

インフルエンザ感染時の亜鉛の免疫反応に関する動態の検討

酒井雄士¹⁾ ● 湧上 聖²⁾ ● ブラウン章子¹⁾ ●

●医療法人緑水会宜野湾記念病院 栄養科¹⁾, 同 内科²⁾

要約

インフルエンザ感染症患者の感染時、治癒時の血清亜鉛値の変動と免疫指標との関連について検討した。対象は16例で平均年齢 86.6 ± 12.1 歳、男性2名、女性14名、インフルエンザ病型はA型：15名、B型：1名であった。感染時の血清亜鉛値は治癒時に比べ有意に低く ($46.0 \pm 15.0 \mu\text{g/dL}$ vs. $59.0 \pm 12.5 \mu\text{g/dL}$, $p < 0.01$)、血清亜鉛値と免疫指標との関連では、感染時の血清亜鉛値とLymph ($r = 0.837$)、TLC ($r = 0.767$) に強い正の相関を認めた。また、血清亜鉛濃度別に潜在性亜鉛欠乏群 ($60 \sim 80 \mu\text{g/dL}$ 未満) 4例、亜鉛欠乏群 ($60 \mu\text{g/dL}$ 未満) 12例に群分けし群間比較を行った結果、感染時Lymph (潜在性亜鉛欠乏群 33.4 ± 6.5 vs. 亜鉛欠乏群 15.8 ± 6.3 , $p < 0.01$)、感染時TLC (潜在性亜鉛欠乏群 2259 [1932-2497] vs. 亜鉛欠乏群 856 [785-1086], $p < 0.01$) と、いずれも亜鉛欠乏群が有意に低い値となり、インフルエンザ感染時は免疫反応としてリンパ球の活性化に亜鉛が関連している可能性が考えられた。

インフルエンザ感染時には亜鉛が肝臓に取り込まれ血清亜鉛値が低下すること、亜鉛がリンパ球を中心とした免疫反応と関連していることが示唆されたが、症例数を増やし臨床症状や転帰を含めた更なる検証が必要である。

KEY WORDS

インフルエンザ、炎症、リンパ分画 (Lymph)、総リンパ球数 (TLC)

はじめに

亜鉛は生体に約2000mg存在する必須微量元素で300種類の酵素や生理活性物質などの活性中心として働き生体の様々な機能に関与している。亜鉛欠乏は食欲不振、味覚障害、褥瘡、皮膚症状、発育遅延、慢性下痢、創傷治癒遅延、貧血、精神状態異常など様々な症状を引き起こすことが知られており¹⁾、免疫関連では、胸腺萎縮による細胞性免疫機能低下を特徴とした免疫不全が起こるとされている²⁾。近年、亜鉛の免疫反応に関する働きが注目されており、血清亜鉛低値がウイルス感染症の一つであるCOVID-19重症化の危険因子との報告もある³⁾。

インフルエンザは感染力が強く感染頻度の高い

ウイルス感染症の一つで、インフルエンザ感染時の亜鉛の動態と免疫反応に関わる作用について検討することを目的とした。

対象と方法

2017年1月から2020年2月までの間に当院に入院したインフルエンザ患者のうち、感染時と治癒時の2回の血液検査で血清亜鉛値を測定した患者を対象とした。

感染時と治癒時の血清亜鉛値 (Zn)、銅 (Cu)、C反応性蛋白 (CRP)、白血球 (WBC)、リンパ分画 (Lymph)、総リンパ球数 (TLC)、アルブミン (Alb)、尿素窒素 (BUN)、クレアチニン (Cre) の前後比較を行い、さらに感染時、治癒時の血清亜

鉛値と年齢, Cu, CRP, WBC, Lymp, TLC, Albの相関を検討した。また, 血清亜鉛濃度別の影響を検討するため, 感染時の血清亜鉛値で亜鉛欠乏症の臨床指針2018⁴⁾に準じて分類し(亜鉛欠乏なし群: 血清亜鉛値 80 μ g/dL以上, 潜在性亜鉛欠乏群: 血清亜鉛値60~80 μ g/dL未満, 亜鉛欠乏群: 血清亜鉛値60 μ g/dL未満), 年齢, Cu, CRP, WBC, Lymp, TLC, Albを群間比較した。

統計解析は, EZR on R commander version 1.52⁵⁾を使用し, 前後比較は対応のあるt検定, Wilcoxonの符号付順位和検定を行い, 群間比較には対応のないt検定, Mann-WhitneyのU検定, Fisherの正確確立検定を行った。また, 相関関係はPearsonの積率相関係数検定, Spearmanの順位相関係数検定を用いて調べた。いずれの検定も有意水準は5%未満を有意差ありとした。

本研究は医療法人緑水会宜野湾記念病院倫理委員会の承認を受け実施した(承認番号: 21-1)。

結果

対象患者背景を表1に示す。対象患者は16例であり, 内訳は平均年齢86.6 \pm 12.1歳, 男性2名, 女性14名, インフルエンザ病型はA型: 15名, B型1名であった。

感染時と治癒時の比較を表2に示す。感染時は治癒時に比べZn, Lymp, TLCが有意に低く, Cu, CRP, Alb, BUN, Creが有意に高かった。感染時・治癒時の血清亜鉛値と各項目の相関を表3に示す。感染時の血清亜鉛値と年齢, Cu, CRP, WBC, Alb, 治癒時の血清亜鉛値と全ての項目で相関は認めなかったが, 感染時の血清亜鉛値と免疫機能を表す指標であるLymp ($r=0.837$), TLC ($r=0.767$)に強い正の相関を認めた(図1)。

感染時血清亜鉛濃度別の患者背景を表4に示す。亜鉛欠乏なし群が0例, 潜在性亜鉛欠乏群が4例(年齢91.8 \pm 6.4歳, 男性1例, 女性3例), 亜鉛欠乏群

表1 対象患者背景

年齢	性別 (男:女)	インフルエンザ病型 (A:B)
86.6 \pm 12.1	2:14	15:1

表2 感染時と治癒時の比較

項目	感染時	治癒時 (16 \pm 8日後)	p値
Zn (μ g/dL)	46.0 \pm 15.0	59.0 \pm 12.5	<0.01
Cu (μ g/dL)	124 \pm 21	109 \pm 24	0.013
CRP (mg/dL)	4.00 \pm 3.95	1.06 \pm 1.56	<0.01
WBC (/ μ L)	6631 \pm 2277	5981 \pm 2056	0.423
Lymp (%)	20.2 \pm 10.0	28.2 \pm 9.4	0.013
TLC (/mm ³)	1250 \pm 651	1626 \pm 557	<0.01
Alb (g/dL)	3.3 \pm 0.4	2.8 \pm 0.5	<0.01
BUN (mg/dL)	28.3 \pm 24.9	13.5 \pm 7.6	<0.01
Cre (mg/dL)	1.13 \pm 0.88	0.90 \pm 0.51	0.011

表3 感染時・治癒時の血清亜鉛値と各項目の相関

	感染時		治癒時	
	相関係数	p値	相関係数	p値
年齢	0.340	0.198	0.340	0.198
Cu	0.169	0.531	0.491	0.054
CRP	-0.358	0.174	0.280	0.294
WBC	-0.151	0.577	0.235	0.381
Lymp	0.837	<0.01	0.270	0.312
TLC	0.767	<0.01	0.242	0.367
Alb	0.287	0.282	0.329	0.214

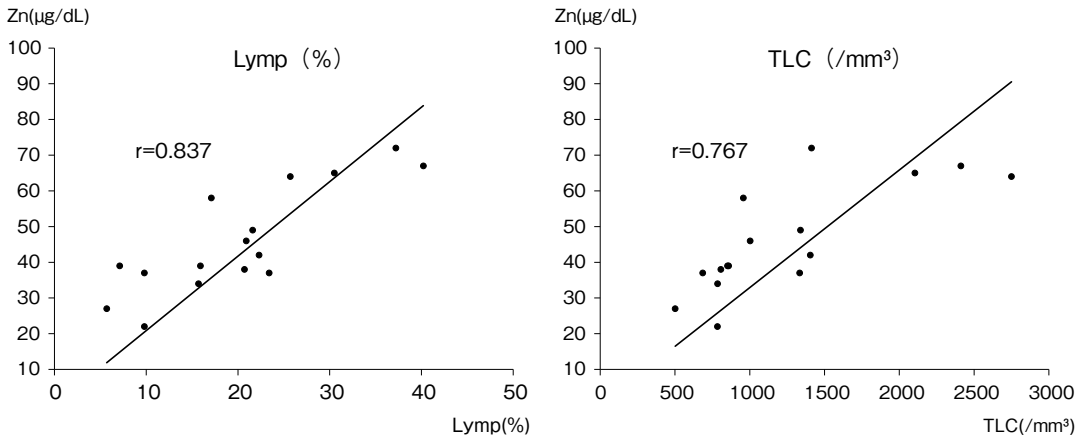


図1 インフルエンザ感染時における血清亜鉛濃度とLymp, TLCの相関

表4 感染時血清亜鉛濃度別の患者背景

	潜在性亜鉛欠乏群 (n=4)	亜鉛欠乏群 (n=12)
年齢	91.8±6.4	84.8±13.3
性別 (男:女)	1:3	1:11
インフルエンザ病型 (A:B)	4:0	1:11
血清亜鉛値 (µg/dL)	67.0±3.6	39.0±9.5**

** : p<0.01

が12例(年齢 84.8 ± 13.3 歳 男性1例 女性11例)であった。亜鉛欠乏なしの対象者がいなかったため、潜在性亜鉛欠乏群と亜鉛欠乏群の2群で比較を行った。その結果、年齢に差はなく、平均血清亜鉛値は潜在性亜鉛欠乏群 $67.0 \pm 3.6 \mu\text{g/dL}$ 、亜鉛欠乏群 $39.0 \pm 9.5 \mu\text{g/dL}$ と亜鉛欠乏群が有意に低かった。感染時血清亜鉛濃度別の群間比較の結果を表5に示す。Cu, CRP, WBC, Albに差はなかった。Lymph(潜在性亜鉛欠乏群 33.4 ± 6.5 、亜鉛欠乏群 15.8 ± 6.3 , $p < 0.01$)は亜鉛欠乏群が有意に低かった(図2)。TLC(潜在性亜鉛欠乏群2259 [1932-2497]、亜鉛欠乏群856 [785-1086], $p < 0.01$)もLymph同様亜鉛欠乏群が有意に低かった(図3)。

考察

本研究では、インフルエンザ感染時の亜鉛の動態と免疫反応に関わる作用について検討し2つのことが明らかとなった。第一に、炎症反応の高いインフルエンザ感染時は血清亜鉛値が低下する。第二に、インフルエンザ感染時は血清亜鉛値とLymph, TLCに正の相関がみられ、血清亜鉛値が高いほどリンパ球を中心とした免疫反応を活性化する可能性がある。

インフルエンザ感染時は血清亜鉛値が低下していた。血清亜鉛値は高齢者では低値を示すことが報告されている⁶⁾。その他、亜鉛欠乏をきたす要因として摂取不足、吸収不全、需要増大、排泄増加等がある⁴⁾。今回の対象者は、高齢者であることや、摂取不足、吸収不良等の影響により感染以前の健常時から血清亜鉛値が低値だったことも考えられるが、炎症反応のある感染時は治癒時に比べて有意に低かった。炎症時の血清亜鉛値の変動に関して湧上は急性期疾患⁷⁾、太田らは重症病態のICU患者⁸⁾において血清亜鉛値が低下すると報告している。インフルエンザウイルスは感染後早期にTNF- α , IL-6, IL-1 β 等の炎症性サイトカインが増加するが⁹⁾、急性炎症時には、これら炎症性サイトカインが亜鉛トランスポーターやメタロチオネイ

ン(MT)の働きによる肝臓での亜鉛取り込み作用を促進するとされている^{10,11)}。感染時血清亜鉛値が特に低値を示したのは、免疫反応としてこれらの機序により肝臓に亜鉛が取り込まれたと考えられ、インフルエンザ感染時には、免疫反応として生体内の亜鉛需要性が高まっている可能性を示唆している。また、治癒時に血清亜鉛値が上昇したことは、肝臓または骨格筋等から血清に亜鉛が戻り、健常時の値に近づいている段階であると推測する。

インフルエンザ感染時は血清亜鉛値とリンパ球は関連し、免疫反応を活性化する可能性がある。感染時の血清亜鉛値とLymph, TLCに強い正の相関があり、血清亜鉛濃度別に2群に分けた比較においてもLymph, TLCで亜鉛欠乏群が有意に低い値だった。Yuらは、Tリンパ球の活性化と細胞外亜鉛の関連¹²⁾を報告しており、Meydaniらは、正常亜鉛値で肺炎罹患率、抗生剤使用日数、死亡率がそれぞれ低下する¹³⁾と報告している。本研究の結果において血清亜鉛値とLymph, TLCが強い相関を示したことは、インフルエンザ感染時においても血清亜鉛値が高いほどリンパ球を活性化し免疫反応を促進している可能性がある。また、高齢者に対する亜鉛補充療法によるリンパ球増加¹⁴⁾も報告されており、インフルエンザ感染症へも亜鉛補充療法の有用性の検証が期待される。

本研究にはいくつかの限界がある。第一に、今回はインフルエンザの感染時と治癒時のみの検討で、健常時の血清亜鉛値との比較検証ができていない。第二に、インフルエンザの重症度等を検討しておらず、亜鉛と臨床症状との関連が不明である。第三に、血清亜鉛値の日内変動を考慮していない。血清亜鉛値は午前と比べて午後は低下する日内変動を示すことが報告されているが¹⁵⁾、今回の対象者は採血時間帯が統一されておらず、正確な検証ができていない可能性がある。今後は採血時間帯を統一し正確な評価を行う必要がある。第四に、対象者数が少ないことである。今後の研究で症例数を増やし、臨床症状との関連等、詳細な検証を行う必要がある。

表 5 感染時血清亜鉛濃度別の比較

	潜在性亜鉛欠乏群 (n=4)	亜鉛欠乏群 (n=12)
Cu (μg/dL)	122.3±22.8	125.0±21.6
CRP (mg/dL)	2.59 (0.20-5.21)	2.22 (1.64-6.00)
WBC (/μL)	6580±2878	6558±2189
Lymp (%)	33.4±6.5	15.8±6.3**
TLC (/mm ³)	2259 (1932-2497)	856 (785-1086)**
Alb (g/dL)	3.3±0.7	3.3±0.4

** : p<0.01

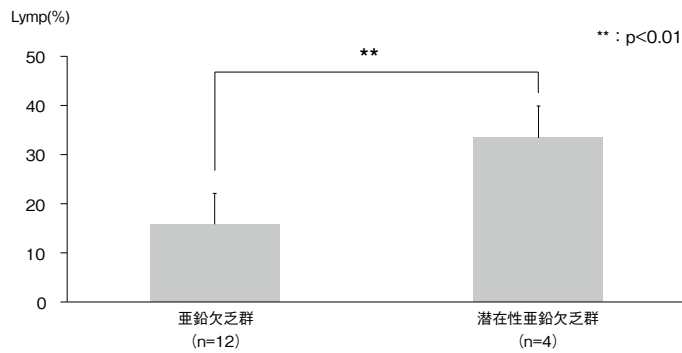


図 2 感染時血清亜鉛濃度別の Lymp の比較

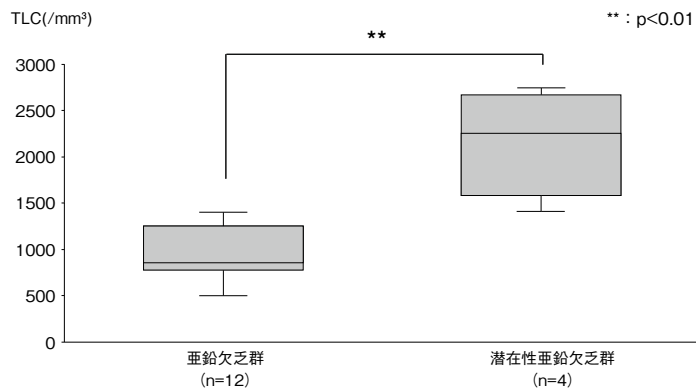


図 3 感染時血清亜鉛濃度別の TLC 値の比較

結語

インフルエンザ感染時には血清亜鉛値が低下することから、亜鉛が肝臓に取り込まれ、リンパ球を

中心とした免疫反応に関連している可能性がある。今後症例数を増やし臨床症状や転帰を含めた検証を行う必要がある。

文 献

- 1) 倉澤隆平ほか. 亜鉛基礎研究の最前線と亜鉛欠乏症の臨床. *Biomed Res Trace Elements* 21:1-12,2010
- 2) 西田圭吾. ここまで分かった亜鉛の免疫システムにおける役割. *日衛誌* 68:145-152,2013
- 3) Yukako Y, et al. Analysis of the predictive factors for a critical illness of COVID-19 during treatment: relationship between serum zinc level and critical illness of COVID-19. *International Journal of Infectious Diseases* 100 : 230-236, 2020
- 4) 日本臨床栄養学会ミネラル栄養部会:亜鉛欠乏症の診療指針2018. *日本臨床栄養学会雑誌*,40,120-167,2018
- 5) Kanda Y. Investigation of the freely available easy-to-use software “EZR” for medical statistics. *Bone Marrow Transplantation* : 48 (3) : 452-458, 2013
- 6) 合田文則ほか. 健常高齢者における微量元素補充療法の必要性に関する予備的検討. *静脈経腸* 25:823-829,2010
- 7) 湧上聖. 急性期経腸栄養管理における血清亜鉛値の変化に影響する因子. *栄養-評価と治療*28(1):32-35,2011
- 8) 太田由佳ほか. ICU患者,入院患者,外来患者における血清亜鉛濃度の比較検討. *ICUとCCU* 36(1):53-57 ,2012
- 9) Siye Wang, et al. Influenza Virus: Cytokine-Protease Cycle in the Pathogenesis of Vascular Hyperpermeability in Severe Influenza. *The Journal of Infectious Diseases* : 202 (7) : 991-1001, 2010
- 10) Cousins RJ, et al. Mammalian Zinc Transport, Trafficking, and Signals. *The journal of biological chemistry* : 281(34) : 24085-24089, 2006
- 11) 伊藤徳夫ほか. サイトカインによるメタロチオネイン誘導とメタロチオネインによるサイトカイン発現の修飾. *YAKUGAKU ZASSHI* 127(4) :685-694,2007
- 12) Mingcan Yu, et al. Regulation of T cell receptor signaling by activation-induced zinc influx. *The Journal of Experimental Medicine* : 208(4) : 775-785, 2011
- 13) Simin N. Meydani, et al. Serum zinc and pneumonia in nursing home elderly. *The American Journal of Clinical Nutrition* 86(4) : 1167-1173, 2007
- 14) Junaidah B Barnett, 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. *The American Journal of Clinical Nutrition* 103(3) : 942-951, 2016
- 15) 倉澤隆平ほか. 長野県北御牧村村民の血清亜鉛濃度の実態. *Biomed Res Trace Elements*16:61-64,2005

Relationship between zinc and immune response during influenza infection

Yuji Sakai¹⁾, Kiyoshi Wakugami²⁾, Akiko Brown¹⁾

Department of Nutrition, Ginowan Memorial Hospital¹⁾
Internal Medicine, Ginowan Memorial Hospital²⁾

We investigated the relationship between changes in serum zinc levels and immune indicators at the time of infection and healing in patients with influenza infection. The subjects were 16 patients with an average age of 86.6 ± 12.1 years, 2 males and 14 females, and the influenza type was A: 15 and B: 1. Serum zinc levels at the time of infection were significantly lower than those at the time of healing ($46.0 \pm 15.0 \mu\text{g} / \text{dL}$ vs. $59.0 \pm 12.5 \mu\text{g} / \text{dL}$, $p < 0.01$). A positive correlation was found between the density of Lymph ($r = 0.837$) and TLC ($r = 0.767$). In addition, grouping into 4 cases of latent zinc deficiency group ($60-79 \mu\text{g} / \text{dL}$) and 12 cases of zinc deficiency group ($< 60 \mu\text{g} / \text{dL}$) according to serum zinc concentration and comparing between the groups. The density of Lymph (latent zinc deficiency group 33.4 ± 6.5 vs. zinc deficiency group 15.8 ± 6.3 , $p < 0.01$) and TLC (latent zinc deficiency group 2259 (1932-2497) vs. zinc deficiency group 856 (785-1086), $p < 0.01$) at the time of infection were significantly lower in the zinc deficiency group. Therefore, our results suggest that zinc may be associated with lymphocyte activation as an immune response during influenza infection.

It was suggested that zinc is taken up by the liver during influenza infection and the serum zinc level decreases, and that zinc is associated with an immune response centered on lymphocytes. However, further study will be required to examine the clinical symptoms and outcomes the number of cases needs to be increased.

Keyword: Influenza, Inflammation, Lymph fraction, Total lymphocyte count

Address for correspondence

3-3-13, Ginowan, Ginowan Shi, Okinawa Ken, 901-2211, Japan
E-mail address: clarokun10@yahoo.co.jp



■ 酒井雄士略歴

2012年 ●西九州大学健康栄養学科 卒業
2012年 ●水俣市立総合医療センター
2012年 ●国立病院機構熊本南病院 入職
2015年 ●国立病院機構沖縄病院へ異動
2017年 ●国立病院機構長崎病院へ異動
2019年 ●国立病院機構熊本医療センターへ異動
2020年 ●医療法人緑水会宜野湾記念病院 入職