



Title	わが国における「トロトラスト」晩発障害：剖検例の統計学的検討および147例の第2回追跡調査成績
Author(s)	森, 武三郎; 丸山, 隆; 畠山, 茂 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1975, 35(6), p. 439-452
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/19126
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

わが国における「トロトラスト」晩発障害

— 剖検例の統計学的検討および147例の第2回追跡調査成績 —

神奈川県立衛生短期大学病理学教室

森 武三郎 丸 山 隆

横浜市立大学医学部第二病理学教室

畠 山 茂

大阪大学医学部第一病理学教室

宮 地 徹

癌研究会附属病院放射線科

津 屋 旭

浜松医科大学放射線学教室

高 橋 信 次

(昭和48年12月10日受付)

(昭和50年2月24日最終原稿受付)

Thorotrast Injury in Japan

—Statistical Study on Autopsy Cases and Follow-up Study on 147 Cases—

Takesaburo Mori*¹, Takashi Maruyama*¹, Shigeru Hatakeyama*²,
Toru Miyaji*³, Akira, Tsuya*⁴ and Shinji Takahashi*⁵.

*¹ Department of Pathology, Kanagawa Prefectural Junior College of Nursing and Technology

*²Second Department of Pathology, Yokohama City University School of Medicine

*³First Department of Pathology, Osaka University School of Medicine

*⁴Department of Radiology, Center Institute Hospital, Japanese Foundation for Cancer Research

*⁵Department of Radiology, Hamamatsu Medical College

Research Code No.: 409

Key Words: Thorotrast injury, Statistical study

Thorotrast injuries in Japan were found after 1945, and 94 autopsy cases were accumulated up to 1970. These autopsy cases included 60 cases of malignant tumor of the liver and 9 cases of blood diseases.

Examination of Thorotrast-administered autopsy cases in Japan has revealed, among other things, that about one-half of all Thorotrast-administered cases were war-wounded ex-servicemen and that the dates of injection in these cases were concentrated between 1932 and 1945.

Based on this preliminary findings, a follow-up study was made on 147 Thorotrast-administered war-wounded ex-serviceman after a lapse of 31 to 36 years from injection, and 6 cases of malignant tumor of the liver, 1 case of leukemia, 1 case of thrombocytopenic purpura, and 5 cases of liver cirrhosis were found

among the samples. The incidence of these diseases in the samples was significantly higher than that in the controls.

The total number of Thorotrast-administered persons living in Japan as of 1973 was roughly estimated at 5,000.

緒 言

わが国における「トロトラスト」(Thorotrast: 以下文中では「ト」と略記す)の臨床的使用は、1928年³⁶⁾³⁷⁾に始まり1954年頃まで続いたが、その多くは1933年頃より1945年頃までに使用された⁸⁾⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾¹²⁾¹³⁾¹⁴⁾¹⁶⁾²¹⁾²⁷⁾⁴¹⁾⁴⁶⁾⁴⁷⁾[注1]。

わが国の「ト」使用の特徴は1937年以後、大部分が戦時外傷の診断のため旧軍病院で戦傷者に使用されたことである⁹⁾¹²⁾¹⁶⁾²⁷⁾²⁹⁾。また、わが国における「ト」障害の最初の報告は、1945年に行われた「ト」肝硬変の剖検例であり⁴²⁾、1953年には肝胆管癌が報告されている³²⁾⁴⁰⁾⁵⁰⁾。以後多数の症例が報告がある²²⁾³³⁾³⁸⁾³⁹⁾。

我々はわが国の「ト」障害について次の如き調査を行なつたので、その結果を報告する。

(1) 1970年までに報告された「ト」注入者の剖検例に関する調査。(2) 1972年から1973年にかけて行つた、わが国の「ト」注入者の約半数を占める旧軍戦傷者の一部についての追跡調査。

(3) 1973年現在におけるわが国の「ト」注入生存者数の推定。

〔1〕わが国の「ト」注入者の剖検例の調査

わが国で1945年に最初の「ト」障害の剖検例が報告されて以来、1970年までに94例が報告されている³⁰⁾。そのうち1945年から1957年までの13年間の報告は7例に過ぎず、年間1～2例にとどまっている。しかし、1958年以降は急激に増加し年間3～11例となり、1970年までの13年間に87例が報告されている (Fig. 1)。

これら「ト」注入例を性別に見ると男性77例、女性17例であり、その比は4.5:1である (Fig. 2—(A))。

〔注1〕「ト」が使用されなくなつた理由、それがドイツからの輸入品であるため、1940年頃より入手困難となつたことと、その放射能による危険性が認識されてきたことによる。

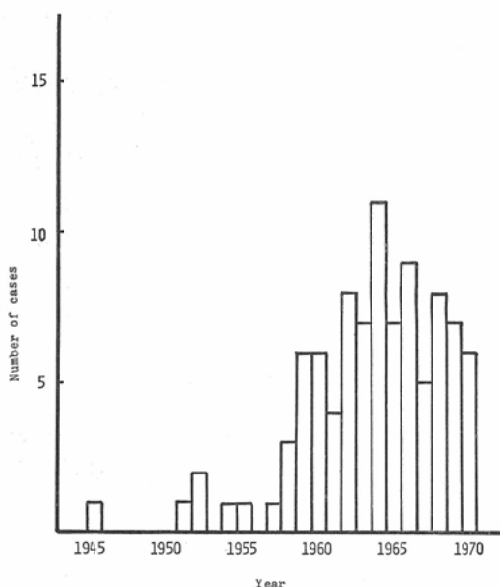


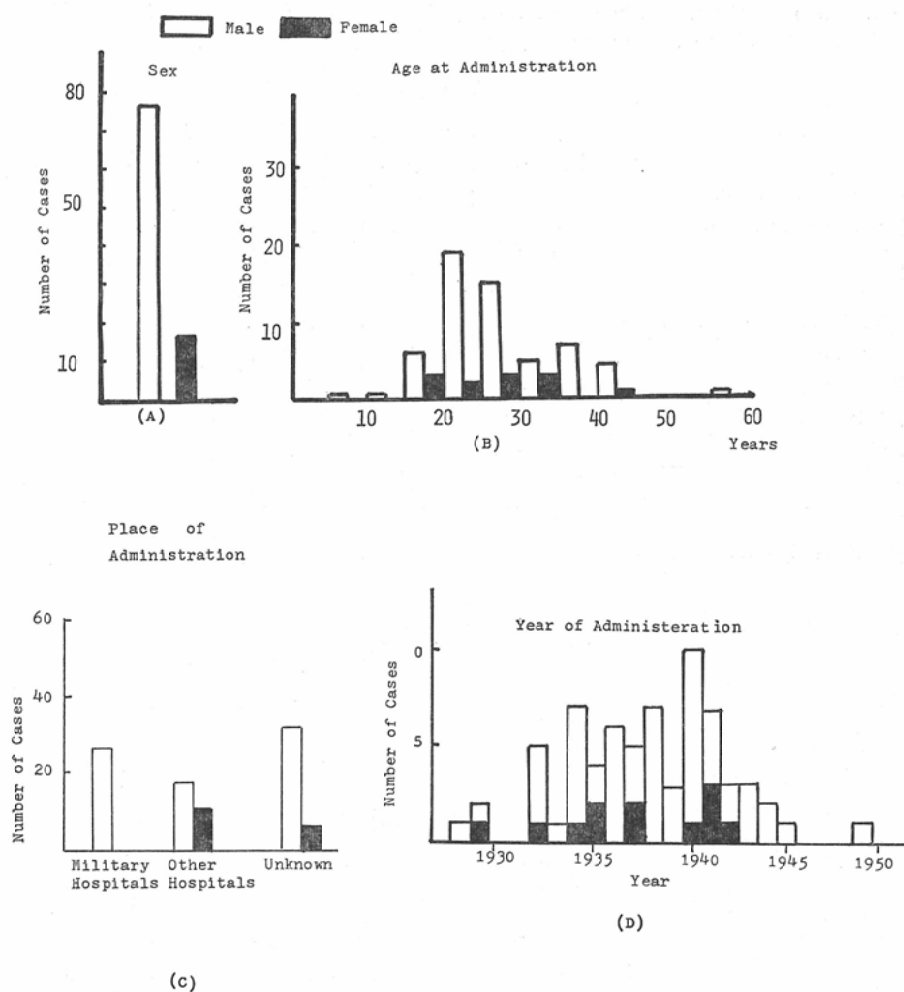
Fig. 1. Annual Distribution of Thorotrast-administered Autopsy Cases (1945-1970)

「ト」注入時年齢は5歳～59歳までであり、女性ではその間に比較的均等に分布しているが、男性では20歳～29歳までの間に44%が集中しており、若年者が多い (Fig. 2—(B))。

「ト」注入が行われた病院および注入の理由となつた疾患は女性では種々である。しかし男性では「ト」注入病院が判明している45例のうち旧軍病院で旧軍人に戦傷の診断^[注2]のために行つたものが27例 (60%) である。すなわち「ト」注入病院の判明している剖検例の約 $\frac{1}{2}$ が旧軍戦傷者であり、わが国の「ト」注入者のほぼ半数が旧軍戦傷者であることとみなすことができると思われる。(Fig. 2—(C))。この傾向は著者等の調べた生存例および非剖検死亡例でも認められた。

「ト」注入年代をそれが判明している77例につ

〔注2〕一部戦病のため



(c)
Fig. 2. Basic Data on Thorotrast-administered Autopsy Cases

いて見ると、1928年から1949年までであり、その94%は1932年から1945年に集中している (Fig. 2—(D))。

「ト」注入者の死亡年齢は35歳～72歳までであり、年々上昇している (Fig. 3)。

1958年以降のわが国の剖検例の約90%は日本病理剖検輯報⁸⁴⁾に収録されているが、1958年から1970年までの13年間の「ト」剖検例87例中73例(84%)が収録されているので、この期間の日本病理剖検輯報に収録されている全部検数に対する剖検輯報収録「ト」注入症例数の比率を各疾患ごとに求めた。その結果「ト」注入と関連性の深い

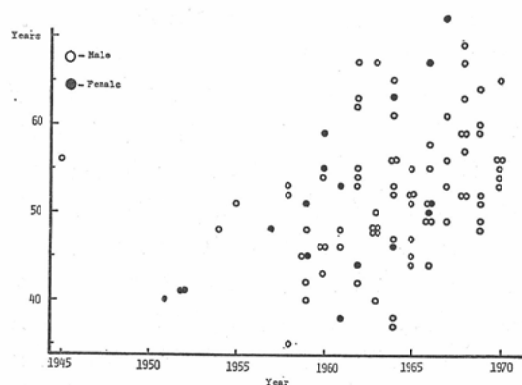


Fig. 3. Distribution of Age at Death of Thorotrast-administered Autopsy Cases

Table 1. Ratio of Thorotrast-administered Autopsy Cases to Total Autopsy Cases Recorded in the Annals of Pathological Autopsy Cases in Japan (1958-1970)

Causes of Death		Autopsy Cases			Living Cases*		
		Total Number of Cases	Thorotrast-administered Cases	Ratio (%)	Total Number of Cases	Thorotrast-administered Cases	Ratio (%)
Malignant Tumor	Malignant liver tumor	8,748	46	0.526	466	4	0.85
	Pancreas carcinoma	3,649	2	0.055			
	Lung carcinoma	14,089	1	0.007	—	—	—
	Bone sarcoma	201	1	0.498			
	Malignant retroperitoneal tumor	141	2	1.418			
	Fibrosarcoma	364	1	0.275			
Blood Diseases	Leukemia	4,692	5	0.107	—	—	—
	Aplastic anemia	929	4	0.431			
Liver Cirrhosis		10,528	8	0.076	—	—	—
Other Diseases		159,454	3	0.002	—	—	—
Total		202,794	73	0.036	—	—	—

* after Takahashi, Kitabatake, et al (1966).

肝悪性腫瘍では0.53%, 白血病では0.11%, 再生不良性貧血では0.43%, 肝硬変では0.076%, 肺癌, 膵癌, 骨肉腫, 後腹膜腫瘍では0.007%~1.418%という値を得た。

なお, 肝悪性腫瘍では特に注目すべき問題がある。すなわち, 高橋, 北畠他⁴⁸⁾は生存肝悪性腫瘍患者の上腹部X線写真を検査し0.85%に「ト」沈着陰影を認めているが, 著者等の剖検例の検索で得た値(0.53%)もこれに極めて近似している。よつて, わが国の肝悪性腫瘍の0.53%~0.85%は「ト」注入によるものではないかという疑いがもたれた(Table 1)。

「ト」注入者の死因別分類をTable 2に示す。すなわち, 94例中「ト」注入と関係があるのではないかと考えられるものは91例(96%)で, 内訳は肝悪性腫瘍60例, その他の悪性腫瘍10例(胆嚢癌1例, 膵臓癌2例, 肺癌2例, 後腹膜悪性腫瘍2例(横紋筋肉腫1例, 中皮腫1例), 注入部線維肉腫1例, 肝癌, 甲状腺癌, 腎上皮癌の三重癌1例, 骨肉腫1例)血液疾患9例(白血病5例, 再生不良性貧血4例), 肝硬変12例である。また, 死因が「ト」障害と直接的な関係が殆ど無いと考えられるのは3例(3.2%)であり, その内訳は肝炎1例, 胃潰瘍1例, 脳出血1例である^[注3]。

これら「ト」注入と関係があると考えられる疾患のうち, 特に肝悪性腫瘍は病理組織学的に「ト」注入と密接な関係が証明されており, かつ, 組織型別分類での発生頻度が「ト」障害による場合には特異的である⁸⁾⁴⁵⁾。

Table 3は, わが国の剖検例におけるそれを示す。すなわち, 「ト」による肝胆管癌の発生頻度は一般(「ト」以外の原因による)の原発性肝悪性腫瘍における肝胆管癌発生頻度²⁸⁾のほぼ10倍になり, 「ト」による肝細胞癌は一般のその1/11となつている。また, 一般の肝悪性腫瘍では500例中に1例, すなわち, 0.2%以下の比率でしか認められない肝血管内皮腫が「ト」による肝悪性腫瘍では60例中10例(17%)も見られ, 極めて高い比率を示している。これら各組織型別の発生頻

[注3] この調査では「ト」障害が「ト」注入例の直接死因となる率が後で述べる「ト」注入者の追跡調査でそのそれに較べて極めて高い。その理由として幾つか考えられるが, わが国では死亡数に対する剖検率が1958年には1.5%, 1970年には3.5%と極めて低く, 比較的特殊な疾患に片寄る傾向があり, 「ト」障害はその希少価値により高い比率で剖検されている可能性がある。よつてこの点について更に充分な検討が必要である。

Table 2. Breakdown of Thorotrast-administered Autopsy Cases by Causes of Death

Causes of Death	Thorotrast-administered Autopsy Cases	
	Number of Cases	Ratio (%)
Malignant Tumor:	70	74.5
Malignant liver tumor	60	63.9
Carcinoma of gall bladder	1	1.06
Carcinoma of pancreas	2	2.1
Carcinoma of lung	2	2.1
Malignant retroperitoneal tumor	2	2.1
Fibrosarcoma at injection site	1	1.06
Triple tumor of liver carcinoma, thyroid carcinoma and Grawitz's tumor	1	1.06
Sarcoma of bone	1	1.06
Blood diseases:		
Leukemia	5	5.26
Acute myeloid leukemia	2	2.1
Subacute myeloid leukemia	1	1.06
Erythroleukemia	2	2.1
Aplastic anemia	4	4.3
Liver Cirrhosis	12	12.8
Others:	3	3.18
Hepatitis	1	1.06
Stomach ulcer	1	1.06
Cerebral hemorrhage	1	1.06
Total	94	100.0

Table 3. Comparison of Thorotrast-induced and Non-Thorotrast-induced Malignant Hepatic Tumors in Autopsy Cases.

Histological Classification	Thorotrast-induced		Non-Thorotrast-induced		χ^2 -Value
	Number of Cases	Ratio (%)	Number of Cases	Ratio (%)	
Liver Cell Carcinoma	5	8.3	391	90.9	225.9***
Cholangiocarcinoma	43	71.7	29	7.1	167.4***
Carcinoma of Mixed Type	2	3.3	8	2.0	0.4
Hemangioendothelioma	10	16.7	0	0	69.4***
Total	60	100.0	410	100.0	

*** Confidence at significant level of 0.5%

度について、「ト」による発癌例と「ト」以外による発癌例とに関して χ^2 検定を行うと明らかに有意差を示した (有意水準 0.5%)。

わが国における「ト」肝悪性腫瘍の組織型別発生頻度を欧米諸国のそれと比較すると、肝血管内皮腫の発生頻度では類似しているが、肝胆管癌の

発生頻度でやや高い傾向が認められる。わが国でこのような傾向が現われる要因については今後更に検討を要する。

「ト」注入から肝悪性腫瘍発生までの期間は判明している34例では11年～35年である。そのうち40ml～100ml 注入例では11年～35年、平均24.6

年士 1.7年であり、5 ml~39ml 注入例では20年~35年、平均27年士0.93年である。このように多量注入例は少量注入例に比し「ト」注入から発癌までの期間が平均 2.4年短縮しているが、有意差は見られなかつた ($t=1.12$)。

血液疾患 9 例の内訳は急性または亜急性骨髄性白血病 3 例、赤白血病²⁵⁾³⁵⁾ 2 例、再生不良性貧血 4 例であり、わが国では一般に比較的少ない赤白血病 2 例が認められたことは極めて特異的な所見であるといえる。なお、白血病および再生不良性貧血の一部には、どちらも決定し難い症例が含まれており今後の慎重な検討を要する (Table 2)。

染色体の検索が行なわれた症例では異常染色体の増多が認められている²⁴⁾。また、直接死因とはならなかつたが骨髄線維症²⁶⁾も報告されている。よつて「ト」は極めて特異的に造血臓器に作用すると考えられる。「ト」による肝、脾、上腹部リンパ節の線維化は殆んどの症例に認められ、そのため肝重量が 800 g 以下となり高度の肝障害を呈した症例¹⁾²⁾¹⁵⁾²⁸⁾³¹⁾、脾重量が 20 g 以下となり、いわゆる白亜脾を呈した症例が多数報告³¹⁾⁴⁹⁾⁵²⁾されている。肝線維症、いわゆる「ト」肝硬変が直接の死因になつたのは 12 例であり、全「ト」注入者の死因の 12.8% を占めている。肝癌のうち 1 例²⁾、後腹膜横紋筋肉腫⁴⁹⁾ならびに注入部線維肉腫²⁰⁾は「ト」多量沈着部に一致して発生している。

以上、わが国の剖検例の調査結果を要約すると肝悪性腫瘍、特に肝胆管癌および肝血管内皮腫の発生頻度が高く、血液疾患も多発しており、染色体の異常が認められ、肝および脾の線維化は殆んどの症例に認められるといえる。

〔2〕「ト」注入をうけた旧軍戦傷者例の追跡調査

我々は旧軍病院に旧軍戦傷者の病歴が保存されていることに注目し、国立相模原病院、国立甲府病院、国立国府台病院および国立下総療養所の 4 病院を選び、保存病歴約 15,000 を調査し、調査病歴総数の 0.97% に当たる 147 例の「ト」注入例を

見出した。よつて我々は「ト」注入後 22 年~27 年目の 1963 年から 1964 年にかけて第 1 回追跡調査をアンケート法により行い、「ト」注入者 147 例中 139 例 (95%) の消息を得た。その結果、生存者 112 例、死亡者 27 例を確認したことはすでに報告した²⁷⁾²⁹⁾ (Table 4)。

今回は「ト」注入後 31 年から 36 年目に当たる 1972 年から 1973 年にかけて同一症例について前回と同様な方法で第 2 回調査を行い、142 例 (97%) の消息を得たので、ここに報告する。

第 2 回調査における生存者数は 85 例、死亡者数は 57 例であつた (Table 4)。

これら第 1 回および第 2 回調査の生存者数を比較すると、第 1 回調査では 76% が生存していたが 9 年後の第 2 回の調査では 58% に減少していた (Table 4)。

Table 4. Traced and Untraced Cases in Thorotrast-administered Group in First and Second Follow-up Studies

	First Follow-up Study (1963~1964)		Second Follow-up Study (1972~1973)	
	Number of Cases	Ratio (%)	Number of Cases	Ratio (%)
Traced:	139	94.6	142	96.6
Living	112	76.2	85	57.8
Dead	27	18.4	57	38.8
Untraced:	8	5.4	5	3.4
Total	147	100.0	147	100.0

我々は第 2 回追跡調査においては、まず、これら症例を「ト」の血管内注入をうけた者 133 例 (血管造影 132 例、肝脾造影 1 例) と、血管外に注入をうけた者 9 例 (脊髄造影 2 例、腎盂造影 2 例、神経造影 2 例、気管支造影 1 例、瘻孔造影 2 例) に分け、このうち血管内注入者の追跡調査を主眼とした。すなわち、これを「ト」血管内注入者群とし、それに対照をおき両者を比較検討した。

(A) 「ト」血管内注入者群：

これら「ト」血管内注入者群 (以下文中では「ト」注入者群と略す) の「ト」注入時期は 1937

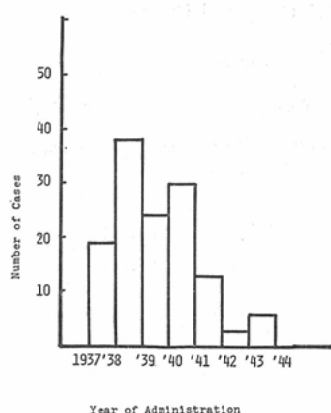


Fig. 4. Distribution by Year of Cases Given Thorotrast for Angiography in Follow-up Study.

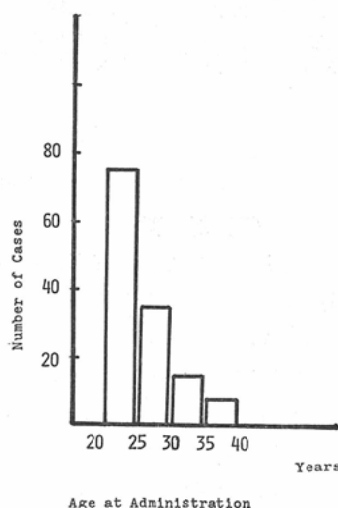


Fig. 5. Age Distribution of Cases Given Thorotrast for Angiography in Follow-up Study

年から1943年である (Fig. 4)。

注入時年齢は20歳～39歳であり、83%は20歳～29歳である (Fig. 5)。

注入理由となつた疾患は外傷性疾患が131例 (98.5%) であり、その他の疾患は2例 (1.5%) である。外傷性疾患の主なものとは頭部または頸部外傷 (50例)、上肢または下肢の外傷性動脈瘤 (65例) である (Table 5)。

注入量は5 ml～75 ml で大部分は5 ml～30 ml である (Fig. 6)。

「ト」注入群における死亡者57例の内訳は悪性

Table 5. Injuries and Diseases where Thorotrast was Angiographically Administered

Injuries and Diseases	Number of Cases	Ratio (%)
Traumatic Diseases	131	98.5
Head or cervical trauma	50	37.6
Traumatic aneurysm	65	48.8
Trauma of upper extremities (fracture)	7	5.3
Trauma of lower extremities (fracture)	6	4.5
Trauma of chest	3	2.3
Other Diseases	2	1.5
Cerebral tumor	2	1.5
Total	133	100.0

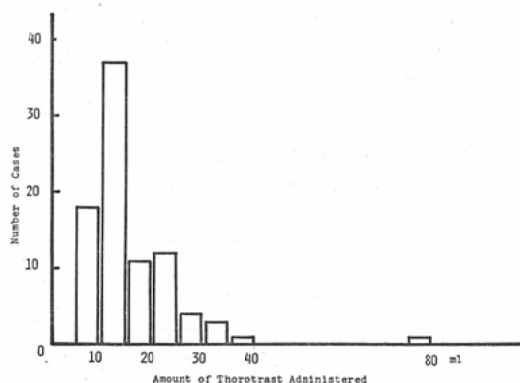


Fig. 6. Breakdown of 88 Recorded Cases by the Amount of Thorotrast-administered in Follow-up Study

腫瘍11例 (肝悪性腫瘍6例^[注4]、胃癌3例、直腸癌1例、喉頭癌1例)、血液疾患2例 (急性骨髄性白血病1例、血小板減少性紫斑病1例)、肝硬変5例、その他の疾患および外傷24例、死因不明11例である (Table 6)。

これらを第1回の追跡調査の成績と比較すると、肝悪性腫瘍では第1回の3例が第2回では6例となり3例が増加し、肝以外の悪性腫瘍では第1回は無く第2回に胃癌3例、直腸癌1例、喉頭癌1例の計5例が増加し、血液疾患では骨髄性白血病1例、血小板減少性紫斑病1例という数は変

〔注4〕肝悪性腫瘍6例の内訳は病理診断による肝胆管癌2例、肝血管内皮腫1例、臨床診断による肝癌3例である。

Table 6. Causes of Death in Thorotrast-administered Group and Controls

Causes of Death	Thorotrast-administered Group		Controls					
			Group A		Group B		Population	
	Number of Cases	Ratio (%)	Number of Cases	Ratio (%)	Number of Cases	Ratio (%)	Number of Cases	Ratio (%)
Malignant Tumors	11	8.3	2	1.5	37	2.8	166,854	3.1
Liver tumor	6	4.5	1	0.75	3	0.2	19,049	0.4
Other tumor	5	3.8	1	0.75	34	2.6	147,805	2.8
Blood Diseases	2	1.5	0	0	1	0.1	3,082	0.1
Leukemia	1	0.75	0	0	1	0.1	3,082	0.1
Thrombocytopenic purpura	1	0.75	0	0	0	0	—	—
Liver Cirrhosis	5	3.8	0	0	10	0.8	24,994	0.5
Other Diseases	24	18.0	27	20.3	209	15.6	1,073,870	20.1
Unknown	11	8.3	12	9.0	38	2.9	—	—
Total Dead	53	39.9	41	30.8	295	22.2	1,268,800	23.8
Living Cases	80	60.1	92	69.2	1035	77.8	4,051,200	76.2
Total Cases	133	100.0	133	100.0	1330	100.0	5,320,000	100.0

Table 7. Comparison of First and Second Follow-up Study in Relation to Causes of Death

	First Follow-up Study (1963~1964) 133 cases	Second Follow-up Study (1972~1973) 133 Cases	Increased Number in the Period During 1964 to 1973
Malignant Tumor	3	11	8
Malignant Liver Tumor	3	6	3
Other Tumor	0	5	5
Blood Diseases	2	2	0
Myeloid leukemia	1	1	0
Thrombocytopenic purpura	1	1	0
Liver Cirrhosis	2	5	3
Other Diseases	13	22	9
Accident and War Injuries	1	2	1
Unknown	6	11	5
Total	27	53	26

らず、肝硬変では第1回の2例が第2回では5例となり3例が増加している。その他の疾患および事故は第1回の13例が第2回では22例となり9例

が増加している。なお、死因不明数は第1回の6例が11例となり5例の増加を認めた (Table 7)。

(B) 対照群：

対照として (i) 対照A群，(ii) 対照B群，および (iii) 対照人口の3群をおいた。

(i) 対照者A群 (スギウロン注入者群)：戦傷および非放射性造影剤が晩発障害を有するか否かを見ることを目的とし、「ト」注入者と同一時期に同一疾患で同一病院に入院していた旧軍戦傷者でヨード系造影剤スギウロンの注入をうけた者のうちから5歳階級別に出生年齢を「ト」注入者群と1:1に対応させ133例を選び、対照A群とした。

Table 8. Age Distribution in Thorotrast-administered Group and Controls

Age as of 1940 (Years)	Thorotrast-administered Group	Controls			Ratio (%)
		Group A	Group B	Population	
20—24	57	57	570	2,280,000	42.9
25—29	45	45	450	1,800,000	33.8
30—34	18	18	180	720,000	3.5
35—39	11	11	110	440,000	8.3
40—44	2	2	20	80,000	1.5
Total	133	133	1,330	5,320,000	100.0

(ii) 対照B群(造影剤非注入者群): 戦傷の後障害を見ることを目的とし、対照A群と同様な方法で「ト」注入者群と1:10に対応するように造影剤非注入旧軍戦傷者1,330例を選び、対照B群とした。

(iii) 対照人口: 「ト」注入者群、対照A群および対照B群すべてに対する基本的対照として、上記対照A、B、2群と同様な方法で厚生省人

口資料¹⁷⁾から1940年に「ト」注入者群と同一年齢層、すなわち、20歳から44歳までの日本人男子から「ト」注入者群と1:40,000に対応するように対照を選び、対照人口とした (Table 8)。

〔C〕「ト」注入者群と対照群との比較:

(i) 死亡者数: 「ト」注入者群と各対照群の比較において、「ト」注入者群と対照A群の間では有意差を認めなかつたが、「ト」注入者群と対

Table 9. Living and Dead of Thorotrast-administered Group and Controls

	Thorotrast-administered		Controls					
	Group		Group A		Group B		Population	
	Number of Cases	Ratio (%)	Number of Cases	Ratio (%)	Number of Cases	Ratio (%)	Number of Cases	Ratio (%)
Living	80	60.2	92	69.2	1035	77.8	4,051,200	76.2
Dead	53	39.8	41	30.8	295	22.2	1,268,800	23.8
Total	133	100.0	133	100.0	1330	100.0	5,320,000	100.0

	Thorotrast-administered Group / Control Group A	Thorotrast-administered Group / Control Group B	Thorotrast-administered Group / Control Population	Control Group A / Control Population	Control Group B / Control Population
χ^2 -Value	2.37	20.82***	18.75***	3.57	2.04

*** Confidence at Significant Level of 0.5%

Table 10. Statistical Analysis of Deaths in Thorotrast-administered Group and Controls

	Thorotrast-administered Group / Control Group A	Thorotrast-administered Group / Control Group B	Thorotrast-administered Group / Control Population	Control Group A / Control Population	Control Group B / Control Population
Malignant Tumors	0.010**	0.002**	0.004**	n.s.	n.s.
Liver tumor	n.s.	0.000**	0.000**	n.s.	n.s.
Other tumors	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Blood Diseases	n.s.	0.023*	0.003**	n.s.	n.s.
Leukemia	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Thrombocytopenic purpura	n.s.	n.s.	—	—	—
Liver Cirrhosis	n.s.	0.005**	0.000**	n.s.	n.s.

* Confidence at significance level of 5%

** Confidence at significance level of 1%

n.s.=non-significant

Statistical test on Th vs Cont.-A and Th vs Cont.-B was Chi-square test or Fisher's direct method of probability test. On Cont.-P vs The and Cont.-P vs Cont.-B, the test method was based on Poisson distribution. Figures in the table indicate the probability of aberration from the observed values according to the null hypothesis.

照B群ならびに対照人口に対し有意水準 0.5%で有意差を認めた。なお、「ト」注入者群と対照A群の間で有意差を認めなかったことは症例数が少ないことが大きく影響していると考えられる (Table 9)。

(ii) 各疾患別死亡者数：全悪性腫瘍では、「ト」注入者群は対照A群、B群および対照人口に対し、有意水準 1%で有意差を認めた。肝悪性腫瘍では対照B群、対照人口に対し、有意水準 1%で有意差を認めた。血液疾患については対照B群に対し有意水準 5%，対照人口に対し有意水準 1%で有意差を認めた。肝硬変では対照B群、対照人口に対し有意水準 1%で有意差を認めた。なお、上記疾患について、各対照群の間では有意差を認めなかった (Table 10)。

次に、有意差を認めた疾患について「ト」注入者の相対危険率 (relative risk) を対照人口におけるこれら疾患発生率を1として求めると、全悪性腫瘍では 2.7、肝悪性腫瘍では11.3、血液疾患では15、白血病では 7.5、肝硬変では 7.6となり極めて高い値を示した (Table 11)。

さらに、相対危険率はこれら3疾患について「ト」注入量の増加と共に上昇する。すなわち、「ト」注入量 1 ml~39 ml における3疾患の全

発生率を1とすると40 ml~79 ml では10.5となる (Fig. 7)。

以上の「ト」を血管内に注入した 133例の追跡調査の結果を要約すると、「ト」注入例では全悪性腫瘍、肝悪性腫瘍、血液疾患および肝硬変の発生頻度が有意に上昇し、かつ、これら疾患の相対危険率が対照人口に比して著明に上昇するといえる。なお、これら疾患の相対危険率は「ト」注入量の増加と共に上昇することを認めた。また、肝悪性腫瘍および肝硬変について「ト」注入からの期間が長くなるに従って増加することを明らかにすることが出来た。

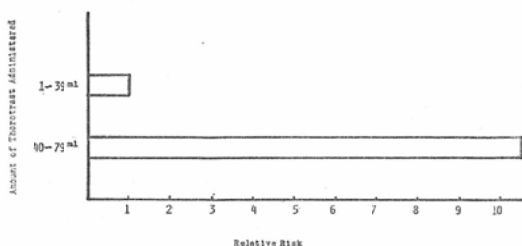


Fig. 7. Correlation Between Amount of Thorotrast Administered and Relative Risk in the Thorotrast-administered Follow-up Study Samples.

Table 12. Living and Dead in Thorotrast-administered Cases by the Radiographical Method used other than Angiography.

Radiographical Method	Total	Living	Dead	Causes of Death
Myelography	2	1	1	Cerebral Hemorrhage
Bronchography	1	1	0	
Pyelography	2	2	0	
Neurography	2	1	1	Liver Cirrhosis
Visualization of Fistula	2	0	2	Tuberculosis Heart Disease
Total	9	5	4	

Table 11. Relative Risk in Thorotrast-administered Group and Control Population of Follow-up Study

Causes of Deaths	Thorotrast-administered Group	Control Population
*Total Death of Diseases	1.7	1
*Malignant Tumor	2.7	1
*Malignant Liver Tumor	11.3	1
Other Malignant Tumor	n.s.	1
*Blood Diseases	15	1
*Leukemia	7.5	1
Thrombocytopenic purpura	—	—
*Liver Cirrhosis	7.6	1
Other Diseases	n.s.	1

* Disease having confidence at significant levels

n.s.=non-significant

脊髄、腎盂、神経、気管支および瘻孔造影のために血管以外の管腔に「ト」を注入した9例についても「ト」血管内注入例と同様な方法で追跡調査を行い、生存者5例、死亡者4例の成績を得た。死因は肝硬変、結核、脳出血、心不全、各1例であり、局所的に注入した「ト」と関係があ

Table 13. Main Follow-up Studies of Thorotrast patients in the World.

Nation	Author (year)	Total No. of Patients (est.)	Follow-up Study							
			No. of patients	Survivals over 3 years	Living* cases	Decease cases*				
						Malignant liver tumors	Liver cirrho- sis	Blood disea- ses	Others	Total
Portugal	Silva Holta et al (1973)	2,500	2,433	1,231	323	68	24	23	Lung cancer 5 Bone tumor 3 Other diseases 785	918
Sweden	Blomberg et al (1967)	1,000~ 1,200	ca. 1,000	/	/	9	/	4	Sarcomas at injection sites 2	/
Denmark	Faber (1973)	1,005	1,005	756	444	23	8	14	Lung cancer 8 Other diseases 262	312
West Germany	Kaick et al (1973)	6,000~ 18,000	6,000	1,750	800	73	64	25	Lung cancer 28 Bone tumor 3 Other diseases 751	950
Japan	Mori et al (1973)	20,000~ 33,000	147	142	85	6	6	2	Bone tumor 1 Other diseases 42	57

* Figurs at time of study

と考えられる疾患は認められなかった (Table 12).

世界各国の主要な「ト」注入者の追跡調査の結果を Table 13に示す。これらは、わが国のそれとほぼ同一傾向を示している

〔3〕「ト」注入者総数および現存する「ト」注入者の推定

わが国における「ト」注入者の総数、およびそのうちの現存者数は戦災等により多くの資料が失われたため、不明の点が多く推定に頼るしかない。よつて、我々は現在利用出来る次の3つの資料より推定を試みた。すなわち、第1の資料はドイツ Hyden 社が1930年から1945年までの間にわが国に輸出した「ト」の量は10ml 罐にして10万本であるというドイツ側の記録である⁷⁾。わが国で使用された「ト」の大部分は Hyden 社製であるので、この記録をもとにして、わが国で使用された「ト」の量を計算すると、1人当り20ml 使用したとして5万人分である。そのうち実際に注入された数はその $\frac{2}{3}$ から $\frac{2}{5}$ とすると33,000人~20,000人が「ト」注入をうけたと考えられる。第2の資料は旧軍病院に保管されている旧軍戦傷者の病歴調査によつて、旧軍戦傷者中の「ト」注入者がほぼ1%であるという結果である。これに第2次世界大戦の旧軍戦傷者 247,229名 (1945年現

在^{〔注5〕})を掛け、終戦時の「ト」注入戦傷者数を求めると2,472名という値を得る。この数に我々の第2回追跡調査によつて得た生残率58%(Table 4)を算入すると1973年現在の「ト」注入旧軍戦傷者の生存者数は1,434名であると算出される。さらに剖検例の調査で得られた結果、即ち、わが国の「ト」注入者の $\frac{1}{2}$ が旧軍戦傷者で残りが民間人であるとみなしてこれに代入すると、1973年現在の生存「ト」注入者数は2,868名となる。

第3にわが国では1965年において、「ト」注入者の大部分が40歳以上であるという事実にもとづき、高橋、北畠他が1965年に胃の集団検診における40歳以上の一般人1,395人の上腹部X線間接撮影の写真を検討して1例(0.072%)の上腹部「ト」沈着陰影を発見したという資料がある。これより当時の40歳以上の日本人々口2,900万人中における生存「ト」注入者を求めると約21,000名となる。この値に1965年に40歳以上の人の1973年までの生残率79%を乗ずると、1973年における生

〔注5〕ここに示された旧軍戦傷者数は第2次世界大戦のわが国の旧軍戦死者総数2,036,867名と較べると異常に少ない。その理由は、わが国の厚生省データにおける旧軍戦傷者は高度の後障害が残存した重傷者のみの集計であるためである。よつて、旧軍病院で「ト」を注入された戦傷者数をこの値から求めると過小評価になる可能性が高い。

存「ト」注入者数は約16,600名となる。しかし、この値は「ト」注入者が一般人より早く死亡する可能性が高いので過大評価の可能性が強いと共に、1,395例中1例しか発見出来なかつたというデーターを基礎に算出したので、第2の資料より信頼度が低いと考えている。第2および第3の資料より、わが国の1973年現在の「ト」注入生存者を推定すると16,600名～2,900名の間となる。このうち、最も可能性の多い数を polya の定理によつて算出すると約5,000名となる。しかし、以上述べてきたこれらの推定値は現在利用可能な極めて不備な資料に基づいて行なつたものであり、将来資料の増加と共に訂正を加える必要があると考える。

総 括

わが国における「ト」障害は1945年以降に現われ1970年までに94例の剖検例が報告されている。そのうち、60例は肝悪性腫瘍であり、血液疾患は9例で、肝硬変は12例である。わが国における剖検例の検索で特徴的なことは「ト」注入者の約半数が旧軍戦傷者であり、かつ、注入時年齢が若いことである。よつて、我々は「ト」の注入をうけた旧軍戦傷者147例の注入後31年から36年における追跡調査を行ない肝悪性腫瘍6例、白血病1例、血小板減少性紫斑病1例、肝硬変5例の発生を発見した。これら疾患の発生率は対照に較べ有意であり、かつ相対危険率は上昇していた。また、1973年現在のわが国における「ト」注入生存者はほぼ5,000名と推定される。

稿を終るに当たり本研究に対して絶えざる御指導、御援助を賜つた 癌研究会附属病院名誉院長黒川利雄博士、国立がんセンター病理部長渡辺漸博士、疫学部長平山雄博士、放射線医学研究所物理研究部加藤義雄博士、横浜市立大学医学部第一外科学教室和田達雄教授、野末信信講師、新潟大学医学部放射線学教室北島隆教授、愛知がんセンター病院放射線科部長佐々木常雄博士、公衆衛

生院衛生統計部福富和夫先生に厚く感謝の意を表します。

本研究は文部省総合研究，“人類における放射線晩発障害の生理的・病理的・細胞遺伝学的並びに疫学的研究”の一環として行なわれたものである。

なお、研究費の一部は財団法人日本対ガン協会神奈川県支部の研究助成費による。

文 献

- 1) Aizawa, M., Kobayashi, H., Maruyama, K. and Hagiwara, K.: Two cases of cirrhotic liver associated with Thorotrast. *Acta Pathol. Jap.*, 10 (1960), 615—620.
- 2) 有輪六朗, 桑原紀之: トロトラスト注射後発生した脾臓癌および胆管細胞癌の2剖検例. 日本病理学会(総会号), 67 (1969), 67.
- 3) Blomberg, R., Larsson, L.E., Lindell, B. and Lindgren, E.: Late effects of Thorotrast in cerebral angiography. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 145 (1967), 853—858.
- 4) Blomberg, R., Larsson, L.E., Lindell, B. and Lindgren, E.: Late effects of Thorotrast in cerebral angiography. *Acta Radiol. New Ser.*, 1 (1963), 995—1006.
- 5) Dahlgren, S.: Late effects of Thorium dioxide on the liver of patients in Sweden. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 145 (1967), 718—723.
- 6) Faber, M.: Thorium dioxide patients in Denmark. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 145 (1967), 843—848.
- 7) Faber, M.: Follow-up of danish Thorotrast cases. Presented to the Third International Meeting on the Toxicity of Thorotrast., (1973) Copenhagen.
- 8) 藤野重雄, 石川利夫, 今村 聡: 肺動脈の「レ」線学的研究: 第一報. 肺動脈撮影法. 日本レントゲン学会雑誌, 16 (1939), 30.
- 9) 福田三男: 戦傷性脈瘤に関する研究. 第二編, 戦傷性脈瘤の「レントゲン」学的考察. 軍医団雑誌, 332 (1941), 61—76.
- 10) 橋本 亨, 上村良一: 「トロトラスト」に拠る「ミエログラフィー」に就いて. 日本レントゲン学会雑誌, 11 (1933), 298—303.
- 11) 堀田慎之: 「ウンブラートル」に依る脾臓及び肝臓の「レ」線造影法の実験的研究並びに腎臓の「レ」線造影に関する知見. 実践医学, 1 (1931), 421—439.
- 12) 石山福二郎, 宮原初男: 「マリア」患者に於ける「トロトラスト」による肝脾造影の経験. 東京医事新誌, 2923 (1953), 817—825.
- 13) 入江義一: トロトラストによる肝脾造影法の経験. 満洲医学, 17 (1932), 539—565.

[注] Polya の定理により2つの値の間にパラメーターを推定する時、その相対誤差の最大値を最少にするのは、両者の調和平均であることが知られているので、この調和平均を求めて最も可能性の高い値を推定値とした。

- 14) 金田 弘, 今村忠夫: とろとらすと注入ニヨルかりえす原発癌の検索. 京都府立医科大学雑誌, 31 (1941), 1125—1128.
- 15) 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 (1962), 75—83.
- 16) 木村芳男: トロトラストに依る肝脾造影について. 海軍軍医雑誌, 21 (1932), 468—473.
- 17) 厚生省大臣官房統計調査部編: 人口動態統計. 財団法人厚生統計協会 (昭和15年~45年).
- 18) 厚生省資料.
- 19) Kaick, G. and Scheer, K.E.: Actual status of the German Thorotrast study. Presented to the Third International Meeting on the Toxicity of Thorotrast., (1973) Copenhagen.
- 20) 前田富士雄: トロトラスト後遺症の1例. 新潟医学会雑誌 (会), 34 (1970), 294—295.
- 21) 正木平蔵: 経輸精管性精嚢「レントゲン」撮影法に関する研究. 皮膚科紀要, 45 (1949), 99—119.
- 22) 宮川正澄, 柴田偉雄: 日本におけるトロトラスト注入既往を有する剖検例の調査報告. 日本医学放射線学会雑誌, 25 (1966), 1171—1181.
- 23) 宮地 徹, 游 鴻 儒, 小田富雄, 永友知勝, 沢田完一: 最近10年間に於けるわが国の原発性肝癌. 肝臓, 1 (1960), 17—36.
- 24) 宮田久寿, 横尾敦夫, 松井泰夫, 篠原多美子, 山田清美, 佐々木正夫, 外村 晶, 島峰徹郎: トロトラスト体内沈着を認めたものに発生した再生不良性貧血の1剖検例. 日本血液学会雑誌, 31 (1968), 139—140.
- 25) 宮田久寿, 榎本英寿, 前田和甫: 放射線取扱者および放射線治療患者における白血病: 東日本. 日本血液学会雑誌, 31 (1968), 784—789.
- 26) 水谷浩也, 太田俊夫, 名倉宏: トロトラスト胆管癌の1症例. 癌の臨床, 16 (1970), 259—261.
- 27) 森武三郎, 野末侑信, 岡本 堯, 田中利彦, 杉田暉道, 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 (1966), 1140—1164.
- 28) 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1編. 人体例における研究. 日本医学放射線学, 26 (6661), 1028—1088.
- 29) Mori, T., Sakai, T., Nozue, Y., Okamoto, T., Tanaka, T. and Tsuya, A.: Malignancy and other injuries following Thorotrast administration: follow-up study of 147 cases in Japan. Strahlentherapie., 134 (1967), 230—253.
- 30) 森武三郎: 我が国における「トロトラスト」保有者の剖検例に関する報告 (1945年~1970年). 日本医学放射線学会雑誌 (1974), 発表予定.
- 31) 内藤説也, 志賀耕三白, 浜重国: トロトラストにより発生した肝硬変症の1例. 内科, 12 (1963), 955—960.
- 32) 中尾喜久, 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 (1956), 1201—1207.
- 33) 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. 泌尿器科紀要, 5 (1959), 49—54.
- 34) 日本病理学会編: 日本病理剖検輯報. 第1~第14日本病理学会, 東京 (1958~1970年).
- 35) 小倉由子, 石原 国, 中村克己, 松本, 植本寿一, 市原園一: トロトラスト注入29年後に発症した赤白血病の1例. 日本血液学会雑誌, 32 (1969), 84—85.
- 36) Oka, M.: Eine neue Methode zur röntgenologischen Darstellung der Milz (Lienographie). Fortschr. Röntgenstr., 40 (1929), 497—501.
- 37) Oka, M.: Klinische Anwendung der "Lienographie", einer neuen Methode zur röntgenologischen Darstellung von Milz und Leber. Fortschr. Röntgenstr., 41 (1930), 892—898.
- 38) 大河原重之: Thorotrast の研究 (第6報) に依る障害について. 日本医学放射線学会雑誌, 25 (1966), 1213—1230.
- 39) 大河原重之: Thorotrast の研究 (第7報) Thorotrast による発癌について. 日本医学放射線学会雑誌, 25 (1966), 1231—1237.
- 40) Okinaka, S., Nakao, K., Ibayashi, H., Nakazumi, M., Kakei, H., Sugimura, T.: A case report on the development of biliary tract cancer, 11 years after injection of Thorotrast. Am. J. Roentgenol., 78 (1957), 812—818.
- 41) 斉藤真, 神奈川一格: 肢体肉腫ノ血管レ線像ニ関スル臨床的研究, 特ニ肉腫診断ニ対スル価値. 日本外科学会雑誌, 34 (1933), 17—52.
- 42) 島内武文, 塩谷 楨, 諏訪紀夫, 横山祐之: 長期経過をとつた小脳橋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 (1949), 506—511.
- 43) Silva Horta, J.: Late effects of Thorotrast on the liver and spleen their efferent lymph nodes. Ann. N.Y. Acad. Sci., 145 (1967), 676—699.
- 44) Silva Horta, J. and Motta, L.C.: Follow-up study of Thorium dioxide patents in Portugal. Ann. N.Y. Acad. Sci., 145 (1967), 830—842.
- 45) Silva Horta, J., Motta, L.C. and Tavares, M.H.: Epidemiological follow-up studies of

- the Portugese Thorotrast series. Presented to the Third International Meeting on the Toxicity of Thorotrast., (1973) Copenhagen.
- 46) 高橋角次郎：脳血管撮影法。南山堂，東京 (1942)。
- 47) 高橋角次郎：脳動脈への寄与。精神神経学雑誌，46 (1947)，403—483。
- 48) 高橋信次，北畠 隆，山形敏一，宮川 正，増山元三郎，森武三郎，田中利彦，日比野進，宮川正澄，金田 弘，岡島俊三，小見山喜八郎，橋詰 雅，足立 忠，古賀良彦，橋本義雄，桜木四郎：トロトラストによる肝癌発生に関する統計的研究。日本医学放射線学会雑誌，25 (1966)，1135—1143。
- 49) 高杉昌平：Thorotrast 注射後に脾の白亜化並びに後腹膜肉腫の発生を見た1剖検例。最新医学，18 (1963)，183—193。
- 50) 渡辺豊輔，杉村 隆：トロトラストを証明せる臓器腫瘍の一部検例。日本病理学会会誌（地方会号），42 (1953)，418—419。
- 51) Wegener, K., Wesch, H., Kampmann, H. and Zahnert, R.: Pathological findings in the RES (live, spleen, lymph nodes, bone marrow) of Thorotrast patients (histological and autoradiographic investigations). Presented on the Third International Meeting on the Toxicity of Thorotrast., (1973) Copenhagen.
- 52) 山形敏一，五味朝雄，栗冠正利，伊藤安彦，片倉康博，浅川 洋，赤崎兼義，諏訪紀夫，荒井茂，渡辺至：胆道癌を伴った Thorotrast 沈着症。最新医学，18 (1963)，2357—2367。