

カドミウムの消化管吸収に関する研究

富山県農村医学研究所 末 永 良 治
 荒 田 栄 次
 竹 守 澄 江
 豊 田 文 一

はじめに

富山県婦中町に集中的に発生したいわゆるイタイイタイ病(「イ病」)の原因について、今だに多くの論議がある。現在、最も問題とされているのは、カドミウムと「イ病」との関係である。

つまり動物実験では今だに十分にカドミウムと「イ病」発症の関係は証明されていない。しかし、カドミウムそのものは、腎臓、肝臓などに蓄積し、さらに腎障害を引き起こすとの報告は多数ある。

本報では「イ病」とカドミウムとの関係を求める以前に、カドミウムそのものは、生体にどの程度吸収されるかについて検討した。ここでは、カドミウム投与ラットの臓器中カドミウム分布、カドミウムを強制経口投与したときのラット門脈血中および臓器中カドミウム濃度、およびセロハンチューブと豚の腸管のカドミウム透過性について検討した。

1. カドミウム投与ラットの臓器中カドミウム分布

〈実験方法〉

雄ラット2匹にカドミウム(以下Cd)として500ppmの硝酸カドミウム($Cd(NO_3)_2$)溶液を3ヵ月間自由摂取させた後、臓器中カドミウム濃度を測定した。別に対照として同期間蒸留水を飲ませたラットを同様に分析した。

〈実験結果と考察〉

対照ラットでは、腎臓、肝臓、甲状腺、脊椎に他の臓器に比較しCd濃度が高かった。

Cdを摂取したラットでは、全臓器、組織で対照よりCdの濃度が高かった。特に一例では、腎臓88.8ppm、肝臓36.8ppm、脾臓に6.80ppm、甲状腺に3.17ppm、脊椎2.00ppm、と他の臓器に比較してCd濃度は高かった。又、消化管系にもCd濃度は高かった。他の一例では、上記の例と同様の傾向を示したが、濃度は全体として低かった。

以上の結果より、Cdは腎臓、肝臓等に蓄積されやすく、これは、すでに指摘されているようにmetallothioneinとして存在しているものと考えられる。又、比較的血管分布の多い臓器にCd濃度が高かったという事実より、血中Cd濃度とCdの臓器蓄積の関係について更に詳細に検討する必要があると考えられる。

Cd投与ラットの臓器中Cd濃度(単位ppm/湿重量) 表1

	No.1	No.2	対照		No.1	No.2	対照
大 脳	0.32	0.61	0.23	副精巣	0.57	—	0.08
小 脳	0.30	0.13	0.10	辜 丸	1.12	0.73	0.08
胃	6.60	2.68	0.07	甲状腺	3.17	—	0.47
小 腸	10.92	3.03	0.06	肋 骨	1.33	0.51	0.07
大 腸	2.38	0.90	0.01	胸 骨	—	—	0.08
盲 腸	4.00	1.80	0.04	大腿骨	0.24	0.59	0.08
肝 臓	36.80	6.76	—	脊 椎	2.00	0.59	0.33
腎 臓	88.80	85.40	0.40	胸 筋	0.42	0.32	0.06
脾 臓	6.80	5.10	0.22	大腿筋	0.94	—	0.03
心 臓	2.01	0.80	0.08	皮膚	0.62	0.88	0.13
肺	1.61	1.04	0.08	脂肪+腸間膜	—	0.22	—

Cd強制経口投与90分後の
ラット門脈血中Cd濃度 (単位ppm)

表 2

投与した カドミウム 化 合 物	投与したカドミウム溶液濃度					
	0	10	100	320	1000	* ⁽²⁾ 1000
対 照	0.08 0.02 0.05 0.03					
硝酸カドミウム		0.06	0.08		2.72	0.92
塩化カドミウム		0.03	0.03		0.13	2.04
			0.05	0.57	1.56 * ⁽¹⁾ 0.09	0.72 2.59
フィチン酸カドミウム		0.08	0.02		0.14	0.83 3.84 0.24

*⁽¹⁾大動脈血

*⁽²⁾雌ラット (他はすべて雄)

2. カドミウムを強制経口投与したときのラット門脈血中および臓器中カドミウム濃度 <実験方法>

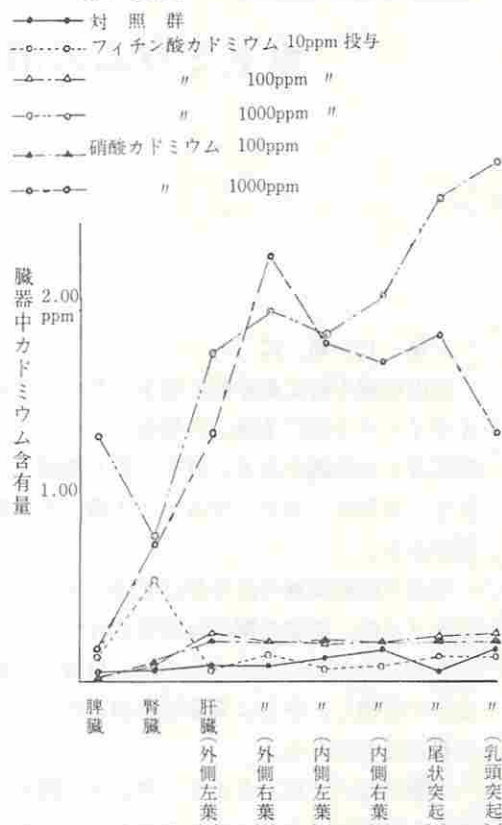
約 200g のラットに胃ゾンデを用い、Cd-phytate (フィチン酸カドミウム)、Cd(NO₃)₂ (硝酸カドミウム)、CdCl₂ (塩化カドミウム) をCdとして10~1000ppmの溶液10mlを強制経口投与した。対照として蒸留水を同様に投与した。投与90分後、門脈より採血し、血中Cd含量を測定した。又、いくつかの投与例について肝臓 (各葉別々に分析した)、腎臓、脾臓中Cd Zn (亜鉛)、Cu (銅) 含量も同時に測定した。

<実験結果>

カドミウムの腸における吸収を知る目的で種々の化学形態のカドミウムをラットに強制経口投与し90分後の門脈血中カドミウムを測定した。

Cd濃度100ppm以下では、Cd(NO₃)₂、CdCl₂、Cd-phytateの各投与群とも、門脈血中Cd濃度は、対照群との差は認められず、0.1ppm以下であった。320ppm (CdCl₂)、1000ppm投与群では、0.1以上であり明らかに、対照に比較して門脈血中Cd濃度は上昇しておりCd(NO₃)₂投与群で0.13~2.72ppm、CdCl₂投与群0.57

図 1 カドミウム強制経口投与後のラット臓器中カドミウム



~2.74ppm、Cd-phytate投与群で0.14~3.84ppmであった。

又、肝臓、腎臓、脾臓中CdをCd(NO₃)₂ 100ppm、1000ppm投与例 (門脈血中Cd濃度はそれぞれ0.03ppm、0.13ppm) およびCd-phytate 10、100、1000ppm投与例 (門脈血中Cd濃度は、それぞれ0.08、0.02、0.14ppm) について測定した。

Cd濃度10ppmのCd(NO₃)₂投与例では、脾臓、肝臓では、対照例と差は認められなかったが、腎臓で0.53ppmで対照例の0.06ppmに比較して高かった。

Cd濃度 100ppm投与例では、Cd(NO₃)₂、Cd-phytateとも肝臓で対照よりわずかに高かったが、腎臓、脾臓で差はなかった。

Cd濃度1000ppm投与例では、各臓器とも対

照に比較して高かった。

なお、同時にZn、Cuを分析したが、Znでは、肝臓でも尾状突起の部分に多かった。また、Cuでは腎臓、肝臓、脾臓の順に含量が高かった。

ラットにカドミウム投与後90分における臓器中カドミウム (単位ppm)

表 3

	対照群	硝酸カドミウム投与群		フィチン酸カドミウム投与群			
		100	1000	10	100	1000	
脾臓	0.05	0.02	0.17	0.13	0.03	1.28	
腎臓	0.06	0.10	0.71	0.53	0.09	0.75	
肝臓	外側左葉	0.09	0.22	1.30	0.07	0.26	1.72
	外側右葉	0.08	0.21	2.22	0.14	0.21	1.94
	内側左葉	0.17	0.22	1.77	0.08	0.22	2.09
	内側右葉	0.13	0.21	1.68	0.07	0.21	1.82
尾状突起	0.06	0.22	1.81	0.13	0.26	2.53	
乳頭突起	0.18	0.22	1.64	0.13	0.26	2.73	

図 2 ラット臓器中Zn

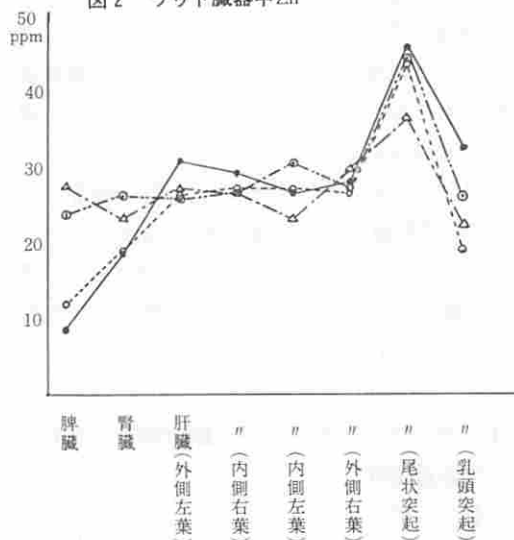
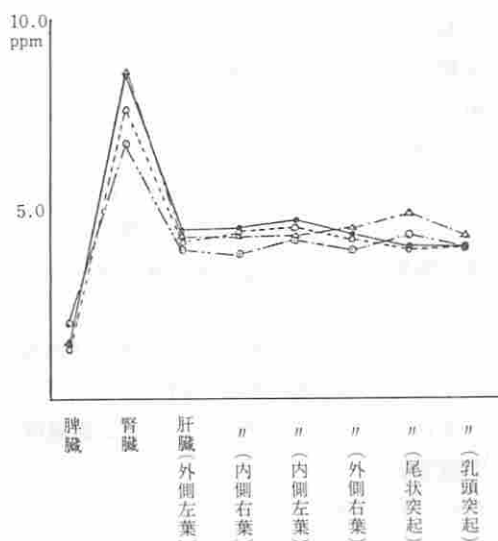


図 3 ラット臓器中Cu



ラット臓器中亜鉛の分布

表 4

臓器	分析結果 (4例)				
	1	2	3	4	
脾臓	8.5	12.0	27.5	23.2	
腎臓	18.5	18.2	23.7	31.0	
肝臓	外側左葉	30.6	26.1	27.2	26.6
	外側右葉	28.0	26.4	29.9	27.3
	内側左葉	26.6	27.3	23.7	30.2
	内側右葉	29.1	27.1	26.5	26.8
尾状突起	45.7	43.3	36.6	44.0	
乳頭突起	32.4	19.3	22.5	26.0	

ラット臓器中銅の分布

表 5

臓器	分析結果 (4例)				
	1	2	3	4	
脾臓	1.5	1.3	1.5	2.0	
腎臓	8.5	7.6	8.6	5.7	
肝臓	外側左葉	4.4	4.1	4.3	3.9
	外側右葉	4.3	4.2	4.5	3.9
	内側左葉	4.7	4.5	4.3	4.2
	内側右葉	4.5	4.4	4.3	3.8
尾状突起	4.0	4.0	4.9	4.3	
乳頭突起	4.0	3.7	4.2	4.0	

考察

種々の化学形態のCdをラットに強制経口投与を行ない、その門脈血中Cd濃度を調べ、Cd吸収状況について検討した。対照に比して、1000ppm投与例では、いずれの化学種の場合も門脈血中Cd濃度は増加した。その結果、血中Cd濃度から、生体吸収について考えてみると100~1000ppmの濃度でかなり顕著に吸収されると考えられる。しかし、100ppm投与の

肝臓中Cd濃度が、対照例よりわずかではあるが増加していることや、他の報告でみられるように、長期的には10ppm投与例でも臓器蓄積がおこなわれていることから、いずれの濃度でも腸管吸収は、可能と考えられる。

又、フィチン酸Cdと他の化合物の投与における、門脈血中および臓器中Cd濃度に大きな差がなかったことから、フィチン酸Cdは、胃内の酸によりかなりの部分が解離するものと考えられた。

3 セロファンチューブと豚の腸管のカドミウム透過性

目的

Cdが経口的に投与された場合の体内吸収量を考える時に問題になるのは、消化管によるCd吸収量である。ここでは、セロファンチューブおよび豚の腸管を用いin vitroでのCdの消化管の透過性について検討した。

用いたセロファンチューブおよび豚の腸管は次の通りである。

セロファンチューブ：Visking Company
製の透析膜、型 $36/32$

豚の腸管：体重100kg前後の豚を屠殺後直ちに腸管をとり出しリンゲル液に入れ実験室にもちかえり内容物を洗い出して用いた。

(1) セロファンチューブのカドミウム透過性 〈実験方法〉

セロファンチューブ型 $36/32$ にCd(NO₃)₂およびCdCl₂(それぞれCdとして1000ppm)を10.0ml入れ、500mlビーカーにつるし、毎時間500mlの蒸留水を更新することにより透析した。合計7時間透析後、各時間の透析外液中のCd濃度を分析することによりCd透析量を測定した。

〈実験結果〉

セロファンチューブによるCdの透析外液中のCd濃度を図4、図5に示した。又、透析時間に伴う透析割合を図6、図7に示した。

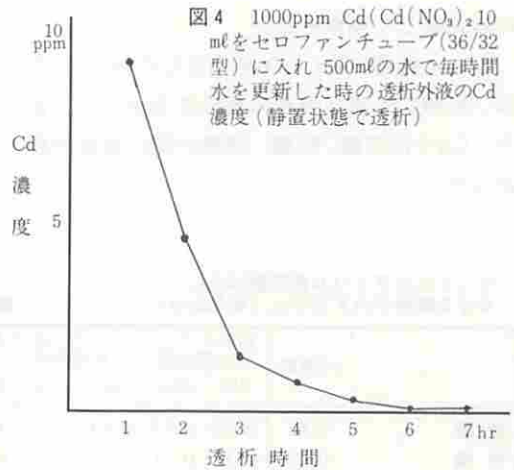


図4 1000ppm Cd(Cd(NO₃)₂)10mlをセロファンチューブ(36/32型)に入れ500mlの水で毎時間水を更新した時の透析外液のCd濃度(静置状態で透析)

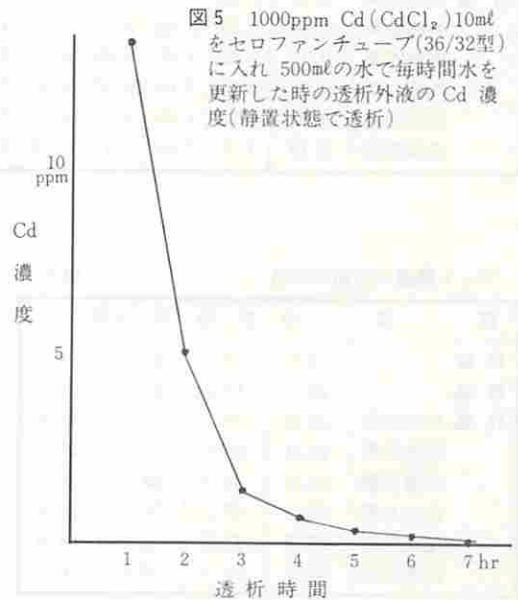


図5 1000ppm Cd(CdCl₂)10mlをセロファンチューブ(36/32型)に入れ500mlの水で毎時間水を更新した時の透析外液のCd濃度(静置状態で透析)

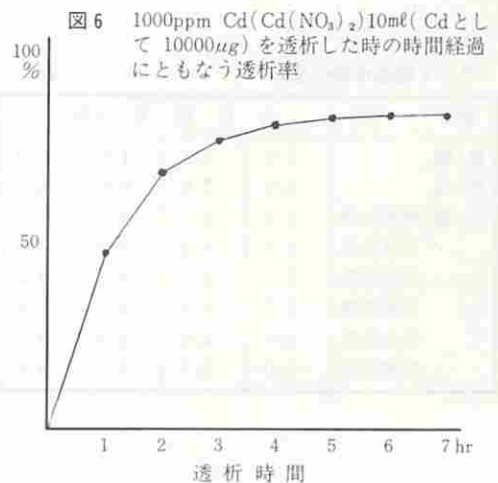
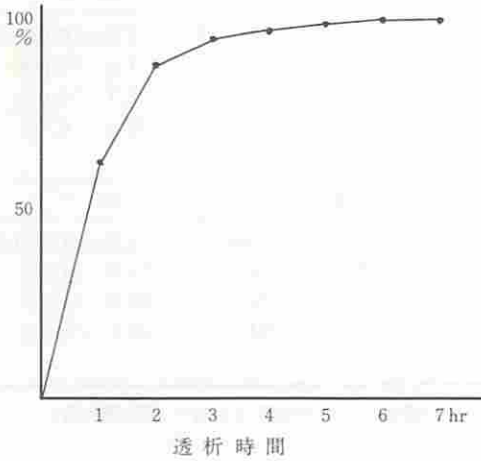


図6 1000ppm Cd(Cd(NO₃)₂)10ml(Cdとして10000μg)を透析した時の時間経過にともなう透析率

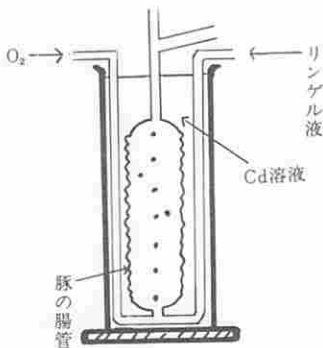
図7 1000ppm Cd (CdCl₂) 10ml (Cdとして10000 μg) を透析した時の時間経過ともなう透析率



Cd(NO₃)₂、CdCl₂ともセロファンチューブで透析を行った結果、7時間でそれぞれ80%、100%程度透析された。なお、透析4時間でCd(NO₃)₂は約80%、CdCl₂は約95%程度透析された。

(2) 豚の腸管のカドミウム透過性

〈実験方法〉



上記の図のような装置に豚の腸管を反転し、装着後、腸管の内・外液にO₂ gasを通じた。外液にはCd液 (Cd(NO₃)₂) を入れ30分毎に、内液のリンゲル液を500ml更新し、豚の腸管のin vitroでのCd透過性についてみた。なお、装着した腸管の長さ、および直径はそれぞれ20cm、2.5cmであった。

〈実験結果〉

30分毎に空腸、回腸を通過したCd量を表6に示した。

外液1000ppmでの空腸、透過Cd量はNo.1の30分経過時を除き90分までは約20 $\mu\text{g}/30$ 分であった。120分以後では約60 $\mu\text{g}/30$ 分以上となった。又、同じ1000ppmでの回腸透過Cd量をみると60分経過でNo.3で約55~70 $\mu\text{g}/30$ 分、No.4で10 $\mu\text{g}/30$ 分以下であった。以後漸次増加した。

外液500ppmでの空腸透過Cd量は90分まで5 $\mu\text{g}/30$ 分以下であった。又、同じ500ppmでの回腸透過Cd量をみると60分経過で10 $\mu\text{g}/30$ 分以下であり、それ以後漸次増加した。

〈考 察〉

実験条件が異なるので、直接比較はできないが、セロファンチューブのCd透過は、一般の塩類のセロファンチューブでの透析と同様の傾向を示したが、豚の腸管ではかなり、その透過量は低いと考えられる。

実験実施中の豚の腸管の生死について、今回は、特別の判定法を用いなかったため何時間までのデータが意味をもつのか明確にならなかった。しかし、空腸では、最初の90分まで、Cd透過量に大きな変化がないことから、90分程度生きているとも考えられる。又、回腸については、同様な点でみると60分程度生きているものと考えられる。これらの数値より、豚の腸管が1000ppmのCdに触れた時に1cm²当り0.1~1.0 $\mu\text{g}/30$ 分透過するものとする、豚の腸管の長さ18m、直径2.5cm、として1時間当り約281~2813 μg 透過すると考えられる。

$$(1.25\text{cm}^2 \times 1800\text{cm} \times 0.1 \sim 1.0 \mu\text{g})$$

豚の腸管におけるCd透過性

表 6

	Cd液との 接触経過時間	外液 Cd 濃度 1000ppm		外液 Cd 濃度 500ppm	
		No. 1	No. 2		No. 5
空 腸	30min	51.5 μ g(0.328 μ g)	18.5 μ g(0.118 μ g)		4.2 μ g(0.027 μ g)
	60	17.5 (0.111)	23.5 (0.150)		1.2 (0.008)
	90	19.0 (0.121)	15.0 (0.096)		2.1 (0.013)
	120	61.0 (0.389)	80.5 (0.513)		15.9 (0.101)
	150	231.0 (1.471)	60.5 (0.385)		
回 腸		No. 3	No. 4	No. 6	No. 7
	30min	55.5 μ g(0.354 μ g)	9.0 μ g(0.057 μ g)	1.5 μ g(0.010 μ g)	2.0 μ g(0.013 μ g)
	60	69.0 (0.439)	1.0 (0.006)	3.0 (0.019)	11.0 (0.070)
	90	118.0 (0.752)	29.0 (0.185)	12.0 (0.076)	39.0 (0.248)
	120	218.5 (1.392)	178.0 (1.134)	55.5 (0.354)	49.5 (0.315)
	150		417.0 (2.656)		

(カッコ内の数値は、豚の腸管 1cm 当りの Cd 透過量)