短 報

カドミウム投与によるラット尿中電解質
および必須金属の変化Effects of Cadmium on Urinary Electrolytes
and Essential Metals in Rats

Cd が肝臓、腎臓、脾臓に多く集積し、腎尿管障害や肝障害をひきおこすことはすでに多く報告されている¹⁾。われわれは Cd 投与により血中電解質の異常が発現することを報告し、これらが Cd による腎尿管障害に伴う尿中電解質の代謝異常による可能性を示唆した²⁾。今回はラット尿中電解質および必須元素動態に及ぼす Cd 投与の影響と、その機序について検討した。

実験方法

ウィスター系雄ラット (約 250 g) および雌ラット (約 180 g) に、塩化カドミウム 1 mg/kg (CdCl₂ として) を 1 日 2 回、7 日間連続皮下投与し、その後 10 日間投与を中止した。尿は 1 日尿として投与開始日より、1, 2, 3, 5, 8, 18 日目に採取した。各測定時点における各測定項目に用いた匹数は各群 5 匹以上とした。各測定項目の対照群値は各測定時点で平均値を 100 とした値で表示した。なお、各測定時点における対照群値の変動は著しく少ない。血漿アルドステロン測定はラジオイムノアッセイ法にて行い、血中 Na, K 測定は Li 内部標準法による炎光法により、尿中 Ca, Mg, Fe 測定はゼーマン原子吸光法により、また尿蛋白定量は色素法 (プロテインアッセイキット Bio-Rad 社) により測定した。

実験結果および考察

Cd 投与 2 日目より雄ラットの尿 Na および K 排泄量は有意に減少したが、投与中止 10 日後の 18 日目では有意な差はなかった (Table 1)。雌ラット尿 Na 排泄量においても投与 1 ~ 8 日目では同様の傾向が認められた (Table 1)。

K 排泄は雌ラットにおいて Cd 投与 1 日目から有意に増加し、投与中止 10 日後には減少した。一方、雄ラットの K 排泄は雌ラットと異なり投与 3 日、8 日目に有意に減少した。Cd 投与がラット腎尿管における Na 再吸収を高めることが Vander によって報告されている³⁾。そこで本実験における Na, K 排泄量の変化が腎障害による Na の近位尿管再吸収の増加によるものか、あるいは尿電解質代謝を制御する血中アルドステロンの影響によるものか検討した。

Table 1. Daily amount of metal in urine of rats treated with cadmium.

Metal	Sex	Day					
		Control	1	2	3	5	8 18
Na	M	100	10*	10*	3*	0.1*	0.1*
	F	100	15*	33	21*	75	85
K	M	100	69	60	39*	90	40*
	F	100	300*	254*	88	256*	10
Ca	M	100	91	104	95	71	34
	F	100	100	71	54	29	39
Mg	M	100	209	229	201	37	91
	F	100	195	74	49	12	53
Fe	M	100	184	104	61	67	43
	F	100	109	63	55	26	49

Each value is expressed as percent of control value at indicated time point. Significantly different from control value at $p < 0.05$ (*). Urine of five animals of both sexes was collected and determined at indicated time. M; male rats. F; female rats.

Table 2. Protein concentration in urine of rats treated with cadmium.

Sex	Day					
	Control	1	2	3	5	8 18
M	100	116	145	129	80	100
F	100	95	99	86	85	100

Each value is expressed as percent of control value. M; male rats. F; female rats. Urine of five animals of both sexes was collected and determined at indicated time.

Table 3. Serum aldosterone level in cadmium-treated rats.

Sex	Day		
	control	3	8 18
M	100	280**	225**
F	100	125	250**

Each value is expressed as percent of control value at each indicated time. Significantly different from control value at $p < 0.01$ (**). M; male rats. F; female rats. Five animals of both sexes were sacrificed at indicated time.

雄ラット尿蛋白量は投与後 3 日目まではやや増加の傾向を示したが、その後、対照群と同じとなり、雌ラットの尿蛋白量も対照群と差はなかった (Table 2)。これらの結果は、本実験において Cd が腎尿管機能障害を発現している可能性が少ないことを示唆している。このことは、尿中の腎尿管逸脱酵素 N-アセチル-β-グルコサミダーゼ活性が対照群と同じであり、腎病理組織所見も対照群と差が認められないことから支持される (未発表データ)。

Cd 投与によって雌雄の血漿アルドステロンレベルは投与 3 日目、および 8 日目に有意に増加した。投与中止後、雄では対照群値の約 1/3、雌では約 1/10 に減少した (Table 3)。アルドステロンはラット腎臓の尿管上皮膜を通して Na の再吸収を促進し、尿中 Na の排泄を抑制することが知られている。血漿アルドステロンレベルが Cd 投与により有意に増加し、投与中止後逆に減少したことが、雄ラット尿中 Na, K の変化と一致することから Cd 投与ラットにおける尿電解質の代謝異常は血中アルドステロンの変動によることが示唆された。Cd 投与ラットの Na および K 排泄動態に性差が認め

られた。

本実験において肝臓および腎臓の Cd 蓄積量（未発表データ）や血中アルドステロン動態に性差は認められなかったが、尿中 Na 排泄減少は雄が雌より著しかった。血中アルドステロン上昇時、遠位尿細管に到達する Na 量によって尿中 K 排泄が増加したり、逆に減少したりする⁴⁾。Cd 投与ラットの K 排泄における性差は尿中 Na 排泄量の差による可能性も考えられる。

Cd が高血圧を発現することが報告されており⁵⁾、高血圧の発症原因の一つとして体内 Na 貯留の増加および尿中 Na 排泄の減少が考えられている⁶⁾。本実験で示された Na 尿中排泄減少は必然的に Na の体内貯留をもたらすことから、Cd による高血圧発症の機序解明の一助となるように思われる。

Ca 排泄量は、雌雄共に Cd 投与群と対照群に有意な差は認められなかった。雄ラットの Fe 排泄量は3日目からやや減少し、投与中止 10 日後で増加した。雌ラットでは投与2日目から減少し始め、投与中止 10 日後では対照群と同じであった。本実験において食物摂取量が投与3日後より8日目まで減少すること⁷⁾から、Fe 排泄の減少は食物摂取量によることも考えられる。

結論

Cd 投与の及ぼすラット尿電解質および必須元素への影響とその機序について検討した。雌雄ラット尿 Na 排泄量は投与開始1日目より減少した。雄ラット尿中 K 排泄量は有意に減少したが、雌ラットの尿中 K 排泄量は

投与1日目より増加し、性差が認められた。雄ラット尿 Na : K 排泄量の変動は、血中アルドステロンの変化によることが示唆された。

文 献

- 1) Friberg, L. Piscator, M. Nordberg, C.F. and Kjellström, T.: Cadmium in the environment, CRC Press, 1976.
- 2) 西山西省二, 中村健一: カドミウムによるラット副腎機能低下時における血清電解質の変化, 日衛誌, 38, 245, 1983.
- 3) Vander, A.J.: Cadmium enhancement of proximal tubular sodium reabsorption, Am. J. Physiol., 230: 1005-1007, 1962.
- 4) 水野兼志, 福地総逸: 鉍質コルチコイドと電解質輸送系 日本臨床, 502, 134, 1983.
- 5) Schroeder, H. and Vinton, W.: Hypertension induced in rats by small dose of cadmium, Am. J. Physiol., 202: 515-519, 1962.
- 6) Doyle, J.J., Bernhoft, R.A. and Sandstead, H.H.: The effect of a low level of dietary cadmium on blood pressure ²⁴Na, ⁴²K and water retention in growing rats, J. Lab. Clin. Med., 86: 57-63, 1975.

中村健一*, 西山西省二*, 小西裕子**

高知医科大学 *衛生学教室, **共同実験センター
Kenichi NAKAMURA,* Shoji NISHIYAMA*
and Yuko KONISHI**

* Department of Environmental and Occupational Health, and ** Experiment Center for Common Use, Kochi Medical School, Nankoku, Kochi, 781-51, Japan
昭和59年4月12日受付

連絡先: 中村あて, Reprint requests to K. Nakamura