

腎機能と微量元素に関する臨床的研究

国立療養所宇多野病院泌尿器科 (部長: 細川進一)

細 川 進 一

国立療養所宇多野病院臨床研究部 (部長: 斉田孝彦)

森 永 真 由 美

京都大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 吉田 修教授)

吉 田 修

CLINICAL STUDIES ON RENAL FUNCTION AND TRACE ELEMENTS

Shinichi HOSOKAWA

*From the Department of Urology, Utano National Hospital
(Chief: Dr. S. Hosokawa)*

Mayumi MORINAGA

*From the Department of Clinical Research Utano National Hospital
(Chief: Dr. T. Saida)*

Osamu YOSHIDA

*From the Department of Urology, Kyoto University Hospital
(Director: Prof. O. Yoshida)*

The serum trace elements aluminum (Al), zinc (Zn), nickel (Ni), and manganese (Mn), and creatinine clearance (Ccr) were measured in twenty normal volunteers and 40 patients; 5 patients had mild renal dysfunction, 10 patients had chronic renal failure 5 patients had uremia and 20 patients had been undergoing chronic hemodialysis. Serum Al, Cu, Zn, Ni and Mn were measured with a flameless atomic absorption spectrophotometer. Serum Al levels increased with decrement of the Ccr value. The serum Al level was abnormally high in chronic hemodialysis patients. The serum Cu level in the patients was similar to that in the healthy subjects. Serum Zn, Ni and Mn levels decreased with the decrement of the creatinine clearance level. These results suggest that measurement of serum Al, Zn, Ni and Mn levels can be used as an indication of renal function clinically. In conclusion, serum Al, Zn, Ni and Mn levels are clinical indicators of renal function.

Key words: Trace element, Renal function

緒 言

近年、微量元素の測定方法の進歩により、精度の上昇および正確度も高くなり、測定方法も簡便になった。高度に腎機能の荒廃した慢性腎不全症例では患者の血清中のアルミニウムが異常に蓄積し、このため種々の合併症を起こすことが近年明らかにされた^{1,2)}。逆に亜鉛やニッケルは慢性腎不全患者の血清中では欠

乏をきたし³⁻⁵⁾、このため食欲不振、発育障害を起こすことも一般に知られるようになってきた。微量元素と腎機能との関係については、いまだに不明な点が多くはっきりとしていない。私達は本論文でアルミニウム (Al)、銅 (Cu)、亜鉛 (Zn)、ニッケル (Ni)、マンガン (Mn) の血清中の量と腎機能との関係について臨床的に検討を行い、興味ある結果を得たので若干の文献的考察を加えて報告する。

対象および方法

正常者20例, 中等度腎機能障害者5例, 慢性腎不全例10例, 尿毒症患者5例, 慢性血液透析患者20例を対象として長期血清アルミニウム (Al), 血清銅 (Cu), 血清亜鉛 (Zn), 血清ニッケル (Ni), 血清マンガン (Mn) 値とクレアチニンクリアランス (Ccr) (ml/min) を比較検討した。

血清 Al は日立社製フレイムレス原子吸光計で測定した。条件は Al 専用ランプで波長 309.2 nm, 電流 8 mA, スリット巾 0.34 nm とし air-acetylene gas system を用い, 暫時温度を上昇させた。

血清 Cu は日立社製フレイムレス原子吸光計で測定した。Cu 専用ランプを用い, 波長 324.7 nm, 電流 7 mA でスリット巾 3.8 Å, air-acetylene gas system を用い温度は徐々に上昇させた。

血清 Zn は日立社製フレイムレス原子吸光計で測定した。Zn 専用ランプを用い, 波長 213.8 nm, 電流 10 mA, スリット巾 0.1 nm で air-acetylene gas system を用いた。

血清 Ni の測定にはフレイムレス原子吸光計を用い, Ni 専用ランプを使用した。波長 232 nm 電流 16 mA, スリット巾 0.1 nm とし, air-acetylene gas system を用いた。

血清 Mn の測定はフレイムレス原子吸光計を用い, Mn 専用ランプを使用した。波長 279.5 nm とし, 電流 4 mA, スリット巾 0.2 nm で air-acetylene

gas system を用いた。

血液の採集には, Al, Zn, Cu, Ni, Mn を含まない微量元素測定用器を用いた。

また血清 Al, Zn, Cu, Ni, Mn に影響を及ぼす生体側の条件を排除するため, 検査1カ月前よりビタミン剤の服用を中止させ, 輸血を受けた症例は除外した。また, 肝硬変, 癌などの疾患を有している症例は除外した。加齢による影響を避けるため, 全例とも60歳以下で20歳以上とした。検査当日の朝は絶食として採血は午前8時30分～午前9時の間に実施した。

統計処理には Student t-test を用いて $p < 0.05$ を有意差有りとした。

成績ならびに結果

(1) 血清 Al について

正常者の血清 Al 値は $0.7 \pm 0.2 \mu\text{g/dl}$ であった。中等度腎機能障害者 (Ccr: $40 \sim 50 \text{ ml/min}$) の Al 値は $1.1 \pm 0.3 \mu\text{g/dl}$ であった。慢性腎不全患者の血清 Al 値は $1.2 \pm 0.4 \mu\text{g/dl}$ であった。尿毒症患者の血清 Al 値は $2.8 \pm 0.8 \mu\text{g/dl}$ と高値であった。また血液透析患者のそれは $6.5 \pm 1.2 \mu\text{g/dl}$ と有意に高値であった。これらの結果を Fig. 1 に図示した。

(2) 血清 Cu について

正常者の血清 Cu 値は $102 \pm 11 \mu\text{g/dl}$ であった。中等度腎機能障害者の血清 Cu 値は $100 \pm 8 \mu\text{g/dl}$ で, 慢性腎不全患者のそれは $105 \pm 10 \mu\text{g/dl}$ で, 尿毒症患者のそれは $105 \pm 10 \mu\text{g/dl}$, 慢性血液透析患者

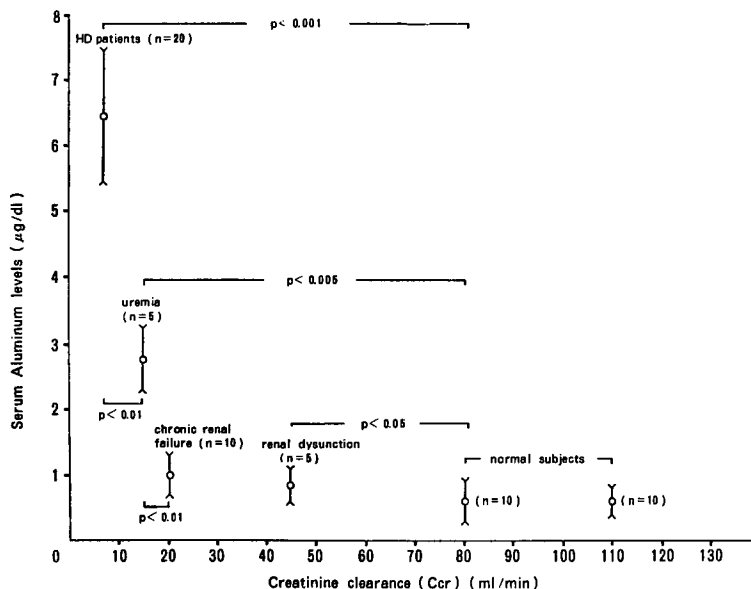


Fig. 1. Relationship between serum aluminum (Al) levels and creatinine clearance (Ccr).

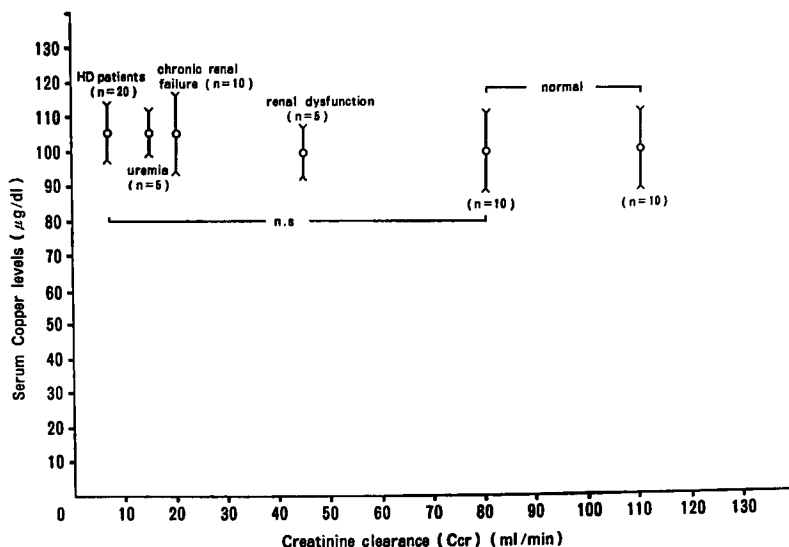


Fig. 2. Relationship between serum copper (Cu) levels and creatinine clearance (Ccr).

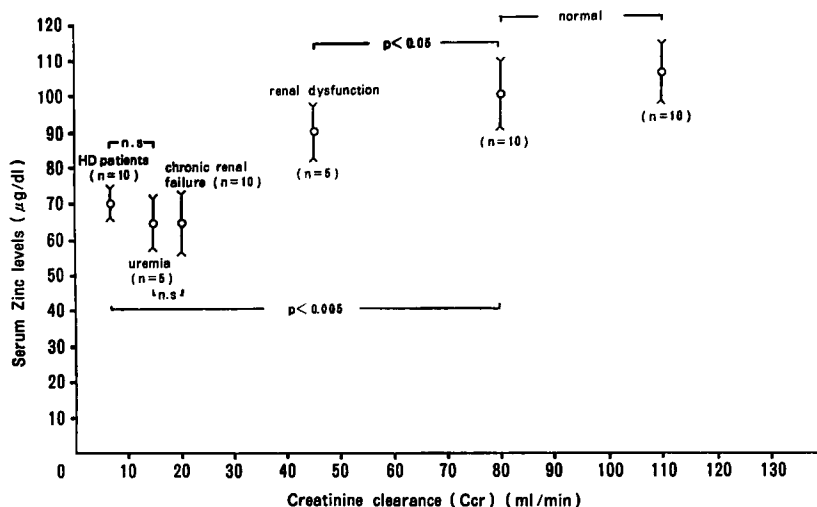


Fig. 3. Relationship between serum zinc (Zn) levels and creatinine clearance (Ccr).

のそれは $106 \pm 6 \mu\text{g/dl}$ といずれも正常者と比較して有意差は認めなかった (Fig. 2).

(3) 血清 Zn について

正常者の血清 Zn 値は $100 \pm 10 \mu\text{g/dl}$ であり, 中等度腎機能障害者のそれは $88 \pm 6 \mu\text{g/dl}$ であった. 慢性腎不全症例では $63 \pm 6 \mu\text{g/dl}$ であり, 尿毒症患者では $62 \pm 4 \mu\text{g/dl}$ であった. 慢性血液透析患者では $69 \pm 5 \mu\text{g/dl}$ であった. これらの結果を Fig. 3 に示した.

(4) 血清 Ni について

正常者の血清 Ni 値は $0.55 \pm 0.14 \mu\text{g/dl}$ であった. 中等度腎機能障害者では $0.35 \pm 0.06 \mu\text{g/dl}$ であり, 慢性腎不全患者では $0.3 \pm 0.08 \mu\text{g/dl}$ であった. 尿毒症患者では $0.28 \pm 0.06 \mu\text{g/dl}$ で, 慢性血液透析患者では $0.25 \pm 0.06 \mu\text{g/dl}$ であった (Fig. 4).

(5) 血清 Mn について

正常者の血清 Mn 値は $0.56 \pm 0.05 \mu\text{g/dl}$ であり, 中等度腎機能障害者では $0.32 \pm 0.06 \mu\text{g/dl}$ であった. 慢性腎不全患者では $0.22 \pm 0.04 \mu\text{g/dl}$ で, 尿毒症患者では $0.2 \pm 0.04 \mu\text{g/dl}$ で, 慢性血液透析患者では

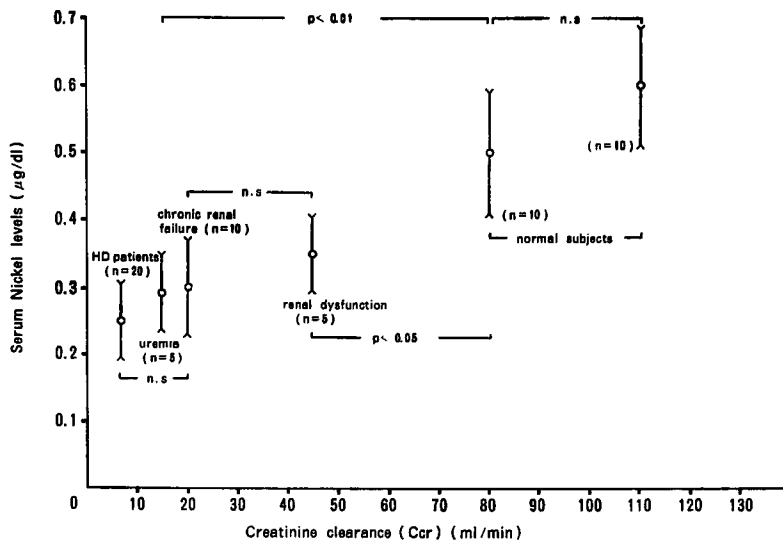


Fig. 4. Relationship between serum nickel (Ni) levels and creatinine clearance (Ccr).

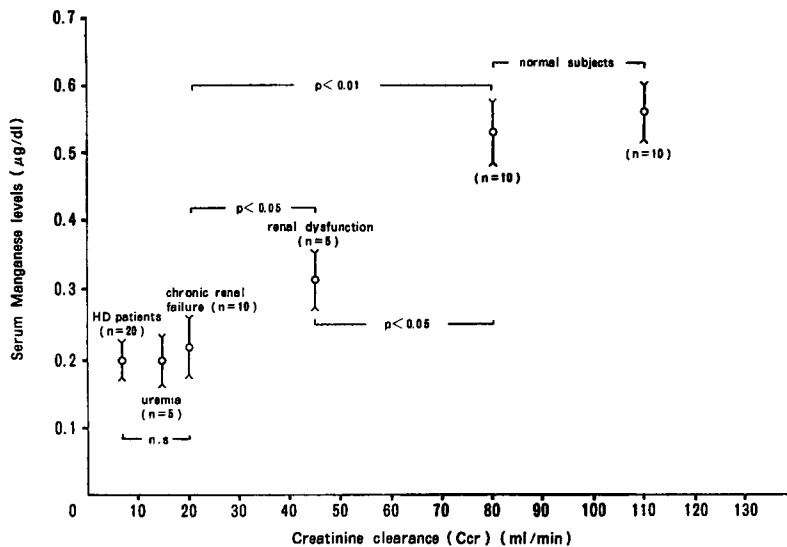


Fig. 5. Relationship between serum manganese (Mn) levels and creatinine clearance (Ccr).

$0.2 \pm 0.02 \mu\text{g/dl}$ であった (Fig. 5).

考 察

多種類の微量元素と腎機能との関係についての報告は非常に少ないが、個々の元素と腎機能との関係については多くの報告がなされている。

血清 Al と腎機能との関係であるが、正常者では $0.7 \pm 0.2 \mu\text{g/dl}$ であった。Aefrey ら¹⁾の報告も同様の値である。腎機能が低下するにつれて血清 Al 値は上昇し、慢性腎不全患者では $1.2 \pm 0.4 \mu\text{g/dl}$ であっ

た。この値も Williams ら⁶⁾の報告とよく一致する。慢性血液透析患者ではこの値が有意に上昇し $6.5 \pm 1.2 \mu\text{g/dl}$ となった。この値は Aefrey ら¹⁾、O'Hare ら²⁾、Williams ら⁶⁾の報告した値と同様である。この慢性腎不全による血液透析患者の血清 Al 値の異常高値の原因としては透析液中の Al が血中に移行することおよび腎不全患者の高リン血症治療薬である水酸化アルミニウムの服用などが指摘されている^{1,6)}。これを治療するため、透析患者のうち高 Al 血症を有する患者には、最近デスフェロオキサミン (DFO) の

投与が行われ効果をあげている⁷⁾。慢性腎不全による血液透析患者の高 Al 血症は Al 骨症、貧血、Al 脳症の原因となる。以上を要約すると腎機能低下症例で血清 Al 値が高いのは、腎機能の低下に伴って Al の排泄が悪くなり体内に蓄積するためと考えられている^{1,6)}。私達も同様の考え方をしており、われわれラットを使用した Al と腎機能との関係でも同様の結果を得ている。

血清 Cu について正常者では $102 \pm 11 \mu\text{g/dl}$ であり、Bustamante ら⁸⁾の報告や Mansouri ら⁹⁾の報告とよく一致する。中等度腎機能障害者では $100 \pm 8 \mu\text{g/dl}$ 、慢性腎不全患者では $105 \pm 10 \mu\text{g/dl}$ であり、尿毒症患者のそれは $105 \pm 10 \mu\text{g/dl}$ であった。この値も Mansouri ら⁹⁾の報告とよく一致している。また慢性血液透析患者のそれは、 $106 \pm 6 \mu\text{g/dl}$ であり、いずれの群とも統計学的には正常者との間に有意差は認めなかった。これは Bustamante ら⁸⁾も認めている。私達もすでに血液透析患者の血清 Cu 値と健常者のそれとの間には統計学的有意差がないことを報告してきた¹⁰⁾。つまり Cu は腎機能の程度と関係なく代謝、吸収、排泄されるものと考えられる。

血清 Zn では正常者では $100 \pm 10 \mu\text{g/dl}$ であり、中等度腎機能障害者では $88 \pm 6 \mu\text{g/dl}$ と有意に低下した。これは Halsted ら¹¹⁾の報告とよく一致している。また慢性腎不全症例では $63 \pm 6 \mu\text{g/dl}$ と低値を示し、尿毒症患者では $62 \pm 4 \mu\text{g/dl}$ 、慢性血液透析患者では $69 \pm 5 \mu\text{g/dl}$ であった。これらの結果と Mahajan ら¹²⁾、Condon ら¹³⁾の報告とよく一致している。Zn は主として経口摂取する食物中に多量に含まれており、血清中の総蛋白量と有意な正の相関を示す。したがって正常者で血清 Zn 値が最も高く、患者は食事制限（特に蛋白摂取制限）も加味するため、腎機能の低下に伴って次第に血清 Zn 値が低下を示す。尿毒症患者では血清 Zn 値が最も低値を示す。しかし血液透析を実施し食事摂取が十分にできるようになると血清 Zn 値も上昇をきたす³⁾。

血清 Ni 値は健常者では $0.55 \pm 0.14 \mu\text{g/dl}$ であり、中等度腎機能障害者では $0.35 \pm 0.06 \mu\text{g/dl}$ であった。これらの結果は Sanderman¹⁴⁾の報告とよく一致する。慢性腎不全患者の血清 Ni 値は $0.3 \pm 0.08 \mu\text{g/dl}$ であり、尿毒症患者のそれは $0.28 \pm 0.06 \mu\text{g/dl}$ で、慢性血液透析患者では $0.25 \pm 0.06 \mu\text{g/dl}$ であった。これらの値も McNeely ら¹⁵⁾の研究結果とよく一致する。Ni は血清蛋白量と有意な正の相関を示し、Zn と同様、血清中の Ni 値は蛋白摂取量の指標となりうる¹⁵⁾。また腎機能障害状態では Ni の代謝に異常

が起り、排泄が促進され、かつ吸収状態も悪化すると報告されている¹⁶⁾。

血清 Mn は正常者で $0.56 \pm 0.05 \mu\text{g/dl}$ であり、中等度腎機能障害者では $0.32 \pm 0.06 \mu\text{g/dl}$ であった。この研究結果は Sandstead¹⁶⁾の研究結果とよく一致する。慢性腎不全患者の血清 Mn 値は $0.22 \pm 0.04 \mu\text{g/dl}$ で尿毒症患者では $0.2 \pm 0.04 \mu\text{g/dl}$ であり、慢性血液透析患者では $0.2 \pm 0.02 \mu\text{g/dl}$ であった。これらの値は Gidden ら¹⁷⁾の報告ともよく一致した。また血液透析患者の血清 Mn 値が異常低値を示すことはすでに報告した¹⁸⁾。Mn も栄養学的必須元素であり、その摂取量が腎機能障害の程度に一致して減少するため、腎機能の低下に伴いその代謝、吸収、排泄障害が起り、慢性腎不全患者では低値を示すことをすでに報告した¹⁸⁾。

結 語

- (1) 血清 Al 値は腎機能障害が高度になればなるほど高値を示し、慢性腎不全患者では異常高値を示した。
- (2) 血清 Cu 値は正常者、腎機能障害者、透析患者とも、ほぼ同程度の値を示し、有意差はなかった。
- (3) 血清 Zn 値は正常者に比べ腎機能障害の程度が高くなるほど低値を示した。
- (4) 血清 Ni 値は正常者に比べて腎機能が低下するにつれて次第に低値を示した。
- (5) 血清 Mn 値は正常者に比べ腎機能障害が高くなればなるほど、低値を示した。
- (6) これらの結果から、血清 Al 値、血清 Zn 値、血清 Ni 値、血清 Mn 値を測定することは、臨床的に腎機能の状態を知るうえで有用であると考えられた。

文 献

- 1) Aefrey AC, Hegg ABS and Crawell P: Metabolism and toxicity of aluminum in renal failure. *Am J Clin Nutr* 33: 1509~1516, 1980
- 2) O'Hare JA and Murnaghan DJ: Reversal of aluminum-induced hemodialysis anemia by a low-aluminum dialysate. *N Engl J Med* 306: 654~656, 1982
- 3) Hosokawa S, Nishitani H, Tomoyoshi T and Yoshida O: Zinc transport during hemodialysis. *Artificial Organs* 10: 30~36, 1986
- 4) Hosokawa S and Nishitani H: Serum nickel concentration in chronic hemodialysis patients. *International J Artificial Organs* 8: 245~248, 1985

- 5) Hosokawa S, Nishitani H, Tomoyoshi T and Yoshida O: Nickel transfer during hemodialysis. *ASAIO Transaction* 31: 38~41, 1985
- 6) Williams ED, Boddy EK, Haywood JK, Henderson IS, Harvedy I and Kennedy AC: Whole body aluminum in chronic renal failure and dialysis encephalopathy. *Clin Nephro* 14: 198~200, 1982
- 7) Hosokawa S, Tomoyoshi T and Yoshida O: Relationship between serum aluminum levels and anemia in chronic hemodialysis patients. *Progress in Artificial Organs* 5: 165~169, 1985
- 8) Bustamante J, Martin Mateo MC, De paula de Pedro A, Ority Manchado: Changes in copper and ceruloplasmin in chronic renal failure insufficiency treated by hemodialysis and peritoneal dialysis. *Nephron* 22: 312~315, 1978
- 9) Mansouri K, Halsted AJ and Gombos AE: Zinc, copper, magnesium and calcium in dialyzed and non-dialyzed uremic patients. *Arch Intern Med* 125: 88~93, 1970
- 10) Hosokawa S, Nishitani H, Tomoyoshi T and Yoshida O: Serum copper concentration changes in chronic hemodialyzed patients. *Uremia Investigation* 9: 63~67, 1986
- 11) Halsted JA and Smith JC: Plasma zinc in healthy and diseased. *Lancet* 1 322~324, 1970
- 12) Mahajan KS, Prasad SA, Rabbani P, Briggs WA and McDonald DF: Zinc metabolism in uremia. *J Lab Clin Med* 94: 693~698, 1979
- 13) Condon CJ and Freeman RM: Zinc metabolism in renal failure. *Ann Intern Med* 73: 531~536, 1970
- 14) Sunderman FW: A review of the metabolism and toxicology of nickel. *Ann Clin Lab Sci* 7: 377~394, 1977
- 15) Mcneely MD, Sunderman FW, Nechay MW and Levine H: Abnormal concentrations of nickel in serum in cases of myocardial infarction, stroke, burns, hepatic cirrhosis and uremia. *Clin Chemistry* 17: 1123~1129, 1971
- 16) Standstead HH: Trace elements in uremia and hemodialysis. *Am J Clin Nutr* 33: 1501~1508, 1980
- 17) Gidden H, Holland FF and Klein K: Trace metals protein binding in normal and dialyzed uremic serum. *Trans Am Soc. Artif Intern Organs* 26: 133~138, 1980
- 18) Hosokawa S and Nishitani H: Role of manganese in chronic hemodialysis patients. *Intern J Artif Organs* 10: 14~16, 1987

(1987年7月27日迅速掲載受付)