

「イタイイタイ病」の病理学的研究

金沢大学医学部病理学第一講座 (主任: 梶川欽一郎教授)

*金沢大学医学部附属病院検査部 (部長: 松原 藤繼教授)

梶 川 欽 一 郎

北 川 正 信

*中 西 功 夫

上 島 半 治

勝 田 省 吾

黒 田 邦 彦

(昭和48年8月13日受付)

「イタイイタイ病」(以下「イ病」と略称する)は富山県神通川流域に多発した「奇病」として、昭和20年、第2次世界大戦直後から世の注目をあびた疾患である。その発見のいきさつや研究経過についてはすでに多くの綜説や報告があるので、ここでは詳述をさける^{1)~9)}。

現在、「イ病」の主病変が骨軟化症であることは臨床的にも病理解剖学的にも確立された事実であるが、その病因及び病理発生について研究者の意見が一致していないため、「イ病」の本態に関してはなお混乱がある。昭和43年5月に発表された厚生省の見解によれば「「イ病」の本態はカドミウムの慢性中毒によりまず腎臓障害を生じ、次いで骨軟化症をきたし、これに妊娠、授乳、内分泌の変調、老化および栄養としてのカルシウム等の不足などが誘因となって「イ病」という疾患を形成したのである」とされている。

この「イ病」の概念はかなり曖昧な点があるが、「イ病」はカドミウム(以下Cdと略記する)の慢性中毒による腎性骨軟化症に、骨代謝に影響を与えるさまざまな因子が加わって完成する一つの独立疾患として定義されているように読み取れるのである。しかし、「イ病」が果して、このような病理発生による特殊な独立疾患であるか否かについて、その後の研究が進むにつれて、多くの疑問が生じてきたのである。

「イ病」の本態に関する混乱の最大の原因はその病因について意見が一致していないことにある。「イ病」

の病因に関しては、現在Cd中毒説⁵⁾⁶⁾¹⁰⁾¹¹⁾と栄養障害を重視する説¹²⁾¹³⁾とが鋭く対立している。Cd中毒説は主として疫学的調査成績¹⁴⁾に基づいて主張されたもので、「イ病」がCd汚染地区に多発するという本症のいわゆる「地域限局性」に有力な根拠をもっている。その病理発生については、Cdが腎尿細管を障害し、二次的に腎性骨軟化症が発生するものと説明されている⁵⁾。6)。「イ病」の腎障害の特徴としてタンパク尿(とくに「尿細管性」タンパクの排泄)、糖尿及びアミノ酸尿があげられた。これらの症候の類似性から「イ病」はCd中毒によるFanconi症候群にほかならないと解釈された¹⁵⁾。

一方、栄養障害説ではCdによる腎障害と骨軟化症の因果関係に疑問があるとし、「イ病」はビタミンD(以下VDと略記する)その他の栄養素の摂取低下による栄養性骨軟化症と見なすべきであると主張されている。元来、富山県はクル病又は骨軟化症の多発地方として知られており^{16)~19)}、この素因のもとに戦争末期から戦後にかけての食糧事情や労働条件の悪化が「イ病」の発生に最も重要な因子となったものと説明される²⁰⁾。最近、全国各地でCd汚染地区の疫学調査が進められているが、これらの汚染地区では富山県にみられたような「イ病」の多発はまだ報告されていない²¹⁾。この事実も「イ病」のCd中毒説にとって不利な点である。

「イ病」の研究はこれまで疫学的、臨床的及び病理

A Pathological Study of "Itai-itai Disease". Kinichiro Kajikawa, Masanobu Kitagawa, *Isao Nakanishi, Hanji Ueshima, Shogo Katsuda, & Kunihiko Kuroda, Department of Pathology (I) (Director: Prof. K. Kajikawa), School of Medicine, Kanazawa University. *Central Clinical Laboratory, Kanazawa University Hospital (Director: Prof. F. Matsubara)

解剖学的に進められてきたが、病理解剖学的研究が最も遅れている。その理由は剖検例が基が少ないことにある。著者らの教室における臨床的に「イ病」と診断された剖検例はこれまでに11例にすぎない（しかもその中3例は病理解剖学的に骨軟化症とは別の疾患であった）。「イ病」が発見されてから現在まで約25年が経過し、その間に約100名の患者が死亡したと推定されるにもかかわらず、その約1%しか剖検されていないのである。しかも「イ病」発生の最盛期とみなされる昭和20~30年代にはわずか2例の剖検例があるのみである。昭和40年代には多少とも剖検例が増加した。環境庁資料²⁾によると、昭和42~47年に123名の「イ病」認定患者中、34名が死亡しているが、この年代には6例が剖検されている。しかしその大部分はVD治療によって病像は著しく修飾され、本来の病変を解析するうえに、さまざまな困難がつきまとっているのである。

著者らが昭和30年10月に初めて「イ病」の剖検例を経験してから現在までのあゆみを回顧してみると、「イ病」の病変の解釈を巡って、いくつかの廻り道があったことを認めざるをえない。昭和30年10月と同年12月に相継いで行われた2例の「イ病」患者の剖検では、いづれも著明な骨軟化症がみられ、この所見は臨床所見ともよく一致していたので、「イ病」の本態は骨軟化症であると結論された²⁰⁾。次いで昭和33年と38年に、臨床的に「イ病」と診断された2例が剖検されたが、この2例とも副甲状腺腫と全身性線維性骨炎がみとめられた。もし、このような症例をも「イ病」に含めるとすれば、「イ病」の本態は再検討を要するものと思われた。その後、昭和40年7月に「イ病」の剖検例があったが、この例では骨軟化症の所見は甚だ乏しく、一方、腎には高度な尿細管萎縮がみとめられ、腎不全で死亡した例であった。このような所見はそれまでに経験された4例の所見とは異なっているので、「イ病」の本態の解釈はますます混迷に陥ったのである。しかし、その後「イ病」の剖検例を重ねるにしたがって、現在の「イ病」では骨軟化症は著しく改善され、反対に特徴的な腎障害がおこっていることが次第に明らかにされた。同時に骨軟化症のVDによる治癒過程の追跡と、さらにVD過剰症の検討という新たな問題が提起されてきた。殊に、昭和40年以降の「イ病」に共通して出現してきた腎尿細管障害の原因の解明はCd中毒との関連において、「イ病」の本態を理解するために重要な研究課題となってきたのである。

現在、これらの諸問題がすべて解決されたわけでは

ない。しかし、過去25年間に、臨床的に「イ病」と診断された11例の剖検例を整理することによって、「イ病」の本態の解明に貢献し、今後の問題点をより明確にすることができるものと信ずる。

本論文では、第1に、これら剖検例の病理解剖学的診断の根拠、とくに「イ病」と類似疾患との鑑別について述べ、第2に「イ病」の病理発生上議論の中心となっている腎病変の特徴と病因について検討し、第3に、これらの所見に基づいて、骨病変と腎病変との因果関係に論及し、最後に、「イ病」の病因について考察を加えたいと思う。

研究材料と研究方法

昭和30年から昭和46年まで、臨床的に「イ病」と診断された11例の剖検例（うち、1例は富山県立中央病院で剖検され、著者らの教室で組織学的検査が行われた）を主な研究材料とした。この中、症例1、2²⁰⁾はすでに報告されているが、他の症例と比較するため、所見の概略を記載した。又、症例3についても簡単な報告がすでになされている²³⁾。

そのほか、「イ病」の腎病変の病理組織学的意義を検討するため、富山県居住者で「イ病」以外の剖検例63例（昭和30~46年）、及び、富山県以外の居住者でCd曝露のない剖検例92例（昭和46年12月~昭和47年6月）について、腎の組織学的検査を行った。

また、妊娠と骨変化との関係を調べるため、昭和20~43年の剖検例のうち、40才以上の女性で5人以上の子供のある群（14例）と、5人以下の子供のある群（22例）を選び、骨の組織学的変化を比較した。

剖検材料は型のように、ホルマリン固定、パラフィン切片、H.E.染色を行って検査した。又、必要に応じてMasson染色、Azan染色、V. Gieson染色、Kossa反応、Weigert弾力線維染色、脂肪染色、PAS染色を併用した。検査に供した骨は一般に、頭蓋骨、肋骨、椎骨、腸骨及び長骨（大腿骨、脛骨、尺骨、及び橈骨）であるが、X線検査で骨改変層その他の異常所見がみられた部位はできるだけ多く検査した。骨の脱灰には5%硝酸を用いたが、骨軟化症の高度なものは脱灰はほとんど行わなかった。

剖検材料の一部について本学衛生学教室において臓器中のCd及びPbの含量が測定された。

症例の報告

症例1、2はすでに剖検所見が報告²⁰⁾されているので、ここではその要点のみを略記する。

症例1 T.M. 62才、女、農業

昭和18年頃両肩の疼痛をもって発病。疼痛は全身に広がり、歩行不能となって臥床、昭和30年10月10日富山県立中央病院外科に入院。同月13日死亡。X線検査で全身に骨萎縮と多数の骨改変層がみられる。血清無機P 2.5mg/dl, Ca 7.1mg/dl, Al-Pase 15.0 (Bodansky)

剖検診断 (3415)

主病変：(1) 骨軟化症と骨粗鬆症（高度）（写真1, 2）(2) 慢性腎盂腎炎と動脈硬化性萎縮腎（32:64g）, 腎の石灰転移（写真3）

副病変：膀胱炎、高度のりい瘦と全身臓器の萎縮、右心室心筋線維症、両肺水腫、左気管支肺炎、右肋膜癒着、胃出血性びらん、小腸偽メラノーゼ、子宮筋腫、大動脈アテローム硬化症、皮膚炎、褥瘡。

症例2 T.Y. 62才, 女, 農業

昭和20年頃から両足の疼痛をもって発病。歩行不能となり臥床。昭和30年10月富山県立中央病院外科に入院、同年12月8日死亡。X線検査で骨萎縮と骨改変層が著明。血清無機P 2.7mg/dl, Ca 7.6mg/dl, Al-Pase 15.0 (Bodansky)。

剖検診断 (3429)

主病変：(1) 骨軟化症と骨粗鬆症（高度）(2) 慢性腎盂腎炎と動脈硬化性萎縮腎（30:53g）, 腎の石灰転移。

副病変：軽度の副甲状腺肥大、膀胱炎、高度のりい瘦と全身諸臓器萎縮、心褐色萎縮（125g）、右心室腱斑、両肺うっ血水腫、両側肋膜癒着、胃出血性びらん、潰瘍性腸炎、大動脈アテローム硬化症。

症例3 T.K. 49才, 女, 行商

臨床診断：骨軟化症の疑、鉤虫症、貧血、

主訴：腰痛と運動障害。

家族歴、既往歴：祖母、脳出血。13才、腸チフス。未婚、妊娠なし。

現病歴：昭和24年（39才）、下肢に疼痛、昭和27年腰痛が加わり歩行困難となり、昭和29年2月2日富山県立中央病院外科に入院。

現症：栄養不良、貧血。胸椎後彎、骨盤、大腿骨に変形と運動障害。疼痛のため自動的体位運動、歩行は不能。

検査成績：R. 200万, Sahli 35%, W. 6, 800, 赤沈 6 mm（1時間）, 血清タンパク 6.3g/dl, 尿タンパク(+), 糖(-), 沈渣, R(-), W(-), 上皮(+), 円柱(-), 球菌(+), 糞便, 潜血(-), 十二指腸虫卵(+).

X線所見：全身骨萎縮高度、両側大腿骨に病的骨折がみとめられる。

経過：入院後昭和31. 5. 7 ~昭和33. 8. 5ま

で総計2810万単位のVD治療が行われ、昭和32年9月に左大腿骨屈曲の治療として骨切り術施行。VD治療により症状の好転なく、血清Caは昭和30年9月 10.3 mg/dl, 昭和31年1月 11.0mg/dl, 昭和33年8月 14.7mg/dlと次第に上昇し、細菌尿が増悪、全身衰弱が加わって昭和33年9月5日死亡。

剖検所見 (3616)

体型、骨格小、栄養不良、胸部扁平、胸椎後彎、骨盤扁平化。

副甲状腺：甲状腺左葉下極に結節状腫瘍としてみとめられる。大きさ2.5×1.7×1.0cm, 重量2g。甲状腺とは容易に分離される。外面平滑、赤褐色。剖面、赤褐色、水様透明な液をいれる小豆大の嚢胞が1個みとめられる。他の副甲状腺に肥大はない（0.02g）。

下垂体、甲状腺、副腎は正常、卵巣に小指頭大のチョコレート嚢胞1個。

骨：頭蓋骨、肋骨、尺骨、腸骨、大腿骨はどれも著明な萎縮があるが、骨改変層はみられない。骨髓は赤色、左大腿骨近位側に治療の目的で銀線が挿入、骨は軽度に彎曲。

腎：両側とも萎縮著明、腎盂は拡大し、米粒大ないし指頭大の多数の結石や腎砂を満たし、腎実質は著しく薄く（左0.2~0.5cm, 右0.5~1.0cm）、皮髄の境界は不明瞭。左尿管内に示指頭大結石2個。膀胱正常、子宮頸管にポリープがある。

心は萎縮、大動脈アテローム硬化軽度。両肺うっ血と水腫。肝は褐色萎縮。消化管は回腸の米粒大ポリープ、大腸の偽メラノーゼ以外に著変なし。脾、膵正常。脳著変なし。

組織学的所見

副甲状腺：左側の腫瘍状に肥大した副甲状腺は組織学的に良性腺腫である（写真4）。腫瘍細胞はほとんど主細胞から成り、少数の好酸性細胞が混在する。腫瘍細胞は索状又は塊状に並び、ところどころ、漿液をいれた管腔を形成する。腫瘍細胞は正常細胞よりやや大きい、核濃染や核分割はみられない。間質は血管にとみ、嚢状に拡大した管腔の周囲には線維性組織の増生がみられる。その他の副甲状腺には異常はみられない。

骨：検査された骨は程度の差はあるが、いずれも本質的には同一の病変で、多数の破骨細胞を伴う線維性組織の増殖によって特徴づけられる線維性骨炎の像を呈する（写真5）。

骨質は破骨細胞による高伏吸収のため一般に薄い。骨梁の表面には線維芽細胞様の細胞が増殖するが定型的骨芽細胞の増殖は乏しく、類骨縁はみられない。

大腿骨骨折部位には類軟骨の増生を伴う骨肥厚がみられるが、類骨はほとんどなく、骨質の間は他の部位と同様な破骨細胞と線維芽細胞に富む線維性組織で占められる。

本症例では線維性骨炎のほかに、2、3の異常所見がみられた。すなわち、骨吸収とともに骨肥厚がさまざまな程度に混在し、注目すべき点は、肥厚した骨や窩状吸収をうけた骨の辺縁にしばしば異常の石灰沈着がみられることである(写真6)。石灰は蚕蝕された骨辺縁から線維性組織内にも広がっている。さらに、線維性組織内の毛細血管や小動脈の壁にも石灰沈着がみとめられる(写真7)。

腎：両腎とも著明な結石と石灰沈着のため、実質は著しく荒廃している(写真8)。糸球体の硝子化、尿細管の萎縮消失、内腔の拡大、thyroid-like patternがみられる。間質には多数のリンパ球浸潤を伴った線維性組織が増生し、細動脈、葉間動脈には強い動脈硬化症がおこっている。尿細管壁や間質に高度の石灰沈着がみられ、その周囲には組織球や異物巨細胞が集在している。

その他の臓器：その他の臓器に共通してみとめられる変化は転移性石灰沈着で、Kossa反応によって明瞭に染色される。石灰転移は肺において最も著明で、肺胞壁、気管支粘膜、粘膜下層、筋層、及び動脈壁に証明される(写真9、10)。その他、気管粘膜、扁桃、心外膜、小腸粘膜、子宮内膜、軟脳膜にも軽度の石灰沈着がみられた。大動脈には軽度の動脈硬化症があり、内腔に新鮮な血栓が付着し、中膜に少数の好中球浸潤がみられたが、石灰沈着はみとめられない。膝間質に好中球、単球の浸潤がみとめられた。

剖検診断

主病変：(1)副甲状腺腺腫(2g)による hyperparathyroidism (2)全身性線維性骨炎(一部に骨硬化と異常石灰沈着)(3)両側 nephrocalcinosis、腎結石、尿管結石、慢性腎盂腎炎。(4)全身諸臓器の転移性石灰沈着(肺、気管、扁桃、心外膜、小腸粘膜、子宮内膜、軟脳膜)。

副病変：急性間質性肺炎、小腸炎、小腸ポリープ、子宮頸管ポリープ、卵巣黄体血腫、左肋膜癒着、VD過剰症。

症例4 A.M. 44才、女、農業

臨床診断：イタイイタイ病、脳栓塞。

主訴：胸部、四肢関節の疼痛と歩行障害。

家族歴、既往歴：特記すべきものなし。出産3回。

現病歴：昭和33年(40才)、腰痛を訴え、昭和37年

10月頃から歩行不能となり、同年12月19日金沢大学整形外科に入院。

現症：身長145cm、体重45kg。歩行、起立不能。脊柱は強直性。腰椎、胸部、肩胛骨に圧痛。甲状腺右側にくるみ大の腫瘤が触知される。胸腹部に理学的所見なし。血圧148/48。

X線所見：骨は全般に萎縮著明。脊柱は側彎、後彎を示す。肩胛骨、鎖骨、肋骨、撓骨、尺骨、大腿骨、中足骨に骨改変層が証明される。第4腰椎右側に尿路結石の陰影がみられる。

検査成績：R.490万、Sahli 75%、W 8500、血清無機P 1.4mg/dl、Ca 5.4mEq/L、Al-Pase 45.0 (Bessey-Lowry)、Acid-Pase 1.12 (Bessey-Lowry)、Cl 105mEq/L、Na 140mEq/L、K 4.5mg/dl、Fe 63γ/dl、総コレステロール 273mg/dl、WR(-)、CRP(-)、RA(-)、血清タンパク 8.7g/dl、A/G 0.78、黄疸指数 4、硫酸亜鉛試験 12.6、血清コバルト反応 R 6(7)、チモール濁濁試験 3.5、血清アミラーゼ 4。腎機能検査、PSP 22.0(15'), 56.0(30'), RBF 1320 ml/min、RPF 858ml/min、GFR 172、FF 0.20、BUN 15mg/dl、尿Ca 4.4~6.6mEq/day、無機P 0.15 g/day、アミラーゼ 32、17-KS 3.2mg/day、17-OH KS 14.9mg/day、Thorn テスト +54.5%。

経過：昭和38.1.23~昭和38.2.29、VD投与(全量234万単位)を行ったが著効はなかった。同年3月9日からタンパク同化ホルモンの投与により、疼痛は軽減。5月16日VD₃1日60万単位筋注による衝撃療法を開始したところ、激しい腹痛と嘔吐がおこり、注射を中止したが、5月20日急に意識消失し、5月24日死亡。

剖検所見(4207)

栄養中等、皮下溢血斑散在。

副甲状腺：外表から前頸部右側にくるみ大腫瘤として触知される。腫瘤は甲状腺右葉に接して存在し重さ13g。剖面、灰白黄色。米粒大ないし小指頭大の嚢胞が散在、左側の副甲状腺は正常。

下垂体、甲状腺、副腎、卵巣に著変なし。

骨：全体に萎縮性、とくに頭蓋骨に高度。骨質は軟かく、刀で切断される。脊椎は魚椎を呈し、肋骨、肩胛骨、尺骨、大腿骨は萎縮性であるが、X線検査でみられた骨改変層には限局性骨増生がみられる。

腎(250:300g)：外面灰白淡紅ないし暗赤色。剖面、暗赤、濁濁、両質境界不鮮明、腎盂拡大、左腎の腎盂周囲脂肪組織内に拇指頭大の汚穢色潤を呈する軟化巣。右腎には拡大した腎盂内に小指頭大結石1個。右尿管内にも黄白色砂粒状物質がみられる。膀胱粘膜腫脹し暗赤色。

心(320g)、右心腔の拡大、右肋膜軽度癒着、両肺うっ血水腫が著明。脾、外面に多数の溢血斑、頭部は腫大、割面、分葉の像は乱れ、斑状に暗赤色、その内に灰白黄色の病巣が散在。脾静脈から門脈内に新鮮な血栓が充満している。総胆管に異常はない。肝、うっ血が著明、濁濁。胆嚢は正常。脾、正常。消化管では胃、小腸のカタル性病変、大腸粘膜の水腫がみられる。脳は全体に水腫状。

組織学的所見

副甲状腺： 右側の副甲状腺腫瘍は組織学的に結合組織被膜で包まれた結節状の腺腫で、正常の副甲状腺組織は辺縁に圧迫された薄層として残っている。腫瘍細胞は塊状又は索状に増殖した主胞と淡明細胞から成る(写真11)。腫瘍細胞はところどころ、腺管又は嚢胞を形成し、腔内には漿液性又は血性の液をいれている。腫瘍細胞は正常細胞より大きい、一般に形、大きさは一様である。しかし、嚢胞に接する部分では、大型の核と広い淡明な細胞質をもつ異型細胞が散在性にみとめられる。核分割はみられない。間質は血管に富み、ヘモジデリンの沈着、異物巨細胞がみられることがある。他の副甲状腺には異常はみられない。

骨： 骨の組織学的所見は複雑で部位によって異なっている。最も普遍的にみられる変化は線維性骨炎に一致する変化である。すなわち、破骨細胞と新生毛細血管を伴う線維性組織が増殖し、骨質は窩状吸収をうけている(写真12)。しかし、一部の骨(脊椎、大腿骨)では骨芽細胞の増殖を伴った類骨や骨梁周囲の類骨縁がさまざまな程度に形成されている。さらに、骨改変層がみとめられる部分もある(肩胛骨、尺骨、肋骨)(写真13)。しかし、症例1、2の骨改変層より病変は複雑で、類骨や類軟骨が混在し、増加した骨質の間は血管の豊富な線維性組織で占められ、骨芽細胞や破骨細胞の増殖が特に目立っている。さらに、尺骨、大腿骨においては骨改変層の治癒像を思わせる骨質の緻密化がみられる。

腎： 両腎共、糸球体の硝子化、Bowman 嚢の線維性肥厚、尿管上皮の腫脹、空胞化、石灰円柱がみられる。間質にはリンパ球浸潤を伴った線維性組織の軽度の増生がある。

脾： 葉間結合組織の増生、リンパ球、プラズマ細胞、組織球の浸潤がみられる(写真14)。導管は拡大し、その内容が管外へ滲出し、組織の壊死、出血がおこり、好中球の浸潤がみられる。腸間膜根部、後腹膜及び右腎周囲脂肪組織の中にも、同様な出血壊死がみとめられる。

脾静脈から門脈内に血栓が充満し、一部に軽度な器

質化が始まっている。

肝： 肝細胞は顆粒状で細胞質内に好酸性小体が多数にみられる。この小体は Masson 染色で青染、Sudam III で陰性である。グ鞘には軽度のリンパ球浸潤がある。Kupffer 細胞の動員はみられない。

胃、小腸、大腸にカタル性炎がみられる。

剖検診断

主病変：(1) 副甲状腺腫(13g) (2) 全身性線維性骨炎及び骨改変層を伴う骨軟化症 (3) 右腎結石、右尿管砂状結石。

副病変：慢性間質性肺炎、脾、腸間膜、後腹膜の脂肪壊死、門脈血栓、肝変性、カタル性胃炎と腸炎、両肺うっ血、気管支肺炎、右肋膜癒着、子宮筋腫(臨床的に急性VD中毒症合併の疑)。

症例5 I.F. 73才、女、農業。

臨床診断：骨軟化症、尿毒症、貧血、急性大腸炎。

主訴：両側大腿痛、嘔吐、下痢。

家族歴、既往歴：特記すべきものなし。出産3回。

現病歴：昭和29年頃から、両足、大腿、腰部に疼痛を訴え、昭和31年5月25日富山県立中央病院外科に入院。当時、あひる様歩行、X線検査で右大腿骨に骨改変層。R 280万、Sahli 60%、W 5000。血清タンパク7.8g/dl、A/G 1.26、血清無機P 2.4mg/dl、Ca 9.5mg/dl、Al-Pase 9.1 (Bodansky)、K 8.9mg/dl、Cl 394.2mg/dl、血漿pH 7.35、BUN 21.5mg/dl、尿 pH 6.8、比重 1015、タンパク(+)、糖ときどき(+)、尿窒素 6.2g/day、P 0.35g/day、Ca 0.28g/day、K 2.0g/day、Cl 1.2g/day。PSP 15分20%、2時間70%、T horn テスト 57.0%、17-KS 0.9mg/dl、17-OHKS 0.7mg/dl。

入院後VD高単位療法で症状改善され、昭和32年1月退院。以後通院しVD治療を受ける。昭和40年5月再び右大腿部疼痛を訴え、6月上旬から下腹部痛、食思不振、嘔吐をみるようになり、昭和40年6月24日再入院。

現症及び経過：るい瘦、貧血状、腹痛、嘔吐、下痢(1日5回)。R 288万、Hb 7.84g/dl、W 10400、B UN 161mg/dl、血清タンパク 7.6g/dl、血清クレアチニン 14.7mg/dl、アミラーゼ 8、血糖 280mg/dl、血清無機P 4.4mg/dl、Ca 10.6mg/dl、Al-Pase 1.0 (Bssey-Lowry)、尿タンパク(+)、糖(-)。

6月29日から意識不明、痙攣、黄疸出現し、7月7日死亡。

VD投与量：昭和31～昭和40年の間に総量、5861

万単位。

剖検所見 (4574)

栄養やや不良，心嚢に線維素性滲出液25ml，心外膜に線維素が付着，点状溢血斑が散在。左心室は軽度肥大。大動脈に軽度のアテローム硬化がある。肺は両側共気腫状。脾，肝の外面に少量の線維素が付着。脾，正常。消化管では回腸下部充血，黒褐色偽膜様物質を付着，大腸粘膜水腫状，リンパ濾胞腫大。内分泌器官，正常。脳に異常なし。

腎：両側とも萎縮著明，外面は粗大陥凹があり灰白暗赤。剖面，実質は薄く，両質の境界不鮮明，髓放線の走行は不規則，腎盂は拡大する。尿管，膀胱に著変なし。

骨：胸椎は左側彎，X線検査で認められた尺骨，大腿骨の骨改変層は外面からやや隆起し，剖面では骨皮質の限局性肥厚があり硬い。その他検査された肋骨，腰椎，腸骨，頭蓋骨には肉眼的に著変はみられない。

組織学的所見

骨：活動性骨軟化症の所見は乏しく，骨梁の類骨縁はまれにしかみられない。一方，骨質の肥厚や萎縮が混在してみられる。大腿骨の骨改変層では骨皮質から海綿質を横断する新生骨質が存在し，その層板構造は乱れ，不規則な石灰沈着がみられる(写真15)。尺骨，椎体骨，腸骨，肋骨では骨粗鬆症と層板構造の乱れた太い骨梁がみとめられ，ときどき類骨縁が残っている(写真16)。又，少数の破骨細胞や骨芽細胞が骨質辺縁に存在し，軽度な線維性組織の増生が伴われることがある。

腎：両腎とも同様な組織学的変化を示す。糸球体にはときどき硝子化，Bowman 嚢の線維性肥厚がみられるほかは変化が少ない。これに対して，尿細管の変化は著明である。尿細管上皮は萎縮，扁平化し，拡大した内腔に好酸性顆粒状円柱をいれている(写真17)。尿細管上皮又は内腔に少数の石灰沈着がみられる。間質には線維性組織が増加し，軽度のリンパ球浸潤がみられる。葉間動脈，弓動脈には中等度の動脈硬化症がある。腎盂には著変はみられない。

脾：腺房の拡大，間質の水腫，線維の増加及び少数のリンパ球浸潤がみとめられる。

肝：グ鞘を中心に結合組織の増生があり，好中球，リンパ球の浸潤と組織球の増殖が伴われる。肝細胞には軽度の変性，壊死がみられ，まれに偽胆管の形成がみられることがある。

副甲状腺には異常はみとめられない。

剖検診断

主病変：(1)骨軟化症とその治癒，右大腿骨の治

癒した骨改変層，骨粗鬆症(軽度)，胸椎左側彎症(2)両側尿細管症(高度)による尿毒症。

副病変：慢性間質性肺炎，線維素性心外膜炎，カタル性大腸炎，偽膜性回腸炎，活動性慢性肝炎，両側肺気腫(臨床的にVD中毒症合併の疑)

症例6 S.S. 79才，女，農業

臨床診断：イタイイタイ病。

主訴：貧血，全身倦怠。

家歴，既往歴：特記すべきものなし。出産6回。

現病歴：昭和35年8月腰部疼痛を訴え，富山県立中央病院外科で「イ病」と診断され，同年9月8日入院。VD治療により軽快，昭和37年4月13日退院。以後外来通院し，年間250~560万単位のVD治療を受けている。昭和42年暮から全身倦怠，貧血が著しくなり，昭和43年4月4日再入院。

現症：体型小，貧血著明，脊柱後彎。独歩困難。右下肺野呼吸音減弱。腹部著変なし。血圧122/60。

検査成績：R 184万，Sahli 37%，W7400，Ht 20%，血糖 95mg/dl，血清無機P 2.5mg/dl，Ca 9.9mg/dl，Al-Pase 2.3 (Bessey-Lowry)，Cl 403mEq/L，Na 142mEq/L，K 3.6mg/dl，Fe 170 γ /dl，BUN 26.2mg/dl，血清タンパク 4.9g/dl，A/G 0.77，ZTT 3.6，TTT 0.6，GOT 14.5，GPT 2.0，総コレステロール 163mg/dl，黄疸指数 2，血清アミラーゼ 8，赤沈 50mm (1時間)，94mm (2時間)。

尿：タンパク(+)，糖(+)，ウロビリゲン(正)，アミラーゼ 16，尿素クリアランスやや低下。

糞便：潜血(+)，虫卵(-)。

X線所見：大腿骨，骨盤，肋骨に骨萎縮著明，ところどころ，骨改変層を疑わせる像がある。橈骨骨幹に骨増殖の像がみとめられる。

経過：入院後VD20万単位，1週1回筋注。食思不振はあったが嘔気，嘔吐，腹痛はなかった。昭和43年5月20日退院，萩野病院(富山県婦中町)に入院。同年5月末より嘔吐頻発，尿量減少し，全身衰弱が高度となり同年6月7日死亡。

剖検所見 (5313)

体型，骨格小，著しくい瘦。脊柱後彎著明。胃は多量食物残渣をいれ膨満。幽門に9×5cmの潰瘍を伴う胃癌(Bormann III型)があり，幽門は著しく狭窄。胃は肝及び脾と強く癒着し，周囲リンパ節には多数の転移がみられる。体壁腹膜，大網，腸間膜，諸腸漿膜，骨盤腹膜に多数の播種性転移があり，約300ccの線維素性滲出液がみられる。

心は褐色萎縮(145g)。大動脈は軽度のアテローム

硬化，左胸腔は胸水100cc，右胸腔は肝臓状癒着，左肺は気腫状，右肺中葉は無気肺，下葉はうっ血水腫，上葉に小豆大の石灰化した結核，脾，脾の割面に著変なし，肝，外面に少数の転移性癌の小結節が散在，割面，暗赤，右葉に大豆大灰白色の結節が1個みとめられる，小腸，結腸，直腸に著変なく，盲腸にポリープ1個，内分泌器官に著変はなく，副甲状腺正常，大脳石中心核に米粒大の軟化巣が1個存在する。

腎：両腎とも萎縮著明(70:50g)，外面は灰白淡紅，ないし暗赤，不規則な粗大陥凹がある，割面，実質は萎縮し，両質の境界不分明，腎盂に著変なし。

骨：頭蓋骨，肋骨，腰椎に骨萎縮があり，肋骨，腰椎は刀で切断が可能である，しかし，橈骨，大腿骨では骨皮質は硬く肥厚を示す，大腿骨のX線検査で骨改変層を疑われた部分には限局性の骨皮質肥厚がみられる。

組織学的所見

骨：肉眼所見に対応して，組織学的所見は部位によって差異がある，全般に骨萎縮が主で，骨軟化症の所見に乏しい，特に頭骨の萎縮は顕著でトルコ鞍後突起では骨質はほとんど消失し，線維性組織によって置換されている，注意してみると，肋骨や椎体骨に骨梁に沿った狭い類骨縁をみとめることができる，大腿骨の骨改変層は限局性の骨皮質の増生としてみられ，緻密な骨質には層板構造が明瞭で，豊富な骨細胞が存在している(写真18)，類骨はみとめられない，同様な骨皮質の増殖は橈骨においてもみとめられる。

腎：病変は主として尿細管にみられ，糸球体にはところどころ硝子化とBowman囊の線維性肥厚がみられるにすぎない，尿細管上皮は萎縮と変性を示し，尿細管はところどころ，拡大し硝子様円柱をいれている，下部尿細管には少数の石灰沈着がある，間質には軽度の線維の増加とリン球浸潤がみられる，葉間動脈，弓動脈には中等度の動脈硬化症がある。

胃：粘膜から漿膜に亘って，粘液形成を示す腺癌の増殖がみられる，癌細胞は腹腔-，後腹膜-，骨盤リンパ節に転移し，また，腹膜に播種し癌性腹膜炎を併発している，その他，組織学的に食道，小腸，子宮，脾に小転移巣が見出された。

肝右葉内に肉眼的にみられた小結節は組織学的には肉芽腫で，中央の壊死を囲んで組織球，線維芽細胞が増殖し，好中球，リンパ球の浸潤がみられる，類上皮細胞や巨細胞はみられない，左心室心筋内にも，リンパ球，組織球，線維芽細胞から成る小肉芽腫がみられた。

甲状腺に濾胞の萎縮と上皮の変性があり，少数のリ

ンパ球浸潤が伴われている，その他の内分泌器官には異常はみとめられない。

剖検診断

主病変：(1)骨粗鬆症，骨軟化症(軽度の類骨縁，治癒した骨改変層)(2)尿細管症(軽度)(3)胃癌(幽門狭窄を伴った膠様腺癌，BormannⅢ型)，転移：腹膜(癌性腹膜炎)，腹腔-，後腹膜-，骨盤リンパ節，脾，食道，小腸，子宮。

副病変：右肋膜肝臓，左胸水(100cc)，右肺化骨した結核，肝，心の小肉芽腫，食道びらん，盲腸ポリープ，大脳小軟化巣。

症例7 S.M. 61才，女，農業

臨床診断：イタイイタイ病。

主訴，全身疼痛。

家族歴，既往歴：特記すべきものなし，出産11回。

現病歴：昭和32年頃から腰痛を訴え，高岡農協病院に入院，約1年3ヵ月VD治療を受け軽快したので退院，以後通院治療をうける。

昭和37年から富山県立中央病院外科に転じ，昭和40年7月，精査のため金沢大学整形外科に入院，当時，身長128.5cm，体重36.0kg，脊柱後彎著明，肘関節，股関節の運動障害がある。

検査成績：血清無機P 2.0mg/dl，Ca 4.3mEq/L，Al-Pase 6.5 (Bessey-Lowry)，K 4.3mg/dl，Na 150mEq/L，Cl 124mEq/L，BUN 20mg/dl，CO₂ 44.7vol%，総コレステロール 160mg/dl，総タンパク 4.0g/dl，esterogen 35.8，17-KS 5.61，17-OHCS 1.83，gonadotropin 32，pregnandiol 0.21，pregnantriol 0.27。

尿：尿量2000ml，Ca 279mg/day，P 447mg/day，P/Ca 1.73，アミノN 372.5mg，Cd 38.38γ，Pb 27.98γ，Zn 1.350γ，アミノ酸(+)，タンパク(+) (~6.6g/day)，糖(-) (2~5g/day)，ウロビリノーゲン(正)，沈渣，R(+)，W(+)，円柱(+)，PSP 15分6.0%，120分12.0%，RBF 91.3，RPF 62.0，GER 31.7，FF 0.52。

腎生検において尿細管萎縮がみとめられた。

X線所見：両坐骨，右脛骨，右肩胛肩に骨改変層がみとめられる。

退院後は富山県婦中町荻野病院に通院し，昭和40年に同病院に入院。

現症：貧血著明，不整脈，血圧 110/90。

検査成績：R 254万，Sahli 60%，W 4500，血清タンパク 6.8g/dl，血清無機P 3.5mg/dl，Ca 8.6mg/dl，Al-Pase 22(Bodansky)，BUN 25mg/dl，血糖

110mg/dl, 赤沈75mm(1時間), 121mm(2時間)。

尿: タンパク(+), 糖(±), 沈渣, W(+), R(+), 上皮(+), 円柱(+).

X線所見: 肋骨変形と骨改変層がみとめられる。

経過: 入院後VD, タンパク同化ホルモンなどの治療により, 疼痛は軽減, 昭和44年のX線検査では骨改変層は消失. 昭和47年8月頃から腎盂腎炎を併発, また胆石の発作をみるようになった. その後心衰弱が増強し, 昭和47年11月19日死亡.

剖検所見 (5467)

体型骨格小, 栄養不良. 胸部は鳩胸, 脊柱は後彎が著明.

心(370g): 僧帽弁の高度の線維性肥厚と癒合のため弁口は著しい狭窄を示す. 肥厚した弁膜には指頭ないし米粒大の灰白淡紅の疣贅が付着. 腱索も肥厚, 短縮する. 大動脈弁にも米粒大の粗嚙な血栓が多数付着している. 左心房は拡大し, 内腔に球状血栓をいれる. 左心室は軽度に肥大, 拡張を示し, 右心房も軽度に拡大する. 大動脈には中等度のアテローム硬化症がある.

肺はうっ血水腫. 右胸腔に線維性癒着.

脾(150g)に径約1cmの新鮮な貧血性梗塞がある. 肝はうっ血, 総胆管, 肝胆管は拡張し, それぞれ6個と3個のコレステリン色素石灰結石をいれている. 膵, 消化管は正常. 内分泌器官, 脳には著変はみられない.

腎(40:70g): 萎縮著明で被膜の剥離は困難. 外面に粗大陥凹があり, 粟粒大灰白黄色の小結節が散在. 剖面, 実質は薄く, 両質の境界不鮮明, 濁濁し, 灰白黄色の膿瘍が散在. 腎盂は拡大し, 膿様の尿をいれる.

尿管は両側とも乳白濁濁した尿をいれる. 膀胱にも同様な尿を約50ccいれる. 粘膜には著変はみられない.

骨: 肋骨, 腰椎, 脛骨, 大腿骨が検査された. 全般に骨皮質の萎縮が目立つが, 右大腿骨近位側の骨皮質はびまん性に肥厚し硬い. 骨改変層は見出されない.

組織学的所見

骨: 右大腿骨の骨皮質肥厚部は骨硬化の像を呈する. 骨硬化はびまん性にみられ, 海綿質への突出はなく, 骨辺縁にはところどころ, 骨芽細胞の増殖や(写真19), 破骨細胞による窩状吸収と軽度の線維性組織の増殖(写真20)がみられる. 注目すべき点は Havers 管の内側, 外骨膜(写真21), 又は血管壁(写真2

2)に石灰沈着がみとめられることである.

大腿骨のその他の部位では骨粗鬆症がみられる. 椎体骨, 脛骨, 肋骨もほぼ同様な所見で, 骨質の萎縮と, ところどころ, 骨芽細胞と破骨細胞の増殖がみとめられる. しかし類骨縁はなく, 活動性骨軟化症の所見は見出されない.

腎: 両側とも化膿性腎盂腎炎の像を呈する. 腎盂から皮質まで充血と好中球のびまん性浸潤があり, 小膿瘍が形成される(写真23). 中等度の石灰沈着があり, 石灰は尿細管上皮, 又は管腔内に円柱としてみとめられ, 高度な場合は尿細管壁の破壊がみられる.

心: 僧帽弁は線維性肥厚が著明で, 硝子化と石灰沈着を伴い, 表面に新鮮な血栓が付着している. 細胞反応はほとんどみられない. 大動脈弁では少数の細胞浸潤を伴った線維性組織の増生があり, 器質化が始った血栓が付着している. 心筋には水腫と軽度の線維症がみられる.

その他, 組織学的に肺炎, 胆嚢炎, 右海馬の小軟化巣が見出された.

剖検診断

主病変: (1)骨粗鬆症, 右大腿骨皮質の硬化, 脊柱後彎, 胸部変形 (2)疣贅性心内膜炎; 僧帽弁の狭窄と閉鎖不全, 大動脈弁の新鮮な血栓, 左心房の拡張, 球状血栓, 右心室, 右心房の軽度拡張.

副病変: 両側化膿性腎盂腎炎, 脾の貧血性梗塞, 両側肺水腫, 左気管支肺炎, 全身うっ血, 胆石, 慢性胆嚢炎(軽度), 右海馬の小軟化巣, VD過剰症.

症例8 U.T. 73才, 女, 農業

臨床診断: イタイタイ病, 胃癌, 尿毒症.

主訴: 腰痛.

家族歴: 特記すべきものなし.

既往歴: 昭和35年右肺結核, 昭和36年糖尿病, 昭和43年肺炎, 出産14回.

現病歴: 昭和35年頃から腰部, 大腿部に疼痛を訴え, 治療により軽快. 昭和42年, 再び腰部, 大腿部の疼痛が増強, 昭和43年10月「イ病」と認定され, 同年11月富山県立中央病院外科に入院.

現症: 身長131cm, 体重29kg. 脊柱後彎著明. 上腹部に軽度の抵抗がある. 血圧124/80.

検査成績: R 203万, Sahli 40%, 11900, 血清無機P 3.0mg/dl, Ca 9.8mg/dl, Al-Pase 5.3 (Bessey-Lowry), Cl 134mEq/L, Na 149mEq/L, K 4.0mg/dl, Fe 58 γ /dl, TTT 1.1, GOT 30.0, GPT 17.0, 黄疸指数 3.0, BUN 24.5mg/dl, 血糖, 空腹時 106mg/dl, 食後1時間 134mg/dl, 2時間 125mg/dl.

尿: タンパク(++), 糖(+), ウロビリノーゲン(±),

アセトン体(-), 沈渣, R(+), W(+), 上皮(+), 円柱(-), 桿菌(+), PSP 15分8%, 30分3%, 1時間2%, 2時間2%.

X線所見: 肋骨に変形, 骨改変層の治癒像がみられる. 骨盤ハート形. 右大腿骨にも治癒した骨改変層. 全身の骨に中等度の萎縮がみとめられる.

経過: 胃透視, ファイバースコープで胃癌と診断. 昭和43年12月13日胃切除術. 幽門小彎側に Bormann III 型, 漿膜に達する胃癌があり, 所属リンパ節に転移がみられる. 組織学的に腺癌と診断された. 術後12月19日から嘔吐がおこり, 尿量減少, BUNは124mg/dlに上昇. 12月25日意識濁濁, 12月27日死亡.

剖検は富山県立中央病院外科医によって行われ, 臓器の一部について著者らの教室に組織検査が依頼された.

組織学的所見

骨: 肋骨の一部のみが検査された. 骨質は全般に萎縮状で, 骨梁及び拡大した Havers 管周囲に類骨縁がみとめられる(写真24). 骨芽細胞, 破骨細胞はみられない.

腎: 糸球体の大部分は著変なく, 一部に線維化, Bowman 囊の線維性肥厚がみられるのみである. 尿細管は全般に萎縮, ところどころ, 拡大した腔内に好酸性顆粒円柱をいれる(写真25). 尿細管壁又は内腔に軽度の石灰沈着がみられる. 間質には線維性組織が増生し, リンパ球の巣状浸潤が伴われる. 腎盂に著変はない. 葉間動脈に中等度の動脈硬化症がある.

その他, 肺, 脾, 小腸, 肝の一部が検査された. 肝表面に手術時に行われた楔状生検による小膿瘍がみられたほか, いづれの組織にも異常はなかった.

剖検診断

主病変: (1) 骨軟化症と骨粗鬆症 (2) 尿細管症と尿毒症, (3) 胃癌手術後の状態 (Bormann III 型, 腺癌)

副病変: 生検による肝表面の小膿瘍

症例9 H.A. 75才, 女, 農業

臨床診断: イタイイタイ病, 尿毒症, 麻痺性イレウス, VD過剰症の疑.

主訴: 嗜眠, 腹部膨満.

家族歴: 夫, 脳卒中で加療中.

既往歴: 25才, 左大腿骨髄炎, 39才, 肺炎, 出産5回.

現病歴: 昭和42年「イ病」と認定され, 富山県婦中町萩野病院で通院治療. 昭和44年1月顔面に浮腫が現われ, 腎障害の疑いで同年3月25日萩野病院に入院. 6月上旬から言動に異常がみとめられ, 老人性精

神病の診断で, 6月12日富山県立中央病院精神科に入院. 6月15日から発熱, 20日から失禁, 24日から嗜眠状態となり, 同病院外科に転入.

現症: 栄養不良, 胸部にラ音聴取, 腹部膨隆, 蠕動不穏, 右下腹部に腫瘤性抵抗を触知, 腱反射消失, 血圧100/31.

検査成績: R 232万, Sahli 45%, W9000, 血清無機P3.0mg/dl, Ca5.3mEq/L, Al-Pase 1.5 (Bessey-Lowry), Cl 119mEq/L, Na 151mEq/L, K 4.5mg/dl, Fe 50 μ g/dl, 血清タンパク 6.9g/dl, A/G 1.38, BUN 138mg/dl, GOT32, GPT23, 黄疸指数2.0, 総コレステロール 152mg/dl, 血糖156mg/dl.

尿: タンパク(+), 糖(+), ウロビリノーゲン(±), アセトン体(+), 沈渣, R(+), W(+), 上皮(+), 円柱(+), 尿量 2100ml, Ca 282mg/day, P 50.4mg/day.

X線所見: 両側上肺野に雲架状陰影. 腹部は腸ガス著明. 右第7肋骨に骨改変層の治癒像の疑があり, 右大腿骨に治癒した骨改変層の像がみられる.

経過: 6月25日から38.5~38.8°Cの発熱が持続. 6月29日排ガス, 排便とともに腹部膨満は軽減したが, 発熱, 嗜眠状態は続き, 尿量は1日100mlに減少, 昏眠状態となり, 7月2日死亡.

剖検所見 (5667)

体型小, 栄養不良. 左大腿に骨髄炎手術の瘢痕.

心は褐色萎縮(250g). 心外膜下溢血斑. 大動脈に軽度のアテローム硬化症. 肺は両側下葉にうっ血水腫と気管支肺炎があり, 左肺肋膜面に線維素が付着. 右肺上葉に拇指頭大膿瘍がみられる. 肝はうっ血. 胆嚢は著しく拡張するが, 胆道の通過障害はない. 脾, 膵正常. 消化管では胃, 腸粘膜腫脹, 小腸粘膜充血, 大腸粘膜には小豆大の暗赤色又は黄緑色の偽膜を付した病巣が散在. 内分泌器官に著変はなく, 副甲状腺の肥大はみとめられない. 脳に著変はみられない.

腎: 両腎とも萎縮(80:80g). 被膜の剥離やや困難. 外面は灰白淡紅, 細顆粒状. ところどころ, 粗大陥凹がある. 剖面, 実質は薄く, 両質の境界不鮮明.

尿管は正常. 膀胱粘膜腫脹, 充血, 三角部に出血斑が散在.

骨: 頭蓋骨, 肋骨, 椎体骨, 大腿骨の骨質は全般に萎縮性, 特にトルコ鞍後突起の萎縮は著明. 右大腿骨のX線検査で骨改変層治癒像と診断された部位では骨皮質は約2cmの厚さで外面に膨隆し, 骨梁も肥厚している. 左大腿骨の骨髄炎の手術部位には半透明灰白黄色の液をいれた直径約1cmの嚢胞があり, その周囲に灰白色の限局性病巣が散在している.

組織学的所見

骨： 右大腿骨の骨皮質肥厚部では石灰沈着を伴う骨質の限局性増殖があり、不規則な層板構造をもつ骨質から正常骨質への移行がみられる（写真26）。他の部位では骨梁は萎縮性である。類骨縁はみられない。肋骨、椎体骨、頭骨ではさまざまな程度の骨粗鬆症がみられる（写真27）。類骨縁は甚だ少ないが、肋骨、脊椎骨の骨梁又は拡大した Havers 管の周囲に狭い類骨縁が残存していることがある。

腎： 糸球体の変化は少なく、一部に線維化や Bowman 囊の線維性肥厚がみられる。尿細管は萎縮し、拡大した管腔に硝子様又は顆粒状円柱をいれ、間質には線維症とリンパ球浸潤とがみられる（写真28）。尿細管には軽度の石灰沈着がみとめられる。

剖検診断

主病変：(1) 骨粗鬆症、軽度の骨軟化症、治癒した骨改變層 (2) 左大腿骨慢性化膿性骨髓炎（手術後の状態）(3) 尿細管症と尿毒症。

副病変： 両側気管支肺炎、右肺膿瘍、左線維索性肋膜炎（軽度）、偽膜性大腸炎、肝うっ血、胆嚢の著明な拡張、心褐色萎縮、膀胱血管腫。

症例10 E.C. 68才、女、農業

臨床診断： イタイイタイ病、腎不全。

主訴： 軀幹、腰、下肢疼痛、昏睡。

家族歴、既往歴： 特記すべきものなし。出産7回。

現病歴： 昭和30年（51才）頃から脊部、胸部、大腿部に疼痛を訴え、歩行困難となり、昭和32年11月15日富山県立中央病院外科に入院。当時、血清無機 P 1.75mg/dl, Ca 9.3mg/dl, Al-Pase 11.4 (Bodansky)。VD治療により軽快し、昭和33年5月退院。その後疼痛の出現と治療による軽快を繰返し、昭和34年から昭和42年まで3回入院した。その間、左大腿骨骨折を2回おこした。昭和43年頃から貧血、腎障害が増悪し、昭和45年1月20日再入院。

現症： 栄養不良、貧血著明、血圧120/80。脊柱後彎、胸部、腰部、大腿部に圧痛著明。疼痛のため歩行困難。

検査成績： R 203万, Sahli 40%, W 5400, Ht 22%, 血清タンパク 6.4g/dl, A/G 1.7, 血清無機 P 5.7 mg/dl, Ca 9.0mg/dl, Al-Pase 18.6 (K. A.), BUN 53.0mg/dl, Cl 119mEq/L, Na 147mEq/L, K 3.1 mg/dl, GOT 18.0, GPT 5.0, クレアチニン 5.8mg/dl, クレアチン 0.23mg/dl。

尿： 尿量1400ml, タンパク(+), 糖(+), PSP 15分 0.4%, 2時間2.6%, 尿素クリアランス22.7%。

X線所見： 骨萎縮著明。骨改變層の治癒像がみとめられる。

経過： 入院後、貧血と腎機能障害は増悪、2月1日から38.5°Cの発熱、頭痛、軀幹痛、痙攣発作、顔面浮腫が出現。R 129万, Sahli 27%, W 37400, Ht 13%, BUN 153mg/dl, 血清無機 P 21.0mg/dl, Ca 8.0 mg/dl, Cl 113mEq/L, Na 141mEq/L, K 4.1mg/dl, Al-Pase 21.5(K.A.), 尿タンパク(+), 糖(+), 2月5日興奮状態、ついで昏睡に陥り、2月6日死亡。

剖検所見 (6118)

体型、骨格小、栄養不良、貧血著明、胸部変形、脊椎後彎及び側彎。

心 (420g)、軽度の左心室肥大と心腔の拡大。肺、両側ともうっ血水腫、軽度の肋膜癒着、脾、膵、肝は萎縮。消化管正常。内分泌器官に異常なし。脳に著変なし。

腎 (50:50g)： 萎縮著明、外面細顆粒状、淡紅。剖面、実質は萎縮、両質境界不分明。腎盂の拡大なし。尿管、膀胱に異常なし。

骨： 脊椎、腸骨、大腿骨の骨質は萎縮。大腿骨に海綿質に突出した限局性骨増生と骨折がみられる。

組織学的所見

骨： 骨粗鬆症は椎体骨、腸骨、大腿骨に比較的著明で、肋骨には軽度である。萎縮状の骨梁や骨皮質の間とところどころ、不規則な骨増生があり、類骨縁が残存している（写真29）。少数の骨芽細胞と破骨細胞がみられることがある。大腿骨の肥厚した骨皮質では、不規則な形の骨質が帯状に海綿質に増殖し、大部分は石灰沈着がみられるが、層板構造は乱れ、ところどころ、類骨が残っている（写真30）。骨芽細胞や破骨細胞は少ない。大腿骨の骨折部では、骨皮質の離断があり、その間に新生骨質の増殖や、類骨、骨芽細胞と破骨細胞を含む線維性組織の増生がみられる。

腎： 糸球体には硝子化、Bowman 囊の線維性肥厚のほか、毛細血管内に線維素血栓がみられることがあるが、糸球体の変化は軽度である。尿細管の萎縮は高度で、拡大した内腔に等質性又は顆粒状円柱をいれる（写真31）。ときどき軽度の石灰沈着がみられる。集合管も拡大し、多数の顆粒状円柱をいれる。間質の線維症も高度である。少数のリンパ球浸潤がみられる。動脈硬化症は軽度である。

剖検診断

主病変：(1) 骨粗鬆症、軽度の骨軟化症、治癒した骨改變層、大腿骨の病的骨折、脊椎後彎と側彎、胸部変形 (2) 尿細管症（高度）と尿毒症。

副病変：全身貧血，全身うっ血，全身臓器萎縮，左心室肥大（軽度），各心腔の拡張，肺水腫，肋膜癒着（軽度），肝，脾の血鉄症，急性膀胱炎（軽度），仙骨部の褥瘡。

症例11 I.S. 72才，女，農業

臨床診断：イタイタイ病。

主訴：胸部，四肢の疼痛。

家族歴，既往歴：特記すべきものなし。

現病歴：昭和25年頃から腰痛，下肢の疼痛を訴え，「イ病」検診時に「イ病疑(i)」と診断され，医治を受けていたが，歩行困難となり，昭和44年12月14日富山県婦中町萩野病院に入院。（VD投与量：昭和30.11.12～昭和31.2.28，700万単位，昭和41年～昭和44年，7800万単位）。

現症：体型小，あひる様歩行，胸部，腰部，四肢に圧痛。血圧118/62。

検査成績：R 358万，Sahli 70%，W 6500，血清タンパク7.4g/dl，BUN 15mg/dl，血清無機P 2.7mg/dl，Ca 8.2mg/dl，Al-Pase 6 (Bodansky)。

X線所見：全身の骨萎縮著明，骨軟化症の像がみられる。

経過：入院後VD，電気療法などにより疼痛は軽減し，退院。その後通院加療をつづけていたが，昭和46年12月10日縊死。

剖検所見 (6356)

身長140cm，体重27kg，栄養著しく不良。前頸部に索溝。爪，口唇に著明なチアノーゼ。胸部変形，脊柱後彎及び側彎高度。

心(240g)は褐色萎縮，左心腔拡張。軽度の大動脈硬化症。肺，両側ともうっ血水腫。脾，膵，肝，消化管は萎縮。内分泌器官に異常なし。脳に著変なし。

腎(70:70g)：萎縮し，外面細顆粒状，赤褐色。割面，実質は薄く，両質の境界不分明。腎盂の拡張なし。尿管，膀胱に著変なし。

骨：頭蓋骨，肋骨，胸骨，椎体骨，腸骨，恥骨，大腿骨はすべて骨皮質は薄く，骨梁は細い。とくに頭蓋骨の萎縮は高度。骨改変層，病的骨折はみとめられない。

組織学的所見

骨：骨はすべて同一の所見で，骨皮質と骨梁の萎縮がみられる(写真32)。骨層板構造，骨細胞，石灰沈着は正常で，類骨，骨改変層，骨硬化はみとめられない。

腎：両側とも老人性動脈硬化性腎硬化症がみられる。糸球体はところどころ，硝子化。尿管には硝子様円柱と石灰沈着がみとめられる。間質には血管周囲

に少数のリンパ球浸潤はあるが線維症はみられない。葉間動脈，弓状動脈に中等度の動脈硬化症がみられる。腎盂に著変はない。

剖検診断

主病変：(1)骨粗鬆症，脊柱後彎及び側彎，胸郭変形 (2)縊死。

副病変：動脈硬化性腎硬化症，るい瘦，全身臓器萎縮(高度)，大動脈硬化症(軽度)，肺うっ血水腫，右心腔拡張，全身うっ血。

考 察

1. 「イ病」の病理解剖学的診断

臨床的に「イ病」と診断された11例の主要剖検所見は第1表の通りである。これらの症例は臨床的に骨軟化症又はその類似の症状を呈したものであるが，病理解剖学的には，次の3群に分けることができる。第1群は骨粗鬆症を伴う骨軟化症を主病変とするものであるが，治療によってさまざまな程度の治癒像を呈するものも含まれる。第2群は副甲状腺の腫瘍性増殖による hyperparathyroidism に基く線維性骨炎の像を呈するものである。第3群は単純な骨粗鬆症のみがみられるものである。

腎病変も各群にかなりの特徴が見出される。第1群では慢性腎盂腎炎又は尿管の萎縮を特徴とする腎症，第2群では腎結石，第3群では単純な動脈硬化性病変がみられる。その他の変化としては，第1表に示すように共通した特定の病変はみとめられない。

以下，上記の3群について骨所見を中心に考察を加える。

1) 第1群

第1群には症例1，2，5～10の8例が含まれる。症例1，2は昭和30年，症例5以下は昭和40年以降の剖検例で，その間には実に10年の間隔がある。昭和30年代の2症例と昭和40年代の6症例とを比較すると，骨病変のみならず腎所見にも顕著な差異が見出されるので，この両年代の症例を別個に考察する必要がある。

i) 昭和30年代の症例(症例1，2)

症例1，2には定型的骨改変層と類骨縁がみとめられ(写真1，2)，骨軟化症と診断されたことは別報で詳述した通りである²⁰⁾。同じ頃，他大学で「イ病」患者2例の剖検と，1例の肋骨の病理組織学的検査が行われ，その結果が河野らによって報告されている²⁴⁾²⁵⁾。その骨所見は症例により，多少の差異はあるが本質的には著者らの症例1，2と同様な病変であると見なされる。河野らは骨の窩状吸収や骨芽細胞の増殖が

第1表 臨床的に「イ病」と診断された症例の剖検所見

No	氏名	剖検年代 (番号)	年齢 性	骨	腎	副甲 状腺	他臓	器	全経過 (年)	備	考
1	T.M.	昭30 (3415)	62 ♀	骨軟化症 骨粗鬆症	慢性腎盂腎炎 動脈硬化性腎硬化症 石灰転移	正	肺うっ血, 水腫 るい瘦(高度)		12		
2	T.Y.	昭30 (3429)	62 ♀	骨軟化症 骨粗鬆症	慢性腎盂腎炎 動脈硬化性腎硬化症 石灰転移	軽度 肥大	肺うっ血, 水腫, 濃瘍性 腸炎, るい瘦(高度)		5		
3	T.K.	昭33 (3616)	49 ♀	線維性骨炎	腎石灰沉着症, 結石 腎盂腎炎 (尿毒症)	腺腫	全身の転移性石灰沈着		10	V.D中毒症	
4	A.M.	昭38 (4207)	44 ♀	線維性骨炎 骨改変層	腎石灰沉着症 結石	腺腫	慢性肺炎 胃炎, 大腸炎 門脈血栓		5	V.D中毒症(臨床的)	
5	I.F.	昭40 (4574)	73 ♀	骨軟化症 骨粗鬆症 骨硬化(骨改変層の治癒)+	尿管症 (尿毒症)	正	慢性肺炎 慢性肝炎		12		
6	S.S.	昭43 (5313)	79 ♀	骨軟化症 骨粗鬆症 骨硬化(骨改変層の治癒)+	尿管症 +	正	胃 癌		8		
7	S.M.	昭43 (5467)	61 ♀	骨硬化症 骨粗鬆症	化膿性腎炎 石灰沈着	正	僧帽弁, 大動脈弁の狭窄 と閉鎖不全		12	V.D中毒症	
8	U.T.	昭43 (富山県立中 央病院例)	73 ♀	骨軟化症 骨粗鬆症	尿管症 (尿毒症)	正	胃 癌		8		
9	H.A.	昭44 (5677)	75 ♀	骨軟化症 骨粗鬆症 骨硬化(骨改変層の治癒)+	尿管症 (尿毒症)	正	気管支肺炎, 左肋膜炎 潰瘍性大腸炎		2		
10	E.C.	昭46 (6118)	68 ♀	骨軟化症 骨粗鬆症 骨硬化(骨改変層の治癒)+	尿管症 (尿毒症)	正	貧血, 左心肥大 肺水腫		16		
11	I.S.	昭46 (6356)	72 ♀	骨粗鬆症	動脈硬化症 腎硬化症	正	貧血		2I		

乏しい点から、定型的な骨軟化症とやや異なった病変であろうと述べている。破骨細胞による骨吸収は著者らの症例2において軽度ではあるがみとめられた。これはおそらく二次的な副甲状腺刺激の程度に関係するものであろう²⁶⁾。骨芽細胞の増殖が顕著でないことは事実であるが、これは老人性骨軟化症においては、むしろ当然な所見である。

著者らの症例1、2と河野らの報告例はまだ大量のVD投与が行われていない時期の症例で、この意味では最も忠実に「イ病」本来の骨病変を表わしているものと考えられる。

ii) 昭和40年代の症例(症例5, 6, 7, 8, 9, 10)

昭和40年代の症例のうち、症例8は定型的な類骨縁の存在によって容易に骨軟化症と診断することができる(写真24)。これに対して、他の症例では類骨縁はほとんど認められないか、あっても極く軽度であり、活動性の骨改変層は全くなく、しばしば限局性骨肥厚と骨粗鬆症がさまざまな程度に混在し、剖検時の所見だけから骨軟化症と診断することは必ずしも容易ではない。しかし、これらの症例はその経過中にX線検査によって骨改変層が証明され、治療によってそれが改善されたことが確められており、剖検上みられた限局性骨肥厚はこの部分に一致する。組織学的にも、骨改変層の治癒過程のさまざまな段階を追求することができる。例えば、症例10では、骨皮質から海綿質に向けて帯状の骨質増生があり、その間に不規則な石灰沈着を伴う類骨や線維性組織が介在している(写真30)。又、症例5、6では骨皮質から海綿質へ突出する骨増殖はあるが、もはや類骨はみられず、層板構造の乱れた骨質に不規則な石灰沈着がおこっている(写真15, 18)。さらに症例9では同様な層板構造の不完全な新生骨質から完成した骨質への移行がみとめられる(写真26)。又、注意してみると、狭い類骨縁の残存や、骨梁及び骨皮質において層板構造の乱れを伴う骨質の増生があり、治癒過程にある骨軟化症の形態をうかがうことができる(写真16, 26)。

ただし、症例7は他の症例と多少異なった所見がみられた。この症例は発病以来11年を経過しており、臨床記録によると、少なくとも、発病初期には骨軟化症の臨床所見がそなわっていたものと推定される。しかし、剖検時には類骨縁は全くみられず、骨粗鬆症と骨硬化症があり、所々骨芽細胞の増殖(写真19)と破骨細胞による窩状吸収を伴った線維性組織がみとめられる(写真20)。骨硬化は皮質にみられたが、他の症例におけるような海綿質への新生骨質の突出はなく、層板構造は明瞭で、骨芽細胞と破骨細胞の増殖が伴われ

ている点で、治癒した骨改変層の像とは異なっている。とくに興味ある点は、肥厚した骨辺縁に好塩基性物質のふち取りがあり、骨栄養血管壁に石灰沈着がみられることである(写真21, 22)。

腎所見も、他症例の「尿細管症」(後述)とは異なっており、化膿性腎盂腎炎の像であり、かなり著明な石灰沈着がみとめられた(写真23)。

以上のような骨所見、骨血管壁及び腎の石灰沈着はVD過剰症の合併を疑わせる。一般にVD過剰症における骨病変は複雑で、石灰沈着障害によるクル病性変化²⁷⁾、Ca動員による骨粗鬆症、破骨細胞による骨吸収がおり、一方では骨芽細胞の増殖を伴った骨硬化や骨髄の線維性組織の増生がおり²⁸⁾、とくに、骨質の辺縁における好塩基性物質の沈着が注目されている²⁹⁾~³¹⁾。このような形態学的特徴は本症例の骨所見とよく一致している。

本症例ではVD過剰症にみられる高カルシウム血症は証明されなかったが、VD過剰症があっても高カルシウム血症がなく、腎以外の転移性石灰沈着が顕著でない症例が報告されている³⁰⁾。

以上の所見を総合すると、本症例は病理解剖学的所見だけからは、果して、骨軟化症に罹患していたか否かに多少の疑問が残るのであるが、臨床所見を参照すると、おそらく発病時には比較的軽症の骨軟化症であり、それがVD治療によってほとんど完全に治癒したが、引きつぎ行われたVD投与によって、VD過剰症をおこしたものと考えられるのである。

症例5は全経過12年で、長期間にVD投与がくり返され、末期には血清Caの上昇、食思不振、腹痛、嘔吐、下痢を訴え、臨床的には急性VD中毒症を疑わせた。しかし、剖検上は転移性石灰沈着はみとめられず、骨病変も骨軟化症の治癒過程として説明しうる像であった。同様に、後述の第2群の症例4も臨床的に急性VD中毒症を疑わせる症状を呈したが、剖検上はVD過剰症と判定すべき所見は見出されなかった。したがって、臨床的に急性VD中毒症の症状が現われても、病理解剖学的には器質的变化を見出し難い場合があるものと思われる。

最後に、第1群の各症例にしばしばみとめられた骨粗鬆症について考察を加えたい。

骨粗鬆症と骨軟化症は病理発生や組織像においては全く別個の病変であるが、X線検査においては両者の鑑別は甚だ困難であるとされている。「イ病」においても定型的骨改変層がない場合、X線検査で骨軟化症か骨粗鬆症かを判定しがたいので、骨粗鬆症が「イ病」本来の骨病変の少なくとも一部を構成するのでは

ないかと云う疑いがもたれた。そこで、「イ病」の骨粗鬆症は骨軟化症に偶然合併した病変と考えるか、あるいは、「イ病」の骨病変は本質的に骨粗鬆症と骨軟化症から構成される病変とみなすかが問題となる。

「イ病」患者は多産婦に多く、骨病変、とくに骨粗鬆症の一因として出産、授乳によるCa不足が推定されている(厚生省見解)。著者らは、昭和20~43年の剖検例のうち、40才以上の女性で5人以上の子供のあるもの14例と、5人以下の子供のあるもの22例について、骨粗鬆症の有無を組織学的にしらべたところ、前者のグループでは21.4%(14例中3例)に、後者のグループでは27.3%(22例中6例)に骨粗鬆症がみとめられた。Caldwell³²⁾は50才以上の無選択の300例の剖検例について、女性では23.1%に骨粗鬆症がみとめられたことを報告している。著者らの調査例は数が少ないが、概ねCaldwellの報告と近似の頻度で、少なくともこの成績から、出産や授乳が骨粗鬆症の発生に重要な因子となっているとは云えない。したがって、「イ病」の骨粗鬆症が、出産、授乳によるCa不足に基因している可能性は少ないものと考えられる。

血清無機Pの低下と腎性糖尿を来す尿細管障害がある場合に、骨粗鬆症が発生することがCookeら³³⁾によって報告されている。昭和40年代の「イ病」では、同様な尿細管障害があるので、そこにみられる骨粗鬆症は腎性である可能性も考えられる。しかし、後に詳しく考察するように「イ病」の骨病変は腎性骨栄養症としては説明が困難な点が少ないので、この可能性も小さいものと思われる。

動物実験において、Cd中毒によっての骨粗鬆症が発生することが報告されている^{33)~36)}。Cdが直接、骨代謝又は全身のアミノ酸代謝に影響をあたえ、その結果として骨粗鬆症が発生する可能性は否定されない(後述)。しかし、Cd作業者に骨粗鬆症が発生するという報告はなく、少なくとも現時点では、「イ病」の骨粗鬆症がCd中毒に基因するという積極的証拠は乏しいと云わなければならない。もしCd中毒で骨粗鬆症がおこりうると仮定しても、剖検例では他の原因でおこった骨粗鬆症と形態学的には区別することはできないであろう。又、骨軟化症が「イ病」の主要な骨病変であることは明らかであるから、これと病理発生を異にする骨粗鬆症を一元的に説明することは、かなり困難であるように思われる。いづれにせよ、Cd中毒と骨粗鬆症との関係については今後の実験的研究が必要であろう。

一方、「イ病」患者は高年者で、しかも長期臥床患者であることを考慮すると、そこにみられる骨粗鬆症

はいわゆる老人性骨粗鬆症又は廃用性骨粗鬆症として十分に説明がつくものと考えられる。Caldwell³²⁾は女性が50~60才で急速に骨Caが減少することを指摘し、おそらくエストロゲン欠乏が関係するものと推定している。著者らの症例1, 2のように長期臥床のまま、ほとんど有効な治療が行われなかった症例では高度の骨粗鬆症がみられ、昭和40年代の各症例のように、骨軟化症が治療され、歩行が可能となった症例では骨粗鬆症は一般に軽度である。さらに、症例8, 9にみられるように、骨粗鬆症と骨軟化症の程度とは必ずしも平行していない。これらの事実は、「イ病」の骨粗鬆症は骨軟化症と発生的に不可分の関係にある病変でないことを示唆している。又、「イ病」患者では筋肉痛や骨痛が主訴であり、真の骨折より骨改変層がはるかに多いという臨床所見も、骨軟化症が主病変で、骨粗鬆症が基礎疾患ではないことを物語っている³⁷⁾。

以上を総括すると、第1群に属する8例はすべて同一範疇の骨疾患、すなわち骨軟化症に罹患していたものと判断される。そのうち、症例1, 2は最も高度な活動性骨軟化症、症例8はそれにつぎ、症例6, 9, 10は治癒過程にある骨軟化症、そして症例7は骨軟化症の治癒後に続発したVD過剰症を、又、症例5は恐らく急性VD中毒症を合併したものと結論される。

副甲状腺については、組織学的に軽度の二次的機能亢進を思わせた症例2を除いて、副甲状腺肥大はなく、線維性骨炎の像はみとめられなかった。これは次に述べる第2群と全く異なる所見である。

2) 第2群(症例3, 4)

症例3は主細胞からなる副甲状腺腫、全身性線維性骨炎、高カルシウム血症、結石を伴うnephrocalcinosis、全身諸臓器の著明な転移性石灰沈着から(写真4~10)、原発性副甲状腺腫によるhyperparathyroidismと診断される^{38)~41)}。

しかし、臨床的には骨軟化症と誤診され、長期間大量のVDが投与されているので、VD過剰症の合併の有無について検討する必要がある。VD過剰症を特徴づける高カルシウム血症や臓器の転移性石灰沈着はhyperparathyroidismにもおこるので、これだけではVD過剰症の診断根拠とすることはできない。しかし、臨床的にVD投与によって、血清CaとPが漸次増加している点、又、組織学的所見として、線維性骨炎のほかに、さまざまな程度の骨増生と、その辺縁から線維性組織内への過剰の石灰沈着、及び血管壁の石灰沈着が存在する点が注目される(写真5~7)。さらに、VD過剰症に合併するとされる急性肺炎がみとめ

られた⁴⁰⁾⁴²⁾。これらの臨床的、病理解剖学的所見を総合すると、本症例は hyperparathyroidism にVD過剰症が合併した可能性が大きいものと考えられる。

症例4の病理解剖学的診断はかなり困難である。臨床的には血清Caの軽度の上昇、血清無機Pの低下、Al-Paseの上昇があり、X線検査で定型的骨改変層が証明され、骨軟化症と診断されたが、剖検によって骨には骨軟化症類似の病変と全身性線維性骨炎の像が合併しており、副甲状腺腺腫が見出された(写真11~13)。

本症例は骨改変層や類骨縁がみとめられたが、年齢が比較的若いこと、「イ病」多発地区の居住者でないこと、VD治療によって臨床症状が改善されないばかりでなく、急性VD中毒症を疑わせる臨床症状が現われたことなどから、少なくとも第1群の疾患とはかなり異なった症例であると考えなければならない。

骨病変の解釈の一つとして、骨軟化症の結果、続発性副甲状腺肥大がおこり、hyperparathyroidismによって線維性骨炎が合併した可能性が考えられる²⁶⁾⁴³⁾⁴⁴⁾。続発性副甲状腺肥大が1個の副甲状腺のみに限られ⁴¹⁾、また腫瘍性増殖にまで発展することがありうるといふ報告があるが³⁹⁾⁴⁰⁾⁴²⁾⁴³⁾、続発性肥大はすべての副甲状腺におこるのが普通である³⁹⁾⁴⁰⁾⁴⁵⁾。本症例では腫瘍性増殖を示した副甲状腺以外には、肉眼的にも組織学的にも肥大の証拠はなかった。したがって本症の副甲状腺腺腫が続発性肥大に基く可能性は甚だ少ないものと考えられる。又、骨軟化症の発生を説明する消化管や腎の病変が見出されない。消化管にはカタル性胃炎と腸炎が存在したが、臨床的には消化器疾患の症状はなく、このような病変がCaやVDの吸収障害をおこした可能性は少ないと云わなければならない。骨改変層は骨軟化症に最も定型的に発生することは事実であるが⁴⁶⁾、線維性骨炎、その他の骨質脆弱をもたらす骨疾患にも発生することが報告されている⁴⁷⁾⁴⁸⁾。本症例の骨改変層を注意して観察すると、さまざまな程度に線維性骨炎の像が混在していることがみとめられ(写真13)、第1群における骨改変層とは異なった基礎疾患が存在することを推定させる。

腎性骨異常栄養症 (renal osteodystrophy) では骨軟化症と線維性骨炎の像が合併してみられることが少なくない^{49)~51)}。しかし本症例では腎に石灰沈着はあるが、この所見は hyperparathyroidism の結果として十分説明しうること、臨床的にも病理解剖学的にも腎性骨異常栄養症の原因となりうる腎障害は見出されない。

以上の所見を総合すると、本症例は原発性副甲状腺腺腫による hyperparathyroidism の結果、骨軟化

症類似の病変を合併した全身性線維性骨炎の像を呈したものと診断するのが妥当であると考えられる。

3) 第3群 (症例11)

症例11は全身性骨粗鬆症は顕著であったが、骨改変層、類骨縁又はその治癒像と判定すべき所見はみられなかった(写真32)。生前のX線検査においても骨萎縮はみとめられるが、骨改変層は確認されていない。従って、本症例は老人性骨粗鬆症と診断され、骨軟化症とは区別される。

小括 臨床的に「イ病」と診断された11例を病理解剖学的所見に基いて整理すると、8例が骨軟化症、2例が原発性副甲状腺腺腫による hyperparathyroidism、1例は骨粗鬆症であった。

上記8例の骨軟化症と診断された症例には、定型的骨軟化症からVD治療によってほとんど治癒した症例まで含まれるが、その間に、臨床的にも病理解剖学的にも、さまざまな治癒過程を追跡することができるので、これらは同一範疇に属する疾患であると結論される。これらの症例にみられた骨粗鬆症は患者の年齢、長期臥床及び栄養低下などを考慮にいれると、その大部分は非特異的合併症とみなすべきであろう。

hyperparathyroidism の2例及び骨粗鬆症の1例は病理解剖学所見、臨床所見、及びVDの治療効果においても、上記8例とは異なっており、「イ病」とは別個の疾患として取扱うべきである。したがって、骨軟化症を「イ病」の最も主要な診断基準とすべきであると考えられるのである。

以上の剖検結果から、臨床的に「イ病」と他の類似疾患とを鑑別するには慎重な検査が必要であることを強調したい。これは「イ病」の発生率を論ずる場合にとくに重要である。又、治療の面からみると、「イ病」の鑑別診断はVD過剰症の発生をさけうるうえからも重要である。著者らの剖検例では骨軟化症と誤診された副甲状腺腺腫の2例は、いずれもVD過剰症が合併した疑いが濃厚であった。又、「イ病」であっても症例7において示唆されるように、慎重なコントロールなしにVD治療がつけられると、やはりVD過剰症の危険性があることも指摘されなければならない。

2. 「イ病」における腎病変

前項で考察したように、「イ病」は骨軟化症を主病変とする疾患に限定すべきであると考えられるので、ここでは第1群とした8例について腎病変を吟味することにする。「イ病」の骨病変はCd中毒による Fanconi 症候群に類似した疾患とする見解が主張されているので⁵⁾⁶⁾¹⁵⁾、腎病変の吟味は「イ病」の病因を考察するうえに重要な意味をもっている。

1) 形態学的特徴

「イ病」にみられた腎病変は前項で触れたように、剖検年代によって2群に大別される。

一つは昭和30年代に剖検された症例1, 2における慢性腎盂腎炎と動脈硬化症を伴った萎縮腎である(写真3)。他は昭和40年代以降の6例にみられた腎病変である。後者のうち症例7は慢性化膿性腎盂腎炎であったが、他の5例には程度の差はあるが、次のような共通した形態学的特徴がみられた(写真17, 25, 28, 31)。すなわち、(1) 肉眼的に腎萎縮がみられ、(2) 組織学的には糸球体には少数の硝子化、Bowman 囊の肥厚を示すものがあるほか、顕著な変化はなく、(3) 曲尿管上皮は高度に萎縮、扁平化し、(4) 拡張した尿管には好酸性顆粒状円柱をいれ、(5) 間質には線維性組織が増加し、軽度のリンパ球の浸潤はあるが、一般に炎症性細胞の反応は少なく、(6) 軽度ないし中等度の石灰沈着が尿管上皮または管腔内にみられることはあっても、尿管基底膜、間質又は血管壁の石灰沈着はみられない。この病変は症例1, 2にみられた慢性腎盂腎炎とは次の点で区別される。(1) 間質の炎症性細胞反応が少ないこと、(2) 尿管の“thyroid-like pattern”がみられないこと、(3) 病変は腎皮質より髓質にかけてびまん性におこる傾向があること、(4) 腎盂に炎症性変化がみられないことである。このような特徴を示す腎病変は従来、慢性間質性腎炎と呼ばれる病変に類似しているが、炎症性反応が乏しいことから、本論文では単に「尿管管症」(tubulopathy)と仮称しておく。

症例7は剖検時には化膿性腎盂腎炎が前景に立っているが、死亡6年前(昭和40年)に行われた腎生検では「尿管管症」がみとめられている¹³⁾。

昭和30年代に他大学で行われた「イ病」剖検例では、腎に動脈硬化症、うっ血、実質変性がみとめられたことが報告され²⁴⁾、一方、昭和40年代に行われた「イ病」4例(うち、1例は本論文の症例7)の腎生検においていづれも「尿管管症」がみとめられたことが報告されている¹³⁾。

これらの所見を総合すると、昭和30年代の「イ病」患者の腎には非特異的病変がみられるのに対して、昭和40年代では共通した「尿管管症」がおこっていると云うことができる。

2) 腎機能

腎機能の面からみても昭和30年代と昭和40年代の症例には差異がある。すなわち、昭和30年代の症例では一般に腎機能障害の程度は低く、軽度のタンパク尿、まれに糖尿が見出されているにすぎない^{13)18)13)52)~54)}。昭和

和30年代の「イ病」の腎機能検査については現在のよ様な精密な検査が行われなかった憾みはあるが、報告されたデータからは、少なくとも後述の昭和40年代の症例にみられるような高度な腎機能障害はなかったものと判断される。

これに対して、昭和40年代の患者では、著明なタンパク尿と糖尿が合併し、精査された症例では、そのほかアミノ酸尿が証明されている¹³⁾。腎機能障害の程度は高度で腎不全にまで進展する。実際、剖検された6例中4例が尿毒症で死亡している。このような腎機能障害は形態学的にみとめられた「尿管管症」に基づくことは疑いないことである。

最近、「イ病」患者や各地のCd汚染地区住民について詳しい腎機能検査が行われ、これらの人達には、低分子タンパク、糖及びアミノ酸の尿中排泄が増加していることに注目されてきた^{55)~59)}。しかしこれらの腎機能障害がすべて「尿管管症」によるか否かは未決定である。著者の剖検例でも、症例11のように、臨床的にタンパク尿と糖尿が検出されたが、腎には著変のない症例がある。又、後述のように、「尿管管症」類似の腎病変を呈する他疾患の剖検例では、タンパク尿はあっても糖尿の合併はまれであった。このように「尿管管症」とタンパク尿、糖尿との間には完全な対応があるとは云えない。とくに、加齢による腎機能障害の実態が十分明らかでない現在、高年者の尿所見の意味づけには慎重な考慮が必要であると思われる。

3) 腎障害の病因

前項で述べたように、とくに昭和40年代の症例では特徴的に尿管管障害がみとめられるので、その原因の究明が重要な問題となる。現在、Cd中毒説では、「イ病」をCdによる腎尿管管障害の結果おこったFanconi 症候群として理解しようとしている。一方、最近、武内ら¹²⁾¹³⁾によって、昭和40年代における「イ病」の腎障害はVD中毒による可能性があることが主張された。

Butler⁵⁹⁾⁶⁰⁾は尿管管障害を伴う多数の症例を検査した結果、低分子タンパク、アミノ酸尿、糖尿の出現をみとめ、その症例の多くは先天性又は後天性 Fanconi 症候群の症例であり、又、少数例ではあるが、VD中毒症が含まれていることを述べている。そこで、まづCd及びVDが、「イ病」の腎障害の原因とみなされうるか否かを検討することにする。

i) Cd

「イ病」患者は神通川流域のCd汚染地区に永年、居住し、Cd曝露をうけているものと考えられるので、慢性Cd中毒と腎障害との因果関係が第一に考慮され

なければならぬ。

Cdが腎に一定量蓄積すると、腎障害をおこしうるのは一般に認められている⁹⁾⁶¹⁾。その尿所見として、低分子タンパクの排泄が最も注目され、そのほか糖尿やアミノ酸尿が出現することは動物実験からも⁹⁾⁶¹⁾、Cd作業者の検査からも認められている⁵⁵⁾⁶²⁾⁶³⁾。「イ病」患者とCd汚染地区住民の尿所見は甚だ類似し、低分子タンパク尿、糖尿及びアミノ酸尿がみとめられ、とくに、アミノ酸のうち、プロリンとヒドロキシプロリンの量が多いことが特徴的である⁵⁵⁾⁵⁹⁾。豊島ら⁵⁵⁾によると、Cd作業者のアミノ酸尿のパターンは「イ病」患者やCd汚染地区住民のそれとは若干異なり、プロリンとヒドロキシプロリンの増加はみられないと云う。このようにCd中毒による尿所見は細部においてまだ検討すべき余地が残されているが、「イ病」患者の尿所見が、Cd中毒のそれと類似している事実は、「イ病」の腎障害がCd中毒に基因する可能性を暗示している。

しかし、Cd中毒による腎の病理形態学的変化については定説がない。人体剖検例では形態学的変化が認められないもの⁶²⁾⁻⁶⁴⁾、尿細管に変化があるもの⁶⁵⁾⁶⁶⁾、尿細管と糸球体に変化があるものなどが報告されている⁶⁶⁾⁶⁷⁾。従来の人体例のほとんど全部がCd作業者の剖検例で、Cdは経気道的に摂取されているので、「イ病」患者におけるような経口的摂取ではない。したがって、そこにみられた腎変化を「イ病」の所見と単純に対比させるには慎重を要する。

実験的Cd中毒における腎の病理組織学的所見も一定していない。尿細管の壊死や脂肪変性、慢性間質性腎炎、尿細管萎縮と間質線維症又は腎盂腎炎などが報告されている⁹⁾⁶⁶⁾。最近、西住⁶⁷⁾はCdを経口投与したラット腎の電顕的観察において、尿細管上皮における糸球体の膨化、空胞出現及びライソソームの増加がみられたことを記載している。同様な所見は、梶川ら⁶⁸⁾、下村ら⁶⁹⁾によっても観察されている。これらの実験的研究では、実験動物の種類、Cdの投与方法、投与量、観察期間などによって、成績が一致しないことはありうることである。上述の諸報告ではCd中毒によって尿細管上皮が障害をうけやすいという印象をうけるが、その詳細は今後の研究にまたなければならぬ。

「イ病」剖検例についてみると、既述のように、昭和30年代の症例と昭和40年代の症例では所見が異なっているため、この2群を一応別けて考察する必要がある。

昭和30年代の症例(症例1, 2)にみられた慢性腎

盂腎炎と動脈硬化症は非特異的病変であるので、組織像から病因を決定することはできない。動脈硬化症は患者の年齢からみて、老人性変化として十分説明がつくので、慢性腎盂腎炎の発生が一応問題となる。

しかし、既述のように、動物実験や人体例の成績からみて、慢性腎盂腎炎がCd中毒症に特異的に発生するという事実はなく、昭和30年代に他大学で行われた「イ病」患者の剖検例でも²⁴⁾、安中市におけるCd汚染地区住民の剖検例でも⁶⁴⁾、慢性腎盂腎炎は見出されていない。したがって、著者らの症例1, 2にみられた慢性腎盂腎炎はCd中毒によって発生したと見なす根拠はなく、むしろ長期臥床の女性患者に合併しやすい非特異的尿路感染に基くものであると解釈するのが適当であろう。

これに対して、昭和40年代の症例にみられた「尿細管症」は、単純な慢性腎盂腎炎とは区別されなければならない。実際、Cd中毒を疑わせる尿所見は昭和40年以降の患者に顕著にみられるのである。そこで、このような「尿細管症」とCd中毒との関係がとくに吟味されなければならない。この点に関して、注目されるのはBonnellらの報告である⁶⁶⁾。彼等はCd中毒の実験的研究において、「尿細管症」と類似した病変の発生を記載しているからである。Bonnellらは幼若ラットにCdをさまざまな量と間隔で腹腔注射を行い、12カ月にわたって組織学的検査を行った結果、腎尿細管にさまざまな程度の変化がおこることを記載している。変化の全くみとめられないもの、曲尿細管上皮の空胞変性がみられるもの、さらに、尿細管の萎縮、円柱をもつ拡張した尿細管及び間質線維症を伴うものが観察され、その記載によると、著者らの「尿細管症」と類似した病変が含まれている。興味あることは、注射を5~6カ月つづけた後、注射を止めても12カ月後には、12カ月間連続注射した場合に匹敵する程度の腎変化がみられたことである。この成績は、ある程度の腎障害がおこると、Cd曝露がなくても病変は不可逆的に進行することを暗示している。しかし、Axelssonら⁷⁰⁾はウサギにCdを皮下注射することにより、尿細管上皮に軽度の変化がおこることを観察したが、30週間放置すると変化が回復すると述べている。昭和40年代の「イ病」患者は少なくとも昭和30年代の患者に比べてCd曝露が少ないと思われるにもかかわらず、腎障害が高度である。もし、Bonnellの実験で暗示されるように、Cdによる腎障害がある閾値を越えると不可逆的に病変が進行するとすれば、この一見奇異にみえる現象が説明されるかも知れない。しかし、Axelssonらの実験結果からは、Cdによる腎障害が

果して不可逆的であるか否かは疑問であり、又、不可逆的であるとしてもその閾値については不明である。これらの問題の解決は今後の研究にまたなければならないが、実験的にCd投与によって腎尿細管に形態学的変化がおこり、その中には「尿細管症」にかなり類似した変化があることは注目されなければならないであろう。

以上のように、少なくとも昭和40年代の症例にみられた「尿細管症」がCd中毒によって発生する可能性がある程度示唆されたとしても、「イ病」の腎病変がCd中毒の結果であると断定するには、まだいくつかの説明困難な点が残っている。

第1に、「イ病」の経過の長さや「尿細管症」の程度との間に必ずしも平行関係がみられないことである。例えば、症例1は全経過12年にもかかわらず、「尿細管症」が発生していないが、症例9は約2年の経過で「尿細管症」による尿毒症で死亡している。

第2に、「尿細管症」は昭和30年代には著者の例でも、他大学の剖検例でもみとめられず²⁴⁾、昭和40年代の症例に始めて顕現していることである。上述のBonnellらの実験から示唆されるように、昭和30年代の腎病変から不可逆的進行によって昭和40年代の「尿細管症」が発生する可能性がないわけではないが、症例1のように12年の経過をとっている場合に、そこにみられた腎病変が初期の変化であるとは考えられない。もし、昭和30年代の2症例にあらかじめ、「尿細管症」が存在し、二次的感染によってその像が不明瞭になったものと仮定しても、同年代に他大学で行われた症例に「尿細管症」がみられないことは、この仮定が正しくないことを示している。さらに、昭和40年代の症例の相互間に病変の程度の差はあるが、定型的な慢性腎盂腎炎との間に移行をみとめることはできないので、「尿細管症」が慢性腎盂腎炎へ発展する可能性も少ない。したがって、昭和30年代と昭和40年代との腎病変の差異は、Cd曝露の多少や病変の時期的差異によるものとしては説明し難く、むしろ質的な差異を現わしているものと考えなければならない。

第3に、腎Cd含量と「尿細管症」の程度との間に相関がみられないことである(第2表)。「イ病」の臓器中のCd含量が正確に測定された症例は少なく、又、対照例のCd含量についても検討の余地があるが、現在までのデータからは腎障害と腎Cd含量との間に相関は見出しにくい。例えば、症例9、10のように「尿細管症」が高度な症例でも、「尿細管症」の軽度な症例6に比べて、腎Cd含量は低く、又、症例11のように腎Cd含量が決して低値とは云えないにもかかわらず

、「尿細管症」は全くおこっていない症例がある。同様なことは、安中Cd汚染地区住民の剖検例についても報告され、腎Cd含量が200ppmを越える場合にも腎機能や腎の組織学的所見に著変がみられなかったことが指摘された¹¹⁾。Friebergら⁹⁾は腎機能障害の高度な腎においてCd含量が一般に低いのは腎組織の荒廃によって尿中に多量のCdが排泄される結果であると説明したが、この説明もまだ憶測の域を脱していない。

第4に、少なくともヒトのCd中毒例で腎不全によって死亡した症例は極めてまれにしか報告されていないことである⁷²⁾⁷³⁾。「イ病」の場合は経口摂取という特殊な経路でCdが摂取されたことは考慮されねばならないとしても、6例中4例の尿毒症の発生は従来のCd中毒症の報告例からみると異常な経過であると思われる。

以上のように、「イ病」の「尿細管症」の原因がCd中毒であると結論するためには、なお未解決な問題点が残っていると云わなければならない。

ii) VD

昭和40年代の症例は昭和30年代の症例よりCd曝露が少ないと推定されるにもかかわらず、特徴的に「尿細管症」による高度の腎障害が発生している事実から、昭和40年代の症例にはそれ以前の症例と異なった特定の病因が作用した可能性が考えられる。昭和40年代の症例に普遍的に作用し、かつ高度の腎障害をおこしうる因子としてVDが浮び上り、武内らによってVD中毒性腎障害の可能性が強く主張された¹²⁾¹³⁾。そこで、病理解剖学的観点から、昭和40年代の症例についてVD中毒の有無を検討する必要がある。

「イ病」の骨軟化症に対して当然VD治療が行われたが、長期治療、とくに「イ病」が腎性骨軟化症であるという立場から、栄養性骨軟化症に対する使用量をはるかに上回る大量のVD投与が行われた可能性がある。このためVD中毒症の危険性が当然予想されなければならない。村田ら⁷⁴⁾⁷⁵⁾は治療中の「イ病」患者にVD過剰を疑わせる例が存在したことを指摘している。

著者らの剖検例については、遺憾ながら、VD投与量の正確な記録が欠けている症例があるが、症例8を除いては各症例ともかなり大量のVDが投与されたものと推定される。

VD中毒の作用機序については現在まだ十分解明されてはいない。カルシウムの代謝異常のほかに、細胞に与える直接的中毒作用が推定されている⁷⁶⁾。腎はVD過剰に対して最も敏感な臓器で⁷⁷⁾⁷⁸⁾、VD過剰によってタンパク尿、糖尿、アミノ酸尿が出現し、腎不全

第2表 臓器中Cd含有量 (p.p.m)

症例	5 (IF)	6 (SS)	7 (SM)	8 (UT)	9 (HA)	10 (EC)	11 (IS) 对照 (66才 ♂)
腎	皮質	41.1	} 19.8		31.8	11.6	123.6 (右)
	髓質	39.5			26.1	10.1	123.3 (左) 65.1 (右)
肝		94.1	63.3	89.0	118.1	132	62.1 (右) 73.5
	脾	20.8	6.22		6.78	6.0	4.46
胃		45.1		4.78	64.7	51.8	38.0
	小腸		12.5	5.69	2.96	9.9	12.9
大腸			11.9		1.66		12.0
	副腎	10.2					5.93
肋骨			2.83			2.6	
	皮質	3.3			1.66	2.8(腰椎)	0.43 (大腿骨)
	海綿質				1.11	2.8(腰椎)	0.55 (大腿骨)
皮膚			5.09	3.90	4.57		0.89
	筋肉				14.1	8.3	9.05
大脳		0.62			2.48	2.1	0.88
	肺						2.48
頭髪			8.00				0.26
	皮下脂肪						1.54

で死亡した症例が報告されている⁴¹⁾⁷⁶⁾。

以上の点を考慮すると、昭和40年代の剖検例にみられた高度の腎障害がVD中毒による可能性はないわけではない。しかし、「尿細管症」を伴った「イ病」患者にVD過剰症が合併し、しかも、この腎障害がVD中毒に基因すると結論することは躊躇せざるをえない。その理由は次の通りである。

第1に血液生化学的検査所見がVD過剰症と一致しないことである。VD過剰症では一般に高カルシウム血症がおこり、血清無機Pも上昇することが多く、Al-Paseは正常又は低下すると云われる⁷⁷⁾。しかし、VD過剰症があっても高カルシウム血症がおこらない場合があることが実験的に確かめられており⁸⁰⁾⁸¹⁾、又、VD過剰症と高カルシウム血症の程度とは平行しないことも知られている⁸¹⁾。さらに、Yendtら⁸²⁾が指摘するように血清カルシウムの正常値は一般に云われるより低い範囲にあるから、軽度の上昇には注意深い検査が必要であることも事実であろう。

しかし、著者らの症例では全例が血清カルシウム値は正常範囲にあり、少なくとも顕著な高カルシウム血症はおこっていないものと考えてよいと思われる。これは後述のように臓器の転移性石灰沈着がみられなかったことから裏付けされる。

血清無機Pについては、著者らの症例では正常又は減少がみられ、上昇を示した症例はない。血清Al-Paseは、ほとんど全例に上昇しており、この点もVD過剰症における変化に合致しない。

第2に病理組織学的にVD過剰症の合併を疑わせる所見が見出されないことである。VDによって、石灰沈着なしに尿細管上皮の壊死をおこすことがあると云う報告があるが⁷⁹⁾、VD過剰症における最も普遍的变化は全身各臓器における転移性石灰沈着である³⁰⁾⁸¹⁾⁸³⁾。石灰沈着の程度は症例により、又、同一症例でも臓器によって差があるが、腎に最もしばしば出現し、そのほか肺、血管、心、胃粘膜などに好発することがよく知られている。

著者らの昭和40年代の症例は全例に腎尿細管上皮又は管腔内に石灰沈着がみられたが、症例7を除いては、その程度は軽度で、尿細管基底膜や動脈壁には石灰沈着はみられなかった。又、他臓器の石灰沈着は全くみとめられなかった。ただし、症例7は骨の小血管壁と腎に石灰沈着があり、VD過剰症が疑われたが、この症例の解釈は既に述べたとおりである（「イ病」の病理解剖学的診断の項参照）。

VD中毒症の初期には石灰沈着を伴う尿細管上皮の変性がおこるが、この変化は可逆的でVD投与を中止

すれば正常状態に戻ることが報告されている⁸⁰⁾⁸¹⁾。一方、Aningら⁸⁰⁾はVD中毒症の詳しい文献的考察に基いて、少なくともタンパク尿が証明される中毒患者では腎尿細管とその他の臓器における石灰沈着は必発であると述べている。もし、著者らの症例における軽度な石灰沈着が、病変の初期又は回復期の像を表わしているものとすれば、高度の腎機能障害を説明することはできない。したがって、これらの症例にみられた尿細管上皮や管腔内の石灰沈着はVD過剰症によるものと解釈することは困難である。むしろ長期臥床、骨粗鬆症又は骨軟化症におこる非特異的所見とみなすべきであると思われる⁸⁴⁾。

第3にVD中毒によって病理組織学的に「尿細管症」が発生しうる証拠が乏しいことである。従来のVD中毒の報告例では「尿細管症」に一致する組織学的所見は記載されていない。ただ、Bevansら⁷⁶⁾の報告したVD中毒による尿毒症を合併した慢性関節リウマチ患者の剖検例では、腎には「尿細管症」とかなり類似した中毒性ネフローゼが見出されたことが記載されている。しかしこの症例は慢性関節リウマチによる病変の修飾を考慮に入れなければならないであろう。(著者らの経験でも、結節性動脈周囲炎(剖検No. 5310)、リウマチ性血管炎(剖検No. 6101)などの「膠原病」において「尿細管症」類似の変化をみたことがある。)

一方、病理解剖学的にVD過剰症の合併の可能性が大きい症例3、4の腎所見は「尿細管症」とは異なっている。

第4にVD投与量と腎病変の程度に一定の関係がないことである。例えば約1カ月間に40万単位のVDが投与された症例8では著明な「尿細管症」がみとめられ、症例11では4年間に総計780万単位が連続投与されているにもかかわらず「尿細管症」は発生していない。VDの感受性に個人差があることは否定されなくても、このようなVD投与量と「尿細管症」との間に平行関係がない症例が存在することは、この腎病変がVD中毒に基因するという見解に不利な点である。

以上の理由によって、昭和40年代の「イ病」患者にみられた「尿細管症」がVD中毒に基因すると断定することは困難である。尿細管上皮はVDに対して感受性が高いと云われるので、予め何らかの障害がおこっていた場合に、VDの投与によって、単純なVD中毒症とは異なった変化をおこし、「尿細管症」へと進展する可能性があるかも知れない。しかし、これはあくまで憶測に止まることである。

iii) その他の原因

以上のように、「イ病」の腎病変、とくに「尿細管

症」がCdやVDの中毒症として十分説明ができないとすれば、他の原因が考慮されなければならないが、この問題については現在のところ、結論を下すことはできない。「尿細管症」が症例8を除いては一般に骨軟化症の治癒過程を示す症例にみられることから、このような過程における骨代謝が腎に何らかの影響を与える可能性があるかも知れない。

さらに、「尿細管症」は「イ病」に特有な病変かどうかについても疑問がある。著者らは富山県居住者で「イ病」以外の剖検例63例（昭和30～40年）と、富山県以外の居住者でCd曝露と全く関係のない最近の剖検例76例（昭和46年12月～47年6月）について「尿細管症」の有無をしらべた結果は第3表の通りであった。

このうち、症例13においては「イ病」患者のそれに匹敵する定型的「尿細管症」がみとめられ、臨床的にタンパク尿と糖尿が証明された。しかし骨には著変はなかった。この患者は婦中町富川（神通川と同一水域）に居住していたが、Cd曝露の程度は不明である。症例18も定型的「尿細管症」の像を呈していたが、Cd曝露歴は全くない。その他の8例には尿細管の萎縮と軽度の細胞浸潤を伴う間質線維症がみられ、「尿細管症」とかなり類似した組織学的所見を呈していた。これらの症例ではタンパク尿はみられたが、糖尿の合併はなかった。

以上のように「イ病」以外の剖検例139例中10例に「尿細管症」又はその類似病変がみられ、「尿細管症」

が「イ病」に特有の病変とは云えないように思われる。とくに、10例中7例が癌患者であったことが注目される。「イ病」患者においても6例中2例が胃癌患者であった。「尿細管症」と癌との因果関係は不明であるが、癌患者の代謝異常が「尿細管症」の発生に何らかの関係をもっているのかも知れない。

ユーゴスラビア、ブルガリヤの河川域の村落に一種の慢性間質性腎炎が地方的に多発し、「バルカン腎炎」と呼ばれている⁸⁵⁾⁸⁶⁾。この疾患では尿管管性タンパク尿と、ときには糖尿が合併するがアミノ酸尿はない。しかし、病理組織学的には、「イ病」の尿管管症」と類似した変化がみとめられることが記載されている。この疾患の原因は不明であるが、組織学的変化の類似性と他に明確な病因が見出されないため、中毒性病変、とくにCd又は鉛の中毒が想像されている⁸⁶⁾。「イ病」多発地区にも何か未知の原因によって、「バルカン腎炎」に類似した腎疾患が発生したのかもしれない。

小括

「イ病」患者の腎所見は、昭和30年代と昭和40年代の症例との間に、機能的にも形態学的にも著しい差異がみとめられた。すなわち、昭和30年代の症例では、腎機能障害は一般に軽度で、病理学的には非特異的病変であるのに対し、昭和40年代の症例では、高度の腎機能障害があり、いわゆる尿管管性タンパク尿、糖尿及びアミノ酸尿が証明され、病理学的には共通した特徴的病変として「尿細管症」がみとめられた。この腎

第3表 「尿細管症」のみられた「イ病」以外の症例

No.	剖検No.	年齢・性	住 所	尿 細 管 症	主 病 変
12	5628	72 ♂	富山市	±	肺 炎
13	5656	52 ♀	富山県婦中町	++	脳 出 血
14	5681	44 ♀	富山県八尾町	±	胃 癌
15	5961	55 ♀	富山県八尾町	±	胃 癌
16	6101	52 ♀	富山県入善町	±	リウマチ性心, 血管炎
17	6302	79 ♀	富山市	±	肺 癌
18	6365	63 ♂	石川県松任町	++	膵 島 癌
19	6421	26 ♂	石川県松任町	+	直 腸 癌
20	6426	57 ♂	石川県津幡町	+	肺 癌
21	6509	64 ♀	石川県高松町	+	胆 囊 癌

病変は進行性で結局、腎不全に陥るものと考えられる。

この「尿細管症」の本態については現在まだ結論することはできない。病因として慢性Cd中毒が一応疑われるが、病変の程度と「イ病」の経過、Cd曝露歴、また、腎のCd含量との間に平行関係がみられない点から、「尿細管症」がCd中毒によって発生したと断定することはできない。Cd汚染地区住民にみられるタンパク尿、糖尿、アミノ酸尿が、同様な「尿細管症」に基くか否かも未解決である。

また、この「尿細管症」がVD中毒による尿細管障害であるという見解を支持する病理学的所見も乏しい。

Cd曝露やVD中毒と全く関係のない症例にも「尿細管症」に類似した病変をみることがあることから、この病変のすべてが同一の原因によるものではなく、未知のいくつかの異なった因子によって発生する障害の終末像であるかも知れない。「尿細管症」の病因は「イ病」の研究において今後に残された重要課題の一つであると思われる。

3. 「イ病」における骨病変と腎病変との因果関係

「イ病」における骨病変と腎病変との因果関係は「イ病」の病理発生を解明するうえで重要な鍵となる。「イ病」のCd中毒説は、その骨病変がCdによって惹起された腎障害に続発するという見解に基づいているからである。この主張の主な根拠は (1) Cd曝露によって尿中リンの排泄増加、低リン血症、タンパク尿、糖尿及びアミノ酸尿がおこることが知られており、(2) 「イ病」患者及びCd汚染地区住民に同様な所見を呈するものが高率に見出され、(3) このような腎障害はFanconi 症候群における腎障害と類似しているので、(4) 「イ病」の骨軟化症は Fanconi 症候群における骨病変と同様な機序で発生しうるといふ点である。したがって、「イ病」の病変が Fanconi 症候群を含めた腎性骨異栄養症 (renal osteodystrophy) とみなしうるか否かを検討することは、「イ病」のCd中毒説の批判に関連する重要な問題となる。

以下、「イ病」におけるVDの治療効果、腎病変と骨病変の病理解剖学的相互関係及び臨床事項に基いて、この問題について考察したいと思う。

1) VDの治療効果

VD欠乏性骨軟化症ではVDが最も有効な治療であることは云うまでもないが、腎性骨軟化症でも大量のVD投与によって治療効果をあげることができると云われる⁴⁹⁾。VD₃は肝を経て腎において代謝され、腸管からのCa吸収を促進する 1.25-dihydroxyvitamin

D₃ がつくられることが明らかにされた⁸⁷⁾。したがって、腎障害があるとVD代謝が阻害される結果、VD欠乏と同じ現象がおこりうることになる。この見解によれば、腎性骨軟化症でも大量のVDによって治療効果が期待されるのである。

そこで「イ病」の治療に果して大量のVD投与が必要であったかどうか問題となる。「イ病」患者、とくにその初期の年代では、始めからかなり大量のVDが投与された症例が多く、「イ病」患者の治療に必要であったVDの有効量を決定しにくい点がないわけではない。しかし、一般に「イ病」がVD投与によって速やかに軽快、又は治癒することは臨床的によく知られた事実である^{1)52)~54)88)~90)}。このことは骨生検によっても確められ²⁰⁾、又、剖検例においてもVD治療によって骨軟化症の著しい改善がみとめられることは繰返し述べた通りである。

腎性骨軟化症では大量VD投与によってVD過剰症が発生する危険性が甚だ多いのであるが、著者の剖検例では症例7を除いてはVD過剰症を合併した証拠はなかった。中川¹⁾の臨床的観察によっても、昭和40年代前半までの「イ病」患者30名の治療中にVD過剰症を疑わせる症状を呈したものは2、3例であったと報告されている。これらの事実は「イ病」患者はVDの許容量が比較的大きいことを示しており、その骨病変が、大量のVDの投与を必要とし、かつVD過剰症の合併頻度が高い腎性骨軟化症であるとしては説明が困難である。

著者らの症例の中にはVD治療にかかわらず、症状の寛解と増悪が繰り返えされ、一見、VD治療が有効でないようにみえる症例がある。同様な症例は河野ら⁹⁰⁾によっても報告されている。しかし、一般にクル病や骨軟化症では寛解と増悪が繰り返えられることが報告されており⁹¹⁾、これだけでVDの効果がなかったと速断できない。

さらに、「イ病」のVD治療中の「寛解と増悪」について注意すべき点はVD過剰の影響である。VD過剰によって骨粗鬆症が発生することが知られているので³¹⁾⁹²⁾、X線学的には骨軟化症と誤診される可能性がある。この点については村田らの臨床的観察がある⁷⁴⁾⁷⁵⁾。その報告によると、「イ病」はVDによって速やかに軽快するが、もしVD過剰に対する十分なチェックなしにVD投与が続けられると、VD過剰症の結果、骨の疼痛や骨萎縮がおこり、臨床的に「イ病」の増悪と誤認される危険があると云う。このような場合、VDがさらに投与されると骨疼痛は一時的に軽減しても、VD過剰による骨病変は一層増悪するので、VD治療をうけ

た「イ病」患者の「寛解と増悪」の判定には慎重な注意が必要であることが指摘されている。

以上の臨床的所見、骨生検所見及び剖検所見を総合して考えると、「イ病」の骨軟化症の治療には大量のVD投与が必要であるとみなす根拠は乏しく、むしろ、VDによって容易に治癒しうるものと考えるのが妥当であると思われる。

2) 病理学的所見からみた骨病変と腎病変との関係

腎性骨異栄養症の発生機序は複雑で、その分類も完全ではないが、一般に尿毒症性骨病変と尿細管性骨病変とに分けることができる⁹³⁾。前者は尿濾過障害によるもので、先天性腎形成不全、嚢胞腎、慢性糸球体炎、慢性腎盂腎炎など azotaemia をおこしうる腎病変を基礎疾患とする。後者は先天性又は後天性の尿細管再吸収障害に基くものである。

腎性骨異栄養症の骨所見は、腎疾患の種類、程度、患者の年齢によって異なるが、骨軟化症（又はクル病）、線維性骨炎が単独又は共存してみられることは多くの研究者の一致した意見である^{49)~51)94)~96)}。そのほか、骨粗鬆症³³⁾⁹⁹⁾¹⁰⁰⁾や骨硬化症⁹⁵⁾が発生したという報告もある。骨病変の発生機序は複雑であるが、骨軟化症はCa, P, VDの代謝障害、線維性骨炎は副甲状腺の二次的機能亢進が関係するものと推定される。

「イ病」剖検例についてみると、既述のように、昭和30年代では慢性腎盂腎炎、昭和40年代では「尿細管症」がみられたから、もし、これらの腎病変によって骨病変が発生したとすれば、昭和30年代では尿毒症性、昭和40年代では尿細管性という病理発生の異なった骨異栄養症がおこったことを仮定しなければならないことになる。これは理論的に考え難いことであろう。

もし、この仮定を許すとしても、一般に尿毒症性骨異栄養症では骨病変が十分完成しない前に、腎不全で死亡するケースが多いのであるが、症例1、2では顕著な骨軟化症が発生している。一方、昭和40年代の症例では、高度な尿細管障害があるにもかかわらず、治癒過程を示す骨軟化症がみられる。これらの所見は骨病変と腎病変とが別個の過程で発生、進展していることを示している。

また症例8は昭和30年代の骨軟化症にほぼ匹敵する程度の活動性骨軟化症を呈しているが、その腎病変は昭和30年代のそれとは区別される「尿細管症」を示している。つまり、質的に異なった腎病変を示す症例に同一程度の骨軟化症が発生しているのであって、この事実も骨病変が腎病変に依存していないことを示唆するものである。

さらに、腎性骨異栄養症の場合には、副甲状腺の二次的肥大や線維性骨炎が合併することはよく知られた事実である^{38)101)~107)}。「イ病」においては症例2に軽度の副甲状腺の増生が組織学的にみとめられた以外は、副甲状腺に異常はなく、線維性骨炎も見出されていない。この所見も、「イ病」の骨軟化症が腎性であるとする見解に不利な点である。

昭和40年代の症例では、低リン血症、糖尿、アミノ酸尿を伴う骨軟化症があることから、Fanconi 症候群が疑われ、この点が「イ病」のCd中毒説の重要な論拠の一つとなっている。そこで、昭和40年代の症例について、病理形態学的及び臨床的に、果して Fanconi 症候群として理解されるか否かをとくに吟味する必要がある。

Fanconi 症候群は先天性疾患として現われるばかりでなく、後天的原因（例えば重金属、tetracycline 中毒）によって成人にも発生することが知られている¹⁰⁸⁾¹⁰⁹⁾。その腎所見については先天性 Fanconi 症候群の場合には microdissection によって "swan-neck" 様の異常が尿細管起始部にみられるが¹¹⁰⁾、後天的 Fanconi 症候群の場合には一定した所見がない。尿細管上皮の腫大、空胞化、萎縮、扁平化、脂肪変性、間質の限局性線維化などが記載されている⁹⁹⁾¹¹⁰⁾。とくに、正常腎にみられる近位尿細管上皮における Al-Pase が消失し、反対に Henle 係蹄や集合管上皮のみ Al-Pase が証明される点が注目されている⁹⁹⁾¹⁰⁹⁾。

経過が長くなると、いわゆる間質性腎炎の像を呈し、びまん性間質線維化がおこり、尿細管は萎縮又は拡張し、同時に糸球体にも壊死、線維化、ヒアリン化がみられるようになり、腎は「糸球体硬化症性萎縮腎」(Looser)に陥る¹¹¹⁾。この組織像は糸球体の変化を除けば昭和40年代の「イ病」における腎所見（「尿細管症」）と類似性がないわけではない。しかし、このような重症例では腎不全の結果、BUNの上昇と血清無機Pの上昇がおこり、骨には骨軟化症のほかに二次的副甲状腺機能亢進のため多少とも線維性骨炎が合併し、いわゆる腎性（糸球体性）骨軟化症又は腎性 hyperparathyroidism の像が出現するのである。「イ病」の中にはBUNの上昇をきたした例はあるが、腎性 hyperparathyroidism の合併はみられていないことは既に述べた通りである。

又、血液生化学的所見や尿所見が Fanconi 症候群と同一の所見を呈する症例のすべてが骨軟化症をおこすとは限らない。例えば Hiltmann ら⁹⁶⁾は全身の骨疼痛を訴え、骨折と脊柱変形を伴い、血清Caは

正常値であるが、無機Pの低下、Al-Paseの上昇を呈し、尿に糖尿及びときどきアミノ酸排泄の増加をみた2症例を報告している。これらの症例は臨床的に一見、「イ病」の所見と類似しているが、骨にはX線検査及び生検によって、骨粗鬆症は認められたが、骨軟化症や線維性骨炎はみられなかったと記載されている。このような骨粗鬆症の発生は全身性アミノ酸代謝障害によって、骨コラーゲンの産生が低下した結果と解釈される¹¹⁾。

さらに、最も重要な点は、「イ病」の骨病変が「尿細管症」に基くものとして説明しうるか否かと云うことである。もし、「イ病」の骨軟化症がFanconi症候群によるものとすれば、昭和40年代の症例では進行性の高度の腎障害が存在するから、そこには当然、活動性の骨病変が発生するはずである。しかし、そこにみられる骨病変はほとんどすべて、骨軟化症の治癒過程として理解される変化である。この年代の骨病変がVDによって著しく改善されていることは、骨病変を支配しているのはVD欠乏であって、腎病変ではないことを強く示唆している。

村田ら⁹⁾⁸⁾は臨床的観察において、昭和30年代と昭和40年代の「イ病」では、腎機能障害と骨病変の程度が、全く相反していることを述べ、腎障害の程度は骨病変の重症度と平行せず、むしろ発病後の経過の長さに左右されることを指摘している。これらの臨床的観察によっても、腎障害が骨病変に先行して発現していないことが示唆されるのである。

小 括

「イ病」の骨病変と腎病変との因果関係について検討すると、骨病変が腎病変による二次的病変、すなわち腎性骨異栄養症であるとしては説明が困難な点をいくつか挙げるができる。第1に「イ病」の骨病変が腎性であるとすれば、昭和30年代と昭和40年代との腎病変は前項で述べたように、質的に異なるので、骨病変においても、それに応じた病変の差異が出現してもよいはずであるが、「イ病」の骨病変はどの年代においてもすべて骨軟化症という単一の病変である。第2に臨床的にも病理解剖学的にも、昭和30年代の症例では腎障害が軽度であるにもかかわらず、活動性の骨軟化症がみられるのに対して、昭和40年代の症例では、腎障害が高度であるにもかかわらず骨軟化症は治癒過程を示している。第3に「イ病」の骨軟化症が「VD抵抗性」とであるという証拠はなく、むしろVD治療によく反応すると考えるべきである。

これらの所見から、「イ病」の骨病変が腎性骨異栄養症（とくに、Fanconi症候群）とする見解は支持

しがたいものと思われる。

4. 「イ病」におけるその他の病変

「イ病」にみられる副病変のうち、症例5の慢性膀胱炎、慢性肝炎、症例1、9の潰瘍性腸炎について簡単に触れておきたい。最近、河合³⁶⁾は実験的Cd中毒症で、以前考えられたより広範に諸臓器の変化が起こることを報告しているからである。特に、膵、唾液腺の実質細胞の変性、萎縮、消化管における炎症と粘膜の萎縮は、「イ病」における上記の病変に関係して注目される。「イ病」における上記の病変は、その発生頻度から「イ病」に特徴的であるとは云えず、又、病変自体は非特異性であるので、Cd中毒によるとは断定できないが、今後の「イ病」剖検例において吟味されるべき所見であると思われる。

5. 「イ病」の病因

「イ病」の主病変が骨軟化症であることが明らかにされたので、「イ病」の病因論は結局、骨軟化症の病因論に帰着する。本論文の冒頭で述べたように、現在「イ病」の病因として、慢性Cd中毒説とVD欠乏による栄養障害説とが注目されているので、この2つの見解について考察したいと思う。

1) Cd中毒説

Cdの人体における代謝や障害についてはまだ十分な研究が進んでいないが、骨軟化症の発生に関して考える可能性として、(1) Cdが腎障害をおこし、二次的に腎性骨軟化症をおこす、(2) Cdが腸粘膜上皮を障害してVD及びカルシウムの吸収を低下させ栄養性骨軟化症をおこす、(3) Cdが直接、骨代謝に影響して骨軟化症をおこすという3点があげられるであろう。

Cdが腎、とくに尿細管機能に障害を与えることは、現在ほぼ確定された事実である。その最も有力な根拠は動物実験においても、Cd作業員やCd汚染地区住民の疫学的調査においても、尿中に低分子タンパクの排泄、糖尿及びアミノ酸尿が見出されることである⁹⁾⁵⁾⁵⁶⁾。その作用機序や障害をおこすに必要なCdの蓄積量については不明であるが、尿所見の類似性から、「イ病」はCd中毒による後天的Fanconi症候群とみなす見解が主張されていることは既述のとおりである。

著者らの剖検例にみられた腎の形態学的変化のすべてがCdによる障害を表わしているかは疑問であるが（腎病変の項参照）、「イ病」患者がCdによって何らかの腎障害をうけている可能性はあると考えられる。しかし、このような腎障害によって、腎性骨軟化症が発生しうるかどうかは別問題である。前項で考察したように、著者らの剖検例から検討した限りでは、「イ

病」の骨軟化症を腎性のものである見解には多くの説明困難な点が存在することが指摘されるのである。

Cdが腸粘膜上皮を障害する結果、VDやカルシウムの吸収が低下し骨軟化症が発症するという仮説は村田によって提唱された⁸⁾。村田はCdの経口投与をうけたラットの小腸粘膜に萎縮や脱落がおこることをみとめ、この変化を“Cadmium-enteropathy”と称した。

著者らの剖検例では腸粘膜上皮における有意な変化を把握することは困難であるが、少なくとも消化管に共通した変化を見出すことはできなかった。したがって剖検例からは、「イ病」の骨軟化症の原因が腸管からの吸収障害に基づくとは考え難い。Cdによって腸粘膜上皮が何らかの障害をうけるとしても、果して骨軟化症が発症するか否かは別問題であることは、腎障害の場合と同様である。

Cdが直接、骨代謝に影響を与えるか否かは明らかではない。Cd中毒の動物実験において骨粗鬆症がおこったという報告はあるが³⁴⁾³⁵⁾¹¹²⁾、確実に骨軟化症の発生を証明したものはない。松田³⁴⁾は低Ca、低タンパク食で飼養した動物にCdを投与すると骨軟化症が発生したことを報告しているが、この場合には低Ca、低タンパク食の影響を無視することはできないであろう。

Cdによって、骨粗鬆症がおこりうるとしても、それは直ちに骨軟化症の発生とは結びつかない。Cdが全身のアミノ酸代謝を障害すると仮定すれば、骨粗鬆症、低タンパク尿、アミノ酸尿はある程度の説明がつくかも知れないが、「イ病」の主病変である骨軟化症の発生には、さらに別の因子の参加が必要であろう。

近年、「イ病」患者の尿中アミノ酸のうち、プロリンとヒドロキシプロリンの増加が注目されている⁵⁵⁾。一般に尿中プロリン、ヒドロキシプロリンの増加は、ある種の骨破壊性疾患においてみられる。しかし「イ病」において骨破壊がとくに亢進している証拠はないので、尿中プロリンとヒドロキシプロリンの起源は興味ある問題として残される。今後、他のCd汚染地域住民についての尿中アミノ酸分析はCdと骨疾患との関係に新たな手掛りを与えるかも知れない。

そのほか、Cd中毒説で説明が困難な点として次の事実をあげることができる。

第1は「イ病」患者は、未産婦や男子にも疑似患者があるとはいえず²⁾、ほとんどすべて更年期以後の女性に限られていることである。骨軟化症が女性に発生しやすいことはよく知られた事実であり、妊娠や授乳に伴うカルシウムの要求の増加がその一因となっている

ものと推定されている。「イ病」の罹患において、性別と年齢に明瞭な特徴があることは、その作用機序は別として、Cdだけでは骨軟化症に進展しえないことを端的に物語っているものであろう。

これに関して、家畜に「イ病」の発生がみられないことも、Cd中毒説に不利な点であろう。「イ病」がCdの経口的摂取によって発生するとすれば、当然Cd汚染地区の家畜にも骨軟化症が増加することが期待される。ウマは骨軟化症に罹患しやすいとされるが、「イ病」発生地区におけるウマの骨軟化症の発生率は全国平均に比べて低いことが報告されている⁸⁹⁾。

第2にCd汚染地区における「イ病」の発生率の疫学的成績である。「イ病」が発見された当時は神通川流域のCd汚染が強調され、「イ病」のCd中毒説の重要な根拠となっていることは本論文の冒頭で述べた通りである。しかし、その後、全国各地のCd汚染地区の調査が行われ、神通川流域に匹敵する程度の汚染地区があることが明らかにされたが、神通川流域におけるような骨軟化症の多発地区は見出されていない²¹⁾。最近、兵庫県生野のCd汚染地区に重症の骨軟化症患者が発見された¹¹³⁾。しかし、「イ病」の発生の特徴は「地方病的」に多発した点にあり、散発的な骨軟化症はCdと直接の関係がなくても発生しうることである。河野⁸⁰⁾は日本各地で骨軟化症類似疾患が散発していることを報告している。Cd中毒説に有利な点として、以前から「イ病」の「地域限局性」があげられていたが、全国のCd汚染地区の調査結果が明らかになった現在では、「イ病」が何故、神通川流域のみに「限局して」発生したかがCd中毒説では説明が困難になった。

第3に、Cd作業者に骨軟化症の発生が極めてまれであることも注目される。Nicaudら¹¹⁴⁾の報告以外にCd作業者に骨軟化症が発症したことは報告されていない。Cd作業者はCdを経気道的に吸入し、「イ病」患者は米又は飲料水を通じて経口的に摂取しているという違いはあるが、前述のように、Cd作業者には「イ病」患者とはほぼ同様な率にタンパク尿、糖尿、アミノ酸尿が見出されているので、Cd作業者と「イ病」患者はおそらく同様な腎障害を蒙っているものと推定される。しかし、骨軟化症は「イ病」患者にのみ多発していることは、そこに別個の因子が作用している可能性を強く暗示している。

2) 栄養障害説

前項で述べたように「イ病」の原因をCd中毒としては説明が困難な点があるとすれば、次にVD欠乏による栄養性骨軟化症が考慮されなければならない。

「イ病」発生地区住民の栄養状況については昭和30年～31年に調査が行われ、他の地区との間にとくに著しい栄養低下はないとされている²⁾。しかし、河野ら⁸⁹⁾の報告では、「イ病」発生地区住民の食品摂取状況は全国平均とほぼ等しいが、Caの不足、C/Pのアンバランス、動物性タンパクの不足、ビタミンA、Dの不足などが著しいことが指摘されている。栄養素の調査において重要な点は一地区の平均ではなく、患者個人についての摂取状態である。戦争末期の食糧事情を考慮すると、一家の主婦が食品摂取の状況がより悪かったことは想像に難くないのである。さらに、一旦臥床した後は日光不足と相まって病変は急速に進行したものと推定される。著者らの剖検例でも症例1、2では極端な痩せが注目されたのである。

従来、栄養性骨軟化症は一般にまれな疾患であると信じられていたが、近年、老人における栄養性骨軟化症はまれな疾患ではなく、老人性骨粗鬆症と混同されている場合が多いことが指摘されている³⁷⁾¹¹⁵⁾。とくに、特殊な生活習慣におかれた人達の間にはしばしば栄養性骨軟化症が発生することが報告されている¹¹⁶⁾。又、第1次、第2次世界大戦後の栄養低下によって、いわゆる戦争骨異栄養症 (kriegsosteopathie) と呼ばれる骨軟化症が地方病的に多発したことはよく知られた事実である^{111)117)~120)}。「イ病」においても戦争末期から戦後にかけての食糧や労働の悪条件が、病因として大きな役割を果たしたことは十分考えうることである。発生初期の時代の「イ病」がVD、カルシウム、タンパク、脂肪などの栄養素の補給によって著しい治療効果があったことは、「イ病」の発生に栄養的要因が重要な関係をもっていたことを推測させる。

栄養説の弱点の一つは「イ病」が神通川流域に多発したという、いわゆる「地域限局性」の説明にある。しかし、富山県のみならず、石川県においても、富山湾に面する一帯は昔から、クル病と骨軟化症が多発したことが知られている^{16)~21)}。明治年間における当時の調査報告によると、骨軟化症の患者は20~25才台の女性が大半を占めているが、高年者にも発見されている。四肢、軀幹の疼痛、歩行障害、身長短縮をきたし、長期臥床の結果廃疾となり、当時一つの奇病とされ、俗に「おばやまい」と呼ばれていた点など、戦後発見された「イ病」と全く同一の様相を呈している¹⁸⁾¹⁹⁾。しかも、患者は海岸より山間に近い部落に多く、同一郡内でも患者の発生した部落と発生しない部落があることが記載されている。当時は精密な臨床検査は行われていないが、衛生学的調査の結果から、この疾患の原因として住居、栄養、労働条件などの生活環境

の欠陥が推定されているのである。「イ病」発見当時の患者の生活状態に関する十分な資料がない現在では、栄養説の根拠は状況証拠に依らざるをえないが、上述のような富山県地域における骨軟化症発生歴の事実や、病因として有力視されたCd中毒説では説明困難な点があることを考慮すると、この地域における地理的素因のうえに、戦争末期の食糧及び労働条件の悪化が加って、骨軟化症が「地方病的」に多発した可能性は決して否定できないものと思われる。

小括

「イ病」の病因については、まだ最終的結論を下すことは控えなければならない。「イ病」患者に合併する病変のある部分は(例えば腎病変や骨粗鬆症)、Cd中毒の影響が加っている可能性を否定することはできないが、その主病変である骨軟化症が慢性Cd中毒によるとする見解には、病理学的、臨床的及び疫学的に多くの説明困難な点がある。これに対して、栄養障害を「イ病」の原因とする見解は、Cd中毒説に比べると、「イ病」の発生や病像をより合理的に説明することができる。

総 括

この論文は、昭和30年から昭和46年の間に、臨床的に「イ病」と診断された11例の剖検例の報告である。骨と腎の所見及びその相互関係にとくに注目し、これまでの臨床的、疫学的、実験的報告と併せて、病理学的見地から「イ病」の病因について考察を加えた。

病理解剖学的には上記の11症例のうち、1例(72才、女性)は単純な老人性骨粗鬆症、2例(44才と49才、女性)は原発性副甲状腺腺腫による hyperparathyroidism、残りの8例(61才~75才、女性)は骨軟化症又はその治癒過程にあるものと診断された。これら8例の骨軟化症の症例には、多少にかかわらず骨粗鬆症が伴っていた。しかし、骨粗鬆症の程度は骨軟化症の程度とは平行せず、骨軟化症に合併した老人性又は廃用性骨粗鬆症と解釈された。1例に副甲状腺の二次的肥大が軽度のみられたほかは、副甲状腺の肥大はなく、線維性骨炎はみられなかった。これらの成績から、「イ病」は骨軟化症と同定される骨疾患であると結論された。

「イ病」の骨病変と腎病変においては昭和30年代の症例(2例)と、昭和40年代の症例(6例)との間に著しい差異が存在することが注目された。昭和30年代の症例では骨には多数の骨改変層と類骨縁によって特徴づけられる活動性骨軟化症がみとめられ、一方、昭和40年代の症例では活動性骨軟化症はほとんど見られ

ず、大部分が骨軟化症の治癒像と解釈される変化を示していた。腎病変については、昭和30年代の症例では慢性腎盂腎炎と動脈硬化性病変が見られるのに対し、昭和40年代の症例では、共通した特徴的变化として、間質線維症を伴う尿細管の萎縮が認められた。臨床検査においても、昭和40年代の症例は昭和30年代の症例に比べて、はるかに高度な腎機能障害が証明され、6例中4例が腎不全で死亡している。

「イ病」の腎病変、とくに昭和40年代の症例における腎病変の原因は不明である。この病変が、慢性Cd中毒による可能性は否定されないが、腎病変の程度は「イ病」の罹患期間、及び腎のCd含量との間に平行関係がないこと及びCd曝露のない症例にも、類似の病変がみられることから、この腎病変のすべてがCd中毒による変化を反映しているか否かは疑問である。

骨軟化症の治療のため、かなり大量のVDが投与されたにもかかわらず、1例を除いて、VD過剰症が合併したことを示唆する病理解剖学的証拠は見出されなかった。したがって、「イ病」の腎病変がVD中毒による尿細管障害の結果であるとは考え難い。

上述のように、症例の年代によって、骨軟化症と腎病変との程度が相反すること、及びVDによる治療効果が顕著なことから、「イ病」の骨軟化症を腎性骨軟化症とみなすことは困難であり、「イ病」が慢性Cd中毒による後天的 Fanconi 症候群であるという見解は支持しがたいものと思われる。

「イ病」の原因はまだ結論的ではないが、現在までの病理解剖学的、臨床的及び疫学的所見を総合して考えると、「イ病」は慢性Cd中毒による疾患とみなすよりも、VD欠乏を含めた栄養障害によって発生した栄養性骨軟化症とみなす方が合理的であると考えられる。

謝辞：本研究の一部は文部省、厚生省及び環境庁の科学研究補助金の援助を受けた。臓器中Cd含量の測定は金沢大学医学部衛生学教室、石崎有信教授、福島匡昭助教授の御援助に依った。又、「イ病」患者の臨床的事項については富山県立中央病院、村田勇博士、中川昭忠博士から多大の御好意をうけた。さらに研究の遂行に対して、公衆衛生院、重松逸造博士から種々の御便宜を計って戴いた。これらの御援助をうけた方々に深く感謝の意を表する。

文 献

- 1) 中川昭忠：金大医理叢書，56，1 (1960)。
- 2) 「イ病」研究班会議記録：日臨，25，201(1967)。

- 3) 重松逸造・加藤孝之・河野俊一・森 純一・窪木外造・高野 陽：臨栄，27，76j (1965)。
- 4) 高瀬武平：内科，21，885 (1968)。
- 5) 石崎有信・福島匡昭：日衛誌，23，271 (1968)。
- 6) 石崎有信：日医会誌，62，242 (1969)。
- 7) 村田 勇・中川昭忠・広野禎介：最新医学，26，1954 (1971)。
- 8) 村田 勇：日医会誌，65，15 (1971)。
- 9) Frieberg, L., Piscator, M. & Nordberg, G.: Cadmium in the Environment, p. 99, Cleveland, The Chemical Rubber Co., 1971.
- 10) 石崎有信・田辺 釧・坂元倫子・湯本 照：日衛誌，22，154 (1967)。
- 11) 萩野 昇・吉岡金市：日整外会誌，35.81(1962)。
- 12) 武内重五郎・内藤周幸：医学のあゆみ，80，609 (1972)。
- 13) 武内重五郎：日臨，31，132 (1973)。
- 14) 重松逸造：日衛誌，20，155 (1965)。
- 15) 武内重五郎・篠田 晤・小林一到・中本 安・高沢 至・黒崎正夫：内科，21，876 (1968)。
- 16) 田代義徳：東京医会誌，20，843 (1906)。
- 17) 木下正中・藤本 敏：婦人科紀，7，144 (1913)。
- 18) 林 春雄：医中央誌，4，809 (1906)。
- 19) 木下正中：医中央誌，4，817 (1906)。
- 20) 梶川欽一郎・奥野史朗・井川和夫・広野了徹：日病会誌，46，655 (1957)。
- 21) 長谷川豊：環境保健レポート，特集号，7，1 (1972)。
- 22) 重松逸造：昭46年度環境庁調査研究委託事業報告書(救済制度におけるイタイイタイ病に係る公害病院認定条件に関する研究)，p.4，1972。
- 23) 梶川欽一郎・奥野史朗：日病会誌，48.1147 (1959)。
- 24) 河野 稔・他：臨栄，10，1 (1957)。
- 25) 河野 稔・中山忠雄：整外科，12，405(1961)。
- 26) Gough, K. R., Lloyd, O. C. & Willis, M. R.: Lancet, 2, 1261 (1964)。
- 27) Ham, A. W. & Lewis, M. D.: Brit. J. Exp. Anat., 15, 228 (1934)。
- 28) Gissel, H. & Bufe, W.: Dtsch. Z. Chir., 256, 58 (1942)。
- 29) Thurner, J.: Iatrogene Pathologie, p. 334, Munchen-Berlin-Wien, Urbam & Schwarzenberg, 1970.
- 30) Mulligan, R. M.: Am. J. Path., 22, 1293 (1946)。

- 31) Grauer, R. C. : Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., 29, 466 (1931).
- 32) Caldwell, R. A. : J. Clin. Path., 15, 421 (1962).
- 33) Cooke, W. T., Barclay, J. A., Goven, A. D. T. & Nagley, L. : Arch. Intern. Med., 80, 147 (1947).
- 34) 松田 悟 : 十全医会誌, 76, 239 (1968).
- 35) 石崎有信・田辺 釧・松田 悟・坂元倫子 : 日衛誌, 20, 398 (1966).
- 36) 河合清之 : カドミウム中毒に関する研究会講演要旨集, p.52, 1973.
- 37) Chalmers, J., Canacher, W. D. H., Grardner, D. L. & Scott, P. J. : J. Bone Jt. Surg., 49 B, 403 (1967).
- 38) Downs, R. S. & Scott, U. : Arch. Intern. Med., 67, 658 (1941).
- 39) Castleman, B. & Mallory, T. B. : Am. J. Path., 11, 1 (1935).
- 40) Castleman, B. & Mallory, T. B. : Am. J. Path., 13, 553 (1937).
- 41) Dreskin, E. A. & Fox, T. A. : Arch. Intern. Med., 86, 533 (1950).
- 42) Bauer, Th., : Frankfr. Z. Path., 7, 231 (1911).
- 43) Golden, A., Canary, J. J. & Kerwin, D. M. : Am. J. Med., 38, 562 (1965).
- 44) Morse, P. F. : Am. J. Rentgenol., 30, 578, (1933).
- 45) Hunter, D. : Brit. J. Surg., 14, 203 (1931).
- 46) Looser, E. : Zbl. Chir., 48, 1470 (1920).
- 47) Edeinken, L. & Schneeberg, N. G. : J. A. M. A., 122, 865 (1943).
- 48) Camp, J. D. & McCullough, J. A., L. : Radiol, 36, 651 (1941).
- 49) Stanburg, S. W. : Brit. Med. Bull., 13, 57 (1957).
- 50) Follis, R. H. & Jackson, D. A. : Bull. Johns Hopkin's Hosp., 122, 232 (1943).
- 51) Follis, R. H. : Bull. Johns Hopkin's Hosp., 137, 593 (1950).
- 52) 多賀一郎・村田 勇・中川昭忠・古本節夫・萩野昇 : 日整外会誌, 30, 381 (1956).
- 53) 豊田文一 : 日農村医会誌, 6, 55 (1957).
- 54) 豊田文一・和田 光・高橋喜美雄・井川和夫・西能正一郎 : 日農村医会誌, 5, 18 (1956).
- 55) 豊島 滋・星野忠夫・土屋健三郎 : カドミウム中毒に関する研究会講演要旨, p.57, 1973.
- 56) 城石和子・久保田憲太郎・福山祐三 : 日衛誌, 26, 169 (1971).
- 57) 城石和子・穴山道子・谷井美樹子・福山祐三・久保田憲太郎 : 医学と生物学, 85, 263 (1972).
- 58) 石崎有信・福島匡昭・能川浩二・小林悦子 : 日公衛誌, 19, 404 (1972).
- 59) Butler, E. A., Flynn, F. U., Harris, H. & Robson, E. B. : Clin. Chim. Acta., 7, 34 (1962).
- 60) Butler, E. A. & Flynn, F. U. : Lancet, 2, 978 (1958).
- 61) 野見山一生 : 医学のあゆみ, 83, 121 (1972).
- 62) Potts, C. L. : Ann. Occup. Hyg., 8, 55 (1965).
- 63) Smith, S. P., Smith, J. C. & McCall, A. J. : J. Path. Bact., 80, 287 (1960).
- 64) 石田陽一 : カドミウム中毒に関する研究会講演要旨集, p.34, 1973.
- 65) Baader, E. : Dtsch. Med. Wsch., 76, 484 (1951).
- 66) Bonnell, J. A., Ross, J. H. & King, E. : Brit. J. Indust. Med., 17, 69 (1960).
- 67) Nishizumi, M. : Arch. Environ. Health., 24, 215 (1972).
- 68) 梶川欽一郎・勝田省吾・黒田邦彦 : カドミウム中毒に関する研究会講演要旨集, p.33, 1973.
- 69) 下村林平・渡辺 信・京極方久 : カドミウムに関する研究会講演要旨集, p.38, 1973.
- 70) Axelsson, B., Dehlgren, S. E. & Piscator, M. : Arch. Environ. Health., 17, 24 (1968).
- 71) 野見山一生 : カドミウム中毒に関する研究会講演要旨集, p.13, 1973.
- 72) Adams, R. G., Harrison, J. F. & Scott, P. : Quart. J. Med., 38, 425 (1969).
- 73) Bonnell, J. A. : Brit. J. Indust. Med., 12, 181 (1955).
- 74) 村田 勇 : カドミウム中毒に関する学術研究会講演要旨, p.57, 1971.
- 75) 村田 勇・他 : 環境保健レポート, 特集号7, 132 (1972).
- 76) Bevans, M. B. & Taylor, H. K. : Am. J. Path., 23, 367, (1947).
- 77) Dogegan, C. K., Messer, A. L. & Orgain, E. S. : Ann. Intern. Med., 30, 429 (1949).
- 78) Freeman, S., Rhoades, P. S. & Yeager, L.

- B. : J. A. M. A., 130, 197 (1946).
- 79) Cowdry, E. V. & Scott, G., H. : Arch. Path., 22, 1 (1936).
- 80) Anning, S. T., Dawson, J., Dolby, D. E. & Ingram, J. T. : Quart. J. Med., 67, 203 (1948).
- 81) 中野 博 : 新潟医学会誌, 70, 661 (1956).
- 82) Yendt, E. T., Deluca, H. F., Garcia, D. A. & Cohanin, M. : The Fat-soluble Vitamins (ed. H. F. Deluca & J. W. Suttie), p. 125, Milwaukee & London, the Univ. Wisconsin Press., Madison, 1969.
- 83) Kent, S. P., Vawter, G. F., Dowben, R. M. & Benson, R. E. : Am. J. Path., 34, 37 (1958).
- 84) Goldstein, A. E. & Abeshouse, B. S. : Arch. Surg., 31, 943 (1935).
- 85) Hall, P. W., Dammin, G., J., Griggs, R. C., Fajgelj, A., Zimonjic, B. & Gaon, S. : Amer. J. Med., 39, 210 (1965).
- 86) Heptinstall, R. H. : Pathology of the Kidney, p. 457, Boston. Little Brown, 1966.
- 87) Norman, A. W. : Am. J. Clin. Nutr., 24, 1346 (1971).
- 88) 村田 勇・中川昭忠・古本節夫 : 日整外会誌, 32, 726 (1958).
- 89) 河野 稔・他 : 臨栄, 9, 15 (1956).
- 90) 河野 稔・他 : 臨栄, 10, 32 (1957).
- 91) Looser, E. : Dtsch. Z. Chir., 152, 210 (1920).
- 92) Brown, C. L. & Ginsburg, I. W. : Arch. Path., 30, 108 (1940).
- 93) Collins, D. H. : Pathology of Bone, p.161, London, Butterworths, 1966.
- 94) Price, N. L. & Davie, T. B. : Brit. J. Surg., 24, 548 (1937).
- 95) Crawford, T., Dent, C. E., Lucas, P., Martin, N. H. & Nassim, J. R. : Lancet, 13, 981 (1954).
- 96) Hiltmann, H., Kuhlencordt, F. & Wanderoth, H. : Dtsch. Arch. Clin. Med., 199, 538 (1952).
- 97) Devlin, J. G. & O'Donovan, D. K. : Acta Endocr., 40, 481 (1962).
- 98) Albright, F., Drake, T. G. & Sulkowitch, H. W. : Bull. Johns Hopkin's Hosp., 60, 377 (1937).
- 99) Stowers, J. M. & Dent, C. E. : Quart. J. Med., 16, 275 (1947).
- 100) McCune, D. J., Mason, H. H. & Clarke, H. T. : Am. J. Dis. Child., 65, 81 (1943).
- 101) Amman, C. : Virchow's Arch., 385, 46 (1962).
- 102) Fordham, C. C. & Williams, T. F. : New Engl. J. Med., 269, 129 (1963).
- 103) Herbert, F. K., Miller, H. G. & Richardson, G. O. : J. Path. Bact., 53, 161 (1941).
- 104) Pollak, V. E., Schneider, A. E., Freund, G. & Kark, R. M. : Arch. Intern. Med., 103, 200 (1959).
- 105) Albright, F., Sulkowitch, H. W. & Bloomberg, E. : Arch. Intern. Med., 62, 199 (1938).
- 106) Anderson, I. A., Miller, A. & Kenny, A. P. : Quart. J. Med., 21, 33 (1952).
- 107) Magnus, H. A. & Scott, R. B. : J. Path. Bact., 42, 665 (1936).
- 108) Dent, C. E. : J. Bone Jt. Surg., 34 B, 266 (1952).
- 109) Brod, J. : The Kidney, p. 577, London, Butterwoths, 1973.
- 110) Clay, R. D., Darmady, E. M. & Hawkins, M. : J. Path. Bact., 65, 551 (1953).
- 111) Jaffe, H. : Metabolic, Degenerative and Inflammatory Diseases of Bones and Joints, p. 398, 414, Philadelphia, Lea Febiger, 1972.
- 112) 小林 純 : 日衛誌, 22, 155 (1967).
- 113) 石崎有信・萩野 昇 : カドミウム中毒に関する研究会講演要旨集, p.39, 1973.
- 114) Nicaud, P., Lafitte, A., Gross, A. & Gautier, J. D. : Bull. Soc. Med. Hôsp. Paris, 58, 264 (1942).
- 115) Exton-Smith, A. N., Hodgkinson, H. M. & Stanton, B. R. : Lancet, 5, 999 (1968).
- 116) Groen, J. J., Eschar, J., Ben-ishay, D., Alkan, W. J. & Ben Assa, B. I. : Arch. Intern. Med., 116, 195 (1965).
- 117) Wernly, M. : Die Osteomalacie, Stuttgart, G. Thieme, p. 76, 1952.
- 118) Edelman, A. : Wien. Klin. Wschr., 32, 82 (1919).
- 119) Fromme, A. : Ergeb. Chir. u. Orth., 15,

1 (1922).

120) **Schlesinger, H.** : Wien. Med. Wschr., 16, 799 (1919).

写真説明

- 写真1 症例1 (3415) 肋骨の定型的骨改變層. H.E. ×50
- 写真2 同上, 大腿骨. 類骨縁をもつ骨梁と骨皮質. H.E. ×50
- 写真3 同上. 腎. 慢性腎盂腎炎と動脈硬化症. H.E. ×100
- 写真4 症例3 (3616) 副甲状腺腺腫. Masson 染色. ×150
- 写真5 同上. 尺骨. 線維性骨炎. 破骨細胞と線維性組織の増生. 血管壁, 線維性組織内の石灰沈着 (矢印). H.E. ×100
- 写真6 同上. 頭蓋骨. 線維性骨炎. 骨質辺縁から線維性組織内への石灰の異常沈着. H.E. ×100
- 写真7 同上. 大腿骨. 線維性骨炎. 毛細血管壁の石灰沈着. H.E. ×150
- 写真8 同上. 腎. Nephrocalcinosis. H.E. ×100
- 写真9 同上. 肺. 肺胞壁, 気管支壁の石灰沈着. Kossa 反応. ×50
- 写真10 同上. 肺. 小動脈壁の石灰沈着. H.E. ×100
- 写真11 症例4 (4207). 副甲状腺腺腫. H.E. ×150
- 写真12 同上. 肋骨. 骨炎. H.E. ×100
- 写真13 同上. 肋骨. 骨改變層, 線維性骨炎を伴う類骨の増生. H.E. ×100
- 写真14 同上. 膝. 慢性間質性膝炎. H.E. ×150
- 写真15 症例5 (4574). 大腿骨. 骨皮質の限局性肥厚 (骨改變層の治癒). H.E. ×50
- 写真16 同上. 脊椎骨. 狭い類骨縁をもつ骨梁. H.E. ×100
- 写真17 同上. 腎. 「尿細管症」. 尿細管の萎縮, 腔の拡大, 円柱及び間質線維症. H.E. ×100
- 写真18 症例6 (5313). 大腿骨. 骨皮質から骨梁に至る骨硬化症 (骨改變層の治癒). H.E. ×50
- 写真19 症例7 (5467). 大腿骨. 骨芽細胞の増殖を伴う骨硬化症. H.E. ×300
- 写真20 同上. 大腿骨. 骨細胞による肥厚骨質の高状吸収. H.E. ×300
- 写真21 同上. 肋骨. 外骨膜の異常な石灰沈着 (矢印). H.E. ×150
- 写真22 同上. 大腿骨. 肥厚した骨質の辺縁, 毛細血管壁における石灰沈着 (矢印). H.E. ×300
- 写真23 同上. 腎. 化膿性腎盂腎炎と尿細管の石灰沈着. H.E. ×100
- 写真24 症例8. 肋骨. 骨梁の類骨縁. H.E. ×100
- 写真25 同上. 腎. 「尿細管症」. 尿細管の萎縮と間質線維症. H.E. ×100
- 写真26 症例9 (5677). 大腿骨. 骨皮質の限局性骨肥厚から正常骨質への移行 (骨改變層の治癒). H.E. ×100
- 写真27 同上. 頭蓋骨. 骨粗鬆症. H.E. ×50
- 写真28 同上. 腎. 「尿細管症」. 尿細管萎縮, 軽度の細胞浸潤を伴う間質線維症, 尿細管内の石灰円柱 (矢印). H.E. ×100
- 写真29 症例10 (6118). 大腿骨. 骨皮質における類骨縁. H.E. ×100
- 写真30 同上. 大腿骨. 不規則な石灰沈着と類骨をう骨皮質の増生 (骨改變層の治癒). H.E. ×50
- 写真31 同上. 腎. 「尿細管症」. 尿細管萎縮, 顆粒円柱と間質線維症. H.E. ×50
- 写真32 症例11 (6356). 胸骨. 著明な骨粗鬆症. H. E. ×50

Abstract

The present paper is a report on the 11 autopsied cases which were diagnosed clinically as "Itai-itai disease" during 17 years from 1955 to 1972, with a particular reference to the changes found in the bone and the kidney.

Postmortem examination revealed that one case (72 aged female) out of 11 cases, was senile osteoporosis, 2 cases (females, aged 44 and 49) hyperparathyroidism due to primary parathyroid adenoma, and the remaining 8 cases (females, aged 61 to 75) osteomalacia. In these 8 cases of osteomalacia there was more or less combined osteoporosis. Because the severity of osteoporosis was not parallel to that of osteomalacia, this osteoporosis was interpreted as a simple senile or disuse atrophy rather than any particular significant change attendant on "Itai-itai disease". In this group no parathyroid hyperplasia was found, except for only one case in which slight secondary hyperplasia was present. These findings led us to the conclusion that "Itai-itai disease" is a bone disease identical with osteomalacia.

A notable feature was that there was a marked difference in the bone lesion between the remote cases and the recent; 2 remote cases died in 1955, showed an active change of osteomalacia characterized by multiple pseudofractures and osteoid borders around the bone trabeculae, while 6 recent cases died after 1965, the majority of which were subjected to prolonged administration of vitamin D, showed healing process of osteomalacia.

As to renal changes also there was a difference between the two groups; the remote cases showed the changes consistent to chronic pyelonephritis and arterio-nephrosclerosis, while all the recent cases showed tubular atrophy with intestinal fibrosis. The laboratory findings were coincident with this, showing far-advanced renal dysfunction and 4 of 6 cases dying of renal failure.

Aetiology and pathogenesis of the renal lesion in "Itai-itai disease", particularly of the recent cases, is obscure. Although a possible role of long-standing exposure to cadmium on the lesion can not be denied, it is still a question whether the renal changes mentioned above completely result from cadmium poisoning, because there is no proven parallel relationship between the severity of the renal lesion and the duration of the illness or the cadmium content of the kidney. In spite of massive administration of vitamin D for the treatment of osteomalacia, there was little postmortem findings suggestive of hypervitaminosis D. Therefore, it seems unlikely that the renal lesion is caused by vitamin D intoxication.

Because of the already mentioned incompatibility of the severity between osteomalacia and the renal lesion, and the prominent curative effect of vitamin D, it seems to be difficult to support the concept of renal origin of osteomalacia. On the basis of the pathological, clinical and epidemiological data collected so far, it appears to be most reasonable to guess that "Itai-itai disease" is not an acquired Fanconi syndrome due to cadmium poisoning, but nutritional osteomalacia caused by lack of vitamin D in association with malnutrition.















