

# 肺癌手術患者における血清亜鉛値の周術期推移

国立病院機構長良医療センター呼吸器外科

池田政樹 萩原清彦 村田祥武 高橋耕治 藤永卓司

## 要約

亜鉛は人体組織に広く分布する必須微量元素である。約 300 種類の酵素の活性中心であり、その欠乏は免疫不全や創傷治癒遅延などの様々な有害事象を引き起こす。高齢者は摂取不良を来しやすいとされ、肺癌患者の大半が高齢者であることから、肺癌術後に亜鉛欠乏による有害事象が起こりやすい可能性がある。一方、肺癌手術は消化管手術と異なり、絶食（亜鉛欠乏）期間が短く、亜鉛値の回復が消化管手術と比べて早い可能性もある。これらの特徴に注目し、今回我々は、肺癌周術期における血清亜鉛値の推移と周術期関連因子について検討した。2014 年から 2016 年に長良医療センターで手術を受けた肺癌患者のうち、絶食期間を統一するため午前開始の 60 例を対象とした。血清亜鉛値は術前、術後 1、4 日目に測定した。術前亜鉛値と患者背景因子、術後合併症に相関はなかった。血清亜鉛値は術翌日に低下し、4 日目には特別な亜鉛投与無しに回復したが、術前値には達しなかった。手術翌日の亜鉛値の低下（手術翌日亜鉛値／術前値比）と術後合併症の関連について、ROC 曲線から算出したカットオフ値 0.70 をもとに検討すると、30% 以上の術翌日亜鉛値低下は術後合併症および手術時間と有意に相関した（各  $P=0.0058$ ,  $P=0.0025$ ）。今後、周術期の亜鉛投与を含む更なる調査、研究を進めていきたいと考えている。

KEY WORDS 亜鉛, 肺癌, 手術合併症

## 背景

亜鉛は人体組織に広く分布する必須微量元素である。亜鉛は DNA 合成酵素を含む約 300 種類の酵素の活性中心であり、亜鉛の欠乏は免疫不全や創傷治癒遅延などの様々な有害事象をもたらす<sup>1,2)</sup>。手術合併症に関しては、既報により組織中の亜鉛欠乏が創傷の問題に関与すると示されている<sup>3~8)</sup>。また、その他に、亜鉛は心臓術後の心房細動発症率や肝移植術後の予後とも相関するという報告もある<sup>9,10)</sup>。亜鉛は貯蔵蛋白を持たないため、亜鉛は

容易に消費され、毎日の摂取が必要とされる<sup>1,2,11)</sup>。1 日あたりの亜鉛摂取量は小児や高齢者、減量中の女性において不足しやすいことが知られている<sup>1~3, 11, 12)</sup>。肺癌患者の大半は高齢者であり、術前および術後の血清亜鉛値が低いことが予想されるが、耐術能があると判断されていることから比較的体面や栄養状態の良い患者群と考えられ、その推移を調査することとした。また血清亜鉛値と術前状態および術後合併症との関連も検討した。

## 対象と方法

長良医療センターにおいて2014年12月から2016年4月に施行した肺癌手術のうち、絶食期間を一定にするために午前に実施した60例を対象とした。なお、当院では合併症軽減の取組みとして周術期の絶食期間短縮のために、術前経口補水としての250mlの炭水化物飲料の摂取（亜鉛20mg含有）と手術当日夕食からの食事再開を行っている。血清亜鉛値は術前、手術翌日、術後4日目に測定した。術前亜鉛測定は、日内変動を考慮し、外来受診時または入院時において可能な限り午前中に実施した。患者の栄養状態の指標としてはBody Mass Index (BMI) と Controlling Nutritional Status (CONUT) score を用いた。手術侵襲の指標としてはSurgical Apgar Score と手術時間を用いた。患者背景として性別、年齢、栄養状態、術前併存疾患の有無、周術期因子を調査した。

術後合併症の重症度にはClavien-Dindo分類を用いた<sup>13,14)</sup>。術後の自然経過で見られる嘔気や疼痛などの症状を区別するためgrade Iの合併症は除外した。

CONUTスコアは血清アルブミン値、総コレステロール値、総リンパ球数から算出され、術後合併症と関連すると報告されている<sup>15)</sup>。この指標に基づき、栄養状態を2群(0-1:正常群; 2-12:軽度~重度栄養障害)に分類した。

Surgical Apgar Scoreは術中の出血量、最低心拍数、最低平均動脈血圧から算出され、術後合併症と関連すると報告されている<sup>16)</sup>。この指標に基づき、6~10点を正常、5点以下をリスク群とした。血清亜鉛値のカットオフ値は規定の65 $\mu$ g/dlおよび近年提唱されている80 $\mu$ g/dlの両方を用いて<sup>17,18)</sup>、術前亜鉛値と患者背景および術後合併症との関連を評価した。また、血清亜鉛の手術翌日値/術前値比と術後合併症との相関についても調査した。

血清亜鉛値の測定には原子吸光分光法を用いた(Hitachi Co., Ltd., Z-6100)。統計学的解析にはFisher正確度検定およびt検定(両側)を用い、

p値は0.05未満を統計学的に有意とした。解析にはEZR (Saitama Medical Center, Jichi Medical University, Japan) を用いた。

本研究は前向きにデータを収集し、後方視的に評価をした観察研究であり、当院の倫理委員会にて承認され(承認番号, 26-7)、全ての患者の書面による同意を得て実施した。

## 結果

術前血清亜鉛値と患者背景および術後合併症の関連性を2種類の亜鉛カットオフ値(65 $\mu$ g/dlと80 $\mu$ g/dl)それぞれに対応させて表1に示した。術前血清亜鉛値と、性別、年齢、BMI、CONUTスコア、術前併存疾患の有無、術後合併症との間に統計学的な関連性は認められなかった。術前の血清亜鉛値(平均 $\pm$ 標準偏差)は74.4 $\pm$ 17.7 $\mu$ g/dl(全患者の平均年齢71.5歳)で、75歳未満(51-74歳)では74.6 $\pm$ 14.8 $\mu$ g/dl(n=38)、75歳以上(75-87歳)では74.2 $\pm$ 22.2 $\mu$ g/dl(n=22)と年齢による差は見られなかった。全患者の周術期血清亜鉛値の推移を図1に示す。平均値( $\pm$ 標準偏差)は術前が74 $\pm$ 18 $\mu$ g/dl、手術翌日が51 $\pm$ 11 $\mu$ g/dl、術後4日目が65 $\pm$ 12 $\mu$ g/dlであり、術後4日目の段階では術前値までの回復は見られなかった。

術後合併症が見られたのは19例であり、内訳は不整脈(9例)、感染または胸膜炎(7例)、遷延する気漏(3例)、冠攣縮性狭心症(1例)、中葉無気肺(1例)であった(重複あり)。Clavien-Dindo分類では18例がgrade IIで1例がgrade IIIa(中葉無気肺に対して気管支鏡下で送気)であった。術翌日の血清亜鉛値/術前値比と術後合併症から求めたROC曲線から術翌日の血清亜鉛値のカットオフ値は術前比70%(感度65.9%、特異度73.7%)と算出された(図2)。術翌日の血清亜鉛値低下と周術期因子について表2に示す。ROC曲線から求めたカットオフ値において術翌日亜鉛低下率の高低で比較すると、術翌日亜鉛値/術前値比が70%未満の群において手術時間が有意に長く、術後合併症が有意に多かった(各P=0.0025, P=0.0058)。

表1 各血清亜鉛カットオフ値における術前亜鉛値と患者背景、術後合併症との関連性

術前血清亜鉛値		<65 $\mu$ g/dl (n=16)	$\geq$ 65 $\mu$ g/dl (n=44)		<80 $\mu$ g/dl (n=41)	$\geq$ 80 $\mu$ g/dl (n=19)	
性別(n)	男性	9	30		27	12	
	女性	7	14	n.s.	14	7	n.s.
年齢	$\leq$ 75	6	16		16	6	
	>74	10	28	n.s.	25	13	n.s.
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	$\geq$ 18.5	15	40		37	18	
	<18.5	1	4	n.s.	4	1	n.s.
CONUT score	軽度~重度栄養障害(2-12)	6	18		19	5	
	正常(0-1)	10	26	n.s.	22	14	n.s.
術前併存疾患		13	41	n.s.	37	17	n.s.
術後合併症		6	13	n.s.	15	4	n.s.

BMI; Body Mass Index, CONUT; Controlling Nutritional Status, n.s.; not significant

術前血清亜鉛値と、性別、年齢、BMI、CONUTスコア、術前併存疾患の有無、術後合併症との間に統計学的な関連性は認められなかった。

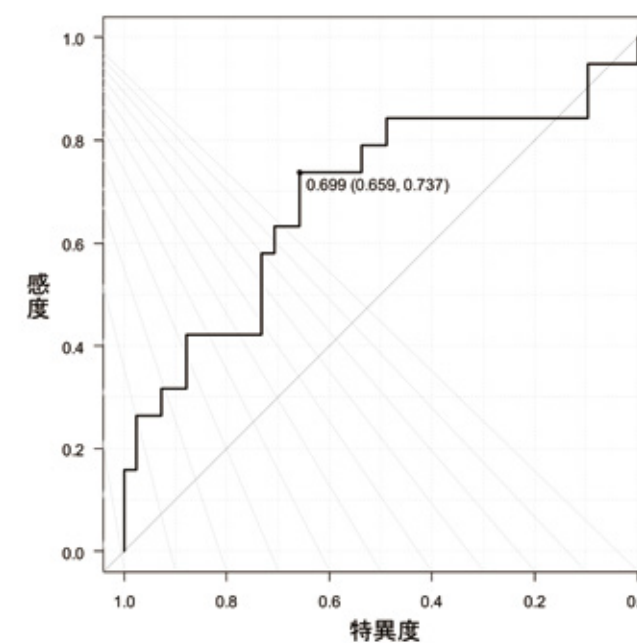


図1 肺癌手術60症例における周術期の血清亜鉛値の推移

平均値( $\pm$ 標準偏差)は術前が74 $\pm$ 18 $\mu$ g/dl、手術翌日が51 $\pm$ 11 $\mu$ g/dl、術後4日目が65 $\pm$ 12 $\mu$ g/dlであった。

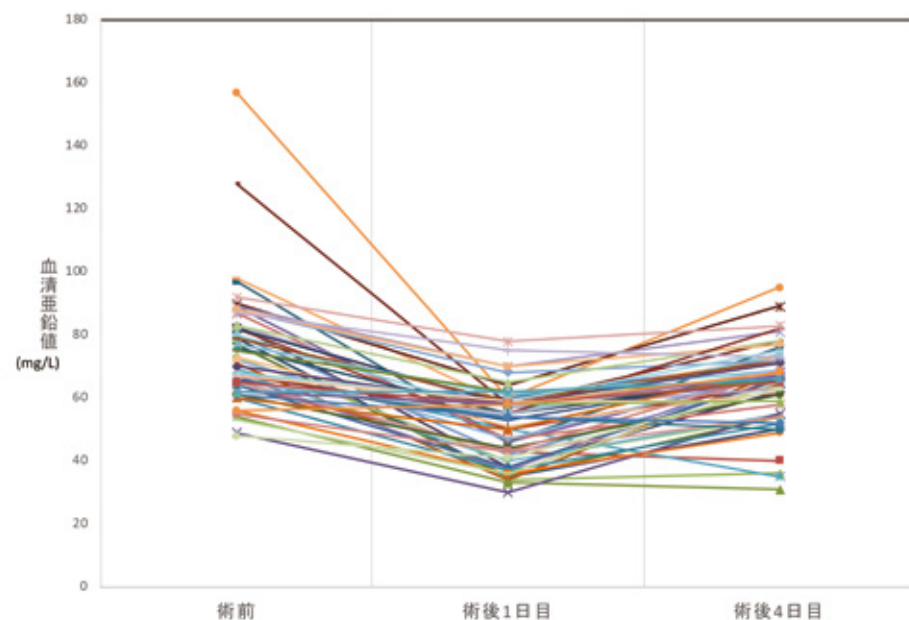


図2 術翌日の血清亜鉛値／術前値比と術後合併症から求めたROC曲線  
術翌日の血清亜鉛値のカットオフ値は術前比70%（感度65.9%，特異度73.7%）と算出された。

表2 手術翌日の血清亜鉛値低下（カットオフ70%）と周術期因子との関連性

血清亜鉛値の手術翌日値／術前値比		70% ≤ (n=32)	70% > (n=28)	
術式①（葉切除＋肺全摘：区域切除＋部分切除）		23：9	20：8	n.s.
術式②（開胸：胸腔鏡下）		1：31	4：24	n.s.
Surgical Apgar Score	リスク群（1-5）	1	4	
	正常群（6-10）	31	24	n.s.
手術時間（分）		165±71	250±123	p=0.0025
術後合併症あり（※）		5	14	p=0.0058
不整脈		3	6	
感染または胸膜炎		2	6	
遷延する気漏		0	3	
冠攣縮性狭心症		0	1	
中葉無気肺		1	0	

（※）術後合併症の内訳は重複あり

術翌日亜鉛値／術前値比が70%未満の群において手術時間が有意に長く、術後合併症が有意に多かった。術式およびSurgical Apgar Scoreとの関連は見られなかった。

### 考察

血清亜鉛値の下限は従来60–70mg/dlとされてきたが<sup>1, 17, 18)</sup>、近年複数の報告をもとに80μg/dlにすべきであると提唱されてきている。これは日本で実施された複数の調査において、血清亜鉛値65μg/dlと80μg/dlの間の患者で亜鉛欠乏による事象が見られると示されたためである<sup>17, 18)</sup>。Kogirimaらは、長野県で実施された住民健診で、低亜鉛群（≤65μg/dl）が60歳以上の37.9%で見られたと報告している<sup>19)</sup>。我々の研究においては、肺癌術前の血清亜鉛値が74.4±17.7μg/dlで、前述したリスク群（65μg/dlと80μg/dlの間）であること、低亜鉛群（<65μg/dl）が26.7%（16例／60例）存在することが分かった。一方で、肺癌患者のうち75歳未満（51–74歳）群と75歳以上（75–87歳）群とでは術前血清亜鉛値に有意差は認められなかった。術後に血清亜鉛値は回復するが、当施設における取組みとして絶食期間が半日と短縮しているにも関わらず、4日目でも術前値まで達しなかった。当院では、肺癌術後在院日数が多くの症例において1週間に満たないことから測定は4日目までとしたが、突沖らの24例の全身麻酔手術の検討では、大手術16例（消化管13例、肺癌2例、腎腫瘍1例）と、小手術8例において術後7日目までの亜鉛値を測定している<sup>20)</sup>。両群ともに術後7日目に術前値にまで回復している点で共通しているが、大手術群では小手術群に比べ、術後1～2時間の間に急激に血清亜鉛値の低下が認められている。この原因として、両群に共通する術後の尿中亜鉛排泄増加に加え、手術侵襲に関連したコルチコステロイドの分泌増加やその他の液性因子により臓器への亜鉛の再分布が術直後から起きているためと考察している。その他、両群の共通因子として手術中に用いた薬剤と血清亜鉛とのキレート形成による消費の影響も考えられる<sup>1)</sup>。本研究における肺癌手術症例は、突沖らの報告における小手術と大手術の中間に位置する侵襲と考えられるが、いずれにせよ術後7日目には術前値にはほぼ等しくなっているこ

とから、本研究の患者群も同様の経過をたどるであろうことが推察される。

ここで、術後の血清亜鉛値低下が手術侵襲を反映したものであるならば、術後合併症と関連する可能性があると考えた。術翌日の血清亜鉛値／術前値比と、術後合併症との関連からカットオフ値を70%と算出し、手術侵襲の指標である手術時間、Surgical Apgar Score、術式との関連を検討したところ、手術時間とのみ関連を認めた。Surgical Apgar Scoreでリスク群に分類されたのは60例中5例しか存在せず、症例数が少ないことで差が出なかった可能性がある。また、肺癌手術においては胸腔鏡下手術が大部分を占め、術中の血管損傷や広範囲の癒着剥離操作などが無ければ出血量は少なく抑えられるため、Surgical Apgar Scoreでは肺癌手術の侵襲を鋭敏に反映できない可能性はある。本研究のlimitationとしては、症例数が少ないこと、亜鉛測定時間にばらつきがあること、麻酔中の薬剤と亜鉛のキレートの影響が排除できないこと、全ての術後合併症と亜鉛消費が関連するかどうか不明であることが挙げられる。

既報では亜鉛投与が術後創傷治癒を改善するかどうか賛否両論がある<sup>3~8)</sup>。小野らはリウマチ性関節炎の手術前6か月間の亜鉛製剤投与が術後創傷治癒に有用であったと報告している<sup>8)</sup>。しかし、肺癌患者においては癌の進行が危惧されることから長期間の術前亜鉛投与は困難である。周術期における短期的な亜鉛製剤投与に関する研究は行われておらず、今後の研究が待たれる。

### 結語

肺癌患者における血清亜鉛値は術翌日で低下し、亜鉛製剤の投与無しで4日目に回復が見られたが術前値には達しなかった。少数例での検討ではあるが、術後の血清亜鉛値低下と術後合併症との相関が見られた。今後、周術期の亜鉛投与の有効性の検討を含む更なる研究が望まれる。

利益相反 本論文について申告する利益相反は無い。本論文の要旨は第58回日本肺癌学会総会にて発表した（2018年10月15日横浜）。



## ◆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) 宮田 學：諸疾患における亜鉛測定の意義—内科領域を中心として—. 亜鉛栄養治療 1：5-24, 2010
- 3) A. Senapati, M. Slavin, R.P.H. Thompson：Zinc depletion and complications of surgery. *Clinic Nutr* 9：341-346, 1990
- 4) W. J. Pories, J. H. Henzel, C. G. Rob, et al：Acceleration of healing with zinc sulfate. *Annals of Surgery* 165 (3)：432-436, 1967
- 5) M Binnebösel, J Grommes, B Koenen, et al：Zinc deficiency impairs wound healing of colon anastomosis in rats. *Int J Colorectal Dis* 25：251-257, 2010
- 6) L. A. Braun, R. Ou, C. Kure, et al：Prevalence of zinc deficiency in cardiac surgery patients. *Heart Lung Circ.* 27 (6)：760-762, 2018
- 7) J. Grommes, M. Binnebösel, C. D. Klink, et al：Balancing zinc deficiency leads to an improved healing of colon anastomosis in rats. *Int J Colorectal Dis* 26：295-301, 2011
- 8) 小野静一, 丸山正昭, 川手健次：リウマチ性疾患と亜鉛. 亜鉛栄養治療 1 (2)：78-92, 2011
- 9) Yan YQ, Zou LJ：Relation between zinc, copper, and magnesium concentrations following cardiopulmonary bypass and postoperative atrial fibrillation in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Biol Trace Elem Res* 148 (2)：148-153, 2012
- 10) 海道利実, 玉井由美子, 上本伸二：高齢者ならびに術後のサルコペニアと亜鉛栄養療法. 日本臨床 74 (7)：1220-1227, 2016
- 11) Yanagisawa H：Zinc deficiency and clinical practice - validity of zinc preparations -. *Pharmaceutical society of Jpn* 128(3)：333-339, 2008
- 12) Han S, Mizoi M, Nakatani E, et al：Improvement of serum zinc levels in young Japanese women by provision of food information. *Biol Trace Elem Res* 164：169-177, 2015. DOI 10.1007/s12011-014-0211-5
- 13) Dindo D, Demartines N, Clavien PA：Classification of surgical complications：A new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 240：205-213, 2004
- 14) Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML et al：The Clavien-Dindo classification of surgical complications：five-year experience. *Ann Surg* 250：187-196, 2009
- 15) Toyokawa G, Kozuma Y, Matubara T, et al：Prognostic impact of controlling nutritional status score in resected lung squamous cell carcinoma. *J Thorac Dis* 9：2942-2951, 2017
- 16) A Nair, A Bharuka, BK Rayani：The reliability of surgical apgar score in predicting immediate and late postoperative morbidity and mortality：A narrative review. *Rambam Maimonides Med J* 9：1-8, 2018
- 17) 富田寛, 田中真琴, 生井明浩：エビデンスに基づいた血清亜鉛値による亜鉛欠乏症の診断基準値. *Biomed Res Trace Elem* 18 (1)：54-62, 2007
- 18) 駒井三千夫：血清亜鉛値の基準下限値に関する提言について. *Biomed Res Trace Elem* 21：43-48, 2010
- 19) Kogirima M, Kurasawa R, Kubori S, et al：Ratio of low serum zinc levels in elderly Japanese people living in the central part of Japan. *Eur J Clin Nutr* 61：375-381, 2007.
- 20) 突沖満則, 松三昌樹, 水川俊一, 他：手術および麻酔による血清亜鉛の変動. *日臨麻会誌* 4 (3)：263-269, 1984

Title：Perioperative change of serum zinc levels in lung cancer surgery.

Masaki Ikeda, MD Kiyohiko Hagiwara, MD Yoshitake Murata, MD Koji Takahashi, MD Takuji Fujinaga, MD, PhD

Department of thoracic surgery, Nagara Medical Center, Gifu, Japan.

Zinc is an essential trace element widely distributed in human tissues. Zinc is the active center of about 300 enzymes and its deficiency causes adverse events such as immunodeficiency and a delay in wound healing. Elderly people, who are the majority of lung cancer patients, tend to have insufficient zinc ingestion. This tendency might bring postoperative complications due to zinc deficiency. On the other hand, regarding lung cancer surgery, there is a short-term fasting period without zinc ingestion unlike gastrointestinal surgery and recovery from postoperative zinc deficiency might be earlier. Featuring these characteristics, we evaluated the perioperative change in serum zinc levels and perioperative factors in lung cancer patients. We reviewed 60 patients who had lung cancer surgery performed in the morning to equalize the fasting period, at the Nagara Medical Center, between 2014 and 2016. We examined serum zinc levels before surgery and at postoperative days 1 and 4. Preoperative serum zinc levels were not statistically related to sex, age, nutritional status, preoperative comorbidities and postoperative complications. Serum zinc levels were reduced at postoperative day 1 and increased at day 4 without additional zinc administration; however the levels did not reach the preoperative levels. Regarding the relationship between a reduction in zinc levels at postoperative day 1 and postoperative complications, we calculated the cut-off level as 0.70 using ROC curve, and a reduction in zinc levels  $\geq 30\%$  at postoperative day 1 was statistically related to postoperative complications ( $p=0.0058$ ) and operation time ( $p=0.025$ ). We consider trying to investigate additional studies including an evaluation of zinc administration.

Keyword：zinc, lung cancer, surgical complication

Address for correspondence

Nagara 1300-7, Gifu 502-8558, Japan

Phone：+81-58-232-7755

Fax：+81-58-295-0077

E-mail address

imsk117@kuhp.kyoto-u.ac.jp



## ◆池田政樹略歴

2009年	神戸大学医学部医学科卒業
2011年	京都大学医学部附属病院 呼吸器外科 入局
2013年	国立病院機構 長良医療センター 呼吸器外科勤務 及び同病院 NST として活動
2018年	京都大学大学院医学研究科 呼吸器外科学 在籍中