

CKD 患者における 血清亜鉛の動態と治療

久留米大学医学部内科学講座 腎臓内科部門 深水 圭

I. 緒言

慢性透析患者の増加に伴い、患者の QOL 低下が危惧されている。腎性貧血は保存期腎不全患者、透析患者に必発する合併症であり、その進行は QOL 低下に直結するため、治療介入が必須となっている。慢性腎臓病 (CKD) 患者における貧血の主な原因は、エリスロポエチン産生低下による腎性貧血であるが、その他の原因は多彩であり、鑑別が困難な場合がある。さらに、赤血球造血刺激因子製剤 (ESA) の効果が低い ESA 抵抗性貧血が着目されている。以上の病態では高用量の ESA が投与されており、心血管疾患発症と関連することから、腎性貧血以外の原因の究明と、ESA を含めた集学的な貧血治療が重要である。数ある貧血の原因の 1 つに微量元素である亜鉛の欠乏が着目されている。本稿では、透析患者を含めた CKD 患者における亜鉛欠乏の病態と補充療法の有用性につき概略する。

II. 亜鉛欠乏の要因と症状

亜鉛は元素記号 30 の微量元素であり、現在ま

で 300 種以上の酵素、サイトカイン、ホルモンなどに関与していることが報告されている。亜鉛は脳神経系、免疫系、内分泌系、消化器系、循環器系、栄養代謝系など様々な領域の細胞内代謝や細胞応答に関与し、それぞれの活性化機構やシグナル伝達機構を調節している。亜鉛を必要とする主な酵素 (亜鉛は酵素活性部位に位置し、亜鉛酵素のアポ蛋白の構造安定に働いている) としては肝臓、骨、胎盤、小腸に存在するアルカリフォスファターゼ (ALP)、赤血球内で二酸化炭素の運搬に働く炭酸脱水酵素などがあり、DNA や RNA の合成にも亜鉛は必須である (表 1) ¹⁾。以上より、ALP の低下や赤血球数の減少は亜鉛欠乏を疑うサインとなる。亜鉛は精神・行動、骨格の発達、免疫機能、味覚の維持、皮膚代謝、生殖機能、窒素・アンモニア代謝、インスリン合成、膵 β 細胞からのインスリン放出、糖代謝などに関与するため、亜鉛欠乏は、活力の低下、易感染性、皮膚炎、脱毛、低身長、口内炎、貧血などの症状を呈し、QOL 低下に関与する。亜鉛不足をきたす病態として①亜鉛の絶対的摂取不足 (人工栄養、低亜鉛含有食の摂取など) ②吸収障害 (先天性・後天性腸性肢端性皮膚炎など) ③亜鉛の需要増大 (妊婦、授乳婦など) ④亜鉛排泄の増加 (ネフ

亜鉛酵素	合成・存在する主な臓器	細胞内局在	作用
アルカリホスファターゼ	肝臓, 骨, 胎盤, 小腸	細胞膜	脱リン酸化反応, 骨代謝
アルカリプロテアーゼ	小腸	刷子縁膜	蛋白代謝
オルニチントランスカルバミラーゼ	肝臓	ミトコンドリア	蛋白代謝, 窒素代謝
ロイシンアミノペプチダーゼ	肝臓, 腎臓, 腸, 膵臓	小胞体	蛋白代謝
カルボキシペプチダーゼ	膵臓, 肝臓, 腎臓, 小腸	液胞	蛋白代謝
ジペプチダーゼ	小腸	刷子縁膜	蛋白代謝
グルタミン酸脱水素酵素	肝臓	ミトコンドリア	蛋白代謝
アルコール脱水素酵素	肝臓, 胃, 腸, 腎臓	ミトコンドリア	アルコールの酸化 アルデヒドの還元反応
乳酸脱水素酵素	肝臓, 心筋, 骨格筋など ほとんどの細胞・臓器	サイトソル	糖代謝, ビルビン酸と 乳酸の相互変換
リンゴ酸脱水素酵素	心筋, 肝臓, 骨格筋, 腎臓	ミトコンドリア	糖代謝
アルドラーゼ	筋肉, 肝臓	サイトソル	糖代謝
炭酸脱水素酵素	赤血球	サイトソル ミトコンドリア細胞質	二酸化炭素と炭酸水素 イオンの相互変換
スーパーオキシジスムターゼ	全ての細胞	サイトソル	抗酸化作用, 活性酸素抑制
RNA ポリメラーゼ	全ての臓器	核	RNA 合成
DNA ポリメラーゼ	全ての臓器	核	DNA 合成

児玉浩子ほか:日本臨床栄養学会雑誌, 38(2): 104-148. 2016. より改変

表 1

ローゼ症候群) ⑤その他 (過度なスポーツ時の発汗による漏出) などが挙げられる。亜鉛欠乏症を呈する疾患としては肝疾患, ネフローゼ症候群, 腎不全, 透析, 褥瘡, 慢性炎症性腸疾患などが知られているが, いずれも亜鉛の摂取量不足, 腸における亜鉛の吸収障害, 低アルブミン血症がその原因の主座である。

Ⅲ. 亜鉛の体内動態

亜鉛を経口摂取すると, 十二指腸, 空腸によって吸収され, 血中で主にアルブミンや α_2 マクログロブリンと結合し血中を巡回, 全身臓器に運ばれる。亜鉛の腸管における吸収率は 20~40% 程度とされている。特に肝臓・腎臓ではメタロチオネインと結合し, 細胞内恒常性の維持に働く。未吸収の亜鉛, 内因性の亜鉛は主に糞便中に排泄される。亜鉛経口摂取後の血漿中ピーク値は 3 時間以内とされている。亜鉛の吸収を障害する因子として, 穀類 (種子, 米ぬか, 小麦), 豆類 (フィチン酸), カルシウム, 乳製品 (食品に含まれるカルシウム), 食物繊維, コーヒー (タンニンを含

む), オレンジジュース, アルコールなどがあり, 逆に亜鉛の吸収を促進する物質としては, 肉類・魚類に多く含まれる動物性蛋白質 (ヒスチジン, グルタミンなどのアミノ酸), クエン酸, ビタミン C などがある。実際, イランにおいて 1961 年に成長遅延の子供が多く発見され, 原因を調査したところ, ポテトやミルク, イーストを使用していないパンのみの食生活によるフィチン酸過多が亜鉛欠乏症を惹起し発育遅延を引き起こしたとの報告がある。さらに, 微量元素を補充せずに中心静脈栄養を受けている成人で亜鉛欠乏が報告されている。

亜鉛の体内および組織内分布については, 成人 (体重 70 kg) の体に含まれる亜鉛の量は 1.5~3 g 程度であり, 組織には筋肉に 60% 存在し, 20~30% は骨に, 8% は皮膚や毛髪, 4~6% が肝臓, 2.8% は膵臓・消化管, 1.6% が脾臓とされている。一方, 血液中には 80% が赤血球内に存在し, 20% が血漿中に分布している。血漿中では 60~80% の亜鉛はアルブミンと結合し, それ以外の結合蛋白として α_2 マクログロブリンやトランスフェリンが知られている。よって, その毒性のためフリーの亜鉛はほとんど存在していないとされ

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, 易感染性, 味覚障害, 貧血, 不妊症
2) 検査所見	血清アルカリホスファターゼ(ALP)低値 注: 肝疾患, 骨粗しょう症, 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 μ g/dL 未満: 亜鉛欠乏症
	3-2: 60~80 μ g/dL 未満: 潜在性亜鉛欠乏 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. をみたすもの. 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
(日本臨床栄養学会ホームページ「亜鉛欠乏症の診療指針2018」より改変)

表2

ている。亜鉛欠乏の診断基準は、上記の臨床症状に加え、検査所見としてALPの低値（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ため注意）を伴い、亜鉛を補充することにより症状が改善すると推定された患者で血中亜鉛濃度が60 μ g/dL 未満であれば亜鉛欠乏症、60~80 μ g/dL 未満であれば潜在性亜鉛欠乏と診断する（表2）²⁾。

消化管において金属の吸収に必須であるメタロチオネインは分子量6.5 KDaの低分子の金属結合蛋白質であり、カドミウムや亜鉛、銅、銀など7つの金属と結合することが報告されており亜鉛よりも銅と強く結合することが知られている。同時にラジカルを消去する作用を有していると考えられている。摂取した亜鉛は、腸管粘膜上皮細胞においてメタロチオネインと結合し、血中に運搬される。亜鉛は腸管壁においてメタロチオネインを誘導し、増加したメタロチオネインが銅と結合する。腸管粘膜は日々脱落し糞便中に排泄されるため、結果的に銅の吸収が抑制される。以上より亜鉛製剤を投与すると、メタロチオネインと銅が結合し排泄されるため、銅欠乏が発症する可能性があり注意を要する。鉄剤の投与も腸管での亜鉛の吸収を競合的に阻害することから、亜鉛欠乏を引き起こすことがある。

IV. CKDにおける 亜鉛欠乏の実態と貧血との関連

CKD患者は亜鉛欠乏をきたしやすい病態をいくつも抱えている。ネフローゼ症候群では尿中アルブミン排泄増加による低アルブミン血症が誘引となり著明な亜鉛欠乏をきたす。さらに腎機能が低下すると尿毒素が体内に蓄積し、食思不振が生じるため亜鉛摂取不足となる。腎不全患者における高リン血症に対するリン吸着薬服用は、同様に亜鉛吸収低下を引き起こし亜鉛欠乏が誘導される。さらに末期腎不全患者においては、透析液へのアルブミン喪失が亜鉛欠乏の原因になりうる。保存期CKD患者で注意したいのが亜鉛キレート薬剤（降圧薬、利尿薬など）の使用である。我々の検討でも、CKD stage G1患者と比較しCKD stage G5の保存期腎不全患者では血清亜鉛濃度が有意に低下していた。CKD stage G5において尿中尿酸排泄が最も亢進していることから、亜鉛の尿中排泄亢進が保存期CKD患者の亜鉛欠乏の一端を担っている可能性がある。血清亜鉛濃度と最も関連がある因子は血清アルブミン濃度であった。上述のように、亜鉛は80%程度が血清アルブミンと結合して血漿中に存在していることから、低アルブミン血症は亜鉛濃度を反映する。事実、CKD stage G1-5Dの患者での検討では、血清

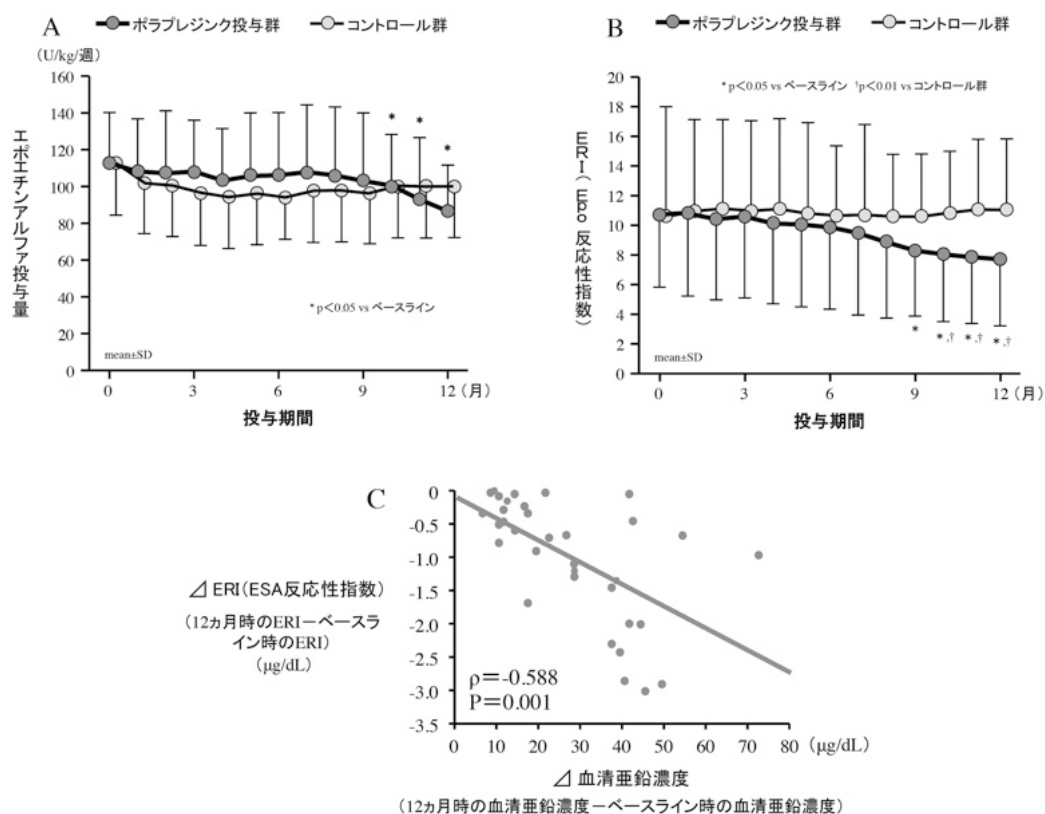


図 1

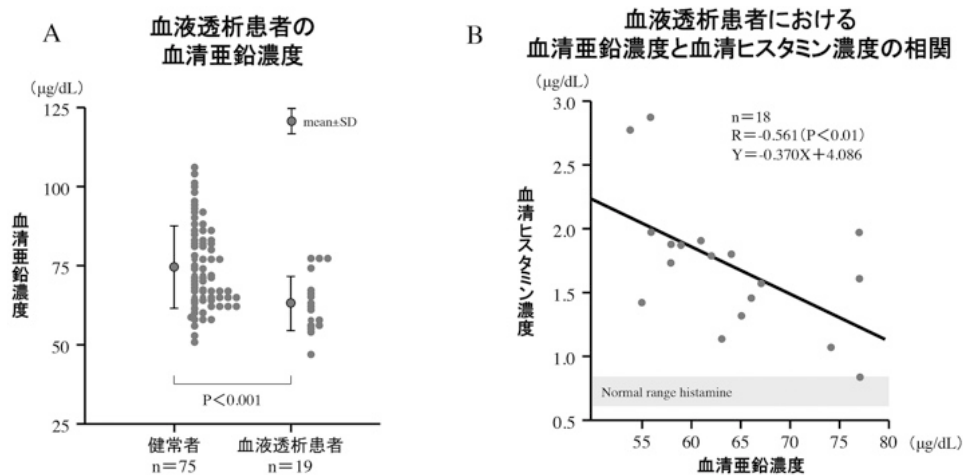
亜鉛濃度は血清アルブミン濃度と強い正相関を示し、尿蛋白量が多いほど血清亜鉛濃度は低下した。尿蛋白量と血清亜鉛濃度には負の相関が見られることから、尿中亜鉛排泄の亢進はアルブミン尿の増加（アルブミンと結合した亜鉛の喪失）によるものと考えられる。

亜鉛と貧血との関連を検討すると、興味深い結果が得られた。血清鉄濃度と亜鉛濃度はヘモグロビン値と有意な正の相関を呈していたが、亜鉛濃度が鉄濃度より強い相関を示していた。しかしながら、ヘモグロビンは血清銅濃度とは相関していなかった。血清亜鉛濃度と血清鉄は正相関を示したが、貯蔵鉄の指標であるフェリチンやTSATとは相関しなかった。血清亜鉛は総鉄結合能(TIBC)とは強い正の相関関係を示していた。TIBCは血清総トランスフェリン濃度を反映しており、トランスフェリンの分子量はアルブミンと同等であることから(80 kDa)、CKD患者における尿へのアルブミン排泄とトランスフェリン排泄は同等である可能性がある。確かに、血清アルブミン値とトランスフェリン値は強い正相関を示す

ことから上記動態を説明しうる。以上より、CKDにおいては亜鉛欠乏状態となる誘引が数多く存在し、亜鉛・鉄・銅の動態をチェックしつつ、CKD患者の貧血治療にあたるべきである。

V. CKD 患者における 亜鉛補充療法の有用性

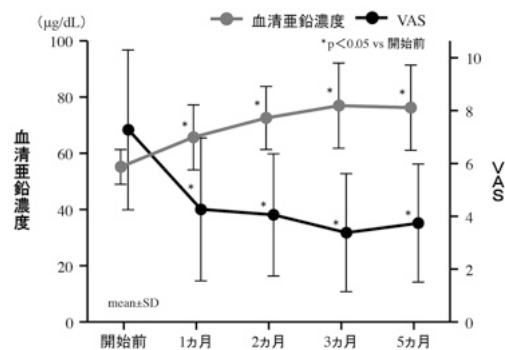
CKD患者、とりわけ血液透析患者では亜鉛欠乏が顕著である。以前より亜鉛欠乏が味覚異常や貧血、皮膚掻痒症の治療のターゲットとなってきた。エポエチン α を投与されている腎性貧血を有する血液透析患者70名に対する亜鉛含有胃薬(ポラプレジンク亜鉛含有34 mg/day)投与によるESA反応性改善を検討した報告では、ポラプレジンク投与により血清亜鉛が3ヵ月後に有意に上昇しており、ヘモグロビンや赤血球数は変化しなかったものの、9ヵ月後にはエポエチン α の使用量が有意に減少し、ERIが改善していた(図1)³⁾。亜鉛補充療法が貧血改善効果を発揮する



眞田俊吾ほか 泌尿器科紀要 1987;33(12):1955-1960.

図2 血液透析患者における皮膚そう痒と亜鉛血清亜鉛濃度と血清ヒスタミン濃度の相関

血清亜鉛濃度と痒みの自覚症状の推移



志内敏郎ほか 日病薬誌 2008;44:1491-1494.

図3 血液透析患者に対する亜鉛製剤投与による血清亜鉛濃度と皮膚そう痒への影響

には多少時間がかかるものと思われる。さらに、ポラプレジンク投与により亜鉛濃度が上昇した患者ほど ERI の軽減効果が得られていたことから (図1), ERI 軽減効果は亜鉛濃度上昇の程度と関連している可能性がある。一方、血液透析患者では皮膚掻痒症を有する割合が高く、QOL 低下の原因となっている。実際、血液透析を受けている患者で頑固な掻痒を訴える 19 例 (男 13 例, 女 6 例, 平均年齢 40.7 歳, 平均透析期間 7.3 年) および健康者 75 例 (男 38 例, 女 37 例, 平均年齢 39.7 歳) において透析開始時の空腹時静脈血を用い、血清亜鉛濃度および血清ヒスタミン濃度を測定した検討では、亜鉛濃度と血清ヒスタミン濃度は負に相関していた (図2)⁴⁾。亜鉛欠乏症が血

清ヒスタミン濃度の上昇を誘発している可能性が示唆される。さらに、血液透析患者に対するポラプレジンク投与による血清亜鉛濃度と皮膚掻痒症への効果が検討されている。血清亜鉛濃度、痒みの自覚症状は visual analog scale (VAS) 法と自取の重症度基準 (日中および夜間のスコア) により評価された。結果、亜鉛濃度の上昇とともに VAS が有意に低下し、皮膚掻痒症が改善していた (図3)⁵⁾。以上より、皮膚掻痒感が強く、かつ亜鉛欠乏を呈している透析患者に対し、積極的に経口亜鉛剤の補充療法を行うことで、皮膚掻痒症の改善のみならず透析患者の QOL 向上に有用である可能性がある。

VI. 亜鉛が血管石灰化に与える影響

昨今、保存期 CKD 患者、透析患者の血管石灰化が心血管イベント発症、死亡と関連していることが報告されているが、石灰化誘導因子の原因の 1 つに亜鉛欠乏がある。klotho 発現欠如マウス (kl/kl マウス) は、ヒト老化で見られる現象に類似した複数の表現型を呈するマウスであるが、腎摘+ビタミン D 投与により重篤な血管石灰化が誘導される。このマウスに亜鉛を投与すると、血管石灰化が有意に抑制されることが報告された⁶⁾。血管平滑筋細胞にリンを負荷すると、NF- κ B を介して平滑筋細胞が骨芽細胞様に形質転換し、様々な石灰化促進因子を産生するが、亜鉛は細胞表面の GPR 39 を介し、TNFAIP 3 を活性化することで NF- κ B を抑制し、これら石灰化誘導を抑制することが示された⁶⁾。CKD 患者における血管石灰化の進展機序に亜鉛欠乏が重要であり、亜鉛補充療法による血管石灰化を介した心血管イベント発症抑制効果が期待される。

VII. 終わりに

以上、CKD 患者における亜鉛欠乏の病態、亜鉛補充療法の有用性について概略した。慢性透析患者のみならず、保存期 CKD 患者においても亜鉛は欠乏しており、特に低アルブミン血症を呈する CKD 患者は亜鉛欠乏が著しい。亜鉛欠乏症は貧血のみならず全身に様々な病態を引き起こすことから、亜鉛欠乏を疑った場合にはまず亜鉛濃度を測定し、亜鉛欠乏の原因を特定・改善し、可能であれば速やかな亜鉛補充を検討すべきである。最近では新たな経口亜鉛剤である酢酸亜鉛水和物錠 (ノベルジン[®]) が上市され、その使用頻度も高まっている。しかしながら、亜鉛剤投与による副作用としての銅欠乏が、神経障害や汎血球減少をきたす可能性については留意する必要がある。亜鉛剤を投与後少なくとも 1-3 カ月以内には 1 度血清亜鉛濃度と銅濃度を測定すべきである。ノベルジンについては、CKD 患者においては安全性を考えると低用量 50 mg/日からの使用が推奨される。

参考文献

- 1) 児玉浩子ほか: 日本臨床栄養学会雑誌, 38(2):104-148. 2016.
- 2) 日本臨床栄養学会ホームページ「亜鉛欠乏症の診療指針2018」
- 3) Kobayashi H, Abe M, Okada K, et al. Oral zinc supplementation reduces the erythropoietin responsiveness index in patients on hemodialysis. *Nutrients* 2015;7(5):3783-95.
- 4) 眞田俊吾ほか 泌尿器科紀要 1987;33(12):1955-1960.
- 5) 志内敏郎ほか 日病薬誌 2008;44:1491-1494.
- 6) Voelkl J et al. Zinc Inhibits Phosphate-Induced Vascular Calcification through TNFAIP3-Mediated Suppression of NF- κ B. *J Am Soc Nephrol*. 2018; 29(6):1636-48.