宿題報告

# 健康診断に亜鉛測定は必要か

南長野医療センター篠ノ井総合病院　リウマチ膠原病センター[1] 健康管理部[2] 胸部外科[3] 産婦人科[4]
小野静一[1] 宮本英雄[2] 青木孝學[3] 加藤 清[4]

**要　約**

2010年から2016年にわたり年２回行われる職員健康診断において，亜鉛値検査を受けてくれるボランティアを募った．食事指導書，抄録まとめ集，亜鉛漫画などの配布により希望者は増えて，当初の190人から440人まで増加し，2017年には倫理委員会に書類を提出して880人全員の検査ができるようにした．

継続して亜鉛値増加に関するPRを行ったが，全体の平均値は70μg/dLから増加しなかった．女性看護師の亜鉛値が低い傾向であり，当院の亜鉛値は他の職場より10以上低い値で推移した．亜鉛値とハプトグロブリン値は相関し，亜鉛値と銅値は逆相関傾向にあった．亜鉛高値群と低値群の症状では肌荒れ，風邪のひきやすさ，腹痛などで差があった．

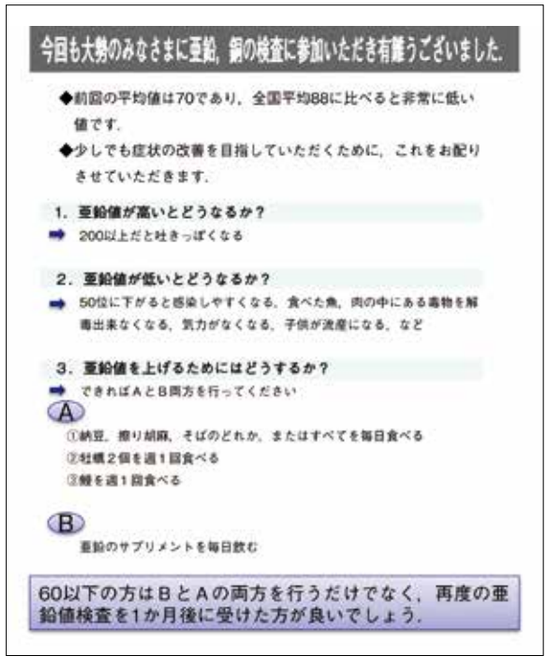
亜鉛値増加に対して食事指導は全く効果がなく，亜鉛錠剤内服のみが役立った．亜鉛補充で症状が改善して亜鉛錠剤の内服を中止すると，亜鉛値は完全に元通りに低下してしまった．

PRのツールとしては，亜鉛漫画が有効であった．妊娠中に40μg/dL以下になると低出生体重児の可能性が増え，手術前の亜鉛値が80μg/dL以下だと成績不良の可能性が出てくる．体調把握ならびに癌，妊娠を早急に認識するためにも，年２回以上の亜鉛値検査は必要であると思われた．

KEY WORDS　亜鉛，健康診断，女性看護師，妊娠，癌

## はじめに

亜鉛が人間のからだの維持にとても重要であることを研究者は理解しているが，それが一般人にまで理解されているかは疑問である．10年前に亜鉛欠乏症の症状を患者さんにきいても味覚障害しか言えない人がほとんどであった．しかも，味覚障害は亜鉛値50μg/dLに下がっても食品を眼でみてしまうことで頭が味を構築してしまい，本当に味覚障害があっても自覚できないことが多い[1,2,3]．また，内服している薬が多いと亜鉛値が高くても味覚障害があり，亜鉛だけ補充しても改善しないという医療従事者もいる．そこで，健康診断時に亜鉛値測定を行うとともに，亜鉛は多くの酵素を介して多くの症状に関係していることを自覚していただくために亜鉛欠乏の症状に関するアンケート[1]を同時に施行して，職員全体の健康に対する意識アップを図ることとした．今まで健康診断に亜鉛値を入れようという動きはなかったが，できれば全国の健康診断で亜鉛値を調べるという先駆けになれるように，できる限り当院全体の亜鉛値も向上できるよう努力を継続することとした．



今回も大勢のみなさまに亜鉛，銅の検査に参加いただき有難うございました．

◆前回の平均値は70であり，全国平均88に比べると非常に低い値です．

◆少しでも症状の改善を目指していただくために，これをお配りさせていただきます．

1．亜鉛値が高いとどうなるか？

➡ 200以上だと吐きっぽくなる

2．亜鉛値が低いとどうなるか？

➡ 50位に下がると感染しやすくなる，食べた魚，肉の中にある毒物を解毒出来なくなる，気力がなくなる，子供が流産になる，など

3．亜鉛値を上げるためにはどうするか？

➡ できればAとB両方を行ってください

A

①納豆，擦り胡麻，そばのどれか，またはすべてを毎日食べる

②牡蠣2個を週1回食べる

③鰻を週1回食べる

B

亜鉛のサプリメントを毎日飲む

60以下の方はBとAの両方を行うだけでなく，再度の亜鉛値検査を1か月後に受けた方が良いでしょう．

図1　職員に配布した栄養指導書

## 1．対象と方法

篠ノ井総合病院（現在の名称は2017年4月から南長野医療センター篠ノ井総合病院）では3月と8月の年2回の健康診断を行っており，基本的には病院の全職員を対象とした．しかし，亜鉛検査がルーチンとなっていない時点では，健康診断の際に承諾書に記載していただけた者だけに亜鉛値と銅値の測定を行った．

2011年から2016年は各年3月と8月の職員検診時に希望者で同意書に記名した職員に，亜鉛欠乏症状に関するアンケート[1]もお願いした．午前中の血清亜鉛値検査を基本としたかったが，病院職員では午前に仕事が集中し，午前中の健康診断は不可能であった．開院以来，今まで鉄欠乏性貧血の検査も含めて補正せずに行ってきたのを踏まえ，亜鉛は1日における増減の振幅は鉄よりも少ないため，鉄と同様に午前午後補正なしの値での検討とした．

亜鉛錠剤を内服すると100人に1人の可能性で銅の低値があった[1]ため，銅検査も同時に施行した．

測定方法は直接法（5-Br-PAPS）でアキュラスオート（シノテスト®）を使用した[4]．

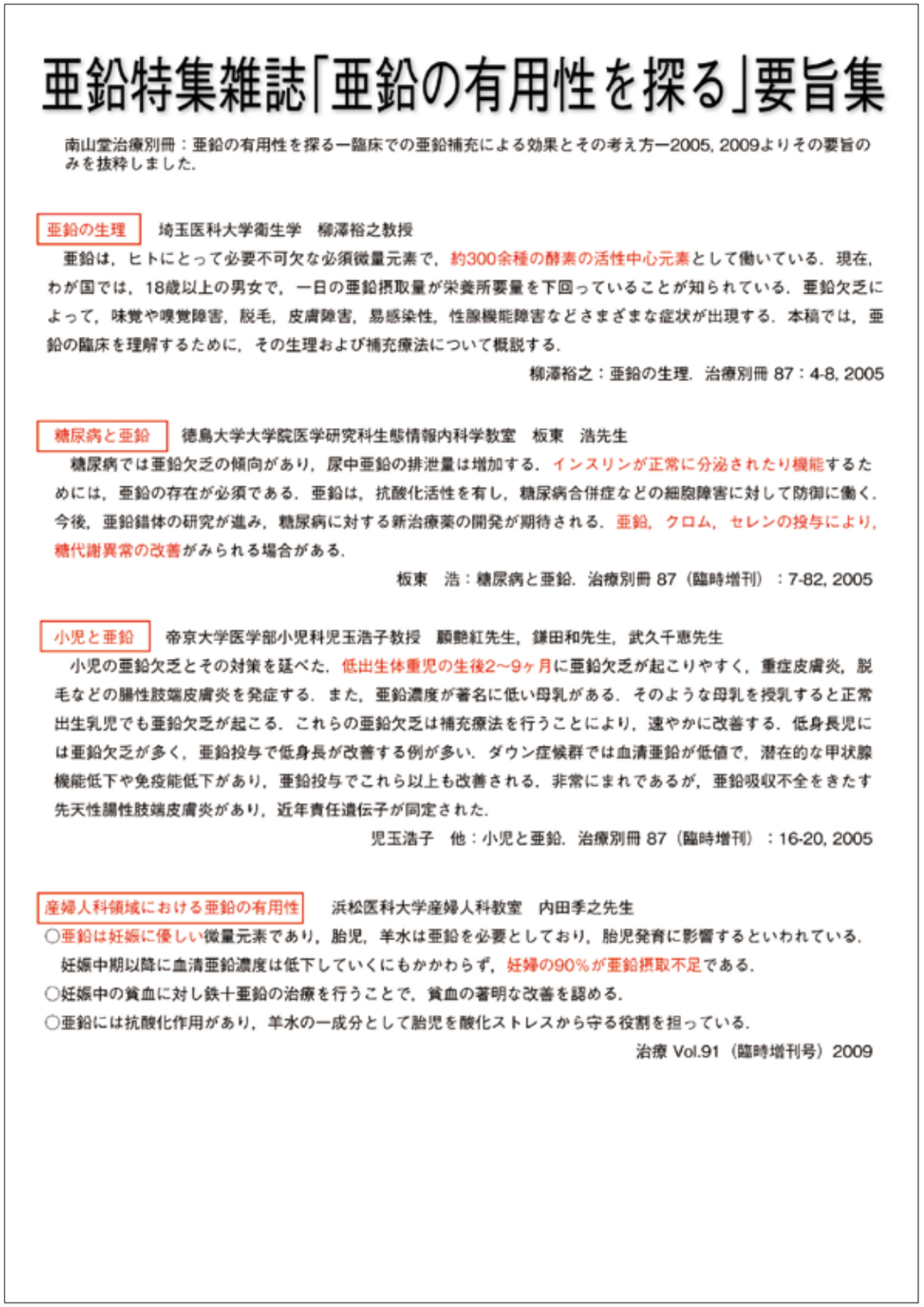
2017年には倫理委員会を通過させ，全職員の亜鉛値測定が可能となった．

経過を追うとともに，①栄養指導書（図1）②4ページにわたる亜鉛論文要旨まとめ（図2），③亜鉛に関する漫画（図3）[5-8]，④亜鉛の講義DVD上映（図4）などで亜鉛の効果のPRに努めて，全職員の亜鉛に対する意識向上を図り，個々の亜鉛値を上げるように努力した．

亜鉛値，銅値ならびにAST,ALT,LDH,ALP,γ-GTP,クレアチニン,CRP,Hb,TP,アルブミン,尿酸,T-chol,中性脂肪，LDL-C,Feの15項目との関連性を統計学的に調べた．亜鉛，銅値とアンケートで答えられた症状との関連性も統計学的に調べた．

更に，この7年間の健康診断での亜鉛値推移結果を示し，亜鉛栄養治療研究会出席者にアンケートを配り，亜鉛値がどの時点でどんな亜鉛錠剤を投与すべきかの回答を得たので合わせて報告したい．





亜鉛特集雑誌「亜鉛の有用性を探る」要旨集

南山堂治療別冊：亜鉛の有用性を探る―臨床での亜鉛補充による効果とその考え方―2005, 2009よりその要旨のみを抜粋しました．

亜鉛の生理　埼玉医科大学衛生学　柳澤裕之教授

亜鉛は，ヒトにとって必要不可欠な必須微量元素で，約300余種の酵素の活性中心元素として働いている．現在，わが国では，18歳以上の男女で，一日の亜鉛摂取量が栄養所要量を下回っていることが知られている．亜鉛欠乏によって，味覚や嗅覚障害，脱毛，皮膚障害，易感染性，性腺機能障害などさまざまな症状が出現する．本稿では，亜鉛の臨床を理解するために，その生理および補充療法について概説する．

柳澤裕之：亜鉛の生理．治療別冊 87：4-8, 2005

糖尿病と亜鉛　徳島大学大学院医学研究科生態情報内科学教室　板東　浩先生

糖尿病では亜鉛欠乏の傾向があり，尿中亜鉛の排泄量は増加する．インスリンが正常に分泌されたり機能するためには，亜鉛の存在が必須である．亜鉛は，抗酸化活性を有し，糖尿病合併症などの細胞障害に対して防御に働く．今後，亜鉛錯体の研究が進み，糖尿病に対する新治療薬の開発が期待される．亜鉛，クロム，セレンの投与により，糖代謝異常の改善がみられる場合がある．

板東　浩：糖尿病と亜鉛．治療別冊 87（臨時増刊）：7-82, 2005

小児と亜鉛　帝京大学医学部小児科児玉浩子教授　顧艶紅先生，鎌田和先生，武久千恵先生

小児の亜鉛欠乏とその対策を延べた．低出生体重児の生後2～9ヶ月に亜鉛欠乏が起こりやすく，重症皮膚炎，脱毛などの腸性肢端皮膚炎を発症する．また，亜鉛濃度が著名に低い母乳がある．そのような母乳を授乳すると正常出生乳児でも亜鉛欠乏が起こる．これらの亜鉛欠乏は補充療法を行うことにより，速やかに改善する．低身長児には亜鉛欠乏が多く，亜鉛投与で低身長が改善する例が多い．ダウン症候群では血清亜鉛が低値で，潜在的な甲状腺機能低下や免疫能低下があり，亜鉛投与でこれら以上も改善される．非常にまれであるが，亜鉛吸収不全をきたす先天性腸性肢端皮膚炎があり，近年責任遺伝子が同定された．

児玉浩子　他：小児と亜鉛．治療別冊 87（臨時増刊）：16-20, 2005

産婦人科領域における亜鉛の有用性　浜松医科大学産婦人科教室　内田季之先生

○亜鉛は妊娠に優しい微量元素であり，胎児，羊水は亜鉛を必要としており，胎児発育に影響するといわれている．妊娠中期以降に血清亜鉛濃度は低下していくにもかかわらず，妊婦の90％が亜鉛摂取不足である．

○妊娠中の貧血に対し鉄＋亜鉛の治療を行うことで，貧血の著明な改善を認める．

○亜鉛には抗酸化作用があり，羊水の一成分として胎児を酸化ストレスから守る役割を担っている．

治療 Vol.91（臨時増刊号）2009

図2　職員に配布した亜鉛の効能の要旨集

図３　職員に配布した漫画

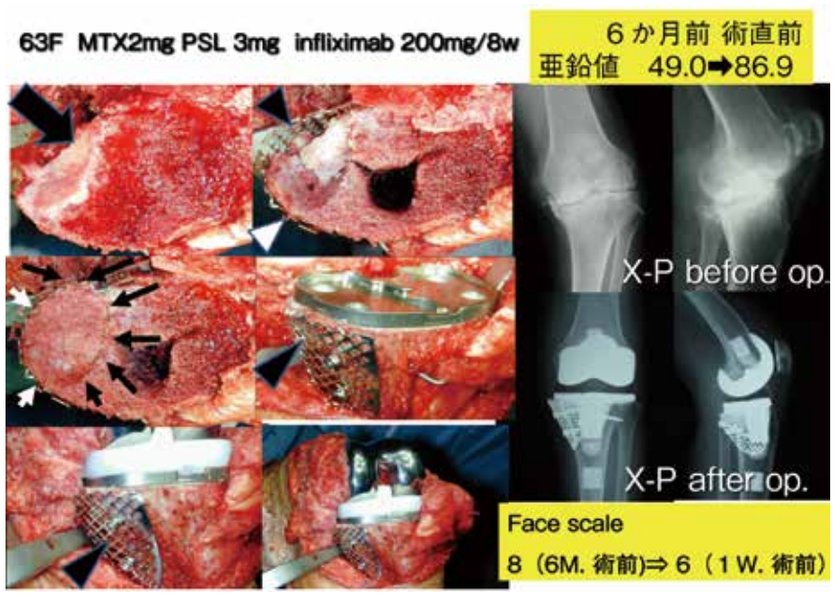



図４　DVD で流した手術などの図

Big Arrow：bone defect, Arrow head：rim mesh,　Small Arrows：Impaction bone grafting

## 2．結　果

色々なツールを独自に作って健康診断前後で亜鉛の効能をアピールしたつもりであったが，亜鉛値検査の承諾書とアンケートに記載してくれる人はなかなか増加しなかった．2011 年から 2016 年の５年間で亜鉛値計測を希望した人は当初の 196 人から最終 347 人まで（最大人数 490 人，最小人数 196 人）に増加した（図５）．

しかし，いくら亜鉛の効能の PR を行っても，職員平均値は当初の 70μg/dL ± 10 近辺で増加しなかった（図６Ａ）．５年間で年１回検査を受けた人は 110 人（男性 25 人，女性 85 人，平均年齢 37.0 ± 8.8 歳）であり，各回の亜鉛値平均は 71 ± 10 程度で変化なく推移していた（図６Ｂ）．５年間で毎回すなわち 10 回の検査を受けた人は 10 名（男性３人，女性７人，平均年齢 34.6 ± 8.8 歳）で，全体と同じく推移していたが，2012 年８月から 2013 年３月では約５μg/dL 上昇していた．本人達に確認したところ４人は食事に納豆を多くし，時々亜鉛錠剤を飲んだことが判明した．しかし，値が少し上がると安心して，再び亜鉛錠剤の内服もしなくなったという（図６Ｃ）．銅は６年間で97から105を推移したが有意な変動はなかった（図６Ｄ）．

2015 年ごろ一部職員から，「亜鉛値が低い人達が調子悪くて，その人達のみが測定したから平均が低いのではないか，全職員の平均とは違うのではないか」との疑問の声があがった．そこで，全員の亜鉛値測定ができるように倫理委員会へ書類を提出して，2017 年から全員の亜鉛値を測定できる体制を構築した．

2017 年３月は 880 人に検査を施行し，ドック希望者を除き 866 名の亜鉛値が検査対象となった．

2016年の沖縄県の病院（341人）82.0 ± 9.8μg/dL，滋賀県の病院（435人）81.7 ± 11.6μg/dL，神奈川県の会社（135 人）87.4 ± 8.9 μg/dL に比べると 2016 年までの篠ノ井総合病院（347 人）70.7 ± 9.6 μg/dL で 10 以上低く，2017 年には 867 人の検査ができたが，篠ノ井総合病院職員の平均値は 71.6 ± 10.9μg/dL であり（表１），平均値を上げることはほとんどできなかった．

亜鉛値を上げるために流した亜鉛講演の DVD は，各疾患への亜鉛の効果の要旨以外に手術を受ける場合は６か月の亜鉛補充の方が安全であることの説明も入れた．当院リウマチ膠原病センターの症例の63歳女性（閉経51歳）で，亜鉛値 49.9μg/dL で左人工膝関節置換術前は大きく骨の欠損があった患者さんで，亜鉛補充を6か月間行って86.9μg/dL に上げ，2006 年に X-changed rim mesh® で覆いを作ってからbone chipsをimpaction bone grafting で行った．11 年後の 2017 年も移植骨は脆くなっておらず，骨量は左大腿骨頸部 0.516g/cm$^2$，腰椎 L2-4　0.959g/cm$^2$ で健康的に杖なし歩行をしている（図４）など具体例をいれた DVD を流した．この方は 2017 年９月現在の亜鉛値は117.1μg /dL であった．70 分にわたる DVD を流しても職員の亜鉛値増加には効果がなかった．

午前の亜鉛値と午後の亜鉛値では倉澤の村民健診[9] では（図７）年齢によって違うが 10μg/dL くらいの差は出るとの結果であるが，病院職員では午前中の採血は不可能であり，実用的でない．よって，すべて午前中に検査した会社シノテストの平均値 87.4 ± 8.9 と比較するには，年齢に応じて 10 から５くらいの補正を考えての比較が妥当かもしれない．

それにしても職員平均値は低いままで推移し，①食事指導書は全く効果がなかった．個々に納豆，摺り胡麻などの摂取を勧めたが，毎回亜鉛検査を進んで受けた者 10 名以外は食事をあまり改善していなかった．②亜鉛論文要旨まとめは４ページにわたるもので著者としては上手にエッセンスをまとめたつもりであったが，ほとんど読んでもらえなかった．唯一③亜鉛に関する漫画は気にかけて見てもらうことができた．④亜鉛の講義 DVD 上映の努力も全くと言って良い程に徒労に終わった．

病院間での亜鉛値比較においても当院は低い．低いことが症状にも関係あるかは 2010 年から 2015 年までのデータで平均値以上群と平均値以下群とで有意差検定をしたが，24 の症状[1] において有意差は出なかった．そこで，全職員検査に

図５　亜鉛検査数の推移

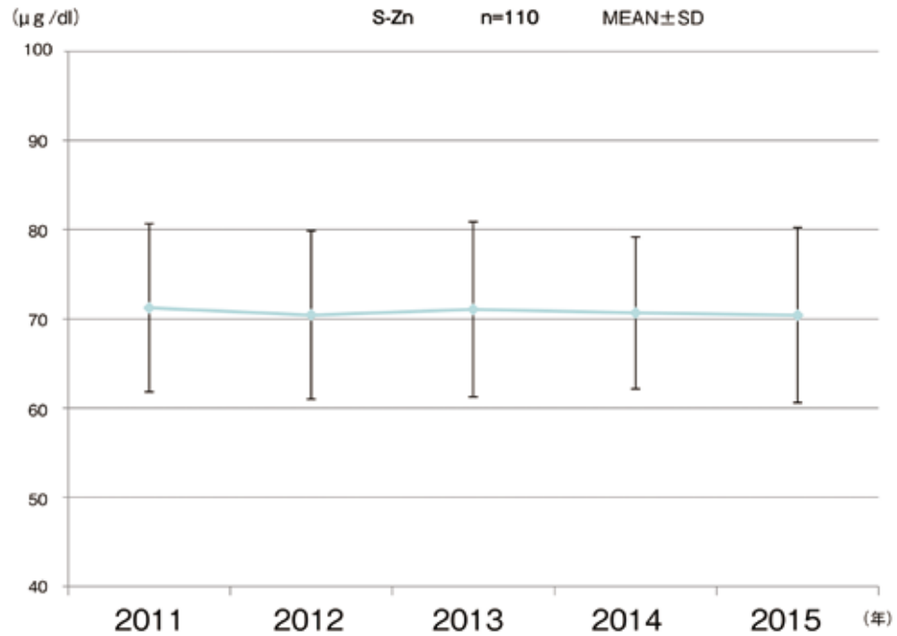



図６Ｂ　５年間で年１回以上検査を受けた職員の血清亜鉛平均値の推移

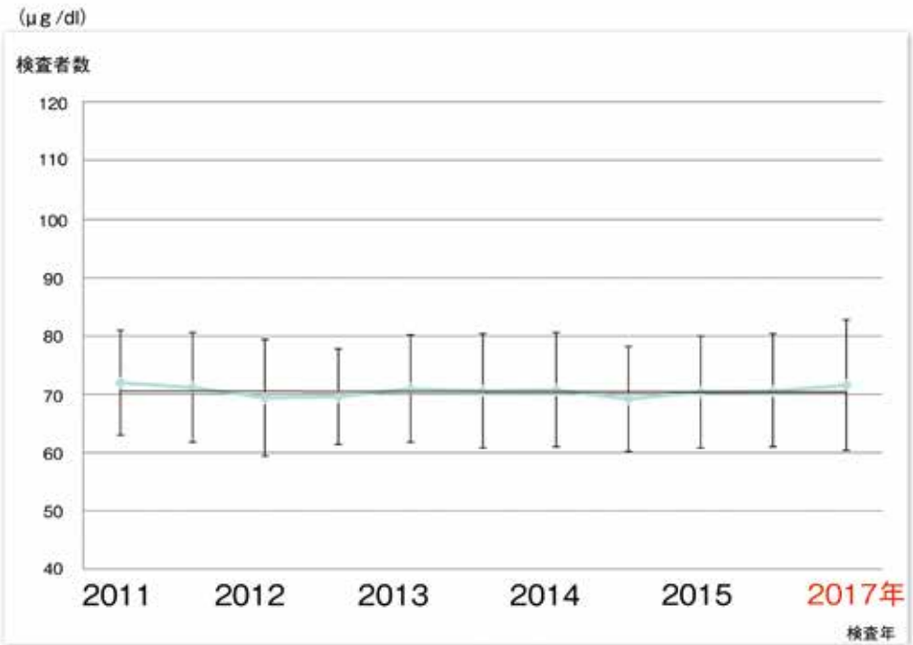



図６Ａ　2011 年３月から 2017 年３月までに検査した職員の血清亜鉛平均値の推移

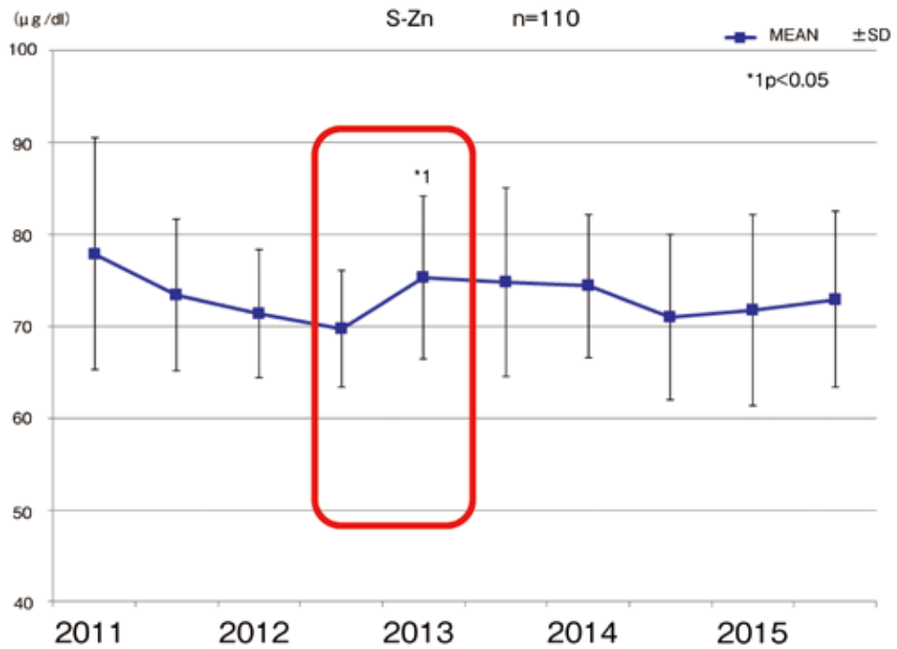



図６Ｃ　毎回検査を受けた職員の血清亜鉛平均値の推移

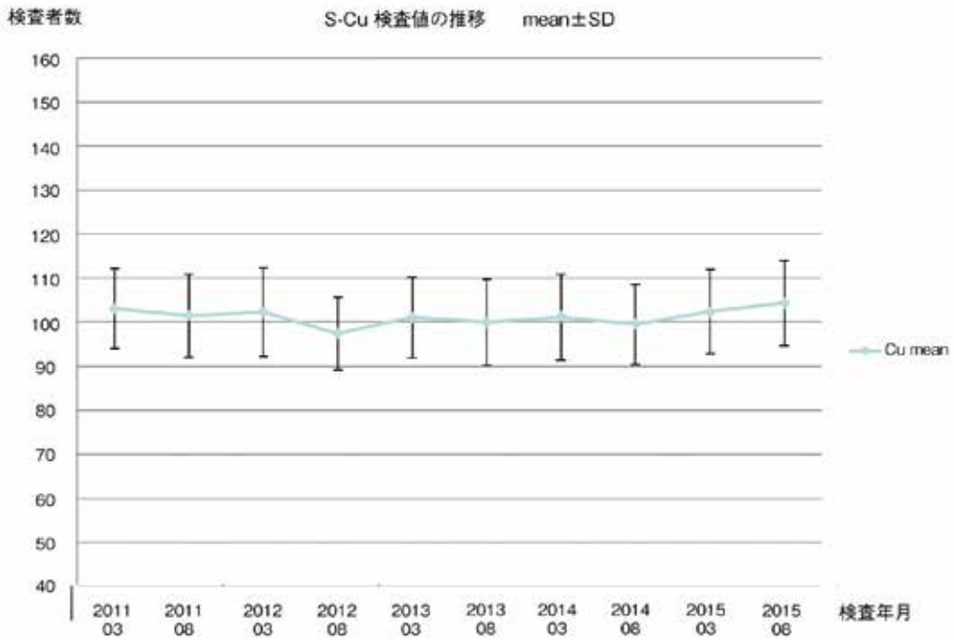



図６D　検査を受けた職員の血清銅値の推移

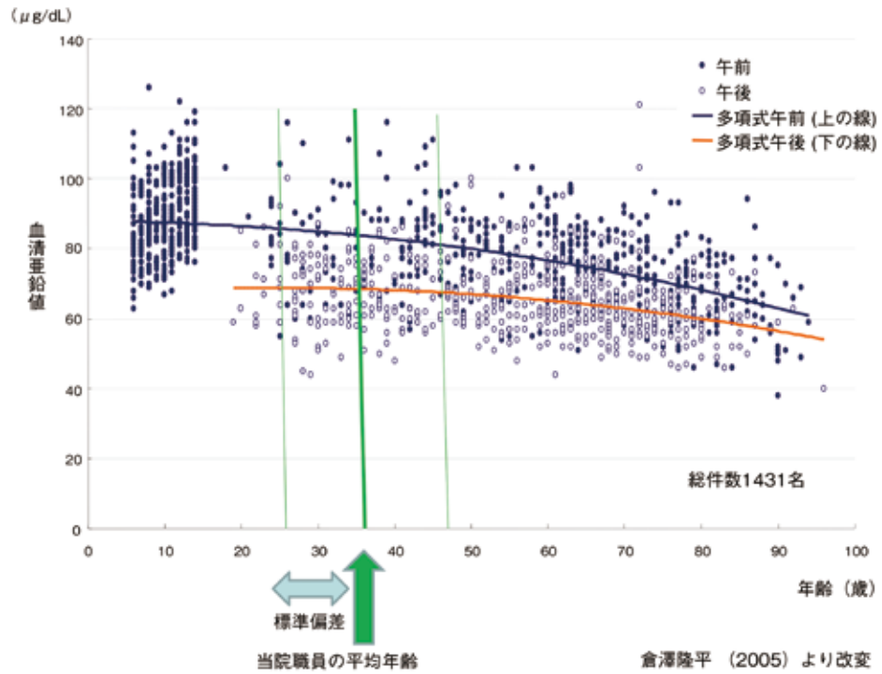



図７　東御牧村における血清亜鉛値の分布図，日内変動（午前・午後）と回帰曲線

表１A　当院職員の男女職別による血清亜鉛値平均の違い

| 職種 | 人数 | 年齢（歳） | 亜鉛値（μg/dL） |
|---|---|---|---|
| 男性医師 | 59 | 45.9 ± 14.0 | 76.5 ± 14.6 |
| 男性看護師 | 28 | 31.2 ± 5.9 | 76.4 ± 9.2 |
| 男性診療協力部 | 98 | 37.2 ± 10.0 | 76.3 ± 13.2 |
| 男性事務員 | 51 | 38.2 ± 11.9 | 75.6 ± 12.8 |
| 女性医師 | 12 | 39.5 ± 9.6 | 70.0 ± 7.1 |
| 女性看護師 | 432 | 35.5 ± 10.5 | 69.7 ± 9.8 |
| 女性診療協力部 | 78 | 37.5 ± 10.1 | 69.1 ± 9.4 |
| 女性事務員 | 55 | 39.3 ± 11.3 | 72.9 ± 8.2 |

表１B　当院と他の施設の血清亜鉛平均値の違い

| 施設ごとの平均値 | | |
|---|---|---|
| ハートライフ病院（341 人）：沖縄　2016 年 | 82.0 ± 9.8 μg /dL | 56.8 ± 11.8 歳 |
| 草津総合病院（435 人）：滋賀　2016 年 | 81.7 ± 11.6 μg /dL | 51.3 ± 11.6 歳 |
| シノテスト株式会社（135 人）：神奈川　2016 年 | 87.4 ± 8.9 μg /dL | 40.4 ± 11.9 歳 |
| 篠ノ井総合病院（347 人）：長野　2016 年 | 70.7 ± 9.6 μg /dL | 36.4 ± 10.9 歳 |
| 篠ノ井総合病院（867 人）：長野　2017 年<br>ドックを希望した人は除く | 71.6 ± 10.9 μg /dL | 37.0 ± 11.1 歳 |

至った 2017 年のアンケート検査と血液検査数値との関連をみた．かろうじてハプトグロブリンと亜鉛値の相関は認めた．アルブミン，CRP は関連は認められず,銅はやや反比例傾向であった(図８) 検査数値での相関はほとんど出なかった. そこで，亜鉛値 80μg/dL 以上の群と 60μg/dL 以下の群で，症状の点数の比較を行った．

アンケートの検討では，症状においては「非常にある」が３点，「少しある」が２点，「ない」が１点として点数評価した．亜鉛値 80 以上の群と 60 未満の群とで差があったのは肌荒れと顔のシミ（0.10），風邪のひきやすさと腹痛（0.06），疲労感と口内炎と脱毛と気分不安定と尿キレと精力減退であった．

個人的に調べてみると，症例 1，2のように症状が悪いために個別指導した後には短期間ではあるが亜鉛錠剤ポラプレジンク：亜鉛 34mg 含有 / 日を内服し，症状の改善をみている．しかし，その人でさえ，症状が改善すると亜鉛錠剤は内服しなくなり，次回の検査時には全く同レベルの亜鉛値に落ちている人がほとんどである（図９,10）．また，自分の悪い症状が多いのは亜鉛値低下が原因だとはわかったが，症例３のように妊娠を希望するのでどうしても「薬」は内服したくないとの主張が強く，食事指導のみを受けた人は亜鉛値の改善はみていない．結果的に妊娠しなかったので亜鉛値はベースラインより極端な低下もなく症状の悪化はなかった（図 11）．

同時期に，悪い症状が多く，それが亜鉛値低下によるものと認識できたが，妊娠を希望した時点で薬としてのポラプレジンクは飲みたくない，食事のみで亜鉛値を改善したいといって経過が悪かった症例４を経験したので供覧する（図 12）．

女性は 36 歳女性．既往歴：５年前から花粉症．家族歴：流産の既往無．現病歴：2010 年２月に気分落ち込みと筋肉痛があり，亜鉛値が 72.3μg/dL であったのでプロマック®（亜鉛 17mg 含有）２錠 / 日の投与を開始した．当初は亜鉛開始しても 75.2μg/dL，71.8μg/dL などで増加しなかった．

2010 年 12 月に 97.1，2011 年 92.1μg/dL と増加

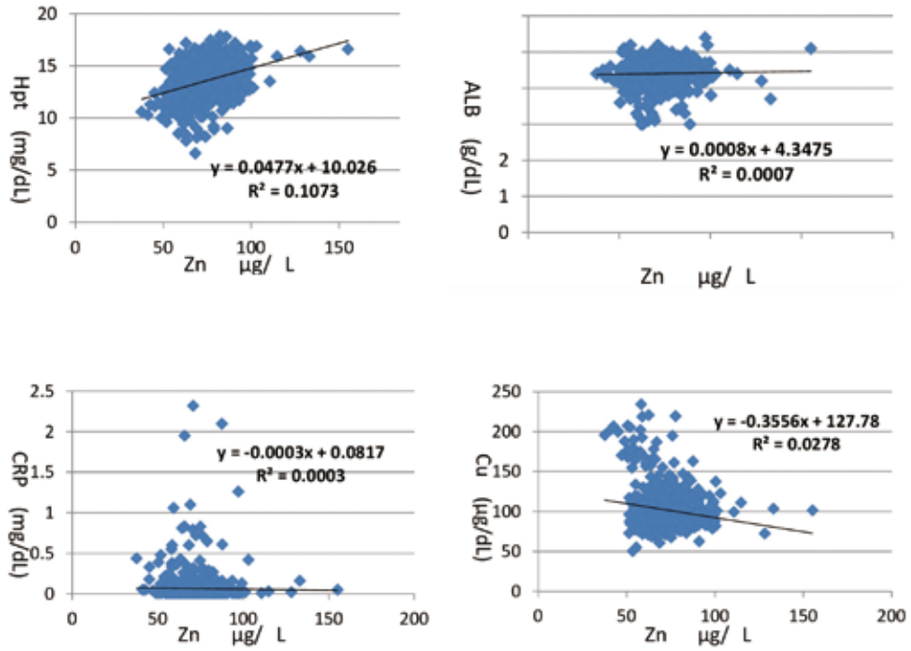



図８　血清亜鉛値とハプトグロブリン，アルブミン，CRP, 銅値の関連性

したことと症状が軽快したことで本人と夫は安心しきってしまい，妊娠に向けて「薬」は拒否し食事療法のみで行うと宣言された．内田の論文[10]を見せて「妊娠初期の亜鉛低値があると低出生体重児が生まれやすいので続けるべき」と説得したが，内服していた水溶性ビタミン剤も薬であるからと，同時に拒否中止された．それ以降しばらく受診はなく，当院産婦人科の記録では妊娠 27 週で切迫流産と妊娠高血圧症候群[11-13]があった．

結局 2011 年 11 月，38 週で第一子を 2008g で出産した．その後に，頭痛，鼻腔粘膜の炎症・痛み，毛髪の脱毛，肌荒れ，産後うつがあり受診した．この時は亜鉛値 38.1 μg/dL と著明に低下していた．内服のみでは症状改善ならびに亜鉛値の早期増加は不可能と判断し，プロマック® ２錠内服に併用してビーフリード®500cc 点滴を 20 日間行った．

内服と点滴併用後の13日後には亜鉛値は53.9μg/dLに増加し頭痛が軽くなり，20 日後には亜鉛値 72.5 μg/dL まで増加し，頭痛は消失，産後うつはなくなったが，肌荒れ，毛髪の脱毛と鼻腔の痛みは残った．子供も１か月間クベースに入れられた後に退院した．その後は，内田の論文[8]を再度詳細に説明するとともに，プロマックはアミノ酸２個と亜鉛でできており,「薬」というよりは「濃いサプリメント」だと思って内服してくださいという助言に納得していただけ，肌荒れ，鼻腔の痛みの改善のためにプロマックを飲むことを了解し，母乳を与える期間も内服してもらえた．母乳投与時の亜鉛値は 71.5 μg/dL から 81.7 μg/dL の範囲で移行し，2013 年２月には体調も落ち着いた．

2012 年３月の 82.4 μg/dL の時点では鼻腔粘膜の荒れ痛みの改善は完全ではなかった．同時点で子供は６か月で 4700g になった．しかし,「平均値―標準偏差」よりは低体重であり，その後も体重増加ラインが改善しないようであれば子供のセレニウムも検査する予定であった．

腎機能は良いので，子供に母乳を与えている期間ではビール酵母も一緒に内服してもらってい

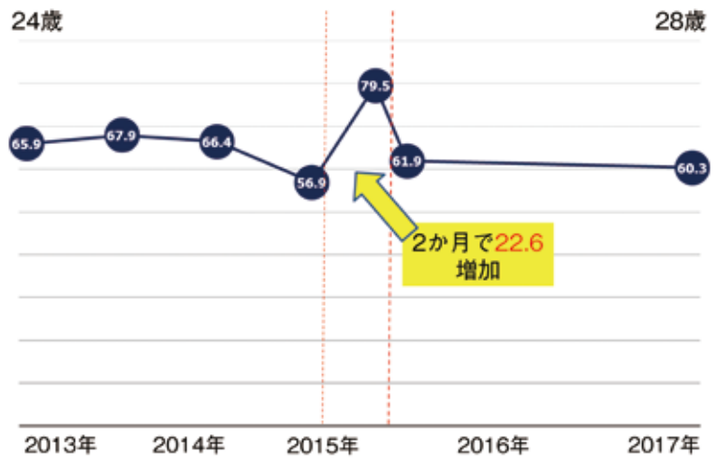



図９　24 歳女性の血清亜鉛値変動（症例１）

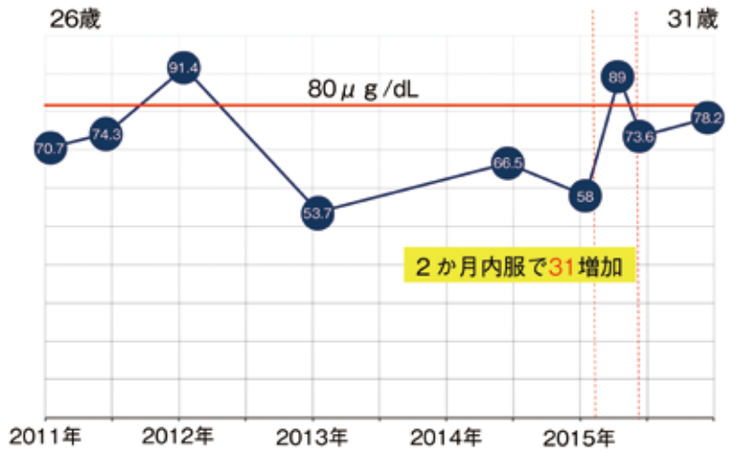



図 10　26 歳女性の血清亜鉛値変動（症例２）

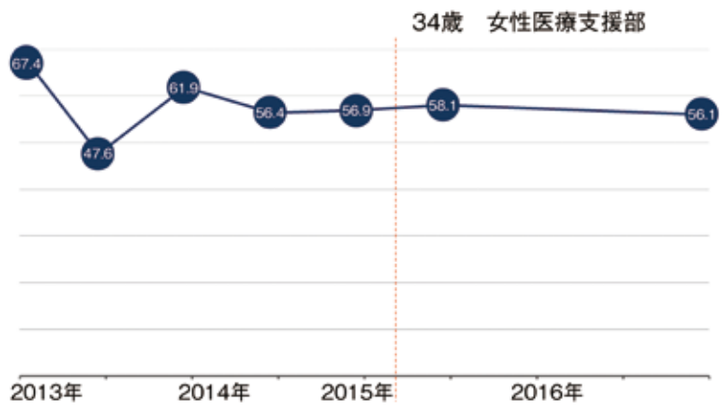



図 11　34 歳女性の血清亜鉛値変動（症例３）

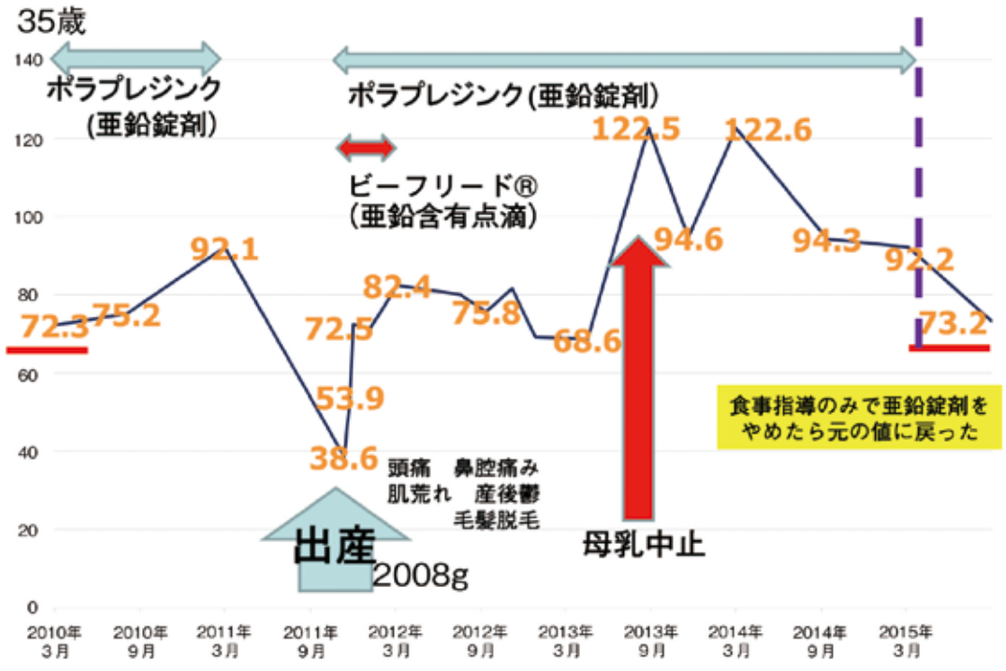



図12　亜鉛錠剤を内服せずに出産した35歳女性（症例4）

た．授乳期間である2012年11月に81.7μg/dL，2013年4月は69.8μg/dLと，おおよそ70と80の間を行き来していた．この期間は完全に肌荒れは治っているとはいえなかった．子供が1歳6か月の時点で母乳を中止し，その1か月後である2013年6月には亜鉛値は90.3μg/dLに増加した．2013年11月でも94.6を維持できていた．2014年2月122.5，4月85.4，6月105.1，9月94.3，12月94.4μg/dLと90以上を維持できるようになって，明らかに肌は綺麗になり笑顔も多くなった．2017年8月現時点でも月経2週間前には腹痛はあるが，頭痛，肌荒れはなく健康体といえた．

二人目の子供も欲しいというのでポラプレジンクは投与を続けていたが，特に症状が悪いわけではないので徐々に内服をしなくなった．結局二人目の子供を希望しなくなった時点で全く内服しなくなり2013年には73.2μg/dLと初診時とほとんど同じ値まで低下した．その後は受診していない．

健康診断で亜鉛値が低いにも関わらず妊娠してしまった人もいた．貧血妊婦と亜鉛[14-17]についての論文も多くあることを指導し，葉酸と鉄剤のみでなく亜鉛錠剤を飲み続けてくれた．これらのことが3260g男児の40週2日での満期出産につながったと思われる．

症例6は，30歳女性，看護師．2014年8月，2015年2月，8月の健康診断で亜鉛値がそれぞれ59.8μg/dL，56.8μg/dL，63.1μg/dLと低いことを自覚し，更に妊婦の亜鉛値が低いと小さい子供が生まれるか，流産してしまう漫画を見たことが頭に残っており，2015年11月に妊娠5週目が判明してすぐに亜鉛錠剤を内服し始めた．亜鉛値は妊娠16週5日目の2016年2月に54.3μg/dLで，50μg/dL以上であり良好であった．38週6日で母子ともに無事に2016年7月に3770gの男子を出産された．2017年8月には亜鉛のサプリメント内服により，亜鉛値72.2μg/dLを維持できている．

亜鉛は炎症，妊娠のみでなく癌発生でも低下するので，急に低値になった人には注意喚起を呼び掛けている．

7年間の健康診断の中で癌になった人数は乳癌2名，子宮頸癌1名，肺癌2名，甲状腺癌2名，膵臓癌1名であった．亜鉛値検査を毎回受けているわけではないので，亜鉛値との相関は不明であった．例としては，2015年8月健康診断では亜鉛値79.3μg/dLとあまり低値ではなく，その後には1回も亜鉛値を検査希望していないためにデータはないが，1年4か月後に膵臓癌が見つかった看護師がいた．

健康診断の7年間の間に新たに糖尿病になった職員の報告はなかった．

## 3．考　察

最近の食物ではトマト，小松菜でも20年間で亜鉛含有量はそれぞれ1/5，1/4に減っており，食事指導のみでは難しい事は予想していたが，比較的摂取しやすい納豆，摺り胡麻の摂取を強力に勧めたにも関わらず，食事指導では亜鉛値増加に全く効果がなかった．

それでも個々に指導したり，講演をしたことで徐々に亜鉛にはどんな効果があるかが認知され始めた．ポラプレジンクの投与，または自主的に亜鉛サプリメントを飲んだ人のみに亜鉛値増加を認めたことは，薬をどの時点から飲んでいただくかのポイントを今後は医師が決めなくてはならないという意味で重要となった．

5年間で毎回検査を受けた10名は亜鉛の効果を強く理解している人達と思われ，2012年8月から2013年3月には4名が亜鉛錠剤を自主的に内服したために約5μg/dL上昇したが，その後は食事のみで維持しようとしたが元に戻ってしまい，結局は食事を徹底的に変更することを持続させるのは難しい結果となった．食事改善の維持のためには管理栄養士に相当な努力が必要であるということであろう．

食事のみで亜鉛値を増加させたいという幻想にも似た理想に支配され，結局は3大ストレス（妊娠，手術，感染症）がやってきた時に亜鉛値が30から40は低下し，人生における大きな痛手を被ることになった人達がいた．どんなに内田先生の論文[10]のエッセンスを見せて安全性を示しても，「妊娠中に薬は飲みたくない」という部分を解消しない限り，個々の亜鉛値を上げることは不可能であるという結論に達した．そこで，数名の亜鉛補充者達の経過を検討し，今後の方針を決定したい．

個人でみると，疲れやすい症状の原因が亜鉛と思った人は亜鉛の講義も聴きに来てくれて，2か月はポラプレジンク2錠を内服して，症例1，2はそれぞれ31.0，22.6も増加した．これは当院の線維筋痛症などの患者に対してポラプレジンク2錠投与を行った時の6か月後の亜鉛値増加17.9 ± 5.9[2]（図13）よりも高値であり，20代，30代の若い人は腸管の絨毛が長いなどの吸収良好さが考えられた．しかし，若い人達であっても症状改善して内服しなくなると再度元の値に低下してしまっており，継続して内服していただく困難さを痛切に感じた．

2015年8月の健康診断の亜鉛値79.3μg/dLの後に安心して，それ以降は検査していないが，1年4か月後の2016年12月に膵臓癌が見つかった看護師がいた．亜鉛値検査の希望がなく，それ以降の亜鉛値の経過を追えていないので，年2回の亜鉛値検査が義務化されていれば，早期の発見も有り得たかもしれない．それでも救命できたかどうかについては全くの未知数である．

参考になるのは，同時期の私の別の患者さんで，亜鉛錠剤内服していたにも関わらず亜鉛値が90μg/dL台から60μg/dL台に急に下がったので癌を疑った症例があった．

55歳女性，160.5cm，51.3kg，関節リウマチがあり，2010年からポラプレジンクを150mg（亜鉛34mg）投与しているにも関わらず2011年10月には亜鉛値が93.2μg/dL，2012年6月に82.7μg/dLであったものが，2014年2月に急に60.0μg/dLと低下した．関節の腫脹悪化も感染症もないので癌を疑い，胸部CTで2個の癌が発見された（図16）．

2014年4月左肺下葉除術，2015年7月右肺上葉（S3）部分切除術を施行した．左は13年3か月，右は2年経過しているが健康で再発もない．

亜鉛投与しているにも関わらず通常値から30以上低下した場合は何か癌などが起きていると考えるべきであろう．急に亜鉛値が下がることで早

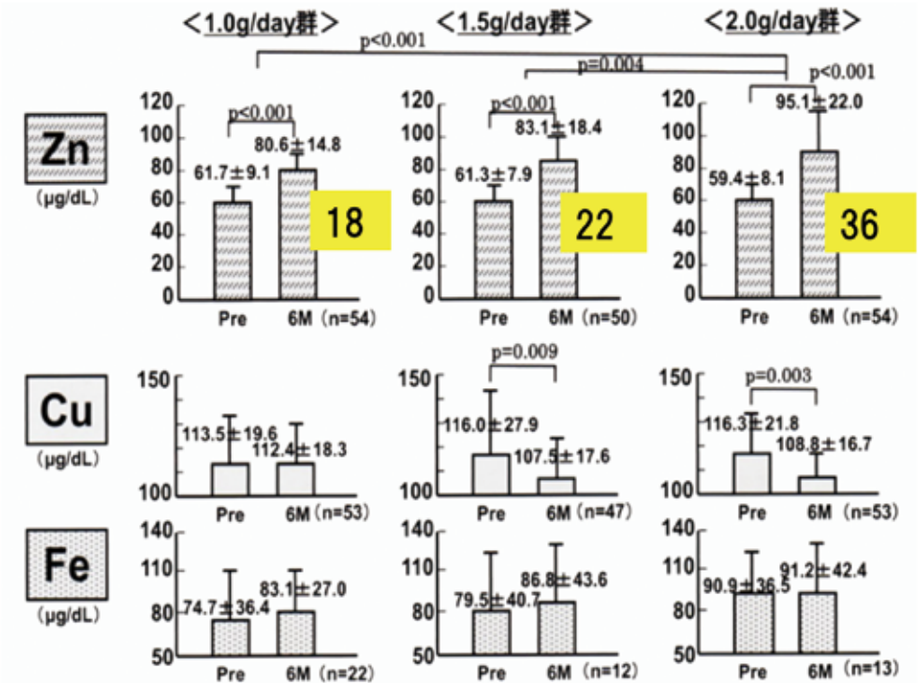



図13　疼痛性疾患での亜鉛補充による血清中微量元素の推移[1)]

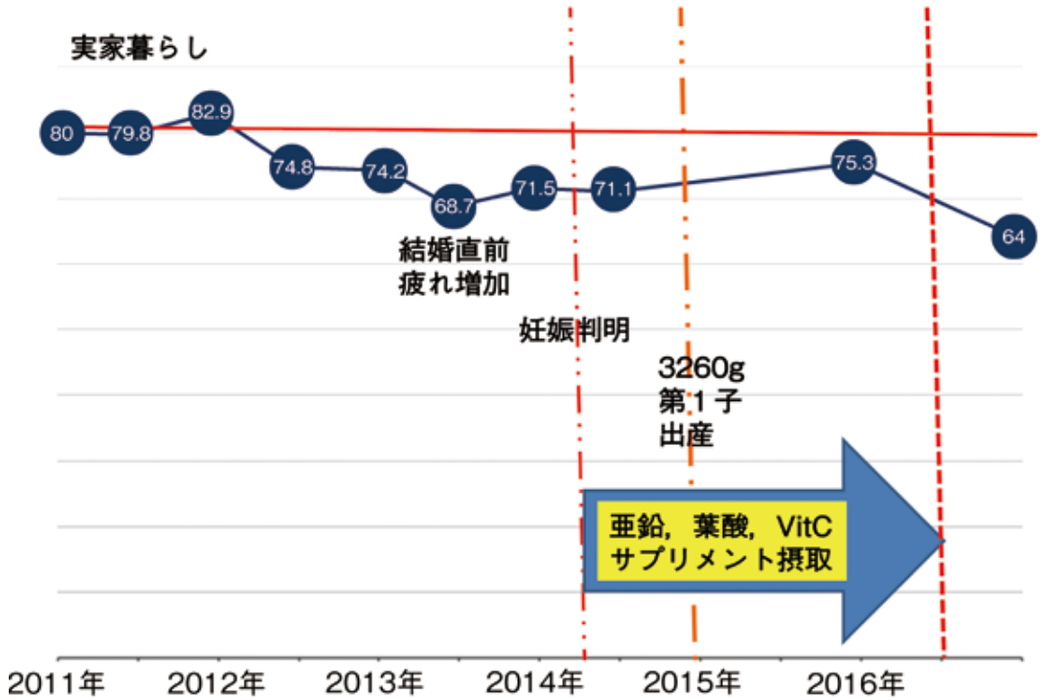



図14　33歳女性の亜鉛値変動（症例5）



期癌などの発見につながるので，健診での年2回の亜鉛値検査は必要であると今でも強く思っている．

その他の症例で亜鉛値が28歳で64.2μg/dL，29歳で63.1μg/dL，30歳で59.2μg/dLであり，22週で流産してしまった後に離職した看護師がいる．退職後は食事については納豆，摺り胡麻摂取の徹底と亜鉛錠剤の内服を勧め，亜鉛サプリメントの内服を開始し，32歳で3012gの子供の出産に至った．もちろん全ての原因が亜鉛とは言い切れない．当院患者の亜鉛値を検査してその惨状を見ている医療従事者であっても，内田の妊娠における亜鉛補充効果[10)]などを開示しても，2013年当時では薬としてのポラプレジンクに対しては非常に強く敬遠気味であったことは，同じ職員として強く記憶に残った．

亜鉛錠剤を内服させて亜鉛値を上げていたのに，妊娠前から亜鉛製剤を内服しなくなって結果的には低出生体重児を産んだ症例4，症状の改善のために亜鉛錠剤を内服しても増加確認すると中止してしまう症例1，2から学ぶことは多い．何とかして安全に良い子供を産みたいという母親の理想に応えるためにも，亜鉛栄養治療研究会としての方針も出すべき時にきているといえる．

妊娠初期の血清亜鉛値が低いと低出生体重児が増える危険性[19)]がいわれているし，妊娠中に亜鉛投与しても有益なことはなかったとHovdenak[19)]はいっており，ぜひとも妊娠を計画する前から亜鉛持続投与すべきである．

しかし，妊娠が分かった直後であれば，当院看護師で亜鉛錠剤をすぐに飲み始めて38週5日で3770gを出産した30歳女性がいるので，妊娠初期ならば亜鉛値が低いとガッカリせずに，亜鉛低値が分かったその日から飲み始めるべきである．

症例4では皮膚の荒れを訴えていたが，当院では90μg/dL以上にして改善する方が多い．

亜鉛欠乏に伴う皮膚炎は，四肢末端などの外界物質との接触が頻繁に起きる部位に認められることから，川村龍吉らはこの皮疹がかぶれ(ICD)であると仮設を立て，ヒトにおける亜鉛欠乏による皮膚炎の本態がICDである[20)]ことを強く示唆している．

小さく生んで大きく育てたいという母親もいるが，産婦人科医師を介してでも低出生体重児のリスク，流産のリスクをもっと知ってもらうべきであると考えている．流産して結果的に離職した職員，低出生体重児を産んだ後に毛髪の脱毛，産後うつ，肌荒れを経験した職員から個人的に話を聞くことによって，ビッグデータでははっきりしなかった個々の問題が浮き彫りになったのではないだろうか．

内田は妊娠前に亜鉛値70μg/dL台であっても，妊娠の最中に40μg/dL以下に落ちた場合は流産または低出生体重児の可能性があるため，妊娠中に50μg/dLがわかった時点で亜鉛錠剤は内服した方がよいと勧めている．

36歳女性が低出生体重児を産んだ症例4は，子供と母親ともに1か月余分の入院を要した．産婦人科の記録では妊娠27週で妊娠高血圧症候群[21)]があったが，ストロンチウムの毒性関与や微量元素不足[22)]でも起こりうる症状であるので，この時点であっても亜鉛錠剤の内服再開を勧められたはずであった．結局2011年11月，38週で第一子を2008gで出産し，どんなに内田の論文のエッセンスを見せて安全性を示しても，「妊娠中に薬は飲みたくない」という部分を解消しない限り，個々の亜鉛値を上げることは不可能であるという結論に達した．

3大ストレスに遭って，その痛みを経験した後にはポラプレジンクがアミノ酸2個と亜鉛を含む「濃いサプリメント」であることも受け入れてくれた．今後は新たにノベルジンが亜鉛欠乏症に対して採用になったので，「濃いサプリメント」という文句を使う機会は増えると思われた．

授乳時に関しても神戸が疾患によっては母乳の亜鉛値が低くなる可能性を示した[23)]ため，調査できる範囲で母乳亜鉛値を計測した．

症例4以外でも産褥後にうつになったり毛髪が抜ける女性がいたのは，母乳にかなり亜鉛が移行しているためと考え，初期の母乳には実際にどの程度の亜鉛が含有されているかを当院職員などのボランティア5名により調べた．母乳中亜鉛値は

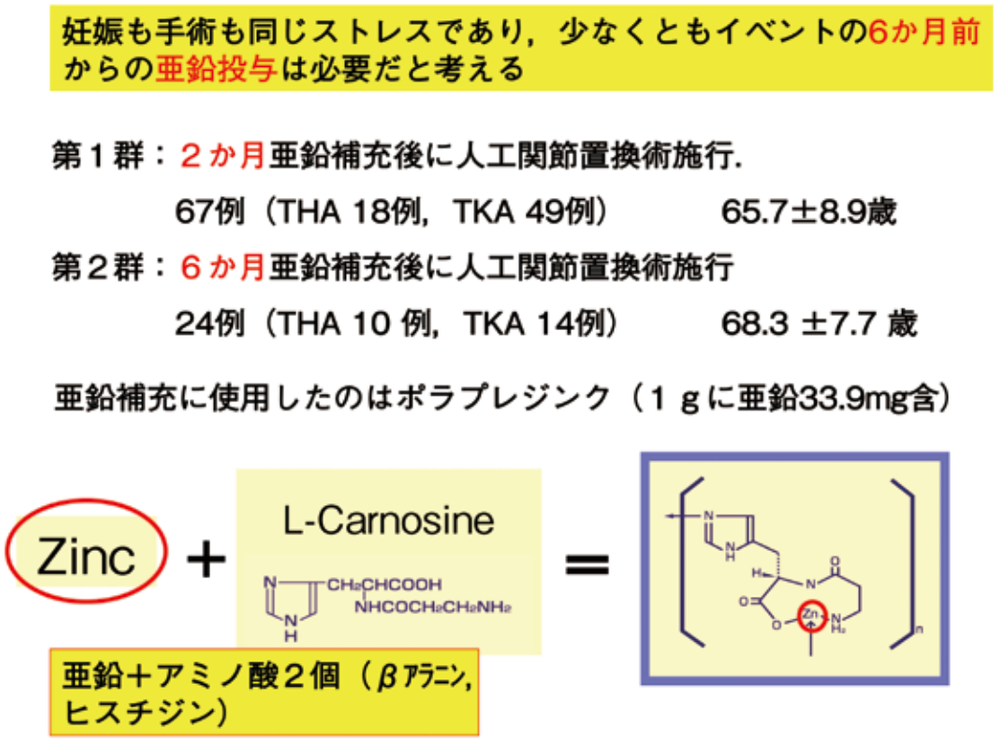



図 15 A　人工関節手術２か月前からの亜鉛補充と６か月前からの補充での比較[1)]

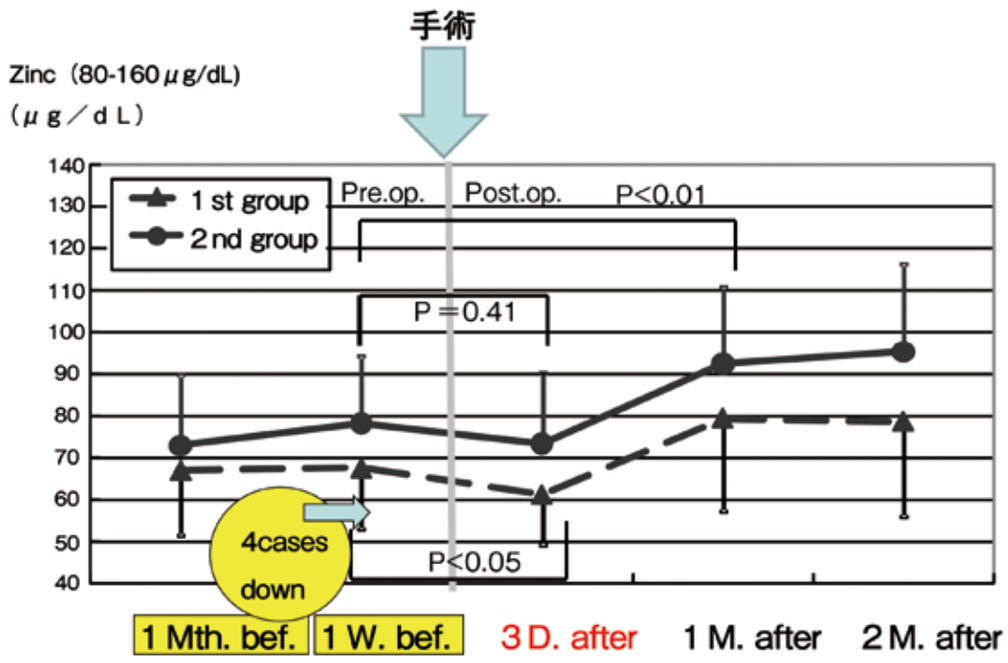



図 15 B　人工関節置換術２か月前からの亜鉛補充と６か月前からの補充での術後の亜鉛値の推移の違い[1)]

産後１日目1171.5μg/dL（血清亜鉛値 39.5μg/dL），産後２日目1048.5μg/dL（血清亜鉛値 54.9μg/dL），産後３日目 516.5μg/dL（血清亜鉛値 42.4μg/dL），産後４日目291.5μg/dL（血清亜鉛値 41.3μg/dL），産後１年２か月27.5μg/dL（血清亜鉛値 73.1μg/dL）であった．初期の母乳には８倍どころか，25 倍近くに濃縮している母体があるのを確認できた．このことで，妊娠中のみでなく，授乳時にも充分な亜鉛補充が必要であることがわかった．出産後１年以上経過すれば母乳への亜鉛移行は激減するので，亜鉛補充も必要なくなり，症状と亜鉛値が安定すれば６か月に１回の検査で充分と考えられた．

産まれた子供が小さい場合には特に亜鉛値が低いと育てられないため，今後は妊娠末期での亜鉛値も測定し，低い場合は亜鉛補充ならびに授乳期の亜鉛補充も考慮すべきであると考えている．今後は妊娠後の亜鉛錠剤の内服を拒否する患者さんに対しても，妊娠中には３か月間隔で定期的に亜鉛値の測定が必要であり，50μg/dL 以下に低下時にはすぐに補充開始が必要だと考えている．

この妊娠時に亜鉛値低下の注意喚起のためにも，健康診断での亜鉛値は必要だと考えている．薬が嫌で，亜鉛，葉酸，ビタミンＣのサプリメントを内服し続けて出産した症例５の 33 歳女性（図 14）は，健康診断で亜鉛値が少し下がったことと，自分の体調の低下から２回目に妊娠したことがわかったと言っていた．健康診断での亜鉛値検査は確実に職員の間では重要項目になりつつある．

2017 年の日本亜鉛栄養治療研究会で亜鉛値検査についてのプレゼンテーションの後に，亜鉛錠剤はどの値から内服を勧めるべきか，どの薬またサプリメントを勧めるべきかというアンケートを行った．結果は症状がなければ亜鉛値に関係なく不要１名，50μg/dL 以下で開始が 24 名，60μg/dL 以下で開始が 11 名，70μg/dL 以下で開始が９名，症状があれば 70μg/dL 以上でも内服を勧めるが２名であった．

流産，低出生体重児の経験のある者は，次回の妊娠前には 70μg/dL 以上でも自主的に内服を心がけるであろうし，現在の症状がほとんどない者に亜鉛錠剤の内服を勧めるのは非常に難しい現状である．

亜鉛の数値のみで内服を決めるのは難しいが，絶対内服は 50μg/dL 以下，それ以上は患者または職員がどのレベルの健康を望むかに関係するのではないだろうか．

骨が脆くなっても骨折した後に考えるという人は 50μg/dL 以下になってから内服すればよいが，75 歳の高齢者では転倒すると約８割がどこかの骨折を起こすことを知らせねばならない．亜鉛銅スーパーオキサイドディスムターゼの低下が骨代謝回転を下げ，コラーゲン架橋も AGE 架橋という悪い方に導く[24)] ことも知った上での拒否であれば自己責任となる．健康な子供を普通の大きさで産みたい希望が強かったり，万が一の感染症や交通事故にあってもできるだけ早めに復帰したいと思う人は 70μg/dL 以上であっても内服すべきであるというのが，このアンケートで見えてきた．自分なら 70 以上でも内服するが，患者には内服を強制できないと答えた人が多くおられた．

勧める薬に関しては薬ではプロマック®12 名，ノベルジン®13 名，サプリメントとしてはアエンダ® ６名，DHC の亜鉛® ７名，ファンケルの亜鉛® ６名，小林製薬の亜鉛® ５名，硫酸亜鉛２名，ネイチャーメイドのマルチビタミンミネラル® １名であった．どんな薬またはサプリメントを選んでもよいので，亜鉛値が低いと実感したなら何等かの亜鉛錠剤の内服を開始すべきであろうという意見であった．

ポラプレジンクは構造的にアミノ酸２個に亜鉛で妊婦にも安全であり，Ｌ－カルノシンを含むので褥瘡にもより効果があると思えるが，１日亜鉛用量は 34mg と少ない．ノベルジン® は亜鉛１日用量を最大 150mg まで上げられるが，銅の低下度合いと亜鉛吸収率はラットのデータがあるのみで，妊婦に使用して安全かはまだ議論の余地がある．

ウィスター系雄ラットのデータでは塩基性亜鉛の吸収率 40.0 ± 2.4％，炭酸亜鉛の吸収率は 48.4 ± 3.0％，塩化亜鉛の吸収率は 45.1 ± 2.1％[25)] なので，酢酸亜鉛も 40 から 45％程度であろうと予

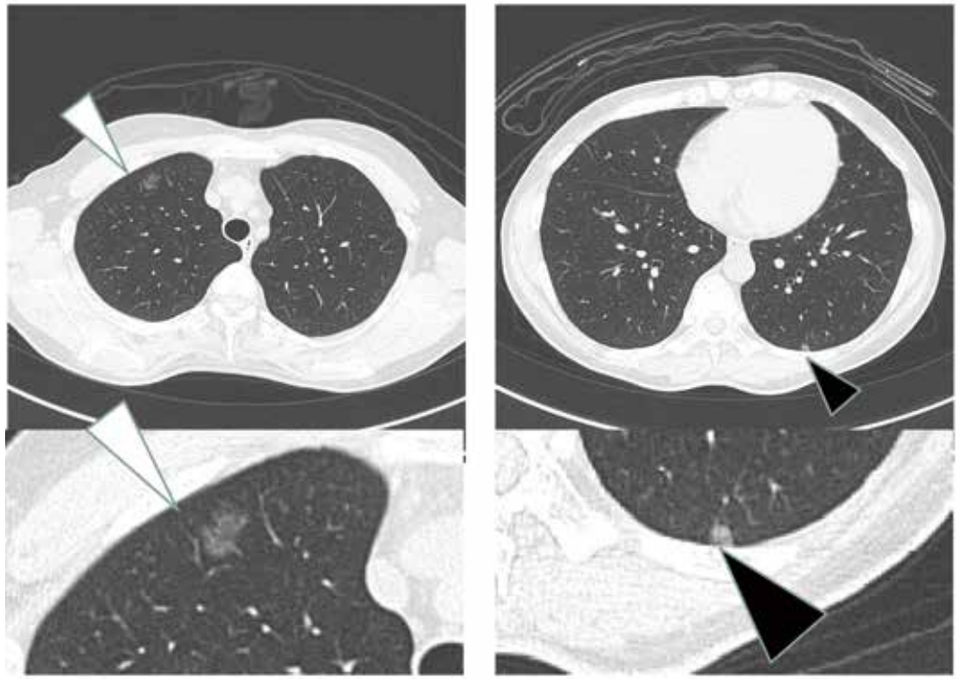


図16　亜鉛値低下により発見できた両側の肺癌
White arrow head：Right lung cancer, Black arrow head：Left lung cancer

想される．ただし，これは筋肉注射と経口投与での差から求めたもので，ポラプレジンクとの比較はできない．

ポラプレジンクは佐野廣らの報告ではラットは11％の吸収率[26]であったという．これは経口摂取量と胆汁と尿中に出た排泄物の引き算で算出したものであるため，より正確な値ではないだろうか．

ノベルジン®は筋肉内投与と経口投与との比較で算出したデータで，2004年Wilzin（ドイツの酢酸亜鉛製剤）吸収率はマウス13%，ラット23%，イヌ48%，ヒト55%と報告しており，単純にポラプレジンクとの吸収率は比較できない．今後はノベルジン®の2017年からの保険適用によって処方が増えていくので，再度アンケートをとり，動向をみたいと考えている．

職員ではなく，63歳女性，関節リウマチという特殊な病気で，私が他院在籍中の20年前に左人工膝関節置換術施行の直前には64μg/dLであり，術後の亜鉛値32μg/dLに低下した時点で糖尿病が発症してしまい，予定していた反対側の手術が延期になった症例があった．なぜ亜鉛が外注検査時であまり行われない時代に亜鉛値を測定したかというと，患者さんの皮膚が異常に弱かったためである[27]．当時，上司は亜鉛値は糖尿病とは全く無関係と言っていたが，今日ではZnT8はインシュリンβ顆粒に関与[28]していると分かっているので，術前には亜鉛補充すべき症例であったと思われる．膵臓は亜鉛を最も早く取り込み転換する臓器[28]であるので，これが特異的に損傷を受けたことは納得できる．

妊娠と手術も身体への同じストレスであると考えるならば，手術2か月前から亜鉛補充した群と6か月前から補充した群とで，手術後の癒合などの差があった報告[1,3,29]（図15 A，B）からも，妊娠を予定する6か月前から，子宮内の羊水ができ上がる準備段階で亜鉛値を高くしておくことが安全と考えている．その観点からも，年2回の健康診断における亜鉛値測定は必要ではないかと私は考えている．

当院の職員880名中で亜鉛値60以下はちょうど100人いるが，この人達に危機感を持ってもらうためにどうしたら良いかを日々考えている．

この健康診断を7年続けてみて，やはり亜鉛検査はもっと頻回に必要であり，症状の改善経過とともに亜鉛数値も詳細に調べられた症例を医師ならびに職員が共有し，それをできるだけ多くのみなさんに供覧していただくことが，当院職員のみならず働く病院全職員のモチベーションアップにつながるものだと信じている．

当院の亜鉛値が低い原因は，水に井戸水を使っているからだという意見があったため調べてみた．井戸水に鉄やアルミニウムが多すぎるのが原因かと思われたが，一応の基準値には入っていた．活性酸素の発生を日常的に規定しているのは鉄であるので，過剰鉄と発がんの関係を病理学の立場から検討してみた．鉄ニトリロ三酢酸によるラット腎がんモデルを皮切りに，ヒト卵巣子宮内膜症に伴う腺癌や，異物発がんと考えられるアスベスト繊維による中皮腫発生において，遍く過剰鉄が主要病態であることを示す．鉄キレート剤を使用した徐鉄によるがん予防実験を実施したところ，中皮腫に悪性度を低下させ，腫瘍の増生を抑制することに成功した．

しかし，当院において7：3で使用される井戸水ではアルミニウムは基準値を超えていたが，精製された蛇口から出る水は基準値内に入っているのが毎年確認されていた．今後は長野県内外の病院でも同じような亜鉛値の結果が出るかを検討していただく予定であり，午後のみの検査をしていただく会社も探している最中である．

## まとめ

2010年から2016年にわたり年2回行われる職員健康診断において，亜鉛値検査を受けてくれるボランティアを募った．食事指導書，抄録まとめ集，亜鉛漫画などの配布により希望者は増えて，亜鉛に関心を持つ人も増えた．当初196人から490人まで増加し，2017年には倫理委員会に書類を提出して880人全員の検査ができるようにした．PRを行ったが，全体の平均値は70μg/dLから増加しなかった．女性看護師の亜鉛値が低い傾向であり，当院の亜鉛値は他の職場より10以上低い値で推移した．亜鉛値とハプトグロブリン値は相関し，亜鉛値と銅値は逆相関傾向にあった．亜鉛高値群と低値群の症状では肌荒れ，風邪のひきやすさ，腹痛などで差があった．

個々の症例の検討で，食事指導は全く効果がなく，当院において亜鉛値改善に対してはNSTがほとんど機能していないことが分かった．亜鉛錠剤のみが亜鉛値増加に役立った．亜鉛補充で症状が改善して亜鉛錠剤の内服を中止すると亜鉛値は元通りに低下してしまった．PRのツールとしては，亜鉛漫画は見てもらえて亜鉛の講義を聴きにきてもらうきっかけになった．妊娠中に40μg/dL以下になると低出生体重児の可能性が増えるし，手術前の亜鉛値が80μg/dL以下だと成績不良の可能性が出てくる．

妊娠，手術を控えている人は，少なくともイベントの6か月前から亜鉛錠剤の内服を行って80μg/dL以上に上げておく必要がある．癌，妊娠の後に亜鉛値が普段に比べて30以上下がった例を同時期に経験した．癌，妊娠を早急に認識するためにも，年2回以上の亜鉛値検査は必要であると思われた．

## ◆文　献


1）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：78-92, 2011
2）Ono S, Kawate K, Suzuki S, et al：A study on effects of replenished zinc on patients with rheumatoid arthritis. Jpn Pharmacol Ther 36：899-907, 2008
3）小野静一，丸山正昭，川手健次：関節リウマチと亜鉛．治療別冊87：94-101, 2005
4）日暮和彦：生化学自動分析装置を用いた亜鉛比色測定法. 亜鉛栄養治療１（１）：47-52, 2010
5）小野静一：亜鉛と悪性腫瘍．亜鉛栄養治療：A9-14, 2014
6）小野静一：酵素とその活性中心である亜鉛．亜鉛栄養治療：A44-47, 2015
7）小野静一：熱傷と亜鉛．亜鉛栄養治療：A17-18, 2016
8）小野静一：ストレスと亜鉛．亜鉛栄養治療：A45-46, 2017
9）倉澤隆平，久掘周治郎：亜鉛不足への警告　村民の血清亜鉛濃度の実態．1500名の調査から．地域医療44：394-396, 2005
10）内田季之：産婦人科領域における亜鉛の有用性．治療Vol.91, 2009
11）Fenzi V, Flegar-Mestric Z,Perkov S, et al：Trace elements and oxidative stress in hypertensive disorders in pregnancy.Arch Gynecol Obstet 287：19-24, 2013
12）Baily RL, West Jr KP, Black RE：The epidemiology of global micronutrient deficiencies. Ann Nutr Metab 66：22-33, 2015
13）Hovdenak N, Haram K：Influence of mineral and vitamin supplements on pregnancy outcome. Eur J Obstet Gynecol Biol 164：127-132, 2012
14）Nishiyama S, Irisa K, Matsubasa T, et al：Zinc status relates to hematological deficits in middle-aged women. J Am College Nutr 17：291-295, 1998
15）Nishiyama S, Kiwaki K, Miyazaki Y, et al：Zinc and IGF-Ⅰ concentrations in pregnant women with anemia before and after supplementation with Iron and /or Zinc. J Am College Nutr 18：261-267, 1999
16）Saaka M：Combined iron and zinc supplementation improves haematologic status of pregnant woman in upper west region of Ghana. Ghana Med J 46：225-233, 2012
17）Kelkitli E, Ozturk N, Asian NA, et al：Serum zinc levels in patients with iron deficiency anemia and association with symptoms of iron deficiency anemia. Ann Hematol 95：751-756, 2016
18）Apgar J：Ann. Rev. Nutr 5：43-68, 1985
19）Hovdenak N, Haram K：Influence of mineral and vitamin supplements on pregnancy outcome. Eur J Obstet Gynecol Biol 164：127-132, 2012
20）Kawamura T, et al：Severe dermatitis with loss of epidermal Lengerhans cells in human and mouse zinc deficiency. J Clin Invest 122：722-732, 2012
21）Rezende VB, Barbosa F Jr, Palel AC, et al：Correlation among antiangiogenic factors and trace elements in hypertensive disorders of pregnancy. J Trace Elem Med Biol 29：130-135, 2015
22）Regan L, Bailey, et al：Epidemiology of global micronutritient deficiencies. Ann Nutr Metab 66(suppl 2)：22-33, 2015
23）神戸大朋：生体機能における亜鉛トランスポーターの重要性．亜鉛栄養治療：54-64, 2011
24）清水孝彦，野尻秀俊：CuZn-SOD欠損は低代謝回転型骨量減少と加齢性コラーゲン架橋変化を引き起こし骨脆弱化する．Biomed Res Trace Elements 23：1-5, 2012
25）Galvesz-morros M, 1992
26）佐野　廣，他：Arzneim. Forsch. Drug Res 41(Ⅱ)：965, 1991
27）小野静一：慢性関節リウマチ患者における血清亜鉛値について．中部リウマチVol31 No.1：14-15, 2000
28）Chimienti F, et al：The diabetes-susuceptible gene SLC 30A/Zn regulates hepatic insulin clearance. J Clin Invest 123：4513-4524, 2013
29）伊佐地秀司：Discipline with refining in carreer in pancreatology．膵臓 32：1-14, 2017
30）小野静一，丸山正昭，米田和彦，他：多疾患を併発したが亜鉛補充により４つの人工関節置換術を行い順調に経過した関節リウマチの症例．亜鉛栄養治療：44-54, 2017




## Necessity of a serum zinc level test during health checkups


The health checkups focused on our hospital workers is carried out twice a year. I asked them to be examined for their serum zinc value and serum copper value, then carried out a questionnaire about zinc symptoms. The number of people who wanted to be examined for their zinc value increased from 190 to 440 since distribution of a diet guidance form, summaries of the effects of zinc and a cartoon about the effects of zinc. (The number of people who were interested in their own serum zinc value increased from 190 to 440.) I got approval from the ethics committee to examine all workers in our hospital. I promoted the good effect of zinc, but for 7 years average values stayed around 70 μg/dL. Average values for female nurses was low. Our average value is ten or lower than other factory or hospital workers. Our diet guidance didn't work out in our case. Only zinc tablets were useful in getting human serum zinc value to increase.

A person who has been cutting down on surgery or pregnant at six months or later should take the pills to raise their serum zinc value up to over 80μg/dL. To recognize the occurance of cancer or pregnancy, we should take a blood test including zinc values at least twice a year.


Keyword：Zinc, Health checkups, female nurse, Pregnancy, Cancer


E-mail address

| | |
|---|---|
| Seiichi Ono： | sgh_onos@grn.janis.or.jp |
| Hideo Miyamoto： | sgh_miya@grn.janis.or.jp |
| Takahisa Aoki： | draoki@w9.dion.ne.jp |
| Kiyoshi Kato： | shinonoi-k@nexyzbb.ne.jp |

### ◆小野静一略歴

| | |
|---|---|
| 1983 年 | 信州大学医学部付属病院　医員 |
| 1991 年 | 信州大学医学部大学院医学研究科卒 |
| | 丸子中央病院　整形外科医長 |
| 1992 年 | 信州大学医学部付属病院　整形外科　医員 |
| 1993 年 | 藤森病院　整形外科医長 |
| 1997 年 | 丸の内病院　リウマチ科医長 |
| 2010 年 | 南長野医療センター篠ノ井総合病院 |
| | リウマチ膠原病センター部長 |