短 報

カドミウム連続皮下投与ラットにおける
尿中カドミウム排泄とその意義

I. カドミウム排泄量の推移

Significance of Cadmium Excretion in the
Urine by a Long-term Cadmium
Administration to Rats

I. Changes in the Urinary Cadmium Level

カドミウム (以下 Cd と略す) 暴露における尿中 Cd 排泄量は Cd 負荷量の指標として有意義であると考えられているが, その中毒学的意義はかならずしも明確ではない. とくに Cd による腎機能障害と尿中 Cd 排泄量との関係では, Cd 排泄量は腎機能障害がなければ増加しないという考え¹⁾ とそれは腎機能障害とは無関係で, 血液中 Cd 濃度と腎皮質の Cd 蓄積量の関数であるという考え²⁾ があり, 意見の一致をみていない. 一方, 生体内で Cd は主に肝臓と腎臓に蓄積され, その大部分はメタロチオネイン³⁾ と結合している. したがって, 尿中 Cd の意義を考えると, この低分子タンパクとの関係は無視できず, 単に Cd の排泄量のみでなく, 尿タンパク分画における Cd の分布をも調べる必要があると考えられる. 今回の実験では, Cd を連日投与したラットの尿中 Cd 量ならびに尿をゲル濾過して Cd の分布を経時的に調べたが, 本報告ではまず Cd 排泄量の推移について述べる.

実験方法

SD-JCL 雄ラット10匹を5匹1群として固型飼料 (日本クレア CE-2) と殺菌水道水とを自由に与えて飼育し, 7週齢でステンレス製代謝ケージに移して個別に飼育した. 8週齢より, 5匹に塩化カドミウムの生理的食塩水溶液 (0.5 mg Cd/ml) を皮下注射 (0.5 mg Cd/kg/day, 6 days/week, 25 weeks) し, 他の5匹 (対照群) には生理的食塩水のみを投与した. 採尿は毎週1回, 24時間行ない, 尿タンパクの定量 (Tsuchiya-Biulet 法) と Cd の定量とを行なった. Cd は, 尿を硝酸と過酸化水素で湿式灰化し, 日立 308 型原子吸光分光光度計を用い, D₂ 補正を行なって定量した.

実験結果および考察

尿中 Cd 排泄量の推移は, Fig. 1 に示したように3段階に区分できるようにみえる. 第1段階 (SI) は Cd 投与開始直後から5週に至る期間である. この間では, Cd 排泄量は少量であり, 1日の Cd 投与量の1%を越

Fig. 1. Urinary excretions of cadmium and protein from rats exposed to cadmium (0.5 mg Cd/kg/day, subcutaneously, 6 days/week). SI, SII and SIII designate the 1st, the 2nd and the 3rd stages respectively.

えないが, 徐々に増加し, 5週目では $1.79 \pm 0.73 \mu\text{g/day}$ となった. Cd 総投与量と尿中 Cd 排泄量との間には有意の相関 ($r=0.946$, $N=24$, $p<0.01$) が認められた. 尿タンパクは若干増加するようにみえるが (Fig. 1), この段階における対照群の尿タンパク量 ($25.9 \pm 6.5 \text{ mg/day}$) と比較すると増加しているとはいえないであろう.

第II段階 (SII) は6週以降9週ないし10週に至る期間である. この段階の初期, すなわち6週目の尿中 Cd は5週目のその3~8倍になり, 前段階とは異なったやや急激な増加を示した. しかし, いったん増加し

た後では Cd 排泄量は比較的安定に推移し、この段階におけるその平均値は $10.1 \pm 3.4 \mu\text{g/day}$ であった。これは 1 日の Cd 投与量の約 5.6% に相当する。また尿タンパクは、この段階における対照群のそれ ($23.5 \pm 5.7 \text{ mg/day}$) と比較すると増加していると認められる。

第Ⅲ段階は 9 週ないし 10 週以降であり、尿中 Cd 排泄量はこの段階の初期に急激に増加し、11 週目または 12 週目 (Rat 4 では 17 週目) に最大値に達した後顕著な増減を繰り返した。この段階の Cd 排泄量は $45 \sim 188 \mu\text{g/day}$ であり、1 日の Cd 投与量の 24~88% に相当する。尿タンパクは前段階に引き続き増え、対照群 ($19.5 \pm 5.5 \text{ mg/day}$) の 3~4 倍に達した。

著者は尿中 Cd の意義を解明する目的で、本実験と同量の Cd をラットに投与する一連の実験を行ってきたが、そこで得られた臓器の Cd 蓄積量および病理所見等を参考にして、上述の Cd 排泄量の 3 段階の増加の意義を考察する。第Ⅰ段階の時期には、腎臓の Cd 濃度は経時的に増加することが観察されている⁴⁾ が、腎臓の形態学的変化は光顕的に近位尿細管上皮の混濁と腫張がみられる以外はほとんど認められていない^{5,6)}。福島ら⁷⁾は、Cd を繰り返し皮下注射 ($120 \mu\text{g Cd/day}$) したラットの尿中 Cd 排泄量は 2 段階の増加を示すが、第Ⅰ段階の排泄増加は比較的少量で Cd 投与量に比例すると報告し、Nordberg ら⁸⁾ は Cd を連日投与したマウスについて、腎尿細管障害の発生する以前には尿中 Cd 排泄量は Cd 負荷量と相関があると報告している。これらの成績と今回の第Ⅰ段階の Cd 排泄増加とはよく一致している。第Ⅰ段階は腎病変が発生する以前の段階であり、尿中排泄 Cd の増加は体内の Cd 蓄積の増加を反映していると考えられる。第Ⅱ段階では、7 週目に腎臓の Cd 濃度が飽和に達し⁴⁾、同時に近位尿細管を中心とした病変が認められている^{5,6)}。これらのことから判断すると、第Ⅱ段階における尿タンパクの増加を伴う Cd 排泄量の増加には腎障害が関与していると考えられる。なお、この段階の尿中 Cd 排泄増加は福島ら⁷⁾ の報告の第 2 段階の排泄増加と同一現象と思われる。第Ⅲ段階では、12 週目の病理所見によると前段階で発生した腎病変の進行と新たに肝細胞の変性が認められ⁵⁾、同時に肝臓の Cd 濃度の減少と血液中 Cd 濃度の著増がみられている⁴⁾。したがって、この段階の Cd 排泄増加は腎障害および血液中 Cd 濃度の著増と関係があると考えられる。Friberg⁹⁾ が Cd を連日皮下注射 ($0.65 \text{ mg Cd/kg/day}$, 5 days/week) したウサギで、9 週以後に観察した尿中 Cd 排泄量の急激な増加は今回の第Ⅲ段階の排泄増加に相当するものと思わ

れる。

カドミウムを連日投与したラットの尿中 Cd 排泄量は 3 段階の増加を示したが、各段階における Cd 排泄は、著者が先に行なった実験結果等を考えあわせると、次のような機序によると結論するのが妥当であろう。すなわち、第Ⅰ段階は腎病変が発生する以前の段階であり、尿中 Cd 排泄量の増加は体内の Cd の蓄積増加を反映している。第Ⅱ段階におけるやや急激な Cd 排泄増加は腎障害の発生と関係があり、第Ⅲ段階におけるきわめて多量の Cd 排泄は、腎病変の進行に加うるに肝細胞の変性に伴う血液中 Cd 濃度の著増に起因すると考えられる。

本実験にあたり、病理所見についてご指導くださいました当研究所の河合清之実験中毒研究部長ならびに有益なご助言をくださいました吉川博職業病研究部長に感謝の意を表します。

文 献

- 1) Friberg, L., Piscator, M. and Nordberg, G. F.: Cadmium in the environment I, 43, CRC Press, Cleveland, Ohio, 1971.
- 2) Nomiya, K. and Nomiya, H.: Mechanism of urinary excretion of cadmium: experimental studies in rabbits. Effects and dose-response relationships of toxic metals, (ed. by Nordberg, G. F.), 371-379, Elsevier, Amsterdam, 1976.
- 3) 木村正己: Metallothionein, 83: 1-10, 1972.
- 4) 鈴木康友: カドミウム長期投与における肝および腎の Metallothionein のカドミウム量, 第 47 回日本産業衛生学会講演集, 124-125, 1974.
- 5) Kawai, K., Fukuda, K. and Kimura, M.: Morphological alterations in experimental cadmium exposure with special reference to the onset of renal lesion. Effects and dose-response relationships of toxic metals, (ed. by Nordberg, G.F.), 343-370, Elsevier, Amsterdam, 1976.
- 6) 鈴木康友: カドミウム中毒ラットの尿中金属分布の変化, 第 49 回日本産業衛生学会講演集, 506-507, 1976.
- 7) 福島匡昭, 小林悦子: 長期カドミウム投与と尿中のカドミウム排泄との関係についての実験的研究, 産業医学, 16: 91-97, 1974.
- 8) Nordberg, G.F.: Cadmium metabolism and toxicity, Environ. Physiol. Biochem., 2: 7-36, 1972.
- 9) Friberg, L.: Further investigations on chronic cadmium poisoning, a study on rabbits with radioactive cadmium, Arch. Ind. Hyg. Occup. Med., 5: 30-36, 1952.

鈴木康友

産業医学総合研究所

Yasutomo SUZUKI

National Institute of Industrial Health, Tama-ku, Kawasaki, 213 Japan

昭和 52 年 5 月 19 日受付

通信先: 鈴木あて, Reprint requests to Y. Suzuki