



Title	プルトニウム(Pu)の性状と生体内挙動の関係ならびにその網内系への影響に関する研究 [I]プルトニウム単量体ならびに重合体溶液のマウス皮下投与後の体内分布
Author(s)	鹿島, 正俊; 上島, 久正; 松岡, 理
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1978, 38(1), p. 65-80
Version Type	VoR
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/14755">https://hdl.handle.net/11094/14755</a>
rights	
Note	

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

# プルトニウム(Pu)の性状と生体内挙動の関係 ならびにその網内系への影響に関する研究

## [I] プルトニウム単量体ならびに重合体溶液の マウス皮下投与後の体内分布

放射線医学総合研究所障害基礎研究部(主任:土屋武彦部長)

鹿島 正俊 上島 久正 松岡 理

(昭和52年8月4日受付)

## Relationship between Physico-chemical Form of Plutonium and its Behavior in Tissues and Effect on Reticuloendothelial System in Mice

### I. Distribution Patterns of Monomeric and Polymeric Pu After Subcutaneous Injection in Mice

Masatoshi Kashima, Hisamasa Joshima and Osamu Matsuoka

Division of Radiation Hazards, National Institute of Radiological Sciences, 9-1, Anagawa 4 chome, chiba, 280, Japan

---

Research Code No.: 400

---

Key Words: Plutonium, Accidental combination of skin,  
Autoradiography

---

Autoradiographic studies were performed on deposition of plutonium (Pu) in punctured skin of human and on distribution pattern of Pu in whole-body level in mice after subcutaneous injection (s.c.) of monomeric and polymeric Pu.

A human skin of the tip of left finger which was accidentally punctured by needle contaminated with  $^{239}\text{Pu}(\text{NO}_3)_4$  was surgically removed 2 hours after the accident and was made to sectionize for autoradiographic study. This skin was contained with 24 nCi of  $^{239}\text{Pu}$ . Although almost all of alpha tracks in malpighian layer and corium of the skin indicated single tracks, several star tracks and single tracks gathered in cluster into cells were observed.

Whole body autoradiographic studies on mice were attempted to observe the possible diffusion, polymerization, translocation and deposition of Pu after s.c. injection with fresh monomeric Pu solution at pH 1, 4, 7.2 and 13 or stocked monomeric Pu solution for 348 days at pH 7.2 and with polymeric Pu. The whole body distribution of monomeric Pu solution at pH 4, 7.2 and stocked Pu solution showed similar pattern. There was a difference in diffusible pattern of Pu in the injected site between monomeric Pu at pH 4 or 7.2 and at pH 1, 13 or polymeric Pu. The former was rapidly spread in subcutaneous tissue in contrast with the latter. A number of star tracks were observed in the injected site of monomeric Pu solution. This fact may be indicated as a result of polymerization of monomeric form in skin. Although low level concentration of Pu were found in blood 3 hours after injection, Pu especially polymeric form was most likely to transport from the skin through the lymphatic

vessels.

Translocation of Pu from injected site of skin to bone, liver, spleen, bone marrow and lymph nodes were observed in 3 hours post injection and distribution in these tissues indicated nonuniform except bone marrow. In the liver, higher concentration of Pu were found in central zone surrounding the central vein.

## 目 次

- I. 緒 言
- II. ヒト創傷汚染例の検討
- 1. 研究方法
- 2. Pu 汚染創傷例の観察結果
- III. マウスにおける Pu 皮下投与実験
- 1. 実験方法
  - (1) Pu 溶液の調製
  - (2) 動物への Pu 投与
  - (3) オートラジオグラフィー
- 2. 実験結果
  - (1) Pu 皮下投与後の全身体内分布
    - 1) 単量体 Pu 溶液投与後の分布
    - 2) 単量体 Pu 溶液の pH の影響
    - 3) 単量体 Pu 溶液の保存の影響
    - 4) 重合体 Pu 溶液投与後の分布
  - (2) Pu 皮下投与の生物学的効果
- IV. 討論および総括
- V. 結 語

### I 緒 言

放射性同位元素の内部被曝による障害については、天然放射性元素のラジウム、ラドン、トリウムなどの場合に加えて、戦後は人工放射性同位元素の  $^{90}\text{Sr}$ ,  $^{131}\text{I}$ ,  $^{137}\text{Cs}$  などが問題となつたが、あらたに原子力平和利用の進展に伴ない人類が作り出した超ウラン元素、特にプルトニウム(以下 Pu と略す)の内部被曝が重要な課題となりつつある。

原子力産業従事者の Pu 内部被曝について、Voelz<sup>1)</sup> はアメリカ原子力委員会の関与する原子力施設関係者において 1957 年から 1970 年までに Pu 沈着を認めた 203 例中、吸入被曝が 131 例、創傷汚染による被曝が 48 例、両者による被曝が 8 例、その他不明が 16 例あつたと報告している。このように Pu 内部被曝は吸入被曝を中心として、創傷汚染による被曝も重要な課題として当初から

検討されてきた。

本邦において発表された Pu の内部被曝事故は皮膚の創傷に伴なう汚染が最初であつた<sup>2)</sup>。これは 1966 年 3 月に実験用硝酸プルトニウムの配分中に発生したもので、作業者(37 歳男性)の左手人さし指に  $^{239}\text{Pu}$  汚染注射針の刺入により約 24 nCi の汚染が計測されたものである。迅速な除染、計測作業のあと、事故発生 2 時間後に汚染部位の摘出手術が施行され、キレート剤投与により被害は最小限にとどめ得られたとされたものである。

この硝酸プルトニウムは 4 倍で、その被曝で問題となるのは、容易に加水分解されて重合体をつくり、放射性粒子となる点と、もう 1 つは手術までの 2 時間に汚染部位から臓器への移行があつたかどうかであつた。後者の問題については血清の計測により 10 pCi のオーダーの負荷量があつたことが推測された<sup>2)</sup>。

われわれは Pu の障害評価のための基礎的な資料を得ることを目的として、動物実験により Pu の性状と体内挙動の関連性を検討し、その 1 部についてすでに報告した<sup>3)</sup>。

本報告では上記事例における汚染部切除片をオートラジオグラフィーにより観察した結果と、Pu の性状をいわゆる単量体および重合体に調製し、マウス皮下投与後の Pu の全身分布のパターンを検討した結果を報告する。

### II ヒト創傷汚染例の検討

#### 1. 研究方法

緒言に記載したヒト創傷汚染例の Pu 汚染状況を観察する目的で切除片を切片化し、オートラジオグラフィーを実施するため、次の操作を行なつた。人さし指の Pu 汚染部は刺入点を中心として直径 5mm、深さ 5mm の円錐状に切除された。その肉片は Pu より放出される軟 X 線(L-X 線)

を測定して含有 Pu 量を推定したのちホルマリン固定された。

通例の方法に従つてパラフィン包埋後、連続切片標本とし、オートラジオグラフィー用として切片を脱パラフィン後、サクラ NR-M2乳剤に Dipping し、乾燥後 4°C 2カ月間露出した。現像はコニドール X (20°C 6分間) 定着はラピッドフィクサーにより行ない、30分間水洗後、ヘマトキシリソ・エオジン染色を施し鏡検した。

## 2. Pu 汚染創傷例の観察結果

上記 Pu 汚染部切除片の切片標本のヘマトキシリソ・エオジン染色を施したもの (Fig. 1A), オートラジオグラム (Fig. 1B), およびその拡大図 (Fig. 1C) を Fig. 1 に示した。

皮膚の角質層は斜方向からV字型の断裂があり、中に血液を認めた。この部位が刺入部とみられるが、表皮胚芽層に直径 15 μm ほどの黄色円型構造を認めたが赤血球とみられ、特異な沈着物は観察できなかつた。

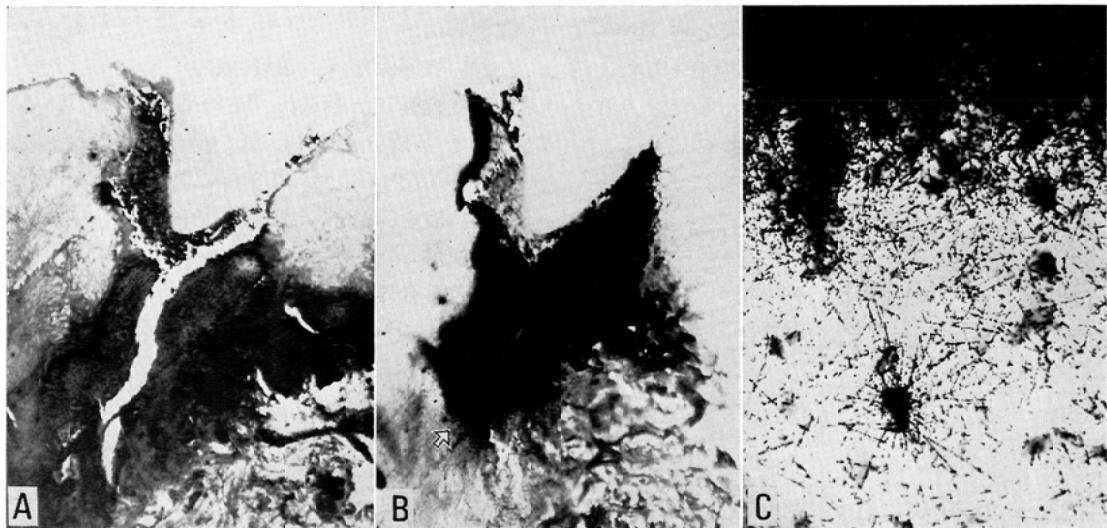
オートラジオグラフィーにより、Pu の汚染部位は V 字型断裂部から 1.3 mm の深さまで幅 0.7 mm を最大とするひし型の範囲として認められ

た。Pu 汚染針は表皮の角質層、顆粒層を貫通し、胚芽層深部から真皮乳頭層に達したものと考えられた。

Pu による  $\alpha$  トラックを観察すると、角質層境界部と胚芽層深部に強い集積が認められ、胚芽層浅部では拡散を示している。 $\alpha$  トラックの大部分は Single track であったが、注目される点として、①  $\alpha$  トラックの強度の集合と不完全ながら Star track を認め、Pu (IV) の凝集が起きていることが示唆された。② Pu の細胞への沈着を示す像が認められたこと (Fig. 1.C) である。

この Pu 汚染部の吸収線量について、 $^{239}\text{Pu}$  が 24 n Ci 存在し、ひし形の汚染部体積を底直径 0.7 mm、高さ 0.65 mm の円錐 2 個を合せた形で 0.167 mm<sup>3</sup>、比重 1 と仮定して推定したところ Table 1 のような結果を得た。合計約 52,000 rad/day となり、汚染部切除までの 2 時間に約 4,300 rad の被曝があつたことになる。

Pu 汚染部は 1 カ所であり、手術による汚染部除去はほぼ完全に行なわれ、さらにその後のキレート剤 (EDTA) 投与による移行 Pu の除染処置も施行されたが、排泄物中の Pu はまったく検出



(A). Microphotograph of punctured skin of tip of the left index finger (25×)  
 (B). Autoradiogram of the skin showing Pu-contaminated area in the wound. (25×)  
 (C). Autoradiogram showing cellular deposition of Pu at the part indicated an arrow in (B). (200×)

Fig. 1 Photograph and autoradiograms of a piece of punctured skin contaminated with Pu.

Table 1 Estimation of absorbed radiation dose rate to contaminated area with Pu in the skin of the human case.

Nuclide	Amount (nCi)	MPBB* (nCi)	Ratio to MPBB	Emission rate (%)	Energy (MeV)	Dose rate (rads/day)
<sup>238</sup> Pu	0.7	40	0.0018	α 100	5.49	1168
<sup>239</sup> Pu	24.0	40	0.60	α 100	5.14	37503
<sup>240</sup> Pu	7.62	40	0.19	α 100	5.16	11953
<sup>241</sup> Pu	330.	900	0.37	α 0.003 β 99	4.87 0.01	15 978
<sup>241</sup> Am	0.36	50	0.007	α 100	5.37	588
Total			1.185			52204

\* MPBB : Maximum permissible body burden

されないレベルであり、これらの一連の処置は成功であつたと考えられ、また現在にいたつても健康で、特にPuによる影響はみられていない。

### III マウスにおけるPu皮下投与実験

物理化学的な性状が異なるPuを実験動物に皮下投与した場合、全身レベルにおいて、どのような投与部における拡散があり、またそれからの沈着、臓器移行、臓器内分布のパターンが認められているかを検討するために、マウスの全身凍結切片によるオートラジオグラフ法を実施した。

#### 1. 実験材料および方法

##### (1) ブルトニウム溶液の調製

用いたPu溶液はPu(NO<sub>3</sub>)<sub>4</sub>粉末を3N HNO<sub>3</sub>溶液に溶解したもので、これをPu原液とした。

Puの同位体組成はTable 2.に示したとおりで、重量パーセントで<sup>239</sup>Puが91%を占める。しかし、この溶液中には<sup>241</sup>Puの壊変により娘核

Table 2 Isotopic composition of used Pu

Isotope	Isotopic composition (%)	Half life (Years)	Activity (mCi)	Per cent of α ray
<sup>238</sup> Pu	0.009	87.7	0.83	2.18
<sup>239</sup> Pu	91.301	24150	28.35	75.88
<sup>240</sup> Pu	7.884	6537	9.01	24.1
<sup>241</sup> Pu	0.780	14.5	399.96	0.024
<sup>242</sup> Pu	0.035	387000	0.0007	0.0018

\* Calculated data by Y. Noda and E. Tanaka based on NUMEC data at Oct. 25. 1965

の<sup>241</sup>Amが含まれ、Pu α線100%に対し、<sup>241</sup>Am α線は6.3%を示すとされたが、本報においてはすべてPu溶液と表現している。

##### 1) pHの異なるPu単量体溶液

単量体Pu溶液の調製は、Lindenbaum<sup>4)</sup>の方法に準じて行なわれた。まず、Pu対citrateの分子量比が1対50となるように2%クエン酸ナトリウム溶液を加えた。つぎに、pH調整を1N NaOH溶液を徐々に滴下しながらPu容器を振とうして行ない、pH 1, 4.5, 7.2および13の4種類の溶液をつくり、おのおの生理食塩水を加えて<sup>239</sup>Pu 1μCiが0.1mlの溶液に含まれるように調製した。

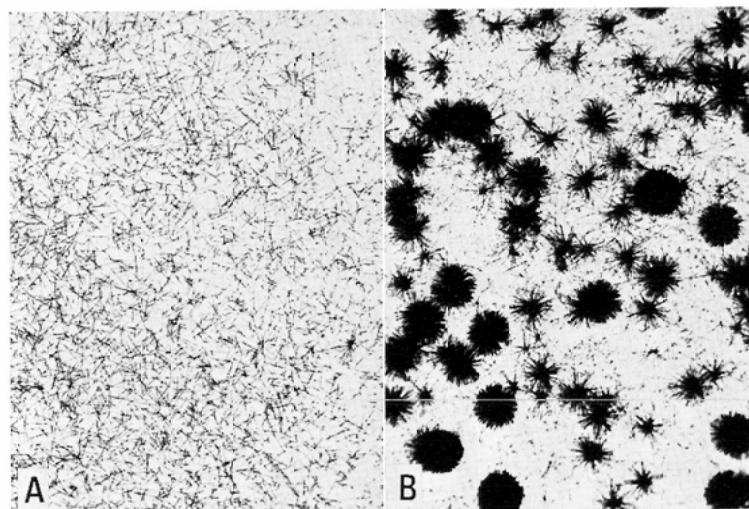
##### 2) 長期保存Pu単量体溶液

一度調製した単量体Puの安定性についてはcitrateとの分子量比が低い場合は問題があるとの論議<sup>5)</sup>があるので、1対50に調整し、pH 7.2とした溶液を348日間冷蔵庫に放置したものをテストに使用した。

##### 3) 重合体Pu溶液

重合体Pu溶液として、Pu(NO<sub>3</sub>)<sub>4</sub>を3N HNO<sub>3</sub>に溶解した原液に0.02%のクエン酸ナトリウム溶液を加え、分子量比を1対1とし、1N NaOHを滴下攪拌して、pH 9.4に調整し、生理食塩水を加えて溶液0.1mlに<sup>239</sup>Puが1μCiを含有するようにした。

このようにして調整した単量体Puおよび重合体Pu溶液のミクロオートラジオグラムをFig. 2に示した。単量体Pu溶液中におけるαトラッ



(A) Monomeric Pu solution of pH 4.5. Almost all are single tracks. (50×)  
 (B) Polymeric Pu solution. A polymeric Pu particle is shown as a star track. (50×)

Fig. 2 Microautoradiograms showing  $\alpha$ -tracks of prepared Pu solution.

クは Fig. 2A に示すように、大部分が Single track である。稀に Star track を認めるものもあつたが、その構成トラック数が少なく、非常に粒子サイズも小さなものと推定された。一方、重合体は Fig. 2B に示したように多くの Star track として認められた。なおその粒子サイズとトラック数は比例関係にあると一般に考えられている。

### (2) 動物への Pu 投与

実験動物として、当研究所生産の CRF<sub>1</sub> ハツカネズミ（以下マウスと称す）を用いた。これは CF #1 × RF の 1 代雑種で、雄の 3～4 カ月齢で体重は平均 38.6g と言う比較的大型のものを使用した。

マウスの背部にあらかじめ印をつけ、<sup>239</sup>Pu 30  $\mu\text{Ci}/\text{kg}$  (マウス 1 匹あたり 1.1  $\mu\text{Ci}$ ) を 1 カ所に 1 回皮下投与した。Pu 投与マウスは個体別のプラスチック製ケージに入れ、ステインレス鋼製の金網の上で飼育し、表皮の Pu 汚染を防いだ。マウスには水と固型飼料を自由摂取させた。なおその飼育は特別に設計された  $\alpha$  核種汚染動物飼育用グローブボックス内で 24±1 °C の温度条件で行なつた。

### (3) オートラジオグラフィー

プルトニウム投与マウスの全身凍結切片の作製は Ullberg<sup>6)</sup> の開発した原法を若干変化させた方法で行なつた<sup>7)</sup>。すなわち Pu 投与マウスをクロロホルム吸入死させ、アセトン・ドライアイス混液に浸して全身凍結し、カルボキシメチルセルローズペーストに包埋後再凍結したのち、大型のミクロトームにより 40  $\mu\text{m}$  の厚さの切片を作つた。切片の凍結乾燥後、6  $\mu\text{m}$  厚さのプラスチック膜 (0.8 mg/cm<sup>2</sup> 以下) で被覆し、工業用 X 線フィルム (サクラ type N, もしくはフジ No. 200) に密着させ、4 °C 3 週間露出した。なお Pu 重合体投与群で Pu の組織内分布が不鮮明なものは再度 92 日間の露出を行なつた。

全身凍結切片の  $\alpha$  トラックの観察には Pu の  $\alpha$  線の 20 数ミクロンの飛程をカバーできるフジ ET-2F・乳剤厚さ 50  $\mu\text{m}$  の原子核乾板を用い、全身切片を直接密着させて 3 週間の露出を行なつた。

現像処理はコニドール X (サクラ) あるいはレンドール (フジ) 20 °C, 4 分間とし、1.5% 酢酸水に 30 秒間停止処理後ラピッドフィクサーによる定着を 10 分間おこなつた。なお、ET-2F 乾板の場合はフジレンフィックスに 30 分間以上の定着処

理を必要とした。

水洗、乾燥後、拡大レンズつきのシャウカステンあるいは顕微鏡により観察した。

Pu 投与動物の全身オートラジオグラフィーにおける個体差およびフィルム黒化度などのチェックは別に発表した<sup>8</sup>が、5例の同一条件下での比較結果では、臓器沈着のパターンにはほとんど差異はなく、臓器における相対的黒化度の順位も変動がなかつたことから、Pu 分布の経時的变化の検討は各時点においては少数例で行なつた。

## 2. 実験結果

### (1) Pu 皮下投与後の全身体内分布

#### 1) 単量体 Pu 溶液投与後の分布

単量体 Pu 溶液として pH 4.5に調整したものとマウス皮下投与後3時間、1, 3, 21 および56日経過後の Pu の全身における分布を観察した。Fig. 3 にその一部を示したが、Pu 投与3時間後にすでに肝臓、骨への移行が認められ、時間と共に増加した。血液において3時間試料に低レベルながら明瞭に黒化が示され、当初の直接的な血流を介する移行が示唆された。1日から3日の試料では肝臓における斑点状の黒化が注目された (Fig. 3A)。21日以後において、肝臓における分布は点状を示し、分布の均等化が観察された (Fig. 3B, C)。腹腔内および胸腔リンパ節における Pu 沈着はかなり高濃度を示すものがあつたことから、リンパ管から胸管を経るリンパ系を介した移行も考えられた。Pu の皮下投与後の沈着臓器は骨、肝臓、脾臓、骨髄、リンパ節であり、おのおの特徴のある分布のパターンが観察されたが、以下に乾板における  $\alpha$  トラックの観察結果と共に記した。

Pu 投与部：投与当初から皮下組織に沿つて広く拡散し、矢状方向剖面では約5cm の長さに達した。投与部のフィルム黒化濃度は観察期間中つねに最高を示した。乾板の  $\alpha$  トラックの観察では、投与1日後の投与部において Single track を主とする強度の重積が示されており、その中央部の track 観察はできなかつたが、その上層および下層に Pu 重合体を示す Star track を Fig. 4A

に示すように若干数認めた。この Star track はX線フィルムでは点状黒化として認められるが全試料を検討したところ、3日までの試料は不明瞭であるが、それ以後は明瞭に認められ、いずれの観察期にも重合体が存在していたと考えられた。

骨および骨髄：フィルム黒化は骨内層、小骨梁、海綿質部に高レベルで認められ、骨外層は低い (Fig. 4B)。ち密質にはとりこまれていない。骨のレベルは時間と共に相対的に増大していくが、これは投与部からの移行が継続している結果と考えられた。骨髓腔に認められる黒化は当初は均等分布でかなり高いレベルを認めたが、21日以後は低レベルであつた。 $\alpha$  トラックの観察では骨は single-track で示されていた。骨髄も当初は single track であるが3日後の試料に稀に star track が認められ、21日後にはその増数を認めた。

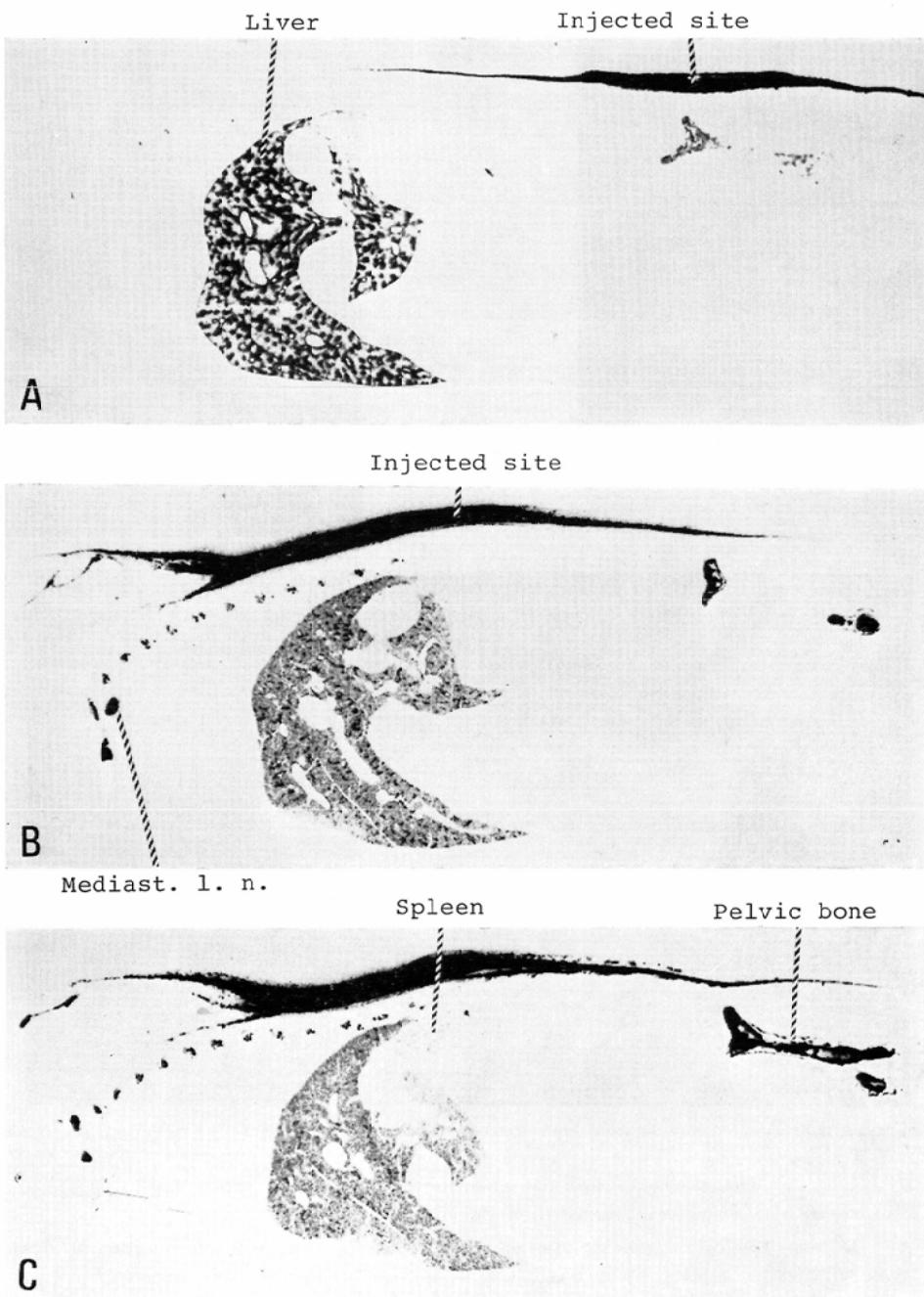
肝臓：投与3時間後の Pu 分布はすでに不均等に示され、点状あるいは血管周囲性の沈着が認められた。この不均等性は投与1日から3日後が最も明瞭に示された (Fig. 4C)。血管周囲性の Pu 沈着はすべての血管に示されるのではなく、比較的大きい血管周囲には明瞭に認められるものと認められないものがあり、微小血管においてはほぼすべてに認められ、分布パターンを合わせて考慮すると肝小葉中心静脈周辺性の Pu 沈着と考えられた。トランクの観察では、当初は Single track のみであるが、3日後では稀に Star track を認め、21日後には散在して認められた。

脾臓：骨や肝臓に比較して黒化濃度レベルは低く、ほぼ軟骨の濃度に相当した。初期において被膜周辺の赤脾臓の濃度が大であるが、3週間以後は赤脾臓部の白脾臓周辺性に相対的に濃度が高く認められた。

リンパ節：胸腔のリンパ節には早期からかなり強い黒化が認められ、その1部は投与部以外で最高の濃度を示した。そのレベルは長期にわたつて維持されるが、56日後では骨の濃度の上昇と比較し、相対的な低下を示した。

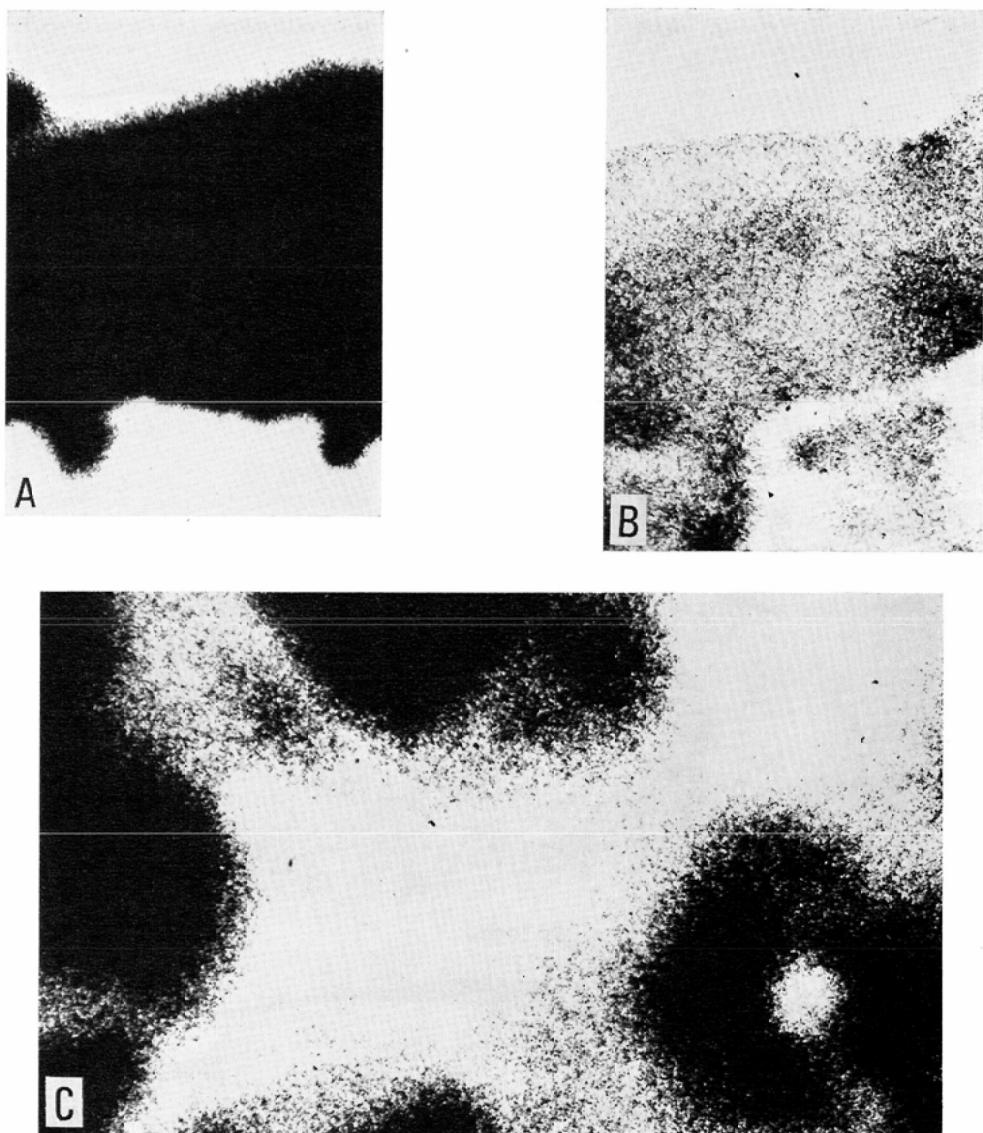
#### 2) 単量体 Pu 溶液の pH の影響

4種の pH を変えた単量体 Pu 溶液を皮下投



- (A) One day post s.c. injection.
- (B) Twenty one days post s.c. injection.
- (C) Fifty six days post s.c. injection.

Fig. 3 Macroautoradiograms showing distribution pattern of Pu after subcutaneous injection of monomeric Pu solution (pH 4.5).



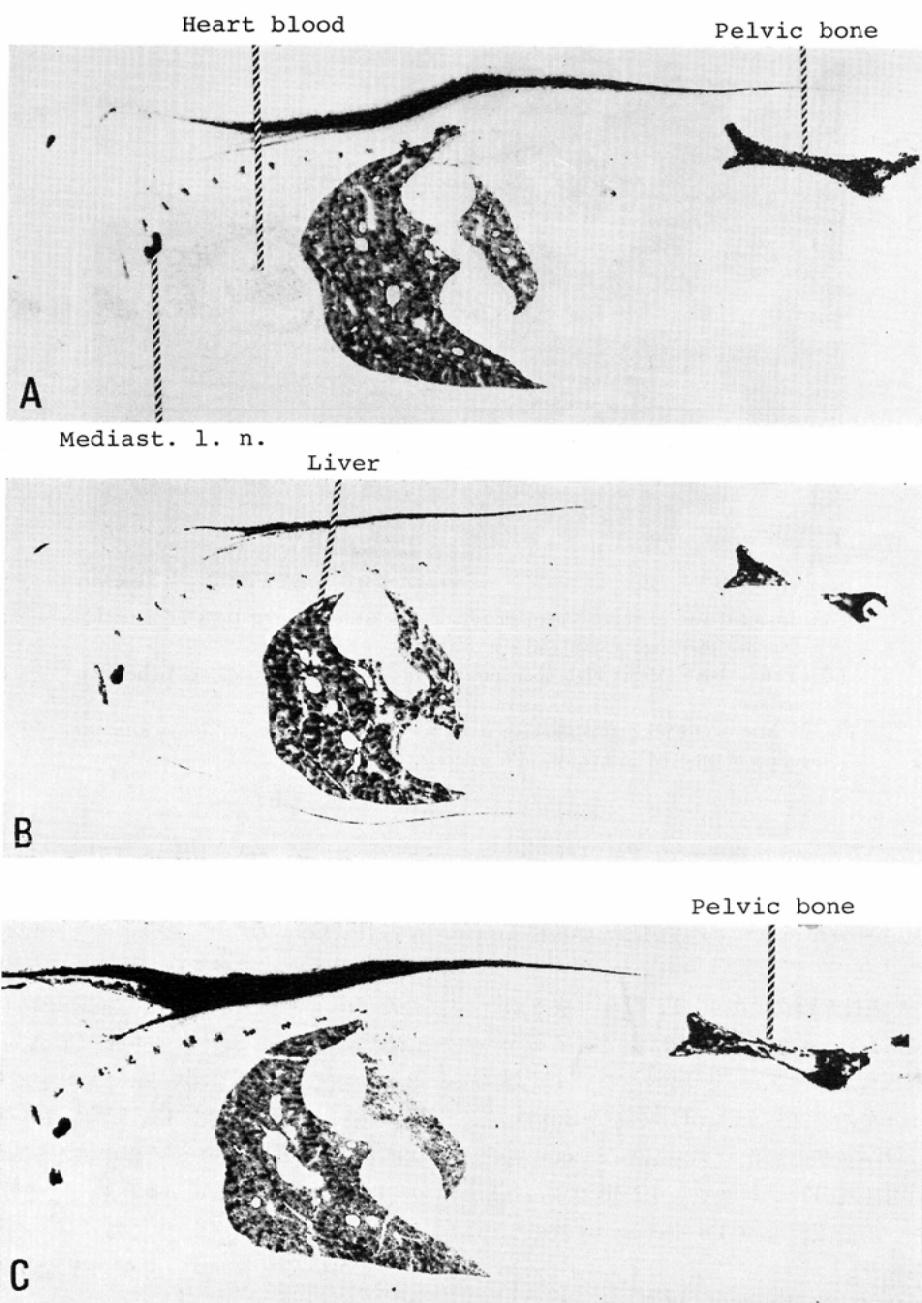
(A) Skin near injected site showing high concentration level and presentation of several star tracks.  
(50×)  
(B) Pelvic bone. Homogeneous distribution of single tracks is seen in marrow space. (50×)  
(C) Liver showing nonuniform distribution of Pu. (50×)

Fig. 4 Micro-autoradiograms showing distribution pattern of Pu 1 day post s.c. injection of monomeric Pu solution of pH 4.5 with ET-2F (50μm thickness nuclear emulsion plate).

与して体内分布を比較した結果、pH 4.5と7.2の間には差異がほとんど認められなかつたが、pH 1あるいは13の場合は明瞭に認められた。

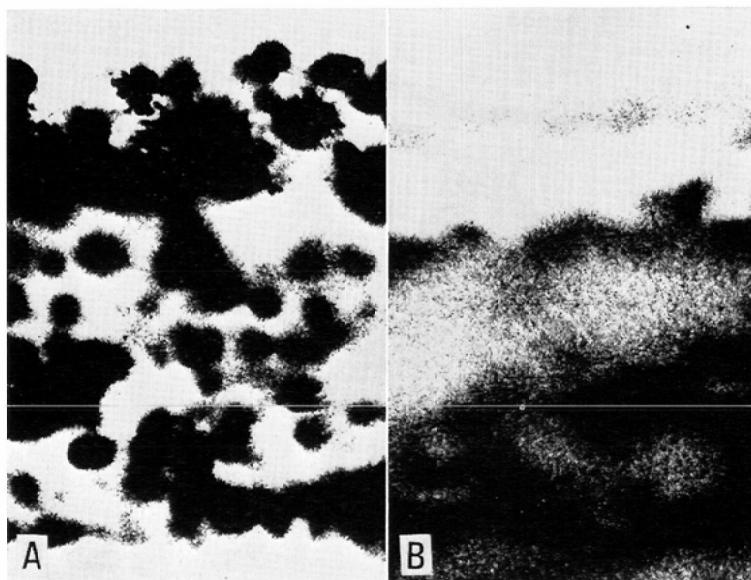
pH 1の溶液投与群においては、投与部皮下組

織におけるPuの拡散範囲が比較的狭く、矢状断面で3.5cmの長さにすぎなかつた。その黒化部は二重構造を示し、中間部の黒化レベルが低いことから、強酸溶液に対する反応として水腫が生



- (A). Three hours post s.c. injection
- (B). Three days post s.c. injection. There was no difference in distribution pattern of Pu between fresh prepared monomeric Pu solution (Fig. 3. A)
- (C). Twenty one days post s.c. injection.

Fig. 5 Macroautoradiograms showing distribution of Pu after s.c. injection of stoked monomeric Pu solution for 348 days (pH 7.2).



(A). Injected site of skin ; a number of star tracks and aggregations in outer side (upper part) are shown ( $50\times$ )  
 (B). Pelvic bone ; shows high concentration of Pu into endosteal and trabecular surface.

Fig. 6 Microautoradiograms showing  $\alpha$  tracks in ET-2F plate at 21days after s.c. injection of stocked monomeric Pu solution.

じたことが推定された。臓器へのPu移行については基本的には明瞭な差異は認めがたく、肝臓においてもPu分布パターンに類似が示されていた。

pH 13の溶液投与群においては、投与部皮下のPu拡散範囲はさらに狭く、当初はわずか2.5cmの長さが示されたにすぎない。臓器へのPu沈着については分布のパターンはpH 4.5群と類似しているが、投与当初の黒化レベルがかなり低いことから移行可能なPuフラクションが小であつたと理解され、溶液調整時のPu重合体の多数の生成が考えられた。

### 3) 単重体Pu溶液の保存の影響

単量体Pu溶液をpH 7.2に調整し、348日間4°Cに保存したが、溶液の外見的変化がなく、pHも7.2を維持していた。この溶液を皮下投与して新鮮溶液のPu分布パターンと比較したが、両者の間には明瞭な差異は示されなかつた。投与

部位におけるPuの拡散も矢状面で5cmの長さを示した。Fig. 5に3時間(A)3日(B)および21日(C)のオートラジオグラムを示したが、臓器における沈着パターンも差異は見出しえなかつた。 $\alpha$ トラックの観察でも同様であり、Fig. 6に投与21日後における投与部(6A)と骨(6B)を示した。投与部においてやはりPu重合体が存在し、皮下組織のPu沈着部の外層においてstar trackと云うよりもその集塊を認め、外層ほどPuのaggregationが進行したことが考えられた。

骨においても骨内層、骨梁に強度の集積を認めた。

### 4) 重合体Pu溶液投与後の分布

重合体Pu溶液皮下投与後のPu全身分布は単量体Pu溶液の場合と比較し、投与部のPu拡散と組織移行量に明瞭な差異が見出された。すなわち、投与部における拡散範囲は狭く、他臓器

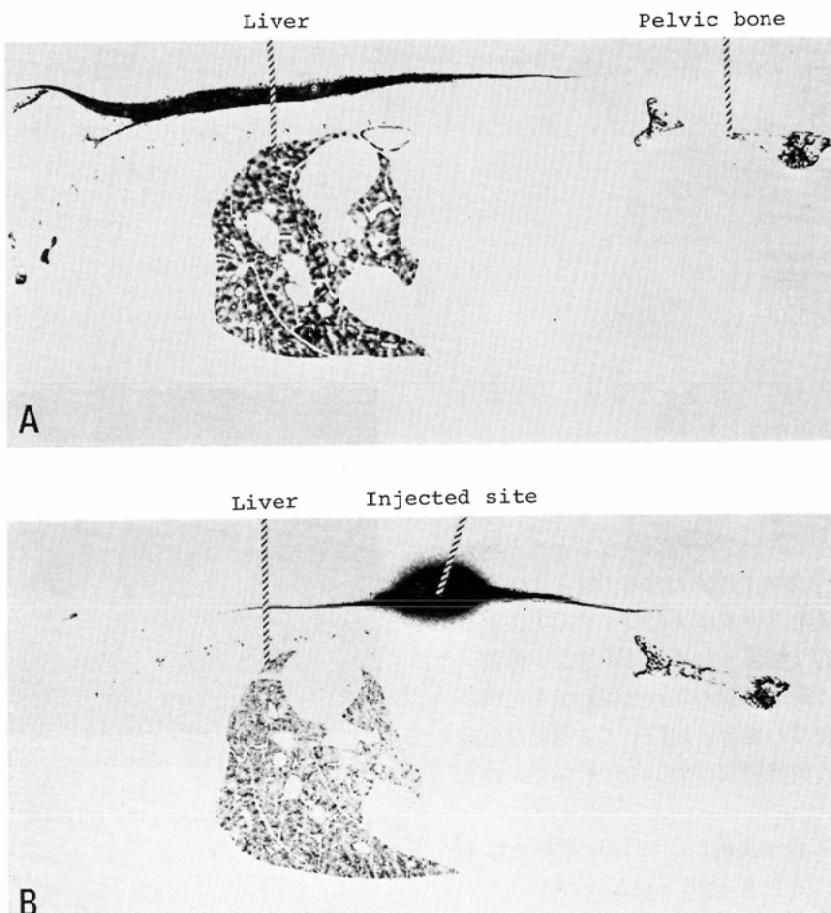


Fig. 7 Comparison of macroautoradiograms showing distribution pattern of Pu at 3 days post s.c. injection between :

- A). Monomeric Pu. (exposure time to film for 21days)
- B). Polymeric Pu. (exposure time to film for 93days)

への沈着もきわめてわずかであり、投与1, 3, 21日後の単量体と同じ条件の露出によるものの観察では投与部以外は低レベルで明瞭な像は得られなかつた。Fig. 7は単量体と重合体Pu溶液投与3日後のオートラジオグラムであるが重合体では露出時間を4.4倍として初めて観察可能となつたものを示した。

投与部におけるPuの拡散は、断面の長さで示すと、1日後1.5cm, 3日2.5cm, 21日3.5cmと拡大傾向を示した。

肝臓における分布のパターンはFig. 7に示し

たように、単量体Puの移行量が少ない場合と類似し、血管付近の沈着を認めるが、単量体溶液の場合のように明瞭な血管周囲性の沈着は認めなかつた。投与21日後において、肝臓内分布は均等化の傾向を示した。

トラックの観察によると、肝臓においては1日後はsingle trackを認め、3日後にStar trackが稀に示され。21日はより多数が認められた。

骨においては単量体Pu投与の場合に類似し、single trackを骨内層、小骨梁、海綿質部に認めた。骨髄にはやはり3日以後Star trackを認め

Table 3 Effect on the skin of injected site with plutonium solution

Form of Pu	pH of solution	Injected dose ( $\mu\text{Ci}/\text{kg}$ )	Detected time, days post injection	Effect
Monomeric.	4 ~ 7.4	30	42	Epilation, Scab. 1.5cm $\phi$
Monomeric.	1	30	1	(Edema ?)
Monomeric.	13	30	3	Scab. 1.0cm
Monomeric. (Stocked)	7.2	30	21	Epilation, Scab. 0.5cm
Polymeric.	4 ~ 9	30	21	Epilation, Scab. 0.8cm

た。リンパ節においても黒化を認めた部位にはStar trackが多数存在した。

#### (2) Pu 皮下投与の生物学的効果

この皮下投与実験では、短期間にPuの全身にわたる分布のパターンを観察することに主眼を置いたため、マウス1匹あたり $^{239}\text{Pu}$   $1.1\mu\text{Ci}$ と言うかなり大量を1カ所に1回投与する方法をとつたが、全身的な影響として、体重増加の抑制、1部のマウスに貧血が認められた程度で死亡例はなく、静脈内投与の場合と比較して全身的な生物学的效果はこの観察期間においては軽微であつたと言える。

しかし、投与部の皮膚にはかなり早期から脱毛、痴皮形成、瘢痕が認められるものが多かつた。概略的に皮膚における効果をTable 3に示した。Fig. 8は単量体Pu溶液(pH 4.8)投与56日後における脱毛を示した。このマウスのPu分布はFig. 3Cに示したが、投与部を中心に脱毛部位が認められるがPu拡散範囲より明らかに狭い。さらにFig. 9に重合体Pu溶液投与21日後に認められた脱毛部皮膚のミクロオートラジオグラムを示した。Pu重合体を示すStar trackの存在部位の表皮には脱毛、痴皮形成が認められ、Pu重合体は1部分散しているが、大部分は局部的に集中していた。分散しているPu重合体を観察すると、Starを構成するトラック数の少ないもの、すなわち小粒子サイズのものほど遠方に到達していることがわかつた。Pu重合体の沈着部および拡散部位の真皮は菲薄となり、細胞核数は減少し、特に高濃度沈着部周辺は細胞構造を示さない

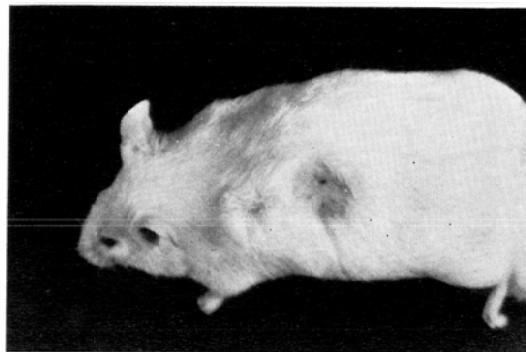


Fig. 8 Photograph of a mouse showing epilation at injected site of skin at 56 days post s.c. injection of monomeric Pu (pH 4.5).



Fig. 9 Microautoradiogram of mouse skin showing distribution of polymeric Pu and the effect on the skin at 21 days after s.c. injection of polymeric Pu. (25 $\times$ )

壞死像を認めた。表皮は顯著に肥厚し、特に有棘層肥厚が明瞭な毛包性過角化の像を認めた。Pu重合体沈着のない部位は脱毛がなくほぼ正常であった。このように脱毛などの生物学的效果にPu

重合体の果す役割はかなり大きいと考えられ、Fig. 8の単量体投与部の脱毛も生成したPu重合体の存在部位と関連があるかも知れないと考えられた。

#### IV 討論ならびに総括

まず人におけるPu事故発生とその創傷によるPu内部被曝例を若干あげて検討する。Puの創傷汚染の報告は数多く、その内容もグローブボックス内の爆発事故<sup>9)</sup>から汚染ピペットの先端折損刺入<sup>10)</sup>の例までいろいろである。

Johnson<sup>11)</sup>によると Los Alamos Scientific Lab.において1960年から12年間に超ウラン元素の汚染傷が137例あり、Puの最大許容量の1%を越えるものは10例あつたと述べている。その汚染部位として指が最も多く137例の70%を占め掌部を加えると83%に達しているが、本邦の事故例も指先であつた。指の刺傷は普遍性のある事故として対策が必要であろう。

Hammond<sup>12)</sup>は Rocky Flat Plant の汚染創傷例の尿排泄を計測し、Puは創傷部長期残留型、一定期間残留型および迅速消失型と三型に分けたが、結論としてPu沈着量と尿排泄Pu量とは無関係と考えて処置すべきことを述べている。これはPu内部被曝における線量評価、障害評価の複雑さを物語るものであろう。

創傷のない皮膚の汚染例として Listar<sup>13)</sup>の報告によると酸性Pu溶液の汚染でわずかながら臓器移行を認め、毛包、皮脂腺に沿つて移行することを指摘している。また硝酸Pu溶液汚染で火傷を伴なう場合<sup>14)</sup>は処置法に注意が必要であり、痂皮形成後その脱落と共に大部分のPuも除かれるが、それまでにPuの吸収増加の可能性がある。

創傷部位の障害は Norwood<sup>15)</sup>や Moskalev<sup>16)</sup>は動物実験例などから線維肉腫や皮膚腫瘍の危険性を指摘し、Foreman<sup>17)</sup>によると Lushbaughらは約4年間放置されたPu創傷部に結節があり、前癌状態類似であつたと述べていることを報告しているが、この時Puは55nCiが存在し、2,040rad/hであつたと記載している。本報告例では汚染部は2,175rad/hと推定され、そのまま長期間

放置されれば同様の変化が生じたかも知れない。Puによる結節の報告は Hammond<sup>12)</sup>によると0.1μgのPu沈着で発生したこと、Lagerquist<sup>18)</sup>によるとPu汚染金属線の貫通刺傷により小結節が生じ、深部から表層部へ移行してきたと報告している。

人におけるPuの臓器沈着に関しては剖検例を Lagerquist<sup>19)</sup>が報告し、指に5年前18.5μgのPu創傷汚染を受け、21%が臓器移行したと推定された例で、計測結果、骨に84,240dpm(7.2dpm/g)、肝臓に19,260dpm(9.4dpm/g)で総計177%MPBB(最大許容身体負荷量)であり、肝臓と骨の重要性を認めている。

プルトニウムの代謝や影響に関する動物実験の報告もまた数多い。1972年に ICRPの刊行出版No. 19<sup>20)</sup>にPu代謝に関してまとめられているが、最近でも代謝全般に関し Durbin<sup>21)</sup>が、また吸入実験に関して Bair<sup>22)</sup>がReviewを報告している。しかし皮下投与に関する報告例は比較的少なく、特に皮下投与後の分布のパターンや沈着Puの不均等性、粒子性に関する文献は少ない。

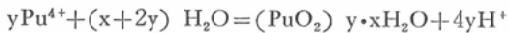
本報告の結果は、①投与部における単量体、重合体Puの拡散に差が示された。②単量体Pu溶液の投与部位におけるPuの重合化、aggregation. ③Pu沈着の不均等性. ④投与部の脱毛、痂皮形成およびそのPu重合体との関連性が注目される点である。

投与部のPu拡散については Cable<sup>23)</sup>らは硝酸Puを豚の皮下投与した結果を報告し、Puは真皮深層部に達し、当初組織球、線維芽球、大单核細胞、後に細網細胞にもとりこまれていること、1μCi投与の方が5μCi/site投与より拡散が大きいこと、Puの移行はリンパ系に注目し、リンパ節のPu沈着のオートラジオグラムを示している。写真によると0.2規定硝酸溶液中にPuがあつたにもかかわらず、リンパ節には多数のStar trackが示され、組織におけるPuの重合化が推定された。

人において、Wald<sup>24)</sup>は可溶性Am-Pu溶液の創傷汚染事故例のオートラジオグラフィーにより広

範囲に拡散した Single track と、散在する Star track を示し、小粒子ほど拡散しやすいことを認めている。同様の報告が、Dockum<sup>25)</sup> によつてもなされている。

Pu の重合化については、4 倍の Pu は溶液中で加水分解され、重合体をつくりやすい化学的性質に関して赤石<sup>26)</sup>の報告がある。それによれば、酸濃度 0.1 モル以下では Pu (IV) は容易に重合し、その反応を次のように推定している。



Pu 濃度が大であるとより高い酸濃度でも重合することを述べている。ICRP 出版物 No. 19<sup>29)</sup> では pH 5 の硝酸 Pu 皮膚塗布後、3 時間における血中 Pu は Single track であるが 8 時間後では Star track を認めたとの記載があり、その重合化が推測される。

Pu の移行に関しては Dolphin<sup>27)</sup> のように、可溶性 Pu は容易に移行し、不溶性 Pu はその部位に沈着してしまうと言う割り切った考え方もある。われわれはすでに粒子径の異なる放射性金コロイドを皮下投与し、50Å 直径では投与 1 日後肝臓、脾臓に容易に移行し得ることを確認した<sup>3)</sup>。したがつて Pu 重合体の場合での移行も考慮すべきであると考えられる。なお本実験で 3 日後すでに移行があつたことを確認している。Pu の皮下投与の生物学的效果について、皮膚の脱毛、痂皮形成が認められたことを報告したが、Cable<sup>28)</sup> らにより豚の皮膚における腫脹、硬結、発赤、潰瘍形成、痂皮形成、瘢痕などの精細な報告がなされ、0.04μCi/site 以上と言う少量でも初期から生物学的効果が認められたことは注目に値する。

Pu 創傷汚染処置法に関して、Norwood<sup>15)</sup>、Vernon<sup>28)</sup>、Ohlenschläger らが述べており、創傷事故の発生→駆血帯などによる静脈圧迫→水洗→除染剤による洗滌→傷口モニターによる Pu 計測→Schubert の液<sup>\*</sup>による除染→Pu 片摘出、汚染部

切除手術→キレート剤投与→場合により切断手術と言うステップをあげている。いずれもこれらの処置は医師の判断により決定され、Ca-DTPA 投与、汚染除去手術が可能な限り早期になされることがポイントとなると考えられる。その判断の根拠として、侵入 Pu の体内挙動の正確な予測がなされ、その Pu による障害と、摘出手術などによる機能障害とのバランスが考えられる。それ故、事故時ににおいては各種の放射線計測値と共に、Pu 線源に関する情報とその代謝に関する正確な状況報告を担当医から現場に対して要求されよう。本邦での事故例の処置は迅速な切除手術と万全を期して当時として用い得た唯一のキレート剤であつた EDTA が使用された。

なお、キレート剤に関しては Zn-DTPA の利用、Ca-DTPA の局所適用<sup>30)</sup>、あるいは吸入適用の検討<sup>31)</sup>も進められており、それらの技術的問題について、あるいは将来の展望に関して、上島<sup>32)</sup>らによつて紹介されている。

## V 結 語

プルトニウムの創傷汚染例の汚染部の観察と実験動物の Pu 皮下投与後ににおける全身体内分布を検討した。その結果、創傷による皮膚の Pu 汚染部はほぼ完全に除去されていることがわかつた。動物の皮下投与実験により、4 倍の Pu 被曝において侵入時あるいは侵入後の Pu の性状が最も注意すべき要因であり、特に Pu の臓器移行の速さと、Pu 重合体の形成およびその体内挙動が問題となることが判明した。従つて Pu の沈着部位、臓器移行量の定量、臓器における沈着部位、沈着細胞に対する生物学的効果などの検討を進めている。

稿を終るにあたり、特別研究班長として終始研究推進へのはげましと御指導賜つた現原研理事江藤秀雄博士ならびに御校閲頂いた部長土屋武彦博士に深甚の謝意を表します。

また研究にいろいろと御協力を頂いた当研究部第 4 研究室の野田豊氏、小林宏子さん、石田桂子さん、吉野みどりさんならびに当研究所技術部放射線安全課、病院部の各位に心より感謝致します。

\* ) Schubert の液：水 1 l に右記試薬を溶解させ、pH 7 と調整したもの。酒石酸 3 g、クエン酸 4.2 g、Na-DTPA（もしくは Na-EDTA）8.0 g、塩化カルシウム 2.2 g

なお本研究の一部は放医研特別研究「プルトニウムによる内部被曝に関する調査研究」の第4回研究経過報告書(NIRS-Pu-6, 1969), 第5回研究経過報告書(NIRS-Pu-7, 1970)およびFinal Report of Research Project on Plutonium Hazard (NIRS-Pu-8, 1971)に報告し, また第11回 Hanford Biological Symposium "The Biological Implication of the Transuranic Elements" at Richland, U.S.A. 1971に発表している。

### 文 献

- 1) Voelz, G.L.: What we have learned about plutonium from human data. *Health Physics*, 29: 551—561, 1975
- 2) 江藤秀雄: プルトニウム配分作業時におこつた指先刺傷事故とその措置について. 保健物理, 2: 116—120, 1967.
- 3) Matsuoka, O., Kashima, M., Joshima, H. and Noda, Y.: Whole-body autoradiographic studies on plutonium metabolism as affected by its physico-chemical state and route of administration. *Health Physics*, 22:713—722, 1972
- 4) Lindenbaum, A., Lund, C., Smoler, M. and Rosenthal, M.W.: Preparation, characterization and distribution in mouse tissues of graded polymeric and monomeric plutonium. Radiochemical and autoradiographic studies, (In) Kornberg, H.A., Norwood, W.D., ed: Diagnosis and treatment of deposited radionuclides. pp. 56—64, 1968, Excerpta Medical Foundation, Amsterdam.
- 5) Lindenbaum, A. and Westfall, W.: Colloidal properties of plutonium in dilute aqueous solution. *Int. J. Appl. Radia. and Isotopes.*, 16: 545—553, 1965
- 6) Ullberg, S.: Autoradiographic studies on the distribution of labelled drugs. (In) Proceedings second UN international conference of peaceful uses atomic energy, 24. pp. 248—254. 1958, IAEA. Vienna.
- 7) 松岡理, 鹿島正俊: 凍結マクロオートラジオグラ法とその応用. *Radioisotopes* 15: 195—207, 1966.
- 8) 鹿島正俊, 上島久正, 松岡理: 全身オートラジオグラムにおける個体差. *Radioisotopes* 19: 546—550, 1970.
- 9) Lagerquist, C.R., Putzier, E.A. and, Piltzingsrud, C.W.: Bioassay and body counter results for the first 2 years following an acute plutonium exposure. *Health Physics*, 13: 965—972, 1967
- 10) Ohlenschläger, L.: Removal of a four-month-old  $^{239}\text{Pu}$  deposit in a puncture wound at the tip of the left middle finger. (In): Diagnosis and treatment of incorporated radionuclides. pp. 485—490, IAEA. Vienna.
- 11) Johnson, L.M.J. and Lawrence, J.N.P.: Plutonium contaminated wound experience and assay techniques at the Los Alamos Scientific Laboratory. *Health Physics*, 27: 55—59, 1974
- 12) Hammond, S.E. and Putzier, E.A.: Observed effects of Plutonium in wounds over a long period of time. *Health Physics*, 10: 399—406, 1964
- 13) Lister, B.A.J., Morgan, A. and Sherwood, R.J.: Excretion of plutonium following accidental skin contamination. *Health Physics*, 9: 803—815, 1963
- 14) Lagerquist, C.R., Allen, I.B. and Holman, K.L.: Plutonium excretion following contaminated acid burns and prompt DTPA treatments. *Health Physics*, 10: 1—4, 1967
- 15) Norwood, W.D.: Therapeutic removal of plutonium in humans. *Health Physics*, 8: 747—750, 1962
- 16) Moskalev, Y.I.:  $^{239}\text{Pu}$ : Problems of its biological effect. *Health Physics*, 723—729, 1972
- 17) Foreman, H.: Medical management of radioactively contaminated wounds. (In). Diagnosis and treatment of radioactive poisoning. pp. 387—411, 1963. International Atomic Energy Agency. Vienna.
- 18) Lagerquist, C.R., Hammond, S.E., Putzier, E.A. and Piltzingsrud, A.W.: Effectiveness of early DTPA treatments in two types of plutonium exposures in humans. *Health Physics*, 11: 1177—1180, 1965
- 19) Lagerquist, C.R., Hammond, S.E. and Hylton, D.B.: Distribution of plutonium and americium in the body, 5 years after an exposure via contaminated puncture wound. *Health Physics*, 22: 921—924, 1972
- 20) ICRP. Publication 19: The metabolism of compounds of plutonium and other actinides. A report prepared by a Task Group of Committee 2 of the International Commission on Radiological Protection. 1972. Pergamon Press. Oxford.
- 21) Durbin, P.W.: Plutonium in mammals. Influence of plutonium chemistry, route of administration, and physiological status of the animal on initial distribution and long-term metabolism. *Health Physics*, 29: 495—510, 1975
- 22) Bair, W.J.: Recent animal studies on the deposition, retention and translocation of plutonium and other transuranic compounds. (In): Diagnosis and treatment of incorporated radionuclides pp. 51—83. 1976. International Atomic Energy Agency. Vienna.
- 23) Cable, J.W., Horstman, V.G., Clarke, W.J., Bustad, L.K.: Effects of intradermal injections of plutonium in swine. *Health Physics*, 8: 629—634, 1962
- 24) Wald, N., Wechsler, R. and Brodsky, A., Yaviv, S.: Problems in independent medical management

- of plutonium-amerium contaminated patients. (In). Kornberg, H.A., Norwood, W.D., ed: Diagnosis and treatment of deposited radionuclides. pp. 575—586. 1968, Excerpta Medical Foundation. Amsterdam.
- 25) Dockum, N.L., Case, A.C.: Autoradiographic analysis of plutonium deposition in human skin. *Acta Radiol.*, 50: 561—564, 1958
- 26) 赤石 準: プルトニウム重合体について. *保健物理*, 3: 369—385, 1968.
- 27) Dolphin, G.W.: Review of some problems and recent research work associated with the use of chelating agents for the removal of incorporated radionuclides from humans. (In): Diagnosis and treatment of incorporated radionuclides. pp. 403—416. 1976. International Atomic Energy Agency. Vienna.
- 28) Vernon, P.B., Hall, R.H. and Poda, G.A.: Monitoring, decontamination and bioassay of a plutonium contaminated injury. *Health Physics*, 12: 1539—1543, 1966
- 
- 29) Volf, V.: Plutonium decoration in rats, experimental evidence and practical implications. (In): Diagnosis and treatment of incorporated radionuclides. pp. 307—322, 1976. International Atomic Energy Agency. Vienna.
- 30) Jolly, L. Jr., McClearen, H.A., Poda, G.A. and Walke, W.P.: Treatment and evaluation of and plutonium-238 nitrate contaminated puncture wound. A two year case history. *Health Physics*, 23: 333—341, 1972
- 31) Smith, V.H., Ballou, J.E., Lund, G.E., Ragan, H.A., Busch, R.H., Hackett, P.L. and Willard, D.W.: Aspects of inhaled DTPA toxicity in the rat, hamster and beagle dog and treatment effectiveness for excororation of Plutonium from the rat. (In): Diagnosis and treatment of incorporated radionuclides. pp. 517—529. 1976. International Atomic Energy Agency. Vienna.
- 32) 上島久正, 松岡 理: プルトニウムの体外追出し, 放射線科学 (in press)