

## 慢性カドミウム中毒の実験的研究

—特にラットにおける Cd の体内蓄積について—

## 〔II〕 Cd 5, 10, 25 ppm を含む飲料水を与えた実験

金沢大学医学部衛生学講座(主任 石崎有信教授)

田 辺 釧

(昭和42年10月3日受付)

本研究の実験〔I〕で、50 ppm の濃度で Cd を飲料水に溶かして与えたとき、ラットの各臓器にかなりの量の蓄積をみることを報告した。

このような蓄積がどの程度の濃度ならば起るかを明らかにすることは、Cd の慢性中毒を考える上に重要なことからと思われるので、5, 10, 25 ppm の3段階の Cd 水をラットに与えて体内の蓄積状況を観察し、実験〔I〕におけると同じく、一定期間 Cd を投与した後、投与をやめて、ある間隔をおいてラットを殺し、臓器内の Cd の投与中止後の消長をも、観察する実験を行なった。

## 実験方法

## I. 実験動物及び実験時期

市販の生後1カ月の雑種ラットを購入し、約2週間オリエンタルの繁殖用固型飼料 NMF で飼育後、130g 前後のものを使用した。ラットは、雌雄別々のかごに各々2匹ずつ入れて飼育した。

Cd 水の投与開始は、昭和38年11月6日からである。雌雄各7匹計14匹を1群として、4群にわけ投与した。投与後、1カ月、2カ月、4カ月後にそれぞれの群につき、雌雄2匹ずつ殺し、4カ月で Cd 投与を中止し、その後5カ月たった昭和39年8月3日に、雌雄各1匹ずつを殺して観察した。

## II. 飼料及び Cd 投与方法

飼料は実験〔I〕と同じものを使った。

塩化 Cd を Cd 量にして、5, 10, 25 ppm の割合で水に溶かし、給水瓶に入れて与えた。対照群にはもちろん水道水のみを与えた。

## III. 体重測定

図1 a 体重曲線(対照群)

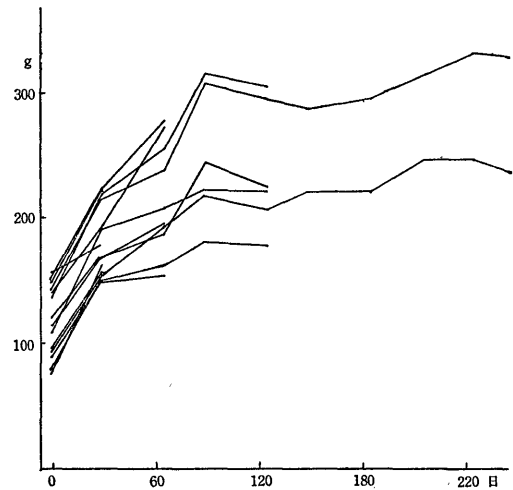
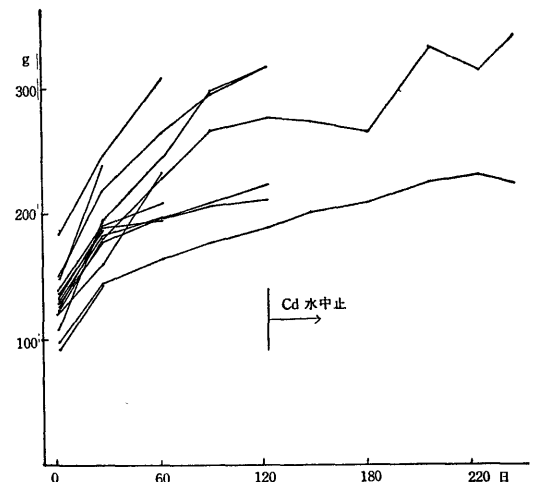


図1 b 体重曲線(Cd. 5 ppm 投与群)



Experimental Study of Chronic Cadmium Poisoning Especially About the Accumulation in the Bodies of Rats No. 2 An Experiment of Giving Some Drinking Water including 5, 10, 25 ppm Cd. **Sen Tanabe**, Department of Hygiene (Director: Prof. A. Ishizaki), School of Medicine, Kanazawa University.

図1 c 体重曲線 (Cd. 10 ppm 投与群)

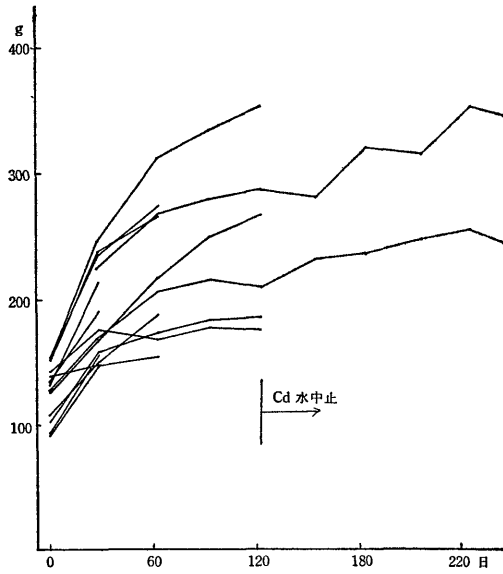
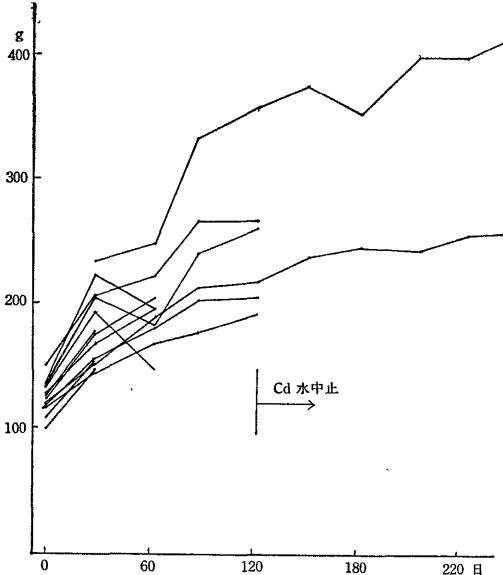


図1 d (Cd. 25 ppm 投与群)



実験開始時に各群のラットを、感度2gの計器で体重測定を行ない、その後だいたい1カ月1回の間隔で行なった。

#### IV. 化学的分析方法

臓器中のCd<sup>1)</sup>及び骨のCa<sup>2)</sup>、P<sup>3)</sup>の分析は実験〔Ⅰ〕に記載したと同じ方法によった。

### 実験結果

#### I. 体重曲線

図1, a, b, c, dは、それぞれ対照, 5 ppm, 10 ppm, 25 ppm 投与群の体重曲線である。

5 ppm, 10 ppm 投与群では、発育が順調で、対照群と何らの差も認めなかった。

25 ppm 投与群では、2カ月目の体重は全体として、対照群その他に比較して、低値を示すものがみられ、一部には一カ月目の体重よりは低下を示しているものがある。しかし、3カ月目の体重は、すべて2カ月目より高くなっている。

#### II. 骨のCa及びPについて

Ca及びPの定量は、最後に殺したもののみについて行なったが、図2に示すように、4つの条件の間に特別な差が認められない。

#### III. Cdの体内貯溜について

Cdの臓器中の貯溜は、肝臓及び腎臓についてのみみた、その値は表1a, b, c, d, 図3a, b, cに示した。対照群ではもちろん蓄積といえるほどのCdは認められない。ことに肝臓の分析値に現われた量は、分析誤差の範囲に近いものである。しかしながら、4カ月目の腎臓の分析値に現われたg当り0.3rは、無視し得る値ではない、餌の中に自然に含まれているCd、あるいは周囲にCdを使っているための汚染かとも考えられる。

5 ppm を与えた群では、肝臓中のCd量は対照の値の10倍に近いものであるが、月をへてもほとんど変わらない。故にCdが特に蓄積する傾向があるものとは認められない。一方投与中止後5カ月たった値とほとんど変らなかった。

これに反し腎臓中のCd量は、月をへるとともにわ

図2 骨のCa及びPの分析値  
(生骨1g当りのmg)

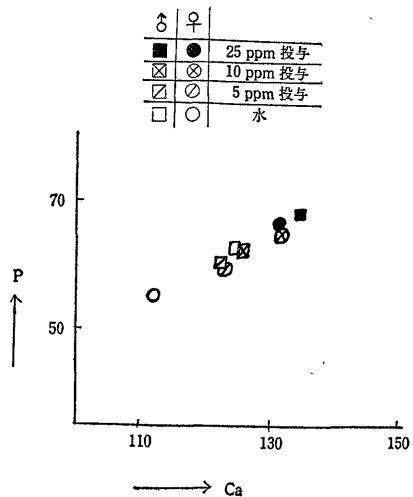


表1 肝臓及び腎臓における蓄積量の変化

## a. 対 照 群

	Rat 番号	肝重量 g	肝Cd総量 g	肝Cd. r/g	腎重量 g	腎Cd総量 g	腎Cd. r/g
1 カ 月 後	1 ♂	13.4	0.7	0.052	1.9	0.2	0.11
	2 ♂	10.1	0.9	0.089	2.6	0.5	0.73
	3 ♀	9.8	0.6	0.061	1.7	0.3	0.15
	4 ♀	7.8	0.5	0.064	1.4	0.2	0.14
	平均	10.3	0.7	0.067	1.9	0.3	0.28
2 カ 月 後	5 ♂	16.2	0.95	0.059	2.8	0.25	0.09
	6 ♂	12.6	0.25	0.012	2.2	0	0
	7 ♀	10.1	0.35	0.035	1.4	0	0
	8 ♀	10.9	0.35	0.032	1.8	0	0
	平均	12.5	0.48	0.035	2.1	0.063	0.023
4 カ 月 後	9 ♂	16.6	1.3	0.076	3.2	0.7	0.22
	10 ♂	15.3	1.1	0.072	3.1	0.5	0.16
	11 ♀	9.1	0.5	0.055	2.2	0.2	0.09
	12 ♀	7.7	1.4	0.180	1.3	0.8	0.63
	平均	12.2	1.1	0.096	2.5	0.6	0.28
中 止 4 カ 月 後	13 ♂	13.9	1.15	0.083	2.7	0.85	0.31
	14 ♀	9.8	0.85	0.087	2.3	0.8	0.36
	平均	11.9	1.00	0.085	2.5	0.83	0.34

## b. Cd. 5 ppm 投与群

	Rat 番号	肝重量 g	肝Cd総量 g	肝Cd. r/g	腎重量 g	腎Cd総量 g	腎Cd. r/g
1 カ 月 後	15 ♂	7.5	6.1	0.81	1.3	1.0	0.77
	16 ♂	10.4	7.1	0.68	1.3	1.5	1.15
	17 ♀	13.2	3.6	0.27	2.0	1.3	0.65
	18 ♀	11.5	2.2	0.19	1.8	1.1	0.61
	平均	10.7	4.8	0.49	1.6	1.2	0.80
2 カ 月 後	19 ♂	14.2	2.2	0.15	2.6	2.6	0.99
	20 ♂	12.3	7.0	0.57	2.0	3.6	1.76
	21 ♀	13.5	2.4	0.17	2.0	2.3	1.13
	22 ♀	11.6	2.8	0.24	2.0	1.9	0.97
	平均	12.9	3.6	0.28	2.2	2.6	1.21
4 カ 月 後	23 ♂	14.6	9.9	0.67	2.7	5.1	1.87
	24 ♂	15.3	5.4	0.35	2.6	3.6	1.38
	25 ♀	11.7	3.7	0.31	2.1	2.7	1.30
	26 ♀	10.2	4.5	0.43	1.6	3.2	2.01
	平均	13.0	5.9	0.44	2.3	3.7	1.64
中 止 4 カ 月 後	27 ♂	13.0	8.4	0.65	2.3	7.8	3.5
	28 ♀	11.2	4.4	0.39	1.8	3.7	2.1
	平均	12.1	6.4	0.52	2.1	5.75	2.8

## c. Cd, 10 ppm 投与群

	Rat 番号	肝重量 g	肝Cd総量 g	肝Cd. $\tau/g$	腎重量 g	腎Cd総量 g	腎Cd. $\tau/g$
1 カ 月 後	29 ♂	11.6	4.9	0.42	2.1	1.4	0.67
	30 ♂	11.4	4.6	0.40	1.8	1.1	0.61
	31 ♀	8.1	12.2	1.51	1.5	2.7	1.77
	32 ♀	8.7	7.4	0.85	1.9	2.0	1.05
	平均	10.0	7.3	0.80	1.8	1.8	1.03
2 カ 月 後	33 ♂	14.9	10.7	0.72	2.6	3.4	1.32
	34 ♂	12.5	19.4	1.55	2.4	5.3	2.25
	35 ♀	8.7	5.2	0.60	1.4	4.0	2.80
	36 ♀	11.9	3.3	0.28	1.9	2.0	1.07
	平均	12.0	9.7	0.79	2.1	3.7	1.86
4 カ 月 後	37 ♂	11.2	9.6	0.85	2.2	4.2	1.93
	38 ♂	15.4	13.2	0.86	2.6	6.7	2.58
	39 ♀	9.1	8.8	0.96	1.6	4.6	2.90
	40 ♀	8.5	4.7	0.54	1.5	3.0	1.98
	平均	11.1	9.1	0.80	2.0	4.6	2.35
中4 止カ 後月	41 ♂	11.9	16.2	1.4	2.9	10.5	3.7
	42 ♀	12.0	8.6	0.72	2.1	6.0	2.8
	総量	12.0	12.4	1.06	2.5	8.25	3.25

## d. Cd, 25 ppm 投与群

	Rat 番号	肝重量 g	肝Cd総量 g	肝Cd $\tau/g$	腎重量 g	腎Cd総量 g	腎Cd $\tau/g$
1 カ 月 後	43 ♂	8.4	12.0	1.4	1.5	2.0	1.3
	44 ♂	10.0	21.3	2.1	1.7	2.6	1.5
	45 ♀	10.5	20.0	1.9	1.7	4.3	2.5
	46 ♀	9.7	16.2	1.7	1.8	3.4	1.9
	平均	9.7	17.4	1.8	1.7	3.1	1.8
2 カ 月 後	47 ♂	8.8	16.4	1.9	1.7	6.0	3.6
	48 ♂	13.3	25.3	1.9	2.2	7.0	3.3
	49 ♀	9.9	25.5	2.6	1.9	6.7	3.6
	50 ♀	9.0	26.8	3.0	1.6	6.5	4.2
	平均	10.3	23.5	2.4	1.9	6.6	3.7
4 カ 月 後	51 ♂	11.5	34.5	3.0	2.8	11.2	4.0
	52 ♂	10.3	37.6	3.7	2.2	10.8	4.9
	53 ♀	9.7	21.0	2.2	1.8	9.2	5.1
	54 ♀	9.2	24.0	2.6	1.7	9.4	5.7
	平均	10.2	29.3	2.9	2.1	10.2	4.9
中4 止カ 後月	55 ♂	18.2	29.6	1.6	3.9	18.3	4.7
	56 ♀	13.3	24.8	1.9	2.2	18.0	8.3
	平均	15.8	27.2	1.75	3.1	18.2	6.5

図3 肝臓及び腎臓における蓄積量の変化  
a. Cd 5 ppm 投与群

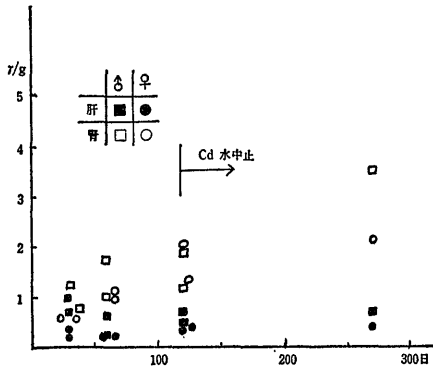


図3 b. Cd 10 ppm 投与群

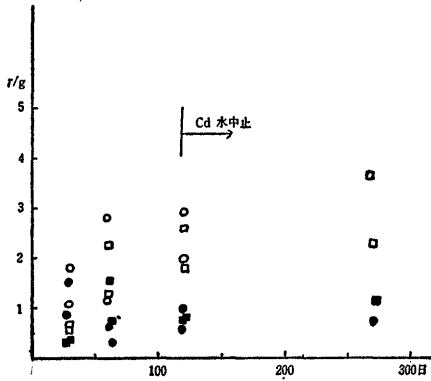
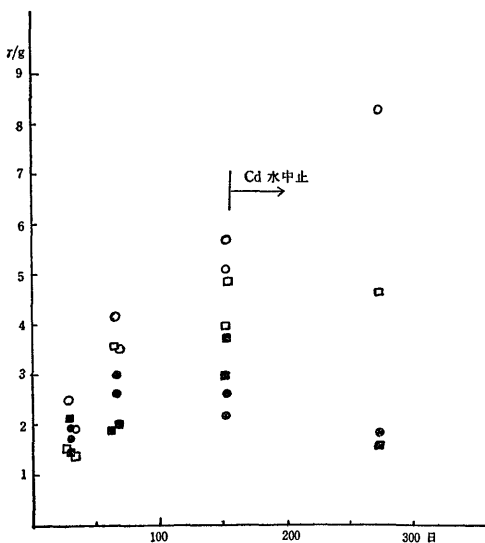


図3 c. Cd 25 ppm 投与群



ずかずつではあるが、上昇の傾向がみられる。しかも投与中止後5カ月たった例の腎臓中の値が、投与4カ月後の値よりも、はるかに上昇している。ようするに5 ppm の濃度においても Cd は、腎臓に蓄積する傾向を示すものと考えられる。

10 ppm 投与群の臓器蓄積量に、かなりばらつきがあるが、大体 5 ppm の場合の2倍に近いものと思われる。この場合も肝臓中の値は全経過中ほとんど変化はなく、腎臓ではしだいに上昇し、投与中止後も上昇する傾向がみられる。

25 ppm 投与群の蓄溜量は、投与量の割合にくらべて、前2群よりも大きい。しかも肝臓中の蓄積量は、投与中はしだいに上昇し、投与中止後は低下するものようである。腎臓中の蓄積量は、投与中止後も上昇するものとみなしてよい。

### 考 察

体重曲線からみて、10 ppm 以下では特別の所見はなかったが、25 ppm 投与では、実験〔I〕に報告した50 ppm の場合と同じく2~3カ月目頃に、発育抑制がみられている。

ラットの発育に対する悪影響などの点からみて、Cd が動物に短い期間で有害に作用する濃度は、飲料水に溶かして与えた場合、25 ppm が大体の限界と思われる。

臓器中の蓄積も Decker ら<sup>4)</sup>の述べているように25 ppm 以上では、著しく現われるものらしい。

10 ppm 以下では、蓄積傾向は著しく小さい。ことに肝臓中の量は上昇傾向が認められない。しかしながら腎臓にはごくわずかずつの Cd が与えられたときでも蓄積されるものようである。本実験の対照群においても、しだいに腎臓中の Cd が増加したことからもうかがわれる。

5 ppm 投与群においても、肝臓中の量は低い値にて一定していたが、腎臓中の量はしだいに上昇し、投与中止後も他の臓器に含まれていたものが、移動して腎臓に集まったものらしく、その量は上昇している。

この腎臓における蓄積が Cd による慢性中毒として症状を現わす原因となるか否かは、別の問題として考えねばならないが、今までの文献<sup>5)6)7)</sup>によれば、Cd を経口的に投与した場合の有毒作用を現わす限度は、5 ppm 程度であると考えてよいように思われる。

Anwar ら<sup>6)</sup>により犬を使った4年間の実験では、5 ppm 投与でも腎臓に変化が現われているという報告があり、また Decker<sup>4)</sup>によるとラットに5 ppm を投与した場合に長期間では肝臓、及び腎臓に蓄積す

ると述べている。

Schroeder<sup>5)</sup> もマウスを使い 5 ppm Cd 水投与すると18カ月で死亡率が高くなったと述べている。

### 結 論

ラッテに 5, 10, 25 ppm の3段階に Cd を飲料水に溶かして与えた。

1) 10 ppm 以下では、発育に悪影響は現わさないが、25 ppm では発育を抑制した。

2) 25 ppm 投与では、明らかに体内に蓄積傾向を示したが、10 ppm 以下では腎臓には蓄積するが、肝臓中の値は低値のまま一定値で経過する。

3) Cd が比較的短期間に有毒作用を現わす限界は 25 ppm 程度と考えられ、長期間に有害作用を及ぼす限界は、5 ppm 程度と推定された。

### 文 献

- 1) Cholack, J. & D. M. Hubbard : *Indust. and Engineer. Chem.*, 16, 333, *Analy. Ed.*, (1944).
- 2) 石崎有信・坂元倫子・相 静江 : *栄養と食糧*, 17, 251 (1964).
- 3) Allen, R. J. L. : *Biochem. J.*, 34, 858 (1940).
- 4) Decker, L. E., Byerrum, R. U., Decker, C. F., Hoppert, C. A. & Langham, R. F. : *Arch. Indust. Health*, 18, 228 (1958).
- 5) Schroeder, H. A., W. H. Vinton & Balassa, J. J. : *J. Nutr.*, 80, 39 (1963).
- 6) Anwar, R. A., Langham, R. F., C. A. Hoppert, B. V. Alfredson, & R. V. Byrrum : *Arch. Enviromental Health*, 3, 456 (1961).
- 7) Schroeder, H. A., W. H. Vinton. & Balassa, J. J. : *J. Nutr.*, 80, 48 (1963).

### A b s t r a c t

Cd (5, 10, 25 ppm) dissolved in three different quantities in drinking water, was given to rats.

1) Under 10 ppm, bad influence did not appear on their growth, but in case of 25 ppm, their growth was controlled.

2) When 25 ppm was given, accumulation in the body could be observed clearly.

But under 10 ppm, it was presumed that it accumulated in the kidney, while its value in the liver remained fixed, Keeping low.

3) The limit that Cd. gave a poisonous operation in a short period was about 25 ppm.

But it was estimated that the limit that Cd. gave a poisonous operation in a long period was about 5 ppm.