総　説

透析患者における低亜鉛血症 ～亜鉛補給時の亜鉛と銅と鉄の関係～

曖生会脳神経外科病院　透析センター　高橋　朗

Ⅰ. はじめに

微量元素の亜鉛は，触媒因子として300種類におよぶ酵素に関わっていたり，構造因子としてタンパク質の中に何千種類ものジンクフィンガーを持っていたり，シグナル因子としてさまざまな部位で働いているために，亜鉛欠乏症では多彩な症状を呈する．亜鉛による透析患者の生命予後への関与については，血清亜鉛値が低いことが死亡リスクの上昇に関連する重要な要因であることが報告されている[1]．透析患者の高齢化によるサルコペニアや認知症対策，さらには，近年，透析患者の主な死因のトップとなった感染症対策として，免疫強化や抗酸化作用の向上，腎性貧血の改善が求められる．また，透析患者では心血管病（心不全・心筋梗塞）が全死亡の3分の1を占めるため，血管石灰化予防としてカルシウム・リン・PTHの管理が広く行われているが，近年，亜鉛やマグネシウムの重要性も指摘されている．これらの高齢化，感染症，心血管病の対策の多くの場面に亜鉛が関与しているため，透析患者の低亜鉛血症とその影響について，さらには，亜鉛補給やHIF-PH阻害剤使用に際しての亜鉛と銅と鉄のバランスについて概説する．

Ⅱ. 透析患者の亜鉛欠乏症の特徴

1. 透析患者の亜鉛欠乏症の症状

日本臨床栄養学会の「亜鉛欠乏症の診断指針2024」によると，亜鉛欠乏症は低亜鉛血症に加えて亜鉛欠乏による臨床症状を伴う状態と定義される．血清亜鉛濃度60～80 μg/dL未満を潜在性亜鉛欠乏，60 μg/dL未満を亜鉛欠乏症とする．主な症状には皮膚炎，口内炎，脱毛，食欲低下，味覚障害，貧血，不妊症などがある．

透析患者では，易感染性や皮膚トラブル，食欲低下，味覚障害が多くみられ，貧血もほぼ全員に認められる．亜鉛欠乏症と低亜鉛血症は異なり，亜鉛欠乏症は臨床症状を伴い，低亜鉛血症は，単に血清亜鉛濃度の低下を指す．亜鉛補充療法には低亜鉛血症の効能効果を持つ酢酸亜鉛やヒスチジン亜鉛が使用されるが，保険病名に低亜鉛血症はない．診断名は亜鉛欠乏症（ICD-10：E618）となる．

2. 透析患者の亜鉛欠乏症の原因

透析患者の亜鉛欠乏の原因には，亜鉛摂取不足，吸収障害，過剰喪失がある．食事制限により亜鉛含有量の多い肉類の摂取が減少し，さらにフィチン酸やポリリン酸を含む加工食品が吸収を阻害する[2]．最近では，フィチン酸を多く含む豆類を蛋白源とするPlant-based dietsを重視する保存期腎不全食事療法が進められており[3]，亜鉛吸収障害への配慮が求められる．

また，透析患者はカルシウムや鉄を含む高リン血症治療薬を長期間使用するため，これらが亜鉛の吸収を阻害する[4]．塩酸セベラマーは銅をほぼ100％，亜鉛を約40％吸着する[5]ため注意が必要である．近年，血管石灰化予防の観点からマグネシウム摂取が推奨されるようになったが[6]，過剰なマグネシウムも亜鉛吸収を阻害す

る可能性がある．

さらに，厚生労働省ホームページの「重篤副作用疾患別対応マニュアル 薬物性味覚障害」では，利尿剤，降圧剤，安定剤など多くの薬剤によって亜鉛がキレートされる可能性が指摘されている．また，プロトンポンプ阻害薬・H_2 ブロッカーの長期使用も亜鉛吸収を低下させる要因となる[7]．

3. 透析患者の血清亜鉛値について

血清亜鉛値は早朝空腹時の測定が望ましいが，透析患者は食後採血が一般的であり，午後透析では低値を示す傾向がある．当院の午前透析患者（2017 年調査）では，60 μg/dL 未満が 29.3 %，60～80 μg/dL 未満が 49.4 % と，全体の 78.7 % が低亜鉛血症を示した．当時，胃潰瘍治療薬のポラプレジンク（亜鉛含有）を内服していない患者は全員が低亜鉛血症であった[8]．

血清中の亜鉛の 60～80 % はアルブミンと結合し，透析で除去されないが，一部はアミノ酸と結合し透析で除去される[9]．低アルブミン血症では血清亜鉛値も低下する．

Ⅲ．高齢化対策での亜鉛の役割

1. 亜鉛によるサルコペニア予防

透析患者のリハビリと適切なタンパク摂取はサルコペニア予防に重要とされる．亜鉛はタンパクや糖代謝に必要な酵素の構成要素であり，欠乏するとエネルギー産生やアルブミン合成が低下する[10]．サルコペニア予防には，亜鉛補給が不可欠である．

2. 亜鉛，銅と認知症の関係

銅の過剰は神経変性を誘発し，Glutathion peroxidase（GPX）や Superoxide dismutase（SOD）などの抗酸化酵素に必要な亜鉛を減少させ，酸化ストレスを引き起こす．NF-κB 経路にも亜鉛が関与するため，銅過剰による亜鉛低下は神経炎の原因となる．また，銅はアミロイドやタウの凝集を促し，アルツハイマー病の発症に関与することが示唆されている[11]．2024 年 8 月の総説・メタ解析で，アルツハイマー病患者は健常者より血清銅が有意に高く，血清亜鉛が有意に低いと報告されている[12]．高齢者の微量元素バランスを適切に管理することが，アルツハイマー病の予防につながる可能性がある．

Ⅳ．亜鉛の抗炎症作用，抗酸化作用

1. 感染症に対する亜鉛補給の潜在的影響

感染防御には，バリア機構や免疫応答が重要であり[13]，COVID-19 に対する亜鉛補給の有効性が以下のように報告されている[14]．

1）亜鉛は人体をウイルスの侵入から保護する

亜鉛は気道粘膜の線毛運動を活性化し，異物の除去を促進する．また，タイトジャンクションのタンパク質（Zonula occludens-1，Claudin-1）を増加させ，粘膜のバリア機能を強化することでウイルス侵入を防ぐ．

2）亜鉛はウイルス複製を直接阻害する

亜鉛は SARS-CoV-2 の受容体 ACE 2 の活性を低下させるほか，ウイルス RNA 複製酵素（RNA-dependent RNA polymerase）を阻害し，ウイルス増殖を抑制する．

3）亜鉛は感染症時の免疫反応のバランスをとる

亜鉛はインターフェロン α の産生を促進し，JAK 1/STAT 1 経路を活性化することで抗ウイルスタンパク質を増加させる．その結果，ウイルス RNA の分解を促し，抗ウイルス効果を高める．

2. 亜鉛のさまざまな部位での抗炎症作用，抗酸化作用

亜鉛は抗炎症・抗酸化作用を持ち，がん，動脈硬化症，腎機能障害，認知症などの炎症性疾患や感染症と深く関わっている．生体の抗酸化システムには SOD，GPX，Nrf 2-ARE 経路などがあり，Cu/Zn-SOD はスーパーオキサイドを過酸化水素に変換し，GPX がそれを水へと還元する．亜鉛はグルタチオン合成に関わる酵素を調節し[15]，細胞の抗酸化防御を強化する．鉄剤を静注すると，スーパーオキサイドを生じて過酸化水素を作り，これと鉄が反応してフェントン反応を起こして，スーパーオキサイドよりも強力な活性酸素であるドロキシラジカルを作ってしまう．それを避けて，透析患者では鉄欠乏性貧血の治療に鉄剤内服をすることがあるが，鉄剤長期内服により亜鉛の吸収が阻害される可能性がある．亜鉛不足により SOD や GPX の産生が低下し，酸化ストレスが増加するため，鉄剤の継続投与には注意が必要である．低亜鉛血症の新しい治療薬であるヒスチジン亜鉛水和物は，亜鉛とヒスチジンが結合した製剤で，亜鉛トランスポーター（ZIP 4，ZNT 1）だけでなくアミノ酸トランスポーターを介しても効率的に吸収される[16]．この特性のため，鉄剤との内服併用も可能になると期待される．このように，亜鉛は抗酸化作用を通じて炎症や酸化ストレスを抑制し，透析患者の健康維持や感染症対策に重要な役割を果たしている．

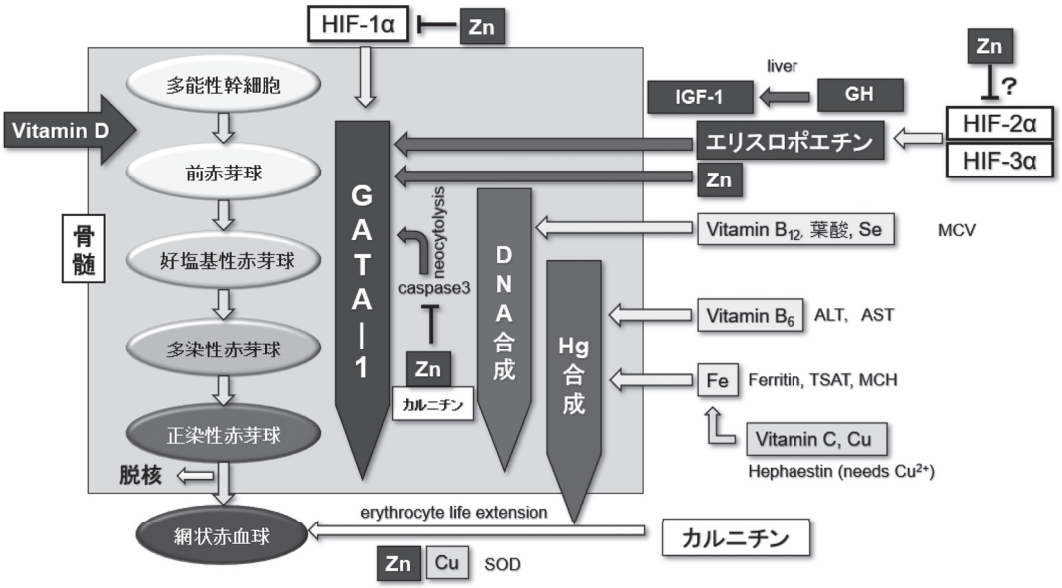

図 1　赤血球生成過程における亜鉛の関与の概要 [18)-20)]

造血はエリスロポエチン（EPO）とソマトメジン（IGF-1）の作用で開始されるが，GH や IGF-1 は亜鉛不足で減少し，補給によって増加する．また，EPO 受容体に結合する GATA-1 の構造にはジンクフィンガーが必要であり，亜鉛欠乏時には GATA-1 が作られない．造血における HIF の役割に関しては、HIF-2 α と HIF-3 α は主に EPO 産生を制御し，HIF-1 α は GATA-1 の発現を誘導し，亜鉛が HIF-1 α を抑制する．ビタミン D も造血の初期に関与し，ビタミン D レセプター（VDR）には亜鉛が必要である．亜鉛欠乏は VDR の発現低下を引き起こす．また，EPO 減量や中止により Caspase3 が活性化され，GATA-1 分断を介して赤血球破壊（neocytolysis）が起こるが，カルニチンと亜鉛がこれを抑制する．次の DNA 合成の過程ではビタミン B 12 や葉酸が必要であり，透析患者ではセレン欠乏に伴う大球性貧血が見られることもある．ヘム合成にはビタミン B 6 が関与し，AST や ALT の低値がビタミン B 6 不足を示唆する．さらに，鉄がトランスフェリンへ移動する際には亜鉛が必要であり，網状赤血球の形成後も SOD の構成要素として亜鉛と銅が関与し，カルニチンやビタミン E が赤血球寿命を延ばす．この図は許可を得て改変し，転載している．

Ⅴ．亜鉛による腎性貧血の改善

透析患者の多くは低亜鉛血症であり，亜鉛補給が腎性貧血の改善に関与することが報告されている [17)]．GH，IGF-1，GATA-1，VDR，ヘファスチン，Cu/Zn-SOD など，造血に関わる多くの場面で亜鉛や銅を必要とするため，低銅血症を生じない適切な亜鉛補給を行うことで造血が効率よく進み ESA 使用量が削減できる [18)-20)]．赤血球生成過程における亜鉛の関与の概要を図 1 に示す．

Ⅵ．亜鉛による血管石灰化の抑制

亜鉛は骨形成を促進するが，血管石灰化は逆に抑制し，亜鉛が GPR 39 を介して作用して TNF-AIP 3 の発現を誘導し，炎症性サイトカインなどを誘導する NF-κB を阻害することで，リン酸で誘導される血管石灰化を抑制していることが報告されている [21)]．大動脈平滑筋細胞に無機リン酸塩を加えると石灰化が進むが，亜鉛を補給すると石灰化が顕著に抑えられ，さらに HIF-PH 阻害薬（ロキサデュスタット）を加えると石灰化が増加するが，亜鉛がその影響を軽減することが示されている [22)]．HIF-1 α が無機リン酸塩による血管石灰化を促進することは既に報告されており [23)]，HIF-PH 阻害薬の使用が増える中で，亜鉛補給の重要性がさらに高まっている．

Ⅶ．亜鉛補給時の亜鉛と銅と鉄の関係

亜鉛と銅と鉄の吸収機構の概略を図 2 に示す．

1．亜鉛と鉄は吸収時に競合的拮抗作用が働く

亜鉛は主に、ZIP 4（Zrt,Irt-like Protein 4）と呼ばれる輸送タンパクを通る経路で，を腸管上皮細胞の内側に取り込まれる．亜鉛不足では ZIP 4 の発現が増え，亜鉛が充足すると ZIP 4 の数が減って亜鉛の吸収量を調節して

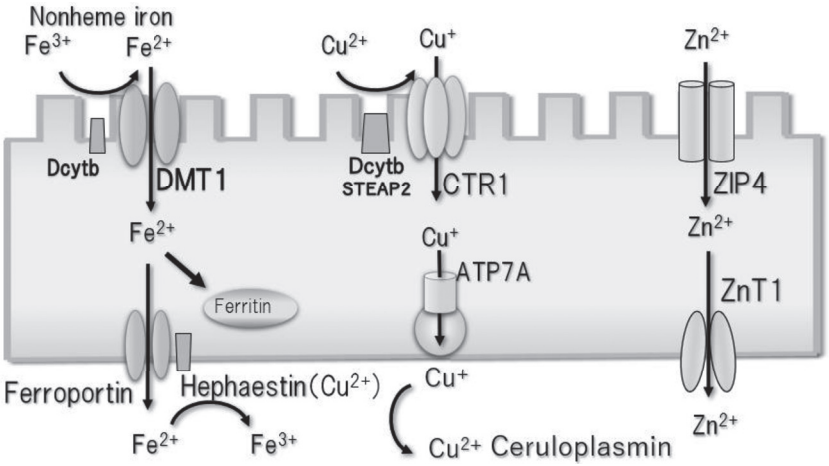

図 2.　亜鉛と銅と鉄の吸収機構の概略 [24]

亜鉛イオンは，主に ZIP 4 吸収されるが，この過程では，酸化還元の反応過程は必要としない．DMT 1 での吸収の過程では，2 価の陽イオンである鉄や亜鉛や銅などが拮抗する．銅には，十二指腸において 2 価から 1 価に還元されて吸収される経路がある．

いる．消化管粘膜の DMT 1 は，鉄の他に，亜鉛や銅のような 2 価の陽イオンも輸送するため，これらの消化管吸収の共通の経路となり，たがいに競合する．鉄の経口補給が，亜鉛の吸収を阻害することが報告されている [25]．また，DMT 1 だけでなく，Zip 14 が亜鉛と鉄の細胞内取り込みをしていると考えられているため，反対に，亜鉛の内服補給でも血清鉄濃度が減少する [26]．また，日本腎臓学会 HIF-PH 阻害薬適正使用に関する recommendation では，HIF-PH 阻害剤使用時の血栓症予防のためには，十分な鉄補給の必要性が強調されている．内服鉄を長期に継続する場合には，競合する亜鉛吸収障害についても考慮する必要がある．

2.　鉄の経口補給は銅の吸収を阻害しない

銅には，十二指腸において 2 価から 1 価に還元されて吸収される CTR 1-ATP 7 A 経路もあるので，鉄の経口補給によって亜鉛の吸収は阻害されるが，鉄の経口補給は銅の吸収を阻害しない．

3.　亜鉛の補給は銅の吸収を阻害する

亜鉛のメタロチオネイン誘導により銅の吸収が阻害され，亜鉛補給が増えると血清銅濃度が低下する．メタロチオネインは通常亜鉛と結合するが，カドミウムや銅のほうが亜鉛よりも結合力が強いため [27]，銅と結合したメタロチオネインは吸収されず，糞便中に排泄される．

Ⅷ.　銅欠乏症予防のための適切な亜鉛補給方法

銅欠乏症では好中球減少や貧血が生じ，重症例では脊髄神経障害も報告されている．胃切除後や低栄養状態でも発症することがある．亜鉛・銅両方が不足している場合は，先に銅補給を行う必要がある．現在，硫酸銅の経口投与は使用できず，栄養不良の透析患者には IDPN（透析時静脈栄養）に微量元素製剤を加える方法が推奨される．銅を多く含む食品として，イカ，タコ，エビ，カニ，貝類，ココア，湯葉，レバー，ウナギのきもなどがある [21), 28)]．

「亜鉛欠乏症の診療指針 2024」では，銅欠乏発現時の血清銅値は 10 μg/dL 未満の症例が多く，血清亜鉛値は 190～250 μg/dL の症例が多かったことから，血清銅が 20～30 μg/dL 以下，血清亜鉛値が 200 μg/dL を超える場合には，銅欠乏に注意する必要があるとしているが，透析患者では 120 μg/dL 以上で低銅血症のリスクが高まるため，より早期の調整が望ましい．3 カ月ごとに銅濃度と亜鉛濃度の検査することが推奨される [29]．

Ⅸ.　HIF-PH 阻害薬使用時の亜鉛補給の必要性

1.　HIF-PH 阻害剤使用時には血清銅濃度が上昇する [29]

HIF-PH 阻害薬は血清銅濃度を上昇させることが知られている．亜鉛補給により血清銅濃度が低下する一方で，HIF-PH 阻害薬の使用により銅の吸収経路が活性化されるためである．具体的には，HIF-α が DMT 1 や Dcytb の発現を増やし，HIF-2α が Ferroportin の発現を促進することで鉄の利用が亢進する．同様に，銅も十二指腸で 2 価から 1 価に還元され，CTR 1 や ATP 7 A の発現が HIF-2α によって増加し，結果として血清銅濃度が上昇する．血清銅濃度は低すぎても高すぎても問題となる

ため，適切なバランスを保つ必要がある．

2. HIF-PH 阻害剤使用時に亜鉛補給との併用で血清銅濃度が安定する [29)]

HIF-PH 阻害薬単独では血清銅濃度が基準値を超えるが，亜鉛を併用すると適正範囲に保たれる．亜鉛がメタロチオネインを誘導し，銅の過剰吸収を抑制するためである．

3. 低銅血症および低亜鉛血症の透析患者に対する HIF-PH 阻害薬を併用した亜鉛補給 [21)]

低銅血症のために亜鉛補給ができない透析患者においても，HIF-PH 阻害薬と併用することで安全に亜鉛補給が可能となる．HIF-PH 阻害薬が血清銅濃度を上昇させるため，銅の過剰低下を防ぎながら亜鉛を補給できる．したがって，HIF-PH 阻害薬の適応がある患者には，亜鉛補給を積極的に併用することで銅欠乏を解消できる可能性がある．

4. HIF-PH 阻害薬使用時の造血作用に対する亜鉛補給の効果

ESA（エリスロポエチン刺激剤）使用時には，亜鉛補給により ERI（ESA responsiveness index）が改善することが知られている [18)]．HIF-PH 阻害薬使用時にも同様の効果があるか検討されたが，ERI は亜鉛補給により 46 % 有意に減少したものの，HRI（HIF-PHI responsiveness index）には有意な変化が認められなかった [21)]．これは，HIF-1 α が GATA-1 を刺激することで造血を促進するが，亜鉛が HIF-1 α を抑制するためと考えられる．一方で，HIF-2 α と HIF-3 α が EPO を刺激する機構には，亜鉛の影響が不明である．

HIF-PH 阻害薬には血清銅濃度上昇や血管石灰化の懸念があるが，亜鉛補給によりそのリスクを軽減できる可能性がある．造血効果に関しては亜鉛補給の影響が限定的であったが，血管石灰化抑制や血清銅濃度の調整の観点から，HIF-PH 阻害薬使用時には適切な亜鉛補給が推奨される．

X. おわりに

透析医療の課題として，高齢化対策，感染症対策，心血管病変対策が挙げられる．これらは多面的な問題だが，亜鉛が重要な役割を果たしていること，そして亜鉛補給時には鉄や銅との関係にも留意する必要があること示した．透析患者の健康維持のために，今後さらに亜鉛補給の活用が進むことが期待される．

【参考文献】

1）Nakatani S, Shoji T, Morioka F, et al. Association between Serum Zinc and All-Cause Mortality in Patients Undergoing Maintenance Hemodialysis: The Osaka Dialysis Complication Study (ODCS). Nutrients 16:3270, 2024
2）Maares, M. · Haase, H. A guide to human zinc absorption: general overview and recent advances of in vitro intestinal models. Nutrients 12:762, 2020
3）Wathanavasin W, Kittiskulnam P, Johansen KL. Plant-based diets in patients with chronic kidney disease. Asian Biomed (Res Rev News) 18:2–10, 2024
4）Lönnerdal B. Dietary factors influencing zinc absorption. J Nutr 130 (5S Suppl): S 1378- S 1383, 2000
5）Takagi K, Masuda K, Yamazaki M, et al. Metal ion and vitamin adsorption profiles of phosphate binder ion-exchange resins. Clin Nephrol 73:30–35, 2010
6）Sakaguchi Y, Iwatani H, Hamano T, et al. Magnesium modifies the association between serum phosphate and the risk of progression to end-stage kidney disease in patients with non-diabetic chronic kidney disease. Kidney Int 88:833–842, 2015
7）Heidelbaugh JJ. Proton pump inhibitors and risk of vitamin and mineral deficiency: evidence and clinical implications. Ther Adv Drug Saf 4:125–33, 2013
8）高橋朗．透析患者の亜鉛補給と ERI の改善 . 大阪透析研究会誌 37:53–58, 2019
9）Jurowski K, Szewczyk B, Nowak G, et al. Biological consequences of zinc deficiency in the pathomechanisms of selected diseases. J Biol Inorg Chem 19:1069–1079, 2014
10）Himoto T, Masaki T. Associations between Zinc Deficiency and Metabolic Abnormalities in Patients with Chronic Liver Disease. Nutrients 10:88, 2018
11）Patwa J, Flora SJS. Copper: From enigma to therapeutic target for neurological disorder. Basic Clin Pharmacol Toxicol 134:778–791, 2024
12）Qing Y, Zheng J, Qin M, et al. Circulatory trace element variations in Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. Environ Sci Eur 36:148, 2024

13）Bush LM. MSD Manual, 2020. https://www.msdmanuals.com/en-jp/professional/infectious-diseases/biology-of-infectious-disease/host-defense-mechanisms-against-infection (Accessed April 15, 2025)
14）Skalny AV, Rink L, Ajsuvakova OP, et al. Zinc and respiratory tract infections: Perspectives for COVID-19 (Review). Int J Mol Med 46:17–26, 2020
15）Marreiro DD, Cruz KJ, Morais JB, et al. Zinc and Oxidative Stress: Current Mechanisms. Antioxidants (Basel) 6:24, 2017
16）Sauer AK, Pfaender S, Hagmeyer S, et al. Characterization of zinc amino acid complexes for zinc delivery in vitro using Caco-2 cells and enterocytes from hiPSC. Biometals 30: 643–661, 2017
17）Kobayashi H, Abe M, Okada K, et al. Oral zinc supplementation reduces the erythropoietin responsiveness index in patients on hemodialysis. Nutrients 7:3783–3795, 2015
18）Takahashi A. Role of Zinc and Copper in Erythropoiesis in Patients on Hemodialysis. J Ren Nutr 32:650–657, 2022
19）Takahashi A. Zinc Supplementation Enhances the Hematopoietic Activity of Erythropoiesis-Stimulating Agents but Not Hypoxia-Inducible Factor-Prolyl Hydroxylase Inhibitors. Nutrients 16:520, 2024
20）高橋朗 . 透析患者における低亜鉛血症 . 亜鉛栄養治療 15:6–18, 2024
21）Voelkl J, Tuffaha R, Luong TTD, et al. Zinc Inhibits Phosphate-Induced Vascular Calcification through TNFAIP3-Mediated Suppression of NF-κ B. J Am Soc Nephrol 29:1636–1648, 2018
22）Nagy A, Pethő D, Gáll T, et al. Zinc Inhibits HIF-Prolyl Hydroxylase Inhibitor-Aggravated VSMC Calcification Induced by High Phosphate. Front Physiol 10:1584, 2020
23）Mokas S, Larivière R, Lamalice L, et al. Hypoxia-inducible factor-1 plays a role in phosphate-induced vascular smooth muscle cell calcification. Kidney Int 90:598–609, 2016
24）高橋朗 . 透析患者における亜鉛補給後の血清銅濃度 . 大阪透析研究会誌 37:139–142, 2019
25）Freddy J Troost, et al. Iron supplements inhibit zinc but not copper absorption in vivo in ileostomy subjects Am J Clin Nutr 78:1018–1023, 2003
26）de Brito NJ, Rocha ÉD, de Araújo Silva A, et al. Oral zinc supplementation decreases the serum iron concentration in healthy schoolchildren: a pilot study. Nutrients 6:3460–3473, 2014
27）Kägi JH, Kojima Y. Chemistry and biochemistry of metallothionein. Experientia Suppl 52:25–61, 1987
28）Takahashi A. Managing Zinc Supplementation in Hemodialysis Patients: Balancing and Preventing Deficiencies in Serum Copper and Zinc Levels with and Without HIF-PH Inhibitors. Nutrients 16:4135, 2024
29）Takahashi A. Co-Administration of Roxadustat and Zinc Stabilizes Both Serum Copper and Zinc Concentrations in Patients Undergoing Hemodialysis. Nutrients 15:4887, 2023