

イタイイタイ病のカドミウム汚染地域居住歴と 臨床検査成績に関する検討

金沢医科大 公衆衛生

西 条 旨 子, 中 川 秀 昭, 森 河 裕 子
田 畑 正 司, 千 間 正 美, 奥 村 義 治
由 田 克 士, 河 野 俊 一

富山医薬大 公衆衛生

寺 西 秀 豊

千葉大医 衛生

城 戸 照 彦

はじめに

富山県神通川流域カドミウム (Cd) 汚染地域住民に発生したイタイイタイ病 (以下, イ病) は低分子蛋白尿や代謝性アシドーシスを呈する腎尿細管障害と激しい痛みを伴う骨軟化症を主徴とする疾患であり, その疫学的特徴などが数多く研究されてきた。また, 内科的所見など臨床医学的検討やその後の経過なども報告され, イ病の病態を明らかにする試みがなされてきた。^{1,2)} 我々もイ病患者の臨床経過を検討し, イ病患者の中にも腎機能あるいは骨障害の程度に軽重があり, 経時的に増悪する群としない群に大別できることを明らかにしてきた。³⁾ しかし, 臨床所見と Cd 暴露量や期間について検討したものはあまりない。これは, 本症では川水の飲用による Cd 暴露が重要な暴露経路であったと考えられるにも関わらず,^{4,5)} 組織的研究が1963年以降に実施されたこともあって, 川水の Cd 濃度は調査時にはすでに低下しており,⁶⁾ 当時の Cd 暴露量を特定することが困難であったことも一つの原因である。また, Cd 暴露期間についても患者データに基づく検討としてはイ病の発症から推定されるもの^{7,8)} があるのみである。

そこで, 今回は汚染地居住歴の中でも比較的信頼性の高い結婚等による汚染地域転入の有無によりイ病患者を2群に分け, 1975年から1978年にかけて行われた金沢医科大病院における精密検査結果の比較検討を行った。

方 法

対象は1975年から1978年にかけて行われた金沢医科大病院における精密検査を受診したイ病認定患者40名, 要観察者21名, 計61名であり, 全員女性である。年齢は精密検査時点で57歳から82歳であり, 60歳代および70歳代が全体の84%を占めていた。

これらの対象者の出生地および出生地の汚染地域指定の有無, 結婚年齢, 結婚後の居住地について, 入院当時の問診結果を基礎に, イタイイタイ病対策協議会の協力によりデータの収集および確認を行った。次にこれらのデータより対象者を転入群 (結婚などのため非汚染地域から汚染地域に転入した者) と出生群 (汚染地域内で出生し, 同じ地域に継続居住あるいは汚染地域内で転居した者) の2群に分類した。この2群の年齢分布および汚染地居住年数を Table 1 に示したが, 両群の

Table 1 出生群と転入群の調査時年齢区分別汚染居住年数

調査時 年齢	転入群			出生群		
	対象者数	平均年齢	平均居住年数	対象者数	平均年齢	平均居住年数
50-59	2	57.5(2.1)	34.0(1.4)	4	57.5(1.3)	57.5(1.3)
60-69	6	65.3(2.7)	44.2(6.8)	16	65.9(2.1)	65.9(2.1)
70-79	9	75.0(2.7)	57.0(6.9)	16	73.3(2.2)	73.3(2.2)
80-	2	81.5(0.7)	63.5(2.5)	2	80.0(0.0)	80.0(0.0)
合計	19	70.8(7.5)	51.2(11.1)	48	70.3(5.9)	70.3(5.9)

() 内は標準偏差

注) 転入群: 結婚などのため非汚染地域から汚染地域に転入した者

出生群: 汚染地域内で出生し同じ地域に継続居住, あるいは汚染地内で転移した者

平均年齢には有意の差は認められなかった。また, 結婚年齢はいずれの年代でも20歳前後であったため, 転入群の居住歴は年齢より約20年短くなっている。

金沢医科大病院入院時に腎機能の精密検査としては内因性クレアチニンクリアランス (CCr), % TRP, PSP を行い, オートアナライザーによる血液生化学検査, 貧血検査なども併せて行われ, また, 動脈血ガス分析も行われた。これらの内, 今回の検討では CCr, % TRP, PSP 15分値, 血清クレアチニン (CRTN), ベースエクセス (B.E.), 血清塩素 (Cl), 血清カルシウム (Ca), 血清リン (P), ヘモグロビン (Hb), 血清アルカリフォスファターゼ (ALP) について転入群と出生群を比較した。また, 各検査値について各群ごとに年代別の差を一元配置法を用いて検討した。この時, 2群の平均値の統計学的有意差の検討には母平均の差の検定を行い, 年代別の検討には Bonferroni の方法を用いた。

結 果

全年齢で対象者を転入群と出生群の2群に分け, 各検査項目について比較検討した結果

Table 2 転入群と出生群における諸検査成績の比較

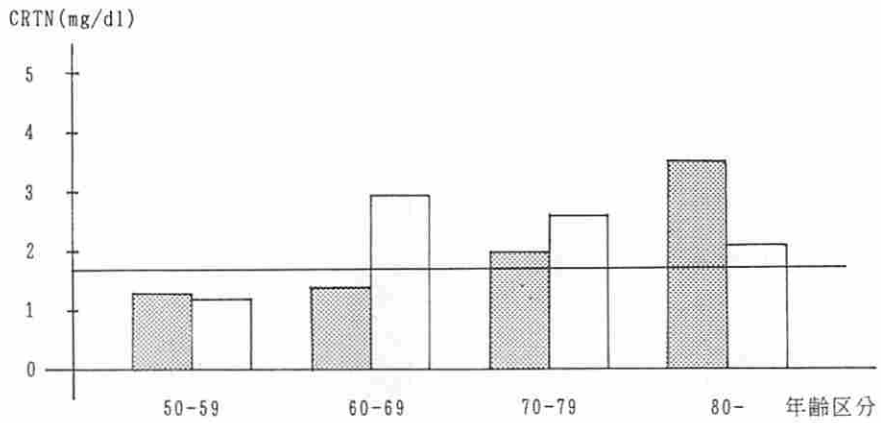
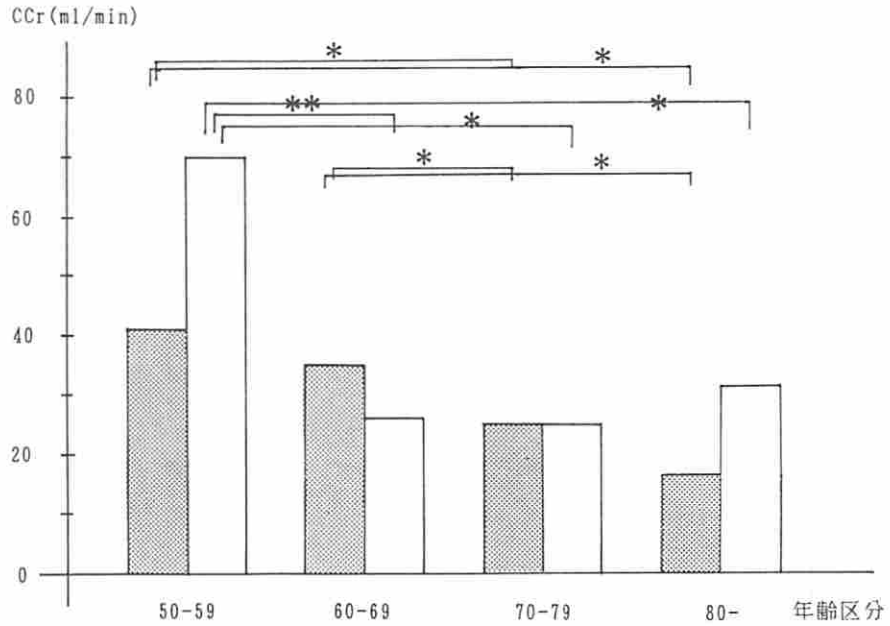
検査項目		転入群	出生群
CCr	ml/min	28.3(12.1)	30.3(21.6)
% TRP	%	57.4(17.2)	52.5(20.9)
PSP 15分	%	12.4(6.9)	12.2(7.6)
血清 CRTN	mg/dl	1.9(0.8)	2.5(1.8)
B.E	mEq/l	-5.0(2.8)	-6.5(4.4)
血清 Cl	mEq/l	111.3(3.9)	112.2(3.7)
血清 Ca	mg/dl	9.2(0.6)	9.2(0.8)
血清 P	mg/dl	2.5(0.4)	2.7(0.7)
Hb	g %	10.8(2.3)	12.4(12.7)
ALP	U/L	142.8(51.1)	150.1(88.9)

() 内は標準偏差

を Table 2 に示した。すべての項目について両群の間に有意な差は認められなかった。

次に各群を年代毎に4群に分け, それぞれの年代別に転入群と出生群の検査値の平均値を比較し, さらに, 各群内で年代毎の比較も行った。CCr については Fig. 1 に示したように, 転入群と出生群の間にはすべての年代で有意の差はなかったが, 転入群の年代別では50歳代あるいは60歳代に比べ, 70歳代と80歳以上の CCr が有意に低下していた。また, 出生群では50歳代の CCr の平均値はほぼ正常下限であり, それと比較して60歳代の CCr が有意に低下していた。この時70歳以上でも有意ではなかったが, その平均値は60歳

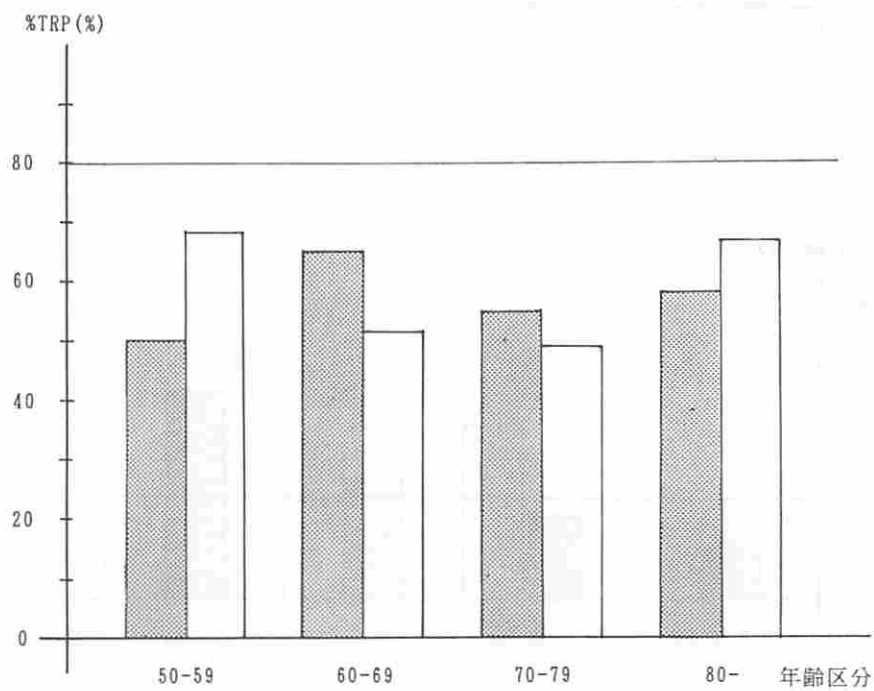
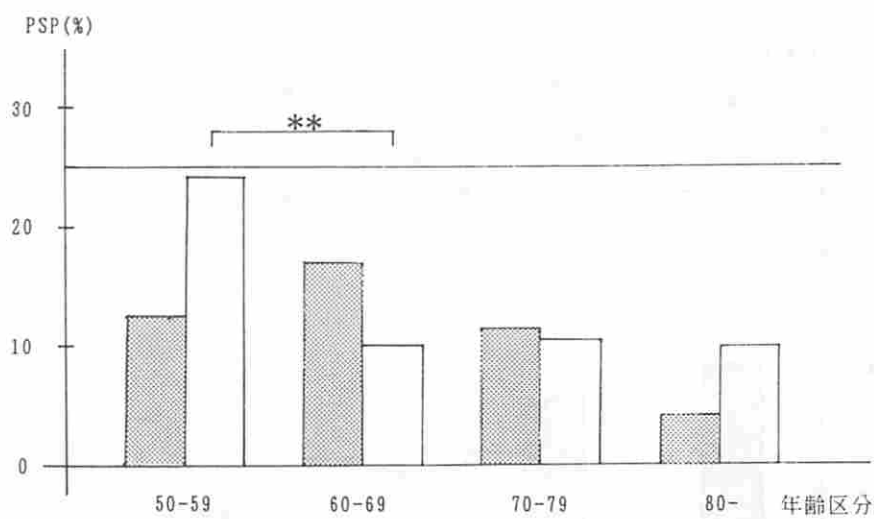
Fig. 1 CCr と血清 CRTN の転入群と出生群の年齢別比較



転入群 出生群

*: P<0.05 ** : P<0.01

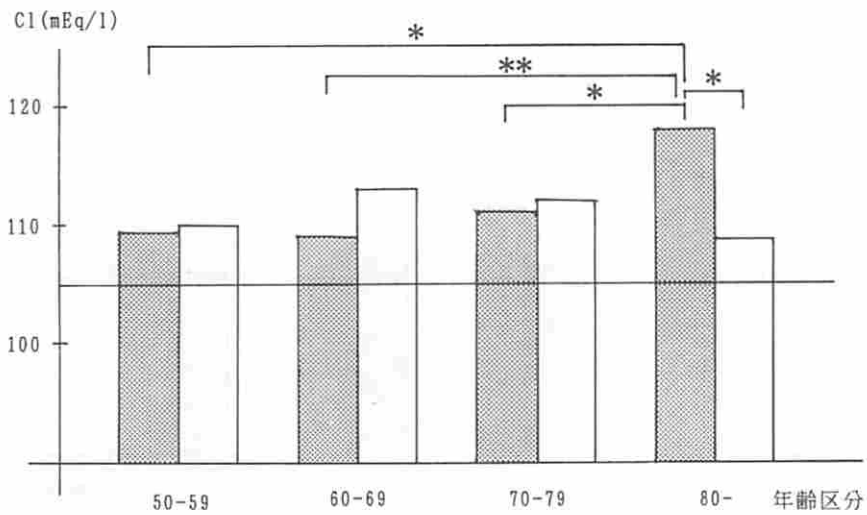
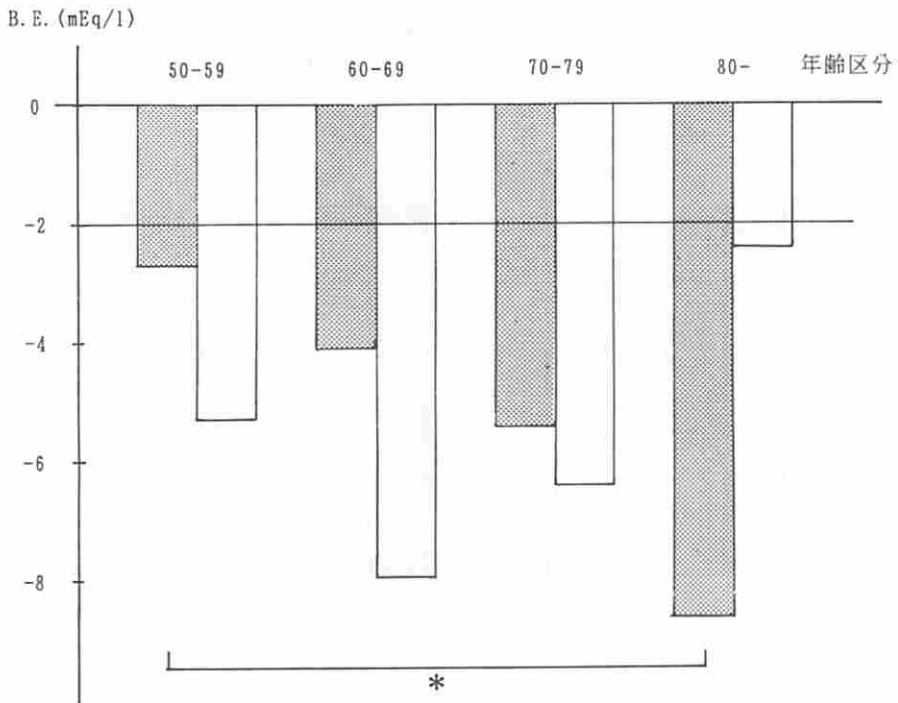
Fig. 2 PSP 15分値と %TRP の転入群と出生群の年齢別比較



転入群 出生群

** : P < 0.01

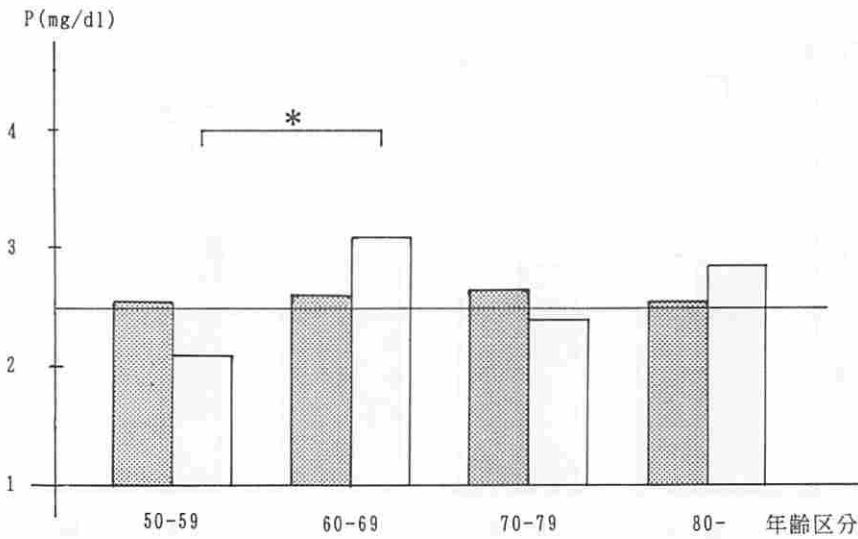
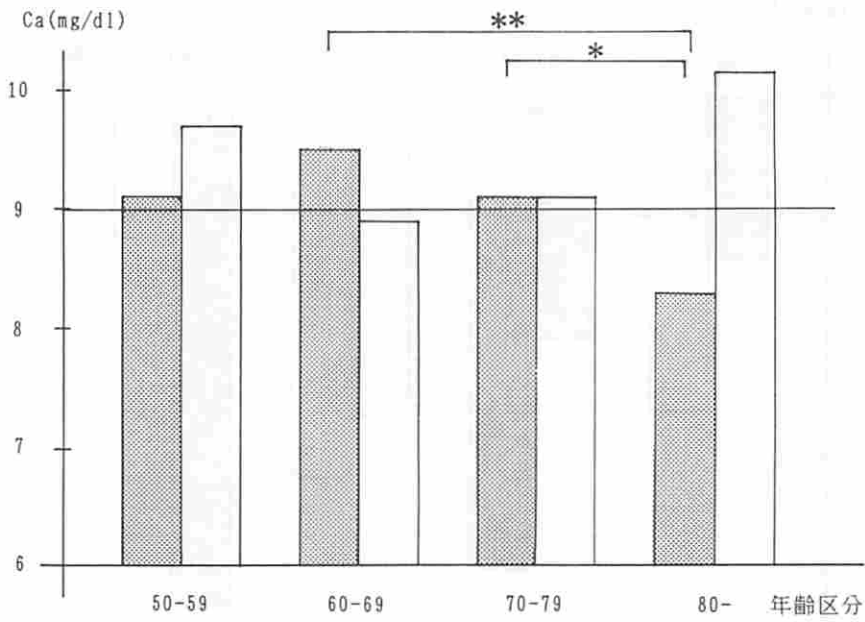
Fig. 3 B.E. と血清 Cl の転入群と出生群の年齢別比較



転入群 出生群

*: $P < 0.05$ **: $P < 0.01$

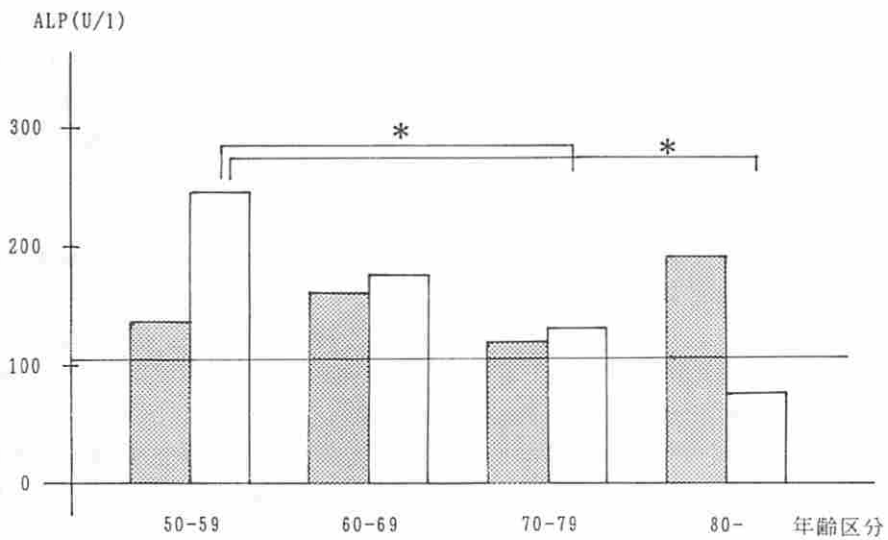
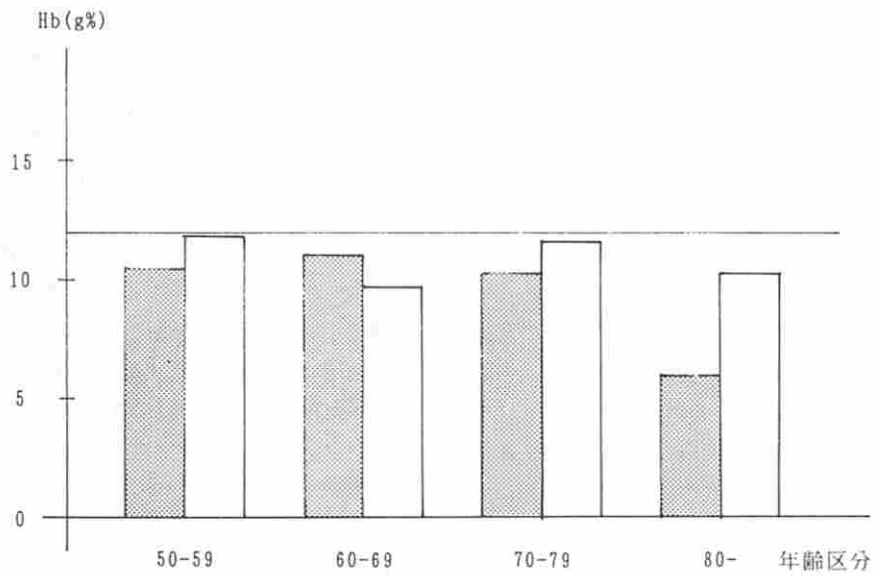
Fig. 4 血清 Ca と血清 P の転入群と出生群の年齢別比較



転入群 出生群

*: P<0.05 **: P<0.01

Fig. 5 Hb と血清 ALP の転入群と出生群の年齢別比較



転入群 出生群

*: $P < 0.05$

代と同程度であった。同様に、血清 CRTN についても転入群と出生群の比較と年代別で平均値の差の検討を行ったところ、いずれも有意な差は認められなかった (Fig. 1)。

PSP 15分値についても出生群の50代の値が正常範囲に近く、60歳代と有意の差がある以外は年代別でも差は認められず、転入群と出生群の間でも、すべての年代間でも有意の差は認められなかった。% TRP については転入群と出生群の間でも年代別においても有意の差は認められなかった (Fig. 2)。

B.E. については転入群の80歳以上での低下が著しく、50代と比べ有意な差が認められ、年代が進むにつれ、B.E. の低下が増加していた。しかし、いずれの年代においても転入群と出生群の間の差は有意でなかった。一方、出生群では年代別にも差は認められず、80歳以上では返って B.E. の低下は軽度であった。また、Cl についても転入群の80歳以上での上昇が著しく、転入群の50歳代、60歳代、70歳代の各々と比較しても有意に高かった。また、80歳以上の転入群の Cl の上昇は出生群と比較しても有意であった (Fig. 3)。

Ca については転入群で80歳以上が60歳代および70歳代に比べ有意に低かったが、出生群の年代別の検討および転入群と出生群の比較では有意の差は認められなかった。P は出生群の50歳代で60歳代と比べ有意に低下していたが、転入群の年代別でも転入群と出生群の比較でも有意の差は認められなかった (Fig. 4)。

Hb については転入群と出生群の比較、あるいは各群の年代別比較では有意の差を認めなかった。血清 ALP については転入群と出生群の差はいずれの年代でも認めず、各群の年代別でも有意の差はなかった。しかし、出生群では50歳代が最も高く、70歳代、80歳以上と比べ有意な差は認めた (Fig. 5)。

考 察

本研究では転入群と出生群では約20年の暴露歴の差があるにも関わらず、腎機能をはじめ血清電解質や貧血の程度に相違は認められなかった。転入群の汚染地居住開始は80歳代の症例が1910年以降、50歳代の症例が1935年以降と考えられ、少なくとも1910年以前の Cd 暴露の有無は臨床検査所見にあまり影響を与えていないと考えられる。これは我々がすでに発表したイ病の発症時期に関する研究^{7,8)}で、1910年代に Cd 暴露が増大し、それ以降にイ病の発症が増加したことを報告していることと矛盾しない。また、年代別の比較において50歳代の症例の CCr の低下が他の年代に比べ少なかったこと以外は転入群、出生群共に臨床検査値に有意の差は認められなかった。特に、イ病の主徴の一つである腎尿細管障害を示す% TRP は転入群でも出生群でも全年齢で50-60%と著しく低下していた。1963年以降の疫学調査¹⁾の際には川水の Cd 濃度は0.01 ppm 以下であり、すでに Cd 暴露は激減していたと考えられる。ゆえに、今回の対象者全例が汚染地域に居住していた1940年から1960年までの間の Cd 暴露がイ病の病態発現に重要な役割を担っていると思われる。吉岡ら⁹⁾の杉の年輪の研究によれば1915年頃より杉の生育がわるくなり、処理鉍量の増大した1935年ころに杉の生育が一層悪化していた。また、1943年の硫酸工場の完成により SO₂ 排泄が減少し、その後杉の成長も序々によくなって、汚水処理設備の完備した1960年以降、杉の成長は著しく回復したとも報告している。これらのことから汚染の最も著しかった1935年から1945年の暴露を受けたことがイ病の Cd 暴露のなかでも大きな意味を持っている可能性がある。

また、転入群でも出生群でも50歳代の CCr の低下が他の年代に比べすくなかったこと、転入群では B.E. 低値や高 Cl 血症が年代と共に悪化していることなどから、1910年以降

1935年までの Cd 暴露も病態形成に影響があることが考えられた。

しかし、血清 ALP については転入群では80歳代が最も高かったものの、出生群では50歳代が高く、Cd 暴露との関連は直接は考えにくい。また、対象者の殆どが治療を受けている事を考え合わせると検査当時の ALP が骨障害の重症度を表していることも考えにくく、この結果の評価は今後の検討課題と考えられる。

ま と め

1975-78年に金沢医科大病院を受診したイ病患者および要観察者、計61名の腎機能などの臨床検査所見は、結婚などにより非汚染地域から汚染地域に転入した症例群も出生時より汚染地域に居住している症例群も差がなく、尿細管障害については年代による相違もみとめられなかった。これらのことから転入群の居住開始時点すなわち1910年以降、特に1935年以降の一定期間の Cd 汚染がイ病の病態形成に重要な役割をはたしていると考えられた。

文 献

- 1) 篠田 悟, 他: 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, 43:44-52, 1977
- 2) 篠田 悟, 他: イタイイタイ病の内科的所見とくに腎病変の推移, 環境保健レポート, 45:144-118, 1979
- 3) 西条旨子, 中川秀昭, 森河裕子, 田畑正司, 千間正美, 河野俊一, 寺西秀豊, 青島恵子, 加須屋実, 萩野茂継: イタイイタイ病の臨床経過-26剖検例の検討-, 日本衛生学雑誌, 48:138, 1993
- 4) 河野俊一, 中川秀昭, 梅 博久, 奥村義治, 山上孝司, 山本三郎: イタイイタイ病の疫学的研究, 金沢医科大雑誌, 6:51-59, 1981
- 5) 河野俊一, 中川秀昭, 梅 博久, 金森ちえ子, 山本三郎: イタイイタイ病の Cd 汚染地区居住地と神通川飲用の再検討, 環境保健レポート, 47:229-233, 1981
- 6) いわゆるイタイイタイ病に関する調査研究報告, 昭和38年-40年文部省科学研究費(機関研究)イタイイタイ病研究班, 1967
- 7) 河野俊一, 中川秀昭, 梅 博久, 山上孝司, 奥村義治, 金森ちえ子: カドミウム汚染地区居住地とイタイイタイ病発病に関する一考察, 環境保健レポート, 48:152-155, 1982
- 8) 森河裕子, 中川秀昭, 田畑正司, 西条旨子, 千間正美, 北川由美子, 河野俊一, 寺西秀豊, 城戸照彦: イタイイタイ病の発症に関する研究, 日本衛生学雑誌, 46:1057-1062, 1992
- 9) 吉岡金市: 公害の科学, イタイイタイ病研究, p155-201, たたら書房, 米子, 1970