短 報

カドミウム汚染地住民の尿酸クリアランス

Uric Acid Clearance in Inhabitants of a Cadmium-Polluted Area

Key words: uric acid; β_2 -microglobulin; clearance; cadmium; renal tubular dysfunction

カドミウムによる腎障害は、ファンコニー症候群すなわち多発性近位尿細管機能異常症である^{1,2)}。本症は近位尿細管転送障害のため、糸球体濾液中のアミノ酸・グルコース・リン酸・重炭酸イオン・尿酸などの物質が再吸収されずに、尿中に大量に排泄されることを特徴とする³⁾。斉藤ら⁴⁾は、尿酸クリアランスの測定が慢性カドミウム中毒の診断に有意義であるとしている。これまでカドミウム作業労働者¹⁾あるいはカドミウム汚染地住民^{2,5)}において、低尿酸血症ならびに尿酸クリアランスの高値が報告されている。

本研究は、富山県神通川流域カドミウム汚染地住民の尿酸クリアランスを求め、血清尿酸値ならびに β_2 -マイクログロブリン (β_2 -m) クリアランスとの関連について検討し、カドミウム汚染地住民における尿酸クリアランス測定の意義について考察した。

対象と方法

対象は、富山県神通川流域カドミウム汚染地に居住する 55~71 歳の女性のうち、尿中 β_2 -m が 1 mg/g creatinine 以上の高 β_2 -m 尿を呈した 84 例である。この 84 例中にはイタイイタイ病認定患者と要観察者は含まれていない。

朝食を摂取しない空腹状態で、約 200 ml の水を飲用後、午前 8 時から 10 時の間の約 2 時間尿を正確に採取し、中間時に採血を行った。採血後血清を分離し、採血当日にクレアチニンは Folin 変法、尿酸は酵素法により自動分析装置で測定した。尿は尿量と pH を測定後、 β_2 -m 測定用の尿は、pH 6.0 以下である場合には、希アンモニア水を加え pH 6.0 以上に調整した。尿と血清の一部は、 -20°C で凍結・保存し、後日血清と尿の β_2 -m は Radioimmunoassay 法で、尿中のクレアチニンと尿酸は Jaffe 法と酵素法でそれぞれ測定した。

以上の測定結果から β_2 -m、尿酸さらにクレアチニンの各クリアランス ($C_{\beta_2\text{-m}}$, Cua, Ccr) を求めた。 $C_{\beta_2\text{-m}}$ と Cua は Ccr に対する百分率 ($C_{\beta_2\text{-m}}/\text{Ccr} \times 100$; relative clearance of β_2 -m, $\text{Cua}/\text{Ccr} \times 100$; relative clearance of uric acid, 以下 $C_{\beta_2\text{-m}}/\text{Ccr}$, Cua/Ccr

Fig. 1. The relationship between relative clearance of uric acid and serum uric acid level in 84 subjects.

と略す) で示した。

結 果

対象 84 例の Cua/Ccr (Fig. 1) は、最低値 13.8%, 最高値 90.6% で、幾何平均値は 27.1% であった。 Cua/Ccr の正常範囲 4~13%⁶⁾ に対し、全例が正常上限値の 13% 以上であり、67 例 (79.8%) が 20% 以上の高値であった。

血清尿酸値 (女性の正常範囲 2.6~6.0 mg/dl⁶⁾) は、最低 1.3 mg/dl, 最高 4.6 mg/dl で、平均値は 2.86 mg/dl であった (Fig. 1)。2.5 mg/dl 以下の低尿酸血症が 32 例 (38.1%) に認められた。そのうち 8 例 (9.5%) は 1.9 mg/dl 以下の著しい低値であった。血清尿酸は、Fig. 1 にみられるように Cua/Ccr が高値となるに従い低値を示し、両者の間には $r = -0.778$ と有意な負の相関関係が得られた。

84 例の尿 β_2 -m 値は、最低 0.5 mg/g creatinine, 最高 137 mg/g creatinine で、幾何平均値は 6.8 mg/g creatinine であった。また $C_{\beta_2\text{-m}}/\text{Ccr}$ は、最低値 0.2%, 最高値 65.3% で幾何平均値は 3.8% であり、正常値 0.03%⁷⁾ に対し、7~2,300 倍の高値を示した。

低尿酸血症の出現頻度を $C_{\beta_2\text{-m}}/\text{Ccr}$ の程度別に検討すると、Fig. 2 に示すように $C_{\beta_2\text{-m}}/\text{Ccr}$ が 50% までは、 $C_{\beta_2\text{-m}}/\text{Ccr}$ が高値となるに従い、低尿酸血症の出現頻度が増加した。 $C_{\beta_2\text{-m}}/\text{Ccr}$ が 10~19.9% では半数に低尿酸血症がみられ、20% 以上では、ほとんどの例が 2.2 mg/dl 以下の低値であった。 $C_{\beta_2\text{-m}}/\text{Ccr}$ が 50% 以上の 3 例中 2 例は 1.7, 2.0 mg/dl の低尿酸血症であったが、1 例は 3.1 mg/dl と正常範囲であった。この例は、糸球体濾過値が 11.9 ml/min と著しく低下しており、この糸球体濾過値から判断すると血清尿酸値は低い傾向にあった。

Fig. 3 に Cua/Ccr と $C_{\beta_2\text{-m}}/\text{Ccr}$ との関連を示した。両者の間には $r = 0.682$ と有意な正の相関関係がみられ

Fig.2. Serum uric acid related to relative clearance of β_2 -microglobulin in 84 subjects.

た。

考察

尿酸はヒトにおけるプリン体の代謝産物であり、体内で合成された尿酸の4分の3が腎から、4分の1は胆汁成分とともに腸から排泄される。腎での尿酸処理機構は、4つのコンパートメントより構成されている。すなわち、糸球体で血漿中の尿酸の95~98%が濾過され、濾過された尿酸は大部分近位尿細管で再吸収される。さらに遠位尿細管で近位尿細管で再吸収された尿酸の一部が分泌され、さらに再吸収をうける⁸⁾。

富山県神通川流域カドミウム汚染地住民には尿細管障害が多発しているが、尿細管機能検査として尿酸クリアランスを検討した報告はなかった。今回検討した高 β_2 -m尿を呈した84例のCua/Ccrは13.8%から90.6%と、全例に高値が観察された。すなわち尿細管における尿酸の転送障害が認められた。尿酸は、先に述べたように尿細管で再吸収・分泌そしてさらに再吸収されるため、再吸収の低下あるいは分泌の亢進のいずれによっても、尿酸クリアランスは高値となる⁹⁾。Fig.3に示すように84例のCua/CcrはC β_2 -m/Ccrと有意な正の相関関係がみられたことから、近位尿細管での尿酸の再吸収障害の結果、尿中への尿酸の排泄が増加していると考えられた。

血清尿酸値は、実に3分の1以上の32例で2.5 mg/dl以下の低値であった。そしてこの低尿酸血症は、Cua/Ccrと負の有意な相関関係にみられるように (Fig.1), 尿中への尿酸の排泄増加すなわち尿細管での尿酸の転送障害の結果によることが明らかとなった。低尿酸血症の出現頻度はC β_2 -m/Ccrが高値となるに従い増加しており (Fig.2), C β_2 -m/Ccrが20%以上では、ほぼ全例が低尿酸血症

Fig.3. The relationship between relative clearance of β_2 -microglobulin and relative clearance of uric acid in 84 subjects.

症を呈した。したがって、カドミウム汚染地住民の血清尿酸あるいは尿酸クリアランスを検討することは、尿細管障害の重症度を知る上でも有用であると考えられた。

本論文の要旨は第59回日本産業衛生学会にて発表された。本研究の一部は、昭和60年度文部省科学研究費補助金(奨励研究(A)課題番号60770418)により行われた。

文献

- 1) Adams RG, Harrison JF, Scott P. The development of cadmium-induced proteinuria, impaired renal function, and osteomalacia in alkaline battery workers. *Quart J Med* 1969; 38: 425-443.
- 2) 斉藤 寛, 塩路隆治, 古川洋太郎ほか. カドミウム環境汚染にもとづく慢性カドミウム中毒の研究¹ 秋田県小坂町細越地域住民に多発したカドミウムによる腎障害(多発性近位尿細管機能異常症)について. *日内会誌* 1975; 64: 1371-1383.
- 3) Roth KS, Foreman JW, Segal S. The Fanconi syndrome and mechanism of transport dysfunction. *Kid Int* 1981; 20: 705-716.
- 4) 斉藤 寛, 斉藤喬雄. 尿酸クリアランス—その臨床的意義について. *臨床検査* 1974; 23: 563-570.
- 5) 斉藤 寛, 杉平直子, 中野篤浩ほか. カドミウム暴露と尿酸クリアランス. *日衛誌* 1985; 40: 520.
- 6) 西岡久寿樹, 御巫清光, 中山年正. 尿酸. *日本臨床* 1980; 38: 563-572.
- 7) Evrin PE, Wibell L. The serum levels and urinary excretion of β_2 -microglobulin in apparently healthy subjects. *Scand J Clin Lab Invest* 1972; 29: 69-74.
- 8) Levinson DJ, Sorensen LB. Renal handling of uric acid in normal and gouty subjects: evidence for a 4-component system. *Ann Rheumatic Dis* 1980; 39: 173-179.

青島恵子, 加須屋実

富山医科薬科大学医学部公衆衛生学

Keiko AOSHIMA and Minoru KASUYA

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

昭和61年12月18日受付

通信先: 青島あて, Reprint requests to K. Aoshima