慢性カドミウム中毒の臨床化学的研究

(3) 貧 血

Clinico-chemical Studies on Chronic Cadmium Poisoning (Part 3) Anemia

金沢医科大学衛生学教室

能 川 浩 二・小 林 悦 子・石 崎 有 信

金沢医科大学公衆衛生学教室

加 藤 孝 之・金 森 ち え 子

Kōji Nogawa, Etsuko Kobayashi and Arinobu Ishizaki

Department of Hygiene, Kanazawa Medical University, Ishikawa

Takashi Katō and Chieko Kanamori

Department of Public Health, Kanazawa Medical University, Ishikawa

The study covered 40 Itai-itai disease patients and 61 suspected patients who were considered to be heavily damaged by cadmium. The reference group was comprised of 27 inhabitants in a nonpolluted area.

Blood specimens were collected, and the erythrocyte counts, hemoglobin and hematocrit values were measured. Blood and urine were also examined biochemically. Erythrocyte counts, hematocrit and hemoglobin values decreased significantly in the Cd-exposed groups. The mean M.C.H., M.C.V. and M.C.H.C. were higher in the Cd-exposed groups than in the reference group.

Significant correlation coefficients in the Cd-exposed groups were observed between the erythrocyte counts and abnormal blood or urine, e.g. Cd, RBP, β_2 -microglobulin and lysozyme in the urine and creatinine, BUN, total protein, uric acid, alkaline phosphatase, TRP%, LDH and iron in the plasma.

The correlation coefficients between the erythrocyte counts and the levels of creatinine and BUN in plasma were -0.61 and -0.50 , respectively.

We concluded that anemia in patients with or suspected of having Itai-itai disease is not hypochromic nor microcytic. Renal damage caused by cadmium exposure may be one of the factors that cause the anemia.

I. 緒 言

慢性カドミウム（以下 Cd）中毒の際に、貧血の見られることは、人間の観察¹⁻⁵⁾によっても動物実験⁶⁻¹⁵⁾によっても確かめられている。

我々は、イタイイタイ病（以下イ病）患者を中心とした慢性 Cd 中毒の病像をより明確にする目的で、Cd 汚染地住民について行った尿検査及び血液生化学検査成績の結果を第1報、第2報で報告した^{16,17)}。今回はその続きとして、イ病患者、要観察者の貧血の状況を明らかにするとともに、第1報、第2報で報告した尿及び血液生化学的異常所見との関連を検討した。

II. 研 究 方 法

1. 調査対象者と受検者

Cd 曝露者として、富山県神通川流域のイ病患者、要観察者を調査対象とした。イ病患者、要観察者は富山県公害認定審査会により判定された人々である。実際的には、骨X線検査での骨軟化症所見の有無が最も重要な判定基準であり、骨軟化症の所見のある者はイ病患者、疑いのある者は要観察者とされていると思われる。イ病患者女71人、男1人のうち受検者はそれぞれ39人（55%）、1人（100%）であり、要観察者女108人、男14人のうち受検者はそれぞれ56人（52%）、5人（36%）であった。

非汚染地としては、石川県の農村にある1部落を選び、その部落に居住する50歳以上の人々を検査対象とした。受検者は男6人、女21人で、受検率は男45%、女70%であった。本調査におけるイ病患者、要観察者及び非汚染地住民の受検者は、第1報、第2報と同じ人々である。

2. 血液、尿の採取と分析方法

イ病患者、要観察者は通院、または入院先の病院で血液、尿を同時に採取した。非汚染地では、一般検診に参加した人々より検診場所で血液を採取した。

尿は防腐剤として酢酸フェニール水銀を添加後分析まで凍結保存した。血液は肘静脈より EDTA 塩を入れた管に採血した。血液は、貧血検査のための一部を残して、血漿を分離し分析時まで凍結保存した。

尿の分析方法と成績については第1報に報告してある。血漿の生化学的検査方法と成績については第2報で報告してある。

貧血の検査として、赤血球数、ヘモグロビン（以下 Hb）濃度、ヘマトクリット（以下 Ht）値を測定した。赤血球数はエルマ自動血球計算器（ACM-20型）を用いて測定した。

Hb はシアンメトヘモグロビン法、Ht は毛細管法により測定した。これらの測定値より、平均赤血球色素量（M.C.H.），平均赤血球容積（M.C.V.），平均赤血球色素濃度（M.C.H.C.）を計算した¹⁸⁾。

III. 研究 成 績

Table 1 には女のイ病患者、要観察者、非汚染地住民別に赤血球数、Hb 濃度、Ht 値、Wintrobe の赤血球平均恒数（M.C.V.，M.C.H.，M.C.H.C.）および血漿鉄濃度の算術平均と標準偏差を示してある。赤血球数についてはその分布を Fig. 1 に示してある。イ病患者、要観察者とも非汚染地住民に比して、赤血球数は明らかに減少していた（イ病患者 $P < 0.01$ ，要観察者 $P < 0.001$ ）。200 万/mm³ 以下の高度貧血は、イ病患者で3人、要観察者で4人であった。

Fig. 2 には、同様にして Hb 濃度分布を示してある。イ病患者、要観察者は非汚染地住民に比して、低濃度を示す者が多い。イ病患者、要観察者と非汚染地住民の間には平均値についての検定では有意差は認められない。しかし非汚染地住民の最小値を限界値に設定し、直接確率計算法によって検定を行うと、イ病患者、要観察者とも危険率1%以下で、非汚染地住民との間に有意の差が認められた。

Ht 値の分布は、Fig. 3 に示したが、やはりイ病患者、

Fig. 1 Erythrocyte counts in Cd-exposed and nonexposed groups

Fig. 2 Hemoglobin contents in Cd-exposed and nonexposed groups

Fig. 3 Hematocrit values in Cd-exposed and nonexposed groups

要観察者では低値を示す傾向が認められた。平均値についての検定では要観察者にのみ危険率5%以下で非汚染地住民との間に有意差がみられた。Hb 濃度と同様に直接確率計算法を行うと、イ病患者、要観察者とも危険率1%以下で非汚染地住民との間に有意差が認められた。

赤血球, Hb, Ht に関するこのような変化は男, 女に

共通してみられた。但し, 男は観察数が少ない点を考慮する必要がある。

Table 1 に示した M.C.V., M.C.H. の平均値はイ病患者, 要観察者の方が非汚染地住民より大きく, その差は有意であった。M.C.H.C. も同様の傾向であり, 要観察者と非汚染地住民間では平均値の差は有意であった。血漿鉄濃度の平均値は各グループ間でよく一致しており, いずれの場合にも有意の差はみられなかった。

Table 1 に示した各検査項目の平均値はイ病患者, 要観察者ともほぼ同じであり, 両者の間に有意差は認められなかった。

Table 2 には男についての同様の成績を示してある。イ病患者は男1人のみで比較できないが, 要観察者と非汚染地住民の比較では女の場合とほぼ同様の結果であった。

Table 3 には赤血球数と血液生化学検査成績間のピアソンの相関係数を示してある。Cd 汚染グループについては女のイ病患者, 要観察者を合わせて計算した。Cd 汚染グループで赤血球数との間で相関が有意であった項目を相関係数が大きかった順に列記するとクレアチニン, 尿素窒素, 総蛋白, 尿酸, アルカリフォスファターゼ, 尿細管リン再吸収率, 尿素窒素/クレアチニン比, 血漿鉄の順になる。これらのなかで相関係数が負であった項目はクレアチニン, 尿素窒素, 尿酸及び血漿鉄であった。

同様にして計算した非汚染地住民についての相関係数は全て有意ではなかった。

Table 4 には, 赤血球数と尿検査測定値との間で同様にして計算した相関係数を示してある。Cd 汚染グループで, 相関係数が有意であった項目は, Cd, ビタミンA

Table 1 Hematological data on cadmium-exposed and nonexposed women

	Cadmium-exposed women				Nonexposed women	
	Itai-itai patient		Suspected patient			
	N	Mean $\pm$ S.D.	N	Mean $\pm$ S.D.	N	Mean $\pm$ S.D.
Erythrocyte count (million/cu mm)	39	3.31 $\pm$ 0.81**	56	3.27 $\pm$ 0.71***	21	3.73 $\pm$ 0.27
Hemoglobin (g/dl)	39	11.8 $\pm$ 2.8	56	11.9 $\pm$ 2.7	21	12.2 $\pm$ 0.9
Hematocrit (%)	39	36.5 $\pm$ 8.2	56	36.0 $\pm$ 6.8*	21	38.6 $\pm$ 2.6
M.C.V. (cu μ)	39	111.4 $\pm$ 12.8**	56	111.0 $\pm$ 12.0*	21	103.7 $\pm$ 8.7
M.C.H. (pg)	39	35.8 $\pm$ 4.1**	56	36.4 $\pm$ 4.2***	21	32.7 $\pm$ 2.8
M.C.H.C. (%)	39	32.2 $\pm$ 1.9	56	33.0 $\pm$ 3.6*	21	31.6 $\pm$ 1.2
Iron in plasma (μ g/dl)	38	95 $\pm$ 36	56	93 $\pm$ 34	21	94 $\pm$ 30
Age	39	69.7 $\pm$ 7.5*	56	67.9 $\pm$ 6.7*	21	64.0 $\pm$ 8.2

Significant difference compared with control: *** ($p < 0.001$), ** ($p < 0.01$), * ($p < 0.05$)

Mean $\pm$ S.D.: Arithmetic Mean $\pm$ Standard Deviation

Table 2 Hematological data on Cd-exposed and nonexposed men

	Cadmium-exposed men				Nonexposed men	
	Itai-itai patient		Suspected patient			
	N		N	Mean $\pm$ S.D.	N	Mean $\pm$ S.D.
Erythrocyte count (million/cu mm)	1	3.34	5	3.56 $\pm$ 0.46*	6	4.13 $\pm$ 0.28
Hemoglobin (g/dl)	1	15.8	5	13.2 $\pm$ 2.6	6	14.2 $\pm$ 0.5
Hematocrit (%)	1	39.0	5	40.6 $\pm$ 5.1	6	46.2 $\pm$ 2.0
M.C.V. (cu μ)	1	116.8	5	114.0 $\pm$ 4.1	6	112.1 $\pm$ 7.4
M.C.H. (pg)	1	47.3	5	36.7 $\pm$ 3.0	6	34.5 $\pm$ 2.8
M.C.H.C. (%)	1	40.5	5	32.3 $\pm$ 2.5	6	30.8 $\pm$ 2.0
Iron in plasma (μ g/dl)	1	87	5	89 $\pm$ 30	6	132 $\pm$ 65
Age	1	86.0	5	72.0 $\pm$ 5.8**	6	60.7 $\pm$ 3.4

Significant difference compared with control: ** ($p < 0.01$), * ($p < 0.05$)

Table 3 Correlation coefficients between erythrocyte counts and biological parameters of the blood

	Cd-exposed women		Nonexposed women	
	N	r	N	r
RBC-Creatinine(mg/dl)	93	-0.612***	21	0.115
RBC-Urea nitrogen (mg/dl)	95	-0.502***	21	0.117
RBC-Total protein (g/dl)	94	0.392***	21	-0.040
RBC-Uric acid (mg/dl)	95	-0.337***	21	0.030
RBC-Alkaline phosphatase (u/l)	95	0.311**	21	0.111
RBC-TRP%	93	0.286**	21	—
RBC-LDH	92	0.281**	21	0.009
RBC-Urea-N/Creatinine	93	0.272**	21	-0.037
RBC-Fe (μ g/dl)	94	-0.205*	21	-0.088
RBC-Inorganic P (mg/dl)	95	-0.190	21	-0.196

RBC: Red blood cells (million/cu mm)

***: $p < 0.001$ **: $p < 0.01$ *: $p < 0.05$

結合蛋白 (以下 RBP), β_2 -ミクログロブリン (以下 β_2 -m), リゾチームであった。これらの相関は Cd に関しては正の相関であったが、他は負の相関であった。またこれら 4 項目については、クレアチニンによる濃度補正値を用いた方が、濃度未補正値を用いるよりも大きい相関係数が得られた。

非汚染地住民については尿検査を実施していないので、同様の計算は行えなかった。

Table 4 Correlation coefficients in Cd-exposed women between erythrocyte counts and biological parameters of the urine

		Cd exposed women (N=95)
RBC Cd	(μ g/l) (μ g/g cr.)	0.286** 0.345***
RBC-Retinol binding protein	(mg/l) (mg/g cr.)	-0.159 -0.268**
RBC- β_2 -microglobulin	(mg/l) (mg/g cr.)	-0.094 -0.241*
RBC-Lysozyme	(mg/l) (mg/g cr.)	-0.174 -0.259*
RBC-Proline	(mg/l) (mg/g cr.)	-0.157 -0.202
RBC-Glucose	(mg/l) (mg/g cr.)	-0.092 -0.053
RBC-Amino-N	(mg/l) (mg/g cr.)	0.082 0.016
RBC-Total protein	(mg/l) (mg/g cr.)	0.010 0.021

RBC: Red blood cells (million/cu mm)

***: $p < 0.001$ **: $p < 0.01$ *: $p < 0.05$

イ病患者、要観察者には、明らかに貧血傾向が認められ、赤血球数 200 万/mm³ 以下の高度貧血は、女 95 人中 7 人に観察された。赤血球数、Hb 濃度、Ht 値およびこれらをもとにして計算した赤血球平均恒数はイ病患者と要観察者間ではよく一致しており、有意差をみいだせなかった。イ病患者、要観察者でみられる貧血は、非汚染地の農村住民に比し、M.C.V., M.C.H., M.C.H.C. とも大きい傾向にあり、正球性正色性貧血か、むしろ大球性貧血に相当すると思われる。対照とした農村住民が、一般住民より低色性の貧血傾向にあったと考えれば、上

IV. 考 察

述の恒数は、イ病患者、要観察者では相対的に大きいと判断されることになる。しかし、血漿鉄濃度の平均値は、各グループともほぼ同じ値であり、またこれらの値は、今回の測定法による健康人の平均値⁽⁹⁾とほぼ一致しているので、血漿鉄濃度が低下しているとはいえない。従ってイ病患者、要観察者の貧血は、鉄欠乏の際にみられる低色性小球性貧血とは明らかに異なっていると考えられる。

我々の調査の1年後より、環境庁委託の「イタイイタイ病に関する研究班」によりイ病患者の入院、精査が実施されているが、貧血に関しては、我々とほぼ同様の結果であった⁽²⁰⁾。

Cd 作業者については、Lauwery ら⁽³⁾は、Ht の低下、Friberg⁽¹⁾ および Princi ら⁽²⁾は、Hb、赤血球数減少を報告している。土屋は5人のCd作業者について、Hb、Ht、赤血球をCd曝露中とCd曝露減少後の2回測定し、Cd曝露中に低下していたHb濃度、Ht値、赤血球数は、Cd曝露減少後には、ほぼ正常にまで回復したと報告している⁽⁵⁾。また土屋のデータ⁽⁵⁾について、M.C.V., M.C.H., M.C.H.C.を我々が計算してみると、Cd曝露中は、これらの赤血球平均恒数は、曝露減少後のそれより低下しており、貧血は低色性、小球性貧血に相当するよう思われた。

中川は1955年から約3年間にわたるイ病患者の臨床所見についての報告の中で、赤血球数、Hb量が減少していることを観察し、V.D.治療により次第に貧血状態は改善されたとしている⁽²¹⁾。

今回のイ病患者、要観察者についての検査結果は、土屋⁽⁵⁾、中川⁽²¹⁾の報告とは一致しない。イ病患者、要観察者にみられた貧血は、少なくとも土屋⁽⁵⁾がCd作業者で観察したような貧血ではなかった。また土屋⁽⁵⁾、中川⁽²¹⁾の報告にみられる、貧血の改善は、今回検査したイ病患者、要観察者には認められなかったと推察される。イ病患者については、V.D.の大量投与を中心とする種々の薬物療法や食事療法などが行われているが、現在の貧血の状態を考えると、このような治療が貧血に対して有効であったとはいえないと思う。中川⁽²¹⁾は、治療1ヶ月にして貧血は改善の徴候をみせたといっているが、これは現在のイ病患者、要観察者の貧血の治療が困難であるという我々の感じと異なっているように思う。

動物にCdを投与して生じる貧血は、低色性の貧血であり、鉄欠乏が関与しているという報告が多い^(6-8,12,14)。その他、循環量の増加⁽²²⁾、溶血^(9,10)、赤血球破壊の亢進⁽⁸⁾が原因の一部として報告されている。一方Cd投与を中

止すれば、貧血状態は改善され⁽⁹⁾、鉄^(6,8,11,22)、アスコルビン酸^(11,12)、蛋白⁽¹⁵⁾の投与は貧血の防止に有効であると報告されている。このような動物実験における所見とも、今回の調査結果は一致するところが少ないように思う。

イ病患者、要観察者をあわせた95人について計算した、赤血球—Hb、Hb—Ht、赤血球—Htの間の相関係数はそれぞれ、0.85、0.88、0.76であり、相互に密接な関係を認めた。非汚染地住民21人について同様に計算した結果は、赤血球—Hb、0.28、Hb—Ht、0.87、赤血球—Ht、0.24であった。イ病患者、要観察者における貧血の指標として赤血球数を用い、これと前報で報告した尿、血液生化学検査項目（イ病患者、要観察者と対照者との間で有意差のあった項目のみ）との間の相関係数を計算した。

尿検査項目ではCdとの間に正の相関が認められた。尿中Cd濃度を曝露量の指標として考えた場合には負の相関が期待されるはずである。このことは、今回観察したイ病患者、要観察者の貧血は、Cd曝露とは単純に関係するものでなく、他の二次的要因によるものであることを示唆しているのかもしれない。RBP、 β_2 -m、リゾチームとは負の相関関係にあり、これらの排泄量が多いほど、赤血球数の減少がみられることが判明した。またこの場合クレアチニンによる尿濃度補正が必要であると考えられた。

血液生化学検査との間では、クレアチニン、尿素窒素との間に高い負の相関が観察された。これは今回の貧血と腎機能障害との間に関連性のあることを示唆している可能性がある。その他、Table 3に示したように7項目について有意の相関関係が認められたが、その意義について、現段階では明らかにしえない。ただ、血漿鉄との間には負の相関が見られており、このことは、赤血球数の減少を血漿鉄の減少では説明できないことを示唆していると思う。同様に計算した非汚染地住民についての相関係数は極めて小さい値であり、イ病患者、要観察者にみられた相関は特異的なものであることがいえる。

今回は、曝露の指標として尿中Cd濃度しか用いられなかったが、貧血の機序を明らかにするためには、それ以外のCd曝露の指標が必要と考えている。

前報の尿、血液生化学所見の意義、今回の貧血の機序を明らかにするためには、重回帰分析、因子分析を含む多変量解析が有用と思われる。今後そのような解析を行うなかで、今回観察された赤血球数と他の検査項目との間の相関係数の意義を明らかにしていきたい。

V. 結 論

イ病患者，要観察者，対照者について，赤血球，Hb，Ht の測定を行った。同時に尿及び血液生化学検査を実施して，貧血との関連性を検討し，以下の結果を得た。

1. イ病患者，要観察者では，赤血球数，Hb 濃度，Ht 値の低下がみられた。しかし，M.C.V., M.C.H., M.C.H.C. はイ病患者，要観察者の方が高い値であった。

2. イ病患者，要観察者においては赤血球数と尿中 Cd, RBP, β_2 -m, リゾチーム測定値との間で有意の相関が認められた。

3. イ病患者，要観察者の赤血球数と血液生化学検査項目との間で有意の相関がみとめられたのは，クレアチニン，尿素窒素，総蛋白，尿酸，アルカリフォスファターゼ，尿細管リン再吸収率，尿素窒素/クレアチニン比，血漿鉄であった。これらの中では，クレアチニン，尿素窒素との相関係数が特に大きかった。

これらの結果は，イ病患者，要観察者でみられる貧血は，鉄欠乏性のものとは異なり，その発生には腎障害が関与していることを示唆していると考えられた。

文 献

- 1) Friberg, L.: Health hazards in the manufacture of alkaline accumulators with special reference to chronic cadmium poisoning, *Acta Med. Scand.*, **138** (suppl.240), 1-124 (1950).
- 2) Princi, F.: A study of industrial exposures to cadmium, *J. Ind. Hyg. Toxicol.*, **29**, 315-320 (1947).
- 3) Lauwerys, R. R., Buchet, J. P., Roels, H. A., Bro-uwers, J. and Stanescu, D.: Epidemiological survey of workers exposed to cadmium, *Arch. Environ. Health*, **28**, 145-148 (1974).
- 4) Tsuchiya, K.: Proteinuria of workers exposed to cadmium fume, *Arch. Environ. Health*, **14**, 875-880 (1967).
- 5) Tsuchiya, K.: Proteinuria of cadmium workers, *J. Occup. Med.*, **18**, 463-466 (1976).
- 6) Friberg, L.: Iron and liver administration in chronic cadmium poisoning and studies of the distribution and excretion of cadmium, *Acta Pharmacol. et Toxicol.*, **11**, 168-178 (1955).
- 7) Decker, L. E., Byerrum, R. U., Decker, C. F., Hoppert, C. A. and Langham, R. F.: Chronic toxicity studies. I. Cadmium administered in drinking water to rats, *A. M. A. Arch. Ind. Health*, **18**, 228-231 (1958).
- 8) Berlin, M. and Friberg, L.: Bone-marrow activity and erythrocyte destruction in chronic cadmium poisoning, *Arch. Environ. Health*, **1**, 478-486 (1960).
- 9) Axelsson, B. and Piscator, M.: Serum proteins in cadmium poisoned rabbits, *Arch. Environ. Health*, **12**, 374-381 (1966).
- 10) Piscator, M. and Axelsson, B.: Serum proteins and kidney function after exposure to cadmium, *Arch. Environ. Health*, **21**, 604-608 (1970).
- 11) Fox, M. R. S. and Fry, B. E. Jr.: Cadmium toxicity decreased by dietary ascorbic acid supplements, *Science* **169**, 989-991 (1970).
- 12) Fox, M. R. S., Fry, B. E. Jr., Harland, B. F., Schertel, M. E. and Weeks, C. F.: Effects of ascorbic acid on cadmium toxicity in the young coturnix, *J. Nutr.*, **101**, 1295-1306 (1971).
- 13) Itokawa, Y., Abe, T., Tabei, R. and Tanaka, S.: Renal and skeletal lesions in experimental cadmium poisoning, *Arch. Environ. Health*, **28**, 149-154 (1974).
- 14) Stowe, H. D., Goyer, R. A. and Medley, P.: Influence of dietary pyridoxine on cadmium toxicity in rats, *Arch. Environ. Health*, **28**, 209-216 (1974).
- 15) Popescu, G. and Popescu, F.: The effect of body protein supply on resistance to cadmium, *Br. J. Ind. Med.*, **35**, 154-160 (1978).
- 16) 能川浩二，小林悦子，本多隆文，石崎有信：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，*日衛誌*，**34**，407-414 (1979)。
- 17) 能川浩二，小林悦子，石崎有信：慢性カドミウム中毒の臨床化学的研究（第2報）血液検査成績，*日衛誌*，**34**，415-419 (1979)。
- 18) 金井 泉，金井正光：臨床検査法提要（第27版）P. VI-31-34，金原出版，東京（1975）。
- 19) Fukunaga, T., Teraoka, K., Terahata, K., Kobori, Y. and Otani, J.: Evaluation of normal range for the SMAC system, *J. Kanazawa Med. Univ.*, **3**, 14-20 (1978).
- 20) 篠田 晤，由利健久，中川昭忠：イタイイタイ病患者の現状—内科的所見について—，*環境保健レポート*，No.41，44-52 (1977)。
- 21) 中川昭忠：富山県に発生した骨軟化症の研究（所謂いいたい病），*金沢医理学叢書*，**56**，1-51 (1960)。
- 22) Berlin, M. and Piscator, M.: Blood volume in normal and cadmium poisoned rabbits, *Arch. Environ. Health*, **2**, 576-583 (1961).

(受付 1978年10月23日)