原 著

維持透析患者における赤血球内アルミニウム (RBC-AI) 濃度と鉄パラメータについて

生間 昇一郎 堀 川 直 樹 河 田 陽 一 永 吉 純 一
 守 屋 昭 佐々木 憲二* 本 宮 善 恢*
 大阪回生病院泌尿器科 翠悠会本宮医院*

key words : RBC-aluminum, anemia, hemodialysis patient

〈要旨〉

維持透析患者におけるアルミニウム貧血症は、発症機序の一つとして鉄代謝障害が考えられている。今回我々は維持透析患者 25 人を対象として、アルミニウム蓄積の鉄代謝への影響を検討するために、RBC-AI 濃度と鉄代謝パラメータの比較を行った。

鉄代謝パラメータとして、血清 Fe, トランスフェリン (Tf), TIBC, UIBC, 血清フェリチン (Ft) 値を測定した。

RBC-AI 濃度は、健常者 $31.9 \pm 9.9 \mu\text{g}/10^{13} \text{ cells}$ に対し、維持透析患者 $66.5 \pm 33.6 \mu\text{g}/10^{13} \text{ cells}$ と透析患者群で有意に高値を示した。RBC-AI 濃度と Hb との間には相関は認めなかった。Fe/Tf とは $R = -0.515$, Fe/TIBC とは $R = -0.505$ の負の相関を認めた。

以上より、臨床的にもアルミニウムの蓄積が鉄代謝障害を介して、貧血症の発生に関与している可能性が示唆された。

Red blood cell aluminum (RBC-AI) content and iron parameters in maintenance hemodialysis patients

Shoichiro Ikuma, Naoki Horikawa, Yoichi Kawata, Junichi Nagayoshi, Akira Moriya, Kenji Sasaki*, Yoshihiro Motomiya*

Department of Urology, Osaka Kaisei Hospital ; Suiyukai Motomiya Clinic*

To investigate the role of aluminum (Al) in the anemia of hemodialysis patients, we measured the red blood cell Al content (RBC-AI) of 25 hemodialysis patients by Yamada's method and compared it with various iron parameters. RBC-AI concentration was $31.9 \pm 9.9 \mu\text{g}/10^{13} \text{ cells}$ in normal subjects ($n=7$) and increased as high as $66.5 \pm 33.6 \mu\text{g}/10^{13} \text{ cells}$ in hemodialysis patients. Although no correlation could be found between RBC-AI and hemoglobin concentration, a significant negative correlation was detected between RBC-AI content and both Fe/Tf ($R = -0.515$, $p < 0.01$) and Fe/TIBC ($R = -0.505$, $p < 0.01$). This suggests that the accumulation of Al may interfere with Fe metabolism, especially its transport by transferrin, and result in the development of anemia in hemodialysis patients.

緒言

1978 年 Elliott ら¹⁾により、アルミニウム (Al) 中毒に起因する維持透析患者における小球性低色素性貧血が指摘されて以来、Al 蓄積が腎性貧血症の一因として注目され、その発症機序の一つに鉄代謝障害が考えられている。今回、我々は赤血球アルミニウム (RBC-AI) 濃度を測定

し、血清 Fe, TIBC, トランスフェリン (Tf), フェリチン (Ft) 値などの鉄代謝パラメータとの比較検討を行ったので報告する。

対象と方法

1. 対象は安定した維持透析患者 25 例、年齢 29~63 歳で、原疾患は全例非糖尿病性腎疾患であった。透析歴は

16～153 か月である (表 1)。

2. 透析方法は全例フォローファイバー型ダイアライザーを使用し, RO 処理水を用いたバイカーボネート透析である。

3. 血清 Al は従来通り, 原子吸光法により測定した。

4. RBC-Al は, 山田の方法^{2,3)}に準じて測定し, 赤血球 10^{13} 個当りに換算して値を求めた。

結果

1. 血液生化学検査成績：関連血液検査値は, Hb 7.9 ± 1.5 g/dl, 血清 Fe 69.5 ± 19.7 μ g/dl, 血清 Al 74.4 ± 34.1 μ g/l であった (表 2)。

2. RBC-Al 濃度：7 人の健常者では, $22.3 \sim 52.1$ μ g/ 10^{13} cells, 平均 31.9 ± 9.9 μ g/ 10^{13} cells であった。一方, 維持透析患者では, $27.7 \sim 143.9$ μ g/ 10^{13} cells, 平均 66.5 ± 33.6 μ g/ 10^{13} cells と有意に高値を認めた。さらに, 25 例中 4 例に 100 μ g/ 10^{13} cells 以上の異常高値が測定され, 一方 50 μ g/ 10^{13} cells 以下の正常範囲内の症例は 25 例中 10 例であった (図 1)。

3. RBC-Al 濃度と血清 Al 値：RBC-Al 濃度と血清 Al 値の間には, 有意な相関は認められなかった (図 2)。

4. RBC-Al 濃度と Hb 値：RBC-Al 濃度と Hb 値とも今回は相関は認められなかった (図 3)。

5. RBC-Al 濃度および血清 Al 値と血清 Fe 値：RBC-Al 濃度と血清 Fe の間には, $R = -0.586$ の負の相関は認められたが, 血清 Al と血清 Fe の間には, 相関は認められなかった (図 4, 5)。

6. RBC-Al 濃度および血清 Al 値と Fe/Tf：RBC-Al 濃度と Fe/Tf の間には, $R = -0.515$ の負の相関は認められ, RBC-Al < 50 μ g/ 10^{13} cells の正常範囲内の症例 11 例中 8 例に 0.3 以上の Fe/Tf 値が認められたのに対し, RBC-Al > 50 μ g/ 10^{13} cells の症例 14 例中 5 例にしか 0.3 以上の Fe/Tf 値が認められなかった。一方, 血清 Al と Fe/Tf の間には, 相関は認められなかった (図 6, 7)。

7. RBC-Al 濃度および血清 Al 値と Fe/TIBC：RBC-Al 濃度と Fe/TIBC の間には, $R = -0.505$ の負の相関は認められたが, 血清 Al と Fe/TIBC の間には, 相関は認められなかった (図 8, 9)。

8. RBC-Al 濃度と鉄欠乏状態：血清 Ft 値 50 ng/ml を境界値として非鉄欠乏例と鉄欠乏例に分けて, それぞれの RBC-Al 濃度を比較した結果, 鉄欠乏群で図 10 のごとく, RBC-Al 高値がみられ, しかも 100 μ g/ 10^{13} cells 以上の異常高値が 4 例も認められた。

考察

古くは, Kehoe ら⁴⁾により正常人では全血中の Al は, 大部分が血漿中にあり, 赤血球内にはほとんど認められ

表 1 Patient profile

Number	25
Sex	male 10 female 15
Age (yo)	29～63 (49.0 ± 12.3)
Primary disease	non-diabetic renal disisede
HD duration (months)	18～153 (55.9 ± 38.7)

表 2 Laboratory data

RBC	(/mm ³)	$258.3 \pm 49.7 \times 10^4$
Hb	(g/dl)	7.9 ± 1.5
MCV	(μ^3)	96.3 ± 5.8
Fe	(μ g/dl)	69.5 ± 19.7
TIBC	(μ g/dl)	263.4 ± 46.1
Tf	(mg/dl)	242.3 ± 35.8
Ferritin	(ng/ml)	70.9 ± 90.7
Al	(μ g/l)	74.4 ± 34.1

図 1 RBC-Al in controls and hemodialysis patients

ないと報告されていたが, 今回の測定での RBC-Al と血清 Al の比較では, 正常者の RBC-Al 値 (31.9 ± 9.9 μ g/ 10^{13} cells) は正常血清 Al 値 (5 μ g/l 以下) より著しく高値 (赤血球の $MCV = 100 \times 10^{-15}$ l = 10^{-13} l として, RBC 10^{13} 個の容積は 1 l に相当する) であり, 菊池ら⁵⁾, 梅田ら⁶⁾, Van der Voet ら⁷⁾, Molitaris⁸⁾ も同様の結果を報告している。さらに, Tf-receptor は erythroblast に存在するが, 成熟した erythrocyte には存在しない⁹⁾と

図 2 Relationship between Al and RBC-Al in hemodialysis patients

図 5 Relationship between Fe and Al in hemodialysis patients

図 3 Relationship between Hb and RBC-Al in hemodialysis patients

図 6 Relationship between Fe/Tf and RBC-Al in hemodialysis patients

図 4 Relationship between Fe and RBC-Al in hemodialysis patients

図 7 Relationship between Fe/Tf and Al in hemodialysis patients

考えられており、従って、RBC-Al は末梢循環中で passive に血漿 Al が移動したものではなく、bone marrow 中での赤血球成熟過程で Tf-receptor を介して細胞内に入った Al をほぼ反映していると解釈できる。つまり、RBC-Al は bone marrow の Al 蓄積を反映しているこ

とになり、ひいては体内の Al 蓄積濃度をあらわしていると考えられる。

維持透析患者における Al 貧血症の発生機序は、1) 赤血球分化過程での障害¹⁰⁾、2) ヘム合成系酵素への障害¹¹⁻¹³⁾、および今回テーマとした 3) 鉄代謝障害の 3つが想定される。鉄代謝障害は、1) 貯蔵鉄の Tf への移行、2) Tf と鉄との結合の 2つの過程での障害が考えら

図 8 Relationship between Fe/TIBC and RBC-Al in hemodialysis patients

図 9 Relationship between Fe/TIBC and Al in hemodialysis patients

れる。後者については、Tf のN末端への Fe と Al の親和性を直接に比較した報告は調べた限り見当たらないが、Mladenovic¹⁰⁾、および Yamamura ら¹⁴⁾の報告から Tf のN末端で Fe と Al の競合がおこると考えられる。前者の機序については、鉄欠乏が否定しえる状態での比較が必要であるが、今回の対象例には臨床的に鉄欠乏を否定しうる $\text{Ft} > 50 \text{ ng/ml}$ の症例が少なく、今後症例が増えた時点で再検討したい。

一方、実験的には鉄欠乏状態が小腸での Al 吸収を亢進させることが指摘されているが¹⁵⁾、今回の測定でも図 4 に示された血清 Fe 値と RBC-Al でも負の相関がみられ、さらに $\text{Ft} < 50 \text{ ng/ml}$ の潜在性もしくは顕性鉄欠乏の症例での RBC-Al 濃度を比較した図 10 に示されたごとく、 $\text{Ft} < 50 \text{ ng/ml}$ の症例の RBC-Al 濃度のほうが有意に高値であった。また、透析導入時すでに血清 Al 濃度が高値を示している⁶⁾ことから明らかなごとく、Al 製剤の使用が厳しく限定されている今日でも維持透析患者は Al 汚染にさらされている。従って、Al 汚染予防の 1 つとして維持透析患者では鉄欠乏状態を厳重に避けねばならない。なお、今回の検討で Hb と RBC-Al の間

図 10 RBC-Al in hemodialysis patients with ferritin $> 50 \text{ ng/ml}$ and ferritin $< 50 \text{ ng/ml}$

で負の相関を認めなかった(図 3)ことは、対象例中 $\text{Ft} < 50 \text{ ng/ml}$ の潜在的鉄欠乏症例が相当数含まれていたためと考えられ、Al による貧血発生を否定するものではないと解釈される。

結論

今回、我々は安定した維持透析患者において、RBC-Al 濃度と鉄パラメータの比較検討を行った。

1. RBC-Al 濃度は、健常者では、 $31.9 \pm 9.9 \mu\text{g}/10^{13} \text{ cells}$ 、維持透析患者では、 $66.5 \pm 33.6 \mu\text{g}/10^{13} \text{ cells}$ で、透析患者群で有意に高値を示した。

2. RBC-Al 濃度と Hb の間には、負の相関は認められなかった。

3. RBC-Al と Fe/Tf の間には、 $R = -0.515$ の負の相関が認められた。

4. RBC-Al 濃度と Fe/TIBC の間には、 $R = -0.505$ の負の相関が認められた。

5. 以上より、アルミニウム蓄積は、維持透析患者において、鉄代謝障害を示すことが示唆された。

文献

- 1) Elliott HL, Dryburgh F, Fell GS, Sabet S, Macdougall AI: Aluminum toxicity during regular haemodialysis. Br Med J 1: 1101-1103, 1978
- 2) Yamada H: Characterization of serum and red cell ferritin in hematological disorders. Acta

- Haematol Jpn 41 : 1334-1338, 1978
- 3) 南 忠義, 古川佳要子, 石田正史, 平尾健谷, 貴宝院邦彦, 吉田克法, 本宮善恢 : 維持透析患者におけるアルミニウム蓄積量の推定. 透析会誌 21 : 1045 - 1049, 1988
 - 4) Kehoe RA, Cholak J, Story RV : A spectrochemical study of the normal ranges of concentration of certain trace metals in biological material. J Nutr 19 : 579-592, 1940
 - 5) 菊池正俊, 三浦義昭, 石山 剛, 五十嵐謙一, 下条文武, 荒川正昭 : 血液透析患者の貧血と赤血球アルミニウムについて. 透析会誌 20 : 159-163, 1987
 - 6) 梅田 優, 海本浩一, 泉 暢英, 上水流雅人, 西尾正一, 前川正信 : 透析患者における赤血球内アルミニウム蓄積について. 人工臓器 17 : 98-101, 1988
 - 7) Van der Voet GB, deWolff FA : Distribution of aluminum between plasma and erythrocytes. Hum Toxicol 4 : 643-648, 1985
 - 8) Molitaris BA, Alfrey AC, Smith BJ : Efficacy of intramuscular and intraperitoneal deferoxamine for aluminum chelation. Kidney Int 31 : 986-991, 1987
 - 9) 和田秀穂, 八幡義人 : 赤血球膜成分の発現と分化. 医学のあゆみ 155 : 797-800, 1990
 - 10) Mladenovic J : Aluminum inhibits erythropoiesis in vitro. J Clin Invest 81 : 1661-1665, 1988
 - 11) 岡島英五郎, 佐々木憲二, 小原壮一, 吉田克法, 金子佳照, 本宮善恢, 平尾佳彦 : ヘム合成系へのアルミニウムの影響—赤血球ウロポロフィリンノーゲン-1—合成酵素およびプロトポルフィリンとの関係— . 日腎誌 33 : 161-166, 1991
 - 12) Huber CT, Frieden E : The inhibition of ferroxidase by trivalent and other metal ions. J Biol Chem 245 : 3979-3984, 1981
 - 13) Day RS, Eales L, Disler PB : Porphyrins and the kidney. Nephron 28 : 261-267, 1981
 - 14) Takaki Yamamura, Sachie Shimo, Toru Tsuda, Kazuo Satake : Difference in the metal-binding properties between the two sites of ovotransferrin. Rep Prog Polymer Physics Jpn 28 : 633-636, 1985
 - 15) Fernandez MJ, Fernandez Sato I, Halls D, Fernandez JL, Brock J, Cannata JB : Iron (Fe) deficiency. A risk for aluminum (Al) gastrointestinal (G-I) hyperabsorption. Kidney Int 37 : 1612, 1990