

慢性腎不全患者における血中および毛髪中濃度からみた 微量金属の過不足について

山谷金光¹、坪井 滋¹、蔦谷知佳子¹、米山美穂子¹、佐藤美沙季¹、齋藤久夫¹、
畠山真吾²、後藤祥子³、世良耕一郎⁴、大山 力²、舟生富寿¹

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
020-0603 岩手県滝沢市留が森 348-1

⁴ 岩手医科大学サイクロトロンセンター
020-0603 岩手県滝沢市留が森 348-58

1 はじめに

微量金属類は、生体内の構成元素として重要であると同時に、極めて多数の蛋白や酵素中に存在し、生命維持、種々の生理機能等に深くかかわっており、慢性腎不全患者においても貧血およびミネラル代謝異常などを含めて非常に多岐にわたり重要な役割を担っている。

しかし、慢性腎不全患者においては、血液透析施行時の大量の透析液との接触による透析膜を介した吸収あるいは除去、長期にわたっては蓄積や低下、さらに食物摂取量の低下を含めた栄養障害などもあり、必須微量金属の減少や過剰あるいは有害金属の増加、蓄積などが懸念されているが、その詳細は明らかでない。

まず、血中金属濃度は、血中に摂取吸収されたものと体内からの供給の結果と考えられるが、実際には、日内変動があり、食事等の影響を受けるなど、必ずしも一定ではなくそのみでの正確な把握は難しい面がある。

一方、毛髪中金属濃度は、血中に比して数倍から数十倍の濃度で存在し、より安定して一定期間内の生体内金属動態を反映する可能性がある。そこで、両者を合わせて測定し、微量金属類の生体内における過不足について検討した。

2 対象および方法

2.1 対象

当院の血液透析施行中の慢性腎不全患者 53 例（男性 24 例、女性 29 例）を対象とした。その年齢は 64 ± 12 歳、透析期間は 7.6 ± 6.9 年であり、原疾患は、糖尿病性腎症 17 例、慢性糸球体腎炎 10 例、腎硬化症 7 例、その他 19 例であった。

対照として、健常人 54 例（男性 26 例、女性 28 例、年齢 53 ± 13 歳）についても測定した。

2.2 方法

健常人および慢性腎不全患者において、血液および毛髪を採取し、血漿および毛髪中の微量元素濃度を、硝酸インジウム標準液を内部標準として PIXE 法により測定した。

なお、対象微量元素は、アルミニウム、臭素、鉄、銅、亜鉛、セレン、鉛、クロム、水銀、ストロンチウム、コバルト、ニッケル、ガリウム、チタンおよびモリブデンの 14 金属と最近必須元素と報告された臭素を加えた 15 元素とした。これらについて、以下の検討を行った。

- (1) 血中と毛髪中の各金属濃度の対比を行った。
- (2) それぞれにつき、年齢および血液透析期間との相関につき検討した。

3 結果

3.1 健常人および慢性腎不全患者における血中各微量元素濃度（図 1）

慢性腎不全患者においては健常人に比し、血中アルミニウム、クロム、鉄、亜鉛、セレン、臭素およびチタン濃度が有意に低値であり、水銀およびコバルト濃度は高値であった。

3.2 健常人および慢性腎不全患者における毛髪中各微量元素濃度（図 2）

慢性腎不全患者では、健常人に比し、毛髪中アルミニウム、銅およびニッケル濃度が有意に低値であったが、他の金属に関してはいずれも有意差を認めなかった。

3.3 健常人および慢性腎不全患者における各血中金属と年齢あるいは透析期間との相関性

健常人および慢性腎不全患者ともに、いずれの血中金属も年齢と相関しなかった（表 1）。

健常人および慢性腎不全患者と各毛髪中金属と年齢との相関に関しては、健常人においてチタンと、慢性腎不全患者において、クロムとそれぞれ正の相関がみられたのみであった（表 2）。

また、慢性腎不全における透析期間との関係においては、血中ではいずれの元素も有意な関連は認めず、毛髪中で、アルミニウムと相関係数 0.34 ($p < 0.05$) で負の相関を、銅と相関係数 0.28 ($p < 0.05$) で正の相関を示したのみであった。

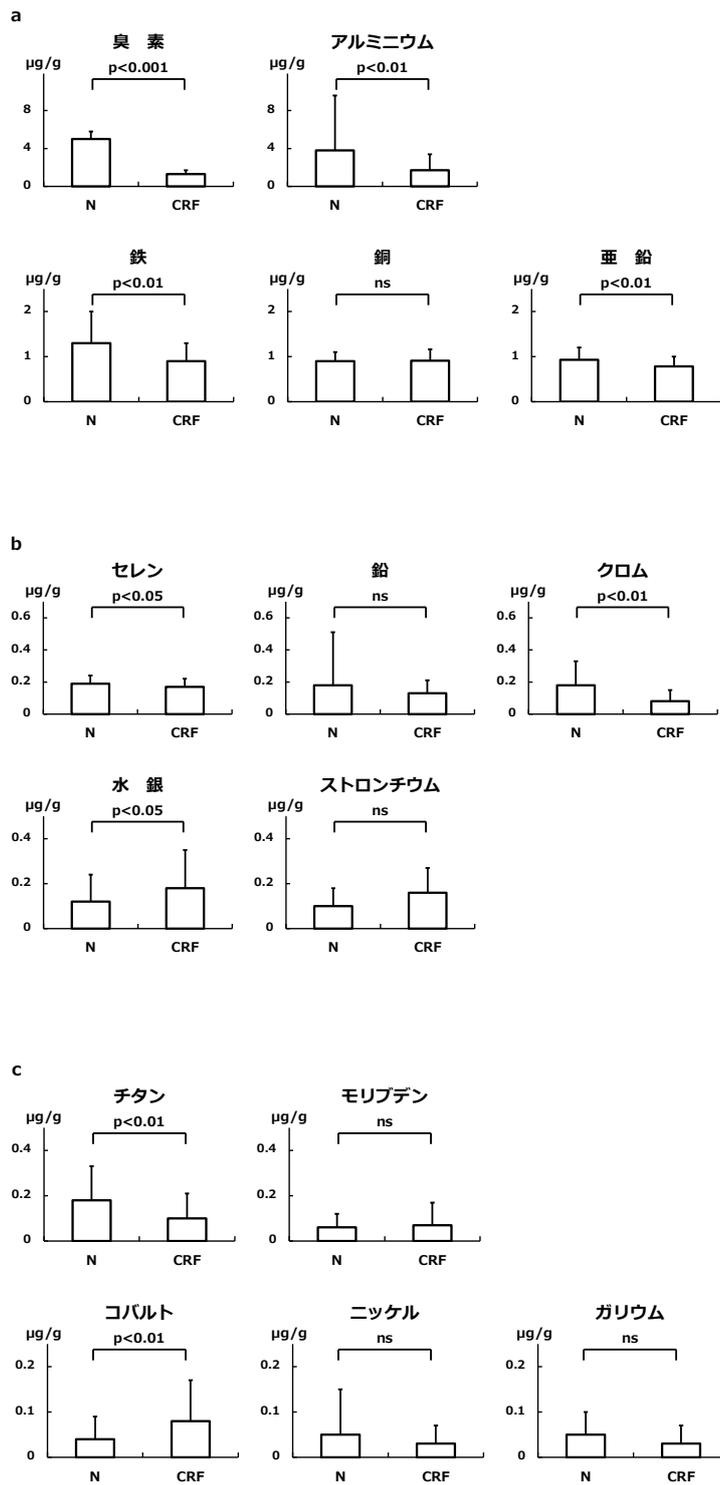


図1 健康人 (N) および慢性腎不全患者 (CRF) における各金属の血中濃度

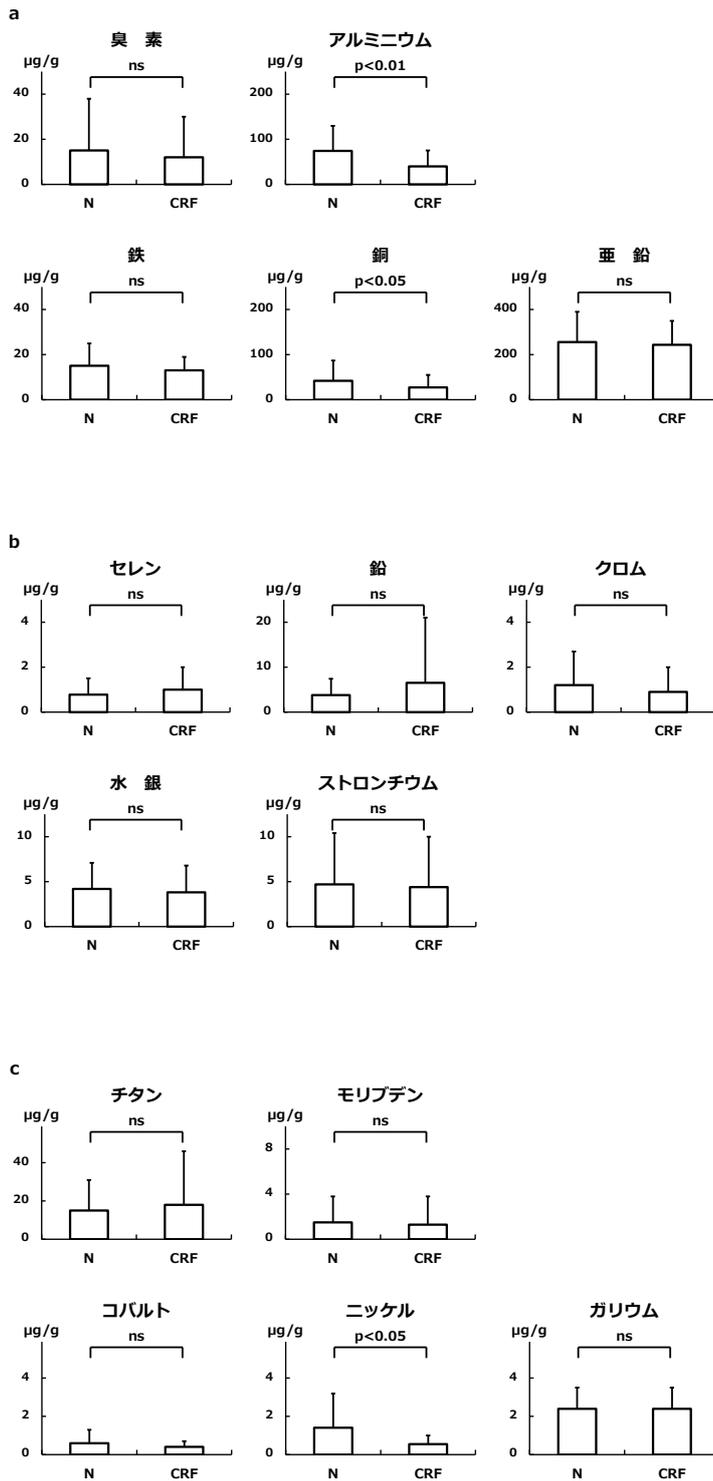


図2 健康人 (N) および慢性腎不全患者 (CRF) における毛髪中各金属の血中濃度

表 1 健常人および慢性腎不全における各血中金属と年齢との相関係数

	アルミニウム	臭素	鉄	銅	亜鉛	セレン	鉛	クロム
健常人 (n=54)	-0.04	0.01	-0.11	-0.02	-0.05	-0.05	0.17	-0.12
慢性腎不全 (n=53)	-0.16	0.06	0.04	-0.07	-0.05	0.17	0.13	0.14

	水銀	ストロンチウム	コバルト	ニッケル	ガリウム	チタン	モリブデン
健常人 (n=54)	0.04	-0.26	-0.15	-0.14	0.14	0.01	-0.01
慢性腎不全 (n=53)	0.05	-0.26	-0.08	0.01	-0.10	-0.07	-0.11

表 2 健常人および慢性腎不全における各毛髪中金属と年齢との相関係数

	アルミニウム	臭素	鉄	銅	亜鉛	セレン	鉛	クロム
健常人 (n=54)	-0.15	0.02	0.24	-0.09	-0.12	-0.13	-0.02	0.08
慢性腎不全 (n=53)	0.20	0.21	0.13	0.01	-0.01	0.01	0.05	0.30 (p<0.05)

	水銀	ストロンチウム	コバルト	ニッケル	ガリウム	チタン	モリブデン
健常人 (n=54)	-0.14	0.27	0.02	0.08	-0.20	0.34 (p<0.05)	0.11
慢性腎不全 (n=53)	0.08	-0.13	-0.05	0.20	0.05	0.01	-0.03

4 考察

今回我々は、健常人および慢性腎不全患者において血中および毛髪中の 15 元素についての測定成績を図 1 および図 2 に示したが、そのレベルは、これまでの報告¹⁻⁶と同様のものであった。また、慢性腎不全患者の血中金属濃度は、健常人と対比してアルミニウム、クロム、鉄、亜鉛、セレン、臭素およびチタン濃度が低値であり、水銀およびコバルト濃度は高値であった。

健常人に比し慢性腎不全患者では、鉄、亜鉛、セレンが低値という点は Ari ら¹、Hanasato ら²、Rucher ら³も同様であるが、他に彼らはそれぞれ銅あるいは鉛の高値をみている。Dlugaszek ら⁴は、血中の鉄、銅、亜鉛および鉛濃度はいずれも差がないとするが、アルミニウムとクロムの高値を報告しており、おおよそ類似の成績であるが一部の金属に関しては、それぞれに異なる成績であった。

また、毛髪中各金属濃度に関しては、慢性腎不全患者では健常人に比し、アルミニウム、銅およびニッケル濃度が低値であったが、他の元素に関してはいずれも有意差を認めなかった。

毛髪中での比較でも Dlugaszek ら⁴は、銅、亜鉛及び鉛濃度が変わらないという点は一致するが、鉄、アルミニウムおよびクロムが高いとし、Ochi ら⁵は毛髪中のみであるが、鉄、クロム、モリブデンおよびコバルトが高く、鉛、水銀および銅が低く、アルミニウム、亜鉛、ニッケルは差がないとして、いずれも少しずつ異なる成績であった。これら血中および毛髪中の一部異なる成績の原因としては、測定法や透析方法、対象の差などが考えられる。

但し、今回、各血中金属については、健常人および慢性腎不全においてはいずれも年齢との相関性を認めず(表1)、各毛髪中金属についても年齢との相関は、健常人でチタンと、また、慢性腎不全患者でクロムとそれぞれ正の弱い相関がみられたのみであった(表2)。血中に関しては、Dunicz-Sokolowska ら⁷も同様の成績を報告しており、年齢による影響は小さいと考えられた。

また、透析期間についても、今回、血中ではいずれの金属も有意な関連は認めず、毛髪中で、アルミニウムと負の相関を、銅と弱い正の相関を示したのみであった。Ochi ら⁵も、患者の透析期間と毛髪中の鉄、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と述べており、透析期間に伴う影響も小さいと考えられた。

Lee ら⁸は、通常量の炭酸カルシウム、リン吸着剤、ビタミン D3 製剤、エリスロポエチンなどの投薬によって、亜鉛、セレン、銅、鉛、水銀などはあまり変わらないことを報告しており、通常の投薬条件の違いによる影響も大きくはないと考えられる。

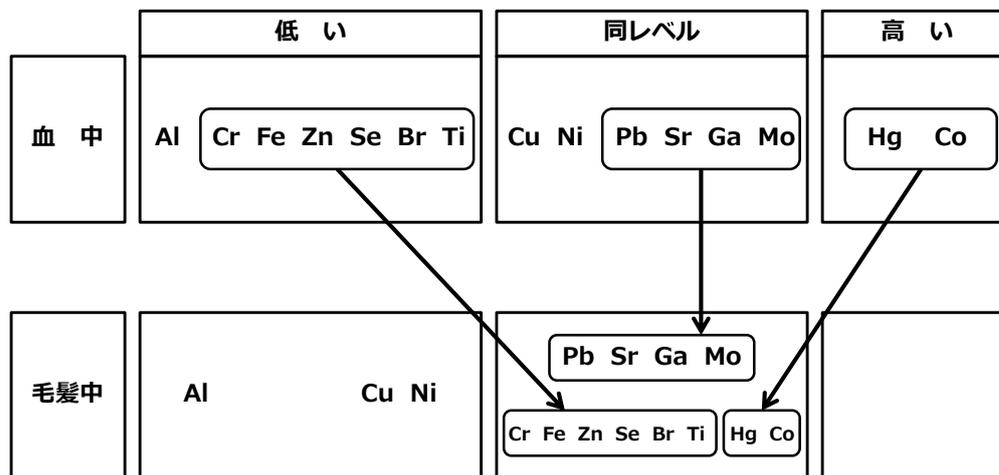


図3 慢性腎不全における健常人と対比した各金属のレベル

また、Krachler ら⁹は、一回の血液透析で銅、亜鉛、鉛、ストロンチウムなどほとんどの金属はほぼ透析されないことを、報告しているが、近年、血液透析膜の改良、透析ろ過の導入、透析用水の高清浄

化度などが大きく変わっておりその影響については、考慮すべきと考えられる。

また、対象における食事制限を含めた低栄養状態の症例では、Sahin ら¹⁰は亜鉛および銅の、細川ら¹¹は亜鉛、マンガンおよびニッケルの血中濃度の低下をみており、それらの症例の割合による影響などが結果に差を生じさせた可能性がある。

今回の成績では、図3に整理したように、慢性腎不全では健常人との対比において、血中では、各金属濃度はそれぞれ低値から高値まで幅広く分布したのに対し、毛髪中では、アルミニウム、銅およびニッケルは幾分低かったが、全体として大部分の元素については、健常人と差を見ず、血中と毛髪中での金属動態に乖離がみられた。

我々は血中と毛髪中金属濃度の相関性に関しては、低いと報告しており¹²、他家の報告でも各金属について血中と毛髪中濃度が相関するとの報告はあまりない。その原因としては、血中では各元素の日内変動や食事や諸薬剤投与などに伴う変動があるためとも考えられる。

金属負荷時などの血中と毛髪中の各元素の動きについては、Tonelli ら¹³は、セレンおよび亜鉛投与ではその血中濃度は変わらなかったと報告しているが、Mahajan ら¹⁴は酢酸亜鉛の長期投与時に血中および毛髪中亜鉛が上昇したと報告しており、Reid ら¹⁵も、亜鉛投与で血中濃度は不変であったが、毛中濃度は増加したことを報告している。Zhuang ら¹⁶は金属汚染により食品中のカドミウムおよび鉛濃度が高値の場合には、毛髪中カドミウムおよび鉛値が上昇したと報告しており、少量あるいは長期でない投与下などでは血中と毛髪中金属の動態は異なる可能性が考えられる。その場合、Reid ら¹⁵およびMahajan ら¹⁴の成績などから、毛髪中の金属濃度の方が血中濃度よりも他の条件をより強く反映する可能性が高いと考えられる。それを考慮すると図3に示したように、大部分の金属ではほぼ健常人のレベルに収まっており、体内での利用の指標としてみた場合、慢性腎不全例における微量金属の過不足について考えると、アルミニウム、銅およびニッケルは幾分低い可能性が考えられたが、大部分の元素については、健常人とあまり変わらないレベルに維持されていることが推測された。

参考文献

1. Ari E and Kaya Y et al. The correlation of serum trace elements and heavy metals with carotid artery atherosclerosis in maintenance hemodialysis patients. *Biol Trace Elem Res* 144:351-359,2011
2. Hasanato RM. Assessment of trace elements in sera of patients undergoing renal dialysis. *Saudi Med J* 35:365-370,2014
3. Rucker D and Thadhani R and Tonelli M. Trace element status in hemodialysis patients. *Semin Dial* 23:389-395,2010
4. Dlugaszek M and Szopa M et al. Magnesium, calcium and trace elements distribution in serum, erythrocytes, and hair of patients with chronic renal failure. *Magnes Res* 21:109-117,2008
5. Ochi A and Ishimura E et al. Trace elements in the hair of hemodialysis patients. *Biol Trace Elem Res* 143:825-834,2011
6. 山谷金光 血液透析患者の毛髪中の微量金属濃度. *日本透析医学会誌* 30:122-127, 2015
7. Dunicz-Sokolowska A and Wlaźlak E et al. Contents of bioelements and toxic metals in the Polish population determined by hair analysis Part IV. Adults aged 40 to 60 years. *Magnes Res* 20:136-147,2007
8. Lee SH and Huang JW et al. Trace metals' abnormalities in hemodialysis patients: relationship with medications. *Artif Organs* 24:841-844, 2000
9. Krachler M and Scharfetter H and Wirnsberger GH. Kinetics of the metal cations magnesium, calcium, copper, zinc, strontium, barium, and lead in chronic hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 54:35-44,2000

10. Sahin H and Uyanik F et al. Serum zinc, plasma ghrelin, leptin levels, selected biochemical parameters and nutritional status in malnourished hemodialysis patients. *Biol Trace Elem Res* 127:191-199,2009
11. 細川進一、大山口渥、吉田修. 透析患者の合併症と微量元素に関する臨床的研究. *透析会誌* 23:371-375, 1990
12. 山谷金光 坪井滋他. 健常人および血液透析患者における血中および毛髪中の各微量元素含量の関連性に関する検討. *NMCC 共同利用研究成果報文集* 20 : 109-114, 2013
13. Tonelli M and Wiebe N et al. Trace element supplementation in hemodialysis patients : a randomized controlled trial. *BMC Nephrology* 16:52: 1-9, 2015
14. Mahajan SK and Prasad AS et al. Zinc deficiency: a reversible complication of uremia. *Am J Clin Nutr* 36:1177-1183,1982
15. Reid DJ and Barr SI and Leichter J. Effects of folate and zinc supplementation on patients undergoing chronic hemodialysis. *J Am Diet Assoc* 92:574-579,1992
16. Zhuang P and Lu H et al. Multiple exposure and effects assessment of heavy metals in the population near mining area in South China. *PLos One* 9(4):e94484 :1-11,2014

Consideration of trace elements deficiency and excess in patients with chronic renal failure

K.Yamaya¹, S. Tsuboi¹, C.Tsutaya¹, M. Yoneyama¹, M. Sato¹, H. Saitoh¹, S. Hatakeyama², S. Goto³, K.Sera⁴, C. Ohyama² and T. Funyu¹

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

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

³Takizawa Institute, Japan Radioisotope Association
348-1 Tomegamori, Takizawa, Iwate 020-0603, Japan

⁴Cyclotron Research Center, Iwate Medical University
348-58 Tomegamori, Takizawa, Iwate 020-0603, Japan

Abstract

Patients with chronic renal failure (CRF) undergoing hemodialysis are potentially at risk of deficiency of essential trace elements and excess of toxic trace elements. The aim of the study was to evaluate for excess or deficiency of trace elements in patients with chronic renal failure.

Fifty-three CRF patients and fifty-four healthy individuals were included in the study. The plasma and hair levels of trace elements (aluminum, bromine, iron, copper, zinc, selenium, lead, chromium, mercury, strontium, cobalt, nickel, gallium, titanium and molybdenum) were measured by PIXE method.

The plasma levels of aluminum, bromine, iron, zinc, selenium, chromium and titanium were lower, levels of mercury and cobalt were higher in CRF patients compared healthy individuals. However, many elements in the hair was not higher than healthy individuals, only aluminum, copper and nickel were slightly lower than healthy individuals.

In CRF patients, although some elements were somewhat lower, the elements of most were kept at the same level as healthy individuals.