

## 学位論文内容の要旨

論文提出者氏名	論文審査担当者
土手 江美	主査 教授 河野 公一 副査 教授 勝岡 洋治 副査 教授 窪田 隆裕 副査 教授 花房 俊昭 副査 教授 田窪 孝行
<b>主論文題名</b> Acute lethal toxicity, hyperkalemia associated with renal injury and hepatic damage after intravenous administration of cadmium nitrate in rats (ラットを用いた硝酸カドミウム静脈内投与後の急性致死毒性、腎障害に伴う高カリウム血症および肝障害)	
<b>学位論文内容の要旨</b>	
<p><b>【研究目的】</b>            硝酸カドミウム(CdN)は産業界において特にニッケルカドミウム電池として用いられている。電池製造工程においては高濃度の CdN 水溶液を大量に取り扱うため、職業性曝露事故の危険性が高く、気道や生体粘膜から速やかに吸収され急性中毒を生じる事が危惧される。しかし CdN についての研究報告はない。従って労働衛生管理の観点から CdN 曝露後の健康障害を把握することが急務と考えられる。そこで CdN の急性致死毒性を把握すると共に、生体への影響を検討した。</p> <p><b>【方法】</b></p> <p>①急性致死量            10 週齢雄性SDラット(n = 30)を6群(各5匹)に分け、CdNを2.8, 4.2, 4.3, 4.4, 5.8, 6.3 mg/kg 尾静脈より単回投与した。24 時間後の死亡率よりプロビット法にて致死用量曲線を求め Lethal Dose (LD)を推定した。</p> <p>②急性生体影響</p> <p>(a)血液所見における投与量の影響            同週齢同種ラット(n = 25)を5群(各5匹)に分け、3群にはCdNを用量比1:2:3として2.1, 4.2, 6.3 (mg/kg)を同様に投与した。また2群にはコントロールとして生理食塩水および硝酸を投与した。硝酸は硝酸イオンの影響を検討するため CdN6.3 mg/kg 中の硝酸イオン相当量とした。5時間後、頸動脈より採血した。肝障害の指標として血清中 AST, ALT, m-AST, LDH 等、腎機能障害の指標として BUN, Cr を測定した。さらに急性致死原因を解明する目的で電解質、血液ガス、乳酸およびピルビン酸についても測定を行った。</p> <p>(b)尿所見における投与量の影響            同週齢同種ラット(n = 20)を4群(各5匹)に分け、前記と同量のCdN および生理食塩水を同様に静注した。膀胱に挿入したカテーテルより、投与開始から5時間後まで連続採尿した。腎障害の指標として尿量および糖, NAG, <math>\beta_2</math>-ミクログロブリン(<math>\beta_2</math>MG), Cr, 電解質, カドミウム(Cd)等の濃度を測定した。尿中排泄量は尿量と濃度を積算し、さらに Ccr, NAG/Cr, Na 排泄率(<math>FE_{Na}</math>)等を算出した。</p>	

## 【結果】

①LD<sub>50</sub> は 5.5 mg/kg、LD<sub>90</sub> は 6.3 mg/kg であった。

②(a) AST, ALT は 4.2 および 6.3 mg/kg 群において上昇し、m-AST, LDH は 6.3 mg/kg 群において上昇した。BUN, Cr は 4.2 および 6.3 mg/kg 群において上昇した。K は 4.3 および 6.3 mg/kg 群において上昇した。PCO<sub>2</sub>, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, Base Excess は 6.3 mg/kg 群において低下した。乳酸およびピルビン酸は CdN 投与群と生理食塩水群に明らかな差はなかった。また硝酸群と生理食塩水群における血液所見には明らかな差はなかった。

(b) 尿量は 6.3 mg/kg 群において低下した。尿糖は 6.3 群において著明に上昇した。β<sub>2</sub>MG の尿中排泄量は 6.3 mg/kg 群において上昇した。K の尿中排泄量は全群において投与量に伴い低下した。Cr は 4.2 および 6.3 mg/kg 群において低下した。NAG/Cr は 6.3 mg/kg 群において上昇した。FE<sub>Na</sub> は 4.2 および 6.3 mg/kg 群において上昇した。Cd 量は 2.1 mg/kg 群と生理食塩水群間には明らかな差はなかった。

## 【考察】

CdN の LD<sub>50</sub> は酸化カドミウムの約 1/3、塩化カドミウムと同等の強い毒性量を示した。また CdN の毒性に関し硝酸イオンの影響は低く、毒性の強度には高い水溶性が大きく関与したと考えられた。CdN の投与によりミトコンドリア損傷を伴う重篤な肝毒性を発現した。Cd は Cd-メタロチオネイン結合体 (Cd-MT) として肝細胞内に捕捉され、無毒化されるが、許容量を超える曝露により結合されない Cd が肝ミトコンドリアに対し細胞毒性を発現すると報告されている。従って今回の投与では肝における蓄積・解毒作用が対処しきれず、急激な毒性が発現したと考えられた。一方、Cd-MT は腎毒性を有し、特に尿細管での再吸収過程で分解されて遊離した Cd イオンがさらに毒性を高めると報告されている。糸球体機能は CdN の投与により明らかに低下し、尿細管障害を生じた。従来、Cd 化合物の腎への慢性影響の研究は多いが、急性腎毒性に関する報告は殆どなく、致死毒性との因果関係も検討されていない。今回の結果より血清 K の上昇は代謝性アシドーシスに起因し、5.5 mEq/L を上回る高 K 血症は致死毒性に関与したと考えられた。

以上より労働衛生管理を行う上で CdN は強い急性毒性を有するため、十分な注意が必要であると考えられる。

## 審査結果の要旨および担当者

報告番号	甲 第 号	氏 名	土手 江美
論文審査担当者		主 査 教授 河 野 公 一 副 査 教授 勝 岡 洋 治 副 査 教授 窪 田 隆 裕 副 査 教授 花 房 俊 昭 副 査 教授 田 窪 孝 行	
主論文題名 Acute lethal toxicity, hyperkalemia associated with renal injury and hepatic damage after intravenous administration of cadmium nitrate in rats (ラットを用いた硝酸カドミウム静脈内投与後の急性致死毒性、腎障害に伴う高カリウム血症および肝障害)			
論文審査結果の要旨			
<p>硝酸カドミウム(CdN)は充電池の液性電極材として、多くのカドミウム化合物の中で最も多用されている。CdN は職業性曝露などにより蓄積され、健康障害を引き起こす可能性が示唆されているが、その毒性については全く注視されておらず、労働衛生管理の欠如が危惧される。本研究はラットを用いて CdN の急性致死毒性、生体への影響および致死機序について検討したものである。</p> <p>その結果、申請者は以下のような結論を得ている。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) CdN のラット静脈注射後 24 時間 LD<sub>50</sub> は 5.5 mg/kg であった。</li> <li>2) CdN の毒性に関し硝酸イオンの影響は低く、毒性の強度には高い水溶性が大きく関与した</li> <li>3) ミトコンドリア損傷を伴う重篤な肝毒性を発現した。</li> <li>4) 糸球体機能低下および急性尿細管障害を生じた。</li> <li>5) 代謝性アシドーシスは主に腎障害に起因した。</li> <li>6) 高 K 血症は致死毒性に関与した。</li> </ol> <p>本研究は CdN の急性曝露後の生体への影響を初めて明らかにし、生物学的影響モニタリングとしての臓器障害および血液・尿の異常を予測する上で重要な知見を提供しており、産業保健の見地から、その意義は極めて高いと考えられる。</p> <p>以上より、本論文は本学大学院学則第9条に定めるところの博士(医学)の学位を授与するに値するものと認める。</p> <p>(主論文公表誌) Journal of Occupational Health 49(1): 000-000, 2007 (in press)</p>			