

保存期慢性腎臓病および 血液透析患者における 血清亜鉛濃度測定の意義

監修：永野伸郎

日高病院腎臓病治療センター / 東京女子医科大学東医療センター
(利益相反：ノーベルファーマ株式会社より学術講演会講演料の支払いを受けた経緯がある)

亜鉛は多くの生命現象に関与する必須微量元素であり、欠乏時には多彩な症状を呈する。亜鉛欠乏時には、亜鉛酵素の活性が低下し、タンパク合成全般が低下するため、とくにタンパク合成や増殖が盛んな細胞・臓器で障害が生じやすい¹⁾。

本稿では、保存期の慢性腎臓病(CKD)患者および血液透析(HD)患者における血清亜鉛濃度の測定結果ならびに亜鉛不足と赤血球造血刺激因子製剤(ESA)抵抗性との関連を中心に紹介する。

保存期CKD患者における血清亜鉛濃度と関連因子

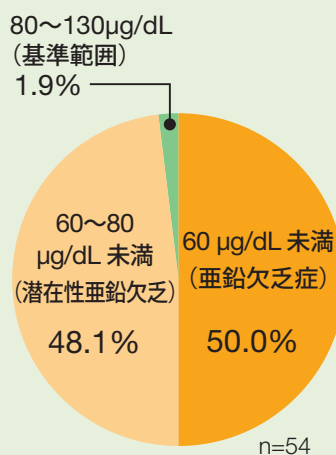
保存期 CKD 患者では、亜鉛の尿中排泄が増加し、血清亜鉛濃度が低下している

日高病院腎臓病治療センターにおける保存期 CKD 患者 54 名の血清亜鉛濃度分布は、60 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 未満が 50.0%、60 ~ 80 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 未満が 48.1%、80 ~ 130 $\mu\text{g}/\text{dL}$ が 1.9%であった²⁾。

保存期 CKD 患者で血清亜鉛濃度が低下する理由としては、①タンパク制限食下での亜鉛摂取不足、②尿中への亜鉛排泄の増加、③腸管からの亜鉛の吸収低下などが考えられる。

尿中への亜鉛排泄分画は、CKD の病期の進行あるいは推算糸球体濾過量 (eGFR) の低下に伴って増加することが明らかにされている³⁾。

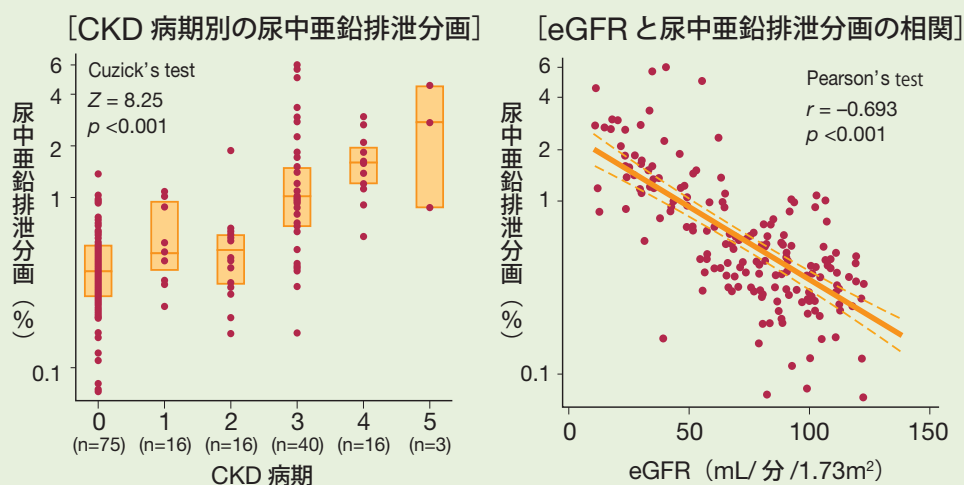
● 保存期 CKD 患者の血清亜鉛濃度分布



日本臨床栄養学会ミネラル栄養部による「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¹⁾では、60 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 未満が亜鉛欠乏症、60~80 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 未満が潜在性亜鉛欠乏、80~130 $\mu\text{g}/\text{dL}$ が基準範囲とされている。

筒井貴朗, ほか: 日腎会誌 2018; 60: 609-618

● 保存期 CKD 患者の尿中亜鉛排泄分画 (海外データ)



対象: 外来保存期 CKD 患者 91 名 (CKD stage 1 ~ 5) および健康成人 75 名 (CKD stage 0)

評価方法: 24 時間尿中亜鉛排泄量を定量。

病期別尿中亜鉛排泄のグラフは、四分位法の 25 ~ 75 パーセントイルと中央値で表示。

eGFR との関連は、測定値の散布と線形回帰解析による相関直線および 95%CI で表示。

検定方法: CKD 病期と尿中亜鉛排泄分画の関連性は Cuzick's test、eGFR と尿中亜鉛排泄分画の相関性は Pearson's correlation test を用いて検定。

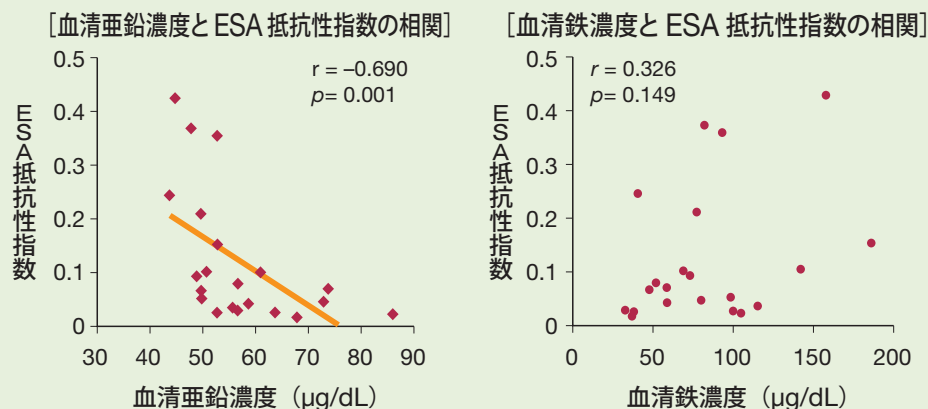
Damianaki K, et al. Nephrol Dial Transplant 2019; 1-8, doi: 10.1093/ndt/gfz065

保存期 CKD 患者では、血清亜鉛濃度と ESA 抵抗性指数は逆相関する

腎性貧血は、腎臓において貧血の程度に見合った十分量のエリスロポエチンが産生されないことが主な原因で発症する。ヘモグロビン値維持目標は、CKD においては 11 g/dL 以上 13 g/dL 未満とされ、ESA 投与を開始することが通常であるが、ESA に対する反応性が不良な ESA 抵抗性患者の予後は不良である⁴⁾。

CKD 患者において、血清亜鉛濃度と ESA 抵抗性指数との間に負の単相関関係が認められた²⁾。一方、血清鉄濃度との相関はみられなかった。

● 保存期 CKD 患者における血清亜鉛濃度および血清鉄濃度と ESA 抵抗性指数との関係



対象: 保存期 CKD 患者 54 名

評価方法: ESA 抵抗性指数 = 4 週間あたりの ESA 処方量合計 / Hb 濃度 $\times$ 体重で算出。

検定方法: 血清亜鉛濃度もしくは鉄濃度との関連性は Spearman の順位相関係数を用いて検定。

筒井貴朗, ほか: 日腎会誌 2018; 60: 609-618

透析患者における血清亜鉛濃度と関連因子

HD 患者でも、保存期 CKD 患者と同様に血清亜鉛濃度が低下している

HD 患者では、HD 導入によりタンパク制限食が解除されるものの、当センターにおける HD 患者 518 名の血清亜鉛濃度分布は、60 $\mu\text{g/dL}$ 未満が 51.0%、60 ~ 80 $\mu\text{g/dL}$ 未満が 44.4%、80 ~ 130 $\mu\text{g/dL}$ が 4.6%と保存期 CKD 患者とほぼ同様であった。また、透析歴が長くなると血清亜鉛濃度はより低値となることが示された⁵⁾。

なお、保存期 CKD 患者とは異なり、血清亜鉛濃度と ESA (ダルベポエチンアルファ) 抵抗性に有意な相関はみられなかった。しかしながら、HD 患者の ESA 抵抗性は鉄の充足度に影響を受ける可能性が考えられることから、鉄充足度別に血清亜鉛濃度とダルベポエチンアルファ抵抗性指数との関連を検討したところ、トランスフェリン飽和度 (TSAT) の第 2 三分位群で保存期 CKD 患者と同様の有意な負の単相関関係が認められた⁶⁾。

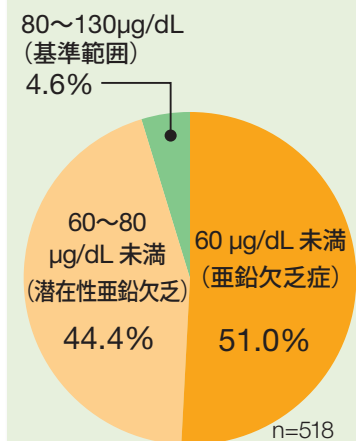
● 鉄充足度別にみた血清亜鉛濃度とダルベポエチンアルファ抵抗性指数との単相関関係

TSAT* (%)	第 1 三分位 12.1 (9.3 ~ 15.7)	第 2 三分位 22.5 (19.9 ~ 25.2)	第 3 三分位 35.1 (31.2 ~ 43.1)
例数 (人)	139	132	130
相関係数 (r) **	-0.050	-0.239	0.053
p 値	0.556	0.006	0.547

* トランスフェリン飽和度 ** Spearman の順位相関係数

永野伸郎, ほか: 日透医誌 2018; 33: 484-491

● HD 患者の血清亜鉛濃度分布



日本臨床栄養学会ミネラル栄養部会による「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¹⁾では、60 $\mu\text{g/dL}$ 未満が亜鉛欠乏症、60~80 $\mu\text{g/dL}$ 未満が潜在性亜鉛欠乏、80~130 $\mu\text{g/dL}$ が基準範囲とされている。

永野伸郎, ほか: 透析会誌 2018; 51: 369-377

透析 (HD+PD) 患者において、低アルブミン血症と低亜鉛血症は生命予後に影響する

透析患者 111 名 (HD 43 名、PD [腹膜透析] 68 名) における 2 年間の生存率を検討した前向きコホート観察研究における多変量解析により、加齢、低アルブミン血症、低亜鉛血症が 2 年生存率に有意に影響を及ぼす因子であることが示された⁷⁾。

また、亜鉛低値 ($\leq$ 中央値 72.2 $\mu\text{g/dL}$) とアルブミン低値 ($\leq$ 中央値 3.9 g/dL) が重複すると (オレンジ線)、両者が高値の場合 (青色線) に比し、累積生存率は有意 ($p=0.002$) に低下することが示された⁷⁾。

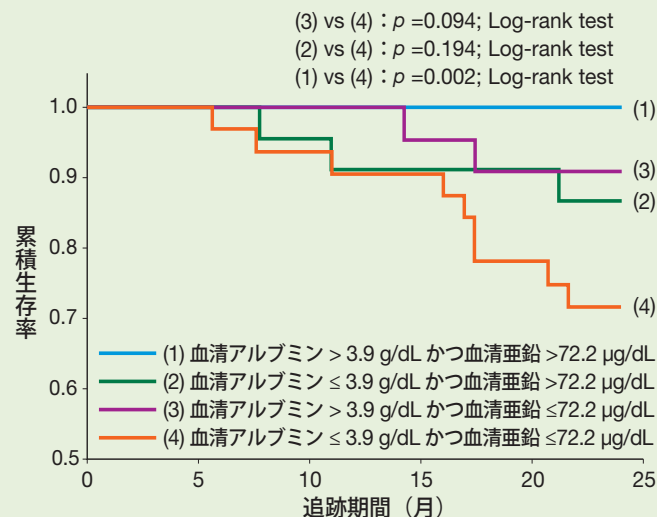
● 2 年生存率に影響を与える因子 (海外データ)

因子	HR	95%CI	p 値
年齢 (10 歳ごと)	1.833	1.139-2.951	0.013
アルブミン濃度 (g/dL)	0.091	0.016-0.529	0.008
血清亜鉛濃度 ($\mu\text{g/dL}$)	0.973	0.948-0.999	0.046

単変量 Cox 回帰解析で 0.1 未満の有意水準が認められた因子を含むモデルで解析。

Yang C-Y, et al: Clinical Nutrition 2012; 31: 630-636

● 透析患者における低アルブミン血症と亜鉛不足が重複した場合の累積全生存率に及ぼす影響 (海外データ)



Yang C-Y, et al: Clinical Nutrition 2012; 31: 630-636

保存期 CKD 患者および HD 患者の多くは亜鉛不足状態にある。亜鉛不足は ESA 抵抗性の原因となる可能性が示されており、腎性貧血治療に影響を与えることも予測される。また、透析患者においては、血清アルブミン濃度低値とともに、生命予後を不良にする可能性も示唆されている。このような事実を念頭におき、日常診療において血清亜鉛濃度をモニタリングすることが重要と思われる。

引用文献

1) 児玉浩子, ほか: 日臨栄会誌 2018; 40: 120-167

2) 筒井貴朗, ほか: 日腎会誌 2018; 60: 609-618

3) Damianaki K, et al. Nephrol Dial Transplant 2019; 1-8, doi: 10.1093/ndt/gfz065

4) 日本透析医学会. 透析会誌 2016; 49 (2): 89-158

5) 永野伸郎, ほか: 透析会誌 2018; 51: 369-377

6) 永野伸郎, ほか: 日透医誌 2018; 33: 484-491

7) Yang C-Y, et al: Clinical Nutrition 2012; 31: 630-636

規制区分：劇薬、処方箋医薬品^{※1}
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
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

薬価基準収載

ノベルジン[®] 錠25mg・50mg

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

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
ポラプレジック	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 エルトロンパップ 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％）、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％）、ALP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^{※1}）：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	口内炎、嘔吐、腹痛、下痢、心窩部不快感	胃炎
肝胆道系障害		肝腫大、ALP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	
肝臓	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、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 ^{※2}

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

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：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肺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が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。

【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

Ⓒ：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

NBZ-19-MC
2019年9月作成