

Title	放射性同位元素の体内使用が胎児に与える影響に関する実験的研究
Author(s)	野間, 悦三
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1960, 20(3), p. 597-611
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/19737
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

特別掲載

放射性同位元素の体内使用が胎児に与える影響に 関する実験的研究

神戸医科大学放射線医学教室 (主任 橋本和之教授)

野間悦三

(昭和35年5月23日受付)

目次

緒言

第1章 妊娠マウスに於ける³²Pの体内分布及び胎
仔への移行に関する実験

第1節 実験目的

第2節 実験方法

第1項 実験動物

第2項 ³²Pの投与量及び投与方法

第3項 各臓器試料の作成と放射線量の測定

第3節 実験成績

第1項 ³²Pの主要臓器分布

第2項 胎仔に移行した放射線量

第4節 小括

第2章 妊娠マウスに於ける³²Pの体内使用が出生
仔マウス殊にその生殖腺に与える影響に
関する実験

第1節 妊娠後期に於ける実験

第1項 実験目的

第2項 実験方法

1 実験動物

2 ³²Pの投与量及び投与方法

3 出生仔マウスの検索

第3項 実験成績

1 ³²P投与後出産に至る期間

2 出生仔マウス数

3 仔マウスの発育状況

4 仔マウスの³²P主要臓器分布

5 仔マウス生殖腺の病理組織学的所見

第2節 妊娠中期に於ける実験

第1項 実験目的

第2項 実験方法

1 実験動物

2 ³²Pの投与量及び投与方法

3 出生仔マウスの検索

第3項 実験成績

1 出産を見た母マウス数

2 ³²P投与後出産に至る期間

3 出生仔マウス数

4 仔マウスの発育状況

5 仔マウスの³²P主要臓器分布

6 仔マウス生殖腺の病理組織学的所見

第3節 小括

総括並びに考按

結論

文献

緒言

放射性同位元素の医学的応用は急激に増加している。今日では生殖年齢にある人にも、屢々診断と治療の目的で、放射性同位元素が利用される。一般に妊婦に治療の目的で、大量の放射性同位元素を用いることは禁忌である⁷⁾¹⁷⁾¹⁹⁾⁵¹⁾。即ち放射性同位元素の普通治療線量では胎児への影響を無視するわけにはゆかぬ。しかしながら、一方診断に用いる程度の放射性同位元素の線量では、副作用は認め難いという報告もあり²⁰⁾⁴⁶⁾、どの程度の母体投与線量であれば、胎児に影響を与えないですむかは未だ解明されていない。生殖腺は従来、最も放射線感受性の高い臓器の一つといわれ、胎児の生殖腺に影響を与える最小の閾値線量を各放射性同位元素について検査することが必要である。これを知ることは放射性同位元素をより安全

に利用するために、甚だ重要な意義有をするものといえる。

数多くの放射性同位元素の中で、現在半減期その他の原因から、 ^{32}P は臨床的に最も広く用いられているものの一つである。 ^{32}P は核酸磷として細胞核に多量に集まり⁵¹⁾、この性質を利用して腫瘍や炎症の診断が試みられている。即ち、Marshkは悪性腫瘍に於ける ^{32}P の摂取状態を明らかにし、また Marinelli & Goldshmidt²⁷⁾は皮膚腫瘍の診断に、また Low-Beer²⁴⁾²⁵⁾は乳癌の診断に ^{32}P を用いた。その後、乳腺、食道、胃、直腸及び子宮等色々の部位の癌の早期診断にも ^{32}P を用いる方法が研究されるに至った。本邦に於ても島田⁴⁵⁾⁴⁶⁾、淵上¹⁰⁾、田淵⁴⁷⁾、関野⁴¹⁾及び津布久⁵⁰⁾等は乳腺の腫瘍に用い、消化器系腫瘍には中山³²⁾が、子宮癌については藤森¹¹⁾¹²⁾、田淵⁴⁷⁾等が、また教室の木村等²⁰⁾は悪性腫瘍術後或いは放射線治療後に再発する皮下小腫瘍及びリンパ腺腫の早期診断に ^{32}P を役立たせている。また治療上、皮膚癌、慢性白血病、真性赤血球増多症及びリンパ肉腫等に利用している²³⁾³⁶⁾⁵²⁾⁵⁵⁾。

上述のように、 ^{32}P は臨床的に利用される範囲も甚だ広い。従つて、妊婦にも使用される可能性がある。また ^{32}P の生体内分布は軟部組織にもかなりの量に達し、比較的体内全般に蓄積し³³⁾⁵⁴⁾、胎児の如く細胞分裂の旺盛な個体では高率に ^{32}P が摂取されるものと考えられる²³⁾。これらの理由から、著者は ^{32}P の体内使用が胎児、殊にその生殖腺に対する形態学的影響を知ることは、 ^{32}P をより安全に使用するという問題に多大の成果をもたらすものと考えて実験的研究を行つた。

第1章 妊娠マウスに於ける ^{32}P の体内分布及び胎仔への移行に関する実験

第1節 実験目的

^{32}P の体内分布に関しては既に詳細な研究報告がある⁸⁾²¹⁾²²⁾²⁸⁾³³⁾³⁴⁾³⁷⁾。しかしながら、妊娠マウスに ^{32}P を処置して胎児への分布乃至は移行をしらべた記述を見ない。従つて、著者は ^{32}P の体内使用が胎児に与える影響を知るため、先ず、 ^{32}P の妊娠マウスの体内各臓器への分布及び胎仔への移

行量を知る目的で、次の実験を行つた。

第2節 実験方法

第1項 実験動物

同一系統の幼若マウスを雌雄別々に約2カ月間、碎麥、煮干、野菜を与えて飼育し、十分に成熟させた。その中で体重18g前後の成熟雌性マウス10匹を選び、1匹毎に夫々成熟雄性マウス1匹宛を小飼育箱に同棲、交配、妊娠させた。交配後18日目の妊娠後期にあたる雌性マウスの中で、体重25g前後のものを5匹選び、実験に供した。

第2項： ^{32}P の投与量及び投与方法

^{32}P の投与量は各妊娠マウス共、正確に $1.2\mu\text{C/g}$ 靜注した。即ち、各マウス1匹当りの注射量が $0.2\sim 0.4\text{ml}$ となる様に、生理的食塩水で適度に稀釈し、ツベルクリン用注射器及び注射針を用いて、尾靜脈内に注射した。尙、実験に用いた ^{32}P は England, Amersham の Radio-chemical Center より日本放射性同位元素協会を通じて送付されたもので、稀塩酸中に Ortho-phosphate の形で溶解されている。

第3項：各臓器試料の作成と放射線量の測定

マウスの靜脈内に ^{32}P を投与した場合、投与2.5時間以後には、各主要臓器相互間に著しい蓄積量の変動はなく、ほぼ平衡状態にあるとされている⁵⁴⁾。従つて、 ^{32}P の注射2.5時間後に妊娠マウスを Chloroform で麻酔し、開胸して十分に瀉血した。次いで他臓器との汚染に充分注意しながら、主な臓器組織、即ち、脳、心、肺、肝、脾、小腸、腎、卵巣、頭蓋骨、血液及び胎仔を硝子製時計皿に夫々、約100mg宛 Torsion Balance で秤分した。尙、胎仔は1匹宛秤量した。次いで、それら各臓器を濃硝酸で融解し、赤外線燈で乾燥、所謂湿性灰化を行い、各臓器試料の放射線量をGM管で測定した。

第3節 実験成績

第1項： ^{32}P の主要臓器分布

^{32}P の妊娠マウス主要臓器分布は表1に示す如くである。即ち、各実験動物では多少の個体差は見られるが、 ^{32}P の主要臓器への蓄積量は概ね肝、骨、脾、腎、小腸、心、肺、卵巣、胎仔、血

表1 妊娠マウス³²P主要臓器分布 (数値: ×10³c.p.m/g)

臓器名 動物番号	脳	心	肺	肝	脾	小腸	腎	卵巣	骨	血液	胎仔
No. 1	1.3	25.5	22.8	49.3	38.5	26.7	27.1	18.6	40.2	5.1	5.4
No. 2	1.8	25.1	23.8	52.8	39.5	23.9	28.4	18.1	49.4	4.8	6.1
No. 3	1.6	29.5	32.4	57.8	29.3	29.0	24.0	17.2	32.7	4.6	5.6
No. 4	1.1	21.8	18.6	55.3	35.8	27.3	30.3	13.5	58.6	5.0	4.8
No. 5	1.4	27.2	20.1	66.7	29.5	25.1	29.2	16.6	50.4	4.2	6.2
平均	1.4	25.8	23.5	56.4	34.5	26.4	27.8	16.8	44.3	4.7	5.6

液及び脳の順に少くなっている。その中で、肝、脾、腎は群を抜いて多く、卵巣、胎仔は比較的少く、又脳は極めて少い。骨は肝に次いで多い。

³²Pの胎仔への移行は脳の3~5倍量、肝、骨、脾及び腎の1/5~1/10量程度であつて、血液より高い値を示している。

第2項：胎仔に移行した放射線量

夫々のマウスごとに、3胎仔宛を計測した1胎仔当りの平均体重並びに放射線量は表2に示す如くであつて、1胎仔当り平均7711c.p.m. (最低5012, 最高9765c.p.m.)の放射線量を測定している。

胎仔に摂取された³²Pの量の概算を行うと、次の如くである。即ち、実験に供した³²Pの0.1μc/gを乾燥し、標準として、放射線量を測定した結果、2099c.p.m.の数値を得ている。従つて、1胎仔当りの平均放射線量は7711c.p.m.であるから、1胎仔当りの平均摂取量は0.32μc/gとなる。

表 2

動物番号	胎仔数(匹)	1胎仔当り平均体重(mg)	1胎仔当り平均放射線量(c.p.m.)	胎仔1g当り平均放射線量(c.p.m/g)
No. 1	8	1227.6	6623	5395
No. 2	5	1503.5	9230	6139
No. 3	6	1483.0	8321	5611
No. 4	6	1102.8	5273	4786
No. 5	4	1466.1	9109	6243

第4節 小括

妊娠マウスに³²Pの1.2μc/gを静注した場合には個体差と考へ得る差異があり、実験動物数が些か少い憂いはあるが、³²Pの主要臓器分布は概ね

諸家の報告⁸⁾²¹⁾²²⁾²⁸⁾³³⁾³⁴⁾³⁷⁾と一致している。即ち、肝或いは骨、脾、腎、小腸、心、肺、卵巣、胎仔、血液及び脳の順に少くなっている。従つて、マウスが妊娠中であつても、³²Pの生体臓器への分布には正常のそれと著変を認めない。しかし、胎仔へは胎盤を通じて移行した³²Pを認め、その分布濃度は内臓諸臓器に比すれば比較的少いが、母体血中濃度より高く、1胎仔当り平均0.32μcの³²Pを摂取しているものと考えられる。

第2章 妊娠マウスに於ける³²Pの体内使用が出生仔マウス殊にその生殖腺に及ぼす影響に関する実験

第1節 妊娠後期に於ける実験

第1項：実験目的

放射線が生殖腺に及ぼす影響に関する研究は極めて多く、諸種の放射性同位元素が辜丸及び卵巣に形態学的変化をもたらす最小の放射線量についても概ね明らかにされている³⁾⁴⁾⁹⁾⁴²⁾⁴³⁾⁴⁸⁾。しかしながら、母体の内部照射によつて胎児殊にその生殖腺のうける影響に關しては殆んどその記載を見出さない。第1章の実験から妊娠マウスに³²Pを投与すると、かなりの量が胎盤を通じて胎仔へ移行するという結果を得たので、マウスの妊娠後期に³²Pを投与して、形態学的に胎仔殊にその生殖腺に如何なる変化が生じるかを窺知せんとして、その実験を行つた。

第2項：実験方法

1 実験動物 体重25g前後、交配後18日目の妊娠後期のマウス25匹を実験に用いた。1群5匹宛として、A₁, B₁, C₁, D₁及びE₁の5群に分けた。マウスの系統、飼育法、交配等はすべて第1

章と同じである。

2 ^{32}P の投与量及び投与方法 ^{32}P の投与量は A_1 , B_1 , C_1 及び D_1 各群に夫々 2.4, 1.2, 0.6 及び $0.3\mu\text{C/g}$ 宛とし, E_1 群は対照として 0.2~0.4mlの生理的食塩水を静注した。尚, ^{32}P の投与方法は第1章と同じく尾静脈内に注射した。

3 出生仔マウスの検索

(1) 肉眼的形態的観察 出生した仔マウスは各群共, 出生後 1, 2, 4, 8 及び 16 週目に外観の観察, 体重測定を行つて発育状態を対照と比較検討した。

(2) ^{32}P の生体内分布状況 B_1 群の仔マウスの各主要臓器即ち脳, 心, 肺, 肝, 脾, 小腸, 腎, 睾丸或いは卵巣, 骨及び血液の放射線量を経時的に測定した。尚, 主要臓器の秤量は出生後 1 週目の仔マウスでは約 15mg, 2 週目では約 20mg, 4 週目では約 50mg, 以後は約 100mg とした。その他, 各臓器試料の作成, 放射線量の測定は第1章と同じ方法で行つた。

(3) 病理組織学的検査 各群共, 1, 2, 4, 8 及び 16 週目毎に夫々, 生殖腺を 10% Formalin にて固定し, 型の如く Hematoxyline eosin 染色を行い, その組織像を対照と比較し, 又各群毎に検討して病理組織学的検索を行つた。尚, 生殖腺以外の主要臓器の変化を合せて観察するために, 出生後 4 週目の仔マウスの肝, 脾及び腎を選び, 同じく病理組織学的に検討した。

第3項: 実験成績

1 ^{32}P 投与後出産に至る期間 注射した全実験例に出産があり, その期間は最低 2 日, 最高 6 日を要し, 実験動物 25 匹中, 約半数の 12 匹が 3 日目に出産している。平均日数は表 3 の如くである。対照群と ^{32}P 投与群の間, 或いは各 ^{32}P 投与量の相異した各群間には特に顕著な変化は認め難い。

2 出生仔マウス数 表 3 の如く, 各群により, 多少は出生仔マウス数に差がある。最低 4 匹, 最高 9 匹であるが, 妊娠マウス 25 匹中, 18 匹はその出生仔数が 5 乃至 6 匹である。平均出生仔マウスの数 (表 3) から, ^{32}P 投与量と出生仔マウス数との間に, 何等相関関係は見出し得ない。

表 3

群	出産を 見 た 母 マ ウ ス 数	注射日 より 出 産 に 至 る 日 数	生 仔 マ ウ ス 総 数	平均 出 生 仔 マ ウ ス 数
A_1	5	3.2	28	5.6
B_1	5	3.0	26	5.2
C_1	5	2.8	31	6.2
D_1	5	3.6	29	5.8
E_1	5	3.4	29	5.8

図 1 仔マウス発育曲線

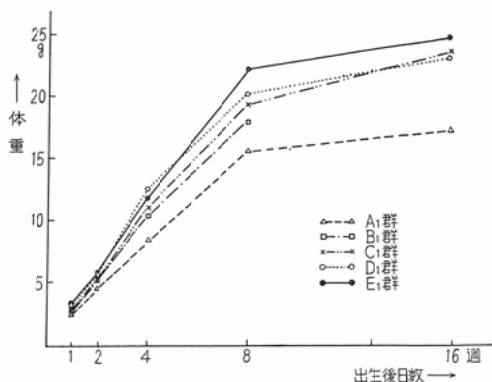
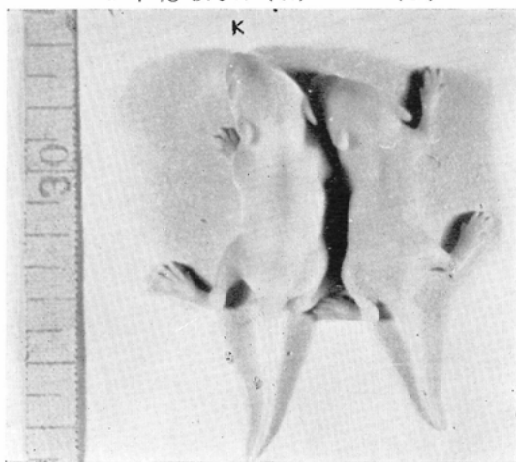


写真 1 出生仔マウス: 生後 1 週間目, 妊娠後期 $1.2\mu\text{C/g}$ 投与群 (右) 対照群 (左)



3 仔マウスの発育状態 仔マウスの発育曲線は図 1 の如くである。 A_1 群 (妊娠後期 $2.4\mu\text{C/g}$ 投与群) 及び B_1 群 (妊娠後期 $1.2\mu\text{C/g}$ 投与群) の仔マウスは E_1 群 (対照群) と比較して, 出生時より体格も小さく, 菲弱な外観を呈している。

表4 仔マウス ³²P 主要臓器分布 (数値: ×10³c.p.m/g)

臓器名 出生後日数	脳	心	肺	肝	脾	小腸	腎	睪丸又は 卵巣	骨	血液
1 週	0.5	—	—	0.3	0.3	0.4	0.4	0.4	4.1	—
2 週	—	—	—	—	—	—	—	—	0.9	—
4 週	—	—	—	—	—	—	—	—	0.3	—
8 週	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
16 週	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

(写真1) また出生後8日を経て発毛した際にも、体毛は些か粗糲である。又出生後4週を経過し、成熟した仔マウスに於ても、概して体格は小柄である。尙、A₁群の方がB₁群より変化が顕著である。C₁群(妊娠後期0.6μc/g投与群)及びD₁群(妊娠後期0.3μc/g投与群)に於ては対照群に比して著明な変化は認め難い。殊にD₁群に於ては対照群を凌ぐ成長を示す時期すら観察される。尙、B₁群は出生後10週目に斃死したため、16週目の成長を見得なかつた。

出生後16週迄、各群共、出生仔マウスを雌雄同棲せしめ飼育した結果、C₁群及びD₁群では対照群と同様、7乃至9週目に正常妊娠及び正常出産を観察している。しかし、A₁群及びB₁群に於ては全く妊娠及び出産は見られなかつた。

尙、全実験例中、畸型の発生は認めていない。

4 仔マウスの³²P主要臓器分布 仔マウスの主要臓器に於ける³²Pの分布は表4に示す如く、骨にのみ痕跡的に放射能を証明し得るが、各臓器の分布状況を知り得る迄には至らない。尙、この表では0.3×10³c.p.m./g以下の数値は省略してある。出生後4週目以降は測定不能である。

5 仔マウス生殖腺の病理組織学的所見

(1) 睪丸に於ける所見 睪丸の変化については細精管内の細胞学的観察及び細胞の数的変動の観察を行った。細精管内の細胞数は中心部と周辺部に差異があるため、全細精管を通覧して、平均的に観た上で表示することとした。即ち対照群の精粗細胞、精母細胞及び精子細胞の存在率を夫々(卅)をもつて表わし、³²P投与群の各細胞の出現の程度を対照と対比して夫々(±), (+), (卅), (卅)として表現した。又 Sertoli 氏細胞

については対照群の存在率を正常として他の各群を比較し、増加しているものではその程度に従つて増加(+), 増加(卅), 及び増加(卅)とした。尙、これら細精管に於ける精細胞の数的変化については朝山³⁾の如き正確な数的表現を避け、真行寺²⁶⁾の方法に準じた。

a) A₁群(妊娠後期2.4μc/g投与群)の変化 細精管内は著明な退行性変性像を認める。即ち出生後2週目及び4週目では細精管は夫々空洞状となり、精粗細胞、精母細胞、精子細胞は悉く消失し、Sertoli 氏細胞のみ存在している。4週目では間質細胞の増殖を認める(写真4)。16週に至るも再生機転は現われず、なおも細精管は空洞状のみである。Sertoli 氏細胞は更に増加し、且つ間質細胞も増殖の度を強めている(写真5)。出生後1週目及び8週目の睪丸組織は観察し得なかつた。細胞の数的変動を表示すると表5の如くである。

b) B₁群(妊娠後期1.2μc/g投与群)の変化 A₁群に比して変化の程度は軽微であるが対照群と比較して(写真2, 3), 明らかに精細胞の減少を認める。精母細胞は2週目より1週目に多く存在し、以後は減少している。8週目では明らかに

表5 A₁群に於ける細精管内細胞の数的変動

出生後日数 細胞の種類	1 週	2 週	4 週	8 週	16 週
精粗細胞	—	(—)	(—)	—	(—)
精母細胞	—	(—)	(—)	—	(—)
精子細胞	—	(—)	(—)	—	(—)
Sertoli 氏細胞	—	正 常	増 加 (+)	—	増 加 (卅)

表6 B₁群に於ける細精管内細胞の数的変動

出生後日数 細胞の種類	1週	2週	4週	8週	16週
精祖細胞	(+)	(+)	(+)	(+)	—
精母細胞	(+)	(+)	(+)	(+)	—
精子細胞	—	(+)	(+)	(+)	—
Sertoli 氏細胞	正常	正常	増加 (+)	増加 (+)	—

表7 C₁群に於ける細精管内細胞の数的変動

出生後日数 細胞の種類	1週	2週	4週	8週	16週
精祖細胞	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
精母細胞	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
精子細胞	—	(+)	(+)	(+)	(+)
Sertoli 氏細胞	正 常	正 常	正 常	正 常	正 常

表8 D₁群に於ける細精管内細胞の数的変動

出生後日数 細胞の種類	1週	2週	4週	8週	16週
精祖細胞	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
精母細胞	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
精子細胞	—	(+)	(+)	(+)	(+)
Sertoli 氏細胞	正 常	正 常	正 常	正 常	正 常

再生機能が現われる。又 Sertoli 氏細胞は4週以後増加し、軽微ではあるが間質細胞の増殖を認める(写真6)。細胞の数的変動については表6に示す如くである。

c) C₁群(妊娠後期 0.6 μ C/g投与群)の変化
精細胞の変化は更に軽微であり、4週以降は殆んど対照と區別し得ない。Sertoli 氏細胞も殆んど正常であり、間質細胞の増殖も認められない(写真7)。精細胞数の変動は表7に示す如くである。

d) D₁群(妊娠後期 0.3 μ C/g投与群)の変化
対照群と比して変化は殆んど認められない。精細胞数の表示は表8の如くである。

(2) 卵巣に於ける所見

a) A₁群(妊娠後期 2.4 μ C/g投与群)の変化

出生後4週目に至つて、胚上皮、原卵、原始卵胞は殆んど消失し、結合織に置きかえられている。囊胞卵胞のみなお数個存在し、成熟を遂げつゝある。また卵子の中で、或るものには空胞形成を認める(写真10)。出生後16週では胚上皮、原卵、卵胞等は全く見られず、卵巣は荒廃して単純線維体と結合織とより成るに至つている。尚、卵巣の中心部は壊死に陥つている(写真11)。

b) B₁群(妊娠後期 1.2 μ C/g投与群)の変化
出生後1週では胚上皮及び原卵は見られるが、対照群に比して(写真8, 9)数が少い。2週に於ける特徴は原始卵胞及び稍々成長した卵胞の数が少く、その発育が遅れ、概して小さい。4週の卵巣像は各期の細胞を認めるが、囊胞卵胞の数は少く、より未熟な卵胞との間に断層がみられる。又些か結合織の増殖を認める(写真12)。尚、卵子には変化はない。

c) C₁群(妊娠後期 0.6 μ C/g投与群)及びD₁群(妊娠後期 0.3 μ C/g投与群)の変化
両群共、対照群と比して変化は認められない(写真13)。

(3) 肝、脾及び腎に於ける所見

肝に於ては各群共、細胞核の大小不同、染色性の低下、萎縮及び胞体の空胞形成等の所見は殆んど認められない。

脾に於て A₁群では淋巴濾胞の萎縮及び脾髓細胞の減少を見るが(写真14)、他群には変化はない。

腎では各群共、特記すべき所見は認められない。

第2節 妊娠中期に於ける実験

第1項: 実験目的

マウスの胎生後期に於ける³²Pの影響に関してはその知見を得た。各妊娠時期に於て胎児に及ぼす影響に差異があることが考えられる。即ち³²Pを妊娠マウスに投与する際に、妊娠の後期と中期では胎仔の受ける影響に如何なる差異が生じるであろうか。この問題を究明するため、次の実験を行った。

第2項: 実験方法

1 実験動物 体重20g前後、交配後11日目の

妊娠中期と考えられるマウス25匹を実験に用いた。1群5匹宛として、A₂、B₂、C₂、D₂及びE₂の5群に分けたマウスの系統、飼育法、交配等注意事項はすべて前節（妊娠後期群）と同じくした。

2 ³²Pの投与量及び投与方法 ³²Pと投与方法は妊娠後期群と同一とした。³²Pの投与量は上記A₂、B₂、C₂及びD₂各群には夫々2.4、1.2、0.6及び0.3μc/g宛とし、対照のE₂群も妊娠後期群と同様に処置した。

3 出生仔マウスの検索 肉眼的形態的観察 ³²Pの生体内分布状況及び病理組織学的検査は妊娠後期群と同様な方法で行った。

第3項 実験成績

1 出産を見た母マウス数 表9の如く、25匹中、20匹に出産を見たが、A₂群の1匹は出産前

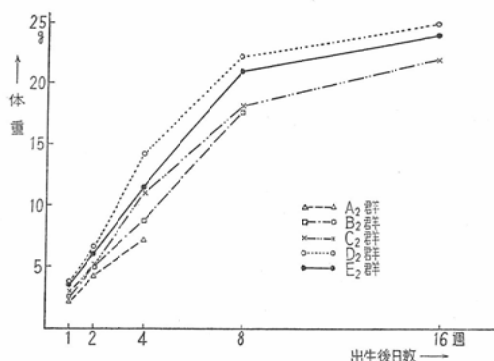
表 9

群	出産を見た母マウス数	注射日より出産に至る平均日数	出生仔マウス総数	平均出生仔マウス数
A ₂	3	9.0	9	4.5
B ₂	4	10.8	23	5.8
C ₂	4	11.0	21	5.3
D ₂	5	9.6	29	5.8
E ₂	4	9.8	24	6.0

のマウスの形態及び食し残された新生仔マウスの残骸から出産があつたことを確認したものであるが、出生仔マウス数は不明である。

2 ³²P投与後出産に至る期間 全例に出産を見なかつたこと、及び、各群ごとに出生仔マウスの数が異つていた2点から、一概に述べることは不当であろうが、表9に示す如くである。尚、注

図2 仔マウス発育曲線



射後出産に至る期間は出産を見たものではすべて8乃至15日の間であつた。対照群と比して、特記すべき相関関係は見出し得ない。

3 出生仔マウス数 表9の如く出産を見た母マウス数は少いが、A₂群に於て平均出生仔マウス数の減少を認める。

4 仔マウスの発育状態 仔マウスの発育曲線は図2に示す如くである。即ちA₂群（妊娠中期2.4μc/g投与群）、B₂群（妊娠中期1.2μc/g投与群）及びC₂群（妊娠中期0.6μc/g投与群）に於て或程度の発育障害を認める。また妊娠後期群と比較しても、体格は小さく、外観は非弱で、障害の度が強いことが観察される。A₂群及びB₂群に於ては夫々4週及び9週に斃死したため、16週に亘る観察が不可能となつたことは惜まれる。

尚、D₂群（妊娠中期0.3μc/g投与群）及びE₂群（対照群）は8～9週に、C₂群は12週目に夫々妊娠、出産を認めている。

また全実験例中、畸型の発生は認めていない。

表10 仔マウス³²P主要臓器分布（数値：×10³c.p.m/g）

臓器名 出生後日数	脳	心	肺	肝	脾	小腸	腎	嚙丸又は 卵巣	骨	血液
1 週	—	—	—	—	—	—	—	—	0.7	—
2 週	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
4 週	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

5 仔マウスの³²P 主要臓器分布 表10の如く骨に痕跡的に認める程度で、各主要臓器への分布はなかつた。

6 仔マウス生殖腺の病理組織学的所見

実験成績の表示は妊娠後期群に於けると同じ方法である。

(1) 睾丸に於ける所見

a) A₂ 群 (妊娠中期 2.4 μ g/g 投与群) の変化 妊娠後期群のものと同じく、2週、4週では精細胞は高度の退行性変性を示し、殆んど消失して細精管は空虚となつている。4週で Sertoli 氏細胞の増加を認める (写真15)。しかし A₁ 群の組織像と比較して、特筆すべき差異は認め難い。精細胞の数的変動は表11の如くである。

表11 A₂ 群に於ける細精管内細胞の数的変動

出生後日数 細胞の種類	1 週	2 週	4 週
精祖細胞	—	(—)	(—)
精母細胞	—	(—)	(—)
精子細胞	—	(—)	(—)
Sertoli 氏細胞	—	正 常	増加 (+)

表12 B₂ 群に於ける細精管内細胞の数的変動

出生後日数 細胞の種類	1 週	2 週	4 週	8 週	16 週
精祖細胞	(+)	(+)	(+)	(+)	—
精母細胞	(+)	(+)	(+)	(+)	—
精子細胞	—	(+)	(+)	(+)	—
Sertoli 氏細胞	正 常	正 常	正 常	正 常	—

b) B₂ 群 (妊娠中期 1.2 μ g/g 投与群) の変化 B₁ 群と比して、4週目より精祖細胞、精母細胞が増加している。又この期以後、漸次精祖細胞の再生現象が強くなる (写真16)。精細胞数の変化は表12に示す如くである。

c) C₂ 群 (妊娠中期 0.6 μ g/g 投与群) の変化 表13の如く、精細胞数は各細胞共、C₁ 群に比して増加し、精祖細胞は2週目以後、再生機転の現出せる所見を認める。

表13 C₂ 群に於ける細精管内細胞の数的変動

出生後日数 細胞の種類	1 週	2 週	4 週	8 週	16 週
精祖細胞	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
精母細胞	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
精子細胞	—	(+)	(+)	(+)	(+)
Sertoli 氏細胞	正 常	正 常	正 常	正 常	正 常

表14 D₂ 群に於ける細精管内細胞の数的変動

出生後日数 細胞の種類	1 週	2 週	4 週	8 週	16 週
精祖細胞	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
精母細胞	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
精子細胞	—	(+)	(+)	(+)	(+)
Sertoli 氏細胞	正 常	正 常	正 常	正 常	正 常

d) D₂ 群 (妊娠中期 0.3 μ g/g 投与群) の変化 対照群と比較して変化は認め難い。各細胞の数的変動は表14に示す如くである。

(2) 卵巣に於ける所見

a) A₂ 群 (妊娠中期 2.4 μ g/g 投与群) の変化 胚上皮、原卵、原始卵胞は4週に於て A₁ 群と同様、殆んど消失し、結合織も増殖している。又或る程度成熟した囊胞卵胞を認める (写真17)。

b) B₂ 群 (妊娠中期 1.2 μ g/g 投与群) の変化 出生後1、2週では胚上皮、原卵、原始卵胞の数は対照群と比較して稍々少く、成熟過程にある囊胞卵胞の大きさも小さい。4週に至つて軽度の結合織の増殖を認めるが、B₁ 群と區別し得る所見を見出すことは困難である。

c) C₂ 群 (妊娠中期 0.6 μ g/g 投与群) 及び D₂ 群 (妊娠中期 0.3 μ g/g 投与群) の変化 両群共、対照と比較して変化は認め難い。

(3) 肝、脾及び腎に於ける所見

妊娠後期群同様、A₂ 群の脾に於て淋巴濾胞の萎縮及び脾髓細胞の減少を軽度に認めるが、他臓器及び他群では変化は認め難い。

第3節 小括

妊娠マウスの妊娠後期及び中期に³²P を投与す

写真2 辜丸：对照群，生後4週目

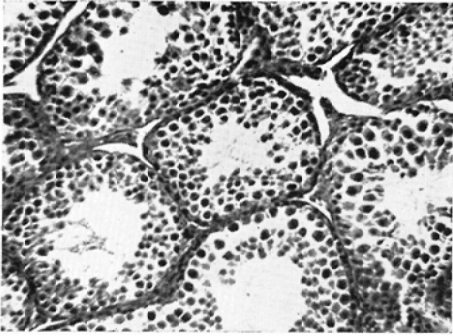


写真3 辜丸：对照群，生後16週目

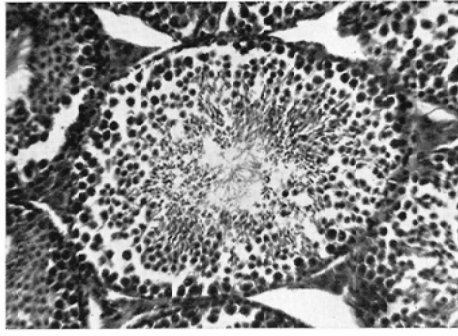


写真4 辜丸：妊娠後期 2.4 μ C/g 投与群生後4週目

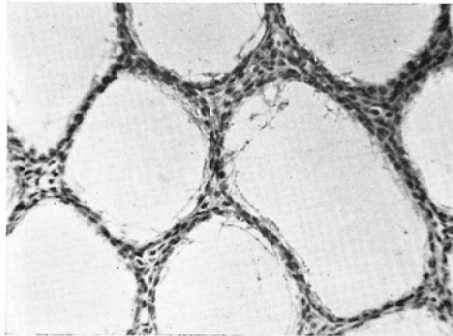


写真5 辜丸：妊娠後期 2.4 μ C/g 投与群，生後16週目

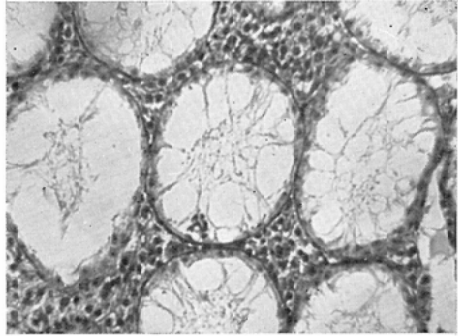


写真6 辜丸：妊娠後期 1.2 μ C/g 投与群生後4週目

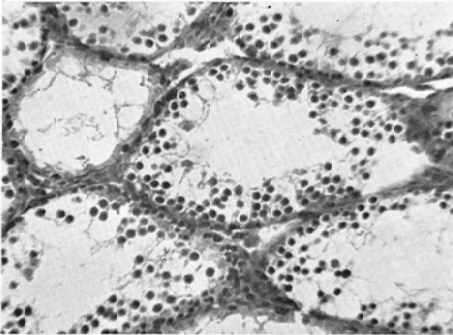


写真7 辜丸：妊娠後期 0.6 μ C/g 投与群生後4週目

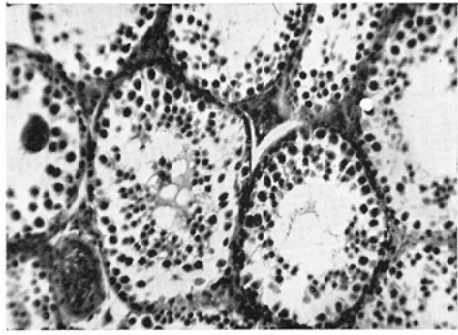


写真8 卵巢：对照群，生後4週目

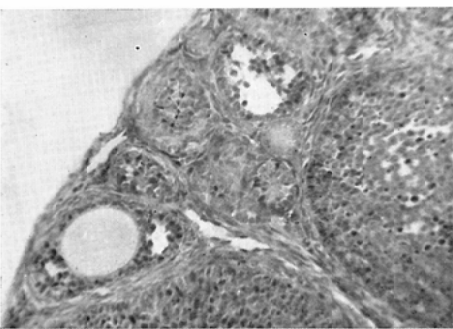


写真9 卵巢：对照群生後16週目

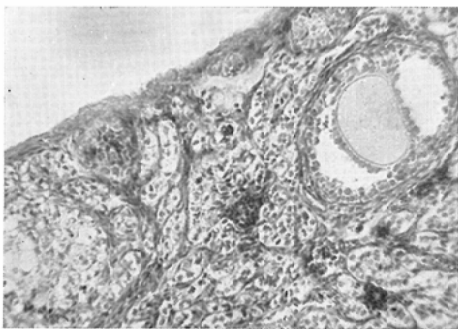


写真10. 卵巢：妊娠後期 2.4 μ c/g 投与群，生後4週目

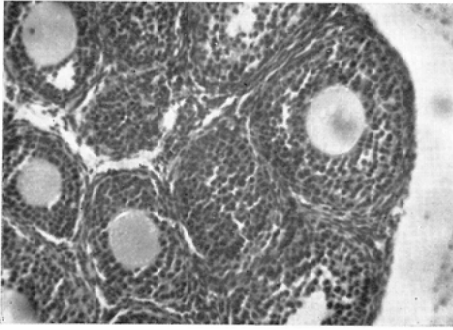


写真11. 卵巢：妊娠後期 2.4 μ c/g 投与群生後16週目 (弱拡大)

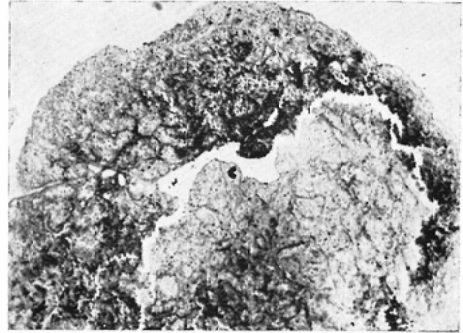


写真12. 卵巢：妊娠後期 1.2 μ c/g 投与群生後4週目

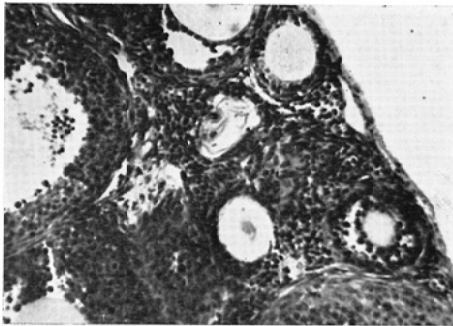


写真13. 卵巢：妊娠後期 0.6 μ c/g 投与群生後4週目

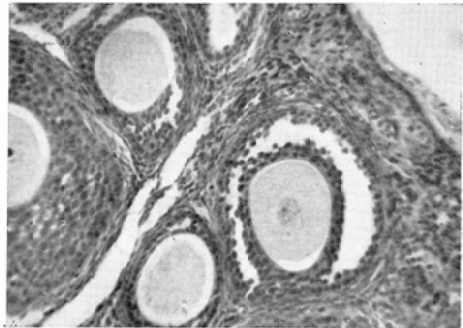


写真14. 脾：妊娠後期 2.4 μ c/g 投与群生後4週目

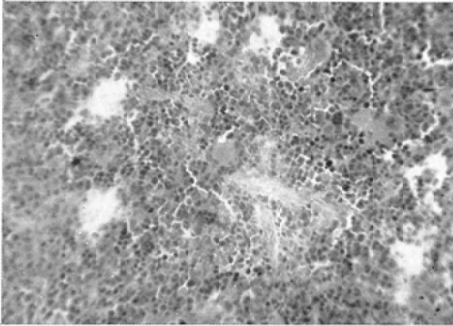


写真15. 睾丸：妊娠中期 2.4 μ c/g 投与群生後4週目

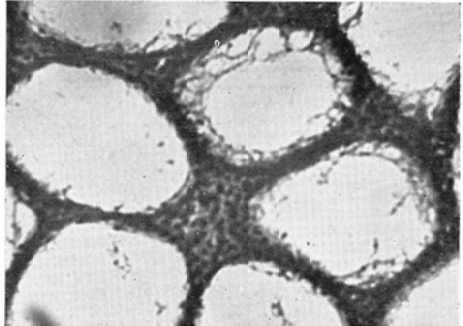


写真16. 睾丸：妊娠中期 1.2 μ c/g 投与群，生後4週目

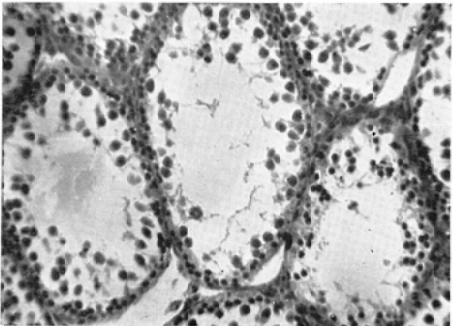
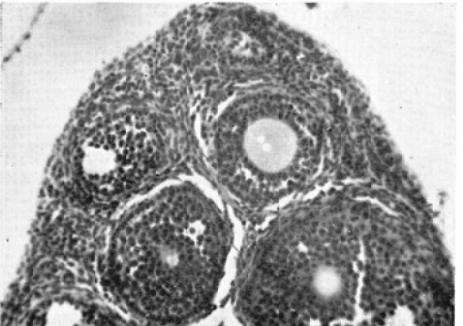


写真17. 卵巢：妊娠中期 2.4 μ c/g 投与群，生後4週目



ることによつて、出産時期が早くなるか或いは遅延するという現象は起らない。しかし、出生仔マウス数は ^{32}P を注射する妊娠時期によつて異なり、妊娠後期よりも中期の方が仔数が少い。即ち A_2 群では明らかに出生仔マウス数の減少を認め、胚死亡に起因する影響が考えられる。更に母マウスは不健全な新生仔を食すると一般に云われているが、この現象も認められている。しかし、他の妊娠中期群間及その後期群間では ^{32}P の投与量と出生仔マウス数の間に相関関係はない。

仔マウスの発育状態については、発育曲線にも示されている如く、 $2.4\mu\text{g/g}$ (A_1 , A_2 群) 及び $1.2\mu\text{g/g}$ (B_1 , B_2 群) の ^{32}P の投与によつて、或る程度の発育障害を来し、妊娠後期群よりも中期群の方が障害の度が強く現われる。 $0.6\mu\text{g/g}$ (C_1 , C_2 群) 及び $0.3\mu\text{g/g}$ (D_1 , D_2 群) 程度の投与量では発育障害は認めない。

また妊娠マウスに ^{32}P を $1.2\mu\text{g/g}$ 以上投与すると、仔マウスは出生後16週迄には雌雄同棲飼育を行つても出産は見られない。しかし、 $0.6\mu\text{g/g}$ 以下の投与量では仔マウスに妊娠及び出産は正常に見られる。

$2.4\mu\text{g/g}$ 以下の量を妊娠マウスに注射しても、出生仔マウスに畸型は見られない。

妊娠マウスに $1.2\mu\text{g/g}$ の ^{32}P を投与すると、出生仔マウスの主要臓器分布は明確な結果を得難く、唯、骨にのみ痕跡的にその沈着を証明出来る。

仔マウスの生殖腺の病理組織学的変化については $2.4\mu\text{g/g}$ 投与群 (A_1 , A_2 群) では睾丸及び卵巢の両者共に荒廃し、再生機能は現われない。 B_1 群の睾丸に於て、1週目に比較的精母細胞が多く、以後減少している。これは放射線感受性の最も強い精祖細胞が障害され、造精現象が中断されたためと考えられる。また卵巢に於ても、 A_1 及び A_2 群の4週目で胚上皮、原卵及び原始卵胞は消失し、囊胞卵胞のみ少数認められるが、これも造卵子細胞の放射線感受性の差異によるものであろう。妊娠マウス ^{32}P を投与し、出生仔マウスの睾丸に組織学的変化を起し得ない閾値線量は母体投

与量 $0.3\mu\text{g/g}$ であり、卵巢のそれは母体投与量 $0.6\mu\text{g/g}$ と考えられる。また生殖腺以外の臓器については変化は僅少である。

総括並びに考按

妊娠マウスに $1.2\mu\text{g/g}$ の ^{32}P を静注して、妊娠時に於ける ^{32}P のマウス主要臓器分布を検査し、更にマウスの妊娠後期と中期に各種の量の ^{32}P を投与して、出生を見た仔マウスについて形態学的検索を行い、上述の如き実験成績を得たので、これを総括し、考察を加えて見たい。

^{32}P の体内分布に関して、倉光等²¹⁾は骨が最大で、次で移植腫瘍(二十日鼠)で、肝、脾、腎とほぼ等しいと報告し、日下部¹⁶⁾はマウスの実験的腫瘍(滝沢肉腫及びChinon癌)に於ける ^{32}P の分布は腫瘍組織の放射能が特に強いということはなかつたと述べている。著者の実験成績から ^{32}P は明らかに胎仔へ移行することを実証し得たが、その量は腫瘍組織程多くはない。腫瘍と胎仔は共に旺盛なる細胞分裂を繰返し、多量の磷が核酸磷の形で細胞核に集まるという現象は甚だよく以ているが、両者の間の ^{32}P の移行量の差異は主として胎盤の透過性及び夫々の組織の細胞学的特性の相異に起因するものであろう。

マウスの妊娠後期に於ては胎仔の各器官発生も殆んど完成の域に達し、その際投与した ^{32}P の量が $2.4\mu\text{g/g}$ 程度では出産を左右するには至らないものと考えられる。しかしながら、妊娠中期に於て、 $2.4\mu\text{g/g}$ 投与群では5匹中2匹が出産を見ることなく、又平均出生仔マウス数の減少も認められる。龜山¹⁵⁾は妊娠8日目のハツカネズミに $2\sim 20\mu\text{g/g}$ の ^{32}P を皮下注射した結果、 $2\sim 12\mu\text{g/g}$ の各量で $24\sim 60\%$ の胚死亡があり、 $2\mu\text{g/g}$ 投与量で 25% に成形異常胚(中枢神経系の異常)を得たと報告している。これは著者の実験成績と相通するものがあり、妊娠中期 $2.4\mu\text{g/g}$ 投与群の出生仔数の減少は胚死亡によるものと考えられる。平均出生仔マウス数の減少、新生仔マウスの外観的形態の変化及び発育曲線等を総合的に考按すると、マウスは飼育環境、個体差及び系統等によつて発育に差が生じたり⁴⁹⁾、又個体差や系統によつ

て放射線感受性を異にする³⁵⁾⁴⁴⁾ものであるが、これら諸条件を考慮に入れても、尙、上述の変化は放射線障害によるところ大なるものと考えられる。放射線の障害は成熟したものより、幼若なもの程高度であると云われているが、著者の成績でも妊娠中期投与群に肉眼的形態的变化は高度であった。

胎子が胎盤を通じて母体から³²Pをうけた時、出生後の仔マウスでは³²Pは骨に最も多く蓄積している。これは通常の³²Pの生体内分布に関する諸家の報告と一致している。

次に著者は³²Pがマウスの胎子の生殖腺に及ぼす組織学的反応について検討してみたい。辜丸に対する放射線の影響に関しては、Albers & Schönberg(1903)¹⁾以来、幾多の研究者によつて詳細に究明されている³⁾⁹⁾¹⁴⁾²⁶⁾⁴²⁾⁴³⁾⁴⁸⁾。辜丸に変化を与える閾値線量に関しては、Henshaw(1944)¹⁵⁾はSingle dose 50r程度照射後に、又1日量5~25rを毎日照射し、総線量775~2410r照射後に、マウスの辜丸細精管に変化を認めたといい、朝山(1950)³⁾はマウスの辜丸にX線を照射して細精管内の精細胞には100r以上で変化が現われ300r以下ではその変化が回復し得ることを認めている。Heller(1948)¹⁴⁾は2.5 μ C/gの³²Pを腹腔内に注射して、8~11日で精祖細胞、精母細胞が減少し、20日で多数の死亡した精子細胞、精子を認め、同時に精祖細胞の再生を観察し、31日で殆んどすべての細精管に少くとも一層の精祖細胞が現われ、46日で殆んど完全に再生したと報告している。また大平等(1957)³⁴⁾は1.0 μ C/gの³²Pでマウスの辜丸に組織学的変化を認めなかつたと云つている。これらの報告から著者の成績を概観すると、胎生時に³²Pが与えられ、出生を見た仔マウスの辜丸の変化は遙かに高度である。即ち³²P 2.4 μ C/gの母体投与量では再生機転が全く認められない程仔マウスの辜丸は荒廃する結果を得ている。また変化を起し得ぬ閾値は母体投与量0.3 μ C/g程度の微量であると考えられる。換言すれば、胎生期の辜丸の放射線感受性は極めて高いということが判明した。一方、卵巣に於ける放射

線の影響に関しては、Halberstaedter(1905)¹³⁾以来、諸家⁴⁾²⁹⁾⁴⁰⁾によつて、辜丸同様既に詳細な検討がなされている。Bloom(1948)⁵⁾は2.5 μ C/gの³²Pをマウスの腹腔内に注射し、この程度の量で卵巣に障害を与え得るかどうかということは言及し難いと述べている。著者の実験から、³²P 2.4 μ C/gの投与量で、仔マウスの卵巣に高度な逆行性変性、壊死を来し、また組織学的変化を起し得ない閾値線量は母体投与量0.6 μ C/g程度と考えられる。従つて、辜丸同様、胎生期の卵巣の放射線感受性は極めて高いことを知り得た。尙、辜丸と卵巣の放射線感受性について、スピア⁴³⁾は辜丸より卵巣の方が一層高いと云つているが、著者は上述の如く、逆の成績を得ている。これはそれらの文献が、成熟体の結果であるためと思われる。又各種性細胞の放射線感受性については、未分化な細胞程、感受性が高いといわれているが³⁾⁹⁾³⁴⁾³⁹⁾⁴⁸⁾、著者の成績でも辜丸に於ける所見及び卵巣に於ける著明な造卵現象の断層所見等から、これらの事実を窺知することが出来る。

妊娠後期群と中期群の組織学的所見を比較すれば、1.2 μ C/g及び0.6 μ C/g投与群では肉眼的形態的变化とは逆に、妊娠中期群の変化は後期群より軽微な禍があるが、これは再生現象に起因するものであろう。

2.4 μ C/g及び1.2 μ C/g程度の³²P投与量で、著者は不妊症と覺しき現象を見たが、成熟マウスにこの程度の投与量を与えて、かゝる現象を見たという報告はない。しかしながら、上述の如き生殖腺の組織学的所見からして、仔マウス同志の交配で出産がおこななかつたことは当然というべきであろう。

生殖腺に変化を起し得た線量では仔マウスの肝、腎に障害を認めることは出来なかつた。肝細胞は甚だ再生機転が旺盛であり²⁾³⁸⁾、出生後早期に観察を行えば、組織学的変化を見出し得るかも知れない。腎は放射線感受性の低い組織であり⁹⁾、この程度の線量では変化は見られないであろう。脾の変化は淋巴組織が生殖腺と同様に、極めて放射線障害をうけ易い組織であり³⁰⁾、著者の成績は

当然といわねばならない。しかし、脾の変化は生殖腺の障害の程度に比すれば、甚だ軽微である。

上述の如く、妊娠マウスに種々の量の ^{32}P を投与することによつて、その胎仔への障害を実験的に実証し得た。この障害は如何なる原因に起因するものであるかを考按すると、重大な影響を及ぼすものとして挙げられる因子に、i) 胎盤を通じて胎仔に移行した ^{32}P の胎仔の内部からの照射。ii) 胎仔をめぐる母体からの外部照射。iii) 母体の障害によつて二次的に胎仔に及ぼす影響、等が考えられる。中山等³¹⁾は雌性ラットに核分裂生成物を与えて、ラットにおこる性周期の変化が、組織所見からして卵巣に働く一次的障害と考えるよりも、核分裂生成物が沈着しておこつた全身障害の二次的变化によるものであると云つてゐる。しかし、著者の実験成績によれば、 ^{32}P の胎仔の放射線量は内臓諸臓器に比べると比較的少ないが、血液中よりも多く、1胎仔当たり平均7711 c.p.m.の放射線量が計数され(母体に $1.2\mu\text{C/g}$ の ^{32}P を投与した場合)、胎仔は旺盛な細胞分裂を繰り返してあり、更にまた、 ^{32}P の β 線の飛程が組織内で最大数mmであること、及び前述の如き仔マウス主要臓器の組織学的変化を考え合せると、ii), iii)の影響は無視することが出来ないとしても、胎仔内にとり入れられた ^{32}P の内部照射による影響を第一義的に考えて差支えないものと思われる。尙また、この胎盤を通じた ^{32}P 作用が大きいことは中期と後期で、前者の方が作用が強いことも、これを証明し得る一つの成績である。

以上の実験成績を直ちに人に応用することは、人とマウスの種属放射線感受性の差異及び解剖学的差異等からして、甚だしく早計であるが、従来の一般的通念をもとにして一考してみると、マウスの $0.3\mu\text{C/g}$ 投与量は体重50kgの人では15mcに相当する。従つて、現在癌の診断に ^{32}P を用いる場合、最も多い脳腫瘍の際でも4mc以下であり、診断的应用に際して、たとえ投与される人が妊娠中であつても胎児の影響を顧慮するには及ばないと考えられる。治療的应用に際しては、慢性白血病の治療の1周量を与えれば、15mcを越

える量となる。それ故に、治療的に ^{32}P を用いる際には生殖年齢、妊娠の有無等を考慮に入れて、利用すべきである。

今回著者は ^{32}P を妊娠後期及び中期に用いて実験的研究を行つたが、 ^{131}I はじめ他の放射性同位元素を用いること、形態学的変化のみならず機能的変化を観察すること、又生殖腺と他臓器との相関関係を検討すること、或いはまた、放射性同位元素を交配前や妊娠の初期に与えたり、雄性マウスにも与えて交配、妊娠させた場合の問題等、遺伝学的問題をも含めて、数多くの興味ある研究主題が残されている。

結 論

妊娠後期のマウス5匹に $1.2\mu\text{C/g}$ の ^{32}P を与えて、その体内分布を検討した。更に50匹のマウスを用い、その妊娠後期及び同中期に夫々2.4, 1.2, 0.6及び $0.3\mu\text{C/g}$ の ^{32}P を投与し、胎生期を経て出生を見た仔マウス249匹を経日的に形態学的検索を行い、次の結果を得た。

1) マウスの体内分布は妊娠によつても著変を生じなかつた。

2) 妊娠マウスに $1.2\mu\text{C/g}$ の ^{32}P を投与することによつて、1胎仔当たり平均 $0.32\mu\text{C}$ が胎盤を通じて胎仔に移行した。

3) 妊娠マウスに ^{32}P を投与することによつて、出生仔マウスにおこる障害は胎仔内に摂り入れられた ^{32}P による一次的变化に主として起因する。

4) マウスの妊娠中期に $2.4\mu\text{C/g}$ の ^{32}P を投与すると、出生仔マウス数の減少をみた。

5) 妊娠マウスに $1.2\mu\text{C/g}$ 以上の ^{32}P を投与し、出生を見た仔マウスに発育障害があらわれた。この変化は ^{32}P の投与時期によつて差異があり、妊娠の後期より中期の方が強かつた。

6) 胎仔の生殖腺は放射線感受性が高い。即ち、妊娠マウスに $1.2\mu\text{C/g}$ 以上の ^{32}P を投与することによつて、仔マウスの生殖腺には顕著な退行性変性があらわれた。 $0.6\mu\text{C/g}$ 以下の母体投与量では出生仔マウスに妊娠及び出産はほぼ正常に見られた。しかし、 $1.2\mu\text{C/g}$ 以上の投与量では

出生後16週迄に出産はおこらなかつた。

7) 妊娠マウスに ^{32}P を投与し、出生仔マウスの辜丸に組織学的変化を起し得ない閾値線量は母体投与量 $0.3\mu\text{c/g}$ であつた。また卵巣のそれは母体投与量 $0.6\mu\text{c/g}$ であつた。従つて、マウスの実験成績を直ちに人に適用することは早計であるが、 ^{32}P の診断的使用量では妊婦に於ても障害を顧慮する必要はない。しかし、治療線量では胎児への影響を十分に考慮に入れなければならない。

(本論文の要旨は第3回日本アイソトープ会議に於て発表した)。

謝辞

稿を終るに臨み、終始御懇篤なる御指導を戴き、御校閲を賜つた橋本和之教授、木村修治助教授に深甚の感謝を捧げ、種々御援助を戴いた教室員諸兄に厚く感謝致します。また、多々御支援を受けた姫路赤十字病院内科部長望月憲雄博士、同武田功博士及び同医局員諸兄、同病理科飯塚由松氏に深謝致します。

文 献

- 1) Albers-Schoenberg: Muenchen med. Wochschr., 50, 1859, 1903. — 2) 朝来野昭三, 日医放会誌, 19, 692, 1958. — 3) 朝山弘雄, 日医放会誌, 10, 28~32, 1950. — 4) Bloom W.: Histopathology of Irradiation, 598, 1948, Mc Graw-Hill, N.Y. — 5) Bloom, W.: Histopathology of Irradiation, 608, 1948, Mc Graw-Hill, N.Y. — 6) Bloom W.: Histopathology of Irradiation, 674, 1948, Mc Graw-Hill, N.Y. — 7) Chapman, E.M. et al.: J. Klin. Endocrinol., 8, 717, 1948. — 8) Cohn, W.E. & Greenberg, D.M.: J. Biol. Chem., 123, 185, 1938. 9) Eschenbrenner, A.B., Miller, E.: J. Nat. Cancer Inst., 9, 133, 1948. — 10) 淵上在弥; 癌の臨床3, 310, 1956. — 11) 藤森速水; 診療, 8, (9), 48, 1955. — 12) 藤森速水; 放射性アイソトープ, 226, 1957, 診断と治療社, 東京. — 13) Halberstaedter, L.: Berlin Klin. Wochschr., 42, 64, 1905. — 14) Heller, M.: Histopathology of Irradiation, 550, 1948, Mc Graw-Hill, N.Y. — 15) Henshaw, P.S.: J. Nat. Cancer Inst., 4, 477, 1944. — 16) 日下部英之: 日医放会誌12, (6), 61, 1952. — 17) Hodges, R.E. et al.: J. Clin. Endocrinol. & Meta., 15, 661, 1955— 18) 亀山義郎; 第2回日本アイソトープ会議論文抄録集, 175, 1958. 日本原子力産業会議, 東京— 19) 木村文雄; 放射性アイソトープ, 374, 1957, 診断と治療社, 東京— 20) 木村修治他; 臨床放射線, 4, (9), 645, 648, 1959. — 21) 倉光, 木下, 中島; 日医会誌11, (7), 50, 1951. — 22) 倉光, 秋山, 医療, 8, (9), 523, 1954. — 23) 倉光一郎; 放射性アイソトープ, 411, 1957, 診断と治療社, 東京. — 24) Low-Beer, et al.: Radiology, 47, 492, 1946. — 25) Low-Beer: Science, 104, 339, (Oct.) 1946. — 26) 真行寺俊隆; 日医放会誌17, 734, 1957. — 27) Marinelli & Goldshmidt: Radiology, 39, 454, 1942. — 28) Manly, M.L. & Bale, W.F.: J. Biol. Chem., 129, 125, 1939. — 29) Murray, J.M.: Am. J. Roentzenol. Radium Therapy, 25, 1, 1931. — 30) Murray, R.G.: Histopathology of Irradiation, 243, 1948, Mc Graw-Hill, N.Y. — 31) 中山栄之助他; 第3回日本アイソトープ会議論文抄録集, 262, 1959, 日本原子力産業会議, 東京. — 32) 中山恒明; 放射性アイソトープ, 177, 1957, 診断と治療社, 東京. — 33) 岡本十二郎他: 放射性アイソトープ, 66, 1957, 診断と治療社, 東京. — 34) 大平, 栗田他, 医学研究, 27, 954, 1957. — 35) 尾上正明, 日医放会誌, 19, 2366, 1960. — 36) 太田和雄他; 放射性アイソトープ, 396, 1957, 診断と治療社, 東京. — 37) Pecher, C.: Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., 46, 86, 1941. — 38) Rhoades, R.P.: Histopathology of Irradiation, 541, 1948, Mc Graw-Hill, N.Y. — 39) Schinz, H.R. & Slotopolsky, B.: Ergeb. med. Strahlen, 1, 443, 1925. — 40) Schugt, P.: Strahlentherapie, 27, 603, 1928. — 41) 岡野康男; 外科, 19, 233, 1957. — 42) Sparg, B., et al.: J. Nat. Cancer Inst. 12, 615, 1951. — 43) スピア(玉木他訳)放射線と生細胞 113, 1931, みすず書房, 東京. — 44) 菅原努, 福田正, 日医放会誌, 18, 1762, 1959. — 45) 島田信勝; 日医会誌, 32, 297, 1954. — 46) 島田信勝他; 放射性アイソトープ, 167, 173, 1957, 診断と治療社, 東京. — 47) 田淵昭; 日医新報, 1703, 99, 1956. — 48) 高橋信次; 日放会誌, 7, 6, 1940. — 49) 田中利男(安東, 田嶋編), 動物実験法, 109, 1956, 朝倉書店, 東京. — 50) 津久布誠; 日医放会誌, 19, 722, 1959. — 51) 山崎鋭一他: ホルモンと臨床, 2, 32, 1955. — 52) 山下久雄; アイソトープの医学的応用, 98, 1956, 医学書院, 東京. — 53) 山下久雄; 放射性アイソトープ, 124, 1957, 診断と治療社, 東京. — 54) 山下, 倉光, 木下; 治療, 34, 658, 1952. — 55) 吉川春寿他: ラジオアイソトープの医学的応用98, 1956, 東西医学社, 東京

Experimental Studies on the Effects of the Internally-Used
Radioisotope upon the Fetus

By

Etsuzo NOMA

(Director: Prof. Kazuyuki Narabayashi, M.D.)

From the Department of Radiology, Kobe Medical College

Knowledge concerning the morphologic effects the internal use of a radioisotope exerts upon the fetus, particularly upon its genital gland will contribute much to a safe radioisotopic application. For the ascertainment of these effects ^{32}P was given in $1.2\ \mu\text{C/g}$ quantities to 5 mice in the latter period of pregnancy, and its intrabodily distribution was investigated. Further ^{32}P was given respectively in 2.4, 1.2, 0.6 and $0.3\ \mu\text{C/g}$ quantities to 50 mice in the middle and latter period of pregnancy, and their 249 baby mice were morphologically examined periodically after birth. The results obtained are as follows.

- 1) The intrabodily distribution of ^{32}P was not markedly affected by pregnancy.
- 2) When ^{32}P had been given in $1.2\ \mu\text{C/g}$ quantities to the pregnant mouse, $0.32\ \mu\text{C}$ of it went over through the placenta into each fetus on the average.
- 3) Damage caused in the child mouse by the administration of ^{32}P to the parent mouse chiefly consisted of primary changes due to the uptake of ^{32}P by the former.
- 4) The administration of ^{32}P in $2.4\ \mu\text{C/g}$ quantities in the middle period of pregnancy reduced the number of offspring.
- 5) Growth impediment was noted in the offspring of the mouse to which ^{32}P had been given in over $1.2\ \mu\text{C/g}$ quantities during pregnancy. The degree of growth impediment varied with the period of administration; that is, the administration of ^{32}P during the middle part of pregnancy produced more marked growth impediment than that during the latter period.
- 6) The genital gland of the fetus was possessed of a very high radiosensitivity, and so fell into marked degeneration when ^{32}P had been given to the parent mouse in over $1.2\ \mu\text{C/g}$ quantities. When the administration of ^{32}P to the parent mouse had been in less than $0.6\ \mu\text{C/g}$ quantities, the child mice could have nearly normal pregnancy and delivery. In the case of the administration of ^{32}P in over $1.2\ \mu\text{C/g}$ quantities, however, the first filial generation did not have childbirth till 16 weeks after birth.
- 7) The threshold dose for the pregnant mouse which did not produce histologic changes in the genital gland of the baby mouse was $0.3\ \mu\text{C/g}$ for the testis, and $0.6\ \mu\text{C/g}$ for the ovary. Therefore although the results of experiments with mice are not directly applicable to human beings, usual diagnostic doses of ^{32}P may be regarded as harmless for the pregnant woman, but the application of its therapeutic doses may possibly affects the fetus, and so demands a deep consideration.