

肝癌患者におけるトロトラスト保有率

愛知県がんセンター放射線部 (部長: 北畠隆)

北 畠 隆

名古屋大学医学部放射線医学教室 (主任: 高橋信次教授)

森 田 皓 三 古 賀 佑 彦

(昭和40年7月5日受付)

Retaining Rate of Thorotrast in Patients with Primary Liver Cancer:
A Retrospective Survey on Thorotrast Carcinogenesis

by

Takashi Kitabatake

Dept. of Radiother., Aichi Cancer Center Hospital, Nagoya.

(Director: Dr. Kitabatake)

Kozo Morita and Sukehiko Koga

Dept. of Radiol., Nagoya Univ. School of Med., Nagoya

(Director: Prof. S. Takahashi)

Sex, age, and abdominal X-ray findings in patients with primary liver cancer who were seen Aug. 1, 1962 to 31 July, 1963 were requested to report for big hospitals in Japan to know the retaining rate of thorotrast among these patients. Of 466 patients with liver cancer over 40 years of age, 4 patients or 0.85 per cent have thorotrast shadow in the liver and/or spleen regions. On the other hand, 1398 persons selected from general population in Aichi prefecture over 40 years of age were examined by fluorescent radiography of the abdomen as a control group. Of 1398 persons, one or 0.07 per cent showed thorotrast shadow in the liver and spleen regions. Therefore the retaining rate of thorotrast is much higher in the liver cancer group than in controls, with a statistically significant difference. This result indicates that the injection of thorotrast is one of carcinogenic factors of liver cancer developed later.

Details written in English are now in press for Tohoku J. exp. Med., 87/2, Nov. 1965.

研究目的

トロトラストは血管造影, 肝脾造影などに用いられた造影剤で, ThO_2 sol がその本体である (岡). ¹⁾ それは主に静脈注射によつて体内に導入され, 排泄される割合は極めて少ないといわれる (足立). ²⁾ したがつて一度トロトラスト造影を行なわれた患者の体内には長期間沈着し, 体内を照射することになる. このような患者からは一般人口に較べて幾分多く肝癌が発生するのではないかという報告が見られるに至つた (徳弘,

Looney). ³⁾⁴⁾

文部省科学研究費“人癌発生班”では, さきに放射線治療とその後の発癌との関係について広範な調査を行なつたが (高橋), ⁵⁾ 今回内部照射と発癌の因果関係を考えるに当つて, トロトラスト注入と肝癌発生についての調査と研究を取りあげた訳である (高橋). ⁶⁾ トロトラスト注入患者の運命を調べ, その中からどれ程の肝癌が発生するかという調査は森, 田中らが別に報告するので (森, 田中), ⁷⁾ この論文では, 既に肝癌を発生した患者

の中にどれ程のトロトラスト保有者が含まれるか、またその割合は一般住民のそれと較べて多いかどうか、といういわゆる既往調査の結果を述べることにする。

研究方法

上述の研究目的を達成するには、まず肝癌患者をできるだけ多く集め、その中の何%にトロトラストが保有されているかを調べる必要がある。その為には全国の250床以上の病院に対して調査票を送り、一定の期間内に診察を行なった肝癌患者について、腹部X線写真上肝脾部に異常陰影があるかどうかを調べることを依頼した。

次に非肝癌患者について同一の調査を行ない、これを上記の結果と比較する必要があるが、この為には全国民の中から一定数の任意抽出を行なうのは不可能に近い。そこで、一般住民の胃集検間接X線写真を利用することとし、調査区域を宮城県と愛知県の2つを選んだ。宮城県の調査結果は別に報告されるので(長谷川)⁸⁾ここでは愛知県の結果を肝癌患者の結果と比較する。

調査結果

1) 肝癌患者のトロトラスト保有率

全国の250床以上の病院を病院要覧から抜き出し(厚生省⁹⁾)、その内科および外科に対し総計970

枚の調査票を送付し、昭和37年8月1日から昭和38年7月31日までの1年間に扱った、全悪性腫瘍数、原発性肝癌患者の氏名、性、年齢、組織診断名、および腹部X線所見を問合せた。得られた回答は202枚(20.8%)で、これについて集計を行なったところ、この1年間に扱った全悪性腫瘍数は19,517例で、その中臨床上原発性肝癌と診断されたものは518例(2.65%)で、これは横の5.22%、長与の4.46%、楠井の9.8%などよりも低率である(横ら¹⁰⁾)。地区別の全悪性腫瘍中の肝癌の割合をみると、北海道2.75%(22/801)、東北1.97%(44/2238)、関東1.41%(112/7917)、中部4.26%(120/2816)、関西3.99%(73/1830)、中四国4.17%(62/1488)、九州3.50%(85/2427)である。

組織診断率は全肝癌では45.2%(234/518)であるが、大学関係の病院では49.2%(145/295)、一般病院では39.9%(89/223)で、また科別では、内科38.3%(136/355)、外科60.1%(98/163)である。

性別年齢別および組織診断別に518名を分類すると第1表のごとくなる。

さて本調査の目的は肝癌患者中のトロトラスト保有者の割合を求めるにある。しかるにトロトラ

第1表 肝癌患者の性別年齢別組織診断別分類

組織像	年 令		0～9	10～19	20～29	30～39	40～49	50～59	60～69	70～79	80～	合 計
	性											
肝細胞癌	男	子	3		6	10	22	44	36	8		129
	女	子	5	1		4	5	10	13	2		40
	合	計	8	1	6	14	27	54	49	10		169
肝胆管癌	男	子				4	3	16	13	2		38
	女	子			1		2	13	11	1		28
	合	計			1	4	5	29	24	3		66
肉腫*	男	子	1							1		2
	女	子										
	合	計	1							1		2
不明**	男	子	1	2		9	26	70	60	21	2	191
	女	子			2	3	10	27	34	13	1	90
	合	計	1	2	2	12	36	97	94	34	3	281
合 計	男	子	5	2	6	23	51	130	109	32	2	360
	女	子	5	1	3	7	17	50	58	16	1	158
	總	計	10	3	9	30	68	180	167	48	3	518

(註) *この詳細は不明。調査票の記載にしたがつた。 **臨床的にのみ原発肝癌と診断された例数。

第2表 統計的検定の対象とした肝癌患者の性別年齢別分類

性別 \ 年齢		40~49	50~59	60~69	70~79	80~	合 計
男	子	51	130 (3)	109	32	2	324 (3)
女	子	17 (1)	50	58	16	1	142 (1)
合	計	68 (1)	180 (3)	167	48	3	466 (4)

ストが主に使用された時代は本邦では昭和10年前後であり(森, 田中⁷⁾), 今からほぼ30年以前である. したがって現在40才未満の人がかつてトロトラスを注入された可能性は極めて薄い. したがって40才以上の肝癌患者のみを調べるのが合理的である. また, トロトラスによる発癌は肝細胞癌でなく胆管癌が多いという意見が多いが(徳弘, Looney, 森, 矢数⁽³⁾⁽⁴⁾⁽⁷⁾⁽¹¹⁾), この調査ではトロトラス保有率の過評価を避ける為に, 組織学的な肝細胞癌や, 組織未検の例もすべて算入して検討することにした. そこで, 統計学的検討を加えるべき最終数字は第2表のごとくなる. なお表中括弧内の数はトロトラス保有数である. すなわち第2表は, 第1表の40才以上の合計例数に相等しい. この466名の組織学的内訳は, 肝細胞癌140, 胆管癌61, 肉腫1, 未検(不明)264例である. 466名の肝癌中に4名(0.85%)のトロトラス保有者を発見した訳である.

2) 対照群のトロトラス保有率

肝癌を有しない一般住民におけるトロトラス保有率を求める為に, 愛知県下の各種の事業所20の40才以上の従業員およびその家族8500名の胃集検間接X線写真を検索した. このX線検査は6×6cmの版で, 1人につき, 立位正面, 立位第1斜位, 腹臥位および背臥位の4枚で, 肝および脾部が十分に観察できるものである. この集検は現に腹部疾患の為に医師の加療を受けつつある者以外は, 訴えの有無に拘わらず行なわれた. 8500名という数は第2表の肝癌数に比較すると極めて大きいものであるが, これは主に40~59才が多く, 70才以上は割に少なく含まれていた. 統計的検定を行なう為には, 肝癌と対照群の性年齢分布を一致させる必要がある. その為には各年齢階級ごとに

肝癌の整数倍の対照をとることがもつともわかり易い. しかるに対照8500名からは80才以上が肝癌の3倍の数しか得られないので, 全年令階級とも, 第2表の3倍の数だけを8500名の中から無差別に選んだ.

こうして任意抽出された1398名の愛知県一般住民の中から, 63才の女子1名に肝脾部にトロトラス陰影が発見された. すなわちトロトラス保有率は0.07%である.

3) 統計学的検討

愛知県一般住民を肝癌患者の適当な対照と見做して, 両群のトロトラス保有率に差があるかどうかを検討する. まず第3表のごとき2×2分割表から適合度法で検定を行なうと, Yatesの修正を行なつて

$$\chi^2 = 5.42 \text{ (d.f. = 1)}$$

を得る. したがって5%の有意水準で, 肝癌患者は一般人よりもトロトラス保有率が高いといひ

第3表 トロトラス保有率比較の為の2×2分割表

	トロトラスあり	トロトラスなし	合 計
肝 癌 群	4	462	466
対 照 群	1	1397	1398
合 計	5	1859	1864

うる. なお, この場合保有率が極めて小さく, Yatesの修正を行なつても誤差が小さくないおそれもあるので, トロトラス保有者を $\mu = np$ を母平均とするポアソン分布とみなすと,

$$\frac{r_1}{r_2 + 1} \cdot \frac{\mu_2}{\mu_1} \leq F_{2, r_1}^{2(r_2 + 1)} \stackrel{d}{=} F$$

ただし, 肝癌群のトロトラス保有率を p_1 , 保有者数を r_1 , 対照群のトロトラス保有率を p_2 , 保

有者数を r_2 とする. ここで $F_{8}^{11} (0.05) = 3.84$ したがって

$$\frac{p_1}{p_2} > \frac{r_1}{r_2 + 1} \cdot \frac{n_2}{n_1} \cdot \frac{1}{F} = 1.56$$

すなわち, p_1 と p_2 は 5% 水準で有意差がある (増山¹²⁾).

考 按

1) 調査方法の吟味

本研究における肝癌患者の蒐集は全国の病院に調査を依頼したものであり, しかもほぼ20%の調査票しか回収を得てない. 本来このような調査は一般的な結論を得る為に行なうものであり, その為には充分確率化されたサンプルを用いなければならない (Witts¹³⁾). そのようなみ方からすると本調査は必ずしも満足ではない. 特に回答が20%しか得られなかつた点については, 回答を寄せなかつた病院の肝癌のトロトラスト保有率が全く見当もつかないという点で不満足である. また回答を寄せるか寄せないかということは, その病院の肝癌の患者の数や質とは無関係に担当者の意志のみによる点も問題である. しかしこのような調査に協力する病院は指導的な立場の病院が多く, また患者の管理や検査もゆきとどいていると考えられる. そのように考えると, 未回答の病院から假に回答を得たとしても, 肝癌中のトロトラスト保有者の発見率は現在の%より著しく上昇することは考えられない. また一方, 報告を得た 466名の中の明らかにトロトラストを保有する 4名以外にも, そのような目的で検査を行なえば, さらに保有率は増加する可能性もあり, 実際に各病院から得た報告の中で腹部X線検査を全く行なっていない例も少なからずあつて, 集計の際はこれらをすべてトロトラスト非保有者の方に算入したのである.

このような考えから, 私どもの調査は確率化されたランダムサンプリングではないが, 少なくともトロトラスト保有率の点では過評価のおそれのない標本であると考えてよいのではあるまいか.

他方対照群も一般住民のランダムサンプリングではないが, 少なくとも現在医療中の人は除かれており, しかも各種の事業所20カ所の従業員とその

家族の中から選んだのであるから, まず一般住民とみなしてよいものと思う. またこれらの対照群はすべて腹部X線検査で上腹部が検索されており, その読影はすべて放射線科医が行なつたもので腹部に微少な石灰影を認めた例でもすべて直接撮影による精検を行なつた.

2) 本調査の必要性

本調査の究極の目的はトロトラスト注入と肝癌発生が因果関係があるかどうか, という点を知るにある. したがって, 森らが別に報告するごとく (森⁷⁾), 以前トロトラストを注入された人の予後調べて肝癌の発生率を求める予後調査法がもつとも望ましい (北畠¹⁴⁾). しかし放射線発癌の予後調査を行なう場合, 発癌率が極めて小さいのに較べ, 予後不明数が割り合い多くなるのが通例で, その為に折角大がかりな調査を行なつても明瞭さを欠く結論しか得られないことが多い (北畠¹⁵⁾). かかる場合, 誘発発生率の見積りができないという欠点があるにせよ (北畠¹⁶⁾), 既往調査法を採用し, 因果関係の有無だけを知ることが合理的である.

本調査では肝癌患者は一般人に較べてトロトラスト保有率が高いという結果を得たが, このことは肝癌発生の原因は他にもあるにせよ, トロトラストも誘因であることの傍証となるものである. 特に愛知県は往時トロトラスト使用量の多い地方と考えられているので, そのような地方の住民を対照として選んでもなおかつ有意差があるということは, トロトラストの発癌誘因としての可能性を一層高めるものであろう. このような結論は, 予後調査法では, 予後不明分の取扱いに種々の假定をおかない限り得られないものである. ここに本調査の有用性があると考えられる.

結 論

全国の病院に依頼し, 肝癌患者のトロトラスト保有率を調べ, 他方愛知県住民の胃集検間接撮影から一般住民のトロトラスト保有率を調べた. すなわち, 40才以上の肝癌患者 466名中トロトラストを保有する者 4名 (0.85%), 同一年令構成の一般住民1398名中トロトラストを保有する者 1名

(0.07%)であつた。すなわち肝癌患者の方がトロトラスト保有率が高く、これは統計学的に有意である。この結果は、トロトラストが肝癌発生の誘因の1つであることを示唆する。

本論文は文部省科学研究費特定研究“電離放射線による日本人の悪性腫瘍発生の研究”(班長;高橋信次教授)(その報告は Tohoku J. exp. Med. に掲載予定)の基礎研究その2をなすものである。

(本研究に種々ご助言を頂いた 東大増山元三郎博士、ご便宜を頂いた愛知がんセンター春日井達造部長、調査にご協力頂いた豊橋市民病院秋山孝夫、愛媛県病田中富雄、徳島大松永実、東北大五味朝男の各位および全国各病院担当者に深く感謝の意を表する)。

文 献

- 1) Oka, M.: Eine neue Methode zur röntgenologischen Darstellung der Milz (Lienographie), Fortschr. Röntgenstr. 40 : 497~501, 1929.
- 2) 足立忠: 微弱放射性物質としてのトロトラストの研究, 日レ学会誌, 17 : 289~334, 1940.
- 3) 徳弘英生: 放射性物質トロトラストの長期臓器沈着の影響に関する研究, 日血会誌, 22 : 684~699, 1959.
- 4) Looney, W.B.: An investigation on the late clinical findings following thorotrast (thorium dioxide) administration, Am. J. Roent-

- genol. 83 : 163~185, 1960.
- 5) Takahashi, S., Kitabatake, T., Wakabayashi, M. et al.: A statistical study on human cancer induced by medical irradiation, Nippon Acta Radiol. 23 : 1510~1530, 1964.
- 6) Takahashi, S., Kitabatake, T., Yamagata, S., et al.: A study on human carcinogenesis by internal irradiation, Nippon Acta Radiol. in press.
- 7) 森武三郎, 野末侑信, 田中利彦他: トロトラスト注入者の予後調査, 日医放誌印刷中.
- 8) 長谷川昭衛: 宮城県農村住民のトロトラスト保有率の調査, 人癌班会議報告, 昭39.
- 9) 病院要覧, 医学書院, 東京, 1962.
- 10) 榎哲夫, 佐藤寿雄, 松代隆他: 原発性肝癌について, 外科, 25 : 677~688, 昭38.
- 11) 矢数侑信, 岡本亮, 森武三郎他: トロトラスト障害に関する一考察, 臨内小, 18 : 313~333, 1963.
- 12) 増山元三郎: 少数例のまとめ方 I, 288~289, 竹内書店, 東京, 1964.
- 13) Witts, L.J. (ed); Medical surveys and clinical trials, Oxford Univ. Press, London, 1959.
- 14) 北畠隆: 放射線障害の疫学的研究の現状, 特に発癌について, 医学のあゆみ, 48 : 263~269, 昭39.
- 15) 北畠隆: 放射線発癌の疫学的調査法の検討, 日医放会誌, 23 : 1271~1276, 昭39.
- 16) 北畠隆: 放射線障害の疫学的方法の吟味, 医学のあゆみ, 47 : 153~156, 昭38.