カドミウムと分娩負荷によるラットの骨塩の変化について

Effect of Cadmium Ingestion on Calcium and Phosphorus Concentrations in the Bone and Serum of Pregnant Rats

札幌医科大学公衆衛生学教室

菅 原 直 毅・長 野 千 枝 子

照 井 和 幸・岡 田 晃

Naoki Sugawara, Chieko Nagano, Kazuyuki Terui and Akira Okada

Department of Public Health, Sapporo Medical College, Sapporo

Pregnant and non-pregnant rats were given 10 ppm or 50 ppm cadmium for 41 weeks, and levels of calcium and phosphorus in bone and serum were examined.

- (1) The concentrations of serum calcium and phosphorus were not affected by cadmium intake in either the multipara or the nullipara group.
- (2) The concentration of femur calcium and phosphorus were not affected by cadmium intake in non-pregnant rats, but were decreased in pregnant rats.
- (3) The concentration of bone calcium in newborn rats of mothers fed 10 ppm or 50 ppm was normal, but the concentration of phosphorus was decreased, causing the calcium-phosphorus ratio to rise.
- (4) The concentration of bone cadmium in the 50 ppm group was significantly higher than that in the control and 10 ppm group, with the concentration in multipara three times that in nullipara receiving 50 ppm.

I. 緒 言

カドミウムによる骨塩代謝への影響をみた実験的研究で、カルシウム欠乏食を与えた動物で、骨のカルシウム濃度の低下、さらに、組織学的には、骨の脱灰現象がみられ、これを、腎性と考えられているイタイイタイ病^{1)~3)}の骨障害との一致を示唆する報告^{4), 5)}もあるが、極端な低カルシウム食は、他に特別な負荷がなくとも、生体がそれにかかなりの適応性を示すとしても、カルシウム代謝に異常をきたすことが考えられる^{6)~10)}。

著者ら¹¹⁾は、すでに、カドミウムの継続投与によってカルシウム、リンが 215mg%, 267mg% を含む飼料を与えたラットで、腸壁からのカルシウム、リンの吸収率が低下することを観察しており、今回は、生体におけるカルシウム需要の増大を二回の分娩によって作り出し、この負荷とカドミウム投与が、ラットのカルシウム、リン代謝にいかなる変化をもたらすか、血清、骨のカルシウム、リン等の変化から検討を行なったので、その結果を

報告する。

II. 実 験 方 法

実験動物は、すべて、ウィスター系の雌 (11週令) ラットを用い、妊娠し分娩した分娩群と、そうでない非分娩群の 2 群に大きく別け、さらに、その中で、カドミウムを投与しない対照群、カドミウムを 10ppm として投与した Cd-10ppm 群、カドミウムを 50ppm として投与した Cd-50ppm 群の 3 群に別け全部で 6 群にした。

飼料は粉状の飼料 (水分; 10%, 灰分; 6%, 蛋白質; 12%, 糖分; 64%, 脂肪; 6%, カルシウム; 215mg% リン, 267mg%) を使用し、これに、塩化カドミウムを含む脱イオン水を等量加えて混ぜ、自由に摂取させた。

実験期間は 41 週間で、ラットは、すべて、代謝ケージ中で一匹ずつ飼育した。この間、分娩群は、3 週目と 8 週目に 2 回出産し、出産後、直ちに、生まれたラットは親から離して授乳させず、分析用のため -20℃ で保存した。

カドミウムの摂取開始後、10週目と26週目、さらに、実験最終日の41週目に、尾から血液を採取し、カルシウムとリンの定量を行なった。実験最終日に殺したラットの大腿骨をはずし、この骨中のカルシウム、リンおよびカドミウムを、また、一腹の中から3匹を選び出し、生まれたラットについても、その頭頂骨中のカルシウムとリンを定量した。

血清中のカルシウム、リンの定量は、尾からの血液を採取後、直ちに遠心分離してえた血清を用い、カルシウムは原子吸光法で、リンは Allen 法¹²⁾で分析した。また骨中のカルシウム、リンは骨から筋肉繊維を取り去り、骨髓を除き、50℃で12時間放置後、これを湿式分解（硝酸—過塩素酸）してから、血清と同様に分析した。カドミウムは、分解液を適当に希釈して分液ロートに移し、Ammonium Pyrrolidine-dithiocarbamate を加えて、キレートを作らせてから、Methy Isobutyl Ketone で抽出して、その有機層を原子吸光法によって分析した。

各データの結果は、t-検定と Mann-Whitney U-検定¹³⁾によって統計学的判定を、おこなった。

Ⅲ. 実験成績

1. 血清中のカルシウム、リン濃度

Table 1 に、カドミウム継続投与10週目、26週目、41週目の、血清中カルシウム、リン濃度について示してある。

10週目のカルシウム濃度については、いずれの群も、10mg/dl 付近の濃度を示しているが、これを分娩による影響とカドミウムによる影響とにわけてみると、分娩群の方が、カルシウム濃度は、わずかながら増加の傾向にあるが、有意でなく、カドミウム投与による影響も、対照群と投与群を比較した結果、有意の差はえられなかった。一方、血清中のリン濃度は、カドミウム投与によって増減が観察されても、一定の傾向性はみられず、分娩による影響も、みられなかった。また、Ca/P 値について検討しても、同様であった。

26週目の、分娩による直接的影響がないと思われる時期で検討すると、カルシウム濃度については、カドミウム投与で、その濃度が高くなる傾向を示したが、有意でなく、分娩の影響もみられない。リン濃度についても、分娩の影響、カドミウムによる影響もみられなかった。また、Ca/P 値についても同じであった。

実験最終日に殺したラットの血清中カルシウム、リン濃度、Ca/P 値についてみると、この時点まで、残存した Cd-50ppm 群は、わずかで、データは欠けているが、カルシウム濃度は、どの群も 10mg/dl 前後で安定しており、リン濃度は、非分娩群でカドミウム投与ラットの方が低値を示す傾向にある。

2. 骨中のカルシウム、リン濃度

Table 2 に、実験最終日にラットを殺してえた骨中のカルシウム、リン濃度について示してある。

Table 1. Concentration of Ca and P in serum

Group		10			26			41		
		Ca [mg/dl]	P [mg/dl]	Ca/P	Ca [mg/dl]	P [mg/dl]	Ca/P	Ca [mg/dl]	P [mg/dl]	Ca/P
Nullipara	Control	10.0±0.7 [9]	5.2±0.7	1.9±0.3	8.4±0.8 [6]	5.2±0.9	1.6±0.3	11.0±0.7 [6]	6.7±0.9	1.6±0.2
	Cd-10 ppm	9.9±0.3 [6]	6.7±1.1*	1.5±0.2*	9.0±0.4 [4]	6.3±1.9	1.5±0.4	11.4±1.0 [4]	5.4±0.2*	2.0±0.2*
	Cd-50 ppm	10.1±0.6 [13]	4.3±0.6*	2.3±0.4*	8.9±0.2 [7]	5.1±1.7	1.9±0.5	12.8, 10.8 [2]	7.3, 3.3	1.7, 3.2
Multipara	Control	10.4, 10.6 [2]	4.6, 4.4	2.2, 2.3	8.2±0.8 [5]	4.4±0.8	1.9±0.3	10.9±0.2 [5]	6.2±0.7	1.8±0.2
	Cd-10 ppm	9.5±0.8 [7]	7.0±1.7	1.4±0.4	9.1±0.7 [6]	5.3±1.5	1.9±0.6	10.9±0.3 [6]	6.8±2.0	1.7±0.5
	Cd-50 ppm	10.4, 11.1 [2]	4.5, 6.9	2.3, 1.6	9.4 [1]	5.0	1.8			

Multipara group had litters at the third and the eighth week of cadmium exposure. Each data represents $M \pm SD$ except these in multipara-50ppm group and in nullipara-50ppm group at 41 week, and was analyzed statistically by t-test. Asterisk mark (*) means $P < 0.05$, compared with each control. The number within parentheses is successfully sampled rats.

Table 2. Concentration of Ca and P in bone

Group		Ca (mg/g)	P (mg/g)	Ca/P
nullipara	Control (6)	246±5	124±8	1.9±0.0
	Cd-10 ppm (4)	255±14	125±5	2.0±0.1
	Cd-50 ppm (2)	251, 236	137, 122	1.8, 1.9
multipara	Control (5)	244±10	127±8	1.9±0.1
	Cd-10 ppm (6)	244±5	126±7	1.9±0.0
	Cd-50 ppm (2)	^a 232, 207	^b 114, 116	2.0, 1.7

Calcium and phosphorous were determined in femur obtained at the last day of this experiment. Each data represents $M \pm SD$ except these in multipara-50ppm group. Significant difference was detected in multipara-50ppm group compared with multipara-control group ($^aU=1$ $p=0.095$, $^bU=0$ $p=0.047$ by Mann-Whitney U -Test for One-Tailed).

Table 3. Concentration of Ca and P in bone from newborn rat

Group	Ca (mg/g)	P (mg/g)	Ca/P
Control (11)	213±14	93±11	2.3±0.2
Cd-10 ppm (17)	214±5	84±7*	2.5±0.2*
Cd-50 ppm (5)	211±6	77±4*	2.7±0.1*

Rats were born at the third and the eighth week of cadmium exposure. Each data represents $M \pm SD$. Significant difference of phosphorous concentration and calcium-phosphorous ratio were found compared with control group (t -test, $P<0.05$). The number within parentheses represents their mothers.

カルシウム濃度については、分娩群の方が非分娩群に比べて低い傾向にあり、特に、分娩50ppm群で有意に低下(危険率, 9.5%)していたことが特徴としてあげられる。リン濃度については、分娩経験の影響が、カルシウムの場合と同じく50ppm群であられ、有意(危険率, 4.7%)に低値となった。Ca/P値は、すべて1.9前後を示し、カドミウム投与、分娩経験によるちがいはなかった。ここにあげた分娩50ppm群は、1回の分娩経験で、かつ途中死亡の例であるが、カルシウム平均濃度219mg/gとリン濃度115mg/gは、対照群に比べ、低値で、ともに興味のある数値である。

3. 生まれたラットの骨中カルシウム、リン濃度
生まれたラットの頭頂骨中のカルシウム、リン濃度、

Table 4. Concentration of Cd in bone

Group		Cd (μ g/g)
Control	nullipara (6)	0.58±0.1
	multipara (5)	0.54±0.2
Ca-10 ppm	nullipara (5)	0.56±0.1
	multipara (5)	0.56±0.1
Cd-50 ppm	nullipara (2)	^a 1.03, 1.14
	multipara (2)	^b 3.57, 3.17

Cadmium was determined in femur obtained at the last day of the experiment. Each data represents $M \pm SD$ except these in 50ppm group. Cadmium concentration was significantly high in 50ppm group compared with control group (Mann-Whitney U -Test for One-Tailed $^aU=0$ $p=0.036$, $^bU=0$ $p=0.047$).

Ca/P値について、Table 3に示してある。

骨中のカルシウムとリンの比は、骨部位によっても異なると言われているが¹⁴⁾、ここでのCa/P値は、2.3と成骨でのCa/P値に比べて高い値を示した。

カルシウム濃度には、カドミウム摂取による影響が、まったくみられず、リン濃度で、有意に低下が認められた。したがって、骨のCa/P値は、対照群で2.3であるのに対し、Cd-10ppm群で2.5、Cd-50ppm群で2.7となった。親の大腿骨中では、カルシウム、リンともに、カドミウム投与そのものによる影響は受けず、分娩経験と重さなった50ppm群で低下を示しただけであり、生まれたラットの成績とは少しことなる。

4. 骨中のカドミウム濃度

Table 4は、実験最終日にえた骨中のカドミウム濃度を示している。

対照群と比較して、10ppm群のカドミウム濃度は変わらず、50ppm群は、分娩群、非分娩群で、3.37 μ g/g、1.08 μ g/gと高い値を示し、対照群に比べて、有意に増加していた。分娩群のラットは、一回の分娩経験で、かつ途中死亡で、カドミウム投与期間が約200日間と短かいが、非分娩群に比べて約3倍の高濃度で検出されたことは、カルシウム、リン濃度の低下と合わせて興味もたれる。

IV. 考 察

カルシウムの吸収に影響を与える因子としては、食餌のカルシウムレベル、年齢、食餌のCa/P比、ビタミンD、ホルモンなどが考えられ、これらのものが、生体に

においては、適当に作用し合って、カルシウム濃度、特に、血中のカルシウム濃度は一定していると言われている¹⁵⁾。

生体におけるカルシウムの役割りのなかに骨および歯の構成にあずかっていることが、一つの大きな特徴で、事実、カルシウムの生体における沈着ということのみを考えると、骨はきわめて大きな集積所であることは、うたがいの余地がない。このように、骨格構成のうえで重要な働きをしているカルシウムが、環境からの刺激、たとえば、毒物によって、その代謝が変わってくることは充分考えられる。今回、著者らの実験では、カドミウムによってカルシウムの代謝がどのように変化するかを、分娩負荷を加えて実験を行ない、特に、血清中と骨中のカルシウム、リン濃度の分析結果から検討した。

カドミウムのカルシウム代謝への影響に関しては、腎の近位および遠位の尿細管障害によるカルシウムの再吸収能の低下によって、生体のカルシウム代謝に異常をきたし、最終的には、生体におけるカルシウムの最大集積所である骨からのカルシウムの動員が始まり、脱灰現象が起こるとみなされてきたが¹⁶⁾、カルシウム代謝とカドミウム中毒を考えるうえでは、これに、カルシウムの腸壁からの吸収量についても考慮する必要があると考え、この点に関して、著者ら¹⁴⁾は、実験を行ない、カルシウムとリンの腸管における吸収率が低下することを、すでに見い出している。

Kennedy¹⁸⁾ は、ウサギに塩化カドミウムを皮下投与した場合、投与後2日目から9日目にわたって、血清のリン濃度に変化はみられないが、カルシウム濃度は低下し、同時に、組織学的検索では、上皮小体の実質に球状空胞の存在を認めている。さらに、静脈投与では、投与濃度の高い群ほど血清中のカルシウム濃度は低く、この傾向は投与後6時間から5日まで続いたが、上皮小体における著しい変化は認められず、カドミウムによって、何故、低カルシウム症が起こったのかは、明らかにすることはできないが、上皮小体に対しては、カドミウムは直接的作用ではないと報告している。一方、館⁷⁾は、成熱ウサギに200ppmのカドミウムを含む水を飲ませて、血清のカルシウム、リン、アルカリフォスファターゼ等を分析して、3ヵ月頃から、血清のカルシウムが上昇しまた、尿中のカルシウムも上昇し、さらに、アルカリフォスファターゼも同じ傾向にあると報告している。

今回えた著者らの血清中カルシウム濃度は、投与開始後、10週目、26週目、41週目のいずれにおいても分娩経験による影響、カドミウム投与による影響がみられずリンも同様であった。実験最終日（41週目）の血清カル

シウム濃度は、50ppm群でも、カドミウムによる変化がみられず、一方では、尿への排泄が減少していき腸壁からの吸収量の減少を調節していたことは¹⁹⁾、すでにこの時期に、かなり多量のカドミウムが腎に蓄積しているにもかかわらず¹⁹⁾、腎での再吸収機能が完全には失われていないことを示すものと思われる。石崎ら²⁰⁾も、ラットの実験で、骨脱灰のはげしい例で、尿中のカルシウムがあまり増加せず、尿中のカルシウムのみ増加して、吸収力の低下が大きいものを経験しており、カドミウムの作用は、腎以外でも検討される必要があると思われる。

また、骨中のカルシウムは、カドミウム摂取そのものによっては影響を受けないが、これが、分娩経験と重なったとき、濃度低下となつてあらわれ、リン濃度も低下の傾向を示したことが、大きな特徴として、挙げられる。特に、Table 2の分娩50ppm群について、妊娠から出産直後までの3週間で、母体のカルシウム体内貯留量をみると、 $-18.2 \pm 7.4 \text{ mg/week} \cdot \text{rat}$ で、リン体内貯留量は、 $39.7 \pm 9.4 \text{ mg/week} \cdot \text{rat}$ であつて、この時期の非分娩50ppm群では、それぞれ、 $37.7 \pm 32.5 \text{ mg} \cdot \text{rat}$ 、 $97.1 \pm 25.0 \text{ mg/week} \cdot \text{rat}$ であつたのと¹⁸⁾大きな違いがある。

カルシウムの吸収低下は、結果的に骨へのカルシウムの沈着減少となつて対応するということを、Nicolasら²⁰⁾も、述べており、著者ら²¹⁾も、すでに、カドミウムの摂取が、カルシウム吸収率の低下をもたらし、尿への排泄を、抑制することによって、生体は調節をおこなっているものの、カルシウムの体内貯留量は、少なくとも分娩群では、特に、生まれたラットへのカルシウムの移行があり、親ラットの骨中カルシウム、リン濃度が、低下することがわかった。

一方、親ラットの骨中のカドミウム量については、投与量と投与期間によって、蓄積する量がきまってくるが今回のデータでは、分娩群、非分娩群でともに、対照群と10ppm群の間で有意差はなく、50ppm群の間では有意の差を認め、特に、分娩群で、 $3.37 \mu\text{g/g}$ となり、投与期間が短かいにもかかわらず、非分娩群に比べて、約3倍の高濃度で蓄積したことになる。Deckerら²²⁾も、著者らと同一濃度で、飲料水に加えて投与した実験で、10ppm、1年間投与で、 $0.63 \mu\text{g/g}$ 、50ppm、3ヵ月間投与で、 $0.94 \mu\text{g/g}$ のカドミウムが大腿骨に検出されたと報告しているが、これは、著者らの値と、よく一致する値である。喜田村ら²³⁾は、長期経口投与のカドミウム実験で、全身のカドミウム蓄積量を調べ、出産による影響はなかったとしているが、全身の蓄積量は肝と腎の蓄積量

を反映していることになり、骨への蓄積量は、肝と腎に比べてきわめて低いために、著者らが観察したような変化は、みすごされてしまったのであろう。また、阿部ら²⁴⁾は、種々の食餌で、ラットにカドミウムを、180~200 ppm 経口継続投与させて、30日の骨中のカドミウム濃度は、対照群が1.5ppm 前後で、投与群は2.5~4.0ppmで骨中のカドミウム濃度は、食餌中の蛋白量の差や、カルシウムによる影響は認められなかったと報告している。今回、著者らは、分娩負荷が骨中のカドミウム量に与える影響をみたわけであるが、分娩50ppm群で、高いカドミウム濃度が検出され、カドミウムが、どの段階で蓄積したのか、すなわち、妊娠中で著しい増大をみたのかそれとも分娩後に蓄積をみたのかは、明らかではないが生体中の物質代謝の変化は、妊娠中に、おこると考えられ²⁵⁾、カドミウムも妊娠中に、吸収あるいは骨に対する沈着と骨から離脱のバランスが変化した結果、生じたものとも解釈できよう。

次に、カドミウム投与ラットが分娩した、ラットの骨についてであるが、速水ら²⁶⁾は、ラットを高カルシウム食と低カルシウム食で、飼育して、妊娠させ、生下時のラットの灰分量とカルシウム含有量を測定して、親ラットのカルシウム摂取量に大きな差があるのに、生下時のカルシウム含有量にさほど大きな差異はみられなかったと報告している。今回の実験でも、母体骨のカルシウム濃度が低下した場合にも、生まれたラットのカルシウム濃度に低下は、みられなかった。しかし、リン濃度が低下していったことについては、母体血清中で、カルシウム、リン濃度ともに変化がなく、また、母体での蓄積量が、カドミウムにより、カルシウムよりも著しい影響を受けた事実もなく、原因は不明である。

以上の骨に関するデータは、いずれも骨中濃度として分析したものであるが、カドミウム中毒に関してみれば特に、最大のCa pool sizeを有する骨でのカルシウムは、その濃度的変化はもちろんであるが、これと同時に、このsizeがどの程度なのかを、知る必要があると考える。

V. 結 論

10ppm、50ppmのカドミウム含有飼料をラットに41週間摂取させ、この間、一部のラットに分娩負荷を加えてカルシウム、リンの動きを、特に、骨組織に注目して検討した。その結果は、次の通りである。

(i) 血清中のカルシウム、リンは、安定した濃度を示し、カドミウム投与および分娩経験による差異はみら

れなかった。

(ii) 骨中のカルシウム、リンは、カドミウム投与そのものでは影響を受けないが、分娩負荷が重さなると、50ppm群で濃度が低下した。

(iii) 生まれたラットの骨中のカルシウムは、10ppm、50ppmいずれの投与によっても変化がなく、リンは低下して、Ca/P値が高くなったが、その意味するところは不明である。

(iv) 骨中のカドミウム濃度は、50ppm群で対照群に比べて有意に高く、かつ、分娩50ppm群の方が、非分娩50ppm群の3倍の高濃度で検出された。

今後、骨のカルシウムとリンの総量そのものについて検討する必要があり、また、分娩50ppm群でみられたカルシウム濃度の低下とカドミウムの増加の関係については、その臨床的意義など興味をもたれる。

文 献

- 1) 武内重五郎：カドミウム，内科，27，840-845 (1971).
- 2) 石崎有信，福島匡昭：イタイイタイ病，日衛誌，23，271-285 (1968).
- 3) 武内重五郎：イタイイタイ病の病態生理，カドミウム中毒に関する学術研究会，講演要旨集，P 60 (昭和46年) (日本公衆衛生協会)
- 4) 松田 悟：慢性カドミウム中毒の実験的研究，金沢大学+全医会誌，76，239-253 (1968)
- 5) 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，日衛誌，20，398-404 (1966).
- 6) Weber, C. W. and Reid, B. L.: Effect of dietary cadmium on mice, Toxicol. Appl. Pharmacol., 14, 420-425 (1969).
- 7) Powell, G. W., Miller, W. J., Morton, J. D. and Clifton, C. M.: Influence of dietary cadmium level and supplemental zinc on cadmium toxicity in the bovine, J. Nutr., 84, 205-214 (1964).
- 8) Schryver, H. F., Craig, P. H. and Hintz, H. F.: Calcium metabolism in ponies fed varying levels of calcium, J. Nutr., 100, 955-964 (1970).
- 9) Cramer, C. F.: Effect of Ca/P ratio and pH on calcium and phosphorus absorption from dog gut loops in vivo, Can. J. Physiol. Pharmacol., 46, 171-173 (1967).
- 10) 前原 毅：重金属 (カドミウム) の長期投与がラットのカルシウム代謝におよぼす影響に関する実験的研究

- 究, 日整会誌, 42, 287-300 (1968).
- 11) 長野千枝子, 菅原直毅, 三宅浩次: カドミウム摂取によるカルシウム, リンの吸収率の変化について, 日衛誌, 28, 41, (1973).
 - 12) Allen, R. J. L.: The estimation of phosphorus, *Biochem. J.*, 34, 858-865 (1940).
 - 13) Mann, H. B. and Whitney, D. R.: On a test of whether one of two random variable is stochastically larger than the other, *Ann. Math. Statist.*, 18, 50-60 (1947).
 - 14) 瀬田克孝: 無機物質の代謝, 代謝, 2, 310-323 (1965).
 - 15) 藤田拓男: カルシウムの吸収とその調節, 代謝, 3, 582-586 (1966).
 - 16) Kennedy, A.: Hypocalcaemia in experimental cadmium poisoning, *Brit. J. Industr. Med.*, 23, 313-317 (1966).
 - 17) 館 正知: カドミウムによる骨塩代謝異常について, 慢性カドミウム中毒ならびにいわゆるイタイイタイ病に関する医学研究会, 発表討議記録, P 27-29 (昭和44) (日本公衆衛生協会).
 - 18) 菅原直毅, 長野千枝子: 投稿中
 - 19) 菅原直毅, 長野千枝子: 投稿中
 - 20) Nicholas, J. A., Saville, P. D. and Bronner, F.: Osteoporosis, osteomalacia and the skeletal system, *J. Bone and Joint Surg.*, 45A, 391-405 (1963).
 - 21) 菅原直毅, 長野千枝子, 岡田晃: 妊娠ラットのカルシウム代謝におよぼすカドミウムの影響, 45回, 産業衛生学会講演集, 330-331 (1972) (東京)
 - 22) Decker, L. E., Byerrum, R. U., Decker, C. F., Hoppert, C. A. and Langham, R. F.: Chronic toxicity studies. I cadmium administered in drinking water to rats, *A. M. A. Arch. industr. Health*, 18, 228-231 (1958).
 - 23) 喜田村正次, 住野公昭, 釜谷直子: 長期経口投与のCdの蓄積, 日衛誌, 25, 78 (1970).
 - 24) 阿部登茂子, 田中清介, 糸川嘉則: 実験的カドミウム中毒に関する研究 (2), 日衛誌, 27, 308-315 (1972).
 - 25) 大場鉄志: 妊娠とCa代謝に関する研究, 日産婦誌, 18, 1309-1316 (昭和41).
 - 26) 連水 洸, 大山サカエ, 川上陽子, 二木美智子: 妊娠時のCa代謝に関する実験的研究 (1), 国立栄養研報告, 23-24 (明和38).

(受付1973年5月11日)