



Title	トロトラストによる肝癌発生に関する統計的研究
Author(s)	高橋, 信次; 北畠, 隆; 山形, 敬一 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1966, 25(10), p. 1135-1143
Version Type	VoR
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/18893">https://hdl.handle.net/11094/18893</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肝癌発生に関する統計的研究

## 電離放射線による人癌発生に関する研究班

代表者	名古屋大学医学部放射線医学教室	高橋信次
班員	愛知県がんセンター放射線部	北島隆
同	東北大学医学部内科学教室	山形敬一
同	東京大学医学部放射線医学教室	宮川正
同	東京大学医学部物療内科学教室	増山元三郎
同	横浜市立大学医学部病理学教室	森武三郎
同	横浜市立大学医学部放射線医学教室	田中利彦
同	名古屋大学医学部内科学第一講座	日比野進
同	名古屋大学医学部病理学教室	宮川正澄
同	京都府立医科大学放射線医学教室	金田弘
同	長崎大学原研放射線生物物理部門	岡島俊三
同	弘前大学医学部放射線医学教室	小見山喜八郎
同	放射線医学総合研究所物理研究部	橋詰雅
同	東京医科歯科大学放射線医学教室	足立忠
同	東北大学医学部放射線医学教室	古賀良彦
同	名古屋大学医学部橋本外科学教室	橋本義雄
同	国立東京第一病院放射線科	桜木四郎

〔本研究は昭和38年度、39年度文部省科学研究費（放射線影響特定研究班）の援助による。  
感謝の意を表す。高橋信次〕

（昭和40年7月5日受付）

## Statistical Study on Thorotrast-induced Cancer of the Liver

by

Research group on radiation carcinogenesis in man

Chairman: Shinji Takahashi<sup>1)</sup>

Members: Takashi Kitabatake<sup>2)</sup>, Shoichi Yamagata<sup>3)</sup>, Tadashi Miyakawa<sup>4)</sup>

Motosaburo Masuyama<sup>5)</sup>, Takesaburo Mori<sup>6)</sup>, Toshihiko Tanaka<sup>7)</sup>, Susumu Hibino<sup>8)</sup>

Masazumi Miyakawa<sup>9)</sup>, Hiromu Kaneda<sup>10)</sup>, Shunzo Okajima<sup>11)</sup>, Kihachiro Komiyama<sup>12)</sup>

Yoshihiko Koga<sup>13)</sup>, Tadashi Adachi<sup>14)</sup>, Tadashi Hashizume<sup>15)</sup>, Yoshio Hashimoto<sup>16)</sup> and

Shiro Sakuragi<sup>17)</sup>

1) Department of Radiology, Nagoya University School of Medicine.

2) Department of Radiotherapy, Aichi Cancer Center Hospital.

3) Department of Internal Medicine, Tohoku University School of Medicine.

Epidemiological study on carcinogenesis of thorotrast was made in the following three ways of survey.

1) Prospective survey: Of 147 thorotrast patients surveyed, 3 cases of liver cancer (cholangiocarcinoma), 2 cases of liver cirrhosis, and a case of leukemia were found, while, of 1678 controls, a case of leukemia, 5 cases of liver cirrhosis, and no cases of liver cancer were seen. Statistically considered, liver cancer occurs more frequently in the thorotrast group than in controls.

2) Retrospective survey: Of 466 liver cancer patients surveyed, 4 or 0.85% had thorotrast shadow in the upper abdomen on X-ray films, while, of 1938 controls, 1 or 0.07% had thorotrast shadow. Statistically the thorotrast maintaining rate is higher in liver cancer patients than in controls.

3) Autopsy case study: Of 38 autopsy cases of thorotrast, 27 were primary liver malignancy, which consisted of 5 hepatomas (19%), 17 cholangiocarcinomas (63%), and 5 endotheliomas (19%). As compared with the autopsy cases of general Japanese, cholangiocarcinoma and endothelioma is extremely frequent in thorotrast cases with a statistically significant difference.

Details written in English are now in press for *Tohoku J. Exp. Med.* 87/2, Nov. 1965.

(This research was helped by a grant of Japan Ministry of Education.)

### 緒 言

電離放射線による発癌の可能性は動物実験のみならず、人類においても多くの症例報告や調査研究が行なわれている (Glucksmann, Furth, Hempelmann, Holthusen, 高橋ら).<sup>1)~5)</sup>しかし本邦では白血病を除いては (渡辺, Brill, 宮田),<sup>6)7)8)</sup>組織的な調査研究は行なわれていない。そこで私どもは1961年以来文部省科学研究費による総合研究班を組織し (高橋),<sup>9)</sup>全国的な規模の調査研究を始めたのである。その中、外部照射による発癌の研究成果は既に発表された (高橋ら).<sup>10)</sup>この論文では医用に用いられた放射線の中で、診断のために体内に放射性物質を導入された患者において、後年発癌のおそれがあるかどうかについての調査結果を述べようと思う。

診断または治療のための内部照射という点では、現在 <sup>131</sup>I や <sup>32</sup>P が広く用いられているが、これらは本邦においては高々10年位の歴史しかなく、放射線発癌の潜伏期の長さを考えると、発癌を調べるための運命調査には適切な集団であるとは考え難い。そこで今回は、1930年~1940年頃に本邦において旺んに用いられたと考えられるトロトラストの注入と、発癌との因果関係を調べることにした。トロトラストは岡が創製以来 (岡),<sup>11)</sup>広く血管撮影や肝脾撮影に用いられ、かつそれらの患者は現在においてもなお多数生存していると推定されるからである (徳弘, 矢数).<sup>12)13)</sup>

### 方 法

本研究は、予後調査、既往調査、および剖検材料の統計的観察の三部からなる。

4) Department of Radiology, Tokyo University School of Medicine.

5) Statistician, Department of Phys. Med., Tokyo University School of Medicine.

6) Department of Pathology, Yokohama City Medical College.

7) Department of Radiology, Yokohama City Medical College.

8) Department of Internal Medicine, Nagoya University School of Medicine.

9) Department of Pathology, Nagoya University School of Medicine.

10) Department of Radiology, Kyoto Prefectural Medical College.

11) Department of Radiation Biophysics, Nagasaki University School of Medicine.

12) Department of Radiology, Hirosaki University School of Medicine.

13) Department of Radiology, Tohoku University School of Medicine.

14) Department of Radiology, Tokyo Medical and Dental University.

15) Div. of Physics, National Institute of Radiological Science.

16) Department of Surgery, Nagoya University School of Medicine.

17) Department of Radiology, National Tokyo First Hospital.

予後調査法では、往時トロトラストを注入されてX線検査の行なわれた集団の運命を追求し、その集団からどんな種類の悪性腫瘍が発生しているか、またその割り合いは対照に較べるとどうであるか、ということ調べた。このための調査対象には、旧陸軍病院（現国立病院）に保管せられてある病歴の中、トロトラスト注入の記録の明らかである者を選んだ。

既往調査法では、現在すでに肝癌を発している患者の中で、どれ位の割り合いに体内にトロトラストを保有しているか、それが対照と較べてどうであるかということ調べた。これは全国の大病院に依頼し肝癌の症例の蒐集を行なった。

トロトラスト保有例の統計的観察では、全国の病院の病理担当者に依頼し、剖検例中にトロトラスト保有者があつた場合の報告を求め、それらについての統計的観察を行なった。

#### 予後調査法

旧陸軍病院であつて現在国立病院である病院の中で、戦傷者の病歴を現在なお保存し、かつ旧陸軍病院時代に血管撮影を比較的多く行なつたと目される4病院、すなわち、国立相模原病院、国立下総療養所、国立国府台病院、国立甲府病院の保管する戦傷者の臨床記録約2万枚の調査を行なった（森ら）。<sup>14)</sup>これらの戦傷者はいずれも陸軍病院に收容された兵士で、すべて日本人男子であり、かつ1935～1943年の間に戦傷を受けたものである。これらの記録の中、当時トロトラストの注射を受けかつX線撮影が行なわれたという記録のある者が147名であつた。この147名の患者はいずれも1937～1943年の間に3～75ccのトロトラストの注射を受けX線検査の行なわれたもので、当時の年齢は20から36才に至る。その分布の詳細は森らが別に述べている如くであるが（森ら）、<sup>14)</sup>当時の年齢は20～25才が多く、また注射量は10～20ccが多い。これは血管撮影が主に行なわれたせいであつて、実際に撮影種別は血管撮影は138、肝脾造影1、腎盂造影3、気管支造影1、脊髓造影2、神経造影2である。

次にこれらの記録にある住所および本籍地をもとに、これら147名が現在いかなる健康状態にあ

るかという調査を行なつた。これにはまずできるだけ現在の住所を確めることにし、本人またはその家族にアンケートを郵送し現在の健否を問合せた。患者がすでに死亡している場合は、死因確認のため患者生前の主治医を探し出し、病歴および剖検記録の閲覧を求めた。それが不可能の場合には本籍地役場または地方法務局に問合せ、死亡診断書により死因を確認した。本籍地役場の焼失などの理由で生死の確認または死因の確認のできなかつたものもあつた。

以上の方法で147名の予後または現在の生死状況を集計せるところ、112名（76.19%）は現在生存していて医療を受けてない。27名（18.37%）はすでに死亡、8名（5.44%）は生死の確認が得られなかつた。死亡27名の死因は、胆管癌3、肝硬変2、骨髄性白血病1、炎症性疾患10、その他の非悪性疾患5、死因不明6である。胆管癌の3例はいずれも組織学的に確められている。

一方同じ時期に戦傷を受け陸軍病院に送られた者の中で、造影剤の注入の行なわれなかつた者1,678名についても全く同様の調査を行なつた。これらは1935～1943年の間に戦傷を受けた日本人兵士で、当時の年齢は20～36才である。いずれも上記4病院に收容された。すなわち、これらは造影剤の注入を受けなかつたという点を除けばすべてトロトラスト群と同じ条件にある対照である。

それらの予後調べたところ、現在生存1,209名（72.01%）、死亡217（12.92%）、生死不明252（15.01%）であつた。死亡者の内訳は、白血病（病型不明）1、肝硬変5、胃癌8、直腸癌1、骨肉腫1、脳腫瘍2、その他の非悪性疾患が170、死因不明29であつて、肝癌または胆管癌は1例も確認されなかつた。

さて今回の如き予後調査法において厳正なる統計処理を行なおうとするならば、もし予後不明者がでた場合には、トロトラスト群の予後不明者を非肝癌と考え、対照群における予後不明者を肝癌と考えて統計処理を行ない、それでもなおかつトロトラスト群に肝癌が多く、それが有意差である場合に始めて、トロトラスト注入者からは肝癌が多発するという結論がでてくる。しかるに今回の調

表1 予後調査：予後不明者を無視した時の各種疾患の発生率の比較

調査群 疾患	トロトラ スト群	対 照 群	検 定
全悪性腫瘍	4 (2.72%)	13 (0.77%)	n.s.
(肝内)胆管癌	3 (2.05%)	0 (0.00%)	** $\chi^2=22.6$
白 血 病	1 (0.68%)	1 (0.06%)	n.s.
肝 硬 変	2 (1.36%)	5 (0.30%)	n.s.
調 査 数	147 (100.00%)	1678 (100.00%)	

(註：n.s. 有意差なし，\*\*1%水準で有意差あり)

査は、トロトラスト注入から現在までの間に第2次世界大戦があつたために追跡不能の例が多くなり、ために、ここに集計し得た肝癌数の100倍ほどの予後不明が生じた。そこで厳正なる統計処理は不可能であるので、次善の策として、2、3の假定をおいた推論を行なう。

(1) 予後不明者を両群とも無視して肝癌発生率の比較を行なう。すなわち、予後不明者の中には、トロトラストによつて発生率が変わるかも知れないと考えられる肝癌、肝硬変、および白血病による死亡は含まれないと假定する。この場合の発生率の比較は表1のごとくで、全悪性腫瘍、肝内胆管癌、白血病、肝硬変のいずれもがトロトラスト群に多いけれども、しかし適合度検定を行なうと、この中胆管癌のみに有意差がある。

(2) 前と同じ假定をおいて死因構成の比較を行なう。この場合は死因構成であるので調査例数の代わりに死亡数が分母となる。その比較は表2の

表2 予後調査：死因不明者を無視した時の死因構成の比較

調査群 疾患	トロトラ スト群	対 照 群	検 定
全悪性腫瘍	4 (14.82%)	13 (5.99%)	n.s.
(肝内)胆管癌	3 (11.11%)	0 (0.00%)	** $\chi^2=16.1$
白 血 病	1 (3.70%)	1 (0.46%)	n.s.
肝 硬 変	2 (7.41%)	5 (2.30%)	n.s.
死 亡 数	27 (100.00%)	217 (100.00%)	

ごとくで、この場合も上記4疾患はいずれもトロトラスト群に多く、この中で胆管癌は有意差を有する。

(3) 予後不明者は特別の偏りをもっていないものと考え、両群とも、予後不明分をそれぞれの既知の疾患の分布に比例配分した数で比較する方法である。ただし肝癌は対照群においては0であるので比例配分しても0である。これは過少評価のおそれもあるので、日本人男子の肝癌発生率と同等の割り合いで肝癌が起こっているものとするにた。そこで追跡調査期間のほぼ中間である昭和26年のデーターをみると(人口動態統計<sup>15)</sup>、この年の男子人口41,494,000名に対し、肝癌死亡は3,667名、すなわち人口10万人に対し3.94名である。そこで対照群ではこの割り合いで肝癌が起

表3 予後調査：死因不明を既知の死因構成に按分した上での両群の死因頻度の比較

調査群 死因	トロトラ スト群	対 照 群	検 定
全悪性腫瘍	4	16	n.s.
肝 癌	3	0 (1)	** $\chi^2=22.6$ (n.s.)
白 血 病	1	1	n.s.
肝 硬 変	2	6	n.s.
そ の 他	18	235	
死 亡 数	28	259	
調 査 数	147	1678	

こつているものとし、死因不明者を既知の死因分布に按分すると表3のごとくなる。対照群における肝癌は正確には0.15名であるが、これを通常のこのような場合の計算にしたがつて、これを0とすれば1%水準でトロトラスト群に肝癌が多いということになる。しかし今かりに0.15を1と考えれば有意差はない。

(4) 本調査の対照群を用いる代わりに、昭和26年における30才以上の本邦一般男子の発病率を用いる方法である。昭和26年における30才以上の男子人口、本調査におけるトロトラスト群の人口(人年)、各疾患の発生数と期待数などを表示すると表4のごとくとなる。すなわち実数と期待数との適合度をみるに $\chi^2=18.98$ (自由度3)で、

表4 予後調査：30才以上の一般男子と比較した場合

死因	トロトラスト 群 (本調査)		30才以上の 一般男子 (昭和26年) <sup>15)</sup>	検 定
	調査実数	期待数		
全 悪 性 腫 瘍	4 (0.1237%)	7.4	34,387 (0.2278%)	n.s.
肝 癌	3 (0.0928%)	0.8	3,633 (0.0241%)	* $\chi^2$ =6.05
白 血 病	1 (0.0309%)	0.1	306 (0.0020%)	** $\chi^2$ =8.10
肝 硬 変	2 (0.0618%)	0.6	3,230 (0.0214%)	n.s.
人 口	3234 (人年)		15,093,000人	

1%水準で両者の分布は異なるということになる。ここで、この  $\chi^2$  の値を大きくしているものは肝癌と白血病である。そこで、期待数の  $\pm 2\sigma$  または  $\pm 3\sigma$  以内に調査実数があるかどうかをみるに、肝癌数3は  $np \pm 2\sqrt{np}$  の範囲外にあるが、 $np \pm 3\sqrt{np}$  の範囲内にある。同様に白血病は  $np \pm 3\sqrt{np}$  の範囲外にある。すなわち一般男子における発生率に較べるとトロトラスト注入者の肝癌および白血病の発生は多いものと結論される。

以上の4つの計算から、トロトラスト注入者から肝癌(胆管癌)が多発する傾向にあり、肝硬変と白血病も幾分多い傾向にあると結論しようである。しかし本調査では予後不明者が意外に多く、これを無視するか、または一般男子の各種疾患による死亡率と比較することによって上記のごとき結論を得たもので、厳密な統計学的方法としては疑義をさしはさむ余地がないという訳ではない。しかし本邦ではこの種の調査を行なった場合、これ以上の予後判明率を得ることは、世界大戦による人口移動があつたために、至難のことと考えられ、その限りにおいては本調査は極めて重要なものであろうと考えている。

既往調査法

この調査では肝癌患者のトロトラスト保有率と対照のそれとはいずれが高率であるかの比較を行なった(北島ら)<sup>16)</sup>すなわち、まず全国の250床以上の病院を病院要覧(厚生省)<sup>17)</sup>から選びだし、その内科および外科に対し総計970枚の調査票を送付し、昭和37年8月1日から同38年7月31日までの1年間に扱つた、全悪性腫瘍数、原発性

肝癌患者の氏名、性、年齢、組織診断名、および腹部X線所見(肝脾部に異常陰影がないかどうか)を問合せた。得られた回答は202枚(20.8%)で、これについて集計を行なつたところ、この1年間の全悪性腫瘍患者数は19,517例で、その内、臨床的に原発肝癌と診断されたものが518例(2.65%)であつた。この中組織学的診断の行なわたものは45.2%(234/518)である。

本調査の目的は肝癌患者中のトロトラスト保有者の割合を求めることである。トロトラストが本邦で使用されたのは主に昭和10年前後であり(森, 田中)<sup>13)14)</sup>今からはほぼ30年前である。また当時トロトラストが使用されたのは10才以上の患者が大部分である(高橋, 北島)<sup>18)</sup>したがって現在40才未満の人がかつてトロトラストを注射された可能性は極めて薄い。したがって今回のごとき

表5 既往調査：40才以上の肝癌患者の年齢分布 (括弧内はトロトラスト保有者の数)

性別	年 令					合 計
	40~49	50~59	60~69	70~79	80~	
男 子	51 (3)	130 (3)	109	32	2	324 (3)
女 子	17 (1)	50	58	16	1	142 (1)
合 計	68 (1)	180 (3)	167	48	3	466 (4)

調査では40才以上の肝癌患者のみを調べるのが合理的であろう。すなわち集計された518例の肝癌の中、40才以上の者は466例で、その年齢分布は表5の通りである。この466名の組織診断の内訳は、肝細胞癌140、胆管癌61、肉腫1、不明(未検)264である。466名の中X線診断的または放射能測定的に肝部にトロトラストが証明されたのは4例(0.85%)いずれも胆管癌であつた。

一方非肝癌患者(対照)のトロトラスト保有率を求めるために、愛知県下の各種の事業所20の、40才以上の従事者およびその家族の8,500名の腹部集検間接X線検査を施行した。このX線検査は6×6版で、1人につき、立位正面、立位第1斜位、腹臥位および背臥位の4枚の撮影を行ない、肝および脾部が十分に観察できるものである。読影はすべて放射線科医が行なつた。この集検は、

現に腹部疾患のため医師の加療を受けつつある者を除いて行なわれた。この8,500名は読影の前にあらかじめ性別年齢別に分類され、表5にかかげた肝癌患者の各年齢とも丁度3倍の数だけランダムに抽出された。3倍に選んだのは、8,500名の中には80才以上の男子が7名、女子が3名しか含まれていなかったためである。かくして選ばれた1,398名の対照のX線写真を読影したところ、63才の女子1名のみ肝脾部にトロトラストが証明された。

いまここに調べた愛知県下住民を適当な対照群であると見做し、表6のごとき2×2分割表から適合度検定を行なうと、Yatesの修正を施して $\chi^2=5.42$  (d.f.=1), したがって $0.05 > p > 0.01$

表6 既往調査：トロトラスト保有率の比較

	トロトラストあり	トロトラストなし	合計
肝 癌 群	4	462	466
対 照 群	1	1397	1398
合 計	5	1859	1864

で、5%の有意水準で肝癌患者は一般人よりもトロトラスト保有率が高いといえる。

ここで、トロトラスト保有率は極めて低く、Yatesの修正を施しても $\chi^2$ の値はなお大きく出ているかも知れない。そこで、もし、トロトラスト保有者が $\mu=np$ を母平均とするポアソン分布に従うと考えれば、

$$\frac{r_1}{r_2+1} \cdot \frac{\mu_2}{\mu_1} \leq F_{2r_1}^{2(r_2+1)} = F \quad (\text{増山})^{19)}$$

ただし肝癌群のトロトラスト保有率を $p_1$ 、保有者数を $r_1$ 、対照群のトロトラスト保有率を $p_2$ 、保有者数を $r_2$ とする。 $F_{8}^{11}(0.05)=3.84$ であるので、

$$\frac{p_1}{p_2} > \frac{r_1}{r_2+1} \cdot \frac{n_2}{n_1} \cdot \frac{1}{F} = 1.56$$

すなわち $p_1$ と $p_2$ は5%水準で有意差がある。

この結果から、肝癌患者は対照に較べてトロトラスト保有率が高いと断定しうるもので、トロトラストが肝癌誘因の1つであると考えてよいことを示している。本調査法は絶対危険度を求め得ない点で予後調査に劣るが、予後不明者がいないために、因果関係の有無だけは結論しうる点が優れて

いる。

### 剖検例調査

全国の医科大学の病理学教室およびその他の大病院の病理学者に対し、トロトラスト注入患者の剖検例の有無を問い合わせた(宮川)<sup>20)</sup> 228枚の調査票を発送したところ、得られた回答は124枚(54.4%)で、この内20枚にトロトラスト剖検ありとの回答が得られ例数は38例であった。38例の内、肝原発腫瘍は27例、他の腫瘍1、その他10である。

まずトロトラスト注入患者の肝原発腫瘍27例と、37年度日本剖検輯報に報告された肝原発腫瘍100例の内訳の比較を行なうと表7のごとくなる。この表をみると、トロトラスト注入者では胆管癌と血管内皮腫が高率で、肝細胞癌はむしろ減

表7 剖検調査：トロトラスト注入者と一般剖検との比較

	一般剖検 (日本剖 検輯報)	トロトラスト注入者	
		調査実数	期待数
胆 管 癌	28%	17	8
肝 細 胞 癌	68%	5	18
血管内皮腫	2%	5	1
そ の 他	2%	0	0
合 計	100%	27	27

少している。また一般剖検から期待される期待数と、トロトラスト注入者に起こった各種の肝癌分布との間に分布の差があるかどうかを確かめるために、適合度検定を行なうと、 $\chi^2=35.5$  (d.f.=3)となり、1%水準で両者の適合はよくないことになる。すなわち、トロトラスト剖検例には肝細胞癌少なく、胆管癌と血管内皮腫が多いということが結論される。

次にトロトラスト注入から発癌までの潜伏期をみるに、注入時期および発病日時の判つている症例で、胆管癌13例の平均潜伏期21.9年、血管内皮腫3例の平均潜伏期は27.7年で、胆管癌の方が早く現われるようであるが、t分布によつて信頼限界を求めてみると、それぞれ $21.9 \pm 3.2$ 年と $27.7 \pm 3.7$ 年となり有意の差はない。次に本調査においてはトロトラストの注射量は判明しないが、肝

脾造影では一般に60~75cc, 血管造影には30cc以下が多かつた点に注目して, 胆管癌のみについて考えるに, 胆管癌13例の中, 血管造影の行なわれた9例の平均潜伏期は24.2年, 肝脾造影の行なわれた4例の平均潜伏期は17.0年で, 肝脾造影群すなわち注射量が多いと目される群では潜伏期が短い傾向にあるが統計学的には有意の差はない。

### 考 按

人類において晩期放射線障害を直接調べるには統計学的または疫学的方法がもつとも適切である (Sterling, 北島).<sup>21)22)</sup> 人類においては照射実験が許されないこと, 晩期障害が現われるまでの潜伏期が長いこと, 障害の発生率が極めて低いことなどの理由からである。疫学的方法の中では予後調査法がもつとも正統的なやり方であつて, 無差別抽出法の原則と, 適切な対照の選定を誤らない限り, 絶対的危険度すなわちこの場合は線量効果関係を求めるものである (Witts, Mainland).<sup>23)24)</sup> 私どもがトロトラスト障害を研究するにあたり, まず予後調査法を計画したのはかかる理由からである。

本邦においても (矢数, 森, 徳弘, 高橋ら),<sup>12)13)14)</sup> 諸外国と同じく (Faber, Berrett, Looney, Baserga)<sup>25)~28)</sup> 往時多量にトロトラストが使用されたと思われるが, 戦災のため病歴を焼失した病院が多く, そのため, 一定数以上のトロトラスト注入者を把握するのは至難のことである (高橋, 北島).<sup>18)</sup> 今回調査を行なつた4病院には幸にも病歴が保存せられ, 追跡調査が可能であつた訳である。しかしこの他には現在の日本ではかかる調査群を得ることは不可能であろう。

さて実際に予後調査を行なつてみると予後不明者 (生死不明および死因不明) が意外に多く, 統計学的に満足な結論をうることができなかつた。しかしこれは調査者および調査協力者の努力が足らなかつたせいではなく, 戦災によつて記録が失なわれたり, 住居が變つたためにこれ以上の追跡が不可能であつたためである。また線量効果関係に言及しなかつたのは, 1つには調査例数が少ないために肝癌例が3例しか得られなかつたせいも

あるが, 1つには岡島によると, トロトラストの組織内分布状況のいかんによつて組織線量は60 rad/y から  $3 \times 10^4$  rad/y の範囲にありその幅の大き過ぎるためである (岡島).<sup>29)</sup> 私どもは種々の假定をおいた4つの場合について統計的検定を行なつたが, これらの結論はあくまでそれらの假定の上に組み立てられたものである。

予後不明者が多いために, 予後調査法によつて充分満足できる結果を得ることができなかつたので, 既往調査も併用した。この方法は絶対的な危険率を得ることができないが (北島),<sup>30)</sup> 予後不明に相等する計数が生じないので統計的検定のためには便がある。実際に私どもの既往調査法では肝癌患者は対照に較べてトロトラスト保有率が高いという結果を得たのである。私どもは以上の予後調査と既往調査の2つの調査からトロトラストは肝癌とくに肝管癌の発生誘因になるということを結論した。剖検材料の検討は, 以上の結論をさらに確めるために行なわれた。

今回行なつた調査は, いずれも必ずしも充分な数で統計処理を行なつたとはいひ難いが, これはトロトラスト注入者の数に限りがあるためにやむを得ない。最近の報告によると, 金田らはトロトラスト静注家兎の肝に肝硬変の像を発見し (金田, 小林),<sup>31)</sup> 森はハムスター頬部皮下のトロトラスト注射によつて移殖可能の紡錘形細胞肉腫を作ることに成巧している (森<sup>32)</sup>). これらの実験は私共の統計学的結論を支持するものであろう。

### 要 約

1963~1964年に亘り, 本邦におけるトロトラスト注入と肝癌発生に関して各種の調査を行ない, 統計学的処理を行なつた。

1) 予後調査: 旧陸軍病院に戦傷により入院中, X線検査の目的でトロトラストを注入された患者147名の予後を調べたところ, 生存112, 死亡27, 生死不明8で, 死亡の内訳は肝癌3, 肝硬変2, 白血病1, その他21であつた。一方対照1,678名の予後は, 生存1,209, 死亡217, 生死不明252名で, 死亡の内訳は白血病1, 肝硬変5, 肝癌0, その他211であつた。予後不明者を除外して考えた場合と, 30才以上の一般男子を対照と

して考えた場合には、トロトラスト群からの肝癌および白血病の発生がやや高率である。

2) 既往調査：全国各病院から集めた肝癌患者と対照のトロトラスト保有率を求めたところ、肝癌患者では466名中4名(0.85%)、対照では1,398名中1名(0.07%)のトロトラスト保有者を発見した。すなわちトロトラスト保有率は肝癌患者に高く、統計学的に有意差がある。

3) 剖検例調査：全国大病院の病理担当者からトロトラスト剖検例の報告を依頼したところ、38例のトロトラスト例中、肝原発腫瘍が27例であった。その内訳は、肝細胞癌5、胆管癌17、血管内皮腫5となつてをり、これを本邦の一般剖検例の肝原発腫瘍の分布と較べると、胆管癌と血管内皮腫が著しく多く、これは統計学的に有意である。

4) 結論：本研究により、トロトラスト注入者からは、肝癌、とくに、胆管癌が多発しやすい傾向にあることが判つた。

(本研究は文部省科学研究費の援助によつて行なわれた。本研究に当つて国立相模原病院、国立甲府病院、国立国府台病院、国立下総療養所をはじめ全国各病院の内科、外科、放射線科および病理学担当者のご協力を得た。また放医研塚本憲甫所長、横浜市大吉村義之教授、阪井敏治教授、和田達雄教授、伊東乙正教授、癌研津屋旭部長、京大福田正教授、九大入江英雄教授の各位に種々ご助言ご便宜を頂いた。厚く感謝の意を表する。)

#### 文 献

- 1) Glucksman, A., Lamerton, L.F., and Mayneord, W.V.: Carcinogenic effects of radiation. *Cancer ed. by Raven, R.W.*, Vol. 1, 497—539, Butterworth, London, 1957.
- 2) Furth, J.: Carcinogenesis by ionizing radiation. *Radiation biology ed. by Hollaender, A.*, 1, Part 1. 1145—1201, McGraw-Hill, N. Y., 1954.
- 3) Hempelmann, L.H.: Epidemiological studies of leukemia in persons exposed to ionizing radiation. *Cancer Res.* 20: 18—27, 1960.
- 4) Holthusen, H.: *Ehrenbuch der Röntgenologen und Radiologen aller Nationen.* Urban & Schwarzenberg, München, 1959.
- 5) Takahashi, S. and Kitabatake, T.: Skin and neck cancer following radiation therapy for benign diseases. *Tohoku J. exp. Med.* 84: 349—359, 1965.
- 6) Brill, A.B., Tomonaga, M., and Heyssel, R. M.: Leukemia in humans following exposure to ionizing radiation: A summary of the findings in Hiroshima and Nagasaki and comparison with other human experience. *ABCC Technical Report 15—59*, 1959.
- 7) Watanabe, S.: On the incidence of leukemias in Hiroshima during the past fifteen years from 1946 to 1960. *J. Radiation Res.* 2: 131—140, 1961.
- 8) 宮田久寿：放射線と白血病，臨床血液，4：1—17，1963.
- 9) 高橋信次：医用放射線による人癌の発生に関する研究，文部省研究報告集録放編，36年度，61—62，昭37.
- 10) Takahashi, S., Kitabatake, T., Wakabayashi, M. et al.: A statistical study on human cancer induced by medical irradiation. *Nippon Acta Radiol.* 23: 1510—1530, 1964.
- 11) Oka, M.: Eine neue Methode zur röntgenologischen Darstellung der Milz (Lienographie). *Fortschr. Röntgenstr.* 40: 497—501, 1929.
- 12) 徳弘英生：放射性物質トロトラストの長期臓器沈着の影響に関する研究，日血会誌，22：684—699，1959.
- 13) 矢数信信，岡本亮，森武三郎，田中利彦：トロトラスト障害に関する一考察，臨内小，18：313—333，昭38.
- 14) 森武三郎，田中利彦，野末信信他：日医放会誌本号.
- 15) 昭和26年人口動態統計，厚生省，昭29.
- 16) 北畠隆，森田皓三，古賀佑彦：肝癌患者におけるトロトラスト保有率，日医放会誌本号.
- 17) 病院要覧，厚生省，昭36.
- 18) 高橋信次，北畠隆：トロトラスト血管撮影の遠隔効果（予報），日本人の最大許容量に関する研究班会議での報告，昭33.
- 19) 増山元三郎：少数例のまとめ方，竹内書店，昭39.
- 20) 宮川正澄，柴田偉雄：日医放会誌印刷中.
- 21) Sterling, T.D.: Radiation epidemiology. *Cancer* 15: 489—503, 1962.
- 22) 北畠隆：放射線障害の疫学的研究の状況特に発癌について，医学のあゆみ，48：263—269，昭39.
- 23) Witts, L.J.: *Medical surveys and clinical trials.* Oxford Univ. Press, London, 1959.
- 24) Mainland, D.: *Statistics in medical research: Methods in medical research Vol. 6, Year Book Publ., Chicago, 1954.*
- 25) Faber, M.: Thorotrast in man, the carrier state and the sequelae. *Sartryk fra Symposium "Some aspects of internal irradiation"*,

- Heber, Utah, 8—11 maj 1961, 473—498.
- 26) Berrett, A. and McRae, D.L.: A follow-up study after thorotrast carotid arterygraphy. *Canad. Med. Ass. J.* 916, 1958.
- 27) Looney, W.B.: An investigation of the late clinical findings following thorotrast (thorium dioxide) administration. *Am. J. Roentgenol.* 83 : 163—185, 1960.
- 28) Baserga, R., Yokoo, H., and Henegar, G.C.: Thorotrast-induced cancer in man. *Cancer* 13 : 1021—1031, 1960.
- 29) 岡島俊三 : 日医放会誌印刷中.
- 30) 北畠隆 : 放射線障害の疫学的方法の吟味, *医学のあゆみ*, 47 : 153~156, 昭38.
- 31) 金田弘, 小林孝俊 : 日医放会誌印刷中.
- 32) 森武三郎 : 日医放会誌印刷中.
-