

## 血液透析患者における血中微量重金属および臭素濃度の検討

山谷金光<sup>1</sup>、坪井 滋<sup>1</sup>、齋藤久夫<sup>1</sup>、大山 力<sup>2</sup>、

後藤祥子<sup>3</sup>、世良耕一郎<sup>4</sup>、舟生富寿<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ロンセンター  
020-0603 岩手県滝沢市留が森 348-58

### 1 はじめに

血中微量重金属類は、生体内における極めて多数の蛋白や酵素、補酵素中に存在し、必須のものが多く、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等とも深く関連すると考えられる。また、多すぎると健康障害に係わると考えられている重金属類の中にも同様の役割が推測されるものもあるが、詳細は明らかではない。

血液透析患者においてはこれら微量金属の代謝異常が推察されるが、その詳細はあまり分かっていない。通常は、微量金属の生体内への吸収および排泄等はそれぞれのトランスポーターや特異タンパク等を通じて調節される<sup>1</sup>が、血液透析を施行中の患者ではその他に、血液透析時に大量の透析液と接触し、透析膜を介しての体内への吸収および除去も考慮する必要がある。

我々は以前に血液透析患者において、血中の鉄、銅、亜鉛、セレンについて検討し、銅以外ではこれら金属の血中濃度は健常人に比し有意に低いことを報告した<sup>2</sup>が、多くの元素に関して、栄養からの吸収および除去の結果、全体に低下している可能性も考えられた。そこで、かなり低濃度であるため測定が難しく、あまり検討されてこなかった微量元素、すなわち必須元素として糖質および脂質代謝に関与するモリブデンおよび糖代謝や成長阻害などに関与するクロムと、通常有害元素と考えられている水銀、鉛、ストロンチウムに加えて、ハロゲンであり、28番目の必須元素と報告された<sup>3</sup>ばかりの臭素の血中濃度について測定し、健常人と対比した。

## 2 対象および方法

### 2.1 対象

当院の血液透析患者 36 例（男性 16 例、女性 20 例）を対象とした。その年齢は  $63.6 \pm 12.2$  歳、透析期間は  $5.6 \pm 4.3$  年であり、原疾患は、糖尿病性腎症 13 例、慢性糸球体腎炎 5 例、その他 18 例、不明 7 例であった。対照として、健常人 36 例（男性 18 例、女性 18 例、年齢  $50.8 \pm 12.9$  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、硝酸インジウム標準液を内部標準とした PIXE 法により、血漿中水銀、ストロンチウム、クロム、モリブデン、鉛および臭素濃度を測定し、健常人と比較した。

## 3 結果

### 3.1 健常人および透析患者における血中各微量元素濃度（図 1）

血中水銀濃度は、健常人では、 $0.065 \pm 0.064$   $\mu\text{g/g}$ 、透析患者では  $0.057 \pm 0.055$   $\mu\text{g/g}$  であり、ストロンチウム濃度は、健常人  $0.051 \pm 0.047$   $\mu\text{g/g}$ 、透析患者  $0.054 \pm 0.040$   $\mu\text{g/g}$ 、クロム濃度は、健常人  $0.083 \pm 0.081$   $\mu\text{g/g}$ 、透析患者  $0.050 \pm 0.043$   $\mu\text{g/g}$ 、でいずれも差はなかった。

モリブデン濃度は健常人  $0.097 \pm 0.089$   $\mu\text{g/g}$ 、透析患者では  $0.045 \pm 0.028$   $\mu\text{g/g}$  で、臭素濃度は健常人  $5.66 \pm 0.97$   $\mu\text{g/g}$ 、透析患者  $1.34 \pm 0.38$   $\mu\text{g/g}$  であり、ともに透析患者で有意に低値であった。

一方、鉛濃度のみ、健常人  $0.097 \pm 0.072$   $\mu\text{g/g}$ 、透析患者  $0.124 \pm 0.083$   $\mu\text{g/g}$  で、透析患者で有意に高値であった。

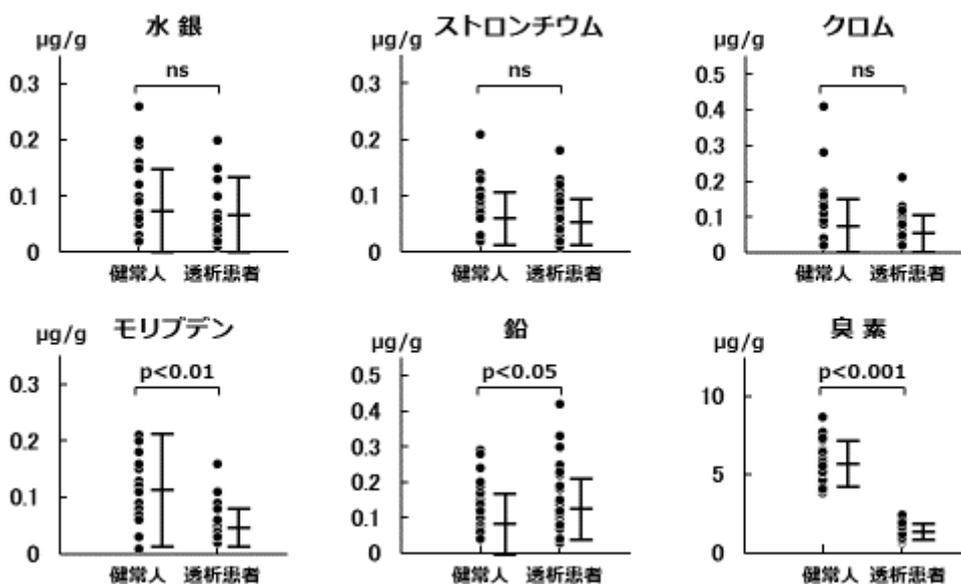


図 1. 健常人および透析患者における血中各金属濃度

### 3.2 健常人および透析患者における血中金属濃度と年齢あるいは透析年数との関連（表 1）

健常人における各血中金属濃度と年齢との相関係数および透析患者における各血中金属濃度と年齢あるいは透析年数との相関係数を表 1 に示したが、いずれも相関はなかった。

表 1 健常人および透析患者における血中金属濃度と年齢あるいは透析年数との相関係数

		水銀	ストロンチウム	クロム	モリブデン	鉛	臭素
健常人 (n=36)	年齢と	0.06	-0.06	0.05	-0.03	-0.15	0.18
	透析年数と	0.07	0.02	0.15	-0.22	0.11	0.01

3.3 健常人および透析患者における血中の臭素濃度と各金属濃度との相関

健常人および血液透析患者における血中の臭素濃度と各金属濃度間について、血液透析患者における血中の臭素濃度と鉛およびストロンチウム濃度間に正の相関を認めた（表 2、図 2）。

表 2 健常人および透析患者における血中の臭素濃度と各金属濃度との相関係数

	水銀	ストロンチウム	クロム	モリブデン	鉛
健常人	0.22	-0.21	-0.03	0.03	0.07
透析患者	-0.03	0.35	0.17	-0.21	0.35

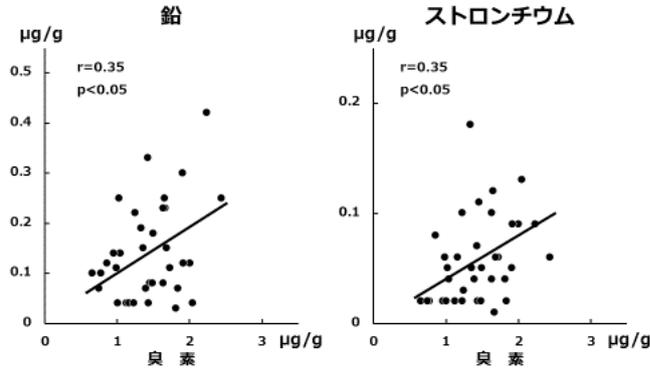


図 2. 透析患者における血中臭素濃度と鉛およびストロンチウム濃度の相関

4 考 察

各血中濃度は図 1 に示した通りであるが、健常人ではいずれも平均で 0.10 μg/g 以下でかなり低値であり、臭素濃度は 6.70 μg/g であったが、これらは最近の報告<sup>4,7</sup>と同程度であった。

透析患者では、健常人に比して、血中水銀、ストロンチウムおよびクロム濃度に差がなかったが、鉛で高く、モリブデンと臭素で明らかに低値であった。

水銀に関し、Hung ら<sup>4</sup>も差がないとしており、同様の成績であった。ストロンチウムおよびクロム濃度に関しては、Prodanchuk ら<sup>5</sup>は透析患者でストロンチウムおよびクロム濃度が高いとし、Dlugaszek ら<sup>6</sup>はクロムで高いとしているが、Leibowitz ら<sup>7</sup>の透析患者のストロンチウムおよびクロム濃度は、いずれも今回の

我々と同レベルの成績であり、透析患者での差についてはさらに検討が必要と考えられる。

モリブデン濃度は健常人に比し、透析患者ではおよそ半分、臭素濃度に関しては健常人の4分の1程度で、明らかに透析患者で低値であったが、関連した報告は多くはない。鉛やストロンチウムなど多くの元素では、透析終了時に変わらないかやや増加するとの報告<sup>8</sup>があるのに対し、モリブデンについて、Hosokawaら<sup>9</sup>は、1回の透析時に血中モリブデン濃度が明らかに低下すると報告し、臭素に関して、Canaveseら<sup>10</sup>は透析前後で血中濃度が2分の1以下になるとしており、その結果、これら両金属の透析前の血中濃度が低いものと考えられる。

次に、血中鉛濃度は、健常人 $0.097\pm 0.072\ \mu\text{g/g}$ に対し、透析患者 $0.124\pm 0.083\ \mu\text{g/g}$ で、有意に高値であった。差がないとの報告<sup>6</sup>もあるが、Hung<sup>4</sup>らおよびProdanchukら<sup>5</sup>のように、我々と同様の成績を報告するものが多く、透析患者で高値と思われた。前報<sup>2</sup>の鉄、銅、亜鉛、セレンを含め、多くの元素が健常人と同等ないし、低下を示したのに対し、鉛濃度は高値であり、血液透析患者において鉛は、他の元素とは異なる吸収、排泄機序を有し、増加していることが考えられた。

以上、透析患者の各元素レベルに関する報告者間の差がみられた点に関しては、多くの血中微量重金属濃度が非常に低濃度であることと測定法による差の他に、血中金属濃度には日内変動があるといわれ、食事や対象の環境要因の影響、透析前値での採血時間、環境要因や対象の遺伝的素因などの影響も考えられる。また、血液透析に関しては近年、透析液の高度な清浄化や透析膜の目覚ましい改良がなされ、より高分子のたんぱく質やウレミックトキシンと考えられた物質などを含めてその除去に格段の差がある。金属に関しても同様に、透析液中からの金属の吸収および透析に伴う除去に差があり、その詳細にはさらなる検討を要する。

透析患者における各金属等の血中濃度と年齢、透析期間との関係を見るため、その相関性について調べた。健常人における各血中微量元素濃度と年齢および、透析患者における各血中の元素濃度と年齢あるいは透析年数との相関係数を表1に示したが、いずれも相関はなかった。

少なくとも成人に関しては年齢との関連は高くなく、また、透析患者に関しても、これらの相関性についての報告はあまりなく、Hosokawaら<sup>9</sup>が、血中モリブデンが透析期間と相関すると報告しているが、いずれにしても多くの元素での相関性は高くないと考えられ、血中に関しては、年齢あるいは透析期間にあまり依存せず、加齢および透析に伴う蓄積等は少ないと考えられた。

多くの元素において、共通の移送等に関与するトランスポーターや、金属タンパク質、トランスフェリン、メタロチオネイン、シャペロンなどを介する元素間の協同あるいは競合作用も知られており、対象の状態による各元素濃度の差も考えられたため、さらには各元素間の関連性も考慮に入れて検討する必要がある。

臭素は昨年、臭素がないとショウジョウバエが死滅するという実験から第28番目の必須元素として報告された<sup>3</sup>。今回、透析患者では健常人に比し、約4分の1という低濃度が確認されたことから、他金属との関連について検討した。健常人および血液透析患者における血中の臭素と各元素濃度間の相関性をみると、透析患者における血中の臭素濃度と鉛およびストロンチウム濃度間のみ、正の相関を認めた(図2)。

今回検討した元素の中で、主な臭素化合物の水中での溶解度を比較すると、臭化第一クロムは易溶、臭化モリブデンは難溶、臭化第一水銀は不溶で、これらは臭素濃度にほとんど依存しないと考えられるが、臭化ストロンチウムと臭化鉛の水への溶解度はそれぞれ、30度で52.8及び1.12g/100g水であり<sup>11</sup>、透析患者で血中ストロンチウムおよび鉛濃度が臭素濃度と相関したことから、ほどほどの溶解度を持つ金属では血中の臭素濃度と関連している可能性も考えられた。

## 5 まとめ

透析患者では、血中濃度は健常人に比し、水銀、クロムおよびストロンチウム濃度に差はなかったが、必須元素であるモリブデンおよび臭素濃度は明らかに低値であり、有毒の可能性のある鉛濃度は高値であったことから、これら血中濃度について、今後も注意する必要があると思われた。

一方、鉛濃度のみ高値で、鉛についてはその代謝の特異性が窺われた。

参考文献

- 1) 橋本彩子、辻徳治、逸村直也 他。消化管における必須微量元素の吸収－トランスポーターによる制御機構－ *Trace Nutr Res* 28:89-94, 2011
- 2) 山谷金光、坪井滋、齋藤久夫、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
- 3) McCall AS, Cummings CF, Bhave G et al. Bromine is an essential trace element for assembly of collagen IV scaffolds in tissue development and architecture. *Cell* : 157:1380-1392, 2014
- 4) Hung KY, Ho CY, Kuo YM et al. Trace elements burden in geriatric hemodialysis patients :a prospective multicenter collaborative study. *Int J Artif Organs* 20: 553-556, 1997
- 5) Prodanchuk M, Makarov O, Pisarev E et al. Disturbances of trace element metabolism in ESRD patients receiving hemodialysis and hemodiafiltration. *Cent Eur J Urol* 66: 472-476, 2013
- 6) Dlugaszek M, Szopa M, Rzeszotarski J 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
- 7) Leibovitz A, Lubart E, Wainstein J et al. Serum trace elements in elderly frail patients with oropharyngeal dysphagia. *J Nutr Sci Vitaminol* 55: 407-411, 2009
- 8) Krachler M, Scharfetter H, 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
- 9) Hosokawa S , Yoshida O. Clinical studies on molybdenum in patients requiring long-term hemodialysis. *ASAIO J* 40: M445-449, 1994
- 10) Canavese C, De Costanzi E, Stratta P. A role for bromine deficiency in sleep disturbances of long-term dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 48:1018-1019, 2006
- 11) 日本化学会 : 化学便覧基礎編 無機化合物の溶解度, pp.777-791, 丸善, 東京, 1977

## Plasma trace heavy metal and bromine concentrations in hemodialysis patients

K. Yamaya<sup>1</sup>, S. Tsuboi<sup>1</sup>, H. Saitoh<sup>1</sup>, C. Ohyama<sup>2</sup>  
S. Goto<sup>3</sup>, K. Sera<sup>4</sup> and T. Funyu<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  
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

Although trace elements have an important roles in many vital enzymatic functions etc. , patients with chronic renal failure undergoing hemodialysis are potentially at risk of deficiency and excess of trace elements.

As the details of which were not well understood, plasma mercury, strontium, chromium, molybdenum, lead and bromine concentrations were measured by PIXE method in 36 control subjects and 36 patients treated with regular hemodialysis patients.

The plasma levels of molybdenum and bromine were significantly lower in hemodialysis patients with compared to the controls. Plasma mercury, strontium and chromium levels were not significantly different in both groups. Only the level of lead was higher in hemodialysis patients. The difference in mechanism of absorption and excretion between lead and other elements are suggested.

In patients, there were no correlations between these trace element concentration and age or duration of dialysis.

As in hemodialysis patients molybdenum and bromine of essential elements are clearly low, and lead potentially toxic elements is high, it is necessary to note.