

氏名・(本籍)	前 田 静 一 (北海道)
学位の種類	博 士 (歯学)
学位記番号	甲 第13号
学位授与の日付	平成 4 年 3 月19日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当 (課程博士)
学位論文題目	実験的BLM肺線維症に関する放射線学的研究
論文審査委員	主 査 教 授 金 子 昌 幸
	副 査 教 授 賀 来 亨
	副 査 教 授 村 瀬 博 文
	副 査 教 授 安河内 太 郎

論文内容の要旨

I 目 的

BLM肺線維症の臨床的研究や実験的研究はこれまでも多数行われてきた。それらの研究で得られた結果は、動物の種差、BLMの投与方法、動物の飼育条件等により微妙な相違を示し、その本態に関しては未だに不明な点が多い。それらの研究の多くは組織学的検索や生化学検索あるいはX線学的検索によってなされたものであり、核医学的検索を行ったとの報告は少ない。小型実験動物の肺を明瞭に観察できる撮像装置が存在しなかったことが最大の理由としてあげられる。

そこで今回著者は当教室で改良を加えた小動物用ピンホールコリメータを用い、実験的BLM肺線維症の検索に核医学的検索が有用であることを確認するとともに、本症の進行過程を経時的に観察することを目的とし以下の実験を行った。

II 実験材料および方法

実験動物としては、体重 200 g 前後のウイスター系雄性ラットを使用した。実験に先立ちラットを一定条件の飼育室で 1 週間の予備飼育を行った。実験開始後の飼育条件も、予

備実験と同様にクリーン下で一定とし、オリエンタル社製固形飼料と水道水を自由に摂取させた。観察はBLM投与開始後1週、2週、4週、6週、8週、10週とした。BLMの投与方法はラットの腹腔内に、1kgあたり、15mgの割合で週3回投与を行い各観察日まで投与した。最終観察日は10週で総投与量1kgあたり450mgである。

核医学的検索は肺血流シンチグラフィで行うこととした。用いた放射性医薬品は ^{99m}Tc 標識大凝集アルブミン（以下 ^{99m}Tc -MAAと略す）であり、74MBqをラット尾静脈より投与し、平衡状態となった段階で撮像を行った。撮像はLFOV型ガンマカメラと直径1.5mmの小動物ピンホールコリメータを用いて行った。撮像条件は300kC、露出150とし仰臥位で撮像することとした。

また核医学的検索の裏付けとして各種染色による組織学的検索およびマイクロアンジオグラフィによる検索を行った。マイクロアンジオグラフィ用の試料は、摘出した組織をセロイジン包埋した後に通法に従って作成した。撮影は綜研社製軟X線装置（Sofron BST-1505CX）にて、焦点被写体間距離15.0cm、管電圧10.0kVP、管電流4.5mA、照射時間600secの条件で行った。

Ⅲ 結 果

対照群の肺血流シンチグラム像では ^{99m}Tc -MAAの取り込みは左右の肺に均一でありその分布状態も均等であった。BLM投与群において、開始直後では対照群とほぼ同様に左右ともに取り込みと均等の分布を示すが、辺縁がやや不規則であった。投与開始後6週目から、 ^{99m}Tc -MAAの取り込みは不均一の分布を示し、集積の局所的稀薄化や欠損が認められた。投与開始後6週目からは著しい斑紋状の所見を呈し、以後経時的に顕著となった。投与開始後10週目では左右両肺の外側縁および内側縁がともに不明瞭かつ凹凸不整となった。組織学的検索では、投与開始後1週目で胸膜下に泡沫状の脂肪顆粒細胞の出現、血管周囲の炎症細胞浸潤、肺胞内に滲出物が認められ、経時的に肥満細胞が胸膜下および胸膜下の血管周囲性に目立つようになり、6週目より臓側胸膜の膠原線維の増生が目立ちはじめ、BLMの投与量が増加するにつれて、肺胞中隔の肥厚、線維化が認められ、肺胞壁の線維化もさらに広い範囲におよんでいる。

マイクロアンジオグラフィでも投与群においては、毛細血管網の消失が経過とともに強くなり、造影剤の分布密度の低下が認められた。血管の蛇行、狭窄、拡張などの血管系の変化を認めた。

Ⅳ 考 察

ラットなどの小動物による実験的BLM肺線維症の研究に肺血流シンチグラフィを用いた報告はほとんどないといえる。そこで著者は当教室で改良した小動物用のピンホールコリメータを使用し、ラットに惹起した実験的BLM肺線維症の進行過程を経時的に観察して前述の結果を得た。

肺血流シンチグラフィは簡単な操作で同一固体を生存状態のまま非侵襲的かつ経時的に観察することが可能であることが確認された。また得られた画像は十分に明瞭であり、実験的研究にさらに広い応用が期待されるものと考えられた。しかし、より微細な解剖学的構造の把握には多くの改良が必要と考えられた。

本実験で得た肺血流シンチグラム所見と組織学的所見との関係では線維化に伴って、 ^{99m}Tc -MAAの取り込みが不均一となることから、病変の進行にほぼ一致した肺血流の乱れが示唆された。

論文審査の結果の要旨

実験的BLM肺線維症についてはこれまでも多くの報告が認められるが、それらのほとんどが組織学的検索や生化学的検索などによってなされたものである。これまでのところ、肺血流シンチグラフィが実験的BLM肺線維症の研究に用いられたとの報告は認められない。

本論文は、実験的BLM肺線維症の検索に肺血流シンチグラフィが有用であることを確認するとともに、本症の進行過程を経時的に観察することを目的としたものである。

BLMの投与は1 kgあたり1.5 mgの割合で週3回投与し、最終観察日は10週で総投与量が1 kgあたり450 mgであった。

得られた結果は、投与開始後4週目から ^{99m}Tc -MAAの局所的不均一な取り込みが認められたため、6週目からは著しい斑紋状所見を呈した。投与開始後10週目では左右両肺の外側縁および内側縁が不明瞭な凸凹を示す異常所見を明瞭に描き出していることが確認された。これらの所見は組織学的所見やマイクロアンジオグラム所見と時期的にほぼ一致するものであり、実験的BLM肺線維症の検索に、肺血流シンチグラフィが有用であることが確認された。

以上のことにより、本論文は歯学に寄与するところが大きく、博士（歯学）の学位を授与するに値するものと認定する。