

11 血液透析患者に対する亜鉛補充効果と安全性の検討

社会医療法人健和会 健和会病院 医療安全管理室¹⁾ 泌尿器科²⁾ 透析センター³⁾下伊那厚生病院 内科⁴⁾ 下伊那赤十字病院 内科⁵⁾古町 和弘¹⁾ 熊崎 匠²⁾ 原 悠太³⁾ 塚原 優子³⁾ 細川研⁴⁾栗原章浩⁵⁾ 熊谷 悦子³⁾

緒 言

亜鉛欠乏症は腎不全、腎移植、食欲不振、栄養不良、高齢者によくみられ、食事からの亜鉛摂取量の減少、腸管での吸収不良、透析液や尿中への損失によって引き起こされる。栄養不良とそれに伴う炎症、エリスロポエチン抵抗性貧血、動脈硬化症は腎特有の亜鉛欠乏症である¹⁾。日本臨床栄養学会による日本の亜鉛欠乏症診療ガイドライン2018では、亜鉛欠乏症状と低亜鉛血症（血清亜鉛値 $<60\mu\text{g/dL}$ ）を有する患者への亜鉛補充が推奨されており、腎疾患を含む様々な病態において亜鉛補給による症状の改善が確認されている²⁾。しかし慢性腎臓病（CKD）における亜鉛欠乏または補充をモニタリングするためのガイドラインはなく、一般集団と同じ閾値がCKD患者に適用されるかどうかを評価するための今後の研究が推奨されている³⁾。本研究は血液透析患者における酢酸亜鉛水和物とポラプレジンクによる1年間の亜鉛補充の効果と安全性を評価することを目的とした。

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。

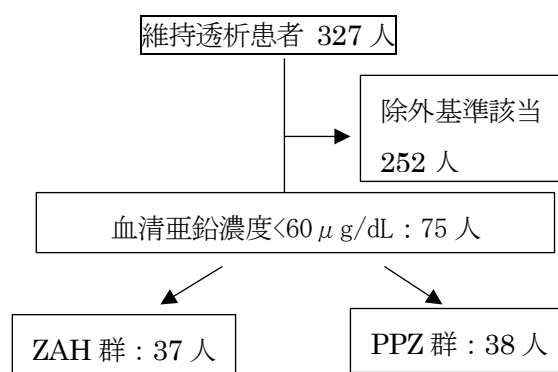


図1 対象者の割付け

(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 $60\mu\text{g/dL}$ 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 $30\mu\text{g/dL}$ 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り1:1の割合で無作為に割付けた結果、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）、PPZ群はポラプレジンク

表 1 患者背景

	ZAH 群 (n=37)	PPZ 群 (n=38)	<i>p</i>
年齢 (歳)	74.7 (12.8)	72.6 (13.0)	0.452
透析期間 (年)	7.2 (5.4)	75 (5.7)	0.860
男性 (%)	75.7	71.1	0.651
糖尿病性腎症 (%)	43.2	31.6	0.686
血清亜鉛 ($\mu\text{g/dL}$)	52.3 (4.9)	52.4 (5.2)	0.903
血清銅 ($\mu\text{g/dL}$)	89.1 (15.3)	93.5 (17.0)	0.396
血清クレアチン (mg/dL)	9.11 (2.51)	9.69 (2.62)	0.539
アルカリフォスファターゼ (U/L)	84.8 (30.2)	83.5 (34.1)	0.611
尿素窒素 (mg/dL)	57.9 (13.1)	58.5 (14.0)	0.849
血清カリウム (mEq/L)	4.5 (0.6)	4.5 (0.6)	0.874
CRP (mg/dL)	0.99 (1.98)	0.80 (1.20)	0.824
血清トランスフェリン (mg/dL)	24.7 (5.5)	23.9 (5.5)	0.481
DBW (kg)	57.9 (11.3)	56.5 (9.0)	0.656

※平均値 (標準偏差) で表す。

75mg を 1 日 2 回経口投与 (亜鉛量 34mg) とし、それぞれ添付文書に記載された範囲内で投与した。初回投与から 24 週後まで 4 週毎に観察し、52 週後に再度観察した。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と血清銅濃度が $80\mu\text{g/dL}$ 以上を達成した患者割合および血清銅濃度を比較した。さらに観察期間中に血清亜鉛濃度 $130\mu\text{g/dL}$ 以上、血清銅濃度 $30\mu\text{g/dL}$ 未満、胃部不快感、嘔吐・下痢、便秘、掻痒症、湿疹、不眠、食欲不振など治療の副作用を示唆する症状の発生率を調査し、2 群間の比較と ROC 解析を行った。また血清亜鉛濃度と各種指標との相関について解析を行った。統計処理は量的変数は Wilcoxon 検定および Dunnett 検定による多重比較を行い、質的変数は χ^2 乗検定、副作用発生率は Kaplan-Meier 法、各種指標との関連は相関分析を行った。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

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 $52.3\mu\text{g/dL}$ 、血清銅濃度は $89.1\mu\text{g/dL}$ 、PPZ 群の血清亜鉛濃度は $52.4\mu\text{g/dL}$ 、血清銅濃度は $93.5\mu\text{g/dL}$ 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 $77.5\mu\text{g/dL}$ と著明に増加し、24 週後に $86.1\mu\text{g/dL}$ 、さらに 52 週後には $83.4\mu\text{g/dL}$ に有意 ($p<0.05$) に上昇した。同様に PPZ 群でも内服開始後より増加がみられ、52 週後は有意 ($p<0.05$) に上昇した (図 2)。血清亜鉛濃度が $80\mu\text{g/dL}$ 以上となった

患者割合は、ZAH 群は 4 週後(45.7%)、8 週後(64.5%)、12 週後(65.5%)であり、ZAH 群が PPZ 群より有意に高い($p<0.05$)結果であったが、24 週および 52 週時点では両群間に有意差は認められなかった(図 3)。

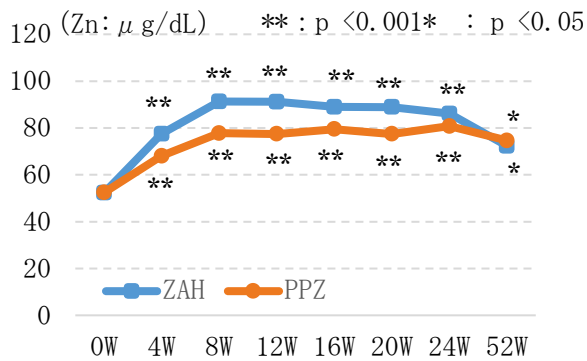


図 2 血清亜鉛濃度の推移

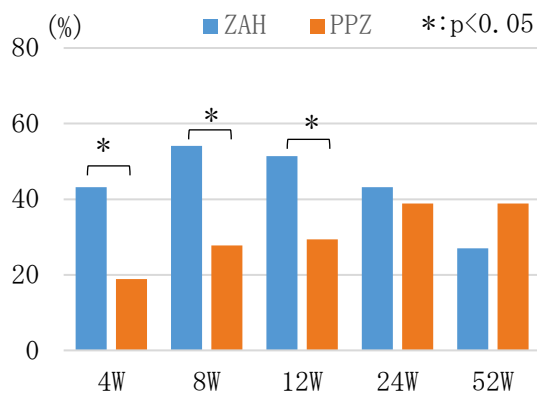


図 3 血清亜鉛濃度 $\geq 80 \mu\text{g/dL}$ の割合

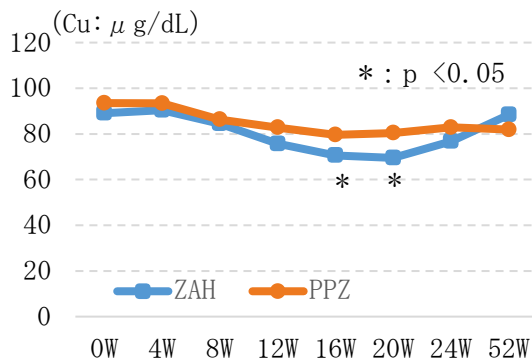


図 4 血清銅濃度の推移

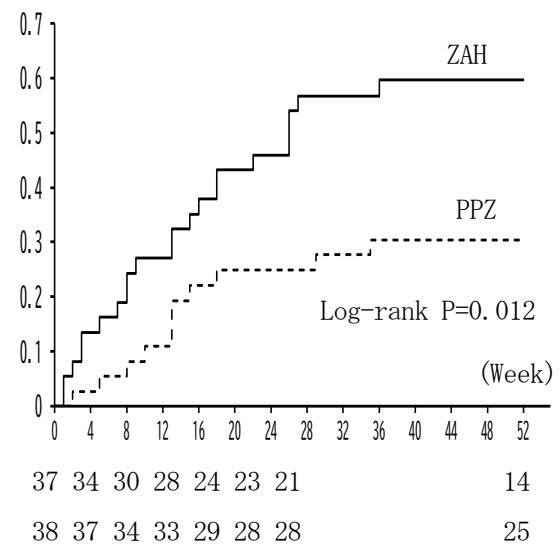
(2) 血清銅濃度の推移

ZAH 群の血清銅濃度は 16 週後に $70.6 \mu\text{g/dL}$ 、20 週後は $69.5 \mu\text{g/dL}$ と有意に低下し ($p<0.05$) 24 週後は $76.8 \mu\text{g/dL}$ 、52 週後は $83.6 \mu\text{g/dL}$ 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 $82.9 \mu\text{g/dL}$ 、52 週後は $81.9 \mu\text{g/dL}$ であった。(図 4)。

(3) 副作用の発現状況

内服開始から 52 週後までに、血清亜鉛濃度が $130 \mu\text{g/dL}$ 以上となり減量となった症例数は 11 人 (14.7%) であり、血清銅濃度の低下 ($30 \mu\text{g/dL}$ 未満) による内服中止は 8 人 (10.7%) 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。これらの症状の発生の有無について 2 群間の比較を行ったが有意差をみとめなかった。

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率は、観察期間を通じて、PPZ 群より ZAH 群でより早く発生し、その頻度も有意



(上段の数値は ZAH 群、下段は PPZ 群を示す)

図 5 投与中止・減量イベントの発生

($p=0.012$) に高かった (図 5)。

血清銅濃度 $30 \mu\text{g/dL}$ 未満に対する血清亜鉛濃度について ROC 解析を行ったところ、AUC 値は 0.813、Cut off 値は $93.0 \mu\text{g/dL}$ であった (図 6)。

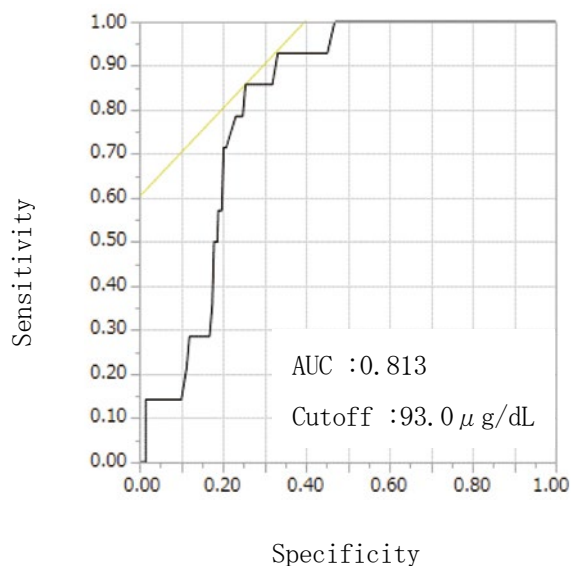


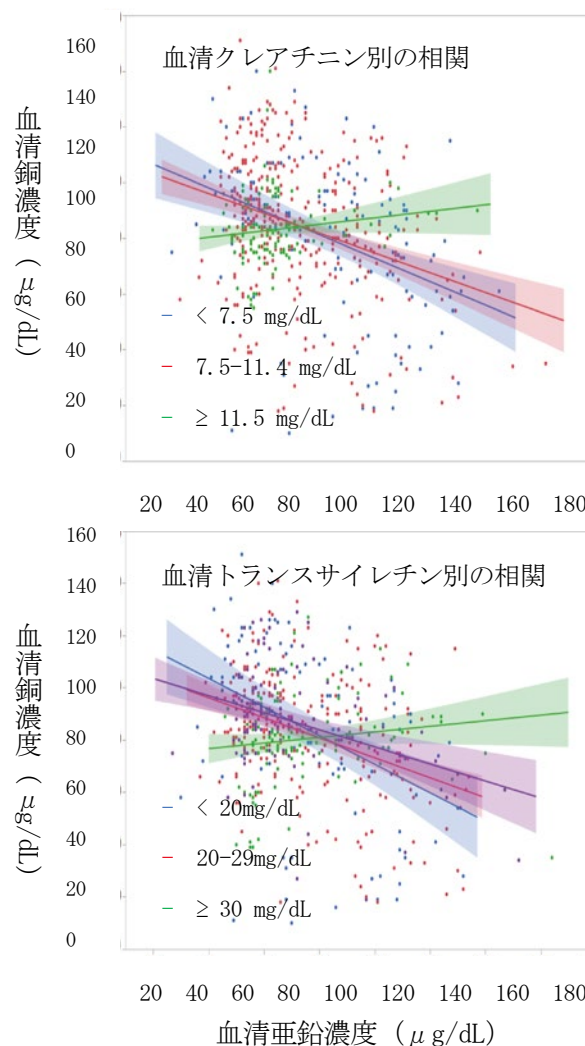
図 6 血清銅濃度 $30 \mu\text{g/dL}$ 未満に対する血清亜鉛濃度の ROC 曲線

(4) 血清亜鉛濃度と各種指標との相関

全観察期間で得られたデータから血清亜鉛濃度との相関をみたところ、血清銅濃度 ($R=-0.31$, $P<0.001$)、血清クレアチニン ($R=-0.30$, $P<0.001$)、透析後体重 ($R=-0.30$, $P<0.001$) とのあいだに弱い負の相関をみとめた。さらに血清亜鉛濃度と血清銅濃度にみられた負の相関は、血清クレアチニン 11.5mg/dL 以上と血清トランスサイレチン 30mg/dL 以上ではみられなかった (図 6)

Ⅲ 考 察

亜鉛は、銅 (Cu)、セレン (Se) とともに代表的な必須微量元素である。成長遅延、創傷治癒不良、性的能力の低下、毛髪や爪の異常、味覚異常、胃腸障害 (食欲不振、腹痛、吐き気、舌炎など)、神経行動機能の異常 (不安や抑うつ増加など) は亜鉛欠乏から生じる¹⁾。亜鉛欠乏症は、臨床症状、



亜鉛依存性酵素であるアルカリホスファターゼ値の低下、血清亜鉛値に基づいて診断される²⁾。

「日本人の食事摂取基準 (2020 年版) の概要」によると、亜鉛の推奨摂取量は男性 $10\sim 11\text{mg/日}$ 、女性 8mg/日 であり、過剰摂取を防ぐための上限は男性 $40\sim 45\text{mg/日}$ 、女性 $30\sim 35\text{mg/日}$ である⁴⁾。亜鉛の過剰摂取は髪のはげれ、下痢、小球性貧血、高コレステロール血症を引き起こす可能性があり、銅、マンガン、鉄の欠乏症にもつながる可能性がある。

本研究では血清亜鉛濃度が $60 \mu\text{g/dL}$ 未満の血液透析患者に対して、酢酸亜鉛水和物とポラプレジンクの 2 種類の亜鉛製剤を投与し、1 年間にわたる亜鉛補充の効果を検討した。ZAH、PPZ とともに

平均血清亜鉛濃度は投与開始時から4～52週のすべての観察時点で有意に上昇した。12週目まではPPZ群よりもZAH群でより急速に増加したが、その後は両群間に有意差はみられなかった。亜鉛補充の減量または中止を必要とする有害事象の頻度は、PPZ群よりもZAH群で高かった。

岡本らの研究では亜鉛補充を6ヵ月間行い、観察期間内の亜鉛濃度と達成率の点で、ZAHはPPZよりも有効であると結論づけた⁵⁾。我々の研究では16週後の血清亜鉛濃度および血清亜鉛濃度達成率において、ZAHとPPZの間に有意差は認められず、ZAHは有害事象の発生率が高かった。本研究の結果、ZAHはPPZより早く補充できるが、より頻繁な濃度モニタリングと用量調整が必要であることが示唆された。PPZは充足するまでに時間がかかるが有害事象の発生は少なかったことから、各薬剤の特徴を踏まえたうえで適切に使用することは可能であると考えられた。さらに岡本らによる別の研究では、透析前の血清クレアチニンは、3ヵ月後の亜鉛補充に対する反応性と独立して関連していた⁶⁾。われわれの研究でも、3ヵ月後の血清亜鉛濃度の変化と透析前の血清クレアチニンとの間に有意な負の相関が認められた。

ヒトにおける亜鉛の吸収率は経口亜鉛摂取量と関連しており、その範囲は16%から50%で、亜鉛欠乏症がある場合には92%に増加する。亜鉛過剰の場合、恒常性を維持するために、腸管からの排泄量が吸収量を上回る⁷⁾。そのため亜鉛の投与量を増やしても、それに対応する血清亜鉛濃度の上昇にはつながらない。Wangらは、維持透析患者において、亜鉛補充後の血清亜鉛濃度はベースラインの血清亜鉛濃度や補充した亜鉛量とは関連しなかったが、介入期間の長さとは正の相関があったと報告している⁸⁾。児玉らによると、亜鉛補充療法はすぐに効果が出るわけではなく、治療期間が長いほど効果が強くなる⁹⁾。Toneilliは、補充開

始から90日後と180日後の血清亜鉛濃度が、補充群では非補充群よりも有意に高かったと報告している。しかし、この効果は1日用量(50mg/日)のみで観察され、低用量(25mg/日)では観察されなかった¹⁰⁾。欧州の栄養に関するベストプラクティスガイドラインによると、慢性的にタンパク質/エネルギー摂取量が不足し、亜鉛欠乏症状がみられる透析患者は、3～6ヵ月間、1日50mgの補充を受ける必要がある¹¹⁾。本研究では、上記の先行報告よりも亜鉛補充の観察期間が長かったため、亜鉛補充としてZAHとPPZを比較し、それぞれの利点を明らかにした。その結果、PPZ1錠を1日2回(亜鉛量34mg/日)摂取する方が、ZAHよりも血清亜鉛濃度が1年間安定的に維持されることが示された。一方、亜鉛欠乏症状を緩和するために血清亜鉛濃度の急激な上昇が必要な場合には、ZAHの方がより効果的であると考えられたが、ZAHの投与量は銅欠乏症の可能性に特に注意して調整すべきである。

血清亜鉛濃度と栄養指標との相関については、トランスサイレチンおよび体重と負の相関がみられた。血清亜鉛濃度は血清銅濃度と負の相関を示したが、血清亜鉛濃度の上昇と栄養指標との関連は不明である。しかし血清クレアチニンと血清トランスサイレチンによって層別化したところ、血清クレアチニン11.5mg/dL以上の群と血清トランスサイレチン30mg/dL以上の群では負の相関は認められなかった。良好な栄養状態や筋肉量が多い患者では、血清亜鉛濃度が高くても銅欠乏症になりにくいことが示唆された。特に血清クレアチニンと血清トランスサイレチンの値がそれほど高くない血液透析患者では、亜鉛の補充により血清銅濃度が低下する可能性があるため、より注意を払う必要があると考えられた。

Nishimeらの報告によれば、血液透析患者は血清アルブミン濃度が低値であり、みかけの血清亜

鉛濃度も低値を示すため注意が必要であるとしている。また亜鉛負荷性銅欠乏症により重篤な偽性骨髄形成不全症候群や亜急性連合性脊髄変性症が生じる可能性があることを指摘しており、潜在性銅欠乏症では、急速に血清銅濃度が低下するため注意すべきであることから、透析患者に対する亜鉛補充の際には、過剰に血清亜鉛濃度を高くしないことが重要あり、目標とすべき血清亜鉛濃度は $41.3 \sim 78.3 \mu\text{g/dL}$ 、血清銅濃度は $66.5 \sim 96.5 \mu\text{g/dL}$ が望ましいとしている¹²⁾。本研究のROC解析において血清銅濃度 $30 \mu\text{g/dL}$ 未満に対する血清亜鉛濃度のAUC値は0.813と良好な値を示したことから、血液透析患者の血清亜鉛濃度は“ $93 \mu\text{g/dL}$ ”を上限として維持することが望ましいと考えられた。

結 論

血液透析患者の低亜鉛血症に対して、ZAHは血清亜鉛濃度を急速に上昇させるのに有効であり、PPZは減量または内服中止となるイベントの発生が少なく、長期間に渡る使用に適した薬剤であった。亜鉛補充時は頻繁なモニタリングと適宜減量が必須であり、高齢者への長期投与や低栄養を伴う際は慎重に実施するべきであると考えられた。

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) S. Swaminathan and M. Singh, “Trace elements, toxic metals, and metalloids in kidney disease,” *Nutritional Management of Renal Disease*, Academic Press, Cambridge, MA, USA, 4th edition, 2022.
- 2) H. Kodama, H. Itakura, and H. Omori, “Practice guideline for zinc deficiency,” *Journal of Japanese Society of Clinical Nutrition*, vol. 40, no. 2, pp. 120-167, 2018.
- 3) T. A. Ikizler, J. D. Burrows, L. D. Byham-Gray et al., “KDOQI clinical practice guideline for nutrition in CKD: 2020 update,” *American Journal of Kidney Diseases*, vol. 76, no. 3, pp. 1-107, 2020.
- 4) 厚生労働省, 日本人の食事摂取基準 (2020 年版) の概要, 2020.
- 5) Okamoto T, Hatakeyama S, Ohya Y 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
- 6) T. Okamoto, S. Hatakeyama, K. Togashi et al., “Pre-dialysis serum creatinine as an independent predictor of responsiveness to zinc supplementation among patients on hemodialysis,” *Clinical and Experimental Nephrology*, vol. 24, no. 10, pp. 955-962, 2020.
- 7) M. Mares and H. Haase, “A Guide to human zinc absorption: general overview and recent advances of in vitro intestinal models,” *Nutrients*, vol. 12, no. 3, p. 762, 2020.
- 8) L.-J. Wang, M.-Q. Wang, R. Hu et al., “Effect of zinc supplementation on maintenance hemodialysis patients: a systematic review and meta-analysis of 15 randomized controlled trials,” *BioMed Research International*, vol. 2017, Article ID 1024769, 11 pages, 2017.
- 9) H. Kodama, M. Tanaka, Y. Naito, K. Katayama, and M. Moriyama, “Japan’s practical guidelines for zinc deficiency with a particular focus on taste disorders, inflammatory bowel disease, and liver cirrhosis,” *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 21, no. 8, p. 2941, 2020.
- 10) M. Tonelli, N. Wiebe, S. Toppson et al., “Trace element supplementation in hemodialysis patients: a randomized controlled trial,” *BMC Nephrology*, vol. 16, no. 1, p. 52, 2015.
- 11) D. Fouque, M. Vennegoor, P. Ter Wee et al., “EBPG Guideline on nutrition,” *Nephrology, Dialysis, Transplantation*, vol. 22, no. 2, pp. ii45-ii87, 2007.
- 12) Keizo Nishime. Zinc Burden Evokes Copper Deficiency in the Hypoalbuminemic Hemodialysis Patients. *Nutrients* 2020, 12, 577.