

内閣府食品安全委員会 汚染物質専門調査会  
2007年1月23日

カドミウム中毒(腎)症における  
 $\beta_2$ -ミクログロブリンと腎機能障害

下条 文武

新潟大学大学院 腎・膠原病内科学分野

# カドミウムによる腎障害と骨障害

---

## 腎障害 Proximal tubule dysfunction

1948年: Friberg: J Industrial Hygiene 30:  
32, 1948

## 骨障害 Osteomalalia

1942年: Nicaud: Archives des Maladies  
Professionnelle de Medecine et de  
Travail et de Scienite 1: 192, 1942

# カドミウム腎症 Cadmium nephropathy

---

腎はカドミウムのTarget organ、 Critical organ

Chronic low-dose exposure

“ Itai - Itai- Disease ”

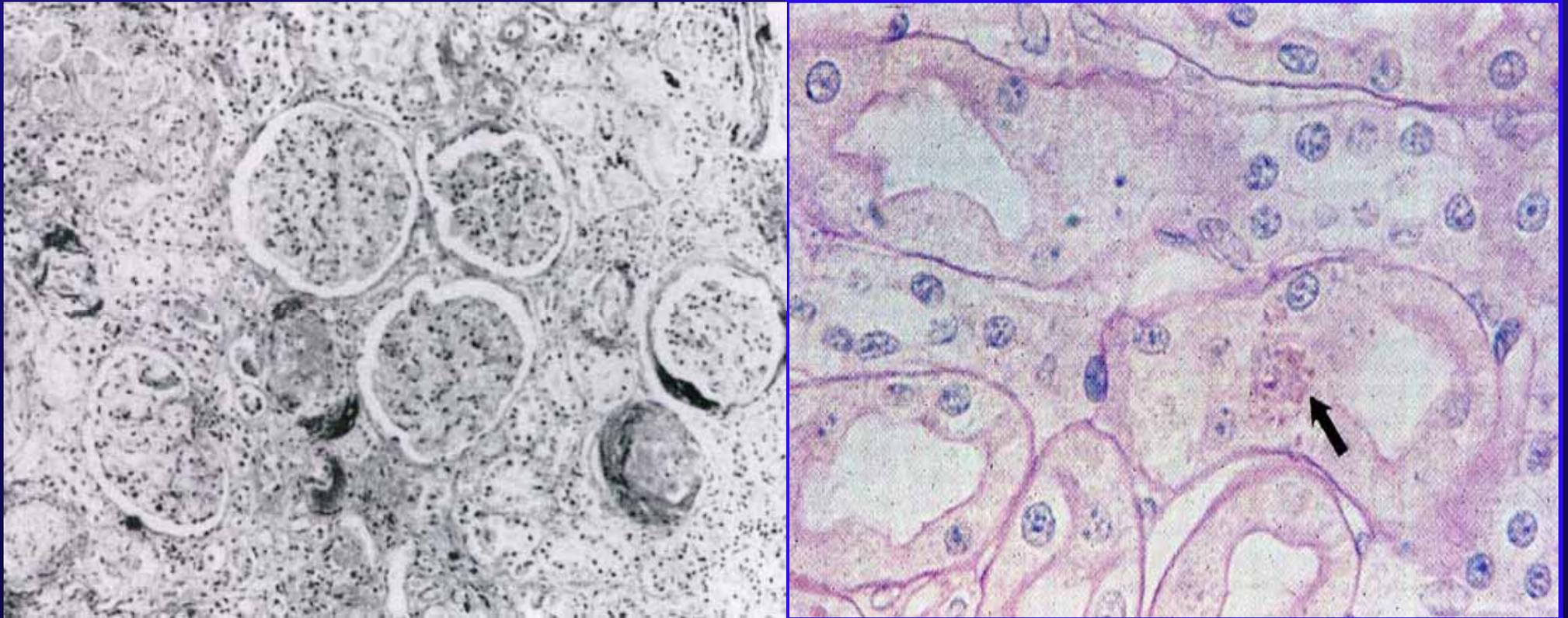
“ Ouchi - Ouchi - disease ”

---

Schreier RW: Disease of the Kidney & Urinary Tract  
Eighth Edition, Wolters Kluwer, Philadelphia, P1151,  
2007

# Cd腎症の病理組織：Tubulo Interstitial Nephropathy

Cd腎症の近位尿細管細胞の変性、萎縮、脱落と細胞内沈着物



Schrier RW: Disease of the Kidney & Urinary Tract, 8th Edition, Wolters Kluwer, Philadelphia, 2007, P1152

石本二見男：新内科学大系60A, P133-147, 中山書店、東京、1977

# カドミウム腎症 Cadmium nephropathy

---

- 病 理 : 間質性腎炎  
tubulo interstitial nephropathy
- 間 質 性 腎 炎 : 尿細管萎縮  
間質線維化  
間質細胞浸潤

カドミウム腎症に特徴的な病理所見はない

# カドミウム腎症 Cadmium nephropathy

---

## 尿中バイオマーカー urinary biomarkers

- ・  $\beta_2$ -ミクログロブリン( $\beta_2$ -microglobulin) (MW=11,800)
- ・ レチノール結合蛋白 retinol binding protein (RBP) (MW=21,000)
- ・  $\alpha_1$ -ミクログロブリン( $\alpha_1$ -microglobulin) (MW=30,000)
- ・ リゾチーム enzymuria
- ・ N-acetyl- $\beta$ -glucosaminidase (NAG)
- ・ renal glycosuria、 aminoaciduria
- ・ Hyper calciuria, phosphaturia = リン再吸収率(%TRP)低下

# 腎機能(GFR)を評価する物差し

**血清クレアチニン値**： 筋肉量に大きく影響され、特に高齢者では、正確に腎機能を表す指標にはならない

**クレアチンクリアランス (CCr)**： 尿細管からクレアチンが分泌され、特に、腎不全、ネフローゼでは正確なGFRを表さない。また、体表面積補正が必要。

**推算CCr (eCCr)**： Cockcroft-Gault式が用いられる。

**糸球体濾過量 (値) (GFR)**： 腎機能のゴールドスタンダード。直接測定は大変煩雑で日常臨床には不向き。日本ではイヌリンクリアランスが用いられる。

**推算GFR (eGFR)**： \*MDRD簡易式、改訂MDRD簡易式が用いられる。

**血清シスタチンC**： クレアチンと比べて、性別や筋肉量の影響を受けない。今後の基準づくりが重要。

\*Modification of Diet in Renal Disease Study (Ann Intern Med 130: 461, 1999)

# MDRD簡易式の日本人への使用

- 1) クレアチニンは、イヌリンクリアランスと同時測定時のJaffe法のクレアチニン値 (酵素法Cr値より約0.2mg/dl高値) に補正して使用する。

$$\text{Jaffe法Cr} = \text{酵素法Cr} + 0.2 \quad (\text{mg/dl})$$

- 2) MDRD簡易式によりGFRを推算し、係数x0.881を用いる。

$$\text{GFR}(\text{ml/min}/1.73\text{m}^2) = 186.3 \cdot \text{Age}^{-0.203} \text{Cr}^{-1.154}$$

男性はx0.881

女性はx0.881x0.742

- 3) GFR推算式が適応できない状態があることに留意する

急速に腎機能が変化する状態 (急性腎不全)

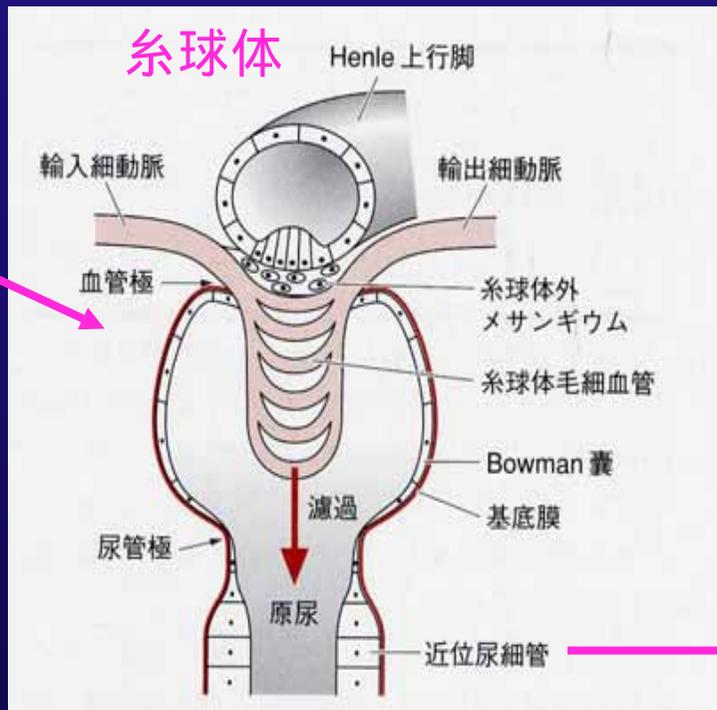
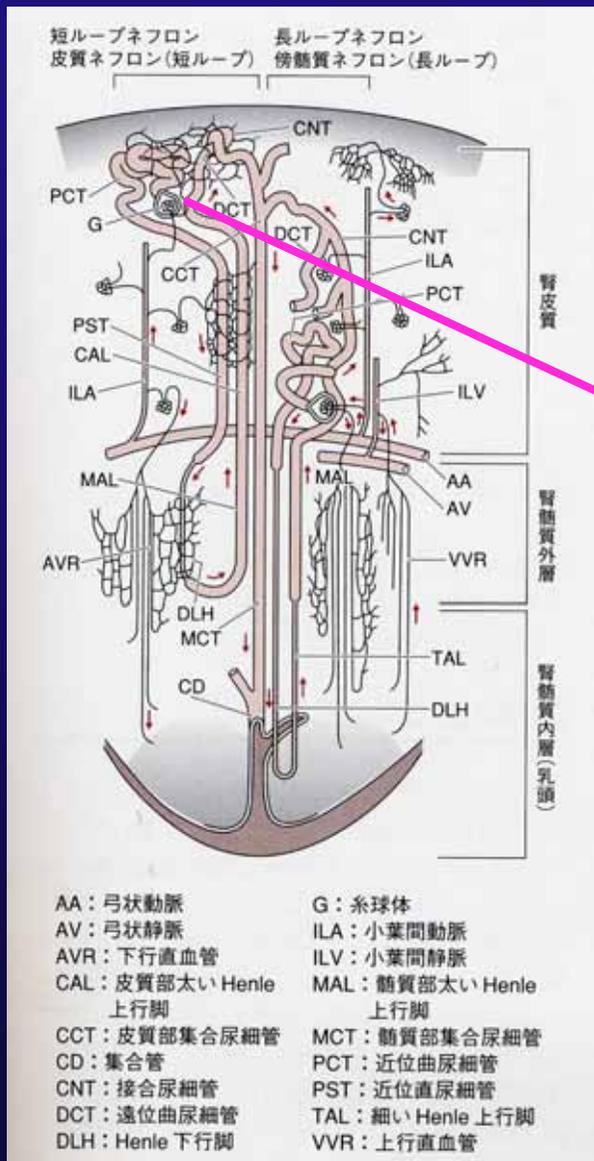
年齢 (小児、超高齢者) や体格の異常 (極端な痩せ又は肥満)

筋肉量が異常な人 (運動選手、栄養失調状態、筋肉疾患を有する人、

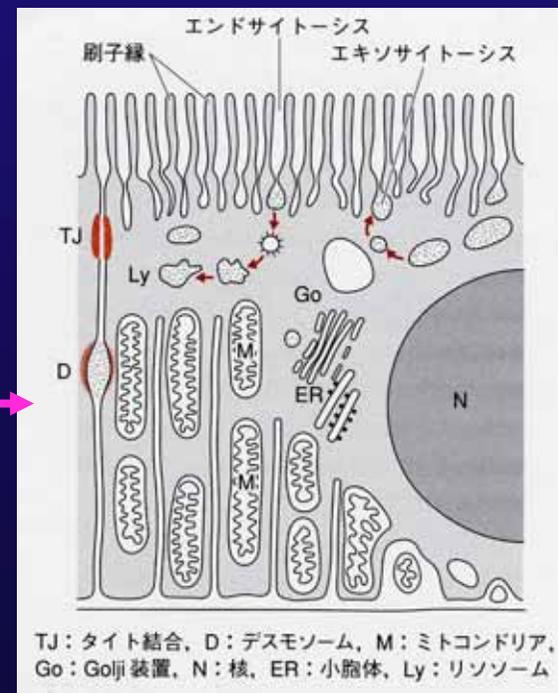
下肢切断患者、等)

クレアチン摂取異常 (クレアチンサプリメント常用、菜食主義、等)

# 腎の構造と近位尿細管上皮細胞

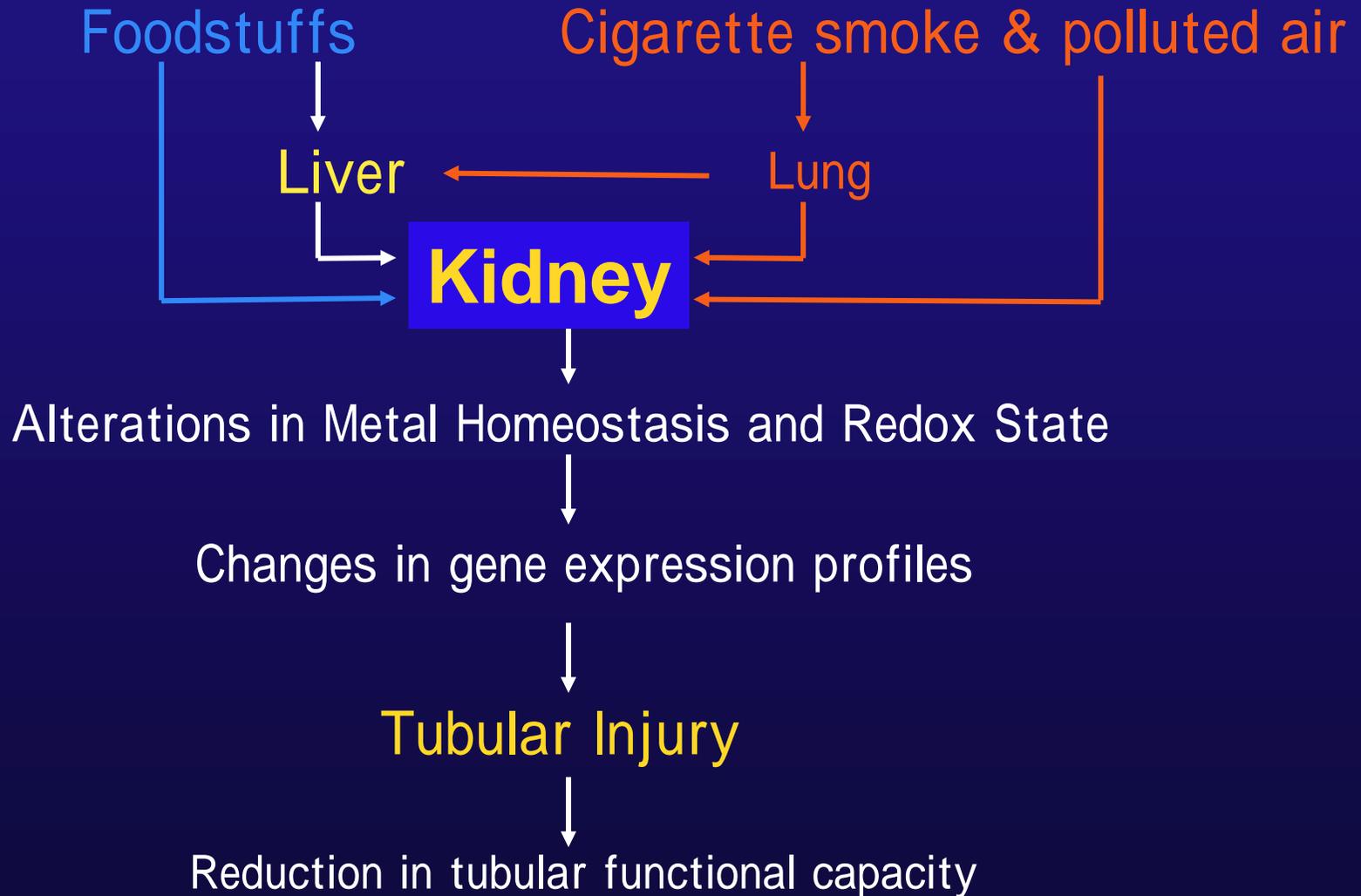


Microvilli  
Brush border



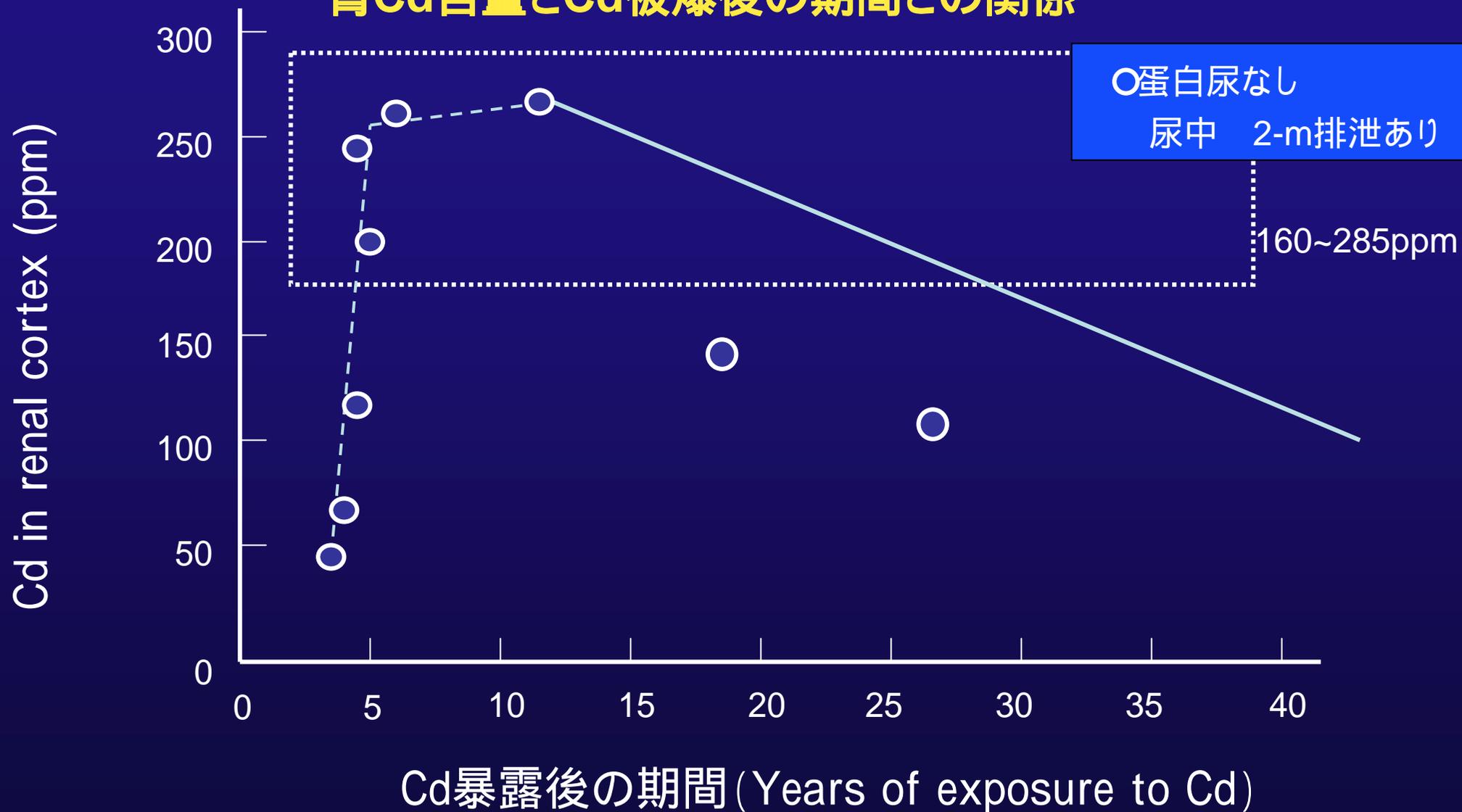
low - molecular - weight proteinuria

# Cadmium sources



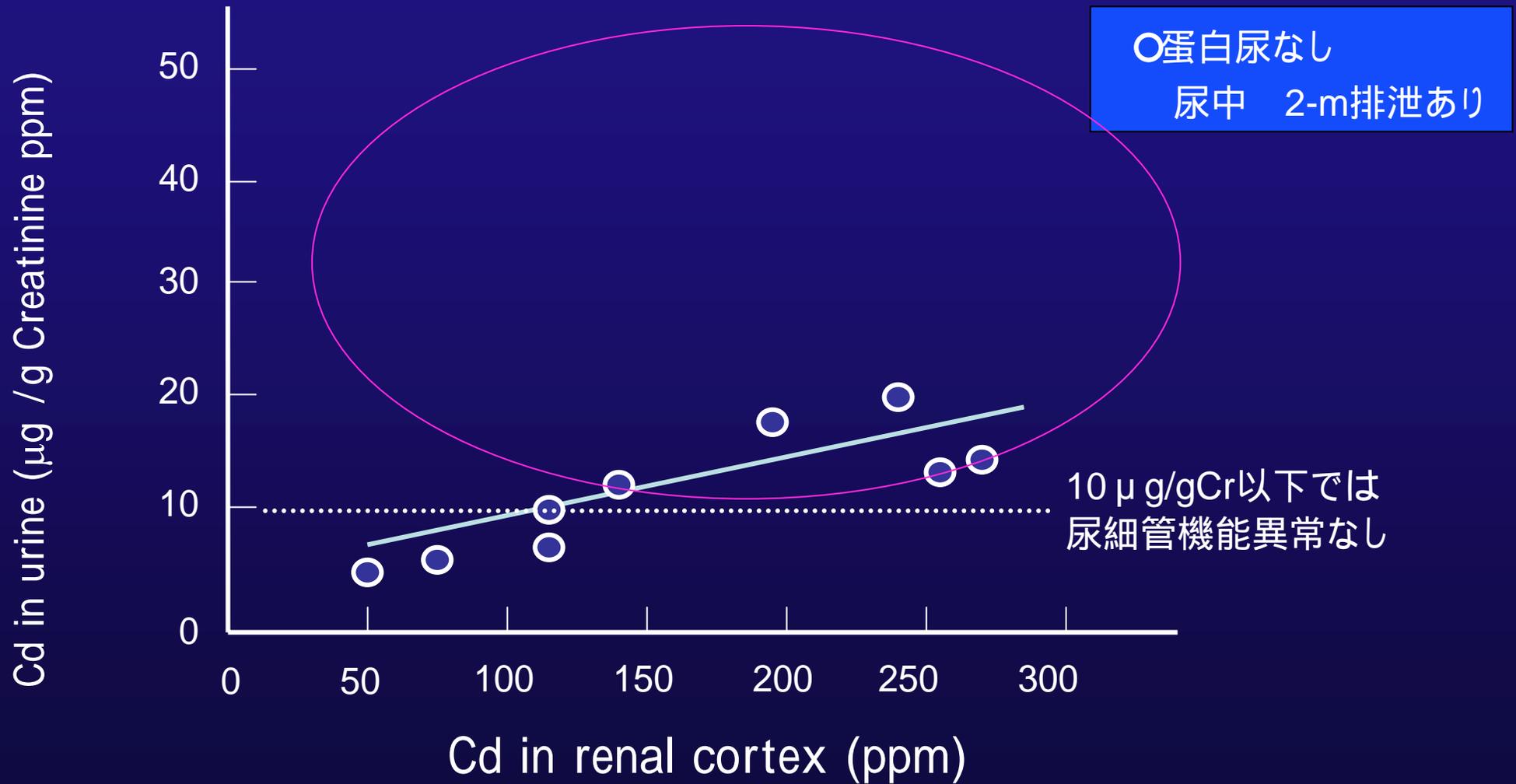
# Cd腎症における腎皮質Cd蓄積と 尿中Cd排泄の関係

# Neutron activation analysis(in vivo)による 腎Cd含量とCd被爆後の期間との関係



Davison AM, et al.: Oxford Textbook of Clinical Nephrology, Oxford University Press, Oxford,2005, P1081  
Roels, HA, et al.: Environmental Research, 26: 217-240, 1981

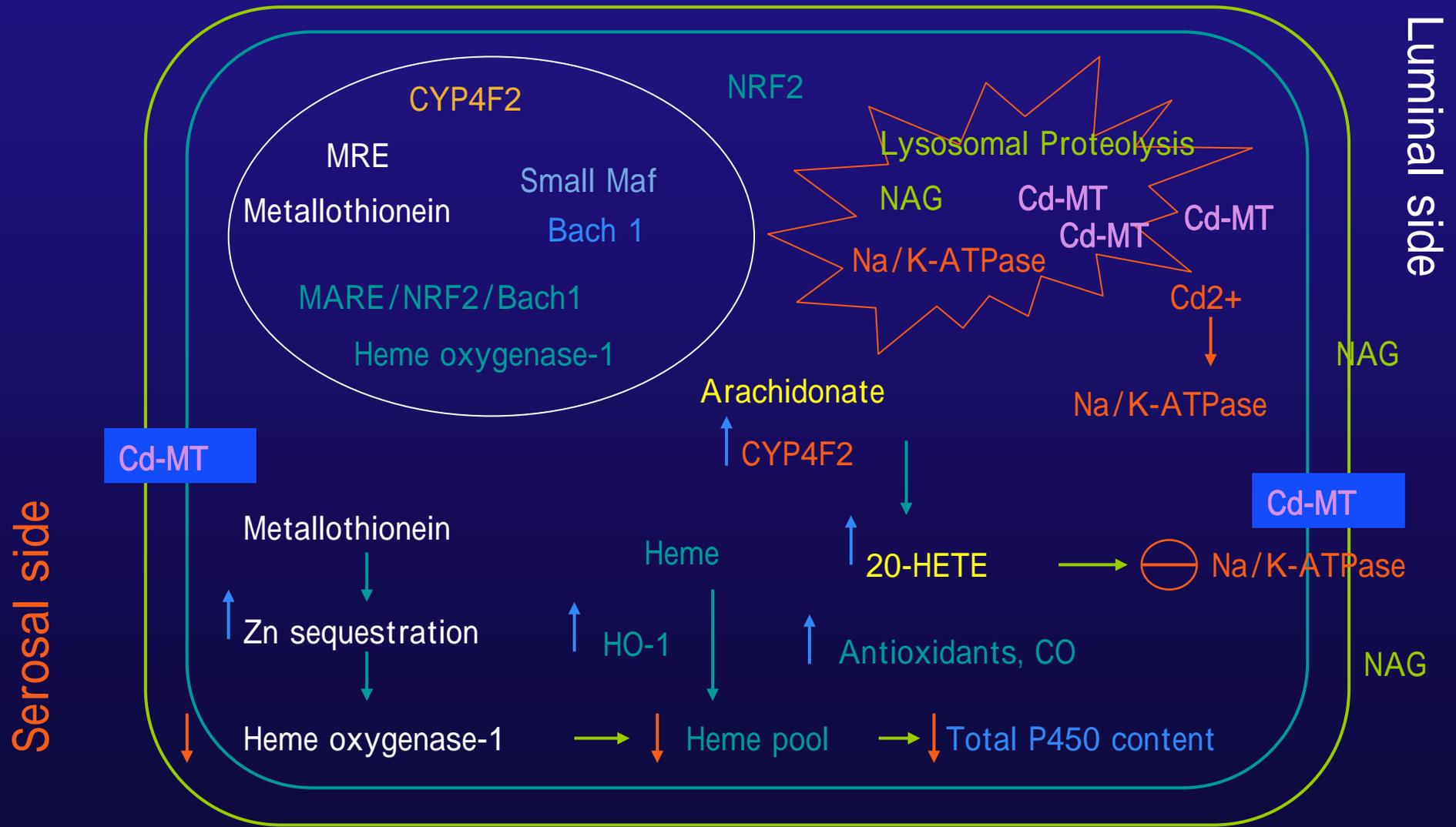
# Neutron activation analysis(in vivo)による 腎皮質Cd含量と尿Cd排泄量との関係



# Cdの尿細管上皮細胞障害作用

分子メカニズムは？

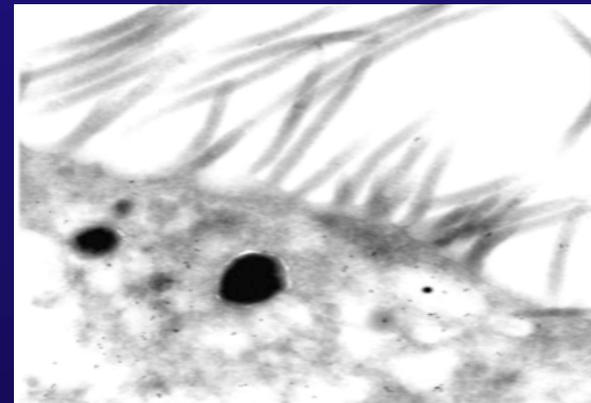
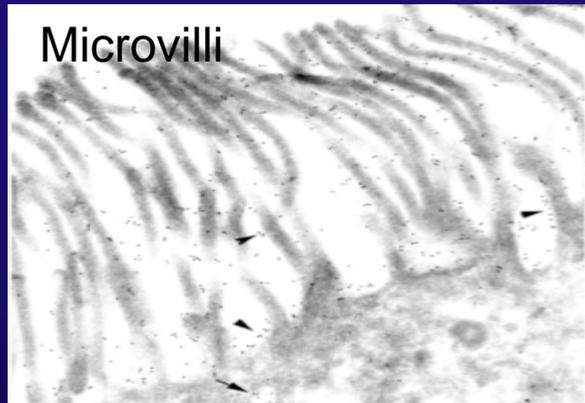
# 近位尿細管上皮細胞内におけるカドミウム



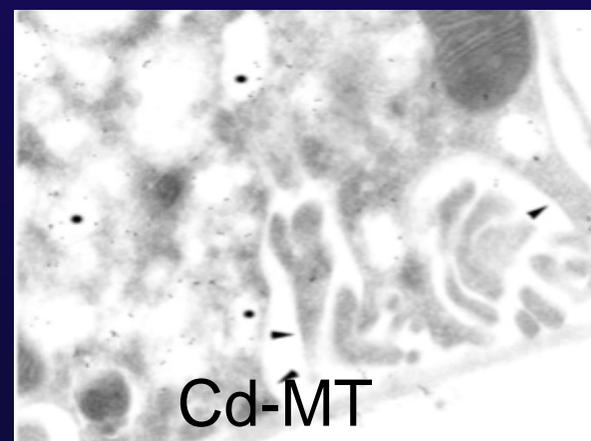
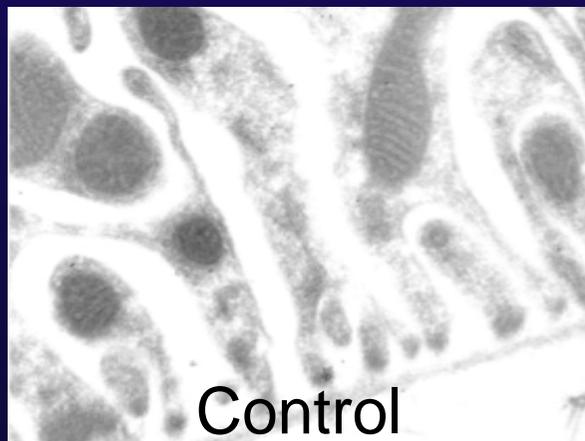
# Cd-MT causes endocytosis of brush-border transporters in rat renal proximal tubules.

Ivan Sabolic, et al.: Am J Physiol 283: 1389-1402, 2002

Immunogold  
Labeling of  
megalin



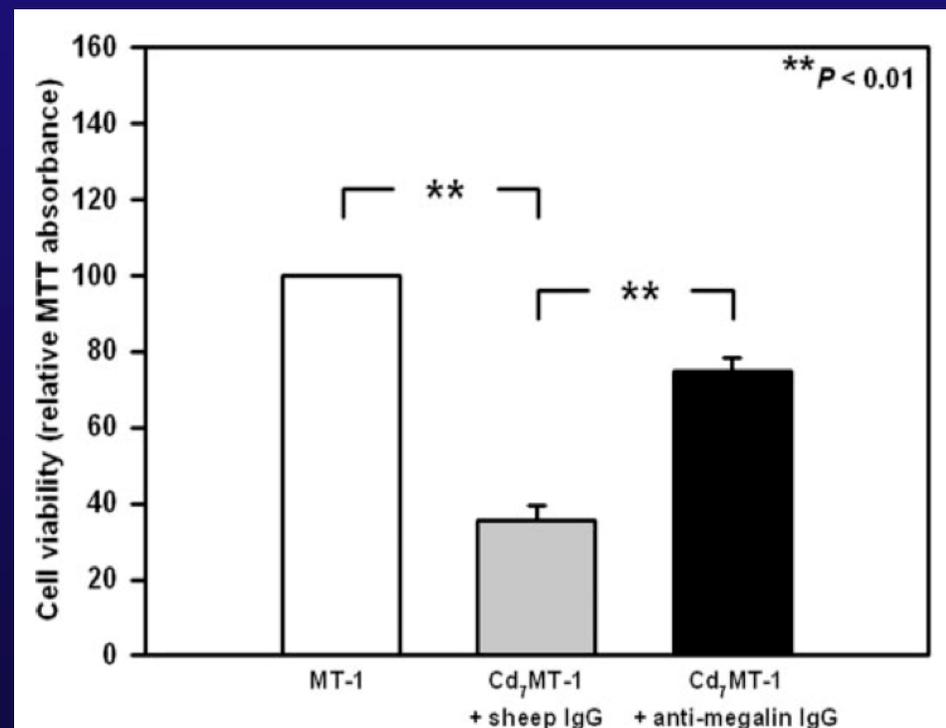
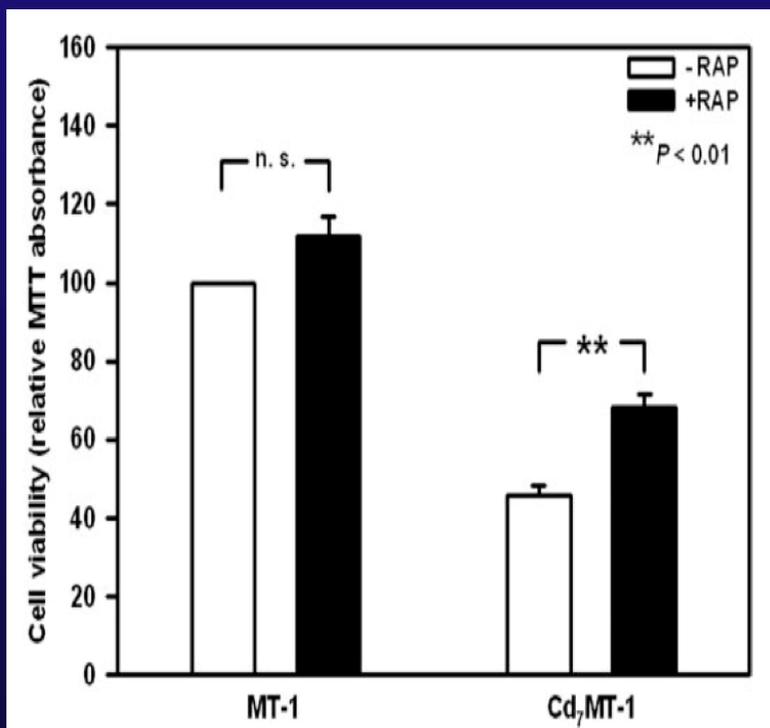
Apical



Basolateral

# Megalin-dependent internalization of cadmium-metallothionein and cytotoxicity in cultured renal proximal tubule cells

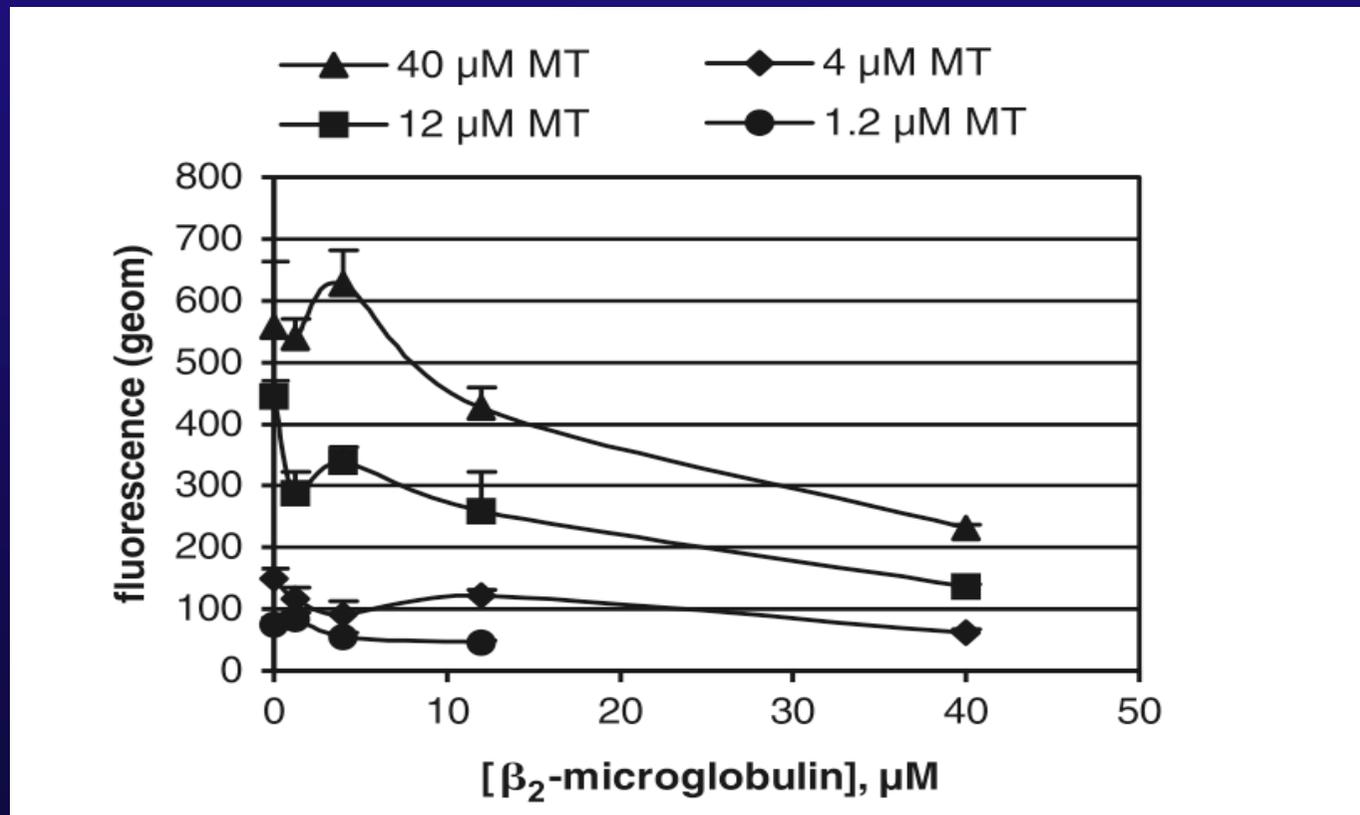
Natascha A Wolff, et al.: J Pharmacol Exp Ther 318: 782-791, 2006



50 $\mu$ M Cd + 7.14 $\mu$ M MT

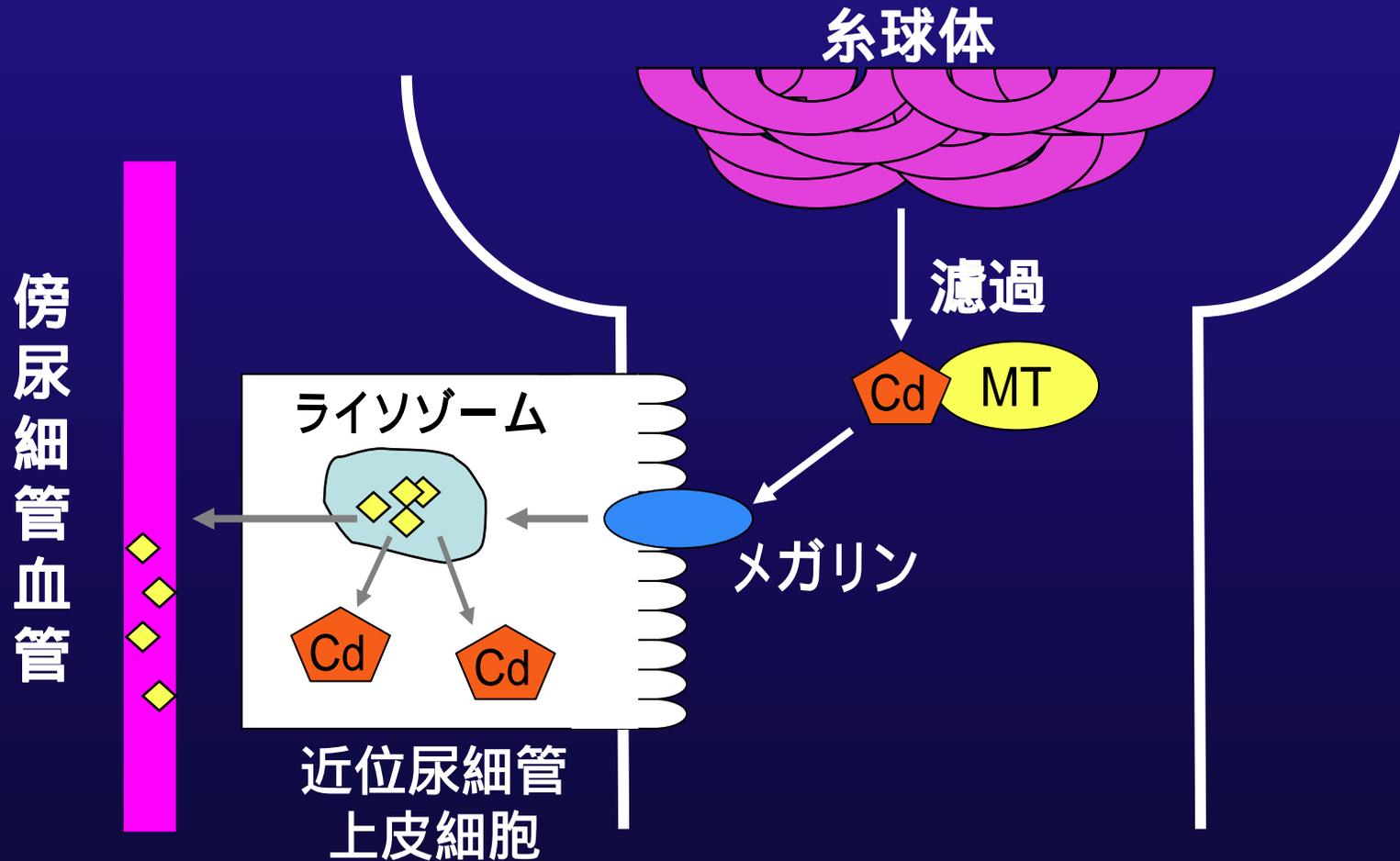
# Megalin mediates renal uptake of heavy metal metallothionein complexes

R. Bryab Klassen, et al.: Am J Physiol Renal Physiol 287: 393-403, 2004

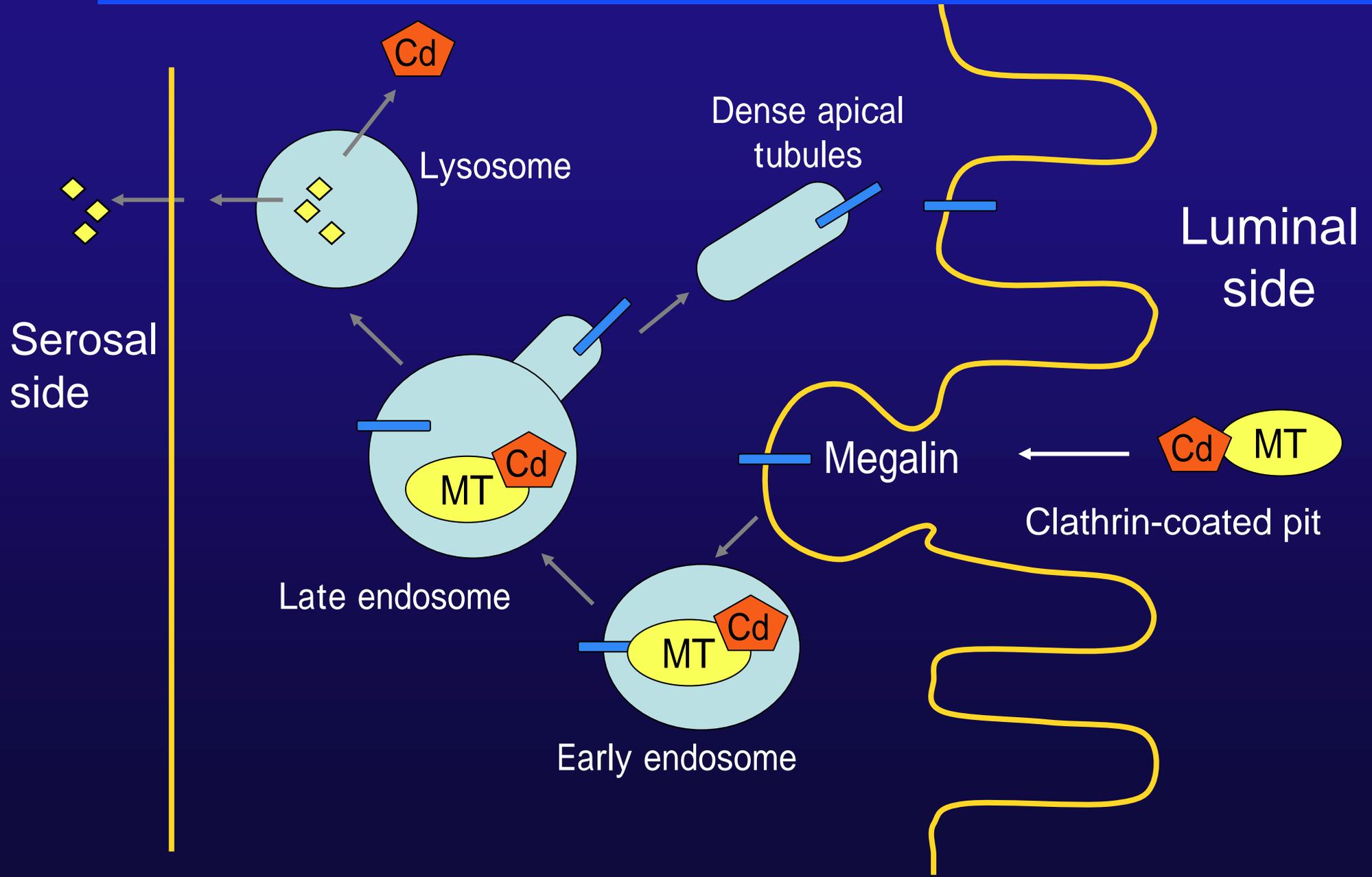


The addition of  $\beta_2$ -microglobulin reduced MT uptake in a dose-dependent manner a broad range of concentrations of both  $\beta_2$ -microglobulin and MT.

# 近位尿細管エンドサイトーシス受容体メガリンを介する Cd-MT複合体の取り込み



# 近位尿細管上皮細胞におけるCd-MTの取り込み機序



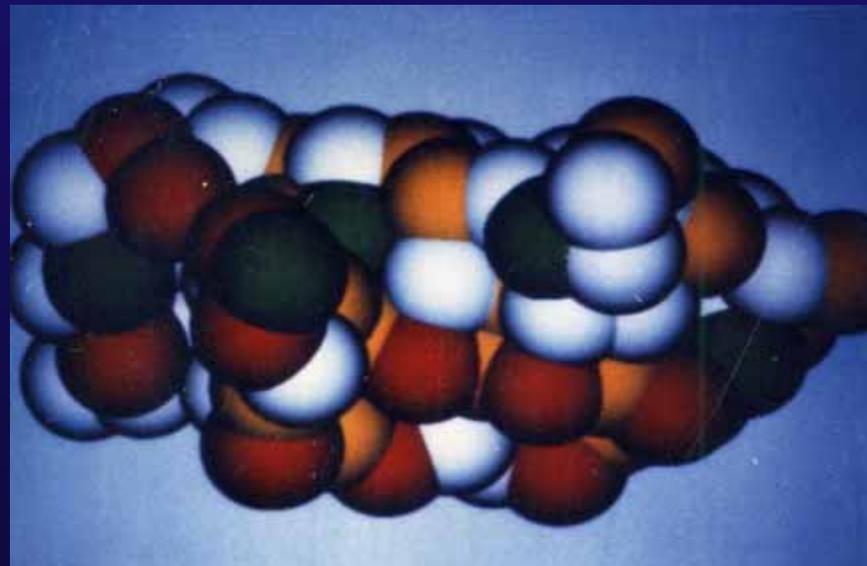
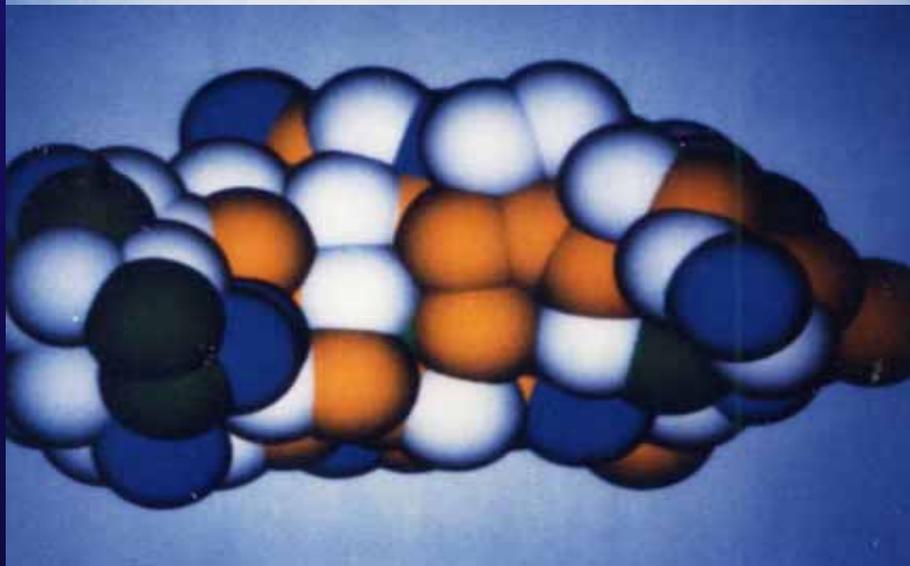
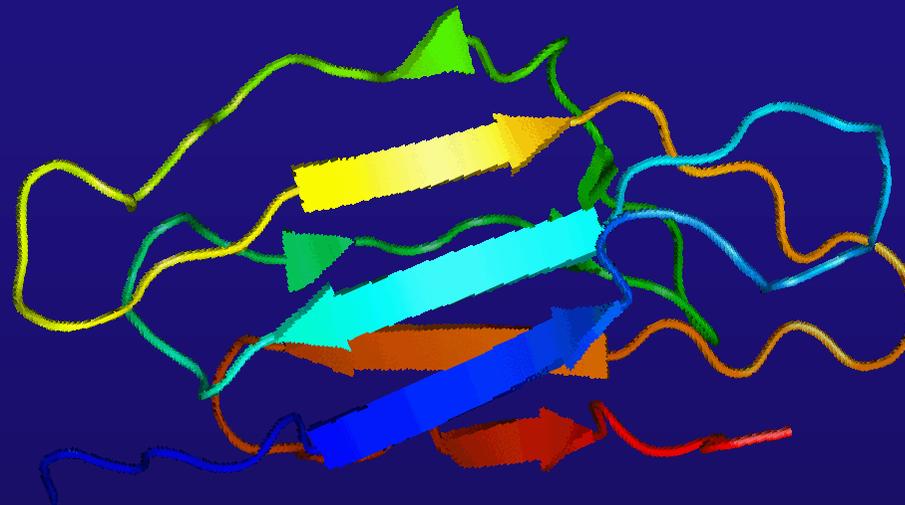
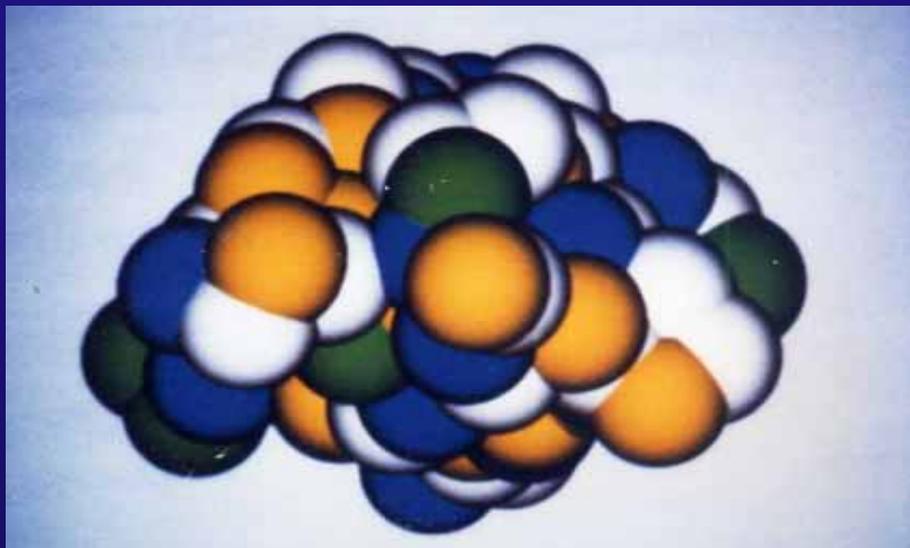
カドミウム腎症の鋭敏な検査としての

尿中バイオマーカー urinary biomarker

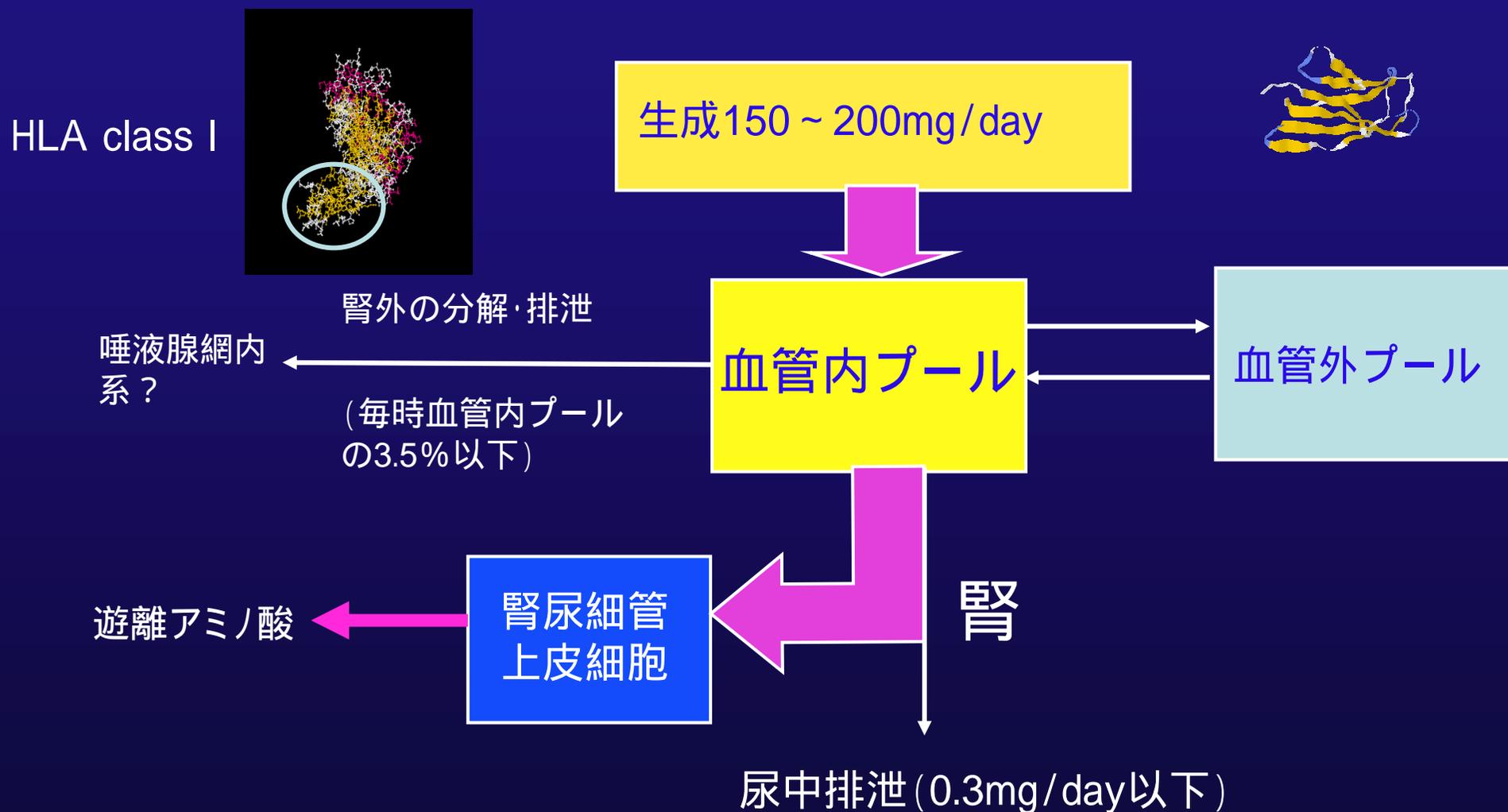
$\beta_2$ -ミクログロブリン  
( $\beta_2$ -microglobulin)

1968年Berggard&Bearn(スウェーデン)により慢性Cd中毒患者の尿中より分離された  
1973年Cunningham&Berggardらにより全一次アミノ酸配列が決定された  
1985年Beckerらにより三次元構造が明らかにされた

# 三次元構造からみた $\beta_2$ -microglobulinの特性



# 生体内(正常者)での $\beta_2$ -microglobulinの代謝



# 尿中 $\beta_2$ -microglobulin

---

- ★ 鋭敏な尿細管機能マーカーである
- ★ 変動要因がある
- ★ Cd腎症の指標としての蓄積データが豊富

軽度Cd汚染と尿中 $\beta_2$ -microglobulinの関係

# 新潟県K町F地区カドミウム含有米の発生に 係わる健康調査 (H12年2月)

---

食糧庁が実施した平成10年米のカドミウム濃度分布調査において、食糧庁の非食用とした通達基準0.4ppmを超えるカドミウムを検出。

さらに平成11年産の玄米サンプルから、食品衛生法の許容基準の1ppmを超えるカドミウムが検出された。

# 新潟県K町F地区 健康調査項目

| - 尿検査 -  | - 血液検査 -  |
|--|---|
| <ol style="list-style-type: none"><li>1. 尿蛋白、尿糖</li><li>2. <math>\beta</math>中<math>\beta_2</math>-ミクログロブリン(mg/gcr)</li><li>3. 尿中RBPまたはリゾチーム(mg/dl)</li><li>4. 尿中カドミウム(mg/gcr)</li><li>5. <math>\beta_1</math>-ミクログロブリン</li><li>6. NAG</li><li>7. 無機リン定量</li></ol> | <ol style="list-style-type: none"><li>1. カドミウム定量</li><li>2. クレアチニン定量</li><li>3. 無機リン定量</li></ol> <p data-bbox="1332 911 2002 1294">対照(非汚染)地区の住民検査をコントロールとした(両地区年齢62歳)</p> |

Nakadaira H, Nishi S: Effects of low-cadmium expose on biological examination. Sci Tot Envirom 308: 49-62, 2003

# 新潟県K町F地区における健康調査結果

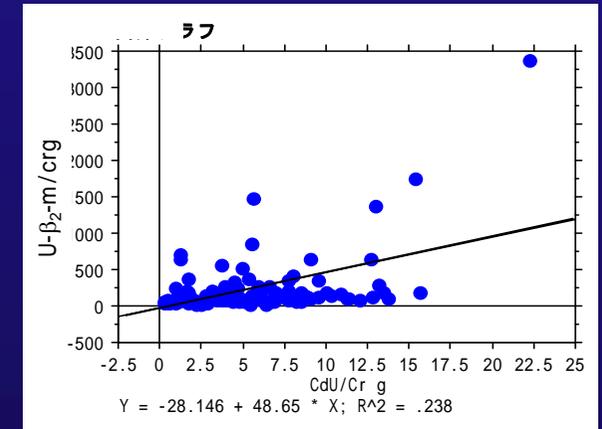
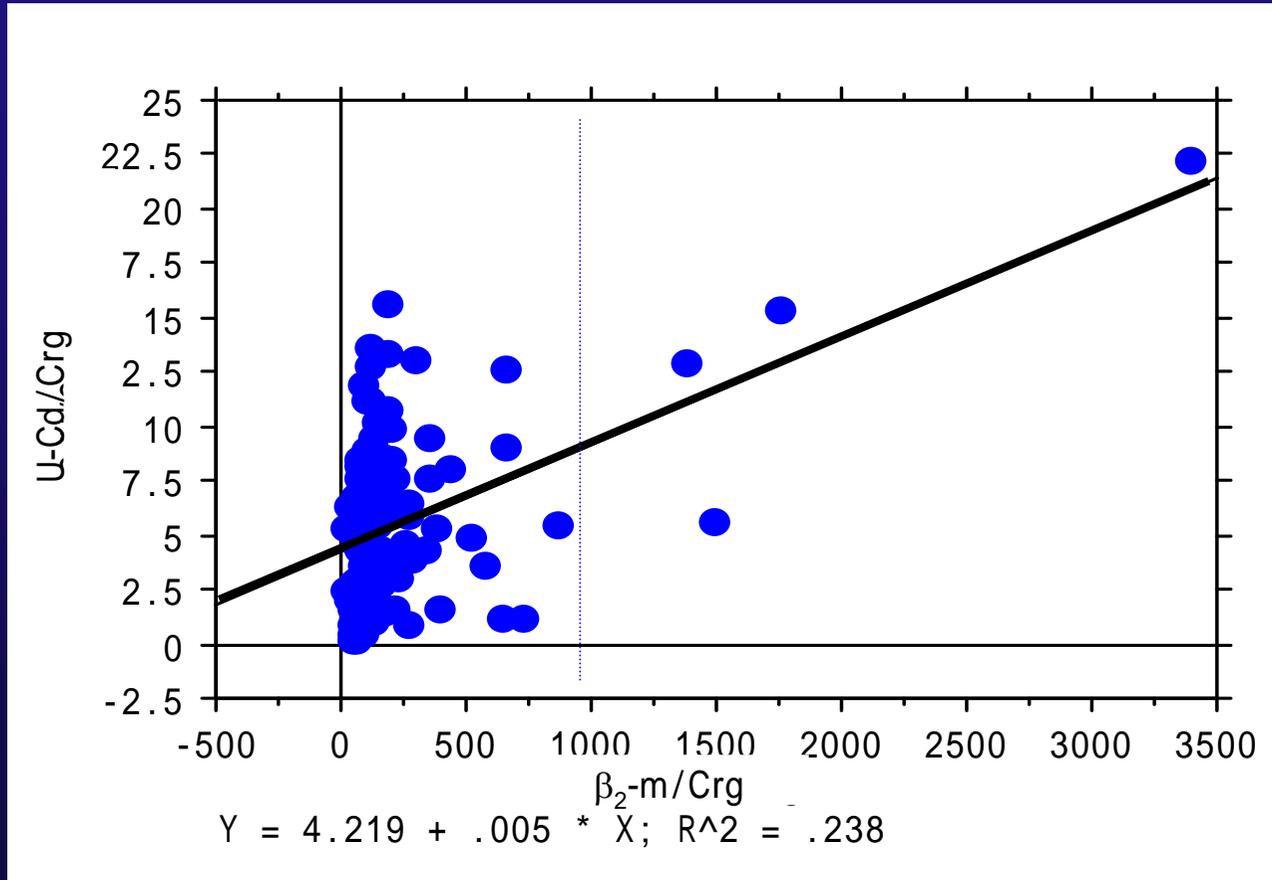
F地区 (男性 44, 女性 54) N=98

Control地区 (男性 21, 女性 29) N=50

| 血中濃度  |      | F地区              |  | Control地区        |  |
|---|------|------------------|--|------------------|--|
| カドミウム濃度<br>( $\mu\text{g/dl}$ )             | (男性) | 0.38 $\pm$ 1.67  |  | 0.21 $\pm$ 2.23  |  |
|   | (女性) | 0.41 $\pm$ 1.79  |  | 0.25 $\pm$ 1.71  |  |
| リン濃度<br>(ng/dl)                             | (男性) | 3.4 $\pm$ 0.49   |  | 3.3 $\pm$ 0.68   |  |
|   | (女性) | 3.7 $\pm$ 0.47   |  | 3.8 $\pm$ 0.45   |  |
| クレアチニン<br>(mg/dl)                           | (男性) | 0.8 $\pm$ 1.15   |  | 0.9 $\pm$ 1.16   |  |
|   | (女性) | 0.6 $\pm$ 1.18   |  | 0.6 $\pm$ 1.20   |  |
| 尿中濃度  |      | F地区              |  | Control地区        |  |
| カドミウム排泄<br>( $\mu\text{g/gCr}$ )            | (男性) | 2.69 $\pm$ 2.62  |  | 1.08 $\pm$ 2.15  |  |
|   | (女性) | 4.68 $\pm$ 2.53  |  | 1.69 $\pm$ 2.17  |  |
| $\beta_2\text{-m}$<br>( $\mu\text{g/gCr}$ ) | (男性) | 101.9 $\pm$ 2.22 |  | 116.6 $\pm$ 2.18 |  |
|   | (女性) | 183.2 $\pm$ 2.56 |  | 171.2 $\pm$ 2.66 |  |

尿中  $\beta_2\text{-m}$ , NAG, IP濃度の平均値は両地区において有意差なし

# 新潟県K町F地区(カドミウム汚染米)住民の 尿中Cd vs. 尿中 $\beta_2$ -m濃度の関係



尿中  $\beta_2$ -m:  
897  $\mu$ g/gCr

Nakadaira H, Nishi S: Effects of low-cadmium exposure on biological examination.  
Sci Tot Environ 308: 49-62, 2003

# 新潟県K町F地区健康調査

---

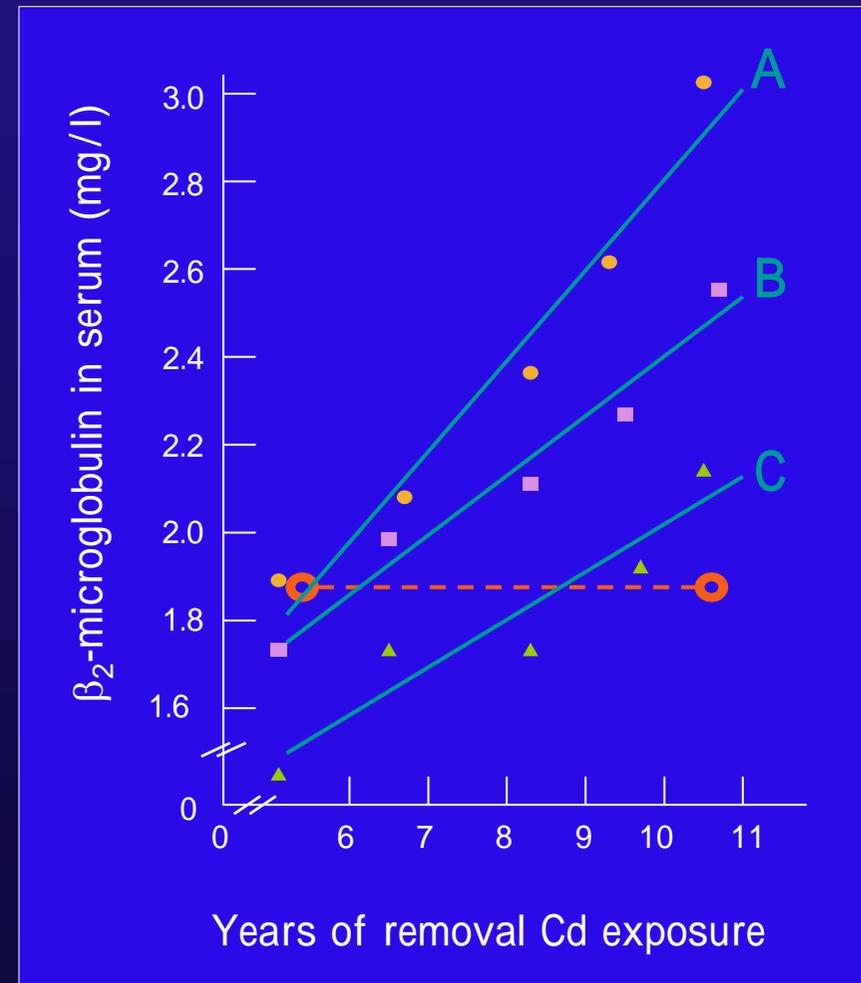
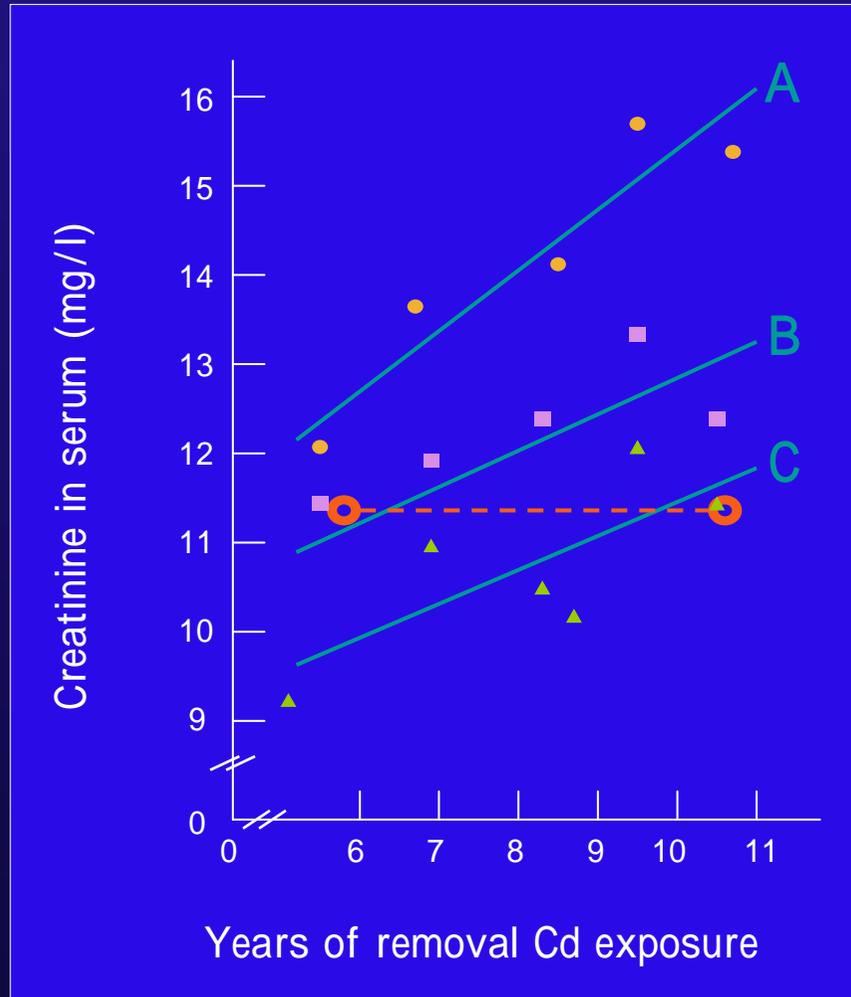
$$\text{Cd-race index} = \begin{array}{l} \text{平均米内Cd濃度 (ppm)} \\ \times \\ \text{1日米飯摂取日数 (1 \sim 3)} \\ \times \\ \text{期間 (年)} \end{array}$$

---

Cd-race indexは、尿中Cd(0.467)、尿中<sub>2</sub>-m (0.318)、尿中NAG(0.623)、尿中<sub>1</sub>-MG (0.377)ならびに血中Cd (0.655)と相関を示した。

---

# Cd腎症進行への閾値は明確か？ Point of no return?



Schrier RW: Disease of the Kidney & Urinary Tract, 8th Edition, Wolters Kluwer, Philadelphia, 2007, P1152

Roles HA, et al.: Health significance of cadmium-induced renal dysfunction: a five-year follow-up. Brit J Ind Med 46:755,1989

尿中 $\beta_2$ -m排泄増加はカドミウム汚染の慢性的な  
影響なのか、加齢による修飾はどの程度か？

---

カドミウム非汚染地域腎機能障害実態調査委員会  
委員長 柴崎 敏昭

カドミウム暴露をうけていない一般集団や  
腎疾患患者における尿中 $\beta_2$ -m排泄の動態  
を検討中

# 長期にわたる尿中 $\beta_2$ -m排泄量の推移について カドミウム汚染地域住民健康影響調査検討会

---

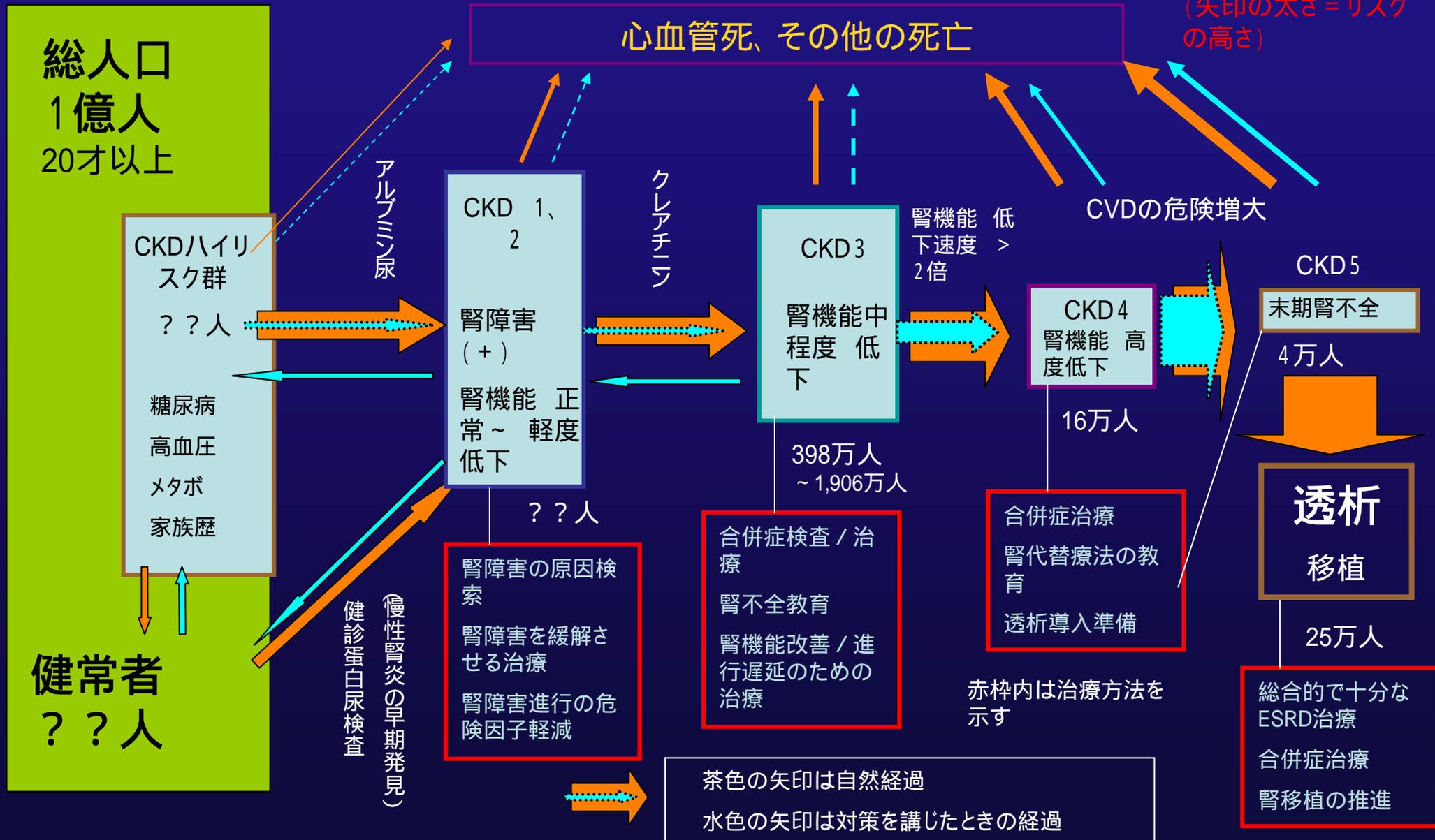
環境省総合環境政策局・富山県

“平成9年からの新方式住民健康影響調査”

地域住民の健康管理・近位尿細管機能障害の異常と  
その変動、可逆性か否か、その予後について

# CKDの進行過程から見た対策の視点

日本腎臓学会慢性腎臓病対策委員会  
日本腎臓学会50周年記念事業実行委員会



Jarup L: Cadmium overload and toxicity.

Nephrol Dial Transplant 17 [Suppl 2]: 35-39, 2002

---

It is noteworthy that the prevalence of renal replacement therapy in Japan is 2-4 times higher than in Europe, perhaps due to greater degrees of cadmium pollution in Japan.