

健常人および慢性腎不全患者における血中および毛髪中 微量金属について

山谷金光¹、坪井 滋¹、齋藤久夫¹、舟生富寿¹、大山 力²、
後藤祥子³、世良耕一郎⁴

¹ (公財) 鷹揚郷腎研究所弘前病院
036-8243 青森県弘前市小沢字山崎 90

² 弘前大学大学院医学研究科泌尿器科
036-8562 青森県弘前市在府町 5

³ (公社) 日本アイソトープ協会滝沢研究所
020-0173 岩手県岩手郡滝沢村滝沢字留が森 348-1

⁴ 岩手医科大学サイクロトンセンター
020-0173 岩手県岩手郡滝沢村滝沢字留が森 348-58

1 はじめに

慢性腎不全患者において、貧血およびミネラル代謝異常は重要な合併症であり、鉄代謝調節等の機序の解明が求められている。

鉄は生体に最も多く存在する必要不可欠な微量金属であり、赤血球のヘモグロビン合成、酸素の運搬、各種酸化還元反応、細胞増殖、抗炎症作用などに関与すると同時に、過剰の鉄は酸化ストレスによる組織傷害の原因ともなる。

一方で、鉄以外の生体内微量遷移金属も、極めて多数の蛋白や酵素中に存在し、種々の生体内物質輸送、信号伝達などの重要な役割を担っており、同時に貧血および鉄代謝とも深く関連する可能性がある¹⁾。

それらの研究に際し、血中金属濃度は食事等の影響を受けやすく変動が大きいと思われる。そこで、血中金属濃度より安定しており、生体内金属動態を反映すると考えられる毛髪中含量が重要となる。しかし、毛髪中の微量元素の測定は、測定法の感度と試料の必要量などの問題もあり、血中と毛髪中の関連の詳細は必ずしも明らかでない。本研究では、貧血改善の求められる血液透析患者および健常人において、生体内に比較的多く存在する鉄、銅、亜鉛、セレンについて血中と毛髪中の関連につき検討した。

2 対象および方法

2.1 対象

当院の血液透析患者 69 例（男性 33 例、女性 36 例）を対象とした。その年齢は 65.3 ± 12.4 歳、透析期間は 7.2 ± 6.1 年であり、原疾患は、糖尿病性腎症 26 例、慢性糸球体腎炎 15 例、IgA 腎症 4 例、嚢胞腎 3 例、その他 14 例、不明 7 例であった。対照として、健常人 40 例（男性 22 例、女性 18 例、年齢 51.9 ± 11.9 歳）についても測定した。

2.2 方法

対象例において、血液生化学検査等に加えて、血漿中铁、銅、亜鉛およびセレン濃度を硝酸インジウム標準液を内部標準とした PIXE 法により測定し、健常人と比較した。

また、健常人および透析患者各 6 例ずつでは、根元より採取した毛髪中のこれら金属濃度についても測定し、およそ 1 月に 1 cm 伸びるという仮定で、およそ 1 月毎の微量金属含量を推定した。同時に各数回、血漿中の鉄、亜鉛、銅、セレン濃度も測定し、2 月毎の血漿中と毛髪中各濃度の関連につき検討した。

3 結果

3.1 健常人および透析患者における血中各微量金属濃度（図 1）

血中铁濃度は、健常人では、 $1.18 \pm 0.51 \mu\text{g/g}$ 、透析患者では $0.81 \pm 0.28 \mu\text{g/g}$ であり、透析患者で有意に低値であった。銅濃度は、健常人 $0.87 \pm 0.51 \mu\text{g/g}$ 、透析患者 $0.84 \pm 0.51 \mu\text{g/g}$ で差はなかった。

亜鉛濃度は健常人 $0.81 \pm 0.16 \mu\text{g/g}$ 、透析患者では $0.60 \pm 0.15 \mu\text{g/g}$ で、セレン濃度は健常人 0.14 ± 0.07 、透析患者 $0.11 \pm 0.04 \mu\text{g/g}$ であり、ともに透析患者で有意に低値であった。

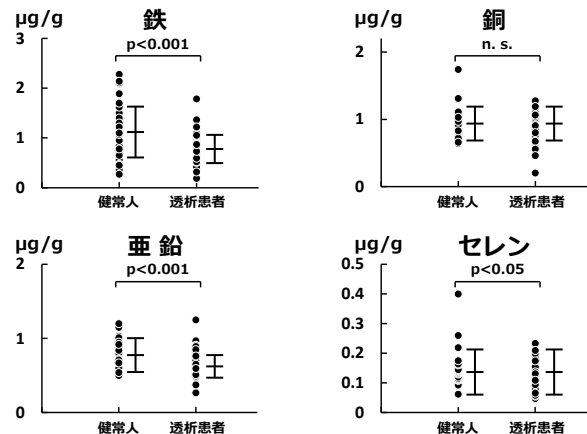


図 1. 健常人および透析患者における血中各金属濃度

3.2 健常人および血液透析患者における毛髪 1 月毎の各金属含量の推移（図 2、3）

毛髪中の鉄および銅含量は、健常人ではわりと安定していたが、血液透析患者においては健常人に比し、変化度がかなり大であった。また、毛髪中の亜鉛およびセレン含量もともに健常人に比し、血液透析患者において変化度がかなり大であった。

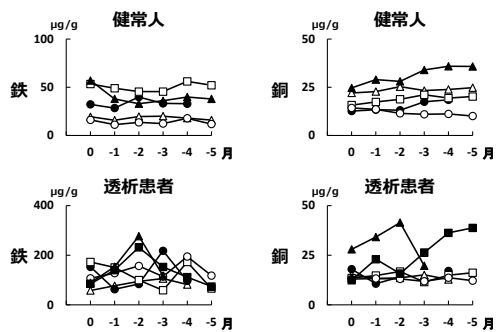


図2 1月毎の毛髪中铁および銅濃度の変動

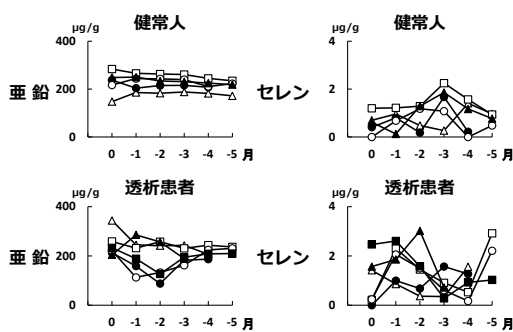


図3 1月毎の毛髪中亜鉛およびセレン濃度の変動

3.3 健康人および血液透析患者における毛髪中各微量元素含量 (図4)

毛髪中铁含量は、健康人および血液透析患者においてそれぞれ 25 ± 12 および $129 \pm 35 \mu\text{g/g}$ であり、血中とは逆に血液透析患者において有意 ($p < 0.001$) に高かった。健康人および血液透析患者におけるセレン含量はそれぞれ 0.90 ± 0.64 および $1.40 \pm 0.67 \mu\text{g/g}$ で差がなく、銅含量はそれぞれ 26.5 ± 5.6 および $18.0 \pm 8.2 \mu\text{g/g}$ 、亜鉛含量はそれぞれ 272 ± 60 および $211 \pm 54 \mu\text{g/g}$ で、透析患者で低値傾向であったが、いずれも両群間に有意差を認めなかった。

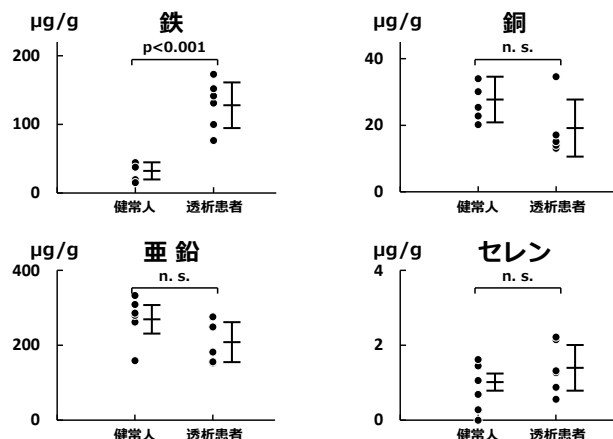


図4. 健康人および透析患者における毛髪中各金属濃度

3.4 透析患者における血中および毛髪中各微量元素濃度の2カ月毎の推移 (図5a、5b)

図5aの症例KKでは血中および毛髪中各金属濃度は比較的類似の推移を示したが、症例KIでは鉄、亜鉛は類似の推移であったが、銅およびセレンは異なる推移を示した。

他の症例では、図5bに示した2症例のように、残りの2例を含めてであるが、一部に類似の推移傾向がみられるものの、多くの金属では別の動きを示した。

3.5 健康人および透析患者における血中と毛髪中各微量元素濃度間の相関係数 (表1)

健康人および透析患者における血中と毛髪中の各金属濃度間の相関係数は表2のとおりで、一部には相関傾向も窺われたが有意ではなかった。

また、健康人および透析患者をあわせた場合はいずれも相関性は低下した。

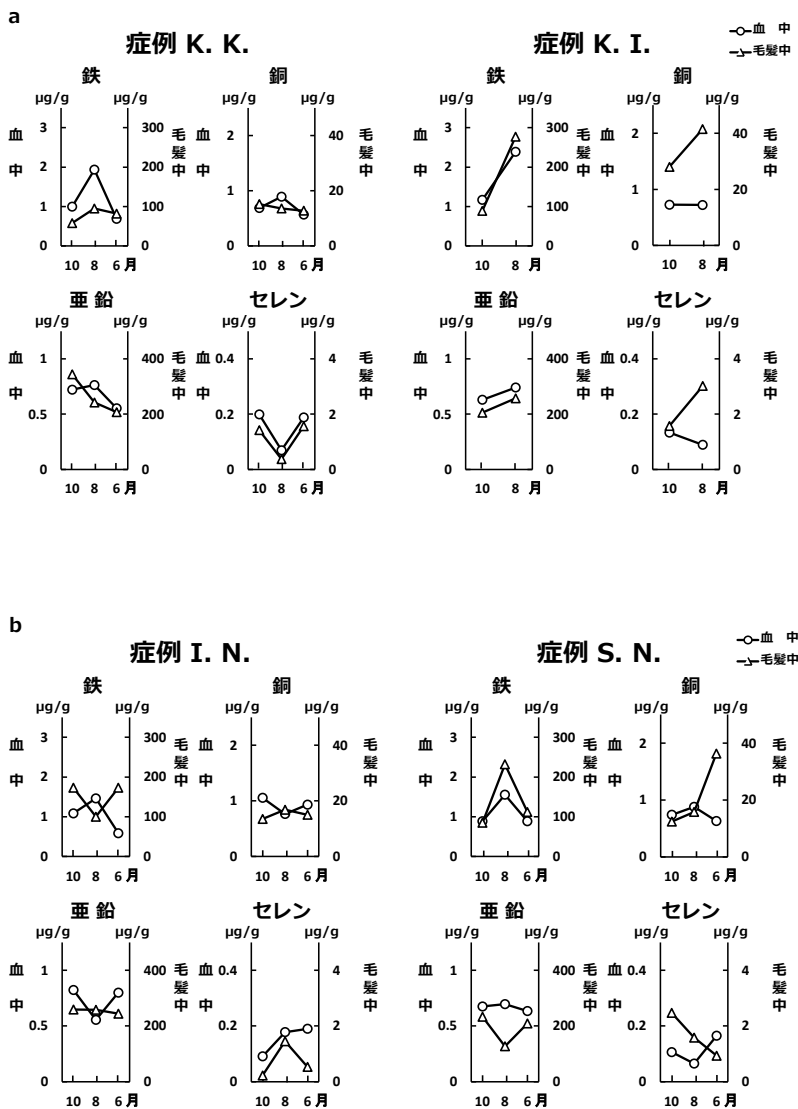


図 5a,5b 透析患者における血中および毛髪中各微量元素濃度の2月毎の推移

表 1 健常人および透析患者における血中と毛髪中各微量元素濃度間の相関係数

	鉄	銅	亜鉛	セレン
健常人 (n=11)	-0.10	0.24	-0.57	0.31
透析患者 (n=12)	0.37	-0.22	0.39	0.08
健常人+ 透析患者 (n=23)	-0.20	0.12	0.02	0.11

4 考 察

健常人における血中鉄、銅、亜鉛およびセレン濃度は図 1 に示した通りであるが、これまでの報告^{2,4)}とほぼ一致する成績であった。健常人に比し、透析患者では血中鉄、亜鉛およびセレン濃度が有意に低かったが、他家の報告でも低値とするものが多い^{2,4,8)}。

毛髪中の金属であるが、通常、ヒトの毛髪は一カ月に約 1 cm 伸びるとされるので、毛髪 1 cm ずつで測定した結果では、これらの金属含量は健常人では比較的安定していたが、血液透析患者では、健常人に比し変化度が大であった。

世良ら¹⁰⁾は、ヒゲ試料について 1 日分からの測定を行い、1～数日での変化も認めているように、その時点での体内動態を反映するとすれば、毛髪中の各金属含量が変化するのも当然といえる。そして、健常人に比して、透析患者では、食事の他に、鉄剤等を含む薬剤投与や腎不全に伴う諸物質の体内貯留と血液透析という体内成分の除去を繰り返すなど、体内での諸金属動態ははるかに影響を受けている可能性が高いことを反映したものと考えられる。つまり、逆にいえば、血中ではさらに大きな変動が考えられるため、これらの金属の体内動態を適切に捉えるためには、毛髪でのより長時間的、より平均的な状態の把握が重要と考えられる。

健常人および血液透析患者における毛髪中含量について、近い 2 月の 2 回の測定値を平均した値で検討したが、健常人の毛髪中の各金属含量は、これまでの報告¹¹⁾とほぼ一致するものであった。健常人と血液透析患者の対比では、毛髪中の鉄含量は血中とは逆に血液透析患者において有意に高かった。Ochi ら⁹⁾も透析患者での毛髪中の鉄含量が高いと報告しており同様の成績であった。

透析患者の毛髪中鉄含量は血中とは逆に高かったが、その主な理由としては鉄剤投与等による蓄積が考えられる。

また、亜鉛含量は透析患者で低値傾向であったが、銅およびセレン含量は両群間で差を認めなかった。Ochi ら⁹⁾は透析患者の毛髪中セレンが高く、亜鉛は変わらないが、銅は低いとしている。銅について差がないとする報告^{8,12)}もあり、まだ一定の結果が得られていないと思われる。その理由としては、症例の条件や、測定法の違い、測定ポイントの設定なども考えられるが、これらを考慮して検討する必要があると考えられた。

透析患者の 2 月毎の血中および毛髪中各微量元素濃度の推移について比較した結果では、図 5a のように、一部に比較的類似の推移がみられたものの、多くの症例で多くの金属が別の推移を示した。

また、血中と毛髪中の各金属の相関性についても、今回は、健常人および透析患者においていずれも血中と毛髪中の各金属濃度間の相関は認めなかった。

血中と毛髪中の相関性に関しては、Mountaokalakis ら²⁾は、透析患者で亜鉛で相関したと述べているが、Hewitt ら¹³⁾は腎不全患者で銅とアルミニウムについては相関を見ないと報告している。

これらの成績の不一致の理由としては、先に述べた条件の他に血液中的変動の影響が大きいとか、あるいは毛髪中のこれら金属が体内動態をどの程度反映するのかとか、毛髪への金属の汚染と吸着および溶出なども考慮する必要があるかもしれない。いずれにしても、これらの成績から、生体内の金属動態を考えるためには、頻繁な血中測定あるいは血中のみではなく毛髪試料での測定が重要と考えられる。

毛髪中の各金属含量の意味については、Ochi ら⁹⁾は、毛髪中の鉄、銅、亜鉛およびセレン含量は患者の透析期間とはいずれも相関しなかったが、血液透析の透析効率の指標である標準化透析量 (kt/V) と毛髪中の亜鉛とセレンで相関がみられたと報告している。すなわち、毛髪中の金属は、透析の時期には関わらず、生体内の状態を反映する可能性があると思われる。

今回の成績でも、一部には相関傾向が窺われたこともあり、対象の条件設定と症例数増加も重要となり、さらに検討する必要があると思われた。

結論として、血中の測定に加えて、毛髪中の微量元素含量を測定し、透析患者で血中鉄、亜鉛およびセレン含量が低く、毛髪中では鉄が高いことを認めた。また、毛髪中の微量元素含量は比較的安定して測定可能であり、患者の状態、体内動態の推測とより正確な履歴の把握もできると思われた。しかし、そのためには

さらなる条件設定を加えた検討が必要と思われた。

参考文献

- 1) 山谷金光、坪井滋、他. 慢性腎不全患者における血中ヘプシジンと微量元素との関わり.
NMCC 共同利用研究成果報文集 18 : 152-157, 2012
- 2) Mountakalakis Th and Dakanalis D et al. Hair zinc compared with plasma zinc in uremic patients before and during regular hemodialysis. Clin Nephrol 12:206-209,1979
- 3) 桜井則影、高橋牧之介、世良耕一郎.高齢者における血清中微量元素の動向 (第4報).
NMCC 共同利用 研究成果報文集 10 : 122-135, 2003
- 4) 平田純生、趙 秀憲、山川 眞.透析とセレン. 臨床透析 15:1749-1752,1989
- 5) 松本康歳、尾澤康影、他. 臨床病理 59 : 1007-1012,2011
- 6) Tonelli M and Wiebe N et al. Trace elements in hemodialysis patients : a systematic review and meta-analysis. BMC Med 2009 7:25
- 7) Dlugaszek M and Szopa M et al. Magnesium,calcium and trace elements distribution in serum, erythrocytes, and hair of patients with chronic renal failure. Magnesium Research 21:109-117,2008
- 8) Marumo F ad Tsukamoto Y et al. Trace element concentrations in hair, fingernails, and plasma of patients with chronic renal failure on hemodialysis and hemofiltration.
Nephron38:267-272,1984
- 9) Ochi I and Ishimura E et al. Trace elements in the hair of hemodialysis patients.
Biol Trace Elem Res 143:825-834,2011
- 10) 世良耕一郎、寺崎一典、佐々木敏秋. 微小ヒゲ試料・長い毛髪試料分析による体内元素濃度変化の測定.
NMCC 共同利用研究成果報文集 14 : 242-255, 2008
- 11) 伊藤じゅん、二ツ川章二 他. PIXE 支援研究のためのデータベースの構築.
NMCC 共同利用研究成果報文集 14 : 122-135, 2008
- 12) 松田圭二、田村瑞穂. 毛髪中に含まれる微量元素について. 日環セ所報 Nos.12,13 : 101-110,1986
- 13) Hewitt CD and Day JP. Aluminum and copper concentration in hair and serum are unrelated in renal patients. Acta Pharmacol Toxicol (Copenh) 59 Suppl 7:442-445,1986

Trace elements in hair and blood of chronic renal failure

K.Yamaya¹, S. Tsuboi¹, H. Saitoh¹, T. Funyu¹,
C. Ohyama², S. Goto³ and K.Sera⁴

¹Oyokyo Kidney Research Institute
90 Yamazaki Kozawa Hirosaki 036-8243, Japan

²Department of Urology, Hirosaki University Graduate School of Medicine
Zaifu-cho Hirosaki 036-8562, Japan

³Takizawa Institute, Japan Radioisotope Association
348-1 Tomegamori, Takizawa, Iwate 020-0173, Japan

⁴Cyclotron Research Center, Iwate Medical University
348-58 Tomegamori, Takizawa, Iwate 020-0173, Japan

Abstract

Disturbances of mineral status in patients with chronic renal failure is one of many complications of this disease. Trace elements analysis in hair rarely used for the diagnosis of the trace elements status. Plasma and iron, copper, zinc and selenium concentrations were measured by PIXE method in 40 control subjects and 69 patients treated with regular hemodialysis patients. Hair iron, copper, zinc and selenium concentrations were measured by PIXE method in 6 control subjects and 6 patients treated with regular hemodialysis patients.

Plasma iron, zinc and selenium levels were low in hemodialysis patients. Hair iron levels were high in hemodialysis patients. No significant differences were observed for copper, zinc and selenium.

A different results for a while were obtained about the metal concentrations in blood and hair of hemodialysis patients. It will require additional study for the further elucidation.