



2022年3月17日放送

亜鉛の生理と病理

上尾中央総合病院 栄養サポートセンター
センター長 大村 健二

亜鉛は必須微量元素の一つです。ヒトにとって必須微量元素は鉄、亜鉛に加え銅、セレン、クロム、マンガン、モリブデン、コバルト、ヨウ素の9元素で、いずれも重要な生理活動を有しています。とりわけ亜鉛は、鉄を凌駕する最も重要な微量元素とされているのです。

亜鉛は多くのたんぱく質に組み込まれており、ヒトの genome はおよそ 3,000 の亜鉛たんぱくをコードしています。

また、遺伝情報の発現に関与するたんぱく質は、ほとんどが亜鉛含有たんぱく質です。転写因子、DNA の修復に関与する酵素、mRNA の情報をタンパクに翻訳する酵素など、DNA や RNA と関係する酵素は核酸と結合する部位が必要です。この結合部位は、アミノ酸鎖と亜鉛の配位が指のような形をしているために zinc finger と呼ばれています。

さらに、亜鉛は多くのたんぱく質の高次構造を維持するための構造中心となっています。たんぱく質は遺伝子から翻訳された後、折りたたまって二次構造、さらには三次構造を形成して様々な機能を発揮します。したがって、亜鉛は数多くのたんぱく質の機能に関与しているのです。

具体的には、亜鉛は様々なサイトカイン、受容体などを構成する成分で、300 を超える酵素の活性に関与しています。

亜鉛の動態、体内分布

亜鉛の病態、体内分布についてご説明します。食事中的亜鉛は十二指腸と空腸で吸収され、末梢組織に分配されます。亜鉛の約 60%は骨格筋に、30%は骨に、5%は肝臓と皮膚に貯蔵され、血液中には0.1%が存在するのみです。また、過剰な亜鉛は胃腸からの分泌、粘膜細胞や皮膚の脱落、および尿を介して体外へ排泄されます。

亜鉛欠乏症の特徴的な症状として、味覚障害と腸性肢端皮膚炎にみられる皮膚症状が亜鉛欠乏によるものと確定したのは、中心静脈栄養の開発・普及と深く関連しているのです。

1979 年台初頭に普及を始めた TPN によって、組成がすべて明らかな人工栄養のみで長期間生命を保つことが可能になりました。それに伴って、亜鉛を含まない輸液を用いた TPN を施行した症例で、特徴的な皮膚症状が報告され始めたのです。その皮膚症状は、腸性肢端皮膚炎のものに酷似していました。さらに、亜鉛の投与で皮膚症状の劇的な改善が見られたのです。PubMed で亜鉛欠乏症の論文を検索しますと 1975 年を境に Hit する論文数が著増します。TPN の普及が、亜鉛欠乏症にスポットライトが当てられる契機となった証拠であると思います。

亜鉛欠乏に陥るリスク

亜鉛欠乏に陥るリスクに移ります。その中でも本日は高齢者、慢性腎臓病（CKD）と糖尿病、褥瘡、およびキレート作用のある薬剤の長期服用について説明いたします。

長野県の 7 国保診療所で行われた血清亜鉛値の測定では、高齢者の約 25% に低亜鉛血症を認めました。高齢者音血清亜鉛値低下の原因には摂取量不足、消化吸収能の低下、高い生活習慣病罹患率、亜鉛欠乏をきたしやすい薬剤の使用などが考えられています。

CKD、とりわけ糖尿病性腎障害患者では、低亜鉛血症に陥りやすいことが報告されています。また、ネフローゼ症候群では尿中へのたんぱく排泄に伴って亜鉛が失われ、亜鉛欠乏を来します。さらに、透析症例では透析液中へ亜鉛が喪失されるのです。

亜鉛摂取量が少ないと、CKD に進展しやすいことや、低亜鉛血症は末期 CKD のリスクであることも報告されています。また、亜鉛の補充は HD 症例にみられる腎性貧血のエリスロポエチンに対する反応を改善することも報告されています。

糖尿病では、亜鉛の尿中排泄の増加から亜鉛欠乏状態になるリスクが高まります。また、インスリンは 2 分子の亜鉛を含有しているため、インスリンの合成・分泌にも亜鉛が必要です。さらに、インスリン受容体の機能にも亜鉛が関与しています。したがって、糖尿病に亜鉛欠乏を合併すると糖尿病が悪化することになります。なお、前糖尿病患者に対する亜鉛の補充は血糖および血清脂質の改善効果を示すことが報告されています。

当院で褥瘡症例の血清亜鉛値を測定したところ、9 割近くの症例に血清亜鉛値の低値を認めました。多くの褥瘡症例は高齢者であり、しばしば CKD や糖尿病を合併します。加えて褥瘡局所からのたんぱく喪失、褥瘡に伴う炎症などによって血清亜鉛値の低下に拍車がかかるものと考えられます。

キレート作用を有する薬剤の長期服用も亜鉛欠乏を引き起こす可能性があります。痛風やパーキンソン病、甲状腺機能亢進症の治療薬を服用している症例では注意が必要です。

では、日常の臨床ではどのような症状から亜鉛欠乏症を疑えばいいのでしょうか。亜鉛欠乏症の症状として味覚障害はつとに有名ですが、ご高齢の方が「最近美味しいものがなく

なったねえ」とおっしゃった場合にも亜鉛欠乏症を疑うべきです。

皮膚症状では、先に述べた腸性肢端皮膚様の皮膚症状以外にも皮膚掻痒症、皮膚の脆弱化、痒みを伴う角化傾向の強い皮疹、慢性湿疹様の肥厚の強い皮疹などが報告されています。

さらに、最近元気がない、体重が減った、体がだるい、疲れやすいなどといった不定愁訴に対しても、高齢者やCKDなどのリスクを有する症例には亜鉛欠乏を疑う必要があるのです。

COVID-19 と低亜鉛血症

新型コロナウイルスの感染 COVID-19 については、低亜鉛血症と重症化に関する数多くの論文が発表されています。PubMed で COVID-19 と zinc deficiency をキーワードに検索しますと、昨年 1 年間で 77 の論文がヒットします。COVID-19 に限らず、欧米では以前より低亜鉛血症がウイルス感染症や細菌感染症に及ぼす影響について検討されてきたのです。

新型コロナウイルスに対する亜鉛補給の有効性を検証するランダム化比較試験は実施されていません。しかし、これまで報告された成績からは亜鉛補給の利点が強く示唆されているのです。その機序として亜鉛の補給は粘膜繊毛クリアランスを改善する、上皮細胞間の tight junction を強化する、ウイルスの複製を抑制する、抗ウイルス免疫を維持する、過剰な炎症反応を抑制する、などが挙げられています。その結果肺の損傷を軽減し、二次感染を最小限に抑えると推測されるのです。

COVID-19 の重症化因子と低亜鉛血症に陥るリスク因子には重複しているものが数多くあります。高齢、心疾患、糖尿病、肥満、CKD、血液透析、悪性腫瘍、肝硬変、慢性閉塞性肺疾患などで高齢者や合併疾患を有する COVID-19 患者の死亡率が高いのには低亜鉛血症が関与している可能性があるのです。

ウイルス感染や細菌感染が重症化しやすい症例に対する適切な亜鉛の補給は有意義であるといえます。そのような症例には血清亜鉛値を測定し、必要性を考慮して予め亜鉛を補給しておくことが勧められます。

亜鉛の補給には、低亜鉛血症治療薬である酢酸亜鉛水和物製剤や亜鉛含有胃潰瘍治療薬ポラプレジンクを用います。ポラプレジンクは酢酸亜鉛水和物製剤と比較して安価ですが、投与する場合には病名に胃潰瘍を追加する必要があります。また、ポラプレジンクの 1 日投与量 150mg (2錠) に含まれる亜鉛は 34mg であり、この量は成人の亜鉛欠乏症の治療にはやや不足である可能性があります。目的や症状に合わせてどちらかを選択します。

まとめ

今日のまとめです。亜鉛は生体にとって最も重要な微量元素です。

亜鉛欠乏の症状は皮膚炎、脱毛、易感染性、味覚障害、創治癒遅延などで、多くの医師が考えているより遥かに多彩です。高齢者や、褥瘡、腎疾患、糖尿病症例では血清亜鉛値の低下をきたしやすいです。

キレート作用を有する薬剤の長期服用でも亜鉛欠乏のリスクが高まります。

低亜鉛血症があると、ウイルスや細菌の感染に対する抵抗性が低下します。感染症が致命的となる可能性が高い症例では、予め低亜鉛血症を是正しておくことが望まれます。

亜鉛欠乏に陥るリスク、欠乏に傾く病態、およびその症状を念頭におき、早期診断と適切な補充を行うことが重要です。