



Title	「トロトラスト」慢性障害に関する病理学的及び放射線学的研究 第1編 人体例における研究
Author(s)	森, 武三郎
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1966, 26(8), p. 1028-1088
Version Type	VoR
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/15690">https://hdl.handle.net/11094/15690</a>
rights	
Note	

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

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

The University of Osaka

# 「トロラスト」慢性障害に関する病理学的及び 放射線学的研究

## 第1編 人体例における研究

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 I: Study of Human Materials

by

Takesaburo Mori

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

For the elucidation of the chronic toxicities of the Thorotrast administration, the author studied 16 biopsy and autopsy cases which had received this drug 18 to 27 years previously. Among these cases hemangioendothelioma and cholangiocarcinoma of the liver, sarcoma of the bone, adenocarcinoma of the breast, osteomyelofibrosis and Thorotrast granuloma at the injected site were included.

In the livers of the all cases examined, radioactivity of the Thorotrast granules deposited caused extensive parenchymal cell destruction and resulting fibrosis. Thorotrast granules or its aggregates also caused a foreign body response especially in the reticuloendothelial system, although the degree of tissue damage was less than that due to radioactivity. The Kupffer's cells showed a high grade phagocytosis of the granules and the hepatic cells also phagocytosed them. Outside the cells, i.e., in the intercellular spaces of the parenchyma, as well as in the fibrotic areas including preexisting Glisson's triads, the granules became gigantic aggregates often of up to several hundred microns in diameter.

To investigate the relationship which may exist between the deposited Thorotrast doses and the resultant tissue damage, the livers of these cases were classified into three groups, i.e., markedly fibrotic, moderately fibrotic and slightly fibrotic. The radiation dosages of these groups were respectively measured and calculated. In the markedly fibrotic group, the total tissue dosage from the first administration to the last was between 1,550 to 2,500 rad, when measured as distributed diffusely throughout the whole organs (average tissue dosage). However, in fact, the Thorotrast granules exhibited irregularity in its distribution. In the densely aggregated areas, the calculated irradiation dosage ranged between 19,500 to 33,000 (tissue dosage of aggregated area).

The spleen of all cases showed structural destruction and fibrosis, similar to the liver. The majority of Thorotrast granules were deposited in the reticulum cells of the red pulp, but white pulp and stromal tissue including splenic capsule and trabecula were also effected, thus resulting in progressive fibrosis of

the organ.

As with the livers, the spleens were classified into three groups. The average tissue dosage was 4,000–5,800 rad in the markedly fibrotic group, 5,200 rad in the moderately fibrotic group and 1,050 rad in the slightly fibrotic group.

The regional lymph nodes of the liver and spleen revealed severe fibrosis due to massive deposition of Thorotrast granules, but the more peripheral lymph nodes showed lesser amounts deposited. The total tissue dosage of the severely fibrotic lymph nodes ranged between 4,860 to 16,220 rad, that of the moderately fibrotic ones it was 690–870 rad and that of the slightly fibrotic was 274–346 rad.

Furthermore, in the lymphoid tissues of the esophagus, tonsil etc., there were scattered deposits of the granules. In the bone marrow, myeloerythropoiesis and slight myelofibrosis occurred roughly parallel with the amount of Thorotrast deposits. Thorotrast deposition was also demonstrated in the heart, lung, kidney, pancreas, adrenal, testis, uterus etc., but the tissue damage of these organs was only slight.

Thus, the basic tissue damage due to Thorotrast deposition was produced by the destruction and regeneration of the parenchymal cells of the target organs, reactive reticuloendotheliosis, local circulatory disturbances due to destruction of the blood and lymph vessels, finally resulting in extensive fibrosis.

In conclusion, it was noteworthy that Thorotrast toxicity to the tissue was due not only to its radioactivity, but also to its foreign body effect.

## 目次

### 〔I〕緒言

### 〔II〕「トロトラスト」の組成、性質及び病因作用

- (A) 「トロトラスト」の組成
- (B) 「トロトラスト」の物理的及び化学的性質
- (C) 「トロトラスト」の放射線学的特性
  - (1) 組織線量
  - (2) 細胞種の体内における移動
- (D) 「トロトラスト」の病因作用

### 〔III〕研究材料並びに研究方法

### 〔IV〕研究成績

#### (A) 臓器所見

- (1) 肝
- (2) 脾
- (3) 骨髄及び骨実質
- (4) その他の臓器
- (5) 「トロトラスト」注入局所
- (6) 脈管系
  - (a) リンパ節及びリンパ組織
  - (b) 血管系

#### (B) 悪性腫瘍

- (1) 肝胆管癌
- (2) 肝細胞内皮腫
- (3) 骨肉腫

#### (4) 乳癌

### 〔V〕考按

#### (A) 「トロトラスト」の排泄及び臓器別分布状態

- (1) 「トロトラスト」の排泄
- (2) 「トロトラスト」の臓器別分布状態

#### (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) 「トロトラスト」の体内移動

- (1) リンパ行性移動並びにリンパ系組織変化
- (2) 血行性移動並びに血管系組織変化
- (3) 管腔性移動並びに管腔組織変化

#### (D) 肝、脾及びリンパ節レ線像と「トロトラスト」臓器内及び体内移動

#### (E) 悪性腫瘍

- (1) 血管内注入による悪性腫瘍
- (2) 血管外漏出による悪性腫瘍
- (3) 管腔内注入による悪性腫瘍

#### (F) 「トロトラスト」慢性障害の成因

### 〔VI〕総括

### 〔VII〕文献

## I 緒 言

二酸化トリウムのコロイド溶液である「トロトラスト Thorotrast(註1)」(以下文中では「ト」と略記す)は、1928年 Blünbaum et al<sup>21)</sup> が気管支造影に用いて以来、造影剤として広く世界各国で使用されて来た<sup>9)11)12)16)165)174)176)208)217)</sup>。我が国でも1930年頃から1945年頃までの間に、主として肝、脾、血管、リンパ管、気管支、腎盂、精囊、子宮、卵巣、涙管、副鼻腔、脳、脊髄腔、瘦孔等の造影に用いられ、その使用例は数千例に及ぶものと推定されている<sup>147)</sup>。

しかし、「ト」の主成分であるトリウムが微弱ながら放射能を有し、肝、脾をはじめ全身の網内

系に長年月に亘って沈着することから、放射能障害を起こす危険性があるとされ、1932年の American Medical Association の Council of Pharmacy and Chemistry による警告<sup>36)</sup>をはじめとして Taft<sup>220)</sup>, Popper et al<sup>172)</sup>, Bauer<sup>15)</sup> 等<sup>177)196)</sup>によつて警告が繰り返されて来た。

その具体的障害例としては1942年の Wohlwill<sup>253)</sup>による白血病、1947年の MacMahon et al<sup>124)</sup>による肝細網内皮腫の報告以来、数多くの症例が報告され、特に近年その数が急激に増大している<sup>147)</sup>。

これら障害例は、少数の急性例を除いては、いずれも数年から数10年と云う長い潜伏期を経た慢

Table 1 : Classification of Thorotrast Injuries

(1) General injuries following intravascular injection	I) Liver : Fibrosis, cholangiocarcinoma, hepatic cell carcinoma, hemangioendothelioma.
	II) Spleen : Fibrosis, giant follicular lymphoma.
	III) Lymphatic tissue : Fibrosis, Hodgkin's sarcoma.
	IV) Bone & bone marrow : Myelofibrosis, osteosarcoma.
	V) Brain : Thrombosis, cerebral hemorrhage.
	VI) Hematopoietic organ : Blood disorder (leukopenia, anemia, etc), aplastic anemia, leukemia, panmyelopathy.
	VII) Other organs : Thrombosis, stomach ulcer, carcinoma of pancreas, retroperitoneal sarcoma, bronchial carcinoma, carcinoma of kidney, etc.
(2) Extravascular leakage; Thorotrast granuloma (so-called Thorotrastoma)	I) Pressure symptom of cervical nerve : Vocal cord paralysis, laryngeal necrosis, Horner's syndrome, etc.
	II) Malignant change: Fibrosarcoma, neurofibrosarcoma.
(3) Local injuries following intraductal injection	I) Pyelography : Granuloma, hydronephrosis, pyelitis, renal carcinoma, fibrosarcoma. of Kianey
	II) Bronchography : Local fibrosis, bronchial carcinoma.
	III) Mammography : Mastitis, granuloma, mammary carcinoma.
	IV) Vasculography : Granuloma, seminoma,
	V) Sinusography : Necrosis of paranasal sinus, granuloma, carcinoma of maxillary sinus.
	VI) Uterosalphingography : Carcinoma of ovary.
	VII) Fistula visualization : Granuloma, retroperitoneal sarcoma.
	VIII) Encephalomyelography : Meningioma.
	IX) Lacryocystography : Granuloma, lacrimal carcinoma, epidemoid carcinoma.
	X) Lymphography : Fibrosis.

(注1) : 二酸化トリウム造影剤は、「トロトラスト (Thorotrast)」と云う製品名の他に、「ウンブラトール (Umbrathor)」、「トルヂオール (Thordioll)」と云う名称でも使用されていた<sup>147)</sup>。

性例であり、悪性腫瘍、肝、脾、リンパ節、骨髄の線維化、血液疾患、「ト」肉芽腫による圧迫症状等多岐に亘っている。更に慢性障害例は Table 1 に示すように注入法と密接な関係を有する。

故に、「ト」慢性障害において各臓器内の「ト」沈着状態並びに組織線量と組織変化との関連を把握することは、放射性元素の長期内部沈着のもたらす各種の障害の成因を解明するために重要な手掛りを提供すると考えられる。よつて著者は「ト」慢性障害の成因並びに形成機序を解明するために、第一編において16例の剖検例及び生検例の検索を行ない、第二編において動物実験を行なつて両者を比較検討した。

## (II) 「トロトラス」の組成、性質及び病因作用

### (A) 「トロトラス」の組成

「ト」にはドイツ Hyden 社製のもの、アメリカ Fellow-Testagar 社製のものがあるが、その組成は多少異なる<sup>(註2)</sup>。我国で使用されたものは使用時期(1930年～1945年)の関係から、主としてドイツ Hyden 社製であつた<sup>53)81)221)</sup>。

「ト」の組成は

二酸化トリウム ( $\text{ThO}_2$ ) 19～22重量% (25容量%)

糊精 (Dextrine) 16～19重量% (20容量%)

Methyl-p-hydroxy-benzoate 0.15%

蒸溜水 約59～65%

であり、コロイド状を呈する。Dextrine 及び Methyl-p-hydroxy-benzoate は安定剤として加えられたものである<sup>13)</sup>。

### (B) 「トロトラス」の物理的及び化学的性質

「ト」は淡褐色乃至褐色の粘性の高いコロイド溶液であり<sup>140)</sup>、主成分である二酸化トリウムは分子量 264.1、白色、水に不溶性である<sup>68)</sup>。

(注2) : ドイツ製「ト」はウラニウム系に属するイオニウム  $\text{Io}^{(230)\text{Th}}$  の含有量が少なく数%以下であり、アメリカ製ではこれが10%内外となる。これは原鉱石からトリウムを精製する際に多少ともウラニウム系の物質の混入を防ぐことが出来ない故とされている。<sup>92)163)</sup>  
また、「ト」の  $\text{ThO}_2$  含有量は、ドイツ Hyden 社製では 19～20重量%、アメリカ Fellow-Testagar 社製では 22重量%である。<sup>163)</sup>

これらコロイド溶液中の「ト」粒子の大きさは、大河原<sup>163)</sup>によつて電子顕微鏡的に30～100Åであることが明らかにされている。しかし「ト」は体内に注入されると急速に1～2μの大きさの顆粒に凝集すると共に、主として網内系細胞に沈着する。更にこれら顆粒はしばしば数μから数100μに及ぶ集塊を形成する<sup>29)172)</sup>。

なお、「ト」顆粒または集塊による管腔閉塞は殆んどないとされているが<sup>221)</sup>、同一系統に属する二酸化トリウム造影剤「ウンブラトール (Umbrathor)」、 $\text{Thordiol}$ 」では管腔閉塞がしばしば問題となつている<sup>25)254)</sup>。「ト」によつても、稀ではあるが注入時における急性循環障害及び血管閉塞が報告されている。これら「ト」の急性循環障害例としては Thomas et al<sup>232)</sup>の肝硬変患者における吐血、Büngeler et al<sup>31)</sup>の脾腫患者における脾静脈洞の広汎な血栓形成による急死等があり。血管閉塞の例としては Hauge<sup>73)</sup>の脳血管破壊、下林<sup>207)</sup>の下肢血管栓塞等の報告がある。

「ト」の毒性は低く<sup>252)</sup>、人体では分注すれば体重1kg当り5mlの静注が可能であり<sup>90)213)</sup>、家兎では1回注入の場合には体重1kg当り5ml、分注の場合には体重1kg当り30mlの静注が可能である<sup>70)112)</sup>。しかし注入時における一過性の貧血、白血球増加、血小板減少、発熱等が人体例、動物実験例共に報告されている<sup>70)177)</sup>。

### (C) 「トロトラス」の放射線学的特性

「ト」の物理的半減期は  $1.39 \times 10^{10}$ 年<sup>88)</sup>であり、生物学的半減期は人体例では Hursh et al<sup>80)</sup>によると400年以上、National Committee on Radiation<sup>13)</sup>によると200年である。故に、「ト」の有効半減期は極めて長い。なお、<sup>228</sup>Ra以下の娘核種の物理的半減期は8.6年である (Diagram. 1)。

また、「ト」の放射能の本態であるトリウムの崩壊エネルギーは $\alpha, \beta, \gamma$ 線の3種類であるが、主体をなすものは $\alpha$ 線エネルギーであり、トリウムの崩壊エネルギーの95%を占める<sup>192)</sup>。トリウムの $\alpha$ 線は行程が短かく、生体組織中では100μ以下<sup>257)</sup>であるが、重質量のため組織内に密な電離を

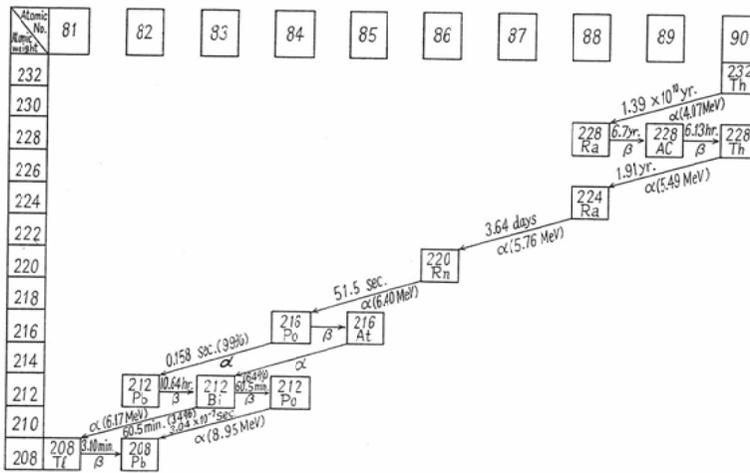


Diagram 1: Thorium Decay Series (Stroming et al<sup>2181</sup>)

生じ著しい組織破壊をもたらす。

かつては、トリウムの放射能は、その崩壊エネルギー量の見地から、ラジウムを基準として論じられていた。従つて25mlの「ト」はα線で0.5～1.0μc、γ線で0.3μcのラジウムに相当し、ラジウムの人体における全身最大許容量(0.2μc)及び悪性腫瘍誘発線量(0.5μc以上)<sup>129)155)</sup>に比すると、「ト」の臨床使用量(5～75ml)はこの見地からも危険量であるとされていた<sup>36)112)</sup>。

しかし、トリウムとラジウムとは崩壊系列及び主要沈着臓器(註3)が異なることから、各臓器における組織線量は異なるので、そのおのおの臓器について危険量を検討しなければならない。

(注3)：一般の臨床使用量においては、トリウムの主要沈着臓器は、肝、脾等の網内系に富む臓器であり、ラジウムは骨実質である<sup>127)128)129)192)</sup>。

(1) 組織線量

臓器別の組織線量についてはRundo<sup>192)</sup>, Rotblat et al<sup>187)</sup>, Hursh et al<sup>80)</sup> 大河原等<sup>163)</sup>が種々の方法により算出しているが、本研究においては共同研究者加藤<sup>71)92)238)</sup>の方法により組織線量を決定した。即ち、症例1～4の肝及び脾を灰化し、1 1/4 × 2 5/8 × 1 1/2 inch NaI(Tl) Well Type Scintillation Counterに光電子増倍管をつけ、256 channelの波高分析器によつて<sup>212</sup>Pbのγ線エネルギーを測定し、<sup>228</sup>Th量を算定した。なお、この場合次の事項に基づく補正を行なつた。

(i) 注入時の「ト」中における<sup>232</sup>Thと<sup>228</sup>Thは放射平衡状態で存在するものとした<sup>92)</sup>。

(ii) 「ト」粒子の臓器内における集塊形成による自己吸収線量は、肝50%、脾75%とした<sup>80)</sup>。

(iii) 娘核種の臓器外排泄量は、同一試料の<sup>224</sup>Raの量をGridded Ionization Chamberで測定し決定した(肝44%、脾46%)<sup>92)</sup>。

(iv) 「ト」の体外排泄については、初期を除いて殆んど排泄されないものとした<sup>80)</sup>。

(v) 肝及び脾の剖検時重量は、正常日本人の平均重量に比して著しく減少していたため、注入時の肝、脾重量は同一年令の日本人平均重量<sup>194)</sup>であると仮定し、注入時と剖検時との平均値を算出して、これを修正値として採用した。また、注入時には「ト」は臓器内には均等に分布するが、剖検時には「ト」の局在化が著明であり、特に肝では大部分がグリソン氏鞘及び小葉中心静脈周囲に集塊状に集まる。故に、臓器内でα線照射の特に強い部分を求め、その部分の組織線量を局在部線量とした<sup>92)238)</sup>。

(vi) 総組織線量及び週間組織線量は次のようにして求めた。

<sup>232</sup>Thの崩壊率が最初、単位時間当たり1である時、時間tにおける全トリウムから放出されるエネルギーの割合は次のようになる。

$$F(t) = \sum_{i=1}^n E_i \frac{\lambda^i N_i}{\lambda^i N_i^0}$$

但し、 $E_i$  は  $i$  番目の元素から放出されるα粒子のエネルギー、

$N_i^0$  は <sup>232</sup>Th の最初の原子の数、

$N_i$  は  $i$  番目の元素の原子数、

$\lambda^i$  は  $i$  番目の元素の崩壊定数である。

Table 2 : Tissue Dosage of the Liver and Spleen in Case 1—4

Case No.	Organ		Amount of Thorotrast (ml)	Latent Period (yr.)	Tissue Dosage per Week (rad)	Assumed Organ Weight at the Time of Administration (g)	Organ Weight at Death (g)	Total Tissue Dosage (rad)	Ratio of Volume of Area containing Thorotrast Aggregates to Total Organ Volume	Tissue Dosage of Area containing Thorotrast Aggregates (rad)	Amount of Thorotrast in the Organ	Ratio of Amount of Thorotrast in Liver to Spleen, (Liver/Spleen)
	Liver	Spleen										
Case 1	Liver		75	24	1.7	1310	930	1735	1 : 13	22500	4.6	2.2/ 1
	Spleen				9.0	125	40	5800			2.0	
Case 2	Liver		75	21	1.7	1440	900	1550	1 : 12	19500	4.5	2.5/ 1
	Spleen				6.2	125	50	4000			1.8	
Case 3	Liver		75	19	3.1	1440	890	2500	1 : 13	33000	8.0	2.7/ 1
	Spleen				7.7	125	60	5200			3.0	
Case 4 <sup>*1</sup>	Liver		10	21	0.56	1440	1250	655	1 : 14	8450	1.9	2.08/ 1
	Spleen				0.76	125	200	1050			0.19	

\*1 The counting value of Thorotrast in case 4 presumably exceeded that recorded in the protocol.

\*2 The area containing Thorotrast aggregates means the area highly irradiated by  $\alpha$  rays from Thorotrast particles.

\*3 Mean value.

故に注入後  $t$  年後の全放出エネルギーは

$$(d.p.s./g) \int_0^t F(t) dt,$$

上記の仮定に基づいての組織線量を求めると

$$\text{肝} : D_L = 0.5 (d.p.s./g) \int_0^t F(t) dt,$$

$$\text{脾} : D_S = 0.25 (d.p.s./g) \int_0^t F(t) dt. \text{ となる.}$$

このようにして算定した注入から死亡までの組織線量は75ml 注入例(症例1~3)では肝平均1550~2500 rad, 肝局在部19,500~33,000 rad, 脾平均 4,000~ 5,800 rad であり10ml 注入例(症例4)では肝平均 655 rad, 肝局在部8450 rad, 脾平均1050 rad である (Table 2).

(2) 娘核種の体内における移動

著者は前論文<sup>238)</sup>で, 肝及び脾の <sup>228</sup>Ra 以下の娘核種の44~46%が臓器外に排泄されることを認めた. しかし, Hursh et al<sup>60)</sup>, Stenstrom<sup>215)</sup>, Rundo<sup>192)</sup>等はこれら娘核種は殆んど体外に排泄されないとしている. 故に娘核種の大部分は体液を介して移動し, 種々の臓器に再沈着すると考えられる. 大河原<sup>163)</sup>は娘核種中の <sup>223</sup>Ra, <sup>224</sup>Ra の再沈着臓器として骨を挙げている.

(D) 「トロトラス」の病因作用

以上のような「ト」の物理的性質, 化学的性質及び放射線学的特性から, 「ト」の組織破壊作用の要因となり得るものとして次の事柄が考えられる.

- (1) 「ト」の外來性異物としての作用.
  - (a) 「ト」の異物としての網内系細胞への沈着.
  - (b) 「ト」顆粒または集塊による脈管及び管腔の閉塞.
- (2) 二酸化トリウムの重金属塩としての化学的毒性.
- (3) トリウムの放射能.
  - (a) <sup>232</sup>Th の放射能.
  - (b) <sup>228</sup>Ra 以下の娘核種の放射能.

(III) 研究材料並びに研究方法

研究に供した症例は, 横浜市立大学医学部病理学教室における剖検例4, 生検例3, 名古屋大学医学部病理学教室における剖検例3, 大阪大学医学部病理学教室における剖検例2, 国立東京第一病院における剖検例2, 同愛記念病院における剖検例1及び福島医科大学病理学教室における生

Table 3 : List of Autopsy and Biopsy Cases of This Investigation

Case No.	Tumors & Other Injuries	Sex	Age	Latent Period (yr.)	Amount (ml)	Method	Origin
1	Hemangioendothelioma & fibrosis of liver and spleen	F	48	24	75	Hepatolienography	Yokohama City Univ. Autopsy No. 896
2	Cholangiocarcinoma & fibrosis of liver and spleen	M	45	21	75	Hepatolienography	Yokohama City Univ. Autopsy No. 1206
3	Osteosarcoma & fibrosis of liver and spleen	M	40	19	75	Hepatolienography	Yokohama City Univ. Autopsy No. 1243
4	Fibrosis of liver and spleen	M	47	21	10	Angiography	Yokohama City Univ. Autopsy No. 1520
5	Fibrosis of liver and spleen	M	55	20	/	Angiography	Dōai Memorial Hosp. Autopsy No. 159
6	Fibrosis of liver, spleen and bone	M	42	20	/	Angiography	Tokyo 1st National Hosp. Autopsy No. 1461
7	Fibrosis of liver and spleen	M	43	18	/	Cerebral arteriography	Tokyo 1st National Hosp. Autopsy No. 1597
8	Cholangiocarcinoma & fibrosis of liver and spleen	M	48	27	/	Hepatolienography	Nagoya Univ. Autopsy No. 3947
9	Cholangiocarcinoma & fibrosis of liver and spleen	M	63	25	18	Angiography	Nagoya Univ. Autopsy No. 3875
10	Fibrosis of liver and spleen	F	53	/	/	/	Nagoya Univ. Autopsy No. 4001
11	Cholangiocarcinoma & fibrosis of liver and spleen	M	48	19	/	Hepatolienography	Osaka Univ. Autopsy No. 3859
12	Cholangiocarcinoma & fibrosis of liver and spleen	F	55	23	/	Hepatolienography	Osaka Univ. Autopsy No. 4263
13	Fibrosis of liver and spleen	M	50	27	15	Angiography	Yokohama City Univ. Biopsy.
14	Fibrosis of liver and spleen	M	57	25	/	Cerebral arteriography	Yokohama City Univ. Biopsy.
15	Carcinoma of mammary gland	F	50	23	/	Mammography	Yokohama City Univ. Biopsy.
16	Thorotrastoma	M	50	27	/	Cerebral arteriography	Fukushima Med. Col. Biopsy

検例1の計16例（剖検例12，生検例4）である（Table 3）。

剖検例では全臓器につき，生検例では採取し得た臓器につき，パラフィン切片を作成し，ヘマトキシリン・エオジン染色，アザン・マロリー染色，エラスチカ染色，Papの鍍銀染色，PAS染色，2Rクロモトローブ染色を行ない，必要に応じてエラスチカ・ワンギーソン染色，鉄染色，及びズダン3脂肪染色を行なった。

また全切片につきオートラジオグラフィ（Kodak 2R10，Stripping法，100日照射，ト

ルイジン・ブルー染色）を行なった<sup>102)104)137)</sup>。

なお肝，脾の組織線量（症例1～4）については既に述べたが，リンパ節，骨，心，肺，脾，腎，腎上体，甲状腺，睾丸については2π Gas-flow Giger Müller Counterによりトリウム沈着量を測定した（Table 4）。

これら症例の臨床事項及び病理所見の概要を次に示す。

症例1<sup>8)148)204)238)</sup>：48才♀

既往歴：25年前卵巣切除，24年前腹部手術のため肝脾造影（「ト」75ml注入）。

Table 4 : Amount of Thorium and Tissue Dosage in Organs other than the Liver and Spleen

Organ	Case		Organ Weight (wet tissue) (g)	Amount of thorium (mg/g)	Tissue Dosage* (rad/week)	
Bone marrow	Author's Cases	Case 1	2.1	0.86	0.194	
		Case 2	1.3	1.58	0.356	
		Case 3	2.3	0.41	0.092	
		Case 4	3.0	0.18	0.040	
	Cases in Literature	Baserga et al <sup>13)</sup>	5.9	0.04		
		Hursh et al <sup>60)</sup>		0.6	0.21	
		Morgan et al <sup>146)</sup>		1.10	0.32	
	Suchow et al <sup>219)</sup>		0.54			
	Tierbach et al <sup>231)</sup>		0.34	0.7		
Lymph Node	Author's Cases	Markedly fibrotic group	Case 1	1.3	47.6	12.988
			Case 4	2.1	21.8	4.915
		Moderately fibrotic group	Case 2	1.3	3.1	0.699
		Slightly fibrotic group	Case 3	1.7	1.23	0.277
	Cases in Literature	Rotblat et al <sup>186)</sup>				1.2
		Morgan et al <sup>146)</sup>				2.2~31
	Robert et al <sup>183)</sup>	2	80.0			
Heart	Author's Case	Case 3	2.2	0.02	0.005	
	Cases in Literature	Hursh et al <sup>60)</sup>		4.8	0.014	
			0.60	0.023		
Lung	Author's Case	Case 1	4.5	0.04	0.009	
		Case 2	a	1.7	0.26	0.059
			b	1.4	0.33	0.074
		Case 3	3.5	0.08	0.018	
		Case 4	3.7	0.02	0.005	
	Case in Literature	Hursh et al <sup>60)</sup>	15.2	0.045	0.2	0.07
		0.88	0.062			
Kidney	Author's Cases	Case 2	2.3	0.11	0.025	
		Case 3	2.6	0.04	0.009	
		Case 4	a	3.0	0.07	0.016
			b	2.2	0.02	0.005
	Cases in Literature	Hursh et al <sup>60)</sup>	1.0	0.032		
Suchow et al <sup>219)</sup>			0.018			
Pancreas	Author's Cases	Case 1	1.9	0.13	0.029	
	Case in Liter.	Case 2	1.5	0.19	0.043	
		Hursh et al <sup>60)</sup>		0.23	0.04	
Thyroid	Author's Cases	Case 1	1.1	0.59	0.133	
		Case 3	2.2	0.29	0.065	
Adrenal	Author's Cases	Case 1	3.4	0.11	0.025	
		Case 2	3.7	0.04	0.009	
	Case in Literature	Hursh et al <sup>60)</sup>	5.3	0.16		
		0.42	0.01			
Testis	Author's Cases	Case 2	1.35	0.20	0.045	
		Case 3	3.0	0.04	0.009	
Tumor	Author's Case	Case 3	5.4	0.02	0.005	

\* Tissue dosage of the author's cases was calculated by Kato's method<sup>92)</sup>. Effective decay constant of daughter nuclei was presumed to be 0.243/yr. based on the excreted amount of <sup>226</sup>Ra. Self absorption dosage was also presumed to be 50% after Rotblat et al<sup>186),187)</sup> and Hursh et al<sup>60)</sup>.

**現症:** 1956年4月黄疸出現。7月腹水、肝腫脹、貧血。レ線にて肝網目状、脾及び上腹部リンパ節濃厚陰影。肝機能高度低下。1957年1月意識障害出現。2月肝脳症候群の診断のもとに入院。同年7月2日肝性昏睡により死亡。全経過1年3ヵ月。

**剖検所見:** (1)肝細網内皮腫(多発性海綿状血管腫型)。転移なし。(2)「ト」沈着による肝、脾、上腹部リンパ節高度線維化(肝930g, 脾40g)。(3)大腿骨赤色髓。(4)黄疸。(5)浮腫。(6)癒着性腹膜炎。(7)卵巣切除後状態。

**症例2<sup>238)</sup>: 45才♂**

**既往歴:** 21年前胸部戦傷、同年マラリアのため肝脾造影(「ト」75ml注入)。

**現症:** 1958年12月より上腹部痛。1959年2月入院。レ線にて胃潰瘍疑診、肝網目状、脾及び上腹部リンパ節濃厚陰影。3月12日胃切除、生検により肝胆管癌及び肝、脾「ト」線維症と診断。黄疸、腹水、下肢浮腫出現。肝機能中等度低下。3月下旬より度々手術創から出血。同年3月31日死亡。全経過4ヵ月。

**剖検所見:** (1)肝胆管癌(左葉、手拳大)。転移; 十二指腸、小腸、腹壁。(2)「ト」沈着による肝、脾、上腹部リンパ節高度線維化(肝900g, 脾50g)。(3)黄疸。(4)腹水及び胸水。(5)食道静脈叢怒張。(6)肺うつ血。(7)胃切除状態。(8)胸部外傷手術創。

**症例3<sup>238)</sup>: 40才♂**

**既往歴:** 19年前マラリアのため肝脾造影(「ト」75ml注入)。

**現症:** 1957年12月右腰部痛。1959年2月腰部痛増強。4月右腰部有痛性腫脹のため入院。全身衰弱著明。レ線にて肝網目状、脾及び上腹部リンパ節濃厚陰影。生検により骨肉腫と診断。7月レ線により肺転移発見。貧血著明。肝機能中等度低下。同年9月12日死亡。全経過1年9ヵ月。

**剖検所見:** (1)腸骨骨肉腫(小児頭大、骨形成性骨肉腫)。転移; 肝、肺、腎、脊椎、リンパ節。(2)「ト」沈着による肝、脾、上腹部リンパ節高度線維化(肝890g, 脾60g)。(3)左上腕「ト」肉芽腫。(4)腹水及び胸水。(5)貧血。(6)肺うつ血。

**症例4<sup>238)</sup>260): 47才♂**

**既往歴:** 21年前両下肢戦傷後の骨髓炎のため下肢血管造影(「ト」10ml注入)。

**現症:** 1961年1月1日食思不振。1月3日大量吐血。1月6日入院。黄疸、貧血、肝腫脹、腹水出現。レ線にて肝網目状、脾点状、上腹部リンパ節濃厚陰影。肝機能中等度低下。2月7日生検により「ト」肝線維症と診

断。その後多量吐血、下血を反復。同年6月21日食道静脈瘤破裂により死亡。全経過6ヵ月。

**剖検所見:** (1)「ト」沈着による肝、脾、上腹部リンパ節高度線維化(肝1250g, 脾200g)。(2)食道静脈瘤破裂及び高度貧血。(3)腹水。(4)痔核形成。(5)心肥大。(6)両側膝骨折癒着性治癒及び慢性骨髓炎。

**症例5<sup>99)</sup>: 55才♂**

**既往歴:** 20年前左側睾丸切除後の静脈血栓症のため下肢血管造影(「ト」注入量不詳)。

**現症:** 1962年2月上腹部重圧感及び食慾不振。3月黄疸、腹部膨満感出現。4月中旬下肢浮腫出現。5月3日入院。レ線にて肝網目状、脾及び上腹部リンパ節濃厚陰影。腹水出現。5月12日前肝性昏睡状態。同年5月15日死亡。全経過3ヵ月。

**剖検所見:** (1)「ト」沈着による肝、脾、上腹部リンパ節高度線維化(肝540g, 脾25g)。(2)大腿骨赤色髓。(3)黄疸。(4)腹水。(5)気管支肺炎。(6)左側睾丸切除状態。

**症例6: 42才♂**

**既往歴:** 20年前両下肢戦傷のため下肢血管造影(「ト」注入量不詳)。

**現症:** 1959年9月より食慾不振、疲労感、発熱。10月12日入院。皮下出血性傾向及び下血出現。高度の貧血。骨髓穿刺を行うも骨髓細胞を得られず。肝機能は正常。10月29日意識障害出現。下肢浮腫、腹水及び黄疸を認む。同年11月1日死亡。全経過2ヵ月。

**剖検所見:** (1)「ト」沈着による肝、脾、上腹部リンパ節の高度線維化(肝1650g, 脾40g)。(2)「ト」骨髓線維症。(3)高度貧血。(4)出血性傾向(頰部出血性潰瘍、皮下及び漿膜下出血、肺出血、腎盂出血)。(5)腹水。(6)肺炎。

**症例7: 43才♂**

**既往歴:** 18年前頭部戦傷による視力低下のため脳動脈造影施行(「ト」注入量不詳)。

**現症:** 1960年10月7日突然激しい頭痛に襲われ、翌日意識障害を来す。嘔吐あり。脳脊髄液検査; 初圧280, 終圧100, 赤褐色透明, 細胞数154/3, 総蛋白3分劃, Nonne-Abelt(卅), Pandy(卅), 細菌(一), 同年10月23日死亡。全経過16日。

**剖検所見:** (1)脳出血(左前頭部より側頭部にかけて鷲卵大血腫)。(2)「ト」沈着による肝、脾、上腹部リンパ節高度線維化(肝1150g, 脾28g)。(3)大腿骨赤色髓。(4)肺うつ血。(5)左前頭部脳内弾片残留。

**症例8: 48才♂**

既往歴：27年前肝脾造影（「ト」注入量不詳）。

現症：1959年11月著しい全身倦怠感あり。レ線にて肝，脾，上腹部に異常陰影。1961年5月食思不振，腹部膨満感出現。幽門部附近に腫瘤を触る。6月腹水出現。7月20日入院。試験開腹術施行（胆管癌の所見を得る）。腹痛，微熱，黄疸出現。同年11月8日死亡。全経過2年。

剖検所見：(1)肝胆管癌（肝門部，鶏卵大）。転移；肝，胃，腸，脾，リンパ節。(2)「ト」沈着による肝，上腹部リンパ節高度線維化。(3)黄疸。(4)癒着性腹膜炎。(5)左血性胸水。(6)肺炎。

症例9<sup>205</sup>：63才♂

既往歴：25年前，左頸骨髄炎のため下肢血管造影（「ト」18ml注入）。

現症：1960年2月全身倦怠感及び貧血。レ線にて肝網目状，脾点状，上腹部リンパ節濃厚陰影。5月脾剔除。肝機能中等度低下，貧血，腹水貯溜，下肢浮腫出現。1962年1月4日死亡。全経過1年11ヵ月。

剖検所見：(1)肝胆管癌（右葉，小児拳大）。転移；脾，胃，肺，腎，後腹膜。(2)「ト」沈着による肝，脾，上腹部リンパ節高度線維化（肝1160g，脾20g）。(3)腹水及び胸水。(4)気管支肺炎。(5)老人性腎硬化症。(6)動脈硬化症。

症例10：53才♀

既往歴：不詳。

現症：1956年7月右半身不随及び言語障害出現，高血圧症あり。一時回復。同年9月再度右半身不随，言語障害出現，一時昏睡状態となるも24時間後に回復。その後右半身不随，失語症，Gerstmann症候群を残し症状固定す。1961年11月10日下腿浮腫，腹部膨満現る。同年11月13日腹部痛を訴え，同日死亡。全経過5年4ヵ月。

剖検所見：(1)「ト」沈着による肝，脾，上腹部リンパ節高度線維化（肝1100g，脾高度萎縮）。(2)肝内血管破裂による肝内血腫（7×7cm）及び腹腔内出血。(3)左大脳皮質における脳軟化果。(4)脳底動脈及び大動脈硬化症。(5)老人性腎硬化症。(6)気管支肺炎。(7)両側卵巣切除状態。

症例11<sup>99)(106)(136)</sup>：48才♂

既往歴：19年前マラリアのため肝脾造影（「ト」注入量不詳）。

現症：1958年9月から体重減少。11月心窩部鈍痛，膨満感，食思不振。レ線にて肝網目状，脾及び上腹部リンパ節濃厚陰影。12月8日発熱，右季肋部及び右肩放散痛にて入院。その後黄疸出現。生検により「ト」肝線維化

を認む。1959年2月よりテール便出現。同月末肝不全にて死亡。全経過6ヵ月。

剖検所見：(1)肝胆管癌。転移；総胆管及び胆嚢周囲，肺，腹膜，直腸，リンパ節。(2)「ト」沈着による肝，脾，上腹部リンパ節の高度線維化（肝1400g，脾60g）。(3)黄疸。(4)急性脾臓炎。(5)動脈硬化症。

症例12<sup>100</sup>：55才♀

既往歴：23年前肝炎のため肝脾造影（「ト」注入量不詳）。13年前妊娠浮腫で子宮剔除。

現症：1959年9月貧血，頭痛。1960年1月入院。肝機能高度低下，黄疸出現，胸部皮下静脈怒張。6月心衰弱，腹水及び下肢浮腫増強。同年7月2日死亡。全経過10ヵ月。

剖検所見：(1)肝胆管癌（右葉）。転移；脾頭部，十二指腸，肺，腎，横隔膜。(2)「ト」沈着による肝，脾，リンパ節高度線維化（肝1100g，脾20g）。(3)腹水。(4)黄疸。(5)腎混濁腫脹。(6)卵巣及び子宮剔除状態。

症例13：50才♂

既往歴：27年前左上腕外傷性動脈瘤のため上肢血管造影（「ト」15ml注入）。

現症：負傷による障害はほゞ治癒。レ線にて肝網目状，脾点状，上腹部リンパ節濃厚陰影。1963年8月14日生検。

生検所見：「ト」沈着による肝中等度線維化。

症例14：57才♂

既往歴：25年前左頭部外傷のため脳血管造影（「ト」注入量不詳）。

現症：頭痛，眩暈，食慾不振，上腹部腫瘤を主訴として1963年9月10日入院。レ線にて肝網目状，脾点状，上腹部リンパ節濃厚陰影。1963年9月14日開腹，幽門部線維腫あり，肝の一部及び脾を切除。

生検所見：(1)幽門部線維腫。(2)「ト」沈着による肝及び脾線維化（脾20g）。

症例15：50才♀

既往歴：23年前乳腺炎の疑いで「ト」乳腺内注入（「ト」注入量不詳）。

現症：1963年6月左乳房の腫瘍を触知，以後次第に増大。7月くるみ大。レ線にて左乳房及び左腋窩リンパ節濃厚陰影。1963年7月30日左乳房切除。

生検所見：(1)乳癌（左乳房，腺癌）。転移なし。(2)「ト」沈着による左乳房及び左腋窩リンパ節線維化。

症例16：50才♂

既往歴：27年前脳腫瘍の疑いで脳血管造影（「ト」注入量不詳）。16年前肺結核。9年前より右頸部に鶏卵大腫瘤出現，右上肢及び舌の運動障害と言語障害を伴う。

現症：1963年食欲不振，心窩部膨隆感，悪心，嘔吐を主訴として入院。

入院時所見：右頸部上方に鷲卵大の硬い腫瘤あり。レ線にて右頸部の超鷲卵大の濃厚陰影及び脾点状陰影。

生検所見：右側頸部「ト」肉芽腫。

#### (IV) 研究成績

##### (A) 臓器所見

##### (I) 肝

肝は著しい線維化，極度の萎縮，硬度増加，被膜肥厚等の所謂“トロトラスト肝硬変”の典型的な像を呈するもの（症例5）から，線維化は少なく寧ろ軽度に腫大し表面はほぼ平滑なもの（症例4）まで種々の像が見られる。これらの肝の変化を段階的に把握するために，線維織出現の程度に基づいて，(a)高度線維化型 (Markedly Fibrotic Type)，(b)中等度線維化型 (Moderately Fibrotic Type)，(c)軽度線維化型 (Slightly Fibrotic Type) の3型に分類した。

(a) 高度線維化型 (Markedly Fibrotic Type) これに属するものは症例1, 2, 3, 5, 8の計5例である。特徴的所見は著しい線維化とそ

Table 5: Weight of the Liver and Spleen, taking Account of the Severity of Fibrosis

	Liver		Spleen	
	Case No.	Weight (g)	Case No.	Weight (g)
Markedly fibrotic type	1	930	1	40
	2	900	2	50
	3	890		
	5	540		
	8	/		
Moderately fibrotic type	7	1150	3	60
	9	1160	5	25
	10	1100	10	/
Slightly fibrotic type	12	1100	12	20
	4	1250	4	200
	6	1650	6	40
	11	1400	7	28
			9	20
			11	60
		14	20	

Note : Spleen of case 8 was missed at autopsy.

れに伴う萎縮，硬度増加，重量減少（540～930g）である（Table 5）。被膜は常に著しく肥厚し，表面及び断面では多量の結合織で取り囲まれた「ト」沈着部が黄色乃至灰白色の太い網目状構造として認められる。しかし，これら網目状構造の密度は一様でなく，被膜下及び肝門部では緻密である（Fig. 1）。

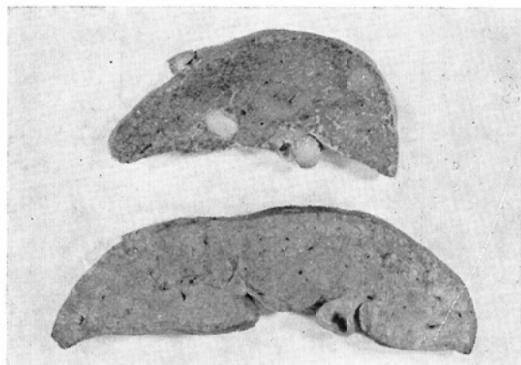


Fig. 1. Various types of fibrosis of the liver: (Top) Case 3, markedly fibrotic type. (Bottom) Case 4, slightly fibrotic type. On the cut surface the proliferated connective tissue is seen as a whitish-yellow network. The severity of the fibrosis parallels, in general, the amount of deposition of Thorotrast granules. Compare the severity of the change of these two cases. In this case 3, metastases of osteosarcoma are seen.

組織学的には，被膜は高度の線維性肥厚を呈し，被膜内及び被膜下には多量の「ト」顆粒及び数10 $\mu$ までの「ト」集塊の沈着を認める。なお，稀には石灰沈着も見られる。

肝実質における「ト」の大部分は，周囲に厚い結合織増生を伴って数 $\mu$ から数10 $\mu$ の集塊を形成する。なかにはこれら集塊の集合した400～500 $\mu$ に及ぶ大集塊も見られる。これらは主にグリソン氏鞘周囲及び小葉中心静脈周囲に沈着するが，一部は小葉内にも沈着する。従って肝は恰も「ト」沈着に基づく肝硬変の如き様相を呈する。しかし小葉構造の改築は不規則であり，偽小葉の形成も一部にしか認められない。故に，「ト」による肝組織変化は肝硬変と云うよりもむしろ肝線維症と見做すべきである（Fig. 2）。

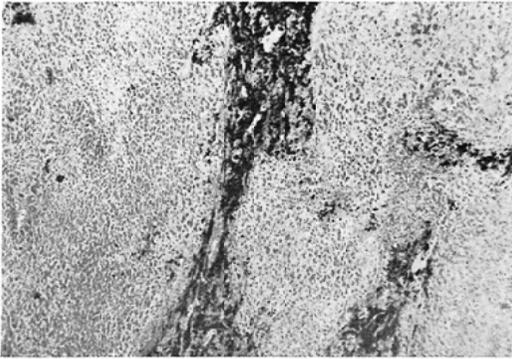


Fig. 2. Case 2. Liver, markedly fibrotic type: Thorotrast granules, compactly aggregated or diffusely scattered, are encapsulated by dense proliferation of connective tissue. Localization of the fibrotic areas is not always consistent with the Glisson's triads. Neither distortion, nodular hypertrophy of lobule nor pseudolobule formation is evident. H. & E. Stain,  $\times 40$ .

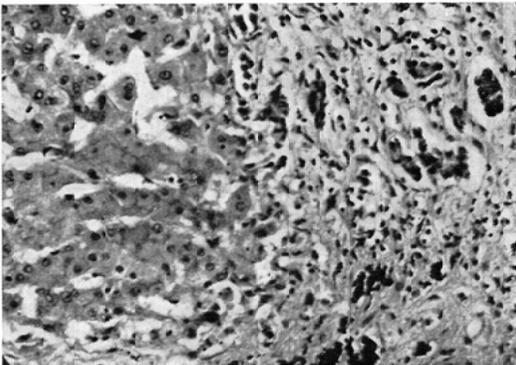


Fig. 3. Case 3. Liver, markedly fibrotic type: Several pseudo-bile ducts proliferated in the connective tissue containing Thorotrast aggregates and small round cell infiltration (right side of the figure). H. & E. Stain,  $\times 200$ .

これら大小の「ト」集塊を中心として増殖した結合織はしばしば膨化し、類線維化もしくは硝子化を起こしている。なお、著明な偽胆管増成を伴うこともある (Fig. 3)。

「ト」の一部は顆粒または集塊として Kupffer 細胞及び毛細血管洞内皮細胞を含む網内系細胞に貪食されているが、これら網内系細胞はしばしば同時に他の種々の異物を貪食している (Fig. 4)。

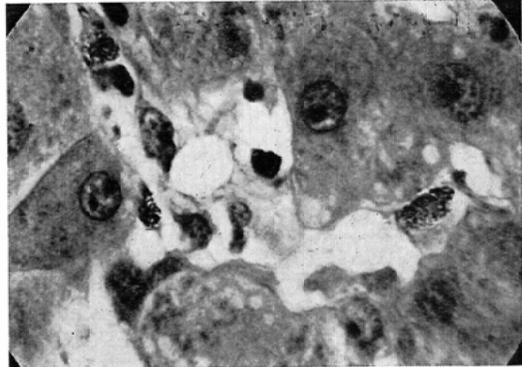


Fig. 4. Case 8. Liver: Enlarged and swollen Kupffer's cells in the sinusoids show ingested Thorotrast granules in their cytoplasm (left upper and right lower). H. & E. Stain,  $\times 600$ .

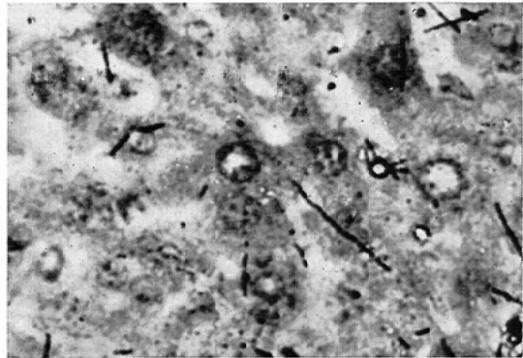


Fig. 5. Case 6. Autoradiogram of the liver:  $\alpha$ -tracks show ingested Thorotrast particles in the hepatic cells, as well as in the sinusoidal reticuloendothelial cells. Toluidine Blue Stain,  $\times 400$ .

なお、肝細胞内にも極く少量ながら「ト」粒子または顆粒が存在し (Fig. 5)、毛細血管洞内にも遊離「ト」顆粒または小集塊が存在する。

肝細胞及び網内系細胞は、「ト」沈着の見られない場合でも、しばしば肥大、変性、壊死、Necrobiosis 及び増生を起こす (Fig. 6)。壊死巣及び腺腫様の肝細胞増殖巣も認められる (Fig. 7, 8)。

毛細血管洞は部分的に拡張ししばしば海綿状の管腔を形成しており、時にその部分に網内系細胞の限局的異常増殖が見られる (Fig. 9)。

網線維は全般的に強く増殖し、特に「ト」集塊周囲では著しく (Fig. 10)、しばしば膠原線維増

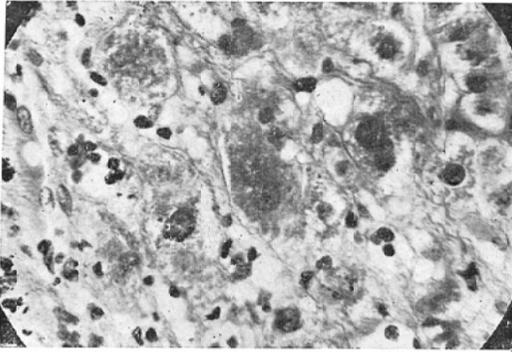


Fig. 6. Case 3. Liver: Note necrobiotic hepatic cells with nuclear pyknosis and retrograde degenerative changes. Slight small round cell infiltration is present in the loosely proliferated interstitium. H. & E. Stain,  $\times 400$ .

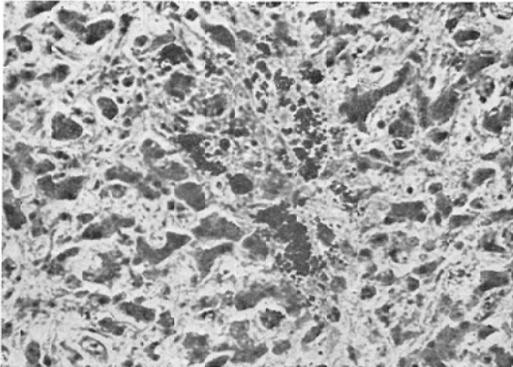


Fig. 7. Case 8. Liver: A focal necrotic area in the center of the picture containing multiple small or large Thorotrast aggregates. Intercellular connective tissue proliferation is also shown in the vicinity. H. & E. Stain,  $\times 200$ .

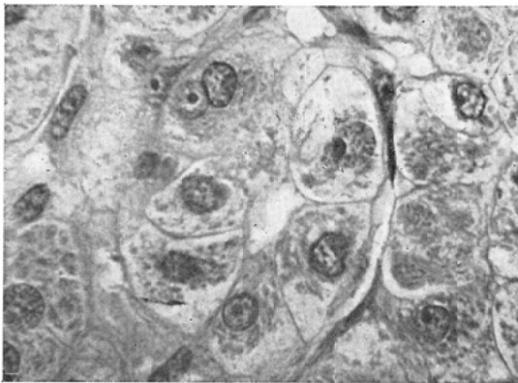


Fig. 8. Case 3. Liver: Adenomatous pattern due to proliferating hepatic cells. H. & E. Stain,  $\times 600$ .

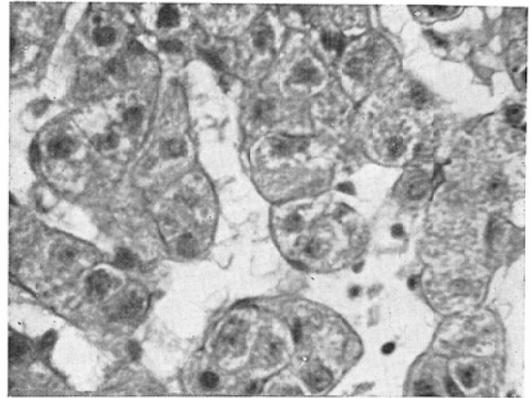


Fig. 9. Case 2. Liver: Spongy dilatation of the sinusoids. H. & E. Stain,  $\times 600$ .

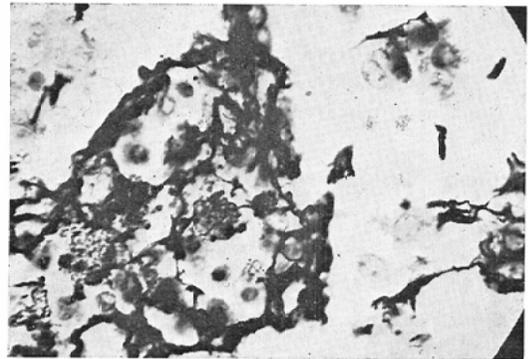


Fig. 10. Case 4. Liver: Remarkable argyriophil fibers enmeshing the aggregated Thorotrast granules. Silver Impregnation by Pap,  $\times 400$ .

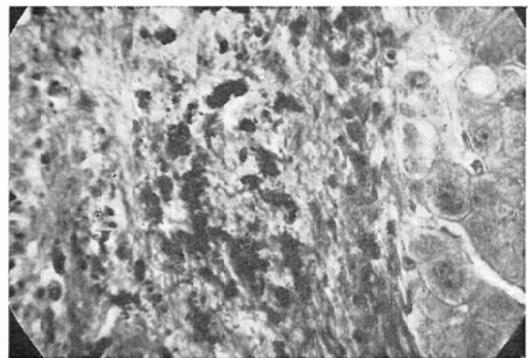


Fig. 11. Case 4. Liver: Numerous aggregated Thorotrast granules embedded in the densely fibrotic tissue (left to center). H. & E. Stain,  $\times 400$ .

殖を伴う (Fig. 11).

グリソン氏鞘及び小葉中心部の血管の変化は多

様である。即ち、殆んど変化を示さないものから、血管内皮細胞または血管壁内に「ト」沈着の存在するもの、血管壁の類線維素変性、硝子化、弾性線維の破壊、壁肥厚を呈するもの、血管が「ト」を含む結合織で完全におきかえられ僅かに弾性線維の残存によつて血管の残骸と識別し得るものまで存在する。これらの変化は局所的な循環障害を起こし得る所見である (Fig. 12, 13).

(b) 中等度線維化型 (Moderately Fibrotic Type) 症例 7, 9, 10, 12 の 4 例がこれに属する。

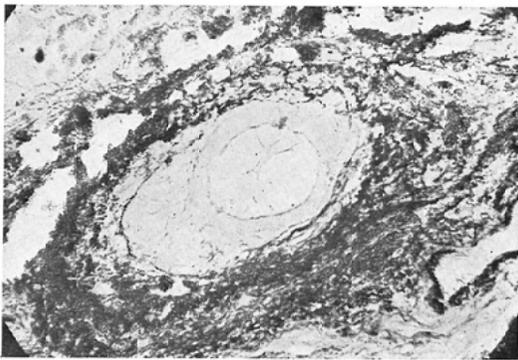


Fig. 12. Case 2. Liver: The wall of an artery is markedly thickened especially in the intima. In the perivascular connective tissue, a large quantity of Thorotrast granules and their aggregates deposited. Weigert's Elastica Stain,  $\times 400$ .



Fig. 13. Case 2. Liver: Extensive destruction of an artery with almost complete luminal occlusion. Densely hyalinized fibrotic structure suggests the ghost of a vessel. Thorotrast granules are deposited in the fibrotic occluded vessel lumen and perivascular region. H. & E. Stain,  $\times 100$ .

この型においては、肝の萎縮及び重量の減少は比較的少なく (1100~1160 g) (Table 5), 「ト」沈着量はそれほど多くない。しかし結合織増生等の組織学的変化は著明であり、この点では高度線維化型に近い所見を呈する。

(c) 軽度線維化型 (Slightly Fibrotic Type) これに属するのは症例 4, 6, 11 の 3 例である。肝は線維化に伴う軽度の萎縮を示すものが多いが、なかにはむしろ肥大しているものもある。重量の変化は僅かである (1250~1650 g) (Table 5), 硬度もほぼ正常に近い。被膜の肥厚はそれほど著明でなく、表面はほぼ平滑であるが、細かい網目状もしくは樹枝状の「ト」沈着に伴う結合織増殖が認められる。断面も同様である。しかしその程度は前二型よりはるかに弱い (Fig. 1).

組織学的には、「ト」の大部分は厚い結合織で取り囲まれた数 $\mu$ から 200~300 $\mu$ までの大小の集塊としてグリソン氏鞘及び小葉中心静脈周囲に沈着するが、沈着量は少ない (Fig. 14)。なお、数 $\mu$ から 40~50 $\mu$ の「ト」集塊の小葉内沈着が多数見られるが、大部分は細胞外性であり少量の結合織増殖を伴う。網内系細胞及び肝細胞内の「ト」沈着量は少ない。

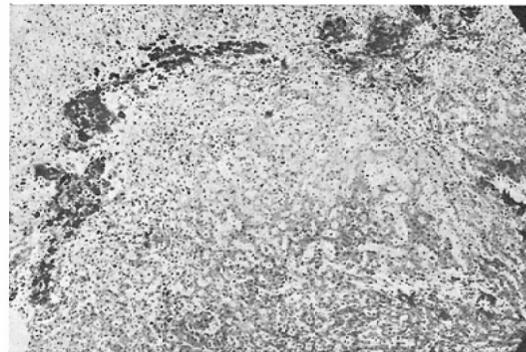


Fig. 14. Case 5. Liver, slightly fibrotic type: Numerous Thorotrast granules scattered or aggregated in a lobule with resultant slight fibrosis (left to upper). H. & E. Stain,  $\times 40$ .

毛細血管洞の拡張は軽度であるが、細網線維増殖は全般的に著しく、特に「ト」集塊沈着部において強い。肝細胞及び網内系細胞の肥大、変性、壊死、Necrobiosis, 増生等も見られる。血管及び

胆管の変化は前二型ほど著しくない。

なお、各型においてしばしば黄疸による変化、うっ血等が見られた。

従来、「ト」による肝の組織変化の程度を左右する主要要素は組織線量であると云われて来た<sup>192)</sup>。このことを検索例中、組織線量を測定し得た4例についてみると、高度線維化型に属する症例1, 2, 3(注入量75ml)では注入より死亡までの期間(19~24年)の総組織線量は平均1550~2500 radであり、軽度線維化型に属する症例4(注入量10ml)ではほぼ同一期間(19年間)に平均655 radであり、前者の $\frac{1}{3}$ 乃至 $\frac{1}{5}$ であった(Table 2)。即ち、本検索例においても組織変化の程度が組織線量に対応することを明らかにすることが出来た。

次に肝組織変化の特徴的所見であるグリソン氏鞘周囲、小葉中心静脈周囲及び小葉内の「ト」集塊沈着と、それに伴う結合織増殖をより詳細に検討すると、その組織像に3つの型が存在する。

第1型は、多数の「ト」集塊をびまん性に含むものである(Fig. 15)。これは「ト」を貪喰して肥

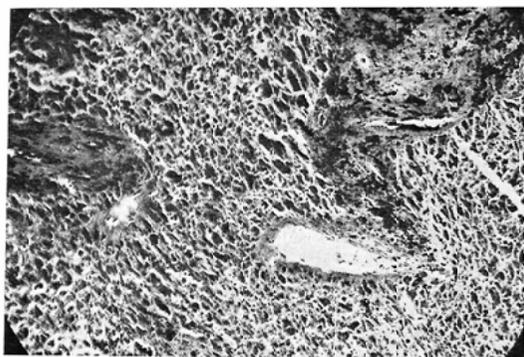


Fig. 15. Case 5. Liver: Advanced and extensive scar-like fibrotic tissue containing the deposition of a large amount of Thorotrast granules. H. & E. Stain,  $\times 100$

大した網内系細胞が小葉中心静脈及びグリソン氏鞘周囲へ移動するか、あるいは小葉内に巣状に集合して変性、壊死に陥つたために生じたものである。この場合「ト」貪喰肥大細胞は周囲に著しい細網線維増生をもたらし、貪喰細胞が壊死に陥つた後にも、「ト」はほぼ肥大細胞大の集塊として

細網線維に取り囲まれた状態でその部に沈着し、それに膠原線維増殖が加わる。

第2型は、「ト」の一部がリンパ間隙へ移動したために生じたものである。「ト」がグリソン氏鞘等のリンパ間隙へ移動すると、「ト」の集塊形成性と放射能によってリンパ間隙に閉塞を生じリンパ流が阻止される。そのため周囲組織へのリンパ液漏出が起こり新たなリンパ道が生ずる。このような過程の繰り返しによって「ト」沈着が促進され、それと共に広範囲な結合織増殖がもたらされる。

これらリンパ間隙及び小リンパ管への「ト」沈

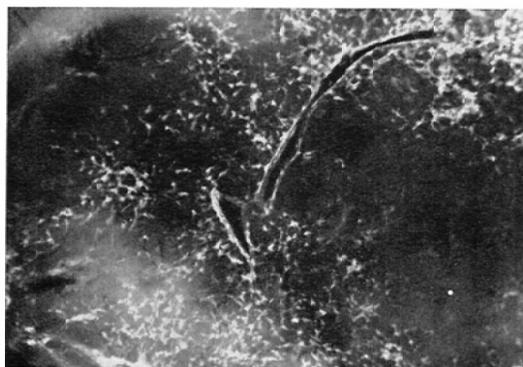


Fig. 16. Case 4. Microradiogram of the liver, slightly fibrotic type: Thorotrast granules deposited in the small sized lymph vessels and tissue spaces, producing slender linear or net-like shadows.  $\times 10$

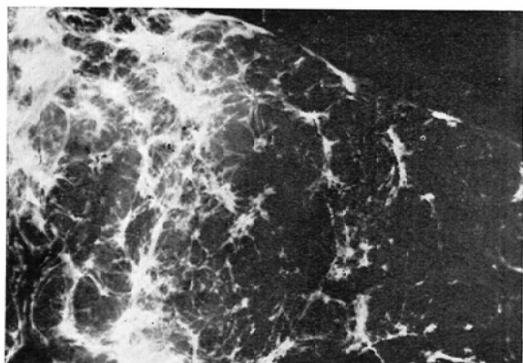


Fig. 17. Case 3. Microradiogram of the liver, markedly fibrotic type: Thick linear or retiform shadows unevenly distributed. The density of the shadow roughly accords to the amount of Thorotrast deposition. Compare with Fig. 16.  $\times 10$ .

着状態を Microradiography によつて示す。Fig. 16は注入量の少ない症例（「ト」10ml 注入）における所見である。グリソン氏鞘及び血管周囲のリンパ間隙，小リンパ管等のリンパ道に沈着した「ト」が細かい線状陰影として認められる。Fig. 17は注入量の多い症例（「ト」75ml 注入）における所見である。「ト」は前者より遙かに多く，太い線状乃至樹枝状陰影として認められる。このような陰影は特に被膜下及び結合織増殖部で著明であり，その部におけるリンパ道の破壊，新生が著しいことを示す。

このことから肝におけるリンパ系循環障害は「ト」沈着量の増加と共に増強し被膜下，グリソン氏鞘及び小葉中心静脈周囲における結合織増殖を助長すると考えられる。

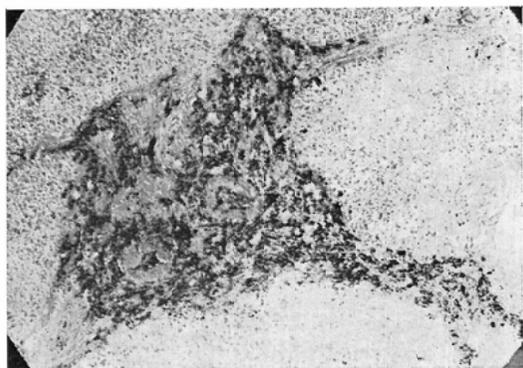


Fig. 18. Case 6. Liver: Remarkably distended Glisson's sheath due to advanced fibrosis resulting from the aggregation of Thorotrast deposits and destruction of blood vessels. They are recognizable barely hyalinized thick fibrotic walls with annular arrangement. H. & E. Stain,  $\times 40$ .

第3型は，「ト」集塊を含む結合織増殖巣の中に「ト」沈着のない輪状の厚い結合織増殖部を認めるものである（Fig. 18）。これは「ト」による血管閉塞に基づくものであり，しばしば輪状結合織増殖部に血管壁の破壊に由来する弾性線維の残存，結合織線維の膨化，硝子化及び巣状の類線維変性が見られる。

以上のように，肝における結合織増生には「ト」沈着によるもの（第1型），リンパ管破壊によるもの（第2型）及び血管閉塞によるもの（第3型）

があるが，なかにはこれら3型の融合乃至合併と考えられるものもある。

なお，これら結合織増生部の大きさは種々であり，その程度にも差がある。即ち，厚い結合織で囲まれた数100 $\mu$ に及ぶ大集塊から，僅く少量の細網線維を周囲に伴う数 $\mu$ の小集塊まで存在する。

故に，「ト」による主な慢性肝変化としては，（a）肝細胞，網内系細胞及び胆管上皮細胞の変性，壊死，Necrobiosis，増殖の如き実質細胞の破壊及び修復，（b）網内系細胞の「ト」貪食，破壊，再貪食及び増殖並びに細網線維の増生等で示される反応性細網内皮症，（c）「ト」のリンパ間隙等への沈着に基づくリンパ道閉塞によるリンパ行性循環障害，（d）「ト」の血管壁沈着に基づく血管の破壊，肥厚，閉塞等による血行性循環障害，（e）以上の各種の組織変化に基づく結合織増生及びそれに伴う偽胆管増殖等の二次変化が挙げられる。これらは相互に複雑な関連をもつて働くと考えられる。

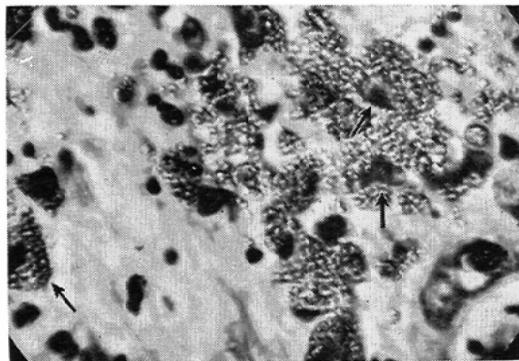


Fig. 19. Case 5. Liver: Highly enlarged and swollen phagocytic cells due to ingestion of large amount of Thorotrast granules (arrows). The nuclei of these cells disclose high grade pyknosis. The findings may be interpreted as intermediate phases in the production of large sized Thorotrast aggregates. H. & E. Stain,  $\times 400$ .

更に，慢性期の肝では，結合織で囲まれた「ト」集塊中にしばしば濃縮した細胞核が見出され（Fig. 19），網内系細胞及び肝細胞内に新たな「ト」沈着が見られ（Fig. 4），毛細血管洞内で「ト」貪食細胞及び遊離「ト」顆粒または集塊の移動像が認められる。

このことは「ト」の一部が長年月に亘つて肝内を移動し続け、種々の時期に「ト」沈着病巣を形成し、絶えず肝構造の改築がなされていることを意味する。

## (2) 脾

脾における所見も高度な線維化を呈し著しく萎縮したものから、線維化が比較的軽度で寧ろ肥大したものまで種々である。故に、肝の場合と同様に線維化の程度に基づいて (a) 高度、(b) 中等度、(c) 軽度線維化型の3型に分類することが出来る。

### (a) 高度線維化型 (Markedly Fibrotic Type)

これに属するものは症例1及び2であり、「ト」注入量は75mlである。脾は高度に萎縮し金属性の硬さを有する。表面は灰白色乃至黄白色で、被膜は著しく肥厚している。剖面も灰白色乃至黄白色の半米粒大の結節が密在し、脾実質は殆んど残



Fig. 20. Various types of fibrosis of the spleen:  
(Top) Case 1, markedly fibrotic type. Atrophy of the spleen is conspicuous. Numerous whitish-yellow nodules of up to half a rice grain size are closely packed together on the cut surface.  
(Middle) Case 3, moderately fibrotic type. Atrophy of the spleen is moderate. Similar less dense nodules are seen on the cut surface. Compare with the top figure.  
(Bottom) Case 4, slightly fibrotic type. Reduction in size of spleen is minimal. On the cut surface similar scattered nodules are seen.

存しない (Fig. 20).

組織学的には、被膜及び脾梁は膠原線維性及び弾性線維性に強く肥厚しており、内部及び辺縁部に多数の「ト」顆粒及び数 $\mu$ から70~80 $\mu$ の「ト」集塊が沈着している。なお、少量ながら“じゅず”状の「ト」顆粒沈着も見られる。

更に Microradiography でも被膜及び脾梁に「ト」が線状または樹枝状に沈着しているのが観察された。

このことを前述の組織変化と対応させると、「ト」はこの部ではリンパ間隙、毛細リンパ管等へ沈着し、閉塞及び新リンパ道形成という過程を繰り返していることがわかる。これらリンパ系循環障害は後に述べる血行性循環障害と共に被膜及び脾梁の肥厚に大きく影響すると考えられる。

脾髄の殆んどは網目状の太い細網線維及び膠原線維より成る結合織を伴う数10 $\mu$ から700~800 $\mu$ に及ぶ大小の「ト」集塊によつて置き換えられている (Fig. 21)。これら結合織はしばしば硝子変性を起こしており、ときに軽度の石灰沈着を伴う。なお、既存の脾髄組織は極く一部に少数のリンパ球及び組織球の集団として見られるのみである。

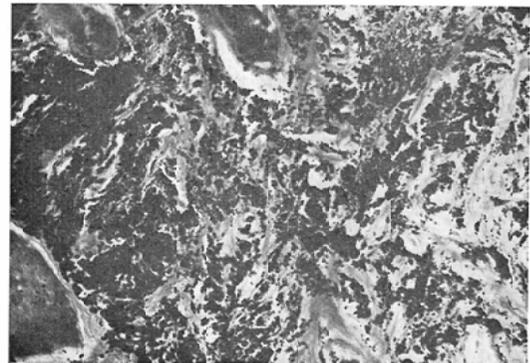


Fig. 21. Case 1. Spleen, markedly fibrotic type: Splenic pulp is completely replaced by the dense fibrotic tissue having a large amount of densely aggregated Thorotrast granules of various size. H. & E. Stain,  $\times 100$ .

脾梁及び脾髄の血管周囲及び血管壁内には「ト」顆粒または集塊の沈着が著しく、血管内皮細胞内でもしばしば「ト」顆粒またはPAS陽性物質の貪喰を認めた。血管壁、特に内膜は著しく肥厚

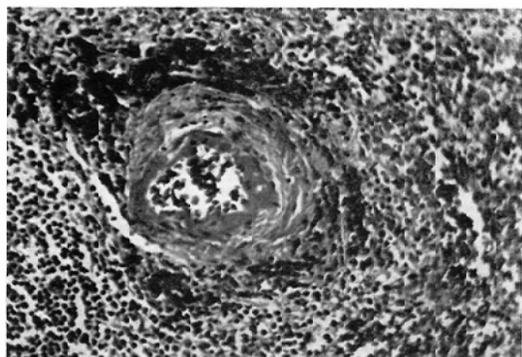


Fig. 22. Case 6. Spleen: A central artery of the white pulp shows moderate thickening of the intima. Thorotrast granules are present in the perivascular area. H. & E. Stain,  $\times 400$ .

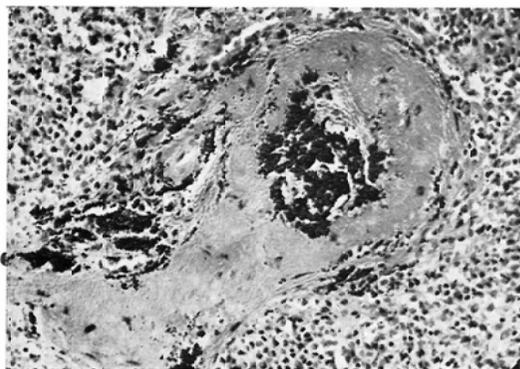


Fig. 23. Case 2. Spleen: A trabecular artery occluded by the dense aggregate of Thorotrast granules. H. & E. Stain,  $\times 200$ .

し、弾性線維の破壊及び壁の硝子化が著明である (Fig. 22). 血管の多くは狭窄あるいは閉塞を起こし、血管の数は著しく減少する (Fig. 23). 故に脾でも強い血行性循環障害が存在すると考えられる.

#### (b) 中等度線維化型 (Moderately Fibrotic Type)

症例 3, 5, 10, 12 の 4 例がこの型に属する. 被膜の肥厚, 硬度増加については高度線維化型と同一傾向を示すが, その程度は遙かに弱い. 断面の  $\frac{1}{3} \sim \frac{1}{4}$  は結節状または網目状の黄白色乃至灰白色の「ト」沈着を中心とする結合織増生部によって占められており, その他の部分は暗赤色乃至淡赤色である (Fig. 20).

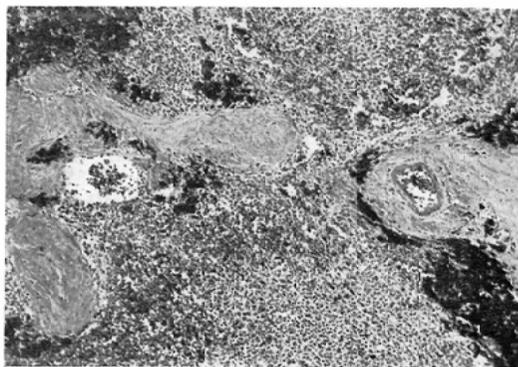


Fig. 24. Case 2. Spleen, moderately fibrotic type: Numerous large or small Thorotrast aggregates, ranging from several microns to several hundred microns, deposit in the red and white pulpe, especially in the peritrabecular areas. The cellular elements of the red pulp are slightly reduced in number. Atrophy of the white pulp is marked. H. & E. Stain,  $\times 100$ .

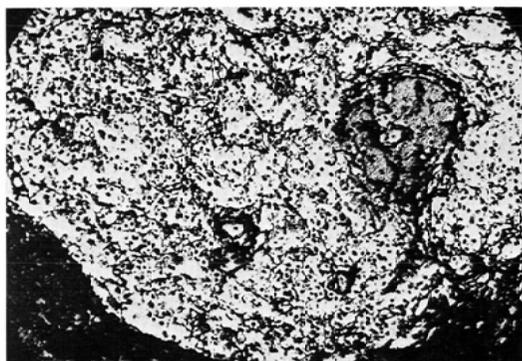


Fig. 25. Case 3. Spleen, moderately fibrotic type: Marked reticulum fiber proliferation is seen surrounding dense aggregation of Thorotrast granules (right upper). Silver Impregnation by Pap,  $\times 100$ .

組織学的には、「ト」の大部分は脾髄内に遊離状または周囲に結合織増生を伴う数  $\mu$  から 400~500  $\mu$  に及ぶ大小の集塊として沈着する. 実質細胞の減少は強く, 特に白脾髄の萎縮は著明であり, 消失している場合もある (Fig. 24). 細網細胞の多くは「ト」を貪食しているが, 変性, 壊死に陥っているものもある. 細網線維は「ト」貪食細胞及び「ト」集塊沈着部周囲で高度に増殖している (Fig. 25). 被膜及び脾梁の肥厚, 「ト」のリンパ

間隙等への沈着並びに血管の変化は、高度線維化型と次に述べる軽度線維化型のほぼ中間である。

(c) 軽度線維化型 (Slightly Fibrotic Type)

症例4, 6, 7, 9, 11, 14の6例がこの型に属する。脾の大きさは軽度から中等度までに萎縮していることが多いが、肥大していることもある(症例4)。表面は灰赤色で、被膜は中等度乃至高度の肥厚を呈する。剖面では灰白色乃至黄白色の米粒大から粟粒大の結節が暗赤色の脾実質内に多数認められ、あたかも朱盆の上に粟粒を蒔いたように見える (Fig. 20)。

組織学的には、被膜及び脾梁は膠原及び弾性線維性に肥厚しており、多数の「ト」顆粒及び数 $\mu$ から70~80 $\mu$ までの「ト」集塊の沈着が認められる。しかしその程度は前二型よりも弱い。脾髄内の「ト」の大部分は、赤脾髄、特に脾梁辺縁部に沈着する (Fig. 26)。そそれは軽度ないし中等度の結合織増生を伴う数 $\mu$ から200~300 $\mu$ までの大小の集塊を形成する。

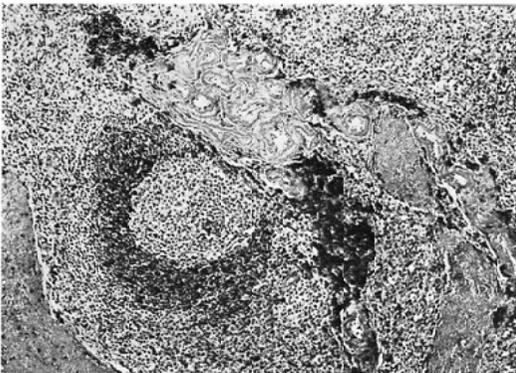


Fig. 26. Case 14. Spleen, slightly fibrotic type: Thorotrast aggregates of small to middle size deposited in the red pulp especially in the peritrabecular region. The amount of Thorotrast deposited is relatively small. White pulp is reasonably intact and the trabecular arteries are hypertrophic and thin-walled. H. & E. Stain,  $\times 100$ .

赤脾髄ではしばしば細胞成分の減少、形質細胞の相対的增加、うつ血が見られる。

白脾髄における「ト」は顆粒状であり主として二次小節中に存在する。白脾髄の変化としては高

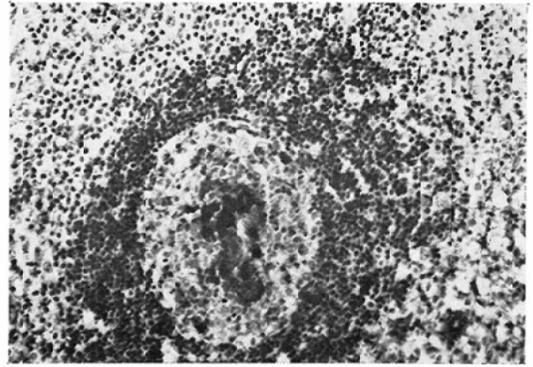


Fig. 27. Case 14. Spleen: The deposition of a small number of Thorotrast granules and slight fibrosis is seen around the central artery of an enlarged white pulp. H. & E. Stain,  $\times 400$

度に萎縮したものから、肥大して大型の二次小節を有しリンパ芽細胞から類上皮細胞に至る種々の細胞の見られるものまで存在する (Fig. 27)。

また一部の細網細胞は「ト」顆粒を貪食して高度に肥大しており、変性、壊死に陥っているものもある。

これら「ト」貪食細胞周囲では細網線維は局所的に増殖し、一部は膠原線維増殖を伴う。

血管系の変化には、前述の高度及び中等度線維化型で見られたもののほかに、「ト」沈着部での出血及び大豆大の梗塞(症例9)が見られ、著明な局所的循環障害の存在が認められた。

なお、各型共に血管洞内に遊離「ト」貪食細胞及び遊離「ト」集塊が見られた。

臓器重量は症例4以外はいずれも20~60gであり著明に減少しているが、肝の場合のように各線維化型による差は認められない (Table 5)。

以上の検索例の平均組織線量は、高度線維化型に属する症例1, 2では19~24年間に4000~5800 rad, 中等度線維化型に属する症例3では21年間に5200 rad, 軽度線維化型に属する症例4では1050 radである (Table 2)。

組織線量を測定し得た症例に関しては、高度及び中等度線維化型と軽度線維化型との間には明らかな差がある(軽度線維化型の組織線量は前二型の $\frac{1}{4}$ ~ $\frac{1}{5}$ )。また「ト」の沈着状態を示す超軟レ線

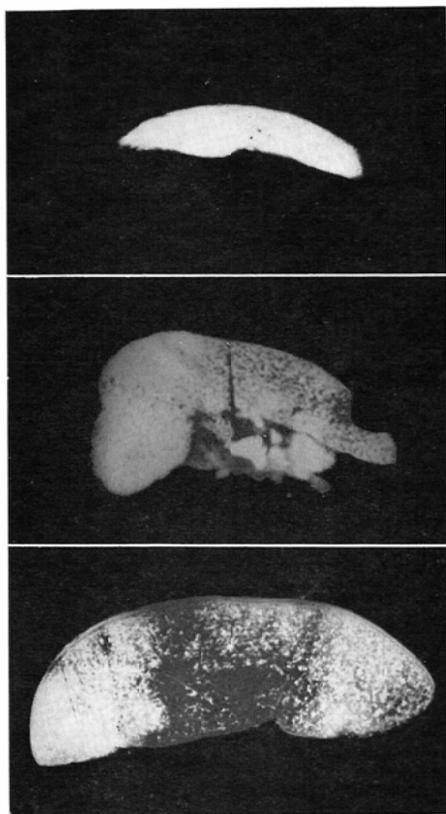


Fig. 28. Super-soft X-ray photographs of 4mm thickend slices of the spleen:  
 (Top) Case 1, markedly fibrotic type. The total spleen is photographed as a small dense shadow.  
 (Middle) Case 3, moderately fibrotic type. The spleen reveals a great number of nodular shadows of up to bean size.  
 (Bottom) Case 4, slightly fibrotic type. The spleen shows rather small number of nodular shadows of half a rice grain size.

写真上の変化においても著明な差が認められた (Fig. 28). 故に脾においても組織線量と組織変化の程度との間に対応関係が認められた.

以上により、「ト」による脾の主な慢性組織変化として、(a) 実質細胞の破壊及び修復、(b) 網内系細胞の「ト」貪食、変性、壊死及び細網線維の増殖等で示される反応性細網内皮症、(c) 被膜及び脾梁のリンパ間隙等への「ト」沈着によって示されるリンパ行性循環障害、(d) 「ト」沈着に基づく血管の破壊、肥厚、閉塞等によつて

示される血行性循環障害、(e) 以上の各種の組織変化に基づく結合織増生が挙げられる.

なお、軽度及び中等度線維化型では新旧様々な病巣が共存しており、改築も認められるが、高度線維化型では脾全体がほぼ完全に「ト」集塊とそれを取り囲む線維組織で置き換えられており、新たな病巣の形成は殆んど認められない.

### (3) 骨髓及び骨実質

骨髓内のトリウム沈着量は Table 4 に示す通り組織 (wet tissue) 1 g 当り 0.18~1.58mg であり、その組織線量は 0.040~0.356 rad/week である. 組織学的には、「ト」の大部分は細網細胞及び組織球等の網内系細胞貪食の形で存在するが、一部は細胞外性に顆粒または数 $\mu$  から 20~30 $\mu$  までの小集塊の形で存在する. これらは骨髓内に広く分布するが、特に骨梁周囲及び血管周囲に多い (Fig. 29).

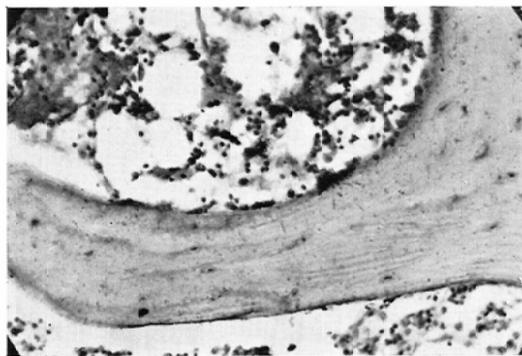


Fig. 29. Case 6. Autoradiogram of the bone marrow:  $\alpha$ -tracks show abundant Thorotrast deposition in the peritrabecular region of the bone marrow. Toluidine Blue Stain,  $\times 100$ .

「ト」沈着に伴う骨髓内の細網線維の増殖は比較的少ないが、骨髓芽細胞、骨髓巨核細胞、リンパ球等はしばしば減少している. なお一部の症例では形質細胞の増加及び造血機能の局所的な低下または増強が認められる.

また症例 7 では限局的な骨髓線維症が認められた (Fig. 30).

骨実質においてもオートラジオグラフィーによつてトリウム沈着が証明されたが、骨実質の限局



Fig. 30. Case 4. Bone marrow: The picture shows peritrabecular fibrosis following Thorotrast deposition. H. & E. Stain,  $\times 400$ .

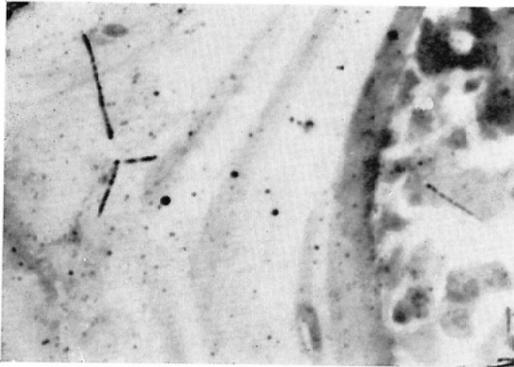


Fig. 31. Case 4. Autoradiogram of the vertebra:  $\alpha$ -tracks show Thorotrast deposits in the osseous tissue. Toluidine Blue Stain,  $\times 400$ .

的な肥厚は認められない (Fig. 31).

#### (4) その他の臓器

##### (a) 心

心におけるトリウム沈着量は組織 (wet tissue) 1 g 当り 0.02 mg であり, 組織線量は 0.005 rad/week である. しかし組織学的には「ト」沈着及び特別な変化は認められない.

##### (b) 肺

肺におけるトリウム沈着量は組織 (wet tissue) 1 g 当り 0.02~0.33mg であり, 組織線量は 0.005~0.074 rad/week である. 「ト」は主に粒子または顆粒, 一部は数 $\mu$ ~20~30 $\mu$  までの小集塊として肺胞上皮細胞, 大貪食細胞, 間質結合織及び所属リンパ節に沈着する (Fig. 32). これら「ト」沈着は特に肺門部リンパ節及びその周囲結合織で著

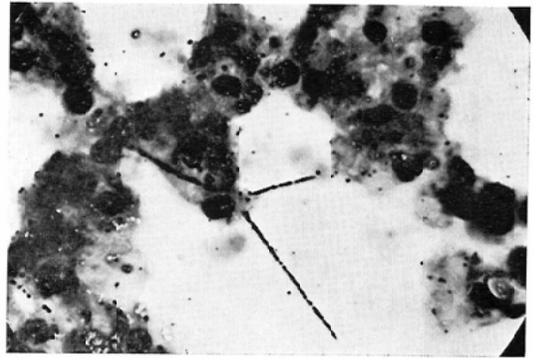


Fig. 32. Case 1. Autoradiogram of the lung:  $\alpha$ -tracks show Thorotrast ingested alveolar cells. Toluidine Blue Stain,  $\times 1000$ .

明である.

また高度に炭粉を貪食した大貪食細胞内よりしばしば  $\alpha$ -トラックが出ていたのが見られた. これは「ト」が他の異物と同時に同一細胞内に貪食されていることを示す.

組織変化としては限局的な線維化, 小血管壁肥厚, 血管周囲の結合織増生, 血管及び気管支壁組織の硝子化等が軽度認められた.

##### (c) 腎

腎におけるトリウム沈着量は組織 (wet tissue) 1 g 当り 0.02~0.11mg であり, 組織線量は 0.005~0.025 rad/week である. 「ト」は粒子または顆粒として大部分は間質結合織に, 一部は糸球体細胞, 尿細管上皮に沈着する (Fig. 33). また間

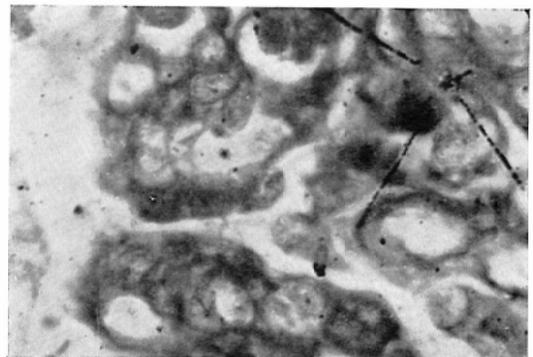


Fig. 33. Case 3. Autoradiogram of the kidney:  $\alpha$ -tracks show Thorotrast particles deposited in the glomerular tuft. Toluidine Blue Stain,  $\times 1000$ .

質結合織ではときに数 $\mu$ の「ト」小集塊も認められる。組織変化は全般的に弱く、糸球体の軽度の硝子化、血管壁内の「ト」沈着、血管壁肥厚、壁硝子化及び弾性線維破壊が見られる程度である。

#### (d) 脾

脾におけるトリウム沈着量は組織 (wet tissue) 1 g 当り 0.13~0.19mg であり、組織線量は 0.029~0.043 rad/week である。「ト」は粒子または顆粒の状態ですべてとして小葉間結合織内に沈着するが、ときに数 $\mu$ から20~30 $\mu$ に及ぶ「ト」集塊形成も認められる (Fig. 34)。なお、腺細胞にも少

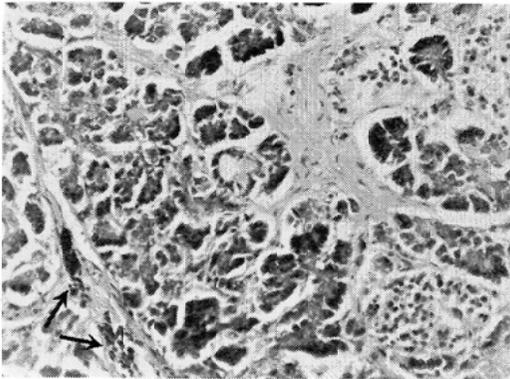


Fig. 34. Case 4. Pancreas: Thorotrast aggregates deposited in the connective tissue of the stroma (arrows). H. & E. Stain,  $\times 100$ .

量の「ト」粒子沈着が存在する。脾所属リンパ節とその周囲の結合織には「ト」沈着が多い。特にリンパ節が完全に「ト」とそれを取り囲む結合織で置き換えられている場合には、周囲の間質結合織の「ト」沈着は極めて著明である。組織変化としては「ト」多量沈着リンパ節周囲における軽度の結合織増生及び小リンパ管内における線状の「ト」沈着を除いては特別なものは見出せない。

#### (e) 腹膜その他の疎性結合織

腹膜、腸間膜、胸膜等においては「ト」は主に疎性結合織内に沈着する。

これらの「ト」の大部分は粒子または顆粒として大貪食細胞等の網内系細胞に貪食されるが、一部は粒子ないし小集塊として細胞間隙及びリンパ

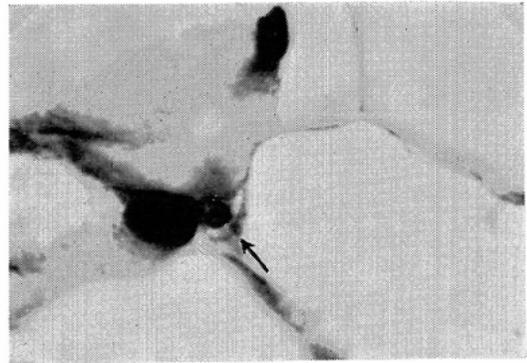


Fig. 35. Cases 4. Peritoneum: A Thorotrast granule is phagocytosed in the cytoplasm of a macrophage of the loose connective tissue (arrow). H. & E. Stain,  $\times 1000$ .

間隙に沈着する (Fig. 35)。なお「ト」沈着の著しいリンパ節周囲の疎性結合織内には「ト」沈着が多い。これらの組織では特別な変化は認められない。

#### (f) 内分泌臓器及び生殖器

i) 脳下垂体: 脳下垂体では網内系に属する洞様毛細血管内皮細胞内に少量の「ト」粒子及び顆粒が認められるがそれと関係づけ得る組織変化を見出すことは出来ない。

ii) 甲状腺: 甲状腺におけるトリウム沈着量は組織 (wet tissue) 1 g 当り 0.29~0.59mg であり、組織線量は 0.065~0.133 rad/week である。光学顕微鏡下では「ト」を見出せないが、検索例 8 例中 6 例で濾胞上皮細胞の核の濃縮、濾胞の大小不同性、間質における中等度のリンパ球浸潤、間質結合織の増生、硝子化が認められる。

iii) 腎上腺: 腎上腺におけるトリウム沈着量は組織 (wet tissue) 1 g 当り 0.04~0.11 mg であり、組織線量は 0.009~0.025 rad/week である。

組織学的には「ト」は粒子または顆粒として皮質及び髓質の細網細胞、大貪食細胞等の網内系細胞に貪食されるか、30~40 $\mu$ までの集塊として細胞外に沈着する (Fig. 36)。被膜中にも少量ながら「ト」顆粒及び10~20 $\mu$ までの小集塊が認められる。組織変化としては皮質の細胞の変性、壊死、洞様毛細血管の拡張、小血管壁の肥厚、軽度

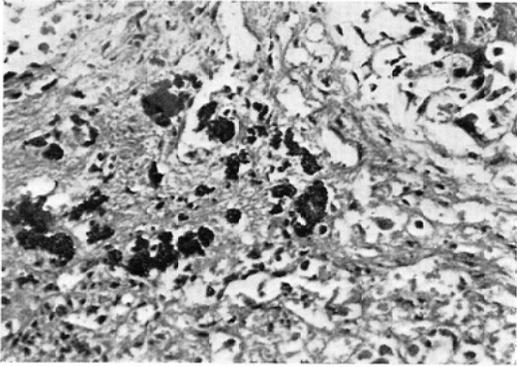


Fig. 36. Case 4. Adrenal: Numerous small Thorotrast aggregates deposited in the adrenal cortex with consequent advanced fibrosis in the vicinity. H. & E. Stain,  $\times 400$ .

ないし中等度の細網線維及び膠原線維増殖等が認められる。更に小円型細胞浸潤が3例(症例3, 4, 6)に見られた。

iv) 睪丸: 睪丸のトリウム沈着量は組織(wet tissue) 1g当り0.04~0.20mgであり, 組織線量は0.009~0.045 rad/weekである。

組織学的には「ト」は間質細胞(Leydig's interstitial cell)または組織球に粒子あるいは顆粒として貪喰されるか, 遊離小集塊として間質内に沈着する(Fig. 37)。なお少数であるが精細胞への「ト」粒子の沈着が証明された。

v) 子宮: 子宮では筋束間結合織に「ト」粒子, 顆粒及び数 $\mu$ までの小集塊の沈着が見られる(Fig. 38)。しかし特別な組織変化は認められな

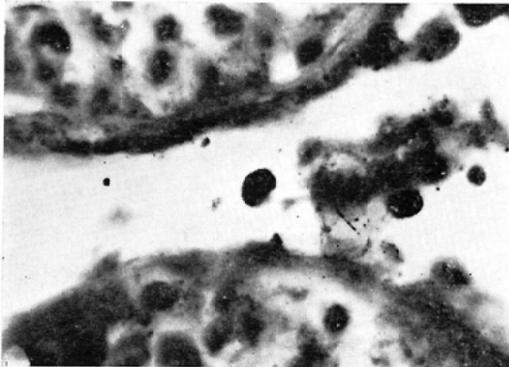


Fig. 37. Case 3. Autoradiogram of the testis:  $\alpha$ -tracks show Thorotrast particles deposited in the stromatous connective tissue. Toluidine Blue Stain,  $\times 1000$ .

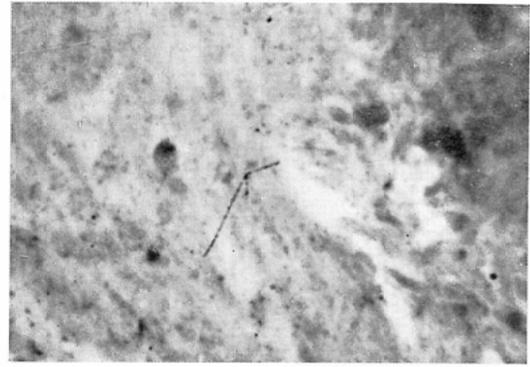


Fig. 38. Case 1. Autoradiogram of the uterus:  $\alpha$ -tracks demonstrate Thorotrast deposits in the intermuscular connective tissue. Toluidine Blue Stain,  $\times 400$ .

い。

#### (5) 「ト」注入局所

「ト」を血管内または管腔内に注入する際, 注入局所に「ト」の漏出が起り, それを中心に肉芽腫(所謂「ト」肉芽腫)が形成されることは広く知られている。著者も検索例中, 症例3, 12, 17の3例に「ト」血管外漏出による肉芽腫の形成を認めた。

これら「ト」肉芽腫は硬く, 表面及び割面で灰白色乃至黄白色であり, 多くは血管壁と癒着している。組織学的には数 $\mu$ ~数100 $\mu$ までの大小の「ト」集塊とそれを網目状に取り囲む細網線維及び太い硝子化した膠原線維から成る(Fig. 39)。

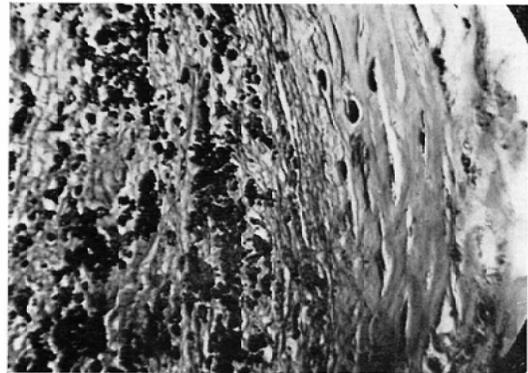


Fig. 39. Case 12. Thorotrast granuloma: A focus of a large amount of deposited Thorotrast is encapsulated by dense fibrotic membrane. H. & E. Stain,  $\times 400$ .

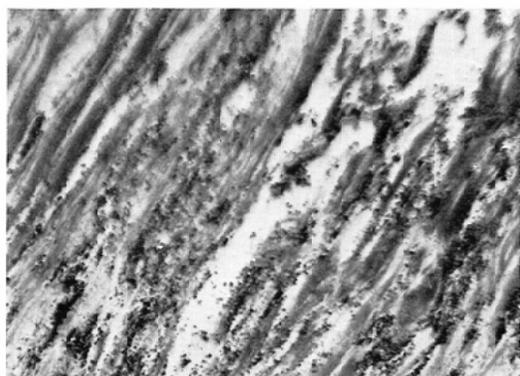


Fig. 40. Case 17. The surrounding tissue of a Thorotrast granuloma: Numerous Thorotrast granules are merged and have migrated into the muscle tissue with waxy degeneration of the muscle fibers. H. & E. Stain,  $\times 400$ .

また、しばしばその周囲の筋組織内にも「ト」顆粒または小集塊の沈着があり、筋は蠟様変性あるいは壊死に陥り、結合織増生及び軽度の小円型細胞浸潤を伴う (Fig. 40)。

なお、「ト」肉芽腫の近傍のリンパ節では多量の「ト」沈着とそれに伴う結合織増殖が認められた。

(6) 脈管系

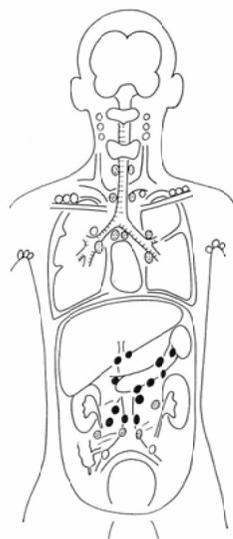
(a) リンパ節及びリンパ組織

「ト」血管内注入後長期間 (18~27年) を経た後のリンパ節及びリンパ組織の変化を調べるために、症例1~5のほぼ全身のリンパ節及びリンパ組織について系統的検索を行なった。また症例6~12については主要リンパ節及びリンパ組織の検索を行なった。

これら検索リンパ節及びリンパ組織の殆んどすべてに「ト」沈着が認められ、種々の組織変化を伴っていた (Table 6)。故に、著者は「ト」沈着量及び組織変化の程度に基づいて、リンパ節を (i) 多量沈着リンパ節群、(ii) 中等量沈着リンパ節群及び (iii) 少量沈着リンパ節群の3群に分け、更に (iv) 扁桃腺、食道、胃、腸のリンパ組織の変化を加えた (Diagram 2)。

(i) 「ト」多量沈着リンパ節群

リンパ節の大部分が「ト」集塊とそれを取り囲む結合織で占められているものであり、左胃、右



● Lymph nodes of marked Thorotrast deposit  
○ Lymph nodes of moderate Thorotrast deposit  
○ Lymph nodes of slight Thorotrast deposit

Diagram 2: Thorotrast Deposits in Lymph Nodes

胃、噴門、肝、脾、膵、胸骨、肋骨、前縦隔、腰 (腹大動脈周囲) 及び「ト」肉芽腫に近いリンパ節で見られる。これらのリンパ節は大豆大から小指頭大までに肥大するか、あるいは針頭大までに萎縮し、金属性の硬さを有する。被膜は肥厚し、表面及び断面は灰白色乃至黄白色である。

組織学的には、被膜は著明な膠原線維性肥厚を呈し、多数の「ト」顆粒または数 $\mu$ から20~30 $\mu$ までの「ト」小集塊の沈着が見られる。リンパ節の実質は殆んど完全に細網線維及び膠原線維から成る網目状の太い結合織を伴う数10 $\mu$ から400~500 $\mu$ までの「ト」集塊によつて置き換えられている (Fig. 41, 42)。

なお、僅かに石灰沈着の認められるものも存在するが、これは二次的变化と考えられる (Fig. 43)。またしばしば被膜に近い所に僅かにリンパ組織の残存が見られるが、これらは主にリンパ球より成り、リンパ小節の形成は見られない。

リンパ節内の血管は血管壁の肥厚、破壊、閉塞等によつて極度に減少しており、少数のものが被膜下等に認められる程度である。周辺及び中間リンパ洞は破壊、消失しており著しく数を減じてい

Table 6 : Thorotrast Deposits in Lymph Nodes and Their Fibrotic Change

Localization of Lymph Nodes		Case 1		Case 2		Case 3		Case 4		Case 5	
		Th. dep.	Fibrosis								
Head	Ll. retropharyngei			(+)	(-)						
	Ll. submandibulares	(-)	(-)								
Neck	Ll. cervicales superficiales	(+)	(-)	(+)	(-)					(+)	(-)
	Ll. cervicales	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)
	Ll. juglodigastricus	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)				
	Ll. supraclavicularis	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)
Upper Limb	Ll. axillares							(+)	(+)		
Chest	Ll. phrenici					(+)	(+)				
	Ll. sternales			(+)		(#)	(#)	(+)	(-)		
	Ll. intercostales			(+)	(#)	(#)	(#)	(+)	(-)		
	Ll. mediastinales anteriores			(#)	(#)	(#)	(#)	(+)	(-)		
	Ll. mediastinales posteriores	(#)	(#)	(#)	(#)	(#)	(#)	(+)	(-)	(#)	(+)
	Ll. prelaryngei	(#)	(#)	(+)	(+)	(+)	(-)	(#)	(+)		
	Ll. tracheales	(+)	(-)	(+)	(+)	(+)	(-)	(#)	(+)	(+)	(-)
	Ll. tracheobronchiales	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)
	Ll. bronchopulmonales	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)
Ll. pulmonales	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)	
Lower Limb & Pelvic Cavity	Ll. inguinales					(+)	(-)	(+)	(-)		
	Ll. iliaci interni										
	Ll. sacrales					(-)	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)
	Ll. anorectales					(+)	(-)				
Intra-abdomen	Ll. mesenterici	(#)	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)	(#)	(+)	(#)	(-)
	Ll. coetiaci										
	Ll. gastrici sinistri	(#)	(#)	(+)	(-)	(#)	(-)			(#)	(+)
	Ll. gastrici dextri	(#)	(#)			(+)	(-)			(#)	(+)
	Ll. cardiaci	(#)	(#)	(#)	(#)	(#)	(#)	(#)	(#)	(#)	(+)
	Ll. hepatici	(#)	(#)	(#)	(#)	(#)	(#)	(#)	(#)	(#)	(#)
	Ll. pancreatoico-lienales	(#)	(#)	(#)	(#)	(#)	(#)	(#)	(#)	(#)	(#)
	Ll. pylorici	(+)	(+)	(+)	(-)	(+)	(-)	(#)	(-)	(+)	(+)
	Ll. mesenterici inferiores	(-)	(-)					(+)	(-)	(+)	(+)
	Ll. lumbales	(#)	(#)					(+)	(+)	(#)	(#)

Note : 1) Th. dep. means Thorotrast deposit:

(+) shows slight deposit, (++) moderate deposit and (###) - (###) marked deposit type.

2) Fibrosis : (+) indicates slight, (++) moderate and (###) - (###) marked type.

る。

なお、リンパ節が殆んど結合織増生で置き換えられているにもかかわらずその内部の「ト」沈着が僅かであるものや、リンパ節内に多量の「ト」顆粒または集塊が沈着するにもかかわらず結合織

増生が極めて軽度なものも、しばしば認められる。

#### (ii) 「ト」中等量沈着リンパ節群

リンパ節の一部に多くは結合織で囲まれた多数の「ト」集塊の沈着が見られるものであり、幽門、腸間膜、気管、喉頭前、鎖骨上、深頸リンパ

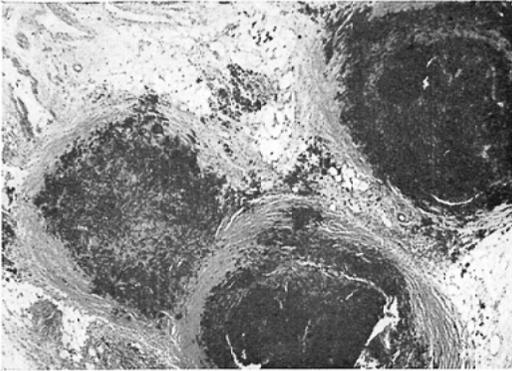


Fig. 41. Case 2. Lymph nodes of the liver hilus, type of marked Thorotrast deposit: The parenchyma of the lymph nodes is completely destroyed by the dense aggregates of Thorotrast and thus fibrosis has resulted. H. & E. Stain,  $\times 10$ .

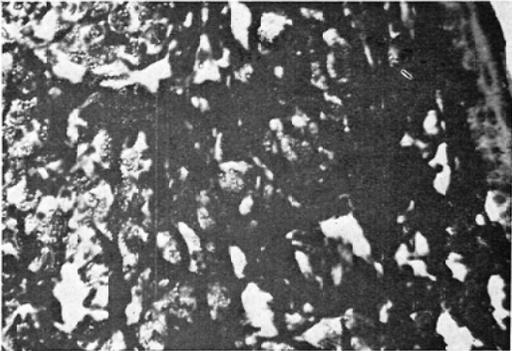


Fig. 42. Case 2. Lymph node of the liver hilus, type of marked Thorotrast deposit: Hyalinized reticulum fibers proliferated in the Thorotrast deposit areas. Silver Impregnation by Pap,  $\times 400$ .

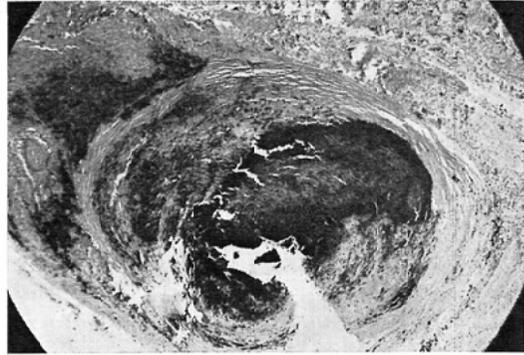


Fig. 43. Case 4. Lymph node of the retroperitoneum, type of marked Thorotrast deposit: Extensively destroyed lymph node due to Thorotrast deposition and fibrosis associated with calcification. H. & E. Stain,  $\times 20$ .

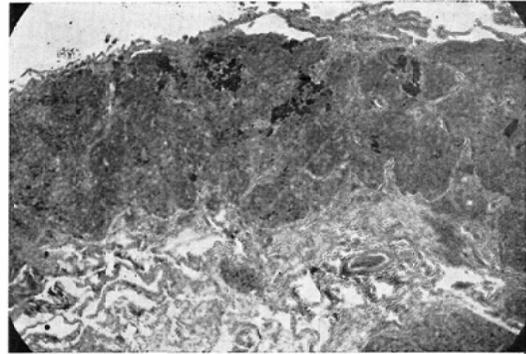


Fig. 44. Case 3. Lymph node of the mesentery, type of moderate Thorotrast deposit: Several Thorotrast aggregates deposited in the cortex of the lymph node (black nodules). H. & E. Stain,  $\times 40$ .

節で見られる。これらのリンパ節は指頭大から大豆大に腫大していることが多い。剖面では灰白色乃至黄白色の「ト」沈着を中心とする結合織増生部が部分的に見られる。

組織学的には、「ト」の大部分は網目状の結合織増殖を伴う数 $\mu$ から200 $\mu$ 程度までの大小の集塊を形成する (Fig. 44)。しかし、一部は顆粒または集塊として細網細胞、組織球等の網内系細胞に貪食されるか、あるいは細胞間隙に散在している (Fig. 45)。皮質のリンパ組織では形質細胞が高度に増加しており、多数の Russel Body の出現が認められる。リンパ節のリンパ球及びリンパ芽

細胞は減少し、二次小節の変性、萎縮、消失も見られる。細網細胞はその数を増すと共に一部は「ト」またはヘモジデリンを貪食して著しく肥大している。周縁及び中間リンパ洞の多くは強く拡張し、しばしばうっ血を伴っているが、一部は破壊、消失する。なお、リンパ節内の血管では血管壁の破壊、壁肥厚、閉塞等が認められる。

(iii) 「ト」少量沈着リンパ節群

少数の「ト」顆粒または集塊の沈着が見られるか、あるいはオートラジオグラフィーで「ト」粒子の存在が証明されるものであり、咽頭部、浅頸、頸静脈、二腹筋、腋窩、上下気管、気管支、

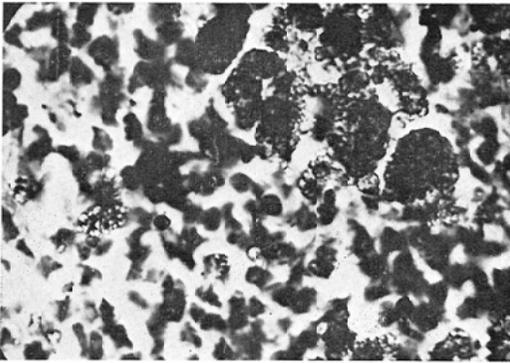


Fig. 45. Case 3. Lymph node of the mesentery, type of moderate Thorotrast deposit: Intra- and extracellular Thorotrast deposits are seen in the moderately fibrotic cortex, occasionally producing large aggregations. H. & E. Stain,  $\times 400$ .

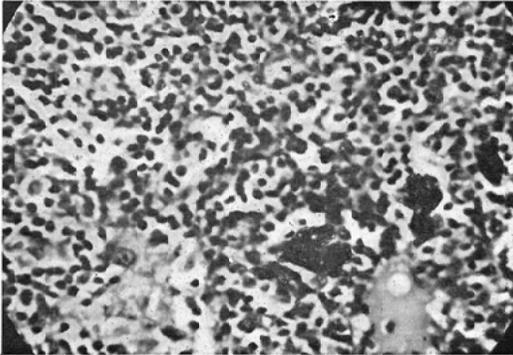


Fig. 46. Case 3. Axillary lymph node, type of slight Thorotrast deposit: A small amount of Thorotrast granules and aggregates deposited in the parenchymal cells and intracellular spaces of the cortex. Fibrosis is not conspicuous. H. & E. Stain,  $\times 400$

気管支肺, 肺, 兎径, 仙骨, 肛門直腸, 腸間膜リンパ節で見られる。肉眼的にはリンパ節の変化は認められないが, 組織学的には少量の「ト」が網内系細胞に貪食されるか, あるいは粒子乃至は20~30 $\mu$ までの小集塊として細胞間隙に沈着している。僅かに細網線維及び膠原線維の増殖を伴っているものもある (Fig. 46)。

実質組織の変化は少なく, 軽度乃至中等度のリンパ球の減少, 形質細胞の増加, 二次小節の肥大, 萎縮, 消失等が見られる程度である。しかし周縁及び中間リンパ洞の拡張, 細網細胞による

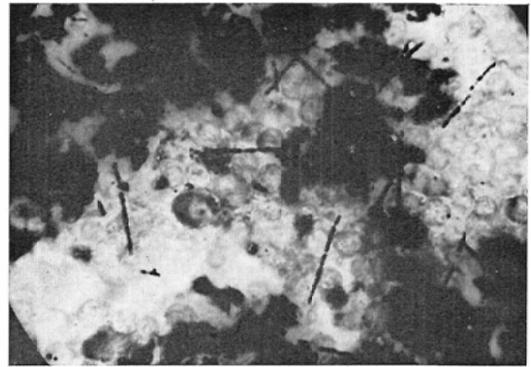


Fig. 47. Case 1. Autoradiogram of the lung hilar lymph node: Existence of Thorotrast granules is demonstrated by  $\alpha$ -tracks in the carbon phagocytosed macrophages. Toluidine Blue Stain,  $\times 600$ .

「ト」及びヘモグロビンの貪食はしばしば著明に認められる。

なお, 肺, 気管支リンパ節の如き炭症を伴うリンパ節で炭粉を貪食した大貪食細胞が同時に「ト」を貪食していることがオートラジオグラフィーによって証明された (Fig. 47)。

以上のリンパ節におけるトリウム沈着量は, 多量沈着リンパ節群で組織 (wet tissue) 1 g 当り 21.8~47.6mg, 組織線量4.915~12.988 rad/week, 中等量沈着リンパ節群で 3.1mg, 組織線量 0.699 rad/week, 少量沈着リンパ節群で1.23mg, 組織線量 0.277 rad/week である。「ト」注入より死亡までの総組織線量は, 多量沈着リンパ節群で4860~16220rad, 中等量沈着リンパ節群で 691~ 872 rad, 少量沈着リンパ節群で 274~346 rad である。

故に, これらトリウム沈着量の測定からも, 組織変化の強いリンパ節群ほど「ト」による組織線量が多いことが証明された。

#### (iv) 扁桃腺, 食道, 胃, 腸のリンパ組織

扁桃腺, 食道, 胃及び腸のリンパ組織でも, 少量の「ト」粒子, 顆粒または20~30 $\mu$ までの小集塊が細胞内及び細胞間隙に沈着しており, ときに軽度の細網線維及び膠原線維増殖を伴う (Fig. 48, 49)。

以上の組織所見から, リンパ節及びリンパ組織においても, (a) リンパ球の減少, 形質細胞の増加, Russel Body の出現, 二次小節の肥大, 萎縮,

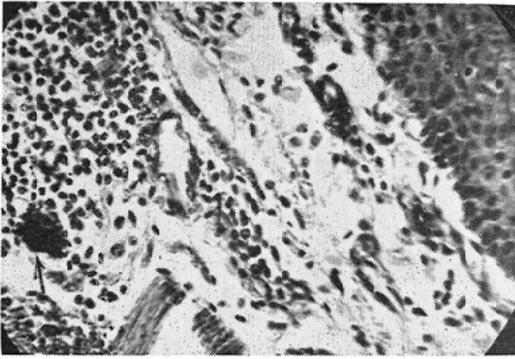


Fig. 48. Case 3. Esophagus: [A large Thorotrast aggregate is present in the submucosal lymphoid tissue of the esophagus(arrow). H. & E. Stain,  $\times 400$ .

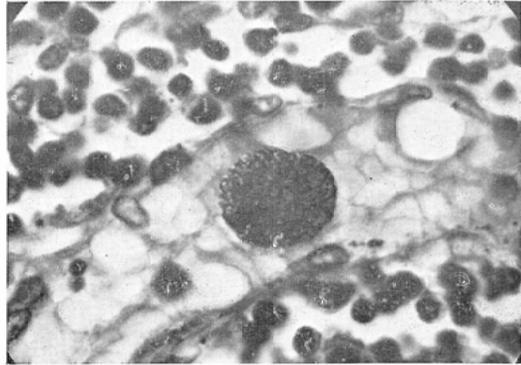


Fig. 50. Case 5. An enlarged Thorotrast ingested cell exists in the intermediate sinus of a mesenteric lymph node. H. & E. Stain,  $\times 1000$ .

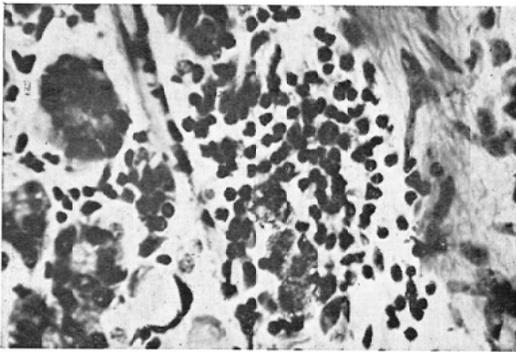


Fig. 49. Case 5. Stomach: Several Thorotrast aggregates deposited in the submucosal lymphoid tissue of the stomach. H. & E. Stain,  $\times 600$ .

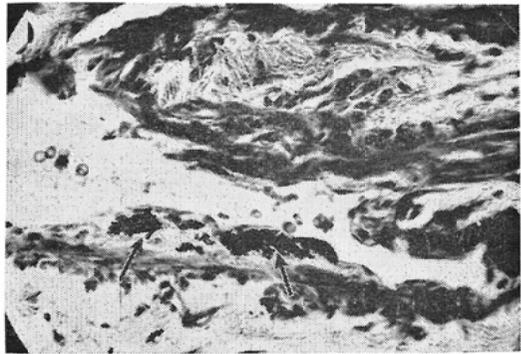


Fig. 51. Case 6. Thorotrast aggregates deposited in the subendothelial tissue of a small artery of the mesentery (arrows). H. & E. Stain,  $\times 400$

消失等で示される 実質細胞の破壊及び修復, (b) 網内系細胞の「ト」貪食, 変性, 壊死, 再貪食並びに細網線維の増殖等で示される反応性細網内皮症, (c) リンパ道及び血管の破壊, 消失等で示されるリンパ行性及び血行性循環障害及び (d) これら各種の組織変化に基づく結合織増殖が存在すると云える。

なお, 少量及び中等量「ト」沈着リンパ節群では種々の時期に形成された病巣の共存が見られるのに対し, 多量「ト」沈着リンパ節群ではリンパ節の実質の大部分が「ト」とそれを取り囲む結合織で置き換えられており, 新たな病巣の形成は殆んど見られなかった。更に, 症例5の腸間膜リンパ節内の中間リンパ洞内で「ト」貪食肥大細胞の移動像が認められた (Fig. 50)。

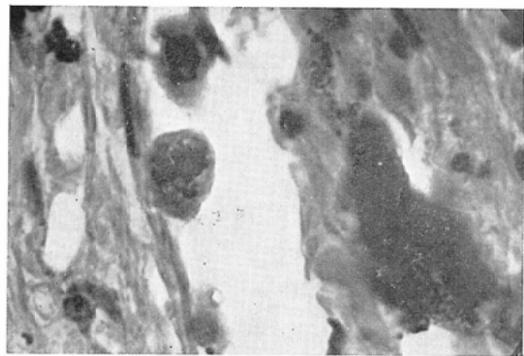


Fig. 52. Case 5. Thorotrast ingested cells in a capillary of the liver. Thorotrast aggregates deposited also in the parenchyma. H. & E. Stain,  $\times 1000$ .

(b) 血管系

肝, 脾, リンパ節等の「ト」多量沈着臓器にお

ける「ト」の血管周囲への集合，血管壁及び血管内皮細胞への「ト」沈着，血管壁の肥厚及び破壊，血管狭窄及び閉塞とそれによつて生じた当該臓器における血行性循環障害については既に述べたが，このような血管障害は程度に差はあるがその他の臓器及び組織でも認められる (Fig. 51).

更に，症例3の脾及び症例5の肝の毛細血管内に「ト」を貪食した遊走細胞が見られた。これは明らかに「ト」の血行性移動を直接的に説明する所見である (Fig. 52).

### (B) 悪性腫瘍

本研究における症例で認められた悪性腫瘍は肝胆管癌5，肝細胞網内皮腫1，骨肉腫1，乳癌1の計8例である。

#### (1) 肝胆管癌

肝胆管癌は症例2，8，9，11，12の5例に見られた。大きさは超鷄卵大乃至鶏卵大であり，肉眼的には辺縁不規則な灰白色の比較的硬い腫瘤を形成する。転移は胃，腸，脾，肺，腎，筋層及びリンパ節に認められる。

組織学的には円柱または立方状細胞から成る腺癌であり典型的な肝胆管癌の像を呈する。間質の線維性結合織の増殖は一般に著明である。また多量の「ト」が間質内で組織球に貪食されるか，あるいは細網線維に囲まれた小集塊として取り入れられている。なお，一部の腫瘍細胞中にも粒子状

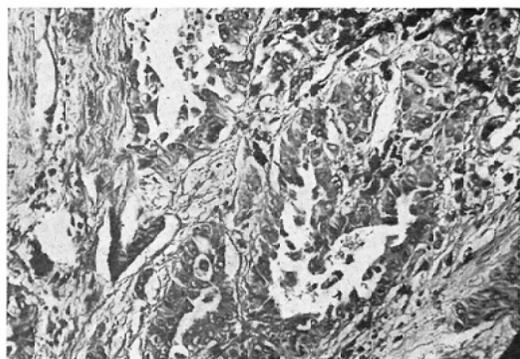


Fig. 53. Case 1. Cholangiocarcinoma of the liver: Several Thorotrast aggregates deposited in the stroma of a well-differentiated cholangiocarcinoma (right upper). H. & E. Stain,  $\times 400$ .

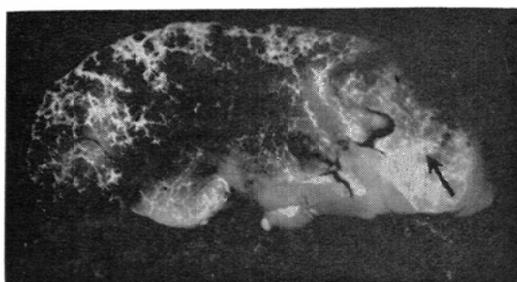


Fig. 54. Case 2. Super-soft X-ray photograph of a 5mm thick slice of the liver: Irregularly shaped shadows are seen in the right lobe, corresponding with the primary focus of cholangiocarcinoma (arrow). In the other part of the liver the shadows are reticular in form.

もしくは顆粒状の「ト」沈着が認められる (Fig. 53).

これらの「ト」沈着を肝の薄切(厚さ5mm)の超軟線写真で見ると，腫瘍内では不規則な集合を形成し，肝の他の部分より沈着量が多いように見える(写真54)。しかしこれを組織学的に検索すると，肝内に網目状に分布していた「ト」集塊が腫瘍の発育に従つて腫瘍の間質結合織内に不規則に取り入れられたためであることがわかる。

また，肝胆管癌の見られない症例においても，肝胆管癌発生と密接な関係があると考えられる多数の巣状の偽胆管形成等の異常細胞増殖像が小葉内，グリソン氏鞘周囲等の結合織増殖部に認められる(症例4，5)。

#### (2) 肝細胞網内皮腫

肝細胞網内皮腫は症例1で見られた。肉眼的には剖面で直径約5cmの巨大血腫と多数の大豆大から粟粒大迄の囊腫状血腫が見られた。巨大血腫の壁は「ト」沈着を伴う肥厚した結合織より成るが，その他の血腫では判然とした結合織による壁形成は見られない (Fig. 55)。

組織学的には，これらの血腫は毛細血管洞内皮細胞の腫瘍性増殖によつて生じたものである。また多数の腫瘍性の毛細血管洞内皮細胞の増殖巣及び毛細血管洞の強い拡張が認められる。

腫瘍性毛細血管洞内皮細胞は紡錘形または小円形を呈し，クロマチンに富む核を有し，細網線維の

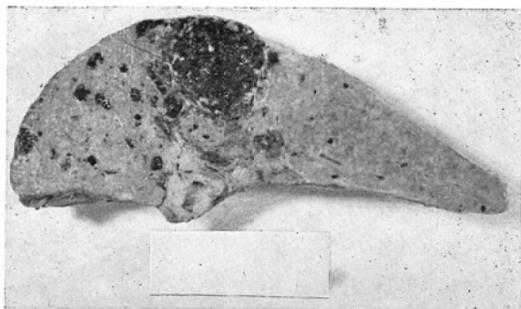


Fig. 55. Case 1. Hemangioendothelioma of the liver: A large hematoma-like node is seen in the central upper portion, with several daughter nodules of up to bean size in the other portion. A net-frame of fibrosis due to Thorotrast is seen.

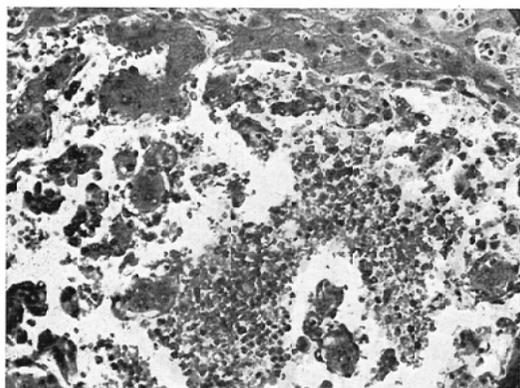


Fig. 56. Case 1. Hemangioendothelioma of the liver: Multiple ovoid or spindle shaped tumor cells attached to the distended sinusoid, or lying freely in the lumina. H. & E. Stain,  $\times 400$ .

著しい増殖を伴う (Fig. 56). なお一部の細胞は「ト」顆粒または小集塊を貪食していた。故に、本腫瘍は多発性海綿状細網内皮腫であると言える。

更に、同一症例の肝に至る所で細網内皮腫の前期段階の変化と考えられる網内系細胞の異常増殖巣及び毛細血管洞の海綿状拡張が発見された。

また、細網内皮腫の存在しない症例 (症例8, 9, 10, 11) でも網内系細胞の異常増殖巣及び毛細血管洞の海綿様拡張が見られた。

このような所見は、肝における反応性細網内皮症と無関係のものとは考え難く、「ト」長期沈着の場合には、肝はしばしば反応性細網内皮症→網内系の異常増殖→肝細網内皮腫という一連の変化

を起こすと考えられる。

### (3) 骨肉腫

骨肉腫は症例3で見られた。発生部位は腸骨部であり、小児頭大である。肉眼的には灰白色、軟骨硬である。転移は脊椎、肺、肝、腎、リンパ節に存在する。

組織学的には骨形成性紡錘形細胞肉腫である。原発部腫瘍組織及び肝転移巣内には共に多量の「ト」顆粒及び小集塊の沈着が認められる。しかし原発巣と肝転移巣とでは「ト」沈着の様式が異なる。原発巣では「ト」は腫瘍細胞内に散在し、

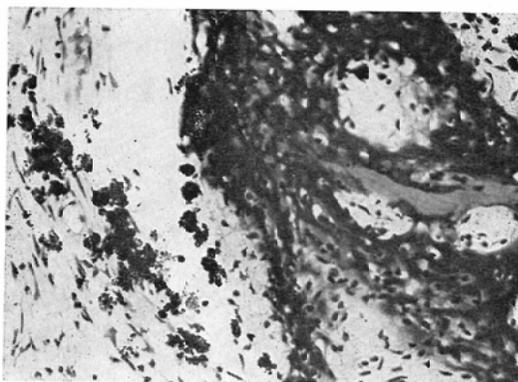


Fig. 57. Case 3. Primary focus of osteosarcoma: Thorotrast aggregates in the parenchyma of the tumor are seen in the left. of the picture. Osteoid matrix, as well as newly formed bone tissue, is seen in the right H. & E. Stain,  $\times 400$ .

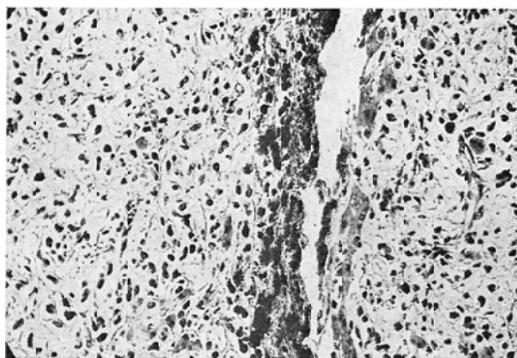


Fig. 58. Case 3. Hepatic metastasis of osteosarcoma: Thorotrast granules and small aggregates are deposited in the stroma of the tumor. In the tumor parenchyma, however, there are no Thorotrast deposits. H. & E. Stain,  $\times 400$ .

「ト」沈着部に腫瘍が発生したと考えられる所見を呈するが (Fig. 57), 肝転移巣では「ト」は腫瘍細胞内には殆んど認められず, 主に間質内に存在し, 肝胆管癌の場合と同様に二次的に「ト」が間質内に取り入れられたと考えられる所見を呈する (Fig. 58). なお原発部(腸骨腫瘍組織)でのトリウム沈着量は組織 (wet tissue) 1 g 当り 0.02mg である.

#### (4) 乳 癌

症例15で見られた乳癌は「ト」の乳腺内注入に

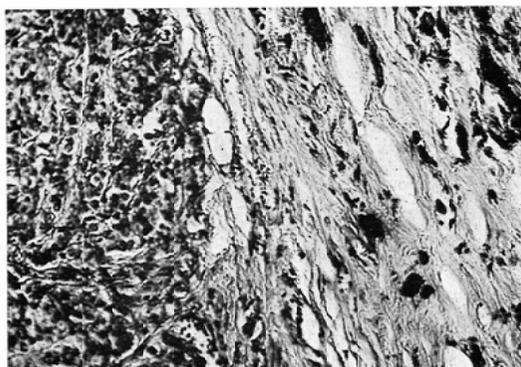


Fig. 59. Case 15. Carcinoma of the mammary gland: In the left of the picture medullary carcinoma of the mammary gland has developed, and in the stroma at the right Thorotrast aggregates are seen. H. & E. Stain,  $\times 400$ .

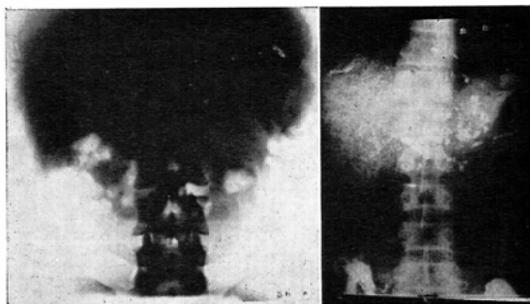


Fig. 60. Case 3. X-ray photographs taken 24 hours and 24 years after hepatolienography:

(Left) After 24 hours. The photograph shows dense diffuse shadows corresponding with the liver and spleen.

(Right) After 24 years. The photograph shows a retiform shadow of the liver, a dense shadow of the spleen and numerous dense nodular shadows of the intra-abdominal lymph nodes.

よって発生したものである. 本腫瘍は組織学的には髄様腺癌であり, 「ト」沈着巣を取り囲んでいる. 腫瘍細胞内及び間質内には「ト」顆粒及び小集塊が認められる (Fig. 59). しかし「ト」の大部分は広く拡張した乳腺々管内に存在し, この部分の乳腺上皮細胞は変性, 壊死に陥り結合織で置き換えられている. なお小円型細胞浸潤も見られる. また乳腺の間質内にも多数の「ト」顆粒及び集塊が存在し, 結合織で取り囲まれるか, あるいは組織球によって貪食されている.

#### (V) 考 按

##### (A) 「トロトラス」の排泄及び臓器分布状態

「ト」注入後20数年を経てもなお多量の「ト」が肝, 脾をはじめ多くの臓器に残存していることは前章で明らかにした如くである. この点を説明するために「ト」の排泄と臓器別分布について考察する.

##### (1) 「トロトラス」の排泄

「ト」の排泄経路としては次のものが挙げられる<sup>22)80)215)233)</sup>.

##### (a) 尿による排泄

腎→尿 ( $^{232}\text{Th}$  及び娘核種)

##### (b) 尿による排泄

肝→胆汁→尿 ( $^{232}\text{Th}$  及び娘核種)

##### (c) 呼吸による排泄

肺→呼吸 ( $^{220}\text{Rn}$ )

「ト」の排泄は, 注入後数カ月以内に比較的多く, それ以後は極めて微量となることから<sup>50)52)60)</sup>, 初期排泄 (注入後約1年以内) と後期排泄 (注入後1年以降) とに分けられる.

**初期排泄:** 「ト」注入後1年以内にある程度の「ト」が排泄されることは以前から知られているが<sup>3)</sup>, その数値的報告は少なく, 著者の調べた範囲内では Hursh et al<sup>80)</sup>が2例を報告しているに過ぎない. その第1例は注入後17日以内に注入量の0.7%が, 第2例は注入後108日以内に注入量の0.1%が排泄されたと記載されている. 排泄経路は尿によるものが最も多く, 尿によるものの10~100倍であり, 呼吸によるものは最も少な

い.

後期排泄：(i)尿による排泄；「ト」の尿からの排泄については現在まだ不明な点が多いが、一般に殆んど排泄されないとされている<sup>50)80)192)</sup>.

このことは「ト」の大部分がこの時期には網内系細胞によつて貪食されるか、あるいは結合織で囲まれた状態で臓器内に沈着するため排泄経路への移動が困難である故と考えられている。しかし著者は検索例中、注入後21年を経た症例3及び4で腎尿管細胞及び腎糸球体細胞内に「ト」の存在を認めており、「ト」粒子は極く微量ながら腎から排泄されるものと考えられる。

(ii)尿による排泄；Stenstrometal<sup>215)216)</sup>は注入後6年及び7年目の症例で尿中に<sup>224</sup>Raの存在を証明している。また、肝内胆管内での「ト」を中心核とした結石の存在も報告されている<sup>214)</sup>。

このことから、肝→胆汁→尿の経路による「ト」の微量排泄が推定される。

(iii)呼吸による排泄；肺から呼吸により<sup>220</sup>Rnの型で「ト」が排泄されることはStenstrom et al<sup>215)216)</sup>、Irwin<sup>82)</sup>等によつて報告されており、Norris et al<sup>158)</sup>は<sup>224</sup>Raの崩壊によつて生ずる<sup>220</sup>Rnの70%が、呼吸により排泄されるとしている。

本研究における症例でも、放射線学的検索によつて<sup>92)238)</sup>肝及び脾に沈着した娘核種の44~46%が体液中に溶解し肝脾外へ運ばれることを明らかにした。従つてこれら娘核種中の<sup>220</sup>Rnの一部は呼吸によつて排泄されると考えられる。

## (2) 「トロトラス」の臓器別分布状態

血管内に注入された「ト」の大部分が長年月に亘つて肝、脾、骨髓、リンパ節に沈着することは既に明らかにしたが、これら主要沈着臓器における慢性期の「ト」の分布状態をみると、文献例では肝30~70%、<sup>163)192)119)231)</sup>脾 25~50%<sup>16)115)183)192)</sup>、骨髓 5~20%<sup>80)146)192)</sup>であり、著者の検索では肝30~53%、脾11~20%、骨髓 2~13%であった。

症例4は病歴上の注入量の記載と測定値が一致しな

いので除外する。なお、肝、脾「ト」沈着量の比率は文献例では6.7:1~1:1<sup>146)166)192)219)231)259)</sup>であつたが、著者の検索例では2.08:1~2.7:1であつた(Table 2)。

このように症例によつて「ト」の臓器別分布に大きな差の生ずる原因として次の事柄が考えられる。1) 「ト」注入の際にしばしば血管外漏出が起こり、その漏出量が注入量の10~40%に及ぶことがある。2) 肝脾よりリンパ節への「ト」移行量が大きく、肝、脾「ト」沈着量はそれによつて左右される。3) 臓器内の「ト」沈着量測定法には種々の方法があり、その精度が異なる<sup>(註4)</sup>。4) 臓器別沈着量及び排泄量に個体差のあること等である。

次に「ト」主要沈着臓器以外の臓器及び組織について見ると、注入後数カ月間は「ト」注入量の5~6%が沈着する<sup>41)172)</sup>。しかし、10年以上を経た症例(慢性障害例)では「ト」沈着量は微量となる<sup>13)124)</sup>。Hursh et al<sup>80)</sup>は、慢性期における心、肺、腎、腎上体のトリウム沈着量を組織(wet tissue) 1g当り0.01~0.16mgと報告している。著者の検索例では0.02~0.59mgであつた(Table 4)。

故に、「ト」慢性障害例における主要沈着臓器以外の臓器及び組織の「ト」沈着量は組織(wet tissue) 1g当り0.01~0.6mg程度と考えられる。

## (B) 「トロトラス」の各臓器における遂時的分布状態及び組織変化

「ト」慢性障害が如何にして形成されるかを追求するために、「ト」注入直後からの各臓器における「ト」の遂時的沈着状態及びそれに伴う組織変化を文献例によつて考察し、著者の検索した慢性障害例と比較検討した。

### (1) 肝：

「ト」血管内注入後の肝における「ト」沈着状態及び組織変化は時間と共に変貌する。注入後10年間の遂時の変化を文献より抄約し Table 7

(注4)：臓器内の「ト」沈着量測定法には(a)、GM管測定法、(b)オートラジオグラフィ法、(c) Scintillation Counter法、(d)化学分析法等がある。

Table 7: A Summary of Histological Changes in the Liver during 10 years after Thorotrast Administration

	肝 の 所 見
注入より1 カ月後まで	「ト」は主に顆粒または小集塊として、網内系細胞に貪喰された形で肝内にびまん性に分布する。なお、しばしば小円型細胞浸潤、多発性小壊死巣及び肝細胞空胞変性が見られる。 レ線所見：肝脾造影（注入量50ml以上）では肝のびまん性陰影が得られるが、血管造影（注入量40ml以下）では肝陰影は得られない <sup>31)</sup> 。
注 入 後 2～3カ月	注入後1カ月以内の所見とはほぼ同様であるが、しばしば小葉内に周囲にリンパ球浸潤を伴う「ト」貪喰細胞集団及び小壊死巣が見られる。肝細胞の空胞変性及び脂肪変性も増加する。毛細血管洞の拡大も認められる。ときに巨細胞の出現が見られる <sup>178)252)263)</sup> 。
注 入 後 3～8カ月	「ト」顆粒及び集塊の中心静脈周囲への移動傾向はこの頃より認められるが、グリソン氏鞘周囲への集合傾向はまだ認められない。 <sup>263)</sup> 「ト」を貪喰した網内系細胞の肥大、変性、壊死及び一部の肝細胞への「ト」沈着及び細胞外性「ト」集塊の存在が著明となる。 <sup>180)255)</sup> レ線所見：肝脾造影では8カ月後でも肝は濃いびまん性陰影として認められる <sup>81)263)</sup> 。
注 入 後 1～2年	「ト」の中心静脈及びグリソン氏鞘周囲への集合傾向は顕著となるが、まだ大部分の「ト」は肝小葉内にびまん性に存在する。 「ト」を貪喰した網内系細胞の数は減少するが貪喰量は増加する。「ト」集塊周囲における結合織出現が見られる。なお、肝内リンパ間隙及びリンパ管中に明らかに「ト」沈着が認められる。 <sup>89)150)232)243)</sup> レ線所見：この時期から網目状陰影が見られるようになる（注入量40ml 以下の場合にも認められることがある）。また肝門部リンパ節の陰影も見られることがある。 <sup>89)161)</sup>
注 入 後 4～5年	「ト」の大部分は、小葉中心血管及びグリソン氏鞘周囲に集まって集塊化し、それを取り囲む結合織増殖も旺盛となる。更に「ト」顆粒または小集塊を含む小壊死巣及び結合織結節が肝全体に亘って多発的に見られる。肝細胞の変性、壊死も存在し、しばしば巨細胞の出現も見られる。以上の変化は、肝脾造影で著しく、ときに「肝硬変様変化」として報告されている。また、肝門部等の上腹部リンパ節で結合織で囲まれた高度の「ト」沈着が認められる。 <sup>83)155)232)</sup> レ線所見：肝の網目状陰影のほか、著明な上腹部リンパ節陰影も認められる。 <sup>263)</sup>
注 入 後 6～10年	「ト」のグリソン氏鞘周囲への移動と、それを取り囲む結合織増殖は一層著明となるが、そのほかはほぼ注入後4～5年の変化と同様である。 <sup>222)263)</sup>

に示す。

「ト」は注入後8カ月頃までは顆粒または小集塊として主に網内系細胞に貪喰され、肝内にびまん性に分布する。その後、「ト」は網内系細胞、肝細胞等の変性、壊死、再生、結合織増殖等の組織変化を伴いながら長年月に亘って徐々に肝内を移動し、グリソン氏鞘周囲、小葉内中心静脈周囲等に集合し「ト」沈着巣を形成する。これら「ト」沈着部には著明な結合織の増生が認められ、肝は次第に線維化を呈する。

「ト」注入後10年以降の肝では「ト」のある程度の肝内及び肝外移動が認められるが、ほぼ定常状態にあると考えられる<sup>120)153)178)</sup>。故にこれら10年以降の症例を肝慢性障害例として一括する。

肝慢性障害を著者は検索例において高度、中等度、軽度線維化の三型に分類したが、この分類法を文献例に適用すると、(a)高度線維化型に

は、川路他<sup>94)</sup>、相沢他(第1例)<sup>4)</sup>、植松他<sup>241)242)</sup>、島内他<sup>206)</sup>、Gardner et al (第2例)<sup>57)</sup>、Wertheimann (第1例)<sup>255)</sup>、Thierbach et al<sup>231)</sup>等の症例が入り、(b)中等度線維化型には、山形他<sup>261)</sup>、内海他<sup>248)</sup>、相沢他(第2例)<sup>4)</sup>、Verner et al<sup>245)</sup>、Hieronymietal<sup>76)</sup>、Stemmermann (第2例)<sup>214)</sup>等の症例が入り、(c)軽度線維化型には、木谷他<sup>99)</sup>、小笠原他<sup>161)</sup>、Baserga et al<sup>18)</sup>、Gardner et al (第1例)<sup>57)</sup>、Grampa et al<sup>63)</sup>、Morgan et al<sup>146)</sup>等の症例が入る。

「ト」沈着量と組織変化の程度は著者の検索例では対応関係が認められたが、文献例の記載ではこの関係は明らかでない。

慢性期における肝組織変化として、MacMahon et al<sup>124)</sup>、Birkner<sup>17)</sup>、Matthes<sup>130)181)</sup>等<sup>34)117)186)188)</sup>は網内系細胞及び肝細胞の変性、壊死、増殖等の細胞破壊及び修復を認めている。Büngeler et al<sup>81)</sup>

及び小島他<sup>105)</sup>は肝全体に及ぶ網内系の増殖を認めており、これを Büngeler は Reticulotheliose, 小島は反応性細網内皮症と名付けている。

また山形他<sup>261)</sup> MacMahon et al<sup>124)</sup>等は血管壁の肥厚、破壊、閉塞等の血管変化を記載している。更に Silva Horta et al<sup>212)</sup>は「ト」によるリンパ道破壊と新生を Microradiography により証明している。このような肝変化がいずれも結合織の増殖をもたらすことは多くの研究者によつて指摘されている。著者も同様な所見を得ている。

「ト」による肝変化は多様であるため、習慣的に用いられて来た肝硬変と言う名称以外に、Büchner<sup>29)</sup>は Radiodystrophie, Albertini<sup>9)</sup>は Dystopia Lenta, Birkner<sup>17)</sup>は Un-comman Liver Fibrosis, Jacobson et al<sup>83)</sup>は Lebersklerose, Matthes<sup>150)</sup><sup>131)</sup>は Narbenleber, 小島他<sup>105)</sup>は反応性細網内皮症と名付けた。

従つて「ト」肝慢性障害は「ト」沈着に基づく肝実質細胞の破壊及び修復、反応性細網内皮症、

血行性及びリンパ行性循環障害並びにそれらに伴う結合織増殖によつて形成されると云える。

なお、これら慢性障害における結合織増殖は極めて著明であり、高度の場合には肝線維化（肝線維症）のみで死亡する。Table 8に肝線維症による死亡例を示す。

## (2) 脾：

「ト」注入後10年間の脾の遂時的变化を文献から抄約して Table 9に示す。

「ト」は注入後5カ月～1年までは網内系細胞に貪喰されて主に赤脾髄にびまん性に沈着する。その後、「ト」は網内系細胞の破壊、他の網内系細胞による再貪喰の過程を繰り返すことによつて白脾髄、脾梁周囲、被膜下等へ移動する。その際脾実質細胞の破壊、再生並びに細網線維及び膠原線維の増殖を伴う。

注入後5～8年では肉眼的にも針頭大までの結合織増殖巣が認められるようになり、慢性障害

Table 8 : Death Cases due only to Liver Fibrosis

	Sex	Age	Latent Period (yr.)	Amount of Thorotrast (ml)	Method	Investigator
1)	M	56	18	36.4	Hepatolienography	Shimauchi et al <sup>206)</sup> 1949
2)	F	41	18	/	Hepatolienography	Kawaji et al <sup>94)</sup> 1953
3)	M	57	17	/	Angiography	Brunner <sup>27)</sup> 1955
4)	F	58	24	/	Hepatolienography	Tanabe et al <sup>227)</sup> 1960
5)	M	61	/	/	Hepatolienography	Tierbach et al <sup>231)</sup> 1960
6)	M	49	34	/	Angiography, lower limb	Tierbach et al <sup>231)</sup> 1960
7)	M	37	14	/	Cerebral arteriography	Nicol <sup>156)</sup> 1960
8)	M	54	26	/	Angiography	Tamura et al <sup>226)</sup> 1962
9)	M	46	22	/	Hepatolienography	Mandai et al <sup>125)</sup> 1961 Watanabe et al <sup>253)</sup> 1964
10)*	M	60	13	/	Angiography, upper limb	Wagner <sup>249)</sup> 1962
11)	M	/	19	/	Angiography, lower limb	Mackenzie et al <sup>123)</sup> 1962
12)	F	29	25	/	Cerebral arteriography	Saitoh et al <sup>195)</sup> 1963
13)	M	42	18	/	Cerebral arteriography	Author's case (Case 7)
14)	M	55	20	/	Angiography, lower limb	Kasai et al <sup>93)</sup> 1962 Author's case (Case 5)
15)	M	46	21	10.0	Angiography, lower limb	Yakazu et al <sup>260)</sup> 1963 Author's case (Case 4)
16)	F	54	/	/	/	Author's case (Case 10)

\* Carcinoma

Table 9 : A Summary of Histological Changes in the Spleen during 10 years after Thorotrast Administration

	脾の所見
注入から 1ヵ月後まで	「ト」は脾髄細胞等に顆粒の型で貪食されて、主に赤脾髄内にびまん性に沈着する。白脾髄には殆んど認められない。 一部の細網細胞及び組織球は「ト」顆粒を多量に貪食して肥大し、あたかも「ト」顆粒の塊のように見える。 <sup>172)263)</sup> レ線所見：肝脾造影ではびまん性の濃厚陰影として認められるが、40ml以下の血管造影の場合には脾陰影は見られない。 <sup>81)263)</sup>
注入後 2～5ヵ月	この時期には、「ト」は多く細網細胞、組織球等に貪食されているが、一部は細胞外に「ト」集塊を形成する。しかし、「ト」の分布は赤脾髄ではまだ全体としてびまん性である。なお、「ト」顆粒の白脾髄への沈着量は増加する。 <sup>263)</sup> レ線所見：注入後1ヵ月までとはほぼ同様である。 <sup>81)263)</sup>
注入後 1～2年	巨大化した「ト」集塊が増加し、塊状または線状に脾髄内に認められる。その中のあるものは、脾梁及び血管周囲への集合傾向を示す。白脾髄、中心動脈及び脾梁周囲の沈着量は更に増加する。 <sup>263)</sup> レ線所見：この時期から点状陰影が現われることがある。また脾に近いリンパ節の陰影を認めることがある。 <sup>89)179)</sup>
注入後 5～8年	肉眼的には、割面で針頭大、黄白色の小結節が見られるが、これらは組織学的には軽度ないし中等度の結合織で囲まれた「ト」大集塊であり、大部分は赤脾髄内の血管及び脾梁周囲に、一部は白脾髄内に存在する。なお、脾梁内、脾髄細胞及び細胞間隙にも「ト」が種々の程度に存在する。 <sup>83)121)122)168)</sup> レ線所見：脾の点状陰影は著明となる。 <sup>122)232)</sup>

例で見られる脾変化の基本的なパターンが完成する。

脾の10年以後の変化は肝と同様に定常状態にあると考えられる(脾慢性障害)。この時期における脾の変化の文献的報告を著者の分類法に従って分ける。

(a) 高度線維化型：高杉<sup>224)</sup>、新福他<sup>208)</sup>、川路他<sup>94)</sup>等の症例がこれに属する。

これらの症例は「ト」多量注入(肝脾造影等)によるものが多いが、中には注入量はそれ程多くないものもある。肉眼的にはいずれも「白亜脾」の所見を呈し、強く萎縮し、重量も著しく減少し8g以下のものもある。

組織学的には脾実質は「ト」集塊と結合織によつてほぼ完全に置き換えられ、脾の機能は殆んど消失している。

(b) 中等度線維化型：Stemmermann (第2例)<sup>214)</sup>、Morgan et al<sup>146)</sup>等の症例がこれに属する。

(c) 軽度線維化型：相沢他(第1例)<sup>4)</sup>、Suehrow et al<sup>219)</sup>、Hieronymi (第1例)<sup>77)</sup>等の症例がこれに属する。

注入法は血管造影が多いが、一部肝脾造影もある。肉眼的には強く萎縮したものから、肥大したものまであり、重量も20gから300gまでである。組織学的には結合織増殖を伴う「ト」沈着が結節性に多数認められる。しかしこの型に属するものは「ト」沈着量が高度線維化型より遙かに少なく、赤脾髄及び白脾髄が極めて良く保たれている。

次に脾の慢性障害の特徴を要約する。

脾の重量を検索例及び文献例のうち重量の判明している42例についてみると、60g以下が全体の $\frac{3}{4}$ を占めており、著明な減少が認められる(Diagram 3)。

肉眼的には、「白亜脾」から脾髄内に多数の粟粒大の結節が見られるものまで様々であり、被膜及び脾梁は程度の差はあるが共通に肥厚している。

組織学的には、脾髄、特に赤脾髄の細胞の変性、壊死、減少等の細胞破壊が著明に見られる。一方、形質細胞の増殖、二次小節の腫大等の細胞修復も認められる。このことは多くの研究者によ

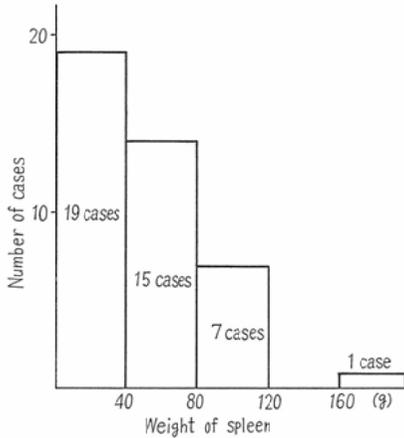


Diagram 3: Weight of Spleen in Chronic Thorotrast Injuries.

Note: The organ weight of the spleen in this diagram refers to 42 cases taken from this investigation and literature. Cases where the weight of the spleen has been affected by other diseases has been excluded.

つて指摘されており<sup>13)34)117)214)261)</sup>、著者の研究成績もこれと一致する。

更に、細網細胞による「ト」貪食及びこれら貪食細胞の変性、壊死及び細網線維の増殖等の網内系の反応は MacMahon et al<sup>124)</sup> 等によつて指摘されており、小島他<sup>105)</sup>は反応性細網内皮症であるとしている。著者は更にこれら反応性細網内皮症の程度が「ト」沈着量にはほぼ対応していることを明らかにした。

脾内の血管壁の肥厚、破壊、閉塞等については多くの報告があり<sup>124)261)</sup>、Tesluk et al<sup>230)</sup>は出血性梗塞の存在を認めている。著者も同様な所見を得た。被膜下及び脾梁のリンパ管のリンパ間隙等に「ト」充填が見られることは研究成績の項で述べた。

これら組織変化は結合織の増殖をもたらし、被膜及び脾梁の肥厚並びに脾髄における多発性の結合織増殖巣を生ずる。

故に、脾においても実質細胞の破壊及びその修復、反応性細網内皮症、血行性循環障害、リンパ行性循環障害及びそれに伴う結合織増殖は、「ト」慢性脾障害の基本的パターンであると云える。著

者の分類における高度線維化型はこれら組織変化の最終段階と考えられる。

### (3) 骨髄及び骨実質：

注入時には「ト」は主として網内系細胞に貪食されてびまん性に分布する。しかしそれに伴う明らかな組織変化は認められない<sup>29)78)90)</sup>。慢性期における骨髄の「ト」沈着状態について、Looney et al<sup>118)120)</sup>は注入後14年の症例で「ト」貪食網内系細胞及び遊離小集塊の骨内壁、骨梁及び血管周囲への集合を認めており、著者の検索例でも同様の所見を得た。

従つて、骨髄内においても長年月の間には「ト」はある程度の臓器内移動を行なうと考えられる。

慢性期の組織変化として MacMahon et al<sup>124)</sup> Hieronymi<sup>77)</sup>等は骨髄細胞、骨髄芽細胞、赤芽細胞及び多核白血球の減少を報告している。一方小笠原他<sup>161)</sup>、Federlin et al<sup>44)</sup>、Wethemann<sup>255)</sup>等は局所的な造血機能亢進を、Stemmermann<sup>214)</sup>は細網線維の「ト」顆粒及び集塊を取り囲む増殖を、木谷他<sup>99)</sup>は骨梁周囲結合織増殖を認めている。著者も同様な所見を得た。

骨髄線維症に関しては Johansen<sup>86)</sup>の報告があるが、本検索例中の症例7で限局的な骨髄線維症を見ている。これは「ト」の骨髄沈着が線維組織の異常増殖をもたらした結果と考えられる。

骨実質における「ト」沈着は<sup>228)Ra</sup>以下の娘核種が次第に骨に集まつて来るために漸次増加するとされている<sup>120)163)</sup>。慢性骨変化としては「ト」沈着のほかに、小笠原他<sup>161)</sup>、Looney et al<sup>118)119)120)</sup>は骨内壁の限局的肥厚を認めている。著者の検索例では骨実質への「ト」沈着を証明することは出来たが、骨の肥厚は認められなかつた。

### (4) その他の臓器

#### (a) 心：

Hursh et al<sup>80)</sup>によれば、心の「ト」慢性期沈着量は組織 (wet tissue) 1 g 当りトリウム 0.014~0.023mgである。

慢性期の組織変化として MacMahon et al<sup>124)</sup>は部分的な心筋の肥大及び横紋の消失、小血管周囲及び結合織での軽度のリンパ球及び形質細胞

浸潤、血管壁の硝子化及び筋組織の消失を指摘しているが、他の研究者<sup>57)122)</sup>は特別な組織変化はないとしている。著者の検索例では組織 (wet tissue) 1 g 当り 0.02 mg のトリウム沈着を認めたが、特別な組織所見は得られなかつた。故に、多くの場合「ト」は心では著明な組織変化を起こさないと考えられる。

#### (b) 肺：

慢性期の肺トリウム沈着量を Hursh et al<sup>80)</sup> は組織 (wet tissue) 1 g 当り 0.045～0.062 mg、平均組織線量 0.07 rad/week と報告している。これは著者の検索例におけるもの (0.02～0.33 mg、0.005～0.074 rad/week) に近い値である。慢性期の「ト」沈着部位は肺胞細胞、大貪食細胞、肺リンパ節等であり、「ト」集塊の大きさは 20～30 μ 以下である。しかし、「ト」貪食細胞の多くは同時に炭粉を貪食しているので、オートラジオグラフィによらないと、「ト」の検出は困難である。このことは従来肺における「ト」の沈着部位が証明され難かつたことを説明する。

「ト」沈着に基づく組織変化として Hackenthal<sup>63)</sup> は限局的な結合織増殖を、MacMahon et al<sup>124)</sup> は小気管支及び小血管壁の平滑筋の消失及び硝子化を報告している。著者も同様の所見を得ている。これら組織変化の成因には Nielson et al<sup>154)</sup> が指摘するように「ト」粒子自体によるものと、娘核種である <sup>220</sup>Rn の呼吸による排泄の際に起こるものとが考えられる。

#### (c) 腎：

「ト」による腎障害は、i) 血管造影等による全身障害の一部として起こるもの、ii) 逆行性腎盂造影によつて起こるものとに区別する必要がある。本項では前者について述べ、後者については悪性腫瘍の項で述べる。

全身障害の一部としての腎変化は、Büchner<sup>26)</sup> が「ト」血管内注入直後に糸球体及び尿管管内に顆粒状の「ト」を認めている。更に Hursh et al<sup>80)</sup> は注入後 18 年の症例で組織 (wet tissue) 1 g 当りのトリウム沈着量を 0.032 mg と報告しており、Suchowetal<sup>219)</sup> は 15 年後の症例で 0.018 mg の値

を得ている。著者の検索例でもこれに近い 0.02～0.11 mg の値を得た。故に腎組織線量は 0.005～0.025 rad/week 程度と考えられる。

従来、慢性期における腎の「ト」沈着状態については詳しい記載がなかつたが、著者はその大部分が間質結合織に、一部が糸球体細胞及び尿管上皮に粒子、顆粒または数 μ 以下の小集塊として沈着していることを認めた。

組織変化として MacMahon et al<sup>124)</sup>、相沢他<sup>4)</sup>等は糸球体の硝子化、focal collapse 及び血管の拡張、血管壁の平滑筋の変性及び弾性線維の破壊を報告している。著者も検索例で軽度ながら同様の所見を得た。

#### (d) 脾：

脾の慢性期のトリウム沈着量を Hursh et al<sup>80)</sup> は組織 (wet tissue) 1 g 当り 0.04 mg と報告しており、著者の検索例でも 0.13～0.19 mg の沈着を証明した。故に脾の組織線量は 0.029～0.043 rad/week 程度と考えられる。

慢性期の「ト」沈着状態については小笠原他<sup>161)</sup>の集塊状沈着の報告がある。著者は検索例で「ト」が粒子状に腺細胞内に存在することを証明した。また、小リンパ管内に「ト」が線状に沈着しており、所属リンパ節及びその周囲の小葉間結合織内に「ト」沈着が多い。このことは脾の「ト」の大部分がリンパ行性に肝、脾より移動したことを示す。

#### (e) 内分泌及び生殖器：

i) 脳下垂体；脳下垂体には網内系に属する細胞が多いので、当然「ト」沈着の存在が考えられるが、この点に関する報告は少なく、宮川<sup>139)</sup>が「ト」沈着の存在を報告しているに過ぎない。

著者は検索例で網内系細胞中に「ト」顆粒を見出し、脳下垂体における「ト」沈着を証明し得た。

ii) 甲状腺；著者は慢性期における甲状腺のトリウム沈着量として、組織 (wet tissue) 1 g 当り 0.29～0.59 mg の値を得た。この値より算定すると組織線量は 0.065～0.133 rad/week となる。組織変化として 川路他<sup>94)</sup>は濾胞上皮細胞の萎縮を、

Dahlgren<sup>38)</sup> は濾胞の腫大を記載している。一般に放射線による甲状腺の慢性変化として濾胞の萎縮または腫大、濾胞上皮細胞の破壊及び間質結合織の増殖が挙げられている<sup>237)250)</sup>。

著者も検索例で一般の放射線障害において見られると同様の所見を得た。しかし、この程度の変化は「ト」以外の原因によつても容易に起こり得るものであり、直ちに「ト」による変化と決めることは出来ない。

iii) 腎上体；「ト」注入後数カ月間は「ト」顆粒が腎上体でも多数認められることは Popper et al<sup>172)</sup> 等によつて指摘されている。慢性例におけるトリウム沈着量として Hursh et al<sup>30)</sup> は組織 (wet tissue) 1 g 当り 0.01~0.11 mg の値を報告しており、著者は 0.04~0.11 mg の値を得た。故に組織線量は 0.009~0.025 rad/week 程度と考えられる。「ト」沈着に伴う慢性期の組織変化として MacMahon et al<sup>124)</sup>、Baserga et al<sup>13)</sup> 等は「ト」顆粒を貪食した大貪食細胞と、これら「ト」貪食細胞の変性、壊死及び「ト」集塊形成、並びに「ト」集塊を取り囲む結合織増殖を認めている。

著者の検索例でも「ト」顆粒の皮質及び髓質の網内系細胞による貪食、「ト」集塊の間質への沈着、実質細胞の変性、壊死、細網線維及び膠原線維の増殖及び血管変化を認めた。故に腎上体では実質細胞の破壊及び修復の他に、軽度であるが反応性細網内皮症が存在する。

iv) 睾丸；慢性期のトリウムの沈着量は、著者の検索例では組織 (wet tissue) 1 g 当り 0.04~0.20 mg であり、組織線量は 0.009~0.045 rad/week であつた。慢性期における組織変化として Baserga et al<sup>13)</sup> は睾丸間質内にトリウムの存在を証明しているが、組織変化は認められないとしている。しかし Suchow et al<sup>219)</sup> は精管の $\frac{1}{4}$ に硝子化を認め、かつ、その周囲の間質内に「ト」顆粒を貪食した大貪食細胞を証明している。

著者の検索例では精細胞内に微量の粒子状の

「ト」沈着が、間質結合織内に10数 $\mu$ までの小集塊状及び間質細胞貪食の型での「ト」沈着が認められた。組織変化としては特記すべきものはない。

この場合、微量ではあるが精細胞中に「ト」沈着が存在することは、熊取<sup>111)</sup>が注入後20年以上の「ト」注入者9例の末梢血の白血球で慢性放射能障害と考えられる異常染色体を見出していることと共に、「ト」が染色体に影響を及ぼす可能と考えられ今後の検討を要する。

v) 卵巣及び子宮；卵巣及び子宮における「ト」沈着の人体例に関する文献的記載は見出せないが、検索例では子宮筋束間結合織で「ト」沈着を認めた。

(C) 「トロトラスト」の体内移動とそれに伴う組織変化

著者は肝、脾、リンパ節等の臓器で新旧病巣の共存を指摘すると共に、注入された「ト」が一旦各臓器に沈着した後にも臓器内及び体内を再移動することを明らかにした。これら「ト」の移動経路としてはリンパ行性、血行性及び管腔性の3種が考えられる。本項ではその各々について考察する。

#### (1) リンパ行性移動とリンパ系組織変化

体内に注入された「ト」の一部が極めて早い時期にリンパ系組織 (主としてリンパ節) に沈着することは Yater et al<sup>263)264)</sup>、Thomas et al<sup>232)233)</sup>、Fleming et al<sup>48)</sup> 等によつて指摘されている。即ち、「ト」は全身のリンパ節の主に網内系細胞に沈着する。しかし量的には僅かであり、各リンパ節間の沈着量の差は少なく、組織変化も弱い。

注入後1~2年を経ると肝門部、脾、左胃等のリンパ節群で大部分が「ト」集塊とそれを網目状に取り囲む結合織で置き換えられたリンパ節が見られるようになる。慢性期には腸間膜<sup>161)162)</sup>、頸部<sup>185)</sup>、胸骨<sup>185)</sup>リンパ節群等で同様な組織変化を起したものが認められる。従つて慢性例ではリンパ節の存在部位による「ト」沈着量の差が生ずる。

よつて、著者は「ト」慢性障害例におけるリンパ節の「ト」沈着状態とそれに伴う組織変化を調べるために、ほぼ全身のリンパ節を系統的に検索した。その結果これらリンパ節は「ト」沈着量の程度に基づいて多量、中等量、少量沈着群に分けることができ、肝、脾に近いものほど多量沈着リンパ節群に属するものが多く、遠ざかるに従つて中等量、少量沈着リンパ節群に属するものが多くなつて見出した。

更に「ト」主要沈着臓器からリンパ節への「ト」移動によつて生じたと考えられる所見として肝、脾近傍リンパ節で輸入管、輸出管、リンパ洞等の「ト」による閉塞、リンパ節実質細胞の完全な破壊、及びリンパ道の新生等が見出される。また症例5ではリンパ洞内での「ト」貪食細胞の移動像を認めた。これらのことから、「ト」は肝、脾からリンパ行性に次第に遠隔リンパ節に再移動すると考えられる。この過程は管腔内注入の場合及び「ト」肉芽腫形成の場合にも、周囲リンパ節で認められた。

リンパ節の慢性期の組織変化として、著者は「ト」貪食細胞の出現及び破壊、リンパ球等の実質細胞の減少、二次小節の肥大、萎縮、消失、形質細胞の相対的增加、網内系細胞の増殖、血管及びリンパ道の破壊、「ト」集塊の出現及びそれを取り囲む結合織増生を指摘したが、Mac Mahon et al<sup>124)</sup>、Stemmerman<sup>214)</sup>、Morgan et al<sup>146)</sup>も同様の変化を認めている。

故に「ト」慢性障害におけるリンパ節の基本的変化は実質細胞の破壊及び修復、反応性細網内皮症、血行性及びリンパ行性循環障害及びそれらに伴う結合織増殖である。

## (2) 血行性移動と血管系組織変化

血管内に注入された「ト」の一部が長年月に亘つて流血中に存在し続けることは、Rundo<sup>192)</sup>が注入後6年の症例で<sup>228</sup>Ra及び<sup>212</sup>Pbの型で証明しており、また宮川<sup>139)</sup>、Wohlwill<sup>258)</sup>も血液中の「ト」の存在を認めている。著者も注入後20年を経た症例(症例2, 3)で組織学的に「ト」貪食

細胞を毛細血管中に見出した。これは慢性期でも「ト」が血行性移動を続けていることを示す。

血管の変化についてはWachsmuth<sup>247)</sup>、Mac Mahon et al<sup>124)</sup>、Rotter<sup>188)</sup>、山形他<sup>261)</sup>等が主として肝、脾及び注入漏出部の血管について詳細に報告している。即ち「ト」は血管周囲及び壁内へ沈着し、血管壁の弾性組織の破壊、類線維素変性、硝子化、肥厚、血管腔の狭窄及び閉塞をもたらすとしている。著者もこれらの報告と一致した所見を得た。

よつて血管系の組織変化は肝、脾、リンパ節及び注入漏出部で特に著しく、当該臓器に種々の障害をもたらす。

なお、このような血管変化は胃壁血管の「ト」栓塞による胃潰瘍形成(Mac Mahon<sup>124)</sup>)、脳血管「ト」栓塞による脳萎縮(Hackenthal<sup>68)</sup>、Hauge<sup>73)</sup>)、腎梗塞(Haage<sup>72)</sup>)等<sup>185)</sup>を起こすと報告されている。故に、「ト」による血管障害は「ト」微量沈着臓器でも稀には著しい障害をもたらす。

## (3) 管腔性移動及び管腔組織変化

乳腺、気管支、腎盂造影等の管腔内「ト」注入の場合、その一部が管腔内を移動し、移動部位において管腔閉塞、炎症、肉芽腫、悪性腫瘍等を生ずることは数多く報告されている<sup>109)145)246)</sup>。著者の検索例でも、「ト」乳腺内注入において「ト」の管腔内移動並びに管腔の拡張、上皮細胞の増殖、変化、壊死及び線維組織による置換を認めた。即ち「ト」は管腔内注入の場合でも長年月の間には管腔内を移動して管腔壁及び周囲組織に組織変化をもたらす。

## (D) 肝、脾、リンパ節レ線像と「ト」臓器内及び体内移動

著者の検索例(症例3)において注入後24時間と24年後では明らかに肝、脾、リンパ節のレ線陰影の変化が存在する(Fig. 60)。このことは文献的にも指摘されており「ト」障害の重要な特徴の一つとされている。よつてレ線上の肝、脾、リンパ節陰影の変化と組織所見を対応させる。

「ト」血管内注入後レ線上に現われる肝、脾陰

影は、50ml 以上の場合は注入後24時間でびまん性となり、8カ月後でも同様である<sup>81)</sup>。この時期の組織学的所見としては「ト」は肝では主に小葉内の網内系細胞に、脾ではびまん性に赤脾髄に沈着する<sup>262)263)</sup>。

しかし、「ト」注入後1～2年以降では、レ線陰影は肝では網目状、脾では点状となる<sup>263)</sup>。組織学的にはこの時期には「ト」は肝ではグリソン氏鞘周囲、小葉中心静脈周囲等に集合し、集塊化すると共に一部はリンパ間隙等に沈着する。脾では脾髄内に多数の巨大集塊を形成し、脾梁及び血管周囲等に集合する。故に慢性期におけるレ線上の肝の網目状及び脾の点状陰影は「ト」の局在化及び大集塊化によるものである。

また、「ト」慢性障害例で脾レ線陰影が萎縮した脾臓大の濃厚なものとなることがあるが、これは組織学的には脾高度線維化型(白亜脾)の場合である。

ここで注目すべきことは注入時にはレ線陰影の生じない10～40ml 注入の場合でも、慢性期には明らかな肝の網目状及び脾の点状陰影が認められることである<sup>260)</sup>。これは「ト」の肝、脾内における局在化及び大集塊化が少量注入の場合でも極めて著明に生ずることを示す。

次に、「ト」慢性障害例で認められる上腹部の多数の濃厚なリンパ節陰影“所謂石灰化陰影”についてみると、「ト」血管内注入から8カ月後までは認められず<sup>81)</sup>、1～2年後から認められ、以後次第にその数及び程度が増強する<sup>232)262)</sup>。このこととリンパ節の組織所見とを対比させると、組織学的には「ト」は注入後数カ月の間は全身のリンパ節にはほぼ均等に沈着しており、その沈着量も比較的少ない。しかし慢性期には「ト」沈着量は肝、脾近傍リンパ節で著しく増加する。

このことは慢性期のリンパ節陰影が「ト」の肝、脾からのリンパ行性の再移動によつて生じたものであること及びその本態が「ト」集塊集団であり、石灰沈着によるものはごく一部に過ぎないことを示す。

#### (E) 悪性腫瘍

「ト」による悪性腫瘍は注入法と発生部位とに密接な関係があるので (Table 1), (1) 血管内注入によるもの, (2) 血管外漏出によるもの, (3) 管腔内注入によるものに分けて検討する。

##### (1) 血管内注入による悪性腫瘍

「ト」血管内注入によつて発生した悪性腫瘍は、検索例及び著者の集め得た文献例を集計すると72例におよび、肝、脾、骨、膵、後腹膜、肺、腎等に存在する (Table 10～17)。潜伏期間は3.5年から29年に亘り、大半は11～26年である。腫瘍の大部分は肝悪性腫瘍であり、血管内注入によつて生ずる悪性腫瘍の81%を占める。これら「ト」血管内注入による肝悪性腫瘍59例のうち、肝細網内皮腫は19例 (32.2%) であり、通常の肝悪性腫瘍の種類別発生率に比して異常な高率である。通常肝細網内皮腫は、肝悪性腫瘍の1%程度である。  
5) 42) 167) 228) 229) 260)

著者は検索例の肝で「ト」が網内系細胞に選択的に作用し、毛細血管洞内皮細胞の異常増殖等の細網内皮腫の前段階と考えられる所見を認めたが、同様な所見を田村他<sup>226)</sup>、Möbius<sup>143)</sup>等も報告している。これらの組織変化は肝細網内皮腫の発生と密接な関係があると考えられる。このように「ト」は選択的に網内系に作用して網内系悪性腫瘍を異常な高率で発生せしめる。事実文献例でも「ト」血管内注入によつて発生した悪性腫瘍中、網内系に属するものとして、肝細網内皮腫の他に、脾の Giant Folliculoma (Gardner et al<sup>57)</sup>)、Kaposi 肉腫 (Perkins et al<sup>169)</sup>) 及びリンパ節の Hodgkin 肉腫 (Verner et al<sup>245)</sup>) の3例を指摘出来る。

次に、「ト」血管内注入による肝悪性腫瘍のうち比較的高い発生率を示すものとして肝胆管癌25例 (42.4%) がある。通常の肝悪性腫瘍中の肝胆管癌発生率は7.1～34%である<sup>42)260)</sup>。

肝胆管癌の発生機序について、宮川<sup>189)</sup>及び Matthes<sup>130)131)</sup> は肝線維化部において前癌状態の出現が見られることから瘢痕癌であるとしている。著者も検索例で「ト」沈着に伴う瘢痕織の改

Table 10 : Survey of Malignant Tumors due to Thorotrast Administration

Organ	Classification of Tumor	Intravascular Injection		Extravasation		Intraductal Injection		Unknown		Total
		In Japan	Out of Japan	In Japan	Out of Japan	In Japan	Out of Japan	In Japan	Out of Japan	
Liver	Hemangi-endothelioma	1	9							10
	Cholangio-carcinoma	11	14				1*	3		29
	Hepatic cell carcinoma	1	18					1		20
	Unclassified		5					2	1	8
	Total	13	46				1	6	1	67
Spleen	Kaposi sarcoma	0	1							2
	Giant follicular lymphoma	0	1			0	0			
Bone	Osteogenic sarcoma	1	0			0	0			1
Lymph tissue	Hodgkin's sarcoma	0	1			0	0			1
Lung	Bronchial carcinoma	0	4			0	2			6
Kidney	Carcinoma		1				12			15
	Mixed tumor							0	1	
	Sarcoma						1			
Pancreas	Carcinoma	1				0	0			1
Intestine	Carcinoma	0	1							1
Retro-Peritoneum	Carcinoma		1			0	1			4
	Sarcoma						1	1		
Pancreas & Kidney	Carcinoma		1							1
Prostata	Carcinoma						1			1
Ovary	Carcinoma						1			1
Extra-vasculariation	Fibro-sarcoma				1					3
	Neurofibro-sarcoma				2					
Meninges	Meningioma						1			1
Lacrimal duct	Carcinoma						2			2
Paranasal sinus	Carcinoma						10			10
Lower maxilla	Sarcoma								1	1
Mamm-ary gland	Carcinoma					1	3			4
Urinary bladder & Vesicle	Carcinoma					1	1			2
	Sum total	72		3		39		10		124

\* Injected into liver cyst

Table 11 : Liver Cell Carcinoma due to Thorotrast Administration

	Sex	Age	Latent Period (yr.)	Amount (ml)	Method	Investigator	
1)	F	53	21	80	Hepatolienography	Matthes <sup>130)</sup>	1954
2)	F	53	20	80	Hepatolienography	Matthes <sup>131)</sup>	1956
3)	/	/	21	/	Angiography	Fruhlingetal <sup>55)</sup>	1956
4)	M	37	12	/	Angiography	Lauche <sup>114)</sup>	1957
5)	M	37	13	/	Cerebral arteriography	Federlin & Scior <sup>44)</sup>	1957
6)	M	58	11	/	Angiography, lower limb	1) Batzenschlager & Wilhelm <sup>14)</sup> 2) Gros et al <sup>66)</sup>	1957 1960
7)	M	48	19	/	Hepatolienography	1) Mizuno et al <sup>136)</sup> 2) Kitani et al <sup>139)</sup> 3) Kozuka et al <sup>106)</sup> 4) Author's case (Case 11)	1959 1959 1961
8)	F	48	24	/	Hepatolienography	Morgan et al <sup>146)</sup>	1958
9)	F	63	26	/	Hepatolienography	Möbius & Lembcke <sup>143)</sup>	1963
10)	F	44	29	/	Cerebral arteriography	Freese & Kemnitz <sup>81)</sup>	1964

築及び新生が繰り返される際に偽胆管増殖から異常腺腔構造発生に至る種々の段階の組織変化が起ることを観察した。

更に、肝以外の臓器における癒痕部から発生した悪性腫瘍として、肺扁平上皮癌 (Wethemann<sup>255)</sup>、肝、腓未分化癌 (小笠原他<sup>61)</sup>、腹膜肉腫 (Krick et al<sup>107)</sup>) 等がある。このことは「ト」血管内注入によつて肝以外にも癒痕癌が発生する可能性を示す。

以上の網内系悪性腫瘍及び癒痕部悪性腫瘍以外のものとして肝細胞癌<sup>44)181)</sup>、腓及び腎の重複癌<sup>259)</sup>、骨肉腫等の報告がある。これらの悪性腫瘍の成因としては「ト」の放射能の一次的な影響による細胞の悪性化が考えられる。

また、「ト」血管注入時における末梢血の変化として一過性の白血球の増減、軽度の血小板減少、出血時間延長<sup>58)70)86)118)</sup>等が報告されている。しかし Rigler et al<sup>180)</sup> は「ト」注入後2~3年で血液所見はほぼ正常状態に復するとしている。

慢性期における末梢血異常については多数の報告がある。特に Backer<sup>10)</sup> は注入後平均10年を経た症例 222例を調査し、24%に4000以下の白血球減少19%に相対的リンパ球減少があると報告しており、野末<sup>159)</sup> も同様な成績を得ている。

更に、「ト」による血液疾患として現在までに白血病、汎骨髄癆、再生不良性貧血等が報告されている (Table 16, 17)。著者も野末等との共同研究<sup>147)</sup>で一例の骨髄性白血病を見ている。

故に、骨髄等の造血臓器への「ト」沈着は血液所見の異常を生ぜしめると共に悪性腫瘍を含む種々の血液疾患をもたらす。

以上のことから、「ト」血管内注入によつて生ずる悪性腫瘍として (a) 網内系悪性腫瘍、(b) 癒痕部悪性腫瘍及び (c) 「ト」放射能の一次的な作用によると考えられる悪性腫瘍の3種が存在すると考えられる。

## (2) 血管外漏出による悪性腫瘍

「ト」血管内注入に際して一部が血管外に漏出して異物性炎を起こし、その治癒過程として結合組織が「ト」顆粒または集塊を取り囲むことによつて肉芽腫が形成されることは Wachsmuth<sup>247)</sup>、Haage et al<sup>72)</sup>、Fleming et al<sup>48)</sup> 等<sup>87)97)197)223)225)</sup>によつて報告されており、著者も4例を認めた。このような「ト」肉芽腫は5~20数年に亘る潜伏期間の後に、しばしばその大きさを増し周囲組織を破壊して喉頭部壊死、声帯麻痺、眼球麻痺等を起こす<sup>19)61)116)147)223)</sup>。一方、これら肉芽腫が悪性変化を起こし神経線維肉腫、紡錘形肉腫等

Table 12 : Cholangiocarcinoma of the Liver due to Thorotrast Administration

	Sex	Age	Latent Period (yr.)	Amount (ml)	Method	Investigator
(A) Intravascular Injection						
1)	F	40	11	/	Hepatolienography	1) Watanabe et al <sup>251)</sup> 1953 2) Nakano et al <sup>150)</sup> 1956 3) Okinaka et al <sup>166)</sup> 1957
2)	M	39	20	/	Hepatolienography	Heitmann <sup>74)</sup> 1954
3)	M	54	21	/	Angiography	Grossiord et al <sup>67)</sup> 1956
4)	F	52	23	70	Hepatolienography	Matthes <sup>31)</sup> 1956
5)	F	45	/	/	Angiography, lower limb	Roberts et al <sup>183)</sup> 1956
6)	M	51	20	/	Angiography, lower limb	Utsumi et al <sup>243)</sup> 1958
7)	M	50	20	/	Hepatolienography	1) Abe et al <sup>1)</sup> 1958 2) Wada et al <sup>246)</sup> 1959
8)	M	61	16	10-20	Angiography	Hieronymi <sup>76)</sup> 1958
9)	F	47	22	/	Cerebral arteriography	Gardner & Oglivie <sup>57)</sup> 1959
10)	M	35	25	/	Angiography, lower limb	Kishikawa et al <sup>96)</sup> 1959
11)	M	45	21	/	Hepatolienography	1) Mori et al <sup>147)</sup> 1966 2) Tsuya et al <sup>238)</sup> 1963 3) Investigated case (Case 2)
12)	F	59	18	/	Cerebral arteriography	Aizawa et al <sup>4)</sup> 1960
13)	M	58	20	/	Hepatolienography	Stemmermann <sup>214)</sup> 1960
14)	F	56	20	/	Hepatolienography	Stemmermann <sup>214)</sup> 1960
15)	M	46	18	/	Hepatolienography	1) Uematsu et al <sup>241)</sup> 1960 2) Uematsu et al <sup>240)</sup> 1960 3) Uematsu et al <sup>242)</sup> 1961
16)	M	61	24	75	Hepatolienography	Kohoutek & Novák <sup>103)</sup> 1960
17)	M	39	15	/	Hepatolienography	Suchow et al <sup>219)</sup> 1961
18)	M	46	19	/	Hepatolienography	Ogawa & Hayashi <sup>162)</sup> 1961
19)	M	64	21	34	Cerebral arteriography	1) Dahlgren <sup>38)</sup> 1961 2) Blomberg et al <sup>18)</sup> 1963
20)	F	55	23	/	Hepatolienography	1) Kozuka et al <sup>100)</sup> 1961 2) Authors's case (Case 12)
21)	M	62	25	18	Angiography, lower limb	1) Shibata <sup>205)</sup> 1963 2) Author's case (Case 9)
22)	M	48	16	/	Angiography, lower limb	Wagner <sup>249)</sup> 1963
23)	M	46	23	/	Cerebral arteriography	Author's case <sup>147)</sup> 1966
24)	M	45	24	10	Cerebral arteriography	Author's case <sup>147)</sup> 1966
(B) Intraductal Injection						
1)	M	37	15	200	Local injection to liver abscess	Baserga et al <sup>13)</sup> 1960
(C) Method, Unknown						
1)	F	51	/	/	/	1) Miyake et al <sup>141)</sup> 1960 2) Tsuda et al <sup>239)</sup> 1960
2)	M	54	/	/	/	Tamura & Takeuchi <sup>226)</sup> 1962
3)	M	48	27	/	/	Tamura & Takeuchi <sup>226)</sup> 1962

Table 13 : Hemangioendothelioma of the Liver due to Thorotrast Administration

	Sex	Age	Latent Period (yr.)	Amount (ml)	Method	Investigator
(A) Intravascular Injection						
1) Endothelial cell sarcoma	F	70	12	75	Hepatolienography	MacMahon et al <sup>124)</sup> 1947
2) Endothelial cell sarcoma	F	/	3.2	20	Cerebral arteriography	Silva Horta <sup>209)</sup> 1953
3) Hemangio-endothelioma	F	63	14	75	Hepatolienography	Lüdin <sup>122)</sup> 1953
4) Hemangio-endothelioma	M	49	12	/	Angiography, lower limb	Fruhling et al <sup>54)</sup> 1955
5) Hemangio-endothelioma	M	54	14	/	Cerebral arteriography	Tesluk & Nordin <sup>230)</sup> 1955
6) Angioblastic endothesarcoma	M	46	22	/	Aortography	Silva Horta <sup>211)</sup> 1956
7) Hemangio-reticuloma	M	58	24	/	Angiography	Caroli et al <sup>33)</sup> 1956
8) Hemangio-endothelioma	/	/	12	/	Angiography, lower limb	Gros et al <sup>65)</sup> 1955
9) Hemangio-endothelioma	F	48	24	75	Hepatolienography	1) Serizawa & Mizouchi <sup>204)</sup> 1957 2) Arai et al <sup>8)</sup> 1957 3) Mochizuki <sup>148)</sup> 1959 4) Tsuya et al <sup>238)</sup> 1963 5) Investigated case (Case 1)
10) Hemangio-endothelioma	M	49	15	/	Angiography	Hieronimi <sup>76)</sup> 1958
11) Endothelial cell sarcoma	M	61	24	75	Hepatolienography	Grampa et al <sup>63)</sup> 1958
12) Hemangiosarcoma	M	49	13	80	Angiography	Rosenbaum <sup>185)</sup> 1959
13) Hemangio-endothelioma	M	52	23	72	Hepatolienography	Looney <sup>123)</sup> 1960
14) Endothelio-angiosarcoma	M	49	12	/	Angiography	Gros et al <sup>66)</sup> 1960
15) Hemangio-endothelioma	M	48	20	/	Arteriography	Schreiner <sup>200)</sup> 1961
16) Hemangio-endothelioma	M	54	16	75	Hepatolienography	Nittleship & Fink <sup>152)</sup> 1961
17) Malignant endothelioma	F	49	32	/	Angiography, lower limb	Mobius & Lembcke <sup>143)</sup> 1963
18) Hemangio-endotheliomatosis	M	57	19	/	Angiography, lower limb	Mobius & Lembcke <sup>143)</sup> 1963
19) Malignant hemangio-endothelioma	M	43	24	/	Cerebral arteriography	Freese & Kemnitz <sup>51)</sup> 1964
(B) Method, Unknown						
1) Hemangio-endothelioma	M	48	/	/	/	Aizawa et al <sup>4)</sup> 1960

Table 14 : Malignant Tumors of the Liver due to Thorotrast Administration; Cases where Histological Details Unknown

Kind of Tumors	Sex	Age	Latent Period (yr.)	Amount of Thorotrast (ml)	Method	Investigator
(A) Intravascular Injection						
1) Carcinoma	F	55	23	/	Hepatolienography	Sasa et al <sup>193)</sup> 1961
2) Carcinoma	M	37	13	/	Cerebral arteriography	Wagner <sup>249)</sup> 1962
3) Malignant hepatic tumor	/	53	27	/	Cerebral arteriography	Blomberg et al <sup>183)</sup> 1963
4) Malignant hepatic tumor	/	45	19	/	Cerebral arteriography	Blomberg et al <sup>183)</sup> 1963
5) Malignant hepatic tumor	/	57	22	45	Cerebral arteriography	Blomberg et al <sup>183)</sup> 1963
6) Malignant hepatic tumor	/	53	26	45	Cerebral arteriography	Blomberg et al <sup>183)</sup> 1963
(B) Method, Unknown						
1) Carcinoma	M	67	15	/	/	Federlin & Scior <sup>44)</sup> 1957
2) Carcinoma	M	52	/	/	/	Goto et al <sup>62)</sup> 1959
3) Carcinoma	M	46	/	/	/	Kikuchi <sup>93)</sup> 1960

Table 15 : Malignant Tumors in organs other than the Liver due to Thorotrast Administration

Organ	Kind of Tumor	Sex	Age	Latent Period (yr.)	Amount of Thorotrast (ml)	Method	Investigator
Spleen	1) Giant follicular lymphoma	F	65	15	15	Cerebral arteriography	Gardner et al <sup>57)</sup> 1959
	2) Kaposi sarcoma, liver and spleen	M	37	18	/	Hepatolienography	Perkins et al <sup>169)</sup> 1960
Bone	1) Osteoplastic sarcoma	M	40	19	75	Hepatolienography	1) Tsuya et al <sup>238)</sup> 1963 2) Investigated case (Case 3)
Lymph tissue	1) Hodgkin's sarcoma	M	43	12	/	Hepatolienography	Verner et al <sup>245)</sup> 1963
Lung	1) Alveolar cell carcinoma	F	63	16	75	Hepatolienography	Abrahamson et al <sup>21)</sup> 1950
	2) Bronchial carcinoma	M	75	16	/	Angiography, lower limb	Hackenthal <sup>68)</sup> 1956
	3) Adenocarcinoma	M	43	24	/	Hepatolienography	Nielsen & Kracht <sup>154)</sup> 1958
	4) Epidermoid carcinoma	M	57	19	/	Angiography	Werthemann <sup>255)</sup> 1959
Kidney	1) Carcinoma	F	55	20	/	Cerebral arteriography	Friedrich <sup>53)</sup> 1960
Pancreas	1) Carcinoma simplex, pancreas and liver	M	53	24	/	Angiography	Ogasawara et al <sup>161)</sup> 1960
Large Intestine	1) Carcinoma	F	65	16	/	Hepatolienography	Budin & Gershon-Cohen <sup>10)</sup> 1956
Retroperitoneum	1) Spindel cell carcinoma	M	67	20	/	Angiography, lower limb	Krick & Heck <sup>147)</sup> 1962
Pancreas & Kidney	1) Adenocarcinoma, pancreas & Grawitz tumor, kidney	M	70	14	/	Angiography, lower limb	Wuketich & Mark <sup>259)</sup> 1957

Table 16 : Survey of Blood Diseases due to Intravascular Injection of Thorotrast

Classification of Diseases	Number of Reported Cases	
	Out of Japan	In Japan
Leukemia	12	1
Panmyelopathy	7	
Aplastic anemia	2	
Agranulocytosis	1	1
Myelofibrosis	1	1
Total	23	3

を生ずることは Blomberg et al<sup>18)</sup>, Novik<sup>160)</sup>, Plenge et al<sup>170)</sup> 等が報告している (Table 18).

### (3) 管腔内注入による悪性腫瘍

「ト」管腔内注入によって発生した悪性腫瘍については現在までに39例の報告がある (Table 10, 19, 20). このうち最も多いのは腎の13例であり、副鼻腔10例、乳腺4例、後腹膜、肺各2例等が主なものであり、癌及び肉腫が共に出現している。潜伏期間は大部分が10~29年で血管内注入による悪性腫瘍の場合とほぼ同様である。

逆行性腎盂造影による腎の組織変化については、Werthemann<sup>255)</sup> は注入後「ト」の大部分は急速に排泄されるが、一部は腎盂あるいは腎実質に残留し、実質内に多発性の「ト」肉芽腫を形成すると共に実質炎を起こすとしている。その他、化膿性腎炎、高度の結合織増殖、腎動脈硬化、腎萎縮及び水腎症等が報告されている<sup>23)60)69)108)256)</sup>。また Zollinger<sup>266)</sup> Krückemeyer et al<sup>109)</sup>, Verhaak<sup>244)</sup> 等は紡錘形細胞肉腫、腎盂癌、腎細胞癌等が発生することを認めている。

乳腺造影による乳腺の組織変化について、Mora<sup>145)</sup>, Romano et al<sup>184)</sup> は「ト」沈着に基づく異物性炎及び肉芽腫形成を指摘しており、Reis et al<sup>179)</sup> 及び Romano et al<sup>184)</sup> 等はこの種の肉芽腫は「ト」注入例の16~60%に見られるとしている。なお、乳癌発生<sup>9)26)30)</sup>の報告もあり、著者も症例15でこれを認めた。

副鼻腔造影、瘦孔造影による当該臓器の組織変化についても同様の傾向が認められ、前癌状態から悪性腫瘍への種々の段階の病変が見られた<sup>46)100)188)</sup>。

以上により、管腔内注入によって生じた悪性腫瘍は「ト」沈着部位に一致して発生しており、限局的な「ト」沈着が主な発生要因であると考えられる。

その種類としては肉芽腫の悪性変化による線維肉腫等は比較的少なく、むしろ注入部管腔上皮からの発癌が多い。従つて「ト」は肉芽腫の悪性変化をもたらすと共に、管腔腺細胞自体にも作用すると考えられる。

### (F) 「トロトラスト」慢性障害の成因

前章までに述べて来たことから、「ト」慢性障害における基本的な組織変化として、実質細胞の破壊及び修復、反応性細網内皮症、血行性及びリンパ行性循環障害とこれらに伴う結合織増殖を挙げることが出来る。

このような組織変化は肝、脾、リンパ節で典型的な像を呈するが、その他の臓器でもある程度認められる。

更に、「ト」による悪性腫瘍として細胞破壊及び修復過程において発生したと考えられるもの他に、網内系悪性腫瘍並びに瘢痕部悪性腫瘍が挙げられる。

このような「ト」慢性障害の病因として「ト」の有する放射能、異物性及び化学的毒性が問題となる。

先ず放射能についてみると、肝では「ト」注入より1~2年の間は、「ト」の大部分が網内系細胞に貪食されて肝内にびまん性に分布するため、飛程の短い $\alpha$ 線(飛程距離100 $\mu$ 以下)でも肝実質細胞は殆んど均等に照射される。しかし時間の経過と共に「ト」は次第に集塊化し、グリソン氏鞘、小葉中心静脈周囲、小葉内等に集まり局在化する。従つて「ト」集塊の巨大化に伴う自己吸収線量の増大を差引いても、局所的な組織線量は極めて大となる(第2編参照)。

Mackenzie et al<sup>128)</sup> は肝の平均組織線量を1.6 rad/week、局在部組織線量を25.3 rad/week と

Table 17 : Cases of Blood Diseases due to Intravascular Injection of Thorotrast

Kind of Blood Diseases	Sex	Age	Latent Period (yr.)	Amount (ml)	Method	Investigator
Leukemia						
1) Leukemia	/	/	7	/	Hepatolienography	Wohlwill <sup>258)</sup> 1942
2) Acute myeloid leukemia	M	51	6	/	Cerebral arteriography	Grebe <sup>64)</sup> 1954
3) Acute myeloid leukemia	F	47	15	/	Cerebral arteriography	Gebauer et al <sup>58)</sup> 1955
4) Acute myeloid leukemia	/	/	14	48	Cerebral arteriography	Johansen <sup>86)</sup> 1955
5) Chronic myeloid leukemia	/	/	9	29	Cerebral arteriography	Jonansen <sup>86)</sup> 1955
6) Chronic myeloid leukemia	M	40	10	72	Hepatolienography	Looney et al <sup>118)</sup> 1959, 1960
7) Chronic myeloid leukemia	F	53	23	50	Hepatolienography	Notouseck et al <sup>151)</sup> 1957
8) Myeloid leukemia	F	48	15	/	Cerebral arteriography	Federling & Scior <sup>44)</sup> 1957
9) Leukemia	M	51	7	/	Cerebral arteriography	Wagner <sup>249)</sup> 1962
10) Lymphatic leukemia	/	56	15	25	Cerebral arteriography	Blomberg et al <sup>18)</sup> 1963
11) Myeloid leukemia	/	44	17	8	Cerebral arteriography	Blomberg et al <sup>18)</sup> 1963
12) Leukemia	M	51	/	/	Angiography	Federlin & Scior <sup>44)</sup> 1957
13) Acute myeloid leukemia	M	46	23	10	Cerebral arteriography	Mori et al <sup>147)</sup> 1966
Agranulocytosis						
1)	/	/	11	25	Cerebral arteriography	Johansen <sup>86)</sup> 1955
Panmyelopathy						
1)	F	46	17	70-80	Hepatolienography	Birkner <sup>17)</sup> 1949
2)	M	35	10	/	Cerebral arteriography	Schmidt et al <sup>199)</sup> 1950
3)	M	24	12	10	Angiography	Rotter <sup>188)</sup> 1951
4)	/	/	7	/	Angiography	Möschlin et al <sup>144)</sup> 1953
5)	/	/	17	/	Angiography	Möschlin et al <sup>144)</sup> 1953
6)	/	/	21	/	Hepatolienography	Silva Horta <sup>210)</sup> 1954
7)	/	/	14	/	Hepatolienography	Silva Horta <sup>210)</sup> 1954
Myelofibrosis of Bone Marrow						
1)	/	/	7	20-40	Cerebral arteriography	Johansen <sup>86)</sup> 1955
2)	M	42	20	/	Cerebral arteriography	Investigated case (Case 6)
Aplastic Anemia						
1)	F	53	9	/	Hepatolienography	Spier et al <sup>213)</sup> 1947
2)	M	45	14	/	Hepatolienography	Duane <sup>39)</sup> 1957

Note : Besides the cases in this Table, Thomas et al (1951)<sup>232)</sup> reported a case of leukemia and Hieronymi et al (1935)<sup>77)</sup> reported a case of panmyelopathy.

Table 18 : Malignant Tumors due to Extravascular Leakage of Thorotrast

Kind of Tumors	Sex	Age	Latent Period (yr.)	Amount of Thorotrast (ml)	Method	Investigator
1) Fibrosarcoma	F	54	6	20	Cerebral arteriography	Plenge et al <sup>170)</sup> 1954
2) Neurofibrosarcoma and mesothelioma	F	44	25	/	Cerebral arteriography	1) Novik <sup>160)</sup> 1959 2) Blomberg et al <sup>18)</sup> 1963
3) Neurofibrosarcoma	M	41	20	/	Cerebral arteriography	1) Dahlgren <sup>38)</sup> 1961 2) Blomberg et al <sup>18)</sup> 1963

しており、Hursh et al<sup>80)</sup> も平均組織線量を 2.1 rad/week, 局在部組織線量を 21 rad/week, Morgan et al<sup>146)</sup> は平均組織線量を 0.062 rad/week, 局在部組織線量を 3.2~8.3 rad/week と報告している。

その他肝平均組織線量として Schulz<sup>201)</sup> の 3.64 rad/week, Rotblat<sup>186)</sup> の 8.1 rad/week, Thierbach et al<sup>231)</sup> の 10 rad/week の報告がある。

本研究においては少量沈着例(症例4)で平均 0.56 rad/week, 局在部 7.84 rad/week, 多量沈着例(症例1~3)で平均 1.7~3.1 rad/week, 局在部 20.4~40.3 rad/week の値を得た。故に、生物学的効果比(RBE)を10とすると<sup>187)</sup>, 平均 5.6~31 rem/week, 局在部 78.4~403 rem/week となる。Bloom<sup>20)</sup>, Puck et al<sup>175)</sup>, 松平<sup>133)</sup>, Warren<sup>250)</sup> 等に従って人体細胞に損傷を起しうる組織線量を 50~100rem 以上とすれば、この線量は細胞損傷を起しうる値である。

放射能による細胞破壊は必然的に細胞修復を伴うので<sup>37)</sup>、<sup>40)</sup>、<sup>175)</sup>、<sup>250)</sup>, 実質細胞の増殖, リンパ球浸潤, 結合織増生等の諸変化は放射線の直接及び間接作用のみによっても説明し得る。

著者の検索例中の肝悪性腫瘍発生例における注入より死亡までの期間の $\alpha$ 線組織線量は平均 1550~2500 rad, 局在部 19500~33000 rad である。この値は Evans<sup>48)</sup> が述べている成人の $\alpha$ 線による悪性腫瘍誘発に必要な最少組織線量 1000 rad を上回る。また Schneeberg 及び Joachimsthal ウラニウム鉱山における肺悪性腫瘍発生例の $\alpha$ 線肺組織線量は平均 1,000 rad, 局在部 10,000 rad (潜伏期間: 平均 17年<sup>14)</sup>) であり<sup>12)</sup>、<sup>265)</sup>, ラジウ

ムによる骨悪性腫瘍発生例の $\alpha$ 線骨組織線量は、6,300~3,335,000 rad (潜伏期間: 6~33年)<sup>119)</sup> であり肺悪性腫瘍発生例の $\alpha$ 線肺組織線量は 61,000 rad (潜伏期間: 11年) である<sup>24)</sup>、<sup>47)</sup>、<sup>119)</sup>。従って「ト」放射能のみによっても肝悪性腫瘍発生の可能性があると見える。

脾の組織線量についてみると、Morgan et al<sup>146)</sup> は平均 0.5 rad/week, 局在部 12.4 rad/week, Mackenzie et al<sup>123)</sup> は 1.36 rad/week, Rotblat et al<sup>186)</sup>、<sup>187)</sup> 及び Rundo<sup>192)</sup> は 3.5~8.3 rad/week (平均 5 rad/week) と報告している。著者は軽度線維化例で 0.79 rad/week, 中等度及び高等度線維化例で 6.2~9.0 rad/week の値を得た。これを生物学的効果の観点から見ると 7.9~90 rem/week (RBE: 10) となり、肝の場合と同様に実質細胞に障害を与え得る線量である。なお、脾の実質細胞は肝とは異なり放射線感受性の極めて高いリンパ系細胞が大部分を占めているので、放射能の影響が一層強く現われる<sup>40)</sup>、<sup>250)</sup>。このことは高度線維化型の存在を説明するものである。この場合の注入から死亡までの総組織線量は 40,000~58,000 rem である。

骨髄の組織線量は平均 0.2 rad/week (Hursh et al<sup>80)</sup>) 乃至 0.7 rad/week (Thierbach et al<sup>231)</sup>) と報告されているが、Morgan et al<sup>146)</sup> は局在部では 3.5 rad/week であるとしている。著者の検索例では 0.040~0.356 rad/week であつた。その組織変化は $\gamma$ 線照射, ラジウム等の放射線源によるものと同一様相を呈する<sup>28)</sup>、<sup>40)</sup>、<sup>250)</sup>。また「ト」の長期沈着により、リンパ球減少などの血液変化<sup>10)</sup>、<sup>159)</sup>、<sup>234)</sup> 及び白血病その他の血液疾患が生

Table 19 : Malignant Tumors due to Intraductal Injection of Thorotrast (1)

Method	Kind of Tumors	Sex	Age	Latent Period (yr.)	Amount (ml)	Investigator
Retrograde Pyelography	1) Spindle cell sarcoma, renal pelvis	M	64	16	30	Zollinger <sup>266)</sup> 1949
	2) Epidermoid carcinoma, kidney	M	75	/	/	Bömke <sup>23)</sup> 1956
	3) Carcinoma, kidney	F	49	25	/	Jacob & Schostok <sup>85)</sup> 1957
	4) Carcinoma in situ, kidney	F	44	23	/	Verhaak <sup>244)</sup> 1958
	5) Adenocarcinoma, kidney	F	43	21	/	Verhaak <sup>244)</sup> 1958
	6) Carcinoma, kidney	M	56	23	/	Alken et al <sup>7)</sup> 1960
	7) Carcinoma, kidney	F	45	23	/	Krückmeyer et al <sup>109)</sup> 1960
	8) Carcinoma, kidney	F	19	3	/	Krückmeyer et al <sup>109)</sup> 1960
	9) Epidermoid carcinoma, renal pelvis	F	43	15	/	Feine & Leonhardt <sup>45)</sup> 1961
	10) Adenocarcinoma, prostate	M	72	21	/	Weyeneth <sup>266)</sup> 1962
	11) Solid carcinoma, renal pelvis	F	64	/	/	Hartig & Heideck <sup>69)</sup> 1963
	12) Epidermoid carcinoma, renal pelvis	M	57	20	/	Hartig & Heideck <sup>69)</sup> 1963
	13) Epidermoid carcinoma, renal pelvis	M	59	29	/	Krückmeyer <sup>108)</sup> 1963
	14) Epidermoid carcinoma, renal pelvis	M	69	27	/	Freese & Kemnitz <sup>51)</sup> 1964
Maxillary Sinusography	1) Squamous cell carcinoma, maxillary sinus	F	64	10	/	Hofer <sup>79)</sup> 1952
	2) Carcinoma, maxillary sinus	M	36	15	/	Gros et al <sup>65)</sup> 1955
	3) Carcinoma, maxillary sinus	/	/	/	/	Looney & Colodzin <sup>118)</sup> 1956
	4) Carcinoma, maxillary sinus	F	49	14	/	Gros et al <sup>66)</sup> 1960
	5) Adenocarcinoma, maxillary sinus	F	32	18	/	Kligerman et al <sup>101)</sup> 1960
	6) Squamous cell carcinoma, maxillary sinus	M	39	21	/	Kligerman et al <sup>101)</sup> 1960
	7) Mucoepidermoid carcinoma, maxillary sinus	M	70	13	/	Kligerman et al <sup>101)</sup> 1960
	8) Squamous cell carcinoma, maxillary sinus	F	70	15	/	Kligerman et al <sup>101)</sup> 1960
	9) Squamous cell carcinoma, maxillary sinus	M	44	15	?	Feldman et al <sup>46)</sup> 1963
	10) Mucoepidermoid carcinoma, maxillary sinus	M	45	10	?	Feldman et al <sup>45)</sup> 1963
Lacrystocystography	1) Basal cell carcinoma, eyelid	M	51	35	/	1) Ruf & Philipp <sup>190)</sup> 1950 2) Rudolph <sup>191)</sup> 1950
	2) Carcinoma, lacrimal duct	/	/	/	/	Johansen <sup>86)</sup> 1955

Table 20 : Malignant Tumors due to Intraductal Injection of Thorotrast (2)

Method	Kind of Tumors	Sex	Age	Latent Period (yr.)	Amount (ml)	Investigator
Mammography	1) Carcinoma, breast	M	47	12	10	Austoni <sup>9)</sup> 1950
	2) Carcinoma, breast	F	43	17	/	Budin & GershonCohen <sup>39)</sup> 1956
	3) Duct carcinoma, breast	F	43	17	/	Brody & Cullen <sup>26)</sup> 1957
	4) Medullary adenocarcinoma, breast	F	50	23	/	Author's care (Ceas 16)
Salpingography	1) Carcinoma, ovary	F	45	23	/	1) Schwenzer & Federlin <sup>202)</sup> 2) Federlin & Scior <sup>44)</sup> 1957
	2) Undifferential carcinoma, retroperitoneum	F	48	21	/	Cattell & Kahn <sup>35)</sup> 1960
Fistula visceration of peritoneum	1) Undifferential sarcoma, retroperitoneum	F	60	17	24	Scheibe <sup>198)</sup> 1955
Bronchography	1) Bronchial carcinoma, lung	M	47	18	30	Vögtlin & Minder <sup>246)</sup> 1952
	2) Bronchial carcinoma, lung	M	38	13	/	Roth <sup>189)</sup> 1957
Uretrovesicography	1) Carcinoma, seminal vesicle	M	68	14	/	Gelzer & Scheidegger <sup>59)</sup> 1959
	2) Epidermoid carcinoma, urinary bladder or uretra	M	49	/	/	Nihira et al <sup>157)</sup> 1959
Ventriculography	1) Meningioma, meninges	F	66	23	/	Nielsen & Kracht <sup>154)</sup> 1958

Table 21 : Malignant Tumors in Organs other than the Liver; Cases where Method of Injection Unknown

Kind of Tumors	Sex	Age	Latent Period (yr.)	Amount (ml)	Investigator
1) Mixed tumor, kidney	F	66	23	/	Nielsen & Kracht <sup>154)</sup> 1958
2) Rhabdomyosarcoma, retroperitoneum	F	38	/	/	Takasugi <sup>224)</sup> 1963

ずるが<sup>64)85)144)</sup>,トリウムの娘核種である Thorium X (<sup>224</sup>Ra) の注入によつても同様な疾患が生ずることが報告されている<sup>149)151)</sup>。故にこれら造血臓器の疾患は主に骨髄における「ト」の放射能によるものと考えられる。

更に「ト」の血管内注入によつて肺, 腎, 脾, 骨等の臓器にも微量ながら「ト」沈着が認められる。このことと, これら臓器における限局的な結合織増生並びに種々の悪性腫瘍の発生とは密接な関係があると考えられる。この場合, 個体として臓器内に沈着する <sup>232</sup>Th, <sup>228</sup>Th等による放射能の他に, 体液によつて運ばれる <sup>228</sup>Ra, <sup>224</sup>Ra, <sup>220</sup>Rn 等から生ずる放射能の影響が考えられる。

特に肺では <sup>220</sup>Rn が呼吸によつて排泄されるので, 肺上皮に対する影響が問題となる。「ト」による肺癌の中にはラジウムにおける <sup>220</sup>Rn による発癌作用と同一機序によつて発生したものが含まれると考えられる。骨における <sup>228</sup>Ra 及び <sup>224</sup>Ra についても同様であり, 骨肉腫の発生においても娘核種の作用がある程度関与すると考えられる<sup>47) 119)126)155)</sup>。

リンパ節における組織線量は, Morgan et al<sup>146)</sup> は「ト」多量沈着部で 31 rad/week, その他の部分で 2.2 rad/week, Rotblat et al<sup>186)187)</sup> は 1.2 rad/weekであると報告している。著者も「ト」多量沈着リンパ節で 4.9~13.0 rad/week, 中等量沈

着リンパ節で 0.7 rad/week, 少量沈着リンパ節で 0.3 rad/week の値を得た。故に、「ト」多量沈着リンパ節における「ト」注入より死亡までの総組織線量は 48,600~162,200 rem (RBE:10) となる。この値は脾の高度線維化型における組織線量に近い値であり、脾及びリンパ節の組織の類似性から「ト」多量沈着リンパ節の完全な線維化を説明し得る。

反応性細網内皮症についてみると放射能による本症の形成に関する報告はない。また血管及びリンパ道の放射能による変化については Hemplman et al<sup>75)</sup>, Warren<sup>250)</sup>, Bloom<sup>20)</sup>等の報告があるが、その組織所見は「ト」による変化とは結合織増殖の様式等の点で幾分異なる。故にこれらの変化は放射能のみによつて生じたものとは考え難い。また、人体例では放射能を有さない外来性異物である炭粉、絹糸、PVP等によつては、この様な強い組織変化は生じない<sup>(28)32)49)142)182)</sup>。従つて、以上の変化は「ト」が外来性異物として選択的に網内系細胞、血管壁内、リンパ道等に沈着した後に「ト」の有する放射能がその部位の細胞に作用して生じたものと考えられる。

なお、前章で「ト」の血管内注入によつて異常な高率で肝細網内皮腫の生ずることを指摘したが、このようなことは「ト」の放射能の網内系細胞への一次的作用のみでは説明出来ず、「ト」が異物として肝の網内系細胞に沈着した後に、「ト」の放射能の作用によつて反応性細網内皮症を形成し、更に血管洞内皮細胞に異常増殖が生ずる故と考えられる。

肝以外の臓器でも網内系悪性腫瘍の発生は比較的多く見られるが、その大部分は同様な形成過程によつて生ずるものと考えたい。

更に、実質細胞の破壊及び修復、反応性細網内皮症、血管及びリンパ管障害はどれも結合織増殖をもたらすことは既に指摘した通りであるが、特に肝ではこれら結合織増殖部からしばしば癥痕癌の型で肝胆管癌が生ずる。この発生機序としては癥痕部に二次的に増殖した比較的若い胆管上皮

細胞への「ト」の放射能の作用が考えられる。

また、「ト」管腔内注入の場合にしばしば「ト」沈着部に一致して悪性腫瘍の発生が見られるのも同様な形成機序によるものと考えられる。

次に、「ト」肉芽腫についてみると、その本態は「ト」集塊を取り囲む結合織増殖であり、内部において「ト」からの持続的な $\alpha$ 線が照射されている。その組織線量は Thierbach et al<sup>28)D)</sup>によると 3.3 rad/week, 北島<sup>98)</sup>によると 0.8 rad/week である。

これら「ト」肉芽腫がしばしば悪性変化を起し、線維肉腫<sup>160)170)</sup>等を生ずることが報告されているが、これも一種の癥痕部悪性腫瘍と考えられる。

なお、「ト」の化学的毒性については、一般に「ト」は殆んど毒性はないとされており<sup>82)182)252)</sup>, 著者の検索例の所見からも化学的毒性によると考えられるような組織変化<sup>84)171)239)</sup>は得られなかつた。

以上により、人体例の所見からは「ト」慢性障害において「ト」の放射能及び異物作用が重要な役割を演ずることを明らかにすることが出来た。

## (VI) 総括

(1) 「ト」慢性障害の成因を追求するために、「ト」注入後18年~27年に発生した肝細網内皮腫、肝胆管癌、骨肉腫、乳癌、肝線維症、骨線維症、「ト」肉芽腫を含む16例の剖検例及び生検例について組織学的及び放射線学的検索を行なつた。

(2) 肝は全検索例において、組織学的には「ト」沈着に基づく組織破壊及び線維化が見られた。これらをその線維化の程度に基づいて高度、中等度、軽度線維化型に分類した。放射線学的には高度線維化型における注入から死亡迄の総組織線量は平均 1,550~2,500 rad, 局在部 19,500~33,000 rad, 軽度線維化型で平均 655 rad, 局在部 8,450 rad であつた。

(3) 脾においても肝と同様に、全検索例において組織破壊及び線維化が見られた。これらを高度、中等度、軽度線維化型に分類した。脾高度

線維化型における総組織線量は 4,000~5,800 rad, 中等度線維化型で 5,200 rad, 軽度線維化型では 1,050 rad であった。

(4) リンパ節においては、肝、脾及び「ト」肉芽腫の近傍リンパ節に多量の「ト」沈着と著しい組織破壊及び線維化が見られ、これらから遠ざかるに従って「ト」沈着の減少及び組織反応の減弱が認められた。よつてこれらリンパ節を「ト」沈着量の多少に基づいて多量、中等量及び少量「ト」沈着リンパ節群に分類した。総組織線量は多量沈着リンパ節群で 4,860~16,220 rad, 中等量沈着リンパ節群で 691~872 rad, 少量沈着リンパ節群で 274~346 rad であった。なお、食道及び扁桃リンパ組織にも少量の「ト」沈着が認められた。

(5) 骨髄においても、「ト」沈着と軽度の組織変化が認められた。なお、1例において限極的な骨髄線維化が見られた。

(6) 心、肺、腎、脾、甲状腺、腎上体、睪丸、子宮等においても、微量の「ト」沈着と軽度の組織変化が見られた。

(7) 以上の各臓器における組織変化に基づき、「ト」慢性障害は基本的には実質細胞の破壊及び修復、反応性細網内皮症、血管及びリンパ道の破壊及びそれに伴う結合織増生から成ることを明らかにした。

(8) また、これら「ト」慢性障害における「ト」病巣は種々の時期に形成されたものであり、病巣の改築像も認められた。更に、「ト」は血液細胞及びリンパ系細胞に貪食されて血管内及びリンパ道内に存在することを見出した。故に「ト」は慢性期においても血行性及びリンパ行性に体内を移動しているといえる。

(9) 「ト」慢性障害例における悪性腫瘍には (i) 網内系悪性腫瘍、(ii) 癒痕部悪性腫瘍及び (iii) 「ト」の放射能の細胞損傷作用によつて惹き起こされた悪性腫瘍の3種が存在する。これらは前述の「ト」慢性障害の基本的な組織変化の諸過程と密接な関係がある。

(10) 以上の「ト」慢性障害の病因は「ト」の放射能と異物としての作用が相乗したものであることを明らかにした。

#### 文 献

- 1) 阿部秀一, 和田達雄, 長谷川嗣夫: トロトラストによる肝脾造影後発生した胆管癌の手術例. 日本外科学会雑誌, 59: 436 (1958).
- 2) Abrahamson, L., O'Connor, M. and Abrahamson, M.L.: Bilateral alveolar lung carcinoma, associated with injection of Thorotrast. Irish J. Med. Sci., 6: 229-235 (1950).
- 3) 足立忠: 微弱放射性物質としてのトロトラストの研究. 日本レントゲン学会雑誌, 17: 289-333 (1940).
- 4) Aizawa, M., Kobayashi, H., Maruyama, K. and Hagiwara, K.: Two cases of cirrhotic liver associated with Thorotrast deposit. Acta Path. Japo. 10: 615-620 (1960).
- 5) 赤崎兼義: 細網内皮系統とその腫瘍. 日本病理学会会誌, 41: 総会号, 1-26 (1955).
- 6) Albertini, von A.: Über schwere Thorotrast-schädigung der Leber. Schweiz. med. Wschr., 78: 289 (1948).
- 7) Alken, C.E., Roucayrol, J.C., Oberhausen, E., Taupitz, A. und Überberg, H.: Zur Frage der Carcinom-entstehung nach Pyelographie mit Thorotrast. Urol. int., 10: 137-156 (1960).
- 8) 荒井保男, 望月広, 山本辰男, 鈴木紘, 島田清, 金井保三: 肝臓症候群を呈した症例の剖検所見. 日本内科学会雑誌, 46: 1209 (1957).
- 9) Austoni, B.: Epithelioma mammario maschile in sede di mastite cronica da Thorotrast. Chirurgia, 5: 145-152 (1950).
- 10) Backer, O.G.: Periphere Veränderungen des Blutbildes nach Angiographie mit kolloidalem Thorium-dioxide. Acta Med. Scandinav., 159: 196-204 (1957).
- 11) Backer, O.G., Faber, M. and Rasmussen, H.: Local sequelae to carotid angiography with colloidal thorium dioxide. Acta Chir. Scandinav., 115: 417-421 (1958).
- 12) Bale, W.F. and Shapiro, J.: Proceedings of International Conference of Peaceful Uses of Atomic Energy. 13: 76 (1955), Geneva.
- 13) Baserga, R., Yokoo, H. and Heneger, G.C.: Thorotrast-induced cancer in man. Cancer, 13: 1021-1031 (1960).
- 14) Batzenschlager, A. et Wilhelm, E.: Cancer primitif de la travée hépatique sur chirose thorotrastique. Ann. Anat. Path., 2: 39-50 (1957).

- 15) Bauer, K.H.: Über Thorotrastschäden und Thorotrastsarkomgefahr. *Chirurg*, 19 : 387—389 (1948).
- 16) Berenbaum, M.C. and Birch, C.A.: Thorium deposit in the liver demonstrated during life. *Lancet*, 265 : 852—859 (1953).
- 17) Birkner, R.: Die Spätschäden des Thorotrast, beurteilt nach dem ältesten bisher bekannten Thorotrastschädensfall. *Strahlentherapie*, 78 : 587—608 (1949).
- 18) Blomberg, R., Larsson L.E., Lindell, B. and Lindgren, E.: Late effects of Thorotrast in cerebral angiography. *Acta Radiologica, New Series*, 1 : 199—1006 (1963).
- 19) Blomquist, C. and Feeidenfelt, H.: Late cranial nerve pareses after Thorotrast angiography. *Opuscula Medica*, 4 : 56 (1959).
- 20) Bloom, W.: *Histopathology of Irradiation from External and Internal Source*. (1948), McGraw-Hill, New York.
- 21) Blübaum, T., Frick, K. und Kalkbrenner, K.: Eine neue Anwendungsart der Kolloide in der Röntgendiagnostik. *Fortschr. Röntgenstr.*, 37 : 18—29 (1928).
- 22) Boecker, B.B.: Thorium inhalation studies. AEC Research and Development Report, UR-605 (1961).
- 23) Bömke, F.: Thorotrastschäden der Nieren. *Zbl. allg. Path.*, 95 : 464—468 (1956).
- 24) Boyd, G.A., Frenkel, A., Silberstein, H.E., Minto, W.L., and Fink, R.M.: Study with radium, in Fink, R.: *Biological Studies with Polonium, Radium and Plutonium*, 227—247 (1950), McGraw-Hill, New York.
- 25) Brednow, W.: Über die Eignung des Umbrathors zur Pyelographie. *Fortschr. Röntgenstr.*, 39 : 684 (1929).
- 26) Brody, H. and Cullen, M.: Carcinoma of the breast, 17 years after mammography with Thorotrast. *Surgery*, 42 : 600—606 (1957).
- 27) Brunner, H.E.: Spätschäden nach diagnostischer Thorotrastanwendung. *Schweiz. Z. allg. Path.*, 18 : 170—184 (1955).
- 28) Büchner, F.: *Allgemeine Pathologie*. (1956), Urban & Schwarzenberg.
- 29) Büchner, F.: Zur Kontrastuntersuchung von Milz und Leber mit Thorium Dioxid. *Klin. Wschr.*, 11 : 1058—1060 (1932).
- 30) Budin, E. and Gershon-Cohen, J.: The danger of cancer from Thorotrast as a diagnostic medium. *Amer. J. Roentgenol.*, 75 : 1188—1193 (1956).
- 31) Büngeler, W. und Krautwig, J.: Ist die Hepatolienographie mit Thorotrast eine unschädliche diagnostische Methode? *Klin. Wschr.*, 1 : 142 (1932).
- 32) Cappell, D.F.: The late results of intravenous injection of colloidal iron. *J. Path. Bact.*, 33 : 175—196 (1930).
- 33) Caroli, J., Etévé, J. et Platteborse, R.: Thorotrast et hémangioréticulome malin du foie. *Rev. Med. Chir. mal. Foie*, 31 : 53—60 (1956).
- 34) Cassel, C., Ruffin, J.M., Reeves, R.J. and Stoddard, L.D.: Late effects of thorium dioxide in man. *A.M.A. Arch. Intern. Med.*, 88 : 42—50 (1951).
- 35) Cattell, R.B. and Kahn, F.: Thorotrast and carcinogenesis, report of a case. *J. Amer. Med. Ass.*, 4 : 413—414 (1960).
- 36) Council of Pharmacy and Chemistry: Thorotrast. *J. Amer. Med. Ass.*, 99 : 2183—2185 (1932).
- 37) Cowdry, E.V.: Cell and their behaviour. in Anderson, W.: *Pathology*, 1—45 (1957), Mosby, St. Louis.
- 38) Dahlgren, S.: Thorotrast tumours, a review of the literature and report of two cases. *Acta Path. Microbiol. Scandinav.*, 53 : 147—161 (1961).
- 39) Duane, G.W.: Aplastic anemia 14 years following administration of Thorotrast. *Amer. J. Med.*, 23 : 499—501 (1957).
- 40) Dunlop, C.E.: Effects of radiation. in Anderson, W.: *Pathology*, 175—196 (1961), Mosby, St. Louis.
- 41) Editorial: Potential hazards of the diagnostic use of thorium dioxide. *J. Amer. Med. Ass.*, 108 : 1656—1657 (1937).
- 42) Edmondson, H.A.: Tumors of the liver and intrahepatic bile duct. in *Atlas of Tumor Pathology. Sect., 7 : 80* (1958), Armed Forces Institute of Pathology, Washington.
- 43) Evans, R.D.: Instrumentation and hazard evaluation. in Goodman, C.: *The Science and Engineering of Nuclear Power*, 2 (1949), Addison-Wesley Press, Cambridge.
- 44) Federlin, K. und Scior, H.: Spätschäden und Tumorentwicklung nach Thorotrast-injektion. *Frankfurt. Z. Path.*, 68 : 225—253 (1957—1958).
- 45) Feine, U. und Leonhardt, J.: Nierenbeckencarcinom nach Thorotrastpyelographie. *Z. Krebsforsch.*, 64 : 323—327 (1961).

- 46) Feldman, F., Seaman, W.B. and Wells, J.S.: Residual Thorotrast in the paranasal sinuses; a study of its roentgen appearance and implications. *Amer. J. Roentgenol.*, 89 : 1147 (1963).
- 47) Fink, R.M.: *Biological Studies with Polonium, Radium and Plutonium.* 169—173 (1950), McGraw-Hill, New York.
- 48) Fleming, A.J. and Chase, W.H.: The effects of administration of thorium dioxide. *Surg. Gynec. and Obst.*, 63 : 145—148 (1936).
- 49) Florey, H.: *General Pathology.* (1962), Lloyd-Luke, London.
- 50) Fontaine, R.J., Barber, D.E., Maletskos, C. J., Weleester, E.W. and Graham, J.R.: Attempt to remove thorium by use of chelating agent. *Amer. J. Med. Ass.*, 184 : 44 (1963).
- 51) Freese, P. und Kemnitz, P.: Beitrag zur Entstehung bösartiger Geschwülste nach Thorotrast. *Zbl. allg. Path. Anat.*, 105 : 161—169 (1964).
- 52) Fried, J.F. and Schubert, J.: Effect of chelating agent administration on removal of monomeric and polymeric thorium. *Radiation Research*, 15 : 227—235 (1961).
- 53) Friedrich, W.: Hypernephroides Carcinom nach Thorotrastanwendung und eosinophiles Adenom der Hypophyse. *Z. Krebsforsch.*, 63 : 456—459 (1960).
- 54) Fruhling, L., Gros, C.M. and Batzenschlager, A.: Sarcome endothélial angioplastique généralisé chez un malade ayant subi 12 ans auparavant une injection intra-artérielle et para-aortale de Thorotrast. *Bull. Cancer*, 42 : 559—563 (1955).
- 55) Fruhling, L., Gros, C.M., Batzenschlager, A. et Dorner, M.: La maladie du Thorotrast. *Ann. Méd.*, 57 : 409—486 (1956).
- 56) 福田三男：戦傷性脈瘤＝関スル研究，第二編：戦傷性脈瘤のレントゲン学的考察。軍医団雑誌，132 : 61—76 (1941).
- 57) Gardner, D.L. and Oglivie, R.F.: The late results of injection of Thorotrast; two cases of neoplastic disease following contrast angiography. *J. Path. and Bact.*, 78 : 133—144 (1959).
- 58) Gebauer, A. und Heinecker, R.: Iatrogene und gewerbliche Radium und Thoriumschäden. *Strahlentherapie*, 98 : 558—569 (1955).
- 59) Gelzer, J. und Scheidegger, S.: Samenblasenkarzinom, 14 Jahre nach Kontrastdarstellung einer Harnfistel mit Thorotrast. *Oncologia*, 12 : 27—33 (1959).
- 60) Glas, R., Loewenthal, M., Shimshony, Z. and Schorr; Thorotrast kidney, a case report. *Urologica*, 26 : 598—601 (1959).
- 61) Gough, J.H.: Vocal cord paralysis occurring 17 years after extravasation of Thorotrast in the neck. *Brit. J. Radiol.*, 36 : 451—452 (1963).
- 62) 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一例。臨床消化器病学，7 : 493—498 (1959).
- 63) Grampa, G. and Tommasini-Degna, A.: Hemangioendothelioma of the liver following intravenous injection of Thorotrast. *Acta Genet. et Statist. Med.*, 8 : 65—78 (1958).
- 64) Grebe, S.F.: Beiträge zur Frage der Thorotrastspätschädigung; eine myeloische Leukämie nach diagnostischer Thorotrastapplikation. *Strahlentherapie*, 94 : 311—319 (1954).
- 65) Gros, C.M., Fruhling, L. et Keiling, R.: Injection de Thorotrast dans le sinus maxillaire, 15 ans après, apparition d'un épithélioma malpighien. *Bull. Ass. Franç. Cancer*, 42 : 556—558 (1955).
- 66) Gros, C.M., Fruhling, L., Batzenschlager, A. et Keiling, R.: L'autoradiographie dans le cancer du au Thorotrast. *Acta Univ. Internat. Cancer*, 16 : 429—430 (1960).
- 67) Grossiord, A., Roucayrol, J.C., Duperrat, B., Ceccaldi, P.F. et Meeus-Bith, L.: Adénocancer du foie avec cirrhose, 21 ans après une artériographie au Thorotrast. *Sem. Hôp. Paris*, 32 : 1728 (1956).
- 68) Hackenthal, P.: Beitrag zu den morphologischen Veränderungen durch Thorotrastablagerungen. *Zbl. allg. Path. path. Anat.*, 94 : 352—359 (1956).
- 69) Hartig, W. and Heideck, J.: Beitrag zur Frage der Thorotrastschädigung nach retrograde Pyelographie. *Z. Urol.*, 56 : 249—268 (1963).
- 70) 橋本脩一：「トロトラスト」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ついて。実験医学，3 : 240—284 (1940).
- 71) 橋詰雅，他：トロトラスト使用者患者の決定臓器被曝線量の推定。日本放射線学会雑誌，23 : 3284 (1962).
- 72) Haage, H. und Braedel, H.U.: Über Thorotrast Paravasate. *Münch. med. Wschr.*, 104 : 2172—2179 (1962).
- 73) Hauge, T.: Atrophy within the brain stem area following injection of Thorotrast into

- the vertebral artery. *Acta Radiol.*, 46: 342—345 (1956).
- 74) Heitmann, W.: Karzinom des Gallengangs und der Leber nach Thorotrastinjektion. *Chirurg*, 25: 223—225 (1954).
- 75) Hempelman, 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).
- 76) Hieronymi, G.: Kritische Untersuchung sogenannter Thorotrasttumoren nebst Mitteilung zweier Fälle. *Zbl. allg. Path. path. Anat.*, 97: 513—523 (1958).
- 77) Hieronymi, G. und Sandkühler, S.: Knochenmarkinsuffizienz 11 Jahre nach Thorotrast-Applikation. *Dtsch. Arch. klin. Med.*, 200: 61—72 (1953).
- 78) Hof, J.: The action of Thorotrast on the blood and blood-forming organs. *Folia Haemat.*, 46: 420 (1932).
- 79) Hofer, O.: Kieferhöhlenkarzinom durch radiumhaltiges Kontrastmittel hervorgerufen. *Dtsch. zahnärztl. Z.*, 7: 736—741 (1952).
- 80) Hursh, 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 (1953).
- 81) 入江義一: トロトラストによる肝脾撮影法の経験. *満洲医学*, 17: 539—565 (1932).
- 82) Irwin, D.A.: Experimental intravenous administration of colloidal thorium dioxide. *Canad. Med. Ass. J.*, 27: 130—135 (1932).
- 83) Jacobson, L.E. and Rosenbaum, D.: Post-mortem findings and radioactivity determinations five years after injection of Thorotrast. *Radiology*, 31: 601—607 (1938).
- 84) Jetter, W.W.: Chemical injury. in Anderson, W.: *Pathology*, 152—174 (1961), Mosby, St. Louis.
- 85) Jacob, H. und Schostok, P.: Früh- und Spätfolgen nach Thorotrast Anwendung. *Langenbecks Arch. klin. Chir.*, 285: 341—352 (1957).
- 86) Johansen, C.: Histological changes in man and rabbits after parenteral thorium administration, in *Radiobiology Symposium Proceedings*. 358 (1955), Butterworth Scientific Publications, London.
- 87) Jones, R.K.: Tumor in the neck produced by Thorotrast spilled into tissues during an arteriography. *J. Neuropath. & Clin. Neurol.*, 1: 313—315 (1951).
- 88) 常用化学数表. (1963), 東京, 広川書店.
- 89) Kadrnka, S.: Hepatosplenographie. Röntgenologische Darstellung des Parenchym der Milz und Leber durch ein neues in die Blutbahn eingebrachtes kolloidales Kontrastmittel (Thorotrast). *Fortschr. Röntgenstr.*, 44: 9—15 (1931).
- 90) Kadrnka, S. und Junet, R.: Kontrastdarstellung des Knochenmarks, der Lungenalveolen und der Plazenta durch intravenöse Thorotrast-Injektion. *Schweiz. med. Wschr.*, 63: 174—176 (1933).
- 91) Kadrnka, S.: Die Frage der Thoriumausscheidung der Milz- und Leberkontrastdarstellung. *Fortschr. Röntgenstr.*, 48:37 (1933)
- 92) 加藤義雄:  $\alpha$ 放射性物質による決定臓器吸収線量の研究, (1)トロトラスト患者決定臓器からの $^{226}\text{Ra}$ の排泄について(I). *日本医学放射線学会雑誌*, 23: 871—878 (1963).
- 93) 葛西鉄一郎, 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).
- 94) 川路清, 橋口俊照: 珍奇な脾・肝萎縮の1例. *日本病理学会雑誌*, 42: 総会号, 432—434 (1953).
- 95) 菊地良郎: トロトラスト遺残例. *日本医学放射線学会雑誌*, 19: 2719 (1960).
- 96) 岸川基明, 諸岡亨, 林俊一, 岩田佳夫, 早矢仕仁: 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. *日本内科学会雑誌*, 48: 338 (1959).
- 97) 北島隆, 山口東吾, 湯浅俊治, 松下豊太郎, 伊藤宜郎: トロトラスト遺残症と照射線量の推定. *日本医学放射線学会雑誌*, 18: 1674 (1959).
- 98) Kitabatake, T. and Yamaguchi, T.: A case of Thorotrast injury establishment of diagnosis before death and calculation of radiation dose. *Nagoya J. Med. Sci.*, 22: 164—169 (1959).
- 99) 木谷威男, 他: 網内皮系臓器に属する肝臓及び一部のリンパ節, 骨髄等にトロトラスト沈着を認めた胆管癌の一剖検例. *診療*, 12: 1232—1237 (1959).
- 100) Kittel, V.G.: Die Thorotrastschäden unter Berücksichtigung der Behandlung und Begutachtung. *Zsch. Laryngologie, Rhinologie, Otologie und ihre Grenzgebiete*, 42: 35—49 (1963).
- 101) Kligerman, M., Lattes, R. and Rankow, R.: Carcinoma of the maxillary sinus following Thorotrast instillation, report of 3 cases. *Cancer*, 13: 967—973 (1960).
- 102) Knorpp, C.T.: Autoradiographic and spec-

- trometrie demonstration of intrastitial thorium dioxide. The University of Michigan Medical Bulletin, 27 : 44—48 (1961).
- 103) Kohoutek, J. and Novák, D.: Cholangiogeni Karcinom jater po Thorotrastu. Ceskoslovenská Rentgenologie, 14 : 110 (1960).
- 104) 古関清夫：ラジオアイソトープ講義と実習.493—523 (1959), 丸善, 東京.
- 105) 小島瑞, 齋藤武郎：細網内皮症. 最新医学, 17 : 1054—1064 (1962).
- 106) 小塚隆弘, 藤野保定, 山本章, 松本一郎, 井洋平, 加藤次雄, 笹マツ子：トロトラスト後遺症. 臨床放射線, 6 : 658—667 (1961).
- 107) Krick, W. and Heck, G.: Spindelzellsarkom im Abdomen nach Thorotrast. Med. Klin., 57 : 1899 (1962).
- 108) Krückemeyer, K.: Entwicklung eines Nierenkarzinoms nach Thorotrast-Pyelographie. Urologie, 2 : 73—76 (1963).
- 109) Krückemeyer, K., Lessmann, H.D. und Pudwitz, K.R.: Nierenkarzinom als Thorotrastschäden. Fortschr. Röntgenstr., 93 : 313—321 (1960).
- 110) Kuhlendahl, H.: Darf das Thorotrast zur Angiographie heute noch angewandt werden. Chirurg, 19 : 396—398 (1948).
- 111) 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年度文部省科学研究報告集録, 放射線影響—総合研究, 78—79, (1965), 日本学術振興会, 東京.
- 112) Lambin, P.: Influence de thorium colloidal (Thorotrast) sur la formule sanguine. Compt. Rend. Soc. Biol., 108 : 264—266 (1931).
- 113) Lambin, P. et Gerard, V.: La thrombopénie causée par le dioxyde de thorium colloidal. Le Sang., 6 : 304 (1932).
- 114) Lauche, A.: Pathologische anatomische Demonstrationen. Klin. Wschr., 35 : 422 (1957).
- 115) Leipert, Th.: Über die Verteilung des Thoriums im Organismus nach Injektion von Thorotrast. Wien. klin. Wschr., 36 : 1135—1136 (1931).
- 116) Levowitz, B.S., Hughes, R.E. and Alford, T.C.: Treatment of thorium dioxide granulomas of the neck. New England J. Med., 268 : 340—342 (1963).
- 117) Levi, H.: Histiocytäre Knötchenförmige, nicht geschwulstartige Wucherungen der Leber, Milz und Lymphknoten nach Thorotrastinjektion. Frankfurt. Z. Path., 70 : 423—446 (1960).
- 118) Looney, W.B. and Colodzin, M.: Late follow-up studies after internal deposition of radioactive materials. J. Amer. Med. Ass., 160 : 1—3 (1956).
- 119) Looney, W.B.: Late effects (twenty five to forty years) of the early medical and industrial use of radioactive materials. J. Bone & Joint Surgery, 37A : 1169—1187 (1955), 38A : 392—407 (1956).
- 120) Looney, W.B.: An investigation of the late clinical findings following Thorotrast (thorium dioxide) administration. Amer. J. Roentgenol., 83 : 163—185 (1960).
- 121) Lüdin, M. und Scheidegger, S.: Thorotrast-Depot in der Milz nach Gehirnarteriographie. Radiol. clin., 13 : 73 (1944).
- 122) Lüdin, M. Jr.: Haemangio-Endotheliomatose von Leber und Milz bei Thorotrastspeicherung. Schweiz. Z. allg. Path., 16 : 987—994 (1953).
- 123) Mackenzie, K.G.F., Preston, C.D., Stewart, W. und Haggith, J.H.: Thorotrastspeicherung nach Angiographie. Ein Fall mit post-mortem Untersuchungen. Radiol. clin., 13 : 157—162 (1962).
- 124) MacMahon, H.E., Murphy, A.S. and Bates, M.I.: Endothelial-cell sarcoma of the liver following Thorotrast injections. Amer. J. Path., 23 : 585—611 (1947).
- 125) 万代達男, 渡辺哲敏: ThO<sub>2</sub> の長期遺残例. 日本放射線学会雑誌, 21 : 218 (1961).
- 126) Marinelli, L.D.: The relevance of the problem of chronic toxicity of bone seekers in man. Radiology, 70 : 93—95 (1958).
- 127) Martland, H.S., Conlon, P. and Knep, J.P.: Some unrecognized dangers in the use and handling of radioactive substance. J. Amer. Med. Ass., 85 : 1769—1776 (1925).
- 128) Martland, H.S.: Occupational Poisoning in manufacture of luminous watch dials. J. Amer. Med. Ass., 92 : 466—473, 552—559 (1929).
- 129) Martland, H.S.: The occurrence of malignancy in radioactive persons, a general review of data gathered in the study of the radium dial painters with special reference to the occurrence of the osteogenic sarcoma and the interrelationship of certain blood diseases. Amer. J. Cancer, 15 : 2433—2516 (1931).
- 130) Matthes, T.: Thorotrastschäden und Krebsgefahr. Arch. Geschwulstforsch., 6 : 162—182 (1954).
- 131) Matthes, T.: Zur Frage der Entstehung eines Carcinoms auf dem Boden einer Thor-

- otras-Narbenleber. Strahlentherapie, 99: 94—106 (1956).
- 132) Mattis, P.A.: Toxicological studies of certain thorium salts. Western Reserve University School of Medicine Atomic Energy Project NTO-1607, (1950).
- 133) 松平寛通: 細胞レベル放射線の作用. 医学のあゆみ, 48: 448—457 (1964).
- 134) Messen, H.: Thorotrastspeicherung der Kupfferschen Sternzellen. in Experimentelle Histopathologie, 37—38 (1952), Georg Thieme Verlag.
- 135) Meyer, H. St., Busch, G. und Dörffel, E. W.: Beitrag zum Problem des "Pseudotumor cerebri" und einer intrazerebralen Verkalkung. Fortschr. Röntgenstr., 94: 107—115 (1961).
- 136) 水野通也, 小塚隆弘, 石田修, 斧田二郎, 垂水一郎, 近藤七郎, 山本章: トロトラスト後遺症の1例. 日本医学放射線学会雑誌, 19: 218—219 (1959).
- 137) 水原敏治, 他: Autoradiography. 山田平彌他: 新しい組織学研究法, 895—926 (1959), 医歯薬出版, 東京.
- 138) 三輪清三, 角田富雄, 小藤田和郎, 伊藤進, 徳弘英生, 鈴木裕太郎: 長期に亘り放射線物質トロトラストの沈着を認めた一臨床例. 臨床消化器病学, 6: 181—185 (1959).
- 139) 宮川正澄: トロトラスト組織の運命に関する研究. 昭和38年度文部省研究報告集録, 放射線影響-総合研究, 71(1964), 日本学術振興会, 東京.
- 140) Miyamoto, S.: Experimentelle Sarkomerzeugung durch Thorotrast. Strahlentherapie, 64: 683—690 (1939).
- 141) 三宅清雄, 今林昭, 土田吉信, 福辻敏, 細井武光, 福井勝郎, 飯沼明: ThO<sub>2</sub>による胆管癌の一例. 京都医学会雑誌, 11: 37—42 (1960).
- 142) 宮田栄, 梶川欽一郎: 異物, 壊死組織に対する反応. 鈴江懐他: 病理学総論, 453—454 (1960), 医学書院, 東京.
- 143) Möbius, G. und Lembcke, K.: Thorotrast-tumoren der Leber. Zbl. allg. Path. path. Anat., 105: 41—56 (1963).
- 144) Möschlin, S., Marti, H.R. und German, W.: Tödliche Panmyelopathie durch Thorotrast (Thoriumdioxid). Schweiz. med. Wschr., 83: 1061—1064 (1953).
- 145) Mora, J.M.: Granulomatous tumor following intramammary injection of colloidal thorium dioxide. J. Amer. Med. Ass., 115: 363—364 (1940).
- 146) Morgan, A.D., Jayne, W.H.W. and Marrack, D.: Primary liver cell carcinoma 24 years after intravenous injection of Thorotrast. J. Clin. Path., 11: 7—18 (1958).
- 147) 森武三郎, 野末侑信, 田中利彦, 岡本堯, 杉田暲道, 津田忠美: 「トロトラスト」注入者の予後調査. 日本医学放射線学会雑誌, 25: 1140—1164 (1966).
- 148) 望月宏: トロトラストによる肝障害の一例(肝臓症候群を呈した症例). 日本内科学会誌, 48: 298—303 (1959).
- 149) Müller, K.: Panmyelopathie und Myelofibrose nach Behandlung mit Thorium-X (Peteosthor). Med. Wschr., 14: 241 (1960).
- 150) 中野喜久, 村井博, 算弘毅, 杉村隆: トロトラスト注射後11年に胆管癌を発生した症例について. 最新医学, 11: 1201—1207 (1956).
- 151) Netouseck, M., Bores, J. and Dvorák, K.: Chronic myelosis following use of Thorotrast. Blood, 12: 391—397 (1957).
- 152) Nettleship, A. and Fink, W.J.: Neoplasms of the liver following injection of Thorotrast. Amer. J. Clin. Path., 35: 422—426 (1961).
- 153) Nielsen, G.: Thorotrastspätschäden. Zbl. allg. Path. path. Anat., 95: 159 (1956).
- 154) Nielsen, G. und Kracht, J.: Zur Carcinogenese nach diagnostischer Thorotrastanwendung. Frankfurt. Z. Path., 68: 661—676 (1957—1958).
- 155) 日本放射線性同位元素協会編: アイソトープ便覧. 711—752 (1962), 丸善, 東京.
- 156) Nicol, A.: Death associated with Thorotrast. Lancet, 11: 976 (1960).
- 157) 仁平寛己, 酒徳治三郎, 杉山喜一, 足立明: 含トリウム造影剤の長期遺残による障害について. 泌尿器科要, 5: 49—54 (1959).
- 158) Norris, W.P., Speakman, T.W. and Gustafson P.F.: Studies of the metabolism of radium in man. Amer. J. Roentogenol., 73: 785—802 (1955).
- 159) 野末侑信: トロトラスト注入者の臨床成績, 日本医学放射線学会雑誌, (1967) 発行予定.
- 160) Novik, A.: Serious damage following carotid angiography with Thorotrast. Acta otolaryng., 52: 509—517 (1959).
- 161) 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).
- 162) 小川滋, 林活次: 陳旧性嚢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).
- 163) 大河原重之: トロトラストの放射線学的研究. 文部省科学研究費“電離放射線による日本人

- の悪性腫瘍発生の研究” 班班会議報告 (1964).
- 164) Oka, M.: Eine neue Methode zur röntgenologischen Darstellung der Milz (Lienographie). *Fortschr. Röntgenstr.*, 40 : 497—501 (1929).
- 165) Oka, M.: Klinische Anwendung der “Lienographie”, einer neuen Methode zur röntgenologischen Darstellung von Milz und Leber. *Fortschr. Röntgenstr.*, 41 : 892—898 (1930).
- 166) Okinaka, S., Nakano, K., Ibayashi, H., Nakaizumi, M., Kakehi, H. and Sugimura, T.: A case report on the development of biliary tract cancer, 11 years after the injection of Thorotrast. *Amer. J. Roentgenol.*, 78 : 812—818 (1957).
- 167) Ojima, A. et al.: Six cases of rare malignant tumor of the liver. *Acta. Path. Jap.*, 14 : 95—102 (1964).
- 168) Patoir, A. and Beurine: Lesions histologiques tardives après injection de Thorotrast. *Rev. Chir.*, 77 : 540—544 (1939).
- 169) Perkins, H.T. Jr., Verner, J.V. Jr., Yoneyama, T. and Estes, E. Jr.: Unusual clinicopathological syndromes with Kaposi's visceral and related sarcomata. Report of three cases, one associated with thorium dioxide administration. *A.M.A. Arch. Inter. Med.*, 105 : 733—745 (1960).
- 170) Plenge, K. und Krückemeyer, K.: Über ein Sarkom am Ort der Thorotrastinjektion. *Zbl. allg. Path. path. Anat.*, 92 : 255—260 (1954).
- 171) Popper, H.L.: Toxic hepatic injury. in Popper, H.L. and Schaffner, H.: *Liver Structure and Function*, 391—412 (1957), McGraw-Hill, New York.
- 172) Popper, H.L. und Klein, E.: Über Hepato-Lienographie. *Münch. med. Wschr.*, 2 : 1829—1830 (1931).
- 173) Prezyna, A.P., Ayres, W.W. and Mulry, W. C.: Late effects of Thorotrast in tissues. *Radiology*, 60 : 573—578 (1953).
- 174) Prives, M.G.: Röntgenologische Untersuchungsmethode des peripheren Nervensystems. *Fortschr. Röntgenstr.* 54 : 76 (1963).
- 175) Puck, T.T. and Marcus, P.I.: Action of X-rays on mammalian cells. *J. Exp. Med.*, 103 : 653—666 (1956).
- 176) Radt, P.: Eine Methode zur röntgenologischen Darstellung von Milz und Leber. *Klin. Wschr.*, 46 : 2128—2129 (1929).
- 177) Reeves, D.L. und Scholl, R.: Über Leberschädigung nach intravenösen Thorotrastinjektionen. *Wien Wschr.*, 45 : 363 (1932).
- 178) Reeves, D.L. and Stuck, R.M.: Clinical and experimental results with Thorotrast. *Medicine*, 17 : 37—73 (1938).
- 179) Reis, R.A. and Mesirov, S.D.: Studies in the evaluation of mammography. *J. Amer. Med. Ass.*, 110 : 1900 (1938).
- 180) 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).
- 181) Riegel, R.: Plasmazellenleukämie nach Behandlung mit Thorium X zugleich ein Beitrag zur nosologischen Stellung der Plasmazellenleukämie. *Arztl. Wschr.*, 11 : 1093 (1956).
- 182) Robbins, S.L.: Pigmentation of exogenous origin. in Robbins, S.L.: *Pathology*, 207—216 (1957), Saunders, New York.
- 183) Roberts, J.C. Jr. and Carlson, K.E.: Hepatic duct carcinoma 17 years after injection of thorium dioxide. *A.M.A. Arch. Path.*, 62 : 1—7 (1956).
- 184) Romano, S.A. and McFetridge, E.M.: Limitations and dangers of mammography by contrast mediums. *J. Amer. Med. Ass.*, 110 : 1095 (1938).
- 185) Rosenbaum, F.J.: Lebersarkom nach Thorotrast. *Dtsch. med. Wschr.*, 84 : 428—433 (1959).
- 186) Rotblat, J. and Ward, G.: Tissue dosage from Thorotrast in the body. *Nature*, 72 : 769—770 (1953).
- 187) Rotblat, J. and Ward, G.: The radioactivity from Thorotrast and its retention in tissues. *Phys. Med. Biol.*, 1 : 125—137 (1956).
- 188) Rotter, W.: Über Gewebeschäden durch Thorotrast. Unter besonderer Berücksichtigung der Gefäßveränderungen und aplastischer Knochenmarksreaktionen. *Beitr. path. Anat.*, 111 : 144—157 (1951).
- 189) Roth, F.: Thorotrastkarzinom der Bronchien. *Zbl. allg. Path. path. Anat.*, 96 : 417—418 (1957).
- 190) Ruf, F.P. and Philipp, K.: Zur Radioaktivität des Thorotrasts. Ein Beitrag zur Frage eventueller Spätschädigungen bis seiner Verwendung als Kontrastmittel. *Langenbeck Arch. klin. Chir.*, 263 : 573—587 (1950).
- 191) Rudolph, H.: Spätentwicklung eines Unterlidkarzinomes nach Thoriumdioxidinjektion. *Beitr. path. Anat.*, 111 : 158—164 (1950).
- 192) Rundo, J.: Considerations of the limits of

- radiation dosage from Thorotrast. *Brit. J. Radiol.*, 28 : 615—619 (1955).
- 193) 笹まつ子, 南後朝郎, 山本章, 川竹武, 小塚隆弘: トロトラスト遺残症(追加例). *日本医学放射線学会雑誌*, 20 : 2693 (1961).
- 194) 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).
- 195) 斎藤英夫, 他: 「トロトラスト」の使用によつて起つたと思われる黄疸の一症例. *臨床内科小児科*, 18 : 307—312 (1963).
- 196) Schäfer, E. und Greuel, H.: Nil nocere Zur Frage der Petechioschädigungen. *Münch. med. Wschr.*, 94 : 158 (1952).
- 197) Schäfer, H.: Ausgedehnter Halsabszess als Folge eines Thorotrastoms. *Fortschr. Röntgenstr.*, 94 : 834—837 (1961).
- 198) Scheibe, G.: Malignes intraperitoneales Thorotrastom beim Menschen. *Zbl. Chir.*, 80 : 588—592 (1955).
- 199) Schmidt, W., Schulte, A. und Lapp, H.: Klinischer und pathologischer anatomischer Beitrag zur Frage der Schädigung durch Thorotrast. *Strahlentherapie*, 81 : 93—102 (1950).
- 200) Schreiner, L.: Über Thorotrastschäden mit Entstehung eines sarkomatösen Hämangioendothelioms der Leber. *Z. Krebsforsch.*, 64 : 169 (1961).
- 201) Schulz, R.J.: A method for in vitro determination of tissue dose from Thorotrast. *Radiology*, 70 : 94—95 (1958).
- 202) Schwenzer, A.W. und Federlin, K.: Salpingographie mit Thorotrast vor 23 Jahren und Entstehung eines Ovarialkarzinoms. *Geburtsh. u. Frauenheilk.*, 17 : 225—236 (1957).
- 203) Sedgenidse, G.A. und Solutuchin, A.S.: Über Röntgendiagnostik entzündlicher Herde im Knochengewebe mittels geringer "Thorotrast"-Dosen. *Fortschr. Röntgenstr.*, 50 : 556—562 (1934).
- 204) Serizawa, S. and Mizobuchi, T.: An autopsy case of unusual liver cirrhosis following Thorotrast administration. *Acta Path. Japo.*, 7 : 671—676 (1957).
- 205) 柴田偉雄: トロトラスト肝癌の一剖検例. *医学のあゆみ*, 45 : 85—88 (1963).
- 206) 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年後の病理解剖的ならびに化学的, 放射線学的所見. *日新医学*, 36 : 506—511 (1949).
- 207) 下林良政: 非観血的療法ニ依ル膝窩窩動脈瘤, 生体血管撮影像ヨリ見タル経過並ニ「トロトラスト」栓塞ノ一例. *海軍軍医団雑誌*, 27 : 612—616 (1938).
- 208) 新福輔義, 他: トラストによる白亜化脾の一症例. *臨床内科小児科*, 14 : 731—733 (1959).
- 209) Silva Horta, J. da: Lebersarkom einer Frau 3 Jahre und 2 Monate nach Thorotrast-injektion. *Chirurg*, 24 : 218—223 (1953).
- 210) Silva Horta, J. da: As formas anatómicas resultantes da adção do Thorotraste. *Festschrift von Prof. Pulido Valente*, 17—44 (1954).
- 211) Silva Horta, J. da: Late lesions in man caused by colloidal thorium dioxide (Thorotrast); A new case of sarcoma of the liver 22 years after the injection. *A.M.A. Arch. Path.*, 62 : 403—418 (1956).
- 212) Silva Horta, J. da, Collete, J. et Luz Roviz, M. da: Circulation lymphatique du foie, visualisation du réseau lymphatique du foie chez des individus injectés avec le Thorotrast. *Arch. De Vecchi. Anat. Path.*, 35 : 1—24 (1961).
- 213) Spier, J., Cluff, L.E. and Urry, W.D.: Aplastic anaemia following administration of Thorotrast. *J. Lab. & Clin. Med.*, 32 : 147—154 (1947).
- 214) Stemmermann, G.N.: Adenocarcinoma of the intrahepatic biliary tree following Thorotrast. *Amer. J. Clin. Path.*, 34 : 446—454 (1960).
- 215) Stenstorm, W.: Elimination of radioactive elements in patients and rabbits after injection of Thorotrast. *Radiology*, 37 : 689—704 (1941).
- 216) Stenstorm, W. and Vigness, I.: Elimination of radioactive elements in patients who have received Thorotrast intravenously. *Pro. Exp. Biol. & Med.*, 44 : 18—22 (1940).
- 217) Stewart, W.H., Einhorn, M. and Illick, H. F.: Hepatography and lienography following the injection of thorium dioxide sol (Thorotrast). *Amer. J. Röntgenol.*, 27 : 53—58 (1932).
- 218) Strominger, D., Hollander, J.M. and Seaborg, G.T.: Table of Isotopes. *Rev. Med. Phys.*, 30 : 585 (1958).
- 219) Suchow, E.E., Henegar, B.C. and Baserga, R.: Tumors of the liver following administration of Thorotrast. *Amer. J. Path.*, 38 : 663—674 (1961).
- 220) Taft, R.B.: The radioactivity of thorium dioxide sol. A preliminary report. *J. Amer.*

- Med. Ass., 103: 1779—1781 (1937).
- 221) 高橋角次郎: 脳血管撮影法. (1942), 南江堂, 東京.
- 222) 高橋角次郎: 脳動脈系への寄与. 精神神経学雑誌, 46: 404—480 (1947).
- 223) 高橋信次, 北島隆, 湯浅峻治: Thorotrast 皮下遺残症. 臨床放射線, 5: 461—464 (1960).
- 224) 高杉昌幸: Thorotrast 注射後に脾の白亜化並びに後腹膜肉腫の発生を見た一剖検例. 最新医学, 18: 183—193 (1963).
- 225) 玉木正男, 他: 21年後に診断し得た Thorotrast extravasation の1例. 日本医学放射線学会雑誌, 21: 936—937 (1961).
- 226) 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. 日本病理学会会誌, 51: 374 (1962).
- 227) 田辺達三, 他: 診断困難な黄疸の一例, Thorotrast 長期臓器沈着による重篤な放射線能障害を来した一例. 日本外科学会雑誌, 北海道地方会誌, 6: 61 (1960).
- 228) 手島貞一: 肝細網内皮腫について, 第一編; 肝細網内皮腫の統計的観察ならびに自験例について. 日本病理学会々誌, 51: 801—814 (1962).
- 229) 手島貞一: 肝細網内皮腫について, 第二編; 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).
- 230) Tesluk, H. and Nordin, W.A.: Haemangioendothelioma of liver following thorium dioxide administration. A.M.A. Arch. Path., 60: 493—501 (1955).
- 231) Thierbach, R., Bothe, H.K. und Langer, H.: Spätschäden nach Thorotrastinjektion mit besonderer Berücksichtigung physikalisch-quantitativer Befunde. Fortschr. Röntgenstr., 93: 208—313 (1960).
- 232) Thomas, S.F., Henry, G.W. and Kaplan, H. S.: Hepatolienography, past, present, and future. Radiology, 57: 669—684 (1951).
- 233) Thomas, R.G., Lie, R. and Scott, J.K.: Thorium distribution and excretion studies, I. Pattern following parenteral administration. Health Physics, 9: 153—163 (1963).
- 234) 徳弘英生: 放射性物質トロトラスト長期臓器沈着の影響に関する研究. 日本血液学会雑誌, 22: 684—699 (1959).
- 235) 徳毛卓三, 榊原任: 人体摘出せるトロトラスト摂取肝及び脾臓組織学的検索. 東京医事新誌, 2959: 3022—3023 (1935).
- 236) 津田巖, 他: Thorotrast 沈着をによると思われる肝脾の fibrosis を伴った cholangiocarcinoma の一例. 済生, 54: 389 (1960).
- 237) 土屋武彦: 甲状腺に対する放射線の作用. 江藤秀雄, 他: 放射線医学, 400—405 (1962), 医学書院, 東京.
- 238) Tsuya, A., Tanaka, T., Mori, T., Hashizume, T. and Kato, Y.: Four cases of Thorotrast injury and estimation of absorbed tissue dose in critical organs. J. Radiation Research, 4: 126—145 (1963).
- 239) 上田英雄: 肝臓病学 (下). 334—335 (1962), 南江堂, 東京.
- 240) Uematsu, S. Mokuno, T., Hayashi, K. and Nakayama, T.: Cholangiocellular carcinoma following hepatolienography with Thorotrast. Nagoya Med. J., 6: 193—205 (1960).
- 241) 植松茂彌, 笠野常治, 中山勉: Thorotrast 肝臓の一剖検例. 名古屋市立大学医学会雑誌, 11: 488— (1960).
- 242) 植松茂彌, 笠野常治, 中山勉: トロトラスト肝臓の一剖検例. 日本消化器病理学会雑誌, 58: 526 (1961).
- 243) 内海邦輔; 掛札堅, 齋藤隆三: トロトラスト肝臓の一剖検例. 報告及び発生に関する考察. 日本病理学会会誌, 47: 1—11 (1958).
- 244) Verhaak, R.L.O.M.: Nierafwijkingen na pyelographie met Thorotrast. Drukkerij Henri Bergmans, (1958). N.V., Tilburg, Holland.
- 245) Verner, J.V., Fla, L., Smith, A.G. and Durham, N.C.: Hodgkin's disease following administration of Thorotrast. Southern Med. Ass., 5: 524—528 (1963).
- 246) Vögtlin, J., und Minder, W.: Über Thorotrast-schäden nach Bronchographie, retrograder Pyelographie, Salpingographie und Arteriographie. Radiol. Clin., 21: 96—115 (1952).
- 247) Wachsmuth, W.: Untersuchungen über die gewebeschädigende Wirkung des Thorotrast. Chirurg, 19: 390—396 (1948).
- 248) 和田達雄, 阿部秀一, 長谷川嗣夫, 土屋武彦, 百瀬郁光, 新発田杏子: トロトラストによる肝脾造影後発生した胆管癌の手術例. 臨床の日本, 5: 528—531 (1959).
- 249) Wagner, R.: Thorotrastschäden als Folgen einer Schädigung im Sinne des Bundesversorgungsgesetzes. Strahlenschutz in Forschung und Praxis (2), 117—131 (1963), Verlag Romgach, Breisgrau.
- 250) Warren, S.: Effects of radiation of normal tissues. A.M.A. Arch. Path., 34: 443—450, 562—608, 749—787, 917—931, 1070—1083 (1942). 35: 121—139, 304—353 (1943).
- 251) 渡辺豊輔, 杉村隆: トロトラストを証明せる臓器腫瘍の一剖検例. 日本病理学会会誌, 42:

- 地方会号, 418—419 (1953).
- 252) 渡辺忠: 稀土類金属 Thorium の薬理的並びに毒物学的研究. 東京医科大学雑誌, 15: 121—142 (1957).
- 253) Watanabe, N., Mandai, T., Russell, W.J. and Yoshinaga, H.: Post-irradiation changes and dose determinations in Thorium-impregnated liver and spleen, a case report. 日本医学放射線学会雑誌, 24: 493—501 (1964)
- 254) Weiser, A.: Die Verwendung von Thoriumverbindung zur Urographie. Wein klin. Wschr., 80: 1427—1429 (1930).
- 255) Werthemann, A.: Über Spätschäden verschiedener Organe durch Thorotrast und autoradiographischer Nachweis desselben. Schweiz. Z. allg. Path., 22: 350—363 (1959).
- 256) Weyeneth, R.: Ein weiterer Spätschäden nach Pyelographie mit Thorotrast, die Uro-nephrose, hervorgerufen durch Ablagerung von Thoriumdioxid am Ureterabgang. Z. Urol., 55: 441—457 (1962).
- 257) Whaling, W.: The energy loss of charged particles in matter, in Flüggé: Handbuch der Physik, 34: 193—217 (1953), Springer.
- 258) Wohlwill, F.: Untersuchungen über die Gewebsreaktion auf Thorotrast bei Anwendung dieser Substanz zu diagnostischen Zwecken am Menschen. Schweiz. Z. allg. Path., 5: 25—52 (1942).
- 259) Wuketich, S. und Mark, T.: Doppelcarci-nom nach Thorotrast-Arteriographie. Z. Krebsforsch., 62: 95—108 (1957).
- 260) 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; 注人後21年目に発生した肝硬変の一症例. 臨床内科小児科, 18: 313—333 (1963).
- 261) 山形敏一, 他: 剖検例をめぐって; 症例 155, 胆道癌を伴なつた Thorotrast 沈着症. 最新医学, 18: 2357—2364 (1963).
- 262) Yater, W.M. and Otell, L.S.: The differential diagnosis of diseases of the liver and spleen with the aid of roentgenography after intravenous injection of Thorotrast (thorium dioxide sol). Amer. J. Roentgenol., 29: 172—181 (1933).
- 263) Yater, W.M. and Whitmore, E.R.: Histopathologic study of tissues of 65 patients injected with thorium dioxide sol for hepatosplenography, with follow-up study of ten old cases. Amer. J. Med. Sci., 195: 198—205 (1938).
- 264) Yater, W.M. and Coe, F.O.: Ten years' experience with Thorotrast hepato-splenography. Ann. Intern. Med., 18: 350—366 (1943)
- 265) 吉田富三: 癌の発生 (癌原性物質の研究概観), 124—127 (1949), 東京.
- 266) Zollinger, H.U.: Ein Spindelzellsarkom der Niere, 16 Jahre nach Thorotrastpyelographie. Schweiz. med. Wschr., 79: 1266—1268 (1949).