腎盂癌を合併した Thorotrast kidney の2例

	鵜	飼	麟	三
広島大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 仁平寛巳教授)	田	中	求	平*
	仁	平	寛	巳
国立呉病院泌尿器科 (部長: 平山多秋)	松	本		暁**
	平	山	多	秋
国立呉病院研究検査科 (部長: 桐本孝次)	桐	本	孝	次

THOROTRAST KIDNEY ACCOMPANIED WITH RENAL PELVIC
CARCINOMA

—A Report of 2 Cases—

Rinzo Ukai, Kyuhei Tanaka and Hiromi Nihira

Department of Urology, Hiroshima University School of Medicine, Hiroshima

(Director: Prof. H. Nihira)

Satoru Matsuki and Masaaki Hirayama

Department of Urology, Kure National Hospital, Kure

(Director: M. Hirayama)

Koji Kirimoto

Department of Clinical Pathology, Kure National Hospital, Kure

(Director: K. Kirimoto)

Two cases of Thorotrast kidney accompanied with renal pelvic carcinoma were described. Although both of them had no obvious history of previous retrograde pyelography using Thorotrast, plain films of the abdomen showed dense opaque shadows characteristic of Thorotrast deposits.

One patient, 64-year-old male, died of disseminated metastases, and the other, 86-year-old male, of renal failure. Histologic examination of the autopsy specimens revealed moderately differentiated squamous cell carcinoma in the renal pelvis and other metastasized organs in the former, and transitional cell carcinoma with adenomatous parts of the renal pelvis in the latter where tumor formations had not been recognized at autopsy. Furthermore, the submucosal tissues in the vicinity of the carcinoma retained a large amount of black granules, which, on soft X-ray picture and microautoradiograph or gamma-ray spectra, or both, proved to be Thorotrast.

要旨: 腎盂癌を合併した Thorotrast kidney の2例を経験したので報告する。これらの症例では腹部単純X線撮影にて特徴ある腎部石灰化様陰影を認めたが, Thorotrast を使用した逆行性腎盂造影の既往は明らかでなかった。

第1例は64歳の男子で発熱, 全身倦怠感を主訴として来院したが, 原発巣不明のまま転移性肺癌にて死亡した。腎の腫瘍組織は中等度分化型の扁平上皮癌で, 腎盂の粘膜下組織には粗大顆粒状褐色色素の沈着がみられた。

* 現在 関東通信病院泌尿器科

** 現在 国立福山病院泌尿器科

第2例は86歳の男子で、約50年前に右腎結石のため右腎摘除術を受けている。主訴は肉眼的血尿であるが、入院後腎不全のため死亡した。剖検時には腎盂腫瘍を認めなかったが、組織学的には腺腔形成を伴う移行上皮癌の像であった。腎盂の粘膜下組織には第1例と同様の色素顆粒が沈着していた。

この沈着顆粒は軟X線撮影、microautoradiograph、 γ 線 energy spectrum により Thorotrast であることが証明された。

緒 言

Thorotrast は1930年にドイツで創製されたX線造影剤で、副作用が少なく造影効果が優れているため1940年代後半まで欧米を中心に世界各国でさかんに使用された。しかし Thorotrast は血管内に投与されると大部分は体外に排泄されることなく、全身の主として網内系に取り込まれほとんど永久的に体内にとどまる。また微量ながら放射能を有していることから Thorotrast による遅発障害、とくに発癌の危険性がその使用当初から警告されていた。そして1947年 Thorotrast によつて発生した固型癌としては初めて肝細胞網内皮腫の報告¹⁾があり、その後も悪性腫瘍の合併例が数多く報告されてきた。

泌尿器科領域において Thorotrast は主として管腔造影すなわち逆行性腎盂造影、尿道膀胱造影などに使用された。逆行性腎盂造影により本造影剤が腎組織に残存、沈着した状態は Thorotrast kidney と呼ばれ、悪性腫瘍とくに腎盂癌を発生することがあり欧米では多数の報告がみられる。本邦では1959年仁平ら²⁾が尿道造影後に発生した尿道扁平上皮癌の症例を報告しており、腎盂癌の発生例としては1975年広中ら³⁾の報告がみられる。

今回われわれは Thorotrast kidney に腎盂癌を発生した2剖検例に対し、放射線学的検査を行なつて Thorotrast の存在を証明し得たので報告する。

症 例

症例1. 64歳、男、農業。

初診：1976年6月23日。

主訴：発熱、全身倦怠感。

家族歴：特記すべきことなし。

既往歴：1943年頃南方に出兵時に白濁尿の記憶がある。

現病歴：1976年4月に38℃の発熱があり近医にて腎盂腎炎、腎機能低下を指摘された。

排泄性尿路造影の結果から両腎結石、腎盂腎炎と診断され抗生物質の投与を受けたが解熱せず、さらに5月、6月に肉眼的血尿をみたため当科に紹介され入院した。

現症：体格中等度で栄養やや不良、体温37.8℃、血圧180/100mmHg、脈拍78/分。表在性リンパ節は触知せず、

胸腹部の理学的所見に異常を認めなかった。

一般検査成績：末梢血では RBC 395×10^4 、Hb 11.5 g/dl、Ht 34.2%と軽度貧血、WBC 7,800 で分類正常。ESR 28mm/hr。出血時間、凝固時間は異常ない。肝機能検査、血清電解質に異常を認めないが、BUN 28mg/dl、血清クレアチニン 1.8mg/dl と高値を示した。尿の外観は白色混濁、沈渣で塩類尿を確認したが、赤血球5～10/每視野のほか異常所見はなかった。尿中結核菌検査陰性、尿細胞診は class I であった。PSP 検査では15分値7%、120分計15%、内因性 Ccr は40ml/min と中等度の腎機能障害を示した。胸部X線撮影、心電図には明らかな異常所見を認めなかった。

X線学的検査所見：腹部単純撮影では両側腎盂腎杯部に一致して石灰化様陰影がみられ、また右腎には腎結石様陰影も認められた (Fig. 1)。排泄性尿路造影では右腎からの造影剤排泄はなく、左腎からも排泄不良で明瞭な腎盂像は得られなかった。逆行性腎盂造影により右腎盂腎杯系の広汎な破壊像、左腎では中腎杯の破壊像が明らかになった (Fig. 2)。

レノグラムで左腎はほぼ正常であったが、右腎は無機能型を示した。腎シンチグラムでも右腎の取り込みはなく、左腎では上部に SOL を認めた (Fig. 3)。

入院後経過：両腎の石灰化様陰影は腎リンパ管の走行にも一致していると思われ、また腎盂腎杯の破壊像、南方に出兵の既往などから両腎結核あるいはフィラリヤ症を疑い、腎盂腎炎治療後に右腎摘除術を予定した。しかし入院1カ月後頃から左肺に胸水の貯留と両肺野に多発性の小結節状陰影を認めたため転移性肺癌と診断し (Fig. 4)、mitomycin C、5-fluorouracil、cytosine arabinoside の三者併用による化学療法を開始した。さらに腹腔動脈造影、腎動脈造影 (Fig. 5)、肝シンチグラムを施行したが原発巣は不明であった。その後も発熱が続ぎ、入院3カ月後頃より貧血も顕著となり肺転移巣は増大、呼吸困難をきたすようになり12月3日に死亡した。

主要剖検所見：本症例については詳細な病理学的検討の結果がすでに報告されている⁴⁾ので、ここではその要約を述べる。右腎は重量230gと腫大し、その上極から

中央部にかけて $6 \times 5.5 \times 4$ cm 大、黄白色、充実性の腫瘍がみられ、上、中腎杯の内腔はこの腫瘍によつてほとんど占められていた。左腎は重量 220g で中央部やや上極寄りの皮質に直径 2cm 大、右腎の腫瘍と同一性状の転移性小腫瘍が認められた (Fig. 6)。両肺には黄白色の転移性小腫瘍が多数存在し、その他肝、副腎、腰椎、後腹膜リンパ節にも同様の腫瘍がみられた。

両腎を軟X線にて撮影すると腎盂腎杯系を中心に density の高い樹枝状の陰影が認められた (Fig. 7)。

腎の病理組織学的所見：右腎の腫瘍組織は異角化像を示す異型扁平上皮細胞から成る中等度分化型の扁平上皮癌で、粘膜下組織には周囲に線維化を伴った粗大顆粒状褐色色素の沈着がみられた (Fig. 8)。

Fig. 1 Case 1. Plain abdominal X-ray shows annular and streaked markings in the central part of both kidneys, somewhat more intensive in the right.

Fig. 3 Case 1. Renal scintigram shows absence of radioactivity in the right kidney and defects in the upper part of the left kidney.

放射線学的検査：右腎盂の組織片について dipping 法による microautoradiograph を作成すると、色素顆粒に一致してその周囲に明瞭な α 線飛跡が観察された (Fig. 9)。

さらに腎の一部を試料とし human counter (KHS-2 型、島津製作所製) によつて γ 線 energy を測定したところ、その spectrum は標準試料として用いた Thorotrast (Hyden 社製) のそれと一致し、thorium 系列の γ 線 energy に対応する photo peak が認められた (Fig. 10)。肝、脾の各試料についても同様の結果が得られた。

症例 2. 86歳、男、無職。

初診：1977年4月27日。

主訴：肉眼的血尿。

Fig. 2 Case 1. Bilateral retrograde pyelogram reveals extensive destruction of the pelviocalyceal system in the right, and pyelorenal backflow with apparently destroying middle calyces in the left.

Fig. 4 Case 1. Chest X-ray demonstrates small nodular shadows in both lung fields, associating with a massive pleural effusion in the left.

Fig. 5 Case 1. Bilateral renal arteriograms show no apparent tumor vessels. A, right kidney. B, left kidney.

Fig. 6 Case 1. Cut surface of both kidneys. A solid yellow-white tumor involves the upper two-thirds of the right kidney (left), and a small cortical nodule (arrow) is seen in the left kidney (right).

Fig. 7 Case 1. Soft X-ray picture of both kidney containing Thorotrast deposits.

家族歴：特記すべきことなし。

既往歴：1930年頃右腎結石のため満州鉄道病院にて右腎摘除術を受けた。

現病歴：1977年4月18日に誘因なく無症候性血尿をきたしたため近医受診し、左腎結石と診断され国立呉病院泌尿器科に紹介された。4月29日より無尿となり同科に入院した。

入院時現症：体格小，栄養やや不良，意識明瞭，体温 36.6°C ，血圧 $200/110\text{mmHg}$ と高いが，脈拍数 $68/\text{分}$ 整，呼吸数 $18/\text{分}$ 整であつた。眼瞼結膜はやや貧血であるが黄疸はない。胸部聴診にて全肺野に湿性ラ音を聴取する。腹部はやや膨隆し両下肢，足背部に浮腫を認める。

一般検査成績：末梢血で $\text{RBC } 354 \times 10^4$ ， $\text{Hb } 8.9\text{g/dl}$ ， $\text{Ht } 25.5\%$ と貧血を認めたが， $\text{WBC } 9,000$ で分類異常な

Fig. 8 Case 1. Histological section from the right kidney demonstrates squamous cell carcinoma. Coarse grained black deposits of Thorotrast (arrows) are seen at the bottom. (Hematoxylin and eosin, high magnification)

Fig. 9 Case 1. Autoradiograph shows characteristic alpha tracks (arrows) radiating from Thorotrast granules.

Fig. 10 Case 1. A gamma-ray spectrum from the kidney specimens weighed 175g. Peak I, II, III, IV and V correspond to 0.24 MeV of ^{212}Pb , 0.34 MeV of ^{228}Ac , 0.58 MeV of ^{208}Tl , 0.91 MeV of ^{228}Ac and 2.61 MeV of ^{208}Tl respectively.

Fig. 11 Case 2. Plain X-ray over left kidney area shows a diffuse collection of dense material, which seemed to follow the contours of the renal pelvis. Note band-like densities (arrow) in regional lymph nodes.

Fig. 12 Case 2. Histologic appearance of the renal pelvis reveals transitional cell carcinoma with adenomatous parts. (Hematoxylin and eosin, low magnification)

し、ESR 56mm/hr と亢進。肝機能検査正常、血清電解質は Na 141, K 4.5, Cl 93, Ca 4.4 mEq/L であるが、BUN 144mg/dl, 血清クレアチニン 10.0mg/dl と著明な高値を示した。尿所見では蛋白 (卅), 沈渣では赤血球を無数に認めた。尿細胞診は class I。ECG に異常所見なく、胸部X線撮影では肺紋理の増強がみられた。

X線学的検査所見：腹部単純撮影で左腎の腎盂腎杯系から腎盂尿管移行部までに一致して網目状、孤状の石灰化様陰影がみられ、一部ではこれより腎被膜に向う線状陰影も認められた (Fig. 11)。排泄性尿路造影では左腎からの造影剤排泄はみられなかった。

入院後経過：入院時より furosemide を投与し1日に3,000~4,000mlの尿量が得られるようになった。第19病日に突然肉眼的血尿をきたし、この頃から次第に尿量が減少し、第24病日に再び無尿となつてから咳嗽、泡沫状喀痰の排出が著明になり、全身状態も悪化して5月30日 (第31病日) に死亡した。

主要剖検所見：両肺に著明なうつ血と浮腫がみられ、腹腔内には約2,000mlの漿液性腹水が貯留していた。左腎の重量は140gで、腎盂腎杯系の粘膜は肥厚、硬化していたが、結石や腫瘤の存在は認められなかった。その他の主要臓器に著変はなかった。

病理組織学的所見：腎盂粘膜では細胞質の比較的明るい異型細胞がびまん性に増殖し移行上皮癌の像で、一部には腺腔構造の形成もみられる。また腫瘍組織に近接した粘膜下組織には中等度から高度の線維化を伴った褐色色素顆粒の沈着を認めた (Fig. 12)。

肝、脾では主として血管壁に少量の褐色色素顆粒の沈着像が観察され、高度の動脈硬化所見がみられたが、その程度は腎と比較して大差なかった。

放射線学的検査：症例1と同じ方法で肝、腎、脾の各試料および Hyden 社製の Thorotrast を標準試料とし、それぞれについてγ線 energy spectrum を得た (Fig. 13)。各 spectrum において高 energy 側より ^{208}Tl (2.61 MeV), ^{228}Ac (0.91 MeV), ^{208}Tl (0.58 MeV), ^{228}Ac (0.34 MeV), ^{212}Pb (0.24 MeV) と thorium 系列の核種のγ線 energy に対応する photo peak が認められた。

考 察

thorium dioxide を主成分とするX線造影剤は1915年ドイツで初めて開発され実験的に用いられていたが、臨床への応用は1928年頃から thorium dioxide の colloidal solution が Umbrathor という製品名で使用されるようになった²⁾。しかし Umbrathor は酸性尿に合うと

Fig. 13 Case 2. Schematic drawing of gamma-ray spectra from the specimens of Thorotrast standard, kidney, liver and spleen

沈澱を生じるため尿路造影には不適当であり、この欠点を改良した新製品 Thorotrast が血管造影、肝脾造影のほか尿路造影などに世界各国で広く利用されるようになった⁵⁾。本邦では1930年より1943年頃まで大学病院や主として戦傷者を対象に軍関係の病院で用いられ、その使用例は数千例におよぶとされている⁶⁾。

Thorotrast の主成分は thorium dioxide (19~20%) で、これに蒸留水 (60~65%) および安定剤として dextrine (15~20%), 殺菌剤として methyl-p-hydroxybenzoate (0.15%) が加えられた colloidal suspension である⁷⁾。

Thorotrast は造影効果が優れ、粘膜に対する刺激が少なく、アレルギー反応も生じないが⁸⁾、血管内に投与されると肝、脾、骨をはじめ全身の網内系に取り込まれ、ほとんど体外排泄されない⁹⁾。その生物学的半減期は200年、あるいは400年以上とも計算されている⁶⁾。したがって Thorotrast は組織学的に顆粒およびその集塊という形態をとり諸臓器に半永久的に沈着し、その周囲組織にきわめて慢性に経過する種々の病理学的変化をもたらす。

Thorotrast による慢性組織障害の形成要因として放射能、異物性、重金属塩としての化学的毒性が考えられる¹⁰⁾。Thorotrast が有する放射能の本態は放射性核種 thorium (^{232}Th) で、逐次崩壊して ^{228}Ra から ^{208}Pb まで11個の娘核種を生じ放射性壊変系列を構成する。この崩壊の際にはそれぞれの核種についてほぼ一定した energy を有する α 線あるいは β 線を放出し、ときにはそれに伴つて γ 線も放射されるが、主体をなすものは α 線 energy で thorium 系列における崩壊 energy の90%を占めている¹¹⁾。また ^{232}Th の物理学的半減期は 1.39×10^{10} 年ときわめて長い。thorium 系列の核種が放射する α 線は飛程が短かく生体組織中では $60 \sim 80 \mu$ ¹²⁾ であるが、重質量のため組織内に密な電離を生じ、著しい組織破壊をもたらす¹³⁾。

墨汁や carmine を血管内に注入して、この異物作用をみた動物実験¹⁰⁾によると、これらの異物は6~12カ月後には大部分体外に排泄され、異物を取り囲む結合組織増生はいずれの時期にも認められない。これに対し Thorotrast の場合は沈着顆粒および集塊の大部分が結合組織で囲まれた状態となり、Thorotrast は単なる異物とは異なる沈着様相を呈した。また Thorotrast の化学的毒性については組織障害にほとんど関与していないとされ、したがって Thorotrast の慢性組織障害の主体は thorium 系列の放出する放射能、とくに α 線 energy で、これに異物作用が加わつたものと考えられる。

このような特性をもつ Thorotrast が逆行性腎盂造影に使用されると腎盂腎杯、尿管壁、腎実質、腎洞内に長期にわたつて沈着することがあり、X線撮影できわめて特徴のある陰影を呈するため Thorotrast kidney と名付けられている¹⁴⁾。腎盂内に注入された Thorotrast は通常尿流とともに速やかに体外に排泄され、腎内に残ることはまれであるが、水腎症や炎症の存在、腎杯円蓋部粘膜の破綻に起因する pyelo-renal reflux の発生¹²⁾ などにより腎組織内に残存し沈着する。また一部はリンパ管、血管内に入り^{15) 16)} リンパ節や肝、脾などの臓器にも沈着する。

Thorotrast kidney の腹部単純X線撮影では Thorotrast の沈着部に一致して濃い石灰化様陰影が観察される。この陰影は腎盂腎杯部では網目状および孤状、腎実質部では血管あるいはリンパ管の走行に一致する線状陰影で^{8) 14)}、その他腎門部、肝門部のリンパ節への沈着と思われる細長く尾を引いたような形の陰影をみることがある¹⁷⁾。

自験2例ではいずれも逆行性腎盂造影および Thorot-

rast 使用の既往は明らかでないが、腹部単純X線撮影では前述のようなきわめて特徴的な像が観察された。また第1例の南方出兵時に白濁尿の記憶、第2例では満鉄病院において右腎摘除術を受けたこと、さらに Thorotrast の血管内投与では腎への沈着はきわめて微量である¹⁰⁾ことから、自験2例は Thorotrast による逆行性腎盂造影を受けた可能性が強いと考えられる。

Thorotrast kidney にみられる組織障害は良性病変および悪性病変に分けられる。良性病変の主体は Thorotrast 顆粒およびその集塊の周囲にみられる著しい線維化で¹²⁾、放射能とくに α 線 energy と異物作用が原因である。また血管壁は放射線感受性が高いため変性、硝子化におちいり、さらに長期間の内部照射が続くとしばしば強い細動脈硬化をきたし内腔の狭窄、閉塞をきたすこともある^{10) 18)}。このため腎実質組織は循環障害から低酸素状態になり硝子化、線維化はさらに助長される。自験2例においても Thorotrast 顆粒の周囲には著明な結合組織増生がみられ、また第2例においては血管に強い動脈硬化所見を認めたが、その程度は肝、脾の血管のそれと大差なく、本例にみられた高血圧症の発現について Thorotrast が果たした役割は明らかでなかつた。

Thorotrast による発癌機構¹⁴⁾にはいくつかの要因があり、異物としての作用、組織の破壊、修復の過程、組織の低酸素状態なども発癌因子としてあげられているが、最も大きな役割を演じているのは放射能で、なかでも組織破壊作用が強く、突然変異原性を有する α 線 energy であるとされている¹²⁾。このような観点から Thorotrast によつて悪性腫瘍が発生する危険性についてはその使用当初からしばしば警告されていたが、実際に報告がみられたのは1942年の急性白血病の症例¹⁹⁾が最初で、1947年には Thorotrast によつて発生した固型癌としては初めて肝細胞癌の報告²¹⁾がみられた。本邦における悪性腫瘍合併の報告は1952年の胆管癌²⁰⁾が最初で、以後65例の集計²¹⁾が報告されている。このうち肝、胆道系の悪性腫瘍が50例(76.9%)で、尿路系では尿道癌²⁾が1例報告されているのみである。

Thorotrast kidney に発生した悪性腫瘍については1947年 Zollinger²²⁾ による報告が最初で、逆行性腎盂造影後16年を経て紡錘形細胞肉腫の発生をみた症例である。以後欧米では1977年までに60例以上の報告がなされているが⁸⁾、本邦では1975年広中ら³⁾の報告でわずかに1例みられるのみである。

Thorotrast の沈着を原因として発生した悪性腫瘍は

Thorotrast tumor と呼ばれているが、その因果関係を明らかにする診断基準¹²⁾²⁰⁾として、Thorotrast 顆粒および集塊は、(1) 腫瘍を発生させる十分な組織線量を有し、(2) 腫瘍組織に近接した部位に存在すること、および、(3) Thorotrast の投与から腫瘍発生までの潜伏期間は十分長いことがあげられている。Thorotrast 沈着臓器の受ける組織線量は種々の方法¹¹⁾²³⁾²⁴⁾で測定されているが、thorium 系列には多数の娘核種が存在すること、Thorotrast 顆粒の組織内分布が不均一であること、Thorotrast 顆粒自身による放射能の自己吸収があることなどのため有効組織線量の正確な測定はきわめて困難である。Thorotrast kidney について組織線量を測定した文献は少ないが、定量的 autoradiograph²⁴⁾によつて算出された結果によると腎の受けた組織線量は1週間当り11.2rem で、国際放射線防護委員会(ICRP)による線量限度の勧告値0.3rem の30倍以上であつたと述べられている。われわれは自験第1例において腎腫瘍組織、それ以外の腎組織、肝および脾についての α 線 energy spectrum から組織線量を算出し¹¹⁾、1週間当りそれぞれ0.77, 0.55, 0.11および0.38rem という結果を得た。しかしこれらの値は各臓器の平均組織線量であり、飛程の短い α 線を主体とするThorotrast 顆粒近接部の線量はさらに大量になると考えられる²⁵⁾。また診断基準(2)については自験2例の組織学的所見より明らかである。

Torotrast tumor における投与から腫瘍発生までの潜伏期間は平均17.5年、Thorotrast kidney では27.5年と後者において潜伏期間の延長がみられるとの報告¹²⁾があり、Thorotrast kidney では沈着量が少ないためとされている。しかし沈着量が多いと発癌頻度を高めるが潜伏期間は短縮しないとする報告²⁶⁾もあり、潜伏期間の長短は放射線に対する各臓器の感受性の相違によるものかも知れない。

自験例における潜伏期間は明らかでないが、本邦でThorotrast が使用された時期から推定して少なくとも30年以上経過していると考えられる。以上のことから自験2例にみられた腎盂癌はThorotrast tumor であることが明らかになった。

Thorotrast kidney に発生した悪性腫瘍45例の集計¹⁶⁾を組織学的に検討してみると、大多数の症例は腎盂癌と考えられ、このうち組織型について記載のある33例のなかで20例(60.6%)が扁平上皮癌である。その他にも扁平上皮化生や腺腔形成を示すものが6例(18.2%)あり、horotrast の放射能や異物作用が非特異的慢性刺激とし

て果す役割²⁷⁾をうかがうことができる。自験第1例は扁平上皮癌、第2例は一部に腺腔形成を伴う移行上皮癌でThorotrast kidney に発生する悪性腫瘍としては比較的良好な組織型であつた。

年齢、性別について記載のある文献¹²⁾によると、Thorotrast kidney における悪性腫瘍合併例の平均年齢は52歳で、男女比は9:14で女子に多いとしている。しかし本邦におけるThorotrast tumor の集計²¹⁾では平均年齢52歳と差はないが、男女比は4:1で逆に男子に多い。これは本邦でThorotrast が使用された時期および対象患者からみて当然の結果であると考えられ、自験2例もそれぞれ64歳、86歳の男子症例であつた。

悪性腫瘍合併の有無にかかわらずThorotrast kidney に特有の症状はない。腎組織障害が進行すれば慢性腎盂腎炎、腎機能低下、高血圧症など⁸⁾¹²⁾²⁸⁾の症状および所見を呈することが多く、これに悪性腫瘍を合併すれば血尿、腎部痛、腹部腫瘍などの症状を認めることは一般の腎悪性腫瘍の場合と同様である。

Thorotrast kidney の診断はThorotrast 使用の既往と特徴的な腹部単純X線撮影の所見から比較的容易であるが、ときに腎石灰化症や腎結石と誤診される例もある⁹⁾。腎盂腫瘍の合併についてもThorotrast kidney との診断が得られれば尿路造影、腎血管造影、尿細胞診などにより、あるいは腎部石灰化様陰影を定期的に観察し、それに變形が生じることから腫瘍の合併を疑うことができる⁹⁾。われわれの2例では典型的な腹部単純X線所見を呈したにもかかわらず、正しい診断に至らなかったため適切な検査、治療方針をたて得なかつたことを反省すべき点と考えている。

組織学的に観察された腎組織内の褐色色素顆粒がThorotrast であることは放射線学的検索により証明した。 α 線は原子番号の比較的高い核種から放射され、それぞれの核種によりほぼ一定したenergyと、そのenergyに応じた飛程をもっている²⁹⁾。したがつて核種不明の試料についてmicroautoradiographを作製し、飛跡の数と飛程について α 線 spectrum の分析³⁰⁾を行えば核種の同定もほぼ可能である。自験第1例では右腎組織片のmicroautoradiographによつて明瞭な α 線飛跡が確認され、沈着顆粒は質量数の比較的大きい放射性物質であることがわかつた。しかし核種の同定は前述の方法によらず、試料の作製が簡単で精度も高い γ 線 energy spectrometry³¹⁾を利用した。 γ 線は α 崩壊あるいは β 崩壊に付随して放射される電磁波、すなわち光子の集まりで、そ

の energy はそれぞれの核種について一定の値をとる³¹⁾。また γ 線は物質透過力が強いので試料を液体や固体のまま測定しても自己吸収による誤差が少ないという利点がある。われわれは自験 2 例において肝、腎、脾の各臓器より γ 線 energy spectrum を得たが、各 spectrum にみられる photo peak は thorium 系列に属する核種の γ 線 energy 値にいずれも一致して認められた。さらに標準試料として用いた Thorotrast の spectrum にみられる photo peak にも一致し、各臓器に Thorotrast が含まれていることを確認した。

体内に沈着した Thorotrast を除去するため chelating agent である EDTA, DTPA などの投与が試みられたが、その有効性については疑問視されている¹⁴⁾。Thorotrast kidney においても長期間にわたって沈着した Thorotrast を除去することは不可能と考えられ、したがって対症療法が行なわれる。しかし片側例であれば疼痛の存在や腎性高血圧症などに対して腎摘除術の適応となる例があり¹²⁾、また発癌の危険性に対して予防的腎摘除術も行なわれている¹⁶⁾³²⁾。この場合残存尿管に発癌した症例が報告されており³³⁾、尿管全摘除術を施行すべきである。一方予防的腎摘除術には消極的な意見⁹⁾があり、尿中細胞診、尿路造影を定期的に施行し、悪性腫瘍の発生が疑われれば直ちに尿管全摘除術を行なうとしている。また両側例でも Thorotrast が腎の一部にのみ局限している例では、両側腎部分切除術の適応も検討されるべきであろう¹⁶⁾。自験第 1 例は遠隔転移を伴う進行腎盂癌で、第 2 例も高齢のうえ高度の腎不全が存在し、生前に正しく診断されたとしても有効な治療を行ない得なかつた症例と考えられる。

結 語

Thorotrast kidney に腎盂癌を併発した 64 歳および 86 歳の男子の 2 剖検例を報告した。Thorotrast の存在は放射線学的検査によつて証明し、さらに Thorotrast の遅発障害について文献的考察を試みた。

稿を終えるにあたり、dipping 法について御協力頂いた広島大学医学部第 2 病理学教室徳岡昭治教授に深謝します。また貴重な資料の使用をおゆるし頂き、種々御教示を賜った同教室江藤良三先生、元同附属病院放射線部山下征紀先生、同部 RI センター宮川忠重先生に謝意を表します。

なお本稿の要旨は第 153 回日本泌尿器科学会岡山地方会および第 64 回広島地方会において発表した。

文 献

- 1) MacMahon, H.E., Murphy, A.S. and Bates, M.I.: Endothelial cell sarcoma of the liver following Thorotrast injections. *Amer. J. Pathol.*, **23**, 585—611, 1947.
- 2) 仁平寛巳, 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. *泌尿紀要*, **5**, 49—54, 1959.
- 3) 広中 弘, 桐山富夫: 含トリウム造影剤の長期遺残によると思われる腎盂癌の 1 例. *山口医学*, **24**, 220—221, 1975.
- 4) 江藤良三, 松浦博夫, 徳岡昭治: 腎盂に多量のトリオラスト沈着を認めた腎盂癌例の剖検所見. *広島医学*, **32**, 797—802, 1979.
- 5) 森武三郎, 野末侑信, 岡本 堯, 田中利彦, 杉田暉道, 津田忠美: 「トリオラスト」注入者の予後調査. *日本医放会誌*, **25**, 1144—1165, 1966.
- 6) 森武三郎: 「トリオラスト」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. *日本医放会誌*, **26**, 1028—1088, 1966.
- 7) Guimaraes, J.P., Lamerton, L.F. and Christensen, W.R.: The late effects of Thorotrast administration. A review and an experimental study. *Brit. J. Cancer*, **9**, 253—267, 1955.
- 8) Almgård, L.E., Ahlgren, L., Boeryd, B., Slezak, P. and Varenhorst, E.: Thorotrast-induced renal tumours after retrograde pyelogram. *Eur. Urol.*, **3**, 69—72, 1977.
- 9) Hursh, J.B., Steadman, L.T., Looney, W.B. and Colodzin, M.: The excretion of thorium and thorium daughters after Thorotrast administration to human subjects. *Acta Radiol.*, **47**, 481—498, 1957.
- 10) 森武三郎: 「トリオラスト」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. *日本医放会誌*, **26**, 1089—1129, 1966.
- 11) 片山 仁, 沢田昭三, 吉永春馬, Russel, J.: 二酸化トリウム注入による血管造影術に続発した胆管癌. 放射線学的検査を行った症例についての報告. *日本医放会誌*, **29**, 481—490, 1969.
- 12) Wenz, W.: Tumors of the kidney following retrograde pyelography with colloidal thorium dioxide. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **145**, 806—810, 1967.
- 13) Looney, W.B., Arnold, J.S., Levi, H. and Jee, W.S.: Autoradiographic and histopathological studies of thorium dioxide patients. *Arch. Pathol.*, **60**, 173—178, 1955.
- 14) Verhaak, R.: Tumor induction in a Thorotrast kidney. *Oncologia*, **19**, 20—32, 1965.
- 15) Stapor, K.: Calycorenal backflow. *Brit. J.*

- Urol., **39**, 753—758, 1967.
- 16) Verhaak, R., Harmsen, A.E. and van Unnik, A.J.: On the frequency of tumor induction in a Thorotrast kidney. *Cancer*, **34**, 2061—2068, 1974.
 - 17) 山本武常, 南 碩哉, 黒田 清, 西川正光: トロトラスト沈着症の1例. *島根医学*, **4**, 746—748, 1971.
 - 18) Zollinger, H.U.: Thorotrastshädigung der Nieren mit Hypertonie. *Schweiz. med. Wochenschr.*, **87**, 1089—1091, 1957.
 - 19) Wohlwill, F.: Untersuchungen über die Gewebsreaktion auf Thorotrast. *Schweiz. Z. allg. Path.*, **5**, 21—52, 1942.
 - 20) 寛 弘毅, 杉村 隆: トロトラスト沈着臓器のラジオグラフ. *日本医放会誌*, **11**, 41—42, 1952.
 - 21) Fujikura, T. and Kawai, S.: Thorotrast tumors in Japan. Report of two cases with autopsy findings and a brief review of literature. *Acta Path. Jap.*, **23**, 139—154, 1973.
 - 22) Zollinger, H.U.: Spindle cell sarcoma of kidney 16 years after pyelography with Thorotrast. *Schweiz. Med. Wochenschr.*, **79**, 1266—1268, 1949.
 - 23) Kaul, A. and Noffz, W.: Tissue dose in Thorotrast patients. *Health Phys.*, **35**, 113—121, 1978.
 - 24) Alken, C.E., Roucayrol, J.C., Oberhausen, E., Taupitz, A. und Ueberberg, H.: Zur Frage der Carcinom-Entstehung nach Pyelographie mit Thorotrast. *Urol. int.*, **10**, 137—156, 1960.
 - 25) 加藤義雄: α 粒子によるトロトラスト顆粒近傍の吸収線量. *日本医放会誌*, **26**, 1547—1556, 1967.
 - 26) 大河原重之: Thorotrast の研究. 第7報, thorotrast による発癌について. *日本医放会誌*, **25**, 1231—1237, 1966.
 - 27) Wagle, D.C., Moore, R.H. and Murphy, G.P.: Squamous cell carcinoma of the renal pelvis. *J. Urol.*, **111**, 453—455, 1974.
 - 28) Weyeneth, R.: Spätschäden nach Pyelographie mit Thorotrast. *Z. Urol.*, **51**, 513—542, 1958.
 - 29) 田中栄一: 放射線の測定および測定器, 放射線の防護, 第2版, p. 106, 丸善, 東京, 1977.
 - 30) 大河原重之: Thorotrast の研究. 第1報, 使用時の thorotrast の性質. *日本医放会誌*, **25**, 1182—1188, 1966.
 - 31) 大河原重之: Thorotrast の研究. 第2報, 臓器内沈着 thorotrast の activity の測定. *日本医放会誌*, **25**, 1189—1195, 1966.
 - 32) Westin, J., Lanner, L., Weinfeld, A. and Zettergren, L.: Renal pelvic carcinoma after Thorotrast pyelography. *Acta Med. Scand.*, **194**, 141—143, 1973.
 - 33) Mihatsch, M.J. and Rutishauser, G.: Thorotrast induced transitional cell carcinoma in a residual ureter after nephrectomy. *Cancer*, **32**, 1346—1349, 1973.

(1980年10月11日受付)