



呼吸器画像を4次元的に理解する 第9回 間質性肺炎

北岡 裕子

株式会社 JSOL エンジニアリングビジネス事業部 学術顧問

1. はじめに：間質性肺炎の間質とは？

肺炎は肺胞性肺炎と間質性肺炎に大別されている。肺胞腔内に炎症性滲出物が出現する病態が肺胞性肺炎で、肺の間質に炎症がおこる病態が間質性肺炎とされている。ここで、間質とは肺胞壁を指している。そうすると、肺の実質は肺胞腔、つまり空気ということになるが、それでよいだろうか。空気を肺の構成要素とする考えは、流体力学を専門とする人間にとっては嬉しいかぎりだが、医学的にはやはり非常識である。血液が血管の構成要素でないことと同じである。実質 parenchyma とは「臓器の本来の機能を営む部分」であり、間質 interstitium は「実質以外の部分」である。したがって、肺の実質は肺胞壁で、間質は気管支血管周囲や小葉間隔壁の結合織、というのが医学的な常識である。

日本呼吸器学会の「特発性間質性肺炎の診断・治療ガイドライン」¹⁾によると、「肺の間質は、肺胞腔を支える肺胞壁の間質を狭義の間質、その他の気管支血管周囲、小葉間隔壁および胸膜下などの間質を広義の間質と呼ぶ」とされている。「肺胞壁の間質」とは、具体的には肺胞上皮と肺胞上皮の間に存在する毛細血管や結合織であろう。どうやら、肺実質は肺胞腔と肺胞上皮という解釈である。しかし、この解釈には無理がある。筆者だけでなく少なからぬ人々が肺に落ちない思いをしている。光学顕微鏡の解像度では、肺胞上皮の基底膜を認識できない

ので、上皮の病変と上皮下の病変を識別できない。そもそも、ガス交換という肺の機能には肺胞上皮と毛細血管の双方が不可欠である。また、狭義の○は広義の○○に包含される関係にあるはずであるが、上記の定義ではそうはなっていない。狭義と広義ではなく「間質性肺炎の場合」と「それ以外の場合」という意味であろう。つまり、間質性肺炎とは「肺胞壁肺炎」ということである。しかし、それでは肺胞性肺炎との違いが不明瞭になる。結局のところ、肺胞性肺炎は「肺胞腔内に浸出物が貯留するが、肺胞壁は変化しない肺炎」で、間質性肺炎は「肺胞壁が変化する肺炎」ということである。肺胞壁の変化をどのようにとらえるかについてのコンセンサスがないうことが、肺炎の分類を混乱させている原因と考えられる。日本だけでなく欧米でも同様の混乱がある。

筆者は第4回講座で、呼吸器の専門家であっても肺胞構造に関する認識は不十分であることを述べた。正常構造の認識が不十分であれば、病的構造の理解はほぼ不可能である。「間質性肺炎」にまつわる混乱は肺胞構造に関する認識不足に原因があると、筆者は考えている。本稿では、間質性肺炎の形態を肺胞の4D構造に基づいて議論する。なお、議論を明確にするため、瀰漫性肺胞傷害 (diffuse alveolar damage, DAD) の病理像を呈する間質性肺炎を対象を絞ることとする。

連絡先：〒104-0053 東京都中央区晴海 2-5-24
株式会社 JSOL エンジニアリングビジネス事業部 学術顧問 北岡 裕子
TEL：03-5859-6020 (代)

2. 間質性肺炎における肺胞構造の変容

肺胞性肺炎は肺胞腔内に炎症性滲出物が出現するが、炎症が治まり滲出物が吸収されると、肺胞構造は元の状態に戻る。しかし、間質性肺炎の場合は、多かれ少なかれ肺胞構造が変容する。図1は、正常の肺胞構造が間質性肺炎を経て肺線維症に至る過程の模式図としてインターネット上で多く見いだされたものである²⁾。初期の間質性肺炎では、肺胞壁の位置は変化せず、壁厚が増加している。肺線維症になると、肺胞腔が癒合して大きな気腔を形成している。我々は、実際には、肺胞壁の変化を追跡して観察することは不可能である。現在のCT画像の解像度では、生体内にある個別の肺胞壁を同定できないからである。したがって、この図は、異なる個体（もしくは同一個体の異なる部位）から得られた組織標本を継ぎ合わせて推論したものである。肺胞壁が肥厚するという推論は、はたして正しいであろうか。

間質性肺炎の特徴的な臨床所見は肺の容積減少である。肺胞性肺炎では肺胞腔内に滲出物が貯留するので、含気量は低下しても肺の容積は減少しない。胸部CTで、肺胞性肺炎の領域の境界が健常部に向かって凸の曲線になるのは、空気よりも滲出液の方が重いからである。一方、間質性肺

炎の場合は、境界が健常部に向かって凹の曲線になる。これは病変部の容積が減少しているからである。それでは、肺の容積減少はどのようにしておこるのだろうか。急性肺損傷の病態生理には、肺胞虚脱がそのメカニズムとして挙げられており³⁾、1回換気量をできるだけ小さくして肺胞虚脱を防ぐ人工呼吸法が、現時点では唯一効果の認められる治療法である³⁾。ところが、急性肺損傷の病理学的変化であるDADの組織所見には肺胞虚脱という語はない。前出のガイドラインによると、DADは「組織学的には発症からの時間経過で、滲出期、器質化期に分けられ最終的には蜂巢肺形成もみられる。滲出期では、間質の浮腫、肺胞上皮の変性、硝子膜の形成が主体をなし、肺胞道に硝子膜が形成されることが多い。器質化期では、肺胞壁など間質には線維芽細胞の増生があり、硝子膜に対する器質化もみられる。さらに時間の経過したものでは、小型で揃った蜂巢肺形成もみられる。」とある¹⁾。この文章には、肺の容積減少についても説明がない。いったい、どういうことだろうか。肺胞虚脱とは、病理学的実体の伴わないまぼろしなのか？それとも病理医が見落としてきたのか？

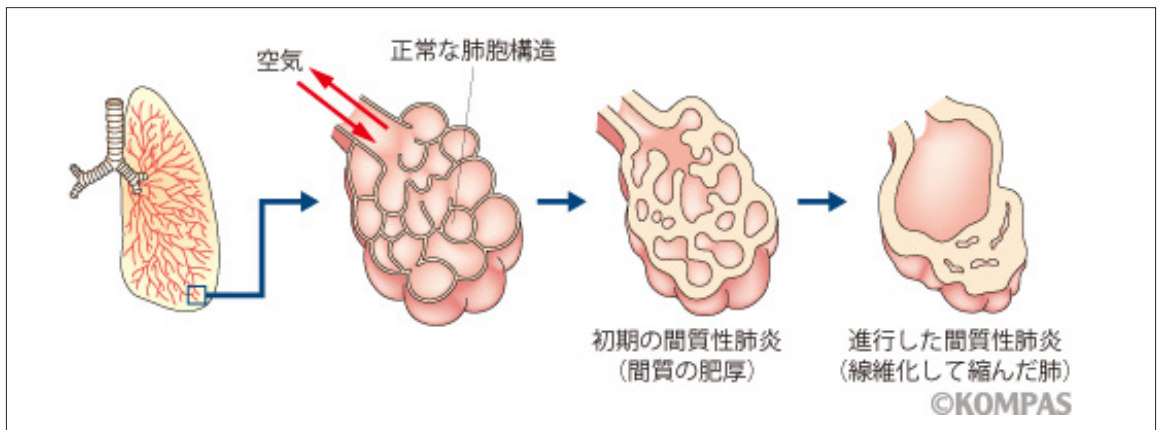


図1. 間質性肺炎の構造変化の模式図 (文献2より)

3. 肺胞虚脱の正体

第5回講座で、Hoggらの1986年の実験⁴⁾の画像を紹介した。摘出肺の胸膜面に分銅を置いて肺を圧迫し、そのまま迅速凍結した標本写真である(第5回講座図8)。胸膜直下の肺実質は挫滅しているが、少し奥では肺胞管が開存していることが論文著者によって指摘されている。開存肺胞管を取り囲む層状の構造物が虚脱した肺胞壁の折り重なりである。第5回講座で、低肺気量位で肺胞口が閉じると、肺実質は飛躍的な構造安定性を獲得すると述べた。液体状のゾルが固体状のゲルに変化する「ゾルゲル転移」と同じような現象である。そのため、怒責によって胸腔内圧が増加しても肺実質は挫滅を免れる。ただし、肺サーファクタントの存在下で、という条件付きである。肺サーファクタントのない状態では、肺胞は壁を覆う液膜の表面張力によって虚脱する。ここで重要なことは、肺胞が虚脱しても肺胞管は虚脱しないことである。肺胞口が閉鎖しても肺胞管は気道と通じているからである。肺胞管の含気が保たれているため、X線画像で「すりガラス状」になる。肺胞管も虚脱した状態は、無気肺である。肺胞虚脱を無気肺と同義とみなす人々がいるようであるが、両者は病態が異なるので、厳密に区別すべきである。

新生児呼吸速迫症候群は肺サーファクタントの産生不足によって起こる呼吸不全である。成人では、何らかの原因でサーファクタント機能が阻害された状態に陥ると、呼吸終末に肺胞が虚脱する。肺胞

の虚脱・再開放が繰り返されるうちに、肺胞壁が機械的に損傷されて炎症が惹起される。サーファクタント機能阻害の要因によって、時間経過や副病変が異なり、様々な病態を呈すると考えられる。成人のARDSに対するサーファクタント補充療法は無効とされている³⁾。筆者は、成人では標的部位へのデリバリーが困難であること、サーファクタント機能が阻害される原因の治療が並行して行なわれないことが、その理由と考える。

4. 肺胞虚脱シミュレーション

肺の組織標本は通常、気道からホルマリンを圧入して切除肺を充分ふくらませてから固定されるので、全肺気量位に近い状態の組織像を我々は見慣れている。全肺気量位から肺胞虚脱まで、肺実質の断面像が変化していく様子を、Kitaokaらの肺実質の4Dモデルでシミュレートしたものが、図2である⁵⁾。青い*印で示した部は虚脱した肺胞壁に囲まれた肺胞管腔である。そして、この肺胞管の全肺気量位における断面は、青丸で示した部である。シミュレーションであれば、容積の変化を容易に認識できるが、実際の肺組織標本ではそれは不可能である。青印の部分のサイズを、見慣れた全肺気量位の組織標本に対応させると、1個の肺胞のサイズに相当する。そのため、虚脱肺胞に囲まれた肺胞管が、肥厚した壁を持つ1個の肺胞と誤認されてもやむを得ない。

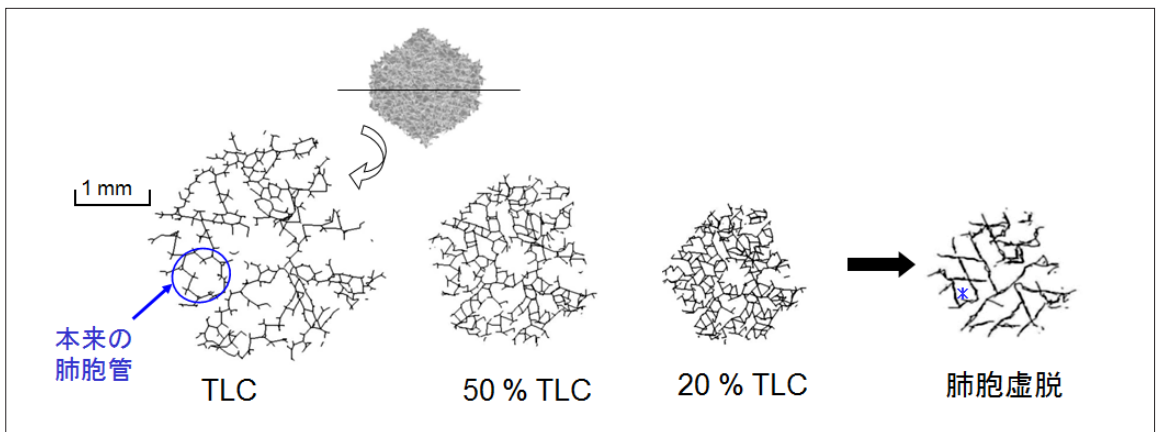


図2. 肺実質4Dモデルによる肺胞虚脱シミュレーション

コンピュータモデルの断面像ではリアリティが感じられないかもしれない。折り紙で肺胞管を作成し、肺胞を虚脱してみると納得できるはずである(図3)。肺胞の部分がつぶれると分厚い壁のようになる。

5. 文献の実験的DAD画像の検討

図4は、DADのpathologic-radiologic correlationを調べるために行なわれた動物実験⁶⁾の画像である(文献6より転載、図4Aの赤矢印は筆者による加筆)。図4Aはブタに純酸素を72時間投与して作成した実験的DADの肺標本のCT画像である。病変部がすりガラス状になり、モザイクパターンを呈している。図4Bは組織標本(HE染色)のルーペ像(×5)である。中央を縦走する小葉間隔壁の左側がすりガラス部、右側が健常部に対応する。図4Cはすりガラス部の中拡大像(×100)である。論文著者によると、すりガラス部では、肺胞壁の肥厚、肺胞口腔内のフィブリンの析出、硝子膜の出現(図4Cの矢印)、といったDADの滲出期の特徴が認められ、このような変化がCT画像のすりガラス様の変化に対応する、としている。

論文著者は指摘していないが、すりガラス状の小葉の胸膜面は健常部よりも凹んでいる(図4Aの赤矢印の部)。また、健常部とすりガラス部の境界はすりガラス部に向かって凸になっている。すでにこの時期に病変部は容積減少をきたしていることがわかる。また、図4Bの健常部とすりガラス部を比較すると、健常部には血管、細気管支の断面がそれぞれ1本ずつしかないが、すりガラス部には多数認められる。これは、本来はもっと大きな領域の容積

が減少したため、領域内の構造が集束した結果である。さらに、図4Cでは、通常認められるはずの2次隔壁がほとんど認められない。2次隔壁とは肺胞管腔内に向かって突き出る肺胞壁である。2次隔壁が認められないのは、2次隔壁が1次隔壁に折り重なってしまったためである。つまり、肺胞虚脱がすでにこの時点で起こっていることを意味している。CT画像におけるCT値の上昇は、論文著者が指摘した肺胞壁の肥厚やフィブリンの析出で説明できる。しかし、容積の減少はこれらの変化では決して説明できない。肺胞虚脱によって肺胞腔の容積が0になったことが、すりガラス部の容積減少の原因である。

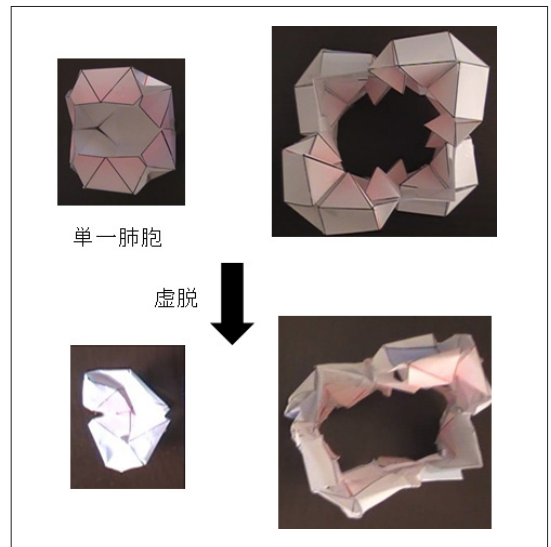


図3. 折り紙肺胞管による肺胞虚脱シミュレーション

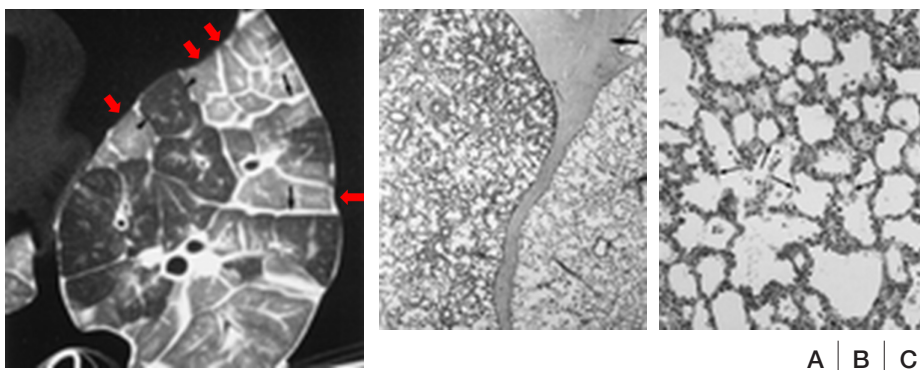


図4. 実験DADのCT画像(A)と組織像(B:5倍、C:100倍)
(文献6より転載、図4Aの赤矢印は筆者による加筆)。

6. おわりに

新生児呼吸速迫症候群 (RDS) の原因が肺サーファクタント欠乏による肺胞虚脱であることが明らかになったのは1959年であった⁷⁾。にもかかわらず、急性間質性肺炎、ALI/ARDS、DAD、といった

RDSに類似の病態において、肺胞虚脱の画像所見が見落とされてきた。筆者は文献5において、肺胞虚脱のシミュレーション画像を提示したが、国内外の研究者から黙殺されてきた。失われた半世紀を取り戻すのに、我々はあと何年を費やすのだろうか。

参考文献

1. 日本呼吸器学会びまん性肺疾患診断・治療ガイドライン作成委員会. 特発性間質性肺炎の診断・治療ガイドライン. 日呼吸会誌, 43 (3) : 179-207, 2005.
2. 慶応大学病院医療・健康情報サイト (<http://kompas.hosp.keio.ac.jp/contents/000261.html>)
3. 日本呼吸器学会 ARDS ガイドライン作成委員会. ALI/ARDS 診療のためのガイドライン. 秀潤社、東京、2005.
4. Robertson CH, Hall DL, Hogg JC. A description of lung distortion due to localized pleural stress. J Appl Physiol 34: 344-350, 1986.
5. Kitaoka H, Nieman GF, Fujino Y, Carney D, DiRocco J, Kawase I. A 4-dimensional model of the alveolar structure. J Physiol. Sci. 57: 175-185, 2007.
6. Ichikado K, Suga M, Gushima Y, Johkoh T, Iyonaga K, Yokoyama, T. et al. Hyperoxia-induced Diffuse alveolar damage in pigs. Radiology. 216:531-538, 2000.
7. Avery EM, Mead J. Surface properties in relation to atelectasis and hyaline membrane disease. Am.J. Dis. Child. 97, 517-523. 1959.

ダウンロードされた論文は私的利用のみが許諾されています。公衆への再配布については下記をご覧ください。

複写をご希望の方へ

断層映像研究会は、本誌掲載著作物の複写に関する権利を一般社団法人学術著作権協会に委託しております。

本誌に掲載された著作物の複写をご希望の方は、(社)学術著作権協会より許諾を受けて下さい。但し、企業等法人による社内利用目的の複写については、当該企業等法人が社団法人日本複写権センター（(社)学術著作権協会が社内利用目的複写に関する権利を再委託している団体）と包括複写許諾契約を締結している場合にあっては、その必要はございません（社外頒布目的の複写については、許諾が必要です）。

権利委託先 一般社団法人学術著作権協会

〒107-0052 東京都港区赤坂 9-6-41 乃木坂ビル 3F FAX：03-3475-5619 E-mail：info@jaacc.jp

複写以外の許諾（著作物の引用、転載、翻訳等）に関しては、(社)学術著作権協会に委託致しておりません。

直接、断層映像研究会へお問い合わせください

Reprographic Reproduction outside Japan

One of the following procedures is required to copy this work.

1. If you apply for license for copying in a country or region in which JAACC has concluded a bilateral agreement with an RRO (Reproduction Rights Organisation), please apply for the license to the RRO.

Please visit the following URL for the countries and regions in which JAACC has concluded bilateral agreements.

<http://www.jaacc.org/>

2. If you apply for license for copying in a country or region in which JAACC has no bilateral agreement, please apply for the license to JAACC.

For the license for citation, reprint, and/or translation, etc., please contact the right holder directly.

JAACC (Japan Academic Association for Copyright Clearance) is an official member RRO of the IFRRO (International Federation of Reproduction Rights Organisations).

Japan Academic Association for Copyright Clearance (JAACC)

Address 9-6-41 Akasaka, Minato-ku, Tokyo 107-0052 Japan

E-mail info@jaacc.jp Fax: +81-33475-5619