

Title	Thorotrast の研究(第7報) Thorotrast に依る 発癌 について
Author(s)	大河原, 重之
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1966, 25(10), p. 1231- 1237
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/14825
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

Thorotrast の研究 (第7報)

Thorotrast に依る発癌について

長崎大学医学部原爆後障害医療研究施設
放射線生物物理学部門 (主任: 岡島俊三教授)

大河原重之

(昭和40年7月5日受付)

Studies on Thorotrast
Report 7: Thorotrast and Carcinogenesis

Shigeyuki Okawara

Department of Radiation Biophysics, Atomic Disease Institute,
Nagasaki University, School of Medicine, Nagasaki
(Director: Prof. S. Okajima)

By using reports on this subject as reference the literature which has been reported, the relation between thorotrast and carcinogenesis is discussed.

1) The malignant tumors induced by thorotrast are observed most in the livers (liver cancers: 56, liver sarcomas: 20 and other malignant tumors :62). It is worth notice that frequency of the liver sarcomas is significantly high.

2) In sexual ratio, the significant difference is not found in the malignant tumors except the liver sarcoma. In the case of the liver sarcoma, the ratio of male to female is 12:4.

3) The average latent period of the total malignant tumors induced by thorotrast is 19.4 years. It is 21.3 years in the case of the liver carcinoma, 18.7 years in the liver sarcoma and 18.1 years in the other malignant tumors. It is observed that the latent period does not become shorter with the increase in the dose of thorotrast used.

4) No malignant tumor of the liver is observed in the patients injected with less than 20 cc of thorotrast. It is observed that the frequency of the malignant tumors of the livers has a tendency to increase as the dose of injection is increased.

I. 緒言

体内沈着放射性物質に依る発癌報告は ^{226}Ra , ^{131}I 等に依るもの他に thorotrast に依る発癌例もかなりある。又, ^{90}Sr , ^{239}Pu . その他の多くの放射性物質に依る発癌の危険性も論ぜられている¹⁾。これらの報告のうち thorotrast による症例が最も多い。それ故に thorotrast と発癌について考察する事は他の放射性物質に依る障害の研究の

助けとなるであろう。

前報にて thorotrast に依る障害についてその大略を述べた。今回は前報の症例を用いて thorotrast と発癌について分析を試みたので、その結果について報告したい。

更に、thorotrast が使用されていた時期より現在迄にいろいろな follow-up study が報告されているので、これらの結果を用いてその悪性腫瘍発

生頻度の変化を経時的に調べてみた。

II. thorotrast と発癌

我が国に於ける thorotrast による発癌報告は肝内性胆管癌、肝細胞癌とであるが、更に外国の報告を調べると、その発癌部位はいろいろとなりその報告頻度の臓器別分類をすると Table 1 のようになった。

Table 1. Classification of malignant tumours induced by thorotrast

Organ	Numbers of reports
Blood disease Aplastic anemia Leucaemia	16 11
Liver tumour Carcinoma Sarcoma	56 20
Carcinoma or sarcoma at site of injection	5
Tumour of kidney	16
Tumour of max. sinus	9
Tumour of lung	7
Tumour of eyelid	1
Tumour of mamma	3
Tumour of larynx	1
Tumour of stomach	2
Tumour of seminal vesicle	1
Tumour of other organs	6

肝臓癌 (56例) が最も多く、しかも、血管内皮腫 (20例) が他の悪性腫瘍に比較して異常に高率に認められた事は注目すべき事であろう。

更に注目される事は血管注入の際、洩出し皮下に沈着した thorotrast により注入部に癌又は肉腫の発生 (5例) を認める事である。

血管内に注入された thorotrast により肺臓癌の発生 (7例)、白血病を含む血液疾患の発生 (27例) などは thorotrast の沈着、及び娘核種の排泄などの関係が認められるにもかかわらず、腸、腎臓などの悪性腫瘍の発生では明らかに認められなかつた。しかしながら、腎盂撮影、乳房撮影などの実質臓器内に直接注入された thorotrast により腎癌、乳癌等の発生をみているが、肺臓癌の発生とやや異なる。

このように thorotrast により発生する悪性腫瘍はいろいろな臓器に認められるが、今、肝臓癌、肝臓以外の臓器の癌及び白血病とに大別して調べる。

1. 潜伏期

潜伏期の明らかな症例は肝癌 41 例、肝肉腫 17 例、それ以外の悪性腫瘍 45 例で、これらの平均潜伏期は肝癌 21.3 年、肝肉腫 18.7 年、その他 18.1 年で、全体を平均すると 19.4 年となつた。Table 2 しかしながら、潜伏期の最も短いものをみると、肝癌の年、肝肉腫 12 年、その他の悪性腫瘍 11 年であつた。潜伏期と悪性腫瘍報告数との関係を調べると、Fig. 1 のようになり、潜伏期 20 年内外が最も多く、27~28 年以上の症例は比較的少ない。この点は今後の研究の必要を認める。

次に注入時年齢と潜伏期との関係を調べると、Fig. 2 (a,b) のようになり、特に、肝癌では Fig.

Table 2. Average latent years of malignant tumours

Diseases	Number of cases	Average latent years
Liver carcinoma	41	21.3
Liver sarcoma	17	18.7
Carcinoma except the liver	45	18.1
Total	103	19.4

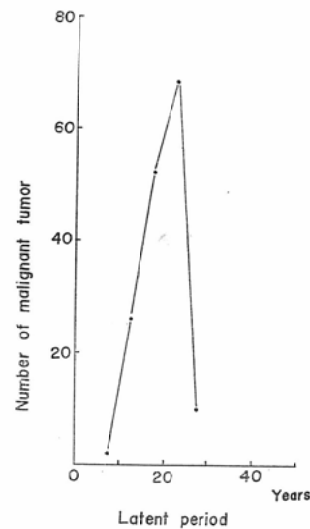


Fig. 1. Relation of numbers of malignant tumours to latent years

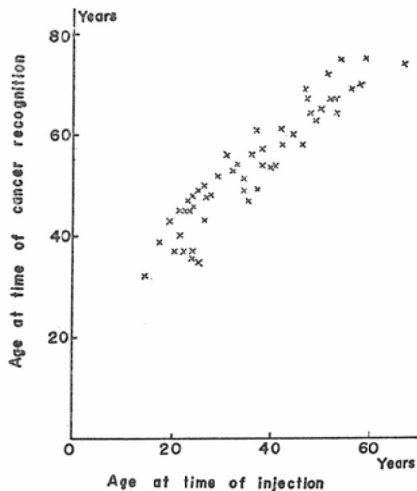


Fig. 2-a. Relation of the age at time of injection to the age of recognition of the total malignant tumour

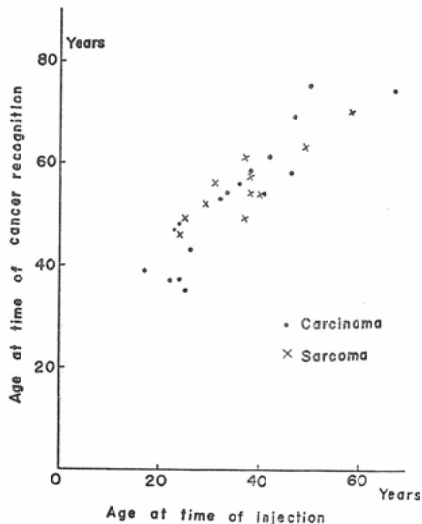


Fig. 3-a. Relation of the age at time of injection to the age of recognition of the liver malignant tumour

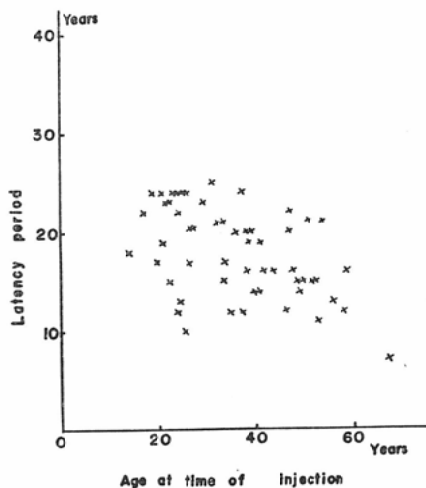


Fig. 2-b. Relation of the age at time of injection to the latent period



Fig. 3-b. Relation of the age at time of injection to the latent year of the liver malignant tumour

3 (a,b), その他の悪性腫瘍では Fig. 4 (a,b) となり, 注入時年齢が高くなるに従つて潜伏期がやや減少する傾向を認めるが, 臓器別による差異は認められなかつた。

2. 注入量

本報で調べられた範囲内では注入量を発癌頻度との関係は Fig. 5 となつた。ここで黒棒は肝臓内に発生した悪性腫瘍, 又, 白棒は肝臓以外の臓器

に発生した悪性腫瘍を表わす。

肝臓内腫瘍では最低使用量は18ccであり, 70~80ccの使用量の場合に最も頻度が高く, 注入量と発癌との間に関係があると考えられ最低約20ccの注入が必要であり, しかも, 注入量が増加すると頻度が高くなると考えられる。

一方, 肝臓以外の臓器内に発生した悪性腫瘍頻度は使用量10cc内外で最も高く, 注入量との間に特別な関係は見い出せ得なかつた。これは腎臓,

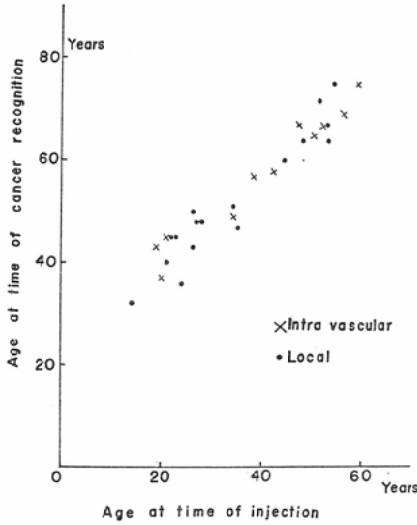


Fig. 4-a. Relation of the age at time of injection to the age of recognition of the malignant tumour except liver

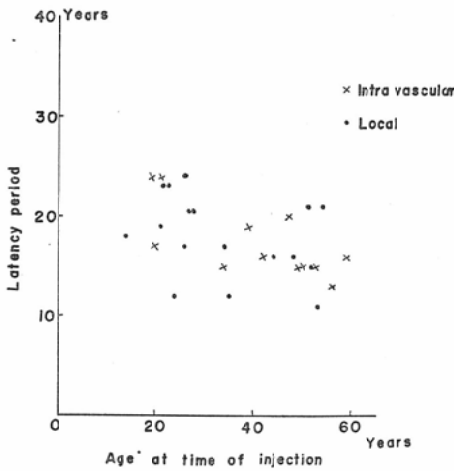


Fig. 4-b. Relation of the age at time of injection to the latent year of the malignant tumour except liver

或いは上顎洞などの場合は注入量の多くが短期間に体外に排泄され、沈着する量が比較的均等となるためと考えられ、又、注入部位の発癌では洩出沈着が問題であり注入量とは特に関係ないと考えられる。

注入量と潜伏期との関係は Fig. 6, 7 となり、比較的注入量の多い症例にも潜伏期の長い報告が

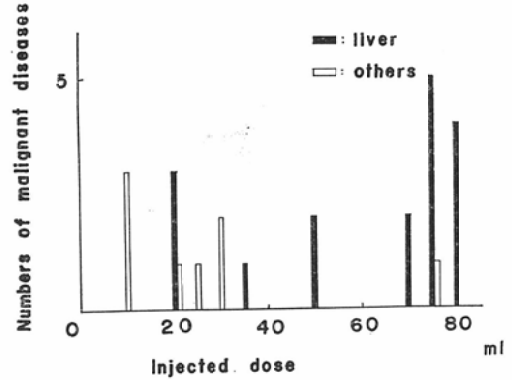


Fig. 5. Relation of the frequency of malignant tumours to the injected dose

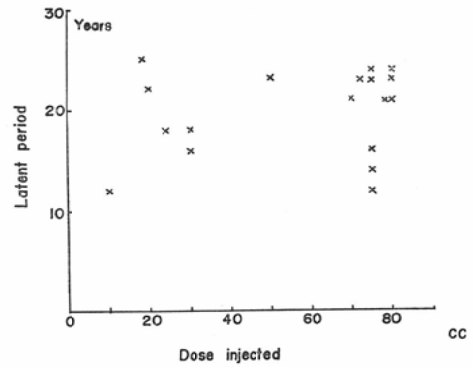


Fig. 6. Relation of the latent period of the liver malignant tumour to the injected dose

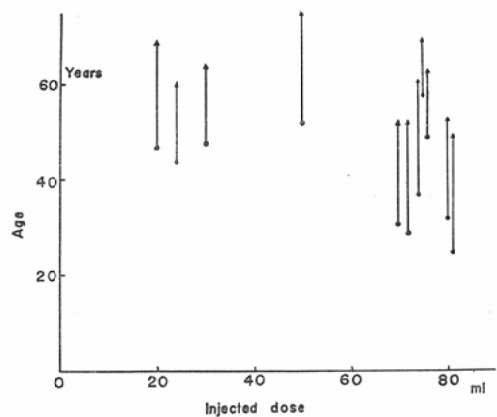


Fig. 7. Relation of the age at time of recognition of the liver malignant tumour to the injected dose and the latent period. The length of line shows the latent period.

Table 3. Review of literature of follow-up studies

Reporter	Reported year	Nr. of patients	Average duration of burden (years)	Results	Other contents	Reference
Rigler et al	1935	175	3.5		100 : death 43 : living 32 : unknown	2
Yater	1938	286	10		189 : death 30 : living 67 : unknown	3
Thomas et al	1951	4235		Malignant liver tumor 2 Leucemia 1		4
Looney et al	1956	35	15	Liver sarcoma 1 Induration 4	14 : death 21 : living	5
Fruhling et al	1956	21	10	Liver sarcoma 1 Hepatoma 1 Maxillary sinus cancer 1	12 : death 9 : living	6
Tokuhiro, H.	1959	107	20	—	47 : unknown	7
Faber	1960	836	20	Liver cancer 3 Leucemia 4 Liver cirrhosis 1 Granuloma 1	353 : death 438 : living	8
Lingell et al	1962	908		Liver cancer 3 Other malignant tumor 2 Leucemia 2 Anemia 2 Granuloma 12	160 : death 271 : living 467 : unknown	9

あり、潜伏期と注入量との間には特別な関係は見出し得なかつた。Fig. 7 で棒線の長さは潜伏期の大きさを表わす。

3. 性別

性別比は49:43で、やや男子に多い。これを臓器別にみると、肝癌では男:女は12:13、その他の臓器では男:女は25:27となり、特に差異は認められなかつた。

一方、肝肉腫では男:女12:4となり、男子に多く、 α 5%以下で有意の差が認められた。

日本に於ける thorotrast の使用は旧軍隊に特に多く、従つて男子に片寄つているため、その結果は使用しなかつた。

4. follow-up study

thorotrast 患者の follow-up の研究結果は Table 3 のようになった。この表からわかるように注入後平均経過時間が短い群は特別な影響は認められ得ない。平均経過時間が長くなるに従つて、その障害度も大きくなる傾向がある。すなわち、1935

年、Rigler²⁾ は注入後平均 3.5年経過後では、何ら異常を認めなかつたと報告している。又、1962年、Lingell⁹⁾ の調査では、注入患者 908名中 467名の調査不能群を除いた 441名中5名の悪性腫瘍、2名の白血病、及び12名の肉芽腫の発生を認めたと報告している。我が国では、1959年徳弘が60名について調査した結果、特別な異常はなかつたと報告している。

しかしながら、注入後の経過年数が増加すると共に thorotrast 保有者の平均年齢も増加するため、これらの悪性腫瘍が thorotrast と関係なく発生したにもかかわらず、偶然に thorotrast 注入の前歴があつたという事も考えられる。

III. 考案

体内沈着放射性物質による障害、特に発癌の可能性についてはいろいろ論ぜられている。今回は、thorotrast による発癌について分析研究した。この際、thorotrast 使用時の状態すなわち注入者の数、性別、注入量、年齢分布、更に使用時健康

であつたが、或いはすでに発癌の素地があつたか否かなどについて明らかにされる事が望ましい。

しかしながら、統計的な処理は不可能としても thorotrast と発癌とが関係がある事はすでに多くの報告より明らかである。

本報では集められた症例数は比較的少ないが、thorotrast 癌の全症例が報告されているとは考えられないし、又、集められ得なかつた症例もあるという点を考慮すると、その実数はかなり多くなると考えられる。

発癌性物質が体内に沈着して発癌する迄には一定の潜伏期を必要とする。thorotrast の場合、全症例を平均すると19年となつたが、現在生存中の患者も将来発癌する可能性もあり、従つて、平均潜伏期は長くなると考えられる。しかしながら、最も短い潜伏期で約10年であるという事は注目すべきであろう⁴⁾¹⁰⁾。更に、注入時年齢が高くなるに従つて潜伏期の減少する傾向を認めたが、これは一つには高齢者は平均余命が短いため長い潜伏期内で thorotrast に関係なく死亡する人々があるため、一見潜伏期が減少したように見えるか、或いは発癌は発癌性刺激の蓄積の結果生ずるとも考えられ、高年齢者は若年齢者に比較してすでに発癌の素地を作つていたものとの解釈も成立つかもしいない。

注入量と発癌について考える際、肝癌或いは血液疾患について研究する事が最も意味が深く、その他の臓器では注入量と沈着量との間に密接な関係が存在しないため、あまり重要な意味を持たないと考えられる。血管に注入した場合、肝臓、脾臓及び骨髄の分布の割合は比較的個体差が少なく、従つて、注入量と沈着量との間にはかなり深い関係があると考えられ、肝癌では約20cc以上の注入が必要であり、thorotrast の場合にも発癌に要する許容量の存在する事が考えられるが、将来、この関係はもつと小さくなる可能性もある。しかしながら、一般に考えられているように注入量の増加と共に潜伏期が減少するという事はなく、注入量が増加するに従い、その発癌頻度が高くなるという結論を得た事は大切な事と考えられる。

性別による発癌は肝肉腫では男性に多く、その他の腫瘍では差異は認められなかつた。thorotrast は肝臓内の細網内皮系組織に沈着し、又、一部血管を通して臓器移行をするという事実と肝肉腫の発生とに何らかの関係があるのではなからうか。

最後に、本報では人種別、或いは国別の分類は行なわなかつたが、元来、発癌は人種による差異がかなりあると考えられているのでこれらの点を考慮する必要を認める。

IV. 結論

1963年迄に発表された thorotrast 癌の症例を検討した結果、次のような結論を得た。

1. thorotrast に依る悪性腫瘍の臓器別頻度を調べると肝臓に最も多く、しかも、肝肉腫を非常に多く認めた。
2. 全癌の平均潜伏期は19.4年で、肝癌は21.3年、肝肉腫は18.7年、その他は18.1年となり、又、最短潜伏期は肝癌の9年であつた。
3. 注入時年齢が増加するに従つて、潜伏期は短縮する傾向を認めた。
4. 肝癌では約20cc以上の注入者に発癌を認め、注入量の増加と共に発癌頻度が増加するが、潜伏期の短縮は認められ得なかつた。
5. 肝肉腫では男性に多く認められたが、その他の臓器では性別差は認められ得なかつた。

本論文は文部省科学研究費特定研究“電離放射線による日本人の悪性腫瘍発生の研究(班長:高橋信次教授)の基礎研究その10をなすものである。

謝辞 稿を終るに臨んで本研究の御指導を賜つた名古屋大学医学部放射線科高橋信次教授並びに同教室の諸先生、更に名古屋大学第一病理学教室の諸先生に深く感謝する。尚、本研究の一部に文部省科学研究費を使用した。

文 献

- 1) Morgan, K.Z., et al.: Report on Amendments to the Recommendations of the International Commission on Radiological Protection, *Radiology*, 70: 261, 1958.
- 2) Rigler, L.G., et al.: Effects of thorium dioxide sol (thorotrast) on human liver, *Radiology*, 25: 521, 1935.
- 3) Yater, W.M., et al.: Ten year's experience

- with thorotrast hepatolienography, *Ann. Int. Med.*, 17 : 350, 1943.
- 4) Thomas, S.F., et al.: Hepatolienography; past, present, and future, *Radiology*, 57 : 669, 1951.
 - 5) Loony, W.B. and Colodzin, M.: Late follow-up studies after internal deposition of radioactive materials, *J.A.M.A.*, 160 : 1, 1956.
 - 6) Fruhling, L., et al.: La maladie du thorotrast, *Ann. Med.*, 57 : 409, 1956.
 - 7) 徳弘英生 : 放射性物質トロボラストの長期臓器沈着の影響に関する研究, *日本血液学会誌*, 5/22 : 684, 1959.
 - 8) Faber, M.: Thorotrast in man—the carrier state and the sequelae, *Proceeding of a Symp. Homestead Utah*, May 8, 1961.
 - 9) Lingell, B., et al.: Late effects of thorotrast, *10th Int. cong. of radiol.*, 1962.
 - 10) Plenge, K. und Krückemeyer, K.: Über ein Sarcom am Ort der Thorotrastinjektion, *Zblt. Allg. Path.*, 92 : 255, 1954.
-