

<概要>

二酸化トリウムコロイドを主剤とするX線造影剤トロトラストは、わが国では広島、長崎の原爆に次ぐ大規模な放射線による健康障害をもたらした。体内に注入されたトロトラストは肝臓や骨髄などに沈着しα線を長年月にわたって放出する。数十年経過後、肝がん、肝硬変や白血病を発症し、死亡率も高いことが明らかにされている。

<更新年月>

2001年03月 (本データは原則として更新対象外とします。)

<本文>

1895年、レントゲンによってX線が発見されて間もなくX線の透過力と写真作用は1915年頃から病気の診断に利用されるようになった。鮮明なX線写真を得るために造影剤が用いられるがヨウ素系の造影剤にくらべて、二酸化トリウム(ThO₂)はきわめて勝れていることが明らかになった。当初は血管塞栓や痛みを伴うことが問題になったが、1929年にドイツのハイデン社が、二酸化トリウムのコロイド状水溶液を開発し、「トロトラスト」という商品名で市販された。気管支、肝臓、ひ臓および血管の造影に威力を発揮し、1930年以降ドイツを中心にポルトガル、デンマーク、スウェーデン、日本などで広く使われるようになった。

トロトラストは、30～100オングストローム(平均55オングストローム、1オングストローム=0.1nm)という微細で均一な二酸化トリウム(25%)に安定剤としてデキストリン(20%)などを加えたコロイド状水溶液である。

血液内に注入されたトロトラストコロイドは血管内を循環した後、網内系細胞に異物として取り込まれ、その後、肝臓、ひ臓、骨髄に蓄積される。トロトラストは殆ど排泄されないので長期間トリウムからのα線や娘核種からのγ線を照射されることになり、肝がん(癌、ガン)や白血病を誘発するのである。初めは血管内に使用してもアレルギーなどの早期の障害が認められなかったことから血管造影剤として利用され、威力を発揮した。とくに、これまで注入時の血管痛のため不可能とされていた脳血管造影が可能になった。世界各国で広く用いられるようになり、その数は数万に達するという。

1942年、Wohlwillはトロトラスト血管内注入者に発生した急性白血病を初めて報告したが、その後、肝硬変、肝血管肉腫、白血病などが続出した。これらの報告を受け、放射線防護の立場からICRP、IAEA、WHOは各国に呼びかけトロトラスト晩発障害の共同研究が始まった。

血管内注入例における二酸化トリウム(ThO₂)の臓器別分布は表1に示すように肝臓に最も集まる。図1はトロトラスト障害の肉眼像と電子顕微鏡像である。

トロトラスト障害は、X線やγ線にくらべてRBE(生物効果比)の高いα線障害であり一般の放射線障害でのそれと比較する時は線質の違いを考慮しなくてはならない。また、トロトラスト顆粒の巨大化に伴う問題がある。すなわち、自己吸収および臓器内の不均等分布による局所的な大線量被ばくの問題もある。

血管内注入で臓器および組織がトリウムとその娘核種から放出される放射線を吸収する線量はα線オートラジオグラフィ法、α線スペクトロメーター法、γ線シンチレーションスペクトロメーター法などで調べることができる。現在、国際的な標準法としてα線シンチレーションスペクトロメーターで測定したトリウムおよびその娘核種のγ線の値を各種の要素を考慮して補正しα線の値を求めている。

表1は各国における調査結果で対象者、注入理由となった疾患や注入量が異なるので厳密な比較はむつかしいがいずれも生存率の低下が明らかである。

わが国のトロトラスト血管内注入例で肝線量率と悪性腫瘍発生数、死亡までの期間を [表2](#) に示す。ドイツの研究でも注入量もしくは肝線量率が増大すると、肝悪性腫瘍で死亡するまでの期間が短縮することが認められた。

わが国のトロトラスト血管内注入例における累積死亡率および累積死亡数の経時変化を [図2](#) に示す。

トロトラスト注入から死亡までの期間は [表3](#) に示すように肝線量率が増大すると、期間が短縮する。

また、各国における血液疾患の発生数と発生率は [表4](#) に示すようにかなり高いことも明らかにされている。

トロトラストの使用が中止されて長い年月が経過しているため患者の数や実態は不明な点も多いが、現在でも研究は続けられている。

なお、トロトラストは、がん抑制遺伝子P53に[突然変異](#)を起こしてがんを発生するといわれている。また、[精巢](#)にも沈着し、父親の精子の遺伝子を傷つけた影響が子供たちに伝わる恐れも指摘されているが、今後の課題であろう。

<関連タイトル>

[放射線の晩発性影響 \(09-02-03-02\)](#)

[夜光塗料による放射線がんの発生 \(09-03-01-10\)](#)

<参考文献>

- (1) 森武三郎：トロトラスト晩発障害、現代病理学大系10B, 中山書店、(1990)
 - (2) 松岡理：放射性物質の人体摂取障害の記録、日刊工業新聞社、(1995)
 - (3) The International Workshop on the Health Effects of Thorotrast, Radium, Radon and Other Alpha-Emitters 1999, Radiation Research, 152, (1999)
 - (4) エックス線造影剤トロトラストからのアルファ放射線による発がん、癌の臨床、(1999)
 - (5) 石川雄一：トロトラストによる肝臓がんの発生、放射線科学、42、430、(1999)
 - (6) 渡利一夫、稲葉次郎：放射能と人体、研成社、(2000)
-

表1 トロトラスト血管内注入例における
二酸化トリウム(ThO_2)の臓器別分布比

臓器	ThO ₂ の臓器別分布の比率	
	Kaulらによる評価*	その他の研究者による評価
肝臓	59 %	40～60%
脾臓	28.8%	20～40%
骨髄	9 %	2～10%
リンパ節および リンパ組織	注入直後は0.1%以下、その後肝臓・脾臓よりのリンパ行性移動により上腹部リンパ節の沈着量は増大する。	
骨実質	2.4%	
肺臓	0.7%	
腎臓	0.1%	

(注) * :トロトラスト注入部位での血管外漏出がない場合の標準人(体重80kg、肝臓重量1,800g)についての評価

[出典] 森武三郎:トロトラスト晩発障害、現代病理学大系10B, 中山書店、(1990) p.414

表2 トロトラスト投与患者の調査結果

国別	追跡数	対照数	平均投与量 (ml)	肝腫瘍死 (コホート/コントロール)	骨肉腫死 (コホート/コントロール)	白血病死 (コホート/コントロール)
ドイツ	2326	1890		396/2	4/1	35/3
日本	255	1630	17	56/11	1/0	6/3
ポルトガル	1244	924	26	87/1	5/0	12/0
デンマーク	999		10-20	79	1	23
米国	724	315	24	1/1	-	3/0
スウェーデン	105	-		3/	-	4血液疾患

[出所] MMHunacek and R.L.Kathren: Alpha Radiation Risk Coefficients for Liver Cancer, Bone Sacromas, and Leukemia, Health Physics, 68, 41, (1995)

[出典] 松岡理: 放射性物質の人体摂取障害の記録、日刊工業新聞社、(1995) p.69

表3 わが国のトロトラスト血管内注入剖検例での
肝線量率、肝悪性腫瘍発生数および注入より
死亡までの期間の関係

肝線量率による分類	悪性腫瘍 発生数	肝線量率(年間) (平均)	トロトラスト注入 から死亡までの 期間(平均)
A群($<15\text{cGy}/\text{y}$)	15	$10.4\text{cGy}/\text{y}$	42.5y
B群($15\sim<30\text{cGy}/\text{y}$)	26	$21.4\text{cGy}/\text{y}$	37.2y
C群($30\sim<45\text{cGy}/\text{y}$)	17	$35.9\text{cGy}/\text{y}$	34.4y
D群($\geq 45\text{cGy}/\text{y}$)	9	$56.8\text{cGy}/\text{y}$	30.7y
計	67	$29\text{cGy}/\text{y}$	

(注) 1983年現在

[出典] 森武三郎:トロトラスト晩発障害、現代病理学大系10B, 中山書店、
(1990) p.156

表4 各国のトロトラスト血管内注入例中での血液疾患の発生数と発生率

疾患の種類		トロトラスト血管内注入例						対照例	
		日本 〔剖検例のみ〕 (267例) (1945～1983年)		西ドイツ 〔臨床的検索例中の死亡例(432例) (1963～1981年)]		ポルトガル 〔疫学調査例中の死亡例(927例) (1945～1978年)]		西ドイツ 〔全検索例中の死亡例(1,409例) (1945～1983年)]	
		症例数	%	症例数	%	症例数	%	症例数	%
白血病	リンパ性白血病	1	73.9	0	50	1	50	2	71.4
	リンパ性白血病を除く全白血病	16		10		12		5	
	急性骨髄性白血病	10		4		7		3	
	亜急性骨髄性白血病	1		1		1			
	慢性骨髄性白血病	0		2		2			
	骨髄性白血病	0		2		0			
	単球性白血病	0		0		1			
赤白血球病*1	5	1	0						
血液の疾患	再生不良性貧血	5	21.7	8	40	8	45.8	1	14.3
	紫斑病	0				2			
	その他	0				0			
	組織型不明	0				1			
多発性骨髄腫		1	4.3	2	10	1	4.2	1	14.3
血液疾患総計		23	100	20	100	24	100	7	100

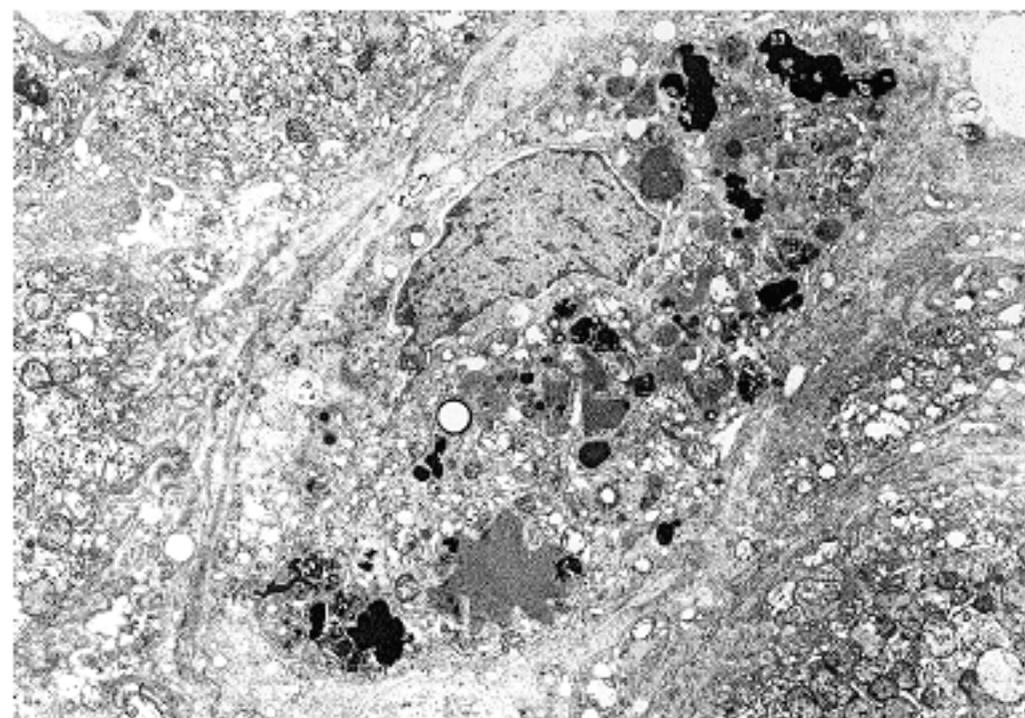
*1 一般に白血病中に赤白血球病が占める比率は、わが国で1～2.6%、ヨーロッパで1.8～3.0%である。

[出典] 森武三郎:トロトラスト晩発障害、現代病理学大系10B, 中山書店、(1990) p.168



A. トロトラスト肝線維症の肉眼像

血管内注入後30年目の肝臓。肝被膜はトロトラストの被膜への沈着で肥厚し、表面は凸凹を呈し、凹部にトロトラスト顆粒集団の沈着とそれに伴う線維化が網目状に認められる。

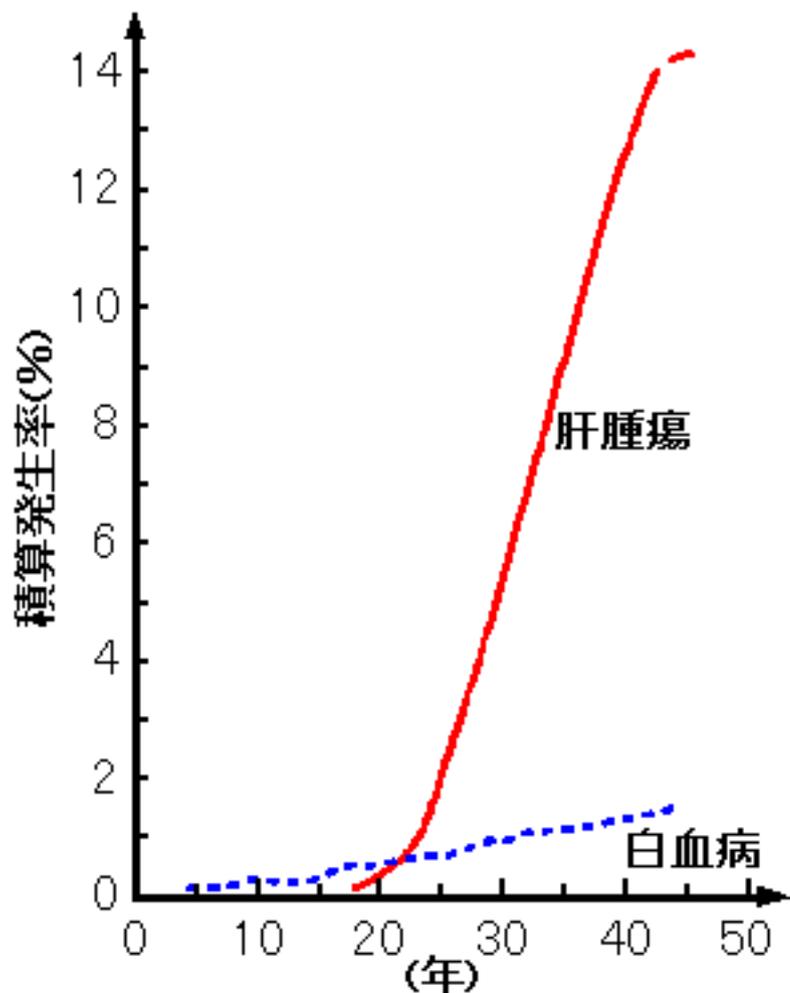


B. トロトラスト血管内注入後42年目の肝生検の電子顕微鏡像
(×5,800)(久大・安部弘彦助教授提供)

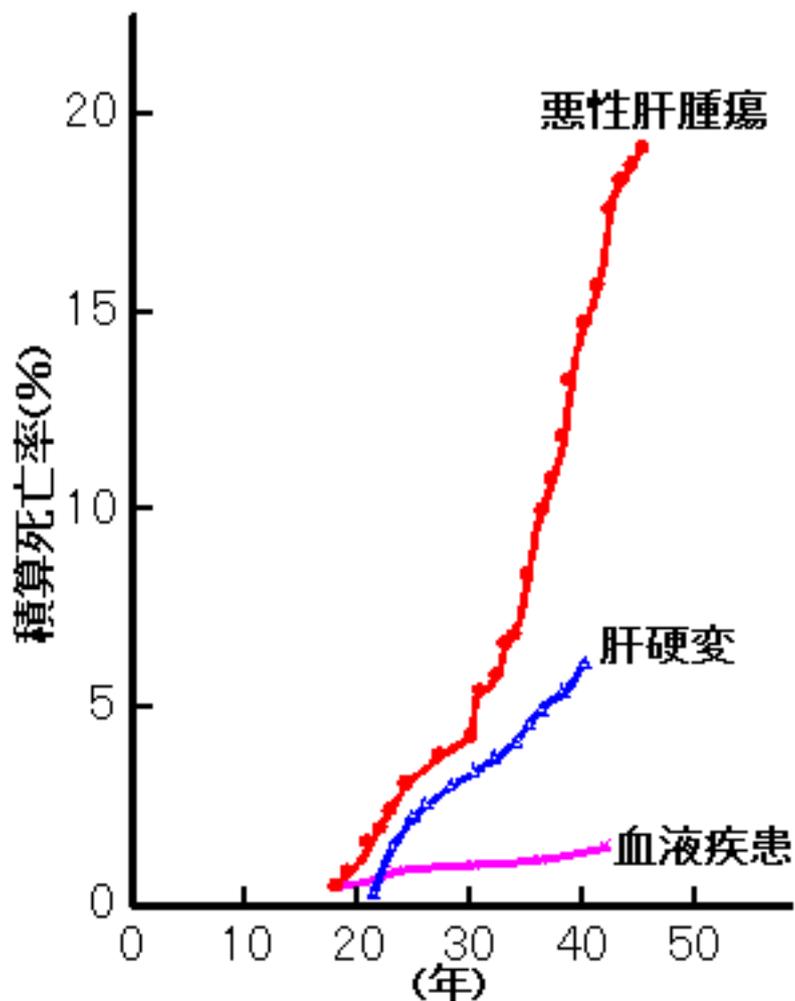
中央に多数のトロトラスト顆粒(黒い粒子)を貪食したKupffer細胞がみられるが、細胞内小器官の多くは著しい変性を起こしている。

図1 トロトラスト障害の肉眼像と電子顕微鏡像

[出典] 森武三郎:トロトラスト晩発障害、現代病理学大系10B, 中山書店、(1990) p.165



(a)ドイツ人トリオラスト患者



(b)日本人トリオラスト患者

図2 トロトラスト患者の肝がんと白血病の発生

[出典] 松岡理:放射性物質の人体摂取障害の記録、日刊工業新聞社、(1995) p.68