

症 例

肝線維症より肝血管内皮腫発生まで経過を
観察しえたトロトラスト沈着症の1例

川 茂幸¹⁾ 山村 伸吉¹⁾ 村山 伸介¹⁾ 清沢 研道¹⁾
長田 敦夫¹⁾ 古田 精市¹⁾ 川原 信義²⁾

1) 信州大学医学部第二内科学教室

2) 信州大学医学部第一病理学教室

A CASE WITH THOROTRAST-INDUCED HEMANGIOENDOTHELIOMA
OF THE LIVER DEVELOPING IN TWO YEARS AFTER THE
HISTOLOGICAL DIAGNOSIS OF HEPATIC FIBROSIS

Shigeyuki KAWA¹⁾, Shinkichi YAMAMURA¹⁾, Shinsuke MURAYAMA¹⁾,
Kendo KIYOSAWA¹⁾, Atsuo NAGATA¹⁾, Seiichi FURUTA¹⁾,
and Nobuyoshi KAWAHARA²⁾

1) Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Shinshu University

2) Department of Pathology, Faculty of Medicine, Shinshu University

KAWA, S., YAMAMURA, S., MURAYAMA, S., KIYOSAWA, K., NAGATA, A., FURUTA, S. and KAWAHARA, N. *A case with Thorotrast-induced hemangioendothelioma of the liver developing in two years after the histological diagnosis of hepatic fibrosis.* Shinshu Med. J., 28: 137-143, 1980

A case of Thorotrast-induced hepatic hemangioendothelioma was reported. A 66-year-old man was found to have an abnormal shadow in the liver and upper abdominal regions by X-ray examination of gastrointestinal tract. He underwent an angiography using Thorotrast 43 years ago for war injury. Body surface γ -counting showed a high radio-activity in the liver and spleen regions. His liver biopsy performed under peritoneoscopy showed periportal fibrosis with Thorotrast deposition, but no malignancy. Hepatic angiography did not reveal any abnormalities on the first admission. He was well until he developed jaundice and ascites two years later. On the second admission, he was found to have multiple hypervascular lesions in the liver by celiac angiography. Serum α -fetoprotein was within normal range. Clinical diagnosis of hemangioendothelioma was made. He died of hepatic insufficiency two months after the second admission, and the clinical diagnosis was confirmed histologically by autopsy. Some retarded hepatic injuries by Thorotrast was discussed.

(Received for publication ; September 18, 1979)

Key words ; トロトラスト沈着症 (Thorotrast deposits)

肝線維症 (liver fibrosis)

肝血管内皮腫 (hemangioendothelioma of the liver)

I 緒 言

トトロラストは、放射性物質、二酸化トリウムゾルを主成分とする造影剤で、我国に於ては1930~1943年にかけて主に血管造影に用いられた。使用当初より放射線障害の危険性は叫ばれていたが、遅発障害である悪性疾患が報告されたのは第二次世界大戦後であり、その頻度は最近まで増加傾向にあった。今回、我々は戦時外傷の診断にトトロラストを注入され、43年後に肝線維症と診断、更に経過観察2年で肝血管内皮腫の発生をみた症例を経験したので報告する。

II 症 例

66才、男性。主訴は腹部異常陰影。家族歴では特記すべきことはない。既往歴では昭和7年、満州事変で左肘関節に銃創を受け、外傷後動脈瘤の診断に血管造影を施行された。その他には特記すべきことはない。現病歴では、血管造影後特に症状なく経過してきたが、昭和50年8月、63才時、胃透視検査に際して肝脾部に異常陰影を発見され、当科へ紹介された。トトロラスト沈着症を疑い、同年11月26日、精査の為、第一回入院。入院時、皮膚、眼球結膜黄疸無く、腹水、浮腫無く、肝脾触知しなかった。又、左上肢は銃創による尺骨神経麻痺を呈しており、橈骨動脈の拍動は触れにくかった。臨床検査所見は(表1)に示す如く特に異常を認めていない。腹部単純X線写真では(図1)に示す如く肝部に網状影ならびに上腹部リンパ節に石灰化様陰影を認めた。その他、脾部にも点状影を認めた。左上腕部X線写真(図2)では、造影時に血管外に漏れたと考えられるトトロラスト沈着が認められた。腹腔動脈造影(図3)では、腫瘍の発生を考えさせる異常血管陰影は認めていない。腹腔鏡検査(図4)では、肝臓は暗褐色、表面凹凸不整、結節状で白色苔皮に被われていた。組織像(図5)では、門脈域を中心として、又、一部小葉内実質にも濃縮したトトロラスト顆粒の沈着が認められ、高度の線維化もあり肝線維症の所見であった。骨髓検査でも、白血球細胞を思わせる異常細胞無く、肝線維症の診断のもとに外来にて経過観察することとして退院した。しかし、2年後の昭和52年9月頃より、腹部膨満感と黄疸が出現する様になり精査の為再度入院。入院時現症では、皮膚、眼球結膜黄染、腹水著明、浮腫なく、肝臓は正中線上で3横指触知した。表面凹凸不整、硬。脾臓は触知しなかった。検査成績は、(表1)に示す如く、血液では初回

表1 入院時諸検査成績

	S 50年	S 52年
血液		
WBC	8,500	6,500
RBC	405	386×10 ⁴
Hb	15.7	13.3g/dl
Thr.	13.4	3.2×10 ⁴
ESR	12-29	7-22
化学		
T. Bil	1.0	3.2mg/dl
T. P	6.9	5.6g/dl
Alb	4.0	3.4g/dl
γ-G	19.4	22.7%
GOT	2	55KU
GPT	11	29KU
Al-p	7.1	29.6KA
ZTT	7.5	7.5KU
TTT	3.8	4.0SHU
γ-GTP		215mU/ml
肝機能検査		
ICG	9.2	53.4%
トロンボテスト		46%
HBs-Ag		(-)
HBs-Ab		(-)
HBc-Ab		(-)
AFP		(-)
骨髓		
G/E=1.4		
C. C.	62,500	
Megakaryo	25	
出血凝固系検査		
PT		11.8秒
APTT		26.3秒
Fibrinogen		285mg/dl
検査所見	尿 異常なし 便 潜血反応 (-)	

入院時に認められなかった貧血と血小板減少が認められた。しかし、初回入院時と同様、異常細胞は末梢血、骨髓ともに認められなかった。肝機能検査成績では、黄疸、低蛋白血症を認めたが、HBs-Ag、HBS-Ab、

AFP、ともに陰性であった。X線体外測定では(図6)に示した如く、肝臓、脾臓、左上腕部に相当する部分に高い放射能活性が検出された。再度、腹腔動脈造影(図7)を施行したところ、動脈相では腫瘍陰影は認めなかったが、毛細血管相で肝両葉に中〜小結節様の異常血管影が散在性に多数認められた。各々の結節は点状陰影の重なりとしてあり、また中心に異常陰影のぬけがみられるものも認められた。トトロラスト遅発障害の統計報告より、血管内皮腫が胆管癌に次いで発

生する点、ならびに上述血管造影所見より肝血管内皮腫と診断した。入院時より全身状態が不良のために抗悪性腫瘍療法を強力に施行することができず、保存的に治療していたが、肝不全状態が次第に増悪し昭和53年1月5日死亡した。

剖検所見

黄疸、全身浮腫、腹部膨隆が著明、腹水12,100ml、淡黄褐色。肝臓は970gとやや小さく、黄褐色と暗赤



図1 初回入院時腹部単純X線像
肝部に網状影、上腹部リンパ節に石灰化様陰影を認める。

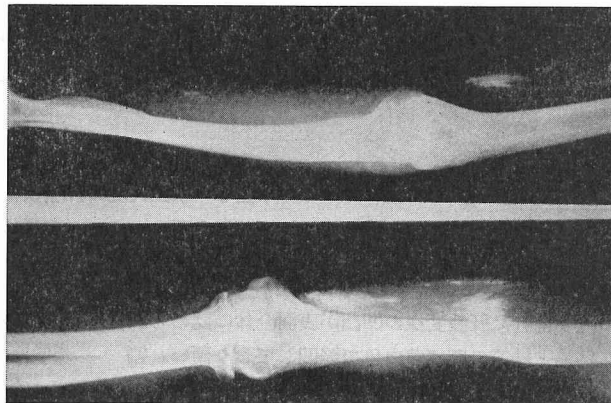


図2 左上腕部X線像
造影時に血管外に漏れたと考えられるトトロラスト沈着を認める。

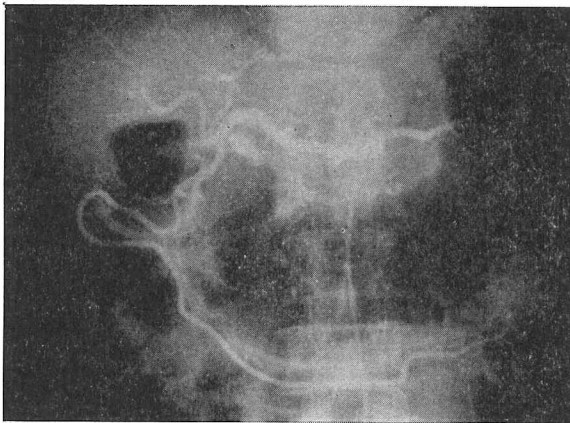


図3 初回入院時腹腔動脈造影
腫瘍陰影は認められない。

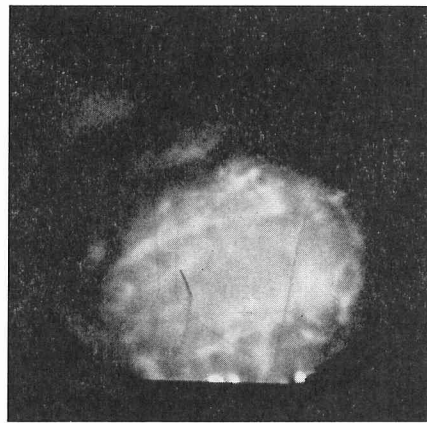


図4 初回入院時腹腔鏡所見
肝臓は暗褐色、表面凹凸不整、結節状で白色苔皮に被われていた。



図5 初回入院時肝生検組織像

門脈域を中心として、一部肝実質内にもトロトラスト沈着があり、高度の線維化も認められ肝線維症の所見である。(H E染色 ×400)

色の入り乱れた肝硬変様の凹凸が表面全体に認められた。結節と結節の間は黄白色で陥凹しており硬い。剖面(図8)では、小葉構造は破壊されているが明らかな偽小葉は見られず血管腫様の病変が不規則に広汎にひろがっていた。右肺上葉内側には出血性の腫瘍様病変が認められた。脾臓は、20gと著しく小さく、被膜

は灰黄色に肥厚し全体に硬い。剖面では血液量少なく濾胞は認め難く脾材が目立つ。左上腕の橈側皮静脈周囲に線維化と石灰化様所見が著明に認められた。

組織学的には、肝臓(図9)には、Kupffer細胞内のトロトラスト沈着と著明な線維化が不規則、広汎にみられ、さらに腫瘍の合併が認められる。この腫瘍

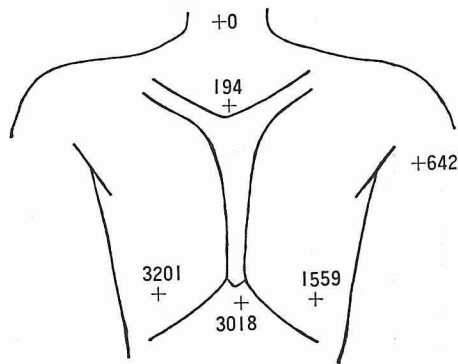


図6 γ 線体外測定(CPM)

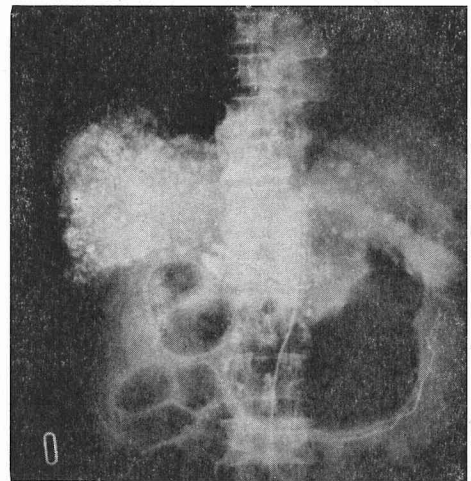


図7 再入院時腹腔動脈造影

肝両葉に中～小結節様の異常陰影が散在性に多数認められる。

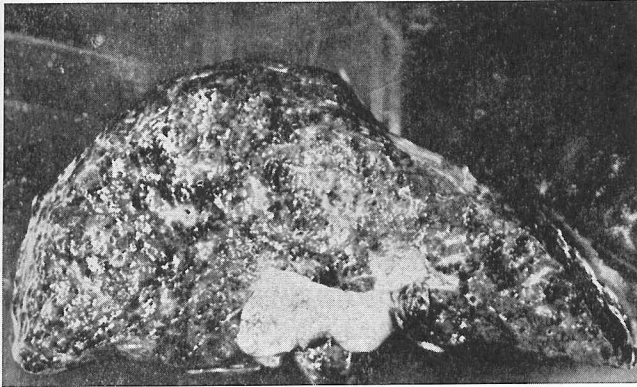


図8 剖検時肝臓剖面

小葉構造は破壊されているが明らかな偽小葉は見られず血管腫様の病変が不規則、広汎に広がっている。

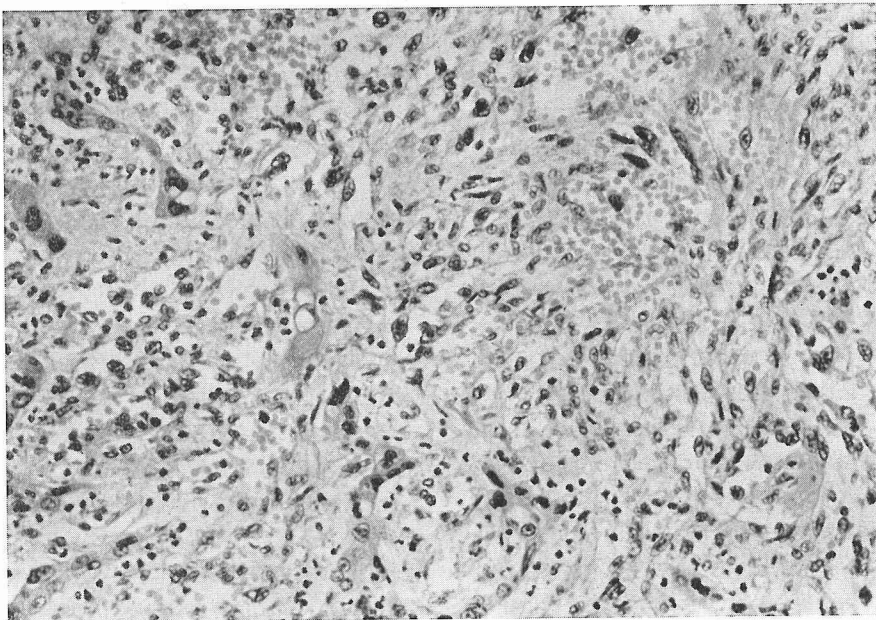


図9 剖検時肝組織像で異型性の強い、紡錘形の腫瘍細胞が大小の血管腔を囲んで不規則に入り乱れており、悪性血管内皮腫の像を呈している。

(H E 染色 ×400)

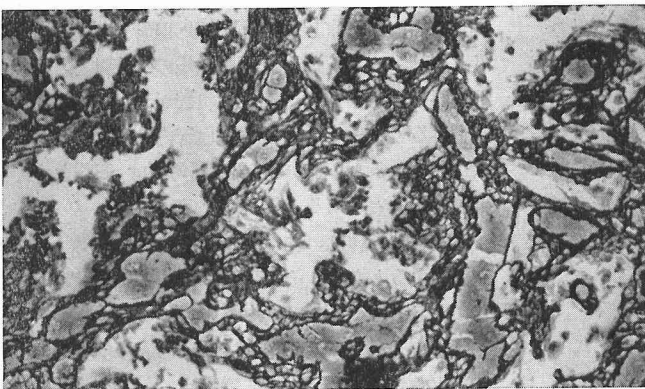


図10 腫瘍細胞は基底膜の内側に増殖しており、血管内皮腫の構造を示す。

(鍍銀染色 ×400)

は組織学的には紡錘形の腫瘍細胞が増殖して大小の血管腔を囲んで不規則に入り乱れて配列しており血管腫の像を示していた。鍍銀染色(図10)によると、腫瘍細胞は基底膜の内側に増殖しており血管内皮腫と診断された。明らかに強い異型性が認められ、組織学的にも悪性の所見を備えている。つまり悪性血管内皮腫である。肝組織内には胆汁塞栓が顕著にみられるが偽小葉の形成はみられなかった。右肺上葉には転移巣が認められた。脾臓では、脾洞内、大食細胞の胞体内、脾柱周囲にトロトラストが多量に認められ、濾胞の萎縮、消失と著しい出血が認められた。左上腕の線維化、石灰化様病巣にも多量のトロトラスト沈着が認められた。

III 考 察

放射性物質が悪性腫瘍発生の原因となることは古くから知られていた。1929年 Martland と Humphires¹⁾ は、時計工場でラジウムを取り扱っていた少女2人に骨肉腫の発生をみたと報告しており、動物実験でもラジウムと骨肉腫発生に因果関係が証明された。トロトラストは、放射性物質二酸化トリウムゾルを主成分とする造影剤で、1930年頃より肝脾造影、腎盂造影、血管造影に用いられ、その鮮明な造影力により賞用された。しかし、悪性腫瘍発生の危険性は使用当初より叫ばれていた。それにもかかわらず、1942年、Wohlwill が急性白血病を、1947年、MacMahon が肝血管内皮腫を、それぞれトロトラスト沈着の後遺症による悪性腫瘍として報告²⁾するまで使用され続けられた。

トロトラストの主成分であるトリウムの放射能の90%は α 線で、組織透過距離は短い³⁾が、 β 線、 γ 線に比して電離作用、組織障害作用が強い。また、トロトラストは注射液中では3~10 μ mのコロイド粒子であるが、生体内に入ると全身の細網内皮系細胞に取り込まれ、細胞障害、死滅、再貧食の過程を数十年にわたりくり返すことにより、数 μ mにまで凝集する³⁾。臓器平均線量としては低線量であるが、顆粒近傍10 μ mまでは数万rad/yearまでの大線量となり、これは顆粒半径に比例する⁴⁾。従って、年数が経つにつれて、その組織障害性は増強すると言われている。また、物理学的半減期は、 1.39×10^{10} 年、生物学的半減期は400年といわれており終生ほとんど変る事のない被爆を受け続けることとなる。

我国におけるトロトラストの使用状況は、森らによれば諸外国に比べて大きな特徴がある⁵⁾。使用時期の

1930~1943年は、満州事変を始めとして、第二次世界大戦に至るまで一連の戦争時期と一致しており、使用目的が戦時外傷の診断に大きく片寄っていることである。したがって、諸外国では対象が老人から若年まで幅広く広がっているのに対して、我国では青壮年男子に集中する傾向があり、このことが、トロトラスト遅発障害として40年以上経た現在も、種々の悪性腫瘍が発生する理由である。すなわち比較的若年者層に注入されたために、数十年にわたり次第に大きく凝集し、顆粒近傍の放射線量が大きくなり、遅発障害が発生しやすい状況にあると思われる。外傷後動脈瘤の診断に使われることが多かったが、他にも脳血管造影に用いられた時期もある。血管造影以外にも腎盂造影、気管支造影、脊椎造影と現在のヨウ素造影剤と同じ様に種々の目的に使用された。特殊な使用法として肝脾造影がある。動物実験によれば、血管内に注入されたトロトラストの87%は肝臓に、11%は脾臓に集まるといわれ、注入当初は肝脾が鮮明に造影される⁶⁾。肝血管内皮腫を最初に報告した MacMahon も同症例で、肝臓の梅毒性肉芽腫が鮮明に陰影欠損として認められたことを記載している²⁾。

トロトラスト遅発障害が肝臓に多い事実は、諸外国との間に差は無い。これは、体内分布が肝臓に集中するため、骨肉腫が骨に沈着するラジウムに発生しやすいことと同じである。森ら³⁾⁷⁾によれば、死因として胆管癌38.1%、肝血管内皮腫14.4%、肝細胞癌6.8%、肝硬変14.4%であり、胆管癌と血管内皮腫がトロトラスト注入者に好発するといっている。しかし、発生頻度については報告者間に差があり、da Silva⁸⁾はポルトガルに於ては肝血管内皮腫が90%以上認められたと報告している。胆管癌、血管内腫が高率に発生する理由は明らかではないが、トロトラストの肝に於ける代謝や、素因としての肝臓の状態が重要であると推察されている。宮川と柴田⁹⁾は、胆管癌の発生に関して、トロトラストによる膠原線維の反応性増生、癥痕巣の形成、その中で増生する胆管が放射能を受けて腫瘍化するといっており、また血管内皮腫に関しては、貪食されたトロトラストが、Kupffer細胞を直接に障害することによると述べている。

肝血管内皮腫は、前述した様にトロトラスト注入者に好発するとされ、それ以外に二次的に生ずる場合、慢性砒素中毒、dimethylnitrosamine (DMN) が知られているが、本例に於てはこれらとの関係は考えにくい。また、自然発生的には極めて稀な疾患とされ、

通常、原発性肝悪性腫瘍の0.02%以下であるとされている。

トトロラスト注入量と、肝悪性腫瘍発生との関係については、40ml以上注入した場合に多いとされているが、本例の場合、上肢血管造影を施行され、当時の資料によれば⁵⁾40ml以下と思われる。しかし、注入量が少なくとも長い年数を経れば、顆粒が凝集し、その近傍では巨大線量となり十分に腫瘍が発生しうると考えられる。

トトロラストによる肝線維症は、その放射能と異物としての作用が相乗して生じたもので、肝細胞壊死、消失と膠原線維の増生のくり返しによるとされている。放射能障害が持続するので肝細胞の再生が行われず、偽小葉形成を認める肝硬変像は少ないとされている。

今後、ラジオアイソトープを用いた検査が頻用されるであろうが、低線量といえども沈着様式や代謝いかんにより、悪性腫瘍等の遅発障害の発生する可能性があることをトトロラストは示しており、注意が肝要と思われる。

IV 結 語

戦時外傷の診断の為、トトロラストを注入され、43年後に肝線維症を発見、更にその2年後に肝血管内皮腫の発生をみた一例を報告した。

本論文の要旨は、昭和54年2月第155回、日本消化器病学会関東甲信越地方会において発表した。

文 献

- 1) Martland, H. S. and Humphires, R. E. : Osteogenic sarcoma in dial painters using luminous paint. Arch Pathol, 7 : 406-417, 1929
- 2) MacMahon, H. E., Hurphy, A. S. and Bates, M. J. : Endothelial cell sarcoma of liver following Thorotrast injections. Am J Pathol, 23 : 585-612, 1947
- 3) 森 武三郎 : トトロラスト障害. 新潟医誌, 90 : 8-12, 1976
- 4) Kato, Y. : Alpha-ray dosage near Thorotrast aggregate. 日放線医学会誌 : 1547-1556, 1967
- 5) 森 武三郎, 野末侑信, 岡本 堯, 田中利和, 杉田暉道, 津田忠美 : 「トトロラスト」注入者の予後調査. 日放線医学会誌, 25 : 1147-1165, 1966
- 6) 奥田邦雄, 松浦自治男, 谷川久一, 田中幹男, 長島俊泰, 高原満男, 黒田和彦, 青木誓雄 : トトロラスト後貼症例と肝臓のX線像. 肝臓, 6 : 23-31, 1965
- 7) 森 武三郎, 丸山 隆, 畠山 茂, 宮地 徹, 津屋 旭, 高橋信次 : わが国における「トトロラスト」晩発障害. 日放線医学会誌, 35 : 439-452, 1975
- 8) da Silva Horta : Malignancy and other late effects following administration of Thorotrast. Lancet, 31 : 201-205, 1965
- 9) 宮川正澄, 柴田偉雄 : トトロラストによる肝癌. 日臨, 25 : 2255-2264, 1967

(54. 9. 18受稿)