

原著

人間ドック受診者における亜鉛と肺機能検査との関連についての検討

進藤千代彦¹⁾ ● 洞口 亮²⁾ ● 飯島秀弥³⁾ ● 進藤百合子³⁾ ● 土屋 誉⁴⁾ ●●仙台市医療センター仙台オープン病院 健診センター¹⁾, 呼吸器内科³⁾, 消化器外科⁴⁾●名取中央クリニック 呼吸器内科²⁾

要 約

亜鉛 (Zn) は微量元素の一つで、その欠乏は貧血、味覚異常、皮膚炎などの症状を起こすが、一方で亜鉛の抗酸化や抗炎症性作用が知られてきている。慢性閉塞性肺疾患 (COPD) では、呼気中のNO (一酸化窒素) が酸化ストレスとなり、肺機能検査における呼気曲線に影響を及ぼす。この血清亜鉛値と呼吸機能検査のパラメーターに相関関係があるか否かについて検討した。二日人間ドック健診者 (全468名) のうち、男性非喫煙群 (MT-, 299名) では、血清亜鉛値はゲンスラーの1秒率 (FEV1%G) ($r = 0.13, p = 0.024$) の有意な相関を認め、また年齢 ($r = -0.17, p = 0.003$)、フローボリューム曲線のV25 ($r = 0.14, p = 0.014$)、V50/V25 ($r = -0.13, p = 0.020$) にも相関が見られた。女性非喫煙群 (FT-, 90名) では年齢 ($r = 0.24, p = 0.025$)、努力性肺活量 (FVC) ($r = -0.26, p = 0.013$)、1秒量 (FEV1) ($r = -0.22, p = 0.037$) に相関が見られた。男性喫煙群 (MT+, 72名) 群では年齢 ($r = -0.25, p = 0.034$) のみで、女性喫煙群 (FT+, 7名) では、1秒量の予測率 (%FEV1) ($r = 0.80, p = 0.030$) のみに相関が見られた。非喫煙群では、血清亜鉛値と呼気曲線の1秒量に関するパラメーターとに相関が見られ、亜鉛の抗酸化作用が関わって気道開存性を保持していると考えられる。一方、喫煙群ではその関係が消失し、喫煙が亜鉛の効果を低下させている可能性があることが考えられた。

KEY WORDS 亜鉛、肺機能検査、喫煙、人間ドック

はじめに

亜鉛 (Zn) は微量元素の一つで、その亜鉛欠乏症では貧血、味覚異常、皮膚炎などの症状を起こす¹⁾。また、外科手術前後に血清亜鉛値の低下することが知られていて²⁾、手術後のリカバリーに影響をもたらす。亜鉛の主な作用の一つに、抗酸化や抗炎症性作用が知られてきており、老化、免疫力などの点から注目される³⁾。一方、慢性閉塞性肺疾患 (COPD)、気管支喘息では、呼気中のNO (一酸化窒素) が酸化ストレスとなり、肺機能検査における呼気曲線に影響を及ぼす。この血清亜鉛値と呼吸機能検査のパラメーターとの間に相関関係

があるか否かについては、これまで十分に検討されていないので、本研究ではそれを目的とした。

対象と方法

当施設では二日人間ドック健診者全員の血清亜鉛値、および肺機能を健診の一環として測定している。血清亜鉛値は男女差の影響を受けること、また肺機能検査は喫煙の影響を受けることを考慮して、本研究では非喫煙群の男女、喫煙群の男女に分けて検討した。

二日人間ドック健診者 (全468名) のうち、男性非喫煙群 (MT-, 299名)、女性非喫煙群 (FT-,

90名), 男性喫煙群 (MT+, 72名), 女性喫煙群 (FT+, 7名) の4群に分け, 血清亜鉛値と肺機能検査のパラメーターとの相関について統計的に検討した(図1). 亜鉛濃度測定には株式会社シノテストのアキュラスオートZnを用いた⁴⁾. 統計処理は「エクセル統計」を用いた. 相関係数(r)とその危険率(p)を提示し, 危険率(p)が0.05(p<0.05)以下の場合を有意差ありとした. また各群の血清亜鉛値は平均±標準誤差 (mean ± SE)で表した.

肺機能検査は人間ドックの標準測定項目であり, 統合型肺機能測定器 (FUDAC-7, FUKUDA DENSHI) を用いて測定された. 肺機能検査の測

定例を提示し, 肺機能のパラメーター【努力性肺活量 (FVC), %肺活量 (%FVC), 1秒量 (FEV1), 1秒量の予測率 (%FEV1), ゲンスラーの1秒率 (FEV1%G), 1秒率の予測率 (%FEV1%), フローポリューム曲線 (ピークフロー (PEF), V50, V25, V50/V25)】を示した(図2).

肺機能検査のもつ意味として, 肺活量 (FVC)は肺の容量 (Volume) を表し, 低下すると拘束性障害と呼ばれる. また1秒量 (FEV1), 1秒量の予測率 (%FEV1), ゲンスラーの1秒率 (FEV1%G)は主に中枢気道の開存を表し, 低下することは気道閉塞, いわゆる閉塞性障害と関係する. V25,

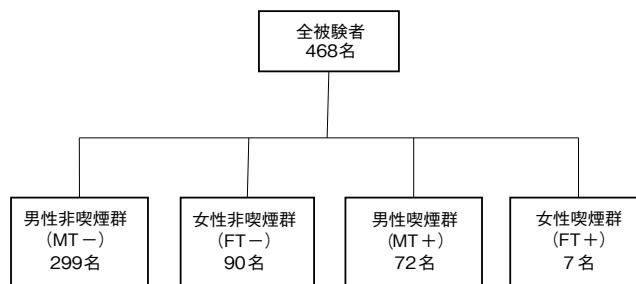


図1 測定群の内訳

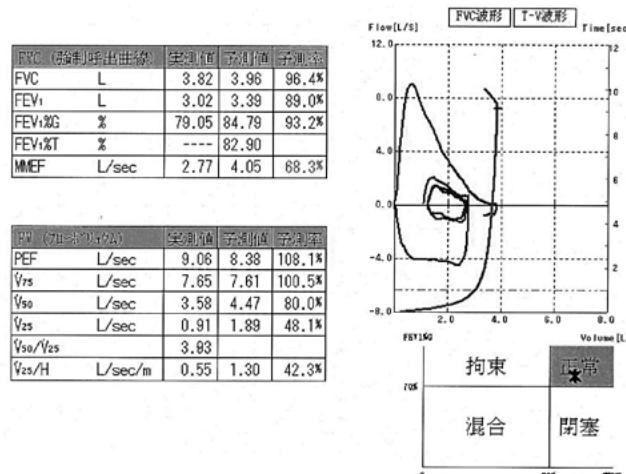


図2 肺機能検査の測定例

V50/V25は末梢気道の開存性を表し、末梢気道抵抗を類推させる。通常の肺機能検査は内科では呼吸器疾患の診断や、外科では術前、術後の肺の機能検査として、臨床で利用されている。

結果

男性非喫煙群 (MT-, 299名) の血清亜鉛値は 85.5 ± 0.6 (mean \pm SE) ($\mu\text{g}/\text{dl}$)、女性非喫煙群 (FT-, 90名) では 87.6 ± 1.1 ($\mu\text{g}/\text{dl}$)、男性喫煙群 (MT+, 72名) では 85.8 ± 1.5 ($\mu\text{g}/\text{dl}$)、女性喫煙群 (FT+, 7名) 80.7 ± 3.5 ($\mu\text{g}/\text{dl}$) で、女性喫煙群では低い傾向があったが、この4群間に統計的な有意差は見られなかった。

各群における、血清亜鉛値と年齢、身長、体重、体表面積、肺機能検査のパラメーターとの相関係数のまとめを示した(図3)。この図では、有意の見られた血清亜鉛値と肺機能のパラメーターを各群ごとにまとめたものである。この図では有意な相関が見られた所は、枠内を濃くしている。各群の相関については、次節以降にまとめたが、男性非喫煙群では年齢を含めて4項目、女性非喫煙群でも年齢を含めて3項目であったが、男性喫煙群、女性喫煙群では1項目ずつであった。

1 | 非喫煙群での亜鉛との相関について

a. 男性非喫煙群 (MT-, 299名) では、年齢に対しては、高齢になるほど、血清亜鉛値は低下し

ていた ($r = -0.17$, $p = 0.003$) (図4A)。ゲンスラーの1秒率 (FEV1%G) に対しては、血清亜鉛値が高いほど、1秒率が良く ($r = 0.13$, $p = 0.024$) (図4B)、有意な相関が見られた。また末梢気道のパラメーターである、V25 ($r = 0.14$, $p = 0.014$) (図4C)、V50/V25 ($r = -0.13$, $p = 0.020$) (図4D)にも相関が見られた。血清亜鉛値が高いほど、より中枢気道のパラメーターである1秒率が良くなることが窺われる。また末梢気道のパラメーターであるV25との相関が良く、V25が多いほど、末梢気道が開いていることを示している。またV50/V25の比が高いことは末梢気道が開存していることを示す。これらのことから、亜鉛は中枢から末梢にかけて気道の開存性に良い影響を与えていることが窺われた。

b. 女性非喫煙群 (FT-, 90名) では、年齢が高くなるほど、血清亜鉛値は高かった ($r = 0.24$, $p = 0.025$) (図5A)。努力性肺活量 (FVC) は血清亜鉛値が高いほど低下しており ($r = -0.26$, $p = 0.13$) (図5B)、また1秒量 (FEV1) も血清亜鉛値が高いほど低下していた ($r = -0.22$, $p = 0.037$) (図5C)。女性では、年齢が高いほど血清亜鉛値は高い。女性非喫煙群では血清亜鉛値が高いほど高齢者とも考えられるが、肺活量、1秒量は年齢で補正されない実測値のため、高齢者ではむしろ低下していく傾向に合致していると考えられる。男性非喫煙群とは異なる様相を呈していたが、1秒量などの中枢気道の特性と関係が見られたことから、ここでも亜鉛が肺機能と関連をもつことが窺われた。

MT-	相関係数	P値(両側)	FT-	相関係数	P値(両側)	MT+	相関係数	P値(両側)	FT+	相関係数	P値(両側)
年齢, Zn	-0.169	0.003	年齢, Zn	0.237	0.025	年齢, Zn	-0.250	0.034	年齢, Zn	0.325	0.477
身長, Zn	0.071	0.224	身長, Zn	-0.079	0.461	身長, Zn	0.045	0.710	身長, Zn	-0.147	0.753
体重, Zn	0.056	0.333	体重, Zn	-0.135	0.204	体重, Zn	-0.084	0.483	体重, Zn	0.285	0.536
体表面積, Zn	0.069	0.234	体表面積, Zn	-0.129	0.226	体表面積, Zn	-0.056	0.643	体表面積, Zn	0.185	0.691
FVC, Zn	0.052	0.369	FVC, Zn	-0.261	0.013	FVC, Zn	0.029	0.807	FVC, Zn	0.498	0.256
%FVC, Zn	-0.037	0.528	%FVC, Zn	-0.118	0.268	%FVC, Zn	-0.078	0.517	%FVC, Zn	0.733	0.061
FEV1, Zn	0.099	0.087	FEV1, Zn	-0.221	0.037	FEV1, Zn	0.094	0.434	FEV1, Zn	0.614	0.142
%FEV1, Zn	0.016	0.782	%FEV1, Zn	-0.041	0.702	%FEV1, Zn	0.003	0.983	%FEV1, Zn	0.802	0.030
FEV1%G, Zn	0.130	0.024	FEV1%G, Zn	0.013	0.905	FEV1%G, Zn	0.134	0.260	FEV1%G, Zn	0.554	0.196
%FEV1%, Zn	0.090	0.122	%FEV1%, Zn	0.124	0.246	%FEV1%, Zn	0.095	0.427	%FEV1%, Zn	0.626	0.133
PEF, Zn	0.068	0.242	PEF, Zn	-0.063	0.555	PEF, Zn	0.003	0.981	PEF, Zn	0.638	0.123
V50, Zn	0.070	0.227	V50, Zn	-0.162	0.127	V50, Zn	0.083	0.486	V50, Zn	0.579	0.173
V25, Zn	0.143	0.014	V25, Zn	-0.095	0.373	V25, Zn	0.103	0.387	V25, Zn	0.637	0.124
V50/V25, Zn	-0.134	0.020	V50/V25, Zn	0.012	0.910	V50/V25, Zn	-0.051	0.671	V50/V25, Zn	0.364	0.422

図3 相関係数表 ($P < 0.05$ 有意差あり)

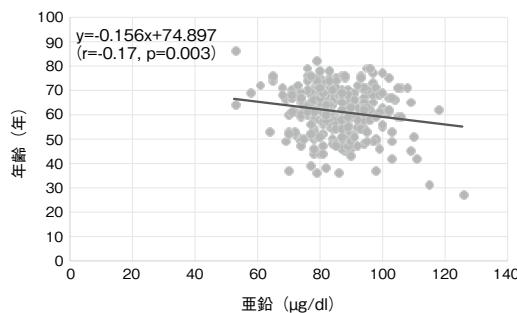


図 4A 男性非喫煙群における
血清亜鉛値と年齢との関係化

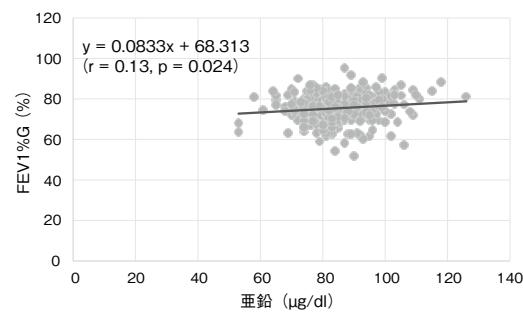


図 4B 男性非喫煙群における
血清亜鉛値と FEV1%G との関係

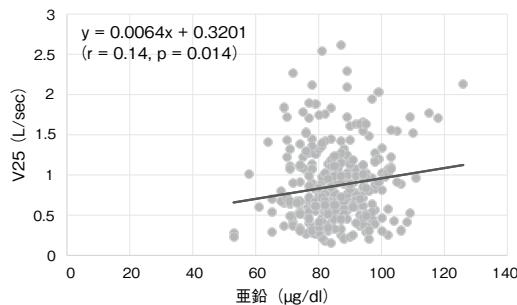


図 4C 男性非喫煙群における
血清亜鉛値と V25 との関係

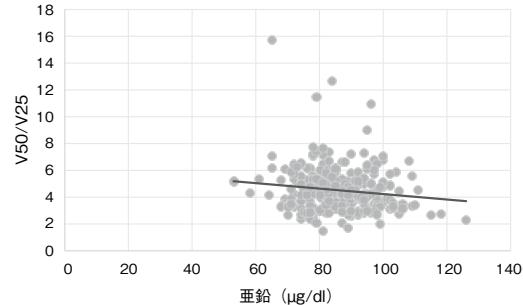


図 4D 男性非喫煙群における
血清亜鉛値と V50/V25 との関係

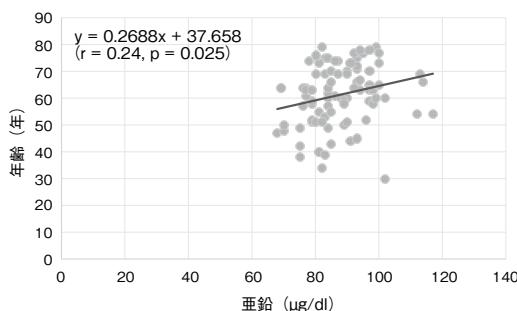


図 5A 女性非喫煙群における
血清亜鉛値と年齢との関係化

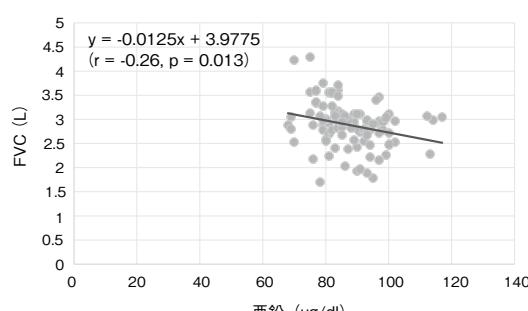


図 5B 女性非喫煙群における
血清亜鉛値と FVC との関係

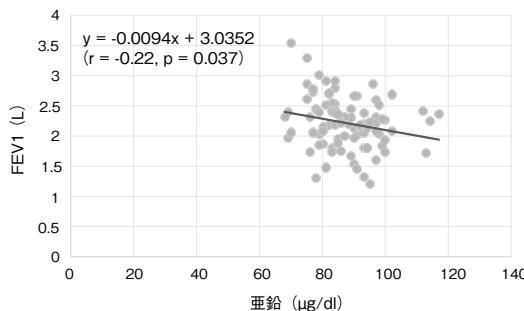


図 5C 女性非喫煙群における血清亜鉛値と FEV1 との関係

2 | 喫煙群での亜鉛との相関について

a. 男性喫煙群 (MT+, 72名) では、年齢 ($r = -0.25$, $p = 0.034$) (図6) のみで有意差が見られ、年齢が高いほど、血清亜鉛値は低くなっていた。これは男性非喫煙群と同じ傾向を示していたが、肺機能検査のパラメーターとの相関関係は見られなかった。このことから、喫煙により、男性非喫煙群に見られたような亜鉛の効果が消失している可能性が考えられた。

b. 女性喫煙群 (FT+, 7名) では、1秒量の予測率 (%FEV1) のみに相関が見られた ($r = 0.80$, $p = 0.030$) (図7)。血清亜鉛値が高いほど、1秒量の予測率は高かったことを示していたが、例数が少なく、たまたま相関が出た可能性がある。また女性非喫煙群に見られたような、相関関係は見られなかったことから、ここでも喫煙が関係性を消失させている可能性が考えられた。

考察

中村ほか (2018) では、亜鉛欠乏症と呼吸器疾患との関連が報告されているが、亜鉛欠乏症 ($Zn < 60\mu\text{g}/\text{dl}$) が94人中59人、潜在性亜鉛欠乏 ($60 < Zn < 80\mu\text{g}/\text{dl}$) は94人中23人に見られたことが報告されている⁵⁾。職域健康診断においては、女性看護師の血清亜鉛値が低い傾向が見られ、低値

群では肌荒れ、風邪のひきやすさ、腹痛があり、亜鉛錠剤の内服が役立ち、がん、妊娠を早急に認識するためにも、年2回以上の血清亜鉛値検査が必要である⁶⁾とされている。本研究の被検者は人間ドック受診者のためか、血清亜鉛値の平均値はいわゆる正常域にあり、著明に亜鉛減少症を呈している症例は少なかったが、男性非喫煙群、女性非喫煙群、男性喫煙群、女性喫煙群いずれにも、潜在性亜鉛欠乏に該当する症例を含んでいた。

亜鉛と炎症システムとの関係において、亜鉛がROS (活性酸素), A20, PPAR- α を介して、抗酸化、抗炎症システムに働くことが報告されていて²⁾、このことは気管支上皮における亜鉛の役割とも関係すると考えられる。

亀井らは、閉塞性肺疾患モデルマウスでは、気道上皮細胞で細胞内の亜鉛が減少しており、機序として亜鉛の取り込みトランスポーターの一つであるZrt-Irt-like Protein (ZIP) familyの発現調節異常が関与していることを報告している⁷⁾。また首藤は、亜鉛取り込みトランスポーターZIP2/SLC39A2遺伝子のスプライススイッチにより亜鉛欠乏が起こり、囊胞性線維症 (cystic fibrosis, CF) や気道上皮細胞における粘液過剰産生を起こすと報告しており⁸⁾、粘液過剰産生は気道抵抗を増やし、肺機能の1秒率などを低下させるものと考えられる。逆に、亜鉛は粘液分泌を低下させ、気道開存性に対して、いい方向に働くものと考えられる。

喫煙と亜鉛との関係について、Roscioliらはタバコの煙に晒されたマウスの気道上皮ではfree-Znが有意に低下し、ZIP2の減少したことを報告しており⁹⁾、喫煙が血清亜鉛値を減少させ、慢性閉塞性肺疾患 (COPD) の気道上皮細胞における病因となる可能性が指摘されている。今回、非喫煙群と喫煙群に分けて、亜鉛と肺機能検査パラメーターとを検討したが、このような背景を考えると、改めて意味のあることだと考えさせられた。

酸化ストレスとしての、呼気NO (FeNO, 以下NO) は気管支喘息、慢性閉塞性肺疾患と気管支喘息の合併症 (Asthma-COPD Overlap: ACO) などで、気道炎症の指標として、臨床で広く用い

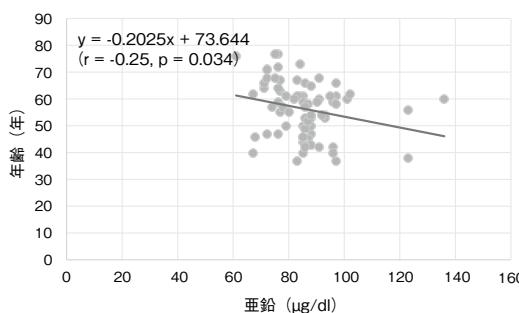


図6 男性喫煙群における
血清亜鉛値と年齢との関係化

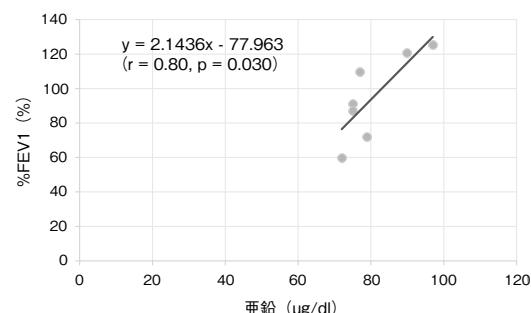


図7 女性喫煙群における
血清亜鉛値と%FEV1との関係

られている¹⁰⁾。NOは喘息患者（平均47ppb）では健常者（平均15ppb）に比べて高いことが知られていて、喘息患者などでは酸化ストレスが多いことが窺われる¹¹⁾。一方で、喫煙者では非喫煙者に比べて、NO濃度が低いことが知られている¹²⁾。喫煙後にはNO濃度が急速に低下することが報告されているが、この機序として、タバコ煙に高濃度に含まれるNOはNOS（NO合成酵素）の酵素活性を低下させ、またタバコ煙中に高濃度に含まれる活性酸素はNOと速やかに反応して活性窒素種を生成するとされる。喫煙によるNO低下はNO合成の抑制とNO消費の亢進の双方が関与すると考えられている¹³⁾。従って、非喫煙者ではNOは低く、亜鉛の効果が出やすい状況にあると考えられるが、喫煙者ではタバコ煙の活性酸素、活性窒素種などの酸化ストレスが亜鉛の効果を低下させているものと推察される。今回の喫煙群で呼吸パラメーターとの相関関係が消失してしまう、原因の一つを考えられた。

近年のCOVID-19の世界的パンデミックにおける血清亜鉛値を測定した結果では、肺炎なしが $70.2 \pm 14.3 \mu\text{g}/\text{dl}$ 、肺炎ありが $63.3 \pm 8.3 \mu\text{g}/\text{dl}$ と、胸部X線や胸部CT写真に所見が見られる群では、血清亜鉛値が有意に低いことが示されたが、ここでも亜鉛の低値が気道上皮細胞などの防御機構を低下させ、ウイルスに罹患しやすくなっていたのではと、類推させられる¹⁴⁾。

人間ドック受診者は日ごろ健康に気を使い、喫煙、

飲酒を控えている受診者が多いので、女性の喫煙者は今回の7例と極めて例数が少ない。この7例中5例は潜在性亜鉛欠乏であったが、2例が正常域にいたために、相関直線が引っ張られた可能性があり、そのため女性喫煙群において、%FEV1との相関関係が見られたと考えられる。今回男性喫煙群に見られるように、喫煙による酸化ストレスなどが、亜鉛の効果を減少させている可能性があることから、女性喫煙群での例数の少なさが、たまたま相関関係を示したものと考えられる。今後機会があれば、例数を十分に増やし、検討したいと考えている。

おわりに

今回の我々の検討では、亜鉛が非喫煙群において、呼出曲線の1秒率などの肺機能パラメーターと相関をもち、呼気時の気道開存性に影響を与えることが窺われた。非喫煙群においては亜鉛の抗酸化作用が関わり、気道の開存性を保つように働いていることが考えられるが、一方、喫煙群ではその関係が消失しているように見られた。亜鉛のこのような肺機能検査における相関性は、気道の開存性に関係していて大変興味深く、人間ドック受診者への、今後の指導等の参考になるものと考えられる。

文 献

- 1) 児玉浩子. 亜鉛欠乏症の診療指針2018のポイント. 日本医師会雑誌 150(3) : 435-438, 2021
- 2) 土屋 誉, 志村充広, 佐藤由美子ほか. 外科周術期における血清亜鉛値の変動と各種集団における血清亜鉛値の調査. 亜鉛栄養治療 11(1): 68-79, 2020
- 3) Prasad AS. Zinc is an antioxidant and anti-inflammatory agent: its role in human health. Front Nutr 1 (14) : 1-10, 2014
- 4) 日暮和彦. 亜鉛比色測定試薬 アキュラスオートZn. Biomed Res Trace Elements 26(1) : 7-9, 2015
- 5) 中村敬哉, 江村正仁, 小林祐介ほか. 当院呼吸器疾患患者の亜鉛欠乏症の検討. 日本呼吸器学会誌 7(増刊) : 230, 2018
- 6) 小野静一, 宮本英雄, 青木孝學ほか. 健康診断に亜鉛測定は必要か. 亜鉛栄養治療 8(1) : 25-46, 2017
- 7) 亀井竣輔, 首藤 剛. 閉塞性拵疾患モデル細胞・マウスにおける細胞内亜鉛の役割とその調節異常. 亜鉛栄養治療 8(1): 19-24, 2017
- 8) 首藤 剛. 亜鉛取り込みトランスポーターZIP2/SLC39A2遺伝子のスプライススイッチによる亜鉛欠乏が、囊胞性線維症(CF)気道上皮細胞における粘液過剰産生を惹起する. 日本呼吸器学会誌 7(増刊) : 34, 2018
- 9) Roscioli Eugene, Hai Bac-Tran, Hubertus Jersmannほか. COPDにおける気道上皮機能障害に関する重要な決定因子としての亜鉛恒常性障害とオートファジー. 日本呼吸器学会誌 7(増刊): 358, 2018
- 10) 呼気一酸化窒素(NO)測定ハンドブック作成委員会, 日本呼吸器学会肺生理専門委員会 編集. 第4章 測定結果の解釈 2) 各呼吸器疾患における呼気NO. 呼気一酸化窒素(NO)測定ハンドブック : 38-42, 2018
- 11) Matsunaga K, Hirano T, Kawayama T, et al. Reference ranges for exhaled nitric oxide fraction in healthy Japanese adult population. Allergol Int. 59: 363-7, 2010
- 12) Kharitonov SA, Robbins RA, Yates D, et al. Acute and chronic effects of cigarette smoking on exhaled nitric oxide. Am J Respir Crit Care Med 152: 609-612, 1995
- 13) 呼気一酸化窒素(NO)測定ハンドブック作成委員会, 日本呼吸器学会肺生理専門委員会 編集. 第4章 測定結果の解釈 1) 測定値に対する諸因子の影響 . 呼気一酸化窒素(NO)測定ハンドブック : 32-37, 2018
- 14) 土屋 誉, 佐藤由美子, 工藤 敦ほか. 血清亜鉛値を測定したSARS-CoV-2ウイルス感染症例の検討. 亜鉛栄養治療 11(2): 308-315, 2021

Relationship of serum zinc concentration and lung function parameters of normal subjects in the medical check center

Chiyoiko Shindoh¹⁾, Ryo Horaguchi²⁾, Hideya Iijima³⁾, Yuriko Shindoh³⁾, Takashi Tsuchiya⁴⁾

Sendai City Medical Center Department of Medical Check Center¹⁾,
Department of Respiratory Medicine³⁾, Department of Surgery⁴⁾
Natori Central Clinic, Department of Respiratory Medicine²⁾

Zinc is an essential trace element and its deficiency causes many symptoms such as anemia, dysgeusia, and dermatitis, and it is also considered to have anti-oxidant and anti-inflammatory activities. We examined relationships between serum zinc concentration and lung function test parameters in normal subjects (total number 468) received two days medical check. The group of male non-smokers (MT-, n = 299) showed that there were significant relationships with FEV1%G ($r = 0.13$, $p = 0.024$), age ($r = -0.17$, $p = 0.003$), V25 ($r = 0.14$, $p = 0.014$), and V50/V25 ($r = -0.13$, $p = 0.02$). The group of female non-smokers (FT-, n = 90) showed that there were significant relationships with age ($r = 0.24$, $P = 0.025$), FVC ($r = -0.26$, $p = 0.013$), and FEV1 ($r = -0.22$, $P = 0.037$). On the other hand, the group of male smokers (MT+, n = 72) showed only age ($r = -0.25$, $P = 0.034$), and the group of female smokers (FT+, n = 7) showed only %FEV1 ($r = 0.80$, $p = 0.03$). The non-smoker groups showed that zinc has relationships with some parameters of expired curve, it seems that zinc maintains airway openings due to its anti-oxidant activity. However, the smoker groups disappeared these relationships, it is speculated smoking causes to decrease of zinc activity.

Keyword: zinc, respiratory function test, smoking, medical check center

Address for correspondence
Department of Medical Check Center
Sendai City Medical Center
5-22-1 Tsurugaya, Miyagino-ku, Sendai City Miyagi Pref. 983-0824 Japan
E-mail address: cshindoh@openhp.or.jp



■ 進藤千代彦 略歴

- 1978 年 ● 東北大学医学部 卒業
- 平鹿総合病院（第二内科）初期研修
- 1981 年 ● 東北大学医学部第一内科 入局
- 1987 年 ● ケースウエスタンリザーブ大学 留学
- 1995 年 ● 東北大学医療技術短期大学部 教授
(衛生技術学科) 就任
- 2008 年 ● 東北大学大学院医学系研究科
副研究科長 兼任
- 2016 年 ● 東北大学 定年退職、名誉教授 授与
- 仙台市医療センター・仙台オープン病院
健診課
- 2019 年 ● 日本人間ドック学会 認定医
- 2021 年 ● 人間ドック学会 健診専門医