総 説

[Jpn. J. Toxicol. Environ. Health]
衛生化学
43 (6) 317-330 (1997)

—Reviews—

イタイイタイ病をめぐる最近の知見

青島恵子

富山医科薬科大学医学部公衆衛生学

Recent Advances in Studies of Itai-itai Disease

Keiko AOSHIMA

*Department of Public Health, Faculty of Medicine, Toyama Medical & Pharmaceutical
University, 2630 Sugitani, Toyama 930-01, Japan*

The recent studies of Itai-itai disease (IID) which have been mainly conducted since 1980 is reviewed. Fifty-one patients were officially designated as having IID from 1980 to 1996. The latest patient registered in 1994 complained of having a bone pain at the age of 72 in 1991. This fact indicates the occurrence of new cases of IID even today. In 75 autopsy cases of IID (1979-1991), Looser zones, which are characteristic of osteomalacia, were observed in 45 (60%). A large number of Looser zones were found in the ribs (356), femur (44), ulna (12), pubic ramus (9) and other bones. The most conspicuous feature of bone histopathology was a marked osteoid accumulation accompanied by the reduction of a bone mass. Loss of bone evaluated by densitometry was related to the severity of renal tubular dysfunction. The renal lesion of IID is characterized by tubulointerstitial nephropathy, and the grade of atrophic changes in tubules in the renal cortex correlates quantitatively with a decrease in kidney weight. The renal function assessed by long-term observation of serum creatinine showed a sustained reduction. Anemia and hypocalcemia, found in the end-stage of IID, were closely associated with an impaired renal function. Extensive measurements of heavy metals in the organs derived from the autopsy cases of IID have shown significantly lower values of Cd, Zn, and Cu in the kidneys, whereas significantly higher values of Cd and Zn were found in the liver, pancreas, thyroid and other organs compared to the control group. It can be inferred that the kidneys of those with IID once had high concentrations of Cd which had been excreted into the urine, associated with the ablation of tubular epithelium. On the basis of these findings, the pathogenesis of IID is discussed.

Key words—— review; cadmium; Itai-itai disease; osteomalacia; renal tubular dysfunction; pathogenesis

1. はじめに

カドミウム (Cd) の毒性は、職業性 Cd 中毒として 19 世紀半ばヨーロッパにおいて既に報告されていた。¹⁾ 慢性曝露による中毒は 1920 年に Stephens²⁾ により報告されたが、1950 年 Friberg³⁾ による Cd 長期曝露者の蛋白尿あるいは肺気腫の報告によって、慢性中毒の存在が注目されるようになった。

同時期日本では、富山県神通川流域における骨疾

患 (イタイイタイ病) の多発が社会的に注目されていた。同地域では長年上流にある鉱山の活動により農漁業の被害が発生していたことから、重金属中毒が疑われた。⁴⁾ 1961 年吉岡⁵⁾ により、神通川水系水田土壌、稲、野菜、河川魚類、イタイイタイ病患者の骨その他諸臓器中に、高濃度の Cd、鉛 (Pb)、亜鉛 (Zn) が含まれていることが明らかにされた。吉岡はイタイイタイ病の疫学的、文献学的検討の結果、「イ

タイタイ病はCdを中心とする重金属の慢性中毒症であると思われる。それをCd産出鉱から流下する水田農業地帯において、みつけたところに本報告の国際的意義があると思われるのである」と述べている。

このように、日本における慢性Cd中毒の研究は、環境汚染による健康被害の、しかも最も重篤な状態を出発点に開始されたところに特徴がある。吉岡らの発表以降、イタイタイ病とCdとの関連に関する多くの調査・研究が行われ、それらの成果を踏まえる形で、富山県による患者救済策(「イタイタイ病および疑似患者等に関する特別措置要綱」)の開始(1968)、厚生省による「イタイタイ病は三井金属神岡鉱業所の排水に含まれるCdによる慢性中毒症である」とする見解の発表(1968)、「公害に係わる健康被害の救済に関する特別措置法」の制定(1969)、米のCd許容基準を1ppm以下とした「農用地土壌汚染防止対策法」の制定(1971)、並びにそれに基づく水田汚染土壌の復元対策(1972)などが次々に実施されている。これらイタイタイ病あるいはCd環境汚染対策に関する研究業績は、既に多くの著書・総説・報告書など⁶⁻²⁵⁾にまとめられている。

本稿では、主として1980年以降に実施された、イタイタイ病患者あるいは神通川流域Cd環境汚染地域住民を対象とする、疫学・臨床医学・病理組織学的研究を基に、1. 患者発生状況とその特徴、2. 骨病理組織所見、3. 腎病理組織所見と腎機能、4. 臓器中重金属濃度、5. 病態と発症機序についてまとめた。

2. イタイタイ病認定をめぐる最近の動向と患者発生状況

1967年から運用された健康被害補償のための認定制度による患者数は、1967—68年に117名が患者として認定されて以降、96年末までの総数は181名(男3名、女178名)である(Table 1)。要観察者は、患者として認定された者を除いて257名(男46名、女211名)となっている。現行のイタイタイ病認定基準は、「Cdにより尿細管障害を生じ、次いで骨軟化症をきたした」とする厚生省見解(1968年)を基礎にした1972年の厚生省通知の4項目の認定条件によっている。すなわち、I)Cd濃厚汚染地に居住し、Cdに対する曝露歴があったこと、II)次のIII及びIVの状態が先天性のものではなく、成年期以後(主として更年期以後の女性)に発現したこと、III)尿細管障害が認められること、IV)X線検査あるいは骨生検によって骨粗鬆症を伴う骨軟化症の所見が

認められること、この場合、骨軟化症の所見については、骨所見のみで確定できない場合でも、骨軟化症を疑わせる骨所見に加えて、検査事項の結果が骨軟化症に一致するものを含める、となっている。また、IV)の条件を欠く場合、将来イタイタイ病に発展する可能性が否定できないので、経過を観察する必要がある者を要観察者とした。

1980—96年の患者認定申請者数は58人(女54、男4)であり、そのうちの51人(すべて女性)が認定されている(Table 1)。この期間の認定審査の経過と問題点は別に詳述²⁶⁾されているが、骨の病理組織学的所見による骨軟化症の診断が焦点となった。経緯を簡単に記すと、骨X線所見では骨軟化症を認めないとして却下される例が1978—79年に続き(7名の申請に対し、認定は1名)、そのため骨生検による骨病理組織所見を添えて9名の申請が行われ(1980年)、そのうちの5名が認定された(1983年)。1979年以降病理解剖学的研究が推進され、1980—86年に死亡したイタイタイ病患者95名のうち57名

Table 1. Number of Patients Designated as Having Itai-itai Disease

Year	Number of subjects ^{a)}	Number of patients ^{b)}	Number of death	Number of patients at the end of the year
1967—1979		130	85	45
1980	10	1	4	42
1981	6	1	4	39
1982	5	0	5	34
1983	3	10	7	37
1984	7	1	6	32
1985	3	1	9	24
1986	4	4	7	21
1987	6	0	3	18
1988	1	1	2	17
1989	1	4	6	15
1990	2	1	4	12
1991	1	0	1	11
1992	6	6	6	11
1993	1	18	14	15
1994	2	3	4	14
1995	0	0	1	13
1996	0	0	2	11
Total		181(3)	168(3)	

Number in parentheses indicate number of male patients. a) Number of subjects who have applied for recognizing as Itai-itai disease patients during 1980—1996. b) Number of patients designated as Itai-itai disease patients.

の病理解剖が実施された。²⁷⁻³¹⁾ 吉木法^{32,33)} と呼ばれる類骨染色法を用いた骨軟化症の病理組織学的診断が活用された結果、1981年1名、83年4名、86年3名の患者が死亡後に認定された。1988年にはイタイイタイ病認定制度運用以来初めて、認定審査に対する不服審査請求がなされた。1992年10月の不服審査会による裁決では、骨病理組織所見の診断基準を明記の上7名中4名を認定した。この裁決を受け環境庁は、1993年4月に「イタイイタイ病の認定における骨軟化症の判定等について」の通知³⁴⁾ を行い、吉木法を含む骨病理組織所見をイタイイタイ病の診断に採用すること、また骨病理組織所見が提出されたが患者として認定されなかった例の見直しを指示した。富山県による見直しの審査の結果、対象19名中13名が認定されている。このように1980年以降は、生前の申請が条件ではあるが、骨病理組織所見に基づき認定される例が加わり、死亡後認定された患者は1996年までに26名に上っている。

1980年以降認定された51例のうち、症例報告³⁵⁻⁴¹⁾ されている13例について発症経過などをTable 2にまとめた。出生年は1904(明治37)年から1929(昭和4)年にわたっている。骨痛出現時を発症とみなした場合の発症年は、1940年代3例、50年代2例、60年代1例、70年代4例、80年代2例、90年代1例である。発症までの汚染地域居住期間は、1970年代前半までに発症した症例1から8では、出生年や汚染地域居住開始時期が異なっている

にも関わらず約30年前後であり、後に述べる森河ら⁴²⁾ の報告と一致した。発症時年齢は汚染地域に出生した症例1, 3, 4, 5は30歳代であり、結婚により居住を開始した症例6, 7, 8は50歳代となっている。1975年以降の発症例は、汚染地域からの転出例(症例10)、軽度Cd汚染地域居住例(症例12)、一時期居住していなかった例(症例13)などであり、発病年齢も60-70歳代と高く、発病までの汚染地域居住年数も60年以上と長くなっていた。これらのことは、今日なお新たな患者の発生があること、Cd汚染が高度である地域では居住年数30年前後で発症をみたが、汚染の程度がそれより軽い地域では50-60年以上の居住年数により発症していること、1910年代から30年代までの20数年の居住歴は、骨軟化症をきたす高度の尿細管障害をもたらすことなどを示唆している。

イタイイタイ病の発症年齢、発症時期、汚染地域居住年数などに関して森河ら⁴²⁾ は、1990年6月までの女性の認定患者150人中135人について解析した。発生は1929年から1970年代までみられ、ピークは1955-59年であった。発症年齢は、出生年度が遅くなるほど若くなる傾向があり、50パーセントタイル値は1880年代生まれが69歳、1890年代は56歳、1900年代が49歳、1910年代生まれが43歳であり、1920年以降の出生群は1910年代と違いはみられなかった。発症までの汚染地域居住年数は、居住開始年次が1910年代までは開始年次が遅いほど短

Table 2. Characteristics of 13 Patients Designated as Having Itai-itai Disease during 1980-1996

Case No.	Year of birth	Initial year of residence in the Jinzu River basin	Year of the onset of bone pain	Residence period up to onset of bone pain(y)	Year of registration as suspected patient with Itai-itai disease	Year of registration as patient with Itai-itai disease	Year of death	Histopathological examination	Reference
1	1904	1904	1940(36)	36	1972(68)	1993	1983(79)	autopsy	35)
2	1904	1920	1944(40)	24	1967(63)	1983(79)	1986(81)	bonebiopsy	35)
3	1909	1909	1945(36)	36	1967(58)	1980(71)	1987(77)	bonebiopsy	35)
4	1921	1921	1958(37)	37	1967(56)	1983(62)	1983(62)	bonebiopsy	35, 36)
5	1929	1929	1959(30)	30	1980(51)	1986(57)	1996(66)	bonebiopsy	35)
6	1914	1933	1964(50)	31	1967(53)	1986	1985(71)	autopsy	37)
7	1922	1939	1972(50)	33	1976(54)	1983(61)	—	bonebiopsy	35)
8	1918	1938	1973(55)	35	1972(54)	1983(65)	1994(75)	bonebiopsy	35, 36)
9	1918	1918	1975(57)	57	1972(54)	1992	1990(71)	autopsy	36, 38)
10	1915	1915-1936	1976(61)	21 ^{a)}	—	1985(70)	—	bonebiopsy	39)
11	1918	1936	1980(62)	44	1967(49)	1984(66)	—	—	36, 37)
12	1904	1922	1983(79)	61	1973(69)	1983(79)	1986(81)	—	40)
13	1913	1913-1936 1948-	1991(72)	66	1994(81)	1994(81)	—	—	41)

Number in parentheses indicate age in years. a) Case 10 was born in the cadmium-polluted area and had lived for 21 years.

くなる傾向にあるが、1920年代以降は約30年と一定となっている。これらの結果は出生年の違いに関わらず、ある時期(1910年代)から加わった要因に曝露され、ほぼ同年数(約30年)を経て発症したことを示している。萩野⁴³⁾は既に「Cdに汚染された土地に住み、水、米、魚を食べ、出産するなど、この土地に30年のキャリアを有する婦人が犯されて発病する」と述べている。汚染源となった神岡鉱山では、1905年よりそれまで捨てていた亜鉛鉱石の採取を始め、1909年からは日本において初めての浮遊選鉱法を採用して鉛と亜鉛を分離している。この方法では泥状の廃さいと廃水が大量に排出されるため、1911年以降神通川下流域の水田の被害が始まり、1917年には富山県上新川郡下夕林村住民に賠償金を支払っている。^{44,45)} このように神通川流域の重金属による汚染が1910年代から本格化したことは、上述したイタイイタイ病の発症の時期的特徴を裏付けるものである。

3. イタイイタイ病の骨病変—骨軟化症と骨粗鬆症—

イタイイタイ病の臨床的な検索は1955年(昭和30)年に開始され、1年有余後には骨軟化症であることが臨床・病理学的に確立された。^{46,47)} その主要な根拠は骨X線所見における骨改変層の存在であった。骨改変層とは、骨X線写真上骨の長軸にほぼ垂直に横走する鮮明な透明帯である(Fig. 1)。1920年ドイツのLooserが骨軟化症の患者に発見し、Umbauzonenとして報告した。骨軟化症に特有のものと考えられているが、ある程度の進行例に見られるものである。⁴⁸⁾ 1979—91年の剖検75例中45例(60%)に骨改変層が見い出されている。⁴⁹⁾ 発生部位は、肋骨が最も多く27例に総計356ヵ所、以下大

Fig. 1. Looser Zones on the Concave Aspect of the Femora (Arrows) in a Patient with Itai-itai Disease

腿骨20例(44ヵ所)、尺骨10例(12ヵ所)、坐骨7例(9ヵ所)と続いている。1950年代の患者について中川⁵⁰⁾は、30例全例に合計342ヵ所の骨改変層を見出した。発生部位は、大腿骨が最も多く27例(47ヵ所)、骨盤骨24例(36ヵ所)、肋骨19例(28ヵ所)の順であった。両報告を比較すると、生前に胸部X線像から肋骨の骨改変層を見い出すのは難しいことが理解できる。

山下⁵¹⁾は肋骨骨改変層の形態計測を行い、骨改変層の透亮帯は大部分(75%)が類骨で占められ、少量の石灰化骨、軟骨、線維組織が存在すること、骨改変層の辺縁の硬化層では類骨が47%に減少し、石灰化骨が増加していること、質的には、透亮帯の骨梁の94%は線維走行の不規則な骨組織で占められているのに対し、辺縁の硬化層では約70%に減少し、層板構造の骨組織が増加していることなどを明らかにした。そして、これらの所見は、圧縮力のかかる部位に微小骨折が発生し、そこに生じた仮骨が石灰化されずに累積して骨改変層が形成されるとする微小骨折成因説を支持する結果であるとした。

骨軟化症がイタイイタイ病の最も主要な骨病変である⁵²⁾が、同時に骨粗鬆症の病理組織学的診断も並記されてきた。骨粗鬆症の組織学的所見⁵²⁾は、「骨質は菲薄、ハーバース管は拡大、しばしば内骨膜、外骨膜より毛細血管を伴った線維性組織が増生、骨質内に穿孔し、骨質は多孔性となっている。線維性組織が増生する部位には破骨細胞による窩状侵蝕が認められる。特異な所見は、単なる骨多孔症(Osteoporose)と異なり多孔性となった骨の辺縁、拡大したハーバース管の周辺に類骨組織の形成が認められる点である。」と記載されている。海綿骨では骨梁の断裂・減少がみられる。⁵³⁾

イタイイタイ病62例の剖検腸骨の形態計測では、^{54,55)}男女ともに対照と比較して、石灰化骨(mineralized bone)と類骨(osteoid)を併せた骨量(bone volume)、石灰化骨量及び層板構造をなす骨梁の最外単位幅(wall thickness)が有意($p < 0.05$)に低下し、骨量の低下すなわち骨粗鬆症がみられるとしている。一方、総類骨量、相対類骨量(骨量に対する類骨の割合)、類骨面、類骨幅は著しく増加していた。骨芽細胞を伴う類骨面の増加は明らかではなかった。鋸歯状をなす骨吸収面(eroded surface)、破骨細胞増生面、破骨細胞数などの骨吸収の指標には差はみられていない。また類骨の異常な増加により、骨梁幅(厚さ)にも差はみられていない。すなわち、残存する骨梁の幅には差はないが、類骨が異

常に多く、石灰化骨が少ないという特徴が明らかにされた。さらに、骨形態計測パラメータ 16 種類を用いた判別分析の結果、イタイイタイ病の骨病理組織所見は腎不全（糸球体性慢性腎不全と理解する）のそれとは明確に異なることが示された。異常骨吸収窩数もイタイイタイ病では慢性腎不全と比較して明らかに少なくなっていた。異常骨吸収窩は副甲状腺ホルモン (PTH) 活性の亢進の結果生ずると考えられており、イタイイタイ病では PTH 活性の異常な亢進がみられない⁵⁶⁾ ことと一致していた。

X 線所見上では、骨皮質の菲薄化、骨陰影濃度の低下、脊椎の圧迫骨折、大腿骨近位部骨梁の減少などがみられている。^{57,58)} 骨陰影濃度の低下すなわち骨萎縮は、骨軟化症の特徴でもあり、骨梁の輪郭が不鮮明あるいは斑状などの特有な骨萎縮像を示す。⁴⁸⁾ 骨粗鬆症と骨軟化症が同時に発症した場合は、脊柱の変化は骨粗鬆症の特徴を呈する。⁵⁹⁾

骨量の測定では、中手骨のマикроデンシトメトリー (MD) 法により重度の骨萎縮がみられ、⁶⁰⁾ 骨萎縮の程度は尿細管機能障害の重症度と関連してい

た。すなわち、皮質骨幅の指標である Metacarpal Index (MCI) と骨塩量を表わす $\Sigma GS/D$ 値は、イタイイタイ病患者が最も低く、尿細管障害例においては尿細管障害が高度となるほど低下した。⁶¹⁾ さらに、二重エネルギー X 線吸収法による腰椎骨塩量の検討においても、尿細管障害高度例 (FE_{β_2-m} 10% 以上) は軽度例 (FE_{β_2-m} 10% 未満) と比較し有意な減少を認めている (Table 3)。⁶²⁾

4. イタイイタイ病の腎病変と腎機能

1956 年 4 月の第 29 回日本整形外科学会総会の席上、河野臨床研究所の吉田は村田らの発表に対し、「尿カルシウム排泄は長期観察によるとかなり多量であることが分かり、血清のアルカリ予備も減少しているの、renal acidosis による osteomalacia も考慮する必要がある」⁶³⁾ ことを指摘した。翌年村田らはイタイイタイ病を骨軟化症であると結論すると同時に、尿細管機能に関する詳細な検討を行い、「イタイイタイ病の腎機能は腎糸球体原因は否定されるが、再吸収機能の障害」の存在を認めることを報告した。⁴⁶⁾ このように、イタイイタイ病の腎障害は初

Table 3. Comparison of Clinical Variables between Two Groups of 16 Women Aged 62 to 68 Years with Fractional Excretion of β_2 -Microglobulin above 10% (Group I) or below 10% (Group II)

		Group I ($n=7$)		Group II ($n=9$)		<i>p</i>
		Mean	S.D.	Mean	S.D.	
Age	(years)	64.0	2.2	64.7	1.3	NS
Height	(cm)	150.2	8.5	149.1	5.4	NS
Weight	(kg)	51.0	12.0	49.6	8.7	NS
Urinary β_2 -microglobulin ^{a)}	(mg/g creat)	34.1	1.3	3.7	3.7	<0.001
FE_{β_2-m} ^{a)}	(%)	16.0	1.4	1.7	3.9	<0.01
FE_{UA} ^{a)}	(%)	28.7	1.2	16.1	1.4	<0.01
Creatinine clearance	(ml/min/1.48 m ²)	73.4	11.0	80.1	14.7	NS
Serum creatinine	(mg/100 ml)	0.94	0.07	0.81	0.13	<0.05
Serum β_2 -microglobulin	(mg/l)	2.03	0.43	1.69	0.13	<0.05
Serum uric acid	(mg/100 ml)	2.21	0.32	3.06	0.94	<0.05
Serum calcium	(mEq/l)	4.47	0.27	4.38	0.16	NS
Serum phosphorus	(mg/100 ml)	3.00	0.32	2.96	0.41	NS
Serum alkaline-phosphatase	(U/l)	272	142	221	50	NS
Serum osteocalcin	(ng/ml)	17.4	4.7	14.1	2.6	NS
EF_{Ca} ^{a)}	(%)	3.89	1.60	2.71	1.53	NS
Urinary calcium excretion ^{a)}	(mg/100 ml/GF)	0.20	1.69	0.14	1.52	NS
% TRP	(%)	80.2	3.2	82.6	7.5	NS
TmP/GFR	(mg/100 ml)	2.40	0.2	2.46	0.4	NS
Metacarpal Index (MCI)		0.314	0.028	0.375	0.053	<0.05
$\Sigma GS/D$	(mmAl)	1.75	0.09	1.99	0.18	<0.01
BMD (L2-L4)	(g/cm ²)	0.592	0.123	0.703	0.081	<0.05

a) Geometric mean and geometric standard deviation. Others are arithmetic mean and standard deviation. NS, not significant at $p=0.05$ level.

期より注目され、その特徴は尿細管機能異常であり、骨軟化症の成因として有力であることが論議されている。⁶⁴⁾

腎の病理組織所見⁵²⁾は、「肉眼的には腎萎縮がみられ、組織学的には糸球体には顕著な変化はなく、曲尿細管上皮は高度に萎縮、扁平化し、拡張した尿細管には好酸性顆粒状円柱をいれ、間質には線維性組織が増加し、軽度のリンパ球の浸潤はあるが、一般に炎症性細胞の反応は少ない」。「このような特徴を示す腎病変は慢性間質性腎炎と呼ばれる病変に類似しているが、炎症性反応が乏しいことから、尿細管症 (tubulopathy)」と定義された。

安田と北川^{65,66)}は腎病理組織像の精細な検討を

行った。腎重量(53例の平均値:70歳代61g,80歳代51g)は対照の半分以上(42.0—45.6%)に減少していた。腎重量と体重の比を求めると、イタイタイ病(1.56—1.72g/kg)では対照(2.84—2.98g/kg)より有意に低値であり、腎臓の萎縮が高度であった。肉眼的には、全体にやや硬さを増し、表面はいわゆる紙やすり様の微細顆粒状を呈する。断面では種々の程度の実質の萎縮があり、特に皮質の菲薄化が著しい。組織学的には、1.全体に皮質での変化が強く、髄質に際立った所見は認められない。2.皮質の中でも腎柱部(髄質と髄質の間にあって腎洞の脂肪織に至る領域)は、障害の程度が弱い。3.主として近位尿細管上皮(再生性)の高度の萎縮、扁

Table 4. Renal Function According to Fractional Excretion of β_2 -Microglobulin in 67 Men with Cadmium-induced Renal Tubular Dysfunction

	Referent group (n=23) ⁺⁺	Fractional excretion of β_2 -microglobulin (%)					ANOVA ⁺
		<1 Group I (n=11)	1—<3 Group II (n=15)	3—<10 Group III (n=18)	10—<30 Group IV (n=16)	≥30 Group V (n=7)	
Age (years)*	64.9 (4.5)	62.7 (2.8)	61.2 (3.2) ^{b)}	63.6 (3.9)	65.5 (3.6) ⁱ⁾	62.4 (4.9)	$p < 0.05$
Residence time in a Cd-polluted area (years)*	0.0	61.0 (3.8)	59.0 (7.0)	62.1 (3.7)	62.1 (7.4)	62.1 (4.9)	NS
BMI*	—§	22.3 (2.2)	22.2 (2.3)	22.6 (3.0)	22.4 (3.8)	22.2 (2.3)	NS
FE β_{2m} (%)	0.08(1.6) ^{b,c,d,e,f)}	0.5 (1.7) ^{a,c,d,e,f)}	1.8 (1.3) ^{a,b,d,e,f)}	5.3 (1.3) ^{a,b,c,e,f)}	16.2 (1.3) ^{a,b,c,d,f)}	44.6 (1.2) ^{a,b,c,d,e)}	$p < 0.01$
FE _{UA} (%)	8.0 (1.3) ^{b,c,d,e,f)}	14.7 (1.3) ^{a,d,e,f)}	19.7 (1.2) ^{a,e,f)}	23.5 (1.2) ^{a,b,e,f)}	32.4 (1.2) ^{a,b,c,d)}	43.7 (1.2) ^{a,b,c,d)}	$p < 0.01$
FE _{Ca} (%)	1.0 (1.8) ^{b,c,d,e,f)}	2.1 (1.4) ^{a,d)}	2.0 (1.7) ^{a,f)}	2.5 (2.2) ^{a)}	3.3 (1.4) ^{a)}	5.2 (1.5) ^{a,c,h)}	$p < 0.01$
FE _{Na} (%)	0.8 (1.7) ^{b,c,d,e,f)}	1.4 (1.5) ^{a)}	1.7 (1.5) ^{a)}	1.8 (1.3) ^{a)}	1.7 (1.4) ^{a)}	2.7 (1.2) ^{a)}	$p < 0.01$
FE _K (%)	14.2 (1.4)	15.8 (1.3)	15.3 (1.2)	14.4 (1.4)	16.1 (1.2)	20.4 (1.3)	NS
FE _{Cl} (%)	1.3 (1.6) ^{b,c,d,e,f)}	2.2 (1.5) ^{a)}	2.6 (1.4) ^{a)}	2.6 (1.3) ^{a)}	2.6 (1.4) ^{a)}	3.8 (1.1) ^{a)}	$p < 0.01$
%TRP (%)	84.5 (1.0) ^{e,f)}	82.2 (1.0) ^{f)}	81.4 (1.0) ^{f)}	79.6 (1.2) ^{f)}	76.7 (1.0) ^{a,f)}	63.0 (1.1) ^{a,b,c,d,e)}	$p < 0.01$
Creatinine clearance (ml/min/1.73 m ²)	—§	84.7 (1.1) ^{f)}	90.1 (1.2) ^{f)}	80.9 (1.2) ^{f)}	76.7 (1.2) ^{f)}	48.4 (1.3) ^{b,c,d,e)}	$p < 0.01$
Serum							
β_2 -Microglobulin (mg/l)	1.5 (1.2) ^{b,c,d,e,f)}	2.1 (1.1) ^{a)}	2.0 (1.1) ^{a)}	2.0 (1.2) ^{a)}	2.3 (1.2) ^{a)}	2.4 (1.2) ^{a)}	$p < 0.01$
Creatinine (mg/100 ml)	0.9 (1.1) ^{c,d,e,f,h)}	1.1 (1.1) ^{f,g)}	1.1 (1.1) ^{a,f)}	1.1 (1.1) ^{a,f)}	1.2 (1.1) ^{a,f)}	1.7 (1.2) ^{a,b,c,d,e)}	$p < 0.01$
Urine							
pH*	5.91(0.83) ^{c,d,e,f)}	6.52(0.45)	6.59(0.49) ^{a)}	6.67(0.37) ^{a)}	6.65(0.36) ^{a)}	6.70(0.22) ^{g)}	$p < 0.01$
β_2 -Microglobulin (mg/g Cr)	0.1 (1.5) ^{b,c,d,e,f)}	1.0 (1.6) ^{a,c,d,e,f)}	3.1 (1.5) ^{a,b,d,e,f)}	9.7 (1.3) ^{a,b,c,e,f)}	31.1 (1.4) ^{a,b,c,d,f)}	62.0 (1.2) ^{a,b,c,d,e)}	$p < 0.01$
Protein (mg/g Cr)	85.1 (1.6) ^{b,c,d,e,f)}	167.8 (1.9) ^{a,e,f)}	224.9 (1.5) ^{a,e,f)}	285.7 (1.5) ^{a,f,g,k)}	483.0 (1.4) ^{a,b,c)}	893.3 (1.2) ^{a,b,c,d)}	$p < 0.01$
Glucose (mg/g Cr)	—§	47.1 (1.9) ^{e,f,g)}	87.4 (2.0) ^{e,f)}	222.5 (4.7) ^{h,j)}	676.7 (3.9) ^{b,c)}	2344.2 (3.1) ^{b,c,d)}	$p < 0.01$
Cadmium (μ g/g Cr)	—§	13.1 (1.6)	13.1 (1.8)	14.2 (1.7)	16.9 (1.5)	21.7 (1.3)	NS
Blood							
Cadmium (ng/ml)	—§	11.0 (1.9)	10.3 (1.8)	9.0 (1.8)	11.0 (1.5)	17.3 (1.6)	NS

FE β_{2m} , fractional excretion of β_2 -microglobulin; FE_{UA}, fractional excretion of urate; FE_{Ca}, fractional excretion of calcium; FE_{Na}, fractional excretion of sodium; FE_K, fractional excretion of potassium; FE_{Cl}, fractional excretion of chloride; %TRP, fractional phosphate reabsorption.

* Arithmetic mean (S.D.). Others are geometric mean (G.S.D.). ⁺Analysis of variance (ANOVA). NS, not significant at the $p=0.05$ level; ^{a)} $p < 0.01$ vs. Referents, ^{b)} $p < 0.01$ vs. Group I, ^{c)} $p < 0.01$ vs. Group II, ^{d)} $p < 0.01$ vs. Group III, ^{e)} $p < 0.01$ vs. Group IV, ^{f)} $p < 0.01$ vs. Group V, ^{g)} $p < 0.05$ vs. Referents, ^{h)} $p < 0.05$ vs. Group I, ⁱ⁾ $p < 0.05$ vs. Group II, ^{j)} $p < 0.05$ vs. Group III, ^{k)} $p < 0.05$ vs. Group IV, ^{l)} $p < 0.05$ vs. Group V.

⁺⁺FE β_{2m} and urinary β_2 -microglobulin was calculated only in urine samples above pH 5.80 from 8 men. § No measurement taken.

Table 5. Renal Function According to Fractional Excretion of β_2 -Microglobulin in 78 Women with Cadmium-induced Renal Tubular Dysfunction

		Referent group (n=50) ⁺⁺	Fractional excretion of β_2 -microglobulin (%)					ANOVA ⁺
			<1 Group I (n=13)	1- <3 Group II (n=17)	3- <10 Group III (n=31)	10- <30 Group IV (n=12)	≥30 Group V (n=5)	
Age	(years)*	63.5(4.6)	61.1 (3.9)	62.6 (3.8) ^{b)}	62.4 (4.4)	63.7 (4.6)	63.6 (4.7)	NS
Residence time in a Cd-polluted area (years)*	0.0		50.1 (10.1)	56.4 (9.7)	52.1 (10.4)	57.5 (11.1)	59.6 (10.8)	NS
BMI*	—§		23.5 (2.2)	21.7 (2.9)	22.0 (2.8)	21.7 (4.3)	21.6 (3.4)	NS
FE _{β_2m}	(%)	0.06 (1.7) ^{b,c,d,e,f}	0.6 (1.5) ^{a,c,d,e,f}	1.7 (1.3) ^{a,b,d,e,f}	5.1 (1.4) ^{a,b,c,e,f}	17.8 (1.4) ^{a,b,c,d,f}	48.7 (1.3) ^{a,b,c,d,e}	p<0.01
FE _{UA}	(%)	10.3 (1.3) ^{b,c,d,e,f}	19.5 (1.2) ^{a,d,e,f}	24.0 (1.3) ^{a,e,f}	27.5 (1.2) ^{a,b,f}	34.6 (1.2) ^{a,b,i,l}	58.2 (1.3) ^{a,b,c,d,k}	p<0.01
FE _{Ca}	(%)	1.3 (1.9) ^{b,c,d,e,f}	4.3 (1.4) ^{d)}	4.1 (1.4) ^{d)}	4.3 (1.4) ^{d)}	5.3 (1.2) ^{d)}	7.2 (1.3) ^{d)}	p<0.01
FE _{Na}	(%)	0.8 (1.6) ^{b,c,d,e,f}	1.9 (1.2) ^{d)}	2.0 (1.4) ^{d)}	1.9 (1.5) ^{d)}	2.0 (1.4) ^{d)}	2.9 (1.3) ^{d)}	p<0.01
FE _K	(%)	17.4 (1.3)	15.7 (1.2)	18.1 (1.4)	17.2 (1.3)	19.2 (1.3)	23.2 (1.4)	NS
FE _{Cl}	(%)	1.3 (1.6) ^{b,c,d,e,f}	2.6 (1.2) ^{d)}	2.8 (1.4) ^{d)}	2.6 (1.4) ^{d)}	2.8 (1.4) ^{d)}	4.2 (1.2) ^{d)}	p<0.01
%TRP	(%)	86.4 (1.0) ^{a,f,i}	85.3 (1.0) ^{e,f}	82.2 (1.0) ^{f,g,h}	84.3 (1.0) ^{e,f}	76.0 (1.0) ^{a,b,d,i}	71.6 (1.1) ^{a,b,c,d}	p<0.01
Creatinine clearance (ml/min/1.73 m ²)	—§		73.9 (1.2) ^{j)}	72.2 (1.3) ^{j)}	70.1 (1.2) ^{j)}	63.9 (1.1) ^{j)}	42.0 (2.0) ^{b,c,d,k}	p<0.01
Serum								
β_2 -Microglobulin (mg/l)		1.5 (1.2) ^{d,e,f}	1.7 (1.2)	1.7 (1.2)	1.8 (1.2) ^{d)}	2.2 (1.1) ^{d)}	2.4 (1.5) ^{d)}	p<0.01
Creatinine (mg/100 ml)		0.7 (1.1) ^{b,c,d,e,f}	0.9 (1.1) ^{a,f,h}	1.0 (1.1) ^{a,f}	1.0 (1.1) ^{a,i}	1.2 (1.1) ^{a,h}	1.3 (1.3) ^{a,b,c,f}	p<0.01
Urine								
pH*		6.05(0.82) ^{b,c,d,k}	6.87(0.35) ^{d)}	7.05(0.33) ^{d)}	6.95(0.60) ^{d)}	6.76(0.24) ^{e)}	6.78(0.71)	p<0.01
β_2 -Microglobulin (mg/gCr)		0.1 (1.9) ^{b,c,d,e,f}	1.1 (1.5) ^{a,c,d,e,f}	2.9 (1.4) ^{a,b,e,d,f}	9.1 (1.6) ^{a,b,c,e,f}	33.2 (1.4) ^{a,b,c,d,f}	88.9 (1.4) ^{a,b,c,d,e}	p<0.01
Protein (mg/gCr)		100.6 (1.4) ^{a,d,e,f,h}	200.4 (1.3) ^{e,f,g}	215.2 (1.2) ^{a,e,f}	299.2 (3.4) ^{a,f}	594.2 (1.4) ^{a,b,c}	1145.5 (1.3) ^{a,b,c,d}	p<0.01
Glucose (mg/gCr)	—§		43.3 (2.2) ^{d,e,f}	50.1 (2.4) ^{d,e,f}	203.7 (3.9) ^{b,c,f}	303.3 (3.3) ^{b,c,f}	2818.3 (2.0) ^{b,c,d,e}	p<0.01
Cadmium (μg/gCr)	—§		17.1 (1.3) ^{j)}	17.0 (1.2) ^{j)}	19.3 (1.4)	20.4 (1.2)	29.9 (1.5) ^{h,i}	p<0.05
Blood								
Cadmium (ng/ml)	—§		10.1 (1.6)	10.0 (1.5)	10.8 (1.5)	11.6 (1.4)	16.9 (1.6)	NS

FE _{β_2m} , fractional excretion of β_2 -microglobulin; FE_{UA}, fractional excretion of urate; FE_{Ca}, fractional excretion of calcium; FE_{Na}, fractional excretion of sodium; FE_K, fractional excretion of potassium; FE_{Cl}, fractional excretion of chloride; %TRP, fractional phosphate reabsorption.

* Arithmetic mean (S.D.). Others are geometric mean (G.S.D.). ⁺Analysis of variance (ANOVA). NS, not significant at the p=0.05 level; a) p<0.01 vs. Referents, b) p<0.01 vs. Group I, c) p<0.01 vs. Group II, d) p<0.01 vs. Group III, e) p<0.01 vs. Group IV, f) p<0.01 vs. Group V, g) p<0.05 vs. Referents, h) p<0.05 vs. Group I, i) p<0.05 vs. Group II, j) p<0.05 vs. Group III, k) p<0.05 vs. Group IV, l) p<0.05 vs. Group V.

⁺⁺FE _{β_2m} and urinary β_2 -microglobulin was calculated only in urine samples above pH 5.80 from 26 women. § No measurement taken.

平化と、それに伴う尿細管の拡張がみられる。4. 脱落した尿細管の部分は線維性結合組織で置き換えられ、間質の拡大がみられるが、そこでの炎症性細胞浸潤は少ない。5. 二次的な糸球体の硝子化、脱落も種々の程度にみられるが、糸球体腎炎を疑わせる所見は明らかでない。6. 肉眼的な動脈硬化症の程度にかかわらず、腎臓の小・細動脈の硬化が強いなどの特徴を示す。尿細管の萎縮の程度あるいは変化を定量的に検討し、腎重量との関連を調べた結果、腎臓の萎縮は個々の組織（尿細管）単位の容積の減少と、それらの脱落すなわち組織（尿細管）単位の数の減少が同時に起こりながら進行していく。

このような高度な腎萎縮に対応する腎機能の変化

は、クレアチニンクリアランスの低下、血清クレアチニン濃度の著増などによって示される。70 例の長期観察（平均約 20 年）⁶⁷⁻⁷⁴⁾によると、血清クレアチニン値は経過中徐々に上昇し、末期には著しい高値を示す例がみられる。腎機能の低下は、イタイイタイ病の長期にわたる病像の変化を説明する重要な病態である。すなわち、血清クレアチニンの上昇に伴い貧血が顕在化するが、これはエリスロポエチン産生低下によるものである。⁷⁵⁾ カルシウム、リン、骨代謝においても影響がみられ、低下傾向にあった血清リン酸値は上昇傾向に転じ、低リン酸血症は明らかではなくなる。一方、正常範囲内に維持されていた血清カルシウムは低下する傾向をとり、末期には著

しい低カルシウム血をみる場合がある。軽度上昇していた血清アルカリホスファターゼ (ALP) 活性も、腎機能の低下とともに減少し、正常値を示すようになる。これらの変化は、腎における $1, 25\text{-}(\text{OH})_2\text{D}_3$ の産生低下の結果もたらされると考えられる。

β_2 -ミクログロブリンの尿中排泄が増加しても臨床的には問題がないという意見がある。しかし、尿

細管障害の早期の指標である尿 β_2 -ミクログロブリンの排泄量あるいは尿細管排泄率は、重症度の指標としても極めて有用である。Table 4, Table 5⁷⁶⁾ に示すように、尿 β_2 -ミクログロブリン排泄量の軽度増加段階 ($\text{FE}_{\beta_2\text{-m}}$ 1%未満) において、既に尿酸、カルシウム、ナトリウム、クロールなどの再吸収障害が、男女ともにみられている。カルシウム再吸収能の低下が早期に出現するのに比較して、リン酸再吸収能の低下はやや遅く $\text{FE}_{\beta_2\text{-m}}$ 10%以上において顕在化した。このように、Cd による尿細管機能異常症では、尿細管のカルシウム輸送系とリン酸の輸送系の障害は同時に起こらず、後者のほうが比較的あとまで維持されている。

5. 臓器中重金属濃度

イタイイタイ病の臓器中重金属濃度については初期に少数例報告^{5,77)} されているのみであった。1979 年以降病理解剖の実施に伴い、多数例の臓器中重金属濃度が測定・報告^{78,79)} されている。葛原ら⁷⁸⁾ の報告に基づきイタイイタイ病患者 67 例の臓器中 Cd,

Fig. 2. Concentrations of Cadmium, Copper, Lead and Zinc in Kidney, Liver and Other Organs in 67 Patients with Itai-itai Disease and 27 Reference Cases

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.

Fig. 3. Correlation between Blood Lead Level and Serum Alkaline Phosphatase Activity in 67 Male and 73 Female Subjects with Cadmium-Induced Renal Tubular Dysfunction

銅(Cu), Pb, Zn 濃度を, 対照とした富山県内非汚染地域住民 27 例のそれと比較した (Fig. 2).⁵³⁾ Cd 濃度は, 腎皮質並びに腎髄質中では有意に低い, 肝臓, 脾臓, 甲状腺など測定された臓器のいずれにおいても対照より 5—6 倍高く, Cd の異常な蓄積が認められた. 腎臓中 Cd 濃度の著減は, 尿細管障害により尿中 Cd 排泄が増加し, 尿細管上皮細胞内に蓄積していた Cd が流出したことによる.^{65,66)} Zn 濃度も Cd とほぼ同様の臓器分布を示した. Cd は Zn と親和性が強く, 体内においても Zn とともに存在していると考えられる. 肝臓, 脾臓, 甲状腺などに異常に蓄積している Zn の由来については明らかにされていない. Cd の腸管吸収の際に同時に Zn の取り込みも増加するのか, あるいは体内分布の変化によるものか, などについて検討される必要がある. 神通川流域では Cd 汚染のみならず, Zn と Pb による土壌の汚染も知られている.^{5,20)} したがって, 川水飲用による Zn や Pb の曝露は当然考慮されなければならないが, 臓器中 Cd 濃度が対照と明らかな差を認めるのに対し, Pb や Cu では Cd のような顕著な差はみられなかった. 興味深い点は, 臓器中 Cu 濃度

が腎臓のみならず, 肝臓でも有意に低くなっていたことである. これは尿中への Cu 排泄の増加によると考えられる.⁸⁰⁻⁸²⁾ Cu とメタロチオネイン (MT) の排泄は密接に関連し, Cu-MT として排泄されている.⁸³⁻⁸⁵⁾ Pb は骨に蓄積されるが, 骨中 Pb 濃度には対照と差がみられなかった. Fig. 3 に示すように, 尿細管障害例において血中 Pb 濃度と血清 ALP 活性との間に相関がみられ, 骨代謝回転の亢進により骨から Pb が放出されている可能性を示唆した.⁸⁶⁾ したがって, 骨萎縮が高度であるイタイイタイ病患者では, 骨中 Pb が放出され, そのために対照との間に差がみられないことも考えられる. そのほか Fe,⁸⁷⁻⁸⁹⁾ Mg,⁹⁰⁾ Se^{88,91)} などについて興味ある報告がなされているが, Cd 以外の金属代謝異常による臨床像の検討はほとんどなされていない.

6. 病態と発症機序

Cd の長期曝露による臨界臓器は腎臓であり, 近位尿細管機能異常を特徴とする. 全国各地の Cd 環境汚染地域には, 近位尿細管機能異常症が特異的に多発している. 富山県, 石川県, 兵庫県, 長崎県の各汚染地域における年代別尿中 β_2 -ミクログロブリン

Fig. 4. Prevalence of β_2 -Microglobulinuria in Men and Women Living in Cadmium-polluted Areas in Japan

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.

Fig. 5. Proposed Schema for the Pathogenesis of Itai-itai Disease

Solid lines indicate a stimulatory action and the dotted line an inhibitory action.

陽性率 (Fig. 4)⁹²⁾ は、いずれの地域においても非汚染地域と比較し明らかに高く、かつ高年齢となるほどその差は顕著であった。神通川流域では、同調査において尿細管リン再吸収率並びに血中重炭酸イオン濃度の低下を認める近位尿細管機能異常症が 162 例 (男 41 例, 女 121 例) 見い出されている。⁹²⁾

近位尿細管機能異常症と診断した男女 34 例についてカルシウム・リン酸・ビタミン D 及び骨の代謝を検索し、その病態を Fig. 5⁹³⁾ にまとめた。近位尿細管におけるリン再吸収の低下による低リン酸血症が最も特徴的である。骨軟化症は骨基質の石灰化障害であり、血清中の Ca 及びリン酸の濃度の低下によりもたらされる。特にリン酸の濃度が重要であり、骨軟化症は低リン酸血症にほとんど必ず合併する。^{59,94)} 他方、Ca の再吸収低下による尿 Ca 排泄の増加がみられるにもかかわらず、血清 Ca は PTH, 1, 25-(OH)₂D₃ などの Ca 調節ホルモンの作用により正常範囲内に維持されている。生体のカルシウム

欠乏は骨粗鬆症を引き起こす。すなわち、尿細管機能異常により尿中への Ca, リン酸排泄増加が長期間にわたり存在する結果、Ca・リン酸不足となり骨から血液中へ Ca・リン酸が遊離されて骨量の低下がおこると考えられる。このように、イタイイタイ病においては尿細管リン再吸収の低下による低リン酸血症性骨軟化症と、尿細管カルシウム再吸収低下による骨吸収の亢進に基づく骨量の低下 (骨粗鬆症) が起こる両者の病態の共存が考えられる。既述したように尿細管カルシウム再吸収能のほうがりん酸再吸収より早期に障害されるとすると、骨代謝異常の面では、骨軟化症の病態より骨量の低下のほうがより早く出現することになる。この骨量の低下を従来のように骨粗鬆症と診断するか、あるいは骨減少症 (Osteopenia) と呼ぶべきかについては、今後検討されてよい課題と思われる。

7. まとめ

イタイイタイ病は極めて慢性に経過する疾患であ

る。これは骨代謝回転が極めて緩徐なために、尿細管障害による骨軟化症の病態が生じて、骨改変層などの典型的な所見を呈するまでにはかなりの期間を要するためである。骨軟化症発症後も長い経過をたどり、ビタミンD治療により骨改変層が消失しても、尿細管機能異常の存在のために再発する例がみられている。⁹⁵⁻⁹⁷⁾ また腎機能は徐々に低下し、そのために病像の変化がみられるようになることは上述した。したがってイタイイタイ病にみられる多彩な症状・所見は、その病態・病期・治療などを含めて考察することが必要であり、症状・所見のすべてを

カドミウムの作用と直接結びつける、あるいはカドミウム中毒の症状とみなすことには問題があると考えている。この点をさらに明らかにするためには、イタイイタイ病の症例1例1例について、治療内容を含めて臨床経過、病理組織所見などをまとめ、全体像を明らかにしていくことが必要である。なお、本稿では神通川流域以外のCd汚染地域については触れることができなかった。長崎県対島並びに石川県梯川流域についてはそれぞれ著書⁹⁸⁾ 総説⁹⁹⁾ が出されているので、それらを参照していただきたい。

References

- 1) Inoue S., Tanaka A., Harada A., *Occup. Health J.*, **16**, 26 (1993).
- 2) Stephens G.A., *J. Ind. Hyg.*, **2**, 129 (1920-21).
- 3) Friberg L., *Acta Med. Scand.* (Suppl.), **1** (1950).
- 4) Hagino N., *J. Toyama Med. Assoc.*, Suppl., Dec. 21, 1957.
- 5) Yoshioka K., "Study of Itai-Itai Disease," Tataru Publ. Co., Yonago, 1970, pp.5-96.
- 6) Toyama Prefecture, Report of the Regional Special Disease Control Committee, (1967).
- 7) Japan Public Health Association, Study on the Etiology of Itai-itai Disease with Special Reference to the Distribution and Origins of Heavy Metals, Especially Cadmium, (1968).
- 8) Ministry of Health and Welfare, Opinion of the Welfare Ministry with Regard to "Itai-itai" Disease in Toyama Prefecture, May 8, 1968.
- 9) Ministry of Health and Welfare, Opinion of the Welfare Ministry with Regard to "Itai-itai" Disease and Its Causes, May 8, 1968.
- 10) Ishizaki A., Fukushima M., *Jpn. J. Hyg.*, **23**, 271 (1968).
- 11) Kato T., Kawano S., *Curr. Med.*, **16**, 29 (1968).
- 12) Ministry of Health and Welfare, Opinion of the Ministry of Health and Welfare as Regards Environmental Pollution by Cadmium and Countermeasures in the Future, March 27, 1969.
- 13) Ministry of Health and Welfare, The Essentials of Tentative Countermeasures against Environmental Pollution by Cadmium (1969).
- 14) Tsuchiya K., *Keio J. Med.*, **18**, 181 (1969).
- 15) Takeuchi J., Nakamoto Y., "Gendai Naikagaku Taikei, 1969 Suppl.," Nakayama-Shoten, Tokyo, 1969, pp.366-394.
- 16) Ministry of Health and Welfare, On the Maximum Allowable Limit of Cadmium in Unpolished Rice (1970).
- 17) Friberg L., Piscator M., Nordberg G., Kjellström T., "Cadmium in the Environment," 2nd ed., CRC Press, Boca Raton, 1974, pp.137-195.
- 18) Tsuchiya K. (ed.), "Cadmium Studies in Japan," Kodansha Ltd., Tokyo, 1978.
- 19) Nogawa K., "Cadmium in the Environment," Part II, ed. by Nriagu J.O., John Wiley and Sons, New York, 1981, pp.1-37.
- 20) Yanagisawa M., Shinmura Y., Yamada N., Segawa A., Kida K., *Bull. Toyama Agric. Exp. Stn.*, **15**, 1 (1984).
- 21) Kato T., *J. Aichi Med. Univ. Assoc.*, **12**, 165 (1984).
- 22) Asami T., Hirata H., Nogawa K., *J. Sci. Soil Manure, Jpn.*, **57**, 521 (1986).
- 23) Ishizaki A., Kido T., *J. Public Health Practice*, **51**, 523 (1987).
- 24) Nogawa K., Kido T., *Chiba Igaku*, **66**, 1 (1990).
- 25) Kawano S., *Hokuriku J. Publ. Health*, **23**, 45 (1997).
- 26) Kasuya M., *Res. Environ. Disr.*, **23**, 53 (1993).

- 27) Kitagawa M., Miwa A., Murai Y., *Kankyo Hoken Report*, **49**, 140 (1983).
- 28) Kitagawa M., *Kankyo Hoken Report*, **49**, 218 (1983).
- 29) Kitagawa M., *Kankyo Hoken Report*, **50**, 250 (1984).
- 30) Kitagawa M., *Kankyo Hoken Report*, **51**, 252 (1985).
- 31) Kitagawa M., *Kankyo Hoken Report*, **53**, 320 (1987).
- 32) Yoshiki S., *Stain Technol.*, **48**, 233 (1973).
- 33) Yoshiki S., Tohda H., Chiba I., *Stain Technol.*, **49**, 367 (1974).
- 34) Environmental Agency, Criteria for Diagnosis of Osteomalacia in Itai-itai Disease, Apr. 28, 1993.
- 35) Kasuya M., Teranishi H., Aoshima K., Katoh T., Kubota Y., Kobashi K., Kondo M., Tanaka M., Hagino N., *Kankyo Hoken Report*, **49**, 125 (1983).
- 36) Kasuya M., Aoshima K., Katoh T., Teranishi H., Horiguchi H., Kitagawa M., "Edited Proceedings Seventh International Cadmium Conference," ed. by Cook M.E., Hiscock S.A., Morrow H., Volpe R.A., Cadmium Association, London, 1992, pp.180—192.
- 37) Aoshima K., Teranishi H., Kasuya M., Hagino N., *J. Jpn. Soc. Int. Med.*, **73**, 838 (1984).
- 38) Kasuya M., Aoshima K., Teranishi H., Katoh T., Hagino N., *Kankyo Hoken Report*, **54**, 176 (1988).
- 39) Kitagawa M., Shinagawa T., *Kankyo Hoken Report*, **51**, 153 (1985).
- 40) Kasuya M., Teranishi H., Aoshima K., Katoh T., Kubota Y., Tanaka M., Hagino N., *Kankyo Hoken Report*, **50**, 170 (1984).
- 41) Kasuya M., Aoshima K., Teranishi H., Katoh T., Fan J., Hagino S., Proceedings of Japan Public Health Association Comprehensive Studies on Itai-itai Disease and Cadmium Poisoning, 249 (1995).
- 42) Morikawa Y., Nakagawa H., Tabata M., Nishijo M., Senma M., Kitagawa Y., Kawano S., Teranishi H., Kido T., *Jpn. J. Hyg.*, **46**, 1057 (1992).
- 43) Hagino N., *Sogo Rinsho*, **18**, 1366 (1969).
- 44) Kurachi M., Tonegawa H., Hata A., "Mitsui Shihon To Itai-itai Byo," Ohtsuki Shoten, Tokyo, 1979, pp.2—195.
- 45) Saito H., Aoshima K., "Jyukinzoku To Seibutsu (Heavy Metals and Biology)," eds. by Chino M., Saito H., Hakuyusha, Tokyo, 1988, pp.167—211.
- 46) Taga I., Murata I., Nakagawa S., Furumoto S., Hagino N., *J. Jpn. Orthop. Assoc.*, **31**, 387 (1957).
- 47) Kajikawa K., Okuno S., Igawa K., Hirono R., *Tr. Soc. Path. Jpn.*, **46**, 655 (1957).
- 48) Shigematsu I., Yoshikawa S., Egashira Y., Kitagawa M., Kyogoku M., Hayashi Y., Nagasawa T., Nakamura T., *Kankyo Hoken Report*, **60**, 267 (1993).
- 49) Kitagawa M., Yamashita H., *Kankyo Hoken Report*, **60**, 172 (1993).
- 50) Nakagawa S., *J. Radiol. Phys. Therap. Univ. Kanazawa*, **56**, 1 (1960).
- 51) Yamashita H., Kitagawa M., *Calcif. Tissue Int.*, **58**, 170 (1996).
- 52) Kajikawa K., Kitagawa M., Nakanishi I., Ueshima H., Katsuda S., Kuroda K., *Juzen Igakushi*, **83**, 309 (1974).
- 53) Aoshima K., Kitagawa M., Kasuya M., "Toxicology Today Cyudokugaku Kara Seitai Bohgyo No Kagaku He," ed. by Sato H., Kinpodoh, Kyoto, 1994, pp.47—56.
- 54) Noda M., Kitagawa M., *Calcif. Tissue Int.*, **47**, 66 (1990).
- 55) Kitagawa M., Noda M., *Kankyo Hoken Report*, **56Ge-Kan**, 40 (1989).
- 56) Aoshima K., Teranishi H., Katoh T., Kubota Y., Kasuya M., Hagino N., *Jpn. J. Hyg.*, **38**, 472 (1983).
- 57) Nakagawa S., Tohda N., Kobayashi S., *Kankyo Hoken Report*, **41**, 53 (1977).
- 58) Tohda N., Kobayashi S., *Kankyo Hoken Report*, **44**, 126 (1978).
- 59) Ogata E., "Shin Naikagaku Taikei 56B," Nakayama Shoten, Tokyo, 1979, pp.60—184.
- 60) Kasuya M., Teranishi H., Aoshima K., Katoh T., Kubota Y., Nishijo M., Hagino N., *Kankyo Hoken Report*, **51**, 138 (1985).
- 61) Aoshima K., Iwata K., Kasuya M., *Jpn. J. Hyg.*, **43**, 127 (1988).
- 62) Kasuya M., Aoshima K., Horiguchi H., Teranishi H., Katoh T., Seto H., Shimizu M., Kageyama

- M., *Kankyo Hoken Report*, **59**, 82 (1992).
- 63) Taga I., Murata I., Nakagawa S., Furumoto S., Hagino N., *J. Jpn. Orthop. Assoc.*, **30**, 381 (1956).
- 64) Saito H., Shitomi K., Furukawa Y., Shioji R., Furuyama T., Yoshinaga K., *Jpn. J. Clin. Med.*, **36**, 3431 (1978).
- 65) Kitagawa M., Yasuda M., *Kankyo Hoken Report*, **59**, 141 (1992).
- 66) Yasuda M., Miwa A., Kitagawa M., *Nephron*, **69**, 14 (1995).
- 67) Kasuya M., Katoh T., Teranishi H., Aoshima K., Horiguchi H., Nishijo M., Hagino N., Hagino S., *Kankyo Hoken Report*, **57**, 88 (1990).
- 68) Kasuya M., Katoh T., Aoshima K., Teranishi H., Horiguchi H., Nishijo M., Hagino S., *Kankyo Hoken Report*, **58**, 100 (1991).
- 69) Kasuya M., Katoh T., Aoshima K., Teranishi H., Horiguchi H., Hagino S., *Kankyo Hoken Report*, **59**, 55 (1992).
- 70) Kasuya M., Katoh T., Aoshima K., Teranishi H., Horiguchi H., Hagino S., *Kankyo Hoken Report*, **60**, 55 (1993).
- 71) Kasuya M., Katoh T., Aoshima K., Teranishi H., Horiguchi H., Hagino S., *Kankyo Hoken Report*, **61**, 56 (1994).
- 72) Kasuya M., Katoh T., Aoshima K., Teranishi H., Horiguchi H., Hagino S., Proceedings of Japan Public Health Association comprehensive studies on Itai - itai disease and cadmium poisoning, 98 (1995).
- 73) Kasuya M., Katoh T., Aoshima K., Teranishi H., Horiguchi H., Hagino S., Proceedings of Japan Public Health Association comprehensive studies on health effects of heavy metals, 86 (1996).
- 74) Kasuya M., Katoh T., Aoshima K., Teranishi H., Hagino S., Proceedings of Japan Public Health Association comprehensive studies on health effects of heavy metals, 155 (1997).
- 75) Horiguchi H., Teranishi H., Niiya K., Aoshima K., Katoh T., Sakuragawa N., Kasuya M., *Arch. Toxicol.*, **68**, 632 (1994).
- 76) Aoshima K., Kawanishi Y., Fan J.-J., Cai Y.-Q., Katoh T., Teranishi H., Kasuya M., *Ann. Clin. Lab. Sci.*, **25**, 493 (1995).
- 77) Ishizaki A., Fukushima M., Sakamoto M., *Jpn. J. Hyg.*, **26**, 268 (1971).
- 78) Kuzuhara Y., Sumino K., Hayashi C., Kitamura S., *Kankyo Hoken Report*, **59**, 154 (1992).
- 79) Honda R., Nogawa K., *Arch. Toxicol.*, **59**, 437 (1987).
- 80) Kobayashi E., *J. Kanazawa Med. Univ.*, **6**, 119 (1981).
- 81) Nogawa K., Yamada Y., Honda R., Tsuritani I., Kobayashi E., Ishizaki M., *Environ. Res.*, **33**, 29 (1984).
- 82) Shiroishi K., Shinmura T., Sato S., *Kankyo Hoken Report*, **54**, 173 (1988).
- 83) Tohyama C., Shaikh Z.A., Nogawa K., Kobayashi E., Honda R., *Arch. Toxicol.* **50**, 159, (1982).
- 84) Mitane Y., Tohyama C., Saito H., *Fund. Appl. Toxicol.*, **6**, 285 (1986).
- 85) Shinmura T., Nakazaki M., Shiroishi K., Tohyama C., *Ann. Rep. Toyama Inst. Health*, **12**, 176 (1989).
- 86) Aoshima K., Kawanishi Y., Katoh T., Teranishi H., Kasuya M., *Arch. Complex Environ. Studies*, **6**, 49 (1994).
- 87) Nogawa K., Honda R., Yamada Y., Tsuritani I., Ishizaki M., *Kankyo Hoken Report*, **49**, 168 (1983).
- 88) Shinmura T., Shiroishi K., Shimizu R., Uetake H., *Kankyo Hoken Report*, **50**, 186 (1984).
- 89) Noda M., Yasuda M., Kitagawa M., *J. Bone Mineral Res.*, **6**, 245 (1991).
- 90) Shinmura T., Shiroishi K., Uetake H., *Kankyo Hoken Report*, **51**, 150 (1985).
- 91) Kido T., Tsuritani I., Honda R., Yamaya M., Ishizaki M., Yamada Y., Nogawa K., *J. Trace Elem. Electrolytes Health Dis.*, **2**, 101 (1988).
- 92) Japan Public Health Association Cadmium Research Committee, *Kankyo Hoken Report*, **56**, 69 (1989).
- 93) Aoshima K., Katoh T., Teranishi H., Horiguchi H., Kasuya M., *Jpn. J. Hyg.*, **47**, 1009 (1993).
- 94) Yoshikawa S., *Jpn. Bone Miner. Metab.*, **1**, 26 (1983).

-
- 95) Nakagawa S., *Kankyo Hoken Report*, **52**, 125 (1986).
 - 96) Nakagawa S., Kitagawa M., *Kankyo Hoken Report*, **53**, 246 (1987).
 - 97) Nakagawa S., Aoki S., Kubo T., *Kankyo Hoken Report*, **56**, 57 (1989).
 - 98) Saito H., Takebayashi S., Harada T., Hara K., "Chronic Cadmium Poisoning—Reports on Epidemiological, Clinical and Pathological Studies in Sasu Area, Izuhara-machi, Tsushima in Nagasaki Prefecture," Nagasaki University, 1993.
 - 99) Kido T., *Jpn. J. Hyg.*, **49**, 960 (1995).