慢性透析患者の貧血を促進する高ビタミンA血症

小野 慶治 久末 洋子

小野外科クリニック

(昭和59年10月11日受付)

key words : 高ビタミンA症, 貧血, retinol binding protein, prealbumin

〈要旨〉

慢性腎不全症では血中ビタミンA (VA) が異常に高くなるが、腎での retinol から retinoic acid への代謝障害と retinol binding protein (RBP) の増加による。この高VA血症の毒性について47名の安定した外来透析患者を対象に検討してみた。

VA剤は投与されていないのに全例に高VA血を認め(平均 $418 \pm 24 \mu\text{g/dl}$), RBPもPAも著しい高値($471 \pm 19 \mu\text{g/ml}$, $582 \pm 20 \mu\text{g/ml}$)を示した。VA値とHct値との間には高い負の相関関係($r = -0.499$)があり、高VA血は貧血の促進因子の1つと考えられる。しかし、Hct値はRBP/VA率と正の高い相関関係($r = 0.613$)があり、VAが十分にRBPと結合していれば細胞膜破壊というVAの毒性は軽くなるが、VAがlipoproteinと非特異的に結合した場合に毒性が強くと考えられる。このことはRBP/VA率がi-PTH, VLDLと高い負の相関関係($r = -0.608$, $r = -0.324$)を示すことからもうなずける。

VA剤が投与されていないのに透析患者では高VA血症を来し、その毒性が認められるのでVAを含む総合ビタミン剤を安易に投与すべきではないかと考えられる。

Relationship between hypervitaminosis A and anemia in regular hemodialysis patients

Keiji Ono, M. D. and Yohko Hisasue

Ono Geka Clinic, Fukuoka

In order to clarify the potential toxic effects of an excess of vitamin A (VA) in regular dialysis patients, plasma VA, retinol binding protein (RBP) and prealbumin (PA) were measured and the relationship between plasma VA levels and clinical or biochemical abnormalities was determined in 47 regular dialysis patients.

Mean levels of VA ($418 \pm 24 \text{ mcg/dl}$), RBP ($471 \pm 19 \text{ mcg/ml}$) and PA ($582 \pm 20 \text{ mcg/ml}$) were significantly elevated. There was a significant linear negative relationship between plasma VA levels and the hematocrit (HCT) ($r = -0.499$). The RBP/VA ratio also was correlated with the HCT ($r = 0.613$) and was inversely related to plasma i-PTH ($r = -0.608$) and very low density lipoprotein ($r = -0.324$). There was no correlation between plasma VA and serum Ca, P, or triglycerides.

These results suggest that significantly elevated plasma levels of VA can contribute to anemia in regular dialysis patients and that hypervitaminosis A is severe in patients with a low RBP/VA ratio. This suggests that the potential membranolytic effect of VA is apparent only when VA is bound to lipoprotein, not to RBP. These findings suggest that VA preparations should not be given to patients on regular dialysis treatment.

腎機能障害患者では血中ビタミンA (VA) が増加する事は少なくとも1938年から知られていたが¹⁾, 腎疾患と高VA血症との関連性についての関心は薄く²⁾, やつと1975年Yatzidisらが末期腎不全患者ではVAのみな

らず、retinol binding protein (RBP) も健康人に比較し10~15倍の高値を示し、しかもVAは尿毒症症状起因物質の1つであると示唆して以来³⁾, 腎不全患者での高VA血とCa代謝や腎性骨症、さらには脂質代謝異常との関連性について報告がなされている^{4~6)}。

しかし、末期腎不全患者、とくに慢性透析患者に必発

小野 慶治 小野外科クリニック

〒812 福岡市博多区博多駅東2-17-5 モリメンビル2F
(092-472-5851)

する貧血と高 VA 血との関係についての報告はほとんどない事に気づき、この点について検討を加えてみた。

方法

当クリニックで透析を受けている患者のうち発熱や肝機能異常のない安定した 47 症例(年齢 48 ± 5 歳, 透析期間 56 ± 8 月)を対象にした。すべての症例は週 3 回, 5～5.5 時間(血流 250 ml/分)の透析を受け, アルミゲル, 葉酸, 水溶性ビタミン剤を服用しているが, 必要に応じ鉄剤, 降圧剤, $1\alpha\text{OHD}_3$ あるいは同化ホルモン剤が与えられている。

週の間(水・木曜日)の透析開始と終了時に動脈側回路から採血し, 血漿中の VA, RBP, prealbumin (PA), クレアチニン, 尿素窒素, 中性脂肪, コレステロール, 脂質蛋白分画, Ca, P, フェリチン, i-PTH, および Hct 値を測定した。VA 測定用の血液は遮光した注射器や試験管を使用し, 高速液体クロマトグラフィーによ

て測定した。また RBP と PA は免疫拡散法によった。

さらに, 対照として 20 名の健康人についても同様測定した。

結果

全 47 症例で異常に上昇した血漿 VA が認められ, その平均値はコントロールに較べ約 10 倍の高値を示した。男女間に差はなく, 透析後にやや高い値を認めるが, 透析による除水で血液濃縮が起きたためと考えられる。透析前の平均 RBP は $471 \pm 19 \mu\text{g/ml}$, PA は $582 \pm 20 \mu\text{g/ml}$ といずれも健康人よりも著しい高値を示している(表 1)。

今回の結果の中でもっとも興味ある点は透析患者で血漿中の VA 値と Hct 値が負の高い相関関係 ($r = -0.499$) を持つことである(図 1)。また, Hct 値は RBP/VA 率と正の相関関係がある ($r = 0.613$, 図 2)。いっぽう VA 値は血清クレアチニン値と正の相関関係をみ

図 1 血漿 VA とヘマトクリット値の間に負の相関関係がみられる

図 2 RBP/VA 率とヘマトクリット値の間に正の相関関係がある。

	Vitamin A (mcg/dl)	RBP (mcg/ml)	PA (mcg/ml)
RDT patients (n=47)			
Pre-HD	418 ± 24	471 ± 19	582 ± 20
Post-HD	446 ± 30	503 ± 25	606 ± 30
Healthy control (n=20)	40 ± 5	40 ± 6	250 ± 20
p Value	$p < 0.0005$	$p < 0.0005$	$p < 0.01$

表 1 慢性透析患者および健康対照者の血漿中ビタミンA, retinol binding protein および prealbumin 値の比較 (mean±SE)

図3 RBP/VA 率は VLDL に対し負の相関関係を示す。

る ($r=0.30$)。RBP/VA 率は $i=PTH$ や VLDL (図3)と逆の相関関係を示した。しかし、VA 値と血清 Ca, P, コレステロール, 中性脂肪, フェリチンなどとの相関関係はみられなかった。

考案

血液中の VA 値は急性腎不全では変化しないものの慢性腎不全では異常に高くなると報告されているが⁹⁾、我々の結果もこれをはっきり裏付けている。そのメカニズムについては十分に解明されてはいないが、VA の代謝過程を検討してみると2つの可能性が考えられる^{7,8)}。

つまり、VA は通常食物中にエステル化されて含まれているが、腸管内で加水分解され retinol として吸収後パルミチン酸によって再びエステル化されてカイロミクロンによって肝へ運ばれて retinol palmitate として肝に貯えられている。これは必要に応じて加水分解されて標的組織に運ばれて VA としての働きをするが、この転送の段階で肝で合成される RBP と PA と結合し retinol-RBP-PA complex という形態で目標細胞に運ばれる。さて標的細胞では retinol だけが取り込まれて、RBP 分子は加水分解されてもはや retinol や PA と結合する事はできない⁹⁾。したがって人の RBP には VA と結合可能な holo-RBP と結合不可能な apo-RBP の2つの RBP が存在することになる¹⁰⁾。また、腎では retinol が retinol acid へ代謝されて排泄されており^{7,11,12)}。RBP も近位尿細管で排泄後代謝されて尿中へ出されているが、慢性腎不全ではこれらの腎機能が低下するので、血中に retinol と RBP の2つの物質が蓄積されて高 VA 血症を惹起すると考えられている。このようなメカニズムに

よって末期腎不全患者では高 VA 血を合併するが、腎移植が成功して組織に蓄積した VA (retinol) が再び腎へ送られて retinoic acid へ変えられて尿中へ排泄されるには長い時間がかかり、血中 VA 値が正常に復するのには少なくとも2年はかかるという報告もある¹³⁾。

ところで、VA を含む総合ビタミン剤が透析患者に投与されている事もあり^{2,5-7)}、経口的 VA 剤投与と血漿中 VA 値との関連性については論争の多い点であるが^{5,7)}、我々の症例では透析導入後 VA 剤の投与はまったく受けていないにもかかわらず全例で血漿中 VA が異常に高い事が確認された以上、透析患者には VA を服用させるべきではないと考えられる。

正常な腎機能をもちながら健康への間違った啓蒙思想から大量の VA を長期に服用した症例で高 VA 血症が散発的に報告されている¹⁴⁻¹⁶⁾。その症状は皮膚乾燥、痒感、脱毛、骨関節痛、食欲不振、神経炎、肝障害、体重減少、精神異常などであるが、同じような症状はむろんのこと尿毒症でもみられる。したがって Yatzi らは VA は尿毒症症状を作りださうな毒素とさえ結論している⁹⁾。しかしながら高 VA 血症と透析患者の臨床像との関連性について言及した報告はきわめて少なく、しかも脂質および Ca 代謝異常との関係にかざられている⁴⁻⁷⁾。

今回の研究で我々は RBP と PA を含めた血漿中の VA 値と透析患者の臨床的あるいは生化学的变化との関連性について検討を加えてみた結果、きわめて興味あることには血漿中 VA 値と Hct 値との間に負の高い相関性がみつかった。腎機能異常のない症例の高 VA 血症でヘモグロビン値の低下が報告されている¹⁴⁾が、透析患者の貧血と高 VA 血との関連性について述べたものはほとんどなく、我々が得た結果は高 VA 血が慢性透析患者の貧血の原因の1つになっていることを示している。

そのメカニズムについては、Lucy と Dingle は lipoprotein によって構成される細胞膜が過剰の VA によって透過破壊される事を認めている¹⁷⁾。とくに、溶血について彼らは *in vitro* 下で VA 処理された兎赤血球は 37°C の条件下 15 分で溶血され、また、大量の VA で飼育されたラットの赤血球は dialuric acid に対しての溶血性が亢進していると報告している。さらに、血漿中の VA 値と人の赤血球のこわれやすさとの間に高い相関性があることも報告されている。したがって、高 VA 血によってもたらされる溶血性の亢進、つまり赤血球の life span の短縮が貧血促進のメカニズムではないだろうか。この点についてはさらに深い検討が必要であるが、

VA は体内では retinol として RBP, PA と分子比 1:1:1 で結合しているが¹⁸⁾、多くの腎不全患者では

RBP/VA 率が1よりも大きいという事は VA と結合していない RBP が存在することを示している。現在の方法では結合型、非結合型 RBP を分離測定する事は不可能であるが、高 VA 血症の毒性が顕著になるのは VA 摂取量が増え VA が血漿中で RBP と非結合の状態を循環する場合にみられると考えられている¹⁹⁾。つまり、RBP は細胞膜を VA 過剰による毒性から守りながら VA を標的組織へ運ぶ働きをしているといわれている。mallia らの研究では血中に蓄積した VA は lipoprotein と結合し、非特異的に組織に運ばれて高 VA 血の毒性を惹起する事が示されているが¹⁹⁾、我々の得た結果でも RBP/VA 率と Hct 値との間に高い相関性がみつかっており、VA が十分に RBP と結合していれば、その毒性は軽くなると考えられる。同じような事は RBP/VA 率と i-PTH, VLDL が負の相関性を示すことからもうかがえる。

いっぽう、Yatzidis の報告以来³⁾、いくつかの研究は血清中の VA と Ca 値との関連性から腎性骨症の原因であると結論しているが⁴⁻⁷⁾、我々の結果からは Ca との関連性は認められていない。これは 1- α -CHD₃ や Al (OH)₃ の投与によって Ca や P がコントロールされている事によるのかもしれないが、同じような結論は Werb らによっても報告されている。

結論として、VA 剤の投与がまったく行われなくてもかかわらず、慢性透析患者では血漿中の VA が異常に高くなっており、Hct 値と負の相関関係を示している。また、高 VA 血の毒性は RBP/VA 率が低い症例でより顕著にみられることから膜破壊という高 VA 血の毒性は VA が RBP ではなく、lipoprotein と結合した時に強く現われ、貧血促進の1つの原因になっていると考えられる。

本論文の要旨は1984年5月第30回 ASAIO および1984年7月第29回人工透析研究会総会にて発表した。

文献

- Hedberg, P. and Lindqvist, T.: Untersuchung uber das vitamin A bei chronischen Nephriten. Acta Med. Scand. (Supp) 90 : 231-235, 1938.
- Werb, R.: Vitamin A toxicity in hemodialysis patients. Int. J. Artif. Organs 2 : 178-180, 1979.
- Yatzidis, H., Digenis, P., Fountas, P.: Hypervitaminosis A accompanying advanced chronic renal failure. Br. Med. J. ii : 352-353, 1975.
- Werb, R., Clark, W. F., Lindsey, R. M.; Jones, E. O. P., Linton, A. L.: Serum vitamin A levels and associated abnormalities in patients on regular dialysis treatment. Clin. Nephrol. 12 : 63-68, 1979.
- Miller P., Sweny, P., Persaud, J. W., Varghese, Z., Farrington, K., Chan, M. K., Baillod, R. A., Moorehead, J. F.: The effects of vitamin A toxicity on calcium and lipid metabolism in chronic renal failure. Proc. EDTA 18 : 573-578, 1981.
- Farrington, K., Miller, P., Varhfese, Z., Baillod, R. A., Moorehead, J. F.: Vitamin A toxicity and hypercalcaemia in chronic renal failure. Br. Med. J. 282 : 1999-2002, 1981.
- Ellis, S., De Palma, J., Cheng, A., Capozzalo, P., Dombeck, D., DiScala, V.: Vitamin A supplements in hemodialysis patients. Nephron 26 : 215-218, 1980.
- Van Itallie, T.: Deficiencies of vitamin E, E, and K. Hypervitaminosis A., in Thorn, Harrison's principles of internal medicine; 8th ed., pp 462-466 (McGraw-Hill, New York 1977).
- Peterson, P. A.: Demonstration in serum two physiological forms of the human retinol binding protein. Eur. J. Clin. Invest. 1 : 437-444, 1971.
- Rask, L. Vahlquist, A., peterson, P. A.: Studies on two physiological forms of the human retinol-binding protein differing in vitamin A and arginine content. J. Biol. Chem. 246 : 6638-6646, 1971.
- Vahlquist, A. peterson, P. A., Wibell, L.: Metabolism of the vitamin A transporting protein complex. I. Turnover studies in normal persons and in patients with chronic renal failure. Eur. J. Clin. Invest. 3 : 352-362, 1973.
- Smith, F. R., Goodman, D.: The effects of disease of the liver, thyroid, and kidneys on the transport of vitamin A in human plasma. J. Clin. Invest. 50 : 2426-2436, 1971.
- Yatzidis, H., Digenis, P., Koutsicos, D.: Hypervitaminosis A in chronic renal failure after transplantation. Br. Med. J. ii : 1075, 1976.
- Muenter, M., Perry, H. O. Ludwig, J.: Chronic vitamin A intoxication in adults. Am. J. Med. 50 : 129-136, 1971.
- Fisher, G., Skillern, P. G.: Hypercalcemia due to hypervitaminosis A. J. Am. Med. Ass. 227 : 1413-1414, 1974.
- Frame, B., Jackson, C. E., Reynolds, W. A., Um-

- phrey, J. E. ; Hypercalcemia and skeletal effects in chronic hypervitaminosis A. Ann. Intern. Med. 80 : 44-48, 1974.
- 17) Lucy, J. A., Dingle, J. T. : Fat-soluble vitamin biological membranes. Nature 204 : 156-160, 1964.
- 18) Peterson, P. A. : Characteristics of a vitamin A -transporting protein complex occurring in human serum. J. Biol. Chem. 246 : 34-38, 1971.
- 19) Mallia, A. K., Smith, J. E. Goodman, D. S. : Metabolism of retinol-binding prtoein and vitamin A during hypervitaminosis A in the rat. J. Lipid. Res. 16 : 180-188, 1975.

内痔核・外痔核の症状緩解に 痔核舌下療法剤 **ヘモリンガル®**

包装 : (HS) 120T, 600T, 3000T

〈健保適用〉

提携

フアーマコン社
東菱薬品工業株式会社

製造発売元
扶桑薬品工業株式会社
大阪市東区道修町2丁目50

◆臓器組織蛋白の同属臓器に対する特異的賦活作用に基づく動物静脈叢の加水分解物製剤です。

◆蛋白特異性を有効に利用できるポリペプチドのレベルで製剤した経粘膜投与の舌下錠です。

注意—◇本品の使用により口内炎、皮疹などのアレルギー症状が現われることがあります。

◇口腔内で自然にとかし、粘膜吸収させて下さい。

◇湿気、高温を避けて保存して下さい。