

研究

リウマチ性疾患と亜鉛

篠ノ井総合病院 リウマチ膠原病センター 小野静一 整形外科 丸山正昭
奈良県立医科大学整形外科 川手健次

要 約

リウマチ性疾患において血清亜鉛が低値を示し、亜鉛投与が症状の改善に有効とされている。自験例を中心にその有効性を検討した。

1. 第 1 例は関節穿刺後感染をおこした 76 歳女性で、皮膚は脆弱で血清亜鉛は $33 \mu\text{g}/\text{dL}$ と著明な低値を示した。これを機に皮膚脆弱性を示す患者について血清亜鉛を測定したところ全例低値を示した。
2. 関節リウマチ患者 312 例中 228 例 (73.1%) は血清亜鉛は $70 \mu\text{g}/\text{dL}$ 未満であった。低亜鉛症例に 1 日 33.9mg の亜鉛を 6 カ月間投与し、この間抗リウマチ薬の変更のなかった 81 例について血清亜鉛値、自覚症状、Disease Activity Score 28 (DAS28) を測定したところ 64 例において血清亜鉛値の増加と自覚症状の改善をみた。
3. 線維筋痛症、脊椎関節炎などの慢性疼痛性疾患においても血清亜鉛低値症例に 6 カ月間亜鉛の経口投与を行い疼痛軽減効果がみられ、改善率は高用量で高率であったが、血清銅の低下に注意を要する。
4. 関節リウマチの人工関節置換術施行例に術前より亜鉛投与を行うと術前 1～2 カ月投与群より術前 6 カ月投与群において、皮膚壊死・癒合不全などの合併症がより少ない。術後 3 日で血清亜鉛 $60 \mu\text{g}/\text{dL}$ を維持するよう術前、術後に十分な亜鉛補充を行うことが必要である。
5. 全身性エリテマトーデス (SLE) MCTD、強皮症でも血清亜鉛は低値を示し、亜鉛投与が症状改善に有効である。
6. 病院職員の健康診断で希望者に血清亜鉛を測定したところ男女とも血清亜鉛は一般住民の平均値より低く医療従事者は自己の健康にも充分注意することが必要であると考えられた。

はじめに

関節リウマチにおいて亜鉛欠乏が進行すると合併症が増えて QOL が低下し、さらには感染症も起こりやすく予後不良にいたる。そこで、カルノシン亜鉛を関節症状および皮膚症状の改善のために投与しているうちに思いもかけない症状の改善がみられたので、それをまとめて独自の「24 項目の亜鉛欠乏症に関するアンケート」(以下「亜

鉛アンケート 24」)と略す)を作成した(図 1)。その「亜鉛アンケート 24」を使用し、カルノシン亜鉛の 6 カ月間投与前後でどの症状が改善しやすいかをみた¹⁾。結果は精神不安定性、味覚障害が改善しやすく、記憶力低下などが改善し難い傾向があった。この Study1 が終了後にも 6 カ月または 1 年延長して継続投与すると残存していた症状が改善した症例があったので、6 カ月以上の継続投与は有効であると考えられた。また、常用量

| | | | | | |
|------------------|----|----|---------------|----|----|
| 1) 疲労感／からだがだるい | ある | ない | 13) 下痢 | ある | ない |
| 2) 肌荒れ／肌がかゆい | ある | ない | 14) ひふが化膿しやすい | ある | ない |
| 3) 顔のしみ | ある | ない | 15) 帯状疱疹の痛み | ある | ない |
| 4) 口内炎／舌が痛い | ある | ない | 16) 味がおかしい | ある | ない |
| 5) 赤ら顔 | ある | ない | 17) 目がかわく | ある | ない |
| 6) 微熱 (37 度以上の熱) | ある | ない | 18) 床ずれ | ある | ない |
| 7) 風邪をひきやすい | ある | ない | 19) 尿のきれが悪い | ある | ない |
| 8) 髪の毛が抜ける | ある | ない | 20) 頭痛 | ある | ない |
| 9) お腹が痛い | ある | ない | 21) 関節の痛み | ある | ない |
| 10) 目が見えづらい | ある | ない | 22) 関節の腫れ | ある | ない |
| 11) 耳が聞こえづらい | ある | ない | 23) 記憶力が落ちた | ある | ない |
| 12) 気持ちが不安定 | ある | ない | 24) 精力が落ちた | ある | ない |

図 1 24 項目の亜鉛欠乏症に関するアンケート

から 2 倍量へ増量し継続投与したところ 6 カ月投与では改善しなかった症状が消失した症例がみられた。ところが、カルノシン亜鉛を投与し続けた 428 症例の内 4 例において血清銅値の低下をみた。そこで、亜鉛と銅は同時に測定を行い、院内で 1 時間以内に確認できるようにした。

次いで Study2 は線維筋痛症、脊椎関節炎を含めた疼痛性疾患にボラプレジンクを 1g, 1.5g, 2g 投与して効果判定を行った。血清亜鉛値は亜鉛投与量依存的に増加した。Visual Analog Scale による“痛み”の推移は、いずれの群でも投与後有意な減少がみられた。その改善率は高用量群で優れていた。

関節リウマチの手術の前後の亜鉛投与が手術にどう影響するかを検討した論文はない。そこで Study3 として、他の医師から紹介され 1 カ月から 2 カ月の亜鉛補充で手術に臨んだ第 1 群と、6 カ月以上前から亜鉛補充して手術に臨んだ第 2 群とでの血清亜鉛、銅の推移をみた。結果は第 1 群では手術後の亜鉛低下が大きく、第 2 群では有意差を持って高く維持できた。第 1 群では皮膚壊死、皮膚癒合遅延も多かった。手術 3 日後の血清亜鉛値 60 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 以上の維持が必要と考えられた。

さらに当院に勤務している医師看護師を含めた職員の健康診断において、検査を希望した人のみの亜鉛と銅の検査、アンケート調査を行った。結果は、一般会社に比較して亜鉛値は低く銅値は高かった。患者においての検査はもちろんだが、対応する職員自身が自己の亜鉛値に注意すべきであ

る。

1. 関節リウマチで亜鉛測定のきっかけ

関節リウマチ患者の血清亜鉛値が低いのを最初に指摘したのは Simkin らである²⁾。しかしその実感を持つものは 10 数年前は少なかった。11 年前に 16 年目の整形外科医であった私は関節穿刺を行って一度もその関節に感染を起こしたことはなかった。前勤務病院において、76 歳女性の関節リウマチ患者に関節穿刺を行った症例であるが、初めてその関節が感染を起こし、衝撃を受けた。それ以上にもっと衝撃的であったのは、上司の「関節リウマチの関節注射では感染は多くある。」という言葉であった。これは原因究明が必要と判断し諸検査を行ったが、通常の検査で異常は出なかった。セロファンに如く弱い皮膚の特性に注目し、亜鉛の低下を疑い、当時は一般的でなかった血清亜鉛値を測定した。亜鉛値は 33 $\mu\text{g}/\text{dL}$ で当時の 70 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 以上という基準値にさえ遠く及ばない低値であった。

そこで、関節リウマチ患者において皮膚が弱い患者全員の亜鉛値を測定した³⁾。皮膚の弱さを下腿の疼痛閾値で代用し、値が低い患者全員において血清亜鉛値を測定したところ当時の基準値 70 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 未満であったが(図 2)、症例 2 の 71 歳女性の関節の化膿は亜鉛補充により治癒した。しかし腸管破裂を 4 回起こし、また、精神的には非常に不安定であった。6 ヶ月後に胃潰瘍の吐血

| 症例 | 年齢 | 性別 | 血清亜鉛値 | 症例 | 年齢 | 性別 | 血清亜鉛値 |
|----|----|----|-------|----|----|----|-------|
| 1 | 64 | F | 25 | 14 | 49 | F | 51 |
| 2 | 71 | F | 33 | 15 | 76 | F | 51 |
| 3 | 62 | F | 36 | 16 | 76 | F | 52 |
| 4 | 65 | F | 37 | 17 | 69 | F | 52 |
| 5 | 56 | F | 38 | 18 | 58 | F | 52 |
| 6 | 50 | F | 47 | 19 | 68 | F | 52 |
| 7 | 71 | F | 47 | 20 | 78 | M | 52 |
| 8 | 56 | F | 47 | 21 | 72 | F | 54 |
| 9 | 69 | F | 48 | 22 | 69 | F | 54 |
| 10 | 59 | F | 49 | 23 | 63 | F | 54 |
| 11 | 72 | F | 49 | 24 | 43 | F | 55 |
| 12 | 51 | F | 50 | 25 | 61 | F | 55 |
| 13 | 68 | F | 50 | 26 | 78 | F | 56 |

図 2 皮膚脆弱な関節リウマチ患者の血清亜鉛値

DAS28評価の比較

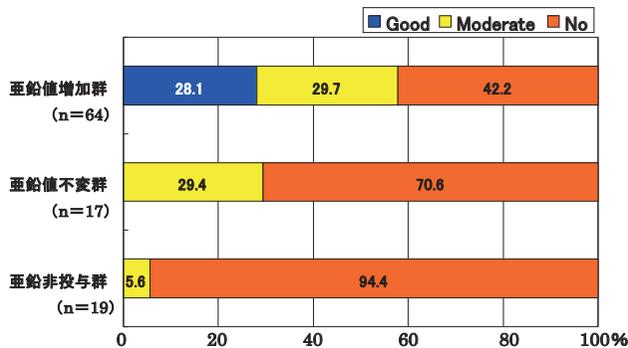


図 3 亜鉛投与して亜鉛増加した群としない群，亜鉛投与しなかった群での DAS28 の改善

で死亡した。

症例 4 は 65 歳女性，2 年 4 カ月間肺炎球菌の喀痰排出が消失せず，亜鉛値 37 $\mu\text{g}/\text{dL}$ と判明。両前腕皮膚の圧痛閾値の平均は 1.27kg で，健康人の $4.78 \pm 1.84\text{kg}$ を大きく下回った。両下腿皮膚の圧痛閾値の平均は 0.63kg で，健康人の $4.02 \pm 1.84\text{kg}$ を大きく下回った。カルノシン亜鉛投与も虚しく 1 カ月後に胃潰瘍穿孔で死亡した。

症例 10 は亜鉛値 49 $\mu\text{g}/\text{dL}$ で脛を少し打撲しただけで弱毒菌である表皮ブドウ球菌により化膿した。症例 12 は亜鉛値 50 $\mu\text{g}/\text{dL}$ で糖尿病を合併していた。第 1, 2 足趾が化膿し足趾切断し治療した。私が退職後はカルノシン亜鉛投与は中止

され，亜鉛値は未測定のまま 10 年後に死亡された。

亜鉛値が低いことは獲得免疫系および自然免疫系の機能を減弱させたり，ウイルス等の易感染を誘導するので⁴⁶⁾ いかにか亜鉛値を基準値まであげるかが問題である。

2. 関節リウマチと亜鉛

篠ノ井総合病院リウマチ膠原病センターに 2001 年 4 月から 2004 年 10 月の間に通院した関節リウマチ患者 312 例の血清亜鉛値を測定した結果，70 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 未満の症例は 228 例 (73.1%) であっ

た、このうちの関節症状、関節外症状の訴えのある患者に対してポラプレジンク（プロマック®）1g（亜鉛 33.9mg 含有）を6カ月投与して、自覚症状の改善を調べた。その期間に抗リウマチ薬の変更のなかった81例について血清亜鉛値、自覚症状の改善の有無、Disease Activity Score28（以下 DAS28）について調査した（Study 1）。

81例のうち血清亜鉛増加例は64例であった。CRPは 1.82 ± 2.16 から 1.22 ± 1.51 と有意に（ $p < 0.05$ ）改善し、DAS28の改善も Good response が28.1%あった。自覚症状については、精神不安定性および味覚障害の改善が認められた。また、亜鉛投与しても血清亜鉛値が不変であった17症例でも、関節痛、関節腫脹、疲労感、肌荒れ、口内炎などの自覚症状が改善していた⁷⁾。

しかし、血清亜鉛低値にも拘わらず亜鉛投与できなかった19症例では全く自覚症状は改善されず、DAS28の改善についても Good response は

0%であった。

症例1. 2004年4月、31歳の時点で顔のしみ、胃部不快感、頭痛、風邪をひきやすい、皮膚の脆弱性があった。しかしDAS28は3.44であり、血清亜鉛値は当時の正常下限 $70 \mu\text{g}/\text{dL}$ であったが、本人が亜鉛の補充療法を拒否したので投与できなかった（図4）。DAS28が5.06と悪化し、亜鉛が $62 \mu\text{g}/\text{dL}$ に低下した時点で亜鉛補充に同意しポラプレジンク1gを開始した。5ヶ月後には亜鉛値は $97 \mu\text{g}/\text{dL}$ に増加、DAS28は3.12に回復し、それまで改善しなかった胃部不快、頭痛、風邪のひきやすさが改善し顔のしみも消失した（図5）。それ以降の継続投与でDAS28は1.46まで改善しただけでなく、顔のしみ、歯槽膿漏も治癒した。線維筋痛症の圧痛点は18か所あったのが、6カ月で0か所に消失した。また、初診時から3カ月までは「死にたい。」と外来で何度も言っていたのが、6カ月後は気力も充実してすべてのことに対して意欲が出てきた。

症例2. 50歳女性、主訴は多関節痛。亜鉛値は $60 \mu\text{g}/\text{dL}$ と低いので、2004年9月から亜鉛内服を開始した。5ヶ月後に亜鉛が $19 \mu\text{g}/\text{dL}$ 増加し、DAS28は4.27から3.0に改善した（図6）。その後、1年9ヶ月投与を続けているが、皮膚発疹、脱毛、腹痛、頭痛などは改善したままで、CRPは0.10でDAS28も2.66であり関節リウマチ治療成績判定基準でも Good response を維持できていた。

亜鉛には脳から銅、鉛、水銀、カドミウムなどの有害な重金属を取り除く働きがあることが判明している。脳内で亜鉛が欠乏すれば、銅レベルが上がり、気分の激変があると言われるので、亜鉛補充で気分の不安定さを改善できたことは脳にも

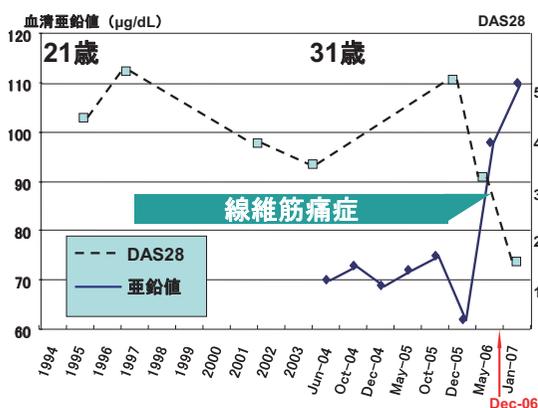


図4 当時の基準値 $70 \mu\text{g}/\text{dL}$ を下回ってから亜鉛補充して症状改善した症例

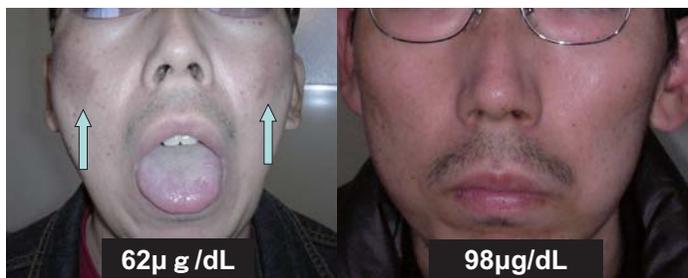


図5 亜鉛補充でしみの消失した症例

著効症例提示

50歳 女性

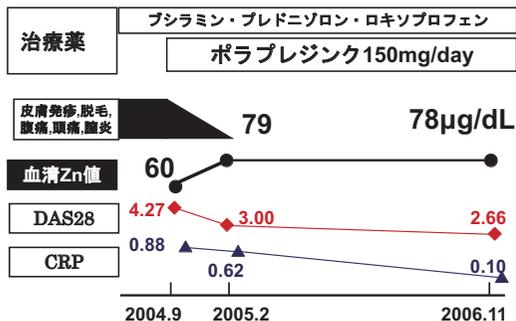


図6 亜鉛補充で亜鉛増加しDAS28の改善と5つの症状消失をみた著効症例

亜鉛が行き渡ってきた証拠であろう。現時点で記憶力が良くなったという人はわずかである。脱落例が多いが、今後も継続して亜鉛の内服を続けた後に記憶力が良くなったと言って喜んでくれる人が増えるのを期待している。

血清亜鉛値があがらなくても亜鉛投与に伴い症状が改善した例を示す。

症例3. 58歳女性, 1999年発症の関節リウマチ。

6カ月の亜鉛内服だけで、3年間ずっと下着の中におりものシートを入れていたのが不要になり、2年10カ月内服していたエストリール1mgも不要になった。ポラプレジンク1gを内服して亜鉛値は51 µg/dLから56 µg/dLまでわずかに増加し3ヶ月後には帯下が減少し、6ヶ月後に亜鉛値53 µg/dLであったが帯下が消失。以後帯下は消失したままで、エストリールも内服せずすんでいる。

身体全体で亜鉛が不足していても、血清亜鉛濃度があまり下がらないことは、和田らがBiomed Res Trace Elements 1993年で述べている通りである。従って、血清中で60 µg/dL台に低下しているのは、明らかに異常と言わざるを得ないが、補充して症状は良くなってなかなか血清亜鉛が増加しない例があるのも事実である。

3. 線維筋痛症, 脊椎関節炎を含む慢性疼痛性疾患に対する亜鉛補充の効果

Study1では関節リウマチ患者の亜鉛欠乏症に

微量元素の推移

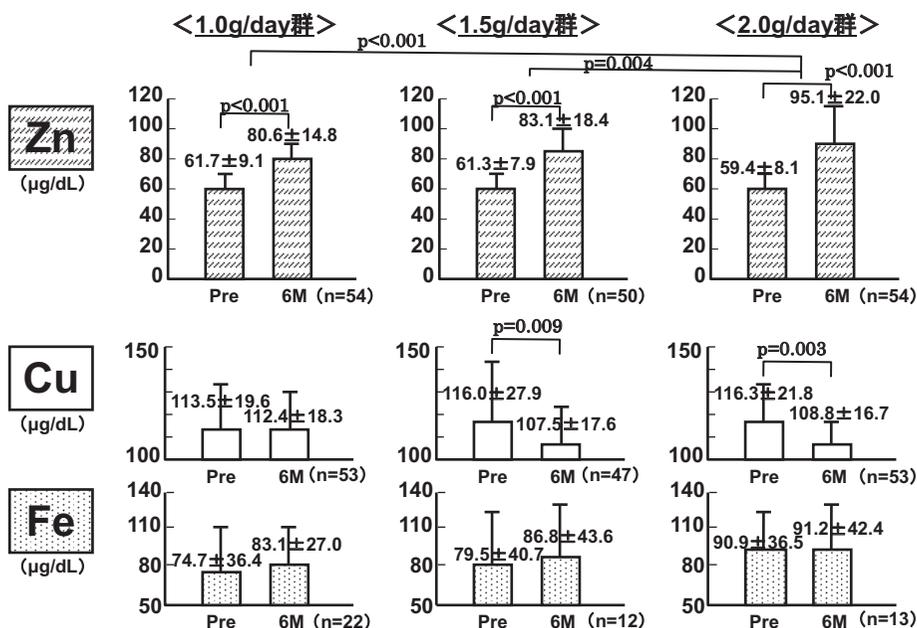


図7 疼痛性疾患での亜鉛補充による微量元素の推移

CRPの推移 (mg/dL)

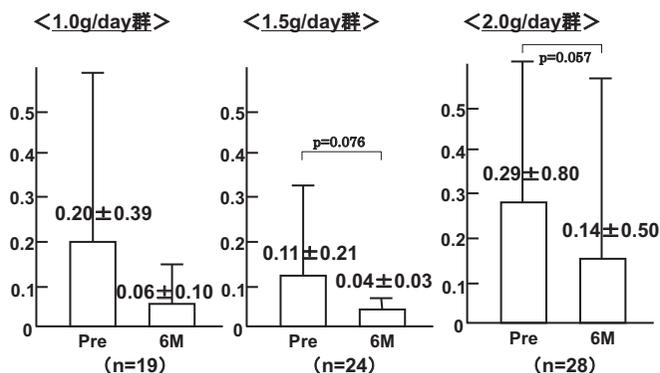


図8 亜鉛の2倍量投与によるCRPの改善

痛み: Visual Analog Scaleの推移

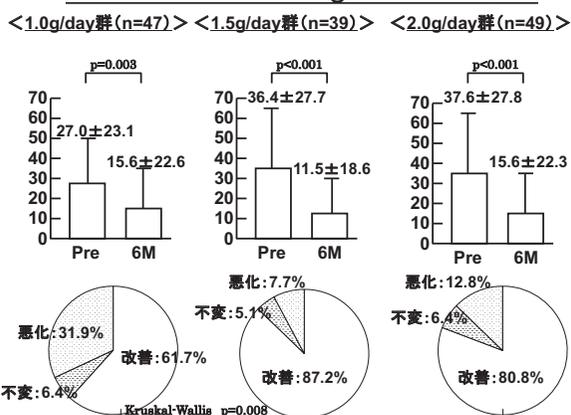


図9 亜鉛投与によるVASの改善

亜鉛を投与して線維筋痛症の痛みが消失した例があり、それを踏まえて血清亜鉛値 $80 \mu\text{g}/\text{dL}$ 未満の慢性疼痛性疾患に6カ月間亜鉛補充して痛みなどの症状が消失するか否かを検討した。長野県と長崎県で亜鉛欠乏症に対するポラプレジンク 2g 投与が許可されたので、2g、1.5g、1gの投与量による血清亜鉛値の増加、銅値の低下、自覚症状の改善をみるために無作為に封筒法で行った。今回も「亜鉛アンケート24」を使用した。血清亜鉛値は亜鉛投与量依存的に増加した。一方、血清銅は有意に低下した。血清鉄に有意な変化はなかった(図7)。CRPはいずれの投与群でも低下傾向がみられたが、有意差はなかった(図8)。

Visual Analog Scaleによる“痛み”の推移は、いずれの群でも投与後有意な減少がみられた。その改善率は高用量群で優れていた(図9)。痛みの神経は主にグルタミン酸神経系とサブスタンス p 神経系であるが、亜鉛の関与⁸⁾が言われており、そのことで痛みが改善したと思われる。

Face Scaleによる“気分”の推移は、いずれの群でも投与後有意な減少がみられたが、改善率には差はみられなかった(図10)。各自覚症状の改善において、いずれの群でも改善効果はあるものの、用量依存性はみられなかった(図11, 12, 13)。ポラプレジンク高用量投与における副作用は、空腹時の服用を避けることで抑えられ、安全

気分: Face Scaleの推移

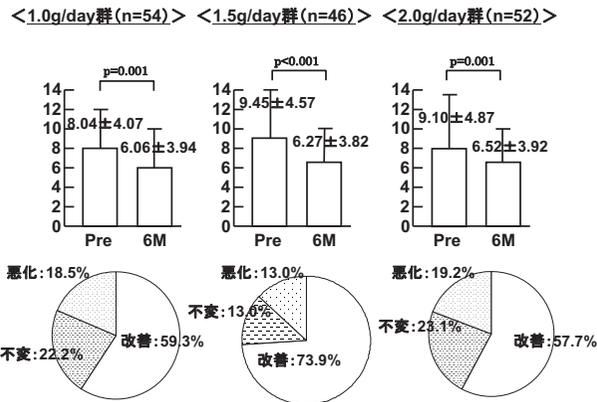


図 10 亜鉛投与による Face scale の改善

おもな自覚症状の推移

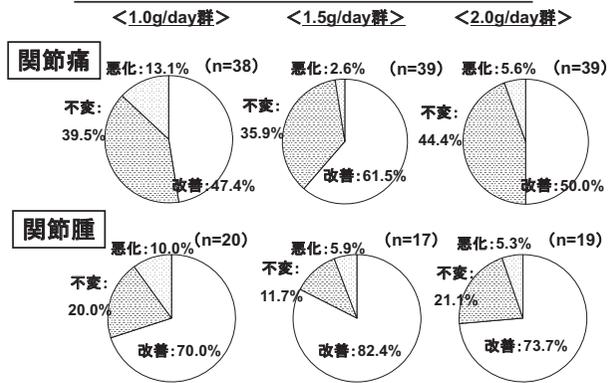


図 11 亜鉛投与による痛みと腫脹の改善

おもな自覚症状の推移

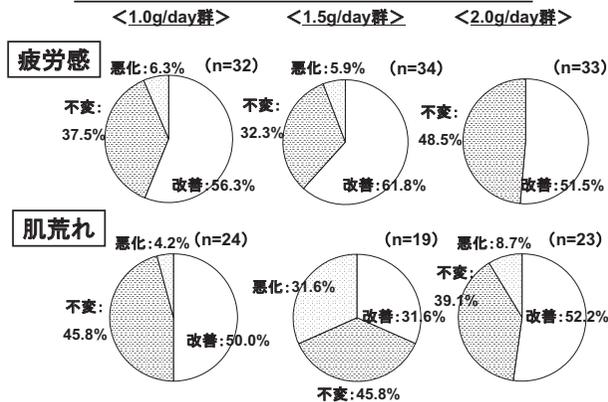


図 12 亜鉛投与による疲労感と肌荒れの改善

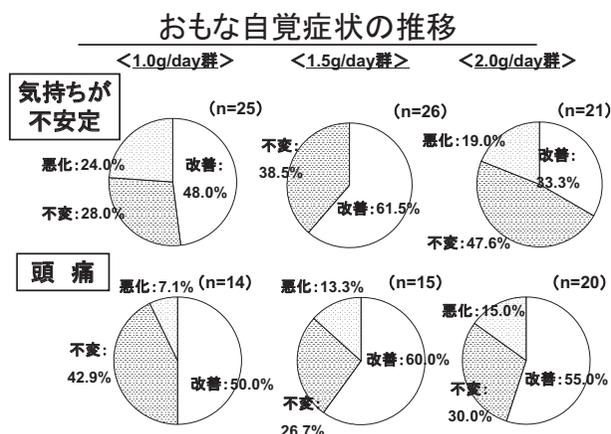


図 13 亜鉛投与によるおもな自覚症状の改善

性の高い薬剤であることが示唆された。

ところが、Study1 と Study2 を含めて、亜鉛を投与し続けた 428 症例の中で 4 例の血清銅値低下例が出た。亜鉛と銅は同時に測定を行いその日のうちに低い銅値が出れば、即日ココアにポラプレジンクを加えた粉（ココア 100g に対してポラプレジンク 2g であると、亜鉛：銅が 19.7：1）を 1 日 25g くらいの摂取を勧めている。基準値下限に近付いた血清銅値の症例では、ポラプレジンクを夕方 1 錠に減量して 1 カ月間隔で亜鉛、銅値を経過観察することで値は安定した。

4. 亜鉛補充で関節リウマチの人工関節置換術の経過は良くなるか

亜鉛は筋肉に約 60%、骨に約 30% が含まれており、関節痛が原因で日常動作を含むすべての運動が出来なくなってくる関節リウマチの患者では筋肉は減っており、体全体における亜鉛貯蔵量においても問題が多いと考えられる。

ポラプレジンク（プロマック®）1g を 6 カ月投与すれば血清亜鉛値が増加しなくても、関節リウマチ患者の多くで多彩な症状が改善することはすでに述べた⁷⁾。これを踏まえて、他の医師から紹介されて人工関節手術の 2 カ月または 1 カ月前からしか亜鉛補充できなかった症例群（以下第 1 群

と略す）と人工関節置換術の 6 カ月以上前からの亜鉛補充を行い得た症例群（以下、第 2 群と略す）との術前術後の血清亜鉛値、銅値の推移と手術の結果における差を retrospective に検討した。

第 1 群は 67 例で年齢 65.7 歳 ± 8.9 歳、第 2 群は 24 例年齢 68.3 ± 7.7 歳であり、年齢における有意差はない。

手術 1 カ月前の亜鉛値は平均でみるとやや第 2 群の方が高値にみえるが、 $p = 0.12$ で有意差はない（図 14）。しかし、1 週間前では $p < 0.01$ で第 2 群が高値である。第 2 群は Study 1 の結果から考えて、亜鉛長期投与によって精神的ストレスに耐えやすくなったと考えた。手術を決めてからの 1 カ月間は誰でも不安が付きまとうことがあり、特に他の医師からの紹介患者は、病棟に入って看護師と医師の性格や温かな病棟の雰囲気を知ってからようやく手術を決めた自分に納得したと言った患者は直接聞いただけで 10 人以上いた。

第 1 群では、亜鉛補充しているにも拘わらず、手術直前に亜鉛値が $10 \mu\text{g}/\text{dL}$ 以上も 1 カ月前より低下してしまった症例が 4 例あり、22、15、14、 $13 \mu\text{g}/\text{dL}$ の低下であった。第 1 群では手術の不安感から亜鉛消費して急激低下が起こった例といえるであろうか。第 2 群では亜鉛値が $10 \mu\text{g}/\text{dL}$ 以上低下したのは 1 例のみで $14 \mu\text{g}/\text{dL}$ の低下であった。

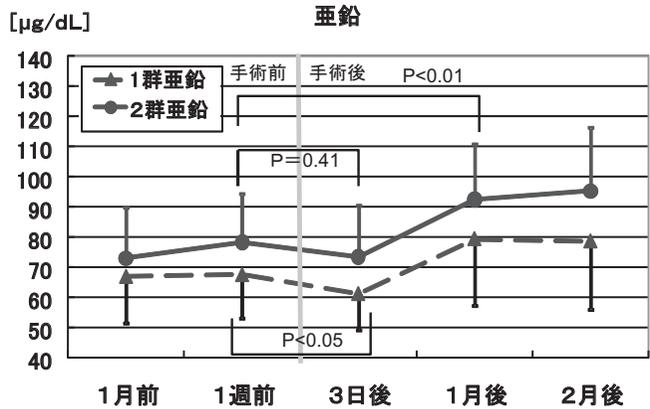


図 14 1～2カ月前から亜鉛補充した第1群と6カ月前から補充した第2群での手術前後の血清亜鉛値の変動の違い

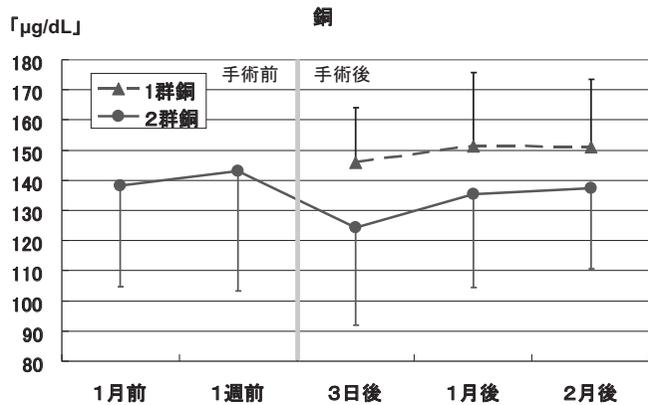


図 15 1～2カ月前から亜鉛補充した第1群と6カ月前から補充した第2群での手術前後の血清銅値の変動の違い

6カ月前から亜鉛投与している第2群は手術1週間前から手術3日後の間で亜鉛値が落ちていない ($p = 0.41$)。鉄におけるフェリチンの役割のような貯蔵蛋白はないといわれている亜鉛ではあるが、6カ月の間には筋肉、骨その他の臓器に亜鉛がある程度は補充貯蔵されて、術後の亜鉛値低下を最小限に食い止められたのではないかと考えられた。

入院している間、特に手術後の筋肉、骨、靭帯、皮膚を修復している間には、1日必要量の2倍を越える亜鉛50mgよりも多い量、すなわちポラブレジンク最大許容量2g(亜鉛67.8mg含有)内服と亜鉛含有糖・電解質・アミノ酸製剤持続静脈内

投与(経静脈亜鉛0.7mg)を行っていた。

結果として治癒が劇的に促進されていることを考慮するならば、亜鉛消耗の激しい病態において亜鉛は1日50mgよりももっと多い量、70mg以上を投与して良いと判断すべきである。ただし、銅の低下に注意を払う必要はある。銅はすべての検査時と検査時との間において有意差がなかった(図15)。

第1群は銅検査が院外検査であった頃の症例が多く、手術前検査値、既往歴や皮膚などに異常がない症例では手術前に銅は測定しない場合が多くデータとして有用でなかったため、術前銅値に関しては除外した。

第2群で銅が $95\mu\text{g}/\text{dL}$ 以下に低下した症例は78歳の右人工膝関節と63歳の人工股関節の女性のみであった。手術3日後にそれぞれ $91, 92\mu\text{g}/\text{dL}$ まで下がったが、1カ月後にはそれぞれ $93, 102\mu\text{g}/\text{dL}$ と徐々に回復し、その後の1年以上の経過の中でも、検査値および血管脆弱性を含めて临床上に問題は起きていなかった。

第1群は67例で皮膚壊死3例、皮膚癒合不全4例であった。第2群では皮膚壊死、皮膚癒合不全ともに1例もない。術後3日で血清亜鉛値 $60\mu\text{g}/\text{dL}$ 以上で皮膚壊死になっている症例はないので、手術3日後に $60\mu\text{g}/\text{dL}$ 以上を維持するように術前術後の十分な亜鉛補充が必要と考えている。

この人工関節手術の短期間のStudy3において、亜鉛の大量投与で1例も銅が基準値以下に低下しなかったことを考慮すれば、予想以上に手

術前後における亜鉛の安全域は広いといえる。最近で紹介された症例において、すぐに手術を行うことはない。亜鉛と銅値を測定して、血清亜鉛値が低値であれば少なくとも6カ月の亜鉛の事前投与をしてから手術している。

このStudy3とは別の症例になるが、どうしても緊急的に手術しなくてはならない場合で、危険性が高いと考えた症例は、入院して手術2週間前から術後2週間までの亜鉛含有糖・電解質・アミノ酸製剤持続静脈内投与とポラプレジンク2g（朝0.5：昼0.5：夕1）が有効であった。もちろん、亜鉛・銅の頻回の検査が必要のため、自分の病院での検査が必要になる。

第1群の代表的症例を供覧する。

症例1：74歳女性、既往歴に卵巣嚢腫、腸閉塞がある。1993年に左足趾形成術（クレイトン変法）を受け2ヶ月後に足趾から膿が出た既往あ



図 16-1 人工膝関節置換術後の皮膚壊死の経過



図 16-2 人工膝関節置換術後の皮膚壊死の経過

り、同年に右上腕からと右胸鎖関節から排膿、1994年には第5趾から排膿はいずれも起因为菌が黄色ブドウ球菌であった。1993年他医により右人工膝関節置換術を施行され黄色の滲出液が出て遷延治癒となり、屈曲は40度のみしか出来ない。その分、左脚への負担が多くなり変形し、左人工膝関節目的で紹介入院となった。

2007年の時点では亜鉛検査は外注であり、検体にコンタミネーションがもし起こっていてもわかるのは約1週間後であり、対応が出来ない事が多くあった。特にこの症例は手術直前の亜鉛値が $137\mu\text{g}/\text{dL}$ と出たのは手術2日前だった。予想外に高値でありコンタミネーションかははっきりせず、手術延期も出来ない。当時国民健康保険上で1カ月1回と決められていた亜鉛をもう1回測定し、術後もう1回の3回も検査すると検査理由の書類を書かざるをえない。手術前の再検査を諦めたところ、この術後の悲惨な結果が起こった(図16)。経過中は人工関節術後感染⁹⁾に準じての治療を行った。

術後5日目に水泡が破れ、CRPは7.61であった。その後皮膚が急速に壊死に陥って術後8日には 38.2 度の発熱。3回にわたり潰瘍部の膿を培養に提出したが菌は検出されなかった。

ポラプレジンク2gの経口投与と亜鉛(0.7mg)含有糖・電解質・アミノ酸製剤(ビーフリード[®])点滴の併用を行い1カ月後の血清亜鉛値は $107\mu\text{g}/\text{dL}$ を維持できていた。

術後83日(図16H)で創は完全閉鎖した。1カ月前の血清亜鉛値が $75\mu\text{g}/\text{dL}$ と当時の基準値 $70\mu\text{g}/\text{dL}$ を満たしていたので安心して手術に望んだが、4回の感染の既往から判断するならば、6カ月以上亜鉛投与してから手術に臨むべきであったと反省している。

症例2: この関節リウマチ患者も手術を前提として他の医師から紹介を受けた。手術1週間前の亜鉛値は $60\mu\text{g}/\text{dL}$ であった。56歳と若いし、皮膚も丈夫であった。手術前7日間の亜鉛(0.7mg)含有糖・電解質・アミノ酸製剤(ツインパル[®])点滴によって手術直前に亜鉛値が増加していれば手術は完遂できると判断した。ところが、術後3日で皮膚に水泡(矢印)が10か所も出来た(図17B)。手術3日後の血清亜鉛値は $51\mu\text{g}/\text{dL}$ と低い。手術後もポラプレジンク2gの継続内服と亜鉛(0.7mg)含有糖・電解質・アミノ酸製剤持続静脈内投与の併用を行った。水泡7か所は感染せずに治癒した。壊死した黒い皮膚は3か所(白矢印)で外科的郭清術を行い(図17C)無事治癒した。術後1カ月後の血清亜鉛値は $91\mu\text{g}/\text{dL}$ に増加した。

これらの症例経験を生かし、採血の1時間後に検査値が出ることの重要性を院内に訴え続け亜鉛と銅の院内検査が出来るようになった。

第2群の代表症例を供覧する。

症例3: 内反変形が強いため、Rim meshで覆いを作ってから自家骨のBone tipを圧迫して移



図17 10か所の水疱(矢印)が出来て、壊死となった3か所(白矢印)の皮膚

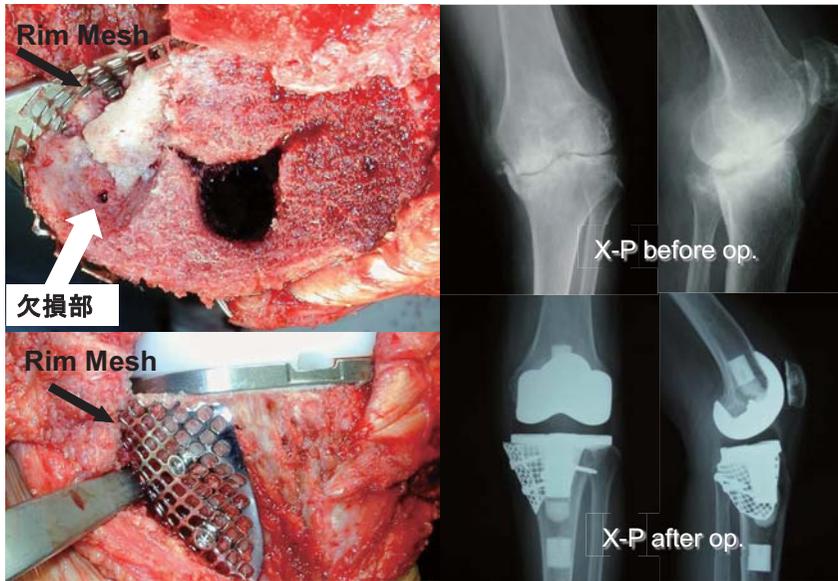


図 18 Rim mesh を使用し Impaction bone grafting を行った
左人工膝関節置換術



図 19 ボーンセラム S のまわりに Bone tip を充分敷き詰めて臼蓋の補強を行った
左人工股関節置換術

植を行った（図 18）63 歳の女性である。手術 3 日前の血清亜鉛値は $87 \mu\text{g}/\text{dL}$ であった。術後も屈曲 130 度自動伸展不全 0 度と良好で、術後血清

亜鉛値も $88 \mu\text{g}/\text{dL}$ を維持できている。

代表症例 3 のような広範囲の自家骨移植を行った症例は 24 例あるが、他にも Protrusion

Acetabliの股関節の補強のためにお皿の形をしたハイドロオキシアパタイト（ボーンセラムK®）を置いてその間隙にBone tipをできるだけ詰め込んだ難しい症例も含まれている。図dでわずかに（矢印）見えているのは図bのお皿である。白蓋の補強を充分行ってから人工関節置換術を施行した（図19）。

全員が骨癒合して普通の生活に戻って歩行し暮らしている。亜鉛値を高値に維持することが、移植骨が圧潰を起こさずに骨癒合したことの要因であると考えている。

腎臓内科的には2～3カ月などの早期にCKDの亜鉛値が回復し亜鉛欠乏性貧血も改善してくるが、当院の症例のように皮膚や関節に関しては臨床的に6カ月以上かかる例が多い。また、今回の手術までの6カ月前からの亜鉛補充が効果的であったことから、臨床では亜鉛の保存蛋白がないと断定はできない。亜鉛には鉄に対するフェリチンのような保存蛋白はないというが、それは見つかっていないだけで、貯蔵蛋白が存在する可能性は否定できない。

5. 全身性エリテマトーデス、MCTD、強皮症と亜鉛

全身性エリテマトーデス（以下SLEと略す）や強皮症の患者も亜鉛値は低いという報告が多



図20 血清亜鉛値が $49\mu\text{g}/\text{dL}$ と低く3カ月縫合部が治癒しないSLE症例

い。特にSLEでプレドニゾロンを 10mg 以上内服が続く場合は低値を示す。しかし、以下のような症状が出現した場合は午前中の亜鉛値を測定し、低ければ亜鉛補充を考慮すべきである。以下の「亜鉛アンケート24」は（多い, 少ない, ない）の三者択一のアンケートに変更して用いた。

症例1：48歳でSLE腎症がある。尿蛋白1日 1.43g ($0.01 \sim 0.20$)のネフローゼ症候群があるのでプレドニゾロン 10mg の内服を継続していた。1年前から口角炎、口内炎も併発、3カ月前に左下腿を打撲し挫創を受傷し、近医で縫合を受けた。しかし皮膚癒合せず培養は陰性であり、皮膚科で処置を受けていた。3カ月経過し当院紹介受診。「亜鉛アンケート24」では多いが12個もあった。1, 2, 3, 4, 5, 7, 8, 10, 11, 14, 17, 21番の12個。少ないは9個。ないは6, 18, 19の3個のみ。

$4 \times 3 \times 0.5\text{cm}$ の創で滲出液も多く出ていた（図20）。亜鉛 $50\mu\text{g}/\text{dL}$ 、銅 $101\mu\text{g}/\text{dL}$ であった。

ポラプレジンク 1.5g 内服治療で現在治癒傾向にある。

症例2：32歳女性、主訴は手の荒れである。22歳で第2子を妊娠した時に診断されたSLEで、特発性血小板減少性紫斑病があり10年前に脾臓摘出を行った後からプレドニゾロンの効果が良くなった。7年前に心筋炎になり入院した。5年前から手に痂皮が出来るようになった（図21）。秋



図21 5年前から手に傷が出来やすくなった亜鉛値 $46\mu\text{g}/\text{dL}$ のSLE患者

田の玉川温泉にも行ったが、短期間入浴では効果はなかった。既往歴に20歳から頭痛がある。初診時アンケートで多いは5個。5, 8, 12, 14, 20番であった。

血清亜鉛値 $46 \mu\text{g}/\text{dL}$ 、銅 $75 \mu\text{g}/\text{dL}$ である。ポラプレジンク 1.5g 投与中である。皮膚障害が悪化した場合でも血清亜鉛値を測定しない医師がいるが、免疫力低下による皮膚障害も多いことを主張したい。NSTなども含めて各科の垣根を越えた治療が必要であろう。

6. 病院職員の亜鉛

当院に勤務している医師看護師を含めた職員の健康診断において、検査を希望した人のみに血清亜鉛と銅の測定、「亜鉛アンケート24」調査(多い, 少ない, ないの三者択一)を行った。結果は、一般会社の2006年から2009年における平均値(2006年 89.7 ± 11.1 , 2007年 89.3 ± 12.4 , 2008年 89.8 ± 10.9 , 2009年 $87.9 \pm 11.3 \mu\text{g}/\text{dL}$)と比較して血清亜鉛値は低く、 $70.8 \pm 8.2 \mu\text{g}/\text{dL}$ であった(図22)。宮田らによる男の平均値 $88.75 \mu\text{g}/\text{dL}$ 、女の平均値 $85.75 \mu\text{g}/\text{dL}$ ¹⁰⁾よりかな

り低い値であり、原因究明が必要である。

アンケートでも5個以上の項目で“多い”と回答した群では血清亜鉛値低下例が多くみられた。これは786人が勤務する総合病院での健康診断において、亜鉛値検査を希望した228名の血清亜鉛値であるので、どちらかというと疲れている職員の値を調べているなどのバイアスがかかっている可能性は否定できないが、毎日患者に対応する病院職員自身が「亜鉛アンケート24」を用いて自己の健康にも配慮すべきであり、症状の多いもの、症状の著しいものは血清亜鉛を測定すべきであろう。

まとめ

1. 関節リウマチにおける亜鉛欠乏症患者に、6カ月間亜鉛を補充したところ血清亜鉛の増加に伴いDAS28が改善し、「亜鉛アンケート24」のうちの多くの項目で改善をみた。
2. 線維筋痛症を含む疼痛性疾患で高用量の亜鉛を補充すると多くの症例で血清亜鉛値は増加したが、症状改善は個人差が大きく必ずしも用量依存性とはならなかった。亜鉛の高用量投与で

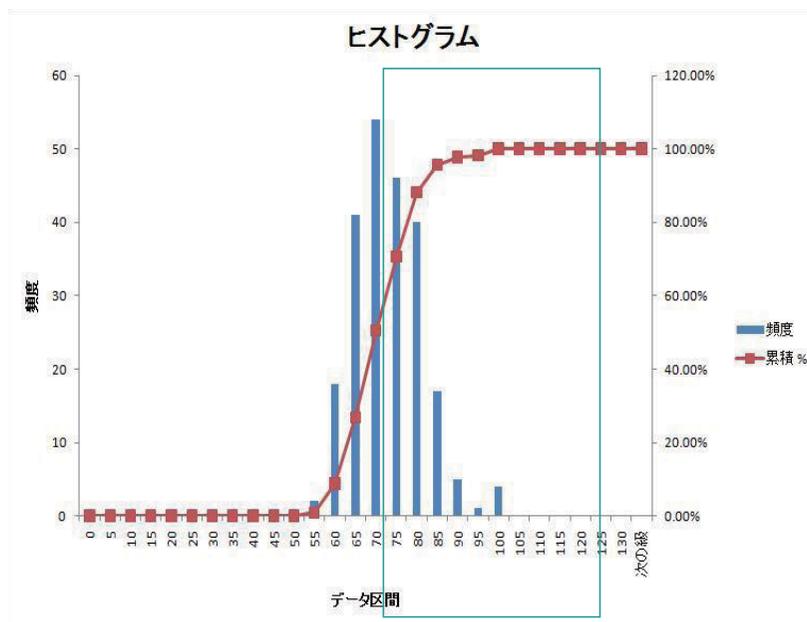


図22 2010年篠ノ井総合病院職員健診の亜鉛値 $70.8 \pm 8.2 \mu\text{g}/\text{dL}$

も銅の低下は軽度であった。

3. 人工関節手術の1～2カ月前から亜鉛補充を始めた第1群と6カ月以上前から亜鉛補充を始めた第2群とを比較すると、第2群の方が術後の亜鉛値低下が少なく、皮膚壊死、皮膚癒合不全も少なく、手術成績が良い傾向がみられた。手術3日後の血清亜鉛値60 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 以上の維持が必要と考えられた。
4. 全身エリテマトーデスなどの膠原病でも亜鉛

値が低くなる症例があるので、血清亜鉛値測定は有用である。

5. 毎日患者に対応する病院職員においても亜鉛値が低い人がいる。健康診断時およびそれ以外での経過観察が必要である。
6. 「亜鉛アンケート24」は関節リウマチ患者、線維筋痛症患者のみでなく病院職員の健康診断の補助に使用できた。

◆文 献

- 1) Ono S, Kawate K, et al : A Study on Effects of Replenished Zinc on Patients with Rheumatoid Arthritis. *Jpn Pharmacol Ther* 36 : 899-907, 2008
- 2) Simkin PA : Oral Zinc sulphate in rheumatoid arthritis. *Lancet* II 7985 : 539-542, 1976
- 3) 小野静一, 鈴木昭夫 : 慢性関節リウマチ患者における血清亜鉛値について : 中部リウマチ31, 14-15. 2000
- 4) Prasad AS : Zinc and immunity. *Biochem* 188 : 63-69, 1998
- 5) Fraker PJ, King LE : Reprogramming of the immune system during zinc deficiency. *Annu Rev Nutr* 24 : 277-298, 2004
- 6) Fisher Waker C, Black RE : *Annu Rev Nutr* 24 : 255-275, 2004
- 7) 小野静一 : 関節リウマチと亜鉛. 治療別冊87 : 94-101, 2005
- 8) Christopher JF, Jae-Young K, Ashley IB : The Neurobiology of Zinc in Health and Disease. *Nature Reviews Neuroscience* 6. 449-462, 2005
- 9) 石井隆雄, 他 : 人工膝関節置換術後感染の危険因子と治療法. *整形外科* 55. 1015-1021, 2004
- 10) 宮田 學, 奥野資夫, 島村佳成, 他 : 老年者における亜鉛の吸収と排泄. *日本老年医学会雑誌* 24 : 272, 1987