

亜鉛欠乏症と慢性腎臓病

脇野 修 ●

●徳島大学大学院医歯薬学研究部 腎臓内科学分野

要約

人体における5大栄養素として炭水化物、脂質、たんぱく質、ミネラル、ビタミンが知られている。その中でミネラルは細胞外液、内液の主要なイオンとして重要であるのみならず、様々な酵素、ホルモンの一部、或はその活性中心として重要な役割を担っている。ミネラルにおいてはFe以下の含有量の元素を微量元素と言ひ、Znは微量元素の一つとして、生体に必須な元素である。腎不全、透析患者ではこのZnが欠乏しやすいことが知られている。透析患者における亜鉛欠乏の原因は1. 透析による除去、2. 食事制限、3. 小腸での吸収の低下、4. 酸化ストレスの亢進に伴う消費の亢進、5. 吸着薬、イオン交換樹脂による吸着などが指摘される。そして透析患者や腎不全患者の約半数が、Zn欠乏症を認めていることが知られている。亜鉛製剤の普及や採血する機会が多くなり多くの低亜鉛血症が治癒されてきている。その一方で、その臨床的意義は必ずしも明らかにされていない。介入による効果を見た臨床研究では、貧血の改善を、味覚の改善、創傷治癒の改善などが報告されているが、研究のデザイン等は十分とは言えないものが多い。透析患者の症状は多因子でありZnにのみ限定されないので、介入による証明は困難な可能性がある。微量元素の欠乏は栄養学上好ましくないことを考えれば、積極的な補充も正当化されるかもしれない。今後の臨床データの蓄積が必要かもしれない。

KEY WORDS 微量元素, 亜鉛, 慢性腎臓病, 介入試験, 感染症

人体における5大栄養素として炭水化物、脂質、たんぱく質、ミネラル、ビタミンが知られている。その中でミネラルは細胞外液、内液の主要なイオンとして重要であるのみならず、様々な酵素、ホルモンの一部、あるいはその活性中心として重要な役割を担っている。ミネラルにおいてはFe以下の含有量の元素を微量元素と言ひ、Znは微量元素の一つとして、生体に必須な元素である。腎不全患者、透析患者ではこのZnが欠乏しやすいことが知られている。

亜鉛 (Zn) は様々な酵素の活性の中心に存在し、その活性に必須な因子として働く。アルカリフォスファターゼ、DNAおよびRNAポリメラーゼが

その代表である。従って、その結果認められる亜鉛欠乏の症状も多彩である。皮膚は創傷治癒のために重要な組織となり、再生、新陳代謝が盛んである。従って、亜鉛欠乏症では皮膚炎、口内炎が認められる。毛根細胞も分裂が盛んにおこなわれている組織であり、欠乏症では脱毛が認められる。腸管上皮も再生、分裂が盛んであり、欠乏症で食欲低下が生じる。細胞分裂にかかわるので小児では発育障害も認められる。味を感知する舌の味蕾の細胞の維持に亜鉛が重要であり、亜鉛の欠乏で味覚障害が生じる。検査所見は血中亜鉛濃度の低下と主に活性にかかわる酵素であるAl-pの低値、亜鉛欠乏性の貧血が認められる。日本臨床栄養学

表 1 亜鉛欠乏症の診断基準 文献 2) より

1. 下記の症状/検査所見のうち1項目以上を満たす

1) 臨床症状・所見 皮膚炎, 口内炎, 脱毛症, 褥瘡 (難治性), 食欲低下, 発育障害 (小児で体重増加不良, 低身長), 性腺機能不全, 易感染性, 味覚障害, 貧血, 不妊症

2) 検査所見 血清アルカリホスファターゼ (ALP) 低値

2. 上記症状の原因となる他の疾患が否定される

3. 血清亜鉛値 3-1: 60 μ g/dL未満: 亜鉛欠乏症

3-2: 60~80 μ g/dL未満: 潜在性亜鉛欠乏

血清亜鉛は, 早朝空腹時に測定することが望ましい

4. 亜鉛を補充することにより症状が改善する

Definite (確定診断): 上記項目の1. 2. 3-1. 4. をすべて満たす場合を亜鉛欠乏症と診断する.

上記項目の1. 2. 3-2. 4. をすべて満たす場合を潜在性亜鉛欠乏症と診断する.

Probable: 亜鉛補充前に1. 2. 3. をみたまもの. 亜鉛補充の適応になる.

会では亜鉛欠乏症の診断基準が作成されている (表 1)²⁾. 臨床症状, アルカリホスファターゼ低値のうち1つ以上を満たし, さらに他の疾患が否定されたのち, 血中濃度が60 μ g/dL未満で疑い例, さらに補充で症状が改善するものを確実例としている.

この亜鉛欠乏症は様々な病態で認められるが, 末期腎不全患者, 透析患者はその代表である. おそらくこの診断基準が制定されてから測定が汎用され, 近年注目されている. 透析患者における亜鉛欠乏の原因は1. 透析による除去, 2. 食事制限, 3. 低たんぱく血症, 4. 小腸での吸収の低下, 5. 酸化ストレスの亢進に伴う消費の亢進, 6. 吸着薬や陽イオン交換樹脂による吸着が指摘されている. 特に高カリウム血症の是正のために陽イオン交換樹脂が用いられるが, この薬剤がKとともに様々な金属を吸着することが知られている.

末期腎不全患者, 透析患者における亜鉛欠乏症の報告は多くなく, 介入試験はさらに少ない状況である. 2009年, 亜鉛補充の効果を検討した研究が施行され, 補充で貧血の改善を認めたことが報告されている³⁾. 別の報告では亜鉛補充群の血清亜鉛値は53 \pm 6 mg/dl, 亜鉛非補充群では55 \pm 5 mg/dlであり, やはり補充によって貧血の改善が認められている. その他, 午前透析の患者111名

における血清亜鉛の平均値は62.2 \pm 11.7 μ g/dLを示し, 健常人で低亜鉛血症とされる<60 μ g/dLを示すものが50名 (45%) を占めたと報告されている⁴⁾. また外来維持透析35例の血清亜鉛濃度の平均値は63.5 μ g/dLであった. 血清亜鉛濃度は60 (42-106) μ g/dLで, 亜鉛欠乏症 (60未満) の割合は43%であった. 約半数が亜鉛欠乏症と診断され, 補充による味覚・貧血改善, 骨吸収亢進が指摘されている³⁾.

このZnの補充に関しては, 亜鉛製剤である酢酸亜鉛, ポラプレジックといった薬剤が使用されている. しかしながら, 近年の高齢化を鑑みると圧倒的に食事制限, 食事量の低下による亜鉛摂取の低下が問題である. 従って食事での補充が最優先となる. 亜鉛はカキをはじめとして豚, 牛の肉に多く含まれている. これらは蛋白を含んでいるが, 高齢者は食事摂取自体が低いので, 腎不全を理由に蛋白制限をするとむしろ亜鉛が欠乏状態になると考えられる.

近年は亜鉛を始めとする微量元素と新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) との関連が重要視されている⁴⁾. 亜鉛低値がCOVID-19感染の重症化にかかわるという報告が見られ, COVID-19への介入試験もいくつか報告されている. 介入研究

では高用量の亜鉛とアスコルビン酸投与が症状の長期化を抑制していることが示されている。亜鉛はウイルスの増殖を抑える作用があるとともに、免疫担当細胞を賦活化する作用があると考えられ

ている。腎不全、透析領域での補充と COVID-19 との関連を示すデータは報告されていないが、安全性の高い経口薬も COVID-19 の治療戦略に加えてもよいと思われる。

文 献

- 1) Tonelli M, Wiebe N, Hemmelgarn B, et al. Trace elements in hemodialysis patients: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med* 7: 25, 2009
- 2) 児玉 浩子, 板倉 弘重, 大森 啓充ほか. 亜鉛欠乏症の診療指針2018. *日本臨床栄養学会雑誌* 40:120-67, 2018
- 3) Fukushima T, Horike H, Fujiki S, et al. Zinc deficiency anemia and effects of zinc therapy in maintenance hemodialysis patients. *Ther Apher Dial* 13 : 213-9, 2009
- 4) Domingo JL, Marquès M. The effects of some essential and toxic metals/metalloids in COVID-19. A review. *Food Chem Toxicol* 152 : 112161, 2021.

Zinc deficiency in chronic kidney disease

Shu Wakino

Department of Nephrology, Institute of Biomedical Sciences,
Tokushima University Graduate School, Tokushima, Japan

Human nutrients are composed of macronutrients and micro nutrients and the latter includes vitamins and minerals. Minerals are composed of several elements and Zinc is one of trace elements which are the part of essential nutrients. In chronic kidney disease, Zinc concentrations decreased and Zinc deficiency sometimes has some roles in the complications of CKD. There are several reasons for the deficiency in CKD patients, which includes the increase in requirement due to the increased oxidative stress and restricted diet. Although several observational studies demonstrated that the relationship between Zinc concentration and mortality or infection, previous intervention studies are scarce or not well-designed. One of the studies demonstrated the supplementation have favorable effect on the complication of skin ulcer healing, taste sensation, and renal anemia. The clinical significance of Zinc deficiency is still under debate and more intervention studies are needed to finally conclude the effectiveness of Zinc supplementation to CKD patients. However, the nutritional problems in CKD patients are multi-factorial and it is uncertain that only Zinc supplementation can suffice to improve nutrition status in CKD. So long as the Zinc is essential, it can be reasoned to provide these elements with scanty of solid evidence.

Keyword: Zinc, chronic kidney disease, intervention, trace element, infection

Address for correspondence

3-15-8, Kuramoto, Tokushima, Japan, 770-8503
E-mail address: shuwakino@tokushima-u.ac.jp



■ 脇野 修 略歴

- 1990年 ● 慶應義塾大学医学部 卒業
- 1999年 ● 米国カリフォルニア大学ロサンゼルス校 (UCLA) 医学部 留学
- 2002年 ● 慶應義塾大学救急部 助手
- 2004年 ● 慶應義塾大学医学部
腎臓内分泌代謝内科 助手
- 2010年 ● 慶應義塾大学医学部
腎臓内分泌代謝内科 専任講師
- 2015年 ● 慶應義塾大学医学部
腎臓内分泌代謝内科 准教授
- 2021年 ● 徳島大学大学院医歯薬学研究部
腎臓内科学分野 教授