

放射線被曝時の生物学的線量測定法

1967 年 3 月

日本原子力研究所

Japan Atomic Energy Research Institute

放射線被曝時の生物学的線量測定法

要 旨

放射線被曝時の生物学的線量測定法には、被曝者がフィルムバッジなどの物理学的線量測定器具を装着していない場合でも、被曝線量を推定し得る特徴がある。その生物学的線量測定法に関する報告は、きわめて多く、実際にあたっては、適切な選択が必要である。そこで筆者らは、それらのうち、臨床症状、各種血球数、血液酵素、染色体などの変化に関する主な文献について、その方法、結果を検討し、評価をおこなった。その結果リンパ球数、栓球数などの各種血球数、白血球アルカリ性フォスファターゼ、尿中 BAIBA などの測定が、特に重要であり、さらに骨髄像、染色体などの変化の検討、また血中 ^{24}Na の測定が重要であることを示した。

1966年 9 月

日本原子力研究所東海研究所
職員診療所

小林弘雄, 小林佑吉, 大平一郎

Biological Dosimetry at the Time of a Radiation Exposure

Summary

Biological dosimetry has the advantage that exposure doses can be estimated at a radiation accident, even when personnel do not wear physical dosimeters such as film badges etc.

Many reports have been published, concerning biological dosimetry, and so it is necessary to select the most suitable method for the particular cases. From this standpoint, the literature on the blood cells, enzymes of blood and chromosomes has been reviewed for the investigation and evaluation of various methods and results contained in such reports.

As the result, the following conclusions have been drawn.

The counting of the number of various cells like lymphocytes and thrombocytes and the measurement of leucocyte alkaline phosphatase and BAIBA in urine are useful for the determination of radiation doses. The changes of myelogram and chromosomes and the amounts of ^{24}Na in the blood are also good indices for the dose level determinations.

Sept. 1966

HIROO KOBAYASHI, YUKICHI KOBAYASHI, ICHIRO OHIRA
Medical Service, Tokai Research Establishment
Japan Atomic Energy Research Institute

目 次

1. ま え が き	1
2. 臨 床 症 状	1
3. 各種血球数の変化	3
3. 1. リンパ球数	4
3. 2. 好中球数	4
3. 3. 赤血球数および網状赤球数	5
3. 4. 栓 球 数	6
3. 5. 好酸球数	6
4. そ の 他	6
4. 1. 骨 髄 像	6
4. 2. 2核リンパ球	7
4. 3. ハイイツ小体	7
4. 4. 白血球毒性顆粒	7
4. 5. リンパ球内デメル顆粒	7
4. 6. 血液学的異常所見の組み合わせ	8
4. 7. 白血球アルカリ性フォスファターゼ	8
4. 8. 赤血球フォスホリラーゼ	8
4. 9. 白血球染色体	9
4.10. 眼 閃 指 数	9
4.11. 尿 中 排 泄 物	9
4.12. ^{24}Na の 測 定	10
5. 結 論	10
6. 参 考 文 献	11

Contents

1. Introduction	1
2. Clinical Symptom	1
3. Change of blood cell number	3
3. 1. Number of lymphocytes	4
3. 2. Number of neutrophils	4
3. 3. Number of erythrocytes and reticulocytes	5
3. 4. Number of thrombocytes	6
3. 5. Number of eosinophills	6
4. Others	6
4. 1. Myelogram	6
4. 2. Lymphocyte with bilobed nuclei	7
4. 3. Heinz's bodies	7
4. 4. Toxic granula in leucocyte	7
4. 5. Demel's granula in lymphocyte	7
4. 6. Combination of abnormal observation of blood	8
4. 7. Leucocyte alkaline phosphatase	8
4. 8. Erythrocyte phosphorylase	8
4. 9. Chromosome in leucocyte	9
4.10. Index number of blinking	9
4.11. Urinalysis	9
4.12. Survey of ^{24}Na	10
5. Conclusion	10
6. Literature	11

1. ま え が き

19世紀末からレントゲンによるX線の発見、そしてベックレルによる放射性同位元素の発見と、人類は放射線利用の途を開いた。一方核兵器の進歩は広島、長崎のいたましい事実を生み、今更ながら放射線の恐ろしさを、われわれに認識させずにはおかない。

しかし好むと好まざるとにかかわらず、核エネルギーの利用は今後ますます盛んとなり、われわれの生活環境は放射線と、より密接な関係をもつようになるであろう。

軍事目的はしばらくおくとしても、原子力の平和利用においては、放射線の管理が一層重大な意義を持つことは当然であり、しかも医学面からの管理手段の開発が、今日ほど重要視される時代もないであろう。

いうまでもなく放射線の生体に対する作用は、総て傷害的とみなすべきで、生体に比較的小線量の放射線照射をおこなった際、その反応過程において、一時的に刺激的な作用があるかのごとき反応が観察される場合ですら、その総合結果はつねに傷害的であるというのが、今日得られている結論である¹⁾。

しかもその傷害が一度現われると、その回復は極めて困難であること、さらに放射線の反覆照射に対して、耐性を得ることが不可能であることなどを考えあわせれば、人体を放射線障害から護るため、より完全な放射線の管理が要求されるのは当然といえよう。

さて放射線管理においては、個人の被曝線量を測定することが最も大切な事項の一つであり、その測定にはフィルムバッジ、ポケット線量計などによるいわゆる物理学的測定法が広く用いられている。

しかしながら物理学的測定法には、相当の誤差を伴ったり、またその方法自体のもつ性質からおのずと限界も存在することも事実である。

ましてこれらの機器を装用していない場合は、この種の線量計の値は全くないことはいうまでもない。しかも放射線事故はこのような状況の下にしばしば発生しているのが現実である。

この点もし身体のある特定の成分が、放射線に鋭敏に反応し、しかもその反応が線量に比例した変化を示すものであるならば、これはいわゆる生物学的線量測定法 (Biological Dosimetry) として、きわめて有意義なものとなり、しかも放射線被曝による身体の影響そのものを、端的に知ることができるので、物理学的線量測定法では得られない資料をわれわれに提供してくれる。したがって両者は相俟って放射線管理の上に大きな寄与を成すものと期待される。

しかしながら国連科学委員会報告²⁾にもあるように、放射線によって惹起される障害は、非特異的なものであり、物理的あるいは化学的な他の多くの要因でも同じ変化を惹起し得るものであり、上記の目的に的確に適う Biological Dosimetry は残念ながら現在まで確立されていない。しかしこのような Biological Dosimetry については、過去数十年にわたり、多くの研究者の努力が続けられており、幾多の報告がなされている。

そこで筆者らは、それらの主なものについて文献的考察をおこない、同時に筆者らの実験について述べるとともに、最近特に注目されている二、三の業績について紹介する。

2. 臨 床 症 状

放射線被曝によって、造血臓器の変化やその他の臨床症状が発現することは、すでに広く認められているところであるが、THOMA および WALD³⁾⁴⁾ は、被曝者の示す症状を重症度に応じて次の5群に分けている。

- 1群……ほとんど無症状。治療はほとんど不要。
- 2群……一過性の悪心嘔吐。続いて造血臓器の異常所見。慎重な臨床検査と対症療法が必要。
- 3群……重症。造血臓器の機能低下から出血および感染症の発現。またより重症者には胃腸症状も加わる。適切な治療で始めて生存可能。
- 4群……急性放射線障害の症状 (Acute Radiation

Syndrome) 著明。下痢、腸閉塞などの胃腸症状が日立ち、造血臓器障害の程度で生存期間の長短が決まる。回復はほとんど不可能。

5群……麻痺、興奮、昏睡などの中枢神経系の症状著明。放射線被曝後数日以内に死亡。

THOMA および WALD³⁾⁴⁾ はこれら5群の診断基準を、Fig. 1 に示している。すなわち被曝後数分以内に悪心、嘔吐、下痢、さらに数時間以内に運動失調、指南力喪失ショック、昏睡などの症状が出現すれば、この被曝者は第5群に入り、出現しなければ第1～4群に入る。この4つの群のいずれかに入る被曝者で、被曝後2日以内に

1. Observe and Record Time of Onset of Clinical Signs and Symptoms
2. Perform Daily Blood Count

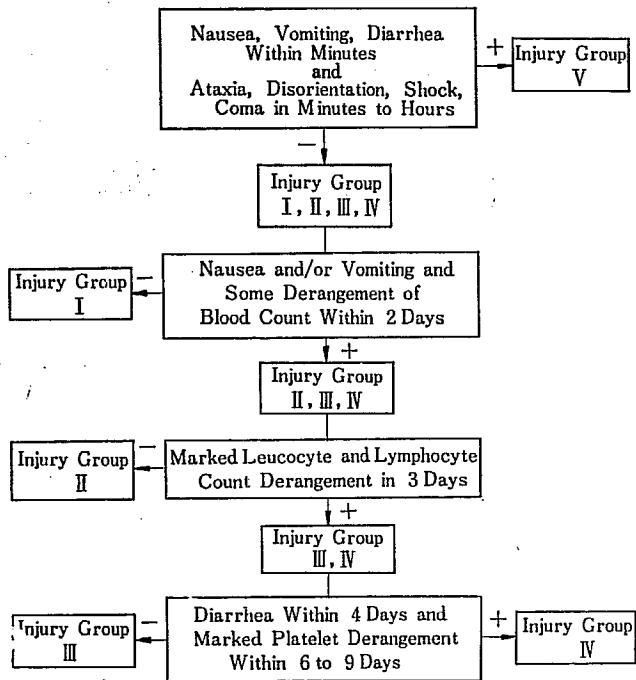


Fig. 1 Flow sheet for early diagnostic classification of radiation injury.

TABLE 1 Acute radiation syndrome and irradiated doses.

一時的照射量 (レントゲン)	予情される効果
0 ~ 50	わずかな血液変化を除いては明白な影響なし。
80 ~ 120	照射を受けた人の5~10%にほぼ1日吐き気、嘔吐、疲労を感じるが行動に重大な支障はない。
130 ~ 170	約25%の人にほぼ1日吐き気、嘔吐、つづいてその他の放射線病の症状。死亡の可能性なし。
180 ~ 220	約50%の人にほぼ1日吐き気、嘔吐、つづいてその他の放射線病の症状。死亡の可能性なし。
270 ~ 330	すべての人が最初の1日に吐き気、嘔吐、つづいてその他の放射線病症状。照射を受けてから2~6週間以内に約20%が死ぬ。生存者は約3ヵ月で回復。
400 ~ 500	すべての人が最初の1日に吐き気、嘔吐、つづいてその他の放射線病症状。1ヵ月以内に約50%が死亡。生存者は回復まで6ヵ月かかる。
500 ~ 750	すべての人が照射を受けてから4時間以内に吐き気、嘔吐、つづいてその他の放射線病症状。100%まで死ぬことがある。少数の生存者は回復まで6ヵ月かかる。
1000	すべての人が1~2時間以内に吐き気、嘔吐おそらく放射線病をのりこえて生存するものはいない。
5000	即座にすべての行動能力を失う。1週間以内に全員死亡。

TABLE 2 Acute radiation syndrome and its course.

照射されてからの経過時間	生存不可能 (700 レントゲン以上)	生存も可能 (550 ~ 300 レントゲン)	生存できる (250 ~ 100 レントゲン)
第1週.....	最初の数時間に吐き気、嘔吐、下痢 場合によっては明確な症状があらわれない (潜伏期)	最初の数時間に吐き気、嘔吐、下痢	第1日に吐き気、嘔吐、下痢が起り得る
第2週.....	下痢 内部出血 紫斑 口腔および咽喉の炎症発熱 急性な衰弱 死亡 (死亡率はおそらく100%)	明確な症状があらわれない (潜伏期)	明確な症状があらわれない (潜伏期)
第3週.....		脱毛 食欲減退、全体的不安感 発熱 内部出血 紫斑 皮下出血 鼻血 蒼白 口腔および咽喉の炎症 下痢 衰弱、やせる	脱毛 食欲減退、不安感 喉頭炎 内部出血 紫斑 皮下出血 蒼白 下痢 軽度の衰弱
第4週.....		もっとも重症の場合死亡 (死亡率は450レントゲンのとき50%)	以前の健康が悪くなく他の傷害や感染を同時に受け余病を併発しない限り、約3ヵ月で回復可能

悪心、嘔吐、および血球数の異常を認めない場合は第1群に入り、認める場合は第2～4群のいずれかに入る。第2～4群に入る被曝者で、被曝後3日以内に著明な白血球数、リンパ球数の異常を認めない場合は第2群、認める場合は第3、第4群となる。さらに被曝後4日以内に下痢を認め、被曝後6～9日以内に著明な栓球数の異常を認める場合は第4群、認めない場合は第3群とする。

以上で臨床症状から、その重症度を判定し得るわけで

ある。またこれらの Acute Radiation Syndrome と被曝線量との関係を GLASTONE⁵⁾ は TABLE 1, 2 に示している。これら TABLE 1 および TABLE 2 は、動物実験、広島、長崎の原爆被曝者、さらにマーシャル群島での被曝者の調査から得られた成績で、そのまま人体に適用できる。ただし線量に応じた適切な治療が加えられる場合は、その症状、死亡率はある程度軽減できるものと思われる。

3. 各種血球数の変化

放射線障害といえはすぐ血液検査といわれる程、血液検査は放射線障害の指標として、広く用いられてきた。特に白血球数については、4000/mm³以下になると要注意と判定され、放射線被曝との関連性が重要視されてきた。しかしその後の研究によって、一般に25R以上の全身被曝でなければ、白血球数の減少を見ることは少ないことが確められた⁶⁾。そこで昔日のウラン鉱夫、ラジウムペインター、そして大病院のX線技師のように大線量の放射線被曝もなく、放射線管理技術の進歩で、わずか数ミリレントゲンの被曝を嚴重に管理する時代となると、白血球数の測定は放射線被曝の管理手段としては、きわめて非力のものとなった。

その結果は1958年のICRP勧告⁷⁾に“血球数の算定は医学的検査の一部ではあるが、放射線モニタリングの方法と考えるべきではない”と述べられるようになった。

た。このため一部の研究者の中には、血液検査は無意味であると極論する人すら現われてきた。

しかし注意すべきことは、ICRPでも決して血液検査が放射線障害の判定に無価値であるといっているのではなく、血液検査の一部である血球数の測定、特に白血球数のみで放射線被曝を論じるのが不合理だといっているのである。かく放射線管理の整備されつつある現在においては、健康管理手段としての血液検査の価値は、次第に低下したかの感はあるが、後述するように血液検査は検査手技の簡便さもあって、今なお何者にも替え難い重要性を持っている。

放射線被曝と血球数との関係、特に大線量一回被曝後の血球数の変化については、広島、長崎の原爆例を始め数多くの実験結果から詳しく研究されている。

ここではCRONKITE⁶⁾に従い、放射線に対する感受性

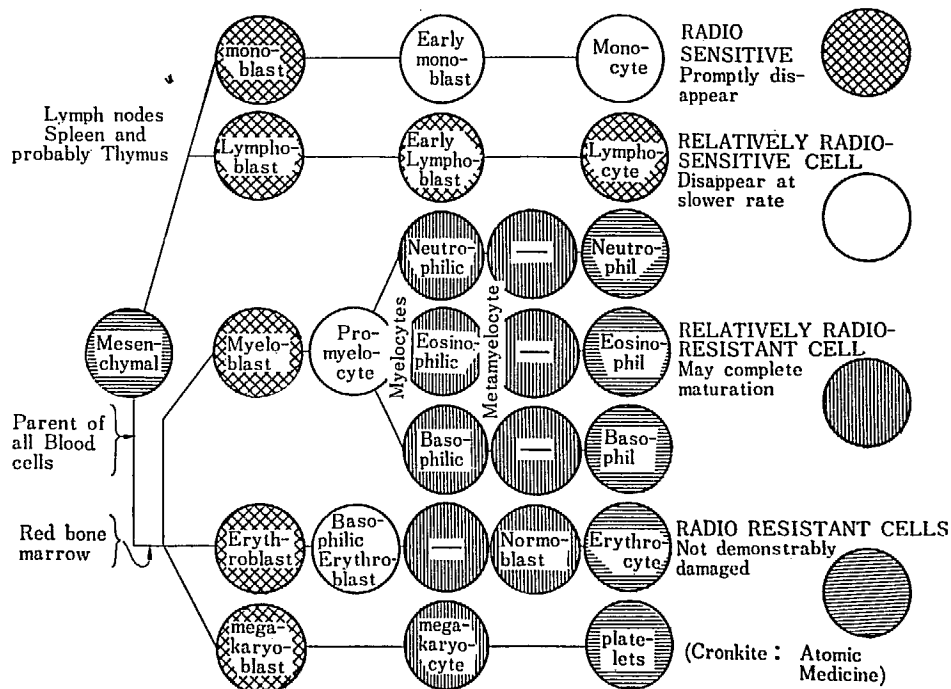


Fig. 2 Diagrammatic presentation of the relative radiosensitivity of blood cells and their precursors (based on animal data).

によって各血球を分類図示すると Fig. 2 となる。

以下これら血球の放射線被曝時の変化について文献的考察を試みる。

3.1 リンパ球数

造血組織は放射線被曝時の Critical Organ (決定臓器) とされている通り、放射線に対して最も鋭敏に反応を示す組織の一つであるが、就中リンパ球は Fig 2 に示すように最も放射線の影響を受けやすく、被曝後早期に線量に準じた減少をきたすことは、諸氏の認めるところである。

HANSEN⁸⁾ は白血球数の測定、特にリンパ球数の早期減少の程度を知ることが、放射線障害の診断、予後判定にきわめて重要であると述べ、さらに被曝後24時間以内にリンパ球数が $500/\text{mm}^3$ 以下に減少していれば、予後不良であり、 $1000/\text{mm}^3$ 以上、あるいは被曝後1週間で回復に向かえば、生命に関する限り予後は良好であると述べている。また CRONKITE⁶⁾ は比較的小線量から致死線量までの線量レベルにおけるリンパ球数の経時的变化を Fig 3 のように示している。

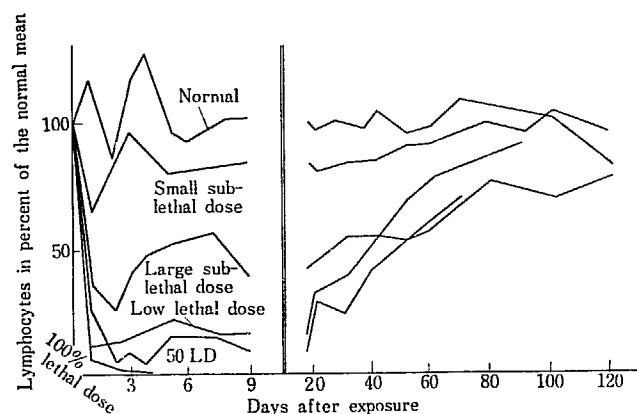


Fig. 3 Diagrammatic presentation of the rate of change in peripheral lymphocytes following various doses of penetrating ionizing radiation (50 LD in the dose that kills 50 percent within 30 days; 100 percent lethal doses kill 100 percent usually within 10 days)

この図から明らかのように、あるいはまた SHILLING⁹⁾ の報告にもあるように、リンパ球は放射線に対してきわめて高度の感受性があるため、致死線量被曝者と準致死線量被曝者との間に、被曝後少なくとも数時間は、有意の差を認め難い程著明な減少を示す。しかしかく急減したリンパ球数も被曝後2~3日目には、両者の間にかなりの相違が現われ始め、前者は後者よりも減少傾向強度となる。しかしながら何れにしても、このような早期かつ高度のリンパ球数減少を示す場合、予後はおおむね不

良である。

さらに GERSTNER¹⁰⁾ および CRONKITE¹¹⁾ の報告によれば、被曝後リンパ球数の減少を認めない場合は、その被曝線量は 50~25 R 以下、軽度のリンパ球数減少を認める場合は、被曝線量は 100 R 以下、リンパ球数が被曝前の 50~90% に減少する場合は、被曝線量は 100 R 以上と考えられるとし、それ以上の減少を示す場合は、ANDREWS ら¹²⁾ によれば 300~1000 R と考えるべきであるという。他方 BOND¹³⁾ らは、被曝線量をリンパ球を中心に観察して、被曝後リンパ球数が $1500/\text{mm}^3$ 以上なら、その線量は 200 R 以下、 $1000/\text{mm}^3$ 程度なら 200~400~500 R、 $500/\text{mm}^3$ 以下なら 400~500~900 R、リンパ球が完全に消失した場合は、900 R 以上と報告している。

以上のようにリンパ球数は比較的小線量にも反応して Biological Dosimetry として意義深いものと考えられる。

しかしながら WALD⁴⁾ の報告にもあるように、400 R 以上の大線量となると、その高度の感受性のために、準致死線量と致死線量との間に、ほとんど有意の差がない程に減少する。従ってかかる場合は、臨床症状、粒球数好中球数その他の変化を十分に観察する必要がある。以下これらの血球数について検討する。

3.2 好中球数

各種被曝線量レベルにおける好中球数の経時的变化を CRONKITE⁶⁾ に従って Fig. 4 に示す。

この場合特に注意すべきは、小線量から準致死線量までの被曝線量では、被曝直後から48時間以内に、好中球数の一過性の増加が起こることであり、GORIZONTOV¹⁴⁾ もこれを認めている。しかしながら Fig. 4 から明らかに、この好中球数の初期増加と被曝線量との間には、一般に相関関係は認められないので、早期の Biological Dosimetry としては、前述のようにリンパ球数の測定が、より適切な検査手段と考える。

以上のように、好中球数の変化は被曝後24時間前後には、Biological Dosimetry としての価値はあまり高くないが、50~100 R 以上被曝時には、被曝後5~10日目に確実に減少し、Biological Dosimetry としての意義は極めて高い。SCHILLING⁸⁾ もこれを認めて、致死線量被曝時には、好中球数は $1000/\text{mm}^3$ 以下に減少すると報じ、さらに放射線による死を免かれた場合、好中球数は被曝後5日以内に回復に向かうが、完全に回復するには少なくとも数ヶ月を要すると述べている。

また準致死線量被曝時は、好中球数の初期増加を認めたと後数日以内に被曝前の値、あるいは以下に減少し、被

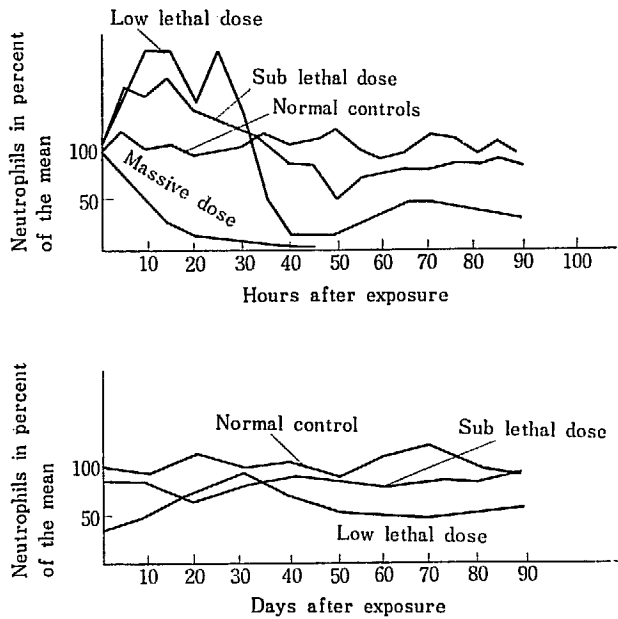


Fig. 4 Diagrammatic presentation of the rate of change in peripheral granulocytes following various doses of penetrating ionizing radiation. Sublethal and low lethal dose (100 per cent fatal within 72 hours) is based on Bikini animal data. Upper graph shows changes during the first 90 hours. Lower graph shows subsequent recovery period in days.

曝後第3~4週まで、その数は動揺を示す。

減少がより高度な場合は、第4~5週まで動揺を示し以後徐々に回復する。

そこで BOND¹³⁾らはリンパ球数の場合と同様、好中球数の減少度から被曝線量を概測し、好中球数が最低を示す時期が被曝後第4~5週ならば、被曝線量は200R以下、第3~5週ならば200~400~500R、第10~20日ならば400~500~900Rと報告している。

さらに JACOBS¹⁵⁾らは広島、長崎の原爆被曝者について検討し、被曝後第3~4週に好中球数が1000/mm³以下に減少する場合は、予後はきわめて不良であり、1500/mm³以上の場合は、予後はきわめて良好であると述べている。以上の点から GORIZONTOV¹⁴⁾は、白血球その他の血球数の測定が放射線管理上最も重要であることを強調し、放射線被曝時に重大な臨床症状の出現する以前に、血液像に次の変化のあることを述べている。致死線量被曝の場合は、被曝後第1~2日におけるリンパ球数の減少は、きわめて顕著であり、網状赤血球も消失あるいは高度の減少を示す。被曝後第4~7日には、好中球数の減少は高度となり、被曝前の5~10%となる。さらに第10~20日には粒球数の極度の減少を認め、貧血もその極に達する。この顕著な粒球数の減少と貧血とは、予後不良の時にのみ出現することは、記憶すべきことであると述べている。

以上のように、好中球数には“初期増加”という特殊な現象があって、被曝後24時間以内の Biological Dosimetry としてはやや非力だが、それ以後は比較的小線量から大線量に至るまで、ほぼ線量に準じた減少を示して、Biological Dosimetry として意義深いものと考えられる。

3.3 赤血球数および網状赤血球数

赤血球は放射線に対する感受性が低く、JACOBSON¹⁷⁾によれば家兎、ラットなどは、300R以下の線量では、赤血球数の減少を認めない。人間の場合もほぼ同様であり、従って Biological Dosimetry としての価値は低いといわねばならない。

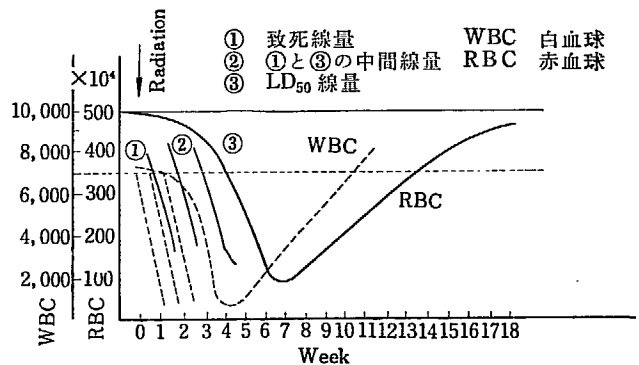


Fig. 5 Change of erythrocytes and leucocytes of acute radiation syndrome.

LD₅₀以上の線量を被曝した場合の赤血球数および白血球数の変化は Fig. 5¹⁸⁾に示す通りである。この図に示すように、赤血球数は白血球よりややおくれて徐々に減少し始め、以後急速に減少し、被曝線量がLD₅₀の場合は、被曝後第5~7週目に最低となる。その最低をとる時期は線量の多い程早くなる。すなわち、きわめて大線量(100%致死線量)被曝の場合は、被曝直後の死亡例は別として、被曝後第1週で既に30~50%の貧血が見られ、線量の軽減に従って Fig. 5の②の曲線の型となる。回復は徐々に、被曝後18週でもなお完全に回復はしない。

一方、INGRAM¹⁹⁾は、幼若赤血球と考えられている網状赤血球は、放射線に対してかなり鋭敏に反応して減少すると述べ、三好¹⁸⁾らの報告によると、網状赤血球は100R以下の線量では著変はないが、100R以上では著明な減少を示している。また GORIZONTOV¹⁴⁾は、既述したように致死線量被曝後第1~2日に、網状赤血球の消失、あるいは高度の減少を認め、ANDREWS¹²⁾らは被曝5日以内に網状赤血球の著明な減少を認める場合は、被曝線量は300R以上と述べている。

元来網状赤血球数は、赤血球数減少から回復への直前、

または回復期に著明な増加を来す。GORIZONTOV¹⁴⁾は、600 R 被曝後生存し得た犬について検討し、被曝後45日目に網状赤血球が40~200%に増加しているのを認めている。したがって多くの場合、網状赤血球数の回復を認めれば、被曝者の予後は良好と考えて差し支えないが、例外として広島、長崎の原爆被曝者の中に網状赤血球の回復期に死亡した者が、数名認められた。

以上のようにこれら血球数の検討は、特に大線量被曝時の Biological Dosimetry として有用と考える。

3.4 粒 球 数

放射線急性被曝時の粒球数の変化は、既述の GORIZONTOV¹⁴⁾の報告にもあるように、予後判定上きわめて重要なものの一つである。

CRONKITE⁹⁾によれば、放射線被曝後の粒球数の減少の程度は、好中球より軽度で、赤血球より高度である。

SCHILLING⁹⁾および GORIZONTOV¹⁴⁾は250, 400, 600 800 R 被曝後第4日目から、粒球数は被曝前の4~2%にまで急減し、第10~20日に減少の極に達し、致死線量の場合は、末梢血から完全に消失すると述べている。一方準致死線量の場合は、被曝後1週間は、大きな変化を示さず、第3週に至って始めて減少する。

ここでも BOND¹³⁾らの報告を引用すると、被曝後第4~5週に粒球減少が起れば、その被曝線量は200 R 以下、第3~5週に高度の減少が起れば、200~400~500 R、第10~20日に高度の減少を認めれば、400~500~900 R である。

さらに WOLINS¹⁶⁾らは、放射線治療を受けた患者の粒球数について検討し、その減少の程度と期間から、放射線による骨髄障害の程度を最も良く、うかがい知り得る

と報告している。

以上から粒球数の検討は、100 R 以上の中等度線量以上の Biological Dosimetry として有用と考える。

3.5 好 酸 球 数

ELDRED²¹⁾によれば、好酸球数はLD₅₀の放射線被曝後1時間以内に、好中球数の初期増加に伴って増加し、2時間後に急減して数時間で最低に達する。さらに被曝後数日で中等度減少から被曝前の値に回復、以後再び減少するが、第3週目の減少期にもなお相対的好酸球数増加の型を示し、以後は絶対的好酸球数増加となる。

なおこの好酸球数増加は長期間持続し、SNELL²²⁾らによると、広島市の原爆被曝者は、呉市在住者より高値を示しているという。また慢性被曝によっても、好酸球数増加が見られることを NORDENSEN²³⁾が、大病院従事者と対象者を比較して報告している。

これらの報告から、好酸球数の検討は比較的大線量の慢性被曝時に、他の検査と併用すれば意義あるものと考ええる。

以上のように各種血球数、特にリンパ球数や好中球数の変動は、放射線の生体におよぼす影響をかなりの確に表現し、Biological Dosimetry としての価値はかなり高いと考える。しかしこれら血球数は、各種疾患の際、あるいは生理的にもかなりの変動を示し、決して放射線に特異的なものでないことはいうまでもない。

しかしながら、末梢血中の血球数の測定は、このような短所を持ちながらも、その検査手技の簡便さと、現在他に優れた Biological Dosimetry が無いこともあって被曝線量の推定に今なお意義深い検査手段といえよう。

4. その他の変化によるもの

次に検査手技はやや複雑となるが、放射線被曝に敏感に反応し、Biological Dosimetry として有意義なものをいくつか紹介する。

4.1 骨 髄 像

骨髄はリンパ組織ほどではないが、高度の放射線感受性を有し、少線量放射線被曝によってもその機能は障害を受け、その結果末梢血中に変化が起ることは古くから

知られている。従って骨髄の変化は放射線障害の重要な指標となり、渡辺²⁴⁾らは、放射線被曝による末梢血中の細胞成分の変化は、造血組織における一次的障害と、ある種の神経ホルモン性機序による二次的作用に起因すると述べている。大谷²⁵⁾らは、放射線被曝後早期の骨髄における変化は、成熟顆粒球の減少で、この変化は、これら血球の末梢血への動員の結果であり、同時に赤芽球、次いで骨髄芽球、最後に巨核球が破壊され易く、顆粒球系細胞は比較的障害され難いが、その破壊は末梢血顆粒球の減少を招来すると述べている。GORIZONTOV¹⁴⁾は1600 R 被曝後数時間以内の骨髄を検討し、細胞の成熟過

程の促進を示す成熟赤芽球の増加を認めている。すなわち被曝後早期に、骨髓像で顆粒球の減少、赤芽球の増加を認める。その結果、正常では Erythroblast/Myeloid cell の比が 1.0 以下であるのに対して、その比が逆転して 1.0 以上となる。

GORIZONTOV¹⁴⁾ は、犬に致死線量の放射線を照射し、照射前の Erythroblast/Myeloid cell の比が 0.75~0.90 であったものが、照射後第 1 日に 1.30、第 2 日に 3.07、第 3 日に 3.03、第 5 日に 1.50 に増加しているのを認め、これが骨髓の放射線障害の定型であると報告している。

しかし HANSEN⁸⁾ は、放射線被曝後数日以内の骨髓検査は、放射線障害の診断、予後判定の資料とわならず、むしろ被曝後 10~14 日の検討が有意義で、その際造血機能促進の像を認めれば、予後は良好であると述べている。

また放射線による骨髓機能の障害の判定に Mitotic Index が用いられる。KILLMANN²⁶⁾ らによれば、放射線による骨髓機能の障害は、細胞の崩壊と細胞分裂の抑制とにあり、組織の増殖能は、しばしば Mitotic Index (Im)、すなわち全細胞中の分裂細胞の百分率で示される。FLIEDNER²⁷⁾ らは、Oak Ridge の Y-12 Plant 事故に際して、この Im について検討し、次の結果を得た。すなわち、骨髓穿刺して得た標本を Feulgen 法で染色し、3000~5000 ケの細胞を検討した結果、全被曝者中、高線量 (236~365 rad) 被曝者の Im は著明な低下を示し、100 rad 以下の低線量被曝者は、正常値 (Im=8.8/1000) と大差ない値を示し、両者間の差は顕著であるという。

以上から、比較的大線量被曝時の骨髓の検討は、放射線の骨髓への影響を直接知り得て、Biological Dosimetry として有用と考える。

4.2 2 核リンパ球

INGRAM^{28) 29)} が 1948 年サイクロトロン従事者の末梢血液中に、分葉した核を持つリンパ球が高率に出現することを報告し、その後、国連科学委員会でその報告を採り上げ、一躍有名になったもので、その従事者の被曝線量は恐らく許容線量以下であったろうといわれている。さらに INGRAM³⁰⁾ は、許容線量以下の X 線を犬に照射し、この 2 核リンパ球数の増加を認めている。

しかしこの 2 核リンパ球数の測定には、白血球数を数万個数えねばならない技術上の難点があり、またこの変化も決して放射線に特異的なものでなく、DOBSON³¹⁾ の報告によれば、ストレスに対して、あるいは傷害リンパ組織の回復時の反応としても増加するという。

以上のように 2 核リンパ球の検討は、技術上の難点もあって最近はあまり応用されていないが、測定器具の改良などがあれば、少線量の特に慢性被曝時の Biological Dosimetry として意義深いものと考えられる。

4.3 ハイイツ小体

赤血球ハイイツ小体は、生体の酸化還元系への障害を引き起こす外的因子の存在下に出現し易く、一般にスルファミン中毒、ニトロベンゾール中毒などの職業性中毒に際して証明されることが多いが、放射線障害、特に慢性被曝の場合にも証明される³²⁾。

草加³³⁾ によると、1 日線量 60R を連日家兎に全身照射すると、網内系機能の衰える線量、すなわち総線量 4000R に達するとハイイツ小体は急増し、死亡の直前には 100% に認められる程に増加する。また西下³³⁾ によれば 1 日線量 200R を 10 日間連続照射すると、照射終了時には、ハイイツ小体は 37.7% に認められると述べている。

以上のようにハイイツ小体は、大線量の慢性被曝時の Biological Dosimetry として価値あるものと考えられる。

4.4 白血球毒性顆粒

毒性顆粒は、顆粒の未熟性を示すアズール好性顆粒の残存したものであるが、骨髓系細胞に中毒性作用を成す因子が働いて、顆粒の発育遅延を起した場合にも増加する³²⁾。西下³⁴⁾ によれば、放射線照射による網内系機能の低下と共に毒性顆粒は急増する。すなわち、1 日 300R ずつ 10 日間連続 X 線照射を家兎におこない、照射前 0% であった毒性顆粒は、照射後第 1 日、すなわち 300R 照射後には 39.5%、第 2 日目 600R で 53.1% に増加し、1200R 以上照射後には 100% と著明な増加を示している。

このように毒性顆粒の検討は、ハイイツ小体同様、大線量で慢性被曝時の Biological Dosimetry として、他の検査法と併用すれば意義があると考えられる。

4.5 リンパ球内デメル顆粒

デメル顆粒は Sudan 嗜好性の脂肪顆粒で、健康な状態においても存在し、その出現率は好中球に最も高く、50~60%、リンパ球は最も低く 10~20% といわれている。リンパ球内デメル顆粒は、上記のように健康人にも

存在するが、特に中毒性疾患、感染症など、リンパ球の変性崩壊への過程で増加する。

池田³⁵⁾によれば、白鼠に0.3R, 0.5R, 1.0Rを各全身一回照射すると、照射前リンパ球50ケに0~1箇であったデメル顆粒を有するリンパ球が、照射後1~5時間で、照射前の2~5倍に増加し、24時間後には照射前の値に回復したという。また³²Pを0.05~0.50 μ C/gm注射した場合も、ほぼ同様な結果を得ている。

このようにきわめて少線量に反応するので、リンパ球数その他の変化と共に経過を追って検討すれば、その意義は深いと考える。

4.6 血液学的異常所見の組み合わせ

SHIELS³⁶⁾は、リンパ球数あるいは白血球数など個々の血液学的異常所見よりも、いくつかの血液学的所見を組み合わせ、放射線障害を論じる方が、より合理的であるとして、TABLE 3に示すような項目を提示している。この検査を受けた者は、病院X線従事者およびX線治療を受けた患者で、その被曝線量は測定されてなく、単に疲労倦怠感等の有無から well, と not well, に区別されている。その結果は、一般血球数にほとんど変化が無い場合ですら、AおよびBの各項で not well の者は well の者の2~10倍の値を示し、かなり鋭敏な検査法であるとしている。しかしこの結果は、上記のように被曝線量が必ずしも明確でない。

TABLE 3 Combination of abnormal observation of blood.

- | | |
|---|--------------------------|
| A | 大 (L), 小 (S) リンパ球の比: L/S |
| B | L+M/S : M=単球 |
| C | 原形質内に顆粒を示すリンパ球の百分率 |
| D | 特殊な形を示す単球の百分率* |
| E | Index (1) = C/A |
| F | Index (2) = E/D |

* 核はB字型に曲り、原形質の殆んどを占める。

4.7 白血球アルカリ性フォスファターゼ

アルカリ性フォスファターゼ Alkaline Phosphatase は、白血球、小腸、腎、骨などに存在し、特に白血球アルカリ性フォスファターゼ Leucocyte Alkaline Phosphatase (以下 L-AP と略す) は、KAPLOW³⁷⁾の報告以来注目を浴び、各種疾患、特に感染症、あるいは癌などに罹患の際は、L-AP 活性値の著明な上昇を認め、白

血病ではその低下をみるなど、臨牀的にも広く応用されつつある。L-AP の本能はなお不明であるが、感染症、ストレスなどによって、細胞代謝の亢進をみる時、L-AP 活性値の上昇を認めるとされている。

さて放射線照射に際しては、小線量照射でも、種々の副腎機能検査、組織学的検査から、副腎は著明な影響を受けることは広く認められている²⁵⁾。この点から放射線照射は、生体に対してストレスとして働くことは十分考えられる。そこで放射線照射と L-AP との関係について検索した報告は、きわめて多い。

筆者ら³⁸⁾³⁹⁾⁴⁰⁾も小線量一回全身照射の際、照射線量25~100Rのレベルで、L-AP 活性値がほぼ線量に応じた上昇を示すことを認めた。その中でも特に L-AP 強陽性細胞数が、Fig 6 に示すように、線量ときわめて密接な相関関係があることを認めた。

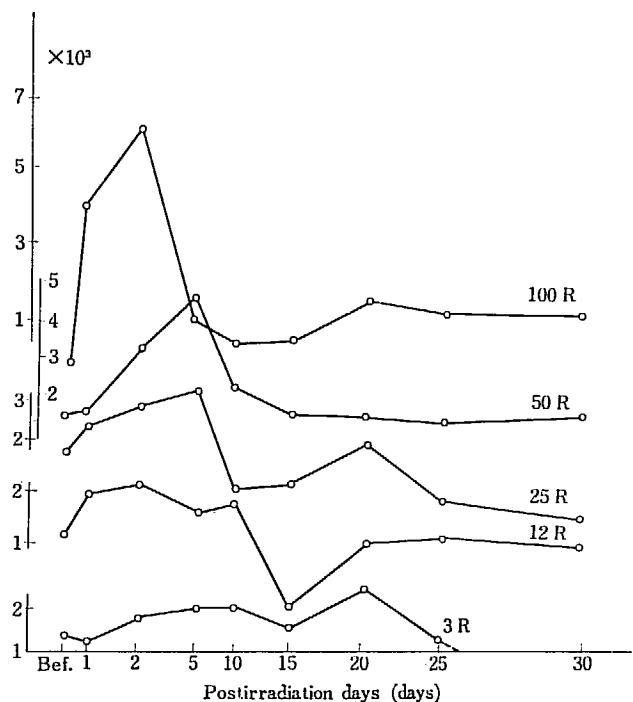


Fig. 6 Change in the number of high phosphatase activity leucocytes.

以上のように L-AP は、比較的小線量の被曝に際し、線量に応じた増加を示し、その検査手技も比較的簡単であることなどから、筆者らはこれを Biological Dosimetry として、きわめて価値あるものと考え、現在さらにこの方面の研究を続けている。

4.8 赤血球フォスフォラーゼ

1964年 RAPPAPORT⁴¹⁾らは、 γ 線1回全身照射のグアノシンにおよぼす影響を、ラットの赤血球を用いて検討し、グアノミン代謝は約75%阻止され、その原因は赤血

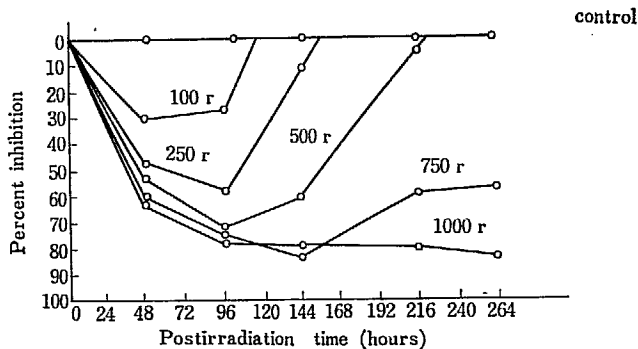


Fig. 7 The postirradiation changes in erythrocyte nucleoside phosphorylase after various single doses of total-body X-irradiation of adult rats.

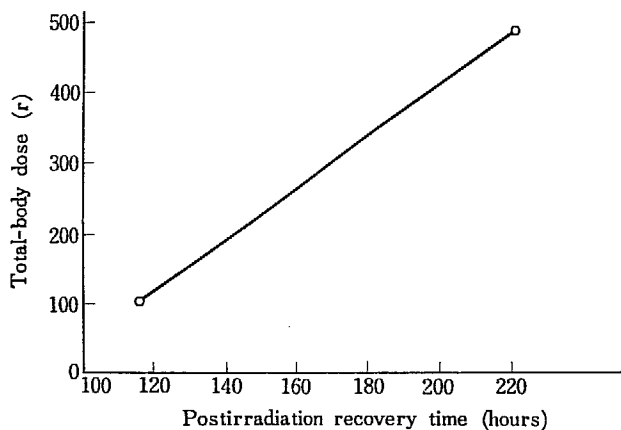


Fig. 8 The linear relationship between the total-body X-ray dose received by the rat and the time of complete recovery of erythrocyte nucleoside phosphorylase.

球フォスホリラーゼ活性値の抑制にあると述べている。その報告によると、ラットでは照射線量100~1000 Rのレベルにおいて、赤血球フォスホリラーゼ活性値の抑制の程度、およびその回復に要する時間は、Fig. 7, Fig. 8に示すように、線量に応じた変化を示している。ただし猿を用いた実験では、上記のような結果は、得られなかったという。現在筆者らも家兎を用いて追試中であるが、人間についての報告がない現在、Biological Dosimetryとしての価値を云々することはできない。しかし将来性のある興味深い問題であると考えられる。

4.9 白血球染色体

最近の放射線障害に関する研究の中心は、既述の血球数の変化および酵素に関する検討から、染色体異常についての検討に移っている感が強く、その報告はきわめて多い。さて放射線被曝による染色体異常の中で、検出可能な染色体の単一切断の頻度は、被曝線量に比例するこ

とが明らかにされているが、複雑な染色体異常、例えば相互転座が起こるためには、2個の染色体が同時に切断される必要があり、従ってこれが起る確率はきわめて低く、その頻度と被曝線量との間に、単純な比例関係の成立しないと予想される²⁾。

TOUGH⁴²⁾らは、X線治療を受けた患者の末梢血液を検討し、染色体の数、あるいは形態の異常を示す細胞の増加を認めている。また BENDER⁴³⁾らは、放射線事故で22.8~461 remの γ 線および中性子被曝者について検討し、健康人の染色体異常が1~2%であるのに対し298 rem以上の大線量被曝者では7~25%であり、298 rem以下の比較的小線量被曝者は、大線量被曝者より軽度の染色体異常を認めたと報告している。

さらに熊取⁴⁴⁾らは、血管撮影のためにトロトラストを注入された症例を検討し、注入量の多い程染色体異常率が高くなっていることを認めている。

その他染色体異常に関する報告は多く、その検討は意義深いものと考えられるが、既述のように染色体異常発生率と被曝線量との間に単純な比例関係が認められないので、血球数におけるような、数的関係を論じるのは、未だ困難と思われる。

4.10 眼閃指数

梅津⁴⁵⁾、古賀⁴⁶⁾らは、X線による明順応眼の電気的興奮性の変化を、電気内光法で測定し、眼に0.3~2.0 R照射で、眼の電気的興奮性の低下を認めている。きわめて小線量でとらえ得る変化であり、興味深い。

4.11 尿中排泄物

(1) BAIBA (β -aminoisobutyric acid)

1951年 CRUMPLER⁴⁷⁾らによって BAIBA は紹介され、さらに FINK⁴⁸⁾らの DNA 代謝の研究により、BAIBA は thimine の代謝産物 (thimine \rightarrow dihydrothymine \rightarrow β -ureidoisobutyric acid \rightarrow BAIBA) であることが解明され、KILLMANN²⁶⁾らは、種々の実験の結果、人間の場合 BAIBA は thimine からのみ合成され、放射線被曝によって DNA 合成の阻止が起り、その結果尿中に BAIBA が排泄されると報告している。RUBINI⁴⁹⁾らは、1958年の Oak Ridge の臨界事故の被曝者8名の尿中 BAIBA について、事故後3~8日間検討し (Fig 9)、100 rad 以下の被曝者3名には BAIBA の排泄増加を認めず、236~365 rad 被曝の5名には BAIBA の排泄増加を認め、その排泄量は、事故後第3、第4日

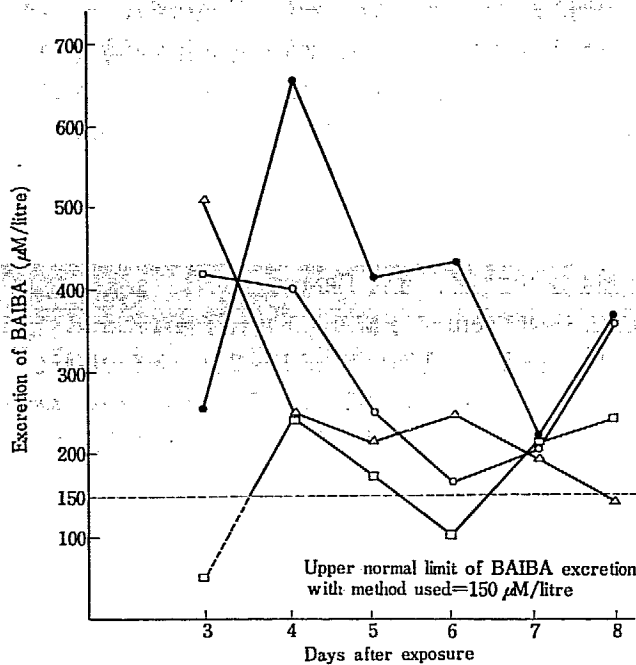


Fig. 9 Urinary excretion of BAIBA in victims of the Y-12 accident, Oak Ridge, June 1958.

に最高値をとり、ほぼ被曝線量に比例していると述べている。また RUBINI⁵⁰⁾ は、22.5~365 R のレベルではほぼ線量に比例した BAIBA 排泄の増加を認めている。

以上のように BAIBA の測定は、その資料の採取が容易であることもあって、100 R 以上の比較的大線量被曝時の Biological Dosimetry として、その価値はきわめて高いものと考えられる。

(2) Creatinine, Free-hydroxyproline および Pyrrolicarboxylic acid.

GERBER⁵¹⁾ らは、Oak Ridge その他の原子炉の事故被曝者のほとんど全例に、尿中 creatinine 排泄の増加を認め、さらに動物実験の結果、25~1000 R 照射後初めの4日間に線量に準じた尿中 creatinine の排泄増加を認

5. 結 論

筆者らはここに放射線被曝時の線量測定法の一つである Biological Dosimetry として、利用し得る主なものの概要について記載した。これらはいずれもそれぞれに優れた点をもっているが、放射線に対して特異的な変化を示すものは $^{23}\text{Na} \rightarrow ^{24}\text{Na}$ の変化のみで、他はいずれも非特異的な反応に過ぎない。したがってこれらの一つの変化のみをとらえて、被曝線量を論じることが、きわめて危険なことといわねばならない。

そこで筆者らは数多い Biological Dosimetry について、種々検討の結果、中性子被曝の場合、可能であれば

め、その増加は照射後3~16日間持続したと報じている。

また free-hydroxyproline は、上記事故最高線量被曝者にのみ、その尿中排泄減少が認められ、pyrrolicarboxylic acid は、上記事故の死亡者にのみ、その尿中排泄の増加が認められた。

以上のように BAIBA その他の尿中排泄物は、大線量被曝時には線量に準じた変化を示しているが、小線量被曝時の変化についての検討は、いまだ少なく、その研究の発展と共に、Biological Dosimetry として価値は、より高くなるものと考えられる。

4.12 ^{42}Na の測定

中性子被曝に際して、その被曝線量測定法として最近特に注目を浴びているのが、血中 Na の放射化についての研究である。中性子被曝時には血中の ^{23}Na が ^{24}Na に変化する。そこでこの放射性同位元素である ^{24}Na の放射能を測定して、被曝線量を推定しようというのがこの方法である。この方法は Oak Ridge の Y-12 Plant 事故⁵²⁾、その他の原子炉事故に度々応用され、中性子の被曝線量測定法として、最も重要視されているものの一つである。

またウラン、ストロンチウムなど特定の放射性物質を吸入その他で体内摂取した場合には、それら放射性物質の量を尿、糞便の分析によって、あるいは全身カウンター (total body counter, human counter) を使用して、測定する。

しかしながら、これらの線量測定法は、その測定法、測定器具など医学領域というより、むしろ保健物理領域に属するので、ここでは割愛する。

まづ第一に血中 ^{24}Na の測定、その他の場合は検査手技の簡便さなども考慮して、現時点では各種血球数、特にリンパ球数、顆粒球数、栓球数、網状赤血球数を算出しさらに骨髓像、白血球アルカリ性フォスファターゼ活性値の変化を経時的に検討することが、放射線の種類、線量の大小のいかにかわらず、最も重要なことと考える。さらに必要に応じて尿中の BAIBA の測定、染色体の変化、その他を検討することによって、物理学的測定法では得られない被曝者の放射線に対する感受性の相違をも知り得るであろう。

より鋭敏な Biological Dosimetry を求めて研究は将来さらに進展すると思われるが、放射線にのみ反応する変化をとらえることは、きわめて至難のことと思われ、

物理学的測定法との差異もそこに根ざしており、両者相まってこそ、放射線管理により一層寄与するものと考えられる。

参 考 文 献

- 1) 塚本憲甫：原子力時代の人類への放射線の影響に関するシンポジウム報文集，日本学術会議（1958）
- 2) 放射線の影響：放射線影響協会（1962）
- 3) G. E. THOMA and N. WALD : *J. Occ. Med.*, **1**, 421 (1959)
- 4) N. WALD and G. E. THOMA JR : ORNL-2748 (1961)
- 5) SAMUEL GLASTONE : 原子力ハンドブック爆弾篇，商工出版社。（1958）
- 6) E. P. CRONKITE : *Atomic Medicine*. The Williams & Wilkins Company. (1953)
- 7) 国際放射線防護委員会勧告：日本放射性同位元素協会，仁科記念財団。（1958）
- 8) C. L. HANSEN JR : *JAMA*, **175**, 9 (1961)
- 9) C. W. SCHILLING : "Radition" Use and Control in Industrial Application, Crune & Stratton. (1960)
- 10) H. B. GERSTNER : *JAMA*, **168**, 381 (1958)
- 11) E. P. CRONKITE and V. P. BOND : *Radiation Injury in Man*, Springfield III. Chales C Thomas. (1960)
- 12) G. A. ANDREWS, B. W. SITTERSON, A. L. KRETCHMAR and M. BRUCER : *Health Phys.*, **2**, 314 (1959)
- 13) V. P. BOND, T. M. FLIEDNER and E. P. CRONKITE : *J. Nucl. Med.*, **1**, 221 (1960)
- 14) P. D. GORIZONTOV : "Radiation Medicine" Pergamon Press (1964)
- 15) G. J. JACOBS, F. X. LYNCH, E. P. CRONKITE and V. P. BOND, : "Human Radiation Injury", Atomic Bomb Casualty Commision Technical Report. No. 09~59 (1959)
- 16) W. WOLINS and V. P. BOND : *Blood*, **13**, 865 (1958)
- 17) L. O. JACOBSON : *Radiation Biology*, **1**, 1036, McGraw-Hill. (1954)
- 18) 三好和夫，三輪史郎：“医学の動向”第16集。貧血金原出版（1958）
- 19) M. INGRAM and W. B. MASON : *Biological Effect of External Radiation*". McGraw-Hill. (1954)
- 20) G. V. LEROY : *Arch. Int. Med.*, **86**, 691 (1950).
- 21) E. ELDERED : *Blood*, **14**, 187 (1957)
- 22) F. M. SNELL, J. V. NEEL and K. ISHIBASHI : *Arch. Int. Med.*, **84**, 569 (1949)
- 23) N. G. NORDENSEN : *Acta Radiol.*, **27**, 416 (1946)
- 24) 渡辺 漸，横路謙次郎：“原子医学”金原出版。（1963）
- 25) 大谷 敏夫，渡辺 修治：“原子医学”金原出版。（1963）
- 26) S. KILLMANN, E. P. CRONKITE, V. P. BOND and T. M. FLIEDNER : "Diagnosis and Treatment of Acute Radiation Injury". World Health Organization (1961)
- 27) T. M. FLIEDNER, E. P. CRONKITE, V. P. BOND, J. R. RUBINI and G. A. ANDREWS : *Acta Haemat* **22**, 65 (1958)
- 28) M. INGRAM, *et al.* : *Science*, **116**, 706 (1952)
- 29) M. INGRAM, : "Immediate and Low-Level Effects of Ionizing Radiation", Taylor and Francis LTD (1960)
- 30) M. INGRAM and S. W. BERNES : *Science*, **113**, 32 (1951)
- 31) R. L. DOBSON : *Immediated and Low-Level Effects of Ionizing Radition*" Taylor and Francis LTD (1960)
- 32) 小宮悦造：“臨床血液学”南山堂（1962）
- 33) 草加芳郎：日本医学放射線学会雑誌 **17**, 344(1957)
- 34) 西下創一：日本医学放射線学会雑誌 **18**, 1193(1958)
- 35) 池田道雄：日本医学放射線学会雑誌 **20**, 667(1960)
- 36) D. O. SHIELS : *Brit. J. Radiol.*, **32**, 306 (1959)
- 37) L. S. KAPLOW : *Blood*, **10**, 1023 (1955)
- 38) 小林佑吉，丸山弘雄：日本血液学会誌 **25**, 600(1962)
- 39) 丸山弘雄，小林 佑吉，大平一郎：日本血液学会誌 **26**, 441 (1963)
- 40) 丸山弘雄，小林佑吉，大平一郎：日本血液学会誌，**27**, 315 (1964)
- 41) D. A. RAPPAPORT and R. R. FRITZ : *Rad. Res.*, **2**, 5 (1964)
- 42) I. M. TOUGH, K. E. BUCKTON, A. G. BAIKIE and W. N. COURT-BROWN : *Lancet* **2**, 849(1960)
- 43) M. A. BENDER and P. C. GOOCH : *Rad. Res.*, **14**,

- 451 (1961)
- 44) 熊取敏之, 石原隆昭: 日本血液学会誌, **27**, 143 (1964)
- 45) 梅津重三郎, 小林真, 亀山満: 日本医学放射線学会雑誌, **17**, 287 (1961)
- 46) 笠井武夫, 古賀良彦: 日本医学放射線学会雑誌, **21**, 4 (1961)
- 47) H. R. CRUMPLER, C. E. DENT, H. HARRIS and R. G. WESTALL: *Nature*, **167**, 307 (1951)
- 48) K. FINK, R. B. HENDERSON and R. M. FINK, *J. Biol. Chem.*, **197**, 441 (1952)
- 49) J. R. RUBINI, E. P. CRONKITE, V. P. BOND and T. M. FLIEDNER: *Proc. Exptl. Biol. Med.*, **100**, 130 (1959)
- 50) J. R. RUBINI: ORINS-25 (1959)
- 51) G. GERBER, G. GERBER, S. KUOHARA, K. ALTMAN and L. H. HEMPELMANN: *Rad. Res.*, **15**, 314 (1961)
- 52) G. A. ANDREWS: *JAMA*, **179**, 191 (1962)