

## 2 血液透析患者に対する亜鉛補充効果の検討

社会医療法人健和会 健和会病院 情報システム課<sup>1)</sup> 泌尿器科<sup>2)</sup> 透析センター<sup>3)</sup>

下伊那厚生病院 内科<sup>4)</sup> 下伊那赤十字病院 内科<sup>5)</sup>

古町 和弘<sup>1)</sup> 熊崎 匠<sup>2)</sup> 原 悠太<sup>3)</sup> 塚原 優子<sup>3)</sup> 細川研<sup>4)</sup>

栗原章浩<sup>5)</sup> 熊谷 悦子<sup>3)</sup>

### 緒言

日本臨床栄養学会の「亜鉛欠乏症の診療指針 2018」では低亜鉛血症に対する亜鉛製剤の補充療法が推奨されている。従来から亜鉛製剤としてポラプレジンクと酢酸亜鉛水和物が保険診療で使用可能であったが、ポラプレジンクは胃潰瘍、酢酸亜鉛水和物は Wilson 病のみが保険適応であった。2017年3月より酢酸亜鉛水和物の適用拡大が承認され「低亜鉛血症」の疾患名で処方可能となった。腎不全・血液透析患者に対しては亜鉛製剤投与による血清亜鉛濃度の増加に伴い、栄養改善や血清ホモシステイン値の有意な減少が見られたとの報告があるほか、小児透析患者に亜鉛 11 ~22 mg/日を投与したところ、血清亜鉛濃度および体格指数 (BMI) の増加、血清レプチン濃度の減少が見られたとの報告がある<sup>1)</sup>。亜鉛製剤投与により亜鉛欠乏に伴う種々の症状の改善が期待されるが、有効性と安全性についてはデータのさらなる集積が求められている。今回われわれは血液透析患者に対するポラプレジンクと酢酸亜鉛水和物の補充効果について検討したので報告する。

### I 対象および方法

#### (1) 研究デザイン

本研究は多施設による実薬対照無作為化非盲検並行群間比較試験としてデザインし、研究への参加は文書による同意を原則とした。参加登録期間は 2019 年 12 月 1 日から 2020 年 5 月 31

日とし、同意取得時の年齢が 40~94 歳であり、週 3 回の血液透析療法を実施中であることに加え透析歴が 2 年以上の患者を対象とした。

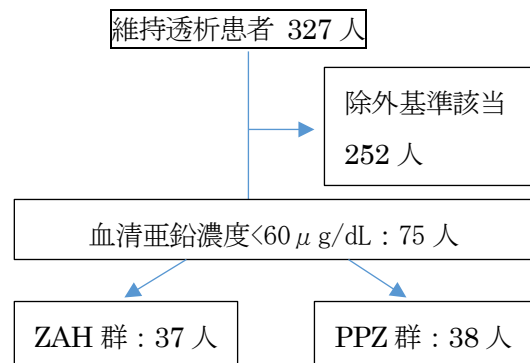


図1 対象者の割付け

#### (2) 対象者

327 名に対して血液検査を実施し、血清亜鉛濃度が 60  $\mu$ g/dL 未満であり選択基準を満たした 75 人を本研究の被検者として登録した。なお血清銅濃度が 30  $\mu$ g/dL 未満の患者や除外項目に該当した場合は対象者から除外した。登録された 75 人について患者背景および身体所見をもとに UMIN 医学研究支援・症例登録システムによる割付けを行い、酢酸亜鉛水和物投与群 (ZAH 群) に 37 人が登録され、ポラプレジンク投与群 (PPZ 群) には 38 人が登録された (図 1)。

#### (3) 方法

ZAH 群は酢酸亜鉛水和物 25mg を 1 日 2 回経口投与 (亜鉛量 50mg) とし、PPZ 群はポラプレジンク 75mg を 1 日 2 回経口投与 (亜鉛量 34mg) とした。

表 1 患者背景

	ZAH 群 (n=37)	PPZ 群 (n=38)	p
年齢 (歳)	74.7 (12.8)	72.6 (13.0)	0.45
透析期間 (年)	7.2 (5.4)	75 (5.7)	0.86
男性 (%)	75.7	71.1	0.65
糖尿病既往 (%)	37.8	36.8	0.93
Zn ( $\mu$ g/dL)	52.3 (4.9)	52.4 (5.2)	0.90
CU ( $\mu$ g/dL)	89.1 (15.3)	93.5 (17.0)	0.40
ALB (g/dL)	3.38 (0.26)	3.39 (0.32)	0.93
ALP (U/L)	242.2 (86.2)	238.5 (97.5)	0.61
ALT (U/L)	11.3 (5.1)	12.3 (5.7)	0.52
Ca (mg/dL)	8.67 (0.56)	8.79 (0.65)	0.18
CRP (mg/dL)	0.99 (1.98)	0.80 (1.20)	0.82
Hb (g/dL)	11.3 (1.1)	11.2 (1.1)	0.29
DBW (kg)	57.9 (11.3)	56.5 (9.0)	0.66

※平均値 (標準偏差) で表す。

初回投与から 4 週毎に血液検査を行い 24 週後まで観察した。本研究に関する血液検査は週の第 1 透析曜日に実施した透析前値を採用した。ZAH 群および PPZ 群について初回投与時と各観察時点における血清亜鉛濃度の平均値を比較した。また各観察時点における血清亜鉛濃度の 2 群間の比較と、血清亜鉛濃度が  $80 \mu$ g/dL 以上となった患者割合を比較した。血清銅濃度は ZAH 群および PPZ 群について初回投与時と各観察時点における平均値の比較と各観察時点における血清銅濃度の 2 群間の比較を行った。各観察時点において症状の有無を聞き取り調査し副作用の発現状況について 2 群間の比較を行った。統計処理は量的変数は Wilcoxon 検定および Tukey の HSD 検定による多重比較を行い、質的変数は  $\chi^2$  乗検定および 2 項ロジスティック回帰を用いた。いずれも有意水準を 5%未満とした。統計処理ソフトは JMP Version 13 を使用した。本研究の実施に際して大学病院医療情報ネットワークへの登録を行い (UMIN000038759)、

健和会病院倫理委員会の承認を得た (承認番号 201920)。

## II 結果

研究対象である ZAH 群、PPZ 群の患者背景を表 1 に示す。ZAH 群の平均年齢は 74.7 歳、PPZ 群は 72.6 歳であった。ZAH 群における介入前の血清亜鉛濃度の平均値は  $52.3 \mu$ g/dL、血清銅濃度は  $89.1 \mu$ g/dL、PPZ 群の血清亜鉛濃度は  $52.4 \mu$ g/dL、血清銅濃度は  $93.5 \mu$ g/dL であった。

### (1) 血清亜鉛濃度の推移

ZAH 群の血清亜鉛濃度は内服開始 4 週後には  $77.5 \mu$ g/dL と著明に増加した。4 週以降の血清亜鉛濃度は低下することなく維持され、24 週後は  $86.1 \mu$ g/dL であり各観察時点において有意な増加がみられた ( $p < 0.001$ )。PPZ 群も同様に内服開始後より有意な増加がみられ、24 週後は  $80.8 \mu$ g/dL であった ( $p < 0.001$ )。内服開始 4 週後から 12 週後の血清亜鉛濃度は ZAH 群が PPZ 群より有意に高かったが ( $p < 0.05$ )、24 週後は両群間に差をみ

とめなかつた(図2)。血清亜鉛濃度が80 $\mu$ g/dL以上となった患者割合は、ZAH群は4週後45.7%、12週後65.5%、24週後54.2%、PPZ群は4週後18.9%、12週後29.4%、24週後48.3%であり、4週と12週後の時点においてZAH群が有意に高い(p<0.05)結果を示した(図3)。

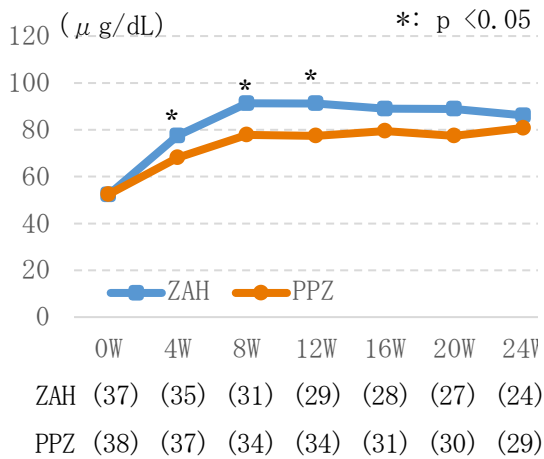


図2 血清亜鉛濃度の推移

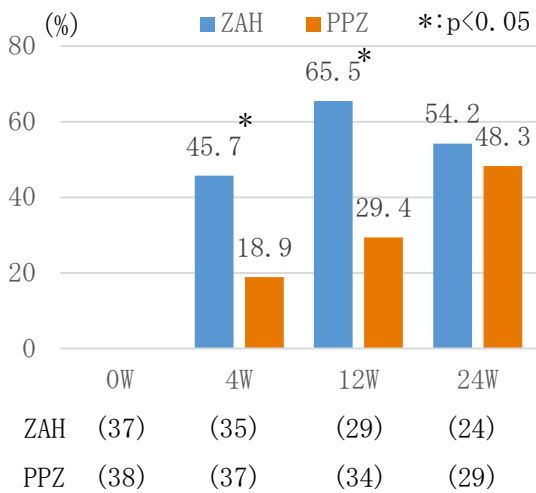


図3 血清亜鉛濃度 $\geq$ 80 $\mu$ g/dLの割合

(2) 血清銅濃度の推移

ZAH群の血清銅濃度は16週後に70.6 $\mu$ g/dL、20週後は69.5 $\mu$ g/dLと有意に低下し(p<0.05)

24週後は76.8 $\mu$ g/dLであった。PPZ群は低下傾向がみられたが有意ではなく、24週後は82.9 $\mu$ g/dLであった。いずれの時点においても両群間の血清銅濃度に差がみられなかつた(図4)。

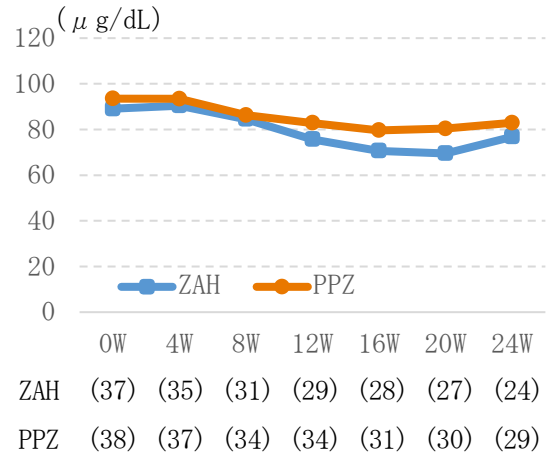


図4 血清銅濃度の推移

(3) 副作用の発現状況

内服開始から観察終了6か月以内に、血清亜鉛濃度が130 $\mu$ g/dL以上となり減量となった症例数は10人(13.3%)であり、血清銅濃度の低下(30 $\mu$ g/dL未満)による内服中止は6人(8.0%)であった。胃部不快感や嘔吐、下痢・便秘などの消化器関連症状は39人(52.0%)、ヘモグロビン濃度や血小板減少などの血液関連は11人(14.7%)、掻痒症、湿疹・発疹などの皮膚関連症状は4人(5.3%)、その他の症状(不眠、食欲減退)は4人(5.3%)にみられた。いずれの症状の発生の有無について、ZAH群およびPPZ群の比較を行ったところ有意差をみとめなかつた(表2)。観察期間内に内服中止または減量を要した各イベントの発生は、ZAH群16人(43.2%)であり、オッズ比2.455(95%CI:0.911-6.614、対PPZ)、PPZ群は9人(23.7%)であり、オッズ比0.407(95%CI:0.151-1.097、対ZAH)であった(図5)。

表2 副作用の発現状況

	ZAH 群	PPZ 群	合計	p
血清亜鉛濃度 $\geq 130 \mu\text{g/dL}$	7人(18.9%)	3人(7.9%)	10人(13.3%)	0.16
血清銅濃度 $< 30 \mu\text{g/dL}$	4人(10.8%)	2人(5.3%)	6人(8.0%)	0.38
消化器関連症状	23人(62.2%)	16人(42.1%)	39人(52.0%)	0.08
血液関連	7人(18.9%)	4人(10.5%)	11人(14.7%)	0.30
皮膚関連症状	2人(5.4%)	2人(5.3%)	4人(5.3%)	0.98
その他の症状	2人(5.4%)	2人(5.3%)	4人(5.3%)	0.98

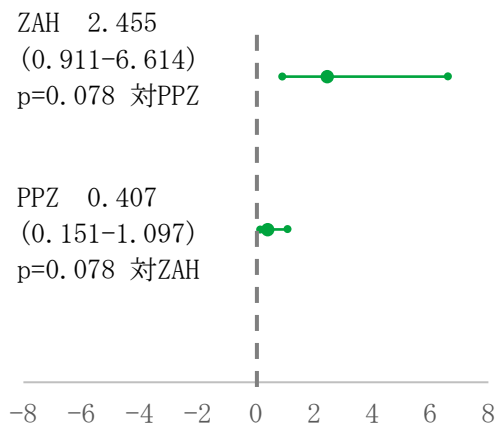


図5 投与中止・減量イベントの発生

### III 考察

亜鉛は代表的必須微量元素であり、欠乏により味覚障害、皮膚炎、脱毛、貧血、口内炎、男性性機能障害、易感染性、骨粗しょう症などが発症する。「日本人の食事摂取基準（2015年版）」では亜鉛摂取推奨量は男性10mg/日、女性8mg/日として示されているが、実際の摂取量は推奨量以下であるとされており、特に子供や若年女性、70歳以上の高齢者ではより摂取量が少ないことが明らかとなっている<sup>2)</sup>。亜鉛欠乏を誘発する要因として遺伝性欠乏症のほか、低栄養や高カロリー輸液栄養時、薬物治療時や、妊娠や老年期などの生理的状态、慢性アルコール中毒や肺・腸疾患や悪性腫瘍

などの疾病状態によることから、近年の高齢化社会と慢性疾患患者の増加を考えると、亜鉛欠乏症患者は増加していることがうかがわれる<sup>1)3)</sup>。慢性腎臓病患者はステージが上がるにつれて血清亜鉛濃度が低下することが報告されており<sup>4)</sup>、ネフローゼ症候群では尿中蛋白排泄増加により血清アルブミン濃度が低下し、それに伴って亜鉛欠乏になりやすいとされ、特に糖尿病性腎障害患者で低亜鉛血症が認められる。血液透析患者では食欲不振や食事制限による亜鉛摂取不足に加え、リン吸着薬などの影響による吸収低下や透析液からの喪失により亜鉛欠乏になりやすいとされる<sup>5)</sup>。そのため血液透析患者の低亜鉛血症に対して亜鉛を補充することにより栄養状態や貧血<sup>6)7)</sup>など種々の症状改善が期待できるが、亜鉛製剤を継続して内服することで血清亜鉛濃度が上昇し、銅欠乏や鉄欠乏が懸念されることから適切な投与量の設定とモニタリングが重要である。

本研究では酢酸亜鉛水和物（亜鉛量50mg/日）とポラプレジンク（亜鉛量34mg/日）を投与したが、いずれの投与群においても初回投与から4週後の血清亜鉛濃度が有意に増加し、8週後以降はほぼ一定で推移した。また4～12週後の酢酸亜鉛水和物を投与した群の血清亜鉛濃度は、ポラプレジンクを投与した群に比べ有意に高いことから、酢酸亜鉛水和物は亜鉛補充効果に優れた薬剤であ

り、速やかに血清亜鉛濃度を上げる必要のある症例に有効であると考えられた。亜鉛欠乏の治療指針<sup>1)</sup>では成人の場合は亜鉛量 50~100mg/日の投与が推奨されている。数カ月にわたり酢酸亜鉛水和物 100mg/日を投与された血液透析患者が低銅血症性血液障害をきたしたとの既報<sup>8)</sup>があることから、亜鉛量 50mg を上限として投与したが十分な亜鉛補充効果が得られた。

血清銅濃度と亜鉛補充の影響については、酢酸亜鉛水和物を投与した群において 16~20 週後に有意な低下がみられたが基準値の範囲内であった。ポラプレジンクを投与した群と比較しても血清銅濃度の変化に有意差をみとめなかったが、血清銅濃度が 30  $\mu$ g/dL 未満となり亜鉛製剤の投与を中止した症例は 8.0%にみられた。溜井らの検討では、亜鉛 50mg/日を 3 カ月間投与したところ 30% に血清銅濃度低下をみとめたことから血清銅濃度が著明低下する前に速やかに投与を中止することが望ましいと報告している<sup>9)</sup>。本研究の介入により銅欠乏症や消化器症状など副作用の出現が予想されたが、内服中止や減量を必要とするイベントの発生オッズ比は薬剤による差はみられず、亜鉛製剤内服期間中は血清銅濃度や症状を定期的に観察することが重要であると考えられた。Okamoto らの先行研究<sup>10)</sup>では、酢酸亜鉛水和物はポラプレジンクに対して血清亜鉛濃度の増加に優れた薬剤であり、血清銅濃度の低下に注意が必要であると述べている。われわれの研究は多施設共同で実施され、対象者の年齢が高く糖尿病性腎症の比率などの点において患者背景が異なったが同様の結果が得られた。観察期間は 6 カ月間であり短期間の使用に限定された結果であることから、さらに長期間にわたる検討を行い、適正な投与量やモニタリングの頻度、安全性などを明らかにする必要があると考えられた。

## 結語

酢酸亜鉛水和物、ポラプレジンクともに短期間での血清亜鉛濃度の増加がみとめられた。酢酸亜鉛水和物はより高い亜鉛補充効果が期待でき、血清銅濃度の低下や有害事象の発生に注意しながらの使用が望ましいが、臨床効果や安全性に関して、さらに長期間にわたった検討が必要である。

著者の利益相反 (conflict of interest: COI)  
開示: 本論文に関連して特に申告なし

## 【参考文献】

- 1) 亜鉛欠乏症の診療指針 2018. 一般社団法人 日本臨床栄養学会
- 2) 駒井三千夫. 日本人における亜鉛摂取量の現状と摂取基準. 亜鉛栄養治療 6 巻 1 号. 2015
- 3) 西田圭吾. ここまで分かった亜鉛の免疫システムにおける役割. 日衛誌 (JPN. J. Hyg) 第 68 巻 第 3 号 2013 年 9 月
- 4) 福島達夫, 堀家英之. 慢性腎疾患 (CKD) における亜鉛欠乏性貧血. 亜鉛栄養治療 1 巻 2 号. 2011
- 5) 福井淳. 亜鉛欠乏血液透析患者における酢酸亜鉛水和物製剤によるアルブミン上昇作用、貧血の改善. 透析会誌 53 (5) : 243~249. 2020
- 6) 神田怜生, 関卓人, 富野康日己. 血液透析患者の低亜鉛血症に伴う貧血に対する亜鉛補充療法の検討. 透析会誌 53 (2) : 71~76. 2020
- 7) 岩田鉄矢, 山内美樹, 平間二三夫. 透析患者への亜鉛製剤投与による貧血改善及び ESA 製剤使用量削減への期待. 亜鉛栄養治療 4 巻 2 号. 2014
- 8) 宮崎良一, 宮城恭子, 川村里佳. 酢酸亜鉛投与中に低銅血症血液学的異常を呈した維持透析中の 3 例. 透析会誌 52 (3) : 177~184. 2019
- 9) 溜井紀子, 藤本裕子, 永野伸郎. 血液透析患者における亜鉛投与の血清銅に対する影響. JSPEN Vol. 2 (3) . 2020

10) Okamoto T, Hatakeyama S, Ohyama et al. Comparison of zinc acetate hydrate and polaprezinc for zinc deficiency in patients on maintenance hemodialysis: A single-center, open-label, prospective randomized study. Therapeutic Apheresis and Dialysis Volume 24, Number 5 :568-577. 2020