

Title	Radiocolloid(Au198, Lu177, Cr P3204)の生体内分布とその病理組織学的研究 : 特に被曝線量と障害との関係について
Author(s)	渡辺, 勲
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1959, 19(7), p. 1303-1323
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/17949
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

Radiocolloid (Au¹⁹⁸, Lu¹⁷⁷, Cr P³²O₄)の生体内分布

とその病理組織学的研究

特に被曝線量と障害との関係について

千葉大学医学部放射線医学教室 (主任 寛弘毅教授)

渡 辺 勲

(昭和34年6月26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1節 実験方法
 - 第2節 計算方法
 - 第1項 RSA
 - 第2項 線量計算法 1. β線, 2. γ線
- 第4章 研究成績
 - 第1節 金 (Au¹⁹⁸)
 - 第1項 実験条件
 - 第2項 分布 1. 皮下注射群
 - 2. 腹腔内注射群
 - 3. 静脈注射群
 - 第3項 被曝線量 1. β線線量
 - 2. γ線線量
 - 3. 総線量
 - 第4項 病理組織学的所見
 - 1. 皮下注射群
 - 2. 腹腔内注射群
 - 3. 静脈注射群
 - 第5項 小 括
 - 第2節 ルテシウム (Lu¹⁷⁷)
 - 第1項 実験条件
 - 第2項 致死的效果
 - 第3項 分布 1. 皮下注射群
 - 2. 腹腔内注射群
 - 3. 静脈注射群
 - 第4項 被曝線量 1. β線線量
 - 2. γ線線量

- 3. 総線量
- 第5項 病理組織学的所見
 - 1. 皮下注射群
 - 2. 腹腔内注射群
 - 3. 静脈注射群
- 第6項 小 括
- 第3節 磷酸クローム (CrP³²O₄)
 - 第1項 実験条件
 - 第2項 致死的效果
 - 第3項 分布 1. 皮下注射群
 - 2. 腹腔内注射群
 - 3. 静脈注射群
 - 第4項 被曝線量 1. β線線量
 - 第5項 病理組織学的所見
 - 1. 皮下注射群
 - 2. 腹腔内注射群
 - 3. 静脈注射群
 - 第6項 小 括
- 第5章 総括並びに考按
- 第6章 結 論
- 第7章 文 献

第1章 緒 言

近年人工放射性同位元素をコロイド状又は懸濁液の形で諸種の臨床的診断及び治療に用いることが多くなつて来た。コロイド粒子又は懸濁液粒子には多くの特異な性質がある。その主なものは(1)腫瘍内に直接注射した場合その場所にとゞまり、腫瘍外に動くことが少ない。(2)漿膜腔に注入したときは漿膜面の内被細胞に摂取されて体内

に移行することが少ない。(3)静脈内に注射したときは多くは網内系細胞に貪食されるが、その粒子が大きければ毛細血管に栓塞を起す。(4)動脈内に注射すると比較的大きな粒子はその支配下の毛細管に留まる。

この様にその注射方法によつて全く分布を異にするし、また粒子の大きさを適当に変えれば望む所に留まらせることが出来る。治療上適当な放射能(半減期、エネルギーの強さ、放射線の種類等)を出す放射性同位元素を選び、その粒子を均一にすることが出来ればその利用範囲は極めて広い¹⁾。

その特質を利用した研究は古くから行われており、Radiumの発見後まもなくこれを懸濁液状にして臨床的に用いられた。すなわち1909年 Domini²⁾は Radiumの重金屬塩を不溶性コロイド粒子として、喉頭痛の中に直接注射して有効であったと報告したが、次いで Faure³⁾らも同様の成績を挙げたと述べ、さらに Czerny⁴⁾⁵⁾⁶⁾、Werner⁷⁾らは Mesothorium, Thorium-Xの懸濁液を腫瘍内に注射したほか、胸腔内、膀胱内にも注射してそれぞれ効果を認めた。さらに Radium, Mesothoriumを大きな粒子の懸濁液として動脈に注射し、その下流の毛細血管を充填させて舌癌の治療⁸⁾に応用した。またコロイド粒子を静注すると網内系細胞に摂取されることから Thorotrastによる肝脾造影法⁹⁾が生れた。しかしこれらの放射性物質はその半減期が極めて長く α 粒子を含むために発癌物質となる危険が大きいので、次第に顧られなくなつた。人工的に放射性同位元素がつくられるようになってからは、再び広く診療に用いられるようになって来た。1944年 Jones¹⁰⁾らは P^{32} を含む $CrP^{32}O_4$ を精製して静注し、その大部分が肝脾などの網内系細胞に入ることから、慢性白血病の治療の可能性を説いた。その後諸種の元素 Zn^{63} , Mn^{52} , Fe^{59} , Ag^{111} , Au^{198} をコロイド状又は懸濁液として用いる研究が次々に発表された¹¹⁾⁻¹⁷⁾。また稀土類元素は体内では比較的小さな粒子となり易いことから、 Y^{90} , Zr^{95} - Nb^{95} , La^{140} , Lu^{177} などについても同様の実験乃

至臨床成績が報告された¹⁾¹⁷⁾⁻²⁰⁾。しかしその半減期、価格その他によつて臨床的に用いられる範囲は次第に狭められ、現在では Au^{198} , $CrP^{32}O_4$, Lu^{177} , Y^{90} の四元素が利用されている。また他方このような特性を利用すれば撰択的に摂取される臓器又は組織に対しては外部照射では不可能であつた大線量の内部照射も可能である。筆者はラヂオコロイドを臨床的に用いる際の最も基本的な問題として、その生体内分布とそれによる障害について実験を重ね、些か知見を得たので以下報告する。著者の用いたラヂオコロイドは Au^{198} , $CrP^{32}O_4$, Lu^{177} の三者であり、これらについて比較検討した。

第2章 研究目的

現在臨床的に用い得るいわゆるコロイド状放射性同位元素、金 (Au^{198})、ルテシウム (Lu^{177})、磷酸クローム ($CrP^{32}O_4$)の三者について投与量、投与方法を変えて動物に注射し、時期を追つて屠殺剖検し、主な臓器組織について放射能を測定してその体内分布を観察する。またこれからその臓器の被曝線量を計算し、Microautoradiographによつてさらに細かい組織内分布を求め、これと病理学的所見との関連について検討する。最後にこれら三種の同位元素から得られた所見を比較して臨床的に用いる際の基本的な諸問題を解明するとともに、撰択的に網内系に分布するのでその大量内部照射による影響、特に致死の因子についても考察した。

第3章 研究方法

第1節 実験方法

体重20g前後の成熟 dd 系廿日鼠を用い1群を3~4匹として Au^{198} , Lu^{177} , $CrP^{32}O_4$ のそれぞれを(1)背部皮下、(2)腹腔内、(3)尾静脈内に注射する。注射量は体重互当り $1\mu c$, $5\mu c$, $15\mu c$ 或は $30\mu c$ である。すべて実際の注射量は一匹当り0.15cc以下としてなるべく注射量そのものゝ影響を少なくした。また実験動物はすべてオリエンタル酵母工業株式会社製固型飼料(MF)を用い、水を十分に与えた。室温もなるべく一定に保つて実験条件を整えた。注射後1日、1週、2

週, 1カ月後に屠殺解剖し, 主な臓器組織一肝, 脾, 腎, 骨及び骨髓, 肺, 腸管, 辜丸, 筋などを湿性灰化して放射能を測定した. なお使用動物が廿日鼠であるために骨と骨髓との分離は困難で骨は骨髓を含んだまま灰化測定した. Microautoradiograph は Fuji EM Type ET-2E を用い Stripping methodにより作製した. 約3日後富士指定処方 Autoradiograph 用現像液 FD111 によつて現像した. また病理学的には Hematoxylin-Eosin 染色のほか, P A S 染色, Unna Pappenheim 染色, Sudan III 脂肪染色など特殊染色によつて検索した. さらに細かい方法についてはそれぞれの実験成績の項で述べる.

第2節 計算方法

第1項 相対的比放射能, R S A

分布状態を R S A (Relative Specific Activity) 相対的比放射能およびその組織臓器全体に含まれる放射能の注射全量に対する百分率によつて表わした. R S A とは E.H. Quimby²¹⁻²⁴, Marinelli, らの云う D.A.R. (Differential Absorption Ratio) の意味を拡げたものである. すなわち,

$$R.S.A. = \frac{\frac{\text{被検臓器組織に含まれる } \mu\text{C 数}}{\text{被検臓器組織の重量 (g)}}}{\frac{\text{投与した } \mu\text{C 数}}{\text{体 重 (g)}}}$$

として表わされる. この値が1であれば注射したときと同じ濃度で分布していることを示し, 1以下の場合には薄められ, 1以上であれば濃縮されていることを示している. これによつてその分布状態が明らかになり後述する様に線量計算に非常に都合が良い. 骨と骨髓との重量比は Standard man では7000g : 1500gである²⁵. コロイドはその性質上 Red marrow に入ると云われるが, 全く骨質に分布しないとすれば, その R S A は $\frac{7000}{1500} \approx 4.7$ 倍になる. 以下骨髓の R S A はこの値により表わした. また脾のように萎縮が著明であればその含まれる放射能は同じでも R S A は高い値をとる.

第2項 線量計算法

被曝線量の計算は非常に難しいことは云うまで

もない. 筆者は L.D. Marinelli ら²¹⁾⁻²⁴⁾²⁶⁾²⁷⁾ A. A. Yalow²⁸⁾ らの方法に準じて線量を求めた.

1. β線による線量

β線平均 Energy を \bar{E}_β Mev, 毎秒崩壊数を n としたとき, 組織 1 g に C μC が分布しているとすれば,

$$\begin{aligned} D_\beta &= n \times \bar{E}_\beta \\ &= 3.7 \times 10^{10} C \bar{E}_\beta (\text{ev}) \\ &= 1.61 \times 10^{12} \times 32.5 \text{ rep/sec.} \\ &= 7.1 \times 10^{-4} C \cdot \bar{E}_\beta \text{ rep/sec} \end{aligned}$$

平均寿命を τ とすると

$$\tau = \frac{1}{\lambda} = \frac{60 \times 60 \times 24}{0.693} \times T$$

したがつて崩壊し尽すまでの線量は

$$\begin{aligned} D_\beta &= 7.1 \times 10^{-4} \times C \times \bar{E}_\beta \times \frac{60 \times 60 \times 24}{0.693} \times T \\ &= 88 \bar{E}_\beta \text{ TC rep.} \end{aligned}$$

こゝに T は半減期である.

組織 1 g に吸収される Energy が 83.8 erg のとき 1 rep であるが 1 rad は 100 erg であるから,

$$D_\beta = 73.8 C \cdot \bar{E}_\beta \cdot T \text{ rads (total decay)}$$

..... (1)

最初の24時間では

$$\begin{aligned} D_\beta &= 73.8 C \bar{E}_\beta T (1 - e^{-\frac{0.693}{T}}) \text{ rad} \\ &= 73.8 C \bar{E}_\beta \text{ fd rad} \dots\dots\dots (2) \end{aligned}$$

2. γ線による線量

1 mc の線源から 1 cm 離れた点の放射能の強さを I_γ (r/h) とすると, r cm 距つた点の強さは

$$I = \frac{I_\gamma \cdot e^{-\mu r}}{r^2} \quad (\mu = \text{Effective linear absorption coefficient})$$

いま容積 ΔV の中に一様に C μC の γ線源が含まれるとすると,

$$d\gamma = \sum \frac{(10^{-3} C \Delta V)}{r^2} I_\gamma \cdot e^{-\mu r} \quad (\text{r/hr})$$

こゝで幾何学的因子を g で置き換えると

$$d\gamma = 10^{-3} \cdot C \cdot I_\gamma \cdot g \quad (\text{r/hr})$$

$$(g = \sum \frac{e^{-\mu r} \cdot \Delta V}{r^2})$$

半径 r の中心では大体 g = 4 π r とする²⁸⁾. 全崩壊までうける線量は,

$$\begin{aligned} D_\gamma &= d\gamma \times \tau \\ &= 34.7 \times 10^{-3} \times C \times g \times I_\gamma \times T \end{aligned} \quad (3)$$

$$t \text{ 時間では } D_{\gamma t} = D_{\gamma} (1 - e^{-\lambda t}) \quad (4)$$

γ 線 energy が 150KeV~5 MeV では筋、脂肪などでは0.93rad=1 rであるから、

$$D_{\gamma} = 32.2 \times 10^{-3} \text{ Cg IyT rad} \quad (5)$$

骨では、0.88rad=1 rであるから

$$D_{\gamma} = 30.5 \times 10^{-3} \text{ Cg Iy T rad} \quad (6)$$

3. 総線量

ある被検体の総線量は上述の D_{β} ((1)~(2)式) と D_{γ} ((3)~(6)式) の和として求められる。またこれらの式で放射能密度とも云うべきCは注射時の $\mu\text{c/g}$ 数とRSAとの積である。

したがって1 $\mu\text{c/g}$ 注射したとき或被検体のRSAが1であればC=1となり、Au¹⁹⁸, Lu¹⁷⁷, CrP³²O₄についてその被曝線量を計算すると次のようになる。単位はいづれも rad である。

	1日	7日	30日
Au ¹⁹⁸	16	63	71
Lu ¹⁷⁷	7	37	71
CrP ³² O ₄	35	220	575

たゞし γ 線々量については被検体を1gの球として計算した。

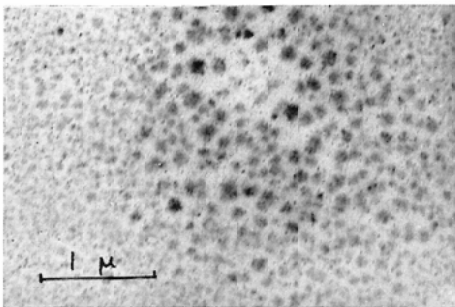
第4章 研究成績

第1節 金 (Au¹⁹⁸)

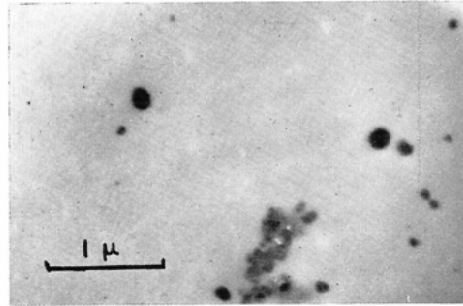
第1項 実験条件

体重20±0.5gの dd 系廿日鼠 100匹を用いた。注射量は1, 5, 30 $\mu\text{c/g}$ で1日, 1週, 1ヵ月後に屠殺剖検して分布, 線量計算, 病理学的検索を行った。用いた Au¹⁹⁸ はいわゆる red colloid²⁹⁾ である。著者の用いた Au¹⁹⁸ の Descri-

第 1 図



第 2 図



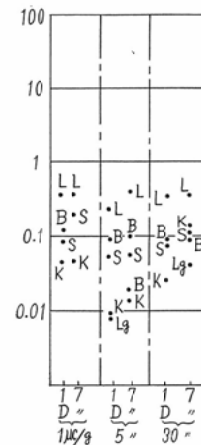
ption によれば20—25m μ が大部分で5m μ 及び60m μ 程度の粒子も少量存在する。実際に電子顕微鏡によつて観察すると第1図のようにほぼ均一であつて10m μ 以下である。これに人血清を加え37°Cに保つと110—180m μ 程度にまで大きくなる傾向が認められた(第2図)。これは R.M. Knisely³⁰⁾らの所見と一致する。

第2項 分布

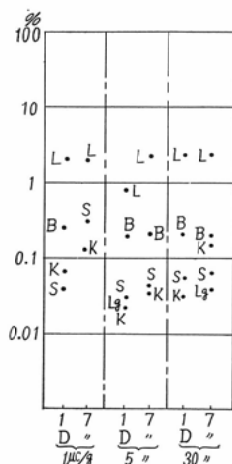
1. 皮下注射群

第3, 4図から分る様に大部分は皮下に留まつている。一部は局所から血行性, 淋巴行性に血管内に移行し大部分は肝に沈着する。しかし肝全体でも2%前後しか入らないし, またそのRSAも0.3前後である。そのほか, 骨髄, 脾, 肺などに行くがその量は極めて少い。1日に比べて1週ではやゝ蓄積される傾向があるが著明でない。これ

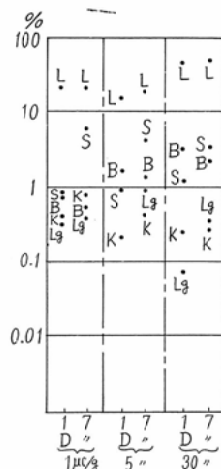
第3図 Subcutaneous Au¹⁹⁸ (RSA)



第4図 Subcutaneous Au¹⁹⁸ (per cent)



第6図 Intraperitoneal Au¹⁹⁸ (per cent)



らの主な臓器組織に含まれる放射能は総計しても3%に満たない。1, 5 μc/g 注射群は勿論, 30 μc/g 群でも臓器組織内の放射能を検出出来なかつた。これは半減期が短い(2.7日)ので1カ月後の放射能は注射時の約¹/₂₀₀₀に減衰するためである。Autoradiogram でみると肝小葉周辺部に軽い黒化像を認めたがほかの組織臓器には黒化像は認められなかつた。

2. 腹腔内注射群

第5, 6図に明らかであるようにRSAをみると, 1, 5 μc/g 群は30μc/g 群よりもやゝ低く,

第5図 Intraperitoneal Au¹⁹⁸ (RSA)

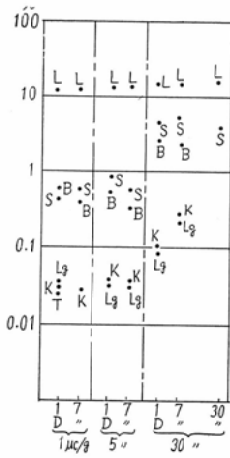


前者は1~5.2, 後者は1.8~6.2前後である。脾は肝の値とほぼ同じで骨髄, 骨, 肺などはそれらの¹/₁₀以下である。つぎに百分率をみると, 同じく肝が最も高く15~40%が摂取される。脾は1%(1日)から5.6%(1週), 骨髄はやゝ少く肺, 腎は1%以下である。皮下注射の場合と同様に1カ月後の放射能は測定することが出来なかつた。7日群は1日群よりも多い—即ち少しく蓄積する傾向がある。この傾向は殊に脾に著しい。Autoradiogram ではやはり肝小葉周辺部に多く, またKupffer 星細胞に貪食されている像もみられた(第11図)。脾では脾髄に黒化をみた。

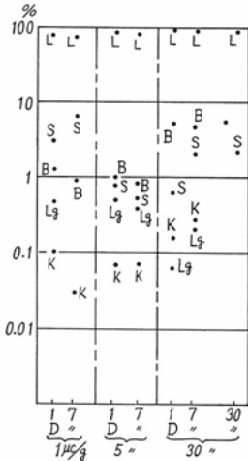
3. 静脈注射群

静脈注射の際には特に粒子の大きさが問題である。著者の用いたコロイド粒子の大きさは前述のように10~25mμである。分布の強さは肝が他に比して遙かに高く, RSAは11~14であつた。(第7図)また百分率をみると(第8図)第1日に注射全量の78~90%, 平均85%が摂取されたが1週間後には72~90%平均80%と僅かに減少する。1カ月後では80%でこの間に殆んど移動がない。脾は肝に次いでRSAが高い。1, 5 μc/g 群ではRSAは0.42~0.84であるが, これに比して30 μc/g 群では3.4~5.2と遙かに高い値を示す。これは脾は沈着放射能により他臓器より萎縮し易いためと考えられる。すなわち百分率をみると0.9

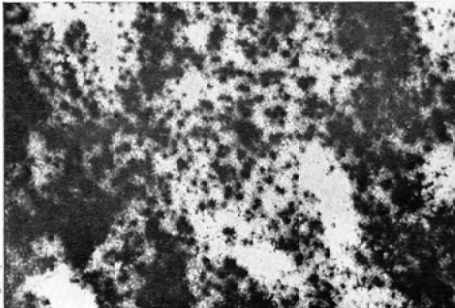
第7図 Intravenous Au¹⁹⁸ (RSA)



第8図 Intravenous Au¹⁹⁸ (per cent)

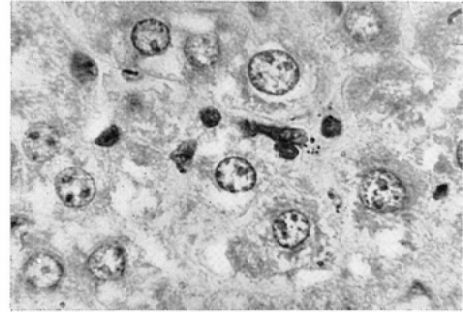


第9図 Au¹⁹⁸ 30μg/g 静注後1日 肝 Kupffer 星細胞に一致する斑点状の黒化像をみる



Autoradiography+ H.E. E 8 × 12

第10図 Au¹⁹⁸ 30μg/g 静注後1日 肝 Kupffer 星細胞に一致する金粒子をみる



H.E. 90 × 12

～5%で1, 5, 30μg/g の各群の間に著しい開きはない。これは骨髓の値と大体同じである。そのほか肺, 腎は少い。皮下, 腹腔内注射群と同様に作製した Autoradiogram では肝の黒化度が最も著明である。即ち黒化像は Spot として認められ (第9図), 瀰漫性の黒化ではない。Hematoxylin-Eosin 染色で Kupffer 星細胞の原形質内には Au¹⁹⁸ コロイド粒子を認めるが, 肝細胞内には見られない (第10図) ことからこの黒点は Kupffer 星細胞に一致していると考えられる。脾では脾髄に比較的瀰漫性に濃い黒化像を認めている。これらの所見は30μg/g 群では最も強く, 5μg/g 群では遙かに軽度であり, さらに1μg/g 群では散在性に黒化点が認められるに過ぎなかつた。また1週後には1, 5μg/g 群では黒化像を認めなかつた。そのほか腎, 睪丸, 肺などには黒点を見ない。

第3項 被曝線量

1. β線々量

Au¹⁹⁸ の最大β線 Energy は 0.8MeV である。その平均β線 Energy は0.32MeV, (21)23)24)26) 0.35MeV²⁸⁾, 0.40MeV³¹⁾ などと著者によつて値が異なる。著者はこれを0.35MeV として計算した。いまコロイドの性質から排泄を考えないと物理学的半減期は有効半減期と等しいことになる。そこで1μg/g 注射し, RSA=1 のときは

$$D_3 = 73.8 \times 2.7 \times 0.35 = 69.7 \text{ rad/total decay}$$

24時間後に77%に減衰するので, fd=0.23 と

る。したがって最初の24時間にうける線量は

$$D_{\beta} = 69.7 \times 0.23 = 16.0 \text{ rad である。}$$

2. γ 線々量

Au^{198} の γ 線 Energy は 0.28MeV, 0.44MeV であり, $I_{\gamma} = 2.42r/mc\text{-hr}$ at 1 cm である。いま廿日鼠の肝は約 1 g であるからこれを球と見做すとその半径 r は 0.62cm となる。 $g = 4\pi r = 7.82$ であるから $1\mu\text{c/g}$ 注射し, $RSA = 1$ とすれば (5)式より $D_{\gamma}/\text{total decay}$

$$\begin{aligned} &= 32.2 \times 10^{-3} \text{ Cg } I_{\gamma} \text{ T rad} \\ &= 32.2 \times 10^{-3} \times 1 \times 7.82 \times 2.42 \times 2.7 \\ &= 1.64 \text{ rad} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} D_{\gamma}/\text{day} &= 1.64 \times 0.23 \\ &= 0.38 \text{ rad} \end{aligned}$$

小さな臓器では g は極めて小さく, γ 線の影響はほとんど無視出来る。また全身への影響はこれを 20 g の球と考えると半径は 1.7cm となるから, $g = 21.4$ である。 $D_{\gamma}/\text{total decay} = 4.5 \text{ rad}$ と計算される。

3. 総線量

総線量は上述のようにして求められた D_{β} と D_{γ} との和として得られる。 $1\mu\text{c/g}$ 注射して, $RSA = 1$ のときその被検体の被曝線量は

$$\begin{aligned} D/\text{total decay} &= 69.7 + 1.6 \\ &= 71.3 \text{ rad} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} D/\text{at 1st day} &= 71.3 \times 0.23 \text{ rad} \\ &= 16.4 \text{ rad である。} \end{aligned}$$

第4項 病理組織学的所見

1カ月間の観察期間では斃死した例を見なかつた。

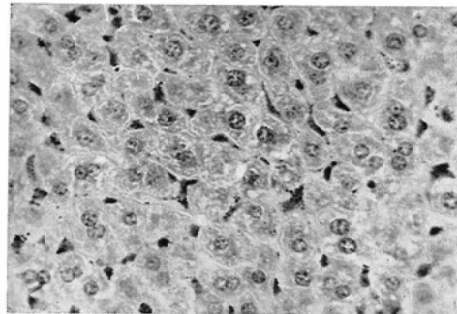
1. 皮下注射群

1, 5, $30\mu\text{c/g}$ 注射群のいずれも組織学的には変化が見られなかつた。これは最も多く分布し, 被曝した $30\mu\text{c/g}$ 注射群の肝でも1カ月間に約 700rad うけたにすぎないことからみても当然であろう。

2. 腹腔内注射群

$1\mu\text{c/g}$ 注射群ではほとんど所見は正常であつた。 $5\mu\text{c/g}$ 注射群でも腸管の変化(第12図)を

第11図 Au^{198} $30\mu\text{c/g}$ 腹腔内注射後1日 肝細胞に軽度の水腫性変性をみる。 Au^{198} 粒子を含む星細胞の増殖を認める。



H.E. 60×12

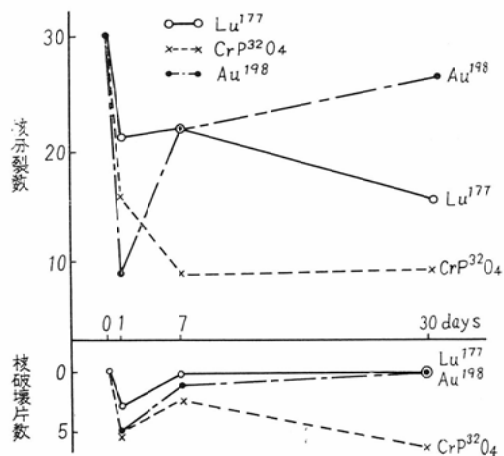
除きほゞ正常である。1カ月間に肝は 1000rad , 脾は 740rad , 骨髄は 350rad , 程度である。

$30\mu\text{c/g}$ 注射群では

(1) 肝第1日には (3360rad) 軽度に肝細胞の水腫様変性と Kupffer 星細胞増生を見る(第11図)。1カ月間に 14000rad うけると推察されるが徐々に正常に復している。また, PAS染色でみるとグリコーゲン蓄積は中等度である。

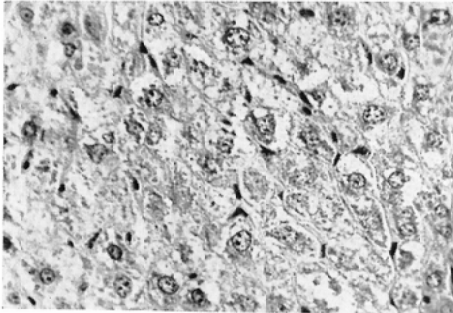
(2) 脾 第1日 (950rad) で濾胞の萎縮と脾髄の細胞減少が認められ, 1週 (11400rad) では全体にやゝ線維性となるが, 1カ月後 (12000rad) にはまた正常に恢復する。

第12図 $5\mu\text{c/g}$ 腹腔内注射時の小腸上皮細胞に対する障害



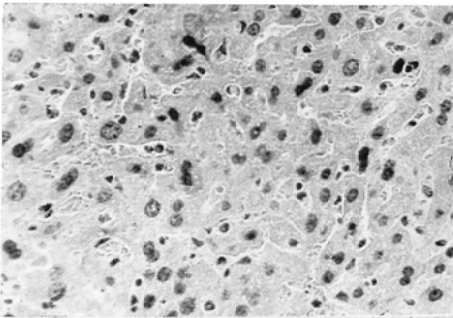
(3) 腸管 1日後の障害が最も強く、核分裂数も減少し、核破壊片が多数散在する。1カ月後にはやゝ恢復する。5 $\mu\text{C/g}$ 注射時の核破壊片と核分裂数の変動は第12図に示す通りである。

第13図 Au¹⁹⁸ 30 $\mu\text{C/g}$ 静脈注後1日 肝細胞の水腫性変性が著しい。Kupffer 星細胞の軽度の増殖をみる。



H.E. 60 \times 12

第14図 Au¹⁹⁸ 30 $\mu\text{C/g}$ 静注後1カ月 肝肝細胞の不整、原形質の萎縮をみるがかなり回復する。



(4) 骨髄 著変を認めない。(1カ月間に2000 rad 被曝)。

3. 静脈注射群

30 $\mu\text{C/g}$ 注射群では

(1) 肝 第1日(6250rad)では肝細胞は水腫様変性を呈し、著明に腫張する。部分的に核の消失に伴って Kupffer 星細胞の増生も認められた(第13図)。グリコーゲンの蓄積は著明である。1週後(25000rad)には水腫様変性は常態に復し、星細胞の増殖も見られるが、グリコーゲン蓄積はやゝ軽度になる。1カ月後には(34000 rad)グリコーゲンはほぼ正常に戻るが、Kupffer 星細胞の増殖、肝細胞核の大小不同が著明であ

る(第14図)。また肝細胞の散在性壊死ないし巣状壊死(Einzellnekrose, one liner cell necrosis, focal necrosis)を考えさせる細胞集簇巣を認めた。

(2) 脾 第1日(2060rad)で淋巴濾胞の萎縮、脾髓細胞の減少は高度であるが1週後(9000 rad)には線維性となり萎縮は著しい。しかし1カ月後には(9000rad)、脾髓の造血組織ならびに淋巴濾胞の再生を認める。

(3) 骨髄 1日目に軽度の類洞拡大を認めるのみで終始著変をみない。(1カ月3000rad)

(4) その他 肝門淋巴腺には軽度の萎縮を見たが睾丸、腎、肺、胸腺などにはほとんど変化を認めなかった。

5 $\mu\text{C/g}$ 注射群では、本質的には30 $\mu\text{C/g}$ 注射群と同じであるが遙かに軽い変化で、1 $\mu\text{C/g}$ 注射群では異常所見を認めない。

第5項 小括

廿日鼠を用い Au¹⁹⁸ コロイド1 $\mu\text{C/g}$ 、5 $\mu\text{C/g}$ 、30 $\mu\text{C/g}$ 宛、皮下、腹腔内、静脈内に注射した。1日、1週、1カ月後に屠殺解剖して諸臓器組織の分布状態、病理組織学的所見と被曝線量との関連をみた。

注射方法の如何に拘らず Au¹⁹⁸ 粒子は肝では Kupffer 星細胞に摂取される。脾では脾髓に多いが特別な貪食細胞は認められなかった。皮下注射群では体内に移行するものは極めて僅かで、肝、脾、骨髄、腎、肺などに分布するものを合せても3%に満たない。病理組織学的に異常所見を認めなかった。腹腔内注射群では大体は腹腔内にとゞまる。体内に入ったものでは肝に最も多い。30 $\mu\text{C/g}$ 注射群では注射量の15~40%が肝に摂取され1カ月間に14000rad 受け、組織的には水腫性変性と Kupffer 星細胞の増生を見た。脾には数%入り、次第に線維性萎縮が強くなる。(1カ月12000 rad) 腸管では第1日に最も強い障害を認め、以後次第に恢復する。骨髄には1%前後分布し、その被曝線量は1カ月間2000rad で著変がない。1、5 $\mu\text{C/g}$ 群も分布はほぼ同じで病理組織学的所見は正常であつた。静脈注射群では肝に大部分(80

～90%)が入る。30 μ c/g 注射群では第1日に約6000rad 受け、水腫性変性が強い。1カ月間には34000rad 被曝するが核の大小不同、Kupffer 星細胞、単核球の増生が著明である。また数%は脾に入る。1週後にみられた強い線維性萎縮は1カ月後には(9000rad)やゝ恢復する。また骨髄には軽い変化を認める。

コロイドは肝では Kupffer 星細胞に、また脾では脾髄に入る。少くとも1カ月までに見られる障害は30及び5 μ c/g 静注群、30 μ c/g 腹腔内注射群に見られたがそのほかはほとんど異常病変を認めなかつた。

第2節 ルテシウム (Lu¹⁷⁷)

第1項 実験条件

体重19.7 \pm 0.4 g の dd 系廿日鼠 117匹を用い、1 μ c/g、5 μ c/g、30 μ c/g を皮下、腹腔内、ならびに静脈内に注射した。注射全量は 0.1cc でありそのpHは注射原液 5.5で、30 μ c/g 注射時 6.4、5～1 μ c/g 群は 7.0である。観察期間は注射後1日、1週、2週、1カ月とした。

第2項 致死効果

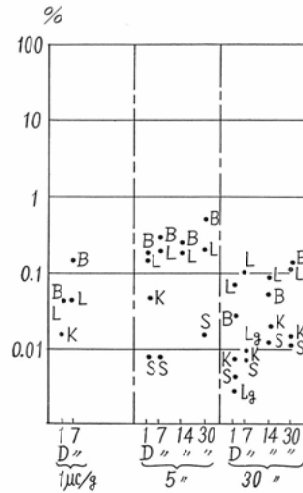
30 μ c/g 静脈注射群ではすべて12日までに斃死した。そのほかの群では斃死例を認めなかつた。

第3項 分布

1. 皮下注射群 (第15, 16図)

RSAは全体として非常に低く0.06以下であ

第16図 Subcutaneous Lu¹⁷⁷ (per cent)

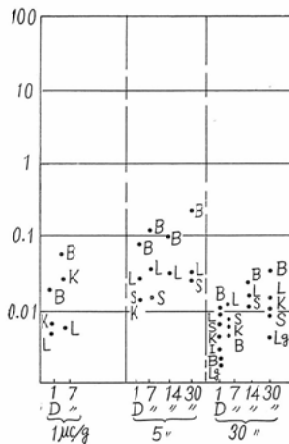


る。また百分率をみても主な臓器組織の総計は1%にも満たない。体内にはこのように極めて一部が移行するにすぎないが、その中では肝、骨髄に多く摂取される。また2週、1カ月後の放射能は殆ど計測できなかつた。

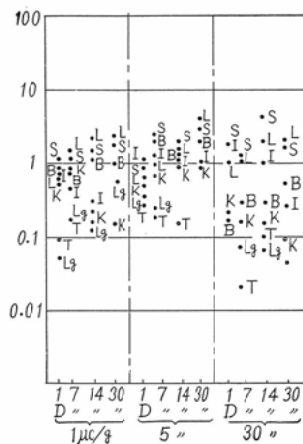
2. 腹腔内注射 (第17, 18図)

皮下注射群ほどでないにしても、なお注射局所にとゞまる傾向が強い。RSAを検討すると肝、骨髄、腸管、脾などが高い(0.7乃至3.0)。しかし肺には少ない。肝には最も多く分布し1日で注射全量の約4%、その後次第に増えて1カ月後には8～20%が蓄積、摂取される。骨髄には2～5

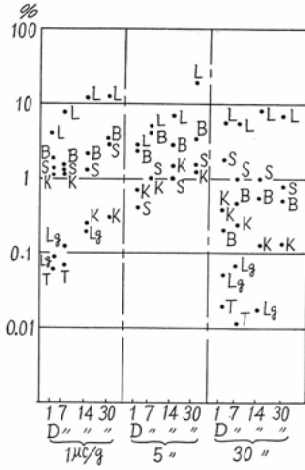
第15図 Subcutaneous Lu¹⁷⁷ (RSA)



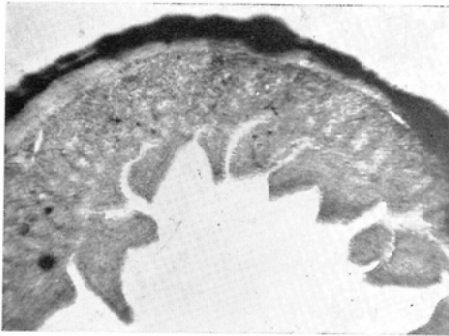
第17図 Intraperitoneal Lu¹⁷⁷ (RSA)



第18図 Intraperitoneal Lu¹⁷⁷(Per cent)



第19図 Lu¹⁷⁷ 30μg/g 膜腔内注射後1日 小腸漿膜面に密な黒化像を示す



Autoradiography+H.E.

%, 脾では 0.5~3% で何れも時と々にもその値は上昇する。また 1, 5 μg/g 群に比して 30 μg/g 注射群は分布率が少ない。Autoradiogram でみると肝表面, 腸漿膜又は腹膜に黒化像が著明である。(第19図)

3. 静脈注射群

RSA をみると, 肝, 脾が圧倒的に高い。30 μg/g 群では脾は萎縮が著しいので非常に高い値を示している。次いで肺, 骨髄, 骨, 腸管などが 0.1~1.0 の値を示し, その他は更に低い(第20図)。百分率をみると(第21図)やはり肝に最も多く, 1日では50~75%が摂取されるが, 1カ月後には25~30%に減少する。脾は 1, 5 μg/g 群では 1~4%, 30 μg/g 注射群では 5~8%, 骨髄は 1 μg/g 注射群は 1.5~5.5%, 5 μg/g 注射群は 3

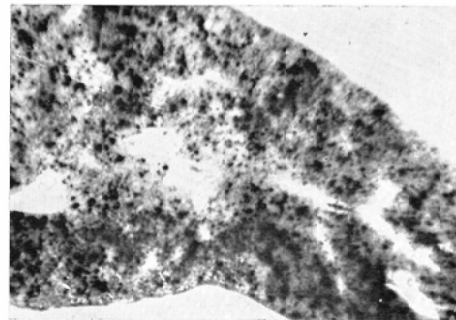
第20図 Intravenous Lu¹⁷⁷ (RSA)



第21図 Intravenous Lu¹⁷⁷ (per cent)



第22図 Lu¹⁷⁷ 30μg/g 静注後1日 肝 Kupffer 星細胞に一致する斑点状の黒化像をみる。



Autoradiography + H.E 8×12

第23図 Lu^{177} 30 μg /g 静注後1日 脾髄のみに瀰漫性黒化像をみるが濾胞にはほとんど入らない。



Autoradiography +H.E 8×12

～6%, 30 μg /g 注射群では 0.7～3.5% を上下している。その他の臓器には大よ 1% 以下が分布しているに過ぎない。

Autoradiogram についてみると、肝と脾の黒化程度はほぼ同様である。黒化像は 5 μg /g 注射群では肝小葉周辺部に 30 μg /g 群では肝全体に拡がっているが、いづれも Kupffer 星細胞に貪喰されることを示している。また脾では濾胞には入り難く全く黒化点を見ることは出来なかつたが、脾髄には瀰漫性に強い黒化像が認められた。

(第22, 23図)

第4項 被曝線量

1. β 線々量

Lu^{177} の最大 β 線 Energy は 0.47MeV でその平均 Energy は 0.14MeV である。物理学的半減期は 6.8日であるから注射量が 1 $\mu\text{C}/\text{g}$ であるとき、RSA = 1 ならば

$$D_{\beta} = 73.8 \times 6.8 \times 0.14 \\ = 70.3\text{rad}/\text{total decay}$$

また $fd = 0.1$ であるから最初の 1日には 7rad 被曝する。

2. γ 線々量

Lu^{177} の γ 線 Energy は 0.2MeV であり、 I_{γ} は 0.42r/mc-hr at 1cm である。

故に 1cc の球の中心では 1 $\mu\text{C}/\text{g}$ 注射して、RSA = 1 ならば

$$D_{\gamma}/\text{total decay} = 32.2 \times 10^{-3} \times 7.82 \times 0.42 \times \\ 6.9\text{rad} \\ = 0.73\text{rad}$$

3. 総線量

1 $\mu\text{C}/\text{g}$ 注射して RSA = 1 ならばその被曝総線量は

$$D = D_{\beta} + D_{\gamma} \\ = 70.3 + 0.73\text{rad} \\ = 71.0\text{rad}$$

$fd = 0.1$ であるから最初の 1日にはその $1/10$ となる。

第5項 病理組織学的所見

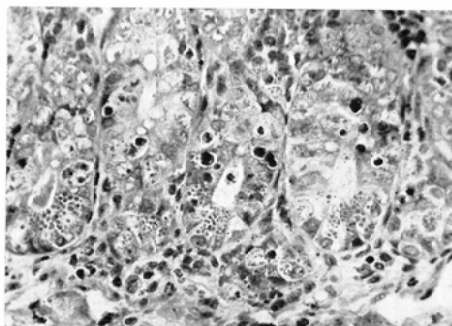
1. 皮下注射群

諸臓器組織とも見るべき変化はない。

2. 腹腔内注射群

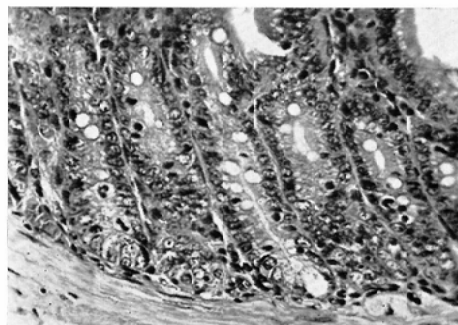
(1) 腸管 腸管の障害が最も強い。即ち、第19図の Autoradiogram でみられる様に腹腔内に入ったコロイドはその腸管漿膜表面に沈着している。組織学的にこれをみると 30 $\mu\text{C}/\text{g}$ 注射群

第24図 Lu^{177} 30 $\mu\text{C}/\text{g}$ 腹腔内注射後1日 小腸上皮細胞の核破壊片及び著明な Paneth 氏細胞の出現と核分裂数の減少が認められる。



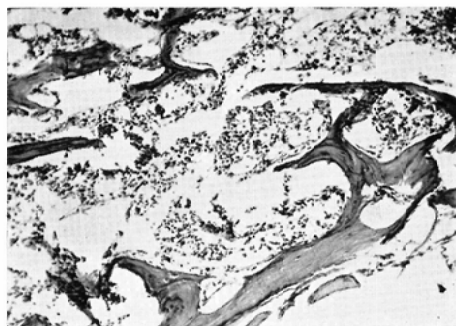
H.E 40×12

第25図 Lu^{177} 30 $\mu\text{C}/\text{g}$ 腹腔内注射後14日 小腸上皮細胞は全体に萎縮する。核皮壊片はやや減少し、細胞分裂も増える。



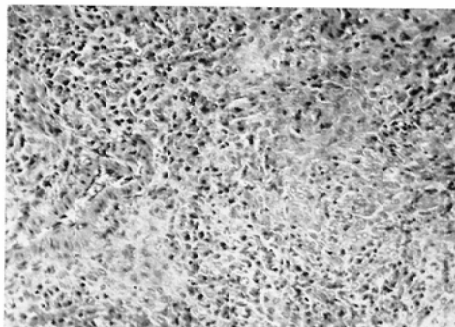
H.E. 40×12

第26図 Lu^{177} 30 μg 静注後12日(斃死例) 骨髓細胞の無形成(Aplasia)が強い。



H.E. 20 \times 12

第27図 Lu^{177} 30 μg 静注後7日 脾濾胞にリンパ球がなくほとんど線維化する



H.E. 20 \times 12

では1日後(450rad)に核分裂像は少く、核の破壊片が小腸基底部に多数認められ(第24図)、1週後にもなほ同様に核破壊産物が見られるが Mitosis は増している。2週後(1600rad)には核片は少数となり Mitosis も多いが腸管壁も併せて全体に萎縮が高度となる(第25図)。しかし1カ月後(1700rad)には腸壁はなお萎縮しているが Mitosis は増え、核破壊片は減少するなどやゝ増生の傾向を帯びている。5 μg 群では1週後には相当恢復している(第12図)。

(2) 肝30 μg 注射群1日(220rad)で起つた軽度の水腫性変性は1週(1140rad)ではほとんど正常となり、2週(320rad)、1カ月(4200rad)とも軽い Kupffer 星細胞の増生をみる程度である。5 μg 、1 μg ではほとんど異常所見をみない。

(3) 脾 30 μg 注射群では1週後(1400rad)

では線維性萎縮が見られる。他群では余り著明ではない。

骨髓の軽い細胞減少を認めるが、1カ月間にはほとんど恢復している。(1カ月 500rad)

(3) 静脈注射群

30 μg 注射群では12日以上生存例を見なかつた。その原因としては骨髓の著しい変化が考えられる。すなわち

(1) 骨髓 骨髓は30 μg 注射後1日ですすでに類洞(Sinusoid)の拡大と類洞周囲の骨髓細胞の減少が全骨髓に亘つて認められる(100rad)。7日後にはこの傾向が高度となり(600rad)僅かに骨髓性細胞が散在するにすぎない。12日後、すなわち斃死直後には(2000rad)全く無形成(Aplasia)となり血管の血海状拡大が認められるに至る(第26図)。このような強い変化は1乃至5 μg 注射群では認められず、かなり軽度に現われるにすぎない。

(2) 脾 30 μg 注射群では、1日後(2600rad以下)では濾胞のリンパ球破壊が極めて高度で萎縮し、また脾髓の細胞も破壊され減少し充血が強い。1週後には(55600rad以下)濾胞のリンパ球はほとんど消失して細網細胞のみが残る。脾髓も虚脱萎縮し、組織球、細網細胞のみが残る(第27図)。重量も激減して他群の $1/3 \sim 1/4$ 程度になる。また5 μg 注射群では1日(315rad)、1週(1400rad)の変化は30 μg 注射群に比して軽度であり、2週(2160rad)では濾胞のリンパ球は増生し、脾髓では造血組織の増生も起つてくる。さらに1カ月後(2310rad)に再生が顕著となり、脾髓には巨核球も出現してくる様になる。

(3) 肝 30 μg 1日群では(1400rad)水腫変性が軽度に現われるが、1週では(9400rad)は恢復する。5 μg 注射群では、上記の変化がさらに軽度であり、2週後(1350rad)には軽い萎縮と、Kupffer 星細胞の増生が起る。1カ月後(2100rad)には肝全体の萎縮と Kupffer 星細胞の増生がみられる。1 μg 注射群でも1カ月後(315rad)には軽い細胞浸潤が見られた。

第6項 小括

Lu¹⁷⁷ Cl₃ 溶液は体内でコロイド粒子を形成する傾向が強い。廿日鼠 120匹に 1, 5, 30 μ C/g を pH 6.4~7.0 に調製して皮下, 腹腔内, 静脈内に注射した。

皮下注射群では大部分が局所にとゞまり肝, 脾, 骨髓, その他を合せても 1% に満たない。R.S.A. もすべて 0.1 以下である。被曝線量も 1 カ月間に最高約 100rad 程度で病理組織学的に何ら異常を認めない。

腹腔内注射群でもなお局所にとゞまり易い。注射局所を除けば肝に移行するものが最も多く 1 カ月後には 20% に達するものもある。30 μ C/g 注射群では肝に 1 カ月間に約 4000rad 被曝するが病理組織学的に著変はない。脾には 1 カ月間に約 5000rad (30 μ C/g 注射群) うけるが線維性萎縮が著しい。腸管の障害は高度で注射直後から核の破壊が起り次第に萎縮する。これは Autoradiogram からも明かなように、腸漿膜に沈着して直接に強く照射されたためであろう。骨髓の障害はほとんどなくその線量は 1 カ月 500rad 程度である。

静脈注射群では 30 μ C/g 注射群は 12 日以上生存をみなかつた。障害は骨髓に著しく遂には Aplasia の像を呈する。

脾の線維性萎縮も著明である。肝では水腫性変性も軽度でもなく恢復する。肝の分布をみると、皮下, 腹腔内注射では諸臓器に次第に蓄積するが静脈注射ではやゝ排泄される傾向が見られる。

第3節 磷酸クローム (CrP³²O₄)

第1項 条件

体重 22.4 \pm 0.5 g の廿日鼠 90 匹を用い、体重当たり 1 μ C, 5 μ C, 15 μ C, (静注群だけさらに 30 μ C) を皮下, 腹腔内, ならびに静脈内に注射した。注射液量は 1 μ C/g 5 μ C/g 群では 0.1cc, 15 μ C/g 群では 0.15cc である。注射後 1 日, 1 週, 1 カ月後に屠殺して、分布, 線量計算, 病理組織学的検索を行った。

CrP³²O₄ の最も大きな欠点はその粒子の大きさを均一にすることが非常に困難なことである。し

たがってその製法の改良に多くの実験が試られたが著者は米国 Abbott 社に於て製品化されている CrP³²O₄ を用いた。

第2項 致死的效果

皮下注射群では少くとも 1 カ月までには斃死例を見なかつた。しかし、15 μ C/g 腹腔内注射群では 4 週前後に斃死した。静脈注射群では 1 μ C/g では自然死はないが、5 μ C/g 注射群では 20 日後に 2 匹, また 15 μ C/g 注射群では 17 日, 20 日後に各 1 匹, 斃死した。また 30 μ C/g 注射群では 10 日以上生存した例はなかつた。

第3項 分布

1. 皮下注射群 (第28, 29図)

R.S.A. をみると、体内諸組織臓器はすべて 0.1 以下である。またそれら相互の間には著しい差は認められなかつた。百分率でも 0.3% 以下で肝, 骨髓が多く、脾, 腎, 肺などがこれに次いでいる。RSA ならびに百分率はいずれも経過を追つて減少する。肝では 1 カ月の値が 1 日の値の ¹/₁₀ にも減少する例 (0.3 \rightarrow 0.03%) も見られた。何れにせよ、これらの組織臓器の分布を総計しても 1% に達しない。すなわち局所にとゞまり易いことを示している。

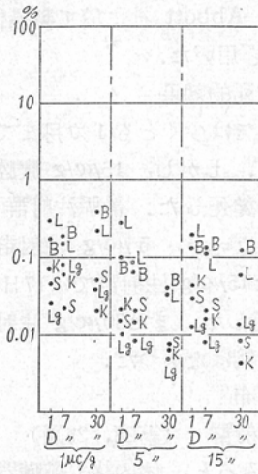
2. 腹腔内注射群

RSA をみると(第30図)脾が最も高く大体 0.5

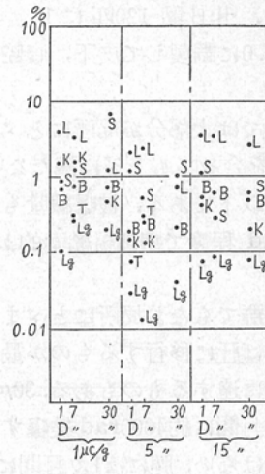
第28図 Subcutaneous CrP³²O₄ (RSA)



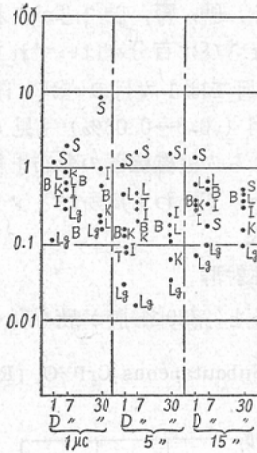
第29図 Subcutaneous CrP³²O₄ (per cent)



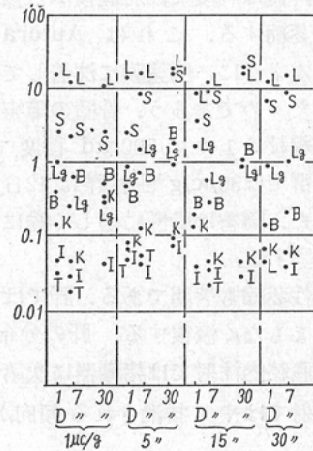
第31図 Intraperitoneal CrP³²O₄ (per cent)



第30図 Intraperitoneal CrP³²O₄ (RSA)



第32図 Intravenous CrP³²O₄ (RSA)



～ 2.0の値を示し、次いで肝、腸管、骨髄などである。肺その他には少ない (0.15以下)。

百分率をみると (第31図) 肝に最も多い (2～4%)。脾、骨髄、腎などはこれに次いでそれぞれ肝の1/5～1/20程度を占める。肺は大体 0.1%以下で少い。また全体としては皮下注射群と同様に次第に値は低くなる傾向がある。これらの臓器別百分率を総計すると10%内外である。

3. 静脈注射群

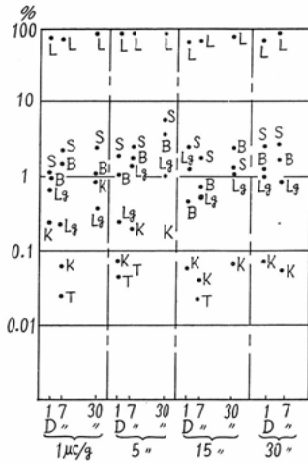
5 μc/g 注射群では20日後に2匹、15 μc/g 注射群では17日、20日に斃死したが、それらはその直

後に剖検してその分布をみたが、これは1カ月後に屠殺したものと大差がないのでこれらを平均して1カ月の値とした。

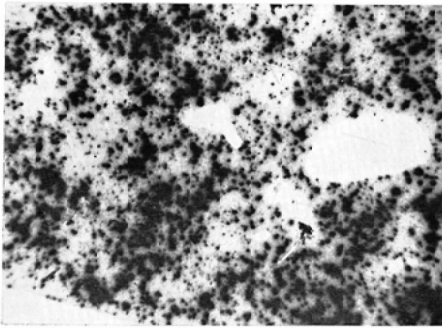
RSA (第32図) では肝が最も高く9～18である。脾はこれに次ぎ3～4であるが、5 μc/g、15 μc/g、30 μc/g では経過とともに次第に萎縮し、それに伴って値は上昇し9～18に至る。特異的なことは肺にやゝ多いことで大略 0.8～1.0前後を占める。腎、腸管、睾丸などは肺の1/10程度である。

百分率(第33図)からみると、注射した CrP³²O₄ の大部分、すなわち70～95%が肝に摂取される。経過による変動は少ない。脾、骨髄、肺には1～

第33図 Intpavenous CrP³²O₄ (per cent)

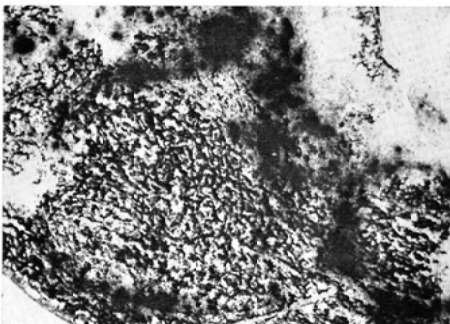


第34図 CrP³²O₄ 30μc/g 静注後1日 肝点状に散在する黒化像は CrP³²O₄ 粒子が Kupffer 星細胞に一致している事を示す。



Autoradiography + H.E 8×12

第35図 CrP³²O₄ 30μc/g 静注後1日 脾脾髄部のみに黒化像を認める。濾胞部には分布しない

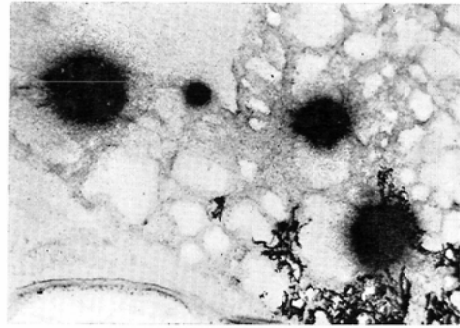


Autoradiography + H.E 8×12

数%分布してこれに次ぐ。

次に Autoradiogram では肝が最も強い黒化

第36図 CrP³²O₄ 30μc/g 静注後1日 大きな粒子による肺血管の栓塞が認められる。



Autoradiography + H.E. 8×12

像を示す。第34図に見るように黒化像は点状に散在し、Kupffer 星細胞に貪食されたものと考えられる。脾 (第35図) はこれに次ぎ、脾髄に強い黒化像を見る。淋巴濾胞部には黒化像を認めない。さらに肺 (第36図) では大きな点状黒化像が散在性に認められ、CrP³²O₄ 粒子による塞栓を形成したためであると考え得る。心、腎、腸管などは陰性であった。

第4項 被曝線量

1. β線々量

P³² の最大γ線 Energy は1.72MeV であり、平均 Energy \bar{E}_β は 0.695MeV である。物理的半減期は14.3日であるから、臓器組織に1 μc/g の濃度で分布しているとすれば、

$$D_\beta = 73.8 \times 14.3 \times 0.695$$

$$= 734\text{rad}/\text{total decay}$$

$$fd = 0.047$$

従つて1日では34.5rad, 1週では 220rad, 1カ月では 575rad 被曝することになる。

第5項 病理組織学的所見

1. 皮下注射群

被曝線量は最も多い肝でも1カ月間に 200rad に過ぎず、病理組織学的にも異常所見をみなかった。

2. 腹腔内注射群

(1) 肝 肝は1及び5 μc/g 注射群ではほとんど変化を認めない。その被曝線量は1カ月でもそれぞれ約 135rad, 570rad である。15 μc/g 群では 320rad/日, 2300rad/週, 4300rad/月被曝したが、組織学的には極めて軽度の水腫性変性、

Kupffer 星細胞の増殖をみるにすぎない。

(2) 脾 脾は $15\mu\text{g}$ 注射群(1カ月5000rad)ではやゝ萎縮を認める。

(3) 骨髄 $1\mu\text{g}$, $5\mu\text{g}$ 注射群では正常であるが、 $15\mu\text{g}$ 注射群では Sinusoid (類洞)の拡大が見られ、1週後(1500rad)には骨髄細胞の減少を見るが1カ月後にはほぼ恢復する。

(4) 腸管 その変化は非常に強く $15\mu\text{g}$ 群では第1日に核分裂像を認めず、核破壊産物も極めて多く1週後にも恢復する傾向がない。1カ月後にもなお完全に恢復していない。 $5\mu\text{g}$ 群でもほぼ同様である。(第12図)

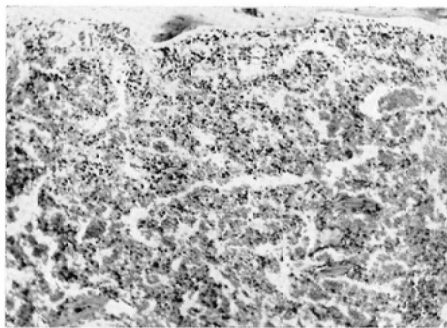
(3) 静脈注射群

$5\mu\text{g}$ 注射群で20日、 $15\mu\text{g}$ 注射群で17日、20日に一部に斃死例をみた。 $30\mu\text{g}$ 注射群では10日以上生存例はなかつた。組織学的にみると骨髄の変化が有力な致死因子の一つであろうと考えられる。

(1) 骨髄 $30\mu\text{g}$ 注射群では、1日後に Sinusoid は拡大し、骨髄細胞は減少する(1000rad)。1週後(6000rad)には Sinusoid の拡張による血海で充たされ Aplasia となつている。

(第37図) この様な所見は $15\mu\text{g}$ 注射群でも見

第37図 $\text{CrP}^{32}\text{O}_4$ $30\mu\text{g}$ 静注後7日 骨髄骨髄細胞の Aplasia が強く Sinusoid の拡大によつて血海を形成する



H.E. 10×12

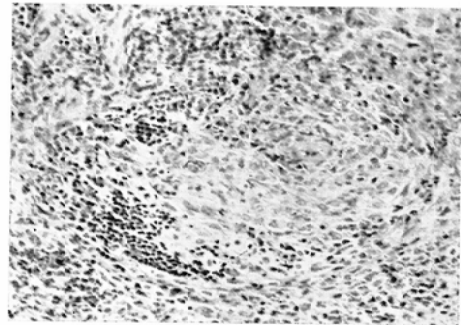
られ、1週後(1600rad)には同じように Aplasia の像を呈する。 $15\mu\text{g}$ 注射後17日で斃死したものの肋骨々髓ではまだ上記の像が見られるが、上部椎骨体では次第に恢復する。 $5\mu\text{g}$ 群では

肋骨、椎骨、胸骨に変化がみられたがその他の骨髄では障害が弱い。このように骨髄における変化は赤色髓の多い肋骨などに最も強く起り上部椎骨棘状突起、上部椎骨体、下部椎骨体、大腿骨々端部、同骨幹部の順に弱くなる。

(2) 肝 $30\mu\text{g}$ 注射群、1日 10600rad、1週 63500rad、また $15\mu\text{g}$ 注射群では17日間には 68800rad 30日間に 95000rad も被曝したと計算されるが少くとも $30\mu\text{g}$ 注射群1週、 $15\mu\text{g}$ 注射群1カ月までの所見ではそれ程著しい変化を示すことはなかつた。

1日後に見られた肝細胞の腫大、水腫性変性などは1週後にはかなり恢復するが、Kupffer 星細胞は増生する。しかし $15\mu\text{g}$ 注射後17日では全体として萎縮する傾向が見られた。この様な一連の変化は程度の差こそあれ $5\mu\text{g}$ $1\mu\text{g}$ 注射群でも認められた。

第38図 $\text{CrP}^{32}\text{O}_4$ $30\mu\text{g}$ 静注後7日 脾濾胞の一部にリンパ球を認めるだけで一様な線維化示している。



H.E 10×12

(3) 脾 脾は 30 , $15\mu\text{g}$ 注射群では萎縮が著しく、 $30\mu\text{g}$ 1週後には線維性となり細胞の脱落は著明である。また濾胞のリンパ球も激減する。 $15\mu\text{g}$ 群でも同様であるが(第38図)1カ月後にはやゝ再生像がみられる。

第6項 小括

米国 Abbott 社製 $\text{CrP}^{32}\text{O}_4$ を用い廿日鼠97匹に1, 5, $15\mu\text{g}$ (静注群は $30\mu\text{g}$ を追加)を皮下、腹腔内、静脈内に注射した。

(1) 皮下注射群では僅かに注射量の1%が

肝、骨及び骨髓、脾その他主な体内臓器に分布しているに過ぎないし、その組織学的所見も正常であつた。

(2) 腹腔内注射群もその局所にとゞまる傾向が強い。R.S.A.では脾、肝、腸管、骨髓の順である。百分率ではこれらの総計は10%前後で、肝には2—4%入り最も多い。病変は $15\mu\text{C/g}$ 群のみに見られ、殊に腸管上皮細胞の萎縮、核の壊死が著しい。そのほか肝脾など1カ月4000—5000rad被曝するが変化は著しくはなかつた。

(3) 静脈注射群では $5\mu\text{C/g}$ では20日、 $15\mu\text{C/g}$ では17—20日に斃死するものが一部に見られ、 $30\mu\text{C/g}$ 群では10日以内に斃死した。その原因は骨髓の Aplasia など烈しい変化であろう。しかし $15\mu\text{C/g}$ を注射し、1カ月間に約1700rad被曝したものでは恢復する像も見られた。また分布では肝にR.S.A. 9—18, 70—95%が摂取されるがこの期間では強い病変を見なかつた。他群に比して肺に多かつたが病理組織学的に変化を認める程ではなかつた。

第5章 総括並びに考按

以上著者は所謂 Radiocolloid-Au¹⁹⁸, Lu¹⁷⁷ ならびに CrP³²O₄ について廿日鼠 307匹を用い、生体内分布、被曝線量、病理組織学的研究を行いその成績を報告した。

(1) 被曝線量

被曝線量の計算は厳密な意味ではほとんど不可能に近い。たとえば H.H. Rossi⁽³²⁾⁽³³⁾ 他によれば小さな臓器の線量計算は過大に評価されると云う。また臓器の萎縮、排泄、蓄積などによつて時間とともにR.S.A.したがつて被曝線量も変わるであろうし、さらに放射能の減衰を考えると益々複雑な問題となる。その上、軟組織と硬組織との吸収線量の差、周囲からの影響も考慮しなければならぬ。著者は現在最も広汎に行はれている Marinelli⁽²¹⁾⁻⁽²⁴⁾⁽²⁶⁾⁻⁽²⁸⁾ らの方法にしたがつた。また1カ月間に $1\mu\text{C/g}$ 注射し、R.S.A.=1のときの被曝線量は P³² は最も大きく 652rad, Au¹⁹⁸, Lu¹⁷⁷ は略等しく70rad である。また腹腔内注射の際に、腹膜又は腸管漿膜表面のうける線量は、

体重70kgの成人の場合 Au¹⁹⁸ 100mc 注射すると3000rad⁽³⁴⁾ になると云う。これを20gの廿日鼠にそのまま直すと $5\mu\text{C/g}$ では10750rad うけることになる。また A.A. Yalow⁽²⁸⁾ によれば P³² $1\mu\text{C/cm}^2$ を組織表面に貼附すると、1mmの深さでは、2.5rad/hr 曝射される。そこで平均寿命を τ とすれば $D_{\beta} = \tau \times 24 \times 2.5 = 1250\text{rad}$

となる。成人腹膜表面積は約 30000cm² である。体重比から換算すると 20gの廿日鼠では 8.6cm² となる。そこで CrP³²O₄ $5\mu\text{C/g}$ 注射すると 14530rad 被曝することになるが、これを普通に腸管(廻腸末端部)を灰化し測定すると、CrP³²O₄ $5\mu\text{C/g}$ では 770rad 被曝することになる。即ち腸管表面だけに局限したものを全体に彌漫性に分布するとすれば、灰化した腸管の部位にもよるであろうが、このように大きな開きをみる。また γ 線の影響は個々の臓器が小さいのでほとんど問題にはならないが、全身に対しては Au¹⁹⁸ $30\mu\text{C/g}$ 群では 135rad となり、全身照射の意味で十分に考慮せねばならない。このことは臨床的に用いるときは大きな問題であろう。

このように体内照射線量の問題は難しいが、現在当教室で眞教授指導のもとに研究されている Glass Needle dosimetry が完成されればその解明に大きな進歩が期待されるであろう。

(2) 分布、線量、病理組織学的所見相互の関係。いづれの Radiocolloid でも体内では肝、脾など網内系組織に摂取されるものが多い。肝では Kupffer 星細胞に、脾では脾髄に摂取され沈着する。全体からみると皮下、腹腔内、静脈注射の順に体内諸臓器に分布している。極めて大まかに云うとその比は肝については 1 : 20 : 60, その他の臓器については 1 : 10 : 15程度になる。

腫瘍内注射では大部分が局所にとゞまると云うが血行の盛な腫瘍では相当体内に移行する⁽³⁵⁾。また前立腺内に注射した Au¹⁹⁸, CrP³²O₄ が大量に尿中に排泄されたという報告⁽³⁶⁾⁽³⁷⁾もあるがこれは前立腺自身の性質のほか注射手技の困難なために直接に尿道或は膀胱内に入ることもあるからで

あろう。著者の成績ではその大部分が注射局所にとどまる。Lu¹⁷⁷, CrP³²O₄では肝、骨髄に入るものが多く、0.1~0.5%程度を占める。その他の臓器にもそれ程著しい差はないが、Au¹⁹⁸は特に肝に入り易く2%前後で他はその1/10以下であった。その被曝線量も僅かて組織学的に異常を認めなかつた。

Radiocolloid の腹腔内注射は1949年 J.H. Müller³⁸⁾³⁹⁾ が悪性腫瘍による腹水貯溜の治療に Au¹⁹⁸ を腹腔内に注射したことに始まり、現在広範囲に漿膜腔滲出液の治療に用いられている。漿膜腔に入ったコロイドは一部は血行性に運ばれるが、また一部はリンパ行性に移行する。したがって胸腔と腹腔滲出液との間にも互に交通があると云い⁴⁰⁾また G.W. Andrews¹⁾⁴¹⁾⁴²⁾ は Au¹⁹⁸ を用いた人体剖検例で肝に3~11%、脾に0.1~4%、また骨髄にも若干入るが、それらを合わせると15%前後になる。その尿中排泄も僅かて2週間の観察では毎日0.05%平均にすぎないと述べた。また中塚ら⁴³⁾ は同じように Au¹⁹⁸ を白鼠及び廿日鼠に用い、リンパ腺にかなり多量に沈着し、肝50~60%、骨髄4%内外の摂取率を認めたが他は比較的少なかつたと報告している。G.A. Andrews¹⁾⁴¹⁾ によると腹水中の Au¹⁹⁸ の生物学的半減期は約2日以内であり相当早く腹膜内被細胞に沈着し、また体内臓器に分布するのであろうと報告した。著者の成績でも1日後にはすでに相当諸臓器に移行分布していた。三者の中では Au¹⁹⁸ が最も移動し易く、CrP³²O₄ が最も多く腹腔内に留まる。このことは粒子の大きさなどにもよるのであろうか。RSAをみると CrP³²O₄ では諸臓器は大体0.05~2の間で、脾に多く、Lu¹⁷⁷ は0.05~5で肝、脾、腸管に高い。また Au¹⁹⁸ では肝、脾に強く1~10で他の臓器は遙かに少い。百分率では何れも肝に多いが、Au¹⁹⁸ は肝に15~40%、骨、脾は1~8%、Lu¹⁷⁷ は肝に次第に蓄積されて4%から20%に至る。骨、脾には0.5~5%分布沈着しているが、CrP³²O₄ では肝には1~5%しか分布しない。しかも第1日の方が他よりも多いことは粒子の大きさが種々で、極めて

微小な粒子又はイオンとしての P³² が分布したためではなかろうか。病理学的にみると腸管上皮細胞の障害—核破壊、著明な萎縮などが見られた。第12図にみられるように Au¹⁹⁸ では第1日に強い障害が起るがかなり急速に恢復し、Lu¹⁷⁷ では徐々に恢復するが、CrP³²O₄ では1カ月後にもほとんど恢復像は見られない。これはその被曝線量、半減期などとの関連を考えさせる。Autoradiogram では腸漿膜、腹膜表面などに著しい黒化像があり Au¹⁹⁸, Lu¹⁷⁷ の30μc/g 群、CrP³²O₄ の15μc/g 群に強く、いづれも同じ程度であった。そのほか CrP³²O₄ 15μc/g 群では骨髄細胞の減少が著しくその被曝線量は1カ月間に約4000radであった。脾は15μc/g 群1カ月5200radでその萎縮が強い。Au¹⁹⁸, Lu¹⁷⁷では脾の強い萎縮のほかに著変をみない。また肝は Au¹⁹⁸ による変化が強く、30μc/g 群では1カ月約14000radうけるが、水腫性変性、Kupffer星細胞の増生、肝細胞核の大小不同をみた。Lu¹⁷⁷, CrP³²O₄ ではほぼ正常である。

静脈注射による分布はその粒子の大きさに強く支配される。E.L. Dobson¹⁸⁾ らの実験によると、Y, Zr, Cb, Laなどを家兎に静注したが、小粒子は大部分骨髄に分布した。D.B. Zilvermidt⁴⁴⁾ らは8~15kgの犬について40~47mμでは血中の生物学的半減期は2.1分であるが、10~12mμでは8.2分を要すると述べている。しかし分布では10~47mμの範囲では余り変らず、80~90%は肝に、脾には1.5~4%、骨髄には2~5%/kgであった。J. Furth⁴⁵⁾ らは Au¹⁹⁸ 静注後10分で肝に92~97%、脾0.1~0.2%摂取され、肝ではKupffer星細胞に食喰されるとし、そのほか R. C. Little etc⁴⁶⁾, C.W. Sheppard etc⁴⁷⁾, P.F. Hahn¹³⁾, E.L. Dohson⁴⁸⁾ なども大部分が肝、脾の網内系細胞に摂取されると述べている。P.F. Hahn²⁹⁾ は Au¹⁹⁸ について pH 8.0以上ではコロイド粒子の直径は40~80mμで赤紫色を呈しているもので red Colloid と云い、pH 7.0以下ではやゝ大きく120~150mμとなり青色を帯びるので blue Colloid と呼んでいる。また CrP³²O₄ につ

いてはその分布状態は報告者によつて可成りの開きがあり、Johns¹⁰⁾らほか多くの文献では90%以上と肝に入ると云い北村⁴⁹⁾は約50—80%が肝に摂取されたと述べたが、これには粒子の大きさが関係しているのであろう。著者は Au¹⁹⁸ については red Colloid を用い(第4章第1節第1項参照)、又 CrP³²O₄ は米国 Abbott 社製のものを用いた。著者の実験では、いずれも肝、脾に圧倒的に分布している。すなわち Au¹⁹⁸ では注射全量の70—90% (R.S.A. 12—14)、CrP³²O₄ では70—95%も分布した。これらに比して Lu¹⁷⁷ ではやゝ少なかった。百分率では他の臓器への分布は極めて少く、脾と骨髄が同じ程度で肝に次ぐ。Au¹⁹⁸、CrP³²O₄ は 0.6—5%、Lu¹⁷⁷ ではやゝ多く1—8%である。なお、CrP³²O₄ では肺に分布する率が他の二者よりも多く、大きな粒子が塞栓状に肺毛細血管に充填される像が見られたことは特異的であつた。このように Au¹⁹⁸、CrP³²O₄ 注射群では肝、脾の R.S.A. が大きく、その被曝線量も Au¹⁹⁸ 30 μ c/g 群では1カ月間に 3400rad、CrP³²O₄ 15 μ c/g 群では 9500rad も被曝したことになるが、全体にみるとむしろ Au¹⁹⁸ の反応が強かつた。肝細胞の水腫性変性、腫脹から始まり Kupffer 星細胞の増生、核の大小不同、肝全体の萎縮などを一連の変化としたが、Lu¹⁷⁷ では弱かつた。肝の放射線抵抗性が甚だ強いことは従来よく知られている事実であるが、P.F. Hahn⁵⁰⁾ は Au¹⁹⁸ 82, 59mc を静注後4カ月で肝硬変を、Dobson⁵¹⁾ らは CrP³²O₄ によつて4—9カ月後に、また北村も60日後に始めて肝の線維化像を認め、いずれも潜伏期が長いことを述べている。著者の研究でも、1カ月までには線維化の像は見られなかつた。

これに反して脾の線維化は著明であり、注射後まもなく現われる。Lu¹⁷⁷ による変化が最も明らかで、30 μ c/g 注射後第1日でリンパ濾胞の破壊が強くなり、次第に虚脱、線維化する。また CrP³²O₄ 15, 30 μ c/g、Lu¹⁷⁷ 30 μ c/g 群では10日から20日前後に斃死した例をみたが、これは主として骨髄の変化、障害によるもので、骨髄が非常に放射線

に敏感であるため全く Aplasia の状態になつている。北村は早期に造血器の障害が強い云うが、著者もほぼこれと一致する成績を得た。

第6章 結論

Au¹⁹⁸、CrP³²O₄、Lu¹⁷⁷ の三種のコロイドを廿日鼠 307匹に注射して次の結論を得た。

(1) 皮下注射群では90%以上が注射局所にとゞまり体内諸臓器組織に特に異常を認めない。

(2) 腹腔内注射では数%—40%前後が体内に移行する。その大部分は肝に入り、Au¹⁹⁸ が最も動き易い。腸管上皮細胞の障害は強く、Au¹⁹⁸ は始めに烈しいが、比較的速かに恢復する。CrP³²O₄ では終始強い変化を来し、1カ月後に至るもなお恢復の傾向はない。

(3) 静脈注射群では CrP³²O₄ の90%前後が肝に摂取される。Au¹⁹⁸ もほぼこれに準ずるが Lu¹⁷⁷ は約70%位であつた。

(4) 体内に入つたコロイド粒子はいずれも肝では Kupffer 星細胞に摂取される。脾では濾胞に入らず、脾髄に分布する。

(5) 臓器別の被曝線量は CrP³²O₄ 30 μ c/g 注射の場合肝が最高で1カ月間に 9500rad にも及んだ。1カ月までの観察では肝細胞の水腫性変性、腫脹、核の大小不同、萎縮などを主な病変としたが、線維化の傾向は見られなかつた。これは次に述べるように、骨髄などに比して非常に抵抗性が強いことを示すものである。

(6) CrP³²O₄ 30 μ c/g、15 μ c/g、5 μ c/g 静脈注射群、15 μ c/g 腹腔内注射群、Lu¹⁷⁷ 30 μ c/g 静脈注射群には斃死例がみられ骨髄の Aplasia を主な変化としたがこれは1カ月200—4000rad 被曝したものに見られた。椎骨、肋骨、胸骨などに特に強く、大腿骨などではその変化が弱い。

(7) 同じ量で最も生体に障害の少ないのは Au¹⁹⁸ であり最も強いものは CrP³²O₄ であつた。これはそれぞれの β 線 energy 及び半減期の差のほか骨髄への分布とその被曝線量が重要な因子である。

本論文の要旨は昭和33年6月第99回日本医学放射線学会関東部会、昭和33年10月第102回同部会、ならびに

昭和34年3月第48回日本病理学会総会, 昭和34年4月第18回日本医学放射線学会総会において発表した。本研究の一部は昭和32, 33年度文部省科学研究費によつたことを附記する。

稿を終るにあたり, 終始御懇篤な御指導並びに御鞭撻を賜つた恩師, 寛弘毅教授に厚く御礼申し上げます。また病理学的研究に広く御援助, 御指導下さいました東大病理学教室三宅仁教授, 菅野晴夫先生に衷心より感謝いたします。なお暖かい御助力を惜しまれなかつた梅垣洋一郎助教授(現信州大学教授)始め教室諸兄姉に深甚なる謝意を表します。

文 献

- 1) Andrews, G.A., R.M. Kniseley, E.L. Palmer, A.L. Kretchmer: *Proceedings of the International conference on the peaceful uses of Atomic Energy*. Held in Geneva 8 Aug.-20 Aug. 1955, New York United Nations, 1956. — 2) Dominici: *Münch. med. Wschr.* 56, 34, 1766 (1909). — 3) Faure, Beaulieu, Jaboin: *Handbuch d. Roentgen therapie II Bd.* p. 816 (1914). — 4) Czerny, V.: *Münch. med. Wschr.* 58, 36, 1897 (1911). — 5) Czerny, V.: *A. Caan: Münch. med. Wschr.* 59, 14, 737 (1912). — 6) Czerny, V.: *A. Caan: Münch. med. Wschr.* 58, 34, 1800 (1911). — 7) Werner, R.: *Verhandlungen des deutschen Kongresses für innere Medizin* (1914). — 8) *Lehrbuch d. Strahlentherapie*, 2 Bd.: *Die Strahlentherapie in d. Chirurgie* S. 196, München-Berlin: Urban u. Schwarzenberg 1925. herausgegeben V.H. Meyer — 9) Radt, P.: *Klin Wschr.* 8, 2128 (1929). — 10) Jones, H.B., C.J. Wrobel, W.R. Lyons: *J. clin. Invest.* 23, 783 (1944). — 11) Müller, J.H.: *Experientia* 1, 6, 199 (1945). — 12) Hahn, P.F.: *C.W. Sheppard: Southern Med. J.* 39, 558 (1946). — 13) Hahn, P.F.: *A Manual of Artificial Radioisotope Therapy: Radioactive Colloids in the Treatment of Lymphoid-Macrophage Diseases* p. 139, New York: Academic Press Inc., edit. by P.F. Hahn (1951). — 14) Hahn P.F.: *Advances in Biology and Med. Physics*, Acad. Press, Inc. 1. 287 (1948). — 15) Hahn, P.F.: *Federation Proc.* 7, 493 (1948). — 16) Müller, J.H.: *Bull. Schweiz. Akad. d. Med. Wissensch.* 5, 484 (1949). — 17) Hahn, P.F., G.W. Hilliard, E.L. Carothers: *Brit. J. Radiol.* 26, 595, 1953. — 18) Dobson, E.L., J.W. Gofman, H.B. Jones, L.S. Kelly, L.A. Walker: *J. Lab. & Clin. Med.* 34, 305, (1949). — 19) Kyker, G.C.: *J. Am. Chem. Soc.* 126th meeting, New York, (1954). — 20) *Rare Earths in Biochemical and Medical Research: A Conference Sponsored by the Medical Division*, edited by G.C. Kyker, E.B. Anderson, ORINS. (1955). — 21) Marinelli, L.D.: *Am. J. Roent.* 59, 260 (1948). — 22) Marinelli, L.D., E.H. Quimby, G.J. Hine: *Nucleonics* 2, 4, 56 (1948). — 23) Glasser, O., E.H. Quimby, L.S. Taylor, J. L. Weatherwax: *Physical Foundations of Radiology*, p. 388; Paul B. Hoeber, Inc. (1954). — 24) Quimby, E.H.: *A. Manual of Artificial Radioisotope* — 25) *Handbook of Radiology No. 55, National Bureau Standards, U.S.A.* p. 253, 1953. — 26) Marinelli, L.D., E.H. Quimby, G.J. Hine: *Nucleonics* 2, 5, 44, 1948. — 27) Mayneord, W.V.: *Brit. J. Radiol. Supplement* 2, 127, 1950. — 28) A.A. Yalow: *The Therapeutic Use of Artificial Radioisotopes* p. 30, New York, John Wiley and Sons, Inc. edited by P.F. Hahn (1936). — 29) Hahn, P.F., E.L. Carothers: *Nucleonics*, 6, 54—62 (1950). — 30) Knisely, R.M., G.A. Andrews: *Cancer*, 6, 2, 1953. — 31) *Hand-book National Bureau Standards, U.S.A.* p. 27, 1953. — 32) Rossi, H. H., R.H. Ellis: *Nucleonics* 1. 18, 1950. — 33) Rossi H.H., R.H. Ellis: *Nucleonics* 2, 19, 1950. — 34) Chamberlain, R.H.: *North Chicago Abbott Laboratories* p. 23, 1951. — 35) Hahn, P.F., E.L. Carothers: *Nucleonics* 6, 54, 1950. — 36) Cooper, J.A.D., G.J. Bulkley: *V.J. O'Connor: J. Urol.*, 71, 624, 1954. — 37) Dudley, H. C., T.D. Michell: *Am. J. Roent.* 75, 6, 1084, 1956. — 38) Müller, J.H.: *Bull. Schweiz. Akad. d. med. Wissensch.* 5, 484, 1949. — 39) Müller, J.H.: *Gynecologia* 129, 289, 1950. — 40) Cowan, I.I., R.S. Cron, G.F. Burgess, F.G. Kariotis: *Surg., Gynec. & Obst.* 98, 721, 1954. — 41) Andrews, G.A., S.W. Root, R.M. Knisely: *Cancer*, 6, 294, 1953. — 42) Andrews, G.A.: S.W. Root, R.M. Knisely: *H.D. Kerman: Radiology* 61, 922, 1953. — 43) 中塚春夫: 宮内徳太郎, 第2回日本アイソトープ会議, 1958年2月4日~6日. — 44) Zilversmidt, D.B., M. Brucer, G.A. Boyd: *J. Lab. d Clin. med.* 40, 2, 255 (1952). — 45) Furth, J. G.A. Andrews: *Southern Med. J.* 44, 85, 1951. — 46) Little, R.C., H.B. Kelly: *Am. J. Physiol.* 173, 2, 1953. — 47) Sheppard, C.W., G. Jordan, P.F. Hahn: *Am. J. Physiol.* 164, 345, 1951. — 48) Dobson, E.L., G.F. Warner: H.B. Jones: *Federation Proceedings*, 35, 11. (1952). — 49) 北村正: *白血会誌*, 21, 3, 45. — 50) Hahn P.F.: M.A. Jacobson, H. Goldie: *Science* 114, 303, 1951. — 51) Dobson E.L., H.B. Jones: *Acta med. Scandinav.* 144, 57, 1952.

Studies on the Distribution of Radiocolloids (Au^{198} , Lu^{177} , $\text{CrP}^{32}\text{O}_4$)
and the Histopathological Changes in Mice.

—Particularly, on the Relationship Between Irradiated
Dose and Radiation Hazards

By

Isao Watanabe

Department of Radiology, Chiba University School of Medicine.

(Director: Prof. H.KAKEHI)

On the radiocolloids, Au^{198} , Lu^{177} , $\text{CrP}^{32}\text{O}_4$, which are usually used in the clinical diagnosis or therapy, the distribution of the radioactivity in mice and the relationship between the histopathological changes and the radiation dose delivered to tissues and organs. Also the physical characteristics of the colloids were compared with each other and discussed.

For the experiment 307 mice were used, injecting 1, 5, 15, 30 $\mu\text{c/g}$ of Au^{198} , Lu^{177} and $\text{CrP}^{32}\text{O}_4$ subcutaneously, intraperitoneally and intravenously. Then 1, 7, 14, 30 days after the injection the mice were killed and the radioactivity, microautoradiography in the tissues and organs and the histopathological changes of the tissues and organs and the histopathological changes of the tissues were examined. Also the radiation doses delivered to organs and tissues were calculated.

The results are as follows:

1) By subcutaneous injection over 90% of the activity remains to the location injected. However, specific changes of the tissues were not found within the limits of this experimental conditions.

2) After intraperitoneal injection, the activity ranging several to 40% was transferred to the liver. As the remainings were left in the peritoneal cavity, damages of the epithelial cells of the intestinal tube were distinct, especially in the case of $\text{CrP}^{32}\text{O}_4$ injection.

3) In the group of intravenous injection around 90% of the activity was taken up by the liver. Histopathological changes, such as degeneration and swelling of liver cells, were seen when irradiated dose reached to 30,000 to 95,000 rads during one month. On the other hand the bone marrow, which received the dosis of 2000-4000 rads, showed the picture of aplasia. The difference in the radiosensitivity of organs was clearly seen.

Comparing the damage caused by radiocolloids, $\text{CrP}^{32}\text{O}_4$ gave the highest, and Au^{198} the lowest changes, in case the same dosis of radiocolloids was intraperitoneally or intravenously injected. These changes are dependent on the energy and halflife of the radiocolloid.