

慢性腎臓病治療の新たな展開 ～血清亜鉛測定と亜鉛補充の意義～

司会 秋澤 忠男 先生

昭和大学医学部内科学講座 腎臓内科学部門 客員教授



演題
1

CKD-MBD における亜鉛の役割と期待

稲熊 大城 先生 藤田医科大学医学部 腎臓内科学 臨床教授

演題
2

血液透析患者における栄養状態と低亜鉛血症

岡本 哲平 先生 弘前大学医学部 泌尿器科 助教

演題
3

当院における慢性腎臓病および透析患者の 血清亜鉛ステータスとその治療

永野 伸郎 先生 (医) 社団日高会 日高病院 腎臓病治療センター 研究統括部長

演題
4

血管石灰化におけるカルシプロテイン粒子 (CPP)、 マグネシウム、亜鉛の役割

黒尾 誠 先生 自治医科大学 分子病態治療研究センター 抗加齢医学研究部 教授

CKD-MBD における 亜鉛の役割と期待

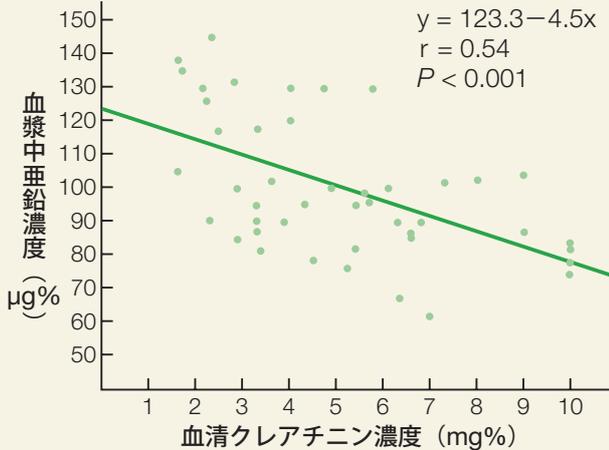


稲熊 大城 先生
藤田医科大学腎臓内科学 臨床教授

CKD 患者における血清亜鉛濃度

微量元素のひとつである亜鉛は、おもに骨格筋 (60%)、骨 (20 ~ 30%) に分布し、代謝調整作用を有する亜鉛酵素 (アルカリホスファターゼ、DNA ポリメラーゼ、RNA ポリメラーゼなど) の構成成分として、種々の生理機能に重要な役割を果たしている¹⁾。慢性腎臓病 (Chronic Kidney Disease: CKD) における血漿中亜鉛濃度は、腎機能の低下に伴って上昇する血清クレアチニン値と有意な負の相関が認められた (図 1)²⁾。この要因としては、亜鉛の摂取不足や腸管での亜鉛吸収能の低下のほか、蛋白尿の増加による尿中亜鉛排泄増加が考えられる。

図 1 CKD 患者における血清クレアチニン濃度と血漿中亜鉛濃度の関連 (海外データ)



対象: CKD 患者 46 名
(男性 / 女性: 27 名 / 19 名、平均年齢 50.9 ± 7.7 歳)

Gilli P, et al. Nephron 1985; 40: 382

骨ミネラル代謝における亜鉛の意義

CKD に伴うミネラル代謝異常 (CKD-Mineral and Bone Disorder: MBD) は、骨や副甲状腺機能の異常、血管の石灰化等を介して心血管系障害の発症や生命予後に大きな影響を与えることから³⁾、血清リン、カルシウム濃度、副甲状腺機能、骨代謝の管理が重要なポイントのひとつとなっている (図 2)⁴⁾。

骨代謝異常による骨密度減少が主要病態である閉経後骨粗鬆症と 2 型糖尿病を合併した患者と、2 型糖尿病非合併対照骨粗鬆症患者において、骨密度と血清亜鉛濃度の関連を評価した結果、糖尿病合併の有無にかかわらず、骨密度と血清亜鉛濃度に有意な正の相関がみられている (図 3)⁵⁾。また、43 ~ 80 歳の女性定期健診受診者 120 例 (骨粗鬆症 40 名、骨減少症 40 名、骨密度が基準値内の 40 名) において、血清亜鉛濃度は骨密度の減少に伴う低下がみられた (図 4)⁶⁾。

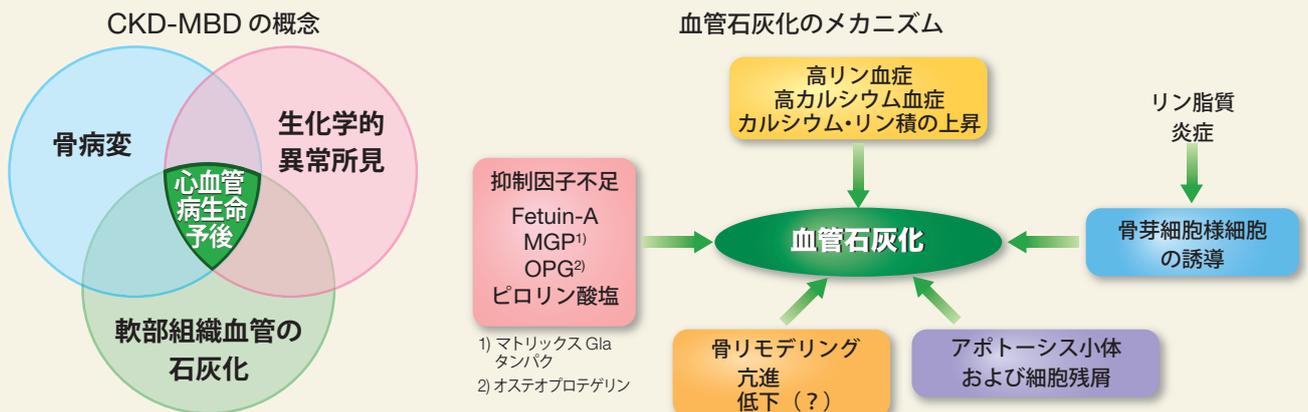
亜鉛不足血液透析患者における亜鉛補充の意義

血液透析 (HD) 男性患者のうち、血清亜鉛濃度が 65 μg/dL 未満で亜鉛補充療法を行った患者では、副甲状腺ホルモンやビタミン D に影響を及ぼすことなく、臨床的に頻用される代表的骨形成マーカーである BAP (骨型アルカリホスファターゼ) が亜鉛補充療法期間中をとおして上昇したことも報告されている (図 5)⁷⁾。

さらに、亜鉛補充療法を行うと、炎症マーカーである血中 CRP が減少することも示されていることから (図 6)⁸⁾、炎症の進行により平滑筋細胞が骨芽細胞に変化する過程も亜鉛補充により抑制される可能性があると考えられる。

なお、動物実験ではあるが、アポ E ノックアウトマウスと WT (Wild Type) を亜鉛 3 ~ 35mg/kg 補充食で飼育した試験において、亜鉛を補充したアポ E ノックアウトマウスにおいて、炎症性サイトカインである IL-1 β、IL-6、および炎症性サイトカイン

図 2 CKD-MBD の概念と CKD における血管石灰化のメカニズム

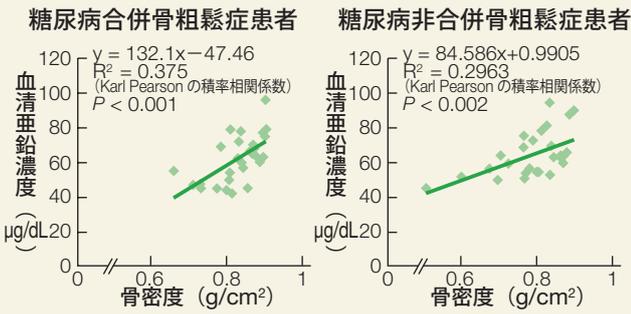


Bover JH, et al. Kidney Int Suppl 2011; 1(4):122-129

Coen G, et al. Kidney Int 2008; 74:1229-1231

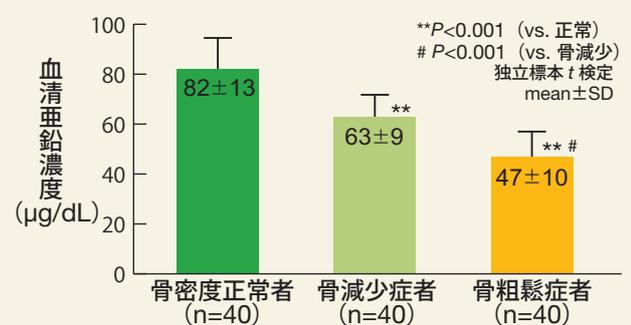
の刺激により白血球と血管内皮細胞の接着に関与すると考えられている接着分子のひとつであるVCAM-1が低下し、血管プラークの退縮が報告された(図7)⁹⁾。

図3 骨粗鬆症患者における骨密度と血清亜鉛濃度の関連(海外データ)



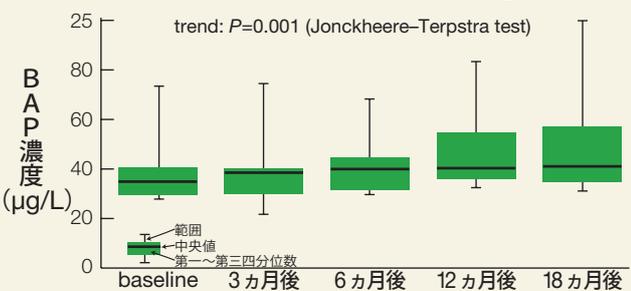
閉経後骨粗鬆症患者 60 名(2 型糖尿病合併 30 名、2 型糖尿病非合併 30 名、年齢: 45~75 歳)において、Karl Pearson の積率相関係数を用いて相関性を検討。
Siddapur RS, et al. I Lab Physicians 2015; 7: 43-48

図4 骨密度減少の程度と血清亜鉛濃度の関連(海外データ)



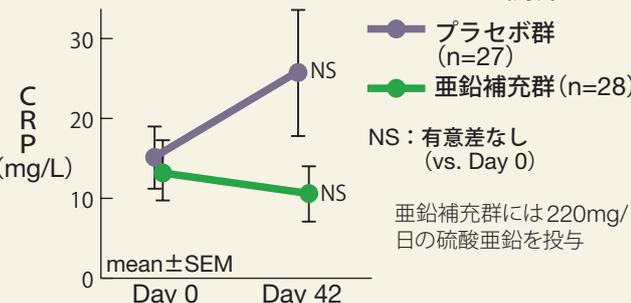
通常の健診受診女性患者から、骨密度正常者、骨減少症者、骨粗鬆症者を無作為に 40 例ずつ抽出し、血清亜鉛濃度を測定した。正常、骨減少、骨粗鬆症は WHO の基準に準じて診断した。
Mutlu M, et al. J Int Med Res 2007, 35: 692-695 Table 1 より作図

図5 亜鉛不足 HD 患者の亜鉛補充による BAP 上昇作用(海外データ)



男性 HD 登録患者 67 名のうち、血清亜鉛濃度 <65µg/dL の患者 9 名に亜鉛 25mg/日を 18 か月間投与し、骨形成マーカーである BAP (骨型アルカリフォスファターゼ) を測定した。
Shiota J, et al. Ren Fail, 2015; 37(1): 57-60

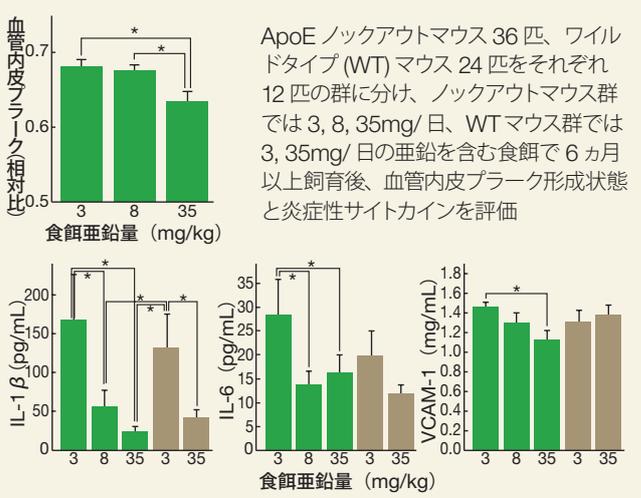
図6 亜鉛不足 HD 患者の亜鉛補充による CRP への影響(海外データ)



対象: 亜鉛欠乏の HD 患者 58 名中血清 CRP を前後で測定した 55 名(男性/女性: 32/23 名)。ベースライン血清亜鉛値(平均±SEM): プラセボ群 51.9 ± 2.9µg/dL、亜鉛補充群 57.4 ± 2.4µg/dL
Rashidi AA, et al. Journal of Renal Nutrition 2009; 19(6): 475-478 より作図

また、血管の石灰化に抑制的に作用すると考えられている活性型ビタミン D の受容体には亜鉛が含まれていることから¹⁰⁾、亜鉛不足によりビタミン D 受容体の活性が低下すると推測できる。

図7 亜鉛補充の炎症性サイトカイン抑制効果(マウス)



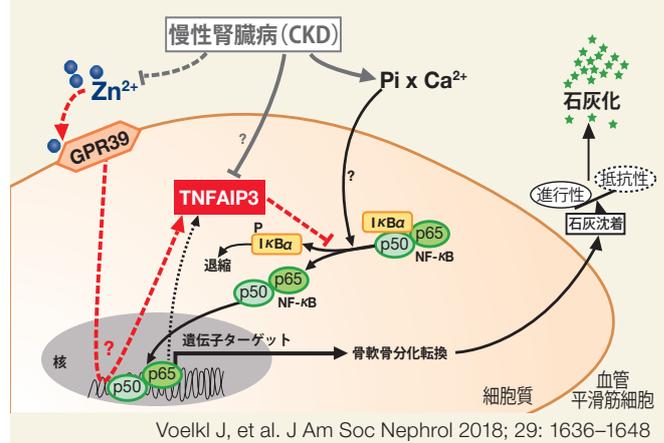
ApoE ノックアウトマウス 36 匹、ワイルドタイプ(WT)マウス 24 匹をそれぞれ 12 匹の群に分け、ノックアウトマウス群では 3, 8, 35mg/日、WT マウス群では 3, 35mg/日の亜鉛を含む食餌で 6 か月以上飼育後、血管内皮プラーク形成状態と炎症性サイトカインを評価
Beattie JH, et al. Mol Nutr Food Res 2012; 56: 1097-1105

亜鉛補充による血管石灰化抑制機序

血管の石灰化には、リンやカルシウムのほか、種々の因子が関与している。亜鉛の補充は以下の機序により、血管石灰化を抑制するものと考えられている(図8)¹¹⁾。すなわち、血管平滑筋細胞においては、GPR (G タンパク共役型受容体) のひとつである亜鉛感受性受容体 GPR39 が亜鉛により活性化されると、TNF α 誘導タンパクである TNFAIP3 が発現し、リンの上昇により活性化される NF-κB (p50/p60) の伝達経路が阻害されるため、骨/軟骨形成細胞分化転換が抑制され、血管石灰化が抑制されるものと考えられている。

CKD-MBD における亜鉛の関与に関しては不明な点もまだ多いが、血管石灰化に対する効果など、何らかの影響がある可能性が十分に考えられる。今後の基礎的研究に加え、亜鉛補充による臨床的な研究の成果が期待される。

図8 亜鉛補充による血管石灰化抑制の機序



引用文献

- 1) 日本人の栄養摂取基準 2015、厚生労働省
- 2) Gilli P, et al. Nephron 1985; 40: 382
- 3) Bover JH, et al. Kidney Int Suppl 2011; 1(4):122-129
- 4) Coen G, et al. Kidney Int 2008; 74:1229-1231
- 5) Siddapur RS, et al. I Lab Physicians 2015; 7: 43-48
- 6) Mutlu M, et al. J Int Med Res 2007, 35: 692-695
- 7) Shiota J, et al. Ren Fail, 2015; 37(1): 57-60
- 8) Rashidi AA, et al. Journal of Renal Nutrition 2009; 19(6): 475-478
- 9) Beattie JH, et al. Mol Nutr Food Res 2012; 56: 1097-1105
- 10) Nishikawa J, et al. J Biol Chem 1993; 268(26): 19739-19743
- 11) Voelkl J, et al. J Am Soc Nephrol 2018; 29: 1636-1648

血液透析患者における 栄養状態と低亜鉛血症



岡本 哲平 先生
弘前大学医学部 泌尿器科 助教

血液透析 (HD) 患者における血清亜鉛濃度

亜鉛は生命活動に不可欠な必須微量元素のひとつであり、「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⁾においては、血清亜鉛濃度 80 ~ 130 µg/dL が基準値、60 ~ 80 µg/dL 未満が潜在性亜鉛欠乏、60 µg/dL 未満が亜鉛欠乏症であり、亜鉛欠乏の要因には、亜鉛の摂取不足、吸収不全、需要増大、排泄増加などがあげられている¹⁾。

血液透析 (HD) 患者における亜鉛欠乏症 (60 µg/dL 未満) および潜在性亜鉛欠乏 (60 ~ 80 µg/dL) の患者の割合は 90% 以上であり、その要因としては、亜鉛の摂取不足、吸収障害、透析液への喪失が考えられることが報告されている²⁾。

HD 患者では、炎症マーカーも高値を示す

HD 患者に特徴的な病態は多岐にわたるが、そのひとつに栄養不良があげられる。栄養素のなかでも、ビタミン類および鉄、亜鉛の摂取が不十分なことが多く³⁾、その他の病態としては、炎症、酸化ストレスにさらされていることもあげられる。HD 患者 45 名 (年齢 >18 歳、HD 歴 > 6 ヶ月) の透析前に採血した検体と健康成人 20 名の検体から得られた血漿亜鉛濃度、炎症マーカー、および酸化ストレスマーカーのひとつである酸化 LDL を測定した報告では、HD 患者において、血漿亜鉛値は健康対照より有意に低値であり、炎症マーカーは有意に高値であったことが報告されている (表 1)⁴⁾。また、本報告では、TNF- α と

酸化 LDL は、血漿亜鉛濃度と負の相関がみられたことも報告されている (TNF- α : $r=-0.49$, $p=0.0001$ 、酸化 LDL: $r=-0.33$, $p=0.008$ 、Spearman または Pearson 相関係数)。

さらに、HD 患者が亜鉛不足傾向にあること、および酸化ストレスにさらされていることを背景に、65 名の HD 患者を 2 群に分け (亜鉛補充と非補充)、2 ヶ月後にクロスオーバーした二重盲検試験成績も報告されており、亜鉛補充期には血清亜鉛濃度の有意な上昇と酸化ストレス各種マーカーの有意な改善がみられたとしている (表 2)⁵⁾。

表 1. HD 患者および健康対照者における血漿亜鉛濃度および炎症マーカー (海外データ)

	HD 患者 (n=45)	健康成人 (n=20)
血漿亜鉛濃度 (µg/dL)	54.9 ± 16.1***	78.8 ± 9.4
TNF- α (pg/mL)	5.5 ± 2.2***	2.4 ± 1.1
IL-6 (pg/mL)	4.1 ± 1.6***	2.6 ± 0.2
CRP (mg/mL)	0.32 ± 0.30*	0.09 ± 0.10
PAI-1 (ng/mL)	7.0 ± 2.7	6.2 ± 2.1
MCP-1 (pg/mL)	47.6 ± 24.2	37.3 ± 19
酸化 LDL (U/L)	0.18 ± 0.12*	0.10 ± 0.08

PAI-1 Plasminogen activator inhibitor-1 (プラスミノゲン 1 活性化阻害因子)
MCP-1 monocyte chemoattractant protein-1 (単球走化性因子)

* $P=0.04$, *** $P=0.001$ vs 健康成人、t 検定

対象: HD 患者 45 名 (男性 28 名、女性 17 名、年齢 [平均 ± SD]: 54.2 ± 14.8 歳、透析期間 [平均 ± SD]: 49.7 ± 46.5 月) および健康成人 20 名 (男性 9 名、女性 11 名、年齢 [平均 ± SD]: 51.6 ± 15.6 歳)

Lobo JC, et al. Ren Fail 2013; 35(5): 680-685

表 2. 二重盲検クロスオーバー試験における各群の亜鉛投与期の測定項目の変動 (海外データ)

I 群 (亜鉛投与先行群, n=30)	亜鉛投与期			プラセボ投与期		
	day 0	day 60	P^*	day 120	day 180	P^{**}
BMI (kg/m ²)	24.2 ± 7.8	23.3 ± 4.3	NS	23.3 ± 4.3	23.4 ± 4.3	NS
食事からの亜鉛摂取量 (mg/日)	2.9 ± 1.6	2.7 ± 1.3	NS	2.8 ± 1.0	2.7 ± 1.2	NS
血清亜鉛濃度 (µg/dL)	77.4 ± 14.5	103.9 ± 14.4	<0.001	94.7 ± 15.6	88.0 ± 12.4	0.003
マロンジアルデヒド (nmol/mL)	1.9 ± 0.4	1.3 ± 0.4	<0.001	1.9 ± 0.4	2.0 ± 0.5	NS
抗酸化能 (mmol/L)	1.1 ± 0.2	1.5 ± 0.2	<0.001	1.2 ± 0.2	1.1 ± 0.2	NS
グルタチオン (µmol/L)	2.1 ± 0.7	2.6 ± 0.7	<0.001	2.3 ± 0.7	2.1 ± 0.7	0.004
活性酸素分解酵素 (U/g Hb)	947.9 ± 471.3	1063.3 ± 502.0	0.003	1012.5 ± 518.9	944.9 ± 452.6	0.003
II 群 (プラセボ先行群, n=35)	プラセボ投与期			亜鉛投与期		
	day 0	day 60	P^*	day 120	day 180	P^{**}
BMI (kg/m ²)	23.8 ± 3.6	24.1 ± 4.0	NS	23.4 ± 3.3	23.9 ± 3.2	NS
食事からの亜鉛摂取量 (mg/日)	3.7 ± 1.9	3.6 ± 1.5	NS	3.7 ± 1.5	3.8 ± 1.5	NS
血清亜鉛濃度 (µg/dL)	79.4 ± 13.1	79.1 ± 11.3	NS	80.3 ± 10.6	111.3 ± 20.4	<0.001
マロンジアルデヒド (nmol/mL)	1.7 ± 0.4	1.9 ± 0.4	0.02	1.8 ± 0.4	1.4 ± 0.5	0.003
抗酸化能 (mmol/L)	1.1 ± 0.2	1.1 ± 0.2	NS	1.1 ± 0.2	1.4 ± 0.2	<0.001
グルタチオン (µmol/L)	1.8 ± 0.8	1.8 ± 0.8	NS	1.8 ± 0.8	2.4 ± 0.7	<0.001
活性酸素分解酵素 (U/g Hb)	686.3 ± 288.7	667.5 ± 280.8	NS	678.4 ± 263.7	812.2 ± 349.4	<0.001

* day 0 vs day 60, ** day 120 vs day 180 独立標本 t 検定、表中数値は平均 ± SD

対象: 透析歴 6 ヶ月以上の HD 患者 65 名 (男性 41 名、女性 24 名、年齢 [平均 ± SD]: 52.77 ± 12.68 歳) I 群: 30 名、II 群 35 名

投与方法: I 群では、day 0 ~ 60 まで亜鉛 100mg/日 経口投与後、2 ヶ月間休薬し、day 120 ~ 180 までプラセボを投与

II 群では、day 0 ~ 60 までプラセボ投与後、2 ヶ月間休薬し、day 120 ~ 180 まで亜鉛 100mg/日 経口投与

Mazani M, et al. Ren Nutri 2013; 23(3): 180-184

本試験は、亜鉛の HD 患者の病態改善効果を評価したのではなく、血清亜鉛濃度の変化に伴う酸化ストレスマーカーの変動を評価したものです。

表 3. ESA 抵抗性指数 ≥ 9.44 と有意に関連する独立因子 (多変量ロジスティック回帰解析)

$P < 0.05$ であった因子を抜粋

変数	リスク因子	P 値	オッズ比 (95% CI)
GNRI < 91.2	Positive	0.001	3.68 (1.72-7.87)
ChE < 200 IU/L	Positive	0.003	3.67 (1.73-7.77)
T-cho (mg/dL)	Continuous	0.041	0.99 (0.98-0.99)
TSAT (%)	Continuous	0.002	0.94 (0.91-0.98)
男性	Positive	0.011	0.35 (0.16-0.79)

GNRI: Geriatric Nutritional Risk Index (生命予後予測栄養指標)
T-cho: 総コレステロール, TSAT: トランスフェリン飽和度

対象: HD 患者 215 名 (男性 143 名, 女性 72 名, 年齢中央値 [範囲]: 68 歳 [59 ~ 75] のうち, ESA 投与を行っている 176 例)

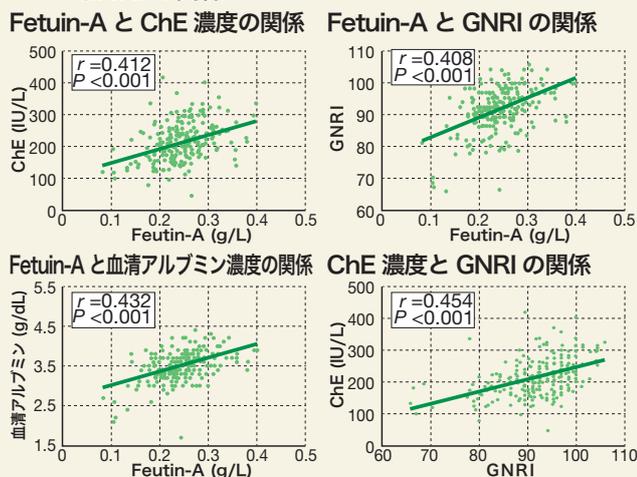
Okamoto T, et al. Clin Exp Nephrol 2018; 22(5): 1174-1181

コリンエステラーゼ濃度低値の影響

鷹揚郷腎研究所青森病院で週 3 回血液透析を行っている 215 名において、アセチルコリン (ACh) 分解酵素のひとつであるコリンエステラーゼ (ChE) 濃度と ESA (赤血球造血刺激因子製剤) 抵抗性との関連を多変量ロジスティック回帰解析で評価したところ、HD 患者などの生命予後予測栄養指標である GNRI (Geriatric Nutritional Risk Index)、血清 ChE 濃度 200 IU/L 未満、血中総コレステロール、トランスフェリン飽和度および男性は、それぞれが高 ESA 抵抗性 ($ESA\text{-}RI \geq 9.44$) と関連する独立した因子であり、GNRI < 91.2 と ChE < 200 IU/L では高 ESA 抵抗性発現のオッズ比 95% CI 下限が >1 であったことが示された (表 3) ⁶⁾。

同院における HD 患者を対象としたもうひとつの研究 ($n=230$) において、動脈硬化と血管石灰化に抑制作用を有する Fetuin-A 濃度と、コリンエステラーゼ (ChE) 濃度、血清アルブミン濃度および GNRI の関連についての検討が行われた。これらの検討項目は Fetuin-A 濃度と正の相関があり、さらに、ChE 濃度と GNRI にも正の相関があることが明らかにされた (図 1) ⁷⁾。また、本研究の 2 種のモデルを用いた多変量ロジスティック回帰解析の結果、Fetuin-A 低値に関連する独立した因子は、ChE 200 IU/L 未満、CRP 値および GNRI < 92.6 であったことも示された ⁷⁾。

図 1 HD 患者における Fetuin-A と ChE 濃度、GNRI、血清アルブミン濃度の関係、および ChE 濃度と GNRI の関係



対象: HD 患者 230 名 (男性 152 名, 女性 78 名, 年齢中央値 [範囲]: 68 歳 [59 ~ 75])

解析方法: Spearman's correlation analysis により評価した。

Okamoto T, et al. Int Urol Nephrol 2018; 50 (9): 1713-1720

引用文献

- 1) 児玉浩子, 他: 日臨栄会誌 2018; 40: 120-167
- 2) 永野伸郎, 他: 透析会誌 2018; 51: 369-377
- 3) Kalamtar-Dadeh K and Kopple JD. Adv Ren Replace Ther 2003; 10: 170-82
- 4) Lobo JC, et al. Ren Fail 2013; 35(5): 680-685
- 5) Mazani M, et al. Ren Nutri 2013; 23(3): 180-184

なお、Fetuin-A 低値が HD 患者における頸動脈石灰化および内中膜肥厚の進展に関与することは、同研究所が先に行った試験により、明らかにされている ⁸⁾。

ChE は、酸化ストレスステータスとも関連する

さらに、HD 患者における腎不全 (chronic renal failure: CRF) の指標のひとつである GFR (glomerular filtration rate) と正の相関を示すことが知られている血漿ホモシステイン (メチオニンの代謝中間生成物) 濃度と、ChE 活性および酸化ストレスマーカーへの影響、さらには 3 年生存率への影響を HD 患者 36 名と健康対照 20 名を対象にして観察した研究では、HD 患者では、対照群と比較して血漿ホモシステイン濃度が有意に高く、また、対照群と比較して ChE 活性が有意に低いことが報告されている (いずれも $p < 0.05$, Mann Whitney test) (図 2-A) ⁹⁾。

また、ChE 活性と血漿ホモシステイン濃度は有意な負の相関があることも報告されている ($r = -0.44$, $p = 0.001$, Spearman rank order correlation) (図 2-B) ⁹⁾。

さらに、HD 患者群では、酸化ストレスマーカーである TBARS (thiobarbituric acid reactive substances) 濃度およびヘモグロビン中の鉄イオンが酸化されて 3 価の鉄イオンになった MeHb (methaemoglobin) が対照群より有意に高値であり、ALA-D (aminolevulinic acid dehydratase; アミノレブリン酸脱水酵素) 活性は対照群より有意に低値であり、ChE 活性が TBARS 濃度および ALA-D 活性と相関すること ($r = -0.30$, $r = 0.56$) が示された。

HD 患者管理における今後の研究課題

以上の研究報告を総合的に検討すると、HD 患者では、炎症および酸化ストレス、さらには動脈石灰化・肥厚のリスクが高く、ChE は、それらのリスクに関連している可能性があると考えられる。これを明らかにするためには、ChE に焦点を当てた臨床研究が必要であり、現在、その臨床研究を進めている。

また、各種の酵素活性に影響を及ぼすことが知られている亜鉛と ChE 活性の関連についても研究を進めることも、見逃してはならないポイントのひとつであり、HD 患者における亜鉛摂取状況や亜鉛の動態、さらには、低亜鉛血症 HD 患者における亜鉛補充療法については、今後の重要な課題のひとつと考える。

図 2-A HD 患者と健康対照者における ChE 活性と血漿ホモシステイン濃度 (海外データ)

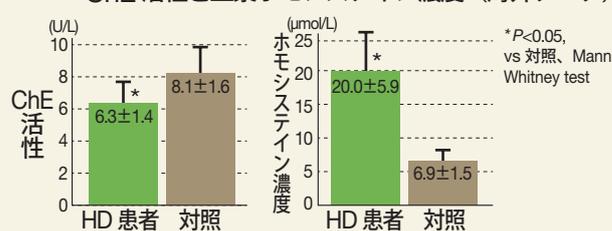
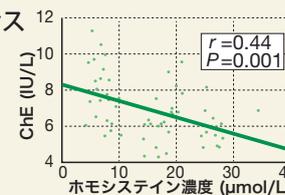


図 2-B ChE 活性と血漿ホモシステイン濃度の関係 (全対象, $n=57$) (海外データ)



対象: HD 患者 36 名 (年齢 [平均 ± SD]: 54.7 ± 11.0 歳)、健康成人 20 名 (年齢 [平均 ± SD]: 47.7 ± 7.8 歳)

Garcia SC, et al. Clin Biochem 2008; 41: 474-479

当院における慢性腎臓病 および血液透析患者の血清 亜鉛ステータスとその治療



永野 伸郎 先生

(医)社団日高会 日高病院 腎臓病治療センター 研究統括部長

保存期 CKD 患者における血清亜鉛ステータス

今回紹介する研究は、(医)社団日高会 日高病院 腎臓病治療センター(以下、当院)で加療中の保存期 CKD 患者 54 人を対象として、ESA 抵抗性における亜鉛と鉄の寄与度を比較することを目的として行った観察研究である¹⁾。

CKD 患者における血清亜鉛濃度(平均値±標準偏差)は 61.0 ± 10.4 μg/dL で、その分布は、60 μg/dL 未満が 50.0%、60 ~ 80 μg/dL が 48.1%であり、ほとんどの患者(98.1%)は、健康成人を対象としたときの基準値(80 ~ 130 μg/dL)に達していなかった¹⁾。

血清亜鉛濃度は、性別、入院の有無、糖尿病の有無、CKD ステージ間、採血時間帯(7:44 am ~ 16:24 pm)の三分位間で差はみられなかった。一方、血清亜鉛濃度 60 μg/dL 以上の患者と未満の患者で有意な差がみられた項目は表 1 のとおりであった¹⁾。

ヘモグロビン値に対する亜鉛と鉄の関係は図 1 に示すとおりで、血清亜鉛濃度とヘモグロビン値は有意な正の相関を示したが、血清鉄とヘモグロビン値の相関に有意性はみられなかった。

さらに、血清亜鉛濃度と ESA 抵抗性指数(ESA-RI)は負の相関を示したのに対し、血清鉄と ESA-RI との間に相関は認められなかった²⁾。

HD 患者における血清亜鉛ステータス

HD 患者の血清亜鉛濃度分布の実態を把握し、低亜鉛血症関連因子を探索することを目的に、当院へ外来通院中の HD 患者 518 人における血清亜鉛値を測定し、患者背景、定期採血結果、薬剤処方との関連を観察研究において解析した³⁾。

HD 患者における血清亜鉛濃度中央値(Q1-Q3)は 59 (52-67) μg/dL で、60 μg/dL 未満が 51.0%、60 ~ 80 μg/dL が 44.4%で、ほとんどの患者(95.4%)は、健康成人を対象としたときの基準値(80 ~ 130 μg/dL)に達していなかった³⁾。

血清亜鉛値は、年齢、性別、BMI、糖尿病、透析時間帯とは関連しなかった。一方、重回帰分析の結果、透析歴、血清クレアチニン、ナトリウム、トリグリセリド、アルブミン、ALP、ヘマトクリットが有意な変数であり、2 項ロジスティック回帰分析の結果、血液浄化法(HDF)、リン、アルブミン、ALP が低亜鉛血症を予測する因子であった(表 2)³⁾。

表 1 血清亜鉛濃度 60 μg/dL 以上者と未満者で有意差 (P<0.05) があつた因子 (保存期 CKD 患者)

項目		非亜鉛欠乏 (≥ 60 μg/dL) n=27 (50%)	亜鉛欠乏 (<60 μg/dL) n=27 (50%)	P 値*
BMI (kg/m ²)	mean ± SD	25.6 ± 3.9	23.2 ± 2.9	0.015
アルブミン (g/dL)	中央値 (Q1-Q3)	4.1 (3.8-4.3)	3.7 (3.2-3.9)	0.001
トリグリセリド (mg/dL)	中央値 (Q1-Q3)	186 (142-257)	117 (94-154)	0.011
BUN (mg/dL)	中央値 (Q1-Q3)	31.0 (27.3-39.4)	40.5 (31.0-59.3)	0.033
Cr (mg/dL)	中央値 (Q1-Q3)	1.91 (1.44-2.26)	3.32 (1.79-4.41)	0.033
e-GFR (mL/min/1.73m ²)	中央値 (Q1-Q3)	24 (21-34)	14 (11-28)	0.039
CKD 病期	中央値 (Q1-Q3)	4 (3-4)	5 (4-5)	0.037
未補正カルシウム (mg/dL)	mean ± SD	8.99 ± 0.65	8.52 ± 0.56	0.013
ヘモグロビン (g/dL)	中央値 (Q1-Q3)	11.8 (10.9-13.2)	10.7 (10.0-12.1)	0.010
不飽和鉄結合能 (μg/dL)	mean ± SD	216 ± 49	164 ± 63	0.001
ESA 抵抗性指数	中央値 (Q1-Q3)	0.036 (0.021-0.069)	0.092 (0.046-0.226)	0.036

* 標本分布および群数に従い、2 表標本 t 検定、Mann-Whitney U 検定、一元配置分散分析を適宜使用した。

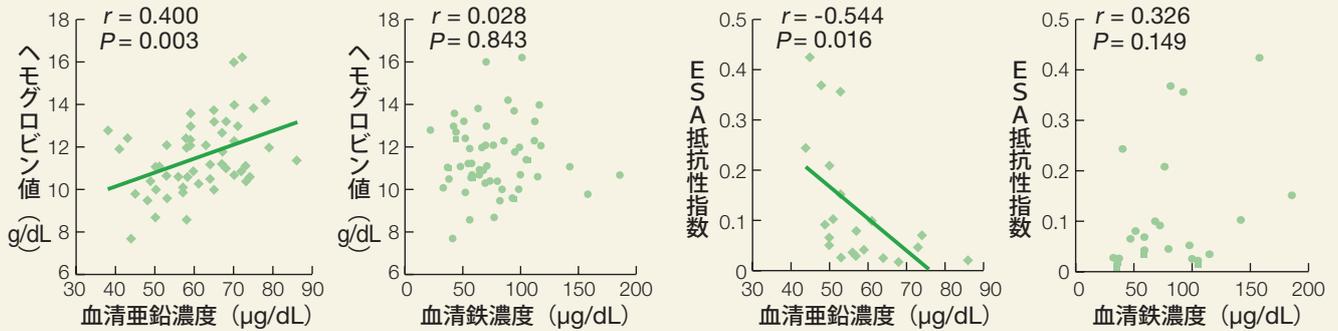
表中数字は、Shapiro-Wilk 検定により標本分布の正規性を判定後、正規分布する場合は、平均値±標準偏差で、それ以外の場合は、中央値(第 1 四分位数 [Q1]- 第 3 四分位数で [Q3])で表示した。

対象: 日高病院腎臓病治療センター加療中の CKD 患者 54 例(年齢中央値 74 [範囲 68-80] 歳)

【対象のベースライン背景】

項目		非亜鉛欠乏 (≥ 60 μg/dL) n=27 (50%)	亜鉛欠乏 (<60 μg/dL) n=27 (50%)	P 値*
CKD 病期 (stage 3/4/5)	n (%)	10 (37.0%) / 12 (44.4%) / 5 (18.5%)	6 (22.2%) / 7 (25.9%) / 14 (51.9%)	0.037
ネフローゼ症候群あり	n (%)	1 (3.7%)	6 (22.2%)	0.050
ESA 使用あり	n (%)	6 (22.2%)	15 (55.6%)	0.012

図1 ヘモグロビン値・ESA 抵抗性指数と血清亜鉛・血清鉄濃度の単相関関係 (保存期 CKD 患者)



対象: 日高病院腎臓病治療センターへ外来通院中の CKD 患者 54 例 (年齢中央値 74 [68-80] 歳)

解析方法: Spearman の順位相関係数を用いて解析

永野伸郎 ほか: 透析医会誌 2018; 33: 484-491. 一部改変

表2 低亜鉛血症を予測する因子 (HD 患者における 2 項ロジスティック回帰分析)

項目	オッズ比 (95%CI)	P 値 *
浄化法 (HDF)	1.647 (1.112-2.439)	0.013
リン (mg/dL)	0.830 (0.713-0.967)	0.017
アルブミン (g/dL)	0.192 (0.106-0.347)	<0.001
ALP (IU/L)	1.002 (1.000-1.003)	0.023

(判別的中率: 63.9%) *2 項ロジスティックス回帰分析

対象: 日高病院腎臓病治療センターへ外来通院中の維持血液透析患者 518 名

永野伸郎、他: 透析会誌 2018; 51:369-377

しかしながら、保存期 CKD 患者の場合とは異なり、ESA-RI との関連の検討では、トランスフェリン飽和度三分位別の第 2 三分位群において、血清亜鉛値と ESA (ダルベポエチンアルファ)-RI に負の相関がみられた以外、関連はみられなかった (図 2)²⁾。

CKD における亜鉛研究の展望と課題

腎不全領域における亜鉛補充療法の有用性を示した海外データはいくつかある。最近、ベースライン血清亜鉛濃度が低い患者ほど 1 年あたりの eGFR 低下が大きく、血清亜鉛と腎機能低下との関連を示す興味深い報告が出され、今後の亜鉛の腎保護作用などのさらなる研究が期待される (図 3)⁴⁾。

慢性腎疾患患者の病態と亜鉛のステータスとの関連、および亜鉛補充療法についての検討を進めていくにあたっては、第一には、何を目的に亜鉛を補充するのかを明確にする必要がある。また、腎不全患者に亜鉛補充療法を行う際の初期投与量、維持用量、投与期間などについての検討も必要である。

また、当院での観察研究においては、保存期 CKD 患者と HD 患者では、亜鉛と鉄のヘモグロビン値や ESA-RI との関連の有無が異なっていたが、この点についても、さらに規模を拡大した検討が必要であろう。

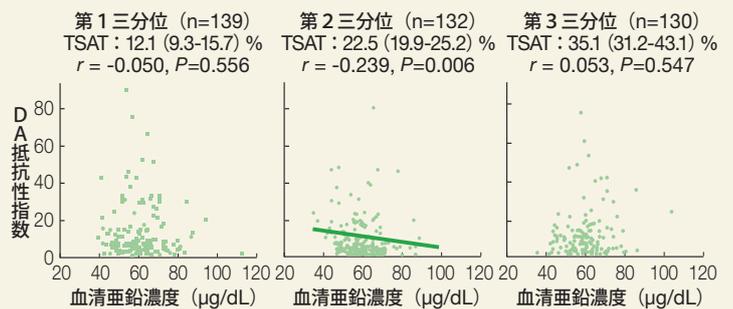
さらに、日本臨床栄養学会の亜鉛欠乏診断指針⁵⁾が示す血清亜鉛値の基準を CKD 患者および HD 患者にそのまま外挿可能なのかについても、今後の研究成果を待つ必要があると思われる。

なお、日本透析医学会の「慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン」⁶⁾の ESA 低反応性の原因と考えられる因子として亜鉛欠乏および銅欠乏があげられているが、銅は通常の食事をしていれば欠乏状態になりにくいものに対して、亜鉛は通常の食事をしていても欠乏状態になりやすいことには、注意が必要かもしれない。

引用文献

- 1) 筒井貴朗、他: 日腎会誌 2018; 60:609-618
- 2) 永野伸郎、他: 透析医会誌 2018; 33: 484-491
- 3) 永野伸郎、他: 透析会誌 2018; 51:369-377

図2 トランスフェリン飽和度三分位別の血清亜鉛値とダルベポエチンアルファ抵抗性指数の単相関関係 (HD 患者)

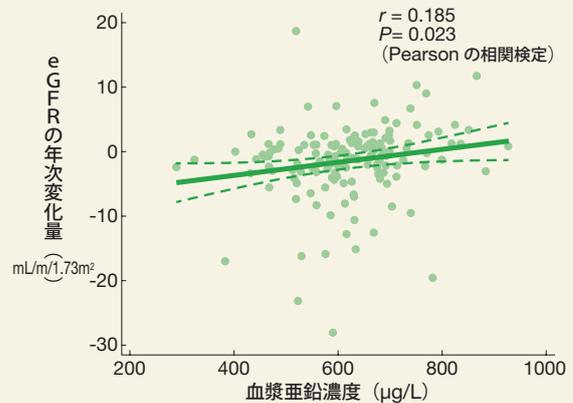


対象: 日高病院腎臓病治療センターへ外来通院中の維持血液透析患者 518 名を対象とした観察研究におけるダルベポエチンアルファ (DA) 抵抗性指数とトランスフェリン飽和度を評価した 410 例

解析方法: Spearman の順位相関係数を用いて解析

永野伸郎、他: 透析医会誌 2018; 33: 484-491 記載の supplement data

図3 腎不全患者におけるベースライン血清亜鉛濃度と eGFR の年次低下との関連 (海外データ)



対象: CKD 患者 108 名 (平均年齢 56.9 歳、ベースライン eGFR 中央値 51.6 mL/分/1.73m²)

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

ただし、亜鉛補充療法による銅欠乏の可能性については、亜鉛含有製剤の添付文書にも明記されているように、定期的に血清銅の値をモニタリングすることが必要であることは改めて言うまでもない。銅欠乏の症状として、神経障害に先立ち、汎血球減少症 (正色素性貧血、白血球減少、血小板減少) が認められるため、亜鉛補充療法中に血球の減少がみられた場合には、銅欠乏を疑うことも亜鉛補充療法剤の上手な使い方につながると考える。

- 4) Damianaki K, et al. Nephrol Dial Transplant 2019; 1-8, doi: 10.1093/ndt/gfz065
- 5) 児玉浩子、他: 日臨栄会誌 2018; 40: 120-167
- 6) 日本透析医学会: 透析会誌 2016; 49: 89-158

血管石灰化における カルシプロテイン粒子 (CPP)、 マグネシウム、亜鉛の役割



黒尾 誠 先生

自治医科大学分子病態治療研究センター 抗加齢医学研究部 教授

血管石灰化の新たな指標：カルシプロテイン粒子

最近の臨床研究において、血管石灰化の臨床指標と相関する新たな血清パラメータとして、カルシプロテイン粒子 (calcioprotein particle: CPP) が同定された。

CPPとは、リン酸カルシウムの微小結晶を吸着した血清蛋白 Fetuin-A の凝集体であり、コロイド粒子として血中に分散している。CPP には血管内皮細胞障害、血管平滑筋細胞の骨芽細胞様形質転換と石灰化の誘導、免疫担当細胞における自然免疫反応惹起といった活性がある。

水溶液中でのカルシウムイオンと無機リン酸 (Pi) イオンの濃度が一定以上になると、リン酸カルシウム (Posner cluster; $\text{Ca}_9(\text{PO}_4)_6$) が析出し、時間の経過とともに非結晶性リン酸カルシウム (Amorphous CaPi) となり、Fetuin-A に吸着されて naïve CPP が形成されるが、その後、phase transition を経て Amorphous CaPi の一部は Crystalline (結晶性) CaPi となったり、naïve CPP が相互に凝集したりして mature CPP となる (図 1)。

血中 CPP は CKD の病期の進行に伴って増加すること、および炎症や動脈硬化と相関することが示されている^{1,2)}。

血管石灰化は Mature CPP により誘導される

Mature CPP の石灰化誘導メカニズムとしては、CPP が細胞表面の CPP の受容体に結合して NFκB と p38 のリン酸化を誘導して活性酸素による細胞傷害をもたらすと同時に、NFκB が血管平滑筋の骨芽細胞様形質転換を促し、骨基質蛋白を分泌することが考えられる。また、細胞内に入り込んだ CPP

がリソソームに取り込まれ、Ca イオンと Pi イオンに分解され、細胞傷害をおこす、あるいは骨芽細胞様細胞が分泌した基質小胞を介した石灰化 (matrix vesicle mediated calcification) も考えられる。

ただ、もうひとつの可能性としては、Villa-Bellosta ら³⁾ が示したように、生きている平滑筋細胞を介さずに、CPP が骨基質蛋白に直接沈着することも考えられる。

亜鉛併用培養による CPP 生成抑制作用

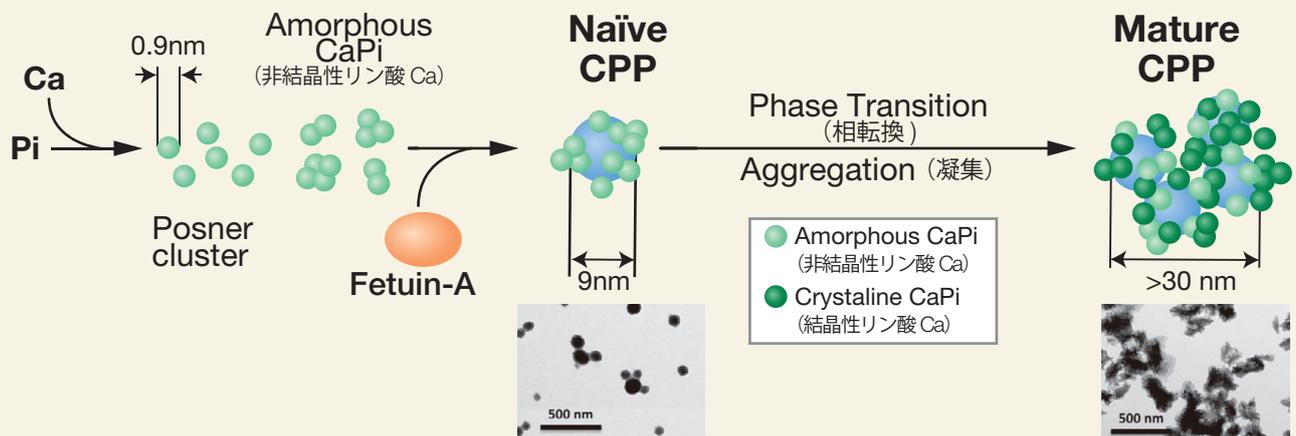
以上の知見から、平滑筋石灰化の抑制においては、mature CPP 生成抑制がポイントのひとつになると考えられる。

ヒト大動脈平滑筋細胞にリン酸化合物 (β -glycerophosphate: β GP) と 15 μM 硫酸亜鉛を添加して 24 時間培養したところ、硫酸亜鉛を添加すると NFκB p65 の発現が抑制されていたこと (図 2-A)、および TNF α 誘導タンパクである TNFAIP3 の mRNA が増加したこと (図 2-B) が報告されている (*in vitro*)⁴⁾。

亜鉛感受性受容体 GPR39 が亜鉛により活性化されると、TNFAIP3 発現が増加し、NFκB (p50/p60) の伝達経路が阻害されるという知見に基づき、ヒト大動脈平滑筋細胞に Pi と硫酸亜鉛を添加して 11 日間培養後に Alizarin Red 染色 (リン酸カルシウムを赤く染める染色) を行ったところ、硫酸亜鉛添加により石灰化が抑制されたことも示された (*in vitro*) (図 3)⁴⁾。

さらに、Klotho 低発現 (kl/kl) マウスと野生型マウスに硫酸亜鉛混入飲料水を 9 週間与えた後、大動脈を Alizarin Red 染色した結果、硫酸亜鉛混入飲料水を与えたマウスでは石灰化が抑制されたことも報告してされている (*in vivo*) (図 4)⁴⁾。

図 1 CPP の形成過程 (イメージ図)



Mature CPP は細胞傷害を誘導する。

Constructed by Dr. Kuro-o

亜鉛、マグネシウムの相転換抑制作用

平滑筋石灰化を抑制するには、CPPの相転換を抑制することが重要であり、抑制の強さは、どの程度の期間にわたり、mature CPP生成を抑制できるかで評価できる。

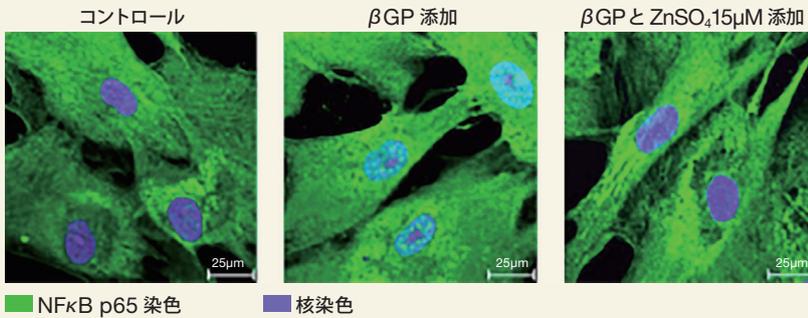
Schweikle は、亜鉛はリン酸カルシウムから mature CPPの相転換を 21 日間にわたり抑制したことを報告している⁵⁾。

また、CPP 相転換においては、亜鉛の他に、マグネシウム、アルブミン、Fetuin-A が抑制的に作用し、カルシウム、リンなどは促進的に作用することが報告されている (図 5)⁶⁾。

以上の種々の検討により、CPPの相転換を阻害する薬剤(マグネシウム、亜鉛など)で mature CPPの形成を抑制すれば、血管石灰化が予防できる可能性があることが示唆されている。

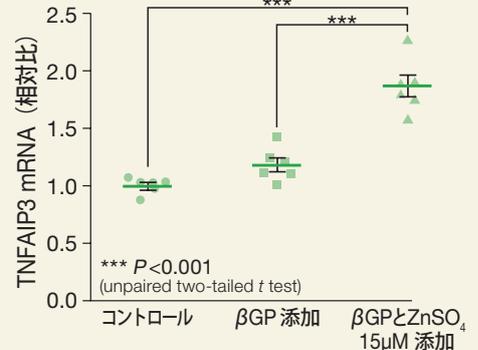
図 2 硫酸亜鉛による NFκB 抑制作用と TNFAIP3 誘導抑制作用 (ヒト大動脈平滑筋細胞、*in vitro*)

A. NFκB 発現抑制作用の検討 (24 時間培養後の顕微鏡画像)



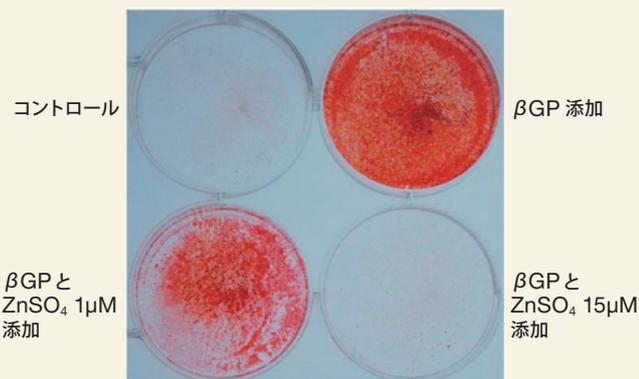
実験方法: ヒト大動脈平滑筋細胞を用い、無処置(コントロール)、βGP 添加、βGP と硫酸亜鉛添加の 3 種の細胞を 24 時間培養し、βGP による高リンイオン環境下での硫酸亜鉛の NFκB 発現に対する作用 (A)、TNFAIP3 mRNA 発現に対する作用 (B) を検討した。

B. TNFAIP3 mRNA 発現に対する作用の検討 (qRT-PCR)



Voelkl J, et al. J Am Soc Nephrol 2018; 29:1636-1648

図 3 硫酸亜鉛による石灰化抑制作用 (ヒト大動脈平滑筋細胞、Alizarin Red 染色、*in vitro*)



実験方法: ヒト大動脈平滑筋細胞を用い、無処置(コントロール)、βGP 添加、βGP と硫酸亜鉛を添加して 11 日間培養後に Alizarin Red 染色を行い、硫酸亜鉛の石灰化抑制作用を Alizarin Red 染色体により評価した。

Voelkl J, et al. J Am Soc Nephrol 2018; 29:1636-1648

図 4 亜鉛混入飲料飼育マウスの大動脈石灰化抑制作用 (*in vivo*)

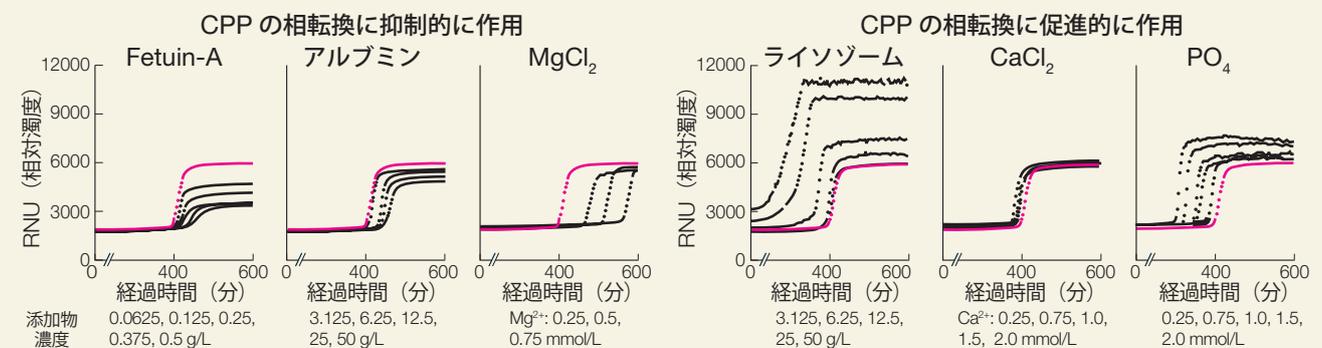


- ① 硫酸亜鉛を混入した飲料で飼育した kl/kl マウス大動脈
- ② 硫酸亜鉛を混入した飲料で飼育した野生型マウス大動脈
- ③ Klotho (老化抑制遺伝子) 低発現 (kl/kl) マウス大動脈
- ④ 野生型マウス大動脈

実験方法: Klotho (老化抑制遺伝子) 低発現 (kl/kl) マウスとその野生型マウスを硫酸亜鉛混入飲料水を 9 週間与えて飼育した後、それぞれの大動脈を Alizarin Red 染色し、血管の石灰化の程度を評価した。

Voelkl J, et al. J Am Soc Nephrol 2018; 29:1636-1648

図 5 相転換抑制 / 促進物質の検討 (*in vitro*)



赤のラインは健康成人の血漿

実験方法: Fetuin-A は石灰化に抑制的に作用することが知られているが、その他の物質 (アルブミン、Mg イオン、カルシウムイオン、リン酸イオン、ライソゾーム) の血漿中における CPP 相転換における作用を検討することを目的に、これらを血漿に添加した場合の CPP 相転換を比濁計を用いて検討した。

Pasch A, et al. J Am Soc Nephrol 2012; 23:1744-1752

引用文献

- 1) Hamano T, et al. J Am Soc Nephrol 2010; 21:1998-2007
- 2) Smith ER, et al. Nephrol Dial Transplant 2012; 27:1957-1966
- 3) Villa-Belostta R & Sorribas V. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2009; 29: 761-766

- 4) Voelkl J, et al. J Am Soc Nephrol 2018; 29:1636-1648
- 5) Schweikle M, et al. Acta biomaterialia 2019; 90:132-145
- 6) Pasch A, et al. J Am Soc Nephrol 2012; 23:1744-1752

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

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	

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

ノベルジン[®]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、クロスボロド、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動機としながら、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)

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、産婦、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、脾機能検査(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。

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 エルトロンボパブ 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)：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、ALP増加、AST(GOT)増加、ALT(GPT)増加、総ビリルビン増加、アミノニア増加	
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、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ため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：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睡を伴う出血性膀胱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。血清中亜鉛濃度が頭等以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

ノーベルファーマ株式会社

東京都中央区新川 1-17-24