

透析治療における亜鉛の動態

江藤りか 田川秀明 船越 哲

医療法人衆和会 桜町クリニック

key words : 亜鉛, 微量元素, 血液透析, 透析膜素材, 貧血

要 旨

今回われわれは体内微量元素のうち亜鉛の動態に注目し、当院の透析患者を対象に血清亜鉛を測定し、種々の検討を行った。まず、維持透析患者は健常人に比べて血清亜鉛濃度が低いとの報告が多いが、われわれの検討では、透析患者 125 名の平均血清亜鉛濃度は $84.7 \pm 13.1 \mu\text{g/dL}$ であり、健常人（当院職員 20 名）の平均血清亜鉛濃度 $81.21 \mu\text{g/dL}$ と有意な差は認めなかった。次に、透析治療による血清亜鉛の変化について検討したところ、透析前で $84.71 \pm 14.2 \mu\text{g/dL}$ 、透析後で $93.91 \pm 18.4 \mu\text{g/dL}$ と、有意に上昇していた。この上昇率は年齢・性・透析歴・糖尿病などの有無では差がなかったものの、興味深いことにダイアライザーにて大きく異なり、上昇率は、EVAL 膜 < polysulfone < cellulose と、一般に生体適合性が高いといわれているダイアライザーにおいて、血清亜鉛上昇率は有意に高かった。また、透析患者のうち、亜鉛欠乏と思われる患者に対しポラプレジンクにて亜鉛補充療法を行ったところ、血清亜鉛濃度は投与後に有意に上昇した。

1 はじめに

体内微量元素とは、生体に不可欠な元素で、かつ生体内の存在が 0.01% (100 ppm 以下) のものと定義される。このうち亜鉛は、鉄や銅などとともに生体内必須微量元素と呼ばれ、核酸・蛋白・糖・脂質代謝や

DNA・RNA の合成に関与している。人体には鉄に次いで 2 番目に多く含まれ、その量は 1.4~2.3 g といわれている。98% が細胞内に、2% が細胞外に存在し、血中では正常 pH の下ではほとんどが蛋白に結合している。組織内の分布は、骨や筋肉、また血球・皮膚・毛髪に存在している。亜鉛の 1 日あたりの必要量は $70 \sim 80 \mu\text{g/kg}$ 体重であり、通常は食物から摂取可能で、経口摂取した亜鉛の約 40% が小腸から吸収され、排泄経路としては 90% が糞便中に、10% が尿中に排泄される¹⁾。血清亜鉛の基準値については報告により大きな差があり、健常人の平均値は $50 \sim 140 \mu\text{g/dL}$ (原子吸光法) との幅がある。

その欠乏は、貧血・皮膚症状・下痢・褥瘡の発症・治癒遅延・食欲不振・味覚障害・味覚異常・臭覚障害・舌炎様症状・精神症状を来とし、また成長や性腺機能の発達障害を生じるという報告もある²⁾。亜鉛の過剰摂取については、1 日必要量の 10 倍程度までは長期投与でも安全であると報告されている³⁾。また、大量摂取により、腸管からの吸収が拮抗し、それぞれ 2 価の金属である鉄や銅の欠乏を招くとの報告もある⁵⁾。

透析患者においては、血清亜鉛は健常人に比べて低下しているという報告があり^{6~8)}、その原因として腸管からの吸収障害、組織内の分布不均等、酸塩基平衡 (アシドーシスにより、血清の亜鉛が赤血球内に移動するという報告がある^{1,9)}) などが言われている。また、亜鉛不足による食欲の低下が、結果的に栄養障害

の原因の一つであるとの報告もある⁴⁾。

加えて、溶質と水分の除去・酸塩基平衡の変化を人工的に頻回に行う血液透析治療において、体内微量元素の動態に関する報告はきわめて少ない。透析後の血清亜鉛が増加するとの報告があり¹⁰⁾、この機序についてはいくつかの説があるものの、明確なものはない。

2 当院透析患者における血清亜鉛濃度

当院の透析患者における血清亜鉛濃度を測定し、種々のパラメータによる差異について検討した。方法としては、当院の透析患者 125 名（平均年齢 59.8 ± 12.0 歳）に文書による同意を得た後に、透析前後に回路より血液を採取し、BML 社にて原子吸光法で血清亜鉛濃度を測定した。

結果は、透析患者の透析前の平均血清亜鉛濃度は $84.71 \mu\text{g/dL}$ と、これまでの報告の範囲内にあった。一方、健常人（職員 20 名の随時採血、平均年齢 37.8 歳）の平均亜鉛濃度は $81.26 \mu\text{g/dL}$ であり、当院の

透析患者においては健常人と比較して差は認めなかった。以下、各種因子と血清亜鉛濃度の関係について示す。

- ① 年齢については、当院透析患者において、年齢と血清亜鉛濃度は、 $R=0.0234$ と相関は認めなかった（図 1）。また、男女差においても、男性平均 $85.8 \mu\text{g/dL}$ 、女性平均 $82.4 \mu\text{g/dL}$ と有意差は見られなかった。
- ② 透析歴については、これまで透析歴が長くなるにつれ血清亜鉛が上昇するという報告もあるが¹¹⁾、今回のわれわれの検討では、透析歴と血清亜鉛濃度に相関は見られなかった（図 2）。
- ③ 血清亜鉛濃度は日内変動が知られており、午前より午後は低値となるが、透析患者ではその変動幅が低いとの報告がある¹⁾。今回のわれわれの検討では、採血時間による差はなかった。また、血液中の亜鉛は蛋白結合しているため、HDF によるアルブミンの喪失が、血液透析と比較し血清亜

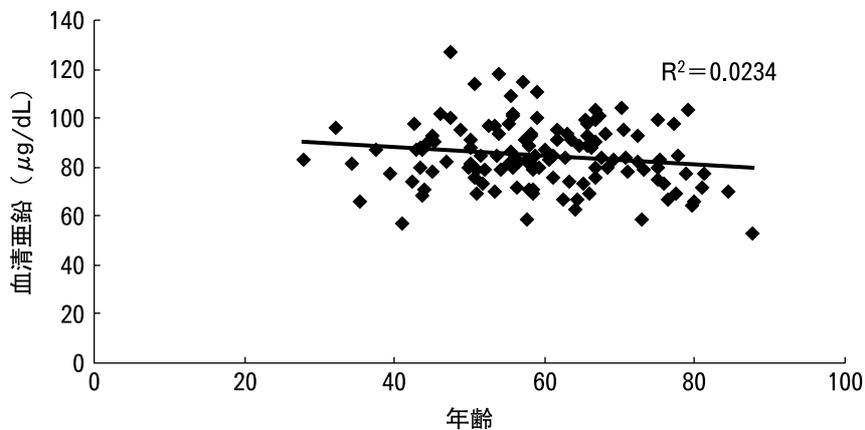


図 1 血清亜鉛と年齢の関係

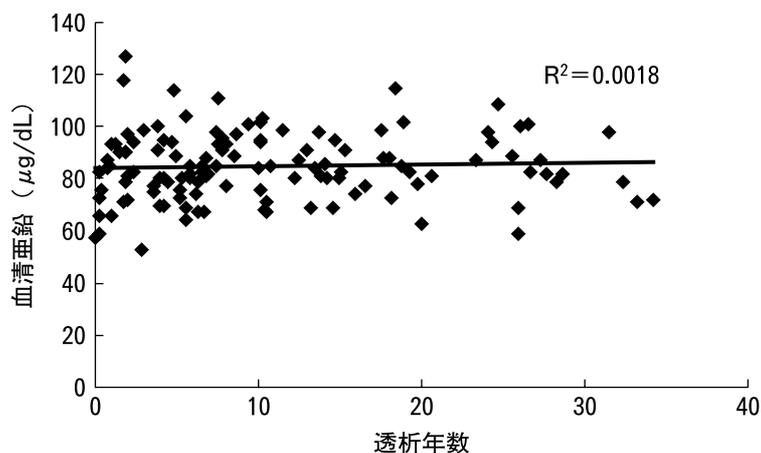


図 2 血清亜鉛と透析年数の関係

鉛濃度に影響するかを検討したが、HDF と血液透析の間に有意な差は見られなかった。

- ④ 亜鉛の欠乏は貧血の一要因であるといわれている。今回のわれわれの検討では、血清亜鉛とHb値には $r=0.26$ と弱い正の相関が見られた(図3)。また、栄養状態については、血清亜鉛値とアルブミン値の間には正の相関($r=0.29$)が見られた(図4)。
- ⑤ 薬剤の影響に関しては、鉄・マグネシウム投与群と非投与群に血清亜鉛濃度の有意な差はなく、また、カルシウム製剤有無の影響もみられなかったため、治療の範囲内であれば、影響を及ぼさないとと思われる。

3 透析治療中の亜鉛上昇率とダイアライザーの膜素材

前述のように、血液透析治療により血清亜鉛は増加するとの過去の報告がいくつか見られたため、今回われわれも透析前後の血清亜鉛濃度の変化を検討した。総患者の透析前後では、透析前の血清亜鉛の平均値 $84.7\mu\text{g/dL}$ から透析後 $93.2\mu\text{g/dL}$ と増加した(上昇率10.8%, $p=0.000019$)。これらの上昇を、表1に示すように、ダイアライザーの膜素材別に解析したところ、上昇率は、EVAL膜(+4.7%)<polysulfone(+10.1%)<cellulose(+15.5%)と、一般に生体適合性の高いといわれているダイアライザーにおいて血

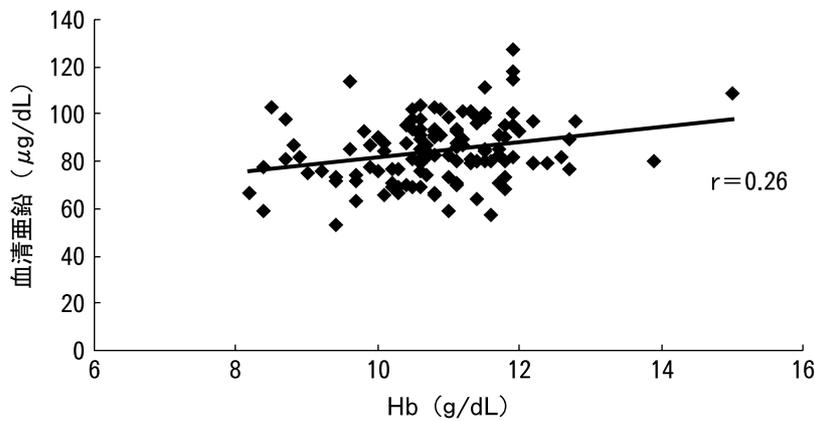


図3 血清亜鉛とヘモグロビン値の関係

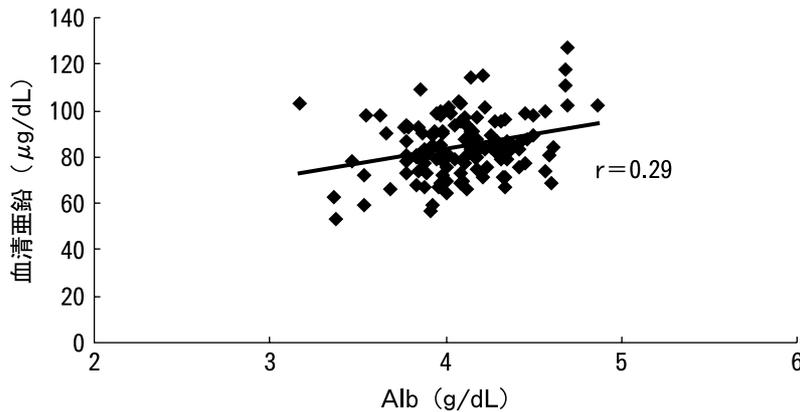


図4 血清亜鉛とアルブミン値の関係

表1 ダイアライザー膜素材による血清亜鉛増加率

素材	n 数	亜鉛 (前) ($\mu\text{g/dL}$)	亜鉛 (後) ($\mu\text{g/dL}$)	増加率 (%)	P-Value
全体平均	155	84.71 ± 14.2	93.91 ± 18.4	10.8	$P=0.000019$
セルロース	30	81.68 ± 12.8	94.36 ± 19.0	15.5	$P=0.0093$
ポリスルホン	96	85.88 ± 14.1	94.60 ± 18.8	10.1	$P=0.0006$
エバール	11	82.54 ± 15.5	86.45 ± 13.8	4.7	$P=0.458$

清亜鉛上昇率は有意に高かった。これらの機序について、以下若干の考察を行った。

透析による患者の血清亜鉛上昇の機序は、除水による血液濃縮のほかに、透析液から血液側への移動、細胞内から血中への移動、などが考えられる。まず、血液濃縮については、**図5**に示すように、透析前後の血清総蛋白（TP）の変化率と亜鉛の変化率の関連を検討したが、傾向は見られるものの相関はなく、透析による血清亜鉛の増加は血液濃縮だけでは説明できないと考えられる。

次に、透析液と血液間の亜鉛の移動であるが、当院の透析液の亜鉛濃度は測定感度以下であり、また透析2時間目の廃液中の血清亜鉛濃度も検出限界以下であったことより、透析膜を介しての亜鉛の移動はないものと思われる。

亜鉛の細胞内と血中の移動についてであるが、透析治療中には赤血球と血清間の亜鉛の移動が存在し、前述のようにアルカローシスにより赤血球内から血清へ

亜鉛が移動するという報告もあり^{1,9)}、透析による酸塩基平衡の是正によって赤血球内の亜鉛が血中に移行し、結果として血清亜鉛の上昇につながる可能性がある。また、前述のように、透析膜素材の種類によって亜鉛上昇率が異なることより、ダイアライザー膜による赤血球へのダメージの差異も推測される。ただし、今回のこれら仮説の証明には赤血球内の亜鉛の定量が必須である。技術的には十分可能で、過去には測定していた業者もあったが、現在は存在せず今後測定の実現化が待たれる。

4 血清亜鉛低値透析患者に対する補充療法

亜鉛欠乏の明確な定義はないが、文献的に、①血清亜鉛値が70 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 以下、あるいは、②ほかに原因が考えにくい味覚異常・皮膚変化などの亜鉛欠乏を強く疑う症状³⁾、を有する患者を今回は亜鉛欠乏者とした。これらのうち、今回適切なインフォームド・コンセントを得た透析患者31名を対象とし、亜鉛補充療法を

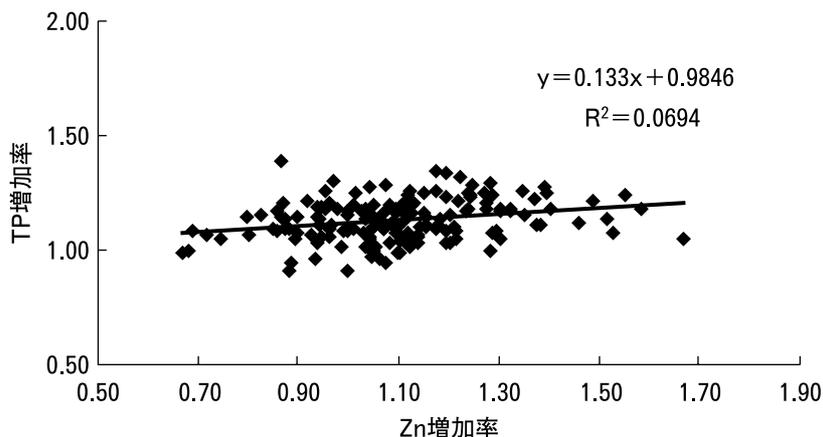


図5 血清亜鉛増加率と血清総蛋白増加率

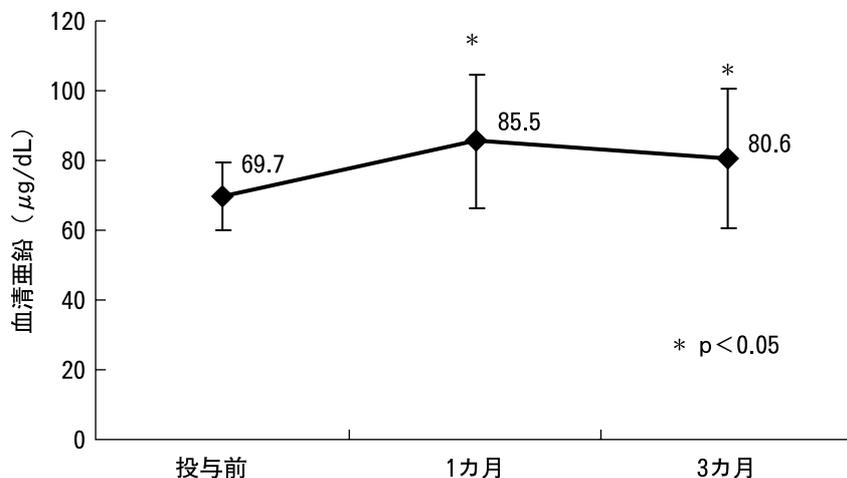


図6 ポラプレジンク投与後の血清亜鉛値

行った。

方法としては、ポラプレジンク（プロマックTM、ゼリア）の経口投与とした。ポラプレジンクは抗胃潰瘍として保険適用とされている薬剤であるが、一部の都道府県では、亜鉛欠乏症の治療への投与が認められている。上記の亜鉛欠乏が疑われる患者にポラプレジンク 150 mg（亜鉛として 34 mg）を投与したところ、血清亜鉛濃度は、投与前 69.7 $\mu\text{g}/\text{dL}$ から投与 1 カ月で 85.4 $\mu\text{g}/\text{dL}$ と、有意に上昇した（図 6）。亜鉛欠乏の是正による Hb 値の変化は、今回の検討では見られなかった。これはエリスロポイエチン・鉄製剤の調整という修飾が加わったことが考えられた。しかし、投与 1 カ月目の患者へのアンケート調査では、有意差は得られなかったものの、食欲増進や疲労回復促進などの意見が得られ、亜鉛補充による ADL 改善効果の可能性も示唆された。

5 まとめ

亜鉛は 98% が細胞内にあり、血清亜鉛濃度がそのまま生体の亜鉛総量を反映しているのかの問題は残されるが、現実に血清亜鉛定量は簡便で非侵襲的に、亜鉛の動態の指標となりうる可能性がある。実際に、今回のわれわれの検討では、透析患者と健常人において血清亜鉛濃度に差はなかったものの、薬剤による補充にて血清亜鉛の上昇が認められた。また、本稿で強調したい点として、透析治療による血清亜鉛の細胞-血中間の動態をあげたい。冒頭に述べたように、人工的に種々の物質と水分の除去、また酸塩基平衡の是正を

頻回に行う血液透析治療において、赤血球を含む細胞と血液間の、微量元素の移動や赤血球膜に対するストレスも含め、体内微量元素の動態に関するさらなる研究が期待される。

文 献

- 1) 五味朋子, 池田寿雄: 亜鉛 (慢性腎不全と亜鉛). 臨牀透析, 5(11); 57-62, 1989.
- 2) 倉澤隆平: 高齢者と亜鉛. 治療, 87; 9-15, 2005.
- 3) 和田 攻: 微量元素欠乏症. 外科診療, 31; 55-67, 1989.
- 4) 岩崎滋樹: 血液透析患者の腎性貧血に対する亜鉛の治療効果—亜鉛欠乏症の存在と治療の必要性. Physicians' Therapy Manual, 4(1); 1343-1344, 2003.
- 5) 細川進一, 大山口渥, 吉田 修: 透析患者の合併症と微量元素に関する臨床的研究. 透析会誌, 23(4); 371-375, 1990.
- 6) 三島陽子, 原田隆司, 河野 茂: 長期透析合併症・偶発症の病態と治療—脳・神経系 亜鉛代謝. 腎と透析, 50(臨時増刊号); 628-630, 2000.
- 7) 三浦吉範: 透析療法における微量元素の再認識 腎疾患と (血中/体内) 微量元素. 臨牀透析, 20(9); 11-18, 2004.
- 8) Batista MN, Cuppari L, de Fatima L, et al.: Effect of end-stage renal disease and diabetes on zinc and copper status. Biol Trace Elem Res, 112; 1-13, 2006.
- 9) 岩崎滋樹: 透析療法における微量元素の再認識 亜鉛 (Zn) と貧血. 臨牀透析, 20(9); 49-53, 2004.
- 10) Krancher M, Scharfetter H, Wirnsberg GH: Kinetics of the metal cations magnesium, calcium, copper, zinc, strontium, barium, and lead in chronic hemodialysis patients. Clin Nephrol, 54(1); 35-44, 2000.
- 11) Estafami ST, Hamidian MR, Madani A, et al.: Serum zinc and copper levels in children with chronic renal failure. Pediatr Nephrol, 21; 1153-1156, 2006.