実験的カドミウム中毒に関する研究

(2) 低たんぱく質, カルシウム欠乏がラットの カドミウム中毒に及ぼす影響

Studies on Experimental Cadmium Poisoning

II. Effect of Protein and Calcium Deficiency in Chronic Cadmium Rat Poisoning

同志社女子大学

阿 部 登 茂 子

京都大学医学部整形外科教室

田 中 清 介

京都大学医学部衛生学教室

糸 川 嘉 則

Tomoko Abe

Doshisha Women's College, Kyoto

Seisuke Tanaka

Department of Orthopedic Surgery, Faculty of Medicine, Kyoto University, Kyoto

Yoshinori Itokawa

Department of Hygiene, Faculty of Medicine, Kyoto University, Kyoto

Male rats of Wistar strain were separated into eight groups and various synthetic diets were given to each group. Group I was fed a high protein and calcium sufficient diet, Group II a low protein and calcium sufficient diet, Group III a high protein, calcium sufficient and cadmium added diet, Group IV a low protein, calcium sufficient and cadmium added diet, Group V a high protein and calcium deficient diet, Group VI a low protein and calcium deficient diet, Group VII a high protein, calcium deficient and cadmium added diet. A low protein, calcium deficient and cadmium added diet was given to the VIII group.

After 4 weeks of these dietary regimens the rats were sacrificed and examined roentgenographically. Various tissues were removed and utilized for determination of cadmium, calcium, magnesium and zinc.

The most remarkable X-ray finding was the abnormal curvature of the spinal column. Rats of I to VII groups had normal cervicodorsal lordosis and dorsolumbar kyphosis. In contrast, cervicodorsal lordosis and dorsolumbar kyphosis as well as scoliosis increased markedly in group VIII.

Cadmium levels increased and magnesium and zinc levels decreased in bones of cadmium administered group III, IV, VII and VIII. Calcium levels in red muscle (soleus) and white muscle (gastrocnemius) were significantly elevated in group VIII.

著者らはカドミウム (Cd) の毒性を明確にするため動物に実験的 Cd 中毒を起こさせる一連の研究を行なっている。前報¹⁾では雄マウスを用いた急性 Cd 中毒実験に

おいて睪丸の萎縮、壊死が著明に起こり、この睪丸の壊死は少量の Cd をあらかじめ投与しておくことにより予防されること、しかしこの少量の Cd を前投与した一見

正常とみられた睾丸中の Cd 量は 1 回大量投与によって萎縮した睾丸よりも著しく増加していることから Cd 前投与によって睾丸組織を保護するような物質（受容体）が産生され次にくる大量の Cd をこのものが受け入れるために睾丸の萎縮や血管の障害等が防がれているのであると推論した。

さて Cd 公害問題で注目されている富山県神通川流域に多発したイタイイタイ病（イ病）は Cd の中毒としても少なくとも上記のような急性 Cd 中毒ではなく、慢性の Cd 中毒であろうと考えられる。そしてその主な症状は腰痛、下肢筋肉痛にはじまり、たんぱく尿、糖尿、更に進むと多発性の病的骨折を起こし骨の変化が著明になると観察されている^{2)~5)}。一方、このような骨の症状は単なる Cd のみの中毒で起こるのではなく Ca 欠乏と密接な関係があるという Ca と Cd の関係についての動物実験も多い。例えば石崎ら⁶⁾は低 Ca 食で飼育したラットで腎臓尿細管の病変と共に骨の脱石灰を認め、この傾向は雄より雌に大であると報告、小林⁷⁾はラットで Cd 投与時の Ca 代謝を調べ死亡前約 20 週間にわたり Ca の出納が連続的に負となり骨の Ca が失われるのを認め、前原⁸⁾は Cd 投与時の Ca 代謝と骨組織への影響を調べ Cd 投与ラットに著明な脱 Ca を認めこれは Cd による消化管の Ca 吸収障害および Ca 脱出に起因するものであろうと推論しており、白石ら⁹⁾、小林ら^{10), 11)}は食餌中の Ca 量の差による影響をラットで調べ、低 Ca 食は高 Ca 食より Cd 蓄積が高い傾向をみている。

またイ病研究班会議記録¹²⁾によると殊に農村の Ca 摂取量は非常に低くイ病の起こった戦中戦後はこの地方は米に偏した食事をとっていたことが明らかにされている。

今回われわれは Cd 摂取時の栄養状態が生体にいかに影響するかを検討するため、ラットを用い低たんぱく食、Ca 欠乏食などに Cd を添加した種々の組み合わせの飼料を 4 週間投与する実験を行なった結果、ある程度イ病患者に見られるものでないかと思われる症状、特に骨の変化等を動物に起こさせることができたので報告する。

実験方法

1. 実験動物

体重約 150g の Wistar 系雄ラット 40 匹を用い 8 群とし 1 匹ずつ金網のケージ中で室温 20~25℃ の環境で飼育した。

2. 飼料

表 1 に示すような 8 種類の合成飼料を作製し 8 群のラットに自由に与え体重、飼料摂取量は 1 日おきに測定し

た。なお念のため飼料中の Cd, Ca, Mg, Zn 含量は原子吸光法により測定した。

3. レ線撮影

4 週間飼育後ネブタール麻酔下に全身の前後面および側面像のレ線撮影を行なった。さらにラットを屠殺した後大腿骨の前後面像を撮影した。

4. 重金属測定

ラットを出血死させた後大腿骨（右）、頸椎、腰椎、腓腹筋（白筋）、ヒラメ筋（赤筋）、肝臓、腎臓、心臓、脾臓および睾丸を摘出しこれ等の重量を秤量後重金属量を第 1 報¹⁾同様原子吸光法により測定した。

実験結果

1. 体重

体重の変化は図 1 に示すごとくで高たんぱく群では Ca の有無にかかわらず良好な成長を示した（I, V）。また低たんぱく群では体重増加は見られないが Ca の有無による明らかな差はない（II, VI）。しかし高たんぱく、低たんぱくいずれにも Cd が加わると成長は劣る（III, IV, VII, VIII）。この Cd 添加時に Ca が欠乏すると成長は一層悪くなった（VII, VIII）。実験期間中の一日の平均体重増減量および飼料 10g に対する体重増減量は表 2 に示す如くである。

2. 摂食量および重金属摂取量

各群の一日の平均飼料摂取量および摂取重金属量は表 3 に示す如くである。

3. 肉眼的所見

外觀上 III, IV, VI 群は 10 日目頃より毛並が悪く毛の色も赤味を帯びて来た。VII, VIII 群はこれらより早く 5 日目頃より毛並、毛色が悪くなり 1 週間位で鼻先より出血し後脚の粗毛が目立った。また著明な変化としては VIII 群全

図 1 成長曲線（5例平均値）

表1 飼 料 組 成 (100g 中)

群		I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII
		高たんぱく Ca 適量	低たんぱく Ca 適量	高たんぱく Ca 適量 Cd 添加	低たんぱく Ca 適量 Cd 添加	高たんぱく Ca 欠乏	低たんぱく Ca 欠乏	高たんぱく Ca 欠乏 Cd 添加	低たんぱく Ca 欠乏 Cd 添加
カゼイン		20	5	20	5	20	5	20	5
蔗糖		63.3	78.3	63.26	78.26	63.3	78.3	63.26	78.26
塩混合*		4	4	4	4	4	4	4	4
オリーブ油		10	10	10	10	10	10	10	10
セルロース末		2	2	2	2	2	2	2	2
ビタミン混合**		0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
塩化コリン		0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
塩化カドミウム		—	—	0.04	0.04	—	—	0.04	0.04
重金属含量 mg%	Cd	—	—	23	18.3	—	—	18.7	20.2
	Ca	523	470	510	495	1.3	1.1	1.4	1.2
	Mg	114	106	114	111	93	94	85	91
	Zn	1.3	0.4	1.2	0.4	1.0	0.4	1.1	0.4

* 塩混合 (%)

NaCl	4.3
Na ₂ HPO ₄ ·H ₂ O	8.6
K ₂ HPO ₄	23.7
CaCO ₃	13.3
Fe(C ₆ H ₅ O ₇)·5H ₂ O	2.9
Ca(C ₃ H ₅ O ₃) ₂ ·5H ₂ O	32.3
MgSO ₄	14.9

この他に微量の KI; CuSO₄·5H₂O;
CoCl₂·6H₂O; ZnCO₃; K₂Al₂(SO₄)₄·
24H₂Oを含む。

但し Ca 欠乏の V～VIII群は

CaCO₃

Ca(C₃H₅O₃)₂·5H₂O

を抜きその量だけ Sucrose を加えた。

** ビタミン混合 (1g 中)

V.A palmitate	2500I.U.
Calciferol	200I.U.
Riboflavin	1.5mg
Nicotinic acid amide	10.0mg
Pyridoxine HCl	1.0mg
Pantothenic acid	5.0mg
Folic acid	0.5mg
Cyanocobalamin	1.0μg
Ascorbic acid	37.5mg
dl-α-Tocopherol	1.0mg
V.B ₁ -HCl	1.0mg

Sucrose を加えて 1g とする。

表2 実験期間中の一日平均体重増減量および飼料 10g に対する体重増減量

(5 匹平均値)

群		I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII
		高たんぱく Ca 適量	低たんぱく Ca 適量	高たんぱく Ca 適量 Cd 添加	低たんぱく Ca 適量 Cd 添加	高たんぱく Ca 欠乏	低たんぱく Ca 欠乏	高たんぱく Ca 欠乏 Cd 添加	低たんぱく Ca 欠乏 Cd 添加
体重増減量 g/day		+3.1	+0.2	+0.6	-1.4	+2.9	-0.1	-0.4	-2.5
体重増減量 g/10g飼料		+2.6	+0.2	+0.7	-2.0	+2.1	-0.1	-0.5	-3.6

匹に 4 週目に脊柱の異常後彎が明らかに認められた。これらの変化は I, II, V 群には認められなかった。

4. 臓器重量

各臓器体重当たり重量は表 4 に示す如くである。腎臓は Cd 添加の III, IV, VII, VIII 群で肥大の傾向があり特に低たんぱく, Ca 欠乏, Cd 添加の VIII 群でその肥大が最も著しかった。またこの群では脾臓の萎縮が認められた。

5. レ線撮影所見

四肢骨の変化, 脊柱の変化等を検べるため各群の全身前後面像および側面像, 大腿骨の前後面像のレ線写真を撮影した。

1) 骨萎縮

I 群のラットに比して Ca 欠乏食の V, VI, VII, VIII 群で全て脊椎骨, 骨盤, 長管骨に軽度ながら骨萎縮が認められる。骨萎縮の程度は V, VI, VII 群では大差はないが VIII 群ではわずかながら骨萎縮が認められ, また長管骨の骨皮質の菲薄化も認められる (写真 1)。

表 3 一日の摂食量および重金属摂取量

(5 匹平均値)

群	I 高たんぱく Ca 適量	II 低たんぱく Ca 適量	III 高たんぱく Ca 適量 Cd 添加	IV 低たんぱく Ca 適量 Cd 添加	V 高たんぱく Ca 欠乏	VI 低たんぱく Ca 欠乏	VII 高たんぱく Ca 欠乏 Cd 添加	VIII 低たんぱく Ca 欠乏 Cd 添加
摂食量 g	12.0±0.3	10.2±0.6	8.9±0.5	6.7±0.4	13.9±0.6	11.7±0.4	8.7±0.7	7.0±0.4
Cd mg	0*	0*	1.8	1.3	0*	0*	1.6	1.4
Ca mg	25.1	19.2	18.1	13.3	0.2	0.1	0.1	0.1
Mg mg	13.7	10.8	10.1	7.4	12.9	11.0	8.0	6.4
Zn μg	151	31	107	27	138	50	96	25

* 測定限界以下

表 4 体重当りの臓器重量比 (%)

Mean ±S.E. of 5rats

	肝 臓	腎 臓	心 臓	脾 臓	辜 丸
I 高たんぱく Ca 適量	2.8±0.1	0.37±0.01	0.35±0.01	0.17±0.01	0.51±0.02
II 低たんぱく Ca 適量	2.5±0.1	0.40±0.01	0.36±0.01	0.17±0.01	0.67±0.02
III 高たんぱく Ca 適量, Cd 添加	3.5±0.4	0.45±0.01	0.37±0.02	0.21±0.01	0.69±0.01
IV 低たんぱく Ca 適量, Cd 添加	2.7±0.2	0.47±0.01	0.43±0.02	0.19±0.00	0.65±0.05
V 高たんぱく Ca 欠乏	2.8±0.1	0.40±0.01	0.35±0.01	0.18±0.01	0.56±0.01
VI 低たんぱく Ca 欠乏	2.7±0.1	0.40±0.01	0.36±0.02	0.17±0.01	0.69±0.01
VII 高たんぱく Ca 欠乏, Cd 添加	3.3±0.1	0.44±0.01	0.34±0.01	0.16±0.00	0.76±0.01
VIII 低たんぱく Ca 欠乏, Cd 添加	3.4±0.2	0.49±0.01	0.41±0.01	0.13±0.00	0.62±0.05

写真1 大腿骨のレ線像

- I Control.
 V High Prot., Ca def.
 VI Low Prot., Ca def.
 VII High Prot., Ca def., Cd added.
 VIII Low Prot., Ca def., Cd added.

2) 脊柱の彎曲

I～VII群では正常の脊柱彎曲を示しているがVIII群では生理的頸胸椎移行部前彎は頸椎棘突起が接触するまでに増強し、且つ同部で側彎を強度に伴う（写真2, 3）。また生理的胸椎後彎も増強し軽度の代償性と思われる側彎

も認められる。後彎の変化は頸椎、頸胸椎移行部での前彎の変化程には著しくない。このような変化のためVIII群では外見上においてもラットの身長短小化、亀背様変形、頸部前彎変形が認められる。なお Ca 適量のII, III, IV群のレ線像に全く異常が認められなかった。

6. 組織中重金属量

1) 骨中重金属量

頸椎、腰椎、大腿骨中の重金属量を測定した結果は表5に示す如くである。

i) Cd 量：正常ラットの骨（頸椎、腰椎、大腿骨）中に 1.5ppm 前後含有されているが、Cd 添加のIII, VII群は 3.5～4.0ppm, IV, VIII群は 2.5～4.0ppm と増加していた。しかし骨中への Cd 蓄積にはたんぱく量の差や Ca の有無による影響は認められなかった。

ii) Ca 量：頸椎では各群間に大差は認められなかった。腰椎は正常のI群に比し Ca 欠乏食のV, VI, VII, VIII群は全て減少していた。大腿骨も腰椎と同様の傾向であるが、特にVIII群で減少が大であった。

iii) Mg 量：いずれの骨においても正常のI群に比し他は減少傾向を示し、特に Cd 添加のIII, IV, VII, VIII群は減少が顕著であった。

写真2 全身の前後面レ線像

写真3 全身の側面レ線像

表5 骨中重金属量（乾燥骨 100g 中）

Mean $\pm$ S.E. of 5rats

		Cd (mg)	Ca (g)	Mg (mg)	Zn (mg)
頸 椎	I	0.17 $\pm$ 0.02	21.9 $\pm$ 0.8	440 $\pm$ 10	18.0 $\pm$ 0.7
	II	0.15 $\pm$ 0.07	23.6 $\pm$ 0.7	415 $\pm$ 11	20.5 $\pm$ 1.9
	III	0.34 $\pm$ 0.05	21.2 $\pm$ 0.8	392 $\pm$ 15	14.6 $\pm$ 2.5
	IV	0.29 $\pm$ 0.05	22.0 $\pm$ 0.7	395 $\pm$ 13	12.8 $\pm$ 2.0
	V	0.19 $\pm$ 0.01	18.9 $\pm$ 0.9	370 $\pm$ 11	20.0 $\pm$ 2.2
	VI	0.16 $\pm$ 0.08	20.4 $\pm$ 0.8	403 $\pm$ 10	17.5 $\pm$ 0.7
	VII	0.36 $\pm$ 0.02	19.3 $\pm$ 0.6	365 $\pm$ 9	12.5 $\pm$ 0.3
	VIII	0.30 $\pm$ 0.03	20.5 $\pm$ 0.8	371 $\pm$ 11	13.7 $\pm$ 1.2
腰 椎	I	0.18 $\pm$ 0.04	22.1 $\pm$ 1.7	440 $\pm$ 15	18.9 $\pm$ 0.7
	V	0.16 $\pm$ 0.02	17.0 $\pm$ 0.6	351 $\pm$ 11	21.7 $\pm$ 2.6
	VI	0.17 $\pm$ 0.02	18.6 $\pm$ 1.2	366 $\pm$ 13	16.4 $\pm$ 0.5
	VII	0.37 $\pm$ 0.04	17.0 $\pm$ 0.5	317 $\pm$ 14	11.0 $\pm$ 0.3
	VIII	0.25 $\pm$ 0.01	17.6 $\pm$ 0.8	315 $\pm$ 10	11.4 $\pm$ 0.9
大 腿 骨	I	0.16 $\pm$ 0.01	26.8 $\pm$ 2.2	475 $\pm$ 17	20.9 $\pm$ 2.1
	II	0.13 $\pm$ 0.01	24.9 $\pm$ 1.5	424 $\pm$ 21	17.3 $\pm$ 0.8
	III	0.36 $\pm$ 0.03	26.9 $\pm$ 2.0	381 $\pm$ 28	14.4 $\pm$ 1.2
	IV	0.22 $\pm$ 0.02	25.3 $\pm$ 1.5	303 $\pm$ 19	12.7 $\pm$ 1.3
	V	0.15 $\pm$ 0.01	23.5 $\pm$ 0.6	408 $\pm$ 14	22.6 $\pm$ 2.1
	VI	0.15 $\pm$ 0.05	23.8 $\pm$ 1.9	417 $\pm$ 11	17.4 $\pm$ 0.5
	VII	0.39 $\pm$ 0.05	22.4 $\pm$ 1.3	376 $\pm$ 29	12.5 $\pm$ 0.6
	VIII	0.26 $\pm$ 0.02	19.8 $\pm$ 1.1	343 $\pm$ 16	12.9 $\pm$ 0.4

I：高たんぱく，Ca 適量

II：低たんぱく，Ca 適量

III：高たんぱく，Ca 適量，Cd 添加

IV：低たんぱく，Ca 適量，Cd 添加

V：高たんぱく，Ca 欠乏

VI：低たんぱく，Ca 欠乏

VII：高たんぱく，Ca 欠乏，Cd 添加

VIII：低たんぱく，Ca 欠乏，Cd 添加

iv) Zn 量：II，VI群の低たんぱく食で Zn 量がやや減少した Cd 添加食の III，IV，VII，VIII群では減少が大であった。

2) 筋肉中重金属量

ヒラメ筋（赤筋），腓腹筋（白筋）中の重金属量を表6に示す。

i) Cd 量：Cd 無添加群（I，II，V，VI）では筋肉中にはほとんど Cd は認められないが，Cd 添加群（III，IV，VII，VIII）は筋肉中に約 2ppm の Cd が含まれていた。

ii) Ca 量：特に著明な変化として Ca 欠乏の VIII群で Ca 量が赤筋，白筋共に 2 倍程度に上昇が認められた。

iii) Mg 量：各群間に著明な変化は認められなかった。

iv) Zn 量：VIII群に Zn 量の上昇が認められた。

表6 筋肉中重金属量（乾燥筋肉 100g 中）

Mean $\pm$ S.E. of 5rats

		Cd (mg)	Ca (mg)	Mg (mg)	Zn (mg)
赤 筋	I	0*	9.9 $\pm$ 0.1	114 $\pm$ 6	10.5 $\pm$ 1.1
	V	0*	11.3 $\pm$ 1.6	108 $\pm$ 2	10.4 $\pm$ 2.4
	VI	0*	11.8 $\pm$ 2.5	105 $\pm$ 4	9.9 $\pm$ 1.5
	VII	0.19 $\pm$ 0.04	10.9 $\pm$ 1.2	109 $\pm$ 7	8.4 $\pm$ 0.6
	VIII	0.21 $\pm$ 0.07	22.9 $\pm$ 6.0	102 $\pm$ 2	12.7 $\pm$ 2.3
白 筋	I	0*	9.7 $\pm$ 0.2	122 $\pm$ 13	4.4 $\pm$ 0.5
	II	0*	9.6 $\pm$ 1.6	104 $\pm$ 5	4.7 $\pm$ 0.6
	III	0.25 $\pm$ 0.08	8.8 $\pm$ 2.2	104 $\pm$ 8	5.1 $\pm$ 0.5
	IV	0.22 $\pm$ 0.08	9.7 $\pm$ 1.5	114 $\pm$ 5	4.2 $\pm$ 0.9
	V	0*	9.5 $\pm$ 0.8	111 $\pm$ 5	4.1 $\pm$ 0.5
	VI	0*	12.3 $\pm$ 0.6	102 $\pm$ 8	5.4 $\pm$ 0.8
	VII	0.23 $\pm$ 0.07	10.4 $\pm$ 2.6	103 $\pm$ 7	4.9 $\pm$ 0.3
	VIII	0.18 $\pm$ 0.03	16.1 $\pm$ 1.1	106 $\pm$ 10	6.6 $\pm$ 1.2

I：高たんぱく，Ca 適量

II：低たんぱく，Ca 適量

III：高たんぱく，Ca 適量，Cd 添加

IV：低たんぱく，Ca 適量，Cd 添加

V：高たんぱく，Ca 欠乏

VI：低たんぱく，Ca 欠乏

VII：高たんぱく，Ca 欠乏，Cd 添加

VIII：低たんぱく，Ca 欠乏，Cd 添加

* 測定限界以下

3) 他の臓器および血液中重金属量

測定結果を表7に示す。

i) 肝臓：Cd 添加群（III，IV，VII，VIII）で Cd 蓄積が著明（150ppm 前後）であった。VIII群で Mg 量が増加した。Zn 量は Cd 添加群で増加が認められ特に VIII群では筋肉の場合と同じく著しい増加が見られた。

ii) 腎臓：Cd 添加群で Cd 量は著明に上昇し組織中で最も高値を示した低たんぱく時で蓄積が大であった。Zn 量，Ca 量も Cd 添加群で増加の傾向が認められた。Mg 量には著明な変化は認められなかった。

iii) 心臓：心臓中 Cd 量も Cd 添加群で上昇した。Ca 量は Ca 欠乏 Cd 添加群（VII，VIII）でわずかながら増加の傾向が認められた。

iv) 脾臓・睾丸・血液：Cd 添加群で Cd 量の上昇，他は各群間に著明な差異が認められなかった。

考 察

われわれの実験によると体重の増加度は Cd 無添加時では Ca 投与の有無による影響は認められず同程度の成長を示した。これに対し Cd を与えた場合はたんぱく量

表7 臓器中重金属量 (乾燥臓器 100g 中)

Mean $\pm$ S.E. of 5rats

		Cd (mg)	Ca (mg)	Mg (mg)	Zn (mg)			Cd (mg)	Ca (mg)	Mg (mg)	Zn (mg)
肝	I	0.02 $\pm$ 0.03	3.33 $\pm$ 0.15	80.4 $\pm$ 2.2	10.8 $\pm$ 0.4	脾	I	0*	6.03 $\pm$ 1.72	98.4 $\pm$ 2.3	10.9 $\pm$ 0.9
	II	0.05 $\pm$ 0.03	4.05 $\pm$ 0.57	84.0 $\pm$ 3.1	9.8 $\pm$ 0.6		II	0*	3.88 $\pm$ 0.51	98.7 $\pm$ 1.6	11.7 $\pm$ 0.7
	III	16.6 $\pm$ 1.4	3.40 $\pm$ 0.57	79.8 $\pm$ 1.1	17.2 $\pm$ 0.8		III	1.08 $\pm$ 0.13	5.99 $\pm$ 1.55	94.4 $\pm$ 3.3	11.5 $\pm$ 1.1
	IV	15.4 $\pm$ 1.0	2.94 $\pm$ 0.32	81.9 $\pm$ 2.9	17.3 $\pm$ 1.8		IV	1.70 $\pm$ 0.33	6.14 $\pm$ 1.38	98.2 $\pm$ 2.9	11.2 $\pm$ 1.1
	V	0.02 $\pm$ 0.01	3.47 $\pm$ 0.38	77.7 $\pm$ 4.4	12.9 $\pm$ 1.1		V	0*	4.41 $\pm$ 0.76	93.8 $\pm$ 2.1	8.6 $\pm$ 0.2
	VI	0.03 $\pm$ 0.01	4.00 $\pm$ 0.60	77.8 $\pm$ 3.0	10.8 $\pm$ 0.5		VI	0*	8.43 $\pm$ 0.71	89.4 $\pm$ 4.1	9.4 $\pm$ 0.9
	VII	16.55 $\pm$ 0.80	2.69 $\pm$ 0.29	78.7 $\pm$ 4.1	19.0 $\pm$ 1.0		VII	1.26 $\pm$ 0.22	6.78 $\pm$ 0.93	90.3 $\pm$ 8.5	9.7 $\pm$ 1.2
	VIII	14.50 $\pm$ 1.40	3.19 $\pm$ 0.38	92.6 $\pm$ 7.1	24.1 $\pm$ 0.8		VIII	0.90 $\pm$ 0.19	9.12 $\pm$ 1.57	97.1 $\pm$ 7.4	11.9 $\pm$ 1.6
腎	I	0.04 $\pm$ 0.01	6.50 $\pm$ 0.83	85.7 $\pm$ 1.5	12.1 $\pm$ 0.5	辜	I	0*	16.5 $\pm$ 1.1	105.9 $\pm$ 2.6	18.6 $\pm$ 0.4
	II	0.09 $\pm$ 0.04	9.51 $\pm$ 1.36	87.8 $\pm$ 1.4	11.1 $\pm$ 0.4		II	0*	17.1 $\pm$ 1.2	103.7 $\pm$ 4.8	18.5 $\pm$ 0.5
	III	18.1 $\pm$ 0.9	9.18 $\pm$ 1.37	85.4 $\pm$ 0.9	15.7 $\pm$ 0.9		III	0.45 $\pm$ 0.03	17.3 $\pm$ 0.9	104.8 $\pm$ 4.2	18.2 $\pm$ 0.6
	IV	27.8 $\pm$ 1.9	8.37 $\pm$ 0.81	87.6 $\pm$ 1.9	15.4 $\pm$ 0.4		IV	0.36 $\pm$ 0.02	16.8 $\pm$ 1.1	114.2 $\pm$ 5.0	17.2 $\pm$ 0.8
	V	0.03 $\pm$ 0.02	6.88 $\pm$ 0.72	81.3 $\pm$ 3.9	11.1 $\pm$ 0.7		V	0*	14.0 $\pm$ 0.4	108.2 $\pm$ 5.5	20.8 $\pm$ 0.4
	VI	0.04 $\pm$ 0.02	6.88 $\pm$ 1.57	83.1 $\pm$ 4.4	11.3 $\pm$ 1.1		VI	0*	14.7 $\pm$ 0.7	105.8 $\pm$ 4.5	19.5 $\pm$ 0.9
	VII	20.48 $\pm$ 1.25	7.49 $\pm$ 1.36	81.2 $\pm$ 3.4	16.1 $\pm$ 0.6		VII	0.53 $\pm$ 0.03	14.4 $\pm$ 0.6	105.7 $\pm$ 3.7	20.4 $\pm$ 0.2
	VIII	22.46 $\pm$ 1.78	7.68 $\pm$ 0.89	77.9 $\pm$ 4.2	16.8 $\pm$ 0.9		VIII	0.41 $\pm$ 0.08	14.4 $\pm$ 1.4	102.1 $\pm$ 8.1	18.2 $\pm$ 1.6
心	I	0*	5.23 $\pm$ 0.86	88.1 $\pm$ 2.7	9.1 $\pm$ 0.4	血	I	0*	3.41 $\pm$ 0.30	3.8 $\pm$ 0.3	0.5 $\pm$ 0.0
	II	0*	6.36 $\pm$ 1.48	97.6 $\pm$ 2.4	8.1 $\pm$ 0.5		II	0*	3.75 $\pm$ 0.25	4.1 $\pm$ 0.4	0.4 $\pm$ 0.0
	III	0.69 $\pm$ 0.08	3.73 $\pm$ 0.48	89.6 $\pm$ 3.2	8.7 $\pm$ 0.6		III	0.02 $\pm$ 0.00	4.37 $\pm$ 0.31	3.9 $\pm$ 0.1	0.4 $\pm$ 0.0
	IV	0.44 $\pm$ 0.04	5.37 $\pm$ 0.27	94.5 $\pm$ 3.3	9.2 $\pm$ 0.9		IV	0.02 $\pm$ 0.03	3.95 $\pm$ 0.29	4.2 $\pm$ 0.3	0.5 $\pm$ 0.0
	V	0*	4.57 $\pm$ 0.67	84.6 $\pm$ 6.6	8.6 $\pm$ 0.5		V	0*	2.77 $\pm$ 0.24	4.6 $\pm$ 0.3	0.6 $\pm$ 0.0
	VI	0*	5.96 $\pm$ 0.72	84.9 $\pm$ 5.4	7.1 $\pm$ 0.3		VI	0*	2.80 $\pm$ 0.23	4.3 $\pm$ 0.2	0.6 $\pm$ 0.0
	VII	0.75 $\pm$ 0.19	6.67 $\pm$ 0.50	90.2 $\pm$ 10.0	7.3 $\pm$ 0.3		VII	0.28 $\pm$ 0.02	3.45 $\pm$ 0.31	4.0 $\pm$ 0.2	0.5 $\pm$ 0.0
	VIII	0.37 $\pm$ 0.01	6.50 $\pm$ 0.82	92.4 $\pm$ 5.4	6.8 $\pm$ 0.6		VIII	0.16 $\pm$ 0.01	3.13 $\pm$ 0.37	3.6 $\pm$ 0.2	0.5 $\pm$ 0.0

I : 高たんぱく, Ca 適量

II : 低たんぱく, Ca 適量

III : 高たんぱく, Ca 適量, Cd 添加

IV : 低たんぱく, Ca 適量, Cd 添加

* 測定限界以下

V : 高たんぱく, Ca 欠乏

VI : 低たんぱく, Ca 欠乏

VII : 高たんぱく, Ca 欠乏, Cd 添加

VIII : 低たんぱく, Ca 欠乏, Cd 添加

の多寡に関係なく著しく体重増加を阻害した。そしてこの阻害度は Ca 欠乏群でその傾向が著明であった。このような Cd 添加時の体重増加のおくれは Cd を飼料に添加することによって飼料摂取量が低下することも原因の一つと考えられるが摂取飼料あたりの体重増加が Cd を添加した場合明らかに低いことから Cd の毒性によっても発育が阻害されていることは否定できないであろう。また Ca を投与した場合に体重の増加度が大きくなるのは Cd の体重低下作用を Ca が何らかの作用で防いでいるものと考えられる。

レ線学的に骨陰影の減少を来たす疾患のうち本実験に関係あるものとして低たんぱく食, 低 Ca 食などにより骨粗鬆症, また Cd 中毒と関連の深い腎臓の障害によって骨軟化症が起こることが知られている¹³⁾。われわれの

成績ではそれ程著明ではないが Ca 欠乏食のラットで大腿骨に骨萎縮性変化が見られ, Ca の蓄積量が減っていた。Cd 投与群では Ca 量にはそれ程著明な変化は認められなかったが Cd 量の上昇, Mg 量, Zn 量の低下する傾向が認められ, Cd がこれらのミネラルと turn over する可能性も考えられる。

本実験において起こった最も特徴的な変化は脊柱の異常彎曲である。中村¹⁴⁾はウグイ, 小林¹⁵⁾は鯉を Cd を含む水中で飼育し脊椎骨の変化を認めているが温血動物でも脊椎異常彎曲の起こったことは興味深い事実である。この脊椎異常彎曲の起こった低たんぱく, Ca 欠乏, Cd 投与群のラットの骨には Ca 量の軽度の減少が認められた。これにくらべ筋肉中の Ca 量は著しく増加していることが証明された。このような脊柱異常彎曲がこの筋肉

中のカルシウム濃度の上昇による筋肉の緊張亢進に基づくのではなかろうかと考えられる。おそらく低たんぱく、低 Ca 食に Cd を投与することによって骨から Ca が駆出されそれがこのようなカルシウム濃度の上昇を起こすのではなかろうか。

ともあれこのように低たんぱく、低 Ca 食に Cd を投与した場合ラットに起こった脊柱の異常彎曲、骨の脱石灰化、骨中 Cd の沈着、Mg, Zn の低下および筋肉中の Ca 量の上昇等を来す機構についてはさらに今後研究を進めなければならない問題であると考えられる。

結 論

ラットにたんぱく質、Ca, Cd の種々の組み合わせによる 8 種類の飼料を与え、4 週間飼育を行ない以下の結果を得た。

(1) 体重は高たんぱくおよび低たんぱく食のいずれにおいても Cd 添加で顕著な減少が起こった。また Ca の添加はその減少の度合を和らげた。

(2) 低たんぱく質、Ca 欠乏、Cd 添加食群に骨の萎縮と著しい脊椎の異常彎曲が認められた。

(3) 白筋、赤筋中の Ca 量が同上食群で顕著に増加した。

(4) Cd 添加群で骨中 Cd の上昇、Mg, Zn の低下が認められた。

終わりに本研究を御指導、御鞭撻ならびに御校閲賜わりました京都大学医学部衛生学教室藤原元典教授に深謝致します。また御協力頂いた教室の皆様へ感謝します。本研究の一部は、同志社女子大学国内研究助成金によって。なお本研究の要旨は昭和47年4月第42回日本衛生学会総会において発表した。

文 献

- 1) 阿部登茂子, 糸川嘉則, 井上喜久子: 実験的カドミウム中毒に関する研究, (1) 重金属, ビタミン類前投与がマウスの急性カドミウム中毒に及ぼす影響, 日衛誌, 26, 498-504 (1972).
- 2) 多賀一郎, 村田勇, 中川昭忠, 古本節夫, 萩野昇:

富山県熊野村に発生せる一風土病について, 日整会誌, 30, 381 (1956).

- 3) 小林純: イタイイタイ病の原因の追求 I, II, III, 科学, 39, 286-293, 369-375, 424-429 (1969).
- 4) 石崎有信: いわゆるイタイイタイ病について, 日医会誌, 62, 242-248 (1969).
- 5) 福山裕三, 久保田憲太郎: イタイイタイ病の成因に関する考察, 医学と生物学, 80, 131-135 (1970).
- 6) 石崎有信, 田辺釧, 松田悟, 坂元倫子: 慢性カドミウム中毒の実験的研究—特にカルシウム欠乏との関係について—, 日衛誌, 20, 398-404 (1966).
- 7) 小林純: イタイイタイ病の原因と金属鉱山による河川の汚濁 (第2報) カドミウムの投与がラットのカルシウム代謝に及ぼす影響について, 日公衛誌, 14, 355 (1967).
- 8) 前原毅: 重金属(カドミウム)の長期投与がラット骨のカルシウム代謝におよぼす影響に関する実験的研究, 日整会誌, 42, 287-300 (1968).
- 9) 白石信尚, 茂木喜兵衛, 嶋田壬三, 中島常行, 中沢千二, 村山正子, 葛原由章, 白石慶子: Ca 欠乏が各種組織の Cd, Zn 等各種金属の濃度に及ぼす影響について, 日衛誌, 26, 163 (1971).
- 10) 小林純, 中原裕子, 長谷川利子: カドミウム汚染米飼育マウス内臓の重金属蓄積, 日衛誌, 26, 166 (1971).
- 11) 小林純, 中原裕子, 長谷川利子: 食餌の相違が Cd, Zn の内臓蓄積に及ぼす影響, 日衛誌, 26, 167 (1971).
- 12) イタイイタイ病研究班会議記録: 富山県下に発生するいわゆるイタイイタイ病の本態をめぐって, 日本臨床, 25, 200-217 (1967).
- 13) 真角昭吾: 代謝性骨疾患, 代謝, 6, 882-894 (1969).
- 14) 中村亮: 重金属の魚類生体内濃縮に関する実験的研究 (1) カドミウムについて第2報, 日衛誌, 26, 165 (1971).
- 15) 小林純, 森井ふじ, 村本茂樹, 中島進, 原一恵, 戸倉正人: 魚類の重金属蓄積に及ぼすキレート剤の影響 (第2報), 日衛誌, 27, 224 (1972).

(受付1972年5月9日)