

トロトラスト沈着症の今日的意義

入江 宏¹⁾・浅野 安信²⁾・石田 剛³⁾・上野 マリ³⁾・三上 修治³⁾

1) 帝京短期大学 ライフケア学科 2) 帝京大学 医療技術学部

3) 国立病院機構 埼玉病院

【抄録】

トロトラストは 20% thorium (^{232}Th) を含む過去において使用された X 線造影剤である。この造影剤は身体に注入されると殆ど排泄されることなく、90% 以上が細網内皮系に沈着し、半永久的に α 線を放射し続ける。放射線の長期内部被曝の結果として悪性腫瘍、特に肝臓に悪性腫瘍が発生することから慢性の α -線内部被曝と発癌との因果関係が明らかとなった医薬品である。また、細網内皮系といわれる異物を貪食する免疫系を抑制し、Shwartzman 反応の準備状態を生じショックや感染等に弱くなり、臨床経過を表現するのに有効で簡便な指標とされる疾患の自然史（発病から死亡までに期間）が短い症例が多く、劇症肝炎にも似た広範性の肝壊死等の見られる例も目立つ。原子力の使用には廃棄物処理を含め多くの問題があり使用には限りがあるとされ、また遺伝子治療薬など多くの医薬品が開発される現在に警鐘となる過去の事例である。

【キーワード】トロトラスト, α -線, 発癌物質, 細網内皮系

I. はじめに

医原病 (iatrogenic disease) とは医療行為が原因で生ずる疾患を指す。原因としては、医療器具、医薬品、医療材料等の他にも、医師による誤診、医療過誤（不適切な薬物選択、不適切な検査など）や、院内感染等があるとされる。この論文では過去に使用された医薬品の一つである X 線造影剤のトロトラストの沈着による放射線内部被曝によると考えられる発癌と人体の細網内皮系に与える影響について述べる。

著者の一人（入江）は医学部を卒業して医者となり、初期研修を終えたのち昭和 52-3 年頃に茨城県、土浦にある総合病院で消化器内科の医師として勤務していた。そのころ肝機能異常を主訴に外来を受診した 56 才男性の腹部の単純 X-p で図 1a に示すような肝臓と脾臓、大動脈沿いのリンパ節に X 線不透過の白色粒子様の沈着物が見られた。この写真が、学生の頃に放射線科の授業で見せられた腹部単純 X 線の写真に似た所見であることから、過去に X 線撮影に使用された造影剤であるトロトラストが使用後長い年月を経過し、人体に沈着した所見と思われた。

この患者の臨床検査の生化学データでは血清アルブミン値が低いものの肝機能検査の肝酵素の値は比較的軽い異常を示しているのみであった。著者は肝機能障害の程度と原因を調べる目的で腹腔鏡下に肝生検を行った。図 1b はその腹腔鏡の所見で、肝臓表面は凹凸不整が見られた。写真で白色の網目状に見えるのはトロトラスト沈着と周囲の線維組織の増加と考えられた。

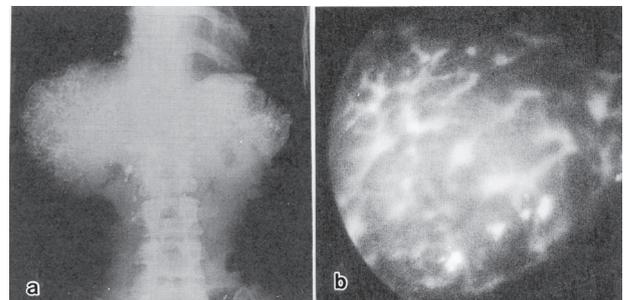


図 1a. 56 才男性のトロトラスト注入後、36 年後の腹部単純 X 線写真

肝臓と脾臓、大動脈周囲の部位を中心に X 線不透過な網状、点状の白色の陰影を認める。

図 1b. 同一症例の腹腔鏡による肝臓の表面を示す。

図2は腹腔鏡下に肝生検で得られた肝臓の組織を示す。肝臓には再生結節等は認められず、主に血管と胆管の通るグ氏鞘と言われる個所に線維組織の増加が見られ、HE染色標本ではトロトラスト粒子は褐色粒子としてマクロファージに取り込まれ、粒子を接取したマクロファージが門脈域に集簇(↓↓)していることが判明した。また肝小葉内の類洞にもわずかながら粒子が沈着(↓)していたが、肝細胞内には見られなかった。この所見からこの患者をトロトラスト粒子の沈着症と診断した。

この褐色の粒子が金属元素のトリウムを主体とする造影剤のトロトラストであることを証明するには沈着した粒子から出るアルファ線が写真の乳剤を透過する飛点を検出するオートラジオグラフィによるか(図3a)、又はX線-マイクロアナライザーによる元素分析による方法があり、この症例では時間と手間のかかるオートラジオグラフィは用いず、茨木県の水戸の日立那珂工場に依頼し電子顕微鏡に付属したX-マイクロアナライザーによりトリウムのX線スペクトルを解析し(図3b)、患者の肝臓に沈着した褐色粒子がトリウムであることを証明した。

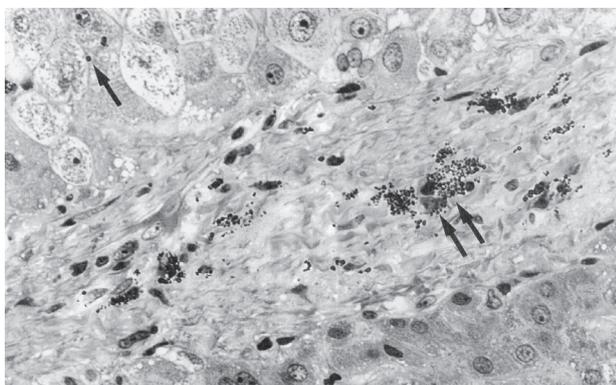


図2. 図1と同一症例の肝組織所見
肝門脈域の所見で、グ氏鞘には褐色に染まるトロトラスト粒子を摂取するマクロファージの集簇が見られ(↓↓)、その周囲に繊維組織の増加がある。肝の小葉内の類洞にもマクロファージに摂取されたトロトラストの沈着が認められるが(↓)、門脈域に比較して量は少ない。(HE染色, x80)

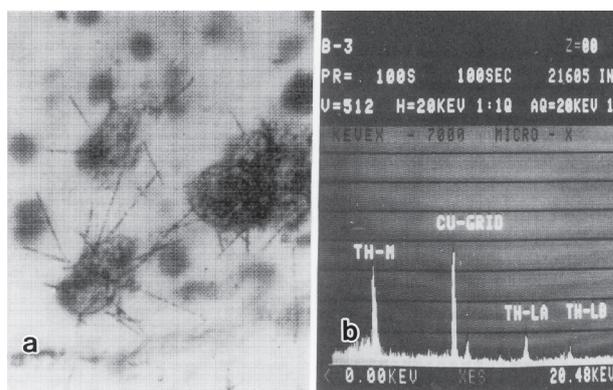


図3a. トロトラストを取る細胞からのα線の飛点を示すオートラジオグラム。短い基線はγ粒子周囲のα線のトラックを示す(紹介する56才男性以外の例)(HE stain, x400)

図3b. 56才男性の肝組織の分析用電子顕微鏡下でのエネルギー分散型X線分析装置による粒子の解析。electron densityの高い粒子部分にビームをあてて得られたトリウムの特異的スペクトラム。低エネルギー側からTH-M, TH-LA, TH-LBは各々ThMα, 2.996KeV, Th-La (α, 12.996KeV+α2 12.808KeV), TH-Lβ (THLβ, 16.200KeV+THLβ 15.620KeV)のpeakに相当する。

II. 著者とトロトラスト沈着症の研究の関係

前述したように著者の1人(入江)は臨床医をしていた時にトロトラスト症を診察する機会を得たが、その後著者は1978年に土浦の病院を退職し、1985年まで東京大学・医学部・病理学講座の森亘教授のもとで臨床医を離れて病理学を学んだ。その際に森教授の指示で文部省のトロトラストの研究班に所属し、症例の収集、整理、保存に当たる機会をえた。文部省にトリウムの研究班が出来た理由は、その当時原子力のエネルギー原であるウランとプルトニウムはアメリカとソ連が独占し、日本は手に入りにくいことから、そうした核物質と並ぶ核エネルギー物質あるα核種(^{232}Th + ^{228}Th)のトリウムを核エネルギー物質として使うことを目的としたからで、当時の癌特別研究と並ぶ大きい班研究であった。内容としてはトリウムの原子炉の開発を含めいくつかの班からなるが、その一つにトリウムをエネルギー源として使用した場合

にトリウムの人体に対する影響を調べる目的で、過去にトリウムを使用した X 線造影剤の使用後の沈着症であるトロトラスト症について主にトロトラスト症と発癌との関係を調べる目的から生体に対するトリウムの影響を調べる班が組織された。 α 核種であるトリウムの造影剤での使用後長年にわたる沈着症（トロトラスト症）で死亡した解剖症例の臓器の収集、解析を行った。ここではトロトラスト沈着症についてこの文部省のトロトラストの研究班で収集した解剖症例を中心に述べたい。

Ⅲ. トロトラスト症とは

トロトラストとは 1930 年ドイツ Heyden 社が開発した血管や肝臓、脾臓の造影のための急性の副作用を殆ど伴わない X 線撮影用の二酸化トリウムの造影剤でその画像の鮮明さから 1954 年頃まで使われていた¹⁾。トロトラストの問題点の一つはその成分の二酸化トリウム (ThO_2) が造影に使用された後、人体から殆ど排泄されず沈着し、さらに α -核種であるトリウム ($^{232}\text{Th}+^{228}\text{Th}$) は生物学的半減期が 200 年～400 年で被注入者は人体使用量 10～100ml の注入あたり 0.2-2 μCi に相当 α 線の内部被曝をうけることから開発当初から注入後、長年月後の晩発性の放射線障害が問題とされた。開発当時は発癌までの期間はトロトラスト注入後 12～18 年と推定されていた²⁾。トロトラスト造影剤の使用により発癌の可能性があることは既に 1933 年 Oberling らによりラットを用いた動物実験で証明されていたことがあり^{3,4)}、また、同じ時期に夜行時計文字盤塗装工における ^{226}Ra の口腔粘膜からの吸収による骨肉腫の発生が社会問題化したことからアメリカ医師会からトロトラストの使用に関する警告が出されていた。しかしながら、急性の副作用が少なく、しかも解像力の良い映像の得られる造影剤としてのトロトラストは 1953 年頃までドイツ、アメリカ、フランス、イギリス、ポルトガル、日本等の国で使用された。日本における患者数はおよそ 20000 人から 30000 人とされる。事実、予想されていた人での発癌に関してはトロトラスト注入後 12 年後に肝血管肉腫が MacMahan により報告され以降⁵⁾、癌の発生の報告が続いた。日本では 1953 年にトロトラスト沈着症例での肝内胆管癌の報告が最

初の例である⁶⁾。その後次々と報告された。日本においては 1960 年代後半から放射線医学研究所の森武三郎医師らが中心となりトロトラストの解剖症例を個人的に収集し研究していた。前述したようにトリウムの班研究が行われるにあたり、森武三郎医師、東京医科歯科大学の畠山茂教授と東京大学の森亘教授を中心に文部省のエネルギー特別研究班の中にトリウムの生体に対する影響を検討する目的から班が組織された。この論文では著者が所属していたこの文部省の研究班で集計した 355 症例中の癌の合併の見られた 300 症例を中心にトロトラスト沈着症の概要について述べる。

Ⅳ. 造影剤トロトラストの用途

急性の副作用が少なく画像の解像力のすぐれた X 線検査の造影剤としてのトロトラストは日本では主に血管内に注入して血管の状態を調べる目的で使われた。大部分の用途は戦傷時に兵士に使用されることが多かったが、一般の病院でも肝臓や脾臓等の腫瘍の診断目的や脳の血管の造影や瘻孔の造影、婦人科の卵管増造影などにも使われた。集められた症例の中には目的がはっきりしない使用例もあり中には単なるブドウ等の注射と同じように静脈注射として注入された例も見られる。

Ⅴ. X 線造影剤トロトラストの注入後のトリウムの沈着部位

モルモットを使用した実験によると造影剤としての注入されたトロトラストは注入後直径が約 70Å の粒子が小さいうちは一部は肝細胞に endocytosis で取り込まれ、細胆管から胆汁中に排泄され、便にも微量排泄されるが、時間が経過し、トロトラストの粒子が集合して大きくなると肝細胞の endocytosis を受けなくなり、phagosome を経由し胆汁中に排泄されことはなくなる⁷⁾。

一方マクロファージに摂取された粒子の一部は気道を介し喀痰として排泄されることもモルモットで実験的にも証明されているが、粒子が集合して大きくなるとトリウムは便や喀痰等への排泄は少なくなり、身体からほぼ排泄されなくなる。その結果、細網内皮系といわれる主と

表 1. トロトラスト症 300 症例の癌合併例を示す。

	1st Cancer								
	CCC	HCC	AS	Gastric	Leukemia	Lung	MM	Other	Total
2nd Cancer	102	53	48	12	16	7	1	21	260
CCC	17	—	9	3*	4	0	0	1	
HCC	14	8	—	4**	0	0	1	0	1
AS	7	3*	4**	—	1	0	0	0	0
Gastric	3	3	0	0	—	0	0	0	0
Thyroid	3	0	3	0	0	0	0	0	0
Colon	1	0	1	0	0	0	0	0	0
Renal	3	1	0	0	2	0	0	0	0
Other	1	0	0	1	0	0	0	0	0
Total	49								

Numbers shown are number of cancers out of 300 cases examined.
 * Included one case of triple cancers (CCC+AS+HCC).
 ** Included one case of triple cancers (AS+HCC+Renal).
 Abbreviations: CCC, cholangiocellular carcinoma; HCC, hepatocellular carcinoma; AS, angiosarcoma; MH, multiple myeloma; Gastric, gastric cancer; Lung, lung cancer; Colon, colon cancer; Renal, renal cancer.

して細菌や異物等処理する免疫機能のうち食に働く細胞であるマクロファージに取り込まれ、体内から排泄されることなく、その細胞が死ぬと別のマクロファージにより貪食されて臓器に沈着し続ける⁸⁾。そのため、長年月にわたり肝臓、脾臓、リンパ節等の細網内皮系の臓器に沈着し、 α 線を放射する。

一般に放射線の影響には急性と慢性があるが、急性例は原子炉事故や原子爆弾等による放射線障害で、白血病など大量の放射線による人体への直接障害があり、一方、慢性例では低線量による臓器の障害がある。トロトラストによる障害はそこから放射される α 線による慢性の内部被爆、特に発癌が問題となる。放射線の他にもあとに述べるがトリウムという異物粒子の長い年月にわたる沈着による細網内皮系の機能抑制による影響が考えられている。

VI. トロトラスト沈着症による発癌

現在様々な薬や食品等で発癌との関係が問題とされているが、しばらく以前に発癌物質として疑われたものに平成 24 年、塩素系有機洗浄剤を大量に使用してきた印刷工場の従業員にきわめて高頻度で胆管癌が発症し、社会問題となったことがある。労働環境の調査結果などから、塩素系有機洗浄剤の主成分であったジクロロプロパンという工業用化学物質が原因物質として

強く疑われ、新聞等で取り上げられたことは記憶に新しい。しかしながらこの物質の発癌性は実験的には確認されてはいない。現在発癌物質として確認され、一般に認められているものは

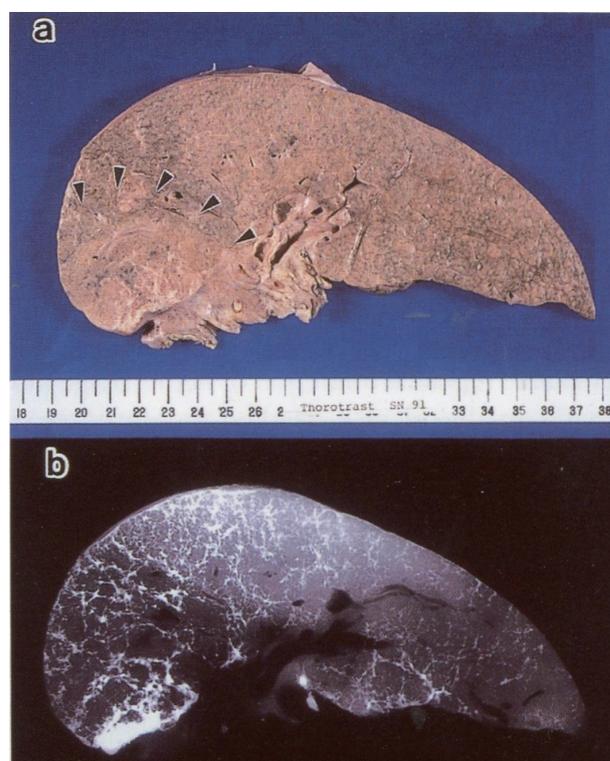


図 4a. 肝内胆管癌の肉眼所見、▼で囲んだ個所が癌の部位 4b X線軟線撮影所見（白色の網状の個所は軟X線不透過のトリウムの沈着を示す。）

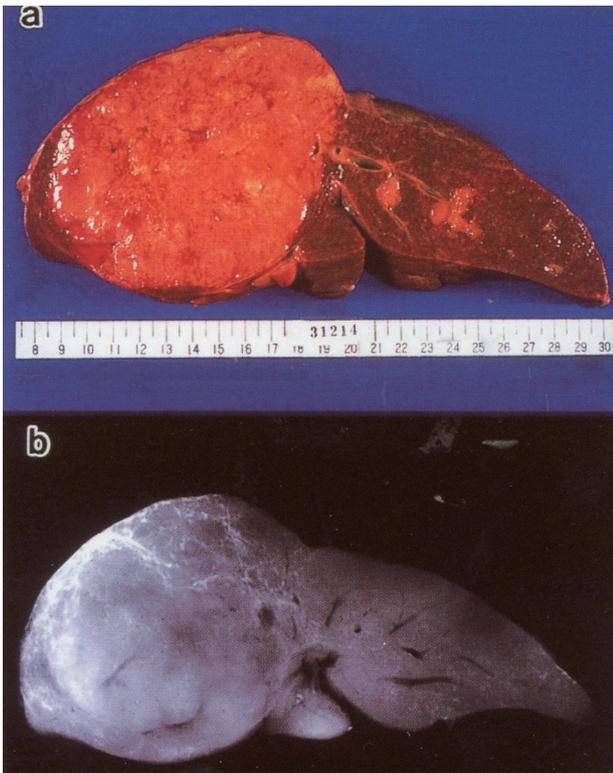


図 5a. 肝細胞癌の肉眼所見，右葉は塊状の肝細胞癌がみられる 5b X線軟線撮影所見（白色の網状の個所は軟X線不透過のトリウムの沈着を示す。）

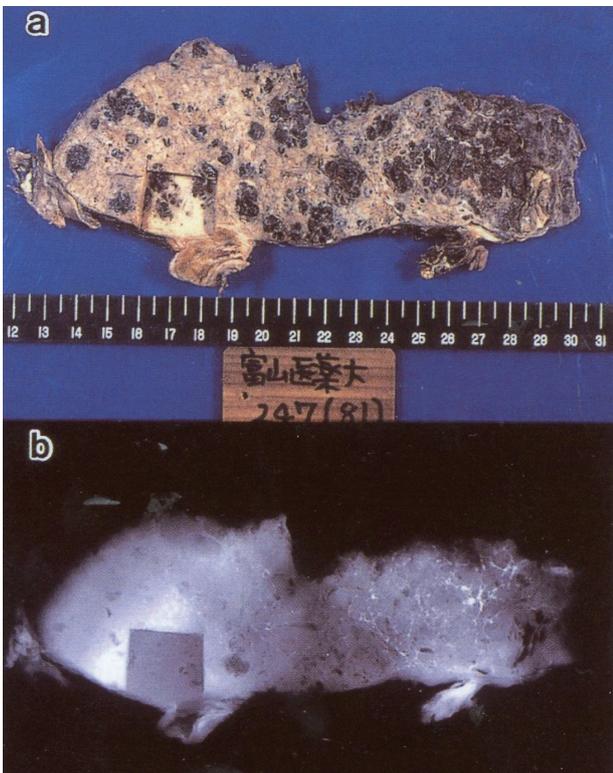


図 6a. 肝血管肉腫の肉眼所見，黒色の斑は腫瘍の血管増殖のみられる部位 6b X線軟線撮影所見（白色の網状の個所は軟X線不透過のトリウムの沈着を示す。）

ここで述べるトロトラスとカビ毒であるアフラトキシンのみであるとされる。前述したようにトロトラスの低線量の α 線の内部被爆が発癌に関係することは認められている。日本では先にも述べたように1953年に肝内胆管癌の報告が最初の例であるが、この例では注入から癌の診断がつくまでの期間は18年であった。

表1は1945年から1987年までの42年間に文部省のトロトラス研究班で集められた355例のトロトラス被注入解剖症例のうち悪性腫瘍の合併の見られた300例を示す。表では260例が男性，40例が女性である。肝内胆管癌102例（図4），肝細胞癌53例（図5），肝血管肉腫48例（図6）等で肝臓の悪性腫瘍合併が目立ち，注入から発癌までの期間はこの集団での平均値は約35年である^{9,10}。トロトラスが主としてマクロファージに取られることから細網内皮系の臓器とされる肝臓や脾臓，リンパ節等に主に沈着する。肝臓の腫瘍の発生が多いのはトロトラスの沈着部位の影響によるとされている。

肝内胆管癌，肝細胞癌，肝血管肉腫等の悪性腫瘍は合計203例で合併率は約67%である。肝悪性腫瘍の発成率は一般での肝の悪性腫瘍の発生率と比較して実に22.3-34倍とされる。表の肝臓の悪性腫瘍はcholangiocellular carcinomaが102例で数では最も多く，続いてHCC (hepatocellular carcinoma)が多い。さらにangiosarcoma (AS)が多いことがわかる。他に血液の腫瘍である白血病や，肺癌，胃癌等も見られる。肝臓のASという腫瘍は一般には4,000,000人に一人という発生頻度の腫瘍であることを考えるとトロトラス沈着症では他の腫瘍に比較してASの発癌が特異的に高いといえる。日本のトロトラス注入の経緯は大部分が戦傷による血管損傷の際に血管内に注入されたものが多い。トロトラスの注入量は5-182ml (0.1-3.6 μ Ci)にわたる。さらに，double cancers 28例，triple cancersは2例で，こうした症例ではトロトラス沈着後の期間が長期にわたっており，沈着した期間が長いと2個目，3個目の癌が生じることがわかる。以上のごとくトロトラスの沈着による低線量の α 線の長期の内部被爆は発癌と関係が深いことは明白である。

Ⅶ. トロトラストの人体の細網内皮系への影響

トロトラスト粒子は免疫機能の中でも、細網内皮系と言われる細菌等の貪食に働くマクロファージが多いとされる肝臓、脾臓、リンパ節、骨髄などに長期にわたり沈着するためにα線による放射線発癌以外にも細網内皮系の機能低下が生じている可能性があることが班研究の中で判明した。トロトラスト沈着症の患者の肝臓はトロトラストの主たる沈着部位であるグ氏鞘を

中心に線維化が進み、肝機能の状態は肝硬変症に似た所見となるが、肝硬変と異なり図7に示すように肝細胞の再生による結節形成（いわゆる再生結節）は殆ど見られず、線維化が目立つ肝線維症とされる肝病変でちょうど火災や地震等の災害後再建されない荒廃した街といった印象である^{10, 11, 12)}。

一般に通常のアルコールやウイルス等の原因による肝硬変では再生結節が目立つとともに線維化した肝臓内に流入しえない門脈血の逆流のための門脈圧の亢進による脾腫が見られる。トロトラスト症においても脾腫の見られる例はあるが少数で、多くの例ではトロトラストの沈着による脾臓の実質の萎縮とそれに伴う線維化により脾臓は実質が縮小し（図8）、収集された解剖症例の中には重量が5gといった症例や解剖時脾臓を探したが不明であった例も見られる。脾臓の萎縮はトロトラスト沈着症の特徴の一つである。しかしながら、食道静脈瘤の形成が目立つ例が多いことから肝臓の線維化により肝内

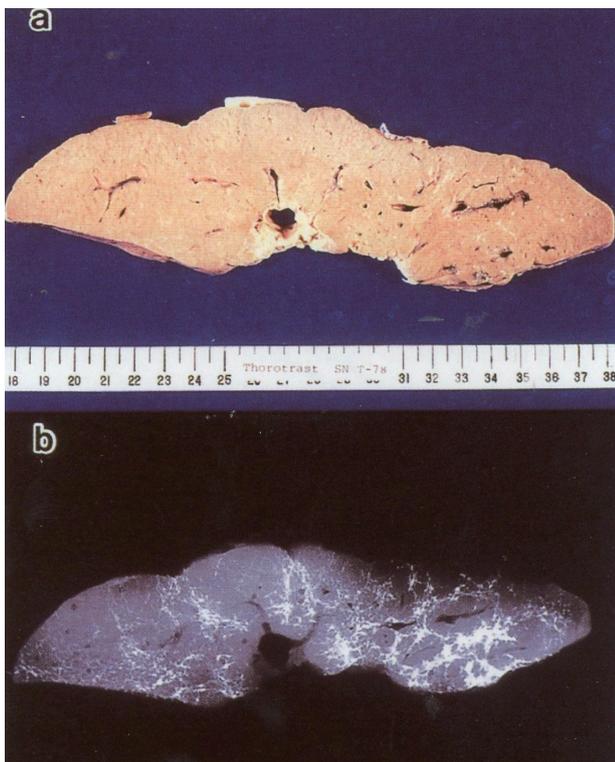


図7a. トロトラスト症の肝線維症を示す。本例では萎縮した肝臓のみで腫瘍の発生は見られない。
図7b. X線軟線撮影所見（白色の網状の個所は軟X線不透過のトリウム沈着を示す。）

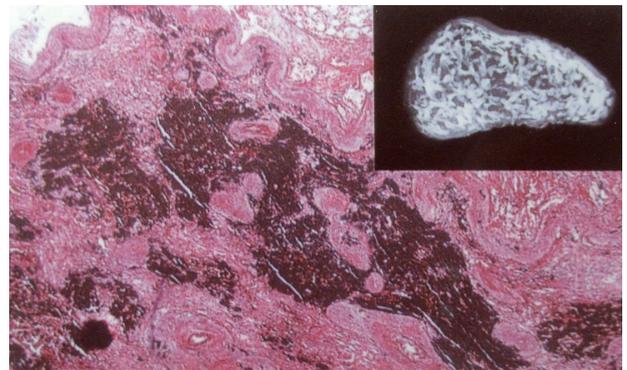


図8. トロトラスト症の脾臓の組織所見 褐色の部位はトロトラストの沈着を示す。実質はほとんど消失している。(HE染色 x40) 挿入図は脾臓のX線軟線撮影所見 本例の脾重量は5g

表2. 脾重量により分けた食道静脈瘤等の出現頻度と肝重量等

	A* 0-20 g	B 21-50 g	C 51-199 g	D 200 g-
Esophageal varices—no. (%)	3 (3.9)	3 (5.4)	4 (6.0)	9 (69.2)
Hematoemesis—no. (%)	6 (7.9)	2 (3.6)	1 (1.5)	9 (69.2)
Hepatic failure—no. (%)	21 (27.6)	16 (28.5)	19 (28.8)	2 (15.4)
Liver weight—(g) mean ± SD	1,163 ± 435	1,490 ± 653	1,564 ± 690	1,352 ± 432
Period between injection and death—(yr) mean ± SD	35.0 ± 8.0	34.3 ± 7.3	33.9 ± 8.6	25.4 ± 7.8

* A, B, C, D groups are thorotast-injected autopsied cases divided by spleen weight.

の血流が低下し、門脈圧が亢進していることは
 確実である¹³⁾。

また、トロトラスト粒子によるマクロファージの
 食食機能を抑制した状態、すなわち細網内皮系の
 抑制状態では感染やエンドトキシン血症の発来等
 に対する免疫の対応が不十分となり、感染やエン
 ドトキシンに暴露されると致命的な病態を生じ発
 病から死亡にいたる経過である自然史の短い
 所謂、劇症疾患とされる病態に Shwartzman 反
 応とされる現象が関与していることが知られて
 おり¹⁴⁾、この致死性病態が生じる

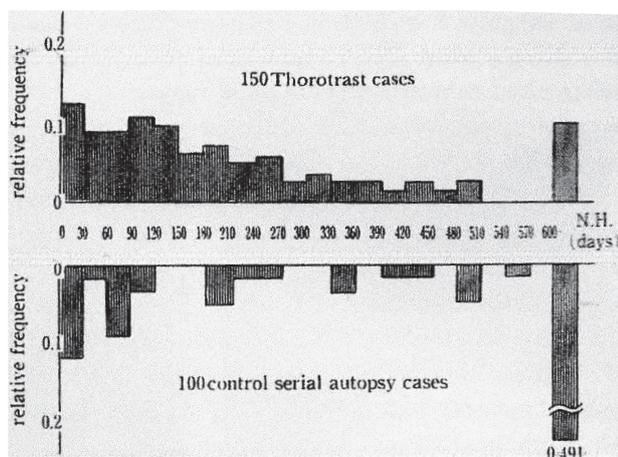


図9. トロトラスト被注入者の発病から死亡までの
 期間（自然史）（この統計での発病は死に至る疾
 患の初発症状の時点を示す。）

ための準備状態の一つに細網内皮系の抑制があ
 り、動物実験ではエンドトキシン、シリカゲル、
 トロトラスト粒子等を事前に投与することによ
 り、細網内皮系の食食能を低下させた状態に相
 当し、この状態で大腸菌のエンドトキシンや、
 adenovirus や HBs 抗原、ヘルペスウイルス等
 を投与すると広範な肝細胞壊死、腎皮質壊死等
 の致命的病変が生じることが実験的に報告され
 ている^{15,16,17)}。全身性の Shwartzman 反
 応や臓器性の Shwartzman 反応とされる現象
 である。人では播種性血管内凝固症候群（DIC）
 や溶血性尿毒症性症候群が全身性の Shwartzman
 反応と関係することが報告されている。Shwartz
 man 反応の実験で投与されるトロトラストの量
 と人が造影剤として注入される量では量的に差
 があることもあり、単純には比較しえないが、お
 そろくはトロトラスト被注入患者の長いトロト
 ラスト沈着による細網内皮系の萎縮または免疫
 の抑制状態で感染体等が侵入した際に、トロト
 ラスト沈着のない人と異なり、抵抗力が減衰し
 発病から死までの経過である自然史（natural
 history）が図9に示す如く短いこととも関
 係するのかもしれない¹⁹⁾。

Shwartzman 反応が関係するとされる広範性
 肝細胞死や亜広範性の肝細胞死が見られる所
 謂劇症肝疾患に似た病態（FH, AFH）がトロト
 ラスト沈着症では目立つ（表3）^{18,20)}。お
 そろくは長

表3. トロトラスト被注入患者剖検例に見られた
 広範または亜広範肝細胞死の9症例の年齢、
 トロトラスト注入から死亡までの期間、悪性腫瘍
 の合併、肝重量、脾重量、肝機能などを示す。

	SN-27	SN-51	SN-72	SN-82	SN-137	SN-152	SN-163	SN-178	SN-265
Age/sex	65/M	49/M	65/M	52/M	60/M	70/M	67/M	62/M	74/M
Period (yr)*	28	22	32	?	52	38	40	41	?
NH (days)	10	40	9	?	50	120	150	270	75
Clin diag	FH	FH	AHF DIC	?	AHF	FH	AHF DIC	AHF	AHF
Path diag	MHN	MHN	MHN	MHN	MHN	MHN	MHN	MHN	MHN
Malig	—	CCC	HCC	AS	AS	AS	AS	AS	TCC
Ascites	+	+	?	?	?	+	+	+	+
Hepatic coma	+	+	+	?	+	+	+	?	+
Bil (mg/dl)	15	12.6				25.6	49.8	2.8	
GOT		785				849	137	2,737	
GPT	425	572				469	65	1,936	
Liver (g)	1,220	2,780	1,600	1,325	1,730	2,210	1,750	2,600	2,200
Spleen (g)	5	145	50	20	40	25	13	90	22

* Period: Duration of life between injection of thorotrast and death.
 NH; Natural history (period between onset of symptoms and death).
 Abbreviations: Clin diag, clinical diagnosis; Path diag, pathological diagnosis; FH, fulminant hepatitis; AHF, acute hepatic failure; DIC, disseminated intravascular coagulation; MHN, massive hepatic necrosis; Malig, malignancy; CCC, cholangiocellular carcinoma; HCC, hepatocellular carcinoma; AS, angiosarcoma; TCC, transitional cell carcinoma.

期による細網内皮系の抑制による影響が α -線の内部被爆による発癌のみではなく、免疫機能の特にマクロファージの貪食能等の障害等にも影響しており、正常な免疫機能を妨げるような病態を生じ、トロトラスト沈着症の患者では、病原体や毒素等の侵入に対して広範な臓器障害を生じ、病気の自然史が短い経過をとる例が多いものと考えられる。

VIII. おわりに

トロトラスト沈着症の概要について述べたが、著者が茨城県、土浦の病院で診断したトロトラストの症例と同じ村またその近くに住んでいたトロトラスト症の症例が文部省のトロトラストの研究班で収集した解剖例の中に他に5人見られたことから、著者は疑問を感じ班研究をしていた当時村民に聞いた結果、この村の可なりの人達がもともと長野県に住んでいた人達で戦前に満州に移民し、戦後茨城県の同じ村に入植したことが判明した。満州での戦傷や手術の際等にトロトラストの注入が行われたと考えられるが、外傷や腫瘍の診断目的で注入された記憶のない患者もみられた。さらに同村には患者がいる可能性があり、トロトラスト注入方法や注入後の経過について同村の人達にアンケート調査を行いトロトラスト症の使用の一端を明らかにしたいと計画したが完全にはできずに終わってしまったのは今でも残念に思っている。

令和の時代となり、トロトラスト症の患者は殆ど生存していないと思われるが、トロトラスト症について書いたのは医療において新しい治療薬の開発等が盛んな現状で、新規に開発される薬品等は効果も期待される反面、自然界にない物質を人体に注入することもあり弊害も十分に予想される。開発にあたってはあらゆる可能性を考慮するとともに使用に際しても関係者は十分注意しする必要がある事例としてトロトラスト症を紹介した次第である。

【謝辞】

論文を作成投稿するにあたり、機会をあたえて下さった紀要の編集者の方々、帝京短期大学、柔道整復科郡佳子先生、橋本泰央先生に感謝します。

【文献】

- 1) Cited by Oka M. (1939) Eine neue methode zur rontogenologischen der mographie. Fortdchr zrontogenostr 40: 497-501. (in German).
- 2) Bauer KH. (1943) Thorotrast und Krebsgefä. Chirurg 15: 204. (in Germans).
- 3) Oberling C, Guerin M. (1933) Action du Thorotrast sur le sarcoma Jensen du rat blanc. Bull Assoc Franc Cancer 22: 469. (in French)
- 4) Kaul A and Noffz W. (1978) Tissue dose Thorotrast patients. Health Phys 35: 113-122.
- 5) MacMahon H, Murphy AS., Bates MI. (1947). Endothelial cell sarcoma of the liver following Thorotrast injection Am J Pathol 23:595-611.
- 6) Cited by. Mori W, Nakazato K. (1976) Cholangiocarcinoma and related lesion. In Okuda, Peter R. eds. Hepatocellular carcinoma. New York, Wiley, 227-246.
- 7) Irie H, Mori T, Mori W. (1984) Long term effects of thorium dioxide administration in human liver: Ultrastructural localization of thorium dioxide in liver by analytical electron microscopy. Acta Pathol Jpn 34:221-228.
- 8) Irie H, Mori T, Mori W et al. (1986) Ultrastructural localization of thorotrast (Thorium dioxide) in human liver by analytical scanning electron microscopy. Acta Pathol Jpn 34:221-228.
- 9) Mori T, Kato Y, Nozue Y, et al. (1979) Epidemiological follow-up study Japanese Thorotrast cases. Environ Res 184-54.
- 10) Irie H. (2000) Delayed effect of thorotrast deposition in humans: carcinogenesis and suppression of the reticuloendothelial system. Bioscience Microflora 19:107-116.
- 11) 入江宏, 野村益世, 森武三郎他. (1989) Clinicopathological characteristics of thorotrast liver cirrhosis. 医学の歩み. 149: 581- 582 (English abstract).
- 12) Mori T, Kumatori T, Kato Y. t al. Oka M. (1929) Eine neue methode zur rontogenologischen darstellung der milz. Fortschr Rontogenstr. 40. 497-501. (in German).
- 13) 入江宏, 森 亘, 森武三郎. (1991) Splenic changes revealed by autopsy in patients with thorotrast deposition with particular reference to the portal hypertension. 医学の歩み 149: 581-

582. (English abstract)

- 14) Apitz K. A. (1935) Study of the generalized Shwartzman phenomenon. *J.Immunol* 29: 255-266.
- 15) Mori W, Shiga J, Kato A, Extensive hepatic cell necrosis produced by the Shwartzman mechanism. *Virchows Arch* (1978) 382: 179-189.
- 16) Mori W, Aoki N, Shiga J, (1981) Acute hepatic cell necrosis experimentally produced by viral agents in rabbit *Amer J Pathol* 103: 31-38.
- 17) H. Irie, Koyama H, Kubo H, et al. (1998) Herpes simplex virus hepatitis in macrophage-depleted mice: the role of massive, apoptotic cell death in pathogenesis. *J. gen. Virol.*79 1225-1231.
- 18) H. Irie and J. Shiga. (2005) Pathogenesis of herpes simplex hepatitis in macrophage-depleted mice: Possible involvement of tumor necrosis factor- α and inducible nitric oxide synthase in massive apoptosis. *Ana Sci International* 80: 199-211.
- 19) 久保淑幸, 田中文彦, 入江宏他 (1986) トロトラスト被注入患者剖検例における natural history の特徴 *医学の歩み* 136:961-962.
- 20) 入江宏, 森 亘, 森武三郎 (1987) Fulminant hepatitis in thorostrastosis *医学の歩み* 140:761-762.

Contemporary meanings of the Japanese Thorotrastosis

Hiroshi IRIE¹⁾ • Anshin ASANO²⁾

Tsuyoshi ISHIDA³⁾ • Mari UENO³⁾ • Shuji MIKAMI³⁾

1) Department of Life Care, Teikyo Junior College. 2) Teikyo University School of medicine.

3) National Hospital Organization Saitama Hospital, Department of Diagnostic Pathology

【abstract】

Thorotrast is a colloidal solution containing 20% thorium (²³²Th) and used to be used primary in diagnostic radiology for visualization. Once thorotrast is infused into the body, it is not eliminated easily. Over 90% of thorotrast forms deposits. It emits α -rays, and thorotrast-injected patients are semipermanently irradiated from α -particles deposited in the body. Thorotrast gives rise to malignant tumors by delayed effect of deposition, and especially liver cancer as cholangiocellular carcinoma, hepatocellular carcinoma and hemangiosarcoma is highly associated with thorotrastosis. Furthermore deposition of thorotrast as an exogenous substance inhibits phagocytosis by suppressing the reticuloendothelial system (RES) as well and bringing about a Shwartzman preparatory state (preshock state) in patients. A majority of thorotrast-injected patients died abruptly. The short natural history (duration between onset of disease and death) of thorotrastosis is thought to have same relation to RES suppression by long-term thorotrast deposition resulting in vulnerability to shock and infection. There is the fatty trust with a good alarm bell of the recent pharmaceutical products development.

【Key words】 Throtrast, α -ray emitter, carcinogenesis, reticuloendothelial system