

## 慢性カドミウム中毒の実験的研究

—特にラッテにおける Cd の体内蓄積について—

## 〔I〕 Cd 50 ppm を含む飲料水を与えた実験

金沢大学医学部衛生学講座(主任 石崎有信教授)

田 辺 釧

(昭和42年10月3日受付)

## 1. Cd 中毒研究の歴史

Cd は元素周期表の第2群の中で亜鉛と水銀にとなりあっているものであるが、合金に広く使用せられ、化合物は耐熱性で、塗料、陶器や硝子着色料、電池、軸受など用途が広く、工業上では粉塵やフュームの吸引による中毒が近頃多くなった。なお、以前は罐詰の罐の防錆塗料として Cd が用いられていたが、果汁などの弱酸類にも溶けて急性胃腸症状を呈するので、今日では禁止せられている有毒な金属である。

急性中毒については、Legge<sup>1)</sup> の1923年に出した報告をはじめ種々の報告<sup>2)3)4)5)6)</sup>がある。経口的急性中毒では悪心、嘔吐、下痢、腹痛など消化器系症状が主要症状であるが、Cd の催吐作用のため吐き出すので、強い中毒は起きないとされている。吸入による場合には呼吸器系の刺激によるはげしい咳嗽にはじまり、20～30時間後には呼吸困難、胸痛、激烈な咳嗽、血痰など肺水腫の症状を呈し、さらに気管支肺炎、肝、腎障害が起り、予後は悪く死亡率は15%ほどで、Cd 曝露後5～7日に死亡する。

慢性Cd中毒に関する報告は1888年 Tracinski<sup>7)</sup> が亜鉛製造工にみられた胃腸症状と高度の羸瘦が Cd により起ったものといい、30年後の1920年 Stephens<sup>8)</sup> が腎炎、心肥大、体重減少、気管支炎になり、鉛中毒の補償をうけていた亜鉛鋳物の屍体の肝臓に多量の亜鉛及び Cd の蓄積を見つけ、Cd 及び Zn が原因であると記述した。その後しばらく慢性 Cd 中毒の報告がなく1942年フランスの Nicaud, Lafitte, Gros<sup>9)</sup> 及びアメリカの Princi<sup>10)</sup> によって報告がなされ、またその後で同じアメリカの Hardy, Skinner<sup>11)</sup> らにより実質的な研究がはじめられた。即ち Ni-

caud らは慢性 Cd 中毒で四肢のロイマチス様疼痛を訴えるものがあり、従業者約20名の Cd 工場で働いたもののうち6名に Milkmann の帯状影を肩胛骨、恥骨、大腿骨などにX線上認めた。Milkmann の症状とは、彼が1933年に食物中の Ca, P 及び Vitamin D の不足が骨への Ca, P の供給を減少させる結果起る骨の変化の症候群で、いわゆる Hungerosteopathie として記載したものである。腰部下肢の疼痛と歩行障害が現われ、X線写真には骨の粗鬆化の像の他に、X線透過性が高く、骨の長軸に対して横走する帯状のすじがみられるというものである。

Princi は Cd 製錬工について調査し歯に黄色輪状の変化がみられる外には何の症状もないことを報告している。そのすぐ後で Hardy と Skinner が Cd 被覆ベアリング製造工について、疲労、胃腸障害、時折りみられる呼吸器の異常、軽度の貧血などを発見し、これが慢性 Cd 中毒ではないかと報告した。

また Friberg は1948年<sup>12)</sup>、1950年<sup>13)</sup> にはじめてスウェーデンにおいて Cd 蓄電池工場の労働者を調査し、その尿中に分子量2万～3万の低分子の蛋白質が排泄されるものが多く、煮沸及び Picrin 酸では陽性にならず、25% trichlor 醋酸、3% Sulfosalicyl 酸で沈澱することを報告し、これを慢性 Cd 中毒の特異な症状と考え、職歴8年以上の Cd 工43名中80%にこの症状を認めた。その後ヨーロッパの他の国々における Cd 取扱者を調べ、この現象を確認した。ドイツの Baader (1951)<sup>14)</sup> がアルカリ蓄電池工場の工員に、英国の Bonnell (1955)<sup>15)</sup> が銅カドミウム合金工場の工員とともにこの蛋白尿を認めている。また蛋白尿とならんで肺気腫も Friberg, Baader, Bonnell らに

Experimental Study of Chronic Cadmium Poisoning Especially About the Accumulation in the Bodies of Rats No. 1 An Experiment of Giving Some Drinking Water Including 50 ppm Cd. Sen Tanabe, Department of Hygiene (Director: Prof. A. Ishizaki), School of Medicine, Kanazawa University.

よって慢性中毒において起ることが認められた。

もう1つ重要な所見は腎機能異常で、Friberg は蛋白尿、肺気腫、腎機能障害の3つを慢性 Cd 中毒に共通する症状といっている。この腎機能障害はイヌリンクリアランスの減少、濃縮試験異常が報告されており、腎生検では尿細管の変性がみられている。Friberg はうさぎに Cd を投与して尿細管の変性を起すことに成功し、さらに貧血、骨髓変化のみられることもみている。Bonnell も同様の実験によりこれを確認しているが Princi の報告は否定的である。

以上のように欧州においては慢性中毒の存在が確認されたのであるが、一方 Princi, Hardy, Skinner らアメリカの研究者は依然としてその存在を否定している。この重大な違いを解明するために、1956年に米国及びスウェーデンの学者により協同研究が行われ Ahlmark, Friberg, Hardy が参加したが、結論はえられず両国の Cd の水溶性に違いがあることを認めたにすぎなかった。

1961年の Perry<sup>16)</sup> らの報告によると職業上 Cd の曝露されていない人々の腎臓における Cd 量は一般に年齢とともに増加し、成人になると不変になるが、その量は国により異なり、アフリカ、スイス、インド、アメリカ、台湾、タイ、日本の順に高く、日本が最も多いとしている。

最近の文献として Schroeder (1962)<sup>17)</sup> によると、離乳したラットに少量の Cd を投与することにより雌では6～8カ月後に収縮期性の高血圧を生じると述べている。

1963年<sup>18)</sup>には Cd は生長と生存に必須な金属ではなく、若いマウスに 5 ppm を水に溶かして与えると18カ月まで変化はみられないが、その後は人間より組織中の量が少ないのにもかかわらず死亡率が高くなると述べている。

Powell (1964)<sup>19)</sup> は子牛での実験で症状が亜鉛欠乏に似ているといっている。

Schroeder (1965)<sup>20)21)</sup> は全世界より死体材料をあつめ腎の Cd, Zn 比を測定して死因が脳血管障害、高血圧症のものは他の原因で死んだものの腎の Cd が高かったと述べ、ラットを使い高血圧を起す実験を行なっている。

我が国における Cd 中毒の研究としては、急性中毒の文献は2、3あるが、慢性中毒が注目されたのは富山県の神通川流域に多発したイタイイタイ病の原因に関してである。同病の原因として Cd が最も疑わしいと小林<sup>22)</sup>、吉岡<sup>23)</sup>、萩野によって主張されたのにはじまる。

著者ら<sup>24)</sup>も、イタイイタイ病発生地区ではX線所見で同病を疑われた者の尿中に Cd が対照地区の人よりはるかに多く排泄されることをみた。また同地区のX線所見で健康と診断された者でも尿中に Cd が多いことや、発生地区の米及び豆には対照地区のものにくらべて Cd の含有量が多いことから、イタイイタイ病発生地区は Cd によって汚染されていると考えざるを得ないことを報告した。

実験的研究<sup>25)</sup>としてはラットに Cd を 300 ppm の濃度で飲料水に混じて与えると 100% 腎尿細管に変性を起すこと、また低 Ca の飼料と Cd 投与とを併用すると、約半年で大部分の動物の骨に著しい脱石灰の現象がみられて、明らかに骨軟化症といえるものもあったことを報告した。

## II. 本実験の目的

Cd の慢性中毒の様相を明らかにするためには、まずこの金属の動物体内への吸収、蓄積、或いは排泄の関係を明らかにする必要がある。

はじめラットを使って Cd の吸収及び排泄の状態を観察する目的で、尿中及び尿中の Cd 量を分析することを試みたが、Cd が消化管より吸収される量及び尿中より排泄される量は、はなはだ微量で分析誤差の範囲とほとんどかわらない程度にすぎぬため、正確な結果は期待できないのでこの方向の実験は中止し、Cd をある期間投与したのちに投与を中止し、その後期間において実験動物を殺し、体内蓄積量の低下が認められるか否かをみることによって、体内に蓄積された Cd が排泄された状況を知ろうと試みることにした。本実験はこのような目的をもって行なわれたのである。

## 実 験 方 法

### I. 実験動物及び実験時期

市販の雑種のラットを購入後約1カ月間オリエンタルの繁殖用固型飼料 NMF で飼育し、雌雄とも 150 g 前後になったものを使用した。

Cd 水の投与を開始してから、経過をおいて一部ずつ殺して蓄積状況を観察し6カ月半後に Cd 水投与を中止し、その後も経過をおいて、一部ずつ殺して観察した。実験動物数は雄16、雌14匹である。飼料かごには雌雄別々に2匹あて入れて飼育した。

観察時期は次頁に示す通りである。

Cd 水投与後1カ月に雌、4カ月に雄が各1匹ずつ死亡したのは実験から除外した。Cd 水中止後9カ月頃に自然に死亡するものが急にふえて来たが、これは実験期間も長いので実験例に加えることにした。

	Cd 投与 1 ヵ月 後	3 ヵ月 後	4 ヵ月 後	6 ヵ月 後	Cd 投与 中 止 後 1 ヵ月	後 3 ヵ月	後 6 ヵ月	後 9 ヵ月
雄		1	(1)	2	2	2	2	6(4)
雌	(1)	1		2	2	2	2	3(1)

## ( ) 内死亡例

## II. 飼 料

実験準備期に用いたのと同じものを自由に摂取させた。飼料の栄養素の分析値は表1に示す。

表1 飼料分析値 100 g 中

蛋白質	脂肪	糖質	P	Ca	Mg
28.3g	5.3g	37.1g	960mg	1580mg	260mg

## III. Cd 投与法

塩化 Cd を量にして 50 ppm の割合に水道水にとかし、給水瓶に入れて与えた。6 カ月半後からはもちろん水道水だけに変えた。

## IV. 体重測定

Cd 投与前に感度 2 g の計器で体重測定を行ない、その後だいたい 1 カ月 1 回の間隔で行なった。

## V. 骨の Ca 及び P の分析法

いわゆるイタイイタイ病患者の骨は骨軟化症様の病像を示すのであるから、本実験においても脱石灰の傾向がみられはしないかと考えて、特に骨の Ca, P の分析を行なった。ラットの大腿骨を摘出し、軟組織を除去して、硝酸、過塩素酸による湿式灰化を行ない、Ca については、ゲルコニウム塩で除磷する方法<sup>26)</sup>で分析し P は Allen 法<sup>27)</sup>によった。ただしこの分析を行なったラットは Cd 投与 3 カ月、6 カ月後のもの及び中止後 9 カ月後のもののみである。

## VI. Cd の分析方法

Cd が体内に入ったとき、注射したとき<sup>28)</sup>でも経気道のとき<sup>29)30)</sup>も、経口的に与えたとき<sup>19)31)32)33)</sup>も主として肝臓と腎臓に貯溜するとされているので肝臓と腎臓の蓄積を重点的に調べたが、他の臓器の蓄積関係をみるため、6 カ月目と中止後 1 カ月のものは、肝臓、腎臓、脾臓、膵臓、肺臓、歯、骨、筋肉、毛、皮、心臓、睾丸、精囊、卵巣の Cd の分析を行なった。

各臓器はとりだした後ただちに秤量し、300 cc のケールダルコルベンに入れ、硝酸、硫酸、過塩素酸による湿式灰化を行なった。Cd の分析は Cholak and Hubbard の Dithizon 法<sup>34)</sup>によった。

歯及び骨の灰化は硫酸を用いると沈澱が多くなるので、硝酸と過塩素酸のみを用いた。筋肉は臀部より一部分とった。

皮及び毛は背部より一部分とり表面についている Cd をおとす目的で、5:95 の硝酸でよく洗い、アルコールで 3~4 回、エーテルで 1 回脱脂後、湿式灰化を行なった。

## 、実験結果

## I. 体重曲線

図 1 a b に示すようにもろん雄の方が発育がよいが、初期発育の様子は Donaldson (1924), 木村, 和田 (1930)<sup>35)</sup> の発育曲線とくらべてみても別におとらないが、Cd 投与 3 カ月頃から 5 カ月頃までの間発育停止がみられるようで、5 カ月後からまたいささか回復している。Cd 投与中止後はわずかつ体重が増加する傾向を示している。

## II. 骨の Ca 及び P の含有量

生骨 1 g 当りの mg 数で表わしたのが図 2 である。Cd 投与後 3 カ月と 6 カ月後、中止後 6 カ月目及び 9 カ月目のものをくらべてみたが、上記の順序に、Ca 値も P 値もわずかつ高くなっていた。これは年令にともなう化骨の進行によるものであると解釈され、脱灰傾向と思われるものは何もなかった。

## III. Cd の体内貯溜及び排泄について

表 2, 3 は各臓器の投与 6 カ月と中止 1 カ月後の分析結果を示したものであるが、肝、腎について多いのは、脾、脾で中止 1 カ月後でも脾、脾臓における貯溜量は、ほとんど変りない。一方肺臓、筋肉、皮、心臓、睾丸などにはかなりの低下がみられ、骨の Cd 量もわずかながら低下しているようである。

図 3 は雌雄別の各時期の肝臓及び腎臓における生の重量 1 g についての Cd の r 数である。実線は雌雄こみの平均値の変化を示したものである。その実測値は表 3 に示した。Cd は最終的には腎に主として貯溜する傾向がみられ、肝臓その他の臓器には一時的に貯溜するものであって、流動性があるのではないと思われる。Cd 投与中は当然のことながら貯溜量は増加し、g 当りでは肝より腎の方がはるかに高い。投与中止後 1 カ月目では腎臓における濃度はなおも高くなり、肝臓においてもわずかではあるが上昇がみられる。これは他の器官より移動して来たものであろうと考えられる。

上述の如く肝及び腎の貯溜量はなかなか低下しないが、投与中止後 9 カ月の値では平均値でみると、腎臓では明らかに低下がみられ、肝臓においてわずかで

るが値が低くなっている。このことから動物体内に貯溜した Cd も微量ずつ排泄されるものと推察される。

腎臓の Cd 貯溜量の変化は、ばらつきが多く例数が少なく確実ではないが、平均値でみると投与期の最後の腎臓では g 当り Cd 量は 8.72, 中止 1 カ月後は 11.41, 3 カ月後は 11.26, 6 カ月目は 12.01, 9 カ月目は減少し 9.21  $\mu$  となっている。

### 考 察

1958年 Decker, Byerrum ら<sup>32)</sup>が幼弱ラッテに経

口的に 50 ppm Cd 水を投与したとき、3 カ月目より發育障害を起したと報告しているが、本実験のラッテはかなり成熟したものであったが、ほぼ同様の傾向がえられた。しかしその後 6 カ月目には体重増加が回復している。この原因は Cd に馴れたものか或いは他の環境条件の動きによるものかもしれない。

Cd は経口的に与えた場合でも、その他どのような経路で体内に入った場合でも、肝臓と腎臓に貯溜されているが、本実験においても g 当りの Cd 量にしてみると最も多く貯溜した臓器は腎臓であり、次に肝臓で

図 1 a 体 重 曲 線 (雄)

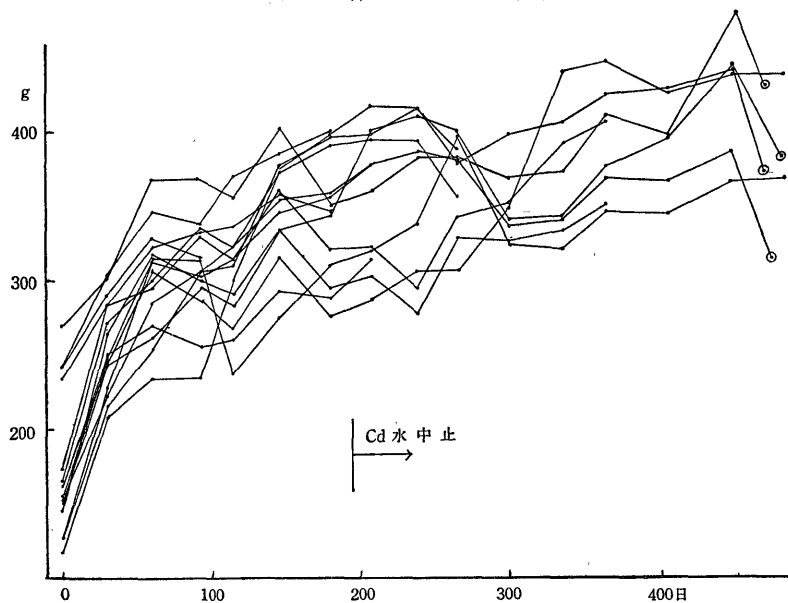
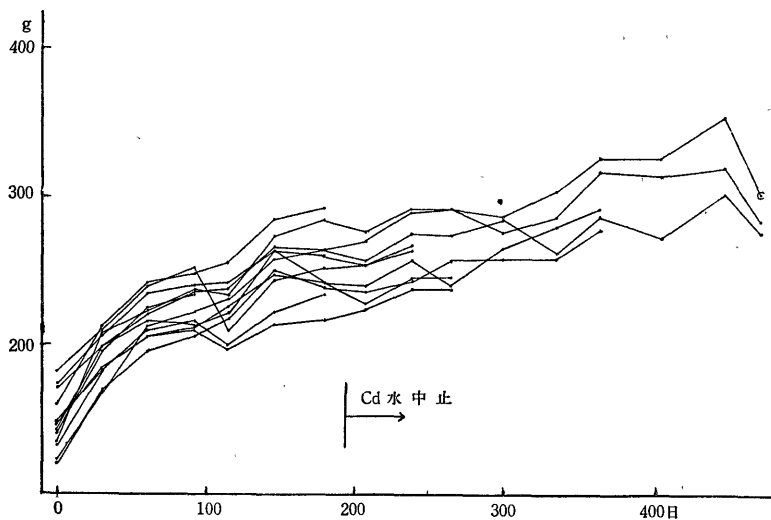


図 1 b 体 重 曲 線 (雌)



ある。

図3、表3に示されたようにCd水投与を中止した後でも、肝臓及び腎臓、特に腎臓のCd貯留量が増加したことは注目されてよい。肝臓中のCd量はわずか

ではあるが上昇したように見られるが他の臓器では投与中止後明らかに低下がみられた。故に他の臓器に貯溜していたCdが移動して肝臓及び腎臓に、最終的にはことに腎臓に沈着したものと推察される。

Kägi と Vallee<sup>36)</sup> は馬の腎臓には特にCd濃度が高く、その皮質からCd (2.9%), Zn (0.6%) と S (4.1%) を含んだ特異な金属蛋白質を分離したという報告をしているが、ラッテにおいてもこれに似た機構で腎臓にCdが沈着するものであらうと考えられる。

人体の剖検例によると脾臓、脾臓における濃度が高いとされているが、このラッテの実験では他の臓器よりは確かに高いが肝臓、腎臓に比較してはるかに低い濃度であった。

腎臓に沈着したCdも微量ずつではあるが、次第に排泄されるものらしく、投与中止後、9カ月目にはかなりの低下がみられる。

イタイイタイ病の骨に多量のCdが含まれていたという報告<sup>22)</sup>があるが、これははげしい脱石灰現象のために正常な灰分をほとんど失った患者の骨の灰分中の

図2 骨のCa及びPの分析値  
(生骨1g当りのmg)

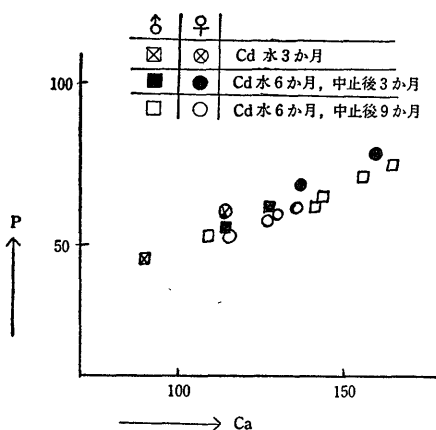


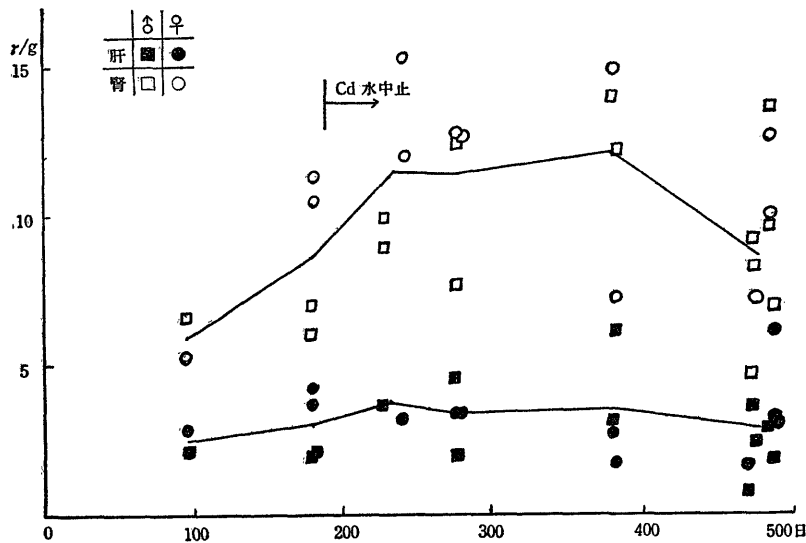
表2 肝臓及び腎臓における蓄積量の変化

		Cd 投与		投 与 中 止			
		3 カ 月 後	6 カ 月 後	1 カ 月 後	3 カ 月 後	6 カ 月 後	9 カ 月 後
肝 平 均	重 量 g	12.75	15.52	13.49	15.62	11.75	13.34
	Cd 総 量 g	30.39	45.78	49.10	49.83	40.30	37.75
	r/g	2.39	2.95	3.64	3.19	3.43	2.83
腎 平 均	重 量 g	2.30	2.72	2.74	3.00	2.82	3.32
	Cd 総 量 g	13.52	23.72	31.26	33.78	33.87	30.58
	r/g	5.88	8.72	11.41	11.26	12.01	9.21

表3 各臓器における蓄積量 (r/g)

臓 器 名		肝	腎	脾	膵	心	肺	歯	骨	筋	毛	皮	睪丸	精囊	卵巣
Cd 水 6 カ月	♂	1.81	6.99	0.51	0.42	0.17	0.18	2.44	0.34	0.07	3.33	0.10	0.19	0.18	
	♂	1.93	5.98	0.42	0.13	0.15	0.13	1.62	0.39	0.04	3.54	0.07	0.14	0.15	
	平均	1.87	6.49	0.47	0.28	0.16	0.16	2.03	0.37	0.06	3.44	0.09	0.17	0.17	
Cd 水中止 1 カ月後	♂	3.45	8.86	0.39	0.17	0	0.07	0.13	0.17	0	0.11	0.04	0.06	0	
	♂	5.32	9.82	0.66	0.54	0.15	0.08	0.33	0.27	0.07	0.56	0.09	0.07	0.28	
	平均	4.39	9.34	0.53	0.36	0.08	0.08	0.23	0.22	0.04	0.34	0.07	0.07	0.14	
増 減		↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	
Cd 水 6 カ月	♀	3.92	10.53	0.70	0.93	0.11	0.21	2.24	0.33	0.03	4.32	0.12			0.25
	♀	4.12	11.37	0.57	0.59	0.13	0.17	4.22	0.51	0.04	4.54	0.20			0.56
	平均	4.02	10.95	0.64	0.76	0.12	0.19	3.23	0.42	0.04	4.43	0.16			0.41

図3 肝臓及び腎臓における蓄積量の変化



量のことである、生の重量についてはどの程度であるかわからない。Pb 中毒では骨に Pb が沈着するが、Cd の場合には骨への沈着は少量であり、特に骨に対する直接的作用を考える必要がないと思う。

Cd 水 6 カ月投与直後には、歯及び毛にかなりの Cd 量がみられたが、中止後 1 カ月目では著しく低下しているところからみると、大部分は単に付着していたものとして説明できるようである。

### 結 論

成熟ラットに Cd 水 (50 ppm) を 6 カ月間与えた後投与を中止し、期間においてその後の貯溜量の変化を観察したところ、中止後 1 カ月目はかえって腎臓中の Cd 量は多くなっていた。肝臓もわずかではあるが増加する傾向がみられた。これらは他の器管にあった Cd が移動して来たものと推察される。

中止後 6 カ月頃までは肝及び腎の貯溜量が減らぬが、9 カ月目には減少がみられ特に腎臓における減少の著しいことから、わずかずつではあろうが Cd は腎臓を通じて尿中にも排泄されるもののようである。

### 文 献

- 1) Legge, T. M. : Ann. Rep. Chief Inspect. Factories 1923, London, 74 (1924).
- 2) Schwartz, A. M. : Z. Gew. Hyg., 36, 190 (1930).
- 3) Blumer, F. M. R., Rothwell, H. E. & Frankisch, E. R. : J. publ. Helth., 29, 19 (1938).
- 4) Spolyar, L. W.,

- Keppler, J. F. & Porter, H. G. : J. industr. Hyg., 7, 232 (1944).
- 5) Ross, P. : Brit. med. J., 252 (1944).
- 6) Lufkin, N. H. & Hodges, F. T. : U. S. Naval Med. Bull., 43, 1273 (1944).
- 7) Tracinski : Deutsche Vrtjschr. öffentl. Gesundheitspl., 20, 59 (1888). cit. by Friberg, L.
- 8) Stephens, A. : J. industr. Hyg., 2, 129 (1920).
- 9) Nicaud, P., Lafitte, A. et Gros, A. : Arch. Mal. prof., 4, 192 (1942).
- 10) Princi, F. : J. industr. Hyg., 29, 315 (1947).
- 11) Hardy, H. L., Skinner, J. B. : J. industr. Hyg., 29, 321 (1947).
- 12) Friberg, L. : J. industr. Hyg., 30, 32 (1948).
- 13) Friberg, L. : Acta med. scand. (Supp. 240), 138, 1 (1950).
- 14) Baader, E. W. : Dtsch. med. Wschr., 76, 484 (1951).
- 15) Bonnell, J. A. : J. industr. Med., 12, 181 (1955).
- 16) Perry, H. M. Jr., I. H. Tipton, Schroeder, H. A., Cook, M. J., & R. L. Steiner : J. Chron. Dis., 14, 259 (1961).
- 17) Schroder, H. A. : Am. J. Physiol., 202, 515 (1962).
- 18) Schroder, H. A., W. H. Viton, & Balassa, J. J. : J. Nutr., 80, 39 (1963).
- 19) Powell, G. W., Miller, W. J., Morton, J. D. & Clifton, C. M. : J. Nutr., 84, 205 (1964).
- 20) Schroder, H. A. : J. Chron.

- Dis., 18, 647 (1965). 21) **Schroder, H. A.** : Amer. J. Physiol., 207, 62 (1964).  
 22) 小林 純 : 第35回日本衛生学会 (1965).  
 23) 萩野 昇・吉岡金市 : 日整会誌, 35, 812 (1962). 24) 石崎有信・野村亨一・田辺 釧・坂元倫子 : 日衛誌, 20, 261 (1965). 25) 石崎有信・田辺 釧・松田 悟・坂元倫子 : 日衛誌, 20, 398 (1966). 26) 石崎有信・坂元倫子・相 静江 : 栄養と食糧, 17, 251 (1964).  
 27) **Allen, R. J. L.** : Biochem. J., 34, 858 (1940). 28) **Friberg, L.** : Arch. Industr. Hyg., 5, 30 (1952). 29) **Potts, A. M.** : Arch. Industr. Hyg., 2, 175 (1950).  
 30) **Prodan, L.** : J. industr. Hyg., 14, 174 (1932). 31) **Wilson, R. H.** : J. Exp. Therap., 71, 222 (1941). 32) **Decker, L. E., Byerrum, R. U., Decker, C. F., Hoppert, C. A. & Langham, R. F.** : Arch. Indust. Health, 18, 228 (1958). 33) **Decker, C. F., Byrrum, R. U. & Hoppert, C. A.** : Arch. Biochemistry and Biophysics, 66, 140 (1957). 34) **Cholack, J. & D. M. Hubbad** : Indust. and Engineer. Chem., 16, 333, Anal. Ed., (1944). 35) 田中利男 : 動物実験法 (安東洪次・田嶋嘉雄編) 第1版, 157, 155頁, 東京, 朝倉書店, (1956).  
 36) **Kägi, J. H. R. & Vallee, B. L.** : J. Biolog. Chem., 235, 3460 (1960).

## Abstract

Same Water including Cd (50 ppm) was given to full-grown rats for six months and then it was stopped.

And after a certain period we observed some changes in the accumulation of Cd. In consequence, the accumulation of Cd. in the kidney was found to be on the increase after the first month.

In like manner with the lever the same tendency was observed, though in smaller quantities.

It was presumed that Cd., having accumulated in other organs, moved into these organs.

During the first six months, the accumulation of Cd. in liver and kidney did not decrease in quantity, but after nine months some decrease was found, being especially remarkable in the kidney.

As a result, it may be presumed that Cd. is excreted into urine, though in small quantities, through the kidney.