

トロトラスト使用後の肝内皮細胞肉腫

Endothelial-cell sarcoma of liver following thorotrast injections

MacMahon HE, Murphy AS, Bates MI. Am J Pathol 23:585-611, 1947

病理学的疾患単位としての肝の原発性出血性内皮細胞肉腫は、稀な興味深い所見を呈する疾患であるが、これがトロトラストを投与された患者に発生した場合は、さらに大きな意味をもつ。トロトラストは、二酸化トリウムコロイド溶液である。18年前、Blühbaum, Frik, Kalkbrenner[1]らにより、X線造影剤として初めて臨床に供されて以来、診断法として広く用いられている。初期には消化管疾患、その後泌尿器疾患、さらに近年は神経疾患にも応用されている。その使用については、批判派と推奨派に分かれる。Reeves & Stuck[2]はその欠点を指摘しており、Yater[3], McClure, Jankelson, Osgoodら[4]は、最近1944年にもその利点を主張している。

臨床経過

女性、40歳時に胆嚢摘出術施行。その10年後、2週間以上にわたって季肋部に発作的な痛みがあった。その後8年にわたってかなり強い、しかし漠然とした腹部不快感があった。58歳時、腹部右半全体を占拠する腫瘍が認められた。注腸撮影で、結腸肝弯曲、上行結腸が腹部右半の腫瘍によって左へ圧排されていた。気腹造影では、腹部右半を占拠する1個の腫瘍があり、右横隔膜下にもう1個の由来不明の腫瘍が認められた。診断不詳のため、市販のトロトラストが経静脈性に投与された。1日25cc、3日間の静注にて良好な造影写真が得られた。肝は明らかに下方に回転していた。左葉は横隔膜ドーム下に位置し、右葉が腹部右半を占めていた。右葉に径約8cmの境界明瞭なトロトラストの充盈欠損が認められた。肝のゴム腫性梅毒と診断され、その治療が行なわれた。筋注ならびに静注による充分量の抗梅毒療法の後、患者の症状は完全に消失した。6年間にわたるX線写真にて、肝は次第に縮小し、最終的にゴム腫は消失した。トロトラスト投与の10年後、68歳時の健康状態は良好で、身体的にも精神的にも非常に活動的であった。血圧は年齢に比して低く、110/60mmHg程度であったことは興味深い点である。2年後、突然虚脱状態、蒼白となり緊急入院となった。入院時、患者は不穏、頻脈を呈し、血液検査ではヘモグロ빈はわずか37%、赤血球数176万であった。全身状態は著しく不良で、血圧は測定不能であった。輸血を行なったが奏効せず、入院数時間後に「内部出血によるショック」のため死亡した。

剖検所見

剖検では、全身の栄養は中等度で、70歳としては良く保たれていた。皮膚、皮下組織は蒼白で貧血気味であった。腹腔には2,000ccの液体と新鮮凝血が認められた。

肝は回転して右に偏位し、ほとんど垂直面に位置しており、正常よりも小さく、わずか1,050gであった。深い溝、浅い溝により分画された大小の分葉が見られ、分葉肝 (hepar lobatum)* の像を呈していた。肝実質は硬、赤褐色、個々の分葉の表面は平滑であった。このような偏位および変形に加えて、3つの特徴的な所見が見られた。第1に、肝被膜全体にわたって微細な黄白色、線条模様が認められた。第2に、右葉に径0.1～2cmの明るい赤色斑が多発していた。第3に、肝下面と一体になった径5cm、凹凸のある疎で軟らかい、充血した海綿状腫瘍が認められた。この腫瘍が致命的な出血の原因であった。剖面をみると、この軟らかい充血した新生組織からなる腫瘍は肝表面に埋没しており、右葉の肝表面に小出血域が一様に多発し(これらは転移と判明した)、肝全体にわたって被膜に黄白色の線条構造が交錯していた。これらの線条構造は、出血性腫瘍の近傍で幅が広くなり、数も増加して、径2cmのクリーム状、黄色、粗面の孤発性腫瘍に向けて収斂していた。脾は100g、軟、赤褐色、ほとんど乏血状態であった。肝と同じく、表面、剖面のいずれにも、無数の微細な黄白色の線条が実質内に交錯していた。肝門部、腸間膜、傍大動脈リンパ節は、黄白色の物質を含んでいた。骨は脆弱で、メスで容易に切ることができた。肋骨、胸骨、椎骨の骨髓は赤色であった。心臓は小さく、中等度硬であった。肺には、肉眼的に興味深い所見を呈し、右下葉にいくつかの小さな孤立性出血巣が認められ、転移と判明した。

組織所見

肝

肝に見られた非常に広範な稀な所見について詳述する前に、かなりの部分は良く保たれていたことを指摘しておく。3つの組織学的所見が認められた。(1) 転移を伴う原発性悪性腫瘍、(2) 非常に濃厚なトロトラストの沈着と高度の肝障害、(3) ゴム腫を伴う梅毒性肝炎治療後の瘢痕。

* 訳注：分葉肝 (hepar lobatum)。梅毒性ゴム腫治療後の瘢痕により、肉眼的に肝に大小の亀裂が生じた状態。

この3つの所見のうち最も重要なものは、肝内転移を伴う腫瘍である。この腫瘍にはいくつかの注目すべき特徴が認められた(図1)。腫瘍は、体内で最も大きなトロトラスト集積部位に近接した領域から発生していた。Kupffer細胞に非常に良く似た単一の細胞から成っていた。細胞の大きさにはかなりばらつきがあるが、平均的には肝細胞程度であった。形状はさまざま、ほとんどまるいもの、細長いもの、あるいは非常に不整で細胞質から伸びる大小の透明な水疱状の突起や空胞形成をみるものもあった。平均的な細胞は細胞質が非常に少なく、軽度好塩基性に染色された。細胞の外縁は輪郭不明瞭で、しばしば細胞膜が不明であった。細胞の大部分を馬鈴薯状の核が占めていた。核膜は鮮明、薄く、ワイヤ状であった。核は、非常に繊細な細網構造内に浮かぶいくつかの粗いクロマチン塊を除けば、非常に軽度に染色されるのみであった。分裂像は稀で、認められても非定型的であった。一部の腫瘍細胞には、変性、壊死、崩壊、融解が認められた。この変性では、核の破碎化を伴う核崩壊(karyorrhexis)が顕著な特徴であった。トロトラスト、赤血球、白血球、ヘモシデリンを含む封入体をみる細胞もあった。トロトラストを含む腫瘍細胞は、特に壊死傾向が強かった。腫瘍細胞は個々に独立しているが、3種類の配列パターンが認められた。すなわち、(a)非常に密集していて個々の細胞の輪郭を同定できないもの、(b)不規則な血管洞の壁を形成し、肝細胞に対するKupffer細胞と同じような関係をもつもの、(c)正常内皮細胞を置換して血管壁を作っているもの。腫瘍細胞は至るところで、細胞、基底膜、細網組織などの表面構造に付着する傾向が認められた。正常血管洞に浸潤、これを融解して破壊し、不完全に置換していた(図2)。肝細胞索に浸潤、小葉を破壊し、正常構築が失われていた(図3)。最も注目される所見は、正常内皮バリアを破壊し、凝固を欠く出血を来すことであった(図4)。門脈分枝の内腔に増殖し、肝内に広く転移していた(図5)。腫瘍が肝におよぼす影響は4つに分けられた(図6)。第1に、腫瘍の存在そのものが肝組織を破壊していた。第2に、出血が肝細胞の圧迫、萎縮の原因となっていた。第3に、局所循環障害による梗塞、壊死が認められた。そして最後に、肝被膜の破壊、破綻により、致命的な腹腔内出血を来していた。

次に重要な所見は、広範なトロトラストの沈着である。肝内に沈着が全くない部位は無かったが、一部には沈着が非常に軽度なために正常組織が良く保たれている部位もあった。一方で沈着が非常に強い部分では構造が完全に失われ、正常細胞も壊死細胞も認識不可能であった(図7)。トロトラストは微小な顆粒として認められ、個々の顆粒は密に集簇していた。全般に無色であるが、淡い好酸性を示す場合もあった。屈折率は他の組織と大きく異なり、調光により非常に明瞭に

識別することができた。多くは組織内に遊離していたが、一部は組織球、Kupffer細胞、腫瘍細胞に取り込まれていた。細胞によって、少量取り込んでいるものから、大量にとりこんで膨化し細胞の輪郭を残すだけのものまでさまざまであった。細胞が密集している領域では、個々の細胞を識別することは不可能であった。トロトラストで膨化した細胞は死滅し、その内容物が周囲の空間に漏出していた。最も高密度に認められたのは、陳旧性の炎症瘢痕組織であった。次いで密度が高いのは中心静脈領域で、中心領域、時に小葉中間領域の肝細胞を置換していた(図8)。このような領域では、間質の凝固、硝子化がいくらか認められたが、有意な線維化の増加はなかった。沈着部位の1/3は被膜や門脈結合組織内で、その量にはかなりばらつきがあるが、瘢痕組織、中心静脈領域に見られる大量の沈着には遠く及ばなかった。門脈領域の多くでは、トロトラストは組織球内に沈着するか、あるいは遊離していた。いずれの場合も、大量、高濃度、均一な硝子結合組織内に埋没していた。この門脈結合組織の増生は、リンパ管の消失、静脈の狭小化ないし閉塞を伴っていた。このような領域では、ときに静脈が部分的あるいは完全に血栓により閉塞していた。トロトラスト沈着に伴う結合組織の増生は、中心静脈領域よりも被膜、門脈領域ではるかに多かった。トロトラスト集積部位に接する肝細胞には、いくつかのパターンの変性、崩壊、壊死が認められたが、その1つは細胞内の脂肪および硝子物質の蓄積であった(図10)。

3番目に重要な肝の所見は、大小の陳旧性炎症性瘢痕の存在である。肉眼的な肝の結節状変形はこれに由来する。瘢痕にはほとんどトロトラストがないものから、飽和状態のものまである。活動性梅毒を示唆する所見はなかった。

脾

脾被膜外の線維組織、被膜、脾柱の内部および近傍、脾髄、濾胞に大量のトロトラスト沈着が認められたが、小血管周囲に最も高密度であった(図11)。沈着を認めない場所は無かった。肝と同じく、トロトラストは索状ないし塊状に分布していた。組織球内に限局性しているものもあったが、特に線維組織内では遊離している場合が多かった。脾髄の微細構造は不明瞭化し、ほとんど全ての視野で支持膠原組織の相対的増生が認められ、特に被膜、脾柱で明らかであった。濾胞は小さく、数は比較的多かった。それぞれの濾胞には、幼若細胞から成る小さな中心と、これを輪状に取り囲む疎なリンパ球が認められた。脾洞の一部は成熟過程にある血球を含み、1、2カ所の脾髄では幼若赤血球の集簇が認められた。鉄色素の中等度の沈着があり、トロトラストとヘモシデリンを含む組織球もときに認められた。特記すべきは、いずれの断面にも多形核白血球が全く認められないことであった。

リンパ節

トロトラストはすべてのリンパ節に認められたが、肝脾と同じく塊状に集簇していた (図 12)。トロトラストは辺縁リンパ洞、中間リンパ洞内の循環単球内に認められた。トロトラストの存在と同じく、リンパ球数の減少が特徴的であった (図 13)。リンパ組織は、細網組織内に散在する小さな結節内に限局して認められた。リンパ節には多少の出血があり、細網組織、内皮細胞に中等度の過形成があったが、結合組織の増生や線維化の所見はなかった。

骨髄

骨髄全体に、トロトラストを含む孤立性の組織球、大小の組織球巣が認められた (図 14)。造血組織の分布は非常に不均一で、かつ非常に萎縮していた。骨髄脂肪組織は、年齢を考慮しても非常に多く認められた。毛細血管、血管洞は増加、拡張しており、毛細血管出血が広く認められた。赤血球生成は異常で、ヘモグロビンを欠く赤芽球、巨赤芽球の小造血巣が認められた。正赤芽球巣もあったが、その多くは正常の成熟過程を示さず一部は崩壊していた。多くの視野で、骨髄芽球、骨髄球など骨髄系の細胞を欠いていた。成熟多形核白血球はほとんどなく、好酸球は全く欠如していた。巨核球数は減少し、認められてもその多くはきわめて未成熟であった。正常骨髄を置換する疎なリンパ球巣が認められた (図 15)。全体として細胞は少なく、その多くが未成熟で、正常成熟過程を欠き、多くの細胞、特に赤血球系の細胞に早期細胞死が認められた。ヘモシデリン沈着症、赤血球貪食の所見はなかった。

骨

全般的に骨粗鬆症があり、多くの部位で骨梁が完全に消失していた (図 17)。骨梁は菲薄、脆弱で、骨細胞が完全に消失している斑状巣を見る所もあった。その辺縁は凹凸、不整で、基質には線条構造が認められ、縦方向に亀裂が走る傾向があり、さらに分離しているものもあった。骨周辺には、骨梁の表面に沿って、あるいは Havers 管に沿う毛細血管の周囲にトロトラストを含む組織球がしばしば認められた。特記すべきは、骨基質にはトロトラストは認められなかったことである。

副腎

副腎髄質および皮質の血管洞内皮細胞には、トロトラストはほとんど認められなかった。島状髄質組織は、トロトラストを含むリンパ球、形質細胞、組織球で置換されていた (図 16)。トロトラストを含む球状帯の一部には、変性、萎縮、線維化が認められた (図 18)。

腎

腎の正常構築は良く保たれていたが、特記すべき 2 つの所見が認められた。血管では、壁の平滑筋線維から細胞質染色性が失われ、弾性線維が断裂、一部は欠

損し、内腔が異常に拡張していた (図 19)。もう 1 つの変化は、糸球体の一部にトロトラストの沈着があり、その部分の糸球体係蹄に限局性虚脱と硝子化が認められたことである。

肺

出血を認めた肺断面には、血液で拡張した肺胞腔を取り囲む腫瘍細胞が認められた。血管壁と気管支の平滑筋が消失し (図 20)、硝子組織で置換されていた。肺末梢にはトロトラストは認められなかった。

心臓

心内膜下の心筋線維と横紋は良く保たれていたが、その他の部位では筋線維の腫脹、横紋の完全消失ないし不明瞭化が認められた。トロトラストの沈着はなかったが、間質組織の小血管の一部にリンパ球、形質細胞の軽度集積が認められた。小さな動脈は拡張し、その壁に硝子化、平滑筋欠損が認められた。

最終診断

多発転移を伴う肝内皮細胞肉腫からの致死性腹腔内出血。肝、脾、リンパ節、骨髄、骨、副腎、腎、血管壁の変性を伴うトロトラスト沈着と放射線障害。陳旧性梅毒性肝炎 (分葉肝)。

考察

この症例における 4 つの重要な病変、すなわち致死的な出血、悪性腫瘍、トロトラスト沈着、梅毒は、いずれも肝を主座とするものであった。出血は非常に大量、急性で、出血原は明らかに腫瘍であった。腫瘍は、肝被膜からなる表面が腹腔内に破裂した後も血液で充満していた。

血管洞内皮から発生する出血性肉腫は、非常に稀な肝原発性腫瘍である。腫瘍細胞は、その形態、機能ともに Kupffer 細胞に類似しており、貪食機能を有し、血管洞を形成する。正常内皮と同じく、肝細胞との密接な関係を維持する傾向がある。最も特徴的な点は、正常内皮を破壊して多発出血をきたすことである。

肝におけるトロトラストの影響を過小評価してはならない。最も重要なことは、体内で最も大きな沈着部位に接して腫瘍が発生していることである。第 2 に、トロトラストは死亡時点でなお認められた緩徐進行性の類壊死変化 (necrobiosis) により肝細胞を強く障害していることである。肝細胞再生がほとんど認められないことも、これに起因すると考えられる。トロトラストは門脈域の線維化を来たして静脈、リンパ管の狭窄、閉塞、その後の門脈循環障害に至る。

既存の梅毒病変については、残存しているのは粗い瘢痕頸性と萎縮で、良く知られた分葉肝の状態となっていた。肝のサイズ、重量が非常に小さかったことは、

癥痕化、ほとんど再生を伴わない肝細胞の進行性破壊によって説明可能である。

骨髓、脾、肝、リンパ節など細網内皮系のトロトラストは、造血機能を強く障害する。トロトラストの大部分は固定細胞中にあり、また相当量が遊離状態にあるが、一部は循環組織球内にあり、常に移動していることが示唆される。

全般に骨は脆弱で、容易に切断可能であった。組織学的にはトロトラストが隣接する骨に壊死の直接徴候が認められた。

組織に密接するトロトラストによるこれらの変化に加えて、心血管系に対する遠隔作用が存在する可能性がある。組織学的に3つの変化が、全身随所の血管に認められた。第1に、動静脈壁の平滑筋線維に変性、消失が認められた。第2に、小さな動脈の弾性線維の変性、断裂が認められた。第3に、小動脈、毛細血管の一部に拡張、出血傾向が認められた。これらの変化と、経過後半の血圧が一貫して低かったこととの関係は興味のあるところである。

有害物質としてのトロトラスト

本症例の研究から、トロトラストが有害であることに、ほとんど疑念の余地はない。5年前に75ccのトロトラストを投与された患者における肝、脾、リンパ節、動脈の線維性変化を記載したJacobson & Rosenbaum[5]の報告もこれを支持するものである。トロトラスト、すなわち二酸化トリウムは、強い放射能を有する。この点において、ウランやラジウムに非常に似ており、 α 線、 β 線、 γ 線として知られる電離放射線を持続的に放出している。体内で最も大きな障害を来すのは γ 線である。診断目的で投与されるトロトラストの量はさまざまであるが、既知の最大投与量における γ 線は、ラジウム1~3 μ gに匹敵するものである。生体の一般的な放射線障害は良く知られており、本症例の所見はこれに非常に良く一致するものである。例えば、骨髓の低形成、異形成、好酸球の消失、毛細血管拡張と出血傾向、リンパ球障害によるリンパ組織の萎縮、骨の萎縮と脆弱化、腺組織の変性、平滑筋の消失などである。

放射性物質の自発的壊変により、12年の経過後もなお放射性が持続している点は興味深い点である。この問題については、ホルマリンに12ヵ月水浸した肝ブロック標本をGeiger-Müllerカウンターで計測した。これは宇宙線計測用の、発明者の名前が冠された比較的簡単な電氣的計測器である。肝の標本はいずれも放射能が陽性で、トロトラストの濃度が最も高い部分で最も大きな値を示した。ここは、原発性悪性腫瘍の部位にも一致する部位である。

肉腫誘発物質としてのトロトラスト

1929年、Martland & Humphries[6]は、時計の文字盤の蛍光塗料塗布作業に従事する15名の少女のうち2名に発生したラジウム、メソトリウム〔訳注〕に起因する骨肉腫を初めて報告した。その3年後、Sabin, Doan, Forkner[7]は、塩化ラジウム、メソトリウム*を静注した7匹のウサギのうち2匹に骨肉腫が発生し、それぞれ11ヵ月、19ヵ月生存したと記載している。1936年、Ross[8]は、0.1mgのラジウムを含む白金管をウサギの肋骨の骨膜下に留置し、2年後にそれを取り囲む大きな進行性の骨肉腫が発生したことを報告している。さらに最近では、Dunlap, Aub, Evans, Harris[9]が、100 μ gのラジウムを経口摂取させた13匹の雄ウィスターラットのうち9匹に骨肉腫の発生を報告している。ヒト、動物における放射性物質の非経口あるいは経口投与による悪性腫瘍の発生は、もはや疑いのないところである。しかし、いずれの場合も腫瘍が骨に発生していることは明らかである。これは組織特異性によるものかも知れないが、Martland[10]によるより説得力のある説明では、ラジウム塩を経口摂取する場合、体内におけるラジウムの分布は鉛に類似しており、吸収後は細網内皮系の細胞に貪食されて骨格系に分布、濃縮されて、少なくともその一部が永久に蓄積する。骨肉腫は骨に由来する腫瘍であり、ラジウムによる骨腫瘍に関してはこれが重要な機序と考えられる。

このような腫瘍誘発物質の濃度、局在と、誘発される腫瘍の位置、種類の関係については、Roussy, Oberling, Guérin[11]が、15匹のマウスに二酸化トリウムを腹腔内投与、皮下投与し、8匹に腹膜肉腫、皮下肉腫を誘発した実験からも示されている。我々の症例では、トロトラストは肝で最も高濃度であり、ここにKupffer細胞肉腫が発生したものである。

診断薬としてのトロトラスト

トロトラストの最も一般的な利用は、消化器病学における肝疾患の診断である。泌尿器科学では、当初は腎盂造影に理想的とされたが、既存の感染の増悪、集合管の障害、尿路閉塞、腎内病変の不明瞭化などの理由で放棄された。中枢神経系のある種の疾患では、診断、局在決定に利用されており、この場合は血管内投与の他、脳室に投与されることもある。脳血管造影、脳槽造影、脳室造影における使用は一般に批判されているが、少量で脳の嚢胞や膿瘍の輪郭を知ることができる大きな利点のため、なお使用されている。最も直近で、Davis & Potter[12]による子宮内胎児の呼吸、消化管運動への応用が挙げられる。これはトロトラストを羊水中に注入し、胎児の肺、腸管を造影した研究である。

*訳注：メソトリウム (mesothorium)。現在の ^{228}Ra 、 ^{228}Ac に相当する。放射性同位元素の分類同定が不完全だった当時の旧称。

要約と結論

肝の診断目的にトロトラストを投与された 1 症例を報告した。造影検査と血清学的検査を合わせて、肝のゴム腫性梅毒と診断された。梅毒に対する特異的治療で患者は回復し、12 年間にわたりほぼ正常な生活を送っていた。70 歳時、突然死を迎えた。剖検の結果、梅毒に加えて、致命的な出血源となった肝の原発性出血性内皮細胞肉腫、また肝と造血系の広範な放射線障害が認められた。本症例の研究から、これまでいろいろ議論されてきた十分量のトロトラストが放射性物質として有害であるという説を支持する結果が得られた。トロトラストは他の放射性物質と同じく、長期間にわたって肉腫誘発性物質として作用するという証拠も得られた。

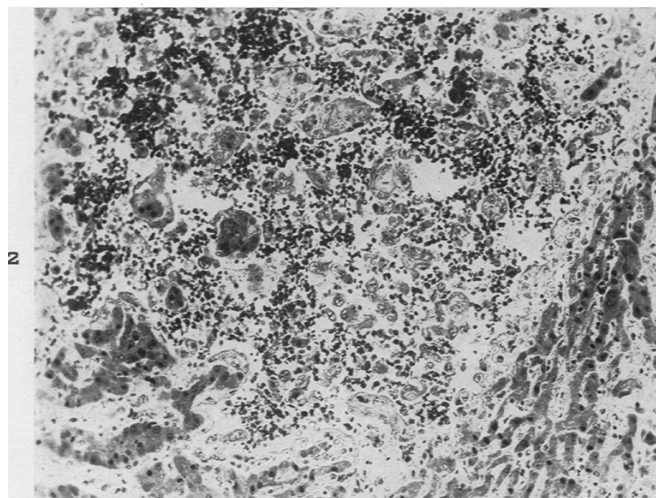
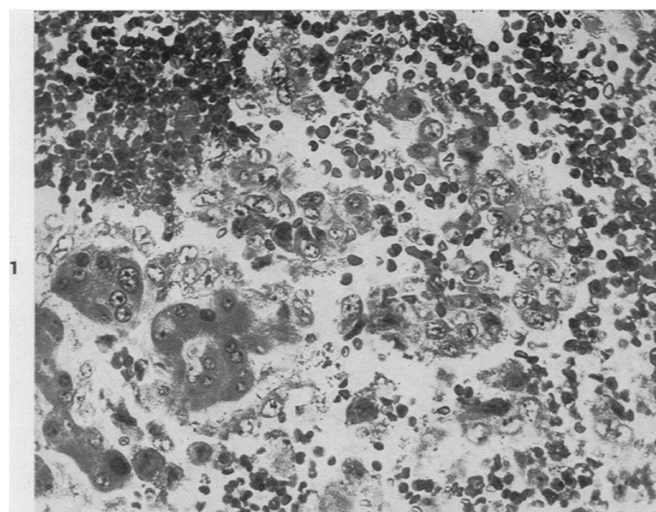


図 1. 肝. 腫瘍細胞巣が血液内に認められる。左下には、腫瘍細胞と血液に取り囲まれた肝細胞巣が 3 群認められる。腫瘍細胞は集簇して隣接する肝細胞を覆って取り囲む傾向がある。腫瘍細胞はしばしば肝細胞と同程度の大きさで、好塩基性細胞質はほとんどなく、スリガラス状ないし非常に微細な顆粒状を呈する。細胞膜は不明瞭で、集簇すると個々の細胞を識別することはできない。核は大きく、細胞のほぼ全体を占め、染色性は軽度である。核膜は鮮明でワイヤ状である。核の形状は馬鈴薯状である。クロマチンはほとんど見られず、微細に交錯する線状に粗い集簇が浮いた状態である。分裂像は非常に稀で、見られる場合は非対称。クロマチン増生が認められる。275 倍。

図2. 肝. 右下に, 圧迫性萎縮を伴う肝細胞索が認められる. その他の領域には, 非凝固血液内に浮いた疎な腫瘍細胞と, 2, 3の変性肝細胞の小集簇が認められる. いずれも小葉の遺残である. 140倍.

【参考文献】

1. Blühbaum, T., Frik, K., and Kalkbrenner, H. Eine neue Anwendungsart der Kolloide in der Röntgendiagnostik. *Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstrahlen*, 1928, 37, 18-29.
2. Reeves, D. L., and Stuck, R. M. Clinical and experimental results with thorotrast. *Medicine*, 1938, 17, 37-73.
3. Yater, W. M. Fundamentals of Internal Medicine. D. Appleton-Century Co., New York, 1944, ed. 2, p. 402.
4. McClure, C. W., Jankelson, I. R., and Osgood, H. Diagnostic advantages of thorotrast. *Rev. Gastroenterol.*, 1944, 11, 17-22.
5. Jacobson, L. E., and Rosenbaum, D. Post-mortem findings and radioactivity determinations five years after the injection of thorotrast. *Radiology*, 1938, 31, 601-607.
6. Martland, H. S., and Humphries, R. E. Osteogenic sarcoma in dial painters using luminous paint. *Arch. Path.*, 1929, 7, 406-417.
7. Sabin, F. R., Doan, C. A., and Forkner, C. E. The production of osteogenic sarcomata and the effects on lymph nodes and bone marrow of intravenous injections of radium chloride and mesothorium in rabbits. *J. Exper. Med.*, 1932, 56, 267-289.
8. Ross, J. M. The carcinogenic action of radium in the rabbit: The effect of prolonged irradiation with screened radium. *J. Path. & Bact.*, 1936, 43, 267-276.
9. Dunlap, C. E., Aub, J. E., Evans, R. D., and Harris, R. S. Transplantable osteogenic sarcomas induced in rats by feeding radium. *Am. J. Path.*, 1944, 20, 1-21.
10. Martland, H. S. Radium Poisoning. In: Blumer, G. (ed.) The Practitioners Library of Medicine and Surgery. Supplement—Index. D. Appleton-Century Co., New York, 1938, pp. 208-219.
11. Roussy, G., Oberling, C., and Guérin, M. Action cancérigène du dioxyde de thorium chez le rat blanc. *Bull. Acad. de méd., Paris*, 1934, 112, 809-816.
12. Davis, M. E., and Potter, E. L. Intrauterine respiration of the human fetus. *J. A. M. A.*, 1946, 131, 1104-1201.

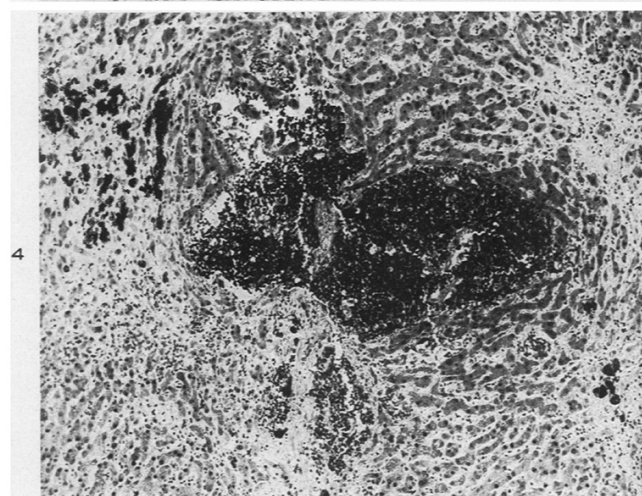
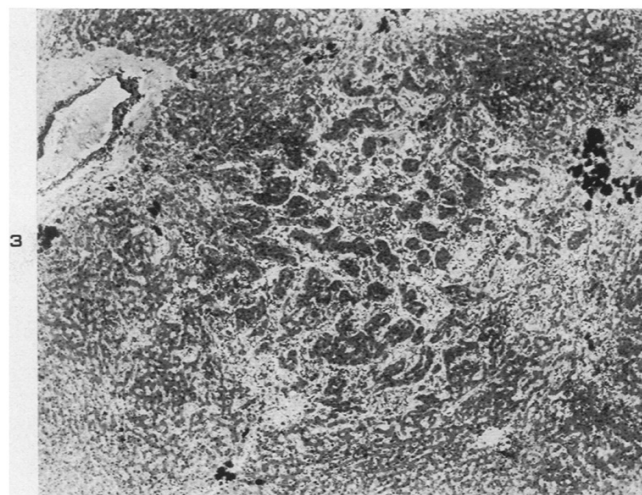


図3. 肝. 正常の肝細胞索構造は破壊され、血液貯溜腔で隔てられ、一部は腫瘍細胞に縁取られた肝細胞の小さな索状ないし島状構造となっている。90倍

図4. 肝、多くの出血巣の1つを示す。この出血巣は門脈域(下)に非常に近接している。周囲の肝細胞は圧迫されている。出血巣には多くの腫瘍細胞がほとんど完全に血液によって隠蔽されて存在する。出血巣の辺縁に接して、壊死、変性に陥った少数の肝細胞が認められる。出血の左右に小さなネクロトラスト沈着巣が認められる。140倍。

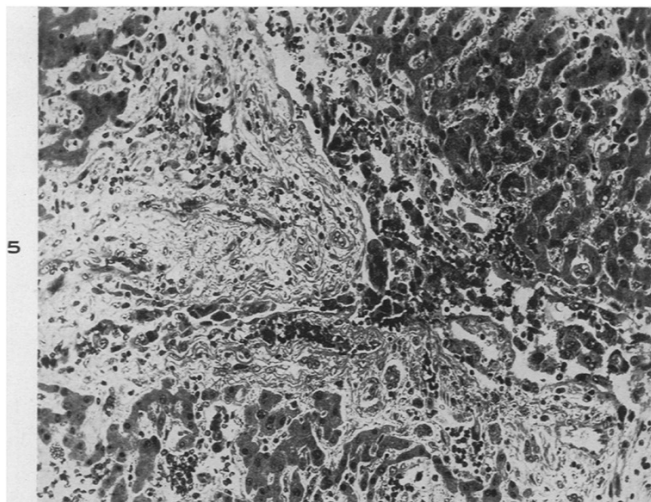


図5. 肝. 門脈域とこれに隣接する肝細胞を示す. 画面中央を門脈枝が横切り、分岐している. 静脈内腔は拡張し、腫瘍細胞でほとんど閉塞している. これらの細胞の一部は血管壁を裏打ちし、その他は血液に囲まれて遊離している. フィブリン沈着、凝固は認められない. 185 倍.

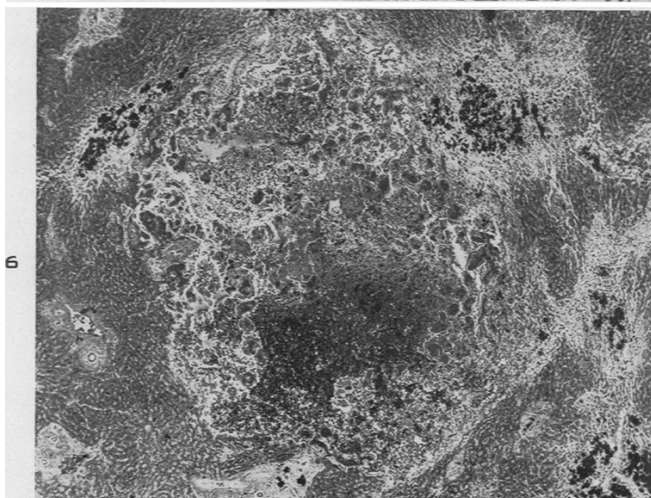


図6. 肝. 超低拡大. 1つの視野内にいくつかのトロトラスト沈着巣があり、正常肝細胞の索状構造、分葉構造の破壊による小さな索状ないし島状構造、肝細胞の壊死、融解、完全に凝固を欠く高度出血巣が認められ、視野全体にわたって腫瘍細胞が増生している. 全体として、血液の海の中に浮かぶ絨毛膜絨毛をもつ胎盤組織に、表面的に酷似している. 45 倍.

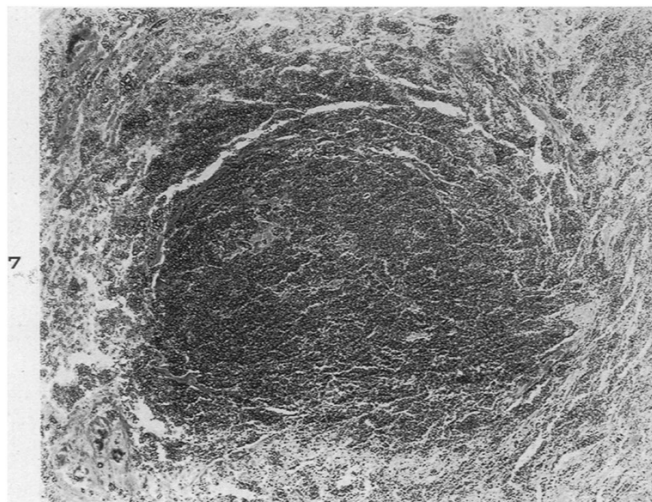


図7. 著しく高濃度の肝トロトラスト沈着巣, 正常構造はすべて失われ、肝細胞はひとつも認められない. トロトラストは、染色性に乏しい硝子線維組織内にぬかるみ状に埋まっている. 275 倍.

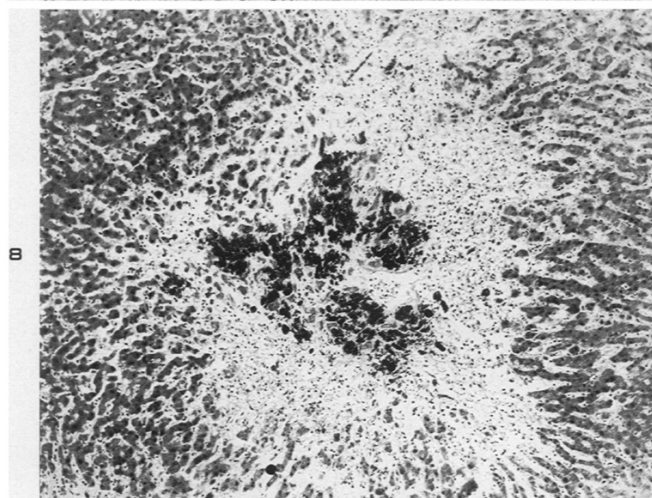


図8. 肝. ほぼ完全にトロトラスト沈着巣と壊死した肝細胞に囲まれた中心静脈. この中心部は、肝細胞がほぼ完全に消失した中間層に囲まれ、バイアブルな、あるいは壊死に陥った組織球と形質細胞が浸潤した細網構築を残して肝細胞はほとんど消失している. この領域を取り囲む肝細胞には類壊死変化が認められる. さらに外側の辺縁部には、肝細胞の増生は認められない. 線維組織や細網組織の増生も認められない. 全体として、二次性吸収をほとんど伴わない組織破壊像である. 140 倍

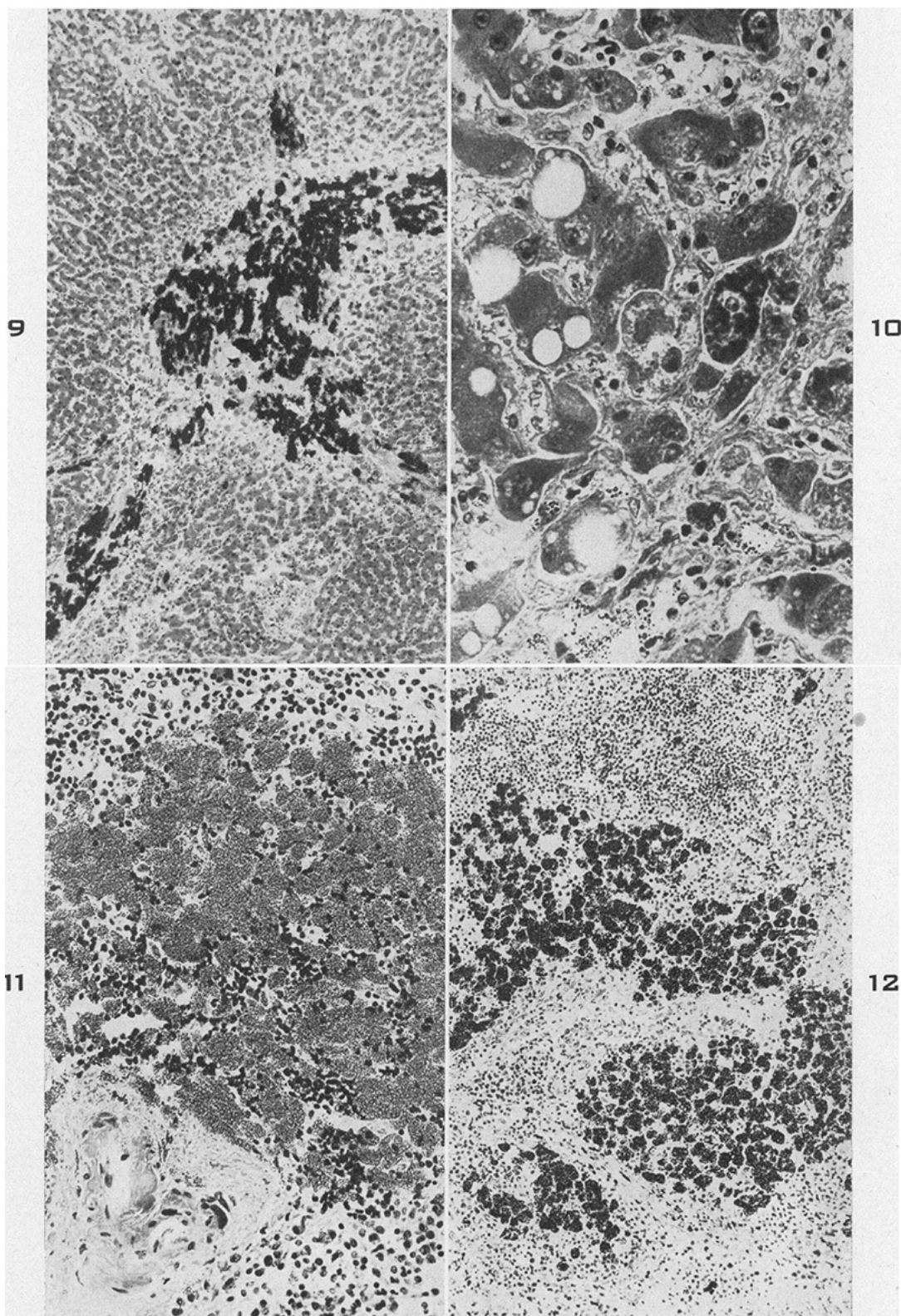
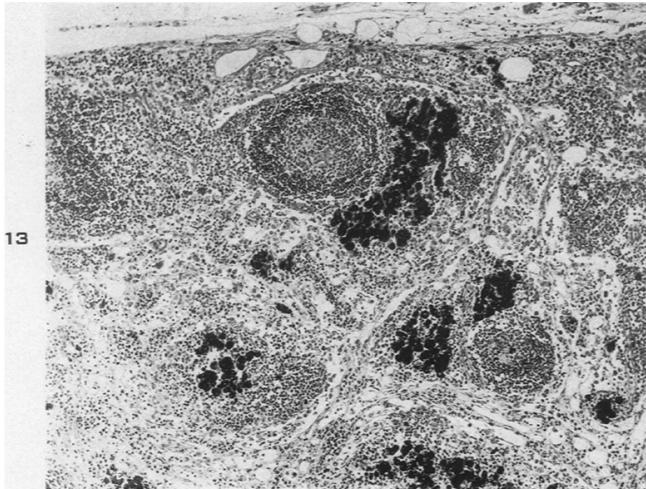


図9. 肝. 小葉中心部に強いトロトラスト沈着巣が認められる。大きな中心領域では、肝細胞、内皮細胞ともに消失している。トロトラストの多くは、膨化した細網組織内に取り込まれている。周囲を取り囲む肝細胞は、退行変化と類壊死を示している。核には核崩壊が見られ、クロマチンの破片が細胞内に散在している。90 倍。

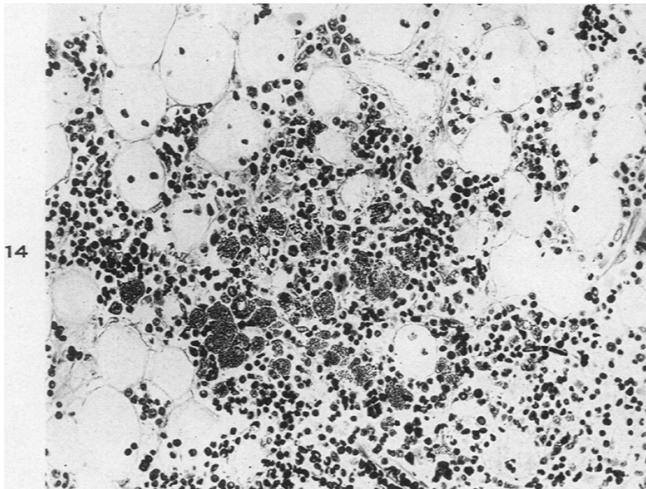
図10. 肝. 脂肪変性、硝子変性、壊死、崩壊を示す肝細胞の一群が認められる。トロトラストが散在しているが、腫瘍細胞は認められない。上部では、肝細胞が消失したあとに、間質の軽度濃縮、リンパ球と形質細胞の散在が認められる。370 倍。

図11. 脾. 中央部にトロトラストの集積が認められる。その多くは遊離しているが、一部は組織球内に局限しており、その場合核はほとんど同定できない。腫瘍全体に赤血球が広く散在している。辺縁部にはリンパ球、形質細胞が、左下には壁の硝子化を伴う小さな小動脈が認められる。275 倍。

図12. リンパ節. 大きなトロトラスト沈着が認められる。その大部分は組織球内にある。トロトラストを含む個々の組織球を見ると、核濃縮から核融解まで、核変性のあらゆる段階が認められる。トロトラストは、一定の時間壊死細胞の細胞質にとどまり、やがて細胞膜が崩壊して周囲に拡散する。この視野には多くの形質細胞があり、その一部は単核ないし多核の巨細胞である。これらの細胞にトロトラストは存在しないが、典型的あるいは非典型的な分裂像を伴う増殖が認められる。同じ領域に、変性、崩壊した形質細胞も存在するため、全体として細胞の数は一定である。この視野では、組織球内にヘモシデリンはほとんど認められない。ヘモシデリン、トロトラストを含む組織球が1 個認められる。90 倍。



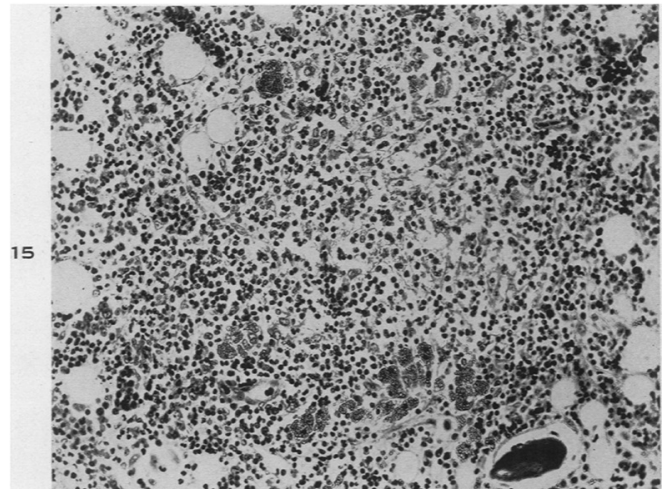
13



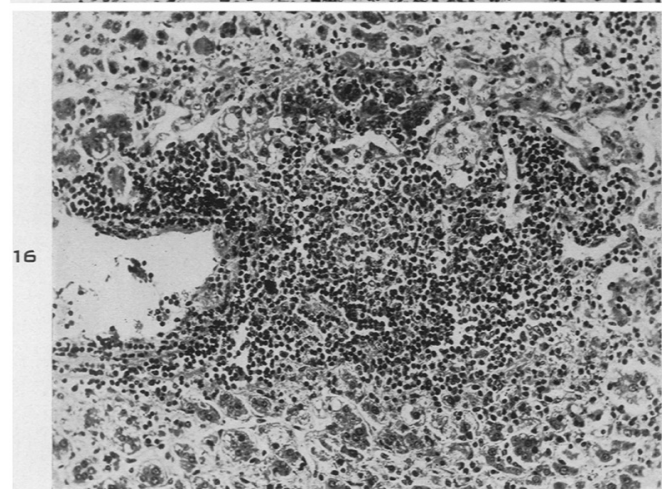
14

図 13. リンパ節. トロトラスト沈着巣がいくつか認められる. その多くは細胞内にあるが, 一部は遊離している. 非常に少量のトロトラストを含む組織球が, 脾洞内に遊離して認められ, トロトラストが常に移動して再分布していることを示唆している. リンパ節には, リンパ組織の萎縮, 内皮細胞の絶対的増加が認められる. 赤血球は全体に広く散在しており, その一部は既に組織球により貪食されている. 被膜内の形質細胞は著しく増加している. 線維組織の増生はない. 90 倍.

図 14. 脊椎の骨髄. 視野の中央では, トロトラストを含む孤立性あるいは集簇性の組織球が多数認められる. 周囲の細胞の約 75% は赤血球で, それ以外は赤芽球, 正赤芽球, 巨赤芽球, 骨髓球, 多形核白血球, 脂肪細胞である. 細胞間質には液体を含むフィブリン索が認められる. 275 倍.



15



16

図 15. 脊椎の骨髄. 視野の中央では, 不明瞭, やや朦朧とした細網組織で疎に結合した島状の成熟リンパ球によって正常骨髄が置換されている. 視野全体に赤血球が広く散在している. 右下には, 小さな骨片が認められる. 275 倍.

図 16. 副腎髄質. 褐色細胞が, ほとんどリンパ球と小さなトロトラスト沈着巣に置換されている. 中心静脈の壁には, リンパ球が浸潤している. 275 倍.

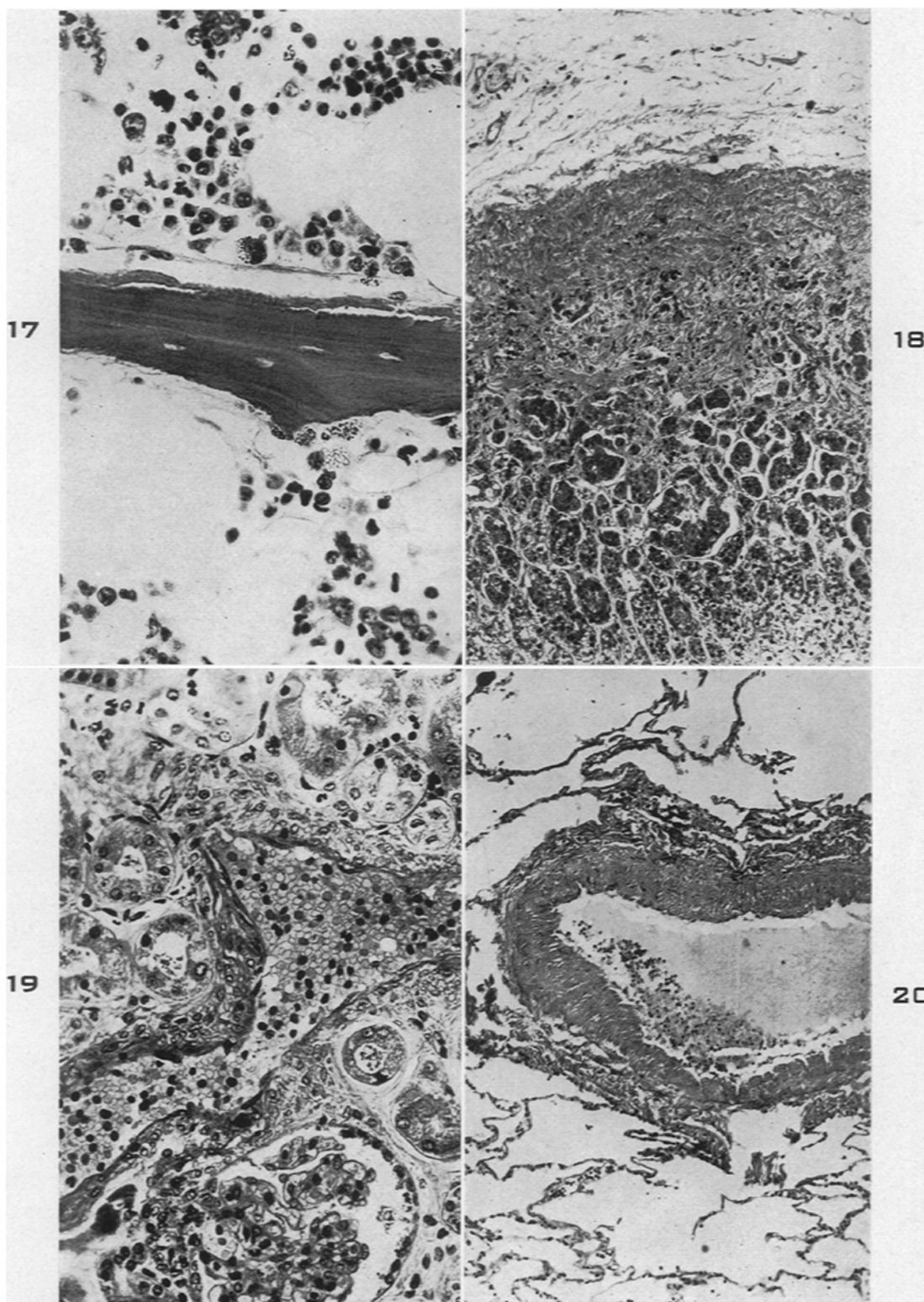


図 17. 脊椎の骨髄。視野の中央には、1 本の壊死骨組織の骨梁が認められる。その内部に骨細胞はなく、もともと骨細胞があった部位は空洞となっている。骨の辺縁は粗で、基質には線状の縦走亀裂、鱗状模様が認められる。トロトラストを含む少数の組織球が、壊死骨組織に隣接している。両側には脂肪細胞、赤血球の収束、骨髄芽球と赤芽球の小胞巣が認められる。370 倍。

図 18. 副腎。皮質球状層の外層部に萎縮、線維化が認められる。この部位の線維組織内は、小さなトロトラスト沈着巣が認められる。140 倍。

図 19. 腎。視野の中央を、小さな小葉動脈が横断している。この血管の内腔は異常に広く、不均一に拡張している。内膜は菲薄で、不明瞭な基底膜に裏打ちされた一層の内皮細胞から成る。中膜は萎縮性の筋線維から成り、個々の筋線維はほとんど染色されない狭い細胞質に縁どられた裸の核として認められる。周囲間質に浮腫はほとんど認められない。糸球体、尿細管には異常を認めない。185 倍。

図 20. 肺。視野の中央には、中程度の肺動脈枝が認められる。このサイズの正常血管では顕著に見えるべき筋線維がほとんど同定できない。血管壁は、ほとんど硝子化した無細胞線維組織から成る。外膜は疎な膠原線維から成る。隣接する肺胞は気腫性である。90 倍。