

フッ化カドミウム静脈内単回投与後の急性有害影響(第1報)
—致死量・肝障害・腎障害・電解質異常・代謝性アシドーシス—

足立 和也・土手 友太郎・土手 江美・三井 剛・河野 公一

大阪医科大学 衛生学・公衆衛生学教室

Acute Harmful Effects after Single Intravenous Dose of
Cadmium Fluoride in Rats (First report)
—Lethal dose, severe hepatic damage, renal injury,
abnormal serum electrolytes and metabolic acidosis—

Kazuya Adachi, Tomotaro Dote, Emi Dote, Go Mitsui and Koichi Kono

Department of Hygiene and Public Health, Osaka Medical College, Osaka 569-8686, Japan

Abstract

Cadmium fluoride (CdF_2) is commonly used as an insulator for super-high-speed mass telecommunications equipment, and there is a considerable risk that industrial workers will inhale CdF_2 particles. Despite the possibility that acute exposure can cause harmful systemic effects, there are no studies to date that address the health consequences of acute CdF_2 exposure. This study therefore aimed to determine the acute lethal dose of CdF_2 and its effects on various target organs, including the liver and kidney. We also determined the effect of CdF_2 on serum electrolytes and acid-base balance. The effective lethal dose was determined and dose-response study was conducted after intravenous administration of CdF_2 in rats. The 24h LD_{50} of CdF_2 was determined to be 3.29 mg/kg. The dose-response study used doses of 1.34, 2.67, 4.01 mg/kg CdF_2 . Saline or sodium fluoride solution were used for controls. Severe hepatocellular injury was induced at doses greater than 2.67 mg/kg, as demonstrated by AST and ALT activities greater than 1,500 IU/L in rats injected with a dose of 4.01 mg/kg. Acute renal failure was induced at doses greater than 2.67 mg/kg. Decreased serum Ca, increased serum K and metabolic acidosis were induced at a dose of 4.01 mg/kg. It was suggested that decreased serum Ca was caused by the exposure to ionized F. CdF_2 has the strongest lethal and hepatic toxicity among all Cd containing compounds.

Keywords : cadmium fluoride, intravenous injection, acute lethal toxicity, liver and renal dysfunction, hypocalcemia, metabolic acidosis

目 的

フッ化カドミウム (CdF_2) の性状は白色微細粉末で加工性に富み、融点は 1100℃ である。そこで産業的用途として、高速大容量通信機器の絶縁体に用いられる。しかし水溶性 (4.3 g/100 ml) を有し[1]、粉末や水溶液の急性曝露により人体への有害影響が危惧される。一方、カドミウム (Cd) あるいはフッ素 (F) 化合物の急性毒性に関しては、前者において塩化カドミウムや硝酸カドミウムによる肝・腎障害[2]やフッ化ナトリウムによる急性尿管障害についての報告がある[3]。しかし CdF_2 の毒性研究はない。そこで急性曝露後の致死毒性および肝・腎障害などの有害影響について検討した。

連絡先：足立 和也

〒569-8686 大阪府高槻市大学町 2-7
大阪医科大学 衛生学・公衆衛生学教室
TEL : 072-683-1221 (内線 2651)
FAX : 072-684-6519
E-mail : infinity_cab@yahoo.co.jp

受付日：平成 18 年 12 月 20 日

受理日：平成 19 年 3 月 14 日

方法

①急性致死毒性

10週齢雄性SDラット(n=35)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時間後の死亡数 (Table 1) からプロビット法にて Lethal Dose (LD) を推定した。

②急性有害影響

i) 血液所見における量・影響関係

同週齢同種ラット(n=24)を4群(各6匹)に分け、用量比1:2:3に相当するCdF₂を1.34, 2.67, 4.01 (mg/kg) 投与した。コントロール群として生理食塩水(2 ml)およびFイオンの影響を比較検討するためフッ化ナトリウム溶液(2.23mg/kg)を投与した。フッ化ナトリウム溶液中フッ素量は4.01 群含有フッ素と同量になるように設定し

た。4.01mg/kgはLD₈₈に相当するが、投与5時間後においては生存しており、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, 血糖, 乳酸, ピルビン酸、腎障害の指標としてBUN, Crを測定した。さらに急性致死原因を解明するため、電解質異常や酸塩基平衡異常を検討するため電解質および血液ガスを測定した。

ii) 尿所見における量・影響関係

同週齢同種ラット(n=24)を4群(各6匹)に分け②と同量のCdF₂および生理食塩水を同様に投与後、生理食塩水(6 ml)を追加静注した。膀胱を露呈し、刺入留置したカテーテルから連続5時間採尿した。尿量およびK, Na, Creatinine (Cr), NAG, 尿糖等の濃度を測定し、総量を算出した。

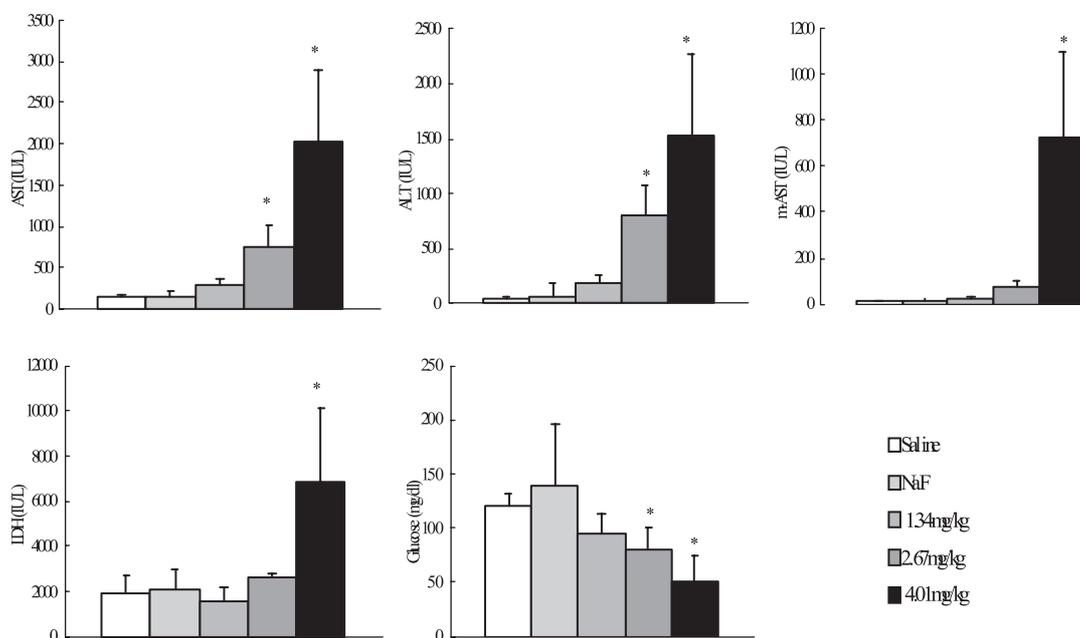


Fig. 1 The values of serum hepatic enzyme activities and glucose 5 hours after single intravenous injection of saline, NaF (2.23 mg/kg) or CdF₂(1.34, 2.67, 4.01 mg/kg). Mean ± SD ; n=6, One-way ANOVA, Fisher's protected LSD ; *P < 0.05 vs. saline

Table 1 Numbers of died rats 24 hours after single intravenous injection of CdF₂ (1.34, 2.67, 4.01mg/kg)

CdF ₂ mg/kg	2.22	2.41	2.81	3.21	3.29	4.01	5.35
Number of died rats	0	0	2	2	3	4	5

Table 2 Serum BUN and Cr 5 hours after single intravenous injection of saline or CdF₂ (1.34, 2.67, 4.01 mg/kg).

	CdF ₂ (mg/kg)			
	Saline	1.34	2.67	4.01
BUN (mg/dl)	15.9 ± 6.6	17.2 ± 2.6	21.7 ± 1.6	26.8 ± 6.2 *
Cr (mg/dl)	0.49 ± 0.04	0.42 ± 0.04	0.42 ± 0.04	0.55 ± 0.09

Mean ± SD ; n = 6 ; ANOVA ; Fisher's protected LSD ; *P < 0.05 vs. saline.

Table 3 Serum electrolytes 5 hours after single intravenous injection of saline or CdF₂(1.34, 2.67, 4.01 mg/kg).

	Saline	CdF ₂ (mg/kg)		
		1.34	2.67	4.01
Na (mEq/l)	144.8 ± 1.7	144.0 ± 2.1	144.3 ± 0.8	144.8 ± 1.7
K (mEq/l)	4.38 ± 0.44	4.52 ± 0.48	4.62 ± 0.34	5.74 ± 0.68*
Ca (mg/dl)	11.9 ± 0.35	11.7 ± 0.08	11.3 ± 0.41*	11.4 ± 0.15*
P (mg/dl)	8.4 ± 1.2	9.4 ± 0.5	9.1 ± 0.3	10.0 ± 1.4*
Anion gap (mEq/l)	13.5 ± 2.2	13.0 ± 1.8	13.6 ± 1.4	15.1 ± 1.9

Mean ± SD ; n = 6 ; ANOVA ; Fisher's protected LSD ; *P<0.05 vs. saline.

Table 4 Blood gas values 5 hours after single intravenous injection of saline or CdF₂ (1.34, 2.67, 4.01 mg/kg).

	Saline	CdF ₂ (mg/kg)		
		1.34	2.67	4.01
pH	7.38 ± 0.04	7.41 ± 0.04	7.41 ± 0.06	7.37 ± 0.07
PCO ₂ (mmHg)	47.6 ± 10.1	43.9 ± 4.2	35.3 ± 5.6*	35.7 ± 11.3*
PO ₂ (mmHg)	106.6 ± 29	107 ± 15	126 ± 21	143 ± 53*
HCO ₃ ⁻ (mmol/l)	25.4 ± 1.8	27.4 ± 2.0	21.9 ± 1.1*	20.1 ± 3.5*
Base excess (mmol/l)	0.42 ± 0.78	0.56 ± 1.05	1.98 ± 1.37	4.23 ± 2.05*

Mean ± SD ; n = 6 ; ANOVA ; Fisher's protected LSD ; *P<0.05 vs. saline.

結果

① LD₅₀ は 3.29 mg/kg、LD₉₀ は 4.09 mg/kg であった。
 ② i) AST, ALT は 2.67 および 4.01 mg/kg 群においてコントロール群に比し上昇した。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 (Fig. 1)。乳酸、ビルビン酸には明らかな差はなかった。BUN および Cr は 4.01 mg/kg 群において上昇した (Table 2)。K および P は 4.01 mg/kg 群において上昇し、Ca は 2.67 および 4.01 mg/kg 群において低下した。Anion gap は 4.01 mg/kg 群において上昇した (Table 3)。PCO₂ および HCO₃⁻ は 2.67 および 4.01 mg/kg 群において低下し、PO₂ は 4.01 mg/kg 群において上昇した。また Base excess は 4.01 mg/kg 群において上昇した (Table 4)。ii) 尿量は全ての CdF₂ 投与群において低下した。K 量は 2.67 および 4.01 mg/kg 群において低下した。Na 量は全ての CdF₂ 投与群において低下した。Cr クリアランス (Ccr) は 4.01 mg/kg 群において低下した。NAG・Cr 比 (NAG/Cr) は 2.67 および 4.01 mg/kg 群において上昇した (Table 5)。CdF₂ 4.01 mg/kg 群において BUN, 血清 K および P は上昇し、血清 Ca は低下した。NaF 群において血清 Ca は低下し、血清 P は上昇した (Table 6)。

考察

CdF₂ の静注 LD₅₀ (3.29 mg/kg) は酸化カドミウム (25 mg/kg)、塩化カドミウム (5.5 mg/kg)、硝酸カドミウム (5.5 mg/kg) に比し低く、強い致死毒性を示した [4, 14, 9]。肝障害についてはほぼ同量の Cd を含有する塩化カドミウムや硝酸カドミウムについての報告があり [6, 7, 8, 9]、それを大きく上回る肝酵素の上昇や血糖値の低下から、高度の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 Ccr の低下、BUN および Cr の上昇より糸球体障害 [8, 9, 13] ならびに尿糖および NAG/ Cr の上昇より尿細管障害 [10, 11] を生じ、血液ガス所見については代謝性アシドーシスに対する呼吸性の代償を示しており、腎障害に起因すると考えられた。血清 Ca 濃度の低下については水溶液中の F と Ca イオンの結合により不溶性の CaF₂ が形成されるため低下すると報告されており [12]、CdF₂ のおおよび NaF に含有される F イオンの関与が示唆された。

結語

CdF₂ の致死毒性は Cd 化合物中で最も強く、重篤な肝障害、腎毒性および代謝性アシドーシスを生じた。また血清カルシウムの低下は F イオンの影響が示唆された。

Table 5 Urinary excretion values, Ccr and NAG · Cr ratio 5 hours after single intravenous injection of saline or CdF₂ (1.34, 2.67, 4.01 mg/kg).

	CdF ₂ (mg/kg)			
	Saline	1.34	2.67	4.01
Urine volume (ml)	3.45 ± 0.1	1.85 ± 0.3*	1.62 ± 0.5*	1.23 ± 0.5*
K (mEq)	0.43 ± 0.1	0.36 ± 0.1	0.22 ± 0.1*	0.19 ± 0.1*
Na (mEq)	0.66 ± 0.1	0.23 ± 0.06*	0.16 ± 0.1*	0.04 ± 0.03*
Glucose (mg)	0.37 ± 0.4	0.37 ± 0.1	1.75 ± 2.5	2.40 ± 2.7
Ccr (ml/min)	0.72 ± 0.15	0.81 ± 0.09	0.73 ± 0.21	0.56 ± 0.12
NAG/Cr (U/g)	51.2 ± 9.7	62.6 ± 15	69.2 ± 26	71.2 ± 24*

Mean ± SD ; n = 6 ; ANOVA ; Fisher's protected LSD ; *P < 0.05 vs. saline.

Ccr : creatinine clearance NAG : N-acetyl-β-D-glucosaminidase NAG/Cr : NAG · Cr ratio

Table 6 Serum BUN, Cr and electrolytes 5 hours after single intravenous injection of saline, NaF (2.23 mg/kg) or CdF₂ (4.01 mg/kg).

	Saline	NaF	CdF ₂
BUN (mg/dl)	15.9±6.6	17.0±2.5	26.8±6.2*
Cr (mg/dl)	0.49±0.04	0.53±0.18	0.55±0.09
K (mEq/l)	4.38±0.44	4.73±0.22	5.74±0.68*
Ca (mg/dl)	11.9±0.35	11.3±0.21*	11.4±0.15*
P (mg/dl)	8.4±1.2	10.6±0.8*	10.0±1.4*

Mean ± SD ; n = 6 ; ANOVA ; Fisher's protected LSD ; *P < 0.05 vs. saline.

参考文献

- 1) Patty FA : Industrial Hygiene and Industrial Toxicology. Fassett Irish, (ed) : second revised edition volume 2 toxicology. Michigan, 1962, pp1012.
- 2) Hoffmann EO, Cook JA, di Luzio NR, Coover JA : The effects of acute cadmium administration in the liver and kidney of the rat. Light and electron microscopic studies. *Lab Invest* 32 : 655-664, 1975.
- 3) T Dote, K Kono, K Usuda, et al : Toxicokinetics of intravenous fluoride in rats with renal damage caused by high-dose fluoride exposure. *Int Arch Occup Environ Health* 73 : 90-92, 2000.
- 4) Evaluation of the impact of cadmium on the health of man, Vol. 1. Pergamon Press : Oxford. UK, 1978, pp67.
- 5) Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS). USNNIOSH, 1996.
- 6) Dudley RE, Svoboda DJ, Klaassen C : Acute exposure to cadmium causes severe liver injury in rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 65 : 303-313, 1982.
- 7) Rikans LE, Yamano T : Mechanisms of cadmium-mediated acute hepatotoxicity. *J Biochem Mol Toxicol* 14 : 110-117, 2000.
- 8) Kara H, Kartas F, Canatan H, Servi K : Effects of exogenous metallothionein on acute cadmium toxicity in rats. *Biological Trace Element Research* 104 : 223-32, 2005.
- 9) E Dote, T Dote, H Shimizu, Y Shimbo, M Fujihara and K Kono : Acute lethal toxicity, hypokalemia associated with renal and hepatic damage after intravenous administration of cadmium nitrate in rats. *J Occup Health* 49 : 17-24, 2007.
- 10) T Dote, K Kono, K Usuda, H Nishiura, T Tagawa : Acute renal damage dose response in rats to intravenous infusion of sodium fluoride. *Fluoride* 33 : 210-217, 2000.
- 11) Friberg L, Elinder CG, Kjellstrom T, Nordberg GF : Cadmium and health. Boca Raton(ed) : A Toxicological and Epidemiological Appraisal, Vol.2, Effects and Response. CRC Press, FL, 1986, pp25-26.
- 12) Barsky C, Landes F : Hydrogen fluoride. In : Viccellio P(ed) : Emergency toxicology, Second Edition.

- tion. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 1998, pp325-333.
- 13) Goyer RA : Mechanisms of lead and cadmium nephrotoxicity. *Toxicol Lett* 46 : 153-162, 1989.
- 14) Kotsonis FN, Klaassen CD : Toxicity and distribution of cadmium administered to rats at sublethal doses. *Toxicol Appl Pharmacol* 41 : 667-680, 1977.