原 著

一カドミウム作業者の尿中カドミウム排泄量に
関する長期観察

須藤 恵夫*, 野見山一生**

LONG-TERM OBSERVATIONS ON URINARY CADMIUM EXCRETION
OF A FORMER CADMIUM WORKER

Yoshio SUDO† and Kazuo NOMIYAMA††

Urinary excretion of protein, sugar and cadmium was determined on a male, 61 years old, who had been exposed for 4 years to cadmium at 0.002 mg/m³ when he was a cadmium worker. The following results were obtained.

1) Cadmium concentration in urine was high when urine volume was small. Therefore it is desirable to determine urinary cadmium excretion per day rather than urinary cadmium concentration for the estimation of the degree of cadmium exposure.

2) Thirty-six per cent of the cadmium was daily excreted during only 4 hours in the morning, and the cadmium excretion per hour in the morning was 4 times as much as the excretion at night. Much more often urinary protein was positive in the morning. Therefore, morning urine sample was thought to be most suitable for screening cadmium poisoning.

3) Inter- and intra-daily changes of urinary cadmium excretion were significantly different at levels of 5% (coefficient of variation 35%) and 1%, respectively.

4) Biological half-lives of urinary cadmium concentration and excretion per day were 211 and 201 days, respectively.

緒 言

カドミウムによる公害が全国各地で問題になっており、カドミウムの人体におよぼす影響を調査することがきわめてさかんである。

職業性にカドミウムの粉じんやフュームを吸入したり、環境汚染による水、食物、空中浮遊物などからカドミウムを摂取することによって健康障害がおこるか、おこる可能性のある場合には、汚染指標としての尿中カドミウム排泄量測定を行なうことが必要になってくる。職業性のカドミウム暴露によって、尿中カドミウムは増量し、数百 $\mu\text{g/l}$ に達することがある¹⁾。したがって尿中カドミウム量測定はカドミウム中毒診断の一指標とされ、環境庁²⁾のカドミウム環境汚染地域住民健康調査の判断

基準は 30 $\mu\text{g/l}$ 以上、また労働者³⁾のカドミウム特殊健康診断対象者の判定基準は尿中カドミウム量が 50 $\mu\text{g/l}$ 以上とされている。尿中カドミウム排泄量は年令とともに増加する傾向¹³⁾があるが、通常は 10 $\mu\text{g/日}$ 以下である。日本人カドミウム作業者の尿中カドミウム排泄量に関するこれまでの報告^{5~8)}をまとめ Table 1 に示した。

Table 1. Urinary cadmium excretion of Japanese cadmium workers.

Reporter	Method for determination	No. of worker	Average (Range) $\mu\text{g/l}$
Iguchi et al. ⁵⁾	AAS	16	21.6(6.8—47.2)
Tsuchiya ⁶⁾	Polarography	11	59.9(35—140)
Saruta et al. ⁷⁾	AAS	15	19.4(0—146)
Sudo ⁸⁾	AAS	31	17.9(1.8—49)

非暴露者^{1,9)}の、尿中カドミウム排泄量と比較して、カドミウム作業者は高値を示している。田口ら¹⁰⁾は、「男子5名(大学研究者)のカドミウム尿中排泄量は日

*須藤外科病院 群馬県安中市

**群馬大学医学部衛生学教室

昭和47年1月11日受付

†Sudo Hospital of Surgery, Annaka-shi, Gumma-ken

††Department of Hygiene, Gumma University School of Medicine

Received for publication, January 11, 1972

Fig. 1. Disc-electrophoresis and column gel filtration of urinary proteins.

差変動がかなり大きい。その原因は、摂取している飲食物、たばこのカドミウム量の違いによると思われる」と述べている。しかし、尿中カドミウム排泄量の日間変動ならびに日内変動や尿量、尿蛋白との関連については、これまでほとんど報告がなかった。そこで、カドミウム精錬に従事したことのある従業員1名について、比較的長期間にわたり尿量、尿蛋白、尿中カドミウム量を測定し、日間変動、日内変動などについて検討したので報告する。

調 査 方 法

T. N. (61才, 男)は、1966年8月よりカドミウム精錬作業に従事していたが、1969年6月のカドミウム精密検診で尿中に多量の蛋白排泄を認め、かつ尿中カドミウム濃度が $49 \mu\text{g/l}$ でカドミウム作業中最高値を示した。カドミウム作業の就業期間が比較的短く、気中濃度も低

い ($0 \sim 0.005 \text{ mg/m}^3$, 13カ所平均 0.002 mg/m^3) にもかかわらず、尿中カドミウム排泄量が高値を示していた。尿蛋白の Disc 電気泳動を行なったが、主成分はアルブミンで Gel 濾過でも低分子蛋白を確認することができなかった (Fig. 1)。また、尿沈査には赤血球が一視野に $5 \sim 7$ 個みられ、P. S. P. 検査では15分値22%, 2時間値33%であった。後に記すように動脈硬化のあることから、動脈硬化性腎症による蛋白尿と考えられた。

1. 調査期間および検査方法

分析に使用した尿は、1970年12月23日より1971年1月21日までの30日間にわたり、午前8時～12時 (午前尿)、午後0時～4時 (午後尿)、午後4時～翌日午前8時 (夜間尿) を別々に採取したもので (採尿容器には5%硝酸、ついで再蒸留水で洗浄したポリエチレン製の1l試薬びんを用いた)、それぞれの尿量と蛋白の定性 (ヘレル法, T. C. A. 法, スルフォサリチル酸法)、尿糖定性 (酵素濾紙法)、尿中カドミウム量測定 (後記) を実施した。1月22日より2月28日にいたる38日間は、午前尿のみを採取し、前回と同様尿中蛋白および糖の定性とカドミウム量の定量を行なった。さらに、3月7日より6月27日までの4カ月間は、日曜日ごとに24時間尿を採取し、同様の検査を実施した。

尿中カドミウム量の定量は、尿に混酸 (硝酸+過塩素酸) を加え、砂皿上で分解白煙を発生させる。冷却後、水で溶解し、クエン酸アンモニウムを加えたのち、ジエチルジチオカルバミン酸ナトリウム-醋酸エチルで抽出したカドミウムを原子吸光分析法により定量した。原子吸光装置は日本ジャーレルアッシュ社製 AA-1 型、定量条件は水素圧 $0.1 \sim 0.2 \text{ kg/cm}^2$ 、空気圧 1.2 kg/cm^2 、波長 $2287 \text{ \AA}$ 、ランプ電流 10 mA である。

2. T. N. (カドミウム非汚染地区に居住の61才男子) の職歴、既往歴およびカドミウム暴露後の健康診断成績。

職歴：1944年まで 自動車修理業

1944～1966年3月 トラック運転手

1966年6月 T社入社 臨時焼結係員

1966年8月 カドミウム精錬作業 (電解および鑄造が9:1の割合) に従事

1970年9月 厚生係保役 (カドミウム汚染のない職場)

既往歴：1961年頃より右下肢神経痛

1965年7月より胃潰瘍にて1カ月間休業

カドミウム暴露後の健康診断成績：

1966年11月 定期検診で血圧 $158 \sim 92 \text{ mmHg}$ (以下略)

Fig. 2. Inter- and intra-daily variations of urinary cadmium excretion (Dec. 23, 1970 to Jan. 21, 1971).

Fig. 3. Inter- and intra-daily variations of urinary cadmium excretion per hour (Dec. 23, 1970 to Feb. 28, 1971).

1967年 5月 血圧160~90
 11月 血圧164~92
 1968年 5月 尿蛋白(+) 血圧180~90
 8月 血圧188~96 坐骨神経痛, 胃潰瘍にて
 1ヵ月間入院
 11月 血圧158~96
 1969年 5月 胃潰瘍, 神経痛, 尿蛋白(+)
 6月 カドミウム特殊検診にて尿蛋白(+), 尿
 中カドミウム濃度 49 µg/l, 全血比重
 1.053, 血清の G. O. T. 8単位/ml
 (以下略), G. P. T. 10, Al P'tase 3

で異常はない。尿中 G. O. T. 2,
 G. P. T. 3.2, Al P'tase 0 で正常
 値¹⁾と思われた。なお, 尿中コプロポ
 ルフィリン, 尿糖は陰性であった。

1970年 5月 カドミウム特殊検診では尿蛋白(+), 血
 圧172~90, 尿中カドミウム量 44 µg/
 l.

1970年 8月 尿蛋白(+), 全血比重1.051

9月~11月 腰背痛, 胃潰瘍, 高血圧症のため
 入院加療, 尿蛋白(+)

12月23日より尿中カドミウム連続定量開始

結果ならびに考察

1970年12月23日より1971年1月21日にいたる1ヵ月間の午前、午後、夜間尿についてのカドミウム排泄量、および1日のカドミウム総排泄量、さらに同期間中における午前尿のみのカドミウム濃度を Fig. 2 に、また同期間中および1971年1月22日より2月28日までの38日間の午前尿についての、1時間平均カドミウム排泄量を Fig. 3 に示した。また、これらの平均値を Table 2 に示した。Fig. 2 に見られるように尿中カドミウム濃度が 50~90 $\mu\text{g/l}$ などの高値を示すことがあるが、1日カドミウム総排泄量としてみると、30 μg 以下が大部分で、カドミウム濃度の変動に比し総排泄量の変動は小さかった。したがって尿中カドミウムの排泄量について考察を加える場合には、カドミウム濃度 $\mu\text{g/l}$ のみでなく、 $\mu\text{g/日}$ または $\mu\text{g/時間}$ について検討を加える必要があると思われる。さらにまた、Fig. 3 の示すごとく、午前尿の時間当たりカドミウムの排泄量をもっとも多く、夜間尿の約4倍にあたり ($p < 0.01$)、午前4時間の排泄量が1日総排泄量の36%をしめていた (Table 2)。以上の事実から、今

Table 2. Intra-daily variation of urinary cadmium excretion (Dec. 28, 1970 to Jan. 21, 1971).

Cadmium Urine	Total Excretion (μg)	Concentration ($\mu\text{g/l}$)	Excretion per hour ($\mu\text{g/hr}$)
Morning	9.21 $\pm$ 4.39	32.5 $\pm$ 13.25	2.26 $\pm$ 1.69
Afternoon	6.5 $\pm$ 2.67	25.3 $\pm$ 16.82	1.64 $\pm$ 0.17
Night	10.11 $\pm$ 5.08	19.4 $\pm$ 10.62	0.63 $\pm$ 0.36
Morning of Feb.	8.43 $\pm$ 2.75	29.16 $\pm$ 8.43	1.46 $\pm$ 0.53

Mean $\pm$ Standard Deviation.

後尿中カドミウムの測定とくにスクリーニング検査で、スポット尿のカドミウム定量を行なう場合には、午前4時間尿を用いるとよいのではないかと考えられる。

また、Fig. 2 に示すごとく、30日間の1日尿中カドミウム総排泄量は、時に 45 $\mu\text{g/日}$ 、あるいは 10 $\mu\text{g/日}$ 以下の値を示すことがあるが、1日平均排泄量は 24.93 $\pm$ 8.79 $\mu\text{g/日}$ で、変動係数は35%であった。また、時間当たりの排泄量についてみると、日間変動は危険率5%、日内変動は危険率1%で有意差を認めたが、日間変動は日内変動よりも小さかった (Table 3)。田口ら¹⁰⁾は「日間変動が大きいので、1日排泄量を問題にする場合には、同一人サンプルを数日にわたって採取することが望ましい」と述べているが、スポット尿検査では数日に

Table 3. Table for analysis; Inter- and intra-daily variations of urinary cadmium excretion ($\mu\text{g/hr}$) (Dec. 23, 1970 to Jan. 21, 1971).

Factors of variations	SS	DF	MS
Inter-day	24.53	29	0.85*
Intra-day	42.14	2	21.07**
Error	27.05	58	0.47
Total	93.72	89	

Marks * and ** represent the significant difference at levels of 5% and 1%, respectively.

わたって検査することよりも、午前尿について比較するという採尿時刻の約束をすることが必須であると考えられる。

尿中カドミウム排泄量と尿蛋白量との関係について検討してみたのが Table 4 である。尿蛋白(++)以上の尿中カドミウム濃度は(+)以下の尿より高く有意差が認められた ($p < 0.05$)。尿蛋白量の日内変動を検討してみる

Table 4. Relationship between urinary protein and cadmium excretions (Dec. 23, 1970 to Jan. 21, 1971).

Protein	No. of samples	Cadmium excretion	
		$\mu\text{g/l}$	$\mu\text{g/4hr}$
—	2	13.7 $\pm$ 12.54	3.37 $\pm$ 3.78
±	3	23.63 $\pm$ 15.80	6.65 $\pm$ 4.32
+	60	26.22 $\pm$ 7.41	8.82 $\pm$ 5.09
++	25	35.96 $\pm$ 6.87	8.87 $\pm$ 3.65

と、Table 5 に示すごとく午前尿に蛋白(++)がもっとも多かった。尿中カドミウムの濃度および排泄量が午前中にもっとも多いことと考えあわせると、尿中カドミウム排泄と蛋白排泄の機構には何らかの関係があるようにも思われる。しかし、本例のように環境空気中カドミウム量が低く、しかも暴露期間が短いにもかかわらず、尿中

Table 5. Intra-daily variation of urinary protein excretion (Dec. 23, 1970 to Jan. 21, 1970).

Protein	Urine Morning urine	Afternoon urine	Night urine
—	0	1	1
±	2	0	1
+	12	23	25
++	16	6	3

Fig. 4. Urinary cadmium excretions for six months (Dec. 23 to June 27, 1971).

に多量のカドミウムを排泄していたことはまことに奇異に感じられる。

Friberg ら¹²⁾は、「人の場合も動物実験と同様に、カドミウムに暴露をうけてもしばらくの間尿中カドミウム排泄量は正常範囲にある。しかし、人体中に入ったカドミウムの大半は肝および腎に蓄積され、腎中カドミウム濃度が、200~300 ppm に達すると、その後体内に入ったカドミウムは、もはや蓄積されず尿中に排泄されてしまう。この時点で近位尿細管上皮細胞に変性がおこり、腎機能不全による蛋白尿が見られるようになる」と述べている。この Friberg の説によると、尿中カドミウム排泄の機構と、尿中蛋白排泄との間に何らかの関係があるように思われる。土屋¹³⁾は、「カドミウム (0.1~0.5 mg/m³) に1年間暴露しても尿中カドミウム量は増加しないが、長年のカドミウム暴露によっていったん増加すると、その職場から離れても尿中カドミウムはなかなか減少せず正常値に復さない。また、尿中カドミウム量と尿蛋白との相関関係は必ずしも高くはないが、カドミウム量がある程度以上高くなると、蛋白量も増加することが多い」と述べている。また鈴木ら⁹⁾は、「尿中蛋白量は尿中カドミウム量と必ずしも並行せず、両者は異なった排出機構をもっていると思われる」と述べている。しかし、野見山¹⁴⁾は、「1年未満のカドミウム暴露者について、尿蛋白陽性者と陰性者の尿中カドミウム量を比較してみると、尿蛋白陽性者の尿中カドミウム量は陰性者よ

Table 6. Decrease of urinary cadmium excretion.

	Urinary volume (ml)	Concentration (µg/l)	Excretion (µg/day)
January	1067±215	23.15±7.30	28.32±5.55
March	1020±124	34.75±2.35	34.72±4.93
April	917±173	23.65±0.79	22.97±2.71
May	976±72	17.62±4.61	17.18±4.62
June	1040±123	20.6±1.64	21.15±1.65

Mean±Standard Deviation.

りも多かった」と述べており、今後の究明が必要であらう。

1970年12月23日より1971年6月27日までの6カ月間の尿検査成績についてみると (Fig. 4), 1日の尿量は月による変化が見られなかった。各月の尿中平均カドミウム濃度および1日排泄量は、Fig. 4および Table 6 に示すごとく次第に減少の傾向を示していた。そこで、カドミウム濃度および排泄量の半減期について計算してみると、カドミウム濃度の減少曲線は $y = -0.53x + 31.88$ (y はカドミウム濃度, x は週日) で、また、カドミウム排泄量の減少曲線は $y = -0.75x + 32.66$ (y はカドミウム排泄量, x は週日) で、半減期はそれぞれ 30.1 週 (210.7日), 28.7 週 (200.6日) であった。カドミウムの生物学的半減期については、すでに多くの報告があり、

Richmond ら¹⁵⁾は雌ハツカネズミの経口投与で200日、静脈または腹腔内投与で400日以上と述べている。Cotzias ら¹⁶⁾はハツカネズミに、¹⁰⁹Cdを腹腔内注射を行ない少なくとも100日と述べている。Eybl ら¹⁷⁾はカドミウムをハツカネズミに皮下または静脈内注射を行ない、25~100日間の変動ある半減期を得ている。また喜田村¹⁸⁾はマウスの腹腔内に50 μ gのCd(NO₃)₂を注射し、経口的に屠殺して約50日の生物学的半減期を算出している。Durbin ら¹⁹⁾はダイコクネズミに¹⁰⁹Cdの筋注で約200日と計算している。Burch ら²⁰⁾は、¹¹⁵Cdのイヌの静脈内投与で260~500日としている。しかし、ヒトの半減期に関する報告はほとんどなかった。尿中カドミウム量がどの程度体内の蓄積量を示唆するかについては多くの問題が残されるが、尿中カドミウム排泄量の生物学的半減期は今回の調査で200日ということがわかった。Friberg ら¹²⁾は「尿細管機能障害があると、尿中カドミウムの排泄量は増加し、半減期も変化するであろう」と述べているが、今回得られた半減期は腎糸球体に病変のある男子についてのものであり、正常人における尿中カドミウム排泄の生物学的半減期は今後の課題であろう。

結 論

カドミウム精錬作業に4年間従事した61才の男子工員について、通算6か月間、尿蛋白、糖の定性、尿中カドミウム排泄量の定量を行ない、次の結論を得た。

1) 1日の尿量が少ない場合には尿中カドミウム濃度が高くなることがあるので、カドミウム暴露を推定するには、尿中カドミウム濃度よりも、1日の排泄量を測定することがのぞましい。

2) 午前4時間のうちに、1日のカドミウム排泄量の36%が排泄され、1時間平均排泄量でみると、夜間尿の約4倍に達していた。また午前尿の蛋白陽性率が高く、カドミウム特殊健康診断に使用するスポット尿は、午前の時間尿がもっとも適していることがわかった。

3) 尿中カドミウム排泄量(μ g/時)の日間変動は5%、日内変動は1%の危険率で有意差を認めた。また日間変動よりも、日内変動のほうが大きく、特殊健康診断にスポット尿を用いる場合には採尿時刻を指定する必要があることがわかった。

4) 尿中カドミウム濃度の半減期は211日、また、1日排泄量の半減期は201日であった。

稿を終るにあたり、尿蛋白のDisc電気泳動、Gel 透過分画を実施していただいた群馬大学医学部衛生学教室、群馬県衛生研究所およびT. N. 氏の臨床検査をされた清水敏一先生、群馬大学医学部第一内科学教室の各位に深甚なる謝意を表します。

また尿中カドミウムの分析をされた大野茂学兄ならびに試料尿の採取、検査、検定などにご協力をいただいた池上碩介氏、関根さつき氏、小中章三氏に感謝の意を表します。

文 献

- 1) 福島匡昭：カドミウム (Cd) (尿中)，日本臨床，29：425—251，1971.
- 2) カドミウム環境汚染地域における住民健康調査方式の改訂，環境保健レポート，1：6—11，1971.
- 3) 労働省：特殊健康診断の実施およびその結果に基づく健康管理について，基発第572号，1971.
- 4) 土屋健三郎：カドミウム中毒とカドミウム汚染，最新医学，26：1945—1953，1971.
- 5) 井口恒男，他：カドミウム精錬作業者の異常所見，産業医学，10：15—20，1968.
- 6) Tsuchiya, K. : Proteinuria of workers exposed to cadmium fume, the relationship to concentration in the working environment, Arch. Environ. Health, 14：875—880，1967.
- 7) 猿田南海雄，他：某工場におけるCd取扱作業者の特殊健康診断について，第43回日本産業医学学会講演集，78，1970.
- 8) 須藤恵夫：亜鉛精錬所におけるカドミウム作業者の検診所見，第43回日本産業医学学会講演集，73，1970.
- 9) 鈴木継美，鈴木庄亮：カドミウム中毒，臨床薬理，1：86—101，1970.
- 10) 田口徹也，他：一般男子5名にみられたカドミウム，鉛，デルタアミノレブリン酸，およびコプロボルフィリンの尿中排泄の変動，第44回日本産業医学学会講演集，204—205，1971.
- 11) 山本昭子，野見山一生：ヒト尿中アルカリホスファターゼ，GPT，GOT 活性の測定条件の検討，第44回日本産業医学学会講演集，134—135，1971.
- 12) Friberg, L. et al. : Cadmium in the environment, Chapter 4 Metabolism, p. 33, p. 61, Karolinska Institute Department of Environmental Hygiene, Stockholm. 1971.
- 13) 土屋健三郎：カドミウム中毒，診断と治療，58：179—183，1970.
- 14) 野見山一生：カドミウム中毒における腎障害について，カドミウム中毒に関する学術研究会講演集，34—36，1971.
- 15) Richmond, C. R. et al. : Whole-body relation of cadmium-109 by mice following oral, intraperitoneal, and intravenous administration, U. S. A. E. C. Univ. Calif., Los Alamos Sci. Lab., LA-3610-MS, 195—200，1966.
- 16) Cotzias, G. C. et al. : Virtual absence of turnover in cadmium metabolism : ¹⁰⁹Cd studies in the mouse, Am. J. Physiol., 201：927—930，1961.
- 17) Eybl, V. et al. : Einfluss von Natriumselenit, Natriumtellurit und Natriumsulfit auf Retention und Verteilung von Cadmium bei Mäusen, Arch. Toxikol., 26：169—175，1970.
- 18) 喜田村正次：カドミウムの吸収と蓄積（ヒトの場合を中心として），カドミウム中毒に関する学術研究会講演集，17—19，1971.
- 19) Durbin, P. W. et al. : The distribution of radioisotopes of some heavy metals in the rat, Univ. Calif. Publications Pharmacol., 3：1—34，1957.
- 20) Burch, G. E. and Walsh, J. J. : The excretion and biologic decay rates of CD^{115m} with a consideration of space, mass, and distribution in dogs, J. Lab. Clin. Med., 54：66—72，1959.