ラットにおけるカドミウムの生体内挙動に及ぼす システインの影響^{*1}

—カドミウム投与停止後の生体内推移—

(昭和 58 年 10 月 19 日受理)

田 中 之 雄^{*2} 田 中 涼 一^{*2} 樫 本 隆^{*2}

Effect of Cysteine on the Fate of Cadmium in Rats

—Changes of Cadmium after Stopping the Administration of Cadmium Chloride—

(Studies on the Fate of Heavy Metals in Animals. III)

Yukio TANAKA, Ryoichi TANAKA and Takashi KASHIMOTO

(Osaka Prefectural Institute of Public Health: 3-69, Nakamichi 1-chome,
Higashinari-ku, Osaka, Japan)

After continuous oral administration of cadmium chloride (40 mg/kg/day) [inorganic form] and of cadmium chloride (20 mg/kg/day) with L-cysteine (1,500 mg/kg/day) [organic form] to rats for 5 weeks, the changes of cadmium as well as copper and zinc in the organs, urine and feces were followed for a further 5 weeks while the administration of water or L-cysteine (1,500 mg/kg/day) was continued.

When the oral dosing of cadmium was stopped at the end of the 5th week, irrespective of its administration with or without L-cysteine, the amount of cadmium accumulated in the organs remained almost unchanged for as long as 5 weeks after the termination of the dosage. Thus, the chemical form of cadmium administered had no effect on the elimination of this element from the organs, even if L-cysteine, a strong chelator, was given after 5 weeks. However, the urinary excretion of zinc was increased by the administration of L-cysteine.

The changes of cadmium in liver and kidney were followed during continuous oral dosing of cadmium chloride with and without L-cysteine for 20 weeks. In both cases, cadmium retained in the kidney reached a plateau of about 150 to 170 $\mu\text{g/g}$ in 6 to 10 weeks, but that in the liver increased gradually up to 20 weeks. On the other hand, the urinary excretion of cadmium increased continuously to the same degree in both groups. Consequently, it was concluded that cadmium given in an organic form was first combined with metallothionein, and its subsequent fate was the same as that of inorganic cadmium.

(Received October 19, 1983)

Key words: カドミウム cadmium; 化学形態 chemical form; システイン cysteine; 銅 copper; 亜鉛 zinc; メタロチオネイン metallothionein

^{*1} 重金属の生体内挙動に関する研究 (第3報)

^{*2} 大阪府立公衆衛生研究所: 大阪市東成区中道 1-3-69

緒 言

食品中のカドミウム (Cd) の化学形態の単純モデルとしてラットに Cd 及びシステインを同時経口投与したときの影響を調べ、Cd 及びシステイン同時連続投与 (有機態) 群の方が Cd 単独連続投与 (無機態) 群よりも臓器中での Cd 蓄積が大きく、また、Cd の尿中排泄量は、両群とも臓器特に腎臓中の Cd 量が飽和レベル (約 150~170 $\mu\text{g/g}$) に達してから Cd の排泄量が徐々に増えることを前報¹⁾において報告した。

今回は、ラットに Cd 単独経口投与と Cd 及びシステイン同時経口投与を各々 5 週間行い、その後の Cd の生体内推移を調べ、また、Cd 投与停止後のシステインの経口投与によってどのような推移を示すかについて検討したので報告する。

実験方法

1. 試 薬

塩化カドミウム ($\text{CdCl}_2 \cdot 2.5 \text{H}_2\text{O}$)、L-システイン塩酸塩 ($\text{Cys} \cdot \text{HCl}$) 及び分析用試薬は和光純薬工業 (株) 製試薬特級あるいは有害金属測定用を使用した。

2. 投与試料の調製

塩化カドミウム単独経口投与試料は、塩化カドミウム 800 mg を蒸留水で溶解して 100 ml とした。塩化カドミウム及びシステイン同時経口投与試料は、塩化カドミウム 400 mg 及び L-システイン塩酸塩 30.0 g を蒸留水で溶解して 100 ml とした。なお、5 週後から用いるシステイン単独経口投与試料は、L-システイン塩酸塩 30.0 g を蒸留水で溶解して 100 ml とした。

3. 動物実験

Sprague Dawley 系雌性ラットを日本クレア (株) より 4 週齢で購入し、室温約 23°、湿度約 50% の飼育環境に約 10 日間馴育した後に実験に供した。なお、飼育にはオリエンタル酵母製 MF 固型飼料を用い、水は水道水を自由に摂取させた。

Cd の連続経口投与実験には、Cd 単独投与群 ($\text{CdCl}_2 \cdot 2.5 \text{H}_2\text{O}$ 40 mg/kg/day) 40 匹、Cd 及びシステイン同時投与群 ($\text{CdCl}_2 \cdot 2.5 \text{H}_2\text{O}$ 20 mg/kg/day + $\text{Cys} \cdot \text{HCl}$ 1,500 mg/kg/day) 40 匹を用いた。投与は毎日午前 10 時前後に投与試料を 20 週間にわたり週 6 回胃ゾンデで連続強制的に行った。

Cd 投与停止後の実験には、Cd 単独投与群 ($\text{CdCl}_2 \cdot 2.5 \text{H}_2\text{O}$ 40 mg/kg/day) 20 匹、Cd 及びシステイン同時投与群 ($\text{CdCl}_2 \cdot 2.5 \text{H}_2\text{O}$ 20 mg/kg/day + $\text{Cys} \cdot \text{HCl}$ 1,500 mg/kg/day) 20 匹、control 群 15 匹の計 3 群、55 匹を用いた。投与は毎日午前 10 時前後に投与試料を 5 週間にわたり週 6 回胃ゾンデで強制的に行った。5 週後の時点で Cd 単独投与群、Cd 及びシステイン同時投与群とも投与を停止し、両群とも 10 匹ずつさらに各々システイン投与群と蒸留水投与群の 2 群に分け、週 6 回 5 週間胃ゾンデでシステインあるいは蒸留水の強制投与を続けた。また、control 群については週 6 回、10 週間連続して胃ゾンデで蒸留水を強制投与した。なお、Cd 単独投与群は、Cd 及びシステイン同時投与群に比べ、その Cd 投与量が 2 倍であるが、これは前報¹⁾で報告したようにシステインを Cd と同時投与することにより臓器への Cd 取り込みが促進された結果から、5 週間連続投与後における両群の臓器中の Cd 濃度ができるだけ同じ濃度レベルになるように Cd の投与量を設定した。

実験期間中体重は毎日測定し、各投与群の 3 匹をそれぞれ 1 匹ずつ 1 日間尿糞分離型代謝ケージに入れ、24 時間尿、糞を週 1 回採取した。各投与群とも所定の日にラットを 5 匹ずつエーテル麻酔後心臓穿刺により血液を採取し、ついで各臓器を摘出した。

4. 臓器、血液、尿及び糞中の Cd の測定

臓器、血液中の Cd の測定は既報²⁾と同様に低温灰化-原子吸光法で測定した。尿、糞は硫酸湿式灰化-フレームレス原子吸光法で測定した。なお、Cd の測定と

Fig. 1. Time course of cadmium concentration in liver and kidney of rats

- , $\text{CdCl}_2 \cdot 2.5 \text{H}_2\text{O}$ (40 mg/kg)
- , $\text{CdCl}_2 \cdot 2.5 \text{H}_2\text{O}$ (20 mg/kg) + Cysteine·HCl (1,500 mg/kg)
- △—, H_2O
- ▲—, Cysteine·HCl (1,500 mg/kg)

Fig. 2. Time course of cadmium concentration in spleen, heart, lung and thymus of rats

- , $\text{CdCl}_2 \cdot 2.5 \text{H}_2\text{O}$ (40 mg/kg)
- , $\text{CdCl}_2 \cdot 2.5 \text{H}_2\text{O}$ (20 mg/kg) + Cysteine·HCl (1,500 mg/kg)
- △—, H_2O
- ▲—, Cysteine·HCl (1,500 mg/kg)

Fig. 3. Time course of cadmium concentration in blood of rats

- , $\text{CdCl}_2 \cdot 2.5 \text{H}_2\text{O}$ (40 mg/kg)
- , $\text{CdCl}_2 \cdot 2.5 \text{H}_2\text{O}$ (20 mg/kg) + Cysteine·HCl (1,500 mg/kg)
- △—, H_2O
- ▲—, Cysteine·HCl (1,500 mg/kg)

同時に銅 (Cu), 亜鉛 (Zn) も測定した。

5. 肝臓及び腎臓上清分画のゲルろ過

既報¹⁾²⁾に準じて行った。

実験結果

1. Cd 投与停止後の生体内推移

1-1. 臓器、血液中の Cd 濃度の経時変動

Cd 単独投与群, Cd 及びシステイン同時投与群とも連続投与を行った3週後, 5週後と連続投与を停止してそれぞれ蒸留水とシステインを投与し続けた10週後の臓器, 血液中の Cd 濃度の経時変動を調べた。その結果を Fig. 1~3 に示す。

肝臓, 腎臓中の Cd 濃度は, Cd 単独投与群, Cd 及びシステイン同時投与群とも5週以降システイン投与の有

無による有意差は認められなかったが, システイン投与群の方に若干 Cd 濃度の減少傾向が認められた。なお, Cd 及びシステイン同時投与群は特に腎臓への蓄積が大きい結果を示した。

脾臓, 心臓, 肺, 胸腺についても同様に Cd 濃度の経時変化を調べた (Fig. 2)。いずれの臓器においても, Cd 単独投与群, Cd 及びシステイン同時投与群とも5週以降のシステイン投与の有無による有意差は認められなかった。また, 心臓, 肺, 胸腺では, Cd 投与停止後, 臓器中 Cd 濃度は若干の減少傾向を示したが, 脾臓のみが増加傾向を示した。

血液中の Cd 濃度の経時変動 (Fig. 3) では, 5週で Cd の投与を停止した場合, 以後システイン投与の有無にかかわらず10週後では5週時の1/2以下の濃度を示した。

Cd 濃度の測定と同時に肝臓, 腎臓中の Cu 及び Zn 濃度を測定し, その経時変動を調べた (Fig. 4, Fig. 5)。

Cu の場合では, 肝臓, 腎臓とも5週後の Cd 投与停止以後に, システイン投与群, 蒸留水投与群ともに急増する傾向がみられ, 特に腎臓でその傾向が強く, 10週後では5週時の2倍前後の値を示した。

Zn の場合, 腎臓において Cd 投与停止後に若干増加する傾向がみられたが, Cu の場合と同様に5週以後のシステイン投与群, 蒸留水投与群の間には有意差は認められなかった。

1-2. 肝臓及び腎臓上清分画のゲルろ過

肝臓, 腎臓上清分画を Sephadex G-75 でゲルろ過を行い, Cd, Cu 及び Zn の存在状態を検討した。1例として Cd 及びシステインを5週間同時投与した後に, さらに5週間システインを投与したラットのゲルろ過の結果を Fig. 6 に示す。

Fig. 4. Time course of copper concentration in liver and kidney of rats

- , $\text{CdCl}_2 \cdot 2.5 \text{H}_2\text{O}$ (40 mg/kg)
- , $\text{CdCl}_2 \cdot 2.5 \text{H}_2\text{O}$ (20 mg/kg)+Cysteine·HCl (1,500 mg/kg)
- △—, H_2O
- ▲—, Cysteine·HCl (1,500 mg/kg)
- ×—, control

Fig. 5. Time course of zinc concentration in liver and kidney of rats

- , $\text{CdCl}_2 \cdot 2.5 \text{H}_2\text{O}$ (40 mg/kg)
- , $\text{CdCl}_2 \cdot 2.5 \text{H}_2\text{O}$ (20 mg/kg)+Cysteine·HCl (1,500 mg/kg)
- △—, H_2O
- ▲—, Cysteine·HCl (1,500 mg/kg)
- ×—, control

Cd は、前報¹⁾で示した結果と同様に肝臓、腎臓ともに上清分画の大部分がメタロチオネイン (MT) 画分に存在していた。Cu は、肝臓の MT 画分よりも腎臓の MT 画分により多く分布する傾向がみられ、これに対して Zn は、肝臓の MT 画分に多く分布した。なお、control 群のゲルろ過では、Cu は肝臓、腎臓とも一部 MT 画分に存在していたが、Zn は MT 画分にはほとんど存在しなかった。

1-3. Cd の尿中及び糞中排泄量の経時変動

各投与群ラットの Cd の尿中及び糞中への排泄量の経時変化を Fig. 7, Fig. 8 に示す。

Cd 単独投与群、Cd 及びシステイン同時投与群とも、投与期間中は尿中への Cd 排泄量は徐々に増加したが、5 週後投与の停止と共に尿中排泄量は約 $0.1 \mu\text{g/day}$ に急減した。また、5 週以後のシステイン投与群、蒸留水

投与群の間に Cd の尿中排泄量に関する有意差は認められなかった。Cd の糞中への排泄量に関しては、Cd 単独投与群、Cd 及びシステイン同時投与群とも、5 週まで著しく多量の Cd が糞中に排泄されたが、投与の停止と共に約 $1 \sim 2 \mu\text{g/day}$ の排泄量となった。また、尿の場合と同様に 5 週以後のシステイン投与の有無による差は認められなかった。

Cd の測定と同時に Cu 及び Zn の尿中排泄量を測定した (Fig. 9)。

Cu は、Cd 単独投与群、Cd 及びシステイン同時投与群とも全実験期間を通して約 $4 \mu\text{g/day}$ の排泄量を示した。Zn に関しては、Cd 及びシステイン同時投与群は 3 週以降排泄量は増加し続け、5 週で投与を停止して以後システイン投与を続けた場合に Zn 排泄量は増加傾向を示し、蒸留水投与では元のレベルに戻った。また、Cd

Fig. 6. Gel filtration of liver and kidney supernatant layer at 10 weeks after continuous oral administration of $\text{CdCl}_2 \cdot 2.5 \text{H}_2\text{O}$ (20 mg/kg)+Cysteine·HCl (1,500 mg/kg) for 5 weeks and Cysteine·HCl (1,500 mg/kg) for 5 weeks

—○—, Cd —△—, Cu —●—, Zn

Fig. 7. Time course of cadmium concentration in urine of rats

—○—, $\text{CdCl}_2 \cdot 2.5 \text{H}_2\text{O}$ (40 mg/kg)
—●—, $\text{CdCl}_2 \cdot 2.5 \text{H}_2\text{O}$ (20 mg/kg)
+Cysteine·HCl (1,500 mg/kg)
—△—, H_2O
—▲—, Cysteine·HCl (1,500 mg/kg)

単独投与群でも5週以降にシステインを投与することにより Zn 排泄量の増加を認めた。なお、システインのみの投与を10週間にわたって投与し続けても Zn 排泄量の増加は認められなかった。

2. 連続経口投与時の生体内推移

Cd 単独経口投与と Cd 及びシステイン同時経口投与を20週間にわたり継続した際の Cd の生体内推移を追跡した (Fig. 10, Fig. 11)。

連続経口投与における肝臓及び腎臓の Cd 蓄積曲線では、Cd 単独投与群は10週で腎臓の Cd 濃度がプラトーになり、Cd 及びシステイン同時投与群は6週以降ほぼプラトーとなり、いずれも約 150~170 $\mu\text{g/g}$ の値を示した。しかし、肝臓は両投与群とも20週後でも Cd 濃度はプラトーにならなかった。また、この時の Cd の尿中

Fig. 8. Time course of cadmium concentration in feces of rats

*1, $\text{CdCl}_2 \cdot 2.5 \text{H}_2\text{O}$ (40 mg/kg)
*2, $\text{CdCl}_2 \cdot 2.5 \text{H}_2\text{O}$ (20 mg/kg)+Cysteine·HCl (1,500 mg/kg)
—△—, H_2O
—▲—, Cysteine·HCl (1,500 mg/kg)
—×—, control

排泄量の推移を調べた (Fig. 11)。Cd 単独投与群、Cd 及びシステイン同時投与群とも逐日的に少量ずつ Cd 排泄量の増加傾向を認めた。

考 察

Cd 単独投与 (無機態)、Cd 及びシステイン同時投与 (有機態) を5週間行った後の Cd の生体内挙動に相違があるか否かを検討した。Cd (無機化合物) の動物実験による生物学的半減期は、今までに多くの報告³⁾があり、動物種差、投与量、投与方法及び回数、観察期間の長さなどに依って大きくばらついていて25日から2年の成績がある。ラットを用いた実験³⁾では ^{109}Cd (2 μCi /ラット) を筋肉注射して、生物学的半減期が約200日であると算出しており、他の重金属に較べて半減期が長

Fig. 9. Time course of copper and zinc concentration in urine of rats

- , $\text{CdCl}_2 \cdot 2.5 \text{H}_2\text{O}$ (40 mg/kg)
- , $\text{CdCl}_2 \cdot 2.5 \text{H}_2\text{O}$ (20 mg/kg) + Cysteine·HCl (1,500 mg/kg)
- △—, H_2O
- ▲—, Cysteine·HCl (1,500 mg/kg)
- ×—, control

Fig. 10. Time course of cadmium concentration in liver and kidney of rat received continuous oral administration for 20 weeks

Fig. 11. Time course of cadmium concentration in urine of rats received continuous oral administration for 20 weeks

- , $\text{CdCl}_2 \cdot 2.5 \text{H}_2\text{O}$ (40 mg/kg)
- , $\text{CdCl}_2 \cdot 2.5 \text{H}_2\text{O}$ (20 mg/kg) + Cysteine·HCl (1,500 mg/kg)

く、一旦生体内に取り込まれた Cd は容易に体外へは排泄されないことを示している。また、Cd 投与（皮下注射）後 12 か月の肝臓及び腎臓中 Cd の消長に関する報

告⁴でも、肝臓に蓄積された Cd は約 6.5 か月で半減するが、腎臓の場合では、蓄積された Cd は 12 か月後もほとんど減少を認めていない。今回の実験結果から、Cd 単独投与（無機態）、Cd 及びシステイン同時投与（有機態）を問わず、その投与を 5 週間で停止しても、一旦臓器に取り込まれた Cd は投与を中止してから 5 週後も大きく変動せず、投与の際の Cd の化学形態の相違による差は認められなかった。

Cd とシステインを同時経口投与すると、臓器への Cd の取り込みが大きく、Cd の腸管吸収、生体内蓄積の段階ではシステインが Cd の挙動に対して影響を与えることはすでに報告した^{12,22}。この事実より、今回は Cd 単独投与（無機態）、Cd 及びシステイン同時投与（有機態）した Cd の生体内挙動が、投与停止後のシステイン経口投与により影響されるか否かを調べた。その結果は、Cd を無機態あるいは有機態いずれの形で投与しようとも臓器に取り込まれた Cd は、経口摂取しうる食品成分の中でも強力なキレート剤の 1 つであるシステインの投与を続けても、生体内推移への影響はうけなかった。次に肝

臓及び腎臓上清分画を Sephadex G-75 でゲルろ過を行った。Cd を無機態、有機態いずれの形で投与しようとも、Cd は上清分画の大部分が MT 画分に存在しており、安定な低分子タンパク質であるチオネインに捕捉されてしまうと、以後の体内挙動は同一であると考えられ、しかもシステインのような強力なキレート剤を経口投与し続けても、Cd の生体内挙動は影響をうけないものと考えられる。また、このことは尿中及び糞中への Cd 排泄量の測定によっても支持された。すなわち、Cd の尿中への排泄量に関しては、Cd の投与形態の相違による差はほとんど認められず、5 週以降のシステイン投与の有無による差も認められなかった。Cd の糞中への排泄量については、一般的に Cd の腸管からの吸収率は 1~2%⁵⁾ であり、Cd の投与期間中は著しく多量の Cd が糞中に排泄されたが、尿の場合と同様に Cd 投与中止後のシステイン投与の有無による差は認められなかった。

メタロチオネイン (MT) が Cd 結合タンパクとして単離⁶⁾されて以来、共存金属としての Zn^{7),8)} と Cu⁹⁾ が注目され、重金属中毒との関連のみならず必須金属の生体内バランスの維持に関与していると考えられている。そこで、今回の実験では Cd の生体内推移と共に Cu 及び Zn についても調べた。サルへの Cd の投与に伴う臓器中の Cu, Zn 量の変動についての報告^{10),11)} では、Cd の臓器への蓄積に伴い Cu, Zn 量も増加し、MT の生成が盛んである肝臓及び腎臓でその傾向が顕著であることを認めている。本実験の Cd 投与停止後の Cu, Zn 量の変動では、特に腎臓で Cu が急増する傾向が見られ、鈴木¹²⁾ も認めているように Cu の大部分は MT 画分に存在しており、Cd による腎機能障害に Cu が何らかの係わりを持っているのかも知れない。いずれにせよ Cd 投与時に臓器中の Cu や Zn が大きく変動する生体作用の意義や機序を解明する必要がある。また、Cd の尿中への排泄量の測定の際に Cu, Zn の排泄量も測定した。Cd と Cu はシステインの経口投与によりその排泄量にほとんど影響されなかったが、Zn の場合は Cd が臓器にある程度蓄積した後に、何らかの形 (Cd と同時投与あるいはシステインのみの投与) でシステインを投与することにより尿中への排泄量は増加した。これは、Cd を投与すると Fig. 6 に示したように Cd のみならず Cu, Zn チオネインも誘導されるが、チオネインとの親和性は Cu>Cd>Zn¹³⁾ であり、しかもチオネインに対する Zn の安定度は Cd に比べ 1/3,000¹⁴⁾ しかなく、システインを投与することにより、Zn はチオネインより容易に離脱して尿中へ排泄されるものと考えられる。

鈴木¹⁵⁾ は、ラットに Cd の連続投与 (0.5 mg Cd/kg. 皮下注射) を行い、10 週で尿中 Cd 排泄量の急激な増加 (約 100 µg/day) を認めている。著者らの 20 週間にわた

る連続経口投与では、Cd を無機態、有機態いずれの形で投与を行おうとも 20 週後でも Cd の尿中排泄量は急激な増加を示さず、両群の Cd 投与量は 2 倍違っても、その投与量に比して尿中排泄量が非常にわずかなため、両群の Cd 排泄量の違いは無視できる程度であると考えられた。鈴木¹⁵⁾ の報告では逐日的に臓器 (肝臓、腎臓) 中の Cd 濃度を測定していないので、10 週時の急激な Cd 排泄量の増加時にどの程度臓器に Cd が蓄積しているのか不明である。本実験では、20 週後両投与群とも腎臓の Cd 濃度はプラトー (約 150~170 µg/g) になっているが、肝臓はプラトーに至っておらず、この肝臓での Cd 濃度が Cd 排泄量の増加と関係していてプラトーになると急激な Cd の排泄が起こるのかも知れない。

以上の結果を要約すると、Cd を有機態として経口投与を行うと Cd の腸管吸収、生体内蓄積に影響を及ぼすけれども、一旦生体内に取り込まれ臓器内の MT として捕捉されてしまうと、以後の Cd の体内挙動及び推移は無機態として投与した Cd と同じであろうと結論した。今後は、Cd を無機態あるいは有機態として投与を行い、その生体影響の相違を検討する必要がある。

文 献

- 1) 田中之雄, 田中涼一, 榎本 隆: 食衛誌. **24**, 194~200 (1983).
- 2) 田中之雄, 田中涼一, 榎本 隆: 同上. **21**, 366~372 (1980).
- 3) 木村正己訳: “環境中のカドミウム” p. 88~94 (1975) 医歯薬出版.
- 4) 丸 瑠璃子, 伊藤雅夫, 山口喜久, 谷島一嘉, 白石信尚: 日衛誌. **38**, 247 (1983).
- 5) 木村正己訳: “環境中のカドミウム” p. 48~51 (1975) 医歯薬出版.
- 6) Kägi, J. H. R., Vallee, B. L.: J. Biol. Chem. **235**, 3460~3465 (1960).
- 7) Kägi, J. H. R., Himmelhoch, S. R.: *ibid.* **249**, 3537~3542 (1974).
- 8) Bremner, I., Davies, N. T.: Biochem. J. **149**, 733~738 (1975).
- 9) Suzuki, K. T., Yamamura, M.: Toxicol. Lett. **6**, 301~307 (1980).
- 10) 野見山一生, 野見山紘子, 赤堀文昭, 政岡俊夫: “環境保健レポート” No. 46 p. 141~151 (1980) 日本公衆衛生協会.
- 11) 野見山一生, 野見山紘子, 赤堀文昭, 政岡俊夫: 同上. No. 47 p. 89~99 (1981) 日本公衆衛生協会.
- 12) Suzuki, K. T., Maitani, T., Takenaka, S.: Chem. Pharm. Bull. **27**, 647~653 (1979).
- 13) 小野坂敏見, 田中慶一, 末田香里, 岡原国男: 衛生化学. **22**, 206~212 (1976).
- 14) Kägi, J. H. R., Vallee, B. L.: J. Biol. Chem. **236**, 2435~2442 (1961).
- 15) 鈴木康友: 産業医学. **19**, 198~199 (1977).