

トトロラスト注入38年後に発生した 赤白血病の1例

木下康通, 大滝正通, 鈴木彦之
 布川 喬, 伊藤明一, 篠田 晋
 長島道夫, 地守研三, 丹野三男
 三上雅嗣*

はじめに

トトロラストの遅発障害として悪性腫瘍の発生が問題とされ、その報告例も多いが、白血病の報告は少ない。最近我々はトトロラスト沈着を生前に診断し、トトロラストにより発症したと思われる赤白血病の1例を経験し、剖検する機会を得たので若干の検討を加えて報告する。

症 例

患者：65才，男

主訴：意識混濁

既往歴：昭和14年左足に戦傷をうけ、昭和15年左大腿動脈造影術をうけた。昭和45年胃潰瘍で胃全別術を受け、術後血清肝炎を発症した。

現病歴：昭和53年7月下旬より食思不振、8月には眩暈、動悸、胸痛を訴えていたが受診を拒んでいた。しかし、8月18日夕より意識混濁し、尿失禁がみられたため、8月20日某医の往診を受け、高度の貧血を指摘されて同日緊急入院した。

入院時現症：意識は混濁、呼吸促迫、脈拍106/分、血圧100/60 mmHg、眼球結膜に軽度黄疸、眼瞼結膜に高度の貧血を認めた。皮膚は乾燥し、出血傾向あり、下肢に浮腫を認めた。表在リンパ節の腫脹はなかった。心音は正常、右下肺野に湿性ラ音を聴取した。腹部は平坦で表面平滑な肝臓を右季肋部に3横指触知したが、脾臓は触知しなかった。胃切除術、虫垂切除術、鼠径ヘルニア手

術、および左大腿動脈造影術の際の手術痕を認めた。四肢は右第2指、左第5指、左足趾全趾が切断されていた。

入院時検査所見：表1に示すようにきわめて高度の貧血があり、血小板減少もみられた。末梢血液像(図1)では赤血球の大小不同、奇形、有核赤血球(1/200 WBC)、好中球の核の過分葉がみられた。骨髓像(図2、表2)では核網の粗い巨赤芽球が70%を占め、多核の赤芽球、封入体を持った赤芽球など、異型性の強い赤芽球も一部に認められ、PAS反応はごく少数に陽性のものがみられ、また、G/E=0.2と赤血球系の過形成を示していた。血清生化学検査では総ビリルビン値、GOT、GPT、LDHの著明な上昇、総蛋白、コレステロール値の著明な低下が認められ、肝障害および低栄養状態が示唆された。Fe値、VB₁₂値、葉酸値は正常でTIBC、UIBCは低下していた。心電図は洞性頻脈とともに、虚血性変化を認めた。胸部X線写真では心陰影拡大(CTR55%)、肺水腫と肺炎の合併を認めた。

入院後の経過(図3)およびその他の検査：入院時および入院直後の理学所見、検査所見から著明な貧血、出血傾向、血小板減少が致命的なものと考えられ、直ちに全血輸血および血小板輸血を行ったところ、貧血と血小板減少は改善し出血傾向も消失した。また肝炎、肺炎もこれと平行して行った保存的療法により軽快し、意識状態、一般状態は改善した。その後、貧血は胃切除後の巨赤芽球性貧血と考えられることから、鉄剤、VB₁₂製剤、および葉酸製剤を投与した。この間に行った

仙台市立病院内科

* 東北大学医学部第二内科

表1. 検査成績

ESR	1* 5 mm 2* 15 mm	Urine Protein (±)	
RBC	51×10^4	Sugar	(-)
Hb	2.7 g/dl	Sed.	RBC 5-6
Ht	7%	BUN	40 mg/dl
MCV	$137 \mu^3$	Creatinine	1.12 mg/dl
MCH	$52.9 \mu\mu\text{g}$	T-Cholesterol	52 mg/dl
MCHC	38.6%	T-protein	4.9 g/dl
WBC	11300	A/G	1.65
Band.	20%	Alb.	62.2%
Seg.	71%	α_1 -gl.	3.7%
Eosino.	0%	α_2 -gl.	7.5%
Baso.	0%	β -gl.	7.8%
Mono.	2%	γ -gl.	18.8%
Lympho.	7%	Fe	131 $\mu\text{g}/\text{dl}$
Retics	26%	VB ₁₂	960 pg/ml
Platelet	2.3×10^4 以下	Folic acid	5.0 ng/ml
T-Bilirubin	2.73 mg/dl	TIBC	132 $\mu\text{g}/\text{dl}$
GOT	1040	UIBC	68 $\mu\text{g}/\text{dl}$
GPT	870	α -Fetoprotein	5.0 ng/ml
ZTT	7.6	CEA	(-)
TTT	2.5	STS	(-)
Al-ph	8.2	HB _s Ag	(-)
γ -GTP	12	Ab	(-)
LDH	2078	Coombs direct	(-)
Na	142 mEq/L	indirect	(-)
K	4.4 mEq/L	ICG 15 minutes	15%
Cl	113 mEq/L	K=0.099	

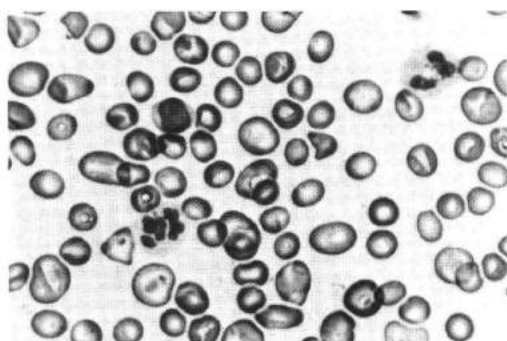


図1. 末梢血塗抹標本
赤血球の大小不同, 奇形, 有核赤血球, 好中球の核の過分葉がみられる。

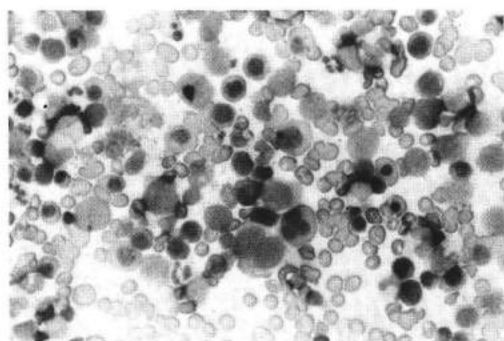


図2. 骨髄血塗抹標本
巨赤芽球が多数みられ, 多核の巨赤芽球も一部にみられる。

表 2.

骨 髄 像	S. 53 21/VIII	S. 54 5/II
G/E	0.21	0.5
原赤芽球	0	3.0
巨赤芽球	70.8	0
大赤芽球	0	3.0
常赤芽球	6.2	42.5
核分裂像	0	0
骨髓芽球	2.0	11.0
前骨髓球	1.4	9.0
骨髓球	1.4	0.5
後骨髓球	4.8	0.5
桿状核球	2.8	0.5
分節核球	2.6	0.5
好酸球	1.0	2.0
好塩基球	0.4	0
淋 巴 球	4.2	26.0
単 球	0.6	0
網内系細胞	0.4	0
形質細胞	1.4	0.5

Ferrokinetics では、血漿鉄消失率亢進、赤血球鉄利用率低下、血漿鉄回転率亢進を認め、鉄の取り込みは良いが造血が不十分であり、無効造血の pattern であった(図 4)。VB₁₂ 吸収試験は悪性貧血の pattern であり(図 4)、¹¹¹In による骨髓シン

チグラムでは全身的に取り込みが強く、造血の強い亢進を認めた。しかし、鉄剤、VB₁₂ 製剤、および葉酸製剤の投与に対し貧血の改善は認められず、また骨髓では赤芽球の巨赤芽球様形体は消失したが、G/E には著変がなかった。

経過中、たまたま腹部 X 線写真を撮ったところ、図 5、図 6 のごとく肝臓に網目状、脾臓に粒状、上腹部リンパ節に石灰化様異常陰影を認め、このことからトトロラスト遺残症を疑い、更に精査を進めた。すなわち骨髓標本中に認めたトトロラスト様顆粒を用いてオートラジオグラフィを行ったところ、顆粒から放出する α 線の飛跡を認めた(図 7)。またヒューマン・ボディカウンターを行ったところ肝部に強い γ 線放射を認め、スペクトル分析でトリウム壊変系列に由来すると思われる pattern を得た。以上の検査によりトトロラスト遺残症と確診した。他方 ^{99m}Tc による肝シンチグラムではび慢性疾患が疑われたが、肝癌の如き抜けはなかった。また、トトロラストを注入したと思われる部位にトトロラスト沈着および Thorotrastoma は認められなかった。

入院後 4 カ月には、再び赤血球数 261 万と貧血が増強し、血小板数も徐々に低下し 2 万前後を示すことが多く、再び輸血を要すようになった。この時期の骨髓には赤芽球に多核、PAS 反応陽性の

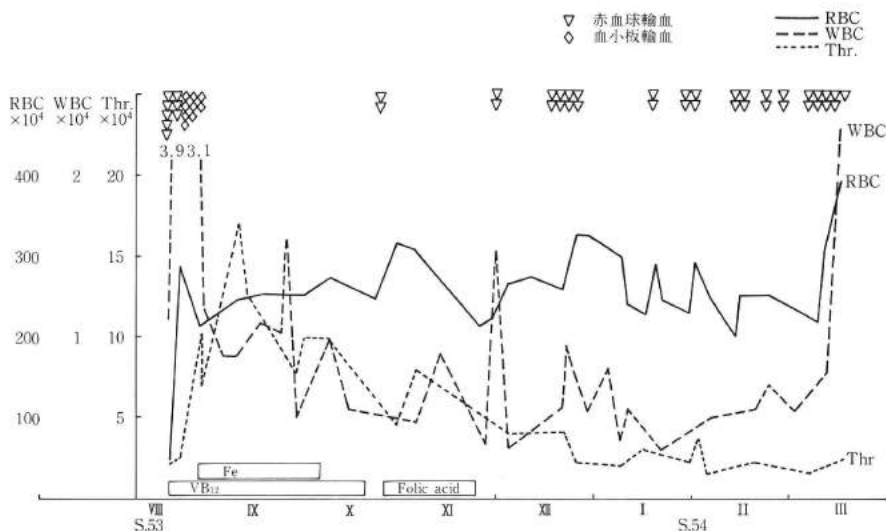


図 3. 臨床経過

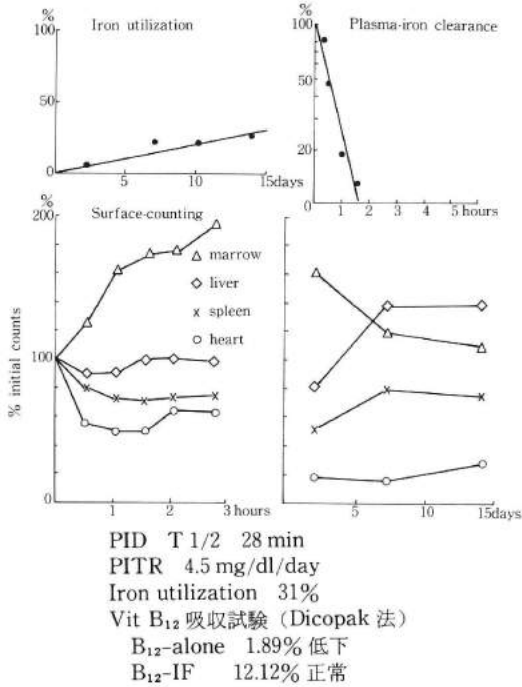


図4. Ferrokinetics および VB₁₂ 吸収試験
 PID 短縮, PITR 増加しているにもかかわらず
 Iron utilization が低下している。

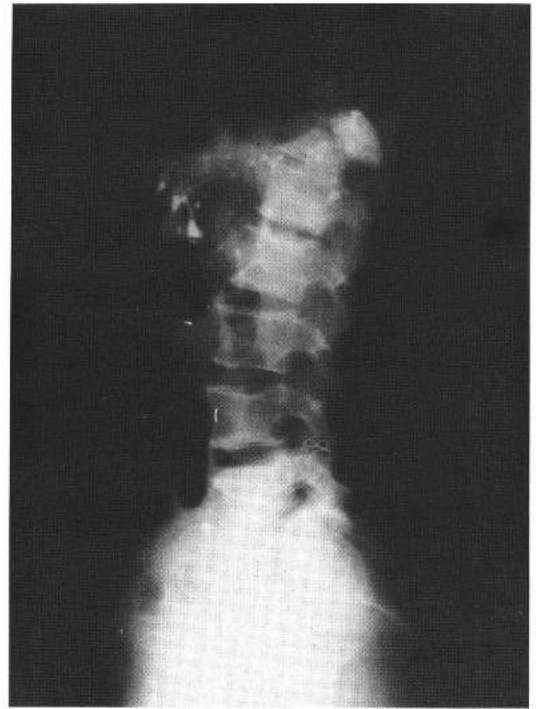


図6. 腹部側面X線写真
 上腹部リンパ節の石灰化様陰影, 脾臓の粒状陰影がみられる。

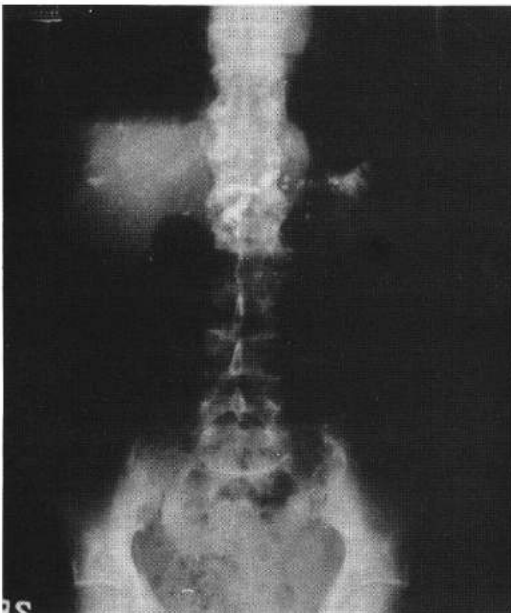


図5. 腹部正面X線写真
 肝臓に網目状陰影, 脾臓に粒状陰影, 上腹部リンパ節に石灰化様陰影がみられる。

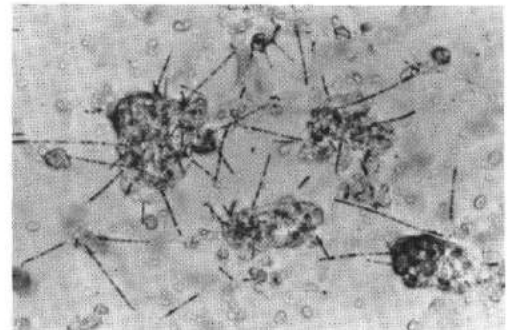


図7. 骨髓血塗抹標本によるオートラジオグラフィートロトラスト顆粒よりのα線の飛跡がみられる。

ものが常在し, VB₁₂ による治療に反応せず, また末梢血液に有核赤血球が 60/100 WBC と多数みられることなどから赤血病と診断するに至った。さらに入院後5カ月には, 骨髓に10% 前後の骨髓芽球がみられるようになり, 末梢血液にも骨髓芽球が出現し赤白血病と診断した。以後, 徐々に全進衰弱が進行し, 全進浮腫および出血傾向が著明となり, 入院後7カ月, トロトラスト注入から 39

年後に死亡した。

剖検所見：全身的に浮腫がみられ、皮膚には出血斑が著明であった。肝臓表面は白色網目状を呈し、腹部X線写真の像に一致していた。また肝硬変様の凸凹もみられず、それほど全体的に固くもなかった。重量は1,100gであった。組織像で被膜下、断面ではグリソン鞘に線維の増強がみられ、

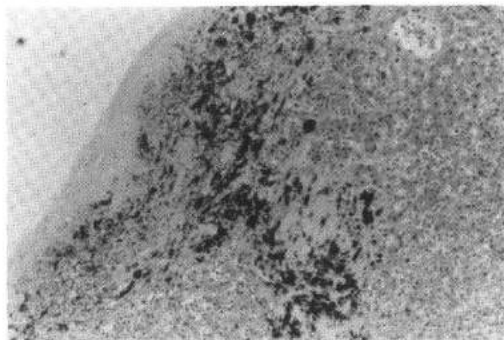


図8. 肝組織像
被膜下、グリソン鞘の線維化した部分に写真では黒っぽく写っているトロトラスト顆粒の沈着がみられる。

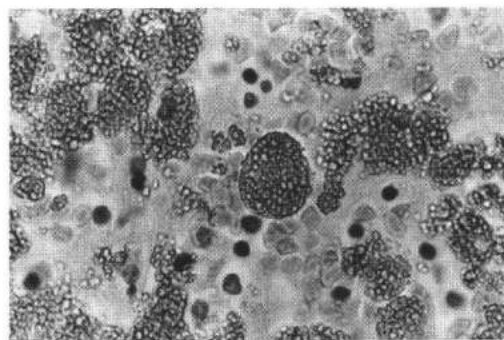


図9. 肝組織像
肝グリソン鞘に沈着したトロトラスト顆粒

その線維の中にトロトラストの沈着がみられた。また偽小葉の形成はみられなかった。肝臓には赤芽球の分裂像がみられ、髄外造血が行われていたと推察された。肝腫瘍の発生はみられなかった(図8, 図9)。脾臓は10gと著明に萎縮し、トロトラストの白い粒状の沈着が肉眼的にもみられた。肝門部や脾臓周囲にはトロトラストが沈着し完全に線維化したリンパ節もみられた。骨髄には白血病細胞の浸潤と少量のトロトラストの沈着がみられた(図10)。

また、死亡直後の臓器別の γ 線の測定では、肝臓、脾臓、骨髄より γ 線が検出され(表3)、さらに脾臓組織での γ 線のスペクトル分析では、トリウム壊変系列に一致するスペクトルが得られた(図11)。生前に ^{59}Fe によるFerrokineticsを行っており、その影響と思われるスペクトルも混在していた。トロトラスト注入量¹⁾はこれらの臓器の計測から約16ccと推定された。また、末梢血リンパ球でPHAを用い染色体分析を行ったところ高度の染色体異常が認められた(表4)。

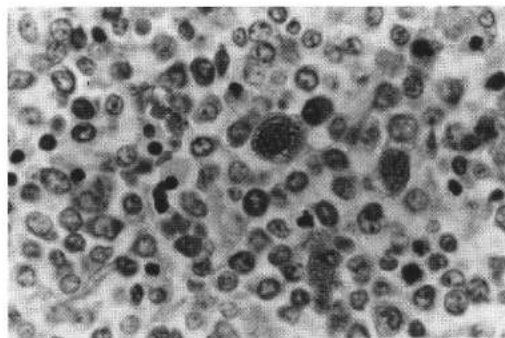


図10. 骨髄組織像
トロトラスト顆粒の集合が3カ所にみられる。

表3. 臓器別 γ 線測定

組 織	^{232}Th 濃度 $^{\text{m}}\text{Ci/g of tissue}$	吸収線量率 rad/year	Ge (Li) 半導体検出器	
			吸収線量 rad	^{232}Th 量 g of Th/organ
脾 臓	4.69	206	8030	0.43
肝 臓	0.20	26	1010	1.98
骨 髄	0.02	6	230	—

体内 ^{232}Th 負荷量=3.13g
トロトラスト注入量=16cc

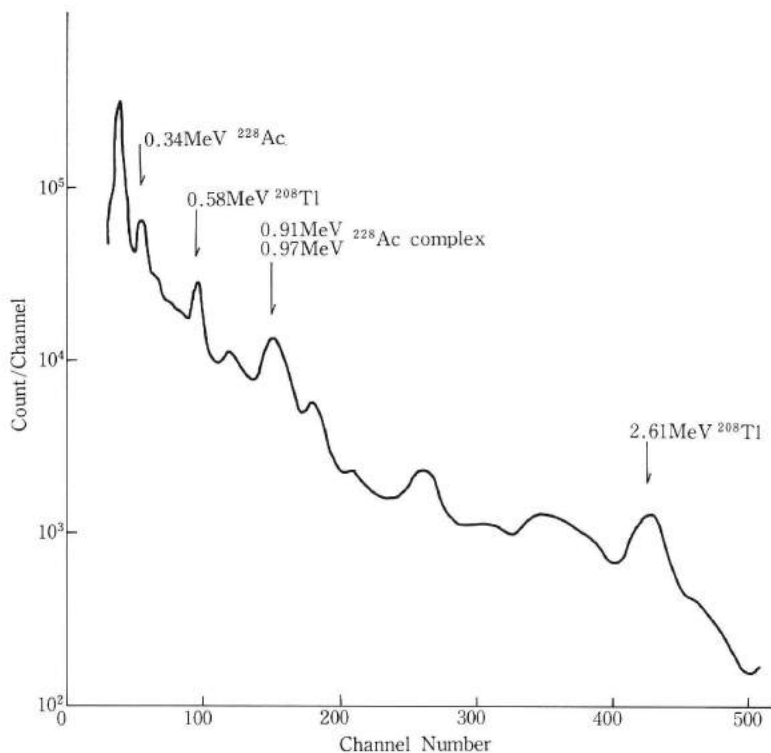


図 11. 脾臓組織による γ 線のスペクトル分析
 アクチニウム、トリウムなどのトリウム壊変系列に一致するピークがみられる。

表 4. 末梢血リンパ球における染色体異常

No. of cells	染色体型異常						Cu 細胞	Cs 細胞	Dic+R cell	Qdr	推定線量 rech
	Tri	Dic	Rc	Ra	F(t-del)	f(i-del)					
150	2	29	3	2	39(4)	2(1)	24	3	0.25	1.58	415.0

Tri: Tricentrics Dic: Diccenrics Rc: Centric rings Ra: Acentric rings F: Acentric fragments f: Minute acentrics t-del: Terminal deletions i-del: Interstitial minute deletions M: Abnormal monocentrics Cu 細胞: 不安定型染色体異常をもつ細胞 Cs 細胞: 安定型染色体異常のみもつ細胞 $Qdr = \frac{Dic+R}{Cu \text{ 細胞数}}$: この値から被曝後の時間的経過とは

無関係に被曝線量が推定される

考 察

本症例は入院時著明な貧血、血小板減少とともに、骨髄に赤芽球系の増殖を認め、胃切除後の VB₁₂ 欠乏による巨赤芽球性貧血が疑われ、VB₁₂ 製剤の投与を行った。しかし貧血は改善せず無効

造血を呈し、経過を観察していたところ骨髄の赤芽球に多核、封入体を持ったもの、PAS 反応陽性のものがみられ、さらに骨髄に骨髄芽球増加を認めるに至り赤白血病と診断した。また、38 年前に受けた血管造影術がトトロラストによるものであり、トトロラストが肝臓、脾臓、リンパ節および

骨髄に沈着していることが腹部X線写真、オートラジオグラフィ、ヒューマン・ボディカウンターにより生前に証明された。

トトロラストは二酸化トリウムゾル ($^{232}\text{ThO}_2$, $T_{1/2}=1.4 \times 10^4$ 年) を主成分とする造影剤で、1930年代から1940年代なかばにかけて血管造影、肝脾造影などに使用された。日本でも同年代に主に旧軍病院で戦傷者に使用された。トトロラストは α 線を主とする放射能を有し、一度体内に注入されたものは排泄されず、長期にわたって肝臓、脾臓、リンパ節、骨髄などの細網内皮系に沈着し、その放射能の生物学的半減期が200年から400年と長いので、放射能による種々の遅発障害が問題となってきた。この遅発障害は、1942年 Wohlwill²⁾ が急性白血病の症例を初めて発表し、わが国では1945年島内³⁾ による肝硬変の症例の報告が最も古い。以後の報告は多い。

本症例におけるトトロラスト遺残症の診断の端緒は、たまたま撮影した腹部X線写真上の特徴的な肝臓の網目状陰影、脾臓の粒状陰影、リンパ節の石灰化様陰影であった。野末はトトロラスト遺残症の97.7%に肝臓、脾臓、上腹部のいずれかに、X線写真でトトロラストの陰影を認めると報告している⁴⁾。また、その陰影は特有のものであり^{5,6,7)} 腹部X線写真によるトトロラスト遺残症の診断の重要性が強調される。

また、トトロラストは細網内皮系に沈着し、肝臓に70%、脾臓に20%、骨髄とリンパ節に10%沈着するといわれている⁸⁾。本症例では骨髄血塗抹標本によるオートラジオグラフィにより α 線の飛跡を証明し、本症の確診にいたったが、骨髄穿刺は他の部位の生検と比べ侵襲が少なく比較的簡単に行えるので、骨髄血塗抹標本を用いてのオートラジオグラフィはトトロラスト遺残症の確定診断にきわめて有用なものと考えられた。

放射線の晩発効果のひとつに染色体異常があり、染色体異常の出現頻度は被爆線量の増加に対しある一定の関係を持って増加することが知られている。染色体異常のなかで不安定型異常である2動原体染色体、環染色体は容易に識別できる異常であるうえに、放射線障害にきわめて特異的な

異常であるといわれている。本症例ではこのような染色体が多数みられ(表4)、高度の染色体異常を認めるとともに、かなりの量の被爆が想像された。トトロラスト遺残症などの、 α 線による内部被爆に関する Biological dosimetry はいまだ確立していないが、本症例では、X線あるいは γ 線に換算した推定線量として415.0 rech という値を得た。^{9,10)}

トトロラストの放射能による晩発障害として発癌が指摘されている。わが国におけるトトロラスト注入者は森^{11,12)} によれば20,000~30,000人と推定されるが、1975年までに525人の注入者が確認されており、その内剖検例は139例で、肝腫瘍が88例、63.3%で最も多い。我々も先に肝脾内悪性血管腫の1例¹³⁾ を経験しているが、本症例では肝悪性腫瘍の合併は剖検でも認められなかった。しかし、トトロラスト注入例における白血病の報告は少なく、わが国では本例を含めて11例を数えるのみである。その中で赤白血病は5例で、中尾¹⁴⁾ が報告したトトロラスト注入22年後に赤白血病を発症した例、小倉¹⁵⁾ の29年後に発症した例、池崎¹⁶⁾ の30年後に発症した例、山本¹⁷⁾ の30年後に発症した例および本例である。トトロラスト注入例における全悪性腫瘍、肝悪性腫瘍、血液疾患の発生頻度は、森¹¹⁾ の調査により対照に比し有意に高いことが証明されている。白血病の発生頻度に関してはいまだ報告例が少なく、有意差は必ずしも証明されていないが、多くの報告^{14,15,16,17,18,19,20)} において示唆されているように、本例においても骨髄に放射能を有すトトロラストが長期間沈着していたこと、染色体異常がみられること^{10,21)} 放射能誘発悪性腫瘍の約1/3が白血病とされることと考えあわせると、本症例での赤白血病の発症にトトロラストがなんらかの役割を果たしていることが考えられる。

以上、トトロラスト沈着による赤白血病の1例を報告した。トトロラスト使用は過去の出来事であるが、最近われわれが相次いで2例を経験したことから、なおトトロラストによる遅発障害は、高令者の肝悪性腫瘍、血液疾患の中に存在すること、その診断には腹部X線写真が有用な手掛りと

なること、さらに骨髓血塗抹標本のオートラジオグラフィーが侵襲の少ない確定診断法であることが要約される。

結 語

トトロラスト注入後 38 年をへて赤白血病を発症した 65 才男子例について報告し、若干の考察を加えた。

最後に、臓器のトトロラストの放射線量を計測して下さいました放医研加藤義雄先生、染色体分析をして下さいました京都大学佐々木正夫先生、いろいろ御甚力を尽していただきました癌研究会付属病院森武三郎先生、神奈川県立衛生短期大学大屋幸子先生に深謝致します。

要旨は第 97 回日本内科学会東北地方会及び第 21 回日本臨床血液学会総会に発表した。

文 献

- 1) 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: 126-145, 1963.
- 2) Wohlwill, F.: *Schweiz. Z. allg. Path. Bact.* 5: 21-52, 1942. (14) より引用)
- 3) 島内武文, 塩谷 楨, 諏訪紀夫, 横山祐之: 長期経過をとった小脳橋角真珠腫の剖検例とトリウム・ゾル肝脾造影 18 年後の病理解剖的ならびに化学的, 放射線学的所見。日新医学, 36: 506-511, 1949.
- 4) 野末侑信: 「トトロラスト」長期保有者 44 名の臨床的検索。日本医学放射線学会雑誌, 32: 436-475, 1972.
- 5) 木戸長一郎, 金子昌生, 佐々木常雄: トトロラスト肝の放射線学的検討。臨床放射線, 14: 673-680, 1969.
- 6) 奥田邦雄, 岩尾 仁, 都田梅司, 本田 恂, 肥川浩淑, 池崎英之: トトロラスト微量沈着症, ことに脾結石とまぎらわしい肝門付近の陰影について。臨床放射線, 16: 113-118, 1971.
- 7) 小林敏雄, 清野邦弘, 守野久見子, 春日敏夫: トトロラスト沈着症の X 線診断。臨床放射線, 21: 41-45, 1976.
- 8) Janower, M.L., Sidel, V.W., Baker, W.H., Fitzpatrick, D.E.P., Guarino, F.I. and Flynn, M.J.: Late clinical and laboratory manifestations of thorotrast administration in cerebral arteriography. A follow-up study of thirty patients. *New Eng. J. Med.* 279: 186-189, 1968.
- 9) 佐々木正夫: 染色体異常に基づく Biological dosimetry. 放射線生物研究, 3: 3-21, 1968.
- 10) Sasaki, M.S.: Radiation-induced chromosome aberrations in lymphocytes. Possible biological dosimeter in man. *Biological aspects of radiation protection*, ed. by Sugahara, T and Hug, O., Igaku Shoin, Tokyo, p. 81-91, 1971.
- 11) 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。剖検例の統計学的検討および 147 例の第 2 回追跡調査成績。日本医学放射線学会雑誌, 35: 439-452, 1975.
- 12) 森武三郎: トトロラスト晩発障害の疫学および病理学的研究。放射線科学, 20: 82-86, 1977.
- 13) 今泉茂樹, 長島道夫, 鈴木彦之, 大滝正通, 布川 喬, 伊藤明一, 篠田 晋, 木下康通, 地守研三, 丹野三男: トトロラストにより発生したと思われる肝脾内悪性血管内皮腫の 1 剖検例。日本内科学会雑誌, 68: 1160, 1979.
- 14) 中尾喜久, 佐藤茂秋, 内村英正, 三浦恭定, 藤岡成徳, 衣笠恵士, 今泉真澄, 武藤徹一郎: トトロラスト注入後に発症した赤白血病の 1 例。日本内科学会雑誌, 57: 246-251, 1968.
- 15) 小倉由子, 石原 國, 中村克己, 松本 拾, 植木寿一, 市原園一: トトロラスト注入 29 年後に発症した赤白血病の 1 例。日本血液学会雑誌, 32: 776-777, 1969.
- 16) 池崎英文: 類赤白血病様の血液像および骨髓像を呈したトトロラスト沈着患者の 1 例検例。臨床血液, 12: 140-141, 1971.
- 17) 山本泰猛, 三宅健夫, 藤堂彰男, 有吉浄治, 洲崎 剛, 羽白 清, 大石雅己, 赤坂清司, 高橋豊, 今中考信, 市島国雄, 山辺博彦, 松田信義, 高橋 浩: トトロラストに起因せる赤白血病の 1 剖検例。臨床血液, 15: 587-588, 1974.
- 18) Waddell, C.C., Brown, J.A. and Rueb, D.L.: Erythroleukemia (Di Guglielmo's disease). Occurrence 28 years after thorium administration. *JAMA*, 238: 423, 1977.
- 19) Bastrup-Madsen, P., Nielsen, K. and Mose, C.B.: Acute erythraemia (Di Guglielmo's

syndrome) after thorotrast injection. Acta Med. Scand., 189: 349-353, 1971.

- 20) Johnson, S.A.N., Bateman, C.J.T., Beard, M.E.J., Whitehouse, J.M.A. and Waters, A.H.: Long-term haematological complications of thorotrast. Quart. J. Med., 46: 259-

271, 1977.

- 21) Fischer, P., Golob, E., Kunze-Mühl, E. and Müllner, T.: Chromosomal aberrations in thorium dioxide patients. Ann. N.Y. Acad. Sci., 145: 759-766, 1967.

(昭和55年3月13日 受理)

脳卒中片麻痺患者の上肢機能回復促進に

ニコリン®注射液

〈シチコリン注射液〉●薬価基準収載● 「タケタ」

ただし、発作後1年以内で、リハビリテーション及び通常の内服薬物療法(脳代謝賦活剤、脳循環改善剤などの投与)を行っている症例のうち、下肢の麻痺が比較的軽度なもの。

使用上の注意

1. 一般の注意

急性重症かつ進行性の意識障害の患者に投与する場合には、止血剤、脳圧降下剤や低体温などの処置とともに用いること。

2. 副作用

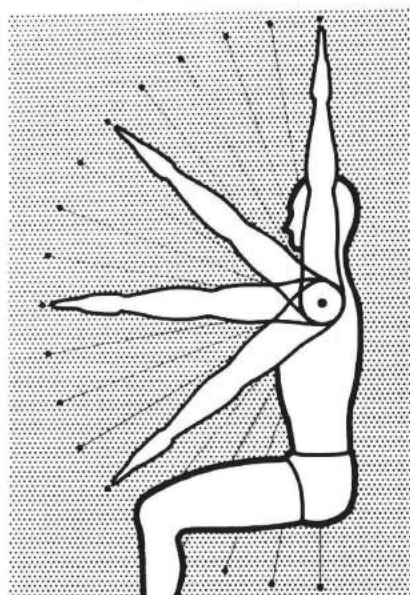
- (1)過敏症：ときに発疹等の過敏症状があらわれることがある。
 (2)精神神経系：ときに不眠が、また、まれに頭痛、めまい、興奮、けいれんがあらわれることがある。
 (3)胃腸：ときに悪心が、また、まれに食欲不振があらわれることがある。
 (4)その他：ときに熱感が、また、まれに一過性の血圧変動、倦怠感があらわれることがある。

3. 適用上の注意

(1)筋肉内注射にあたっては、組織・神経などへの影響をさけるため、下記の点に注意すること。

- ①筋肉内投与はやむをえない場合にのみ、必要最少限に行うこと。
 なお、特に同一部位への反復注射は行わないこと。また、新生児、未熟児、乳児、小児には特に注意すること。
 ②神経走行部位をさけるよう注意すること。
 ③注射針を刺入したとき、激痛を訴えたり、血液の逆流をみた場合は、直ちに針を抜き、部位を変えて注射すること。
 (2)静脈内に投与する場合には、できるだけ緩徐に投与することが望ましい。
 (3)アンブルカット時にガラス微小片の混入をさけるため、アンブルにヤスリを入れたのち、エタノール綿などで清拭し、カットすること。

*その他の効能、用法・用量等については、現品に添付の説明書をよくご覧ください。



NICHLIN



武田薬品工業株式会社
 大阪市東区道修町2丁目27番地

(昭和53年9月作成・N1内B52・10)