



Title	144Ce-144Pr の生体内分布と病理学的検索
Author(s)	筧, 弘毅; 渡辺, 黙; 三宅, 仁 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1959, 19(8), p. 1688-1695
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/15788
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

^{144}Ce - ^{144}Pr の生体内分布と病理学的検索

千葉大学医学部放射線医学教室

箕 弘 毅 渡 辺 獻

東京大学医学部病理学教室

三 宅 仁 菁 野 晴 夫

(昭和34年8月13日受付)

目 次

- 第1章 緒言
- 第2章 研究目的
- 第3章 研究方法
- 第4章 研究成績
- 第1節 致死効果
- 第2節 体内分布
- 第3節 被曝線量
- 第4節 病理学的所見
- 第5節 対照
- 第5章 総括ならびに考按
- 第6章 結論
- 第7章 文獻

第1章 緒言

^{232}Th , ^{233}U , ^{238}U , ^{239}Pu などの諸元素の核分裂による稀土類元素の收率は一般に高い^{1,2)}。稀土類元素の一つである ^{144}Ce - ^{144}Pr は ^{235}U の核分裂後1年半では全放射能の約 $1/3$ を占めている³⁾。殊にその β 線のエネルギーは強く ($E\beta=1.29\text{MeV}^4)$), 物理的半減期は 275日, 有効半減期は 180日⁴⁾で相当長いからこれが体内に入つたときに起る障害は十分考慮されねばならない。われわれは動物実験により ^{144}Ce - ^{144}Pr の体内分布と病理組織学的検索を行つたので報告する。

第2章 研究目的

D.S. Anthony⁵⁾ らは白鼠に対する ^{144}Ce - ^{144}Pr の LD₅₀/30日は約 3 $\mu\text{c/g}$ であると述べている。また M.P. Finkel⁶⁾ は体内に入つた放射性物質の廿日鼠に与える影響—特に RBEについていろいろの放射性核種を用いて実験し, β 線による致死

量はほとんどそのエネルギーに反比例し, ^{32}P や ^{90}Y などのように半減期の短いものの致死量は長いものの約2倍であると述べている。そこで筆者らは ^{144}Ce - ^{144}Pr の廿日鼠に対する LD₅₀/30日は 2乃至 3 $\mu\text{c/g}$ であろうと想定し, 3 $\mu\text{c/g}$ を投与してその生存期間を観察し, また生体内分布, 病理学的变化と被曝線量との関連に検討を加えた。

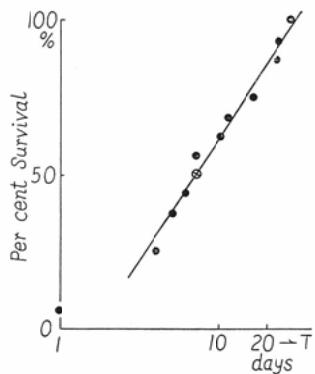
第3章 実験方法

体重 18 ± 0.5 g, 雄の dd 系廿日鼠 16匹を用い, ^{144}Ce - ^{144}Pr を $^{144}\text{Ce}(\text{NO}_3)_3$ として 3 $\mu\text{c/g}$ 苞腹腔内に注射した。(注射時の pH 6.0)。斃死後直ちに剖検して放射能測定, 病理組織学的变化を追求した。同時に対照として大量の非放射性セリウム (^{140}Ce) を投与しその結果を比較検討した。

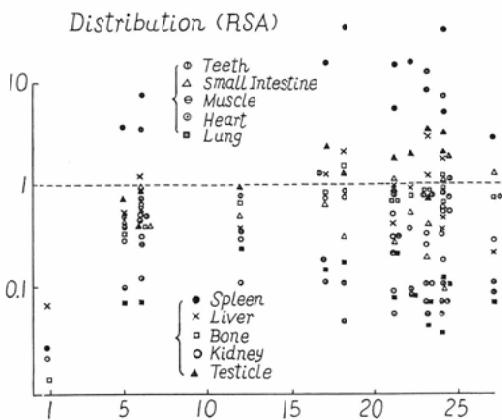
第4章 研究成績

第1節 致死効果(第1図)。すべて 27 日までに斃死した。その LD₅₀ は 21 日である。実験に用いた $^{144}\text{Ce}(\text{NO}_3)_3$ の 10~50 倍量の非放射性 $^{140}\text{Ce}(\text{NO}_3)_3$ を対照として注射したが、斃死した例は見られなかつた。したがつて $^{144}\text{Ce}(\text{NO}_3)_3$ の致死的効果は放射能によると考えられる。

第2節 生体内分布。斃死後直ちに剖検し, 肝, 脾, 肾, 心, 肺, 小腸, 睾丸, 筋, 骨, 齒などの試料をすべて湿性灰化し, GM計数器によつて測定した。分布状態を RSA 値及び注射全量に対する臓器全体の摂取量の百分率からみた。RSA (Relative specific activity) 相対的比放射能とは Marinelli^{7,8,9)} らの云う D.A.R. (Differential absorption ratio) の意味を拡大解釈した

第1図. ^{144}Ce - ^{144}Pr による致死効果

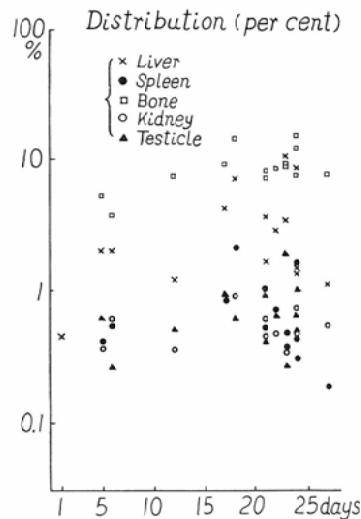
$\text{Ce}^{144} 3\mu\text{c/g}$ in mice $\text{LD}_{50}=21\text{days}$ $\text{LD}_{100}=27\text{days}$
 $T=T_m-(t-1)$ $T_m:$ max. survival time
 $t:$ survival time (days) after injection

第2図. ^{144}Ce - ^{144}Pr の生体内分布 (RSA) 脾が最も高く次いで睾丸、肝、骨、歯などに多い。最も少いのは心、肺などである。

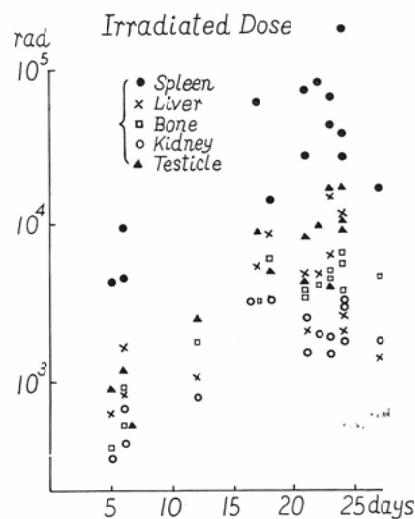
ものである。すなわち

$$\text{RSA} = \frac{\text{被検臓器組織に含まれる } \mu\text{c 数}}{\text{被検臓器組織の重量 (g)}} \times \frac{\text{被検臓器組織の重量 (g)}}{\text{投与した } \mu\text{c 数}} \times \frac{\text{投与した } \mu\text{c 数}}{\text{体重 (g)}}$$

と計算され、これが1のときは注射した濃度と同じ、それ以上なら濃縮、それ以下ならば稀釀されたことを意味する。この値は後述するように線量計算の場合非常に便宜である。いまRSA値をみると第2図のようになる。脾が極めて高く大部分は7~12前後を占め次に睾丸、肝、骨、歯などが1前後であり、腎、小腸などは0.5を上下す

第3図. ^{144}Ce - ^{144}Pr の生体内分布 (百分率) 臨器組織別にみると骨、肝に多く脾、腎などに少い。

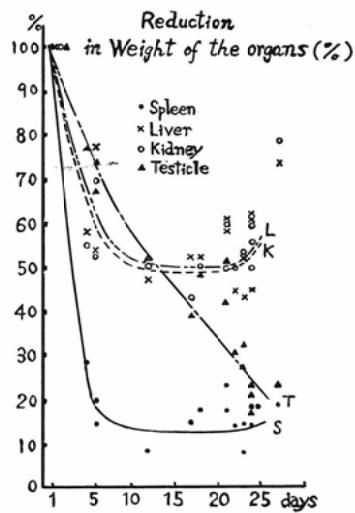
第4図 諸臓器別被曝線量。脾が最も多く腎は少い。



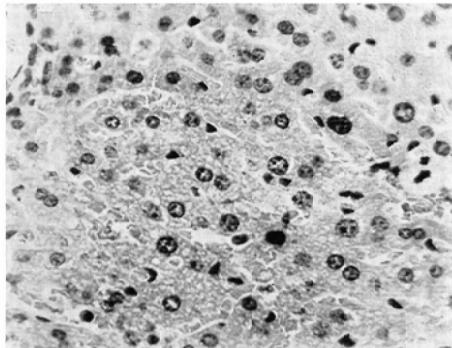
る。肺、心、筋などはほぼ0.1以下で小さな値を示している。もつとも脾、睾丸のように萎縮の強いものではRSA値が高くなることは云うまでもない。個々の臓器組織に含まれる量をみると第3図のよう骨に最も多く(約10%), 肝がこれに次いでいる。最も少いものは筋、肺などであつた。

第3節 被曝線量 Marinelli ら⁷⁾⁻¹⁰⁾にしたが

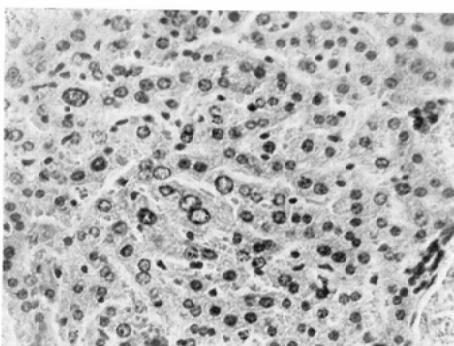
第5図 諸臓器重量の変化 脾、睾丸の萎縮は著明である。



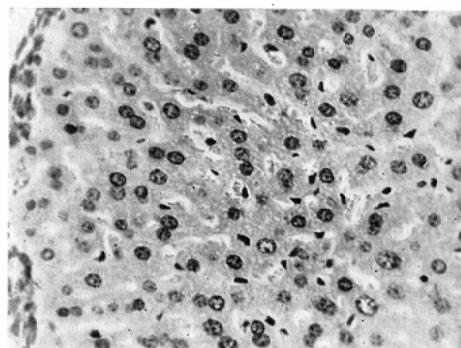
第6図 肝 1670rad/6日 核濃縮、水腫性変性、崩壊像をみる。



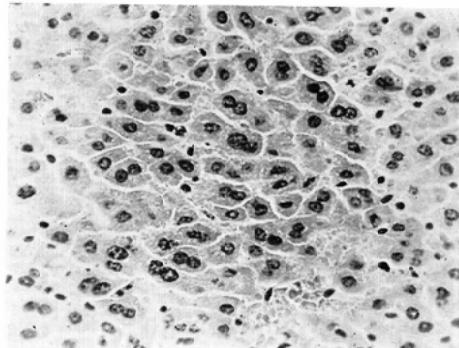
第7図 肝 1060rad/12日 核の大小不同が著しい。また小葉周辺に小細胞の増殖をみる。



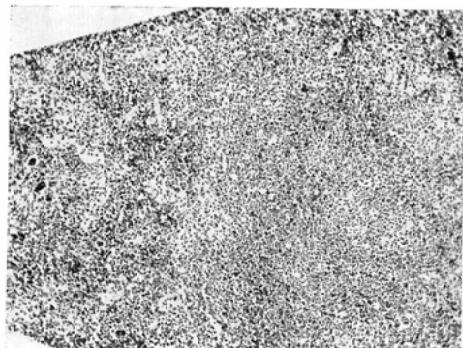
第8図 肝 8600rad/18日 2核細胞がみられる。恢復状態に向う



第9図 肝 6600rad/23日 2核細胞が増え、再生像が見られる。



第10図 脾 16rad/1日 リンパ濾胞の萎縮がみられる

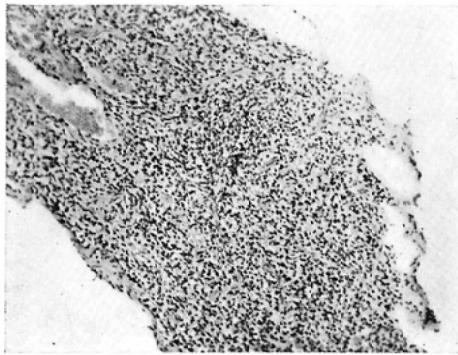


つて主な臓器組織についてその線量を計算した。
すなわち、全崩壊にいたるまでにうける線量は $1 \mu\text{C/g}$ の濃度で分布しているとすれば、

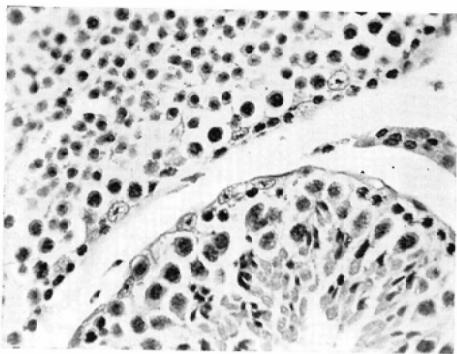
$$D\beta = 73.8 \bar{E}\beta \text{ Teff. rad}$$

$$^{144}\text{Ce}-^{144}\text{Pr} \text{ の平均 energy } \bar{E}\beta = 1.29 \text{ MeV}$$

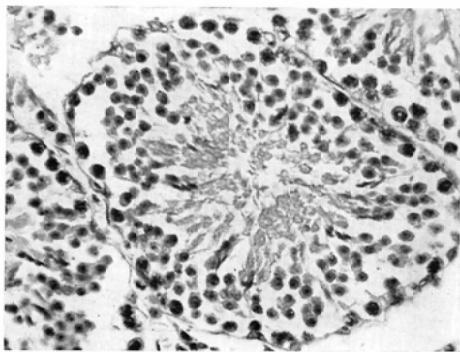
第11図 肝 9750rad/6日 線維性萎縮が強い。



第12図 睾丸 10rad/1日 精祖細胞の空泡変性が軽度にみられる。



第13図 睾丸 1170rad/6日 造精機能はあるが精母細胞の縮小が著明である。

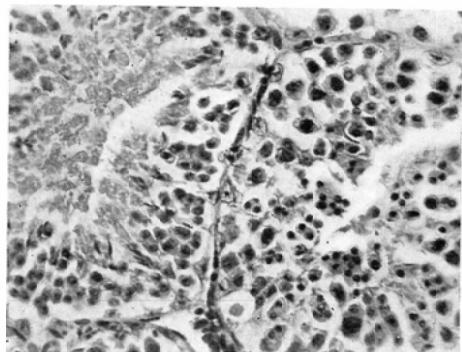


その有効半減期 $T_{eff} = 180$ 日であるから

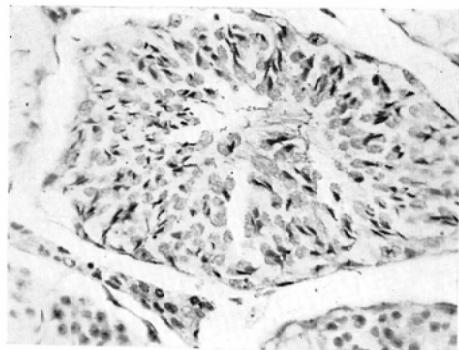
$$D\beta = 73.8 \times 1.29 \times 180 = 17400 \text{ rad}$$

いま $1 \mu\text{c}/\text{g}$ 注射したとき、R S A = 1 である
とすれば、5日後に98%に減衰しているから、5

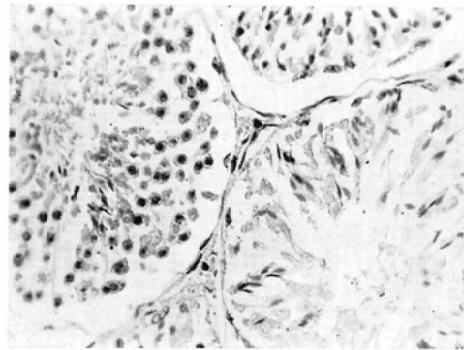
第14図 睾丸 2600rad/12日 Sertori細胞が腫大している。精祖細胞はやゝ減少する。



第15図 睾丸 5200rad/18日 精娘細胞及び精子が見られるだけで他の壊死が強い。



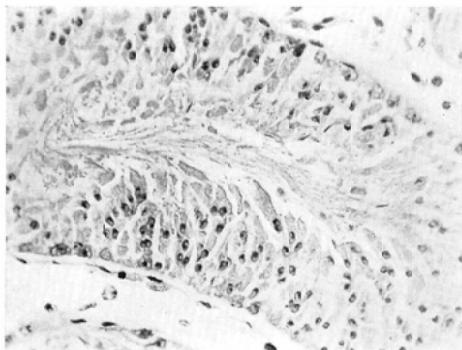
第16図 睾丸 8700rad/21日 一方に無形成に近い像が見られるが、他方にそれほどでないが濃縮した精母細胞が残っている像がみられる。いずれも精祖細胞は見られない。



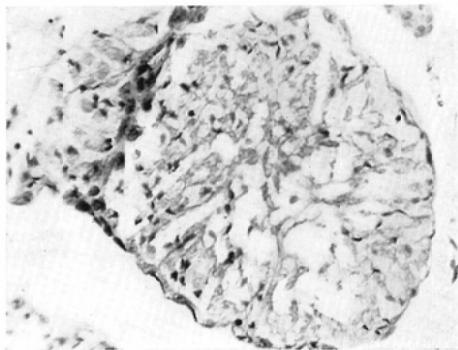
日間の被曝線量は

$$D\beta = 17400 \times (1 - 0.98) = 350 \text{ rad}$$

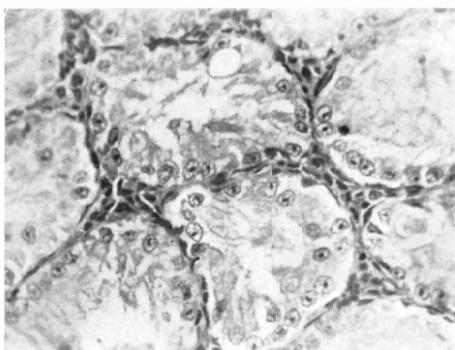
第17図 睾丸 18000rad/23日 精祖細胞は見られない。精母細胞は萎縮し、濃縮している。



第18図 睾丸 12000rad/24日 精母細胞が痕跡的に見られるほかはほとんど壊死像を呈する。

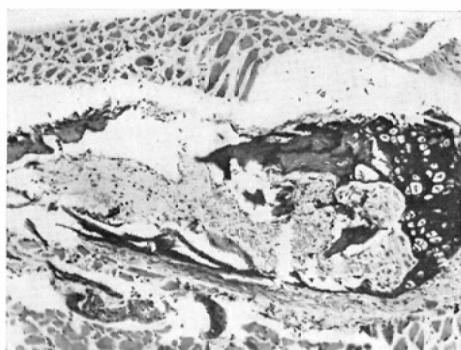


第19図 睾丸 11200rad/24日 無形成が著明であるが、Sertori細胞の増殖がみられる。

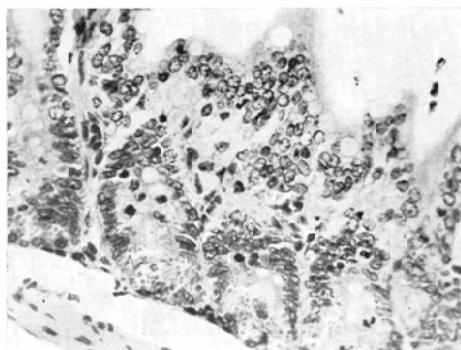


と計算される。したがつてある臓器組織のRS
A値をRとすると、 $3\text{ }\mu\text{c/g}$ を注射したので上述
の値に3Rを乗じて求められる。このようにして

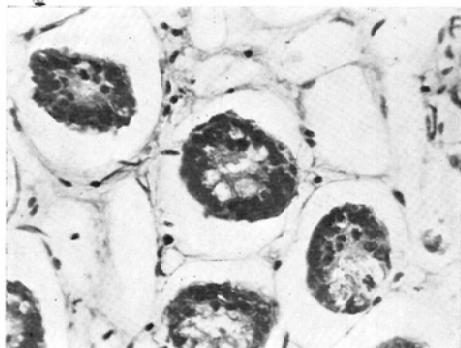
第20図 骨髓 5400rad/24日 無形成期、汎骨髓芽の像を呈する。



第21図 小腸 10rad/1日 第1日では細胞分裂が盛である。



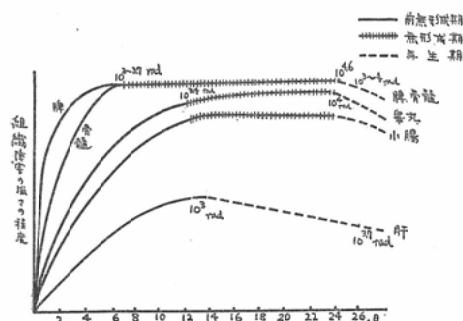
第22図 小腸 1500rad/12日 萎縮が強い。



その線量を計算し、これを第4図に示した。脾が
最も多く、蓄積線量は16～27日間に 5×10^4 rad,
睾丸、肝、骨では 5×10^3 rad である。

第4節 病理学的所見 諸臓器の重量を計測し
てみると、いづれも次第に減少する（第5図）。脾

第 23 図



は6日目にすでに $1/5$ 、睾丸でも直線的に萎縮して25日前後で $1/5$ 程度になる。また肝、腎などでは2～3週で最も萎縮する傾向が見られた。次に組織学的所見について述べる。

(i) 肝 (第6～9図) 第1日ではやゝ肝細胞の腫張を認め、6日目には軽い萎縮を示し、核の濃縮或は崩壊がみられる。12日後には小葉周辺部に小細胞性肝細胞が出現するが、18～23日後に斃死したものでは濃縮した核が現われ再生する傾向が認められた。

(ii) 脾 (第10～11図) 1日ですでに淋巴装置の萎縮を示し、6日目では線維性となつて強い萎縮像をみる。以後その傾向は益々著しい。しかし24日目には小動脈周辺部、髄索中に形質細胞が出現して再生の始まりを示している。

(iii) 睾丸 (第12～19図) 1～6日では精祖細胞は空泡化しているが、未だ造精能は残つている。18日後には精祖細胞は消失し、精娘細胞は減少する。23日後には遂に精細管は空虚となり、無形成期を考えさせる。27日目にはセルトリ氏細胞が精祖細胞化する再生期に入る前の像が認められる。

(iv) 骨髄 (第20図) 1日目には骨髄細胞は相当減少し、類洞 (Sinusoid) の拡大が著しい。6日目にはほとんど骨髄細胞を認めない。12日目でも同様である。27日目の例では長管骨幹部に造血巣が散見され、恢復する傾向が認められた。

(v) 小腸 (第21, 22図) 1日目に見られた

旺盛な細胞分裂像は次第に減少し12日目には濃縮、壞死像を認めたが、24日前後からは再生像がみられた。

第5節 対照 非放射性セリウム (^{140}Ce)について実験した。著者らの用いた $^{144}\text{Ce}-^{144}\text{Pr} 3\mu\text{c}$ 中に含まれる $^{144}\text{Ce}(\text{NO}_3)_3$ は $3.68 \times 10^{-3}\text{mg}$ である。そこで dd 系廿日鼠に g 当り非放射性セリウム $^{140}\text{Ce}(\text{NO}_3)_3 2 \times 10^{-1}\text{mg}, 4 \times 10^{-2}\text{mg}$ を全く同じ条件のもとに注射した。この量は $^{144}\text{Ce}(\text{NO}_3)_3$ の54倍および11倍である。1, 6, 23, 27日後に屠殺したが組織学的にはほとんど異常を認めなかつた。すなわち上記の組織学的所見についてはセリウム自身による障害は考慮する必要はなく、すべて放射能によるものと考えられる。

第5章 総括ならびに考按

核分裂物質の重要な構成核種である放射性セリウム $^{144}\text{Ce}-^{144}\text{Pr}$ について廿日鼠の腹腔内に $3\mu\text{c/g}$ 注射して体内分布、致死的効果、被曝線量ならびに障害の病理学的所見について研究した。 $^{144}\text{Ce}-^{144}\text{Pr}$ はその β 線 energy が強く、有効半減期も 180 日でこれが体内に入るとその障害は大きい。 $3\mu\text{c/g}$ を腹腔内に注射すると21日間に 50 %、また27日後にはすべて斃死した。剖検してその生体内分布をみると百分率では骨全体には注射総量の約 10 % が分布して最も多く、肝がこれに次いでいる。他方その分布密度を RSA でみると脾に最も多く、肝、睾丸、骨などがこれについている。 $^{144}\text{Ce}-^{144}\text{Pr}$ は稀土類元素に属するが、これは生体内でコロイド状となり、いわゆる Radiocolloid として行動する性質がある。上述のように著者らの成績でも大体において網内系に分布するものが多い。被曝線量も RSA 値に比例して脾に最も多く、3～4週間の蓄積線量は 10^4 rad 、肝、睾丸、骨などではその $1/10$ の程度である。しかしこの値は剖検時の放射能の密度が注射時から続いているものとして計算したので萎縮が強ければこの計算値は実際の被曝線量より高くなつてゐるであろう。また排泄ということを考えていないのでその点を考慮すれば計算値より低くなるであろう。しかもその臓器が非常に小さいときは推定線

量は過大に計算されるという論文¹¹⁾¹²⁾もありこの問題は解釈が複雑で簡単に結論出来ない。放射線に対する感受性は臓器組織により差があるから組織学的所見の程度は必ずしもその被曝線量に比例するとは云えない。主な臓器組織の所見を極めて模型的に図示すると第23図のようになる。これでみられるようにその障害と時期から第1群脾及び骨髄、第2群腸管及び睾丸、第3群肝と三大別出来る。Murray¹³⁾は ^{144}Ce - ^{144}Pr を白鼠に1匹当り $50\mu\text{c}$ を肺から吸入させて脾のリンパ濾胞の萎縮をみているが、著者らの成績でもその変化が強かつた。即ち第1群は約1週後には虚脱状態乃至無形成(Aplasie)となり、第2群ではやゝ遅れて12日頃から無形成の像を呈している。最後に肝では無形成期にあたるべき時期ではなく、最も変化の強い12日目頃からすでに再生像を認める。第1群、第2群でも24日頃から、脾では形質細胞の増殖、睾丸ではセルトリ細胞の精祖細胞への転化を思わせる初期像が現われる。このように肝では放射線抵抗性が大きく、著明な変化を欠くが、 ^{144}Ce - ^{144}Pr の半減期が長いことから考えるとさらに少量で長期間観察することによって慢性変化一線維化乃至肝硬変などを惹起する可能性が大きい。著者らの一人三宅¹⁴⁾は急性原爆症の剖検例を病理学的に急性期(0~14日)、亞急性期(15~35日)、亞慢性期(36~60日)、慢性期(60~120日以後)に分類し、急性期は前無形成期、亞急性期は無形成期にそれぞれ該当し、亞急性期の終りごろから幼若細胞が現われて来て再生期に移行すると記載した。原爆は種々の放射線や核種の混じたものであつて複雑な作用機序が考えられるのであるが、 ^{144}Ce - ^{144}Pr の単一なものでも以上の時期にはほぼ一致した障害の経過をとることは興味のあることであり、本実験は亞急性期前半までの経過に相当すると考えられる。

第6章 結 論

(1) ^{144}Ce - ^{144}Pr を $3\mu\text{c}/\text{g}$ 腹腔内注射したと

き廿日鼠の LD₁₀₀ は27日、LD₅₀ は21日である。

(2) ^{144}Ce - ^{144}Pr の分布は脾に最も密であり、次いで肝、睾丸、骨、歯などである。最も少いのは筋、肺、心などであつた。百分率では骨及び骨髄に最も多く、肝がこれに次いでいる。

(3) 被曝線量は脾に最も強く、睾丸、肝などではこれに次ぐ。

(4) 病理学的には第2~3週に斃死したものに最も重篤な所見が認められた。第4週では再生像もみられた。

(5) 睾丸に対する高度の障害については十分に注目しなければならない。

(本論文の要旨は昭和33年4月1日第17回日本医学放射線学会総会において発表した。また本研究は文部省科学研究費によつたことを感謝する。)

文 献

- 木村健次郎：放射線データーブック，104，地人書館(1957)。-2) Steinberg, E.P. and Glendenin, L.E.: Proceedings of the International Conference on the Peaceful Uses of Atomic Energy, Vol. 7, p. 614 (1956). -3) Hunter, H.F. and Ballou, N.E.: Nucleonics, Vol. 9, p. 11, C-2 (1951). -4) National Bureau of Standards, U.S.A. Handbook 52, p. 26, (1953). -5) Anthony, D.S. and Lathrop, K.A.: MDDC 1326 : CH-3824 (ANL-5111 No. 807). -6) Finkel, M.P.: Radiology Vol. 67, P 665 (1956). -7) Marinelli, L.D.; Quimby, E.H. and G.J. Hine: Nucleonics Vol. 2, p. 5 (1948). -8) Marinelli, L.D.: Am. J. Roent. Vol. 59, p. 260 (1948). -9) Marinelli, L.D.: Quimby E.H.; Hine G.J.: Nucleonics Vol. 2, p. 4 (1948). -10) Glasser, O.; Quimby E.H.: Taylor L. S. and Weatherwax: Physical Foundations of Radiology p. 388, London, Cassell and Co. Ltd. (1954). -11) Rossi, H.H.: Ellis, R.H.: Nucleonics Vol. 2, p. 18, (1950). -12) Rossi, H.H.: Ellis R.H.: Nucleonics Vol. 2, p. 19, (1950). -13) Murray, R.G.: Histopathology of irradiation (edited by M. Bloom) Mc. Graw-Hill Book Co. (1948). -14) 三宅仁：臨床，6巻2号(1953)。昭和22年4月4日，第12回日本医学会総会演説収録(於大阪)

Distribution of ^{144}Ce - ^{144}Pr in Mice and the Pathological Observations

By

Hirotake Kakehi and Isao Watanabe

(Department of Radiology, School of Medicine, Chiba University)

Masashi Miyake and Haruo Sugano

(Department of Pathology, School of Medicine, Tokyo University)

^{144}Ce - ^{144}Pr is one of rare earth elements which are noted for its high yield in the nuclear fission of ^{235}U . Its hazard to human body is striking, because of its strong energy of β particles and of longer half life. 3 $\mu\text{c}/\text{g}$ of ^{144}Ce - ^{144}Pr were injected into the peritoneal cavity of mice—dd strain, 18 g, male—and the following conclusion has been obtained.

- 1) The LD₁₀₀ is 27 days and the LD₅₀ is 21 days.
 - 2) The distribution in spleen is highest and subsequently liver, testis, bone and bone marrow, teeth etc.
 - 3) Generally speaking, pathological changes are most severe in 2~3 weeks after injection.
 - 4) Especially, the violent hazard to testis—lost of spermatogenesis—is worthy of giving attention.
-