



Title	トロトラストによるハムスター胆管癌の実験的生成
Author(s)	岡本, 勇
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1974, 34(4), p. 254-266
Version Type	VoR
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/15782">https://hdl.handle.net/11094/15782</a>
rights	
Note	

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

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

The University of Osaka

# トロトラストによるハムスター胆管癌の実験的生成

神奈川県立成人病センター

岡 本 喬

(昭和49年1月11日受付)

(昭和49年2月20日 最終原稿受付)

## Hepatic Cholangiocarcinoma in Syrian Hamster induced by Thorotrast Administration

by

Takashi Okamoto

Kanagawa Prefectural Adult Disease Center

Research Code No.: 409

Key Words: Cholangiocarcinoma, Syrian hamster, Thorotrast Carcinogenesis

By systemic Thorotrast administration via sublingual vein, the author succeeded in inducing hepatic cholangiocarcinoma in Syrian hamsters. The tumors were transplantable and able to be transformed into the ascitic form.

Chronological observation of the tumorigenic process by histology and autoradiography demonstrated that Thorotrast deposition in the liver elicit large number of perifocal fibrosis followed by adenomatous proliferation of intrahepatic bile ducts and on the basis of the above cataplastic change produced by local radiation energy of Thorium, the hepatic cholangiocarcinoma might develop.

The incubation period of tumor incidence showed dose-dependency of Thorotrast administered.

### I 緒 言

二酸化トリウム ( $\text{ThO}_2$ ) を主成分とする造影剤「トロトラスト」 (Thorotrast, 以下「ト」と略記する) は優れた造影効果により、1930年代から1940年代にかけて広く使用された<sup>7)(8)(9)(10)(11)(12)(13)(14)(15)(16)(17)(18)(19)(20)(21)(22)(23)(24)(25)(26)(27)</sup>。しかし、二酸化トリウムが半減期のきわめて長い放射性物質であることから、それによる放射性障害発生の可能性が、「ト」使用初期から指摘されていった<sup>5)(10)(11)</sup>。

1942年、Wohlwill<sup>55)</sup>が「ト」による白血病の発生を報告して以来、人体に各種の晩発性障害、特に悪性腫瘍の発生がみられるようになり、これらについての人体例、および動物実験による多数の

研究<sup>1)(2)(7)(9)(10)(11)(12)(13)(14)(15)(16)(17)(18)(19)(20)(21)(22)(23)(24)(25)(26)(27)</sup>がなされてきたにもかかわらず、現在なお未解決の問題が多く残されている。「ト」により人体例で多発する肝胆管癌が動物実験では認め難いのもその一つである。すなわち、人体例における「ト」障害の最も重要なものは肝悪性腫瘍であり、「ト」障害による死亡例の大部分を占めており<sup>4)(8)(21)(22)(23)(24)(25)(26)</sup>、その多くは肝胆管癌である。しかるに実験的研究によると、Huguerin et al<sup>11)</sup>は「ト」注入後の肝炎から肝硬変初期に至る変化を、Tsunoo et al<sup>52)</sup>、Popper et al<sup>53)</sup>、小松<sup>17)(18)</sup>は肝機能障害を認め、また Oberling et al<sup>54)</sup>は1933年にラッテ腹腔内に「ト」を注入して線維肉腫を発生せしめ、以来、Roussy et

al<sup>40</sup>、吉田等<sup>58</sup>によつてラッテ、マウス、家兎に「ト」を注入して、肝血管内皮腫をはじめ、各種の肉腫および癌腫を発生せしめた報告が発表されている。しかし「ト」の血管内注入によつて典型的な肝胆管癌の発生に成功したという報告には、著者の調べた範囲ではまだ接していない。著者は腫瘍発生における臨床的事実と動物実験における成績の差異は適切な実験動物を選ぶことによつて解決しうるものと考え、従来「ト」が発癌実験に使用されたという報告のないシリアン・ハムスターを用いて、「ト」を静脈内に注入することにより肝胆管癌を発生せしめ、さらにその発癌過程を病理組織学的に追跡することができたので、ここにその研究結果を報告する。

## II 実験材料

実験動物は生後2カ月、体重90～110gのシリアン・ハムスターを用い、飼育にはオリエンタル社製ラッテ、マウス用固型飼料を用いた。使用した「ト」はアメリカの Fellow-Testagar 社製のものであり、その組成は二酸化トリウム (Tho<sub>2</sub>) 19～22重量% (25容量%)、Dextrin 16重量%，Methyl-p-hydroxybenzoate 0.15%，蒸溜水約65%である。二酸化トリウムは注射溶液中では、直径30Å～100ÅのDextrin 被膜を有する粒子となつており、Methyl-p-hydroxybenzoate はこれらコロイド状の「ト」粒子を安定させるための安定剤として加えられたものである<sup>33</sup>。

## III 実験方法および実験成績

実験は(1) 発癌実験と(2) 発癌過程追跡実験の2つに分けて行なわれた。

### (1) 発癌実験

(実験方法) 実験に使用したハムスターは実験群30匹、対照群20匹とし、すべて両群同一の条件で飼育した。実験群を「ト」注入量によりA、B、C 3群に分けた。A群は「ト」注入量を0.1ccとし、B群は1.5cc、C群は2.5ccとした。各群10匹宛使用した。なお、各群の雌雄は同数とした。

「ト」注入はエーテル麻酔下に舌下静脈に行なつた。A群では1回に1.0cc注入したが、B群では2回に分けて注入した。すなわち1.0cc注入後、

7日目に0.5ccを注入した。C群は第1回の注入量を1.0ccとし、7日後に第2回の1.0ccを注入し、14日後に第3回の0.5ccを注入した。B群およびC群において「ト」の分割注入を行なつた理由は、予備的実験において、「ト」の1回注入量が1.5ccを越えると動物の注入時死亡率が急激に上昇することを確認したためである。

実験群および対照群の動物はともに腫瘍死もしくは自然死に至るまで飼育し、死亡後直ちに剖検し、肉眼的観察を行なうとともに、脳、心、肺、胃、腸管、肝、脾、腎、副腎、胸腺、甲状腺、精巣、卵巣および骨髄について10% Formalin 液で固定した後に、病理組織標本を作成し、光学顕微鏡的に検索した。染色方法は全例Hematoxylin-Eosin 染色を行ない、必要と考えられる例については Elastica-Van Gieson 染色、Azan-Mallory 染色、鍍銀染色および鉄染色を行なつた。また、一部の例については Microautoradiogram (Dipping 法、乳剤サクラ NR-M<sub>2</sub>、曝射時間100日) を作製して、検鏡するとともに、各臓器ごとに資料を灰化して、Gas Flow Counter (日本無線 FL-IE 型) により組織線量を測定した。

肉眼的に腫瘍を形成したものについて、同種移植、同種累代移植、および異種移植を行ない、腫瘍性の検定を行なつた。腫瘍片約1gを採取し、乳鉢にて細切磨碎し、生理的食塩水を加えて、細胞数が1×10<sup>6</sup>/ccになるように細胞浮遊液を調整し、未処置動物の背部皮下および腹腔内に1cc宛注入移植した。

(実験成績) 150日以上生存した動物数はA群では9匹であり、そのうち、肝に前癌状態と考えられる腺腫様増殖をみたのは5匹、肝胆管癌の発生をみたのは1匹である。B群では150日以上生存した動物は4匹であり、そのうち3匹に肝の腺腫様増殖をみるとともに、1匹に肝胆管癌の発生をみた。C群では150日以上生存したものは2匹であり、そのうち1匹に肝胆管癌の発生をみた。すなわち、150日以上生存した15匹のうち、肝の腺腫様増殖をみたのは9匹であり、胆管癌の発生をみたのは3匹である。対照群では全例150日以

Table 1 Relationship Between Amount of Thorotrast Administered and Incidence of Adenomatous Hyperplasia of the Bile Ductules and Cholangiocarcinoma

Group	Amount of Th.	Number of Hamsters	Number of Survivals over 150 Days	Incidence of Adenomatous Hyperplasia	Incidence of Cholangiocarcinoma
Group A	1.0ml	10	9	5	1
Group B	1.5ml	10	4	3	1
Group C	2.5ml	10	2	1	1
Total		30	15	9	3
Control Group		20	20	0	0

上生存したが、肝の腺腫様増殖および肝胆管癌の発生を認めた例はなかつた (Table 1). 「ト」注入量の増加とともに 150 日以内に肺炎その他により衰弱死するものが多くなり、150 日以上の生存数は減少するが、一方肝の腺腫様増殖および肝胆管癌の発生は増大する。また、各群における発癌例が 1 例づつなるので、確定的なことは言えないが、発癌までの期間は A 群の発癌例 No. A-1 では 525 日、B 群の No. B-1 では 390 日、C 群の No. C-1 では 207 日というように「ト」注入量の増加とともに短縮する傾向を示した (Table 2).

発生した肝胆管癌は単発性であり、肉眼的には灰白色、弾性硬で、 $1.1 \times 1.0 \times 0.7 \sim 1.5 \times 1.2 \times 0.7 \text{ cm}^3$  の大きさである (Photo 1). なお、これらの動物の X 線写真では肝、脾に「ト」沈着による濃影が認められた (Photo 2). また、本胆管癌は組織学的には明瞭な管腔を有する典型的な腺癌である。その管腔は比較的広く、細胞は大小不同性を示し、異形性が強く、クロマチン量は増加し、間質の線維組織の増生は強く、間質内に多量の「ト」顆粒の存在を認めた (Photo 3a

and 3b). 転移巣は肺、腎および肺門部に認められた。1 例では癌性腹膜炎の像がみられた。

同種移植率は発癌 A-1, B-1 ともに背部皮下では 100% ( $10/10$ )、腹腔内では 90% ( $9/10$ ) であった。移植動物の平均生存日数は背部皮下で 53 日、腹腔内で 31 日であった。同種累代移植は腹腔内に行ない、発癌 A-1 では累代移植 5 代目にて完全な自由細胞型の腹水腫瘍化に成功した (Photo 4). この腹水腫瘍系では生存日数は初期は平均 25 日であるが、以後次第に短縮し、15 代をすぎると 14 日前後となり、以後安定した。異種移植はラット、マウスに行なつたが、いずれも移植は成立しなかつた。

放射線量を測定した動物は A-2, B-1, B-2, C-1, C-2 の 5 匹であり、その肝における「ト」注入から発癌までの肝全体の平均放射線量を津屋、加藤の式<sup>53</sup>によつて求めると、A 群の A-2 2200 rad, B 群の B-1 1900 rad, B-2 2500 rad, C 群の C-1 11500 rad, C-2 1600 rad であった。その放射線量を「ト」の量に換算すると肝の組織 1 g 当り 0.05 ~ 0.08 cc である。C 群の平均は 0.075 cc/g, A および B

Table 2 Latent Periods of Hepatic Cholangiocarcinoma

Group	Amount of Thorotrast	Case No.	Latent Period		
			Each Case (days)	Average (days)	Standard Deviation
Group A	1.0ml	A-1	525		
Group B	1.5ml	B-1	390	347	± 130
Group C	2.5ml	C-1	207		

群の平均は  $0.052\text{cc/g}$  であり、したがつて肝全体では  $0.4\sim0.64\text{cc}$  程度の「ト」沈着があることになる。

## (2) 発癌過程追跡実験

(実験方法) 発癌過程追跡実験における「ト」注入量は  $1.5\text{cc}$  であり、注入は舌下の静脈へ2回に分けて行なつた。その方法は発癌実験のB群と同じである。経時的検索を行なうために検索時点を注入後1時間、24時間、3日、7日、30日、3カ月、6カ月、12カ月、15カ月、24カ月とした。各時点で3匹づつ屠殺し、検索した。病理組織学的、放射線学的検索は発癌実験と同様の方法を用いた。

(実験成績) ト注入後1時間では「ト」の大部分はまだコロイド状であり、血管内にとどまつてゐるが、一部は全身の網内系細胞によつて貧食されている (Photo 5)。24時間では血管内の「ト」は認められなくなり、大部分は細網細胞に貧食された形で見出された。特に肝のクッパー細胞、脾およびリンパ節の網内系細胞で著明である。なお、一部は組織間隙に沈着した形で見出されている。

7日後では、これら臓器で「ト」貪食細胞は直径  $30\sim40\mu$  までに肥大し、これが細胞集団を形成するようになり、しばしばその周囲にリンパ球、単球、組織球等よりなる小円形細胞浸潤を伴う (Photo 6)。また細網線維の増殖が「ト」貪食細胞および「ト」顆粒周囲に出現する。

30日では「ト」貪食細胞はますます巨大化するとともに、次第に大集団を形成するようになる。肝ではグリソン鞘周囲へ「ト」顆粒が移動するようになり、脾では赤脾髓に沈着し、リンパ節では胚中心周囲に集まる。また、「ト」沈着部周辺の細網線維の増殖が著明になる (Photo 7)。

3カ月では「ト」貪食細胞集団を中心とした細網線維の増殖は、しばしば膠原線維の増殖を伴うようになる。「ト」貪食細胞の一部は壞死におちいり、直径  $10\sim20\mu$  の「ト」小顆粒を形成する。特に肝では「ト」顆粒の集団を中心とした壞死巣が現われ (Photo 8)、局在的な肝線維化および

偽胆管の形成 (Photo 9) が認められるようになる。

6カ月では「ト」を貪食し、肥大した細胞および「ト」貪食細胞が壞死におちいつた後に出現した「ト」顆粒の大部分は直径数  $10\sim20\mu$  までの「ト」顆粒集団を形成し、多くは細網線維、膠原線維によつて取り囲まれた形で見出される。肝ではこの変化が特に著明であり、肝小葉内では大小の「ト」顆粒集団を形成するようになり、局在的な線維化は次第に多くみられるようになる。前癌状態と考えられる肝細胆管の腺腫様増殖も認められるようになる (Photo 10)。脾では特に赤脾髓にこれらの集団が見出される。また肝門部等の上腹部リンパ節の「ト」沈着量が増大する。

12カ月では、肝における局在的線維化は増大し、一見「ト」集塊の存在とは無関係のように見える部分も出現する。細胆管の腺腫様増殖はさらに著明となり、一部では囊腫状に腺腔が拡大したものもある (Photo 11)。

15カ月および24カ月では12カ月の所見とほぼ同様であるが、細胆管の腺腫様増殖の一部に異型性が認められ、癌腫への移行を思わせる所見が認められる。

なお、脾および上腹部リンパ節においては「ト」

Table 3 Distribution of Thorotrast Granules in the Hamster

Organs	Microscopic	Autoradiographi
Liver	#	#
Spleen	#	#
Lymph node	#	#
Bone marrow	+	+
Adrenal gland	+	+
Kidney	+	+
Lung	+	+
Testis	+	+
Ovary	+	+
Thyroid	+	+
Pancreas	+	+
Heart	+	+
Stomach	+	+
Intestine	+	+
Connective tissue	+	+

沈着量が増大し、多数の巨大「ト」顆粒が認められるようになり、実質細胞成分は減少する。また肝、脾、リンパ節以外の所見としては、肺において、6カ月以降に「ト」沈着部に一致した肺胞壁の局在的な肥厚がみられるようになり、腎においては「ト」による血管腔の塞栓によると考えられる小硬塞が認められるようになる。これらの所

見は12カ月～15カ月において、その数および程度が増強する。なお、全身の「ト」の分布をMicroautoradiography 法と光学顕微鏡による検索結果について対比したところ、よく一致した (Table 3)。

#### IV 考 察

本実験に使用した二酸化トリウム溶液、すなわち

Table 4 Malignant Tumors Following Thorotrast Administration in Animals

	Investigator	Method	Latent Period (months)	Malignant Tumor Type and Site
Mouse	Selbie (1936) (1938)	Subcutaneous injection	15	Sarcoma at injected site
	Andervont and Shimkin (1940)	Subcutaneous injection	12	Spindle cell sarcoma at injected site
	Guimaraes et al (1955)	Intravenous injection	13-21	1) Hemangioendothelioma of the liver 2) Hemangioendothelioma of the spleen 3) Pulmonary carcinoma
Rat	Roussy, Oberling & Guerin (1934, 1936)	Intraperitoneal & Subcutaneous	10-17	Spindle cell sarcoma in peritoneum and subcutis
	Selbie (1936) (1938)	Subcutaneous injection	11-14.5	Sarcoma at injected site
	Prussia (1936)	Subcutaneous injection	4.5	Sarcoma at injected site
	Miyamoto (1939)	Subcutaneous injection	11	Fibrosarcoma at injected site
	Kusumoto (1938)	Scbcutaneous injection	9-15	Sarcoma at injected site
	Natucci (1939)	Subcutaneous injection	11-14	Fibrosarcoma at injected site
	Yoshida & Tsuruzaki (1943)	Subcutaneous & intratesticular injection	13-19	Sarcoma at injected site
	Ikeda (1961)	Subcutaneous intraperitoneal & intratesticular in.	13-16	Fibrosarcoma at injected site
Rabbit	Burrouws (1937)	Intravenous injection	53	Multiple hematomas in the liver and spleen
	Onufrio (1938)	Intravenous injection	21	Endothelial cell sarcoma of the liver
	Mervenee & Ten Thije (1939)	Intravenous injection	31-36	Polymorphous cell sarcoma of the liver
	Zeithofer & Speiser (1954)	Intravenous injection	48	1) Endothelioma of the liver and spleen 2) Pulmonary carcinoma
	Johansen (1955)	Intravenous injections	24	1) Hemangioendothelioma of the liver 2) Fibrosarcoma 3) Striated muscle cell sarcoma 4) Sarcoma of the lung
	Swarm et al (1961)	Intravenous injection		Endothelioma-sarcoma of the liver
	Foulds (1939)	Injection to base of nipple	37 (average)	1) Carcinoma of mammary gland 2) Sarcoma of the chest
Guinea pig	Okamoto	Submucosa of cheek pouch & Intravenous injection	10-15 7-17	Spindle cell sarcoma Hepatic cholangiocarcinoma
Hamster				

Table 5 Tissue Dosage in Regions Adjacent to Thorotrast Aggregate. (rad/week)

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

Calculated by Kato

ち「ト」の主成分である二酸化トリウムは分子量 264.1, 白色, 水に不溶性の粉末である。これは Dextrin と混することによって Dextrin 被膜を得て、溶液中で 30~100Å のコロイド粒子を形成する<sup>38)48)</sup>。

「ト」を生体内に注入すると血清中の蛋白質の作用により急速に 1~2  $\mu$  の顆粒に凝集し、網内系を始めとする各種の細胞に貪食され、種々の組織に沈着する。特に網内系細胞に富む肝、脾、リンパ節に沈着した「ト」顆粒は「ト」貪食細胞の破壊と共に細胞外に放出され、さらに数 10~数 100  $\mu$  におよぶ大顆粒を形成する。このことによつて「ト」は生体とつて極めて高度の異物性を発揮する。

「ト」の急性毒性は極めて低く、家兎では 1 回注入の場合、体重 1 kg 当り 5 cc, 分注の場合には体重 1 kg 当り 30 cc までの静注が可能であり、人体例では分注で体重 1 kg 当り 5 cc までの静注が可能である<sup>22)23)</sup>。

「ト」の主成分であるトリウムの放射能の崩壊エネルギーの 95% は重質量で、飛程の短い  $\alpha$  線エネルギーである。その物理的半減期は  $1.39 \times 10^{10}$  年であり<sup>15)</sup>、生物学的半減期は 200~400 年と言われている<sup>3)12)</sup>。このように「ト」はほとんど体外への排泄がなく、その有効半減期が極めて長いので、通常の生物生存期間内における「ト」の体内照射量の減衰は極めて少ないと考えられる。

「ト」による発癌実験は 1933 年 Oberling et al<sup>32)</sup> がラッテの皮下に「ト」を注入して紡錘形細胞肉

腫を発生せしめて以来、Roussy et al<sup>40)</sup>, 吉田他等<sup>58)</sup>による肉腫および癌腫発生の報告がある (Table 5)。その多くは血管内注入によるものではなく、「ト」の血管内への注入では Gumaraes et al<sup>9)10)</sup> がマウスの肝脾に細網内皮腫を、肺に癌腫を形成せしめ、Burrouws<sup>2)</sup>, Zeitlhofer et al<sup>59)</sup>, Johansen<sup>14)</sup> 等が家兎の肝脾に細網内皮腫を生ぜしめたものが主なものである。このように「ト」の血管内注入では、実験動物に肝胆管癌を発生させたという報告は見当らず、臨床的経験とは異なつた結果となり、一つの問題とされていた。著者はすでにシリアン・ハムスターのほほ袋粘膜下に「ト」を注入して「ト」紡錘形肉腫を発生せしめているので<sup>36)</sup>、シリアン・ハムスターに静注が出来れば肝に発癌させる可能性があると考え、その発癌実験を試みた。シリアン・ハムスターはラッテ、マウスのような尾静脈がなく、発癌物質の経静脈的投与が困難であることが、従来「ト」が血管内投与に使われなかつた理由の一つであると考えられる。著者はハムスターの舌下にある左右対称的な 2 本の静脈に着目し、この血管を利用して「ト」を血管内に注入した。この方法は手技が簡単且つ正確であるので、ハムスターにおける薬物投与の方法として繁用されてよいものと思われる。

今回著者の行なつた実験により発生せしめた肝胆管癌は「ト」の静脈内注入で発癌が成立し、発癌率は 150 日以上生存 15 匹中 3 匹 (20%) と高くはないが、経時的観察によつて、発癌への過程を病理組織学的に追跡することが出来たと考えてい

る。

「ト」による人の肝悪性腫瘍発生の様子は一般的の肝悪性腫瘍のそれとは著しく異なっている。その特殊な点は「ト」を投与された人に発生した肝悪性腫瘍の中で、胆管上皮性癌腫の占める比率が高いことである。森他<sup>28)</sup>は「ト」肝悪性腫瘍中の肝胆管癌の発生率が通常人の肝悪性腫瘍中の肝胆管癌の発生率に比して約10倍と異常に高いことを指摘すると共に、両者に有意差のあることを認めている。著者のハムスターにおける「ト」発癌実験により得られた肝癌もすべて胆管上皮性とみなしうるものである。また、人とハムスターにおける「ト」腫瘍の病理組織学的類似性から、「ト」注入ハムスターの肝の経時的な検索は「ト」による人の肝癌発生機転の解析にとって、一つの基礎的資料を提供するものと考えられる。人体症例の「ト」肝胆管癌報告において、肝の病理組織学的所見として共通することは限局した比較的広範な線維化、すなわち、結節状の瘢痕性組織の存在である。著者の実験においても、この瘢痕性組織が長期生存例には例外なく認められ、腫瘍性変化を別にすれば、「ト」沈着肝における最も顕著な変化である。しかも、この変化は腫瘍発生に先行して発現する。それ故、「ト」による発癌過程を考察するためには、このような瘢痕性組織が如何なる機転で生ずるかをまず検討せねばならないだろう。

著者の実験においてみられるように、「ト」はまず Kupffer 星細胞等の網内系細胞に貪食され、肝に沈着する。ついで、これらの「ト」貪食細胞が集まつて小群を形成する。しかし、これら網内系細胞は「ト」を一杯に貪食しても、必ずしも壊死崩壊には至らない。これに対して、その周辺の肝細胞は崩壊像を呈し、その傷害が小葉程度の大きさになると、壊死組織は漸次膠原組織に置き換えられ、その結果「ト」摂取細胞を含む島状の実質性細胞群が多量の膠原線維の中に埋め込まれたようになる。このようにして瘢痕化した組織に取り囲まれた実質性細胞群はその内部に「ト」摂取細胞をかかえており、瘢痕性組織と「ト」の放射

線による障害作用との二重の影響をうけることになる。このことが「ト」による肝胆管癌発生にとつて第一義的な意味をもつているように思われる。

Matthes et al<sup>26)27)</sup> は2例の「ト」肝癌を報告し、胆管上皮の癌性増殖は特に瘢痕部に強いことを指摘しており、結節状瘢痕の散在とその内部での異型性腺構造を認めている。Rössle et al<sup>42)</sup> も同様に瘢痕性組織内の胆管上皮の異型増殖をみている。内海等<sup>54)</sup>は「ト」沈着肝における結節状瘢痕の形成について述べ、その内部における残存実質性細胞が「ト」による連続的な放射線障害作用と瘢痕の影響により悪性増殖を始めるに至る可能性を指摘している。著者の実験において、これらの肝癌の臨床的報告との関連において重要なことは、臨床例にみられる多彩な病理組織学的に類似した所見がハムスター肝において経時に観察されていることである。すなわち、「ト」注入後3カ月頃より「ト」沈着部周辺の肝細胞の変性壊死とそれに代る膠原線維の増生が始り、6カ月頃より増殖した線維組織中に胆管上皮の腺腫様増殖が発現するようになる。癌腫を形成した例では、この線維性増殖は極めて著明であり、先行する瘢痕性変化が「ト」胆管癌形成にとつて必須の条件であることを示唆しているように思われる。

さて、発癌における「ト」の役割りはまず第一にその放射能にあることは疑いないところと思われる。しかば「ト」沈着周辺における放射能の強度はどのようなものであろうか。著者は Gas Flow Counter 法および Autoradiography 法によつて各臓器における放射能の存在をしらべ、特に肝、脾、リンパ節に「ト」沈着が著明であることを明らかにした。また、「ト」の放射能の95%は $\alpha$ 線エネルギーであり、その本体は質量の大きいヘリウム原子核なので、飛程は 100  $\mu$ 以下と極めて短く、照射源に近接した組織に放射エネルギーは大部分吸収され、その部に局在的な高度の組織破壊をもたらす。この場合の $\alpha$ 線の生物学的効果比 (RBE) はほぼ10と考えられる<sup>30)</sup>。さらに「ト」

は組織内では数  $\mu$  から数  $100 \mu$  までの粒子状または顆粒状の沈着を行なうので、組織吸收線量は線源の大きさによる影響も同時に蒙る。岡島等<sup>35)</sup>は以上の種々の要素を考慮し、「ト」集塊に近接した部位の組織線量を「ト」集塊から  $10 \mu$  の距離で、「ト」集塊の直径が  $10 \mu$  の場合  $11.3 \text{ rad/week}$ ,  $50 \mu$  の場合  $94.3 \text{ rad/week}$ ,  $100 \mu$  の場合  $189 \text{ rad/week}$  であると報告している。また加藤<sup>19)</sup>は「ト」の集塊直径と近接部線量の関係については Table 5 のような結果を得ている。すなわち、直径  $20 \mu$  の「ト」集塊から  $10 \mu$  の距離で  $180 \text{ rad/week}$ ,  $30 \mu$  の距離で  $28 \text{ rad/week}$  であり、直径  $200 \mu$  の「ト」集塊では  $10 \mu$  の距離で  $890 \text{ rad/week}$ ,  $30 \mu$  の距離で  $190 \text{ rad/week}$  である。この値に  $\alpha$  線の生物学的效果比を考慮に入れると、 $200 \mu$  前後の「ト」大集塊の近傍  $10 \sim 30 \mu$  の距離では  $\alpha$  線の  $280 \text{ rad}$  から  $8900 \text{ rad/week}$  に相当する線量が照射されていることになる。したがつて、本実験において肝組織内に沈着した「ト」の数  $10 \mu \sim$  数  $100 \mu$  における顆粒集団の周辺での照射線量は極めて大きく、この部分において急激な組織の変性破壊がおこり、これはしばしば線維組織等によつて置き換えられるものと考えられる。さらにまた、これを発癌という観点からみると、線維組織中にとじ込められた生存実質細胞はこの巨大な放射線の不断の影響下におかれることになり、ついには悪性増殖をおこすに至ると考えられる。

「ト」はその本体が二酸化トリウムであり、分子量 264.1 という重金属なので、その沈着部において強い異物性を有するため、「ト」沈着に伴う組織変化には、その異物作用も考慮されなければならない。生体内に注入された「ト」は異物として主に網内系細胞によつて貪食され、貪食細胞が死滅した後には線維組織によつて被包される。それ故、「ト」による肝線維化は「ト」の放射能に加えて、その異物作用が重畠した結果であると考えられる。しかし、「ト」においては線維組織で囲まれた後も周囲組織に対する放射線の障害作用は続いており、ついには発癌に至るものである。「ト」の異物性はこの場合第二義的な意味を持つ

にすぎない。なお、「ト」の化学毒性については本実験の発癌過程の追跡において、それと認められる変化を見出すことが出来ず、かつ、文献的にもそれを示唆するものが見当らない。すなわち、「ト」の化学毒性は極めて弱く、「ト」による生体の組織変化にはほとんど関与していないと考えられる。

## V 結 語

シリアン・ハムスターの舌下静脈に「ト」を注入することにより実験的肝胆管癌を発生させることに成功した。このハムスター肝胆管癌は人体例における「ト」肝胆管癌に組織学的に類似している。また、「ト」によるハムスターの肝組織変化を注入後 1 時間から 24 カ月にわたつて経時的に検索することによつて、「ト」肝胆管癌発生に先だつて肝胆管の異常増殖および肝線維化が生ずることを認めるとともに、癌腫の形成は残存もしくは再生実質細胞の異常増殖がその母組織になるらしいことを指摘出来た。その主な原因と考えられる「ト」の放射能は肝沈着「ト」顆粒の大きさの増大とともに増強し、顆粒周囲の数  $10 \mu$  までの肝実質細胞に極めて大きなエネルギーを与えることを明らかにした。

稿を終るにあたり、御指導いただいた横浜市立大学第一外科教室和田達雄教授、神奈川県立衛生短期大学森武三郎教授、神奈川県立成人病センター須賀井忠男先生ならびに田村暢男外科部長、横浜市立大学組織培養室梅田誠先生、渉田病院野末信信先生に心より感謝いたします。

## 文 献

- 1) Andervont, H.B. and Shimkin, M.B.: Tumors in mice injected with colloidal thorium dioxide. *J. Nat. Cancer Inst.*, 1 (1940), 349—353.
- 2) Burrouws, H.: Lesions in rabbit's liver and spleen following intravenous injection of Thorotrast. *Brit. J. Surg.*, 25 (1937), 204—208.
- 3) Baserga, R., Yokoo, H. and Heneger, G.C.: Thorotrast-induced cancer in man. *Cancer*, 13 (1960), 1021—1031.
- 4) Dahlgren, S.: Late effects of thorium dioxide on the liver of patients in Sweden. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 145 (1967), 718—723.

- 5) Editorial: Potential hazard of the diagnostic use of thorium dioxide. *J. Amer. Med. Ass.*, 108 (1937), 1656—1657.
- 6) 福田三男：戦傷性腫瘍に関する研究、第二編、戦傷性腫瘍の「レントゲン」学的考察、軍医団雑誌、332 (1941), 61—76.
- 7) Foulds, L.: The production of transplantable carcinoma and sarcoma in guinea-pig by injections of Thorotrast. *Amer. J. Cancer*, 35 (1939), 363—373.
- 8) Faber, M.: Thorium dioxide patients in Denmark. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 145 (1967), 843—848.
- 9) Guimaraes, J.P. and Lamerton, L.F.: Further experimental observation on late effects of Thorotrast administration. *Brit. J. Cancer*, 10 (1956), 527—532.
- 10) Guimaraes, J.P., Lamerton, L.F. and Christensen, W.R.: The late effects of Thorotrast administration; review and experimental study. *Brit. J. Cancer*, 9 (1955), 253—267.
- 11) Huguerin, R., Nemours, A. and Albot, G.: Les hépatites et les cirrhoses expérimentales au baryde de thorium. *Compt. Rend. Soc. Biol.*, 108 (1931), 879—881.
- 12) Hursh, J.B., Steadman, K.T., Looney, W.B. and Colodzin, M.: The excretion of thorium and thorium daughters after Thorotrast administration to human subjects. *Acta Radiol.*, 47 (1953), 481—498.
- 13) 池田正義：二酸化トリウムゾル（トロトラスト）による肉腫生成の実験的研究、福岡医学雑誌、58 (1961), 481—493.
- 14) Johansen, C.: A disseminated, transmissible reticuloendothelial sarcoma in rabbits provoked by intravenously deposited thorium. *Acta Path. et Microbiol. Scandinav. Suppl.*, 105 (1954), 92.
- 15) 常用化学教科書表：(1963), 東京、広川書店。
- 16) 楠本正治：「トロトラスト」による実験的腫瘍発生 (1) 肉腫発生について、(2) 乳腺の線維腺腫の実験的発生について、大阪医学会雑誌、37 (1935), 1731—1738.
- 17) 小松朝勝：肝脾造影剤「トロトラスト」による網状織内皮細胞系統機能の実験的研究、東京医学会雑誌、16 (1942), 1171—1191.
- 18) 小松朝勝：肝脾造影剤「トロトラスト」の造影機転に関する実験的研究、東京医学会雑誌、16 (1942), 1192—1206.
- 19) Kato, Y.: Alpha-ray dosage near Thorotrast aggregate. *NIPPON ACTA RADIOLOGICA* 26 (1967), 1547—1556.
- 20) MacMahon, H.E., Hurphy, A.S. and Bates, M.J.: Endothelial-cell sarcoma of liver following Thorotrast injection. *Amer. J. Path.*, 23 (1947), 585—612.
- 21) 森武三郎：「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 (1966), 1144—1165.
- 22) 森武三郎：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—第一編、人体例における研究、日本医学放射線学会誌、26 (1966), 1028—1088.
- 23) 森武三郎：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—第二編、実験的研究、日本医学放射線学会誌、26 (1966), 1089—1129.
- 24) Miyamoto, S.: Experimentelle Sarcomerezung durch Thorotrast. *Strahlentherapie*, 64 (1939), 683—690.
- 25) Mervenee, C.J. and Ten Thije, P.A.: Tumors of the spleen in rabbits by means of injections of Thorotrast. *Ned. T. Geneesk.*, 83 (1939), 5622.
- 26) Matthes, T.: Thorotrastschäden und Krebsgefahr. *Arch. Geschwulstforsch.*, 6 (1954), 162—182.
- 27) Matthes, T.: Zur Frage der Entstehung eines Carcinoms auf dem Boden einer Thorotrast-Narbenleber. *Strahlentherapie*, 99 (1956), 94—106.
- 28) 森武三郎：我国におけるトロテスト障害、日本医学放射線学会誌、発表予定 (1973).
- 29) Natucci, T. et Dell'armi, G.: Ricercate sperimentalistiche potere oncogeno del Thorotrast. *Arch. Ital. Med. Sper.*, 4 (1939), 591.
- 30) 日本放射性同位元素協会編：アイソトープ便覧、丸善株式会社 (1962).
- 31) Orr, C.R., Popoff, G.D., Rosedale, R.S. and Stephenson, B.R.: Study of effect of thorium dioxide sol injected in rabbits. *Radiology*, 30 (1938), 370.
- 32) Oberling, C. et Guérin, M.: Action du thorotrast sur le sarcome de Jensen du rat blanc. *Bull. Assoc. Franc. Cancer*, 22 (1933), 469.
- 33) 大河原重久：Thorotrast の研究 (第一報)、使用時の Thorotrast の性質、日本医学放射線学会誌、25 (1966), 1182—1188.
- 34) Onufrio, O.: Su di un caso di reticulosarcoma sperimentale da thorotrast. *Folia med.*, 24 (1938), 1245—1255.
- 35) 岡島俊三、大河原重久：トロトラストによる被曝線量の推定、第24回日本医学放射線学会総会展示資料集、展 129 (1965)、日本医学放射線学会総会本部。
- 36) Okamoto, T., Mori, T., Sakai, T., Tamura,

- N., Ishida, T., Umeda, M., Nozue, Y.: Preliminary report on a spindle-cell sarcoma in the syrian hamster produced by Thorotrast. *Gann*, 57 (1966), 431—433.
- 37) Pohle, E.A. and Ritchie, G.: Histological studies of liver, spleen and bone marrow in rabbits following the intravenous injection of thorium dioxide. *Amer. J. Roentgenol.*, 31 (1934), 512—519.
- 38) Popper, H.L. und Scholl, R.: Über Leberschädigungen nach intravenösen Thorotransinjektionen. *Wien klin. Wsch.*, 45 (1932), 363.
- 39) Prussia, G.: Contributo allo studio dei tumori sperimentalni del Thorotrast. *Sperimentale*, 90 (1936), 522.
- 40) Roussy, G., Oberling, C., et Guérin, M.: Action cancérigène du dioxyde de thorium chez le rat blanc. *Bull. Acad. nat. méd.*, 112, (1934), 809—816.
- 41) Roussy, G., Oberling, C. und Guérin, M.: Über Sarkomerzeugung durch kolloidales Thoriumdioxyd bei der weissen Ratte. *Strahlentherapie*, 56 (1936), 160—167.
- 42) Rössle, R.: Spätschäden durch Thorotrast. *Zbl. f. Allg. Path. und Path. Anat.* 85 (1949), 227—228.
- 43) 斎藤 真, 神奈川一格: 肢体肉腫の血管レ線像ニ関スル臨床医学的研究特ニ肉腫診断ニ対スル価値, 日本外科学会雑誌, 34 (1933), 17—52,
- 44) Selbie, F.R.: Experimental production of sarcoma with Thorotrast. *Lancet*, 2 (1936), 847—848.
- 45) Selbie, F.R.: Tumors in rats and mice following the injection of Thorotrast. *Brit. J. Exptl. Path.*, 19 (1938), 100—107.
- 46) Swarm, R.L., et al.: Vascular tumors following the intravenous administration of colloidal thorium dioxide. *Radiation Research*, 14 (1961), 506.
- 47) Silva Horta J.: Follow-up study of Thorium Dioxide patients in Portugal. *Ann. Ny. Acad.* Sci. 145 (1967), 830—842.
- 48) 柴田偉雄: Thorotrastによる腫瘍発生の実験的研究, 日本医学放射線学会誌, 26 (1967), 1336—1346.
- 49) 高橋角次郎: 脳動脈写への寄与, 精神神経学会雑誌, 46 (1947), 403~483.
- 50) 高橋角次郎: 脳血管撮影法, 南江堂 (1942), 東京。
- 51) Thorotrast, report of council on pharmacy and chemistry. *J. Amer. Med. Ass.*, 99 (1932), 2183—2185.
- 52) Tsunoo, S. und Nakamura, H.: Über die Bilirubinbildungsfähigkeit der Überlebenden Milz von mit Thorium dioxysol behandelten Hunden. *J. Biochem.*, 12 (1930), 133.
- 53) 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 (1963), 126—145.
- 54) 内海邦輔, 掛札 堅, 斎藤隆三: トロトラスト肝癌の一剖検例, 報告及び発生に関する考察, 日本病理学会誌47 (1958), 1—11.
- 55) Wohlwill, F.: Untersuchungen über die Gewebersreaktion auf Thorotrast. *Schweiz. Z. allg. Path.*, 5 (1942), 21—52.
- 56) 和田達雄, 阿部秀一, 長谷川嗣, 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1手術例, 臨床の日本, 5 (1959), 528—532.
- 57) 矢数侑信, 岡本 堯, 森武三郎, 田中利彦: トロトラスト障害に関する1考察, 注入後21年目に発生した肝硬変の1症例, 臨床内科小児科, 18 (1963), 313—333.
- 58) 吉田富三, 鶴崎 宏: トリウムによる肉腫の実験的発生, 特に其の組織発生について, 癌, 37 (1943), 404—421.
- 59) Zeithofer, J. und Speiser, P.: Haemangioendotheliomatose beim Kaninchen nach experimenteller Thorotrastverabreichung. *Z. Krebsforsch.*, 60 (1954), 161.

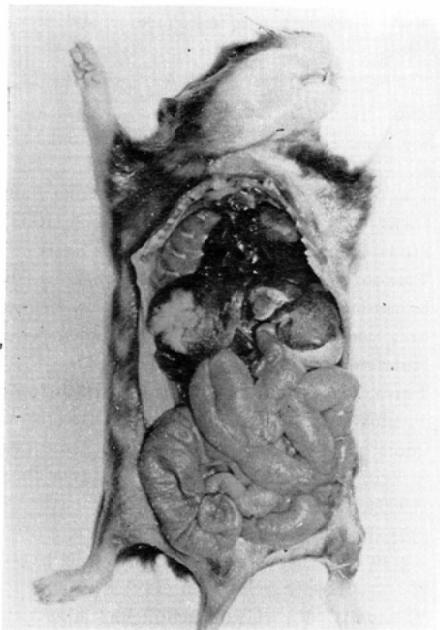


Photo 1 A finger-tip sized tumor developed from the left hepatic lobe of syrian hamster, 390 days after 1.5 ml intravenous injection of Thorotrast (No. B-1).



Photo 2 X-ray photograph of a hamster, 10 months after 1.5 ml Thorotrast administration, showing the shadows of the liver, spleen and upper abdominal lymph nodes caused by Thorotrast deposition (Case No. C-2).

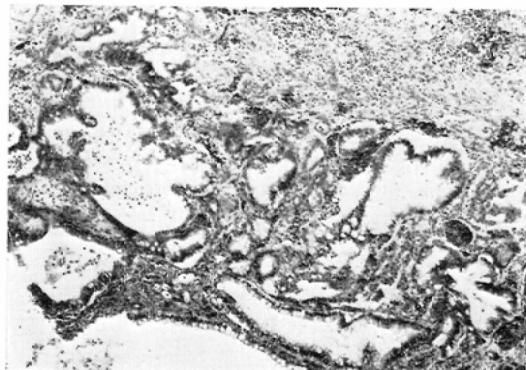


Photo 3(a) Well-differentiated cholangiocarcinoma of the liver developing 207 days after 2.5 ml Thorotrast injection (Case No. C-1). Adenocarcinoma with multiple dilated lumen and abundant stroma containing Thorotrast aggregates which appear in the lower half of the picture (H.E. stain,  $\times 100$ )

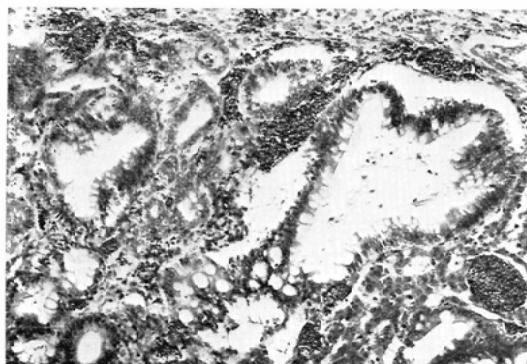


Photo 3(b) High magnification of Photo 3 (a); cells of the dilated adenocarcinoma nests show irregularity in size and shape, and Thorotrast granules are deposited in the stroma as aggregates (H.E. stain,  $\times 400$ ).

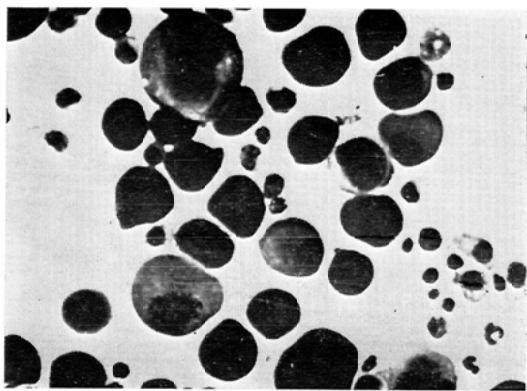


Photo 4 Ascites tumor cells; the pleomorphism and anisocytosis are observed and some of cells show abnormal mitosis (Giemsa stain,  $\times 1000$ ).

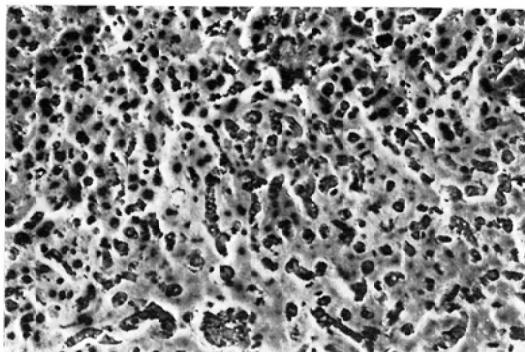


Photo 5 Liver, 1 hour after 1.5 ml Thorotrast administration. Most of Thorotrast still remains as colloid in the sinusoid (H.E. stain,  $\times 200$ ).

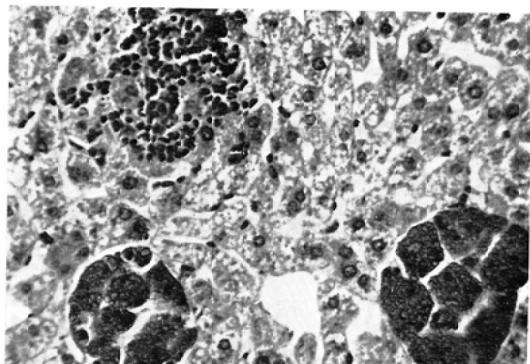


Photo 6 Liver, 7 days after 1.5 ml Thorotrast administration, demonstrates two large Thorotrast aggregates consisting of Thorotrast-phagocytosed cells and one focal round cell infiltration (H.E. stain,  $\times 400$ ).

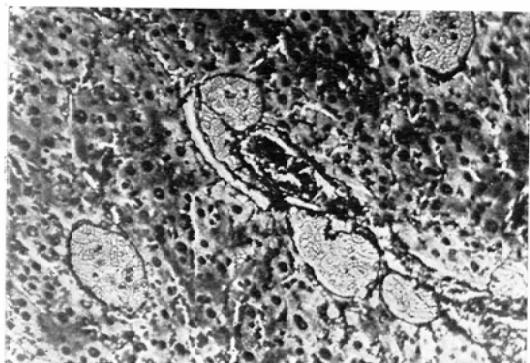


Photo 7 Liver, 1 month after 1.5 ml Thorotrast administration. Remarkable reticular fiber proliferation surrounding Thorotrast-phagocytosed reticuloendothelial cells (Silver Impregnation,  $\times 200$ ).

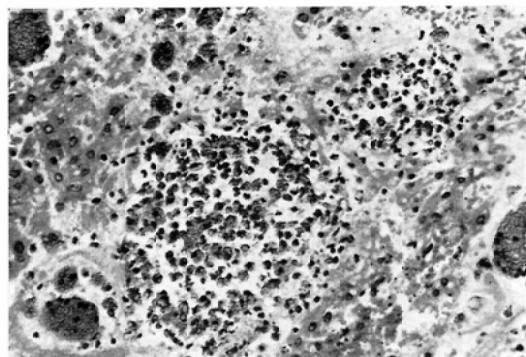


Photo 8 Liver, 3 months after 1.5 ml Thorotrast administration. Except for several Thorotrast-phagocytosed cell aggregations, two large necrotic foci containing Thorotrast granules and small round cells are seen in the center of the picture (H.E. stain,  $\times 400$ ).

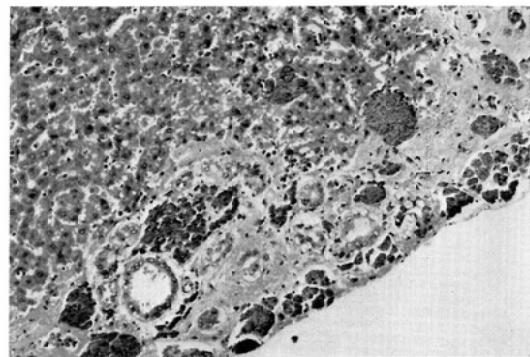


Photo 9 Liver, 3 months after 1.5 ml Thorotrast administration. Localized fibrosis and pseudo-bile duct proliferations are seen in the lower part of the picture. Thorotrast aggregates are also deposited in the fibrotic area (H.E. stain,  $\times 100$ ).

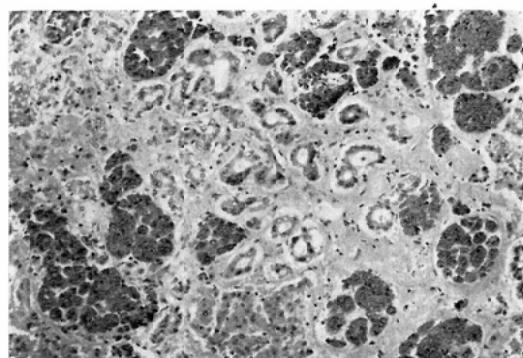


Photo 10 Liver, 6 months after 1.5 ml Thorotrast administration. Multiple adenomatous proliferations of the pseudo-bile duct appear in the fibrotic area of the liver. Thorotrast aggregates are also seen in the area (H.E. stain,  $\times 200$ ).

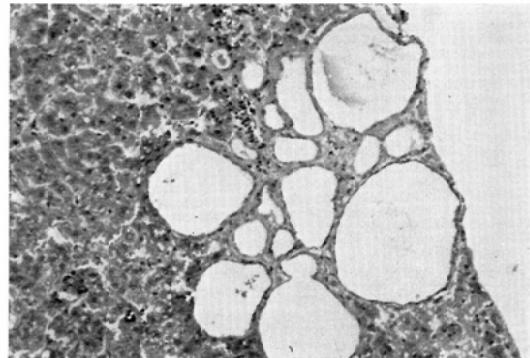


Photo 11 Liver, 12 months after 1.5 ml Thorotrast administration. Some adenomatous proliferation of pseudo-bile ducts shows cystic changes (H.E. stain,  $\times 200$ ).