OUKA
Osaka University Knowledge Archive

Title	「トロトラスト」長期保有者44名の臨床的検索 : 「トロトラスト」血管内注入後21年から27年における成績
Author(s)	野末, 侑信
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1972, 32(5), p. 436-475
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/20490
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

「トロトラスト」長期保有者44名の臨床的検索

—「トロトラスト」血管内注入後21年から27年における成績 —

（昭和47年5月17日受付）

横浜市立大学医学部第一外科学教室（指導：和田達雄教授）
野　末　侑　信

Late Effects of Thorotrast Administration 21 to 27 Years Before. Clinical Study on 44 Patients.

by

Yushin Nozue

The First Department of Surgery, Yokohama City University School of Medicine
(Director: Professor T. Wada)

Research Code No.: 404

Key Words: *Thorotrast, Late effect, Internal irradiation*

With a view to determining the late effects of thorium deposition in human beings, the author studied 44 individuals who had been intravenously injected with Thorotrast 21 to 27 years ago and 37 individuals as controls. They were selected from the ex-servicemen who were admitted to the four former army hospitals for war injuries during 1937 to 1943.

The results obtained by clinical and histopathological study are as follows:

1) Shadows on X-ray film corresponding with the Thorotrast deposits were observed in 95% of Thorotrast-administered group. The shadows of the upper abdominal lymph nodes were observed in the cases given above 8 ml, and the shadows of the liver and spleen in the cases given above 25 ml of the amount of Thorotrast.

2) Tissue radiation dosage was 0.36 to 1.51 rad per week in the liver, and 0.39 to 2.68 rad per week in the spleen by measuring with human body counter, in regard to the cases which had been given Thorotrast of between 8 to 36 ml.

3) On examination of the liver function, the disturbance of protein metabolism was significantly observed in Thorotrast-administered group; decrease of the level of serum albumin and increase of that of globulin, especially α- and β-globulin. The slow down of removal rate of BSP was also significantly observed in the same group.

4) By blood examination, the count of red blood cell, white blood cell and blood platelet decreased significantly in Thorotrast-administered group.

5) In the histopathological study of the liver, Thorotrast granules were deposited resulting in ex-

tensive parenchymal cell destruction with fibrosis. From the histological and laboratory findings it might be supposed that the destruction of the liver has gradually proceeded.

6) Histological studies of the spleen, in all cases, showed structural destruction and fibrosis of the red pulp in association with multiple depositions of Thorotrast granules in the reticulum cells. The resional lymph nodes of the liver and spleen hilus revealed also severe fibrosis resulting from massive deposition of Thorotrast granules, but the most of other peripheral lymph nodes showed less fibrosis in the presence of small amount of Thorotrast deposition.

7) Nineteen cases of Thorotrastoma at the injection site were found in Thorotrast-administered group. Among these, three cases showed clinical symptoms including regional pain, etc.

In conclusion, it was noteworthy that the clinical findings in chronic Thorotrast toxicity were characterized by specific shadows of X-ray film, radioactivity of the upper abdominal region, insufficiency of the liver function, anemia and leucopenia.

目　次

I　はじめに
II　研究対象
III　研究方法
IV　研究成績
(1) 質問紙による調査成績
(2) 上腹部X線単純撮影
(3) 「ト」注入局所X線単純撮影
(4) Scintillation counter および human body counter による放射能測定
(5) 肝機能検査
(6) 血液一般検査
(7) 尿一般検査
(8) 「ト」保有者群における病理学的検索
V　考　察
(1) 既往歴および自覚症状
(2) 「ト」保有者の放射線学的所見
(3) 肝機能
(4) 血液所見
(5) 尿所見
(6) 病理組織学的所見
VI　総　括
VII　文　献

I　はじめに

二酸化トリウムゾル（Th O_2 sol）が造影剤として最初に使用されたのは1915年の涙管造影[91]においてである．しかし二酸化トリウムゾルの使用が一般的となつたのは1929年に岡[78)79)]，Radt[87]が肝・脾造影に用いて以来であり，1930年代から1940年代のなかばにかけて世界各国で血管をはじめとする種々の管腔の造影のために広く用いられた[8)9)17)36)37)103)]．当時使用された二酸化トリウムゾルの製品名は「トロトラスト」(Thorotrast)，「ウンブラトール」(Umbrathol) および「トルジオール」(Thordiol) などであるが，このうち最も多く使用されたのはドイツ Hyden 社製の「トロトラスト」(Thorotrast)（以下「ト」と略記する）であり，本研究においても追跡調査の対象とした造影剤は「ト」である[58)61)]．「ト」が今日問題となつているのは主成分であるトリウムの持続放射能がその重金属としての異物性と相俟つて，注入後20数年を経過した後に悪性腫瘍の発生をはじめとする種々の慢性障害を起こすためである[106)107)108)]．

著者はさきに「ト」による肝線維症で死亡した1例につき報告した[128)]．その後，森，岡本，田中らとの共同研究により，「ト」が長期間生体内に沈着せる人体例の検索[60)61)62)129)130)]，動物実験による「ト」慢性障害の形成過程の追求および「ト」による発癌の研究を行なつた[22)58)64)75)76)77)84)]．

ついで著者は「ト」長期保有者の疫学的調査を行なつた[58)61)]．この調査はさきに著者が報告した肝線維症が旧軍人であり，戦傷が「ト」注入の原因疾患であつたことに注目し，旧陸軍病院の病歴をもとに戦傷軍人を対象として行なつたものであ

る．すなわち「ト」注入を受けた戦傷者 147名について「ト」注入後21～27年間の追跡調査によって，その臨床経過および死因を調べ，これに対して同時期に同一病院に入院していた同年代の「ト」注入を受けなかつた戦傷者 1,839名を対照として選び，これを対照者群とし，さらに同年代における同年令層の日本人男子 9,563,000名を厚生省人口統計表より抽出し，これを対照日本人男子人口とした．これら3群について死因を比較検討した結果，「ト」保有者群において肝悪性腫瘍および肝線維症による死亡率が有意に高いことを明らかにした[58)61)]．本研究では上記の旧軍病院における調査対象者のうちから，血管内に「ト」注入を受けた者44名および「ト」注入を受けない者32名を選び，臨床的検索を行なうことによつて「ト」長期保有者の臨床像を明らかにせんと試みた．

II　研究対象

予後調査では 147例の「ト」保有者を対象としたが，うち1964年現在の生存者は 112例であつた[59)61)]．本研究ではこの生存者の中から血管中に「ト」注入を受けた41例を選び，さらに1959年から1964年までの間に死亡し，臨床病歴が入手でき，かつ剖検もしくは生検を行なつた3例を加え，計44例を「ト」保有者群とし，その病歴および臨床検査資料を研究対象とした．なお，死亡例3例のうち2例は肝胆管癌であり，1例は肝線維症であつた．

一方，予後調査における対照者群は 1,839例であり，うち1964年現在の生存者は 1,322例であつた．本研究ではこのうち「ト」保有者群において「ト」注入の主な原因となつたと同様の疾患，すなわち動脈瘤，頭部外傷の既往を有する症例32例を選んで対照者群とした．なおこれらの症例の抽出に際し，職業および現住所に関して両群間にできるだけ差の生じないよう考慮した．

「ト」保有者群における「ト」注入法は44例全例が血管内注入である（血管造影43例，肝脾造影1例）．注入時期は1937年から1943年の間であり（Fig. 1），「ト」注入は全例戦傷時より1年以内に行なわれている．注入時年令は21才から38才（平均25.8才± 8.4才）（Fig. 2）であり，検索時年令は45才から63才（平均50.3才± 7.5才）である（Fig. 3）．したがつて「ト」注入より臨床検索までの期間は21年から27年（平均24.5年± 3.0

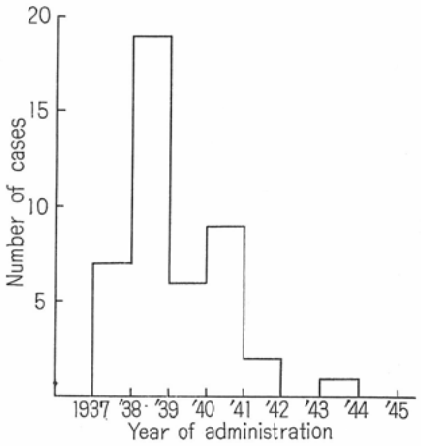

Fig. 1. Annual number of Thorotrast administration.

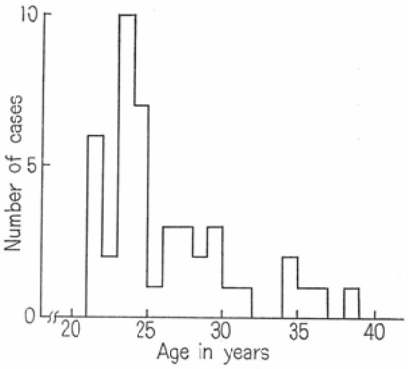

Fig. 2. Age distribution of the Thorotrast-administered cases at the time of injection.

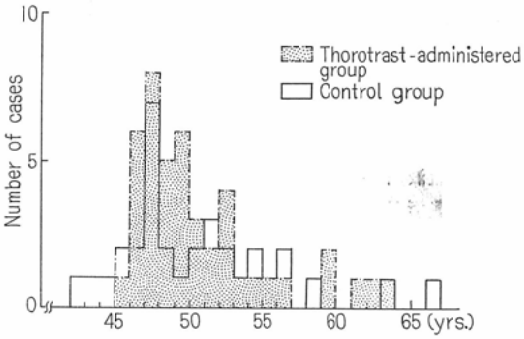

Fig. 3. Age distribution of the Thorotrast-administered group and control group at the date of the clinical examination.

Toble 1: The Thorotrast-administered cases and the control cases in relaitonship to war injuries.

Traumatic diseases	Thorotrast-administered group(cases)	Control group (cases)
Head or cervical trauma	13 (29.5%)	5 (15.6%)
Traumatic aneurysm	26 (59.0%)	26 (81.3%)
Trauma of upper extremities(fracture, ect)	2 (4.6%)	0
Trauma of lower extremties(fracture, etc)	1 (2.3%)	0
Trauma of chest	2 (4.6%)	1 (3.1%)
Total	44 (100%)	32 (100%)

年）となる．「ト」注入の理由となつた疾患はTable 1のように全例が外傷性疾患であり，うち頭部または頚部外傷13例，外傷性動脈瘤26例，上肢外傷2例，下肢外傷1例，胸部外傷2例である．「ト」注入法と「ト」注入量との関係を Table 2に示す．

対照者群における戦傷者32例の内訳は頭部または頚部外傷5例，外傷性動脈瘤26例および胸部外傷1例である（Table 1）．なお，一部の症例では血管内にヨード系造影剤の注入を受けている．戦傷を受けた時期は1937年から1941年であり，受傷時年令は21才から38才（平均25.5才± 7.9才）である．検索時年令は42才から66才（平均50.0才± 7.0）である（Fig. 3）．したがつて戦傷時より臨床検索時までの期間は21年から28年（平均25.0年± 3.7年）である．

以上の両群を比較すると戦傷の種類では頭部または頚部外傷は「ト」保有者群13例（29.5%），対照者群5例（15.6%），外傷性動脈瘤は「ト」保有者群26例（59.0%），対照者群26例（81.3%），その他の部位の外傷は「ト」保有者群5例（21.5%），対照者群1例（3.1%）であり，両群間に負傷部位に関しての差は比較的少ない．「ト」保有者群の「ト」注入時期は受傷後1年以内であるから「ト」注入時年令は対照群の受傷時年令にほぼ対応すると考えられる．そこで「ト」保有者群の平均注入時年令25.8才± 8.4才と対照者群の平均受傷時年令25.5才± 7.9才とを比較したが有意差は認められない（$t = 0.158$）．「ト」保有者群における「ト」注入より臨床検索までの期間は24.5± 3.0年，対照者群における受傷から臨床検索までの期間は25.0年± 3.7年でこの2つの平均値の間にも有意差は認められない（$t = 0.768$）．検索時年令では「ト」保有者群で50.3才± 7.5才，対照者群で50.0才± 7.0であり，この場合にも有意差は認められない（$t = 0.177$）．

以上により受傷部位，受傷時期，受傷時年令，受傷より臨床的検索までの期間および臨床的検索時年令に関して「ト」保有者群と対照者群間に差は認められず，「ト」保有の有無以外の条件は揃っていると考えられる．

III 研究方法

臨床的検索に先立つて両群の全例に対して質問紙法により既往歴，自覚症状，飲酒量およびタバコ喫煙量を調べた．

ついで両群の対象者全員に原則として本学医学部病院第一外科学教室への来院を求めてつぎの諸検査を実施した(注1)．

Table 2: The relationship between the amount of Thorotrast and the radiographical method in the Thorotrast administered group.

	Radiographical Method	Amount(ml) 5—10	11—20	21—30	31—40	41—50	51—75	Unknown	Total
Intravascular Injection	Carotid and cervical angiography	5	2	2	1	1		8	19
	Angiography of upper extremities	2	4	1				8	15
	Angiography of lower extremities	3	3	2				1	9
	Hepatolienography						1	0	1
	Total	10	9	5	1	1	1	17	44

IV　研究成績

(1)　質問紙法による調査成績

両群の全例に対して Fig. 4 のような質問紙により既往歴，自覚症状，飲酒量およびタバコ喫煙量を調査した．回答は「ト」保有者群では44例中43例（97.7%），対照者群では32例中30例（93.8%）について得られた（Table 3）．

既往歴：「ト」保有者群ではマラリア5例，肝疾患6例，声帯麻痺2例，脳出血，てんかん，結核，骨髄炎各1例であつた．対照者群ではマラリア1例，肝疾患2例，結核および心疾患各1例であつた．

これら既往症のうち「ト」障害の観点から問題になるのは「ト」長期保有者の肝障害の原因として「ト」注入以外にマラリア[36)37)]，肝疾患[55)127)131)132)133)]が影響をおよぼすか否かという点と「ト」注入と声帯麻痺[28)35)59)60)126)]との関係である．マラリアについてみると「ト」保有者群5例（罹患率11.6%）に対して対照者群1例（罹患率 3.3%）であるが，両群間に有意差はない（$\chi^2=0.0103$）．なお，マラリア罹患時期は両群とも「ト」注入もしくは負傷の前後2年以内である．

肝疾患は「ト」保有者群6例（罹患率13.9%）に対して対照者群2例（罹患率 6.6%）であるがこの場合も両群間に有意差は認められない（$\chi^2=0.3598$）．なお，これら肝疾患は「ト」注入または受傷後13年以上を経た1951年から1963年までの間に発病している．

声帯麻痺は「ト」保有者群にのみ2例あり，これらは頸部血管内に「ト」注入を受けている症例である．

氏　名＿＿＿＿＿＿　年　月　日生　才
職　業（本人の職業）＿＿＿＿＿＿（家業）＿＿＿＿＿＿
電話番号＿＿＿＿＿＿
分　類＿＿＿＿＿＿　調査番号 No.＿＿＿＿＿＿
以下の項目で該当するところに○印をつけて下さい
（A）傷病年金　(1) 現在受けている（　　等級　　号）
　　(2) 昭和　　年迄受けていた（　　等級　　号）
　　(3) 全く受けていない。
（B）現在迄にした主な病気又は負傷
　　(1) 昭和　　年　月 病名（　　）
　　(2) 昭和　　年　月 病名（　　）
　　(3) 昭和　　年　月 病名（　　）
（C）負傷による障害
　　(1) 完全に治っている。
　　(2) 不自由だが使える（理由　　）
　　(3) 全く不自由である（理由　　）
（D）現在の状態
　身体の調子　良い　悪い
　顔色が　良い　悪い　あ
　頭が重い　ある　ない　っ
　近頃やせる　ある　ない　た
　手足がむくむ　ある　ない　場
　めまい　ある　ない　合
　食　欲　良い　悪い
　腹　痛　ある　ない
　黄　疸（皮膚や目が黄色くなる）　ある　ない
　現在病気である（病名　　）、病気でない
　酒を飲む　飲む（1日　　合）、飲まない
　タバコをのむ　のむ（1日　　本）、のまない
（E）お亡くなりになった場合
　病　名（　　）
　死　亡（昭和　　年　月　日）
　病院名（　　）主治医名（　　）
（F）その他お気づきになった事
（G）来院の意志　ある　ない

Fig. 4. The questionnaire form used in the investigation.

註1：本院への来院不可能な対象者にはその近隣の病院へ著者の指定した検査の実施を依頼その資料を使用した．

(1)　上腹部X線単純撮影
(2)　「ト」保有者群に対する「ト」注入局所X線単純撮影
(3)　「ト」保有者群の一部の症例に対する scintillation counter および human body counter による放射能の測定
(4)　肝機能検査：蛋白代謝（血漿総蛋白量，A/G 比，アルブミン量，グロブリン量，蛋白分画，ＺＴＴ，ＴＴＴ，赤血沈降速度ＧＯＴ，ＧＰＴ，，アルカリ・フオスフアターゼ）．
　血清脂質（総コレステロール量）．
　異物排泄能（ＢＳＰ45分値）．
　胆汁代謝（黄疸指数，血清ビリルビン，尿ウロビリノーゲン）およびアミラーゼ．
(5)　血液一般検査（赤血球数，血色素量，ヘマトクリット値，色素指数，白血球数，白血球百分比，血小板数，出血時間，凝固時間）．
(6)　尿一般検査（蛋白，糖，ウロビリノーゲン，沈渣）．
(7)　「ト」保有者群の一部の症例に対する病理学的検査（生検および剖検）．

Table 3: Anamnesis, signs and tastes of the Thorotrast-administered group and control group.

		Thorotrast-adminstered group (43 cases)		Control group (30cases)		χ^2
		No. of cases	%	No. of cases	%	
Anamnesis	Malaria	5	11.6	1	3.3	／
	Liver diseases	6	13.9	2	6.6	0.3598
	Paralysis of vocal cord	2	4.6	0		
	Other Diseases: Cerebral hemorrhage	1		0		
	Other Diseases: Epilepsy	1		0		
	Other Diseases: Tuberculosis	1	4	1	2	
	Other Diseases: Heart diseases	0	9.2	1	6.6	／
	Other Diseases: Osteomyelitis	1		0		
Signs	Fatigue	19	41.9	11	36.7	0.0253
	Palour of face	9	20.9	2	6.6	1.805
	Emaciation	8	18.4	7	23.3	0.094
	Loss of appetite	11	25.6	5	16.7	0.3824
	Headache	16	36.8	11	36.7	0.1985
	Dizziness	21	49.0	9	30.0	1.2680
	Upper abdominal pain	14	32.7	6	20.0	0.4229
	Jaundice	9	20.9	1	3.3	3.260
	Edema of extremities	5	11.6	4	13.2	0.0207
Tastes	Dringing (over 1.8 ml/day)	13	30.2	7	23.3	0.0137
	Smoking (over 10 cigarette/day)	13	30.2	12	40.0	0.1325

以上のことからマラリアおよび肝疾患と「ト」障害との関係は無視してよいと思われるが，声帯麻痺はThorotrastomaとの密接な関係が推定される．この点に関しては考察の章で論ずる．

自覚症状：倦怠感，るい痩，食欲不振および顔面蒼白などの衰弱症状については「ト」保有者群で14.6～42.4%，対照者群で 6.6～36.7%に認められた．頭重感(頭痛を含む)および眩暈は「ト」保有者群で36.8～49.0%，対照者群で30.0～36.7%と比較的高率にみられたが，これは両群ともに多数の頭部外傷が含まれているためと考えられる[61)22)]．

肝障害に密接に関連があると考えられる自覚症状は上腹部痛および黄疸であるが，上腹部痛は「ト」保有者群で43例中14例（32.7%），対照者群で30例中6例（20.0%）であり，黄疸は「ト」保有者群9例（20.9%），対照者群1例（3.3%）であつた．

四肢の浮腫は「ト」保有者群で5例（11.6%），対照者群4例（13.2%）であつた．

これら自覚症状の各々について「ト」保有者群と対照者群とを適合度検定によつて比較したが，いずれも両群間に有意差は認められなかつた（Table 3）．

飲酒量およびタバコ喫煙量：飲酒量については1日1合（180ml）以上と回答したものが「ト」保有者群に13例（30.2%），対照者群に7例（23.3%）であつた．タバコ喫煙量については1日10本以上は「ト」保有者群で13例（30.2%），対照者群で12例（40.0%）であつた．飲酒量，タバコ喫煙量に関しても両群間に有意差は認められなかつた（Table 3）．

(2) 上腹部X線単純撮影

「ト」保有者群：本群で上腹部X線単純撮影を実施したのは44例中43例[注2)]である（Table 4）．

註2：1例（症例41）は「ト」沈着は認められるがX線写真不鮮明のため「ト」沈着部位の判定困難につき除外した．

Table 4: Cases recognized findings in the radiological examinations of the Thorotrast-administered group.

Method	Organ		Examined Cases	Cases having ThO_2 findings (%)
X-ray film	Upper abdomen	Liver	43	27 (62.8%)
		Spleen	43	35 (81.4%)
		Lymph nodes of upper abdomen	43	42 (97.7%)
		Total	43	42 (97.7%)
	ThO_2 injected place		40	20 (50.0%)
Scintigram			19	7 (36.8%)
human body counter			12	11 (97.7%)

うち肝に「ト」陰影を認めたもの27例（62.8%），脾に「ト」陰影を認めたもの35例（81.4%），肝門部から脾門部にかけての上腹部リンパ節に「ト」陰影を認めたもの42例（97.7%）である．また，肝，脾，上腹部のいずれかに「ト」陰影を認めたものは42例（97.7%）である．なお，肝，脾，上腹部リンパ節のいずれにも「ト」陰影を認めないものは1例で「ト」注入量は5ml である．

X線写真上の肝「ト」沈着陰影は明瞭な網目状陰影から10数個の微細な線状陰影のものまで種々の様相を呈する．脾「ト」陰影はほぼ脾の大きさと一致する濃厚なびまん性陰影（いわゆる石灰状陰影）から少数の点状陰影を示すものまである．上腹部リンパ節陰影としては10数個におよぶ大小不同の濃厚な点状陰影（いわゆる石灰状陰影）が上腹部全体に広範に認められるものから数個の石灰状陰影が主に肝門部に認められるものまで種々のものがある．これらX線写真上の肝，脾，リンパ節「ト」陰影の程度を著者はつぎに示すような三段階に分類した．

肝網目状陰影：

卅；肝全体に明瞭な網目状陰影を認めるもの（Photo 1）

艹；肝全体に不明瞭な網目状陰影を認められるか，または肝のほぼ$^1/_2$に明瞭に網目状陰影を認めるもの（Photo 2）．

＋；肝の$^1/_2$以下の範囲に網目状または線状陰影を認めるもの（Photo 3）．

脾点状陰影：

卅；脾全体がいわゆる石灰様陰影として認められるもの（Photo 4）．

艹；脾全体に点状陰影の認められるもの（Photo 1，2）．

＋；脾の一部に点状陰影の集合が認められるもの（Photo 3）．

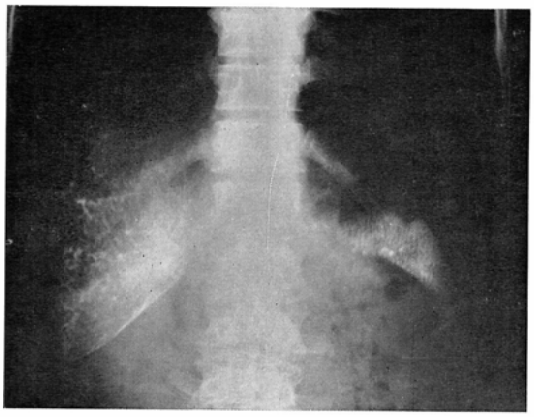

Photo 1. Remarkable retiform shadow is seen in all over the liver and numerous milliary sized shadow is scattered in the spleen (X-ray film of upper abdomen). (Case No. 20)

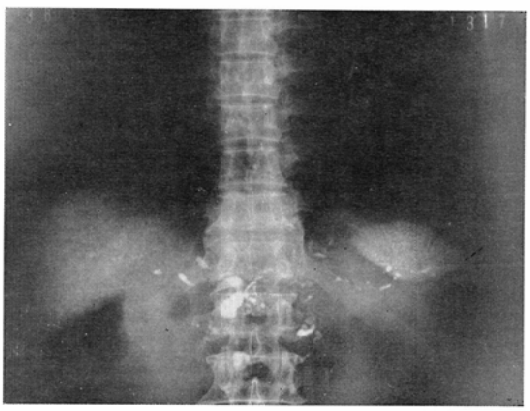

Photo 2. Retiform shadow is seen in some part of the liver, numerous milliary sized shadow is scattered in the spleen and several dense shadow up to bean size of the lymph nodes (X-ray film of upper abdomen). (Case No. 33)

Table 5: Radiological examination of Thorotrast administered-group.

Case No.	Year of Age	Radiological Method	Amount of Thorotrast (ml)	Latent Period (yrs)	Findings of X-ray Film					Thorotrastoma	Scintigram	Human body Counter	Reference.
					Liver	Spleen		Upper abdominal lymph nodes	「Th」injected Place				
						Clearness	Size of Spleen (cm)						
1	46	A. of lower extre	5	25	−	−	／	−	−	−	−	−	
2	53	A. of lower extre	5	25	−	−	／	+	−	−	／	／	
3	47	A. of lower extre	8	27	−	−	／	+	−	−	／	+	
4	51	Cerebral a.	8	24	+	−	／	+	++	++	−	／	
5	47	Cerebral a.	9	24	−	+	10.5× 6.0	+	−	−	／	／	
6	46	Cerebral a.	10	21	−	+	8.7× 6.0	+	−	−	／	／	
7	59	Cerebral a.	10	26	−	−	／	+	+	+	／	+	
8	47	Cerebral a.	10	24	−	+	11.0× 7.0	++	−	−	／	／	
9	47	A. of upper extre	10	25	−	+	11.0× 6.0	+	+	+	−	+	
10	49	A. of lower extre	10	21	+	+	10.0× 7.0	++	+	+	+	／	died of liver fibrosis
11	46	A. of lower extre	13	25	+	+	11.0× 6.0	+	+++	+++	+	／	
12	48	A. of upper extre	15	25	−	−	／	+	+	+	−	+	
13	62	A. of upper extre	15	25	−	+	9.0× 5.5	+	+	+	−	／	
14	61	A. of upper extre	15	25	+	+	7.0× 3.0	++	／	／	／	／	
15	46	A. of lower extre	20	25	+	+	11.0× 5.5	++	+++	+++	+	／	
16	50	A. of lower extre	20	25	+	+	10.5× 6.5	++	+	+	／	／	
17	48	Cerebral a.	20	25	+	+	6.2× 2.2	+	−	−	−	+	
18	55	Cerebral a.	20	26	+	+	7.0× 3.0	+	−	−	−	／	
19	48	A. of upper extre	20	24	+	+	12.0× 6.0	++	−	−	+	+	
20	54	Cerebral a.	24	25	++	++	7.0× 3.0	++	+	+	／	／	
21	49	A. of upper extre	25	25	+	+	?	+	−	−	／	+	
22	52	A. of lower extre	25	22	+	+	8.5× 6.8	++	−	−	／	／	
23	52	A. of lower extre	30	24	+	++	7.0× 3.5	++	−	−	−	+	
24	47	Cerebral a.	30	24	+	+	12.0× 6.5	++	++	++	／	+	vocal cord paralysis
25	52	Cerebral a.	36	24	+	++	8.2× 4.0	++	++	++	／	+	
26	49	Cerebral a.	45	25	++	++	8.2× 2.7	++	−	−	+	／	
27	47	Hepatolienography	75	21	+++	+++		+++	+	+	+	／	cholangiocarcinoma
28	52	A. of upper extre	?	25	+	+	8.0× 4.0	++	−	−	−	／	
29	51	A. of upper extre	?	25	+	+	10.0× 5.5	+	+	+	+	／	
30	46	A. of upper extre	?	24	+	+	8.0× 4.5	++	−	−	−	／	
31	49	A. of upper extre	?	25	−	−	／	+	+++	+++	／	／	
32	47	Cerebral a.	?	23	−	+	9.5× 5.6	+	+	+	／	／	
33	63	Cerebral a.	?	24	++	++	7.0× 3.5	++	−	−	−	／	
34	48	Cerebral a.	?	26	+	++	8.5× 5.0	++	−	−	−	／	
35	59	A. of upper extre	?	26	−	+	9.0× 5.0	+	−	−	／	／	
36	56	Cerebral a.	?	25	+	+	7.0× 2.5	++	++	++	／	／	
37	51	Cerebral a.	?	25	+	+	10.0× 6.8	+	／	／	／	／	
38	45	A. of upper extre	?	24	−	−	／	+	／	／	／	／	
39	49	A. of upper extre	?	25	+	+	8.5× 6.5	+	+++	+++	／	／	
40	49	Cerebral a.	?	27	−	+	13.0× 6.0	+	−	−	／	／	
41	48	Cerebral a.	?	21	+	+	／	+	++	++	／	／	vocal cord paralysis
42	50	A. of upper extre	?	26	／	／	／	／	／	／	／	／	*
43	48	A. of upper extre	?	27	−	+	10.0× 7.0	+	−	−	／	／	
44	46	Cerebral a.	?	23	++	++		+	+	+	／	／	Cholangiocarcinoma

* the place of thorotrast deposits could not been determined because of unclear shadow on X-ray film

Photo 3. Obscure shadow of the liver and the spleen with several dense shadow of the lymph nodes of the upper abdomen (X-ray film of upper abdomen). (Case No. 28)

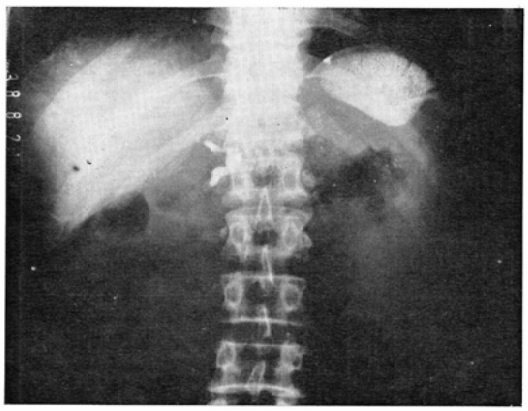

Photo 4. Retiform shadow of the liver and a dense shadow of the spleen with several dense shadows of the lymph nodes (X-ray film of the upper abdomen). (Case No. 18)

リンパ節：

卅；10個以上のいわゆる石灰様陰影が認められるもの（Photo 2，5）.

廾；4～9個の石灰様陰影が認められるもの（Photo 4）.

＋；1～3個の石灰様陰様が認められるもの（Peoto 3，6）.

肝，脾，上腹部リンパ節「ト」陰影の鮮明度と「ト」注入量との関係を「ト」注入量の判明している27例について調べた結果，(Table 5)肝「ト」

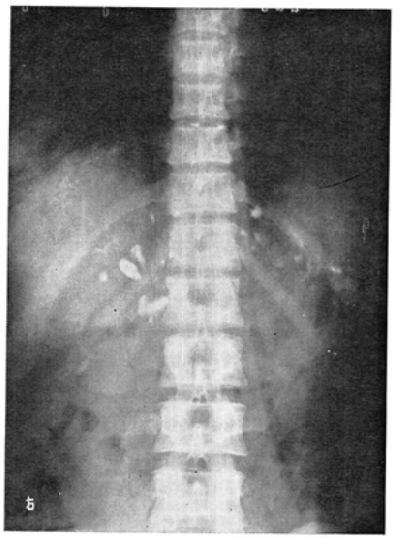

Photo 5. Obscure shadow of the liver and the spleen with numerous dense shadows of the intra-abdominal lymph nodes (X-ray film of the upper abdomen). (Case No. 10)

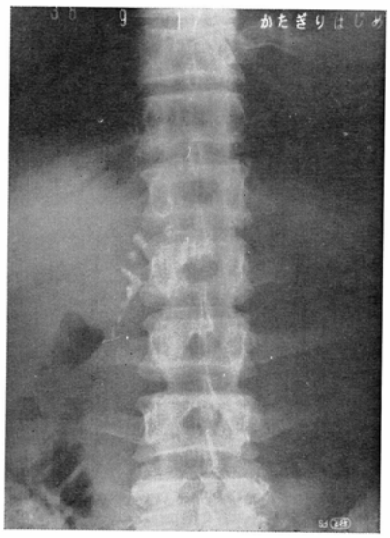

Photo 6. Two dense intra-abdominal lymph nodes shadows (X-ray film of the upper abdomen). (Case No. 30)

沈着陰影は注入量8 ml 以上でしばしば認め得るが，明らかに（＋）と認められるのは20ml 以上であり，（廾）と認められるのは24ml 以上であり，（卅）と認められるのは45ml以上である.

「ト」脾沈着陰影は「ト」注入量9ml以上で認められるが，明らかに（＋）と認められるのは20ml以上であり，（＋＋）と認められるのは25ml以上であり，（＋＋＋）と認められるのは36ml以上である．

「ト」上腹部リンパ節沈着陰影で（＋）は5ml以上で，（＋＋）は10ml以上で，（＋＋＋）は75mlで認められた．

以上のようにX線写真上の「ト」沈着陰影は「ト」血管内注入後21～27年では「ト」注入量が8ml以上の場合には上腹部リンパ節で，20ml以上の場合は肝，脾で明らかに認められる．

なお，「ト」血管内注入の記載のある症例でも症例31のように注入された「ト」の大部分が「ト」注入部の血管周囲に漏出してしまい肝，脾，上腹部リンパ節での「ト」沈着をほとんど認めない症例もあるので，「ト」注入が推定される場合には「ト」注入局所と考えられる部位のX線撮影はぜひ必要である．

対照者群：本群でも「ト」以外の原因による上腹部X線異常陰影の有無を調べるために32例全例に上腹部X線単純撮影を行なつたが，異常所見は1例も見られなかつた．

両群の比較および要約：上腹部X線単純撮影で「ト」保有者群に見出される「ト」沈着に基づく異常陰影は血管内に「ト」注入を受けた「ト」長期保有者に特有の所見であり，5ml以上の「ト」注入例の97.7%に認められるのに対して，対照者群ではこれに類似した異常陰影は1例も見られない．この事実は「ト」体内沈着の重要な診断根拠となる．さらに「ト」長期保有者における「ト」による肝，脾X線陰影の鮮明度の増強の程度は「ト」注入量の増大とほぼ対応関係にある．このことは「ト」注入量不明の場合に「ト」体内沈着量を推定する重要な根拠の一つとなる．

(3)　「ト」注入局所X線単純撮影

「ト」保有者群44例中40例（90.9%）で「ト」注入部のX線単純撮影を行ない，検索した40例中17例（42.5%）に「ト」注入局所に一致した「ト」残存陰影を認めた（Table 4）．さらにこれら「ト」残存陰影を認めた症例については触診によつて「ト」残存陰影に一致した腫瘤を触知した．うち3例については外科的に摘出し，病理組織学的に thorotrastoma の所見を得た．Fleming[28]，Haage[35]，Wachsmuth[126]，森ら[60]は注入局所に一致した「ト」陰影は「ト」注入時における「ト」の血管外漏出に基づくものであり，thorotrastoma の中核をなすものであるとしており，著者の病理組織学的検索でも同様の所見を得た．よつて著者は「ト」注入局所のX線陰影（thorotrastoma の中核をなすもの）の程度を3段階に分類した．すなわち4×2cm以上の陰影を（＋＋＋），2×1cm以上のものを(＋＋)それ以下のものを(＋)とした．各症例における陰影の程度を Table 5 に示す．注入局所に「ト」の大部分が残存し，肝，脾，上腹部リンパ節にはほとんど「ト」沈着の見られないもの（症例31）もあるが，注入部局所の「ト」残存陰影が巨大であつても肝，脾，上腹部リンパ節にも著明な陰影が認められる例（症例

Photo 7. Thorotrastoma (grade III): Near the elbow joint, dense Thorotrast deposition sized 7 × 3 cm in diameter, which is consisted of nucleous of Thorotrastoma and lymphatic transposition of Thorotrast is seen near upper legion of the radius (X-ray film). (Case No. 4)

11, 15, 39) もあり，「ト」注入局所の陰影の大きさと肝，脾，上腹部リンパ節陰影の程度との間に一定の相関関係は認められない．

なお，「ト」注入局所に「ト」が多量に残存している場合には近接リンパ節への「ト」のリンパ行性移動が起こり，これらリンパ節における「ト」の沈着がいわゆる石灰様陰影として認められる (Photo 7)．

(4) scintillation counter および human body counter による放射能測定．

「ト」保有者群44例のうち19例につき本学放射線科学教室の scintillation counter (島津製 S P M—18型) により linear scanning を行ない，人体内における放射性物質の存在の有無をしらべた．本法によつて体内放射性物質の存在を認めたのは検索19例中7例 (36.8%) であつた(Table 4)．scanning 値の上昇は上腹部および注入局所漏出部で著明であつた (Fig. 5)．

「ト」注入量と linear scanning 陽性の症例との関係をみると，「ト」10ml 注入の症例で陽性を示す場合もあるが，30ml 注入例でも陰性の症例があり (Table 5)，5 ml 以上の「ト」注入例で97.7%に「ト」沈着陰影を認め得る上腹部単純X

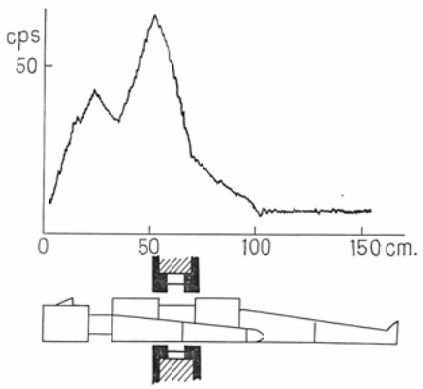

Fig. 5. Linear Scanning of Human Body.
Apparatus: DuMont K-1758 (3″ϕ) × 3
Na 1(Ti) 8″ϕ × 4″
Measuring range of energy: 0.42—2.85 MeV
Scanning: 10 cm/min.

Table 6: Thorium body burden, liver and spleen content with radiation dosage in Thorotrast-administered cases measured by human body counter.

Case No.	Time after injection (yrs.)	Amount of Thorotrast (ml)	Amount of Thorium (g)	Thorium body burden (g)	Thorium in liver & spleen (g)	Dose (rad/week)	Perivascular Thorotrast deposit.
1	28	5	1.1	0.00	L : …… S : ……	L : …… S : ……	−
3	28	8	1.7	1.43	L : 0.85 S : 0.25	L : 0.34 S : 0.97	−
7	27	10	2.2	1.16	L : 0.97 S : 0.10	L : 0.32 S : 0.39	+
9	27	10	2.2	0.81	L : 0.49 S : 0.13	L : 0.20 S : 0.51	+
12	28	10	2.2	0.68	L : 0.42 S : 0.10	L : 0.17 S : 0.39	+
17	28	20	4.4	4.19	L : 2.55 S : 0.67	L : 1.03 S : 2.61	−
19	27	20	4.4	2.21	L : 1.37 S : 0.33	L : 0.55 S : 1.28	−
21	25	25	5.5	5.28	L : 3.25 S : 0.81	L : 1.32 S : 3.15	−
23	26	15	3.3	4.59	L : 2.84 S : 0.69	L : 1.15 S : 2.68	−
24	26	15+α	3.3+α	3.38	L : 2.23 S : 0.37	L : 0.90 S : 1.44	±
25	25	36	7.9	5.54	L : 3.74 S : 0.52	L : 1.15 S : 2.02	±

Thorium body burden and dose deposited in the liver (L) and the spleen (S) measured by human body counter. (after Kato[51])

線撮影法よりこの方法は検出度が劣る.

さらに11例につき放射線医学総合研究所物理研究部の加藤義雄氏[51]の協力を得て全身の「ト」沈着量を human body counter によつて測定した (Table 4).その結果症例1を除く10例 (90.9%) で「ト」の体内における沈着を沈着部位および沈着量との関係において検出することができた (Fig. 5) (Table 6).すなわちこの方法で「ト」注入量8ml 以上で「ト」沈着を確認することができた. なお, 症例1 (注入量5ml) はX線単純撮影でも「ト」の存在を認め得なかつた.

人体内トリウム残存量は病歴に記載された「ト」注入量をトリウムに換算した値にほぼ等しいものから換算値の1/3程度のものまでが存在した(注3). また, 肝および脾のトリウム沈着量および週間線量を算出した結果, 肝および脾のトリウム沈着量はほぼ「ト」注入量に比例し, 肝では「ト」注入量の28.1～68.1%, 脾では 8.6～17.4%が沈着している結果を得た. トリウム沈着量の肝に対する脾の割合は3：1～4：1であつた. 週間線量は「ト」注入量によつて異なるが, 「ト」注入量8～36ml までの症例では肝で0.34～1.51 rad/week

Table 7: Normal values of the liver function test.

	Items of the test	Normal value *1	Sensitivity*2 of the tests	Clinical3* aim	Correlation to*4 pathological findings of liver
Protein metabolism	Total protein	6.8— 8.0 g/dl		A D	D (++)
	A/G ratio	1.3— 2.0		A	D (++) F (+) A (+)
	Albumin	3.4— 4.8 g/dl	(++)	A D	A (+) D (++)
	Globulin	1.52—3.47 〃	(++)		D (+)
	ZTT	2—12 unit		A	F (÷) ～ (+) D (+)
	TTT	0— 5.5〃		A	A (÷)
	Gross reaction	(—)	(++)	B A	
	BSR	4mm/ 1h			
		10mm/ 2h	(++)	A	F (+)
Serum enzymes	Transaminase				
	GOT	8—40 unit	(+++)	A	A
	GPT	5—35 〃	(+++)	A	A (++) F (++)
	Al. -phosphatase	3— 9 KA	(+++)	A B	B (++)
Serum enzyme	Total cholesterol	145— 250mg/dl	(++)	B	B (+)
Function of Foreign body discharge	BSP test	under 5%	(+++)	D	D (+) A (+)
	Icterus index	4— 6	(+++)	B	B
	Total bilirubin	0.5— 1.0mg/dl	(+++)	A B	B (++) D (+) F (+)
	Urine Urobilinogen	(±)	(+++)	B A	B
	Amylase	50— 160 unit		A	

*1. Normal values which where defined in the central laboratory of Yokohama University Hospital
*2. (+++) ; highly sensitive, (++) : high sensitive, (+) ; low sensitive
*3. A ; disturbance of liver parenchym(damage of liver cell)
B ; disturbance of bile secretion.
*4. C ; remarkable disturbance of liver cell.
D : scar formation(fibrosis).
E ; function of RES.
F ; inflamation.
*4. (++) ; supposed correlation at 1% significant level of confidence.
(+) ; supposed correlation at 5% significant level of confidence.
(÷) ; suspicious correlation.

註3：一部の症例では「ト」注入量と「ト」体内残存量とが一致していない.

Table 8: Laboratory data of the liver function test of the Thorotrast administered-group.

Case No.	Age (yrs. old)	Protein Metabolism											Serum Lipid	Foreign body Discharge	Bile Metabolism			ETC.
		T.P.(mg/dl)	A/G	A1 (mg/dl)	G1 (mg/dl)	ZTT (unit)	TTT (unit)	B.S.R. (mm) 1′	B.S.R. (mm) 2′	GOT (unit)	GPT (unit)	Al-phos(KA)	Cholesterol (mg/dl)	BSP (45′) (%)	I.I.	Bilirubin (mg/dl)	Urire Urobirinogen	Amylase (unit)
1	47	7.8	1.03	3.96	3.84	4.4	4.5	13	31	22	17	7.4	259	8.3	6.3	1.4	±	65
2	53	7.0	1.6	4.30	2.70	12.0	6.5			20	9	8.9	172	0	4.0		±	110
3	47	6.8	1.25	3.78	3.02	8.6	2.3	3	8	10	5	6.9	159	2.5	8.4	1.5	±	
4	51	7.8	0.82	3.50	4.30									5.0	4.0		±	
5	47	7.6	1.4	4.45	3.15	14.5	9.0			16	16	6.2	174	5.0	3.0		±	81
6	45	7.9	1.4	4.60	3.30	10.5	3.0			21	17	6.3	210	2.5	3.0		±	255
7	59	7.5	1.7	4.72	2.78	7.5	7.0	13	29	13	13	13.7	196.8	5.0	5.0	0.7	±	73
8	47	9.0	1.5	5.4	3.6	12.5	5.0			18	2	6.1	189	10.0	5.0		±	120
9	49	7.3	1.3	4.13	3.17	7.2	3.9	4	11	31	28	7.4	261	4.2	7.3	0.55	±	40
10	49	7.9	1.5	4.66	3.24	16.4	4.8			18	6.5	7.0		7.5	6.0		±	140
11	47	8.8	1.1	4.60	4.20	12.0	14.5			18	24	4.8		12.5	6.5		∓	40
12	49	6.5	1.28	3.65	2.85	2.5	0.4	13	30	21	11	15.6		3.8	3.8	0.55	+	
15	47	7.6	1.05	3.90	3.70	9.0	5.5			20	18	4.9		7.5	6.0		+	
16	50	7.6	1.5	4.55	3.05	13.5	3.5			17	4			6.3	6.0		+	
17	49	6.3	0.92	3.02	3.28	8.6	5.4			23	17	18.6	214	6.3	2.5	0.35	∓	
18	55	7.9	0.8	3.50	4.40	16.5				31	11						∓	
19	50	7.4	0.94	3.59	3.81	13.9	7.9			23	13.5	8.9		5.0	7.1		∓	150
20	54	7.0	1.3	3.95	3.05	10.5	5.0			33	27	12.3	174	5.0	7.0		±	80
21	49	8.3	0.7	3.40	4.90	17.1	5.5	55	92	33	18	7.7			5.8		±	
22	52	7.3	1.0	3.63	3.63	15.3	7.3			57.5	52	6.6	162	13.6	7.0	0.8	∓	130
23	52	7.6	1.3	4.30	3.30	7.75	4.5			22.3	4.7	9.4	234	2.5	7.1	0.6	±	11
24	43	6.7	1.1	3.50	3.20	17.0	8.0			23	13	7.7	163	2.5	6.0		±	100
25	52	8.0	1.0	4.00	4.00	11.2	5.0	55	87	18	7	19.8	158	7.5	7.0		±	95
26	50	6.9	1.9	4.50	2.40	7.5	3.0				10	6.1	137	3.6	5.5		±	195
27	46	9.7					1.0			18				15.0	10→120		∓	
28	53	7.8	1.2	4.25	3.55	8.0	3.0			20	18	4.9			6.0		±	40
29	51	6.8	1.3	3.85	2.95	8.0	6.5			15	11	2.6		2.5	5.0		±	
30	47	7.0	1.5	4.2	2.8	7.0	1.5			21	6	7.1					±	
33	63	6.3	1.2	3.44	2.86	12.5	7.0			41	20	7.6	145	7.5	6.5		±	
34	48	7.0	1.3	3.95	3.05	10.3	6.0			25	21	8.4		2.5			±	
35	59	7.7	1.6	4.75	2.95	15.5	8.0			25	12	6.1	168		6.0		±	
36	56	7.7	1.6	4.75	2.95	12.0	5.5			18	17	11.1	190	2.5	4.0		+	140
37	51	7.4	1.1	3.87	3.55	4.0	2.0			30	23	3.0		5.0	6.0		±	
38	44	7.8				13.7	3.7			31	18			3.1	10.5		+	
39	47	8.2	0.39	1.84	6.56		6.0							30.0	16→25		∓	
40	49	7.8	1.2	4.26	3.54	12.5	3.5			10		7	180	2.5	5.0		+	150
41	48	7.6				7.2	1.2			13	20				4.0		±	
43	48	8.2	1.6	5.05	3.15	10.5	2.0			15		7.8					+	222
44	46	7.5	0.99	3.73	3.77	19.0				97	78	57.8	172	13.5		1.22	±	

Table 9: Laboratory data of liver function test of control group

Case No.	Yrs. old	Latent period	Protein metabolism						Serum enzyme			Serum lipid	Foreign body discharge	Bile metabolism		etc.
			T.P.	A/G	Al	Gl	ZTT	TTT	GOT	GPT	Al. phos	Cholesterol	BSP 45′	I.I	Urobilinogen	Amylase
1	47	24	7.7	1.7	4.85	2.85	9	5.5	11	9	6.3	184			+	
2	44	21	7.9	1.4	4.6	3.3	20.5	8.5	25	15	6.5	153		8	+	145
3	49	26	7.7	1.6	4.75	2.95	10.5	5	17	13	7.3	168		5	+	105
4	50	27	8.0	1.5	4.8	3.2	16	11	28	42	9.0	206		7	+	145
5	51	24	8.1	1.0	4.05	4.05	20.5	9	58	52	6.9	196		7	+	93
6	51	27	7.1	1.6	4.37	2.73	8	4.5	12	4	3.9	188			+	
7	42	20	7.4	2.1	5.0	2.4	9.5	4	26	7	5.5	198	2.5%	3	+	85
8	47	25	7.3	2.0	4.86	2.44	10.5	9	9	5	5.5	185		6.5	+	59
9	55	26	8.3	1.7	5.2	3.1	8	4.5	16	14	7.7	185		6	+	137
10	43	22	7.1	1.9	4.66	2.44	10	5	19	22	5.9	240		8	+	96
11	57	27	7.7	2.0	5.13	2.57	7.5	5.5	20	13	14.5	178	5—2.5%	6	+	65
12	48	25	8.0	1.7	5.03	2.97	10.5	5	16	13	7.0	235		12	+	128
13	45	24	7.8	1.5	4.7	3.1	10.5	5	20	14	8.1	182	0%	4.5	+	145
14	46	21	7.2	1.6	4.44	2.76	10.5	7	21	20	11.0	140			+	95
15	52	26	8.0	1.4	4.67	3.33	8	6	22	17	7.7	275		4	+	
16	48	26	7.4	1.4	4.33	3.07	8.5	5	12	8	6.4	198		4	+	89
17	53	25	8.5	1.3	4.8	2.7	14	5.5	10	8	8.1	246		7	+	54
18	53	22	7.5	1.7	4.73	2.77	8.5	4.5	18	16	6.6	182		5	+	98
19	47	24	6.8	1.6	4.2	2.6	10	3.5	16	12	8.2	113	0%	4	+	106
21	65	28	7.6	1.4	4.43	3.17	11.9	2.9	17		9.4	174				
22	45	28	8.3	1.5	5.0	3.3	12	2	34			246		5	+	
23	48	25	6.7	1.9	4.4	2.3	4.5	1.5	17	15	12.4	226		4	+	
24	58	28	7.7	1.0	3.85	3.85	27	11	47		6.3	130		5	+	
25	54	28	7.8	1.3	4.4	3.4	11.5	4	16		8.4	146		4	+	96
26	47	23	6.9	1.0	3.45	3.45	8.5	3.5	11		10.4	180		4	+	107
27	47	24	8.0	1.3	4.5	3.5	5.5	3.5	25		7.3	198		5	+	126
28	51	27	7.4	1.6	4.55	2.85	2.5	2	13		8.5	210		5	+	24
29	64	27	8.0	1.5	4.8	3.2	5.5	3	13		6.8	220		6	+	192
30	51	23	8.2	1.2	4.47	3.73	11	6	25		9.9	172		4	+	150
31	53	25	7.2	1.6	4.43	2.77	9.5	3.5	16		6.1	192		4	+	142
32			6.8	1.6	4.08	2.72	10.5	3	24		5.4	153	5%	4	+	
No. of positive case/total			1/31	4/31	2/31	3/31	5/31	8/31	2/31	2/20	4/30	1/31	0/5	7/27	0/31	1/2

(17.68～78.52rad/year)，脾で0.39～2.68rad/week (20.28～139.36rad/year) であつた．なお，5例で「ト」注入部における「ト」血管外漏出があり，とくに症例24，25の2例では「ト」の注入部局所の「ト」X線陰影は(卄)に属するが，human body counterによる測定では「ト」の肝，脾，上腹部リンパ節沈着量の著明な減少は認められなかつた．

(5) 肝機能検査

「ト」長期保有者に肝悪性腫瘍，肝線維症などの肝慢性障害が発生することは多くの研究者[4)9)17)57)59)60)]によつて指摘されている．本研究ではこれら「ト」肝慢性障害の実態を調べるために「ト」保有者群および対照群の肝機能検査の成績を比較

検討した.

著者は肝機能を蛋白代謝，血清脂質，異物排泄能，胆汁代謝および血清アミラーゼ値の測定により検索した．Table 7はこれら肝機能検査法の本学中央検査室における正常値，検査法の鋭敏度，検査目的および病理組織学的所見との関係を示したものである.

「ト」保有者群における肝機能検査の成績をTable 8に記載する．なお，「ト」保有者群44例のうち症例13，14，31，32，42の5例はデータ不足のため除外し，39例（88.6%）の成績をまとめた.

一方，対照者群に対しても同様の肝機能検査を実施し，32例中データ不備の症例20を除外した31例（96.7%）の成績をTable 9に示す．これら肝機能検査の結果，全項目で正常値を示したのは「ト」保有者群では5例（検索例の12.8%），対照者群では15例（検索例の48.4%）であつた（Table 10）.

Table 10: Ratio of normal results in the liver function test and the blood examination of the Thorotrast administered group and the control group, and its comparison.

		Liver function test	Blood Examination
Thorotrast administered group	Normal cases/Total	5/39	13/37
	%	12.8	35.1
Control group	Normal cases/Total	15/31	12/22
	%	48.4	54.5
χ^2		9.034	0.836
Significant level		5%	

蛋白代謝：肝機能検査を項目別にみると，蛋白代謝では血清総蛋白量の減少（6.7g/dl以下）が「ト」保有者群で39例中4例（10.4%）に，対照者群で31例中1例（3.2%）に見られ，A/G比の低下（1.19以下）が「ト」保有者群で36例中19例（52.8%）に，対照者群で31例中4例（12.9%）

Table 11: Comparison of laboratory data of the liver function test between the Thorotrast-administered group and the control group.

Items of test			Criteria	Thorotrast administered group		Control group		χ^2-value
				Positive case/total	%	Positive case/total	%	
Protein metabolism	Total protein		6.7mg/dl≧	4/39	10.4	1/31	3.2	0.445
	A/G ratio		1.19≧	19/36	52.8	4/31	12.9	10.05
	Serum albumin		3.48mg/dl≧	12/36	33.3	1/31	3.2	8.785
	Serum globulin		3.48mg/dl≧	15/36	41.7	3/31	9.7	7.123
	ZTT		12.5 unit ≦	14/36	38.9	5/31	16.1	3.201
	TTT		5.6 unit ≦	12/36	33.3	8/31	25.8	0.0185
	Gross reaction		(+) ≦	4/10	40.0	—	—	—
	BSR (1° & 2°)			5/7	71.5	—	—	—
Enzyme	GOT		41 unit ≦	3/36	8.3	2/31	6.5	0.0303
	GPT		36 unit ≦	2/34	5.9	2/20	10.0	0.0004
	Alkaline phosphatase		10.1 unit ≦	7/33	21.2	4/30	13.3	0.2406
Bile metabolism	Icterus index		6.1 ≦	**13**/34	38.2	7/27	25.9	0.2191
	Urine urobilinogen		(+) ≦	7/39	17.9	0/31	0	—
	Serum bilirubin (total)		1.0 unit ≦	3/9	44.5	—	—	—
Lipid metabolism	Cholesterol		251mg/dl ≦	2/20	10.0	1/31	3.2	0.1556
Foreing body discharge	BSP (45 min.)		6% ≦	12/32	37.5	0/5	0	—
Ete.	Amylase	Increase	161 unit ≦	3/20	15.0	1/23	4.3	0.4532
		Decrease	49 unit ≧	4/20	20.0	1/23	4.3	1.2547

に見られた．血清総蛋白量および A/G 比低下の症例数について両群を適合度検定により比較すると，血清総蛋白量では有意差は認められなかつたが（$\chi^2 = 0.445$），A/G 比では 0.5%有意水準で「ト」保有者群に A/G 比低下の症例が多いことが明らかになつた（$\chi^2 = 10.05$）（Table 11）．

血清総蛋白量および A/G 比より血清アルブミン量および血清グロブリン量を算出し，アルブミン量が正常値（3.8～4.8 g/dl[47]）より減少しているものおよびグロブリン量が正常値（1.52～3.47 g/dl[47]）より増加したものを調べると，「ト」保有者群ではアルブミン量の減少が36例中12例（33.3%）に，グロブリン量の増加が15例（41.7%）に認められた．対照者群ではアルブミン量の減少が31例中1例（3.2%）に，グロブリン量の増加が3例（9.7%）にみられた．これらアルブミン量の減少症例数およびグロブリン量の増加症例数について「ト」保有者群と対照者群とを比較するとアルブミン量減少では 0.5%水準（χ^2=8.79），グロブリン量増加では1%水準（χ^2=7.12）でいずれも「ト」保有者群で有意に高率であつた．

なお，「ト」保有者群の一部の症例についてアルブミンの減少，グロブリンの増加によつて陽性化する Gross 反応および赤血球沈降速度の測定を行なつた．Gross 反応で（+）以上の値を10例中4例（40%）に，赤血球沈降速度で1時間値5mm，2時間値20mm以上の値を示したものが7例中5例（71.5%）に認められた．

血清蛋白中のアルブミン，α-，β-，γ-グロブリンのうちいずれの分画が増減するかを知るために「ト」保有者群中の13例につきセルローズアセテート電気泳動法による蛋白分画の定量を行なつた結果，アルブミンの減少（5.56 g/dl以下）を10例（77.0%）に認めるとともに α-グロブリンの増加（9.7 g/dl以上）を12例（92.3%）に，γ-グロブリンの増加（23.0 g/dl 以上）を7例（53.9%）に認めた．しかしβ-グロブリンに関しては著明な増減を認めなかつた（Table12）．また，γ-グロブリンの増加によつて陽性化する亜鉛濁濁反応[47]（ZTT）では「ト」保有者群で36例中14例（38.9%）が，対照者群では31例中5例（16.1%）が陽性（12.5単位以上）を示した．β-およびγ-グロブリンの増加で陽性化し，アルブミンおよび α-グロブリンの増加がそれを抑制するチモール濁濁反応[102]（TTT）では「ト」保有者群で36例中12例（33.3%）が，対照者群では31例中8例（25.8%）が陽性（5.6単位以上）であつた．これら2種の反応について両群を比較したところ亜鉛濁濁反応で10%有意水準で「ト」保有者群に多いといえる程度であり（$\chi^2 = 3.201$），チモール濁濁反応では有意差は認められなかつた（$\chi^2 = 0.019$）．このことはグロブリン分画では α-および β-グロブリンが増加していることを裏付けるものである．

Table 12: Results of protein electrophoresis of 13 cases in the Thorotrast-administered group.

Case No.	Albumin (mg/dl)	Globulin (mg/dl)		
		α	β	γ
1	48.2	10.1	11.9	29.8
3	55.7	14.1	9.7	20.5
4	45.5	12.9	17.3	23.3
7	58.3	12.2	11.4	18.1
9	49.2	3.1	30.6	17.1
12	50.0	14.9	16.2	18.9
17	50.2	16.9	9.9	23.0
19	43.3	12.6	12.4	31.6
21	44.3	11.6	11.4	32.7
23	60.7	15.0	8.7	15.6
25	47.4	15.0	10.9	26.8
37	53.0	14.0	11.0	22.0
44	49.7	9.9	16.0	23.8

	Normal range (mg/dl)	No. of increasing cases	No. of decreasing cases	No. of normal cases
Albumin	55.7—67.8	0	10 (77 %)	3 (23.1%)
α-Globulin	3.6— 9.6	12 (92.3%)	1 (7.7%)	0
β-Globulin	9.2—16.8	2 (15.4%)	3 (23.1%)	8 (61.5%)
γ-Globulin	14.5—22.9	7 (53.9%)	0	6 (46.1%)

肝細胞障害の程度を示すトランスアミナーゼ[101]におけるGOT値の上昇（41単位以上）は「ト」保有者群で36例中3例（8.3%）に，対照者群で31例中2例（6.5%）に認められ，GPT値の上昇（36単位以上）は「ト」保有者群で34例中2例（5.9%）に，対照者群で20例中2例（10%）に認められた．GOTおよびGPTの値に関して両群間に有意差は認められなかつた（GOT：$\chi^2=0.033$，GPT：0.0004）．なお，「ト」保有者群でGOTおよびGPT値で異常上昇を示したのは高度の肝線維症をともなう肝胆管癌で死亡した症例44で，GOT97単位，GPT78単位であつたが，この症例を除くと，GOT58単位以下，GPT52単位以下でともに軽度の上昇にすぎず，対照者群における上昇も同程度のものである．したがつてこの程度のGOT，GPT値の上昇は同一年代一般日本人男子でも種々の原因で起こり得るものであり，「ト」保有者における「ト」による肝の変化はトランスアミナーゼの高度上昇をもたらすほど急激に肝細胞を壊死に至らしめるような型のものではなく，むしろ緩慢な経過を辿つて進行するものであることが考えられる．

さらに骨芽細胞で産生され，肝細胞により胆汁中に排泄されることによりその上昇は胆道閉塞または肝細胞の機能異常を示すとされているアルカリ・フォスファターゼ[101][102]の異常上昇（10.1単位以上）は「ト」保有者群では33例中7例（21.2%）に，対照者群では30例中4例（13.3%）に認められたが，両群間に異常値出現率における有意差は認められなかつた（$\chi^2=0.241$）．したがつてアルカリ・フォスファターゼ値の成績はトランス・アミナーゼにおける成績と同様に「ト」慢性障害では肝細胞の急激な破壊または胆道の閉鎖は起こらないことを示すと考えられる．

脂質代謝：脂質代謝の検査として血清中の総コレステロール値を測定した．「ト」保有者群では20例中2例（10.0%）に，対照者群では31例中1例（3.2%）に異常値（251mg/dl以上）がみられるに過ぎず，両群の異常値出現率に有意差は認められなかつた（$\chi^2=0.1556$）．

異物排泄能：異物排泄能に関してはBSP試験45分値を調べた．「ト」保有者群では32例中13例（40.6%）に異常上昇（6%以上）を認めたが対照者群では実施した5例すべてが正常値であつた．「ト」保有者群の45分値の上昇の程度は15%までの軽度上昇が10例，残りの2例が15～30%の中等度上昇である．すなわち「ト」保有者群では約$^2/_5$の症例に軽度から中等度の異物排泄能機能障害を認めた．

胆汁代謝：黄疸指数（I.I.）では「ト」保有者群で34例中13例（38.2%）に，対照者群では27例中7例（25.9%）に上昇（6.1以上）を認めたが両群間に有意差はなかつた（$\chi^2=0.219$）．また「ト」保有者群における2例の死亡例を除いては全例が黄疸指数7～14の潜在性黄疸であり，対照者群でも同様であつた．

血清総ビリルビン量の上昇[47]（1.0mg/dl以上）は「ト」保有者群で9例中3例（33.3%）に，尿ウロビリノーゲンの上昇は25例中7例（25.7%）にみられた．対照者群では血清ビリルビンの測定は実施せず，尿ウロビリノーゲンの異常は31例中1例も見出されなかつた．

以上のことから胆汁代謝機能は「ト」保有者群でほぼ$^1/_8$の症例が潜在性黄疸の型でごく軽度に障

Photo 8. Thorotrastoma (grade II): Dense Thorotrast deposition sized 3 × 1 cm in diameter consisted of nucleus of Thorotrastoma is seen near the elbow joint (X-ray film). (Case No. 16)

Photo 9. Thorotrastoma (grade I): Dense Thorotrast deposition 1 × 1 cm in diameter consisted of nucleus of Thorotrast is seen near inside of the femur (X-ray film). (Case No. 16)

害されているが，対照者群でも約1/4の症例に潜在性黄疸が存在し，かつ両群間に有意の差を認めないことから，胆汁代謝機能の軽度の障害は「ト」長期保有者に特有なものとはいい難い．

アミラーゼ：膵疾患の場合に増加し肝疾患でしばしば減少[101]を認める血清アミラーゼ値を「ト」保有群の20例で測定したところ，3例（15.0%）に増加を，4例（20.0%）に減少を認めた．対照者群では測定を実施した23例のうち1例（4.6%）に増加を，1例（4.6%）に減少を認めた．しかし両群間に血清アミラーゼ値の増加および減少に関していずれも有意差を認めなかつた（増加：$\chi^2 = 0.453$，減少：$\chi^2 = 1.255$）．

要約：「ト」慢性障害における肝機能検査ではアルブミンの減少，グロブリンの増加，とくにα-およびγ-グロブリンの増加を主体とする蛋白代謝障害と軽度から中等度の異物排泄機能障害が有意に多いことが認められた．

(6)　血液一般検査

血液一般検査として次の諸項目を両群に実施した．すなわち赤血球系検査として赤血球数，血色素量，色素指数およびヘマトクリット値を，白血

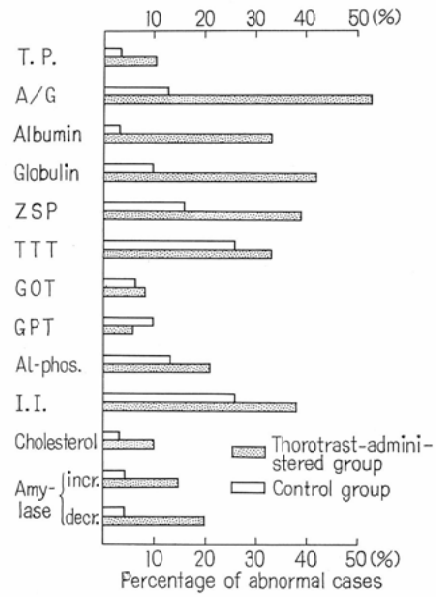

Fig. 6. Comparison of abnormal cases in the liver function test between the Thorotrast-administered and the control group.

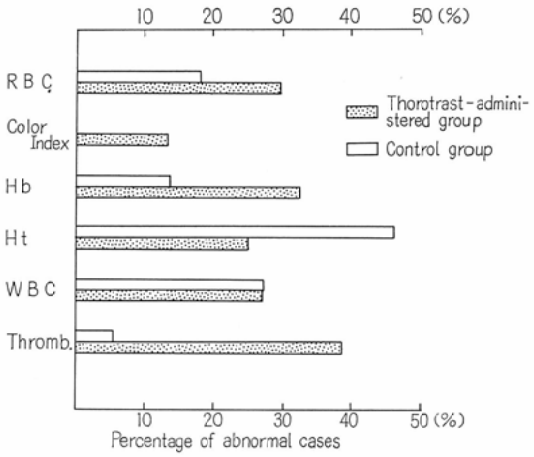

Fig. 7. Comparison of abnormal cases in the blood examination between the Thorotrast-administered group and the control group.

球系検査として白血球数および白血球百分比を，血小板系検査として血小板数，プロトロンビン時間，出血時間および凝固時間を調べた(Table 13, 14)．各検査項目別の本学における正常値，検索数および異常症例数とχ^2の値をTable 15 (a), (b) に示す．

Table 13: Blood examination data of the Thorotrast administered group.

Case No.	Age (yrs)	R B C (×10⁴)	C.I.	Hb (%)	Ht (%)	W B C	Lymph.	Thromb.	Proth-rombin time(sec)	Bleeding time	Coagulation time	
1	47	445	0.96	85	39.5	5867	2053		14.0	3′ 4″	13′20″	15′30″
2	53	380	0.86	65	34	6600		115				
3	47	459	0.98	90	45	4300			13.9	5′50″	8′00″	12′00″
4	51	404	1.06	85.5	42	7900						
5	47	508	0.91	92	47	9200		170				
6	45	456	1.07	98	48	7000		112				
7	59	422	1.06	89.5	47	8300	4383	276				
8	47	400	1.00	80	46	5100		33				
9	49	446	1.04	92.7	43	7133	1926	180	12.5	4′30″	7′00″	9′50″
10	47	470	0.80	75	41	8000		12				
11	49	485	0.98	95	40	7400				2′00″	3′00″	14′00″
12	49	407	1.04	85	40.3	6200	2294	156	12.1	3′30″	4′40″	9′30″
13	62	380	1.11	84		9200						
14												
15	47	441	1.08	94		7100						
16	50	470	0.85	80	41	6800		120				
17	49	425	0.94	80	45	6950	1976			2′00″	7′30″	11′00″
18	55	520	0.96	100		8300						
19	50	412	1.10	91	42	6033	2982	132		2′15″	11′00″	35′00″
20	54	346	1.01	70	39	3000		86				
22	52	474	0.92	87	48	7250	3503	146	12.0	2′30″	6′00″	14′30″
23	52	501	0.92	92	48	5500	1815					
24	43	342	1.08	84	36.5	3700		168				
25	52	402	0.93	75	39.5	6800	2856	99				
26	50	383	0.89	68	45	3800		86				
27	46	300	1.00	60		14700		80.6		5′00″		
28	53	470	0.74	70		9500						
31	49	365	1.36	99		4300						
33	63	395	0.91	72	45	5100		120				
34	48	385	0.99	76		4700		120				
35	59	222	1.69	75	38	4400		89				
36	56	495	0.81	80	49	7300		81				
37	51	442	0.93	82	43	4600	2287	126				
39	47	352	1.07	75		4900		105		7′00″	13′30″	30′30″
40	49	404	0.99	80	42	4200		94				
42	50	462	0.97	92		6200	1178	4.7				
43	48	473	1.02	97	44	5200		152				
44	46	409	0.86	71	35	13003	957	183				

赤血球，血色素量，色素指数および白血球数についての資料が揃っているのは「ト」保有者群では44例中37例（84.1%）であり，うち全検査項目で異常値を認めなかったのは13例（35.1%）であり，残り24例は1項目以上の検査成績で異常所見を認めた．

対照者群では32例中22例（68.8%）で上記項目の資料が揃っており，うち全検査項目で異常値を

Table 14: Blood examination results of the control group.

Case No.	Year old	Latent Period	R B C ($\times 10^4$)	Color Index	Hb (%)	Ht	W B C	Thro-mb.
1	47	24	445	0.948	94	—	7400	—
6	51	27	509	1.03	98	—	8000	—
8	47	25	485	0.99	98	—	7000	290
9	55	26	475	1.01	84	—	5000	68
10	43	22	530	1.01	105	—	7900	160
12	48	25	475	1.02	93	41	5000	178
17	53	25	362	0.905	80	33	4800	136
18	53	22	410	0.95	86	35	4700	160
19	47	24	358	0.98	73	34	4300	188
20	46	25	388	0.98	79	37	7100	—
21	65	28	339	0.97	70	34	5400	122
22	45	28	499	1.06	94	46	6200	166
23	48	25	407	0.935	87	39	6000	134
24	58	28	412	0.98	84	—	4400	224
25	54	28	492	1.07	92	—	4500	180
26	47	23	438	0.975	90	—	5900	126
27	47	24	459	0.96	95	43	5000	224
28	51	27	496	1.03	96	47	10900	148
29	64	27	413	1.03	80	40	7200	216
30	51	23	451	0.98	92	—	4600	144
31	53	25	465	1.13	82	41	6200	196
32	47	26	440	1.03	91	42	6400	240

認めないもの12例（54.5%），1項目以上の検査成績で異常所見を認めたもの10例である（Table 10）.

以下，赤血球系，白血球系，血小板系の各々について検査成績を記載する.

赤血球系：「ト」保有者群では赤血球，血色素量，色素指数を37例（「ト」保有者群の84.1%），ヘマトクリット値を28例（「ト」保有者群の63.6%）につき調べた．対照者群では赤血球数，血色素量，色素指数を22例（対照者群の68.8%），ヘマトクリット値を13例（対照者群の40.6%）につき調べた.

赤血球数 400万以下の減少は「ト」保有者群37例中11例(29.7%)．対照者群で22例中4例(18.2%)であり，減少症例数に関して両群間に有意差はなかつた（$\chi^2=0.4568$）．また，40～60才の一般日本人男子[74]では 400万以下の減少は 162例中24例（14.8%）であり，これと「ト」保有者群および対照者群の各々を比較した場合にも有意差は認められなかつた（「ト」保有者：日本人男子 $\chi^2=2.7938$，対照者群：日本人男子 $\chi^2=0.0093$）．赤血球数 350万以上の減少について調べると，「ト」保有者群では37例中4例（10.8%），対照者

Table 15(a): Results of blood examination of the Thorotrast-administered group and Control group

		Normal values	Criteria	Thorotrast group		Control group		Segment population	
				No. of case	%	No. of case	%	No. of case	%
RBC system	R B C (10^4/mm^3)	410— 530	400≧	11/37	29.7	4/22	18.2	24/162	14.8
			350≧	4/37	10.8	1/22	0	3/162	1.9
	Color Index	0.9— 1.1	0.9≧	5/37	13.5	0/22	0	—	—
	Hb (Sahli %)	85— 105	80 ≧	12/37	32.4	3/22	13.6	12/238	5.0
	Ht (%)	40—48	40 ≧	7/27	25.0	6/13	46.2	—	—
WBC system	W B C (/mm^3)	5000—8500	5000≧	10/37	27.0	6/22	27.3	15/170	8.8
			4000≧	3/37	8.1	0/22	0	2/170	1.2
	Lymphocytes	1700—2890	1000≧	1/12	8.3	—	—	—	—
Thrombocyte system	Thrombocytes ($\times 10^4$)	28.0—14.6	10 ≧	10/26	38.5	1/19	5.3	—	—
	Jolly body	0	(+)	1/6	16.7	—	—	—	—
	Bleeding time (sec)	2— 5	5 ≦	1/10	10.0	—	—	—	—
	Coagulation time (sec)	5— 8	10 ≦	3/9	33.3	—	—	—	—
	Prothrombin time (sec)	12—16		3/5	60.0	—	—	—	—

Table 15(b): Statistical results of blood examination (chi-square value).

	Criteria	Th group/ Control group	Significant level	Th group/ The segment population	Significant level	Control group /The segment population	Significant level
RBC	400×10^4≧	0.457		2.794		0.009	
	350×10^4≧	0.124		4.794		0.001	
Hb	80%≧	0.960		23.674		0.488	
Ht	40%≧	0.401		—		—	
WBC	5000≧	0.342		6.364	5%	3.545	0.06
	4000≧	—		3.602	5.74%	—	—
Thrombocyte	10×10^4≧	4.877		—	—	—	—

群で22例中1例（4.5%）で，この両群間には有意差はないが，（$\chi^2=0.124$），同一年令層一般男子日本人における350万以下の減少例数162例中3例（1.9%）と「ト」保有者群の減少症例数とを比較すると5%水準で「ト」保有者群に有意に高いことを認めた（$\chi^2=4.728$）．対照者群と一般日本人男子との間には有意差は認められない（$\chi^2=0.0011$）．

血色素量については80%以下を異常減少値とみなした場合，「ト」保有者群では37例中12例(32.4%)に，対照者群では22例中3例（13.6%）に異常減少を認めたが両群間に有意差はなかつた（$\chi^2=0.9601$）．40～60才の年令層の一般日本人男子で血色素量80%以下に減少している例数は338例中12例（5.0%）であり，これと「ト」保有者群の減少症例数とを比較すると，0.1%水準で「ト」保有者群で有意に高率であることを認めた（$\chi^2=23.6743$）．対照者群とこの同年令層一般日本人男子におけるそれとの比較では有意差は認められない（$\chi^2=0.4877$）．

ヘマトクリット値では40%以下[74]を減少とすると「ト」保有者群では28例中7例（25.0%），対照者群では13例中6例(46.2%)に減少を認めたが両群間に有意差は認められなかつた（$\chi^2=0.4010$）．

色素指数では0.9以下を異常値とすると，「ト」保有者群では37例中5例（13.5%）に異常値を認めたが，対照者群では22例中1例もみられにかつた．

以上のように「ト」慢性障害には軽度の貧血を伴うことが考えられる．

白血球系：白血球数5,000以下の減少は「ト」保有者群で37例中10例（27.0%），対照者群で22例中6例（27.3%）で両群間に減少症例数に関しての有意差は認められない（$\chi^2=0.3422$）．同年令層一般日本人男子における白血球数5,000以下は170例中15例（8.8%）であり，これと「ト」保有者群のそれとを比較すると，5%水準で「ト」保有者群に有意に高いことを認めたが（$\chi^2=6.3637$），対照者群との間には有意差はない（$\chi^2=3.5454$）．一方，白血球数4,000以下の減少についてみると，「ト」保有者群では37例中3例（8.1%）にみられたが，対照者群では1例もみられず，同年令層一般日本人男子では170例中2例（1.2%）である．「ト」保有者群と同年令層一般日本人男子のそれとを比較すると危険率5.74%（$\chi^2=3.6023$）で「ト」保有者群に高いという結果を得た．

白血球百分比については「ト」保有者群ではリンパ球1,000以下は12例中1例（8.3%）であり，その他異常所見はみられなかつた(Table 16)．

以上の白血球系の成績は「ト」の有する放射能による白血球数の減少を示唆するものと考えられる．

血小板系：血小板数10万以下の減少は「ト」保有者群で26例中10例（38.5%），対照者群で19例中1例（5.3%）みられた．両群の比較で「ト」保有者群の血小板数減少症例数は対照者群のそれより，5%水準で有意に高いことを認めた（$\chi^2=4.877$）．

「ト」長期保有者では血小板数減少と「ト」沈

Table 16: Haemogram of Thorotrast-administered cases.

Case No.	Types of white blood cell					
	Stab.	Seg.	Eosin.	Baso	Lymph	Mono.
1	5	47	4	0	35	9
3	3	43	1	0	43	10
7	1	41	1	0	55	2
9	5	63	1	0	27	4
12	13	38	3	0	37	7
17	8	52	2	0	28	10
19	4	40	5	0	45	6
21	11	40	0	0	41	8
22	6	42	0	0	49	3
23	7	51	1	0	33	8
25	12	33	3	0	42	10
44	12	51	5	0	25	7
	38	58	0	0	5	3
	19	75	0	0	4	2
37	0	44	6	0	49.5	0.5
27	5.5	62.5	5	0	19	8
Mean value of male Japanese aged 40—60	3— 6	43—55	3— 5	0— 1	30—45	4— 7

着のため機能障害を起こしやすい脾との関連が考えられるので，血小板数とX線上腹部単純撮影における脾陰影の有無との関係を調べた．血小板数算定と上腹部X線単純撮影の両方を行なつた25例中脾陰影の認められたのは22例であつた．この22例のうち血小板数10万以下の減少を示したのは9例（40.9%）であるが，脾陰影の認められない3例では1例も10万以下の血小板数減少はみられない．このことから脾陰影が認められる症例では血小板数減少の傾向があるといえる．

プロトロンビン時間の延長は「ト」保有者群で5例中3例（60.0%），出血時間延長（5分01秒以上）は10例中1例（10.0%），凝固時間延長は9例中2例（22.2%）であつた，対照者群ではこれらの検査を実施していないため，この結果に関して両群の比較はできないが，「ト」保有者における脾の障害との関係が推定される．

要約：血液一般検査において「ト」保有者群で赤血球数 350万以下の症例数，白血球数 4,000以下の症例および血小板数10万以下の症例数が有意に高いことを認めた．

Table 17: The results of urine examination of the Thorotrast-administered group and the control group.

Items	Thorotrast administered group Positive case/total	Control group Positive case/total
Protein	1/27	0/32
Sugar	0/27	0/32
Urobilinogen (+～卅)	7/27	0/32
Bilirubin	0/27	0/32
Sediment	2/27	2/32

(7) 尿一般検査

尿一般検査として尿蛋白，尿糖，ウロビリノゲン，ビリルビンおよび沈渣の検索を「ト」保有者群で27例，対照者群で32例につき行なつた(Table 17)．「ト」保有者群ではウロビリノゲン（+）～（卅）が7例（25.9%），軽度の尿蛋白増加が1例（3.7%）存在した．対照者群では1例も異常所見はみられなかつた．なお，「ト」保有者群でウロビリノゲン陽性の症例では肝機能の低下が認められた．

(8) 「ト」保有者群における病理学的検索

病理学的検索は臨床的検索で問題となつた肝，脾，リンパ節を中心として「ト」保有者群のうちの7例について行なつた．剖検が2例，生検が5例であり，このうちには2例の「ト」胆管癌および1例の「ト」肝線維症による3例の死亡例が含まれている．また，2例で thorotrastoma を摘出して病理組織学的に検索した（Table 18）．

以下，これらの病理組織学的所見を肝，脾およびリンパ節と thorotrastoma についてそれぞれ記述する．

(a) 肝，脾およびリンパ節

肝：肝の病理組織学的検索は6例（症例1，12，17，36，39，44）につて行なつた．その変化

Table 18: Pathological findings of autopsy or biopsy cases in Thorotrast-administered group.

	Case No.	Age (yrs.)	Radiological method	Latent period	Amount of Thorotrast	Patnological findings				Method
						Liver	Spleen	Lymph node	Thorotrastoma	
Living cases	1	47	Angiography	25	(ml) 5	Th. deposition (±) Fibrosis (±)	／	／	／	Biopsy
	12	49	Angiography	26	15	Th. deposition (+) Fibrosis (+)	／	／	Th. deposition (卅) Fibrosis (卅)	〃
	17	49	Cerebral angiography	26	15	Th. deposition (+) Fibrosis (+)	／	／	／	〃
	36	56	Cerebral angiography	25	?*1	Th. deposition (+) Fibrosis (+)	Th. deposition (+) Fibrosis (+) Weight : 11.2 g	Th. deposition (+) Fibrosis (−) Cholangiocar. (+) (neck lymph node)	／	Biopsy by laparotomy
Dead cases	44	46	Angiography	24	?*1	／	／	Th. deposition (卅) Fibrosis (卅) (upper abdominal lymph node)	／	Biopsy
	39	47	Angiography	21	10	Th. deposition (+) Fibrosis (+) Weight : 1250 g	Th. deposition (+) Fibrosis (+) Weight : 200 g	Th. deposition (卅～±) Fibrosis (卅～−) (all body lymph nodes)	／	Autopsy
	27	46	Hepatolienography	21	75	Th. deposition (+) Fibrosis (+) Weight : 900 g	Th. deposition (+) Fibrosis (+) Weight : 40 g	〃	／	〃

*1: Thorotrast administered amount of the case No. 36 & 44 are supposed below 30 ml for reason of angiography. [61)62)]

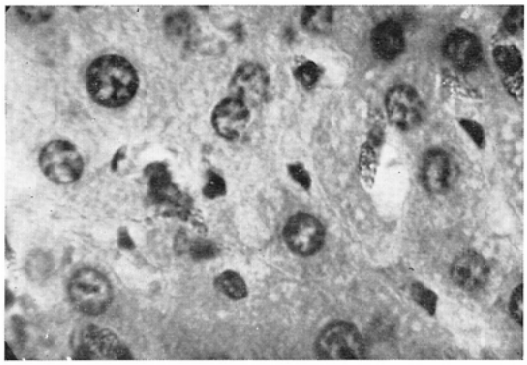

Photo 10. Several aggregates of Thorotrast granules of 10 to 20 micron size deposited in the liver of the small amount of Thorotrast-administered case (arrows indicate Thorotrast aggregations). (H.E. × 1000)

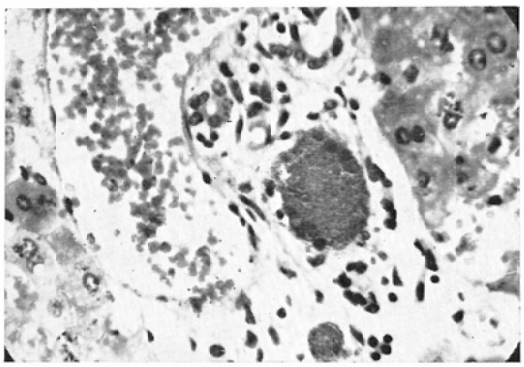

Photo. 11. Liver of a large amount of Thorotrast-administered case: Several tens micron sized Thorotrast aggregation is seen in the center of the photo. (H.E. × 400)

は「ト」注入量の増大とともに増強する．すなわち「ト」注入量の少ない症例（症例 1，12，17，36，39）では肝内の「ト」沈着量は少なく，「ト」顆粒の大きさも大部分が数μから10数μであり，数10μにおよぶものは稀である（Photo 10）．「ト」注入量の多い症例（症例27）では「ト」肝内沈着量は多く，顆粒の大きさも数10μにおよぶ大顆粒が著しく増加する（Photo 11）．これら「ト」顆粒の多くは Kupffer 細胞に，一部は肝細胞内に沈着している．Kupffer 細胞の一部は「ト」を貪食して著明に肥大し，あたかも細胞核を有する「ト」顆粒のように見える．また Kupffer 細胞

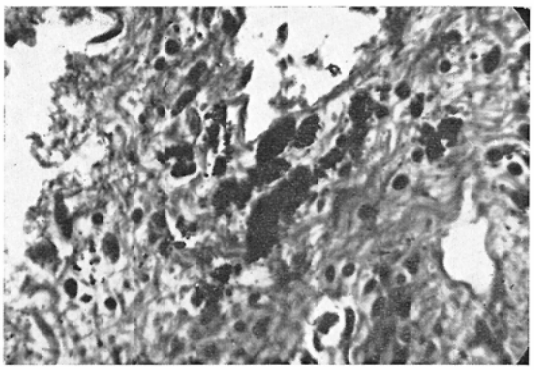

Photo 12. Liver of a large amount of Thorotrast-administered case: Thorotrast aggregates of several ten micron size encapsulated by dense connective tissue. (H.E. × 400)

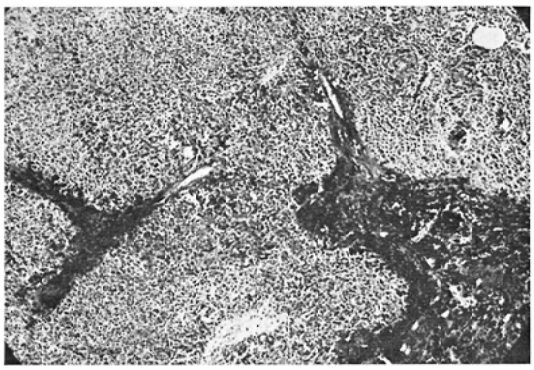

Photo 13. Liver of a large amount of Thorotrast-administered case: Advanced and extensive proliferation of connective tissue containing the deposition of a large amount of Thotorast aggregates are seen as black areas in the liver parenchyma. (H.E. × 100)

の数も増加している．肝細胞の一部は大小不同性，多核化，necrobiosis および空胞変性を起こしているが，その程度はきわめて軽度である．「ト」貪食 Kupffer 細胞は「ト」貪食量の増大とともに細胞壊死に陥り，大型の「ト」顆粒を形成する．これらの顆粒は細胞間隔に集まり，次第に顆粒周囲に細網線維および膠原線維の増殖が起こり，線維組織に囲まれた大顆粒（「ト」顆粒集団）を形成する（Photo 12）．しかし，顆粒の大きさおよび組織増殖の程度は様々である．これは顆粒形成の時期が新旧種々であるためと考えられ

る[60]．さらにこれら顆粒にはグリソン鞘周囲への移動傾向があり，その程度は「ト」肝内沈着量の多いものほど著明である（Photo 13）．なお，その程度の強い症例26および症例44には胆管癌の発生が認められた（Photo 14）．また，症例47は肝の線維化に基づく食道静脈瘤の破裂によつて死亡している．

一部の症例では毛細血管洞が著明に拡張しており，Kupffer 細胞の異常増殖も認められる．この所見と「ト」長期保有者で肝の細網肉腫が高率にかつ特異的に発生することと密接に関係があると考えられる（Photo 15）．

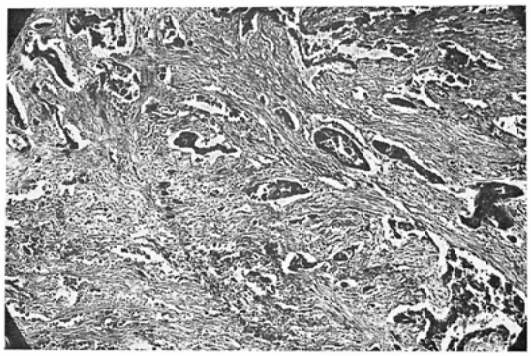

Photo 14. Cholangiocarcinoma of the liver: multiple cancer nests are seen in the dense connective tissue proliferation contained Thorotrast aggregates. (H.E. × 100)

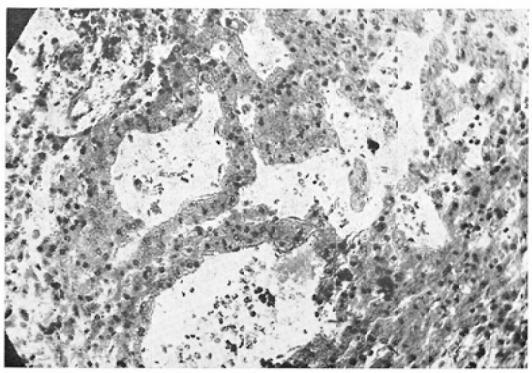

Photo 15. Liver: Spongy dilatation of the sinusoid Thorotrast aggregates deposition is seen as black dots in the right-low corner. (H.E. × 100)

なお，「ト」慢性障害を「ト」沈着量および線維化の程度に基づいて軽度，中等度，高度の3型に分類[59]した場合には本研究における「ト」注入量の多い症例27（75ml 注入例）は高度線維化型に属し，「ト」注入量の少ない症例1，12，17，35，39の5例は軽度線維化型に属する．

肝の組織学的所見の要約および臨床所見との関係：「ト」長期保有者の肝の所見は全体として「ト」顆粒の沈着とそれにともなう肝細胞および Kupffer 細胞の障害ならびにこれら，肝実質細胞の線維組織による置き換えである．しかしその様相は通常の Lennec 型の肝硬変とは異なり，ほとんど肝細胞の再生像が認められず，きわめて緩慢に一方的に肝実質の破壊の過程を辿つており，肝線維症と名付けるべき所見である．さらに，これら肝線維症と密接な関連を有すると考えられる肝胆管癌および食道静脈瘤の発生が一部の症例に認められた．

以上の所見は「ト」長期保有者の肝機能検査でアルブミンの減少，グロブリンの増加および軽度から中等度の異物貪食能の低下をきたしているにもかかわらず，GOT，GPTなど酵素系の測定値の上昇がみられないことを裏付けるものといえる．すなわちアルブミンの減少，グロブリンの増加および貪食能の低下は肝が全体としては徐々に線維組織で置き換えられることを示しており，それにもかかわらず肝の酵素系の検査で異常所見が顕著でないことは肝細胞の急激な破壊[60]もしくは増殖が起こつていないためと考えられる．

脾：脾は3例（症例27，36，39）につき検索した．脾の病理組織学的変化は「ト」注入量の増加にともなつて増強する傾向がみられた．すなわち「ト」注入量の少ない症例（症例36，39）では「ト」は数μから数10μの顆粒として主に赤脾髄および脾梁周囲に，一部白脾髄に沈着する（Photo 16）．これら「ト」顆粒の周囲における細網線維の増殖は著明であるが，膠原線維の増殖は少なく赤脾髄の線維化の程度も軽い（Photo 17）．また，白脾髄はむしろ肥大し，その機能の増強を思わせる所見を呈する．脾梁における小血管壁は肥厚す

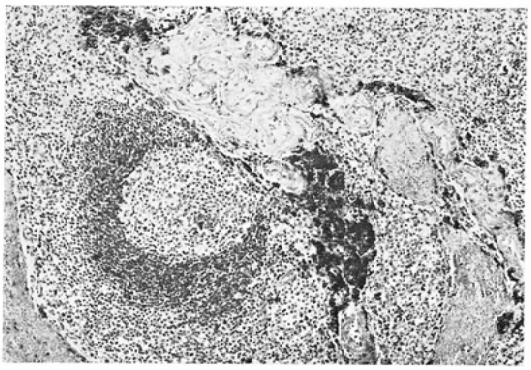

Photo 16. Spleen of a small amount of Thorotrast-administered case: Numerous large or small Thorotrast aggregates deposited in the red and white pulps, especially in the peritrabecular areas. (H.E. × 100)

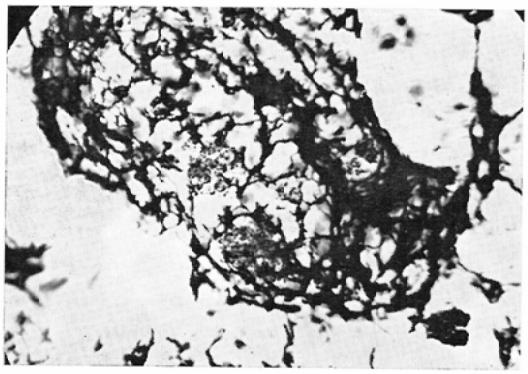

Photo 17. Spleen: Remarkable reticulum fiber proliferation is seen surrounding dense aggregates of Thorotrast granulus (center). (Silver Impregnation by Pap × 100)

るもその数はほぼ正常の状態を維持している．これらの所見は「ト」少量注入例では脾の機能が比較的良く保たれていることを示す．

「ト」多量注入例（症例27）では脾の「ト」沈着量は著しく増大し，赤脾髄の実質細胞はほとんど消失し，数 100μにおよぶ「ト」顆粒とそれを取り囲む細網線維および膠原線維よりなる厚い線維性結合織で置き換えられている．また，白脾髄はほとんど消失し血管の多くは「ト」による硬塞のために閉塞し血管腔は消失している（Photo 18）．このことは脾の正常な構造がほとんど失なわれていることを意味し，その機能は著しく障害されて

Photo 18. Spleen of a large amount of Thorotrast-administered case: Red pulp is completely replaced by the dense fibrotic tissue having a large amount of aggregated Thorotrast granules. Trabecules and atrophic white pulps are seen among the Thorotrast-deposited red pulps. (H.E. × 100)

いると考えられる．

以上の組織学的所見は「ト」保有者群における血小板数減少などの血小板系の障害が病理所見および脾X線陰影の増強と密接に関係していることによつて裏付けられる．

一方，X線写真上の脾の大きさが剖検時の脾の大きさを正確に表わしているか否かの問題がある．症例36のX線写真上の脾の大きさは7×2.5㎝，摘出した脾の大きさは 6.8×3×3㎝，症例39のX線上の大きさは13×6㎝，剖検時の脾の大きさは10×7×5㎝，症例27のX線上の大きさは6×4㎝，剖検時の脾の大きさは5×4×2.5㎝であつた．よつてX線上の脾陰影はその臓器の大きさを比較的忠実に表わしているといえる．なお，「ト」によつて生じた脾陰影の鮮明度と「ト」の臓器内沈着量との関係は病理学的検索例では良く一致している．

森[60]は「ト」慢性障害の脾を「ト」沈着量と線維化の程度に基づいて，軽度，中等度，高度の3型に分けているが，本研究で「ト」注入量の少ない症例36，39の2例は軽度線維化型に，症例27は高度線維化型に属する．また，症例27のごとく非常に小さく，かつほとんど完全に脾の大きさに一致した漸慢性のX線陰影（いわゆる石灰様陰影）

が得られる場合，脾の高度線維化型が存在することが明らかにされているが，著者の検索した「ト」保有者群では症例27を除いてはそのような陰影が得られなかつたことから，これ以外の症例は脾のX線写真上の大きさがきわめて小さい場合でも中等度から軽度線維化型に属すると推定される（Table 10（B））.

リンパ節：病理組織学的検索のできたリンパ節は症例44の頸部リンパ節，症例36の上腹部リンパ節および症例27，39の剖検による全身リンパ節である．症例44では数μまでの「ト」顆粒沈着が認められるが，「ト」によるリンパ組織に対する特異的な変化は見られない．症例27，36および39の肝門部および脾門部リンパ節ではその基本構造は失なわれ，リンパ組織はほとんど消失し，数 100 μにおよぶ多数の「ト」顆粒とそれを取り囲む線維性結合織で置き換えられている．これらはX線写真上ではいわゆる石灰様陰影として認められる（Photo 19）．しかし肝，脾より遠ざかるにつれて

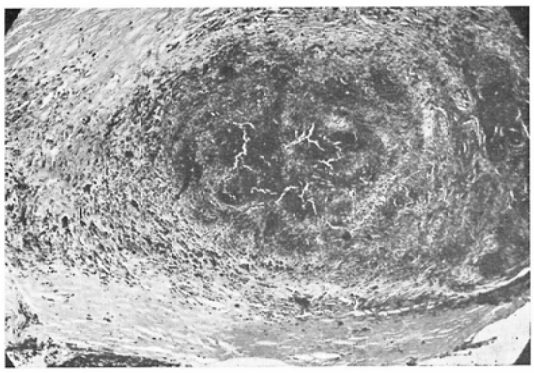

Photo 19. Lymph node of liver hilus: The parenchyma of the lymph node is completely destroyed by dense aggregates of Thorotrast granules, thus resulting in remarkable fibrosis. (H. E. × 100)

リンパ節内の「ト」沈着量は減少し，線維性給合織の増殖も軽度となり，X線写真上の陰影として現われなくなる．このことは一旦，肝，脾に沈着した「ト」が長年月の間にはその近傍リンパ節に再移動するために生じたものであり，X線写真上の上腹部リンパ節陰影が「ト」注入量の少ない症

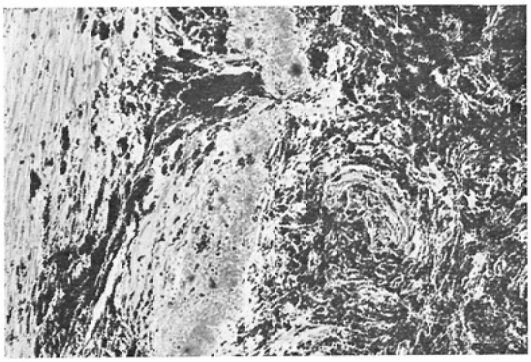

Photo 20. Thorotrastoma: A large amount of Thorotrast aggregates is encapsulated by dense fibrotic tissue which is consisted of the focus of Thorotrastoma (left side). Fibrotic capsule of Thorotrastoma is seen in the right side. (H.E. × 100)

例では肝，脾陰影に先行して現われ，その程度が「ト」注入量の多少に無関係であることによつて裏付けられる．

thorotrastoma: thorotrastoma は病理組織学的には多量の「ト」顆粒の集団を核とした線維腫である．しかしその線維性被膜は不完全なもので，腫瘍内部の「ト」は少量ずつではあるが腫瘍外に移動してそこに線維性結合織の増殖を起こし，次第に腫瘍の大きさを増す（Photo 20）．この場合しばしば周辺の血管または神経線維をその内部にまき込み，血管の不完全な閉塞あるいは神経麻痺を起こす．また，「ト」の一部はリンパ行性に近接リンパ節に多量に移動し，当該リンパ節の高度の線維化を起こす．

著者はX線写真上 thorotrastoma の中核をなす「ト」沈着が雲状あるいは石灰様陰影をなすことを指標として，「ト」保有者群に属する 39 例の「ト」注入部位のX線写真を撮り，17例（42.5 %）に thorotrastoma を見出した．その発生部位は頸部 6 例，上肢 7 例，下肢 4 例である．頸部 thorotrastoma 6 例中症例23，41の 2 例では声帯麻痺，反回神経麻痺などの強い症状の訴えがあり，上肢 thorotrastoma 7 例中症例12および症例27の 2 例は運動障害をともなうものである．下肢 thorotrastoma の場合には上記のごとき症状は認められなかつた．したがつて thorotrastoma の

Table 19: Relationship between the place of occurence of Thorotrastoma and its symptoms

Place of occurence of Thorotrastoma	Number of cases of Thorotrastoma having symptoms	
	Positive case/total	Percentage
Neck	2/6	33.3%
Upper extremities	2/7	28.6
Lower extremities	0/4	0
Total	4/17	23.5

総発生数17例に対する有症状率は23.5%となる (Table 19).

著者は上肢運動障害を訴えた症例12および症例27を外科的に摘出し，これを病理組織学的に検索し，thorotrastoma の広範囲な筋組織内への拡がりと血管周囲および神経線維周囲への浸潤を確認した．また，症例24は反回神経麻痺のため東京大学付属病院で，また，症例41は声帯麻痺のため九州大学付属病院で外科的治療を受けている．

以上により thorotrastoma は悪性変化を起こさない場合でも大きさの増大により二次的障害を生じ易く，かつその症状もきわめて強いことが多いので，しばしば外科的処置が必要である．

V 考 察

「ト」長期保有者に各種の悪性腫瘍，とくに肝悪性腫瘍を主体とする慢性障害が発生することは MacMahon, et al[67], Looaey, et al[55)56)57)], Dural, et al[16], Dahlgren[17]らによつて指摘されているが，20年以上にわたる追跡調査の報告は少なく，わずかに Berrett[7], Börner, et al[10], Blomberg[9], Silva Holta, et al[103] 徳弘[118]らが主なものである．

著者は森他[60]との前論文で「ト」長期保有者に肝悪性腫瘍および肝線維症が有意に多発することをその死亡例の検索から明らかにした．本研究では「ト」保有者のうち主として生存例に関して長期にわたる追跡調査を行なつた結果について検討した．

「ト」慢性障害を考えるとき第一に「ト」の組成が問題となる．「ト」は二酸化トリウム (ThO_2) 19～22重量% (25容量%)，dextrine 16～19重量% (20容量%)，methyl-p-hydroxybenzate 0.15%，蒸溜水59～65%より成り，主成分の二酸化トリウムはコロイド状の溶液である．二酸化トリウムのコロイド溶液中での粒子としての大きさは30～100 Å[99]であるが，生体内に入ると糖蛋白被膜に覆われて網内系細胞に異物として貪食され，数μから数10μの顆粒を形成する[68]．また，「ト」の主成分である二酸化トリウムは持続放射能を有している (物理半減期1.39×10^{10}年，生物半減期 200～400年[4])．この二酸化トリウムの放射性エネルギーの95%は生体組織内に密な電離を生ずる重質量の α-線エネルギーであり，その飛程は短かく組織内では線源より 100μ 以下であり，線源近接部にのみきわめて強い局所的組織破壊をもたらす．よつて，二酸化トリウムの放射能による組織破壊の強さは線源である「ト」顆粒の大きさと線源よりの距離によつて決定する．これを加藤[51]は Table20のごとく算定している．この

Table 20: Tissue Dosage in Regions adjacent to Thorotrast Aggegate (rad/week).

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

Calculated by Kato[30]

表から「ト」粒子が「ト」顆粒の一般的な大きさである10数μから数10μの顆粒を形成した場合，「ト」顆粒より10μから30μの距離では数 100ないし数 1,000rad/year におよび線量が組織にまで与えられることがわかる．この値は臓器の実質組織を破壊し，線維組織に置き換え得る線量である[10]．

さらに，森[60]，柴田[99]らは人体例の検索および動物実験により「ト」慢性障害の形成過程を追求

し，「ト」を肝・脾造影を含む血管造影に使用した場合と，腎盂造影，乳腺造影，リンパ節造影などの管腔造影に使用した場合とでは「ト」の沈着様相が異なることを明らかにしている．すなわち本研究の対象におけるごとく「ト」を血管内注入（血管造影など）に用いた場合には「ト」は血清中の β-グロブリンと結合した型，または細胞内に貪食された型で血行性またはリンパ行性に移動し，ついには全身の網内系細胞に異物として貪食されて数μないし数 100μの顆粒を形成し，ほとんどすべての臓器に沈着するが，「ト」の有する放射能は「ト」貪食細胞の崩壊をもたらし，「ト」顆粒は再び血行性およびリンパ行性に移動して他の網内系細胞に再貪食される．この過程は生存期間を通じて繰り返えされ，長年月の間には「ト」顆粒の大部分は細網線維および膠原線維にとり囲まれた型で臓器内に大顆粒として沈着する．また「ト」顆粒の一部は体液中を移動する間にしばしば毛細血管，リンパ間隙などを異物作用により閉鎖する．これらは次第に臓器に広範囲の線維化を生ぜしめる．この現象は網内系細胞に富んだ肝，脾，リンパ節でとくに著しく，これらの臓器に高度の線維症を形成[60]し，これらの臓器に機能障害をもたらす．

故に「ト」慢性障害はトリウムの放射能による障害に「ト」顆粒の異物性による障害が加わつたものであるといえる．

以下研究成績に関して各項目別に考察する．

(1)　既往歴および自覚症状

「ト」が放射性異物であるという基本的性質から「ト」長期保有者の既往歴で最も問題となるのは悪性腫瘍，血液疾患および肝障害の存在である．そこで「ト」長期保有者の検索の際「ト」注入の原因または既往歴にこれらの疾患が存在するか否かであるが，本研究における対象者の既往歴に悪性腫瘍および血液疾患の存在は認められないので主に肝疾患に関して考察する．

「ト」長期保有者において「ト」注入前後に「ト」以外の原因による肝疾患が存在する場合，これと「ト」に基づく肝障害との区別は困難である．すなわち「ト」以外の原因による肝疾患は「ト」注入によつて惹起すると考えられる肝障害に少なからず影響をおよぼすであろうことは容易に推定される．そこで「ト」保有者群における肝疾患およびマラリアの既往例数と対照者群におけるそれを比較したが，肝疾患，マラリアとも両群間に有意差は認められなかつた（肝疾患：$\chi^2=0.3598$，マラリア：$\chi^2=0.7818$）．このことは肝疾患およびマラリアの既往が今回の検索成績に大きく影響しないことを示すものである．

自覚症状に関しては従来「ト」慢性障害では潜伏期にはほとんど現われないとされており[42)90)131)132)]，本研究でも黄疸が対照者群に比してやや高いこと（$\chi^2=3.26$）を除いて「ト」保有者に特有な自覚症状は見られなかつた．

飲酒量およびタバコ喫煙量については，「ト」保有者群と対照者群間に有異差は認められなかつたが，「ト」保有者群における個々の症例について検討すると，飲酒量の多い症例は「ト」注入量に比して肝機能低下の程度が著しい傾向が認められるので，「ト」長期保有者においては飲酒は禁忌であると思われる．

(2)　「ト」保有者の放射線学的所見

血管内に注入された「ト」の大部分（注入量の60～80%）が肝，脾，リンパ節に移動することは MacMahon, et al[67], Silva Horta, et al[103] らによつて報告されており，上腹部単純X線写真上の肝，脾，上腹部リンパ節「ト」陰影は「ト」長期保有者発見の重要な指標[4)103)]とされている．しかしこれら陰影が得られるために必要な最少注入量，「ト」注入量と陰影との関係，「ト」陰影発見率などについてはなお不明な点が多い．古くは肝・脾陰影が得られるのは「ト」注入量50ml 以上[78)89)]の場合であるとされていたが，この量は「ト」注入後数日以内に「ト」によるX線陰影を得るための注入量であり，20年以上の「ト」長期保有者では「ト」の肝，脾，リンパ節内移動が起こるため，これより遙かに少量でX線陰影は得られるといわれていた[4)]．著者は「ト」注入後21年を経た症例において10ml の「ト」注入量で肝の

網目状，脾の点状および上腹部リンパ節のいわゆる石灰様X線陰影が得られることをすでに報告した[128]．また，森[60]，柴田[99]は「ト」慢性障害の放射線学的および病理学的研究でこれらX線陰影と「ト」の肝，脾，上腹部リンパ節における「ト」残存の有無との関係を調べ，10数年以上を経た症例では「ト」血管内注入量が10ml～30ml 程度でも「ト」沈着による肝・脾，上腹部リンパ節陰影が得られることを明らかにしている．著者はこれらの事実に基づき肝・脾，上腹部リンパ節の「ト」沈着の有無をしらべるために上腹部X線単純撮影を行ない，血管内注入の場合には注入量5 ml 以上で全症例の97.7%にX線写真上の「ト」陰影が得られることを明らかにした．また，「ト」沈着に基づくX線陰影は「ト」注入量が5 ml 以上の場合まず上腹部リンパ節陰影が，8 ml 以上で肝陰影が，9 ml 以上で脾陰影が現われ，20ml 以上でほぼ確実に肝，脾陰影が現われることを認めたが，典型的な肝，脾陰影は肝では45ml 以上，脾では36ml 以上で認めることができた．この点に関して著者は肝，脾，上腹部リンパ節における「ト」陰影の鮮明度を三段階に分け，「ト」注入量との関係を明らかにした．

以上のことから従来報告されてきたごとき肝・脾「ト」陰影を「ト」慢性障害のX線写真上の診断基準とすると，「ト」注入量20ml 以下の場合にはこれらの陰影が得られないことがあり，「ト」保有者を上腹部X線写真によつて発見するのは困難な場合も起こる．したがつて，「ト」注入量が5～20ml の場合は上腹部に多数の石灰沈着のごとく見える「ト」多量沈着リンパ節の発見に努めることが診断上の重要な手掛りとなる．また，「ト」血管内注入の際の注入部周囲への「ト」漏出が著しい場合には上腹部陰影は不明瞭にしか認められないにもかかわらず「ト」注入部における「ト」陰影が明瞭に認められる症例もあるので，「ト」注入部と推定される部位のX線学的検索は極めて重要な診断的意義をもつ．

Scintillation counter による「ト」体内沈着の検出率36.8%はX線単純撮影での検出率97.7%のほぼ$^1/_3$であり，scintillation counter で検出し得る「ト」注入量の最少量は10ml で，X線写真による最小値5 ml よりも劣る．しかしこのことは使用した scintillation counter の性能によつてその精度が異なるので将来高性能の counter が開発されればX線撮影の検出率に近づくと考えられる．

放射線医学綜合研究所に依頼して行なつた11例の human body counter による放射能測定の成績では，10例で「ト」沈着量を測定することができた．この場合の測定可能な最少「ト」注入量は8 ml である．これは上腹部X線単純撮影で認め得る「ト」の最少量に近い値である．

human body counter による放射能測定の成績では注入した「ト」の30.9～90%が体内に残存し，「ト」注入量の28.1～68.1%が肝に，8.6～17.4%が脾に沈着していた．これは剖検例に関する研究[52]で報告されている「ト」の体内沈着量が注入量の25～90%，うち肝に30～70%，脾に11～50%であるという結果とよく一致している．また，今回の human body counter による測定は注入量の判明している11例を同一条件下で行なつたものであり，従来しばしば問題にされてきた同一注入量にもかかわらず個人によつて全身および肝・脾「ト」沈着量に差異があるのは測定法による誤差であるか，あるいは実際に沈着量に差を生じているのかという疑問に対して一つの解答を与えたといえる．すなわち，本方法による測定でも全身および肝・脾の「ト」沈着量は「ト」注入量の増加とともにその値は増大する傾向にあるにもかかわらず，必ずしも「ト」注入量と「ト」体内および肝・脾沈着量とは対応しておらず，「ト」全身および臓器沈着量は症例によつて著しい差のあることを明らかにした．このことは「ト」注入量が比較的少ない場合にも各種の障害を生ずることがありうることを示唆する．

さらに human body counter による測定では肝で 17.68～ 78.52rad/year，脾で 20.28～139.36 rad/year，20年間の総線量は肝で 253.6～1570.4 rad/20years，脾で 405.6～2787.2rad/20years とい

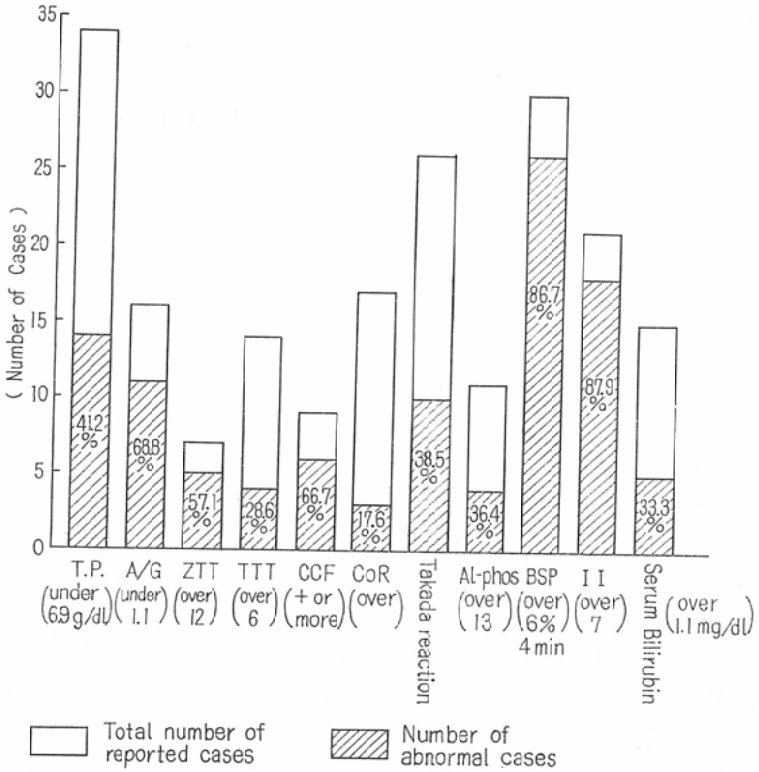

Fig. 8.　Abnormal cases of the liver function test in the reported cases.

う結果をえた．この値は臓器全体に対する平均線量であり，生物の組織に急激な破壊を起こさせるには不充分な照射線量である．この点からもこれら臓器で「ト」顆粒周辺における局在性の破壊像は見られるが，臓器全体にわたる漸慢性の放射線による破壊像が認め難いことが説明される．

(3)　肝機能

「ト」血管内注入の場合に長年月を経て肝に線維化が起こり，肝線維症で死亡する例が多数存在することは広く知られており[60)63)69)83)]，森[59)60)]，宮川[69)]，柴田[99)]らは「ト」血管内注入後19～27年の肝を病理学的に検索し，全例に高度から軽度の肝・脾線維症および実質細胞の破壊があることを証明している．また動物実験によつて「ト」がKupffer細胞および肝細胞にとりかこまれ，高度の細胞障害を起こすことも明らかにされている．柴田[99)]は肝細胞の減少，Kupffer 細胞の増加を証明している．

以上の事実に基づき「ト」による肝慢性障害は病理組織学的には肝硬変に類似した肝の線維化，肝細胞の減少および細網内皮系細胞の増加などの実質細胞の障害よりなるといえる．これら肝障害は高度化すると一般の重症肝障害におけると同様な臨床所見を呈すると考えられる．

「ト」慢性障害で臨床的にも肝機能障害がしばしば認められることは新福[104)]，Baserga[4)]，岸川[51)]小笠原[81)]らによつて報告されている．しかしこれら報告例の多くは死亡例であるため著者の研究対象とした症例よりその病理組織像の変化は著しく，その検査成績からも著明な肝障害が推定されている．これら文献例における肝機能検査成績をみると(Fig. 8)，蛋白代謝系では血清総蛋白量の減少が報告例34例中，島内，中野，小川，徳弘，Cassel，後藤，北畠，角田，小塚らの14例（41.2

%）でみられる．A/G 比の低下，アルブミン量の減少，グロブリン量の増加が報告された16例中新福，島内，Stermann，Cassel，井村他，木谷，金子，小笠原，後藤，佐野，小塚らの11例（68.8%）認められる．また亜鉛濁濁反応（ＺＴＴ）の上昇は報告例7例中，中野，小川，後藤，平野らの4例（57.1%），チモール濁濁反応（ＴＴＴ）の上昇は報告例14例中 Baserga，平野らの4例（28.6%），セファロ反応（ＣＣＦ）は報告例9例中 Cassel，井村，Tesluk，小塚，平野らの6例（66.7%）で（卄）～（卅）を認めている．コバルト反応（CoR）は報告例17例中木谷，後藤，角田，三宅，平野，小塚，中井の7例（41.2%）で $R_{(5)\sim(10)}$ の上昇を見ている．高田反応は報告例26例中内海，新福，島内，中野，小川，井村，川路，中井，平野らの10例（38.5%）で（＋）～（卅）の上昇を認めている．

これらの報告例でとくに注目すべき点は血清総蛋白量の低下，アルブミン量の減少およびグロブリン量の増加であり，各種のグロブリン反応の陽性化である．著者の行なつた39例の検索成績もその程度はやや軽度であるがこれらに一致している．なお，著者はグロブリンの増加が α-および γ-グロブリンの増加であることを蛋白分画によつて明らかにするとともに Gross 反応の陽性化（10例中4例），赤血球沈降速度の促進（7例中5例）を認めたが，これは文献例にみられる膠質反応の上昇に相当する所見であると考えられる．

血清酵素に関しては著者のしらべた範囲の文献例ではトランス・アミナーゼについての報告に乏しいが，アルカリ・フォスファターゼは報告例11例中，新福，Baserga，小笠原，平野など4例（36.4%）で13.4から30単位までの上昇値を認めている．著者の研究ではトランス・アミナーゼ（ＧＯＴ，ＧＰＴ），アルカリ・フォスファターゼおよびアミラーゼに関して「ト」保有者群と対照者群の間に異常値出現率において有意差を認めなかつたことは既述の通りである．したがつて「ト」障害ではこれら酵素系の障害はほとんどないか，あるいは軽度であると考えてよいであろう．このことは「ト」慢性障害では肝細胞の急激な破壊もしくは胆道閉鎖が起こりにくいという組織学的所見に一致する．

脂質代謝に関しては文献的には血清総コレステロール値の検索例9例中1例に上昇が見られるのみであり，著者の研究成績でも異常上昇症例数は少なく，また両群間に有意差も認められなかつた．したがつて「ト」保有者においては脂質代謝系の障害は余り問題とならない．

異物排泄能に関しては文献例でＢＳＰ45分値の記載がある30例中26例（86.7%）が軽度から高度の異常値を示してあり，極めて高い比率で排泄能の障害が存在することが示唆されている．著者の検索例でもＢＳＰ45分値を測定した32例中13例（40.6%）で排泄能の軽度から中等度障害を思わせる値がみられ，異物排泄能の障害は「ト」慢性障害の特徴の一つであると考えられる．

胆汁排泄機能に関しては文献例で21例中18例（87.9%）に黄疸指数（I.I.）の上昇を，また血清総ビリルビン量では15例中5例（33.3%）に1.0以上の上昇値がみられる．著者の検索例では黄疸指数に関して両群間に有意差を認めず，血清総ビリルビン量および尿ウロビリノーゲンの上昇例が「ト」保有者群中には存在したが対照者群中には認められなかつた．これらの事実は「ト」慢性障害の進行度が軽度な時期には余り目立たないが，「ト」障害が高度になると顕著に現われてくることを意味する．

以上のように著者の研究成績は文献例の成績とよく一致しており，「ト」長期保有者はその半数近くが潜在的に軽度以上の肝機能障害を有していると考えられる．すなわちその障害はとくに蛋白代謝機能で著しく，アルブミン量の減少，α-および γ-グロブリン量の増加を主体とするものであり，それに異物代謝機能のある程度の障害が加わつたものといえる．しかし，胆汁代謝系，酵素系および脂質代謝系の機能は問題となるほどの低下はないと考えられる．このことは病理組織学的に検索した肝における変化が非常に緩慢な経過による肝細胞の破壊，結合織の増殖，網内系の荒廃

よりなり，それにともなう肝実質細胞の再生がほとんどないことと一致している．

(4)　血液所見

「ト」が持続的な放射能を有することから一般に放射線障害で見られる白血病などの血液疾患および血液変化が「ト」長期保有者に起こる可能性が指摘されている[2)3)49)]．しかし多くの予後調査で「ト」注入と白血病との間に有意の相関は認められていない[9)30)58)61)123)125)]．一方，Backer[2)]，Johansen, et al[41)]，Fruhling, et al[25)] らは赤血球数 400万以下の減少，白血球数4000以下の減少および血小板数の減少などが「ト」注入後平均10年を超えると10～20%の症例に見られるとしている (Fig. 9 参照)．

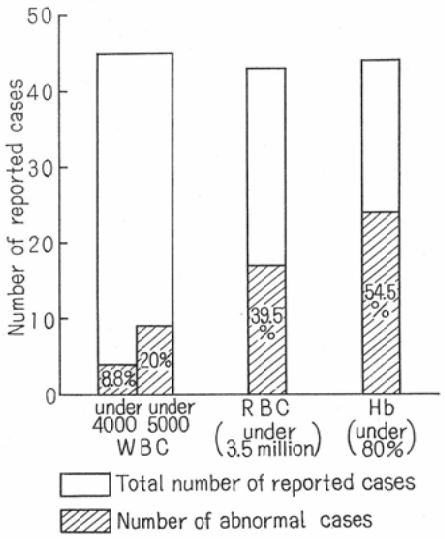

Fig. 9. Abnormal cases of the blood examination in the reported cases.

「ト」慢性障害における赤血球系の変化としては Fruhling, et al[25)]は 400万以下の赤血球数の減少を12例中9例 (75.0%) に見出し，Blomberg, et al[9)]および Looney, et al[57)]は貧血の存在を指摘している．著者の検索では赤血球数 400万以下の減少症例数に関しては「ト」保有者群，対照者群，同一年令層一般日本人男子の各々3群間に有意差を認めなかつたが，350万以下の減少症例数については「ト」保有者群と同一年令層一般日本人男子との間に5%水準で前者に有意に多いことを認めた．血色素量に関しては Looney, et al[57)]は「ト」長期保有者の検索で軽度の血色素低下を報告している．著者の検索では80%以下の血色素量低下に関して「ト」保有者群，対照者群および同一年令層一般日本人男子の3群の比較で「ト」保有者群の低下例数が一般日本人男子より 0.1% 水準で有意に多いことを明らかにした．ヘマトクリット値では40%以下を減少とみなした場合，「ト」保有者群と対照者群間に減少症例数に関して有意差はなかつた．よつてヘマトクリット値は「ト」慢性障害ではほとんど減少しないと考えられる．色素指数 0.9以下については「ト」保有者群に13.5%認められたが対照者群では1例もみられなかつた．

以上，「ト」慢性障害における赤血球系の所見として赤血球数の減少，血色素量の低下が有意であることを指摘することができる．したがつて「ト」長期保有者には軽度の貧血が存在するといえる．

白血球系に関しては日本人では一般に白血球数 5,000以下[50)]を減少値と認めているが，放射線障害では 4,000以下[50)]を病的減少とみなされる．著者の検索では 5,000以下の減少症例数について「ト」保有者群，対照者群および同一年令層一般日本人男子の3群の比較で前二者間には差を認めないが，「ト」保有者群の減少症例数は同一年令層一般日本人男子に比して有意に多いことを明らかにした．白血球数 4,000以下の異常減少値に関しては Johansen が「ト」慢性障害で 222例中55例 (24.8%)，Fruhling は 12 例中3例 (25.0%) 認めている．著者の検索では「ト」保有者群では37例中3例 (8.1%) みられたのに対して対照者群では1例も認められず，「ト」保有者群と同一年令層一般日本人男子との比較では危険率5.74%で前者に多いことが認められた．よつて，「ト」慢性障害では白血球数の減少が認められるといえる．

また，白血球のうちとくにリンパ球は放射線障害においてその数を減ずるとされている[2)3)]．

「ト」慢性障害でも Johansen, et al および Backer, et al は注入後平均10年の症例 222例中44例（19.0%）が 1,000以下に減少すると報告しており，Berrett, et al は26例中2例のリンパ球数が白血球数の15%以下になると述べている．著者の検索した「ト」保有者では 1,000以下の減少例は12例中1例（5.5%）のみであり，その他白血球百分比率でも明らかな異常は認められなかつた．

血小板系については血小板数の正常値は20～40万であり，10万以下[50]は異常値とされる．「ト」慢性障害において出血時間および凝固時間の延長とともに血小板数の10万以下の減少が中野，Gardner Gebauerらによつて報告されている．著者の検索でも「ト」保有者の血小板数10万以下の症例数は対照者群のそれに比して有意に多かつた．血小板数減少とX線写真上の脾陰影とを対応させてみると脾陰影の認められる例で血小板数が減少している傾向がみられた．

出血時間，凝固時間およびプロトロンビン時間については血液疾患または肝慢性疾患の際にこれらの値の延長があることは一般に知られており，また「ト」慢性障害でもこれらの延長が文献的にしばしば指摘されている．著者の検索例でも出血時間，凝固時間およびプロトロンビン時間の延長を示す症例が「ト」保有者群にみられたが（Table 13），このことは血小板数の減少および「ト」沈着による網内系の障害と関係があると考えられる．

「ト」慢性障害と血液疾患との関係は「ト」慢性障害が放射線障害であるという基本的事実に基づき古くから問題とされてきた[96)132)]．「ト」保有者に白血病，骨髄線維症，無顆粒細胞症，貧血などが出現するという報告は多く存在する[2)3)4)60)]．しかし，この両者の関係を推計学的に意味づけることにはまだ成功していない．著者らが行なつた予後調査[61)62)]でも「ト」長期保有者群のうちに1例の白血病と1例の血小板減少性紫斑病を見出したが，この場合予後調査の対照者群および同一年令層一般日本人男子におけるこの2種の疾患の発生率に関して有意差を見出すことはできなかつた．しかし本研究における「ト」長期保有者の血液所見の検索では赤血球数の減少，血色素量の低下および白血球数の減少を推計学的に明らかにすることができた．

さらに本「ト」保有者群に属する11例につき，放射線医学綜合研究所の熊取敏之博士および石原隆博士によつて白血球の染色体検査が実施され，「ト」保有者群で8.27%，対照者群で1.63～2.79%に染色体異常が見出され，両群間に有意差が認められた．また，これを他の放射線障害例の染色体異常との比較において電離放射線の影響によるものであると報告している[49)]．

(5)　尿所見

従来「ト」慢性障害における尿の変化は肝機能が著しく低下した場合，ウロビリノーゲンおよびビリルビンの増加があることを指摘されている程度である．著者の検索例でも「ト」保有者の約$^1/_4$の症例（25.9%）にウロビリノーゲンの増加をみたが，それ以外の特異的な変化は認められなかつた．

(6)　病理組織学的所見

「ト」血管内注入による「ト」慢性障害の病理組織学的所見はすでに多くの研究者が指摘しているように肝・脾，上腹部リンパ節の慢性変化，thorotrastomaおよび悪性腫瘍の発生が主なものである．肝では「ト」顆粒の沈着とそれに伴う線維化をはじめとする組織破壊が主体をなし，肝細胞の再生は比較的少なく，Kupffer 細胞の増殖が強く認められる．脾では「ト」顆粒の沈着と脾髄実質細胞の破壊ならびに線維化が主体をなしている．さらにリンパ節でも同様な所見を認めた．本研究では病理組織学的に検索しえた症例が少ないため「ト」注入量，病理組織学的変化および臨床検査成績などの相互関係を追求することは困難であつた．しかし「ト」注入量が多量の場合（75ml注入例；症例27）は病理組織学的変化は森の分類による高度線維化型に属し，X線写真上の肝，脾陰影はきわめて典型的な像を呈していた（著者の分類の（卅）型）．また，肝機能検査成績，血液検査成績なども著しく低下していることから「ト」

注入量と肝・脾の組織障害との間の相関関係をある程度認めることができる．しかし「ト」注入量の少ない場合（「ト」注入量35ml 以下；症例1，12，17，35）は肝・脾の病理組織学的所見は森の分類の軽度線維化型に属し，X線写真上の所見も著者の分類の（卄）～（十）で，典型的な像は得られず，肝機能検査成績，血液所見などとの間に相関関係を見出すことは困難であつた．

「ト」注入局所の血管外漏出による thorotrastoma の出現頻度はきわめて高い．「ト」保有者の予後調査では Yater, et al は10例中2例，Johansen, et al は 222例中25例，Looney, et al は28例中5例，Berrett は検索例の14%，徳弘は6例中3例，Börner, et al は8例中1例，Blomberg, et al は23例中12例，Wagner は33例中20例に thorotrastoma の出現をみている．すなわち「ト」保有者の11～60%に「ト」血管外漏出による thorotrastoma が出現している．著者の検索では「ト」保有者群39例中19例（48.8%）に thorotrastoma を認めた．

thorotrastoma による二次的障害として最も多くしかも症状の重いものは頸動脈より「ト」を注入した場合に起こる頸部神経麻痺[123]，喉頭神経麻痺[3]および局部痛[3]である．その他四肢の血管に「ト」を注入した場合，しばしば局部痛[123]などの訴えがあり，末梢神経麻痺による筋萎縮が認められている．著者の検索例でも声帯麻痺，反回神経麻痺2例，上肢の局部痛1例を認め，これらの症例は外科的に摘除する必要を認めた．

また，thorotrastoma の悪性化については Blomberg, et al[9] は thorotrastoma 12例中2例が神経線維肉腫に移行したことを報告しており，その詳細は Novik[73]，Dahlgren[17] によつて調べられている．Plenge, et al[86] は線維肉腫を報告している．文献的に報告された thorotrastoma は 100例を超す[61][62]にもかかわらず，著者の調べた範囲では皮下の「ト」局所漏出による悪性腫瘍の数は上記の3例のみである．したがつて悪性腫瘍に移行する率は低い．著者の検索例ではこのような例はみられなかつた．

悪性腫瘍の発生は著者の調査した範囲内だけでも国外 100例，国内24例計 124例[61][68][83]存在する．うち「ト」血管内注入による悪性腫瘍は72例である．これらのうち肝悪性腫瘍は最も多く59例（82.0%）である．よつて「ト」血管内注入によつて生ずる悪性腫瘍の大部分は肝に発生するといえる．

著者は予後調査において肝悪性腫瘍が「ト」長期保有者に多発することを報告したが，本研究でも2例の肝癌と肝細網内皮腫の前段階と考えられる毛細血管洞の著明な拡張ならびに Kupffer 細胞の異常増殖を認めた．これらの症例は基本的には「ト」慢性障害の特徴である肝をはじめとする「ト」多量沈着臓器の線維化を示しており，腫瘍とくに肝悪性腫瘍の発生は二次的のものと考えたい．この点から従来の多くの調査が悪性腫瘍の発生率のみに注目していることには問題があり，その背景となる「ト」慢性障害について解明し，両者の関係を追求する必要がある．

VI 総　括

「ト」長期保有者の実態を把握するために旧軍病院のカルテより血管内に「ト」注入を受けた者44名および対照者として「ト」注入を受けない者32名を選び臨床的および病理組織学的検索を行ない次の知見を得た．

1)　「ト」血管内注入後21～27年における上腹部単純X線写真上の「ト」沈着陰影は検索例の95%に認められ，かつ「ト」注入量8ml 以上の症例では上腹部リンパ節で，20ml 以上の場合は肝および脾で認められた．また「ト」による肝，脾X線陰影の鮮明度は「ト」注入量の増大とほぼ対応関係にあつた．このことから「ト」注入量不明の場合にも「ト」体内沈着量の推定がある程度可能である．

2)　トリウム沈着量は肝で「ト」注入量の28.1～68.1%，脾で 8.6～17.4%であつた．週間線量は「ト」注入量8～36ml までの症例では肝で0.34～1.51rad/week，脾で0.39～2.68rad/week であつた．

3)　肝機能検査によつて「ト」長期保有者群で

アルブミン量の減少およびグロブリン量の増加（とくに α-および γ-グロブリン）を主体とする蛋白代謝障害と軽度ないし中等度の異物排泄機能障害が有意にみとめられた.

4) 血液検査では赤血球数 350万以下，白血球数 4,000以下および血小板数10万以下の症例が「ト」保有者群に多いことを認めた.

5) 「ト」長期保有者の肝の組織変化は「ト」顆粒の沈着とそれにともなう肝細胞および Kupffer 細胞の障害ならびに線維組織の増殖である．この所見と肝機能検査成績からこれら肝組織変化は緩慢な経過を辿るものであると考えられる.

6) 脾の組織変化は「ト」注入量の増加にともなつて増強する傾向を認めた．リンパ節では肝・脾近傍で「ト」沈着による線維組織増殖を主体とする組織変化が著しく，これら臓器から遠ざかるにつれて「ト」沈着量，組織変化ともに軽度であつた.

7) thorotrastoma は「ト」長期保有者群に19例みられ，うち3例は局部痛などの症状を有していた（有症率；15.3%）．すなわち thorotrastoma には二次的障害が生じ易いことが認められた..

稿を終わるに当たり本研究に関して絶えざる御指導，御援助を賜わつた第一外科学教室和田達雄教授，放射線科学教室伊藤乙正教授，第二病理学教室畠山茂教授並びに亡き阪井敏治教授に厚く感謝の意を表します．また，共同研究者として終始調査，研究をともにした放射線科田中利彦医博，病理学教室森武三郎医博並びに第一外科岡本堯医学士に感謝致します.

文　献

1) Aub, J.C., Evans, R.D., Hempelman, L.H. and Martland, H.S.: Late effects of internally deposited readioactive materials in man. Medicine. 31 (1952), 221—329.
2) Backer, O.G.: Periphere Veränderungen des Blutbildes nach Angiographie mit kolloidalem Thoriumdioxyd. I. II. III. Acta Med. Scand. 159 (1957), 195—204, 205—210, 211—217.
3) Backer, C.G., Jaber, M. and Rasmussen, H.: Local sequelae to carotid angiography with colloid thorium dioxide. Acta Chir. Scand. 115 (1958), 417—421.
4) Baserga, R., Yokoo, H. and Henegar, G.C.: Thorotrastinduced cancer in man. Cancer 13 (1960), 1021—1031.
5) Bauer, K.H.: Thorotrast und Krebsgefahr Chirurg 15 (1943), 204.
6) Bauer, K.H.: Das Krebsproblem. Springer Berlin (1949).
7) Berrett, A. and McRae, D.L., A follow up study after Thorotrast carotid arteriography. Canad. Med. Assoc. J. 78 (1958), 916—921.
8) Beutel, A.: Die röntgenologische Darstellung von Leber und Milz mittels Thorotrast. Fortschr. Röntgenstr. 46 (1932), 127—136.
9) Blomberg, R., Larsson, L.E., Lindell, B. and Lindgren, E.: Late effects of Thorotrast in cerebral angiography. Acta Radiologica. New series. 1 (1963), 995—1006.
10) Börner, W., Moll, E., Schneider, P. und Stucke, K.: Zur Problematik der Thorotrast-schäden; klinische und radiologische Untersuchungen zum Verhalten von Thorium und seiner Zerfallsprodukte im Organismus. Fortschr. Röntgenstr. 93 (1960), 287—297.
11) Blühbaum, T., Frick, K. und Kalkbrenner, H.: Eine neue Anwendungsart der Kolloide in der Röntgendiagnostik. Fortschr. Röntgenstr. 37 (1928), 18—29.
12) Brady, L.W., Chandler, D.E., Corson, R.O. and Culberson, J.: Perivascular extravasation of Thorotrast. Report of a case with eleven-year follow up. Radiology. 74 (1960), 392—398.
13) Brednow, W.: Über die Eignung des Umbrathors zur Pyelographie. Fortschr. Röntgenstr. 39 (1929), 684.
14) Budin, E. and Gershon-Cohen, J.: The danger of cancer from Thorotrast as a diagnostic medium. Amer. J. Roentgenol. 75 (1956), 1188—1193.
15) Cassel, C., Ruffin, J.M., Reevs, R.J. and Stedderd, L.D.: Late effects of thorium dioxide in man. A.M.A.Arch. Int. Med. 88 (1951), 42—50.
16) Duval, P., Regaud, A., Bazy, L. et Béclerè, A.: Note sur les dangers de l′ introduction des substances radioactives dans l′ organisme. Mém. Acad. Chir. 62 (1936), 1276—1280.
17) Dahlgren, S.: Thorotrast tumours, a review of the literature and report of two cases. Acta Path. Microbiol. Scand. 53 (1961), 147—161.
18) Egas Moniz.: L′ angiographie cérébrale, seo applications et resultats en anatomie, physiologie et clinique. Masson et Cie Paris (

1934).
19) Egas Moniz: Die cerebrale Arteriographie und Phlebographie, in Bumke, O. und Foerster, O. Handbuch der Neurologie, Ergänzungs serie II, 2 (1940), 413.
20) Editorial: Potential hazard of the diagnostic use of thorium dioxide. J. Amer. Med. Assoc. 108 (1937), 1656—1657.
21) Edmondson, H.A.: Tumor of the liver and intrahepatic bile duct, atlas of Tumor Pathology. Sec. 7(1958), 80 Armed Forces Institute of Pathology, Washington.
22) 遠藤権三郎，梅田　誠，広瀬邦江，岡島弘達，阪井敏治：横浜トロトラスト肉腫腹水系細胞の組織培養，第24回日本癌学会総会記事，1965年10月.
23) Foulds, L.: The production of transplantable carcinoma and sarcoma in guinea-pig by injections of Thorotrast. Amer. J. Cancer 35 (1939), 363—373.
24) Frik, K. und Blühbaum, T.: Eine neue Anwendungsart der Kolloide in der Röngendiagnostik. Fortschr. Röntgenstr. 38 (1928), 1111—1119.
25) Fruhling, L., Gros, C.M., Batzenschlager, A. et Dorner, M.: La maladie du Thorotrast. Ann. Med. Paris 57 (1956), 409—486.
26) 藤野重雄，石川利夫，今村　勲：肺動脈の「レ」線学的研究：第1報肺動脈撮影法，日本レントゲン学会雑誌16 (1939),30.
27) 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.
28) Fleming, A.J. and Chase, W.H.: The effects of administration of thorium dioxide. Surg. Gynec. and Obst. 63 (1936), 145—148.
29) 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.
30) Grebe, S.F.: Beiträge zur Frage der Thorotrastspätschädigung; eine myeloische Leukämie nach diagnostischer Thorotrastapplikation. Strahlentherapie. 94 (1954), 311—319.
31) Hanke, H.: Experimentelles zur Frage des Fremdblutabbaues bei Speicherung des Retiluloendothels mit Thoriumdioxyd und der Schädigung des Organismus durch dasselbe. Dtsch. Z. Chir. 239 (1933), 363—368.
32) 橋本　亨，上村良一：「トロトラスト」に対スル「ミエログラフィー」ニ就イテ．日本レントゲン学会雑誌，11 (1933)，298—303.
33) 堀田慎之：「ウンプラトール」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.
34) 日比野進，川端清士，大北　威：正常血液像，日本血液学全書，1形態．丸善：東京　98—138 (1963).
35) Haage, H. und Braedel, H.U.: Über Thorotrast Paravasate. Münch. med. Wschr. 104 (1962), 2172—2179.
36) 入江義一：トロトラストによる肝脾撮影法の経験．満洲医学，17 (1932)，539—565.
37) 石山福二郎，宮原初男：「マラリヤ」患者に於ける「トロトラスト」に依る肝脾造影の経験・東京医事新誌2923 (1953)，817—825.
38) 石原　隆，熊取敏之：白血球染色体に及ぼす電離放射線の影響・日本血液学会雑誌28 (1965)，291—307.
39) Ishibashi, T., and Kumatori, T.: Chromosome studies on Japanese exposed to radiation resulting from nuclear bomb explosion. Evans H.J. et al: Human Radiation Cytogenetics. 144—166 North-Holland (1967).
40) Jaffe, R.: Über röntgenologische Darstellung der Milz (Lienographie) und Leber. Fortschr. Röntgenstr. 40 (1929), 692.
41) Johansen, C.: Histological changes in man and rabbits after parenteral thorium administration. Radiolobiology Symposium Proceedings. 358 Butterworth Scientific Publications, London (1955).
42) Kadrunka, S.: Méthode radiologique d' exploration du parenchyme hepatique et splénique par introduction intra-veineuse d'une substence colloidale á base de Thorium le Thorotrast. Bull. Soc. Radiol. Méd. France 19 (1931). 104—109.
43) Kalkbrenner, H.: Über eine neue röntgenologische Untersuchungsmethode des Dickdarms; Die Darstellung des Schleimhautreliefs mit Umbrathor. Fortschr. Röntgenstr. 38 (1928), 325, 679.
44) 金田　弘，今村忠夫：とろとらすと注入ニヨルかりえす原発巣ノ検索．京都府立医科大学雑誌31 (1941),1125—1128.
45) 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.
46) 木谷威男他：網内系臓器に属する肝臓，脾臓及び一部のリンパ節，骨髄等にトロトラストの沈着を認めた胆管癌の1剖検例．診療12 (1959)，120—125.
47) 金井　泉：臨床検査法提要．金原出版，東京，(1970).

48) 小笠朝勝：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.
49) 熊取敏之：放射線被曝者の白血球染色体異常に関する研究．昭和39年度文部省科学研究費による研究報告集録．放射線影響編，61～62，日本学術振興会，東京（1964）.
50) 小宮悦造編：日本人の正常血液像．南山堂，東京（1962）.
51) Kato, Y.: Determination of thorium amount in Thorotrastpatient. 日本医学放射線学会雑誌 28（1968），217—228.
52) 加藤義雄：放射性物質による決定臓器吸収線量の研究，(1) トロトラスト患者決定臓器からの ^{218}Ra の排泄について（I）．日本医学放射線学会雑誌 23（1963），871—878.
53) Kato, Y.: Alpha-ray dosage near Thorotrast aggregate. 日本医学放射線学会雑誌 26（1967），1547—1556.
54) 岸川基明，諸岡　享，林　俊一，岩田佳夫，早天仕仁：トロトラスト注射後20数年を経て発生せる胆管癌の症例．日本内科学会雑誌　48（1959），338.
55) Looney, W.B., Hasterlik, R.J., Brues, A.M. and Skirmont, E.: Clinical investigation of chronic effects of radium salts administered therapeutically (1915—1931). Amer. J. Roentgenol. 73 (1955), 1006—1037.
56) Looney, W.B. and Colodzin, M.: Late follow up studies after internal deposition of radioactive material. J. Amer. Med. Assc. 160 (1956), 1—3.
57) Looney, W.B.: An investigation of the late clinical findings following Thorotrast (thorium dioxide) administration. Amer. J. Roentgenol. 83 (1960), 163—185.
58) Mori, T., Sakai, T., Nozue, Y., Okamoto, T., Wada, T., Tanaka, T., and Tsuya, A.: Malignancy and injuries following Thorotrast administration; follow-up study of 147 cases in Japan. Strahlentherapie. 134 (1967), 299—254.
59) 森武三郎：「トロトラスト」慢性障害の病理学的及び放射線学的研究，第2編実験的研究．日本医学放射線学会雑誌　26（1966），1022—1088.
60) 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．日本医学放射線学会雑誌　26（1966），1089—1129.
61) 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）1144—1165.
62) 森武三郎，平野崇広，阪井敏治：放射線による生体の障害に関する病理学的知見補遺，第1報；人体例および動物実験によるトロトラスト障害の病理学的研究，日本病理学会会誌53（1964），247—248.
63) 森武三郎，岡本　堯，田村暢男，野末侑信，石田　忠，阪井敏治，梅田　誠：放射線による生体の障害に関する病理学的知見補遺，第二報；トロトラストによるハムスターの紡錘形細胞肉腫．日本病理学会会誌 54（1965），226.
64) Mori, T., Sakai, T., Okamoto, T., Tamura, N., Nozue, Y., Ishida, T. and Umeda, M.: Preliminary report on a spindle-cell sarcoma in the Syrian Hamster produced by Thorotrast. Gann 57 (1966), 431—433.
65) Matthes, Th.: Thorotrastschäden und Krebsgefahr. Arch. Geschwulstforsch. 6 (1953), 162—182.
66) 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.
67) MacMahon, H.E., Hurphy, A.S. and Bates, M.J.: Endothelial-cell sarcoma of liver following Thorotrast injections. Amer. J. Path. 23 (1947), 585—612.
68) 宮川正澄，柴田偉雄：トロトラストによる肝癌．日本臨床 25（1967），2255—2264.
69) 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.
70) 野末侑信，岡本　堯，小泉博義：トロトラスト保有者の遠隔成績，第3報，日本臨床外科医学会雑誌 26回（1965），329.
71) Nicaud, P. and Hamburger, M.: Cancer du poumon á petites cellules á métastases multiples sans séméiologie pulmonaire; Anémiè pernicieuse aigué apres traitement par le thorium. Bull. mem. Soc. Méd. Hôp. Paris 53 (1937), 1310.
72) 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.
73) Novik, A.: Serious damage following carotid angiography with Thorotrast. Acta otolaryng. 52 (1959), 509—517.
74) 日本血液学会編：日本血液学全書 1.形態学（1965）.
75) 岡本　堯，田村暢男，須賀井忠男，野末侑信，石田　忠，和田達雄，森武三郎，岡島弘幸，阪井敏治：横浜トロトラスト肉腫の腹水化について，日本癌学会総会記事第24回（1965），238.
76) 岡本　堯．野末侑信，石田　忠，遠藤権三郎，

森武三郎，阪井敏治，田村暢男：トロトラストによるハムスター胆管癌の発生について．日本癌学会総会記事，第25回（1966），67.
77) 岡本　尭，田村暢男，森武三郎，岡島弘幸，阪井敏治，野末侑信，石田　忠，遠藤権三郎：放射線による生体の障害に関する病理学的知見補遺，第三報：「トロトラスト」によるハムスター肝腺腫．日本病理学会会誌 55（1966），157.
78) Oka, M.: Eine neue Methode zur röntgenologischen Darstellung der Milz (Lienographie). Fortschr. Röntgenstr. 40 (1929), 497—501.
79) Oka, M.: Klinische Anwendung der "Lienographie", einer neuen Methode zur röntgenologischen Darstellung von Milz und Liber. Fortschr. Röntgenstr. 41 (1930), 892—898.
80) Oberling, Ch. et Cuérin, M.: Action du thorotrast sur le sarcome de Jensen du rat blanc. Bull. Assoc. Erano Cancer 22 (1933), 469.
81) 小笠原泰夫，本多良之，神崎　寛：トロトラスト使用後25年目に癌により死亡せる一剖検例．臨床放射線 5（1960），465—473.
82) 小川　滋，林　活次：陳旧性のう胞を合併せるいわゆるトロトラスト肝臓癌の1剖検例．医学のあゆみ 38（1961），34—36.
83) 大河原重之：Thorotrast の研究（第6報）Thorotrasto に依る障害について．日本医学放射線学会雑誌 25（1966），1213—1230.
84) 岡本　尭，他：トロトラストによるハムスター胆管癌の生成．日本臨床外科医会雑誌 第23回（1962），3・4号.
85) Popper, H.L. und Klein, E.: Über Hepatolienographie. Münch. Med. Wschr. (1931 1829—1830.
86) Plenge, K. und Krückemeyer, K.: Über ein Sarkom am Ort der Thorotrastinjektion. Zbl. allg. Path. path. Anat. 92 (1954), 255—260.
87) Radt, P.: Eine Methode zur röntgenologischen Kontrastdarstellung von Milz und Leber. Klin. Wschr. 46 (1929), 2128—2129.
88) Reeves, D.L. and Stuck, R.M.: Clinical and experimental results with Thorotrast. Medicine 17 (1938), 37—73.
89) Regelsberger, H.: Über Schleimhautdarstellung mit Umbrathor. Beitrag zur Rögenolgie der Colitis Ulcerosa Röntgenpraxis 2 (1930), 876.
90) Rigler, L.D., Koucky, R.F. and Abraham, A.L.: Effects of thorium dioxide sol (Thorotrast) on human liver. Radiology 25 (1935), 521—532.
91) Rudolphi, H.: Spätentwicklung eines Unterlidkarzinoms nach Thoriumoxydinjektion. W lidkarzinoms nach Thoriumoxydinjektion. Beitr. path. Anat. 111 (1950), 158—164.
92) 須賀井忠男：田村暢男，岡本　尭，野末侑信，石田　忠，森武三郎：ハムスター肉腫の実験的生成．横浜医学 15（1965），62.
93) 阪井敏治，森武三郎，田中俊夫，原田昌興，岡本　尭，石田　忠，遠藤権三郎，松本喜幹：放射線による生体の障害に関する病理学的知見補遺，第4報：各種動物におけるトロトラスト顆粒の臓器内沈着状態および移動に関する実験的研究．日本病理学会会誌，57（1968），
94) 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.
95) 重松運夫：造影剤．44—61　南江堂，東京，（1957）.
96) Silva Horta, J.: Lebersarkom einer Frau, 3 Jahre und 2 Monate nach Thorotrastinjektion. Chirurg. 24 (1953), 218—223.
97) Silva Horta, J.: Late lesions in man caused by colloidal thorium dioxide (Thorotrast): A New case of sarcoma of liver 22 years after injection. A.M.A.Arch. Path. 62 (1956), 403—418.
98) Stermmermann, G.N.: Adenocarcinoma of the intrahepatic biliary tree following Thorotrast. Amer. J. Clin. Path. 34 (1960), 445—454.
99) 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雑誌26（1967），1336—1347.
100) 柴田　進：佐々木匡秀：日常臨床化学超微量定量法．金芳堂，京都，東京（1966）.
101) 柴田　進：病態生化学—その基礎—金芳堂，東京，京都（1966）.
102) 柴田　進：病態生化学—その臨床—金芳堂，東京，京都（1967）.
103) Silva Horta, J., Abbatt, J.D., Motta, L.C. and Roriz, M.L.: Malignancy and other late effects following administration of Thorotrast. Lancet 31 (1965), 201—205.
104) 新福輔義他：トロトラストによる白亜化脾の一症例．臨床内科小児科 14（1959），731—733.
105) 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. Rad. Res. 4 (1963), 126—145.
106) 高橋信次，金田　弘，北畠　隆，田中利彦，岡島俊三，日比野進，増山元三郎，宮川　正，宮川正澄，森武三郎，山形敏一：トロトラストによる発癌の研究．日本医学放射線学会雑誌

25 (1965),622.
107) 高橋信次，北畠　隆，山形敞一，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.
108) Takahashi, S., Kitabatake, T., Yamagata, S., Miyakawa, T., Masuyama, M., Mori, T., Tanaka, T., Hibino, S., Miyakawa, M. Kaneda, H., Okajima, S., Komyama, K., Koga, Y., Adachi, T., Hashizume, T., and Hashimoto, Y.: Statistical study on Thorotrast-induced cancer of the liver. Tohoku J. Exp. Med. 87 (1965), 144—154.
109) 田中利彦，松井謙吾，小野　慈，森武三郎：トロトラスト障害の4症例について，日本医学放射線学会雑誌，22 (1962),615.
110) 田中利彦，森武三郎，野末侑信，岡本　堯：トロトラスト保有者 146名の follow up 成績．日本医学放射線学会雑誌 24 (1964),743.
111) Taft, R.B.: Radioactivity of thorium dioxide solution. A praliminary report. J. Amer. Med. Assoc. 108 (1937), 1779—1781.
112) 高橋角次郎：脳動脈学への寄与．精神神経学雑誌 46 (1947)，403—483.
113) 高橋角次郎：腦血管撮影・法南江堂，東京，(1942).
114) 高橋左右平：腹部大動脈瘤の大動脈撮影．グレンツゲビート 8 (1934),1454.
115) Thomas, S.F.: Hepatolienography ten years later. Radiology 78 (1962), 435—438.
116) Thorotrast, report of council on pharmacy and chemistry. J. Amer. Med. Assoc. 99 (1932), 2183—2185.
117) 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. Rad. Res. 4 (1963), 126—143.
118) 徳弘英生：放射性物質 Thorotrast 長期臓器沈着の影響に関する研究．日本血液学会雑誌 22 (1959)，684—698.
119) 高橋橘雄，編：肝臓：構造，機能，臨床．医学書院，東京 (1964).
120) 植松茂弥，杢野常治，中山　勉：トロトラスト肝癌の1剖検例（乳腺造影）．名古屋市立大学医学会雑誌 11 (1961),488.
121) Ühlinger, E.: Experimentelle Geschwulsterzeugung mit radioaktiven Substanzen. Schweiz. Z. allg. Path. 1 (1938), 444—462.
122) Ühlinger, E.: Über experimentelle Geshcwulsterzeugung von Sarkomen mit Radium und Mesothorium. Schweiz. med. Wschr. 69 (1939), 641.
123) Wagner, R.: Thorotrastschäden als Folgen einer Schädigung im Sinne des Bundesversorgungsgesetzes. Strahlenschutz in Forschung und Praxis (2) (1963), 117—131, Verlag Rombach, Breisgau.
124) Weiser, A.: Die Verwendung von Thoriumverbildungen zur Urographie. Wien. Klin. Wschr. 80 (1930), 1427—1429.
125) Wohlwill, F.: Untersuchungen über die Gewebesreaktion auf Thorotrast. Schweiz. Z. allg. Path. 5 (1942), 21—52.
126) Wachsmuth, W.: Untersuchungen über die gewebeschädigende Wirkung des Thorotrast. Chirurg. 19 (1948), 390—396.
127) 和田達雄，阿部秀一，長谷川嗣夫，土屋武彦，百瀬郁光，新発田杏子：トロトラストによる肝脾造影後発生した胆管癌の一手術例．臨床の日本 5 (1959)，528—531.
128) 矢数侑信，岡本　堯，森武三郎，田中利彦：トロトラスト障害に関する一考察；注入後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.
129) 矢数侑信，森武三郎，浅川松雄：トロトラスト肝硬変の1例，附トロトラスト障害の統計的観察日本臨床外科医会雑誌23回 (1962)，120—121.
130) 矢数侑信，岡本　堯：トロトラスト保有者の追跡検索．日本臨床外科医学会雑誌24回 (1963) 190—191.
131) Yater, W.M. and Otell, L.S.: Differential diagnosis of diseases of liver and spleen with aid of roentgenography after intravenous injection of thorium dioxide sol (Thorotrast); experience with eighty patients. Ann. Int. Med. 7 (1933), 381—395.
132) Yater, W.M. and Whitmore, E.R.: Histopathologic study of tissues of 65 patients injected with thorium dioxide sol for hepatosplenography with follow up study of 10 old cases. Amer. J. Med. Sci. 195 (1938), 198—205.
133) Yater, W.M. and Coe, F.O.: Ten years' experience with Thorotrast hepatosplenography. Ann. Int. Med. 17 (1943), 350—366.
134) 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 (1945)，404—421.
135) Zollinger, H.U.: Ein Spindelzellsarkom der Niere, 16 Jahre nach Thorotrast-pyelographie. Schweiz. med. Wschr. 79 (1949), 1266—1268.