

## 透析患者における亜鉛と銅の役割

永野伸郎\*1,2 溜井紀子\*1 安藤哲郎\*1 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 : 亜鉛, 銅, 酢酸亜鉛水和物, 亜鉛・銅・鉄の三者関係, ESA 抵抗性

### 要 旨

亜鉛および銅は、いずれもヒトでは必須微量元素に位置付けられており、欠乏時には多彩な臨床症状を呈する。両元素は「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」に列挙されている。日本臨床栄養学会の「亜鉛欠乏症の診断基準」における血清値に従えば、透析患者の約半数が亜鉛欠乏症 (血清亜鉛値  $60 \mu\text{g}/\text{dL}$  未満) に該当することとなり、亜鉛製剤の投与機会が増加している。透析患者への亜鉛製剤投与は、速やかに血清亜鉛値を上昇させる。一方、亜鉛は小腸における銅吸収を抑制する。したがって、亜鉛の漫然とした長期投与や短期過量投与は、血清銅値を低下させることで鉄利用効率を抑制するとともに、貧血、汎血球減少症、神経障害などの副作用をもたらす。透析患者への亜鉛補充において、銅欠乏を招来することなく ESA 反応性や他の臨床症状を改善しうる初期投与量、投与期間、維持用量ならびにそのさいの至適血清亜鉛値の範囲、血清銅値の許容下限値、併用薬の影響などのデータ蓄積が求められる。

### はじめに

亜鉛は、メンデレーエフの元素周期表において、4 周期 12 族に位置する原子番号 30 の遷移金属である。ヒトにおいて亜鉛は、鉄の次に多い必須微量元素であり、数千種のタンパク質や DNA/RNA ポリメラーゼをはじめとした 300 種以上の酵素の構造保持ならびに

活性発現に必須である。そのため、亜鉛は細胞の分裂、増殖、分化、アポトーシス、タンパク合成などに必須であり、様々な生命現象に関与しているため、欠乏時には多彩な臨床症状を呈する。

透析患者に対する亜鉛補充により ESA 抵抗性の改善が認められることより<sup>1-4)</sup>、亜鉛は「腎性貧血治療ガイドライン」において、「ESA 低反応性の原因と考えられる因子」の「その他の因子」として位置付けられている<sup>5)</sup>。かかる背景の下、日本臨床栄養学会より「亜鉛欠乏症の診療指針 2016」が発表され<sup>6)</sup>、2018 年には「亜鉛欠乏症の診療指針 2018」として改訂されている<sup>7)</sup>。また、酢酸亜鉛製剤 (ノベルジン<sup>®</sup>) の保険適応疾患が 2017 年に「低亜鉛血症」に拡大されたこともあり、亜鉛製剤の投与機会は増加している。

銅は、元素周期表においては、亜鉛の左隣の 4 周期 11 族に位置する原子番号 29 の同じく遷移金属である。銅もヒトにおいては亜鉛の次に多い必須微量元素であり、主として酸化酵素である銅酵素のコファクターとして活性発現に必須である。また、「ESA 低反応性の原因と考えられる因子」において、銅欠乏は「造血に必要な要素の不足」に位置付けられている<sup>5)</sup>。

2018 年の本誌では、亜鉛の生理作用、体内動態、欠乏症、当院の保存期慢性腎臓病 (CKD) 患者および透析患者の血清亜鉛ステータスを既に紹介した<sup>8)</sup>。したがって本稿では、まず透析患者における血清亜鉛値に関して再考後、銅の役割、亜鉛・銅・鉄の吸収機構および三者関係、当院における亜鉛製剤の投与経験について紹介する。

## 1 透析患者における血清亜鉛値

### 1-1 日本臨床栄養学会の推奨値

血清亜鉛値は、亜鉛欠乏状態では低値となり、亜鉛補充により上昇することより、健常者集団においては亜鉛状態を反映する信頼できるマーカーであることがメタアナリシスにおいて結論されている<sup>9)</sup>。日本臨床栄養学会のミネラル栄養部会が2018年に改訂した「亜鉛欠乏症の診療指針2018」において、「亜鉛欠乏症の診断基準」が示されている<sup>7)</sup>。亜鉛欠乏症は、臨床症状、血清亜鉛値、亜鉛補充による症状の改善によって総合的に診断されるが、なかでも血清亜鉛値が最も広く用いられており、基準値(80~130  $\mu\text{g}/\text{dL}$ )、潜在性亜鉛欠乏(60~80  $\mu\text{g}/\text{dL}$ 未満)、亜鉛欠乏症(60  $\mu\text{g}/\text{dL}$ 未満)の値が推奨されている<sup>7)</sup>。

### 1-2 透析患者における血清亜鉛値(自験例)

当院の外来維持血液透析患者518人の血清亜鉛値を測定したところ、血清亜鉛値の中央値(第1四分位数(Q1)~第3四分位数(Q3))は59(52~67)  $\mu\text{g}/\text{dL}$ であり、51.0%が亜鉛欠乏症に、44.4%が潜在性亜鉛欠乏に該当した<sup>10)</sup>。血清亜鉛値は、年齢、性別、体格指数(BMI)とは関連せず、透析歴が長くなると低下し、血液透析(HD)よりも血液透析濾過(HDF)の患者でより低値であった。また、HDF、血清リン低値、アルブミン低値は亜鉛欠乏症の独立したリスク因子であった。亜鉛は血清中で60~80%がアルブミンと結合していることと符合するとともに、血清亜鉛値は栄養状態を一部反映していることが示された。さらには、当院のステージ3~5のCKD患者54人においても、50.0%が亜鉛欠乏症、48.1%が潜在性亜鉛欠乏に該当したことより<sup>11)</sup>、血清亜鉛低値は保存期CKDの段階から始まっていることが確認された。

ESA抵抗性指数との関係を検討した結果、血清鉄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<sup>10)</sup>。鉄の充足度が亜鉛のESA抵抗性に影響するかを検討するため、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ESA抵抗性指数との関係を解析した。その結果、TSATの第2三分位群でのみ両者間で負の単相関関係が認められ、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<sup>8)</sup>。

### 1-3 課題

透析患者の全血亜鉛値および赤血球亜鉛量は健常者よりも高値であることや、透析前に比較して透析後の血清亜鉛値は高値であることが報告されている<sup>12~14)</sup>。血液中の亜鉛の8割が赤血球内に存在しており、血清中の亜鉛量は残り2割であるため、アシドーシス状態下では血漿中の亜鉛が赤血球内に移動し、透析によるアシドーシス改善時には赤血球内から血漿中へ逆に移動することが想定されている。したがって透析患者は、透析によるアシドーシスの改善および一部溶血により、週3回の透析ごとに赤血球から亜鉛が供給されている可能性も考えられる。

「亜鉛欠乏症の診療指針2018」では、「亜鉛欠乏症の症状があり、血清亜鉛値が亜鉛欠乏症または潜在性亜鉛欠乏であれば、亜鉛を投与して、症状の改善を確認することが推奨される」と記載されている<sup>7)</sup>。亜鉛欠乏症の症状には、「皮膚炎、口内炎、脱毛症、褥瘡(難治性)、食欲低下、発育障害(小児)、性腺機能不全、易感染症、味覚障害、貧血、不妊症」が列挙されている<sup>7)</sup>。すなわち、上記症状のいずれかがあり、血清亜鉛値が80  $\mu\text{g}/\text{dL}$ 未満であれば、亜鉛投与を考慮すると読み取れる。しかしながら、透析患者の多くは貧血などの症状を呈しているとともに、血清亜鉛値は80  $\mu\text{g}/\text{dL}$ 未満であるため、亜鉛投与の推奨対象となる。したがって、透析患者に60および80  $\mu\text{g}/\text{dL}$ の値を短絡的に当てはめることの妥当性は、今後検証されるべき課題である。

## 2 銅の生理作用と銅欠乏症

フリーの銅イオンは鉄イオンと同様に、生体内で常時生成している過酸化水素から、反応性に富み酸化力の強いヒドロキシルラジカルを産生し(フェントン反応)、核酸、タンパク質、脂質などを障害する。したがって、全身の細胞に過剰な銅が蓄積する先天性銅代謝異常症のウィルソン病患者は、肝障害、神経障害、精神障害、腎障害、関節障害などを発症する。

一方、銅は亜鉛と同様に、数十種類の酵素の立体構造保持や活性発現に必須である。銅は、エネルギー産生、ペプチドホルモン産生、神経伝達物質の産生・代謝、結合組織形成、鉄代謝、色素沈着などを制御して

表1 亜鉛と銅の対比

	亜鉛 (Zinc)	銅 (Copper)
元素記号	Zn	Cu
原子番号 (陽子数)	30	29
原子量	65.38	63.546
周期表位置	4 周期 12 族	4 周期 11 族
鉱物	閃亜鉛鉱など	黄銅鉱, 赤銅鉱など
存在度 (地殻)	75 ppm	55 ppm
融点	419.5°C	1,083.4°C
沸点	907°C	2,567°C
発見者	マルクグラーフ	—
発見年	1746 年	—
元素名 (英名) の由来	Zink (ドイツ語), Sing (ペルシア語)	Cuprum (ラテン語)
ヒトにおける位置付け	必須微量元素	必須微量元素
生体内での役割	タンパク質・酵素の活性発現, 細胞内情報伝達	酵素の活性発現, 電子伝達, 酸化還元反応の触媒
ESA 低反応性の原因 (腎性貧血ガイドライン)	造血に必要な要素	その他の因子
人体含量 (成人)	1.5~3 g	75~150 mg
生体内分布	筋肉 (60%), 骨 (20~30%), 皮膚・毛髪 (8%), 肝 (5%), 消化管・膵 (2.8%), 脾 (1.6%), 血液 (1%)	筋肉 (25%), 骨 (20~30%), 肝 (10%), 脳 (7%), 皮膚, 肺, 心, 腎, 脾, 血液
血液	赤血球 (80%), 血清 (20%), 血小板・白血球 (3%)	赤血球 (40%)
血清中の結合	アルブミン (60~80%), $\alpha_2$ -マクログロブリン, トランスフェリン, クエン酸	セルロプラスミン (95%), アルブミン, アミノ酸
血清基準値	80~130 $\mu\text{g}/\text{dL}$	66~130 $\mu\text{g}/\text{dL}$ (BML) 68~128 $\mu\text{g}/\text{dL}$ (SRL)
吸収部位	十二指腸, 上部小腸	十二指腸, 上部小腸
吸収率	20~40%	40~60%
小腸における吸収担体	ZIP4, ZnT1	CTR1, ATP7A
先天性代謝異常症 (責任遺伝子)	先天性腸性肢端皮膚炎 ( <i>zip4</i> ), エーラス・ダンロス症候群の亜形 ( <i>zip13</i> )	ウィルソン病 ( <i>atp7b</i> ), メンケス病 ( <i>atp7a</i> ), オクシピタル・ホーン症候群 ( <i>atp7a</i> )
排泄	糞便 (5~10 mg/日; 膵液・胆汁分泌, 腸管上皮細胞脱落), 尿 (0.5 mg/日), 汗 (0.49 mg/日)	糞便 (2~5 mg/日; 膵液・胆汁分泌, 腸管上皮細胞脱落), 尿 (0.1 mg/日以下)
摂取推奨量 (日本人)	成人男性 (10 mg/日), 成人女性 (8 mg/日)	成人男性 (1.0 mg/日), 成人女性 (0.8 mg/日)
豊富な食材	魚介類, 牛赤身肉, レバー, 穀類, 種実類, 豆類	魚介類, レバー, 種実類, 豆類, 純ココア, 黒コショウ

著者作成。

おり、生体の恒常性維持において重要な役割を担っている。したがって、腸管銅吸収不全のために銅欠乏となる先天性銅代謝異常症のメンケス病患者は、中枢神経障害、血管異常、膀胱憩室、骨・結合組織異常、毛髪異常などを呈する。

亜鉛と銅を対応させて比較したものを表1に、主な銅含有酵素の機能と想定される銅欠乏時の影響を表2に、また、銅欠乏で生じる主な臨床症状を図1に示す。

### 3 透析患者における血清銅値 (自験例)

当院で午前透析施行中の外来維持血液透析患者 106 人を対象に、第1透析日の透析前の血清銅値を亜鉛補充未実施の状態下で測定した (図2)。患者背景は、

性別 (男); 73 人 (68.9%), 年齢: 73.8 (67.3~79.3) 歳, 透析歴: 4.8 (1.9~8.4) 年, 糖尿病 (有); 71 人 (67.0%), HD/HDF; 66 人 (62.3%)/40 人 (37.7%) であった。血清銅値の中央値 (Q1~Q3) は 90 (79~105)  $\mu\text{g}/\text{dL}$  であり、9 割の患者が測定会社 (BML) の基準値 (66~130  $\mu\text{g}/\text{dL}$ ) 内であった。一方、基準値未満の患者はわずかに 5% 程度であり、通常の食生活をしていれば、透析患者の血清銅値は亜鉛と異なり、低値とはならないことが示された。

今回の結果は非透析患者との比較はできないものの、透析患者における銅の値は、検体 (全血, 血清, 血漿) 別の層別解析の結果、健常者よりも高値であることがメタアナリシスにより示されている<sup>15)</sup>。自験例の

表2 主な銅含有酵素の機能と想定される銅欠乏時の影響

主な銅含有酵素	機能	銅欠乏時の影響
モノアミノオキシダーゼ A, B	モノアミンの脱アミノ化	神経伝達物質の失調障害
ジアミノオキシダーゼ	ヒスタミンの分解	ヒスタミン反応の亢進
ペプチジルグリシンモノオキシゲナーゼ	ペプチドホルモン活性化	ガストリン, CT, VP, CCK, VIP, CRH, TRH, MSH 活性低下
ドパミンβ-ヒドロキシラーゼ	神経でのドパミン産生, カテコラミン産生	神経機能障害, 体温調節障害, 縮瞳, 不整脈, 心肥大
シトクロム C-オキシダーゼ	電子伝達, ATP 産生	骨格筋, 中枢神経系のエネルギー低下, 心筋症, 不整脈, 免疫細胞機能低下
リシロオキシダーゼ	エラスチン, コラーゲンの架橋	骨, 軟骨の保持・修復障害, 動脈異常, 皮膚弛緩症, 血球成熟障害
スルフヒドリルオキシダーゼ	ケラチンの架橋	捻転毛
チロシナーゼ	皮膚でのメラニン生合成	毛髪, 皮膚, 虹彩の低色素沈着, 毛髪角化異常
アスコルビン酸化酵素	デヒドロアスコルビン酸の産生	抗酸化能低下, コラーゲン重合低下, カテコラミン産生低下
スーパーオキシドディスムターゼ 1	活性酸素消去, 抗酸化防御	脂質過酸化, 動脈硬化, 心筋梗塞
スーパーオキシドディスムターゼ 3	活性酸素消去, 抗酸化防御	脂質過酸化, 動脈硬化, 心筋梗塞
セルロプラスミン	フェロキシダーゼ; 貯蔵部位からの鉄遊離	肝, 脳, 膵臓での鉄沈着, 鉄代謝回転低下, 貧血
ヘファエスチン	フェロキシダーゼ; 腸管から門脈への鉄輸送	腸管上皮細胞での鉄蓄積, 鉄欠乏, 貧血
ジクロベン	フェロキシダーゼ; 胎盤からの鉄排出	胎盤での鉄蓄積?

ATP: アデノシン三リン酸, CT: カルシトニン, VP: バソプレッシン, CCK: コレシストキニン, VIP: 血管作動性腸管ペプチド, CRH: 副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン, TRH: 甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン, MSH: メラノサイト刺激ホルモン  
著者作成。



図1 銅欠乏で生じる主な臨床症状  
(著者作成)

さらなる解析の結果, 血清銅値は上述した患者背景とは関連せず, 血小板数と正の単相関関係を示す以外, 血清亜鉛値, 鉄代謝マーカー, 赤血球恒数, ESA 抵抗性との相関は認められなかった (図2).

#### 4 亜鉛, 銅, 鉄の吸収機構

##### 4-1 亜鉛

亜鉛は, 十二指腸および上部小腸の内腔側刷子縁から門脈へ2価イオンのままで吸収される (図3). す

なわち, 吸収過程で還元・酸化を受ける銅および鉄とは異なり, 亜鉛の腸管吸収には, 管腔側トランスポーターである ZIP4 と門脈側トランスポーターである ZnT1 が律速となる. これらのトランスポーター発現は, 食餌中の亜鉛量の多寡で速やかに調節されることや, zip4 遺伝子をノックアウトすると胎生致死となることがマウスで示されている. 一方, ヒトにおける本遺伝子の先天性異常症として, 重篤な亜鉛欠乏による口・肛門周囲および四肢末端部の皮膚炎, 脱毛, 下痢

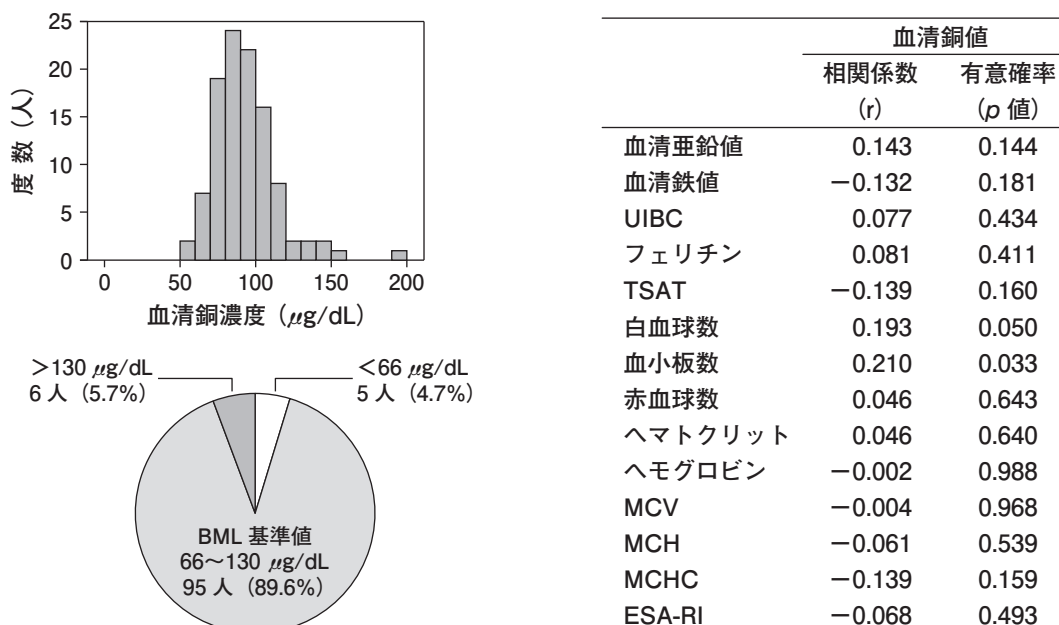


図2 当院の外来維持血液透析患者における血清銅値の分布 (左上), 基準値内外の患者割合 (左下), 他の血清値との単相関関係 (右)

亜鉛非介入状態の午前透析患者 106 人において, 第 1 透析日の透析前採血血清を比色法 (3,5-DiBr-PAESA 法) により BML において測定. 中央値 (Q1~Q3): 90 (79~105)  $\mu\text{g}/\text{dL}$ , 歪度: 1.32, 尖度: 3.91, 最小値: 50  $\mu\text{g}/\text{dL}$ , 最大値: 191  $\mu\text{g}/\text{dL}$  の非正規分布. Spearman の相関係数.

UIBC: 不飽和鉄結合能, MCV: 平均赤血球容積, MCH: 平均赤血球ヘモグロビン量, MCHC: 平均赤血球ヘモグロビン濃度, ESA-RI: 赤血球造血刺激因子製剤 - 抵抗性指数

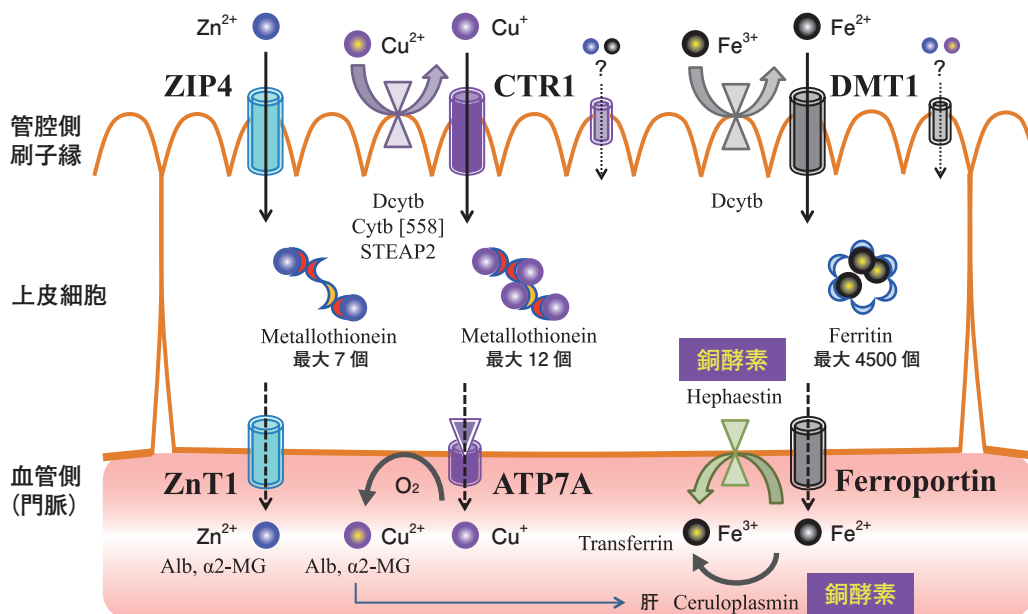


図3 上部小腸上皮細胞における亜鉛, 銅, 鉄の吸収機構

ZIP4: zrt- and irt-like protein 4/zinc (influx) transporter 4, ZnT1: zinc (efflux) transporter 1, CTR1: copper transporter 1, DMT1: divalent metal transporter 1, ATP7A: copper-transporting ATPase 1, Dcytb: duodenal cytochrome b, Cytb [558]: cytochrome b [558] ferric/cupric reductase, STEAP2: six transmembrane epithelial antigen of the prostate 2, Alb: アルブミン,  $\alpha 2\text{-MG}$ :  $\alpha 2$ -マクログロブリン (著者作成)

などを呈する腸性肢端皮膚炎が知られている。

本症は、大量の亜鉛経口投与により症状が軽減されるため、他のトランスポーターの関与、あるいは吸収機構の存在も考えられており、実際にこれまでで ZIP ファミリーは 14 種類、ZnT ファミリーは 10 種類が同定されている。亜鉛は上皮細胞内ではメタロチオネインと結合して存在し、門脈中に取り込まれた亜鉛は主にアルブミンや  $\alpha$ 2-マクログロブリンと結合して体循環する。

#### 4-2 銅

銅が十二指腸および上部小腸の内腔側刷子縁における高感度銅トランスポーターである CTR1 を通過するには、2 価から 1 価に還元される必要があり、還元酵素には複数の候補があげられている (図 3)。

*Ctr1* ノックアウトマウスは重篤な銅欠乏を呈する。また、銅欠乏下で CTR1 発現が増加することで、銅摂取不足を代償する。上皮細胞内に吸収された銅は、種々の銅シャペロンタンパクを經由して門脈側に輸送されるが、過剰の銅はフェントン反応を抑えるためにメタロチオネインと結合して上皮細胞内に留まる。門脈側では、銅輸送 ATPase の一つである ATP7A により門脈に取り込まれる。*Atp7a* 遺伝子異常により、銅は腸粘膜に蓄積し門脈へは吸収されないため、重篤な銅欠乏症状を呈するメンケス病を発症する。

本症の治療には、ヒスチジン銅の皮下注射が行われる。1 価の銅イオンは、間質液中の酸素により酸化されて 2 価となり、アルブミンや  $\alpha$ 2-マクログロブリンと結合して肝臓に運ばれた後、95% の銅がセルロプラスミンと結合して体循環する。

#### 4-3 鉄

食事から摂取した非ヘム鉄が、主として十二指腸および空腸上部の内腔側刷子縁に発現する DMT1 から吸収されるためには、Dcytb により 3 価鉄から 2 価鉄に還元される必要がある (図 3)。DMT1 は鉄のみならず銅や亜鉛を輸送することが知られているが、腸管特異的 *dmt1* ノックアウトマウスは、小球性低色素性貧血、巨脾症、心肥大を呈するものの、銅・亜鉛欠乏とはならないことより、DMT1 は鉄吸収においてのみ必須な分子であると考えられている。過剰な鉄の摂取時には、DMT1 は速やかに刷子縁膜から内在化し

分解されるとともに、Dcytb 発現も低下するため、いわゆる「mucosal block」現象の成因となる。

上皮細胞内では、過剰な鉄は活性酸素産生を抑えるためにフェリチンと結合して貯蔵されるとともに、フェロポルチンにより門脈に搬出される。2 価鉄は、銅酵素であるヘファエスチンにより 3 価鉄に酸化されて、トランスフェリンと結合して体循環する。また、同じく銅酵素であるセルロプラスミンも鉄酸化酵素であり、貯蔵鉄の動員時に必須である。

### 5 亜鉛・銅・鉄の三者関係

#### 5-1 亜鉛と銅

亜鉛は、ジンクフィンガータンパクである転写調節因子 (metal regulatory transcription factor-1; MTF-1) と結合して、重金属結合タンパクであるメタルチオネイン産生を誘導する。メタルチオネイン 1 分子は、亜鉛を最大 7 個、銅を 12 個結合できるが (図 3)、そのさいの結合安定度は亜鉛よりも銅のほうが高い。過剰の亜鉛負荷時には、増加したメタロチオネインが銅と結合するとともに、アポトーシスを起こした腸管上皮細胞が管腔内に剥離脱落するさいに、銅も一緒に糞便中に排泄されるため、腸管銅吸収が低下する。したがって、亜鉛投与中には血清亜鉛値とともに、血清銅値を経時的 (数カ月ごと) に測定することが必要である<sup>7)</sup>。

透析患者において、低栄養状態や胃切除術は銅欠乏のリスク因子となりうるため、これらの背景を有する患者への亜鉛投与時には、さらに頻回に血清銅値を測定するべきかもしれない。銅欠乏時には血清セルロプラスミン値も低値となるが、透析患者において血清銅値よりも鋭敏な指標となりうるかは定かではない。

#### 5-2 銅と鉄

鉄がトランスフェリンに結合するためには、ヘファエスチンやセルロプラスミンにより 2 価鉄から 3 価鉄に酸化される必要があるが、いずれの酵素も銅を必要とする銅酵素である。したがって、低栄養などによる銅欠乏時のみならず、過量の亜鉛が投与されて生じる銅欠乏によっても鉄代謝回転が抑制され、鉄利用効率が低下する。また、Dcytb は鉄および銅を還元すること、鉄および銅欠乏により Dcytb 発現が増加すること、鉄欠乏時には DMT1 発現が増加し銅を輸送すること、鉄欠乏時には ATP7A が誘導されること、銅はフェロ

ポルチンやヘプシジン発現を制御することなど、銅と鉄の相互作用を示す数多くの報告がなされている。

### 5-3 三者関係

実験に用いる細胞株、トランスポーターを強制発現させる細胞の種、実験条件などにより結果は一貫しないものの、DMT1は鉄のみならず亜鉛および銅を通過させること、CTR1は銅のみならず亜鉛および鉄を通過させること、フェロポルチンは鉄のみならず亜鉛を搬出させることなどが知られている。

### 5-4 低酸素誘導因子プロリン水酸化酵素 (HIF-PH)

#### 阻害薬

すでに臨床使用が始まっている経口腎性貧血治療薬のHIF-PH阻害薬は、エリスロポエチン産生を亢進させて造血作用を発揮する。また、HIF-PH阻害薬が活性化するHIF経路により、DMT1、Dcytb、フェロポルチン、トランスフェリン、トランスフェリン受容体遺伝子の発現が増加し、鉄の腸管吸収および鉄利用効率が亢進することも造血促進に繋がる。さらには、

HIF-PH自身が鉄依存性の酵素であること、亜鉛や銅はHIFの安定化に影響すること、HIF-PH阻害薬により安定化するHIF $\alpha$ により、CTR1、ATP7A発現が増加することなども知られている。

したがって、本剤が鉄や亜鉛製剤と併用されたさいには、さらに複雑な相互作用が起こり、亜鉛、銅、鉄のバランスのみならず、HIF-PH阻害薬の赤血球産生能に影響する可能性も考えられる。

## 6 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<sup>7)</sup>。従来、亜鉛補充時には、「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<sup>®</sup>）が用いられてきた。一方、先天性銅代謝異常症である「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<sup>®</sup>）の保険適応疾患が、2017年に「低亜鉛血症」に拡大されている。

両製剤は表3に示す通り、適応疾患、亜鉛含有量、剤形、薬価などが異なっており、特にポラプレジンク

表3 経口亜鉛製剤2剤間の比較

	ポラプレジンク <sup>a</sup>	酢酸亜鉛水和物
欧文一般名	polaprezinc	zinc acetate hydrate
商品名	プロマック <sup>®</sup> （先発品） ポラプレジンク OD錠/顆粒（後発品）	ノベルジン <sup>®</sup>
製造販売	ゼリア新薬（先発品） 計6社（後発品）	ノーベルファーマ
薬効分類	亜鉛含有胃潰瘍治療剤	ウィルソン病治療剤（銅吸収阻害剤） 低亜鉛血症治療剤
効能・効果	胃潰瘍 味覚障害（適応外） <sup>b</sup>	ウィルソン病 低亜鉛血症 <sup>c</sup>
用法・用量 <sup>d</sup>	1回75mgを1日2回（150mg/日） 亜鉛量として33.8mg/日に相当	1回25~50mgを1日2回（50~100mg/日） <sup>e</sup> 亜鉛量も同じく50~100mg/日 最大投与量：50mgを1日3回（150mg/日）
亜鉛含有量	16.9mg/錠、包	25mg/25mg錠 50mg/50mg錠
剤形	口腔内崩壊（OD）錠（75mg） 顆粒（15%）	フィルムコーティング錠（25/50mg） カプセル（25/50mg） <sup>f</sup>
薬価 <sup>g</sup>	27.6円/錠剤，51.6円/顆粒（先発品） 15.0円/錠剤，36.9円/顆粒（後発品）	274.5円/25mg，430.1円/50mg

a: L-カルノシン（ $\beta$ -アラニンとヒスチジンから成るイミダゾールジペプチド）亜鉛錯体

b: 保険審査上認める【厚生労働省「保医発0928第1号」（2011年9月28日）】

c: 2017年3月に効能追加

d: 通常，成人の場合（血清亜鉛値，年齢，症状，状態で適宜増減；各添付文書参照）

e: 低亜鉛血症の場合（ウィルソン病の場合：1回50mgを1日3回，最大投与量：250mg/日）

f: 2017年3月31日に経過措置期間満了

g: 2019年10月以降（出典：薬価サーチ）

文献24を一部改変。

の用法・用量は、実際の亜鉛量とは一致していない点に留意すべきである。「亜鉛欠乏症の診療指針 2018」では、「亜鉛欠乏症では、亜鉛を学童以降～成人では 50～150 mg/日を経口投与する」とあるため<sup>7)</sup>、血清亜鉛低値の場合は、「低亜鉛血症」を適応に有し、亜鉛量として 50 mg/日以上投与が可能な酢酸亜鉛製剤が推奨されることとなる。一方、「味覚障害」の治療目的であれば、ポラプレジンク製剤の適応外処方も可能となっている。

## 7 亜鉛投与（自験例）

### 7-1 血清亜鉛値と銅値

上述の記載に基づき、我々は 50 mg/日の用量下で酢酸亜鉛製剤の投与を試みた。

潜在性亜鉛欠乏（血清亜鉛 < 80  $\mu\text{g}/\text{dL}$ ）を呈し、血清銅値が 70  $\mu\text{g}/\text{dL}$  以上の当院外来維持血液透析患者 40 人に対し、酢酸亜鉛製剤（亜鉛量：50 mg/日）を 3 カ月間経口投与した<sup>16)</sup>。測定会社（BML）の血清銅基準値に基づき、3 カ月後の血清銅値が 66  $\mu\text{g}/\text{dL}$  未満の患者に対しては投与を中止し、3 カ月後に再び観察した。その結果、投与 3 カ月後に血清亜鉛値は著明に上昇し、亜鉛欠乏症該当患者（血清亜鉛 < 60  $\mu\text{g}/\text{dL}$ ）が認められなくなったものの、血清銅値は有意に低下し、投与前には認められなかった下限値未満の患者が 3 割出現した。投与中止 3 カ月後の時点で、血清亜鉛値は投与前値まで低下し、血清銅値は投与前値と有意差の認められない値まで回復した。

### 7-2 血球数

亜鉛投与により血清銅値が下限値（66  $\mu\text{g}/\text{dL}$ ）未満となった患者においても、赤血球数、白血球数、血小板数の低下は認められなかった<sup>16)</sup>。「亜鉛欠乏症の診療指針 2018」では、「銅欠乏発現時の血清銅値は 10  $\mu\text{g}/\text{dL}$  未満の症例が多く、血清亜鉛値は 190～250  $\mu\text{g}/\text{dL}$  の症例が多かった。このことから、血清銅が 20～30  $\mu\text{g}/\text{dL}$ 、血清亜鉛値が 200  $\mu\text{g}/\text{dL}$  を超える場合には、銅欠乏に注意する必要がある」と記載されている<sup>7)</sup>。一方、亜鉛製剤の投与で汎血球減少症が認められた透析患者は、血清銅値がいずれも一桁と著明低値となっていることが報告されている<sup>17～19)</sup>。

## 7-3 ESA 抵抗性および体調

血清亜鉛低値の透析患者に対する亜鉛製剤投与により、血清亜鉛値の上昇に付随して貧血の改善や ESA 抵抗性の低下が報告されている<sup>1～4)</sup>。一方、当院の成績では、亜鉛補充により血清亜鉛値が上昇した状態下で、血清銅値が基準値以上/未満にかかわらず、ESA 抵抗性に変化は認められていない<sup>16)</sup>。亜鉛補充による ESA 抵抗性の改善と銅低下による ESA 抵抗性の悪化が相殺し合った可能性も残される。

16 項目からなる体調不良に関する聞き取りアンケート調査においても、亜鉛投与により改善する項目は見いだせていない。多くの合併症を長年にわたり有する透析患者に対し、不定愁訴とも言える体調不良を問う質問と回答選択肢のスコア化で、統計学的に有意な改善を示すことはハードルが高いと考えられる。我々の結果をもとに、透析患者への亜鉛投与の有用性は低いとする結論はあまりにも早計であり、今後の諸家の綿密な臨床研究に期待したい。

## 8 課題と展望

透析患者に対する亜鉛補充の課題と展望を以下に 11 項目列挙する。

- ① 何を目的に補充するのかを明確化する
- ② 基準値（80～130  $\mu\text{g}/\text{dL}$ ）、潜在性亜鉛欠乏（60～80  $\mu\text{g}/\text{dL}$  未満）、亜鉛欠乏症（60  $\mu\text{g}/\text{dL}$  未満）の値を透析患者にそのまま当てはめてよいのかの検証
- ③ 全血亜鉛値のデータ蓄積
- ④ 種々の症状ごとの適切な亜鉛投与量および期間、あるいは無効時の投与打ち切り時期の検証
- ⑤ 銅欠乏に至らないための、患者背景、初期投与量、維持用量、投与期間のデータ蓄積
- ⑥ 許容しうる血清亜鉛上限値の設定
- ⑦ 許容しうる血清銅下限値の設定
- ⑧ 血清セルロプラスミン値測定意義の検証
- ⑨ 銅欠乏時の臨床症状と判断基準の明確化
- ⑩ ESA 抵抗性に対する鉄充足度との関係解明
- ⑪ 併用薬との相互作用の解明

亜鉛の心・血管石灰化進展抑制作用の可能性を期待させる基礎試験<sup>20, 21)</sup>、CKD 患者における血清亜鉛値と腎機能低下との関連<sup>22)</sup>、透析患者における血清亜鉛低値と感染症による入院および生命予後との関連<sup>23)</sup>が



報告されている。今後は、QOL・ADLのみならず、臓器保護や生命予後改善も視野に入れた本領域での亜鉛研究に期待したい。

## おわりに

日本臨床栄養学会の「亜鉛欠乏症の診療指針」に加え、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、透析患者への亜鉛の投与機会が増加している。血清亜鉛低値患者への亜鉛補充は、血清亜鉛値を上昇させるというシンプルな構図の背景に、亜鉛、銅、鉄の三者関係が潜んでいる。この三者関係は、亜鉛の副作用に繋がるとともに、ESAの反応性に対して複雑に交絡しているものと思われる。

透析医療現場では、鉄含有リン吸着剤や鉄利用効率亢進作用を兼ね備えた経口腎性貧血治療薬であるHIF-PH阻害薬が使用可能となっている。このような薬剤併用下での亜鉛補充は、三者関係をさらに複雑なものにするのは明らかである。どのような背景の患者に対し、いかなる初期投与量、投与期間、維持用量であれば、銅欠乏を招来することなくESA抵抗性や臨床症状を改善しうるのであるのか、またそのさいの至適血清亜鉛値の範囲、許容しうる血清銅下限値、併用薬の影響などのデータ蓄積が希求される。

利益相反自己申告：永野伸郎（協和キリン，ノーベルファーマ；講演料），その他の著者に申告すべきものなし。

## 文 献

- 1) 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.
- 2) 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.
- 3) 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.
- 4) 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.
- 5) 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.
- 6) 見玉浩子, 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.
- 7) 見玉浩子, 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.
- 8) 永野伸郎, 伊藤恭子, 筒井貴朗: 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. *日透医誌* 2018; 33: 484-491.
- 9) 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.
- 10) 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.
- 11) 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.
- 12) Sprenger KB, Bundschu D, Lewis K, et al.: Improvement of uremic neuropathy and hypogeusia by dialysate zinc supplementation: a double-blind study. *Kidney Int* 1983; 16: S315-S318.
- 13) 五味朋子, 湯原幹男, 中山大典, 他: 慢性血液透析患者の亜鉛代謝に関する2, 3の知見. *透析会誌* 1984; 17: 39-46.
- 14) 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.
- 15) Tonelli M, Wiebe N, Hemmelgarn B, et al.: Trace elements in hemodialysis patients: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med* 2009; 7: 25.
- 16) 溜井紀子, 藤本裕子, 熊井梢恵, 他: 血液透析患者における亜鉛投与の血清銅に対する影響. *学会誌 JSPEN (印刷中)*.
- 17) 中野素子, 鎌田真理子, 古谷昌子, 他: 銅欠乏による汎血球減少症とESA療法低反応性を呈した維持血液透析患者の1例. *透析会誌* 2014; 47: 85-90.
- 18) Kadoya H, Uchida A, Kashihara N: A case of copper deficiency-induced pancytopenia with maintenance hemodialysis outpatient treated with polaprezinc. *Ther Apher Dial* 2016; 20: 422-423.
- 19) 宮崎良一, 宮城恭子, 川村佳佳: 酢酸亜鉛投与中に低銅性血液学的異常を呈した維持血液透析中の3例. *透析会誌* 2019; 52: 177-184.
- 20) 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.
- 21) Voelkl J, Tuffaha R, Luong TTD, et al.: Zinc inhibits phosphate-induced vascular calcification through TNFAIP3-mediated suppression of NF- $\kappa$ B. *J Am Soc Nephrol* 2018; 29: 1636-1648.
- 22) Damianaki K, Lourenco JM, Braconnier P, et al.: Renal handling of zinc in chronic kidney disease patients and the role of circulating zinc levels in renal function decline. *Nephrol Dial Transplant* 2019 doi: 10.1093/ndt/gfz065. (Epub ahead of print)

- 23) Yang CY, Wu ML, Chou YY, et al. : Essential trace element status and clinical outcomes in long-term dialysis patients : a two-year prospective observational cohort study. Clin Nutr 2012; 31 : 630-636.
- 24) 永野伸郎, 藤本裕子, 村田優香, 他 : 味覚障害 (3) 透析患者における亜鉛欠乏と亜鉛補充療法, 臨牀透析 2020; 36 : 43-48.