

学位論文内容の要旨

論文提出者氏名	論文審査担当者
足立和也	主査 教授 河野 公一 副査 教授 窪田 隆裕 副査 教授 勝岡 洋治 副査 教授 田窪 孝行 副査 教授 宮崎 瑞夫
主論文題名 Strong acute toxicity, severe hepatic damage, renal injury and abnormal serum electrolytes after intravenous administration of cadmium fluoride in rats (ラットを用いたフッ化カドミウム静脈内投与後の強い急性毒性、重篤な肝障害、腎障害および血清電解質異常)	
学位論文内容の要旨	
<p>《研究目的》</p> <p>高度情報化社会の飛躍的な発展に伴い、電子機器は膨大な情報処理能力が求められ、発生する熱負荷対策が課題となっている。フッ化カドミウム(CdF₂)は耐熱性(融点 1100 °C)を有し、電子機器の絶縁体として、近年、応用されているが、有害性が未知の物質である。一般的にカドミウム(Cd)化合物は有用性の反面、毒性が強い。従って産業現場において製造工程ならびに廃棄処理などに際し、作業環境中に CdF₂ の粉塵やミストが飛散した場合、気道粘膜などから吸収され急性中毒の発症が危惧される。しかし CdF₂ に関する有害性は全く把握されていない。そこで本研究において急性毒性および生体影響を検討し、CdF₂ 取り扱い作業者の労働衛生対策を考究した。</p> <p>《方法》</p> <p>①急性致死量 10 週齢雄性 SD ラットを 7 群(各 5 匹)に分け、CdF₂ を 2.2, 2.4, 2.8, 3.2, 3.3, 4.0, 5.4 mg/kg 尾静脈より単回投与した。24 時間後の死亡率から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 i)血液所見における量-影響関係 同週齢同種ラットを 5 群(各 6 匹)に分け、用量比 1:2:3 に相当する CdF₂ 1.34, 2.67, 4.01(mg/kg) を同様に投与した。対照群として生理食塩水 3ml/rat を投与した。またフッ素イオン(F)の影響を検討するため CdF₂ 4.01mg/kg 中の F 相当量とした NaF 2.23(mg/kg)を作成し、F として投与した。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, Glucose 等、腎障害の指標として BUN, Creatinine(Cr)を測定した。さらに電解質および血液ガスを測定し、電解質異常や酸塩基平衡異常を検討した。</p>	

ii)尿所見における量・影響関係

同週齢同種ラットを5群(各5匹)に分け、i)と同量のCdF₂、NaFおよび生理食塩水を同様に静注した。全群ともに生理食塩水6mlを追加静注した。投与開始後より連続5時間、膀胱から採尿した。腎障害の指標として尿量および糖、NAG、Cr、電解質、Fを測定した。これら物質の5時間尿中排泄量を尿量と測定した濃度から算出し、さらにCrクリアランス(Ccr)、NAG・Cr比(NAG/Cr)、Naクリアランス(C_{Na})を算出した。

《結果》

①CdF₂のLD₅₀(24h)は3.29 mg/kg、LD₉₀は4.09 mg/kgであった。

② i) AST, ALTは生理食塩水群に比し、2.67および4.01 mg/kg群において上昇した。m-ASTおよびLDHは4.01 mg/kg群において上昇した。血糖値は2.67および4.01 mg/kg群において低下した。BUNは4.01 mg/kg群において明らかに上昇した。Kは4.01 mg/kg群において上昇した。Caは2.67、4.01 mg/kg群およびNaF群において低下した。Pは4.01 mg/kg群およびNaF群において上昇した。PCO₂およびHCO₃⁻は2.67および4.01 mg/kg群において低下した。PO₂は4.01 mg/kg群において上昇した。また余剰塩基(base excess)は4.01 mg/kg群において低下した。

ii) 尿量は生理食塩水群に比し、CdF₂群において明らかに低下した。K量は2.67および4.01 mg/kg群において低下した。Na量およびC_{Na}はCdF₂群において低下した。Ccrは4.01 mg/kg群において低下した。NAG/Crおよび尿糖は2.67および4.01 mg/kg群において上昇した。

《考察》

CdF₂の毒性量を産業領域で多用される他のCd化合物の毒性量(経静脈単回投与LD₅₀)と比較すると、酸化カドミウム(CdO)は25 mg/kg、塩化カドミウム(CdCl₂)および硝酸カドミウム(Cd(NO₃)₂)は5.5 mg/kgと報告され、CdF₂は強い致死毒性を有した。肝障害は曝露後5時間において、ほぼ同量のCdを含有するCdCl₂やCd(NO₃)₂と比較すると、肝酵素の上昇や血糖値の低下は大きく、より重篤な肝障害を生じたと考えられた。腎障害については尿量およびBUNの変化から糸球体障害が発現し、尿糖およびNAG/Crの上昇より尿細管障害が示唆された。血液ガス所見は代謝性アシドーシスを示し、肝障害や尿細管障害に起因すると考えられた。血清Kの上昇については代謝性アシドーシスによる影響が考えられるが、Fの関与も示唆された。主に血清Ca低下の機序としてFとの結合により難溶性のCaF₂などの形成が報告されており、CdF₂およびNaFに含有されるFの関与が示唆された。以上よりCdF₂は強い毒性を有するため、曝露の低減等の作業環境管理や定期的な健康診断の実施などの十分な労働衛生対策が必要であると考えられた。

審査結果の要旨および担当者

報告番号	甲 第 号	氏 名	足立和也
論文審査担当者		主査 教授 河野 公一	
		副査 教授 窪田 隆裕	
		副査 教授 勝岡 洋治	
		副査 教授 田窪 孝行	
		副査 教授 宮崎 瑞夫	
主論文題名			
<p>Strong acute toxicity, severe hepatic damage, renal injury and abnormal serum electrolytes after intravenous administration of cadmium fluoride in rats (ラットを用いたフッ化カドミウム静脈内投与後の強い急性毒性、重篤な肝障害、腎障害および血清電解質異常)</p>			
論文審査結果の要旨			
<p>フッ化カドミウム(CdF₂)は電子機器の絶縁体として新しく開発された物質である。取り扱い作業者は製造や分解工程において粉塵やミストを吸入曝露する危険性が高く、気道粘膜等からの急速な血中移行により急性中毒の発症が危惧される。しかし CdF₂ についての毒性研究はなされておらず、その生体影響は未知である。そこで労働衛生管理の観点から CdF₂ 曝露後の健康障害の把握が必須と考えられる。本研究はラットを用いて CdF₂ の急性毒性、生体影響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"> 1) CdF₂ のラット経静脈単回投与後24時間 LD₅₀ は 3.29 mg/kg であり、他のカドミウム化合物 (CdO, CdCl₂, Cd(NO₃)₂) と比較してその毒性が強く、投与後 5 時間における肝毒性の程度もこれらの化合物に比較し、より強く発現した。 2) 腎尿細管障害を生じた。 3) 代謝性アシドーシスを発現し、腎および肝障害に起因すると考えられた。 4) 血清 K 濃度が上昇し、代謝性アシドーシスおよび腎障害の影響が考えられるが、フッ素イオン (F) の関与も示唆された。 5) 血清 Ca 濃度が低下し、主として CdF₂ に含有する F の影響と考えられた。 <p>本研究は CdF₂ 曝露後の急性生体影響を初めて明らかにしたものであり、生物学的影響モニタリングとして血液・尿の異常を把握することにより健康障害を予測した。これは労働衛生対策を考究する上で重要な知見を提供しており、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 (3): 235-241, 2007 (in press)</p>			