

イタイイタイ病と甲状腺機能低下

金沢医科大 公衛

西条 旨子, 森河 裕子, 田畑 正司
千間 正美, 中川 秀昭, 河野 俊一

富山赤十字病院 内科

楠 憲男

富山医業大 病理

北川 正信

富山医業大 公衛

寺西 秀豊, 青島 恵子, 加藤 輝隆
加須屋 実

萩野病院

萩野 茂継

はじめに

イタイイタイ病(以下、イ病)の腎障害や骨病変についてはこれまでに多くの知見が得られてきた¹⁻³⁾。しかし、貧血以外の合併症については報告は少ない。特に、甲状腺はカドミウム(以下、Cd)が高濃度に蓄積していることが認められている⁴⁻⁶⁾にも関わらず、イ病患者の甲状腺機能障害についてはほとんど知られていない。一方、動物実験においてはラット甲状腺ホルモンの脱ヨード反応を阻害し、甲状腺機能を低下させることが明らかにされている⁷⁾。また、Cd汚染地住民の甲状腺ホルモン値はコントロール地域住民と比較し、低下しているとする報告もある^{8,9)}。

そこで、富山県N病院内科を受診し、甲状腺機能についての検討が行われたイ病認定患者3名、要観察者2名、計5名について報告し、イ病の合併症としての甲状腺機能低下症について考察する。また、イ病の主徴である腎障害の進行および貧血と甲状腺機能との関連性についても検討した。

症 例

1) 5症例の現病歴および臨床経過概略

症例(1) 1902年1月16日、富山市西荒屋に生まれ、結婚の為Cd汚染地である婦中町青島に転居。4回の妊娠出産歴があるが2回は死産。1945年(48歳頃)より腰痛があり、歩行しづらいことがあったが、農業に従事。しかし、1955年(57歳)には農作業ができなくなり、1958年頃には寝返り時にも痛みを覚え、下腿の筋痙攣が頻発するようになった。1968年富山県のCd汚染地域健康調査を受診。同年12月イ病と認定されたためH病院に入院し、1985年4月まで加療。この間、血清クレアチニン(以下、CRTN)が徐々に上昇し、貧血の増悪が認められた。1985年4月、1986年10月、1988年12月、1989年2月、4月と腹痛のため富山市N病院に入退院を繰り返す。1989年2月の入院ではイレウスと診断された。また、1989年12月、意識障害、全身痙攣あり、N病院に緊急入院し、一過性脳虚血発作と診断された。1990年1月よりH病院にて経過観

察中、2月4日膿瘍形成性肺炎にて死亡した。

症例(2) 1900年7月5日生まれ、1967年12月要観察となり1969年12月解除。しかし、1972年7月再度要観察となり、翌年3月よりH病院に通院。当時血清CRTNは2.5であったが、その後徐々に上昇し、1978年にはCRTN 5.5となった。しかし、同年6月(微熱が続いた後)急性腎不全となり、N病院にて透析に導入された。その後、1981年にY病院に転院し、透析を続けていたが、1989年8月死亡した。

症例(3) 1912年1月19日、婦中町横野に生まれ、20歳で婿養子を迎えた。3回の妊娠出産歴がある。1970年(60歳頃)より腰痛、大腿部、下肢痛などあり、歩行困難になった。1972年7月イ病要観察となり、H病院受診。その後、H病院あるいは富山医薬大に通院していたが、1984年(74歳頃)全身の痛みと貧血のためH病院に入院となった。その後、食思不振、めまい、振せん出現し、富山市N病院に転院。この時、慢性腎不全、貧血および脳動脈硬化症を指摘された。その後徐々に血清CRTNが上昇し、1988年には腹膜透析に導入された。一方で、1987年には甲状腺機能低下症と診断され、甲状腺末による治療が行われた。1989年に入ってから尿毒症性漿膜炎によると思われる胸水の貯留を認め、9月に入ってから微熱の持続、低血圧が著しくなり、10月死亡した。

症例(4) 1915年5月3日、Cd汚染地である婦中町上轡田に生まれ、21歳結婚のため出生地と同じ用水の下流域にある富山市八町に転居。1977、78年より糖尿病と近医にて診断された。1981年富山市N病院にて精密検査を受け、食事療法をすすめられた。その後、同病院外来にて経過観察され、血糖が正常範囲内であったにもかかわらず、自分で血糖降下剤を購入し内服していた。1983年8月朝、意識障害を主訴として富山市N病院に救急車搬入され、血糖降下剤による低血糖性昏睡と診断

された。同時に軽度の腎不全を認め、甲状腺機能低下症の合併を認めた。また、全身の痛みがあり、大腿骨に骨改変層を認め、骨生検でも骨軟化症の診断が得られたため、1985年12月イ病と認定された。その後現在までN病院外来にて経過観察中である。

症例(5) 1909年7月7日、婦中町轡田に生まれ、20歳時に同町広田に結婚のため転居。家業の魚屋を営む傍ら、農作業を行い、10回の妊娠出産歴がある。1957年(50歳)頃より腰痛を自覚し、1965年には富山市N病院にて腎臓病を指摘されている。1967年富山県のカドミウム汚染地域健康調査を受診し要観察とされたが、1969年6月解除。1971年7月再度要観察となったため、H病院外来にて経過観察する一方で富山市N病院にて入院精査を行い、慢性腎不全、高血圧、貧血および腎性糖尿を指摘された。1980年7月環境庁委託Cd汚染地域住民健康調査を受診し、イ病患者と認定された。しかし、この頃には腎不全が進行し、慢性腎盂腎炎と甲状腺機能低下症の合併が明らかとなった。さらに、1982年12月にはN病院にて透析に導入された。同時に洞不全症候群の合併によりペースメーカーの装着が行われた。その後、外来にて治療が行われたが、1987年4月尿路感染症と小脳出血にて死亡した。

2) 血清CRTNを指標とした腎機能障害の経過と甲状腺機能

症例1は1982年から1984年まで血清CRTN値は2.5-3.0であったが、1985年以降は4.0-5.0と上昇した。しかし、1989年まで血清CRTN値の目立った上昇はなかったものの、1990年に入って腹部症状の悪化に伴い急激に増加し、高度な腎不全状態で死亡した(Fig. 1)。1985年当時の甲状腺機能はT3の軽度低下とTSHの軽度上昇を認めたが、T4は正常範囲内であり、貧血は軽度な大球性高色素性であった(Table 1)。

症例2の血清CRTN値は1977年から1982

Fig. 1 腎機能障害の経過と甲状腺機能低下症の発症

□ * : 甲状腺機能低下症と診断

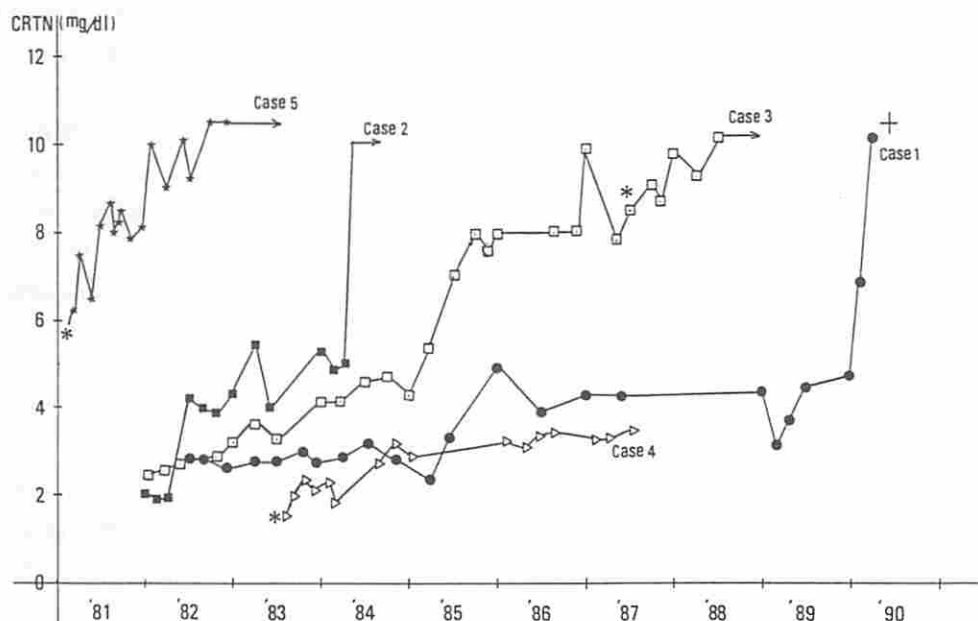


Table 1 5症例の甲状腺機能検査, 血算および血清クレアチニン値

Case	正常値	Case 1	Case 2	Case 3	Case 4	Case 5
Date		'85 Apr.	'85 Dec.	'87 Jun.	'83 Aug.	'82 Dec
TSH μ IU/ml	<6.0	8.2	4.2	112.3	130	187
T3-RIA ng/dl	96-192	65	45	38	67	66
T4-RIA μ g/dl	5.5-10.8	6.5	4.1	6.5	1.9	3.0
RBC $\times 10^4$	390-560	147	188	189	185	153
Hb g/dl	11.5-16.5	5.1	6.1	6.3	6.6	5.3
Ht %	35-47	—	24.0	18.8		
MCH μ^3	27-32	34.6	33.2	33.2	35.6	34.6
MCV pg	76-96	96.5	96.1	99.4	—	—
CCr ml/min	100-130	10.6	透析下	—	20.6	4.12
血清 CRTN mg/dl	0.8-1.5	3.2		8.0	3.0	11.5

年では2.0-3.0, 1983年から1984年には4.0-5.5と上昇傾向ではあったが進行は緩徐であった。しかし, 1984年6月, 数日の発熱による全身状態の悪化の後に急性腎不全に陥り, 富山赤十字病院にて透析に導入された (Fig. 1)。1985年, 透析下での甲状腺機能検査では T3, T4 は低下していたが, TSH は上昇せず, 貧血もほぼ正色素性正球性であった (Table 1)。

症例 3 は1982年まで血清 CRTN は2.0-3.0であったが, その後徐々に上昇し1985年には5.0-6.0, 1988年には9.5以上となり, 腹膜透析に導入された (Fig. 1)。1985年の甲状腺機能検査では T3 は低下していたが, T4, TSH は正常範囲内であり, 貧血も正球性正色素性であった。しかし, 1987年には T3 の低下と TSH の著明な上昇を認め, 甲状腺機能低下症と診断された (Table 1)。当時の血清総コレステロール値は300以上とそれ以前に比較して上昇し, 血算では MCV が増大し

ていた。しかし, 治療により1989年には TSH も正常化し, 総コレステロールも正常範囲内となったが, MCV は高値のままであった (Fig. 2)。

症例 4 は1983年緊急入院時にすでに血清 CRTN は2.0であり, その後増加傾向であったが, 1987年までは3.0-3.5であった (Fig. 1)。また, 1983年の入院時に甲状腺機能検査が行われた結果, TSH の著明な増加, T3, T4 の低下を認め, 甲状腺機能低下症と診断された (Table 1)。この為, 甲状腺超音波検査が行われたが, 甲状腺は homogeneous, diffuse であり, 右葉 $5.3 \times 1.6 \times 1.3$, 左葉 $4.6 \times 1.0 \times 1.6$ と明かな腫大は認められなかった。またサイロイドテスト 1:100 以下, マイクロゾームテスト 1:100 以下であり, 甲状腺炎も否定的であった。この時の貧血は大球性高色素性であったが, 治療が進み TSH が低下するにつれ, MCV も正常化した (Fig. 3)。しかし, 入院当初から総コレステロール

Fig. 2 Case 3 の TSH, MCV, 総コレステロールを指標とした甲状腺機能低下症の臨床経過

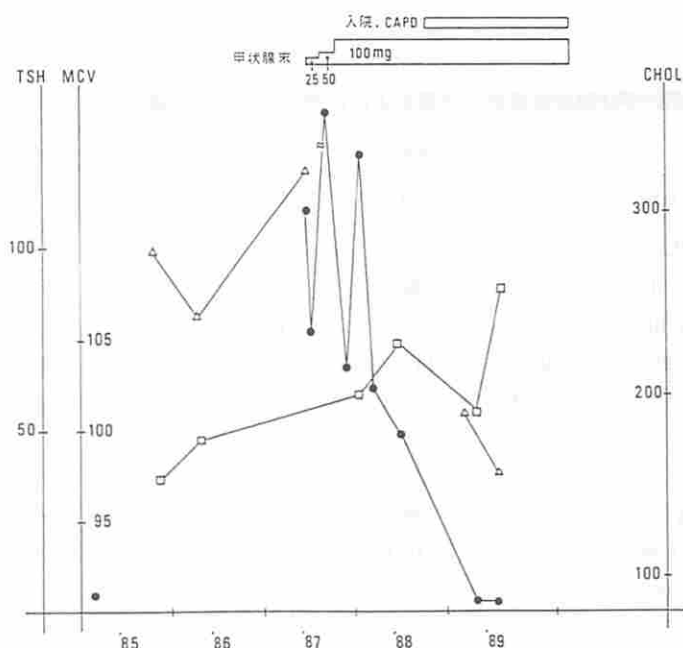


Fig. 3 Case 4 の TSH, MCV, 総コレステロールを指標とした甲状腺機能低下症の臨床経過

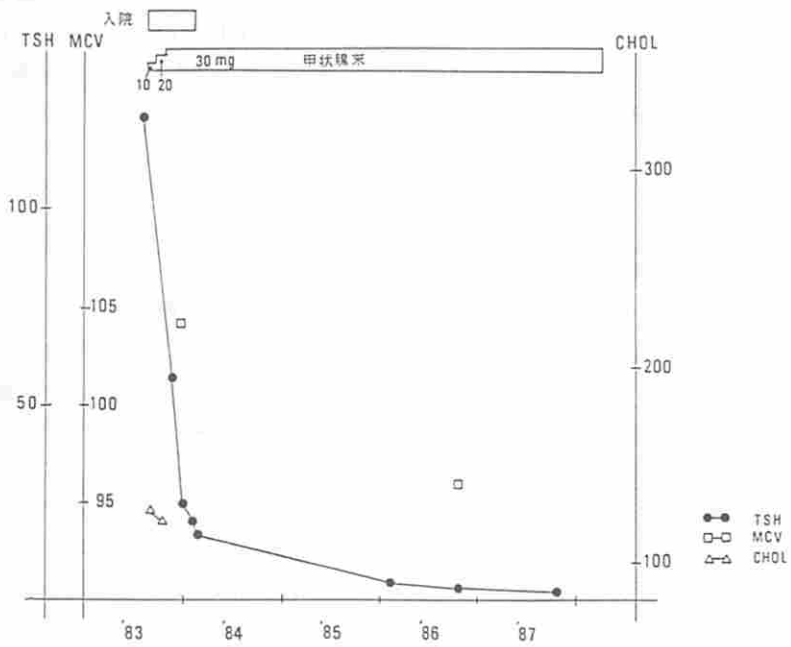
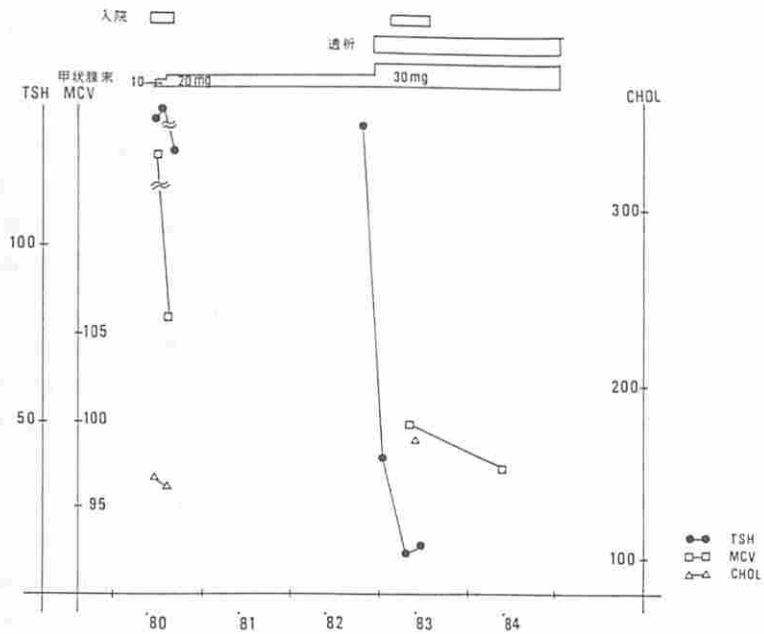


Fig. 4 Case 5 の TSH, MCV, 総コレステロールを指標とした甲状腺機能低下症の臨床経過



の上昇は認められなかった (Fig. 3)。

症例 5 の血清 CRTN は 1977 年、すでに 2.0 と高値を示していたが、年々上昇し、1981 年には 6.0 以上となり、1983 年には透析に導入された (Fig. 1)。本例は 1977 年に行われた甲状腺機能検査では T3 は低値を示したが、T4、TSH は正常範囲内であった。しかし、1980 年に行われた検査では TSH が著明に高く、T3、T4 も低く甲状腺機能低下症と診断された (Table 1)。この為、甲状腺シンチが施行されたところ、形態上は著変なかったが、RI の取り込みが亢進していた。また、サイロイドテスト 1:100 以下、マイクロゾームテスト 1:100 以下であった。この時の貧血は大球性高色素性であったが、治療と共に低下し、1983 年以降はほぼ正常範囲内であった (Fig. 4)。しかし、総コレステロールは TSH が著明に高い時も正常範囲内であった (Fig. 4)

3) 剖検による甲状腺病理所見

死亡した 4 症例のうち 3 例について病理解剖が行われ、骨病変としては骨軟化症と骨粗鬆が、腎病変としては尿細管症が認められた。

また、甲状腺については症例 1 では直径 0.5 cm 以下の小結節を多数伴った腺腫様甲状腺腫が認められた。症例 3 では甲状腺にも他臓器と同様に萎縮が認められ、左下 1/3 の部分にろ胞性腺腫が一つ認められた。症例 5 でも腺腫様甲状腺腫を認めた。

4) 剖検試料中 Cd 濃度

剖検試料中の Cd については 2 つの研究機関、国立公衆衛生院 (IPH) と神戸大学公衆衛生学教室 (KOU) において各臓器中の Cd が測定され、その結果が報告されてきた。⁴⁻⁶⁾

それによると、症例 1 の肝臓中 Cd 濃度は著しく高く、IPH では 88.3、KOU では 100 $\mu\text{g}/\text{wet weight}$ であった。しかし、甲状腺の Cd 濃度は IPH で 20.3、KOU では 12.9 $\mu\text{g}/\text{wet weight}$ と、一般に甲状腺の Cd 濃度の高

いイ病患者としては低かった。症例 3 の肝臓中 Cd 濃度は患者のなかでは中等度の高さではあったが、甲状腺の Cd 濃度は IPH では 50.5、KOU は 61.4 $\mu\text{g}/\text{wet weight}$ と患者の剖検例の中でも高かった。症例 5 の肝臓中 Cd 濃度は IPH では 58.4、KOU は 70.0 $\mu\text{g}/\text{wet weight}$ 、甲状腺の Cd 濃度は IPH では 28.5、KOU は 29.5 $\mu\text{g}/\text{wet weight}$ といずれも患者剖検例としては中等度の濃度を示した。

考 察

今回報告した 5 例のイ病認定患者および要観察者については、すでに骨障害や腎障害などの臨床経過の詳細が個々のケースレポートとして報告されている。¹⁰⁻¹²⁾ 今回はこれまでに報告のない甲状腺機能について、これらの 5 症例について検討することを試みた。

5 症例のうち甲状腺機能低下症と診断された者は 3 例であったが、全例に T3 の低下を認めた。その原因としてはサイロイドテストやマイクロゾームテストが陰性であること、超音波検査や剖検などでも所見に乏しいことから慢性甲状腺炎は否定的である。また、汚染地域住民でも T3 や T4 の低下の報告もあり、^{8,9)} 動物実験においても Cd によって脱ヨード反応が阻害されるという報告もある⁷⁾ ことから、甲状腺に蓄積した Cd がなんらかの機序により甲状腺機能を低下させている可能性がある。さらに、イ病患者および要観察者の剖検時の臓器中の Cd 濃度についてはすでに報告されており、⁴⁻⁶⁾ 剖検の施行された症例 1、症例 3、症例 5 について甲状腺の Cd 濃度と甲状腺機能との関連の検討が可能であった。その結果、明確な甲状腺機能低下症を示さなかった症例 1 は肝臓中 Cd 濃度が高く Cd 曝露量が多いと考えられるにもかかわらず甲状腺の Cd 濃度が低かった。また、症例 5 に比べ著しい甲状腺機能低下症を示した症例 3 の甲状腺の Cd 濃度は肝臓中の Cd 濃度よりも高く、他の剖検例と比較しても高かつ

た。これらのことなどからも、今回報告した症例に認められた甲状腺機能低下はCdの甲状腺への直接的な影響による可能性もあると考えられた。

しかし、剖検の行われた3例においては甲状腺に腺腫が認められているが、高齢者における甲状腺腺腫の発生率は一般集団においても高く、Cd中毒に特異的な所見であるか否かについてはさらに検討する必要がある。また、症例3や症例5のように血清CRTNが6未満の時は甲状腺ホルモンの一つであるT3の低下のみでTSHの上昇は認めず、その後の腎不全の悪化の過程においてTSHの著明な上昇を認めた例もあった。腎不全患者では低T3症候群あるいは低T3、T4症候群と呼ばれる病態が認められることが知られており、^{13,14)}時にTSHも軽度上昇を示すことがあると言われている。これらのことから、今回の症例で認められた甲状腺機能の低下はCdによる腎障害による可能性も高いと考えられる。しかし、一般には低T3症候群あるいは低T3、T4症候群からの甲状腺機能低下症の発症は知られておらず、今回報告した3例のような臨床的にも明かな甲状腺機能低下症の発症は腎機能障害だけでは説明できない。

これまでにCd作業や汚染地住民やイ病患者において貧血を合併することが多くの研究者によって報告されてきた。¹⁻³⁾これまでの研究では血清CRTNと相関の高いことなどから腎性の可能性が考えられてきた。¹⁵⁾しかし、その貧血の性状は大球性であるとの報告もあり、^{2,3,15)}典型的な腎性の貧血が正球性であるのと一致しない。一般に甲状腺機能低下症に悪性貧血が合併しやすいことは周知のことであり、本報告の甲状腺機能低下を示した3例の貧血は大球性正色素性であり、甲状腺末による治療後にMCVの正常化が認められたことやTSHの上昇を認めなかった2例の貧血は正球性正色素性であったことなどから、Cdによる貧血に甲状腺機能異常がなら

かの影響を及ぼしていることが考えられた。

今回の検討では例数も少なく、剖検例で認められた腺腫様甲状腺腺腫との関連など不明な点も多いが、慢性Cd中毒の合併症として甲状腺機能低下症が生じている可能性もあり、Cd汚染地域住民やイ病患者などにおけるさらに詳細な検討が必要と考えられる。

文 献

- 1) Nogawa K.: Itai-itai disease and followup studies. In J. O. Nriagu, (ed.) Cadmium in the environment, Part 2. Health Effects, p.1-37, 1981, John Wiley and Sons, New York.
- 2) 中川昭忠: 長期間観察せるイ病認定患者における臨床像の推移, 環境保健レポート, 52: 125-151, 1986.
- 3) 中川昭忠, 青木周一, 久保 正: 長期間観察せるイ病認定患者における臨床像の推移(続報), 環境保健レポート, 56: 57-107, 1989.
- 4) 葛原由章, 住野公昭, 林 千代, 喜多村正次: 剖検資料中の重金属濃度, 環境保健レポート, 56: 120-129, 1989.
- 5) 葛原由章, 住野公昭, 林 千代, 喜多村正次: 剖検資料中の重金属濃度, 環境保健レポート, 57: 107-120, 1990.
- 6) 葛原由章, 住野公昭, 林 千代, 喜多村正次: 剖検資料中の重金属濃度, 環境保健レポート, 58: 144-153, 1991.
- 7) Yoshida K., Sugihira N., Suzuki M., Sakurada T., Saito S., Yosinaga K., and Saito H.: Effect of cadmium on T4 outer ring monodeiodination by rat liver, 42: 400-405, 1987.
- 8) 齊藤 寛, 中の篤浩, 遠山千春, 三種裕子, 杉平直子, 石原 裕, 小林悦子, 吉田克巳, 鈴木道子, 桜田俊郎: カドミウム土壌汚染地域住民の尿細管機能および甲状腺機能 (1983年度研究報告), 環境保健レポート, 50: 134-136, 1984.
- 9) 松田春夫, 細田慶子, 大森 恵: カドミウム汚染地域住民の甲状腺機能障害について, 石川県衛

- 生公害研究所年報, 22: 273-275, 1985.
- 10) 加須屋 実ら: 合併腎盂腎炎により高度な腎不全を呈したイ病の2例, 環境保健レポート, 58: 75-99, 1991.
 - 11) 西条旨子, 楠 憲夫, 萩野茂継, 北川正信ら他9名: イ病患者の臨床経過報告, 環境保健レポート, 印刷中, 1992.
 - 12) 北川正信, 品川俊男: 市中病院で発見されたイ病の1症例, 環境保健レポート, 51: 153-155, 1985.
 - 13) 吉田克巳: 斎藤慎太郎編著, 甲状腺疾患, 診断と治療, 永井書店, p 177-187, 1985.
 - 14) Lim V., Fang V., Katz A., and Refetoff S.: Thyroid dysfunction in chronic renal failure, J. Clin. Invest. 60: 522-534, 1977.
 - 15) 能川浩二, 小林悦子, 石崎有信, 加藤孝之, 金森ちえ子: 慢性カドミウム中毒の臨床化学的研究, 日本衛生学雑誌, 34: 574-579, 1979.