臨床 最近の2症例からみたイタイイタイ病の発症機転と 病態 とくにビタミンD代謝について

富山医科薬科大学医学部公衆衛生学

青島 恵子◇ 寺西 秀豊 加須屋 実

萩野病院

萩野 昇

PATHOGENESIS AND PATHOPHYSIOLOGY OF ITAI-ITAI DISEASE : A REPORT OF TWO CASES AND ITS CLINICAL STUDY

Keiko AOSHIMA, MD, Hidetoyo TERANISHI, MD, and Minoru KASUYA, MD

The Department of Public Health, Faculty of Medicine,

Toyama Medical and Pharmaceutical University

Noboru HAGINO, MD

Hagino Hospital

概要 運動痛、歩行困難を主訴としたイタイイタイ病の2症例について、発症機転ならびに病態について検討した。症例1は66才、女性。1978年頃より右股関節痛、歩行困難、肋骨痛などが出現するも放置、1980年8月萩野病院を初診。症例2は63才、女性。1980年1月左股関節痛のため歩行困難となり、同年8月某病院整形外科で骨軟化症と診断される。歩行がより困難となり、1981年5月萩野病院を初診。症例1は肋骨、大腿骨に多発性の偽骨折を認め、血清Ca 7.8, P 2.3mg/dl, Alk-P-ase 28.5KAU, 症例2は左大腿骨頸部に偽骨折を認め、血清Ca 8.9, P 2.1mg/dl, Alk-P-ase 64.2KAUであった。以上の所見から骨軟化症と診断した。また2症例は、腎性糖尿、低分子蛋白尿、アミノ酸尿、%TRPの低下、代謝性アシドーシスを示し、多発性の尿細管障害も認めた。2症例はカドミウム濃厚汚染地に40年以上居住し、尿中・血中カドミウム値は高値を示した。このことから尿細管障害の原因は、環境中カドミウム暴露によるものと考えられ、骨軟化症は尿細管障害によるもの（イタイイタイ病）と診断した。2症例は1967年の住民健診で、尿糖・尿蛋白陽性を指摘されていたことから、尿細管障害の発症は1967年以前と考えられ、尿細管障害による低リン酸血症、代謝性アシドーシスの病態の長期持続が骨軟化症の主要な原因と考えられた。血中 1α , 25-dihydroxy vitamin Dは症例1で低下。症例2は正常であった。症例1は糸球体機能の低下があり、腎障害の進展した例では腎でのビタミンD代謝障害を認めた。

緒 言

富山県神通川流域のカドミウム（以下Cdと略す）汚染地域に多発したイタイイタイ病（以下イ病と略す）は、Cdを原因とする公害疾患として広く知られている。1967年に患者認定制度が設けられて以後、1983年6月までに患者と認定された者

141名、要観察と判定された者318名にのぼっている。

本病の臨床症状については、すでに骨所見を中心に明らかにされている¹⁾。中川は骨所見と症状からイ病の重症度を分類し、「いわゆるWatchel-gang（あひる様歩行）を行なう例を軽症」とし、今日ではほとんどみることができない「骨格変形著しく随意運動が困難で、殆ど静止状態にある例」

〔昭和58年8月9日受稿〕

を重症としている¹⁾。しかしイ病においてこのような骨症状を示す臨床像は、その病期としては最末期と考えられる。なぜならばイ病はその後の研究から、本病発生地域住民中の多数にみられる尿細管障害例が骨病変を呈するに至ったものと考えられるからである²⁾。腎障害と骨病変の関連について斎藤らは、ビタミンD治療そのほかによる病像の修飾をうける以前に、尿細管障害があったことを、中川らの症例報告について詳細に検討し明らかにしている³⁾。

現在イ病の発症機転は、Cdによつてひきおこされた尿細管機能異常に基づく骨軟化症 (renal tubular osteomalacia) と理解されている³⁾⁴⁾。しかしながら、本病研究の初期に、骨病変を中心とした臨床報告がなされて以降、イ病の発症経過、臨床像、生活環境歴などについて詳細に検討した症例報告はきわめて少なく、またイ病の病態についても必ずしも十分に明らかにされているわけではない。

ここでは1967年の住民健康調査で糖尿・蛋白尿

を指摘され、13～14年後の1980～81年の初診時に股関節痛とそれによる歩行困難を主訴とし、さらにX線像上明白な骨軟化症(骨改変層)を認め、イ病と診断した2症例について報告し、本病の発症機転について検討する。またイ病の病態について、リン酸代謝とビタミンD代謝に限って考察を加えて報告する。

症 例

症例1： 66才、女性。

初診： 1980年8月。

主訴： 右股関節痛とそのための歩行障害、腰痛、右肋骨痛。

家族歴： 特記することなし。

既往歴・生活歴 (Table 1)： 生来著患なく健康であつた。1933年(19才)よりCd汚染地域である現住所地の上新川郡大沢野町東大久保に居住する。家業は農業である。居住当初の飲料・生活用・農業用などの水は、神通川より取水する大久保用水の水を用いていた。数年後井戸を設置し飲料用としたが、洗濯などの生活用の水は用水の水を用

Table 1. Present, personal and social history of the case 1.

	西 歴	年 令	現 病 歴 生 活 歴
大正 3	1914		上新川郡大山町(常願寺川水系)にて出生。
昭和 8	1933	19才	結婚のため現住所大沢野町東大久保へ移る。
11	1936	22才	第一子(男)出産。
13	1938	24才	第二子(男)出産。
17	1942	28才	第三子(女)出産。
			結婚10年後頃、田植時、人より頻尿を指摘される。
20	1945	32才	夫死亡。以後一人で農業によって一家を支える。
38	1963	50才	50才頃より、下肢の倦怠感があり、又人より跛行を指摘される。 この頃より鉱泉・アーマに通い出す。
42	1967	54才	富山県の昭和42年度の住民健康診断にて右股関節開排制限を指摘される。 要観察と判定を受ける。
44	1969	56才	要観察を解除される。
53	1978	65才	右股関節痛増強し歩行困難となる(経済的理由のため医療機関を受診せず2年半放置)。
55	1980	67才	8月18日萩野病院受診、20日入院となる。

いた。また農作業時には、用水の水を直接飲用した。

現病歴： 50才（1963年）頃より下肢の倦怠感が出現し、人より跛行を指摘された。1967年富山県が実施した住民健康診査において右股関節開排

制限を指摘された。この結果要観察者の判定をうける。しかし2年後の1969年に要観察者の大部分がその判定を解除された際に解除されていた。その後徐々に体動痛は体全体に拡がり、1978年頃より主訴にある痛みが著明となり、そのため歩行な

Table 2. Laboratory data on two patients with itai-itai disease.

		Case 1	Case 2
Height	cm	153	142
Weight	Kg	45	37
BP	mmHg	162/98	132/86
Blood count			
WBC	$10^4/\text{mm}^3$	6200	3700
RBC	$10^4/\text{mm}^3$	328	341
Hemoglobin	g/dl	9.2	12.1
Hematocrit	%	30	36
Blood Chemistry			
Total protein	g/dl	7.0	7.2
Albumin	%	69.4	68.9
α_1 -globulin		2.3	3.5
α_2		7.6	10.3
β		7.0	7.2
γ		13.7	10.1
Fasting blood sugar	mg/dl	96	90
Urea nitrogen		27	12
Uric acid		5.9	4.8
Creatinine		2.7	1.2
Cholesterol		146	106
GOT	U	12	9
GPT		4	13
Al-P	K.A.	28.5	64.2
Na	mEq/l	146	141
K		4.7	3.8
Cl		117	111
Ca	mg/dl	7.8	8.9
P		2.3	2.1
Mg			2.1
Fe	$\mu\text{g/dl}$	81	96
Blood gas			
PaO_2	mmHg	93.3	104.1
PaCO_2		38.5	40.9
pH		7.275	7.357
HCO_3^-	mEq/l	17.6	22.6
Urine			
Volume	L	2.0—3.45	1.34—2.04
pH		6.34	6.74
Protein	g/day	0.60	1.6
Glucose		3.5	8.5
Ca	mg/day	28.2	207.4
P		274.5	620.9
Amino-acid nitrogen	mg/g·Creat	703.7	1050.0
β_2 -microglobulin	mg/dl	5.6	1.6
Renal function			
Creatinine clearance	ml/min	16.9	81.7
Phosphate clearance		12.9	29.5
%Tubular reabsorption P	%	23.6	63.9

ど生活全般にわたる運動が著しく困難となつた。しかし、経済的理由により医療機関を訪れることなく 2 年半放置後、1980 年 8 月に萩野病院を受診

した。なおこの時点までビタミン D 投与の既往はまつたくなかつた。

入院時現症： 腰部の前弯が大で、胸部脊柱の平坦化した姿勢を示し、歩行はあひる様歩行 waddling gait であつた。右股関節の運動痛・圧痛が顕著で、そのため右臥位をとれず、また両側胸部第 8～9 肋骨部の圧痛 呼吸時痛があり、このために寝返りが困難であつた。両手指のしびれ感、口

Fig 1a. X-ray of chest showing multiple pseudo-fractures in ribs (arrows).

Fig 1b. Pseudo-fractures in ribs.

Fig 2. Roentgenogram of the pelvis of the case 1 in September 1980, showing radiolucent Looser's zones at the sites of the minor trochanter of right femur and the middle of the left femoral shaft.

Fig 3. Slab-electrophoretic patterns of urinary proteins.

1—4, patients with itai-itai disease; 5, case 2; 6, case 1; 7—9, patients with no itai-itai disease, administered to the Hagino hospital.

a, β_2 -microglobulin; b, lysozyme; c, retinol binding protein; d, immunoglobulin G light-chain; e, albumin.

Fig 4. The clinical course of the case 1.

Fig 5. Roentgenogram of the pelvis of the case 2 in July 1981, showing the transverse defect with sclerotic margins (Looser zone) at the site of the femoral neck and sclerotic area at the site of the minor trochanter of both femurs.

渇・多飲・便秘もみられた。

骨X線像所見 (Fig 1a, 1b, Fig 2): 全身骨にび慢性の骨萎縮があり, 左右肋骨に9カ所, 右大腿骨小転子部, 左大腿骨骨幹部外側にそれぞれ1カ所の合計11カ所に骨改変層を認めた。また胸郭に軽度のつりがね状の変形を認めた。

検査成績 (Table 2): 赤血球数328万, Hb 9.2 g/dlと貧血を認めた。血清総蛋白, 蛋白分画に異常はなかった。BUN 27mg/dlとやや高く, クレアチニン2.7mg/dlと高値, GFR 16.9ml/minと糸球体機能の著しい低下が認められた。血清カリウムは正常。クロールは117mEq/lと高く, 血液ガスはpH 7.275, HCO_3^- 17.6mEq/lと高クロール血性代謝性アシドーシスが認められた。血清カルシウム (Ca) は7.8mg/dlと低値, 血清リン (P) も糸球体機能が低下しているにもかかわらず, 2.3mg/dlと低値を示した。血清アルカリフォスファターゼ (Alk-P-ase) は, 28.5KAUと上昇していた。尿所見では, 1日尿量が常に2l以上の多尿傾向を示し, pHは代謝性アシドーシスがあるにもかかわらず, 6.34と比較的高値を示した。尿糖・尿蛋白陽性であり, 尿蛋白電気泳動像では尿細管型を示した (Fig 3)。尿アミノ窒素, β_2 -マイクログロブリンも増加していた。

経過 (Fig 4): 1980年8月入院後も血清Ca,

Pの低値とAlk-P-aseの高値が続いた。1981年1月末から6月中旬までビタミンD₂を経口と筋注投与で, 総量376万4千単位使用した。D₂投与4~6ヵ月後の同年10月から12月にかけてAlk-P-aseとCaの上昇がみられたが, その後再び減少した。自覚的には肋骨痛は軽減したが, 右股関節痛はなお持続した。X線所見では左大腿骨骨改変層の縮小・石灰化が認められた。

症例2. 63才 女性.

初診: 1981年5月。

主訴: 左股関節痛とそのための歩行障害。

家族歴: 姑 (夫の母) が70才頃より下肢痛を訴え, そのために跛行をきたし75才で死亡。

既往歴・生活歴 (Table 3): 生来著患なく健康であつた。1936年 (18才) よりCd汚染地域である現住所地の婦負郡八尾町西神通に居住する。家業は農業である。飲料・生活用の水は, 約10年前に上水道が設置されるまでは, 神通川よりの用水の水を直接用いたり, また「井戸」 (田に水が入らない冬季は水が出ない, いわゆる「冬枯れする井戸」) の水を用いた。したがって冬季は用水の水を使用していた。

現病歴 (Table 3): 49才 (1967年) のとき, 住民健康診査において尿糖・尿蛋白陽性を指摘され, 要観察者の判定をうける。しかし1969年6月

Table 3. Present, personal and social history of the case 2.

	西 暦	年 令	現 病 歴 生 活 歴
大正 7	1918		八尾町杉田小泉 (井田川水系) で生まれる。
昭和 11	1936	18才	結婚のため八尾町西神通へ移る。
13	1938	20才	第一子出産。 夫戦死。
35	1960	42才	義母「イ」病にて死亡 (75才)。
42	1967	49才	富山県の住民健康診断をうける。要観察と判定される。
44	1969	51才	要観察を解除される。
55	1980	62才	1月左股関節痛増強。近医を受診。 8月某病院整形外科受診。骨軟化症の診断を受ける。 10月歩行困難著明となり, 家内でも杖を用いて歩行。
56	1981	63才	5月荻野病院受診。

に症例1と同様に要観察の判定を解除されていた。1980年1月歩行時に左股関節痛が出現し、そのために歩行が著しく困難となった。同年8月某病院整形外科で骨軟化症と診断され、活性型ビタミンD₃の投薬を受け4週間服用した。10月には同部位の運動痛が著明となり、家内でも杖歩行となった。症状の改善をみないため、1981年5月萩野病院を受診した。なお1980年8月以前にはビタミンDによる治療歴はなかった。

入院時現症： 左凸の胸椎側弯を示し、また左股関節の運動痛と圧痛が顕著で、そのために左跛行を示した。

骨X線像所見： 全身骨のび慢性萎縮を認めた。脊柱は第4胸椎より左凸、腰椎は右凸のS字状側弯を呈した。第3、4腰椎に骨棘を認めた。両大腿骨皮質の菲薄化と両転子部の骨硬化像ならびに左大腿骨頸部に骨改変層を認めた (Fig 5)。

検査成績 (Table 2)： 赤血球数341万、Hb 12.1g/dlと明らかな貧血はなく、またFBS 90mg/dlと正常であった。BUN、クレアチニン値も異常なく、GFR 81.7ml/minと糸球体機能は正常であった。電解質ではクロールが111mEq/lと高く、血液ガスpH 7.357、HCO₃⁻ 22.6mEq/lと高クロール血性代謝性アシドーシスが認められた。カリウムは3.8mEq/lと正常範囲内であった。血清Ca 8.9mg/dl、P 2.1mg/dlといずれも低値を示し、Alk-P-aseは64.2KAUと著明に上昇していた。

尿所見では、pH 6.74とアシドーシスがあるにもかかわらず、比較的高値を示した。尿糖 尿蛋白陽性であり、尿蛋白電気泳動では多数の低分子蛋白のバンドが認められた (Fig 3)。また尿アミノ窒素、β₂-ミクログロブリンも増加していた。尿中Ca排出量は207.4mg/日と多く、またリンクリアランスの増加、% TRPの低下があり、尿中へのリン排泄の増加が示された。

経過 (Fig 6)： 血清Caは低値から正常下限値を示し、血清Pは常に2.5mg/dl以下の低値であった。Alk-P-aseは39.0~13.0KAUと常に高値を示した。

25 (OH) D, 1α, 25 (OH)₂ D値 (Table 4, Fig

Fig 6. The clinical course of the case 2.

4, 6); 2症例の血漿25-hydroxy-vitamin D (25-(OH)D) をcompetitive protein binding assay法で、1α, 25-dihydroxyvitamin D (1α, 25 (OH)₂ D) をradioreceptor assay法によつて、1981年12月と1982年6月の2回測定した。また尿中25(OH)Dをcompetitive protein binding assay法で、1982年12月に測定した。さらに副甲状腺ホルモン (PTH) をC末端に特異的なradioimmuno assay法により測定した。症例1のPTH値は、0.8, 1.1ng/mlと軽度上昇していた血漿25 (OH)Dは12月の測定で65.7ng/mlとやや高めであったが翌年の6月は40.8ng/mlと正常範囲を示した。1α, 25 (OH)₂D値は18.6, 17.3pg/mlと2回の測定値とも正常値以下であった。

症例2のPTHは、血清Caが低い傾向にあるにもかかわらず、0.3, 0.5ng/mlと低値を示した。血漿25(OH)Dは12月には測定感度以下であったが、6月の測定では26.8ng/mlと正常範囲であった。1α, 25 (OH)₂D値は47.6, 60.8pg/mlと2回の測定値は正常値を示した。

血中・尿中ならびに自家米中Cd値 (Table 5, Fig 7)： 全血ならびに尿を硫・硝酸で湿式灰化後、ammonium pyrrolidine dithiocarbamate-

Table 4. Laboratory data of Ca and P metabolism on two cases.

		Case 1		Case 2		Normal range	
		Dec. 19, 1981	June 12, 1982	Dec. 19, 1981	June 12, 1982		
Serum calcium	mg/dl	8.7	8.0	8.3	9.1	8.8	10.5
Serum phosphate	mg/dl	2.4	2.6	2.2	1.8	2.5	4.8
Alkaline phosphatase	K.A.U.	50.0	22.9	16.2	17.2	3	10
Plasma i-PTH	ng/ml	0.8	1.1	0.3	0.5	<	0.6
Urinary calcium	mg/day	28.2	40.0	250.9	347.2	50	200
P clearance	ml/min	12.9	12.7	29.5	40.1	5	12
TRP	%	23.6	37.1	63.9	54.8	82	95
Creatinine clearance	ml/min	16.9	20.2	81.7	88.8	70	130
Plasma 25(OH)D	ng/ml	65.7	40.0	< 5.0	26.8	14	42
Plasma 1,25(OH) ₂ D	pg/ml	18.6	17.3	47.8	60.0	20	60
Urinary 25(OH)D*	ng/dl		8.3		8.0		0.43

* Urinary 25(OH)D were measured in December, 1982.

Table 5. Cadmium concentrations in blood, urine and homegrown rice in the two cases.

	Blood ng/ml	Urine μg/l	Rice ppm
Case 1	26.8	5.7	0.22
Case 2	8.9 ± 2.4	15.5 ± 5.3	0.55

methyl isobutyl ketone (APDC-MIBK) で抽出し、無炎原子吸光法でCdを測定した。また2症例宅の自家精白米を低温灰化装置で灰化し、灰分を濃塩酸で加熱分解後1%温硝酸で溶解し、無炎原子吸光法でCdを測定した。

症例1の、1982年2月の血中、尿中Cd値はそれぞれ26.8ng/ml、5.7μg/lであつた。症例2の尿中Cd値の推移は、Fig 7に示すように変動がみられたが、尿中1日排出量は25μg前後であつた。血中Cd値は、11月の測定値が16、14ng/mlであつたが、他の時期の値はほぼ一定で8.0ng/ml前後であつた。

Fig 7. Changes in cadmium concentrations in blood and urine of the case 2.

考 案

イ病は富山県神通川流域のCd汚染地域に発生した、主として閉経期後の女性に多くみられる運動痛・運動困難を主訴とする骨疾患であり、本症のもつとも特徴的な所見は骨軟化症である¹⁾⁵⁾。また骨病変とともに、当初から糖尿・蛋白尿が指摘され¹⁾、糖尿は腎性であり¹⁾³⁾、尿蛋白はβ₂-micro-

globulin, retinol-binding protein, lysozymeなどの低分子蛋白尿であることが知られた⁶⁾。また全般的なアミノ酸尿や尿細管リン再吸収率、PSP 15分値ならびにPAHクリアランスの低下、さらに高クロール血性アシドーシスなど近位尿細管の多発性の機能障害があることも明らかにされた⁷⁾。

本2例では、低Ca血症・低P血症と血清Alk-Paseの高値があり、骨X線像所見では明らかな骨改変層が認められ、典型的な骨軟化症の像を示している。他方、糖尿・低分子蛋白尿・アミノ酸尿・高クロール血性アシドーシスならびにリン再吸収率の低下などを認め、尿細管の多発性の機能障害も認められる。

ここにみられる骨軟化症と尿細管障害の関連は、後者は現病歴より1967年に（当時症例1は53才、症例2は49才）富山県が初めて実施した神通川流域住民健康診査において、すでに尿蛋白・尿糖陽性所見として指摘されている。この陽性所見に示される腎障害発症の正確な時期は、1967年以前には検査を受ける機会がなく不明である。

他方骨軟化症は、症例1は1967年に右股関節痛と跛行がみられ、また健診で右股関節開排制限を指摘されていることなどから、腎障害とともにすでに存在していたと考えられる。その後徐々に骨症状は悪化し、約10年後の1978年には歩行をはじめ運動障害が顕著となつていく。症例2も、1967年に腎障害を指摘されてから、13年後に著しい左股関節痛をきたし、骨軟化症と診断されている。

この2症例の経過は、腎障害はすでに15年前以上の1967年以前に発症し、その後徐々に骨症状が出現し、典型的な骨軟化症を呈したことを示している。すなわち2例の骨軟化症は、%TRPの低下ならびに高クロール血アシドーシスの存在に示される高度の尿細管機能障害によると考えられる。

イ病の骨軟化症の原因は、ビタミンD欠乏を含めた低栄養とする意見がある⁸⁾⁹⁾。しかし、イ病が富山平野の神通川流域にのみ限局して発生した疫学的事実⁴⁾、またこの地域は豊かな穀倉地帯であり、さらに神通川や富山湾の漁場を控え、山間部と異なり魚貝類も豊富であることなどを考慮する

と、この地域のみ低栄養であつたとは考えられない。まして戦後20数年後に発症した本2例においては、低栄養が原因とは考えられず、現に偏食はみられていない。さらに2症例とも60才までは農作業に従事しており、日光不足によるビタミンD欠乏も考えられない。すなわち本2例の骨軟化症の原因は、栄養性あるいは日照不足によるビタミンD欠乏は考えられず、検査所見ならびに経過からは、尿細管機能異常がCaやPなどのミネラル代謝異常をもたらし、さらに骨軟化症をひきおこしたと考えられる。

次に尿細管障害の原因に関して、2例におけるCdの影響について検討する。生活歴に示したように、2例はCd汚染地域に40年以上居住し、Cd土壤汚染対策指定をうけた水田（Cd 1ppm以上を含む玄米を産出する水田として作付を停止されている水田）を症例1は1.5ha、症例2は1.2ha所有している。また指定外の水田等では、現在も米や野菜を自家生産しているが、Table 5に示したように昭和56年度産精白米中のCd濃度は、症例1が0.22ppm、症例2が0.55ppmと、報告されている非汚染米0.15ppm¹⁰⁾に比較し高い値である。ちなみに、神通川流域Cd汚染地区の土壤改良後の1患者宅の精白米中Cd値は0.06ppmであつた（青島、未発表）。これらのことから、2症例ではCd汚染土壌よりの作物の摂取と、以前は神通川からの用水の水を直接飲用していた事実から、これらのものを通してCdが体内に多量にとり込まれ、蓄積されたと考えられる。この体内に異常蓄積したCdが尿細管障害の原因と考えられる。現在も2例の血中、尿中Cd値は、日本人の平均値¹¹⁾より高く、以前にCdの暴露があつたこと、さらに現在も米などからCdの暴露が続いていることを示している。

Cd以外にも多くの尿細管障害の原因が知られている¹²⁾。2例においては血清蛋白分画に異常なく、遺伝疾患の病歴・所見もない。さらに医薬品の服用歴もなく、とくにビタミンDの治療歴・服用歴はまったくなかつた。イ病の腎障害の原因はビタミンD過剰投与によるという見解もあつたが⁸⁾⁹⁾、ビタミンD治療以前に尿細管障害が存在

し³⁾、病的にもビタミンD中毒症の腎所見とは異なり⁵⁾、さらにイ病発生地域住民に、イ病と同様の尿所見がみられ腎障害の発生があること²⁾などから考え難い。

以上をまとめると、2例はCd濃厚汚染地に居住し、自家産米ならびに尿中・血中Cd値が高く、Cdの異常暴露が認められ、さらに1967年以前に発症したと考えられる尿細管の多発性の機能障害があり、また骨改変層（骨軟化症）が認められることから、イ病と診断した。これはイ病の認定条件¹³⁾に合致し、またこれまで報告されているイ病¹³⁾⁷⁾とも一致している。1980～81年初診の本2症例は、現在も新たな発症が汚染地区住民の中にあることを示している。

次に2症例のP代謝とビタミンD代謝に限って検討する。一般に尿細管障害が骨軟化症の成因となることはよく知られている¹⁴⁾。その発生機序としては、尿細管の再吸収障害による尿中へのPのリークによる低リン酸血症や、重炭酸イオンの尿中喪失による尿細管性アシドーシスの存在などが考えられる³⁾¹⁴⁾。イ病において低リン酸血症は、血清Alk-P-aseの高値とともに、報告の当初から注目されている特徴的な所見である¹⁴⁾。本2例は2.5mg/dl以下の低リン酸血症が持続して認められた（Fig 4, 6）。症例2は、Ccr 80ml/minと正常であるが、% TRPは50～60%と低下し、症例1ではCcr 20ml/min、% TRP 40%以下と著明な低下を示した。2例の低リン酸血症は、この尿細管におけるPの再吸収障害によると考えられる。症例2ではPTHの増加はなく、明らかな二次性副甲状腺機能亢進症は認められなかつた。すなわちPTHによるP利尿の亢進はないものと考えられた。2症例において高クロール血性代謝性アシドーシスも認められ、この病態もまた骨石灰化障害に関与していると考えられる。

近年ビタミンD代謝研究の発展により、骨軟化症とビタミンD代謝異常との関連が注目されている。イ病では近位尿細管障害があることが、Cdによる腎でのビタミンD代謝障害、すなわち1 α , 25 (OH)₂D産

生障害があり、そのために骨軟化症となるのではないかと推測されてきた¹⁵⁾。しかしイ病においてビタミンD代謝物を測定した報告はこれまでなかつた。Table 3に示したように、1 α , 25 (OH)₂D値は、症例1では2回の測定値とも正常値以下であつたことより、尿細管における25 (OH)Dの1 α -水酸化反応の低下が考えられた。それに対し、症例2の1 α , 25 (OH)₂D値は、2回の測定値とも正常であつた。症例1, 2はともに高度の尿細管障害がみられるが、症例1ではさらに糸球体機能の低下も認められた。イ病においても尿細管障害が進展するとglomerulo-tubular balanceを保つ形で糸球体機能低下をおこすことが指摘されている¹⁶⁾。この2例の結果は、糸球体機能低下の顕著ではない尿細管障害例（症例2）では、1 α , 25 (OH)₂Dの産生低下はみられず、尿細管障害が糸球体機能低下をもたらすほどに進展した例（症例1）では、1 α , 25 (OH)₂D産生障害があることを示している。2症例はともに明らかな骨改変層（骨軟化症）があることから、1 α , 25 (OH)₂Dは2例の骨軟化症の成因には直接関与していないと考えられる。この点に関しては、最近血中1 α , 25 (OH)₂Dが正常である骨軟化症例が報告されている¹⁷⁾¹⁸⁾。

25 (OH)Dは、症例1は1981年12月にやや高値を示したが、これは同年1月から6月までのビタミンD₂による治療の影響と考えられる。症例2は、12月は測定感度以下の低値、6月は正常値を示していた。25 (OH)Dは冬季に低く、夏季に高い季節変動を示すことが知られているが、本例もこの季節変動を示したと考えられる。しかし冬季の25 (OH)D値は、正常者の値より著しく低い。著者らは、イ病患者の尿中にビタミンD結合蛋白が漏出していること¹⁹⁾、また25 (OH)DがビタミンD結合蛋白とともに尿中へ漏出していることを明らかにした²⁰⁾。尿中25 (OH)D値は、症例1が8.3ng/dl、症例2は8.0ng/dlと、健常者の平均値0.43ng/dlに比し20倍も高濃度であつた（Table 4）。この尿中での25 (OH)Dの漏出が、冬季に血中25 (OH)D値が著減した一つの理由と考えられる。イ病におけるビタミンD代謝異常については、腎に

おける1 α -hydroxylase活性障害のみならず, 25(OH)Dの代謝障害を含め今後の検討が必要である。

結 語

1967年の住民健康調査で糖尿 蛋白尿を指摘され, 1980~81年にX線像上明白な骨改変層(骨軟化症)を認め, イ病と診断した2症例について, 本病の発症機転ならびにビタミンD代謝に関して検討を加えて報告した。

謝辞 御助言いただいた国立公害研究所環境保健部 斎藤寛室長, 東北大学第二内科 古川洋太郎講師, 尿中25(OH)Dの測定ならびにスラブ電気泳動法による尿蛋白の分析をしていただいた富山医科薬科大学薬学部衛生生物化学 小橋恭一教授, 近藤真理子さんに深謝致します。

文 献

- 1) 中川昭忠: 富山県に発生した骨軟化症の研究(所謂いたいたい病)。金沢医理学叢書 56: 1, 1960.
- 2) 福島匡昭, 他: 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, 日衛誌 21: 65, 1974.
- 3) 斎藤 寛, 他: カドミウム腎障害—慢性カドミウム中毒およびいわゆるイタイイタイ病の腎病変と骨病変—, 日本臨床 36: 3431, 1978.
- 4) 石崎有信, 福島匡昭: イタイイタイ病, 日衛誌 23: 271, 1968.
- 5) 梶川欽一郎, 他: 富山県下に地方病的に多発した骨疾患—いわゆる「イタイイタイ病」について, 日病会誌 46: 655, 1957.
- 6) 金井正光, 他: イタイイタイ病患者とその家族における尿中および血中 β_2 -microglobulin測定の臨床的意義について, 最新医学 31: 1793, 1976.
- 7) 武内重五郎, 他: イタイイタイ病の腎障害, 内科 21: 876, 1968.
- 8) 武内重五郎, 内藤周幸: イタイイタイ病発病要因をめぐって, 医学のあゆみ 80: 609, 1972.
- 9) 武内重五郎: イタイイタイ病の病因—カドミウム原因論に対する批判— 日本臨床 31: 2048, 1973.
- 10) 福島匡昭, 他: 神通川流域の農家保有米カドミウム濃度について, 日衛誌 28: 406, 1973.
- 11) 野牛 弘, 二島太一郎: 血液・尿化学検査—その数値をどう読むか—カドミウム, 日本臨床 40: 428, 1982.
- 12) Chesney RW: Etiology and Pathogenesis of the Fanconi Syndrome. Mineral Electrolyte Metab 4: 303, 1980.
- 13) 本多重雄: イタイイタイ病の発見から補償まで, 公衆衛生 39: 614, 1975.
- 14) Habener JF and Mahaffey JE: Osteomalacia and disorders of vitamin D metabolism. Ann Rev Med 29: 327, 1978.
- 15) 須田立雄: ビタミンDの代謝異常と骨軟化症, 骨代謝 9: 367, 1976.
- 16) 篠田 皓, 由利健久: イタイイタイ病患者の内科的所見とくに腎病変の推移, 環境保健レポート 45: 114, 1979.
- 17) Eastwood JB, et al: Normal plasma-1,25-(OH) $_2$ -vitamin-D concentrations in nutritional osteomalacia. Lancet 1: 1377, 1979.
- 18) Rasmussen H, et al: 1,25(OH) $_2$ D $_3$ is not the only D metabolite involved in the pathogenesis of osteomalacia. Amer J Med 69: 360, 1980.
- 19) Teranishi H, et al: Demonstration of vitamin D-binding protein (Gc-globulin) in the urine of Itai-itai disease patients. Toxicol Lett 15: 7, 1983.
- 20) 加須屋実, 他: イタイイタイ病の尿中ビタミンD結合蛋白(Gc-globulin)と尿中ならびに血中25-OH-Dの動向, 環境保健レポート 49: 160, 1983.