



Title	「トロトラスト」慢性障害の病理学的及び放射線学的研究 第2編 実験的研究
Author(s)	森, 武三郎
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1966, 26(8), p. 1089-1129
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/15482
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

「トロトラスト」慢性障害の病理学的及び放射線学的研究

第2編 実験的研究

横浜市立大学医学部第2病理学教室（指導 阪井敏治教授）

森 武 三 郎

（昭和41年4月15日受付）

Pathological and Radiological Studies of Chronic Thorotrast Injury
Part II: Experimental Study

by

Takesaburo Mori

The Second Department of Pathology (Director: Prof. T. Sakai),
Yokohama City University School of Medicine

Following the previous paper (Part I) concerned with the study of chronic Thorotrast toxicities in the human investigated from the patho-morphological and radiological standpoints, this paper deals with the experimental studies designed to clarify the morphogenesis of the structural damage produced by Thorotrast administration.

For the analysis of the Thorotrast injuries, three etiological factors, i.e., its radioactivity, its action as a foreign body and its toxicity should be considered.

Thus, as control media, the author employed three different kinds of dye stuff; Indian ink and Carmine, both generally known to be non-radioactive but acting almost exclusively as a foreign body, when introduced in the animal body; and Trypan Blue, a dye-stuff, not radioactive but chemically toxic.

Thorotrast was introduced into mice, rats and rabbits per vein. Control media were also given per vein to mice only. Both Thorotrast and control media, once introduced into the animal body, were phagocytosed within a short period, widespreadly in the cells of the reticuloendothelial system.

They were also found, though a lesser degree, in the parenchymal cells of the various organs, as well as in the intercellular spaces.

The deposited media in the tissues showed migration through lymphogenic or hematogenic pathway, even after the fixation of the media in the tissues had been established and stabilized. This migration occurred even in cases in the Thorotrast group, where there was encapsulated by dense fibrotic tissue.

Besides freely movable extracellular Thorotrast granules, there were histiocytic macrophages in the vascular lumina with ingested Thorotrast granules in the cytoplasm. These findings explained the continuous redistribution of the media.

The amount of Thorotrast, once deposited in the tissue, showed apparently no remarkable decrease throughout 16 months. On the other hand, the control media deposited within the tissue diminished rapidly and greatly in quantity between 6 to 12 months.

To compare the Thorotrast doses given and the tissue damage which was resulted, the animals were divided into 3 groups and to the animals of each group 1.25 ml, 5 ml and 25 ml of Thorotrast per

kilogram of body weight was administered. Roughly estimated, it was found there was well developed correlation existing between the dose and histological changes.

Histological changes induced by Thorotrast consisted of constantly progressive destruction of the tissue cells with resulting regeneration, reactive reticuloendotheliosis, destruction of the peripheral blood and lymph vessels and secondary proliferation of the connective tissue finally the formation of extensive fibrosis.

In distinction from the Thorotrast group, Indian ink and Carmine caused only slight and temporary histological changes. Trypan Blue caused diffuse and rather conspicuous retrograde cellular damages of the parenchymal tissues, increasing in severity according to the doses given, but it was not continuously progressive and was limited in time.

Histochemical procedures indicated that granules and aggregates of Thorotrast particles contained sugar protein as an interparticle sticking substance. The binding of sugar protein to the Thorotrast particle probably aids in the phagocytosis of the particle by the reticuloendothelial cell.

The tissue dosage of Thorotrast in the experiment was 6.7 to 79.3 rad per week in the liver and 10.3 to 177.7 rad per week in the spleen.

In conclusion, it was clarified that the radioactivity and action as a foreign body act together in the morphogenesis of the chronic Thorotrast injuries, although its chemical toxicity is insignificant. Localized circulatory disturbances resulting from the vascular damage probably play a major role in intensifying the tissue destruction and fibrosis.

目 次

[I] 緒言	の關係
[II] 実験材料, 実験目的及び方法	(5) 骨髄
(A) 実験材料	(6) その他の臓器
(B) 実験目的及び方法	(a) 心
(C) 組織学的及び放射線学的検索法	(b) 肺
[III] 実験成績	(c) 腎
(A) 臓器所見	(d) 脾
(1) 肝	(e) 胃
(a) 肉眼所見	(f) 内分泌臓器及び生殖器
(b) 注入粒子の臓器内沈着, 移動並びに組織変化	(g) 疎性結合織及び「トロトラスト」皮下注入部位
(c) DNA 増生細胞及びRNA 増生細胞の動向	(7) 脈管系所見及び「トロトラスト」体内移動
(2) 脾	(a) リンパ節
(a) 肉眼所見	(b) 血管系
(b) 注入粒子の臓器内沈着, 移動並びに組織変化	(B) 網内系充填後の「トロトラスト」沈着の様相
(c) DNA 増生細胞及びRNA 増生細胞の動向	(C) 「トロトラスト」粒子の集塊形成性
(3) 「トロトラスト」肝脾沈着量	[IV] 「トロトラスト」注入群と対照群との比較
(4) 肝脾レ線像の遂時的变化と臓器内移動と	[V] 考按——人体慢性障害例との比較——
	(A) 「トロトラスト」沈着機序及び沈着状態
	(B) 「トロトラスト」の各臓器における遂時的分布状態並びに組織変化
	(1) 肝

- (2) 脾
- (3) 骨髄
- (4) その他の臓器
- (C) 「トトロラスト」の体内移動
- (D) 「トトロラスト」慢性障害の形成機序並びに成因
- 〔VI〕総括
- 〔VII〕文献

I 緒言

「トトロラストThorotrast, ThO₂コロイド溶液」(以下文中では「ト」と略記す)障害に関する実験的研究は、既に1930年初頭から各分野に亘って行なわれており、多くの報告が存在する⁴⁾⁵⁾⁷⁰⁾⁷⁷⁾。

Huguenin et al⁸⁾¹⁾は「ト」による肝炎から肝硬変初期に至るまでの変化を報告しており、Büngler et al¹¹⁾は脾腫及び脾の破裂を、Tsunoo et al⁹⁾¹⁾、Popper et al⁸⁾⁷⁾、小松⁴⁾⁶⁾⁴⁷⁾は肝機能障害を、Lambin et al⁴⁾⁸⁾は血小板減少を、橋本²⁾⁸⁾は白血球の一時的増加後の急激な減少を、Naegeli et al⁵⁾⁵⁾はリンパ節の破壊を、Ruggieri et al⁷⁾⁵⁾は腎尿細管の変化を報じている。

また、悪性腫瘍の発生については、1933年のOberling et al⁵⁾⁷⁾によるラットの注入部紡錘形肉腫の報告以来、Roussy et al⁷⁾⁴⁾、吉田他⁹⁾⁸⁾等により肉腫及び癌腫の形成が報じられている(Table 1)。

著者は第一編で人体における「ト」慢性障害の病理学的及び放射線学的研究を行なった。この場合における問題の中心は、「ト」が時間経過と共に種々の組織変化を伴いながら、次第に結合織内に閉じ込められ、一定の部分に局在化して行くにもかかわらず、20年以上を経ても依然として新たな病巣が形成されることである。

よつて、このような「ト」慢性障害がどのような過程で形成されるかを解明すると共に、「ト」の病因作用を追求する目的で、マウス、ラット及び家兎の3種を用いて実験的研究を行なった。即ち、「ト」による逐時的な組織変化を調べると共に、「ト」慢性障害の病因として「ト」の有する放射能、異物作用及び化学的毒性がどのように関与するかを調べた(「ト」の他に対照注入物質として、非放射性異物である墨汁及びカルミン、

化学的毒性を有する非放射性異物であるトリパンブルーをこれらの動物に注入しその組織変化を追求した)。以下その成績を報告し、併せて人体慢性障害例の所見との対比を試みた。

II 実験材料、実験目的及び方法

(A) 実験材料

実験に供した動物は、dd系成熟マウス(平均体重20g)、Wister系成熟ラット(平均体重200g)及び成熟家兎(体重2.5~3kg)であり、雌雄ほぼ同数である。飼育はオリエンタル固型飼料によつた。

(B) 実験目的及び方法

実験的に「ト」慢性障害を形成せしめ、その病因並びに形成機序を解明する目的で、実験動物を「ト」注入群と対照群に分け、更にその各々について次のような実験条件を設定した。

「ト」注入群：動物の種類による差異を調べるために、マウス、ラット及び家兎の3種を使用した。「ト」はFellow-Testagar社製(二酸化トリウム22重量%、Methyl-p-hydroxy-benzoate 0.15%、Dextrine 16%、蒸溜水65%)を用いた。

マウス及びラットにおいては、「ト」注入量と組織変化との関係を調べるために、(a)1.25ml/kg注入群、(b)5ml/kg注入群、(c)25ml/kg注入群の3つの注入群を置いた。

注入量は、(a)人体における血管造影時注入量(10~40ml)に対応するものとして1.25ml/kg、(b)肝脾造影時注入量(50~100ml)に対応するものとして5ml/kg及び(c)多量注入量(500~600ml)に対応するものとして25ml/kgの3種とした。

「ト」注入量は次の方法によつて決定した。即ち、体重：肝重量：脾重量は、マウスで20g：1.2g：0.15g(実験群と同一種類のマウス15匹の平均値)、ラットで200g：11.0g：0.4g(実験群と同一種類のラット10匹の平均値)、人体で60kg：1.5kg：0.12kg(日本人標準生体計数表⁷⁾⁹⁾による)である。従つて、マウス及びラットの体重に対する肝の重量比は、人体のその約3倍であり、脾重量比は4.5~1.2倍である。故に体重1kg当りの「ト」注入量を、その動物の体重に対する肝の重量比に基づき、人体使用量の約3倍とした。

Table 1: Malignant Tumors following to Thorotrast Administration in Animals

	Investigator	Method	Amount of Thorotrast (ml)	Latent Period (months)	Malignant Tumors	
					Type & Site	Number
Mouse	Selbie (1936 ⁸¹⁾ (1938 ⁸²⁾)	Subcutaneous injection	0.6	15	Sarcoma at injected site	2/9 (over 1 yr. survival)
	Andervont & Shimkin (1940 ⁹⁾)	Subcutaneous injection		12	Spindle cell sarcoma at injected site	
	Guimaraes et al (1955 ⁴⁾ ²⁵⁾)	Intravenous injection		13—21	1) Hemangioendothelioma of liver 2) Hemangioendothelioma of spleen 3) Pulmonary carcinoma	
Rat	Roussy, Oberling & Guerin (1934, 1936 ⁵⁷⁾ ⁷³⁾ ⁷⁴⁾)	Intraperitoneal & subcutaneous injection	0.5—10	10—17	Spindle cell sarcoma in peritoneum and subcutis	
	Selbie (1936 ⁸¹⁾ (1938 ⁸²⁾)	Subcutaneous injection	0.1—0.6	11—14.5	Sarcoma at injected site	14/16 (over 1 yr. survival)
	Prussia (1936 ⁶⁸⁾)	Subcutaneous injection		4.5	Sarcoma at injected site	
	Kusumoto (1938 ⁴²⁾)	Subcutaneous injection	2.0—1.8	9—15	Sarcoma at injected site	3/3 (over 1 yr. survival)
	Miyamoto (1939 ⁵²⁾)	Subcutaneous & intraperitoneal injection	2.5	11 (* ₂) (average)	Fibrosarcoma at injected site	7/8 (over 4.5 months survival)
	Natucci (1939 ⁵⁴⁾)	Subcutaneous injection		11—14	Fibrosarcoma at injected site	
	Yoshida & Tsuruzaki (1943 ⁸⁸⁾)	Subcutaneous & intratesticular injection	0.025—1 (* ₁)	13—19	Sarcoma at injected site	8/11 (over 1 yr. survival)
	Ikeda (1961 ⁸⁹⁾)	Subcutaneous, intraperitoneal & intratesticular injection	0.2—5	13—16	Fibrosarcoma at injected site	7/15 (over 1 yr. survival)
Rabbit	Burrows (1937 ¹²⁾)	Intravenous injection		53	Multiple hematomas in liver and spleen	
	Onufrio (1933 ⁹⁰⁾)	Intravenous injection		24	Endothelial cell sarcoma of liver	
	Mervenee & Ten Thije (1933 ⁹⁰⁾)	Intravenous injection		31—36	Polymorphous cell sarcoma of liver	
	Zeitlhofer & Speiser (1955 ⁹⁹⁾)	Intravenous injection		48	1) Endotheliosarcoma of liver and spleen 2) Pulmonary carcinoma	
	Johansen (1955 ³⁵⁾ ³⁶⁾)	Intravenous injection		24	1) Hemangioendothelioma of liver 2) Fibrosarcoma 3) Striated muscle cell sarcoma 4) Sarcoma of lung	
	Swarm et al (1961 ⁸⁴⁾)	Intravenous injection			Endotheliosarcoma of liver	
Guinea pig	Foulds (1939 ²¹⁾)	Injection to base of nipple	0.8—1.2	37 (average)	1) Carcinoma of mammary gland 2) Sarcoma of chest	4/9 (over 28 months survival)

(*₁) Home-made ThO₂ colloid used.(*₂) child mouse.

更に、マウスでは「ト」注入量増加に伴う「ト」沈着状態と肝、脾レ線陰影との関係を詳細に調べるために、(d) 体重1kg当り1.25ml から50mlまでの10段階の注入量を採用した[(1) 1.25ml/kg, 2) 2.5ml/kg, 3) 5.0ml/kg, 4) 7.5ml/kg, 5) 10.0ml/kg, 6) 12.5ml/kg, 7) 15.0ml/kg, 8) 20.0ml/kg, 9) 25.0ml/kg, 10) 50ml/kg].

肝、脾レ線陰影は初期にびまん性、後期に網目状及び点状となる(その時期は予備実験で6カ月以降であることが確かめられた)。故にこの段階注入量系列では注入後24時間及び6カ月の2時点において検索した。

「ト」の注入は、マウス及びラットでは原則として尾静脈への1回注入法、家兎では耳朶静脈への1回注入法によつた。

なお、マウスでは一部腹腔内注入を行なつた。また、「ト」のラットへの静注は1回10ml/kg以上は困難なので、25ml/kg 注入の場合には48時間おきに10ml/kg, 10ml/kg, 5ml/kgと3回に分けて分注した。「ト」25ml/kg以上注入の場合は原液を、5~20ml/kgでは4倍稀釈液を、1.25ml/kgでは20倍稀釈液を用いた。稀釈には蒸留水を用いた。

更に、「ト」皮下注入部における組織変化を見るために、0.2mlの「ト」をマウスの背部に注入した((e) 皮下注入群)。

対照群：対照群にはすべてマウスを用いた。

非放射性異物による組織変化を調べるための対照注入物質として墨汁及びカルミン(Carmine)⁽⁸³⁾の22重量%水溶液を用い、各々体重1kg当り1.25mlの尾静脈1回注入を行なつた(墨汁注入群及びカルミン注入群)。

化学的毒性を有する非放射性異物の作用を調べるためにトリパンブルー(Trypan Blue; $C_{34}H_{24}N_{16}Na_4O_{14}S_4$)⁽⁸³⁾の22重量%水溶液を用いた。これらトリパンブルー注入群では、注入量と組織変化の関係を調べるために1.25ml/kg 注入群及び5ml/kg 注入群の2群を置いた。注入は1.25ml/kg 注入群では尾静脈一回注入法、5ml/kg 注入群では1.25ml/kg づつ24時間おきに4回に腹腔内に分注した(トリパンブルー1.25ml/kg 注入群及びトリパンブルー5ml/kg 注入群)。

更に、網内系をトリパンブルーで充填した後における「ト」沈着状態を調べるために、トリパンブルー5ml/kgを1.25ml/kg づつ24時間おきに4

回腹腔内に分注し、その後24時間目に「ト」25ml/kgを腹腔内に1回に注入した(トリパンブルー+「ト」注入群)。

また、全実験群に対する対照として無処置群を置いた。

以上の「ト」注入群及び対照群につき、注入物質の遂時的沈着状態並びに組織変化を、注入後30分、6時間、24時間、3日、10日、30日、60日、90日、6カ月、12カ月、16カ月の12時点において動物を屠殺し、検索した(Table 2)。

(C) 組織学的及び放射線学的検索法

組織学的検索は、全臓器について第一編の人体例におけると同一方法で行なつた。

即ち、検索臓器はすべて10%フォルマリン液で固定し、ヘマトキシリン・エオジン染色、エラスチカ染色、Papの鍍銀染色、アザン・マロリー染色、PAS染色、2Rクロモトローブ染色を全例に行ない、必要に応じてエラスチカ・ワンギーソン染色、PTAH染色、ベスト・カルミン染色、鉄染色及び脂肪染色を行なつた。

また、屠殺前30分に Tritiated Thymizin 及び Tritiated Thychizin を注射し、標準作成後オートラジオグラフィーによつてDNA増生細胞及びRNA増生細胞の検出を行なうと共に、FeulgenのDNA染色法を併用して、細胞内のDNA及びRNAの動向を検索した。

更に「ト」注入群では「ト」の臓器内沈着状態を調べるために、オートラジオグラフィーによるα線の検出を行ない(Kodak AR10, ストリツピング法、曝射時間100日、トルイジンブルー染色)。肝及び脾については組織を乾燥、灰化し、2π Gas-flow Giger Müller Counterにより組織線量を測定した。

また、肝、脾レ線陰影の変化を見るために、動物全体のレ線単純撮影及び肝、脾薄片(厚さ2mm)の超軟レ線撮影を試みた。

III 実験成績⁽⁸⁴⁾

(A) 臓器所見

(1) 肝：

(a) 肉眼所見

⁽⁸⁴⁾ 実験成績はマウスにおけるものを主体とし、必要に応じてラット及び家兎における所見を加えた。

Table 2: Injected Substances, Amount and Time of Investigation

	Injected Substance & Amount	Time of Investigation												
		30 mins.	6 hrs.	24 hrs.	3 days	10 days	30 days	60 days	3 months	6 months	9 months	12 months	16 months	
Mouse	a	4	4	4	4	4 (4)	4 (4)	4	4	4	4	4	4 (4)	
	b	4	4	4	4	4 (4)	4 (4)	4	4	4	4	4	4 (4)	
	c	4	4	4	4	4 (4)	4 (4)	4	4	4	4	4	4 (4)	
Rat	d		10							10				
	e			4	4	4	4	4	4					
	a	3	3	3		3	3		3	3		3	3	
Rabbit	b	3	3	3		3	3		3	3		3	3	
	c	3	3	3		3	3		3	3		3	3	
					3				3				3	
Mouse	a	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	
	b		4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	
	c	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	
	d	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	
	e			(3)	(3)	(3)	(3)	(3)	(3)	(3)	(3)	(3)	(3)	
Control group to whole experimental groups													20	

Note : () is intraperitoneal injection.

「ト」注入群；肝の肉眼的変化としては、1.25 ml/kg 注入群では軽度のうつ血が注入後10日頃まで見られる。5 ml/kg 注入群ではうつ血は幾分増強する。25ml/kg 注入群ではこれら初期うつ血は一層著明となり、軽度の重量増加が3カ月後まで認められる。なお、25ml/kg 注入群では6カ月以降は肝はむしろ貧血性となり、外表及び断面で多数の粟粒大の黄白色の顆粒が見られる。

対照群；墨汁注入群及びカルミン注入群では、10日頃までの軽度のうつ血、並びに墨汁注入群における色素沈着を除いては肉眼的変化は認められない。しかし、トリパンプルー注入群では著明な色素沈着、うつ血及び重量増加が見られる。特に5 ml/kg 注入群ではその程度が強く3カ月後でも認められる。

(b) 注入粒子の臓器内沈着、移動並びに組織変化

「ト」注入群：「ト」粒子は30～100Åの大きさであり、生体内に注入されると急速に1～2μの顆粒を形成するとされている⁵⁹⁾。本実験でも、「ト」は注入後30分で、ヘマトキシリン・エオジン染色で黄褐色に染まり、PAS染色で陽性の1～2μの顆粒として血行中及びKupffer細胞及び毛細血管洞内皮細胞を含む網内系細胞並びに肝細胞内に見出される(Fig. 1, 2)。

24時間では、毛細血管洞内の遊離「ト」顆粒は

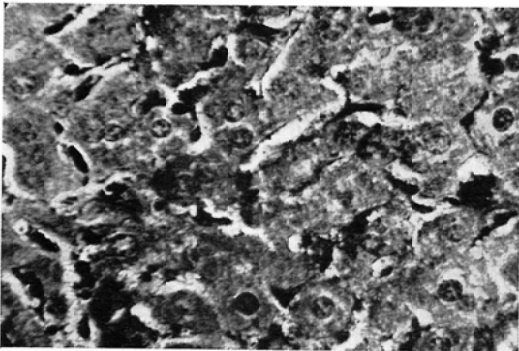


Fig. 1. Liver of mouse, 30 minutes after 25 ml/kg intravenous injection of Thorotrast: Numerous Thorotrast granules stick on the surfaces of the hepatic cells. Some of them are phagocytosed by the sinusoidal reticuloendothelial cells. H. & E. Stain, $\times 400$.

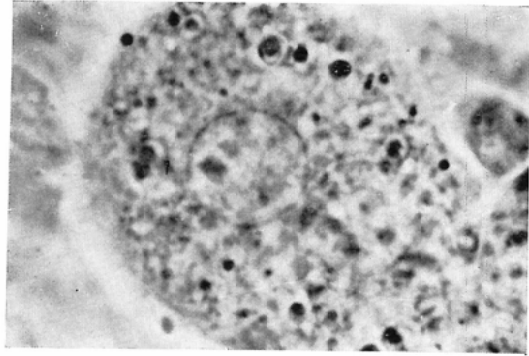


Fig. 2. Liver of mouse, 6 hours after 1.25 ml/kg intravenous injection of Thorotrast: Thorotrast granules are seen in the cytoplasm of a hepatic cell as black dots. Phase Contrast, $\times 1200$.

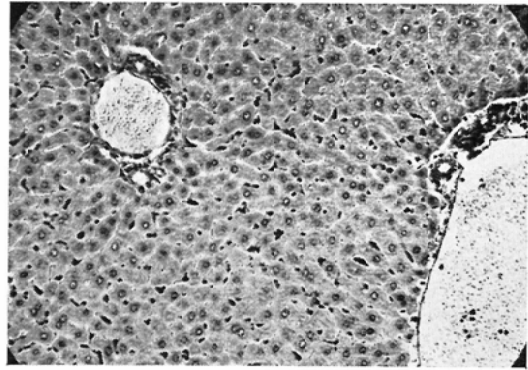


Fig. 3. Liver of mouse, 24 hours after 1.25 ml/kg intravenous injection of Thorotrast: The majority of Thorotrast granules is phagocytosed by reticuloendothelial cells, and distributed diffusely in the liver. H. & E. Stain, $\times 100$.

極く少数となり、「ト」の大部分は網内系細胞に、一部は肝細胞に沈着する。従つて「ト」はほぼまん性に肝内に分布する(Fig. 3)。なお「ト」注入量が増加しても肝の組織変化の型は変わらない。しかし「ト」注入量と肝内「ト」沈着量並びにそれに伴う組織変化の程度との間には明らかな対応関係が認められる。即ち、1.25ml/kg 注入群では網内系細胞及び肝細胞内の「ト」沈着量は少なく、「ト」貪食網内系細胞の肥大も中等度である(Fig. 4)。5 ml/kg 注入群では「ト」細胞内沈着量は増加し、「ト」貪食細胞は著しく腫大し、貪食細胞自体がしばしば直径20～30μに及ぶ有核「ト」集塊のように見える。25ml/kg 注入群

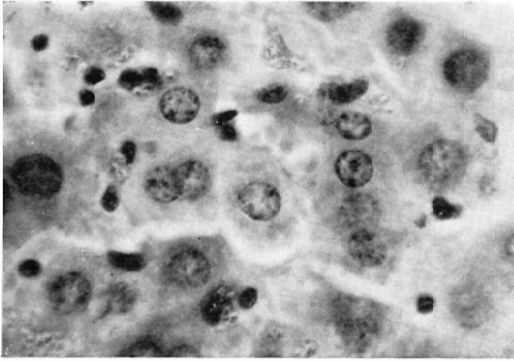


Fig. 4. Liver of mouse, 24 hours after 1.25 ml/kg intravenous injection of Thorotrast: Reticuloendothelial cells containing phagocytosed Thorotrast granules are moderately enlarged. The amount of Thorotrast deposited in this case is relatively small. H. & E. Stain, $\times 600$.

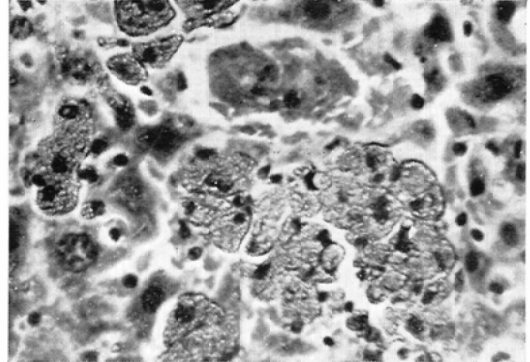


Fig. 6. Liver of mouse, 24 hours after 25 ml/kg intravenous injection of Thorotrast: In the lobule there are several aggregates of the reticuloendothelial cells filled with Thorotrast granules. H. & E. Stain, $\times 400$.

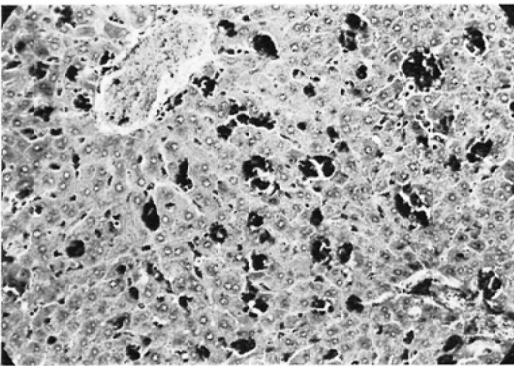


Fig. 5. Liver of mouse, 24 hours after 25 ml/kg intravenous injection of Thorotrast: The amount of Thorotrast deposited is large. Reticuloendothelial cells are markedly enlarged due to ingestion of Thorotrast granules. Some of them are aggregated in large masses. H. & E. Stain, $\times 100$.

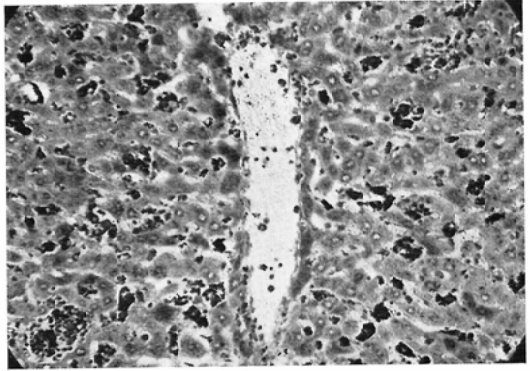


Fig. 7. Liver of mouse, 3 days after 25 ml/kg intravenous injection of Thorotrast: The section shows a large number of enlarged reticuloendothelial cells filled with Thorotrast granules, small round cell infiltration and Thorotrast ingested free cells in the blood vessels. H. & E. Stain, $\times 100$.

では細胞内貪食量は更に増加し、貪食細胞の高度の腫大及び $80 \sim 100\mu$ に及ぶ「ト」貪食細胞集団の形成が見られる (Fig. 5, 6).

既に、この時期に「ト」貪食網内系細胞及び「ト」沈着肝細胞の変性、壊死、Necrobiosis、増殖及び一部の非「ト」沈着肝細胞の同様な変化、毛細血管の拡張並びにうつ血が認められる。これらの変化は1.25ml/kg 注入群では軽度であるが、5 ml/kg 以上の注入群では著明である。

3~10日では、5 ml/kg 以上の注入群で剝離

した「ト」貪食網内系細胞の毛細血管洞内移動像及びこれら細胞の小葉内での集合像が認められる (Fig. 7)。「ト」貪食細胞集団はしばしば周囲にリンパ球、単球等の小円型細胞浸潤を伴う (Fig. 8)。一部の「ト」貪食細胞集団は変性、壊死に陥り、「ト」小集塊及び小壊死巣を形成する (Fig. 9)。また、少数ながら血管の内皮細胞が「ト」を貪食しているのが認められる (Fig. 10)。

30日以後では、「ト」貪食網内系細胞の小葉中心静脈周囲及びグリソン氏鞘周囲への集合が認め

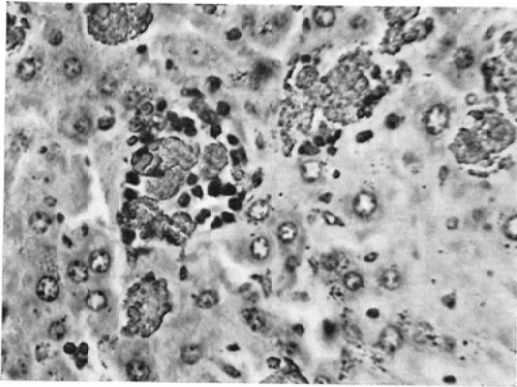


Fig. 8. Liver of mouse, 10 days after 5 ml/kg intravenous injection of Thorotrast: Small round cell infiltrations are seen around Thorotrast aggregates. H. & E. Stain, $\times 200$.

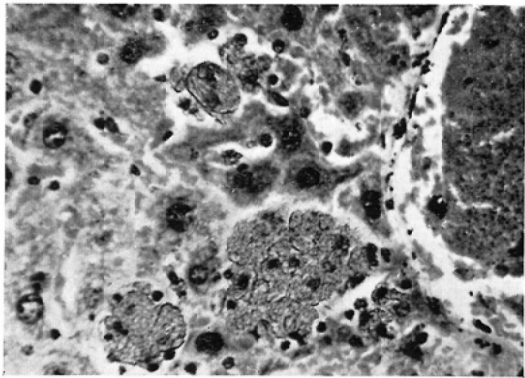


Fig. 11. Liver of mouse, 30 days after 5 ml/kg intravenous injection of Thorotrast: Necrobiosis and degenerative changes of hepatic cells are seen in the neighbourhood of Thorotrast aggregates and reticuloendothelial cells filled with Thorotrast granules. H. & E. Stain, $\times 400$.

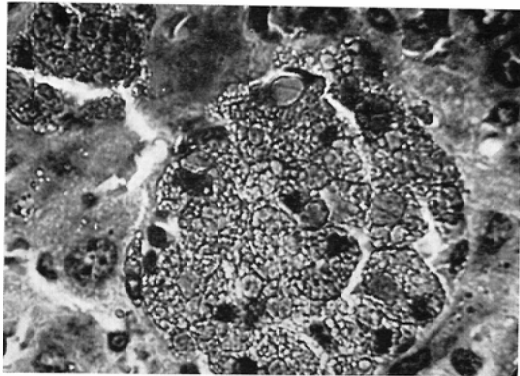


Fig. 9. Liver of mouse, 10 days after 5 ml/kg intravenous injection of Thorotrast: Several pyknotic nuclei are seen in a Thorotrast aggregate of the central portion. H. & E. Stain, $\times 600$.

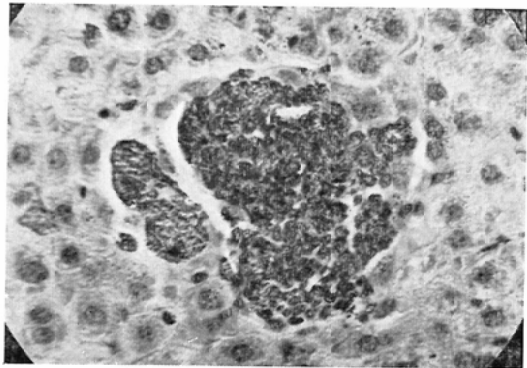


Fig. 12. Liver of mouse, 30 days after 5 ml/kg intravenous injection of Thorotrast: A nodular proliferation of round cells is seen in an area containing Thorotrast deposits. H. & E. Stain, $\times 400$.

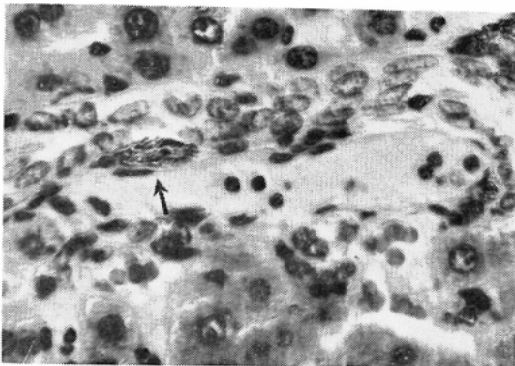


Fig. 10. Liver of mouse, 10 days after 5 ml/kg intravenous injection of Thorotrast: Thorotrast granules are phagocytosed in an endothelial cell of the blood vessel in the center (arrow). H. & E. Stain, $\times 400$.

られるが、それと共に「ト」貪食細胞の小葉内集合像が著明となる。肝細胞の退行性変性及びNecrobiosisも増加する (Fig. 11)。一部の症例では小葉内に円型細胞の巣状増殖が認められる (Fig. 12)。

60~90日では、「ト」貪食細胞の小葉内移動は著明となる。

6カ月以降では、「ト」貪食細胞の大部分は小葉中心静脈周囲及びグリソン氏鞘附近へ集合し、数 100μ に及ぶ「ト」貪食細胞集団を形成する (Fig. 13, 14)。この時期から次第に「ト」貪食細胞及び貪食細胞集団は増生した細網線維で取り

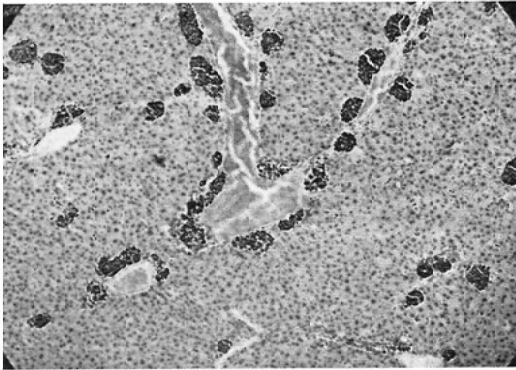


Fig. 13. Liver of mouse, 6 months after 1.25 ml/kg intravenous injection of Thorotrast: Thorotrast granules are concentrated around the blood vessels making large aggregates. H. & E. Stain, $\times 40$.

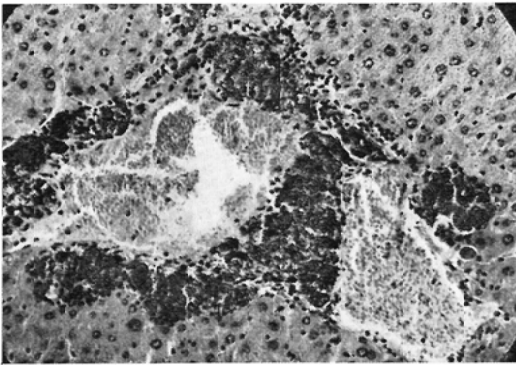


Fig. 14. Liver of mouse, 6 months after 5 ml/kg intravenous injection of Thorotrast: Large Thorotrast aggregates of several hundred microns in diameter are concentrated around blood vessels accompanied by small round cell infiltrations. H. & E. Stain, $\times 200$.

囲まれるようになる (Fig. 15).

「ト」の臓器内移動の速さは「ト」沈着量の多少とは無関係であるが、5 ml/kg 以上の注入群では16カ月後でもある程度の「ト」貪食細胞及び「ト」集塊の小葉内残存が認められる (Fig. 16). なお、実験動物の種類によって「ト」移動の速さに差がある。即ち、マウス、家兎では速く、ラッテでは遅い。

9~12カ月では、「ト」貪食細胞集団及び「ト」集塊の大部分は細網線維及び膠原線維で取り囲まれる (Fig. 17). なお、「ト」貪食細胞集団及び「ト」集塊が数10~数100 μ に及ぶ場合は、内部

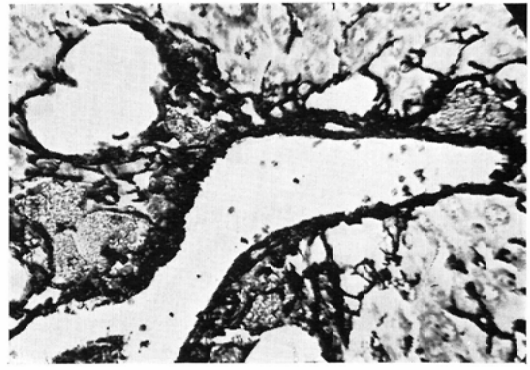


Fig. 15. Liver of mouse. 6 months after 25 ml/kg intravenous injection of Thorotrast: Remarkable reticulum fiber proliferation is seen around the Thorotrast aggregates and reticuloendothelial cells filled with Thorotrast granules. Silver Impregnation, $\times 200$.

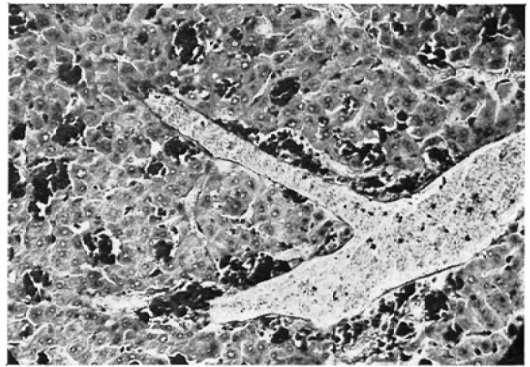


Fig. 16. Liver of mouse, 16 months after 25 ml/kg intravenous injection of Thorotrast: Thorotrast aggregates deposit in the lobules as well as around the small vein, in spite of the fact that most of them have migrated toward the Glisson's sheaths or perivascular spaces. H. & E. Stain, $\times 100$.

に網目状の結合織増殖が認められる。故に、結合織増殖の程度は「ト」貪食細胞集団の直径の大きい「ト」多量注入群ほど著しい。

12~16カ月に至つても、肝内には結合織で取り囲まれた「ト」貪食細胞集団及び「ト」集塊の他に、新たに「ト」顆粒を貪食した網内系細胞が認められる。なお毛細血管洞内には遊離した「ト」顆粒及び集塊が見られる。このことは注入後12カ月以上を経た時期においても、「ト」肝内移動が存在し新たな病巣が形成されることを示す。

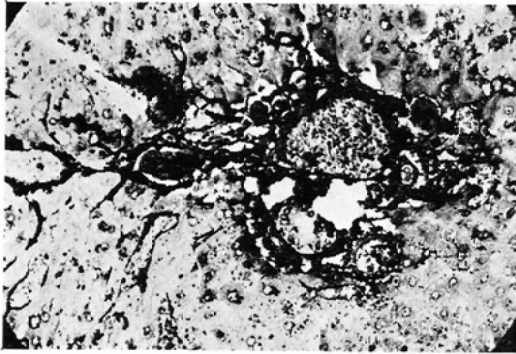


Fig. 17. Liver of rabbit, 12 months after 25 ml/kg intravenous injection of Thorotrast: Remarkable collagen fiber proliferation is seen encircling Thorotrast aggregates and the Thorotrast ingested cells. Azan-Marrory Stain, $\times 200$.

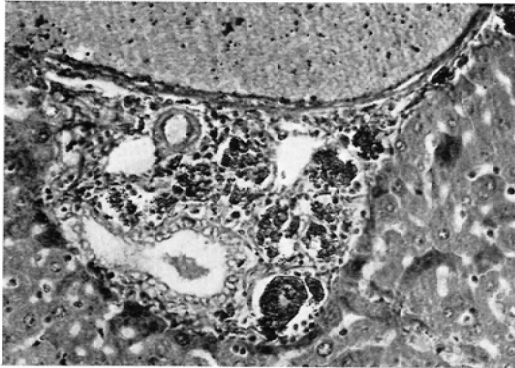


Fig. 18. Liver of rabbit, 16 months after 3 ml/kg intravenous injection of Thorotrast: Small sized Thorotrast granules and aggregates deposited in the blood and lymph vessels of the Glisson's sheaths. Azan-Marrory Stain, $\times 200$.

血管壁への「ト」沈着に伴う血管壁肥厚は12カ月以後のマウス、ラッテではごく軽度であるが、16カ月後の家兎では明瞭に認められる。更に、これらの家兎ではグリソン氏鞘のリンパ管内及びリンパ間隙への「ト」沈着が見られる (Fig. 18)。これは Microradiography では線状陰影として認められる (Fig. 19)。

「ト」の肝沈着量は組織学的、放射線学的検索では共に全実験期間を通じて著明な減少を見ない (Table 3)。

対照群：対照群における3種の注入物質；即ち墨汁（粒子の大きさ $400 \sim 800 \text{ \AA}$ ）⁸⁵⁾、カルミン（ 20.4 \AA ）⁸⁵⁾及びトリパンプルー（ 13.2 \AA ）⁸⁵⁾では

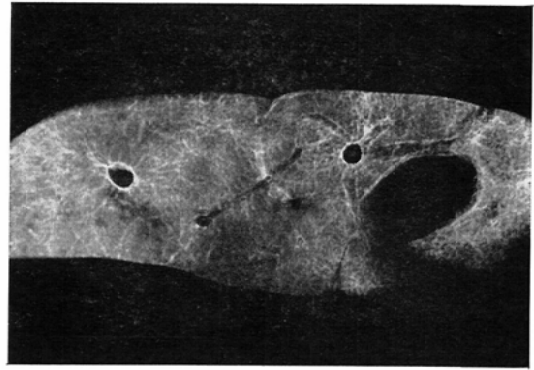


Fig. 19. Microradiogram of the liver of rabbit, 16 months after 3 ml/kg intravenous injection of Thorotrast: Net-like shadows corresponding with the distribution of Thorotrast deposits show Thorotrast deposition in or around the lymph and blood vessels of the Glisson's sheaths.

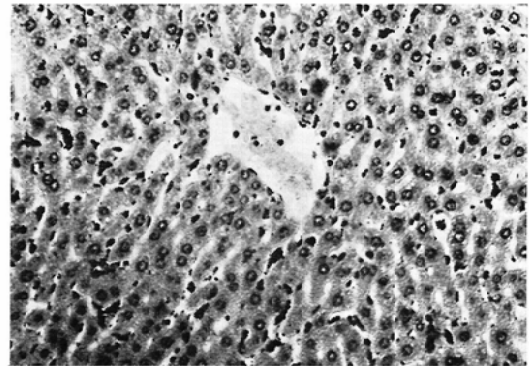


Fig. 20. Liver of mouse, 24 hours after 1.25 ml/kg intravenous injection of Indian ink: Many reticuloendothelial cells have phagocytosed Indian ink and increased in size. Histological change is minimal. H. & E. Stain, $\times 100$.

共に注入後短時間内に大部分が網内系細胞に、一部が肝細胞に顆粒または小集塊として沈着する。従つて、この時期における肝内分布はびまん性である。その後注入粒子及び貪食細胞は次第に小葉中心静脈周囲及びグリソン氏鞘附近へ移動し、そこに沈着する。移動の速さ並びに程度とそれに伴う組織変化は注入物質の種類によって異なる。即ち、墨汁及びカルミンでは弱く、トリパンプルーでは強い。

先づ墨汁注入群より述べる。墨汁注入後6時間

Table 3: Amount of Thorium Deposition in the Liver and Spleen of Mouse

	Thorotrast 1.25 ml/kg Injected Group				Thorotrast 5 ml/kg Injected Group				Thorotrast 25 ml/kg Injected Group				Thorotrast + Trypan Blue Injected Group				
	Liver		Spleen		Liver		Spleen		Liver		Spleen		Liver		Spleen		
	mg/g	mg/organ	mg/g	mg/organ	mg/g	mg/organ	mg/g	mg/organ	mg/g	mg/organ	mg/g	mg/organ	mg/g	mg/organ	mg/g	mg/organ	
6 hrs.	3.5	2.75	0.5	12.0	17.75	4.25	78.0	60.5	78.0	127.5	25.5						
24 hrs.	2.75	4.0	0.75	14.25	28.0	4.5	71.0	43.75	71.0	116.0	27.75			2.7	1.5	0.48	
3 days	3.5	3.5	0.75	10.5	23.0	4.5	82.75	40.0	82.75	80.5	25.0			1.8	3.78	1.8	0.76
10 days	1.25	4.0	0.75	16.5	11.0	4.25	82.5	40.5	82.5	86.75	30.75			1.9	4.18	1.8	0.72
30 days	2.5	4.0	1.0	10.5	13.5	3.0	81.5	42.25	81.5	60.75	26.25						
3 months	2.75	4.5	1.0	9.0	20.25	5.5	93.0	54.0	93.0	101.75	28.5			3.8	6.08	3.9	0.98
6 months	3.25	5.75	1.0	12.0	23.75	5.0	75.75	38.25	75.75	95.0	31.25			4.8	8.64	3.2	0.70
12 months	3.0	5.25	1.0	9.5	20.5	4.5	82.5	44.0	82.5	96.75	30.0			6.8	10.20	8.2	1.23
16 months	3.5	5.5	1.0	9.75	23.25	4.75	87.0	47.5	87.0	97.5	30.5						
Mean value of amount of ThO ₂ deposition	3.25	5.0			21.5			45.5		86.25							
Tissue dosage per week	0.67 rad	1.03 rad			4.43 rad			9.39 rad		17.77 rad							

Note 1 : Weight is that of wet tissue.

Note 2 : On calculating of tissue dosage, self absorption is presumed to be 50% in the liver and 75% in the spleen.

では注入粒子の網内系細胞等への沈着が見られ、24時間後には墨汁の大部分は網内系細胞に、一部は肝細胞に沈着する。しかし、これら墨汁貪喰網内系細胞はやや肥大した程度であり、貪喰細胞の変性、壊死等の組織変化は殆んど見られない (Fig. 20)。

3カ月頃から注入粒子及び貪喰細胞の小葉中心静脈及びグリソン氏鞘附近へのごく僅かな移動が始まるが、6カ月でもその移動は軽度であり、12

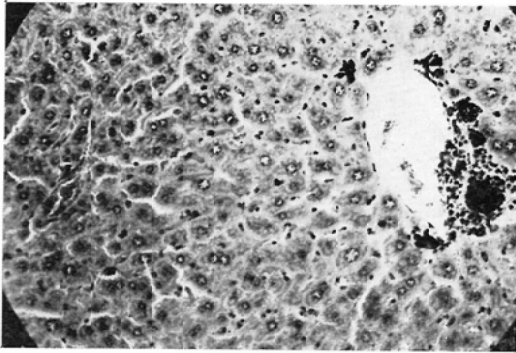


Fig. 21. Liver of mouse, 12 months after 1.25 ml/kg intravenous injection of Indian ink: Indian ink granules concentrated around the Glisson's sheath and blood vessels make aggregates of various size, occasionally being accompanied with small round cell infiltration. The amount of Indian ink deposits is markedly decreased. H. & E. Stain. $\times 100$.

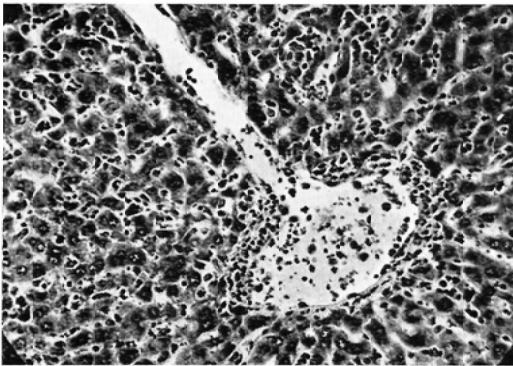


Fig. 22. Liver of mouse, 24 hours after 1.25 ml/kg intravenous injection of Trypan Blue: Reticuloendothelial cells having ingested Trypan Blue fall off from the sinusoidal wall and migrate in the sinusoid or small blood vessels. Slight atrophy of the hepatic cells and distension of sinusoids is noticed. H. & E. Stain, $\times 100$.

カ月で初めて著明となる。6～12カ月では墨汁の肝沈着量は著しく減少する。この時期には、墨汁はしばしば小円型細胞浸潤を伴う50～60 μ までの小集塊を形成し、小葉中心静脈周囲、グリソン氏鞘周囲に沈着する。しかし、その他の組織反応は認められない (Fig. 21)。

カルミン注入群における所見は墨汁注入群とはほぼ同様である。

次に、トリパンブルー注入群における所見を述べる。トリパンブルー注入後6時間でトリパンブルーを貪喰した多数の網内系細胞の剝離、毛細血管洞及び小葉血管内の移動が見られるが、24時間後には極めて著明となる。このようなトリパンブルー貪喰細胞の移動像は注入後3日までが最も著しく、10日以後では殆んど見られなくなる。

この時期より注入量による著しい組織変化の差が生ずる。即ち、1.25ml/kg 注入群では、24時間から3日までトリパンブルー貪喰細胞の毛細血管洞剝離及び毛細血管洞並びに小血管内移動のほかは軽度の肝細胞萎縮、毛細血管洞の拡張が見られる程度であり (Fig. 22)。10日以後でもトリパンブルー貪喰細胞の小葉中心静脈周囲、グリソン氏鞘周囲及び小葉内集合、小円型細胞浸潤を伴う数個～数10個の貪喰細胞集団の形成、小壊死巣形成及び巣状の円型細胞増殖が中等度に認められる程

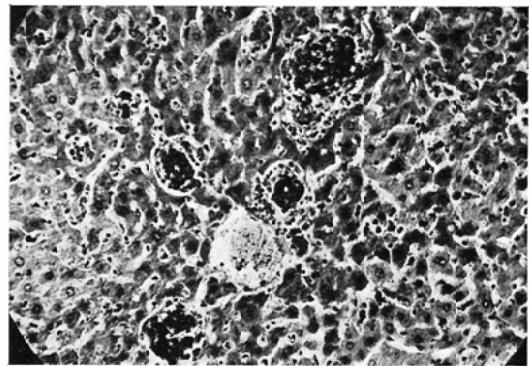


Fig. 23. Liver of mouse, 10 days after 1.25 ml/kg intravenous injection of Trypan Blue: Reticuloendothelial cells having ingested Trypan Blue deposit forming gigantic aggregates which are encircled by a narrow zone of round cell infiltrations in the lobule. H. & E. Stain, $\times 100$.

度である (Fig. 23). 30~60日ではびまん性の軽度の細網線維増殖, 小円型細胞浸潤を伴う貪食細胞集団の形成及び多数の数 10μ 程度の小壊死巣が認められるが, 以後急速に組織変化は回復する.

これに対し, 5 ml/kg 注入群では, 24時間目には無数のトリパンブルー貪食網内系細胞の毛細血管洞壁からの剝離, 貪食細胞及び細胞破壊産物の毛細血管洞及び小血管内移動像, 毛細血管洞の著しい拡張及び破壊, 肝全体に亘るびまん性の著し

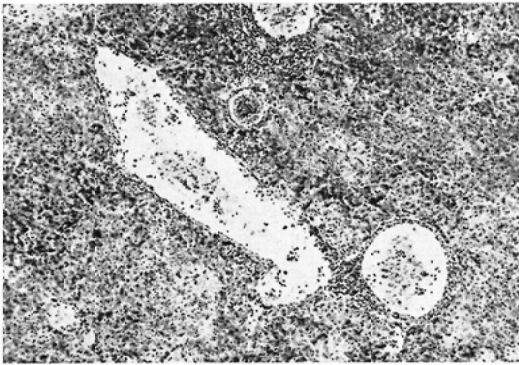


Fig. 24. Liver of mouse, 24 hours after 5 ml/kg intraperitoneal injection of Trypan Blue: Reticuloendothelial cells ingested Trypan Blue migrate in the sinusoids and blood vessels. Diffuse degenerative changes of the hepatic cells, extensive destruction of sinusoids and small round cell infiltration is marked. H. & E. Stain, $\times 100$.

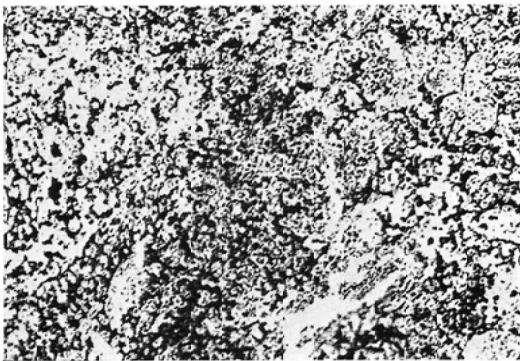


Fig. 25. Liver of mouse, 24 hours after 5 ml/kg intraperitoneal injection of Trypan Blue: Irregular disappearance of reticulum fibers is demonstrated with marked atrophy of the hepatic cells and destruction of sinusoids. Silver Impregnation by Pap, $\times 100$.

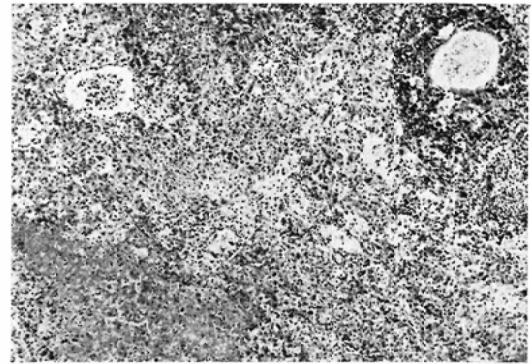


Fig. 26. Liver of mouse, 30 days after 5 ml/kg intraperitoneal injection of Trypan Blue: Hepatic cells show diffuse atrophy or degeneration. The majority of the sinusoids is distended or destroyed. Large necrotic areas are seen accompanying with marked small round cell infiltration. H. & E. Stain, $\times 100$.

い肝細胞の混濁腫脹, 空胞及び脂肪変性, 萎縮, 壊死, 細網線維の破壊, 消失, 小円型細胞浸潤及びトリパンブルー沈着に伴う巣状壊死巣等の極めて著しい組織破壊が認められる (Fig. 24, 25). このような組織破壊像は30日後でも極めて著明であり, この時期より多数の数 100μ に及ぶ大壊死巣の形成が見られるようになる (Fig. 26). 3カ月以降では組織破壊は次第に回復するが, 16カ月後でも大壊死巣は依然認められる. なお, 1.25 ml/kg 及び 5 ml/kg 注入群共に色素沈着量は3カ月以降は急激に減少する.

(c) DNA 増生細胞及び RNA 増生細胞の動向

「ト」注入群: DNA 増生及びRNA 増生肝細胞の出現は, 成熟した動物では正常な状態では極く軽度には見られない¹⁰⁾. しかし, 著者は「ト」注入群で明らかに「ト」注入量の増大に対応したDNA 増生及びRNA 増生肝細胞の増加を認めた (Fig. 27).

これらDNA 増生及びRNA 増生肝細胞は, 特に「ト」貪食細胞及び「ト」集塊近傍に多く, その増加状態は持続的であり, 注入後16カ月でもほぼ注入時と同様な状態を維持する. このことは先に述べた組織変化における肝細胞の破壊と修復

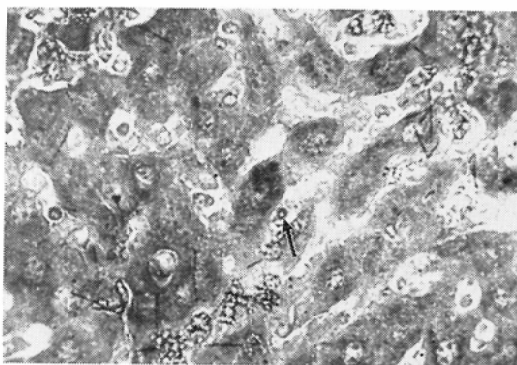


Fig. 27. Autoradiogram of the liver of ^3H -Thymidine injected mouse, 3 months after 25 ml/kg intravenous injection of Thorotrast: Hepatic cells with much DNA are found in the center of the picture (arrow). Multiple α -tracks from Thorotrast particles are demonstrable. Toluidine Blue Stain, $\times 400$.

の持続的な共存を裏付けるものと考えられる。なお、DNA増生及びRNA増生細胞の増加は網内系でも30日頃までは著明に認められる。

対照群：墨汁注入群及びカルミン注入群におけるDNA増生及びRNA増生肝細胞の増加状態は極く軽度である。即ち、10日までは軽度に増加するが、30日以後はほぼ正常状態となる。DNA増生及びRNA増生網内系細胞の増加はほとんど見られない。

一方、トリパンプルー注入群ではびまん性、かつ一過性の極めて著明なDNA増生及びRNA増生肝細胞の出現が見られる。即ち、DNA増生及びRNA増生肝細胞の数は10日までは「ト」注入群より遙かに多いが以後急激に減少し、30日～3カ月では「ト」注入群より少なくなる。

注入量によりDNA増生細胞及びRNA増生肝細胞の増加状態には差があり、1.25ml/kg注入群では30日以後はほぼ正常状態となるが、5ml/kg注入群では3カ月を過ぎても増加状態にある。DNA増生及びRNA増生網内系細胞の増加は比較的著明である。

故に対照群の肝におけるDNA増生及びRNA増生肝細胞の増加は一過性であり、墨汁注入群及びカルミン注入群では弱く、トリパンプルー注入群、特に5ml/kg注入群では強い。このことは対

照群の肝細胞の破壊及び修復が「ト」注入群と異なつて非持続的であることを裏付ける。

(2) 脾

(a) 肉眼所見

「ト」注入群：各注入量とも注入後10日～3カ月迄は一過性のうつ血、重量の増加及び腫大が見られる。その程度はほぼ注入量に対応するが、特に25ml/kg注入群では重量の増加は著明であり一時正常値の2～3倍となる。6カ月以降では25ml/kg注入群は貧血性となり、外表及び剖面で多数の黄白色乃至灰白色の粟粒大の小結節が見られる。

対照群：墨汁注入群及びトリパンプルー注入群では注入後10日～3カ月までの一過性のうつ血の他に色素沈着が見られる。なおトリパンプルー5ml/kg注入群ではある程度の脾の腫大及び重量増加が認められる。

(b) 注入粒子の臓器内沈着、移動並びに組織変化

「ト」注入群：「ト」は注入後30分以内に少数の赤脾髄の細網細胞、組織球等の網内系細胞に顆粒状に貪食される (Fig. 28)。6時間後には沈着量は著明に増加し、24時間後には沈着はほぼ完了する。

「ト」沈着状態及び組織変化の程度は注入量

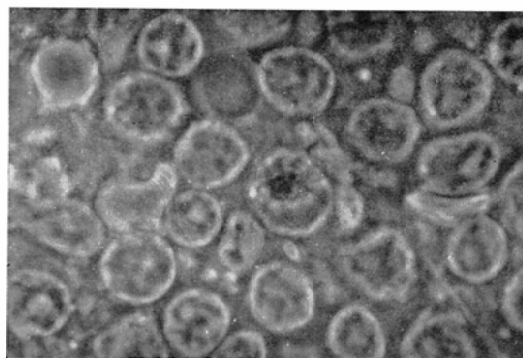


Fig. 28. Spleen of mouse, 30 minutes after 1.25 ml/kg intravenous injection of Thorotrast: Several Thorotrast granules are phagocytosed in the cytoplasm of the reticuloendothelial cells of the red pulp. Some of them deposit in the extracellular spaces Phase Contrast, $\times 1000$.

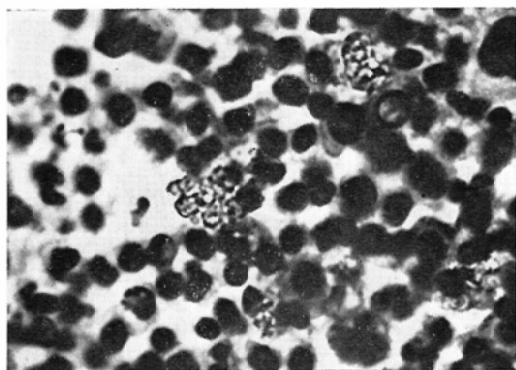


Fig. 29. Spleen of mouse, 24 hours after 1.25 ml/kg intravenous injection of Thorotrast: A few Thorotrast granules forming small aggregations deposit in reticuloendothelial cells and extracellular spaces of the red pulp. H. & E. Stain, $\times 600$.

の多少によつて差がある。即ち、1.25ml/kg 注入群では少数の「ト」顆粒及び10~20 μ までの小集塊の赤脾髄の網内系細胞による貪食及び細胞間隙への沈着が見られる他は軽度のうつ血が認められる程度である (Fig. 29)。

5 ml/kg 注入群では「ト」沈着量は増加し、赤脾髄では多数の「ト」貪食肥大網内系細胞の他に、「ト」顆粒及び70~80 μ までの「ト」集塊の細胞間隙への沈着が見られる。うつ血もやや増強する

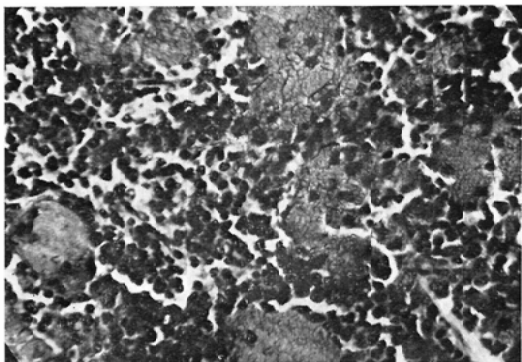


Fig. 30. Spleen of mouse, 24 hours after 5 ml/kg intravenous injection of Thorotrast: Several gigantic aggregations of Thorotrast granules are seen in the intercellular spaces of the red pulp. Intracellular ingestion of Thorotrast granules is also demonstrable. The amount of Thorotrast deposited in this group is far more abundant than in 1.25 ml/kg injected group. H. & E. Stain, $\times 400$.

(Fig. 30). また白脾髄でも少数の「ト」顆粒が見出される。

25ml/kg 注入群では「ト」は主に赤脾髄の網内系細胞に貪食され、しばしば 200~300 μ に及ぶ「ト」貪食細胞集団を形成する。細胞間隙の「ト」集塊も著しく増加する。これら「ト」貪食細胞の一部は変性、壊死に陥る。なおうつ血も増強する (Fig. 31)。白脾髄でも「ト」沈着量は増加するが、その程度は赤脾髄に比して遙かに弱い。従つて脾は全体としてみると「ト」で埋めつくされた

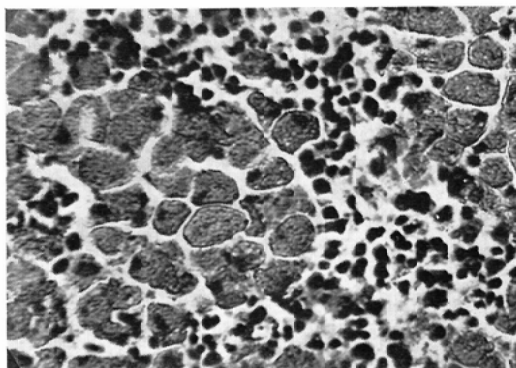


Fig. 31. Spleen of mouse, 24 hours after 25 ml/kg intravenous injection of Thorotrast: In the red pulp there are large groupings of the remarkably enlarged reticuloendothelial cells filled with Thorotrast granules. Some of the Thorotrast ingested cells show remarkable degenerative changes. H. & E. Stain, $\times 400$.

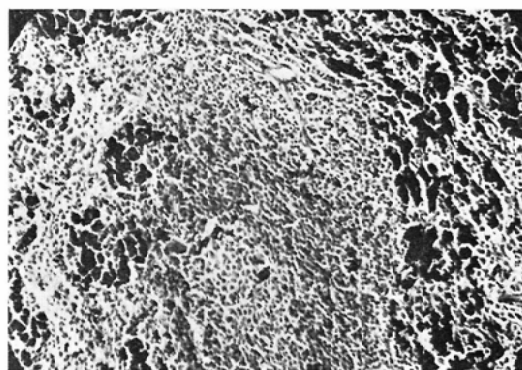


Fig. 32. Spleen of mouse, 24 hours after 25 ml/kg intravenous injection of Thorotrast: In the red pulp a large number of Thorotrast aggregates is deposited (right). In the white pulp a few Thorotrast granules and aggregates are also demonstrable (center to left). H. & E. Stain, $\times 100$.

赤脾髄の中に「ト」沈着の少ない白脾髄が島のように見える (Fig. 32). 10日でも同様な状態が持続する.

30日頃から5 ml/kg 以上の注入群では赤脾髄での「ト」貪食細胞の変性, 壊死が増強し, 細胞外性「ト」集塊の数も増加する. また, 軽度の細網線維増殖が見られる. 白脾髄の「ト」沈着量も増大し「ト」集塊の形成が認められる.

3カ月以後は, 5 ml/kg 以上の注入群では赤脾髄の「ト」集塊の巨大化, 細網線維の網目状増殖及び膠原線維の出現が見られる (Fig. 33). 白脾

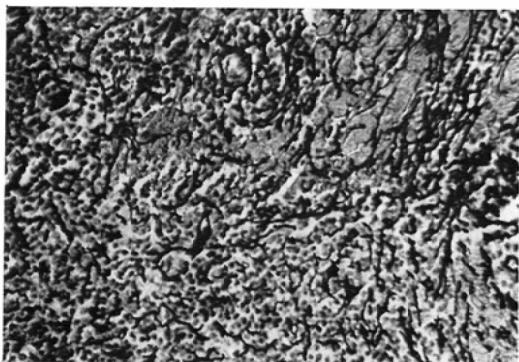


Fig. 33. Spleen of mouse, 3 months after 25 ml/kg intravenous injection of Thorotrast: Remarkable proliferation of reticulum fibers is seen encircling Thorotrast aggregates. Silver Impregnation by Pap, $\times 200$.

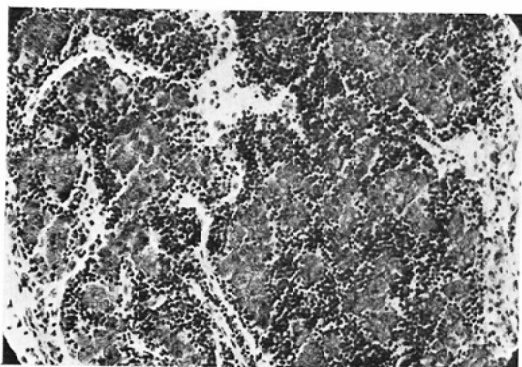


Fig. 34. Spleen of mouse, 12 months after 25 ml/kg intravenous injection of Thorotrast: Gigantic Thorotrast aggregates of up to several hundred microns deposited in the red and white pulp. H. & E. Stain, $\times 100$.

髄の破壊及び萎縮も認められる.

6カ月以降になると, この傾向は一層著明となり500~600 μ に及ぶ大集塊が出現する. 特に25 ml/kg 注入群では赤脾髄の「ト」集塊の融合, 脾実質細胞の破壊, 白脾髄の「ト」沈着量の増加及び白脾髄のその萎縮が極めて著明となる.

12~16カ月になると, 5 ml/kg 注入群以上では組織破壊は更に進行し, 白脾髄は萎縮するか破壊消失する. 25 ml/kg 注入群及び家兎3 ml/kg 注入群では白脾髄と赤脾髄との区別は困難となる (Fig. 34, 35).

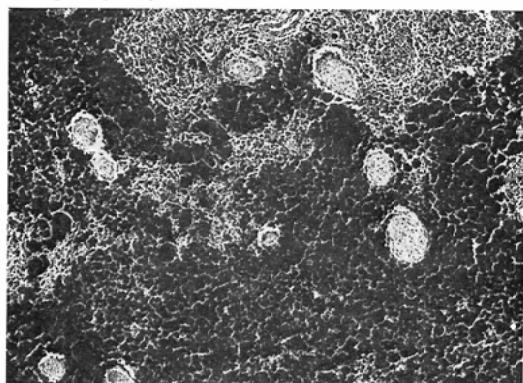


Fig. 35. Spleen of rabbit, 16 months after 3 ml/kg intravenous injection of Thorotrast: The majority of the red pulp is replaced by Thorotrast aggregates (black area). Trabeculae and markedly atrophic white pulps are seen among the Thorotrast deposited red pulps. H. & E. Stain, $\times 40$.

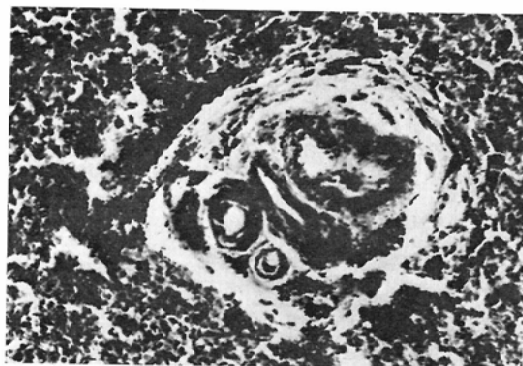


Fig. 36. Spleen of rabbit, 16 months after 3 ml/kg intravenous injection of Thorotrast: The walls of the blood vessels of a trabecule are thickened due to Thorotrast deposits. Some of them are consequently destroyed. H. & E. Stain, $\times 200$.

しかし、この時期においても「ト」集塊を取り囲む細網線維及び膠原線維の増殖は肝ほど著しくない。また、著しいリンパ球、組織球、細網細胞の破壊及び再生が見られるが、細胞数は全体として減少する。

以上のことから「ト」の集塊化及び結合織増殖は、注入量に対応し、かつ時間の経過と共に次第に増強すると云える。

血管の変化としては、血管内皮細胞による「ト」貪喰及び3カ月以降における白脾髄中心血管周囲への「ト」集合が見られた。特に16カ月後の家兎では「ト」血管壁内沈着に基づく著しい血管壁肥厚、血管壁弾性線維破壊、硝子化、血管閉塞が見られた (Fig. 36)。脾梁、脾被膜のリンパ間隙への「ト」沈着は6カ月頃から認められるが、特に16カ月後の家兎では極めて著明であり、人体例に近い所見が得られた。

なお、全実験期間に亘つて「ト」沈着量の著しい減少は組織学的、放射線学的共に認められない (Table 3)。

対照群：墨汁注入群及びカルミン注入群では、注入後24時間で注入粒子の沈着はほぼ完了する。その沈着部位は主として赤脾髄であり、細網細胞、組織球等に顆粒状に貪喰される。

10～30日では注入粒子は小集塊を形成し主に赤脾髄の細胞内及び細胞間隙に、一部白脾髄に沈着

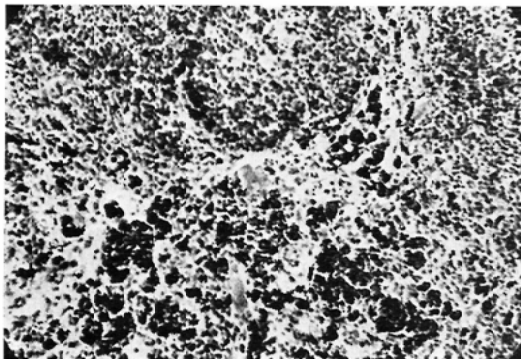


Fig. 37. Spleen of mouse, 30 days after 1.25 ml/kg intravenous injection of Indian ink: Numerous small-sized aggregates of Indian ink deposit mainly in the red pulp. H. & E. Stain. $\times 400$.

する (Fig. 37)。以後この状態は持続するが、沈着量は次第に減少し、6～12カ月ではごく少量となる。

組織変化としては、30日までは軽度の細網細胞、組織球の変性、壊死、増殖、白脾髄の腫大及びうつ血が認められるが、以後殆んど見られなくなる。

トリパンブルー注入群では、色素沈着は脾髄の実質細胞及び細胞間隙のほか10日頃までは脾梁及び血管壁にも認められる。なお、5 ml/kg 注入群では白脾髄にも多量の色素集塊形成が見られる。

組織変化は注入量によつて著しい差がある。即ち、1.25 ml/kg 注入群では24時間～10日では軽度の細網細胞の変性、壊死、増殖、白脾髄の腫大、細網細胞内のPAS陽性物質の出現及びうつ血が認められるが、30日以後は次第に正常状態に復する。しかし、細網線維の増殖は軽度ながらその後も持続する。5 ml/kg 注入群では24時間で脾髄全体に亘る極めて著しいびまん性の細網細胞、組織球の増殖、剝離、変性、壊死並びに細網線維の破壊、消失が見られる。特に白脾髄では著明な壊死巣が出現する (Fig. 38)。

これらの変化は3カ月後まで持続し、以後次第

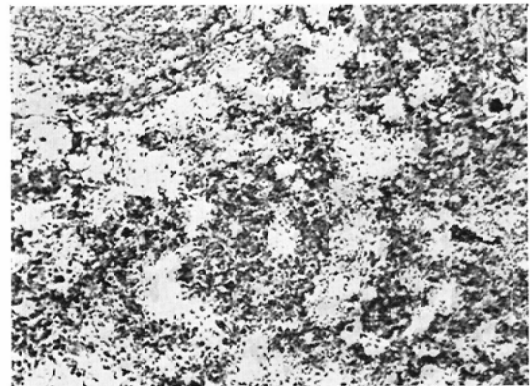


Fig. 38. Spleen of mouse, 24 hours after 5 ml/kg intraperitoneal injection of Trypan Blue: The structure of the spleen is so diffusely destroyed that the distinction between red and white pulp is almost obscured. Disappearance of reticulum fibers is considerable. Silver Impregnation by Pap, $\times 100$.

に減弱する。6カ月以後は色素沈着量は著明に減少するが、残存した色素は数 100μ に及ぶ大集塊または集塊集団を形成する。白脾髄の萎縮または肥大、白脾髄周辺部の細網細胞の増殖も見られる。なお、赤脾髄内に多数の円型細胞の巣状増殖が見られる。

(c) DNA 増生細胞及び RNA 増生細胞の動向

「ト」注入群：DNA 増生細胞及び RNA 増生細胞は注入後30日までは白脾髄に多いが、6カ月以降は白脾髄外でも多数見られる。特に12カ月後の25ml/kg 注入群ではこれら増生細胞は白脾髄の破壊に伴い、脾全体にびまん性に分布する (Fig. 39)。DNA 増生細胞及び RNA 増生細胞の

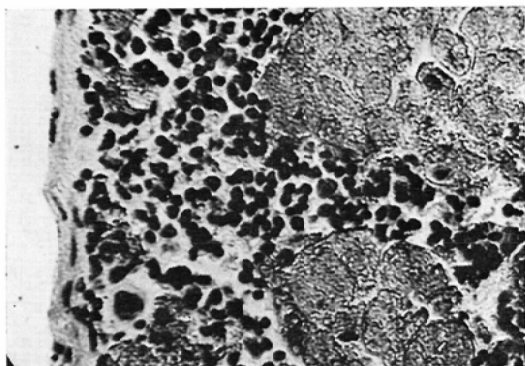


Fig. 39. Spleen of mouse, 12 months after 25 ml/kg intravenous injection of Thorotrast: The majority of the cells of the red pulp shows increase in content of DNA. Large groupings of Thorotrast aggregates are also seen. Feulgen DNA Stain, $\times 400$.

数は「ト」注入量にほぼ対応し、全実験期間に亘ってあまり変わらない。

対照群：墨汁注入群及びカルミン注入群では、DNA 増生及び RNA 増生細胞は10日までは軽度の増加を示すが、30日以後はほぼ正常状態に復する。

トリパンプル注入群では、DNA 増生細胞及び RNA 増生細胞は1.25ml/kg, 5ml/kg 注入群共に30日頃までは著明に増加する。3カ月以降は1.25ml/kg 注入群ではほぼ正常状態となり、5ml/kg 注入群では軽度の増加状態を持続し、白脾

髄の崩壊とあいまって幾分びまん性に分布するようになる。6カ月以降では5ml/kg 注入群も正常状態に復する。

(3) 「ト」肝、脾沈着量

「ト」注入マウスの肝、脾「ト」沈着量を放射線学的方法で測定した〔試料を灰化し30日放置後 2π Gasflow Giger Müller Counterで測定 (Table 3)〕。

各注入量共沈着量はほぼ注入量に対応した。即ち、1.25ml/kg 注入群では肝 1.25~3.5mg/g (wet tissue), 脾 2.75~5.75mg/g (wet tissue); 5ml/kg 注入群では肝 6.0~10.5mg/g (wet tissue), 脾 11.0~28.0mg/g (wet tissue); 25ml/kg 注入群では肝 38.25~60.5mg/g (wet tissue), 脾 60.75~127.5mg/g (wet tissue) であつた。故に肝には注入量の52~78%, 脾には7~18%が沈着する。また、「ト」注入後12カ月までは「ト」沈着量の減少は比較的少かつた。

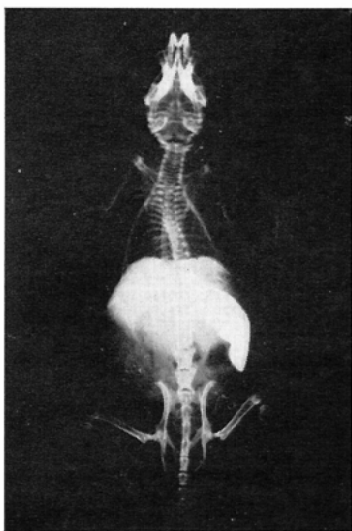
各注入群の平均組織線量を加藤の方法³⁸⁾によつて算定すると、1.25ml/kg 注入群では肝0.67 rad/week, 脾1.03 rad/week, 5ml/kg 注入群では肝1.65 rad/week, 脾4.43 rad/week; 25ml/kg 注入群では肝9.39 rad/week, 脾17.77 rad/week であつた。

(5) 肝、脾レ線像の逐時的变化と「ト」臓器内移動との関係

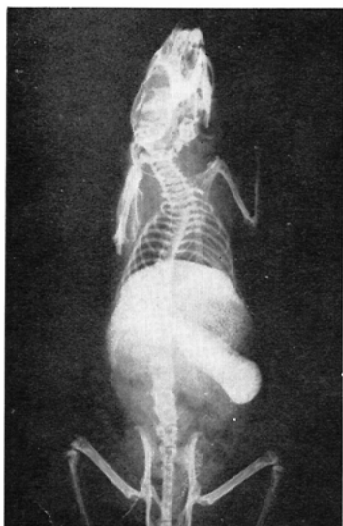
「ト」を注入したマウス及びラツテ全体の単純レ線撮影を行ない、肝、脾陰影の逐時的变化を調べた。これら肝、脾陰影は1.25ml/kg 注入群では認められないが、5ml/kg 以上の注入群では認められる。それは「ト」注入後6時間ではまだ不明瞭であるが、24時間後には鮮明かつびまん性となり、3カ月まで殆んど変らない。この陰影の濃淡は注入量と密接な関係がある。即ち、5ml/kg 注入群では薄い、12.5ml/kg 注入群では濃厚となり、それ以上注入量を増加しても変わらない。また、肝、脾の2mm薄片の超軟レ線写真でも12.5ml/kg 以上の注入群ではびまん性陰影が得られた。

6カ月以降は、これら肝、脾単純レ線陰影は

Fig. 40. X-ray photographs of mice, 24 hours and 6 months after 25 ml/kg intravenous injection of Thorotrast:



(a) 24 hours after: Photograph shows diffusely dense shadows of the liver and spleen.

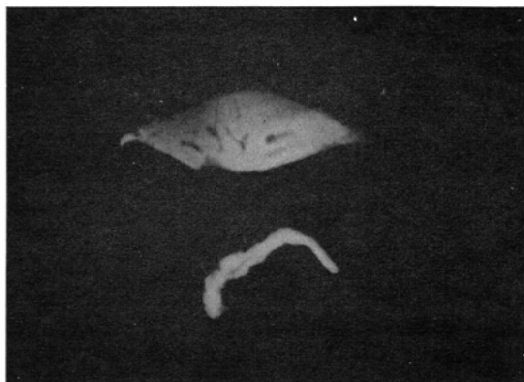


(b) 6 months after: photograph shows net-like shadows of the liver and spleen.

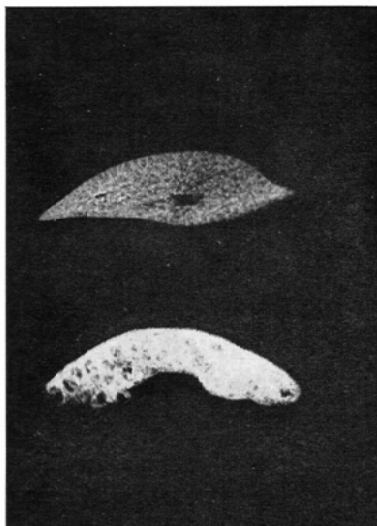
肝では点状に近い網目状陰影に、脾では比較的大きな点状陰影に変わる。また、肝、脾の2mm薄片の超軟レ線写真でも肝はやや太い網目状、脾は粟粒大点状陰影を呈する (Fig.40, 41)。

以上のレ線像と組織学的所見とを対比させると、24時間で肝、脾がびまん性陰影を呈するの

Fig. 41. Super-soft X-ray photographs of 2 mm thick slices of the liver and spleen of mice, 24 hours and 6 months after 25 ml/kg intravenous injection of Thorotrast:



(a) 24 hours after: The livertop shows a diffuse, faint and cloudy shadow and the spleen bottom shows a diffuse dense shadow.



(b) 6 months after: Both of them show conspicuous net-like shadows. Top is liver and bottom is spleen.

は、これらの臓器で「ト」が顆粒乃至小集塊として主に網内系細胞に貪食され臓器内にびまん性に沈着するためである。6カ月以降に肝で網目状、脾で点状レ線陰影を呈するのは、「ト」が臓器内を移動し、肝では小葉中心静脈周囲及びグリソン氏鞘周囲に集まり、その部に数 10μ ～数 100μ の大集塊を形成し、脾では主に赤脾髓内に数 100μ

に及ぶ巨大集塊を形成するためである。

(5) 骨 髄

「ト」注入群：「ト」は骨髓内では主に細網細胞、組織球等の網内系細胞に貪食されるが、一部は遊離顆粒または小集塊として沈着する (Fig. 42). しかし「ト」の臓器内移動は明らかでなく、

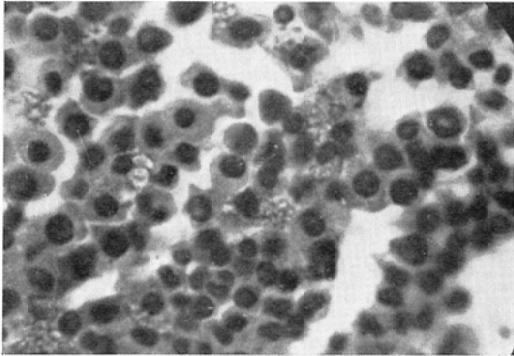


Fig. 42. Bone marrow of mouse, 6 months after 25 ml/kg intravenous injection of Thorotrast: The majority of Thorotrast granules is phagocytosed by the reticuloendothelial cells in the bone marrow. Extracellular aggregates are also seen. H. & E. Stain, $\times 600$.

全実験期間に亘つてほぼびまん性に骨髓内に分布していた。なお、「ト」注入量の差に基づくある程度の「ト」沈着量の差は存在するが、同一注入量では全実験期間を通して殆んど減少しない。

「ト」沈着に伴う組織変化としては、一部の症例で僅かに網内系細胞、骨髓細胞等の増殖、退行性変性及び壊死が認められた程度である。

対照群：対照群における注入粒子の骨髓内沈着状態は、各群共「ト」とほぼ同様である。しかし、沈着量は時間の経過と共に減少する。粒子沈着に伴う組織変化は、墨汁注入群、カルミン注入群及びトリパンプルー1.25ml/kg 注入群では著明なものは見られない。しかし、トリパンプルー5 ml/kg 注入群では30日までの一過性の網内系細胞、骨髓細胞等の変性、壊死が認められた。故に、この点においては「ト」注入群の持続的変化とは異なる。

(6) その他の臓器及び組織

「ト」は肝、脾、骨髓以外の臓器及び組織

〔肺、心、腎、脾、甲状腺、腎上腺、睪丸、卵巣、腹膜、腸間膜〕でも、全注入群で微量ながら沈着していることが認められた (これらの臓器及び組織を注入粒子微量沈着臓器及び組織とする)。「ト」沈着量は全実験期間を通して著明な減少は認められなかった (Table 4)。

しかし、同一臓器における「ト」沈着量は注入量によつて幾分差がある。1.25ml/kg 注入群では比較的少なく、5 ml/kg 及び25ml/kg 注入群では比較的多い。

対照群でも、これらの臓器及び組織で注入粒子の微量沈着が認められた。しかし沈着量は3~6カ月以降は減少する。

(a) 心

「ト」注入群：「ト」は粒子または顆粒として主に心耳の内皮細胞及び間質結合織の組織球に貪食される。また、筋束間結合織にも少数の遊離顆粒及び10~20 μ までの小集塊が見られた (Fig. 43)。心筋内には「ト」沈着は認められない。なお、「ト」沈着に伴う組織変化は見出せない。

対照群：対照各群共に「ト」注入群と同様な注入粒子の沈着が見られるが、それに伴う組織変化は、トリパンプルー5 ml/kg 注入群における心筋



Fig. 43. Autoradiogram of heart of mouse, 30 days after 25 ml/kg injection of Thorotrast: α -tracks show the existence of Thorotrast granules phagocytosed in the endothelial cells and in the macrophages of the intramuscular connective tissue, although the particles are not demonstrable by the light microscope. Toluidine Blue Stain, $\times 400$.

Table 4: Thorotrast Deposition in Organs other than the Liver and Spleen

Organ	Group	Animal	30 mins.	6 hrs.	24 hrs.	3 days	10 days	30 days	3 months	6 months	12 months
Heart	1.25 ml/kg	Mouse	—	—	‡	+	‡	‡	‡	—	‡
		Rat									
	5 ml/kg	Mouse	—	‡	‡	—	+	‡	‡	‡	+
		Rat									
	25 ml/kg	Mouse	‡	‡	‡		—	‡		‡	‡
		Rat									
Lung	1.25 ml/kg	Mouse	—	—	‡			‡	‡		+
		Rat									
	5 ml/kg	Mouse	+	‡	‡	‡	‡	‡	‡		+
		Rat									
	25 ml/kg	Mouse	‡	‡	‡			‡		‡	‡
		Rat									
Kidney	1.25 ml/kg	Mouse	‡	(±)				‡	‡	—	‡
		Rat									
	5 ml/kg	Mouse	+	‡	‡	‡	‡	‡	+		
		Rat									
	25 ml/kg	Mouse	‡	‡	‡		‡	‡		‡	‡
		Rat									
Pancreas	1.25 ml/kg	Mouse	—					—	+	—	—
		Rat									
	5 ml/kg	Mouse		—	+	—	—	—	‡		
		Rat									
	25 ml/kg	Mouse		—	—						
		Rat									
Stomach & Intestine	1.25 ml/kg	Mouse						‡	—	—	+
		Rat									
	5 ml/kg	Mouse		‡	+	‡	+		+		—
		Rat									
	25 ml/kg	Mouse		‡	+			‡			—
		Rat									
Loose connective tissue	1.25 ml/kg	Mouse					‡	‡	+	‡	
		Rat									
	5 ml/kg	Mouse							‡		‡
		Rat									
	25 ml/kg	Mouse									
		Rat									
Endocrine & reproductive organs	Sub-maxillary gland	Mouse	—	—	—	+	—	‡	—		
		Rat									
	Adrenal	Mouse	+	+	‡	+	‡	‡	+		
		Rat									
	Testis	Mouse	—	+	+	‡	‡	‡	+		
		Rat									
	Ovary & Uterus	Mouse	—	+	‡	‡	‡	‡	‡		
		Rat									

Note : + Thorotrast particle found by autoradiography.

‡ Thorotrast aggregates or granules found by microscope.

‡‡ One or more Thorotrast aggregates found in each low power field of microscope.

の混濁腫脹及び間質の浮腫を除いては認められない。

(b) 肺

「ト」注入群：「ト」は24時間後には肺胞上皮細胞，組織球，血管内皮細胞等に粒子または顆粒状に貪喰されるが (Fig. 44)，小数の顆粒及び小集塊は間質結合織及び所属リンパ節にも沈着する。

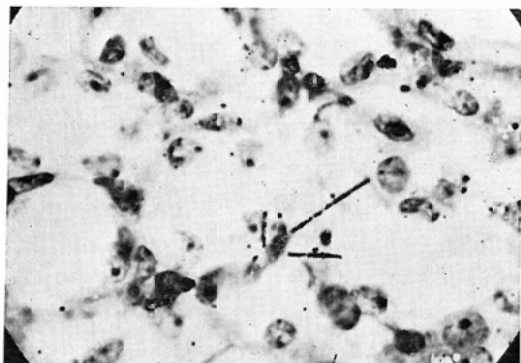


Fig. 44. Autoradiogram of lung of mouse, 12 months after 1.25 ml/kg intravenous injection of Thorotrast: Thorotrast deposits in the alveolar cells are demonstrated by α -tracks. Toluidine Blue Stain, $\times 600$.

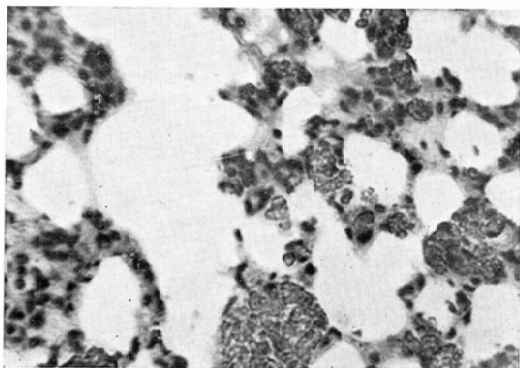


Fig. 45. Lung of mouse, 6 months after 25 ml/kg intravenous injection of Thorotrast: Numerous small-sized Thorotrast aggregates deposited in the intra-alveolar connective tissue near the lung hilum. H. & E. Stain, $\times 400$

なお，炭粉その他の異物を貪喰している大貪喰細胞内でもオートラジオグラフィーにより「ト」の存在が認められた。

3カ月以降では肺実質細胞の「ト」沈着量は減少し，肺所属リンパ節及びその周囲組織の「ト」

沈着量が増大する (Fig. 45)。これは「ト」が肺実質より肺所属リンパ節へ移動したことを示す。

対照群：対照各群共に24時間では注入粒子は肺胞上皮細胞，組織球，間質結合織等の肺実質に多く，30~90日では所属リンパ節に多い。これは注入粒子の肺実質から肺所属リンパ節への移動を意味する。

なお，トリパンプルー注入群では10日目頃までは血管壁の著明な色素沈着が認められる。

組織変化としては，トリパンプルー5 ml/kg 注入群で著明な肺胞上皮細胞の変性，壊死，再生及び細網線維の破壊，消失が認められるが，他の対照群では著明なものは見られない。

(c) 腎

「ト」注入群：「ト」は24時間から30日までは主に糸球体上皮細胞，尿管上皮細胞，血管内皮細胞へ粒子または顆粒状に沈着する (Fig. 46)。3カ月以後は間質への沈着が多くなり，顆粒または40~50 μ までの小集塊を形成する (Fig. 47)。

組織変化としては，30日頃までは全注入群で尿管上皮細胞の混濁腫脹及びうづ血が認められる。5 ml/kg 以上の注入群では90日でも尿管上皮細胞の変性，壊死及び再生が見られると共に，DNA 増生及びRNA 増生尿管上皮細胞の増加状態が持続する。

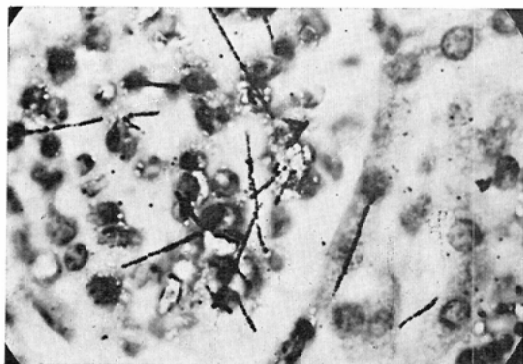


Fig. 46. Autoradiogram of kidney of mouse, 10 days after 25 ml/kg intravenous injection of Thorotrast: α -tracks show Thorotrast deposition in the glomerulus. Toluidine Blue Stain, $\times 600$.

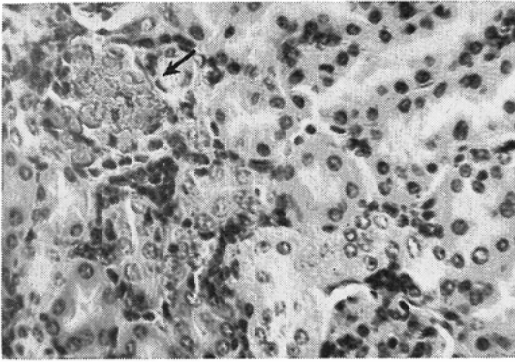


Fig. 47. Kidney of mouse, 12 months after 25 ml/kg intravenous injection of Thorotrast: A Thorotrast aggregate deposits in the interstitial space among the nephrons. H. & E. Stain, $\times 400$.

対照群：対照各群共に10日までは多数の顆粒状の注入粒子が糸球体及び尿管上皮細胞内に認められるが、30日以後は急激に減少する。

組織変化としては、墨汁注入群、カルミン注入群、トリパンプルー1.25ml/kg 注入群では、10日頃までは尿管上皮細胞の混濁腫脹、うつ血及びDNA増生及びRNA増生尿管上皮細胞の著しい増加が見られるが、以後急激に減退する。しかし、トリパンプルー5 ml/kg 注入群では、24時間から60日頃まで著明な糸球体細胞、の腫脹、高度の尿管上皮細胞の混濁腫脹、間質細網線維の破壊、消失及び腎被膜及び間質の浮腫が認められる。

(d) 脾

「ト」注入群：「ト」は主として間質結合織内に粒子または顆粒状に沈着するが、腺細胞内にも微量ながら粒子状に沈着する。組織変化としては、しばしば、間質に小円型細胞浸潤が認められる。

対照群：対照各群共に間質結合織内での注入粒子の組織球等による貪食及び遊離顆粒としての沈着が観察されるが、それ以外の著変は認められない。

(e) 胃

「ト」注入群：「ト」は粒子または顆粒、とき10~20 μ までの小集塊として粘膜固有層及び粘

膜下疎性結合織に沈着する。

「ト」の大部分は組織球等に貪食されているが、細胞外性沈着も見られる。「ト」沈着に伴う組織変化は認められない。

対照群：対照各群共に粘膜固有層及び粘膜下結合織内に注入粒子を貪食した少数の組織球を認めた。組織変化としては、トリパンプルー5 ml/kg 注入群で粘膜の浮腫が見られる他は、特別なものは見出せない。

(f) 内分泌臓器及び生殖器

「ト」注入群：甲状腺及び顎下腺では、「ト」は主に間質結合織内に粒子または顆粒状に沈着する。なお、腺細胞内にも少数ながら粒子状の「ト」沈着が見出された。「ト」沈着に伴う組織変化は見られない。

腎上腺では、24時間で「ト」は主に皮質の洞様毛細血管内皮細胞に顆粒または20~30 μ までの集塊として貪食される。10~30日後には「ト」貪食細胞は網状帯に移動し、そこに「ト」貪食細胞集団を形成する。それと共に一部は変性、壊死に陥り「ト」集塊を形成する (Fig. 48)。この場合「ト」集塊を取り囲む細網線維の増殖が見られるが、それと共にしばしば皮質全体に亘るびまん性の網内系の増殖が認められる。このような所見はラッテでは特に著明であり、「ト」による反応性細網内皮症と見做し得る所見を呈する (Fig. 49)。

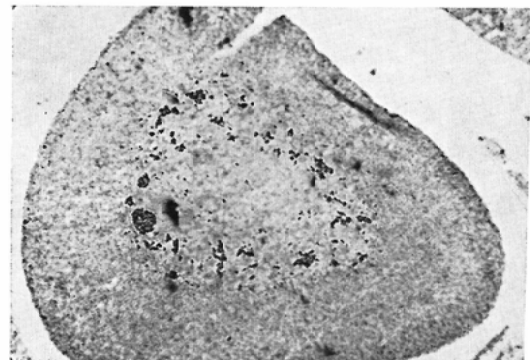


Fig. 48. Adrenal gland of mouse, 3 days after 25 ml/kg intravenous injection of Thorotrast: Thorotrast granules concentrated almost exclusively in the zona reticularis forming small aggregates. H. & E. Stain, $\times 10$

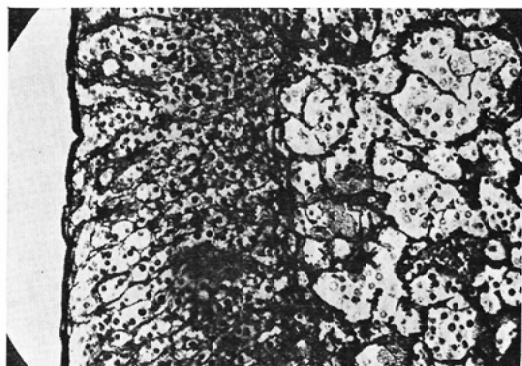


Fig. 49. Adrenal gland of mouse, 6 months after 5 ml/kg intravenous injection of Thorotrast: Diffuse proliferation of reticulum fibers is seen in the adrenal gland, especially in the inner zone of the cortex. It is especially remarkable around Thorotrast aggregates. Silver Impregnation by Pap, $\times 100$.

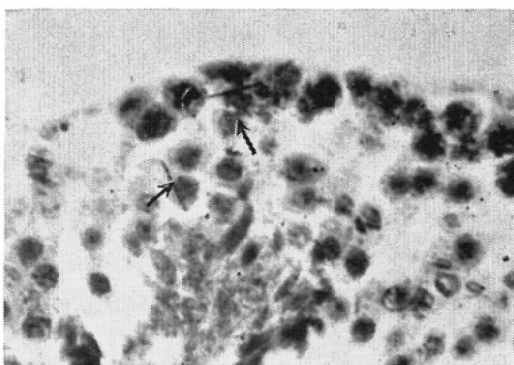


Fig. 50. Autoradiogram of testicle of mouse, 30 days after 5 ml/kg intravenous injection of Thorotrast: α -tracks show Thorotrast deposition in the germ cells of the seminiferous tubules (arrows). Toluidine Blue Stain, $\times 400$.

睾丸では、「ト」は主に間質内に間質細胞 (Leydig's Interstitial Cell) 貪食または遊離顆粒の形で沈着する。しかし精細胞内にもごく少数ながら「ト」粒子及び顆粒が認められる (Fig.50)。

卵巣では、「ト」は主として間質結合織内に組織球貪食の形、または20~30 μ までの遊離小集塊の形で沈着する。なお、少数の「ト」顆粒及び集塊が黄体内に認められる。更に、少数ながら「ト」による血管閉塞像も見られる (Fig.51)。

子宮では、「ト」粒子及び顆粒が内膜の間質結合織及び筋束間結合織内の組織球等に貪食されて

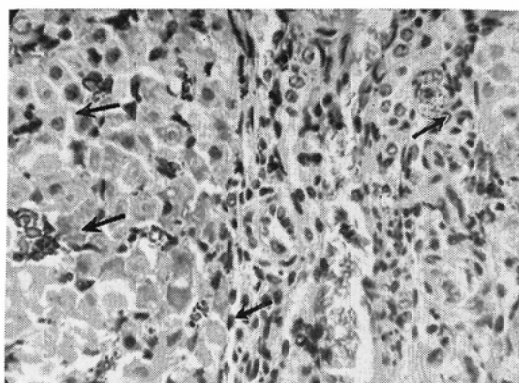


Fig. 51. Ovary of mouse, 6 months after 25 ml/kg intravenous injection of Thorotrast: Thorotrast granules and small aggregates are demonstrated in the cortical connective tissue and in the corpus luteum (arrows). H. & E. Stain, $\times 400$.

いる。

なお、睾丸、卵巣、子宮では、「ト」沈着に伴う組織変化は認められない。

対照群：対照各群の内分泌及び生殖器官における注入粒子の沈着は、主に間質結合織内の網内系細胞貪食の形で認められる。組織変化としては、トリパンブルー5 ml/kg 注入群における30日頃までの細網線維の破壊、被膜及び間質の浮腫、実質細胞の退行性変性が主なものである。

(g) 疎性結合織及びトロトラスト皮下注入部位

皮下、腹膜、腸間膜、胸膜等の間質結合織、特に疎性結合織内には少数の「ト」粒子または顆粒を貪食した大貪食細胞等の網内系細胞が見出される。

なお、腔腹内注入では、腹膜下の疎性結合織内に多量の「ト」貪食細胞、「ト」集塊が認められる。

「ト」皮下注入の場合の注入部位における組織変化は、3日までは多量の「ト」顆粒及び集塊の沈着、間質結合織細胞、筋細胞の変性、壊死及び小円型細胞浸潤が主なものである。10日以後では筋組織の一部は壊死に陥り、「ト」集塊で置き換えられ、その間に蠟状変性に陥った筋組織の残存が見られる (Fig. 52)。しかし、3カ月までの検

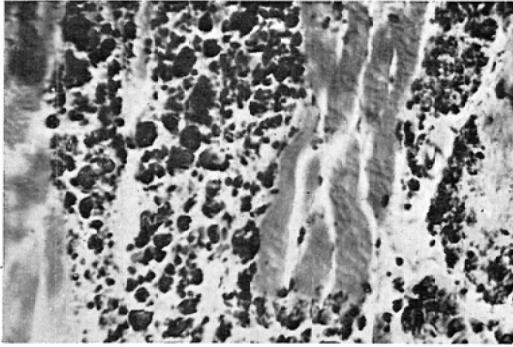


Fig. 52. Subcutaneous tissue of mouse, 60 days after 0.2 ml/kg subcutaneous injection of Thorotrast: Waxy degeneration of muscles is seen among the areas infiltrated by Thorotrast aggregates. Pre-existing muscle fibers at this site have disappeared due to destruction by Thorotrast toxicity. H. & E. Stain, $\times 400$.



Diagram 1: Thorotrast Deposition in Lymph Nodes.

● Black dots show Thorotrast deposited lymph nodes.

索では明瞭な結合組織増殖は見られなかった(「ト」皮下注入群)。

対照群: 対照各群共に、注入色素はこれらの組織の疎性結合組織内に網内系細胞貪食の形か、遊離顆粒または小集塊の形で存在する。しかし、色素沈着に伴う組織変化はトリパンプルー5 ml/kg 注入群における疎性結合組織の浮腫を除いては認められない。

(7) 脈管系所見及び「ト」体内移動

以上の実験成績から、「ト」はほぼ全身の臓器及び組織に分布した後臓器内を移動し、臓器内のリンパ間隙、リンパ管及び血管壁にも沈着することが明らかになった。このことから「ト」がリンパ行性及び血行性に移動することが考えられる。よって、「ト」のリンパ行性及び血行性移動の様相を追求するために、人体例における同様の方法で、リンパ節及び血管の所見を調べた。

(a) リンパ節

「ト」注入群: 「ト」のリンパ行性移動の状態を把握するために、マウス及びラツテの頸部、鎖骨上、肺門、肝門、脾、脾、腰(腹部大動脈周囲)及び腸間膜リンパ節の系統的検索を行なった(Diagram 1)。

これらリンパ節での「ト」沈着は注入後24時間

でほぼ完成する。その沈着度は全リンパ節で一様であり、リンパ節の存在部位による差異は認められない。なお、注入量による沈着量の差異は存在するが肝、脾ほど著明でない。この時期における「ト」の大部分は細網細胞、大貪食細胞等の網内系細胞に貪食されるが、一部は細胞間隙に遊離顆粒または $40\sim 50\mu$ までの遊離小集塊として沈着する(Fig.53)。

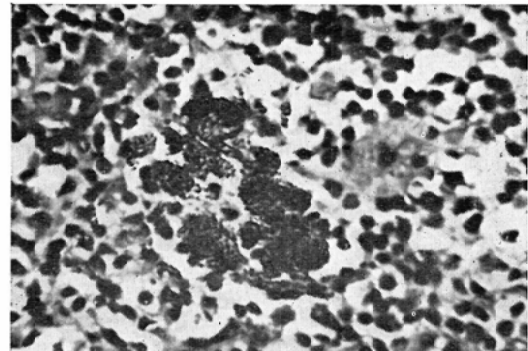


Fig. 53. Lymph node of mouse, 24 hours after 25 ml/kg intravenous injection of Thorotrast: Thorotrast deposits in the cortical layer of the lymphoid tissue, either being phagocytosed by the reticuloendothelial cells or aggregated in the intercellular spaces. H. & E. Stain, $\times 400$.

これら「ト」沈着は皮質に多く、二次小節内では極めて少ない。なお、細網細胞の増加、辺縁リンパ洞及び中間リンパ洞の拡張、細網線維の増殖も認められる。

3日頃から、多数の遊離「ト」貪食網内系細胞のリンパ洞内再移動が見られるが、これらは10日を頂点として以後急速に減少する (Fig. 54)。

しかし、その後においても少数の「ト」貪食細胞のリンパ道内移動像が全実験期間に亘って認められる。

3～10日頃から、高度に「ト」を貪食した細胞の周囲及びリンパ洞壁に著明な細網線維増殖が見られる (Fig. 55)。

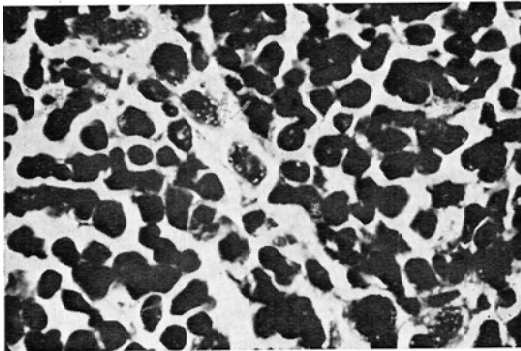


Fig. 54. Lymph node of mouse, 10 days after 25 ml/kg intravenous injection of Thorotrast: Migrating histiocytic macrophages with much ingested Thorotrast granules are demonstrated in the cortical sinuses. H. & E. Stain, $\times 1000$.

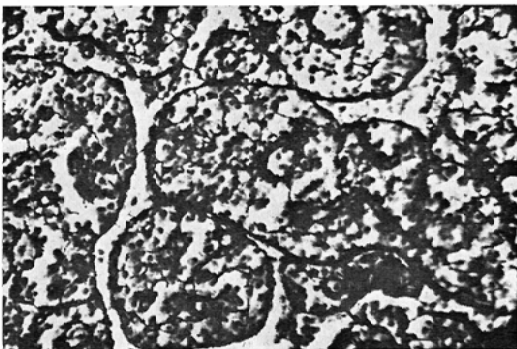


Fig. 55. Lymph node of mouse, 10 days after 5 ml/kg intravenous injection of Thorotrast: Reticulum fibers of the sinusoidal wall reveal remarkable proliferation corresponding to the cortical area in which Thorotrast is remarkably deposited. Silver Impregnation by Pap, $\times 200$.

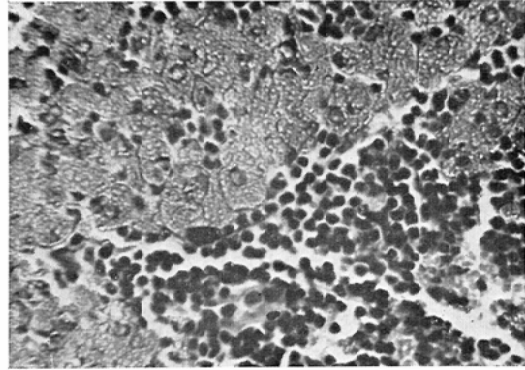


Fig. 56. Retroperitoneal lymph node of mouse, 3 months after 25 ml/kg intravenous injection of Thorotrast: A large mass of Thorotrast phagocytosed cells in the cortex. H. & E. Stain, $\times 600$.

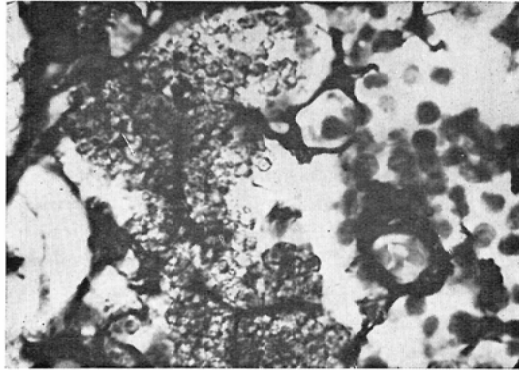


Fig. 57. Retroperitoneal lymph node of mouse, 3 months after 25 ml/kg intravenous injection of Thorotrast: Thorotrast aggregates are enclosed by a remarkable proliferation of reticulum fibers. Silver Impregnation by Pap, $\times 1000$.

3カ月以後は、「ト」貪食肥大細胞の多くはリンパ節の一部に集合し、その中のあるものは変性、壊死に陥り、細網線維で囲まれた肥大細胞大の「ト」集塊を形成する (Fig. 56, 57)。

6カ月以降では、「ト」貪食細胞、「ト」集塊周囲には細網線維のほかに膠原線維の増殖がしばしば認められる。なお、遊離「ト」顆粒及び新たに「ト」を貪食したと考えられる網内系細胞も多数見られる。このことは、この時期において既に「ト」沈着巣に新旧様々なものが存在することを示す。

6～12カ月では、リンパ節の存在部位による

「ト」沈着量の差が目立つ；即ち、尾静脈注入例では腰、腸間膜、肝門、臍、脾リンパ節。腹腔内注入例では以上の他に鎖骨上及び腹壁リンパ節の「ト」沈着量が著しく増加する。これらのリンパ節では、網目状の細網線維及び膠原線維の増生を伴う数 100μ に及ぶ「ト」貪食細胞集団並びに「ト」集塊が見られ、リンパ球等の実質細胞は減少し、二次小節は萎縮、消失し、リンパ洞は強く拡張する (Fig. 58)。

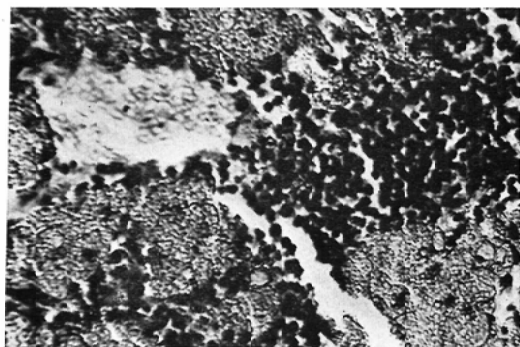


Fig. 58. Retroperitoneal lymph node of mouse, 12 months after 25 ml/kg intravenous injection of Thorotrast: In the cortex large Thorotrast aggregates and decrease in cellular elements are noted. H. & E. Stain, $\times 400$.



Fig. 59. X-ray photograph of rat, 6 months after 25 ml/kg intravenous injection of Thorotrast: The photograph demonstrates 2 dense nodular shadows of the retroperitoneal lymph nodes along the vertebral column.

なお、これら「ト」多量沈着リンパ節は6～12カ月のラットのレ線腹部単純写真でも濃い陰影として認められた (Fig. 59)。

対照群：対照各群共に注入粒子のリンパ節への沈着は「ト」注入群と同様に注入後24時間で完了し、全身のリンパ節に平等に分布する。その沈着部位は主に皮質の細網細胞、大貪食細胞等の網内系細胞であり、一部は髄質及び皮質の細胞間隙である。3～10日後では粒子貪食細胞のリンパ洞内再移動がトリパンプルー注入群である程度認められるが、「ト」注入群ほど著明ではない。

注入粒子沈着に伴う組織変化は、墨汁注入群、カルミン注入群及びトリパンプルー1.25ml/kg 注入群ではほとんど認められないが、トリパンプルー5 ml/kg 注入群では著明に見られる。即ち、3カ月後頃までは非持続性の網内系細胞の破壊、再生、リンパ球の増生、二次小節の肥大等が認められる。

このことは、対照群では「ト」注入群ほど著明な注入粒子のリンパ行性再移動がなく、組織変化も非持続的であることを意味する。

(b) 血管系

「ト」注入群：「ト」血管内注入後30分で血液中に多数の「ト」粒子及び顆粒並びに「ト」貪食肥大細胞が見出される。6時間後には、血管内の「ト」は幾分減少する (Fig. 60)。

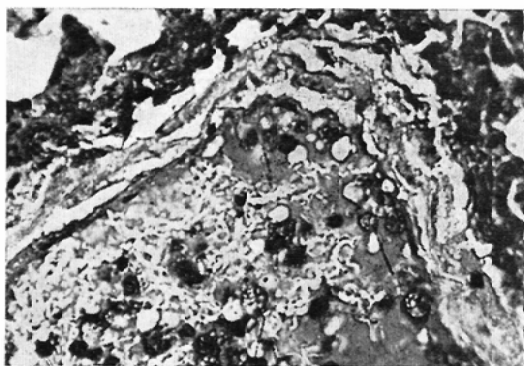


Fig. 60. Autoradiogram of a pulmonary artery of mouse, 6 hours after 25 ml/kg intravenous injection of Thorotrast: The existence of Thorotrast ingested cells in the pulmonary artery is demonstrated by α -tracks. Toluidine Blue Stain, $\times 400$.

24時間後には、「ト」の大部分は臓器内に沈着し、血液中の遊離「ト」粒子及び顆粒並びに「ト」貪食細胞の数は急速に減少する。

しかし、それ以後も「ト」貪食細胞は全実験期間を通じて少数ながら血管内に見出された。

血管壁の変化は、既に臓器別所見で指摘した如く、経過時間と共に著しくなる。

対照群：墨汁は、流血中の遊離色素として最も判別し易いが、血中に多く認められるのは注入後6時間までであり、24時間以後は急速に減少する。しかし、それ以後もごく少量は細胞内貪食の形で全実験期間に亘り血中に存続する。

カルミン及びトリパンブルー注入群でもほぼ同様である。

血管壁変化としては、注入色素の血管内皮細胞による貪食が挙げられる。特にトリパンブルー注入群では注入後10日までは血管壁に多量の色素沈着が見られる。なお、対照各群では強い血管破壊は認められない。このことは、「ト」注入群で血管壁の明らかな破壊が見られるのとは異なつた所見である。

(B) 網内系充填後の「トロトラス」沈着の様相

網内系を他の物質で充填した後に「ト」を注入した場合、「ト」が如何なる沈着様相を呈するかを次の方法により検索した。即ち、体重1kg当り5mlのトリパンブルーを1.25mlずつ4回に分けて24時間毎に腹腔内に注入し、全身の網内系をほぼ充填した後、体重1kg当り25mlの「ト」を24時間後に腹腔内に注入した(トリパンブルー+「ト」注入群)。

「ト」注入後3~10日では、「ト」の大部分は腹腔内に液状に存在し、肝、脾でも極めて少量の「ト」が網内系細胞に貪食されているに過ぎず、その他の臓器でも「ト」の沈着は極めて少ない。

30日以後では、腹腔内における液状の「ト」貯溜は認められなくなり、腹膜下疎性結合織内に多量の「ト」沈着が見られるようになる。

臓器内「ト」沈着量はトリパンブルーの排泄と

共に増加する；即ち、肝、脾、リンパ節、骨髄等の網内系細胞その他への「ト」沈着量の増加が認められる。しかし、まだこの時期では臓器内沈着量は「ト」1.25ml/kg注入群のそれ以下である(Fig.61)。

6カ月以降では、腹膜下疎性結合織内の「ト」沈着量は減少し、臓器内「ト」沈着量が増加す

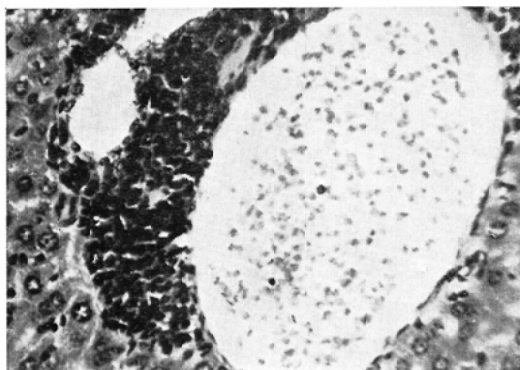


Fig. 61. Liver of mouse, 30 days after intraperitoneal injection of 5 ml/kg Trypan Blue and 25 ml/kg Thorotrast: As this stage the acute tissue reaction to Trypan Blue has already become inconspicuous. A focal round cell proliferation and slight degenerative changes of the hepatic cells only are noticeable. A few Thorotrast granules phagocytosed by the reticuloendothelial cells are demonstrated. H. & E. Stain, $\times 400$.

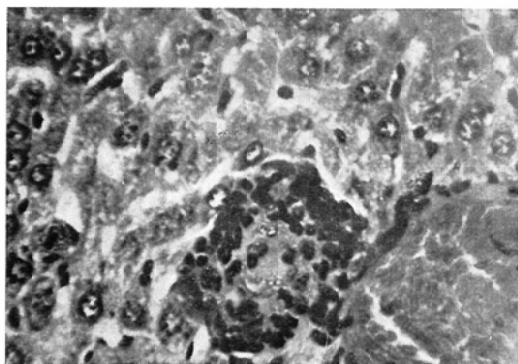


Fig. 62. Liver of mouse, 6 months after intraperitoneal injection of 5 ml/kg Trypan Blue and 25 ml/kg Thorotrast: Areas of Thorotrast and Trypan Blue deposited are encircled by a zone of accumulated small round cells. The amount of Thorotrast deposited is far greater in that of 6 hours(cf. Fig. 61). H. & E. Stain, $\times 400$.

る。特に、肝、脾「ト」沈着量は「ト」5 ml/kg 注入群と同程度にまで達する。この時期には肝では「ト」集塊の形成が小葉内に、脾では赤脾髄内に多数認められるが、その分布は比較的びまん性である。一部の肝細胞への「ト」沈着も認められる (Fig.62)。

12カ月以後、肝では「ト」集塊のグリソン氏鞘、中心静脈周囲及び小葉内集合が見られ、脾でも著明な大集塊形成が見られる。この時期の組織変化としては「ト」による変化と考えられるものの他、トリパンブルー5 ml/kg 注入群と同様なものが肝、脾をはじめ全臓器で認められる。

以上によつて、トリパンブルーで全身の網内系を充填した後に「ト」を注入すると、「ト」の大部分は先ず腹腔内に液状に貯留し、次いで腹膜下疎性結合織内へ移動し、更に、臓器内トリパンブルー沈着量の減少と共に、腹膜下から次第に臓器内へ移動することを明らかにした。

(C) 「ト」粒子の集塊形成性

本来 30~100Å の無色乃至淡黄色のコロイド粒子である「ト」が、生体内でヘマトキシリン・エオジン染色で黄褐色、PAS染色で陽性の「ト」顆粒(1~2 μ)または「ト」集塊(10~数100 μ)を形成することは既に述べた。

故に、「ト」の生体内での動きを検索するためには「ト」顆粒または集塊形成の際の粒子間結合

物質が問題となる。そこで各種の染色を行ない、その染色反応を調査した。その結果を Table 5 に示す。即ち、PAS染色及びベスト・カルミン染色で陽性、Ninhydrin-Schiff 染色で弱陽性、Amidoschwarz 10B 染色で陽性であった。

以上のことから、「ト」粒子間結合物質は糖蛋白であり、「ト」粒子は糖蛋白を粒子間結合物質として得ることにより「ト」顆粒及び集塊を形成し、その外側に糖蛋白被膜を有するようになると考えられる。

IV 「ト」注入群と対照群との比較

「ト」注入群、対照群共に注入粒子の大部分は注入後24時間で網内系細胞に沈着するが、一部は実質細胞及び細胞間隙に沈着する。しかし、その後における注入粒子の沈着状態及びそれに伴う組織変化は異なる。

「ト」注入群では、「ト」を貪食した網内系細胞は臓器内を再移動し、臓器内の一部に「ト」貪食細胞集団及び「ト」集塊を形成する。これら「ト」集塊は次第に大集塊化する。また、持続的な細胞破壊及び修復も認められ、次第に「ト」の網内系細胞への選択的な沈着に伴う反応性細網内皮症の形成、「ト」沈着による血管及びリンパ道の破壊並びに二次的な結合織増殖が見られるようになる。従つて、慢性期には種々な時期に形成された組織変化の共存が認められる。これら組織変化の程度は「ト」注入量に対応するが、組織変化の型は「ト」注入量によつては影響されない。なお、「ト」沈着量の減少は16カ月後も軽度である。

一方、対照群中の墨汁注入群及びカルミン注入群では、臓器内再移動は「ト」注入群に比して遙かに遅い時期から始まり、注入粒子貪食細胞の集団化及び注入粒子の集塊化は軽度である。沈着量は6~12カ月で著しく減少する。組織変化は一過性かつ軽度であり、30日頃にはほぼ正常状態に復する。

トリパンブルー注入群では、初期より貪食細胞の極めて著明な臓器内再移動が見られ、注入粒子貪食細胞の集合及び注入粒子の集塊化が認められ

Table 5: Staining of Thorotrast Granules and Aggregates

Staining	Results
Hematoxylin Eosin	Yellow brown
PAS	Red purple
2R-Chromotrop	Red brown
Van Gieson	Yellow brown
Weigert Elastica	(-)
Azan-Mallory	Light green
Best-Carmine	Dark red
Sudan 3 Fat	(-)
Silver Impregnation by Pap	(-)
Feulgen DNA	(-)
Ninhydrin Schiff	(±)
Amidoschwarz 10 B	Light blue

る。沈着量は3カ月以降は著しく減少する。組織変化は注入量の増加度に比して増強度が著しく、その型も注入量によって差がある。

注入粒子のリンパ行性及び血行性移動は、「ト」注入群、対照群共にごく微量ながら長期間に亘って認められるが、その移動経路に当るリンパ節及び血管の変化は「ト」注入群と対照群とは異なる。「ト」注入群では「ト」多量沈着臓器である肝、脾からの近傍リンパ節への「ト」再移動が著しいため、6カ月以降ではリンパ節の存在部位により「ト」沈着量に差が生ずる。また、血管でも「ト」血管壁内沈着及び血管閉塞に基く血管壁の変化が認められる。それに対して対照群ではこのような変化は認められない。

以上のことから、「ト」注入群は次の点で対照群と異なる。即ち、1) 注入粒子沈着量の減少が少なく、2) 臓器内において次第に巨大集塊を形成し、3) 組織変化は持続的であり、かつ、次第に増強し、4) 慢性期には新旧病巣が共存し、5) 沈着粒子の再移動過程において、リンパ節及び血管に著しい変化をもたらす。

V 考按—人体慢性障害例との比較—

(A) 「トロトラス」沈着状態及び沈着機序

「ト」を血管内または腹腔内に注入した場合、大部分が肝、脾、骨髄、リンパ節等の網内系細胞に富む臓器に沈着し、排泄量が少ないことは、人体例、動物実験例共に既に明らかにした通りである。

一方、水溶性、かつ溶液中でイオン状の微小粒子(単分子粒子)であるクエン酸トリウムを静注した場合、これら微小トリウム粒子は比較的排泄され易い。また、その体内分布は少量注入(1×10^{-4} mg/kg)では全沈着量に対して肝2%、骨75%であり、多量注入(1.5 mg/kg)でも肝24%、骨29%である²²⁾⁸⁸⁾。

しかし水溶性ではあるが、水溶液中で凝固し大型粒子(分子集団)を形成し易いトリウム粒子(硝酸トリウム)の静注では比較的排泄され難い²²⁾。その体内分布は少量注入の場合(1×10^{-11}

$\sim 2 \times 10^{-9}$ mg/kg)全沈着量に対して肝19%、骨72%、多量注入の場合(2~5 mg/kg)肝60~75%、脾3%、骨1.0~1.5%である¹⁹⁾⁷⁸⁾⁸⁰⁾。よって、トリウム粒子は大型化するか、あるいは注入量が増加すると、骨実質への構成物質として取り入れられる量が相対的に減少し、網内系への沈着量が相対的に増加する。

このこと及び「ト」粒子の粒子間結合物質が糖蛋白であることから、「ト」のような比較的大きなトリウム粒子(30~100Å)が臨床使用例のように多量(Th 20~300 mg/kg)に注入された場合、粒子の大部分が糖蛋白被膜を得ることによって網内系細胞における蛋白代謝過程の一部として選択的に網内系に取り入れられ(異物貪食過程)⁴¹⁾⁴⁴⁾⁸⁸⁾、主に網内系細胞に富む臓器に沈着することが説明される。

しかし、一般に網内系細胞に取り入れられた異物は、貪食細胞の破壊と共に細胞外に放出され大部分は数カ月後には体外に排泄されるとされており⁴¹⁾⁶⁸⁾、著者の動物実験(墨汁、カルミン、トリパンプルー各注入例)でも同様な成績を得ている。しかるに、「ト」は貪食細胞が壊死に陥つた後においても結合織で囲まれた状態で沈着部位に留る。このことは「ト」障害例における特異的な所見であり、「ト」の体外排泄量が極めて少ないことを説明する一助となる。

(B) 「トロトラス」の各臓器における遂時的分布状態並びに組織変化

1) 肝

人体例における肝の「ト」沈着量の減少が長年月を経ても少ないことは、第1編で指摘したが、動物実験でも足立¹⁾、大河原⁵⁸⁾、Orr, et al⁶¹⁾等が同様な傾向を認めており、著者もこれを裏付ける成績を得た。

また、「ト」は注入後短時間で網内系細胞及び一部の肝細胞に沈着して肝内にびまん性に分布することは、人体例⁹⁰⁾、動物実験例共¹⁾⁸⁸⁾⁸⁹⁾に広く認められており、著者の動物実験もこれを実証した。しかし、慢性期の人体例では「ト」の大部分

は小葉中心静脈周囲, グリソン氏鞘周囲及び小葉内に厚い結合織で囲まれた集塊として沈着する。著者は動物実験によりその移動過程を明らかにし得た。この場合における「ト」の移動は, 人体例では「ト」注入後1~2年で著明に認められるが⁷²⁾, 動物実験でも注入後3~9カ月で著明となる。なお, 動物実験では, 動物の種類によつて「ト」移動の速さ及び程度に差が認められた。しかし, 同種の動物では注入量の差による「ト」移動の速さに差は認められなかった。このことは, 慢性期の人体例で「ト」注入量の多少にかかわらず, ほぼ同様な「ト」の小葉中心静脈及びグリソン氏鞘周囲への集合及び小葉内集塊形成が見られることを説明する。

これら「ト」の肝内移動の本態は, 実験成績から「ト」の異物性に基づくと考えられる。異物の肝内移動について, 清野⁴⁰⁾⁴¹⁾は高度に異物を貪食した網内系細胞は毛細血管洞壁から剝離して毛細血管洞内を移動すると述べている。本実験においても, 「ト」を高度に貪食した網内系細胞が毛細血管洞内を移動してグリソン氏鞘周囲, 小葉中心静脈周囲等に集合することを認めた。このことは人体慢性障害例における「ト」の肝内移動過程の一部を解明する。なお以上の他に, 「ト」貪食細胞が壊死に陥つた後に「ト」のみが毛細血管洞, リンパ間隙等を移動して他の細胞に再貪食される過程も考えねばならない。

「ト」による組織変化として, 動物実験では30日頃から「ト」貪食網内系細胞の変性, 壊死とそれに伴う細網線維で囲まれた肥大細胞大の「ト」集塊の出現を認めた。これら「ト」集塊は12カ月では厚い膠原線維で囲まれるが, 16カ月後でも新たに「ト」を貪食した網内系細胞, 小円型細胞浸潤を伴う「ト」貪食細胞集団, 「ト」遊離顆粒等が認められる。また, トリパンプルー+「ト」注入群では, 3~6カ月後に結合織で厚く囲まれた腹膜下の「ト」が, トリパンプルーの排泄に伴つて肝, 脾等の網内系細胞へ再移動する。

これらのことは, 「ト」の大部分が比較的早期

に集塊を形成し, 結合織で取り囲まれてしまうにもかかわらず, 一部は臓器内及び体内移動を繰り返し, 新たな病巣を形成し続けることを意味する。

よつて, これら動物実験の所見は, 人体慢性障害例における厚く結合織で囲まれた「ト」集塊, 「ト」貪食網内系細胞及び毛細血管洞内の遊離「ト」顆粒の共存を説明する。

「ト」による血管及びリンパ道の変化とそれに伴う結合織増殖は, 慢性期の人体例では極めて著明に認められたが, 動物実験例でも「ト」沈着に基づく血管壁肥厚等の血管変化及び「ト」のリンパ間隙への沈着等のリンパ道変化を見出した。

次に, 著者は第1編で慢性期における肝線維化が, 「ト」沈着に基づくグリソン氏鞘周囲, 中心静脈周囲及び小葉内病巣の結合織増殖, 並びに, 血管及びリンパ道の破壊によつて生じた結合織増殖より形成されると結論したが, 動物実験ではその形成過程を示す所見を得ることが出来た。

また, 人体例における「ト」沈着による肝の慢性変化をその線維化の程度に従つて, 高度, 中等度, 軽度線維化型に分類して考察したが, 動物実験でも「ト」注入量を1.25ml/kg, 5 ml/kg, 25 ml/kgの3段階に分けて検索することにより, 「ト」による組織変化, 特に線維化の程度が「ト」注入量(組織線量)にほぼ対応することを明らかにした。

更に, 動物実験によつて慢性期の人体例で見られる肝のレ線上の網目状陰影が, 「ト」の肝内移動による中心静脈周囲及びグリソン氏鞘周囲への集合とリンパ間隙への沈着によつて生ずることを証明した。

(2) 脾

脾の「ト」沈着量は, 長年月を経ても殆んど減少しないことは文献³²⁾⁷⁶⁾例で指摘されているが, 著者の人体例及び動物実験例もこれと一致した。

動物実験における脾の肉眼的所見として, Pohle et al⁶⁴⁾⁶⁵⁾は家兎の早期脾腫形成とその後の急激な萎縮及び線維化を指摘しているが, 著者もマウ

スの「ト」多量注入群で同様な所見を得た。これは慢性期の人体例における脾萎縮及び線維化の形成過程を説明する所見である。

「ト」の脾内移動及び集塊形成性は、人体例では多くの研究者⁷⁰⁾⁸⁹⁾⁹⁶⁾が記載しているが、著者の動物実験ではこれを裏付ける所見を得た。即ち、先づ赤脾髄に沈着した「ト」は徐々に被膜下及び脾梁周囲へ移動してそこに大集塊を形成する。特に多量注入の場合には白脾髄の破壊も加わって脾全体にびまん性の大集塊の分布が認められる。

脾の慢性期の組織変化として、人体例では実質細胞の破壊及び修復、反応性細網内皮症、血管及びリンパ管の破壊及びそれに伴う結合織増生を指摘すると共に新旧様々の病巣の共存を述べたが、動物実験ではその形成過程を明らかにし得た。

更に、人体例で脾の慢性変化を軽度、中等度、高度線維化型の3型に分類し、その組織変化の程度が「ト」沈着量にほぼ対応することを示したが、動物実験でも沈着量(組織線量)の増加に伴って組織変化が増強することを明らかにした。

なお、人体慢性障害例では「ト」による血管及びリンパ管の障害が高度なため、「ト」沈着量以外にこれらも大きく影響すると考えられる。

脾のレ線陰影が時間の経過に伴ってびまん性から点状に変化することを人体例で指摘したが、動物実験によつてこれが「ト」の脾内での局在化と巨大集塊化によつて生じることを証明した。

(3) 骨 髄

人体例では、骨髄内の「ト」は注入後1~2年間は主として網内系細胞に貪食されてびまん性に沈着するが、次第に骨梁周囲及び骨内壁へ移動する⁴⁹⁾。この場合軽度の網内系細胞、骨髄細胞の増殖、出血巣の形成及び結合織増生を伴う。

しかし、動物実験では、「ト」注入後16カ月までは「ト」の骨髄内沈着はびまん性である。また、組織変化として Pohle et al⁶⁴⁾⁶⁵⁾ は家兎において早期に骨髄細胞の過形成を、後期に造血機能

の部分的消失及び脂肪の膠様化を見ているが、著者は部分的な網内系細胞の増殖及び造血巣の減少を認めた程度であつた。このことは、「ト」の骨髄における局在化が比較的遅い時期に始まり、かつ軽度であることを意味する。しかし、慢性期の人体例における各種の血液異常、白血病、骨髄線維症等の血液及び骨髄疾患の出現⁸⁾²⁸⁾³⁶⁾⁴³⁾⁴⁸⁾⁴⁹⁾「ト」の骨髄組織への影響を考えねばならぬ所見であり、「ト」は長期にわたつて沈着した場合は骨髄においても強い障害をもたらすと考えられる。

(4) その他の臓器

心における「ト」沈着は、人体例では放射能測定で検出されたが、組織学的には沈着部位は不明であつた。しかし、動物実験により「ト」は主に心内膜の内皮細胞及び筋束間結合織に沈着することを証明した。

肺における「ト」沈着は、人体例、動物実験例共に微量沈着臓器中では比較的多い。また、動物実験では肺に沈着した「ト」は比較的速やかに肺実質から肺所属リンパ節へ移動することを認めた。これは人体慢性障害例で所属リンパ節とその周囲の結合織内に「ト」が多いことを説明する。

腎における「ト」沈着は、人体例、動物実験例共に認められた。動物実験では「ト」は24時間では糸球体及び尿細管に多く、6~12カ月では間質結合織内に多い。これは人体慢性例で「ト」が間質に多いことを説明する。

脾における「ト」は、動物実験では脾細胞及び小葉間結合織内にびまん性に沈着するが、その量は極めて少ない。しかし、人体慢性障害例では比較的多量に所属リンパ節及びその周囲小葉間結合織内に沈着している。これは人体慢性例における「ト」の大部分はリンパ行性に肝、脾から脾所属リンパ節に移動したものであることを意味する。

内分泌臓器及び生殖器における「ト」沈着は、人体例及び動物実験例共に腎上体に比較的多い。この場合、「ト」は動物実験例では主に皮質に存

在し、ある程度の臓器内移動及び軽度の反応性細網内皮症を伴う。しかし、人体慢性例では皮質の他に被膜及び髄質内に「ト」沈着が認められる。このことは腎上体でも「ト」が網内系細胞に選択的に沈着した後臓器内再移動を行なうためと考えられる。

甲状腺では、人体例で間質結合織増生、小円型細胞浸潤等を認めたが、動物実験ではこれらの所見は得られなかった。

睪丸及び子宮の「ト」による変化は、人体例と動物実験例とはほぼ一致する。即ち、「ト」は主に間質結合織内に沈着するが、一部は精細胞内に沈着する。しかし組織変化には著明なものは見られない。

胃及び食道における「ト」沈着は、人体慢性障害例では主に粘膜下リンパ組織で認められたが、動物実験例では粘膜下及び筋層下結合織で見出された。

また、腸間膜、腹膜等の疎性結合織内の大貪食細胞内及び細胞間隙に人体例、動物実験例共に「ト」沈着が見られた。

以上より、「ト」は人体例、動物実験例共に微量ながら長期にわたって心、肺、腎、脾、甲状腺、腎上体、睪丸、卵巣、子宮、胃、食道、腸間膜、腹膜等に沈着していることを証明した。即ち、これらの臓器及び組織でも「ト」の大部分は網内系細胞及び間質結合織内に沈着し、一部は実質細胞内に沈着する。なお、一部の臓器では結合織増生を伴う「ト」沈着巣、血管壁内「ト」沈着及び「ト」沈着に伴う反応性細網内皮症が見出された。更に、動物実験で「ト」の臓器内移動像を肺、腎、腎上体で認めた。

(C) 「トロトラス」の体内移動

「ト」の体内移動については、人体例ではリンパ行性、血行性、管腔性移動について考察したが、動物実験では「ト」のリンパ行性及び血行性移動過程を示す所見を得た。

先づ、リンパ行性移動についてみると、「ト」

は一旦全身の網内系細胞に沈着するが、一部は注入後3日目から細胞内貪食の型でリンパ道内を移動し始め、次第にリンパ節の存在部位による沈着量に差を生ずる。即ち、「ト」は肝、脾及び「ト」注入局所に近いリンパ節に多く、遠いリンパ節に少なくなる。

「ト」沈着量の差に基づくリンパ節の変化を、人体例では「ト」多量、中等量及び少量沈着リンパ節群の3群に分類したが、動物実験でもリンパ節内の「ト」沈着量が多くなると多数の結合織増生を伴う数100 μ に及ぶ「ト」貪食細胞集団及び大集塊の形成、実質細胞の減少、リンパ小節の消失を認めた。この所見は人体例における「ト」多量沈着リンパ節群の形成過程を説明する。更に、人体例における中等量及び少量「ト」沈着リンパ節に対応する所見も得られた。

レ線上の上腹部リンパ節陰影は、人体例では肝網目状及び脾点状陰影の見られる「ト」注入後2～5年から認められるが⁹⁶⁾⁹⁷⁾、動物実験でも尾静脈「ト」注入後6～12カ月のラツテで肝網目状及び脾点状陰影と共に腰リンパ節陰影が認められた。このことは、リンパ節陰影が人体例、動物実験例共に肝脾の網目状及び点状陰影とほぼ同時期から出現することを示し、この点からもリンパ節の「ト」巨大集塊形成の時期が肝、脾における「ト」の集合及びリンパ道への移動と密接な関係にあることを指摘できる。

次に、「ト」が血行性に移動することは、人体例、動物実験例共に流血中に持続的に「ト」貪食細胞が見出されることによつて証明した。更に、「ト」の血行性移動に際して、一部の「ト」が血管内皮細胞に貪食されると共に、しばしば血管壁自体に組織変化をもたらすことは人体例、動物実験例共に認められた。

以上より、「ト」の大部分が網内系細胞に沈着した後も、その一部は長年月に亘つてリンパ行性及び血行性に再移動を繰り返すことを証明した。

(D) 「ト」慢性障害の形成機序並びに成因

前章までに述べてきた「ト」粒子の遂時的体内移動及び組織変化から、「ト」慢性障害の形成機序は次の如きであると考えられる。「ト」粒子は体内に注入されると急速に糖蛋白被膜で覆われて顆粒または小集塊となり、大部分は全身の網内系細胞に貪喰される。しかし、一部は肝細胞、尿管上皮細胞、膵腺細胞等の実質細胞及び細胞間隙にも沈着する。

更に、これらの「ト」は一旦組織内に沈着した後にも貪喰細胞の破壊等に伴って血行性並びにリンパ行性移動を繰返す。この場合、移動経路に当る血管、リンパ間隙、リンパ節等に強い組織変化を起こすと共に、新たな「ト」沈着巣を形成する。故に、「ト」による臓器内及び体内移動は反復性を有し、その組織変化は様々な時期に形成されたものの総和である。これらの組織変化の慢性期における基本的なパターンは、細胞破壊及び修復、反応性細網内皮症、リンパ行性及び血行性循環障害とこれらの諸変化に伴う結合織増殖であると帰結し得る。

これら慢性障害の形成要因として「ト」の放射能、異物性、化学的毒性がどのように関与するかについて考察する。

先づ、放射能について述べる。放射能による組織変化は臓器によつて相違がある¹⁵⁾¹⁷⁾¹⁸⁾⁶²⁾。放射能感受性の低い臓器である肝は5000 rad以上のレ線照射ではじめて強い組織変化を起こす²⁷⁾⁹⁸⁾。即ち、人体例では局所レ線照射の場合、総組織線量 数 1,000~数 10,000 rad で照射局所の壊死及び線維化が生ずる⁸⁾。この場合しばしば巨細胞の出現、肝細胞の異常増殖、胆管上皮の破壊が認められる¹⁴⁾。

動物実験では Bollinger et al⁷⁾ は犬の上腹部への 1800~5250 rad のレ線 1 回照射後 150~500 日で小葉中心部壊死、小葉中心部及びグリソン氏鞘周囲の線維織増殖を見ている。

Koletsky⁴⁵⁾ は¹⁹⁸Au コロイド 10,000~40,000 μ c/kg をラツテに 1 回に静注し、7.5 カ月迄の組織変化を調べ、肝細胞の広範な凝固壊死及び巨細胞の出現を見ている (肝組織線量 12,000~42,000 rad)。また Hahn et al²⁶⁾ は犬に肝組織線量 6,500~6,700 rad の¹⁹⁸Au を静注し 4 カ月後に小葉中心部及びグリソン氏鞘周囲に高度の線維組織増殖と血管破壊を認めた。その他の β 及び γ 線源によつても⁴⁶⁾⁶³⁾⁹⁴⁾ 同様な所見が報告されている。Koletsky⁴⁵⁾ は肝に壊死巣を生ぜしめるに必要な最少組織線量を 12,000~25,000 rad としている。故に著明な線維化を生ぜしめるには数 10,000 rad が必要と考えられる。

「ト」の肝組織線量は著者の人体検索例では平均 0.56~3.1 rad/week、動物実験例では平均 0.67~9.39 rad/week、である。この値は α 線の生物学的効果比を 10 としてみても人体例で 31 rad/week、動物実験で 94 rad/week 以下であり、それ程大きな値とはいえない。

しかるに局在部(「ト」多量沈着部)の組織線量は著者の検索例でも 7.55~34.4 rad/week となる。

更に大河原及び岡島⁵⁸⁾⁵⁹⁾ は「ト」集塊に近接した部位(「ト」集塊から数 10 μ の範囲)の組織線量は「ト」集塊の直径が 10 μ の場合に 11.3 rad/week、50 μ の場合に 94.3 rad/week、100 μ の場合に 189 rad/week であるとしている。加藤³⁸⁾ も「ト」集塊の直径とその近接部線量との関係を Table 6 のように報告している。

即ち、直径 20 μ の「ト」集塊より 2 μ の距離で 610 rad/week、20 μ の距離で 60 rad/week、200 μ の「ト」集塊より 2 μ の距離で 1300 rad/week、20 μ の距離で 420 rad/week であると述べている。この値は生物学的効果比を考慮に入れると、「ト」巨大集塊の近傍数 10 μ の距離で数 100~数 1000 rad/week の γ 線あるいは β 線照射に匹敵する。よつて 50~60 μ 以上の「ト」大集塊近傍数 10 μ の範囲内では数 1000~数 10000 rkm/year の照射が行われると考えられる。

このことは、慢性期の肝で「ト」大集塊周囲に

Table 6: Tissue Dosage in Regions adjacent to Thorotrast Aggregate. (rad/week)

Diameter of Thorotrast Aggregate	Distance from Thorotrast Aggregate (μ)							
	1	2	5	10	20	30	40	50
200 μ	1950	1800	1300	890	420	190	74	37
60 μ	1540	1300	900	546	220	92	37	11
20 μ	830	610	352	180	60	28	/	/
6 μ	170	92	37	11	/	/	/	/

Calculated by Kato³⁹⁾

著明な結合織増生が生ずることを説明する。

更に飛程距離の長い γ 及び β 線では肝の破壊は比較的びまん性であるが⁷⁾²⁶⁾⁴⁵⁾、飛程の短い α 線では極めて局在的であることが Theis⁸⁷⁾、Metcalf et al⁵¹⁾ 等⁹⁾¹³⁾ によつて報告されている。即ち、ラジウムその他の α 線源となる放射能元素を注入すると、肝では注入粒子周囲に局限した肝細胞の壊死、壊死巣形成等が認められる。これら粒子の沈着が長期にわたるときは、沈着部位に一致した結合織増生、血管の破壊等が見られる。

この所見は「ト」による組織変化と良く一致しており、先きに述べた「ト」集塊近傍部の巨大な組織線量の値と共に、「ト」慢性障害の肝で「ト」の放射能、特に α 線が大きな役割を果していることを裏付ける。よつて肝における「ト」集塊をとり囲む結合織増生が「ト」集塊の巨大化に伴つて次第に著明になることは、「ト」の α 線エミッターとしての性格を考えると充分にうなずける。

脾及びリンパ節は一般に放射線感受性が高いとされており2500 rad以下の γ 線照射で著しい組織破壊が起こる⁹³⁾。 γ 線及び β 線による短期間照射では人体、マウス、ラツテ及び家兎の脾及びリンパ節は、24時間以内に50~100 radでリンパ球の破壊、200~400 radでリンパ球減少、白脾髄及びリンパ小節の萎縮、400~2,500 radで脾及びリンパ節の萎縮リンパ球の著明な減少、白脾髄及びリンパ小節の殆んど完全な破壊が見られる。しかし、数日から数週間で極めて著明な修復を示し、巨大単核細胞及び形質細胞の出現、細網細胞

の増殖、リンパ球、白脾髄及びリンパ小節の回復が見られる。なお、実質細胞が放射線によつて高度に破壊された場合には、しばしば線維組織によつて置き換えられる¹⁶⁾²⁷⁾³⁷⁾⁵³⁾⁹³⁾。

次に、ラジウム、プルトニウム、ポロニウム等の α 線源による内部照射の場合は、少量注入では著明な組織変化は認められないが、大量注入ではリンパ球の減少、白脾髄及びリンパ小節の強度の破壊等が認められる。特に半減期の長い放射線源（ラジウム、ポロニウム等）では、これらの組織変化は持続的であり、かつ次第に増強し、しばしば線維化を生ずる⁵⁰⁾⁵⁹⁾。

「ト」による脾及びリンパ節の組織線量は、著者の人体検索例では脾0.79~9.0 rad/week、多量沈着リンパ節群 12.99 rad/week、中等量沈着リンパ節群 0.7 rad/week、少量沈着リンパ節 0.28 rad/week である。動物実験では脾で1.03~17.77 rad/week である。この値は α 線の生物学的効果比を考慮に入れてもあまり大きな値でない。しかし、人体例における脾高度及び中等度線維化型及び「ト」多量沈着リンパ節並びに動物実験例の5 ml/kg 注入群及び25 ml/kg 注入群における脾及び一部のリンパ節では、「ト」の大部分は慢性期には数10 μ から数100 μ に及ぶ巨大集塊を形成する。よつて、「ト」集塊近接部における組織線量は数100~数1000 rad/week となると考えられる³⁹⁾⁵⁹⁾⁵⁹⁾。このことから慢性期の人体例及び動物実験例で極めて高度な組織破壊及び線維化が存在することが説明出来る。

また、脾及びリンパ節は肝より基質が少なく血管及びリンパ道に極めて富んでいるので、「ト」集塊は臓器内を移動し、局在化し易い。このこともこれら臓器の組織破壊に対して大きく影響すると考えられる。

なお、「ト」沈着量が少ない場合には、大集塊は形成されず、このような変化は生じ難い（脾軽度線維化型及び「ト」少量沈着リンパ節）。

血管は放射線感受性が高く2,500 rad以下の γ 線照射で強い組織破壊を受ける⁹³⁾。即ち、血管内皮細胞の肥大、変性、増殖及び内膜の肥厚、中

膜の膠原線維及び細胞の空胞変性，類線維化変性並びに硝子化と外膜のリンパ球浸潤及び線維化等を起こす²⁰⁾³⁰⁾。また，大線量の場合には，しばしば血管の狭窄及び閉塞を起こす。特にラジウム静脈内注入のような α 線内部長期照射ではこれらの変化は非常に強く⁹³⁾，しばしば動脈硬化症のような所見を呈する⁷¹⁾。著者の検索例中，特に人体慢性障害例では極めて著明な血管の破壊が見られた。これらの中には「ト」集塊の血管腔閉塞によるものもあるが，血管壁内及び周囲に沈着した「ト」の放射能によると考えられる所見を呈するものもある。

骨髓では，放射線による破壊は骨髓細胞及び網内系細胞で著明であり，2,500 rad 以下の γ 線照射で著しいこれら細胞の破壊，消失及び部分的な線維化が起こり⁹³⁾，更に，一定期間の後にはこれらの細胞の強い再生が見られる⁶⁾⁹³⁾。しかし「ト」の場合には組織変化は比較的弱く，軽度の骨髓細胞及び網内系細胞の減少，形質細胞の増加，線維組織の出現が見られる程度である。このことは骨髓内の「ト」沈着量が比較的多いにもかかわらず（「ト」体内沈着量の5～10%），「ト」集塊の大きさは20～30 μ 以下であり，「ト」局所照射量は「ト」集塊から20～30 μ の範囲を起すと50～100 rad/week 以下となり³⁹⁾⁵⁸⁾⁵⁹⁾，骨髓内では極めて限局した慢性放射線障害しか生じ難いためと考えられる。また，「ト」微量沈着臓器及び組織（肺，腎，脾，腎上腺，腹膜等）でも，「ト」の多くは20～30 μ 以下であり，局所組織線量は小さい。このことから，これら臓器での「ト」放射線障害が比較的軽度であることを説明する。

次に，「ト」の異物作用について述べる。異物作用を調べるために行なつた動物実験（墨汁注入群及びカルミン注入群）では，注入粒子は体内に入ると，短時間内に網内系細胞に貪食されるが，6—12カ月後には貪食細胞壊死に伴つて，大部分は体外に排泄され，異物を取り囲む結合織増殖はいづれの時期にも認められない。このことは多くの報告と一致しており²⁰⁾⁶³⁾，比較的小さな異物の血管内注入における一般的な沈着様式と考えられ

る。

これに対して，「ト」の場合には，「ト」顆粒及び集塊は動物実験では6—12カ月，人体例では1—2年で大部分が結合織で囲まれた状態となり，体外への排出は極めて少ない。故に，「ト」は単なる異物とは異なる沈着様相を呈する。これは「ト」が異物として網内系細胞等に貪食された後に，その放射能が次第に周囲の組織を破壊し，貪食細胞周囲に結合織増殖を生ぜしめるためと考えられる。また，「ト」は移動経路に当るリンパ管，リンパ間隙，血管壁にも同様な変化を生ずる。

更に，肝，脾，リンパ節等で認められた反応性細網内皮症は「ト」慢性障害に特徴的なものであり，他の放射能障害及び単なる異物の注入では見られない。これは「ト」が異物として網内系細胞に貪食された後に貪食細胞及び近接組織を自己の放射能で破壊する過程において形成されたと考えられる。

このように，異物作用は放射能と重畳することにより，「ト」慢性障害において重要な役割を演ずると考えざるを得ない。

最後に毒性についてみると，軽度の毒性を有するトリパンプルー注入群における成績から，毒性を有する物質はその作用が多くは非選択的であり，注入量の増加に対する組織変化の増強度が著しく，注入量によつて組織変化の型に差が認められ，かつ，非持続的であること等をその特徴として挙げる事が出来る。このことは，文献例におけるトリパンプルー，燐，クロロホルム，四塩化炭素等の化学的毒性による組織反応³¹⁾³⁴⁾⁶⁶⁾⁸⁵⁾⁹¹⁾でも指摘出来る。このよな，化学的毒物による組織反応と「ト」注入群のそれとは異なる。

故に，「ト」慢性障害では化学的毒性は殆んど関与しないと考えられる。

以上により，「ト」慢性障害の本態は，極めて短い照射距離を有する α 線エミッターとしての「ト」が異物として網内系細胞等に沈着し，その周囲に限局的放射能障害をもたらしたものと云える。

VI 総 括

(1) 「ト」慢性障害の発生機序及び成因を解明するために、マウス、ラツテ及び家兎に「ト」及び対照物質を注入し、実験的研究を行なつた。

(2) 「ト」注入群では、「ト」注入量を1.25 ml/kg, 5 ml/kg, 及び25ml/kg の3段階とし、対照群では、非放射性異物である墨汁及びカルミン、化学的毒性を有する非放射性異物であるトリパンプルーを対照物質として使用し、注入後30分から16カ月迄の変化を調べた。

(3) 「ト」注入群、対照群共に注入後24時間以内に注入後粒子の大部分は網内系細胞に沈着するが、一部は実質細胞及び細胞間隙に沈着する。

(4) しかし、その後「ト」注入群では、「ト」は臓器内を再移動して次第に巨大集塊を形成し、持続的な細胞破壊及び修復、反応性細網内皮症の形成、リンパ管及び血管の破壊及び二次的結合織増殖を生ずる。従つて慢性期には種々な時期に形成された病巣が認められる。なお、「ト」沈着量の減少は軽度である。

一方、対照群中の墨汁注入群及びカルミン注入群では組織変化はきわめて軽度であり、かつ一過性である。トリパンプルー注入群では注入量が増大すると著しいびまん性の組織変化が見られるが、非持続性である。対照群では臓器内沈着量は6カ月以降で著しく減少する。

(5) 「ト」のリンパ行性及び血行性移動像は全実験期間に亘つて認められ、移動経路における組織変化も認められる。また、トリパンプルーで網内系を充填後に「ト」を注入した場合、トリパンプルーの排泄に伴う「ト」の腹膜下結合織より網内系細胞への再移動が認められた。これらの所見は「ト」が結合織で囲まれた後にも再移動することを示す。

(6) 「ト」は糖蛋白被膜を有する異物として、網内系細胞へ沈着することを組織化学的に明らかにした。

(7) 「ト」注入群における肝、脾の平均組織線量は0.67~17.8 rad/week であつた。しかし、これら臓器内における「ト」は次第に巨大化する

ので、集塊隣近接組織線量はいちぢるしい場合は数 1000 rad/week となることが推定される。また、「ト」による組織変化の程度は「ト」組織線量に対応することを明らかにした。

(8) 以上により、動物実験の成績は「ト」慢性障害の形成機序を解明するものと考えられる。即ち、「ト」慢性障害は「ト」の有する放射能の作用を主体として異物作用が加わつたものと考えられる。なお、トリパンプルー注入群における組織反応を基礎として、「ト」による組織変化を分析したが、「ト」が化学的毒性を有すると考えられる結論には達しなかつた。

文 献

- 1) 足立忠：微弱放射性物質としてのトロボラストの研究。日本レントゲン学会雑誌，17：289—334 (1940)。
- 2) Andervont, H.B. and Shimkin, M.B.: Tumors in mice injected with colloidal thorium dioxide. *J. Nat. Cancer Inst.*, 1: 349—353 (1940)。
- 3) Backer, O.G.: Periphäre Veränderungen des Blutbildes nach Angiographie mit kolloidalem Thoriumdioxid I, II. *Acta Med. Scandiv.*, 159: 195—217 (1957)。
- 4) Bauer, K.H.: *Das Krebsproblem*. (1949) Springer, Berlin.
- 5) Bauer, K.H.: Über Thorotrastschäden und Thorotrastsarkomgefahr. *Chirurg*, 19: 387—396 (1948)。
- 6) Bloom, M.A.: Bone marrow. in Bloom, W.: *Histopathology of Irradiation*, 162—242 (1948), McGraw-Hill, New York.
- 7) Bollinger, A. and Inglis, K.: Experimental liver disease produced by X-ray irradiation of the exposed organ. *J. Path. & Bact.*, 36: 19 (1933)。
- 8) Brick, I.B.: Effects of million volt irradiation on the gastrointestinal tract. *A.M.A. Arch. Intern. Med.*, 96: 26—31 (1955)。
- 9) Brues, A.M., Lisco, H. and Finkel, M.: Carcinogenic action of some substances which may be a problem in certain future industries. Argonne National Laboratory, MDCC 145, (1946)。
- 10) Büchner, F.: 現代病理学における構造、代謝、機能。131—146 (1963), 医歯薬出版, 東京。
- 11) Büngeler, W. und Krautwig, J.: Ist die Hepato-lienographie mit Thorotrast eine unschädliche diagnostische Method? *Klin.*

- Wschr., 11 : 142— 144 (1932).
- 12) Burronws, H.: Lesions in rabbit's liver and spleen following intravenous injection of Thorotrast. Brit. J. Surg., 25 : 204— 208 (1937).
 - 13) Casarett, G., Metcalf, R.G. and Boyd, G.A.: Pathological studies on rats injected with polonium, plutonium and radium. in Fink, W.: Biological Studies with Polonium, Radium and Plutonium, 343— 395 (1950), McGraw-Hill, New York.
 - 14) Case, J.T. and Warthin, A.S.: The occurrence of hepatic lesions in patients treated by intensive deep roentgen irradiation. Amer. J. Roentogenal., 12 : 27 (1924).
 - 15) Cronkite, E.P. and Bond, V.P.: Radiation Injury in Man, (1960), Charles C. Thomas Publisher, London.
 - 16) DeBruyn, P.H.: Lymph node and intestinal lymphatic tissue. in Bloom W.: Histopathology, of Irradiation. 348— 446 (1948), McGraw-Hill, New York.
 - 17) DeHevesy, G.C., Frossberg, A.G. and Abbatt J.D.: Advances in Radiobiology. (1957), Oliver and Boyd, London.
 - 18) Dunlap, C.E.: Effects of radiation. in Anderson, W.: Pathology, 175—196 (1960), Mosby, Springfield.
 - 19) Engels, A., Maurer, W. and Niklas, A.: Einige Versuche zur Thoriumresorption im reticuloendothelialen System. Z. ges. exptl. Med., 115 : 221 (1949).
 - 20) Florey, H.: General Pathology. (1963), Lloyd-Luke, London.
 - 21) Foulds, L.: The production of transplantable carcinoma and sarcoma in guinea-pig by injections of Thorotrast. Amer. J. Cancer, 35 : 363— 373 (1939).
 - 22) Fried, J.F. and Schubert, J.: Effect of chelating agent administration on the removal of monomeric and polymeric thorium. Radiation Research, 15 : 227—235 (1961).
 - 23) Grebe, S.F.: Beitrag zur Frage der Thorotrastspätschädigung, eine myeloische Leukämie nach diagnostischer Thorotrastapplikation. Strahlentherapie, 94 : 311—319(1954).
 - 24) Guimaraes, J.P., Lamerton, L.F. and Christensen, W.R.; The late effects of Thorotrast administration: review and experimental study. Brit. J. Cancer, 9 : 253— 267 (1955).
 - 25) Guimaraes, J.P. and Lamerton, L.F.: Further experimental observation on late effects of Thorotrast administration. Brit. J. Cancer, 10 : 527— 532 (1956).
 - 26) Hahn, P.F., Jacson, M.A. and Goldie, H.: Liver cirrhosis with ascites, induced in dogs by chronic massive hepatic irradiation with radioactive colloidal gold. Science, 114 : 303 (1951).
 - 27) Hampelman, L.H., Lisco, H. and Hoffman J.G.: The acute radiation syndrome, a study of cases and a review of the problem. Ann. Intern. Med., 36 : 279— 510 (1952).
 - 28) 橋本脩一: 「トロトラス」注射の白血球, 殊にその核型並びに貪喰機能に及ぼす影響に就いて. 実践医学, 3 : 240— 284 (1940).
 - 29) 林輝昭: トリバン・ブルー投与による網内症並びに肉腫発生に関する実験的研究. 日本病理学会会誌, 46 : 1964—1715 (1959).
 - 30) Herbut, P.A.: Pathology. 188—248 (1959), Lea & Febiger, Philadelphia.
 - 31) Huguenin, H., Nemours, W. and Albat, G.: Les hepatics et les cirrroses. Experimentales au dioxyde de Thorium. Compt. Rend. Soc. Biol., 108 : 879—881, (1931).
 - 32) Hursch, J.B., Steadman, L.T., Looney, W.B. and Colodzin, M.: The excretion of thorium and thorium daughters after Thorotrast administration to human subjects. Acta Radiol., 47 : 481— 498 (1957).
 - 33) 池田正義: 二酸化トリウムゾル (トロトラス) による肉腫生成の実験的研究. 福岡医学雑誌, 58 : 481— 493 (1961).
 - 34) Jetter, W.W.: Chemical injury. in Anderson, W.: Pathology, 152— 174 (1961), Mosby, St. Louis.
 - 35) Johansen, C.: A disseminated, transmissible reticuloendothelial sarcoma in rabbits provoked by intravenously deposited thorium. Acta Path. et Microbiol. Scandinav. Suppl., 105 : 92 (1954).
 - 36) Johansen, C.: Histological changes in man and rabbits after parenteral thorium administration. Radiobiology Symposium Proceedings., 358 (1955), Butterworth Scientific Publications, London.
 - 37) Jones, H.B., Wrobel, C.J. and Lyons, W.R.: A method of distributing beta-radiation to the reticulo-endothelial system and adjacent tissue. J. Clin. Investigation, 23 : 783(1944).
 - 38) 加藤義雄: α 放射性物質による決定臓器吸収線量の研究 (I), トロトラス患者決定臓器からの ^{226}Ra の排泄について (I). 日本医学放射線学会雑誌, 23 : 871— 878 (1963).
 - 39) 加藤義雄: 日本医学放射線学会雑誌. (1967) 発

- 表予定。
- 40) 清野謙次：血液及び組織白血球，特に組織球性細胞について。日本病理学会会誌，8：1 (1920).
 - 41) 清野謙次：生体染色研究の現況及びその検査術式，特に生体染色摂取及び組織球性細胞説。(1920)，南江堂，東京。
 - 42) 楠本正治：「トロトラス」による実験的腫瘍発生，(1)肉腫組織発生について，(2)乳腺の線維腺腫の実験的発生について。大阪医学会雑誌，37：1731—1738 (1935).
 - 43) 熊取敏之：電離放射線被曝者の白血球染色体異常に関する研究。昭和39年度文部省研究報告集録，放射線影響一総合研究。78—79 (1964)，日本学術振興会，東京。
 - 44) 小島瑞：網内系細胞の貪喰機構について。日本網内系学会会誌，1：33—44 (1961).
 - 45) Koletsky, S.: Liver damage in rats from radioactive colloidal gold. Laboratory Investigation, 1: 312—323 (1952).
 - 46) 小松朝勝：肝脾造影剤「トロトラス」による網状織内皮細胞系統機能の実験的研究。東京医学会雑誌，16：1171—1191 (1942).
 - 47) 小松朝勝：肝脾造影剤「トロトラス」の造影機転に関する実験的研究。東京医学会雑誌，16：1192—1206 (1942).
 - 48) Lambin, P. et Gérard, M.: La thrombopénie causée par le dioxyde de thorium colloidal. Sang, 6: 804—808 (1932).
 - 49) Looney, W.B.: An investigation of the late clinical findings following Thorotrast (thorium dioxide) administration. Amer. J. Roentogenol., 83: 163—185 (1960).
 - 50) Mervenee, C.J. and Ten Thijs, P.A.: Tumors of the spleen in rabbits by means of injections of Thorotrast. Ned. T. Geneesk., 83: 5622 (1939).
 - 51) Metcalf, G.C. and Boyd, G.A.: Pathology studies on rats injected with polonium, plutonium and radium. in Fink, R.: Biological Studies with Polonium, Radium and Plutonium, 257—282 (1950), McGraw-Hill, New York.
 - 52) Miyamoto, S.: Experimentelle Sarkomerzeugung durch Thorotrast. Strahlentherapie, 64: 683—690 (1939).
 - 53) Murray, R.G.: The spleen. in Bloom, W.: Histopathology. 243—347 (1948), McGraw-Hill, New York.
 - 54) Natucci, T. et Dell'armi, G.: Ricerche Sperimentali sul potere oncogeno del Thorotrast. Arch. Ital. Med. Sper., 4: 591 (1939).
 - 55) Naegeli, T. und Lauche, A.: Über Thoriumdioxid-Spättschädigungen in Lymphknoten, drei Jahre nach der intravenösen Injektion. Klin. Wschr., 12: 1730 (1933).
 - 56) 日本放射性同位元素協会編：アイソトープ便覧。(1962)，丸善，東京。
 - 57) Oberling, C. et Gueren, M.: Action du Thorotrast sur le sarcome de Jensen du rat blanc. Bull. Assoc. Franç. Etude Cancer, 22: 469 (1933).
 - 58) 大河原重之，岡島俊三：トロトラスの代謝について。第24回日本医学放射線学会総会展示資料集，展 130，(1965)，日本医学放射線学会総会本部。
 - 59) 岡島俊三，大河原重之：トロトラスによる被曝線量の推定。第24回日本医学放射線学会総会展示資料集，展 129，(1965)，日本医学放射線学会総会本部。
 - 60) Onufrio, O.: Su di un caso di reticulo-sarcoma sperimentale da Thorotrast. Folia Med., 24: 1245—1255 (1938).
 - 61) Orr, C.R., Popoff, G.D., Rosedale, R.S. and Stephenson, B.R.: Study of effect of thorium dioxide sol injected in rabbits. Radiology, 30: 370 (1938).
 - 62) Oughterson, A.W. and Warren, S.: Medical Effects of the Atomic Bomb in Japan. (1956), McGraw-Hill, New York.
 - 63) Patek, P.R.: Time sequence studies of reticuloendothelial cell responses to foreign particles. Anat. Rec., 138: 27—37 (1960).
 - 64) Pohle, E.A. and Bunting, C.H.: Studies of the effect of roentgen rays on the liver; histological changes in the liver of rats following exposure to single graded doses of filtered roentgen rays. Acta Radiol., 13: 117 (1932).
 - 65) Pohle, E.A. and Ritchie, G.: Histological studies of liver, spleen and bone marrow in rabbits following the intravenous injection of thorium dioxide. Amer. J. Roentogenol., 31: 512—519 (1934).
 - 66) Pohle, E.A. and Ritchie, G.: Histological studies of the liver, spleen and bone marrow in dogs following the intravenous injection of thorium dioxide. Amer. J. Roentogenol., 41: 950—953 (1939).
 - 67) Popper, H.L. und Scholl, R.: Über Leberschädigungen nach intravenösen Thorotrastinjektionen. Wien klin. Wsch., 45: 363 (1932).
 - 68) Prussia, G.: Contributo allo studio dei tumori sperimentali del Thorotrast. Sperimentale, 90: 522 (1936).
 - 69) Popper, H.L.: Toxic hepatic injury. in Popper and Schaffner: Liver Structure and Function, 391—412 (1957), McGraw-Hill,

- New York.
- 70) Reeves, D.L. and Stuck, R.M.: Clinical and experimental results with Thorotrast. *Medecine*, 17 : 37—73 (1938).
- 71) Rhoades, R.P.: The vascular system. in Bloom, W.: *Histopathology of Irradiation*, 712—735 (1948), McGraw-Hill, New York.
- 72) Rigler, L.G., Koucky, R. and Abraham, A. L.: The effects of thorium dioxide sol (Thorotrast) on the human liver. *Radiology*, 25 : 521—532 (1935).
- 73) Roussy, G., Oberling, C., et Guérin, M.: Action cancérogène du dioxyde de thorium chez le rat blanc. *Bull. Acad. Méd. Paris*, 112 : 809—816 (1934).
- 74) Roussy, G., Oberling, C. and Guérin, M.: Über sarkomerzeugung durch kolloidales Thoriumdioxid bei der weissen Ratte. *Strahlentherapie*, 56 : 160—167 (1936).
- 75) Ruggieri, E. and Zanetti, S.: Experimental researches on the use of Thorotrast by the intraperitoneal and intrapleural route. *International Surgical Abstracts*, 58 : 262(1934).
- 76) Rundo, J.: Considerations of the limits of radiation dosage from Thorotrast. *Brit. J. Radiol.*, 28 : 615—619 (1955).
- 77) Sabin, R., Doan, C.A. and Forkner, C.E.: The production of osteogenic sarcomata and the effects on lymph nodes and bone marrow of radium chloride and mesothorium in rabbit. *J. Exper. Med.*, 56 : 267—289(1932).
- 78) Salerno, P.R. and Mattis, P.A.: Absorption and distribution of thorium nitrate in the rat. *J. Pharmacol. Exptl. Therap.*, 101 : 31 (1951).
- 79) 佐藤文一, 相見三郎: 変死者を材料とせる日本人内臓器重量の正常値に関する研究. *日本病理学会会誌*, 39 : 339—341 (1950).
- 80) Scott, J.K., Neuman, W.F. and Bonner, J. F.: The distribution and excretion of thorium sulfate. *J. Pharmacol. Exptl. Therap.*, 106 : 286 (1952).
- 81) Selbie, F.R.: Experimental production of sarcoma with Thorotrast. *Lancet*, 2 : 847—848 (1936).
- 82) Selbie, F.R.: Tumors in rats and mice following the injection of Thorotrast. *Brit. J. Exptl. Path.*, 19 : 100—107 (1938).
- 83) Stecher, P.G.: *The Merk Index of Chemicals and Drougs*. (1960), Merk, Pahway.
- 84) Swarm, R.L., et al.: Vascular tumors following the intravenous administration of colloidal thorium dioxide. *Radiation Research*, 14 : 506 (1961).
- 85) 田中春高: 生体染色機転の電子顕微鏡的解析, 特に貪喰現象との対比において. *日本網内系学会会誌*, 1 : 45—57 (1961).
- 86) 手島貞一: 肝細網内皮腫について, 第2編トリパン・ブルー連続投与によるラット肝細網内皮腫発生に関する実験病理学的研究. *日本病理学会会誌*, 51 : 815—822 (1962).
- 87) Theis, A.: Wirkung der Radiumstrahlen auf verschiedene Gewebe und Organe. *Mitt. u. Grenzgeb. der Med. u. Chir.*, 14 : 694 (1905).
- 88) Thomas, R.G., Lie, R. and Scott, J.K.: Thorium distribution and excretion studies, (1) patterns following parenteral administration. *Health Physics*, 9 : 153—163 (1963).
- 89) Thomas, R.G.: Distribution and excretion of thorium with emphasis upon route of injection and amount of carrier present. *University of Rochester Atomic Energy Project, Report UR-592*, (1961).
- 90) Tripole, C.J.: Histology after Thorotrast in hepatolienography. *Amer. J. Clin. Path.*, 4 : 212—234 (1934).
- 91) Tsunoo, S. and Nakamura, H.: Über die Bilirubin-bildungsfähigkeit der Überlebenden Milz von mit Thorium dioxidsol behandelten Hunden. *J. Biochem.*, 12 : 133 (1930).
- 92) 上田英雄: 肝臓病学(下). 334—335 (1962), 南江堂, 東京.
- 93) Warren, S.: Effects of radiation of normal tissues. *Arch. Path.*, 34 : 443—450, 562—608, 749—787, 917—931, 1070—1084 (1942), 35 : 121—139, 304—353 (1943).
- 94) 渡辺漸: 若干の放射性同位元素の主として肝に及ぼす影響について. *日本病理学会会誌*, 45 : 494 (1956).
- 95) 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1考察; 注入後21年目に発生した肝硬変の1症例. *臨床内科小児科*, 18 : 313—333 (1963).
- 96) Yater, W.M. and Coe, F.O.: Ten years experience with Thorotrast hepato-splenography. *Ann. Intern. Med.*, 18 : 350—366 (1943).
- 97) Yater, W.M. and Whitmore, E.R.: Histopathologic study of tissue of 65 patients injected thorium dioxide sol for hepatolienography, with follow-up study of ten old cases. *Amer. J. Med. Sci.*, 195 : 198—205 (1938).
- 98) 吉田富三, 鶴崎宏: トリウムによる肉腫の実験的発生, 特に其組織発生について. *癌*, 37 : 404—421 (1943).
- 99) Zeitlhofer, J. und Speiser, P.: Haem-angioendotheliomatose beim Kaninchen nach experimenteller Thorotrastverabreichung. *Z. Krebsforsch.*, 60 : 161 (1954).