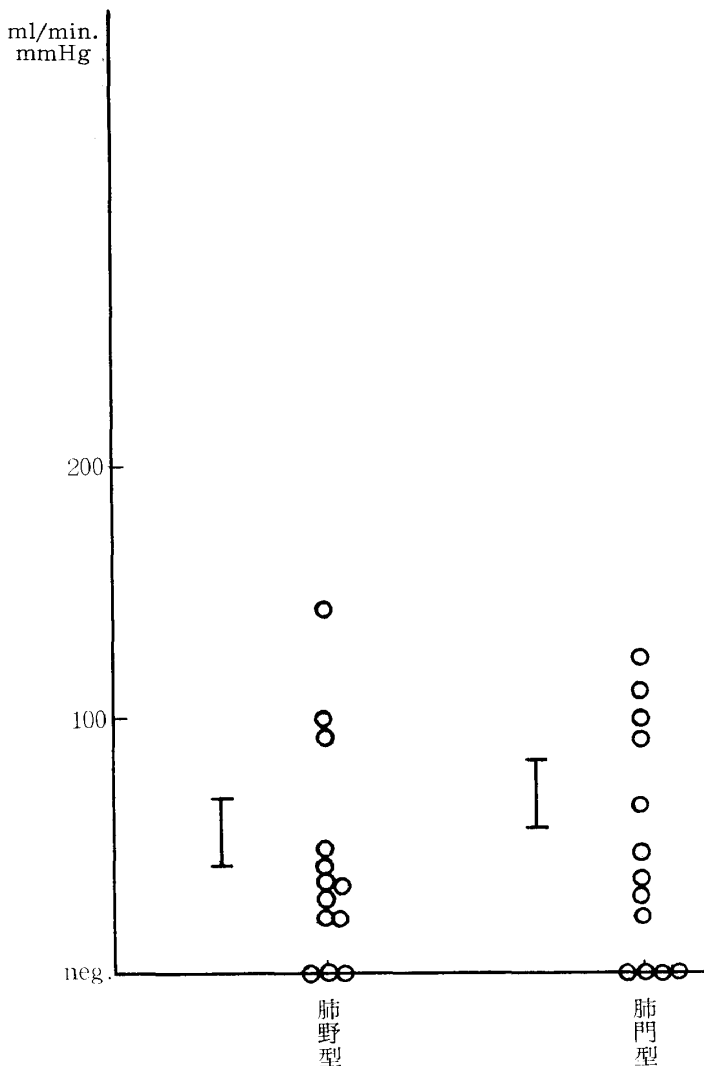


図 2 病型と肺胞膜拡散能力

れを測定した。また、肺内ガス混合指数は建部の窒素ガス分析計を用い、純酸素ガス7分吸入後、最大呼気を行わせて、その呼気中の窒素ガス濃度を測定したものである。

He や CO の測定には、各々 Cambridge 製カサ

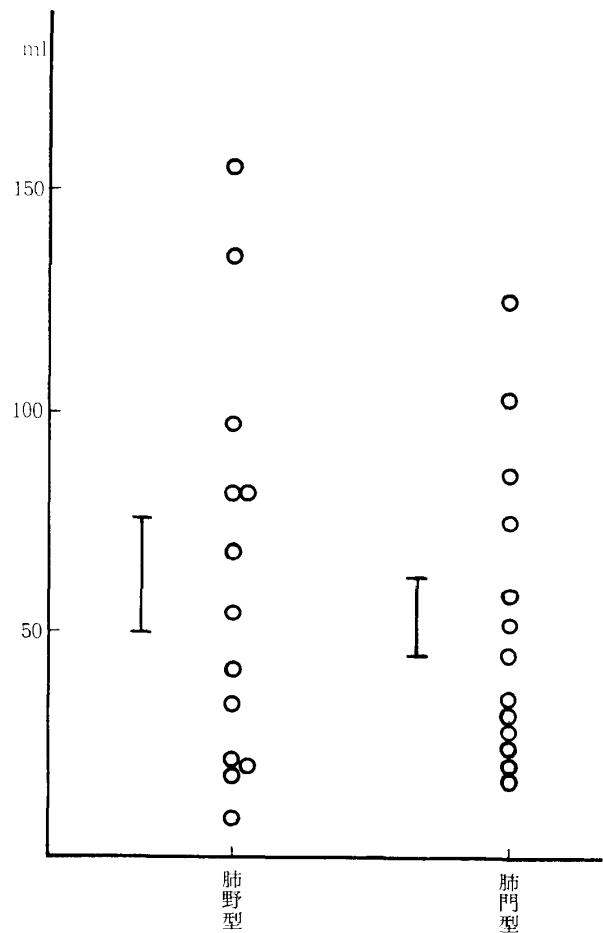


図 3 病型と肺毛細管血量

ロメーター、日立-堀場製赤外線 CO 分析計を使用した。

## 第 2 章 検 査 成 績

### 第 1 節 肺癌患者の肺機能

第 1 表および第 1～3 図に示すように、肺門

型肺癌患者の  $D_{LCO}$  は  $16.5 \sim 41.7 \text{ ml/min/mmHg}$  ( $24.1 \pm 2.1$ ),  $D_M$  は  $25.6 \sim \infty \text{ ml/min/mmHg}$  ( $69.6 \pm 12.7$ ),  $V_c$  は  $17.9 \sim 103 \text{ ml}$  ( $54.3 \pm 9.4$ ) である。肺野型肺癌患者では,  $D_{LCO}$   $6.2 \sim 42.2 \text{ ml/min/mmHg}$  ( $20.5 \pm 2.8$ ),  $D_M$   $21.3 \sim \infty \text{ ml/min/mmHg}$  ( $56.8 \pm 12.8$ ),  $V_c$   $9.1 \sim 154 \text{ ml}$  ( $62.8 \pm 12.7$ ) である。

換気機能および肺気量については, 第1表および第4~6図に示す通りである。すなわち, 肺門型肺癌患者の %VC は,  $89 \sim 128$  ( $104.8 \pm 4.5$ ), TLC は  $3170 \sim 6850 \text{ ml}$  ( $4815 \pm 298$ ),  $RV/TLC \times 100$  は  $16 \sim 51\%$  ( $25.9 \pm 9.2$ ) であるが, 肺野型肺癌患者では, %VC は  $76 \sim 118$  ( $100.6 \pm 3.5$ ), TLC は  $4000 \sim 6750 \text{ ml}$  ( $5045 \pm 200$ ),  $RV/TLC \times 100$  は  $19 \sim 52\%$  ( $35.4 \pm 8.3$ ) である。

1秒率は, 第1表, 第7図のように, 肺門型肺癌患者で  $50 \sim 70$  ( $59.5 \pm 1.9$ ), 肺野型肺癌患者で  $28 \sim 75$  ( $56.4 \pm 3.8$ ) である。

分布機能は, 第1表, 第8および9図に示す

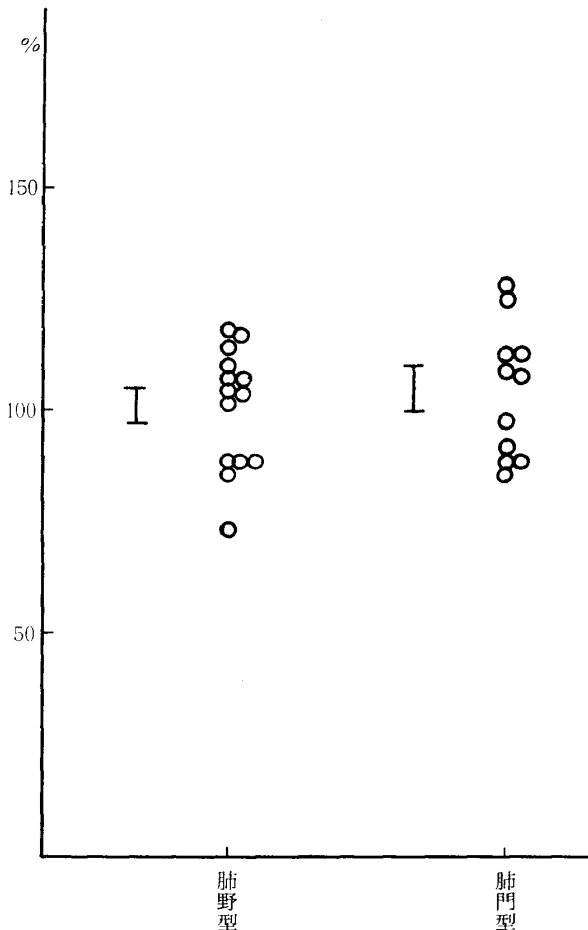


図4 病型と%肺活量

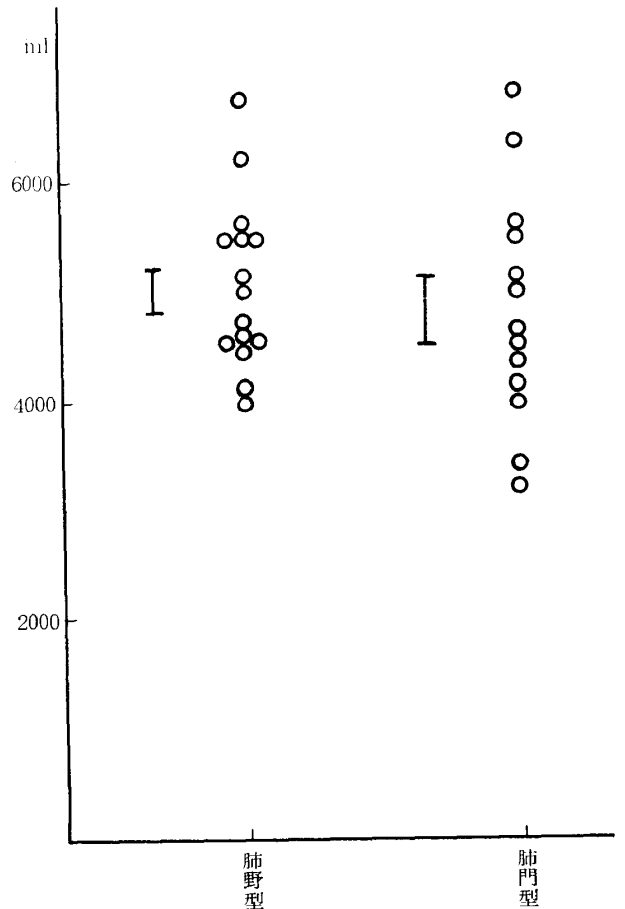


図5 病型と全肺気量

とおりで, ヘリウム平衡時間は, 肺門型で  $120 \sim 300$  秒 ( $152.3 \pm 14.1$ ), 肺野型で  $120 \sim 330$  秒 ( $194.0 \pm 15.2$ ) である。また, 肺内ガス混合指数は肺門型で  $0.2 \sim 1.5\%$  ( $0.84 \pm 0.15$ ), 肺野型で  $0.5 \sim 4.3\%$  ( $1.37 \pm 0.15$ ) である。

両病型の各種肺機能の平均値はつぎのとおりである。すなわち,  $D_{LCO}$   $22.2 \text{ ml/min/mmHg}$ ,  $D_M$   $62.3 \text{ ml/min/mmHg}$ ,  $V_c$   $58.6 \text{ ml}$ , %VC  $102.4$ , TLC  $4939 \text{ ml}$ , 1秒率  $55.4$ ,  $RV/TLC \times 100$   $30.9$ , ヘリウム平衡時間  $178.2$  秒, 肺内ガス混合指数  $1.11\%$ 。

第2節 肺癌患者における拡散能力とその他の肺機能との関係

$D_{LCO}$  と TLC との関係については, 第10図のように, ほぼ正の相関関係が認められる。また, %VC とも, 第11図のように正の相関関係が認められる。 $D_{LCO}/TLC$  と 1秒率との関係についても, 第12図に示すように, 前二者以上に明らかな正の相関関係が確認され得る。 $D_{LCO}/TLC$

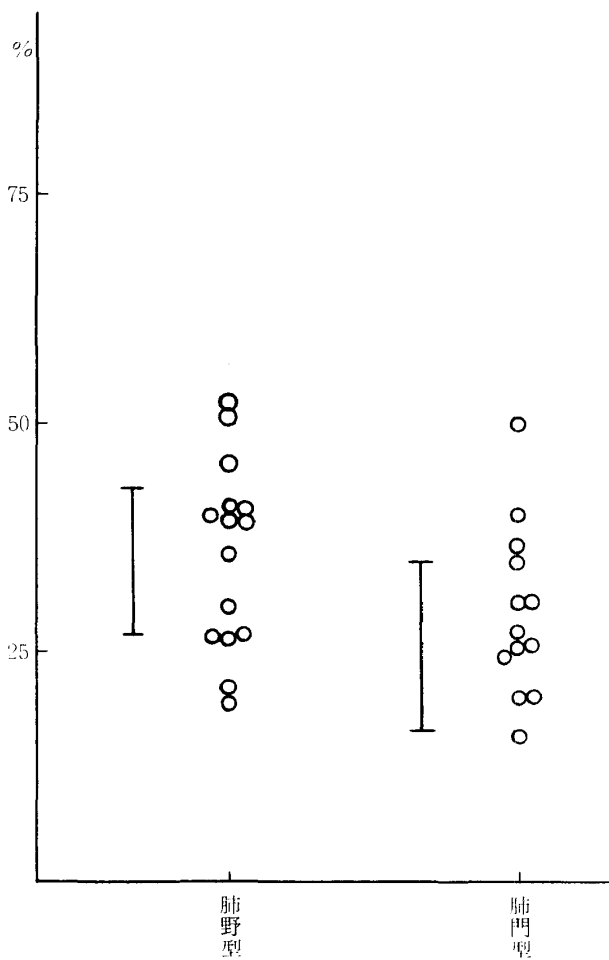


図6 病型と残気率

と  $RV/TLC \times 100$ , ヘリウム平衡時間および肺内ガス混合指数との関係については, 第13~15図のように, 以上に述べたものとは逆に負の相関々係がかなり高度に認められる。

**第3節 各種肺機能の照射による推移**

I)  $D_{LCO}$ ,  $D_M$  および  $V_C$

$D_{LCO}$  は第2表, 第16図のように, 肺門型症例においては, 照射期間中では照射前の値の101%, 照射療法終了直後では86%, 照射後1か月から3か月を経過すると83%, さらに3か月から6か月を経過すると38%に減少する。肺野型症例においては, 照射終了直後で105%になり, その後1か月から3か月经過すると, 86%に減少を示す。術後照射療法を受けた症例においては, 照射終了直後で83%, その後1か月から3か月を経た時期には95%, さらに, 6か月以上経過すると照射前の67%にまで減少する。以上

3者の平均は, 照射期間中107%, 直後87%, 1か月から3か月後87%, 3か月から6か月後38%, 6か月以上67%となる。

$D_M$  は第2表, 第17図のように, 肺門型症例で照射期間中67%, その直後には84%, 1か月から3か月で35%, 3か月から6か月で44%であり, 肺野型症例においては, 照射終了直後95%, 1か月から3か月を経過した症例は1例あるが, これは負の値を示し, 照射前の値との比較は不能である。術後照射症例においては, 照射終了直後で89%, 1か月から3か月经過すると, 127%に増加し, 6か月以上経過すると逆に79%に減少する。 $D_M$  は全症例を通じて, 照射後に負の値を示す症例が多くなり, 延べ9例にも達する。

$V_C$  は第2表, 第18図のように, 肺門型症例において, 照射期間中は照射前の値の314%と極度に増加し, 照射終了直後には126%, 1か

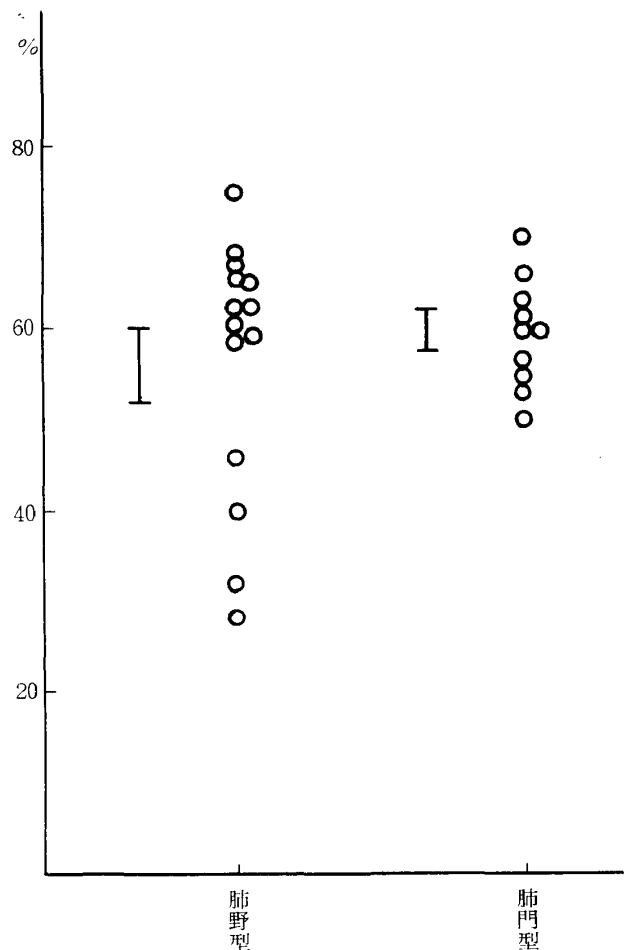


図7 病型と1秒率

表 2 諸種肺機能の推移(臨床例)

		照射前	期 間 中	直後～1月	1月～3月	3月～6月	6月以上
肺門型症例 (7)	D <sub>LCO</sub>	100	100.5±17.4 (2)	85.6± 16.8 (7)	82.7± 5.2 (3)	38.0 (1)	
	D <sub>M</sub>	100	68.0± 5.9 (2)	84.0±10.5 (4)neg. (2)	34.7± 7.7 (3)	44.0 (1)	
	V <sub>C</sub>	100	318.5±84.3 (2)	126.2±28.3 (6)	183.3± 1.7 (3)	36.0 (1)	
	% VC	100	96.5± 3.4 (2)	101.0± 2.4 (7)	93.0± 6.1 (3)	96.0 (1)	
	TLC	100	97.4± 3.0 (2)	101.0± 2.0 (7)	94.0± 8.3 (3)	98.0 (1)	
	%RV/TLC	100	99.5±10.4 (2)	104.9± 4.0 (7)	99.0± 8.5 (3)	109.0 (1)	
	%FEV <sub>10''</sub> /VC	100		103.5± 6.2 (4)	96.0± 6.0 (3)		
	He eq.time	100	112.5±12.5 (2)	109.1± 6.3 (7)	93.3±16.0 (3)	100.0 (1)	
N <sub>2</sub> conc.	100	80.0 (1)	91.5±16.3 (4)	107.0 (1)	75.0 (1)		
肺野型症例 (8)	D <sub>LCO</sub>	100	130.0 (1)	104.8±17.4 (8)	86.0 (1)		
	D <sub>M</sub>	100		94.6±12.4 (5)neg. (2)	neg. (1)		
	V <sub>C</sub>	100		87.7±16.3 (6)	22.0 (1)		
	% VC	100	96.0 (1)	93.8± 2.0 (8)	97.0 (1)		
	TLC	100	110.0 (1)	99.4± 2.2 (8)	96.0 (1)		
	%RV/TLC	100	102.0 (1)	109.1± 2.7 (8)	100.0 (1)		
	%FEV <sub>10''</sub> /VC	100	90.0 (1)	94.0± 3.2 (3)	95.0 (1)		
	He eq.time	100	140.0 (1)	102.4±12.6 (8)	50.0 (1)		
N <sub>2</sub> conc.	100	110.0 (1)	100.0±22.1 (5)				
術後照射症例 (5)	D <sub>LCO</sub>	100		83.4±18.9 (5)	95.0±44.9 (2)		66.5± 1.4 (2)
	D <sub>M</sub>	100		89.0±55.0 (2)neg. (2)	127.0±38.0 (2)		79.0 (1)neg. (1)
	V <sub>C</sub>	100		84.8±27.2 (4)	113.5±49.6 (2)		72.0±26.0 (2)
	% VC	100		95.8± 4.9 (5)	89.0±11.0 (2)		84.0±16.0 (2)
	TLC	100		95.4± 1.6 (5)	95.0± 7.0 (2)		87.0±11.0 (2)
	%RV/TLC	100		101.0±11.5 (5)	119.5±17.5 (2)		95.0±26.0 (2)
	%FEV <sub>10''</sub> /VC	100		93.5± 6.5 (2)	109.0 (1)		93.0 (1)
	He eq.time	100		118.4± 6.2 (5)	109.5±23.5 (2)		80.5± 5.3 (2)
N <sub>2</sub> conc.	100		130.0±12.8 (4)	115.0 (1)		108.5±17.0 (2)	

( ) 内は症例数

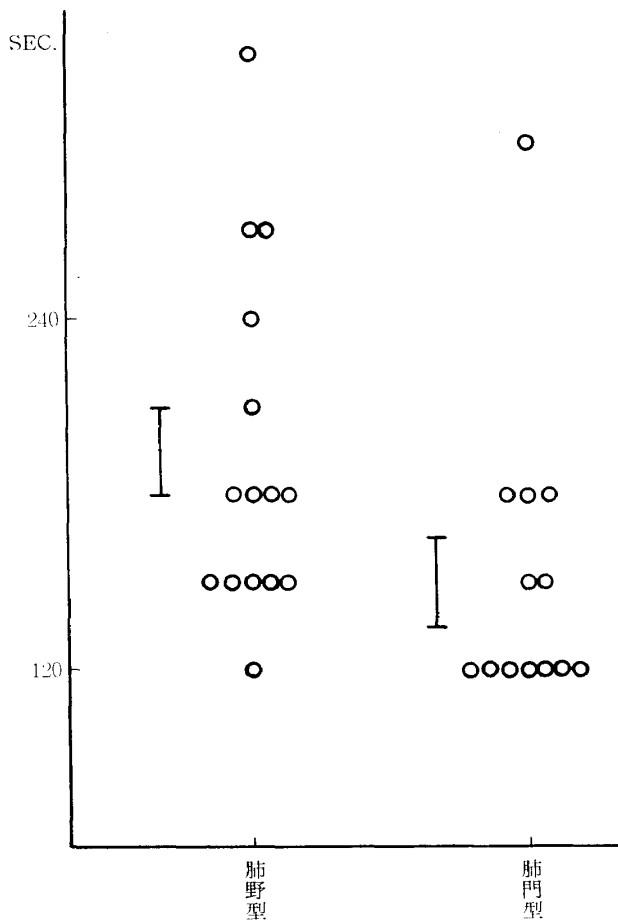


図8 病型とヘリウム平衡時間

月から3か月には117%と漸次増加度は小さくなり、3か月から6か月も経過すれば、36%と著しく減少する。肺野型症例では、照射終了直後88%であるが、1か月から3か月後には22%と極度に減少する。術後照射症例においては、照射終了直後で85%を示し、1か月から3か月後には114%と一過性に増加する。さらに、6か月以上経過すると72%に減少する。

II) % VC, TLC および RV/TLC×100(残気率)

% VC については第2表、第19図のように、肺門型症例において、照射期間中97%、照射直後101%、1か月から3か月後93%、3か月から6か月後96%であって、それほど著しい値の変動は認められない。肺野型症例では、照射期間中96%、照射直後94%、1か月から3か月後97%であり、肺野型症例の場合と同じように大きな変動はみられない。しかし、術後照射症例

においては、照射期間中88%、照射直後96%、1か月から3か月後89%、6か月以上経過の場合は87%、前二者の症例に比べると、大きな変動が認められる。

TLC は第2表、第20図のように、肺門型症例において、照射期間中97%、直後110%、1か月から3か月後94%、3か月から6か月後98%であるが、肺野型症例においては、照射期間中110%、直後99%、1か月から3か月後96%である。術後照射症例では、照射期間中106%、直後95%、1から3か月後95%、6か月以上経過すると、87%と推移し、照射後長期間経過すると、% VC と同様に減少度大きい。

RV/TLC×100 については、第2表、第21図に示した通り、まず肺門型症例において、照射期間中には100%、直後には105%、1か月から3か月後には99%、3か月から6か月後には109%である。肺野型症例においても、照射期間中102%、直後109%、1か月から3か月後には100%

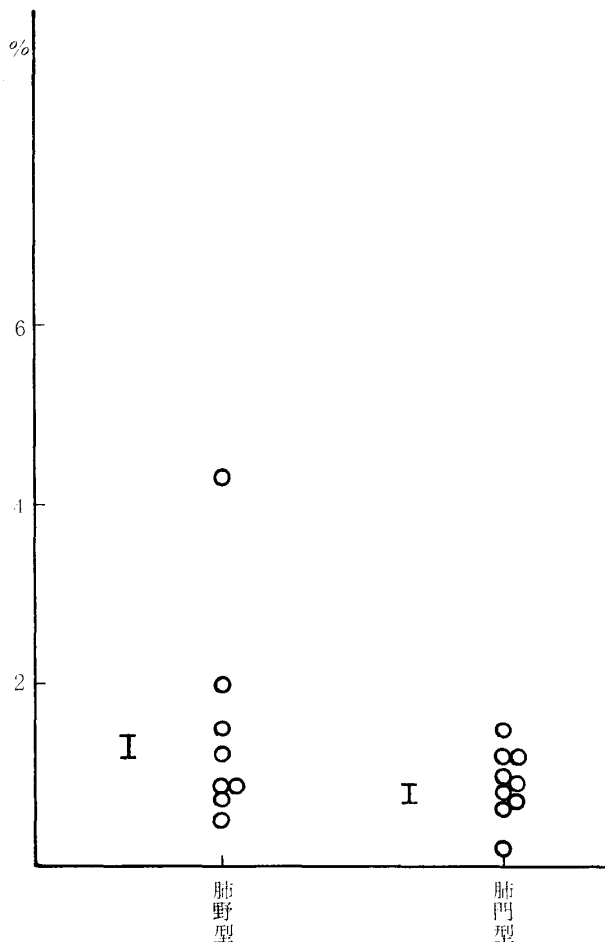


図9 病型と窒素ガス濃度



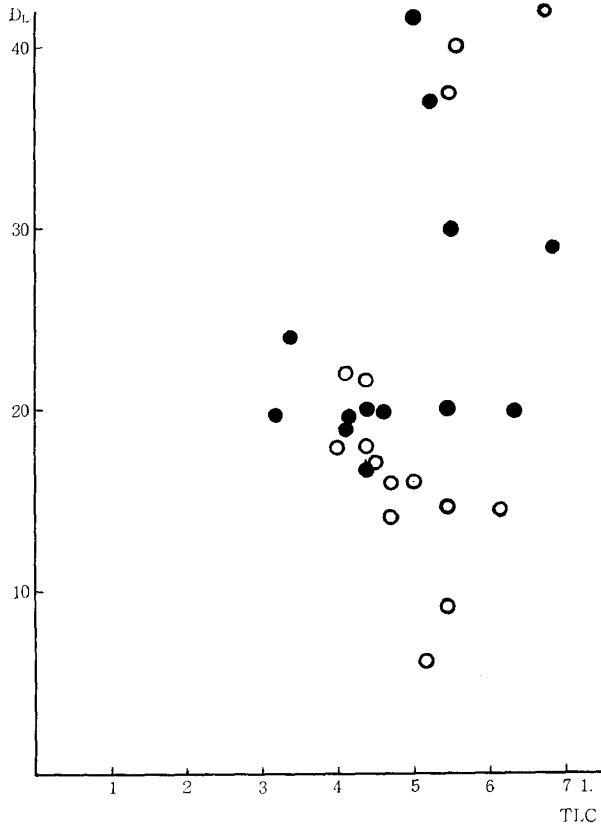


図10 肺拡散能力と全肺気量

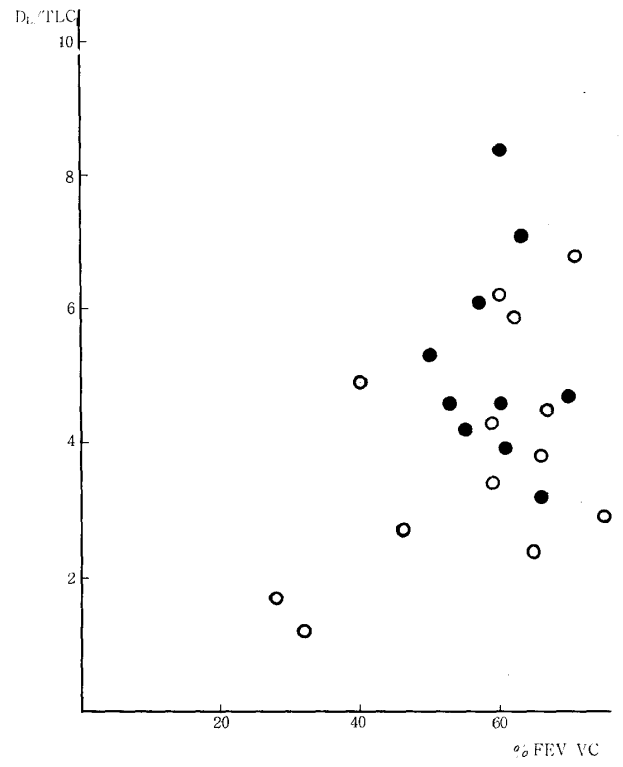


図12 1秒率との関係

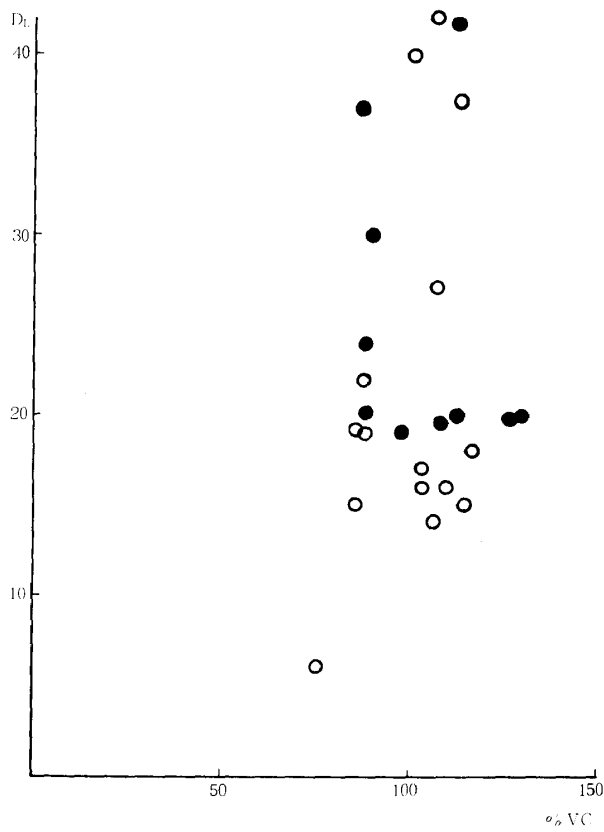


図11 %肺活量との関係

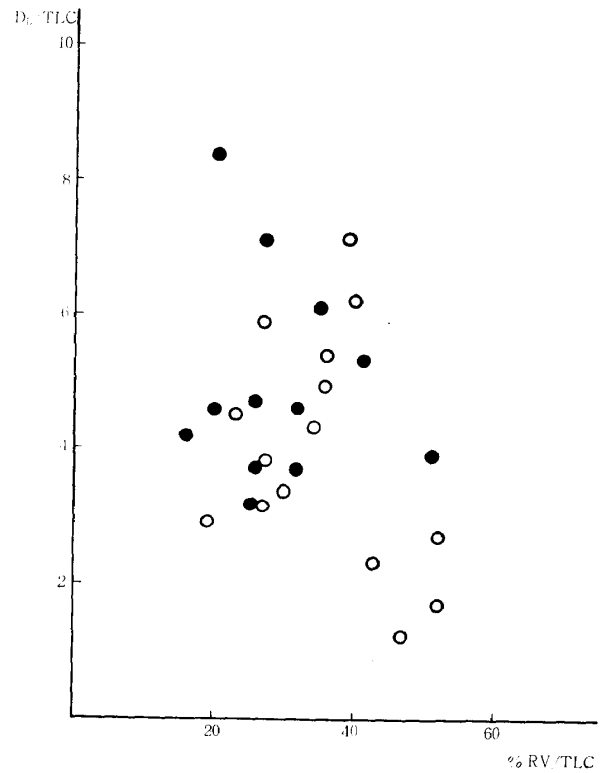


図13 残気率との関係

%と著明な変動はみられない。術後照射症例においては、照射期間中100%，直後101%，1か月から3か月後120%，6か月以後85%と、前二者の症例群に比較して変動度の大きいのが特徴的である。

Ⅲ) 1秒率

1秒率の推移は第2表、第22図のように、肺門型症例においては、照射直後で104%，1か月から3か月後で96%であった。肺野型症例では、照射期間中90%，照射直後97%，1か月から3か月後95%と推移している。術後照射症例においても、照射期間中100%，直後で94%，1か月から3か月後で109%，6か月以後で93%と、いずれの症例群においても、著しい変動は認められない。

Ⅳ) ヘリウム平衡時間および肺内ガス混合指数

まず、ヘリウム平衡時間についてみると、第2表、第23図のように、肺門型症例では、照射期間中、直後、1か月から3か月後、3か月から6か月後において、それぞれ照射前の値の113, 109, 93, 100%を示している。肺野型症例においては、照射期間中、直後、1か月から3か月

後において、それぞれ140, 102, 50%という値を示し、かなり大きな変動が認められる。術後照射症例においては、照射終了直後、1か月から3か月後、6か月以後と、それぞれ118, 110, 82%と推移している。

肺内ガス混合指数については、第2表、第24図のごとく肺門型症例において、照射期間中、直後、1か月から3か月後、3か月から6か月後で、それぞれ80, 92, 107, 75%と、やや大きい変動がみられる。

第4節 照射前後における  $D_{LCO}$  と  $D_M$ ,  $V_C$  との関係

$D_{LCO}$  と  $D_M$  については、第25図のように照射前では、明瞭な正の相関々係を示す。しかし、 $D_M$  は照射前で負の値をとり算出が不能であった症例は1例に過ぎないが、照射後では、このような症例が9例にも達する。負の値を示す症例を除けば、照射後でも正の相関々係が認められる。 $D_{LCO}$  と  $V_C$  については第26図のように、照射前後を通じて、明らかな、かなり密な正の相関々係が認められる。

第5節 胸部X線所見からみた拡散能力の変化

全照射症例20例のうち、照射部位に一致し

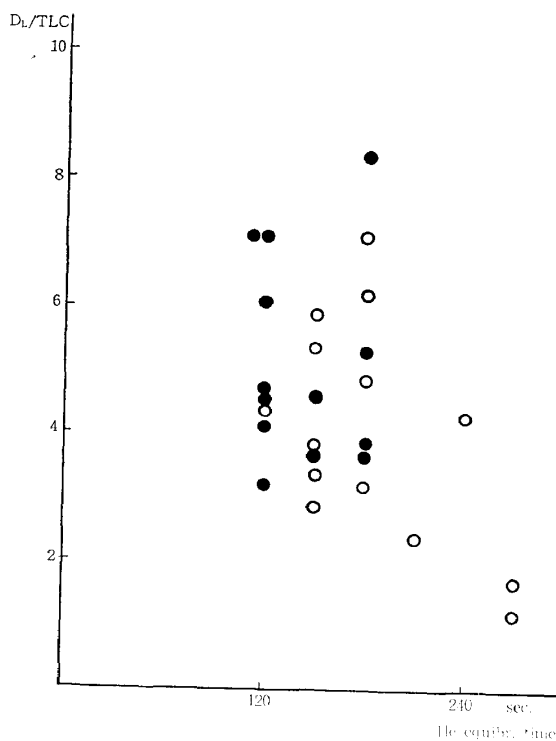


図14 ヘリウム平衡時間との関係

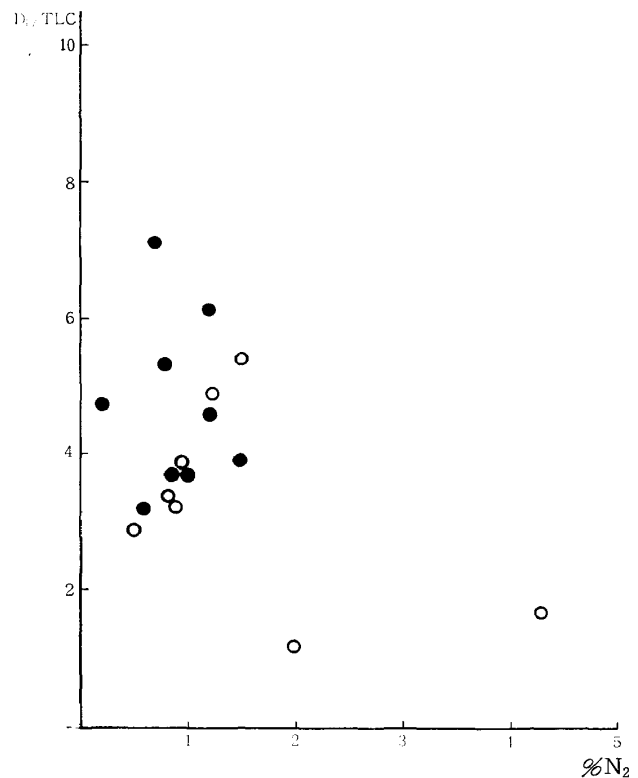


図15 窒素ガス濃度との関係

て、あるいはその周囲に、辺縁の不明瞭な、不均等性瀰慢性陰影(写真1)が出現した症例は9例である。照射直後からその後1か月以内に出現したものは、そのうち7例、残りの2例は照射後1か月から3か月の間である。このような

陰影は、その後僅かの線維性陰影を残して、大部分が消失する場合もあり、やや範囲を縮小して濃厚な陰影として、そのまま残存する場合も認められる。(写真2)

これらのX線写真上の陰影の有無と拡散能力

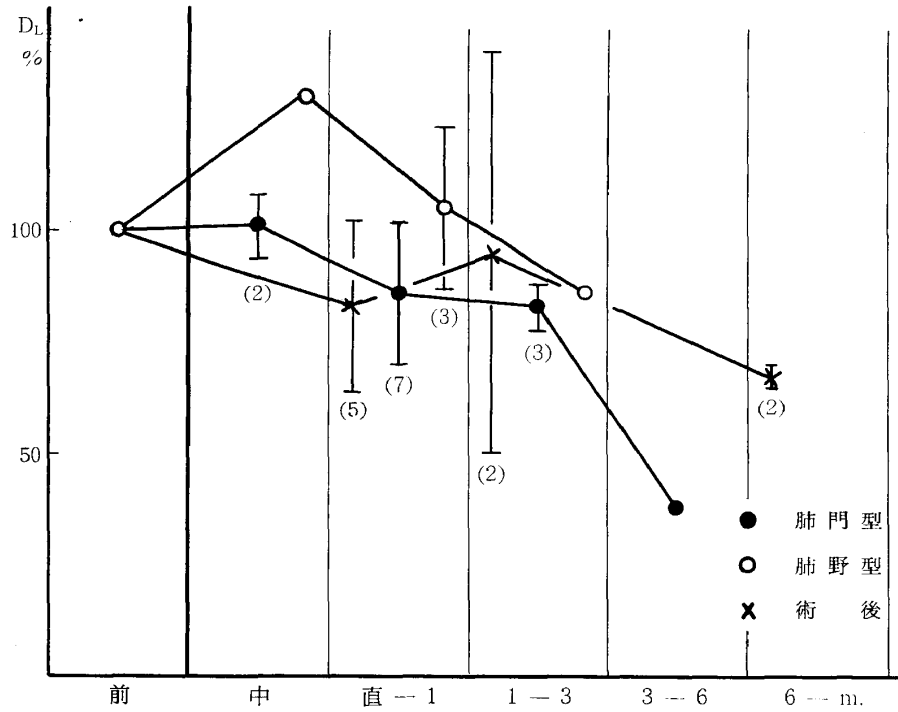


図16 DLの推移(臨床例)

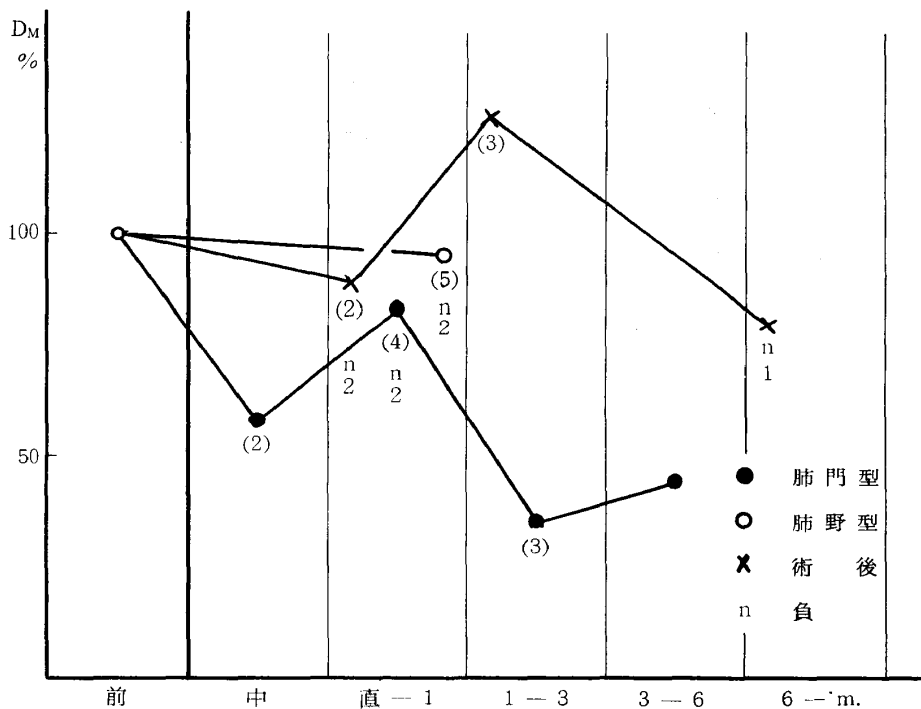


図17 DMの推移(臨床例)

の変化の程度を比較してみると、第27図のように、各病型群とも、陰影出現例で  $D_{LCO}$  の増減度が特に大きいというような一定の傾向は認められないようである。

第6節 照射線量からみた拡散能力の変化

症例を照射線量によって、4000~5000 R 照射群、5000~6000 R 照射群、6000~7000 R 照射群、7000 R 以上照射群に分類し、それぞれの症例群について、拡散能力の変化の推移をみると、第28図のように  $D_{LCO}$  が照射期間中やその直後で

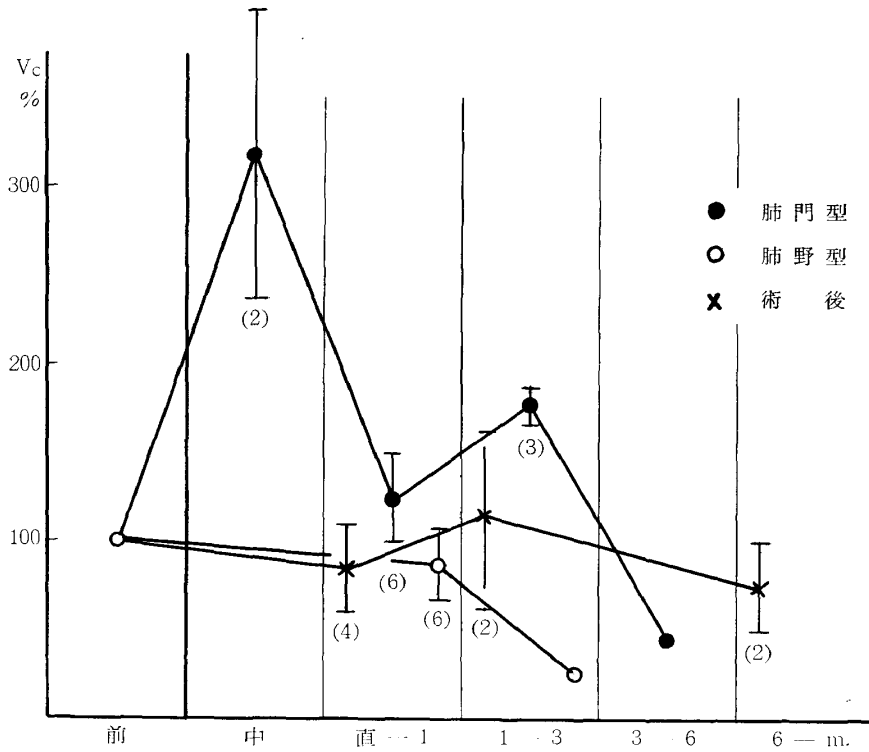


図18  $V_c$  の推移 (臨床例)

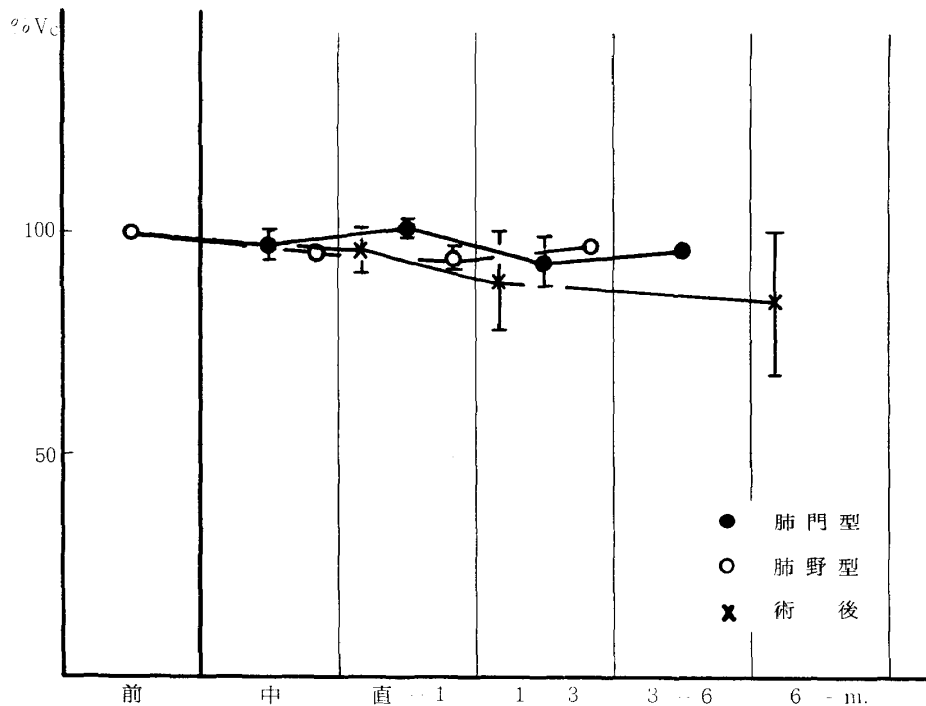


図19 %肺活量の推移 (臨床例)

一過性に増加する症例も認められるが、いずれの症例群もその後時間の経過と共に、減少して行き、しかも、その減少度が照射線量の大小によって左右される傾向は認められないのである。

### 第3章 綜括ならびに考按

肺癌患者の肺機能、特に肺泡拡散機能については、金上<sup>18)</sup>、佐藤<sup>19)</sup>らはその少数例の報告によって、肺癌患者の DLco 値が同年令の健康人

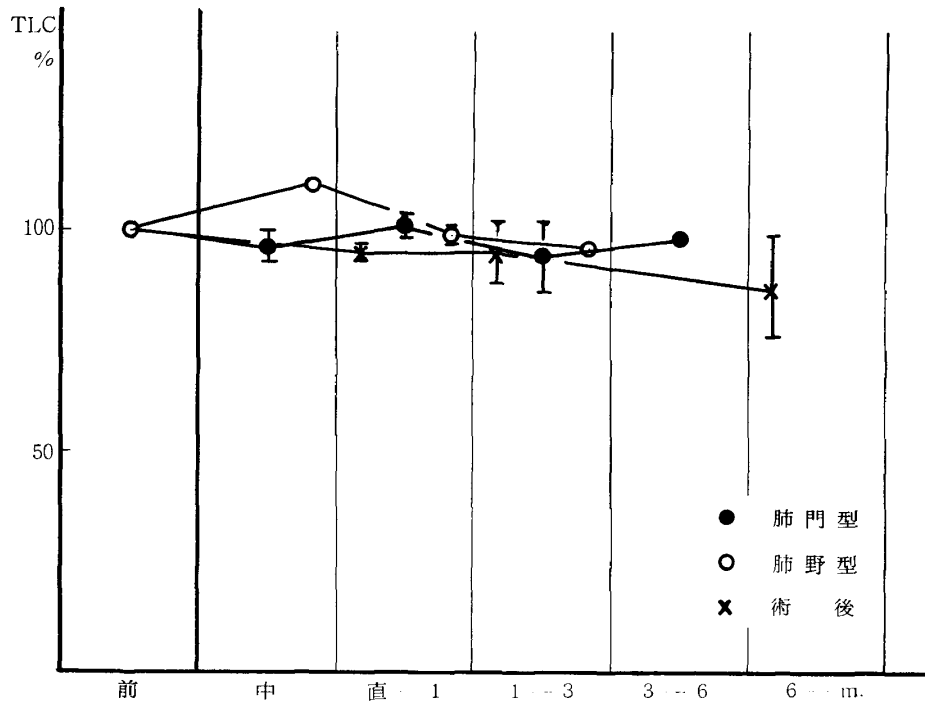


図20 全肺気量の推移(臨床例)

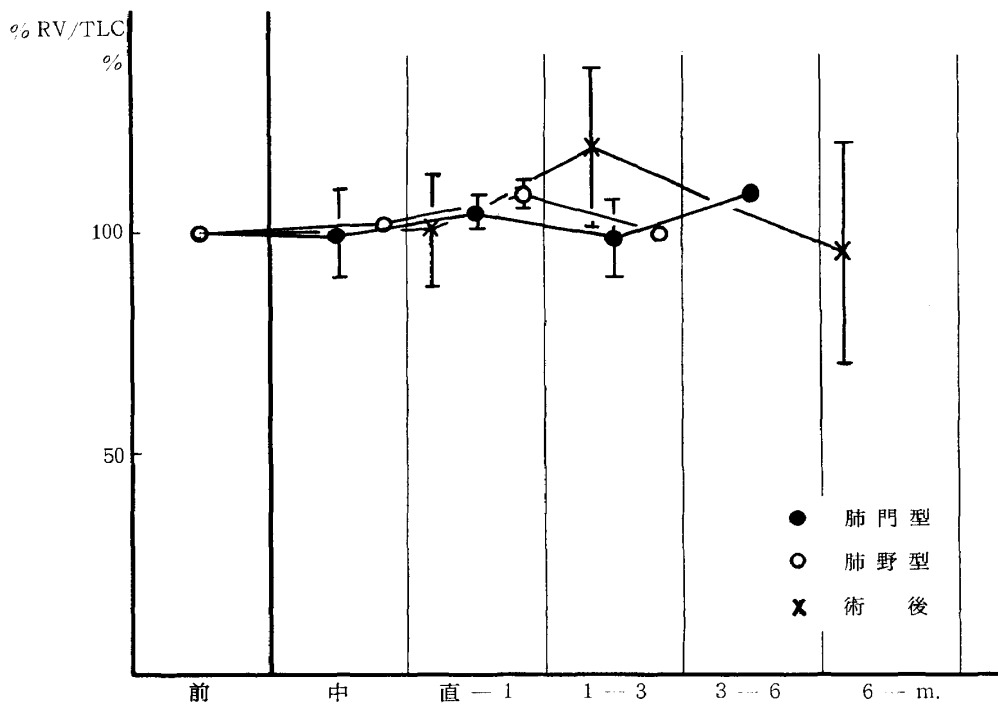


図21 残気率の推移(臨床例)

のそれに比較して低下しており、また肺門型肺癌患者では、肺野型肺癌患者に比較して  $D_{LCO}$  および  $V_c$  値が、かなり減少しているとしている。彼らは、その原因について、肺門型肺癌では、腫瘍により肺動脈が圧迫あるいは狭窄を起

して、肺血流量が減少し、そのために有効毛細管床が減少を来たすためだと結論している。また、宮本<sup>25)</sup>、瀬在らも、肺癌患者について、金上、佐藤らと同様の結果を得ているが、彼らは肺胞の電子顕微鏡学的研究から、blood-air path-

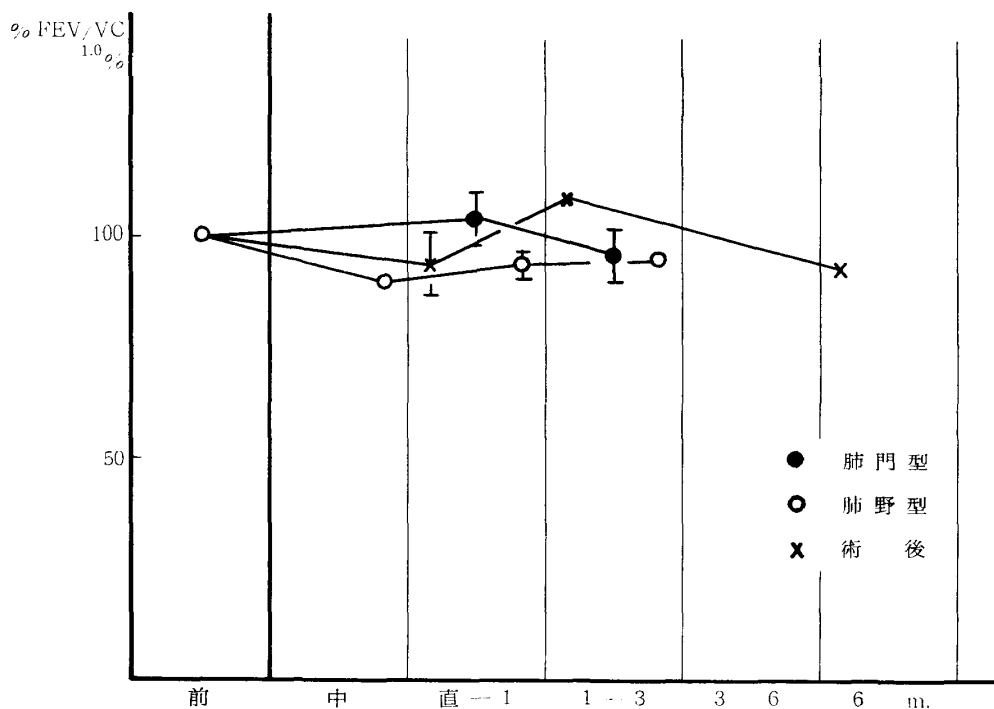


図 22 1 秒率の推移 (臨床例)

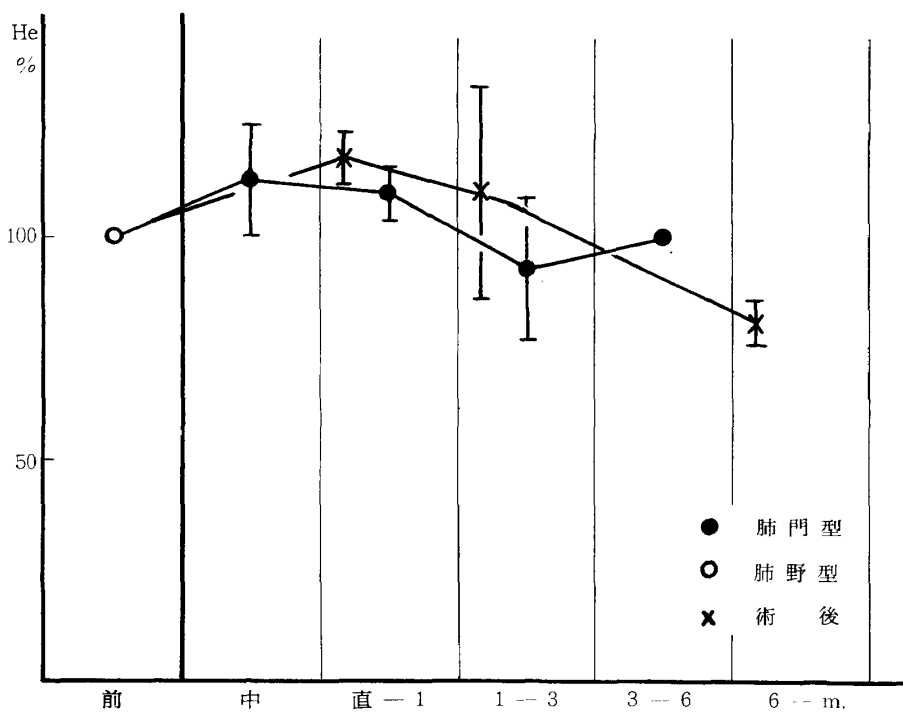


図 23 He 平衡時間の推移 (臨床例)

way の基底膜の肥厚が原因であると述べている。

著者の成績では、肺門型肺癌患者の  $D_{Lco}$  は 24.1ml/min/mmHg, 肺野型肺癌患者の  $D_{Lco}$  は 20.5ml/min/mmHg で平均 22.2ml/min/mmHg であり、金上<sup>19)</sup>ら、Roughton-Forster<sup>28)</sup>ら、Lewis<sup>23)</sup>らなどが1回呼吸法で得た正常値30.2, 27.9, 24.9のどの値よりもかなり低い値を示している。 $D_M$  および  $V_c$  についても、それぞれ肺門型 69.6ml/min/mmHg, 肺野型 55.8ml/min/mmHg, 平均 62.3ml/min/mmHg, 肺門型 54.3ml, 肺野型 62.8ml, 平均 58.6ml であり、彼らの得た正常値 ( $D_M$ : 57, 98.1, 72.7,  $V_c$ : 79, 65.0, 69.2) よりも、やはり低値であるが、 $D_M$  および  $V_c$  については、肺門型と肺野型の症例群の間には有意差は認められず、肺門型肺癌患者で腫瘍による肺動脈の圧迫や狭窄が  $D_{Lco}$  や  $V_c$  の減少を招来するとは考え難い。

物理学的には、ある時間  $\Delta t$  内にある膜を通過して移動するガス量  $\Delta V$  は、Fick の法則によって次式により与えられる。

$$\Delta V = -\sigma A \frac{\Delta C}{\Delta X} \Delta t = -\sigma AS \frac{\Delta P}{\Delta X} \Delta t$$

$\sigma$ : 拡散恒数

- A: 通過する膜の表面積
- $\Delta C$ : 通過する膜を隔てて、存在するガスの濃度差
- $\Delta P$ : 通過する膜を隔てて、存在する圧差
- $\Delta X$ : 通過する膜の厚さ
- S: ガスの溶解係数

つまり、単位時間内に拡散するガス量は、ガスの溶解係数を一定とすれば、膜の表面積と透過性に比例し、厚さに反比例する。

ここで、肺胞の拡散能力  $D_{Lco}$  とその他の肺機能諸値との関係を検討してみる。 $D_{Lco}$  と %VC や TLC については、正の相関々係が認められ、 $D_{Lco}$  がそれらにほぼ比例して増減することから、%VC や TLC が呼吸面積すなわち拡散面積の1指標となり得ることがわかる。

肺癌患者では、%VC が肺内型 104.8, 肺野型 100.6, 平均 102.4 であって、杉山<sup>32)</sup>ら正常老人の肺機能に関する報告と同様に、ほぼ正常値を示している。しかも、両病型群の間には有意差は認められない。また、TLC についても、肺門型 4815 ml, 肺野型 5045 ml, 平均 4939 ml であり、Norris<sup>29)</sup>らによる同年令の健康人の平均値  $5610 \pm 750$  ml の範囲内にあることから、肺癌患者の  $D_{Lco}$  の減少を拡散面積の減少に帰す

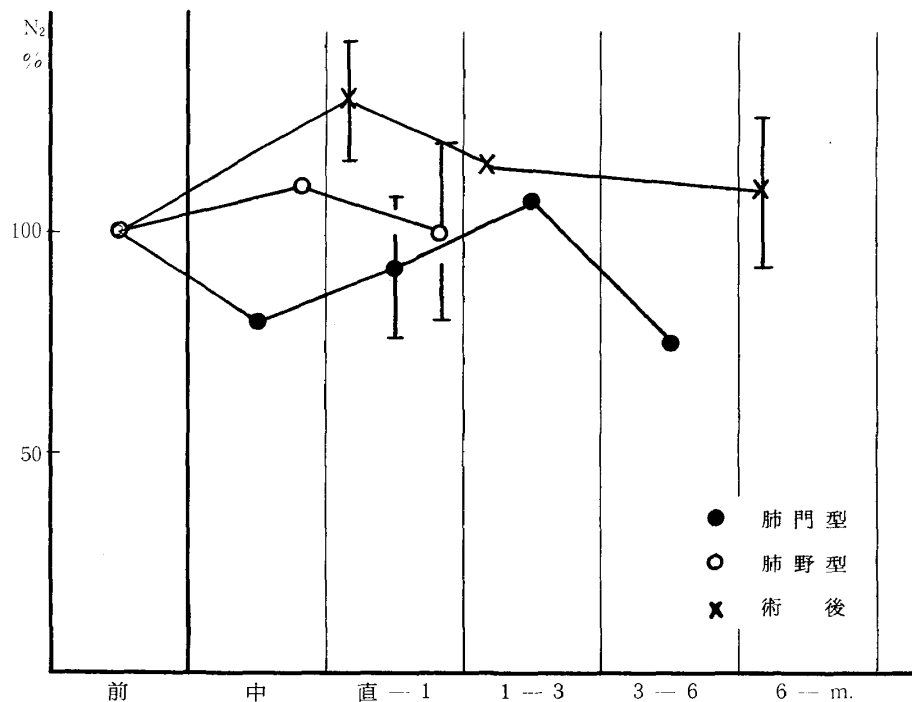


図 24 7分後  $N_2$  濃度の推移(臨床例)

のことはできない。

しかるに、閉塞性換気障害の程度を表わす1秒率は肺門型で59.5%，肺野型で56.4%，平均57.5%であり，横山<sup>42)</sup>，杉山<sup>32)</sup>らも健康老人に関して述べているように，肺癌患者においても

かなり呼出障害が存在するようである。著者の症例の平均年齢が58.8才という高令であることから，所謂老人性肺気腫が合併していると考えられる。1秒率についても，両病型群間には有意の差はなく，肺門型において肺門部の腫瘍に

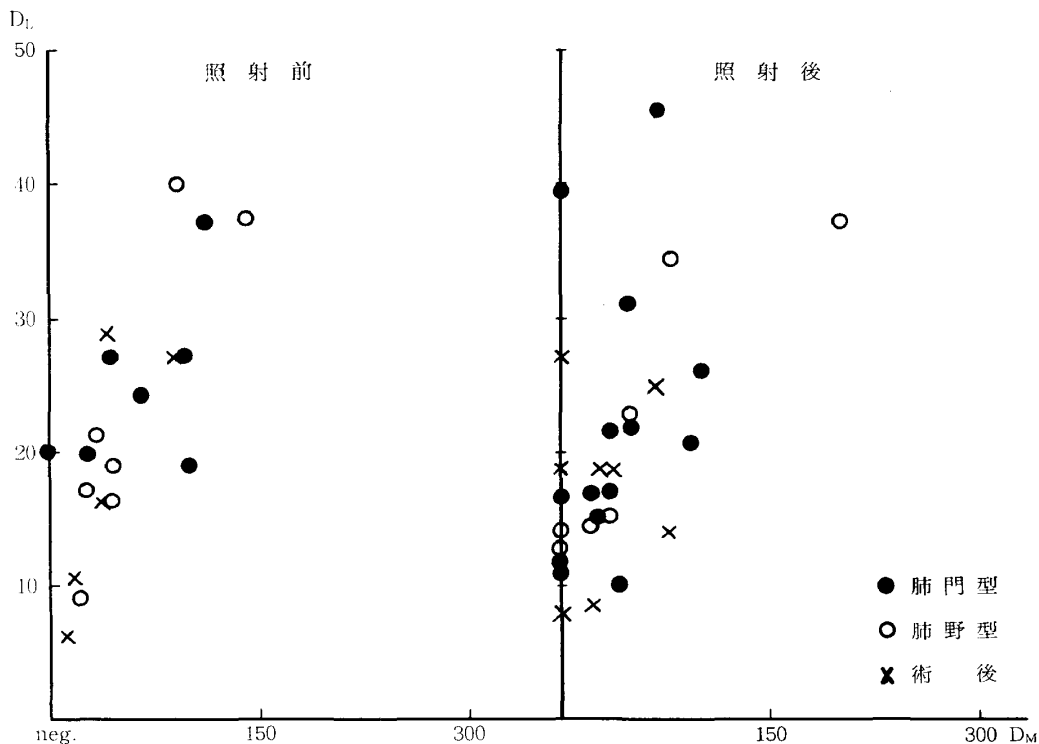


図 25  $D_L$  と  $D_M$  との関係 (臨床例)

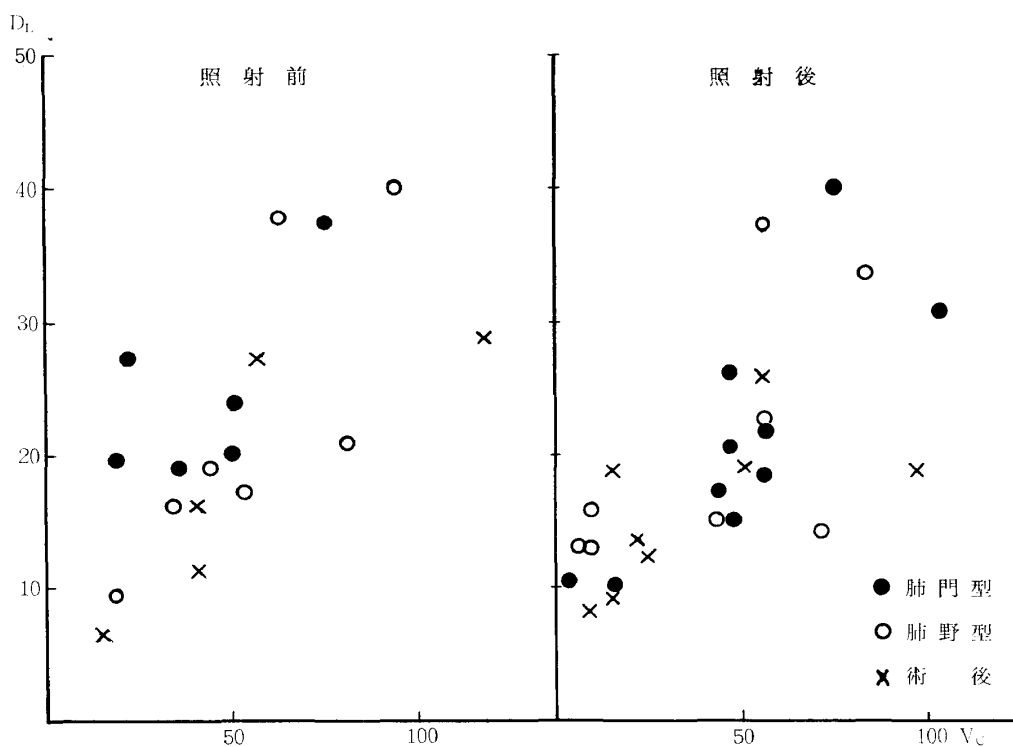


図 26  $D_L$  と  $V_c$  との関係 (臨床例)



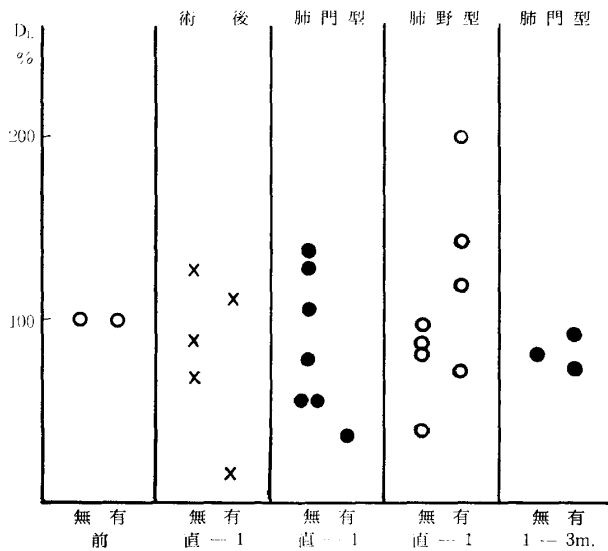


図27 胸部X線所見からみた DLco (臨床例)

よる気管支の圧迫や狭窄などが閉塞性障害をより高度にすると考えられない。むしろ、老人の呼吸器に年齢とともに出現する生理的な老化現象によって、1秒率が低下するのであろう。

RV/TCL×100 についても、肺門型25.9, 肺野型35.4, 平均30.9であり、Grimby<sup>10)</sup>らの同年令の正常値よりやや大きく、肺が過膨張の状

態にあることがわかり、老人性肺気腫の合併を側面より証明している。

肺内のガス分布機能を表わすヘリウム平衡時間および肺内ガス混合指数は、肺門型症例群でそれぞれ 152.3±14.1秒, 0.84±0.15%, 肺野型症例群ではそれぞれ 194.0±15.2秒, 1.37±0.51%で両病型群の間には有意差が認められる。これらの値は横山<sup>42)</sup>の得た正常値よりやや延長あるいは増加しているが、気腫性変化に伴って換気の分布も障害されていることがわかる。彼は、老人の分布機能の障害が肺の部分的な弾性的変化およびその他の原因による肺の部分的な分布障害であると述べているが、肺野型症例では肺の末梢における腫瘍の存在が局所の分布機能をより高度に障害するために、両病型群の間に有意差が生じたのであろう。

ここで、閉塞性換気障害の程度および分布機能と、拡散面積の因子を除外した拡散能力(DLco/TLC)との関係を検討してみると、それぞれかなりの程度に密な正および負の相関々係が認められることから、肺癌患者の拡散能力の低下の原因として、Larmi<sup>21)</sup>らも指摘したよう

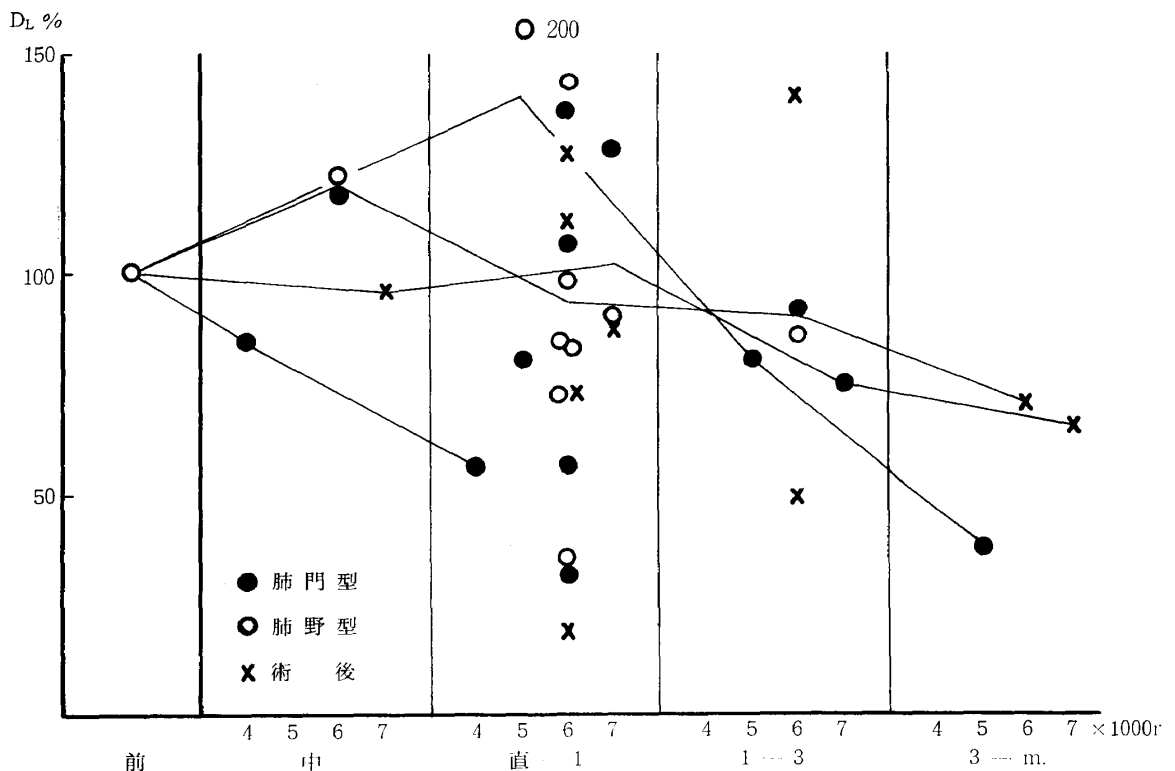


図28 照射線量からみた DLco (臨床例)

に、肺癌に合併した老人性肺気腫に伴う肺毛細管の減少や換気の不均等分布が大きな役割を演じているものと考えられる。また、肺門型肺癌患者においては、腫瘍による肺動脈の圧迫・狭窄とうによって、肺血流量が減少あるいは消失することが、石川<sup>13)</sup>の肺血管造影や当教室の浅井<sup>2)</sup>らの I<sup>131</sup>-MAA による肺スキャンニングによって確認されているが、Comroe<sup>5)</sup> らや横山<sup>43)</sup> からも指摘しているように、CO ガスが diffusion limiting なガスであって、CO ガスによる拡散能力が肺血流の有無には左右されず、肺毛細管内に存在する血液量によって決定されることから、金上<sup>18)</sup>の肺癌患者における肺血流量減少による拡散能力の低下という報告は、さらに検討を要するものであろう。

つぎに、<sup>60</sup>Co 照射による肺機能への影響について考察する。% VC は全観察期間を通じて、術後照射症例を除くと、照射前の値の10%以内の変動しかみられないが、術後照射症例では照射後6か月以上経過すると、照射前に比較して、16% % VC が減少しているのは、前二者の病型群が手術を受けていないことを考慮すれば、手術による肺実質の減少と開胸後の肋膜肺形成によるものと推定されるが、照射の影響とは考え難い。

TLC も % VC と同様な経過を辿り、照射後6か月以上を経た術後照射症例のみにおいて、他の病型群よりやや大きな減少が認められるが、これも % VC の減少と同様の原因が考えられる。金上<sup>7)</sup>は胸部への放射線照射後、140~1460日で胸部X線写真上線維性陰影が出現した症例について、% VC の極く軽度の減少をみたと報告している。また、Emirgil<sup>7)</sup> やその他の研究者も肺の線維化による拘束性障害の招来を報告しているが、彼らの場合、放射線照射から肺機能測定までの期間が、著者のそれよりも長い。著者の症例もさらに長期にわたって観察すれば同様の成績を得ているかもしれない。

RV/TLC × 100 についても、金上<sup>17)</sup>らはその上昇を報告し、放射線照射部の肺の線維化縮小に伴う健全肺の代償性膨張によるとしている。一方、Stone ら<sup>31)</sup>は残気率には全く変化が認め

られなかったとも述べている。著者は、残気率が % VC や TLC と同様に術後照射症例のみにおいて変動が大きいことから、照射による影響よりはむしろ術後の代償性過膨張、肋膜肺形成と大きな関係があるものと考えられる。

1秒率は、金上<sup>17)</sup>や Rodman<sup>27)</sup> らの成績と同じく殆ど変動が認められず、照射によって閉塞性の換気障害は招来されないようである。

ヘリウム平衡時間および肺内ガス混合指数は、以上に述べた換気機能や肺気量とは異り、やや大きな変動を示し、しかもその変動には一定の傾向は認められない。横山<sup>42)</sup>は、さきにも述べたように、分布機能の障害が部分的な肺の病理変化から生ずるものとしているので、著者の症例の場合も、照射部位に現れる肺の一部の病理変化が、この様な大きな変動を招いたと考えられよう。勿論、これらの測定方法に、必ずしも問題がないとはいえない。

ところで、拡散機能は他の肺機能の変化とは異った様相を呈している。すなわち、各病型群を通じて、照射期間中や照射終了直後から3か月までの期間では、DLCO が照射前の値に比べて150%と大きく増加する症例がみられるのに反し、照射終了後3か月から6か月以上を経過すると38~67%と著しく減少して来る。しかも、この減少の程度は術後照射症例群における % VC や TLC の減少よりも大きい。

D<sub>M</sub> の推移も、照射期間中や照射後1か月から3か月の間は大きく増加する症例や、逆に負の値となって算出が不能な症例が増加している。しかし、照射後3か月以上を経過して来ると、照射前に比較して85%とやはり減少している。

V<sub>c</sub> についても、DLCO や D<sub>M</sub> の場合と同様に照射後短期間内の上昇症例の出現と、その後の徐々の減少の傾向が認められるが、一過性の上昇が照射前の4倍にも達する症例があるのは特異的である。

これらの拡散機能の変化の程度は、胸部X線写真への放射線肺炎あるいは線維性陰影の出現の有無とは関係がないようである。陰影出現症例では、陰影の出現しなかった症例に比べ、概

して  $D_{Lco}$  の減少度は強いが、中には逆に大きく増加する症例も認められ、また、陰影の出現しなかった症例でも、 $D_{Lco}$  の変化の大きいものもあって、X線写真上とらえることのできない肺の病的変化を鋭敏に把握し得るものと考えられるが、このことは金上<sup>17)</sup>も指摘している通りであり、 $D_{Lco}$  測定が実際の機能的なまた組織学的な病理変化の程度や有無を知る上に大いに役立つ手段となることを示唆している。

照射線量の多寡が  $D_{Lco}$  に及ぼす影響についてみると、 $D_{Lco}$  は線量の大小に拘らず照射後3か月以上経過すると減少するが、その程度は、必ずしも線量とは比例しない。勿論、各症例によって照射部位、照射範囲が異なるため、一概には結論できないが、放射線による肺への損傷の程度が症例毎に異なること、すなわち、放射線の個体感受性の程度を、 $D_{Lco}$  測定によって機能的に把握し得るとも考えられよう。

放射線照射による肺の病理組織学的変化については、Warren<sup>38</sup> や内海<sup>35-37)</sup>らが放射線肺線維症の剖検例の検討から種々の所見を報告しているが、それらを要約すればつぎの様である。照射後数時間より数日間は一過性の毛細管拡張と充血が認められ、さらに、2～3週間よりは肺胞上皮および毛細管内皮細胞の変性、浮腫、充血、細胞浸潤、さらに著しいものでは肺胞壁の細胞の変性、粘液の増加、上皮剥脱のような急性炎症の多様な組織像が現われ、その後徐々に肺胞中隔が肥厚するとともに、毛細管床の減少を伴った線維化像を呈するようになり、また、器質化した慢性肺炎の像や癒痕化像などがみられる。

著者の得た成績つまり拡散機能が照射期間中から照射直後、さらにその後1か月位の短期間は一過性に大きく増減し、その後は徐々に減少して来るということは、先に述べたように拡散面積や二次的に拡散機能に影響を与える分布機能に、大きな変化が認められないのであるから、以上のような肺の病理変化に帰因されるものと考えられる。

照射後短期間の急性炎症期には肺毛細管の充血や拡張による肺胞気に接する毛細管血の増

加、逆に肺胞壁や間質の浮腫膨化および肺胞腔への滲出液の出現による有効毛細管床の面積の減少や拡散距離の延長、肺胞壁や毛細管壁の透過性の変化とうが、それぞれいろいろの程度に現れるため、機能的には  $D_M$  や  $V_c$  に著しい増減が生じ、特に  $D_M$  は算出ができないほどの影響を被ることは想像に難くない。しかし、Lewis<sup>23)</sup>らが指摘しているように、 $D_M$  はその算出方法に変動性の原因が含まれる。また、著者は  $\lambda=2.5$  と仮定したので、 $D_M$  が算出不能という生理学的意義の不可解な症例が増加した可能性も決して否定できない。

以上の急性炎症の時期が過ぎると、線維化あるいは癒痕化が出現するわけであるが、これらの病理変化は肺毛細管床の減少と肺胞壁の線維性肥厚をもたらす、Emirgil<sup>7)</sup>らや金上<sup>17)</sup>らも述べている如く、機能的には有効な肺毛細管床面積の減少や拡散距離の増大を招来する結果となり、 $D_M$  や  $V_c$  が減少して来るものと考えられる。

ところで、 $D_{Lco}$  と  $D_M$  とは照射前ではかなり密な正の相関々係を認め得る。照射後には負の値となる症例が多くなるが、これらを除外した症例では照射前と同様に正の相関々係を保っている。金上<sup>16)</sup>は健康者において、 $D_{Lco}$  と  $D_M$  の間には何らの関係も認められないと報告しているが、著者の成績では、 $D_{Lco}$  と  $D_M$  とが明らかに正の相関々係を示すことから、肺癌患者では  $D_{Lco}$  が  $D_M$  によっても大きく左右されると考えられよう。

$D_{Lco}$  と  $V_c$  とは、照射前後を通じて、やはり密な正の相関々係があり、金上<sup>16)</sup>の指摘通り、拡散機能が肺毛細管内の血液量つまり有効な肺毛細管床の多寡によって強く影響を受けることが理解できる。

<sup>60</sup>Co 照射による  $D_{Lco}$  変化が  $D_M$  と  $V_c$  の変化と相伴って起り、これらの値と極めて密接な関係があることも判明した。

## 結 言

以上、著者は <sup>60</sup>Co 照射への肺機能に及ぼす影響に関する臨床的研究を行い、次の如き結論

を得た。すなわち、

- 1) 肺癌患者においては、肺門型であっても、肺野型であっても、 $D_M$  および  $V_C$  の減少とともに、 $D_{LCO}$  の低下が認められた。これは腫瘍自身が肺機能に及ぼした影響ではなく、肺癌に合併した老人性肺気腫にみられる肺毛細管床の減少とガス分布機能の障害によって招来されたものと思われる。
- 2)  $^{60}Co$  照射は換気機能、肺容量およびガス分布機能とうにはそれほど強い影響は与えなかった。しかし、拡散機能については、照射後短期間著しい増減を示す症例が多く、その後時間の経過とともに減少した。 $D_M$  および  $V_C$  も  $D_{LCO}$  と相伴って変化し、 $D_{LCO}$  が  $D_M$  と  $V_C$  の両者の変化に平行して影響を受けるこ

とがわかった。

- 3) このような拡散機能の変動は、 $^{60}Co$  照射が肺にもたらした病理変化によって生じたものと考えられる。すなわち、照射後短期間の一過性増減は急性炎症像により、その後の漸減は線維化像により、それぞれ機能的説明が可能である。
- 4)  $^{60}Co$  照射による拡散機能の障害は、照射線量や胸部X線所見とは必ずしも一定の関係がなく現れることから、放射線照射後の肺障害の探知には、拡散機能測定が大いに役立ち得ることが理解できた。

(参考文献は第2篇の末尾に纏めて記載する。)

## 〔第2篇〕 実 験 的 研 究

### 〔目 次〕

緒 言

第1章 実験対象ならびに実験方法

第2章 実験成績

第1節  $^{60}Co$  照射による各種肺機能の推移

I)  $D_{LCO}$ ,  $D_M$  および  $V_C$

II)  $V_A$

III) 静肺コンプライアンス

第2節 拡散能力とその他の肺機能との関係

第3節 胸部X線所見からみた拡散能力の変化

第4節 照射線量からみた拡散能力の変化

第5節 肺の病理組織学的所見

第3章 総括ならびに考按

結 言

全篇総括ならびに結論

### 緒 言

前篇においては、肺癌患者について、拡散機能を主とした諸種肺機能検査を行ない、肺癌患者の肺機能を把握し得た。

しかしながら、肺の拡散機能は、多くの研究の成果にも拘らず、なおその生理学的意義に不明な点が多い。著者は拡散機能とその他のいろ

いろな肺機能検査の成績との関係も検討することによって、肺の拡散機能の生理学的意義をある程度解明し得たと考えている。

また、 $^{60}Co$  照射療法によって、特に肺癌患者の拡散機能が強く影響を受けることを知り、その原因について、肺の組織構造の変化から若干の推論を企てた。

そこで、この推論を確めるため、犬を用いて、胸部へ  $^{60}Co$  照射を行ない、拡散機能の変化の推移をできるだけ長期にわたり追求し、肺の機能と構造との関連性を実験的に検討した。

胸部への放射線照射による肺機能への影響を実験的に検討した報告は極めて少ない。Sweany<sup>33)</sup> らが犬において放射線照射後数か月して、肺の線維化によって肺血管抵抗が増大して来ることを述べ、また、Teates<sup>34)</sup> がやはり犬において、拡散機能の照射後の一過性の増大とその後の減少、酸素消費量およびコンプライアンスの減少を述べた報告がみられるのみである。しかも、拡散機能については、それを構成する膜成分と血液成分の変化について何らの言及も行なわれていない。

そこで、著者は Young<sup>44)</sup> らの考案した再現性の高い実験方法を応用して、拡散機能を膜成分である  $D_M$  と血液成分である  $V_c$  とに分離測定した。一方、照射後種々の期間を経て死亡あるいは屠殺した実験犬の肺を病理組織学的に検索し、その結果から、 $D_M$  および  $V_c$  の変化、それらの総合としての拡散機能の変化の原因を解明しようと企てた。

### 第1章 実験対象ならびに実験方法

体重 7~16kg (平均 11.4kg) の雑種成犬 8 匹を用いた。これらの犬の胸部に、胸骨中央で前胸壁と脊柱を結ぶ線の中点を中心として、16×16cm の範囲に、1回 200R 前後 2 方向から週 2~3 回照射し、総線量を 2000R から 4000R とした。

実験は照射前、照射期間中 (総線量の約 1/2 を照射したとき)、照射終了直後、照射終了後 1 か月、2 か月、4 か月、6 か月および 8 か月とできるだけ長期間にわたり施行した。なお、8 か月まで生存し、実験することができたのは 2 例であり、照射後 20 日から 3 か月の間に放射線性肺炎で死亡したと思われる症例は 3 匹であった。

実験には第 1 図のような装置を用いた。すなわち、犬にラボナール 30 mg/kg B. W. の静脈麻酔下に、

気管チューブを挿入し、安静呼吸を行わせつつ、呼気位の終りにテストガス 400 ml をできるだけ速かに、ポンプで押し込み、10 秒間 breath-hold させた後、胸壁を手で強く圧迫すると同時に、2, 3 のクラップをはずし、あらかじめ吸引ポンプで -30 cmHg の陰圧にした 4 のビンに約 200 ml の死腔量を捨てて、残りをバッグに採取しこれを肺胞気とした。肺胞気 He 濃度とテストガス He 濃度とから次式に従い機能的残気量を算出し、これに吸入させた 400 ml を加え全肺容量とした。

$$\text{機能的残気量} = \frac{F_{IHe} - F_{AHe}}{F_{AHe}} \times 400(\text{ml})$$

$F_{IHe}$ : テストガス He 濃度

$F_{AHe}$ : 肺胞気 He 濃度

$D_{Lco}$  は大気呼吸下と約 5 分間の酸素ガス呼吸後、すなわち、低肺胞酸素分圧 (90~100 mmHg) 下と高酸素分圧 (500~600mmHg) 下との二点で求めた。これより Roughton-Forster の原理に従い、 $D_M$  および  $V_c$  を算出した。

これと同時に、呼気位の終りの胸腔内圧と 400 ml テストガスを入れた時の胸腔内圧および気管内圧をそれぞれ水マンومترで読みとり、trauspulmonary pressure を求めて、これから静肺コンプライアンスを次式にて算出した。

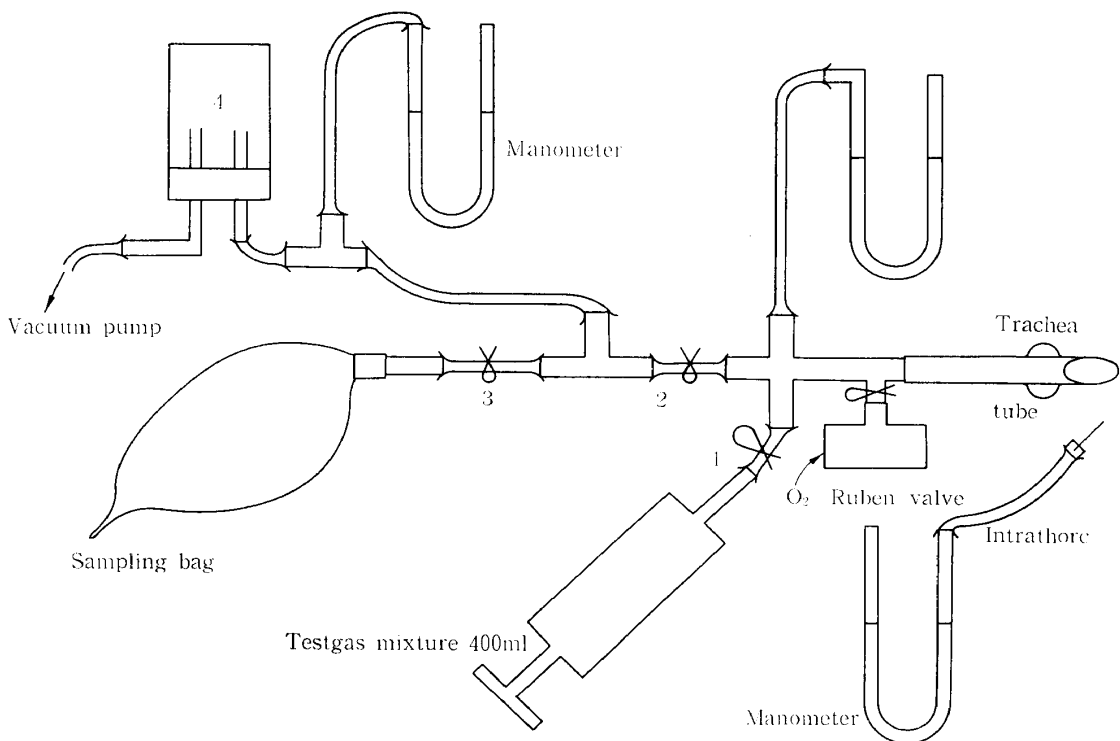


図 1 実験装置

$$\text{静肺コンプライアンス(ml/cmH}_2\text{O)} = \frac{400}{(400\text{ml 吸入時気管内圧-同胸腔内圧}) + \text{安静呼吸位胸腔内圧}}$$

なお、採取した肺胞気中の酸素分圧、ヘリウム濃度およびCO濃度はそれぞれI-Lメーター、カサロメーターおよび赤外線分析計を用いて測定した。以上の

測定はそれぞれ3回行い、これらの平均値を1回の実験値とした。

対照群として、8および13kg B.W.の雑種成大2匹を用いて、間隔を始めは1か月、以後2か月ずつとして実験を行い、全経過9か月間観察した。

これらの実験に併行して、胸部X線写真を撮影し、その所見を追求した。

表3 諸種肺機能の推移(実験例)

		前	期間中	直後	1か月	2か月	4か月	6か月	8か月
I 群 (1)	D <sub>L</sub>	100		98(1)	74(1)				
	D <sub>M</sub>	100		73(1)					
	V <sub>C</sub>	100		202(1)					
	V <sub>A</sub>	100		107(1)	102(1)				
	compl.	100							
II 群 (4)	D <sub>L</sub>	100	106±9 neg.(2)	90±12 (4)neg.(2)	91(1)	95(1)		87±1 (3)	
	D <sub>M</sub>	100	63±2 (2)	178±57 (2)	neg.(1)	88(1)		88(1)	
	V <sub>C</sub>	100	103±11 (4)	72±15 (4)	101(1)	93(1)		74±15 (3)	
	V <sub>A</sub>	100	100±5 (4)	102±6 (4)	105(1)	108(1)		119±3 (3)	
	compl.	100	106±8 (3)	97±7 (4)	115(1)	105(1)		97±3 (3)	
III 群 (3)	D <sub>L</sub>	100	104±29 (3)neg.(1)	86±18 (3)	49	87±35 (2)neg.(1)		33±6 (3)	
	D <sub>M</sub>	100	52±3 (2)	140±100 (3)	34	500(1)		52	
	V <sub>C</sub>	100	100±18 (3)	87±15 (3)	55	46±23 (2)		20±3 (3)	
	V <sub>A</sub>	100	96±3 (3)	96±6 (3)	111	94±12 (2)		97±3 (3)	
	compl.	100	93±11 (2)	96±10 (3)	100	97±14 (2)		70±3 (3)	
平均	D <sub>L</sub>	100	102±12 (7)neg.(3)	90±8 (8)neg.(2)	71±12 (3)neg.(1)	89±20 (3)neg.(1)	63±24 (2)	55±24 (2)	63±23 (2)
	D <sub>M</sub>	100	58±1 (4)	121±50 (6)	34(1)	294±206 (2)	88(1)	52(1)	neg.(1)
	V <sub>C</sub>	100	90±7 (7)	83±18 (8)	78±23 (2)	62±20 (3)	58±35 (2)	51±36 (2)	33±10 (2)
	V <sub>A</sub>	100	99±3 (7)	101±4 (8)	106±3 (3)	99±8 (3)	109±6 (2)	106±12 (2)	110±15 (2)
	compl.	100	101±7 (5)	97±6 (6)	108±7 (2)	99±8 (3)	86±15 (1)	86±15 (2)	77±12 (2)
対照 (2)	D <sub>L</sub>	100				103±4			
	D <sub>M</sub>	100				99±7			
	V <sub>C</sub>	100				104±6			
	V <sub>A</sub>	100				102±5			
	compl.	100				106±7			

( )内の数字は頭数を表す。D<sub>M</sub>についてはnegativeの値は除外する。

これらの実験犬について、生存犬は照射後種々の期間で屠殺し肺組織を得て、死亡犬も死亡後直ちに肺組織を取り出し、ヘマトキシリン・エオジン染色を施し、病理組織学的検索を加えた。

## 第2章 実験成績

### 第1節 各種肺機能の<sup>60</sup>Co照射による推移

#### I) DLCO, DM および Vc

最初に、測定した拡散能力と実験犬の体重と全肺容量との関係を図示すると、第2図のようにほぼ正の相関係が認められる。また、3回測定した値の間には、せいぜい10%の差しか認められない。このことはこの実験方法が充分用いるにたることを示している。

さて、DLCOについては第3表、第3図のように、2000R照射群(第I群)では、照射終了直後において照射前の値の98%、1か月後には74%である。3200R照射群(第II群)では、照射期間中、直後、1か月後、2か月後および4か月において、それぞれ104, 86, 49, 87, 33%である。4000R照射群(第III群)では、それぞれ106, 90, 91, 95, 87%であり、3群平均値は照射期間中102%、直後90%、1か月後71%、2か月後89%、4か月後63%、6か月後55%、8か月後63%である。

DMについては、第3表第4図に示したごとく、第I群では照射直後73%であり、第II群では照射期間中、照射直後、1か月後、2か月後、4か月後で、それぞれ106, 90, 91, 95, 87%と推移している。第III群は104, 86, 49, 87, 33%と変化している。3群の平均値は、照射期間中、直後、1か月後、2か月後、

4か月後、6か月後、8か月後において、それぞれ102, 90, 71, 89, 63, 55, 63%である。また、照射前にはDMが負の値であったものが2例しかないが、照射後にはこれが延べ10例にも及んだ。

Vcについては、第3表、第5図のように、第I群では照射直後において202%であるが、第II群では照射期間中、直後、1か月後、2か月後、4か月後以後においてそれぞれ103, 72, 101, 93, 74%と推移し、第III群ではそれぞれ

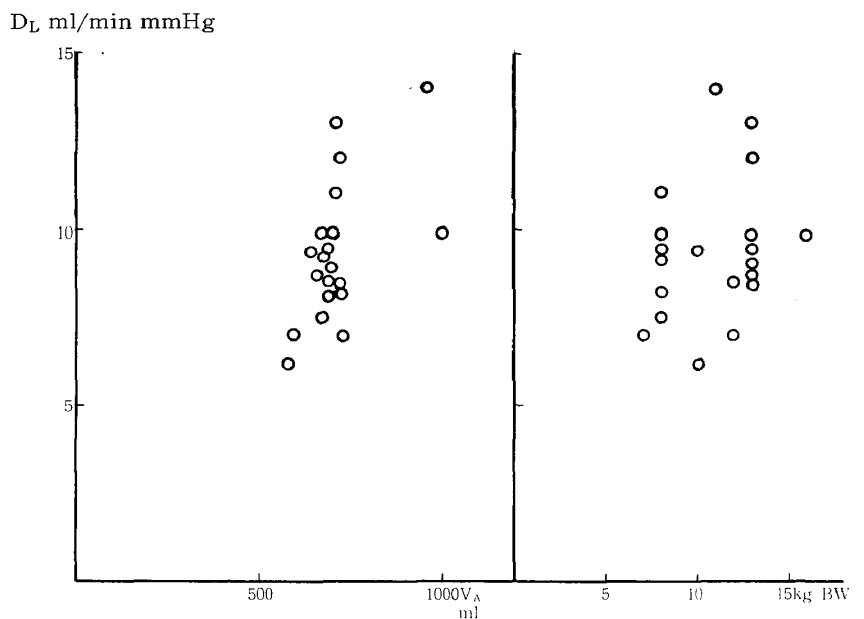


図2 DLCO と全肺気量及び体重との関係(実験例)

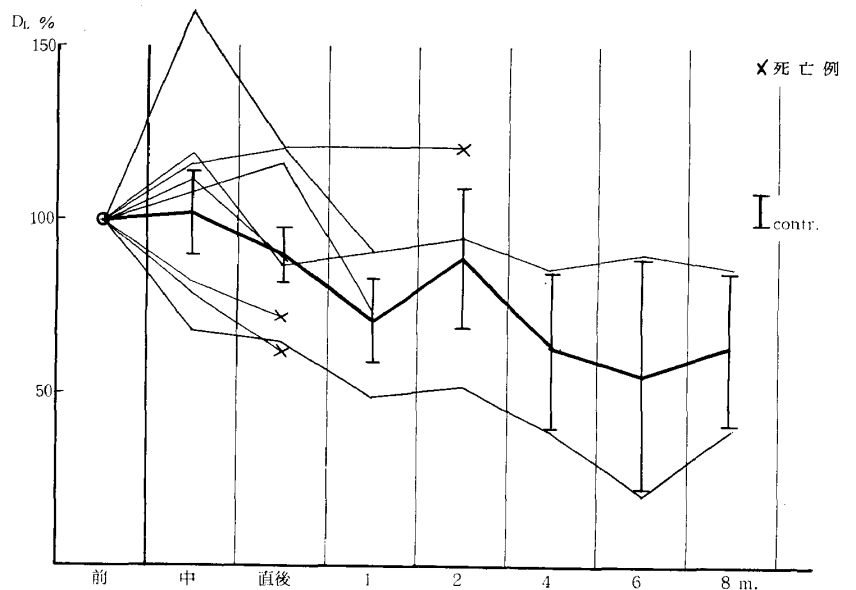


図3 DL の推移 (実験例)

100, 87, 55, 46, 20%と経過している。3群の平均値は照射期間中, 直後, 1, 2, 4, 6, 8か月後においてそれぞれ 90, 83, 78, 62, 58, 51, 33%である。

II)  $V_A$

全肺容量  $V_A$  については, 第3表, 第6図のように, 第I群では照射直後107%, 1か月後102%であり, 第II群では照射期間中, 直後, 1か月後, 2か月後, 4か月以後において, それぞれ100, 102, 105, 108, 119%であった。第III群では, それぞれ96, 96, 111, 94, 97%と推移し, 3群の平均値は照射期間中, 直後, 1, 2, 4, 6, 8か月後でそれぞれ99, 101, 106, 99, 109, 106, 110%である。

III) 静肺コンプライアンス

第I群では測定できなかったが, 第3表, 第7図に示したように, 第II群では照射期間中, 直後, 1か月後, 2か月後, 4か月以後において, それぞれ106, 97, 115, 105, 97%であり第III群では, それぞれ93, 96, 100, 97, 70%である。3群の平均値は照射期間中, 直後, 1, 2, 4, 6, 8か月後において, それぞれ101, 97, 108, 99, 86, 86, 77%を示している。

対照群では全経過を通じて, 照射前の値と比較して,  $DL_{CO}$  は  $103 \pm 4\%$ ,  $D_M$  は  $99 \pm 7\%$ ,  $V_c$  は  $104 \pm 6\%$ ,  $V_A$  は  $102 \pm 5\%$  静肺コンプライアンスは  $106 \pm 7\%$  である。

第2節 拡散能力とその他の肺機能との関係

$DL_{CO}$  と  $D_M$  とは第8図のように, 照射前および照射後において, 負の値をとった症例を除けば正の相関々係が認められ

る。また,  $V_c$  とは第9図のごとく照射前後とともに  $D_M$  よりも一層密な相関々係が認められる。

静肺コンプライアンスとは第10図のように照射前後で比較的疎ではあるが, 一定の関係が認められるようである。

第3節 胸部X線所見からみた拡散能力の変化

胸部X線写真上に, 照射直後境界不明瞭な, 不規則な陰影(写真3)が出現したものは, 2例あるが, これらはともにその後肺炎の症状を呈

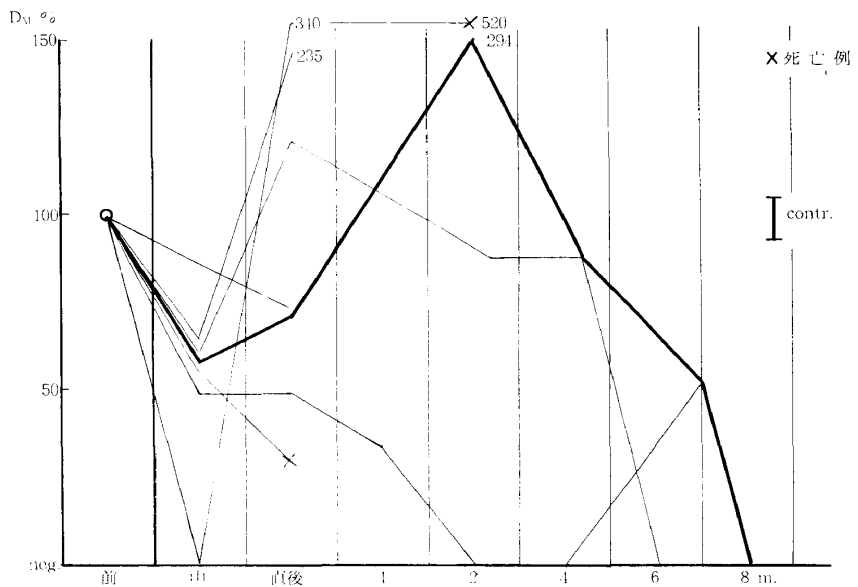


図4  $D_M$  の推移 (実験例)

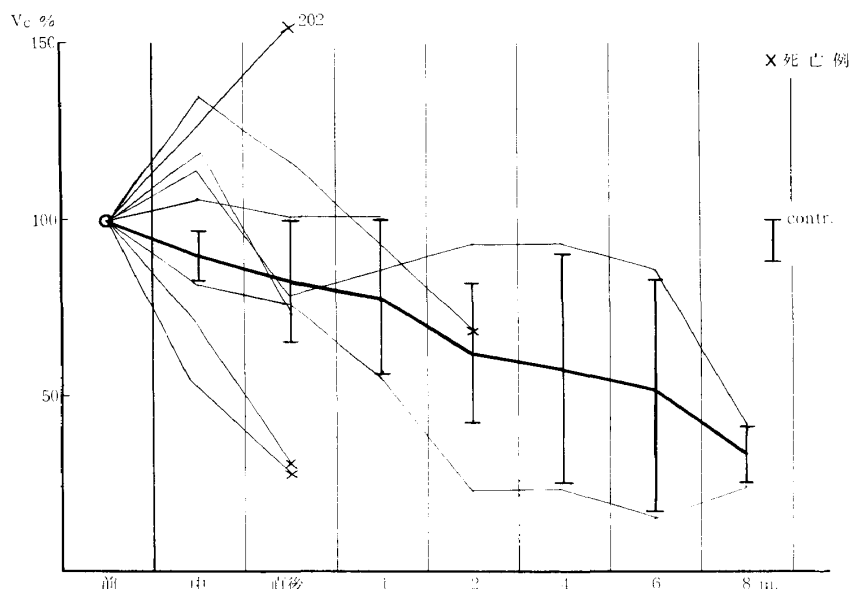


図5  $V_c$  の推移 (実験例)



して死亡している。これらの症例の照射直後における拡散能力は照射前のその121, 62%を示し、平均値よりも大きな変動がみられる。しかし、病理組織学的には肺炎像を呈して死亡した症例の中にも全く陰影の出現していないものもあり、また、照射後8か月にわたって観察し得た2例についても、全経過を通じて陰影は出現しないにも拘らず、拡散能力は前述のように極めて大きな変化を受けている。

**第4節 照射線量からみた拡散能力の変化**

照射線量別に拡散能力の推移をみると、第11図のように、照射期間中では第II群が106%、第III群が104%であり、照射直後では第I、II、およびIII群が、それぞれ98, 90, 86%である。照射後1か月では、それぞれ74, 91, 49%、2か月後では第II群、第III群が95, 87%、4か月以上経過すると、それぞれ87, 33%である。このように照射後時間の経過とともに、拡散能力は減少して行くが、照射線量と拡散能力の変動度との間には一定の関係は認められない。

**第5節 肺の病理組織学的所見**

照射直後に屠殺あるいは死亡した犬の肺の所見は写真4,5に示すように、肺胞腔への滲出液や浮腫液の出現、甚しきものでは出血、肺胞上皮の変性や剝脱、肺胞壁の充血や浮腫、さらに細胞浸潤がみられ、間質にも同様の変化が観察される。これらの変化は肺の種々の部分に種々の程度に認められるが、照射線量の多い症例ではこのような病理変化が強く、少ない症例では弱いというような傾向は認められない。

以上のような急性炎症像は照

射後1か月から3か月経過して屠殺あるいは死亡した症例にも観察することができ(写真6)、死亡した症例では、当然のことながら屠殺例に比べて炎症像が現れている。

照射後3か月以上8か月までに死亡あるいは屠殺した症例は得られなかったが、照射後8か月以上も経過した症例の肺には、上記の急性炎症の所見はもはやみられず、間質や肺胞壁の線維性増殖およびそれに伴った肥厚が認められた。また、線維化や癒痕化のために牽引され正

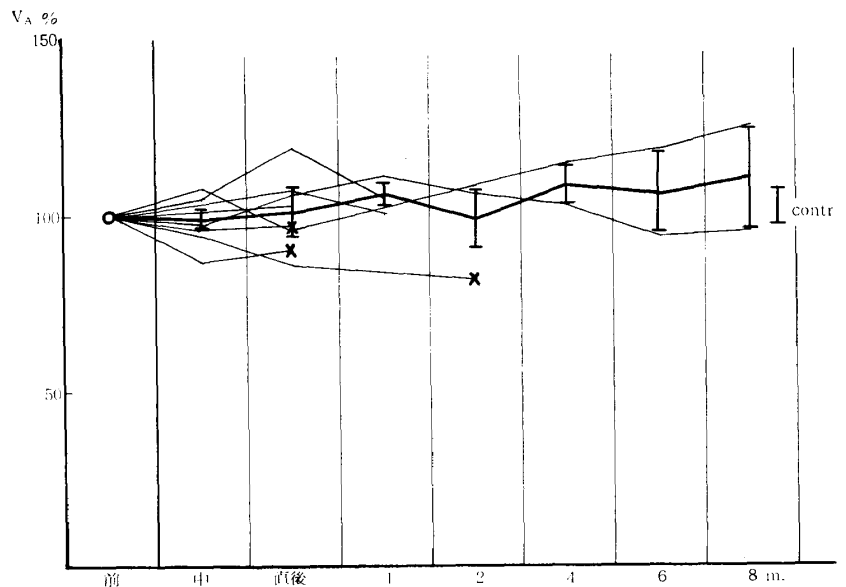


図6 全肺容量の推移(実験例)

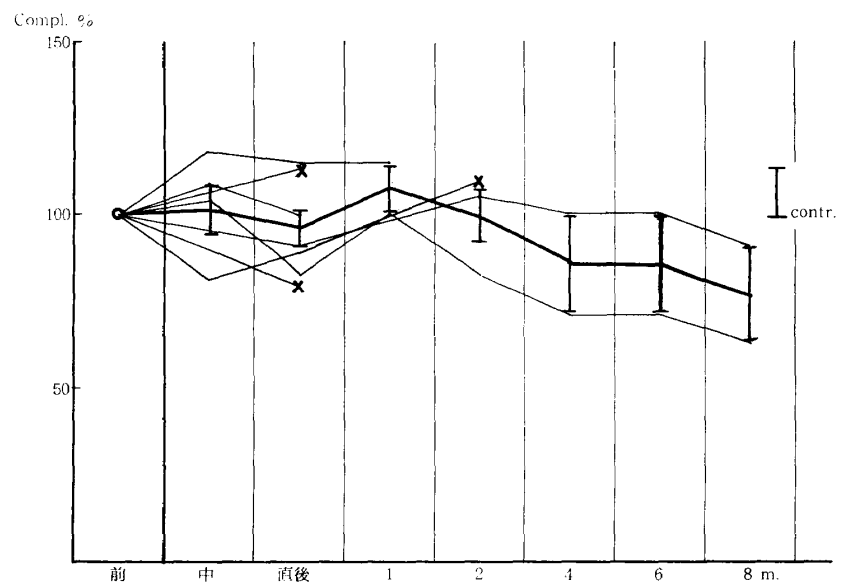


図7 コンプライアンスの推移(実験例)

常な肺胞構造は失われて、代償性肺気腫の像と同時に毛細管床の減少が随所に認められる。このような線維性の変化は肺肋膜にも強く、肺自身の変化は肋膜に近い部分で特に強く観察される(写真7)。

### 第3章 綜括ならびに考按

放射線照射による肺の病理組織学的所見については、前篇ですでに述べたように、古くから数多くの研究や報告がみられほぼ解明されたかの感がある。しかし、この病理変化を機能的に把握した実験については、僅に Teates<sup>34)</sup> の犬を用いた実験の報告があるのみである。

従来から、拡散能力を動物実験で測定することには、Hyde<sup>12)</sup> からも指摘しているように再現性の点でかなり疑問があるとされていた。しかし、著者はYoung<sup>44)</sup> らの考案した1回呼吸法を用いて実験を行なったが、この方法では3回にわたり測定した He 濃度や CO 濃度の各値の間には、せいぜい10%内外の差しか認められなかった。また、これら3回測定値の平均値より算出した照射前の  $D_{LCO}$  と体重や全肺容量との間には、かなり密な相関々係があった。体重や全肺容量は拡散面積に大きな影響を与える因子だと考えられるので、この実験方法で得た  $D_{LCO}$  の値は充分信頼できるものと考えられる。

しかし、1回呼吸を他動的強制的に行ない、肺に圧を加えてふくらませるため、また、 $D_M$  や  $V_c$  の算出に  $\theta=2.5$  と人間のそれと同じものを用いたため、 $D_{LCO}$ 、 $D_M$ 、 $V_c$  が必ずしも犬の真の拡散機能を表すものとは限ら

ず、その絶対値には問題がある。それ故、著者は照射前に得た値を100として、照射後の値はそれとの比として求め、絶対値はこれを無視したのである。

$D_{LCO}$  の照射による推移は、照射期間中や照射後短期間では、照射前に比べて一過性に上昇する症例が5例数えられるが、照射後は概して減少して行き、その後再び照射前の値に復することはない。照射後8か月生存し得た症例についてみると、照射後4か月位で照射前のほぼ

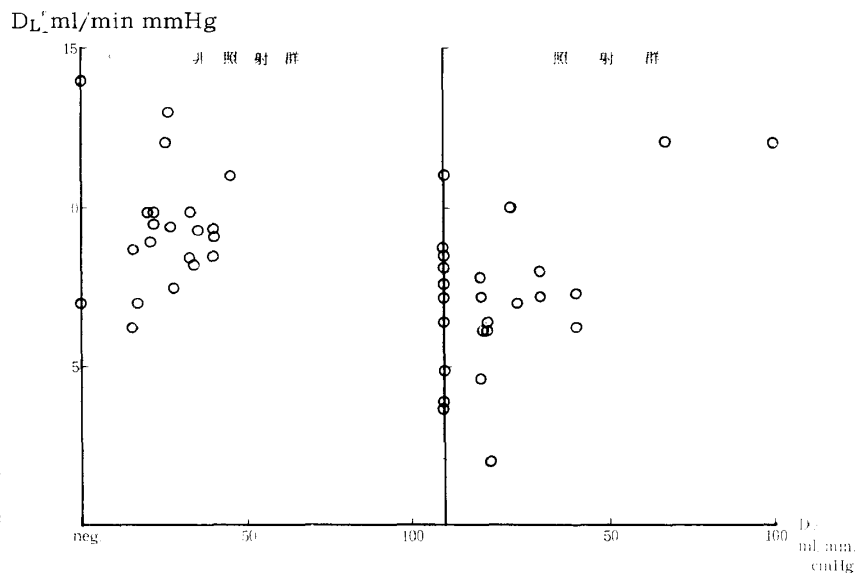


図8  $D_L$  と  $D_M$  との関係(実験例)

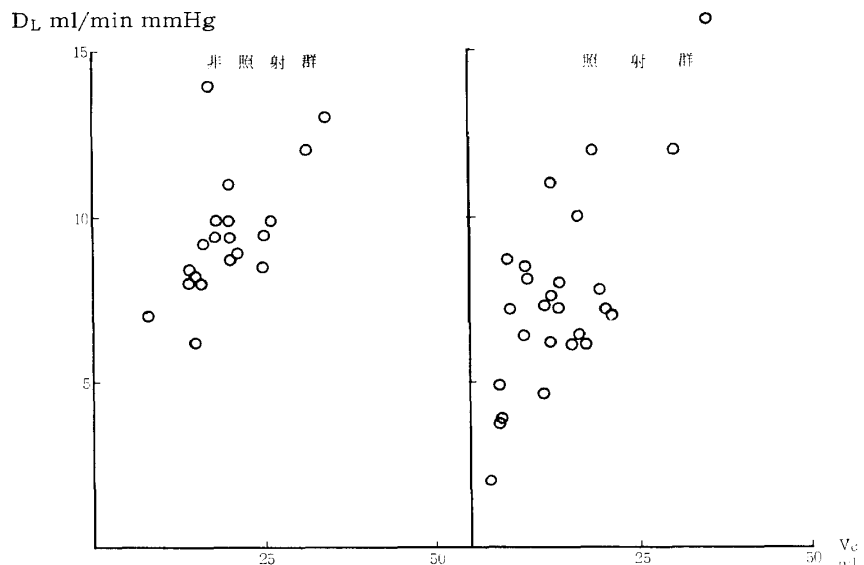


図9  $D_L$  と  $V_c$  との関係(実験例)

60%にも減少し、しかもその後には  $D_{LCO}$  の改善はみられなかった。また、照射直後やその後短期間に肺炎像を呈して死亡した症例では、その他の症例に比較して照射直後の  $D_{LCO}$  値の変動が著しいようである。

Teates<sup>34)</sup> も  $D_{LCO}$  に関して上に述べた著者の成績とほぼ同様の結果を得ているが、彼は  $D_M$  と  $V_C$  との分離測定は行なっておらず、照射後の一過性の上昇について単に肺の炎症性充血による肺血管床の一時的増加によるものと考えている。著者は  $D_M$  と  $V_C$  との分離測定を行なうことによって、 $D_{LCO}$  の推移について彼よりは詳細な解明をなし得たと信ずる。

$D_M$  はその測定・算出方法に若干の疑問を残しているとは言え、照射によって極めて著しい変動をすると考えても差支えなからう。何故ならば、臨床例と同様に、照射後負の値を示す症例が増加するとともに、照射前の値に比較してその4~5倍にも達する症例が多くなって来ているからである。これによって<sup>60</sup>Co 照射が肺胞膜に対して、機能的にも強い影響を与えることがわかる。

Jouasset-Strieder<sup>14)</sup> らは人為的に作製した貧血犬において、 $D_M$  および  $D_{LCO}$  の有意の減少を認め、これを貧血によるヘモグロビンやヘマトクリットの減少に帰因させている。放射線照射の障害の1つとして造血機能障害があり、それによって貧血が招来されると言われている。著者の実験では、血中ヘモグロビンやヘマトクリット値の照射による影響は検討していないが、 $D_M$  の減少を造血機能障害による貧血で説明し得ても、

逆に異常な増加をこれによって説明することは困難である。 $D_M$  の変化がやはり肺胞膜自身の変化によるものであろう。

また、全肺容量の照射後の推移には、対照群と比較して有意差が認められなかったことは、拡散面積には変化が及んでいないと考えさせるが、このことから肺胞膜の機能的あるいは器質的な変化が  $D_M$  の変動を招いたこと示唆している。

$V_C$  は、 $D_{LCO}$  と同様の経過を示し、全体とし

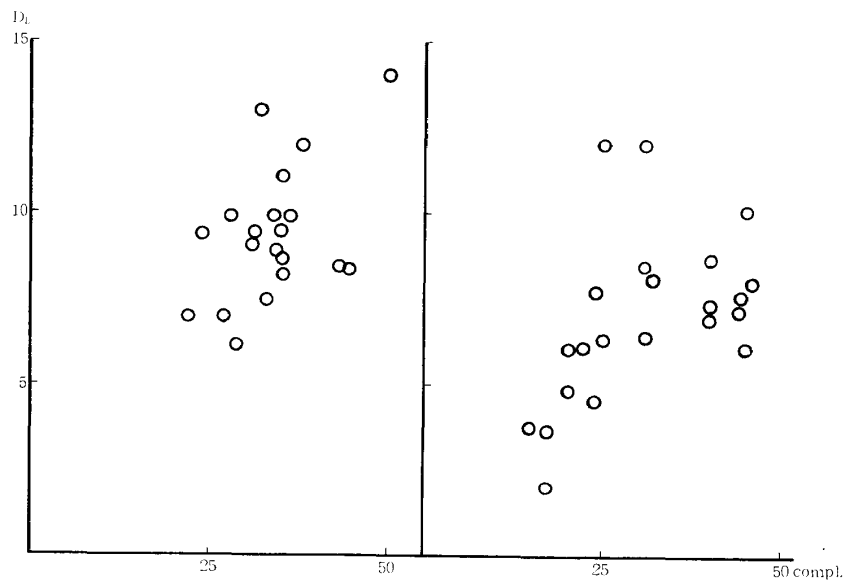


図 10  $D_{LCO}$  とコンプライアンスとの関係 (実験例)

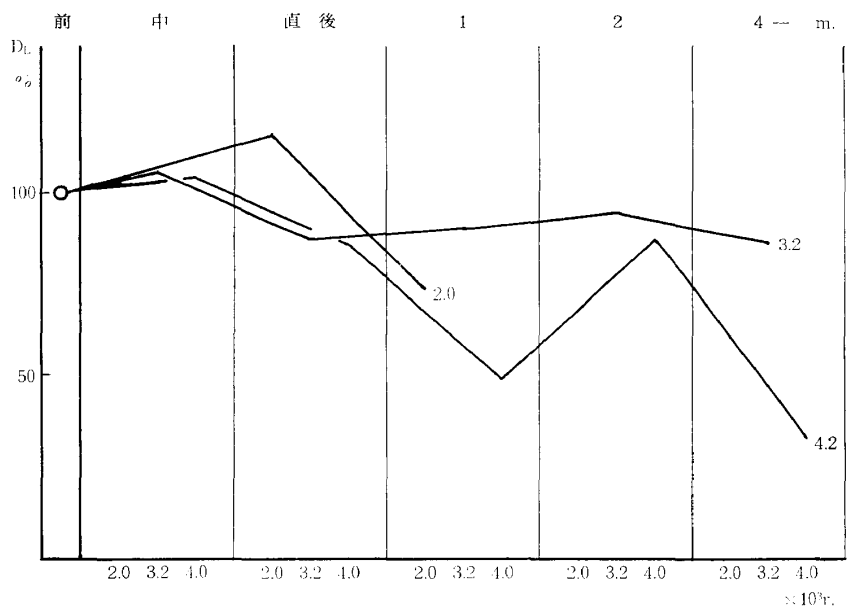


図 11 照射線量よりみた  $D_{LCO}$  (実験例)

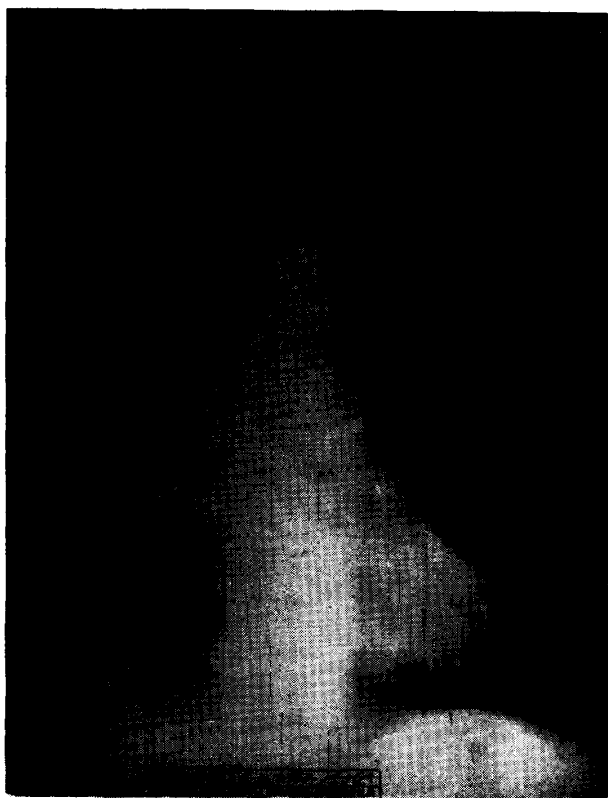


写真 1

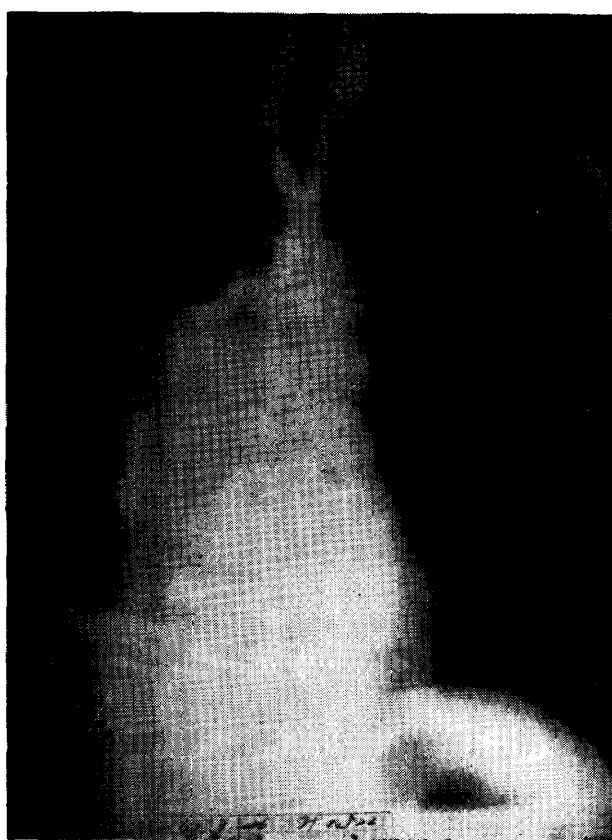


写真 2



写真 3

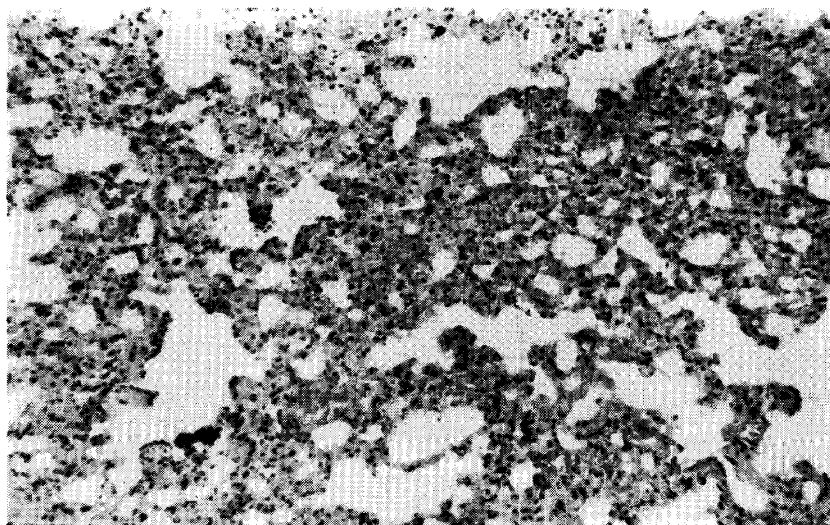


写真 4

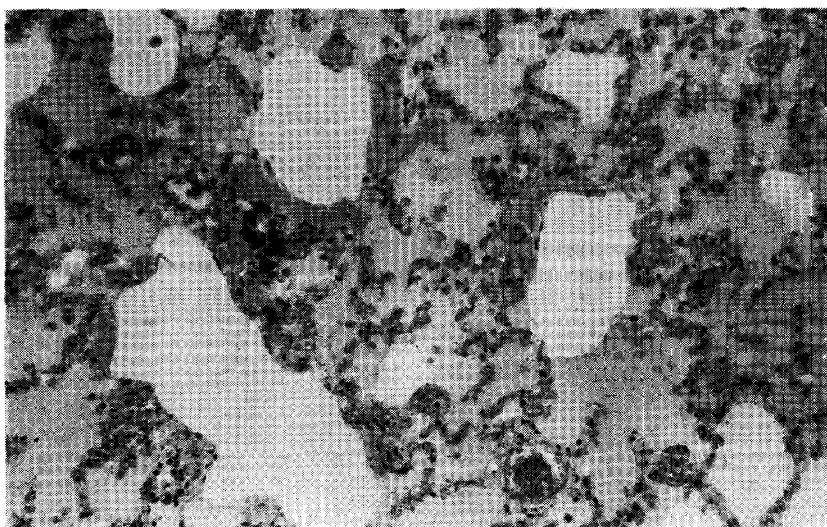


写真 5

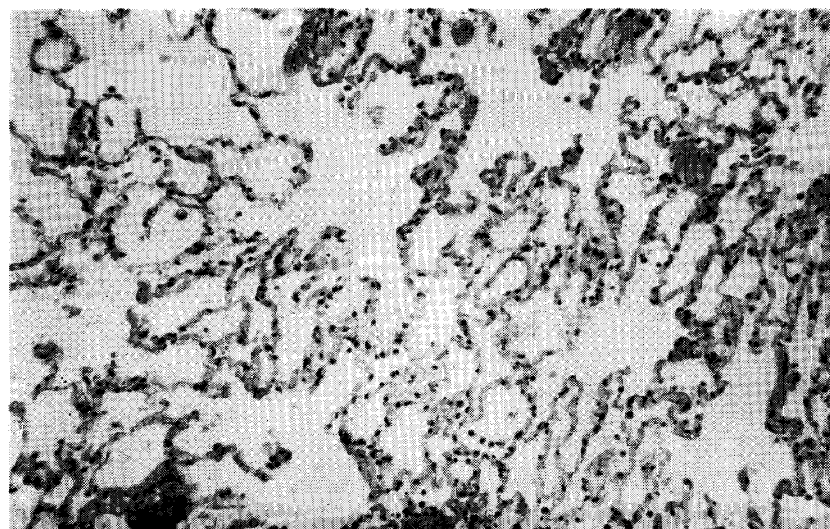


写真 6

てみれば照射後には徐々に減少していく。しかし、照射後短期間内には一過性に増加する症例も勿論存在している。肺炎死亡例ではこの変動が著明であり、また、生存例でも組織学的所見の著しいものほど、変動度が大であることから、 $V_c$  の変化も肺の病理変化によって一次的に招来されたと考えられよう。

照射終了直後から2~3か月の肺には、数多の研究者がすでに指摘したと全く同じく、急

性の炎症像が病理組織学的所見として認められたわけであるが、これを機能的観点から考察してみると、肺胞腔への滲出・浮腫や肺胞壁への細胞浸潤は拡散距離を増加させたり、有効肺毛細管床の面積を減少させると同時に、ガスの透過性をも変化させ、肺胞膜の拡散能力や肺胞気に接する毛細管血量に影響を与える結果となる。

一方、肺毛細管の充血は毛細管血量を増加させるように作用する。このように、急性の炎症期には $D_M$  や  $V_c$  を増減させる原因が同時に共存するのであるが、何れか一方の原因が他の原因よりも強く作用することによって、症例ごとに増加したり減少したりするのであろう。

病理組織学的所見は各症例で種々の程度に観察されるが、ただ死亡例では生存例に比べて炎症の程度が強く、かつ、拡散機能の照射後の変動が大きく、また、生存例でも病理組織学的所見が著しいものほど機能の変動が大きいことから、以上に述べた肺の組織構造と機能との関連性についての推論が妥当であると思われる。

照射後3か月以上も経過して来ると、炎症性の変化は吸収されるとともに、間質や肺胞壁が線維性物質に置換され、肥厚し肺毛細管床は減少して来る。肺胞壁の肥厚はまた、拡散距離を増大させ、透過性にも変化を与えて $D_M$  や  $V_c$  の減少をもたらす。

$D_{Lco}$  と  $D_M$  や  $V_c$  とは照射前後で、それぞれ正の相関々係を示したことから、 $D_{Lco}$  が  $D_M$

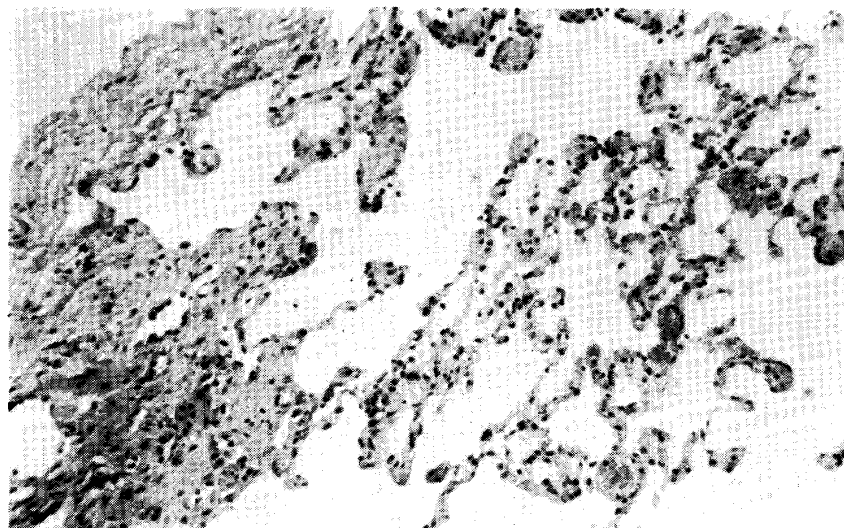


写真 7

と  $V_c$  の両者と平行して変化することがわかる。このように照射による $D_{Lco}$  の変化は、 $D_M$  と  $V_c$  の両者の変化の総合的な結果であるといえよう。

他方、静肺コンプライアンスは照射後4か月位までは、大きな変動はみられないが、以後減少していくようであり、これは肺の線維化の時期とほぼ一致し、線維化によってコンプライアンスが減少したものと思われる。 $D_{Lco}$  とコンプライアンスとは照射前後を通じて、疎であるが一応正の相関々係が認められるようであり、 $D_{Lco}$  が線維化に伴うコンプライアンスの減少とともに減少することが確認できた。

胸部X線所見は、Teates<sup>34)</sup>の成績とは異り、著者は殆ど陰影の出現を認めなかったにも拘らず、 $D_{Lco}$  の変動があり、X線写真では見逃されるような肺の障害を拡散機能の測定によってある程度探知できることを実験的にも確かめることができた。

また、 $D_{Lco}$  の変動は照射線量の多寡には関係なく、肺の病理組織学的所見も照射線量とは無関係であった。ただ、肺の病理変化の程度と拡散機能の変動の程度は平行しており、放射線照射後の拡散機能の測定が如何に重要な意味をもつか理解され得るであろう。

以上、 $^{60}Co$  照射による肺機能への影響を拡散機能を中心に検討を加え、照射後の拡散機能測定的重要性を明らかにするとともに、機能と構造との関連について定性的に若干の推察を企て

たが、今後は、肺の微細構造と拡散機能との関係を定量的に把握することが課題となろう。

### 結 言

以上、著者は犬を用いて  $^{60}\text{Co}$  照射の肺機能に及ぼす影響に関する実験的な研究を行ない、次のごとき結論を得た。すなわち、

- 1) 拡散機能は  $^{60}\text{Co}$  照射によって強く影響を受け、照射後短期間内には、肺の病理変化の強い症例において特に著しい一過性増減がみられた。その後は徐々に減少して行くが、改善は認められずほぼ一定の値に達した。 $D_{LCO}$  の変化は  $D_M$  および  $V_C$  のそれと平行し現れ、 $D_{LCO}$  が  $D_M$  および  $V_C$  の両者から影響を受けることがわかった。

- 2)  $^{60}\text{Co}$  照射後、肺には急性炎症の病理組織像、続いて線維化像が観察されたが、これは拡散機能の推移とよく一致した。そこで、それぞれの病理変化を機能的立場から考察して、拡散機能の変化の原因を解明し得た。すなわち、急性炎症による毛細管の充血や拡張、肺胞壁の肥厚を伴った細胞浸潤や浮腫、肺胞腔への滲出液の出現等によって  $D_M$  や  $V_C$  の著明な増減が説明され、その後の線維化に伴った毛細管床の減少と肺胞膜の肥厚によって  $D_M$  や  $V_C$  の減少が説明され得た。
- 3) 以上の拡散機能の障害は胸部X線所見や照射線量の多少とは無関係に出現するため、放射線照射後の肺障害追求には、拡散機能を測定することが極めて重要な意味をもつ。

### [全篇綜括ならびに結論]

$^{60}\text{Co}$  の胸部への照射による肺機能への影響について、臨床的には主に肺癌患者を用い、実験的には犬を用いて、拡散機能を中心として検討を加えた。

また、肺癌患者の肺機能をやはり拡散機能を中心に測定し、拡散機能の生理学的意義と肺癌の肺機能上の意味についての解明を試た。その結果、次のごとき結論を得た。すなわち、

- 1) 肺癌患者においては、肺の拡散機能の低下が認められ、これは肺胞膜拡散能力と肺毛細管血量との両者の低下とほぼ平行している。この結果は肺癌に合併した老人性肺気腫によるものであって、腫瘍自身の影響とは考え難い。拡散機能は勿論のこと、他の肺機能も肺門型と肺野型の間で、分布機能を除いては有意差は認められず、腫瘍の存在が肺機能に及ぼす影響は、比較的弱いものと思われる。
- 2)  $^{60}\text{Co}$  照射によって、拡散機能は照射後短期間、大きな増減を示すが、その後は、照射前に比較して徐々に減少して行く。この傾向は肺胞膜拡散能力にも、肺毛細管血量にも認められ、しかも、これらは肺の全拡散能力と相

伴って変化しており、肺の拡散能力が肺胞膜拡散能力と肺毛細管血量の両者の変化にほぼ比例して左右されることが判明した。

- 3) このような拡散機能の障害は、拡散機能に二次的に影響を与えられると思われる他の肺機能の変化によってもたらされるのではなく、 $^{60}\text{Co}$  照射が肺に惹起した病理変化によって一次的に招来されたものである。すなわち、照射後短期間内の著しい増減は肺の急性炎症によって、また、その後の減少は炎症の後に現れる線維化によって、機能的説明が行なわれ得る。
- 4) 拡散機能の障害は、胸部X線所見や照射線量とは必ずしも平行しないことから、放射線照射後の肺障害の把握に拡散機能の測定が極めて重要な意味をもつことが理解できた。

### 参 考 文 献

- 1) Austrian, R. and A. Cournand: Impairment of alveolar-capillary diffusion. *Am. J. Med.* 11: 667, 1951.
- 2) 浅井信明他: 未稿

- 3) Bates, D.V. et al.: Variations in the pulmonary capillary blood volume and membrane diffusion component in health and disease. *J. Clin. Inv.* 39: 1401, 1960.
- 4) Bergonié, J. and Tessier: Rapport sur l'action des rayons X sur la tuberculose. *Arch. electric. med.* 6: 334, 1898.
- 5) Comroe, J.H. et al.: *The Lung* 111, 1962.
- 6) Downs, E.E.: Lung changes subsequent to irradiation in cancer of the breast. *Amer. J. Roentgenol.* 36: 61, 1936.
- 7) Emirgil, C. and H.D. Heinemann: Effects of irradiation of chest on pulmonary function in man. *J. Appl. Physiol.* 16: 331, 1961.
- 8) Engelstadt, R.B.: Über die Wirkungen der Röntgenstrahlen auf die Lungen. *Acta Rad. Suppl.* 19: 1, 1934.
- 9) Forster, R.E. et al.: Apparent pulmonary diffusing capacity for CO at varying alveolar O<sub>2</sub> tension. *J. Appl. Physiol.* 11: 277, 1957.
- 10) Grimby, G. et al.: Spirometric studies in normal subjects, III Static lung volumes and maximum voluntary ventilation in adults with a note on physiological fitness. *Acta Med. Scandinav.* 173: 199, 1963.
- 11) Hines, L.E.: Fibrosis of the lung following roentgen-ray treatments for tumor. *J. Amer. Med. Ass.* 79: 720, 1922.
- 12) Hyde, R.H. et al.: Influence of carbon dioxide on pulmonary vasculature. *J. Appl. Physiol.* 19: 734, 1964.
- 13) 石川七郎: 肺癌と肺結核 日本結核全書
- 14) Jouasset-Strieder, D. et al.: Pulmonary diffusing capacity and capillary blood volume in normal and anemic dog. *J. Appl. Physiol.* 20: 113, 1965.
- 15) 金上晴夫: 一酸化炭素拡散力の測定とその意義について. *最新医学*, 15: 2834, 1960.
- 16) 金上晴夫他: 一酸化炭素による膜拡散能力 (D<sub>M</sub>) 及び毛細管血量 (V<sub>c</sub>) 測定の意義について. *呼吸と循環*, 10: 637, 1962.
- 17) 金上晴夫他: 放射線肺線維症の臨床像. *日胸*, 21: 683, 1962.
- 18) 金上晴夫他: 肺癌に於ける一酸化炭素拡散能力の測定とその臨床的意義. *癌の臨床*, 9: 208, 1963.
- 19) 金上晴夫, 佐藤邦男: 結核の研究. 23, 24: 43, 1965~66 より引用。
- 20) Krogh, M.: Diffusion of gases through the lungs of the man. *J. Physiol.* 49: 271, 1915.
- 21) Larmi, T.K.: The pulmonary diffusing capacity in bronchial carcinoma. *Ann. Chir. Gynaec. Fenn.* 48: 341, 1959.
- 22) Leach, J.E.: Abnormal pulmonary physiology as a result of chronic irradiation. Pleuropneumonitis—a preliminary report. *Amer. J. Roentgenol.* 50: 772, 1943.
- 23) Lewis, B.M. et al.: The measurement of pulmonary blood volume and pulmonary membrane diffusing capacity in normal subjects. *J. Clin. Invest.* 37: 106, 1958.
- 24) McIntosh, H.C. and S. Spitz: A study of radiation pneumonitis. *Amer. J. Roentgenol.* 41: 605, 1939.
- 25) 宮本忍他: 肺癌における肺胞拡散障害. *胸部外科*. 14: 669, 1963.
- 26) Norris, A.H. et al.: Pulmonary function studies. A age difference in lung volumes and bellows functions. *J. Gerontol.* 11: 379, 1956.
- 27) Rodman, T. et al.: Radiation reaction in the lung. Report of a fatal case in a patient with carcinoma of the lung with studies of pulmonary function before and during prednisone therapy. *New Engl. J. Med.* 262: 431, 1960.
- 28) Roughton, F.J.W. et al.: Relative importance of diffusion and chemical reaction rate of exchange of gases in the human lung with special reference to true diffusing capacity of pulmonary membrane and volume of blood in the lung capillaries. *J. Appl. Physiol.* 11: 290, 1957.
- 29) 佐藤邦男: 健康人及び各種心肺疾患における一酸化炭素拡散能力の研究. *結核の研究*, 23, 24: 43, 1965~66.
- 30) 瀬在幸安他: 心肺疾患における肺胞拡散能. *肺と心*, 10: 108, 1963.
- 31) Stone, D.J. et al.: Fatal pulmonary insufficiency due to irradiation effect upon the lung. *Am. J. Med.* 21: 211, 1956.



- 32) 杉山浩太郎他：老人の肺機能. 日胸, 23: 21, 1964.
- 33) Sweany, S.K. et al.: The effects of chest irradiation on pulmonary function, J. Clin. Invest. 38: 587, 1959.
- 34) Teates, D.T.C.: Effects of unilateral thoracic irradiation on lung function. J. Appl. Physiol. 20: 628, 1965.
- 35) 内海邦輔：<sup>60</sup>Co 照射療法に於ける肺傷害に関する病理組織学的研究. 日病会誌, 44: 550, 1955.
- 36) 内海邦輔他：放射線治療患者に見られる放射線障害. 総合医学, 15: 734, 1958.
- 37) 内海邦輔：放射線療法 of 癌組織および正常組織への影響. 最新医学, 14: 541, 1959.
- 38) Warren, S. and O. Gates: Radiation pneumonitis. Experimental and pathologic observations. Arch. Path. 31: 440, 1940.
- 39) Warren, S. and J. Spenser: Radiation reaction in the lung. Am. J. Roentgenol. Radium Therapy Nucl. Med. 43: 682, 1940.
- 40) 亘理勉：放射線線維症について. 医学のあゆみ, 32: 423, 1960.
- 41) 山田教和：肺癌の肺胞拡散障害に関する機能的並びに形態学的研究. 日胸外誌, 9: 747, 1961.
- 42) 横山哲朗：人間ドックからみた肺機能検査. 診断と治療, 47: 873, 1959.
- 43) 横山哲朗：ガス交換. 呼吸と循環, 14: 205, 1966.
- 44) Young, R. C. et al.: Pulmonary capillary blood volume in dog: effects of 5-hydroxytryptamine. 18: 264, 1963.