

< 総説 >

ヒトにおけるカドミウム曝露による近位尿細管障害の回復可能性

簗輪眞澄

国立保健医療科学院疫学部

Reversibility of Proximal Renal Tubular Dysfunction due to Cadmium Exposure after its Release in Humans

Masumi MINOWA

Department of Epidemiology, National Institute of Public Health

抄録

労働環境や環境汚染によるカドミウム曝露は近位尿細管障害をもたらす。いくつかのレビューが行われており、いずれもほとんどのカドミウム被曝者ではこの近位尿細管障害が不可逆的であると結論しているが、例外的に可逆的なものはどのような場合なのかには言及していない。本稿においては、カドミウムによらない近位尿細管障害が回復可能か否かを検討し、カドミウム曝露による近位尿細管障害の後、カドミウム曝露が何らかの理由で解消されたときに回復可能であるか否かを、①腎に対するカドミウム曝露量、②カドミウム曝露低減の程度および③近位尿細管障害の程度を念頭において検討した。その結果、次のような結論を得た：①カドミウム曝露によらない近位尿細管障害はおおむね順調に回復するが、重症になれば回復しないかもしれない、②カドミウムの生涯曝露量が少なければ回復するようである、③腎に対するカドミウム負荷の減少が著明であれば回復の可能性がある、および④カドミウム負荷の解消前の近位尿細管障害が軽症であることが、回復にとって必要であろう。

キーワード：カドミウム曝露，近位尿細管機能異常，回復可能性，ヒト

Abstract

Long-term occupational and environmental exposure to cadmium causes proximal renal tubular dysfunction. Literature reviewing this issue concluded that in most cases this effect is irreversible, however, the conditions for exceptional cases of reversibility are not clearly understood. This paper reviewed the reversibility of renal proximal tubular dysfunction due to cadmium exposure after its release, considering the extent of (1) cumulative cadmium exposure to the kidney prior to the release, (2) decrease in the cadmium exposure, and (3) proximal tubular dysfunction itself. Conclusions are as follows: (1) proximal renal tubular dysfunction without cadmium exposure is mainly reversible when it is not severe; (2) when the cumulative exposure to cadmium is small it may be reversible; (3) when a decrease in cadmium exposure is marked the dysfunction could be reversible; and (4) for the reversibility it may be necessary that proximal renal tubular dysfunction prior to the release from cadmium exposure is mild.

Keywords: cadmium exposure, proximal renal tubular dysfunction, reversibility, human

(Accepted for publication, December 20, 2004)

1. はじめに

労働環境や環境汚染によってヒトの体内に取り込まれて肝臓に蓄積されたカドミウムが腎を標的臓器として最終的には近位尿細管障害をもたらすことには疑義がない^{1,2)}。ヒトにおける近位尿細管障害の回復可能性については早くから関心が持たれ、いくつかのレビューが行われている¹⁻⁴⁾。いずれもほとんどのカドミウム被曝者では腎障害または

蛋白尿が不可逆的であると結論しているが、どのような場合に可逆的なのかには言及していない。本稿においては、カドミウムによらない近位尿細管障害が回復可能か否かを検討し、カドミウム曝露による近位尿細管障害の後、カドミウム曝露が何らかの理由で解消されたときに回復可能であるか否かを、①腎に対するカドミウム曝露量（現実的には主として尿中カドミウム量）、②カドミウム曝露低減の程度および③近位尿細管障害の程度（主として尿中 β_2 ミクログロブリンを中心とする低分子量蛋白の量）を念頭において検討する。検討の対象とした原著文献は主として Medline 掲載誌における報告であるが、文脈上それ以外の文献（表 1 に*で表

[平成 16 年 12 月 20 日受理]

〒351-0197 埼玉県和光市南 2-3-6

2-3-6 Minami, Wako, Saitama-ken, 351-0197, Japan.

表 1 近位尿細管障害の予後に関する追跡調査

著者、 発表年	近位尿細管障害の 原因	追跡期間	観察数	観察結果	
カドミウム以外によるもの					
日置ら ⁵⁾ , 1987	開心術	7日	40	尿中 β_2 MGが術後72時間までにピークに達した後急速に低下	
Shiavon et al ⁶⁾ , 1988	火傷	5週	4	急性腎不全を伴う死亡例：第2週に尿中 β_2 MGが15,000 μ g/lに達する。第5週まで続く	
			5	急性腎不全を伴わない死亡例：第2週に尿中 β_2 MGが15,000 μ g/lに達する。その後低下	
			6	火傷面積35%以上で生存：第2週に尿中 β_2 MGが15,000 μ g/lに達する。その後低下	
			5	火傷面積35%未満：第1週に尿中 β_2 MGが約10,000 μ g/lに達する。第2週には正常値に回復	
Takemura et al ⁷⁾ , 1999	Tubulointesti nal nephritis and uveitis syndrome	16-94月	10	診断時には尿中 β_2 MGが481-71,258 μ g/day(9例では1400 μ g/day以上)だったが、追跡終了時点では4例が500 μ g/day超	
鈴木ら ⁸⁾ , 2003	Tubulointesti nal nephritis and uveitis syndrome	12月	1	ステロイド療法で尿中 β_2 MGが7,460 μ g/lから126 μ g/lに(効果があったということの意味するものではない)	
Villányi et al ⁹⁾ , 2001	体外衝撃波碎石術	14日	65	術前の尿中 β_2 MGが45mg/mlから、術後2時間で急上昇(380mg/ml)した後、14日目には回復(40mg/ml)	
Tsukahara et al ¹⁰⁾ , 1993	早産	90日	33 10	尿中 β_2 MGおよび尿中 α_2 MGとも第1日には1min Apgar score 2-4群が6-10群よりも優位に高値	
Izumotani et al ¹¹⁾ , 1993	防己黄耆湯	18月超	1	防己黄耆湯を6ヶ月服用して発症し、尿中 β_2 MGは1,515 μ g/l。3ヶ月後の退院時には909 μ g/lまで低下。その後再び防己黄耆湯の使用を始め、9ヶ月後再入院。再入院時の尿中 β_2 MGは25,083 μ g/l、退院時には21,138 μ g/l。	
Ho et al ¹²⁾ , 1995	Ifosfamide	2-47月	23	Ifosfamide投与前尿中 β_2 MG0.02mg/mmol cr、5日目に1.42、投与止めると直ちに回復 複数サイクルによって尿中 β_2 MG10.0 mg/mmol cr以上に達した3例は慢性腎症に進展 複数サイクルによって尿中 β_2 MG5.0-9.9 mg/mmol crの例では電解質補充を要せず	
カドミウムによるもの(日本以外)				カドミウム曝露の程度を目安	近位尿細管障害の程度
Roels et al ¹³⁾ , 1982	Cd作業	平均4.2年	11	血中Cdが3.1から1.31 μ g/g crに 尿中Cdが31.6から14.7 μ g/g crに	尿中 β_2 MGは0.57から2.82mg/g crに 尿中RBPは0.58から1.94 mg/g crに
Roels et al ¹⁴⁾ , 1989	Cd作業	平均4.7年	23	尿中Cdは22.2から18.0 μ g/lに	尿中 β_2 MGは1770から2580 μ g/lに 尿中RBPは1570から2000 μ g/lに
Elinder et al ¹⁵⁾ , 1985	Cd作業	7年	12	尿中Cdは532から109nmol/lに	尿中 β_2 MGは0.57から1.12mg/lに。 1人を除いて β_2 MG尿は回復せず。 この間に2例が β_2 MG尿を発症
Roels et al ¹⁶⁾ , 1997	Cd作業	約10年	32	Group 1: 尿中Cdが5.5から4.9 μ g/g crに Group 2a: 尿中Cdが14.5から7.6 μ g/g crに Group 2b: 尿中Cdが12.9から7.5 μ g/g crに Group 2c: 尿中Cdが16.7から11.6 μ g/g crに	尿中 β_2 MGは76から59 μ g/g crに 尿中 β_2 MGは124から92 μ g/g crに 尿中 β_2 MGは697から262 μ g/g crに 尿中 β_2 MGは8959から18,082 μ g/g crに
Jarup et	Cd作業	9年	46	尿中Cd濃度は57%低下	尿中MG濃度は不変

al ¹⁷⁾ , 1997					
McDiarmid et al ¹⁸⁾ , 1997	Cd 作業	20 月	12	尿中 Cd 39.78 から 9.58 $\mu\text{g/g cr}$ に	尿中 $\beta_2\text{MG}$ は 110.33 から 81.83 $\mu\text{g/g cr}$ に (追跡開始時に 4067 $\mu\text{g/g cr}$ であった 1 例では 12,830 $\mu\text{g/g cr}$ に)
Hotz et al ¹⁹⁾ , 1999	環境 Cd 汚染	5.2 年	男 208 女 385	血中 Cd が, 男で 9.4 から 6.1 nmol/L に, 女で 10.9 から 7.8 nmol/L に 尿中 Cd が, 男で 8.9 から 7.5 nmol/24h に, 女で 8.8 から 7.6 nmol/24h に	尿中 $\beta_2\text{MG}$ は, 男で 0.7 から 0.6 mmol/nmol cr に, 女で 0.7 から 0.6 nmol/nmol cr に 尿中 RBP は, 男で 163.6 から 88.9 $\mu\text{g}/24\text{h}$ に, 女で 106.8 から 59.0 $\mu\text{g}/24\text{h}$ に NAG は, 男で 1.7 から 1.0 U/24h に, 女で 1.4 から U/24h に
Trzcinka-Oc hocka et al ²⁰⁾ , 2002	Cd 作業	約 12 年	58	尿中 Cd が, RBP300 $\mu\text{g/g cr}$ 以下で 46.4 から 12.9 $\mu\text{g/g cr}$ RBP301-1500 $\mu\text{g/g cr}$ で 67.0 から 11.7 $\mu\text{g/g cr}$ RBP1501 $\mu\text{g/g cr}$ 以上で 67.9 から 14.2 $\mu\text{g/g cr}$	尿中 RBP301 $\mu\text{g/g cr}$ 以上のものは 55.2% から 29.3% に
カドミウムによるもの (日本)				カドミウム曝露の程度の目安	近位尿細管障害の程度
Kido et al ²¹⁾ , 1988	環境 Cd 汚染	5 年	74	尿中 Cd が, 10.0 $\mu\text{g/g cr}$ から 9.6 $\mu\text{g/g cr}$ に	尿中 $\beta_2\text{MG}$ は 857.6 から 1252.1 $\mu\text{g/g cr}$ に
Iwata et al ²²⁾ , 1993	環境 Cd 汚染	10 年	102	尿中 Cd が, 40 歳未満で 5.44 から 3.47 $\mu\text{g/g cr}$ に, 40 歳以上で 11.37 から 8.67 $\mu\text{g/g cr}$ に	尿中 $\beta_2\text{MG}$ は 40 歳未満で 110.8 から 126.4 $\mu\text{g/g cr}$ に, 40 歳以上で 1135.8 から 1999.7 $\mu\text{g/g cr}$ に
加須屋ら ²³⁾ , 1986*	環境 Cd 汚染	10 年	167		低下者は 16 名で, 60 歳以上にはいなく, 20 歳未満では 50%
加須屋ら ²⁴⁾ , 1986*	環境 Cd 汚染	15 年	31		追跡開始時尿中 Cd が 1.0 mg/g cr 以上を示したものは尿中 $\beta_2\text{MG}$ 濃度が上昇傾向を示し, 尿中 Cd がそれ未満のものでは低下傾向を示した
樊ら ²⁵⁾ , 1998	環境 Cd 汚染	11 年	女 243	尿中 Cd が, 1 地域では 13.5 から 7.5 $\mu\text{g/g cr}$ に, 別な地域では 13.3 から 7.7 $\mu\text{g/g cr}$ に (この報告では 2 地域の結果が併記されている)	尿中 $\beta_2\text{MG}$ が 1 地域では 2.01 から 3.97 mg/g cr に, 別な地域では 1.09 から 3.72 mg/g cr に 尿中 $\beta_2\text{MG}$ 新発症が 1 地域では 42.8%, 別な地域では 35.2% 近位尿細管障害新発症が 1 地域では 12.5%, 別な地域では 27.9%
Cai et al ²⁵⁾ , 2001	環境 Cd 汚染	11 年	男 228	尿中 Cd が, 1 地域では 7.9 から 6.9 $\mu\text{g/g cr}$ に, 別な地域では 9.5 から 6.8 $\mu\text{g/g cr}$ に	尿中 $\beta_2\text{MG}$ が 1 地域では 0.86 から 2.22 mg/g cr に, 別な地域では 1.06 から 2.11 mg/g cr に

*Medline によらない文献.

MG マイクログロブリン; RBP レチノール結合蛋白; Cd カドミウム; NAG N-アセチル- β -D-グルコーサミニダーゼ.

示) も引用した. これらの文献の概要を表 1 に示した.

2. カドミウム以外を原因とする近位尿細管障害

日置ら²⁶⁾は, 小児 20 例および成人 20 例について開心術後の腎尿細管機能を尿中 β_2 ミクログロブリンによって評価したところ, 小児・成人ともに手術後尿中 β_2 ミクログロブリン値が上昇し, その最大値と体外循環時間とは有意な相関を示した. この上昇は術後 72 時間までにピークに達した後急速に低下したが, 成人例ではやや高めのものもいた.

Schiavon et al²⁷⁾は, 20 例の火傷について急性腎不全の発生とその経過を観察した. この 20 例は, A 群 (急性腎不全を伴う死亡例), B 群 (急性腎不全を伴わない死亡例), C 群 (火傷面積が 35% 以上で生存) および D 群 (火傷面積 35% 未満) の 4 群にわけて観察された. 第 2 週には, 尿中 β_2 ミクログロブリン値の平均が A-C 群で 15,000 $\mu\text{g/l}$ 以上に達するが, A 群では第 5 週までそのレベルを維持し (この間, あるいはその後死亡する), B 群および C 群ではその後次第に低下するが D 群ほどには低下しない.

Tubulointestinal nephritis and uveitis syndrome は比較のまれな疾患であり、詳しい原因も明らかにされていないが、この疾患の患者 10 例についての経過が示されている⁷⁾。尿中 β_2 ミクログロブリン値は、診断時には 481-71,258 μ g/day (9 例では 1400 μ g/day 以上) に達していたが、次第に低下し、16-94 か月間の追跡終了時点では 4 例が 500 μ g/day を超えていた。示された図による限り、ぶどう膜炎に対するステロイド投与との関連はみられなかった。

この疾患についてはその経過についての 1 例報告がある⁸⁾。この症例では入院時の尿中 β_2 ミクログロブリンは 7,460 μ g/l であったが、ステロイド療法が行われて急速に改善し(効果があったということの意味するものではない)、12 か月後には 126 μ g/l に低下した。腎生検所見も改善した。

体外衝撃波砕石術 extracorporeal shock wave lithotripsy はほとんどの尿路結石にとって第一の選択肢として世界で行われている。Villányi et al⁹⁾は、この処置を受けた 6-14 歳の小児 65 人、77 腎の追跡調査を行い、腎機能の短期変化を観察した。これらの腎は超音波および x 線単純撮影による限り変化は見られなかった。Lactic dehydrogenase, aspartate transaminase および alkaline phosphatase の尿中濃度は、術後 2 時間で急上昇し、1 日後には大幅に減少し、ほぼ 7 日目までには回復した。尿中 β_2 ミクログロブリンは、術前の 45mg/ml (図からの読み取り。以下同) から、術後 2 時間で急上昇 (380mg/ml, $p < 0.001$) した後、1 日後にはやや低下し (240mg/ml, $p < 0.01$)、7 日目にも術前に比べてわずかではあるが有意な上昇をしめし (70mg/ml, $p < 0.02$)、14 日目には旧に復した (40mg/ml)。近位尿細管上皮細胞破壊に伴うこれらの酵素の上昇に続いて、上皮細胞の再生による再吸収障害が回復する様子が良くわかる。

Tsukahara et al¹⁰⁾は、早産で生まれたが安定した児 (1 min Apgar score, 6-10) 33 人 (第 1 群) と健康でなく (1 min Apgar score, 2-4) 蘇生術を必要とした児 10 人 (第 2 群) について、 α_1 ミクログロブリンと β_2 ミクログロブリンを 90 日間追跡調査した。1 日目の α_1 ミクログロブリンは第 1 群が 79.4 (95%信頼区間 38.9-162.2) mg/g cr、第 2 群が 257.0 (95%信頼区間 166.0-398.1) mg/g cr、 β_2 ミクログロブリンはそれぞれ 14.8 (95%信頼区間 3.89-56.2) mg/g cr および 75.9 (95%信頼区間 24.0-239.9) mg/g cr であり、いずれも第 2 群が高値を示したが、この差はすぐに有意でなくなった (有意だったのは第 1 日のみであったが、見かけ上は第 7 日までは差が見られた)。近位尿細管は非常に低酸素に弱いとされているが、軽度のあるいは短期間の近位尿細管障害は回復することを示唆するものであろう。望むらくは、この研究における第 2 群がもっと大きかったならば両群の差を定量的に観察できたであろう。

防己黄耆湯は肥満症の治療に用いられることがあるが、Izumotani et al¹¹⁾はこの漢方薬による後天性 Fanconi 症候群を報告している。患者は 35 歳の男で、発症時の体重 66kg、身長 162cm で、この漢方薬を 6 ヶ月服用して発症した。入院時の尿中 β_2 ミクログロブリンは 1515 μ g/l であったが、

治療をすることなく 3 か月後の退院時には 909 μ g/l まで低下した。その後この患者は独自の判断で防己黄耆湯の使用を始め、9 か月後再入院となった。再入院時の尿中 β_2 ミクログロブリンは 25,083 μ g/l、退院時には 21,138 μ g/l であり、十分な回復には至らなかった。軽い近位尿細管障害は回復するが、重症化すると回復しないことを示している。

肉腫の治療に用いられる ifosfamide は Fanconi 症候群に似た近位尿細管障害をもたらすことが知られているが、この腎毒性に注目した追跡研究が行われた¹²⁾。対象は ifosfamide を含む処方を受けている子供と青年 23 人で、定期的に血清と尿が収集された。投与前の尿中 β_2 ミクログロブリンは 0.02mg/mmol cr であり、投与 5 日目には 70 倍の 1.42mg/mmol cr に達し ($p < 0.001$)、この値は投与をやめると直ちに旧に復した。また、累積投与量が大きくなるにつれて、尿中 β_2 ミクログロブリンが大きくなった。4 度の尿中 β_2 ミクログロブリン (10.0mg/mmol cr) を呈した 3 例ではすべて慢性腎症に進展したが、3 度 (5.0-9.9 mg/mmol cr 以上) 以下のものは電解質補充を要するほどには進展しなかった。重症な近位尿細管障害は慢性腎症に進展するが、短期間の曝露にともなう軽い近位尿細管障害は回復するか、それ以上には進展しないようである。

3. 欧米諸国におけるカドミウム曝露停止に伴う変化

Roels et al¹³⁾は、断面調査を繰り返していたベルギーのカドミウム作業員約 200 人のうち、カドミウム曝露がなくなった 19 人についての調査結果を収集し、曝露停止後平均 4.2 年間の追跡結果を示した。それによれば、カドミウム曝露停止前後の血中カドミウムは 3.1 および 1.31 μ g/g cr、尿中カドミウムは 31.6 および 14.7 μ g/g cr であった。そのうち 11 人について尿中低分子量蛋白のデータが得られ、尿中 β_2 ミクログロブリンは 0.57 から 2.82mg/g cr に、尿中レチノール結合蛋白 (RBP) は 0.58 から 1.94 mg/g cr に上昇した。

その後 Roels et al¹⁴⁾は尿中 β_2 ミクログロブリン高値などを理由にカドミウム作業を中止した 23 人を、曝露停止後平均 6.0 年目から 10.7 年目にかけて 4.7 年間前向きに追跡した。この間、尿中カドミウム濃度は 22.2 から 18.0 μ g/l に低下したが、尿中 β_2 ミクログロブリンは 1770 から 2580 μ g/l に、RBP は 1570 から 2000 μ g/l へと上昇した。

Elinder et al¹⁵⁾は、1978 年に行われたスウェーデンのカドミウム作業廃止に伴う尿中カドミウムと尿中 β_2 ミクログロブリンの変化を検討した。1976 年と 1983 年のデータがそろっている例が 12 例示された。この間尿中カドミウムの平均は 532 から 109nmol/l に低下したが、尿中 β_2 ミクログロブリンは 0.57 から 1.12mg/l へと上昇し、1976 年には一時的に上昇していたと考えられる 1 人を除いて β_2 ミクログロブリン尿は回復しなかった。また、この間に 2 例が β_2 ミクログロブリン尿を発症した。

Roels et al¹⁶⁾は、カドミウム曝露が大幅に減少したカドミウム産業従事者において 1980-1984 年と 1990-1992 年の 2

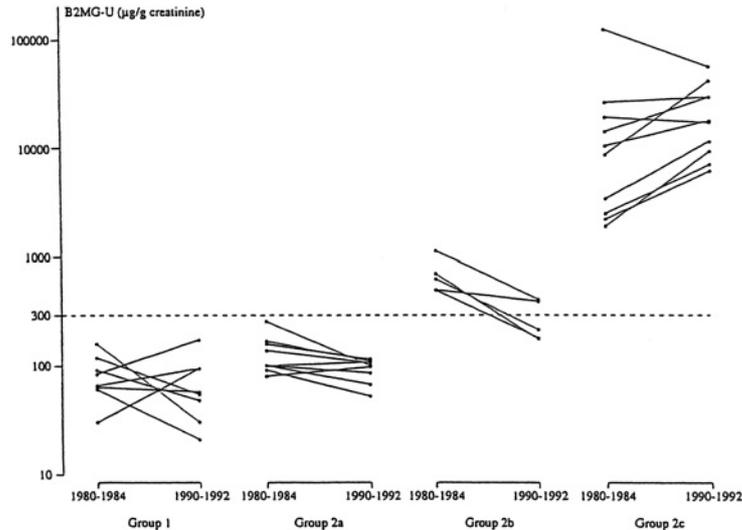


図1 1980-1984年および1990-1992年の観察期間に検査された4群のカドミウム作業員 (Group 1, 2a, 2b および 2c) における β_2 ミクログロブリン (β_2 MG-U) 濃度¹⁶⁾

期の観察がともに可能であった32例の解析結果を示した。これらの対象者は、まず曝露軽減前の尿中カドミウムが $10 \mu\text{g Cd/g cr}$ 以下の者がGroup 1とされ、 $10 \mu\text{g Cd/g cr}$ を越えた者は尿中 β_2 ミクログロブリンによって3群に分けられた： $300 \mu\text{g/g cr}$ 以下をGroup 2a； $300-1500 \mu\text{g/g cr}$ をGroup 2b； $1500 \mu\text{g/g cr}$ を越えた者をGroup 2cとされた。2期におけるGroup 1および2a-2cそれぞれの群の尿中カドミウム量は、5.5および4.9、14.5および7.6、12.9および7.5、16.7および $11.6 \mu\text{g/g cr}$ で、Group 2では低下が見られた（いずれも $p < 0.05$ ）。それに対して、2期におけるGroup 1および2a-2cそれぞれの群の尿中 β_2 ミクログロブリンは、76および59、124および92、697および262、8959および18,082 $\mu\text{g/g cr}$ で、Group 1およびGroup 2a-2bではやや回復傾向を示したが、すでに高度の β_2 ミクログロブリン尿症を発症している者では悪化を示した。尿中RBPも同様の推移を示した（図1）。

Jarup et al¹⁷⁾は、スウェーデンにおいて1978年カドミウム含有はんだが廃止されるまで高度のカドミウム曝露を受けていたはんだ工員46人を1984年と1993年に追跡調査した。従事中のデータは示されていないが、1984年から1993年にかけて尿中カドミウム濃度は57%低下したが、尿中 β_2 ミクログロブリン水準には変化がみられなかった（図示のみ）。

McDiarmid et al¹⁸⁾は、米国において医学上の理由でカドミウム作業から解かれた16人を20ヶ月間追跡した。これらの患者の尿中カドミウムの平均は39.78から $9.58 \mu\text{g/g cr}$ へと急速に低下し、13人いた $15 \mu\text{g/g cr}$ の者は2人（データの得られた12人のうち）に減少した。尿中 β_2 ミクログロブリンは、追跡開始時 $4067 \mu\text{g/g cr}$ であった1例では12,830 $\mu\text{g/g cr}$ に悪化した。それを除いた平均は110.33（最高値258）から $81.83 \mu\text{g/g cr}$ へとゆっくり低下した（データの得られた12人）。

ベルギーのカドミウム環境汚染地域では593人の住民が平均5.2年間追跡調査された¹⁹⁾。この間、井戸水や自家野菜の飲食停止が行われ、カドミウムの血中濃度は、男では9.4から 6.1nmol/L に、女では10.9から 7.8nmol/L に、尿中カドミウムは、男では8.9から 7.5nmol/24h に、女では8.8から 7.6nmol/24h に低下した。また、この間に尿中 β_2 ミクログロブリンはほとんど変化がなく、尿中のRBPおよびN-アセチル- β -D-グルコサミニダーゼ (NAG) は大幅に低下した。ただし、この汚染地域での尿中カドミウムレベルはベースライン時でも、富山県の非汚染地域の値（2.3あるいは $3.6 \mu\text{g/g cr}$ ）²⁵⁾よりも低い。

Trzcinka-Ochocka et al²⁰⁾は、1984年以来カドミウム曝露が低下したポーランドのカドミウム作業員58人について1986-1987年と1998-1999年に行われたデータの解析を行った。近位尿細管障害の指標としては尿中RBPが用いられ、 $300 \mu\text{g/g cr}$ 以下、 $301-1500 \mu\text{g/g cr}$ および $1501 \mu\text{g/g cr}$ 以上の3群に分けられた。1986-1987年から1998-1999年にかけて尿中カドミウム量は、尿中RBP $300 \mu\text{g/g cr}$ 以下の群で46.4から $12.9 \mu\text{g/g cr}$ (25.9%に)、尿中RBP $301-1500 \mu\text{g/g cr}$ の群で67.0から $11.7 \mu\text{g/g cr}$ (17.5%に)、尿中RBP $1501 \mu\text{g/g cr}$ 以上の群では67.9から $14.2 \mu\text{g/g cr}$ (20.9%に)へと著明に減少した。これにともない、尿中RBP $301 \mu\text{g/g cr}$ 以上のものは55.2%から29.3%に減少した。

4. 日本のカドミウム環境汚染地域での観察

日本のカドミウム汚染地区では汚染土壌を除去し、その上を非汚染土で覆うという客土事業がおこなわれている。その事業に伴うカドミウム摂取量や近位尿細管障害の変化が報告されている。

石川県梯側流域では1979年に水田の土壌汚染改良工事が終了し、1981年から米中カドミウム量が軽減した（ 0.96ppm から 0.06ppm に）。このことを踏まえ、Kido et al²¹⁾は74人

(追跡開始時 50 歳以上)の汚染地域住民を 1981 年から 1986 年まで追跡した。この結果、カドミウム曝露量は軽減したと考えられるにもかかわらず(具体的な値は示されていない)、尿中カドミウム量はほとんど変化せず(10.0 $\mu\text{g/g cr}$ から 9.6 $\mu\text{g/g cr}$ に)、尿中グルコース(164.4 mg/g cr から 262.7 mg/g cr に)、尿中アミノ酸(188.3 mg/g cr から 213.2 mg/g cr に)および尿中 β_2 ミクログロブリン(857.6 $\mu\text{g/g cr}$ から 1252.1 $\mu\text{g/g cr}$ に)は、この 5 年間に上昇を示した。

このような検討は長崎県対馬のカドミウム汚染地域でも行われている²²⁾。ここでは 1981 年に水田土壤汚染改良工事が行われ、カドミウム摂取量は 231.0 $\mu\text{g/d}$ から 106.5 $\mu\text{g/d}$ に減少した。追跡調査は全体で 102 名を対象とし、1979 年から 1989 年まで行われた。その結果、尿中カドミウムは徐々に(40 歳未満で 5.44 から 3.47 $\mu\text{g/g cr}$ に、40 歳以上で 11.37 から 8.67 $\mu\text{g/g cr}$ に)減少したが、尿中 β_2 ミクログロブリンは 40 歳未満では若干上昇し(110.8 から 126.4 $\mu\text{g/g cr}$ に)、40 歳以上では 1135.8 $\mu\text{g/g cr}$ から 1999.7 $\mu\text{g/g cr}$ に上昇した。

同様の検討は富山県神通川流域の汚染地域においても検討された。加須屋ら²³⁾は、イタイイタイ病患者とその家族 167 人について 1975 年と 1985 年の尿中 β_2 ミクログロブリン量を比較した。この 10 年間に尿中 β_2 ミクログロブリンが 10 分の 1 以下に低下した者(低下者)は 16 名であり、尿中 β_2 ミクログロブリンの平均値は 450 $\mu\text{g/g cr}$ であり、1000 $\mu\text{g/g cr}$ を越えるものは 4 例に過ぎなかった。また、このような低下者は 60 歳以上にはいなかったが、若年者に多い傾向が見られ、20 歳未満では 50%に達した。尿中カドミウム量など腎に対するカドミウム曝露量が示されていないが、軽度の近位尿細管障害は回復の可能性のあることを示している。

加須屋ら²⁴⁾はまた、1975 年と 1990 年のカドミウム汚染地域住民 31 人の尿中 β_2 ミクログロブリンを比較した。その結果、1975 年の尿中カドミウムが 1.0 mg/g cr 以上を示したものはその後も尿中 β_2 ミクログロブリン濃度が増加傾向を示し、尿中カドミウムがそれ未満のものでは低下傾向を示した。この場合にもカドミウム曝露量が示されていないが、軽度の近位尿細管障害は回復の可能性のあることを示している。

その後樊ら²⁵⁾は、土壤汚染改良工事が終了した汚染地域の女 243 人と非汚染地域の女 55 人を対象として、1983-84 年にベースライン調査を行い、11 年間追跡した結果を発表した。家庭用飯米および自家産米のカドミウム濃度は有意に低下しており(2 汚染地域の値が示されており[以下同]、それぞれ 0.26 から 0.12 ppm wet weight へと、0.29 から 0.14 ppm wet weight へ)、尿中カドミウムも有意に低下している(13.5 から 7.5 $\mu\text{g/g cr}$ へと、13.3 から 7.7 $\mu\text{g/g cr}$)にもかかわらず、尿中 β_2 ミクログロブリン(2.01 から 3.97 mg/g cr および 1.09 から 3.72 mg/g cr へ)および尿中グルコース(125 から 203 mg/g cr および 78 から 251 mg/g cr へ)では有意な上昇を示した。その結果、 β_2 ミクログロブリン尿の新発生

があり(42.8%および 35.2%)、近位尿細管障害の新発生がみられた(12.5 および 27.9%)。

このような観察は、男のみを対象とし、1985-86 年に行われた調査をベースラインとする 11 年間の追跡調査においてもおこなわれ、同様の結果が得られた²⁶⁾。

5. 考察

まず、近位尿細管というのは再生するのか否かを検討するために、カドミウムによらない近位尿細管障害の経過に関する報告をレビューした。

手術²⁷⁾や火傷²⁸⁾といった身体に対する物理的侵襲に伴う近位尿細管障害においては、重症例では若干回復が遅れるかもしれないが、ほぼ完全に回復するようである。Tubulointestinal nephritis and uveitis syndrome における近位尿細管障害は病勢とともに回復するようであるが、遅れる者もいるようである^{7,8)}。腎に対する局所的侵襲ともいうべき体外衝撃波碎石術²⁹⁾や出生時の低酸素¹⁰⁾に伴う近位尿細管障害も急速に回復する。防己黄耆湯¹¹⁾や ifosfamide¹²⁾といった化学物質に伴う近位尿細管障害も回復可能であるが、重症になれば回復が遅れるか回復不可能かもしれない。このように近位尿細管障害そのものは、通常回復可能であると考えられるが、重症になると回復が遅れるか、あるいは回復不可能かもしれない。

したがって、カドミウム負荷の減少にともなう多くの場合にみられる近位尿細管障害の不可逆性というのは、中枢神経組織や腎糸球体におけるような組織そのものの障害の回復不可能性ではなく、生体内におけるカドミウムの動態に基づくものであるといえよう。すなわち、有澤³⁾による総説では、「カドミウム曝露による低分子量蛋白尿(β_2 ミクログロブリン $>300\text{-}1,000\mu\text{g/g cr}$)は、多くの場合、曝露軽減後も不可逆性・進行性であると考えられる。これは、カドミウムの生物学的半減期が非常に長く、肝臓に蓄積されたカドミウムがカドミウム-メタロチオネインの形で腎臓に運ばれ、尿細管細胞を傷害し続けるためと考えられる」と結論づけている。この結論はその通りであるが、現実には可逆性を示唆する報告もあるので、どのような場合に可逆性が観察されるのかをまとめておく必要がある。

カドミウムによる近位尿細管障害の可逆性が観察されるには、カドミウム曝露の減少に先立つ生涯カドミウム曝露量が少ないことがあげられよう。Nordberg⁴⁾はそのレビューの結論の 1 つにおいて、「腎障害の可逆性は、ある限られた条件でのみ認められる。すなわち境界域の曝露で、肝負荷が少なく、比較的若年期において曝露が中止されることである」と述べている。この例としては、加須屋ら^{23,24)}の報告があり、いずれも若年者を含んでいるために生涯曝露量が少なく、容易に回復したのであろう。この見解は Environmental Health Criteria におけるコメントとも一致する¹⁾。また、Roels et al¹⁴⁾の観察における Group 1 および Group 2a と 2c がこれにあたるであろう。

次に、カドミウム減少の程度が著明なことが必要である。

たとえば, Trzcinka-Ochocka et al²⁰⁾の観察においては尿中カドミウム量が 25%から 17%に低下した集団を観察している。それに対して, 日本やベルギーのカドミウム汚染地区における観察^{19,21,22,25,26)}や多くの職業曝露集団の追跡調査^{13,14,17)}では, 曝露がなくなったとはいいながら, 尿中カドミウムレベルはほとんど低下していないか, 約半減に止まっている。欧米における職業曝露はカドミウム作業を停止すれば急速に新たな曝露を低減させることができるが, 日本では汚染がなくなったとはいっても非汚染地域程度のカドミウム曝露は避けられず, 日本におけるカドミウムレベルは国際的にみればかなり高く, カドミウム非曝露者における腎皮質中カドミウム濃度の平均は, 日本(5地域)では 60-140mg/kg wet weight であり, 世界各地(16か国, 21か所, 主としてヨーロッパおよびアメリカ)では 9-78mg/kg wet weight と報告されている²⁷⁾。また, 例外として Elinder et al²⁷⁾による観察では尿中カドミウム量が約 5 分の 1 に減少したが, 尿中 β_2 ミクログロブリンは上昇した。

また, 曝露減少前にすでに近位尿細管障害がかなり進行していたと考えられる場合にはカドミウム曝露が軽減しても近位尿細管障害は進行を続けるのかもしれない。このことは防己黄耆湯¹¹⁾の症例でも観察され, Roels et al¹⁶⁾の観察における Group 2c がこれにあたるであろう。そのほかの研究において観察される悪化例にもこのような例が多く含まれているのであろう。したがって, 近位尿細管障害の回復が観察されるためには, これはカドミウム曝露量とも関連するが, 尿細管障害そのものが軽度である必要があろう。

最後に, 可逆性を示すためには十分な観察期間も必要であろうと考えられるが, 観察期間を長くすることによって回復が示されたと考えられる研究事例を見出すことはできなかった。

6. まとめ

以上のレビューの結果, 次のような結論を得た。

- ①カドミウム曝露によらない近位尿細管障害はおおむね順調に回復するが, 重症になれば回復しないかもしれない。
- ②カドミウムの生涯曝露量が少なければ回復するようである。
- ③腎に対するカドミウム負荷の減少が著明であれば回復の可能性がある。
- ④カドミウム負荷の解消前の近位尿細管障害が軽症であることが, 回復にとって必要であろう。

このレビューは, 財団法人日本公衆衛生協会による平成 15 年度カドミウム曝露による健康リスクの総合評価に関する研究(班長: 林裕造)の一環として行われたものである。

文献

- 1) WHO. Cadmium. Geneva: WHO, 1992. Environmental Health Criteria, vol 143.
- 2) Jarup L, Berglund M, Elinder CG, Nordberg G, Vahter M. Health effects of cadmium exposure—a review of literature and a risk estimate. *Scan J Work Environ Health* 1998; 24 (suppl 1): 1-52.
- 3) 有澤孝吉. 環境カドミウム曝露の健康影響に関する縦断的研究. *日衛誌* 2001; 56: 463-71.
- 4) Nordberg G. Renal dysfunction induced by cadmium—is it reversible? In: Nogawa K, Kurachi M, Kasuya M, editors. *Advances in the Prevention of Environmental Cadmium Pollution and Countermeasures; Proceedings of the International Conferences on Itai-itai Disease, Environmental Cadmium Pollution and Countermeasures; 1998 May 13-16; Toyama, Japan. Kanazawa: Eiko Laboratory; 1999. p. 99-102.*
- 5) 日置正文, 若林武雄, 宇都宮英敏, 松山謙, 萩原俊彦, 山手昇, 庄司佑. 開心術後の腎機能; β_2 ミクログロブリンの測定とその意義. *日胸外会誌* 1987; 35: 75-81.
- 6) Schiavon M, Di Landro D, Baldo M, De Silvestro G, Chiarelli A. A study of renal damage in seriously burned patients. *Burns* 1988; 14: 107-114.
- 7) Takemura T, Okada M, Hino S, Fukushima K, Yamamoto S, Miyazato H, Maruyama K, Yoshioka K. Course and outcome of tubulointestinal nephritis and uveitis syndrome. *Am J Kidney Dis* 1999; 34: 1016-21.
- 8) 鈴木康一, 中畑徹, 田中完, 和賀忍. 経時的腎生検を施行した tubulointestinal nephritis and uveitis syndrome の 1 例. *日腎会誌* 2003; 45: 445-8.
- 9) Villányi KK, Szekey JG, Farkas LM, Jávör É, Pusztai C. Short-term changes in renal function after extracorporeal shock wave lithotripsy in children. *J Urology* 2001; 166: 222-4.
- 10) Tsukahara H, Hiraoka M, Kuriyama M, Haruki S, Nakamura K, Suehiro F, Sudo M. Evaluation of proximal tubular function in preterm infants by urinary α_1 -microglobulin. *Acta Paediatrica Japonica*. 1993; 35: 127-9.
- 11) Izumotani T, Ishimura E, Tsumura K, Goto K, Nishizawa Y, Morii H. An adult case of Fanconi syndrome due to a mixture of Chinese crude drugs. *Nephron* 1993; 65: 137-40.
- 12) Ho PTC, Zimmerman K, Wexler LH, Blaney S, Jarosinski P, Weaver-McClue L, Izaeli S, Balis FM. A prospective evaluation of ifosfamide-related nephrotoxicity in children and young adults. *Cancer* 1995; 76: 2557-64.
- 13) Roels H, Djubgang J, Buchet, J-P, Bernard A, Lauwerys R. Evolution of cadmium-induced dysfunction in workers removed from exposure. *Scand J Work Environ Health* 1982; 8: 191-200.
- 14) Roels H, Lauwerys R, Buchet, J-P, Bernard AM, Vos A, Oversteens M. Health significance of cadmium induced renal dysfunction: a five year follow up. *Br J Ind Med* 1989; 46: 755-64.
- 15) Elinder C-G, Edling C, Lindberg E, Kagedal B, Vesterberg O. β_2 -microglobulinuria among workers previously exposed to cadmium: follow-up and dose-response analysis. *Am J Ind Med* 1985; 8: 553-564.
- 16) Roels HA, Van Assche FJ, Oversteens M, De Groof M, Lauwerys RR, Lison D. Reversibility of microproteinuria in cadmium workers with incipient tubular dysfunction after reduction of exposure 1997; 31: 645-652.
- 17) Jarup L, Persson B, Elinder C-G. Blood cadmium as an indicator in a long-term follow-up of workers previously

- exposed to cadmium. *Scand J Work Environ Health* 1997; 23: 31-6.
- 18) McDiarmid M, Freeman CS, Grossman EA, Martonik J. Follow-up of biologic monitoring results in cadmium workers removed from exposure. *Am J Ind Med* 1997; 32: 261-7.
- 19) Hotz P, Buchet JP, Bernard A, Lison D, Lauwerys R. Renal effects of low-level environmental cadmium exposure: 5-year follow-up of a subcohort from the Cadmibel study. *Lancet* 1999; 354: 1508-1513.
- 20) Trzcinka-Ochocka M, Jakubowski M, Halatek T, Razniewska G. Reversibility of microproteinuria in nickel-cadmium battery workers after removal from exposure. *Int Arch Occup Environ Health* 2002; 75 Suppl: S101-S106.
- 21) Kido T, Honda R, Tsuritani I, Yamaya H, Ishizaki, M, Yamada Y, Nogawa K. Progress of renal dysfunction in inhabitants environmentally exposed to cadmium. *Arch Environ Health* 1988; 43: 213-217.
- 22) Iwata K, Saito H, Moriyama M, Nakano A. Renal tubular function after reduction of environmental cadmium exposure: A ten-year follow-up. *Arch Environ Health* 1993; 48: 157-63.
- 23) 加須屋実, 寺西秀豊, 窪田裕子, 加藤輝隆, 青島恵子, 西城旨子, 岩田孝吉. 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低分子量蛋白測定の意義: 尿中低分子量蛋白の10年後の経過観察. *環境保健レポート* 1986; (52): 176-80.
- 24) 加須屋実, 寺西秀豊, 堀口兵剛, 加藤輝隆, 青島恵子, 森河裕子, 西城旨子, 金井正光. カドミウム汚染地域にみられた腎尿細管障害の15年目の追跡調査. *環境保健レポート* 1991; (58): 120-2.
- 25) 樊建軍, 青島恵子, 加藤輝隆, 寺西秀豊, 加須屋実. 富山県神通川流域カドミウム環境汚染地域住民の尿細管障害に関する追跡研究, 第1報 土壌汚染改良工事開始後のカドミウム暴露の変化と尿細管障害の予後. *日衛誌* 1998; 53: 545-57.
- 26) Cai Y, Aoshima K, Kato T, Teranishi H, Kasuya M. Renal tubular dysfunction in male inhabitant of a cadmium-polluted area in Toyama, Japan—an eleven-year follow-up study. *J Epidemiol* 2001; 11: 180-9.
- 27) Elinder C-G. Normal values for cadmium in human tissues, blood, and urine in different countries. In: Friberg L, Elinder C-G, Kjellstrom T, Nordberg GF. *Cadmium and Health: A Toxicological and Epidemiological Appraisal*, Vol 1. Boca Raton: CRC Press; 1985. p. 81-102.