

～児玉 浩子先生に聞く～

小児にみられやすい亜鉛不足

帝京平成大学健康メディカル学部
健康栄養学科 教授 児玉 浩子 先生

現在の日本において、小児の栄養不足は稀な話ではない。こと亜鉛不足については、早期産児における体内亜鉛貯蔵量不足、低亜鉛母乳授乳、難治性下痢症などを原因として生じる可能性がある。亜鉛不足は皮膚炎をはじめ、さまざまな症状に関連があることがわかってきており、小児科診療においても亜鉛の重要性が再認識されつつある。このたびは、小児科医療が専門で、とくに微量ミネラルの代謝および栄養管理の研究もされている児玉先生に、小児科診療で亜鉛不足を見逃さないためのポイントを伺った。(取材日2019年10月4日)

Q.1

今や成人・小児問わず低亜鉛血症は決して稀な疾患ではありませんが、改めて低亜鉛血症の定義についてお教えいただけますでしょうか？

A

低亜鉛血症とは、亜鉛不足状態を血清亜鉛値から捉えたものであり、血清亜鉛濃度が低下し、生体内の亜鉛が不足した状態を指します。

低亜鉛血症を伴う疾患として亜鉛欠乏症があります。亜鉛欠乏症は、亜鉛欠乏による症状と検査所見(血清亜鉛値、血清ALP値)

から捉えたものです。「亜鉛欠乏症の診療指針2018」における亜鉛欠乏症の診断基準では、血清亜鉛値が $60\mu\text{g}/\text{dL}$ 未満を亜鉛欠乏症、 $60\sim 80\mu\text{g}/\text{dL}$ 未満を潜在性亜鉛欠乏としています(日本臨床栄養学会誌 2018; 40(2):120-167.)。

Q2

小児科診療では、どのようなケースで亜鉛不足を疑うべきでしょうか。

A

小児で亜鉛不足を疑う症状としては、皮膚炎、脱毛、下痢、発育不全(体重増加不良、低身長)、貧血、免疫能低下、味覚異常などがあります。四肢の先端や開口部に丘疹、小水疱および膿疱を伴う紅斑等が生ずる腸性肢端皮膚炎は、先天性のものと後天性のものとがありますが、いずれも亜鉛不足が関連しています。

器質的疾患のない低身長症の約6割は亜鉛不足であるといわれていますし、鉄剤投与で改善しない貧血も亜鉛投与で改善する場合があります。

亜鉛不足の要因はさまざまですが、早期産児、低亜鉛母乳授乳、偏食、食物アレルギー対策としてのたんぱく質の制限食、投薬、過激なスポーツなどが考えられます。これらの要因がある小児は血清亜鉛値を測定して、亜鉛不足を見逃さないことが大切です。



亜鉛欠乏症候群(腸性肢端皮膚炎)の症例

(皮膚炎、びまん性の脱毛、下痢を併発している)

(左) 西山茂夫. 皮膚病アトラス. 第5版, 文光堂; 2004; 395

(右) 西山茂夫. 内科疾患と皮膚症状. 初版, 中外医学社; 1981; 220

(西山先生ご許諾済み)

規制区分：劇薬、処方箋医薬品³⁾
貯 法：気密容器・室温保存
使用期限：外箱等に表示

注) 注意－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)
添加物		トウモロコシデンプン、結晶セルロース、クロスボビドン、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
色		白色	白色
外形	表面	 直径：6.5mm	 直径：8.5mm
	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。

■用法・用量

- ・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上の注意>

- ・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) 食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。

項目	参考値
尿中銅排泄量 (スポット尿中銅濃度)	50～125 μ g/24時間 (0.1 μ g/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肝機能検査 (AST (GOT)、ALT (GPT) 等) を行うこと。

項目	参考値
尿中亜鉛排泄量 (スポット尿中亜鉛濃度)	2,000 μ g/24時間 以上 (1.8 μ g/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〔高齢者への投与〕の項参照
- (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」の項参照
- (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。〕

2. 重要な基本的注意

- ・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、肝機能検査 (腫瘍マーカーを含む) 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望ましい。

ウィルソン病治療剤 (銅吸収阻害剤)
低亜鉛血症治療剤

薬価基準記載

ノベルジン® 錠25mg・50mg

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

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

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 ビ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%)、腰痛1例 (2.7%)、下痢1例 (2.7%)、口内炎1例 (2.7%)、肝腫大1例 (2.7%)、膀胱炎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

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%)、ALT (GPT) 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)：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、貧血や神経障害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。

- ※ (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	口内炎、嘔吐、腰痛、下痢、心窩部不快感	胃炎
肝胆道系障害		肝腫大、ALT (GPT) 増加、AST (GOT) 増加、ALP (ALP) 増加、総ビリルビン増加、アンモニア増加	
肝臓	リパーゼ増加、アミラーゼ増加	急性肝炎	
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、HDL-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

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

低出生体重児、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

徴候、症状：ブ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迷を伴う出血性膀胱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。

■包装

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11月改訂 (第9版)

※2019年 4月改訂

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

ノーベルファーマ株式会社 カスタマーセンター

フリーダイヤル：0120-003-140

Nobelpharma

※製造販売元

ノーベルファーマ株式会社

東京都中央区新川 1-17-24

NBZ-52-SW

2019年12月作成