

血液透析患者の毛髪中の微量金属濃度

山谷金光

鷹揚郷腎研究所

key words : 微量金属, 血液透析, 毛髪

要 旨

微量金属は種々の生体調節に関わって重要な役割を果たしているが、欠乏時や過剰時には障害や毒性を有することから、吸収、排泄の調節がきわめて重要である。それらの微量金属の代謝動態等を見る場合、血中濃度は低く測定が難しいものが多いが、より高濃度に存在する毛髪中では、多くの微量金属の測定が可能となっており、検討した。

その結果、血液透析患者においては、健常人に比して、毛髪中の銅およびクロム濃度は低値、ガリウムはやや高値であったが、血中では低値を認める鉄、亜鉛およびセレンでも、毛髪中のレベルからみると健常人と差を認めず、他の微量金属、鉛、水銀、チタン、ストロンチウムなど多くの金属が健常人レベルに保たれていることがわかった。

はじめに

金属はヒトにとって生体内のいろいろな構成元素として必要であると同時に、生体内の重要な酵素などの構成成分としても重要な役割を担っている。1日の摂取量がおおよそ100 mg未満の微量金属であっても酵素活性中心などとして作用することが知られ、近年では多くの金属が必須金属と考えられるようになってきている。これら、必須のものについては少ないと欠乏症となることが考えられ、また多すぎた場合には、過剰症として害を及ぼす。透析に関連しては、高濃度に含

む透析液や薬剤などによるアルミニウム脳症、骨症、亜鉛欠乏による味覚障害などもその例である。したがって、これら微量金属濃度を正確に測定し、その動態を的確にとらえることは大変重要であるが、多くの微量元素に関しては、その血中濃度は非常に低く、測定がまだ難しいのが現状である。

その点、毛髪中ではこれらの金属濃度は血中よりも10倍ないし100倍以上も高濃度に存在するものが多く、それらの測定が可能となっている。また、血中などの単ポイントでの測定よりも変動が少なく、金属によってその動態に差はあるが、一定期間の吸収、利用などの実態を反映していると考えられる。毛髪中の微量金属濃度の測定は、以前はある程度の髪の部分を取り取るなどし、酸などによる前処理をして、原子吸光法やICP-MS（誘導結合プラズマ質量分析）法などで測定しなければならなかったが、近年、測定法の進歩により、感度が格段に向上し、数本の毛髪でも測定可能になったことによって、細かい経過を追うことや血中との対比も容易になり、微量金属代謝についての新しい側面を捉えることが可能になりつつある。

ここでは、毛髪中微量金属の測定を含め、透析患者の毛髪中の微量金属について述べたい。

1 毛髪中微量金属濃度の測定

毛髪中微量金属濃度は測定感度の問題もあり、以前は測定が容易ではなく、方法を含めて測定者間の変動がかなり見られる場合があったが、近年、少量の試料

表1 健常人における毛髪中金属濃度の平均値

	松田 ¹⁾	Dlugaszek ²⁾	Hong ³⁾	Jergović ⁴⁾	Sera ⁵⁾	山谷
測定法	原子吸光法	原子吸光法	ICP-MS法	ICP-MS法	PIXE法	PIXE法
年	1986	2008	2009	2010	2002	2015
n	80	25	54	46	250	26
鉄	—	8.0	7.3	12.7	29.1	19.2±12.5
銅	11.3	10.0	56.2	10.8	42.7	28.2±11.7
亜鉛	180	173	207	118	238	285±84
セレン	—	—	0.6	—	0.83	0.65±0.79
チタン	—	—	—	—	10.4	16.2±21.0
クロム	—	0.12	—	0.51	0.31	2.79±2.59
ガリウム	—	—	—	—	—	1.06±1.13
ストロンチウム	—	—	—	—	6.04	4.11±4.61
鉛	6.85	0.9	0.97	0.69	4.8	4.08±3.95
水銀	2.67	—	1.36	—	3.18	3.81±2.68
アルミニウム	—	1.05	8.4	7.33	74	94±47
ニッケル	1.19	—	—	0.28	2.05	—
マンガン	1.78	—	0.2	—	1.62	—
カドミウム	0.26	0.09	0.02	0.02	—	—

Jergovićの数値はメジアン値。ICP-MS法：誘導結合プラズマ質量分析法、PIXE法：粒子線励起X線分析法。単位：μg/g

から測定可能となってきた。我々の測定は、仁科記念サイクロトロンセンターで、毛髪試料はアセトンで洗浄後、数本を直接用いてPIXE法（粒子線励起X線分析法）で測定したものである。

まず、健常人における主な測定可能な微量金属濃度を我々の成績を含めて表1に示したが、多くの金属でほぼ安定して測定されるようになったといえる。

2 これまでの毛髪中微量金属濃度の測定について

これまで毛髪中金属は、鉱山などによる水銀やカドミウムなどの高濃度地域、職業的などによる暴露ないし汚染の指標として古くから測定されてきた。近年はさらに測定感度が高まることによって、より低いレベルの地域などでも、水銀、亜鉛、鉛、カドミウム、ヒ素、セレンなど多くの金属の汚染、摂取などの指標としての有用性が示され^{4,6)}、今や世界中で数多くの報告がなされるようになってきている。また、測定感度の上昇に伴い、健常人レベルでの測定が比較的容易になったため、各種の疾患あるいは状態と微量金属の関与についても最近、多くの検討がなされてきている。

まず、肺がんにおいて、毛髪中の鉛、カドミウム、マンガンおよび銅濃度が高い⁷⁾とか、乳がんでは亜鉛が有意に低い⁸⁾とか種々のがんについての検討も多い。また、高血圧症での毛髪中のカドミウム、水銀が高く、亜鉛やセレン濃度が低いとの報告⁹⁾があり、その他の神経疾患、心臓疾患、関節リウマチなど多くの疾患に

についても関連が検討されている。

これら疾患との関連については、酸化ストレスに関連する活性酸素除去系のスーパーオキシドディスムターゼなどの酵素中心に、銅、亜鉛、マンガン、鉄、セレンなどの微量金属が配置するとか、DNA合成や免疫蛋白の合成にかかわる酵素活性の中心にも亜鉛などが配置するし、重金属による高血圧などいろいろの機序を介して、微量金属がヒトに深く関わっていると考えられる。これらの異常は、血液透析患者においても合併症等の関連で非常に重要な意義を持つが、その詳細はこれからの課題である。さらに、直接、血液透析患者に関する検討もなされてきた。

3 血液透析患者における毛髪中微量金属濃度

表2に血液透析患者における我々の測定値を含めた毛髪中微量金属濃度の成績を示した。健常人同様に、これらの測定値は他の報告ともほぼ近い値であった。

しかしながら、血液透析患者における金属濃度の報告で、健常人に比し有意差をみた報告については表中に矢印でその高低を示したが、各金属での成績は一致しないものが多かった。そのレベル、あるいは血液透析患者での健常人に対する高低については、まだはっきりした成績は得られていないのが現状である。その理由としては、各報告間の高低の差に関しては、測定精度、地域差や対象の違いなども考えられるが、各金属濃度レベルにはあまり差を見ないことから、近年

表2 血液透析患者における毛髪中金属濃度

	花田 ¹⁰⁾	Długaszek ²⁾	森田 ¹¹⁾	Marumo ¹²⁾	Ochi ¹³⁾	山谷
測定法	原子吸光法	原子吸光法	ICP-AES法	放射化分析法	ICP-MS法	PIXE法
年	1987	2008	1989	1984	2011	2015
n	49	20	32	12	80	32
鉄	8.51±1.38	21.0±9.0 ↑	16.2±6.1	—	5.96 ↑	16.2±6.0
銅	13.2±1.6 ↑	11.0±6.0	10.9±4.3	57.8±17.2	12.4 ↓	20.3±12.8 ↓
亜鉛	183±34 ↑	156±55	165±36 ↑	173±30	144	262±64
セレン	0.86±0.30 ↑	—	—	—	0.72 ↑	0.80±0.97
チタン	—	—	—	—	—	9.54±11.55
クロム	—	0.80±0.86 ↑	—	—	0.07 ↑	0.82±0.82 ↓
ガリウム	—	—	—	—	—	1.87±0.68 ↑
ストロンチウム	—	—	2.81±3.24	—	—	3.03±5.02
鉛	—	1.0±0.6	—	—	0.19 ↓	3.21±2.93
水銀	2.75±1.70 ↓	—	—	—	2.52 ↓	3.99±2.62
アルミニウム	7.76±1.66 ↑	1.79±1.13 ↑	11.2±4.6	78.6±7.1 ↑	2.25	90±50

Ochiの数値はメジアン値。ICP-AES法：誘導結合プラズマ発光分析法。単位：μg/g

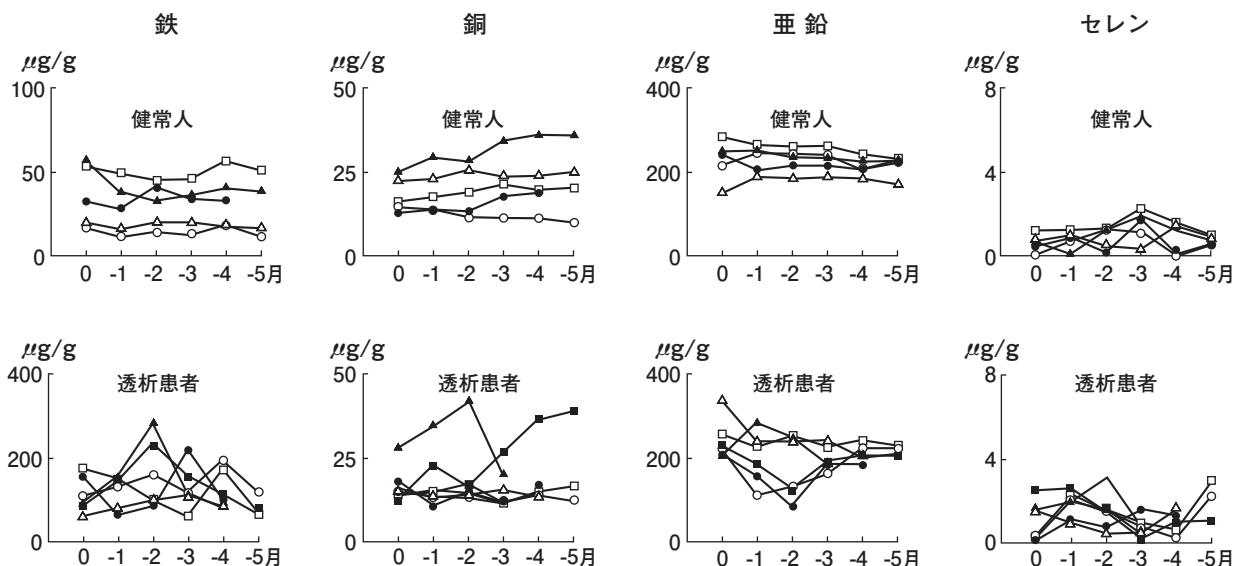


図1 1月毎の毛髪中の各金属濃度の変動

の透析液の清浄化，透析膜および薬剤などの進歩を含めた患者を取り巻く状況の急激な変化が影響している可能性が考えられる。今回，我々の成績では，健常人に比し銅およびクロム濃度が低く，ガリウム濃度は高値であったが，多くの金属では健常人と差がみられなかった。

毛髪中の微量金属濃度の推移について図1に示したが，通常ヒトでは1カ月に1cmほど伸びるとされており，それを目安として，健常人および血液透析患者それぞれ5例を対象に，6カ月間の推移を示したものである。以前の毛髪中の測定報告においては，対象間の差がかなり大きいことが問題とされたりした。今回の検討では，血液透析患者でより変動が大と思われたが，比較的一定のレベル内にあると思われ，さらに経

時的にも比較的容易に検討できるようになった。

4 血中と毛髪中微量金属濃度の関連について

血中でも比較的容易に測定可能な鉄，銅，亜鉛，セレン濃度について，健常人および血液透析患者の血中および毛髪中各金属濃度を比較した。その結果，図2のように，銅以外の金属では健常人に比し血液透析患者で有意に低いにもかかわらず，毛髪中ではその差は認めなかった。文献的にも，亜鉛に関しては，血中では低値にもかかわらず毛髪中では差がない^{12,15)}と報告されている。

また，図1の症例についてはここには示さなかったが，2カ月ごとの血中および毛髪中濃度を測定，対比したが，ほとんどの症例でいずれの金属においてもそ

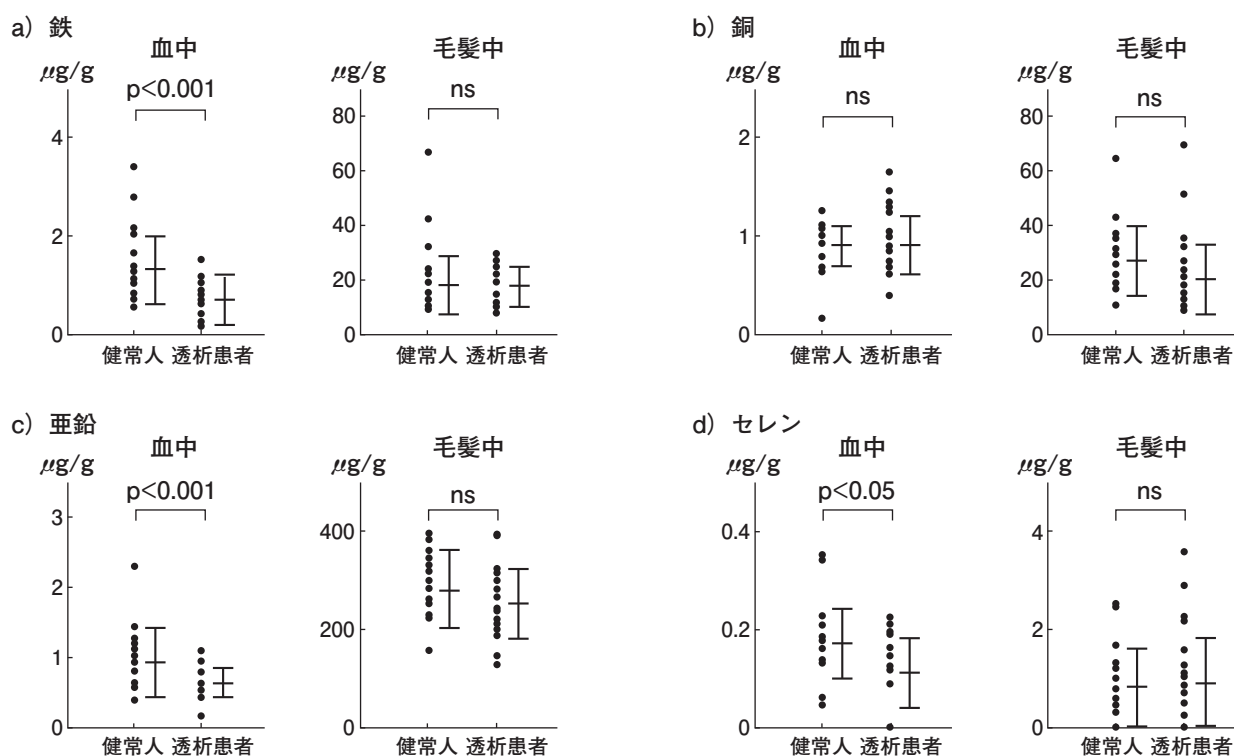


図2 健常人および血液透析患者における血中および毛髪中の各金属濃度 (文献14より)

の推移は類似の傾向を示さなかった。さらに血中と毛髪中の相関についてみても、鉄、銅、亜鉛およびセレンに関して、相関係数はそれぞれ0.26, 0.14, 0.14および-0.01といずれも相関を認めなかった。Dlugaszekら²⁾も、血液透析患者の血中と毛髪中の鉄、銅、亜鉛、アルミニウム、鉛およびクロムについて相関しないことを、Chappuisら¹⁶⁾も、アルミニウムに関して同様の報告をしているように、多くの金属で、血中と毛髪中の関連性は低いと思われる。

これらの結果からも、血中と毛髪中の金属濃度にはかい離があると考えられた。その理由として、血中濃度は食事等の影響が大きく、日内変動もあり、単一のポイントで各金属の代謝動態を的確に捉えるのは難しいと思われる。かつ、血中金属濃度は体内での利用動態をそのままでは反映していない可能性がある。かといって金属の体内動態に関して血中が重要でないということではなく、測定感度も考慮して、現状では毛髪

中に一步譲ることは否めない部分がある。一方、毛髪中ではその時期に関する、より安定した、暴露等も含めた体内での単に血中濃度を反映するものではない利用情報を与える可能性が考えられる。

5 毛髪中微量元素濃度と年齢および透析期間との関連

毛髪中微量元素濃度と年齢および透析期間との相関を表3に示した。対象は、当院で血液透析中の患者32例で、年齢 61.3 ± 16.6 歳、透析期間 8.2 ± 10.7 年、原疾患は糖尿病性腎症が12例、他が20例であった。血液透析患者では、年齢と亜鉛、セレンおよび鉛は負に、水銀は正の相関を認めた。また、透析期間との相関では、鉄、セレンおよび鉛は正の、ストロンチウムとは負の相関を認めた。

Ochiら¹³⁾は、マンガンおよびカドミウムが透析期間と正に相関したが、鉄、亜鉛、セレン等とは相関をみなかったとしている。Pineauら¹⁷⁾は、Ochiらと異

表3 血液透析患者における年齢および透析期間と毛髪中金属濃度の相関

	鉄	銅	亜鉛	セレン	チタン	クロム	ガリウム	ストロンチウム	鉛	水銀
年齢	0.03	-0.07	-0.4 ^{†1}	-0.39 ^{†1}	0.19	-0.13	-0.2	0.26	-0.48 ^{†2}	0.36 ^{†1}
透析期間	0.34 ^{†1}	0.16	0.13	0.42 ^{†1}	-0.01	0.06	0.01	-0.37 ^{†1}	0.32 ^{†1}	-0.03

†1 $p < 0.05$, †2 $p < 0.01$

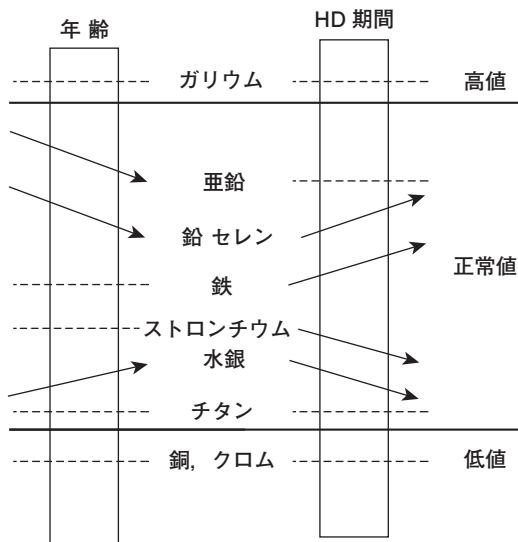


図3 毛髪中の各金属濃度と年齢および透析期間との関連

なり、アルミニウムに関して透析期間と正に相関したと報告している。これらの報告にみるように、各元素によって異なる成績であり、セレンについては我々、Pineau ら、Ochi ら三者の報告間で正相関、負相関、相関なし、とかなり異なった成績で、種々の因子で変わることが考えられた。

今回測定した元素についての毛髪中の濃度の高低(表2の値)と、年齢および透析期間との関連(表3)を図3にまとめた。ガリウムは高値、銅およびクロムは低値、チタンは低値傾向であったが、これらは年齢および透析期間の影響をあまり受けていないものと考えられた。しかし、鉛とセレンは年齢で減少したが、透析期間で増加をみており、逆に水銀は年齢で増加したが、透析期間で減少して、相補的に一定レベルに保たれていたことも考えられる。亜鉛、鉄およびストロンチウムは、それらの中間的に推移して、いずれも透析という条件のもとで正常値内に保たれていたことが考えられる。

実際には、鉄でよく知られるように、体内の鉄レベル等により、その吸収および排泄が調節されていて、体内に必要かつ重要なものほど厳密に調節されていると考えられる。しかし、血液透析施行に伴う影響を受けると同時に、亜鉛過剰時には銅や鉄の吸収阻害が起きる¹⁸⁾とか、金属輸送等に関わるペプチドや蛋白質あるいは酵素等との関連で起こると考えられる金属間の相互作用¹⁹⁾も知られており、それらの結果としての生体内の利用レベルを血中および毛髪中でみることになると思われる。

いずれにしても、血液透析患者において、血中レベルでは多くの微量金属は健常人に比し低値を認めるものの、毛髪中のレベルからみると健常人と差がないものが多くあり、これら微量金属の体内の利用調節は健常人とあまり変わらず、かなり保たれていることが窺われる。それ故、血中ではよくわからないかあるいは測定が難しい金属についても、その毛髪中濃度の測定によりその異常が捉えられることは非常に重要であり、今後の研究進展が待たれるところである。

おわりに

毛髪中金属測定は、血中とは違った情報も与えてくれる可能性があり、汚染に対しても、各金属の多少に伴う合併症に対しても、血液透析患者におけるより生理的レベルでの金属代謝などについても考えることのできる有効な道具である。

現在は測定の感度が上がり、一定のデータが得られるようになってきた時である。血液透析患者をとりまく環境、すなわち、透析液の清浄化、透析膜、使用薬剤等の進歩により、少し前とは隔絶した感のある新たなステージにあると思われ、道具と状況が落ち着きつつある今、一層、微量元素の測定がより重要になると思われる。

文 献

- 1) 松田圭二, 田村瑞穂: 毛髪中に含まれる微量金属について. 日環セ所報, 12, 13; 101-110, 1986.
- 2) Długaszek 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.
- 3) Hong SR, Lee SM, Lim NR, et al.: Association between hair mineral and age, BMI, and nutrient intakes among Korean female adults. Nutrition Research Practice, 3; 212-219, 2009.
- 4) Jergović M, Miškulin M, Puntarić D, et al.: Cross-sectional biomonitoring of metals in adult populations in post-war eastern Croatia: Differences between areas of moderate and heavy combat. Croat Med J, 51; 451-460, 2010.
- 5) Sera K, Futatsugawa S, Murao S: Quantitative analysis of untreated hair samples for monitoring human exposure to heavy metals. Nucl Instr Meth Phys Res, B189; 174-179, 2002.
- 6) Vieira Rocha A, Cardoso BR, Cominetti C, et al.: Selenium status and hair mercury levels in riverine children from Rondonia, Amazonia. Nutrition, 30; 1318-1323, 2014.
- 7) Qayyum MA, Shah MH: Comparative assessment of select-

- ed metals in the scalp hair and nails of lung cancer patients and controls. *Biol Trace Elem Res*, 158; 305-322, 2014.
- 8) Gholizadeh N, Kabiri Z, Kakuee O, et al. : Feasibility of breast cancer screening by PIXE analysis of hair. *Biol Trace Elem Res*, 153; 105-110, 2013.
- 9) Afridi HI, Kazi TG, Talpur FN, et al. : Interaction between essential elements selenium and zinc with cadmium and mercury in samples from hypertensive patients. *Biol Trace Elem Res*, 160; 185-196, 2014.
- 10) 花田裕子, 森嶋隆文 : 血液透析患者にみられた Kyrle 病様病変, とくに血中・毛髪中微量金属との関連について. *日皮会誌*, 97; 793-800, 1987.
- 11) 森田秀芳, 喜多知子, 喜多青三, 他 : 誘導結合プラズマ発光分析法により得られた透析患者頭髪中の元素分析濃度の統計的解析. *分析化学*, 38; 553-557, 1989.
- 12) Marumo F, Tsukamoto Y, Iwanami S, et al. : Trace element concentrations in hair, fingernails and plasma of patients with chronic renal failure on hemodialysis and hemofiltration. *Nephron*, 38; 267-272, 1984.
- 13) Ochi A, Ishimura E, Tsujimoto Y, et al. : Trace elements in the hair of hemodialysis patients. *Biol Trace Elem Res*, 143; 825-834, 2011.
- 14) 山谷金光, 坪井 滋, 齋藤久夫, 他 : 健康人および血液透析患者における毛髪中の各微量金属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.
- 15) Mountokalakis TH, Dakanalis D, Boukis D, et al. : Hair zinc compared with plasma zinc in uremic patients before and during regular hemodialysis. *Clin Nephrol*, 12; 206-209, 1979.
- 16) Chappuis P, de Vernejoul MC, Paolaggi F, et al. : Relationship between hair, serum and bone aluminium in hemodialyzed patients. *Clin Chim Acta*, 179; 271-278, 1989.
- 17) Pineau A, Guillard O, Huguet F, et al. : An evaluation of the biological significance of aluminium in plasma and hair of patients on long-term hemodialysis. *Eur J Pharmacol*, 228; 263-268, 1993.
- 18) 和田 攻, 柳沢裕之 : 微量元素, 特に亜鉛の有用性と安全性. *医薬ジャーナル*; 33; 126-134, 1997.
- 19) Kirschbaum B : Relationships between the copper and iron systems in hemodialysis patients and variables affecting these systems. *Biol Trace Elem Res*, 77; 13-24, 2000.