The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

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 III 障害量プルトニウム重合体投与後の動態の特性
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. 1981, 41(3), p. 250-262
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/16866
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

Ⅲ　障害量プルトニウム重合体投与後の動態の特性

放射線医学総合研究所，障害基礎研究部（部長：石原隆昭博士）
鹿島　正俊　　上島　久正　　松岡　　理

（昭和55年9月12日受付）
（昭和55年11月11日最終原稿受付）

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

III. Characteristics on the Behavior of Polymeric Plutonium after Injection of Radiotoxic Dose in Mice

Masatoshi Kashima, Hisamasa Joshima and Osamu Matsuoka
Division of Radiation Hazards, National Institute of Radiological Sciences, 9--1, Anagawa 4-chome, Chiba, 260, Japan

Research Code No.: *30142*
Key Words: *Plutonium, Physico-chemical form, Mice, Retention, RES*

The retentions and deposition patterns of polymeric and monomeric plutonium, and micrometer-sized and submicrometer-sized polymeric plutonium in tissues were studied in adult male mice after intravenous injections of acute or subacute radio-toxic doses. The initial plutonium depositions in the liver were 86%, 56%, 89% and 66% of injected dose, respectively. Non-uniform deposition patterns in liver and spleen were observed more clearly in animals given polymeric Pu of larger size. Gradual aggregation of monomeric and submicrometer-sized polymeric plutonium was observed only in the liver. A gradual transition from high deposition of polymeric plutonium in periportal area of the hepatic lobule to low deposition in the central area appeared to result from repeated sequence of phagocytosis, death of phagocytes due to α-particle-irradiation and rephagocytosis.

The half time clearance from the liver was 56 days in the animals injected with 36 μCi/kg of polymeric plutonium and 150 days in those given 15 μCi/kg. Rapid increase of lung burden was observed at 21 days and 42 days, respectively. Polymeric plutonium in damaged phagocytes may leave the liver sinusoid and make embolisms in capillaries in lung and kidney. The severer short-term damage in spleen after micrometer-sized polymeric plutonium compared to monomeric plutonium at

equivalent initial concentrations was consequently due to a higher cumulative radiation dose of the former.

I. 緒　言

硝酸プルトニウムの人体刺傷汚染例ならびに汚染後の Pu の動態を明らかにするために，4価のプルトニウム〔以下 Pu (IV) とする〕溶液の実験動物皮下投与実験を行い，Pu (IV) の性状により投与部からの吸収に差異があること，および投与部において Pu (IV) の重合が起ることを第1報[1]において報告した．つぎに Pu 刺傷汚染例と同一起原の Pu (IV) を用い，実験動物組織のミクロオートラジオグラムを観察した結果，光ぼう状のαトラック（以下 star とする）として認められる Pu 重合体が早期に肝臓，脾臓およびリンパ節へ移行し，網内系細胞に沈着していることを第2報[2]において報告した．

本報においては star をなすような Pu 重合体の生体内動態について報告する．Pu (IV) の動態に関する総説[3)4)]や ICRP 刊行物 19[5)] の報告例では ^{239}Pu による障害が明瞭に発現しない投与量とすることに留意されているが，長期間にわたる動態については Pu 沈着細胞の挙動および Pu のα線による細胞内・外からの被曝の影響が Pu の動態を修飾する要因となる可能性が考えられた．Pu (IV) の性状と投与経路を変えた場合の Pu 全身分布の観察結果の一部はすでに報告[6)]したが，^{239}Pu 1μCi をマウスに投与すると，組織変化と共に Pu 分布が経時的に変化することを観察している．本報においては，Pu による投与初期の細胞効果とその動態との関係を明確にするため，急性ないし亜急性障害量の Pu (IV) をマウスの静脈内投与する実験を行った．とくに，Pu 分布の経時変化をマウス全身凍結切片，組織のパラフィン切片のオートラジオグラフィにより観察すると共に，主要な組織の Pu 放射能の定量を行い，総合的に Pu の動態を把握することに留意した．

II. 実験材料および方法

本実験に用いた Pu 原液，実験動物（マウス；CF# 1系の NRH，および CF# 1×RF の一代雑種）は前報[1)2)]と同様であり，実験方法の Pu 単量体および Pu 重合体調製法，全身凍結切片のオートラジオグラフィ，組織のミクロオートラジオグラフィならびに液体シンチレーションカウンターによるα放射能計測法もすでに詳細に記載したので省略する．

粒子径の大きい Pu 重合体が問題となると考えられ，ミクロン粒子径の Pu 重合体（以下 μm Pu 重合体とする）を調製した．これは Pu 重合体溶液を pH 10 とし，つぎに 3NHNO_3 溶液により pH 3.0 とした後，さらに pH 9.2 としたものである．この溶液を 0.8μm 孔径のメンブレンフィルター（ミリポア MF）を用いて濾過した結果，溶液中のα放射能の93%が濾過されないことが認められた．対照として，サブミクロン粒子径の Pu 重合体（以下 s-μm Pu 重合体）を使用した．これは μm Pu 重合体溶液を 0.8μm 孔径のフィルターにより濾過して得られた濾液である．前記の Pu 単量体および Pu 重合体とこれらの Pu 溶液を用いて，以下のような実験を実施したが，投与方法はいずれも静脈内1回投与である．主な実験条件を以下に記した．放射能の表示はいずれもα放射能である．

(1) 急性障害量の Pu 単量体と Pu 重合体の分布差—マウス90日令26匹，Pu 投与量；Pu 単量体・Pu 重合体のいずれも 30μCi/kg 体重．

(2) μm Pu 重合体と s-μm Pu 重合体の動態の差異—マウス54日令86匹，Pu 投与量；μm Pu 重合体17.2μCi/kg，s-μm Pu 重合体1.8μCi/kg．

(3) Pu 重合体の投与量と動態の関係—マウス；65日令40匹，78日令82匹，247日令30匹，Pu 投与量；Pu 重合体5，15，30および35.8μCi/kg，Pu 単量体 28.1μCi/kg，参考の ^{198}Au コロイドは 10～20μCi/マウス．

(4) Pu の影響と平均組織吸収線量—上記(2)および(3)の動物データを使用した．

Pu の急性障害量は CF# 1 マウスを用いた

Finkel の報告値[7]〔$LD_{50(30)}$ 30～40μCi/kg〕を参考として，25～36μCi/kg，亜急性障害量としては1～20μCi/kg 量を用いた．

供試動物の主な組織の平均吸収線量の推定は各個体の組織重量とその放射能定量値に基いて1日あたりの吸収線量率を基礎にして計算した．1日あたりの平均吸収線量率は組織重量 Wg，組織放射能 Aμci，平均エネルギーを EMeV とすると，51.23A・E/W rad である．Pu α 線の場合は使用 Pu[1] から平均エネルギーを5.16MeV とした．性状の異なる Pu (IV) を障害量投与した場合は Pu の組織沈着率や組織重量の個体間の差が大きいことが予想される．各個体の平均組織吸収線量については，その個体を殺処分した時点の平均吸収線量率しか判明しないので，投与後の時間経過にしたがった平均組織吸収線量率の値は同一実験群を経時的に殺処分した各時点の動物の平均値を代用した．

III. 実験結果

(1) 急性障害量の Pu 単量体と Pu 重合体の分布差．

1) 全身分布差

まず，Pu の初期代謝の様相を明瞭に示す体液および関連する部位の全身オートラジオグラムを観察した．血液の部位のフイルム黒化濃度は Pu 重合体投与群では3時間後にすでに背景と同等となっているが，Pu 単量体投与群では24時間後においても低濃度であるが観察できた．胆汁については Pu 単量体投与3時間後の試料のみ黒化が認められた．腸内容の黒化は Pu 単量体群において3時間から3日後まで明瞭に，中には21日後においても認められた．Pu 重合体群ではいずれも明瞭でなかった．

次に，組織の黒化状況を観察した．Pu 単量体の場合，当初は中枢神経系以外のほとんどの組織に分布し，肝臓および骨髄以外は不均等に分布することが認められた．Pu 重合体の場合は，Fig. 1 に示したように，網内系細胞に富む組織（以下網内系組織）である肝臓，脾臓，骨髄，リンパ節および副腎に限局して認められ，骨髄を除いて明瞭な不均等分布が示された．この分布形式は当初から3日後まで変化しなかった．

なお，Pu (IV) 溶液調製後，溶液の pH を変えた場合の分布も検討した．Pu 単量体溶液を pH 1.0，4.8，7.0 および11.0として比較した結果，pH 11.0 の場合のみ肺，腎臓に点状黒化が示され，肝臓の Pu 分布形式が Pu 重合体の分布と類似した．Pu 重合体溶液の場合は pH 4.0 と pH 9.6 を比較した．肺や腎臓の点状黒化の数が pH 9.6 の試料により多く，それらの大きさもより大であり，Pu 重合体粒子の大きさが pH の上昇と共に大きくなることが示された．肝臓および脾臓の Pu 不均等分布は pH 9.6の試料においてより明瞭に認められた．

2) 組織内分布の差異

以下の組織のミクロオートラジオグラムを観察した．

① 肝臓；Pu 単量体投与当初には single track のみ認められ，その肝小葉内分布は均等であった．しかし，複数の single track を示すクッパー細胞が経時的に中心帯に増加し，軽度の不均等分布を示すようになった．また，同時に重合体の存在を示す star がクッパー細胞内に認められるようになり，Pu の生体内における重合が示唆された．Pu 重合体の場合は肝小葉周辺帯に star および single track として多く認められ，不均等分布を示した．投与1日後の肝小葉内一定面積あたりのトラック数の比は周辺帯16，中間帯4および中心帯1であった．star をなす Pu 重合体はいずれもクッパー細胞に存在した．

② 脾臓；Pu 単量体は赤脾髄にほぼ均等な分布を示した．Pu 重合体の star をなすものは濾胞周辺帯に集中し，一部が赤脾髄に散在した．いずれの場合も白脾髄にトラックは稀であった．また両群とも濾胞周辺帯から赤脾髄にかけて経時的にヘモジデリン顆粒に起点をもつαトラックが増加した．

③ 骨および骨髄；Pu 単量体の場合，寛骨および脊椎骨を観察した結果，海綿質部および骨髄腔に近いち密質最内層に特に高濃度であった．Pu

重合体の場合は骨髄腔内にほぼ均等に分布し，後に，構成トラック数の多い star が骨端部や骨髄腔内周辺部に比較的偏在していた．なお，軟骨にもかなり濃度が両群とも高く均等分布することが認められた．

④ リンパ節；Pu 単量体は坐骨リンパ節および腸間膜リンパ節を除く腹腔内のリンパ節に局所的に高濃度に分布することを認めた．比較的低濃度の顎下リンパ節を鏡検し比較した．Pu 単量体試料の皮質の一部にαトラックが集中し，明らかな不均等分布を示した．Pu 重合体試料において，皮質濾胞周辺帯に star および single track が稀に散在して認められた．

⑤ 肺およびその他の組織；肺において，Pu 単量体は肺胞壁細胞に均等分布し，Pu 重合体は鉄染色陽性の細胞に稀に認められた．腎臓において，Pu 単量体は皮質細胞にほぼ均等な分布を示し，糸球体に特に多く分布することは観察されなかった．Pu 重合体の場合も皮質にわずかに多く，尿細管部より糸球体部に多い傾向を認めた．髄質乳頭部の尿細管内壁にトラックを多発する食細胞とみられる細胞を認めた．副腎では Pu 単量体，重合体のいずれも髄質より皮質に多く，その球状帯および網状帯に多い傾向があった．なお，star をなす Pu 重合体が皮質および髄質の鉄染色陽性細胞に稀に認められた．

そのほか，Pu 単量体投与動物の顎下腺，膵臓などの腺組織において，小葉間結合組織に比較的高濃度のトラックが分布し，精巣の精細管間質の結合組織細胞にも同様に認められた．なお，^{241}Am が沈着しやすいとされる[8]甲状腺や腎臓糸球体にαトラックが特に多いとは認められなかった．

(2) ミクロン粒子径 Pu 重合体とサブミクロン Pu 重合体の動態の差異

1) 全身における分布差

マウスに μm Pu 重合体および s-μm Pu 重合体溶液を静脈内投与して，全身切片のオートラジオグラムを作り，両者の分布を比較した．

μm Pu 重合体投与1日後の試料を Fig. 2 に示した．図に明らかなように，多数の点状黒化が肝臓，脾臓および骨髄に集中し，そのほか肺，腎臓および心筋などの筋肉に散在して認められた．肺の点状黒化の大きさは腎臓のそれよりも大きいものが多かった．

s-μm Pu 重合体投与群では，投与当初，点状黒化はまったく示されず，後に肝臓においてのみわずかに観察できた．s-μm Pu 重合体は腎臓への分布はかなり低濃度であり，肺には黒化がほとんど示されなかった．

両群とも，組織内分布形式は Pu 重合体の場合と同様であるが，肝臓および脾臓内の不均等分布は μm Pu 重合体群に特に顕著であった．このことは粒子径が大きい場合ほど不均等分布が明瞭となることを示唆する．μm Pu 重合体は肝臓の肝小葉内で経時的に拡散を示し，均等分布化する傾向を認めたが，s-μm Pu 重合体の場合は肝小葉周辺帯に高濃化することが観察され，両者は対照的な変化を示した．

2) 組織内分布の比較および組織変化

μm Pu 重合体の肝臓における分布は Fig. 3-A に示したように当初は肝小葉周辺帯に多かった．肝小葉内の一定面積あたりのトラック数20本以上の star 数を算定した結果，1日後；周辺帯：中間帯：中心帯＝15：4：1，7日後；6：2：1，21日後；7：4：1および42日後；4：3：1の比を示した．Fig. 3-B に star 分散の様相と中心静脈壁に接して観察された star の例を示した．μm Pu 重合体が沈着した肝臓において，局所的な肝実質細胞の空胞化，核崩壊が7日以後，顕著な肝細胞索の短縮が42日後の試料に認められた．

s-μm Pu 重合体の肝臓における分布は Fig. 4-A に示したように，当初は周辺帯および中間帯に比較的均等な分布を示した．しかし，Fig. 4-B のように42日後においては周辺帯にトラックが偏在し，当初 star 構成トラック数が最大20本であったものが60～80本に増加した．これは Pu の重合がさらに進行したことを示唆する．

脾臓においては Fig. 5-A に示すように μm Pu

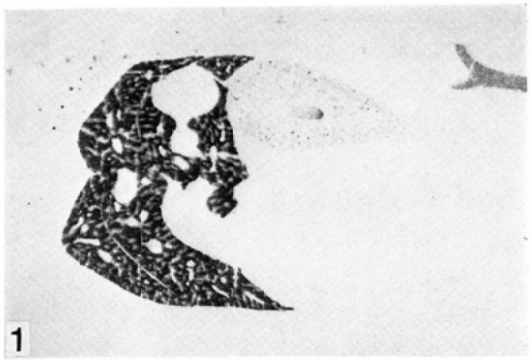


Fig. 1 Autoradiogram showing polymeric Pu distribution in mouse 3 hours after intravenous injection of 30μCi/kg. Note non-uniform distribution in the liver and spleen.

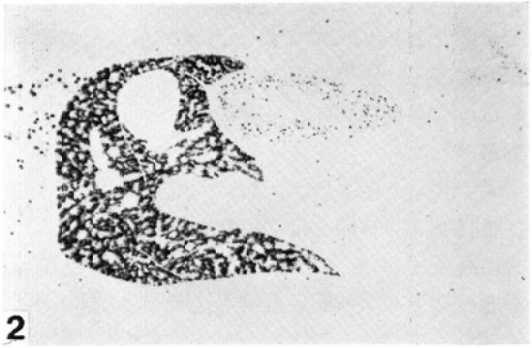
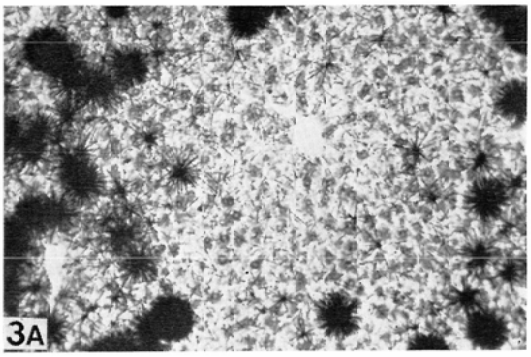


Fig. 2 Autoradiogram showing distribution of micrometer-sized polymeric Pu in mouse 1 day after intravenous injection.



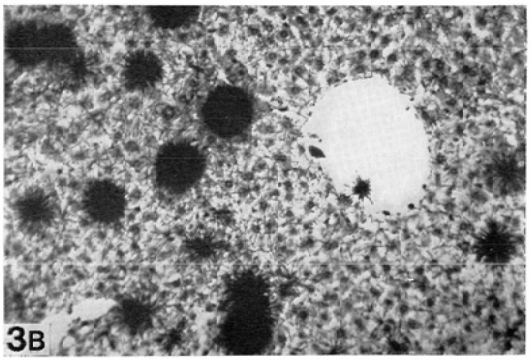
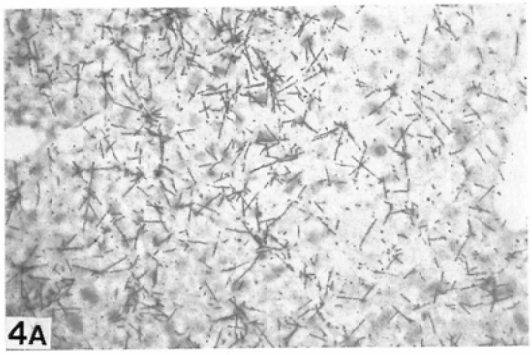


Fig. 3 Micro-autoradiograms showing distribution of micrometer-sized polymeric plutonium in the liver. (A.) At 1 day, and (B.) 42 days after injection. Note a star in the central vein.



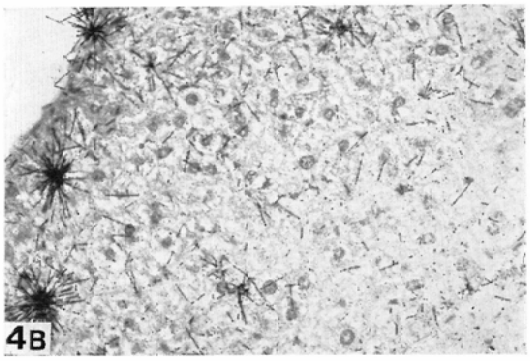


Fig. 4 Micro-autoradiograms showing distribution of submicrometer-sized polymeric Pu in the liver. (A.) At 1 day, and (B.) 42 days after injection. Note increase in number of track per star.

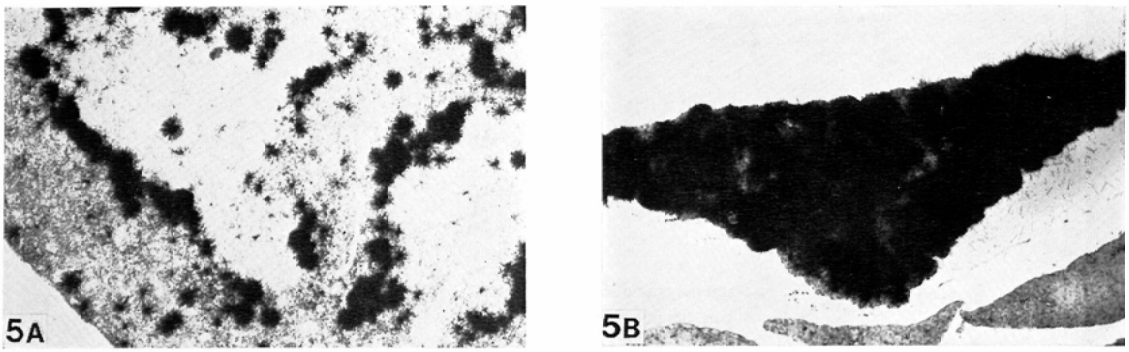


Fig. 5 Micro-autoradiograms of mouse spleen. (A.) At 1 day, and (B.) 42 days after injection of micrometer-sized polymeric Pu. Note a heavy concentration of Pu throughout the spleen.

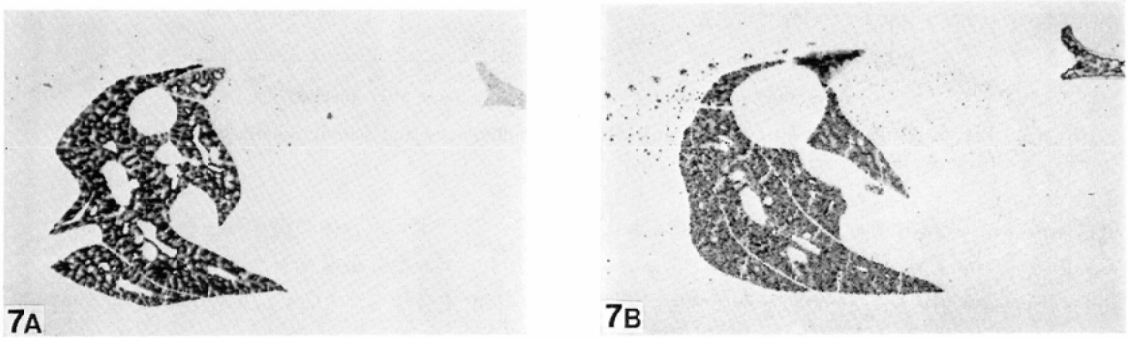


Fig. 7 Autoradiograms showing distribution patterns of polymeric Pu after injection of 15μCi/kg in mice. (A.) At 1 day, and (B.) 92 days after injection.

重合体が濾胞周辺帯に集中的に分布した．脾臓断面を白脾髄，濾胞周辺帯および赤脾髄に三分し，star の存在位置を判別した結果，1日後は1：10：2の比であり，21日後には1：8：3の比となった．μm Pu 重合体投与動物の脾臓は経時的に萎縮を示し，42日後においては脾重量が Pu 非投与対照群の15%以下となるものが多かった．Fig. 5-B に42日後の例を示したが，白脾髄リンパ球，赤脾髄の造血系幼若細胞，巨核細胞の大部分が認められなくなり，細網細胞，結合組織細胞および大きいヘモジデリン顆粒を有する食細胞が目立った．

そのほかの組織において，μm Pu 重合体投与動物の肺の肺胞壁毛細血管および腎臓の糸球体あるいは皮質部の毛細血管内に構成トラックが算定できない程多数の star が観察された．これは粗大な Pu 重合体粒子による血管栓塞を示すものと推定された．

3) 組織沈着率

主な組織における μm および s-μm Pu 重合体の沈着率を投与量に対する百分率として，Fig. 6 に示した．骨および骨髄の値は大腿骨1本の計測値を20倍としたものである．各組織の値は経時的に特異な変化を示した．肝臓における沈着率減少曲線は同一のパターンであり，脾臓において，μm Pu 重合体の3日後までの上昇傾向から漸減への変化と s-μm Pu 重合体の逆のパターンが対照的であった．肺の Pu 沈着率には大差が示された．

4) Pu 重合体粒子径と放射能の関係

Pu 重合体が球体をなすと仮定して，粒子径と放射能の関係を推定することを試みた．s-μm Pu

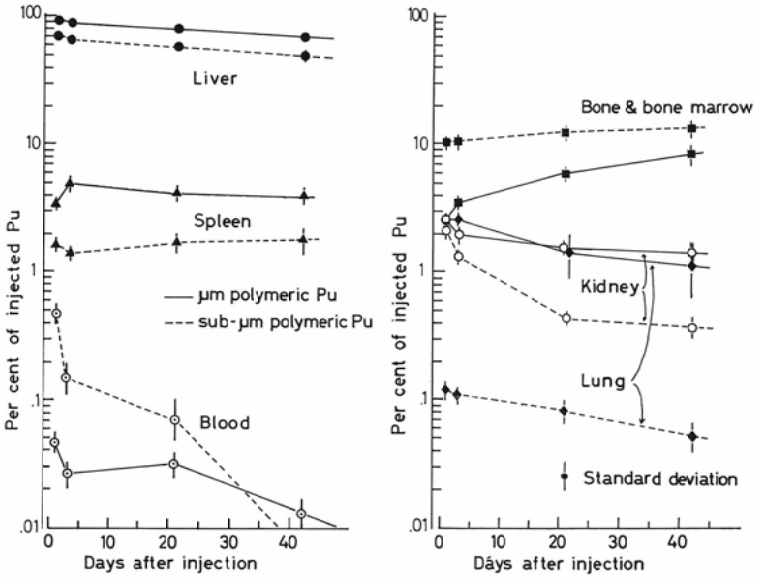


Fig. 6　Retention of intravenously injected micrometer-sized and submicrometer-sized polymeric Pu in tissues of mice.

重合体の21日間露出オートラジオグラムにおいて，最大の star 構成トラック数は20本であった．乳剤へのα線入射の効率を50%とみなすと，0.8 μm Pu 重合体のα壊変数は40で，0.6×10^{-9}μCi と計算される．

一方，μm Pu 重合体について，使用 Pu[1] のα線エネルギーは5.11～5.17MeV が大部分（93%）で，乳剤中のトラックの長さはほぼ一定であると考えられる．star を構成するトラック2本が一直線をなす場合，その両端の距離を計測し，乳剤中で全エネルギーを消費したとみられる single track 2本の長さの和との差が粒子径とみなした．μm Pu 重合体塗抹試料のオートラジオグラムをマイクロメータ(Nikon 測微接眼レンズ2型)により計測した．single track の長さは平均24.56 μm であった．star 60個について計測した結果，200本のトラック数の例では両端の距離が50.82 μm で，その粒子径は1.7μm と推定された．この場合の放射能は 6×10^{-9}μCi (6fCi) である．この値は上記の s-μm Pu 重合体とほぼ等しい比放射能である．したがって，この実験条件下では2μm 直径の Pu 重合体が9.7fCi とみなされた．

(3)　Pu 重合体の投与量と動態の関係

1)　Pu 投与量変化と全身分布差

Pu 重合体5，15および30μCi/kg 量を静脈内投与したマウスの全身オートラジオグラムを比較した．投与当初の組織内の Pu 分布形式はいずれも同一であった．組織の黒化濃度，肺および腎臓の点状黒化数および肝小葉周辺帯の黒化部の幅などが投与量と対応した．投与量によって，Pu 分布の経時的変化に差異が明瞭に示された点が注目された．肝臓の肝小葉周辺帯沈着から中心帯方向へ拡散し，均等化する時期，脾臓の白脾髄萎縮に伴う脾中央部黒化濃度上昇，さらに脾萎縮に伴う全脾の黒化濃度の上昇する時期ならびに肺および腎臓に微細な点状黒化が増加してくる時期は投与量が多いほど早期に認められた．この典型例を Fig. 7 に示した．

Pu 重合体30μCi/kg 量投与した動物では8日後に上記の変化の傾向が認められ，21日後において，いずれの動物にも明瞭となった．15μCi/kg 量投与動物において，21日後にその傾向が認められ，42日後にはほぼ明瞭に観察できた．しかし，中には外見の所見が正常に近い動物において，42

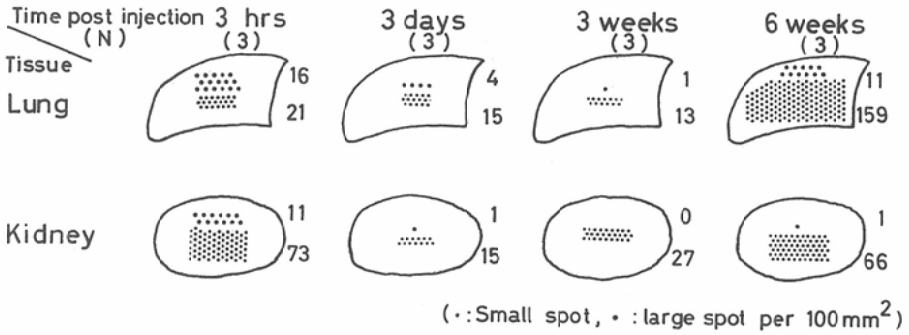


Fig. 8 Average number of autoradiographic hot spots in lung and kidney of mice after injection of 15μCi/kg of polymeric Pu.

日後では脾臓赤脾髄部が一部腫大し，その部位の Pu 濃度は低かった．また，肺の微細な点状黒化の数も少数であり，肝臓萎縮も認められなかった．5μCi/kg 群では投与当初から92日後に至るまで上記の Pu 分布変化は明瞭には観察できなかった．

なお，Fig. 8 に 15μCi/kg 量を投与したマウスの全身オートラジオグラムの肺および腎臓部に示された点状黒化の数を100mm² あたりとして図示した．1時点3匹の平均値で，点状黒化を大小に分けたが，大としたものは比較的均一に小点状黒化を示した腎臓におけるものと比較した相対的なものである．

2) 血液中の Pu 重合体

Pu 重合体の組織沈着後，組織萎縮などの細胞効果が認められる時期に血液中の Pu の存在を観察するため，15μCi/kg 群の Pu 投与21日後に採血して検討した．血液を 1,500rpm 15分間遠沈し，buffy coat 部の塗抹標本をつくってミクロオートラジオグラフィ試料とした．その試料を観察した結果，血漿成分および白血球に稀ではあるが single track および star が観察された．star の中には多数のトラックのため，細胞内に存在するかどうかを判定できない例もあった．また明らかに白血球細胞質に存在することを示す例も観察され，Pu 重合体の組織間移行を示唆すると考えられた．

3) 急性障害量 Pu (IV) の組織沈着率

マウス72匹を3群にわけ，急性障害量の Pu 単量体および Pu 重合体，対照として組織変化を生じないトレーサ量の ^{198}Au コロイドを静脈内投与して，投与量に対する組織沈着率の経時的変化を観察した．なお，^{198}Au γ 線の計測はアーマック全身計測器とウエル型シンチレーション計測器の併用によった．主な組織における沈着率を Fig. 9 に示した．骨格の値は大腿骨1本の値を20倍としたものである．

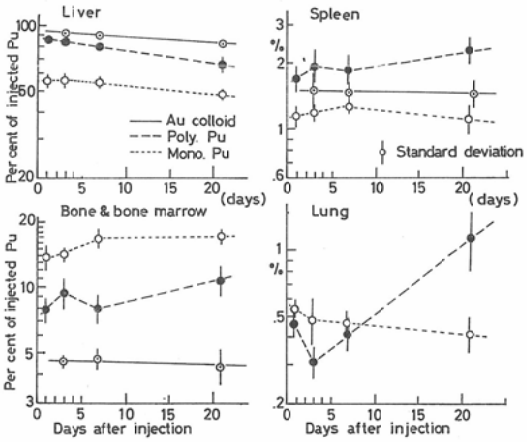


Fig. 9 Retention of intravenously injected monomeric Pu and polymeric Pu at radio-toxic dose or ^{198}Au colloid in tissues of mice.

肝臓における投与後の日数 (t) と組織沈着率 (R%) の関係および肝臓での生物学的半減期 (Tb) を下に記した．

Pu 単量体；$R(t)=58e^{-0.0071t}$ (Tb=97日)

Pu 重合体；$R(t)=88e^{-0.012t}$ (Tb=56日)

^{198}Au コロイド；$R(t)=94e^{-0.0053t}$ (Tb=130日)

Pu 重合体の肝臓における急速な減少と同時に肺における増加が注目された．その肺における増加の時期は全身オートラジオグラムの肺の微細点状黒化の増加する時期と一致を示した．なお，^{198}Au コロイドの肺沈着率は Pu 単量体の値より1桁低く，図示しなかった．

また，亜急性障害量（15μCi/kg）の Pu 重合体を投与した場合の組織沈着率を検討した．投与当初の主な組織の Pu 沈着率は 30μCi/kg の場合と同等であった．しかし，肝臓における生物学的半減期は長く約150日と推定された．肺の Pu 沈着率は減少後増加を示し，1日後は0.7%，3日後0.2%，21日後0.2%および42日後に個体差が大きいが0.52%であった．

(4) Pu の影響と組織吸収線量

前項までの Pu 投与動物に観察された Pu の影響と，主な組織の平均吸収線量を検討した．

1) Pu 投与後の動物の症状

Pu 量が30μCi/kg 以上投与されたマウスは投与後14日から60日の間に死亡する例が多かった．Pu の性状との関係は Pu 重合体群の方が Pu 単量体群より早期に死亡した．たとえば，約 30μCi/kg では Pu 単量体の場合には21日後まで17%が死亡したが，Pu 重合体の場合は50%であった．死亡する動物は体重減少，被毛失沢，食欲不振を示すものが多かったが，中には体重減少がわずかなものもあった．体重減少が顕著な動物の眼の色は対照と異なり淡赤色であり，ヘマトクリット値も低く貧血を示した．骨髄の断面は赤褐色で充実感がなく，膠様髄と考えられた．Pu 重合体群では脾臓が萎縮し，極端な例では対照の10～20%重量となった．肝臓および腎臓の重量は体重と相関を示して減少した．リンパ節は対照より淡赤褐色が明瞭であった．精巣に出血斑が稀に認められた．

2) Pu の性状と組織の平均吸収線量

Pu 単量体，Pu 重合体，μm Pu 重合体および s-μm Pu 重合体投与動物について，各 Pu 10 μCi/kg 量に換算した場合の1日あたりの主な組織の平均吸収線量率を Table 1-A, B に示した．急性障害量の Pu 単量体および重合体の平均組織吸収線量の推定値を30μCi/kg 量として，Table 2 に表示した．Pu の性状により，肝臓，脾臓，骨髄を含む骨の平均吸収線量に顕著な差異が示された．なお，脾臓の値の経時的な増加は脾臓の萎縮に起因する．

3) Pu 投与動物の組織重量と吸収線量

Pu 単量体，Pu 重合体および μm Pu 重合体投与動物の各個体における組織重量と平均組織吸収線量の関係を検討した．Pu の性状により特徴のある関係を示した肝臓および脾臓について，殺処分の時期が異なるので同図にまとめることに問題

Table 1-A The average radiation dose rate to liver, spleen, lung, kidney and skeleton after the intravenous injection of 10μCi/kg of monomeric Pu or polymeric Pu in mice.

Tissue	Days after injection / From of Pu	Dose rate (rad per day)			
		1	3	7	21
Liver	Mono. Pu	28	29	26	31
	Poly. Pu	45	40	43	54
Spleen	Mono. Pu	14	16	15	29
	Poly. Pu	25	29	49	116
Lung	Mono. Pu	3	3	2	2
	Poly. Pu	3	2	3	6
Kidney	Mono. Pu	2	1.4	10	1
	Poly. Pu	1.1	0.8	0.8	1.1
Skeleton (with marrow)	Mono. Pu	8	8	9	9
	Poly. Pu	5	5	5	8

* Mono. Pu : Monomeric Pu　　Poly. Pu : Polymeric Pu

Table 1-B The average radiation dose rate to tissues after the intravenous injection of 10μCi/kg of micrometer sized or sub-micrometer sized polymeric Pu in mice.

Tissue	Days after injection / From of Pu	Dose rate (rad per day)			
		1	3	21	42
Liver	μm-poly. Pu	42	45	38	33
	sμm-poly. Pu	29	28	26	21
Spleen	μm-poly. Pu	39	84	136	243
	sμm-poly. Pu	16	14	16	17
Lung	μm-poly. Pu	17	18	9	7
	sμm-poly. Pu	0.8	0.7	0.5	0.3
Kidney	μm-poly. Pu	4	3	2	2
	sμm-poly. Pu	3	2	0.7	0.5
Skeleton (with marrow)	μm-poly. Pu	2	2	3	5
	sμm-poly. Pu	6	7	7	7

* μm-poly : micrometer sized polymeric Pu
sμm-poly : submicrometer sized polymeric Pu

Table 2 The average cumulative radiation dose to liver, spleen, lung, kidney and skeleton after the intravenous injection of 30μCi/kg of monomeric Pu or polymeric Pu in mice.

Tissue	Days after injection / Form of Pu	Cumulative dose (rad)			
		1	3	7	21
Liver	Mono.*Pu	80	240	550	1660
	Poly. Pu	136	390	1000	3060
Spleen	Mono. Pu	40	130	315	1235
	Poly. Pu	74	230	680	4160
Lung	Mono. Pu	9	25	60	160
	Poly. Pu	8	21	45	220
Kidney	Mono. Pu	5	14	30	70
	Poly. Pu	3	10	20	60
Skeleton (with marrow)	Mono. Pu	24	70	175	560
	Poly. Pu	15	45	105	370

* Mono. Pu : Monomeric Pu, Poly. Pu : Polymeric Pu

があるが，Fig. 10に図示した．

肝臓では線量が大きくなると，Pu 単量体群および Pu 重合体群にわずかな腫大傾向から萎縮傾向に変ることが示されたが，μm Pu 重合体群では萎縮傾向のみであった．

脾臓では Pu 単量体の場合に腫大を示すものもあるが萎縮を示すものもあり分散を示した．μm Pu 重合体群では線量と負の相関を示す関係が明らかであり，Pu 重合体の粒子径が大きい場合ほど沈着組織の局部へ集中照射による回復しがたい細胞効果を生じやすいことを示唆する．

IV. 考察および結論

本実験の結果からも，血液中に侵入した Pu 重合体は肝臓，脾臓，骨髄，リンパ節および副腎などの体液および造血系の homeostasis 維持に重要な組織に沈着することが明白である．観察された Pu の動態に関連して，これらの組織の被曝線量とその障害評価について，保健物理学上留意すべき問題点がいくつか提起される．① Pu 重合体の性状，とくに粒子の大きさにより Pu 組織沈着率に差異が生じた．② 網内系の組織内に Pu 重合体が不均等に分布した．③ Pu 沈着細胞およ

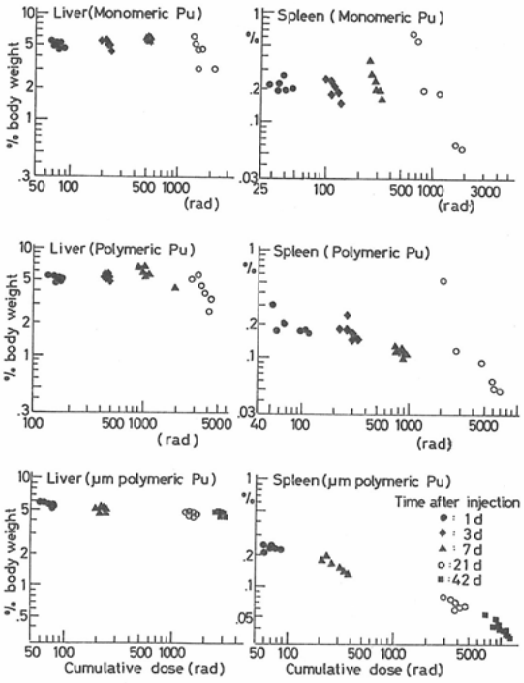


Fig. 10 The relationship between cumulative radiation dose and tissue weight of liver and spleen of mice injected with monomeric Pu (28μCi/kg), polymeric Pu (36μCi/kg) or micrometer-sized polymericPu (17μCi/kg).

び組織のα線効果に起因すると考えられる Pu の動態が観察された.

以上の三点は従来の多数の報告や[3)4)9)10)]総説にもあまりふれられていないが重要であると考えられ，以下に考察した結果を記した.

(1) Pu (IV) の組織沈着率

Pu 組織沈着率は組織吸収線量算定の基礎となり重要であるが，投与経路が同一でも実験条件により値が大幅に変動することが知られ，そのことが Pu の特徴とすら考えられる. Pu の性状が投与当初の組織沈着率を決定する要因の一つであることはすでに述べた[2)6)]. Lindenbaum や Rosenthal[11)12)13)] によると，Pu (IV) の静脈内投与当初の肝臓沈着率は10～85%，脾臓沈着率は0.07～7%という大差を報告し，Pu の性状について ultrafilterability により規定し，Pu 重合体を0.01 μm 以上と定義している[5)]. 彼らは Pu 単量体が骨と肝実質細胞へ沈着し，Pu 重合体が網内系細胞と共に肝実質細胞へ摂取されることを重視している. 本報告では21日間露出のオートラジオグラムで star をなすような Pu 重合体は μm Pu 重合体であり，その摂取には網内系細胞が主に関与していることを認めた. s-μm Pu 重合体と μm Pu 重合体の投与当初の肝臓沈着率は66%と89%，脾臓沈着率は1.6%と3.2%とかなりの差異が示された. 使用 Pu の溶液の pH，実験方法は同一であり，μm Pu 重合体の投与量を s-μm Pu 重合体の約10倍として粒子数の差異を相殺する方向に留意したので，実験結果は Pu 重合体の粒子径に対応した特徴を示していると考察される.

本報告の Pu 単量体および Pu 重合体の肝臓および脾臓沈着率は Lindenbaum らの報告の上限かそれを超える高率を示した. 本実験条件の主な相違点として，急性障害量の Pu を投与した点にあると推定される. これは Pu 投与当初の体液内に存在した Pu の原子数も組織沈着率の修飾要因となることを示す例と考えられる. Pu 同位体間の等放射能を得るに要する質量差を利用して，^{239}Pu と ^{238}Pu (質量比271：1) を用いた Ballou[14)] らの報告，および ^{239}Pu と ^{237}Pu (質量比 2×10^5：1) を用いた Bair[15)] らの実験結果と同様の現象であろうと推定される. その原因として，体内における Pu (IV) の重合の機会の増加を考える必要があろう. 重合については前報でふれたが，本報告の静脈内投与実験において，Pu 単量体のみならず，s-μm Pu 重合体もまた肝臓にて重合が進行したことを示唆する所見が得られた. Pu の組織沈着率の経時的変化について，Pu のα線による細胞障害が原因と考えられる2・3の現象が認められた. たとえば Pu の肝臓における生物学的半減期の短縮である. Lindenbaum[11)] らは Pu 重合体1.1および7.8μCi/kg 量投与した場合は半減期が570日と報告しているが，本報告において，15μCi/kg で約150日，36μCi/kg で56日と著しく短期であることが判明した.

(2) Pu の組織内不均等分布

前報[2)]において，肝臓および脾臓へ移行してき

た Pu の不均等分布を論じたが，本実験により Pu 重合体の粒子径が大きくなると不均等分布がより明瞭に示されることが明白となった．Pu 単量体皮下投与例では肝小葉中心帯沈着，Pu 単量体静脈内投与例では肝小葉内均等分布から中心帯が高濃度化することに対して，Pu 重合体静脈内投与例では肝小葉周辺帯沈着が観察され，Pu の性状により逆転する場合があることが注目される．μm Pu重合体は肝臓においてはマクロファージ（クッパー細胞）が小葉内にほぼ均等分布しているにもかかわらず肝小葉周辺帯へ沈着し，脾臓においては濾胞周辺帯へ集中的な沈着を示した．これらの Pu 重合体不均等分布の機構はミクロオートラジオグラム所見から，Pu 重合体が動脈末梢の毛細血管から肝類洞あるいは脾濾胞周辺帯に到達すると，存在するマクロファージに迅速に認識され，摂取されることによると考察される．

Pu の組織内不均等分布により，組織を構成する細胞はα粒子線に不均等に被曝する．μm Pu 重合体 10μCi/kg 投与動物の脾臓では，当初1日あたり平均吸収線量率が39rad である．その脾濾胞周辺帯の Pu 濃度が平均の5倍ならば，Pu 沈着部からα線の飛程（35～40μm）範囲内のリンパ球や造血系幼若細胞は1日あたり 195rad 以上の線量率で被曝する．この結果，細胞の変性・壊死をもたらし，その cell loss と脾被膜の収縮によりさらに吸収線量が増大し，42日後には被曝範囲が全体におよび，脾臓の平均吸収線量は当初の6倍に達する．このことは当初の組織の平均吸収線量率のみでは推定し難い生物効果や障害が組織レベルで起り得る事例といえよう．このように，α放射性粒子の沈着による平均吸収線量と障害発現に関して計り知れない問題が生ずると考えられるが，実際に細胞が被曝する線量とその評価を困難にする例として，線源である Pu 粒子の組織内・組織間移行があげられる．

(3) Pu の体内分布変化

本実験において，Pu 重合体 5μCi/kg 量投与では92日後でも顕著に認められなかった Pu 分布の経時変化が，15および 30μCi/kg 量とすると Pu 量に対応してより早期に観察できた．Pu 重合体の肝小葉周辺帯から中心帯への拡散による分布の均等化，脾臓の白脾髄および赤脾髄萎縮に伴う Pu 濃度の増大，組織間移行中と考えられる血液中の star をなす Pu 重合体の存在，Pu 重合体含有細胞の肺および腎臓血管栓塞と推定される肺および腎臓放射能の増加および s-μm Pu 重合体群に認められた star をなす Pu 重合体の肝小葉周辺帯分布増加については Pu 沈着細胞および近傍の細胞の Pu α線被曝による生物効果との密接な関係が推察される．これらの現象を総合的に論じた報告は見あたらないが，いずれも Pu 重合帯粒子の生体内における動態の一環をなすものと推定され，Pu による細胞効果も Pu の動態，特に細胞沈着後の動態に考慮すべき要因であると考えられた．

Lindenbaum[11]らは Pu による肝障害と Pu 移行の関係を論じている．肝実質細胞の形態学的変化から，肝重量グラムあたり 20nCi 以上の沈着により肝実質細胞が障害をうけ，Pu の一部は骨格へ移行すると推定している．しかし，本実験結果から，Pu が沈着した細胞の変性・壊死とその処理機構から網内系細胞の再摂取のくり返しに注目し，脾臓および全身にわたる網内系特にマクロファージへの移行を考慮すべきであり，肝臓においても網内系機能の許す範囲内で再分布することは当然あり得ると考えられる．これらのことから Pu 重合体の移行と肝網内系機能について深い関係があり，検討を進めるべき課題であると考察された．

以上，本報告では，① Pu 重合体の初期体内分布の修飾要因として，Pu 重合体粒子径および体液中の Pu の原子数が重要である．

② 粒子径の大きい Pu 重合体ほど組織内分布の不均等性がより顕著であり，組織の平均吸収線量率によって予想できない生物効果が起り得る．

③ Pu の経時的な体内分布変化は肝臓，脾臓などの網内系において，Pu 沈着細胞および近傍の放射線効果と密接な関連があることを示した．

稿を終るにあたり，貴重な御助言を頂いた東京大学浦川紀元教授に深甚の謝意を表します．また御校閲を

頂いた部長石原隆昭博士および実験にいろいろと御協力下さった野田豊氏，小林宏子さん，ならびに放射線安全課，技術課の各位に心から感謝致します．

文　献

1) 鹿島正俊，上島久正，松岡　理：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．日本医放会誌，38：65—80，1978
2) 鹿島正俊，上島久正，松岡　理：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．Ⅱ．プルトニウム重合体，クエン酸プルトニウムおよび硝酸プルトニウム溶液のマウス皮下投与後の挙動の比較．日本医放会誌，38：992—1005，1978
3) Vaughan, J., Bleaney, B. and Taylor, D.M.: Distribution, excretion and effects of plutonium as a bone seeker, (In) Hodge, H.C., Stannard, J.N. and Hursh, J.B. ed.: Handbook of Experimental Pharmacology, Vol. 36, Ulanium, Plutonium, Transplutonic Elements. pp. 349—502, 1973, Springer, Berlin.
4) 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
5) ICRP Publication 19: The metabolism of compounds of plutonium and other actinides. 1972, Pergamon Press, Oxford.
6) 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
7) Finkel, M.P.: Relative biological effectiveness of internal emitters. Radiology, 67: 665—672, 1956
8) Lloyd, R.D., Mays, C.W., Taylor, G.N. and Atherton, D.R.: Americium-241 studies in beagles. Health Physics, 18: 149—156, 1970
9) Thompson, R.C.: Biological factors. (In) Wick, O.T. ed.: Plutonium handbook. pp. 785—829, 1967, Gordon & Breach, New York.
10) Nenot, T.C. and Stather, T.W.: The toxicity of plutonium, americium and curium. 1979, Pergamon Press, Oxford.
11) Lindenbaum, A. and Rosenthal, M.W.: Deposion patterns and toxicity of plutonium and americium in liver. Health Physics, 22: 597—605, 1972
12) Rosenthal, M.W., Marshall, J.H. and Lindenbaum, A.: Autoradiographic and radiochemical studies of the effect of colloidal state of intravenously injected plutonium on its distribution in bone and marrow. (In) Kornberg, H.A. and Norwood, W.D. Eds. Diagnosis and Treatment of Deposited Radionuclides. pp. 73—80, 1968, Excerpta Medica Foundation, Amsterdam.
13) 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. and Norwood, W.D. Eds. Diagnosis and Treatment of Deposited Radionuclides. pp. 56—64, 1968, Excerpta Medica Foundation, Amsterdam.
14) Ballou, J.E., Thompson, R.C., Clarke, W.J. and Palotay, J.L.: Comparative toxicity of plutonium-238 and plutonium-239 in the rat. Health Physics., 13: 1087—1092, 1967
15) Bair, W.J., Willard, D.H., Nelson, I.C. and Case, A.C.: Comparative distribution and excretion of ^{237}Pu and ^{239}Pu nitrates in beagle dogs. Health Physics., 27: 396—399, 1974
16) Richmond, C.R.: The importance of non-uniform dose-distribution in an organ. Health Physics, 29: 525—537, 1975
17) Taylor, G.N., Jee, W.S.S., Williams, J.L. and Shabestari, L.: Hepatic changes induced by ^{239}Pu. (In) Stover, F.J. and Jee, W.S.S. Eds.: Radiobiology of plutonium. pp. 105—127, 1972, The J.W. Press, Salt Lake City