

ウラニウム急性障害の実験的研究 (ウラニウム障害の研究 第4報)

名古屋大学医学部放射線医学教室 (主任 高橋信次教授)

水 谷 洋 二

(昭和34年10月10日受付)

緒 言

余等は此迄ウラニウム障害に関する一連の調査及び実験を計画し、既にその一部を報告して来た¹⁾²⁾³⁾⁴⁾。今回はウラン化合物を実験的に動物に与えた場合如何なる急性障害を来すか、亦どの程度の量なら障害を来さない等に就いて報告しようと思う。

実験方法及び結果

実験は可溶性ウランと不溶性ウランの場合とに分けて行つたので、夫々に分けて述べよう。

1) 可溶性ウランの障害

使用した可溶性ウランは六価の硝酸ウラニルである。即ち硝酸ウラニルの結晶を蒸留水にて常温で溶解せしめ、水溶液1cc中に硝酸ウラニルが夫々0.1mg, 0.5mg, 1mg, 3mg及び5mg含まれる様な5種の濃度の硝酸ウラニル水溶液を作つた。使用せる薬品の純度は99.5%以上で秤量は化学天秤を使用して行つた。

実験動物には体重100g前後の成熟雄ラッテを選んだ。此らの動物は実験前2週間より実験中と同一飼育条件、即ち細麦、魚粉、野菜及び水の適当量を一日一回餌箱に与え、動物の摂取に任せた。排泄物は可及的に取除いた。動物は7匹を一群とし5群を設定した。各群に硝酸ウラニル水溶液0.1mg, 0.5mg, 1mg, 3mg及び5mgを腹腔内に注射した。各群共注射量は何れも1ccである。注射時より2時間後、6時間後、24時間後、48時間後、3日後、1週間後、及び3週間後に各群より各1匹あて取出し、エーテル麻酔の下に屠殺し実験に供した。各臓器は直ちにホルマリン固定の

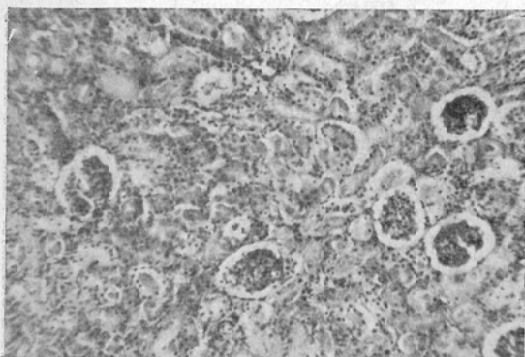
後、組織片を作成、ヘマトキシリン染色及び一部はワンギーソン氏染色法を施した。鏡検結果は以下の如くである。

先づ5mg群に於ては、6時間後にて腎は糸球体に軽度の出血と淋巴球浸潤があり、ボーマン氏膜は正常である。間質には中等度の充血と少量の出血があり、一見出血性腎炎を思わせるが、出血による細胞萎縮の像はない。尿細管特に主部に於て、上皮細胞は混濁し一部の上皮は管腔内に脱落、且好酸性物質が増加している。核の濃縮や空胞形成は著明でない。肝、脾、腸管、心筋、膵、睾丸等にも夫々充血又は出血の像が見られるが、何れも実質細胞の変化はない。肺では間質に主に淋巴球の浸潤が若干有るが滲出液はない。

此の群のラッテは注射後数時間後より死亡するものがあり、30時間前後には全数が死亡した。即ち30時間後の死亡時の所見は、腎では出血の程度が6時間後より幾分増加し、上皮細胞は更に膨化と部分的に軽度の萎縮を示し、又尿細管々腔にも赤血球が見られる。尿細管上皮の一部には核濃縮、核消失が有る。但し糸球体の変化は増加せず、全般的に見て退行変性の傾向が強い。(第一図)肝、脾等でも出血の増加が見られるが、実質細胞の変化はない。肺では肺胞内にも赤血球が見られ、腸管では腸絨毛から若干の上皮が脱落し、粘膜下層に出血が認められるが杯細胞は保存されている。

3mg注射群では24時間後に5mg群の略々6時間後に一致する所見があり、48時間内外で概ね死亡した。その際の腎の組織所見は5mgの30時間後

第1図 5mg腹腔内注射ラット30時間の腎の組織所見 (150倍)



第1表 可溶性ウランに依る腎変化の経過大要

○充血 ●細尿管上皮の変性

注射量	2 ^h	6 ^h	30 ^h	48 ^h	72 ^h	1 ^w	3 ^w
5mg	○	○○	○○○ ●●†	×	×	×	×
3mg	○	○○ ●	○○ ●	○○○ ●●†	×	×	×
1mg	○	○	○ ●		○○ ●●	○○○ ●●†	×
0.5mg					○	○ ●	○○ ●
0.1mg					○	○	(-)

(死亡時)と殆んど同じである。

1mg群では充血像は2時間より観察されるが、尿管上皮の変性は24時間後から漸く観察され、72時間で稍高度となり、概ね1週間後に3mg群の48時間目と同程度となつて居る。本群では糸球体の変化は殆んどない。腎以外の臓器に就いても略同様である。

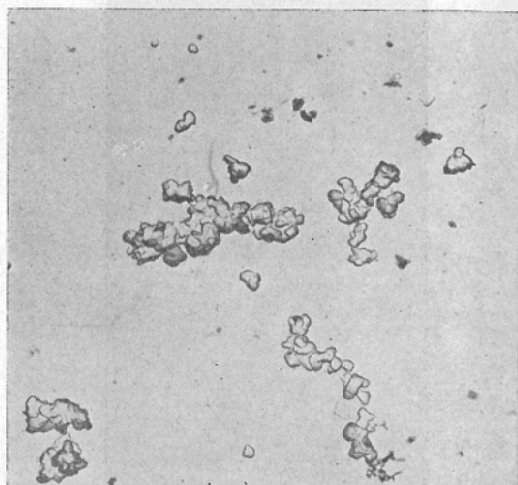
0.5mgでは1週間後に始めて軽度の上皮変性が見られ此は3週間後でも殆んど変らぬ。

0.1mg注射群では変性は殆んど見られぬ。軽度の充血が72時間後より見られるが、3週間後にはもはや観察されず、腎組織は略々正常である。以上の経過の概要を各群毎に就いて整理すると第一表の如くなる。

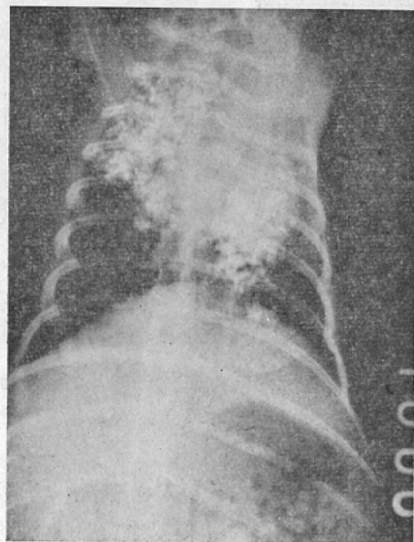
II) 不溶性ウランの障害

不溶性ウランは酸化ウラン粉末を用いた。粉末粒子は第二図のカーボンレプリカ法による写真から判る様に、0.1μ程度で、集落を作つても1μ

第2図 家兎に吸入せしめた酸化ウランのカーボンレプリカ写真 (7000倍)



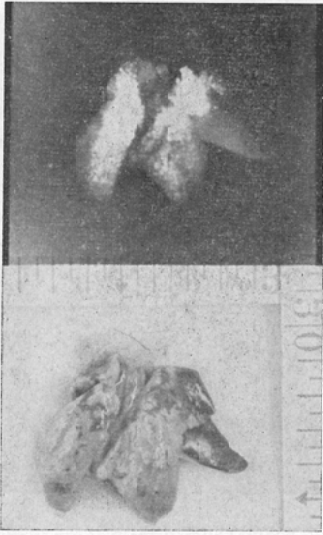
第3図 不溶性ウランを1000mg吸入せしめた家兎の胸部X線写真。ウランの一部を胃に嚥下している。



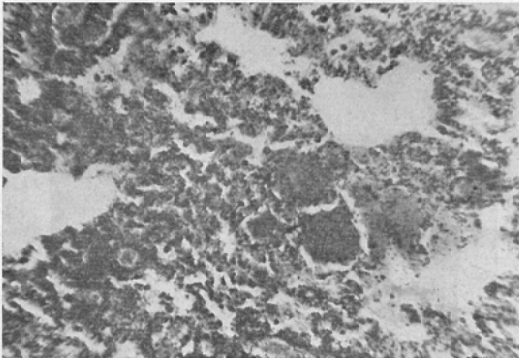
以下の程度である。

実験動物には体重2kg前後の成熟雄家兎を用いた。家兎を背臥位で固定し前頸部に於て気管を露出せしめ、特製の注射器にて、直接、ウラン粉末を家兎肺内に確実に強制吸入せしめた。此の際粉末の送入が急すぎるとウラン量の多寡に拘わらず、

第4図 不溶性ウランを1000mg吸入せる家兎の肺を摘出し(4日後), そのX線写真と解剖写真



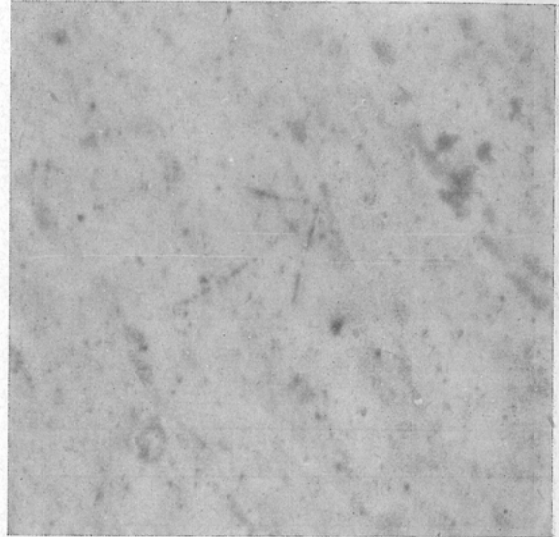
第5図 不溶性ウラン1000mg吸入家兎死亡時の肺組織所見(150倍)



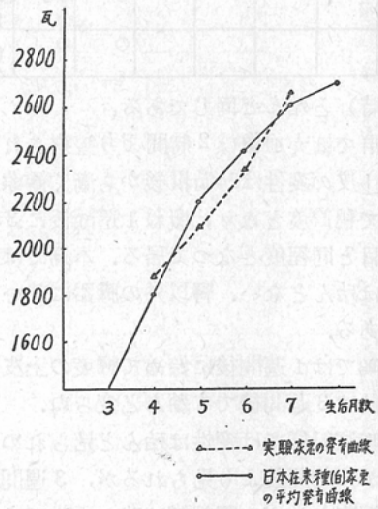
肺気腫を生じ、短時間内に死亡するおそれがあるので、かゝる例は各実験例毎にX線撮影を行つて除外した。

酸化ウラン粉末1000mg送入せる家兎の、注入直後の胸部X線写真では、第三図に示す如く、ウラン粉末は可成り良く末梢に入りこんでいる。此の家兎は4日後に死亡したので直ちに肺を摘出して観察を行つた。肉眼的には第四図に示す如くウラン粉末の入りこんでいる部は黒変している。左上葉の一部に無気肺を認めるが、此はウラン粉末が所屬気管枝を塞いだ為である。此の肺のX線写真を見るとウラン吸入時よりウランが稍減少してい

第6図 不溶性ウラン1000mg吸入家兎の心筋のラジオオートグラフ。α線飛跡が観察される(600倍)。

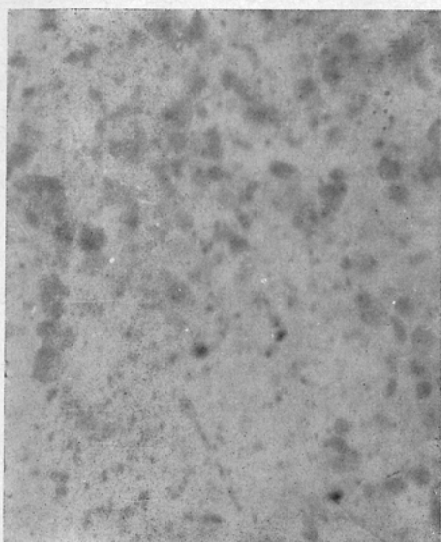


第7図 家兎の発育曲線酸化ウラン(100mg)気管内注入



るが此は喀出の結果である。鏡検するとウラン粒子の沈着せる周囲には無数の淋巴球と少数の白血球が集合、同時に中隔細胞も増加、中等度の充血がある。一部の細胞に滲出液を認める。ウランは細胞内に摂取されて居らず、亦線維性変化はない。ウラン粒子沈着のない所には殆んど変化はな

第8図 100mg吸入家兎の4カ月後の肺のジオオートグラフ(600倍)写真の下方にα線飛跡を認める。



殺時までの体重変化は第7図に示す如く、日本在来家兎の標準発育と較べて有意の差はない²⁰⁾。又ウラン吸入後略々2週間毎に血液学的検査を行ったが、赤血球数、血色素係数、白血球数及び白血球分類は何れも正常範囲内の値を示した²¹⁾。其の詳細は第2表に示す通りである。

此の家兎を4カ月後に屠殺して鏡検した所、肺以外の組織には異常はなく、肝、腎も正常であった。肺に於てはウランと思はれる異物が肺内の諸所に見られ、異物のある付近では中隔細胞が増殖して肺胞を狭め、且若干の淋巴球及び白血球の浸潤が認められる。所々の肺胞には滲出液を見、食細胞が出現している。ワンギーソン染色に由ると細胞浸潤の多い部に赤染性の線維増殖が極く軽度ではあるが認められた。この部には鏡検上ウランを思はせる異物を認めないが、ラジオオートグラフによつてα線飛跡を証するので、以上の変化はウランによるものと思われる。

第2表 気管内に酸化ウラン 100mgを注入した家兎血液像

経過時日	赤血球数	血色素係数	白血球数	白血球分類											
				好中球	好酸球	好塩基球	リンパ球	単核球	大リンパ球	小リンパ球	幼稚球	不明球	計		
直前	740×10 ⁴	100%	11,800	3.5	0.5	5.0	8.0	6.0	4.0	1.5	24.5	13.0	53.5	68.5	5.5
6時間後	734×10 ⁴	95%	9,800	1.0	0.4	10.0	7.5	3.5	0.5	25.5	16.0	50.0	66.0	8.0	
24時間後	680×10 ⁴	95.5%	14,300	1.5	0.5	4.5	11.0	8.0	2.5	0.5	26.5	17.5	49.0	66.5	4.5
3日後	661×10 ⁴	92%	12,400	2.5	0.15	13.5	10.0	3.5	0	28.5	12.0	55.0	67.0	2.0	
1週後	619×10 ⁴	94%	10,800	3.0	0	3.0	11.0	10.0	3.0	0.5	31.5	15.5	50.0	65.5	0
2週後	635×10 ⁴	90%	7,600												
4週後	538×10 ⁴	91.5%	9,300	2.0	1.5	1.0	9.0	9.5	6.0	1.0	26.5	14.5	49.5	64.0	6.0
6週後	673×10 ⁴	96%	8,900												
8週後	704×10 ⁴	94.5%	9,900	1.0	1.0	1.0	8.0	7.0	6.5	4.5	27.0	18.0	47.0	67.0	4.0
10週後	691×10 ⁴	98.5%	8,200	0.5	0	4.0	12.5	9.5	6.5	3.5	36.0	14.0	41.0	55.0	3.0
12週後	738×10 ⁴	88%	10,000	0.5	0	5.0	10.0	6.0	4.5	4.0	29.5	13.5	48.5	62.0	3.0

(2週後に6週後は白血球分類を調べなかった。)

い。心障害細胞は現われてない。(第五図)

肺以外の組織には異常はなく、特に腎に於ても何等の変化もない。しかし心筋の組織切片から作つたラジオオートグラフでは明らかにα線飛跡を認め、ウラン粉末の一部は血流に入った事を示す。(第六図)

300mg吸入家兎は1週間後に死亡したが、その組織所見は1000mg家兎と殆んど同じである。但し1000mg家兎に較べて肺の充血が少い。

100mg吸入家兎は4カ月後に尚生存したが組織変化を見るために屠殺した。ウラン吸入時より屠

考 按

本実験は可溶性ウランに由るものと、不溶性ウランに由るものとの二部に分け、夫々実験方法や結果が異なるので、此の二つに分けて考按を進めた。

先づ可溶性ウランが注射された場合体内にて如何なる分布を示し、それが時間的にどう変るかに就いては、既に述べた如く¹⁾、注射直後では血液中のウラン濃度が極めて高く、時間が経るにつれて主に腎に摂取される。従つて此の場合腎障害が最も豫想された訳である。実際に今回の実験に依ると注射直後は先づ出血性腎炎に類似の所見を示し、時間と共に退行変性の像が加つて来る事が判つた。

可溶性ウランの障害について、Dinse⁶⁾は硝酸ウラニルの種々の量をラッテに反覆腹腔内注射し、各臓器の重量変化の様子やその組織学的所見を調べた所、0.08mg/kg程度の量では殆んど変化がなく、0.17mg/kgの量で軽度の変化を起し、0.67mg/kgになると重篤な変化を来たすと言う。此のウラン投与量と反応の関連性は余らの実験と同一水準にある。又組織的变化について Barnett⁷⁾は

ウラン腎障害は上皮変性と壊死が主要所見であると言ひ、種々の障害程度を分類している。余らの結果では更に出血性変化を認めたが、此は注射量が多かつた為と思われる。何れにせよ、ウランの3mgは約1 $\mu\mu\text{C}$ にしか相当しない程度の低比放射能であるので、此らの変化は放射線障害でなく、化学的毒性による障害であると考えべきであろう。

次に不溶性ウランに就いて、Stockinger は¹⁰⁾、平均直径 2.6 μ の酸化ウラン粉末と、平均直径 0.45 μ のものをラッテに吸入せしめた所、粒子の小さい方が約10倍多く肺に沈着した事を認め、且 0.7 μ が鼻腔濾過の限界であろうと述べている。亦 La Belle らは¹¹⁾二酸化ウラン粉末を用いて実験した所、0.5 μ の平均直径のものでは可成り腎障害を認めると言っている。余らの実験では粒子の大きさは概ね 0.5 μ 以下であるが、150mg/kg吸入家兎では組織学的に腎異常を認めなかつた。此は余らは空中浮遊塵を吸入せしめたのではなく、強制吸入せしめたので、粒子は吸入時に集落を作り大粒子を形成したかも知れぬ事と、腎の機能的又は臨床的検査を行なかつた事に基づくかも知れない。但し余等の場合も明かに血中にウランを証明し得たので、腎障害の可能性は充分首肯される。Wilson ら¹²⁾も、ウランを20%含むカルノー石の粉末を家兎及びラッテに吸入せしめて La Belle と同様の成績を出している。Blair も述べるごとく¹³⁾、腎障害ばかりでなく肺内の障害程度や排泄速度も粒子の大きさによつて異なるものと思はれる。亦 Blair に依れば¹³⁾、此の場合 UO_2 自身は無毒であつて、二次的に生ずるウラニルイオン又は複合化合物が有毒である。従つて余らが心筋中に証明したウランは、かゝる形に變つたものであるのかも知れぬ。

血液像の変化に就いて塩化ウラン投与時の障害が、Masturzo によつて報告されているが¹⁶⁾¹⁷⁾、余らの4カ月の観察では見るべき変化がない。此は骨髓線量が極めて小さい故と考えられる。

一方4カ月観察の家兎の肺内の一部に僅か乍ら線維増殖が見られた。此は所謂塵肺症と同一成因

と考えられるが、粉塵が放射性であつた為に、かゝる早期に現はれたかどうかは、一例の実験例のみからは速断しかねるが、渡辺の成績を徴すると¹⁸⁾¹⁹⁾、その様に考えてもよいのかも知れない。

不溶性ウランの余等の実験は強制吸入を行つた為に、此を直ちにウラン工業従事員の場合にあてはめる訳にはゆかぬうらみがあるが、少く共、その危険性の様相と、その投与量との関係はある程度掴み得るものと思ふ。

結 論

1) 本報ではウラン早期障害に関する動物実験を述べた。

2) 可溶性ウラン0.05mg/gを腹腔内に注射したラッテは、30時間以内に殆んど死亡した。その際全身の出血充血の他に高度の腎変性が見られた。

3) 可溶性ウラン 0.001mg/g程度の腹腔内注射では、腎変化が極めて軽く、3週間後には略々正常に復した。

以上の諸変化は放射線によるよりも、むしろウランの化学的毒性による障害と考えられる。

4) 不溶性ウラン1000mg及び 300mgを吸入せしめた家兎は4~7日後に死亡した。肺には嚙下性肺炎に類似の像があるが、他の臓器には変化がない。

5) 1000mg吸入家兎の心筋からラジオオートグラフによつてウランの α 線を証明した。

6) 100mgの不溶性ウラン吸入家兎は4カ月後にも生存し、その発育、血液像には変化がなく、屠殺鏡検の結果は、肺に若干の細胞浸潤、肺水腫及び線維性変化を認めた。

本論文の要旨は第68回日医放会関西西部会(34, 9, 26)の席上講演発表した。本実験に當つて住友金属工業株式会社仲銅所に多くの御便宜を戴いた。亦教室北島隆博士に多大の御援助を仰いだ。感謝の意を表す。

文 献

- 1) 水谷洋二；日医放誌第19巻第8号(第1報)。
- 2)水谷洋二；日医放誌第19巻第9号(第2報)。
- 3)水谷洋二；日医放誌第19巻第9号(第3報)。
- 4) Okajima, S, Kitabatake, T. and Mizutani Y.: Nagoya J. med. Sci. in press.
- 5) 柴田雄次；

- 無機化学全書ウラン, 丸善, 東京, 1956. —6) Dinse, A. G.: AECD-2770, Dec 22, 1949. —7) Barnett, T.B. and Metcalf R. G.: Pharmacology and Toxicology of Uranium Compounds edited by Voegtlin and Hodge, 207 Mc Graw-Hill, New York, 1953. —8) Downs, W.L. et al.: AECD-2772, Dec 22, 1949. —9) Eversole, W.J.: La-1333, 1953. —10) Stockinger, H. E. et al.: Arch. Ind. Hyg. and Occupational Med. 4 : 346, 1951. —11) La Belle, C.W. et al.: UR-197, June 6, 1952. —12) Wilson, H.B. et al.: Arch. Ind. Hyg. and Occupational Med. 7 : 301, 1953. —
- 13) Blair, H.A.: Uranium, Quarterly Technical Report, Jan-Mar., 1951. —14) Stockinger, H.E.: AECU-669, Dec 22, 1949. —15) Hodge, H.C. et al.: AECD-2784, Dec 22, 1949. —16) Masturzo, A.: Folia Med. 33 : 748, 1950. —17) Maturzo, A.: Folia Med. 33 : 643, 1950. —18) Watanabe, K.: Tohoku J. Exper. Med. 63 : 251, 1956. —19) Watanabe, K.: Tohoku J. Exper. Med. 66 : 131, 1956. —20) 畜産試験場の養兔成績概要, 畜産試験報, 37 : 27, 昭15. —21) Wintorobe, Am. J. Phys. 114 : 502, 1935.

Experimental Study on Uranium Poisoning

By

Yoji Mizutani

Department of Radiology, Nagoya University School of Medicine.

(Director: Prof. Shinji Takahashi)

Summary and Conclusions

1) This paper deals with experimental study on acute poisoning of animals due to uranium compounds.

2) Rats injected 0.05 mg/g of soluble uranium (uranyl nitrate hexahydrate) intraperitoneally were all died within about 30 hours after the injection. Microscopically moderate hyperaemia and bleeding in the stroma and hyaline degeneration of the epithelial cells of the renal tubuli were seen in the kidney. In the group of less amount of uranium injection lengthening of survival time after the injection was recognized. These changes seen in rats are considered to resulted from chemical toxicity of uranium compounds rather than from radiation energy.

3) In the group of 0.001 mg/g of uranium injection renal changes were very slight and approximately complete recovery was observed after about three weeks.

4) One thousand mg and 300 mg of insoluble uranium (uranium dioxide) was inspired to the lung of adult rabbits. They were died about 4 to 7 days after the inhalation.

In the lungs microscopically there were moderate to severe lymphocytes and slight leukocytes infiltration with moderate proliferation of the septal cells, mainly around the deposited uranium dusts. Exudation also was present.

5) Rabbits inhaled 100 mg of insoluble uranium was survived over 4 months. Nothing loss of weight or hematological changes were seen. About 4 months after the inhalation one of these rabbits was sacrificed and microscoped. However no severe changes were demonstrated in the lungs and kidneys.

6) In the heart muscle of the rabbits inhaled 1000 mg of insoluble uranium some alpha-tracks were recognized radioautographically, which indicates that some of uranium dusts might have been taken up into the blood stream.