



Title	Thorotrast による腫瘍発生の実験的研究
Author(s)	柴田, 偉雄
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1967, 26(10), p. 1336-1347
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/19466
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

Thorotrast による腫瘍発生の実験的研究

名古屋大学医学部第一病理学教室（指導：宮川正澄教授）

柴 田 偉 雄

（昭和40年5月30日受付）

Experimental Study on the Development of Tumor Induced by Thorotrast

by

Hideo Shibata

1st Department of Pathology Nagoya University School of medicine

(Director: Prof. Masasumi Miyakawa)

Various amounts of thorotrast were injected into groups of mice. Using the microradioautographic and colorimetric techniques, the relative amount of thorotrast in the circulating blood and its distribution within the body were determined. The liver and spleen were examined microscopically.

- 1) Most of injected thorotrast was found in the β -globulin fraction of the plasma.
- 2) Even at the end of 9 months after the initial injection thorotrast was phagocytosed by the RE-cell and released from it, as the result of cytoplasmic destruction.
- 3) Deposits of thorotrast were most frequently found in the liver, spleen, and bone with its marrow being represented by the ratio of 63:28:9 respectively. Approximately 80% of thorotrast were still remaining in the body on the 305th day after initial injection.
- 4) There was a gradual transition increasing in size and number of the thorotrast aggregate from the middle to peripheral zones of lobules.
- 5) Regeneration of Kupffer cells and reticulum cells of spleen was observed from the 3rd day of injection. At the end of 9 months, the former increased 49% compare with the control group.
- 6) In a period of 14—22 months after injection of 0.1—0.5 cc of thorotrast, 5 cases of liver cell adenoma, 3 cases of pulmonary adenoma, 3 cases of spindle cell sarcoma were found in mice of 17 SM strain, whereas only one case of pulmonary adenoma was observed in the control group.
- 7) After 10 months of injection of 0.3 cc of thorotrast, one case of Kupffer cell tumor and 3 cases of liver cell adenoma were observed, while no tumor occurred in the control group.
- 8) It is assumed that the process of destruction, regeneration and proliferation of cells is one of the most important factors for experimental tumorigenesis by thorotrast.

目 次

I. 緒 言

II. 材料と方法

III. 血液中 thorotrast

1. Thorotrast と血漿蛋白との結合
2. 血液中 thorotrast 量の経時的变化

IV. 臓器別 thorotrast 沈着量

1. 吸光光度定量による thorium の臓器別沈着量
2. Microautoradiograph 法による thorotrast の臓器別沈着量比

V. 肝・脾の組織所見及び重量の経時的变化

1. 肝について

2. 脾について

VI. 腫瘍発生について

VII. 考 按

VIII. 結 論

IX. 文 献

I 緒 言

二酸化トリウムのコロイド液を用いる肝脾造影法が岡²³⁾²⁴⁾及び Jaffe⁴⁴⁾, Radt²⁸⁾ によつて、それぞれ独立に発見されたのは1929—1930年のことである。取扱いが容易で注射時副作用も少ないとされ、造影効果が秀れているにもかかわらず、体内で網内系細胞にとり込まれ、⁵⁾¹³⁾¹⁶⁾¹⁷⁾²⁶⁾²⁸⁾ 生物学的半減期が推定 200—400年¹¹⁾²⁰⁾²⁸⁾ という長期に及ぶこと、更に thorium が放射性物質でありその物理学的半減期が 1.39×10^{10} 年という天文学的数値にわたることによつて、その危険性が動物実験の裏づけの下に叫ばれてきた。¹⁹⁾²²⁾²⁶⁾²⁷⁾³⁰⁾³²⁾³⁴⁾ とりわけその遅発障害として線維化と悪性腫瘍発生とが主要な問題点であつたが、今日では更に、診断治療に多種の放射性同位元素が使用される様になり、それらの内部照射による細胞或いは組織障害を知る手がかりとしても thorotrast 障害は正確に解明される必要がある。ここではマウスに静注された thorotrast のたどる量的・部位的・経時的推移と、その沈着によつて引き起される組織障害及び腫瘍の発生について報告する。

II 材料と方法

実験動物並びに thorotrast 注射方法：名古屋大学純系動物施設より分与された SM系及び C₃H系マウスに 0.1—0.5cc の thorotrast を尾静脈内に1回法で注射し、X線透視によつて注射もれないことを確かめて実験動物とした。注射量は目的によつて異にしたが、量的差をみる場合には、0.1・0.3・0.5cc の系列により、各系列におけるそれぞれ一群の動物数は2—8匹である。体重20g前後のマウスの thorotrast LD₅₀ は0.6ccであつた。

Paperchromatography: 血漿蛋白分画の目的で、血漿量は0.006cc、緩衝液はveronal buffer solution (pH = 8.6)、濾紙は東洋濾紙No.51Aを用い、

室温18°C、30mAで6時間泳動した。染色はbromophenolblue によつた。

Microautoradiography: 血液塗抹標本, paperchromatograph の濾紙及び組織切片の thorotrast より放射される α 線飛跡を定量的に観察する目的で行つた。富士オートラジオグラフ乾板 ET-2E (stripping法用及びcontact法用, 膜厚15 μ)を用い、10—20日間冷暗所にて露出後 FD-111 現像液で4分間現像した。組織標本の場合には、inverted method により現像後 Hx-E 染色を施した。切片の厚さは5 μ である。 α 線飛跡数は400倍の拡大で視野計を用いて数えた。尚同一実験各に露出時間、現像定着条件、染色条件を一定にした。

臓器内沈着 thorium の定量分析：原理は、thorin 発生法による吸光光度定量¹²⁾である。詳細は既報¹⁸⁾した。

組織標本：Formalin で固定後 paraffin で包埋し、厚さ5 μ (目的によつては10 μ) に薄切して、Hx-E 染色, Mallory の膠原線維染色, Pap の鍍銀法, P A S 染色を施した。

III 血液中 thorotrast

1 血漿蛋白との結合

Thorotrast 0.3cc 静注後5分のマウスの頸動静脈を切断して採血し、分離した血漿と、対照液としての thorotrast 生食水稀釈液 (1+50) について、paperchromatography を施行し、その濾紙を

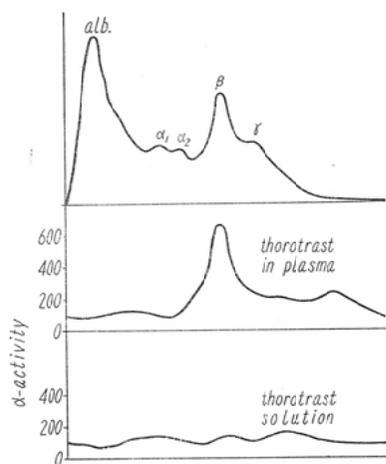


Fig. 1. Microautoradiochromatography

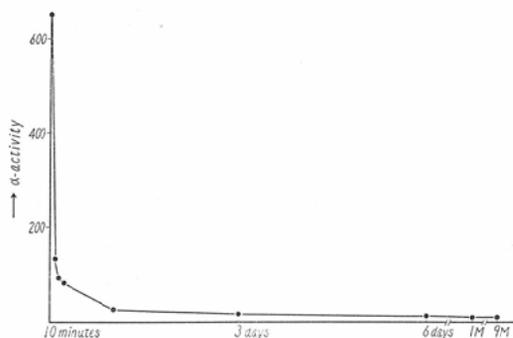


Fig. 2. Clearance curve of thorotrast

用いて sandwich 法により microautoradiochromatograph を作製する。泳動基線と一致する乾板上の部位から始めて、0.5cm間隔で泳動方向と垂直な方向に数えた 100視野当りの α 線飛跡数と、血漿蛋白分画像とを同一グラフ上に併記すると図 1 の如くである。5 分後動物の血漿では α 線飛跡数は β -globulin の分画に一致して特異的に高くなっているが、対照液では α 線飛跡数の特異的な山は認められない。即ち静注された thorotrast は網内系細胞にとり込まれるに先立つて、血液中の β -globulin と結合することがわかる。

2 血液中 thorotrast 量の経時的变化

Thorotrast 0.3cc 静注後 10分・30分・1時間・2時間・3時間・6時間・24時間・3日・6日・1ヶ月・9ヶ月の各時点で 0.05ccづつ採血し、その血液塗抹標本を作り、microautoradiography を施行して α 線飛跡数を数えグラフに描くと図 2 の如くなる。即ち 3 時間後までに急激に血中より減少し、3 時間から 6 時間でやや減少率が低下するが、それ以後再び減少率が上昇して 3 日以後はほぼ一定の値を示す様になる。9 ヶ月後においても血液中から thorotrast を証明することが出来る。

IV 臓器別 thorotrast 沈着量

1 吸光光度定量による thorium の臓器別沈着量

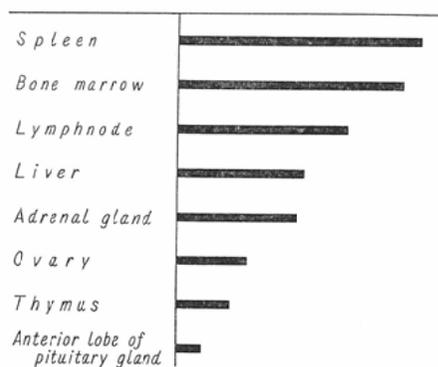
Thorotrast 0.5cc 静注後 305 日動物で表 1 の如く、単位重量当りの thorium 量は脾臓・肝臓・副腎・リンパ節・骨及び骨髄・卵巣・肺臓・腎臓の順となり、全体量での主要な沈着部位は肝臓・

Table 1 Deposition of thorium

Organs	Thorium amount(mg) per 1g of organs	Total amount (mg) of thorium in organs
Liver	24.8	44.4
Spleen	76.0	19.8
Lymphnode	3.38	1.2
Bone & bone marrow	3.22	6.3
Adrenal gland	5.76	0.1
Ovary	2.06	0.05
Kidney	0.19	0.1
Lung	0.23	0.05

脾臓・骨及び骨髄の三臓器である。骨及び骨髄全体での thorium 沈着量は、全骨及び全骨髄の総重量が白兎では体重の 6%に当るという数値³⁶⁾を用いて計算した。リンパ節も同様、人体のリンパ性組織の総重量はほぼ 600g という数値³⁷⁾を用い、更にマウスでは人体に比してリンパ性組織の発達極めて不良である¹⁰⁾という点を考え合せて、1.2mg以下と概算した。thorotrast 1.0ccからは 200mgの thorium を検出した。

2 Microautoradiograph 法による thorotrast の臓器別沈着量比

Fig. 3. Mean α -activity in a high power field

厚さ 5 μ の組織切片の microautoradiograph を作り、視野計を用いて 1 視野当りの平均 α 線飛跡数を算出して、thorotrast 0.5cc 静注後 305 日動物の臓器別 thorotrast 沈着量比をみると図 3 の如くである。これは単位容積当りの臓器別 thorotrast 沈着量比をあらわすもので、吸光光度定量による

単位重量当りの thorium 沈着量とかなり似た傾向を示す。

V 肝脾の組織所見及び重量の経時的变化

1 肝について

0.3cc thorotrast 静注後2時間ですでに肝細胞索の配列が乱れ、肝細胞は核、胞体共に腫大し、Kupffer 氏星細胞は慢性に thorotrast をとり込んでいる。4時間では肝細胞の腫大が更に著しく、Kupffer 氏星細胞は thorotrast のとり込みで胞体が腫大し核はしばしば細胞辺縁に圧排され濃縮像を示す。8時間から26時間では肝細胞の空胞変性或いは凝固壊死巣が出現し、(図6)、好中球・リンパ球様細胞の浸潤を伴い、星細胞は更に著明に腫大して sinusoid を拡張せしめ栓塞するが如く数個の集簇を形成する。3日から5日においても肝細胞索は乱れ、肝細胞には腫大とときに核の消失を認め、星細胞集簇は更に大となり、核消失によつて thorotrast 塊となつているものもある。一方では thorotrast を殆んどとり込んでいない新生されたと覚しき星細胞が出現する様になる。10日では肝細胞の腫大は認めるが配列が規則的となり

回復像を示す。星細胞集簇は増々大となり、肝組織内 thorotrast 分布の不均等性が目立つてくる。この時期までは集簇の直径はおよそ50—100 μ で主に小葉中間層に多く出現するが、時間の経過と共に径が増大し、数が増え、小葉辺縁層に多く認められる様になる(図7)。直径50 μ 以上の星細胞集簇或いはthorotrast塊の、小葉中心層・中間層・辺縁層の三層別出現頻度の経時的变化を表2に示す。かかる thorotrast 塊の周辺では、腫大変性に陥つた肝細胞と、数個づつの小型再生肝細胞の集団とが混在する像をしばしば認めることができる(図8)。

肝組織に出現する細胞を、肝細胞・Kupffer 氏星細胞・その他の細胞(胆管上皮細胞、血管内皮、血液細胞、線維細胞、その他同定不能の細胞)に分け、26時間後・5日後・19日後・10ヶ月後の各動物群について、厚さ5 μ のHx-E染色切片の1000倍強拡大像で視野計を用いて100視野当り

Table 2. Zonal distribution of thorotrast aggregates(>50 μ) in the liver

Days after injection	Central zone	Middle zone	Peripheral zone
5	3	80	8
58	2	38	50
110	5	35	60
305	1	29	70

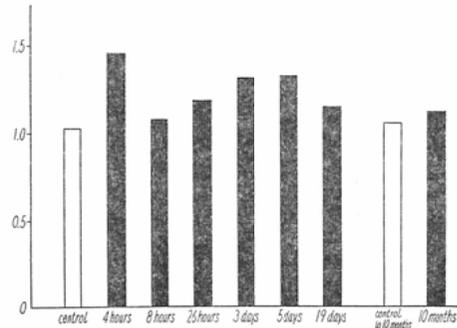


Fig. 4. Mean relative weight of the liver (g/20 g body weight) after injection of 0.3 cc of thorotrast.

Table 3 numbers of cells counted in 100 high power fields

Time after injection	Thorotrast dosage(cc)	Liver parenchymal cell		Kupffer cell		Other type cell	
		Total number	Percentages to control	Total number	Percentages to control	Total number	Percentages to control
control		1336	0	761	0	105	0
26 hours	0.3	1085	-26.3	561	-26.0	428	+308
5 days	0.3	780	-41.6	890	+17.0	141	+34.5
19 days	0.3	1141	-14.6	907	+19.2	122	+16.2
control to 10 months		1221	0	418	0	108	0
10 months	0.3	880	-27.9	621	+48.6	125	+15.7

の細胞数をかぞえ、対照動物群に対する増減率を平均値でみると、表3の如く肝細胞数は各時点いずれも減少し、5日後で最も減少率が大である。星細胞数は26時間後で減少を、5日以後は増加を示す。その他の細胞数は凝固壊死巣に伴う炎症細胞浸潤と一致して26時間後で著明に増加する。

体重20gに対する肝比重量平均値の経時変化は図4の如くで、いずれも対照群と比べて増加しているが3日後及び5日後で増加率が大きくなり、10ヶ月後ではわずかに増加を示す。

2 脾について

0.3cc thorotrast 静注後2時間で濾胞の萎縮が見られ、濾胞周辺から赤髄にかけて著しいthorotrastのとり込みを認める。4時間から8時間では更に濾胞の萎縮が強くなり、26時間後には赤血球数が著減して肉眼像で暗赤色調がうすれて灰色調が強くなり、リンパ球・細網細胞の消失が目立つ。3日後では残存濾胞と覚しき部位から、リンパ球・細網細胞の増生が起り、5日後・10日後と更にそれが著しく認められ、19日後には多数の二次小節が形成されるに到る。時に出血像を伴う。2ヶ月後・4ヶ月後・10ヶ月後・20ヶ月後いずれも二次小節・髄索・洞内での細網細胞の著しい増生を見る。又、海綿状の観を呈する血海の形成も時に認められる。

脾臓の体重20g当りの比重量平均値の経時変化を図5に示す。2時間後・3時間後には著しく増加し、4時間・8時間・26時間後と増加率が

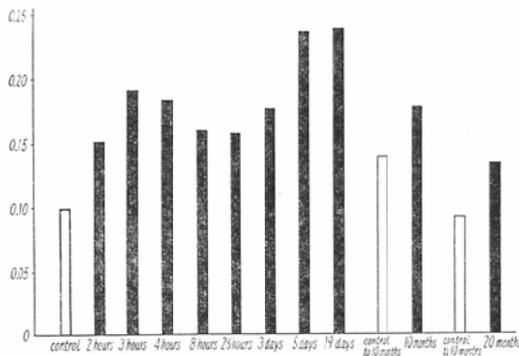


Fig. 5. Mean relative weight of the spleen (g/20 g body weight) after injection of 0.3 c.c. of thorotrast.

減少の傾向をとり、3日以後再び著明な増加を見る。10ヶ月・20ヶ月後においても対照群と比べて高値を示す。

VI 腫瘍発生について

肝・脾・リンパ節・注射部位・肺について調べた結果、0.1—0.5cc thorotrast 静注後14ヶ月～22ヶ月のSM系マウス17匹中に、肝腺腫5例・肺腺腫3例・紡錘形細胞肉腫3例・細網肉腫1例を認め、対照群8匹中では肺腺腫1例を認めた。又、0.3cc静注後310日のC₃H系マウス8匹に肝腺腫3例・肝細網内皮腫1例が発生し、その対照群6例には腫瘍を認めなかつた(表4)。以下各腫瘍の主に組織像について述べる。

Table 4. Tumors observed in the liver, spleen, lymphnode, subcutaneous tissur, and lung of mice injected with thorotrast intravenously

Strains	Thorotrast dosage (c.c.)	Number of animals	Tumor types and number of cases
SM	0	8	Adenoma of lung 1
SM	0.1	7	Liver cell adenomas 2 Adenoma of lung 1
SM	0.3	6	Liver cell adenoma 1 Adenomas of lung 2 Spindle cell sarcoma 1
SM	0.5	4	Liver cell adenomas 2 Reticulum cell sarcoma 1 Spindle cell sarcomas 2
CH	0	6	0
CH	0.3	8	Liver cell adenomas 3 Kupffer cell tumor 1

肝腺腫：腫瘍の大きさは直径3cmの巨大なものから、microscopicなものまでさまざまであるが、いずれも結節性に増生して肝実質を圧迫萎縮に陥らしめ、thorotrast塊は腫瘍をとりまく様に存在する。腫瘍細胞は形の上で肝細胞と酷似するものが多いが、核の大小不同及び濃染があり、細胞形質の塩基好性が高まり、配列が不規則である(図9)。SM系の1例に生じた2.1×1.5×1.1cmの巨大な腫瘍では、空胞変性を伴い配列が不規則で核に異型性の強い結節性の腫瘍組織が、索構築明瞭で核の異型性の少ない周辺腫瘍組織を圧迫萎縮に陥らしめて、云わば腫瘍内腫瘍の像を呈する部分

や、索構築を示さず細胞異型性が強く組織像では悪性とも云うべき部分を認めた。又同じくSM系の1例で直径0.6cmの腫瘍では、Hx-E染色で硝子様の観を呈する微細顆粒状から直径30 μ に及ぶ大小さまざまな滴状物が、腫瘍細胞形質内或いは核消失に伴って孤立性に認められ(図10)、しばしば層構造を示し、Azan-Mallory染色で深紅色に染め出され、PAS染色は陰性であった。Microscopicな結節性増生はSM系・C₃H系共に注射群にしばしば認められ、腺腫との鑑別には、肝実質の圧迫萎縮の有無、肝実質との境界の明不明、肝実質細胞との移行の有無、細胞核・形質及び配列の異型性等を基準としたが、腺腫か結節性増生かの判定はときに困難であった。この様な小結節はいずれも小葉辺縁層に多く認められる傾向を示した。

肝細胞内皮腫：C₃H系の1例に直径0.5及び0.2cmの2個の暗赤色結節性腫瘍として認められ、組織像では、腫瘍細胞は紡錘形、楕円形或いは不整形で核・形質共にKupffer氏星細胞に類似し、管腔形成傾向を有し、sinusoid内に増生してその壁と密接な関係を示す(図11)。銀線維は不完全な蜂巣状構造をとり、腫瘍細胞は多くその腔内に増生する。腫瘍細胞には貪食能があり、ときに腫大した胞体内に赤血球を認め、hemosiderinやthorotrastも散見される。これらの所見はいずれも腫瘍細胞がKupffer氏星細胞由来であることを示し³⁵⁾、所謂肝細胞内皮腫の像である。

細網肉腫：SM系の1例に系統的リンパ節の腫大と肝脾の腫大を伴い腸間膜リンパ節が直径1.0cmの灰白色腫瘍として認められ、組織像ではリンパ節の正常構造を破壊してび慢性に異型的な円形細胞の増生が見られ、被膜を突破して脂肪織内に浸潤性増生を営む。腫瘍細胞は原形質に乏しく、核は円形或いは不整形で核分裂像も多く、銀線維とはときに密接な関係を有し、細網肉腫の像である(図12)。

紡錘形細胞肉腫：実験動物はX線透視によつて注射もれのないことを検したが、剖検して組織像で検索した結果、注射部位と覚しき尾根部皮下織

にthorotrast沈着の認められるものがSM系17匹中3匹あり、そのいずれも腫瘍を形成していた。腫瘍細胞は主に紡錘形で一部不整形を呈し、mitosisが散見され、小束を成したり或いはばらばらに増生し、一部筋組織内に浸潤する。組織発生は不明である。

肺腺腫：SM系のみ認められ、直径0.5cm以下の球形腫瘍で、組織像では1例を除き腫瘍細胞が主に円柱状から立方状を呈し、乳嚢状腺様構造を形成して増生する。直径0.5cmの最大の肺腫瘍を形成したもので、細胞核の異型性が強く、腺管型腺腫の構造をとり一部で充実性に増生し、悪性を疑わしめた(図13)。

対照群8例中の1例に生じた肺腫瘍は乳嚢状腺様構造の腺腫であった。

VII 考 按

1 Thorotrast と β -globulin との結合

生体染色色素或いは墨粒や金属コロイド等の異物が網内系細胞にとり込まれるに先立つて、血液中で血漿蛋白と結合する事実⁴⁾⁶⁾は、網内系機能の解明に重大な手掛りを与え、蛋白代謝を軸として生体染色機構及び貪食機構の意味づけが次第に明確にされてきた¹⁾¹⁵⁾。デキストリン二酸化トリウムのコロイド液thorotrastも又金属コロイドの例外ではなく、静注後多くが血漿蛋白 β -globulinと結合することが、microautoradiochromatographyを用いた本実験にて判明した。Bell⁹⁾によれば、細胞内沈着thorotrastの分析で、有機物23%のうちの約4分の1が蛋白質であり、それはfibrin様血液蛋白であろうと推定しているが、 β -globulinとこの蛋白質との関係、或いは組織内沈着thorotrastのPAS染色陽性所見の本態を成す物質との関係を知ることは、網内系の機能を解明する一助になるものと考えられる。しかしそれには血液中thorotrast及び細胞・組織内thorotrastの更に詳細な物理的・化学的検索が必要であろう。

2 Thorotrast の体内循環について

Thorotrastが9ヶ月後動物の血液から証明し得ることは、この時点での網内系細胞による新たなthorotrast貪食像と合せて、体内におけるthorotrast

貪食細胞の変性崩壊、血液中への放出、再生網内系細胞によるとり込みという過程のくり返しを示すものであるが、これに伴って thorotrast の体内分布の変動が長期にわたって起つているのが推定出来る。このことが thorotrast による組織被曝線量を推定する上で、或いは thorotrast 沈着と細胞・組織障害の部位的関係を検討する上での大きな障害の一つとなつている。

3 Thorotrast 沈着量について

吸光光度定量では thorotrast 0.5cc中に 100mg のthoriumが検出される点より、臓器別全沈着量の値がそのまま注射量に対する百分率として示されていることになる。即ち主要な臓器では、肝44.4%・脾19.8%・骨及び骨髄 6.3%であり、全遺残率は70~80%と推定される。肝・脾・骨及び骨髄の沈着量比は63:28:9である。単位容積当りで比較すると、脾・骨髄・リンパ節・肝・副腎・卵巣・胸腺・下垂体前葉の順となり、これは云わば貪食機能を指標とした場合のマウス体内における臓器別網内系細胞の分布密度をある程度表示するものと考えられる。大河原²⁵⁾によれば、静注されたthorotrastは最初の24時間で約18%が排泄され、それ以後の排泄は極めて微量で5ヶ月後までの総排泄量は20%前後となり、主要な沈着部位は肝・脾・骨髄であり、その量比は67:22:11であると報告されている。これはRundo³¹⁾、Rotblat²⁹⁾らの報告と合せて、本実験結果とかなり近い値と云えよう。いずれにしても長期後の排泄は微量で、生物学的半減期 200—400年という推定値をうなずかしめる数値である。

4 肝の組織所見と細胞数の動きについて

Thorotrast 静注後8時間から26時間で認められた肝細胞の空胞変性及び凝固壊死は、その分布が小島嶼状であり、腫大した胞体の Kupffer 氏星細胞が sinusoid を栓塞する如く認められることから肝内循環障害の関与が最も大きいと考えられるが、勿論 thorotrast のα線による作用も考慮されねばならない。肝細胞の腫大変性核濃縮或いは融解消失という変化は10ヶ月後でも認められるが、重量では対照群と著差がないのに肝細胞数で

28%の減少を示すことはその一つの証拠となる。しかもかかる細胞障害は一般的に云つてthorotrast塊と部位的に密接な関係を有し、thorotrastによるものであることは確実と云えるが、それがα線の作用かどうかを知るには、放射線を出さない金属コロイドによる厳密な対照実験が必要である。Thorotrast塊が時間の経過と共に小葉辺縁層に多くなるということは、肝におけるα線の組織吸収線量を推定する上で、或いは肝腫瘍の発生母地に関連して重要な事実である。これについては前報¹⁸⁾でいささかの考察を試みたが、実際はどの様にして起るものかを知るには肝内脈管系の構築や、microcirculationの動態の解明に待たねばならない。Kupffer 氏星細胞は肝細胞より早期に再生が起つており、10ヶ月後でも49%の増加を見るが、この数値は thorotrast 静注マウスにおける網内系細胞の動きが、thorotrast 分布の体内循環の項で考察した如き thorotrast 貪食・それに伴う貪食細胞の壊死崩壊・再生という機序に基く細胞回転の単なる時間的な促進というにとどまるものでなく増生という現象が加わってくることの一例と考える。肝細胞においても同様で、総数では対照群と比べて減少を示しながら、thorotrast 塊周辺を主体として、しばしば小型再生肝細胞の数個の集団を認めることは云わば部分的増生の状態と考えられる。そしてこの Kupffer 氏星細胞と肝細胞とにおける数の動きの差については、前者は主に胞体にとり込んだ thorotrast の作用を、後者は主に胞体外に沈着している thorotrast 塊の作用を蒙る点と関係がある様に思われる。併し之は又 thorotrast に属する物理的・化学的細胞障害因子に対する各種細胞の感受性の問題とも関連し、詳細な検索殊に電顕的検索が必要であらう。

5. 脾の組織所見と重量

静注3時間後までの重量増加は主に脾網内系細胞による thorotrast のとり込みとそれに伴う循環障害によるものと考えられ、4時間から26時後にかけての増加率の減少傾向は血液量及びリンパ球・細網細胞の著減によるものと思われ、3日後から19日後にかけての著明な重量増加はリン

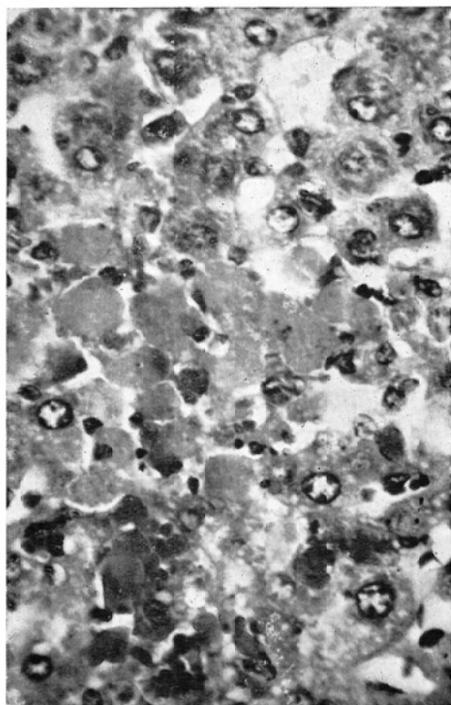


Fig. 6 Coagulation necrosis of liver Parenchymal Cells at the 26th hour after administration of thoratrast

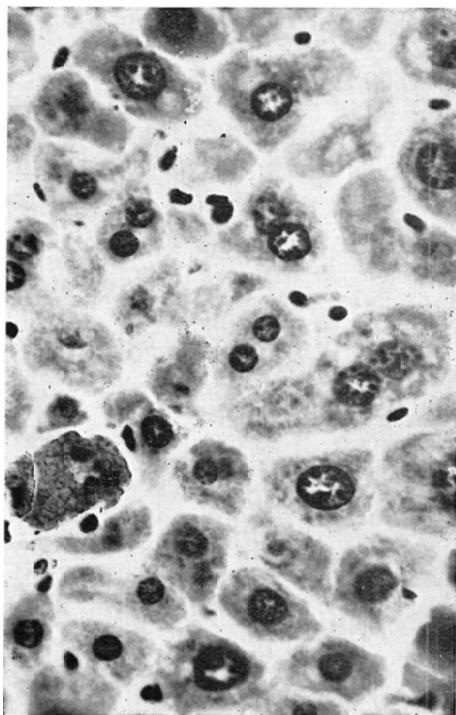


Fig. 8 Swelling and regeneration of liver parenchymal cells after 10 months

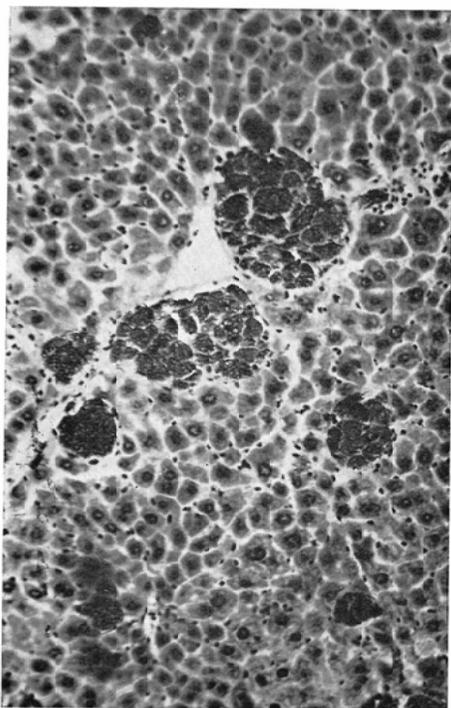


Fig. 7 Thoratrast aggregates in the liver after 10 months

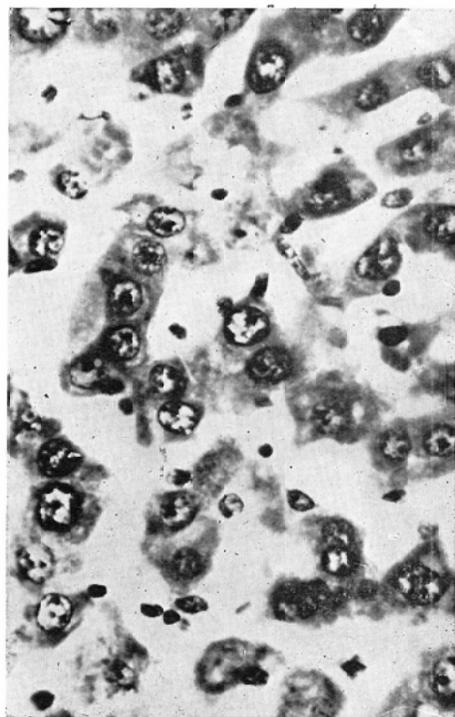


Fig. 9 Liver cell adenoma

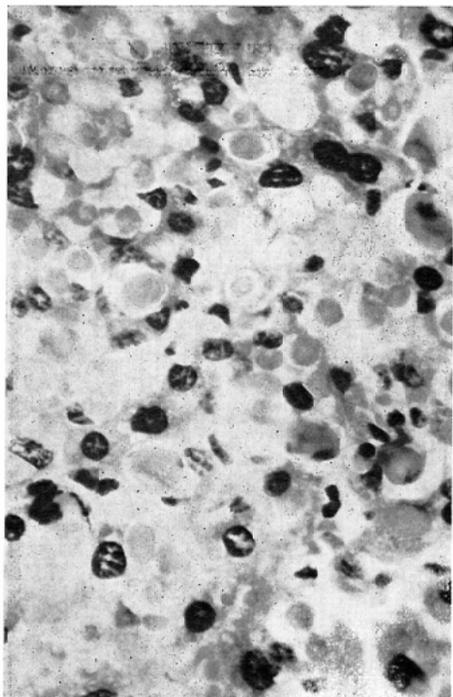


Fig. 10. Hyaline bodies observed in one of liver cell adenomas

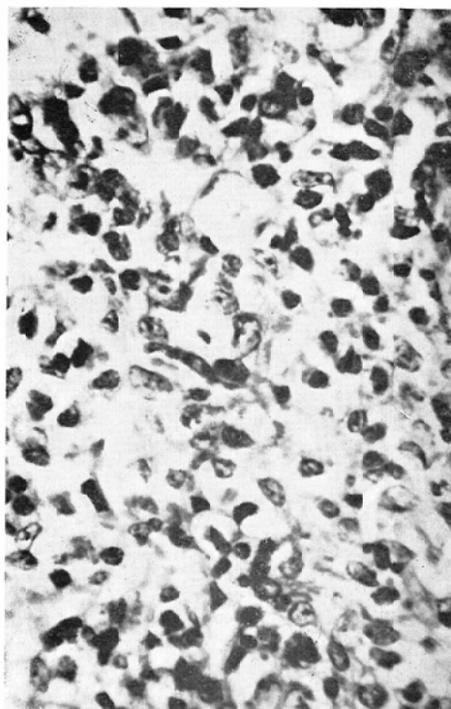


Fig. 12. Reticulum cell sarcoma

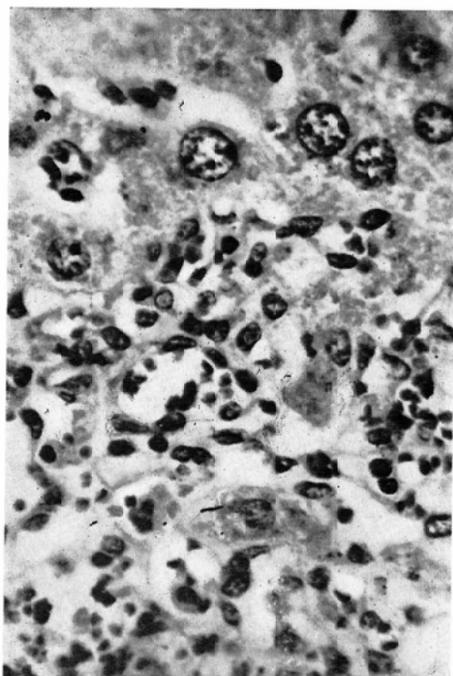


Fig. 11. Kupffer cell tumor

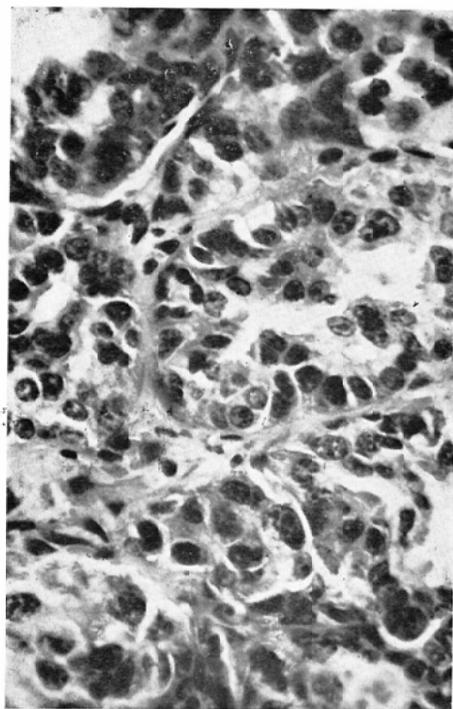


Fig. 13. Pulmonary adenoma

パル・細網細胞の増生によるものと推定される。10ヶ月後、20ヶ月後でもそれぞれ対照群の28%、46%の増加を示すが、これは主に髄索・洞内での細網細胞増生及び血海形成に負うものと考えられる。この細網細胞の増生は細網肉腫の発生との関連上重要な所見であろう。

6. 腫瘍発生について

今日までの多数の実験的研究で、放射線による腫瘍発生においては組織崩壊の先行が認められており、それに対する修復という機序が重要視されてきたが、本実験では Guimaraes 等⁷⁸⁾のマウスを用いた研究結果と同じく、肝の強い組織障害はなく腫瘍発生に先行する変化としては、細胞障害とその再生という云わば生理的細胞回転の促進並びに増生という現象が見られ、ここに飛程の短かいα線の放射物質 thorotrast による腫瘍発生の一つの特徴がある様にも考えられる。しかし森等²¹⁾により、ハムスターでは著明な組織の崩壊とそれに対する反応があり、そこからCholangiomaの発生が認められており、動物種或いは系による差も大きいと考えられ一率には論じ難い。本実験では microscopic adenoma の発生は小葉辺縁層に多く、この層は又 nodular hyperplasia の多発部位でもあり後期における thorotrast の主要な沈着部位でもある。1例の腫瘍細胞形質内に認められた硝子体については腫瘍細胞の変性、代謝異常その他様々な由来が考えられるが、本態は不明である。肝細網内皮腫は Mac Mahon¹⁶⁾の報告をはじめとして thorotrast を静注された人体に頻発しており、その組織像では今回のマウスの症例と同様比較的分化した異型性の弱い細胞より成り、thorotrast 非注射人体例の同腫瘍の組織型⁸⁵⁾と傾向の相違がうかがわれる。そしてその発生には10ヶ月後マウスが Kupffer 氏星細胞数で対照群の49%増加を示した如く、5日以後長期にわたって認められた星細胞増生という現象が、深い関係をもつものと思われ、同様のことが細網肉腫 reticulosis についても考えられる。マウス或いはラットの皮下或いは腹腔内に thorotrast を注射し紡錘形細胞肉腫或いは血管内皮腫の発生をみた報告

は多く²¹⁹⁾²²⁾⁸⁰⁾⁸²⁾、本実験でも注射もれを認めた3例いずれも紡錘形細胞肉腫を生じ、その先行する組織変化は肉芽腫と考えられるが、発生母組織は明らかでない。肺腺腫は対照動物にも発生しており組織像でも著差はないが、注射群でやや頻度が高くその1例に細胞核の異型性がかなり強い腺管型一部充実型のものを認めた点は興味深いが、thorotrast との関係については、更に例数を増して検討する必要がある。尚、肝・脾・リンパ節・注射もれの部位・肺以外の組織に関する腫瘍発生は別報にゆずる。

VIII 総括と結論

マウスに thorotrast を静注して、血液中の thorotrast、臓器組織内の thorotrast 分布、肝・脾の組織像及び、肝・脾・リンパ節・注射部皮下・肺の腫瘍発生状況を調べ、次の結果並びに結論を得た。

1. 静注された thorotrast の多くは血液中で β-globulin と結合する。
2. 9ヶ月後でも、血液中から thorotrast を証明出来、再生網内系細胞による貪食像を認めることから、マウス体内では長期にわたる thorotrast の血液中への放出と再とり込みという過程のくり返しが考えられる。
3. 静注 305日後における thorotrast の主要な沈着部位は肝・脾・骨及び骨髄でその量比は63:28:9であり、全遺残量は注射量の70~80%と推定された。
4. 肝臓内 thorotrast 塊の分布では、数の増加と塊の径増大を伴って経時的に主体が小葉中間層から辺縁層に移る。
5. Kupffer 氏星細胞及び脾内細網細胞の増生は注射後3日~5日で起り、注射10ヶ月後動物の Kupffer 氏星細胞数は対照群の49%増加を示した。
6. 0.1~0.5cc静注14~22ヶ月後のSM系マウス17匹中に肝腺腫5例・肺腺腫3例・紡錘形細胞肉腫3例・細網内腫1例を認め、対照群8匹中に肺腺腫1例を認めた。
7. 0.3cc静注10ヶ月後の C₃H 系マウス8匹

に肝腺腫3例，肝細胞網内皮腫1例が発生し，対照動物6匹にはそれら組織に腫瘍発生を認めなかった。

8. Thorotrast による腫瘍発生に先行する変化としては，細胞障害・再生・増生という所見が重要であると推定される。

本報告の要旨は第53回・54回・55回日本病理学会総会で発表した。

謝辞：稿を終るに臨み，終始御指導を賜った恩師宮川正澄教授に深い感謝を捧げます。本研究には38・39年度文部省科学研究費（特定研究“電離放射線による日本人の悪性腫瘍発生の研究”）の援助を受けたことを記し，班長名古屋大学医学部高橋信次教授及び班員の諸先生の御鞭撻に深甚の謝意を表します。更に本研究に当って御助言御協力を賜った名古屋大学医学部病理学教室の諸兄姉に深く感謝致します。

文 献

- 1) 赤崎兼義，小島瑞：網内系の形態と機能。日本血液学全書1：645—672，丸善，東京，1963。
- 2) Andervont, H.B., and Shimkin, M.B.: Tumors in mice injected with colloidal thorium dioxide., *J. Nat. Cancer Inst.*, 1: 349—353, 1940.
- 3) Bell, E.: The origin and nature of granules found in macrophages of white mouse following intravenous injection of thorotrast., *J. Cell. comp. Physiol.*, 42: 125, 1963.
- 4) Benhold, H.: Über die Vehikelfunktion der Serumeiweißkörper., *Erg. Inn. Med.*, 42: 273, 1932.
- 5) Berenbaum, M.C. and Birch, C.A.: Thorium deposits in the liver demonstrated during life., *Lancet*, 11: 852—855, 1953.
- 6) De Haan, J.: Die Speicherung saurer Vitalfarbstoffe in den Zellen mit Beziehung auf die Probleme der Phagozytose und der Zellpermeabilität. *Pflugers Arch.*, 201: 393, 1923.
- 7) Guimaraes, J.P., Lamerton, L.F. and Christensen, W.R.: The late effects of thorotrast administration. A review and an experimental study., *Brit. J. Cancer*, 9: 253—267, 1955.
- 8) Guimaraes, J.P. and Lamerton, L.F.: Further experimental observations on the late effects of thorotrast administration, *Brit. J. Cancer*, 10: 527—532, 1956.
- 9) Holman, R.L.: The structure and function of lymphnodes., *South. Med. J.*, 48, 1955.
- 10) 堀井五十雄，川上良澄：淋巴節の分布と発生。日本血液学全書，1：797—822，丸善，東京，1963。
- 11) Hursh, J.B., Stedman, I.T., Looney, W.B. and Colodzin, M.: Excretion of thorium and thorium daughters after thorotrast administration to human subjects., *Acta radiol.*, 47: 481—498, 1957.
- 12) 石井大道，武内次夫：金属ウラン中の微量トリウムの吸光光度定量，*Japan Analyst*, 10: 1125—1129, 1961.
- 13) Jacobsen, L.E. and Rosenbaum, D.: Post-mortem findings and radioactivity determinations five years after injection of thorotrast., *Radiol.*, 31: 601—607, 1937.
- 14) Jaffe, R.: Über röntgenologische Darstellung der Milz (Lienographie) und Leber., *Fortschr. Röntgenstr.*, 40: 692, 1929.
- 15) 小島瑞：炎症の細胞学的研究，日本血液学会会誌，20(3)補冊：75，1957。
- 16) Mac Mahon, H.E., Murphy, A.S. and Bates, M.I.: Endothelial-cell sarcoma of liver following thorotrast injection., *Am. J. Pathol.*, 23: 585—611, 1947.
- 17) Martland, H.S.: Occurrence of malignancy in radioactive persons., *Am. J. Can.*, 15: 2435—2516, 1931.
- 18) 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，日医放会誌，25：1171—1181，1966。
- 19) Miyamoto, S.: Experimentelle Sarkomerzeugung durch Thorotrast., *Strahlentherapie*, 64: 683—690, 1939.
- 20) Morgan, K.Z., et al.: Report on amendments to the recommendations of the commission on radiological protection., *Radiol.*, 70: 261, 1958.
- 21) 森武三郎，阪井敏治，他：第54回，55回日本病理学会総会報告及び personal communication.
- 22) Oberling, C. and Guerin, M.: Action du thorotrast sur le sarcome de Jensen du rat blanc., *Bull. Assoc. Franc. Cancer*, 22: 469, 1933.
- 23) Oka, M.: Eine neue Methode zur röntgenologischen Darstellung der Milz (Lienographie)., *Fortschr. Röntgenstr.*, 40: 497—501, 1929.
- 24) Oka, M.: Klinische anwendung der “Lienographie”, einer neuen Methode zur röntgenologischen Darstellung von Milz und Leber., *Fortschr. Röntgenstr.*, 41: 892—898, 1930.
- 25) 大河原重之：Thorotrast の研究（第3報），化学定量法によるThの排泄量及び臓器分布量の決定，日医放会誌，25：1196—1200，1966。

- 26) Onufrio, O.: Su di un caso di reticulosarcoma sperimentale da thorotrast., *Folia med.*, 24 : 1245—1255, 1938.
- 27) Pohle, E.A. and Ritchie, G.: Histological studies of the liver, spleen and bone marrow in rabbits following the intravenous injection of thorium dioxide., *Am. J. Röntgenol.*, 31 : 512—519, 1934.
- 28) Radt, P.: Eine Methode zur röntgenologischen Kontrastdarstellung von Milz und Leber., *Fortschr. Röntgenstr.*, 41 : 892—898, 1930.
- 29) Rotblat, J. and Ward, G.: The radioactivity from thorotrast and its retention in tissues., *Phys. Med. Biol.*, 1 : 125, 1956.
- 30) Roussy, G., Oberling, C. and Guerin, M.: Übersarkomerzeugung durch kolloidales Thoriumdioxid bei der weißen Ratte., *Strahlentherapie*, 56 : 160—167, 1936.
- 31) Rundo, J.: Radiation dosage from thorotrast., *Proc. Internal. Cong., Radiol.*, 9:1258—1265, 1961.
- 32) Selbie, F.R.: Tumors in rats and mice following the injection of thorotrast., *Brit. J. Exper. Path.*, 19 : 100—107, 1938.
- 33) Stover, B.J., et al.: Studies of the retention and distribution of Ra²²⁶, Pu²³⁹, Th²²⁸ and Sr⁹⁰ in the adult beagle., *Proc. Symp. Utah. 1961 (25) より引用*).
- 34) Taft, R.B.: Determination of gamma radiation from living patient following thorotrast injection., *Radiol.*, 29 : 530—532, 1937.
- 35) 手島貞一: 肝細網内皮腫について, *日病会誌*, 51 : 801—814, 1962.
- 36) 渡辺静夫: 骨髄の重量について, *日血学会九州地方会誌*, 5 : 132—157, 1955.