OUKA
Osaka University Knowledge Archive

Title	日本におけるトロトラスト注入既往を有する剖検例の調査報告
Author(s)	宮川, 正澄; 柴田, 偉雄
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1966, 25(10), p. 1171-1181
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/15355
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

日本におけるトロトラスト注入既往を有する剖検例の調査報告

名古屋大学医学部病理学教室
宮川正澄　柴田偉雄

（昭和40年7月5日受付）

Statistical Studies on Autopsied Patients Associated with Injection of Thorotrast in Japan

Masasumi Miyakawa and Hideo Shibata
Department of Pathology, Nagoya University School of Medicine

Statistical, chemical and histological studies on 39 autopsied cases more than about ten years after the injection of thorotrast in Japan were performed.

1) Autopsied cases of thorotrast injection have increased in number since 1958.

2) Twenty five of 39 cases had primary malignant tumors in the liver: Fifteen of these 25 cases were cholangiocarcinomas, 5 liver cell carcinomas and 5 hemangioendotheliomas.

3) Statistical investigations were made on the patient's age, sex, tumor types developed and period from thorotrast injection to death.

4) Thorium in the liver and spleen was quantitatively determined by colorimetric method. The results revealed that 1 g of the liver contained 1.0—12.0 mg of thorium, and the 1 g of the spleen 2.0—17.0 mg.

5) In association with thorotrast injection, the development of fibrosis and the occurrence of malignant tumors in the liver were studied by histological and microautoradiographic methods.

I 緒　言

二酸化トリウムのコロイド液トロトラストが，造影剤として初めて臨床的に使用されて以来，およそ35年が経過した．この間，トロトラストによるものと思われる障害に関して，多数の報告がなされてきたが[1)17)]，トロトラストと悪性腫瘍発生との関係，トロトラストとその沈着部位に於ける線維化との関係等について，未だ不明な点が多い．本報告は文部省科学研究費特定研究"電離放射線による人癌発生の統計的研究"のトロトラスト研究班による調査研究の一成果であり，わが国に於けるトロトラスト注射患者剖検例39症例に関して，統計学的，化学的，病理組織学的検討を加えたものである．

II 調査および検索方法

研究の対象とした症例は，全国の病理学教室並びに中央臨床検査科の備わつた国立病院，日本赤十字病院，一般総合病院の病理研究検査科宛に，トロトラスト注射患者剖検例に関する調査票 228通を発送し，得られた回答 124通に於けるトロトラスト注射患者剖検例38症例より，トロトラスト注射1年以内の死亡例5例を除いた33症例と，文献，学会報告等で知り得た6症例の計39症例である．この39症例を死亡年代順に，症例 No., 年令，性，トロトラスト注射目的，注射後年数（注射より死亡までの年数），病理解剖学的主病診断名，死亡年代，出所の8項目にわたつて表1に示す．検索方法としては，トリン発色法によるトリウムの

表 1

症例 No.	年令	性	トロトラスト注射目的	注射後年数	死亡年代	病理学的主病診断	出所
1	57	♂	脾造影	17	1946	肝脾萎縮	東大病理 2)
2	40	♀	肝脾造影	11	1951	胆管癌	東大病理 3)4)5)
3	41	♀	不明	不明	1952	胆管癌	国立大蔵病理
4	48	♂	不明	不明	1954	肝硬変＋肝血管内皮腫	北大病理 6)
5	51	♂	右下肢血管造影	20	1955	胆管癌	国立東二病理 7)
6	47	♀	肝脾造影	25	1957	肝血管内皮腫	横市大病理 8)
7	35	♂	右下肢血管造影	25	1958	胆管癌	名大病理 9)10)
8	53	♂	左下肢血管造影	25	1958	肝細胞癌	国立大蔵病理 11)
9	52	♂	不明	不明	1958	肝細胞癌（単純癌）	日大病理 12)
10	40	♂	肝脾造影	18	1959	骨肉腫	横市大病理 8)
11	45	♀	上肢血管造影	18	1959	胆管癌	県立松山病院
12	48	♂	肝脾造影	19	1959	胆管癌	阪大病理 13)
13	45	♂	血管造影	21	1959	胆管癌	横市大病理 8)
14	42	♂	不明	不明	1959	肝硬変 脾萎縮	国立東一病理
15	46	♂	肝脾造影	17	1960	胆管癌	名市大病理10) 14)
16	58	♀	脳血管造影	19	1960	肝硬変	北大病理 6)
17	55	♀	肝脾造影	23	1960	胆管癌	阪大病理 15)
18	54	♂	下肢血管造影	26	1960	肝血管腫症	国立名古屋病理16)
19	43	♂	脳血管造影	19	1960	肝脾萎縮	国立東一病理
20	46	♂	肝脾造影	22	1960	肝硬変	ABCC(広島)17)
21	48	♂	左上肢血管造影	27	1961	胆管癌	名大病理 16)
22	38	♀	不明	不明	1961	後腹膜線維肉腫	九大病理
23	53	♀	不明	不明	1961	肝血管内皮腫	名大病理
24	46	♂	下肢血管造影	21	1961	肝萎縮硬変	横市大病理 8)1)
25	62	♂	左下肢血管造影	25	1962	胆管癌	名大病理 18)
26	54	♂	不明	不明	1962	総胆管癌	東北大病理 19)
27	65	♂	不明	不明	1962	肝硬変	京都府立医大
28	55	♂	左下肢血管造影	20	1962	肝硬変	同愛病院病理 20)
29	42	♂	不明	不明	1962	肝硬変	名市大病理
30	67	♀	不明	不明	1962	肝硬変 脾萎縮	九大病理
31	47	♂	左上肢血管造影	28	1963	胆管癌	名大病理
32	50	♂	下肢血管造影	31	1963	肝細胞癌	徳大病理
33	48	♂	不明	不明	1963	肺癌（肝，脾トロトラスト沈着）	慈恵医大病理
34	63	♀	頚部静脈瘤造影	29	1964	肝細胞癌	名大病理
35	56	♂	頚部静脈瘤造影	32	1964	肝血管内皮腫	名大病理
36	61	♂	下肢血管造影	20	1964	胆管癌	奈良医大病理
37	52	♂	ミエログラフィーか？	35	1964	胆管癌	岐大病理
38	47	♂	血管造影	24	1964	胆管癌	ABCC(広島)22)
39	53	♂	血管造影	不明	1964	肝細胞癌	長崎原爆病理

吸光光度定量方法，病理組織検索法，ミクロオートラジオグラフ方法等を用いたが，詳細は項目別に述べる．

III 統計的観察

1. 年代別症例分布

39症例の年代別剖検数の頻度を時間傾向線とし

て図1に示す．この表から，1958年以来急に症例の増加がみられ，今後も追加されるものと予想し得るが，その増減の傾向については，症例数が少く速断を許さない．たゞ，注射後年数の判定しうる27例に関して，死亡年代と注射後年数より，推定注射年代を算出し，三つの年代区分にわけて分布を示すと表2の如くで，わが国では，1940年以後に於いてもかなり使用されたものと予想出来ることと，並びに，注射後年数の5年区分別頻度（表3）で，10年から39年にわたつてばらつきの著しいことを考え合せると，当分は，ここ数年来の頻度と比べて著しい増減はないものと考えられる．

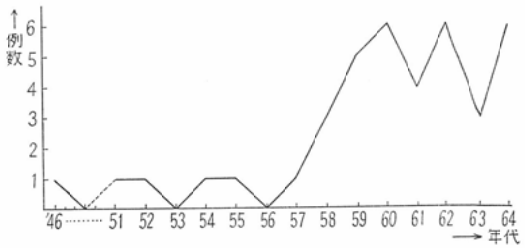

図　1

表　2

年代区分	1930—1934	1935—1939	1940—1944
例　数	9	7	11

表　3

注射後年数区分	10—14	15—19	20—24	25—29	30—34	35—39
例　数	1	7	8	8	2	1

2．年令及び性別頻度

39症例の年令別，性別の頻度並びに平均年令を病理解剖学的主病診断名別に示すと表4，表5の如くである．

表　4

年令区分	原発性肝癌				肝血管内皮腫		肝硬変		その他	
	胆管癌		肝細胞癌							
	男	女	男	女	男	女	男	女	男	女
—34	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
35—39	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
40—44	6	2	0	0	0	0	3	0	1	0
45—49	0	1	0	0	1	1	2	0	1	0
50—54	2	0	4	0	1	1	0	0	1	0
55—59	0	1	0	0	1	0	2	1	0	0
60—64	2	0	0	1	0	0	0	0	0	0
65—69	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0
70—	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
計	11	4	4	1	3	2	8	2	3	1

表　5

	原発性肝癌	肝血管内皮腫	肝硬変	その他	計
例　数	20	5	10	4	39
平均年令	49.7	51.6	52.1	45.0	50.1
標準偏差	7.0	3.5	9.0	6.4	7.67

原発性肝癌20症例の平均年令を，一般剖検例の原発性肝癌 423例[23]の平均年令と比較すると，前者では49.7年，後者では51.4年とトロトラスト群でやゝ若年に傾くが，一般群の各症例の年令が不明であるため，統計学的検定は出来なかつた．肝細胞癌を発生した男性4症例の年令が，いずれも一般の好発年令に近いことは興味深い．原発性肝癌の性比をみると，トロトラスト群20例では男：女＝15：5（75%：25%），一般群 617例[24]では男：女＝ 471： 146（76.3%：23.7%）で，両者に大差を認めないが，トロトラスト群例数が少いこと，トロトラストの注射をうけた患者の性比が不

明であること等のため，厳密な考察が困難である．

肝硬変症（肝線維症を含む）を主病診断とする例につき，トロトラスト群10例と一般群 403例との平均年令をみると，前者では，52.1年，後者では44.7年とかなりの差を認める．統計学的検定は，原発性肝癌のときと同じ理由で出来なかつたが，両者の差が何によるものかについて，次の如く考察した．トロトラスト群肝硬変症例では42～67年にわたり，分布のばらつきが大きく（標準偏差 9.0）しかも後述の如く注射後年数が17年から22年（平均値19.7年，標準偏差 1.6）にわたつて小さいばらつき具合で分布する．これらはこの肝硬変症がトロトラスト注射によつて引き起されたことに対する傍証ではなかろうか．肝硬変症の性比は，トロトラスト群で男：女＝８：２，一般剖検例 403例[23]では男：女＝ 275： 123（75%：25%）となり大差をみない．

肝血管内皮腫に関しては，対照としてとる統計がみつからないため比較出来なかつた．

3. 肝原発悪性腫瘍の発生頻度

トロトラスト注射患者剖検例39症例のうち，悪性腫瘍発生は29例（74.4%），肝原発のものは25例（64.1%），原発性肝癌は20例（51.3%）であつた．この20例の組織型別発生頻度と，わが国に於ける一般の原発性肝癌 410例及び 110例[26]の組織型別発生頻度とを比較すると，表６の如くである．

表　6

		肝細胞癌（%）	胆管癌（%）	混合型（%）	症例数
トロトラスト症例		25	75		20
一般症例	宮地[27]	90.9	7.1	2.0	410
	貴家[27]	75	25		110

原発性肝癌についてみると，トロトラスト群では胆管癌が特に多発し，肝細胞癌ははなはだ少く，この点一般剖検例と全く対蹠的である．このトロトラスト群と一般群との原発性肝癌に於ける組織型別発生頻度に統計学的有意差があるか否かをみた．一般群の統計として，肝細胞癌と胆管癌の頻度の差の少い貴家統計を用いても，χ^2-検定で $\chi^2 = 26.7$（$\geqslant 6.63$……自由度１，１%）となり，１%水準で統計学的に高度に有意差ありと云える．

肝血管内皮腫（血管腫症及び血管内皮腫様増殖の各１例づつを含む）については，一般群の統計的数値が見つからなかつたが，わが国では極めて稀な疾患であり，その頻度は本邦での報告がわずかに10例であることより，肝原発悪性腫瘍中の発生頻度は１%をはるかに下まわることが確実である．一般群の発生頻度を大きく見積つて１%とし，トロトラスト群のそれ（25例中５例，20%）との間に有意差があるかどうか認べた．$Fs=\frac{\phi_1 q}{\phi_2 p}=23.57 \geqslant 4.17=F_{10}^{40}$（１%）$>F_{10}^{42}$（１%）（$\phi_1=2(n-k+1)$，$\phi_2=2k$，$q=1-p$）となり，両群の発生頻度の間に，１%水準で高度の有意差が証明される．

4. 平均トロトラスト注射後年数

注射後年数の判明している27症例のうち，胆管癌，肝血管内皮腫及び肝硬変の計23症例について，

表　7

	胆管癌	肝血管内皮腫	肝硬変
症例数	14	3	6
注射後平均年数	22.3	27.7	19.7
標準偏差	5.5	3.1	1.6

それぞれの平均注射後年数を表７に示す．これら３者の相互間に差があるかどうかを，t 分布によつて有意性の検定を行つた．先ず平均注射後年数の差が最も大きい肝血管内皮腫と肝硬変について調べる．F 分布につて $Fs=\frac{U_1^2}{U_2^2}=4.67<5.79=F_5^2$（５%）（但し U_1^2 は肝血管内皮腫の，U_2^2 は肝硬変のそれぞれ不変分散を表わす）となりこの２つの平均値は母分散を等しくする．母不変分散の推定値を W^2 とすると，

$$W^2=\frac{\Sigma(X_1-\bar{X}_1)^2+\Sigma(X_2-\bar{X}_2)^2}{n_1+n_2-2}$$ 及び

$$ts=\frac{\bar{X}_1-\bar{X}_2}{W}\sqrt{\frac{n_1 n_2}{n_1+n_2}}$$

より，$ts=4.52 > 3.499=t$（１%，$\phi=7$）とな

表　8

	血管造影	肝脾造影
例　数	18	8
注射後平均年数	23.9	19.0
標準偏差	4.4	4.1

り，この2つの平均値に1％水準で統計学的有意差を認める．同様に胆管癌と肝血管内皮腫．胆管癌と肝硬変それぞれの差について有意性を検定したが有意差を認めなかつた．

注射後年数と注射量との関係は，カルテの焼失等で今日ではもはや正確な注射量を知り得ず困難である．そこで，使用当時では肝脾造影には約75ccを，血管造影には約10～30ccを用いた例が多いという点に着目して，注射量と注射後年数との関係を調べた．トロトラスト注射目的及び注射後年数の明らかな25症例について，注射目的別に平均注射後年数を調べ表8に示す．注射量の多い肝脾造影8例では19.0年，少い血管造影18例では23.9年と，平均注射数年数に約5年の差が見られるが，これらの平均値について前と同様統計学的検定を行つたが有意差を認めなかつた．

IV　肝脾のトリウム沈着量

トロトラスト剖検例39症例中，適当な材料の得られた10症例につき，肝脾に沈着せるトリウム量を測定した．

1．方　法

原理はトリン発色法によるトリウムの吸光光度定量であるが[28)29)]，模式的に示すと次の如くである．

検量線の作製
純硝酸トリウム 2.739 g＋H_2O 100 ml
↓ H_2O で1000倍に稀釈
トリウム標準液（トリウム量10.0 μg/ml）
↙↓↘↘ トリウム0～60 μg を分取
0 10 20 … 60（トリウムμg 数）
| | | | | $HClO_4$（1＋9） 1.0 ml と
| | | | | H_2O 6～0 ml づつを加え，
↓ ↓ ↓ ↓ 総量 7.0 ml とする
7 7 7 … 7（液量 ml 数）
| | | | 0.02％トリン 2.0 ml と
| | | | H_2O を加え，総量で
↓ ↓ ↓ ↓ 10.0 ml とする
10 10 10 … 10（液量 ml 数）

これらの溶液の系列について吸光度を求め，トリウム量（μg）と吸光度の関係曲線を得て検量線とした．但し，分光光電光度計は島津製 QR-50型（H.V.＝ 550V，スリット巾：0.02㎜）液槽は1㎜のものを使用し，吸光度は 545mμ における値である．検量線の例を図2に示す．

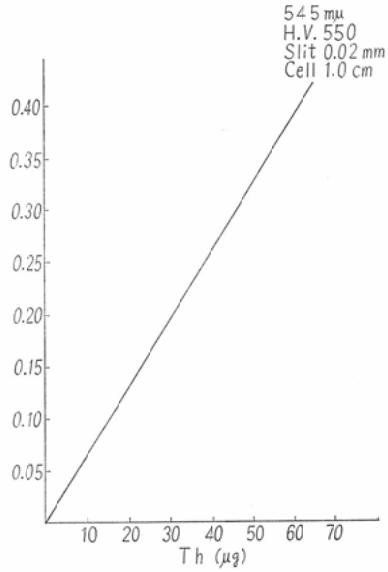

図　2

組織内トリウムの重量測定
試量
↓ 60％HNO_3 20 ml＋HF（1＋50） 1 ml 加え加熱，褐色白煙発生
溶液
↓ 60％$HClO_4$ 10 ml 加え加熱，白煙発生
溶液（液量5 ml とする）
↓ H_2O 25 ml 添加後，0.1％パラニトロフェノール1滴々下
アンモニア水（1＋4）で中和$HClO_4$
（1＋9）で再中和 H_2O で総量 100mlとする
溶液（液量 100 ml）
↓ この溶液から適当量（0.25～ 3.0ml）採取し，$HClO_4$（1＋9） 1.0 ml とH_2Oで約7 mlとし0.02％トリン 2.0ml とH_2Oで総量10.0mlとする．
被検液（液量10.0ml）

この被検液の吸光度を求め，検量線によりトリウム重量を知る．この方法によつて，どの程度の検出率が期待出来るか知るために，トリウムを含まない肝脾に，トリウム標準液より一定量を分取して加えたものについて定量した．その結果，表

表　9

臓器重量（g）		加えたトリウム量（mg）	検出したトリウム量（mg）	検出率（%）
肝	脾			
0.99	0.50	10.0	9.60	96.0
0.53	0.90	10.0	9.44	94.4
1.03	0.61	10.0	9.50	95.0
1.45	0	2.3	2.18	94.7
0	1.40	2.3	2.20	95.7

表　10

試料g	Thmg/g	試料g	Thmg/g
0.118	1.64	1.03	1.90
0.102	2.27	1.25	1.93
0.097	1.89	0.97	2.01
0.093	2.01	1.55	1.87
0.145	1.99	1.87	1.82
平均値	1.98	平均値	1.91
標準偏差	0.204	標準偏差	0.064

9の如く，およそ5%の吸収消失をもつて，誤差約2%で検出出来た．

次にトリウムの組織内不均等性分布に基づく定量値のばらつきについて検定した．試料は多ければ多い程トリウム分布の不均等性による定量値のばらつきが少くなるが，分解に要する酸が多くなり，技術的困難さが増してくる．どの程度採取したらよいか知る目的で，採取重量 0.093～ 0.145g 5箇所と， 0.97～1,87g 5箇所とを， 症例 No.31 の肝について測定した結果を表10に示す．但し，これらの部位選択では，肉眼的に明らかに認める結節性腫瘤部は避けた．この表から 1.5g 前後を採取したときの1回のみの測定による検出量の誤差は約6%となる．尚，試料はすべてホルマリン固定の肝脾である．

2．結果並びに考察

10症例につき測定した結果を表11に示す．肝脾造影を目的としてトロトラストを注射された2例及び恐らくは肝脾造影の目的と思われる1例の計3症例のトリウム重量は，肝1g当り7.97～ 11.76mgの範囲にあり，血管造影を目的とした7例では1.01～4.04mgの範囲にある．この値は，前に述べた注射目的による注射量の推定に1つの根拠を

表　11

症例No.	造影目的	注射後年数	単位臓器当りのトリウム沈着量mg/g		臓器重量	
			肝	脾	肝	脾
6	肝脾造影	25	9.80		930	
10	肝脾造影	18	11.76		890	
13	上肢血管造影	21	4.04		900	
24	下肢血管造影	21	1.75	2.11	1250	200
25	下肢血管造影	25	1.88		1160	
26	不明	不明	7.97		1000	
31	上肢血管造影	28	1.91	3.96	1470	160
32	下肢血管造影	31	2.93	4.77	2000	180
34	静脈瘤造影	29	1.01	16.34	2110	40
35	静脈瘤造影	32	2.50	4.05	1350	150

与えるものと考える．注射量に対する肝内遺残量を遺残率として症例 No.25について求めてみた．この例の肝1g中のトリウムは1.88mgで，肝全体には2.18gとなる．一方トロトラスト1ml中のトリウム重量は約200mgで，注射量18ml中には 3.6gを含むから，これに対する肝内トリウム重量2.18gの百分率は約61%となる．脾内トリウムについてみると，測定した5症例はすべて血管造影であるにもかゝわらず，単位重量当りの沈着量に著しく大きな値を示すものがある．これは脾の線維化或いはうつ血等の条件によるもので，脾全体でのトリウム量は0.42～0.86gの範囲にあり，平均値は，0.65gである．血管造影でのトロトラスト注射量を20 ml と假定すれば，その中のトリウムは 4.0gとなり，脾における遺残率は大体16%と推定される．

V　病理組織学的検索

39症例中18症例の肝について，病理組織学的に検討した．

1．方法

病理組織標本，検索法としては，ホルマリン固定後パラフィン包埋によつて薄切，染色はH·E染色．膠原線維染色（Malloy）．パップの鍍銀染色を行つたが，必要に応じて，ワン・ギーソン染色．鉄染色．PAS染色．連続切片の H·E 染色を施した．ミクロオートラジオグラフ法は放射性物質（トリウム）の証明．沈着部位決定．沈着量の多寡の判定に用いた．

表　12

症例 No.	肝細胞					クッパー星細胞			グリソン氏鞘						
	肝の細胞索乱れ	肝細胞萎縮	褐素色量	空変胞性	壊死	(多寡)数	トロトラスト沈着量	トロトラスト細胞貪喰集簇	結織合量	硬変	トロトラスト沈着量	間質硝子化	細胞浸潤 リンパ球ズ胞細	細胞浸潤 好中球	胆管増殖
6	++	++	+	+	+	+++	+++	++	+++	++	++	+++	+	+	++
7	++	+	+++	+	+++	++	+	+	++	+	+	+	++	+	+++
10	+	++	+	−	+	++	++	+++	++	+	+++	++	++	+	+
13	+++	++	+	++	++	+	+	+	++	+	++	++	+	+	+
14	−	+	+	−	−	+	+	++	+	−	+	+	+	−	−
16	++	+	++	+	+++	−	+	+	+++	++	+	++	++	+	++
17	−	+	+	−	−	++	+	++	+	−	+	+	+	−	+
19	+	+	++	+	−	−	+	+	+	−	++	+	+	−	+
21	+	+++	+	++	+	+++	+	++	+	+	+	+	+	−	−
22	++	+	+	+++	+	+	++	+	+	−	+	−	+	−	−
25	−	−	+	+	+	++	+	++	+	−	+	+	++	+	+
26	+	+	++	−	+	++	++	++	++	−	++	++	+	+	++
28	+	+	++	−	+++	+	+	+	+++	++	+	+	+++	+	++
31	++	+++	++	++	++	++	++	+	+++	++	+	++	++	−	+++
32	−	−	−	+	−	−	+	+	+	−	+	+	+	+	+
34	−	+	+	−	−	−	+	+	+	−	+	+	+	+	−
36	−	−	+	−	−	+	+	+	+	−	+	+	++	+	−

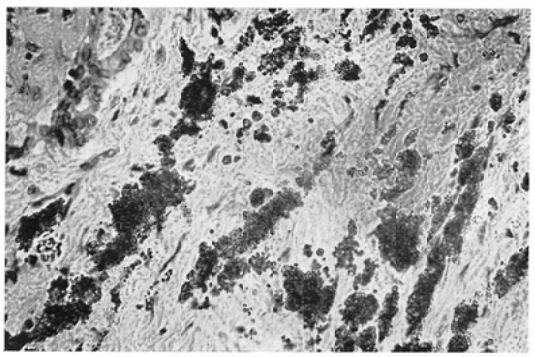

図3　グリソン氏鞘の線維化とトロトラスト沈着

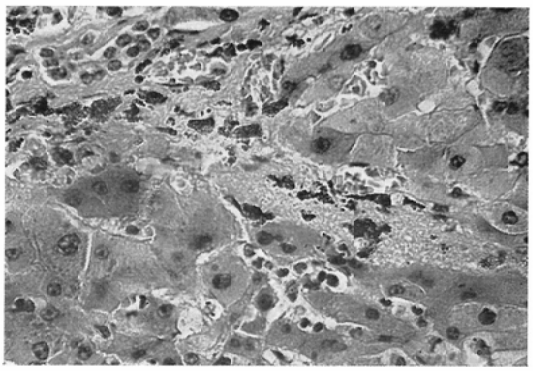

図4　小葉辺縁部のトロトラスト沈着と肝細胞の変性崩壊消失並びに膠原線維増生

2．結果

観察結果の大要を表12に示す．トロトラストは，主としてグリソン氏鞘に灰褐色．暗褐色の塊状又は顆粒状異物として沈着し（図3），そこに増生機転が進み，限局化した結節状線維化巣を形成したり，あるいは，グリソン氏鞘そのものが巾広い線維化瘢痕化巣に化したりしている．トロトラストはまた肝実質内にも存在し，そこではクッペル星細胞中に顆粒状に沈着し，殊に小葉辺縁部では，それらの細胞が集団を形成し，中には核の存在が不明となり，トロトラスト塊として認められるものもある．また，星細胞のうちには，ごくわずかのトロトラストを貪喰するのみで，核・細胞共に著変を認めないものも多数にある（新らしい取込像）．小葉辺縁部のグリソン氏鞘との境界部等で，トロトラスト小塊及びトロトラスト貪喰星細胞が集団をなす部位では，肝細胞索の配列の乱

れ，離解．萎縮．変性崩壊像がみられる．類洞壁が弛緩し，殊に肝細胞の消失が目立つ処では，弛緩した状態でとり残された類洞壁から，好銀線維および膠原線維の増生が認められる（図4）．これらの変化はいずれの症例にも認めることが出来る．中には，このトロトラスト沈着部位と密接な関連をもつて，リンパ球．プラズマ細胞．顆粒球等の浸潤を伴うかなり強い結合織増生をみる例もある．グリソン氏鞘の辺縁での細胞浸潤を伴う不規則な結節状線維化巣は以上の変化と関連があるのであろう．トロトラスト沈着．肝細胞の変性崩壊消失．類洞壁の弛緩及び膠原線維の増生という変化は，小葉中心部及び中間部でも散見される．これらの線維化は，グリソン氏鞘と連つたり或いは孤在したりして，一般の肝硬変の線維化とは異つた特徴的な像を呈する．これは，微細な網眼構造をみせた細顆粒状のX線所見や，細顆粒状表面をもつた粗大な凹凸を示すという肉眼所見をうなずかしめるものである．表12に見る組織的に明らかな肝硬変像を呈する8症例は，いずれも肝細胞索の萎縮消失，或いは離解．壊死崩壊が著明で胆栓を伴い，続発性肝硬変症の像を呈し，線維化の局在が，必しもトロトラストの沈着と一致せず，細胞浸潤が著明である．即ち，これらの症例では，トロトラストの沈着部位に生起した線維化に，トロトラストの直接作用によるとは考えにくい広範な肝細胞の壊死消失に対する修復機転としての線維化が加わつたものと理解される．この場合の肝細胞の壊死崩壊或いは萎縮と，トロトラストとの関係については考察の項にゆずる．この肝硬変8症例並びに他の3症例計11症例で胆管上皮の増殖を認めたが，強い増殖を示したのはその内の6例である．これらの増殖がトロトラストと密接な部位的関係をもたないで発起しているところもある．時に一列の胆管上皮に混じて多列重層部が見られたり，或いは，腺腔の形に不規則性を示すもの，更には細胞に軽度の異型性をもつて，乳嘴状腺腫様増殖をしているもの（症例 No.16及び No.31）等が観察された（図5）．内皮細胞及び星細胞の数は一般に多く，8症例に於いてはかなりの増殖をみた．部位的には必しもトロトラスト

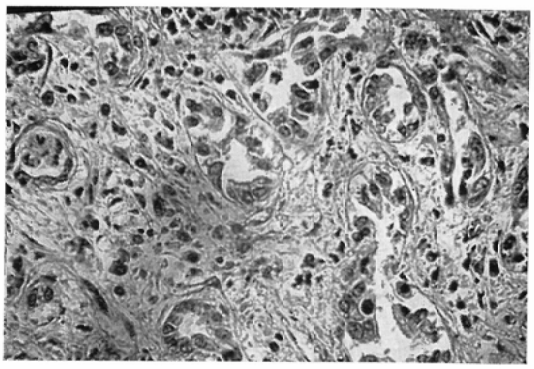

図5 グリソン氏鞘内に残された胆管の増殖像

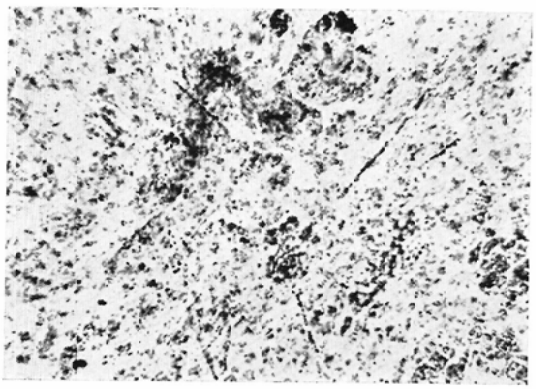

図6 ミクロオートラヂオグラフ方法によるα線の飛跡

沈着と密接ではない．これらの症例では，星細胞は拡張した類洞内でやゝ腫大してエオジンで均一に淡染する胞体をもち，しばしば血鉄素及びトロトラストを貪喰しているのが，鉄染色やミクロオートラジオグラフで観察される（図6）．時に数個の集団をなし，相互に密接な関係をもちつつ増殖している像もみられる．このうちの2症例 No.6と No.23は肝内に広範な出血を伴なう腫瘍が認められたものであり，腫瘍細胞は大小不同が強く，球状に腫大したり，紡錘形状に伸びたり，不規則な多形性を示したりして，さまざまな形態をとり，異物貪喰像も散見される．核はおゝむね類円形で時に長楕円形，或いはくびれをもつ楕円形を示し，大小不同を認める．核分裂像もしばしばみられる．この様な細胞が赤血球を有する腔隙をとり囲むようにして密集したり，あるいは粗散したりして，肝内で浸潤増殖しており，肝血管内皮

腫或いは肝細網内皮腫の像と考えられる．

3．考　察

肝線維症の発生は，トロトラスト沈着．肝細胞壊死消失．類洞の弛緩．膠原線維増生という，発生母地の点から，又かゝる所見が全症例に認められたことから，トロトラストによるものであることは確実である．線維増生に発生する肝細胞壊死がトロトラストの如何なる作用によるものかの判定は困難であるが，さまざまな変性像を示す肝細胞の組織像からは循環障害が考えにくいこと，圧迫萎縮では説明し切れない部位的関係，トロトラスト沈着のごく近辺での限局性の変化であること等の所見から，トロトラストのα線の作用が主役を演ずるのではないかと考える．次に，この様な線維化の発生母地が，肝小葉辺縁部に多く認められる点の考察を試みる．著者らのマウスを使つての動物実験によると[30]，トロトラスト貪喰細胞集簇は，注射後5日から10日では辺縁部より中間部に多くみられ，2カ月頃の動物では肝小葉中間部辺縁部ほゞ均等に分布し，10カ月後や18カ月後動物では辺縁部殊に門脈周囲に多くみられる様になる．この現象はどの様にして起るのであろうか．肝の血管系の構築並びにトロトラスト貪喰細胞の崩壊に伴うトロトラストの放出と再取込みという2つの要素によつて，1つの可能性を考えてみた．Elias[31]によれば，門脈末梢及び肝動脈性毛細血管は，小葉辺縁部で類洞に流入しているが，動脈性毛細血管の一部は，小葉深部で類洞に開口しているという．静脈内に注射されたトロトラストは，肝では動脈及び門脈を経て，小葉辺縁部及び小葉部で類洞に入り，肝網内系細胞に貪喰される．次いで，日時の経過と共に，体内ではトロトラスト貪喰細胞の崩壊とそれに伴う血中へのトロトラスト放出，網内系細胞による再取込みという過程がくり返されていると考えられる[32]．この場合血中へトロトラストを放出する臓器としての脾の占める位置は大きく，しかも直接的に肝に及ぼす影響大で，肝に流入するトロトラストは，動脈系より門脈系へとその比重が移り，それが注射後長期間を経た例での肝小葉辺縁部へのトロトラスト沈着傾向となつて現われるのではなかろうか．この様に考え得るものとすれば，トロトラストによる肝の線維化という像が，主として，グリソン氏鞘の巾の拡張や径の増大という形でみられることの説明がつく．しかしながら，門脈と動脈の吻合の問題や動脈と類洞との関係等肝の血管系の構築には不明な点が多くあり，末梢循環に於ける血流動脈や網内系細胞の生活循環等の問題と合せて，今後の研究に待たねばならない．

肝硬変の組織像を呈する8症例については，肝細胞索の著明な萎縮や変性崩壊像及び黄疸が見られたが，これらの中には，グリソン氏鞘のトロトラストによる線維化，肝門部リンパ節並びにその周辺組織の瘢痕化，或いは肝門部に浸潤増殖を営む癌組織等によつて引き起されたと考えられる例もあるが，他に原因を求めなければならなない例もあり，一率には論じ難い．即ち，トロトラスト沈着は，肝線維症を必発せしめるが，それは必しも肝硬変と結びつくものではないと考えられる．

胆管癌発生母地と考えられる胆管増殖の場については，改築の著しい肝硬変では勿論，その他の例でも，小葉辺縁部の線維化巣と接密な関係をもつ胆管からか，瘢痕織中に閉じ込められた胆管からか，その決定は出来なかつた．たゞ，両者共にその可能性をもち，軽度ながら異型性をみせて腺腫様増殖を営む像は，胆管癌発生母地としての条件を充分備えていると考える．

多くの症例でクッペル星細胞数の増加があり，拡張した類洞内で少数ながら集団をなして増殖している像が認められ，その内の2例に肝血管内皮腫が発生している点から，トロトラスト剖検例に多発する肝血管内皮腫或いは肝細網内皮腫は，内皮細胞或いは星細胞のかゝる増殖途上に於ける悪性化という可能性が考えられるが，この機転にトロトラストがどの様に関与するかは明らかでない．

VI　総括並びに結論

本邦のトロトラスト注射患者剖検例39症例につき，統計的観察や臓器内トリウムの定量や病理学的検索を施行し，次の結論を得た．

1．わが国のトロトラスト剖検例は，1958年以来急に増加し，その状態は今後しばらくは続くで

あろう.

2. トロトラスト原発性肝癌20症例の平均死亡年令は47.7年であり，一般剖検例の原発性肝癌 423例のそれ51.4年と比べて，やゝ若年に傾く.

3. トロトラスト肝硬変症（肝線維症を含む）10例の平均死亡年令は52.1年であり，一般剖検例の肝硬変症のそれ44.7年と比べて， 7.4年の差をみるが，トロトラスト群では分布のばらつきが著しい（標準偏差 9.0).

4. トロトラスト肝原発悪性腫瘍では，一般剖検例と比較して，胆管癌と肝血管内皮腫が多発し肝細胞癌が少ない．このトロトラスト群と一般群との腫瘍種別発生頻度における差については，1％水準で統計学的に有意性が証明される.

5. トロトラスト剖検例に於いて，肝硬変症6例の平均注射後年数19.7年と，肝血管内皮腫3例の27.7年との間には，1％水準で統計学的有意差を認める.

6. 性比に関しては，原発性肝癌と肝硬変症共に，トロトラスト群と一般群との間に差を認めなかつた.

7. 注射目的別平均注射後年数では，肝脾造影群8例で19.0年，血管造影群17例で23.9年となり，両者の相違については統計学的有意差を認めなかつた.

8. 肝1g中のトリウム量は，肝脾造影群2例では9.80mg及び 11.76mg，血管造影群7例では1.01～4.04mgの範囲にあり，そのうちの1例では，18ml 注射25年後の肝に，およそ61％が沈着しているものと推定された．脾全体でのトリウム重量は，血管造影の5症例で0.42～0.86gの範囲にあり，平均値は0.65gであつた.

9. トロトラスト剖検例17症例の肝についての病理組織学的検索で，全症例にトロトラストによる線維化が認められ，その発生機転は，トロトラスト沈着，肝細胞壊死消失とそれに伴う膠原線維増生という過程のくり返しによるものであり，病変の主座が小葉辺縁部にあることより，主としてグリソン氏鞘の巾の拡張と径の増大という形で現われる.

10. 胆管増殖は17例中6例に強く認められ，腺腫様増殖を営む処もある.

11. 内皮細胞および星細胞の増殖は17例中8例に認められ，そのうちの2例に肝血管内皮腫の発生をみている.

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3をなすものである.

謝辞 本研究報告は名大高橋信次教授を班長とする“電離放射線による人癌発生の統計的研究”班の分担課題の成果であり，同教授の御鞭撻に深甚なる謝意を表すると共に，トリウム定量に際し，終始御援助下さつた名古屋大学工学部工業分析化学教室石井大道助教授に深く感謝致します．本調査研究の成果はひとえに貴重な材料を御提供いただいた全国病理学教室並びに諸病院病理研究検査科御厚意によつてえられたものであり，ここに満腔の謝意を表する次第です.

文 献

1) 矢数侑信，岡本堯，森武三郎，田中利彦：トロトラスト障害に関する一考察，臨床内科小児科，18： 313—333, 1963.
2) 島内武文，塩谷禎，諏訪紀夫，横山祐之：長期経過をとつた小脳橋角真珠腫の剖検例とトリウム・ゾル肝脾造影18年後の病理解剖学的ならびに化学的，放射能学的所見，日新医学，36： 506—511, 1949.
3) 渡辺豊輔，杉村隆：トロトラストを証明せる肝臓腫瘍の一剖検例，日病会誌，42： 418—419, 1953.
4) 中尾喜久，井林博，筧弘毅，杉村隆：トロトラスト Thorotrast 注射11年後に胆管癌を発生した一症例について，最新医学，11：1201—1207, 1956,
5) Okinaka, S., Nakao, K., Ibayashi, H., Nakaizumi, M., Kakei, H., Sugimura, T.: A case report on the developement of biliary tract cancer, 11 years after injection of thorotrast. Am. J. Roentgenol. 78： 812—817, 1957.
6) Aizawa, M., Kobayashi, H., Maruyama, K., Hagihara, K.: Two cases of cirrhotic liver associated with thorotrast. Acta Path. Jap. 10：Supple: 615—620, 1960.
7) 内海邦輔，掛札堅，齊藤隆三：トロトラスト肝癌の1剖検例，報告及びその発生に関する考察，日病会誌，47： 1—11, 1958.
8) Tsuya, A., Tanaka, T., Mori, T., Hashizume, T., Kato, Y.: Four cases of thorotrast injury and estimation of absorbed tissue dose in critical organs. J. Rad. Research., 4: 126—145, 1963.

9) 岸川基明，諸岡享，林俊一，岩田住夫，早矢仕仁一：トロトラスト注射後20数年を経て発生せる胆管癌の症例，日内会誌，48：338，1959.
10) 小川滋，林活次：陳旧性のう胞を合併せる，いわゆるトロトラスト肝臓癌の一剖検例，医学のあゆみ，38：34—36，1961.
11) 小笠原泰夫，本多良之，神崎寛：トロトラスト使用後25年目に癌により死亡せる一剖検例，臨床放射線，5：465～474，1960.
12) 後藤吉太郎，宮川敬，田中喜久，塚田英夫，吉田幸夫，波多俊一郎：トロトラストの沈着した肝に発生した原発性肝癌の例，臨床消化器病学，7：493—498，1959.
13) 木谷威男，垂井清一郎，近藤七郎，南後幹郎，山本章，立入弘，小塚隆弘，宮地徹，加藤次男，森村義行，那須健治，井洋平，後藤裕之，井畑春雄，広岡茂：網内系臓器に属する肝臓，脾臓及び一部のリンパ節，骨ズイ等にトロトラストの沈着を認めた．胆管癌の一剖検例，診療，12：1232—1237，1959.
14) 植松茂彌，杢野常治，中山勉：トロトラスト肝癌の1剖検例，名古屋市立大学医学雑誌，11：488，1960.
15) 笹マツ子，小竹武，小塚隆弘，南後幹郎，山本章：トロトラスト遺残症追加例，日本医学放射線学会雑誌，20：20：2693，1961.
16) 田村潤，竹内純：トロトラストにより，肝臓，脾臓に著明な変化を生じた．2剖検例，日本病理学会誌，51：374—375，1962.
17) Watanabe, N.. Mandai, T., Russell, W.T.: Yoshinaga, M: Postirradiation changes and dose determinations in thoriumimpregnated liver and spleen. 日医放会誌，24：493—501，1964.
18) 柴田偉雄：トロトラスト肝癌の1剖検例，医学のあゆみ，45：85—87，1963.
19) 山形敏一，五味朝男，栗冠正利，伊藤安彦，片倉康博，浅川洋，赤崎兼義，諏訪紀夫，荒井茂，渡辺至：胆道癌を伴つたトロトラスト沈着症，最新医学，18：2357～2367，1963.
20) 葛西鋏一郎，野村月雄，福島範子：トロトラスト遺残による肝脾障害の一症例，同愛医学雑誌，3：75—83，1962.
21) 赤木郷，北室直男，福田福平：トロトラスト注射31年後に発生した肝癌，日本病理学会誌，53：249，1964.
22) 木村和郎，片山仁，関政文：トロトラスト注射により，胆管癌が発生した一剖検例，第54回日本病理学会総会演題内容抄録：54（C— 109），1965.
23) 宮地徹，今井茂：肝臓（医学書院出版，高橋忠雄監修），第7章，11：713，1964.
24) 宮地徹，今井茂：肝臓（医学書院出版，高橋忠雄監修）：第7章，11：700，1964.
25) 宮地徹，今井茂：肝臓（医学書院出版，高橋忠雄監修）：第7章：11：715，1964.
26) 宮地徹，今井茂：肝臓（医学書院出版，高橋忠雄監修）：第7章：11：703，1964.
27) 手島貞一：肝細網内皮腫について，日病会誌，51：81～814，1962.
28) 石井大道，武内次夫：金属ウラン中の微量トリウムの吸光度定量，Japan Analyst，10：1125—1129，1961.
29) Chemical Analysis, Vol III: Colorimetric determination of traces of metals
30) 田嶋基男，柴田偉雄，浅井淳平，宮川正澄：トロトラスト静脈内注入による肝線維化にたいする過程の Micro autoradiogram 法及び電顕的法による実験病理学的研究，日本病理学会誌，53：248—249，1964.
31) Elias, H.: A re-examination of the structure of the Mammalion liver. II, The hepatic lobule and ts relationto the vascular and biliary system, Am. J. Anat, 85：379，1949.
32) 柴田偉雄，浅井浩平，田嶋基男，宮川正澄：トロトラスト注入マウスに於ける血液諸成分の変化並びに網内系の態度について，日本血液学会誌，27：190，1964.