

ウラン体内投与, 放射線外部照射および その二重負荷に関する実験的研究

第 1 編

ウラン体内投与, 放射線外部照射およびその二重負荷に おける生体反応について

岡山大学医学部大学院医学研究科 (主任: 大平昌彦教授)

藤 井 良 雄

〔昭和40年12月28日受稿〕

第1章 緒 言

第2章 実験材料および実験方法

第1項 実験動物

第2項 Uranium 投与ならびに γ 線照射方法

第3項 実験項目および実験方法

i) 生存率

ii) 体重, 腎重量ならびに腎組織像

iii) 血液像ならびに血液動態

IV) 尿所見

第3章 実験成績

第4章 考 察

第5章 結 論

第1章 緒 言

原子力の平和利用と原子力産業の目覚ましい発展に伴つて, これに伴う諸種の障害や危険の問題, 特に放射線および放射性物質による障害に関しては, 識者によつて各方面より関心を寄せられているが, 原子燃料産業は原子力産業の中で最も重要な一部を占めるものであり, これに伴う各種の障害ならびに対策の諸問題は今後ますます重要性を帯びる研究課題である。Uranium に関しては古く米国において, Manhattan Project のもとに広汎な規模で遂行され, その中心を為したのは, Rochester 大学の Atomic Energy Project であつて Voegtlin Hodge などの業績¹⁾ および Tannenbaum を中心とする一派の業績²⁾ がある。

又, その娘核種である Rn に関しては, その吸入によつて肺ガンが多発することを, Sigismund³⁾ が指摘してより, その障害機構および防止の面で多くの業績^{4)~7)} をみることができ。以後, ウラン鉱山の健康管理は Uranium およびその娘核種の体内摂取, すなわち Uranium はその娘元素に比して放射能が問題とするのに足りず, むしろ化学的な毒性の点で, 又, その娘元素である Rn など α -emitter の沈着組織に与える影響という点に重点がおかれてき

た。ところで, ウラン鉱採鉱から精錬工程において, 我々は外部被爆の問題を看過し得るであろうか。我国のN-ウラン鉱山において, 井上⁸⁾ は昭和30年, 昭和32年の調査で鉱内各地点において, 6 mr/hr という測定値を計測しており, これはその当時の最大許容量 300mr/W に近い値であり, 現行の 100mr/W に比すれば非常に高い値である。著者ら⁹⁾ の昭和39年の調査で特に高品位鉱床部では最高の 12mr/hr という値を計測した。これは1週48時間の被ばく量に換算すれば 576mr/W という高い値となり, この様に外部被ばくの問題も看過出来ないことと考える。従つて, ウラン鉱採鉱においては, ① Uranium 系列の放射性粉じんの内部摂取の危険の存すること。②湿式化, および防じんマスクの利用によりこれら核種の内部摂取の危険が緩和されたとしても, 外部被ばくを主とする危険の存すること。③前二者が同時に作用する危険の存すること, と三段階にわたる危険の可能性があり, 特に③の場合のように同時に作用する場合の危険については全く検討されておらず, これに伴う障害の究明は世の急務というべきであろう。

ここにおいて, 著者はこの問題究明を実験室に求め, 比較的大量の Uranium を動物に投与し, 同時に外部照射を行つて, それによる生体反応を医学的

諸検査において捕える方法を採用し、現場において要求せられている障害の医学的指標の確立の一助としたいと考え、その第一段階として本実験計画の設定となつたものである。従つて著者は ^{60}CO による γ 線全身照射と易溶性で比較的毒性の強い Uranyl Nitrate をマウスおよび家兎に各単独に作用させた場合の血液動態および尿変化を究め、次いで同時に両者を作用させた場合、すなわち性質を異にする二因子の二重負荷が上記の生体反応に如何なる変化をもたらすかを究明せんとしたのである。

ここで著者は今回の検討すべき項目をマウスを用いての死亡率、腎組織像、家兎を用いての血球数、血液酵素活性、血液残余窒素、血清蛋白、尿蛋白、尿 catalase 活性に設定したが、その理由について概述したい。まず血液像については、X線、 γ 線による身体的影響を如実に示す検査法として Heinecke の研究¹⁰⁾以来枚挙にいとまがない。Uranium の血液像に与える影響については X線、 γ 線ほど著明ではないが、投与量が多量であれば、Uイオンによる作用は何らかの変化を血液動態に及ぼすと考え、特に腎障害の出現する前後の変化を経時的に観察することは肝要であろう。血清蛋白およびその分画については X線照射によるその変動について過去に幾つかの業績^{11)~13)}があり、Uranium の影響によるものとしては尿蛋白との関連における研究¹⁴⁾がある。血液酵素活性に関しては、現在まで確たる説はないが、例えば、X線照射については Ludwig ら¹⁵⁾は血漿中のアルカリ性 phosphatase は 500~600 γ 照射すると第1日目に25%上昇し、3日目には対照より35%低下する結果より、この酵素は組織から来るものであるから、放射線がこの酵素の合成を増加させたか、或いは酵素分子の遊離が増加したものと考えた。そして、いずれも放射線により細胞内構造に変化があつたことを想像できるとしている。この様な論拠に立てば ^{60}CO による γ 線照射が程度の差は認められるも X線と同様に作用するし Uranium が腎を中心に組織毒であることにより、酵素活性に障害を与えることは容易に想像できる。腎臓に関しては Uranium が腎臓毒であることは広く知られている。一方、外部放射線の腎に対する影響については、一般に感受性の低い臓器として考えられているが、X線が発見されてまもなく、Linser & Baerman ら¹⁶⁾は家兎の両側の腎を X線で照射すると一過性の蛋白尿が起こることを見いだした。翌年、Buschke & Schmidt¹⁷⁾も X線照射を受けた動物で蛋白尿が起こり、

照射後2ヶ月で腎に組織学的変化のあることを報告した。以下、Schulz¹⁸⁾、Desjardin¹⁹⁾、Bennett²⁰⁾らの業績を総括すれば、動物実験などで1500 γ 程度までの全身照射で30日前後の観察期間では腎には強い形態的变化も機能上の変化も起こらないが、局所照射では実験的にも比較的強い変化が観察されている。それは動物が長期間生存すること、大線量の照射が可能であることなどが原因と考えられ、観察期間を充分長くすると、比較的小線量でも腎組織の変化が見られるとしており、腎実質が中等度の放射線感受性をもつこと、すなわち、リンパ組織、皮膚、肝などよりは放射線に反応しにくい、筋、神経組織よりは、強く反応すると考えたとしている。以上著者は、Uranyl Nitrate 投与と ^{60}CO 照射とによつて、何らかの変化を示すと予想せられる検査項目について検討し、この両者を同時に二重に負荷した場合、各単独に作用せしめた時と生体反応において如何なる相違をもたらすかを実験的に追求したのである。

第2章 実験材料および実験方法

第1項 実験動物

マウスは生後8~12週の体重21.0~26.5g、平均23.5gのC₅₇BLマウス雄を使用した。実験開始前2週間より、1匹ずつ飼育箱に入れ飼育し実験中もこれを継続した。飼料はオリエンタル酵母製マウス実験用飼料(NMF)を使用した。

家兎は体重2.40~2.85kgの健康成熟家兎雄で、2週以上一定飼料(豆腐粕300gおよび野菜300g)を毎日午後1時頃に与え、各家兎は一羽ずつ尿採取用飼育器に一定条件下に飼育したものを使用した。

性の違いによる測定値の変動を避けるために全実験を通じてオスを使用した。

第2項 Uranium 投与ならびに γ 線照射方法

Uranium 源として Uranyl Nitrate Hexahydrate $\text{UO}_2(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ を5% Glucose 溶液にて希釈を使用した。 γ 線源としては ^{60}CO により、使用装置は東芝製 RI-107-2 型回転治療装置を用いた。線源の大きさは2000キュリーであり、動物焦点間距離は110cm(照射面積25×25cm)で、分間線量率25.6 γ /mを用いた。厳密を期すために照射毎に Victreen condensor-r-meter で線量を検定した。

投与量の決定にあつては LD₅₀ 量を基準とし文献的に提示されている値を採用した。C₅₇BL マウスについては、Voegtlin²¹⁾らによれば、Uranyl Nitrate の腹腔内注射 LD₅₀ 量は10mgU/kgであり、

F. Kallman²²⁾によれば、X線全身照射 LD₅₀量は618 γ であり、650 γ を基準とした。以下 LD₅₀量およびその半量ずつの投与群を組合せ9群に分けた。すなわち、照射群（以下C群と略称する）、325 γ 照射群（R₁群）、650 γ 照射群（R₂群）、5mgU/kg注射群（U₁群）、5mgU/kg注射後325 γ 照射群（U₁R₁群）、5mgU/kg注射後650 γ 照射群（U₁R₂群）、10mgU/kg注射群（U₂群）、10mgU/kg注射後325 γ 照射群（U₂R₁群）、10mgU/kg注射後650 γ 照射群（U₂R₂群）の1群10匹ずつとし、Uranyl Nitrate注射は全て腹腔内した。 γ 線照射は全身1回照射である。

家兎については、Voegtlin²¹⁾らによれば Uranyl Nitrate の静脈内注射による LD₅₀量が0.8mg/kg \sim 0.21mg/kgであるとしており、これをuに換算すると0.38mgU/kg \sim 0.09mgU/kgとなり、0.2mgU/kgを投与基準量とした。⁶⁰Co γ 線照射は、マウスの場合と同一照射条件において、Dowdy²³⁾のX線に対する LD₅₀量に800 γ の値を採用した。投与量による組合せは、対照群（以下C群と略称する）、0.2mgU/kg静脈注射群（U群）、800 γ 照射群（R群）、0.2mgU/kg静脈注射群800 γ 照射群（UR群）とし、1群3匹ずつとし、注射は全て静脈内であり γ 線照射は全身1回照射である。

第3項 実験項目および実験法

i) 生存率

処理後30日間のマウスの死亡を観察して求めた。

ii) 体重・腎重量ならびに腎組織像

体重はマウスにおいては午後4時頃に限定して測定し、家兎では給餌前すなわち午後1時頃に限定して測定した。

腎重量ならびに組織像はマウスにおいて検した。臓器摘出後、乾燥を避けて速やかに秤量した後、10%ホルマリン固定を行い、型の如く Haematoxylin-Eosin 染色による組織標本作製、鏡検した。

iii) 血液像ならびに血液動態

家兎において検した。採血は食餌による影響を避けるために午前中に行つた。

その実施は金属製家兎固定箱に固定し、耳静脈に鋭利な刃で横切を加え、自然に湧出する血液を実験に供した。

a) 血色素量：Sahli-Fonio 法による。

b) 赤血球、白血球数：Neubauer 型計算盤使用計測。

c) 血液 catalase 活性：ヨードメトリーによる

24)25)。血液0.1mlに0°Cに冷却した再蒸溜水2mlを加えて、血球を破壊したものを酵素液とした。

d) 血液残余窒素：Rappaport の法による²⁶⁾。

e) 血清蛋白量：日立 refractometer による。

f) 血清蛋白分画—濾紙電気泳動法²⁷⁾。緩衝液は Veronal-Na 8.82g, 醋酸ソーダ 4.68g, N/10醋酸 80.8ml, 蒸溜水にて2lとする処方による (PH 8.5)。染色は Brom Phenol Blue 染色を行い、定量は重量法によつた。

g) 血清アルカリ性 phosphatase : Bessey-Lowry の法²⁸⁾による。すなわち基質として 0.01M Disodium P-Nitrophenylphosphate 水溶液を、緩衝液としては、0.001 M 塩化マグネシウムを含む PH 10.5 の 0.1 M グリシン緩衝液を用いた。比色波長は 410 m μ であり、1時間に遊離する P-ニトロフェノールの mM を1単位としてあらわした。

h) 血清酸性 phosphatase : Bessey Lowry の法²⁸⁾に従つた。すなわち基質アルカリ性 phosphatase と同じで、緩衝液には 0.01M ケン酸緩衝液 (PH4.8) を用いた。

i) 血清 creatinine : Folin-Wu の法²⁹⁾に従つた。基質原液は第一化学製品、除蛋白剤は10% タングステン酸ナトリウムを使用。

IV) 尿検査

尿採取用飼育箱に飼育せる家兎にて、給餌前採尿し、尿量測定後実験に供した。

a) 尿蛋白：Exton 光電光度計法³⁰⁾による。基準液は健康家兎空腹時血清の蛋白を定量15% NaCl で稀釈作製。測定波長は660m μ である。

b) 尿 catalase 活性：ヨードメトリー²⁴⁾による。0°Cに冷却した原尿を酵素液とする。

c) 尿中ウラン：固体蛍光法³⁰⁾による。測定は日立製分光光度計139型付属蛍光装置を使用。波長は556m μ である。

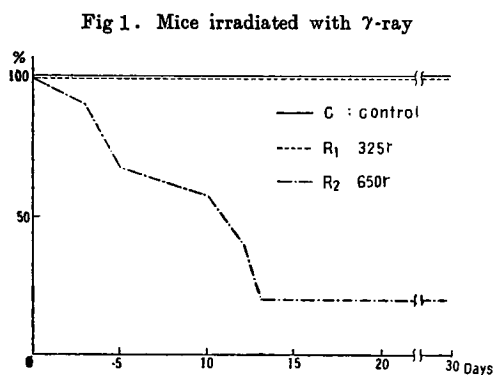
第3章 実験成績

i) マウス生存率

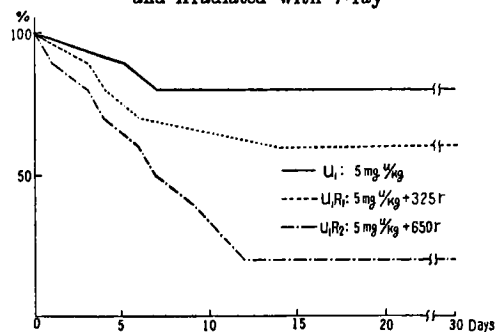
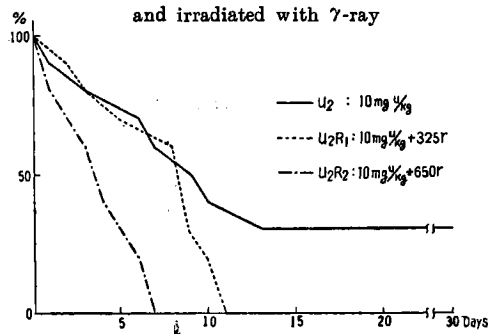
結果は図1・2・3に示す如くで、C群（無処理群）、R₁群（325 γ 照射群）では30日間で死亡例はなく、R₂群（650 γ 照射群）では10日目までに50%となり、13日目に20%となり、以後死亡なく30日に至る。U₁群（5mgU/kg注射群）では5日目に90%と

Fig. 1, 2, 3

Survival ratio of C₅₇ BL mice injected with uranyl nitrate and irradiated with γ -ray.



なり、7日目に80%となり、30日まで変動なく、30日生存率は80%である。U₁R₁群(5mgU/kg注射後325 γ 照射群)は14日目に60%となり、以後変動なく、30日生存率は60%である。U₁R₂群(5mgU/kg注射後650 γ 照射群)は連日死亡が続き、12日後に20%となり、以後変動なく、30日生存率は20%である。30日における生存率についてU₁群とU₁R₂群の

Fig. 2. Mice injected with uranyl nitrate and irradiated with γ -rayFig. 3. Mice injected with uranyl nitrate and irradiated with γ -ray

間には5%の危険率で有意差があり、U₁R₁群、U₁R₂群とU₁R₂群の間には有意差がない。U₂群(10mgU/kg注射群)では14日に30%となり、以後死亡なく30日に至る。U₂R₁群(10mgU/kg注射後325 γ 照射群)では11日後、U₂R₂群(10mgU/kg注射後650 γ 照射群)では7日目に全例死亡した。

表 1 マウス体重および腎重量

体重比は%で、および腎重量と体重の比は $\frac{\text{腎重量}}{\text{体重}} \times 1,000$ であらわした。

| 群および負荷条件 | 処 理 前 体 重 (g) | 死亡または と 殺 前 日 体 重 (g) | 処理開始 前日体重 と死亡時 体重の比 | 死亡または と 殺 後 の 腎 重 量 (mg) | 腎重量と 死 亡 時 体 重 の 比 |
|---|------------------|-----------------------------|------------------------------|--------------------------------|--------------------------|
| C : 対 照 群 | 23.2±2.15 | 25.1±2.16 | 108.1 | 465±40.2 | 18.6 |
| R ₁ : 325 γ | 24.2±1.85 | 23.3±1.50 | 96.2 | 473±39.2 | 18.7 |
| R ₂ : 650 γ | 25.0±1.75 | 22.0±1.74 | 85.6 | 410±54.5 | 17.7 |
| U ₁ : 5mgU/kg | 22.0±1.67 | 19.5±1.79 | 88.6 | 414±60.4 | 21.5 |
| U ₁ R ₁ : 5mgU/kg+325 γ | 23.5±1.56 | 18.5±1.72 | 78.7 | 389±35.6 | 21.0 |
| U ₁ R ₂ : 5mgU/kg+650 γ | 22.0±1.65 | 19.3±1.55 | 87.7 | 406±38.2 | 21.2 |
| U ₂ : 10mgU/kg | 22.5±2.87 | 19.5±1.53 | 86.7 | 414±47.6 | 21.4 |
| U ₂ R ₁ : 10mgU/kg+325 γ | 23.0±1.65 | 19.2±1.65 | 83.4 | 410±35.9 | 21.3 |
| U ₂ R ₂ : 10mgU/kg+650 γ | 22.5±1.78 | 17.2±1.64 | 77.8 | 368±32.5 | 20.9 |

ii) 体重および腎重量

表1はマウスの体重、腎重量を表示したものである。処理前の体重と死亡又は殺前日の体重の比は、C群では108.1%と30日後において増量しており、R₁群、U₁群もまた、96.2%、88.6%で減量は著明でない。U₁R₁群、U₂R₂群では78.7%、77.8%と、処理前に比べ減量はかなり著明である。体重と腎重量の比(腎重量÷体重×1000で計算)では、C群、R₁群、R₂群は他群に比して小値をとるがその差は有意でない。

iii) 組織像

C、R₁、R₂各群では病理組織学的に異常を見出さない。U₁群ではBowman氏嚢腔内にEosin好染の蛋白貯溜、尿管上皮細胞の変性が認められる。糸球体は膨化、縮小、硝子様変性、出血もなく、正常の像を呈している。U₁R₁群、U₁R₂群ではU₁群に比し、尿管上皮細胞の変性が強い例もあるが同程度のももあり、その差は一概に論ぜられない。U₂群では障害の程度は明らかにU₁群に比し強いが特別の所見はない。U₂群とU₂R₁群、U₂R₂群の間にも障害の程度による差は明確でない。

IV) 赤血球数

赤血球数の経時的変動を表2、図4に示した。全例にわたって処理開始前、最大値575万、最小値450万を示した。C群の変動はほぼ処理前の変動の幅にある。U群ではその変動がC群より大であるが、最小値485万を示すのみで正常範囲にある。R群では

処理後5日目まではほとんど変化がないが、以後減少傾向を示し、7日目、9日目、11日目にそれぞれ最小値358万、360万、320万をとり以後漸増し、19日目は450万、415万、395万となる。UR群ではほぼR群と同様変動を示し、1週間目より減少の傾向を示すが、8~14日に死亡するので変動を追えない。

Fig. 4. Red Blood Cell Count (Rabbits)

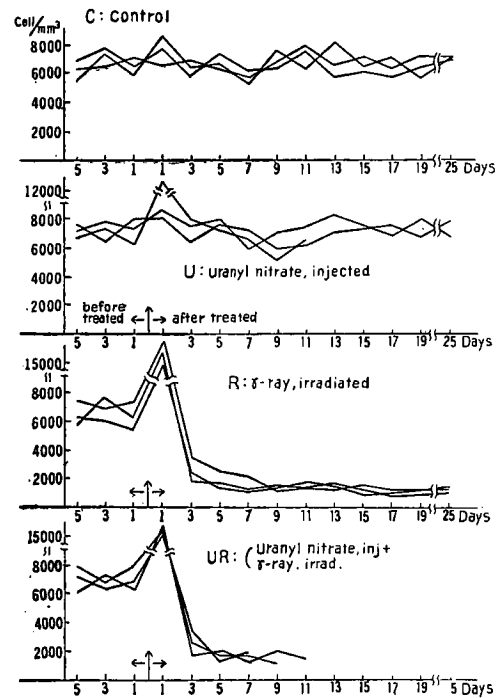


表2 家兔赤血球数
単位は 10⁴/mm³

C: 対照群 R: 800γ照射群
U: 0.2mgU/kg投与群 UR: (0.2mgU/kg+800γ)群

| 群 | ナンバー | 処理前 | 処 理 後 日 数 | | | | | | | | | | | |
|----|------|----------|-----------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|--|
| | | | 1日 | 3日 | 5日 | 7日 | 9日 | 11日 | 13日 | 15日 | 17日 | 19日 | 25日 | |
| C | 1 | 532±25.4 | 532 | 522 | 490 | | 530 | 510 | 472 | | 500 | 514 | 502 | |
| | 2 | 483±15.3 | 480 | 500 | 511 | 495 | 503 | 485 | 505 | | 520 | 495 | 510 | |
| | 3 | 480±35.5 | 492 | 510 | 552 | 525 | 545 | 492 | 518 | 496 | 490 | 492 | 520 | |
| U | 1 | 565±30.5 | 595 | 550 | 585 | 485 | | 560 | 535 | | 560 | 520 | 515 | |
| | 2 | 535±20.4 | 535 | 517 | | 550 | 505 | 515 | 505 | | 485 | 490 | 503 | |
| | 3 | 495±24.6 | 560 | 575 | 622 | 608 | 677 | 605 | | | | | | |
| R | 1 | 524±25.1 | 515 | 518 | 502 | 456 | 420 | 320 | 335 | 375 | 385 | 395 | 414 | |
| | 2 | 485±23.4 | 488 | 470 | 440 | 382 | 360 | 465 | 398 | 407 | 425 | 415 | 420 | |
| | 3 | 478±21.5 | 478 | 468 | 460 | 358 | 402 | 418 | 470 | 421 | 435 | 450 | 425 | |
| UR | 1 | 536±25.4 | 498 | 465 | 460 | 435 | 410 | | | | | | | |
| | 2 | 530±15.2 | 520 | 446 | 435 | 470 | 522 | 450 | | | | | | |
| | 3 | 520±30.4 | 535 | 495 | 505 | 485 | | | | | | | | |

表 3 家 兎 白 血 球 数

C : 対 照 群

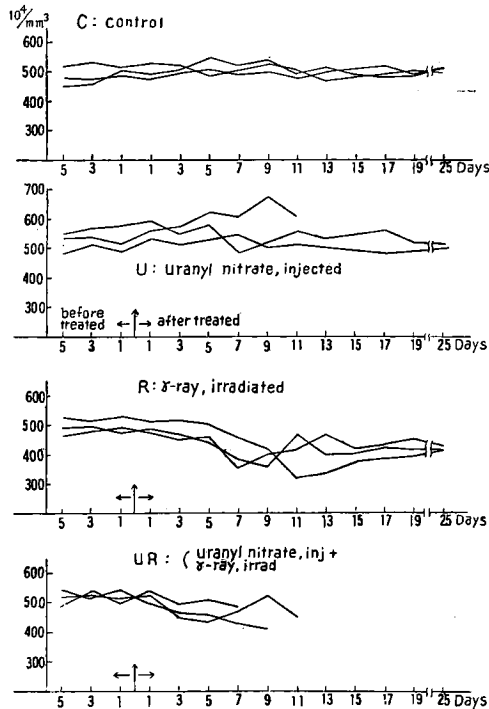
R : 800 γ 照 射 群単 位 は 個/mm³

U : 0.2mgU/kg投 与 群

UR : (0.2mgU/kg+800 γ)群

| 群 | ナン バ ー | 処 理 前 | 処 理 後 日 数 | | | | | | | | | | |
|----|--------------|----------|-----------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| | | | 1日 | 3日 | 5日 | 7日 | 9日 | 11日 | 13日 | 15日 | 17日 | 19日 | 25日 |
| C | 1 | 7050±635 | 7650 | 5900 | 7325 | 6050 | 6375 | 7600 | 5675 | 6050 | 5750 | 6325 | 6800 |
| | 2 | 6450±285 | 6525 | 6800 | 6250 | 5700 | 6725 | 7825 | 6450 | 7025 | 6225 | 7025 | 7050 |
| | 3 | 6325±720 | 8550 | 6425 | 6625 | 5200 | 7575 | 6225 | 8025 | 6400 | 7000 | 5650 | 7250 |
| U | 1 | 7150±622 | 8125 | 6375 | 7500 | 7225 | 5825 | 6100 | 7050 | | 7550 | 6725 | 7800 |
| | 2 | 7533±375 | 8600 | 7550 | 7925 | 5900 | 7100 | 7425 | 8250 | | 6800 | 7950 | 6750 |
| | 3 | 6725±420 | 12800 | 7900 | 7175 | 6575 | 5175 | 6450 | | | | | |
| R | 1 | 7025±320 | 15500 | 3425 | 2525 | 2175 | 1200 | 1400 | 1650 | | 950 | | 1025 |
| | 2 | 5900±242 | 14800 | 1825 | 1600 | 1250 | 1525 | | 1250 | 1500 | 1325 | | 1250 |
| | 3 | 6625±675 | 14025 | 2400 | 1325 | 1025 | 1325 | 1675 | 1475 | 975 | 1025 | | 1425 |
| UR | 1 | 7023±520 | 14550 | 1725 | 1950 | 1250 | 2050 | 1600 | | | | | |
| | 2 | 6625±438 | 14100 | 2575 | 1725 | 1675 | 1200 | | | | | | |
| | 3 | 6775±625 | 14750 | 3400 | 1325 | 1925 | | | | | | | |

Fig. 5. White Blood Cell Count (Rabbits)



V) 白血球数

結果は表3, 図5に示した。すなわちC群では最大値8550, 最小値5200の間の変動を続ける。U群では1日目8125, 8600, 12800を示し, 3日目には7900, 7550, 6375となり, 以後の変動も同様傾向を

示し, 最小値は5175であつて, 全経過を通じて5000以下にならない。R群では第1日目15500, 14800, 14025と急激な上昇を示した後, 第3日目には急激に下降し, 3425, 1825, 2400となり, 以後一過性の上昇をも示すことなく低値をとり続け, 20日を経過しても回復の兆候はない。UR群の変動はR群のそれとほぼ同様経過を辿り, 両者に差は認められない。

VII) リンパ球の動向

リンパ球の増減について百分率でみれば, U群では処理後第1日目に27%, 25%, 46%とやや減少し, 3日目よりは漸次増加傾向を示し旧に復す。R群では第1日目19%, 11%, 5%と著明な減少を示し, 3日目にはほぼ旧に復し, 5日目には急激な増加を示し, 全例とも処理前を上回る値を示し, 以後減少を続ける。UR群では1日目23%, 13%, 5%と著明に減少し, 以下R群とほぼ同様傾向を辿る。

従つて, 第1日目の白血球増多という現象は顆粒球増多のため顕れるもので, R群で第1日目白血球数15500, 14800, 14025という高い値を示した時のリンパ球と顆粒球の比は0.18, 0.11, 0.02であり, 極度のLymphopeniaであることがわかる。UR群でもほぼ同様傾向を示し, その比は0.08, 0.06, 0.02である。逆に白血球数が減少を開始する3日目にはR群ではその比0.81, 0.67, 0.28, UR群では0.25, 0.22, 0.12となり, 白血球数が極度の減少を示す5日目にはその比はR群で1.5, 1.2, 1.2, UR

表 4 家兎リンパ球数 C:対照群 R:800γ照射群
単位は 個/mm³ U:0.2mgU/kg投与群 UR:(0.2mgU/kg+800γ)群

| 群 | ナンバ ー | 処 理 前 | 処 理 後 日 数 | | | | | | | | | | | |
|----|----------|----------|-----------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|--|
| | | | 1日 | 3日 | 5日 | 7日 | 9日 | 11日 | 13日 | 15日 | 17日 | 19日 | 25日 | |
| C | 1 | 3243±343 | 2980 | 3222 | 3110 | 3600 | 3422 | 3005 | 3425 | 3320 | 3113 | 2975 | 2980 | |
| | 2 | 2885±190 | 3460 | 3123 | 2895 | 3065 | 3125 | 3780 | 3218 | 3017 | 3519 | 2987 | 2995 | |
| | 3 | 2915±220 | 2785 | 2618 | 2610 | 3017 | 2940 | 2694 | 3118 | 2917 | 3050 | 2880 | 2795 | |
| U | 1 | 3350±280 | 3010 | 2953 | 3125 | 3220 | 2950 | 2785 | 2690 | 2542 | 2814 | 2698 | 2704 | |
| | 2 | 2995±253 | 2845 | 2450 | 2413 | 2378 | 2354 | 2420 | 2395 | 2425 | 2615 | 2580 | 2415 | |
| | 3 | 3228±204 | 2775 | 2650 | 2810 | 2413 | 2745 | 2663 | 2425 | | | | | |
| R | 1 | 3215±342 | 1122 | 815 | 1035 | 798 | 748 | 655 | 459 | 370 | 342 | 405 | 510 | |
| | 2 | 3410±280 | 2172 | 1520 | 505 | 495 | 385 | 345 | 425 | 320 | 305 | 420 | 440 | |
| | 3 | 2940±255 | 1680 | 1005 | 925 | 713 | 330 | 445 | 305 | 356 | 311 | 370 | 340 | |
| UR | 1 | 3525±150 | 1325 | 1100 | 625 | 620 | 740 | 425 | 370 | | | | | |
| | 2 | 3470±125 | 1010 | 725 | 504 | 330 | 305 | 280 | | | | | | |
| | 3 | 2905±280 | 1170 | 320 | 250 | 340 | | | | | | | | |

群では2.6, 1.5, 1.4となり，白血球数の著明な増加の波は顆粒球のそれと同様傾向を示す。リンパ球数は表4，図6に示す如く，R群，UR群ともに減少の一路を辿る。

Ⅶ) 血清蛋白

結果は表5に示した。処理前において，各群ともに最大値6.8g/dl，最小値5.6g/dlとほぼ家兎の正常値の範囲にある，処理後においてもその推移をみるに，最高値が6.60mg/dl，最小値が5.8mg/elであり，処理前に比べ変動なく全経過を通じて変化はないといえる。

Ⅷ) 血液 catalase 活性

図7にC, U, UR各群の1例ずつを例示した。本図では反応の0時間におけるlog[H₂O₂]を，1.0に持つてくるために縦軸をConstant+log[H₂O₂]とし，横軸に20, 40, 60, 80, 100秒と反応時間を取り図示した。

図中C群に示す如く，対照群の家兎においてもかなりの幅で変動がある。U, R, UR各群においても同様の変動を示しつつも，C群と同様のパターンを示し，各処理群間に差はないといえる。

Fig. 6. Lymphocyte Number (Rabbits)

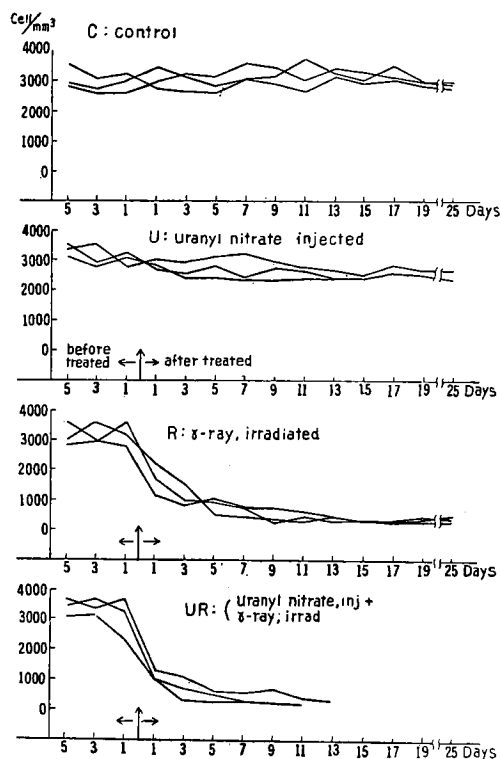
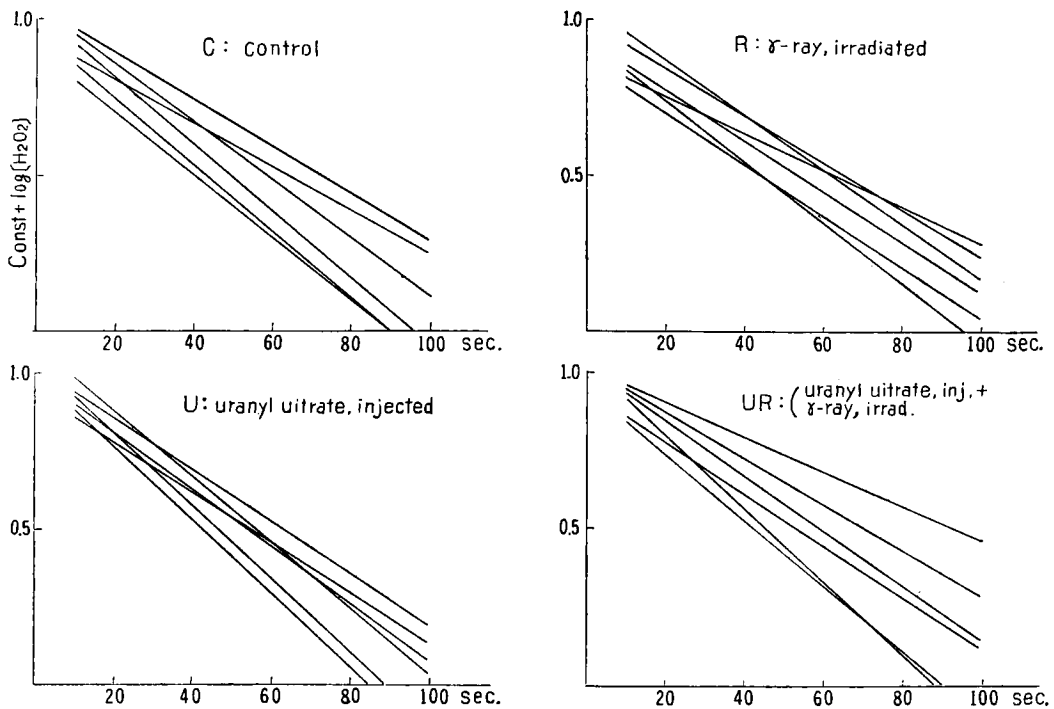


表 5 家兎血清蛋白質量 C: 対照群 R: 800 γ 照射群
 単位は g/dl U: 0.2mgU/kg 投与群 UR: (0.2mgU/kg+800 γ)群

| 群 | ナンバ ー | 処 理 前 | 処 理 後 日 数 | | | | | | | | | | |
|----|----------|----------|-----------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| | | | 1日 | 3日 | 5日 | 7日 | 9日 | 11日 | 13日 | 15日 | 17日 | 19日 | 25日 |
| C | 1 | 6.3±0.21 | 6.2 | | 6.4 | 6.4 | | 6.2 | | 6.5 | 6.2 | 6.6 | 6.6 |
| | 2 | 6.2±0.22 | 5.8 | 6.0 | | 6.5 | | 6.2 | | 6.2 | 6.5 | 6.4 | 6.4 |
| | 3 | 6.4±0.25 | | 6.6 | 6.2 | | 5.9 | 6.5 | 6.2 | 6.4 | 6.2 | | 6.5 |
| U | 1 | 6.4±0.21 | 6.5 | 6.2 | 6.0 | | | 6.4 | 6.5 | | | 6.2 | 6.4 |
| | 2 | 6.2±0.24 | 6.2 | | 6.2 | | | 6.5 | | | | 6.3 | 6.4 |
| | 3 | 6.0±0.25 | 5.8 | 6.2 | 6.0 | 6.4 | 6.0 | 6.0 | 6.4 | | | | |
| R | 1 | 6.2±0.24 | 5.7 | 6.0 | 6.2 | | | 6.2 | | | | 6.4 | 6.0 |
| | 2 | 6.3±0.20 | 6.0 | 6.2 | 6.6 | | | | 6.4 | | | 6.2 | 6.2 |
| | 3 | 6.3±0.21 | 6.6 | 6.4 | 6.4 | | | 6.4 | 6.0 | | | 6.0 | 6.5 |
| UR | 1 | 6.3±0.22 | 6.4 | 6.4 | 6.4 | 5.9 | 6.0 | 6.5 | | | | | |
| | 2 | 6.0±0.15 | 6.2 | 6.0 | 6.2 | | 6.2 | 6.4 | | | | | |
| | 3 | 6.0±0.20 | 6.4 | 5.8 | 6.0 | | | | | | | | |

Fig. 7. Blood Catalase Activity (Rabbits)



IX) 血清アルブミン量

アルブミン量を図8，表6に示した。処理前は全て最大値68.4%，最小値42.1%の範囲にあり，C群の変動はその域内にある。U群では5日目2例が41.7%，39.5%，7日目に他の例が43.0%，それぞれ

の経過における最低値をとる。R群でも5日目56.5，47.0，42.0%と，7日目46.0，44.8，44.0%，9日目47.5，42.5，45.8%と低値をとる。UR群でも，U群およびR群と同様に5日目，7日目に低値をとるが，相加と考えられる程の減少は示さない。

Fig. 8. Serum Albumin

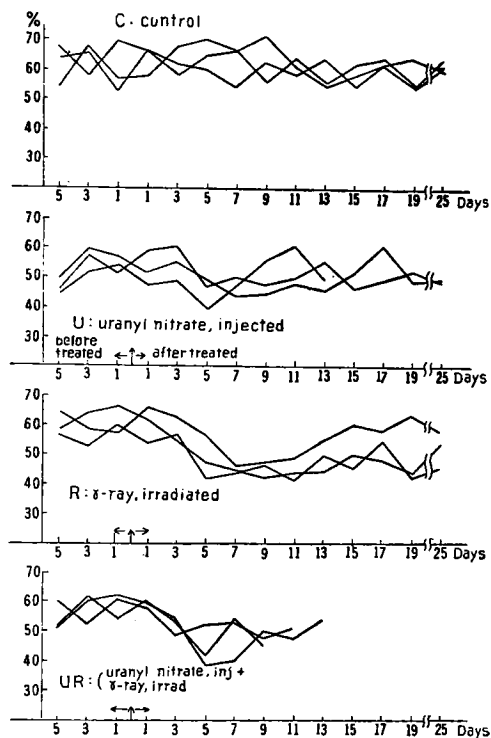


表6 家兎血清アルブミン
単位は %

C : 対照群 R : 800r 照射群
U : 0.2mgU/kg投与群 UR : (0.2mgU/kg+800r)群

| 群 | ナンバ | 処 理 前 | 処 理 後 日 数 | | | | | | | | | | | |
|----|-----|----------|-----------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|--|
| | | | 1日 | 3日 | 5日 | 7日 | 9日 | 11日 | 13日 | 15日 | 17日 | 19日 | 25日 | |
| C | 1 | 59.2±4.2 | 67.2 | 67.4 | 70.2 | 67.0 | 56.0 | 64.2 | 55.5 | 62.0 | 64.0 | 55.0 | 64.0 | |
| | 2 | 62.4±5.2 | 66.5 | 58.0 | 64.5 | 66.0 | 72.5 | 61.2 | 54.8 | 58.5 | 62.0 | 54.5 | 62.0 | |
| | 3 | 58.0±4.4 | 56.5 | 61.5 | 60.0 | 64.0 | 62.8 | 58.4 | 63.8 | 55.0 | 62.5 | 64.0 | 60.0 | |
| U | 1 | 53.0±3.5 | 51.8 | 55.0 | 49.5 | 43.0 | 44.5 | 48.0 | 46.0 | 52.0 | 61.4 | 49.0 | 49.5 | |
| | 2 | 60.0±5.4 | 59.0 | 61.0 | 41.7 | 50.0 | 47.8 | 50.0 | 55.5 | 46.5 | 49.8 | 52.0 | 49.0 | |
| | 3 | 48.5±4.0 | 47.5 | 49.0 | 39.5 | 47.5 | 55.8 | 61.0 | 49.0 | | | | | |
| R | 1 | 62.5±4.0 | 65.0 | 63.0 | 56.5 | 46.0 | 47.5 | 49.0 | 55.5 | 60.2 | 58.8 | 64.0 | 58.5 | |
| | 2 | 62.0±2.8 | 62.0 | 55.0 | 47.0 | 44.8 | 42.5 | 44.0 | 45.5 | 50.4 | 49.0 | 44.0 | 54.0 | |
| | 3 | 55.5±4.5 | 54.0 | 57.0 | 42.0 | 44.0 | 45.8 | 42.0 | 50.5 | 46.0 | 55.0 | 42.8 | 46.0 | |
| UR | 1 | 57.0±4.2 | 60.2 | 55.0 | 38.4 | 40.2 | 50.4 | 48.2 | 54.5 | | | | | |
| | 2 | 56.7±4.2 | 60.8 | 54.5 | 42.0 | 54.5 | 48.0 | 52.0 | | | | | | |
| | 3 | 56.0±4.4 | 58.5 | 48.8 | 52.4 | 54.0 | 45.5 | | | | | | | |

X) 血清アルカリ性 phosphatase

結果は表7に示した。処理開始前では最大値2.45 mM/hr，最小値 1.4 mM/hr の間を変動した。処理後も最大値 2.62mM/hr，最小値1.25mM/hr という値の幅も変動し，処理群間でも差は認められない。

XI) 血清酸性 phosphatase

結果は表8，図9に示した。これは検査法としてはバラツキの多いものであり，C群においても最高値 7.62mM/hr，最小値 4.80mM/hr の幅を増減する。U群では3日目までは変動は見られないが，死亡例では5日目より上昇を開始し，8日目に 9.70 mM/hr，14日目に 10.42mM/hr と明らかに正常の変動の幅を越えて死に至る。生存例では3日目，5日目にやや増加を示し，一例では8日目に 8.55mM/hr となるが，以後下降し変動は少い。R群では最大値 7.20mM/hr，最小値 4.75mM/hr の幅を変動し，増減の幅はC群よりも小さい。UR群では3日～5日頃より上昇を開始し，9日～14日にそれぞれ 10.30，10.70，10.60mM/hr という高い値を示して死に至る。

表 7 家兎血清アルカリ性 phosphatase C : 対照群 R : 800 γ 照射群
 単位は mM/hr U : 0.2mgU/kg投与群 UR : (0.2mgU/kg+800 γ)群

| 群 | ナン バー | 処 理 前 | 処 理 後 日 数 | | | | | | | | | | | | | | |
|----|----------|-----------|-----------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| | | | 1日 | 3日 | 5日 | 7日 | 8日 | 9日 | 10日 | 11日 | 12日 | 13日 | 14日 | 15日 | 17日 | 18日 | 25日 |
| C | 1 | 1.34±0.20 | 1.25 | 1.58 | 1.78 | 1.55 | | 1.82 | | | 1.63 | | 1.83 | | 1.90 | | 1.42 |
| | 2 | 1.80±0.25 | 2.42 | 2.18 | 1.40 | | 1.81 | | | 2.00 | | 2.62 | | 2.00 | | 2.24 | |
| | 3 | 1.76±0.21 | 1.46 | 1.48 | 2.12 | 2.00 | | 2.10 | | 1.40 | | 2.42 | | 1.98 | 2.20 | | 2.25 |
| U | 1 | 1.82±0.25 | 1.41 | 2.22 | 2.53 | | 2.55 | | 2.60 | | 2.16 | | 2.24 | | | 2.78 | 1.48 |
| | 2 | 1.80±0.15 | 1.63 | 1.45 | 1.68 | 1.96 | | 1.49 | | | | 2.18 | | 2.23 | 1.80 | | 2.52 |
| | 3 | 1.65±0.14 | 2.21 | 1.55 | 1.79 | | 1.62 | | | 2.42 | | | | | | | |
| R | 1 | 1.90±0.16 | 1.38 | | 2.28 | 2.37 | | | 2.21 | | | | 2.38 | | 2.28 | 1.90 | 2.15 |
| | 2 | 2.00±0.21 | 2.17 | 2.28 | 2.16 | 1.90 | 1.97 | | 2.02 | | | 2.24 | | 1.76 | 2.20 | | 1.75 |
| | 3 | 2.05±0.15 | 2.20 | 1.81 | 1.75 | | | 1.80 | | 1.68 | | 1.47 | | 2.17 | | | 2.15 |
| UR | 1 | 2.15±0.21 | 2.18 | 2.23 | 1.95 | | 2.42 | | 2.18 | | | 1.50 | | | | | |
| | 2 | 2.10±0.20 | 2.37 | 2.24 | 2.72 | 2.54 | | | 1.98 | | 2.40 | | | | | | |
| | 3 | 1.78±0.15 | 1.72 | 1.90 | 2.46 | 1.77 | | | 2.17 | | | | | | | | |

表 8 家兎酸性 phosphatase C : 対照群 R : 800 γ 照射群
 単位は mM/hr U : 0.2mgU/kg投与群 UR : (0.2mgU/kg+800 γ)群

| 群 | ナン バー | 処 理 前 | 処 理 後 日 数 | | | | | | | | | | | | | | |
|----|----------|-----------|-----------|------|------|------|------|------|-------|-------|------|------|-------|------|------|------|------|
| | | | 1日 | 3日 | 5日 | 7日 | 8日 | 9日 | 10日 | 11日 | 12日 | 13日 | 14日 | 15日 | 17日 | 18日 | 25日 |
| C | 1 | 5.55±0.38 | 5.80 | 5.42 | 5.60 | 5.55 | | 5.80 | | | 5.63 | | 5.82 | | 5.90 | | 5.42 |
| | 2 | 5.42±0.43 | 6.46 | 6.78 | 6.40 | | 6.80 | | | 7.00 | | 7.62 | | 7.00 | | 6.24 | |
| | 3 | 5.20±0.34 | 5.25 | 5.58 | 5.78 | 5.00 | | 5.17 | | 5.40 | | 4.80 | | 4.98 | 5.40 | | 6.25 |
| U | 1 | 5.30±0.32 | 5.41 | 7.22 | 7.53 | | 8.55 | | 7.60 | | | 7.18 | | 6.22 | | 5.80 | 5.25 |
| | 2 | 6.05±0.24 | 5.65 | 6.43 | 6.70 | 5.95 | | 6.20 | | | | 6.18 | | 5.23 | 4.80 | | 4.28 |
| | 3 | 5.40±0.65 | 6.22 | 5.50 | 7.78 | | 9.70 | | | 10.40 | | | 10.42 | | | | 5.50 |
| R | 1 | 6.20±0.25 | 6.38 | | 5.58 | 6.57 | | | 7.20 | | | 6.00 | | 6.20 | 5.90 | | |
| | 2 | 5.35±0.35 | 5.77 | 5.00 | 5.17 | 4.90 | 5.95 | | 6.00 | | | 6.20 | | 5.77 | 5.60 | | 6.15 |
| | 3 | 5.40±0.30 | 5.40 | 5.21 | 4.75 | | | 5.80 | | 5.40 | | 5.68 | | 5.17 | | | 5.70 |
| UR | 1 | 5.85±0.42 | 5.18 | 4.22 | 3.95 | | 5.42 | | | 6.78 | | 8.50 | 10.60 | | | | 5.54 |
| | 2 | 5.20±0.23 | 4.37 | 4.80 | 5.72 | 6.54 | | 9.58 | | 10.70 | | | | | | | |
| | 3 | 5.50±0.48 | 4.72 | 5.90 | 6.40 | 7.77 | | | 10.30 | | | | | | | | |

Ⅹ) 血清 creatinine

結果は表 9, 図10に示した。検査法としてはバラツキが小さく, C群では最高値 1.76mg/dl, 最小値 1.15 mg/dl と変動の幅が小さい。U群では5日目より上昇を開始し, 死亡例では 6.57mg/dl を示し, 生存例では8日目に 4.61 mg/dl, 4.20 mg/dl を最高値とし, 以後下降する。R群ではC群とほとんど

変化なく最高値 1.45mg/dl, 最小値 1.10 mg/dl の幅を増減している。UR群では最初の死亡例が8日目に 12.75 mg/dl という高い値を示したのに続き, 他の二例も11日目 8.05 mg/dl, 14日目 8.20 mg/dl という高い値をとり死亡する。

Fig. 9. Serum Acid Phosphatase (Rabbits)

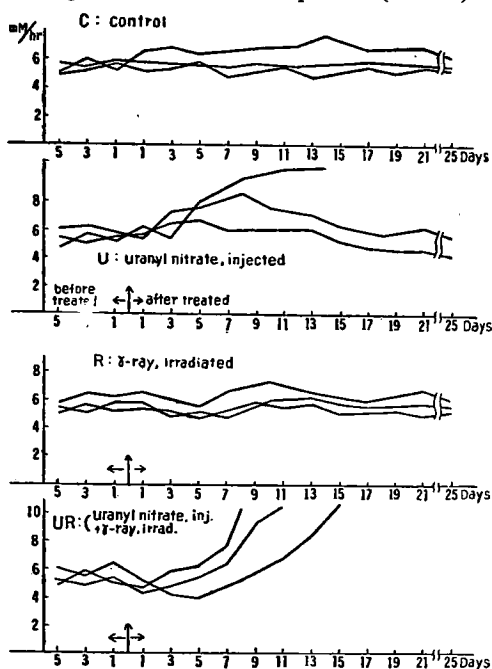


Fig. 10. Serum creatinine (Rabbits)

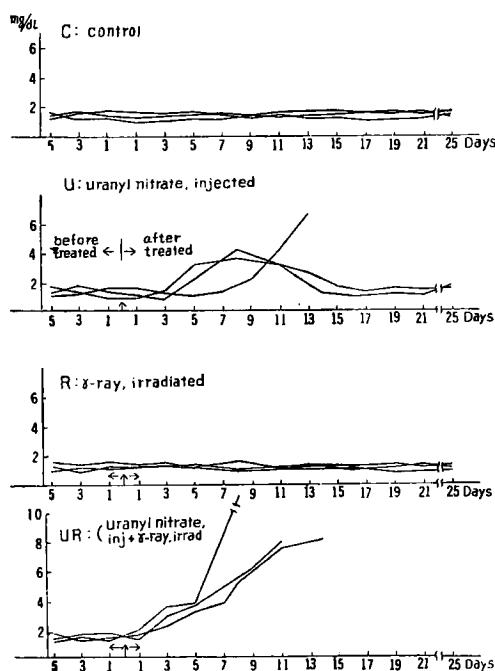


表 9 家兎血清クレアチニン
単位は mg/dl

C: 対照群 R: 800r照射群
U: 0.2mgU/kg投与群 UR: (0.2mgU/kg+800r)群

| 群 | ナンバ | 処理前 | 処 理 後 日 数 | | | | | | | | | | | | | | | | |
|----|-----|-----------|-----------|------|------|------|-------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|--|
| | | | 1日 | 3日 | 5日 | 7日 | 8日 | 9日 | 10日 | 11日 | 13日 | 14日 | 15日 | 16日 | 17日 | 19日 | 21日 | | |
| C | 1 | 1.38±0.24 | 1.00 | | 1.20 | 1.18 | | | | 1.60 | | | 1.76 | 1.70 | 1.62 | 1.50 | 1.65 | | |
| | 2 | 1.55±0.34 | 1.30 | 1.38 | | 1.56 | | | | 1.36 | | | 1.45 | 1.60 | 1.58 | 1.63 | 1.38 | | |
| | 3 | 1.40±0.28 | | 1.56 | 1.60 | | | 1.20 | | 1.42 | 1.23 | | 1.24 | 1.15 | | 1.22 | 1.50 | | |
| U | 1 | 1.42±0.45 | 0.95 | 1.42 | 3.18 | | 4.61 | | | 3.20 | 2.60 | | 1.60 | 1.37 | 1.57 | 1.40 | 1.62 | | |
| | 2 | 1.55±0.32 | 0.90 | | 2.20 | | 4.20 | | | 3.21 | | 1.20 | 1.05 | | 1.18 | 1.05 | 1.72 | | |
| | 3 | 1.24±0.20 | 1.60 | 1.20 | 1.00 | 1.40 | | 2.18 | | 4.22 | 6.57 | | | | | | | | |
| R | 1 | 1.45±0.15 | 1.40 | 1.42 | 1.20 | | 1.60 | | | 1.18 | | 1.30 | | 1.32 | | 1.40 | 1.25 | 1.38 | |
| | 2 | 1.15±0.30 | 1.17 | 1.30 | 1.37 | | 1.05 | | 1.20 | | 1.38 | | 1.00 | | 1.20 | 1.45 | 1.22 | | |
| | 3 | 1.22±0.24 | 1.08 | 1.20 | 1.05 | | 0.95 | | | 1.10 | 1.12 | | 1.17 | | 0.82 | 1.00 | 1.05 | | |
| UR | 1 | 1.50±0.27 | 1.57 | 2.18 | 3.20 | 3.75 | 5.20 | 6.00 | | 7.58 | | 8.20 | | | | | | | |
| | 2 | 1.62±0.25 | 1.25 | 2.82 | 3.62 | | | 6.20 | | 8.05 | | | | | | | | | |
| | 3 | 1.41±0.20 | 1.82 | 3.60 | 3.80 | | 12.75 | | | | | | | | | | | | |

XIII) 血液残余窒素

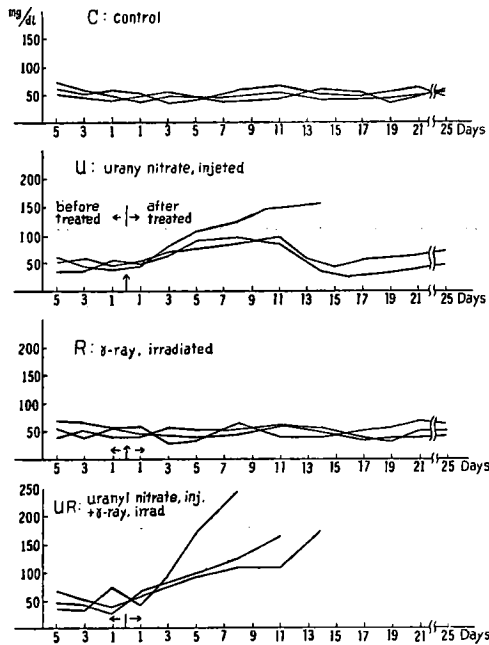
結果は表10, 図11に示した。C群では最高値64.5 mg/dl, 最小値 40.0mg/dl と正常範囲にあり, U群では3日目より上昇を開始し死亡例では153.5mg/dl と高い値をとる。生存率では8日目, 11日目にそれ

ぞれ 93.5mg/dl, 93.0mg/dl を最高として以下下降する。R群ではC群とほとんど変化がない。UR群では8日目 248.1 mg/dl, 11日目 164.0 mg/dl, 14日目 174.5mg/dl と高い値をとって死に至る。

表 10 家兎血液残余窒素 C: 対照群 R: 800 γ 照射群
 単位は mg/dl U: 0.2 μ gU/kg 投与群 UR: (0.2mgU/kg+800 γ) 群

| 群 | ナンバ | 処 理 前 | 処 理 後 日 数 | | | | | | | | | | | | | | | | |
|----|-----|-----------------|-----------|------|-------|------|-------|------|-------|-------|-----|------|-------|------|-----|------|------|------|------|
| | | | 1日 | 3日 | 5日 | 7日 | 8日 | 9日 | 10日 | 11日 | 13日 | 14日 | 15日 | 16日 | 17日 | 19日 | 21日 | 25日 | |
| C | 1 | 59.5 \pm 6.2 | 40.0 | 50.5 | | 46.5 | | | | 48.0 | | | 40.0 | | | | 44.0 | 49.5 | 45.6 |
| | 2 | 56.5 \pm 5.5 | 54.5 | 43.0 | 45.0 | | 60.0 | | | 64.5 | | | 50.6 | | | 45.3 | | 56.0 | 52.0 |
| | 3 | 45.0 \pm 4.0 | 45.2 | 56.3 | | 52.0 | | | | 44.5 | | | 57.3 | | | 54.5 | 47.5 | | 48.0 |
| U | 1 | 50.5 \pm 7.2 | 50.0 | 63.2 | 86.0 | | 93.5 | | | 87.4 | | | 35.2 | 34.4 | | 35.0 | | | 44.5 |
| | 2 | 53.0 \pm 6.5 | 53.5 | 70.5 | | 86.4 | | | 93.0 | 58.0* | | 41.3 | | 45.2 | | 51.5 | | | |
| | 3 | 42.4 \pm 8.2 | 44.3 | 74.2 | 104.5 | | 122.5 | | 145.0 | | | | 153.5 | | | | | | |
| R | 1 | 62.3 \pm 4.0 | 46.2 | | 44.2 | | 50.2 | | | 57.5 | | | 58.2 | | | 46.1 | 42.5 | 50.5 | 58.4 |
| | 2 | 47.5 \pm 9.4 | 53.2 | 44.0 | 45.0 | | 65.0 | | | 62.0 | | | 68.5 | | | 55.1 | 57.4 | 45.5 | 50.0 |
| | 3 | 42.4 \pm 6.5 | 42.3 | 55.1 | 50.1 | | | 62.2 | | 49.5 | | | 52.5 | | | 63.5 | 65.2 | 75.0 | 71.4 |
| UR | 1 | 50.2 \pm 6.5 | 57.0 | | 86.3 | | 99.5 | | | 105.0 | | | 174.5 | | | | | | |
| | 2 | 38.5 \pm 6.8 | 55.2 | | 91.5 | | 119.5 | | | 164.0 | | | | | | | | | |
| | 3 | 59.0 \pm 10.8 | 41.5 | 94.0 | 165.6 | | 248.1 | | | | | | | | | | | | |

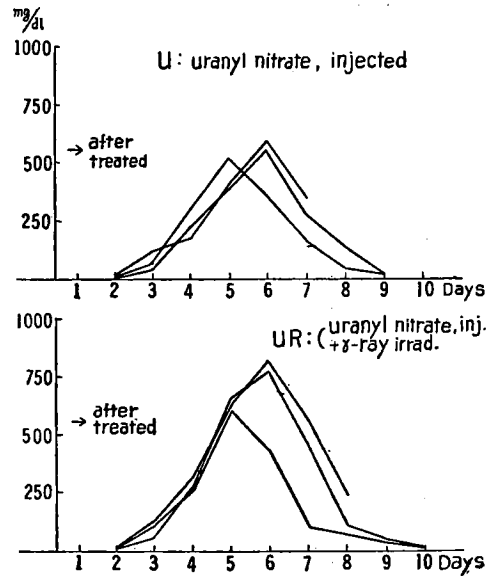
Fig. 11. Blood None Protein Nitrogen (Rabbits)



XIV) 尿 蛋 白

結果は図12に示した。C群, R群ともに蛋白の排泄はない。U群では死亡例が6日目に最高値 610mg/dl となり, 7日目 550mg/dl と下降を開始するも死に至る。生存例では1例が5日目に最高値 520mg/dl, 他の1例が6日目に最高値 560mg/dl を示し, 以後排泄量は減少し, 9日目以後は排泄をみない。

Fig. 12. Urine Protein (Rabbits)

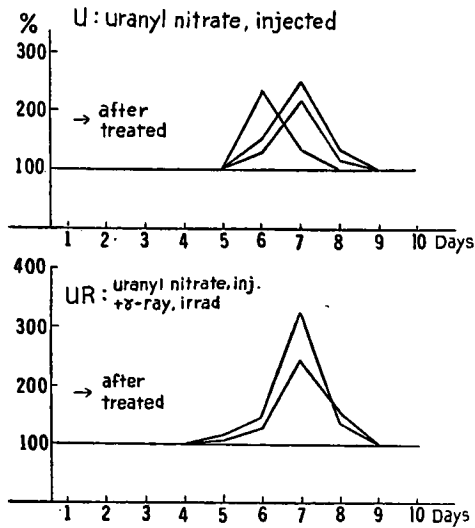


UR群では2例が6日目に最高値 865mg/dl, 820mg/dl を示し, 以後7日目 580 mg/dl, 470 mg/dl, 8日目 180mg/dl, 45 mg/dl と排泄量は減少し, 1例が5日目に 630 mg/dl, 6日目 425 mg/dl, 7日目 50mg/dl となりU群と同様に9日目には定性的にも陰性となる。

XV) 尿 catalase 活性

結果は図13に示した。C群, R群では尿 catalase

Fig. 13. Urine Catalase Activity (Rabbits)



活性の増加は認められない。U群では、6日目237%と増加した後下降、他の2例では7日目に250%、320%と最大の峰を形成して、8日目にはほとんど変化はない。UR群では、2例とも7日目に活性の上昇があり、320%、285%の最高値をとり、8日目には活性増加は認められてない。

XVI) 尿中ウラン

Uranyl Nitrateは易溶性であるので、大部分速やかに尿中に排出される。すなわちU群では1日目320 μ g, 170 μ g, すなわち投与量の65.2%, 55.2% 2日目には10.3%, 9.0%, 3日目には5.0%, 4.4%排出され、合計3日目までに80.5%, 78.6%排出される。UR群でもその排出の傾向はU群と同様で、1日目56.5%, 57.2%, 2日目15.6%, 17.4%となり、3日目までに75.5%, 82.4%排出される。

第4章 考 察

本編ではUraniumの内部摂取と γ 線による外部照射が原子燃料産業における健康管理上の重要点であることを想定し、大量のUranyl Nitrate体内投与と ^{60}Co による γ 線照射をマウス、家兎に負荷し、その生体反応を中心に検討した。

以下、著者が実験を行った項目について考察するならば、マウスにおける生存率ではLD₅₀量を基準にした10mgU/kg腹腔内注射、650 γ 照射の群では30日生存率それぞれ20%, 30%であり、50%よりかなり低い。5mgU/kg腹腔内注射に325 γ 照射した群では、その死亡率はそれぞれ10mgU/kg 或いは

650 γ 照射単独負荷した群に比べ低い。すなわち半量ずつ負荷された群は、それぞれ全量を負荷された群の死亡率に達し得ない成績を得た。5mgU/kgおよび10mgU/kg腹腔内注射に γ 線を照射した群ではその照射量に応じ死亡が促進した。

腎組織像においてもUraniumの投与量に応じて障害の程度は明らかに増悪したが、 γ 線照射の二重負荷によつて、障害の程度を増悪させるか否かについては明確な結論を導き出せなかつた。

赤血球数については白血球数程著明ではないが、ある程度反応し、特に γ 線800 γ 照射群では11~16日に低値をとり、又漸次増加の傾向をとる。Helber³²⁾はX線の大量を照射した場合、初めは著変なきも時日の経過とともに漸次減少すると述べ、倉光³³⁾はX線照射家兎で照射量300 γ 以下では時に軽度の貧血を呈するものもあるが、その変動は少く、照射量500 γ 以上では正色素貧血が認められ、その発生は照射後2週前後に起こり、短時日で最低値を示して、3週目頃までに正常値に復していくとしているが、著者の結果ではその減少の程度は緩慢ではあるが、ほぼ一定している。Uranium投与では鏡³⁴⁾は0.5mg/kg Uranyl Nitrate 静脈注射家兎で4日目に減少を認め、8日目以後漸増の型をとっている。著者のUranium投与量は鏡の実験よりもやや少量ではあるが、3日目、4日目に至るも減少は認められない。もし鏡のいう如く、Uranium投与により赤血球減少を招来するならば、二重負荷群において著明な赤血球減少が得られたかもしれない。

白血球数については、 γ 線照射は極めて鋭敏に反応した。対照群では最大値8550、最小値5200の間を変動し、家兎における計数值としては比較的安定しているといえる。Uranium投与群では1日目増加を示す例もあるが、ほぼ安定した経過を辿り、5000以下となることはない。鏡³⁴⁾は0.5mg/kg Uranyl Nitrate 静脈注射家兎において、処理前8052のものが4日目3200と減少し、6日目に一旦上昇し、以後再び減少傾向を示すとしている。投与量が著者の場合やや少量であるので同時に論ぜられないが、著者の成績と傾向を異にする。外部照射については、大友³⁵⁾はX線600 γ 照射家兎において、2~4日目で最低値1200~1800となり、14日目でも2000前後の値にしか達しないと述べている。そこでは1日目の変化は述べられていないが、2日目以後の経過については著者の γ 線照射群と同様傾向を示している。1日目(約24時間後)の急激な増加については、倉光³³⁾

が 800~500 γ X 線照射家兎で照射後 3 時間にして、ほぼ 60%以下にまで白血球数は減じ、その後は逆に増加傾向を示し、8~12 時間と 24 時間前後に峰をあらわす M 型の増減を示した後、減数すると述べているが、著者の γ 線照射群、二重負荷群の 24 時間後に白血球増多が認められるのはこの M 型の第 2 峰と同じ現象であると解して良いかもしれない。二重負荷群については γ 線照射群とほぼ同経過を辿り、両群間に差は認められない。

リンパ球数については、 γ 線照射群、二重負荷群ともに処理後第一日目より減少し、5 日目頃より低値のまま変動をみない。従つて第 1 日目の白血球増多は顆粒球増多のため顕れるものである。Heineke¹⁰⁰、Aubertinnet³⁵、倉光³²も照射によつてリンパ球は当初より急激に減少すると述べている。

血液 catalase 活性は全例を通じてほとんど変化は認められなかつた。血液 catalase 活性は赤血球数とある程度相関を示す可能性があり、小林³⁷は X 線照射による血液 catalase 活性を定量し、色素量、赤血球数の減少に平行して、catalase 活性の減少が認められたとしている。一般に血液 catalase 活性を定量するのは γ 線照射による catalase 活性阻害の有無を検するためであるが、赤血球数の減少が著明でなく、catalase 活性の増減もないという結果は、前記小林らの結果を認めるならば当然のことと考えられ、障害の指標という観点からは適当とはいへぬであろう。

血清蛋白については、全群、全経過を通じてほとんど変動が認められなかつた。特に Uranium 投与群、二重負荷群では高度の蛋白尿があり尿蛋白が大部分血漿蛋白に由来するといわれるのに、血清蛋白量に変動が認められない。家兎における生理値として 6.74g/dl (8.40~5.40g/dl)³⁸が示されているが、著者の成績はそれよりも変動が少ない。血清蛋白分画では外部照射特に X 線照射において、Sassen¹¹) はラットに 750 γ 、1000 γ 、1100 γ を照射し、血清の電気泳動を行い、Albumin、 γ -Globulin の低下、 α_1 、 β_1 Globulin は増加し A/G は低下するとしており、Uranium 投与では、鏡³⁴) が Uranyl Nitrate 0.5mg/kg 静脈注射家兎で、Albumin の減少と Globulin 分画では α_1 、 α_2 、 β 、 γ とともに上昇し、A/G は対照群 1.67 に比し 1.20 と減少していると述べている。著者の成績では Albumin 量は γ 線照射群 Uranium 投与群ともに 1 週頃に減少傾向を示すので、二重負荷群では相加的に減少することも期待された

が、図 8 の如く著明な減少は見られなかつた。

血清アルカリ性 phosphatase の検査意義としては、肝がかなり放射線感受性の高い臓器であることより血清アルカリ性 Phosphatase が γ 線照射により変動を受けることは肯首される。Ludewig¹⁵) は 500~600 γ 照射により第 1 日目に 25% 上昇し、3 日目には対照より 35% 少なくなるとしており、Pany³⁹) は 500 γ 、1000 γ 照射をうけたラットが 1~2 日後やや増加した後、明らかに減少することを見ている。著者の γ 線照射群では軽微な変動は認められるが、上記の如き、著明な変動はなかつた。

酸性 phosphatase は Uranium 投与群、二重負荷群の斃死例においていずれも高値を示した。Uranium 投与群において生存例では 3 日目に 7.22mM/dl とやや高値を示した後に減少し、処理後 8 日目では処理前に復す。二重負荷群では 3 日目、5 日目より急激な増加を示し、死亡時には 10.30 mM/hr、10.70 mM/hr、10.60mM/hr と高い値を示している。Rübling⁴⁰) らは少線量照射によつて、酸性 phosphatase は減少し、4 日で最低となり、3~7 日で照射前に復したと述べており、三橋⁴¹) は 500 γ 照射家兎で次第に増加傾向を示し、186 時間で明らかな増加を認めている。Uranium 投与による腎組織の酸性 phosphatase 値については報告はあるが、血清中のそれについての文献は見当たらない。ただ現状ではその厳密な作用機序についての明確な解釈は得られず、Ludewig¹⁵) は放射線による影響としてこの酵素は組織から来るものであるから、放射線がこの酵素の合成を増加させたか、或いは酵素分子の遊離が増したものと考えられるとしており、又、降矢⁴²) は悪性腫瘍、肝、腎の障害、放射線の大量被曝において上昇を示すことがあると述べており、著者の成績においては、それを腎障害に求めるべきであろう。ただその細胞からの酵素の漏出機構については現在研究も少なく、不明な点が多い。従つて、本論では漏出機構の究明は避け、腎障害に由来するであろう血清酸性 phosphatase の上昇を一つの現象として把握するに止めた。

血中残余窒素量については、Meyer⁴³) はラットを用いて、0.5mg/kg Uranyl Nitrate を投与後 2 日目に 47mg/dl、3 日目に 87 mg/dl、5 日目に 141mg/dl となり、尿閉のため死亡し、0.1mg/kg 注射では 4 日目に 60 mg/dl、以後回復し、0.05 mg/kg 注射では変化が認められないとしている。放射線照射による血中 NPN は全身照射 800 γ 程度では増加は認

められない。二重負荷群が Uranium 投与群に比して、NPN が大であるのは放射線単独照射では腎に対して明確に障害を与えないものが、Uranium の同時負荷によつて障害度を増悪させ、それが早期死亡の一因となつたと解して良いのではないか。日常腎障害の指標として、我々が用いるものに、尿蛋白の有無が最も実施し易い検査法であるが、これは Uranium による腎障害においても著明に反応する。その作用機転については大体次の如く考えられている。血中に吸収された Uranium は主として 6 価のイオンとして存在するが、その 40% は蛋白質と結合し、残りの 60% は重炭酸イオンと結合している。前者は糸球体を濾過されないが、後者は濾過されて尿細管へ移行する。中枢位尿細管において、重炭酸イオンはほとんど吸収されるので、重炭酸イオンと結合して糸球体中に含まれる Uranium はこの部分で大量の Uイオンとなり、その部の上皮細胞表面で Glucose の再吸収を妨げ、Glucose の再吸収に際して Hexokinase 活性に必要な Mg^{++} と置換して、ATP より磷酸が Glucose へ移行することを妨げるものと考えられる。この部分の細胞蛋白質に変性を生じさせ、個々の Nephron の機能は阻害される。従つて尿蛋白の生成機序は糸球体の機能不全がその因をなすと考えられる。Uranium 投与後の組織像では糸球体の構造は一応正常の像を示しているが、Bowman 氏嚢腔に蛋白の貯溜が証明される。ここでは尿細管細胞の破壊産物が蛋白尿となると考えずに、糸球体の蛋白透過性の亢進を考えるべきで、実際 Marguerite¹⁴⁾ は血漿の蛋白電気泳動の分画が尿蛋白のそれと同じ pattern を示すことより糸球体の透過性亢進を推論している。放射線による腎障害については、Bolliger⁴⁴⁾ らは犬の腎の 1 回大量照射実験で照射後 0~48 時間に毛細管は拡張し赤血球で充たされ、マルピキ小体は腫脹し、細尿管も同じく混濁腫脹をおこし、細尿管および糸球体内には Albumin の滲出液が貯り、間質に浮腫が認められるとしている。かくの如く、腎障害の実験的証明を期待するには局所に非常に大量を照射することが必要である。著者の行つた LD₅₀ 量の全身照射では腎障害を期待できず、蛋白尿も証明されない。Uranium 投与群と二重負荷群を比較するに両群とも 5 日目、6 日目に最大の峰があり、排泄量において差は認められない。今回の実験では以上述べた様な組織学的変化を見るには照射量が少なく、latent な型で作用していると考えられても、それを二重負荷群における

蛋白尿の増加という型では捕えられなかつた。尿 Catalase 活性に関しては、赤血球中に多量の catalase が含有されるため、赤血球の尿中への流出について考慮されねばならない。ただ Alexander⁴⁵⁾ らは 1 ml 中 40 万程度の混入であれば、尿 catalase 活性を上昇せしめないとしており、著者が尿沈渣を計測した成績では全経過を通じて、はるかに少ない赤血球数しか証明せず、腎の組織像でも組織内の出血は認められない。Uranium 投与による尿 catalase 活性の上昇機序について、Willis⁴⁶⁾ は腎 clearance すなわち糸球体濾過値と尿中 catalase の関係、および Uranyl Nitrate を投与して腎の変性を惹起せしめた動物に、牛肝臓の結晶 catalase を血中に注射したにかかわらず、尿の catalase 活性は上昇しないことを確認した。以上の実験より尿中の蛋白の大部分を血漿に由来するのに対し、尿 catalase は腎細胞構造それ自身の崩壊によるとしている。これは、著者の Uranium 投与群、二重負荷群において、血液 catalase 活性は変動がないのに尿のそれが上昇することを支持するものである。さて、Elkins⁴⁷⁾ は生体に 2 種以上の有害因子が同時に作用する場合の生体反応はその有害因子の各単独に作用する場合の生体反応の相加とは異なるであろうとしている。特に 2 種以上の化学的因子が作用した場合には各々単独に作用した場合とほとんど変化がないと述べている。著者は今回の実験で、化学的刺激として Uranium 体内投与、物理的刺激として γ 線照射を採用し、その二重負荷の影響を検したが、両者の相乗、相加と断定できる結果は得られていない。Uranyl Nitrate と γ 線照射では critical organ の違いがそのまま結果として表われ、血液像、腎機能といった個々の器官の機能には二重負荷による相加という形では捕えられず、血液残余窒素の如き腎不全に伴う全身状態の悪化を示す検査項目において二重負荷の影響が認められた。

第 5 章 結 論

実験動物に C₅₇BL マウス雄および家兎雄を用いて、Uranyl Nitrate 体内投与、⁶⁰Co 全身照射、LD₅₀量と推定される量をそれぞれ単独、および同時に負荷し、生体反応を中心に検索し、次の如き結論を得た。

- i) Uranium 投与に γ 線照射を同時負荷することにより、死亡が促進された。
- ii) 腎組織像では Uranium 単独投与において尿細管上皮細胞の変性を主体とする腎障害が認められ、

蛋白尿が5日目、6日目に最大排泄量を示すが、 γ 線照射同時負荷による影響はみられず、Uranium単独投与と同経過を辿った。

iii) Uranium 単独投与は血液像にほとんど影響を及ぼさず、放射線単独照射は著明な白血球、リンパ球減少を招来し、二重負荷群も同様傾向を辿った。

IV) 血清酸性 phosphatase の増加が、Uranium 単独投与、および二重負荷群で認められた。

V) 血液残余窒素は Uranium 単独負荷群より二重負荷群で増加の傾向を示した。

VI) 血清蛋白、血液 catalase 活性、血清アルカリ性 phosphatase は全実験を通じて著明な変動を示さなかった。

VII) 著者の採用した実験項目では、二重負荷に特

有と思われる所見は認められなかった。

稿を終わるに臨み、終始御懇篤なる御指導と御校閲を賜った恩師大平昌彦教授に深甚の謝意を表します。また、本研究中多大の御助言、御援助をいただいた衛生学教室望月義夫前助教授、黒田健講師、鷹取順子助手並びに教室員各位、公衆衛生学教室緒方正名教授、また ^{60}Co 照射に際して多大の御便宣を与えられた山本道夫教授並びに放射線科教室員各位に感謝の意を表します。

〔本論文要旨は昭和40年5月、第38回日本産業医学会総会において発表した。〕

文 献

- 1) Voegtlin, C. and Hodge, H. : Pharmacology and Toxicology of Uranium Compound, 1949.
- 2) Tannenbaum, A. : Toxicology of Uranium, 1956.
- 3) Sigismund, P. : J. of Indust. Hyg. and Toxicol., 23, 130, 1941.
- 4) Tsivoglou, E. C. : Arch. of Indust. Hyg. and Occup. Med., 8, 125, 1953.
- 5) Harley, J. H. : Nucleonics, 11(7), 12, 1953.
- 6) Thomas, R. G. : Radiation Res., Supplement 5, 23, 1964.
- 7) Feldman, I. : Radiation Res. Supplement 5, 40, 1964.
- 8) 井上武一郎他 : 日本公衆衛生雑誌, 5(3), 114, 1957.
- 9) 藤井良雄他 : 未発表資料
- 10) Heineke, H. : Münch. med. Wschr., 50, 2090, 1903.
- 11) Sassen, R. : Compt. Rend. Soc. Biol., 157, 1963.
- 12) 新井慎治 : 日本医学放射線学雑誌, 20(4), 349, 1960.
- 13) 土屋豊他 : 日本医学放射線学雑誌, 18(5), 734 (会), 1958.
- 14) Marguerite, M. : Am. J. Physiol., 195 (2), 354, 1958.
- 15) Ludewig, et al. : Am. J. Physiol., 163, 648, 1956.
- 16) Linser et al. : Fortschritte Rönt., 7, 996, 1904.
- 17) Buschke, A et al. : Deutsch Med. Wochenschr., 31, 495, 1905.
- 18) Schulz, L. et al. : Dent. Ztsch. Chir., 79, 350, 1905.
- 19) Desjarjin, A. U. : J. A. M. A., 83, 109, 1934.
- 20) Bennett, L. A. : Radiology, 61, 411, 1954.
- 21) Voegtlin, C. : Pharmacology and Toxicology of Uranium Compound, 28, 1949.
- 22) Kallman, F. : 放射線医学, 281, 1959より引用.
- 23) Dowdy, A. H. : USAEC Report NEPA-1019-IER-17, 1950.
- 24) 長谷川好道他 : 産業医学, 4(7), 416, 1962.
- 25) Elain, C. : Pharmacology and Toxicology of Uranium compounds, 283, 1949.
- 26) Rappaport, L. : J. Lab. & clin. Med., 32, 1034, 1947.
- 27) 小林茂三郎 : 濾紙電動泳動法の実際, 104, 1956.
- 28) Bessey, G. : J. of Biol. Chem., 164, 321, 1957.
- 29) Bonnes, et al. : J. of Biol. Chem. 158, 581, 1945.
- 30) Exton : J. of Lab. & Clin Med., 10, 732, 1925.
- 31) 青山安雄 : 日本化学雑誌, 82(3), 70, 1962.
- 32) Helber : Mün Med. Wochsch., 689,
- 33) 倉光一郎 : 放射線医学, 344, 1959.

- 34) 鏡光長 : 東京慈恵会医大雑誌, 74, 347, 1959.
35) 大友信 : 日本医学放射線学会雑誌, 16(9), 971, 1956.
36) Anbertinnet : Arch de Méd. exp. et anat. Pathol., 20, 273, 1908.
37) 小林秀夫 : 東京慈恵会医大雑誌, 67 (2), 329, 1952.
38) 林香苗 : 医学実験動物の解剖学, 生理学計数, 274, 1956.
39) Pany, J. : Strahlenther., 104, 507, 1957.
40) Röhling, S. : Excerpta Medica sec., 2 (14), 564, 1961.
41) 三橋稔 : 生化学, 34(8), 331, 1962.
42) 降矢震 : 臨床酵素化学, 139, 1965.
43) Meyer, J. : Pharmacology and Toxicology of Uranium Compounds, 199, 1949.
44) Bolliger : J. W. S., 1, 136, 1930.
45) Alexander : Pharmacology and Toxicology of Uranium Compounds, 284, 1949.
46) Willis : Pharmacology and Toxicology of Uranium Compounds, 215, 1949.
47) Elkins, H. B. : The chemistry of Industrial Toxicology, 1950.

Experimental Studies on the Biological Responses of Mice and Rabbits against the Simultaneous Administration of Uranyl Nitrate and Gamma Irradiation of Co-60

Study 1. On the Acute Biological Responses after the Administration

BY

Yoshio Fujii

Okayama University Postgraduate School of Medicine
(Director : Prof. Masahiko Ohira, M. D., D. M. Sc., M. P. H.)

From the standpoint of the health protection of uranium miners and millers, it is important to investigate the hazards not only by the inhalation of the dust of the uranium and its daughter nucleides but also by the external exposure of the gamma irradiation of the daughters.

In this study, the author planned to investigate experimentally the combined effects of the toxicity of uranium and the external gamma irradiation.

For C57BL mice, uranyl nitrate (5mgU/kg or 10mgU/kg) was injected intraperitoneally, and Co-60 gamma ray (325r or 650r) was irradiated, they were divided into 8 groups as U1 (5mgU/kg administered alone), R1 (325r irradiated alone), U1R1 (5mgU/kg+325r), U2 (10mgU/kg alone), R2 (650r alone), U2R2 (10mgU/kg+650r) and the control. After the treatment, they were examined on their survival ratio, body weight and histology of kidney.

For the rabbits, they were divided into four groups. In the first group (U), 0.2mgU/kg of uranium nitrate was injected intravenously ; in the second group (R), 800r of gamma ray of Co-60 was irradiated ; in the third group (UR), uranium and gamma ray of the same doses as the above were administered simultaneously ; and the fourth group was the control. Blood picture, blood catalase activity, serum phosphatase, serum creatinine, serum protein, none protein nitrogen of blood, urine catalase activity and uranium excreted in urine were examined.

The results were as follows :

1) Concerning about survival ratio for 30days of mice, the group U1 was 80%, R1 100 %, U2 30%, R2 20%, U1R1 60%, and all of U2R2 died within 7days.

2) The histology of mice kidney treated by uranyl uitate showed degeneration of tubular epithelium and retention of protein substances in the lumens of Bowman's capsule. In the groups of gamma irradiation combined with uranium treatment, it was not clear the additional effect of degeneration.

3) In rabbits, serum acid phosphatase increased in one of the group (U) and all of the group (UR). None protein nitrogen in blood increased in the group (UR).

4) Serum protein catalase activity in blood, alkaline phosphatase in serum showed no recognizable changes in any groups.
