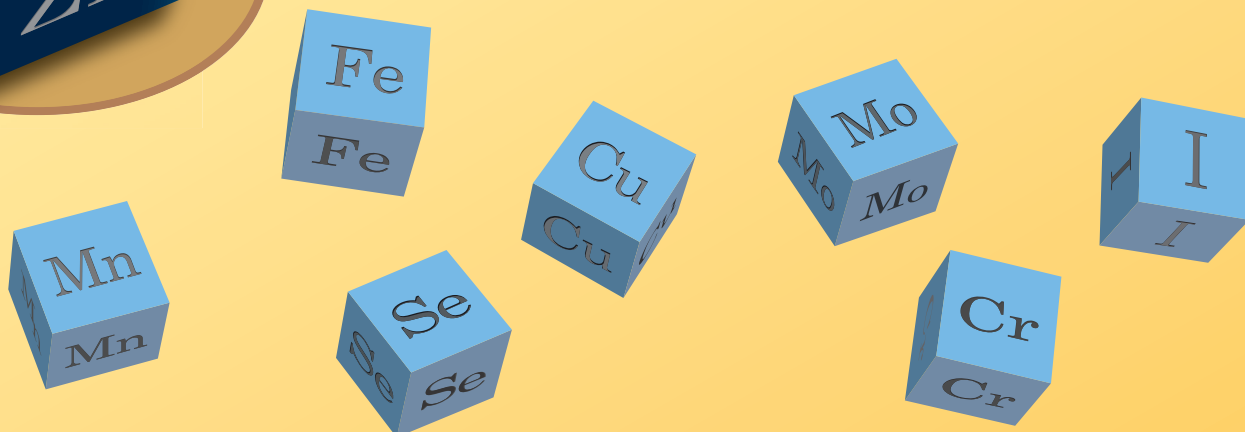


亜鉛は意外に身近な 必須微量ミネラルです。



監修 鈴木正司
信楽園病院腎センター



栄養学では、人体を構成するミネラルのうち、極めて少量であるものの、摂取が不十分だと種々の障害を引き起こす可能性があるミネラルが微量ミネラルと呼ばれ、「日本人の食事摂取基準 2015 年版」¹⁾では、鉄、亜鉛、銅、クロム、モリブデン、マンガン、セレン、ヨウ素の 8 種類が微量ミネラルとして示されています。

亜鉛は 300 種以上の酵素の構成要素のひとつとして、さまざまな生体反応に関与しています²⁾。亜鉛不足は、味覚障害、皮膚炎、脱毛、貧血、口内炎、男性性機能障害、易感染性、骨粗鬆症、小児の発育障害・低身長症の発症と関連することが報告されています²⁾。さらに、肝硬変、糖尿病、慢性炎症性腸疾患、慢性腎臓病の患者さんの多くでは、亜鉛欠乏状態であることが指摘されています²⁾。

このように、亜鉛は、よく知られる味覚異常だけでなく、非常に多くの疾患や障害に関連する意外に身近な必須微量ミネラルです。本資料では、亜鉛と種々の障害との関連性を解説します。

1) 厚生労働省

2) 児玉浩子、他：日臨栄会誌 2018; 40: 120-167

生命維持にとって欠かせないものの、生体で合成されないため、食事などで摂取する必要があるミネラルを必須ミネラルといい、日本では、健康増進法に基づく食事摂取基準の対象として厚生労働省により 13 元素が必須ミネラルとされている。必須 13 元素（ミネラル）のうちの必須多量ミネラルは、カリウム・ナトリウム・リン・カルシウム・マグネシウム、必須微量ミネラルは鉄・亜鉛・マンガン・銅・ヨウ素・セレン・モリブデン・クロムである。

健康増進法施行規則（平成 15 年 4 月 30 日厚生労働省令第 86 号）第十一条

亜鉛の器官・組織における働き

亜鉛は 300 種類以上の酵素の活性化に必要な成分で、細胞分裂や核酸代謝などにも重要な役割を果たしています。このため、亜鉛が不足すると、味覚障害、貧血、発育障害（低身長症）、皮膚障害をはじめ、多彩な症状がみられるのではないかと考えられています（図 1）¹⁾。

これは、亜鉛不足により、細胞外 ATP → ADP → AMP → アデノシンへの分解過程に関わるとされる 4 つの酵素のうちの 3 つの亜鉛を含有する酵素（ALP、ENPP、CD73）の活性が低下し、アデノシン産生が低下するためと考えられています（図 2）²⁾。さらに、亜鉛不足は、アデノシン産生低下に加え、アデノシンと結合する細胞膜上の受容体への影響により、炎症などのシグナルが活性化される可能性も示唆されています³⁾。

ATP (adenosine triphosphate: アデノシン三リン酸) ; 細胞内でのエネルギー基本通貨としての機能が知られているが、接触や酸化ストレス、物理的な損傷などによって容易に細胞外へと放出される。細胞外での ATP は種々の加水分解酵素によってリン酸が加水分解され、ADP、AMP を介してアデノシンとなる。

ADP (adenosine diphosphate: アデノシン二リン酸) ; ATP のリン酸塩基 1 個が加水分解されたもの。加水分解の際にエネルギーを放出する。

AMP (adenosine monophosphate、別称 adenylic acid : アデニル酸) : ADP のリン酸塩基 1 個が加水分解されたもの。

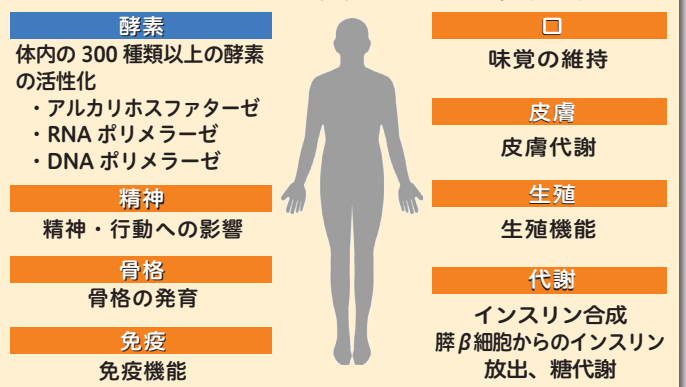
ALP (alkaline phosphatase : アルカリ (性) ホスファターゼ) ; リン酸化合物を加水分解する酵素で、至適 pH がアルカリ側にある酵素をさす。

ENPP Ecto-nucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase) ; ホスホジエステル結合を加水分解する細胞外酵素

CD39 (ENPP-1) : ATP や ADP を AMP に加水分解する細胞外酵素

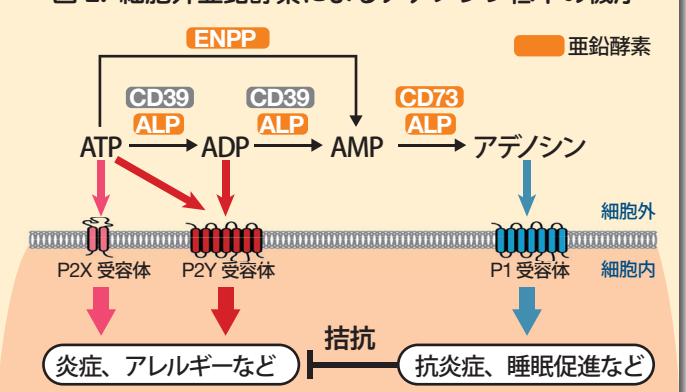
CD73 (ecto-5'-nucleotidase) : AMP をアデノシンに加水分解する細胞外酵素

図 1. あらゆる器官や組織での亜鉛の多彩な働き



児玉浩子、他：日臨栄会誌 2018; 40: 120-167 より作図

図 2. 細胞外亜鉛酵素によるアデノシン低下の機序



武田貴成、他：亜鉛栄養治療 2018; 9(1): 22-27. 図 1 一部改変

亜鉛不足と味覚障害の関連

【味覚障害の原因】

味覚は、舌表面の乳頭にある味蕾細胞で感受されます（図 3）。

味覚機能の障害部位は、受容器（味蕾細胞）、末梢神経、中枢神経に分けられますが、心因性が原因の場合もあります。

原因は、唾液分泌量減少、口腔内感染症（カンジダ症など）に加え、キレート作用のある薬剤、味蕾細胞の機能障害を引き起こす薬剤、唾液分泌量を低下させる薬剤の影響、糖尿病による末梢神経の障害、慢性腎臓病患者に伴う尿毒症などの関与も考えられます。

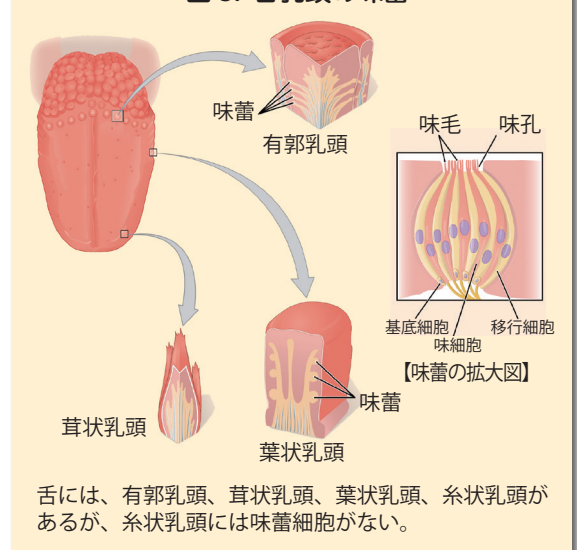
亜鉛欠乏状態で味覚障害を発症する可能性があります。これは、味蕾細胞は他の細胞よりも短時間で新生・交代を繰り返しているため、亜鉛不足では、この代謝回転スピードが遅延し、味蕾細胞の機能が障害されるためと考えられています。

【亜鉛不足に陥る原因】

亜鉛不足に陥る原因は、食事による亜鉛摂取量の不足だけでなく、小腸での亜鉛吸収を妨げる作用があるフィチン酸を含む豆類や穀物、あるいは食物繊維が多い食事を習慣的に続けている場合も、亜鉛不足に陥る可能性があります。

高齢者では、加齢に伴う味覚器の機能低下による味覚障害発症が疑われることがありますが、フレイル（加齢に伴う心身機能の衰え）の進行による食事量の減少により亜鉛摂取量が減少し、その結果、味覚障害を発症することもあります。また、すでに発症した味覚障害によって食事量が減少し、亜鉛の摂取がさらに不足して味覚に悪影響を及ぼすことも考えられます。

図 3. 舌乳頭の味蕾



舌には、有郭乳頭、茸状乳頭、葉状乳頭、糸状乳頭があるが、糸状乳頭には味蕾細胞がない。

CNX Anatomy and Physiology and OpenStax College. Human Anatomy and Physiology, Chapter 14 The brain and cranial nerves, pp.563-612

亜鉛不足と貧血の関連

貧血は、鉄欠乏が要因として広く知られていますが、亜鉛不足が要因である場合もあります。赤血球の生成に不可欠な転写因子 (GATA-1) は、亜鉛イオンによって安定化されていますが、亜鉛が不足すると、この転写因子の機能が障害されるため、貧血を生じることがあります⁴⁾。鉄欠乏性貧血に亜鉛欠乏が加わると、溶血が生じ、造血作用因子と想定されるソマトメジン C 欠乏とあいまって、正球性正色素性貧血を呈することがあります。

貧血のなかには、鉄欠乏性貧血、葉酸欠乏性貧血、再生不良性貧血などとは異なった病態がみられる「スポーツ貧血」と呼ばれるものがあります。これは、厳しいトレーニングを続けるスポーツ競技者では、汗や尿からの亜鉛排泄が増加するため体内の亜鉛が低下し、ATP 分解酵素である Na-K-ATPase や Ca-ATPase の sulfhydryl 蛋白が減少し、溶血しやすくなるためと考えられています⁵⁾。

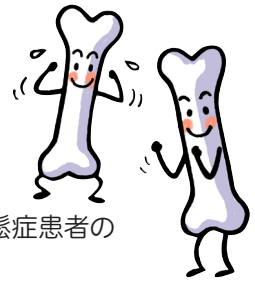


亜鉛不足と骨代謝の関連

骨には生体内の亜鉛の約 20% が存在し、筋肉に次いで 2 番目に多い臓器ですので、亜鉛は骨代謝にもなんらかの関連があると考えられます。

骨粗鬆症患者、低骨量状態 (骨減少) 患者、および整形外科で定期的に検査を受けている閉経後女性を無作為に選択し、骨密度と血清亜鉛濃度の関連を検討した観察研究では、骨粗鬆症患者の血清亜鉛濃度は、骨密度正常者に比較して有意に低かったことが報告されています (図 4)⁶⁾。

また、閉経後骨粗鬆症を亜鉛製剤で治療すると、血清亜鉛の不足率と骨密度 (大腿骨近位部、腰椎) との間には、負の相関があったとの報告もあります⁷⁾。[注: 亜鉛製剤に骨粗鬆症の適応はありません]



亜鉛不足と耐糖能の関連

インスリン分泌細胞 (膵β細胞) 内のインスリンを含む顆粒には大量の亜鉛が含まれていますが、β細胞中に特異的な亜鉛トランスポーターが欠損しているマウスでは、β細胞から十分量のインスリンが分泌されるものの、末梢血中のインスリン濃度は低く、耐糖能が不良であったという報告があります⁸⁾。これは、亜鉛不足のインスリンが肝臓で first-pass の影響を受け、分解されてしまうためと考えられます。この報告から、将来的に、亜鉛不足と 2 型糖尿病の関連性の臨床的検討を行う必要があると思われます。

慢性腎臓病患者・透析患者における低亜鉛血症

慢性腎臓病患者では、その病期の進行に伴って亜鉛の血清濃度が低下し、進行した腎疾患患者は低亜鉛血症*状態になりやすいこと⁹⁾、透析患者では 51.0% が低亜鉛血症*であること¹⁰⁾が報告されています。これは、食事からの亜鉛摂取の減少、腸管での亜鉛トランスポーターの減少または機能低下による亜鉛吸収の低下、尿蛋白との結合による尿中亜鉛排泄量の増加などが、その要因として想定されます。さらに、高リン血症の是正を目的に投与されるリン吸着薬に亜鉛も吸着されてしまう可能性も考えられます。(* 血清亜鉛濃度 60 µg/dL 未満、低亜鉛血症の診断基準は最終ページ「亜鉛欠乏症の診療指針 2018」参照)

また、慢性腎臓病では、造血因子の一つであるエリスロポエチン (EPO) の腎における産生能が低下するため、腎性貧血が高頻度に発現します。その対策として、貧血の程度をみながら EPO 製剤が投与されます。しかし、患者さんの一部には EPO 製剤抵抗性を示す方もいます。このような患者さんのうち、透析に至っていない方に亜鉛製剤を投与すると、EPO 抵抗性が改善されたとする報告があります¹¹⁾。[注: 亜鉛製剤に CKD 患者における EPO 抵抗性改善の適応はありません]

さらに、慢性腎臓病患者・透析患者の心血管死の最大の要因と想定される慢性腎臓病に伴う骨ミネラル代謝異常 (CKD-MBD) による血管の石灰化に対し、動物実験レベルではあるものの、亜鉛が抑制的に作用することも、最近になって報告されました¹²⁾。



参考文献

1. 児玉浩子, 他: 日臨栄会誌 2018; 40: 120-167
2. Takeda T, et al. Commun Biol 2018; 1: 113
3. 武田貴成, 他: 亜鉛栄養治療 2018; 9(1): 22-27
4. Zheng J, et al. Blood 2006; 107: 520-527
5. 西山宗六: 診断と治療 2006; 94: 2035-2038
6. Mutlu M, et al. J Int Med Res 2007; 35: 692-695
7. Siddapur RS, et al. J Lab Physicians 2015; 7: 43-48
8. Tamaki M, et al. J Clin Invest 2013; 123: 4513-4524
9. 福島達夫, 他: 亜鉛栄養治療 2011; 1(2): 65-73
10. 永野伸郎, 他: 透析会誌 2018; 51: 369-377
11. 筒井貴朗, 他: 日腎会誌 2018; 60: 609-618
12. Voelkl J, et al. J Am Soc Neph 2018; 29:1636-1648

低亜鉛血症は血清亜鉛濃度が低下し、
生体内の亜鉛が不足している状態です。

低亜鉛血症の診断には、亜鉛欠乏症に関する診療ガイドラインである
「亜鉛欠乏症の診療指針 2018」をご参照ください。



血清亜鉛の基準値 80 ~ 130 $\mu\text{g/dL}$

亜鉛欠乏症をきたす要因 亜鉛欠乏の要因は様々であり、年齢的な特徴がある。成長期の乳幼児・小児では摂取量不足や吸収障害、成人では摂取量不足、併用薬による薬物相互作用、糖尿病・肝疾患など慢性疾患により発症することが多い。

亜鉛欠乏症を引き起こす可能性のある疾患 慢性肝炎、肝硬変、肝性脳症、慢性腎臓病、慢性腎不全（透析）、糖尿病、クローン病、潰瘍性大腸炎、リウマチなど。

児玉浩子ほか、亜鉛欠乏症の診療指針 2018. 日臨栄会誌 2018;40(2):120-167より改変

亜鉛欠乏症の診断指針

亜鉛欠乏症は、亜鉛欠乏の臨床症状と血清亜鉛値によって診断される。表に亜鉛欠乏症の診断基準を示す。亜鉛欠乏症の症状があり、血清亜鉛値が亜鉛欠乏または潜在性亜鉛欠乏であれば、亜鉛を投与して、症状の改善を確認することが推奨される。

亜鉛欠乏症の診断基準

1. 下記の症状 / 検査所見のうち、1 項目以上を満たす

- 1) 臨床症状・所見 皮膚炎、口内炎、脱毛症、褥瘡（難治性）、食欲低下、発育障害（小児で体重増加不良、低身長）、性腺機能不全、易感染性、味覚障害、貧血、不妊症
- 2) 検査所見 血清アルカリホスファターゼ（ALP）低値
注：肝疾患、骨粗しょう症、慢性腎不全、糖尿病、うつ血性心不全などでは亜鉛欠乏であっても低値を示さないことがある

2. 上記の症状の原因となる他の疾患が否定される

3. 血清亜鉛値 3-1: 60 $\mu\text{g/dL}$ 未満：亜鉛欠乏症

3-2: 60 ~ 80 $\mu\text{g/dL}$ 未満：潜在性亜鉛欠乏

血清亜鉛は、早朝空腹時に測定することが望ましい

4. 亜鉛を補充することにより症状が改善する

Probable 亜鉛補充前に 1、2、3 を満たすもの。亜鉛補充の適応になる

Definite
(確定診断) 上記項目の 1、2、3-1、4 をすべて満たす場合を亜鉛欠乏症と診断する
上記項目の 1、2、3-2、4 をすべて満たす場合を潜在性亜鉛欠乏と診断する

児玉浩子ほか、亜鉛欠乏症の診療指針 2018. 日臨栄会誌 2018;40(2):120-167より抜粋



低亜鉛血症の医療関係者向け情報サイト

低亜鉛.jp

低亜鉛 
www.teiaen.jp

低亜鉛血症又は亜鉛不足が関係する各領域の情報を発信しております。ぜひご覧ください。

Nobelpharma

ノーベルファーマ株式会社
東京都中央区新川 1-17-24

NBZ-22-MC
2019年12月作成