

亜鉛欠乏症の診療指針2018

はじめに

亜鉛は代表的必須微量元素で、欠乏により味覚異常、皮膚炎、脱毛、貧血、口内炎、男性性機能異常、易感染性、骨粗しょう症などが発症する。小児では身長・体重の増加不良(発育障害)もきたす。さらに、肝硬変、糖尿病、慢性炎症性腸疾患、慢性腎臓病り患患者の多くでは、血清亜鉛値は低下しており、亜鉛欠乏状態であることが指摘されている。また、キレート作用のある薬剤を長期に服用していると亜鉛欠乏をきたすことも報告されている。味覚異常者は2003年の全国調査では推定23万人と報告されているが、近年の高齢化社会と慢性疾患患患者の増加を考えると、亜鉛欠乏症患者は非常に増加していることが考えられる。すなわち、今日のわが国では亜鉛欠乏症は稀ではない。

しかし、亜鉛欠乏症に関しては、今まで国内で信頼できる診療指針が発表されていなかった。2016年に日本臨床栄養学会のミネラル栄養部会が「亜鉛欠乏症の診療指針」をミネラル栄養部会報告として発表した(日本臨床栄養学会誌 38 (2): 104-148, 2016.)。亜鉛欠乏は症状が多彩であることから、診療科も皮膚科、小児科、泌尿器科、消化器内科、腎臓内科、総合内科など多岐にわたる。本指針を広く周知してもらうために、今回、学会承認の指針として改定された。

従来から亜鉛製剤としてポラプレジンク(プロマック[®])と酢酸亜鉛(ノベルジン[®])が保険診療で使用可能であったが、ポラプレジンクは胃潰瘍、酢酸亜鉛はWilson病のみが保険適応であった。2017年3月に酢酸亜鉛製剤(ノベルジン[®])の適応拡大が承認され、「低亜鉛血症」の疾患名で処方可能になった。亜鉛薬剤を適切に処方するためにも「亜鉛欠乏症の診療指針」は必要であり、その点においても本指針発行は非常にタイムリーである。本診療指針作成に関わっていただいた関係者にこの場を借りて深謝する。

ミネラル栄養部会報告として「亜鉛欠乏症の診療指針」を作成するにあたって、多くの論文を検証したが、まだまだエビデンスのある多数症例の研究報告は少ないと思われる。今後、多数例での研究報告の必要性を痛感した。それらの研究成果により、本指針が改定されることが望まれる。

本指針が広く周知され、亜鉛欠乏の研究が発展するとともに、臨床で亜鉛欠乏の診断・治療が適切に行われることを願っている。

(児玉浩子)

編集：一般社団法人 日本臨床栄養学会

キーワード：亜鉛欠乏症，診断指針，治療指針，味覚異常，低亜鉛血症薬物治療

ミネラル栄養部会委員

委員長	児玉浩子	帝京平成大学 健康メディカル学部健康栄養学科
委員	板倉弘重	エミリオ森口クリニック
	大森啓充	独立行政法人国立病院機構柳井医療センター 小児科
	佐々木雅也	滋賀医科大学病院 栄養治療部
	山東勤弥	大阪樟蔭女子大学大学院 人間科学研究科
	簗 俊成	金沢大学 内分泌・代謝内科
	布施養善	国立成育医療研究センター研究所 成育政策科学研究部
	細井孝之	独立行政法人国立長寿医療研究センター
	吉田 博	東京慈恵会医科大学附属柏病院 中央検査部

目 次

- I. 亜鉛の吸収・体内動態・排泄
- II. 亜鉛の推奨量・摂取量
- III. 亜鉛の働き
- IV. 亜鉛欠乏の病態
- V. 亜鉛欠乏の要因
- VI. 亜鉛欠乏の症状
- VII. 亜鉛欠乏のイベントリスク・予後
- VIII. 亜鉛欠乏症の診断のための検査
- IX. 亜鉛欠乏症の診断
- X. 亜鉛欠乏症の治療
- XI. 引用文献

要旨 亜鉛欠乏の診断指針 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．

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

2. 上記症状の原因となる他の疾患が否定される

3. 血清亜鉛値 3-1:60μg/dL未満：亜鉛欠乏症

3-2:60～80μg/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

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症と診断する．
Probable:亜鉛補充前に1. 2. 3. をみたすもの．亜鉛補充の適応になる．

亜鉛欠乏の治療指針

亜鉛として成人50～100mg/日，小児1～3mg/kg/日または体重20kg未満で25mg/日，体重20kg以上で50mg/日を分2で食後に経口投与する．症状や血清亜鉛値を参考に投与量を増減する．

慢性肝疾患，糖尿病，慢性炎症性腸疾患，腎不全では，しばしば血清亜鉛値が低値である．血清亜鉛値が低い場合，亜鉛投与により基礎疾患の所見・症状が改善することがある．したがって，これら疾患では，亜鉛欠乏症状が認められなくても，亜鉛補充を考慮してもよい．

亜鉛投与による有害事象として，消化器症状(嘔気，腹痛)，血清膵酵素(アミラーゼ，リパーゼ)上昇，銅欠乏による貧血・白血球減少，鉄欠乏性貧血が報告されている．血清膵酵素上昇は特に問題がなく，経過観察でよい．亜鉛投与中は，定期的(数か月に1回程度)に血清亜鉛，銅，鉄を測定する．血清亜鉛値が250μg/dL以上になれば，減量する．また，銅欠乏や鉄欠乏が見られた場合は，亜鉛投与量の減量や中止，または銅や鉄の補充を行う．

亜鉛欠乏症の診療指針(本文)

I. 亜鉛の吸収・体内動態・排泄

要旨

・食事中的亜鉛は主に十二指腸，空腸で吸収され，吸収率は20～40％程度である．吸収過程で銅と拮抗することが知られている．また，フィチン酸は亜鉛の吸収を阻害する．

・腸管より吸収された亜鉛は血中に入り，アルブミンあるいはα₂マクログロブリンと結合して全身の臓器に運ばれる．肝臓や腎臓に運ばれた亜鉛は細胞内でメタロチオネインと結合して細胞内恒常性を保つ．

- ・血液中の亜鉛の約80％は赤血球，約20％が血清中，約3％は血小板や白血球に存在する．したがって溶血血清では見かけ上値は高値になる．
- ・近年，亜鉛トランスポーター，細胞内亜鉛シグナルの役割が注目されている．細胞内への亜鉛取り込みには14種のZIPトランスポーターが，細胞外への亜鉛分泌には10種のZnTトランスポーターが関与している．
- ・亜鉛の排泄経路は腓液中への分泌を介する糞便中への排泄が主であり，尿中への排泄は極めて少ない．その他，汗への排泄経路がある．
- ・亜鉛は生体内に広く分布し，60％が筋肉，20～30％が骨，8％が皮膚・毛髪，4～6％が肝臓，2.8％が消化管・膵臓，1.6％が脾臓に，その他，腎臓，脳，血液，前立腺，眼などの臓器にも多く存在する．

1.亜鉛の吸収

亜鉛は主として十二指腸，空腸で吸収される．特に遠位十二指腸と近位空腸で最大の吸収が認められる^{1,2)}．胃ではほとんど吸収されない．亜鉛の吸収率は20～40％程度で，摂取量により変動する³⁾．これらの小腸内の領域では，特異的な亜鉛運搬体であり腸粘膜上皮細胞の頂端膜側での亜鉛の取り込みにかかわるZrt/Irt様タンパク質ZIP4と細胞側底膜側での分泌にかかわる亜鉛トランスポーターZnT1が強く発現している⁴⁻⁷⁾．

亜鉛の吸収は，一緒に摂取する食物中物質によって影響を受ける．種子，米ぬかや小麦などの穀類，豆類などの植物由来の食品に多く含まれるフィチン酸は，亜鉛と非水溶性の複合体を作ることにより亜鉛の吸収を阻害する．また，カルシウム，乳製品(食品に含まれるカルシウム)，食物繊維，コーヒー（タンニンを含む），オレンジジュース，アルコールなども亜鉛の吸収を妨げる⁸⁻¹⁴⁾．一方，肉類，魚類に多く含まれる動物性蛋白質(ヒスチジン，グルタミンなどのアミノ酸)^{3,15)}，クエン酸，ビタミンCなどは亜鉛の吸収を促進する．

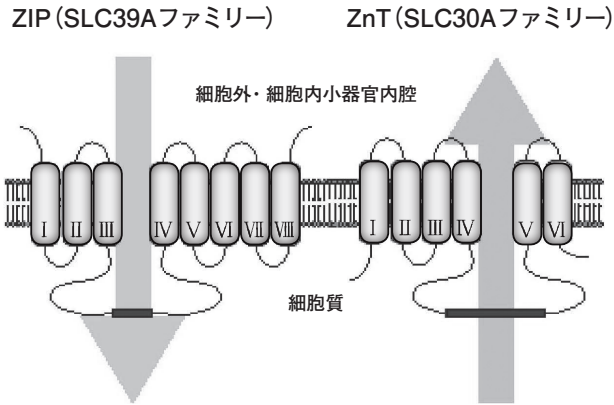
人での腸灌流試験では，酢酸亜鉛溶液(0.1mmol/L)投与後，亜鉛の大半は空腸(357nmol/L/分/40cm)で吸収され，次いで十二指腸(230nmol/L/分/40cm)および回腸(84nmol/L/分/40cm)で吸収された．吸収は0.1～1.8mmol/Lの濃度で直線性に増加した¹⁾．

2. 体内動態・亜鉛トランスポーター

吸収された亜鉛は，先ず肝臓に運ばれ，その後，全身に分布する¹⁶⁾．経口摂取後の血漿中ピーク値は3時間以内である^{17,18)}．

人体内において，2種類の亜鉛トランスポーター(SLC30 (ZnT)，SLC39 (ZIP))が細胞内の亜鉛濃度の調節を行っている^{19,20)}．消化管にはZIPのサブタイプの1つであるZIP4が発現し，食品中の亜鉛の刷子縁膜を介した取り込みを主に制御しているとされている^{6,21)}．

ZIP (Zrt-, Irt-like protein, SLC39A ファミリー)は細胞外から細胞質への亜鉛の取り込みおよび細胞小器官から細胞質への亜鉛輸送を司っており，ZnT (Zn transporter, SLC30A ファミリー)は細胞質から細胞外への亜鉛の分泌および細胞質から細胞内小器官内に亜鉛の輸送を司っている(図1)．ZnTには9種類，ZIPには14種類が同定されている(表1, 2)．これらの亜鉛トランスポーターが細胞質内メタロチオネインと協調して細胞レベルにおける亜鉛の恒常性を維持している^{4-6, 22, 23)}(図2)．



ZIPは細胞外から細胞質(サイトソル)への亜鉛取り込みおよび細胞小器官からサイトソルへの亜鉛輸送を司っている．ZnTはサイトソルから細胞外への亜鉛分泌およびサイトソルから細胞小器官への亜鉛輸送を司っている．いずれも膜蛋白である．

神戸大朋²³⁾より(引用許可)

図1 ZIP (SLC39A) と ZnT (SLC30A) ファミリーの構造と亜鉛輸送の方向性

表1 Zip トランスポーターの発現組織，細胞内局在

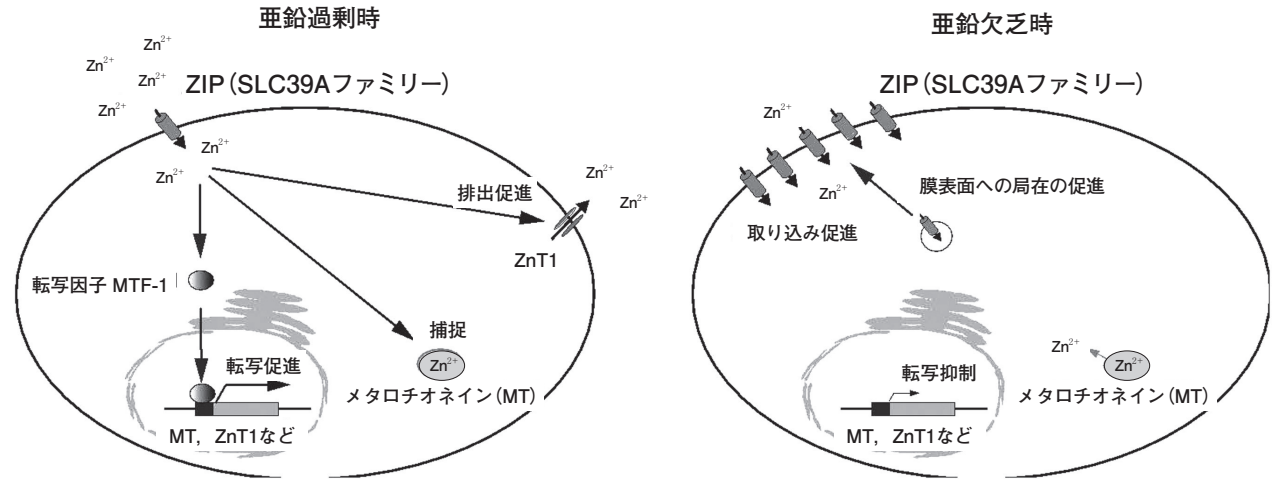
Zip	主な発現組織	細胞内局在
Zip1	ユビキタス	細胞膜
Zip2	肝臓，卵巣，皮膚，樹状細胞	細胞膜
Zip3	広範な組織に発現	細胞膜
Zip4	小腸	細胞膜(apical側)
Zip5	小腸，腎臓，膵臓	細胞膜(baso-lateral側)
Zip6	広範な組織に発現	細胞膜
Zip7	広範な組織に発現	小胞体／ゴルジ体
Zip8	広範な組織に発現	細胞膜(apical側)
Zip9	広範な組織に発現	ゴルジ体
Zip10	広範な組織に発現	細胞膜
Zip11	－	－
Zip12	－	－
Zip13	広範な組織に発現	ゴルジ体
Zip14	広範な組織に発現	細胞膜(apical側)

－：現在までのところ，詳細に解析されていない．神戸大朋²³⁾より(引用許可)

表2 ZnT トランスポーターの発現組織，細胞内局在

ZnT	主な発現組織	細胞内局在
ZnT1	ユビキタス	細胞膜
ZnT2	広範な組織に発現	エンドソーム／リソソーム
ZnT3	脳	シナプス小胞
ZnT4	ユビキタス	エンドソーム／リソソーム
ZnT5	ユビキタス	ゴルジ体(分泌経路)
ZnT6	広範な組織に発現	ゴルジ体(分泌経路)
ZnT7	広範な組織に発現	ゴルジ体(分泌経路)
ZnT8	膵臓	インスリン顆粒
ZnT10	－	－

－：現在までのところ，詳細に解析されていない．ZnT9 (HUEL/GAC63)は，細胞質・核に局在して核内受容体のcoactivatorとして機能する．神戸大朋²³⁾より(引用許可)



細胞内に亜鉛が過剰に存在している場合は，亜鉛センサータンパク質MTF-1がそれを感じし，核内でのメタロチオネインやZnT1などの転写を促進する．その結果，過剰亜鉛はメタロチオネインに結合したり，ZnT1を介して細胞外へ排出される．一方，亜鉛欠乏状態では，細胞膜上でのZIPの発現量が亢進し，亜鉛の取り込みが増加する．同時に，メタロチオネインやZnT1の転写レベルは低下し，細胞内の亜鉛が減少しないように制御される．

神戸大朋²³⁾より(引用許可)

図2 細胞レベルにおける亜鉛恒常性維持機構

3. 亜鉛の排泄

摂取した亜鉛の大半は糞便中(5～10mg/日)に排泄される。それらは未吸収の亜鉛，および胆汁，腽液，腸粘膜細胞由来の内因性の亜鉛から成る。人および動物では，かなりの量の亜鉛が腽・胆汁分泌を通じて小腸に排泄される²⁴⁻²⁶⁾。人の腽分泌液中には0.5～5μg/mLの亜鉛が含まれる²⁷⁾。Spencerらは，経静脈投与した標識亜鉛の18%が45日以内に腸管に分泌されたと報告している²⁸⁾。Matsesheらの健康人における研究では，亜鉛の摂取量を超える量が十二指腸より回収されている²⁵⁾。

腸管に分泌された亜鉛の一部は，腸管から再吸収される。十二指腸結紮・回腸係蹄ラットの試験では，腸管腔内に分泌された亜鉛の約35%が再吸収された²⁹⁾。Neveらは，人では投与量(硫酸亜鉛として亜鉛45mg投与)の平均70%が再吸収されることを報告している¹⁷⁾。

尿への排泄は少なく，尿中排泄量は健康人で，0.5mg/日である^{30,31)}。

発汗によっても平均0.49mg/日が喪失する³²⁾。

4. 体内および組織内分布

成人(体重70kg)の体に含まれる亜鉛の量は1.5～3gである。亜鉛が最も多く存在するのは筋肉(60%)，骨(20～30%)，皮膚・毛髪(8%)，肝臓(4～6%)，および消化管・腽臓(2.8%)，脾臓(1.6%)である。その他の臓器の亜鉛量は1%以下である^{33,34)}。

亜鉛濃度が高い臓器は，肝臓，腎臓，腽臓，前立腺および眼である^{27,35,36)}。血液中の亜鉛は，約80%は赤血球，約20%は血清中，約3%が血小板と白血球に存在する。したがって溶血血清では，見かけ上高値を示すため，注意が必要である。血清中では亜鉛は主にアルブミン(60～80%)と結合しており，少量がα2-マクログロブリンやトランスフェリンと結合している^{33,37-40)}。

亜鉛を過剰摂取した場合は，腎臓，肝臓，腽臓および骨に高濃度に蓄積する⁴⁰⁻⁴²⁾。

雌羊において亜鉛の胎盤通過が立証されており⁴³⁾。人においても母体の亜鉛の3%が2時間で胎児に移行する⁴⁴⁾。健康人妊婦の胎盤組織の実質組織(23例)，膜組織(24例)，索状組織(22例)中の亜鉛含有量は，それぞれ12.8～89.9μg/g乾重量，21.4～80.3μg/g乾重量，13.7～97.2μg/g乾重量である⁴⁵⁾。

5. 生物学的半減期

人で亜鉛の初期取り込み量が最も高い臓器が肝臓であり，取り込まれた亜鉛は，ゆっくりとした速度で減衰する²⁸⁾。亜鉛の血中からの消退は，標識体亜鉛を静脈内投与後の血漿中亜鉛濃度の減衰曲線により求められる^{16,46)}。投与直後の薬物血中濃度が比較的速やかに低下している部分は，投与亜鉛が循環血液中から臓器，組織への分布が主に現れている相であり，分布相(α相)と呼ばれる。次によりゆっくりとした速度で低下する部分は，投与亜鉛が血液と体内のほぼ全ての組織との間で平衡が成立しており，投与亜鉛の体内から消失する過程のみが主体となっているので消失相(β相)と呼ばれる。

人に⁶⁵Zn静注後の亜鉛の生物学的半減期はα相では12.5日，β相では322日であった²⁸⁾。別の人同位体試験では，亜鉛の生物学的半減期は約280日であった³³⁾。ラットでの試験によれば，⁶⁵Znの生物学的半減期は亜鉛の摂取量の増加と共に減少した(5mg/kg摂取時52日，160mg/kg摂取時4日)⁴⁷⁾。

Ⅱ. 亜鉛の推奨量・摂取量

要旨

・「日本人の食事摂取基準(2015年版)」⁴⁸⁾では，亜鉛摂取推奨量は，成人男性で10mg/日，女性で8mg/日である。妊婦，授乳婦ではそれぞれ2mg/日，3mg/日が付加量として示されている(表3)。

0～5か月の乳児の目安量は，一般的に母乳含有量×母乳摂取量(780mL/日)で算定されている。亜鉛の目安量に関しては，日本人母乳の平均亜鉛含有量は1.45mg/Lで，これに母乳摂取量(780mL/日)をかけると1.13mg/日になる。しかし「日本人の食事摂取基準2010年版」以降，アメリカ・カナダの目安量を参考にして2mg/日とされている。

一方，国民健康・栄養調査報告(厚生労働省，平成27年3月)⁴⁹⁾では，男性，女性とも20歳代以降で平均亜鉛摂取量は，推奨量に比べてやや少なく，摂取不足気味であると言える(表4)。特に，妊婦・授乳婦の摂取量は推奨量に比べて著しく少ない。

表3 亜鉛の食事摂取基準 (mg/日)

	男性			女性		
	推定平均必要量	推奨量	耐容上限量	推定平均必要量	推奨量	耐容上限量
0～5(月)	－	2★	－	－	2★	－
6～11(月)	－	3★	－	－	3★	－
1～2(歳)	3	3	－	3	3	－
3～5(歳)	3	4	－	3	4	－
6～7(歳)	4	5	－	4	5	－
8～9(歳)	5	6	－	5	5	－
10～11(歳)	6	7	－	6	7	－
12～14(歳)	8	9	－	7	8	－
15～17(歳)	9	10	－	6	8	－
18～29(歳)	8	10	40	6	8	35
30～49(歳)	8	10	45	6	8	35
50～69(歳)	8	10	45	6	8	35
70以上	8	9	40	6	7	35
妊婦(付加量)				+1	+2	－
授乳婦(付加量)				+3	+3	－

★：目安量 日本人の食事摂取基準2015年版⁴⁸⁾より引用

表4 亜鉛の摂取量および推奨量

		1～6歳	7～14歳	15～19歳	20～29歳	30～39歳	40～49歳	50～59歳	60～69歳	70歳以上	総数	平成19～23年 特別集計	
男性	調査人数	197	314	175	273	368	456	455	638	808	3,684		
	摂取量 (mg/日)	5.4 5.3	9.2 8.6	10.7 10.2	9.3 9.1	9.2 8.8	8.9 8.7	8.8 8.4	9.0 8.7	8.7 8.2	8.8 8.4		
	推奨量 (mg/日)	3～5	5～9	10	10	10	10	10	10	9		妊婦	授乳婦
女性	調査人数	117	295	162	284	420	533	506	770	970	4,117	116	252
	摂取量 (mg/日)	5.2 5.1	8.0 7.8	8.1 7.6	7.0 6.8	7.1 7.0	6.9 6.8	7.3 7.0	7.6 7.2	7.1 6.8	7.2 7.0	7.6 7.6	8.2 8.0
	推奨量 (mg/日)	3～5	5～8	8	8	8	8	8	8	7		10	11

亜鉛の摂取量は、「健康・栄養調査報告 平成27年版」および「同平成19～23年特別集計 妊婦・授乳婦データ」より引用。摂取量の上段：平均値，下段：中央値。亜鉛の推奨量は，「日本人の食事摂取基準2015年版」より引用。

Ⅲ. 亜鉛の働き

覚の維持, ⑥精神・行動への影響, ⑦免疫機能などに関与している.

要旨

- ・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す.

・主な亜鉛酵素には, DNAポリメラーゼ, RNAポリメラーゼ, 炭酸脱水酵素(CA), アルカリホスファターゼ(ALP), アルコール脱水素酵素(ADH), スーパーオキシドジスムターゼ(SOD), オルニチントランスカルバミラーゼ(OTC)などがある.

・亜鉛の生理作用は多彩で, ①身長伸び(小児), ②皮膚代謝, ③生殖機能, ④骨格の発育, ⑤味
- 亜鉛が必要とする酵素は体内に300以上ある. 主な亜鉛酵素を表5に示す. 亜鉛はこれら酵素活性部位に位置し, 亜鉛酵素のアポ蛋白の構造安定に働いている. このほかにも亜鉛の働きとして, インスリン合成, 睪β細胞からのインスリン放出に関係している⁵⁰⁾. また, ビタミンA代謝に関与して, 亜鉛欠乏でレチノール結合蛋白合成が低下し, 血清ビタミンA値が低下する^{51,52)}. さらにzinc finger proteinなども亜鉛を必要とするので, 蛋白合成全般に亜鉛は不可欠である⁵³⁾.

表5 主な亜鉛酵素と作用

亜鉛酵素	略語	合成・存在する主な臓器	細胞内局在	作用
アルカリホスファターゼ (alkaline phosphatase)	ALP	肝臓, 骨, 胎盤, 小腸	細胞膜	脱リン酸化反応, 骨代謝
アルカリプロテアーゼ (alkaline protease)		小腸	刷子縁	蛋白代謝
オルニチントランスカルバミラーゼ (ornithine transcarbamylase)	OTC	肝臓	ミトコンドリア	蛋白代謝 窒素代謝
ロイシニアミノペプチダーゼ (leucine aminopeptidase)	LAP	肝, 腎, 腸, 睪	小胞体	蛋白代謝
カルボキシペプチダーゼ (carboxypeptidase)	CP	睪, 肝, 腎, 小腸	液胞	蛋白代謝
ジペプチダーゼ (dipeptidase)	DP	小腸	刷子縁	蛋白代謝
グルタミン酸脱水素酵素 (glutamate dehydrogenase)	GDH	肝	ミトコンドリア	蛋白代謝
RNAポリメラーゼ (RNA polymerase)		全ての臓器	核	RNA合成
DNAポリメラーゼ (DNA polymerase)		全ての臓器	核	DNA合成
アルコール脱水素酵素 (alcohol dehydrogenase)	ADH	肝臓, 胃, 腸, 腎臓	ミトコンドリア	アルコールの酸化, アルデヒドの還元反応
乳酸脱水素酵素 (lactate dehydrogenase)	LDH	肝, 心筋, 骨格筋など 殆どの細胞・臓器	サイトソル	糖代謝 ピルビン酸と乳酸の 相互変換
リンゴ酸脱水素酵素 (malate dehydrogenase)	MDH	心筋, 肝臓, 骨格筋, 腎臓	ミトコンドリア	糖代謝
アルドラーゼ (aldolase)		筋肉, 肝臓	サイトソル	糖代謝
炭酸脱水酵素 (carbonic anhydrase)	CA	赤血球	サイトソル ミトコンドリア 細胞質	二酸化炭素と炭酸水素 イオンの相互変換
スーパーオキシドジスムターゼ (superoxide dismutase)	Zn-SOD	全ての細胞	サイトソル	抗酸化作用, 活性酸素抑制

これらの亜鉛酵素の働きにより亜鉛の生理作用は多彩で, ①身長伸び(小児), ②皮膚代謝, ③生殖機能, ④骨格の発育, ⑤味覚・嗅覚の維持, ⑥精神・行動への影響, ⑦免疫機能などに関与している⁵⁴⁾. さらに, 肝臓における窒素・アンモニア代謝には亜鉛酵素が重要な働きをしている⁵⁵⁻⁵⁷⁾.

Ⅳ. 亜鉛欠乏の病態

要旨

- ・亜鉛欠乏で, 亜鉛酵素の活性が低下する.

・亜鉛欠乏では, 蛋白合成全般が低下するため, 蛋白合成が盛んな細胞・臓器が障害されやすい. さらに亜鉛欠乏による障害は, 亜鉛が高濃度に存在する細胞・臓器で生じやすい.

亜鉛が欠乏すると亜鉛酵素の活性が低下する. 亜鉛はDNAポリメラーゼやzinc finger proteinなどにも不可欠な微量ミネラルであるため, 亜鉛欠乏で体内の蛋白合成全般が低下する. したがって蛋白合成が盛んな細胞・臓器で障害が生じやすい. さらに, 亜鉛欠乏症状は亜鉛が高濃度に存在する細胞・臓器で発症しやすい. 主な症状発症の機序を記載する.

1. 皮膚炎・脱毛

皮膚・毛髪には, 体内亜鉛の約8%が存在し, さらに表皮の亜鉛含有量は真皮に比較して著しく多く, 表皮の蛋白合成に関わっている. したがって亜鉛欠乏で皮膚の変化・表皮の変化が見られる. 病理所見としては, 表皮内水疱, 表皮内・角層の空胞変性などが見られ, 進行すると乾癬様となる⁵⁸⁾. 病態としては, ATP由来炎症を抑制する作用のある表皮ランゲルハンス細胞が亜鉛欠乏で減少し, その結果, ATP分泌過多が生じ, 皮膚炎を発症すると言われている⁵⁹⁾. 角化細胞にも亜鉛が多く含まれており, 亜鉛欠乏で角化細胞の分化が障害され, 皮膚炎を発症するとの報告もある⁶⁰⁾. 脱毛は毛包周辺の皮膚障害で発症し, 機械的刺激を受ける部位に強く現れる.

2. 貧血

赤芽球の分化, 増殖にzinc finger proteinであるGATA-1が不可欠で, 亜鉛欠乏により赤芽球の分化・増殖が障害され, 貧血を生じる⁶¹⁾. 亜鉛欠乏性貧血の特徴は, 赤血球数が減少し, 正球性または小球性貧血で, 血清総鉄結合能(TIBC)は低下している. 鉄欠乏を合併している場合は小球性になる.

スポーツ競技者や透析患者では, 亜鉛欠乏性溶血により高頻度に貧血になる. スポーツ競技者での亜鉛欠乏の原因は汗や尿からの亜鉛排泄の増加と考えられている. 亜鉛欠乏により赤血球膜の抵抗性が減弱し, 強度の機械的刺激(激しい運動, 透析など)で溶血するとの機序が推定されている^{62,63)}.

3. 味覚障害

舌の上皮細胞は亜鉛が豊富である. 特に, 糸状乳頭基底部や有郭乳頭部の味蕾を含めた上皮部分に亜鉛は高濃度に存在し, 味蕾内, 特に味孔周辺にはアルカリホスファターゼ, 酸ホスファターゼ, cyclic AMP phosphodiesteraseなどの亜鉛酵素が多く含まれる. 動物実験では, 亜鉛欠乏で乳頭の扁平化, 味細胞先端の微絨毛の消失, 味細胞の空胞化などが観察されている^{64,65)}. 人においても同様の変化が生じている⁶⁵⁾.

4. 発育障害

小児では, 亜鉛欠乏で成長障害, すなわち身長伸びが悪くなり, 低身長症になる. 亜鉛欠乏での成長障害の病態として, 成長ホルモン分泌・肝での成長ホルモン受容体減少・IGF-1産生低下・テストステロン産生低下などが考えられている⁶⁶⁻⁶⁸⁾.

5. 性腺機能不全

亜鉛が欠乏すると, 特に男性の性腺の発達障害や機能不全が生じる. 亜鉛欠乏でテストステロンの合成・分泌が低下する⁶⁹⁻⁷¹⁾. 精液中の亜鉛濃度と男性の不妊症とは負の相関が認められる⁷²⁾. また亜鉛は前立腺に高濃度で存在するが, その機能は不明である. 最近の報告では, 亜鉛欠乏による精子形成障害の原因として酸化ストレスおよびアポトーシスの増加によるテストステロン産生の減少が示唆されている^{69,73)}.

6. 食欲低下

亜鉛が欠乏すると消化管粘膜が萎縮し、消化液の分泌減少や消化管運動が低下する^{74, 75)}。その結果、食欲が低下する。また、亜鉛欠乏は視床下部でのニューロペプチドYの放出を阻害することにより食欲低下を引き起こすとも言われている⁷⁶⁾。食欲低下による摂食量の減少が亜鉛欠乏状態を増悪させ、さらに悪循環に陥る。

7. 下痢

ZIP4遺伝子異常による先天性腸性肢端皮膚炎の3徴候は、皮膚炎、脱毛、下痢であるように、著明な亜鉛欠乏では下痢を合併する⁷⁷⁾。原因として腸粘膜の萎縮による消化吸収障害によると考えられている⁷⁸⁾。さらに、亜鉛欠乏は腸管でのイオン輸送や腸透過性にも影響を及ぼし、下痢を誘発する⁷⁹⁻⁸¹⁾。また、亜鉛欠乏により、腸粘膜の免疫機能が変化することも一因と考えられる^{82, 83)}。

8. 骨粗しょう症

亜鉛欠乏では骨代謝に関与する亜鉛酵素であるアルカリホスファターゼ、insulin-like growth factor-1 (IGF-1)、transforming growth factor- β (TGF- β)などの成長因子の合成・分泌が低下している^{84, 85)}。骨粗しょう症は骨吸収(破骨細胞)の亢進または骨形成(骨芽細胞)の低下で生じるが、亜鉛欠乏では骨形成の低下が認められる⁸⁴⁾。

9. 創傷治癒遅延

亜鉛はDNAおよびRNAポリメラーゼ、転写因子やリボソームなどの機能に不可欠であり、核酸やタンパク合成に必須であり、さらに抗酸化作用を有することから、創傷治癒において、亜鉛欠乏状態では炎症の遷延化や線維芽細胞の機能低下により創傷治癒の遅延が見られる^{82, 86-88)}。

10. 易感染性

亜鉛欠乏はTh1およびTh2機能のインバランスを引き起こす。IFN- γ 、IL-2の産生が減少する⁸⁹⁾。マクロファージ・好中球の機能、ナチュラルキラー細胞活性、補体活性を低下させると言われており、易感染性になる。特に小児において下痢を引き起こす感染症などに

対する易感染性が生じる⁹⁰⁾。亜鉛欠乏を呈する長期入院高齢患者では感染症に罹患しやすく⁹¹⁾、感染に対する抵抗性が減弱し重症化する。

V. 亜鉛欠乏の要因

要旨

- ・亜鉛欠乏の要因には、亜鉛の摂取不足、吸収不全、需要増大、排泄増加などがある。
- ・低出生体重児、妊婦、高齢者は亜鉛欠乏になりやすく、また慢性肝障害、短腸症候群、糖尿病、慢性腎疾患等の疾患やキレート作用を有する薬剤の長期服用、亜鉛補充が不十分な静脈栄養・経管栄養も亜鉛欠乏の要因になる。

亜鉛欠乏の要因はさまざまで、年齢的な特徴がある(表6)。成長期にある乳幼児・小児では摂取量不足や吸

表6　亜鉛欠乏をきたす要因

摂取不足
低亜鉛母乳栄養（乳児期早期に発症）
低亜鉛食：動物性蛋白の少ない食事（菜食主義者）
静脈栄養で亜鉛補充が不十分
低栄養
高齢者
吸収不全
先天性腸性肢端皮膚炎（乳児期早期に発症）
慢性肝障害（慢性肝炎、肝硬変）、炎症性腸疾患、短腸症候群
フィチン酸・食物繊維の摂取過剰（亜鉛吸収を阻害する）
需要増大
低出生体重児で母乳栄養（乳児期の体重増加が著しい時期に発症）
妊娠
排泄増加
キレート作用のある薬剤の長期服用、糖尿病、腎疾患、溶血性貧血、血液透析
その他
スポーツ

収障害、成人では摂取量不足、薬剤投与や糖尿病・肝疾患など慢性疾患により発症することが多い。以下に主要因について説明する。

1. 先天性(1次性)腸性肢端皮膚炎

ZIP4 (SLC39A⁴⁾遺伝子異常により、腸管での亜鉛の吸収が障害され、亜鉛欠乏になる。常染色体劣性遺伝で稀な疾患である(オランダの報告では50万人に1人)⁹²⁾。本症の3大徴候は、皮膚炎、脱毛、下痢である。さらに爪変化(爪周囲、爪の変形・萎縮)、眼症状(羞明、結膜炎、眼瞼炎など)、口腔病変(口内炎、舌炎)、発育不全、免疫能低下、精神症状(不機嫌、うつ傾向)などを合併する。多量の亜鉛の経口投与で症状は改善するが、亜鉛投与は生涯必要である⁹³⁾。

2. 低亜鉛母乳授乳による2次性腸性肢端皮膚炎

母親のZnT2 (SLC30A)遺伝子異常で、ヘテロ接合体でも発症が認められている⁹⁴⁾。正常では、乳腺細胞に発現するZnT2が、乳腺細胞から乳汁への亜鉛分泌を司っている。母親の血清亜鉛値は正常で、母親には亜鉛欠乏の症状は全く見られない。母乳成乳の亜鉛濃度の基準値は平均145 μ g/dLであるが^{s48)}、遺伝子変異を持つ母親の母乳亜鉛濃度は30 μ g/dL以下と著明に低値である。そのような低亜鉛濃度母乳を授乳していると乳児は亜鉛欠乏になり、先天性腸性肢端皮膚炎と同様の症状を示す⁹⁴⁾。

3. 早期産・低出生体重児の乳児期の亜鉛欠乏

胎生期における亜鉛の貯蔵は主に妊娠後期に行われ30週以降に急速に増加する。したがって、早期産児では体内の亜鉛貯蔵が少ない状態で出生し、血清亜鉛値も正常出生時に比べて低値である⁹⁵⁾。一方、母乳中の亜鉛濃度は、初乳中には多く含まれるが、成乳になるにつれて減少し、育児用調整粉乳に比較して少ない(亜鉛濃度：母乳成乳：平均145 μ g/dL、育児用粉乳：350～400 μ g/dL)。したがって、早期産・低出生体重で出生した母乳栄養児では、体重が急激に増加する生後2～9か月に亜鉛欠乏が発症しやすい⁵⁸⁾。近年、低出生体重児においても母乳栄養が推進されている。このような児では亜鉛欠乏を見逃さない注意が必要である。

4. 高齢者

亜鉛欠乏状態の高齢者は多い。長野県7国保診療所での血清亜鉛値の測定では、高齢者の約25%が65 μ g/dL未満を示した⁹⁶⁾。在宅高齢者と血清亜鉛値について検討した上瀬の報告では、外来通院老人127例(平均年齢79.0 $\pm$ 5.5歳)の77.9 $\pm$ 14.2 μ g/dLに比較して在宅患者145例(平均年齢83.2 $\pm$ 6.6歳)では64.1 $\pm$ 15.3 μ g/dLと有意に低値であった。また、66 μ g/dL未満である低亜鉛血症の頻度は、外来通院群の18.9% (24/127例)に対し、在宅群では55.9%(81/145例)と有意に高率であった⁹⁷⁾。

高齢者の亜鉛欠乏の原因は、摂取量不足、消化吸収能の低下、亜鉛欠乏を合併しやすい生活習慣病罹患患者が多い、薬剤使用が考えられる。

5. 妊婦・授乳婦

妊婦・授乳婦での亜鉛欠乏の原因は、亜鉛必要量に比べて摂取量不足が考えられる。妊婦・授乳婦では、亜鉛摂取推奨量に付加量が設定されている。しかし、妊婦の国民健康・栄養調査では、平均摂取量は7.6mg/日と推奨量10mg/日(18～49歳女性推奨量8mg/日+妊婦付加量2mg/日)に比べて明らかに不足している⁹⁸⁾。

6. フィチン酸・食物繊維の摂取過剰

穀類、豆類に多く含まれるフィチン酸は、亜鉛と非水溶性の複合体を作ることにより亜鉛の吸収を阻害する^{8, 99, 100)}。フィチン酸を多く含む食物を摂取する途上国の小児に低身長や性腺機能低下症が見られる原因の1つとして亜鉛欠乏が考えられる¹⁰¹⁾。また、カルシウム、乳製品(食品に含まれるカルシウム)、食物繊維、コーヒー(タンニンを含む)、オレンジジュース、アルコールなども亜鉛の吸収を妨げる⁸⁻¹⁴⁾。

注記：フィチン酸を多く含む食品は、未精製の穀物(玄米の胚芽や表皮に多い)、小麦、豆類(ごま、大豆、ピーナッツ、インゲン豆、とうもろこし)である。精製の穀物にも少量含まれているが白米では炊飯により多くが分解される。

7. 過度なスポーツ

長く競技生活を続けているスポーツ競技者では鉄剤に無効の貧血が見られることがあり，正球性正色素性貧血でrunner's hemolysisとして古くより知られている．この病態の1つに，亜鉛欠乏性貧血があると考えられる（亜鉛欠乏の病態，貧血の項参照）．実業団の男子陸上競技者の約15％，女子の約30％に亜鉛欠乏に伴う非定型的鉄欠乏性貧血が見られると報告されている^{102,103)}．

8. 疾患に合併する亜鉛欠乏

(1)肝疾患

慢性肝疾患では亜鉛欠乏をきたしやすい．その要因として，腸での吸収障害と尿への排泄増加が指摘されている．血中亜鉛量は，プレアルブミン，アルブミンおよびトランスフェリンの各濃度とそれぞれ有意の相関性が認められる．肝硬変では肝障害により肝臓での蛋白合成が低下することにより，血清プレアルブミン，アルブミンおよびトランスフェリンの量が低下する．血清蛋白が低下することにより蛋白結合亜鉛量が減少し，それに相反してアミノ酸結合亜鉛が増加する．アミノ酸結合亜鉛は尿中に排泄されることより，尿中亜鉛の排泄増加をきたすと考えられる．亜鉛の吸収障害の原因として，肝硬変患者では，続発する門脈圧亢進症による肝-腸管循環動態の異常により小腸粘膜が萎縮し，亜鉛をはじめ様々な栄養素の吸収不良が生じる¹⁰⁴⁾．さらに，肝硬変患者における利尿剤の使用は亜鉛の尿中排泄を増加させ，亜鉛欠乏を悪化させる．利尿剤が尿細管からの亜鉛の再吸収を抑制することで，尿中排泄を増加させていることが指摘されている^{105,106)}．

血清亜鉛値は，C型肝疾患の進展に伴って有意に低下し，肝障害の程度をよく反映する(表7)．肝硬変患者の亜鉛欠乏症はChild-PughスコアBまたはC，およびMELDスコアが15点以上の患者で高率であり¹⁰⁷⁾，肝癌患者やアルコール依存性肝障害患者でも血清亜鉛濃度は著明に低値を呈する¹⁰⁸⁻¹¹⁰⁾．

(2)糖尿病

亜鉛の尿中排泄が増加しており，亜鉛欠乏状態になる．また，インスリンは2分子亜鉛を含有しており，インスリンの合成・分泌にも亜鉛が必要である．さらに，

インスリン受容体の機能にも亜鉛が関与している¹¹¹⁾．したがって，糖尿病で亜鉛欠乏を合併すると，糖尿病が悪化する¹¹²⁾．

(3)慢性炎症性腸疾患

クローン病の活動期には血清亜鉛値は低値を示す例が多く，血清アルブミン値と相関する¹¹³⁻¹¹⁶⁾．要因として，低アルブミン血症，摂取量不足などが考えられるが，亜鉛の腸管での吸収低下も報告されている¹¹⁶⁾．潰瘍性大腸炎に対する高カロリー輸液管理中に見られる亜鉛欠乏の原因は，輸液製剤中の亜鉛含量の不足，輸液中の糖・アミン錯体が亜鉛をキレートすることによる尿中亜鉛排泄量の増加などである¹¹⁷⁾．

(4)ネフローゼ症候群，腎不全，透析

ネフローゼ症候群では尿中蛋白排泄増加により血清アルブミン値が低下する．血清アルブミン低下に伴い亜鉛欠乏になりやすく，特に糖尿病性腎障害患者で低亜鉛血症が認められる．血清亜鉛値は，尿中アルブミン排泄が多い患者の方が少ない患者に比べて，より低値を示す¹¹⁸⁾．

腎不全患者では食欲不振による亜鉛の摂取不足により，亜鉛欠乏になりやすい．また，透析液からの喪失も考えられる¹¹⁹⁻¹²¹⁾．

9. 薬剤による亜鉛欠乏

長期に服用していると味覚障害を合併する薬剤が報告されている(表8)．これらの薬剤の大部分は程度の差は

表7　C型慢性肝疾患の各病態における血清亜鉛濃度		
肝病態	症例数	血清亜鉛濃度　μg/dL 中央値(幅)
血中 HCV RNA 陽性の無症候性キャリアー	6	52.5 (48-65)
C型慢性肝炎	100	65.5 (49-109)
肝硬変	50	50.0 (27-69)
肝硬変の無い肝癌	29	58.0 (35-80)
肝硬変で肝癌	68	50.0 (26-89)
Child-Pugh A	16	55.5 (38-69)
Child-Pugh B	6	52.0 (37-63)
Child-Pugh C	6	32.5 (27-44)

森山光彦¹⁰⁸⁾より引用

表8　亜鉛欠乏による味覚障害をきたす主な薬剤

薬剤	適応症	味覚障害の頻度・特徴
D- ペニシラミン	関節リウマチ，Wilson病	25 ～ 30％
L- ドーパ	パーキンソン病	4.5 ～ 22％
炭酸リチウム	うつ病	23％，バター，セロリの味変化
インドメタシン	慢性関節リウマチ	2 ～ 19％，表現できない味
イミブラン	うつ病	13 ～ 17％，いやな味
酢酸フルラゼパン	不眠，神経症	2 ～ 7％，苦味，金属味
ヒグアニド	糖尿病	3％，金属味
メチマゾール，チオウラシル	甲状腺機能亢進症	
アロプリノール	痛風	金属味
アンピシリン	細菌感染	0.2 ～ 1％，味覚消失，異様な味
アザチオプリン	自己免疫疾患	
カルバマゼピン	てんかん	

富田寛¹²²⁾を参考にして作成(引用許可)

あるがキレート作用を持つ．キレート作用(金属を結合させる作用)を持つ薬剤は，体内の亜鉛と結合して，尿中に排泄されるので，尿中亜鉛排泄量が増加し，亜鉛欠乏をきたす¹²²⁻¹²⁴⁾．

10. 小腸広範切除術後の吸収障害

小腸の広範切除術を受け短腸症候群になると栄養素の吸収障害を生じる．適切な亜鉛補充が行われないと亜鉛欠乏症を発症する．花田らは，後天的亜鉛欠乏の7例(高カロリー輸液長期施行患者6例，小腸広範切除による吸収障害患者1例)の血清亜鉛値を測定したところ，全例が低値(21.9 ～ 58μg/dL)を示し，全例に脱毛を認めたと報告している¹²⁵⁾．

Ⅵ. 亜鉛欠乏の症状

要旨

・亜鉛欠乏症の症状として，皮膚症状(開口部，四肢，爪周囲，水疱性・膿疱性皮膚炎，びらん性皮膚炎，Candida感染)，口内炎，脱毛，食欲不振・低下，発育障害(低身長，体重増加不良)，性腺機能障害，創傷治癒遅延，易感染性，味覚障害，情緒不安定，運動失調，貧血などがある．

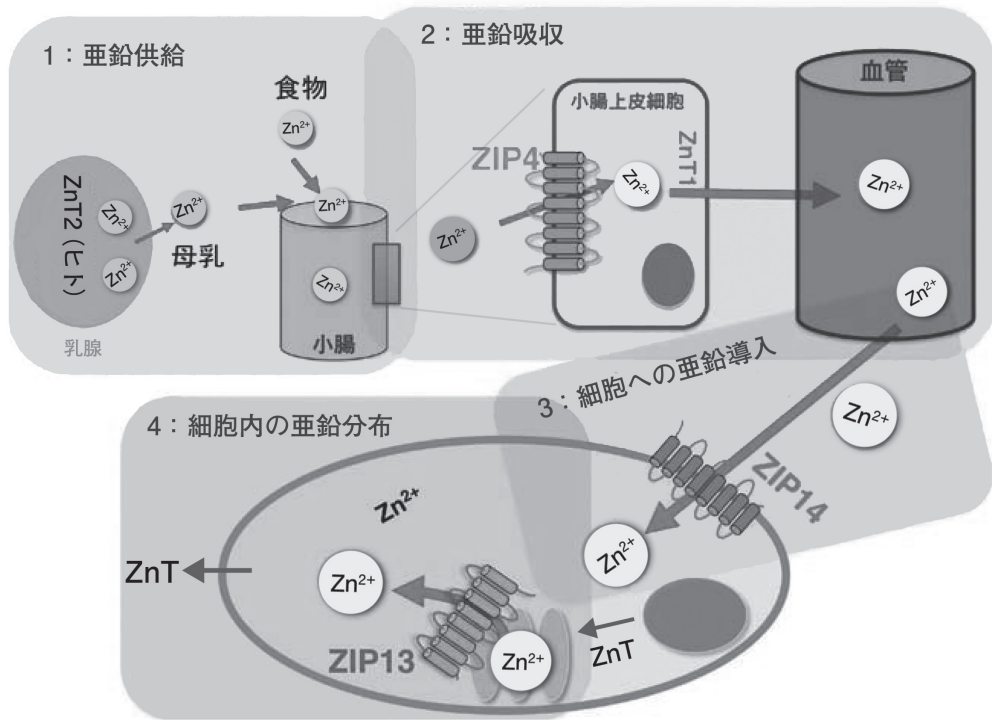
亜鉛欠乏症は，1961年PrasadらがイラクのShiraz地方で①著明な低身長，②二次性徴の未発達，③著しい鉄欠乏性貧血，④肝脾腫大，⑤皮膚炎，⑥土食症を呈

する1群の思春期男性を報告し，その原因が食事中のフィチン酸による亜鉛欠乏であることと亜鉛投与で症状が改善したことを報告したことに始まる¹⁰¹⁾．

亜鉛欠乏の主な症状を表9に示す¹²⁶⁾．以下主な症状の特徴を述べる．

1. 皮膚炎

乳幼児に見られやすい．皮膚炎は特徴的で肢端および開口部(口，眼瞼縁，鼻孔，外陰部など)周囲に発症し，小水疱・膿疱，Candida感染を伴うことがある(図4)¹²⁷⁾．また，褥瘡，嚢胞性ざ瘡等の皮膚疾患の症状悪化に亜鉛欠乏が関与している．岡田らは，褥瘡患者の血清亜鉛濃度は67.0 ± 16.1μg/dLで，褥瘡の無い寝たきり患者の77.9 ± 13.1μg/dL，健常老人の86.6 ± 13.9μg/dLに比べて有意に低値であることを報告した¹²⁸⁾．褥瘡患者でも重症度が増すほど血清亜鉛は低下する．花田らは，皮膚疾患患者の血清亜鉛値を測定し，膿疱性ざ瘡の9例中6例(66.7％)，尋常乾癬の8例中4例(50.0％)が異常低値を示したと報告している¹²⁹⁾．Tasakiらは，様々な皮膚疾患を呈する患者151例で血清亜鉛値を測定し，水疱性類天疱瘡(8例; 70.6 ± 18.2μg/dL)，褥瘡(31例; 68.3 ± 23.8μg/dL)，円形脱毛症(33例; 81.0 ± 16.9μg/dL)症例が健常人対照群(48例; 90.8 ± 15.5μg/dL)に比較して有意に減少していたと報告している¹³⁰⁾．これら疾患での亜鉛欠乏の要因は明らかではないが，これら疾患では亜鉛欠乏が高頻度に見られる．



経口摂取した亜鉛は、腸粘膜上皮細胞の消化管腔側細胞膜上に存在する ZIP4 により上皮細胞内に取り込まれる。乳児が摂取する母乳中の亜鉛は、母親の乳腺細胞に発現する ZnT2 により乳腺細胞から乳汁に分泌されたものである。上皮細胞に取り込まれた亜鉛は、上皮細胞の側壁基底膜にある ZnT1 により分泌され血管に取り込まれる。末梢組織の細胞では、様々な ZIP が血液中の亜鉛を細胞内に取り込む。

深田俊幸²²⁾より(引用許可)

図3 亜鉛の供給，吸収，細胞内輸送

表9 亜鉛欠乏の主な症状・所見

症状

- ・皮膚症状：皮膚炎は特徴的で肢端や開口部（口，眼瞼縁，鼻孔，外陰部など）周辺，爪周囲に発症し，小水疱・膿疱，Candida 感染を伴うことがある。
- ・口内炎
- ・脱毛：機械的刺激を受けやすい後頭部から始まり，次第に頭部全体に拡大する。眉毛なども脱落して全脱毛状態になる。
- ・食欲低下
- ・発育障害：小児では体重増加不良や身長伸びの障害が見られる。
- ・性腺機能不全：特に男性，二次性徴発育不全，精子減少，性欲減退
- ・創傷治癒遅延：褥瘡など
- ・易感染性：免疫能低下による
- ・味覚の低下・異常

検査所見

- ・血清亜鉛値の低下
- ・血清アルカリホスファターゼ値の低下
- ・貧血

児玉浩子¹²⁶⁾より引用改変



低亜鉛母乳の授乳により亜鉛欠乏症をきたした乳児の皮膚炎。紅斑，痂皮，びらんを形成する，膿疱，小水疱，丘疹を随伴する。口周囲，頸部，爪甲周囲，陰部～臀部に強い紅斑を認める。血清亜鉛値は11μg/dLと著明に低値であった。亜鉛投与により速やかに改善した。

稲毛康司¹²⁷⁾より(引用許可)

図4 亜鉛欠乏症乳児の皮膚炎

2. 脱毛

機械的刺激を受けやすい後頭部に始まり，しだいに頭部全体に拡大する。眉毛なども脱落して全脱毛状態になる。円形脱毛症になることもある。円形脱毛症では血清亜鉛が低値を示す例が多く^{130,131)}，円形脱毛症44例中15例(34%)において血清亜鉛値が70μg/dL以下であったと報告されている¹³²⁾。

3. 発育障害・低身長

身長伸びの低下や体重増加不良が見られる。内分泌疾患などの器質性疾患がない低身長小児の30例中18例(60%)は潜在的亜鉛欠乏状態で，そのうち11例は血清亜鉛値が基準範囲より低値(70μg/dL以下)で，亜鉛投与で身長伸びの改善が見られる例が多い^{133,134)}。

加賀らは，低身長を主訴に受診した患者132例(男児69例，女児63例)について，血清亜鉛値60μg/dL未満は12例(9%)，60 ～ 80μg/dLは84例(64%)，80μg/

dL以上は36例(27%)であり，潜在性亜鉛欠乏(血清亜鉛値が60 ～ 80μg/dL)を含めると75%が亜鉛欠乏状態であった¹³⁵⁾。八木澤らも低身長を主訴に受診した0歳～20歳までの211例(男97例，女114例)について，血清亜鉛値が60μg/dL未満が19例(9%)，60 ～ 79μg/dLが99例(47%)，80μg/dL以上が93例(44%)と加賀らの報告と同程度の割合を報告している¹³⁶⁾。

Hamzaらは，低身長児50例(男27例，女23例)と健常児50例(男28例，女22例)を比較したところ，血清亜鉛値が低身長児56.76 ± 7.90μg/dL，健常児136.70 ± 8.10μg/dLであり，低身長児で有意に低値を示した⁶⁸⁾。

要因は不明であるが，偏食や軽度の亜鉛吸収障害が考えられる。

4. 性腺機能不全

思春期までは二次性徴の発達不全，成人男性では精子減少やインポテンス，女性では妊娠しにくいと言われている^{67,69,70)}。

5. 味覚障害

2003年の調査によると我が国における味覚障害患者数は年間24万人とされており¹³⁷⁾，1990年調査の年間14万人に比べて著明に増加している。その要因は，高齢者の増加である。高齢者は，亜鉛欠乏をきたしやすい糖尿病や長期薬剤を使用している者が多い。味覚障害の21.7%は薬剤性，15.0%は特発性と報告されており，薬剤性が多い¹³⁸⁾。キレート作用のある薬剤は非常に多岐にわたっており，これら薬剤を長期に服用すると亜鉛欠乏をきたす恐れがある。薬剤性味覚障害は，味覚の減弱だけでなく，金属味や苦味を訴える場合もある(表8)¹²²⁾。

Ⅶ. 亜鉛欠乏合併各種疾患のイベントリスク・予後

亜鉛欠乏がもたらす発症リスクとして炎症性腸疾患のクローン病，糖尿病患者における冠動脈性心疾患が報告されており，また，亜鉛欠乏が生命予後に及ぼす影響として肝癌切除後患者，前立腺癌患者において報告されている。

(1)炎症性腸疾患発症リスク

Ananthakrishnanらは、亜鉛摂取とクローン病および潰瘍性大腸炎の発症リスクとの関係について、2つの大規模コホート研究 [Nurses Health Study I, Nurses Health Study II]で女性17万776人の26年間の追跡調査により検討した。亜鉛摂取量は、最少9mg/日から最大27mg/日であった。その結果、亜鉛摂取とクローン病発症リスクは逆相関するが、潰瘍性大腸炎発症リスクとは関連しなかったと報告している¹³⁹⁾。

(2)糖尿病患者の冠動脈性心疾患発症リスク

Soinioらは、2型糖尿病患者1,059例(年齢45～64歳、罹病期間平均8年)のうち血清亜鉛値を測定した1,050例について、冠動脈性心疾患による死亡、非致死性心筋梗塞の頻度を7年間追跡調査した。血清亜鉛濃度が14.1μmol/L(92.2μg/dL)以下で死亡リスク(20.8対12.8%, p=0.001)、致死性あるいは非致死性の心筋梗塞イベントリスク(30.5対22.0%, p=0.005)が有意に高かった。コックス回帰分析で、血清亜鉛低値は冠動脈性心疾患による死亡(相対リスク1.7, p=0.002)および全冠動脈性心疾患イベント(相対リスク1.37, p=0.030)と有意に関連したと報告している¹⁴⁰⁾。

(3)肝癌切除後患者の生命予後

Imaiらは、肝細胞癌で肝切除を施行した患者310例を術前の血清亜鉛値65μg/dL以下の群(71例)と65μg/dL以上の群(239例)に分け、長期予後を比較した。患者の生命予後は術前の血清亜鉛値と有意に相関し、特にC型肝炎ウイルス関連慢性肝疾患患者では血清亜鉛値65μg/dL以下の生存率の低下が認められた。C型慢性肝疾患患者の術前の亜鉛欠乏が肝癌切除後の患者の生存率を低下させると報告している¹⁴¹⁾。

(4)前立腺癌患者の生命予後

Epsteinらは、前立腺癌患者525例の生命予後を食事からの亜鉛摂取量との関連において調査した。追跡調査期間平均6.4年で218例(42%)が前立腺癌により死亡、257例(49%)が他の理由で死亡した。前立腺癌による死亡リスクは亜鉛摂取量が多い群では低かった。すなわち、亜鉛摂取量が多いと前立腺癌による死亡リスクを

低下させることが示唆されると述べている¹⁴²⁾。

Ⅷ. 亜鉛欠乏症の診断のための検査

要旨

- ・亜鉛欠乏症の診断のための検査として、血清／血漿亜鉛値が最も広く使用されている。
- ・血清亜鉛の基準値は80～130μg/dLが適切である。
- ・血清亜鉛値60μg/dL未満で亜鉛欠乏、60～80μg/dL未満で潜在性亜鉛欠乏と評価することが推奨される。
- ・亜鉛酵素である血清アルカリホスファターゼ値も亜鉛状態の指数になり、亜鉛欠乏では低値を示す。

1. 血清亜鉛値

亜鉛欠乏症は、通常、血清亜鉛の低値によって診断される。本邦では、臨床検査機関において基準下限値は59μg/dLが示されている。しかし、富田ら¹⁴³⁾、駒井ら^{144, 145)}は血清亜鉛値が60～79μg/dLの範囲においても亜鉛欠乏症状を呈し、亜鉛投与で症状の改善が見られる患者も比較的多いことより、基準範囲を80～130μg/dLとすることが適切であり、60～80μg/dL未満を潜在性亜鉛欠乏、60μg/dL未満を亜鉛欠乏とすることを推奨している。日本微量元素学会も富田らの推奨値を支持している。ハリソン内科学¹⁴⁶⁾では70μg/dL(12μmol/L)未満を亜鉛欠乏としている。

血清亜鉛を測定する時の注意として、日内変動があることや食事の影響を受けることである。日内変動では午前に値が高く、午後に低下する傾向を示す(約20%低下)¹⁴⁷⁻¹⁵⁰⁾。また、食後は血清亜鉛値が低下する傾向を示す^{151, 152)}。さらに、ストレス(高値を示す)やホルモン状態(成長ホルモン欠損症や甲状腺機能亢進症では高値を示す)などの影響を受ける^{152, 153)}。したがって、早朝空腹時に測定するのが望ましい。また、採血後遠心分離は20分以内に行うのが望ましい。採血後遠心まで室温で放置しておく、時間とともに値は高くなる。血清を80分放置で約1割値が高くなると報告されている¹⁵⁴⁾。

2. 血清アルカリホスファターゼ(ALP)値

亜鉛酵素であるアルカリホスファターゼ(ALP)は、

亜鉛欠乏の指標として有用である¹⁵⁵⁾。神田らは、亜鉛欠乏症の発症前後の病態と血清ALPおよび血清亜鉛との関係を検討し、皮疹の出現に先立ち血清ALPの早期低下が見られることよりALPの低下が本症の早期診断に有用であると報告している¹⁵⁶⁾。長谷川らは、低亜鉛母乳による亜鉛欠乏症の乳児では血清ALPと亜鉛値が低下していたと報告した¹⁵⁷⁾。Kasarskisらは、亜鉛欠乏症の患者では血清ALPが低値を示し、亜鉛補充療法により血清ALP比(投与後値/投与前値)が血清亜鉛の投与前値と逆相関を示すことを報告している。このことから亜鉛療法中の血清ALP値やALP値の変動を経時的に測定することにより、潜在性の亜鉛欠乏の検出に有用であるとしている¹⁵⁸⁾。Weismannらは、①重度の亜鉛欠乏症患者では血清亜鉛と血清ALPが低値を呈したが、亜鉛静脈投与後にいずれも基準範囲まで改善した、②腸性肢端皮膚炎患者で亜鉛経口投与を中止した時、血清亜鉛と血清ALP値がともに低下したが、亜鉛の再投与により短期間で基準範囲に回復したことなどより、ALP値の測定は、亜鉛欠乏症の診断および治療効果判定に有効であると報告している¹⁵⁹⁾。

血清ALP値の基準値は年齢により異なる。小児期、特に思春期の成長期は血清ALPの基準値は成人に比べて著しく高い。したがって血清ALP値を評価する時は、該当年齢の基準値と比較することが重要である。

Ⅸ. 亜鉛欠乏症の診断

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10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。

X. 治療

1. 食事療法

要旨

- ・亜鉛を多く含む食品(100gあたり)は、牡蠣(13.2mg)、煮干し(7.2mg)、ビーフジャーキー(8.8mg)、豚レバー(6.9mg)、パルメザンチーズ(7.3mg)、プーアココア(7.0mg)、抹茶(6.3mg)、カシューナッツ(5.4mg)、ごま(5.9mg)などである。
- ・亜鉛欠乏症では、食事療法だけでは改善しない場合が多い。

血清亜鉛値が低下している場合、亜鉛含有量の多い食品を積極的に摂取するよう推奨する。参考として、亜鉛含有量が多い食品を表11に示す¹⁶⁰⁾。

しかし、亜鉛欠乏症の症状が見られ、血清亜鉛値が低い場合、食事からの亜鉛摂取では不十分で、亜鉛補充療法が必要となる。

表10 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 |
|---------|-----------------------|

2. 上記症状の原因となる他の疾患が否定される

3. 血清亜鉛値

3-1:60μg/dL 未満：亜鉛欠乏症

3-2:60～80μg/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

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症と診断する
Probable:亜鉛補充前に 1. 2. 3. をみたとすもの。亜鉛補充の適応になる。

表11 亜鉛含有量の多い主な食品			
食品名	亜鉛含有量 (mg/100g)	大人1食分のおおよその量	
		単位(重量)	亜鉛含有量 (mg)
牡蠣	13.2	5粒(60g)	7.9
豚レバー	6.9	1食分(70g)	4.8
牛肩ロース(赤肉, 生)	5.6	1食分(70g)	3.9
牛肩肉(赤肉, 生)	5.7	1食分(70g)	4.0
牛もも肉(生)	4.0	1食分(70g)	2.8
牛レバー	3.8	1食分(70g)	2.7
鶏レバー	3.3	1食分(70g)	2.3
牛ばら肉	3.0	1食分(70g)	2.1
はたて貝(生)	2.7	3個(60g)	1.6
めし(玄米)	0.8	茶碗1杯(150g)	1.2
うなぎ	1.4	1/2尾(80g)	1.1
めし(精白米)	0.6	茶碗1杯(150g)	0.9
豆腐(木綿)	0.6	半丁(150g)	0.9
たらこ	3.1	1/2腹(25g)	0.8
カシューナッツ(フライ)	5.4	10粒(15g)	0.8
納豆(糸引き)	1.9	1パック(40g)	0.8
煮干し	7.2	5尾(10g)	0.7
アーモンド(フライ)	4.4	10粒(15g)	0.7
卵黄	4.2	1個(16g)	0.7
そば(ゆで)	0.4	ざるそば1枚(180g)	0.7
プロセスチーズ	3.2	1切れ(20g)	0.6

日本食品標準成分表2015年版(七訂)¹⁶⁰⁾より計算
児玉浩子¹²⁶⁾より引用改変

2. 亜鉛欠乏症の薬物治療

要旨

- 亜鉛欠乏症の診断基準の表10の1, 2, 3を満たした場合、薬物治療(亜鉛製剤)の適応になる。
- 亜鉛欠乏症では、亜鉛を学童以降～成人では50～150mg/日、幼児では25～50mg/日を経口投与する。乳幼児・小児については1～3mg/kg/日を目安とする。

亜鉛欠乏症の診断基準の表10の1, 2, 3を満たした場合、亜鉛投与の治療適応になる。表12にそれぞれの症状別の亜鉛投与による論文を示す。

酢酸亜鉛製剤(ノベルジン[®])が「低亜鉛血症」を適応症

としており、処方可能である。

(1)低身長症

治療としては、亜鉛として1.1～1.7mg/kg/日を経口投与で行われている(表12-1)。身長速度の改善が認められ、特に男児での改善が明らかであった。血清亜鉛値をフォローしながら、約6か月～1年続けた報告が多い^{68, 133, 134, 161, 162)}。思春期前小児の成長と血清亜鉛濃度に及ぼす亜鉛投与の影響に関するランダム化対照試験33試験のメタ解析では、亜鉛投与は身長のZスコア(SD値)を改善しなかったが、血清亜鉛値の改善、体重のZスコアの改善が見られた。また、4～20週間の期間で

の4.1～8mg/日の亜鉛投与は、身長値とわずかであるが有意に関連していたと述べている¹⁶³⁾。

(2)腸性肢端皮膚炎・皮膚炎・口内炎・脱毛

乳児^{164–169)}に対しては亜鉛として4.5～8.5mg/日、成人^{167–170)}では34～50mg/日を経口投与されて、いずれも皮膚炎は著明に改善している。クローン病における皮膚炎に対しては68～120mg/日と比較的高用量が経口投与されている^{171, 172)}(表12-2)。腸性肢端皮膚炎の治療は、亜鉛3mg/kg/日(または50mg/日)で開始し、血清亜鉛値および亜鉛酵素値を3～6か月間隔で検査すべきであるとの報告もある⁹²⁾。先天性の腸性肢端皮膚炎では生涯の治療が必要である¹⁷³⁾。

再発性口内炎に対しては、浅野ら¹⁷⁴⁾、堀ら¹⁷⁵⁾の報告のように血清亜鉛値が低値では著明に改善している。Orbakら¹⁷⁶⁾は、血清亜鉛値が低値ではない再発性アフタ性口内炎患者20例で、1～3か月間亜鉛を投与して、そのうち8例で改善を示したと報告しており、再発性アフタ性口内炎では、血清亜鉛値が低値でなくても、亜鉛投与を考慮してもよいと思われる。投与量は成人で亜鉛として50～125mg/日が投与されている(表12-3)。

脱毛に対しては、円形脱毛症、全脱毛症、広汎性脱毛症で亜鉛投与の報告がある^{129, 132,177–179)}(表12-4)。血清亜鉛値が低値、やや低値、基準範囲の症例においても、改善率は55～66.7%であったと報告されている。血清亜鉛値が低値であっても、全例改善するわけではないが、脱毛症に亜鉛投与は試みられてもよいと思われる。

(3)味覚障害

味覚障害の要因は様々で、原因不明の場合も多い(症状、味覚障害の項参照)。血清亜鉛値が潜在性亜鉛欠乏状態でも、亜鉛が投与されている(表12-5)。成人投与量は亜鉛として20～50mg/日で3か月～6か月間治療して、約50～64%に改善が見られたと報告されている^{180–183)}。

(4)貧血

亜鉛欠乏性貧血に対しては、亜鉛として成人で34～40mg/日が2～12か月間投与され、ヘモグロビン、赤血球数および網状球数の増加ならびにエリスロポエチン使

用量の減少が見られている^{63, 102, 184, 185)}(表12-6)。貧血の要因は様々で、複数の要因を持つ患者も多いと思われる。

(5)性腺機能低下

性腺機能低下は、男性のインポテンツや精子減少症で亜鉛投与が行われている^{186, 187)}(表12-7)。亜鉛として50mg/日を6か月間投与して、改善したと報告されている¹⁸⁷⁾。不妊症男性2,600例と正常対照者867例の20試験のメタ解析では、①不妊症男性は正常対照者に比較して精漿中亜鉛濃度が有意に低値であり、②亜鉛補充療法は精液量、精子運動、および精子形態の正常率を有意に増加させたことから、亜鉛補充療法は不妊症男性の精液の質を向上させると報告されている¹⁸⁸⁾。

(6)骨粗しょう症

骨粗しょう症に対しては、Mahdaviroshらは、潜在性亜鉛欠乏状態の患者に亜鉛として50mg/日を投与し、血清亜鉛値は改善したが、カルシウム代謝に効果は見られなかったと報告している¹⁸⁹⁾。しかし、Fungらは、低亜鉛血症と低骨量が見られるサラセミア患者に亜鉛25mg/日投与し、骨量の増加が見られたと報告している¹⁹⁰⁾。また、Sadighiらは、外傷性骨折患者で潜在性亜鉛欠乏状態の患者30例で、亜鉛投与により骨X線所見上で化骨形成速度が有意に早くなり、骨折治癒が促進することを示唆する結果を報告している¹⁹¹⁾(表12-8)。

(7)易感染性

易感染性に対しては、低亜鉛血症を呈する重症心身障害者や高齢者に亜鉛30～45mg/日を投与し、血清亜鉛値の有意な増加と感染症罹患率の低下が見られたと報告されている^{192–194)}(表12-9)。

3. 基礎疾患の改善を目的に行う亜鉛による薬物治療要旨

- 慢性肝疾患、糖尿病、慢性炎症性腸疾患、腎不全では、しばしば血清亜鉛値が低下している。血清亜鉛値が低い場合、亜鉛による薬物治療により基礎疾患の所見・病状が改善することがある。

慢性肝疾患、糖尿病、慢性炎症性腸疾患、腎不全では、

表12 亜鉛欠乏の症状がある患者に対する亜鉛投与の治療効果

表 12-1 低身長症

著者名 国名	発表年	基礎疾患・ 対象特性	症状・所見	対象者数	年齢	投与前			投与後		対照
						血清亜鉛値 (μg /dL)	投与量 (亜鉛量：mg/日)	投与期間	血清亜鉛値 (μg /dL)	改善（率）	
Nakamura ¹³³⁾ 日本	1993	低身長	身長速度 -3.14 ± 0.91SD	10 男 5 女 5	5.6 ± 1.2 歳	78 ± 6	1.14mg/kg	6 か月	104 ± 6	身長速度 2.26 ± 1.06SD と改善	非投与 11 例
Kaji ¹³⁴⁾ 日本	1998	低身長	身長速度 (cm/ 年) 男 平均 5.3 女 平均 5.1	8 男 4 女 4	男 8 歳 6 か月～14 歳 7 か月 女 10 歳 3 か月～11 歳 9 か月	男 58 ～ 91 女 49 ～ 100	1.14mg/kg	6 ～ 23 か月	記載なし	身長速度は男子が平均 7.8cm/ 年, 女子が平均 5.9cm/ 年と男子で有意に改善	なし
Nishi ¹⁶¹⁾ 日本	1989	成長障害 食欲不振	身長 -1.5SD 体重 -2.0SD	1	13 歳 4 か月	66	22.7 ～ 45.4	16 か月	101.0	食欲増進と成長速度の増加	なし
Hamza ⁶⁸⁾ エジプト	2012	低身長	身長 -3.12 ± 0.2SD IGF-1 (ng/mL) 96.72 ± 11.5	50 男 27 女 23	平均 6.5 ± 3.05 歳 3.2 ～ 10.9 歳	56.76 ± 7.9	50	3 か月	148.25 ± 15.4	身長が平均 -1.87 ± 0.1SD と改善, IGF-1 が 177.50 ± 9.06 と有意に増加	健康人 50 例 男 28 女 22
Shaikhkhalil ¹⁶²⁾ 米国	2014	極低出生体重児 慢性肺疾患	体重 680 ± 183g 成長直線 0.7cm/ 週 体重増加 10.9g/kg/日	52 男 30 女 22	生後 2 週間～	記載なし	1.7mg/kg	9.6 ± 7.4 週 (2.3 ～ 43 週)	記載なし	成長速度 1.1cm/週, 体重増加 19.9g/kg/日と改善	なし

表 12-2 腸性肢端皮膚炎・皮膚炎

著者名 国名	発表 年	基礎疾患・ 対象特性	症状・所見	対象 者数	年齢	投与前			投与後		対照
						血清亜鉛値 (μg /dL)	投与量 (亜鉛量：mg/日)	投与期間	血清亜鉛値 (μg /dL)	改善（率）	
嶋岡 ¹⁶⁴⁾	2002	獲得性腸性肢端皮膚炎	皮疹	1	3 か月	13	4.54	3 日	102	皮疹は著明改善	なし
中山 ¹⁶⁵⁾	2003	獲得性腸性肢端皮膚炎	皮疹	1	8 か月	16	6.81	17 日	93	皮疹は完治	なし
中村 ¹⁶⁶⁾	2010	腸性肢端皮膚炎	口囲を中心に紅色落屑性丘疹	1	5 か月	13	8.5	2 週間	87	皮疹は著明改善	なし
Topal ¹⁶⁷⁾ インド	2012	獲得性腸性肢端皮膚炎	手足の色素沈着過度の鱗状斑点	1	20 歳	60	50	5 か月	103	皮疹は完治	なし
Shahsavari ¹⁶⁸⁾ 米国	2014	胃バイパス術後の肢端皮膚炎	皮疹	1	39 歳	27	50	2 週間	記載なし	皮疹は漸次改善	なし
米良 ¹⁶⁹⁾	2007	膵癌全摘術後の腸性肢端皮膚炎	皮疹	1	49 歳	19	34	3 週間	89	皮疹は著明改善	なし
吉村 ¹⁷⁰⁾	2008	腸性肢端皮膚炎	両側眼瞼，口囲に鱗屑・痂皮を伴う 紅斑，外陰部・肛門，両側下腿から 足背に紅斑，びらん	1	83 歳	37	34	2 か月	記載なし	皮疹はほぼ治癒	なし
田村 ¹⁷¹⁾	1984	クローン病	皮疹	3	17 ～ 30 歳	17.7	80 ～ 120	1 か月	91.2	皮疹は消失 他の 2 例は亜鉛含有成分栄養にて皮疹は消失	なし
佐伯 ¹⁷²⁾	1993	クローン病	皮疹 血清 ALP 77U/L	1	30 歳	15	68.1	18 日	83	1 週後に皮疹は劇的に改善，ALP も正常化	なし

表 12-3 口内炎

著者名 国名	発表年	基礎疾患・ 対象特性	症状・所見	対象者数	年齢	投与前			投与後		対照
						血清亜鉛値 (μg /dL)	投与量 (亜鉛量：mg/日)	投与期間	血清亜鉛値 (μg /dL)	改善（率）	
浅野 ¹⁷⁴⁾	1995	膵性糖尿病	口内炎，脱毛，手指，足末端に亀裂， 痂皮，落屑を伴う紅斑	1	50 歳	39	125	1 か月	100	皮疹軽快，脱毛改善，口腔内潰瘍改善	なし
堀 ¹⁷⁵⁾	2007	再発性アフタ性口内炎	口内炎	1	40 歳	66	68 ⇒ 51	3 か月以上	86	口内炎は著明に改善	なし
Orbak ¹⁷⁶⁾ トルコ	2003	再発性アフタ性口内炎	口内炎	20	13 ～ 51 歳	103.5 ± 26.3	50	1 か月	122.8 ± 21.5	3 か月後までの口内炎の再発例（率）は亜鉛群 8/20 例（40%），プラセボ群 20/20 例（100%）	プラセボ 20 例

表 12-4 脱毛

著者名 国名	発表年	基礎疾患・ 対象特性	症状・所見	対象者数	年齢	投与前			投与後		対照
						血清亜鉛値 (μg /dL)	投与量 (亜鉛量：mg/日)	投与期間	血清亜鉛値 (μg /dL)	改善（率）	
Sharquie ¹⁷⁷⁾ イラク	2012	円形脱毛症	脱毛	67 A 群 (37) :亜鉛→プラセボ B 群 (30) :プラセボ→亜鉛	22.03 ± 14.85 歳 1.6 ～ 68 歳	100.2 ± 16.0	1.14mg/kg	3 か月	114.4 ± 7.1	完全な毛髪再生が 20/30 例 (66.7%) で認められた	プラセボ 67 例 二重盲検交叉法
Betsy ¹⁷⁸⁾ インド	2013	甲状腺機能低下症	脱毛	1	28 歳	62	100	4 か月	記載なし	1 か月後から 4 か月にわたり 毛髪は完全に再生	なし
花田 ¹²⁹⁾	1982	全脱毛症	脱毛	9	8 ～ 45 歳	86.6 ± 16.6	45.5	4 ～ 28 週	数値の記載なし	5 例 (55.6%) で改善. 改善 例は血清亜鉛値も上昇	なし
Alhaj ¹⁷⁹⁾ 米国	2007	広汎性脱毛症	脱毛	1	4 歳	48	50	6 か月	記載なし	3 週間で脱毛は止まり, 4 か 月後も脱毛は見られない. 髪の外観は正常化	なし
Park ¹³²⁾ 韓国	2009	円形脱毛症	脱毛	15	6 ～ 57 歳	56.87 ± 8.06 40 ～ 70	50	12 週	84.47 ± 28.28 53 ～ 164	9/15 例 (66.7%) で改善	なし

表 12-5 味覚障害

著者名 国名	発表年	基礎疾患・ 対象特性	症状・所見	対象者数	年齢	投与前			投与後		対照
						血清亜鉛値 (μg /dL)	投与量 (亜鉛量：mg/日)	投与期間	血清亜鉛値 (μg /dL)	改善（率）	
Mahajan ¹⁸⁰⁾ 米国	1980	透析	味覚障害	11	51.3 ± 3.2 歳	75 ± 8	50	12 週	97 ± 10	全例で味覚障害(塩味, 甘味, 苦味) が改善. 酸味は改善しなかった	プラセボ 11 例
Heckmann ¹⁸¹⁾ ドイツ	2005	特発性味覚障害 歯科用剤アレルギー 全身性疾患 神経・精神疾患, 代謝性疾患, 薬剤性	味覚障害	24	61.1 ± 10.6 歳	72.78 ± 18.38	20	3 か月	81.53 ± 19.61	味 覚 障 害 の 改 善 は 亜 鉛 群 50% (13/26 例), プ ラ セ ボ 群 25% (6/24 例)	プラセボ 26 例
池田 ¹⁸²⁾	2013	亜鉛欠乏性 または特発性味覚障害	味覚障害	108	43.3 歳	71.8	34	12 週	有意に増加した (数値の記載なし)	濾紙ディスク味覚検査法の認知域 値で甘味, 酸味, 苦味が有意に 改善した. 塩味の改善は有意でな かった.	プラセボ 111 例
阪上 ¹⁸³⁾	2014	亜鉛欠乏性 15 例 (34.1%) 特発性 24 例 (54.5%) 薬剤性 5 例 (11.4%)	味覚障害	44	51.7 ± 15.4 歳	73.6	34	24 週	82.1	濾紙ディスク味覚検査での改善率 は 56.8%, 自覚スコアでの改善率 は 63.7%	なし

表 12-6 亜鉛欠乏性貧血

著者名 国名	発表年	基礎疾患・ 対象特性	症状・所見	対象者数	年齢	投与前			投与後		対照
						血清亜鉛値 (μg /dL)	投与量 (亜鉛量：mg/日)	投与期間	血清亜鉛値 (μg /dL)	改善（率）	
Nishiyama ¹⁰²⁾ 日本	1996	女子長距離ランナー	貧血（正球形正色素性貧血） 体内亜鉛クリアランス >30mL/kg/ 時間 で鉄剤単独で無効の 4 例に亜鉛投与	4	調査した 21 例 22.3 ± 3.2 歳	記載なし	40	2 か月	記載なし	ヘモグロビン, 赤血球数が増加し貧血 が改善	なし
瀬崎 ¹⁸⁴⁾	2007	透析	貧血 血清亜鉛低値	21	67.8 歳 (50 ～ 86)	58.05 ± 9.10	34	4 週	78.52 ± 22.93	網状球数が有意に増加	なし
Fukushima ⁶³⁾ 日本	2009	慢性腎不全・透析	亜鉛欠乏性貧血	58	66.9 ± 10.1 歳	63.29 ± 9.92	34	12 か月	数値の記載なし 図のみ	ヘモグロビン, ヘマトクリットの有意な 増加と赤血球の増加. 多くの症例でエ リスロポエチンが減量できた. 血清亜鉛値は 1 か月後～ 12 か月まで 正常範囲内 (80 ～ 120 μg /dL) を維持	非投与 38 例
Kobayashi ¹⁸⁵⁾ 日本	2015	透析 (糖尿病 16 例, 腎不全 19 例)	血清亜鉛低値 (65 μg /dL 未満) 腎性貧血	35	69 ± 10 歳	53 ± 6	34	12 か月	80 ± 18	エリスロポエチン使用量の減少とエリス ロポエチン応答性指数の有意な減少	非投与 35 例

表 12-7 性腺機能低下・男性不妊症

著者名 国名	発表年	基礎疾患・対象特性	症状・所見	対象者数	年齢	投与前			投与後		対照
						血清亜鉛値 (μg /dL)	投与量 (亜鉛量：mg/日)	投与期間	血清亜鉛値 (μg /dL)	改善（率）	
Antoniou ¹⁸⁶⁾ 米国	1977	透析 (腎硬化症 3, 多嚢胞性疾患 2, 糸球体腎炎 2, 糖尿病性糸球体硬化症 1)	インポテンツ 血漿テストステロン, FSH, LH ホルモン異常値	4	41 ～ 55 歳	58 ～ 70	22.7 400 μg /L (透析液に添加)	経口投与 6 か月, 透析 液への添加 3 ～ 4 か月	114 ～ 148	経口投与では血漿亜鉛の増加は軽度であったため透析液に添加して継続したところ血漿亜鉛の正常化と性機能の改善が認められた. 血漿テストステロン値は増加, FSH, LH 値は低下	プラセボ 4 例
Mahajan ¹⁸⁷⁾ 米国	1982	末期腎疾患・透析 (高血圧性腎硬化症 7, 慢性糸球体腎炎 2, 糖尿病性糸球体硬化症 1)	性腺機能不全 精子減少症	10	38 $\pm$ 7 歳	75 $\pm$ 2	50	6 か月	100 $\pm$ 2	血清テストステロン値, 精子数の有意な増加, FSH, LH の有意な低下. 性的能力, 性欲の改善	プラセボ 10 例

表 12-8 骨粗しょう症

著者名 国名	発表年	基礎疾患・対象特性	症状・所見	対象者数	年齢	投与前			投与後		対照
						血清亜鉛値 (μg /dL)	投与量 (亜鉛量：mg/日)	投与期間	血清亜鉛値 (μg /dL)	改善（率）	
Mahdaviroshan ¹⁸⁹⁾ イラン	2013	骨粗しょう症	血清亜鉛低値	30	59.5 $\pm$ 1.9 歳	70.5 $\pm$ 4.6	50	60 日	120.5 $\pm$ 7.5	血清亜鉛は有意に増加したが, 血清カルシウム値に有意な変化はなかった	プラセボ 30 例
Fung ¹⁹⁰⁾ 米国	2013	サラセミア	骨量低値 血漿亜鉛低値	24	17.5 $\pm$ 5.7 歳	79.0 $\pm$ 14.0	25	18 か月	80 ～ 90	全身の骨量が増加. 骨塩量, 骨密度が改善	プラセボ 18 例
Sadighi ¹⁹¹⁾ イラン	2008	外傷性骨折	骨折患者の血清亜鉛低値 (70.6 $\pm$ 3.3 μg /dL)	30	平均 30.64 歳 (20 ～ 50)	77 $\pm$ 21	50	60 日	133 $\pm$ 60	骨X線所見で化骨形成速度が有意に速かった. 血清亜鉛値と ALP 値の有意な増加. 骨折治癒を促進した.	プラセボ 30 例

表 12-9 易感染性

著者名 国名	発表年	基礎疾患・対象特性	症状・所見	対象者数	年齢	投与前			投与後		対照
						血清亜鉛値 (μg /dL)	投与量 (亜鉛量：mg/日)	投与期間	血清亜鉛値 (μg /dL)	改善（率）	
Prasad ¹⁹²⁾ 米国	2007	健康な年長者	感染症罹患率	24	65 $\pm$ 9 歳	92.9 $\pm$ 9.45	45	12 か月	104 $\pm$ 16.69	感染症罹患率は亜鉛群 29%, プラセボ群 88% と亜鉛群が有意に低かった. また亜鉛群では炎症性サイトカイン TNF- α 産生, 酸化ストレスマーカー(MDA+HAE, 8-OHdG) が有意に低かった.	プラセボ 25 例
和田 ¹⁹³⁾	2011	重症心身障害児（者）	下気道感染による発熱	3	30 ～ 32 歳	59, 37, 54	34 ～ 45	1 ～ 3 年	95, 88, 99	亜鉛投与後, 血清亜鉛値が正常化し, 感染・発熱はなくなった.	なし
Barnett ¹⁹⁴⁾ 米国	2016	老人ホームの高齢者	血清亜鉛値が 70 μg /dL 未満	16	87.0 $\pm$ 5.0 歳	63.9 $\pm$ 9.7	30	3 か月	73.2 $\pm$ 14.6	亜鉛投与群で免疫細胞系の T 細胞数が有意に増加した. 血清亜鉛低値の高齢者の感染症予防に有効と考えられる.	プラセボ 15 例

しばしば血清亜鉛値が低下している。これらの症例では、明らかな亜鉛欠乏症状が見られない場合が多い。そのような場合でも亜鉛投与により、基礎疾患の所見・病状の改善が報告されている。表13に亜鉛投与の効果を疾患毎にまとめた。

(1) 慢性肝疾患(表13-1)：

慢性肝疾患では肝硬変への進展とともに血清亜鉛値の低下が認められる。肝硬変に伴う高アンモニア血症、肝性脳症に対し亜鉛34～178.5mg/日を投与し、血清亜鉛値の有意な増加、血清アンモニア値の低下や精神神経機能検査の改善が見られたと報告されている^{195, 196, 198-200)}。肝性脳症に対する効果に関しては、プラセボ対照二重盲検試験においてRedingら¹⁹⁶⁾は有効とし、一方Riggioら¹⁹⁷⁾は無効とし、相反する結果となっている。

肝硬変に伴う肝性脳症に対する亜鉛製剤の補充に関し、日本消化器病学会の「肝硬変診療ガイドライン2015(改訂第2版)」では、「亜鉛欠乏を伴う肝性脳症例に亜鉛補充を考慮することに大きな問題はないと考える」、と記載されている²⁰¹⁾。米国消化器病学会(American College of Gastroenterology)の「肝性脳症診療ガイドライン 2001」では、肝硬変患者での亜鉛+ラクツロース対照試験が3報記載されている²⁰²⁾。

Katayamaらは肝硬変に伴う高アンモニア血症を呈する患者を対象としたプラセボ対照二重盲検試験において血清アンモニア値の有意な低下、血清亜鉛値の有意な増加が見られたと報告している¹⁹⁵⁾。また、Chibaらは肝硬変患者で利尿剤使用時には亜鉛の尿中排泄が増加することから、亜鉛補充が有用であると報告している¹⁰⁵⁾。

さらに、C型肝炎患者や肝硬変患者に対し亜鉛34～136mg/日を投与し、肝線維化予防^{203, 204)}や肝発癌予防^{205, 206)}が報告されている。

(2) 糖尿病(表13-2)：

糖尿病患者に対し亜鉛20～100mg/日を投与し、空腹時・食後血糖、インスリン分泌、酸化ストレス指標などの改善が見られている²⁰⁷⁻²¹⁴⁾。

Jayawardenaらは、1型糖尿病3試験、2型糖尿病22試験の計25試験についてメタ解析を行い、2型糖尿

病において、亜鉛補充療法は空腹時血糖、食後血糖、HbA1cの有意な低下をもたらすこと、亜鉛投与群とプラセボ群の比較では、HDL-コレステロール増加とトリグリセリド低下は有意差が無かったが、血中コレステロール、LDL-コレステロールは、亜鉛投与群で有意な低下が認められたと報告している²¹⁵⁾。

Capdorらは、14報3,978例のメタ解析を行い、亜鉛補充療法は、血清インスリン濃度に有意な効果を認めなかったが、空腹時血糖値は有意に減少し(-0.19±0.08 mmol/L, p=0.013)、HbA1cは減少傾向(-0.64±0.36%, p=0.072)であったと報告している。また、慢性代謝疾患(1型、2型糖尿病、メタボリック症候群、肥満)の分析では、亜鉛補充療法はより大きな血糖値の減少をもたらし(-0.49±0.11 mmol/L, p=0.001)、慢性代謝性疾患患者における高血糖の管理に亜鉛は寄与するものと思われると報告している²¹⁶⁾。

一方、コクランシステマティックレビューでは、インスリン抵抗性の成人2型糖尿病の予防における亜鉛補充療法の効果について評価したが、亜鉛補充による2型糖尿病の予防効果のエビデンスは無いと結論している²¹⁷⁾。

(3) 慢性炎症性腸疾患(表13-3)：

クローン病患者・潰瘍性大腸炎患者に対し亜鉛23～98.7mg/日を投与し、免疫に関与する血中サイムリン値の増加、NK細胞活性の低下、腸管透過性の正常化が見られている²¹⁸⁻²²³⁾。

(4) 腎不全・透析(表13-4)：

腎不全・透析患者に対し亜鉛50mg/日を投与し、血清亜鉛値の増加、栄養不良の改善、血清ホモシステイン値の有意な減少が見られている^{224, 225)}。また、小児透析患者に亜鉛11～22mg/日を投与し、血清亜鉛値および体格指数(BMI)の増加、血清レプチン値の減少が見られている²²⁶⁾。

4. 亜鉛投与の有害事象

・亜鉛投与による有害事象として、嘔気・嘔吐、腹痛などの消化器障害、血清腓酵素(アミラーゼ、リパーゼ)の上昇、銅欠乏による貧血・神経障害、鉄欠乏による貧血が報告されている。

・したがって亜鉛投与中は、血清亜鉛値および血清銅値や血清鉄値を経時的(数か月毎)に測定することが必要である。

亜鉛補充投与で、消化器症状(嘔気、腹痛)、血清腓酵素(アミラーゼ、リパーゼ)上昇はよく見られる有害事象・副作用である²²⁷⁾。しかしこれらの症状・所見はいずれも軽度で、重篤なものは稀で、服薬中止に至ることはほとんどない。血清腓酵素の上昇も全く無症状で、いわゆる急性腓炎ではなく、経過観察だけでよいとされている²²⁸⁾。Wilson病では、銅欠乏による神経症状発現の報告がある²²⁹⁻²³¹⁾。

注意すべきことは、亜鉛投与で銅欠乏をきたすことがある。亜鉛の長期大量経口投与は銅の腸管での吸収を阻害するのが原因である。銅欠乏で白血球減少も生じる²³²⁻²⁵⁵⁾。亜鉛投与により銅欠乏をきたした報告例を表14に示す。基礎疾患は、多岐にわたっている。投与量は亜鉛として1～3歳で8～24mg/日、成人では110～200mg/日であり、投与期間は1か月～5年であった。

銅欠乏発現時の血清銅値は10μg/dL未満の症例が多く、血清亜鉛値は190～250μg/dLの症例が多かった。これらのことから、血清銅が20～30μg/dL、血清亜鉛値が200μg/dLを超える場合には、銅欠乏に注意する必要がある。

また、稀ではあるが、亜鉛投与によって腸管における鉄の吸収阻害が起こり鉄欠乏になることがある²⁵⁶⁾。血清鉄濃度の減少²²⁷⁾、血清フェリチン値の低下²⁵⁷⁾、血清セルロプラスミン減少によるferroxidase活性の減少²⁵⁸⁾などが報告されている。したがって、銅と同様に鉄欠乏に関しても注意する必要がある。

日本臨床栄養学会が定める利益相反に関する開示事項はありません。

表 13 基礎疾患の改善を目的に行う亜鉛投与の治療効果

表 13-1 慢性肝疾患

著者名 国名	発表年	基礎疾患・ 対象特性	症状・所見	対象者数	年齢	投与前			投与後		対照
						血清亜鉛値 (μg /dL)	投与量 (亜鉛量：mg/日)	投与期間	血清亜鉛値 (μg /dL)	改善（率）	
Katayama ¹⁹⁵⁾ 日本	2014	肝硬変	高アンモニア血症 ($88.3 \pm 43.6\mu\text{g}$ / dL) 低亜鉛血症	7	64.3 ± 7.1	55.1 ± 8.1	150	12 週	120 前後	血清アンモニア値の有意 な低下, 血清亜鉛値の有意な増加	プラセボ 5 例
Chiba ¹⁰⁵⁾ 日本	2013	肝硬変	利尿剤使用時の 低亜鉛血症	17	67.3 ± 13.7	47.8 ± 10.5	34 ～ 51 または 45 ～ 136	3 か月以上	70.3 ± 21.4	亜鉛併用により血清亜鉛 値の増加	利尿剤使用 のみ 13 例
Reding ¹⁹⁶⁾ ベルギー	1984	肝硬変	肝性脳症	10	52.1 ± 9.9	64.5 ± 21.0	178.5	7 日	109.0 ± 21.5	精神神経機能検査（トレ イルメイキングテスト）が 有意に改善	プラセボ 12 例
Riggio ¹⁹⁷⁾ イタリア	1991	肝硬変	肝性脳症	15	47 ～ 71	29.9 ± 8.4	136.4	10 日	47.8 ± 15.0	精神神経機能検査（ナン バーコネクションテスト） 有意な改善は認められな かった	プラセボ 交叉試験
Marchesini ¹⁹⁸⁾ イタリア	1996	肝硬変	肝性脳症	8	39 ～ 68	68 ± 14	136.4	3 か月	109 ± 25	ナンバーコネクションテス トなどの脳症指標の有意 な改善	亜鉛非投与 8 例
Takuma ¹⁹⁹⁾ 日本	2010	肝硬変	肝性脳症 低亜鉛血症 高アンモニア血症	39	66.4 ± 5.7	48.9 ± 9.3	51	6 か月	72.3 ± 17.2	血中アンモニア値の有意 な低下, ナンバーコネク ションテストなどの脳症指 標の有意な改善	亜鉛非投与 40 例
高口 ²⁰⁰⁾	2013	肝硬変	肝性脳症 低亜鉛血症 高アンモニア血症	16	69 ± 8	44.9 ± 9	34 ～ 102	3 か月	69 ± 23	血中アンモニア値の有意 な低下（投与前 107 ± 61 から投与後 82 ± 39 ）, 血 中亜鉛濃度の有意な増 加, 亜鉛 102mg/日投与 では血中亜鉛濃度が平均 81 μg /dL まで増加した	なし
高松 ²⁰³⁾	2004	慢性肝疾患 (B 型, C 型肝炎, 肝硬変)	肝線維化予防 線 維 化 マーカ ー (7S- コラーゲン, IV 型コラーゲン, ヒアルロン酸)	47 ①微増群 21 ②著増群 26	① 58 ± 11 ② 62 ± 9	① 55 ± 8 ② 55 ± 7	34	1 年	① 69 ± 16 ② 87 ± 18	血中亜鉛著増群では 7S- コラーゲン, IV 型コラー ゲンの有意な低下	亜鉛非投与 10 例
高橋 ²⁰⁴⁾	2007	慢性肝疾患 (C型肝炎, アルコール性肝炎)	肝線維化予防 線 維 化 マーカ ー (7S- コラーゲン, IV 型コラーゲン, ヒアルロン酸), TIMP-1, 2	12 ①非増加群 5 ②増加群 7	① 60 ～ 74 ② 61 ～ 76	対照群も 含めた全例 52.5 ± 11.4	34	24 週	亜鉛投与群 69.1 ± 23.5 増加群 83.1 ± 19.9	亜鉛増加群のみ IV 型コ ラーゲン, TIMP-1 が有 意に低下	亜鉛非投与 5 例
Katayama ²⁰⁵⁾ 日本	2011	慢性肝疾患 (C型肝炎)	肝発癌予防	21	68.7 ± 6.5	58.0 ± 8.6	34 ～ 136	3 年	75 ～ 90	亜鉛投与後の血清亜鉛値 80 μg /dL 以上に上昇した 群が発癌率および死亡率 が有意に低下	亜鉛非投与 16 例
Matsuoka ²⁰⁶⁾ 日本	2009	慢性肝疾患 (C型肝炎, 肝硬変)	肝発癌予防	32 64 μg /dL 以上の増加群 15 未満の不変・低値群 17	55.9 26 ～ 72	64.0 41 ～ 88	34	5 年	記載なし	5 年間の肝 癌 累 積 発 症 率は血清亜鉛増加群 0% (0/15), 不 変 ・ 低 値 群 26% (4/17 例) であった	亜鉛非投与 30 例

表 13-2 糖尿病

著者名 国名	発表年	基礎疾患・ 対象特性	症状・所見	対象者数	年齢	投与前			投与後		対照
						血清亜鉛値 (μg /dL)	投与量 (亜鉛量：mg/日)	投与期間	血清亜鉛値 (μg /dL)	改善（率）	
Hashemipour ²⁰⁷⁾ イラン	2009	メタボリックシンドローム	肥満	60	9.1 ± 1.1 6 ～ 10	77.7 (11.88 μmol /L)	20	8 週	88.1 (13.47 μmol /L)	空腹時血糖，インスリン，インスリン抵抗性（HOMA-IR）が有意に低下	プラセボ 交叉試験
Khan ²⁰⁸⁾ インド	2013	2 型糖尿病	血糖，HbA1C， 高感度 CRP 微量アルブミン尿症	27	56.3 ± 6.6	記載なし	50	12 週	記載なし	亜鉛投与により空腹時血糖，食後血糖，HbA1C，高感度 CRP，尿中微量アルブミン排泄が有意に低下	経口糖尿病薬 単独 27 例
Maruthur ²⁰⁹⁾ 米国	2015	糖尿病のない健常人 SLC30A8 遺伝子多形 ① RR ホモ型 ② RW/WW 型	インスリン分泌	① 23 ② 32	① 52 ± 10 ② 52 ± 9.9 21 ～ 70	① 69.3 (10.6 μmol /L) ② 70.0 (10.7 μmol /L)	100	14 日	① 86.3 (13.2 μmol /L) ② 88.3 (13.5 μmol /L)	亜鉛投与は早期にインスリン分泌を改善し，糖尿病リスクの軽減と予防に有益	なし
Chu ²¹⁰⁾ オーストラリア	2015	2 型糖尿病	サイトカイン (IL-1 β , IL-6, TNF- α)	①亜鉛群 11 ②亜鉛 + 亜麻仁油群 9	65.1 ± 8.0	83.7 (12.8 μmol /L)	40	12 週	記載なし	亜鉛投与群では TNF- α 遺伝子発現が有意に増加	プラセボ 10 例 亜麻仁油 10 例
Parham ²¹¹⁾ イラン	2008	2 型糖尿病	微量アルブミン尿症	21	52.0 ± 9.3	76.0 ± 16.0	30	3 か月	93.0 ± 20.0	亜鉛投与群で血清亜鉛値の有意な増加と尿中アルブミン排泄の有意な減少	プラセボ 21 例 交叉試験
Roussel ²¹²⁾ フランス	2003	2 型糖尿病	酸化ストレスマーカー (チオバルビツール酸反応物質； TBARS)	27	51.5 ± 1.62	73.9 (11.3 μmol /L)	30	6 か月	89.6 (13.7 μmol /L)	亜鉛投与により酸化ストレス指標の血漿中チオバルビツール酸反応物質（TBARS）が有意に減少	プラセボ 29 例
Faure ²¹³⁾ フランス	1995	1 型糖尿病	網膜症あり 網膜症なし	10 8	32.2 ± 8.1	数値の記載なし 図のみ	30	3 か月	数値の記載なし 図のみ	血漿亜鉛の増加量は，網膜症あり群 17 μg /dL，網膜症なし群 34.6 μg /dL，亜鉛投与により脂質過酸化が減少	プラセボ 18 例
Heidarian ²¹⁴⁾ イラン	2009	2 型糖尿病 Parham らと同じ試験集団	微量アルブミン尿症 血清ホモシステイン高値	21	52.0 ± 9.3	76.0 ± 16.0	30	3 か月	93.0 ± 20.0	亜鉛投与により血清ホモシステイン値が有意に減少，葉酸値とビタミン B ₁₂ 値が有意に増加	プラセボ 21 例 交叉試験

表 13-3 炎症性腸疾患

著者名 国名	発表年	基礎疾患・ 対象特性	症状・所見	対象者数	年齢	投与前			投与後		対照
						血清亜鉛値 (μg /dL)	投与量 (亜鉛量：mg/日)	投与期間	血清亜鉛値 (μg /dL)	改善（率）	
Brignola ²¹⁸⁾ イタリア	1993	クローン病	血漿亜鉛低値 血漿サイムリン低値	18	36 ± 4	数値の記載なし	13.6 ～ 45.4	3 か月	数値の記載なし	45.4mg/日投与群のみ亜鉛低値とサイムリン低値が改善した	プラセボ 9 例
van de Wal ²¹⁹⁾ オランダ	1993	クローン病 潰瘍性大腸炎	軽度～中等度疾患活動性 ナチュラルキラー(NK)細胞活性	13	40	79.8 (12.2 μmol /L)	98.7	4 週	88.3 (13.5 μmol /L)	NK 細胞活性を低下	プラセボ 交叉試験
Belluzzi ²²⁰⁾ カナダ	1994	クローン病	血漿亜鉛低値 血漿脂肪酸，赤血球脂肪酸低値	20	48 ± 10	72 ± 8	45.4	6 週	114 ± 10	赤血球膜の長鎖脂肪酸組成の異常を是正した（脂質過酸化の防御）	健常人 20 例
戸田 ²²¹⁾	1997	クローン病	血清亜鉛低値 血清アルブミン(Alb)低値 血清 CRP 高値	10 ① Alb 3.5 以下 4 ② Alb 3.5 超 6	30.2 ± 7.1	① 53.5 ± 6.25 ② 48.4 ± 3.29	23	4 週	① 63.5 ± 3.51 ② 84.8 ± 6.99	Alb 3.5g/dL 以上の症例で血清 Alb，亜鉛の増加傾向と CRP 値の低下傾向	なし
Sturniolo ²²²⁾ イタリア	2001	クローン病	腸透過性の亢進 ラクツロース / マニトール比 (L/M 比)	12	33 ± 11	96.4 (14.74 μmol /L)	75	8 週	133.5 (20.42 μmol /L)	L/M 比は有意に低下し，9 例が正常化，12 か月の追跡調査で，10 例が腸透過性が正常で再発なし，1 例で再発	なし
Cragg ²²³⁾ 英国	2005	回腸瘻施行患者	亜鉛トランスポーター SLC30A1, SLC30A5, SLC39A4	18	33 ～ 76	112.5 (17.2 μmol /L)	25	14 日	130.8 (20.0 μmol /L)	回腸粘膜の SLC30A1，A5，SLC39A4mRNA 発現低下	プラセボ

表 13-4 腎不全・透析

著者名 国名	発表年	基礎疾患・ 対象特性	症状・所見	対象者数	年齢	投与前		投与後		対照	
						血清亜鉛値 (μg /dL)	投与量 (亜鉛量：mg/日)	投与期間	血清亜鉛値 (μg /dL)		改善（率）
Chevalier ²²⁴⁾ 米国	2002	腎不全・透析 (高血圧, 糖尿病, 慢性糸球体腎炎, 腎盂腎炎, 全身性エリテマトーデス)	栄養不良 血清コレステロール低値	10	46.7	79	50	90 日	96	栄養摂取量（蛋白, カロリー）, 血清コレステロールの増加	プラセボ 10 例
Pakfetrat ²²⁵⁾ イラン	2013	末期腎疾患・透析	血清亜鉛 70 μg /dL 未満の 亜鉛欠乏症	50	49.8 $\pm$ 15.9	56.9 $\pm$ 13.9	50	6 週	120.8 $\pm$ 26.9	血清ホモシステイン値が有意に減少	プラセボ 47 例
El-Shazly ²²⁶⁾ エジプト	2015	慢性腎不全・小児透析 (閉塞性尿路疾患, 糸球体腎炎)	食欲不振 肥満度指数 (BMI) 血清レブチン高値	40	13.8 $\pm$ 3.1	53.2 $\pm$ 8.15	11 $\sim$ 22	90 日	90.75 $\pm$ 12.2	肥満度指数 (BMI) の有意な増加, 血清レブチン値の有意な低下	プラセボ 20 例

表 14 亜鉛投与により銅欠乏（血清銅低値）が認められた報告例

著者名 国名	発表年	基礎疾患	年齢	性	投与理由	亜鉛投与量 (mg/日)	投与期間 発現までの 期間	症状	症状発現時の血清中濃度		処置・経過	著者の考察
									銅	亜鉛		
da Silva-Junior ²²⁹⁾ ブラジル	2011	Wilson 病	44 歳男性		ペニシラミンの副 作用のため変更	150	15 年	末梢性神経障害： 足の上行性しびれ, 下 肢の接触, 針刺激の知 覚減退	3 μg /dL (正常値:80-155)	311 μg /dL (正常値:70-114)	亜鉛投与を中止, 中止 4 か月後に 血清銅値は 37 μg /dL, 亜鉛値は 123 μg /dL まで回復	
Cortese ²³⁰⁾ イタリア	2011	Wilson 病	27 歳女性		ペニシラミンの副 作用のため変更	136 $\rightarrow$ 272	10 年	好中球減少, 大赤血球 性貧血 末梢性神経障害： 無力症, 手足末端部 の感覚異常・消失, 下 垂足	5 μg /dL (正常値:65-160)	記載なし	硫酸亜鉛用量を 600mg/日に減量 し, その後酢酸亜鉛 150mg/日に 変更して血算は正常化し, 血清銅値 64 μg /dL まで回復	Wilson 病の亜鉛による長期 投与では銅欠乏症に注意し, 尿中銅は 50 $\sim$ 125 μg /日に 維持すべきである
Porter ²³²⁾ 英国	1977	セリアック病	59 歳女性		既治療に 無効のため	150	15 か月	低色素性大球性貧血, 好中球減少 (Hb 5.2g/dL, WBC 2,200/mL, 好中球 4%)	40 μg /dL (正常値:80-140)	84 μg /dL (正常値:50-120)	亜鉛投与中止, 硫酸銅 4mg/日を 12 日間経口投与により血清銅が改善・ 正常化, 4 週間には血液像正常	現在の用量 220mg $\times$ 3 回/ 日は長期投与には多すぎる. 10mg 又は 20mg カプセル 剤が必要と思われる
Prasad ²³³⁾ 米国	1978	鎌状赤血球貧血	26 歳男性		亜鉛欠乏の疑い, 左脚足首内側潰 瘍の治療	150 $\rightarrow$ 200	2 年 1 か月	小赤血球症 (小赤血球 性貧血), 白血球減少 (好中球減少)	血漿中 50 μg /dL 未満 (正常値:116 $\pm$ 19)	血漿中 200 $\sim$ 250 μg /dL (正常値:113 $\pm$ 13.6)	亜鉛投与中止, 硫酸銅 1mg/日を 10 日間経口投与, その後 0.5mg/日継 続により血漿銅値が回復	
Patterson ²³⁴⁾ 米国	1985	前立腺障害	57 歳男性		前立腺障害の 治療	450	2 年	巨大鉄芽球性貧血 (Hb 5.1 $\Rightarrow$ 10.0g/dL)	4 μg /dL (正常値:70-90)	320 μg /dL (正常値:50-160)	亜鉛投与中止, 83 日目に血清銅 104 μg /dL, Hb 14.4g/dL に回復	英文論文における亜鉛誘発 銅欠乏による鉄芽球性貧血 の最初の報告である
Simon ²³⁵⁾ 米国	1988	倦怠感, のどの傷	44 歳男性		前立腺炎の予防	200 $\sim$ 300	2 年	鉄芽球性貧血 (Hb 9.0g/dL) 白血球数 2,000	15 μg /dL (正常値:70-155)	262 μg /dL (正常値:50-160)	中止 7 週後に全て正常に復した	
Hoffman ²³⁶⁾ 米国	1988	口, 舌のアフタ性 潰瘍, 疼痛	35 歳女性		ステロイドで改善 したが, 再発	100 $\sim$ 150	10 か月後	銅欠乏	15 μg /dL (基準値:75-145)	144 μg /dL (基準値:66-110)	亜鉛投与中止, 塩化銅を静脈内投与 し回復	
Forman ²³⁷⁾ 米国	1990	統合失調症	34 歳男性		怒りをコントロー ルする試みとして 亜鉛投与	1,000 $\sim$ 2,000	数か月	鉄芽球性貧血	0.16 μmol /L (正常値:11.0-22.0) 換算：1.0 μg /dL (69.9-139.8)	23.4 μmol /L (正常値:11.5-18.5) 換算：153.0 μg /dL (75.2-121.0)	硫酸銅 2mg/日経口投与 10 週後に 正常化	特殊な薬剤として亜鉛を使用 する場合, 亜鉛用量が 150mg/日又はそれ以上処 方する際には極度に注意す べきである
Gyorffy ²³⁸⁾ 米国	1992	脳卒中, 痙攣の既往	58 歳男性		栄養士の助言	810	18 か月以上	小赤血球性貧血	23 μg /dL (基準値:70-155)	>300 μg /dL (正常値:55-140)	亜鉛投与中止, 4 $\sim$ 8 週後に回復	

著者名 国名	発表年	基礎疾患	年齢 性	投与理由	亜鉛投与量 (mg/日)	投与期間 発現までの 期間	症状	症状発現時の血清中濃度		処置・経過	著者の考察
								銅	亜鉛		
Summerfield ²³⁹⁾ 米国	1992	背骨の高度湾曲 圧搾損傷	30 歳男性	褥瘡性潰瘍 (床ずれ)の予防	152	1 年 10 か月	銅欠乏性貧血 Hb 5.5g/dL	9.66 μmol/L 換算：54 μg/dL (正常値：70-155)	35.8 μmol/L 換算：200 μg/dL (正常値：60-130)	亜鉛投与中止，銅補充 1.2mg/ 日静 注 7 日間，銅補充開始 22 日後 Hb 10.8g/dL に回復，骨髓検査で細胞 質空胞変性は殆ど消失	
Botash ²⁴⁰⁾ 米国	1992	4 歳の兄が 腸性肢端皮膚炎	13 か月女児	予防的投与	16 ～ 24	7 か月	銅欠乏 Hb 7.2g/dL X 線所見： 膝の軽度骨減少	検出せず (検出限界:1.6μmol/L) 換算：10.2 μg/dL	36.7 μmol/L (正常値:9.2-19.9) 換算：239.9 μg/dL (60.1-130.1)	亜鉛投与中止，塩化銅 600 μg/日を 2か月静注し，1 年後に症状消失	母乳中の亜鉛 2.9 μmol/L， 銅 2.7 μmol/L と正常であつ た．乳児への亜鉛投与に際 しては，定期的な銅と亜鉛， 微量元素の検査が必要で ある
Fiske ²⁴¹⁾ 米国	1994	なし	25 歳男性	皮膚の治療， 風邪の予防	300 ～ 600 来院前の1か月間は 1,600	18 か月	鉄芽球性貧血	30 μg/dL (正常値:51-160)	254.5 μg/dL (正常値:55-140)	亜鉛投与中止，6 週後に回復	
Igic ²⁴²⁾ 米国	2002	ざ瘡	27 歳男性		110 ～ 130	1 年	貧血 (Hb 5.0g/dL) 好中球減少	10 μg/dL (基準値:75-145)	318 μg/dL (基準値:66-110)	硫酸銅 2mg/日静注，2 ～ 10mg/日 経口投与により 3か月後に正常化	亜鉛補充の有益性と有害 性，亜鉛と銅の拮抗関係に ついて，医師と患者でコミュ ニケーションが重要である
Salzman ²⁴³⁾ 米国	2002	ざ瘡	17 歳男性		50 → 300	6 ～ 7 か月	貧血 (Hb 9.6g/dL) 白血球，好中球減少	12 μg/dL (基準値:90-235)	亜鉛中止 1か月後 195 μg/dL (基準値 5 歳～17 歳:50-90)	亜鉛中止 6か月後，血清亜鉛 111 μg/ dL，血清銅 98 μg/dL と回復	
Kumar ²⁴⁴⁾ 米国	2003	5 年間進行性の歩 行困難，1 年前か ら杖を使用 足と手の感覚異常	65 歳男性	風邪の予防	200 ～ 400	22 年	銅欠乏による 骨髓障害	45 μg/dL (正常値:75 ～ 145)	151 μg/dL (正常値:66-110) 尿中亜鉛排泄量 4,264 μg(正 常値:300-600)	亜鉛を中止し，グルコン酸銅 2mg/日 経口投与により全て正常化，血清銅 108 μg/dL，血清亜鉛 95 μg/dL	(論文中では血清銅 0.45 μg/dL (正常値:0.75-1.45 μg/dL) となっ ているが，μg/mL の間違い と思われるので修正した)
Hein ²⁴⁵⁾ 米国	2003	近医にて左わき腹 痛，上腹部痛，悪 心，嘔吐，食欲不 振，浮腫を訴える	22 歳女性	脂性皮膚， ざ瘡に亜鉛が 良いと信じて 服用	256	12 か月	銅欠乏性貧血 (Hb: 7.4 → 4.7g/dL) 白血球 1,700 重症ネフローゼ	<10 μg/dL (正常値：75-145)	238 μg/dL (正常値：66-110)	銅補充 (静注，経口)，退院 4 週後に 白血球 1,600，好中球 35%，持続性 尿蛋白と悪化した．患者は亜鉛継続 は否定したが，血清銅は <10 μg/dL と低値，亜鉛は 322 μg/dL と高値の ままであった．	患者はその後，来院しなく なった．
Irving ²⁴⁶⁾ カナダ	2003	Hallervorden- Spatz 症候群	19 歳女性	サプリメント	100 ～ 120	5 年	貧血 (Hb 4.9g/dL) 白血球，好中球減少	0.3mol/L (基準値:11.3-25.2) 換算：1.9 μg/dL (71.8-160.1)	34.7mol/L (基準値:9.2-15.4) 換算：226.9 μg/dL (60.1-100.7)	亜鉛中止 4 週後より 6か月後，血清 亜鉛 111，血清銅 98 と回復	
Greenberg ²⁴⁷⁾ 米国	2004	脊髄障害 介助なしに歩行・ 起き上がり困難	52 歳女性		尿中亜鉛排泄量約 20mg/日から摂取 量を推定すると 50 ～ 200	不明	貧血 白血球，好中球減少	<20 μg/dL (基準値:45-220)	210.8 μg/dL (基準値:58-106)	銅 2.5mg/日 経口投与により 2か月 後に血清銅は正常化	
Willis ²⁴⁸⁾ 米国	2005	①手足のしびれ ②皮膚炎 ③手足のしびれ 番号は症例番号	① 47 歳男性 ② 21 歳男性 ③ 42 歳男性	①不明 ②腸性肢端皮 膚炎 ③ポリグリッ 歯科用クリーム	①不明 ② 600 ③不明	①不明 ② 5 年 ③ 4～5 年	貧血 好中球減少	① 8 μg/dL ② <15 ③ <10 (基準値:①③ 70-145, ② 70-140)	① 193 μg/dL ② 145 ③ 428 (基準値:①③は 66-110, ②は 55-150)	①③亜鉛，クリームを中止し，硫酸 銅投与により改善．②亜鉛中止によ り回復	腸性肢端皮膚炎の典型的 な処方用量は 50～150mg/ 日であるが，症例 ②は 600mg/日により症状がコン トロールされていた
Rowin ²⁴⁹⁾ 米国	2005	歩行困難， 手足のしびれ	53 歳女性	サプリメント	200 ～ 400	1 年以上	神経症状 汎血球減少	7 μg/dL (正常値:70-155)	228 μg/dL (正常値:66-110)	亜鉛投与中止，塩化銅 2.0mg を静 脈内投与，その後，硫酸銅 2.0mg/ 日経口投与し回復，しかし運動障害 は残存した	
Yaldizli ²⁵⁰⁾ ドイツ	2006	透析 無尿，慢性腎不全 歩行困難	61 歳女性	透析時の亜鉛 補充	週 3 回の透析時に 亜鉛 140mg/日を 静脈栄養に添加	特定できず	銅欠乏性骨髓障害 大赤血球性高色素性 貧血	50 μg/dL (正常値:65-165)	35 μmol/L (正常値:9.2-18.4) 換算：228.8 μg/dL (60.2-120.3)	貧血を合併した銅欠乏性骨髓障害 と診断し亜鉛を中止，グルコン酸銅 600mg/日注入，2 週後には，血清 亜鉛 9.5 μmol/L，血清銅 129 μg/dL と正常化し，神経症状改善，7 か月 後介助なしに歩行可能となった	
永春 ²⁵¹⁾ 日本	2009	重症心身障害	3 歳 6 か月 女児	亜鉛欠乏による 皮膚炎	8.08	10 か月	貧血 好中球減少	11 μg/dL (正常値:90.1-131.9)	235 ～ 159 μg/dL (正常値:69-87)	銅含有量の多いラコール(0.125mg/100mL) を 0.625mg 銅/日，ココア (0.25mg 銅/日) を内服により回復	

著者名 国名	発表年	基礎疾患	年齢	性	投与理由	亜鉛投与量 (mg/日)	投与期間 発現までの 期間	症状	症状発現時の血清中濃度		処置・経過	著者の考察
									銅	亜鉛		
河合 ²⁵²⁾ 日本	2009	認知症, 高血圧, 糖尿病 嚥下障害にて胃瘻 造設	95 歳女性		胃潰瘍, 亜鉛低下症の 治療	34	1 年 11 か月	貧血 (4.3g/dL) 白血球減少 (1600/mm ³)	5 μg/dL 未満	113 μg/dL	銅含有量の多い純ココア粉末 (Cu: 0.57 ~ 0.76mg/日) 投与により改善	
Hedera ²⁵³⁾ 米国	2009	歯科用クリームの 使用歴 7 ~ 25 年	33 歳 ~ 69 歳 11例(男性8例, 女性3例)			亜鉛曝露量 600~1,700mg/日	4 ~ 18 年	神経障害 歩行困難 汎血球減少 貧血	2 ~ 29 μg/dL	121 ~ 198 μg/dL	歯科用クリーム使用中止後, 銅 67 ~ 117 μg/dL, 亜鉛 78 ~ 126 μg/dL と正常化.	これまで高亜鉛血症の原因・ 由来は不明であったが, 歯 科用クリームに含まれる亜 鉛が原因であることが判明 した. 歩行困難は改善傾向 あるものの依然残存した.
旅 ²⁵⁴⁾ 日本	2013	① ANCA 関連腎 炎, 腎不全, 心不全 ②脳梗塞 ①②とも摂食障害 のため胃瘻造設	① 82 歳男性 ② 75 歳男性		①亜鉛補充 ②口内炎	34	① 3 か月 ② 2 年	銅欠乏 ①貧血の増悪, 白血球減少 ②貧血の増悪, 白血球減少	① 5 μg/dL ② 7 μg/dL		ポラプレジンク (亜鉛) 中止により貧 血, 白血球数, 血清銅の改善が見ら れた.	経腸栄養管理の患者にポラ プレジンク投与の際は, 亜 鉛, 銅の摂取量, 摂取比 率に注意し, このような副 作用 (銅欠乏) が起こらな いよう考慮すべきである.
Duncan ²⁵⁵⁾ 英国	2015	亜鉛欠乏症 処方前の血清亜鉛 値が測定されてい たのは 43 例 /70 例 (61%) で, そ のうち 37 例が低 値であった	記載なし		52 例中 21 例 (43%) は 亜鉛欠乏症, 19 例 (38%) は 皮膚障害, 4 例 (8%) は栄養不 良, 1 例はアル コール中止の支 援, 1 例は脱毛 症が処方理由 であり, 29 例 の処方理由は 不明であった.	調査した70例中 処方用量が記録 されていたのは 52例であった 20mg/日 1例 45mg/日 3例 50mg/日 3例 90mg/日 12例 100mg/日 1例 135mg/日 28例 150mg/日 3例 180mg/日 1例	記載なし	貧血, 好中球減少, 神 経障害が 13 例に認め られた 発現時の用量が分かっ たのは, 90mg/日1 例, 135mg/日2 例	測定されていたのは 2 例 のみで, 2 例とも低値 3.1 μmol/L, 7.0 μmol/ L であった (基準値下限: 男性 10 μmol/L, 女性 10.7 μmol/L) 3.1 × 63.5=19.7 μg/dL 7.0 × 63.5=44.5 μg/dL	記載なし	8 例については亜鉛投与を中止した のかどうかの情報がなかった.	

注：換算値：分子量を Cu 63.546, Zn 65.38として著者が換算した.

Ⅹ. 引用文献

- Lee HH, Prasad AS, Brewer GJ, Owyang C: Zinc absorption in human small intestine. *Am J Physiol*, **256**:G87-G91 (1989)
- Krebs NF: Overview of zinc absorption and excretion in the human gastrointestinal tract. *J Nutr*, **130**: 1374S-1377S (2000)
- Tapiero H, Tew KD: Trace elements in human physiology and pathology: zinc and metallothioneins. *Biomed Pharmacother*, **57**:399-411 (2003)
- Lichten LA, Cousins RJ: Mammalian zinc transporters: nutritional and physiologic regulation. *Ann Rev Nutr*, **29**:153-176 (2009)
- Yu YY, Kirschke CP, Huang L: Immunohistochemical analysis of ZnT1, 4, 5, 6, and 7 in the mouse

- gastrointestinal tract. *J Histochem Cytochem*, **55**:223-234 (2007)
- Cousins RJ: Gastrointestinal factors influencing zinc absorption and homeostasis. *Int J Vitam Nutr Res*, **80**:243-248 (2010)
- Wang X, Zhou B: Dietary zinc absorption: a play of Zips and ZnTs in the gut. *IUBMB Life*, **62**:176-182 (2010)
- Pecoud A, Donzel P, Schelling JL: Effect of foodstuffs on the absorption of zinc sulfate. *Clin Pharmacol Ther*, **17**:469-474 (1975)
- Walravens PA, Hambidge KM: Growth of infants fed a zinc supplemented formula. *Am J Clin Nutr*, **29**: 1114-1121 (1976)
- Spencer H, Asmussen CR, Holtzman RB, Kramer L: Metabolic balances of cadmium, copper, manganese, and zinc in man. *Am J Clin Nutr*, **32**:1867-1875 (1979)

- Spencer H, Norris C, Osis D: Further studies of the effect of zinc on intestinal absorption of calcium in man. *J Am Coll Nutr*, **11**:561-566 (1992)
- Harzer G, Kauer H: Binding of zinc to casein. *Am J Clin Nutr*, **35**:981-990 (1982)
- Flanagan P, Cluett J, Chamberlain M, Valberg L: Dual-isotope method for determination of human zinc absorption: the use of a test meal of turkey meat. *J Nutr*, **115**:111-122 (1985)
- Lykken GI, Mahalko J, Johnson PE, Milne D, Sandstead HH, Garcia WJ, Dintzis FR, Inglett GE: Effect of browned and unbrowned corn products intrinsically labelled with ⁶⁵Zn on absorption of ⁶⁵Zn in humans. *J Nutr*, **116**:795-801 (1986)
- Lonnerdal B: Dietary factors influencing zinc absorption. *J Nutr*, **130**:1378S-1383S (2000)
- Aamodt RL, Rumble WF, Johnston GS, Foster D,

- Henkin RI: Zinc metabolism in humans after oral and intravenous administration of Zn-69m. *Am J Clin Nutr*, **32**:559-569 (1979)
- Neve J, Hanocq M, Peretz A, Abi Khalil F, Pelen F, Famaey JP, Fontaine J: Pharmacokinetics study of orally administered zinc in humans: evidence for an enteral recirculation. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*, **16**:315-323 (1991)
- Struniolo GC, Montino MC, Rosetto L, Martin A, D'Ina R, D'Odorico A, Naccarato R: Inhibition of gastric acid secretion reduces zinc absorption in man. *J Am Coll Nutr*, **10**:372-375 (1991)
- Palmiter RD, Huang L: Efflux and compartmentalization of zinc by members of the SLC30 family of solute carriers. *Pflugers Arch*, **447**:744-751 (2004)
- Eide DJ: The SLC39 family of metal ion

transporters. *Pflugers Arch*, **447**:796-800(2004)

21) Jeong J, Eide DJ:The SLC39 family of zinc transporters. *Mol Aspects Med*, **34**:612-619(2013)

22) 深田俊幸:なぜ亜鉛が必要なのか?:亜鉛シグナル研究の包括的考察. 亜鉛栄養治療, **2**:37-45(2012)

23) 神戸大朋:生体機能における亜鉛トランスポーターの重要性 -亜鉛トランスポーターをめぐる最近の知見-. 亜鉛栄養治療, **1**:54-64(2011)

24) Davies NT:Studies on the absorption of zinc by rat intestine. *Br J Nutr*, **43**:189-203(1980)

25) Matseshe JW, Phillips SF, Malagelada J-R, McCall JT:Recovery of dietary iron and zinc from the proximal intestine of healthy man:studies of different meals and supplements. *Am J Clin Nutr*, **33**:1946-1953(1980)

26) Johnson WT, Evans GW:Tissue uptake of zinc in rats following the administration of zinc dipicolinate or zinc histidinate. *J Nutr*, **112**:914-919(1982)

27) Hambidge KM, Casey CE, Krebs NF:Zinc. Trace Elements in Human and Animal Nutrition, Mertz W ed, 5th Ed, *Academic Press*, 1-137(1986)

28) Spencer H, Rosoff B, Feldstein A, Cohn SH, Gusmano E:Metabolism of zinc-65 in man. *Radiat Res*, **24**:432-445(1965)

29) Davies NT, Nightingale R:The effects of phytate on intestinal absorption and secretion of zinc, and whole-body retention of Zn, copper, iron and manganese in rats. *Br J Nutr*, **34**:243-258(1975)

30) Halsted JA, Smith JC, Irwin MI:A conspectus of research on zinc requirements of man. *J Nutr*, **104**:345-378(1974)

31) Elinder C-G, Kjellstroem T, Linnman L, Pershagen G:Urinary excretion of cadmium and zinc among persons from Sweden. *Environ Res*, **15**:473-484(1978)

32) Milne DB, Canfield WK, Mahalko JR, Sandstead HH:Effect of dietary zinc on whole body surface loss of zinc:impact on estimation of zinc retention by balance method. *Am J Clin Nutr*, **38**:181-186(1983)

33) Wastney ME, Aamodt RL, Rumble WF, Henkin RI:Kinetic analysis of zinc metabolism and its regulation in normal humans. *Am J Physiol*, **251**:R398-R408(1986)

34) Aggett PJ:Aspects of neonatal metabolism of trace metals. *Acta Paediatr*, **83**(Suppl 402):75-82(1994)

35) Forssen A:Inorganic elements in the human body. I. Occurrence of Ba, Br, Ca, Cu, K, Ni, Sn, Sr, Y and Zn in the human body. *Ann Med Exp Biol Fenn*, **50**:99-162(1972)

36) Yukawa M, Amano K, Suzuki-Yasumoto M, Terai M:Distribution of trace elements in the human body determined by neutron activation analysis.

Arch Environ health, **35**:36-44(1980)

37) Prasad AS, Oberleas D:Binding of zinc to amino acids and serum proteins in vitro. *J Lab Clin Med*, **76**:416-425(1970)

38) Giroux EL, Durieux M, Schechter PJ:A study of zinc distribution in human serum. *Bioinorganic Chem*, **5**:211-218(1976)

39) Smith KT, Cousins RJ:Quantitative aspects of zinc absorption by isolated, vascularly perfused rat intestine. *J Nutr*, **110**:316-323(1980)

40) Bentley PJ, Grubb BR:Experimental dietary hyperzincemia tissue disposition of excess zinc in rabbits. *Trace Elem Med*, **8**:202-207(1991)

41) Allen JG, Masters HG, Peet RL, Mullins KR, Lewis RD, Skirrow SZ, Fry J:Zinc toxicity in ruminants. *J Comp Pathol*, **93**:363-377(1983)

42) Schiffer RB, Sunderman FW Jr, Baggs RB, Moynihan JA:The effects of exposure to dietary nickel and zinc upon humoral and cellular immunity in SJL mice. *J Neuroimmunol*, **34**:229-239(1991)

43) James LF, Lazar VA, Binns W:Effects of sublethal doses of certain minerals on pregnant ewes and fetal development. *Am J Vet Res*, **27**:132-135(1966)

44) Beer WH, Johnson RF, Guentzel MN, Lozano J, Henderson GI, Schenker S:Human placental transfer of zinc:normal characteristics and role of ethanol. *Alcohol Clin Exp Res*, **16**:98-105(1992)

45) Centeno JA, Pestaner JP, Nieves S, Ramos M, Mullick FG, Kaler SG:The assessment of trace element and toxic metal levels in human placental tissues. Metal Ions in Biology and Medicine, Collery P, Corbella J, Domingo JL, Etienne JC, Uobel JM eds, 4th Ed, 522-524(1996)

46) Foster DM, Armodt RL, Henkin RI, Berman M:Zinc metabolism in humans:a kinetic model. *Am J Physiol*, **237**:R340-R349(1979)

47) Coppen DE, Davies NT:Studies on the effect of dietary zinc dose on ⁶⁵Zn absorption in vivo and the effects of zinc status on ⁶⁵Zn absorption and body loss in young rats. *Br J Nutr*, **57**:35-44(1987)

48) 厚生労働省. 日本人の食事摂取基準 (2015 年版)

49) 厚生労働省. 平成 25 年 国民健康・栄養調査報告 (平成 27 年)

50) Chausmer A:Zinc, insulin and diabetes. *J Am Coll Nutr*, **17**:109-115(1998)

51) Christian P, West KP:Interactions between zinc and vitamin A:an update. *Am J Clin Nutr*, **68** Suppl:435S-441S(1998)

52) Schölmerich J, Löhle E, Köttgen E, Gerok W:Zinc and vitamin A deficiency in liver cirrhosis. *Hepatogastroenterology*, **30**:119-125(1983)

53) McCall KA, Huang CC, Fierke CA:Function and

mechanism of zinc metalloenzymes. *J Nutr*, **130**:1437S-1446S(2000)

54) Walsh CT, Sandstead HH, Prasad AS, Newberne PM, Fraker PJ:Zinc:Health effects and research priorities for the 1990s. *Environ Health Perspect*, **102**(Suppl 2):5-46(1994)

55) Rabbani P, Prasad AS:Plasma ammonia and liver ornithine transcarbamoylase activity in zinc-deficient rats. *Am J Physiol*, **235**:E203-E206(1978)

56) Riggio O, Merli M, Capocaccia L, Caschera M, Zullo A, Pinto G, Gaudio E, Franchitto A, Spagnoli R, D'aquilino E, Seri S, Moretti R, Cantafora A:Zinc supplementation reduces blood ammonia and increases liver ornithine transcarbamylase activity in experimental cirrhosis. *Hepatology*, **16**:785-789(1992)

57) 片山和宏:肝性脳症・高アンモニア血症に対する亜鉛補充療法－慢性肝疾患における亜鉛の意義. 医学のあゆみ, **240**:759-764(2012)

58) 児玉浩子, 小川英伸, 元山華穂子, 佐藤恭弘:亜鉛欠乏症－乳幼児から成人まで－. 小児科, **55**:341-348(2014)

59) Kawamura T, Ogawa Y, Nakamura Y, Nakamizo S, Ohta Y, Nakano H, Kabashima K, Katayama I, Koizumi S, Kodama T, Nakao A, Shimada S:Severe dermatitis with loss of epidermal Langerhans cells in human and mouse zinc deficiency. *J Clin Invest*,**122**:722-732(2012)

60) Inoue Y, Hasegawa S, Ban S, Yamada T, Date Y, Mizutani H, Nakata S, Tanaka M, Hirashima N:ZIP2 protein, a zinc transporter, is associated with keratinocyte differentiation. *J Biol Chem*, **289**:21451-21462(2014)

61) Zheng J, Kitajima K, Sakai E, Kimura T, Minegishi N, Yamamoto M, Nakano T:Differential effects of GATA-1 on proliferation and differentiation of erythroid lineage cells. *Blood*, **107**:520-527(2006)

62) 西山宗六:スポーツと貧血－亜鉛欠乏は溶血を起こさせる－. 診断と治療, **94**:2035-2038(2006).

63) Fukushima T, Horike H, Fujiki S, Kitada S, Sasaki T, Kashiwara N:Zinc deficiency anemia and effects of zinc therapy in maintenance hemodialysis patients. *Therapeutic Apheresis Dialysis*, **13**:213-219(2009)

64) Kinomoto T, Sawada M, Ohnishi Y, Yamaguchi T, Tsuge S, Ogawa S, Washizuka M, Minaguchi J, Mera Y, Takehana K:Effects of polaprezinc on morphological change of the tongue in zinc-deficient rats. *J Oral Pathol Med*, **39**:617-623(2010)

65) 池田 稔:味覚異常と亜鉛. 治療, 87(別冊):21-26(2005)

66) 児玉浩子:栄養と成長. 小児内科, **35**:386-389(2003)

67) Kaji M:Zinc in endocrinology. *Int Pediatr*, **16**:131-137(2001)

68) Hamza RT, Hamed AI, Sallam MT:Effect of

zinc supplementation on growth hormone insulin growth factor axis in short Egyptian children with zinc deficiency. *Italian J Pediatr*, **38**:21(2012)

69) Kumari D, Nair N, Bedwal RS:Dietary zinc deficiency and testicular apoptosis. Handbook of Fertility:Nutrition, Diet, Lifestyle and Reproductive Health, Watson RR ed, *Elsevier Inc*, 341-353(2015)

70) Kumari D, Nair N, Bedwal RS:Protein carbonyl, 3 β - and 17 β -hydroxysteroid dehydrogenases in testes and serum FSH, LH and testosterone levels in zinc deficient Wister rats. *Biofactors*, **38**:234-239(2012)

71) Ali H, Ahmed M, Baig M, Ali M:Relationship of zinc concentrations in blood and seminal plasma with various semen parameters in infertile subjects. *Pak J Med Sci*, **23**:111-114(2007)

72) Taravati A, Tohidi F:Association between seminal plasma zinc level and asthenozoospermia:a meta-analysis study. *Andrologia*, (Nov 5, 2015), In Press.

73) Omu AE, Al-Azemi MK, Al-Maghrebi M, Mathew CT, Omu FE, Kehinde EO, Anim JT, Oriowo MA, Memon A:Molecular basis for the effects of zinc deficiency on spermatogenesis:An experimental study in the Sprague-dawley rat model. *Indian J Urol*, **31**:57-64(2015)

74) Elmes ME, Jones JG:Ultrastructural changes in the small intestine of zinc deficient rats. *J Pathol*, **130**:37-43(1980)

75) Koo SI, Turk DE:Effect of zinc deficiency on the ultrastructure of the pancreatic acinar cell and intestinal epithelium in the rat. *J Nutr*, **107**:896-908(1977)

76) Levenson CW:Zinc regulation of food intake:new insights on the role of neuropeptide Y. *Nutr Rev*, **61**:247-249(2003)

77) Van Wouwe JP:Clinical and laboratory diagnosis of acrodermatitis enteropathica. *Eur J Pediatr*, **149**:2-8(1989)

78) Southon S, Gee J, Bayliss CE, Wyatt GM, Horn N, Johnson IT:Intestinal microflora, morphology and enzyme activity in zinc-deficient and Zn supplemented rats. *Br J Nutr*, **55**:603-611(1986)

79) Hoque KM, Sarker R, Guggino SE, Tse C-M:A new insight into pathophysiological mechanisms of zinc in diarrhea. *Ann N Y Acad Sci*, **1165**:279-284(2009)

80) Zhang B, Guo Y:Supplemental zinc reduced intestinal permeabilityby enhancing occluding and zonula occludens protein-1 (ZO-1) expression in weaning piglets. *Br J Nutr*, **102**:687-693(2009)

81) Roy SK, Behrens RH, Haider R, Akramuzzaman SM, Mahalanabis D, Wahed MA, Tomkins AM:Impact of zinc supplementation on intestinal permeability in

- Bangladeshi children with acute diarrhoea syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, **15**:289-293(1992)
- 82) Prasad AS:Zinc in human health:effect of zinc on immune cells. *Mol Med*, **14**:353-357(2008)
- 83) Liu MJ, Bao S, Galvez-Peralta M, Pyle CJ, Rudawsky AC, Pavlovicz RE, Killilea DW, Li C, Nebert DW, Wewers MD, Knoell DL:ZIP8 regulates host defence through zinc-mediated inhibition of NF-kappaB. *Cell Reports*, **3**:386-400(2013)
- 84) Yamaguchi M:Role of nutritional zinc in the prevention of osteoporosis. *Mol Cell Biochem*, **338**:241-254(2010)
- 85) Blobe GC, Schiemann WP, Lodish HF:Role of transforming growth factor β in human disease. *New Engl J Med*, **342**:1350-1358(2000)
- 86) Wintergerst ES, Maggini S, Hornig DH:Contribution of selected vitamins and trace elements to immune function. *Ann Nutr Metab*, **51**:301-323(2007)
- 87) 田中芳明, 石井信二, 浅桐公男:エビデンスに基づく病態別経腸栄養法～病態別経腸栄養剤の選び方と使い方～ 褥瘡. 静脈経腸栄養, **27**:703-710(2012)
- 88) Lansdown ABG, Mirastschijski U, Stubbs N, Scanlon E, Ågren MS:Zinc in wound healing: theoretical, experimental, and clinical aspects. *Wound Repair Regen*, **15**:2-16(2007).
- 89) Prasad AS : Effects of zinc deficiency on Th1 and Th2 cytokine shifts. *J Infect Dis*,**182** (Suppl 1) : S62-S68(2000)
- 90) Shankar AH, Prasad AS:Zinc and immune function: the biological basis of altered resistance to infection. *Am J Clin Nutr*, **68(2 Suppl)** :447S-463S(1998)
- 91) Ukita T, Oidov B, Kawada E, Ohyama Y, Morita T, Tamura J:Serum zinc deficiency increases susceptibility to infection in older patients who have long-term hospitalizations. *Biomed Res Trace Elements*, **19**:260-264(2008)
- 92) Maverakis E, Fung MA, Lynch PJ, Draznin M, Michael DJ, Ruben B, Fazel N:Acrodermatitis enteropathica and an overview of zinc metabolism. *J Am Acad Dermatol*, **56**:116-124(2007)
- 93) Nakano H, Nakamura Y, Kawamura T, Shibagaki N, Matsue H, Aizu T, Rokunohe D, Akasaka E, Kimura K, Nishizawa A, Umegaki N, Mitsuhashi Y, Shimada S, Sawamura D:Novel and recurrent nonsense mutation of the SLC39A4 gene in Japanese patients with acrodermatitis enteropathica. *Br J Dermatol*, **161**:184-186(2009)
- 94) Itsumura N, Inamo Y, Okazaki F, Teranishi F, Narita H, Kambe T, Kodama H:Compound heterozygous mutations on SLC30A2/ZnT2 results in low milk zinc concentrations:A novel mechanism for zinc deficiency in a breast-fed infant. *PLoS One*, **8**:e64045(2013)
- 95) Itabashi K, Saito T, Ogawa Y, Uetani Y:Incidence and predicting factors of hypozincemia in very-low-birth-weight infants at near-term postmenstrual age. *Biol Neonate*, **83**:235-240(2003)
- 96) 倉澤隆平, 久堀周次郎:地域住民にみる亜鉛欠乏の実態と亜鉛の有効性. *Trace Nutrients Res*, **25**:1-7(2008)
- 97) 上瀬英彦:在宅高齢者と亜鉛. 臨床栄養, **99**:59-64(2001)
- 98) 厚生労働省:平成 19 年～ 23 年国民健康・栄養調査結果特別集計<妊婦・授乳婦別データ>
- 99) Reinhold JG, Nasr K, Lahimgarzadeh A, Hedayati H: Effects of purified phytate and phytate-rich bread upon metabolism of zinc, calcium, phosphorus, and nitrogen in man. *Lancet*, **1**:283-288(1973)
- 100) Solomons NW, Jacob RA, Pineda O, Viteri F: Studies on the bioavailability of zinc in man. II. Absorption of zinc from organic and inorganic sources. *J Lab Clin Med*, **94**:335-343(1979)
- 101) Prasad AS, Halsted JA, Nadimi M:Syndrome of iron deficiency anemia, hepatosplenomegaly, hypogonadism, dwarfism and geophagia. *Am J Med* **31**:532-546(1961)
- 102) Nishiyama S, Inomoto T, Nakamura T, Higashi A, Matsuda I:Zinc status relates to hematological deficits in women endurance runners. *J Am Coll Nutr*, **15**:359-363(1996)
- 103) 西山宗六:血液疾患と亜鉛－とくにスポーツ競技者の亜鉛欠乏性貧血について－. 治療, **87**(別冊):27-31(2005)
- 104) 荒川泰行, 森山光彦, 田中直英:消化器疾患と微量元素. 臨床消化器科, **18**:81-91(2003)
- 105) Chiba M, Katayama K, Takeda R, Morita R, Iwahashi K, Onishi Y, Kita H, Nishio A, Kanno T, Saito T, Maeda K, Naito M, Michida T, Ito T: Diuretics aggravate zinc deficiency in patients with liver cirrhosis by increasing zinc excretion in urine. *Hepatol Res*, **43**:365-373(2013)
- 106) 片山和宏:肝硬変における亜鉛代謝:利尿剤に注目して. 日門亢会誌, **21**:110-112(2015)
- 107) Sengupta S, Wroblewski K, Aronsohn A, Reau N, Reddy KG, Jensen D, Te H:Screening for zinc deficiency in patients with cirrhosis:When should we start? *Dig Dis Sci*, **60**:3130-3135(2015)
- 108) 森山光彦, 松村 寛, 田中直英, 荒川泰行:C型慢性肝疾患における亜鉛代謝. *Biomed Res Trace Elements*, **18**:20-25(2007)
- 109) Iwata K, Enomoto H, Nishiguchi S, Aizawa N, Sakai Y, Iwata Y, Tanaka H, Ikeda N, Takashima T, Saito M, Imanishi H, Iijima H, Tsuda Y, Higuchi K: Serum zinc value in patients with hepatitis virus-related chronic liver disease:association with the histological degree of liver fibrosis and with the severity of varices in compensated cirrhosis. *J Clin Biochem Nutr*, **55**:147-152(2014)
- 110) Kang YJ, Zhou Z:Zinc prevention and treatment of alcoholic liver disease. *Mol Aspects Med*, **26**:391-404(2005)
- 111) 板東 浩:糖尿病と亜鉛. 治療, 87(別冊):77-82(2005)
- 112) Walter RM, Uriu-Hare JM, Olin KL, Oster MH, Anawalt BD, Critchfield JW, Keen CL:Copper, zinc, manganese, and magnesium status and complication of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, **14**:1050-1056(1991)
- 113) McClain C, Soutor C, Zieve L:Zinc deficiency:A complication of Crohn's disease. *Gastroenterology*, **78**:272-279(1980)
- 114) Sturniolo GC, Molokhia MM, Shields R, Turnberg LA:Zinc absorption in Crohn's disease. *Gut*, **21**:387-391(1980)
- 115) 西田憲一, 八尾恒良, 都筑脩三: Crohn 病の低亜鉛血症に関する検討. 日消誌, **82**:424-433(1985)
- 116) Naber THJ, Van den Hamer CJA, Baadenhuysen H, Jansen JBMJ:The value of methods to determine zinc deficiency in patients with Crohn's disease. *Scand J Gastroenetrol*, **33**:514-522(1998)
- 117) 川口素世, 伊藤秀一, 中村伸也, 原 猛, 中田秀則, 横矢行弘, 河合 純, 西岡新吾:潰瘍性大腸炎に対する高カロリー輸液管理中に発症した亜鉛欠乏性皮膚炎の 1 例. 消化器科, **18**:562-568(1994)
- 118) Makhlough A, Makhlough M, Shokrzadeh M, Mohammadian M, Sedighi O, Faghihan M: Comparing the levels of trace elements in patients with diabetic nephropathy and healthy individuals. *Nephro Urol Mon*, **7**:e28576(2015)
- 119) 岩崎滋樹:腎不全と亜鉛. 治療, **87**(別冊):32-35(2005)
- 120) Mahajan SK, Bowersox EM, Rye DL, Abu-Hamdan DK, Prasad AS, McDonald FD, Biersack KL:Factors underlying abnormal zinc metabolism in uremia. *Kidney Int*, **36(Suppl 27)**:269-273(1989)
- 121) 岡村聡之, 高城慶衣子, 竹中恒夫, 鈴木洋通:血液透析患者における食事摂取状況と血清亜鉛濃度との関連. 日本透析医学会雑誌, **47**:427-433(2014)
- 122) 富田 寛:薬剤性味覚障害. 味覚障害の全貌, 富田 寛(著), 診断と治療社, 316-345,(2011)
- 123) Henkin RI, Bradley DF:Hypogeusia corrected by N++ and Zn++. *Life Sci*, **9**:701-709(1970)
- 124) Steen VD, Blair S, Medsger TA Jr:The toxicity of D-penicillamine in systemic sclerosis. *Ann Intern Med*, **104**:699-705(1986)
- 125) 花田勝美, 川口陽子, 橋本 功, 加固紀夫:後天的亜鉛欠乏症における皮膚病変. 西日本皮膚科, **41**:1079-1087(1979)
- 126) 児玉浩子, 若林健二:欠乏症による皮膚病変－バイオチン欠乏症と亜鉛欠乏症. *MB Derma*, **236**:146-152(2015)
- 127) 稲毛康司:まれでない亜鉛欠乏－皮膚炎との鑑別, 小児内科. **44**:131-134(2012)
- 128) 岡田 淳, 小酒井望, 只野寿太郎, 伊藤機一, 狩野元成, 牛尾博昭, 渋谷正行, 蒲池正次, 森伴雄:褥瘡患者における血清亜鉛の動態. 微量金属代謝, **1**:43-47(1975)
- 129) 花田勝美, 羽田知子, 山本雅章, 千代谷成史:2, 3 皮膚疾患に対する亜鉛療法の試み. 西日本皮膚科, **44**:202-207(1982)
- 130) Tasaki M, Hanada K, Hashimoto I:Analyses of serum copper and zinc levels and copper/zinc ratios in skin diseases. *J Dermatol*, **20**:21-24(1993)
- 131) Kil MS, Kim CW, Kim SS:Analysis of serum zinc and copper concentrations in hair loss. *Ann Dermatol*, **25**:405-409(2013)
- 132) Park H, Kim CW, Kim SS, Park CW:The therapeutic effect and the changed serum zinc level after zinc supplementation in alopecia areata patients who had a low serum zinc level. *Ann Dermatol*, **21**:142-146(2009)
- 133) Nakamura T, Nishiyama S, Futagoishi-Suginohara Y, Matsuda I, Higashi A:Mild to moderate zinc deficiency in short children:effect of zinc supplementation on linear growth velocity. *J Pediatr*, **123**:65-69(1993)
- 134) Kaji M, Gotoh M, Takagi Y, Masuda H, Kimura Y, Uenoyama Y:Studies to determine the usefulness of the zinc clearance test to diagnose marginal zinc deficiency and the effects of oral zinc supplementation for short children. *J Am Coll Nutr*, **17**:388-391(1998)
- 135) 加賀文彩, 志賀勝秋, 泉 陽一, 藤澤千恵, 児玉浩子:低身長児における血清亜鉛値の検討と GH 長期使用患者における GH, 亜鉛併用療法の効果. 研究年報 / 成長科学協会, **31**:101-105(2008)
- 136) 八木澤裕美, 庄野哲夫, 東海林宏道, 大日方 薫, 清水俊明:成長障害および低身長児における血清亜鉛値の検討. 日本小児栄養消化器肝臓学会雑誌, **26(Suppl)**:156(2012)
- 137) Ikeda M, Aiba T, Ikui A, Inokuchi A, Kurono Y, Sakagami M, Takeda N, Tomita H:Taste disorders:a survey of the examination methods and treatments used in Japan. *Acta Oto-Laryngol*, **125**:1203-1210(2005)
- 138) 池田 稔:味覚障害と亜鉛, **87(別冊)**:21-26(2005)
- 139) Ananthakrishnan AN, Khalili H, Song M, Higuchi LM, Richter JM, Chan AT:Zinc intake and risk of Crohn's disease and ulcerative colitis:a prospective cohort study. *Int J Epidemiol*, **44**:1995-2005(2015)
- 140) Soinio M, Marniemi J, Laakso M, Pyörälä K, Lehto S, Rönnemaa T:Serum zinc level and coronary heart

- disease events in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, **30**:523-528(2007)
- 141)Imai K, Beppu T, Yamao T, Okabe H, Hayashi H, Nitta H, Hashimoto D, Mima K, Nakagawa S, Sakamoto K, Chikamoto A, Ishiko T, Baba H: Clinicopathological and prognostic significance of preoperative serum zinc status in patients with hepatocellular carcinoma after initial hepatectomy. *Ann Surg Oncol*, **21**:3817-3826(2014)
- 142)Epstein MM, Kasperzyk JL, Andr n O, Giovannucci EL, Wolk A, H kansson N, Andersson S-O, Johansson J-E, Fall K, Mucci LA:Dietary zinc and prostate cancer survival in Swedish cohort. *Am J Clin Nutr*, **93**:586-593(2011)
- 143)富田 寛, 田中真琴, 生井明浩:エビデンスに基づいた血清亜鉛値による亜鉛欠乏症の診断基準値. *Biomed Res Trace Elements*, **18**:54-62(2007)
- 144)駒井三千夫:血清亜鉛値の基準下限値に関する提言について:-「栄養・毒性評価ワークショップ (H.20.3.20)の成果報告」-. *Biomed Res Trace Elements*, **21**:43-48(2010)
- 145)日本微量元素学会:日本微量元素学会設定「健常者血清亜鉛濃度の下限値」について. *Biomed Res Trace Elements*, **21**:182(2010)
- 146)Russell RM, Suter PM:Chapter 96e. Vitamin and trace mineral deficiency and excess. MINERALS. ZINC. Harrison's Principles of Internal Medicine, Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J eds, 19th Ed., McGraw Hill, New York, 96e-9-96e-10(2015)
- 147)Kanabrocki EL, Sothern RB, Ryan MD, Kahn S, Augustine G, Johnson C, Foley S, Gathing A, Eastman G, Friedman N, Nemchausky BA, Kaplan E:Circadian characteristics of serum calcium, magnesium and eight trace elements and of their metallo-moieties in urine of healthy middle-aged men. *Clin Ter*, **159**:329-346(2008)
- 148)井上彩子, 原島典子, 田口隆由, 庄司和春, 三橋知明:亜鉛の日内変動についての検討. 医学検査, **61**:748-752(2012)
- 149)倉澤隆平, 久堀周治郎, 上岡洋晴, 岡田真平, 松村興広:長野県北御牧村村民の血清亜鉛濃度の実態. *Biomed Res Trace Elements*, **16**:61-65(2005)
- 150)堀内成人, 松宮和人, 北村次男, 児島淳之介, 置塩達郎, 大森清彦:血清亜鉛値の臨床的意義の2, 3の検討. 日本臨床, **28**:2160-2164(1970)
- 151)McMillan EM, Rowe DJF:Clinical significance of diurnal variation in the estimation of plasma zinc. *Clin Exp Dermatol*, **7**:629-631(1982)
- 152)柳澤裕之:亜鉛欠乏症の臨床. 日本医師会雑誌, **127**:261-268(2002)
- 153)Food and Nutrition Board, Institute of Medicine:12 Zinc. Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc., *National Academy Press*, Washington, DC, 442-501(2001)
- 154)野本昭三, 山内一由, 中林徹雄:血清亜鉛値による亜鉛欠乏症検出システムの現況:その欠落部への提言. *Biomed Res Trace Elements*, **14**:335-337(2003)
- 155)Adeniyi FA, Heaton FW:The effect of zinc deficiency on alkaline phosphatase (EC3.1.3.1) and its isoenzymes. *Br J Nutr*, **43**:561-569(1980)
- 156)神田裕三, ニッ木浩一, 石井 勝, 武内 脩, 須田雍夫:亜鉛欠乏症－血清 alkaline phosphatase による早期診断の検討－. *JJPEN*, **7**:227-231(1985)
- 157)長谷川道子, 田村敦志, 前田昇三:経過中に小球性貧血をきたした低亜鉛母乳による亜鉛欠乏症の1例. 臨床皮膚科, **69**:742-745(2015)
- 158)Kasarskis EJ, Schuna A:Serum alkaline phosphatase after treatment of zinc deficiency in humans. *Am J Clin Nutr*, **33**:2609-2612(1980)
- 159)Weismann K, H yer H:Serum alkaline phosphatase and serum zinc levels in the diagnosis and exclusion of zinc deficiency in man. *Am J Clin Nutr*, **41**:1214-1219(1985)
- 160)文部科学省:日本食品標準成分表2015年版(七訂) http://www.mext.go.jp/a_menu/syokuhinseibun/1365295.htm
- 161)Nishi Y, Hatano S, Aihara K, Fujie A, Kihara M:Transient partial growth hormone deficiency due to zinc deficiency. *J Am Coll Nutr*, **8**:93-97(1989)
- 162)Shaikhkhalil AK, Curtiss J, Puthoff TD, Valentine CJ:Enteral zinc supplementation and growth in extremely-low-birth-weight infants with chronic lung disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, **58**:183-187(2014)
- 163)Brown KH, Peerson JM, Rivera J, Allen LH:Effect of supplemental zinc on the growth and serum zinc concentrations of prepubertal children:a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr*, **75**:1062-1071(2002)
- 164)嶋岡正利:低亜鉛母乳による獲得性腸性肢端皮膚炎. 皮膚病診療, **24**:865-868(2002)
- 165)中山文子, 小田裕次郎, 瀬戸山 充, 尾上康弘:低亜鉛母乳による腸性肢端皮膚炎. 皮膚病診療, **25**:303-306(2003)
- 166)中村吏江, 鼻岡佳子, 森本謙一, 辻 徹郎:超早産児に生じた腸性肢端皮膚炎の1例. 臨床皮膚科, **64**:287-290(2010)
- 167)Topal AA, Dhurat RS, Nayak CS:Zinc responsive acrodermatitis in nephrotic syndrome:A rare presentation. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*, **78**:122-123(2012)
- 168)Shahsavari D, Ahmed Z, Karikkineth A, Williams R, Zigel C:Zinc-deficiency acrodermatitis in a patient with chronic alcoholism and gastric bypass:a case report. *J Community Hosp Intern Med Perspect*, **4**:24707(2014)
- 169)米良ゆかり, 児浦純義, 橋口貴樹, 寺崎健治朗, 米良健太郎, 金蔵拓郎, 神崎 保:腭癌全摘術後に発症した腸性肢端皮膚炎の1例. 西日本皮膚科, **69**:28-30(2007)
- 170)吉村和弘, 名嘉眞武国, 安元慎一郎, 橋本 隆:後天性亜鉛欠乏による腸性肢端皮膚炎. 皮膚病診療, **30**:47-50(2008)
- 171)田村利和, 福田 洋, 岡田憲三, 川人幹也, 国友一史, 藤田博茂, 大和秀夫, 髙原裕夫, 古味信彦:高カロリー輸液施行中に亜鉛欠乏症をきたしたクローン病の3例. 大腸肛門誌, **37**:132-137(1984)
- 172)佐伯圭介, 西本正賢, 山本信二, 沼原利彦, 佐々木和江, 高岩 堯:中心静脈栄養施行中のクローン病患者に生じた亜鉛欠乏症候群. 臨床皮膚科, **47**:675-677(1993)
- 173)Kumar P, Lal NR, Mondal AK, Mondal A, Gharami RC, Maiti A:Zinc and skin:A brief summary. *Dermatology Online J*, **18**:1(2012)
- 174)浅野道子, 奥田諭吉, 平野国美, 山岡 孝, 鶴嶋陽子, 曾根博仁, 小川雅士, 伊坂正明, 水谷正一, 朝倉由加利, 鈴木誠司, 坂内千恵子, 川上 康, 小田原雅人, 松島照彦, 川井紘一, 山口高史, 山下亀次郎:重篤な亜鉛欠乏症を呈した腭性糖尿病の1症例. 糖尿病, **38**:517-522(1995)
- 175)堀 仁子, 橋本喜夫, 飯塚 一:亜鉛欠乏の関与が考えられた再発性アフタ性口内炎. 臨床皮膚科, **61**:880-882(2007)
- 176)Orbak R, Cicek Y, Tezel A, Dogru Y:Effects of zinc treatment in patients with recurrent aphthous stomatitis. *Dental Mater J*, **22**:21-29(2003)
- 177)Sharquie KE, Noaimi AA, Shwail ER. Oral zinc sulphate in treatment of alopecia areata (Double blind; Cross-over study). *J Clin Exp Dermatol Res*, **3**:2(2012)
- 178)Betsy A, Binitha MP, Sarita S:Zinc deficiency associated with hypothyroidism:An overlooked cause of severe alopecia. *Int J Trichol*, **5**:40-42(2013)
- 179)Alhaj E, Alhaj N, Alhaj NE:Diffuse alopecia in a child due to dietary zinc deficiency. *Skinmed*, **6**:199-200(2007)
- 180)Mahajan SK, Prasad AS, Lambujon J, Abbasi AA, Briggs WA, McDonald FD:Improvement of uremic hypogeusia by zinc:a double-blind study. *Am J Clin Nutr*, **33**:1517-1521(1980)
- 181)Heckmann SM, Hujoel P, Habiger S, Friess W, Wichmann M, Heckmann JG, Hummel T:Zinc gluconate in the treatment of dysgeusia – a randomized clinical trial. *J Dent Res*, **84**:35-38(2005)
- 182)池田 稔, 黒野祐一, 井之口 昭, 武田憲昭, 愛場庸雅, 野村泰之, 阪上雅史:プラセボ対照無作為化試験による亜鉛欠乏性または特発性味覚障害 219 例に対するボラブレジンク投与の臨床的検討. 日耳鼻, **116**:17-26(2013)
- 183)阪上雅史, 黒野祐一, 井之口 昭, 武田憲昭, 愛場庸雅, 任 智美, 池田 稔:味覚障害患者に対する24 週間の亜鉛内服治療における味覚機能検査と自覚症状の経時的推移および効果予測因子. 日耳鼻, **117**:1093-1101(2014)
- 184)瀬崎良三, 中島 貴, 杉浦泰浩, 田中章仁:亜鉛の経口投与が維持透析患者の貧血に及ぼす効果. *Therapeutic Research*, **28**:1711-1715(2007)
- 185)Kobayashi H, Abe M, Okada K, Tei R, Maruyama N, Kikuchi F, Higuchi T, Soma M:Oral zinc supplementation reduces the erythropoietin responsiveness index in patients on hemodialysis. *Nutrients*, **7**:3783-3795(2015)
- 186)Antoniou LD, Shalhoub RJ, Sudhakar T, Smith JC:Reversal of uraemic impotence by zinc. *Lancet*, **310**:895-898(1977)
- 187)Mahajan SK, Abbasi AA, Prasad AS, Rabbani P, Briggs WA, McDonald FD:Effect of oral zinc therapy on gonadal function in hemodialysis patients. *Ann Intern Med*, **97**:357-361(1982)
- 188)Zhao J, Dong X, Hu X, Long Z, Wang L, Liu Q, Sun B, Wang Q, Wu Q, Li L:Zinc levels in seminal plasma and their correlation with male infertility:A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*, **6**:22386(2016)
- 189)Mahdaviroshan M, Golzarand M, Taramsari MR, Mahdaviroshan M:Effect of zinc supplementation on serum zinc and calcium levels in postmenopausal osteoporotic women in Tabriz, Islamic Republic of Iran. *East Mediterr Health J*, **19**:271-275(2013)
- 190)Fung EB, Kwiatkowski JL, Huang JN, Gildengorin G, King JC, Vichinsky EP:Zinc supplementation improves bone density in patients with thalassemia:a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr*, **98**:960-971(2013)
- 191)Sadighi A, Roshan MM, Moradi A, Ostadrahimi A:The effects of zinc supplementation on serum zinc, alkaline phosphatase activity and fracture healing of bones. *Saudi Med J*, **29**:1276-1279(2008)
- 192)Prasad AS, Beck FWJ, Bao B, Fitzgerald JT, Snell DC, Steinberg JD, Cardozo LJ:Zinc supplementation decreases incidence of infections in the elderly:effect of zinc on generation of cytokines and oxidative stress. *Am J Clin Nutr*, **85**:837-844(2007)
- 193)和田恵子, 中川 元, 奈須康子, 松井秀司, 武田さおり, 松田光展, 武井理子, 牧野道子, 武智信幸, 赤星

- 恵子, 椎木俊秀, 舟橋満寿子, 鈴木康之:重症心身障害児(者)に対するポラプレジンクによる亜鉛補充療法の経験. 日本重症心身障害学会誌, **36**:503-507(2011)
- 194) Barnett JB, Dao MC, Hamer DH, Kandel R, Brandeis G, Wu D, Dallal GE, Jacques PF, Schreiber R, Kong E, Meydani SN:Effect of zinc supplementation on serum zinc concentration and T cell proliferation in nursing home elderly:a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr*,**103**: 942-951(2016)
- 195)Katayama K, Saito M, Kawaguchi T, Endo R, Sawara K, Nishiguchi S, Kato A, Kohgo H, Suzuki K, Sakaida I, Ueno Y, Habu D, Ito T, Moriwaki H, Suzuki K:Effect of zinc on liver cirrhosis with hyperammonemia:A preliminary randomized, placebo-controlled double-blind trial. *Nutrition*, **30**:1409-1414(2014)
- 196)Reding P, Duchateau J, Bataille C:Oral zinc supplementation improves hepatic encephalopathy. *Lancet*, **2**:493-495(1984)
- 197)Riggio O, Ariosto F, Merli M, Caschera M, Zullo A, Balducci G, Ziparo V, Pedretti G, Fiaccadori F, Bottari E, Capocaccia L:Short-term oral zinc supplementation does not improve chronic hepatic encephalopathy. Results of a double-blind crossover trial. *Dig Dis Sci*, **36**:1204-1208(1991)
- 198) Marchesini G, Fabbri A, Bianchi G, Brizi M, Zoli M:Zinc supplementation and amino acid-nitrogen metabolism in patients with advanced cirrhosis. *Hepatology*, **23**:1084-1092(1996)
- 199)Takuma Y, Nouse K, Makino Y, Hayashi M, Takahashi H:Clinical trial:oral zinc in hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther*, **32**:1080-1090(2010)
- 200)高口浩一, 水川 翔, 高嶋志保, 泉川孝一, 石川茂直, 田岡伸朗, 馬場伸介, 三好正嗣, 和唐正樹, 妹尾知典, 稲葉知己, 永野拓也, 河合公三:肝性脳症を伴う肝硬変患者における亜鉛投与の効果と有効投与量の検討. 亜鉛栄養治療, **3**:62-71(2013)
- 201)日本消化器病学会:肝硬変診療ガイドライン 2015 (改訂第2版), 南江堂, (2015)
- 202) Blei AT, Cordoba J, and The Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology: Practice Guidelines. Hepatic Encephalopathy. *Am J Gastroenterol*, **96**:1968-1976(2001)
- 203) 高松正剛, 土細工利夫, 廣岡大司, 杉之下与志樹, 喜多竜一, 木村 達, 國立裕之, 大崎往夫, 友野尚美:慢性肝疾患に対する抗線維化療法－亜鉛含有製剤による検討－. 肝胆膵, **48**:659-666(2004)
- 204) 高橋正彦, 斎藤英胤:経口亜鉛含有製剤による慢性肝疾患に対する抗線維化効果. 消化器科, **44**:636-641(2007)
- 205) Katayama K, Sakakibara M, Imanaka K, Ohkawa K, Matsunaga T, Naito M, Ito T:Effect of zinc supplementation in patients with type C liver cirrhosis. *Open J Gastroenterol*, **1**:28-34(2011)
- 206) Matsuoka S, Matsumura H, Nakamura H, Oshiro S, Arakawa Y, Hayashi J, Sekine N, Nirei K, Yamagami H, Ogawa M, Nakajima N, Amaki S, Tanaka N, Moriyama M:Zinc supplementation improves the outcome of chronic hepatitis C and liver cirrhosis. *J Clin Biochem Nutr*, **45**:292-303(2009)
- 207)Hashemipour M, Kelishadi R, Shapouri J, Sarrafzadegan N, Amini M, Tavakoli N, Movahedian-Attar A, Mirmoghtadaee P, Poursafa P:Effect of zinc supplementation on insulin resistance and components of the metabolic syndrome in prepubertal obese children. *Hormones*, **8**:279-285(2009)
- 208) Khan MI, Siddique KU, Ashfaq F, Ali W, Reddy HD, Mishra A:Effect of high-dose zinc supplementation with oral hypoglycemic agents on glycemic control and inflammation in type-2 diabetic nephropathy patients. *J Nat Sci Biol Med*, **4**:336-340(2013)
- 209) Maruthur NM, Clark JM, Fu M, Linda Kao WH, Shuldiner AR:Effect of zinc supplementation on insulin secretion:interaction between zinc and SLC30A8 genotype in Old Order Amish. *Diabetologia*, **58**:295-303(2015)
- 210)Chu A, Foster M, Hancock D, Bell-Anderson K, Petocz P, Samman S:TNF- α gene expression is increased following zinc supplementation in type 2 diabetes mellitus. *Genes Nutr*, **10**:440(2015)
- 211)Parham M, Amini M, Aminorroaya A, Heidarian E: Effect of zinc supplementation on microalbuminuria in patients with type 2 diabetes:A double blind, randomized, placebo-controlled, cross-over trial. *Rev Diabet Stud*, **5**:102-109(2008)
- 212)Roussel AM, Kerkeni A, Zouari N, Mahjoub S, Matheau J-M, Anderson RA:Antioxidant effects of zinc supplementation in Tunisians with type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Nutr*, **22**:316-321(2003)
- 213) Faure P, Benhamou PY, Perard A, Halimi S, Roussel AM:Lipid peroxidation in insulin-dependent diabetic patients with early retina degenerative lesions: effects of an oral zinc supplementation. *Eur J Clin Nutr*, **49**:282-288(1995)
- 214)Heidarian E, Amini M, Parham M, Aminorroaya A:Effect of zinc supplementation on serum homocysteine in type 2 diabetic patients with microalbuminuria. *Rev Diabet Stud*, **6**:64-70(2009)
- 215)Jayawardena R, Ranasinghe P, Galappatthy P, Malkanthi RLDK, Constantine GR, Katulanda P: Effects of zinc supplementation on diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Diabet Metab Syndr*, **4**:13(2012)
- 216) Capdor J, Foster M, Petocz P, Samman S:Zinc and glycemic control:A meta-analysis of randomized placebo controlled supplementation trials in humans. *J Trace Elements Med Biol*, **27**:137-142(2013)
- 217) El Dib R, Gameiro OLF, Ogata MSP, Módolo NSP, Braz LG, Jorge EC, do Nascimento Junior P, Beletate V:Zinc supplementation for the prevention of type 2 diabetes mellitus in adults with insulin resistance (Review). Cochrane Library, Issue 5(2015)
- 218) Brignola C, Belloli C, De Simone G, Evangelisti A, Parente R, Mancini R, Iannone P, Mocheeggiani E, Fabris N, Morini MC, Licastro F:Zinc supplementation restores plasma concentrations of zinc and thymulin in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*, **7**:275-280(1993)
- 219) van de Wal Y, van de Sluys A, Verspaget HW, Mulder TPJ, Griffioen G, van Tol EAF, Peña AS, Lamers CBHW:Effect of zinc therapy on natural killer cell activity in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*, **7**:281-286(1993)
- 220) Belluzzi A, Brignola C, Campieri M, Gionchetti P, Rizzello F, Boschi S, Cunanne S, Miglioli M, Barbara L:Short report:zinc sulphate supplementation corrects abnormal erythrocyte membrane long-chain fatty acid composition in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*, **8**:127-130(1994)
- 221)戸田敦子, 指尾宏子, 福田能啓, 奥井雅憲, 柏原 渉, 殿勝康司, 澤田幸男, 田村和民, 下山 孝:クローン病患者の血清亜鉛濃度および病勢指標の検討. 消化と吸収, **20**:17-20(1997)
- 222)Sturniolo GC, Di Leo V, Ferronato A, D'Odorico A, D'Inca R:Zinc supplementation tightens “leaky gut” in Crohn's disease. *Inflammatory Bowel Dis*, **7**:94-98(2001)
- 223)Cragg RA, Phillips SR, Piper JM, Varma JS, Campbell FC, Mathers JC, Ford D:Homeostatic regulation of zinc transporters in the human small intestine by dietary zinc supplementation. *Gut*, **54**:469-478(2005)
- 224)Chevalier CA, Liepa G, Murphy MD, Suneson J, VanBeber AD, Gorman MA, Cochran C:The effects of zinc supplementation on serum zinc and cholesterol concentrations in hemodialysis patients. *J Ren Nutr*, **12**:183-189(2002)
- 225)Pakfetrat M, Shahroodi JR, Zolghadr AA, Larie HA, Nikoo MH, Malekmakan L:Effects of zinc supplement on plasma homocysteine level in end-stage renal disease patients:a double-blind randomized clinical trial. *Biol Trace Elem Res*, **153**:11-15(2013)
- 226)El-Shazly AN, El-Hady Ibrahim SA, El-Mashad GM, Sabry JH, Sherbini NS:Effect of zinc supplementation on body mass index and serum levels of zinc and leptin in pediatric hemodialysis patients. *Int J Nephrol Renovasc Dis*, **8**:159-163(2015)
- 227) 清水教一, 藤原順子, 山口之利, 大西 眞, 佐藤真理, 児玉浩子, 香坂隆夫, 藤澤知雄, 乾 あやの, 玉井 浩, 位田 忍, 伊藤 進, 伊藤道徳, 堀池典生, 原田 大, 佐田通夫, 芳野 信, 青木継稔:本邦における Wilson 病に対する酢酸亜鉛製剤 (NPC-02) の有効性と安全性に関する検討. 日本先天代謝異常学会雑誌, **24**:71-80(2008)
- 228) Yuzbasiyan-Gurkan V, Brewer GJ, Abrams GD, Main B, Giacherio D:Treatment of Wilson's disease with zinc. V. Changes in serum levels of lipase, amylase, and alkaline phosphatase in patients with Wilson's disease. *J Lab Clin Med*, **114**:520-526(1989)
- 229)da Silva-Júnior FP, Machado AAC, Lucato LT, Cançado ELR, Barbosa ER:Copper deficiency myeloneuropathy in a patient with Wilson disease. *Neurology*, **76**:1673-1674(2011)
- 230)Cortese A, Zangaglia R, Lozza A, Piccolo G, Pacchetti C:Copper deficiency in Wilson's disease: peripheral neuropathy and myelodysplastic syndrome complicating zinc treatment. *Mov Disord*, **26**:1361-1362(2011)
- 231)Cortese A, Zangaglia R, Lozza A, Piccolo G, Pacchetti C:Monitoring late complications of zinc treatment in Wilson's disease. Reply to the letter: copper deficiency in Wilson's disease:an avoidable complication of treatment. *Mov Disord*, **26**:2449-2450(2011)
- 232)Porter KG, McMaster D, Elmes ME, Love AHG: Anaemia and low serum-copper during zinc therapy. *Lancet*, **2**:774(1977)
- 233)Prasad AS, Brewer GJ, Schoomaker EB, Rabbani P: Hypocupremia induced by zinc therapy in adults. *JAMA*, **240**:2166-2168(1978)
- 234)Patterson WP, Winkelmann M, Perry MC:Zinc-induced copper deficiency:Megamineral sideroblastic anemia. *Ann Intern Med*, **103**:385-386(1985)
- 235)Simon SR, Branda RF, Tindle BH, Burns SL:Copper deficiency and sideroblastic anemia associated with zinc ingestion. *Am J Hematol*, **28**:181-183(1988)
- 236) Hoffman HN, Phyliky RL, Fleming CR:Zinc-induced copper deficiency. *Gastroenterology*, **94**:508-512(1988)
- 237) Forman WB, Sheehan D, Cappelli S, Coffman B: Zinc abuse—An unsuspected cause of sideroblastic anemia. *West J Med*, **152**:190-192(1990)
- 238)Gyorffy EJ, Chan H:Copper deficiency and microcytic anemia resulting from prolonged ingestion of over-the-counter zinc. *Am J Gastroenterol*, **87**:1054-1055(1992)

239)Summerfield AL, Steinberg FU, Gonzalez JG: Morphologic findings in bone marrow precursor cells in zinc-induced copper deficiency anemia. *Am J Clin Pathol*, **97**:665-668 (1992)

240)Botash AS, Nasca J, Dubowy R, Weinberger HL, Oliphant M:Zinc-induced copper deficiency in an infant. *AJDC*, **146**:709-711 (1992)

241)Fiske DN, McCoy HE, Kitchens CS:Zinc-induced sideroblastic anemia:Report of a case, review of the literature, and description of the hematologic syndrome. *Am J Hematol*, **46**:147-150 (1994)

242)Igc PG, Lee E, Harper W, Roach KW:Toxic effects associated with consumption of zinc. *Mayo Clin Proc*, **77**:713-716 (2002)

243)Salzman MB, Smith EM, Koo C:Excessive oral zinc supplementation. *J Pediatr Hematol Oncol*, **24**:582-584 (2002)

244)Kumar N, Gross JB Jr, Ahlskog JE:Myelopathy due to copper deficiency. *Neurology*, **61**:273-274 (2003)

245)Hein MS:Copper deficiency anemia and nephrosis in zinc-toxicity:A case report. *South Dakota J Med*, **56**:143-147 (2003)

246)Irving JA, Mattman A, Lockitch G, Farrell K, Wadsworth LD:Element of caution:a case of reversible cytopenias associated with excessive zinc supplementation. *CMAJ*, **169**:129-131 (2003)

247)Greenberg SA, Briemberg HR:A neurological and hematological syndrome associated with zinc excess and copper deficiency. *J Neurol*, **251**:111-114 (2004)

248)Willis MS, Monaghan SA, Miller ML, McKenna RW, Perkins WD, Levinson BS, Bhushan V, Kroft SH:Zinc-induced copper deficiency. A report of three cases initially recognized on bone marrow examination. *Am J Clin Pathol*, **123**:125-131 (2005)

249)Rowin J, Lewis SL:Copper deficiency myeloneuropathy and pancytopenia secondary to overuse of zinc supplementation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, **76**:750-751 (2005)

250)Yaldizli Ö, Johansson U, Gizewski ER, Maschke M: Copper deficiency myelopathy induced by repetitive parenteral zinc supplementation during chronic hemodialysis. *J Neurol*, **253**:1507-1509 (2006)

251)永春幸子, 塩原正明, 齋藤章治, 田中美幸, 柳沢 龍, 坂下一夫, 稲葉雄二, 小池健一:亜鉛投与が契機となり銅欠乏性の好中球減少・貧血をきたした重症心身障害の女児例. 日小血会誌, **23**:355-359 (2009)

252)河合勇一, 谷 大輔, 藤原靖之, 土田博光, 島根謙一:濃厚流動食と銅欠乏症—濃厚流動食による胃瘻栄養中に貧血と白血球減少症で発症した亜鉛製剤ポラプレジンク投与による銅欠乏症の一例を通して. 臨床栄養, **114**:676-680 (2009)

253)Hedera P, Peltier A, Fink JK, Wilcock S, London Z, Brewer GJ:Myelopolyneuropathy and pancytopenia due to copper deficiency and high zinc levels of unknown origin II. The denture cream is a primary source of excessive zinc. *Neurotoxicol*, **30**:996-999 (2009)

254)旅 佳恵, 朴木康雄, 吉村雅美, 山下岳至, 前畑香代子, 宮崎幹也, 和田 攻:経腸栄養管理の患者に貧血, 白血球減少症を発症した銅欠乏症の二例 ～ポラプレジンクの関与～. 静脈経腸栄養, **28**:450 (2013)

255)Duncan A, Yacoubian C, Watson N, Morrison I:The risk of copper deficiency in patients prescribed zinc supplements. *J Clin Pathol*, **68**:723-725 (2015)

256)Crofton RW, Gvozdanovic D, Gvozdanovic S, Khin CC, Brunt PW, Mowat NAG, Aggett PJ:Inorganic zinc and the intestinal absorption of ferrous iron. *Am J Clin Nutr*, **50**:141-144 (1989)

257)Yadrick MK, Kenney MA, Winterfeldt EA:Iron, copper, and zinc status:response to supplementation with zinc or zinc and iron in adult females. *Am J Clin Nutr*, **49**:145-150 (1989)

258)Samman S, Roberts DCK:The effect of zinc supplements on lipoproteins and copper status. *Atherosclerosis*, **70**:247-252 (1988)