臨床と研究

保存期慢性腎臓病および血液透析患者における血清亜鉛濃度測定の意義

永野伸郎*[1,2]　伊藤恭子*[1]　筒井貴朗*[1]
*1 日高病院腎臓病治療センター　*2 東京女子医科大学東医療センター

key words：血清亜鉛濃度，亜鉛欠乏症，血清鉄濃度，ESA 抵抗性，瘙痒症

要　旨

亜鉛は多くの生命現象に関与する必須微量元素であり，欠乏時には多彩な症状を呈する.「亜鉛欠乏症の診断基準」における血清亜鉛値に従えば，当院の CKD および HD 患者の半数が亜鉛欠乏症に該当した. CKD 患者では亜鉛は鉄よりも ESA 抵抗性と強く関連し，HD 患者では亜鉛と ESA 抵抗性の負の関係は TSAT により修飾された. また，HD 患者の血清亜鉛値と瘙痒の程度に弱いながらも負の関係が認められた. 亜鉛製剤を治療介入することにより，種々の症状や合併症の予防・改善に繋がることが期待される.

はじめに

カルシウム（Ca）およびリン（P）はヒトの必須多量元素であるものの，腎機能が廃絶した血液透析（HD）患者において，高 Ca 血症および高 P 血症は予後不良因子となる. 現在では，骨・ミネラル代謝異常（CKD-MBD）診療ガイドライン[1]の浸透，線維芽細胞増殖因子 23（FGF23）の発見，新薬ラッシュの影響もあり，Ca・P 代謝は CKD-MBD における一大関心事となっている. また，必須少量元素であるマグネシウム（Mg）も，日本人 HD 患者における死亡リスクや骨折リスクとの関係が明らかにされ，衆目を集めている. さらには，必須微量元素である鉄（Fe）も，腎性貧血治療ガイドラインにおいて，「赤血球造血刺激因子製剤（ESA）低反応性の原因と考えられる因子」の「造血に必要な要素の不足」に位置づけられるとともに[2]，ヘプシジンの発見や Fe 含有 P 吸着薬の上市も手伝い，熱い視線が注がれている.

亜鉛は，ヒトにおいては Fe の次に多い必須微量元素である. 腎性貧血治療ガイドラインでは，「ESA 低反応性の原因と考えられる因子」の「その他の因子」に分類されてはいるものの[2]，意外にも腎不全医療従事者からはあまり着目されず，マイナーなミネラルとして受け止められてきた感がある. そのような中，20 種類以上存在するとされる亜鉛トランスポーターの機能解明に加え，2016 年に日本臨床栄養学会より「亜鉛欠乏症の診断基準 2016」が発表され[3]，2018 年には「亜鉛欠乏症の診断基準 2018」へと改訂されている[4].
さらには，2017 年に酢酸亜鉛製剤の適応疾患が「低亜鉛血症」に拡大されたことも加わり，今後は亜鉛にも脚光が当たるものと予想される.

本稿では，亜鉛の生理作用や体内動態を概説後，当院の慢性腎臓病（CKD）および HD 患者における血清亜鉛濃度分布の実態，ならびに ESA 抵抗性との関係を中心に紹介する.

1　亜鉛の生理作用

亜鉛は原子番号 30 の第 12 族の遷移金属である. 亜鉛イオン（Zn^{2+}）は正四面体型の四つの配位座を有する二価陽イオンであり，ヒスチジンのイミダゾール

Clinical significance of measurement of serum zinc levels in patients with chronic kidney disease and hemodialysis
Kidney Disease and Dialysis Center, Hidaka Hospital
Nobuo Nagano
Kyoko Ito
Takaaki Tsutsui

環の窒素（N）やシステインのチオール基の硫黄（S）と配位することで，タンパク質の立体構造を安定化させる．実にヒト遺伝子の約１割が亜鉛結合ドメインをコードしており，約2,800個のタンパク質が生体内で亜鉛と結合することが推定されている[5]．亜鉛は300種類以上の酵素に加え，ホルモン，サイトカイン，転写調節因子のDNAと結合するジンクフィンガータンパク質の構造の安定化や活性発現に必須となる[4]．

活性中心に亜鉛を有する亜鉛酵素は，反応別に，①DNA・RNAポリメラーゼ，②ペプチダーゼ，③アルカリフォスファターゼ，④炭酸脱水素酵素，⑤脱水素酵素に大別できる．ホルモンではインスリンを例にあげると，インスリンの６量体形成に亜鉛は必須であり，貯蔵，分泌，インスリン抵抗性にも関与する．また，ステロイドや甲状腺ホルモンなどの核内受容体ファミリーや，造血幹細胞・造血前駆細胞の増殖維持にかかわる転写因子GATA2，ならびに赤血球・巨核球の分化を誘導する転写因子GATA1は，いずれもジンクフィンガー構造を有する．さらに最近では，細胞内のZn^{2+}自体がシグナル伝達物質として働くことや，標的分子の機能を制御することも次第に明らかにされている．

2　亜鉛の体内動態

2-1　体内分布

成人の亜鉛含量は1.5～3 gであり，筋肉（60%），骨（20～30%），皮膚・毛髪（8%），肝臓（4～6%），消化管・膵臓（2.8%），脾臓（1.6%），その他（～1%）の順で分布する[4]．血液中の亜鉛は少量であり，赤血球（80%），血清（20%），血小板・白血球（3%）に分布し，血清中では大部分（60～80%）がアルブミン（Alb）と，残りはα2-マクログロブリン，トランスフェリン，クエン酸などと結合して存在する[4]．

血中の亜鉛の多くがAlbと結合するため，当院の解析においても，血清亜鉛値は，ネフローゼ症候群（ネ症）患者でより低値となること[6]，CKDおよびHD患者で血清Alb値と正相関すること[6,7]，HD患者よりも血液透析濾過（HDF）患者でより低値であることを認めている[7]．一方，亜鉛は赤血球に多く含まれているため，溶血血清では測定上，高値となる．HDにより亜鉛は少量ながら喪失するものの[8]，血清亜鉛値はHD前に比較してHD後に上昇するという現象は，溶血などを介した赤血球由来の亜鉛が一部加味されている可能性が考えられている[9]．

2-2　摂　取

亜鉛は，牡蠣，牛肉，レバー，魚介類，穀類，豆類，種実類，チーズなどに多く含まれている．日本人の摂取推奨量は，成人男性；10 mg/日，女性；8 mg/日とされているが，実際の摂取量は推奨量よりもやや低値となっている[4]．また，CKD患者では，タンパク制限食下で亜鉛摂取不足になるとともに，HD患者では，健常者よりも亜鉛摂取量が少ないことに加え，病院給食の「透析食」に含まれる亜鉛含量は特に男性において不足している．

当院のHD患者において，血清Alb値およびP値が低亜鉛血症を予測する独立した因子であるという結果が得られており，血清亜鉛値は食事摂食量や栄養状態を反映しているとも考えられる[7]．一方，亜鉛欠乏が味覚障害の原因になることはよく知られているため[4]，味覚障害により食欲が低下し，さらなる亜鉛欠乏をきたすという悪循環も想定される．海外の研究では，HD患者への亜鉛補充により，血清亜鉛値の上昇とともに，蛋白異化率（PCR），エネルギー摂取量，血清コレステロール値，血清中性脂肪値，小児においてはBody Mass Index（BMI）が上昇することが報告されている[10～13]．

2-3　吸　収

亜鉛の吸収率は20～40%である[4]．摂取した亜鉛は，主として十二指腸および空腸の粘膜上皮細胞管腔側に発現する亜鉛トランスポーター（ZIP4）により細胞内に取り込まれ，門脈血管側に発現するトランスポーター（ZnT1）により血中に入る．ZIP4タンパクは亜鉛吸収の律速となり，*zip4*欠損マウスは胎生致死となることからも，亜鉛は胎仔発育に必須であることが再確認できる[14]．また，ZIP4発現は，亜鉛欠乏食で高発現し，亜鉛補充で速やかに減少する．

穀類や豆類に含まれるフィチン酸，Ca，食物繊維，タンニン，アルコールや亜鉛をキレートする薬剤により，亜鉛の吸収が阻害される[4]．一方，肉類や魚類に多く含まれる動物性タンパク質（ヒスチジン，グルタミン），クエン酸，ビタミンCは亜鉛の吸収を促進する[4]．我々は，亜鉛の吸収に影響することが知られている薬剤ならびに影響する可能性が推察される薬剤と，

CKD および HD 患者の血清亜鉛値との関係を解析したが，関連性のある薬剤は認められていない[6,7]．

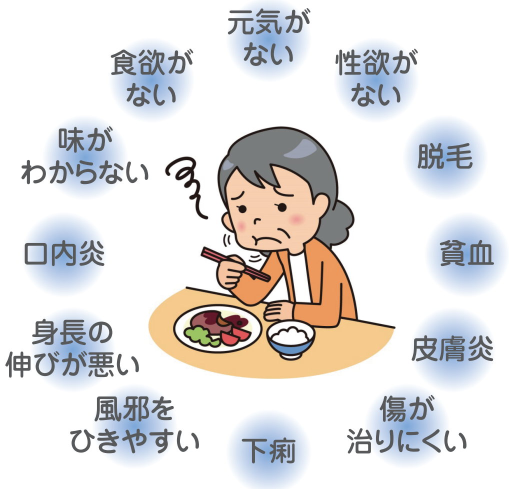
2-4　排　泄

腸管吸収されなかった亜鉛に加え，膵液，胆汁，腸粘膜細胞由来として，摂取量とほぼ同量の亜鉛が糞便中に排泄される（5～10 mg/日）[4]．一方，尿中排泄量はきわめて少なく，健常者で 0.5 mg/日であるため，腎機能が低下しても P のように血中濃度の上昇にはつながらない．また，発汗によっても尿中排泄量とほぼ同量の亜鉛が喪失するため，過度のスポーツにより亜鉛欠乏性貧血を呈することがある[4]．

亜鉛のバランススタディーの結果，健常者ではポジティブバランスであるのに対し，HD 患者では便中亜鉛排泄量が増加しているため，ネガティブバランスになることが示されている[8]．その原因として，経口亜鉛負荷試験により，HD 患者においては膵液や胆汁による亜鉛の腸管分泌が亢進しているのではなく，腸管吸収が低下していることが明らかとされている[15]．

3　亜鉛欠乏による症状

「1　亜鉛の生理作用」で述べた通り，亜鉛は生命現象に必須のミネラルであるため，欠乏時にはあらゆる器官や組織で多彩な症状を呈する．亜鉛欠乏時には，



1. 皮膚炎
2. 脱　毛
3. 褥　瘡
4. 貧　血
5. 味覚障害
6. 性腺機能不全
7. 食欲低下
8. 下　痢
9. 糖代謝異常
10. 発育障害
11. 骨粗鬆症
12. 創傷治癒遅延
13. 易感染性
14. 免疫能低下
15. 胸腺萎縮
16. 膠原病
17. アルツハイマー病
18. 癌

図 1　亜鉛欠乏で生じる主な臨床症状
（ノーベルファーマ（株）の図版を基に加筆改変）

表 1　日本臨床栄養学会ミネラル栄養部会による「亜鉛欠乏症の診療指針 2018」における「亜鉛欠乏症の診断基準」

1. 下記の症状/検査所見のうち 1 項目以上を満たす
   1）臨床症状・所見　皮膚炎，口内炎，脱毛症，褥瘡（難治性），食欲低下，発育障害（小児で体重増加不良，低身長），性腺機能不全，易感染症，味覚障害，貧血，不妊症
   2）検査所見　血清アルカリフォスファターゼ（ALP）低値
   注：肝疾患，骨粗鬆症，慢性腎不全，糖尿病，うっ血性心不全などでは，亜鉛欠乏であっても低値を示さないことがある．
2. 上記症状の原因となる他の疾患が否定される
3. 血清亜鉛値　3-1：60 μg/dL 未満：亜鉛欠乏症
   3-2：60～80 μg/dL 未満：潜在性亜鉛欠乏
   3-3：80～130 μg/dL：基準値
   血清亜鉛は，早朝空腹時に測定することが望ましい
4. 亜鉛を補充することにより症状が改善する

Probable：亜鉛補充前に 1. 2. 3. を満たすもの．亜鉛補充の適応になる．
Definite（確定診断）：上記項目の 1. 2. 3-1. 4 をすべて満たす場合を亜鉛欠乏症と診断する．上記項目の 1. 2. 3-2. 4 をすべて満たす場合を潜在性亜鉛欠乏症と診断する．

下線部分は「亜鉛欠乏症の診断基準 2016」[3]には記載がなく，新たに加筆された部分．「3-3：80～130 μg/dL：基準値」は文献 4 を基に著者が加筆．
文献 4 を一部改変．

亜鉛酵素の活性が低下するとともに，タンパク合成全般が低下するため，タンパク合成が盛んで，かつセルサイクルの速い細胞・臓器で障害が生じやすい．主な症状を図 1 および表 1 に示す．

4　亜鉛欠乏症の診断基準

日本臨床栄養学会のミネラル栄養部会が策定した「亜鉛欠乏症の診療指針 2018」では，「亜鉛欠乏症の診断基準」が公表されている[4]（表 1）．この中では，血清亜鉛値の測定が最も広く用いられている．血清亜鉛値には日内変動があり，午前から午後に 20% 程度低下すること，食後に低下すること，ストレスにより増加することが知られているため，早朝空腹時の採血が推奨されている[4]．一方，我々の検討では，CKD および HD 患者において，採血時間帯と血清亜鉛値との関係は認められていない[6,7]．これらの患者群では，亜鉛の日内変動が減弱・消失している可能性や，もともと血清亜鉛値が低値であるために差が認められにくい可能性などが考えられる．

「亜鉛欠乏症の診断基準」では，亜鉛酵素の一つである血清アルカリフォスファターゼ（ALP）低値を亜鉛欠乏の指標として推奨している[3,4]．一方，当院の低亜鉛血症を呈する CKD および HD 患者において，血清 ALP 値の低下は認められず，むしろ HD 患者では上昇が認められており，これらの患者において，ALP は亜鉛欠乏の指標とはならないと考えられる[6,7]．また，システマティックレビューにおいても，ALP は亜鉛状態の有用なマーカーではないことが指摘されている[16]．したがって，「亜鉛欠乏症の診療指針 2018」では，2016 年版にはなかった「肝疾患，骨粗鬆症，慢性腎不全，糖尿病，うっ血性心不全などでは亜鉛欠乏であっても血清 ALP は低値を示さないことがある」という注釈が追記されている[4]．

5　CKD 患者と亜鉛

CKD 患者では，CKD ステージの進行と並行して血中亜鉛値が低値となり，腎機能（eGFR）と血清亜鉛値は正の単相関関係を示すことが報告されている[17]．その理由として，CKD 下での腸管吸収低下，タンパク制限食下での亜鉛摂取不足，ネ症では尿中への喪失などが関与すると考えられている．また，血清亜鉛値は，赤血球数，ヘモグロビン（Hb）値，ヘマトクリット，網状赤血球数と正相関することや，亜鉛補充により血清亜鉛値が正常化するとともに，Hb 値が上昇することが報告されている[17]．

当院の CKD 患者の解析では，血清亜鉛値から判定した亜鉛欠乏症患者の割合は 50% であり（図 2），CKD の進行例やネ症の患者割合が多かった[6]．重回帰分析の結果，血清亜鉛値を説明する正の因子は Alb および Hb であった．興味深いことに，ESA 抵抗性指数は鉄代謝マーカーとはなんら関連しないのに対し，血清亜鉛値が高ければ ESA 抵抗性指数は低くなるとい

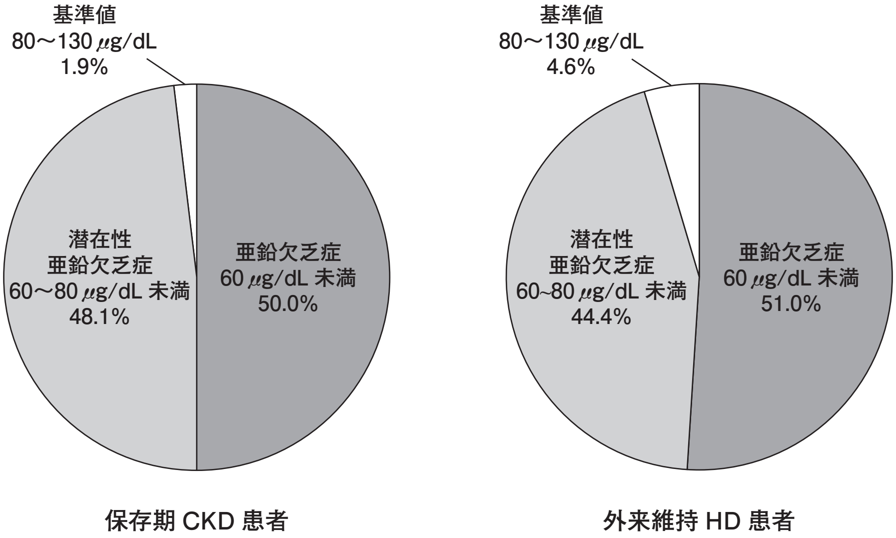


図 2　当院の CKD 患者および外来維持 HD 患者の血清亜鉛値の分布

日本臨床栄養学会ミネラル栄養部会による「亜鉛欠乏症の診療指針 2018」における「亜鉛欠乏症の診断基準」[8]に当てはめた場合の各患者割合．
（文献 6 および 7 を一部改変）

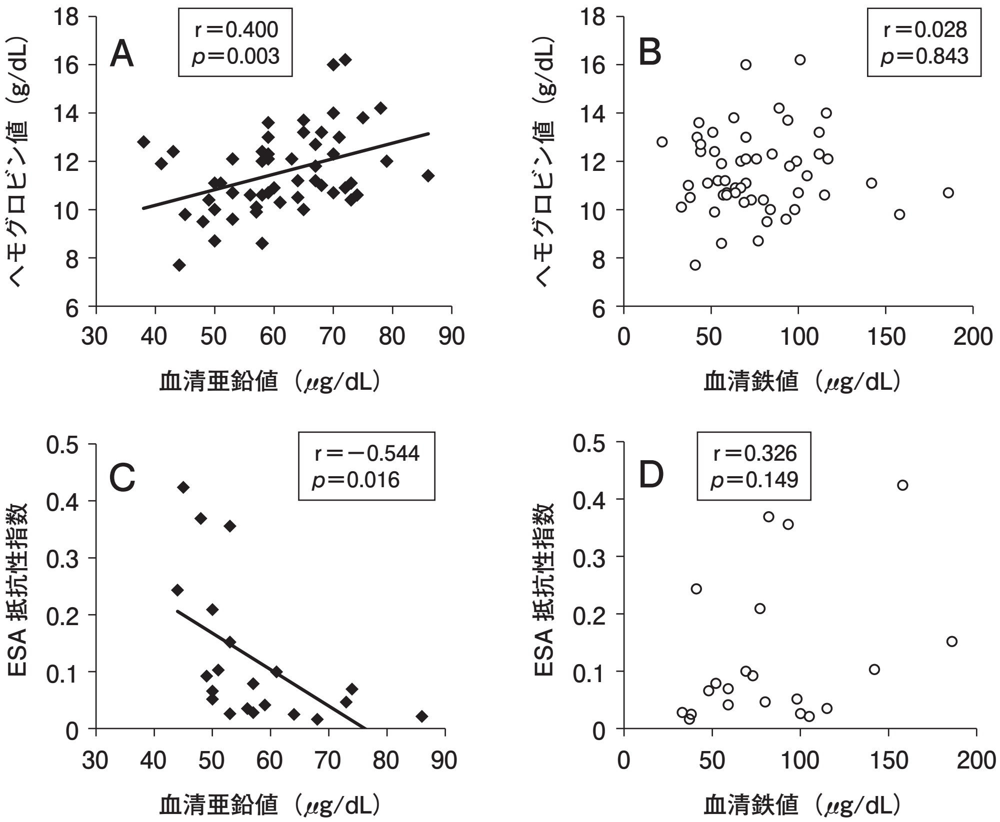


図 3　CKD 患者における血清亜鉛値および血清鉄値と Hb 値および ESA 抵抗性指数との関係
ESA 抵抗性指数＝4 週間当たりの ESA 処方量合計（μg）/（Hb 濃度（g/dL）× 体重（kg））で算出．便宜的に NESP とエポエチンベータペゴルの 4 週間当たりの投与量換算比を等価と仮定し，ESA 抵抗性指数として併合して解析．Spearman の順位相関係数．
（文献 6 を一部改変）

う負の単相関関係が認められた（図 3）．

6　HD 患者と亜鉛

HD 患者の血清亜鉛値は，CKD ステージ 5 よりも高値であることが報告されており[17]，その理由として，HD 導入によりタンパク制限食が解除されることが考えられている．しかしながらメタアナリシスによっても，HD 患者の血清亜鉛値は健常者よりも低値であることが示されており[18]，その原因は先述の通りである．

腎性貧血治療ガイドラインにおいて，亜鉛は，「ESA 低反応性の原因と考えられる因子」の「その他の因子」に分類されている[2]．実際に，血清亜鉛低値の HD 患者に対し，亜鉛製剤の投与により，血清亜鉛値の上昇に付随した貧血の改善や ESA 抵抗性の低下が報告されている[19〜22]．

当院の HD 患者の解析では，血清亜鉛値から判定した亜鉛欠乏症患者の割合は 51% と CKD 患者とほぼ同様であった[7]（図 2）．血清亜鉛値は，年齢，性別，BMI とは関連せず，透析歴が長くなると低値となり，HD 療法よりも HDF 療法の患者でより低値であった．また，HDF 療法，P 低値，Alb 低値は亜鉛欠乏症の独立したリスク因子であることが判明した．

一方，ダルベポエチンアルファ（NESP）抵抗性指数は，血清 Fe 値との間に負の単相関関係が認められたのに対し，血清亜鉛値との間に有意な関係は認められなかった[7]（図 4）．すなわち，HD 導入を境に，ESA 抵抗性に対する亜鉛と鉄の重要性が交代（保存期では鉄よりも亜鉛が，HD 期では亜鉛よりも鉄が強く関与）する可能性が示唆された．その原因として，

① CKD 進行過程で，亜鉛欠乏は鉄欠乏に先んじる可能性
② 早朝空腹時採血の結果ではないため，血清亜鉛値が体内亜鉛量を正確に反映していない可能性
③ HD 患者では HD による溶血で赤血球から亜鉛が供給され，造血に使われた可能性
④ HD 患者のほうが CKD 患者よりも ESA 投与量が多量
⑤ 亜鉛の ESA 抵抗性は鉄の充足度に影響を受け

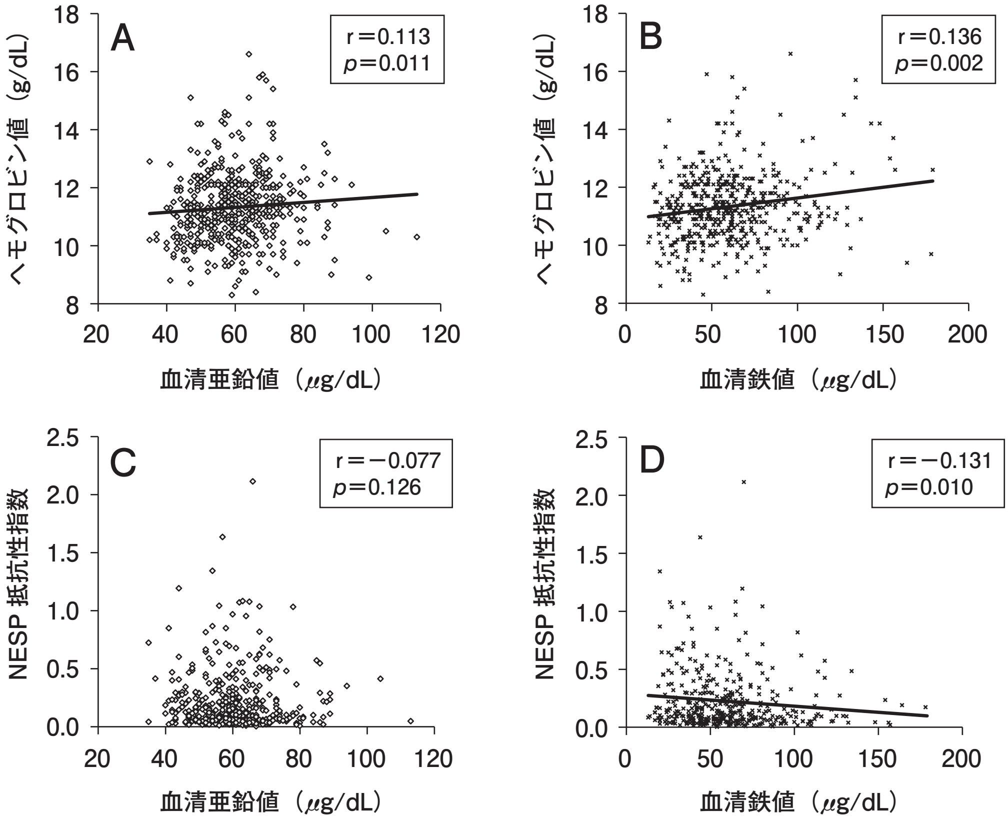


図 4　HD 患者における血清亜鉛値および血清鉄値と Hb 値および NESP 抵抗性指数との関係

C および D は文献 7 の再解析結果．文献 7 では，NESP 抵抗性指数＝月間 NESP 処方量合計（μg）/Hb 濃度（g/dL）で算出したが，図 3 との整合性をとるため，ここでは NESP 抵抗性指数＝月間 NESP 処方量合計（μg）/(Hb 濃度（g/dL）× ドライウエイト（kg））で算出．Spearman の順位相関係数．

表 2　鉄充足度別にみた血清亜鉛値と NESP 抵抗性指数との単相関関係

TSAT（%）	第 1 三分位 12.1 (9.3～15.7)	第 2 三分位 22.5 (19.9～25.2)	第 3 三分位 35.1 (31.2～43.1)
例数（人）	139	132	130
相関係数（r）	－0.050	－0.239	0.053
p 値	0.556	0.006	0.547

フェリチン値 (ng/mL)	第 1 三分位 19.4 (13.9～28.4)	第 2 三分位 55.8 (43.8～68.6)	第 3 三分位 147.5 (107.9～200.7)
例数（人）	131	133	138
相関係数（r）	－0.167	0.022	－0.061
p 値	0.057	0.802	0.477

文献 7 の追加解析結果．NESP 投与患者において，TSAT（左）および血清フェリチン値（右）を三分位に分けて，血清亜鉛値と NESP 抵抗性指数との単相関関係を解析．有意差が認められた項目を灰色で示す．Spearman の順位相関係数．

る可能性

⑥　HD 患者では亜鉛よりも鉄が造血の律速となる可能性

などが考えられた．

そこで，⑤の可能性を探るため，トランスフェリン飽和度（TSAT）および血清フェリチン値を三分位に分けて，血清亜鉛値と NESP 抵抗性指数との関係を解析した．その結果，TSAT の第 2 三分位群で，CKD 患者と同様の有意な負の単相関関係が認められ（表 2），亜鉛の ESA 抵抗性は鉄の充足度に影響される可能性が示された．今後のより詳細な検討が課題である．

7　亜鉛補充療法

亜鉛欠乏症は，亜鉛を豊富に含む食材を摂取する食事療法だけでは改善しない場合が多く，亜鉛補充療法が必要となる[4]．従来，亜鉛欠乏症に対する亜鉛介入時には，「胃潰瘍」を保険適応疾患としたポラプレジンク（プロマック®）が用いられてきた．一方，先天性銅（Cu）代謝異常症である「ウィルソン病」治療薬として用いられていた酢酸亜鉛製剤（ノベルジン®）の保険適応疾患が，2017 年に「低亜鉛血症」に拡大されている．したがって，「亜鉛欠乏症の診療指針

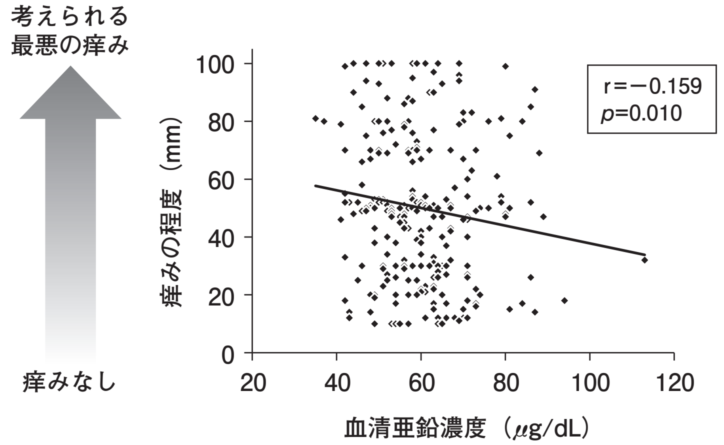


図5　HD患者における血清亜鉛値と痒みの程度との関係

血清亜鉛値を測定した518人[7]中427人において，「最近1週間で痒みが一番強かった時の痒みの程度」をVAS値を用いて調査した．痒みの調査は亜鉛測定と同時期に実施した．VAS値＜10 mmであった168人を除いた259人の解析結果．Spearmanの順位相関係数．

2018」[4]を参考にしながら，より多くの亜鉛欠乏患者に容易に亜鉛を介入できる時代が到来したといえよう．

ここで留意すべきは，亜鉛はCuの腸管吸収を抑制するという点である．Cu欠乏では，亜鉛欠乏と同様に貧血が生じることや，神経障害が生じるため，亜鉛投与中には血清亜鉛値とともに，血清Cu値を経時的（数カ月ごと）に測定することが必要である[4]．

8　将来展望

CKDおよびHD患者は慢性炎症および酸化ストレス下におかれている．抗酸化作用を有するスーパーオキサイド・ディスムターゼ（SOD）は亜鉛酵素である．また，亜鉛は細胞性免疫能の維持に必須であり，亜鉛欠乏により易感染性となる．さらには，培養細胞系への亜鉛添加は炎症性サイトカインの産生を抑制することや，健常者やHD患者に亜鉛を介入することにより，血中C反応性タンパク（CRP）や炎症性サイトカインが低下することが示されている[23～25]．

基礎試験ではあるが，高P条件下の培養血管平滑筋細胞の石灰化や[26]，Klotho/腎不全/ビタミンD_3負荷マウスの血管石灰化が亜鉛補充により抑制されることが報告されている[27]．また，HD患者において，亜鉛補充により血清ホモシステイン値が減少することや[28]，血清亜鉛値と骨吸収マーカーが負の相関を示すことより[29]，亜鉛が石灰化を含めた心血管疾患を予防する可能性も考えられる．以上より，亜鉛補充は生活の質（QOL）や日常生活動作（ADL）を改善するのみならず，HD患者の死因の上位を占める感染症や心血管疾患に対しても保護的に働く可能性が期待される．

おわりに

CKDおよびHD患者は様々な症状や合併症を呈しており，それらの多くに亜鉛欠乏が潜在していると推定される．一例として，我々はHD患者の痒みの程度をVisual Analogue Scale（VAS値）で評価した結果，弱いながらも血清亜鉛値と痒みの程度との間に有意な負の単相関関係を認めている（図5）．また，亜鉛補充により，HD患者の瘙痒症が改善することも示されている[30]．したがって，なんらかの症状と亜鉛欠乏との関係が疑われる場合は，まず血清亜鉛値を測定し，60あるいは80 μg/dL未満の場合は亜鉛製剤を投与後，症状の改善を確認してみることが推奨されている[8]．そのさいには，亜鉛補充により，当該症状以外の様々な症状が改善する可能性もあることを念頭に置くべきである．

CKDおよびHD領域における亜鉛研究の今後の発展を期待しながら稿を閉じる．

COI開示
永野伸郎；協和発酵キリン，鳥居薬品（講演料）他の共著者は開示すべきものなし．

文　献

1）日本透析医学会：慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常の診療ガイドライン．透析会誌　2012；45：301-356.
2）日本透析医学会：慢性腎臓病患者における腎性貧血治療の

ガイドライン．透析会誌　2016；49：89-158.
3）児玉浩子，板倉弘重，大森啓充，他：亜鉛欠乏症の治療指針 2016．日臨栄会誌　2016；38：104-148.
4）児玉浩子，板倉弘重，大森啓充，他：亜鉛欠乏症の治療指針 2018．日臨栄会誌　2018；40：120-167.
5）Andreini C1, Banci L, Bertini I, et al. : Counting the zinc-proteins encoded in the human genome. J Proteome Res 2006; 5 : 196-201.
6）筒井貴朗，伊藤恭子，角田千恵，他：慢性腎臓病患者において亜鉛は鉄よりも ESA 抵抗性と強く関連する．日腎会誌 2018；60：609-618.
7）永野伸郎，伊藤恭子，大石裕子，他：透析患者の血清亜鉛濃度分布の実態—低亜鉛血症と関連する因子—．透析会誌 2018；51：369-377.
8）Mahajan SK, Bowersox EM, Rye DL, et al. : Factors underlying abnormal zinc metabolism in uremia. Kidney Int 1989; 27 : S269-273.
9）江藤りか，田川秀明，船越　哲：透析治療における亜鉛の動態．日透医誌　2007；22：389-393.
10）Jern NA, VanBeber AD, Gorman MA, et al. : The effects of zinc supplementation on serum zinc concentration and protein catabolic rate in hemodialysis patients. J Ren Nutr 2000; 10 : 148-153.
11）Chevalier CA, Liepa G, Murphy MD, et al. : The effects of zinc supplementation on serum zinc and cholesterol concentrations in hemodialysis patients. J Ren Nutr 2002; 12 : 183-189.
12）Roozbeh J, Hedayati P, Sagheb MM, et al. : Effect of zinc supplementation on triglyceride, cholesterol, LDL, and HDL levels in zinc-deficient hemodialysis patients. Ren Fail 2009; 31 : 798-801.
13）El-Shazly AN, Ibrahim SA, El-Mashad GM, et al. : Effect of zinc supplementation on body mass index and serum levels of zinc and leptin in pediatric hemodialysis patients. Int J Nephrol Renovasc Dis 2015; 8 : 159-163.
14）Dufner-Beattie J, Weaver BP, Geiser J, et al. : The mouse acrodermatitis enteropathica gene Slc39a4（Zip4）is essential for early development and heterozygosity causes hypersensitivity to zinc deficiency. Hum Mol Genet. 2007; 16 : 1391-1399.
15）Abu-Hamdan DK, Mahajan SK, Migdal SD, et al. : Zinc tolerance test in uremia. Effect of ferrous sulfate and aluminum hydroxide. Ann Intern Med 1986; 104 : 50-52.
16）Lowe NM, Fekete K, Decsi T : Methods of assessment of zinc status in humans : a systematic review. Am J Clin Nutr 2009; 89 : 2040S-2051S.
17）福島達夫，堀家英之：慢性腎疾患（CKD）における亜鉛欠乏性貧血．亜鉛栄養治療　2011；1：65-73.
18）Tonelli M, Wiebe N, Hemmelgarn B, et al. : Trace elements in hemodialysis patients : a systematic review and meta-analysis. BMC Med 2009; 7 : 25.
19）瀬崎良三，中島　貴，杉浦泰浩，他：亜鉛の経口投与が維持血液透析患者の貧血に及ぼす効果．Thera Res 2007；28：1711-1715.
20）Fukushima T, Horike H, Fujiki S, et al. : Zinc deficiency anemia and effects of zinc therapy in maintenance hemodialysis patients. Ther Apher Dial 2009; 13 : 213-219.
21）大河原晋，伊藤淳一，武田　隆，他：Polaprezinc を用いた亜鉛補充により貧血および栄養状態の著明な改善を認めた維持血液透析症例．透析会誌．2011；44：1171-1176.
22）Kobayashi H, Abe M, Okada K, et al. : Oral zinc supplementation reduces the erythropoietin responsiveness index in patients on hemodialysis. Nutrients 2015; 7 : 3783-3795.
23）Bao B, Prasad AS, Beck FW, et al. : Zinc decreases C-reactive protein, lipid peroxidation, and inflammatory cytokines in elderly subjects: a potential implication of zinc as an atheroprotective agent. Am J Clin Nutr 2010; 91 : 1634-1641.
24）Rashidi AA, Salehi M, Piroozmand A, et al. : Effects of zinc supplementation on serum zinc and C-reactive protein concentrations in hemodialysis patients. J Ren Nutr 2009; 19 : 475-478.
25）Mousavi SM, Djafarian K, Mojtahed A, et al. : The effect of zinc supplementation on plasma C-reactive protein concentrations : A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Eur J Pharmacol 2018; 834 : 10-16.
26）Shin MY, Kwun IS : Zinc restored the decreased vascular smooth muscle cell viability under atherosclerotic calcification conditions. Prev Nutr Food Sci 2014; 19 : 363-366.
27）Voelkl J, Tuffaha R, Luong TTD, et al. : Zinc inhibits phosphate-induced vascular calcification through TNFAIP3-mediated suppression of NF-κB. J Am Soc Nephrol 2018; 29 : 1636-1648.
28）Pakfetrat M, Shahroodi JR, Zolgadr AA, et al. : Effects of zinc supplement on plasma homocysteine level in end-stage renal disease patients : a double-blind randomized clinical trial. Biol Trace Elem Res 2013; 153 : 11-15.
29）塩田　潤，泉　治紀，笠原　仁，他：血液透析患者において亜鉛（Zn）は破骨細胞活性を抑制する．腎と骨代謝　2012；25：161-166.
30）Najafabadi MM, Faghihi G, Emami A, et al. : Zinc sulfate for relief of pruritus in patients on maintenance hemodialysis. Ther Apher Dial 2012; 16 : 142-145.