トトロラスト注入後に発症した赤白血病の1例

東京大学医学部中尾内科

中 尾 喜 久 佐 藤 茂 秋 内 村 英 正
三 浦 恭 定 藤 岡 成 徳 衣 笠 恵 士

東京都立大塚病院

今 泉 真 澄

東京大学医学部病理学教室

武 藤 徹 一 郎

A CASE OF ERYTHROLEUKEMIA DEVELOPED AFTER THOROTRAST INJECTION.

Kiku NAKAO, Shigeaki SARO, Hidemasa UCHIMURA,
Yasusada MIURA, Seitoku FUJIOKA and Keiji KINUGASA

The Third Department of Internal Medicine,
Faculty of Medicine, University of Tokyo

Masumi IMAIZUMI

Department of Internal Medicine,
Metropolitan Otsuka Hospital

Tetsuichiro MURO

Department of Pathology, Faculty of Medicine,
University of Tokyo

概要 トトロラストによる遅発障害は、肝硬変・胆管癌など、肝を中心としたものがかなり報告されているが、血液疾患を来した例は少ない。われわれはトトロラスト注入後22年目に発症したと思われる赤白血病の症例を経験したので報告する。症例は59才男で、昭和19年に左大腿動脈よりトトロラストによると思われる血管造影術を受け、昭和39年ころよりパーキンソン症候群が出現し、41年当科を訪れて高度の貧血と後に末梢血中に幼若細胞を発見され、骨髓所見などから臨床的に赤白血病と診断され、同時に腹部X線像で異常陰影があり、ヒューマンカウンター、オートラジオグラフィーでトトロラスト沈着が確認された。剖検でも脾・リンパ節・骨髓・肝にトトロラスト沈着が発見され血液細胞の異型性、各臓器への細胞浸潤などから病理学的にも赤白血病と診断され、放射能を持つトトロラストと赤白血病発症との関係が問題となつた。

緒 言

トトロラストによる遅発障害はわが国においてもかなりの報告例があるが、その大部分は外国の例と同じく、胆管癌・肝硬変など、肝臓を中心と

したもので血液疾患をきたした例は少ない。最近われわれはトトロラスト注入後、約20年にして発症した赤白血病の症例を経験し、剖検する機会をえたので、ここに報告し、さらに文献例についても検討を加えてみた。

昭和42年3月11日 第183回関東地方会推薦

症 例

患者： 51才，男，商業。

主訴： 歩行障害，貧血。

家族歴： 特記すべきことなし。

既往歴： 昭和19年10月，陸軍病院で痔核の摘除を受け，その後左下肢の腫脹を来たしたため，左大腿動脈より血管造影術を受けている。

現病歴： 昭和39年ころより全身の動作がにぶくなり，歩行障害を来たすようになったので，某病院を訪れ，脳血管障害といわれたが，当時は貧血，血液像の異常は認められなかった。

昭和41年になり歩行障害が増強し，疲労性，手振顫が出現し，当科外来を訪れて，パーキンソン症候群と診断された。またこれと同時に高度の貧血を発見され，一たん都立大塚病院へ入院し，約1,000mlの輸血を受けた。パーキンソン症候群は塩酸 プロサイクリジン，5-クロロベンゾキサゾリノンなどの投与を受けてやや軽快したが，末梢血中に，赤芽球，骨髓芽球などの幼若細胞の出現をみたので精査のため，昭和41年8月23日当科へ転院した。

入院時理学的所見： 意識は清で，脈拍76，整，血圧 132/62，顔貌はやや表情に乏しかった。眼瞼結膜の貧血は高度だが黄疸はなく，眼底に軽度の動脈硬化がみられた。心尖部・大動脈弁口部に強度Ⅱ度の収縮期雑音があり，腹部では肝が右下肋に2横指触知され，辺縁はまるく，表面は平滑，軟で圧痛はなかった。脾・表在リンパ節は触知されなかった。左単徑部には血管造影術を受けた際の癒痕があつた。神経学的には，かれ声，言語緩徐，小股で動揺性の歩行，手振顫，筋硬直などのパーキンソン症候群があつたが，筋力および腱反射は正常であつた。

検査所見： 赤沈45mm(1時間)，血算 ヘモグロビン 3.8 g/dl，赤血球数 159×10^4 ，ヘマトクリット22%，血小板数 1.0×10^4 ，網赤血球数5%，白血球数 2,300 (骨髓芽球 2.5%，骨髓球 8.0，後骨髓球11.0，桿状球 8.0，分葉球13.0，好酸球 5.5，リンパ球30.0)，赤芽球数35/200W，出血

図1. 骨髓の細胞像

時間 6'30''，凝固時間 8'，プロトロンビン時間 15'' (100%)，赤血球抵抗 0.40~0.32，骨髓所見，細胞数37,500，G/E比 0.4，核細胞質の異常の強い芽球が見られ，赤芽球では細胞質一核成熟の解離，核分裂の異常がみられた(図1)。

尿尿，異常なし。心電図，異常なし。胸部X線像，異常なし。血清反応CRP (一)，ASLO 625，ワ反応(一)，クームス試験(一)，寒冷凝集反応 (一)，血清生化学，総蛋白 6.8 g/dl，A/G 比 1.1，尿素窒素 2.0mg/dl，クレアチニン 1.1mg/dl，クレアチン 3.4mg/dl，Na 136mEq/L，K 3.8mEq/L，Cl 108mEq/L，Ca 8.6mg/dl，P 3.1mg/dl，尿酸 5.8 mg/dl，総コレステロール 172mg/dl。

肝機能検査，alk-P-ase 3.8Bessey単位，黄疸指数 6，TTT 3，ZnST11，GOT25，GPT39，血清電気泳動，総蛋白 6.7 g/dl，alb54.1%， α -gl 8.5， β -gl 14.0， γ -gl 23.4，免疫電気泳動，異常なし。肝エコーグラフィー，透過性やや悪し。肝シンチグラフィー異常なし。十二指腸液，胆汁の排泄はやや悪いが，濃縮はよい。沈渣異常なし。

消化管X線像 異常なし。頭蓋X線像 異常なし。脳波 異常なし。血清セルロプラスミン，0.8820D (正常値，0.12~0.24D)。

腹部X線像 図2のごとく，脾，大動脈周囲なしいし肝門部に相当する部位にそれぞれ網状および播種状の異常陰影がみられた。

骨盤部X線像；左単徑部の血管造影術を受けた

図2. 腹部X線写真

部位に異常陰影があつた。

以上、腹部および骨盤部X線像の所見からトロトラストなどの造影剤の沈着が考えられたので、病歴をよく問い正してみたところ、前記のように22年前、血管造影術を受けていることがわかった。そこでヒューマンカウンターで体内の放射能の測定をしたところ、図3 (A)のごとく、剣状突起の高さにピークを持つγ線が検出され、さらにこれを波高分析してみると、図3 (B)のように、トリウム、アクチニウム、ビスマスなどのトリウムの崩壊系列に一致する各ピークがえられた。なおこの図で ^{198}Au に一致するピークがみられるのは、肝シンチグラフィーを行なった時注入した金コロイドの放射能が消失せず残っていたためであり、図3 (A)では ^{198}Au の0.412MeVのγ線はカットして測定している。

また、胸骨骨髓の生検組織標本でオートラジオグラフィーを行なったところ、図4のごとくのαトラックが多数認められ、ヒューマンカウンターの所見とともに、トロトラストが体内に沈着していることを証明する手がかりとなつた。

入院後経過：入院時あつた高度の貧血は、新鮮血約2,000mlの輸血によりヘモグロビン値

図3. (A) Human counterによるLinear scanning
(B) γ線の波高分析

図4. 胸骨骨髓標本のオートラジオグラフィーで見られたα track

10.3 g/dlにまで回復したが、白血球数および血液像はほとんど変化なく、血小板数は徐々に減少し、1カ月後には出血傾向が出現し、貧血が再び高度となつてきた。またこのころより発熱と黄疸が出現し、alk-P-ase 14.0, GOT 60, GPT 126と上昇し、BSPも25%と高値であつた。この時の胸部X線像では右肺上葉に肺炎様陰影がみられ、抗生物質を投与したところ、一時下熱し、肺陰影も消失し黄疸は軽度となつた。しかし入院後約50日目ころより再び発熱と黄疸が出現し、GOT 294, GPT 360と上昇、60日目ころには吐血・下血が出現し、10月31日入院後70日で死亡した。

剖検所見：全身的に黄疸が強く、皮膚には点状出血があつた。臓器別にみると、肉眼的には、脾および肝の表面および剖面で点ないし線状の白色の沈着物がみられた。図5は脾のX線像であるが、腹部X線像でみられたようなトロトラストと思われる点状陰影がみられる。

図5. 脾X線写真

図6. 脾へのトロトラストの沈着。

組織学的にも脾の細網細胞および脾、肝梁のグリソン氏鞘および星状細胞、肝門および後腹膜リンパ節の細網細胞および骨髄の細網細胞にトロトラストの沈着がみられた(図6)。

骨髄は赤色髄で、骨髄系細胞・巨細胞様赤芽球および異常な巨核球の増殖があり、腎・脾・リンパ節および肝には骨髄系ならびに赤芽球系細胞の白血病的浸潤がみられた。また脾は55gと萎縮していて、全身的にリンパ節の腫脹はみられなかった。脳の検索は拒否され開頭しえなかった。

この他に出血性化膿性胆嚢炎・出血性線維索性化膿性心外膜炎・壊死性食道咽頭炎・腎皮質の多発性膿瘍などの敗血症の所見がみられ、肺には出血と浮腫および右上葉の膿瘍がみられた。

肝は1,750gと肥大し、胆汁色素の沈着が強く、中心壊死および門脈周囲の線維化が認められたが、腫瘍・肝硬変は認められなかった。

その他、消化管・気道・尿路に出血があり、200ml程の血性の腹水も認められた。

臓器別放射能測定結果：剖検後、各臓器を湿重量1gずつとり、ポリエチレンチューブにつめてウェルタイプのシンチレーションカウンターでγ線を測定してみると、各臓器1g当り、1分間のカウント数は、脾 2,763、肝門部リンパ節 1,164、骨髄 198、骨皮質 145、肝 127となり、明らかな放射能が検出された。これに対し、肺・心・腎・脾などには放射能はほとんど認められなかった。また、念のため、比色法にてトリウムの化学的測定を各臓器について行なつたところ、脾・骨髄などでトリウムが検出された。

考 察

この症例は、貧血 血小板減少、末梢血中への骨髄系幼若細胞および赤芽球の出現があり、骨髄でも、異型性の強い骨髄系・赤芽球系幼若細胞の増殖があり、さらに肝・脾 腎・リンパ節などへの骨髄系・赤芽球系細胞の浸潤があることから赤白血病と診断された。また同時に、22年前に受けた血管造影術がトロトラストによるものであり、それが脾 リンパ節・骨・肝臓に沈着しているこ

とも確認された。

トロトラストは20%の二酸化トリウム (ThO_2) と保護コロイドとして20%ブドウ糖または16~19%のデキストラン、さらに防腐剤として0.15%のmethyl-p-hydroxybenzolを含む造影剤で、1928年、Blühbaum¹⁾が気管支造影に使用してから、血管造影、腎盂造影、肝脾造影などにすぐれた造影剤として各国で広く利用されていた。しかし、このコロイドは一たん体内にとり込まれると、肝・脾・リンパ節・骨髓などの細網内皮系などに沈着し、長期間にわたって排泄されないで残る。また製作時含まれている²³²Thと²³⁰Thの半減期はそれぞれ 1.39×10^{10} 年、1.91年と長く、その崩壊系列の放射能は α 線90%、 β 線9%、 γ 線1%といわれ、とくに α 線は、組織透過力は30~50 μ と小さいが、そのイオン化エネルギーが大であるため、沈着臓器におよぼす傷害の影響が大きく、放射能による種々の遅発障害を来とし、1947年ころにはトロトラストの使用は中止された。この遅発障害は、1942年Wohlwill²⁾が急性白血病の症例を報告したのが初めてであったが、1947年にはMac Mahonが肝肉腫の症例を報告し、以来かなりの多くの報告例がある。わが国では発癌症例としては1956年、当教室の中尾ら³⁾が胆管癌の症例を報告したのが初めてであるが、その後同様の遅発障害の報告例が増え、1963年には、矢数ら⁴⁾は国内で43例、国外では53例の報告があつたとしている。最近これらの報告例数は増えており、1966年、上田ら⁵⁾は国内で約70例の報告例を集めている。これら遅発障害の内容は、外国の例も含めて、胆管癌・肝硬変または肝線維症など、肝を中心としたものが多く、他の臓器の悪性腫瘍を来したものの若干あるが、血液疾患を来した例は少なく、わが国では数例の報告があるにすぎない。

本例においてトロトラストが赤白血病の原因となつているか否かは議論のあるところであるが、1965年、ポルトガルのHorta⁶⁾らの報告がこのことになんらかの示唆を与えるものと思われる。こ

では1930年から1950年の間にリスボン大学の脳神経外科を中心にしてトロトラストによる造影術を受けた2,377名のうち、経過を観察できた1,207名について、どのような遅発障害が発生したかを報告しているが、うち42例に肝線維症、81例に局所の肉芽腫、3例にその周囲の悪性腫瘍、22例に肝・脾などの血管内皮腫、さらに22例に、気管支・胃・喉頭・胆道などの臓器の癌の発生をみているが、注目すべきことは16例に血液疾患を来したといっている。この内訳は急性骨髄性白血病5例、急性単球性白血病1例、これは同時に赤芽球系の増殖も伴つていた。さらに慢性骨髄性白血病2例、再生不良性貧血6例、紫斑病2例となつており、トロトラストの注入法は大部分が脳血管を中心とした血管造影術であるが、中に、肝脾造影術を受けたものもいた。また注入量は20mlから60mlで、血液疾患の発症までには2年または7年と短いものもあるが、大部分は17年から25年が経過している。また、この白血病の発生率は一般人口を対照とするよりはるかに大きい。

その他これまでに報告されたいくつかのトロトラストによる血液疾患を集めてみると、さきに述べた1942年のWohlwillの急性白血病の症例をはじめ、1947年にはSpierらが再生不良性貧血、1953年にMoeschlinらがPanmyelopathieとして報告した例、1954年のGrebeの骨髄性白血病、1956年のLooneyらのchronic lymphadenosis、1957年のNeto-usekらのchronic myelosis、1966年のGausらのtoxische Thrombopenie、Osteosklerose、急性骨髄性白血病の3例、さらにBernardら⁷⁾の急性前骨髄球性白血病などがある。このBernardらの例においては、死後作製した肝・脾・骨髓などの標本で、オートラジオグラフィにより本例と同様に α トラックが検出されている。日本においては、今井⁸⁾が報告した38才の男で、17年前にトロトラスト注入を受け、急性骨髄性白血病を来した症例、また横浜市大病理でみつかつた47才の男で、23年前に腋窩動脈よりトロトラスト注入を受け、急性骨髄性白血病を発症して死亡した例、さらに

田中、森らによつて報告されたトロトラスト注入を受けて死亡した26名中の1人が白血病であつたという例の3例ほどが報告されている。日本の例も含め、これまで報告された血液疾患をみると、その発症までにトロトラスト注入後大部分が17年から23年が経過しているところはHortaらの例とよく似ていて興味深い。また、これまでトロトラスト注入例の末梢血中の白血球において染色体異常を来たしたという報告⁹⁾¹⁰⁾があるが、本例においては骨髓の白血球材料より行なつた染色体分析では異常は認められなかつた。

本例においては、脾・リンパ節・骨髓 肝などへのトロトラストの沈着が著しいこと、トロトラスト注入後他の症例と同じく22年の経過を経て発症していること、さらにこれまでの報告例でトロトラスト注入患者の白血病発生率が高いことなどを考えると、赤白血病の発生にトロトラストがな

んらかの役割をはたしていることがうかがわれ、広く放射能による白血病発生の機序解明の上に示唆を与えるものと思われる。なお、パーキンソン症候群とトロトラスト注射との因果関係を剖検によつて明確になしえなかつたことが惜しまれる。

ヒューマンカウンターおよびγ線分析をしていただいた 東大医学部放射線健康管理講座の吉沢康雄助教授に感謝いたします。

文 献

- 1) Blühbaum, Th. et al.: Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen, 37:18, 1928. —
- 2) Wohlwill et al.: Schweiz. Z. allg. Path. Bact., 5:21, 1942. — 3) 中尾喜久他: 最新医学, 11:1201, 1958. — 4) 矢数脩信他: 臨内小, 18:313, 1963. — 5) 上田英雄他: 内科, 17:960, 1966. — 6) Horta, J. da S. et al.: Lancet, 2 (7405), :201, 1965. — 7) Bernard, J. et al.: La presse medicale, 74:487, 1966. — 8) 今井秀夫: 日内会誌, 53:492, 1964. — 9) Fisher, P. et al.: Radiation Research, 29:505, 1966. — 10) 熊取敏之他: 染色体, 6:9179, 1965.