維持透析患者の血中アルミニウム濃度と貧血 に対するデスフェロキサミンの効果

牟田 俊幸 高橋 尚^{*1} 高杉 昌幸^{*2} 黒岩 昭夫^{*2}

社会保険筑豊病院 高橋内科クリニック^{*1} 産業医科大学第2内科^{*2}

(昭和62年8月10日受付)

key words : aluminum, desferoxamine, anemia, hemodialysis

〈要旨〉

維持透析患者の血中アルミニウム (Al) 濃度を測定し、デスフェロキサミン (DFO) テストを行い、Al 蓄積量の多いと考えられる症例に対して DFO を3カ月間投与した。

対象：維持透析患者75例，平均年齢47.9±13歳，平均透析歴7.4±3.5年。

方法：1) DFO テスト；透析終了時に DFO 2.0 g 点滴静注し DFO 投与前，次回透析前の血中 Al を測定し，その差を Δ Al とした。2) DFO 治療； Δ Al 100 μ g/l 以上の21例に DFO 1 g を週1回透析終了時に3カ月間投与した。Al は無炎原子吸光法にて測定した。透析液はキンダリー AF-IP 号で水処理は1) 軟水装置，2) 活性炭，3) 逆浸透，4) イオン交換樹脂にて行っており，透析液 Al 濃度は1 μ g/l であった。逆浸透装置は8年前より用いていた。

結果：1) 血中 Al 濃度は 36.0 ± 19.0 μ g/l (M $\pm$ SD)， Δ Al は 72.1 ± 39.6 μ g/l (M $\pm$ SD) であった。2) Δ Al と血中 Al 濃度は $r = 0.444$ と弱い相関を示した。3) 血中 Al 濃度および Δ Al と Hb, Ht, 赤血球数，平均赤血球容積 (MCV)，平均血色素濃度 (MCH) との間に有意の相関を認めなかった。4) Δ Al の分布は二峰性で100 μ g/l 以上が Al 異常蓄積群と考えられた。5) Δ Al と透析歴，アルミゲル投与量とは相関する傾向を示した ($r = 0.50, 0.51$)。6) DFO 1 g/週 投与により血中 Al, Δ Al, Hb, Ht 赤血球数，MCH の改善を認めた。7) DFO 治療により PTH は低下したがフェリチンは変化しなかった。

以上の成績より Al 蓄積症例の貧血は DFO により改善が認められ，透析患者の貧血に Al 蓄積も関与していると考えられた。

Effects of Desferoxamine on Plasma Aluminum Concentration and Anemia in Hemodialysis Patients

Toshiyuki Muta, M.D., Hisashi Takahashi, M.D.^{*1}, Masayuki Takasugi, M.D.^{*2}, Akio Kuroiwa, M.D.^{*2}

Chikuhou Hospital, Takahashi Clinic^{*1}; Department of the Second Internal Medicine, University of Occupational and Environmental Health, Japan^{*2}

The plasma aluminum (Al) concentration before and after 2 g of DFO administration (DFO test) was measured in 75 patients under maintenance hemodialysis to evaluate Al body accumulation and its relation to anemia. The average age of the patients was 47.9 ± 13 (M $\pm$ SD) years and the average length of maintenance hemodialysis was 7.4 ± 3.5 years.

The difference between plasma Al levels before DFO infusion (Al₁) and plasma Al levels just before the next hemodialysis (Al₂) was defined as Δ Al, and was interpreted as an index of body Al accumulation. Al is measured by flameless atomic absorption spectrophotometry. The dialysate was made of the commercial bicarbonate dialysate preparations (Kindaly AF-IP) with water treated by reverse osmosis and deionization. Al concentration in dialysate was 1 μ g/l.

The mean plasma Al concentration in 75 patients was $36.0 \pm 19.0 \mu\text{g/l}$ and mean ΔAl was $72.1 \pm 39.6 \text{ mg/l}$. There was a positive correlation ($r = 0.44$) between ΔAl and plasma Al concentration. No correlation was observed between plasma Al concentration and Hb, Ht, red blood cell counts, MCV or MCH. ΔAl also showed no significant correlations with these parameters. There were positive correlations between ΔAl and the length of period on dialysis ($r = 0.50$), and between ΔAl and cumulative total dose of aluminum hydroxide gels ($r = 0.51$).

When ΔAl by DFO test were compared between DFO doses of 1 g and 2 g, there was a close correlation ($r = 0.79$) between DFO doses. Thus the 1 g dose of DFO was considered sufficient to evaluate body cumulation of Al.

The 21 cases with ΔAl over $100 \mu\text{g/l}$ were treated with 1 g of DFO once a week for 3 months. At the end of the first month of this treatment, plasma Al, ΔAl , Hb, Ht, and MCH improved significantly. By the end of 3 months of treatment, red blood cell counts increased significantly and serum PTH significantly decreased. Serum ferritin was unchanged throughout the treatment period.

It appears that Al accumulation is responsible for the anemia in those patients under maintenance hemodialysis whose ΔAl was over $100 \mu\text{g/l}$.

緒言

維持透析患者で1972年Alfrey¹⁾が初めて透析脳症 (dialysis encephalopathy) を報告しその後骨軟化症 (vitamin-D-resistant osteomalacia) と関連しその両者がアルミニウムの臓器沈着によることが明らかにされた。

Elliott らは1978年アルミニウム脳症の患者では小球性貧血を伴うことを報告した^{2,3)}が、その後も維持透析患者で鉄欠乏を伴わない小球性貧血がアルミニウム中毒として報告されている^{4,5)}。アルミニウム蓄積の指標としてデスフェロキサミン (DFO) テスト^{6,7)}が行われ、さらにDFOが治療としても⁸⁾試みられている。

そこで我々は維持透析患者にDFOテストを行いアルミニウム蓄積量の多いと考えられる症例に対してDFOを3カ月間投与したのでその結果を報告する。

目的

維持透析患者のアルミニウム蓄積量をDFOテストによって評価し透析歴、副甲状腺ホルモン (PTH)、フェリチン、アルミゲル、貧血との関連を検討し、アルミニウム蓄積量の多いと考えられる症例の貧血に対するDFO治療の効果を検討した。

対象・方法

対象：高橋クリニックでの維持透析患者75例 (男：39例、女：36例) で平均年齢 47.9 ± 13.0 歳 (男： 48.0 ± 13.0 、女： 47.8 ± 13.6)、平均透析歴 7.4 ± 3.5 年 (男： 7.5 ± 4.0 、女： 7.3 ± 2.8) であった。

方法

1) DFOテスト：透析終了時にDFO 2.0 gを点滴静注しDFO投与前、次回透析前の血中アルミニウム濃度を測定 (無炎原子吸光法) し、その差を Δ アルミニウムとした。

2) DFO治療： Δ アルミニウム $100 \mu\text{g/l}$ 以上の21例にDFO 1 gを週1回透析終了時に3カ月間投与し、貧

血、血中アルミニウム、PTHおよびフェリチン値の推移を検討した。

3) ECUM液のアルミニウム濃度：DFOを投与していない症例で、血液透析開始1時間後にQB 200 ml/min 除水量 300 ml/hrにて採取した濾液のアルミニウムを測定した。

透析歴はキンダリー AF-IP号 (bicarbonate, Na 142, K 2.2 mEq/l, pH 7.4) で水処理は、1) 軟水装置、2) 活性炭、3) 逆浸透、4) イオン交換樹脂にて行っており透析液アルミニウム濃度は $1 \mu\text{g/l}$ であった。逆浸透装置は本測定より8年前より用いている。ダイアライザーは膜面積 $1.2 \sim 1.5 \text{ m}^2$ のホローファイバー型のものを使用し、1回透析時間は4～5時間であった。

結果

1) DFOテスト

75例のDFO投与前血中アルミニウム濃度は 36.0 ± 19.9 (M $\pm$ SD) $\mu\text{g/l}$ でFig. 1に示すような二峰性を示した。健常者の正常限界値である $10 \mu\text{g/l}$ 以下は8例 (10%)で残りの90%は $10 \mu\text{g/l}$ 以上であり、血中アルミニウム高値群の分布は $55 \sim 85 \mu\text{g/l}$ で二番目の峰を作り、16例 (21%)にみられた。血中アルミニウムが高くなるとPTH-Cは低値を示した (Fig. 2) が血中アルミニウムとHb, Ht, 赤血球数, 平均赤血球容積 (MCV), 平均赤血球色素量 (MCH)の間には有意の相関を認めなかった。

DFOテストにより得られた Δ アルミニウムは 72.1 ± 39.6 (M $\pm$ SD) $\mu\text{g/l}$ でその分布 (Fig. 3)は二峰性を示し、 $100 \mu\text{g/l}$ 以上の21例 (28%)を異常高値群とした。

Δ アルミニウムと血中アルミニウム (Fig. 4) とは $r = 0.444$, アルミゲル投与量 (Fig. 5) とは $r = 0.51$, 透析歴 (Fig. 6) とは $r = 0.50$ といずれも弱い正の相関を示した。アルミゲルは患者が内服を終了し、次の処方の請

Fig. 1 Distribution of plasma Al concentration.

Fig. 3 Distribution of Δ Al.
(Δ Al : Difference between plasma Al concentrations before and after 43 hrs following DFO 2 g administration.)

Fig. 2 Relationship between plasma Al concentration and serum PTH concentration.

Fig. 4 Relationship between Δ Al and plasma Al concentration.
(Δ Al : Difference between plasma Al concentrations before and after 43 hrs following DFO 2 g administration.)

求を待つて処方する方針を続けているため、処方量と内服量はほぼ等しいものと考えられる。

Δ アルミニウムと Hb, 赤血球数, Ht, MCV, MCH との間に有意の相関を認めなかった。

同一症例に DFO を 1 g および 2 g 投与した時の Δ アルミニウムは $r=0.79$ であった (Fig. 7)。

2) DFO 治療

DFO 治療開始後血中アルミニウム濃度は開始前 39.9 ± 18.4 , 1 カ月目 32.9 ± 16.9 , 2 カ月目 27.6 ± 13.8

と次第に低下したが、3 カ月目では $39.0 \pm 12.8 \mu\text{g/l}$ と DF-O 治療の継続にかかわらず上昇の傾向を示した。 Δ アルミニウムは最初の 1 カ月で $117 \pm 19.0 \mu\text{g/l}$ から $60.2 \pm 21.0 \mu\text{g/l}$ と低下し、その後の低下はゆるやかになり、3 カ月目は 2 カ月目と有意差を示さなかった (Fig. 8)。

Hb は DFO 治療開始前 $8.2 \pm 2.0 \text{ g/dl}$ から 1 カ月目 $8.6 \pm 2.0 \text{ g/dl}$ と有意の上昇を示し、Ht は前 $23.7 \pm$

Fig. 5 Relationship between ΔAl and duration of dialysis period.

(ΔAl : Difference between plasma Al concentrations before and after 43 hrs following DFO 2 g administration.)

Fig. 6 Relationship between ΔAl and cumulative total dose of aluminum hydroxide gels.

(ΔAl : Difference between plasma Al concentrations before and after 43 hrs following DFO 2 g administration.)

6.0%, 1 カ月目 $24.4 \pm 6.0\%$ といずれも DFO 治療開始後 1 カ月目で統計上有意的な上昇を認めた (Fig. 9). 赤血球数は DFO 投与後 3 カ月目で有意に上昇した。

MCH は DFO 開始前 30.6 ± 2.2 から 1 カ月目 31.3 ± 2.0 pg と有意に上昇を認めたが MCV は不変であった

Fig. 7 Comparison of ΔAl between DFO infusion of 1 g and 2 g.

(ΔAl : Difference between plasma Al concentrations before and after 43 hrs following DFO 2 g administration.)

(Fig. 9).

PTH は DFO 開始前 2.67 ± 1.51 より 3 カ月目に 3.3 ± 1.9 ng/ml と有意に上昇を認めたがフェリチンは DFO 治療経過中有意的な変動を示さなかった (Fig. 8).

ECUM 液中のアルミニウム濃度は低値であるので測定上の問題もあるが、DFO 非投与患者では PMMA-B₁ と PMMA-BK 膜で 9 例のうち半数以上が $4 \sim 10$ μg/l である (明らかなアルミニウムの ECUM 液への漏出を認められる) のに対し、Cuprophane 膜ではすべて 3 μg/l 以下 (5 例) という成績が得られた。

考察

我々が 1 日に経口的に摂取する 1 日のアルミニウム摂取量は $3 \sim 5$ mg/日でそのうち $0.1 \sim 0.5\%$ が吸収されて体内に入る。その吸収は胃液の pH, PTH, ビタミン D に影響をうけるとされている¹⁰⁾。体内に入ったアルミニウムは血中ではほぼすべて血漿中に存在し、血中半減期は約 4 時間、腎クリアランスは GFR の 5% 程度で¹⁰⁾、吸収量の少なくとも 90% 以上は腎から排泄される。健康者および腎不全患者にアルミニウムを過剰投与すると尿中排泄は増加するが蓄積すると報告され¹⁰⁾健康成人では 1 日約 2 μg 程度が体内に蓄積するとされている。健康者での血中アルミニウム濃度は 10 μg/l 以下で、アルミニウムは血中で 95% は血漿蛋白 (恐らくトランスフェリン⁹⁾) に結合しており¹⁰⁾、透析患者では DFO を投与しな

Fig. 8 Changes in plasma Al, ΔAl, serum PTH, and ferritin concentration during the DFO treatment period. Plasma Al and ΔAl decreased and serum PTH increased significantly. Ferritin was unchanged.

い限りダイアライザーよりはアルミニウムは抜けないと考えられている^{11,12)}。従って腎からの排泄経路を失った腎不全患者、透析患者では急速にアルミニウムの体内蓄積が起こることになる。

慢性腎不全にみられる貧血は正球性、正色素性で骨髄は低形成性である。この貧血には第一にエритроポエチン、また溶血、失血も関与し PTH、中分子物質、polyamine spermine も関与しているといわれている。

Elliott ら (1978) は透析脳症や骨軟化症を示す症例に小球性貧血を伴うことを報告した^{2,3)}が実験的にもアルミニウムをラットに投与すると数カ月で小球性貧血が生ずると報告されて^{13,14)}いることより、透析患者の貧血にアルミニウムも関与していると考えられる。

体内アルミニウム蓄積の原因は、1) 透析液、2) アルミニウムを含んだ制酸剤^{16,17,18)}が考えられているが、

Fig. 9 Changes in Hb, Ht, MCV and MCH during the DFO treatment period. Hb, Ht and MCH increased 1 month following DFO treatment, but MCV was unchanged.

Parkinson らは疫学的研究より透析脳症は透析液アルミニウム濃度 50 μg/l 以下では起きないとしており¹⁵⁾前者がより重要と考えている。

当施設の患者の血中アルミニウムは 36.0±19.9 μg/l (M±SD) で、報告されたもの 26~490¹⁹⁾, 50±30²⁰⁾, 106±64²¹⁾ μg/l より低値を示している。これは、当施設では逆浸透による水処理を 8 年前より使用していること、EUCM 液のアルミニウム測定成績から示されるように、相対的にアルミニウム透析性を有する PMMA-B₁ 膜ダイアライザーを長期にわたり使用していることと関係があるものと考えられる。

血中アルミニウムが高いと PTH が低い²⁴⁾と報告されているが、今回のデータでも同様で (Fig. 2), 血中アルミニウムの上昇によるアルミニウム骨症ではカルシウム

の骨沈着が減少し、血清カルシウムが上昇して PTH が低下すると説明されている²⁴⁾。骨のアルミニウム含量と血中アルミニウムは相関する²³⁾という報告もあるが必ずしも相関しない¹²⁾とも報告されている。

Δアルミニウムと血中アルミニウムは $r=0.444$ と弱い正の相関を認めた (Fig. 4)。血中アルミニウム濃度の高いものはΔアルミニウムも高値を示す傾向があるが、血中アルミニウム濃度 $50 \mu\text{g/l}$ 前後ではバラツキが大きく DFO によって動員されるアルミニウムに個体差が相当にあるものと考えられる。

DFO テストは $40 \text{ mg/kg}^{6,21,23)}$ 、または $2 \text{ g}^{26)}$ で行われていることが多く我々も 2 g で行った (先に 15 例に 1 g DFO テストを行ったところΔアルミニウムが比較的低値を示したために 2 g 負荷をした) が、両者を比較した成績では $r=0.79$ と高い相関を示し 1 g 投与で十分ではないかと考えられる (Fig. 7)。

Δアルミニウムとアルミゲル内服量とは $r=0.8$ とよく相関を示した報告²⁶⁾もあるが、今回のデータ (Fig. 5) でも $r=0.51$ と有意の相関を示し、アルミニウム蓄積にアルミゲルは関与していると考えられる。

一般的にはΔアルミニウムが $180\sim 500 \mu\text{g/l}$ 以上でアルミニウムによる骨障害が疑われ^{6,21)}、またΔアルミニウム $180 \mu\text{g/l}$ 以上では MCH が低い²⁷⁾と報告されている。当施設でのΔアルミニウムは $72.1\pm 39.6 \mu\text{g/l}$ と、報告されたもの $461.7\pm 48.6^{9)}$ 、 $387\pm 149^{23)}$ 、 $130.4\pm 52.5^{26)}$ 、 $328.8\pm 41.5^{27)}$ $\mu\text{g/l}$ より低い値を示しており当施設の患者の組織アルミニウム沈着は比較的軽度であろうと考えられるが、これは前述のように逆浸透を早期に導入したこと及び長期 PMMA-B1 膜使用によると考えられる。

血中アルミニウムと MCV は相関すると報告されている¹⁵⁾が、今回の結果では血中アルミニウムおよびΔアルミニウムと Hb, Ht, 赤血球数, MCV, MCH との間に相関を認めなかった。これは血中アルミニウムおよびΔアルミニウムは報告されたものより低値であったためとも考えられる。

アルミニウムによる小球性貧血は脱イオン水を用いた透析液により^{2,3,4)}数カ月で、また DFO 治療により⁹⁾改善すると報告されとおり、当施設の症例でも DFO 治療により MCV に変化は認めなかったが、1 カ月で血中アルミニウム、Δアルミニウムの低下とともに Hb, Ht, MCH の改善を認めた (Fig. 8, 9)。

アルミニウム中毒による貧血の詳細なメカニズムは未だわかっていないが、1) ヘム合成の抑制、2) グロビン合成の抑制、3) 溶血の亢進などの説があり、アルミニウム過剰により正常の鉄代謝が阻害されている可能性もある。最近血中アルミニウムはトランスフェリンと結

合しているとの報告¹¹⁾があり鉄とトランスフェリンの結合を障害するのではないかと、またアルミニウムはライゾームでの鉄代謝を阻害する²⁹⁾、 δ ALA dehydratase³⁰⁾ や Feroxidase³¹⁾ 活性を低下させるとも報告されている。

今回のわれわれの成績では、ΔAl $100\sim 180 \mu\text{g/l}$ の症例でも DFO 治療により、軽度ではあるが有意の貧血改善を認め、ΔAl $100\sim 180 \mu\text{g/l}$ の患者群の貧血にもアルミニウムが関与している可能性が示唆された。

結論

1) 血中アルミニウム濃度および DFO 2 g 投与によるΔアルミニウムと Hb, Ht, 赤血球数, MCV, MCH との間に有意の相関を認めなかった。

2) Δアルミニウムの分布は二峰性で、Δアルミニウム高値群は $100\sim 180 \mu\text{g/l}$ の間に分布した。

3) Δアルミニウムの分布と透析歴、アルミゲル投与量と相関する傾向を示した。

4) 血中アルミニウム濃度と PTH は負の相関を示した。

5) DFO テストの DFO の量は 1 g で十分と考えられた。

6) DFO 1 g/週 投与により血中アルミニウム濃度およびΔアルミニウム、Hb, Ht, 赤血球数 MCH の改善を認めたが MCV に変化を認めなかった。

7) DFO 投与による ECUM 液中のアルミニウム濃度は、cuprophane 膜は低値であった。

文献

- 1) Alfrey, A. C., Mishell, J. M., Burks, J., Contiguglia, S. R., Rudolph, H., Lewin, E., Holmes, J. H.: Syndrome of dyspraxia and multifocal seizures associated with chronic hemodialysis. Trans. Amer. Soc. Artif. Int. Organs., 18: 257-261, 1972.
- 2) Elliott, H. L., Macdougall, A. I., Fell, G. S.: Aluminum toxicity syndrome. Lancet, 1: 1203, 1978.
- 3) Elliott, H. L., Macdougall, A. I.: Aluminum studies in dialysis encephalopathy. Proc. Eur. Dial. Transplant. Assoc., 15: 157-163, 1978.
- 4) Short, A. I. K., Winney, R. J., Robson, J. S.: Reversible microcytic hypochromic anaemia in dialysis patients due to aluminum intoxication. Proc. Eur. Dial. Transplant. Assoc., 17: 226-233, 1980.
- 5) O'Hare, J. A., Murnaghan, D. J.: Reversal of aluminum induced hemodialysis anemia by low-aluminum dialyzate. N. Engl. J. Med., 306: 654-656, 1982.
- 6) Milliner, D. S., Nebeker, H. G., Ott, S. A., Sherrard, D. J., Andress, D. L., Alfrey, A. C., Coburn, J. W.: Desferoxamine infusion test for diagnosis of

- aluminum osteomalasia. *Kidney Int.*, 24 : 149, 1984.
- 7) Fornier, A., Fohrer, P., Lefron, P., Morniere, P., Tolani, M., Lambrey, G., Demontis, R., Sebert, J.L., Van Devyer, F., Debroe, M. : The desferoxamine test predicts bone aluminum burden induced by Al (OH)₃ in uremic patients but not mild histological osteomalacia. *Proc. Eur. Dial. Transplant. Assoc.*, 21 : 371-376, 1984.
- 8) Tielman, C., Collart, F., Wens, R., Smeyers-Verbeeke, J., van Hooff, I., Dratwa, M., Verbeelen, D. : Improvement of anemia with desferoxamine in hemodialysis patients with aluminum-induced bone disease. *Clin. Nephrol.*, 24 : 237-241, 1985.
- 9) Trapp, G. A. : Plasma aluminum is bound to transferrin. *Life Sci.*, 33 : 311-316, 1983.
- 10) Alfrey, A. C. : Aluminum metabolism. *Kidney Int.*, 29 : s8-11, 1986.
- 11) Chang, T. M. S., Garre, P. : Effect of desferoxamine on removal of aluminum and iron by coated charcoal haemoperfusion and haemodialysis. *Lancet*, 2 : 1051-1053, 1983.
- 12) Bonal, J., Montoliu, J., Pedret, J. L., Bergada, E., Andrew, L., Bachs, M., Revert, L. : Desferoxamine induced aluminum removal in haemodialysis. *Proc. Eur. Dial. Transplant. Assoc.*, 21 : 366-370, 1984.
- 13) Touam, M., Martinez, F., Lacour, B., Bourdon, R., Zingraff, J., Di Giurio, S., Drueke, T. : Aluminum-Induced, reversible microcytic anemia in chronic renal failure : Clinical and experimental studies. *Clin. Nephrol.*, 19 : 295-8, 1983.
- 14) Kaiser, L., Schwartz, K. A., Burnatowska-Hledin, M. A., Mayor, G. H. : Microcytic anemia secondary to intraperitoneal aluminum in normal and uremic rats. *Kidney Int.*, 26 : 269-74, 1984.
- 15) Parkinson, I. S., Ward, M. K., Feest, T. G., Faucett, R. W. P. : Fracturing dialysis osteodystrophy and dialysis encephalopathy : An epidemiological survey. *Lancet*, 1 : 406-408, 1979.
- 16) Marsden, S. N. E., Parkinson, I. S., Ward, M. K., Ellis, H. A., Kerr, D. N. S. : Evidence for aluminum accumulation in renal failure. *Proc. Eur. Dial. Transplant. Assoc.*, 17 : 588-594, 1979.
- 17) Zunkley, H., Bertram, H. P., Lison, A., Knoll, O., Losse, H. : Aluminum, zinc and copper concentrations in plasma in chronic renal insufficiency. *Clin. Nephrol.*, 12 : 18-21, 1979.
- 18) Kovarik, J., Graf, H., Meisinger, V., Stumvoll, H. K., Wolf, A. : Influence of phosphate binders on serum aluminum levels in patients on chronic HD. *Mineral Electrolyte Metab.*, 2 : 242, 1979.
- 19) Nebeker, H. G., Andress, D. L., Milliner, D. S., Ott, S. M., Alfrey, A. C., Slatopolsky, E. A., Sherrard, D. J. : Indirect method for the diagnosis of aluminum bone disease : plasma aluminum, the desferoxamine infusion test, and serum iPTH. *Kidney Int.*, 29 : s96-99, 1986.
- 20) Tsukamoto, Y., Iwanami, S., Marumo, F. : Disturbances of trace element concentrations in plasma of patients with chronic renal failure. *Nephron*, 26 : 174-179, 1980.
- 21) Andress, D. L., Ott, S. M., Milliner, D., Maloney, N. A., Endres, D., Coburn, J. W., Sherrard, D. J. : Diagnosis of aluminum bone disease in long term dialysis patients using desferoxamine and zero-calcium dialysis. *Kidney Int.*, 24 : 139, 1984.
- 22) Cannata, J. B., Briggs, J. D., Junor, B. J. R., Fell, G. S. : Effect of acute aluminum overload on calcium and parathyroid hormone metabolism. *Lancet*, 1 : 501-503, 1983.
- 23) Simon, P., Allain, P., Mauras, Y., Ang, P. S. : Hyperaluminemia test by desferoxamine for the determination of tissue aluminum overload in hemodialysis patients. *Kidney Int.*, 21 : 900, 1982.
- 24) Tielman, C., Kalima, L., Collart, F., Wens, R., Smeyers-Verbeeke, J., Verbeelen, D., Dratwa, M. : Red blood cells indices and aluminum toxicity in haemodialysis patients. *Proc. Eur. Dial. Transplant. Assoc.*, 21 : 395-398, 1984.
- 25) Bommer, J., Waldherr, R., Wieser, P. H., Ritz, E. : Concomitant lysosomal storage of iron and aluminum in dialysis patients. *Lancet*, 1 : 1390, 1983.
- 26) Meredith, P. A., Elliott, H. L., Campbell, B. C., Moore, M. R. : Changes in serum aluminum, blood zinc, blood lead and erythrocyte δ -amino-levulinic acid dehydratase activity during haemodialysis. *Toxicol. Lett.*, 4 : 419-424, 1979.
- 27) Huber, C. T., Frieden, E. : The inhibition of ferroxidase by trivalent and other metal ions. *J. Biol. Chem.*, 245 : 3979-3984, 1970.