Lead acetate 静脈内注射後における血清 Ca および P 濃度の変動に関する基礎的研究

加藤 有三, 小椋 秀亮, 瀧本庄一郎

東京医科歯科大学歯学部歯科薬理学教室*

(昭和52年4月11日〔特〕)

要約: Lead acetate (Pb-Ac) の静脈内注射(静注)に続いて起こる血清 Ca, P 濃度の増加機構を解明する目的で実験を行なった。ラットを3群に分け、第1群は Pb-Ac 30 mg/kg (0.51%水溶液)を静注、第2群は Pb-Ac とほぼ当量の酢酸基を含む sodium acetate (Na-Ac) 16.5 mg/kg (0.28%水溶液)を静注して対照群とし、経時的に採血(第1群:30秒~12時間、第2群:30秒~2時間)した。第3群については、Pb-Ac 静注後の硬組織に対する Pb 沈着の組織化学的観察を行なった。その結果、Pb-Ac 静注に続いて、血清 Ca 濃度は60分後に最高値(17 mg%), P 濃度は30分後に最高値(13.5 mg%)を示し、60分以後はともに減少し始め、12時間後には正常値に回復した。一方、Na-Ac 静注後には血清 Ca, P 濃度の有意の減少が起こり、両者ともに30分後には正常値に回復した。この現象は、Pb-Ac 静注後の血清 Ca, P 濃度の変動とはまったく異なるものであり、理論的に、注射液の注入による一時的な血液の希釈に由来するものではないかと推定された。そこで、Pb-Ac 群と Na-Ac 群のそれぞれ対応した時間における血清 Ca, P 濃度をもとにして、Pb-Ac 静注後の各時間帯における血清 Ca, P 濃度の実際の増加率を算出し、時間経過に伴うその変動を検した。その結果、血清 Ca, P 濃度の増加率は、Pb-Ac 静注直後(0~30秒)に最高値となり、その後、時間経過とともに減少して行くことが示された。すなわち、この反応にはほとんど潜伏期を必要としないことから、副甲状腺や腎の機能を介した二次的反応ではないことが示唆された。また、Pb-Ac 静注直後、すでに骨表面に対する Pb 沈着を認めたが、この結果は、Pb-Ac 静注に続く血中 Ca, P 濃度の増加現象が、Pb の骨に対するなんらかの直接作用の結果であることを示唆するものと考えられる。

緒 言

鉛(以下 Pb と記す)イオンは bone seekers¹⁾ と呼ばれる一群の陽イオンの一つであり、硬組織に対して強い親和性を示すことが古くから知られているにもかかわらず、硬組織に対する Pb 沈着の機構は未だ明確にされるに至っていない²⁾。生体内に吸収された Pb はさまざまな毒性を示すが^{3,4)}、一旦骨に沈着した場合には血中への溶出は少なく、その半減期は約10年と報告されている⁵⁾。硬組織に対するこのような Pb 沈着に影響をおよぼす因子の一つとして、麻生田⁶⁾は、過剰な Ca 塩の存在が家兎切歯象牙質への Pb 沈着を抑制すると報告している。一方 in vitro の実験系においては合成アパタイト結晶中の Ca と溶媒中の Pb が置換するとの報告がある⁷⁾。これらの報告から考察すると、硬組織に対する Pb の沈着は、石灰化の進行部位において Ca と競合する可能性と、硬組織とくに骨無機質結晶中の Ca と置換するという2つの可能性が考えられるであろう。Kumagai and Sakai⁸⁾は、ラットに対する大量の lead acetate (以下 Pb-Ac と記す)の静脈内注射(以下静注と記す)に続いて、血清 Ca 濃度とリン(以下 P と記す)濃度が増加することを報告しており、Kato⁹⁾も、Pb-Ac 投与によって起こる異所性石灰化現象を検索してゆく過程で、同様な血中無機質の変動を観察した。しかしこれらの報告は、Pb-Ac 静注後の血清 Ca, P 濃度の増加が、きわめて早い時期に起こり始めることを示唆しているにすぎない。この現象の生起機構における Pb-Ac の役割を解明するうえで、Pb-Ac 静注後に起こされる初期の反応を時間経過をおって詳細に検索することはきわめて重要であろうと考えられる。そこで、Pb-Ac 静注後、

* 113 東京都文京区湯島1-5-45

血清 Ca, P の定量と岡田・三村の酢酸鉛法¹⁰⁾を用いて検索を行ない, 若干の知見を得たのでその結果を報告する。

実験方法

血清無機質濃度の変動に関する実験

実験1: 体重 155~175 g の雄性 Wistar 系ラット83匹を用いた。1群6匹ないし10匹の9群に分け, そのうち1群は無処置群として正常血清 Ca, P 濃度の測定に用いた。残りの8群に対しては軽度の ether 麻醉下で Pb-Ac 30 mg/kg (0.51%水溶液) を右足背静脈より静注した。静注所要時間は約10秒間であった。注射終了後, 各群ごとに30秒, 5, 15, 30分, 1, 2, 6, 12時間の間隔をもって, ether 麻醉下で左総頸動脈を切断し, 溶血を起こさせないように注意して採血した。採血は約10秒間行ない, それ以後の血液は実験材料から除外した。血液を 2,500 rpm で10分間遠心分離したのち, わずかに混入した血球を除くために上清を再度遠心分離した。2回遠心分離を行なって得られた血清を Ca, P 濃度測定用の試料とした。

実験2: 実験1と同条件のラット30匹を用い1群5匹として6群に分けた。Pb-Ac 注射液中の酢酸基と当量になり, しかも体重あたりの注射液量が等しくなるように調製した Na-Ac 16.5 mg/kg (0.28%水溶液) を, 実験1と同様の方法で静注し, 6時間と12時間を除き注射後も同様な時間間隔で採血して, Ca, P 濃度の定量を行なうための試料とした。

試料作成法ならびに化学分析法

分析用試料原液: 血清試料 1 ml を再蒸留水 4 ml で希釈し, 20% trichloroacetic acid 5 ml で除タンパクし, 遠心分離後の上清を分析用試料原液とした。

Ca 定量: 分析用試料原液 1 ml をとり, リン酸の干渉を除外する目的で 0.5% lanthanum 水溶液 1 ml を加え¹¹⁾, さらに再蒸留水を加えて 5 ml に調製し, 原子吸光分光光度計 (303 型, Parkin-Elmer 社製) で測定した。

P 定量: 分析用試料原液 0.5 ml をとり, Eastoe 法¹²⁾により試料を調製し, 分光光度計 (624 型, 日立製作所) で測定した。

Pb 定量: Ca と P の定量後に残った分析用試料原液をそのまま Pb 定量用の試料とし, 原子吸光分析法により測定した¹³⁾。

測定値の処理: 測定後, 血清無機質濃度はすべて血清量に対する mg% に換算した。実験1における正常血清 Ca, P 濃度は, 実験2においても正常群の値として用いた。また, 実験1における各時間群の対照群としては, それぞれの時間に対応した実験2の各時間群の値を用いた。各群間の統計学的比較は, t 検定を用いて行った。

組織化学の実験

150 g 前後の雄性 Wistar 系ラット5匹を用い, Pb-Ac 30 mg/kg を7日間隔で2回静注した。2回目の注射後30秒で断頭して殺し, 速やかに下顎を摘出し, 10%中性ホルマリン中で震盪しながら5日間固定を行なった。固定終了後, 硬組織に対する Pb 沈着を観察する目的で, 岡田・三村による酢酸鉛法の常用手法¹⁴⁾にしたがい, 凍結切片を作製して, 標本に描記された鉛線を明確に観察するために, 金鍍金のみを施した標本について検鏡した。

実験結果

1. Pb-Ac 静注後の血清 Ca, P, Pb 濃度の経時的変動

血清 Ca, P 濃度は, ほぼ類似した増減の様式を示した (Table 1)。しかし, 30秒後の増減に関しては P 濃度のみが正常値と比較して有意の増加 ($p<0.01$) を示していた。その後は, Ca, P 濃度ともに時間経過にしたがって増加して行き, P 濃度は30分後に最高値を示し, そのままの濃度水準が1時間後まで維持された。一方, Ca 濃度は1時間後を最高値とする増加傾向を示した。1時間以後は, Ca, P 濃度ともに減少傾向をたどり, 12

Table 1. Calcium and phosphorus contents in serum after intravenous administration of lead acetate.

Time after injection	No. of rats	Mineral content in serum (mg%)	
		Ca	P
normal	9	10.24 (0.41)	8.45 (0.52)
30 sec	10	10.06 (0.54)*	9.11 (0.33)
5 min	10	11.87 (0.93)	10.88 (0.50)
15 min	10	14.29 (1.03)	12.08 (1.06)
30 min	9	15.57 (0.62)	13.44 (0.79)
1 hr	9	16.87 (1.06)	13.50 (0.66)
2 hr	10	15.22 (0.75)	12.18 (0.98)
6 hr	6	10.96 (0.58)	9.42 (0.48)
12 hr	10	10.19 (0.29)*	8.68 (0.59)*

Mean and standard deviation (in parentheses). * $p > 0.05$, as compared with the normal. All other values show significant differences in comparison with the normal ($p < 0.05$).

時間後には正常範囲に回復した。

血清 Pb 濃度 (Fig. 1) は15分後まで急激な減少傾向を示したが、その後は6時間後まではほぼ一定の速度で減少し、6時間以後はさらにゆるやかな速度で減少し、12時間後にはわずかに検出されるにすぎない水準にまで低下した。

Fig. 1. Lead content in serum after intravenous administration of lead acetate. The number of rats in each group is shown in Table 1. Mean and standard deviation are shown.

2. Na-Ac 静注後の血清 Ca, P 濃度の経時的変動

Table 2 に示されているように、Na-Ac 静注後30秒において、正常値と比較して Ca 濃度 ($p < 0.001$), P 濃度 ($p < 0.05$) ともに有意の減少を示していた。しかし、30分以後では、Ca, P 濃度ともに正常値に比して有意の差が認められなかった。

Table 2. Calcium and phosphorus contents in serum after intravenous administration of sodium acetate.

Time after injection	No. of rats	Mineral content in serum (mg%)	
		Ca	P
normal	9	10.24 (0.41)	8.45 (0.52)
30 sec	5	9.24 (0.36)***	7.80 (0.33)*
5 min	5	9.10 (0.29)***	7.82 (0.54)
15 min	5	9.84 (0.25)	7.56 (0.43)**
30 min	5	10.36 (0.20)	8.80 (0.80)
1 hr	5	10.60 (0.40)	8.82 (0.95)
2 hr	5	10.38 (0.14)	8.76 (0.53)

Mean and standard deviation (in parentheses). * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$,*** $p < 0.001$, as compared with the normal.

3. Pb-Ac 群と Na-Ac 群の比較

Pb-Ac 群 (Table 1) と Na-Ac 群 (Table 2) のそれぞれ対応する時間における血清 Ca, P 濃度を比較した。その結果, Pb-Ac 群の Ca, P 濃度は共に, 測定を行なったすべての時間において Na-Ac 群より有意に増加 ($p < 0.05 \sim 0.001$) していることが確かめられた。次に Pb-Ac 群と Na-Ac 群の平均値の差を求め, これを Pb-Ac 静注後の各時間における血清 Ca, P 濃度の実質増加量とし, この値をもとにして, 各時間帯における単位時間 (30秒) 内の平均増加率を示したのが Fig. 2 である。このグラフは, 各時間帯における Ca, P 濃度の増加率が, 最初の30秒間において最も大きく, 時間の経過とともに漸減してゆくことを示している。また, 最初の30秒間においてのみ, P 濃度の増加率は Ca 濃度の増加率を上まわっているが, その他の時間帯ではこの関係は逆転していることも示されている。

Fig. 2. Calculated net increasing rate of calcium and phosphorus in serum in each experimental period after intravenous administration of lead acetate.

4. 組織化学的観察

下顎骨の骨膜性化骨部位および切歯象牙質には、2回の Pb-Ac 静注回数に一致して、2本の Pb 沈着線が認められた。第1回目の Pb-Ac 静注に由来する Pb 沈着線は、両硬組織の内部に認められた。第2回目の Pb-Ac 静注に由来する Pb 沈着線は、骨膜下の骨表面では明瞭に認められ、象牙前質に接した象牙質石灰化部位でも、程度は弱いながらも明らかな Pb 沈着線が認められた (Fig. 3a and b)。一方、骨内膜側でも石灰化が進行しているとみなされる部位には、骨膜側に比して幾分程度は弱いけれども、Pb-Ac 静注回数と一致した Pb 沈着線を認めることができた。

Fig. 3 a and b. Two lead lines induced by intravenous administration of lead acetate are shown in both incisor dentine (a) and mandible (b) in the rat. P: pulp, D: dentine, B: bone, (1): lead line due to the first injection, (2): lead line due to the second injection.

以上の所見から、硬組織に対する Pb 沈着は Pb-Ac 静注とほとんど同時に進行する現象であることが確認された。

考 察

今回の実験を行なうにあたり、まず Pb の生体に対する毒性を軽減する目的で、Pb-Ac 注射量を以前の実験^{8,9)}より少量にすることを試みた。そのために行なった予備実験において、前回の実験結果とほぼ同様な傾向で血中の Ca, P 濃度の増加を起こし得る量として、Pb-Ac 投与量を 30 mg/kg に決定した。なお、実験群のうち、Pb-Ac 静注後の最短時間群は30秒群であるが、Pb-Ac 静注に約10秒間、採血に約10秒間をそれぞれ必要としたので、厳密に言えば、この群の試料は Pb-Ac 静注開始時から約50秒以内に採血されたものである。

本実験で投与した Pb-Ac の注射液量は体重 170 g あたり 1 ml であり、しかも約10秒間で静注を行なったため、注射後の全血量は一時的に増加している可能性がある。ラットの全血量は体重 100 g につき 6.7 ml と報告されており¹⁵⁾、また全血量と体重とは相関関係にあると考えられるので¹⁶⁾、体重 170 g ラットの全血量は約 11.4 ml 程度であろうと推定される。全血量の10%弱に相当する薬物溶液を、急速に静注した場合の全血量の変

動に関する報告はないが、かりに 1 ml の静注流量がそのまま 170 g ラットの全血量に加算されたと仮定すれば、静注直後の全血量は 12.4 ml となり、計算上は注射前の正常血液は 11.4/12.4 (約0.92) 倍希釈されることになる。この値を用いて今回の正常血清無機質濃度の実測平均値に乗ずると、Ca 濃度 10.24 mg% は 9.42 mg% に、P 濃度 8.45 mg% は 7.77 mg% になる。この2つの推定値を Na-Ac 静注30秒後における血清 Ca, P 濃度の実測値 (Table 2) と比較すると、両者は共にそれぞれの実測値の標準偏差の範囲内にあることがわかる。もし、静注された薬物に、血中の Ca, P 濃度を積極的に増減する作用がなければ、その薬物の静注直後における血中の Ca, P 濃度は正常血液の希釈度にみあった減少しか示さないはずである。以上の考察から、Na-Ac 静注後に生じた一過性の血清 Ca, P 濃度の減少は、注射液量による循環血液の希釈に由来するものではないかと推定される。一方、Na-Ac 静注群を対照群として、Pb-Ac の静注により実質的に増加したと推定される血清 Ca, P 濃度を計算したところ、Pb-Ac 静注時刻に近いほど、血清 Ca, P 濃度ともに増加率は大きであることが判明した (Fig. 2)。これは従来の報告には見られなかった知見である。Ca 濃度の増加率と P 濃度の増加率を各時間群の中で比較すると、30秒群においてのみ P 濃度の増加率が大きであったが、この現象は Pb-Ac 静注後に観察された著明な溶血現象と無関係ではないように思われる。すなわち、in vivo でも in vitro でも、高濃度の Pb の存在によって溶血現象が起こることはすでに報告されているが¹⁷⁾、このような溶血によって赤血球から血漿中に放出された酸可溶性有機リンは、phosphatase によって速やかに水解され、血清 P 濃度の増大として検出されるといわれている¹⁸⁾。いずれにしても、このような Pb-Ac 静注による溶血現象は、血清 P 濃度増加の極めて初期における原因の一部にしかすぎないであろう。その理由は、溶血現象と血清 P 増加現象との間には次のような相互関係がみられるからである。今回の実験において、Pb-Ac 静注後における溶血の程度を肉眼的に観察した結果では、Pb-Ac 静注直後に最も溶血度が強く、時間経過と共にそれが減弱し、60分以降では溶血現象がほとんど観察されなかった。これに反して血清 P 濃度は、この溶血度の推移とは逆に、時間経過につれて増大して行くことが確かめられた。従って、血清 P 濃度を増加させる基本的な mechanism は明らかに溶血現象とは別個のものであろうと推定される。

Pb-Ac 静注による血中の Ca, P 濃度の増加、とくに Ca 濃度の増加現象について考察するばあい、血中 Ca の恒常性を維持する機構 (calcium homeostasis) の関与について考察することが必要である。イヌにおける実験では、副甲状腺ホルモンによる血清 Ca 濃度の増加には、20~45分間の潜伏期を必要とすることが示されている¹⁹⁾。また、Kumagai and Sakai²⁰⁾ は、甲状腺・副甲状腺摘出ラットに対して Pb-Ac 静注を行なったばあいでも、正常動物におけると同様な傾向で血清 Ca, P 濃度の増加が起こることから、この現象への副甲状腺の関与を否定している。また、周知のように、腎も血清 Ca, P 濃度の維持に重要な役割をはたしている。これについては、両腎摘出後のラットにおいて血清 Ca, P 濃度が増加すると報告されている。しかし、このような変動が観察されるまでには両腎摘出後、Ca では2時間、P では4時間の潜伏期をそれぞれ必要とする²⁰⁾。一方、今回の化学定量の結果は、Pb-Ac 静注による血中 Ca, P 濃度の増加には潜伏期がほとんど存在しないことを示していた。従って少なくとも Pb-Ac 静注による初期の血中 Ca, P 濃度の増加が、副甲状腺や腎を介した二次的な効果によるものとは考えにくい。さらに、酢酸鉛法による検索で、Pb-Ac 静注直後に Pb が骨表面に到達していたという事実 (Fig. 3a and b) は、Pb-Ac の骨に対するなんらかの直接作用の結果として、血中 Ca, P 濃度が増加するのではないかという仮説を支持するものではないかと考えられる。骨表面はその外面を periosteum によっておおわれ、periosteum 側以外の骨表面、すなわち、骨髓腔や Haversian canal の内面は endosteum によっておおわれている²¹⁾。Periosteum 側にも、骨髓腔に面した endosteum 側にも多くの血管が分布しているし、Haversian canal 内部にも必ず小血管が存在しており²²⁾、1分間に骨組織を循環する血流量は、ラットで全血量の約17%にも達すると報告されている²³⁾。骨におけるこのように豊富な血液循環は、骨無機質の輸送系として、calcium homeostasis 機構に重要な役割を果たしているものと考えられる。このように、periosteum 側、endosteum 側のいずれにも多くの血管が分布しているけれども、calcium homeostasis 機構を維持して行く上では、Okudoh²⁴⁾ の報告によって示唆されるように、endosteum 側の血管系がより大きな役割を演じていると考えられる。骨への無機質とくに Ca の沈着あるいは骨から循環血液に向かう Ca の transport system については、現在なお確定的な見解は得られていない。

骨表面には、一般に、active osteoblast や resting osteoblast が配列しており、骨内部に存在する osteocyte と原形質突起によって結合し、合体胞を形成している²⁵⁾。これらの骨原性細胞表面と骨質との間隙には bone extracellular fluid (BEF) が存在すると考えられており、その Ca^{++} 濃度は osteoblast の層と血管の間に存在する extracellular fluid (ECF) よりも低いと報告されている²⁶⁾。このため、calcium homeostasis 機構において ECF から骨表面にむかっの Ca^{++} の流入に関しては、濃度勾配にもとずき細胞間隙を通過するものと考えられているか²⁷⁾、BEF から ECF にむかう Ca^{++} の流出機構に関しては意見がわかれており、Talmage らは細胞内を経由する Ca^{++} の能動輸送系によると主張し²⁷⁾、一方、Rasmussen はこのような Ca^{++} 輸送系を否定している²⁸⁾。

今回の実験において、Pb-Ac 静注とほとんど同時に骨表面に認められた Pb 沈着は、おそらく、Ca の場合と同じような、濃度勾配により細胞間隙を通過する Pb の流入に由来するものであろう。投与された Pb がいかなる形で骨表面に達し、また、いかなる形で骨に沈着しているかは不明である。しかし、もし Pb が endosteum 側の骨表面に沈着する際に、骨の無機質と交換反応的に置換すると仮定すれば、BEF の無機質濃度は生理的な無機質の濃度勾配とは逆に増加することが予想される。そのような状態になれば、骨表面から ECF への無機質の流出は、細胞の能動輸送系を介することなく起こる可能性がある。このようにして、ひとたび ECF の無機質濃度が上昇すれば、濃度勾配によってそれらの無機質は循環血流中にただちに移行し、血中無機質濃度を増大させる結果になるのではないかと考えられる。また、periosteum 側の石灰化進行部位に対しては、Pb と Ca が競合的に沈着すると思われるので⁶⁾、濃度勾配が大きい Pb の骨に対する積極的な沈着のために、血中 Ca の骨表面への移行も阻害されるのではないかと考えられる。しかしながら、Pb 塩注射による血中無機質濃度の変動がいかなる mechanism にもとづくか、とくに血清 P 濃度がなぜ増加するかに関しては、なお今後の詳細な検索を必要とする。

文 献

- 1) NEUMAN, W. F. and NEUMAN, M. W.: *The Chemical Dynamics of Bone Mineral*, p. 94, The University of Chicago Press, Chicago (1958)
- 2) 岡部知之: お茶の水医学雑誌 **18**, 175 (1970)
- 3) KARPATKIN, S.: *Arch. Environ. Health* **2**, 679 (1961)
- 4) DE BRUIN, A.: *Arch. Environ. Health* **23**, 249 (1971)
- 5) Task Group on Metal Accumulation: *Envir. Physiol. Biochem.* **3**, 65 (1973)
- 6) 麻生田 亮: お茶の水医学雑誌 **8**, 292 (1960)
- 7) 森脇 豊, 井田一夫, 山賀礼一: 日本化学会誌 **5**号, 801 (1975)
- 8) KUMAGAI, A. and SAKAI, T.: *Archs int. Pharmacodyn. Thér.* **160**, 248 (1966)
- 9) KATO, Y.: *Bull. Tokyo Med. Dent. Univ.* **17**, 53 (1970)
- 10) OKADA, M. and MIMURA, T.: *Japan. J. Med. Sci., IV, Pharmacol.* **11**, 166 (1938)
- 11) WILLIS, J. B.: *Analyt. Chem.* **33**, 556 (1961)
- 12) EASTOE, J. E.: *Proc. Second European Symposium on Calcified Tissues*, Edited by Richelle, L. J. and Dallemaigne, M. J., p. 265, Université de Liège, Liège (1965)
- 13) SPRAGUE, S. and SLAVIN, W.: *Atomic Absorption Newsletter* **5**, 9 (1966)
- 14) 小椋秀亮: 歯の研究法, 構造と組成, 須賀昭一, 田熊庄三郎, 佐々木 哲編集, p. 157, 医歯薬出版, 東京 (1973)
- 15) CARTLAND, G. F. and KOCH, C.: *Am. J. Physiol.* **85**, 540 (1928)
- 16) 林 香苗: 日本人並びに日本産医学実験動物の解剖学及び生理計数, p. 241, 医学書院, 東京 (1956)
- 17) WALDRON, H. A.: *Brit. J. industr. Med.* **23**, 83 (1966)
- 18) 藤井暢三: 生化学実験法, 定量編, 第12版, p. 267, 南山堂, 東京 (1961)
- 19) COPP, D. H.: *Bone as a Tissue*, Edited by Rodahl, K., Nicholson, J. T. and Brown, E. M., p. 289, McGraw-Hill, New York, Toronto and London (1960)
- 20) JASTAK, J. T., MORRISON, A. B. and RAISZ, L. G.: *Am. J. Physiol.* **215**, 84 (1968)
- 21) VAUGHAN, J. M.: *The Physiology of Bone*, p. 5, Clarendon Press, Oxford (1970)
- 22) KELLY, P. J.: *J. Bone Jt. Surg.* **50-A**, 766 (1968)
- 23) VAN DYKE, D., ANGER, H. O., YANO, Y. and BOZZINI, C.: *Am. J. Physiol.* **209**, 65 (1965)
- 24) OKUDOH, M.: *Bull. Tokyo Med. Dent. Univ.* **20**, 131 (1973)

- 25) HOLTROP, M. E. and WEINGER, J. M.: *Calcium, Parathyroid Hormone and the Calcitonins*, Edited by Talmage, R. V. and Munson, P. L., Excerpta Med. Congr. Ser. **243**, 265 (1972)
- 26) NEUMAN, W. F. and RAMP, W. K.: *Cellular Mechanisms for Calcium Transfer and Homeostasis*, Edited by Nichols, G. and Wasserman, R. H., p. 197, Academic Press, New York (1971)
- 27) TALMAGE, R. V.: *Calcif. Tiss. Res.* **17**, 103 (1975)
- 28) RASMUSSEN, H. and BORDIER, P.: *The Physiological and Cellular Basis of Metabolic Bone Disease*, p. 30, The Williams & Wilkins Company, Baltimore (1974)

Abstract—Yuzo KATO, Hideaki OGURA and Shoichiro TAKIMOTO (Department of Pharmacology, Faculty of Dentistry, Tokyo Medical and Dental University, Yushima, 1-chome, Bunkyo-ku, Tokyo 113, Japan). A preliminary study on the changes of calcium (Ca) and phosphorus (P) contents in serum following intravenous administration of lead acetate. *Folia pharmacol. japon.* **73**, 675~682 (1977).

We investigated the mechanisms of interaction between lead acetate (Pb-Ac) and bone minerals. One hundred and eighteen male rats were used and the following experiments were carried out: (1) determination of changes in serum Ca and P following intravenous injection of Pb-Ac or sodium acetate (Na-Ac) as the control for acetate, (2) to ascertain the deposition of lead at the calcifying site of bone immediately after Pb-Ac administration. The serum Ca and P levels increased with time after Pb-Ac administration and the maximum values were noted after 1 hour in Ca (17 mg%) and 30 minutes in P (13.5mg%), respectively. Both Ca and P levels reverted to the normal range within 12 hours. The net increasing rates in both Ca and P were calculated from each value in the Pb-Ac and Na-Ac groups. Those maximum rates were found immediately after the Pb-Ac administration (0~30 sec). At the same time, deposition of lead was evident at the calcifying site of bone and insicor dentine.