

# 血中亜鉛およびセレン濃度の低下は血液透析患者の生命予後に強く影響する

山谷金光<sup>1</sup>、蔦谷知佳子<sup>1</sup>、佐藤美沙季<sup>1</sup>、齋藤久夫<sup>1</sup>、畠山真吾<sup>2</sup>、  
後藤祥子<sup>3</sup>、世良耕一郎<sup>4</sup>、大山 力<sup>2</sup>、鈴木唯司<sup>1</sup>

<sup>1</sup> (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

<sup>2</sup> 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

<sup>3</sup> 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

<sup>4</sup> 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るが、透析患者においては、多くの微量金属濃度が健常人に比し低値であることを報告してきた<sup>1</sup>。しかし、それらの異常の原因および意味については必ずしも明らかでなく、血中亜鉛およびセレン濃度についても同様である。

ところで、慢性腎不全患者において、透析導入後の生存率は、透析膜や透析方法の改良に伴い、1年後 89.9%及び5年後 60.8%と上昇している<sup>2</sup>が、生命予後についてみると、慢性腎不全の治療としての腎移植患者に比較すると、透析患者ではかなり短いのが実情<sup>3</sup>である。その差には、透析操作に伴う諸物質の蓄積と減少も関与すると思われ、血液透析患者の血中セレンおよび亜鉛濃度低下が心血管合併症などと関連する<sup>4,5</sup>ことが報告されており、これら金属の代謝も関連する可能性がある。また、以前の成績で、一部症例ながら生命予後との関連が窺われたため、今回例数を増やし、検討した。

## 2 対象および方法

対象は、鷹揚郷腎研究所弘前病院で平成 22 年以降血液透析施行中の患者 340 例（男性 163 例、女性 177 例）で、平均年齢は 64.1±12.3 歳、透析期間は 7.0±13.4 年であった。原疾患は、糖尿病性腎症 147 例、慢性糸球体腎炎 45 例、多発性嚢胞腎 24 例、IgA 腎症 20 例、不明 49 例、その他 55 例であった。

その症例について、測定からの死亡時期により、0～2 年死亡群、2.1～4 年死亡群、4.1～6 年死亡群と生存群に分けて検討した。また、年齢による影響を除くため、60 歳以下および 85 歳以上の症例を外した場合についても同様に検討した。

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。

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、亜鉛およびセレン

ン濃度を測定した。

### 3 結果

#### 3.1 健常人および血液透析患者における血中亜鉛およびセレン濃度

血液透析患者全体と健常人全体の比較においては、血中亜鉛およびセレン濃度は、図 1 のごとく透析患者で健常人より有意に低値であった。

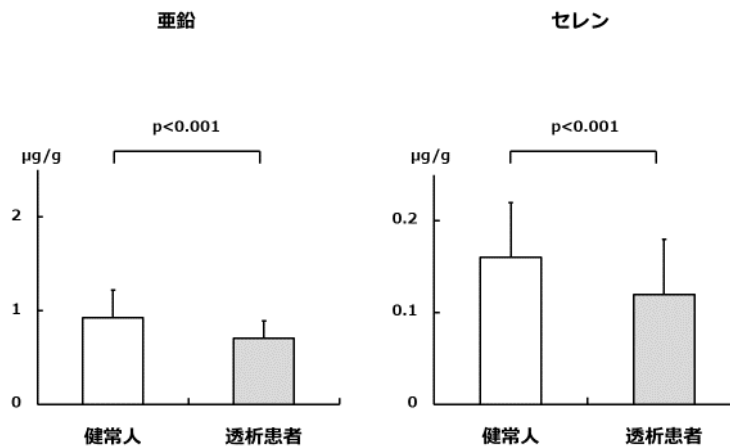


図 1. 健常人および血液透析患者における血中亜鉛およびセレン濃度

#### 3.2 血液透析患者の生存および死亡群における亜鉛およびセレン濃度

生存群に比し、死亡群では 3 群とも、表 1 のごとく亜鉛およびセレン濃度が有意に低値であった。

表 1. 血液透析患者の生存および死亡群における亜鉛およびセレン濃度

	n	亜鉛	セレン	
生存群	222	0.711±0.238	0.142±0.059	
0~2.0年死亡群	71	0.611±0.187 (p<0.01)	0.120±0.051 (p<0.01)	vs 生存群
2.1~4.0年死亡群	27	0.617±0.131 (p<0.05)	0.086±0.036 (p<0.001)	vs 生存群
4.1~6.0年死亡群	20	0.603±0.162 (p<0.05)	0.089±0.046 (p<0.001)	vs 生存群

#### 3.3 年齢制限時の血液透析患者の生存および死亡群における亜鉛およびセレン濃度

血液透析患者において年齢制限をした場合の各群の年齢と透析期間は表 2 のごとく、いずれもほぼ同レベルで有意差はなかった。この各群についての血中亜鉛およびセレン濃度の差を図 2 および 3 に示したが、全

体での成績と同様で、生存群に比し、死亡群では3群とも、亜鉛およびセレン濃度が有意に低値であったが、死亡の各群間の差はなかった。

表 2. 血液透析患者の生存および死亡群における年齢と透析期間

	n	年齢(歳)	透析期間
生存群	121	71.4±6.7	8.2±8.3
0~2.0年死亡群	60	72.9±6.6	7.7±4.8
2.1~4.0年死亡群	23	71.7±6.3	8.8±4.6
4.1~6.0年死亡群	19	71.2±7.1	9.8±5.6

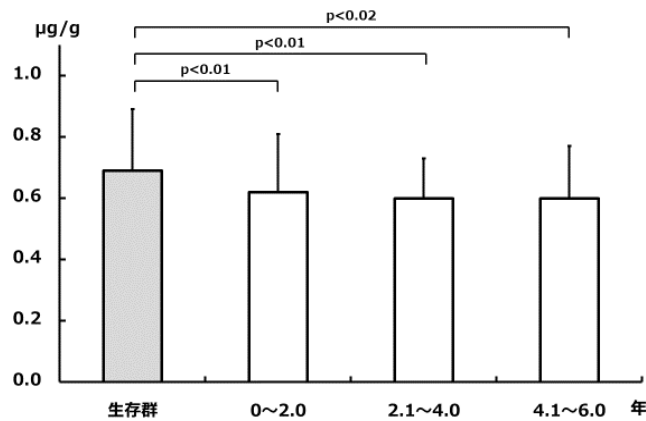


図 2. 死亡時期ごとによる血液透析患者各群の血中亜鉛濃度

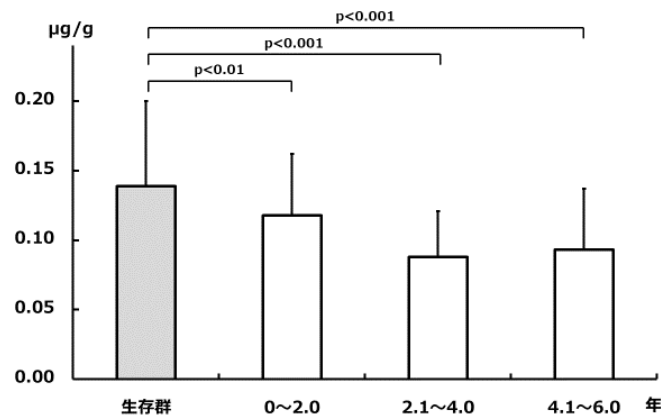


図 3. 死亡時期ごとによる血液透析患者各群の血中セレン濃度

### 3.4 血液透析患者各群における亜鉛およびセレン濃度による分布（表3）

血液透析患者において、生存群の血中平均濃度を基準にした場合、生存群では亜鉛およびセレンの両方高いものが20%で、両方低値が27%であったが、死亡群では両方高値は7%以下であり、両方低値は50%以上と非常に高率であった。

逆の見方をすれば、透析患者では両方高値例は6年までの死亡は14%であるが、片方低値例では25%、両方低値例で55%が死亡する成績であった。

表3. 各群における亜鉛およびセレン濃度による分布

	n	両方高値	片方高値	両方低値
生存群	222	44 (20%)	118 (53%)	60 (27%)
0~2.0年死亡群	71	5 (7%)	30 (42%)	36 (51%)
2.1~4.0年死亡群	27	1 (4%)	7 (26%)	19 (70%)
4.1~6.0年死亡群	20	1 (5%)	2 (10%)	17 (85%)
死亡率:		14%	25%	55%
高値: 亜鉛>0.7, セレン>0.14 μg/g				

## 4 考察

血液透析患者全体では、血中亜鉛およびセレン濃度は、図1のごとく健常人と比較して透析患者で有意に低値であったが、そのレベルにおける異常の意味等は明らかでない。

しかし、血液透析患者の中ではより低値となる症例が少なからず存在するため、今回、その濃度と生命予後との関連について検討したところ、透析患者においては、血中亜鉛およびセレン濃度は、生存群に比し、2年、4年および6年までの全ての死亡群で表1のごとく有意に低値であった。

以前の報告<sup>1</sup>で、血中亜鉛およびセレン濃度は、透析期間については長期にわたってもあまり変わらないが、かなり高齢になると低値になる傾向が見られたので、それらを考慮し、血液透析患者において、60歳未満と85歳以上を除く年齢制限をして、各群の年齢と透析期間は表2のごとくいずれもほぼ同レベルで差のない群として検討した場合でも、その血中亜鉛およびセレン濃度の成績は図1および2のように、全体での成績と同様で、血中亜鉛およびセレン濃度は、生存群に比し死亡群の3群とも、有意に低値であった。ただし、死亡の各群間の差はみられなかった。

亜鉛やセレンは非常に多くの構成成分として存在し、その不足は多方面に影響する可能性がある。亜鉛は皮膚代謝や味覚障害などのほかに、免疫力低下や栄養代謝系の低下に関与し、セレンは抗酸化作用を担う多くの酵素の中心をなしており、その障害は酸化ストレスの亢進、心筋症や心不全などに関与することが考えられる。Iglesiasら<sup>4</sup>はセレンの心疾患リスクおよび感染症との関連を、Marti del Moralら<sup>6</sup>は心血管イベントリスクの増大について報告しており、Yangら<sup>7</sup>は亜鉛と感染症および全死亡のリスクを、Reina de la Torreら<sup>5</sup>も亜鉛と心血管イベントリスクの関連の報告しており、ともに透析患者においては最大である感染症および心不全による死亡に関連している可能性がある。

Alehagenら<sup>8</sup>は、健常人でも高齢者ではセレンが低下してきて死亡に関与する可能性を述べているが、今回の成績からは、年齢、透析期間などを合わせた場合にも同様の結果を得たことから、単に対象の年齢によ

るものではなく、亜鉛およびセレンが重要な意味を持って、生命予後に関連していることが推測される。

血液透析患者において、生存群の血中平均濃度を基準にした場合、生存群では亜鉛およびセレンの両方高いものが20%で、両方低値が27%であったが、死亡群では両方高値は7%以下であり、両方低値は50%以上と非常に高率であった。すなわち、両方低値の症例においては、かなり死亡につながる可能性が高く、片方低値でもかなりのリスクと考えられる。

しかし、亜鉛あるいはセレンの死亡リスクへの関与の機序については明らかでなく、2015年全国統計<sup>2</sup>の血液透析患者の死因は心不全26%、感染症22%、その他であったが、今回の全体での死因についてみた結果も、心不全25%、感染症22%、その他でほぼ変わらない成績であった。亜鉛およびセレン濃度の低値が、感染症や心不全による死亡に関連している可能性があるが、今回の感染症や心不全死亡例でのセレン及び亜鉛の両方低下例の比率は、データを示さなかったが、それぞれ53%および57%と両者に差がなく、両死因でのセレンあるいは亜鉛の単一低下例の割合にも差がなかったことから、やはり、亜鉛及びセレンがどう死亡リスクに関わるかは明らかでないものの、どちらかが単一ではなく、ともに重要で、透析患者の生命予後に強く影響していると思われた。

以上、結論として、透析患者における血中亜鉛およびセレン濃度の低下は、その生命予後に深く影響することが考えられた。

#### 参考文献

- 1) 山谷金光、蔦谷知佳子、他. 血液透析患者における血中微量元素濃度の加齢および透析期間 NMCC 共同利用研究成果報文集 23 : 46-52, 2016
- 2) 政金生人、谷口正智、他. 我が国の慢性透析療法の現況. 透析会誌 50 : 1-62, 2017
- 3) USRDS annual data report volume2-ESRD in the United States: 219-226, 2015
- 4) Iglesias P and Selgas R et al. Selenium and kidney disease. J Nephrol 26:266-272, 2013
- 5) Reina de la Torre ML and Navarro-Alarcon M et al. Serum Zn levels and Cu/Zn ratios worsen in hemodialysis patients, implying increased cardiovascular risk: a 2-year longitudinal study. Biol Trace Elem Res 158:129-35, 2014
- 6) Marti del Moral and Agil A et al. Altered serum selenium and uric acid levels and dyslipidemia in hemodialysis patients could be associated with enhanced cardiovascular risk. Biol Trace Elem Res 144:496-503, 2011
- 7) Yang CY and Wu ML et al. Essential trace element status and clinical outcomes in long-term dialysis patients: a two-year prospective observational cohort study. Clin Nutr 31:630-636, 2012
- 8) Alehagen U and Johansson P et al. Relatively high mortality in elderly Swedish subjects with low selenium status. Eur J Clin Nutr 70:91-96, 2016

## In hemodialysis patients, the decrease in blood zinc and selenium concentrations strongly influences life prognosis

K.Yamaya<sup>1</sup>, C.Tsutaya<sup>1</sup>, M, Sato<sup>1</sup>, H. Saitoh<sup>1</sup>, S. Hatakeyama<sup>2</sup>,  
S. Goto<sup>3</sup>, K.Sera<sup>4</sup>, C. Ohyama<sup>2</sup> and T. Suzuki<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Oyokyo Kidney Research Institute  
90 Yamazaki Kozawa Hirosaki 036-8243, Japan

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

<sup>3</sup>Takizawa Laboratory, Japan Radioisotope Association  
348-1 Tomegamori, Takizawa, Iwate 020-0603, Japan

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

### Abstract

Deficiency of essential trace elements are common in hemodialysis patients (HDP) . The purpose of this study was to investigate the relationship between blood zinc and selenium concentrations and life prognosis in HDP.

Blood zinc and selenium concentrations were measured by PIXE method for 340 patients (age  $65 \pm 12$  years old) undergoing hemodialysis at our hospital. Patients were divided into 4 groups (survival group, died group within 0 to 2 years, died group within 2.1 to 4 years, died group within 4.1 to 6 years), and blood zinc and selenium concentrations were compared. We also compared low group of both zinc and selenium and low group of either zinc or selenium.

As a result, mean blood zinc and selenium concentrations were significantly lower in HDPs than in healthy subjects. Furthermore, mean blood zinc and selenium concentrations were significantly lower in the died groups than in survival group.

In low group of either zinc and selenium, 19% died within 2 years and 25% died within 6 years. In low group of both zinc and selenium, died 27% within 2 years and 55% died within 6 years.

Our data suggested that although the cause is unknown, in HDPs, the decrease in blood zinc and selenium concentrations strongly influenced their life prognosis.