

# Think, Zinc.

### ~堀川 玲子先生に聞く~

# 小児の栄養障害と成長障害

国立成育医療研究センター生体防御系内科部 内分泌・代謝科 医長 **堀川 玲子 先生** 



小児の栄養障害は、現在においても決してまれな話ではない。特に成長障害のある小児では、頻度が高い。そうした中で近年、成長を司る栄養素の1つとして、亜鉛の役割に注目が集まっている。亜鉛不足が成長を阻む要因になり得ることが明らかになりい、小児科診療において亜鉛の重要性が再認識されつつある。今回、国立成育医療研究センターで成長障害の診療に携わっておられる堀川先生に、本邦の栄養障害と成長障害の現状、小児の成長における亜鉛の重要性について話を伺った。(取材日:2017年4月25日)

## Q.1

# 本邦の小児の栄養障害と成長について、現状の問題点と医療機関での対処法を教えてください。

本邦では、若い女性の痩身願望を背景に栄養摂取が不十分な妊婦が増えて、胎児の時から栄養障害のある小児が増加しています。日本人の平均出生体重は年々低下していて2)、低体重で生まれた小児の10~15%は生後も成長障害が継続します3)。また、乳児から幼児期に至る期間の成長率についても、他国に比べて日本は良好とはいえません。こうした栄養障害が生じる背景には、母親の痩身願望の他に、親が小児の肥満やアレルギーを心配して独自の判断で食事制限をしていたり、家庭での食事に偏りがあったり、ベジタリアンの親が小児に野菜のみの食事を摂らせているケースなどがあります。

成長障害のある小児では、成長ホルモン分泌不全が認められ、ある一定の基準4)を満たせば成長ホルモン治療を行いますが、該当するケースはさほど多くありません。当院の場合、成長障害の小児で成長ホルモン分泌不全が認められる割合は10~20%程度です。成長障害の要因は様々あ

りますが、成長ホルモン分泌が正常であるものの成長障害をきたしている小児では、高い頻度で栄養障害が認められます。

また、成長ホルモン分泌不全が重度ではなく軽度や中等度の場合は、成長ホルモン治療が適用になっても、その効果が十分に認められないこともあります。それは、たとえ成長ホルモン治療を行っていても、からだをつくる栄養素が不足していれば健全な成長は望めないためです。やはり小児の成長には、食事と栄養の影響が大きいと感じています。当院では、小児に栄養障害がみられたら、家庭での食事の様子を詳細に聞き取り、栄養士の協力のもとに積極的に栄養指導を行います。

# **Q.2**

# 小児の成長障害において、特に注目すべき栄養素の不足はあるのでしょうか。

A 通常、特定の栄養素のみが不足するケースはあまりなく、必要な栄養素の全般的な不足が認められます。中でも成長障害に関与する重要な栄養素の1つに 亜鉛が挙げられます。近年、成長ホルモン分泌や染色体などに異常がみられない成長障害の小児において、亜鉛不足

が成長を阻む要因になり得ることが明らかになり<sup>1)</sup>、注目を集めています。現状では、小児の成長に亜鉛が果たす役割はまだ十分に認識されていないように思います。今後、こうした認識が広まり、血清亜鉛濃度の測定が定着することが望まれます。成長障害の背景に、亜鉛不足が潜在しているケースは、私たちが思っているが上に多い可能性が考えられます。亜鉛不足は、食事の問題だけでなく、基礎疾患や何らが、要因は多々あります。一見普通の生活を送っている健康そうな小児でも、亜鉛不足は必ずしもよいる可能性があります。亜鉛不足は必ずしもまれなことではなく、身近に起こり得るものと同窓識していただきたいと思います。成長障害の

小児では血清亜鉛濃度が基準値下限 $(70~80 \mu g/dL)$ <sup>\*1</sup>のボーダーラインにあるケースが、高い頻度で散見されます。

※1:亜鉛欠乏症の診療指針<sup>5)</sup>では下記のように定義している。 60μg/dL未満:亜鉛欠乏症、60~80μg/dL未満:潜在性亜鉛欠乏

#### 小児の亜鉛不足の要因

- 1) 先天性腸性肢端皮膚炎
- 2) 摂取不足: 低亜鉛母乳授乳、高カロリー輸液・経腸栄養などでの亜鉛補充不足、神経性食欲不振症、偏食
- 3) 吸収障害:慢性炎症性腸炎、難治性下痢症、フィチン酸 (穀類や豆類の表皮に多く含まれる)過剰摂取、鉄剤過剰投与
- 4)代謝亢進:低出生体重児で急激に体重増加がみられる乳児期(蓄積量も少ない)、過度なスポーツ
- 5) 過剰排泄:キレート薬投与、糖尿病、腎疾患

児玉浩子. 亜鉛栄養治療 2012; 3(1): 4-13.

# **Q.3**

### 亜鉛が小児の成長に果たす役割とは。

A 亜鉛には様々なホルモンや酵素の働きを補助する 役割があります。つまり、成長に関連したホルモン や酵素が円滑に働くためには、亜鉛は非常に重要な役割 を担っているといえます。亜鉛不足があると、成長ホルモン

が作用するための情報伝達が正常に行われず、成長ホルモンが分泌されているにもかかわらず、その作用が減弱する可能性があります。

# Think, Zinc.



### 成長障害が認められたら、どの段階で 血清亜鉛濃度を測定すればよいでしょうか。

成長障害が認められたら、その原因を調べるた めに、まず血液検査を行いますが、この時に血清 亜鉛濃度を測定するのがよいと思います。ただし血清亜 鉛濃度は変動しますので、一回の測定が正常範囲内で あっただけでは、亜鉛不足を否定することはできません。 特に食事量が不足しているケースでは、初回の血液検査 に加えて、成長ホルモン分泌不全が否定された際や、成

長ホルモン治療が適用されたものの十分な効果がみられ ない場合などに、再度、測定するとよいのではないでしょう か。複数回測定し、血清亜鉛濃度が70~80 u g/dL\*1を 下回る状態が継続していることが確認されたら、亜鉛補 充療法を開始します。

※1:亜鉛欠乏症の診療指針5)では下記のように定義している。 60μg/dL未満:亜鉛欠乏症、60~80μg/dL未満:潜在性亜鉛欠乏

### 小児科診療では、どのようなケースで亜鉛不足を 積極的に疑うべきでしょうか。

亜鉛不足が重度になると、皮膚症状が引き起こさ れます。従って、アトピー性皮膚炎をはじめとした 小児によくある皮膚疾患に対して、非典型的な皮膚症状が認 められた場合は亜鉛不足を疑っていただきたいと思います。 また亜鉛不足が皮膚症状として出るほど重度でなく、中等度 あるいは軽度の亜鉛不足であっても、成長障害が起こり得る ことが報告されていますので、成長障害がある小児では、 亜鉛不足を疑い検査をしていただきたいと思います。

#### 小児で亜鉛不足を疑うケース

- ○皮膚炎(腸性肢端皮膚炎)
- ○発育不全(体重増加不良、低身長)
- ○下痢
- ○貧血
- ○免疫能低下、易感染性
- ○味覚異常

児玉浩子. 亜鉛栄養治療 2012; 3(1): 4-13. より作表

## 本年3月に亜鉛製剤であるノベルジン®錠が「低亜鉛血症」に 対する効能・効果で追加承認を取得しました※2。 今後の展望あるいは期待についてお聞かせください。

従来、亜鉛補充療法を行うには、薬局などで亜鉛 サプリメントを購入する必要がありました。そうした 中で、処方薬として、不足している亜鉛の必要量を投与できる ノベルジン®錠が使用可能になりました。これは非常に意義 があることだと思います。これを契機に小児の栄養障害の啓

発が進み、成長障害の要因が成長ホルモン分泌不全だけで なく他にも様々あり、その1つに亜鉛不足が挙げられるこ と、また亜鉛不足は決してまれではないことなどの認識が、 十分に浸透することを期待しています。

※2:ノベルジン®錠の効能・効果は「ウィルソン病(肝レンズ核変性症)、 低亜鉛血症」です。

薬価基準収載

日本標準商品分類番号 873929 錠25mg 錠50mg 22600AMX01300000 承認番号 22600AMX01299000 薬価収載 2014年11月 販売開始 2015年 2 月 効能追加 2017年3月 1997年1月 国際誕生

規制区分:劇薬、処方箋医薬品注 法: 気密容器·室温保存 使用期限:外箱等に表示

ベルジン®錠25mg⋅50mg

NOBELZIN® Tablets 25mg · 50mg (酢酸亜鉛水和物製剤)

注) 注意一医師等の処方箋により使用すること

### 【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

#### ■組成・性状

販売	販売名 ノベルジン錠25mg		ノベルジン錠50mg			
成分·	·含量	1錠中 酢酸亜鉛水和物 83.92mg(亜鉛として25mg)	1錠中 酢酸亜鉛水和物 167.84mg(亜鉛として50mg)			
添加	旧物	トウモロコシデンプン、結晶セルロース、クロスポビドン、ヒドロキシプロピルセルロース、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、マクロゴール6000				
剤形		フィルムコーティング錠	割線を施したフィルムコーティング錠			
É	色白色		白色			
	表面	(NPC) 97 直径:6.5mm	(NPC) 98 直径:8.5mm			
外形	裏面					
	側面	□ 厚さ:3.2mm	厚さ:3.8mm			
質量(mg)		129	256			
識別コード		NPC97	NPC98			

#### ■効能・効果

- ウィルソン病(肝レンズ核変性症)
- 低亜鉛血症

#### <効能・効果に関連する使用上の注意>

・低亜鉛血症の場合

食事等による亜鉛摂取で十分な効果が期待できない患者に使用すること。

・ウィルソン病(肝レンズ核変性症)

成人には、亜鉛として、通常1回50mgを1日3回経口投与する。なお、年齢、症状に応じて適宜増減する が、最大投与量は1日250mg(1回50mgを1日5回投与)とする。 6歳以上の小児には、亜鉛として、通常1回25mgを1日3回経口投与する。

1歳以上6歳未満の小児には、亜鉛として、通常1回25mgを1日2回経口投与する。 なお、いずれの場合も、食前1時間以上又は食後2時間以上あけて投与すること。

低亜鉛血症

通常、成人及び体重30kg以上の小児では、亜鉛として、1回25~50mgを開始用量とし1日2回経口投与する。通常、体重30kg未満の小児では、亜鉛として、1回25mgを開始用量とし1日1回経口投与する。 血清亜鉛濃度や患者の状態により適宜増減するが、最大投与量は成人及び体重30kg以上の小児では1 日150mg(1回50mgを1日3回)、体重30kg未満の小児では75mg(1回25mgを1日3回)とする。 なお、いずれの場合も、食後に投与すること

#### <用法・用量に関連する使用 Lの注意>

- ウィルソン病(肝レンズ核変性症)の場合
- (1)症候性のウィルソン病患者で初期治療として本剤を使用する場合、トリエンチン塩酸塩等のキレート剤と併用すること。本剤とトリエンチン塩酸塩等のキレート剤を併用する場合には、1時間以上あけて投与すること。ただし、無症候性のウィルソン病患者には初期治療として本剤単独投与で もよい。
- (2) を物と同時摂取した場合、本剤の効果が遅延するおそれがある。 (3) 妊婦に投与する場合は、1ヵ月毎に尿中銅排泄量検査を行い、銅欠乏をきたすことがないよう、亜鉛 として1回25mgに減量するなど尿中銅排泄量に応じて用量を調節すること。[「慎重投与」及び「妊
- 婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照] (4)本剤の投与開始初期には、少なくとも1ヵ月毎に尿中銅排泄量検査を行い、尿中銅排泄量に応じ ・・・ハー・スフロルロル所には、ツはへども「カ月毎に尿中駒排池量検査を行い、尿中銅排池量に応じて用量を調節すること。また、本剤投与継続中も症状推移を勘案しながら、定期的に検査を行うこと。

i .					
į	項目	参考値			
	尿中銅排泄量 (スポット尿中銅濃度)	50~125µg/24時間 (0.1µg/mg·クレアチニン以下)			

(5)本剤の用量を変更する場合は、尿中銅排泄量検査に加え、必要に応じて尿中亜鉛排泄量検査及び

ļ	別域形候且(A3T(GOT)、ALT(GFT)	寺/で1] ノここ。
į	項目	参考値
	尿中亜鉛排泄量 (スポット尿中亜鉛濃度)	2,000µg/24時間 以上 (1.8µg/mg·クレアチニン以上)

#### 低亜鉛血症の場合

本剤投与開始時及び用量変更時には、血清亜鉛濃度の確認を行うこと

なお、血清亜鉛濃度を測定するための採血は本剤を服薬する前に行うことが望ましい。

#### ■使用上の注意

#### 1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 高齢者(1高齢者への投与)の頂参照 (2) 妊婦、授乳婦[[用法・用量に関連する使用上の注意]及び[妊婦、産婦、授乳婦等への投与]の項参
- (3) 小児等[「小児等への投与」の項参照] (4) 非代償性肝障害患者[非代償性肝障害患者に対する使用経験が少ない。]

- ・両効能共通
- 本剤投与により、アミラーゼ及びリパーゼの異常が長期に持続する場合には、膵機能検査(腫瘍マー ・を含む)を考慮すること。
- ・低亜鉛血症の場合 (1)血清亜鉛濃度や患者の状態に留意し、本剤を漫然と投与しないこと。
- (2)本剤投与により血清銅濃度が低下する可能性があるため、血清銅濃度を定期的に確認することが

#### 3. 相互作用

併用注意(併用に注意すること)						
薬剤名等	臨床症状·措置方法	機序·危険因子				
ポラプレジンク	本剤の効果を増強させる可能 性がある。	亜鉛含有製剤であるため。				
キレート剤 ペニシラミン トリエンチン塩酸塩	本剤及びキレート剤の効果を減弱するおそれがあるので、1時間以上あけて投与すること。	同時投与した場合、本剤がキレートされ、本剤及びキレート剤の吸収率が低下する可能性がある。				
テトラサイクリン系抗生物質 キノロン系抗菌剤 セフジニル 経口鉄剤 ヒスホスホネート系製剤 エルトロンボパグ オラミン ドルテグラビルナトリウム	本剤及びこれらの薬剤の効果 を減弱するおそれがあるので、 時間をあけて投与すること。	同時投与した場合、本剤及びこれらの薬剤の吸収率が低下する可能性がある。				

#### 4. 副作用

#### ウィルソン病(肝レンズ核変性症)

ノベルジンカプセルの国内臨床試験における安全性評価対象例37例中34例(91.9%)に副作用が認 められた。自他覚症状では、胃不快感6例(16.2%)、悪心2例(5.4%)、嘔吐1例(2.7%)、腹痛1例(2.7%)、腹痛1例(2.7%)、腹痛1例(2.7%)、腹痛1例(2.7%)、腹痛1例(2.7%)、麦粒腫1例(2.7%)及び頭痛1例(2.7%)が認められた。臨床検査で主なものは、リパーゼ増加28例(75.7%)、アミラーゼ増加20例(54.1%)、血清鉄低下17例(45.9%)、総コレステロール減少4例(10.8%)、尿潜血陽性4例(10.8%)、ALT(GPT)増加3例(8.1%)、白血球数減少3例(8.1%)、尿中蛋白陽性2例(5.4%)、

アルブミン減少2例(5.4%)であった。(承認時) ノベルジン錠の国内臨床試験における安全性評価対象例6例中1例(16.7%)に副作用が認められた。 副作用は、アミラーゼ増加及びリパーゼ増加であった。(承認時)

#### 低亜鉛血症

レベルジン錠の国内臨床試験における安全性評価対象例74例中23例(31.1%)に副作用が認められた。主な自他覚症状では、悪心4例(5.4%)、嘔吐3例(4.1%)、そう痒症2例(2.7%)が認められた。臨床 検査で主なものは、リパーゼ増加6例(8.1%)、血中銅減少3例(4.1%)、血中鉄減少2例(2.7%)、Al-P 増加2例(2.7%)であった。(効能追加承認時)

#### (1)重大な副作用

**銅欠乏症**(頻度不明<sup>注1</sup>):本剤は亜鉛を含有するため、亜鉛により銅の吸収が阻害され銅欠乏症を 起こすおそれがある。栄養状態不良の患者で銅欠乏に伴う汎血球減少や貧血を起こすおそれがあ るため、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

注1:他の亜鉛含有製剤で報告された副作用。

#### ※(2)その他の副作用

次のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	5%以上	0.1~5%未満	頻度不明
胃腸障害	胃不快感、悪心	□内炎、嘔吐、腹痛、下痢、心窩部不快感	胃炎
肝胆道系 障害		肝腫大、Al-P増加、AST(GOT)増加、ALT(GPT) 増加、総ビリルビン増加、アンモニア増加	
膵臓	リパーゼ増加、アミラーゼ増加	急性膵炎	
血液		白血球数減少、白血球数増加、血小板数減少、平均赤血球ヘモグロビン濃度減少	貧血
皮膚		アレルギー性皮膚炎、そう痒症	湿疹、発疹
その他	血清鉄減少	総コレステロール減少、アルブミン減少、尿 潜血陽性、尿中蛋白陽性、IPDL-コレステロー ル減少、トリグリセリド増加、総蛋白減少、麦 粒腫、膀胱炎、頭痛、血清鉄増加、血清銅減 少、咳嗽	めまい <sup>注2</sup>

注2:外国でのみ2例以上報告された副作用。

5. 高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下しているので慎重に投与すること。

#### 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある患者に対する使用経験が少ないため、慎重に投与すること。 ウィルソン病の妊婦に投与する場合は、銅欠乏をきたすことがないよう、尿中銅排泄量に応じて用量を調節すること。なお、海外で妊婦に投与した時に、小頭症及び心臓欠陥の児が各1例報告されている。また、キレート剤による催奇形性について一部銅欠乏によるものであることが報告されている。 [[用法・用量に関連する使用上の注意]の項参照]

#### (2) 授乳婦

亜鉛が乳汁中に移行し、授乳中の乳児に亜鉛誘発性の銅欠乏が発現するおそれがあるので、本剤 投与中は授乳を避けさせること。

### 7. 小児等への投与

が出生 本屋見、新生児、乳児に対する安全性は確立していない。[使用経験がない。] 幼児に対する安全性は確立していない。[使用経験が少ない。]

#### 8. 過量投与

**週軍投与 徴候、症状**:グルコン酸亜鉛の過量投与により、重度の悪心、嘔吐及び浮動性めまいが現れた例、及び硫 酸亜鉛の過量投与により、腎不全及び高血糖昏睡を伴う出血性膵炎による死亡例が報告されている。 **処置**:過量投与が判明した場合、速やかに胃洗浄を行うか催吐させて未吸収の亜鉛を除去する。血清中 亜鉛濃度が顕著に上昇している場合はキレート剤による治療を行うこと。

#### 9. 適用上の注意

(1)開封後は、高温多湿を避けて保存すること。 (2)**薬剤交付時**: PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。[PTPシート の誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜に刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症 を併発することが報告されている。]

#### ■承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

#### ・ウィルソン病(肝レンズ核変性症)

国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を 講じること

ノベルジン錠25mg:PTP100錠(10錠×10) ノベルジン錠50mg: PTP100錠(10錠×10)

●詳細は添付文書等をご参照ください。●禁忌を含む使用上の注意の改訂に十分ご留意ください。

®: ノーベルファーマ株式会社 登録商標 ※※2019年4月改訂(第8版) ※2018年3月改訂



【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】