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 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
Author(s)	鹿島, 正俊; 上島, 久正; 松岡, 理
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1978, 38(10), p. 992-1005
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/20552
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

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

放射線医学総合研究所障害基礎研究部（部長：土屋武彦博士）
鹿島　正俊　　上島　久正　　松岡　　理

（昭和53年4月3日受付）

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

2. Comparison of the Behavior of Pu in Tissues between Subcutaneously Injected Polymeric Pu, Pu Citrate and Pu Nitrate

Masatoshi Kashima, Hisamasa Joshima and Osamu Matsuoka
Division of Radiation Hazards. National Institute of Radiological Sciences, 9-1, Anagawa 4-chome, Chiba, 280, Japan

Research Code No.: 400
Key Words: Polymeric plutonium, Plutonium nitrate, Non-uniformity factor

Problems on the wounds contaminated with plutonium nitrate appear to be polymerization of Pu (IV) into micron size particles and their translocation to tissues.

Sixty male mice were injected subcutaneously with polymeric Pu (IV), Pu citrate or diluted Pu (IV) nitrate solution, sacrificed at the first day to 6 weeks later for autoradiographic and radiochemical analysis to study the behavior of Pu with relation to form of Pu. Resutls are as follows;

(1) The differences between the three chemical forms of Pu were demonstrated in absorption rates and in deposition into tissues. A significant reduction of Pu content in the skin was observed in those of Pu nitrate.

(2) Deposition of large size of polymeric Pu was found in the spleen of mouse recieved Pu nitrate within the first day. Aggregated cells or cell debris deposited Pu were observed in blood vessels of liver. In several hepatocytes many single tracks were seen from their nuclear enclosure bodies.

(3) Initial non-uniform distribution of Pu in hepatic lobule was found to change into uniform at 42 days post injection. An atempt to express non-uniform distribution as zonal non-uniformity factor was made on the hepatic lobules and splenic pulp by track counting.

目　次

Ⅰ．緒言
Ⅱ．実験材料および方法
(1) プルトニウム
(2) 実験動物と Pu 投与法
(3) 組織α線計測
(4) オートラジオグラフィー
Ⅲ．実験結果
(1) Pu の組織沈着率
1) 重合体 Pu 溶液
2) 三種の Pu 溶液の沈着率
(2) 組織沈着した Pu の検討
1) 皮ふ
2) 肝臓
3) 脾臓
(3) 肝および脾への Pu 重合体移行
(4) 肝および脾における Pu 不均等分布
Ⅳ．討論および総括
Ⅴ．結語

I. 緒　言

先に，硝酸プルトニウムの配分作業中に発生したプルトニウム（以下 Pu と略す）創傷汚染例について，その汚染部のオートラジオグラムなどを示すと共に，Pu 重合体の形成とその組織移行などの粒子性 Pu の体内挙動の把握の重要性について，動物実験を通じて指摘した[1]．

Pu 創傷汚染の事故報告例は多数あるが，皮下投与などの Pu を用いた動物実験に関する報告例は比較的少なく，Pu の組織移行についての結果も一定していない．創傷汚染に関して，これらの報告を直接に線量評価，障害評価のための資料とするには未だ不備な点が多いと考えられる．そこで，創傷汚染後の Pu 移行に関する基礎的データを得るため，さきに報告した事故例の原因となつた Pu の性状に類似した Pu 溶液を用いて検討を行ない，Pu 重合体および単量体溶液の場合と比較することが肝要であると考えられる．

したがつて，硝酸プルトニウム溶液と共に，重合体 Pu 溶液および標準的な動物実験用溶液であり，投与時に単量体 Pu をなすクエン酸 Pu 溶液を調製し，マウスに皮下投与して Pu の体内挙動の差異を比較した．

特に，組織レベルにおける Pu の挙動の観察に留意した．すなわち，観察の対象組織として，皮下投与初期に明瞭な分布の不均等性を示す肝臓と脾臓をとりあげ，肝臓は肝小葉における部位，脾臓は赤脾髄および白脾髄における Pu のαトラックの観察を行なつた．その結果，若干の知見を得たので報告する．

II. 実験材料および方法

(1) プルトニウム

プルトニウムは $Pu(NO_3)_4$ 結晶を3規定の硝酸溶液に溶解保存された原液から配分されたもので，第1報において用いた原液と同一のものである．ただ，その中に含まれる ^{241}Pu の娘核種 ^{241}Am が生成し，Pu のα線に対して，^{241}Am のα線は1割近い寄与を示すと推定されるが，本報告ではいずれも Pu 溶液として表現した．

Pu 原液から，以下の3種類の溶液を調製した．

① 原液に0.02%クエン酸3ソーダ溶液を加え分子量比 Pu : Citrate＝2 : 1とし，pH 7.0に調整して重合体 Pu 溶液（polymeric Pu，以下 poly. Pu と略す）とした．

② 原液に3%クエン酸3ソーダ溶液を加え分子量比 Pu : Citrate＝1 : 100とし，pH 6.8に調整したクエン酸 Pu（Pu citrate，以下 cit. Pu と略す）とした．

③ Pu 原液に生理食塩水を加えて10倍希釈したもので，pH は1.5以下を示した．これを硝酸 Pu 溶液（Pu nitrate，以下 nit. Pu と略す）と表現した．

(2) 実験動物と Pu 投与法

実験動物は当所生産マウス CF# 1/NRS（現在近交系 NRH と国際登録済）の SPF 飼育されたものを6週齢から個別ケージに収納し，Conventionalize した平均87日齢，体重平均34g の雄を用いた．

マウスの背部の毛を刈り，ツベルクリン用注射器により poly. Pu 溶液18.1μCi/kg，cit. Pu 溶液9.8μCi/kg あるいは nit. Pu 溶液10.4μCi/kg

をそれぞれ0.05ml ずつ1匹に1回皮下投与した．組織沈着率定量用には1時点1群6匹とし，その中からオートラジオグラフィー用として各群とも3匹ずつを使用した．なお，poly. Pu 投与群の1部を皮ふ変化観察用として11週間飼育した．

(3) 組織α線の計測

各種 Pu 溶液を皮下投与後，1日，21日，42日後，および poly. Pu 投与群3匹ずつはさらに3日および7日後も組織α線計測およびオートラジオグラフィー実験に供した．

動物を放血と殺後，投与部皮ふ（3×5cm），肝臓，脾臓，大腿骨，縦隔リンパ節（胸腺を含めて採取）を試料として採取し，重量を計測後，組織を溶解させ，液体シンチレーションカウンター(Beckman LS 100) により各試料のクエンチングに相応したα線測定領域を設定して，α-activity 計測を行なつた．

各組織の溶解および計測は既報[2]の方法で行なつた．すなわち，軟組織はソルエン(Soluene 100, Packard 製）で溶解し，大腿骨および皮ふは濃硝酸溶解後，加温して乾固させ試料の着色が褪色するまでこの操作をくり返し，トリトンXを加えたトルエンシンチレータを加えて測定した．軟組織はトルエンシンチレータによつた．なお，皮ふ試料の Activity が高過ぎるため，硝酸蒸発乾固後，再び硝酸を加えて完全に溶解させ，その1/10量を採取し計測に供した．

4. オートラジオグラフィー

ミクロオートラジオグラフィー用として，肝臓および脾臓の一部を中性ホルマリンに入れて固定後，通例の方法に従いパラフィン包埋後に連続切片を作製した．切片の厚さは肝臓 6μm，脾臓4.5μm とした．切片の脱パラフィン後，サクラ NRM 2乳剤に2回 Dipping を行ない乳剤層を厚くした．露出期間を4℃21日間とし，コニドールXに20℃ 6分間の現像処理，コニフィックスに10分間の定着後，水洗し，Lilie Mayer hematoxylin および Eosin 染色を施し，鏡検した．

肝臓の観察は肝小葉レベルで行なつた．すなわち，従来の慣習にならつて肝小葉周辺帯（Peripheral zone, per. z.），中間帯（Intermediate zone, int. z.）および中心帯（Central zone, cent. z.）と分け，中間帯は glisson 氏鞘部の Portal vein と中心静脈の中点部位とした．一切片あたり典型的な肝小葉構造を示す部位6～8カ所について，3部位の160×110μm あたりのαトラック数を算定し，さらに2切片を同様に算定して一定面積あたりの平均トラック数を計算した．

脾臓は赤脾髄(Red pulp)，白脾髄（White pulp）およびその境界区域（Marginal zone）の3区域に分けて観察した．境界区域は白脾髄周縁部のリンパ球および細網細胞と赤血球共在部までにわたり沈着鉄の認められない区域とした．脾臓を赤脾髄と白脾髄に2分する場合は境界区域を白脾髄に含めた．

なお，赤脾髄と白脾髄の切片断面における面積比は顕微鏡の倍率を400倍とし，境界区域はやはり白脾髄に含めて実測して算定した．

オートラジオグラムの観察では，Star track はミクロンないしはサブミクロンの粒子サイズの Pu 重合体とみなし，1点を中心とした星芒状のトラックの数を算定して，5～19本のトラックのものを Small star，20本以上を Large star とした．Star の中心点を Pu 重合体の存在位置とみなし，一定面積あたりのトラック数の算定の際には，その中心点が算定範囲外にある場合その Star のトラックは除外した．

III. 実験結果

(1) Pu の組織沈着率

各 Pu 溶液をマウスに皮下投与した後の組織における α activity 計測結果から投与量に対する沈着率を算定した．

1) 重合体 Pu 溶液

重合体 Pu 溶液皮下投与1，3，7，21および42日後における投与部皮ふ，肝臓，脾臓および大腿骨（骨髄を含む）における Pu 沈着率を片対数のグラフにプロットして Fig. 1 に示した．沈着率の経時的変化をみると，投与部皮ふではゆるやかに減少し，大腿骨，脾臓においては勾配の等し

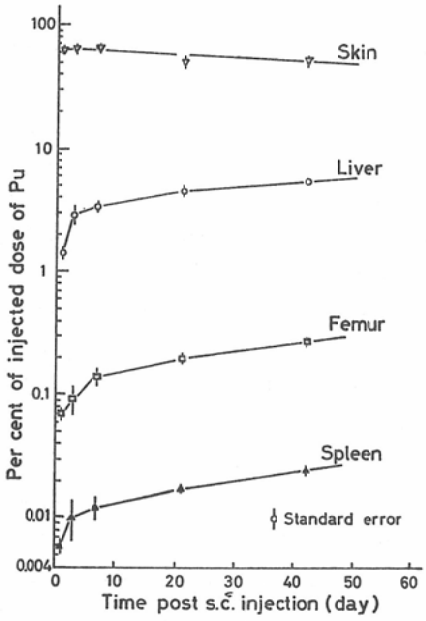

Fig. 1 Distribution of Pu in tissues of mice following subcutaneous injection with polymeric Pu.

い上昇が認められ，肝臓ではゆるやかな上昇が示された．なお骨格全体の値を大腿骨（1本）×20と仮定し，計算すると肝臓の値とほぼ等しくなつた．

2） 三種の Pu 溶液の比較

マウスに対する cit. Pu, nit. Pu および poly. Pu 溶液皮下投与後，1，21および42日後での臓器 Pu 沈着率を算定した結果を Table 1 に示した．投与部皮下における Pu の残留は投与当初 poly. Pu 群>nit. Pu 群>cit. Pu 群の順であつたが，42日後では cit. 群と nit. 群の順位が逆転し，nit. Pu 群における迅速な減少が注目された．

Pu の他の組織への移行について，三種の Pu 溶液を比較すると，沈着率はいずれの組織においても cit. Pu>nit. Pu>poly. Pu の順位が認められ，cit. Pu 投与群の値は片対数グラフで当初から直線性を示した．nit. Pu 群の値は当初は poly. Pu 群に近いが後に cit. Pu 群に類似してくることが判明した．

なお，投与部皮ふの Pu 沈着率に関係すると考えられた皮ふの生物学的変化を観察した結果，皮ふ反応が明瞭に認められたのは nit. Pu 群のみであつた．すなわち，nit. Pu 溶液投与当初から投与部蒼白，周辺部発赤の変化を認め，3週間後は

Table 1 Distribution of Pu in tissues of mice after subcutaneous injection of polymeric Pu (pol. Pu), Pu citrate (cit. Pu) or Pu nitrate (nit. Pu)

Tissue	Form of Pu	% of injected dose ± S.E.		
		Day post injection 1	21	42
Skin (Injected site)	pol. Pu	60.2±4.2	48.6±4.1	53.3±4.0
	cit. Pu	42.1±3.9	35.2±3.4	34.8±1.6
	nit. Pu	58.4±3.0	40.4±2.1	28.7±2.6
Liver	pol. Pu	1.34±0.07	4.32±0.52	5.36±0.30
	cit. Pu	8.17±0.56	8.95±0.87	10.50±0.68
	nit. Pu	2.68±0.15	7.33±0.33	9.09±0.46
Spleen	pol. Pu	0.006±0.001	0.017±0.001	0.025±0.002
	cit. Pu	0.068±0.004	0.075±0.008	0.080±0.013
	nit. Pu	0.012±0.002	0.038±0.003	0.050±0.004
Femur (one) (with B. marrow)	pol. Pu	0.067±0.007	0.197±0.017	0.270±0.016
	cit. Pu	0.270±0.017	0.380±0.037	0.510±0.039
	nit. Pu	0.120±0.020	0.400±0.022	0.480±0.035
Mediastinal lymph node (with thymus)	pol. Pu	0.004±0.002	0.004±0.0003	0.008±0.001
	cit. Pu	0.023±0.008	0.010±0.002	0.018±0.005
	nit. Pu	0.007±0.002	0.010±0.002	0.013±0.001

6匹中4匹に直径5～8mm の脱毛，痂皮形成が認められた．しかし，Pu を含有していない同濃度の硝酸溶液を対照マウスに同量皮下投与したところ同様の皮ふ反応を認めた．poly. Pu, cit. Pu 群においてはこのような変化は認められなかつた．poly. Pu 投与77日後においても被毛，皮ふの変化は認められなかつた．

(2) 組織沈着 Pu の検討

Pu を皮下投与した動物の皮ふ，肝臓および脾臓のミクロオートラジオグラムにおけるαトラックを観察した．

1) 皮ふ

重合体 Pu 溶液投与77日後の投与部皮ふ切片のオートラジオグラムの観察結果は次のごとくである．

Pu 重合体のミクロンサイズのものは Star として認められ，その大部分は皮下組織から筋層にかけて集中して存在し，一部は真皮内に散在して認められた．微細重合体および単量体 Pu は Single track として示され，より広範囲に分散していることが観察された．Fig. 2に Pu の沈着細胞およびトラックの分布を示した．Star はやや小型の細胞核を持つ組織球の発達した大食細胞，稀に血管周辺部の卵状核を示す組織球において認められ，Single track は線維芽球に認められた．なお稀に存在する肥満細胞には track は観察されなかつた．Fig. 2に示すように1部の毛包先端部周縁の好塩基性細胞に Single track の集合が認められた．

Pu の高濃度沈着部においては細胞変性および壊死像が認められたが，第1報の30μCi/kg 投与例で報告したような表皮肥厚，毛包性過角化および脱毛などは観察できなかつた．

2) 肝臓

三種類の Pu 溶液皮下投与群の肝臓について1時点1群3匹の経時的観察を行なつた．

Pu 投与後，1～3日と言う早期ではいずれの群においても Single track が認められたが，star track はきわめて稀であつた．しかし，21日以後の試料において，Fig. 3 のように Star は容易に認め得た．

Pu 分布のパターンについては Single track が肝小葉周辺帯よりも中心帯により多く認められ，第1報で示した肝臓における Pu 分布の不均等性は肝小葉レベルで生じていることが示された．

Pu 沈着細胞，すなわちαトラックを発している細胞を観察すると，Singl track は肝実質細胞にも Kupffer 星細胞にも認められた．

Kupffer 星細胞においては single track が3～8本と多発しているものが当初から認められ，経時的にこのような Kupffer 星細胞が中心帯に増加していくことが観察された．なお，Star は Kupffer 星細胞のみに認められた．

若干の試料において，一部の小葉間静脈壁に Single track が多発していることがあつた．また，Fig. 4 に示すように poly. Pu 投与3週間後の試料において，小葉間静脈内にαトラックを多発している細胞破壊片とみられるものが認められた．

なお，Fig. 5 に示すように，cit. Pu 投与1日後に Track 集中部が認められたが，これは網内系ないしは内皮系細胞が数個集塊を形成したものであり，洞様血管内に存在していることが判明した．

次に，稀な現象であるが，形態学的に相同性を示す2個の並んだ肝実質細胞の細胞核内封入体(H.E. 染色で黄褐色均質円型構造）からトラックを多発しているものが見出された．Fig. 6 に cit. Pu および poly. Pu 群に認められた例を示した．

3) 脾臓

肝臓の場合と同じく，脾臓も各投与群について経時的に観察した．

脾臓においても，トラックの分布パターンは三種の Pu 投与群の間には明瞭な差異は認められなかつた．いずれもトラック数は白脾髄に比較して赤脾髄に圧倒的に多く，また，赤脾髄中のヘモジデリン顆粒からα線を発しているのが当初から認められることが共通していた．経時的に，白脾髄周縁の赤脾髄部のヘモジデリンから発するトラック数が増加することが認められた．

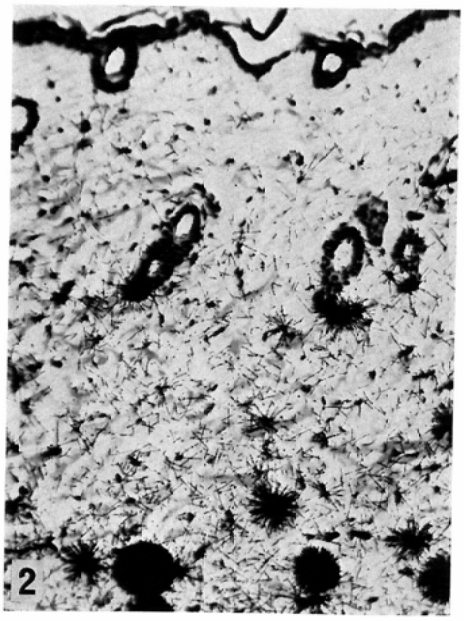

Fig. 2 Mouse skin. Microautoradiogram showing diffusion from injected site of Pu as many single and star tracks at 77 days after subcutaneous injection of polymeric Pu (IV) solution. (×50)

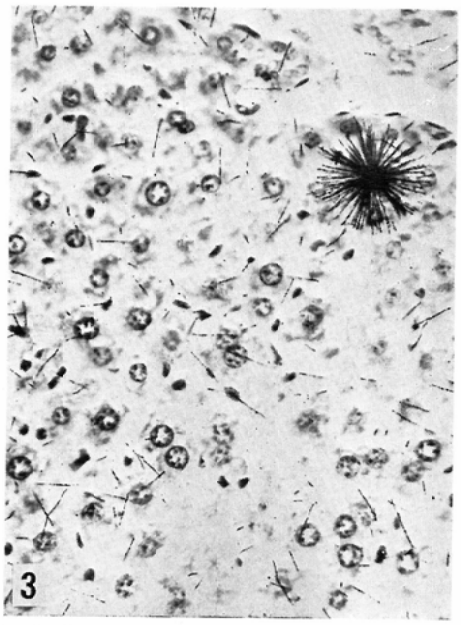

Fig. 3 Mouse liver. Microautoradiogram of liver at 21 days after subcutaneous injection of Pu nitrate solution. Deposition of Pu polymer as a star is presented near inter-lobular vein. (peripheral zone.)(×100)

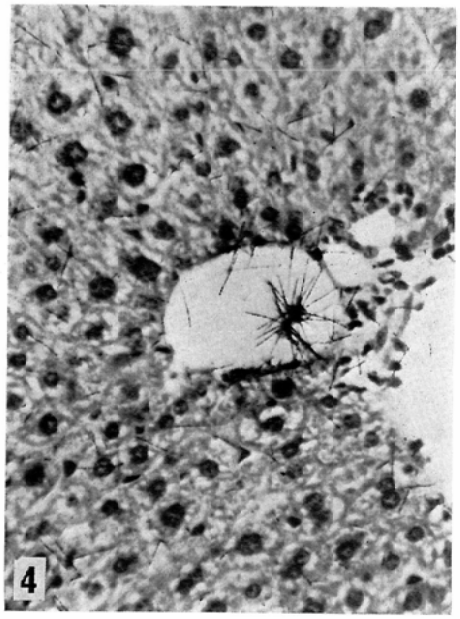

Fig. 4 Mouse liver. Microautoradiogram showing alpha tracks from cell debris in the interlobular vein at 21 days post subcutaneous injection of polymeric Pu solution.

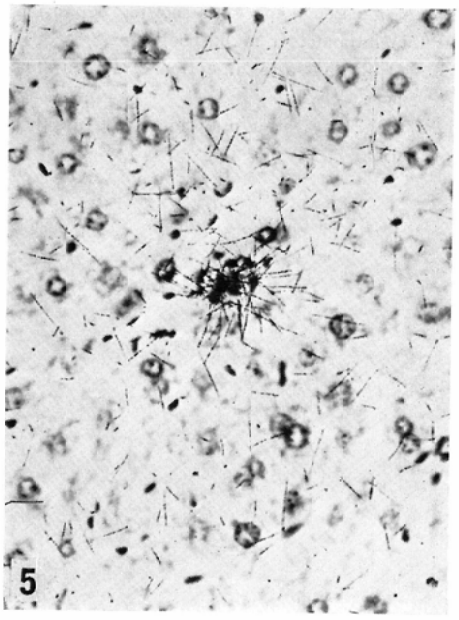

Fig. 5 Mouse liver. Microautoradiogram showing "Hot spot" at 1 day post subcutaneous injection of Pu citrate solution. Many single tracks are seen from endotherial cells in sinusoidal vessel.

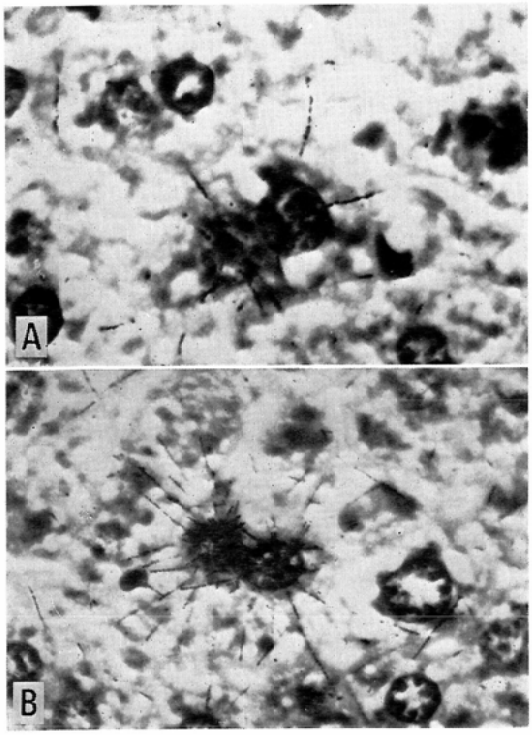

Fig. 6 Mouse liver. Microautoradiograms of two pairs of parenchyma cells showing deposition of Pu in intranuclear inclusion bodies. (×500)
A. At 42 days after injection of Pu citrate solution.
B. At 42 days after injection of Pu nitrate solution.

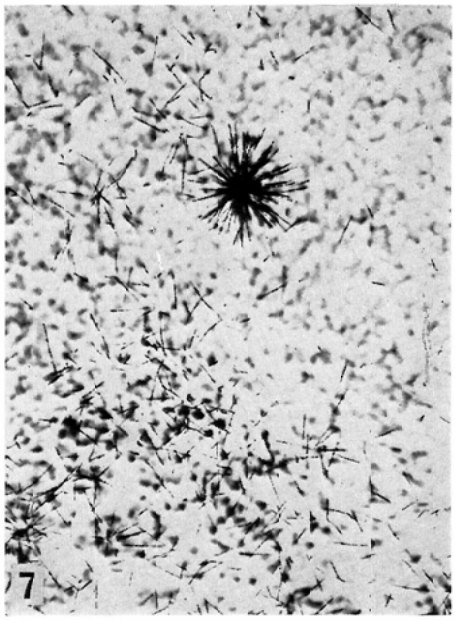

Fig. 7 Mouse spleen. Microautoradiogram of spleen showing a star in white pulp at 3 days post subcutaneous injection of polymeric Pu solution. (×100)

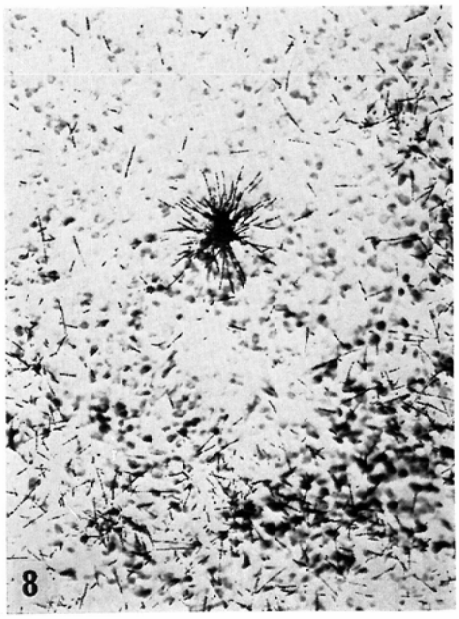

Fig. 9 Mouse spleen. Microautoradiogram of spleen showing "hot spot" in white pulp at 1 day post subcutaneous injection of Pu citrate solution. (×100)

Star track は nit. Pu 群において，投与1日後の試料に認められた例を Fig. 7 に示した．その他の群では1日後は明瞭な Star は示されなかつた．poly. Pu 群において3日以後の試料にいずれも認められ，その存在位置は当初 Fig. 7 に示すように，白脾髄中に認められるものがあつたが，境界部や赤脾髄部に存在するものが多かつた．

なお，Fig. 8には cit. Pu 群の1日後の試料に認められた Single track が集中している細胞を示した．

(3) 肝臓および脾臓への Pu 重合体の移行

作製された肝臓および脾臓のオートラジオグラム全てを観察し，認められた Star のトラック数を算定後，その位置を判定し，肝小葉および脾髄の3部位について一定面積あたりの数を推定した．

あらかじめ，新鮮標本からオートラジオグラム用切片作製上の組織萎縮の程度を検討した結果，肝臓は面積として0.52，脾臓は0.59比となることが判明したので，面積補正にはこの値を使用して行なつた．

Pu 重合体投与後の例を Fig. 9に示した．肝臓および脾臓の部位別200mm² あたりの Star の数として模式的に図示した．

また，Table 2 には各 Pu 投与群の切片100×100mm² あたりの Star 数を大小にわけて示した．poly. Pu 群において，Pu 重合体の移行数が多いことは当然としても，nit. Pu および cit. Pu 群においても Star を示するような Pu 重合体が移行してくることが知られた．

なお，組織内において沈着部位に経時的変化が認められた．肝臓においては肝小葉周辺帯から中間帯，さらに中心帯へ，また脾臓においても白脾

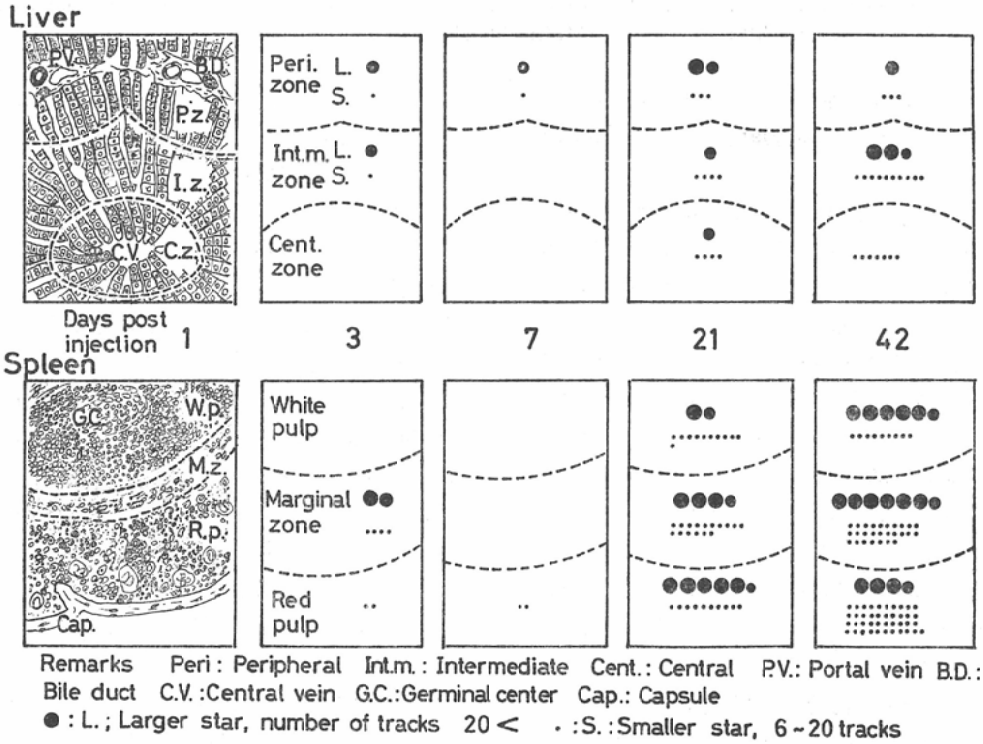

Fig. 9 Diagrammatic representation shows the sites of star tracks in hepatic lobule and splenic pulp of mice after subcutaneous injection of polymeric Pu. Number shows stars per 200mm² of specimens.

Table 2　Local distribution of star tracks in hepatic lobule and splenic pulp after subcutaneous injection of polymeric Pu (pol. Pu), Pu citrate (cit. Pu) or Pu nitrate (nit. Pu). Number shows stars per 100 cm² area of specimens.

Tissue	Form of Pu	Star(A) size	Time post s.c. injection								
			1 day			21 day			42 day		
Zone (B)			Peri.	Int. m.	Cent.	Peri.	Int. m.	Cent.	Peri.	Int. m.	Cent.
Liver	pol. Pu	Larg.	0	0	0	68	23	23	29	117	0
		Smal.	0	0	0	113	180	157	146	467	350
	cit. Pu	Larg.	0	0	0	51	38	0	51	140	0
		Smal.	0	0	0	25	166	89	205	333	150
	nit. Pu	Larg.	0	0	0	64	85	0	0	24	0
		Smal.	0	0	0	64	192	214	48	191	72
Zone (C)			W.P.	M.Z.	R.P.	W.P.	M.Z.	R.P.	W.P.	M.Z.	R.P.
Spleen	pol. Pu	Larg.	0	0	0	84	168	252	262	350	174
		Smal.	0	0	0	504	755	923	437	1310	2010
	cit. Pu	Larg.	0	0	0	366	412	0	172	573	57
		Smal.	0	0	0	641	275	137	458	401	172
	nit. Pu	Larg.	118	0	0	140	210	140	0	317	159
		Smal.	0	0	0	70	280	140	0	238	317

Remarks (A) Larg.: Large...number oftracks 20<, Smal.: Small ...6—20 tracks
(B) Zone of hepat. lobule. Peri.: Peripheral zone, Int. m.: Intermediate zone, Cent.: Central zone
(C) Zone of spleen. W.P.: White pulp, M.Z.: Marginal zone in w.p., R.P.: Red pulp

髄から境界部，後に赤脾髄へと，すなわち血流方向へ一致して沈着部の移行傾向があることが認められた．

(4)　肝および脾臓における Pu 不均等分布

肝臓および脾臓の部位別に一定面積あたりの総トラック数を算定し，その平均値について部位間の比を出し，Pu 分布の不均等性を比較した．その結果，肝臓において投与1～3日後肝小葉中心帯にかなり高く示されたが，経時的にこの差は減少し，42日後においては差異はわずかとなつた．

脾臓においては，赤脾髄におけるトラック数は白脾髄のほぼ10倍を示し，この差異は長期間にわたり持続することが知られた．

なお，肝臓においても，脾臓においても，三種の Pu 投与群の間には示された不均等性に大差を認めたことはなかつた．

IV.　討論および総括

本実験は4価の Pu の創傷汚染に関連して，Pu の汚染部から他の組織への移行および沈着パターンに関する基礎的な検討の一環として行なわれた．粒子性などの性状の異なる Pu を投与した後に組織沈着した Pu のαトラックを観察し，Pu の性状と体内挙動との関係を明らかにしようとしたものである．

組織における Pu 沈着率，沈着 Pu のトラック観察，Pu 重合体の移行時期および沈着部位，組織内における Pu 分布の不均等性を検討したが，その順に従つて考察したい．

組織の Pu 沈着率については，ほず投与部皮ふの Pu 残留の経時的変化では，nit. Pu 群における比較的迅速な減少が認められた．全身オートラジオグラムに基いて，皮ふは広範囲に採取したが，他の組織 Activity との合計を回収率として，約60%を示し，やや低い値であつた．Pu の一部は投与時，筋層などに浸透し，残留していたことが推定される．

Pu の皮下ないしは皮内投与実験に関す報告[3]においても，皮ふの Pu 残留率は大差が示されている．豚の皮ふについては，cit. Pu 投与3時間後48%，1日後28%（Buldakov）の値が示され，

Cable[4] は nit. Pu の場合は1日後84%と報告している．ラットについても，pH 2の nit. Pu は6日後26%（Taylor）に対し，Mc-Clanahan[5] は同じく nit. Pu 7日後85%と報告している．これらの結果と本実験の値と比較してもかなりの差異があるが，この原因として実験条件のちがい，特に溶液の性状と Pu 濃度の差が考えられる．Cable は投与量が大きい方が残留率が大きいと述べているが，これは投与部における Pu（IV）の重合の進行度が重要な要因であることを示唆するものと考えられる．なお，生体側の要因，たとえば動物種差も原因の1つとして考慮する必要がある．

皮ふから組織への Pu 移行率については cit. Pu が最大を示した．nit. Pu 群では投与部において蛋白凝固，Pu 重合化が起り，広く拡散しないことなどが当初の低移行率の原因となつたと推定される．各組織の Pu 沈着率はいずれも骨および脾臓の急勾配の上昇が認められたが，他の文献[3] と比較すると，骨の沈着率の上昇の点では一致しているが，他の組織についての結果とは類似していない．本実験でいずれの組織も上昇を示したことは，投与された Pu の移行可能な Pu 量に対し，運搬量が過少のためであると考えられ，より長期の観察では肝臓などを含めて下降することが推察された．

次に，肝臓および脾臓のαトラックの観察により，① 組織に明白な Pu 重合体の出現を示す Star（ミクロンオーダー）は1～3日後の試料において確認された．② 肝血管内に Pu 沈着した細胞集塊，細胞破壊片を認め，脾臓白脾髄にも Hot spot を観察した．③ 肝実質細胞の核内封入体にαトラックを認めることがあつた．④ 早期から脾臓の赤脾髄などの沈着鉄にαトラックが観察され，さらに経時的に増加したことなどが明らかとなつた．

Pu 重合体の移行とその粒子サイズとの関係については，すでにサイズ既知の放射性金コロイド（50Å および300Å）を用いて検討した結果では早期に移行しうることが判明している[5]．また，ラットを用いて移行の定量を行なつたところ，^{198}Au コロイド皮下投与後の6時間に胸管リンパ管を経て投与量の3%弱が輸送されてくること．ならびに Pu 重合体溶液投与でも Pu が1桁以上小さい値を示すが輸送されることを報告した[7]．なお，Pu 重合体のミクロオートラジオグラムで，21日間の露出期間によりトラック数20本以上の Star をなすものは粒子サイズ0.8μm 以上であることを別の実験で確認している．したがつて，ミクロンないしサブミクロンの Pu 重合体も移行可能であることを示唆するものである．とくに，nit. Pu 投与1日後の試料に Star を認めたことは24時間以内に Pu 重合体粗大粒子でも他の部位への移行が可能であることを示す重要な証拠と考えられる．

Dagle[3] は PuO_2 のリンパ節沈着後300～1,500日の半減期で減少することを示している．このことは Pu 事故などに対処するにあたつて，粗大 Pu 粒子の組織移行に関しても考慮すべき問題であると思われる．

血管内に Pu 沈着細胞あるいはその破壊片を認めたことは，Pu が沈着した大食細胞や内皮細胞が血管系を経て他の組織へ移行しうること，さらには肝臓などの洞様血管の Pu 沈着内皮系細胞，Kupffer 星細胞などの変性壊死とそれの血管内への脱落があることなど示唆するものと考察される．Lamerton[10] はα粒子1個が10μm 直径の細胞核を貫通した場合，約100rad に近い線量を与えたことになるとしており，α粒子を多発する Pu 重合体が沈着した網内系細胞は容易に変性，さらには壊死を起すことが考えられる．

Taylor[11] は Pu を静脈内投与した場合に，血清の GOT 値上昇期において肝実質細胞壊死と，Pu の Kupffer 星細胞への移行が起り，細胞処理にあたつた Kupffer 星細胞はα線を発する，いわゆる Hot spot をなすと述べている．

しかし，Pu 沈着細胞の壊死については，本実験で示したように，Pu 重合体の粒子サイズの大きいものは Kupffer 星細胞などの網内系細胞へ主として沈着し，その網内系細胞も変性壊死を同

様に起し，しかも，それらの細胞の処理にあたるのが同じ様な網内系細胞である．したがつて，Pu 重合体の肝臓内における挙動として，Star をなすようなサイズのものは血流方向，すなわち，肝小葉周辺部から中心静脈の方向へ移動を示すことになると考えられた．

肝実質細胞の核内封入体への Pu 沈着については，その成因は不明であるが，Jones[12] らの文献を参考にすると，細胞構成要素たとえばミトコンドリアなどにフェリチンが Pu と共に沈着し，のちにミトコンドリアの破壊がなされ，細胞核内にとりこまれて放射性の核封入体を形成したのではないかと思われる．なお，Priest[13] は ^{241}Pu を用いて解像力のよいオートラジオグラムを作り，その結果として肝実質細胞の細胞核に Pu 沈着することがあることを認めているが，核封入体に関する記載は行なつていない．

沈着鉄にαトラックが認められたことに関して，すでに Pu は血液中においてはトランスフェリンと結合して運搬され，肝臓などにおいてフェリチンと結合しやすいことが報告されており[14)15)16)]，筆者らも Pu の挙動は体内鉄代謝と密接な関連があり，体内において Pu は「利用できない鉄」と認識されていることの推定をすでに報告[17)]している．

したがつて，Pu 除染剤として過剰鉄排出剤たとえば Desferal (CIBA 製，desferrioxamine B, DFA) などが有効ではないかと予測された．Desferal に関しては，すでに Smith[18)]，Volf[19)] らにより試行され，除去効果も Pu に最も有効であるとされている DTPA に匹敵すると報告されており，その使用における問題点として，DTPA より Pu の腎臓沈着率がやや高くなることを挙げている．しかし，前述の理由とともに，すでに市販され随時 Pu 除染剤として用いうることから，腎臓沈着対策を含めて，今後さらにその用法を検討されるべき薬剤であると思われる．

Pu 皮下投与初期に認められた肝臓および脾臓における不均等分布のメカニズムは移行 Pu 量と組織・細胞構成，とりこみ機能を持つ細胞数，血管構造，血流量，親和性物質などを考慮しなくてはならないが，組織の構成単位の部位により Pu 沈着量が異なることは直接的に線量評価に問題となると考えられる．

したがつて，Spiers の Nonuniformity factor の記載[20)]を参考として，組織における部位別の Pu 不均等分布を Zonal non uniformity factor(z.n.f.) として表わすことを試みた．すなわち，組織内の最高濃度部と組織全体の平均値の比ではなく，組織構成単位の部位の平均値と組織全体の平均の比である．

$$\text{z.n.f.} = \frac{C}{\bar{C}}$$

C：特定部位の単位面積あたりの平均濃度（平均トラック数）．$\bar{C}$：組織全体を平均した場合の単位面積の濃度（平均トラック数）．

肝臓における肝小葉周辺帯，中間帯および中心帯の三部位の面積についてはその境界がないので決定できない．したがつて，典型的な小葉構造を示す位置を選びグリッソン氏鞘部，肝細胞索の配

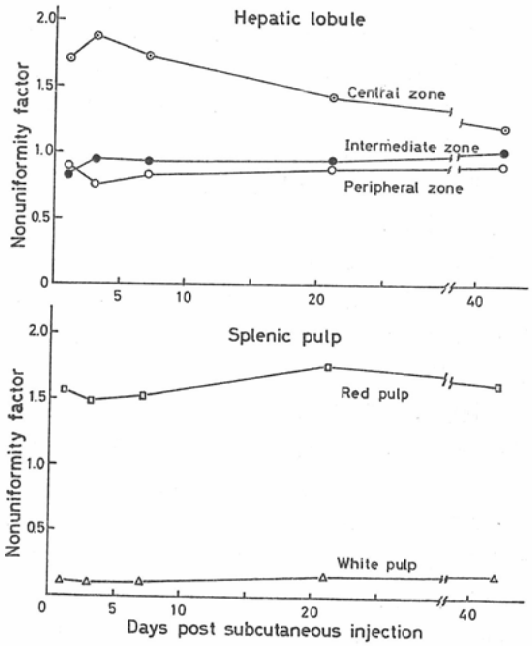

Fig. 10　Zonal nonuniformity factor of Pu distribution in hepatic lobule and splenic pulp of mice after subcutaneous injection with polymeric Pu solution.

Table 3 Zonal nonuniformity factors in the three zones of hepatic lobule and splenic pulp of mice after subcutaneous injection of polymeric Pu (pol. Pu), Pu citrate (cit. Pu) or Pu nitrate (nit. Pu) solution.

Tissue	Form of Pu	Time post s.c. injection								
		1 day			21 day			42 day		
Zone (A)		Peri.	Int. m.	Cent.	Peri.	Int. m.	Cent.	Peri.	Int. m.	Cent.
Liver	pol. Pu	0.90	0.85	1.70	0.85	0.95	1.43	0.91	1.02	1.20
	cit. Pu	0.80	1.00	1.57	0.87	1.02	1.34	0.86	1.05	1.26
	uit. Pu	0.79	0.95	1.76	0.88	0.97	1.36	0.84	1.06	1.35
Zone (B)		W.P.	M.Z.	R.P.	W.P.	M.Z.	R.P.	W.P.	M.Z.	R.P.
Spleen	pol. Pu	0.14		1.57	0.18		1.77	0.18		1.63
	cit. Pu	0.13		1.47	0.17		1.66	0.21		1.56
	nit. Pu	0.13		1.41	0.15		1.68	0.23		1.51

Remarks (A) Zone of hepat. lobule Peri. : Peripheral zone Int. m. : Intermediate zone Cent. : Central zone
(B) Zone of spleen W.P. : White pulp, M.Z. : Marginal zone R.P. : Red pulp

列，肝細胞の形態，中心静脈の配置を参考として作図し，三部位がそれぞれ45：40：15の比をなし，全肝臓がこの比の肝小葉で成立つていると仮定した．

脾臓については，部位を赤脾髄と白脾髄にわけ，被膜，脾柱は除いた．両組織の各部位の一定面積あたりのトラック数を算定することをくり返し，その値の平均をその部位の代表値と仮定して推定した結果を Fig. 10 および Table 3 に示した．

肝臓において，投与後42日ほでに Pu 分布の均等化が進行することがわかり，脾臓においては赤脾髄と白脾髄の差は長期間維持されることが推定された．

Pu の肝臓における分布の不均等性については，少量の Pu を静脈内投与した場合に，早期に一時的に認められることを Ullberg[21] が認めており，Priest[13] は血管周辺性の沈着が明瞭であることを記載している．筆者ら[6] も Pu 単量体ないしは微細重合体が肝小葉中心帯に沈着しやすく，ミクロンオーダーの Pu 重合体は周辺帯に沈着しやすいという対称的な挙動を示すことに注目している．脾臓においても，部位による濃度差が明らかであり，したがつて，組織の α 線被曝線量を考慮するにあたつては組織の構成単位における部位，構成細胞群レベルでの検討も必要であると思われる．

一方，細胞レベルの線量を考えると，粒子性 Pu の沈着が問題であり，たとえば，nit. Pu 群に認められた Pu 重合体（150本のトラックを示す Star）について概算すると，その粒子を中心として半径約40μm の範囲の細胞は平均約 5rad/day の線量が与えられることになる．

なお，第1報で報告した人体の創傷汚染例について，前述の観点から本実験データを1部引用して，各組織の線量率推定を行なつた．Pu として，同一起原の Pu $(NO_3)_4$ を用いたが，マウス皮下投与のデータを直ちに人体にあてはめることは多岐にわたる要因を考慮すると無理な点があり，かなり過大評価となることが予測されたが，あえて推測した．

^{239}Pu 24nCi の汚染事故発生から，手術までの2時間の Pu 組織移行は，マウスとヒトにおいて Pu が同一挙動をとると仮定の上にたつて外挿すると，Pu の α activity は肝臓281 pCi，脾臓1pCi，骨髄を含めた骨格173 pCi となる．被曝者を70kg 体重の標準人として，肝重量1,700g，脾臓150g，骨格(骨髄とも)は10,000g と仮定し，被曝当時の Pu 同位体比に補正を行なつて計算すると，それぞれ吸収線量率は39.1×10^{-3}m rad/day,

1.6×10^{-3}m rad/day および4.1×10^{-3}m rad/day となる．

これらの値は線質係数を考慮しても自然放射線の線量レベルに相当し，実際の事故例ではキレート剤処置もとられているので，身体的障害はほとんど問題はないと考えられる．

V. 結　語

(1) 重合体プルトニウム，クエン酸プルトニウムおよび硝酸プルトニウム（原液希釈液）を用いて，マウスに皮下投与した結果；

① Pu 投与部から他の組織への Pu の移行はその性状によってかなりの差異があつた．

② 硝酸プルトニウム投与1日後，すでに粒子サイズの大きい Pu 重合体が他の網内系組織へ移行していることを認めた．

③ いずれの Pu 溶液投与群においても，肝臓および脾臓に Pu 分布の不均等性を認めた．

しかし，肝臓では均等化することを認めた．以上のことから，Pu 創傷汚染については Pu 重合体の形成と，その組織移行について考慮した処置をとる必要がある．

(2) 動物実験に基いて，人体 Pu 汚染例の被曝線量を推測した結果，^{239}Pu (Ⅳ) 10 pCi レベルの移行では，肝臓，脾臓，骨格の吸収線量率は自然放射線レベル以下であることが推察された．

稿を終るにあたり，御校閲を頂いた部長土屋武彦博士に深甚の謝意を表します．

また，本研究にいろいろと御協力頂いた当研究部の野田豊氏，小林宏子さん，福田俊氏，小泉彰氏ならびに当研究所放射線安全課，技術課の各位に心より感謝致します．

なお，本研究の要旨は第13回日本保健物理学会（1978年2月，於原研）において発表した．

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) 上島久正，鹿島正俊，松岡　理：液体シンチレーションカウンターによる生物試料中プルトニウムの測定．保健物理，11：97—103, 1976

3) ICRP pub. 19: The metabolism of compounds of plutonium and other actinides. Pergamon Press. Oxford, 1972

4) Cable, J.W., Horstman, V.G., Clarke, W.J. and Bustad, L.K.: Effects of intradermal injections of plutonium in swine. Health Physics, 8: 629—634, 1962

5) McClanahan, B.J. and Kornberg, H.A.: Treatment of plutonium contaminated wounds with diethylene triamine pentaacetic acid in rats. (In) Diagnosis and Treatment of Deposited Radionuclides. Eds. H.A. Kornberg and W. D. Norwood pp. 359—402, 1968. Excepta Medica Foundation.

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) Joshima, H., Kashima, M. and Matsuoka, O.: Lymphatic transport of plutonium form subcutaneous tissue in rats. Hoken Butsuri, 12: 257—260, 1977

8) 鹿島正俊，上島久正，松岡　理：未発表データ

9) Dagle, G.E., Lebel, J.L., Phemister, R.D., Watters, R.L. and Gomez, L.S.: Translocation kinetics of plutonium oxide from the popliteal lymph nodes of beagles. Health Physics, 28: 395—398, 1975

10) Lamerton, L.F.: The relationship between alpha and beta dosimetry. (In) Some aspects of internal irradiation. Eds. Dougherty, T.E. et al. pp. 397—403, 1962. Pergamon Press. New York.

11) Taylor, G.N., Jee, W.S.S., Williams, J.L. and Shabestari, L.: Hepatic changes induced by ^{239}Pu. (In) Radiobiology of Plutonium. Eds. Stover F.J. and Jee, W.S.S. pp. 105—127, 1972. The J.W. Press, Univ. of Utah, Salt Lake City.

12) Jones, T.C.: Pathology of the liver of rats and mice. (In) Pathology of laboratory rats and mice. Eds. Cotchin, E. and Roe, J.C. pp. 1—23, 1967. Blackwell Scientific Publications, Oxford and Edinburgh.

13) Priest, N.D.: The distribution of plutonium-241 in rodents. Int. J. Radiat. Biol., 31: 59—78, 1977

14) Popplewell, D.S. and Boocock, G.: Distribution of some actinides in blood serum proteins. (In) Diagnosis and treatment of deposited

radionuclides. pp. 45—55, 1968. Excepta Medica Foundation, Amsterdam.

15) Stevens, W., Bruenger, F.W., Atherton, D.R. and Stover, B.J.: Subcellular distribution of ^{241}Am(III) and ^{239}Pu(IV) in libers studies serially. pp. 159—174, COO-119-244, 1971

16) Stover, B.J., Stevens, W. and Bruenger, F.W.: Chemical associations of ^{239}Pu(IV) and ^{241}Am (III) in blood, liver and thyroid. (In) Radiobiology of Plutonium. Eds. Stover, B.J. and Jee, W.S.S. pp. 129—140, 1972. The J.W. Press. Univ. of Utah, Salt Lake City.

17) Kashima, M., Joshima, H. and Matsuoka, O.: Autoradiographic studies on the relationship between the translocation of polymeric Pu-239 and iron deposition in mice. (Abstract), Rad. Res., 59: 171, 1974

18) Smith, V.H.: Prevention of plutonium deposition by desferrioxamine-B. Nature, 204: 899—900, 1964

19) Volf, V., Seidel, A. and Takada, K.: Comparative effectiveness of Ca-DTPA, desferrioxamine B and their combination in removing transuranium elements from rats. Health Physics, 32: 155—157, 1977

20) Spires, F.W.: Autoradiographic studies of alpha- and beta dosimetry in bone. (In) Radioisotopes in the human body, physical and biological aspects. pp. 199—209, 1968. Academic Press, London.

21) Ullberg, S., Nelson, A., Kristoffersson, H. and Engstrom, A.: Distrubution of plutonium in mice—An autoradiographic Study. Acta Radiol., 58: 459—471, 1962