

## 諸疾患における亜鉛測定の意義 —内科領域を中心として—

近畿健康管理センター・ウエルネスなんば診療所 宮田 學

### 要約

生体内の亜鉛含有量は、体重 70kg の成人で約 2.0g にすぎないが、その多彩な生理作用によりほとんど臨床全科にまたがる多種の疾患において亜鉛補充療法を考慮すべき病態が存在する。血清亜鉛の基準値は原子吸光法で 84 ~ 159  $\mu\text{g}/\text{dL}$  であるが検査施設によりばらつきが大きい。近年開発された比色法による自動分析の基準値を設定し、精度管理に努めなければならない。血清亜鉛は日内変動を示し、午前中に高く午後に低下する。

亜鉛には、鉄におけるフェリチンのような貯蔵蛋白が存在せず、日々必要量を補給しなければならない。通常過剰症はみられず、きわめて安全域の広い必須微量元素である。血清亜鉛は全身の亜鉛量の約 1% を占めるにすぎないが、全身の亜鉛欠乏の指標として有用である。

非代償性肝硬変症など亜鉛欠乏を呈する病態に対する治療量としては、成人の 1 日必要量 15mg の数倍から 10 倍の 100 ~ 150mg の亜鉛投与が必要である。

クローン病、慢性膵炎では、血清亜鉛は低下する。心筋梗塞急性期における血清亜鉛の低下は予後推測因子として重要である。慢性腎不全では血清亜鉛は低値を示し、亜鉛補充療法により腎性貧血に対するエリスロポエチン投与量の減量が可能である。亜鉛欠乏性貧血は女子長距離ランナーや重症心身障害児にみられ、鉄剤単独投与では貧血は改善されず、亜鉛の併用投与により初めて回復する。膠原病、リウマチ性疾患では血清亜鉛は低値を示し、亜鉛補充治療により症状は改善する。

高齢者では血清亜鉛は低下傾向にあり、日々十分な亜鉛摂取により亜鉛欠乏症に陥らないよう注意することが肝要である。亜鉛欠乏の主要症状は、高度の食思不振、活動性の低下、抑うつ傾向、味覚障害、褥瘡などで、老健施設、老人病院などでは老衰として見逃され放置されていることが少なくない。亜鉛投与により見違えるほど元気になる例がある。

### はじめに (図 1, 表 1 ~ 2)

生体を構成するすべての物質は元素より成るが、生体重量の 96 ~ 97% は主要元素である酸素 (O)、炭素 (C)、水素 (H)、窒素 (N) の 4 元素で占められる。残りの 3 ~ 4% が準主要元素であるナトリウム (Na)、カリウム (K)、カルシウム (Ca)、マグネシウム (Mg)、塩素 (Cl)、リン (P)、硫黄 (S) の 7 元素で占められる (図 1)。それ以

外の元素は生体内にごく微量しか含まれておらず全部合わせても生体重量の 0.02% を占めるにすぎない。これらの元素は生体内にごく微量、痕跡的にしか存在しないという意味で Trace Elements と命名され、微量元素と訳されている。微量元素には、生体の発育、生命の維持にとって不可欠な栄養素としての必須微量元素と生体にとって有害物質として働く有害元素があるが、必須微量元素といえども多量では有害作用を示す。

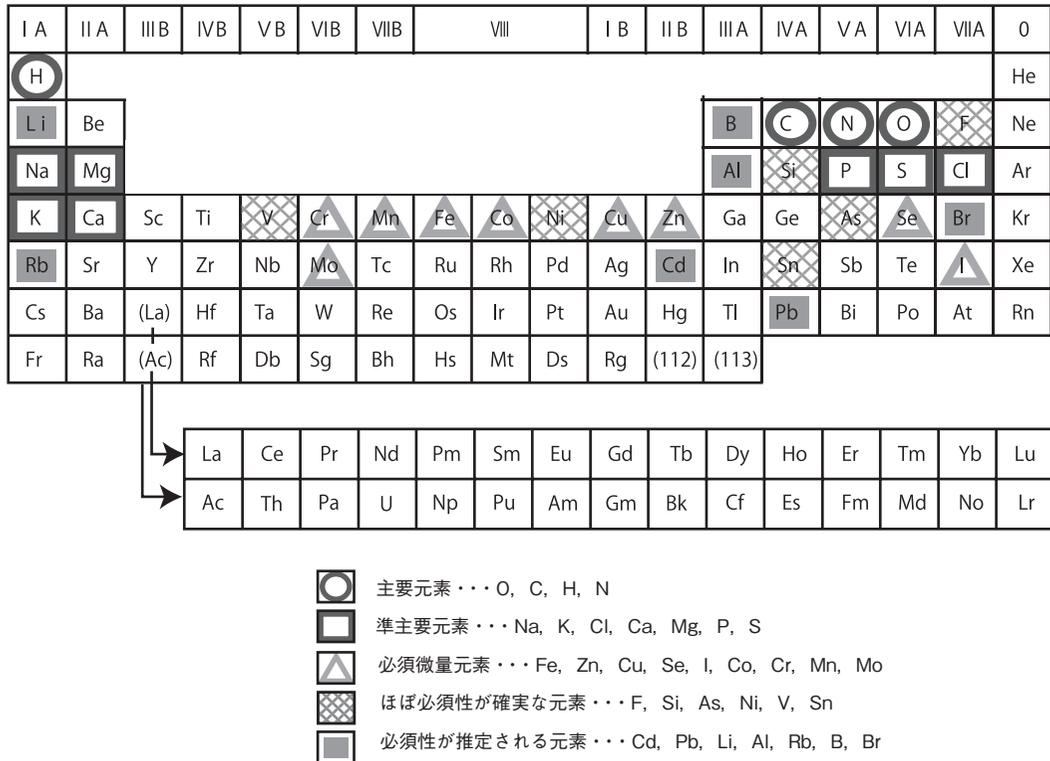


図 1 主要元素，準主要元素，必須微量元素

現在必須微量元素として認定されているのは、鉄 (Fe)、亜鉛 (Zn)、銅 (Cu)、セレン (Se)、ヨウ素 (I)、コバルト (Co)、クロム (Cr)、マンガン (Mn)、モリブデン (Mo) の 9 元素である。

必須微量元素の認定条件としては、不足した場合に欠乏症がおこること、その不足した元素を補給することにより欠乏症が改善することが証明されなければならない。

そのほかに、ある元素が生命維持に必要な酵素あるいは蛋白の構成成分であることが証明されれば必須微量元素と認定される。

必須微量元素の研究はまず牧畜の分野で始まり、次いでヒトにおける研究が進められてきた。多くの国際会議は農学系と医学・薬学系の合同会議として開催され、1960 年代より微量元素に関する書籍や亜鉛代謝に関する著書が数多く出版されている。

わが国でも 1980 年代に入り微量元素と生体に

関する著書が出版され、亜鉛と臨床あるいは微量元素と疾患に関する著書がいくつか出版されている<sup>1-3)</sup>。表 2 に鉄以外の必須微量元素の欠乏症と過剰症を示す<sup>4)</sup>。

## 1. 亜鉛欠乏症発見の歴史 (図 2, 表 3)

亜鉛の必須性がラットで証明されたのが 1934 年<sup>5)</sup>、ヒトにおいて亜鉛欠乏症の第 1 例が報告されたのが 1961 年で今からわずかに 50 年前のことである<sup>6)</sup>。その後、同様の症状がエジプト、アフリカなどでみられるクワシオコール症例でも報告され、一部の症状は亜鉛投与で改善された。アメリカの成長遅延の小児の毛髪内亜鉛濃度が低値であり亜鉛投与で成長促進がみられることがわかってきた。

腸性肢端皮膚炎 (Acrodermatitis Enteropathica) は、発育遅延を伴い難治性皮疹をはじめ多彩な症

表 1 主要元素および準主要元素

元素	記号	性質	体内存在量 概数(g)*	主要な機能
酸素	O	非金属	43,000	水分, 炭水化物, 脂質, 蛋白質の構成成分
炭素	C	非金属	16,000	炭水化物, 脂質, 蛋白質の構成成分
水素	H	非金属	7,000	水分, 炭水化物, 脂質, 蛋白質の構成成分
窒素	N	非金属	1,700	蛋白質, ペプチド, アミノ酸の構成成分
カルシウム	Ca	軽金属	1,160	骨構成成分, 酵素の活性化, 細胞外陽イオン
リン	P	非金属	670	骨構成成分, エネルギー代謝
カリウム	K	軽金属	150	細胞内陽イオン
硫黄	S	非金属	112	蛋白質, ペプチド, アミノ酸の成分
塩素	Cl	非金属	85	細胞内外陰イオン
ナトリウム	Na	軽金属	63	細胞外陽イオン
マグネシウム	Mg	軽金属	25	酵素の活性化, 細胞内陽イオン

\*体重 70 キログラムのヒト

表 2 微量元素の欠乏症と過剰症 (松田一郎: 1992)

生化学的機能		欠乏症	過剰症	1日要求量	食事源
亜鉛	100 以上の亜鉛蛋白 (酵素)	食欲不振 発育障害 性成熟障害 免疫能不全 味覚異常 脱毛	銅欠乏症	乳児 3 ~ 5 mg 小児, 成人 15 mg	肝, 肉, 魚
銅	銅酵素, セルロプラスミン 結合織生成	貧血・発育障害 骨粗鬆症 白血球減少	肝機能障害	乳児 0.5 ~ 0.1 mg 小児, 成人 0.1 ~ 3.0 mg	貝, カニ 肉 豆
マンガン	マンガン酵素, ビルビン酸カルボキシレーズ スーパーオキシドジスムターゼ	ヒトでは不明 動物では 発育不全 歩行障害 骨異常, 不妊症	神経障害	乳児 0.5 ~ 1.0 mg 小児, 成人 1.0 ~ 5.0 mg	木の实 茶 穀類
セレン	グルタチオンペルオキシダーゼ セレン蛋白-P	ヒトでは, 心筋障害 動物では, 肝壊死 筋ジストロフィ 腓肭維症	粘膜障害 (鼻, 眼, 上気道) 易刺激性 消化不良	乳児 0.01 ~ 0.06 mg 小児, 成人 0.02 ~ 0.2 mg	海産物 肉 穀類
クロム	糖代謝の維持に必要な インスリン機能の補助	ヒトでは, 糖代謝障害 動物では, 発育不全, 糖質, 蛋白, 脂質代謝 の障害	肝, 腎機能障害 肝, 上気道癌	乳児 0.01 ~ 0.04 mg 小児, 成人 0.02 ~ 0.2 mg	肉, チーズ 穀類 brewer の イースト
コバルト	ビタミン B <sub>12</sub> の構成成分	ヒトでは不明 動物では, 貧血・発育不全	多血症 甲状腺肥大	未定 (0.1 mg)	緑色野菜
モリブデン	モリブデン酵素 キサンチオキシダーゼ アルデヒド, サルファタイトド分解酵素	ヒトでは不明 動物では, 発育不全 食欲不振	痛風様症状 銅のアンタ ゴニスト	乳児 0.03 ~ 0.08 mg 小児, 成人 0.05 ~ 0.30 mg	肉 穀類 豆

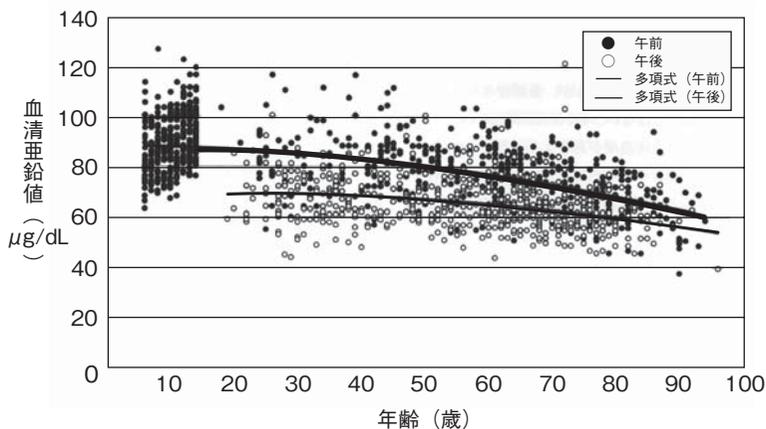


図2 加齢による血清亜鉛濃度と日内変動（倉澤隆平：2005）

表3 亜鉛欠乏症発見の歴史

1934年	亜鉛の必須性がラットで証明される
1940年	亜鉛酵素（炭酸脱水酵素）発見
1956年	肝硬変で血清亜鉛の低下を報告（Vallee）
1961年	ヒトの亜鉛欠乏症発見（Prasad）
1972年	毛髪分析で小児の亜鉛欠乏症発見
1973年	先天性亜鉛欠乏症の証明（腸性肢端皮膚炎）
1974年	粉乳中の低亜鉛含有量が問題化
1975年	高カロリー輸液で亜鉛欠乏症発見（岡田）
1976年	米国で一般市民の血清亜鉛の実態調査開始
1977年	亜鉛欠乏症における免疫異常の報告
1984年	肝性脳症が亜鉛投与で改善の報告（Reding）
1996年	女子長距離ランナーの亜鉛欠乏性貧血の報告（西山）
2001年	腎性貧血に対するエリスロポエチン投与量が亜鉛投与で減量できることを報告（岩崎）
2005年	長野県住民の血清亜鉛実態調査（倉澤）

状を示す予後不良の疾患であったが、1973年、Barnes & Moynahanにより亜鉛内服治療により完全寛解した症例が報告され<sup>7)</sup>、先天的な亜鉛結合蛋白の欠損による亜鉛吸収障害をきたす常染色体劣性の遺伝性疾患であることが判明した。わが国でも、1975年、森嶋らが、亜鉛内服が奏効した腸性肢端皮膚炎の1例を報告した<sup>8)</sup>。

1974年、粉ミルク中の亜鉛含有量不足による乳児の亜鉛欠乏症が問題になった。体重あたりの需要量の多い新生児あるいは小児には微量元素の

欠乏症が起こりやすく、鉄、亜鉛、銅などの欠乏症には十分注意しなければならない。

1975年、岡田らは、高カロリー輸液中にみられた亜鉛欠乏症を報告した<sup>9)</sup>。小腸切除術を施行した短腸症候群の小児などに難治性皮疹と下痢、腹痛、嘔吐などの腹部症状や発熱など重篤な症状をきたす症例がみられ、その症状が腸性肢端皮膚炎のそれに酷似することより亜鉛欠乏症を疑い血清亜鉛を測定したところ著明な低亜鉛血症を認め、これらの症状は亜鉛投与により改善した。Keyらも Total Parenteral Alimentation の経過中にみられた急性の亜鉛欠乏症を報告している<sup>10)</sup>。

1976年から1980年にかけて米国で一般市民を対象とした血清亜鉛濃度の実態調査が実施された。その結果、高齢になるに従って血清亜鉛は低下傾向を示し、高齢者の亜鉛欠乏症が注目されるようになった。

わが国では、倉澤らが、長野県住民の血清亜鉛濃度を調査し、全成人の20%が基準値の下限である  $65 \mu\text{g}/\text{dL}$  以下であり、高齢になるに従って亜鉛欠乏をうかがわせる症例が多くなることを報告した<sup>11)</sup>（図2）。

倉澤が2003年から2008年までの5年間に人口5,500名の地区を診療圏とする診療所で亜鉛欠乏症を疑った症例は500名を超え、そのうちの350名は顕在性の亜鉛欠乏症で、食思不振、味覚障害、舌痛、褥瘡などの亜鉛欠乏症状は亜鉛投与により

速やかに軽快，治癒させることができたと報告している<sup>12)</sup>。

## 2. 亜鉛の1日必要量と亜鉛欠乏症の診断基準 (表4, 図3)

亜鉛の1日必要量は，食餌性の亜鉛の吸収率を40%と考えて，成人で15mgとされている。妊娠中あるいは授乳中の女性は，成人の必要量より多い1日20～25mgを摂取しなければならない(表4)。妊娠中の亜鉛不足は奇形の発生が高率であることが動物実験で証明されている。母体の亜鉛不足は胎児・乳児の発育障害をきたす。

日本人に不足しがちなミネラルは，カルシウム，マグネシウム，鉄，亜鉛，銅などであり，とくに高齢者では血清亜鉛濃度は低値を示す(図3)。高齢者では栄養学的にも諸疾患の治療にも亜鉛は重要で，とくに75歳以上の後期高齢者では亜鉛欠乏症に対する注意が必要で，むしろ成人量より多量の亜鉛摂取が必要であると考えられる<sup>13)</sup>。

表4 亜鉛の1日必要量

生後6ヵ月まで	3mg
生後12ヵ月まで	5mg
10歳まで	10mg
成人	15mg
妊娠中	20mg
授乳中	25mg
高齢者	?

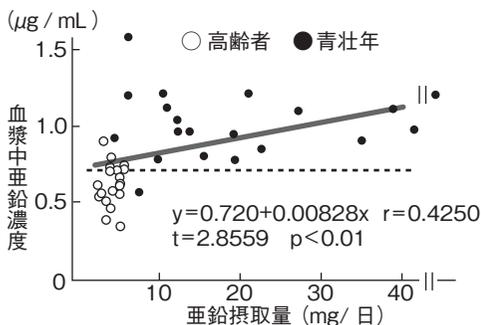


図3 亜鉛摂取量と血漿亜鉛濃度の関係 (糸川嘉則：1995)

横井らは，放射性亜鉛を用いて亜鉛栄養の正常と低下を分ける血清亜鉛濃度の臨界点は80 μg/dLであると主張している<sup>14)</sup>。

血清亜鉛の基準値は84～159 μg/dLであるが，富田は亜鉛欠乏症の診断基準として血清亜鉛濃度60～79 μg/dLは亜鉛欠乏あるいは潜在性欠乏症，59 μg/dL以下は顕在性の欠乏症とすることを提唱している<sup>15)</sup>。日本臨床社から，5年に1度「広範囲血液・尿化学検査」が出版され，臨床検査の指標とされているが，2010年1月第7版において柳澤らは，日本人の血清亜鉛の正常範囲を午前採血で80～130 μg/dLとする富田らの主張する目安値を紹介している<sup>16)</sup>。

血中の亜鉛量は体内亜鉛含有量の約1%にすぎず，身体活動やストレスにより肝臓その他への体内シフトがみられる。血清亜鉛濃度は午前8時に最高，午後3時に最低になる<sup>17)</sup>。

赤血球中には血清の10倍，白血球中には赤血球のさらに10倍の亜鉛が含まれ<sup>18)</sup>，血清亜鉛の測定に際しては，血球中の亜鉛の溶出を避けるために採血後速やかに血清分離することが必要である。溶血にはとくに注意しなければならない。亜鉛欠乏の診断には白血球中の亜鉛濃度を指標にした方がよいという意見もあるが，臨床的には測定が容易な血清の亜鉛を用いるのが実際的であろう。

亜鉛欠乏時には亜鉛酵素の活性は低下する。代表的な亜鉛酵素のひとつであるアルカリホスファターゼも亜鉛欠乏時には有意に低下する<sup>19)</sup>。亜鉛欠乏症と診断するアルカリホスファターゼ活性の基準は決め難い面もあるが，治療による欠乏症状の改善とともにアルカリホスファターゼの活性が上昇してくるので，治療効果の判定には有用である。

また，亜鉛酵素のひとつであるアンギオテンシン変換酵素を亜鉛添加と無添加の系で測定し，その差によって亜鉛欠乏の程度を把握しようとする試みもある<sup>20)</sup>。すなわち，亜鉛欠乏のない状態では亜鉛添加と無添加で測定した酵素活性に差はないが，亜鉛欠乏状態でみられる酵素活性の低下は亜鉛添加により改善する。亜鉛飽和状態にお

る活性との差により欠乏状態の程度が推測される。

### 3. 血清亜鉛の測定と亜鉛治療 (図4~5)

血清亜鉛の測定は従来原子吸光法によって行われてきた。原子吸光法による亜鉛の測定値は試料の蛋白濃度により影響を受ける。試料中の蛋白濃度をほぼ一定に保たないと正確な定量は困難である。我々は、5倍希釈血清の標準添加法による定量が正確に行えることを確かめた上で、20歳代

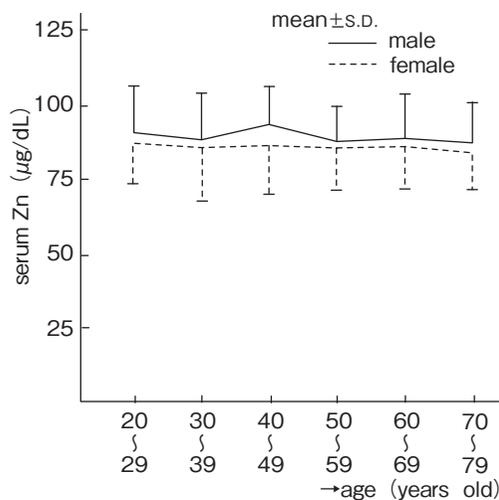


図4 加齢による血清亜鉛濃度の変動 (宮田学：1987)

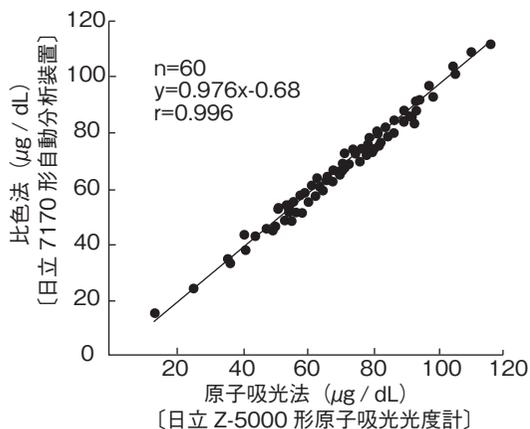


図5 生化学自動分析装置を用いた亜鉛比色測定法 (日暮和彦ほか：2007)

より70歳代までの年齢層別の血清亜鉛濃度を測定した。末梢血液検査および一般生化学検査の全項目が正常範囲にある病院外来受診者の血清亜鉛濃度は加齢の影響を受けず、年齢にかかわらず同一の基準値を用いて差し支えないと判断された。男285例、女380例の血清亜鉛濃度の平均値は、男88.75 µg/dL、女85.75 µg/dLで、2標準偏差以内の正常範囲は男59.48 ~ 118.02 µg/dL、女56.20 ~ 115.05 µg/dLであった<sup>21)</sup>(図4)。住民健診において高齢者に低亜鉛血症が多いのは、高齢になるに従って亜鉛欠乏症の頻度が高くなることを示しているのであって、高齢者といえども蛋白代謝その他に異常がなければ低亜鉛血症をきたすことはない。身体活動が不活発になり栄養状態が悪くなってはじめて低亜鉛血症は起こってくるものと考えられる。

近年、簡便で正確な比色法による生化学自動分析用試薬が開発された<sup>22)</sup>。その測定原理は、試料中の亜鉛をキレート剤である2,5-フェノールナトリウムと化合させてできた錯体の色を比色して定量するものである。原子吸光法での測定値と相関係数0.996という極めて高い相関を示す(図5)。亜鉛の比色定量法は今まで困難であったが、血清亜鉛の測定は近い将来原子吸光法にとってかわって比色法が主体になると考えられる。

血清亜鉛の基準値は検査施設によってかなりのばらつきがあり学会発表や患者紹介にも支障をきたすという意見が多いが、技術的に測定誤差の生じる可能性の少ない比色法において基準値を検討し直すと同時に、厳密な精度管理が必要であろう。

低亜鉛血症を示す症例は、亜鉛欠乏症を疑い亜鉛投与を行う必要があるが、医療用の亜鉛製剤は数が少なく保険適用も限られている。現在、医療用の内服亜鉛製剤としては、胃潰瘍治療薬であるカルノシン亜鉛(ポラプレジンク)とウイルソン病における銅吸収阻害剤としての高単位の酢酸亜鉛製剤の2種類があるのみである。最近では、亜鉛欠乏症の病名で亜鉛投与を保険診療として認める府県も少しずつ増えてきているが、実際の治療現場では院内製剤やサプリメントを用いた治療も考慮しなければならないのが現状である。現在ド

ラッグストアやコンビニエンスストアなどで健康食品としてグルコン酸亜鉛製剤、天然牡蠣肉エキス、酵母亜鉛製剤などが広く安価に販売されている。

また、現在、数多くの経腸栄養剤が多くの疾患に投与され、介護施設などでも栄養補給の補助手段として用いられるが、微量元素の添加量はましまちで、長期にわたる経管栄養では亜鉛欠乏症に十分注意する必要がある<sup>23)</sup>。使用する製剤により亜鉛欠乏症を起こしやすいものと起こしにくいものがあり、亜鉛が十分含有されている製品を選択すべきである。

著明な低亜鉛血症をきたす病態に対しては亜鉛の経静脈投与も考慮しなければならないが、輸液用の微量元素製剤は現在高カロリー輸液時の補充用として使用が限定されている。微量元素の経静脈投与については過剰症ないし急性中毒に対して十分注意を払う必要があるが、点滴静注や通常の静脈注射による投与が可能な亜鉛製剤の開発が望まれる。

#### 4. 亜鉛の臓器分布 (表5, 図6)

人体の総亜鉛含有量は、体重70kgの人で約2.0gにすぎない。亜鉛は広く体内諸臓器に分布し、細胞内に存在する微量元素としては最も多い。その約60%は筋肉に、約30%は骨に存在し、残りの10%が、肝臓、膵臓、腎臓、脳、皮膚、前立腺などに存在する(表5)。

諸種の病態における亜鉛欠乏症に対して亜鉛投与が行われるが、亜鉛は極めて安全域の広い金属元素で、通常過剰症はみられない。急性中毒は偶発的な異常暴露以外ではみられず、慢性中毒の報告はない。鉄の過剰投与による医原性ヘモクロマトーシスのような過剰症がみられないのは、鉄におけるフェリチンのような貯蔵蛋白が亜鉛に存在しないことと、亜鉛イオンおよび亜鉛錯体の特殊な物理化学的性質よると考えられている<sup>24)</sup>。

成人における亜鉛の1日必要量は15mgであるが、下腿潰瘍や代償不全期の肝硬変などには硫酸亜鉛600～660mg(亜鉛量として136～150mg)

表5 亜鉛の体内分布 (g)

	ICRP	NRC	Jackson
全身	2.3	2.3	2.7
筋肉	1.5 (65%)	1.4 (62%)	1.5 (57%)
骨	0.48 (21%)	0.66 (29%)	0.77 (29%)
肝臓	0.085	0.041	0.13
脂肪組織	0.024		
消化管	0.023	0.025	
血液	0.018	0.009	
脳	0.017	0.018	0.04
腎臓	0.015	0.020	0.02
皮膚	0.015	0.030	0.16
肺	0.011	0.017	
心臓	0.0084	0.0087	0.01
毛髪	0.0052		<0.01
脾臓	0.0032	0.0038	
膵臓	0.0025		

の投与が行われる。Wilson病における銅の腸管吸収抑制のために開発された酢酸亜鉛製剤でも1錠中に亜鉛50mgを含む錠剤を1日3錠150mgが投与される。小児には25mg錠を3錠、1日75mgが投与される<sup>25)</sup>。

亜鉛は主として十二指腸あるいは小腸上部で吸収される。一般に微量栄養素の吸収は、濃度勾配による受動輸送と、特異な結合蛋白による能動輸送の2つの機序によって行われる。

ビタミンや微量元素、その他の微量栄養素などは、体内に過剰に存在するか充足されていれば吸収は低く抑えられ、欠乏状態であれば吸収率が高くなるという恒常性維持機能が働いている。

亜鉛の吸収は高齢者では有意に低下するが、膵液中への亜鉛排出には老若差を認めない。我々は、早朝空腹時に硫酸亜鉛220mg(亜鉛量として50mg)を300mLの水に溶かして飲用させ45歳以下の若年者8例と70歳以上の老年者7例で比較した。老年者では負荷後60分から180分までの血清亜鉛濃度は若年者に比して何れも有意に低く、吸収の低下が示唆されたが(図6)、パンクレオザイミン・セクレチンテスト(P-Stest)時

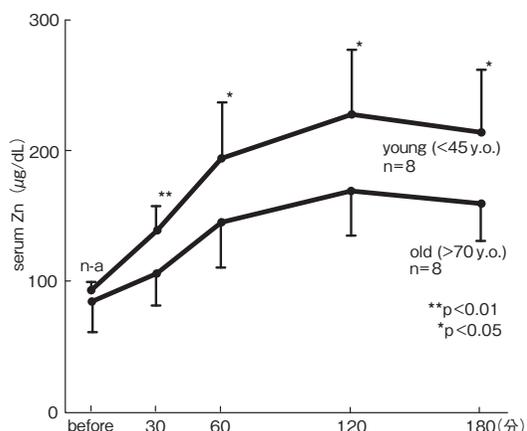


図6 経口亜鉛負荷試験による亜鉛吸収の老若差 (宮田学：1987)

における尿液中への亜鉛排出には老若差は見られなかった<sup>21)</sup>。

腸管より吸収された亜鉛は血中に入り、アルブミンや $\alpha$ 2マクログロブリンと結合して全身の各臓器に運ばれる。肝臓や腎臓に運ばれた亜鉛はメタロチオネインと結合して細胞内亜鉛濃度の恒常性維持に寄与している。メタロチオネインは、1957年ウマの腎臓より抽出されたカドミウム含有蛋白で、分子量6,500～7,000の酵素活性を持たない金属蛋白である。システイン残基を多量に含み重金属の毒性を緩和する作用をもつ。メタロチオネインは種々の因子により誘導され、有毒な遊離カドミウムを捕捉して無毒化する作用をもつ。亜鉛の大量投与は致死量のカドミウムに対しても障害なく防御可能であることが動物実験で確かめられている。亜鉛はメタロチオネインの誘導を介して有害元素による健康障害を回避する生態防御機構の一翼を担っているといえる。

近年、亜鉛のホメオスタシス維持に際して亜鉛トランスポーターの働きが注目されている<sup>26)</sup>。ZIPトランスポーター(14種)は細胞外からの亜鉛取り込みまたは細胞小器官から細胞質への亜鉛輸送に関与し、細胞質の亜鉛濃度を上昇させる。ZnTトランスポーター(9種)は細胞質から細胞内小器官への亜鉛輸送および細胞外への亜鉛排出に関与し、細胞質の亜鉛濃度を低下させる系として作用する<sup>26)</sup>。

細胞における亜鉛の恒常性の維持は、亜鉛トランスポーターとメタロチオネインなどの亜鉛結合性蛋白質が担っている。細胞外刺激による細胞の分化、増殖、機能発現などのシグナル伝達経路の制御には亜鉛が深く関与している。亜鉛はカルシウムと同様細胞内のセカンドメッセンジャーとして働くことが示唆される<sup>27)</sup>。

## 5. 亜鉛の生理作用と諸疾患における亜鉛欠乏症状

亜鉛は300種類以上の酵素の活性化に必要とされる。1940年炭酸脱水酵素の構成成分として亜鉛が含まれていることが報告されて以来、亜鉛を構成成分として含む酵素が次々に発見された。現在亜鉛酵素としてよく知られているものに、カルボキシペプチダーゼ、アミノペプチダーゼ、アルコール脱水素酵素、アルカリホスファターゼ、スーパーオキシドジスムターゼ、アンギオテンシン変換酵素、DNAポリメラーゼ、RNAポリメラーゼ、コラゲナーゼ、デルタ・アミノレブリン酸脱水酵素、プロテインキナーゼC、ホスホリパーゼC、アスパラギン酸トランスカルバミラーゼ、ヌクレオチドホスホリラーゼなどがある。その他に酵素の構成成分ではないが酵素活性の発現に亜鉛を要する亜鉛要求酵素といわれる一連の酵素がある。これらの酵素と亜鉛の結合はゆるやかで、精製過程で亜鉛が失われ酵素活性も消失する。これに亜鉛を添加すると再び酵素活性が復活するが、一部は銅、マンガンその他の金属でも代用できる。第3の亜鉛蛋白は酵素活性をもたない金属蛋白で、前述のメタロチオネインなどがある。

諸疾患における亜鉛欠乏状態ではこれらの酵素活性の低下を介して多彩な症状が出現する。

亜鉛は細胞新生や組織の再生、創傷治癒過程において遺伝情報の伝達に必要な多くの酵素の構成成分として必須であり、外科手術後の傷の回復にも十分な亜鉛補給が必要である。核酸と亜鉛の結合には亜鉛フィンガーと称される特殊な構造が知られており、転写機能を担っている。遺伝情報の伝達に関与するDNAポリメラーゼ、RNAポリ

メラゼや核酸合成関連酵素などに亜鉛酵素が多く、亜鉛は細胞新生には欠かせない微量金属元素である。

また、免疫能の保持には、亜鉛をはじめ、鉄、銅、セレンなどの金属元素が関与しているが、なかでも亜鉛は免疫機能の基本的部分への関与が大きく、最も重要な微量金属元素である<sup>28)</sup>。亜鉛欠乏の主要症状のひとつに重篤な免疫不全と易感染性があげられる。先天性の亜鉛吸収不全であることが判明した腸性肢端皮膚炎の患児は重症感染症のために成人になる前に多くは死亡したが、亜鉛補充療法により生きながらえることができるようになった。小児肺炎の死亡率が亜鉛投与により減少し<sup>29)</sup>、高齢者の呼吸器感染においても亜鉛投与が有効であることが、世界各地で実施された調査・研究により証明されつつある<sup>30)</sup>。老人性肺炎の予防と重症化の抑制にも亜鉛投与は有効であり、後期高齢者では日ごろより亜鉛を十分補給して欠乏症に陥らないようにしておくことが肝要である。

生活習慣病や老化、発癌の過程には活性酸素が直接的あるいは間接的な原因として働くことが知られている。全疾患の90%は活性酸素がその発症あるいは増悪因子として関与しているが、亜鉛は強力な活性酸素抑制因子である。スーパーオキシドジスムターゼ(SOD)の活性中心にはCu, Zn, Mn, Fe, Seなどの金属元素が結合している。活性酸素の消去酵素であるSODの活性が高い動物ほど寿命が長いといわれるが、ヒトはとくにSODの活性が高く、最大寿命の長い原因と考えられている。

火傷、細菌性エンドトキシンショック、外科手術などのストレス時には、血清亜鉛は著明に低下する。急性心筋梗塞では、発症後2時間以内に著明な低亜鉛血症がみられ、救命例では2週間前後で発症前の値にもどる。重症例ほど血清亜鉛の低下が強く、予後の予測に有用であるとされる。

熱傷患者でも血清亜鉛は低値を示す。熱傷ショック離脱後も血清亜鉛は数日間低値を持続し、熱傷の程度と血清亜鉛の低下には相関関係が認められる。熱傷早期に輸液により水分とともに

亜鉛補給を行うことは、創傷治癒を促進するとともに感染防止の立場からも重要である。

これらの事実はストレス防御に対して亜鉛が重要な意味をもっていることのひとつの例であると考えられる。

## 6. 諸疾患における亜鉛治療

### a. 消化器疾患

#### 1) 肝疾患と亜鉛(図7~9)

肝疾患における亜鉛代謝に最初に注目したのはVikbradhである<sup>31)</sup>。次いで、Valleeらにより肝硬変症における亜鉛代謝が精力的に研究された<sup>32)</sup>。進行した肝硬変28例の血清亜鉛濃度は $66 \pm 19 \mu\text{g/dL}$ で、正常人の $120 \pm 19 \mu\text{g/dL}$ に比べて有意に低値を示した。わが国では1969年に奥村らが肝疾患における銅・亜鉛代謝について報告した<sup>33)</sup>。1985年、亀田らは、低亜鉛血症を呈した腹水、黄疸を伴う重症型急性肝炎に対して硫酸亜鉛600mgの経口投与を行い、腹水・黄疸は消失し、肝生検で顕著な肝再生を認めた<sup>34)</sup>。

1988年、安本らは急性肝炎において血清亜鉛は低下することを報告し、劇症肝炎では正常の半分の $50 \mu\text{g/dL}$ くらいまで低下するとした<sup>35)</sup>。永井も、慢性肝疾患における亜鉛代謝異常について、慢性肝炎から肝硬変へと病勢がすすむに従って血清亜鉛が低下することを報告した<sup>36)</sup>(図7)。

Versieckらは、肝疾患における血清中および血球中のマンガン、銅、亜鉛濃度について報告し<sup>37)</sup>、荒川らも肝疾患における微量元素の動態について報告した<sup>38)</sup>。一般に、慢性肝炎から肝硬変へと病態が進展するにつれて血清亜鉛が低下するのみならず血清のカルシウム、マグネシウム、リンが低下し銅が上昇する。非代償性肝硬変症では著明な低亜鉛血症をきたし、亜鉛欠乏によるビタミンA抵抗性夜盲症や味覚障害その他の亜鉛欠乏症状がみられる。肝性脳症や繊維化の抑制の意味からも亜鉛補充療法が必要である。

アンモニア代謝に関与するオルニチントランスカルバミラーゼは亜鉛酵素で、亜鉛欠乏状態では

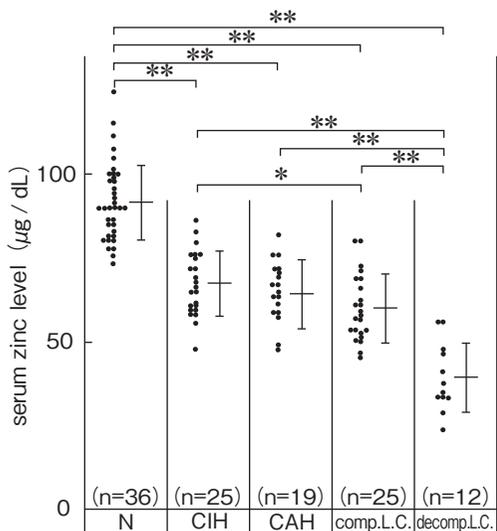


図7 慢性肝疾患における血清亜鉛濃度 (永井孝三ほか：1988)

N：正常対照  
 CIH：慢性非活動性肝炎  
 CAH：慢性活動性肝炎  
 comp.L.C.：代償性肝硬変  
 decomp.L.C.：非代償性肝硬変  
 (\*P < 0.01；\*\*P < 0.001)

活性が低下し、フィッシャー比の低下と相俟って肝性脳症を発症する。1984年、Redingらが、肝性脳症に亜鉛が有効であることを報告して以来<sup>39)</sup>、欧米では副作用のない簡便で安全な肝性脳症の第一選択の治療として定着しているが、わが国では特殊アミノ酸製剤による治療が一般的で

亜鉛治療は普及していない。

片山らは、肝硬変症において分岐鎖アミノ酸単独投与に比して硫酸亜鉛併用投与群の方がフィッシャー比が上昇し血中アンモニアが低下することを報告した(図8)<sup>40)</sup>。吉田らも、肝性脳症の既往のある非代償性肝硬変に対して300mgの硫酸亜鉛を7日間投与することにより血清亜鉛の上昇に伴い、血中アンモニアは低下すると報告した<sup>41)</sup>。詫間らはBCAA顆粒製剤投与中で肝性脳症の認められる肝硬変患者を亜鉛製剤投与群と非投与群に分け、亜鉛投与群で有意に血清アンモニアが低下し、脳症も軽快したと報告している<sup>42)</sup>。

また、亜鉛は肝の繊維化を抑制する。高松らは、慢性肝疾患における亜鉛の抗繊維化療法について検討した<sup>43)</sup>。1日34mgの亜鉛を1年間投与し、血清亜鉛が上昇した群では予想繊維化指数が低値を示し、繊維化は抑制されていることを示した(図9)。非アルコール性脂肪肝炎(non-alkoholic steatohepatitis; NASH)は脂肪変性とともに繊維化を呈する慢性肝疾患であるが、高松らは、非アルコール性脂肪性疾患(NAFLD)において亜鉛投与を行い、血清亜鉛上昇群でIV型コラーゲンが有意に低下することを認めている。高橋らも、慢性肝疾患に亜鉛1日34mgを24週投与し、血清亜鉛著増群にIV型コラーゲンが有意に低下したことを報告した<sup>44)</sup>。

C型慢性肝炎のインターフェロン療法における

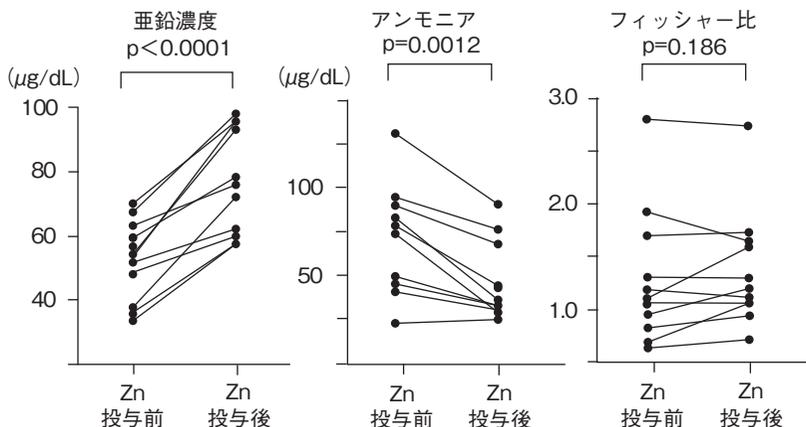


図8 肝硬変に対する亜鉛投与の影響 (片山和宏ほか：2001)

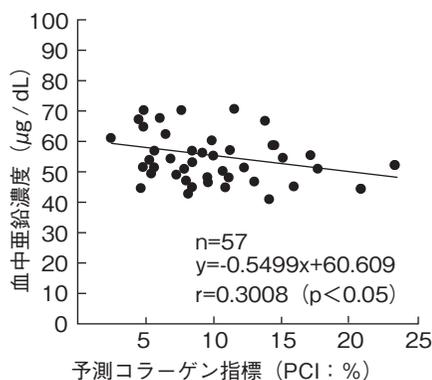


図9 肝の繊維化と血中亜鉛濃度  
(高松正剛ほか：2004)

亜鉛投与の成績もいくつか報告されている。長嶺らは、1997年、ゲノタイプI bで高ウイルス量の難治例では亜鉛内服投与を併用して有意にウイルス消失率を高めることができたと報告し<sup>45)</sup>、再投与例においても亜鉛の併用投与により良好な成績をあげている<sup>46)</sup>。その後PEG-IFN、リバビリンの併用療法などにより難治例のウイルス消失率も向上し、IFN単独療法において見られたほど亜鉛の併用効果ははっきりしなくなったかにみえるが、それでも難治例では経口亜鉛の併用投与は試みる価値はあるものと思われる。村上らは、ゲノタイプI b、高ウイルス量のC型慢性肝炎において、PEG-IFN/RBV療法を行い、HCV・RNA陰性化率を検討した。48週後のALT正常化率は非亜鉛投与群の60%に対して亜鉛投与群では全例正常化したもののウイルス陰性化率には有意差を認めなかった<sup>47)</sup>。

慢性C型肝炎からの肝発癌抑止には血清トランスアミナーゼを低値に保つことが重要であるが、森山らは、HCV非駆除例や高齢者の生命予後の改善を図るためには、血中亜鉛濃度の低下例に対しては積極的に亜鉛補充療法を施行すべきであると主張している<sup>48)</sup>。

長嶺らは、亜鉛がインターフェロンの作用を増強させるか否かを明らかにするため基礎的検討を行い、ポラプレジンクはIFN- $\alpha$ 活性を増強させるがL-カルノシン単独では増強作用を示さず、亜鉛がインターフェロン作用を増強させ抗ウイル

ス蛋白の産生を誘導することが示唆された<sup>49)</sup>。

高齢者における繊維化の進んだC型慢性肝炎では、白血球減少や血小板減少のためにIFN療法を中止せざるを得ない場合が少なくない。川口らは、IFN  $\alpha$ -2b・RBV療法において亜鉛製剤を併用して血球減少が抑制されることを報告した<sup>50)</sup>。

中尾らも、PEG-IFN  $\alpha$ -2a治療に亜鉛内服併用療法を行い血球減少が抑制されるか否かを検討した<sup>51)</sup>。白血球、赤血球、血小板はいずれもインターフェロン開始後著明に減少したが、48週間の治療中、亜鉛投与群と非投与群の間に有意差を認めず、ポラプレジンクの常用量の150mg（亜鉛34mg含有）では血球減少を抑制するには少なすぎるのではないかと推論している。

肝癌においては、発生母地の肝組織に比べて癌部の亜鉛は有意に減少している<sup>52)</sup>。我々も、肝癌組織における微量元素元素を放射化分析法により測定し、癌部ではZn、Mn、Se、Coが減少していることを報告した<sup>53)</sup>。江原らは、肝癌部における銅含有量は非癌部肝実質に比べて有意に高く、鉄および亜鉛含有量は癌部で有意に減少していたと報告し、肝細胞でのDNA障害の原因として銅のファントム様反応と亜鉛の減少による活性酸素除去機能の低下をあげている<sup>54)</sup>。

## 2) 胃疾患と亜鉛

胃潰瘍の亜鉛治療を最初に試みたのはFraserらである<sup>55)</sup>。彼らは消化性潰瘍治療剤開発の過程で、亜鉛併用群で有意に潰瘍面積の縮小がみられることを見出した。Frommerらは潰瘍に対する亜鉛の有用性を二重盲検法により証明した<sup>56)</sup>。

吉川らは、抗潰瘍剤としての亜鉛製剤開発の過程で、亜鉛とL-カルノシンのキレート化合物ポラプレジンクが強力な潰瘍阻止効果を持ち、その作用は胃酸分泌抑制作用によるものではなく強力な活性酸素消去作用、脂質過酸化抑制作用によることを指摘した<sup>57)</sup>。ラットの実験胃潰瘍にポラプレジンクを投与すると亜鉛は損傷胃粘膜に集積して潰瘍を修復するが、正常の胃粘膜には集積はみられない。亜鉛は細胞増殖を促進し胃粘膜の再生を促すと同時にプロスタグランジン類似のサ

イトプロテクション作用を発揮して潰瘍治療の質 (QOIH) の高い再発しにくい再生上皮を形成する。

ピロリ菌 (*Helicobacter pylori*) は胃潰瘍の治療を遷延させ、胃がんのリスクファクターとなることが知られ除菌が勧められるが、亜鉛を投与しておくで除菌効果を高めることができる<sup>58)</sup>。

NSAIDs による胃粘膜障害に対して内藤らはヒトの急性胃粘膜病変には好中球浸潤が著明であり、NSAIDs による消化管障害は胃粘膜のみならず、小腸・大腸にも見られ、粘膜防御系薬剤を再評価すべきであると主張している<sup>59)</sup>。

早期胃癌に対する内視鏡的粘膜下層剥離術 (Endoscopic submucosal dissection; ESD) は、内視鏡的粘膜切除術 (Endoscopic mucosal resection; EMR) に比較して切除範囲も大きく、切除後に形成される人工潰瘍も大きい。稲葉らは、ESD 後潰瘍の治療に関する無作為割り付け試験により胃酸分泌抑制剤単独治療よりポラプレジック併用で潰瘍治療の質の向上が図れることを報告している<sup>60)</sup>。

### 3) 炎症性腸疾患と亜鉛

炎症性腸疾患としてよく知られている潰瘍性大腸炎およびクローン病において血清亜鉛はしばしば低値を示す。1977 年、Dronfield らにより潰瘍性大腸炎に対して亜鉛治療が試みられたが、サラゾピリンあるいはステロイド治療の補助療法として投与された硫酸亜鉛 1 日 660mg、4 週間投与の二重盲検法による結果、自覚症状、内視鏡所見ともに有意差がみられなかった<sup>61)</sup>。

クローン病における亜鉛欠乏症は同時期に諸外国で相次いで報告された。McClain らは、低亜鉛血症を伴うクローン病において 50mg の経口亜鉛負荷試験を行い、1 時間後、2 時間後の血清亜鉛濃度は対照に比べて有意に低く、濃度下曲線面積 (AUC) は対照の 35% に留まったと報告した<sup>62)</sup>。わが国でも、西田らがクローン病における低亜鉛血症について報告している<sup>63)</sup>。

高木らは、短腸症候群および炎症性腸疾患に経口亜鉛負荷試験を行い、いずれも負荷後の血清亜鉛の上昇は健常人に比べて不良で、短腸症候群で

はほとんど吸収のピークがみられないこと、潰瘍性大腸炎に比べてクローン病では栄養治療開始前より著明な低亜鉛血症がみられることを報告した<sup>64)</sup>。

炎症性腸疾患では、吸収障害による亜鉛欠乏に起因する腸管免疫の破綻が発症要因として関与していると考えられる。獲得免疫の抑制機構を制御する T 細胞機能を増強させるために亜鉛を十分に補給することが、とくにクローン病の活動期には重要である。クローン病では、腸管の安静を保つために絶食とし、高カロリー輸液が施行されるが、重症化を防ぎ病期期間を短縮するために血清亜鉛を正常域に維持することが必要である。

### 4) 膵疾患と亜鉛

亜鉛は主として膵液中に分泌される。慢性膵炎の際にみられる膵外分泌機能低下時には亜鉛吸収不全による低亜鉛血症がみられる。

亜鉛は、膵酵素の合成に必要であるばかりでなく、インスリンの合成・貯蔵・分泌にも関与している。亜鉛は膵のランゲルハンス島の  $\alpha$  細胞・ $\beta$  細胞の細胞質内に存在し、インスリンのみならずグルカゴンの分泌の調節にも関与する。一般に慢性膵炎では外分泌腺の荒廃により続発性の  $\beta$  細胞障害がおこり、さらに進行すると  $\alpha$  細胞にも障害がおよびグルカゴンの分泌も低下する<sup>65)</sup>。

亜鉛は膵液中に存在する亜鉛結合蛋白と結合して上部空腸から吸収される。慢性膵炎や膵広範切除後の膵内外分泌機能低下時には、亜鉛の吸収障害に加えて尿中への亜鉛の排泄増加がおこり、血中および膵組織中の亜鉛は減少する。さらにこれが膵内外分泌能低下を助長し悪循環を生じる。この悪循環を断ち切るためには、膵酵素の大量補充療法に加えて亜鉛の投与が必要である。膵頭十二指腸切除後には亜鉛吸収は有意に低下し、膵全摘後には亜鉛の吸収はほとんどみられなくなる。伊佐地らは、膵広範切除を行った症例について、経時的に膵内外分泌機能および亜鉛代謝について検討した。残存膵の繊維化が高度の群では、耐糖能の低下とともに膵外分泌機能検査としての PFD 試験も著明に低下し、血清亜鉛値と PFD 値は有意の正相関を示す<sup>66)</sup>。

また、臍広範切除後には術後1ヶ月の早期から30～40%と高率に脂肪肝の発生をみることが、1980年代から知られている。他の大手術ではこのような脂肪肝が発生しないのに、なぜ臍広範切除後に脂肪肝による高度の肝障害をきたすか不明である。NASH, NAFLDといった非アルコール性脂肪肝は肝の繊維化をきたし肝硬変へと進展することが知られており、臍広範切除後には臍機能の維持のみならず、脂肪肝発生の対策として臍酵素補充療法とともに亜鉛の経口投与が推奨される<sup>67)</sup>。

## b. 循環器疾患

### 1) 高血圧と亜鉛

自然発症高血圧ラットでは、亜鉛欠乏が高血圧を増悪させることが報告されている。亜鉛欠乏状態では活性酸素消去酵素であるスーパーオキシドジスムターゼ(SOD)活性が低下し、フリーラジカルのひとつであるスーパーオキシドと一酸化窒素(NO)が結合して血圧を上昇させると考えられている<sup>68)</sup>。

血清亜鉛とアンジオテンシン変換酵素は高血圧では低値を示し、血清亜鉛と拡張期血圧の間には負の相関がみられる<sup>69)</sup>。

### 2) 心筋梗塞と亜鉛(表6)

急性心筋梗塞の発症24時間以内の血清亜鉛は著明に低下することが、1956年、Wackerらにより報告された<sup>70)</sup>。Handjaniらは、急性心筋梗塞においては発症後1～4日血清亜鉛は有意に低下するが、心筋虚血では全経過を通じて全例正常範囲にあり両者の鑑別が可能であると報告した<sup>71)</sup>。Low & Ikramは、心筋梗塞後に合併した不整脈の重篤度が増すほど血清亜鉛の低下が著明である

と報告し<sup>72)</sup>、Singhらも、心筋梗塞後にみられた不整脈、心不全、ショックなどの合併症が重篤になるほど血清亜鉛の最低値は低下し、発症後3日以内に65  $\mu\text{g}/\text{dL}$ を下回ったものは全例死亡したと報告した<sup>73)</sup>(表6)。心筋梗塞における低亜鉛血症はストレスによる体内シフトあるいは心筋壊死の修復に動員されておこるものと考えられるが、亜鉛補給により救命率が上がるか否かについては検証はできていない。

近年、冠動脈疾患のリスクファクターとしての亜鉛に注目されている。Soinioらは亜鉛の投与がII型糖尿病における冠動脈疾患予防に有用であることを報告している<sup>74)</sup>。

## c. 腎疾患

### 腎不全と亜鉛(図10)

1970年代より腎疾患における微量金属代謝に関しては、尿毒症で血清亜鉛が低値を示すことが指摘されていた<sup>75,76)</sup>。その原因は主として亜鉛の吸収障害にあるとされるが、透析患者では透析液中への喪失も考慮しなければならない。

丸茂らは、非透析慢性腎不全、血液透析、血液濾過のいずれにおいても血清亜鉛は低値を示すが、毛髪や爪の亜鉛濃度とは解離を示すという放射化分析による測定結果を報告している<sup>77)</sup>(図10)。また腎不全では血清亜鉛は低下するのに赤血球中の亜鉛は高値を示すが、その理由は不明である。

透析患者では、1日成人必要量である15mg以上の亜鉛摂取が必要であり、亜鉛欠乏性貧血を併発すれば1日30～50mgの亜鉛摂取が必要である<sup>78)</sup>。

表6 心筋梗塞発作後の合併症と血清亜鉛値(Singhら:1983)

	合併症なし (9例)	不整脈合併例 (17例)	心不全合併例 (11例)	心不全および ショック合併例 (7例)	ショック合併例 (2例)	ショックおよび 不整脈合併例 (4例)
経過中の血清 亜鉛値の最低値 ( $\mu\text{g}/\text{dL}$ )	84.11 $\pm$ 4.81 (76～93)	76.35 $\pm$ 5.23 (66～90)	72.00 $\pm$ 3.89 (65～90)	69.86 $\pm$ 3.89 (61～72)	57.00 $\pm$ 3.66 (54.5～59.5)	55.5 $\pm$ 4.82 (57.5～59.5)

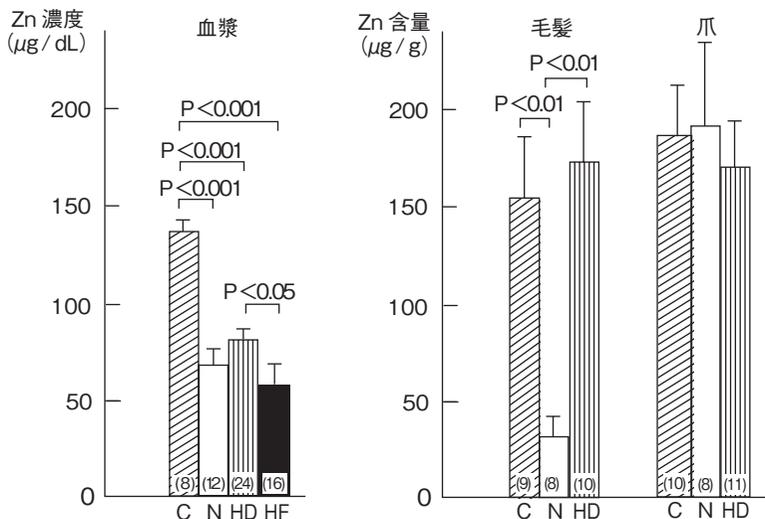


図 10 腎不全患者における血漿，毛髪，爪中の亜鉛含量（丸茂文昭ほか：1984）  
 C：正常対照 N：非透析腎不全群 HD：血液透析群 HF：血液濾過群

#### d. 血液疾患

##### 1) 亜鉛欠乏性貧血

亜鉛が貧血に関与している可能性については、1961年 Prasadらにより報告された亜鉛欠乏症の第1例においてすでに指摘されている。このイランの風土病と考えられていた小人症では、2次性徴の欠如、肝脾腫とともに顕著な鉄欠乏性貧血がみられたが、鉄剤の投与のみでは改善されず、亜鉛を同時に投与して初めて改善された。これは、亜鉛欠乏によるDNA合成低下に起因するヘモグロビンの産生障害ではないかと Prasadらは推論している。その後長い間、貧血と亜鉛の関係については省みられることがなかった。

1996年、西山らは、女子長距離ランナーの貧血が鉄剤の投与のみでは改善されず亜鉛の併用投与により改善することを報告した<sup>79)</sup>。亜鉛欠乏性貧血として知られるようになったが、その原因は多量の発汗による亜鉛喪失にある。亜鉛欠乏では、ソマトメジンや亜鉛由来の男性ホルモンなどの造血ホルモンの低下によって貧血が惹起される。重症型では早期に亜鉛治療を開始しないと性腺機能低下をきたし競技の継続が困難になる。鉄100mgに加えて亜鉛35～40mgを投与することが必要である。同様の亜鉛欠乏性貧血は重症心身

障害児や未熟児の貧血でもみられる。慢性の炎症性疾患に伴う貧血で高フェリチン血症を呈する場合には亜鉛欠乏性貧血を疑わねばならない<sup>80)</sup>。

##### 2) 腎性貧血と亜鉛

慢性腎不全における貧血は、傍糸球体装置でのエリスロポエチンの産生が低下し骨髄の幹細胞での赤芽球への分化不全に起因する。2001年、岩崎らは、腎性貧血におけるエリスロポエチンの投与量が亜鉛投与によって減量可能であることを報告した<sup>81)</sup>。福島らは、エリスロポエチン不応性の腎性貧血が亜鉛投与により改善することを報告し、腎不全医療費の節減効果について論じている<sup>82)</sup>。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」2004年版、2008年版にも亜鉛投与でErythropoietin Stimulating Agent (ESA) 投与量が減量できることが明記されている。

##### 3) 鎌状赤血球症

鎌状赤血球症 (Sickle Cell Anemia) は主として黒人にみられる遺伝性疾患であるが、わが国でも散見される。本症では血清亜鉛が低値を示すことが知られている。Brewerらは、二重盲検法により亜鉛投与が変形した赤血球を修復し貧血を改善させることを報告している<sup>83)</sup>。

## e. 内分泌疾患

### 1) 糖尿病と亜鉛

亜鉛は膵臓のβ細胞の分泌顆粒に多量に存在し、インスリン分泌を調節し、解糖と糖新生に関与している。亜鉛はインスリン1分子中に2原子含まれ、インスリン活性およびインスリン受容体の機能維持にも関与している。亜鉛投与が糖尿病の発症を抑制したり、糖尿病治療に有効であるというようなエビデンスはないが、桜井らは、ある種の亜鉛錯体がアディポネクチン増強作用をもち、Ⅱ型糖尿病の治療薬として開発可能であることを報告している<sup>84)</sup>。

### 2) 甲状腺疾患と亜鉛

甲状腺機能亢進症では尿中亜鉛排泄量が増加し、赤血球中の亜鉛は血中サイロキシン濃度に反比例して低下する<sup>85)</sup>。ダウン症候群では甲状腺機能低下と同時に低亜鉛血症を伴うことが多い。亜鉛欠乏を伴うダウン症候群に硫酸亜鉛を投与すると甲状腺機能が改善することが報告されている<sup>86)</sup>。

### 3) 下垂体疾患と亜鉛

下垂体前葉の分泌顆粒中には成長ホルモンと亜鉛が1:1で存在し、成長ホルモンの安定化に寄与している<sup>87)</sup>。亜鉛欠乏により成長障害がおこること、亜鉛投与により成長ホルモンの分泌が促

進され身長が増加することは周知の事実である。ソトメジンCが低値を示す場合には成長ホルモン分泌低下による下垂体性小人症が疑われる。

## f. 膠原病およびリウマチ性疾患 (図11～12)

### 1) SLE, 強皮症

全身性エリテマトーデス(SLE)では血清亜鉛は低値を示す。全身性強皮症においても血清亜鉛は低下し、亜鉛投与が有効である<sup>88)</sup>(図11)。

### 2) ベーチェット病

ベーチェット病においても血清亜鉛は低下する。Khalifaらの二重盲検・クロスオーバー試験の成績によると、硫酸亜鉛投与期間には血清亜鉛の上昇とともに臨床症状の改善がみられ、プラセボ投与期間には血清亜鉛が低下し臨床症状が悪化する<sup>89)</sup>。

### 3) 関節リウマチ

関節リウマチにおける関節痛、関節腫脹などの症状が亜鉛投与により改善することは、1976年、Simkinらにより報告された<sup>90)</sup>。Johnstoneらは、リウマチ患者から採取した関節滑液膜を亜鉛を含む培地で培養すると滑液膜のアルカリホスファターゼ活性が高まることを報告した<sup>91)</sup>。

小野らは、関節リウマチ患者312例の血清亜鉛を測定した。228例、73.1%が70μg/dL未満で、治療抵抗性の62例に対してカルノシン亜鉛を投

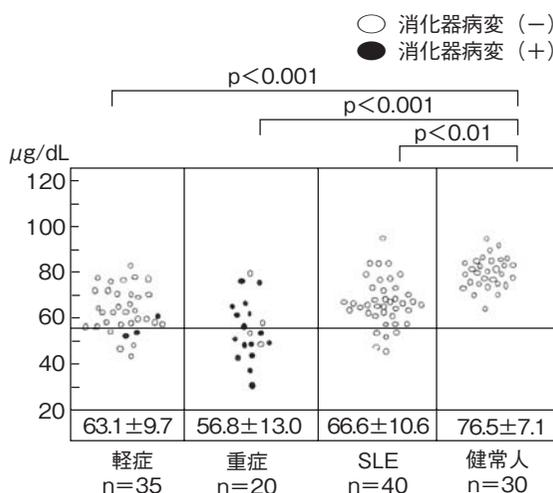


図11 強皮症(軽症, 重症)およびSLEの血清亜鉛(石田普之介ほか:1998)

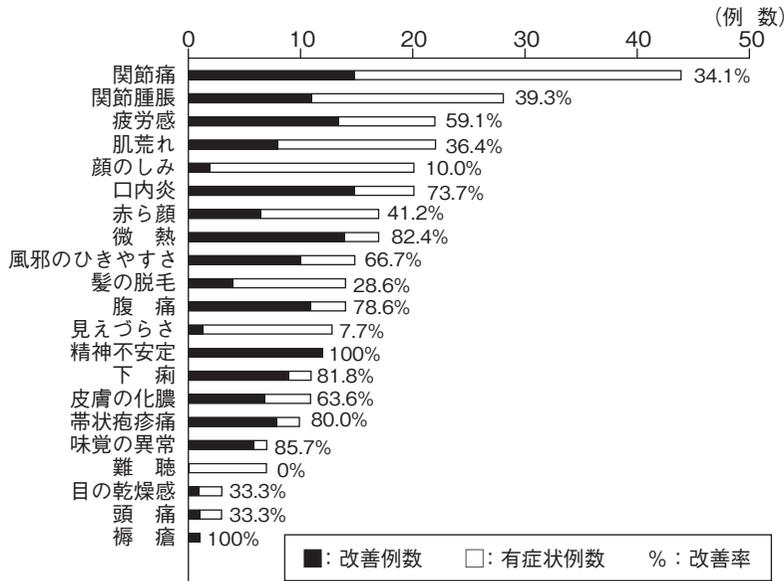


図 12 関節リウマチの自覚症状と亜鉛投与後の改善率 (小野静一: 2005)

与したところ、血清亜鉛の上昇とともに 44 例中 15 例、34.1%で関節痛が軽快し、関節腫脹のみられた 28 例中 11 例 39.3%で改善が見られたと報告している<sup>92)</sup> (図 12)。

関節リウマチをもつ閉経後の女性では、亜鉛が関節周辺の骨粗鬆症を改善するという報告や<sup>93)</sup>、ヒアルロン酸亜鉛が滑膜炎を抑制するという報告がある<sup>94)</sup>。

### g. 放射線照射時の口腔粘膜障害

放射線治療による口腔粘膜障害は頭頸部悪性腫瘍や骨髄移植の前処置としての全身照射などの際にみられる。上紺屋らは、亜鉛を含む含嗽剤を放射線治療開始後 4 週間にわたり連続投与し、口腔粘膜障害の発生率が著明に抑制されたと報告した<sup>95)</sup>。土肥らも、放射線性口内炎の治療および予防に亜鉛含嗽薬が有効であることを報告している<sup>96)</sup>。

### h. 老年医療と亜鉛 (図 13)

#### 1) 感染症

老化現象と微量金属欠乏症には類似点が多い。高齢者は感染に対する抵抗性が弱く容易に呼吸器感染をおこし急速に悪化する。亜鉛は免疫能を保

持し高めるために無くてはならない微量元素であり、感染の予防・治療には血清亜鉛を正常に保つことが重要である。

老年者 50 人の感染頻度を亜鉛投与の有無で検討した二重盲検試験によると、1 日 75mg の亜鉛を 12 ヶ月にわたり連日投与した群では感染頻度は  $0.29 \pm 0.46$  回/年で、プラセボ群の  $1.40 \pm 0.95$  回/年に比して有意に少なく、期間中に 1 度も感染のみられなかったものは亜鉛投与群では 24 例 (1 例脱落) 中 17 例であったのに対してプラセボ群では 25 例中 3 例にすぎなかった<sup>97)</sup>。

浮田らは、高齢の長期入院患者について感染症の有無と血清亜鉛の関係を調査し、6 ヶ月以内に抗生物質の投与を一度も受けたことの無い非感染群の血清亜鉛濃度は  $56.9 \pm 14.4 \mu\text{g}/\text{dL}$  であったのに対して、感染群では  $47.7 \pm 14.9 \mu\text{g}/\text{dL}$  と有意に低値を示し、血清アルブミン、総コレステロール、ヘモグロビンも感染群で低値を示したと報告した<sup>98)</sup>。

#### 2) 骨粗鬆症

わが国の骨粗鬆症患者は約 1,000 万人と推定される。WHO のレポートによると高齢者が大腿骨頸部骨折を起こした場合急激に死亡率が上昇する。藤山らは、リウマチや膠原病患者の骨粗鬆症

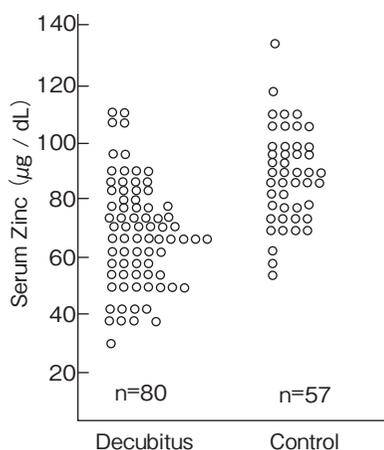


図 13 褥瘡と血清亜鉛濃度 (岡田淳：1975)  
Decubitus：褥瘡 Control：対照

を診ているうちに、味覚障害や萎縮性の舌炎を伴うケースが多いのに気づき血清亜鉛を測定した。その結果骨粗鬆症では基準値を下回る低亜鉛症例が多いことを確認したが、骨折の有無と血清亜鉛濃度との関連は確認できなかった。そこで、アレンドロネートとビタミン D<sub>3</sub> 投与により骨密度が増加しない症例を亜鉛投与および非投与群に分け 2 年間経過観察したところ、1 日 33.9mg 相当の亜鉛をボラプレジックとして投与した群では骨量が増加することを確認した。加齢や慢性炎症、ステロイドの服用などで潜在的亜鉛欠乏の状態にある場合にはビタミン D の作用不全が発生しやすくビスホスフォネイト治療を行っても十分な効果が期待できないと考えられる<sup>99)</sup>。

山口らは、骨組織を血清亜鉛濃度に近い亜鉛を含む培地で培養するとアルカリホスファターゼ活性およびコラーゲン量が有意に増加し骨の石灰化が促進されることを報告した<sup>100)</sup>。骨量の維持にはカルシウムのみならず、亜鉛の存在も必要と考えられるが、臨床的にどれだけ骨粗鬆症のトータルケアに対して有用であるかは今後の検討にまたねばならない。

### 3) 褥瘡

長期臥床にしばしば併発する褥瘡は介護の負担が大きい。褥瘡をいかに予防し、いかに治療するかは老年医療の大きな課題である。褥瘡の予防・治療には、頻回に体位を変換し皮膚の衛生管理に

努めることが必要であるが、同時に全身の栄養管理が重要である。

1975 年、岡田らは、褥瘡患者ではコントロール症例に比し血清亜鉛は低値を示すことを報告した<sup>101)</sup> (図 13)。褥瘡患者の血清亜鉛濃度は  $67.0 \pm 16.1 \mu\text{g/dL}$  で、褥瘡のない寝たきり患者の  $77.9 \pm 13.1 \mu\text{g/dL}$ 、健常老人の  $86.6 \pm 13.9 \mu\text{g/dL}$  に比べて有意に低値であることを報告した。それぞれ平均で約  $10 \mu\text{g/dL}$  の差があり、褥瘡患者でも重症度が増すほど血清亜鉛は低下する。岡田らは、この結果をもとに硫酸亜鉛による亜鉛補充療法を行った成績についても報告している<sup>102)</sup>。

美濃らは、468 名の寝たきり状態の高齢者に前向き調査を行い、褥瘡の発症要因として有意差のみられたものは、血清アルブミン、血清コレステロール、ヘモグロビン値などであり、カルシウム不足はコラーゲンの架橋結合不全を、亜鉛やビタミン A の不足は上皮形成不全をきたすと述べている<sup>103)</sup>。

亜鉛は免疫能を高め、組織の修復、創傷治癒を促進するが、倉澤らは、たとえ血清アルブミンの上昇が十分でなくても血清亜鉛濃度が上昇してくれば褥瘡は治癒傾向を示し、筋層に達するような重症例でも亜鉛補充療法により全治し再発が見られないとしている<sup>104)</sup>。

### 4) 認知症

アルツハイマー型の認知症は 2015 年には 250 万人を超えると予想される。認知症への対応は老年医療のもうひとつの大きな課題である。

亜鉛は生体内含有量の約 1.5% が脳内に存在する。とくに海馬のシナプス間隙に高濃度に存在し、神経終末のシナプス小胞は活発に亜鉛を取り込んでいる。亜鉛は記憶・学習の形成に関連したグルタミン作動性神経のシナプス小胞膜にある亜鉛輸送蛋白によりシナプス小胞に蓄えられる。メタロチオネイン第 3 分画 (MT3) は、アルツハイマー病研究の過程で脳に特異的に存在する蛋白として発見された神経成長抑制因子と同一の物質であることが判明し、アルツハイマー病の脳では減少することが知られている。

アルツハイマー病はヒト脳老化に伴う変性性神

経疾患で、病理学的にはアミロイド蛋白の蓄積により形成される老人斑が特徴である。βアミロイドの蓄積は認知症発症の10年以上も前から認められ、これをいかに予防するかが今後の課題である。

1991年、ジュネーブ大学から神経原繊維変化の原因は亜鉛欠乏にあるとする仮説が発表された。そしてアルツハイマー病の治療には血液脳関門を通過できる亜鉛化合物の投与が有効であろうと結論づけている。亜鉛投与が認知機能を改善するという英国の研究もあるが<sup>105)</sup>、中枢神経系では重金属に対してはとくに神経毒性の可能性についても検討されなければならない<sup>106)</sup>。

### 5) 高齢者の亜鉛欠乏症

高齢者は亜鉛欠乏症には特に注意が必要である<sup>107)</sup>。高齢者では亜鉛欠乏に傾きやすく、成人の必要量とされる15mgないしはそれ以上の亜鉛を日々補給しなければならない。とくに75歳以上の後期高齢者では亜鉛欠乏症が高頻度に見られる。亜鉛欠乏症の主要症状は極度の食思不振、味覚障害、活動性の低下、抑うつ傾向、褥瘡などであるが、老化現象との区別がつきにくく、老衰として放置されているものなかには亜鉛補充療法により見違えるほど元気になる例がある。亜鉛欠乏を疑って、まず血清亜鉛を測定してみるものが

必要である<sup>108)</sup>。

高齢者における味覚障害、難治性の皮膚炎、脱毛症、老人性皮膚掻痒症、加齢黄斑変性、などには亜鉛治療が有効であることが知られているが、内科疾患以外における亜鉛補充療法については次の機会に譲りたい。

## まとめ

内科系疾患を中心に日常診療における血清亜鉛測定の意義と亜鉛補充療法の必要性について概観した。非代償性肝硬変、慢性腎不全、貧血、リウマチ性疾患、下腿潰瘍などでは血清亜鉛を測定し、亜鉛欠乏例には亜鉛補充療法が必要であるが、保険適用が認められていないこともあって臨床医の関心は低い。臨床医は亜鉛欠乏に対して概して無関心で、身近な亜鉛欠乏症に対してその存在にさえ気づいていないことが多いと専門家は指摘している。

最近では、亜鉛欠乏症の病名で保険診療を容認する自治体も増えてきているが、現時点では、サプリメント等を用いた代替医療に頼らざるを得ないのが現状である。

今後、種々の疾患における亜鉛治療のエビデンスが蓄積されることを期待したい。

## ◆文献

- 岡田 正, 高木洋治編: 亜鉛と臨床. 朝倉書店, 1984
- 荒川泰行, 竹内重雄編著: 微量金属と消化器疾患. 新興医学出版, 1990
- 宮田 學: 亜鉛欠乏症の臨床. 金芳堂, 2009
- 松田一郎: 微量元素の栄養学. 小児医学 25 : 203, 1992
- Todd WR, et al : Zinc in the nutrition of the rat. Am J Physiol 107 : 146, 1934
- Prasad AS, James AH, Manucher N : Syndrome of iron deficiency anemia, hepatosplenomegaly, hypogonadism, dwarfism and geophagia. Am J Med 31 : 532, 1961
- Barnes PM, Moynahan EJ : Zinc deficiency in acrodermatitis enteropathica. Multiple dietary intolerance treated with synthetic diet. Proc Roy Soc Med 66 : 329, 1973
- 森嶋隆文, 他 : 亜鉛内服が奏効した腸性肢端皮膚炎の1例. 臨床皮膚科 29 : 991, 1975
- 岡田 正 : 高カロリー輸液施行時にみられた亜鉛欠乏症. 医学のあゆみ 92 : 436, 1975
- Key RG, et al : A syndrome of acute zinc deficiency during total parenteral alimentation in man. Ann Surg 183 : 331, 1976
- 倉澤隆平, 久堀周二郎, 上岡洋晴, 他 : 長野県北御牧村村民の血清亜鉛の実態. Biomed Res Trace Elements 16 : 60, 2005
- 倉澤隆平, 久堀周二郎 : 地域住民にみる亜鉛欠乏

- の実態と亜鉛の有効性. 微量栄養素研究 25 : 1, 2008
- 13) 糸川嘉則 : 高齢者の微量元素欠乏症とその臨床の実際. 日本医師会雑誌 129 : 635, 2003
- 14) Yokoi K, et al : Association between plasma zinc concentration and zinc kinetic parameters in premenopausal women. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 285 : E1010, 2003
- 15) 富田 寛, 他 : エビデンスに基づいた血清亜鉛値の診断基準値. *Biomed Res Trace Elements* 18 : 54, 2007
- 16) 柳澤裕之 : 亜鉛, 広範囲血液・尿化学検査7版. 日本臨床68巻増刊号, 309, 2010
- 17) Lifshitz MD, et al : Circadian variation in copper and zinc in man. *J Appl Physiol* 31 : 88, 1971
- 18) Whitehouse RC, et al : Zinc in plasma, neutrophils, lymphocytes and erythrocytes as determined by flameless atomic absorption spectrophotometry. *Clin Chem* 28 : 475, 1982
- 19) Weismann K, Hoyper H : Serum alkaline phosphatase and serum zinc levels in the diagnosis and exclusion of zinc deficiency in man. *Am J Clin Nutr* 41 : 1214, 1985
- 20) 小林秀之, 根津理一郎, 高木洋治, 岡田 正 : アンジオテンシン変換酵素 (ACE) 活性を用いた亜鉛栄養状態の臨床的評価の検討 - 血漿ACE比測定法の検討および意義について -. *Biomed Res Trace Elements* 6 : 117, 1995
- 21) 宮田 学, 奥野資夫, 島村佳成, 三宅健夫 : 老年者における亜鉛の吸収と排泄. 日本老年医学会雑誌 24 : 272, 1987
- 22) 日暮和彦, 他 : 生化学自動分析装置を用いた亜鉛比色測定法. *Biomed Res Trace Elements* 18 : 380, 2007
- 23) 高木洋治, 岡田 正 : 経静脈・経腸栄養法と微量元素異常の臨床. 治療 88 : 1975, 2006
- 24) 田中 久 : 必須微量元素としての亜鉛の有用性と安全性. 薬局 98 : 1297, 1997
- 25) 青木継稔, 清水教一, 他 : Wilson病の新しい治療法 - 亜鉛薬の使い方 -. 小児科 49 : 827, 2008
- 26) 神戸大朋 : 分泌経路における亜鉛酵素の活性化機構 - 亜鉛トランスポーターによる制御 -. *Biomed Res Trace Elements* 20 : 150, 2008
- 27) 深田俊幸, 他 : 亜鉛シグナル研究の新しい展開. 治療別冊 91 : 4, 2009
- 28) 荒川泰昭 : 免疫機能と微量元素. 治療 88 : 1871, 2006
- 29) Brooks WA, et al : Zinc for severe pneumonia in very young children : double blind placebo-controlled trial. *Lancet* 363 : 1683, 2004
- 30) Prasad AS, et al : Zinc supplementation decreases incidence of infections in the elderly : effect of zinc on generation of cytokines and oxidative stress. *Am J Clin Nutr* 85 : 837, 2007
- 31) Vikbradh I : Studis on zinc in blood. *Scand J Clin Lab Invest* 3 (suppl 2) : 1, 1951
- 32) Vallee BL, Wacker WEC, et al : Zinc metabolism in hepatic dysfunction. I. Serum zinc concentration in Laennec's cirrhosis and their validation by sequential analysis. *New Eng J Med* 255 : 403, 1956
- 33) 船越泰子, 奥村惇, 他 : 肝疾患における銅・亜鉛代謝について. 日本消化器病学会雑誌 6 : 1222, 1969
- 34) 亀田幸男 : 肝疾患と亜鉛. 肝胆膵 10 : 91, 1985
- 35) 安本 潔, 他 : 急性肝障害における低亜鉛血症の成因についての検討. 日本消化器病学会雑誌 85 : 2590, 1988
- 36) 永井孝三 : 慢性肝疾患における亜鉛代謝異常に関する研究 - 第1報 -. 日本消化器病学会雑誌 85 : 2618, 1988
- 37) Versieck J, et al : Manganese, copper and zinc concentrations in serum and packed blood cells during acute hepatitis, chronic hepatitis and post hepatitis cirrhosis. *Clin Chem* 20 : 1141, 1974
- 38) 荒川泰行, 他 : 肝疾患と微量元素. 最新医学 45 : 668, 1990
- 39) Reding P, et al : Oral zinc supplementation improves hepatic encephalopathy. Results of randomized controlled trial. *Lancet* 2 : 493, 1984
- 40) 片山和宏, 他 : 慢性肝疾患の窒素代謝における血中亜鉛の意義についての検討. 肝胆膵 2 : 120, 2001
- 41) Yoshida Y, et al : Effects of zinc deficiency/zinc supplementation on ammonia metabolism in patients with decompensated liver cirrhosis. *Acta Med Okayama* 55 : 349, 2001
- 42) 詫間義隆 : 肝性脳症における亜鉛の有用性. 治療別冊 91 : 58, 2009
- 43) 高松正剛, 他 : 慢性肝疾患に対する抗繊維化療法 - 亜鉛含有製剤による検討 -. 肝胆膵 48 : 659, 2004
- 44) Takahashi M, et al : Possible inhibitory effect of oral zinc supplementation on hepatic fibrosis through downregulation of TIMP-1 : A pilot study. *Hepatol Res* 37 : 405, 2007
- 45) Nagamine T, et al : Therapeutic role of zinc and metallothioneine in the liver on the therapeutic

- effect of IFN- $\alpha$  to hepatitis C patients. *Biol Trace Element Res* 58 : 65, 1997
- 46) 大塚敏之, 他 : C型慢性肝炎に対する亜鉛製剤を併用したインターフェロン再投与の治療成績. *臨床と研究* 79 : 2029, 2002
- 47) Murakami Y, et al : Zinc supplementation presents the increase of transaminase in chronic hepatitis patients during combination therapy with pegylated interferon  $\alpha$ -2b and ribavirin. *J Nutr Sci Vitaminol* 53 : 213, 2007
- 48) 森山光彦, 他 : C型肝炎と亜鉛. *老年消化器病* 19 : 79, 2007
- 49) Nagamine T, et al : Induction of type 1 Interferon receptor by zinc in U937 cells. *Cytokine* 46 : 436, 2009
- 50) 川口雅功, 他 : C型慢性肝炎治療と亜鉛-インターフェロン治療における血球系副反応軽減効果- . *治療 (別冊)* 87 : 58, 2005
- 51) 中尾啓子, 他 : C型慢性肝炎に対するPEG-IFN- $\alpha$  2aとボラプレジック併用療法による血球と肝機能変化. *日本病院薬剤師会雑誌* 42 : 1307, 2006
- 52) 亀田幸男 : 肝細胞癌における肝組織亜鉛の動態と臨床的意義について. *日本消化器病学会雑誌* 80 : 2556, 1983
- 53) 宮田 学, 他 : 原発性肝癌組織における微量金属元素-癌部と非癌部の比較-. *日本消化器病学会雑誌* 83 : 2091, 1986
- 54) Ebara M, et al : Metal contents in the liver of patients with chronic liver disease caused by hepatitis C virus. Reference to hepatocellular carcinoma. *Oncology* 65 : 323, 2003
- 55) Fraser RM, et al : Clinical trial of a new carboxonolone analogue (BX24) , zinc sulfate, and vitamine A in the treatment of gastric ulcer. *Gut* 13 : 459, 1972
- 56) Frommer DJ, et al : The healing of gastric ulcers by zinc sulfate. *Med J Aust* 2 : 793, 1975
- 57) Yoshikawa T, et al : The antioxidant properties of a novel zinc-carnosine chelate compound, N-(3-aminopropionyl) -L-histidinato zinc. *Biochim Biophys Acta Biomembr* 1115 : 15, 1991
- 58) Kuwayama H : Zinc compound is a novel highly effective triple therapy for eradication of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 111 : A139, 1995
- 59) 内藤裕二, 吉川敏一 : NSAIDs起因性小腸潰瘍における亜鉛投与への期待. *治療 (別冊)* 91 : 41, 2009
- 60) 稲葉知己 : 内視鏡的粘膜下層剥離術 (ESD) 後の潰瘍治療における亜鉛の有用性. *治療 (別冊)* 91 : 34, 2009
- 61) Dronfield MW, et al : Zinc nutrition in ulcerative colitis. A therapeutic trial and report on levels. *Gut* 18 : 33, 1977
- 62) McClain, et al : Zinc deficiency. A complication of Crohn's disease. *Gastroenterology* 78 : 272, 1980
- 63) 西田憲一, 他 : Crohn病の低亜鉛血症に関する検討. *日本消化器病学会雑誌* 82 : 424, 1985
- 64) 高木洋治, 他 : 消化器疾患と微量元素. *最新医学* 5 : 678, 1990
- 65) 小山祐康, 他 : 慢性膵炎と亜鉛. *消化器の臨床* 2 : 56, 1999
- 66) 伊佐地秀司 : 膵疾患における亜鉛の有用性. *治療別冊* 91 : 63, 2009
- 67) 加藤宏之, 伊佐地秀司, 他 : 膵切除後NAFLDおよびNASHの発生危険因子の解析と術後積極的栄養療法の効果について. *膵臓* 24 : 309, 2009
- 68) 柳澤裕之, 和田 攻 : 亜鉛欠乏症の新しい様相-血管作動性物質を中心として-. *Biomed Res Trace Elements* 13 : 106, 2002
- 69) 斉藤 昇, 西山西省二 : 循環器疾患と微量元素. *治療* 88 : 1921, 2006
- 70) Wacker WEC, et al : Metalloenzymes and myocardial infarction. II. Malic and lactic dehydrogenase activities and zinc concentrations in serum. *New Eng J Med* 255 : 449, 1956
- 71) Handjani AM, et al : Serum zinc concentration in acute myocardial infarction. *Chest* 65 : 185, 1974
- 72) Low WI, Ikram H : Plasma zinc in acute myocardial infarction. Diagnostic and prognostic implications. *Br Heart J* 38 : 1339, 1976
- 73) Singh R, et al : Serum zinc in myocardial infarction. Diagnostic and prognostic significance. *Angiology* 34 : 215, 1983
- 74) Soinio M, et al : Serum zinc level and coronary heart disease events in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 30 : 523, 2007
- 75) Condon CJ, et al : Zinc metabolism in renal failure. *Ann Int Med* 73 : 531, 1970
- 76) Mahajan SK, et al : Zinc metabolism in uremia. *J Lab Clin Med* 24 : 693, 1979
- 77) Marumo F, et al : Trace element concentrations in hair, fingernail and plasma with chronic renal failure on hemodialysis and hemofiltration. *Nephron* 38 : 268, 1984
- 78) 秋葉 隆 : 腎臓疾患・透析と微量元素. *治療* 88 :

- 1925, 2006
- 79) Nishiyama S, et al : Zinc status relates to hematological deficits in woman endurance runners. *J Am Coll Nutr* 15 : 359, 1996
- 80) 西山宗六 : 鉄欠乏性貧血と亜鉛欠乏性貧血. *小児科診療* 62 : 1471, 1999
- 81) Iwasaki S, et al : Oral zinc supplementation reduces mean erythropoietin dose in EPO-required hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 12 : 357A, 2001
- 82) Fukushima T, et al : Zinc deficiency anemia and effects of zinc therapy in maintenance hemodialysis patients. *Ther Apheresis Dialysis* 13 : 213, 2009
- 83) Brewer GJ, et al : Suppression of irreversibly sickled erythrocytes by zinc therapy in sickled cell anemia. *J Lab Clin Med* 90 : 549, 1977
- 84) 桜井 弘 : Znを含む新しい抗糖尿病錯体. *化学* 57 : 20, 2007
- 85) Aihara K, et al : Zinc, copper, manganese and selenium metabolism in thyroid disease. *Am J Clin Nutr* 40 : 26, 1984
- 86) Bucci I, et al : Zinc sulfate supplementation improves thyroid function in hypozincemic Down children. *Biol Trace Element Res* 67 : 257, 1999
- 87) Cunningham BC, et al : Dimerization of human growth by zinc. *Science* 253 : 545, 1991
- 88) 石田普之助 : 全身性強皮症における血清亜鉛値と味覚異常. *日本皮膚科学会雑誌* 108 : 943, 1998
- 89) Khalifa SE, et al : Oral zinc sulfate in the treatment of Behcet's disease. A double blind cross over study. *J Dermatol* 33 : 541, 2006
- 90) Simkin PA : Oral zinc sulfate in rheumatoid arthritis. *Lancet* 2 : 539, 1976
- 91) Johnstone JJ, et al : The effect of zinc on alkaline phosphatase activity in rheumatoid synovia tissue. *Ann Rheum Dis* 37 : 552, 1978
- 92) 小野静一 : 関節リウマチと亜鉛. *治療 (別冊)* 87 : 94, 2005
- 93) Sugiyama T, et al : Improvement of periarticular osteoporosis in postmenopausal women with rheumatoid arthritis by alanyl-L-histidinato zinc. A pilot study. *J Bone Miner Metab* 18 : 335, 2000
- 94) 齊藤聖二, 他 : ヒアルロン酸亜鉛の滑膜に対する効果. *関節外科* 24 : 44, 2005
- 95) 上紺屋憲彦, 富士原将之 : 放射線照射時の口腔粘膜障害予防と亜鉛. *治療 (別冊)* 87 : 83, 2005
- 96) 土肥 豊, 今井 裕 : 亜鉛含嗽薬による放射線性口内炎の治療および予防効果. *治療別冊* 91 : 47, 2009
- 97) Prasad AS, et al : Zinc supplementation decreases incidence of infections in the elderly : Effect of zinc on generation of cytokines and oxidative stress. *Am J Clin Nutr* 85 : 837, 2007
- 98) Ukita T, Oidov B, et al : Serum zinc deficiency increases susceptibility to infection in older patients who have long-term hospitalization. *Biomed Res Trace Elements* 19 : 260, 2008
- 99) 藤山 薫 : 骨粗鬆症と亜鉛 : 骨・亜鉛代謝のクロストーク機構の重要性. *プライマリ・ケア* 32 : 308, 2009
- 100) 山口正義 : 骨代謝調節における亜鉛の役割と機構 : 骨病態修復へのアプローチ. *Biomed Res Trace Elements* 13 : 90, 2002
- 101) 岡田 淳 : 褥瘡患者における血清亜鉛の動態. *微量金属代謝* 1 : 43, 1975
- 102) 岡田 淳, 小酒井望, 他 : 硫酸亜鉛による褥瘡の治療. *微量金属代謝* 2 : 55, 1976
- 103) 美濃良夫 : 褥瘡治療と栄養管理. *医学のあゆみ* 218 : 543, 2006
- 104) 長野県国民健康保険団体連合会, 長野県国保直診医師会 : 亜鉛欠乏に関する研究会報告書「亜鉛欠乏症について. 2006
- 105) Maylor EA, et al : Effects of zic supplementation on cognitive function in healthy middle-aged and older adults. *Br J Nutr* 96 : 752, 2006
- 106) Kawahara M : Neurotoxicity of trace elements and the pathogenesis of senile-type dementia. *Biomed Res Trace Elements* 19 : 25, 2008
- 107) 宮田 學 : 高齢者の亜鉛欠乏症. *日本老年医学会雑誌* 44 : 877, 2007
- 108) 宮田 學 : 血中亜鉛測定の意義. *医学の歩み* 225 : 1273, 2008