ミニ特集

カドミウム研究の現状と今後の展望
—疫学研究から分子機構まで

イタイイタイ病の現状と今後

青島恵子

医療法人社団継和会 萩野病院

Itai-Itai Disease: Cadmium-Induced Renal Tubular Osteomalacia —Current Situations and Future Perspectives—

Keiko AOSHIMA

Hagino Hospital

Abstract Cadmium (Cd) is one of the most toxic elements to which humans could be exposed at work or in the environment. The outbreak of *itai-itai* disease, which is the most severe stage of chronic Cd poisoning, occurred in the Cd-polluted Jinzu River basin in Toyama. In this area, the river was contaminated by slag from a mine upstream; as a consequence, the soil in rice paddies was polluted with heavy metals including Cd through irrigation water from around 1910 to the 1960s. The government of Toyama prefecture carried out an extensive survey on Cd concentration in rice and soil of the paddy fields and declared that the upper layer of a total of 1500 ha of paddy fields should be replaced by nonpolluted soil. Then, an intervention program of soil replacement in the polluted paddy fields was continually carried out from 1980 to 2011. As a result, Cd concentration in rice markedly decreased. The kidney is the organ critically affected after long-term exposure to Cd. Proximal tubular dysfunction (RTD) has been found among the inhabitants of the Jinzu River basin. The very recent report by the Environmental Agency in Japan in 2009 has disclosed that β 2-microglobulinuria with RTD is still found at a high prevalence among the inhabitants of the Jinzu River basin of both sexes. Twenty patients with *itai-itai* disease (1 male and 19 females), who attended our hospital and received medical examination during 2000 to 2008, had applied for recognition as *itai-itai* disease patients to the government of Toyama prefecture. In this paper, the recent epidemiological and clinical features of *itai-itai* disease are discussed on the basis of a review of the cases of these 19 female patients.

Key words: cadmium (カドミウム), environmental pollution (環境汚染), itai-itai disease (イタイイタイ病), proximal renal tubular dysfunction (近位尿細管障害), nephrotoxicity (腎毒性)

はじめに

吉岡金市と萩野昇が、イタイイタイ病の原因はカドミウム (Cd) であると、1961年に発表して半世紀が経過した。1960年8月、富山県婦負郡婦中町農業共済組合より稲の生育障害の原因調査の依頼を受けた吉岡は、同地域

にイタイイタイ病が多発していることを知り、萩野の協力を得て調査を開始した。10ヵ月後の1961年6月に、「神通川水系鉍害研究報告書—農業鉍害と人間鉍害 (イタイイタイ病)」(1)を公表した。吉岡は、神通川水系の用水と鉍害との関連を、地質、鉍山、鉍物、河川水、農業用水、水田土壌に亘る系統的なサンプリングを基に、多量の鉛、亜鉛、Cdを同定し、同時に実施した対照サンプル調査結果と比較して、神通川水系に局限する重金属の高濃度汚染を明らかにした。さらにイタイイタイ病患者の毛髪・血液・臓器中に鉛、亜鉛、Cdを同定し、イタイイタイ病の原因はこれら重金属とくにCdによる中毒症と考えられるとした。その理由は、すでにヨーロッパでは

受付 2012 年 6 月 26 日, 受理 2012 年 7 月 20 日
Reprint requests to: Keiko AOSHIMA
Hagino Hospital, 315-1 Haginoshima, Fuchu-machi, Toyama,
Toyama 939-2723, Japan
FAX: +81(76)465-2134
E-mail: keiaoshima@po4.nsk.ne.jp

Cd の慢性中毒症の報告があり、イタイイタイ病と非常によく似た病像（女性に多い、骨に亀裂があり、骨痛が強いなど）がみられることを指摘し、「イタイイタイ病は Cd を中心とする重金属の慢性中毒症であり、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」と述べている。

報告書を公刊した 1961 年 6 月に、萩野と吉岡は、第 34 回日本整形外科学会総会において「イタイイタイ病の原因に関する研究について」(2) と題して報告書の内容を発表し、医学会において初めて Cd 中毒の可能性を指摘した。学会での公表が契機となり、富山県ならびに国（厚生省、文部省）による研究班が 1962-63 年以降組織され、吉岡の行った研究を追試する形で実施された (3, 4)。これらの調査研究成果を集約する形で、1968 年 5 月に厚生省は、「イタイイタイ病は神岡鉱業所の排出する Cd による慢性中毒であり、公害疾患である」とする見解 (5) を発表した。このようにして、イタイイタイ病は日本における公害病の第一号となった。

イタイイタイ病の歴史的概観 (6)、ならびに 1996 年までの研究状況 (7) については、これまで既に報告した。本稿では、イタイイタイ病をめぐる 2000 年以降の状況を、1) 神通川流域住民の Cd 曝露と土壌汚染復元事業、2) Cd による腎障害、3) イタイイタイ病の最近の疫学的・臨床医学的特徴について述べ、さらに今後の課題に関して若干の考察を行った。

1. 神通川流域住民の Cd 曝露

1) 水田土壌汚染の復元事業

2012 年 3 月 17 日に、富山県による神通川流域の「公害防除特別土地改良事業」の完工式が実施されるとともに、記念誌 (8) が刊行された。それによると、神通川流域では、「農用地の土壌の汚染防止等に関する法律」(1971 年制定) に基づく調査の結果、1500.6 ha の農用地が土壌汚

染対策地域として指定された (1974 年～1977 年)。すなわち、玄米中 Cd 濃度 1.0 ppm 以上の汚染米が検出された地域 (1 号地)、及び 1 号地の周辺のうち汚染米が発生するおそれのある地域 (2 号地) の合計 1500.6 ha である。さらに玄米中 Cd 濃度 0.4 ppm 以上、1.0 ppm 未満の米が産出された地域 (3 号地) 185.6 ha を産米流通対策地域として特定し、総計 1686.2 ha が土壌復元対策地域とされた。

広大な汚染対策地域の復元工事は、第 1 次 (1979～1984 年)、第 2 次 (1983～1994 年)、第 3 次 (1992～2011 年) に分けて 33 年間に亘って実施され、最終的には 863 ha の農地が復元された。農地復元面積が対策地域面積の 50% となった理由は、農地以外の使用（公共施設用地、商業施設・住宅用地など）に転用したためである。土壌中 Cd 濃度は、復元前の 1.12 ppm から 0.13 ppm へと低下した。なお、公害防除特別土地改良事業の総事業費は 407 億円、事業費負担割合は、原因企業である三井金属鉱業株式会社 39.39%、国 37%、富山県 21%、富山市・婦中町他 2% であり、60% は税金に依っている。

2) 復元事業による産米中 Cd 濃度の変化

水田土壌汚染の復元事業実施に伴う当該地域産米中 Cd 濃度の変化に関して、著者らが、1983、1985、1994、1996、2000、2002 年に、7 地区 15 集落（地区 A～G）の住民から収集した自家産米中の Cd 濃度の幾何平均値の推移を図 1（未発表データを含む）に示した。対照とした非汚染地域（井田川流域）の地区 A では、ほぼ 0.1 ppm 前後 (0.08～0.16 ppm) であったのに対し、神通川流域の地区 B～G では、1983 年には 0.24～0.32 ppm、平均 0.27 ppm であり、非汚染地域と比較して高濃度であった (9, 10)。復元事業の進行とともに低下がみられ、復元事業が早期に着工された地区 D と G では、1994 年時には 0.04、0.07 ppm と低い値を示した (11, 12)。しかしながら、事業の完了していない世帯が含まれる地区 F では、調査

図 1 富山県神通川流域カドミウム汚染地域における地区別自家産米中カドミウム濃度の推移 (1983-2002 年) (未発表データ)。B～G 地区：神通川灌漑地域；A 地区：井田川灌漑地域。地区の詳細は文献 9, 11 参照。

図2 近位尿細管細胞におけるカドミウムの毒性機序。CdMT: cadmium-metlothionein complex, DMT1: Divalent metal transporter 1, ROS: Reactive oxygen species。(文献 15, 16 の図を改変)

年によって Cd 濃度は大きく変動し、2000 年時においても依然として高い Cd 濃度を含む自家産米がみられている。著者らが上記とは別に実施した 2000～2002 年調査においても、自家産米中 Cd 濃度の幾何平均値は、神通川流域 0.05 ppm (94 検体)、対照地域 0.11 ppm (60 検体) であり、対照地域産米値と比較して 50% の低値であった (13)。汚染土壌復元事業の結果、神通川流域住民の米からの異常な Cd 曝露は、一部の地域を除いてようやく解消されたと言える。

富山県の報告 (8) においても、農用地土壌汚染対策地域 (1, 2 号地) の玄米中カドミウム濃度は、復元前の 0.99 ppm に対し復元後は 0.08 ppm となり、産米流通対策地域 (3 号地) においても、復元前 0.56 ppm に対し復元後 0.09 ppm に低下したとしている。この結果、土壌汚染対策地域の指定は順次解除され、生産米の出荷が行われている。

2. Cd による近位尿細管障害 (Cd 腎症)

1) Cd 腎障害の特徴と Cd の作用機序

長期にわたる Cd 曝露により体内に取り込まれた Cd は、尿あるいは糞便中にはごく微量しか排泄されず、年齢とともに主として肝臓、腎臓に蓄積される。慢性 Cd 中毒の臨界臓器 (critical organ) および標的臓器 (target organ) は腎臓の近位尿細管である。とくに近位尿細管 S1 分節 (S1 segment) が障害される。S1 分節では、糸球体において濾過されたグルコース、アミノ酸、リン酸、重炭酸イ

オン、低分子量タンパク質のほとんどが再吸収されるため、慢性 Cd 中毒の腎障害は、多発性近位尿細管再吸収障害 (いわゆるファンコニー症候群) の特徴を示す (14)。

近位尿細管細胞におけるタンパク質などの再吸収機構の解明進展に伴い、Cd の毒性機序も明らかにされつつある (図 2) (15, 16)。血液中のメタロチオネイン (MT) 結合カドミウム (Cd-MT) は、MT が分子量 7000 以下の低分子量であるため、糸球体を自由に通過する。濾過された Cd-MT は、近位尿細管 (S1 分節) において受容体 (メガリン、キューピリン) と結合して、細胞内にエンドサイトーシス機構により取り込まれ、エンドサイトーシス小包 (エンドソーム) を形成する。メガリンはエンドソーム内において Cd-MT と切り離され、再び細胞膜へと移動する。メガリンと切り離された Cd-MT を内包するエンドソームは、リソソームと融合する。リソソーム内の加水分解酵素によって MT はアミノ酸に分解され、フリーの Cd が細胞質内へ移送される。Cd のリソソーム膜移送には、2 価金属イオン (Cu^{2+} , Fe^{2+} , Zn^{2+}) のトランスポーターである DMT1 (divalent metal transporter 1) の関与が考えられている。リソソームから細胞質へのフリーの Cd の移行の段階が、Cd による細胞障害において重要であり、細胞質内に入った Cd は活性酸素 (ROS, reactive oxygen species) を産生して、種々の細胞内機能を障害し毒性を発揮する。なかでも、Na ポンプ (Na^+/K^+ -ATPase) の障害は、基本的な細胞機能に大きな影響を与え、Na に依存する種々の物質の再吸収障害をもたらす。

表 1 一次検診受診者 5,861 人の尿 β_2 -ミクログロブリンの分布 (1997～2007 年調査)

	尿 β_2 -ミクログロブリン (mg/g クレアチニン)							(再 掲)		
	<0.1	0.1～0.5	0.5～1	1～5	5～10	10～50	50≤	1≤	5≤	10≤
男 2,683 人	1,004 (37%)	1,085 (40%)	191 (7%)	243 (9%)	60 (2%)	73 (3%)	27 (1%)	403 (15%)	160 (6%)	100 (4%)
女 3,178 人	867 (27%)	1,540 (48%)	243 (8%)	265 (8%)	66 (2%)	127 (4%)	70 (2%)	528 (17%)	263 (8%)	197 (6%)
合計 5,861 人	1,871 (32%)	2,625 (45%)	434 (7%)	508 (9%)	126 (2%)	200 (3%)	97 (2%)	931 (16%)	423 (7%)	297 (5%)

文献 (23)「カドミウム汚染地域住民健康影響調査検討会報告書 平成 21 年 8 月」 88 ページ 表 0-5 より作成。

2) 神通川流域住民の腎障害の現状 (1997～2007 年調査)

イタイイタイ病に多発性近位尿細管障害がみられることは、初期の臨床研究においてすでに明らかにされている (17, 18)。また、神通川流域住民においては、近位尿細管障害が高頻度にみられ (19–21)、その程度も軽度から重度まで男女を問わず多発している (7, 9)。1979～84 年に環境庁が実施した住民健康調査 (22) においても、 β_2 -ミクログロブリン (β_2 -MG) 陽性率 (1 mg/dl 以上) は、男 6.5%、女 10.8% (受診者数男 3,432 人、女 4,099 人) と対照地域の男 0.4%、女 0.5% (受診者数男 944 人、女 1,205 人) と比較して著しく高く、また年齢とともに陽性率の増加がみられた (7, 22)。さらに 162 人 (男 41 人、女 121 人) が尿細管リン再吸収率 (%TRP) なら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と判定された (22)。

ここでは、平成 21 年 8 月に公表された環境省ならびに富山県による神通川流域 Cd 汚染地域住民健康影響調査結果 (23) を紹介する。この調査では、公的機関による検診としては初めて、一次検診受診者全員に対して、尿 β_2 -MG の定量検査が実施された。1997～2007 年の一次検診受診者総計 5,861 人の初回受診時の尿 β_2 -MG の分布を表 1 に示した。1 mg/g クレアチニン (Cr) 以上は男女合計 931 人 (16%) であり、5 mg/gCr 以上では 423 人 (7%)、10 mg/gCr 以上では 297 人 (5%)、50 mg/gCr 以上では 97 人 (1.6%) (男 27 人、女 70 人) であった。1 mg/gCr を超える住民は 1,000 人近くに上っていた。また参加率 34% (23) を考慮すると、尿 β_2 -MG 値 10 mg/gCr 以上の重度尿細管障害例は 1,000 人近く存在することも推測される結果であった。

一次検診において「尿 β_2 -MG 値 5 mg/gCr 以上、または尿蛋白 ± 以上」を示した場合、精密検診の対象となる。尿 β_2 -MG 値 5 mg/gCr 以上の 423 人 (男 160 人、女 263 人)、尿蛋白 ± 以上 150 人 (男 111 人、女 39 人)、合計 573 人が精密検診の対象となった。精密検診受診者は 499 人 (男 263 人、平均年齢 69.7 ± 9.4 歳；女 236 人、同 73.8 ± 8.1 歳)、受診率 87% であった。

精密検診の結果は以下のとおりである。%TRP80% 未満は、男 81.3% (213 人)、女 91.9% (217 人) と大部分に

みられている。動脈血ガス分析による重炭酸イオン濃度 23 mEq/L 未満の酸血症は、男 16.3% (43 人)、女 31.1% (73 人) にみられた。血清クレアチニン (Cr) 濃度が基準値 (男 1.1 mg/dL、女 0.8 mg/dL) を超えた例は、男 62.4% (164 人)、女 91.1% (215 人) であり、さらに血清 Cr と年齢を基に求めた推算糸球体濾過量 (eGFR) 30 mL/分/1.73 m² 未満の高度腎機能低下例は、男 9.5% (25 人)、女 21.6% (51 人) にみられた。このように神通川流域住民においては、低分子量蛋白尿、%TRP の低下、酸血症 (代謝性アシドーシス)、さらに慢性腎不全を呈する例が男女に見出されており、報告書においては、相当数が慢性腎臓病 (chronic kidney disease, CKD) に合致すると指摘している。

3) Cd 腎症と年代間差

報告書 (23) では、1985～2007 年間に 2 回以上尿 β_2 -MG を測定した 3,427 人 (男女内訳記載なし) について、出生世代別、受診時年齢別に尿 β_2 -MG 値 (非補正值) の分布を検討している。出生年により、1910 年以前 (明治生まれ)、1911～1920 年 (大正前半生まれ)、1921～1930 年 (大正後半から昭和初期生まれ)、1931～1940 年 (昭和初期生まれ)、1941～1950 年 (昭和 16 年以降生まれ) の世代で区分し、50、60、70 歳代での尿 β_2 -MG 値の分布を比較した。その結果、同じ年齢層で比較しているにもかかわらず、尿 β_2 -MG 値分布は世代により大きく異なっていた。50 歳代における 10,000 μ g/L を超える者の割合は、出生 1921～1930 年世代では 77.3%、1931～1940 年世代 14.9%、1941～1950 年世代 0.0%、同様に 60 歳代では、出生 1911～1920 年世代 81.6%、1921～1930 年世代 49.4%、1931～1940 年世代 20.0%、70 歳代では、出生 1910 年以前世代 96.4%、1911～1920 年世代 82.0%、1921～1930 年世代 52.6% となった。すなわち、早く生まれた世代ほど尿 β_2 -MG の高値を示す者の割合は増加した。このように、神通川流域住民の近位尿細管障害の有病率ならびに重症度分布には、世代間に大きな違いがみられている。

著者らも、3 集落からなる一地区の女性住民を対象として、同年齢時の尿 β_2 -MG 有所見率を出生年代間におい

図3 神通川流域一地区女性住民における出生年代別尿 β_2 -ミクログロブリン有所見率の比較 (未発表データ)。A: 年齢 56 ~ 65 歳。B: 年齢 46 ~ 55 歳。

て比較した (図3) (未発表データ)。イタイイタイ病ならびに尿細管障害有病率には集落間差 (9, 11, 12, 25) が知られていることから、居住地区を限定して年代間差の検討を行った。スクリーニング基準を $0.3 mg/gCr$ あるいは $1.0 mg/gCr$ としたとき、56-65 歳時の有所見率 (図3A) は、1918-27 年出生群 ($N=19$) ではそれぞれ 90%, 79%, 1933-42 年出生群 ($N=18$) では 33%, 17% であった。同様にして、1936-45 年出生群 ($N=16$)、1946-55 年出生群 ($N=30$) における 46-55 歳時の有所見率 (図3B) は、後者の群に $0.3 mg/gCr$ を超える例が 2 人 (7%) みられたが、 $1.0 mg/gCr$ を超える例は両群において 1 例もみられなかった。

このように神通川流域住民の Cd 曝露による腎への影響は出生年代によって大きく異なり、世代による Cd 曝露量の違いの結果と考えられた。住民の Cd 曝露量の世代間の相違は、Cd 汚染源である神岡鉱山の生産活動の時代的変遷 (戦争による需要の増大など)、神通川への Cd 負荷 (Cd 汚染) 量の変遷を考慮する必要があることを、ここでは指摘するに留めておく。なお、上記報告書の結

果において興味深い点のひとつは、1911 ~ 1920 年世代以降の世代間には大きな格差がみられたが、1910 年代以前の出生世代の腎への影響が、1911 ~ 1920 年出生世代のそれと大きな差がなく (上記 70 歳代の結果参照)、両年代間の Cd 曝露量に大きな違いがないことが示唆される点である。すなわち、当該地域住民の異常な Cd 曝露が 1910 年代から起こったことを推測させる結果であった (7, 24)。

3. イタイイタイ病

1) 認定制度の運用

イタイイタイ病の認定制度は、1972 年 8 月 9 日の高裁判決を受けて行われた三井金属鉱業株式会社との交渉による「イタイイタイ病の賠償に関する誓約書」に基づいて実施されている。すなわち、誓約書では「イタイイタイ病患者及び要観察者に対し、イタイイタイ病対策協議会から提出される富山県知事の証明書にもとづき誠意をもって賠償する」とされており、原因企業 (三井金属) による損害賠償や医療補償を受けるためには、「富山県知事の証明書」、すなわち富山県知事によるイタイイタイ病患者としての認定が必要となる。患者は富山県知事に対して患者認定を求めて申請を行い、知事は委嘱する認定審査会の意見を聞いた上で、イタイイタイ病の認定あるいは不認定の判断を行っている。

図4に1967-2011年の年次別認定患者数と年度末生存数を示した。2012年1月22日時点のイタイイタイ病認定患者総数196人 (女性193人、男性3人)、要観察者総数 (後に解除された者を含む) 255人 (女性209人、男性46人)、合計451人 (女性402人、男性49人) である。そのうち生存者は認定患者4人 (全員女性)、要観察者0人、要観察解除者3人である。イタイイタイ病認定患者の年次別生存数は、図4の折れ線グラフで示したように、1968年の102人から1977-78年には半数の50人に、1988年には17人、1992年には11人と、25年間に約10分の1となり、直線的な減少がみられた。1997年~2012年5月の認定動向は、申請者数25人であり、審査結果の内訳は認定15人、不認定9人、保留1人となっている。申請者25人中男性は1人であり、従前と同様にイタイイタイ病は女性に多く発症し、性差が顕著である。

イタイイタイ病の認定基準 (平成13年5月24日付け環企第587号環境省総合環境政策局環境保健部長通知「公害健康被害の補償等に関する法律に係る処理基準について」) は、次の4条件である。「(1) 濃厚汚染地域に居住し、カドミウムに対する暴露歴があったこと。(2) 以下の(3)および(4)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。(3) 尿細管障害が認められること。(4) X線検査又は生検もしくは剖検によって、骨粗鬆症を伴う骨軟化症の所見が認められること。」認定行政をめぐる1987年から1993年にかけての状況はすでに報告 (26, 27) したが、

図4 イタイタイ病患者年次別認定数と年次末生存数（1967–2011年）。

(1) から (3) の項目については認定判断上とくに問題となることはない。不認定とされる理由では、(4) 項の骨軟化症の所見がないとして却下される患者がほとんどである。この場合には骨 X 線所見あるいは死亡後の骨病理組織所見に基づいての判定であるが、骨 X 線所見では重症の骨軟化症にみられる骨改変層の有無が重要な根拠となる。典型的な骨改変層の所見がみられる場合には比較的問題はないが、骨改変層の初期像あるいは治癒像などでは認められない場合がある。死亡後の病理組織所見では、最後の組織像をみているために治療により骨軟化症の所見が認められないことも多い。

2) イタイタイ病の疫学的・臨床医学的特徴

2000～2008年に認定申請した女性19例の成績を基に、最近のイタイタイ病の疫学的(28)ならびに臨床医学的特徴(29)をまとめた。

(1) 疫学的特徴

出生年分布は、1910–1912年(明治)26%, 1913–1926年(大正)63%, 1931–1933年(昭和)11%である。1930年代出生の2例は、神通川流域Cd汚染地域にて出生後、同地域に生涯居住しており、1930年代以降のCd曝露によりイタイタイ病の発症をみた。結婚のため汚染地域に転入した7例中5例は、1930～1936年に居住を開始しており、1930年代以降の当該地域での異常なCd曝露の結果、イタイタイ病の発症をみた。すなわち、1930年(昭和5年)以降のCd曝露によってイタイタイ病の多発がもたらされていた。この結果より、いつの時点からのCd曝露がイタイタイ病を引き起こすかという問いに対する答えとして、1930年(昭和5年)以降のCd曝露をあげることができた。

出産回数は0～8回(0回1人, 2回4人, 3回2人, 4回4人, 5回2人, 6回1人, 7回3人, 8回1人)、中央値は4回と、必ずしも多産者に発症しているわけではな

図5 2000–2008年に認定申請したイタイタイ病女性19例の居住地分布。

かった。53% (10 例) にイタイイタイ病の家族歴 (実母 4 例, 夫の母 6 例, 祖母 1 例) を認めた。89% (17 例) が農家であり, かつ農業に従事していた。

図 5 に 19 例の現住所地分布を示した。婦中町 74%, 八尾町 11%, 旧大沢野町 11%, 旧富山市 5% と婦中町が大部分を占め, 婦中町と並ぶイタイイタイ病多発地域の旧富山市は僅かに 1 例のみであり, 従来のイタイイタイ病発生分布 (30) とは大きく異なっていた。その要因のひとつとして, 2000 年以降に認定申請した 20 例すべての診断書が萩野病院から出されていることが挙げられる。すなわち, 萩野病院所在地の婦中町に偏って患者が発見されたことが考えられた。そこで, 萩野病院初診経緯を検討したところ, 本病に関わる当院の歴史的経緯から, 当初よりイタイイタイ病を疑い受診した例は 10 例 (53%) であり, 内訳はイタイイタイ病要観察者のために受診した例 (5 例, 26%) がもっとも多く, 次いでイタイイタイ病と診断した医師による紹介受診例 (3 例, 16%) であり, 家族がイタイイタイ病を疑い受診したのは 2 例 (10%) のみであった。これら 10 例の居住地分布をみると, 婦中町 60%, 八尾町 10%, 旧大沢野町 10%, 旧富山市 10% となり, 婦中町の割合はやや減少したが, 依然として婦中町の割合が高かった。したがって, これまでのイタイイタイ病患者発生地域分布を考慮すると, 旧 3 市町村とくに旧富山市汚染地域住民の中に, イタイイタイ病と診断されずにいる患者の存在が推測された。

(2) 臨床医学的特徴～特に初診時所見について～

発病年齢 [50 歳以下 (34%), 51～60 歳 (40%), 61～70 歳 (27%)] , 初発症状 (腰痛, 下肢痛) は, 中川 (31) による初期報告例と一致した。初発時より当院初診までの年数は半数以上が 20 年以上であり, 極めて慢性の経過を示した。初診時症状は, 全例に歩行不能あるいは歩行障害を認めた。1 例に大腿骨頸部骨折を, 2 例に大腿骨頸部骨折の既往を認めた。歩行障害は下肢痛によるものであり, その他に肩～上肢痛, 肘関節痛, 腰痛, 胸郭痛がみられた。5 例は全身痛高度, 受動的仰臥状態にあり, 他人に触られることを極度に恐れる重度の症状であった。そのうちの 2 例においては呼吸困難が顕著であった。中川 (31) はイタイイタイ病の臨床症状より軽症, 中等症, 重症の分類を試みているが, そのうちの重症とした「骨格変形著しく, 随意運動は困難で殆ど静止の状態にある症例」に 5 例が該当した。5 例はいずれも, 腰痛, 下肢痛, 歩行困難などのため治療を受けていたが, 骨軟化症と診断された例はなく, したがって, ビタミン D 治療もされていなかった。そのために, このような重度の骨軟化症にまで進展したと考えられた。2000 年以降に, 中川 (31) の重症分類に該当するきわめて重度のイタイイタイ病患者が 5 例も存在したことは, 著者にとってひじょうな驚きであった。

骨軟化症に特異的な骨改変層は 58% (11 例) に認められた。発生箇所別では, 肋骨 (82%) に多く, 大腿骨 (27%) と骨盤骨 (45%) は, 初期報告例 (大腿骨 90%,

図 6 ヘモグロビン濃度と血清 β_2 -ミクログロブリン濃度との関係 (2000–2008 年に認定申請をしたイタイイタイ病女性 19 例)。

骨盤骨 80%, 肋骨 63%) (31) と比較すると少ない傾向にあった。初発から長期経過していること, 高齢であること, 歩行不能など日常生活動作の違いが, 骨改変層発生箇所の相違に関係していると考えられた。

全例に近位尿細管機能障害を認めると同時に, 糸球体濾過値 (GFR) の中等度から高度の低下を認め, 近位尿細管機能障害による進行性腎機能低下, さらに末期腎不全への進展がみられた。Hb 濃度と血清 β_2 -MG 値との関連 (図 6) に示すように, 腎性貧血を全例に認めた。イタイイタイ病では, 貧血に対する有効な治療法がなく苦慮する時代が長く続いていたが, エリスロポエチン治療の導入により貧血の改善がもたらされている。

4. 今後の課題

1910 年頃から本格化した神岡鉱山による大量の鉱さいや廃水の排出によって引き起こされた神通川流域の Cd 環境汚染は, 100 年を越す歴史を持つに至っている。広大な水田の重金属土壌汚染解決のために, 30 年以上の長年月と 400 億円という巨費を要した。しかし, 土壌の復元は当初の対策面積の 50% に留まったことは先に触れたとおりである。復元されず転用された土地が, 将来にわたって農用地として使用されない保証はなく, 復元事業が実施された土地と実施されていない土地とを明確に判明できる詳細な地籍簿を完備し, 確実に次の世代に伝えていく責務がある。旧大沢野町における復元事業の実施は, 一部の地域に限られており (8), 平成 23 年 2 月の食品衛生法改正によって, 米中 Cd 濃度基準が, 従来の玄米中 1.0 ppm から 0.4 ppm に引き下げられた現在, 生産米中 Cd 濃度の検査は今後も不可欠と思われる。

かねてより住民が要望していた一次検診における尿 β_2 -MG 定量検査が 1997 年より実施され, その成績が 2009 年に公表された (23)。報告書の記載内容が複雑であるために, 本稿ではやや詳しく結果を紹介した。本報告書の

意義は、受診者全員の尿 β_2 -MG 定量測定の結果、神通川流域 Cd 汚染地域住民全体の近位尿細管への影響の現状が（参加率が 3 割程度に留まっている問題はあるにせよ）、明らかにされたことである。明らかな近位尿細管機能障害を示すとされる尿 β_2 -MG 値 1 mg/gCr 以上を呈する住民は 931 人（受診者の 16%）に上っており、10 mg/gCr 以上の重度尿細管障害例も 300 人存在した。先に指摘したように、参加率を考慮すると尿細管障害例の実数はさらに大きな数になると思われる。

神通川流域住民の受けた Cd 曝露の程度は、日本の他の汚染地域とは比較にならないほど甚大であり、汚染された面積も広く、かつ対象者数も多い (22)。さらに、土壌復元事業が開始される 1980 年までは、一般住民の曝露と比較して、相対的に多い Cd 曝露を受けてきた (図 1)。したがって、神通川流域住民に対する健康影響調査の継続的な実施ならびに結果の公表は、低濃度 Cd 曝露の健康影響が重大な関心を集めている中 (30, 31)、きわめて重要と考える。

謝 辞

本稿で紹介した研究結果には、平成 22, 23 年度環境省委託「イタイイタイ病及び慢性カドミウム中毒に関する総合的研究」における研究課題「カドミウム汚染地域住民の骨代謝異常及びイタイイタイ病関連資料に関する研究」(主任研究者 青島恵子) にて実施した成果が含まれている。

文 献

- (1) 吉岡金市. 神通川水系鉍害研究報告書—農業鉍害と人間鉍害 (イタイイタイ病). 1961. (原本は「人間鉍害」であるが、再録されている「イタイイタイ病研究」米子: たたら書房, (1970) では「人間公害」となっている。)
- (2) 萩野 昇, 吉岡金市. イタイイタイ病の原因に関する研究について. 日本整形外科学会誌 1961;35:812-815.
- (3) 富山県. 富山県地方特殊病対策委員会報告書 (いわゆるイタイイタイ病に関する調査研究報告書). 財団法人日本公衆衛生協会, 1967.
- (4) イタイイタイ病の原因に関する研究 特にカドミウムを中心とする重金属類の分布とその由来について (昭和 42 年度厚生省公害調査研究委託費による財団法人日本公衆衛生協会イタイイタイ病研究班報告). 1968.
- (5) 厚生省環境衛生局公害部公害課. イタイイタイ病とその原因に関する厚生省の見解 (附属資料). 1968.
- (6) 青島恵子. カドミウム環境汚染とイタイイタイ病. 環境と安全 2011;2:109-114. (ISSN 1884-4375)
- (7) 青島恵子. イタイイタイ病をめぐる最近の知見. 衛生化学 1997;43:317-330.
- (8) 富山県. 甦る清流と豊かな大地 神通川流域汚染農地復元の歩み. 2012.
- (9) Aoshima K. Epidemiology of renal tubular dysfunction in the inhabitants of a cadmium-polluted area in the Jinzu

- River basin in Toyama Prefecture. Tohoku J Exp Med 1987;152:151-172.
- (10) 斎藤 寛, 青島恵子. 重金属と人体—重金属の人体影響—. 茅野充男, 斎藤 寛編, 重金属と生物. 東京: 博友社, 1988:167-211.
- (11) 樊 建軍, 青島恵子, 加藤輝隆, 寺西秀豊, 加須屋実. 富山県神通川流域カドミウム環境汚染地域住民の尿細管障害に関する追跡研究 第 1 報 土壌汚染改良事業開始後のカドミウム暴露の変化と尿細管障害の予後. 日本衛生学雑誌 1998;53:545-557.
- (12) Cai Y, Aoshima K, Katoh T, Teranishi H, Kasuya M. Renal tubular dysfunction in male inhabitants of a cadmium-polluted area in Toyama, Japan: an eleven-year follow-up study. J Epidemiol 2001;11:180-189.
- (13) 青島恵子, 加藤輝隆, 加須屋実. 環境カドミウム曝露による腎影響評価: 富山県神通川流域の 45 ~ 56 歳男女住民を対象とした 2000-2002 年調査成績. 日本衛生学雑誌 2006;61:69-80.
- (14) Friberg L, Elinder CG, Kjellstrom T, Nordberg GF. Cadmium and Health: A Toxicological and Epidemiological Approach. Vol 1, 2. Boca Raton: CRC Press, 1986.
- (15) van't Hoff WG. Fanconi syndrome. In: Davison AM, et al. eds. Oxford Textbook of Clinical Nephrology, ed 3. Oxford: Oxford University Press, 2005: vol 2, 961-973.
- (16) Thevenod F. Nephrotoxicity and the proximal tubule. Insights from cadmium. Nephron Physiol 2003;93:87-93.
- (17) 武内重五郎, 篠田 昭, 小林一到, 中本 安, 高沢至, 黒崎正夫. イタイイタイ病の腎障害. 内科 1968;21: 876-884.
- (18) 武内重五郎, 中本 安. イタイイタイ病. 現代内科学大系 1969 年刊追補. 東京: 中山書店, 1969:366-394.
- (19) 福島匡昭, 石崎有信, 坂元倫子, 能川浩二, 小林悦子. イタイイタイ病の発生地域住民の腎障害に関する疫学的研究 第 1 報 神通川流域住民の尿検査成績. 日本公衆衛生雑誌 1974;21:65-73.
- (20) Kjellstrom T, Shiroishi K, Evrin PE. Urinary β_2 -microglobulin excretion among people exposed to cadmium in the general environment, An epidemiological study in co-operation between Japan and Sweden. Environ Res 1977; 13:318-344.
- (21) 小林悦子. 環境中カドミウムの人体影響に関する疫学的研究 第 1 報 性, 年齢別尿検査成績. 日本公衆衛生雑誌 1982;29:123-133.
- (22) 財団法人日本公衆衛生協会. カドミウムによる環境汚染地域住民健康調査. 環境保健レポート 1989;56:69-345.
- (23) 環境省. カドミウム汚染地域住民健康影響調査検討会報告書. 2009.
- (24) 森河裕子, 中川秀昭, 田畑正司, 西条旨子, 千間正美, 北川由美子, 河野俊一, 寺西秀豊, 城戸照彦. イタイイタイ病の発症に関する研究. 日本衛生学雑誌 1992; 46:1057-1062.
- (25) 加藤孝之, 河野俊一. イタイイタイ病の過去と現在: これまでの研究経過から. 現代医学 1968;16:29-48.
- (26) 加須屋実. イタイイタイ病の病像と認定問題. 環境と公害 1993;23:53-57.
- (27) 青島恵子. イタイイタイ病の患者認定行政をめぐる現

- 状とその問題点. 水情報 1993;13:15-17.
- (28) 青島恵子, 加藤輝隆, 加須屋實. 最近のイタイイタイ病の特徴: 2000 年以降に認定申請した女性 19 例の疫学・臨床医学・病理学的研究 (第 1 報) 疫学的特徴. 平成 22 年度環境省委託業務報告書 平成 22 年度イタイイタイ病及び慢性カドミウム中毒に関する総合的研究 2011;217-224.
- (29) 青島恵子, 加藤輝隆, 加須屋實. 最近のイタイイタイ病の特徴: 2000 年以降に認定申請した女性 19 例の疫学・臨床医学・病理学的研究 (第 2 報) 臨床医学の特徴〜とくに初診時所見を中心として〜. 平成 23 年度環境省委託業務報告書 平成 23 年度イタイイタイ病及び慢性カドミウム中毒に関する総合的研究 2012;207-253.
- (30) 加藤孝之. イタイイタイ病 研究経過と概要. 愛知医科大学医学会雑誌 1984;12:165-174.
- (31) 中川昭忠. 富山県に発生した骨軟化症の研究 (所謂「たいいたい病」). 金沢医理学叢書 1960;56:1-51.
- (32) Ferraro PM, Costanzi S, Naticchia A, Sturniolo A, Gambar G. Low level exposure to cadmium increases the risk of chronic kidney disease: analysis of the NHANES 1999-2006. BMC Public Health 2010;10:304-311.
- (33) Engstrom A, Michaelsson K, Suwazono Y, Wolk A, Vahter M, Akesson A. Long-term cadmium exposure and the association with bone mineral density and fractures in a population-based study among women. J Bone and Mineral Res 2011;26:486-495.