慢性カドミウム中毒の臨床化学的研究

(第1報) 尿検査成績

Clinico-chemical Studies on Chronic Cadmium Poisoning

(Part 1) Results of urinary examinations

金沢医科大学衛生学教室

能 川 浩 二・小 林 悦 子

本 多 隆 文・石 崎 有 信

Kōji Nogawa, Etsuko Kobayashi, Ryumon Honda
and Arinobu Ishizaki*Department of Hygiene, Kanazawa Medical University, Ishikawa*

The study covered 45 Itai-itai disease patients, 71 suspected patients and 81 inhabitants in three cadmium-polluted areas.

These people were considered to be heavily damaged by cadmium.

The reference group was comprised of 82 inhabitants in nonpolluted areas.

Spot urine samples were collected and analysed for specific gravity, creatinine, amino-N, proline, total protein, glucose, calcium, phosphorous, cadmium, β_2 -microglobulin, retinol binding protein and lysozyme.

Itai-itai disease patients had high excretions of total protein, glucose, amino-N, proline, calcium, cadmium and low-molecular weight protein (β_2 -m., R.B.P. and lysozyme). The Ca/P ratio in urine was highest in patients with Itai-itai disease.

There were no significant differences in the urinary findings between Itai-itai disease patients and suspected patients.

The inhabitants in the three cadmium-polluted areas showed the same abnormal tendency for urinary findings as did the patients with Itai-itai disease.

We concluded that the abnormal urinary findings of Itai-itai disease patients are common among the inhabitants of cadmium-polluted areas and give an advanced picture of chronic cadmium poisoning.

I. 緒 言

環境中のカドミウム（以下 Cd）による人体影響が、日本各地で報告されている¹⁻⁵⁾。富山県神通川流域に発生したイタイタイ病（以下イ病）の臨床化学的所見については、多くの報告がなされており、今日では、その臨床像はかなり明確にされてきている^{6,7)}。しかし、従来の報告は個々の症例についての記述が主であり、対照と比較したイ病の臨床像に関する研究は少ない^{2,8)}。また、要観察とされた人とイ病患者では、その臨床化学的病像にどのような差があるかという調査もほとんど行われて

いない。我々は対照との比較により、イ病を中心とした慢性 Cd 中毒像をより明確にする必要性を感じていた。そこで昭和47年以来、神通川流域のイ病患者、要観察者、および他の Cd 汚染地で Cd による人体影響を強く受けたと考えられる人々より、尿、血液を採取し、従来のイ病患者についての報告を参照にしながら、必要と考えられる検査を実施してきた。

今回の研究の目的の第1は、イ病患者についてのより詳細な臨床化学的疾像を対照との比較により、明らかにすることである。第2は、神通川流域以外の Cd 汚染地で、Cd の影響を強くうけたと考えられる人々の検査

成績とイ病患者のそれとを比較することにより、イ病患者にみられる検査成績の意義を検討することである。

Ⅱ. 方 法

1. 調査対象者および受検者

Cd 汚染地としては、富山県神通川流域、石川県梯川流域、長崎県対馬、兵庫県市川流域を選び、それぞれの地域で、Cd の影響を最も強く受けていると考えられる人々を検査対象とした。即ち、神通川流域では、イ病患者、要観察者を対象とした。受検者は、イ病患者は男1人中1人 (100%)、女71人中44人 (62%)、要観察者男14人中5人 (36%)、女108人中66人 (61%) であった。梯川流域では、昭和50年に50歳以上の全住民を対象に健康調査が実施されている。その結果に基づき、石川県環境保健委員会は、腎尿細管障害がみられるため生活指導を要する者と、引続き経過観察を要する者、計76名を認定している³⁾。今回は、これらの人々を検査対象とした。受検者は、男18人中18人 (100%)、女58人中49人 (84%) である。対馬では、長崎県重金属中毒審査協議会カドミウム部会で審査した結果、昭和49年度にイ病鑑別診断研究部会に提出された17症例を対象とした。受検者は、女9人 (53%) である。市川流域では、我々は、昭和47年以来検診を実施しており、その結果イ病と考えられる5症例を発見し、報告している⁹⁾。今回は、その5症例を検査対象とした。従って受検者は女5人、受検率100%である。

Cd 非汚染地域としては、石川県の農村にある3部落

を選び、これらの部落に居住する50歳以上の人々を検査対象とした。受検率は、3部落をあわせて、女70%、男30%であった。

各地域の受検者の性別年齢分布は、Table 1 に示してある。

2. 尿の採取と分析方法

1) 採尿

神通川流域では、通院および入院中のイ病患者、要観察者から、病院でスポット尿を採取した。梯川流域では、前日にポリエチレン容器を各家庭に配布し、蓄尿してもらい、それを翌日回収した。対馬の受検者は、入院中にスポット尿を採取した。市川流域では、各家庭に行き、スポット尿を採取した。非汚染地では、一般検診に集った参加者より、スポット尿を採取した。尿はできるだけ早く凍結 (−20℃) 後保存し、分析時に解凍した。防腐剤として酢酸フェニール水銀 (0.2%) を約 20 ppm の濃度になるように添加した。ポリエチレン容器は、あらかじめ硝酸処理後、再蒸留水で水洗いしたものを用いた。

2) 検査項目と分析方法

比重……屈折法 (アタゴ社製のユリコンを使用した。) クレアチニン……Folin-Wu 法¹⁰⁾。

アミノ-N……TNBS 法¹¹⁾。但し、市川流域住民の尿の測定には、アルカリ濾紙法¹²⁾を用いた。

プロリン……TNBS-ニンヒドリン法¹³⁾。

カルシウム (以下 Ca) およびリン (以下 P)……濃塩酸を蒸留水で10倍に希釈した塩酸溶液で尿を2倍に希釈し、1週間以上室温放置後、Ca は原子吸光法¹⁴⁾、P は

Table 1 Age-and sex-distribution of the populations studied

Sex	Age	Exposed group					Non exposed group
		Itai-itai patient	Suspected patient	Inhabitants of the Ichi River basin	Inhabitants of Tsushima Island	Inhabitants of the Kakehashi River basin	Inhabitants of nonpolluted areas
Male	50~59	0	0	—	—	1	7
	60~69	0	2	—	—	4	9
	70~79	0	3	—	—	11	4
	80~	1	0	—	—	2	0
	Total	1	5	—	—	18	20
Female	~49	1	1	0	0	0	0
	50~59	4	6	0	1	5	33
	60~69	10	30	0	5	11	27
	70~79	29	27	4	3	20	2
	80~	0	2	1	0	13	0
	Total	44	66	5	9	49	62

Allen 法¹⁵⁾により測定した。

全蛋白……Kingsbury-Clark 法の変法¹⁶⁾。

糖……*o*-Toluidine Boric Acid 法¹⁷⁾。

β_2 -microglobulin（以下 β_2 -m）……一元免疫拡散法（プレートは生化学工業社製のものを使用した。）

Retinol Binding Protein（以下 RBP）……一元免疫拡散法（プレートはヘキスト社製のものを使用した。）但し、非汚染地住民と市川流域住民の尿については、アセテート膜による半定量法を用いた¹⁸⁾。

リゾチーム……リゾプレート法¹⁹⁾。

Cd……原子吸光法。尿 1.5 ml を採取し、硝酸、硫酸、過塩素酸で湿式灰化後、pH を 4 前後に調整し、APDC-MIBK 抽出後、無炎原子吸光度計で測定した。

3. 統計検定

Table 2, Table 3 におけるグループ間の有意差の検定には、主に七検定を用いたが、グループ間の分散比が大きい場合には、 χ^2 検定を用いた。

III. 成 績

Table 2 に汚染地別に女の尿検査成績を示してある。イ病患者では、非汚染地域住民と比較すると、検査した全項目で有意差が認められた。即ち、アミノ-N、プロリン、低分子量蛋白（ β_2 -m、RBP、リゾチーム）、糖、全蛋白、Cd、Ca の濃度がイ病患者で高かった。また、Ca/P の上昇が認められた。しかし、P については未補正值では濃度が減少し、クレアチニン補正值では逆に上昇していたので、濃度の増減の判断はできなかった。

イ病患者と要観察者との比較では、全項目とも両者の平均値はほぼ一致した値を示しており、有意の差は認められなかった。

神通川流域以外の他の汚染地域住民の測定値は基本的にその変化の方向は、イ病患者、要観察者と同じであった。その中では、市川流域住民の尿所見が最も強い異常を示しており、それは、イ病患者、要観察者と同程度かそれ以上の強い変化であった。対馬住民では、アミノ-N 濃度はイ病患者、要観察者とほぼ同程度であったが、プロリン濃度は明らかに低かった。対馬住民の低分子量蛋白では、リゾチーム、 β_2 -m 濃度はイ病患者、要観察者とほぼ同じ値であったが、RBP 濃度は低い傾向が認められた。梯川流域住民では、アミノ-N、プロリン濃度ともイ病患者、要観察者に比して低い傾向が認められた。低分子量蛋白では、リゾチーム濃度はイ病患者、要観察者のそれと同程度であったが、RBP、 β_2 -m 濃度は、イ病患者、要観察者の 1/2~1/3 であった。また、全蛋白濃度

も同様に低下を示していた。

イ病患者、要観察者、市川流域、対馬、梯川流域住民の 5 群の測定値についての分散分析で（低分子量蛋白の計算からは市川流域住民を除く）有意差が認められたのは、比重、全蛋白、アミノ-N、プロリン、RBP、 β_2 -m、P の 7 項目であった。従って、これらの項目はグループによる差があるといえる。

Table 3 には、汚染地別の男の尿検査成績を示してある。イ病患者 1 人、要観察者は 5 人で観察例数は少ない。要観察者と対照者の成績を比較すると、その変化の方向は、女の場合と全く同様であった。梯川流域住民の尿所見の変化の方向も全く要観察者のそれと同様であり、P、Ca/P を除く他の項目には、対照者との間に有意差が認められた。要観察者と梯川流域住民を比較すると、Ca、P 濃度、リゾチームは、ほぼ同程度であったが、他の項目は、いずれも梯川流域住民の濃度が低い傾向を示していた。

Table 4 には、地域別、男女別の低分子量蛋白、全蛋白、糖の各陽性率、および全蛋白、糖とも陽性の率を示してある。低分子量蛋白陽性率には、汚染地の各群間に差はみられないが、全蛋白、および全蛋白、糖とも陽性の率が、梯川流域住民で低い傾向が認められた。

IV. 考 察

今回の受検者は各地域の「診断委員会」により選ばれた人々（市川流域住民を除く）であり、Cd による人体被害を最も強くうけていると考えられる。スクリーニング法、判定基準などは、地域により異なっており、共通の診断基準、検査方法により選択された人々ではない。このことは、調査目的の 1 つであるイ病患者の検査所見の意義を検討するうえで重要と考えられる。受検者の平均年齢は、男女とも、汚染地住民は、非汚染地住民より約 10 歳高く、完全な年齢の対応はできなかった。この年齢の差が、今回の成績に大きな影響を与えるとは思われないが、汚染、非汚染地間の比較の際には、考慮が必要と思う。男はイ病患者 1 人、要観察者 5 人と少数であり、その成績の判断には、この点の考慮も必要である。

イ病患者の尿所見の特徴として、アミノ酸尿、糖尿、低分子量蛋白尿がいわれている。今回は、それに対応する分析項目を選んだ。我々は、現時点では、イ病患者に特徴的と思われるその他の尿検査所見を見出ししていない。

今回、用いた測定法の信頼性に関しては、富山県衛生研究所との間で、イ病患者および要観察者尿を試料とし

Table 2 Arithmetic mean and standard error of urinary findings in cadmium-exposed and reference groups (Female)

		Itai-itai patient	Suspected patient	Inhabitants of the Ichi River basin	Inhabitants of the Tsushima Island	Inhabitants of the Kakehashi River basin	Inhabitants of nonpolluted areas	Analysis of variance for exposed groups
N		44	66	5	9	49	62	
Specific gravity		Mean $\pm$ S.E.	Mean $\pm$ S.E.	Mean $\pm$ S.E.	Mean $\pm$ S.E.	Mean $\pm$ S.E.	Mean $\pm$ S.E.	
		1.016 $\pm$ 0.001**	1.017 $\pm$ 0.001	1.016 $\pm$ 0.001***	1.018 $\pm$ 0.001	1.016 $\pm$ 0.001**	1.018 $\pm$ 0.001	p < 0.001
	g/l	0.40 $\pm$ 0.02***	0.46 $\pm$ 0.02***	0.30 $\pm$ 0.05**	0.56 $\pm$ 0.08	0.43 $\pm$ 0.02***	0.63 $\pm$ 0.04	p > 0.05
Creatinine		Mean $\pm$ S.E.	Mean $\pm$ S.E.	Mean $\pm$ S.E.	Mean $\pm$ S.E.	Mean $\pm$ S.E.	Mean $\pm$ S.E.	
		502 $\pm$ 63***	454 $\pm$ 40***	574 $\pm$ 67**	417 $\pm$ 114*	180 $\pm$ 20***	41 $\pm$ 22	p < 0.001
	mg/g cr.	1,208 $\pm$ 99***	1,056 $\pm$ 77***	2,257 $\pm$ 590*	844 $\pm$ 227*	448 $\pm$ 50***	52 $\pm$ 19	p < 0.001
Total protein		Mean $\pm$ S.E.	Mean $\pm$ S.E.	Mean $\pm$ S.E.	Mean $\pm$ S.E.	Mean $\pm$ S.E.	Mean $\pm$ S.E.	
		722 $\pm$ 68***	640 $\pm$ 47***	858 $\pm$ 86***	547 $\pm$ 135*	353 $\pm$ 72***	47 $\pm$ 23	p < 0.001
	mg/s.g.							
Glucose		Mean $\pm$ S.E.	Mean $\pm$ S.E.	Mean $\pm$ S.E.	Mean $\pm$ S.E.	Mean $\pm$ S.E.	Mean $\pm$ S.E.	
		801 $\pm$ 124***	782 $\pm$ 141***	1,140 $\pm$ 318***	670 $\pm$ 184***	714 $\pm$ 103***	75 $\pm$ 3	p > 0.05
	mg/g cr.	2,131 $\pm$ 320***	1,809 $\pm$ 319***	3,753 $\pm$ 780***	1,575 $\pm$ 662***	1,923 $\pm$ 325***	143 $\pm$ 8	p > 0.05
Amino-N		Mean $\pm$ S.E.	Mean $\pm$ S.E.	Mean $\pm$ S.E.	Mean $\pm$ S.E.	Mean $\pm$ S.E.	Mean $\pm$ S.E.	
		1,147 $\pm$ 156***	1,009 $\pm$ 158***	1,697 $\pm$ 464***	952 $\pm$ 316***	1,218 $\pm$ 182***	101 $\pm$ 3	p > 0.05
	mg/s.g.							
Proline		Mean $\pm$ S.E.	Mean $\pm$ S.E.	Mean $\pm$ S.E.	Mean $\pm$ S.E.	Mean $\pm$ S.E.	Mean $\pm$ S.E.	
		192 $\pm$ 11***	198 $\pm$ 10***	188 $\pm$ 37***	215 $\pm$ 19***	156 $\pm$ 9***	86 $\pm$ 6	p < 0.05
	mg/g cr.	532 $\pm$ 38***	482 $\pm$ 25***	656 $\pm$ 101***	424 $\pm$ 56**	390 $\pm$ 27***	141 $\pm$ 5	p < 0.01
Retinol binding protein		Mean $\pm$ S.E.	Mean $\pm$ S.E.	Mean $\pm$ S.E.	Mean $\pm$ S.E.	Mean $\pm$ S.E.	Mean $\pm$ S.E.	
		296 $\pm$ 14***	284 $\pm$ 10***	286 $\pm$ 55***	286 $\pm$ 23***	237 $\pm$ 11***	107 $\pm$ 5	p < 0.05
	mg/s.g.							
β ₂ -microglobulin		Mean $\pm$ S.E.	Mean $\pm$ S.E.	Mean $\pm$ S.E.	Mean $\pm$ S.E.	Mean $\pm$ S.E.	Mean $\pm$ S.E.	
		50.8 $\pm$ 5.5***	45.1 $\pm$ 5.8***	73.6 $\pm$ 20.3***	9.9 $\pm$ 2.2***	17.4 $\pm$ 3.0***	2.8 $\pm$ 0.2	p < 0.001
	mg/g cr.	145.8 $\pm$ 17.8***	112.2 $\pm$ 12.2***	298.8 $\pm$ 129.3***	19.4 $\pm$ 4.3***	45.8 $\pm$ 9.1***	4.8 $\pm$ 0.3	p < 0.001
Lysozyme		Mean $\pm$ S.E.	Mean $\pm$ S.E.	Mean $\pm$ S.E.	Mean $\pm$ S.E.	Mean $\pm$ S.E.	Mean $\pm$ S.E.	
		78.3 $\pm$ 8.2***	65.4 $\pm$ 7.2***	107.6 $\pm$ 27.7***	13.0 $\pm$ 2.7***	27.5 $\pm$ 4.8***	3.6 $\pm$ 0.2	p < 0.001
	mg/s.g.							
Cd		Mean $\pm$ S.E.	Mean $\pm$ S.E.	Mean $\pm$ S.E.	Mean $\pm$ S.E.	Mean $\pm$ S.E.	Mean $\pm$ S.E.	
		63 $\pm$ 5	59 $\pm$ 5	—	47 $\pm$ 11	22 $\pm$ 3	—	p < 0.001
	mg/g cr.	164 $\pm$ 13	140 $\pm$ 9	—	102 $\pm$ 26	57 $\pm$ 8	—	p < 0.001
Ca		Mean $\pm$ S.E.	Mean $\pm$ S.E.	Mean $\pm$ S.E.	Mean $\pm$ S.E.	Mean $\pm$ S.E.	Mean $\pm$ S.E.	
		95 $\pm$ 7	85 $\pm$ 6	—	65 $\pm$ 16	34 $\pm$ 4	—	p < 0.001
	mg/s.g.							
P		Mean $\pm$ S.E.	Mean $\pm$ S.E.	Mean $\pm$ S.E.	Mean $\pm$ S.E.	Mean $\pm$ S.E.	Mean $\pm$ S.E.	
		80 $\pm$ 6***	74 $\pm$ 5***	—	a) 79 $\pm$ 15***	36 $\pm$ 3***	N. D.	p < 0.001
	mg/g cr.	207 $\pm$ 13***	176 $\pm$ 10***	—	163 $\pm$ 35***	93 $\pm$ 10***	N. D.	p < 0.001
Ca/p		Mean $\pm$ S.E.	Mean $\pm$ S.E.	Mean $\pm$ S.E.	Mean $\pm$ S.E.	Mean $\pm$ S.E.	Mean $\pm$ S.E.	
		121 $\pm$ 7***	106 $\pm$ 6***	—	107 $\pm$ 21***	57 $\pm$ 5***	N. D.	p < 0.001
	mg/s.g.							
Age		Mean $\pm$ S.E.	Mean $\pm$ S.E.	Mean $\pm$ S.E.	Mean $\pm$ S.E.	Mean $\pm$ S.E.	Mean $\pm$ S.E.	
		33 $\pm$ 4***	33 $\pm$ 4***	—	45 $\pm$ 21***	32 $\pm$ 8***	0.2 $\pm$ 0.1	p > 0.05
	mg/g cr.	87 $\pm$ 11***	80 $\pm$ 11***	—	92 $\pm$ 39***	81 $\pm$ 20***	0.2 $\pm$ 0.1	p > 0.05
Ca		Mean $\pm$ S.E.	Mean $\pm$ S.E.	Mean $\pm$ S.E.	Mean $\pm$ S.E.	Mean $\pm$ S.E.	Mean $\pm$ S.E.	
		49 $\pm$ 5***	49 $\pm$ 7***	—	62 $\pm$ 30***	51 $\pm$ 13***	0.2 $\pm$ 0.1	p > 0.05
	mg/s.g.							
P		Mean $\pm$ S.E.	Mean $\pm$ S.E.	Mean $\pm$ S.E.	Mean $\pm$ S.E.	Mean $\pm$ S.E.	Mean $\pm$ S.E.	
		10.4 $\pm$ 1.0***	13.7 $\pm$ 1.4***	9.1 $\pm$ 1.7***	14.5 $\pm$ 2.7*	9.5 $\pm$ 0.8***	4.4 $\pm$ 0.3	p > 0.05
	μg/g cr.	26.4 $\pm$ 2.0***	30.2 $\pm$ 2.6***	31.7 $\pm$ 4.7*	25.9 $\pm$ 3.7**	22.6 $\pm$ 1.7***	7.1 $\pm$ 0.3	p > 0.05
Ca		Mean $\pm$ S.E.	Mean $\pm$ S.E.	Mean $\pm$ S.E.	Mean $\pm$ S.E.	Mean $\pm$ S.E.	Mean $\pm$ S.E.	
		15.9 $\pm$ 1.3***	18.4 $\pm$ 1.4***	13.7 $\pm$ 2.5***	18.7 $\pm$ 3.1**	14.2 $\pm$ 1.0***	5.6 $\pm$ 0.3	p > 0.05
	μg/s.g.							
Ca		Mean $\pm$ S.E.	Mean $\pm$ S.E.	Mean $\pm$ S.E.	Mean $\pm$ S.E.	Mean $\pm$ S.E.	Mean $\pm$ S.E.	
		94 $\pm$ 8	87 $\pm$ 8	78 $\pm$ 23	122 $\pm$ 23*	90 $\pm$ 7	84 $\pm$ 6	p > 0.05
	mg/g cr.	260 $\pm$ 24***	206 $\pm$ 16***	318 $\pm$ 120	212 $\pm$ 44*	226 $\pm$ 18***	150 $\pm$ 9	p > 0.05
P		Mean $\pm$ S.E.	Mean $\pm$ S.E.	Mean $\pm$ S.E.	Mean $\pm$ S.E.	Mean $\pm$ S.E.	Mean $\pm$ S.E.	
		147 $\pm$ 12***	123 $\pm$ 9	121 $\pm$ 39	188 $\pm$ 41	137 $\pm$ 10*	110 $\pm$ 7	p > 0.05
	mg/s.g.							
Ca/p		Mean $\pm$ S.E.	Mean $\pm$ S.E.	Mean $\pm$ S.E.	Mean $\pm$ S.E.	Mean $\pm$ S.E.	Mean $\pm$ S.E.	
		258 $\pm$ 13***	271 $\pm$ 14**	310 $\pm$ 63	371 $\pm$ 56	319 $\pm$ 16	339 $\pm$ 24	p < 0.01
	mg/g cr.	689 $\pm$ 35***	642 $\pm$ 31*	1,120 $\pm$ 264	672 $\pm$ 45	755 $\pm$ 24***	564 $\pm$ 21	p < 0.001
Ca/p		Mean $\pm$ S.E.	Mean $\pm$ S.E.	Mean $\pm$ S.E.	Mean $\pm$ S.E.	Mean $\pm$ S.E.	Mean $\pm$ S.E.	
		399 $\pm$ 16	383 $\pm$ 14	478 $\pm$ 115	480 $\pm$ 54	477 $\pm$ 14	430 $\pm$ 20	p < 0.001
	mg/s.g.							
Age		Mean $\pm$ S.E.	Mean $\pm$ S.E.	Mean $\pm$ S.E.	Mean $\pm$ S.E.	Mean $\pm$ S.E.	Mean $\pm$ S.E.	
		0.375 $\pm$ 0.027**	0.324 $\pm$ 0.022	0.259 $\pm$ 0.073	0.364 $\pm$ 0.076	0.303 $\pm$ 0.025	0.288 $\pm$ 0.022	p > 0.05
	mg/s.g.							

Significant difference compared with control: * p < 0.05, ** p < 0.01, *** p < 0.001, N.D.: Not detected

a): N=8, S.G.=Specific Gravity (corrected to s.g.=1.024)

Table 3 Arithmetic mean and standard error of urinary findings in cadmium-exposed and reference groups (Male)

		Itai-itai patient	Suspected patient	Inhabitants of the Kakehashi River basin	Inhabitants of nonpolluted areas
N		1	5	18	20
Specific gravity		1.020	Mean±S.E. 1.020±0.002	Mean±S.E. 1.018±0.001*	Mean±S.E. 1.021±0.001
Creatinine	g/l	0.50	0.50 ±0.04***	0.61 ±0.05**	0.91 ±0.08
Total protein	mg/l	610	524±146***	173±55*	12±2
	mg/g cr.	1,210	1,045±304***	462±181*	14±3
	mg/s.g.	732	590±145***	291±119*	13±3
Glucose	mg/l	4,270	1,882±889**	521±123**	104±19
	mg/g cr.	8,472	3,682±1,756**	844±176***	114±12
	mg/s.g.	5,124	2,009±906**	689±148***	115±16
Amino-N	mg/l	199	244±39*	149±15*	109±10
	mg/g cr.	394	485±60*	258±21***	128±10
	mg/s.g.	239	283±33*	205±18***	124±7
Proline	mg/l	9.7	31.1±16.1***	7.7±0.9***	2.6±0.3
	mg/g cr.	19.2	67.3±36.2***	14.9±2.5***	2.9±0.2
	mg/s.g.	11.6	36.4±17.5***	11.3±1.7***	2.9±0.2
Retinol binding protein	mg/l	104	74±24	21±7	—
	mg/g cr.	206	149±49	49±23	—
	mg/s.g.	125	83±24	35±15	—
β_2 -microglobulin	mg/l	101	93±21***	35±8***	N. D.
	mg/g cr.	200	189±44***	78±26***	N. D.
	mg/s.g.	121	107±20***	56±17***	N. D.
Lysozyme	mg/l	44	51±22***	46±38**	0.5±0.3
	mg/g cr.	87	96±40***	140±125**	0.6±0.4
	mg/s.g.	53	54±22***	95±84**	0.6±0.4
Cd	μ g/l	15.0	18.5±5.6***	10.6±1.4***	3.8±0.6
	μ g/g cr.	29.8	35.1±7.6***	17.2±1.6***	4.3±0.5
	μ g/s.g.	18.0	21.1±5.6***	14.0±1.5***	4.4±0.6
Ca	mg/l	60	112±29	129±12	118±10
	mg/g cr.	119	215±42	219±15***	142±14
	mg/s.g.	72	129±31	173±12	140±13
P	mg/l	258	302±38*	410±39	515±62
	mg/g cr.	512	605±44	669±46	566±40
	mg/s.g.	310	360±43	540±40	577±50
Ca/P		0.231	0.359±0.062	0.437±0.111	0.282±0.036
Age		86	72.0±2.6	71.5±2.0	61.3±1.8

Significant differences compared with control: * $p<0.05$, ** $p<0.01$, *** $p<0.001$

て、2年間にわたって分析精度のクロスチェックが行われている^{20,21)}。その結果、比重、低分子量蛋白 (β_2 -m, RPB, リゾチーム) を除いては、両機関の間での測定値はよく一致しており、実用的に問題がないと考えられた。比重の違いは、比重計の違いによることが明らかになっている。 β_2 -m, RPB は、我々の測定値の方が高かった。我々は、市販の蛋白を標準品として使用したのに対して、富山県衛生研究所では、自家製の蛋白を用いて標準溶液

を作成しており、同一プレート上での標準曲線は、両機関の間で異なっていた。従って、両機関の測定値の差は、標準として用いる蛋白の違いによることが判明している。リゾチームでも、我々の測定法は高い値を示したが、これも標準曲線の違いによることが明らかにされている。要観者尿16個を用いての、両機関のクロスチェックにおける相関係数は、比重、0.94、 β_2 -m、0.96、RPB、0.97、リゾチーム、0.87であり、相対的には、測定値は

Table 4 Prevalence rates (%) of abnormal urinary findings in cadmium-exposed and reference groups

		Itai-itai patient	Suspected patient	Inhabitants in Ichi River basin	Inhabitants in Tsushima Island	Inhabitants in Kakehashi River basin	Inhabitants in nonpolluted areas
Female	N	44	66	5	9	49	62
	Retinol binding protein*	95%	98%	100% ^{a)}	100%	98%	0% ^{a)}
	β_2 -microglobulin*	98	98	—	100 ^{b)}	100	0
	Lysozyme*	100	98	—	100	100	8
	Protein**	93	97	100	100	69	5
	Glucose***	80	71	100	89	73	0
	Protein with glucose	77	68	100	89	57	0
Male	N	1	5	0	0	18	20
	Retinol binding protein	100	100			89	0
	β_2 -microglobulin	100	100			89	0
	Lysozyme	100	100			94	20
	Protein	100	100			56	0
	Glucose	100	80			67	5
	Protein with glucose	100	80			44	0

*: Over detection of each protein, **: 100 mg/l and over, ***: 200 mg/l and over

a) Double immunodiffusion method using acetate membrane, b) N=8

よく一致しているといえる。 β_2 -m, RBP, リゾチームの今回の測定値を絶対値として用いるためには、更に検討が必要であるが、同一機関内での相互比較には支障はないと考えている。

測定物質の濃度表現として、今回は通常用いられている、比重とクレアチニンによる補正值と未補正值の3種類を用いた。Cd に関しては、Cd 曝露者では、クレアチニンとの間に高い相関のみられること²²⁾、イ病患者の尿中 Cd 濃度の年度間の比較では、クレアチニン補正值が最も高い相関係数を示したことなどから²³⁾、我々は、クレアチニン補正が望ましいのではないかと考えている。しかし、他の測定物質に関しては、どの濃度表現が適当かを知るデータを持たないので、今回は、一般に使用されている3種類の濃度表現を用いることにした。

検診では、1日尿の採取はむずかしく、スポット尿が一般に用いられる。我々も今回、スポット尿を用いた。イ病患者では、1日尿とスポット尿の間には、物質濃度を補正值で表わした場合には高い相関がみられること、また、1日当りの排泄量とスポット尿の物質濃度との間にも高い相関がみられることが報告されている²⁴⁾。従って、イ病患者に関しては、スポット尿の物質濃度は、1日尿の物質濃度あるいは、排泄量と密接な関係があり、1日尿で得られる情報に匹敵する情報をスポット尿から

も得ることができると思われる。

測定した物質の濃度は、正規分布あるいは対数正規分布に一致するように思われるものもあったが、大部分は、どちらに一致するかを判定することが困難であった。平均値を計算する際、 β_2 -m, RBP 不検出の場合は、それを0として計算することとした。今回の測定法における β_2 -m および RBP の検出限界は、それぞれ 5 mg/l, 4 mg/l 前後と考えられ、不検出であったものは、Table 4 に示すように汚染地グループでは極めて少数であった。従って、不検出を0として扱っても平均値に及ぼす影響は、少ないと考えた。リゾチームの検出限界は、1 mg/l であり、不検出は β_2 -m, RBP の場合と同様に0として計算した。

イ病患者の尿検査成績は、従来からいわれている、アミノ酸尿、蛋白尿、糖尿といった所見と一致した。今回の調査の目的の1つは、それらの所見を数値化して、他の汚染地域住民、対照者と比較できるようにすることである。

要観察者とイ病患者の成績はほぼ一致しており、尿検査所見では、両者の違いを見い出すことはできないことが明らかとなった。従って尿所見でみれば、要観察者は、イ病患者と同程度の人体影響をうけていると考えられる。骨所見(レ線上骨軟化症の所見)の有無が、イ

病、要観の違いであり、両者の間に明らかに異なる検査成績があれば、それは、骨症状の発現を説明するための有力な手がかりとなる。その際、考慮すべきことは、イ病認定上必要な「レ線骨軟化症の所見」の意義である。これらの問題については、第2報で血液検査成績とあわせて述べることとする。

神通川流域以外のCd汚染地域である、市川流域、梯川流域および対馬は、非汚染地域に比較して、尿異常所見が高率にみられており、Cdによる人体影響が存在すると考えられる地域である³⁻⁶⁾。今回、調査対象としたのはこれらの地域で、最も強くCdによる人体被害を受けたと思われる人々である。スクリーニング法、判定方法が各地域で異なるにもかかわらず、検査した各汚染地の住民の成績は、イ病患者、要観察者と全く同じ方向の変化を示していた。このことは、イ病患者、要観察者にみられる尿所見は、Cd汚染地域住民に共通するものであり、慢性Cd中毒の普遍的な所見であることを示している。逆にいえば、他のCd汚染地でイ病患者、要観察者と同様の異常所見を有する人は、Cdによる人体影響を受けていることを意味している。市川流域の5人は、我が国がイ病と考えられる症例として、すでに報告した人々であり⁹⁾、これらの人々の尿検査成績が、イ病と同程度あるいはそれ以上の悪化を示していたことは、この症例の意義を確認するものである。一方最も変化の軽度だったのは、梯川流域住民であった。個々の検査項目をみると対馬住民では、他の検査項目の悪化の程度に比し、プロリン濃度の異常は、比較的軽度であった。また、低分子量蛋白でも、梯川流域住民ではリゾチーム濃度がイ病患者のそれと同程度であるのに、RBP、 β_2 -mの濃度はイ病患者の1/2~1/3であった。このように今回の調査成績は、人体被害の程度や異常所見の出現の仕方には地域による差があることを示唆していた。このことは、Cd曝露を受けた際に、異常所見がどのような順で出現していくかを知る手掛りを与えるものであり、今後この点に関して、更に調査する必要があると考えている。

V. 結 論

慢性Cd中毒症の臨床化学的疾患像を明らかにする目的で、調査を行った。検査対象者は、富山県神通川流域のイ病患者、要観察者及び兵庫県市川流域、石川県梯川流域、長崎県対馬の住民で、いずれもCdによる人体被害を強くうけていると考えられる人々である。これらの人々より尿を採取し、比重、クレアチニン、アミノ-N、プロリン、全蛋白、糖、Cd、Ca、P、低分子量蛋白(β_2 -m、

RBP、リゾチーム)の測定を行い、以下の結果をえた。

1. イ病患者では、全蛋白、糖、アミノ-N、プロリン、低分子量蛋白(β_2 -m、RBP、リゾチーム)、Cd、Caの排泄増加、Ca/Pの上昇がみられた。

2. 要観察者とイ病患者の成績はよく一致しており、両者の間に有意差はみられなかった。

3. 市川流域、梯川流域、対馬の各住民の検査成績は、イ病患者と同様の異常傾向を示し、イ病患者の尿所見は、Cd汚染地に共通のものであることが判明した。

4. 尿所見の異常の程度、その出現の仕方には、地域による差があることが示唆された。

これらの結果は、イ病患者にみられる尿異常所見は、Cd汚染地住民にも共通してみられるものであり、慢性Cd中毒症の進行した像であることを示していると考えられた。

謝 辞

稿を終わるに当たり、尿の採取に御援助いただいた萩野昇博士、柴田市医師に感謝いたします。また、尿の分析に御協力いただいた浅野宏美(旧姓、稲岡)さんに感謝の意を表します。

文 献

- 1) 福島匡昭, 石崎有信, 能川浩二, 坂本倫子, 小林悦子: イタイイタイ病発生地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, 日本公衛誌, 21, 65-72 (1974).
- 2) 福島匡昭, 石崎有信, 坂本倫子, 能川浩二, 小林悦子: イタイイタイ病発生地住民の腎障害に関する疫学的研究(第2報)精検者の尿異常所見とCd排泄の居住地および診断との関係に関する観察, 日本公衛誌 22, 217-224 (1975).
- 3) 石川県厚生部: 梯川流域住民健康調査報告書, (1976).
- 4) 渡辺 弘, 村上ヒサ子, 松下純雄, 小野一雄, 永倉苑子, 奥野俊博, 荒木万嘉, 荒木容子, 山本昭夫, 山本 淳: カドミウム汚染地域住民の腎尿細管機能変化に関する疫学的研究(1), (2), 環境保健レポート, No. 31, 12-17 (1974).
- 5) 緒方弘文, 原 耕平, 松田源治, 近藤 厚, 計屋紘信, 有吉敏彦, 大塚喜久雄, 矢島邦康, 渡辺勉孝, 松尾札三, 東 房之: 長崎県対馬(佐須川, 椎根川流域)住民の腎障害に関する研究, 環境保健レポート, No. 38, 118-122 (1976).
- 6) 中川昭忠: 富山県に発生した骨軟化症の研究(所謂

- いたいいたい病), 金沢医理学叢書, **56**, 1-51 (1960).
- 7) 武内重五郎, 篠田 昭, 小林一和, 中本 安, 高沢至, 黒崎正夫: イタイイタイ病の腎障害, 内科, **21**, 876-884 (1968).
- 8) 重松逸造, 加藤孝之, 河野俊一, 森 純一, 窪木外造, 高野 陽: 最近のいたいいたい病について, 臨床栄養, **27**, 766-773 (1965).
- 9) Nogawa, K., Ishizaki, A., Fukushima, M., Shibata, I. and Hagino, N.: Studies on the women with acquired Fanconi syndrome observed in the Ichi River basin polluted by cadmium, *Env. Res.*, **10**, 280-307 (1975).
- 10) Bonsnes, R. W. and Tausky, H. H.: On the calorimetric determination of creatinine by the Jaffé reaction, *J. Biol. Chem.*, **158**, 581-591 (1945).
- 11) 福島匡昭, 小林悦子: カドミウム汚染地住民検診のための尿検査方法に関する研究〔IV〕2, 4, 6-Trinitro benzene sulfonic acid 法 (TNBS 法) による尿中アミノ酸定量について, 十全医会誌, **84**, 166-171 (1975).
- 12) Szentirmai, A., Braun, P., Horvath, I. and Hauk, M.: A rapid screening test for determination of total α -amino acids in urine and serum. *Clin. Chim. Acta.*, **7**, 459-462 (1962).
- 13) 福島匡昭: 尿中遊離プロリンの簡易定量法, 日本公衛誌, **20**, 659-665 (1973).
- 14) 武内次夫, 鈴木正己: 原子吸光法, p. 108, 南江堂, 東京 (1964).
- 15) Allen, R. J. L.: The estimation of phosphorus, *Biochem. J.*, **34**, 858-865 (1940).
- 16) 福島匡昭, 坂元倫子: カドミウム汚染地住民検診のための尿検査方法に関する研究, 〔II〕Kingsbury-Clark 法による尿蛋白測定法の吟味, 十全医会誌, **83**, 741-748 (1974).
- 17) 福島匡昭, 坂元倫子: カドミウム汚染地住民検診のための尿検査方法に関する研究, 〔I〕*o*-Toluidine Boric Acid 法による尿糖定量について, 十全医会誌, **83**, 733-740 (1974).
- 18) 福島匡昭: カドミウム汚染地住民検診のための尿検査方法に関する研究, 〔III〕Tubular proteinuria のスクリーニング方法について, 十全医会誌, **84**, 159-165 (1975).
- 19) 仁科甫啓, 武藤良知, 山口潜: リゾチームの測定法とその臨床的意義, 臨床病理, **21**(1), 37-42 (1973).
- 20) 渡辺正男, 城石和子, 能川浩二, 小林悦子, 稲岡宏美, 加藤孝之, 本多隆文: イタイイタイ病患者の尿検査成績について, 環境保健レポート, No. 41, 63-68 (1977).
- 21) 本多隆文, 小林悦子, 能川浩二, 石崎有信, 渡辺正男, 加藤孝之: イタイイタイ病要観察者の尿検査成績, 環境保健レポート, (1978) (印刷中).
- 22) 石崎有信, 福島匡昭, 能川浩二, 小林悦子: Cd 摂取低下が Cd 汚染地住民の尿中 Cd 排泄に及ぼす影響 (第1報) 短期試験成績, 日本公衛誌, **18**, 399 (1971).
- 23) 小林悦子, 稲岡宏美, 能川浩二, 石崎有信: イタイイタイ病患者, 要観察者の7年後の尿, 血清検査成績, 日衛誌, **32**, 121 (1977).
- 24) 本多隆文, 金森ちえ子, 中川秀昭, 山本三郎, 加藤孝之, 稲岡宏美, 小林悦子, 能川浩二: イタイイタイ病患者と対照者の尿検査成績の検討, 日本公衛誌, **23**, 562 (1976).

(受付 1978年9月6日)