原著

# 消化器手術症例における血清亜鉛値の短期的，中長期的な推移の検討

いわき市医療センター外科科長　東北大学大学院医学系研究科大学院非常勤講師　志村充広
いわき市医療センター外科　吉田 寛　川口信哉　橋本明彦　白相 悟　根本紀子
藤川奈々子　土師陽一　遠山慎吾　野口 彩　新谷史明

## 要　約

【背景】消化器外科手術における血清亜鉛値（Zn）の動態や術後のZnの推移に関する報告は少ない．

【対象】2018年4月から2019年10月までに術前Znを測定した113例を対象にZn, CRP, ALB, Hb, Cuとの相関関係を検討した．癌症例50例の術前，術後1～3カ月後（以下，1-3M），4-6M，7-9M，10-12M，13-15M，16-18Mに測定したZnの推移を検討した．胃切除R-Y再建を行い食物が十二指腸を経由しない8例と十二指腸を経由する27例でZnの推移を検討した．

【結果】術前Znは年齢（r=0.30），CRP（r=0.45）と負の相関，ALB（r=0.52），Hb（r=0.35）と正の相関を認めたが，Cuはいずれとも相関を認めなかった．フォローした50例中15例にZn製剤を投与した．Zn投与の有無で比較すると，Zn投与群では投与なし群に比べて1-3M以降すべてで有意に高値であり，Zn投与群ではALBの上昇を認めた．R-Y再建症例では術前でZnは有意に高値であったが（70.6 vs. 61.3μg/dl，$p$=0.034），4-6Mで55.2μg/dlにまで低下し有意に低値となり（$p$=0.013），その後も低値の傾向にあった．

【まとめ】亜鉛補充をしないと上昇しなかった．R-Y再建後ではZnの低下に注意が必要である．

KEY WORDS：亜鉛，消化器外科手術，R-Y再建，銅

## はじめに

亜鉛（Zn）は鉄に続いて2番目に多い必須微量元素であり，生体内の300種以上の酵素活性に必要であり，細胞分裂や核酸代謝など，さまざまな生理作用に関与している．亜鉛欠乏症の症状としては，味覚異常，皮膚炎，脱毛，口内炎，男性性機能異常，易感染性，下痢，創傷治癒遅延などが知られており[1]，実臨床でしばしば経験する．亜鉛は十二指腸から空腸で吸収され，経腸での吸収率は20～40%とされており，銅と競合作用を呈する[1]．そのため亜鉛製剤はウィルソン病治療薬として古くから使用されてきた．筆者は以前に消化器外科手術において血清亜鉛値（Zn）は周術期に大幅に変動し，術前低値群では炎症性合併症の高い傾向にあることを報告した[2]．近年，呼吸器外科手術や整形外科手術におけるZnの変化の検討が報告され，微量元素，特にZnに注目が集まってきている[3, 4]．しかし，消化器外科手術におけるZnの周術期変化や中長期的なZnの推

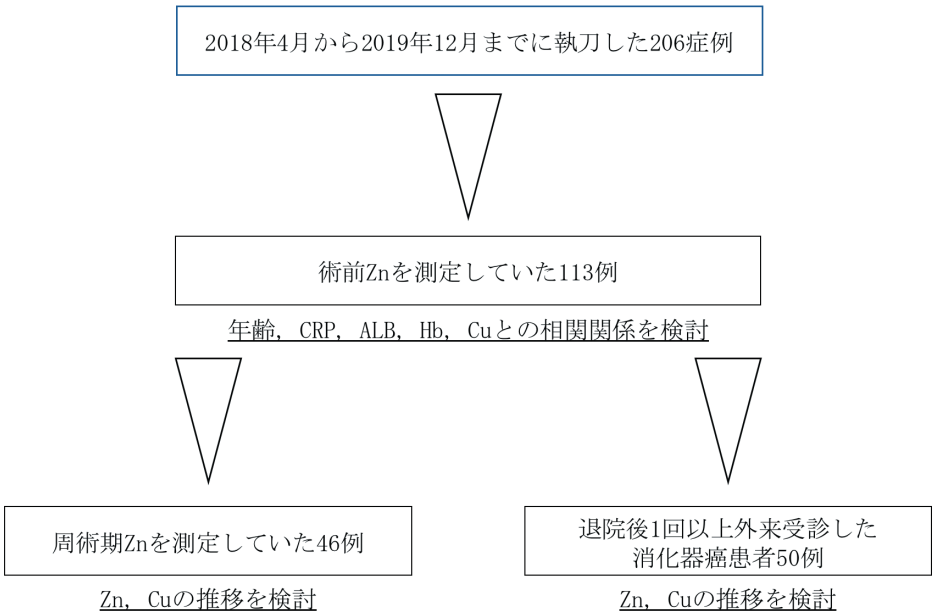



**図1　対象症例のシェーマ**

血清亜鉛値：Zn，血清銅値：Cu，血清アルブミン値：ALB

移に関する報告は依然として非常に少ない．今回，筆者らは以前の報告の validation として別集団で消化器外科手術症例における Zn の周術期変化を血清銅値（Cu）の変化を加えて検討し，さらに癌症例における中長期的な Zn と Cu の変動に関して検討することを目的とした．

## 1．対象と方法

2018 年 4 月から 2019 年 12 月までに筆者が執刀した連続 206 例中，術前血清亜鉛値を測定していた症例は 116 例であった．術前より亜鉛製剤を内服していた 3 例を除外した 113 例を対象に，年齢，CRP，血清アルブミン値（ALB），Hb，Cu との相関関係を検討した．

次に，周術期（術前，術後第 1，3，7 病日）に Zn，Cu を測定していた 46 例（胃切除 11 例，大腸切除 14 例，腹腔鏡下胆嚢摘出術 21 例）を対象に周術期の Zn と Cu の変化を短期的計測として検討した（腹腔鏡下胆嚢摘出は第 1, 3 病日のみ）．胃切除はすべて開腹手術であり，大腸切除は開腹手術 5 例，腹腔鏡下手術 9 例であった．

最後に，退院後 1 回以上外来受診した消化器癌患者 50 例を対象に術前（Figure では「0」と記載），術後 1 ～ 3 カ月後（以下，1-3M），4-6M，7-9M，10-12M，13-15M，16-18M に Zn，Cu，ALB を測定した．50 例中 15 例が酢酸亜鉛水和物製剤（Zn 製剤）50mg/day を内服しており，Zn 製剤内服あり群と内服なし群に分類し，その変化を中長期的計測として検討した（図 1）．胃切除の再建方法として，再建後食物が十二指腸を経由しない Roux-en Y（R-Y）再建と十二指腸を経由する B-I 再建があり，腫瘍の位置により再建方法を使い分けている．フォローした消化器癌患者 50 例中 Zn 製剤を内服している 15 例を除いた 35 例中，胃切除 R-Y 再建を行い食物が十二指腸を経由しない 8 例を「十二指腸通過なし」群，十二指腸を経由する胃切除 B-I 再建 6 例，大腸切除患者 20 例，胆嚢癌患者 1 例の計 27 例を「十二指腸通過あり」群として，再建別で Zn，Cu，ALB の推移を検討した．

周術期の亜鉛投与に関しては疾患によって異

なっている．当科ではクリニカルパスとして，胃切除パス，大腸切除パス，腹腔鏡下胆嚢摘出術パスを使用している．胃切除パスでは，亜鉛含有点滴製剤(0.32mg/L)を術後第2-4病日に2L，術後第5-6病日に1.5L投与し食事摂取量に応じて漸減している．食事(術後分割食の亜鉛含有量;五分粥:2.0mg/day，全粥：2.9mg/day，常食：3.2mg/day)は術後第4病日の昼から開始し，昼間に栄養補助食品としてメイバランスMini（亜鉛含有量2.0mg/125ml）を1日1本提供している．大腸切除パスでは亜鉛含有点滴製剤を用いておらず，食事（術後食の亜鉛含有量；五分粥：3.3mg/day，全粥：5.5mg/day，常食：6.1mg/day）は術後第3病日の昼から開始となり，栄養補助食品は提供していない．腹腔鏡下胆嚢摘出術パスでも亜鉛含有点滴製剤を用いておらず，食事（普通食常食の亜鉛含有量：6.6mg/day）は術後第1病日の昼から開始となり，栄養補助食品は提供していない．周術期の測定（術前，術後第1，3，7病日）は午前6～7時に採血を行っており，退院後後外来では，午前8～10時に採血している．Znはシノテスト社のアキュラスオートZnを用い，Cuは外注（SRL）で測定した．当院での基準値は，Znは80-135μg/dlでCuは66-130μg/dlとしている．連続データはt-testもしくはMann–Whitney U testで有意差を求め，相関関係はPearson積率相関係数を用いて行い，$p<0.05$を有意差ありと設定した．統計解析ソフトは，JMP® Pro version 14.2.0（SAS Institute）を用いた．

## 2．結果

113例の男女比は，60例：53例であり，年齢中央値は69歳（range：22-90）であった．定期手術と緊急手術の割合は，97：16であり，悪性疾患と良性疾患の割合は55：58であった．術前亜鉛値は61±15.4μg/dl（median±SD，range：14-107）で，血清亜鉛値60μg/dl未満の亜鉛欠乏患者は48例(42.5%)，60～80μg/dl未満の潜在性亜鉛欠乏患者は54例（47.8%）で80μg/dl以上の基準値範囲内の患者は11例（9.7%）であった．術前CRP，ALB，Hb，Cuはそれぞれ0.22±6.4（range：0.01-37.3），3.9±0.6（range：1.8-5.0），12.3±2.2（range：6.1-17.2），114±19.7（range：66-170）であった．性差と悪性／良性では有意差はなかったが，緊急手術症例では定期手術症例に比べて術前血清亜鉛値が有意に低値であった（38±12.9 vs. 64±12.8，$p<0.001$）（表1）．また，術前Znは年齢と弱い負の相関（r=−0.30，$p$=0.001），CRPと負の相関（r=−0.45，$p<0.001$），ALBと正の相関（r=0.52，$p<0.001$），Hbと弱い正の相関（r=0.35, $p<0.001$）を認めたが（図2），Cuとは相関を認めなかった（r=0.10，$p$=0.432）．一方で術前Cuは年齢（r=−0.01，$p$=0.908），CRP（r=0.19，$p$=0.112），ALB（r=0.03，$p$=0.832），Hb（r=−0.11, $p$=0.391）いずれも相関を認めなかった．また，緊急手術症例を除いた定期手術97例で検討すると，術前亜鉛値は65±12.8μg/dl（median±SD，range：37-107）で，血清亜鉛値60μg/dl未満の亜鉛欠乏患者は33例（34.0%），60～80μg/dl未満の潜在性亜鉛欠乏患者は53例（54.6%）で80μg/dl以上の基準値範囲内の患者は11例（11.3%）であった．悪性疾患は良性疾患に比べて有意に術前CRPが高く，ALBとHbが低かった．術前Znは悪性疾患の方が低値であったが，有意差を認めなかった（表2）．

次に周術期の短期的計測の結果を示す．疾患の内訳は表3に示すが，このうち疾患数が10例以上であった胃癌，大腸癌，胆嚢結石症で，術前だけでなく術後第1，3，7病日にZn，Cuを測定していた46例（胃切除11例，大腸切除14例，腹腔鏡下胆嚢摘出術21例）のZnとCuの変化を検討した（図3）．Znは胃切除，大腸切除では第1病日に31.0±6.0μg/dl，37.0±8.0μg/dlにまで大幅に低下し，その後時間経過とともに上昇する傾向にあった（図4）．大腸切除に比べて胃切除では第1病日に大幅に低下し，その後の上昇は大腸切所に比べて緩徐であった．大腸切除では第7病日に術前値以上にまで上昇したが，胃切除では術前値までは上昇しなかった．腹腔鏡下胆嚢摘出術では第1病日に低下はしたものの低下幅は少なく，第3病日には術前値まで復した．Cuの周術期変

表１　性差，手術，疾患による術前血清亜鉛値の比較

| 症例数（n=113） | Zn（μg/dl, median ± SD） | | *P* value |
|---|---|---|---|
| 男性(n=60) vs. 女性(n=53) | 61 ± 16.5 | 62 ± 14.2 | 0.462 |
| 定期(n=97) vs. 緊急(n=16) | 64 ± 12.8 | 38 ± 12.9 | <0.001 |
| 悪性(n=55) vs. 良性(n=58) | 61 ± 13.5 | 62 ± 17.0 | 0.161 |

血清亜鉛値：Zn

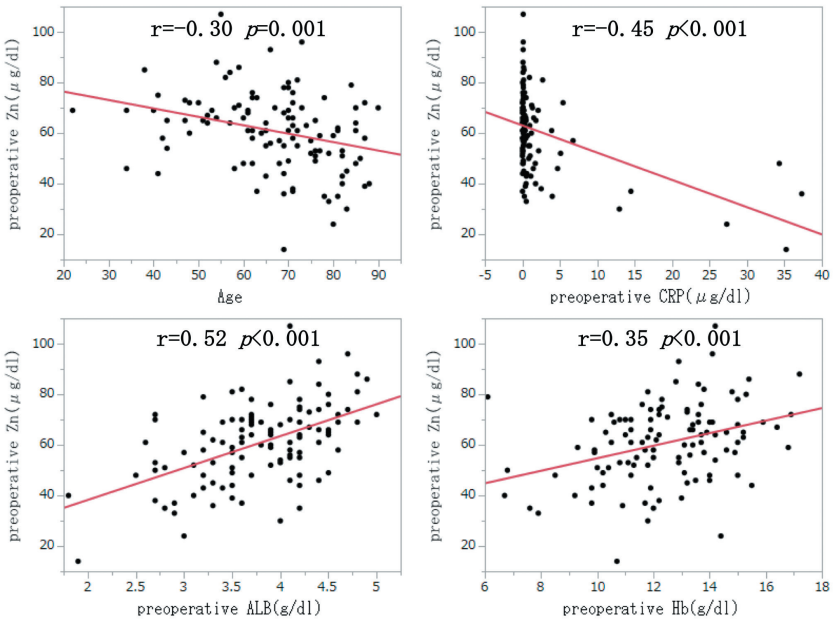



図２　術前における血清亜鉛値と年齢，CRP，血清アルブミン値，Hb との相関関係

血清亜鉛値：Zn，血清銅値：Cu，血清アルブミン値：ALB

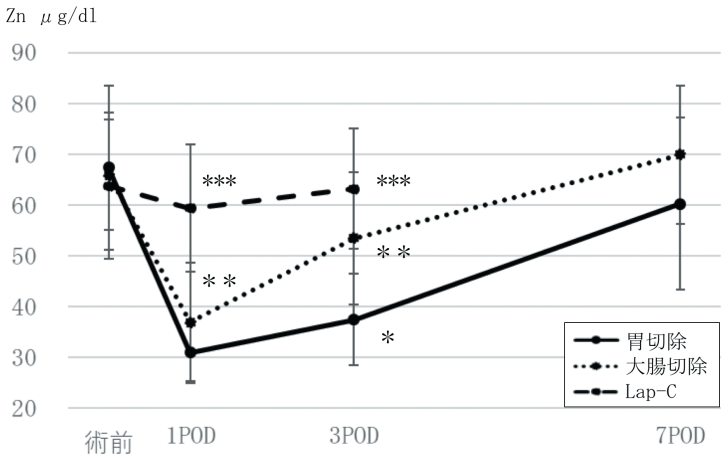
表２　悪性疾患と良性疾患における患者背景

| 症例数（n=97） | 悪性(n=54) | 良性(n=43) | *P* value |
|---|---|---|---|
| 性差（男性：女性） | 31：23 | 19：24 | 0.196 |
| Zn（μg/dl, median ± SD） | 61 ± 13.1 | 66 ± 12.4 | 0.102 |
| CRP（μg/dl, median ± SD） | 0.24 ± 1.3 | 0.15 ± 0.5 | 0.022 |
| ALB（g/dl, median ± SD） | 3.6 ± 0.6 | 4.2 ± 0.4 | < 0.001 |
| Cu（μg/dl, median ± SD） | 119 ± 4.1 | 114 ± 3.1 | 0.405 |
| Hb（g/dl, median ± SD） | 11.8 ± 2.4 | 13.6 ± 1.5 | < 0.001 |

血清亜鉛値：Zn，血清アルブミン値：ALB，血清銅値：Cu

表３　定期手術 97 症例の疾患内訳

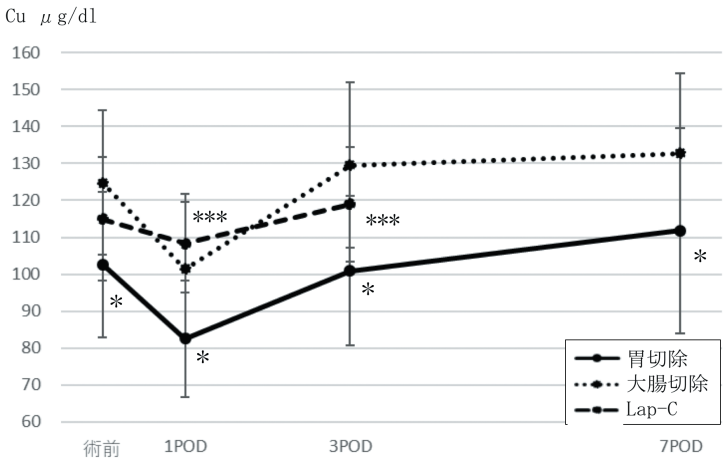
| | | |
|---|---|---|
| 悪性腫瘍 | 胃癌 | 18 |
| | 大腸癌 | 27 |
| | 肝腫瘍 | 5 |
| | 胆道癌 | 3 |
| | 他 | 1 |
| 良性疾患 | 胆嚢結石症 | 34 |
| | 他 | 9 |




| | 術前 | 1POD | 3POD | 7POD |
|---|---|---|---|---|
| 胃切除 | 67.4±16.1 | 31.0±6.0 | 37.5±9.1 | 60.3±16.9 |
| 大腸切除 | 65.9±10.9 | 37.0±8.0 | 53.5±13.1 | 69.9±13.6 |
| Lap-C | 63.8±14.4 | 59.4±12.5 | 63.2±11.9 | - |

**図３　術式別周術期血清亜鉛値の変動**

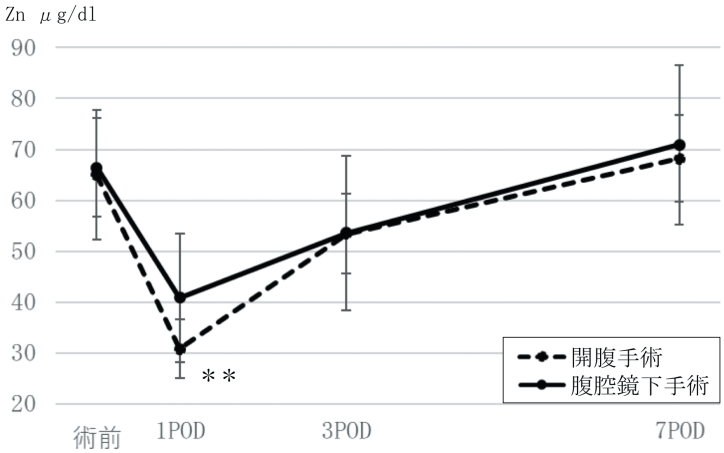
胃切除 vs. 大腸切除　*：$p < 0.05$，大腸切除 vs. Lap-C　**：$p < 0.05$，Lap-C vs. 胃切除　***：$p < 0.05$
腹腔鏡下胆嚢摘出術：Laparoscopic-cholecystectomy（Lap-C），第 1 病日：1 postoperative day（1POD）




| | 術前 | 1POD | 3POD | 7POD |
|---|---|---|---|---|
| 胃切除 | 102.6±19.7 | 82.5±15.8 | 100.9±20.3 | 111.8±27.9 |
| 大腸切除 | 124.8±10.9 | 101.4±18.1 | 129.6±22.4 | 132.7±21.6 |
| Lap-C | 115.0±16.7 | 108.3±13.4 | 118.9±15.4 | - |

**図４　術式別周術期血清銅値の変動**

胃切除 vs. 大腸切除　*：$p < 0.05$，大腸切除 vs. Lap-C　**：$p < 0.05$，Lap-C vs. 胃切除　***：$p < 0.05$
腹腔鏡下胆嚢摘出術：Laparoscopic-cholecystectomy（Lap-C），第 1 病日：1 postoperative day（1POD）




| | 術前 | 1POD | 3POD | 7POD |
|---|---|---|---|---|
| 開腹手術 | 65.0±12.7 | 30.8±5.8 | 53.4±7.9 | 68.2±8.5 |
| 腹腔鏡下手術 | 66.4±9.7 | 40.9±12.7 | 53.5±15.2 | 70.9±15.7 |

**図５　大腸切除症例における開腹手術と腹腔鏡下手術の血清亜鉛値の推移**

開腹手術 vs. 腹腔鏡下手術　＊：$p < 0.05$，開腹手術 vs. 腹腔鏡下手術　＊＊：$p < 0.10$
第１病日：1 postoperative day（1POD）

**表４　酢酸亜鉛水和物製剤開始の理由と症例数**

| 酢酸亜鉛水和物製剤開始の理由 | 症例数(n=15) |
|---|---|
| Zn 低値 | 1 |
| Zn 低値＋水様便 | 1 |
| Zn 低値＋創傷治癒促進 | 1 |
| Zn 低値＋肝硬変治療 | 1 |
| Zn 低値＋食思不振 | 3 |
| Zn 低値＋抗炎症作用 | 8 |

化をみると Zn と同様に第１病日で低下し，その後上昇していく傾向を認めた(図4). Zn と異なり，胃切除，大腸切除，腹腔鏡下胆嚢的手術ともに第３病日には術前値まで上昇した．本検討で大腸切除は開腹手術５例，腹腔鏡下手術９例が混在していたため，手術別に比較してみると，腹腔鏡下手術では開腹手術に比べて第１病日の低下幅が少なく，Zn が高い傾向を認めた（図５).

最後に退院後から外来での中長期的な計測結果を示す．50 例中 15 例が経過中に Zn 製剤を内服開始した．Zn 製剤内服開始となった主な理由は，Zn が基準値以下であることに加え，水様便や食思不振の症状の出現，縫合不全後の創傷治癒促進目的，肝硬変治療，抗炎症効果を企図したものであった（表４)．15 例中４例（26.7%）に味覚障害の訴えを併存していた．Zn 製剤内服あり群と Zn

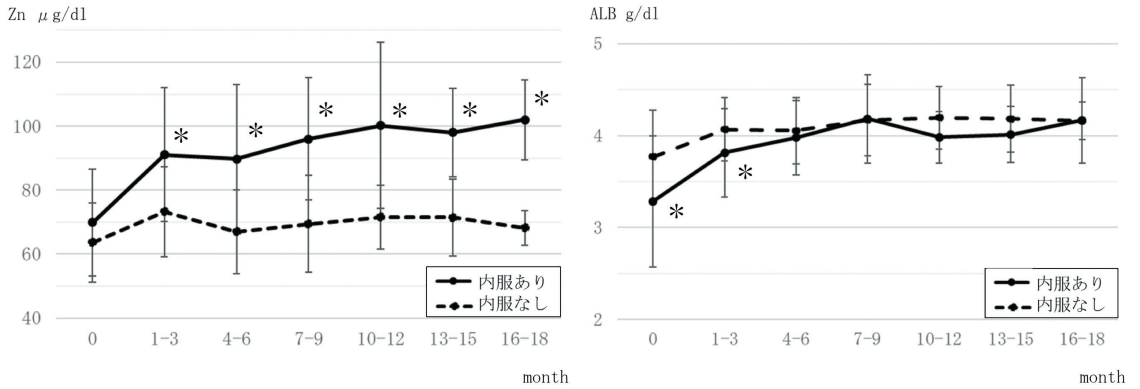



図６　酢酸亜鉛水和物製剤の内服の有無による血清亜鉛値と血清アルブミン値の推移

＊：$p < 0.05$

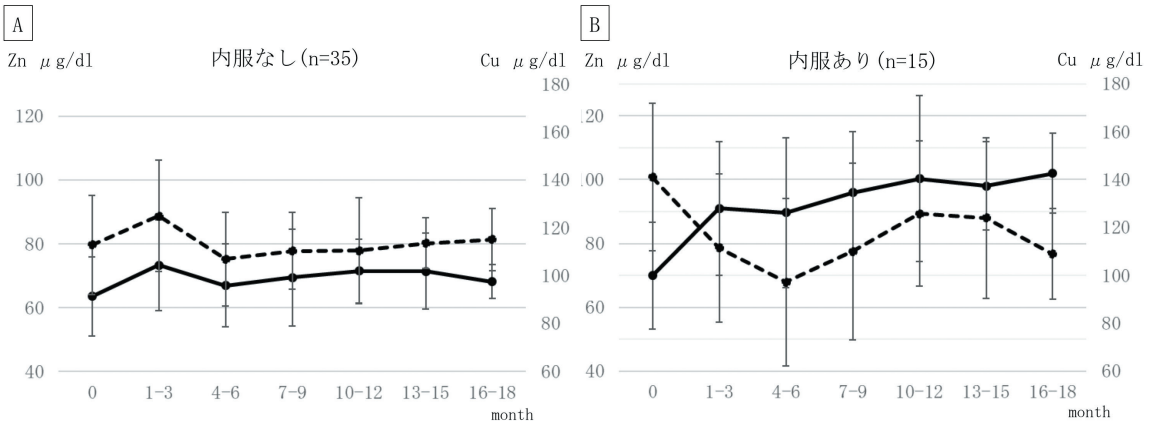



図７　酢酸亜鉛水和物製剤の内服の有無による血清亜鉛値と血清銅値の推移

製剤内服なし群に分け，Zn，Cu，ALB の平均値の推移を検討した．Zn 製剤内服あり群では，1-3M から Zn は 91.1±20.9μg/dl まで上昇し，10-12M 以降は 100μg/dl 前後まで上昇し，Zn 製剤内服なし群に比べて 1-3M 以降ずっと Zn は有意に高値で経過した（図 6）．Zn 製剤内服なし群は 16-18M までの経過中に基準値内に達することはなかった．一方で，ALB の経過を見ると，Zn 製剤内服あり群は Zn 製剤内服なし群に比べて術前（3.3±0.7 vs. 3.8±0.5μg/dl，$p$=0.005）と 1-3M（3.8±0.5 vs. 4.1±0.3μg/dl，$p$=0.021）の段階では有意に低値であったが，1-3M から上昇傾向にあり，4-6M 以降は群間での有意差なく経過している．次に，Zn と Cu の平均値の推移を検討してみると，Zn 製剤内服なし群では Zn は 60 ～ 80μg/dl の基準値以下の間を推移し，Cu は基準値内を推移していた（図 7A）．Zn 製剤内服あり群では Zn は 1-3M から上昇していった一方で Cu は 1-3M に 111.4±30.9μg/dl，4-6M に 97.3±34.9μg/dl にまで低下したが，集団の平均値としては基準値以下までの低下は認めなかった（図 7B）．Zn 製剤内服あり群では Zn 製剤内服なし群に比べて計測期間

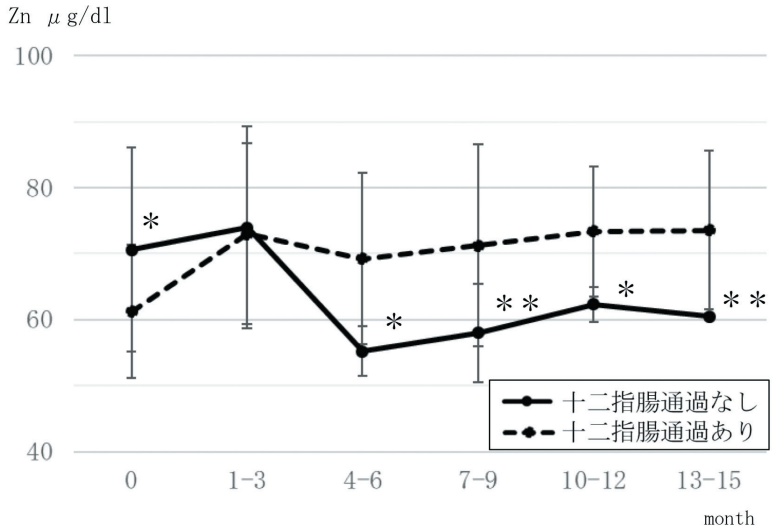



**図８　消化管再建による血清亜鉛値の推移の比較**

十二指腸通過なし（n=8）：胃癌 Roux-en Y 再建 8 例，十二指腸通過あり（n=27）：胃癌 B-I 再建 6 例，大腸直腸癌 20 例，胆嚢癌 1 例

十二指腸通過なし vs. 十二指腸通過あり　*：$p < 0.05$，**：$p < 0.10$

内における Cu の変動は大きかったが，基準値範囲内での推移であった．最後に，Zn 製剤内服なし群 35 例の中で消化管再建により分類した Zn の中長期的推移を示す．R-Y 再建を行った十二指腸通過なし群では術前で Zn は有意に高値であったが（70.6±15.5 vs. 61.3±10.1μg/dl，$p$=0.034），4-6M で 55.2±3.8μg/dl にまで低下し十二指腸通過あり群に比べて有意に低値となった（$p$=0.013）（図 8）．その後の経過も十二指腸通過なし群は十二指腸通過あり群に比べて Zn は低値の傾向にあった．

## 3．考察

亜鉛欠乏症の診療指針 2018 によると，亜鉛欠乏の臨床症状（皮膚炎，口内炎，脱毛症，難治性褥瘡，食欲低下，発育障害，性腺機能不全，易感染性，味覚障害，貧血，不妊症）と血清亜鉛値によって診断され，亜鉛欠乏症の症状があり，血清亜鉛値が亜鉛欠乏（60μg/dl 未満）または潜在性亜鉛欠乏（60 ～ 80μg/dl 未満）であれば，亜鉛を投与して，症状の改善を確認することが推奨されている[1]．倉澤らは，1,431 名の地域住民の血清亜鉛値を調査し（KITAKAMI Study），その中で 20 ～ 69 歳の成人341名（平均 54.8 齢）の Zn の平均値は 78.9μg/dl，約 20% は 65μg/dl 未満であり，普通に生活されている成人の中にも Zn 低値が多く存在していることを注意喚起した[5]．今回の検討では，緊急手術症例を除いた定期手術 97 例の Zn は平均 64.3μg/dl と低値であり，60μg/dl未満の亜鉛欠乏患者は 33 例(34.0%)，基準値(80μg/dl) 以下の患者も 86 例（88.6%）に上った．筆者の以前の報告では担癌患者 319 例の術前 Zn の平均値が 75.5μg/dl で，65μg/dl 未満の割合が 17.6% であった[2]．倉澤ら[5]，川手[3]，池田ら[4] の報告と比較しても本検討の対象集団は Zn が低く，亜鉛欠乏の割合も多かった(表 5)．年齢や悪性や良性などの対象疾患だけでなく，地域の食生活による摂取量の違いや既往疾患による内服薬材によるキレート作用などによって，対照群の Zn が異なっている可能性がある．同じ消化器外科疾患の検討であっても，以前の報告と比べて平均値で 10μg/dl

表５　周術期血清亜鉛値に関する報告例における術前背景の比較

| 著者 | 報告年度 | 対象 | 症例数 | 平均年齢 | 平均血清亜鉛値（μg/dl） | 亜鉛欠乏の割合 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 倉澤ら[5] | 2005 | 健常人 | 341 | 54.8 | 78.9 | 20%（Zn < 65μg/dl） |
| 志村ら[2] | 2015 | 消化器外科手術症例 | 319 | 68.5 | 75.5 | 17.6%（Zn < 65μg/dl） |
| 川手[3] | 2018 | 整形外科手術症例 | 309 | 67.0 | 70.1 | 16.5%（Zn < 60μg/dl） |
| 池田ら[4] | 2019 | 呼吸器外科手術症例 | 60 | 71.5 | 74.4 | 26.7%（Zn < 65μg/dl） |
| 本報告 | 2020 | 消化器外科手術症例（定期手術のみの場合） | 97 | 66.2 | 64.3 | 34.0%（Zn < 60μg/dl） |

以上の大きな差が付いたのは驚きであった．また，以前の筆者の報告で術前 Zn は ALB と正の相関（r=0.56），年齢と弱い負の相関（r=−0.29）を認めたが[2]，今回の検討でも同様に術前 Zn は ALB と正の相関（r=0.52），年齢と弱い負の相関（r=−0.30）を示し，異なる対照群での validation ができたと言える．Imai らも肝細胞癌の術前値で Zn と ALB の相関を報告している（r=0.47）[6]．さらには CRP と負の相関（r=−0.45），Hb と弱い正の相関（r=0.35）を認めたが，Zn と Cu は相関を示さず，Cu は年齢，ALB，CRP，Hb とまったく相関関係を示さなかった．太田らは，ICU 患者の血清亜鉛値は 49.1±18.7μg/dl で，外来患者（77.6±17.2μg/dl）や一般病棟患者（76.4±21.1μg/dl）と比較して有意に低く，救急外来から ICU に入室した患者でとくに低値であり，重症患者では亜鉛の摂取量不足や需要増加が示唆され，栄養指標として血清亜鉛値のモニタが有用であると報告している[7]．本報告でも緊急手術で血清亜鉛値が有意に低値であった．侵襲期において血清亜鉛が低値となる機序は排泄促進と体内分布の変化による可能性が考えられており，Cu と異なり Zn は栄養や侵襲のバイオマーカーとなりうる可能性がある．

周術期の変化としては，これまでの報告と同様に第１病日に大幅に低下し，その後は上昇傾向に向かった[2～4]．有意差は認めなかったが大腸切除よりも胃切除では血清亜鉛値は大幅に低下し，胃切除症例のみが経静脈的に亜鉛を投与しているにも関わらず，その後の回復は緩徐であった．また，大腸切除症例には開腹手術と腹腔鏡下手術が含まれており，腹腔鏡下手術では第１病日の低下幅が少ない傾向を認めた（図５）．腹腔鏡下胆嚢摘出では第１病日の低下幅は少なく，Zn は大腸切除，胃切除に比べて有意に高値であった．腹腔鏡下手術は開腹手術に比べて低侵襲手術と言われており，周術期期の血性亜鉛値の推移からもその傾向が窺えたと言える．一方で Cu は術前値から胃切除と大腸切除で有意差を認めたが，周術期変化はパラレルであり，基準値範囲内での変化であった．第１病日に低下するのは Zn の変動と同様の傾向であったが，その後の回復は早く３群ともに第３病日で術前値以上にまで上昇した．胃切除クリニカルパスで使用されている点滴製剤には Cu は全く含まれていなく，第３病日には経口摂取は始まっていないので，体外からの投与・補充ではなく体内動態の変化で第３病日までに術前値まで復したものと考えられる．

筆者が調べた限りでは，消化器手術症例における中長期的な亜鉛と銅の変動を報告したのは本検討が初めてである．Zn は補充をしないと術後１年以上経過しても基準値範囲内にまで上昇しなかった．一方で亜鉛補充をすることで Zn の上昇を認めただけでなく，ALB の上昇を認めたこと

は興味深い．術前から術後 1-3M まで認めた ALB の有意差を 4-6M は認めなくなった（図 6）．亜鉛製剤を内服することで最も懸念されることは Cu 低下による銅欠乏性貧血である．亜鉛製剤内服群では，内服なし群に比べて Cu の変動を認めたが，基準値範囲内の変動であり，個別に症例をみても Cu の低下を認めるものの貧血を来し輸血を要する患者は一人もいなかった．しかし，時には大幅な Cu の低下を呈し，重篤な貧血を発症することが報告されているため，亜鉛製剤内服症例では定期的なモニタリングが必要と考える．亜鉛欠乏症の診療指針 2018 によると，銅欠乏発現時の Cu は 10μg/dl 未満の症例が多く，Zn は 190～250μg/dl の症例が多かったため，Cu が 20 ～ 30μg/dl，Zn が 200μg/dl を超える場合には，銅欠乏に注意する必要があると注意喚起している[1]．消化器外科手術，特に悪性腫瘍に対する手術では消化管の再建を要することが多い．今回，症例数は少ないものの外来フォローした癌患者 35 例を対象に再建別に検討してみところ（Zn 製剤内服患者を除外），R-Y 再建では 4-6M 以降 Zn が低値となる傾向を認めた（図 8）．日前らは，胃切除（胃部分切除，噴門側胃切除，胃全摘）前後での亜鉛吸収は術前よりも術後で低下すること，特に胃全摘術では亜鉛吸収能が低下していることを報告し，胃切除による胃の貯留能の低下，亜鉛の吸収部位通過時間の短縮が影響するものと考察していた[8]．沖田らは幽門側胃切除 R-Y 再建後の完全経腸栄養の患者で栄養管理中の微量元素欠乏に対しての治療介入が困難であったと報告している[9]．R-Y 再建では吸収能の低下があるため，臨床症状の出現に特に注意を払うべきある．社会の高齢化に伴い手術症例の平均年齢も上がってきている．高齢者では若年者に比べて既往疾患が多く，定期内服している薬剤も多い．亜鉛キレート作用を持ち，長期内服することにより味覚障害を生じる薬剤が多く報告されている[10]．堤らは，化学療法に伴う味覚障害は主に薬剤による亜鉛のキレート化が原因であるとされているが，味覚受容体遺伝子の発現変化や口腔粘膜障害の影響もあり，栄養学的なサポートだけでなく，個々の症状に応じたテーラーメードの対応が必要だと述べている[11]．R-Y 再建後，既往症の多い高齢者，化学療法中の症例では亜鉛欠乏症の高リスクと言えるかもしれない．亜鉛投与・亜鉛補充の有効性に関してだが，Epstein らは，前立腺癌患者 525 例の予後を食事からの亜鉛摂取量に注目し追跡調査した[12]．平均 6.4 年の追跡期間で 42% が原病死し，死亡リスクは亜鉛摂取量が多い群で低かったと報告している（HR：0.64，$p$=0.05）．Bergner らは熱傷患者を対象にプラセボ対象無作為試験を行い，亜鉛多量投与群では IL-6 や CRP の上昇が抑えられ，肺炎や感染性合併症が有意に低下したと報告している（1.9±0.9 vs. 3.1±1.1，$p$＜0.05）[13]．近年，Takeda らは細胞外 ATP 代謝が亜鉛要求性酵素の機能を介して密接に関連することを示し，亜鉛欠乏が細胞外 ATP 代謝を破綻させ炎症や創傷治癒遅延などの亜鉛欠乏症状を惹起することや亜鉛投与による抗炎症作用の可能性を報告した[14]．Prasad らは 55 ～ 87 歳の健康な年長者を対象に 12 カ月間 45mg/day の Zn 投与をした群とプラセボ群との比較で感染症罹患率を検討し，亜鉛投与群で感染症罹患率は有意に低いことを報告した（29% vs. 88%，$p$＜0.001）[15]．さらに，亜鉛投与群では炎症性サイトカイン TNF-α や酸化ストレスマーカーが有意に低かったと報告している．Barnett らは老人ホームの高齢者 31 例（87.0±5.0 歳）を対象にプラセボ対照無作為化二重盲検群間比較試験を行い，亜鉛投与（30mg/day）3 カ月で有意な Zn 値の上昇と免疫細胞系 T 細胞数の有意な上昇を認め，亜鉛投与が高齢者の感染予防に有効な可能性あると報告している[16]．現在，消化器外科領域における亜鉛補充療法の evidence はなく，今後の前向き研究が期待される．

## おわりに

本検討では消化器外科手術症例における短期的，中長期的な Zn と Cu の変動を報告した．消化器外科手術後の症例では，亜鉛補充をしないと基準範囲にまで上昇しなく，特に R-Y 再建を行った症例では Zn の低下に注意が必要である．

## ◆文　献


1）児玉浩子：亜鉛欠乏症の診療指針2018．日本臨床栄養学会：1-46，2018
2）志村充広，土屋誉：消化器外科手術症例における血清亜鉛値の変動．外科と代謝・栄養；49 (1)，2015
3）川手健次：整形外科手術前後の亜鉛値．亜鉛治療研究会8（2）: 65-69，2018
4）池田政樹，萩原清彦，村田祥武 他：肺癌手術患者における血清亜鉛値の周術期推移．亜鉛治療研究会9（2）: 85-91，2019
5）倉澤隆平，久堀周次郎，上岡洋晴 他：長野県北御牧村村民の血清亜鉛値の実態．Biomed Res Trace Elements 16：61-65，2005
6）Imai K，Beppu T，Yamao T et al：Clinicopathological and prognostic significance of preoperative serum zinc status in patients with hepatocellularcarcinoma after initial hepatectomy. Ann Surg Oncol 21（12）：3817-3826，2014
7）太田由香，国元文生，楢原創 他：ICU患者，入院患者，外来患者における血清亜鉛値濃度の比較検討．ICUとCCU 36：221-226，2012
8）日前敏子，豊田鴨彦，梶谷真司 他：胃切除前後の亜鉛吸収に関する検討．Biomed Res Trace Elements 1：171-172，1990
9）沖田充司，古谷清枝，橋本淳子 他：胃切除後腸瘻栄養管理中に微量元素欠乏症となった認知症高齢者の1例．外科 81（4）：368-371，2019
10）冨田寛：薬剤性味覚障害．味覚障害の全貌．診断と治療社：316-345，2011
11）堤理恵，瀬部真由，別府香名 他：【化学療法時の栄養管理】化学療法に伴う味覚・嗅覚障害への対応．日本静脈経腸栄養学会雑誌 33（4）：1019-1024：2018
12）Epstein Mara M, Kasperzyk Julie L, Andren Ove et al：Dietary zinc and prostate cancer survival in a Swedish cohort. Am J Clin Nutr 93：586–93，2011
13）Berger M. M, Spertini F, Shenkin A et al：Trace element supplementation modulates pulmonary infection rates after major burns: a double-blind, placebo-controlled trial. Am J Clin Nutr 68：365–71，1998
14）Takeda T, Miyazaki S, Kobayashi M et al：Zinc deficiency causes delayed ATP clearance and adenosine generation in rats and cell culture models. COMMUNICATIONS BIOLOGY 1：113，2018
15）Prasad Ananda S, Beck Frances W J, Bao Bin et al. Zinc supplementation decreases incidence of infections in the elderly：effect of zinc on generation of cytokines and oxidative stress. Am J Clin Nutr 85：837–844，2007
16）Barnett Junaidah B, Dao Maria C, Hamer Davidson H et al：Effect of zinc supplementation on serum zinc concentration and T cell proliferation in nursing home elderly：a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Am J Clin Nutr 103：942–51，2016

◆志村充広略歴

| | |
|---|---|
| 2009 年 | 東北大学医学部医学科卒業 |
| | 仙台市医療センター仙台オープン病院 |
| 2014 年 | 東北大学大学院医学系研究科消化器外科学分野 |
| 2018 年 | いわき市医療センター外科 |
| 2020 年 | Cancer Science Institute，National University of Singapore |

## Changes of serum zinc levels during perioperative-term and medium to long-term in gastrointestinal surgical cases.

Mitsuhiro Shimura

Iwaki city medical center, department of surgery

background: There are few reports on serum zinc (Zn) dynamics and postoperative serum Zn changes in gastrointestinal surgery.

Methods: We examined the correlation between Zn, CRP, ALB, Hb, and Cu in 113 patients who measured preoperative serum Zn from April 2018 to October 2019. We investigated changes of serum Zn before surgery and after postoperative 1-3 months (1-3M), 4-6M, 7-9M, 0-12M, 13-15M, 16-18M in 50 cases with cancer. The change of serum Zn was examined in 8 patients with Roux-en Y (R-Y) reconstruction and 27 patients with not R-Y reconstruction.

Results: Preoperative serum Zn was negatively correlated with age ($r=0.30$, $p=0.001$), CRP ($r=0.45$, $p<0.001$), positively correlated with ALB ($r=0.52$, $p<0.001$) and Hb ($r=0.35$, $p<0.001$), but Cu was not correlated with all of factors. We administered the Zn drug to 15 of the 50 patients who were followed. Compared with the presence of Zn administration or not, serum Zn level showed significantly higher in the Zn-administered group than in the non-Zn-administered group from 1-3M to 16-18M. Serum ALB revel in the Zn-administered group was tend to increase from preoperation to 4-6M. Serum Zn level in the R-Y reconstruction group was significantly higher before surgery (70.6 vs. 61.3μg/dl, $p=0.034$), but greatly decreased to 55.2μg/dl at 4-6M, and tend to be lower than in the non R-Y reconstruction group after 4-6M.

Conclusion: Serum Zn level in patients with cancer did not increase up to standard value without Zn administration. In the R-Y reconstruction group, it is necessary to pay attention to the decrease of serum Zn level.

Keyword：zinc, gastrointestinal surgery, Roux-en Y reconstruction

E-mail address
shimura@surg.med.tohoku.ac.jp