慢性カドミウム中毒の臨床化学的研究 (第6報) 腎アミノ酸クリアランス

Clinico-chemical Studies on Chronic Cadmium Poisoning
(Part 6) Renal clearances of amino acids

金沢医科大学衛生学教室

小林悦子・本多隆文・能川浩二

金沢医科大学公衆衛生学教室

河野俊一

北陸大学薬学部

坂元倫子

Etsuko Kobayashi, Ryumon Honda and Kōji Nogawa

Department of Hygiene, Kanazawa Medical University, Ishikawa

Schunichi Kawano

Department of Public Health, Kanazawa Medical University, Ishikawa

Michiko Sakamoto

Department of Environmental Hygiene, School of Pharmacy Hokuriku University, Ishikawa

Endogenous renal transport of free amino acids was determined in six suspected itai-itai patients (female) (group A: severe cadmium poisoning), thirteen women with renal damage from cadmium (B) and three women not exposed to cadmium who served as the control group (C).

Plasma concentration, urinary excretion, renal clearance rates, net tubular reabsorption, and percentages of tubular reabsorption of 25 amino acids were obtained by short-term clearance studies.

The results indicated that:

1) The clearance of most individual amino acids were much higher in the Cd-exposed group than in the control group.

2) The percentages of tubular reabsorption of most amino acids were characteristically lower in the Cd-exposed group than in the control group.

3) Amino acid clearance patterns were similar for suspected itai-itai patients and women with renal damage from cadmium.

I. 緒 言

カドミウム (以下 Cd) 中毒の際に見られるアミノ酸尿の意義については、第4報で報告した¹⁾。しかしこれは尿中アミノ酸量のみからの観察であり、Cd中毒にお

けるアミノ酸排泄の機序を明らかにするためには腎におけるアミノ酸処理を動的に観察することが必要であると考えられる。そのためには、腎におけるアミノ酸クリアランスを知ることが最も適当と思われるが、現在までのところ、Cd中毒者の腎アミノ酸クリアランスを測定し

た報告は見られていない。今回の目的は、Cd 中毒者の腎アミノ酸クリアランスを測定し、Cd 中毒者におけるアミノ酸処理の機序を動的に観察することである。

II. 方 法

1. 被検者

Cd 曝露者は、富山県神通川流域の Cd 汚染地に居住するイタイイタイ病（以下イ病）要観察者 6 人、及び石川県梯川流域の Cd 汚染地に居住し、石川県環境保健委員会により要観察と判定された 13 人である。イ病要観察者の平均年齢は、68 歳（52～78 歳）、梯川流域住民は 76 歳（65～84 歳）で全て女性である。イ病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。また梯川流域住民は、1975 年以後、毎年実施されている健康調査の結果に基づき、石川県環境保健委員会により腎尿管障害がみられるため生活指導を要する者と引き続き経過観察を要する者とされている人々である。検査時におけるイ病要観察者は 86 人、梯川流域住民は、72 人であり、受検率はそれぞれ 7%、18% となる。

対照者は石川県内の Cd 非汚染地に居住する女性 3 人で、その平均年齢は 71 歳（67～73 歳）である。

2. 検査方法

イ病要観察者は、精密検診のため金沢医科大学病院へ短期入院した際に、腎アミノ酸クリアランスの測定を行った。検査は早朝、空腹時にクレアチニンクリアランス（以下 Ccr）測定と同時に実施した。測定は 30 分間隔で 2 回連続して行い、その平均値を測定値とした。

梯川流域住民については、石川県厚生部による年 1 回の精密検診が行われた際に測定を実施した。早朝、空腹時に、300 ml 以上飲水の後、2 時間尿を採取し、その中間時点に採血した。これも Ccr と同時に測定を行った。

対照者の測定は、梯川流域住民と同様の方法で実施した。

3. 分析方法

血漿中アミノ酸濃度測定のために、血漿約 3 ml を 2 倍に希釈して、限外濾過膜 UM-2（分画分子量 1,000 以上）を装置したセル（アミコンファーマー社製モデル 12）中に入れ、窒素ガス加圧で濾過し、その濾液を－80℃で分析時まで保存した。尿中アミノ酸測定のために、尿 5 ml を同じく UM-2 により濾過し、濾液を－80℃で分析時まで保存した。分析は濾液を解凍後、濾液 1.5 ml に希釈用緩衝液（pH 2.2）を 1.5 ml 加え、日立アミノ酸分析計 KLA-5 型にかけ、各アミノ酸量を測定した。分析操作はその標準操作法（KLA-5 型日立アミノ酸分

析計取扱説明書）によった。血清、尿中のクレアチニンは、金沢医科大学中央検査部、石川県衛生公害研究所で測定した値を利用した。これらは、ともに Folin-Wu 法で測定したものである。

4. 計算

アミノ酸クリアランスは次の式により求めた。 C_{AA} (ml/min) = $UV/P \times 1.48/A$ ；U = 尿中アミノ酸濃度 ($\mu\text{mole/ml}$)，V = 1 分間尿量 (ml/min)，P = 血漿中アミノ酸濃度 ($\mu\text{mole/ml}$)，A = 体表面積 (m^2)，1.48 = 日本成人平均体表面積 (m^2)，また Ccr を糸球体濾過値 (GFR) として取り扱い、次式により糸球体濾過アミノ酸量 F_{AA} ($\mu\text{mole/min/1.48m}^2$) = $P \times \text{GFR}$ (ml/min/1.48 m^2)，アミノ酸再吸収量 T_{AA} ($\mu\text{mol/min/1.48m}^2$) = $F_{AA} - UV$ ，アミノ酸再吸収率 % $T_{AA} = (1 - C_{AA}/\text{GFR}) \times 100$ を求めた。

III. 結 果

イ病要観察者 6 人、梯川流域住民 13 人、対照である非汚染地住民 3 人の Ccr, %TRP 及び年齢の平均値と標準偏差を Table 1 に示してある。Ccr と %TRP は、Cd 曝露をうけた群で対照者群より低下している。Cd 曝露の 2 群間では、Ccr はほぼ同じ値を示すが、%TRP は、イ病要観察者の方が低い。平均年齢は、梯川住民がやや高いが、3 群間での差は大きくはない。

イ病要観察者、梯川住民、対照者のアミノ酸の血漿濃度 (P_{AA})，尿中排泄量 (UV_{AA})，クリアランス (C_{AA})，糸球体濾過量 (F_{AA})，尿管再吸収量 (T_{AA})，尿管再吸収率 (% T_{AA}) の各平均値と標準偏差を 3 群別に、Table 2～4 にそれぞれ示してある。また各アミノ酸の C_{AA} と

Table 1 Creatinine clearances and %TRP of suspected Itai-itai disease patients, women requiring observation in the Kakehashi River basin and the control group

	Suspected patient N=6	Subjects exposed to cadmium N=13	Control N=3
	M±S.E.	M±S.E.	M±S.E.
Creatinine clearance (ml/min/1.48m ²)	44.4± 8.2	41.0± 3.4	63.8±10.8
%TRP (%)	51.7± 8.8	75.9± 2.0	92.2± 1.5
Age	68.0± 4.1	76.2± 1.9	71.0± 2.0

N: Number of women examined

Table 2 Results of clearance studies in suspected Itai-itai disease patients in the Jinzu River basin polluted by cadmium

	N	P _{AA} μM/ml		UV _{AA} μM/min/ 1.48 m ²		C _{AA} ml/min/ 1.48 m ²		F _{AA} μM/min/ 1.48 m ²		T _{AA} μM/min/ 1.48 m ²		%T _{AA} %	
		M	S.D.	M	S.D.	M	S.D.	M	S.D.	M	S.D.	M	S.D.
Glutamine	6	0.522	0.048	2.688	2.085	5.14	3.75	22.62	8.83	19.93	10.42	82.6	22.2
Alanine	6	0.431	0.071	1.375	1.202	3.10	2.53	19.52	11.84	18.15	12.31	89.3	14.8
Glycine	6	0.348	0.130	3.149	2.213	8.52	3.64	15.45	11.33	12.30	9.88	78.2	14.1
Valine	6	0.207	0.038	0.371	0.448	2.07	2.80	9.62	5.23	9.16	5.40	91.3	15.6
Proline	6	0.177	0.035	0.583	0.747	3.70	4.96	7.82	3.40	7.23	4.05	84.6	27.2
Lysine	6	0.151	0.022	1.278	0.635	9.05	5.92	6.82	3.72	5.54	4.06	74.2	22.5
Threonine	6	0.127	0.023	1.028	0.534	7.97	3.54	5.29	1.72	4.26	1.97	77.7	18.8
Taurine	6	0.120	0.070	1.973	1.545	16.05	5.69	5.23	3.44	3.26	2.50	61.9	11.1
Leucine	6	0.117	0.023	0.195	0.197	1.93	2.30	5.51	3.37	5.32	3.49	92.3	13.7
Serine	6	0.115	0.022	0.888	0.386	7.98	3.47	5.12	2.84	4.23	2.91	77.3	20.1
Ornithine	6	0.102	0.019	0.270	0.249	3.01	3.16	4.57	2.49	4.30	2.68	90.2	12.2
Histidine	6	0.072	0.024	1.275	0.431	18.12	6.39	3.16	1.81	1.89	1.65	54.0	21.6
Asparagine	6	0.067	0.014	0.812	0.609	11.75	8.41	2.86	2.02	2.05	1.90	64.9	42.4
Phenylalanine	6	0.064	0.016	0.192	0.125	3.40	2.88	3.08	2.14	2.89	2.21	87.7	17.9
Isoleucine	6	0.063	0.012	0.087	0.111	1.56	2.21	2.93	1.65	2.84	1.72	93.3	13.1
Citrulline	6	0.055	0.014	0.387	0.290	6.40	3.71	2.28	0.69	1.89	0.78	81.8	15.9
Arginine	5	0.053	0.016	0.139	0.138	2.68	2.94	2.71	1.36	2.57	1.41	93.7	8.0
Glutamic acid	5	0.056	0.043	0.036	0.023	1.04	1.23	3.14	3.64	3.10	3.63	97.8	2.7
Tyrosine	6	0.043	0.015	0.216	0.121	5.40	3.70	2.68	1.82	2.46	1.88	81.7	24.0
1/2 Cystine	6	0.038	0.015	0.691	0.360	20.93	14.97	1.58	0.76	0.89	1.01	43.0	45.9
Methionine	6	0.027	0.003	0.044	0.025	1.72	1.15	1.22	0.62	1.17	0.63	94.3	8.0
Hydroxyproline	6	0.024	0.009	0.153	0.097	6.68	4.20	0.97	0.36	0.82	0.40	82.5	13.6
α-Amino-n-butyric acid	6	0.013	0.003	0.038	0.045	2.64	2.61	0.54	0.21	0.51	0.23	90.5	14.7
Aspartic acid	5	0.011	0.011	0.008	0.005	1.51	1.12	0.62	0.85	0.61	0.84	95.0	6.7
Cystathionine	5	0.003	0.001	0.030	0.024	9.76	5.08	0.15	0.12	0.12	0.10	76.9	12.4

Mean values (M) and standard deviation (SD) for plasma concentration (P_{AA}), urinary excretion (UV_{AA}), renal clearance (C_{AA}), filtered load (F_{AA}), net tubular reabsorption (T_{AA}), and percentage tubular reabsorption (%T_{AA}) of 25 amino acids

%T_{AA} の平均値と標準偏差を3群別に Fig. 1 と Fig. 2 にそれぞれ示してある。C_{AA} は Taurine を除く全てのアミノ酸において、Cd 曝露者群で亢進していた。Hydroxyproline, proline は対照者の尿中に検出されなかったため、対照者のこれらの値は記していない。Table 2~4 に記してある各アミノ酸の C_{AA} 平均値を利用して対照者群との比で、Cd 曝露者群での C_{AA} の亢進しているアミノ酸をみると、最も C_{AA} の亢進しているアミノ酸は、Citrulline の46倍、次いで、Valine, Lysine, Ornithine, Cystine などの21~26倍であった。

%T_{AA} は、対照者群では Taurine を除く全てのアミノ酸で95%以上であった。また25個のアミノ酸中、18個は99%以上の %T_{AA} であった。Cd 曝露者群では、全てのアミノ酸の %T_{AA} は対照者群より低下しており、Fig.

2に示したように、Cystine, Histidine, Asparagine での低下が大であった。

P_{AA} について対照者群との比をとってみると、イ病要観察者では、その平均値の比は25個のアミノ酸中17個のアミノ酸で、1.1以上であった。梯川住民では、平均値の比が、1.1以上を示したのは、逆に25個中、4個のみであった。

Fig. 3 には、各アミノ酸の C_{AA} の平均値についてイ病要観察者、梯川住民の間の相関を示してある。2群間における C_{AA} の平均値の相関係数は、0.88であった。またイ病要観察者の方が多くのアミノ酸で C_{AA} はより大きくなっている。

Fig. 4 には、イ病要観察者、梯川住民について、尿中アミノ酸濃度の幾何平均値の対照者の平均値に対する比

Table 3 Results of clearance studies in women requiring observation in the
Kakehashi River basin polluted by cadmium

	N	P _{AA}		UV _{AA}		C _{AA}		F _{AA}		T _{AA}		%T _{AA}	
		$\mu\text{M}/\text{ml}$		$\mu\text{M}/\text{min}/1.48\text{ m}^2$		$\text{ml}/\text{min}/1.48\text{ m}^2$		$\mu\text{M}/\text{min}/1.48\text{ m}^2$		$\mu\text{M}/\text{min}/1.48\text{ m}^2$		%	
		M	S.D.	M	S.D.	M	S.D.	M	S.D.	M	S.D.	M	S.D.
Glutamine	13	0.445	0.109	1.485	0.768	3.31	1.47	18.64	8.28	17.16	7.97	91.3	4.6
Alanine	13	0.230	0.083	0.686	0.341	3.18	1.56	9.45	4.59	8.76	4.53	91.5	5.0
Glycine	13	0.243	0.086	2.026	1.003	8.63	3.99	10.22	5.07	8.20	4.63	78.4	8.3
Valine	13	0.270	0.448	0.100	0.054	0.71	0.51	9.73	12.77	9.63	12.78	98.0	1.9
Proline	13	0.101	0.034	0.126	0.084	1.28	0.76	4.23	2.07	4.11	2.05	96.5	2.7
Lysine	13	0.099	0.029	0.641	0.325	6.59	2.98	4.15	1.93	3.51	1.82	82.6	9.5
Threonine	13	0.071	0.019	0.630	0.293	9.34	4.93	2.98	1.41	2.35	1.29	76.5	10.8
Taurine	13	0.050	0.008	0.668	0.286	12.95	4.57	2.10	0.82	1.43	0.73	66.4	14.7
Leucine	13	0.080	0.025	0.104	0.040	1.37	0.59	3.38	1.68	3.27	1.67	96.2	2.3
Serine	13	0.081	0.020	0.712	0.371	8.65	3.56	3.51	1.76	2.79	1.55	77.9	8.9
Ornithine	13	0.083	0.026	0.125	0.080	1.55	0.88	3.38	1.42	3.26	1.41	95.9	2.7
Histidine	13	0.055	0.015	0.895	0.389	16.97	7.42	2.26	0.98	1.37	0.83	57.0	17.6
Asparagine	13	0.051	0.017	0.516	0.264	11.08	6.06	2.15	1.08	1.63	1.01	71.3	16.6
Phenylalanine	13	0.046	0.011	0.142	0.053	3.10	1.15	1.92	0.81	1.78	0.79	91.8	4.1
Isoleucine	12	0.042	0.012	0.037	0.010	0.92	0.29	1.78	0.91	1.75	0.90	97.5	1.2
Citrulline	13	0.040	0.012	0.251	0.136	6.35	2.91	1.61	0.64	1.36	0.62	82.9	10.9
Arginine	13	0.034	0.007	0.142	0.243	2.37	1.36	1.38	0.49	1.24	0.47	93.4	5.2
Glutamic acid	5	0.036	0.012	0.020	0.009	0.60	0.30	1.37	0.40	1.35	0.39	98.5	0.5
Tyrosine	13	0.036	0.009	0.205	0.083	5.72	2.24	1.49	0.63	1.29	0.60	85.1	6.7
1/2 Cystine	13	0.038	0.013	0.524	0.253	14.42	5.56	1.59	0.72	1.07	0.71	61.2	19.7
Methionine	5	0.017	0.003	0.010	0.004	0.55	0.17	0.71	0.31	0.70	0.31	98.4	1.1
Hydroxyproline	12	0.012	0.005	0.056	0.038	4.38	2.23	0.51	0.30	0.45	0.28	88.5	6.9
α -Amino- <i>n</i> -butyric acid	13	0.010	0.003	0.008	0.004	0.94	0.53	0.43	0.24	0.42	0.24	97.4	2.1
Aspartic acid	13	0.003	0.001	0.018	0.025	7.67	10.65	0.11	0.04	0.09	0.04	82.2	22.4
Cystathionine	5	0.003	0.001	0.017	0.015	5.92	1.84	0.11	0.08	0.09	0.06	84.3	5.9

Mean values (M) and standard deviation (SD) for plasma concentration (P_{AA}), urinary excretion (UV_{AA}), renal clearance (C_{AA}), filtered load (F_{AA}), net tubular reabsorption (T_{AA}) and percentage tubular reabsorption (%T_{AA}) of 25 amino acids

と、同じく C_{AA} の算術平均値の対照者のそれに対する比との関係を示してある。

イ病要観察者、梯川住民とも、対照者に対する C_{AA} の比と尿中アミノ酸濃度の比との間には密接な関係の存在することが明らかである。

IV. 考 察

Cd 曝露者として検査したイ病要観察者 6 人、梯川流域住民 13 人は、富山県、石川県の委員会によりそれぞれ Cd の影響ありと判定された人々であり、従って Cd による影響を強くうけていると考えられる人々である。その腎機能は、Table 1 に示してあるが、C_{cr}, %TRP とも同年齢の対照者に比して低下していることが明らかである。対照者は、Cd 曝露者の性、年齢にあわせて、70 歳

前後の女性を選んだが、そのため対照者を得ることが難かしく、3 人の検査を行えたのみであった。このため対照者と Cd 曝露者群の比較は、平均値によって行い、推計学的に有意差を重視することはしなかった。その方が今回の目的である Cd 曝露者の腎アミノ酸クリアランスの動態を簡明に理解しやすいと考えたためである。

血漿中アミノ酸濃度は、イ病要観察者では多くのアミノ酸で上昇の傾向があり、梯川住民では逆に低下の傾向を示したが、いずれにしても対照者との差は大きいものではなかった。星野ら²⁾は、イ病患者の血漿中遊離アミノ酸を測定し、イ病患者の総アミノ酸量は、対照者の約 30% の低下を示したとしている。一方、西野ら³⁾のイ病要観察者の血清中遊離アミノ酸を測定した成績では、イ病要観察者では対照者よりも有意に総アミノ酸量が増加

Table 4 Results of clearance studies in women in a nonpolluted area

	N	P _{AA} μM/ml		UV _{AA} μM/min/ 1.48 m ²		C _{AA} ml/min/ 1.48 m ²		F _{AA} μM/min/ 1.48 m ²		T _{AA} μM/min/ 1.48 m ²		%T _{AA} %	
		M	S.D.	M	S.D.	M	S.D.	M	S.D.	M	S.D.	M	S.D.
Glutamine	3	0.496	0.052	0.160	0.030	0.32	0.09	32.26	12.64	32.10	12.66	99.5	0.2
Alanine	3	0.261	0.018	0.093	0.016	0.35	0.05	16.86	5.93	16.77	5.93	99.4	0.2
Glycine	3	0.232	0.092	0.483	0.249	2.02	0.35	13.93	2.94	13.44	2.87	96.6	1.6
Valine	3	0.180	0.033	0.014	0.004	0.08	0.03	11.78	5.33	11.76	5.33	99.9	0.1
Proline	3	0.136	0.031	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Lysine	3	0.164	0.055	0.070	0.046	0.42	0.23	10.26	4.14	10.19	4.09	99.4	0.2
Threonine	3	0.110	0.009	0.062	0.018	0.55	0.13	7.08	2.30	7.02	2.29	99.1	0.4
Taurine	3	0.066	0.011	0.990	0.286	15.09	4.12	4.29	1.82	3.30	1.92	73.6	15.3
Leucine	3	0.099	0.011	0.019	0.007	0.19	0.06	6.44	2.58	6.43	2.58	99.7	0.1
Serine	3	0.115	0.015	0.147	0.050	1.25	0.31	7.17	1.32	7.03	1.32	98.0	0.7
Ornithine	3	0.057	0.018	0.007	0.006	0.15	0.12	3.49	0.89	3.49	0.88	99.8	0.2
Histidine	3	0.054	0.029	0.153	0.042	3.33	1.75	3.41	1.99	3.25	1.95	94.8	2.6
Asparagine	3	0.041	0.009	0.033	0.008	0.88	0.43	2.64	1.22	2.61	1.22	98.6	0.7
Phenylalanine	3	0.048	0.006	0.017	0.002	0.35	0.06	3.08	0.99	3.07	0.99	99.5	0.2
Isoleucine	3	0.057	0.011	0.013	0.002	0.22	0.01	3.78	1.80	3.77	1.80	99.6	0.2
Citrulline	3	0.025	0.012	0.003	0.001	0.14	0.12	1.60	0.90	1.60	0.90	99.8	0.2
Arginine	3	0.068	0.026	0.014	0.004	0.21	0.06	4.07	0.84	4.06	0.83	99.7	0.1
Glutamic acid	3	0.033	0.010	0.011	0.003	0.33	0.12	2.15	0.87	2.14	0.87	99.5	0.1
Tyrosine	3	0.056	0.007	0.032	0.008	0.57	0.14	3.58	1.16	3.55	1.15	99.1	0.2
1/2 Cystine	3	0.087	0.024	0.075	0.018	0.89	0.22	5.42	1.83	5.35	1.81	98.6	0.2
Methionine	3	0.022	0.003	0.006	0.001	0.29	0.02	1.42	0.59	1.41	0.59	99.5	0.1
Hydroxyproline	3	0.019	0.006	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
α-Amino-n-butyric acid	3	0.013	0.006	0.003	0.001	0.26	0.04	0.75	0.21	0.74	0.21	99.6	0.1
Aspartic acid	3	0.005	0.002	0.004	0.002	0.85	0.58	0.31	0.04	0.30	0.03	98.8	0.6
Cystathionine	3	0.003	0.000	0.008	0.004	2.29	0.93	0.22	0.08	0.21	0.08	96.4	1.2

Mean values (M) and standard deviation (SD) for plasma concentration (P_{AA}), urinary excretion (UV_{AA}), renal clearance (C_{AA}), filtered load (F_{AA}), net tubular reabsorption (T_{AA}) and percentage tubular reabsorption (%T_{AA}) of 25 amino acids

しているとされている。個々のアミノ酸の平均値でみると今回の我々の成績は、西野らの成績とよく一致しているので、イ病要観察者での血漿中遊離アミノ酸は全般的に増加していると思われる。但し今回測定したイ病要観察者は、腎障害の重い人々が選ばれている可能性があり、これを一般化するためには、測定数を増やすことが必要である。

C_{AA} は、対照者では大部分のアミノ酸が 1.0 ml/min/1.48 m² 以下であった。これをこえたのは、Taurine, Histidine, Cystathionine, Glycine, Serine であったが、他の報告⁴⁻⁶⁾でも、これらのアミノ酸の C_{AA} は大きくなっており、今回の成績と一致すると考えられた。また、%T_{AA} は上記の Serine を除く 4 個のアミノ酸以外は全て 98% 以上であり、ほぼ完全に再吸収されることが明らかであった。Cusworth^ら⁶⁾ も Histidine, Glycine, Tau-

rine では、他のアミノ酸よりも再吸収率が低いことをいっており、今回の成績と一致している。しかし、今回の Taurine の %T_{AA} は 73.6% であり、Cusworth^ら⁶⁾ の 88~99% に比較すると低い値となっている。これは、今回の被検者が高齢であったことが一つの要因であると思われる。

Cd 曝露者の C_{AA} は Taurine を除く全てのアミノ酸で亢進しており、この亢進の程度は、Fig. 4 に示すように尿中アミノ酸濃度の対照者に対する比とよい比例関係にあることが明らかになった。つまり、尿中アミノ酸濃度の対照者に対する比をとることによって、C_{AA} の亢進の程度を推定することができることである。一方、Cd 曝露者の C_{AA} の亢進は、血漿中アミノ酸濃度は対照者と大きな差はなく、糸球体濾過アミノ酸量も増加していないことから、尿中アミノ酸排泄量の増加、つまり尿細管

Fig. 1 The renal clearance rates of free amino acids (ml/min/1.48 m²) in A) suspected itai-itai cases, B) women suffering from renal damage from cadmium and C) the control group. The bars and lines represent the mean and standard deviation for group A, B and C for each amino acid respectively.

Fig. 2 The percentages of tubular reabsorption of free amino acids (%T_{AA}) in the three groups. The black circles represent the mean values of A and the open circles, B and the triangles, C with the lines showing the standards deviations.

における再吸収障害によるものとして説明できると考えられる。尿中アミノ酸排泄増加の機序については、一般的に“overflow”によるものと“腎性”によるものに分けられる⁷⁾。Milne⁸⁾はこれをさらに詳しく4つの型に

分けている。即ち，“Pure overflow-aminoaciduria”，“Mixed overflow and renal amino aciduria”，“Renal aminoaciduria involving a specific amino acid transport”，“Renal aminoaciduria associated with general-

Fig. 3 Correlations of amino acid clearance (C_{AA}) between group A and B. Each point is the mean value for each amino acid.

Fig. 4 The ratio of amino acid clearance (mean value of group A or B/mean value of group C) compared to ratio of urinary amino acid concentration (mean value of group A or B/mean value of group C)

U_{AA} : Urinary amino acid concentration expressed as $\mu\text{mole/g}$ creatinine
 C_{AA} : Renal clearance of amino acids

ized proximal tubular damage”の4型である。I病患者、要観察者にみられるアミノ酸尿はこのうち、最後の腎性アミノ酸型に属するものであることは、福島ら⁹⁾、能川ら¹⁾が報告しているところである。我々は尿中アミノ酸濃度の観察から、腎におけるアミノ酸能動輸送系の

うち、中性アミノ酸輸送系、塩基性アミノ酸輸送系、環状アミノ酸及びグリシン輸送系は明らかに障害されており、酸性アミノ酸輸送系及び β -アミノ酸輸送系の障害は少ないことを報告した¹⁾。今回の C_{AA} の観察でも同じ結果が認められた。Glutamic acid, Asparatic acidの C_{AA} は、I病要観察者では、対照者のそれぞれ3.2倍、1.8倍であり、酸性アミノ酸輸送系の亢進は明らかである。しかしTaurineの C_{AA} はCd曝露者と対照者の間に差を認めず、 β -アミノ酸輸送系の C_{AA} 亢進は認められなかった。

このように尿中アミノ酸排泄量のみから観察した成績でも、またこれとは別に C_{AA} から観察した結果によっても、腎におけるアミノ酸能動輸送系は、Cd曝露によって、同じように障害されるのではなく、障害をうけやすい系と、そうでない系のあることが明らかになった。これらの成績と、Cdによる腎障害の際にみられる低分子蛋白、糖といった他の尿中排泄物質との関係を調べることが、 C_{AA} 亢進の意義を知るうえで重要と考える。

I病要観察者と梯川住民における各アミノ酸の C_{AA} の平均値はFig. 3に示すように、密接な相関関係が認められ、今回のCd曝露者群における C_{AA} の亢進は、共通因子であるCdによるものであることを推察させた。また C_{AA} はI病要観察者の方でより亢進していたが、これは%TRPが梯川住民より低いことを考えると、腎障害の程度が、I病要観察者の方でより強いと思われる。

コラーゲン代謝との関係で注目されているProline, Hydroxyprolineは吸収率がI病要観察者でそれぞれ84.6%, 82.5%, 梯川住民でそれぞれ96.5%, 88.5%と計算され、これらの尿中排泄増加も腎における再吸収障害として説明できることが明らかとなった。しかし対照者では、尿中に検出されないで、その C_{AA} の亢進はアミノ酸中で最も著しいことが推測され、その意味ではCd曝露者に特徴的なアミノ酸であると思われる。

Table 2~4に基づき、Cd曝露者における各アミノ酸の糸球体濾過量(F_{AA})の平均値を対照者のそれとの比で観察すると、I病要観察者では、対照者との比が1.0以上であるのは23個中9個、梯川住民では23個中1個が1.0以上である。このことは、糸球体を通過したアミノ酸量は、Cd曝露者では対照者より少ない傾向にあることを示している。次に尿細管よりの再吸収量(T_{AA})を同じく対照者との比で見ると、I病要観察者でその比が1.0をこえているものは23個中6個、梯川流域住民では全てが1.0以下であった。従って尿細管で再吸収される量も、

Cd 曝露者群では少ないことがわかる。従って Cd 曝露者群では、糸球体を通過するアミノ酸量も少ないし、尿細管で再吸収される量も少ないと判断される。一方、イ病要観察者と梯川住民では、梯川住民の方が尿細管での再吸収量が明らかに少ない。イ病要観察者では、尿細管のアミノ酸再吸収率(%T_{AA})は、梯川住民より低いにもかかわらず、実際の再吸収量は梯川住民のそれより大きいということである。もし、尿細管における再吸収力が糸球体濾過量の大小に関係しないとすれば、梯川住民は、尿細管で少なくともイ病要観察者と絶対量として等しいアミノ酸量を再吸収するはずである。これらの事実は、尿細管におけるアミノ酸の再吸収は、たとえ Cd による障害があっても糸球体よりの濾過量と密接に関係することを示唆していると考えられる。

イ病要観察者では血漿中アミノ酸濃度が上昇している傾向が認められた。今、体重 50 kg の人を仮定して循環血漿量値 45 ml/kg¹⁰⁾ より、全身の循環血漿量を計算すると、約 2.25 l となる。イ病要観察者の遊離 Glutamine の血漿濃度 0.522 μ mole/ml より循環血漿中の遊離 Glutamine 量は 1,331 μ mole となる。一方尿中排泄量は、尿中濃度 2,688 μ mole/min/1.48 m² より 3,870 μ mole と計算され、これはすでに報告した24時間排泄量 3,181 μ mole と大きな違いはない¹⁾。従って Glutamine は全循環血漿中の約 3 倍の量が一日尿中に排泄されていることになる。ちなみに対照者では全血漿中量の約 1/5 にすぎない。同様に Citrulline について計算すると約45倍が排泄されていることになる。このようにイ病要観察者のアミノ酸の尿への排泄量は血漿中の量に比し極めて大きく、従ってイ病要観察者での血漿中濃度の増加は、Ccr の低下による濾過量の減少とは全く無関係であると思われる。全循環血漿中の遊離アミノ酸量の数倍から数10倍が尿中に排泄されるということは、血漿中遊離アミノ酸の供給が極めて迅速に行われねばならず、アミノ酸代謝経路に大きな負担がかかっていることが推測されるのである。

V. 結 論

イ病要観察者 6 人、石川県梯川流域で Cd による腎尿細管障害があるとされた 13 人、Cd 非汚染地住民 3 人について25種のアミノ酸の腎におけるクリアランスを測定し、以下の結果を得た。

1. Cd 曝露者の腎アミノ酸クリアランスは、Taurine を除き、Cd 非汚染地住民に比して 2~46 倍亢進していた。
2. Cd 非汚染地住民ではほとんどのアミノ酸は尿細

管で98%以上再吸収された。一方 Cd 曝露者では、全てのアミノ酸で Cd 非汚染地住民よりも再吸収率は低下していた。

3. 腎アミノ酸クリアランスの亢進と尿中アミノ酸濃度の上昇との間に密接な比例関係が認められた。

4. 各アミノ酸のクリアランス値は、イ病要観察者の方が梯川住民より大きい傾向を示したが、そのパターンは両者の間でよく一致していた。

イタイイタイ病要観察者の腎機能成績は、金沢医科大学腎臓内科学、篠田晤教授の御好意により使用させていただいたことを記し、感謝の意を表します。梯川流域住民の調査については、石川県厚生部の方々の御協力を頂き感謝致します。

文 献

- 1) 能川浩二, 本多隆文, 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4報)アミノ酸尿, 日衛誌, **34**, 723-732 (1980).
- 2) 星野忠夫, 土屋健三郎: カドミウム作業者・「イ」病患者における血漿中遊離アミノ酸の検討; アミノ窒素処理機構の障害, イタイイタイ病に関する総合的研究, 環境公害防止等調査研究委託費による報告書, p. 163-171, 日本公衆衛生協会 (1975).
- 3) 西野治身, 城石和子, 渡辺正男: イタイイタイ病要観察者における血清中アミノ酸について, 環境保健レポート, No. 46, 228-230 (1980).
- 4) Doolan, P. D., Harper, H. A., Hutchin, M. E. and Shreeve, W. W.: Renal clearance of eighteen individual amino acids in human subjects, J. Clin. Invest., **34**, 1247-1255 (1956).
- 5) Evered, D. F.: The excretion of amino acids by the human, Biochem. J., **62**, 416-427 (1956).
- 6) Cusworth, D. C. and Dent, C. E.: Renal clearances of amino acids in normal adults and in patients with aminoaciduria, Biochem. J., **74**, 550-561 (1960).
- 7) Dent, C. E.: The renal amino-acidurias, Exp. Med. Surg., **12**, 229-232 (1954).
- 8) Milne, M. D.: Disorders of amino-acid transport, Brit. Med. J., **1**, 327-336 (1964).
- 9) 福島匡昭, 坂元倫子, 小林悦子: カドミウム汚染地住民の尿中アミノ酸排泄について, 日衛誌, **29**, 498-504 (1974).
- 10) 金井 泉, 金井正光: 臨床検査法提要 p. VIII-10, 金原出版, 東京 (1978).

(受付 1981年6月15日)