

## 研究

# 静脈栄養時における 亜鉛栄養状態の検討

西宮市立中央病院 外科<sup>1)</sup> 大阪大学名誉教授, 阪和第一泉北病院<sup>2)</sup> 大塚製薬ファーマコヴィジランス部<sup>3)</sup>  
根津理一郎<sup>1)</sup> 高木洋治<sup>2)</sup> 小林秀之<sup>3)</sup>

## 要約

1960年代後半, 米国のDudrickらによって開発された静脈栄養法(Total Parenteral Nutrition: TPN)により, それまでは救命困難であった経口摂取不能な重症患者の治療成績は著しく向上し, その後急速に発展, 普及してきた。しかし高純度の輸液製剤による経静脈的栄養補給に伴い, 通常の経口摂取下ではみられないとされていた各種必須微量元素の欠乏症が報告され, その栄養学的意義が注目されるようになった。大阪大学医学部附属病院では, 1975年にTPN施行時の亜鉛欠乏症を報告して以来, 院内製剤を作成して所要量の検討を行い, 安全性, 有用性について検証してきた。その後, 同製剤は1992年には総合微量元素製剤として市販され, 今日では広く用いられている。しかし, クロウン病や短腸症候群など長期に亘って在宅静脈栄養(Home Parenteral Nutrition: HPN)を必要とする腸管機能不全患者では, 個々の症例に応じた所要量を算出するために亜鉛栄養状態を適切に評価しモニターする必要がある。筆者らはHPN患者を対象として亜鉛投与量増減に伴う各種亜鉛栄養指標を経時的に測定し, Apgarらが提唱した血漿ACE比が臨床的にも鋭敏な亜鉛栄養状態の指標として有用であることを明らかにした。

## はじめに

1960年代後半, 米国のDudrickらによって開発された静脈栄養法(Total Parenteral Nutrition: TPN)により, それまでは救命困難であった経口摂取不能な内科的・外科的重症疾患の治療成績は著しく向上し, 急速に普及した<sup>1)</sup>。わが国においても, 1971年には筆者の師である岡田正先生を中心に大阪大学医学部附属病院にてTPNが開始され, 筆者は1983年からの15年間, 同院Nutrition Support Team(NST)の一員として従事した。

一方, TPNが普及する過程において, 新たな問題も浮上してきた。ひとつは中心静脈カテーテ

ルの挿入に伴う機械的合併症と留置に伴う感染症, もうひとつは非生理的な経静脈的栄養補給に伴う代謝上の合併症である。後者の代表的なものとして, 1975年に岡田先生らが世界で初めて報告した「亜鉛欠乏症」が挙げられる<sup>2,3)</sup>。

亜鉛をはじめとする必須微量元素は, 通常の経口摂取下では欠乏症はみられないとされていたが, 本報告以降, 微量元素の栄養学的重要性が注目され, その代謝・動態が研究されるようになった。また, 長期に亘る在宅静脈栄養(Home Parenteral Nutrition: HPN)症例の増加に伴い, 銅, セレン, クロム, モリブデンなどの欠乏症が報告され, 各種必須微量元素の所要量についての検討が必要となってきた。

本稿ではTPN施行時の亜鉛欠乏症の病態と亜鉛栄養状態の評価, および至適投与量について筆者らの検討を中心に概説する。

## 1. TPN施行時における亜鉛欠乏症の病態と治療

### a. 急性型亜鉛欠乏症とその発生因子

TPN施行時にみられる亜鉛欠乏症の臨床症状の主なものは, 顔面鼻翼, 口唇周囲の落屑を伴う皮疹, 疼痛を伴う陰囊の湿潤性びらん, 口内炎, 舌炎, 脱毛などであり, 指趾の爪変形と周囲の色素沈着を伴うものもある<sup>2,3)</sup>。これらの症状は, 小人症や性腺機能不全などを特徴とするPrasad症候群とは異なり, 「急性型」といふべきものであり, 早いものではTPN施行約2週間で症状が出現する症例もある(表1)。

TPN施行時の亜鉛欠乏症の発生因子として考えられるのは, わが国のアミノ酸製剤中に混入している亜鉛濃度が極めて低いことである<sup>4)</sup>。尿中への亜鉛の排泄増加, および生体の亜鉛に対する需要増加も発生因子と考えられる。実際, 高木らは特徴的な皮疹がTPN開始に伴い栄養状態が改善して体重増加がみられる時期に一致して発症することが多いことを報告している<sup>5)</sup>。また, 亜鉛は蛋白合成に関与することから, TPN施行時には施行前の栄養状態によって生体内分布に変動があると考えられる。そこで北爪らはラットを普通

食飼育群と低蛋白食飼育群に分け, さらに両群をTPN・Zn(+)群とTPN・Zn(-)群に分けて生体内Zn分布の変動を検討した。その結果, 低蛋白食群ではTPN・Zn(+)群, TPN・Zn(-)群とも肝臓内のZn濃度が増加したが, 血漿中および皮膚のZn濃度はTPN・Zn(+)群に比べ, TPN・Zn(-)群で減少していた(図1)<sup>6,7)</sup>。すなわち, TPN施行時に見られる急性型の皮疹は, 生体内での亜鉛需要の増加に伴う再分布により生じた「皮膚の亜鉛欠乏症」と考えられる。

またTPN施行前における潜在性亜鉛欠乏や疾患特異性も亜鉛欠乏症の発生因子と考えられる。実際, クロウン病などの炎症性腸疾患(Inflammatory Bowel Disease: IBD)や短腸症候群にて, 消化液の喪失(腸瘻, 下痢)を伴った消化器疾患で亜鉛欠乏症の発症が多くみられた<sup>8)</sup>。

### b. TPN施行時の亜鉛補給

当科での検討では, 良性消化器疾患を対象としたTPN施行時に亜鉛を添加しなければ血漿亜鉛値は漸次低下し, 高頻度に欠乏症が認められたが, 1日60 $\mu$ mol(3.9mg)の亜鉛製剤を静脈内投与することで血漿亜鉛値はほぼ健常域内に保たれ, 欠乏症もみられなかった(図2)<sup>9)</sup>。大阪大学医学部附属病院では亜鉛欠乏症の報告以降, 上記検討を行い, 1977年からは薬剤部にて作成されたTPN用微量元素院内製剤(IVH-M2)を用いている。この製剤は鉄(Fe), 亜鉛(Zn), 銅(Cu), マンガン

表1 ヒトにおける亜鉛欠乏症

	Prasad 症候群 (A.S.Prasad:1961)	TPN 施行時の亜鉛欠乏症 (A.Okada:1975)
	慢性型	急性型
臨床症状	小人症 (dwarfism) 性腺機能不全 肝脾腫 土食症 (geophagia) 鉄欠乏症貧血	皮疹 (顔面, 会陰部に始まり四肢, 体幹におよぶ) 口内炎, 舌炎 脱毛, 爪変化
原因	イラン, エジプトで主食とされているパンに含まれるフィチン酸のZnキレート作用による尿中Zn排泄増加	1. 輸液製剤中にZnが少ない 2. 尿中Zn排泄増加 3. TPN前よりZnの体内貯蔵量減少 4. 亜鉛需要増加・生体内再分布

	血漿	赤血球	肝	脾	皮膚
普通食飼育					
TPN・Zn(+)	↘	→	↑	↑	↗
TPN・Zn(-)	↓	→	↑	↗	↘
低蛋白食飼育					
TPN・Zn(+)	↓	→	↑	→	→
TPN・Zn(-)	↓	→	↑	↑	↓

図1 TPN 施行時の生体内亜鉛分布の変動<sup>6)</sup>

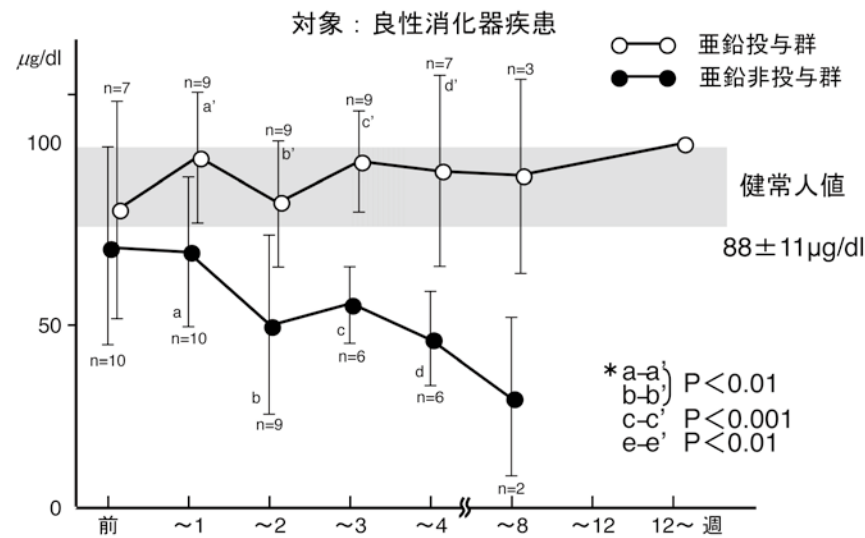


図2 TPN 施行時における血漿亜鉛値の推移<sup>5)</sup>

(Mn), ヨウ素(I)をそれぞれ 35, 60, 5, 20, 1 µmol 含有しており, 毎日 1A 投与することにより健常域内に血中濃度を保つことができる量として処方 を決定したもので, 1992 年には市販化されている。

一方, 欧米においても TPN 施行時の必須微量元素所要量に関して多くの検討がなされており, 総合微量元素製剤のみならず亜鉛, セレンなどの単独の製剤もすでに市販されている。しかし, クロ ン病や短腸症候群などの良性消化器疾患にて

長期 TPN (HPN) を必要とする腸管機能不全患者では, 総合微量元素製剤 1A / 日の投与だけでは血漿亜鉛値が低値を示す症例がしばしば経験された。すなわち亜鉛の主たる排泄経路である消化液の漏出, あるいは吸収障害を伴う病態を有する症例において長期に亘り TPN を行う場合には, 個々の症例に応じた所要量の算出が必要であり, 適切に投与されているかを評価しモニターする必要がある。

## 2. 亜鉛栄養状態の評価：血漿 ACE 比

### a. 亜鉛栄養状態の臨床的指標

亜鉛栄養状態の臨床的指標としては一般に血清亜鉛値が用いられているが, 低アルブミン血症や炎症(サイトカイン)などの影響を受けるという欠点がある。また, 各種生体組織(毛髪, 皮膚など)の亜鉛濃度や, 亜鉛の生体機能から味覚・嗅覚試験, リンパ球遊走能, 創傷治癒能なども用いられることがあるが, 亜鉛栄養状態に鋭敏に反応するものではなく, 特異的であるとはいえない。血清中に存在する亜鉛酵素の測定も簡便で有用ではあるが, 最もよく知られているアルカリフォスファターゼ(Al-P)を例にとっても, 経口摂取例での亜鉛欠乏時には血清レベルが低下するが, TPN 施行時にはしばしば胆汁うっ滞に伴って上昇することはよく知られている。

### b. 亜鉛酵素としてのアンギオテンシン変換酵素

アンギオテンシン変換酵素(Angiotensin converting enzyme: ACE) [EC 3.4.15.1] はその活性中心に亜鉛を有する金属酵素であり, 生体内では主として肺の血管内皮細胞の表面に存在する。ACE は不活性体であるアンギオテンシン I に作用して C 末端のアミノ酸 2 個を切断し, 昇圧物質としての生理活性を持つアンギオテンシン II に変換する反応を触媒する酵素である。この酵素の研究は, 今日広く使用されている降圧剤の一つである ACE 阻害剤の開発に関連して進められ, 臨床的に注目される酵素となった。一方, 血清値の臨床的意義についても各種病態において検討がなされ, とくに ACE が肺に多く分布することから肺疾患での検討が多くみられるが, サルコイドーシスで血清 ACE 値が上昇し補助診断および治療効果の判定に有用であること以外は不明の点が多い<sup>9)</sup>。

一方, ACE が 1 分子あたり 1 原子の亜鉛を活性中心に有する金属酵素であることに注目し, 亜鉛欠乏状態における動態の検討も行われている。White<sup>10)</sup> および Dahlheim<sup>11)</sup> は亜鉛欠乏食に

て飼育したラットにおいて, 血漿内に無機亜鉛を添加すると ACE 活性が上昇することを示し, 活性中心に亜鉛を含有しない非活性型 ACE が血漿内に存在することを報告した。また, Apgar<sup>12)</sup> は妊娠モルモットを亜鉛欠乏食にて飼育し, その血漿に無機亜鉛を添加した際の ACE 活性の上昇分を添加前の ACE 基礎値で除した比(血漿 ACE 比)が亜鉛欠乏食飼育日数に応じて上昇することを示し, 血漿 ACE 比が亜鉛欠乏状態の指標として有用である可能性を示した。

### c. ヒトにおける亜鉛酵素としての ACE

今回, 血漿 ACE 比が臨床例においても亜鉛栄養状態の指標となりうるかについて検討した。

#### 【検討 I】血漿内亜鉛添加濃度の検討

ヒトにおける血漿内至適亜鉛添加濃度を決定するために, 健常群 4 例(成人男性)および HPN 群 4 例(短腸症候群 3 例, クロ ン病 1 例: 男性 3 例, 女性 1 例)を対象として採血を行い, 無機亜鉛 0 ~ 200 µmol/l を 1mM リン酸緩衝液(添加時 pH 8.3)に溶解させたものを血漿試料 50 µl に等量添加し, 血漿 ACE 活性を Kasahara<sup>13)</sup> にて測定した。

その結果, 健常群では血漿内亜鉛添加にても ACE 活性に有意の変化はみられなかった。一方, HPN 群では 100 µmol/l まで亜鉛添加濃度の増加に応じて ACE 活性も上昇し, 100 µmol/l を超えると 200 µmol/l までは変化はみられず, ほぼ一定の値を示した<sup>14)</sup> (図 3)。

#### 【検討 II】健常群および HPN 群における血漿 ACE 比

検討 I からヒトでの至適亜鉛添加濃度を 150 µmol/l とし, 健常群 28 例(男性 20 例, 女性 8 例)および HPN 群 8 例(短腸症候群 3 例, クロ ン病 2 例, 慢性特発性仮性腸閉塞症 2 例, 非特異性多発性小腸潰瘍症 1 例)を対象として血漿 ACE 比を測定した。HPN 群における亜鉛投与量は 100 ~ 160 µmol/日であり, これは血漿亜鉛値を正常域に保つために個々の症例において治療経過中, 本邦基準投与量(市販総合微量元素製剤 1A)に含まれ



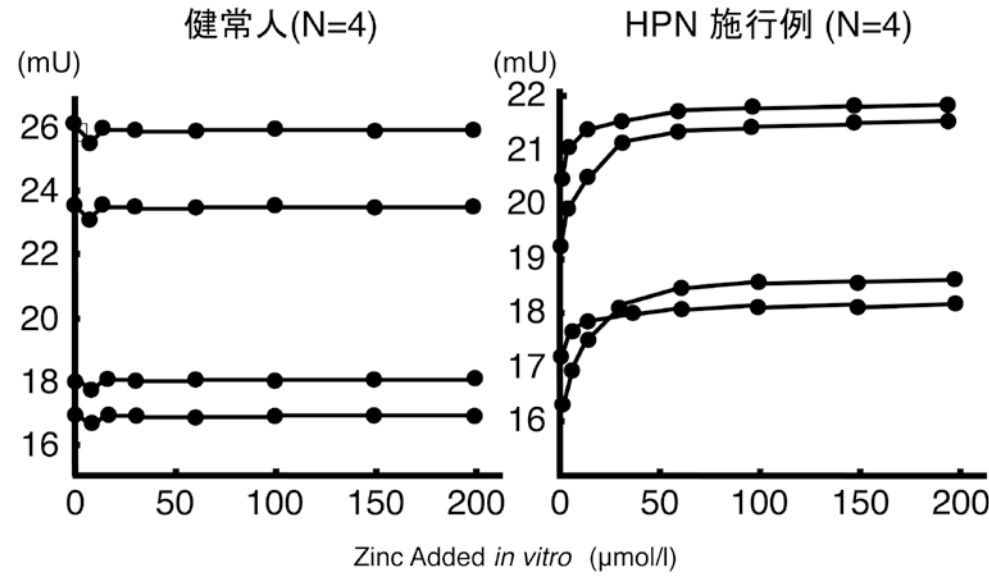


図3 血漿内亜鉛添加時の ACE 活性の変化<sup>14)</sup>

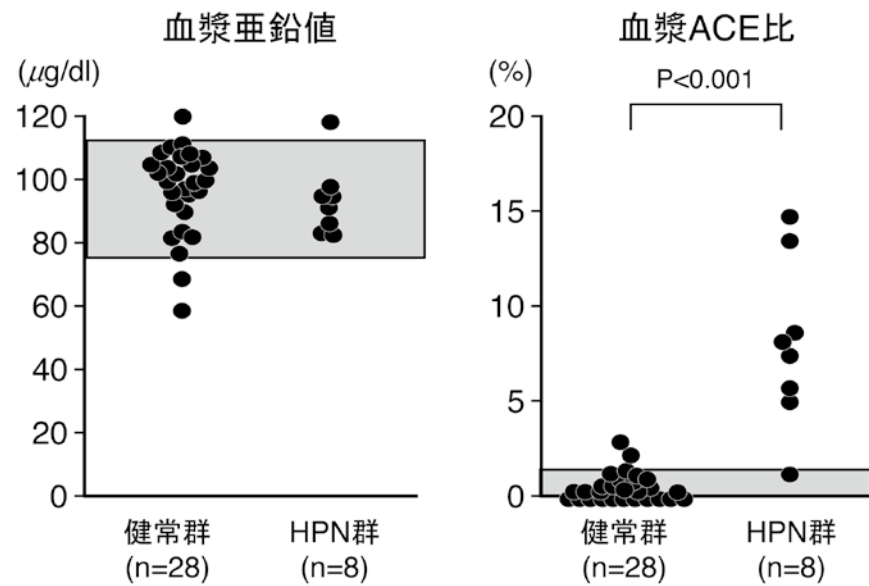


図4 健康人および HPN 患者における血漿亜鉛濃度ならびに ACE 比<sup>15)</sup>

る 60 μmol) よりさらに増量して投与されていたためである。血漿 ACE 比は Apgarら<sup>12)</sup> の方法に準じて下記の式により算出した。

$$\text{ACE比} = \frac{\text{[非活性型ACE活性]} \times \text{亜鉛添加後の血漿ACE値} - \text{血漿ACE値}}{\text{血漿ACE値} \times \text{[活性型ACE活性]}} \times 100$$

その結果、血漿亜鉛値は両群間に差はみられなかったが、HPN 群では血漿亜鉛値をモニターしながら投与量を増加させたため、当然の結果といえる。一方、血漿 ACE 比は健康群では 1.07 ± 0.89 (0 ~ 3.1%) であるのに対し、HPN 群では 8.09 ± 4.40 (1.3 ~ 14.7%) と有意の高値を示した<sup>15)</sup> (図 4)。

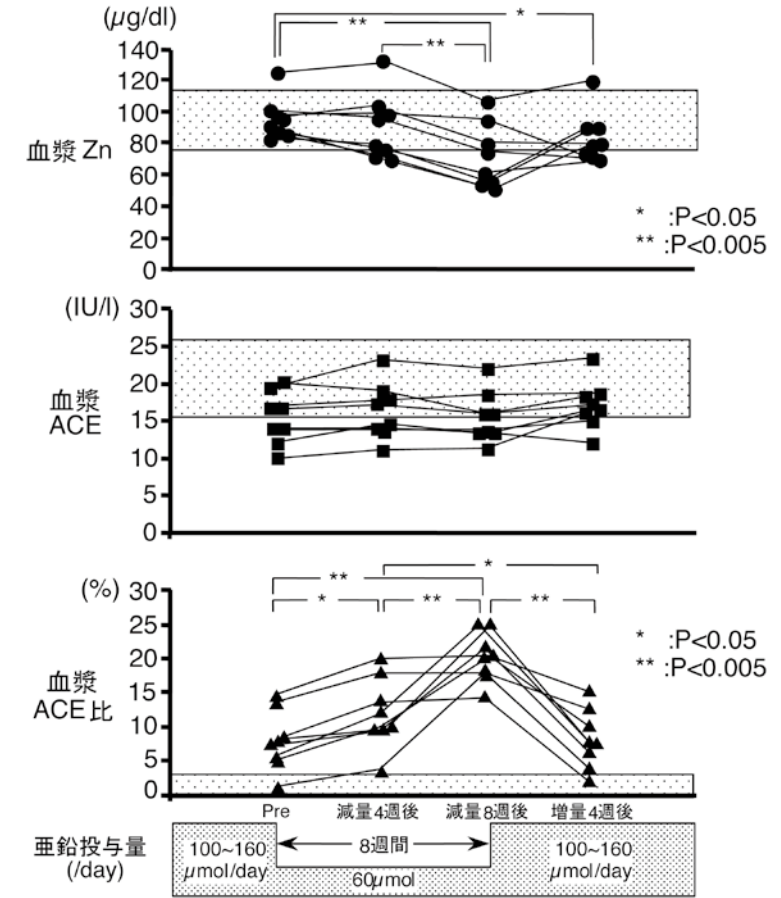


図5 HPN 症例 (n=8)

【検討Ⅲ】HPN群における亜鉛投与量増減に伴う血漿亜鉛濃度、ACE活性およびACE比の検討  
 検討ⅡのHPN群8例を対象として、亜鉛投与量を8週間60 μmol/日に減量し、その後それぞれ元の投与量(100~160 μmol/日)に戻したときの血漿亜鉛濃度、ACE活性およびACE比を経時的に測定した。採血は亜鉛減量前、減量後4週目、8週目、および元の投与量に戻して4週目に行った。

その結果、血漿亜鉛濃度は亜鉛投与量減量に伴って低下し、8週後には減量前に比べて有意に低値を示した。さらに増量4週後においても減量前に比べ有意に低値であった。血漿 ACE 活性は観察期間中有意な変化を示さなかった。一方、血漿 ACE 比は亜鉛投与量減量に伴い4週後には有意に上昇し、8週後にはさらに上昇したが、もと

の投与量に戻す(増量する)と4週後にはベースライン時の値まで低下した<sup>15)</sup> (図5)。

またHPN群で血漿ACE比が8%以上の高値を呈した例に対し、亜鉛投与量をさらに40 μmol/日増量したときの血漿亜鉛濃度、ACE活性およびACE比についても検討した。その結果、血漿亜鉛濃度は全例健康域内に上昇、ACE活性は有意の変化を示さなかったが、血漿ACE比は健康域内(健康群のmean+2SDである2.9%以下)にまで有意に低下した<sup>15)</sup>。

以上より、血漿亜鉛濃度は重要な臨床的指標ではあるが、個々の症例に対してはいくつかの指標を用いて総合的に評価することが望ましく、今回の検討結果から、血漿ACE比は鋭敏で特異的な亜鉛栄養状態の機能的指標として有用であることが示唆された。

## おわりに

1975年に TPN 時の亜鉛欠乏症を報告して以来、大阪大学ではその発症機構の解明、亜鉛所要量の検討とともに亜鉛栄養状態の評価に関する基礎的、臨床的研究を行い、1977年に試作した5種の微量元素を含有する院内製剤も1992年には市販化され、通常の TPN は安全に施行されるようになった。しかし、クローン病や短腸症候群など腸管機能不全患者で長期 HPN を必要とする症例では、

通常量を投与するだけでは血漿亜鉛値が低下することはしばしば経験され、個々の症例における至適投与量の検討、評価が必要と考えられる。

今回の研究結果から、血漿 ACE 比は亜鉛欠乏状態の鋭敏で特異的な指標として有用であることが示唆された。また血漿亜鉛値と併せて評価することにより、個々の症例において過不足ない投与量の決定が可能となると推察されるが、詳細については更なる検討が必要と考えられる。

## ◆文献

- 1) Dudrick SJ, Wilmore DW, Vars HM et al : Long-term total parenteral nutrition with growth, development, and positive nitrogen balance. *Surgery* 64(1) : 134-142, 1968
- 2) 岡田 正, 高木洋治, 板倉丈夫, 他 : 高カロリー輸液施行中にみられた亜鉛欠乏症. *医学のあゆみ* 92 : 436-442, 1975
- 3) Okada A, Takagi Y, Itakura T, et al : Skin lesions during intravenous hyperalimentation : Zinc deficiency. *Surgery* 80(5) : 629-635, 1976
- 4) 山路 昭, 倉田義昭, 藤井康子, 他 : 高カロリー輸液用製剤中の微量金属含量. *医学のあゆみ* 105(11) : 934-936, 1978
- 5) Takagi Y, Okada A, Itakura T, et al : Clinical studies on zinc metabolism during total parenteral nutrition. *J Parent Ent Nutr* 10(2) : 195-202, 1986
- 6) 北爪博文, 岡田 正, 高木洋治, 他 : 高カロリー輸液時の生体内亜鉛分布の変動. *微量金属代謝* 11 : 49-54, 1983
- 7) Nezu R, Takagi Y, Ito T, et al : The importance of TPN-associated tissue zinc distribution in wound healing. *Surg Today* 29(1) : 34-41, 1999
- 8) Nezu R, Inoue Y, Lee S, et al : Zinc deficiency in Crohn' s disease, *Nutritional Support in Organ Failure*(Tanaka T, Okada A eds), Elsevier, Amsterdam, 249-257. 1990
- 9) Lieberman J : Elevation of angiotensin converting enzyme (ACE) level in sarcoidosis. *Am J Med* 59 : 365-372, 1975
- 10) White CL, Pschorr J, Jacob ICM, et al : The effect of zinc in vivo and in vitro on the activities of angiotensin converting enzyme and kininase-I in the plasma of rats. *Biochem Pharm* 35 : 2489-2493, 1986
- 11) Dahlheim H, White CL, Rothmund J, et al : Effect of zinc depletion on angiotensin-converting enzyme in arterial walls and plasma of the rat. *Miner Elec Metab* 15 : 125-129, 1989
- 12) Apgar J, Everett GA : Low zinc intake affects maintenance of pregnancy in guinea pigs. *J Nutr* 121 : 192-200, 1991
- 13) Kasahara Y, Ashihara Y : Colorimetry of angiotensin-converting enzyme activity in serum. *Clin Chem* 27 : 1922-1931, 1981
- 14) 小林秀之, 根津理一郎, 高木洋治, 他 : アンギオテンシン変換酵素 (ACE) 活性を用いた亜鉛栄養状態の臨床的検討 血漿ACE比測定法の検討およびその意義について. *Biomed Res Trace Elements* 6 : 117-122, 1995
- 15) 小林秀之 : アンギオテンシン変換酵素 (ACE) 活性を用いた亜鉛栄養状態の評価. *外科と代謝・栄養* 31(2) : 65-76, 1997

## ◆根津理一郎略歴

1978年	大阪大学医学部卒業, 第一外科 研修医
1979年	大阪労災病院 外科医員
1983年	大阪大学医学部付属病院 小児外科 シニア非常勤医員
1989年	米国オハイオ州クリーブランド・クリニック 留学
1990年	大阪大学医学部 第一外科 助手
1997年	大阪大学医学部 第一外科 講師
1998年	日本生命済生会附属 日生病院 外科部長
2002年	大阪労災病院 外科部長
2013年	西宮市立中央病院 院長

## Assessment of Zinc Nutrition in Total Parenteral Nutrition

Riichiro Nezu<sup>1)</sup>, Yoji Takagi<sup>2)</sup> and Hideyuki Kobayashi<sup>3)</sup>

From Department of Surgery, Nishinomiya Municipal Central Hospital<sup>1)</sup>, Department of Surgery, Hanwa Dai-ichi Senboku Hospital<sup>2)</sup>, and Pharmacovigilance Department, Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd., JAPAN<sup>3)</sup>

The recent advance in total parenteral nutrition (TPN) has made it possible to ensure adequate nutrition and improve outcome of critically ill patients. In 1975, zinc deficiency was first described in patients receiving long-term TPN without zinc supplementation, and then the necessity for the supply of trace elements has become recognized. From the clinical studies, the recommended daily amount of each trace element, i.e. Zn, Cu, Mn, Fe and I, was determined, and the mixed solution containing these 5 trace elements for TPN is now commercially available. However, in patients with intestinal failure receiving home parenteral nutrition (HPN), which is known to be in the high-risk group of zinc deficiency, the daily requirement of zinc has been shown to exceed the usual dose, i.e. 60micromol (3.9mg) of zinc per day, to maintain plasma zinc levels within normal range. Moreover, the apo/olo ratio of angiotensin-converting enzyme activity in plasma (ACE ratio) was significantly increased as compared with healthy subjects, even in patients with normal plasma zinc levels receiving 100-160 micromol/day of zinc during TPN. The ACE ratio also responded sensitively in zinc depletion, restoration and repletion studies.

This clinical research review indicates that the assessment of zinc nutrition using sensitive parameters, e.g. ACE ratio, was of importance to determine zinc requirement in each patient with intestinal failure receiving long-term TPN.