

血液透析患者における血中微量金属濃度の加齢および透析期間に伴う変化

山谷金光¹、蔦谷知佳子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、鈴木唯司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 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ンセンター
020-0603 岩手県滝沢市留が森 348-58

1 はじめに

鉄、銅、亜鉛、セレンなどの微量金属類は、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、生体調節等にも不可欠のものであり、血液透析患者の血中セレン濃度低下が心血管合併症と関連する¹ことや亜鉛欠乏が貧血や味覚異常など種々の障害をもたらすことが知られ、これらの重要性が注目されている。

しかし、高齢者が急激に増加する血液透析患者の病態検討において加齢が微量金属の変化に与える影響は明らかになっていない。また、透析技術の進歩とともに透析施行期間がかなり延長し、20年を超える患者もかなり増加しているが、透析施行期間の延長に伴う血中微量金属濃度への影響についても明らかでない。

そこで、本稿では血液透析患者における血中微量金属類の加齢あるいは透析施行期間の延長に伴う変化について検討した。

2 対象および方法

2.1 対象

対象は、鷹揚郷腎研究所弘前病院で血液透析を実施中の患者 304 例（男性 155 例、女性 149 例）で、平均年齢は 63.6±12.4 歳、透析期間は 7.6±6.9 年であった。原疾患は、糖尿病性腎症 126 例、慢性糸球体腎炎 40 例、多発性嚢胞腎 22 例、IgA 腎症 18 例、不明 46 例、その他 52 例であった。

対照として、健常人 70 例（男性 37 例、女性 33 例、年齢 59.0±10.8 歳）についても分析した。

2.2 方法

血中微量元素濃度の測定は、健常人および血液透析患者血漿を用いて、硝酸インジウム標準液を内部標準として添加し、粒子線励起 X 線 (Particle Induced X-ray Emission ; PIXE) 法により、鉄、銅、亜鉛、セレン、アルミニウム、鉛、水銀、ストロンチウムの 8 元素について測定した。

その結果について、健常人および血液透析患者全体における血漿中各金属濃度の性差および原疾患による差についての比較をした。また、血液透析患者における透析期間による変化について、透析期間を 10 年未満、10 年以上～20 年未満および 20 年以上の 3 群に分けて検討し、年齢による変化についても、年齢を 50 歳未満、50 歳以上～70 歳未満および 70 歳以上の 3 群に分けて検討した。

3 結果

3.1 健常人および血液透析患者における血中各微量元素濃度

血液透析患者全体と健常人全体の比較においては、鉄、銅、亜鉛、セレンの 4 項目の血中濃度が透析患者で健常人より有意に低く、アルミニウムの血中濃度は有意に高値であった。鉛、水銀、ストロンチウムの 3 項目の血中濃度については、透析患者と健常人の間に有意な差は認められなかった (図 1)。

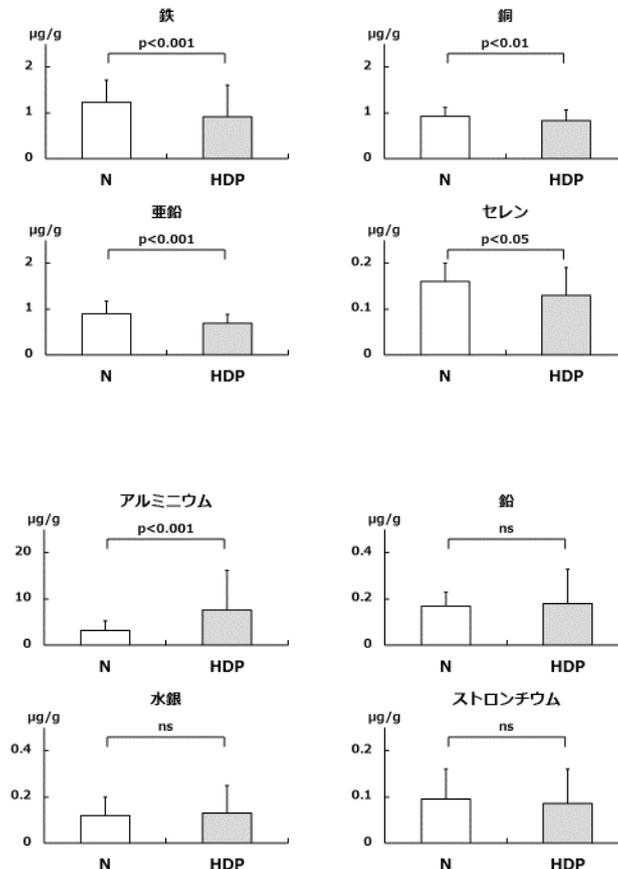


図 1. 健常人 (N) および血液透析患者 (HDP) における各血中金属濃度

3.2 血液透析患者における各微量元素濃度の性差および原疾患による差

血液透析患者では、男性に比し、亜鉛および鉛濃度が有意に高値であったが、他の金属に関してはいずれも有意差を認めなかった。原疾患に関しては、糖尿病性腎症と他疾患例とに分けて比較したが、いずれも差はなかった (表 1、2)。

表 1. 血液透析患者における各血中金属の性差

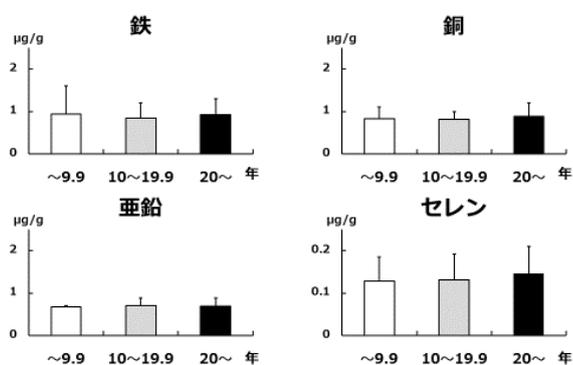
	男 性 (n=155)	女 性 (n=149)	
鉄	0.88±0.46	0.95±0.52	ns
銅	0.81±0.23	0.86±0.23	ns
亜鉛	0.66±0.20	0.71±0.21	p<0.05
セレン	0.131±0.059	0.131±0.059	ns
アルミニウム	6.97±7.65	8.22±9.59	ns
鉛	0.155±0.117	0.198±0.174	p<0.05
水銀	0.120±0.09	0.140±0.140	ns
ストロンチウム	0.085±0.072	0.085±0.080	ns

表 2. 血液透析患者における各血中金属濃度の原疾患による差

	糖尿病性 (n=126)	非糖尿病性 (n=178)	
鉄	0.91±0.49	0.92±0.49	ns
銅	0.84±0.20	0.83±0.25	ns
亜鉛	0.69±0.19	0.69±0.21	ns
セレン	0.125±0.056	0.135±0.061	ns
アルミニウム	7.01±6.42	7.95±9.9	ns
鉛	0.165±0.146	0.184±0.151	ns
水銀	0.131±0.128	0.129±0.110	ns
ストロンチウム	0.093±0.086	0.079±0.067	ns

3.3 血液透析患者の各血中金属濃度に対する透析期間の影響

血液透析患者において、透析期間を 10 年未満、10 年以上～20 年未満および 20 年以上の 3 群に分けて検討したが、いずれの時期および血中金属濃度とも透析期間による差はなかった (図 2)。



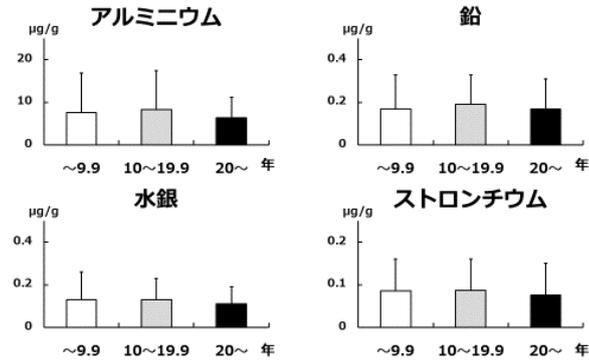


図2. 血液透析患者における透析期間毎の血中各金属濃度

3.4 血液透析患者の各血中金属濃度に対する年齢の影響

血液透析患者において年齢を 50 歳未満、50 歳以上~70 歳未満および 70 歳以上の 3 群に分けて検討した場合、図3のごとく、亜鉛濃度は 70 歳以上群で他群より有意に低く ($p < 0.05$ vs 50 歳未満群、 $p < 0.02$ vs 50~70 歳未満群)、セレン濃度は 70 歳以上群で 50 歳未満群より有意に低値 ($p < 0.01$) であった。またストロンチウムは、70 歳以上群で 50 歳以上~70 歳未満群より有意に低値 ($p < 0.05$) であった。

一方、アルミニウム濃度は、50 歳未満群に比して、50 歳以上~70 歳未満 ($p < 0.02$) および 70 歳以上群 ($p < 0.05$) とともに有意に高値であった。

鉄、銅、鉛、水銀では有意な変動は認められなかった。

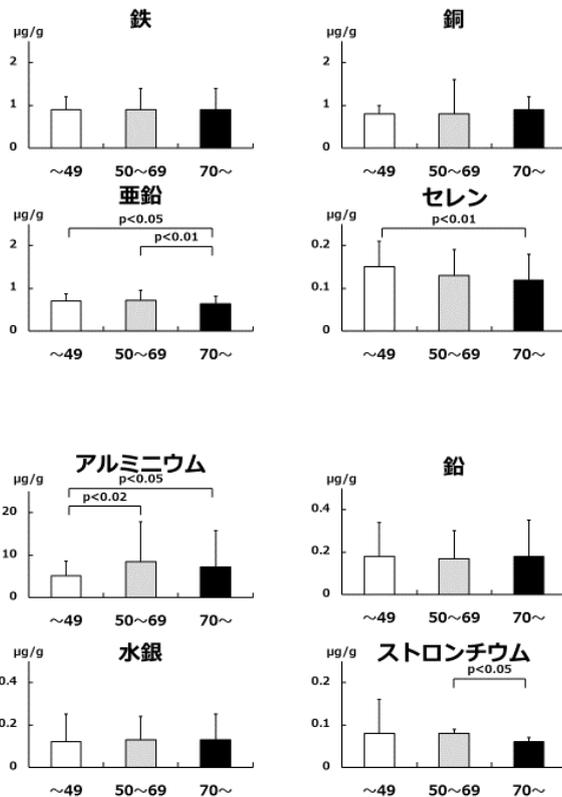


図3. 血液透析患者における年齢毎の血中各金属濃度

4 考察

透析患者全体と健常人との比較において、鉄、銅、亜鉛、セレンの4項目の血中濃度が透析患者で健常人より有意に低く、アルミニウムの血中濃度は有意に高値であった。

鉄、亜鉛およびセレンの低値については、Ariら²やRucherら³も同様の成績で、アルミニウム濃度高値に関しても、Guoら⁴およびCardenasら⁵も報告しており、類似の成績であった。

ただし、これら血中金属濃度に関しては、対象の差なども考えられるため、性差および原疾患の差についても検討した。まず、性差であるが、表1のごとく、女性で男性に比し血中亜鉛および鉛濃度がやや高かったが、他金属ではいずれも差はなかった。また、原疾患による差については糖尿病性腎症と非糖尿病性腎症との間で、8項目の金属とも有意な差は認めなかったことから、性差および原疾患差による影響は少ないものと考えられ、対象全体として検討した。

まず、血液透析患者の各血中金属濃度に対する透析期間の影響について検討するため、血液透析患者において、透析期間を10年未満、10年以上～20年未満および20年以上の3群に分けて検討したが、いずれの血中金属濃度についてもこれら3群間の差はみられなかった(図2)。

Leeら⁶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、Krachlerら⁷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おり、投薬や透析による差は小さくなく、透析によってこれら金属の蓄積や喪失は少ないと考えられるが、今回20年以上例も含め検討した結果でも、透析期間に伴う影響は少ないと思われた。

次に、近年非常に増加している高齢血液透析患者について検討するため、年齢を50歳未満、50歳以上～70歳未満および70歳以上の3群に分けて検討した場合には、70歳以上群で亜鉛は他の2群より、セレンは50歳未満群より血中濃度が有意に低値であることが確認され、ストロンチウムも70歳以上群での低値が認められた(図3)。

高齢者の血中金属濃度について、健常人の高齢者で菊永ら⁸は亜鉛濃度の低下を、合田ら⁹は亜鉛およびセレンの低下を報告しており、若本ら¹⁰は健常高齢者と入院高齢者を対比し、入院高齢者で亜鉛がより低値と述べ、高齢透析患者でのより低値を支持する成績と考えられた。

亜鉛およびセレンは免疫、遺伝情報伝達、創傷治癒、抗酸化作用など諸生理作用にかかわっているが、健常人に比し血液透析患者全体で血中亜鉛およびセレン濃度の低値が認められたが、さらに高齢透析患者でより低値であり、生命予後を含め、諸生理作用への影響が懸念される。

一方、健常人に比し、群全体で高値であったアルミニウム濃度は、50歳未満群に比して、50歳以上～70歳未満および70歳以上群ともに有意に高値であることが確認された。

アルミニウムに関しては、酸化ストレスや感染などとの関連も指摘され、血液透析患者では脳への蓄積なども考えられ、やはり注意が必要と思われる。

なお、血中アルミニウム濃度高値に関しては、Guoら¹¹は、亜鉛低下の血液透析患者に亜鉛補充をした場合に、血中亜鉛濃度の増加とともに、血中アルミニウムの低下をみたと報告しており、このことは、逆に言えば、血液透析患者における血中亜鉛濃度の低下が、血中アルミニウムの上昇に関与していた可能性が考えられるが、今後の検討が必要である。

以上、結論として、血液透析患者全体では健常人に比し、血中鉄、銅、亜鉛、セレン濃度が有意に低く、アルミニウム濃度は有意に高値であった。

透析期間の影響について、透析期間を20年以上の群まで検討したが、いずれの血中金属濃度についても透析期間による差は認めなかった。

血液透析患者では加齢に伴い血中亜鉛、セレン濃度の低下と血中アルミニウム濃度の増加がみられた。

健常人と比較して血液透析患者全体での血中濃度が低値であった亜鉛、セレンは、高齢患者でより低値であり、同じく全体で高値であったアルミニウム濃度は高齢患者で、より高値であった。これら金属について

は、加齢による生体内の微量金属類の吸収の減少、または蓄積の可能性が考えられた。

参考文献

- 1) Zima T and Tesar V et al. Trace elements in end-stage renal disease. 2. Clinical implication of trace elements. *Blood Purif* 17:187-198, 1999
- 2) 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
- 3) Rucker D and Thadhani R et al. Trace element status in hemodialysis patients. *Semin Dial* 23:389-395, 2010
- 4) Guo CH and Wang CL. Plasma aluminum is a risk factor for oxidative stress and inflammation status in hemodialysis patients. *Clin Biochem* 44:1309-1314, 2011
- 5) Cardenas O and Segura O et al. Aluminium in chronic renal replacement therapy patients undergoing haemodialysis in two renal units in Bogota. *Rev Salud Publica (Bogota)* 12:669-681, 2010
- 6) Lee SH and Huang JW et al. Trace metals' abnormalities in hemodialysis patients: relationship with medications. *Artif Organs* 24:841-844, 2000
- 7) 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
- 8) 菊永茂司、小坂和江. 高齢者における亜鉛の栄養状態と身体機能。 *Trace Nutr Res* 30: 101-109,2013
- 9) 合田文則、犬飼道夫他. 健常高齢者における微量元素補充療法の必要性に関する予備的検討。 *静脈経腸栄養* 25 : 823-829,2010
- 10) 若本ゆかり、荒巻輝代他. 健常超高齢者と入院中超高齢者における血清中元素濃度の比較。 *日本公衛誌* 49 : 106-113,2002
- 11) Guo CH and Chen PC et al. Zinc supplementation alters plasma aluminum and selenium status of patients undergoing dialysis : A pilot study. *Nutrients* 5: 1456-1470, 2013

Effects of aging and duration of dialysis period on levels of blood trace element concentration

K.Yamaya¹, C.Tsutaya¹, M. Sato¹, H. Saitoh¹, S. Hatakeyama²,
S. Goto³, K.Sera⁴, C. Ohyama² and T. Suzuki¹

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

In hemodialysis patients, the increase in elderly people and prolongation of duration of dialysis period are conspicuous.

The purpose of this study was to examine the effects of aging and hemodialysis period on levels of blood trace elements concentration.

The concentration of blood iron, copper, zinc, selenium, aluminum, lead, mercury and strontium in blood in 70 control subjects and 304 hemodialysis patients were measured by PIXE method.

In hemodialysis patients, blood iron, copper, zinc and selenium concentrations were significantly lower than control subjects and aluminum concentration was significantly higher than control subjects. We examined the effect of duration of dialysis period but no difference on each blood trace metal concentrations in hemodialysis patients.

When examining about aging, in elderly hemodialysis patients, blood zinc and selenium concentrations were lower, and blood aluminum concentration was higher than normal subjects.