

職業上の慢性鉛曝露による鉛腎症と考えられた慢性腎臓病の 1 例

緒方愛衣^{*1,2} 末田伸一^{*1} 田川美穂^{*1}

A case of lead nephropathy due to chronic occupational lead exposure

Ai OGATA^{*1,2}, Shinichi SUETA^{*1}, and Miho TAGAWA^{*1}

^{*1}Kyoto Katsura Hospital, Kyoto, ^{*2}Kurashiki Central Hospital, Okayama, Japan

要 旨

症例は 75 歳，男性。慢性腎臓病の評価と治療のために当科紹介受診。痛風と高血圧の既往あり，血清クレアチニン(Cr)1.3 mg/dL，尿所見では蛋白尿，血尿なし。腹部 CT にて両側腎萎縮あり。手に金属あかの沈着を認め，職業は仏具製造で鉛を使用する機会が多いことから鉛腎症を疑った。血中鉛濃度は 41 $\mu\text{g}/\text{dL}$ ，ethylenediaminetetraacetic acid(EDTA)1 g によるキレート試験を 2 回施行し，投与後 24 時間尿中鉛排泄量がそれぞれ 600 μg ，687 μg ，72 時間尿中鉛排泄量 834 μg ，1,071 μg であった。腎生検組織では，間質の線維化と単核球の局所的な浸潤を認め，組織中鉛濃度は 130 ng/g(wet weight)であった。週 1 回の EDTA 1 g 投与を 8 回施行し，Cr 1.1 mg/dL と腎機能の悪化はみられず経過は良好だったが，心不全を起こし，その後急性腎不全となったため治療は中断した。

EDTA キレート後 72 時間尿中鉛排泄量が 600 μg 以上であれば，体内鉛蓄積量が腎障害の原因になりうる量であるというのが一般的な説で，本症例では 600 μg を超えており，鉛が腎機能低下に関与している可能性が示唆された。鉛腎症の治療は諸説あるが，キレート後 72 時間尿中鉛排泄量が 60~600 μg の症例で，EDTA キレート治療を繰り返した群は，行わなかった群に比べ慢性腎臓病の進行が有意に抑えられたというデータを基に，本症例ではキレート治療を行った。

本症例は現代日本においても鉛腎症が起こる可能性があることを示している。鉛腎症では曝露環境からの回避とキレート治療により，腎機能低下を可逆的にできる可能性がある。したがって，慢性腎臓病の原因として鉛腎症を鑑別にあげ，職業歴や曝露歴を十分に聴取することが大切と考えられる。

We report a case of a patient with chronic kidney disease likely due to lead nephropathy. He was a manufacturer of Buddhist altar fittings and had chronic lead exposure. The blood lead level was 41 $\mu\text{g}/\text{dL}$ and urinary lead excretion at 24 hours after the administration of ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA) was 600 μg (first time) and 687 μg (second time), respectively. Urinary lead excretion at 72 hours was 834 μg (first time) and 1,071 μg (second time), respectively. Renal biopsy showed interstitial fibrosis and focal monocyte infiltration. Lead content in the renal biopsy specimen was 130 ng/g of wet weight. We performed weekly EDTA chelation therapy twelve times. During the therapy, serum creatinine was 1.1 mg/dL. The chelation therapy was interrupted by an episode of acute renal failure due to hypotension and heart failure. Urinary lead excretion exceeding 600 μg at 72 hours after chelation therapy indicated a lead body burden capable of causing lead nephropathy. In this case, urinary lead excretion exceeded 600 μg at 72 hours. Based on the report that repeated lead chelation therapy can slow the progression of non-diabetic chronic kidney disease with 72-hour-urinary lead excretion of 60~600 μg , we performed chelation therapy. This case suggests that lead nephropathy currently can occur in Japan. It is possible that renal dysfunction from lead nephropathy is reversed by minimizing lead exposure and chelation therapy. Lead nephropathy should be included in the differential diagnosis of

causes of chronic kidney disease and occupational and environmental lead exposure should be investigated carefully during the medical history.

Jpn J Nephrol 2011 ; 53 : 207-211.

Key words : lead nephropathy, chronic kidney disease, chelation, ethylenediaminetetraacetic acid

はじめに

鉛はさまざまな臓器に障害をもたらすことが知られている。慢性鉛曝露によって腎臓では、尿細管の輸送過程で主に近位尿細管に蓄積し、尿細管間質性腎炎を引き起こして慢性腎臓病の原因となることが知られている。慢性鉛中毒の他の症状としては高血圧、痛風発作を伴う高尿酸血症があり、認知症などの中枢神経障害、ヒステリーなどの精神障害、末梢神経障害などの症状もみられることがある。鉛腎症は曝露環境からの隔離とキレート治療により、腎機能障害を可逆的にできる可能性がある。近年、鉛中毒予防規則に基づいた管理が行われているため、現代日本では鉛中毒は稀と考えられている。しかし、今回われわれは、慢性鉛曝露と腎機能障害の関与が示唆された症例を経験し、現代日本でも鉛腎症が起ころうることを経験したため報告する。

症 例

患 者：75 歳，男性

主 訴：腎機能低下

現病歴：近医での胸腹部 CT で肺門部に異常陰影を指摘され、精査目的に当院呼吸器科を受診した。その際、画像上両側腎萎縮を認め、Cr 1.3 mg/dL と上昇しており、慢性腎臓病疑いで当科紹介受診した。高血圧は軽度で糖尿病はなく、尿所見では蛋白尿や血尿は認めなかった。手に金属あかの沈着を認め、職業は個人経営の仏具製造で鉛を使用する機会が多く、防衛具を使用していなかったため、鉛腎症を疑った。

既往歴：25 年前から高血圧、15 年前；大腸ポリープ、13 年前；喉頭癌(放射線治療後)、5 年前；痛風発作、本年；狭心症、閉塞性動脈硬化症

家族歴：父；慢性腎不全、痛風、認知症、母；胃癌、妻・娘；膀胱癌、弟；肺癌

生活歴：タバコ 40 本×50 年以上、アルコール機会飲酒、一家で仏具製造業

入院時現症：身長 163.4 cm、体重 51.5 kg、体温 36.8°C、血圧 134/56 mmHg、脈 62/分、呼吸数 14/分。意識清明で、眼瞼結膜に貧血なく、頭頸部、胸腹部に異常所見は認めなかった。脳神経学的所見上明らかな異常は認めなかった。

Table 1. Laboratory data on admission

Complete blood count		Chemistry			Urinalysis		
WBC	7,900/ μ L (3,800~9,000)	Na	140 mmol/L (135~147)	TP	5.9 mg/dL (6.7~8.5)	pH	5.5
Neut	47.1 % (40.7~74.0)	K	4.3 mmol/L (3.3~4.8)	Alb	3.7 mg/dL (3.8~5.3)	Protein	—
Lym	38 % (18.5~48.5)	Cl	105 mmol/L (98~108)	ALP	297 IU/L (104~338)	Occult blood	—
Ht	34.4 % (35.0~43.0)	Ca	8.8 mg/dL (8.8~10.2)	AST	28 IU/L (8~38)	Glucose	—
Hb	11.7 g/dL (11.0~14.0)	P	3.6 mg/dL (2.5~4.5)	ALT	19 IU/L (4~44)	RBC	1~4/hpf
Plt	20.3×10 ⁴ / μ L (15.0~35.0)	UN	25 mg/dL (8~20)	LDH	171 IU/L (117~236)	WBC	1~4/hpf
		Cr	1.3 mg/dL (0.4~0.8)	CK	75 IU/L (43~165)	Hyaline casts	1~4/hpf
		CRP	0.8 mg/dL (0~0.3)	Glu	87 mg/dL (70~110)		

Normal values in our facility were shown in parentheses.

Table 2. Blood lead level and urinary lead excretion after EDTA chelation

Serum lead concentration	41 $\mu\text{g}/\text{dL}$
Urinary lead excretion after EDTA chelation	
First time	
24 hour urinary lead excretion	600 μg
72 hour urinary lead excretion	834 μg
Second time	
24 hour urinary lead excretion	687 μg
72 hour urinary lead excretion	1,071 μg

EDTA : ethylenediaminetetraacetic acid

左下肢の挙上障害を認めた。両側四肢に浮腫は認めなかった。両手に金属粉の沈着がみられた。

入院時検査所見 (Table 1) : 生化学検査にて Cr 1.3 mg/dL と高値で、推定糸球体濾過値 37.6 mL/min と腎機能低下を認めた。尿所見では蛋白尿や血尿はなく、尿沈渣では明らかな所見は認めなかった。CT では両側腎の軽度萎縮を認めた。

経過 : 血中鉛濃度は 41 $\mu\text{g}/\text{dL}$ と高値であった。鉛腎症の診断を行うために EDTA キレート試験を 2 回行った (Table 2)。1 回目 EDTA 1 g 投与後 24 時間尿中鉛排泄量 600 μg 、72 時間尿中鉛排泄量 834 μg 、2 回目投与後 24 時間尿中鉛排泄量 687 μg 、72 時間尿中鉛排泄量 1,071 μg だった。腎生検組織像 (Fig.) は間質の線維化と単核球の局所的な浸潤を認め、糸球体には明らかな病変は認めず、腎組織所見からは慢性腎臓病をきたしうる他の糸球体性病変の存在は否定的と判断した、Inductively coupled plasma (ICP) 質量分析装置 (SPQ-9000, エスアイアイ・ナノテクノロジー製) で測定した腎生検組織中の鉛濃度は 130 ng/g (wet weight) であった。慢性鉛中毒での神経障害の評価では、頭部 MRI 上古い小梗塞像が散見された。改訂長谷川式簡易知能評価スケールで 22/30 点、機能的自立度尺度評価では各項目 6 点以上と明らかな認知機能の低下は認められなかった。また、末梢神経伝導速度は左腓骨神経運動神経伝達速度が 43.3 m/sec (正常値 65.6 \pm 5.27 m/sec)、左正中神経感覚神経伝道速度が 56.4 m/sec (正常値 58.4 \pm 4.39 m/sec) と軽度低下を認め、深腓骨神経終末潜時は 3.80 m/sec とやや延長傾向であった。72 時間尿中鉛排泄量が 600 μg を超えており、慢性鉛曝露の腎機能低下への関与が示唆されたため、粉塵マスクでの鉛曝露抑制を行うとともに、外来で週 1 回の EDTA 1 g キレート治療を開始した。8 回施行したところで Cr は 1.1 mg/dL であった。しかし閉塞性動脈硬化症に対する経皮的動脈形成術後に、収縮期血圧

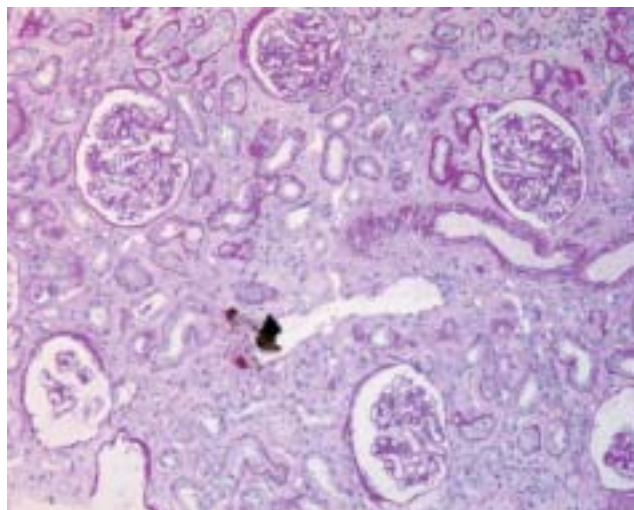


Fig. 1. Renal biopsy (Periodic acid-Schiff stain) ($\times 200$)
Tubular atrophy and interstitial fibrosis were observed.

190 mmHg 台と高値持続したことに加え、輸液負荷が原因と考えられる心不全を発症し、キレート治療はいったん中止した。心不全はすぐに改善したが、その後下肢の蜂窩織炎を発症し入院治療が行われた際再度心不全をきたし、その後 Cr 2.5 mg/dL と上昇を認め急性腎不全を発症した。急性腎不全の原因としては、心不全に対する β 受容体拮抗薬投与により徐脈と低血圧をきたした後に発症しているため、血行動態的な腎血流低下によるものと考えられた。また、この経過中に痛風発作を発症した。急性腎不全は改善を認め Cr 1.1 mg/dL と状態が落ち着いたためキレート治療を再開し、計 12 回のキレート治療を終了した。Cr 1.1 mg/dL と腎機能の悪化はなく経過は良好であったが、通院困難であるという理由で転医された。

考 察

慢性的な鉛曝露が慢性進行性の腎機能障害を起こすことが知られている¹⁻⁴⁾。鉛曝露の原因としては、成人では鉛を使用する職業での曝露があげられ、最近では環境における低濃度の鉛曝露による腎機能低下についても報告されている^{1,4)}。急性鉛中毒では近位尿細管障害のためファンコーニ症候群をきたすことがあるが、慢性鉛中毒では通常尿所見は正常であり、腎機能低下が進行するまで無症状のことが多い^{2,14)}。鉛による早期腎障害の指標として β_2 microglobulin や特に N-acetyl- β -D-glucosaminidase (NAG) が感度良好とされているが²⁾、NAG の上昇は慢性間質性腎炎よりも急性鉛中毒による近位尿細管障害を反映している可能

Table 3. Previous reports of lead nephropathy in Japan

	40-year-old male ¹²⁾	48-year-old male ^{13,14)}
Occupation	Grinder of copperware	Manufacturer of paint
Symptoms	Anemia, abdominal pain	Anemia pointed out at health examination
Serum creatinine (mg/dL)	2.1	1.7
Blood lead level ($\mu\text{g}/\text{dL}$)	50	117 → 47 (Cessation of exposure)
Renal biopsy	Interstitial fibrosis Focal monocyte infiltration	Moderate tubular atrophy Inflammatory cellular infiltrate Eosinophilic nucleolus
Treatment	EDTA 1 g every 3 day × 4 times	EDTA 1 g × 10 times
Maximum urinary lead excretion	8,720 $\mu\text{g}/\text{day}$	3,568 $\mu\text{g}/\text{L}$

EDTA : ethylenediaminetetraacetic acid

性が示唆され⁵⁾、慢性鉛腎症で上昇するとは限らず、鉛腎症に特異的な検査所見は存在しない。腎機能低下以外の慢性鉛中毒の症状としては高血圧と尿酸排泄障害による高尿酸血症があげられ²⁻⁷⁾、特に腎機能障害低下で痛風発作をきたし女性に多いという点で他の慢性腎臓病と区別されうる⁵⁾。高血圧は腎機能低下がない鉛曝露例にもみられ、その機序はまだ明らかではないが、鉛による酸化ストレスの役割が指摘され、 α アドレナリン刺激への反応性の増強、平滑筋でのカルシウムシグナルの変化や血管でのレニン・アンジオテンシン系の変化による血管収縮の関与が示唆されている^{2,5)}。本症例でも高血圧と痛風発作を認めており、尿所見が正常な慢性腎臓病で高血圧と痛風発作を伴う高尿酸血症の合併を認める場合は、特に鉛の関与を考慮する必要があると考えられる。また、認知機能低下などの神経障害²⁾やヒステリーなどの精神障害、末梢神経障害、白内障もみられることがあるため、これらの評価が必要である。本症例では、家族歴として父親に慢性腎臓病と痛風、認知症があった。同じ鉛曝露下にあり、おそらくは父親も慢性鉛中毒であり、認知症などの症状は鉛の影響があったと考えられる。

血中鉛濃度は最近の鉛曝露量と骨や組織中から遊離したものを反映し、中毒量の鉛が全身に存在していても血中鉛濃度は必ずしも上昇しない。したがって、鉛腎症は鉛のキレート薬のEDTA使用後の鉛尿中排泄量を定量することで診断される。キレート後72時間尿中鉛排泄量が600 μg 以上であれば、体内鉛蓄積量が腎障害の原因になりうる量であるというのが一般的な説である^{2,4,5,7)}。本症例では600 μg を超えており、鉛が腎機能低下に関与している可能性

が示唆される。

腎組織像は、急性鉛中毒では近位尿細管細胞に好酸性の核内封入体が見られることがあるが、慢性で見られることは稀であり、慢性鉛中毒での特異的な組織像は存在しない^{5,8)}。炎症細胞の限局的浸潤と皮髄境界に近いほうで強い傾向がみられる間質の線維化はよく見られる所見であるが、典型像ではなく、鉛腎症を組織像で確定することは困難である。なお、Morganの研究⁹⁾によるとランダムに選択された剖検症例での腎組織中の鉛濃度は500~1,000 ng/g (wet weight)と報告されており、今回の症例では必ずしも組織中鉛濃度は高くない。しかし、腎生検標本という微量検体での組織鉛濃度測定では精度が不明であり、また、腎組織中の鉛濃度と腎機能障害の程度が相関するかについては、われわれが調べた限りまとまった研究はない。

鉛腎症の治療は、鉛曝露環境からの隔離とEDTAキレート薬使用である。EDTA治療は副作用として急性腎不全と中枢神経系への鉛沈着の促進があり、治療法に画一したものはない。本症例の場合、仏具製造従事者であり曝露対策なく鉛を使用していたことにより慢性鉛中毒が生じたと考えられ、鉛曝露対策がまず必要と考えられた。鉛は成人では主に経気道的に吸収されることより⁵⁾、産業保健推進センターに紹介し粉塵マスクの使用を指導したことで、鉛曝露からある程度隔離できたと考えられる。Lin-Tan DTらの研究¹⁰⁾によると、EDTAキレート後72時間尿中鉛排泄量が60~600 μg の非糖尿病性慢性腎臓病症例において、4年後の推定糸球体濾過値がEDTAキレート治療を繰り返した群では $1.8 \pm 8.8 \text{ mL}/\text{min}/1.73 \text{ m}^2$ の低下で、行わなかった群で $12.7 \pm 8.4 \text{ mL}/\text{min}/1.73 \text{ m}^2$ 低下したのに比べて

慢性腎臓病の進行が有意に抑えられた。また Lin らの研究¹¹⁾では鉛曝露歴のない EDTA キレート後 72 時間尿中鉛排泄が 80~600 μg の非糖尿病性慢性腎臓病症例において、24 カ月後の糸球体濾過量の変化がキレート群では $+2.1 \pm 5.7 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ であるのに対し、プラセボ群では $-6.0 \pm 5.8 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ であり、キレート療法の有効性が示唆されている。これらのデータを基に、本症例ではキレート治療を行うことを決めた。治療期間は EDTA 投与 72 時間後の尿中鉛排泄量の増加がみられなくなるまでが目安とされているが、本症例では治療後に EDTA キレート試験を行っておらず、治療効果の評価が十分にはなされていない。

本邦での鉛腎症は 1980 年代に職業に関連した 2 例が報告されているのみ^{12,14)} (医中誌検索) であり (Table 3), これらの症例は現代日本においても鉛腎症が発症する可能性があることを示す重要な症例であると考えられる。また、1 例目は仙痛発作があり急性鉛中毒の症状が伴っていたために発見され、2 例目は急性の鉛腎症と考えられる所見である。本症例のように特に急性鉛中毒の症状もなく、慢性腎不全だけでみつかった鉛腎症の報告はされておらず、おそらくは多くの症例が高血圧性腎症として見逃されている可能性があると考えられる。なお、鉛中毒の腎障害以外での最新の報告としては、平成 21 年に職業性鉛中毒 3 例の報告があり¹⁵⁾、平成 19~21 年 3 年間の鉛健診での鉛中毒有所見率は 1.6~1.8% とされている。本邦の鉛中毒の症例報告はすべて職業に関するものであり、鉛腎症を診断するには検査所見では明らかなものはないため、まずは鑑別にあげた職業歴や曝露歴などを聴取することが必要と考えられる。

結 語

慢性鉛曝露と腎機能低下の関連が示唆される症例を報告した。現代の日本においても鉛腎症は発症する可能性があることを示した貴重な症例と考える。鉛腎症は治療により腎機能低下を改善または抑制することができる可能性がある。したがって、慢性腎臓病をみた場合には鉛腎症を鑑別にあげ、職業歴や曝露歴などを含めた詳細な病歴を聴取することが重要だと考えられる。

謝 辞

住化分析センターの葛井久嗣様、田中正明様に腎生検組織中の鉛濃度測定にご協力いただいた。

利益相反：申告するべきものなし

文 献

1. Yu CC, Lin JL, Lin-Tan DT. Environmental exposure to lead and progression of chronic renal disease : a four-year prospective longitudinal study. *J Am Soc Nephrol* 2004 ; 15 : 1016-1022.
2. Loghma-Adham M. Renal effects of environmental and occupational lead exposure. *Environ Health Perspect* 1997 ; 105 : 928-938.
3. Fischbein A, Hu H. Occupational and environmental exposure to lead. *Environ Occup Med* 2007 : 958.
4. Lin JL, Lin-Tan DT, Li YJ, Chen KH, Huang YL. Low-level environmental exposure to lead and progressive chronic kidney diseases. *Am J Med* 2006 ; 119 : 707. e1-e9.
5. Wedden RP, Emmerson BT. Lead nephropathy. In : de Broe ME, Bennett WM (eds), *Clinical nephrotoxins : Renal injury from drugs and chemicals*. 2nd ed. Netherlands : Kluwer Academic Publishers, 2003 ; 495-505.
6. Weaver VM, Jaar BG, Schwartz BS, Todd AC, Ahn KD, Lee SS, Wen J, Parsons PJ, Lee BK. Associations among lead dose biomarkers, uric acid and renal function in Korean lead workers. *Environ Health Perspect* 2005 ; 113 : 36-42.
7. Lin JL, Yu CC, Lin-Tan DT, Ho HH. Lead chelation therapy and urate excretion in patients with chronic renal diseases and gout. *Kidney Int* 2001 ; 60 : 266-271.
8. Nadasdy T, Sedmak D. Lead nephropathy. In : Jennette JC, Olson JL, Schwartz MM, Silva FG (eds). *Heptinstall's Pathology of the Kidney* 6th ed, Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins, 2006 ; 1119-1121.
9. Morgan JM. "Normal" lead and cadmium content of the human kidney. *Arch Environ Health* 1972 ; 24 : 364-369.
10. Lin-Tan DT, Lin JL, Yen TH, Chen KH, Huang YL. Long-term outcome of repeated lead chelation therapy in progressive non-diabetic chronic kidney diseases. *Nephrol Dial Transplant* 2007 ; 22 : 2924-2931.
11. Lin JL, Lin-Tan DT, Hsu KH, Yu CC. Environmental lead exposure and progression of chronic renal diseases in patients without diabetes. *N Engl J Med* 2003 ; 348 : 277-286.
12. 松本三千夫, 神保正樹, 西野 章, 高田正信, 飯田博行, 水村泰治, 杉本恒明. Lead Nephropathy の 1 例. *日腎会誌* 1982 ; 24 : 1405.
13. 橋本敏博. 慢性鉛中毒による腎障害の 1 例. *日腎会誌* 1984 ; 26 : 1681.
14. 橋本敏博, 柴田昌雄, 山田一正, 岩田英世, 浅田博章. 慢性鉛中毒による腎症の 1 例. *腎と透析* 1985 ; 18 : 537-540.
15. 小川真規, 圓藤陽子. 職業性鉛中毒の 3 事例. *産業医学ジャーナル* 2009 ; 32 : 28-32.