

研究 介護・療養型病棟における 亜鉛補充療法

誠光会草津総合病院・総合内科 宮田 學

要 約

微量元素の動向に注意して診療を行っている臨床医は少ない。必須微量元素のなかでも、鉄 (Fe)、亜鉛 (Zn)、銅 (Cu) の3元素は、体内総含有量が数グラム、血清濃度が $\mu\text{g}/\text{dL}$ オーダーでよく似ており、相互作用も考えて診療にあたる必要がある。

鉄、銅は、過剰症に注意しなければならないが、亜鉛には貯蔵蛋白がなく通常過剰症はみられない。高齢者では亜鉛欠乏症に陥りやすく、補充療法が必要である。

我々は、療養型病棟に入院中の高齢者に、亜鉛錯体であるポラプレジンク 15% 顆粒 1.0g/日 (Zn34mg 含有) を投与し、①投与群と非投与群における静脈注射用抗生剤使用量を比較し、②同一個人で投与期間中と非投与期間における月別 CRP 最高値の平均値および静脈注射用抗生剤使用量を比較した。

①亜鉛投与群 34 例中 14 例、非投与群 33 例中 16 例に抗生剤の静脈注射が行われ、使用抗生剤総バイアル数は投与群で 350、非投与群で 472 であった。投与群の平均年齢は 82.0 ± 9.3 歳 (男 16 例、女 18 例)、亜鉛投与前の血清 Zn 濃度は $61.9 \pm 11.0 \mu\text{g}/\text{dL}$ 、亜鉛投与期間は 415.2 ± 180.2 日、延べ投与日数は 13,980 日であり、非投与群の平均年齢は 84.9 ± 10.8 歳 (男 17 例、女 16 例)、観察開始時の血清 Zn 濃度は $62.1 \pm 17.7 \mu\text{g}/\text{dL}$ 、亜鉛非投与観察期間は 370.3 ± 272 日、延べ日数は 12,168 日であった。両群の年齢、男女比、血清 Zn 濃度、延べ日数、に差は認めなかった。抗生剤使用量は、投与群 350Vial、非投与群 472Vial で、亜鉛投与群で少なく、1 日当たりの抗生剤使用量は亜鉛投与群 0.025Vial、非投与群 0.039Vial で、亜鉛投与群において抗生剤静脈内投与を要する感染頻度が低い傾向を示したが、統計学的に有意差を認めなかった。

②同一症例において亜鉛投与期間と非投与期間における各月の CRP 最高値 (定量値) の平均値および抗生剤使用量を比較した。血清亜鉛濃度は、Zn 投与前 $69.7 \pm 11.6 \mu\text{g}/\text{dL}$ であり、Zn 投与期間中は平均 $96.8 \pm 15.3 \mu\text{g}/\text{dL}$ に上昇し、Zn 投与中止後の非投与期間は $68.4 \pm 9.4 \mu\text{g}/\text{dL}$ に下降した。血清 CRP の月別最高値は、Zn 投与期間で平均 $1.33 \pm 1.8 \text{mg}/\text{dL}$ 、非投与期間で平均 $3.15 \pm 4.2 \text{mg}/\text{dL}$ と上昇し、抗生剤使用量も Zn 投与期間中 0.5 ± 1.6 バイアルであったものが Zn 非投与期間では 4.8 ± 8.7 バイアルと増加したが、統計学的に有意差を認めなかった。

③亜鉛補充療法により著明な血清銅の低下を見た症例。

④亜鉛補充療法により巨大な褥瘡が治癒した症例、を紹介した。

はじめに

一般に考えられているよりはるかに多くの亜鉛欠乏症があることに多くの医師は気づいていない。というより、多くの医師が実地診療における微量元素の重要性に無関心である。体重 60～70kg の成人で僅かに 2 g 程度しか含まれていない亜鉛 (Zn) の欠乏がなぜ多彩な欠乏症状をひきおこすのか。その鍵は、亜鉛が 300 種以上に及ぶ分子量数万の酵素の構成元素として活性中心に位置するか、あるいは亜鉛の存在下に酵素活性を発現するため、亜鉛欠乏により酵素活性が低下すると生命の維持や発育に重大な障害を招くことにある。前者を亜鉛酵素、後者を亜鉛依存性酵素という。

遺伝情報の伝達や、免疫能の維持に関する酵素にも亜鉛酵素、亜鉛依存性酵素が多い。多くの疾患の発生機序として活性酸素が関与するとされるが、亜鉛はフリーラジカルを効率よく除去するスーパーオキシドジスムターゼ (SOD) やメタロチオネインの構成元素である。亜鉛は極めて安全域の広い元素であるため、解毒のための酵素誘導が必要な場合などには亜鉛の大量投与が可能である。

亜鉛欠乏症の主要症状は、①食欲低下、②活動性の低下、③抑うつ傾向、④味覚障害、⑤褥瘡、などであり、老化現象との区別がつきにくく、老衰として放置されている症例もある。血清亜鉛濃度が極端に低値を示す症例のなかには亜鉛補充療法により見違えるほど活動的になり生活の質 (ADL) が改善するものがある。

高齢の長期入院患者において血清亜鉛濃度と感染症の頻度について調査した研究がいくつかみられるが、いずれも低亜鉛群において感染頻度が高く、亜鉛投与により感染を予防し重症化を防ぐことができる可能性が指摘されている。

我々は、介護・療養型病棟の入院患者において、長期亜鉛投与を行い、投与群と非投与群の感染頻度について調査したので、その結果について報告する。

1. 対象および方法

2011 年 7 月より 2013 年 6 月までに誠光会草津総合病院の介護・療養型病棟 (医療療養病棟 100 床および介護療養病棟 100 床) に入院中の患者の血清亜鉛濃度を測定し、34 症例に亜鉛製剤プロマック 15% 顆粒 (ポラプレジンク、ゼリア新薬株式会社) 0.5 g 2 包 (Zn34mg 含有) を 1 日 2 回に分けて朝夕食後に投与した。対照として 33 例の亜鉛非投与例において、投与例と同様の検査を行い比較検討した。両群ともに、毎月 1 回、早朝空腹時に採血し、一般血液検査 (CBC) および生化学検査を行い、同時に血清中の鉄、亜鉛、銅濃度、CRP (定性、定量) を測定した。

介護・療養型病棟入院の医療費は定額制で、医療療養病棟は健康保険で、介護療養病棟は介護保険で賄われる。一部の特定治療、特定臨床検査以外は、薬剤費、検査料その他すべて入院費に含まれ病院負担で行われるため保険診療の制約を受けない。亜鉛製剤の投与及び比較研究に必要な臨床検査は治療の一環として行われ患者負担も生じないが、院内倫理委員会の承認を得て対象症例には患者本人あるいは家族に承諾書の署名を求めて実施した。

2. 結 果

a. 介護・療養型病棟の入院患者プロフィール

介護・療養型病棟では、急性期治療が限界となり回復、社会復帰の可能性がないか、急性期治療が終了したにもかかわらず家庭介護が困難で退院できない高齢者を受け入れるため、寝たきり、意識不明、高度の認知症患者が多く、介護中心の看取りの医療が行われる。必要最小限の治療を行うが積極的治療は行わないこと、急変時には無理な救命・救急処置、延命医療は行わないことを転棟時に家族に十分説明し了解いただいている。

2013 年 10 月 1 日現在の入院患者プロフィール、入院 184 名中、男 54 名、女 130 名で女性が多く、65 歳未満 15 名、70～79 歳 32 名、80～89 歳 85 名、90～99 歳 48 名、100 歳以

表 1 亜鉛補充療法と抗生剤使用量

	Zn (-)	Zn (+)
cases	33	34
age	84.9 ± 10.8	82.0 ± 9.3
sex	M:17 F:16	M:16 F:18
serum Zn (μg/dL)	62.1 ± 17.7	61.9 ± 11.0
Duration (days)	370.3 ± 272.4	415.2 ± 180.2
total Duration (days) <A>	12168	13980
cases of antibiotics injection	16/33	14/34
number of vials of antibiotics injected	472	350
B/A	0.039	0.025

上が 4 名という年齢構成である。食事摂取が可能な人は 91 名, ED チューブによる経管栄養が 33 名, 胃瘻 (PEG) 60 名で, 自力歩行可能な人は 5 名, 車いす 70 名, 全く寝たきり 109 名, 認知症なし 28 名, 認知症軽度 67 名, 高度認知症 27 名, 意識不明 62 名であった。

経管栄養で, 寝たきり, 高度の認知症あるいは意識不明の高齢者が半数以上を占める。褥瘡のあるものが 8 名, 気管切開後のカニユ

ーレ交換を行っているものが 10 名である。栄養サポートチーム (NST) による回診, 胃瘻造設患者に対する PEG 回診が毎週行われ, 主治医との間で栄養管理に関する意見交換を行い治療方針を決定する。

b. 亜鉛投与群および非投与群における感染頻度 (表 1)

亜鉛非投与群 33 例, 投与群 34 例の平均年齢は, 84.9 ± 10.8 歳および 82.0 ± 9.3 歳で差がなく,

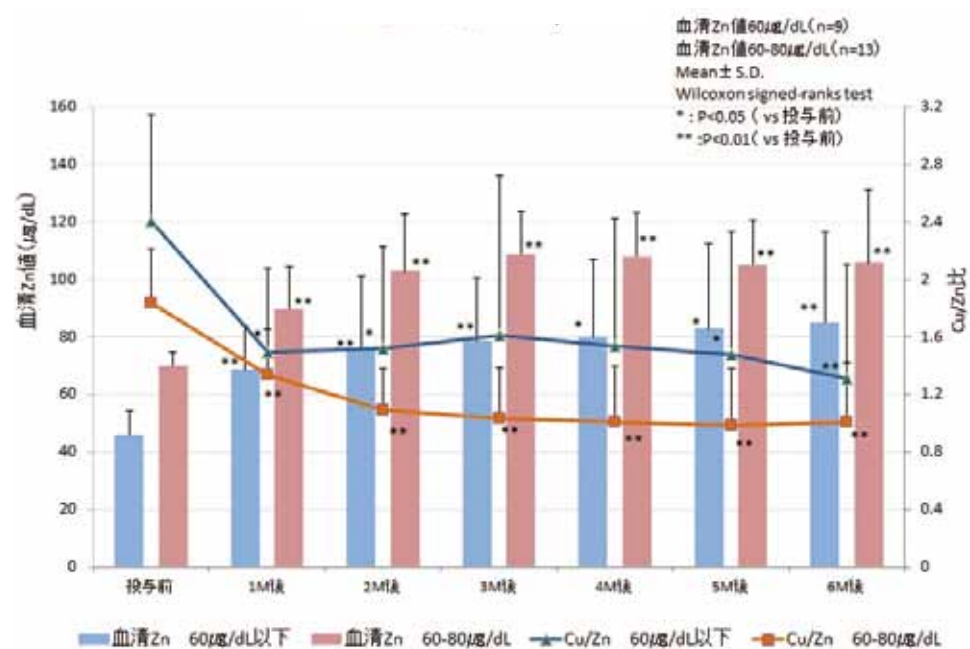


図 1 亜鉛投与後の血清亜鉛濃度および Cu/Zn 比

男女比にも大きな差異を認めない。両群の調査開始前 (亜鉛投与前) の血清亜鉛濃度は, 62.1 ± 17.7 μg/dL および 61.9 ± 11.0 μg/dL で有意差を認めない。

調査期間は非投与群 370.3 ± 272.4 日, 投与群 415.2 ± 180.2 日で, 両群の延べ調査期間は 12168 日および 13980 日であった。

両群の感染頻度を, 嚥下性肺炎あるいは重症尿路感染症で抗生剤の点滴静脈注射を要した症例数および使用抗生剤バイアル数で比較した。亜鉛製剤非投与例 33 例中 16 例 (48.5%) に抗生剤静脈投与が行われ抗生剤総使用量が 472 バイアルであったのに対して, 亜鉛製剤投与例では 34 例中 14 例 (41.2%) に総量 350 バイアルの抗生剤静脈注射が行われた。1 日あたりの使用抗生剤バイアル数は, 亜鉛非投与群 0.039 であるのに対して, 投与群では 0.025 と少なかったが有意差を認めなかった。

c. 亜鉛投与後の血清亜鉛濃度および Cu/Zn 比 (図 1)

ポラプレジンク (Zn34mg/日) を経口投与した症例のうち 22 例において, 6 か月後まで毎月血清亜鉛 (Zn) とともに血清銅 (Cu) を測定した。ポラプレジンク投与前の血清 Zn が 60 μg/dL 未満の症例が 9 例, 60 ~ 80 μg/dL の症例が 13 例であった。

亜鉛の経口投与時には血清 Zn の増加に伴い血清 Cu は低下することが知られており, 亜鉛の大量投与時には銅の低下による貧血その他の症状に注意することが必要である。

血清 Zn 60 μg/dL 未満の 9 例における血清 Zn は, 投与前 46.1 ± 7.9 μg/dL, 1 か月後 68.4 ± 15.6 μg/dL, 2 か月後 75.5 ± 25.1 μg/dL, 3 か月後 78.5 ± 22.1 μg/dL, 4 か月後 79.7 ± 27.1 μg/dL, 5 か月後 82.7 μg/dL, 6 か月後 85.5 ± 31.5 μg/dL であった。この間の Cu/Zn 比は, それぞれ 2.40 ± 0.74, 1.49 ± 0.58, 1.51 ± 0.71, 1.61 ± 1.11, 1.54 ± 0.88, 1.48 ± 0.85, 1.30 ± 0.80 であった。

同様に, 亜鉛投与前の血清 Zn が 60 μg ~ 80 μg/dL の 13 例においても投与前および投与後 1 ~ 6 か月後の血清 Zn は, それぞれ 69.9 ± 49.0 μg/dL,

89.7 ± 14.8 μg/dL, 102.7 ± 20.1 μg/dL, 109.0 ± 14.6 μg/dL, 108.0 ± 15.0 μg/dL, 105.2 ± 15.5 μg/dL, 105.7 ± 25.5 μg/dL であり, Cu/Zn 比は亜鉛投与前 1.83 ± 0.37, 投与後 1 ~ 6 か月後はそれぞれ 1.33 ± 0.31, 1.09 ± 0.27, 1.03 ± 0.35, 1.00 ± 0.39, 0.98 ± 0.38, 1.00 ± 0.41 であった。

血清亜鉛濃度が 60 μg/dL 未満の低亜鉛血症例においては 1 日 34mg の Zn 補給により 3 か月後まで血清亜鉛濃度は急速に上昇し, 以後は上昇が緩徐となり殆どプラトーに達する。血清亜鉛濃度が 60 μg ~ 80 μg/dL の潜在性亜鉛欠乏症が疑われる症例においても同様の傾向が示されたが, 2 か月後には血清亜鉛濃度が 100 μg/dL を越えてくる症例が多くなる。

血清銅は, 血清亜鉛の上昇に伴い低下傾向を示すが, 低下の度合いが極めて顕著なものとは程目立たないものがあり個人差が大きい。低下の顕著な例では当初 100 μg/dL 以上あった血清銅が 3 か月以降 30 μg/dL 以下となり 6 か月後に 7 μg/dL にまで低下した例もある。しかしこれと言った症状もなく亜鉛投与は予定どおり継続して行なった。

d. 亜鉛補充療法後の炎症反応および抗生剤使用量 (表 2・図 2)

上記 22 例において, 6 か月間にわたり, プロマック 15% 顆粒 (ポラプレジンク, Zn34mg 含有) 1.0g/日投与した後, 対照薬としてテブレノン 2.0g (Zn 非含有)/日を 6 か月間投与し, Zn 投与期間と非投与期間における血清亜鉛濃度, 各月における CRP 最高値および抗生剤使用量を調査した。

血清亜鉛濃度は, Zn 投与前 69.7 ± 11.6 μg/dL であったが, Zn 投与期間中は平均 96.8 ± 15.3 μg/dL に上昇し, Zn 投与中止後の非投与期間は 68.4 ± 9.4 μg/dL に下降した。

血清 CRP の月別最高値は, Zn 投与期間で平均 1.33 ± 1.8mg/dL, 非投与期間で平均 3.15 ± 4.2mg/dL と上昇し, 抗生剤使用量も Zn 投与期間中 0.5 ± 1.6 バイアルであったものが Zn 非投与期間では 4.8 ± 8.7 バイアルと増加したが, 統計的に有意差を認めなかった。全身状態が安定して比較的元気な症例は Zn 投与の有無にかかわらず抗生剤

表2 亜鉛投与期間と非投与期間における CRP および抗生剤使用量

SerumZn (μ g/dL)			CRP (mg/dL)		Antibiotics (vial)	
Before	During	After	During	After	Before	After
69.7	96.8	68.4	1.33	3.15	0.5	4.8
\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm
11.6	15.3	9.4	1.8	4.2	1.6	8.7

の点滴を要するような感染を1年間1度も起さない例が多く、全身状態が良い症例は亜鉛の投与の有無にかかわらず重症感染を併発する症例が多く敗血症を併発して死亡する症例も少なくない。低亜鉛血症を示し、重症感染を繰り返すような症例が亜鉛投与により感染を起さなくなるか否か、対象症例の層別化をはかり、Zn投与前の栄養状態別に細かく検討しなければならないと考えられる。同一人において投与から非投与、非投与から投与とクロスオーバー方式によりさらに検討したいと思っている。

e. 亜鉛投与後の血清銅の減少症例 (図3)

症例は76歳女性。ほとんど寝たきりで自発言語はないが、こちらの言うことはよく理解して回診に訪れるとにっこり笑ってうなづく。皮膚

は非常に脆弱でベッド柵で擦っただけでもペロリと剥がれてしまう。軽度の貧血があり、容易に内出血をおこすが、血清鉄は正常で、これと言った治療を要する疾患はない。胃瘻による経管栄養で介護養病棟に入院後4年になる。

2011年12月より2012年10月までポラプレジンク1.0g(Zn34mg含有)を朝夕2回に分けて注入流動食に混じて投与した。投与直前の2011年11月の血清Znは67.0 μ g/dL、血清Cuは64.5 μ g/dLであった。血清Znは、1か月後112.0 μ g/dL、2か月後123.0 μ g/dLと上昇し以後同様のレベルを維持したが、血清Cuは、1か月後に42.0 μ g/dL、2か月後には28.0 μ g/dLと低下し、7か月後の2012年7月には7.0 μ g/dL、8月には3.0 μ g/dLと著明な低下をきたした。症状その他に著変なく全身状態も安定していたが、2012年10月15日に亜鉛投

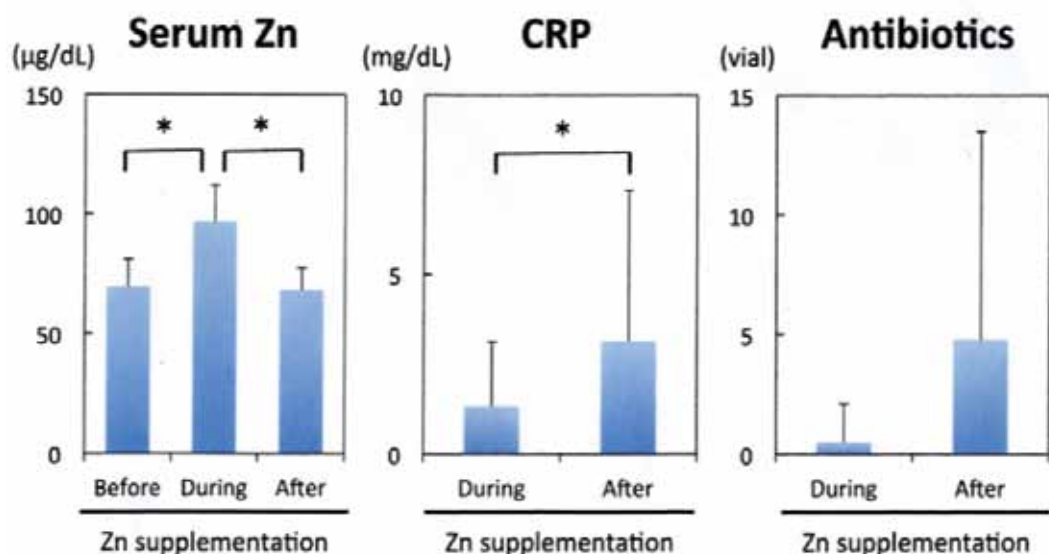


図2 亜鉛投与期間と非投与期間における CRP および抗生剤使用量

与を中止した。2013年1月には、血清Znは85.5 μ g/dLとやや低下し、血清Cuは83.5 μ g/dLまで急速に改善した。以後亜鉛投与を行わず経過観察しているが、血清Zn、Cuともに同様のレベルを保っている。

血清Feは、亜鉛投与中も投与中止後もほとんど変動を示さず2013年1月および3月の時点では72.5 μ g/dLおよび73.5 μ g/dLと血清ZnおよびCuとはほぼ同レベルであったが、亜鉛投与中止後6か月を経過した2013年4月には90.0 μ g/dL、9か月後の2013年7月には95.0 μ g/dL、10か月後の同8月には120.0 μ g/dLと上昇し、亜鉛投与中止直前に12.8g/dLであった血中Hbは中止後10か月経過した2013年8月には16.3g/dLまで上昇した。亜鉛補充療法がもたらした銅欠乏性貧血と考えられるが、銅を補充することなく亜鉛投与中止のみで血清鉄が増え血中Hb濃度が改善したことは興味深い。鉄、亜鉛、銅の3つの必須微量元素はほぼ同レベルの血中濃度を示すが、それぞれの体内分布や代謝は異なり、欠乏症あるいは過剰症の現れ方も異なるにもかかわらず相互に密

接な関連性を有する。亜鉛の投与により銅欠乏をきたす頻度はそれほど高くなく、どのような症例が銅欠乏をきたすのか全く解っていない。

f. 褥瘡治癒症例 (図4)

症例は86歳女性。アルツハイマー型認知症と仙骨部の難治性褥瘡のため近隣のケアハウスより紹介入院となった。2011年9月16日入院時の仙骨部褥瘡は、入口部径12mmであるがポケットの最大径は75mmで、ほとんど仙骨に達するほどの深い褥瘡であった。血清Zn71 μ g/dL、CRP(+2)2.90mg/dL、Alb3.1g/dL、Hb10.6g/dLで、低栄養と軽度の貧血を認めたが、食欲は旺盛で「うまい物が食べたい」が口癖であった。

2011年10月1日、ポラプレジンク1.0g/日(Zn34mg含有)の経口投与を開始した。投与開始後1か月2011年11月1日の血清Znは98 μ g/dL、2か月後2011.12.1には124 μ g/dLに上昇し、以後100 μ g/dL以上を維持した。1か月目に褥瘡入口部に切開を加えて広げ、ポケットの深さおよび最大径は少しずつ縮小してきたが、入院後第

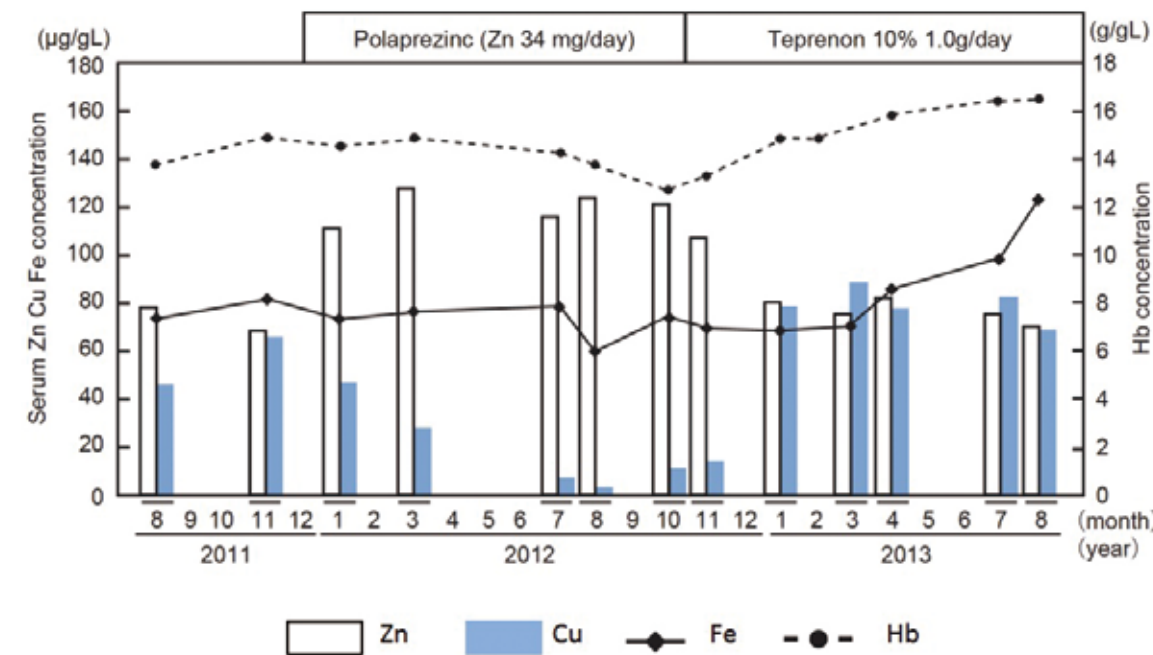


図3 亜鉛投与期間後著名に血清銅濃度の減少をみた症例 (76歳女性)

169 病日、亜鉛投与後 5 か月の 2012 年 3 月 2 日には入口径 8 mm、最大径 33mm に縮小した。この時点での血清 Zn 濃度は 101 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 、CRP(-)、Alb 3.4 g/dL、Hb 10.9 g/dL であった。第 320 病日亜鉛投与後 9 か月の 2012 年 7 月 31 日には褥瘡はさらに縮小したが誤嚥性肺炎を起し、血清 Zn は 54 $\mu\text{g}/\text{dL}$ と低下し、CRP(4+)8.70mg/dL とになり栄養状態、貧血も低迷した。抗生剤投与により肺炎は治癒したが、誤嚥反復の可能性が強く胃瘻を造設し経管栄養を開始した。

第 573 病日、亜鉛投与 19 か月にして新しい肉芽が形成され褥瘡は軽鎖し完全に治癒した。高度の認知症あり家族が面会に来ては誰か解らないようであったが、多幸的で朗らかに「いつもすまんなあ」と言いながら過ごし、9 か月後、2014 年 1 月 26 日死亡した。死亡診断書名は老衰、約 1 週間、蠟燭の火が消え入るような静かな死であった。

3. 考 察

1961 年、ヒトにおける亜鉛欠乏症の第 1 例¹⁾が Prasad らによって報告されて以来、半世紀が経過した。1973 年、腸性始端皮膚炎が常染色体劣性遺伝の先天性の亜鉛吸収障害であることがわかり、1975 年には岡田らにより高カロリー輸液中に生じる難治性の皮膚炎が亜鉛欠乏症により生じることが報告された²⁾。

1976 年から 1980 年にかけて米国で血清亜鉛濃度に関する住民調査が行われ、高齢者の亜鉛欠乏症が目立つようになった。わが国では、倉澤らが長野県住民の調査を行い、全成人の約 20% が基準値の最低値 65 $\mu\text{g}/\text{dL}$ を下回り、高齢になるほど亜鉛欠乏症を疑わせる症例が増加することを報告した⁴⁾。通常の社会生活を送っている高齢者に比べて、施設入所者の血清亜鉛濃度は 10 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 低く、寝たきり老人はさらに 10 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 低値を示すと言われる。Prasad らは 1 日 75mg の亜鉛

を 1 年間投与した群ではプラセボ群に比して感染頻度は有意に低いことを報告した⁷⁾。

高齢者では免疫能の低下により感染に対する抵抗性が減弱し、容易に呼吸器感染が重症化する。Ukita らは、高齢の長期入院患者について感染の有無と血清亜鉛濃度について調査を行い、感染群では血清亜鉛濃度が低値を示すことを報告した⁸⁾。

我々が今回亜鉛補充療法をおこなった症例は 80 歳代、90 歳代の女性が多く、寝たきりで認知症が強い意識不明で経管栄養で生命を維持している終末期医療の集団であるが、その原因疾患は、脳血管障害、パーキンソン病、心筋梗塞、洞不全症候群に対するペースメーカー植え込み後、慢性腎不全、慢性心不全、慢性呼吸不全などが多く、悪性腫瘍の再発や肝転移、肺転移、癌性腹膜炎症例なども含まれる。

救急外来にて救命できたが低酸素脳症による失外套症候群のため意識不明が続く者、近隣の老健施設から誤嚥性肺炎で急性期病棟に入院し肺炎は治癒したが施設復帰ができない人など、さしあたって積極的治療を要しない老衰としか言いようがない高齢者も少なくない。家庭介護では物が食べられなくなったら寿命と心得てそっと看取ることができたが病院ではそうはいかない。胃瘻造設は最近では主として在宅介護を前提に行うが、経管栄養で日々必要カロリーを注入食で与えれば、意識がなくとも年余にわたり生存可能である。高齢者に多くみられる感染症は、呼吸器感染、尿路感染、胆道感染であり、経管栄養中にも注入食逆流による嚥下性肺炎がしばしばおこる。感染症に対しては抗生剤の内服あるいは点滴が必要になる。

これらの高齢者は、低アルブミン血症を伴う低亜鉛血症が多く、亜鉛投与前の平均血清亜鉛濃度は約 60 $\mu\text{g}/\text{dL}$ である。1 か月後には 80 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 、2 か月後には 90 $\mu\text{g}/\text{dL}$ に増加し、3 か月以降は約 100 $\mu\text{g}/\text{dL}$ を維持するというのが平均的パターンであるが個人差が大きい。1 か月にプラブレジンク[®]の形で 1 日 34mg の Zn を経口投与して、2 ~ 3 か月以降 120 ~ 130 $\mu\text{g}/\text{dL}$ を維持するものもあれば、70 ~ 80 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 以上に上昇しないものも

ある。Zn の吸収率は平均 40% として成人の 1 日必要量 10 ~ 15mg が決定されているが、亜鉛錯体であるポラブレジンクは最も吸収されやすいとされ、グルコン酸亜鉛、酢酸亜鉛、硫酸亜鉛、酵母亜鉛などそれぞれの形で吸収率が異なる。それにも増して体内の Zn の充足状態が大きく吸収率を規定する。亜鉛欠乏状態では吸収率は 80 ~ 90% に上昇し亜鉛喪失を最小に食い止める機構が働くが、亜鉛過剰状態では吸収率は 10 ~ 20% にまで低下する。亜鉛には鉄におけるフェリチンのような貯蔵蛋白がなく、日々必要量を補給しなければならない。通常状態における主要な亜鉛排出経路は糞便排泄であるが、腓液中に分泌された亜鉛は再び有効に吸収されるように腸腓循環が存在する。高齢者では若年者に比し亜鉛吸収は有意に低下することが知られているので高齢者の 1 日必要量は成人のそれより高く、妊娠中や授乳中と同じく 20 ~ 30mg としなければならない。高齢者の摂取量から割りだして成人の必要量より少なく高齢者の 1 日必要量を 7 ~ 8 mg としている現在の基準は明らかに誤りである。亜鉛が他の金属元素と異なり極めて安全域の広い元素であり蓄積性がない必須微量元素であることを考えるとむしろ 1 日必要量は高めに設定すべきである。

また、血清亜鉛濃度をもって体内亜鉛の欠乏状態あるいは過剰状態を類推してよいのかという議論がある。体重 70kg の成人で循環血液量を 3.0 L とした場合、Ht が 40% として血清の総量は 1.8 L、血清亜鉛濃度 100 $\mu\text{g}/\text{dL}$ として血清総亜鉛量 1.8mg となる。体内総亜鉛量 2.0g の 1/1000、0.1% にすぎない。

近年、比色法による自動分析用試薬キットが病院検査室を中心に普及し 1 時間以内に診察室に測定結果が報告されるようになった。医師はこの結果を見て薬剤投与量を決めることができる。多くの医師が日常診療において微量元素代謝にも注意を払い健康の維持、疾患の治療に積極的に取り組んで欲しいと願うものである。

医師の関心が薄いのは保険適応の問題もある。現在薬価収載されている亜鉛製剤は、胃潰瘍治療剤プロマック[®] (ポラブレジンク、ゼリア新薬) と、



図 4 亜鉛補充療法による褥瘡治癒症例 (86 歳女性)

ウィルソン病治療薬ノベルジン(酢酸亜鉛, ノーベルファーマ)の2種類しかない。これらの亜鉛製剤の名前を知っている医師は極めて少ない。プロマックが亜鉛製剤であることを知っている臨床医はせいぜい2割程度と思われる。

高齢者において免疫能を保持するためには亜鉛の補給が必要である。十分量の亜鉛を日々補給することにより感染を予防し、重症化を抑制できると考えられる。定額制の療養病棟あるいは老健施設、特別養護老人ホームなどで亜鉛補充を行うことは入所者の健康状態を保ち感染を予防すると同時に医療費節減にもつながる一挙両得の治療法である。

現在、保険診療に制限があることを考えると安価に市販されているサプリメントの使用も大いに推奨すべきである。

次に問題になるのが、亜鉛大量投与時の銅欠乏であるが、我々の今回の検討では、すべての症例に一様に銅欠乏がみられるわけではない。亜鉛投与時の血清銅は症例によりばらつきが大きく、全く血清銅の低下がみられないものも少なくない。ごく一部に著明な血清銅の低下がみられるが、高齢者ではもともと骨髓機能が低下しているため、亜鉛欠乏性貧血はそれほど問題にならない。

亜鉛欠乏症を血清亜鉛濃度で診断してよいかどうかは常に問題となるところである。血清亜鉛濃度は細胞内亜鉛濃度を正確に反映しているとは言えないかも知れないが、迅速性、再現性、簡便性などの点から血清亜鉛濃度をもって細胞内亜鉛濃度を類推する指標と考え亜鉛欠乏症の診断基準とすることに支障はないと考えられる。

倉澤らは、個の至適血清亜鉛濃度を提唱し¹⁵⁾、集団の基準値の範囲に血清亜鉛濃度が入っていても欠乏症があり得ると主張している。血清亜鉛濃度が基準値以下であっても亜鉛欠乏症でない症例

もあり得ることになるが、このような場合は個の正常値なる概念が導入される。例えば白血球数はいつ測定しても3,000以下の白血球減少や10,000以上の増多症を呈する者が数%ある。HDLコレステロールは基準値が40~80mg/dLで、その値は食事や運動や薬物療法にても大きく変動することなく遺伝的にある程度規定されていると考えられる。このような検査値に対しては、個の正常値なる概念を適用すべきであろうが、血清亜鉛のように日内変動を示し、亜鉛投与により容易に上昇するようなものに対しては適用すべきでない。明らかな亜鉛欠乏症群と正常群のヒストグラムが重なり合わないのは、本来連続性となるべき潜在性欠乏症を除いて考えれば当然のことであって、個の至適濃度を考える根拠にはならない。

また、栄養状態が良好で多項目検査に異常を認めない高齢者の血清亜鉛濃度には低下がみられず、年代別の血清亜鉛濃度は高齢になっても若年者と変わらない。

舌痛症、掌蹠膿疱症、味覚障害、人工透析時の貧血および皮膚掻痒症など多くの疾患や病態は亜鉛欠乏症と考えられる。高齢者では亜鉛の腸管吸収は若年者に比して有意に低下していることを考えると、高齢者の亜鉛摂取基準は若年者よりむしろ高めに設定すべきであると考え。健康維持のための亜鉛補給と欠乏症に対する補充療法は分けて考えなければならないが、異常暴露を除いて過剰症の心配がない亜鉛の補給に関しては事情が許すならば十分量の補充を考えてよい。非代償性肝硬変症や肝性脳症の予防には、従来からZn量として1日150mgの補充療法が行われている。ウィルソン病の治療薬として発売されたノベルジン(製造発売元:ノーベルファーマ株式会社)が将来は他疾患にも適用が広がり日常診療で常用されることを期待したい。

◆文献

- 1) Prasad AS et al: Syndrome of iron deficiency anemia, hepatosplenomegaly, hypogonadism, dwarfism and geophagia. Am J Med 31: 532, 1961
- 2) 岡田 正, 高木洋治編: 亜鉛と臨床, 朝倉書店, 東京, 1984
- 3) 宮田 學著: 亜鉛と健康-不老と長寿の必須微量元素-, 丸善京都出版, 京都, 2005
- 4) 倉澤隆平ほか: 長野県北御牧村村民の血清亜鉛濃度の実態, Biomed Res Trace Elements 16: 61, 2005
- 5) 倉澤隆平ほか編: 長野県国民健康保険団体連合会, 長野県国保直診医師会(亜鉛欠乏に関する研究会)発行, 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-, 2006
- 6) 宮田 學: 高齢者の亜鉛欠乏症, 日本老年医学会雑誌 44: 677, 2007
- 7) Prasad AS et al: Zinc supplementation decreases incidence of infections in the elderly: Effect of zinc on generation of cytokines and oxidative and oxidative stress. Am J Clin Nutr 85: 837, 2007
- 8) Ukita T et al: Serum zinc deficiency increases susceptibility to infection in older patients who

have long-term hospitalizations. Biomed Res Trace Elements 19: 260, 2008

- 9) 宮田 學著: 亜鉛欠乏症の臨床, 金芳堂, 京都, 2009
- 10) 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, 2010
- 11) 倉澤隆平ほか: 血清亜鉛値80 μ g/dLの意味するもの, Biomed Res Trace Elements 32: 34, 2011
- 12) 宮田 學: 高齢者の亜鉛代謝, 金属, 82: 389, 2012
- 13) 倉澤隆平: 日本人の亜鉛欠乏と健康, 金属, 82: 395, 2012
- 14) 倉澤隆平: 多彩な亜鉛欠乏症-臨床と疫学, 亜鉛の機能と健康-新たにわかった多彩な機能-: 日本栄養・食糧学会監修, 駒井三千夫, 神戸大朋編, 建帛社, 東京, p19, 2013
- 15) 倉澤隆平: 亜鉛欠乏症の臨床と疫学, 亜鉛栄養治療 4: 4, 2013
- 16) 宮田 學: 亜鉛補充療法, 亜鉛の機能と健康-新たにわかった多彩な機能-: 日本栄養・食糧学会監修, 駒井三千夫, 神戸大朋編, 建帛社, 東京, p53, 2013
- 17) Miyata S: Zinc supplementation in the geriatric hospital. J Trace Elem Med Biol 27S1: 9, 2013

◆宮田 學略歴

1965年	京都大学医学部卒
1967年	大阪赤十字病院内科医員
1972年	京都大学老年医学教室助手
1987年	厚生会武田病院内科部長
1992年	木津屋橋武田病院副院長
1995年	京都通信病院健康管理科部長
2002年	京都郵政健康管理センター所長
2005年	KKC ウエルネスなんば診療所長
2010年	誠光会草津総合病院顧問

Zinc Supplementation in the Geriatric Ward of General Hospital

Satoru Miyata

Department of Geriatrics, Kusatsu General Hospital

Zinc is one of the important essential trace elements. Fifty years ago zinc deficiency in humans was first reported by Dr Prasad in 1961. Immunological insufficiency in the aged is often associated with zinc deficiency.

The serum Zn concentration decreases with advancing age. But healthy individuals keep normal serum Zn level over 80 to 90 years old. Serum Zn concentration in bed-ridden patients is usually low compared with active patients. Zinc supplementation is necessary for these zinc deficient patients.

In this paper the results of zinc supplementation in the geriatric ward of our hospital was demonstrated. Two third of 200 inpatients admitted in the geriatric ward was female and the most of them was over 70 years old. And only half patients could intake orally by oneself. Another half were fed with a nasal tube or percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG). Non-demented patients were only 28 and the conscious-loss patients were 62 at the time of this study.

Zinc was administered in 34 patients. And 33 patients were observed with zinc free drugs as the control. Mean observation periods were 415 days in Zn(+) group and 370 days in Zn(-) group respectively. Numbers of injected vials of antibiotics were 350 and 472, and antibiotics consumptions for one patient per day were 0.025 and 0.039 respectively.

Next, cross-over trials were performed in 10 patients. One gram of 15% polaprezinc granules containing 34mg of zinc was administered for 6 months and observed for 6 months with zinc free drugs. Mean serum Zn concentration before Zn administration was $69.7 \mu\text{g/dL}$ and increased to $96.8 \mu\text{g/dL}$ during zinc supplementation period. After stopped zinc supply, serum Zn decreased quickly to $68.4 \mu\text{g/dL}$. During Zn supplementation periods, C-reactive protein (CRP) and antibiotics consumption were 1.33mg/dL and 0.5 vials but they increased to 3.15mg/dL and 4.8 vials respectively.

These result are indicated in Fig.2. In the zinc free observation period patients had a tendency to easily infected than the period with zinc supplementation.