

# 総説

## 亜鉛欠乏症の臨床と疫学<sup>1, 2)</sup>

『こんなにも多い亜鉛欠乏症!! 食欲不振?褥瘡?そして舌痛症も?』

～臨床症状の謎が最新の亜鉛研究から徐々に明らかに～

みまき福祉会理事 倉澤隆平

### 要約

2002年秋、多くの医師が考えているよりも、遙かに多くの、多彩な亜鉛欠乏症患者の存在に気が付いた。その症状は、経験したものでなくても味覚障害、拒食にも至る食欲不振、舌痛症を含む舌・口腔咽頭症状、褥瘡はじめ多くの皮膚疾患・皮膚症状や慢性下痢、貧血、元気度や精神症状にも及ぶ実に多彩なもので、さらに亜鉛の生体内機能から、まだまだ、未知の疾病・症状があるものと考えられる。

臨床上の亜鉛欠乏症患者の多発傾向から、旧北御牧村の地域住民 1,431 名の血清亜鉛濃度調査をはじめ長野県下総計 4,000 名を超える一般地域住民や県下各地の診療所受診患者の疫学調査をした結果、北御牧村住民は勿論、『長野県民はじめ日本国民は亜鉛欠乏の傾向にある』ことを証明した。それは 1980 年頃制定の SRL の基準値や米国市民を対象の NHANES II と比較して明らかな差があり、この間に、社会に何が生じたのか問題である。

亜鉛欠乏症は欠乏症であるから、安価で、安全な亜鉛含有医薬品による亜鉛補充療法で、その多くは容易に治癒し、再発予防が可能であり、さらに、亜鉛は国民の健康維持にも、大切なミネラルである。しかし、亜鉛は最も毒性の少ないミネラルであるにも拘わらず、亜鉛との命名を含めて、諸般の不幸な事情が重なって、さらに、生体内に含まれる量は、微量であるにも拘わらず、その生体内機能の多彩さ、多様さ、重要さが、医師のいわゆる常識を遙かに超えるため、その周知・理解を得ることは困難を極め、現在、医師の 1 割程度も正確な知識を持っていないと云え、常識を覆すことは本当に大変なことである。

しかし最近の分子生物学的手法を駆使した亜鉛トランスポーター等の亜鉛生物学研究の急速な進歩から、たった一元素の亜鉛の欠乏で、実に多彩で、多様な疾患・症状が発症することが徐々に証明されつつある。

第 7 回近畿亜鉛栄養治療研究会での講演に若干の加筆をして論文とした。

多数の症例の写真は【亜鉛欠乏症のホームページ】[http://www.geocities.jp/ryu\\_kurasawa/](http://www.geocities.jp/ryu_kurasawa/) やリンクされている亜鉛欠乏症講演の PPT 上の画像等を参照いただきたい。

### どうして多彩な亜鉛欠乏症の存在に気が付いたのか?

2002 年秋、筆者は、『多くの医師が考えているよりも、遙かに多くの亜鉛欠乏症患者さんがいる。』ことに気が付いた。村の診療所に勤務して、

診療の後に『先生、歳をとるとは、つまらなーもんだな。飯が、ちっとも美味くねー。』とか『仕方ないから食べている。』とか愚痴る患者が意外に多いことが気になっていた。そんな時、こんな患者達に出会った。

《症例 1》精神発達遅延で施設入所していた 70 代

の男性。褥瘡の治療で、半年程入院の間に、食欲不振から経管栄養となり、さらに、拒食となって、胃瘻を造設されて紹介されてきた。入所時、意識のある植物人間状態とでも云うか、全介助状態で、意思の疎通は殆ど不可能で、胃瘻栄養であった。食事の介助にも頑として口を開かず。仙骨部に褥瘡があり、種々の局所的治療でも殆ど変化無く、大変に難治であった。何故?拒食なのか??フツと『亜鉛不足による味覚障害ではないか?』と考えて、血清亜鉛値の測定をしたところ、 $42\mu\text{g}/\text{dL}$  であり、これは間違いなく、亜鉛欠乏による味覚障害であると考えて、プロマック (ポラプレジック) による亜鉛の補充療法を開始したところ、あっという間にあれほど難治であった褥瘡が治癒し、食事にも口を開けるようになり、食事量もどんどん増加して、約二ヶ月後には、胃瘻も不要となり、抜去することが出来た。血清亜鉛値の変化は  $42 \rightarrow 54 \rightarrow 45 \rightarrow 50 \rightarrow 56 \rightarrow 67\mu\text{g}/\text{dL}$  であった。《症例 2》症例 1 と、ほぼ同時進行の症例で、しばらく前から食欲不振や浮腫、痴呆様の症状や ADL の低下、アフタ性口内炎の発症等々があり、その都度、エンシュアリキッドの投与を受けては、受診の中断を繰り返していた 80 代の女性。2002 年 2 月に、左足関節外顆部に褥瘡が発症。家族の丁重な介護や局所の治療にもかかわらず、治癒せずに悪化。半年後の 8 月には、食欲不振が進行し、さらに、仙骨部、左大転子部にも、新たな褥瘡が発症。9 月には、殆ど食わず、動けず。拒食状態となった。やはり、味覚障害か??と考えて、血清亜鉛値を測定したところ  $56\mu\text{g}/\text{dL}$  であった。褥瘡はどんどん悪化して、皮下深く抉れてトンネル状となった。89 歳で、半年以上もつづく褥瘡に、新たな褥瘡も加わりさらに、悪化。食わず。動けず。傾眠傾向。9 月 30 日の往診で『もう、寿命です』と宣言した。しかし、血清亜鉛値  $56\mu\text{g}/\text{dL}$  で、亜鉛欠乏はあるので、試みに、プロマックを投与。約二週間後の往診時に、食欲が劇的に回復しており、二ヶ月後には、食欲は良好で、あれほど難治であった褥瘡も殆ど治癒。翌年 3 月には、普通食を食し、ADL も向上して、褥瘡も無し。

寿命宣言したこの患者は、その後、ただプロマックのみの投与で、大変に元気に過ごし、最後の 1 週までも食事をし、褥瘡の発症も無く、4 年後に、94 歳で死去した。

《症例 3》繰り返す食欲不振や不定愁訴があり、また下痢が続く、その都度病院に入院して、上・下部の内視鏡や CT 始め、ありとあらゆる検査を受けたが、異常を発見されず。うつ様の精神状態もあり、多種、大量の投薬を受けていた 80 代の女性。2000 年 5 月、口内が苦いと歯科を受診。7 月からは、舌が辛くて、痛くて、食事が摂れない。食欲がない。舌の先が痛い。口や舌が気持ち悪い。歯がおかしい等々と訴える。舌痛に対して、『今日の治療指針』に従い、ありとあらゆる治療を試みたが、舌をペロペロと動かしては苦痛を訴え続けて、二年間余も全く効果を認めず。2002 年 10 月、食欲不振もあるから、念のためにと血清亜鉛値を測定、 $55\mu\text{g}/\text{dL}$ 。まさか、舌痛症も亜鉛不足か?と試みに、プロマックによる亜鉛補充療法を開始したところ、二週間後の往診で、家人が、『最近、舌痛を訴えなくなった』と云う。エエッまさか?と思ったが、その後は、食欲も出てきて、うつ様の症状も改善。すっかり元気となり、投薬もプロマックと便秘薬のみになった。

この様に、『亜鉛欠乏症は味覚障害である』と云う一般的知識からスタートして、患者をよーく観察していると、芋蔓式に次々と、実に多彩な欠乏症状を知ることとなった。

2002 年秋以来、筆者等は亜鉛欠乏症疑い症例をエクセルで登録管理し、整理してきた。2013 年 4 月までのこの 10 年余の間に、亜鉛欠乏症か?と疑った患者は 800 名を越え、症例数は、再発・再々発の症例を含めて、700 症例余を超えた。遠方よりの受診もあるとは云え、人口約 5,500 名の北御牧地区を主たる診療圏とする我々の小さな診療所としては、かなりの数であると云えよう。亜鉛欠乏症の臨床は、まだまだ、判らないことだらけではあるが、この 800 名余の臨床経験を踏まえて、また、最近の急速に進む分子生物学的研究の知見を含めた亜鉛生物学の進歩や疫学的調査等々の結果を含めて、判ってきたこともまた多い。こ

の講演では、主に筆者等の経験したデータを中心に、まとめて記述した。

## 亜鉛欠乏症の多彩な症状

1961年、プラサドが“ヒトの亜鉛欠乏症の存在”を示唆する論文<sup>3)</sup>を出して、丁度半世紀が過ぎた。この間に、多彩な亜鉛欠乏症の症状が文献的には個々に報告されている。この中で、富田寛先生等の努力で“亜鉛欠乏症と云えば味覚障害”とよく知られているが、日本の医師で、『これ程の多彩な欠乏症状がある』と実感を持って知っている医師は殆ど居ない、と云っても過言ではない。筆者等が経験した、亜鉛欠乏症の症状は、味覚障害は勿論であるが、褥瘡、食欲不振、舌痛を含む舌、口腔咽頭症状はしばしば遭遇し、各種の皮膚疾患・皮膚症状もあり、慢性の下痢や貧血もある。また、多くの症例で、安価で・安全な亜鉛補充療法で、元気度が回復し、うつ等の一部の精神状態にも関与しているようで、実に多彩な多数の症例を、この十年間余で経験した。亜鉛の生体内機能から考えて、まだまだ未知の多くの症状・疾患があるはずである。

## 亜鉛欠乏症の診断と治療

亜鉛欠乏症の診断は、その多くの症状が他の疾患でも発症しうる一般的な症状であり、また、血清亜鉛値も、まだ、その示す生化学的な意味づけも充分ではない。さらにまた、その値は、顕著な日内変動始め、多くの変動要因を含み、かつ、個人に至適な血清濃度があるので、欠乏症であるからと血清亜鉛値の絶対値から診断を付けることは出来ない。そこで、(I)臨床症状から疑い、可能性が在れば、(II)血清亜鉛値を測定し、欠乏症の可能性が高ければ(III)亜鉛補充療法を施行し、(IV)そして、総合的に診断をする。

血清亜鉛値の意味づけの一部は後に述べることとして、治療を目指す疾患・症状の変化の状況や血清亜鉛値や亜鉛酵素であるALP値等の検査値などの変動・推移を合わせて、診断の確定、治療

の継続や処方の変更、治療終了、維持療法の決定等などをする。

## 論理的亜鉛補充療法

多くの亜鉛欠乏症は欠乏症であるから、簡単で、且つ安価な亜鉛補充療法で比較的容易に改善・治療する。原則として、プロマック(75)2錠[Zn量:34mg] /日、朝夕分2で投与をしている。しかし、中には原則の治療法では、その効果がくすぶり、血清亜鉛値もあまり変化しない症例が、少数であるが、経験される。そんな時には、2錠 /日1回投与(投与総量は同一である)で、期待する効果が出現し、血清亜鉛値も変化することがある。さらに、3錠 /日1回投与が必要なこともある。基礎的研究を要するが、亜鉛の腸管内の濃度と吸収能との関係と筆者は考えている。後で述べる亜鉛補充療法の効果発現の時期や臨床経過と検査値の推移を合わせて、診断の正しさ、治療の継続、処方の変更や中止及び終了、さらに維持療法の決定のため等など、論理的亜鉛補充療法が求められる。

《血清亜鉛値の変動・推移》多くの欠乏症で、血清亜鉛値は亜鉛補充療法開始1ヶ月前後で、急激に上昇し、その後初期値付近に低下してから徐々に増加し、平行に達する傾向がある。さらに、長期の投与を続けると最高値より若干低下した値で平行となる。

《ALP値の推移・変動》やはり多くの症例で、1ヶ月前後で初期値の10%以上の上昇を示し(ALP値の長期、短期の生理的変動は凡そ10%以内とされている)、その後血清亜鉛値の上昇に応じて、徐々に増加し、血清亜鉛値よりもやや早期に平行に達する傾向がある。しかし、血清亜鉛値も、ALP値も異なった変動をすることもあり、特にALP値はその傾向が強く、まだまだ、判らないことが多い。さらなる追跡、研究が必要である。

## 亜鉛補充療法の効果発現の時期

亜鉛補充療法の効果発現の時期は症状により異なり、極、極短期のものから長期間を要するものがある。定かな原因のない《食欲不振》の多くは亜鉛欠乏症で、効果の発現は数日から1、2週程度の極短期で、食欲は回復する。中には、翌日にも回復する症例さえもあり、その効果の発現は劇的である。摂食中枢への亜鉛の関与が予測される。

一方《味覚障害》は、その発現は、数週から1ヶ月程度のこともあるが、より長期間を要し、やや難治の傾向がある。中には、回復不可能なこともある様であり、食欲不振とは、発症機序が異なる。味蕾細胞の再生や細胞の機能、神経の伝達機能や死?、さらに、もっと複雑なことも予測される。《舌痛症》は後でも述べるが、数週から4ヶ月前後で治療するものが多数で、中には少数だが、半年前後から年余を要するものがある。短期間に効果出現する症例とより長期を要する症例は発症機序に何らかの違いがあり、より複雑かも知れない。《下痢、特に慢性に続く下痢》の中には、亜鉛が関与しているものがあり、他の症状での亜鉛補充療法の開始で、長年続いた下痢がピタリと止まったと云う症例がしばしばある。下痢と亜鉛の関連は興味のあることで、潰瘍性大腸炎等はその目でも検討すべきと思う。

《皮膚疾患・皮膚症状》亜鉛の不足により、多彩な皮膚疾患・皮膚症状が発症する。教科書にある腸性肢端皮膚炎は筆者には経験が無いが、褥瘡は勿論のこと、全身に広がる掻痒を伴う角化傾向の強い皮疹(老人性掻痒症、尋常性乾癬など)や同じく全身に広がる慢性湿疹様の肥厚の強い皮疹(膿疱性乾癬、アトピー性皮膚炎など)、非細菌性の水泡形成性皮疹(掌蹠膿疱症、類天疱瘡様水泡)、表皮内出血や外力での易発赤性、類天疱瘡様水泡の発症や外力で表皮が容易に薄くペロリと剥皮する高齢者の脆弱な皮膚、爪甲の異常、口唇炎、口角炎、アフタ性口内炎、皮疹のない原因の定かでない全身性の掻痒等などの諸疾患・諸症状は一次性的か、二次的かは別として、亜鉛補充療法で、全

症例とは云わぬまでも、治癒・軽快の可能性が高く、それぞれの疾患・症状において、全て実際に経験したものである。亜鉛はこれらの多彩な皮膚疾患・皮膚症状について、表皮に真皮や皮下組織、免疫細胞、血管などが、程度の差はあろうともそれぞれに関与して、別々の表現型の皮膚疾患・皮膚症状を発症しているものとも、推測される。亜鉛補充療法の効果の発現は、それぞれ疾患・症状により異なり、数日から年余にわたる様であるが、概ね6ヶ月前後が目安と考えられる。生理的には勿論、病的にも、亜鉛は皮膚に大きく関与しており、亜鉛の皮膚についての生理的機能の研究が、ステロイドの外用薬がその治療の主要な役割を果たしている現在の皮膚科医療を、根本的に変更する可能性もあると考える。是非、皮膚科医の亜鉛への関心を望みたい。

## 亜鉛補充療法の皮膚科症例の呈示

《膿疱性乾癬症例》1995年5月から11月にかけて両手掌に発疹が始まり、次第に前腕に拡大。2000年、舌先の痛み生じ、皮疹も通年となる。2005年秋から上下の口唇炎、口角炎、皮疹は口周囲から顔面に。上肢は右母指球から手掌の水泡で発症。両手掌、手背、前腕と斑状に水泡・紅斑・肥厚・剥皮・落屑が拡がり、掻痒強く掻爬。ほぼ同様の皮疹が背部にも両大腿にもと、全身に拡大。舌先の亀裂と舌痛に食欲不振で、どこの病院皮膚科でも治癒せずと遠方よりの受診である。亜鉛補充療法による、2006年1月4日から2月21日の7週間の劇的な軽快の経過。血清亜鉛値(ALP値)は74(254) → 82(294) → 76(267)で、食欲も出て、掻痒80%減。その後は、紆余曲折はあったが、9ヶ月で治癒。

《類天疱瘡様水泡》2003年1月。左足部、下腿に水泡・ビランが多発して受診。難治にて04年3月、皮膚科に難治の類天疱瘡様水泡として紹介。05年1月11日。心不全と水泡の発症が治まらずと再診。もしかして、これも亜鉛欠乏症か?と論理的亜鉛補充療法試行の、1月18日から10月4日までの経過。見事に治癒して、その後亜鉛の維持

療法のみで、あれほど続いた水泡の再発は無く、08年12月、死去した。血清亜鉛値（Al-P値）の推移は54（264）→77（\*\*\*）→55（260）→115（308）であった。いわゆる自己免疫が関与するとされる類天疱瘡と本症例や後に記述する高齢者の単発や数個発症の水疱症とが同一の疾患か？区別すべきものか？？は多数の症例での皮膚科的検討を望みたい。

《掌蹠膿疱症》1995年初診。これまでも時々発症の掌蹠膿疱症例。今回は、2005年12月27日に発症し、06年1月に増悪の症例。1月31日から2月20日の亜鉛補充療法による劇的な変化。血清亜鉛値64（250）→78（218）。その後、本症例は現在まで7年間に再発無しである。掌蹠膿疱症の大部分は論理的亜鉛補充療法で劇的に治癒するが、これまでには三例ほど軽快するも再発を繰り返し、一例は若干の軽快のみであった。発症機序に何らかの差異が予測される。

《高齢者の脆弱な皮膚》高齢者にとっては老人性掻痒症は一般的であるが、この大部分は亜鉛補充療法により劇的に治癒する。しかし、少数ではあるが、掻痒が憎悪するものがあり、何が異なるのか？現状では不明である。掻痒と亜鉛の関係の研究が望まれる。その他に、表皮内出血、剥皮、類天疱瘡様水疱やビランや軟弱な爪甲の異常が、また、表皮の菲薄化がしばしば出現する。これは典型的な亜鉛欠乏症の皮膚症状で提示症例はその典型的なものである。2005年6月1日から07年1月15日の約半年間の亜鉛補充療法の経過である。血清亜鉛値（Al-P値）の変化は、53（282）→72（260）→94（322）→96（340）で、その後剥皮、水泡・ビランの発症はなく、爪も、全て抜け落ちてから、きれいに再生し、若者の皮膚とはとても云えぬまでも、丈夫で、綺麗な皮膚に変わっている。（これらの症例はいずれも亜鉛欠乏症のHPにあり、是非参照の上、追試を希望する。）

## 褥瘡

『大部分の褥瘡の主要因は亜鉛欠乏による』と言って良いと考える。早期の褥瘡は1～数週で治

癒し、重症の褥瘡は3ヶ月前後を要する。亜鉛補充療法と適切な局所療法で殆どの褥瘡は治癒し、適切な維持療法で褥瘡予防が可能である。少なくとも、現在巷で行われている様な複雑な軟膏療法は不要なものとする。

《褥瘡症例1》94歳の女性。2004年6月21日に下痢が続き受診。血清亜鉛値59（\*\*\*）Alb:3.2で、亜鉛補充療法を開始したが、受診を中止。05年2月9日、臀部褥瘡発症。血清亜鉛値（Al-P値）:77（235）Alb値:2.7で、褥瘡に対して亜鉛補充療法を開始したが、やはり途中で受診を中止した。05年4月11日。ショートステイ時に左踵部に感染と黒化した壊死巣の進行した褥瘡と臀部の広範な紫色化と発赤・ビランの褥瘡を認められて、受診。同日、プロマックによる亜鉛補充療法を開始。局所はイソジンシュガーのみ。約1週後、早期の臀部褥瘡は殆ど軽快。5月9日、踵部の黒色痂皮は締まって縮小し、感染は軽快した。同日、同部のデブリドメントをして、5月30日ショートステイを退所。在宅療養になり、6月中旬、治癒した症例。再びショート時の9月7日までの完全に治癒している経過と血清亜鉛値（Al-P値）Alb値は77（235）2.7→78（321）3.5→111（317）3.7の動きを示した。この症例は06年11月15日、一年余後にも褥瘡の再発はないが、血清亜鉛値などは65（265）と低下したので、褥瘡再発予防の目的で、維持療法を開始。その後、褥瘡の発症は無し。患者は『本当によかった。もう駄目かと思っていた』とのことであった。

《褥瘡症例2》1997年1月、木から転落した脊髄損傷症例に発症した褥瘡例。損傷から数年後、後から考えて、亜鉛欠乏症の水疱やビランがしばしば発症。当時は、痛覚がないために、多発する火傷と考えられていた。この類天疱瘡様、または類似の水疱は典型的な亜鉛欠乏症である。

2000年1月頃より、車椅子や自動車等に移乗時に、痛覚がないためにザクザクとした裂創が多発。この様な裂創が約6年間も繰り返し、繰り返し生じて褥瘡様となった症例。

両側臀部全体の裂創の治癒癒痕の中に、新旧の新たな裂創が入り交じっているのが、一般の褥瘡

と考えられ、治療されていた。2007年4月2日より、亜鉛補充療法が開始され、その経過である。血清亜鉛値（Al-P値）Alb値は57（277）4.0→88（308）\*\*\*→72（256）\*\*\*→90（359）\*\*\*→101（338）4.5であり、皮膚の菲薄化・脆弱化がその原因であった。この脆弱さについては後に述べる。

その他に、何年にもわたり、病院や施設を転々と回されていた植物状態の患者で、癒痕の中の潰瘍が、《大変高価な軟膏療法でも治癒しなかった陳旧性症例》や仙骨部に《大きな膿瘍を形成した症例》、認知症で、食事のコントロールができずに、どんどん《糖尿病が悪化する過程で発症した症例》、《かなりの低栄養症例》等々も主に亜鉛補充療法で容易に治癒することを示した。

## 褥瘡の治療と予防

『大部分の褥瘡は論理的亜鉛補充療法（全身療法）と適切な局所療法で治癒する。少なくとも、複雑な軟膏療法の必要はない』。確かに、褥瘡は臥床状態にならなければ、発症しない。しかし、臥床状態になれば、必ず褥瘡が発症するものでないことも事実である。

褥瘡は全身的、局所的、社会・環境的要因など種々の要因が積み重なって発症し、治癒が遅延・難治化することは異論のないことであろう。褥瘡の発症に局所的な要因が存在することは当然で、これまでは日本褥瘡学会では、局所の圧迫による循環障害が褥瘡の発症・難治化の主要な要因であるとしてきた。そこで、局所的要因の改善として、除圧と局所の創傷治癒阻害因子の除去を目指し、各種の除圧法や除圧器具・機器の開発、多種類の軟膏療法や創傷処置法が研究・推進されて大きな成果があった。また、全身の栄養状態の指標である総蛋白濃度やAlb値、創傷治癒に影響あるであろうHb値などが注目されてきた。確かに、これらの数値が良く、良好な栄養状態であることは創傷治癒に望ましいことではある。しかし、食事療法による全身の低栄養状態の改善は大切なことであるが、現実には、そう容易ではないことが多い。経静脈の補助療法もあるがあくまで補助的

なものである。

陥入爪の小潰瘍は、爪による圧迫状態を解除しなければ、難治である。しかし、圧迫を解除すれば、潰瘍は自然に治癒する。全身的要因がないからである。一方、糖尿病性壊疽は真綿に包むような局所への注意を払っても、一旦、傷を負い、壊疽が始まれば、如何に丁寧な局所の処置でも難治であることは、経験の示すところである。全身的代謝の異常が関与しているからである。大部分の褥瘡も、亜鉛欠乏による代謝の異常・結果としての組織の異常を亜鉛補充療法で改善しなければ、局所療法だけでは限界がある。代謝の異常・組織の異常を改善すれば、除圧や軟膏などの局所療法はより軽いもので済むのであろう。

組織の異常の改善にはそれなりの時間が必要ではあるが、亜鉛補充療法で代謝の異常が改善されれば、代謝の異常の結果であった総蛋白濃度やAlb値が低値でも、組織の修復は始まる。組織の異常が改善すれば、可成り過酷な状態でなければ褥瘡の発症は生じない。

そんな意味では、表皮内出血や水疱形成、表皮剥皮等などの初期の亜鉛欠乏状態を発見して、予防的亜鉛補充療法をすると、多くの皮膚疾患、褥瘡の発症予防が可能である。

## 亜鉛欠乏と皮膚

2008年11月。深田俊幸等により、亜鉛トランスporter ZIP13のノックアウトマウスを使用して、骨・歯・皮膚等の結合組織発生に関わる亜鉛の関与の一端を分子生物学的に示した論文<sup>4)</sup>が発表された。“このKOマウスの皮膚はWTマウスに比して顕著に薄く、表皮では特別な差はないが、アザン染色で膠原線維が減少している。また、皮膚の張力に対する強度はWTマウスに比して減弱している。”等等、亜鉛が皮膚の生成・維持に重要な役割を果たしていることを示している。

多くの深い潰瘍の褥瘡は亜鉛補充療法を始めると潰瘍周辺のペロペロと組織が溶けるような状態が浸出液の減少などから乾いた状態となり、肉



芽が出て、さらに、潰瘍縁がグーッと締まって潰瘍は縮小し、その上に表皮化が生じて、治癒する。皮下組織や真皮の再生が進んで褥瘡が治る臨床経過を、また、脊髄損傷例の裂創集積例での脆弱な皮膚から皮膚が丈夫になる経過をも、見事に説明している。多くの皮膚疾患は表皮の支持組織で、土台でもある真皮や皮下組織の状態が関与しているであろう。また、高齢者の菲薄な皮膚のことも説明できる。さらに仮説ではあるが、表皮内出血や水疱形成、剥皮や落屑等などや表皮の生理的正常状態や組織間の、細胞間の接着因子などとの亜鉛の関係も、また、免疫細胞の機能にも亜鉛が絡んで、それぞれの欠乏状態の組み合わせで、種々の多彩な皮膚疾患・皮膚症状が発現するものか？とも考えているが、如何なものであろう。圧迫による局所の循環不全は、動脈性でも、静脈性でもないと思われるが、圧迫を契機として、血管内皮細胞の何らかの機能異常に亜鉛が関与しているのではないかと推測する。糖尿病壊疽時の循環不全を含めて、血管内皮細胞の機能の基礎的研究による解明が望まれる。

### 大部分の舌痛症は亜鉛欠乏症である

2013年4月に、亜鉛欠乏症疑い登録者が800名となった。いわゆる舌痛症について、舌痛を主訴としたり、他の多彩な亜鉛欠乏症・欠乏症状の中で、舌がヒリヒリやびりびりと滲みるとか、火傷の様に舌が痛い等などの訴えをキーワードとして検索して、それぞれの症例を再検討した。舌痛

症状を訴えた患者は68名で、再発・再々発症例数は12症例、計80症例である。そのうち、亜鉛補充療法で改善・治癒したものは44名56症例である。臨床では、しばしば、症状が無くなると受診を中止して、来院しなくなるケースがある。治癒症例とほぼ同様の症状消失や軽快の経過を辿り、その後、長期投薬を受けて受診せず、治癒確定は出来ないが、治癒の可能性の高い症例が6名、マスコミ報道時などに、ドッと押し寄せ、初診のみ、または、短期間の再診のみで、補充療法の効果発現前に受診を中止した判定保留症例が13名、残りの5名は、舌痛について治療に乗らなかった非治療と2例の難治症例である。難治症例は現在の論理的亜鉛補充療法に乗せられなかった症例で、個々の症例や詳細な内容は、今後の学会に譲る。治癒症例について、論理的亜鉛補充療法の効果の発現・治癒は、大部分が4ヶ月から半年以内で、比較的容易に軽快・治癒するものであり、少数例であるが年余にわたる複雑なものとの二群に分かれる。後者は亜鉛トランスポーター ZIP4 などが関与する腸管からの亜鉛の吸収量減少による単純な亜鉛欠乏症と云うよりも、もう少し多様で複雑な体内での代謝機序の違い、遺伝子の異常などがあるのかも知れない [図1]。巷では、特に歯科口腔外科などの専門家の間では、現在でも舌痛症は精神的なものなどとされており、難治で、確かな治療法がないと多くの患者が悩んでいる。そろそろ諸説の専門家が一堂に会して、シンポジウムなど開催すべき時期と筆者は考えるが如何であろうか？

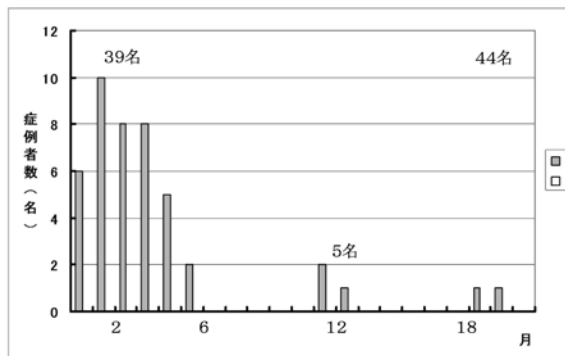


図1 舌痛症治癒症例の亜鉛補充療法期間

### 亜鉛欠乏と慢性疼痛

何故？亜鉛欠乏により、舌痛が発症するのか？2011年7月、舌痛症の一部を見事に説明する野崎千尋論文<sup>5)</sup>が発表された。NMDA受容体の亜鉛イオン結合部で、亜鉛イオンの結合を不能としたKOマウスでは疼痛感受性が亢進し、慢性疼痛が抑制できないことを見事に証明した論文である。この論文は、舌痛症のみならずリュウマチや他の慢性疼痛と亜鉛との関係を検討してみるべきことを示唆している。

### 多くの亜鉛欠乏症患者が居る

2013年4月に、2002年秋以来のこの約10年間で、筆者等がエクセルで管理してきた亜鉛欠乏症疑い登録患者数が丁度800名となった。多彩な亜鉛欠乏症のそれぞれの経過と血清亜鉛値やALP値の変動や亜鉛補充療法の経過の記録などで、記録量は5,600行を数え、各種の亜鉛欠乏症者は650名をはるかに超え、症例数は再発・再々発症例を含めると軽く、700症例を越えているものと考えられる。これだけの臨床症例の登録記録追跡例はキッと世界にも筆者等の診療所しかないであろう。昔、大学ノートに患者登録をして、症例を集めた大学時代の記憶を辿れば、パソコンが臨床症例研究に如何に革命的ツールで、narrative evidenceに基づく臨床研究の精度と重要性を増していることが判る。また、遠方からの受診患者がいるとは云え、人口約5,500名の旧北御牧村を主な診療圏とする筆者等の小さな診療所としては、如何に多くの亜鉛欠乏患者がいるかが推測できよう。

### これほど多数の患者の存在に何故？気付かなかったのか？

亜鉛欠乏症の診断は“まずは、疑ってみる”ことである。現在のチェックポイントは、①食欲はあるのか？②美味しいか？③掻痒はあるか？④褥瘡や慢性の皮疹・皮膚症状は？⑤舌痛や舌・口腔

咽頭症状はどうか？⑥原因無く何となく怠い・元気がないという訴えはないのか？の6点である。例えば、原因の定かでない食欲不振は、先ず亜鉛欠乏症を疑うべきで、入院患者で単に“食べないから”との理由のみで、安易に胃瘻の造設がなされる最近の風潮は嚴重に慎むべきことである。これらの症状は、日頃の全人的な診察・診療では最も基本的なチェックポイントであり、その多くの症状はしばしば訴えられる一般的な症状でもある。それ等の原因が総合的に納得できない時には、亜鉛欠乏症である可能性がより高い。専門・細分化された現代の医療では、人を総合的に診て、考える視点到り付け、症状を部分的に、バラバラに診ている傾向がある。

しかし、最も問題であるのは、医師の「基準値＝正常値」というデジタル思考である。医療の現場では、現在でも“統計的数値である群の基準値を、個の正常値”とすっかり、考える傾向がある。医師の中には「血清亜鉛値が基準値内であるから、亜鉛欠乏症でない」と単純に亜鉛欠乏症を否定する者が多数であるが、それはとんでもない間違いである。

《血清亜鉛値高値症例》約2ヶ月前より、米飯、蕎麦、うどんが苦い。口内が渋柿を食べたような感じという70代の男性。味覚検査は強度の異常で、血清亜鉛値109 μg/dLといわゆる基準値内の高値症例であるが、症状より典型的な亜鉛欠乏症であるので、採血後、初診日より亜鉛補充療法を開始。血清亜鉛値 (ALP 値) は、109 (152) → 129 (178) → 112 (191) → 139 (180) → 132 (193) と変化して、補充療法開始6ヶ月で、渋い感じ、口内のガサガサ感、かぶり感など初診時と比較して全く改善、味覚検査も正常となる。血清亜鉛値高値の典型的な亜鉛欠乏症である。つまり、基準値は個の正常値ではない。このことが、これ程の多数の多彩な亜鉛欠乏症の存在を否定してきた主要な原因の一つである。では、これは自然法則に反したことであろうか？

2002年秋から2008年2月までの5年間余で、亜鉛欠乏症疑い登録症例が500名余になった時に検討した。[図2]は亜鉛補充療法施行による有

効著効例で、且つ、データの揃った亜鉛欠乏症確診例 257 例の初診時血清亜鉛濃度の分布図である。いわゆる基準値の  $65 \mu\text{g}/\text{dL}$  より高値に 113 名 44% の欠乏症例を認めている。この 257 名の初診時血清亜鉛濃度のヒストグラムから、Kolmogorov-Smirnov の正規検定で有意確率 .091 で、 $62.3 \mu\text{g}/\text{dL} \pm 13.1$  の正規分布曲線が描ける。今後、より多くの症例数の追試とデータの累積を望むが、この曲線から、亜鉛欠乏症例の血清亜鉛濃度の基準値は  $36 \sim 89 \mu\text{g}/\text{dL}$  となる。SRL のいわゆる基準値から推定される  $87.5 \mu\text{g}/\text{dL} \pm 11.2$  の正規分布曲線を、基準値が制定された 1980 年代初頭の頃の健康成人の曲線と一応見なすと、それぞれの基準値が重なる血清亜鉛濃度  $65 \sim 89 \mu\text{g}/\text{dL}$  の間では、多くの症例が混じり合っていることとなる。  $\pm 3\sigma$  では、少数ではあるが、より広い範囲で混じり合うこととなる。つまり、健康成人の血清亜鉛濃度も、亜鉛欠乏症患者の血清亜鉛濃度も、それぞれの曲線に応じた分布をしており、少数例ではあるが、個々の至適血清濃度が  $140 \mu\text{g}/\text{dL}$  前後であって、 $109 \mu\text{g}/\text{dL}$  では立派な欠乏症となること、充分にありうることである。さらに、両曲線の平均値の差は約  $25 \mu\text{g}/\text{dL}$  である。個々の症例ではそれぞれに異なるのであろうが、平均として、約  $25 \mu\text{g}/\text{dL}$  ほど血清亜鉛濃度が個々の至適血清亜鉛濃度から低下する状態となると、欠乏症状が顕在化すると言って良いのかも知れない [図 3]。

初診時血清亜鉛濃度分布

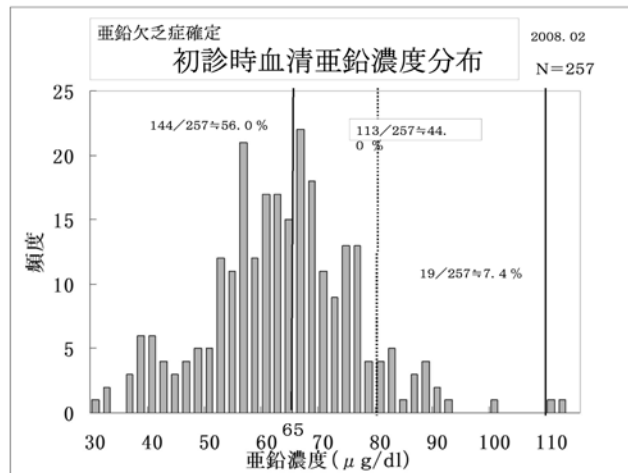


図 2 亜鉛欠乏症確定初診時血清亜鉛濃度分布

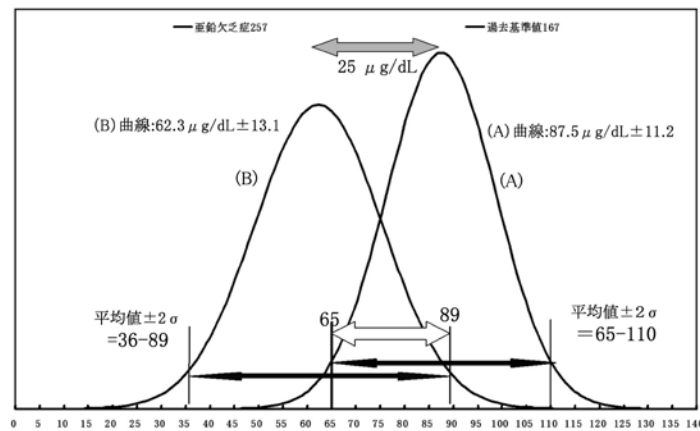


図 3 亜鉛欠乏症群と非亜鉛欠乏症群の血清亜鉛分布曲線

### 血清亜鉛値 $80 \mu\text{g}/\text{dL}$ の意味するもの

亜鉛欠乏症の臨床診断を困難としたもう一つの原因は血清亜鉛濃度の乖離の問題である。

血清亜鉛濃度の絶対値では欠乏症の診断が出来ないことはもう明らかであるが、それ故に、血清亜鉛濃度が亜鉛欠乏症の診断に有用性がないとする者もいるが、亜鉛欠乏症類似有症状症例では、血清亜鉛濃度  $80 \mu\text{g}/\text{dL}$  が亜鉛欠乏症の可能性を判断する有力な目安<sup>6)</sup>となる。

[図 4] は図 3 の見なし健康成人の (A) 曲線と亜鉛欠乏症患者の (B) 曲線及びその鏡面像の曲線である。  $80 \mu\text{g}/\text{dL}$  で線を引くと、亜鉛欠乏症の約 90% が  $80 \mu\text{g}/\text{dL}$  以下に分布し、約 10% はそれ以上の血清亜鉛濃度を呈することを示している。非亜鉛欠乏群 (健康成人群) では、その 75% が  $80 \mu\text{g}/\text{dL}$  より以上に存在し、25% がそれ以下に分布することとなる。仮に、亜鉛欠乏症類似の有症状群 100 名が、その症状が経験的に亜鉛欠乏症 (7) 対非亜鉛欠乏 (3) の割合とすれば、それぞれ下段の二つの鏡面像曲線の分布となり、亜鉛欠乏症患者は  $80 \mu\text{g}/\text{dL}$  以下に 64 名、以上に 6 名、計 70 名が、非亜鉛欠乏では以下に 7 名、以上に 23 名、計 30 名となる。例えば、褥瘡のように殆どが亜鉛欠乏症であると考えられるが、仮に、亜鉛欠乏症が 90% 程の割合とすると (当然 10 名は非亜鉛欠乏患者ということになるが)、8 名は  $80 \mu\text{g}/\text{dL}$  以上の亜鉛欠乏の褥瘡患者で

有り得て、3 名は  $80 \mu\text{g}/\text{dL}$  以下の非亜鉛欠乏の褥瘡患者が計算上はあり得ると考える。勿論、A、B 曲線をより確かなものとし、それぞれの有症状例についての、さらなる臨床的な積み重ねが必要であることは付言しておく。また、少なくともこの  $80 \mu\text{g}/\text{dL}$  のカットオフ値を単純に検診に適用し、不要な亜鉛欠乏症患者を作る様な“メタボ検診の轍を踏まぬこと”を警告しておきたい。

ただし、後述する疫学的データ及び現在の臨床状況より、日本国民は日常時の血清亜鉛濃度の検査を少なくとも一回はすることが、メタボ検診よりも、はるかに重要なことと述べておきたい。

### KITAMIMAKI Study<sup>7)</sup>

患者多発のもとに、地域住民に亜鉛不足の傾向があることを予測し、2003 年秋に北御牧村住民 (人口約 5,500 名) 1,431 名の血清亜鉛濃度調査 (KITAMIMAKI Study) 及び、総計約 4,000 名を超える長野県下での三疫学調査をして、『長野県民は亜鉛欠乏の傾向がある』こと、長野県が全国で余程特殊な状況でなければ、『日本国民は亜鉛欠乏の傾向にある』ことを証明した。大変重大な問題であると考えている。[図 5] はその KITAMIMAKI Study 1,431 名の血清亜鉛濃度の分布図である。縦軸に血清亜鉛濃度、横軸が年齢である。黒丸は午前の採血群、白丸は午後の採血群である。午前と午後の採血群で明らかに分布の

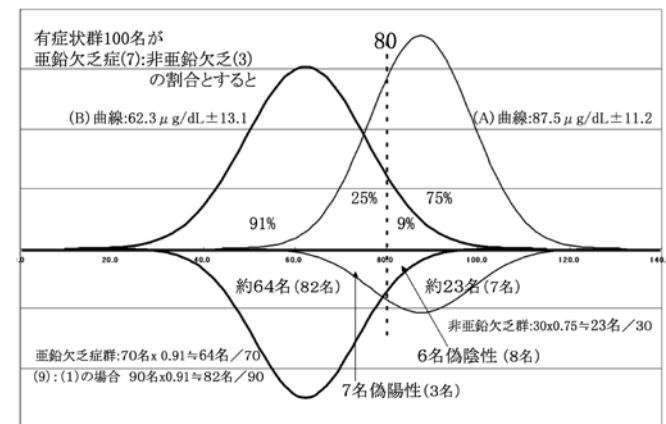


図 4 血清亜鉛値  $80 \mu\text{g}/\text{dL}$  の意味するもの

差があり、また、午前午後の回帰曲線は共に右肩下がり、血清亜鉛値には日内変動があり、加齢と共に低下していることが判る。[図6]は、地域住民の亜鉛不足傾向の存在を証明するために、低値の午後の群を除いた小中学生 347 名と全成人 518 名の血清亜鉛濃度の分布図である。成人でもより高齢者はより低値に分布する傾向にあるので、70 歳以上の超高齢者群も除き、一般成人 341 名（平均年齢 54.8 歳）で比較検討した。血清亜鉛値の平均値は  $78.9 \mu\text{g}/\text{dL} \pm 11.6$  で、いわゆる SRL の基準値（1980 年代初頭に制定された SRL の基準値  $65 \sim 110 \mu\text{g}/\text{dL}$  を当時の健康成人の基準値と見なす）より想定される血清亜鉛値の平均値  $87.5 \mu\text{g}/\text{dL} \pm 11.2$  よりも、約  $10 \mu\text{g}/\text{dL}$  低値であることが判った。また、当村成人の

約 20% が、基準値の最低値  $65 \mu\text{g}/\text{dL}$  以下に分布しており、少なくとも北御牧村住民は亜鉛不足の傾向にあることが判明した。また、一般地域住民を対象にした血清亜鉛濃度の調査はこの調査の約 25 年前の 1976 年から 1980 年にかけて米国で、KITAMIMAKI Study の丁度 10 倍の 14,700 名の調査 (NHANES II<sup>8)</sup>) があり、そのデータと比較しても、ほぼ同様の傾向が認められる。この約 25 年間に何が生じたのか、筆者は大変重大な問題であると考えている。

### 何故、亜鉛不足が生ずるのか

何故亜鉛不足が生ずるのか？成書には種々の原因が書かれている。筆者も多くの多彩な原因があ

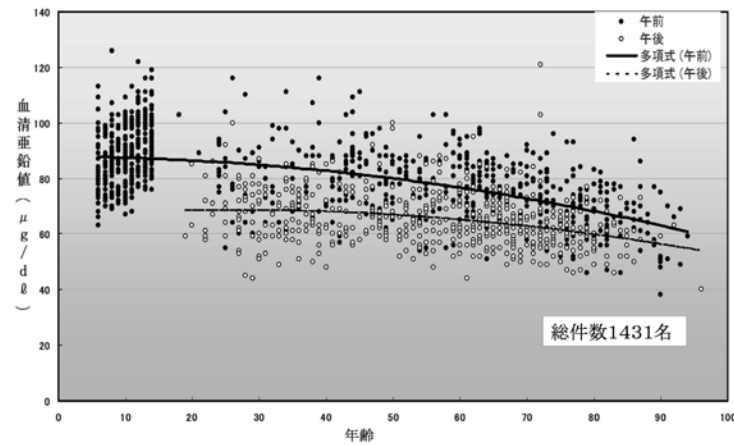


図5 血清亜鉛値の分布図 日内変動（午前・午後）と回帰曲線

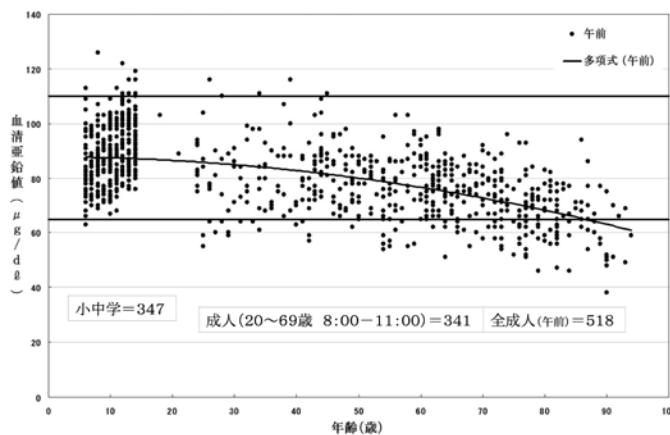


図6 血清亜鉛値の分布図・回帰曲線（午前のみ）と基準値（65-110）

るものとするが、その中でも、第1には食物に大きな原因があるもの、つまり農業畜産業に主要原因があるものと考えている。第2に、加齢と共に低下する血清亜鉛値は生理的なものか否かを検証する必要があるが、高齢者に多発する亜鉛欠乏症の発症状況から、加齢が腸管からの亜鉛の吸収

に何らかの影響を及ぼしているのではないかと考えている。如何なものであろうか？何れにしても、臨床的にも、公衆衛生的にも、日本国民の健康に大きく関わる大変重大な問題である。特に、医療関係者は関心を持つべきと考える。

### ◆文献

- 1) 倉澤隆平, 久堀周治郎ほか: 亜鉛欠乏症について - 亜鉛欠乏症の臨床および住民の微量元素亜鉛の不足傾向について - (亜鉛欠乏に関する研究会報告書), 長野県国民健康保険団体連合会および長野県国保直診医師会: 1-48, 2006
- 2) 亜鉛欠乏症のホームページ: [http://www.geocities.jp/ryu\\_kurasawa/](http://www.geocities.jp/ryu_kurasawa/)
- 3) Prasad A, et al: Syndromes of Iron Deficiency Anemia, Hepato-splenomegaly, Hypogonadism, Dwarfism, and Geophagia. Am J Med 31; 532-546, 1961
- 4) Fukada T, Civic N, Hirano T, et al: The zinc transporter SLC39A13/ZIP13 is required for connective tissue development; its involvement in BMP/TGF-beta signaling pathways. PLoS ONE 3: e3642, 2008

- 5) Nozaki T: Zinc alleviates pain through high-affinity binding to the NMDA receptor NR2A subunit. Nature Neuroscience. 14:1017-1022, 2011 <http://www.ncbi.gov/pubmed/21725314>
- 6) 倉澤隆平, 久堀周治郎, 岡田真平ほか: 血清亜鉛値  $80 \mu\text{g}/\text{dL}$  の意味するもの. Biomed Res Trace Elements 22(1):34-37, 2011
- 7) 倉澤隆平, 久堀周治郎, 上岡洋晴, 岡田真平, 松村興広: 長野県北御牧村村民の血清亜鉛濃度の実態. Biomed Res Trace Elements 16(1): 61-65, 2005
- 8) American Institute of Nutrition. 1985; Assessment of the Zinc Nutritional Status of the U.S. Population Based on Data Collected in the Second National Health and Nutrition Examination Survey, 1976-1980

### ◆ZINC DEFICIENCY:

#### Background, Clinical Features, and Treatment

Beginning in 2002, our team has observed, studied, and documented the conditions and symptoms of many zinc (Zn) deficient patients visiting our clinic in Tomi City, Japan, a small town in Nagano Prefecture. The patients have had various ailments, including skin lesions (both bed sores and vesicle/blister-formed skin lesions), taste disorders, burning mouth, general fatigue, anorexia, diarrhea, and anemia. After studying our own community, we expanded the survey to assess serum Zn levels in additional Tomi City residents and in other inhabitants of Nagano Prefecture. The surveys indicated that the mean serum Zn level of people in the town and prefecture were significantly lower than serum Zn levels commonly reported in previous studies, both in the U.S.A. (NHANES II, 1985) and in Japan (SRL, 1980). A reduction in the mean serum Zn level of

local and regional inhabitants in the prefecture, we presume, is one of the main reasons we have observed an increase in complaints about the conditions noted above. As Zn is a rare metal essential to maintain our health, the prospect of lower serum Zn levels constitutes a potentially serious public health problem. Changing eating and cooking habits and finding ways to replenish zinc-depleted soils may be important strategies in dealing with this phenomenon. Recent findings in molecular biology about zinc metabolism and the properties of Zn metallo-enzymes have revealed that zinc deficiency may impair some steps of cell growth in various tissues and hinder Zn absorption in the gastrointestinal tract. These findings help us to understand why the symptoms of zinc deficiency are so diverse and

provide clues on how to supply zinc to Zn deficient patients.  
In this paper, we delve more deeply into the topic of

Zn deficiency, and provide guidelines on how to more effectively supply Zn, boosting serum Zn levels in our Zn deficient patients.

◆倉澤隆平略歴

- 1963 年 3 月 東京大学医学部卒。東京大学医学部附属病院木本外科入局。一般外科，胸部外科専攻。大学紛争にて，大学改革，学会改革，医療制度改革に努力するが，収拾される。
- 1970 年 8 月 佐久市立国保浅間総合病院外科医長。  
水と電解質の輸液，糖尿病患者の外科術後管理の輸液にて，安全な小児，糖尿病患者の外科等を確立。
- 1972 年 アミノ酸製剤を市販前に使用して，経静脈高カロリー栄養輸液の処方及び栄養法の技術を独自に確立。それらの輸液法を駆使した術後管理法にて，低栄養状態患者の外科や高齢者の外科を開拓。
- 1985 年 4 月 佐久市立国保浅間総合病院院長。
- 1998 年 6 月 定年五年前に病院長を辞任。
- 2000 年 6 月 北御牧村温泉診療所長。
- 2002 年秋 『医師が考えているよりも，遙かに多くの亜鉛欠乏症患者が存在する』ことに気が付く。
- 2009 年 2 月 社会福祉法人 みまき福祉会理事長  
“医療幻想から醒め，生老病死を支え支えられ，よりよく生きる” ケアに軸足を置く地域医療を推進中。