

研究

慢性腎疾患（CKD）における亜鉛欠乏性貧血

亀岡病院内科 福島達夫
川崎医科大学腎臓内科 堀家英之

要約

慢性腎疾患（CKD）症例について、腎機能（e-GFR）と貧血、血清亜鉛濃度（Zn）の関連性を調査した。CKD患者123名を対象にした検討では、e-GFRとZnは正の相関関係にあり、e-GFR、Znともにヘモグロビン値（Hb）と正の相関関係にあった。すなわち、腎機能の悪化したCKD患者では貧血の状況が悪く、亜鉛も低値であることが示された。さらに、CKDのstage4、5の10症例を対象に、Polaprezincによる亜鉛補充療法を行った。その結果、血清亜鉛濃度は投与3ヶ月で正常化し、Hb値も平均で9.47→10.53g/dlで1g/dl以上の改善をみとめた。High stageのCKD患者で亜鉛欠乏と貧血を認める場合、Polaprezincによる亜鉛補充療法は有効な治療法であると考えられた。

はじめに

近年、腎機能が低下している患者は心血管イベントの発生率が有意に高く、その生命予後と残存腎機能が相関していることが知られるようになった¹⁾。腎性貧血は透析患者を含む腎機能低下症例にとっては未だ重大な合併症のひとつである。とくに本邦ではエリスロポエチン（EPO）に反応しないEPO抵抗性貧血の病態解明と治療法の改善は急務である^{2,3)}。

Hosokawaらは透析患者の血清亜鉛濃度が低いことを報告し、EPO抵抗性貧血の一因に亜鉛が関与している可能性を指摘した⁴⁾。さらに、我々は透析患者における亜鉛欠乏性貧血に対して、亜鉛を含有するPolaprezincを投与して貧血が改善することを報告した⁵⁾。このように、腎機能低下症例における亜鉛欠乏性貧血の潜在と、亜鉛補充療法の有用性が知られるようになっていく。

近年、慢性腎疾患（CKD）という疾患概念が

定着してきた。CKD患者における貧血は生命予後に関連する因子で、Cardio-Renal-Anemia（CRA）syndromeとして広く認知されるようになった⁶⁾。今回、透析導入されていないCKD症例における亜鉛欠乏と貧血の関連性、ならびに亜鉛補充療法の有用性について検討した。

対象と方法

a. 慢性腎疾患（CKD）における亜鉛と貧血の検討

対象：津山中央記念病院の外来に通院中のCKDと診断されている123名の患者。平均年齢66.4±14.2歳。男性69名（56.0%）、女性54名（43.9%）であった。なお今回の研究では、血液透析または腹膜透析を受けている患者（CKD 5d）ならびに腎移植を受けた症例は除外した。悪性腫瘍併発患者ならびに骨髄疾患を合併した症例も除外して検討を行った。

表1 e-GFRの計算式⁷⁾

$$\begin{aligned} \text{e-GFR (男)} &= 194 \times \text{Crn}^{-1.094} \times \text{Age}^{-0.287} \\ \text{e-GFR (女)} &= \text{e-GFR (男)} \times 0.739 \end{aligned}$$

方法：定期外来受診時の生化学，血算測定時に亜鉛を含むデータを同時に評価した。推定糸球体濾過量（e-GFR）は同時に得られた血清クレアチニン（Crn）から，日本腎臓学会による表1に示す計算式⁷⁾を用いて算出した。対象症例は，得られたe-GFRのデータに基づいてCKD stage1から5の5群に分類し，各群間でデータを含む臨床像の解析を行った。

統計処理：すべてのデータは平均±標準偏差で記載されている。統計解析は，二つのパラメータでの評価はPearson's regression analysis，各CKDステージ間でのデータの評価はstudent's t検定で行った。

b. 亜鉛欠乏性貧血に対する亜鉛補充療法

対象：津山中央記念病院の外来通院中で，前述の検討の対象となった透析を受けていないCKD stage 4, 5の患者の中で，血清亜鉛濃度 $59\mu\text{g}/\text{dl}$ 未満であり，鉄代謝が正常，かつErythropoiesis Stimulating Agents (ESA療法)としてEPO治療を受けている10症例を対象とした。

方法：プロマック (Polaprezinc：ゼリア新薬) を2包/日，朝夕の分2で内服を行い，2ヶ月間，貧血と血清亜鉛濃度を含むパラメータの変化を観察した。対象となった患者には，本研究に関して，プロマックは本来胃潰瘍の治療剤であるが，亜鉛を含有している薬剤であり，今回は亜鉛補充として使用する旨を説明し，書面で同意を得た。

結果

a. 慢性腎疾患 (CKD) における亜鉛と貧血の検討

1) 対象症例の内訳

CKDのstageについては表2-aにまとめている。Stage 3が33%で最多であり，次いでstage 4, 5の患者が高頻度であった。CKD導入までに汎用

表2-a CKDのstage

stage 1	4 (3%)
stage 2	10 (8%)
stage 3	40 (33%)
stage 4	35 (28%)
stage 5	34 (27%)

されていたSeldin分類では4期以上に相当する，いわゆる末期慢性腎不全症例が多くをしめていた。

CKDの原因については表2-bに列記している。今回の対象症例では，慢性糸球体腎炎 (38.2%)，腎硬化症 (30.0%)，糖尿病性腎症 (13.8%) が中心となっていた。近年の糖尿病症例の増加に伴い，我が国における透析導入患者の30%以上が糖尿病性腎症とされている。しかし，今回の検討では糖尿病性腎症は13.8%にとどまっていた。

表2-b CKDの原因疾患

慢性腎炎	47	(38.2%)
腎硬化症	37	(30.0%)
糖尿病性	17	(13.8%)
微小変化型	4	(3.3%)
低形成腎	2	(1.6%)
ANCA 関連	2	(1.6%)
遺伝性腎炎	2	(1.6%)
痛風腎	1	(0.8%)
その他	11	(8.9%)

N = 123

2) 貧血に影響する治療

ESA (Erythropoiesis Stimulating Agents) 療法を受けていた症例は，いずれもヒト組み換え型エリスロポエチン (EPO) 治療であり，ダルベポエチン使用症例はなかった。ESA療法を受けていた症例を表2-cにまとめている。合計45名 (37%) がEPO治療を受けていた。CKDのstageが高くなるにつれその頻度は増加し，stage5では25名 (73.5%) がEPO治療を受けていた。

鉄補充療法を受けていた症例は全部で16例

表 2-c 貧血治療の状況

ESA 療法		
stage1	0/4	(0%)
stage2	0/10	(0%)
stage3	5/40	(12.5%)
stage4	15/35	(42.8%)
stage5	25/34	(73.5%)
total	45/123	(36.5%)
Fe 補充療法		
stage1	0/4	(0%)
stage2	1/10	(10.0%)
stage3	3/40	(7.5%)
stage4	5/35	(14.3%)
stage5	7/34	(20.5%)
total	16/123	(13.0%)

(13%)であった(表 2-c)。各 stage ともほぼ同様の頻度で鉄補充療法を受けていた症例が認められた。

3) 各群間でのデータ

CKD の stage 1 ~ 5 ならびに全症例のデータを表 3 に列記した。貧血に関するデータでは、RBC, Hb, Ht は stage 3 以降のグループでは有意差をもって high stage ほど貧血が重篤であった。鉄代謝のマーカーについて血清鉄 (Fe)、総鉄結合能 (TIBC)、不飽和鉄結合能 (UIBC)、フェ

リチン (Ferritin) を検討したが、いずれのパラメータでも有意な相関は認められなかった。

4) 血清亜鉛と腎機能、貧血パラメータ

表 3 に CKD 各群におけるパラメータを列記した。各群での血清亜鉛濃度をプロットしたグラフを図 1 に示している。CKD の stage が進行するにつれて血清亜鉛濃度は低下していることが示されていた。また、CKD の stage1-3 では、血清亜鉛の平均値が正常上限である $60\mu\text{g}/\text{dl}$ 以上であった。一方で、stage4 以上では平均値が亜鉛補充を必要とするとされている $60\mu\text{g}/\text{dl}$ 未満まで低下していることが示され、high stage の CKD では亜鉛欠乏症が恒常的に発生していることが示された。

腎機能と貧血の関連性を評価する目的で、腎機能を e-GFR という連続変数として、貧血を RBC, Hb, Ht という連続変数として双方の関連性を評価した(図 2)。RBC, Hb, Ht については e-GFR との間に有意な正の相関を認め、腎機能が低下するほど貧血も増悪していることが示された。しかし、網状赤血球 (Ret) は有意な相関を示さなかった。腎機能と血清亜鉛濃度についても、双方を連続変数としてプロットしたグラフを図 3 に示した。腎機能と血清亜鉛濃度の間には有意な正の相関を認め、腎機能が悪い患者ほど血清亜鉛濃度が

表 3 各群間でのデータの比較

	stage1 N = 4	stage2 N = 10	stage3 N = 40	stage4 N = 35	stage5 N = 34
Crm	0.58 ± 0.00	0.75 ± 0.11	1.12 ± 0.25	2.16 ± 0.46	4.29 ± 1.27
e-GFR	98.9 ± 8.9	69.57 ± 7.71	43.7 ± 7.87	20.92 ± 4.17	10.21 ± 2.71
RBC	432.8 ± 2.48	442.7 ± 77.3	403.6 ± 62.02 *	368.1 ± 54.72 *	312.8 ± 56.14 *
Hb	12.7 ± 1.1	13.63 ± 2.07	12.5 ± 1.86 *	11.5 ± 1.81 *	9.62 ± 1.69 *
Ht	38.6 ± 2.31	40.4 ± 6.0	37.6 ± 5.25 *	34.6 ± 5.17 *	29.5 ± 4.83 *
Fe	80.3 ± 40.1	70.0 ± 82.2	75.2 ± 36.2	74.2 ± 33.4	55.3 ± 22.1
UIBC	277.0 ± 56.6	230.5 ± 57.1	218.6 ± 70.6	203.3 ± 47.6	203.2 ± 47.6
TIBC	351.5 ± 34.2	311.2 ± 43.9	297.1 ± 58.2	276.9 ± 44.0	261.8 ± 59.5
Ferritin	28.3 ± 26.8	123.5 ± 115.7	110.91 ± 127.5	186.6 ± 228.9	188.16 ± 254.8
TP	7.2 ± 0.7	7.4 ± 0.7	7.0 ± 0.7	7.0 ± 0.9	6.7 ± 3.7
Alb	4.3 ± 0.3	4.2 ± 0.4	3.9 ± 0.7	3.8 ± 0.6	3.6 ± 0.4
Zn	67.0 ± 4.8	63.4 ± 7.5	60.5 ± 10.4 *	58.6 ± 10.9 *	53.2 ± 9.5 *

* p < 0.01

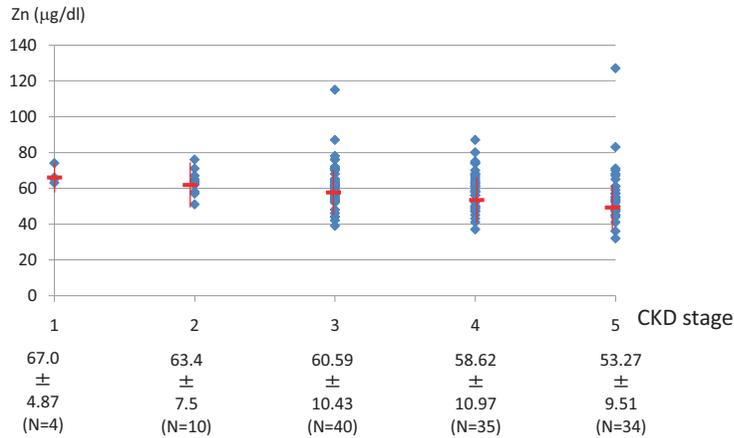


図 1 CKD のステージと亜鉛濃度

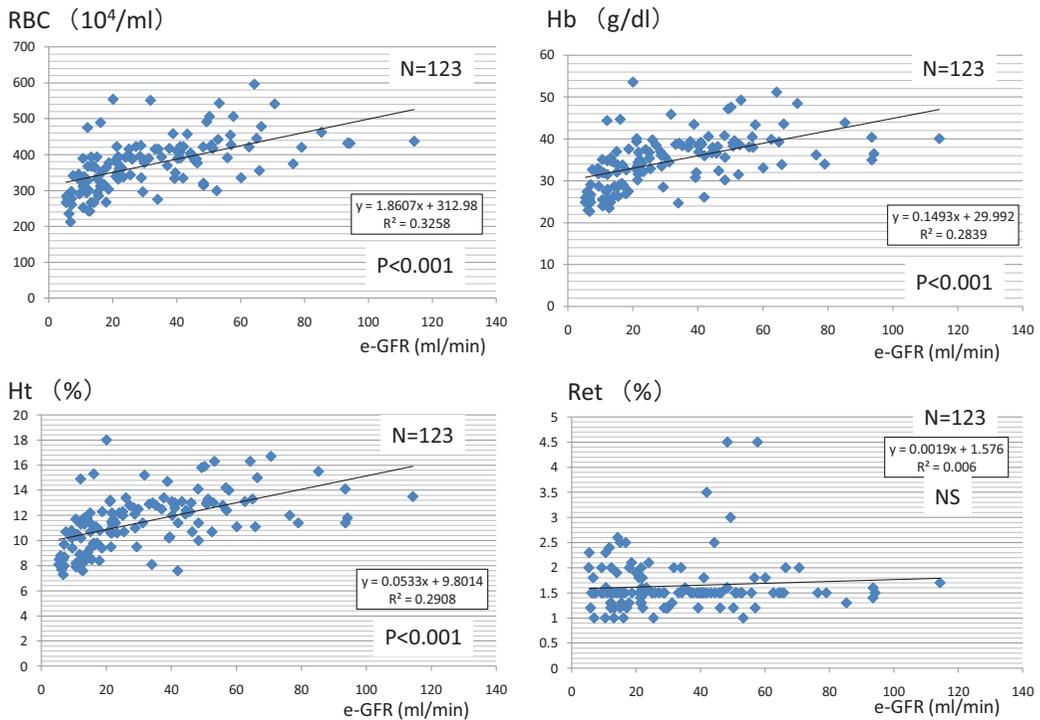


図 2 腎機能と貧血の相関

有意に低いことが示された。また、血清亜鉛については 60～80µg/dl が正常下限とされており、59µg/dl では欠乏症とされている。今回の検討では、60～80µg/dl の正常下限の症例は 56 例 (45.5%) であった。さらに 59µg/dl 以下の亜鉛欠乏状態にある患者は 62 名 (50.4%) で、

80µg/dl 以上の正常とされる患者は 5 症例 (4.0%) にすぎなかった。

血清亜鉛濃度と貧血の関連性を図 4 に示している。血清亜鉛濃度と RBC、Hb、Ht、Ret の間には有意な正の相関が認められた。血清亜鉛が高値であるほど貧血の状態が良好であることが示された。

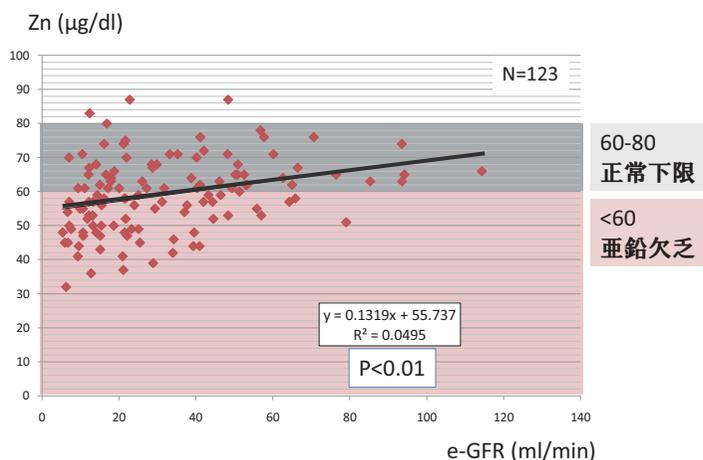


図3 腎機能と血清亜鉛濃度

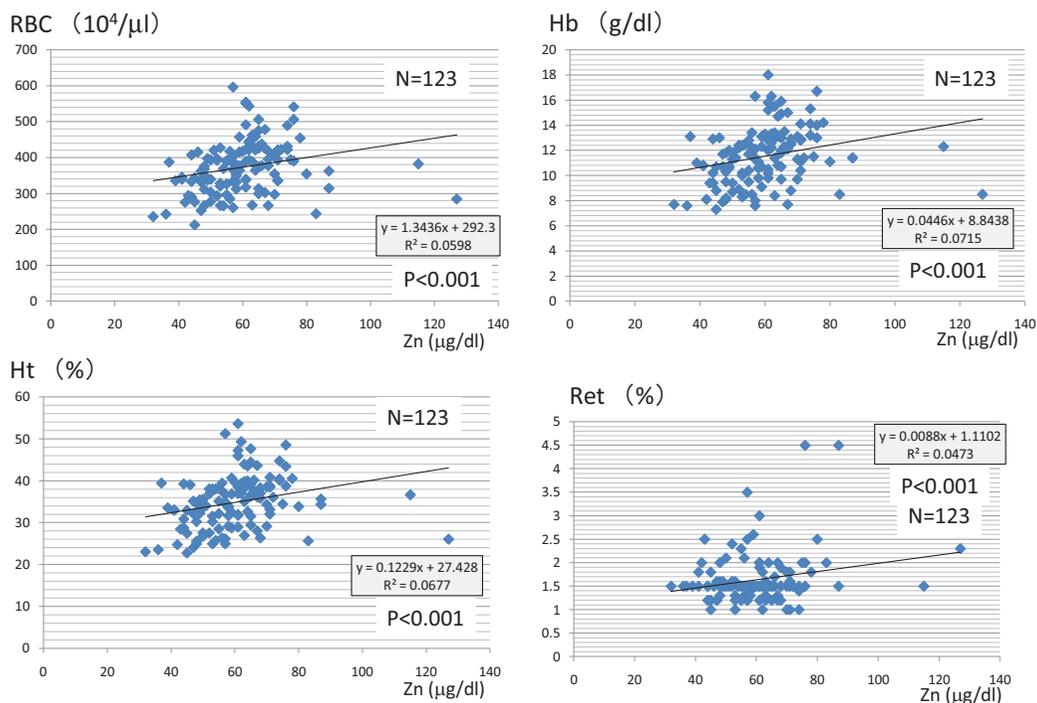


図4 血清亜鉛濃度と貧血の相関

b. 亜鉛補充療法による貧血の治療効果

10症例のCKD患者に対して、亜鉛補充療法を行った。3ヶ月にわたって貧血の状態と血清亜鉛濃度の推移を調査した。血清亜鉛濃度については図5にグラフ化して示した。調査開始前の血清亜

鉛濃度は平均で $48.6\mu\text{g/dl}$ と、亜鉛欠乏と診断される $60\mu\text{g/dl}$ を下回る数値であった。亜鉛補充療法開始1ヶ月後では $67.9\mu\text{g/dl}$ と投与前と比較して有意に上昇していた。さらに2ヶ月後には $75.7\mu\text{g/dl}$ 、3ヶ月後では $77.6\mu\text{g/dl}$ であり、2ヶ月後以降はプラトーに達したような推移を示し

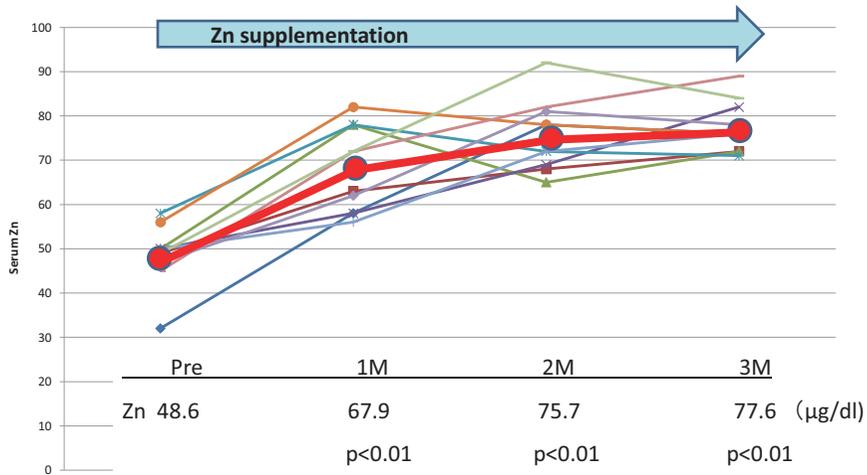


図5 血清亜鉛濃度の推移

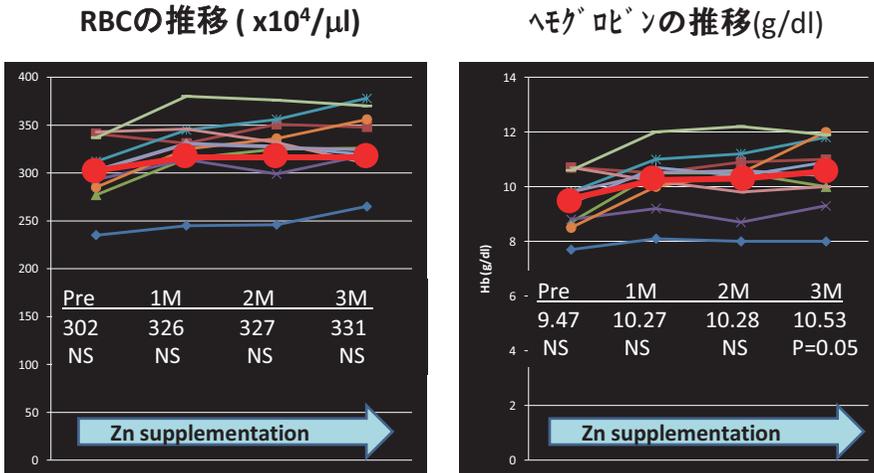


図6 亜鉛補充療法による貧血の変化

た。

一方で貧血の改善については、RBCとHbの推移のみを図6にグラフ化して示した。RBCの推移は投与前が302万/µlであり、1ヶ月後326万/µl、2ヶ月後327万/µl、3ヶ月後が331万/µlであった。統計学的には有意差はみとめられなかった。一方、Hbに関しては、投与前が9.47g/dlで、1ヶ月後が10.27g/dl、2ヶ月後10.28、3ヶ月後10.53g/dlであった。ここでも3ヶ月後のみが有意差をもって改善していた。

考察

近年、腎機能が低下している患者では、心血管イベントの発生率が有意に高く、その生命予後と残存腎機能が相関していることが知られるようになった。透析患者を含むCKD患者の腎性貧血はCRA syndromeとして、依然として重大な合併症のひとつである¹⁶⁾。1990年以降、組み換え型エリスロポエチン(EPO)製剤が使用できるようになり改善されたものの、EPOを投与しても貧血の改善しない、いわゆるEPO抵抗性貧血が臨床問題となっている。EPO抵抗性を含む維

持透析患者の貧血は生命予後にかかわる重要な因子であり、その病態の解明と治療法の改善は急務とされている²³⁾。

今回の検討に於いて、CKDstage1～4ではEPOや鉄剤を使用して、治療目標である11g/dl⁸⁾を確保できていたが、stage5では34例中25名(73.5%)がEPO治療を受けていたにもかかわらずHb値は 9.62 ± 1.69 (g/dl)であった。この値は治療目標である11g/dlを大きく下回っていた。この事実は、CKDのとくにhigh stageでは貧血対策を十分考慮する必要があることを示唆している。このように、鉄も十分処方されており、EPOも日本における保険診療の上限である24000単位/月を使用しているにもかかわらず、目標Hbを達成できていなかったのが現状であった。本邦ではEPO抵抗性貧血が多く存在することは以前から指摘されており、その対処法も記されている⁹⁾。しかし、我が国ではEPO使用量に上限があるのに対して、使用量の制限のない欧米ではEPO抵抗性貧血という単語は一般的なものではない。したがって、EPO抵抗性貧血は日本固有の用語であり、global standardではないことも強調すべきであろう。すなわち、このEPO抵抗性貧血の分野における研究成果は、日本のみで行われているといっても過言ではない。

われわれは以前から亜鉛に注目して研究を行ってきた。その研究の一環として、透析患者の亜鉛欠乏と亜鉛補充療法の有用性について報告してきた⁵⁾。この研究の礎となったデータは、Hosokawaらの透析患者における亜鉛欠乏について記載した報告⁴⁾とIwasakiらの維持透析患者に対するPolaprezincによる亜鉛補充療法の効果¹⁰⁾であるが、いずれもが日本で行われた臨床研究であることに注目していただきたい。欧米ではEPO抵抗性貧血が発生しないほどの大量EPOが使用されており、EPO抵抗性貧血を発症することはまれである。したがって、EPO抵抗性貧血の研究は皆無に等しい。

今回の研究では、図1に示すように、high stage CKDほど亜鉛濃度が低下していることが示された。さらに、e-GFRと血清亜鉛濃度は有

意な比例関係にあり、腎機能が低下すると亜鉛の吸収または摂取が低下しているものと考えられた。Mahajanらは、透析に至っていない慢性腎不全患者では、亜鉛の吸収が阻害されることにより、低亜鉛血症が発生することを報告している¹¹⁾。腎機能低下が重症化すれば、亜鉛吸収が低下することによってe-GFRと血清亜鉛濃度が比例関係になるものと考えられる。また、CKDに対する食事療法としてCKDのstage3～5の患者に対しては0.6～0.8g/kg/dayのタンパク制限が推奨されている¹²⁾。タンパク質は重要な亜鉛供給源であり¹³⁾、過剰なタンパク制限は亜鉛欠乏を来す。さらに、富田らは¹⁴⁾、血清亜鉛の基準値を84～159 μ g/dlとし、60～79 μ g/dlは亜欠乏あるいは潜在性欠乏症、59 μ g/dl以下は顕在性の欠乏症とすることを提唱している。富田らの提唱に基づいて血清亜鉛濃度毎で分類すると、驚くべきことに、潜在性欠乏症例は56例(45.5%)で、亜鉛欠乏症に分類される症例は62名(50.4%)で、正常亜鉛濃度の症例わずか5症例(4.0%)のみであった。このデータはCKD患者のほとんどは、亜鉛欠乏に陥っており、約半数の患者では亜鉛補充が必要であることを示すものであった。今後、亜鉛欠乏と補充療法については、腎臓専門医に対して広く流布する必要がある。

亜鉛欠乏性貧血については、Prasadらのイランにおける栄養障害の小児例¹⁵⁾に始まり、Nishiyamaらのrunner's anemia¹⁶⁾として広く知られている。今回検討した亜鉛濃度と貧血の関連性は図4に図示している。亜鉛濃度と貧血のパラメータはすべてが比例関係であった。Hb濃度と亜鉛濃度が相関していた。これはHb産生のメカニズムに亜鉛を核とするzinc finger proteinが重要な役割を担っていることから^{17,18)}、亜鉛欠乏により造血に関する転写因子活性の低下を招来し、ひいてはヘモグロビン産生を低下せしめるといった考察ができよう。しかし、RBC数ならびにRet数と亜鉛濃度の関連性についての解析は困難である。Ret数は造血能の指標であり、一般的にはEPOの生理活性と比例すると考えられている。今回の対象症例は、ほとんどがEPO投与を受け

ており、体外由来のEPOのため体内でのEPO分泌能は検討できなかった。したがって、血清亜鉛濃度とEPO分泌能の関連性の評価ができなかった。今後検討すべき課題の一つである。

CKD患者における亜鉛欠乏症と補充療法については、亜鉛濃度の変化は図5に、貧血のパラメータを図6に示した。今回の検討では、対象症例が10症例と少なかったために、貧血の改善については統計学的有意差が得られたのはHb値での3ヶ月目のみであった。しかし、1ヶ月目から、EPO量の変更も鉄剤も投与されていないにもかかわらず、Hb値は1ヶ月目で0.8g/dl改善していた。これは対象症例が増加すれば、有意な値になるものと思われる。RBCについても同様で、1ヶ月目で20万/ μ lの改善、3ヶ月目で29万/ μ lの改善を認めた。有意差こそ認めなかったが、対象症例を増やしての検討が必要であろう。亜鉛濃度に関しては1ヶ月目から有意に増加していた。その後同じ量の亜鉛を補充したが、低下することもなく、2ヶ月目で75.7 μ g/dl、3ヶ月目で77.6 μ g/dlとほぼプラトーに達していた。この事実は腎機能障害が高度であるCKDのstage4,5の症例にあっては、一日34mg/日の亜鉛補充は適量であり、正常血清亜鉛濃度を維持するために必要な投与量であることを示唆するデータである。

まとめ

近年、慢性腎疾患（CKD）という疾患概念が

定着し、これらの患者における貧血はCardio-Renal-Anemia（CRA）syndromeとして広く認知されるようになった⁶⁾。またGoらは残存腎機能毎で5段階のステージに分類し、腎機能低下が強い症例ほど、心血管イベントや生命予後が不良であることを示した¹⁾。この事実は、CRA syndromeがCKD患者における貧血と生命予後が強い相関関係にあることを示している。腎機能低下症例における貧血治療の重要性を示唆する所見である。今回検討したのは保存期慢性腎不全であるが、これは世界でも初めての検討である。世界で初めての検討には理由がある。本邦では保存期慢性腎不全では24000単位/月、透析患者では9000単位/月がEPOとしてのESA治療の保険診療の上限である。他方、欧米ではEPO製剤の使用に上限が設けられていないことから、EPO投与量を増加させ、EPO不応性貧血という状況が起こりえない投与量となっている。したがって、EPO不応性貧血という単語はglobal standardではなく、日本でしか通じないlocal termとなっている。したがって、亜鉛に興味を持って研究に当たる環境は日本を含めて、医療費の困窮している医療経済後進国のみである。しかし、病態を解明するには好都合の環境とも言えよう。

今回の検討が一つのヒントとなって、さらに世界での検討となることを期待したい。

◆文献

- 1) Go AS, et al : Chronic Kidney Disease and the Risks of Death, Cardiovascular Events, and Hospitalization NEJM 351 : 1296, 2004
- 2) Robinson BM, et al : Anemia and mortality in hemodialysis patients. Accounting for morbidity and treatment variables update over time. Kidney Int; 68 : 2323, 2005
- 3) Silverberg D, et al : The cardio-renal anaemia syndrome: does it exist? Nephrol Dial Transplant;18 viii7, 2003
- 4) Hosokawa S, et al : Effect of erythropoietin on trace elements in patients with chronic renal failure undergoing hemodialysis. Nephron; 65 : 414, 1993
- 5) Fukushima T, et al : Zinc Deficiency Anemia and Effects of Zinc Therapy in Maintenance Hemodialysis Patients Therapeu Apheresis and Dialysis 13 : 213, 2009
- 6) Silverberg D, et al : Erythropoietin should be part of congestive heart failure management. Kidney

Int 64 S40, 2003

- 7) 日本腎臓学会編集：CKD診療ガイドライン2009
第1章：CKDの診断. 日腎誌 51：915, 2009
- 8) 日本腎臓学会編集：CKD診療ガイドライン2009
第6章：腎性貧血. 日腎誌 51：955, 2009
- 9) 2008年版日本透析医学会編集：慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン. 日本透析会誌 42：675, 2008
- 10) Iwasaki S, Suzuki R, Nomura K, et al：Oral zinc supplementation reduces mean erythropoietin dose in EPO-required hemodialysis patients. J Am Soc Nephrol, 12：357A, 2001
- 11) Mahajan SK, Bowersox EM, Rye DL, et al：Factors underlying abnormal zinc metabolism in uremia. Kidney Int Suppl; 27：S269-273, 1989
- 12) 日本腎臓学会編集：CKD診療ガイドライン2009
第4章：CKDと栄養. 日腎誌 51 940-944, 2009
- 13) 松田一郎：微量元素の栄養学. 小児医学 25：203, 1992
- 14) 冨田 寛, 他：エビデンスに基づいた血清亜鉛値の診断基準. Biomed Res Trace Elements 18：54, 2007
- 15) Prasad AS, et al：Syndrome of iron deficiency anemia, hepatosplenomegaly, dwarfism and geophagia. Am J Med 31：532, 1961
- 16) Nishiyama S, et al：Zinc status relates to hematological effects in women endurance runners. J Am Coll Nutr 15：359, 1996
- 17) Lee MS, et al：Three-dimensional solution structure of a single zinc finger DNA-binding domain. Science 245：635, 1989
- 18) Suzuki H, et al：Heme regulates gene expression by triggering Crml-dependent nuclear export of Bach1. EMBO J 23：2544, 2004

Summary

We evaluated the correlation renal function, anemia, and serum zinc concentration in 123 patients with CKD. The e-GFR and zinc concentration was significant correlation. The correlation between e-GFR and hemoglobin (Hb) was also significantly positive. Therefore CKD patients with severer impaired renal function have lower serum zinc concentration. Moreover, to evaluate Zn supplement therapy for Zn deficiency CKD patients, 10 patients with stage 4-5 CKD take orally conventional dose of the Polaprezinc, which contains 34mg of zinc/daily, for three months. Their serum zinc concentration was recovered into normal range (77.8 μ g/dl) after 3 months. Hb was also improved (9.47 \rightarrow 10.53g/dl) rather than 10.5g/dl for 3 months. We emphasize here that the patients with high stage CKD usually fall into zinc deficiency status. Zinc supplement therapy is effective to the patients with high stage CKD.