

米国医師会薬学化学審議会 — トロトラスト

Council on Pharmacy and Chemistry - Thorotrast

AMA Council on Pharmacy and Chemistry. J Am Med Assoc 99:2183-5,1932

米国医師会薬学化学審議会は、以下の暫定報告の発表を認可する。P. N. Leech (委員長)

トロトラストは、Heyden Chemical Corporation 社によって、薬学化学審議会 (Council on Pharmacy and Chemistry) における評価のために、逆行性腎盂造影および静脈内投与による肝脾造影を目的とするコロイド状二酸化トリウムとして提供されたものである。この薬剤は Radt が初めて報告したものである [1]

組成

トロトラストは、安定化した二酸化トリウム溶液で、二酸化トリウム ThO_2 を 25v/o (19~20w/o)、等量の保護コロイド (16~19w/o) を含み、炭化水素の性質を有するデキストリン製剤とされる。保存剤として 0.15% メチルパラヒドロキシ安息香酸エステルを含む。アルコールを加えると、塩酸を遊離して凝集する [2]。米国医師会化学研究室は、この製品について未報告である。

トロトラストの急性毒性は低いと思われるが、当審議会は、製造会社は規則第 1 条に則り保護コロイドの組成を、特に静脈内投与する場合は、より明確にするべきであると考える。保護剤のメチルパラヒドロキシ安息香酸エステルの静注量は約 0.1g であるが、これが安息香酸ナトリウムと同程度の毒性を持つと仮定すると、おそらく無害である。しかし、当審議会はこの点に関して確たる情報を有さない。

名称

Heyden Chemical Corporation 社が、二酸化トリウムコロイドに商品名を賦与しうる権利をもつとする根拠は唯一、同社が静脈内投与に適した製品を最初に製造したことにある。同社は、同社が最初の製品ウンブラトール (Umbrathor) を上市した際、既にドイツ国内で二酸化トリウムコロイドが入手可能であったことを認めている。急性毒性に関する限り、トロトラスト (Thorotrast) は静脈内投与に適しているが、長期的毒性が確実に確認できるまでにはかなり長期間が必要であり、この主張は現時点では立証することができない。従って当審議会は規則第 8 条に則り、トロトラストが他のトリウム製剤に比較して腎盂造影などの用途において基本的に優れていることが証されるまでは、現状ではこの商品名を認めることができない。

投与法

1. 肝脾造影

トロトラストは、通常 3~5 分かけて 25cc を、稀釈せずに、あるいは塩化ナトリウムや等張デキストロースによりさまざまな程度に稀釈してこれを静注する。一般に 3 回、隔日に投与するが、患者の耐容性によっては連日投与することもできる。肝脾の輪郭を知るだけの目的であれば、1/2 量ないし 1/3 量、あるいは場合によってはさらに少量でも十分である。X 線撮影は、最終投与から 24 時間以上経ってから行なう。

副反応の頻度は低いが、見られる場合は血中のコロイド平衡の変化によるさまざまな症状が現われる。既存の症状の増悪として見られる場合もある。一般に、これらの反応は速やかに消退する。副反応には次のようなものがある。軽度ないし中等度、持続時間 24 時間までの発熱；肝硬変例における嘔吐、時に数日持続；その他のアナフィラキシー症状 (エピネフリンで寛解した 1 例あり)；胃潰瘍あるいは悪性腫瘍例における吐血；発症傾向がある例における重症喘息発作；中等度、一過性、数日持続する貧血。一過性、中等度の単核球白血球増多を合併。このような反応は一般に重症とならず、過敏な患者には分割投与することにより重大な禁忌とはならない [3]。

ウサギに 5cc/kg を投与したところ、4 か月にわたり有害反応は認められなかった [4]。

Moniz, Pinto, Lima[5] は、総頸動脈に注入することにより、頭部血管枝の良好な X 線像を得ている。Erhardt[6] は、大量静注により妊娠動物の胎盤の位置と数を診断している。Menville, Avé[7] は、これをラットで確認している。Liepmann[8] は、産褥後のヒト胎盤に臍帯から注入している。トロトラスト注入後、さまざまな薬物が肝脾の大きさに与える影響が研究されている [9]。

トロトラストを使用した臨床医の多くは、これが鑑別診断の補助手段として有用であり、試験開腹以外では得られない情報を提供するものであるとしている。残る問題は、長期的な毒性である。

2. 逆行性腎盂造影

腎盂造影では 2 倍量、胆嚢造影では 5 倍量の生理的塩化ナトリウム溶液あるいは水でトロトラストを稀釈

して使用する。こうして調製した溶液はやや粘稠であるとされ、注入に余分な圧が必要となるが、特に不便という報告はない。溶液は無刺激性で、非常に良好な画像が得られ、X線濃度で見える限り20分で完全に消失する。ヨーロッパでは、トロトラストはさまざまな体腔の造影、特に腎盂造影に使用されており、良好なコメントがなされているが、現時点で本審議会は症例報告を手にしていない。我が国におけるトロトラスト腎盂造影の経験は非常に限られており、症例報告はない。Dickson[3d]は、ヨード造影剤に比して相応の利点があるとしているが、Lewisohn[3c]は、ヨード造影剤の方が優れるとしている。当審議会は、トロトラストの尿路造影における位置を定めるには、この領域におけるさらなる経験が必要と考える。この他、トロトラストは瘻孔、瘻洞、嚢胞、膿瘍腔などの描出にも推奨

されている[10]。非常に良いX線写真が得られているが、この領域における有用性、特に大量に残留する問題(放射能の項を参照)については、その有用性に関する信頼すべきデータを持たない。

分布

二酸化トリウムは、静脈内投与後、肝、脾、リンパ節、骨髓の細網内皮系、および卵巣、副腎にも少量が、数日にわたって取り込まれる。稀に腎にも認められることがある[11]。Leipert[12]は、トロトラスト投与後に死亡した3症例、および3匹のウサギへの実験的投与後に、肝、脾、腎、その他の臓器の化学分析を行っており、その結果を別表に示す。

Leipertの臨床例のデータは、症例数が少なく、また

表 1. トロトラスト静注後の組織内二酸化トリウム量 (Leipert[12])

| 症例 | 臓器 | 重量(g) | 二酸化トリウム(g) | | 回収率(%) | 投与後(日) |
|---------|----|-------|------------|-------|--------|--------|
| | | | 検出量 | 投与量 | | |
| 1. 胃癌 | 肝 | 850 | 3.22 | | | |
| | 脾 | 50 | 0.193 | 6.0 | 56.9 | 4 |
| | 胆嚢 | 15 | 0.0 | | | |
| 2. 直腸癌 | 肝 | 2,310 | 8.9 | | | |
| | 脾 | 209 | 0.7 | | | |
| | 腎 | 170 | 0.004 | 15.0 | 64.3 | 2 |
| | 胆嚢 | 33 | 0.0 | | | |
| | 皮膚 | 43 | 0.0 | | | |
| | 骨髓 | 28 | 0.0 | | | |
| | 腫瘍 | 1,600 | 0.0 | | | |
| 3. 胆管腫瘍 | 肝 | 1,400 | 12.95 | 16.5 | 97.0 | 60 |
| | 脾 | 200 | 3.04 | | | |
| ウサギ1 | 肝 | 88.0 | 0.97 | | | |
| | 脾 | 4.5 | 1.94 | 6.0 | 48.5 | 28 |
| | 腎 | 13.0 | 0.0 | | | |
| ウサギ2 | 肝 | 97.0 | 1.72 | | | |
| | 脾 | 2.2 | 0.38 | 2.125 | 98.8 | 67 |
| | 腎 | 16.0 | 0.002 | | | |
| ウサギ3 | 肝 | 76.0 | 0.54 | | | |
| | 脾 | 1.5 | 0.08 | 0.875 | 70.9 | 91 |
| | 腎 | 9.5 | | | | |

表 2. 肝脾の二酸化トリウム量の比 (Leipert[12])

| | 症例 | 二酸化トリウム(g) | | 比 |
|-----|----|------------|---------|----------|
| | | 肝1g中 | 脾1g中 | |
| ヒト | 1 | 0.00379 | 0.00386 | 1 : 1 |
| | 2 | 0.00389 | 0.00343 | 1 : 0.9 |
| | 3 | 0.00926 | 0.0152 | 1 : 1.64 |
| ウサギ | 1 | 0.0111 | 0.4320 | 1 : 38.9 |
| | 2 | 0.0177 | 0.1740 | 1 : 9.85 |
| | 3 | 0.0071 | 0.0544 | 1 : 7.66 |

いずれも腫瘍があるため分布が大きく変化している可能性があることから意義は限られたものである。しかし 1 例において、投与量の 97% が肝、脾に分布していることは特筆すべきことである。臨床例、動物実験例における投与量の比は、体重の記載がないことから臓器重量から概算せざるを得ないが、ウサギでは組織学的所見と異なり脾よりも腎に多くの二酸化トリウムが分布している点は興味深い。皮下注後の二酸化トリウムは、領域リンパ節に分布する [1,3]。

毒性

Stewart, Einnhorn, Illick[3c] は、通常の約 1/2 量のトロトラスト投与後の急性脾臓炎の剖検例 4 例を報告している。Lewisohn は、大量投与後のウサギの細網内皮系に細胞核異常を報告している。Huguenin, Nemours, Albot[14] は、中等量ないし大量投与後のウサギで、肝炎、肝硬変、脾臓炎を報告している。Harris, Friedrichs[15] も、肝、脾の異常を報告している。その他の報告では、5cc/kg までの投与量で明らかな細胞傷害を認めていないが、これは通常のヒト肝脾造影の必要量の約 6 倍の量である [2]。皮下注後には、局所リンパ節に線維化が認められる。

排泄

二酸化トリウムの排泄に関するデータは、現状では非常に断片的、不完全である。一般的に、肝から少なくとも一定量が肺に細胞輸送され、気管支粘液から排出されるという [2]。肝から 3 か月で 50% が消失するという報告から、8 か月でも排出がなかったとする報告まで多彩である [17]。脾、骨髓、リンパ節、卵巣については、排出が知られていない。当審議会の知る限り、臓器内残存量に関する化学的推定データは、前述の Leipert のものが唯一である。

放射能

トリウム試料の放射能計測は、必ずしも不変ではないことを認識することが重要である。新たに調製した比較的純粋なトリウムおよびその製剤は、メソトリウム^{*}、ラジオトリウム^{*} (この 2 つは蛍光塗料工場の致死の毒性物質である)、トリウム X^{*}、トリウムエマネーション^{*} を精製して経時的に放射能が増加するためである。「化学的に純粋な」トリウムは、数年にわたって壊変物質が蓄積して放射能が増加し、最終的に平衡状態になる [20]。さらに Martland[21], Flynn[22] の指摘するように α 線の放出は、透過力は約 1mm と小さいが、組織への直接効果という点で最も重要である。放射性物質の治療応用に際しては、このような光線はフィルター除去されており、 α 線の効果が問題となるのは有害作用のみである。放射性物質が広範に存在すると、微小な線源が数多く分布することによって低透過性を

補償する結果となり、 α 線の効果は大きくなる。 α 線、 β 線、 γ 線の組織毒性の比は 10,000, 1,000, 1 で [21]、これは透過性の逆比となる [23]。

トロトラストの放射能の計測結果は以下の通りである。

α 線：トロトラスト 25cm³ は、ラジウム最大 1 μ g, 最小 0.5 μ g に相当する [Schlunt]。

β 線：非常に弱いとため生理学的意義をもたない [Schlunt]。

γ 線：トロトラスト 25cm³ は、ラジウム 0.4 μ g [Radium Institut Bergakademie, Freiburg], ないし 0.3 μ g [Flinn] に相当する。非常に弱いとため生理学的意義をもたない [Schlunt]。

通常 75cc を静脈内投与するが、 α 線量にしてラジウム 0.9 ~ 1.2 μ g に相当する二酸化トリウムの量が、全身、特に細網内皮系に分布する。このような部位のトリウムは排出されず、静注時の製剤が新しいものであったとすると、壊変産物の生成とともに放射能は増加し、やがて平衡に達する。

当初の最大量がラジウム 3 μ g 相当と仮定する場合、ラジウム 2 ~ 4 μ g 相当の放射性物質が体内に存在すれば、明らかな骨破壊、歯牙構造の変化が起こることが知られている [24]。従来は正常人の耐容量は約 10 μ g とされていたが、さまざまな放射線有害作用が知られるようになり、1 ~ 2 μ g でも有害であることが分かってきた [22]。トロトラストは正常人だけでなく、既存の (しばしば悪性疑いの) 疾患がある例に投与されることから、(残存トリウム量の増加をそれに見合う排出が補うとしても) ラジウム 3 μ g 相当でもかなり危険であると思われる。放射性物質の有害作用に豊富な経験をもつ Martland は、悪性腫瘍があるからといって被曝を増やすべきではないとしている。

Stewart, Einhorn, Illick [3c] は、剖検で切除された脾の断面を、24 時間露光して X 線像を得た。この症例は、通常の約 1/2 量のトロトラストが生前に投与されていた。Dickson[3d] は、トロトラストが高濃度に沈着した肝、脾の切片を写真乾板に数日間露光したが、撮影できなかった。いずれの報告も、組織を写真乾板に密着させたか、あるいは空気や紙を間置したかについては記載がない。Martland は、密着法で、致死量の放射性物質を含む骨切片を、平均 7 ~ 10 日の露光することで画像を得ている。 α 線を遮蔽する紙を間置すると、致死量でも露光に 3 週間以上を要する。従って Stewart らが画像を得た症例は、放射性物質の濃度が非常に高かったか、写真乾板の感度が Martland が使用したもの

^{*} 訳注：メソトリウムは ²²⁸Ra (Mesothorium I), ²²⁸Ac (Mesothorium II), ラジオトリウム (Radiothorium) は ²²⁸Th, トリウム X (Thorium X) は ²²⁴Ra, トリウムエマネーション (Thorium emanation) は ²²⁰Rn に相当する。

より高かったか、あるいは技術的に問題があったかであろう。Dickson が数日の露光で画像を得られなかったことは、特段の意味を持つものではない。Dickson はさらに、「二酸化トリウムで大量に被曝したウサギの肝髄質は、電子顕微鏡下に有意の変化を認めなかった」と述べている。これは、肝髄質による α 線の吸収、あるいは濃縮過程を真空中で行なう場合に起こりやすいトリウムの一時的なエマネーションの停止による可能性がある。

Martland[21] は、「 α 粒子は正に荷電しており、赤血球のコロイド系は強く負に荷電して陰イオンのみ透過しうることから、赤血球は特に傷害されやすい」としている。これは、動物実験や臨床例の一部で認められる初期の貧血が、血流の滞留の出現に一致して発生し [Irwin], 数日でこれが消失すると貧血も消失することを説明しうる。

現在まで当審議会の知る限り、二酸化トリウムが骨髓、脾、リンパ節、卵巣などから消失したという事実はない。米国の文献の最長観察期間は 9 か月であるが、これらの臓器に恒久的に固定しているように見える。肝では、3 か月で濃度が 50% 低減したとの報告がある [3d] が、Stewart らは 1 例の患者で、8 か月後でも濃度に変化がなかったとしている。

Martland は次のように述べている。「既知のラジウム中毒症例はすべて、この工場で 1, 2 年あるいはそれ以上ずっと働いてきた女性に発生していることが重要である……症状は遅くなってから、退職 1 ~ 7 年後に発生している」(傍点筆者)

数年にわたって非常に少量を連日摂取、吸引する職業的曝露にくらべて、トロトラストのように一時に大量が投与される条件下では、より短期間の観察期間でも

十分であると思われるが、その壊死反応、悪性変化の可能性を否定するには、トロトラスト登場以来、臨床例、動物ともに観察期間が不十分であることは確かである。

さらに、トリウムの存在が、その後の X 線作用に対して組織を局所的に感作している可能性がある。これは Elenger, Gans[25] および Siedmgrotzky, Picard[26] が、硝酸トリウムの局注について示したもので、他の蛋白沈澱物には見られないことからトリウムの影響と思われる。この可能性は、トロントのグループも確認しており、「トリウムは……非常に短い波長を有しており、X 線が照射された場合の二次線の波長も非常に短い。二酸化トリウムが肝、骨髓に長期間蓄積し、これらの部位に転移がある状態で、X 線を照射する問題は興味深いところである。現在、Dr. Richards がこの問題の研究を進めている」[3d]。この二次線の問題は、悪性腫瘍の治療においては確かに有意義であるが、診断目的でトロトラストを投与され、その後 X 線照射を受ける患者の場合はリスクとなりうる。

以上、二酸化トリウムの排出が非常に不完全であること、 α 線がかなり強いこと、メソトリウム、ラジオトリウムへの部分的な変化により放射能が増強すること、X 線に対する組織感作の可能性があることなどから、患者の観察期間が短いことを考慮し、当審議会はトロトラストの静脈内投与を認可しないものとする。また当審議会は、逆行性腎盂造影、その他の体腔造影におけるトロトラストの使用についても、これらの領域における治療的有用性に関するより満足なエビデンスが得られるまで、認可を延期する。さらに当審議会は、商品名「トロトラスト」の使用について、本製剤が他のトリウム製剤に比して X 線撮影における使用に関して基本的な改良点があることが明らかとなるまで、認可を延期するものとする。

[参考文献]

1. Radt, P.: Med. Klin. **26**:1889 (Dec.) 1930; Deutsche med. Wchnschr. **56**:2025, 1930; Verhandl. d. Deutsch. Ges. inn. Med. **43**:443, 1931 (cited from Irwin).
2. Irwin, W. A.: Canad. M. A. J. **27**:130 (Aug.) 1932.
3. (a) Radt,¹ (b) Kadrnka, S.: Schweiz. med. Wchnschr. **61**:425 (May 2) 1931; Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstrahlen **44**, number 1, 1931 (cited from Irwin); Radiology **18**:371 (Feb.) 1932. (c) Stewart, Einhorn and Illick: Am. J. Roentgenol. **27**:53 (Jan.) 1932. (d) Dickson, W. H.: Canad. M. A. J. **27**:125 (Aug.) 1932. (e) McDonald, I. G.: Ibid. **27**:136 (Aug.) 1932. (f) Tripoli, Haam and Lehman: Am. J. Roentgenol. **27**:265 (Feb.) 1932. (g) Bauke: Deutsche med. Wchnschr. **57**:1148 (July 3) 1931.
4. Irwin,² Muramatsu: Grenzgebiet., number 9, 1931 (cited from Irwin).
5. Moniz, Pinto and Lima: Roentgenpraxis **4**:90 (Jan. 15) 1932.
6. Erhardt, K.: Zentralbl. f. Gynäk. **56**:847 (April 2) 1932.
7. Menville, L. J., and Ané, J. N.: Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. **29**:1045 (June) 1932.
8. Liepmann, W.: Med. Klin. **27**:1813 (Dec. 11) 1931.
9. Paffenholz, W., and Schuermeyer, A.: Klin. Wchnschr. **10**:2076 (Nov. 7) 1931. Baumann, H., and Schilling, C.: Klin. Wchnschr. **10**:1249, 1931. Haam, E.; Tripoli, C. J., and Lehman, E. B.: Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. **29**:1056 (June) 1932.
10. Gros: Schweiz. med. Wchnschr. **61**:549 (June 6) 1931. Kremser, C.: Roentgenpraxis **4**:189 (Feb. 15) 1932.
11. Kadrnka,^{3b} Randerath: Inst. d. Med. Akad. Düsseldorf, 1931 (cited from Irwin). Kadrnka and Rossier: Acta Radiol. **12**:369, 1931.
12. Leipert, T.: Wien. klin. Wchnschr. **44**:1135 (Sept. 4) 1931.

13. Menville, L. J., and Ané, J. N.: Roentgen Visualization of Lymph Nodes in Animals, J. A. M. A. **98**:1797 (May 21) 1932.
14. Huguenin, Nemours and Albot: Compt. rend. Soc. de biol. **108**:879 (Dec. 4) 1931.
15. Harris, W. H., and Friedrichs, A. V.: Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. **29**:1047 (June) 1932.
16. Harris, W. H.: Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. **29**:1049 (June) 1932.
17. Kadrnka,^{3b} Stewart, Einhorn and Illick,^{3c} Dickson,^{3d} Popper, H. L., and Klein, E.: München. med. Wchnschr. **78**:1829 (Oct. 29) 1931. Naegeli and Lauchi: Med. Klin. **27**:1878 (Dec. 18) 1931.
18. Irwin,² Dickson,^{3d}
19. Hevesy, G., and Paneth, F.: A Manual of Radioactivity, London, 1926.
20. Hevesy and Paneth,¹⁹ Starling, S. G.: Electricity and Magnetism, London, 1926.
21. Martland, H. S.: Occupational Poisoning in Manufacture of Luminous Watch Dials, J. A. M. A. **92**:466 (Feb. 9), 552 (Feb. 16) 1929.
22. Flinn, F. B.: Am. J. Physiotherapy, June, 1932.
23. Russ, Clark and Waters: Physics in Medical Radiology, London, 1928.
24. Flinn,²² Leake, J. P.: Radium Poisoning, J. A. M. A. **98**:1077 (March 26) 1932.
25. Ellenger and Gans, cited from Solis-Cohen and Githens: Pharmacotherapeutics, New York, 1928.
26. Siedmgrotzky and Picard, cited from Arzt und Fuhs: Roentgen Rays in Dermatology, New York, 1927.