

亜鉛欠乏症の診療指針2018

はじめに

児玉浩子¹⁾ 板倉弘重²⁾ 大森啓充³⁾ 佐々木雅也⁴⁾
山東勤弥⁵⁾ 篠 俊成⁶⁾ 布施養善⁷⁾ 細井孝之⁸⁾ 吉田 博⁹⁾

日本臨床栄養学会ミネラル栄養部会

- ¹⁾帝京平成大学 健康メディカル学部 健康栄養学科
²⁾エミリオ森口クリニック
³⁾独立行政法人 国立病院機構柳井医療センター 小児科
⁴⁾滋賀医科大学医学部付属病院 栄養治療部
⁵⁾大阪樟蔭女子大学大学院 人間科学研究科
⁶⁾金沢大学大学院医学系研究科 内分泌・代謝内科
⁷⁾国立成育医療研究センター研究所 成育政策科学研究所
⁸⁾独立行政法人 長寿医療研究センター
⁹⁾東京慈恵会医科大学附属柏病院 中央検査部

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者の増加を考えると、亜鉛欠乏症患者は非乏増加していると考えられる。すなわち、今日のわが国では亜鉛欠乏症は種々な。

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¹⁾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.)。亜鉛欠乏は症像多様であることから、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ブレジン(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、ポラブレジンは胃潰瘍、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「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ミングである。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

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、禿瘡(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 µg/dL未満: 亜鉛欠乏症
3-2:60 ~ 80 µg/dL未満: 潜在性亜鉛欠乏症
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: 亜鉛補充にて1. 2. 3. を満たすもの、亜鉛補充の適応になる。

Definite: 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。

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)、血清酵素(アミラーゼ、リバーゼ)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250 µg/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

- ・食事中の亜鉛は主に十二指腸、空腸で吸収され、
- ・腸管より吸収された亜鉛は血中に入り、アルブミン

吸收率は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。

目次

要旨	123
I. 亜鉛の吸収・体内動態・排泄	123
II. 亜鉛の推奨量・摂取量	126
III. 亜鉛の働き	128
IV. 亜鉛欠乏の病態	129
V. 亜鉛欠乏の要因	130
VI. 亜鉛欠乏の症状	133
VII. 亜鉛欠乏のイベントリスク・予後	135
VIII. 亜鉛欠乏症の診断のための検査	136
IX. 亜鉛欠乏症の診断	137
X. 亜鉛欠乏症の治療	137
XI. 引用文献	156

ンあるいは α 2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に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。
 亜鉛の排泄経路は糞便中の分泌を介する糞便への排泄が主であり、尿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・膀胱、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¹²。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るZrt/Irt様タンパク質ZIP4と細胞側底膜側での分泌にかかる亜鉛トランスポーターZnT1が強く発現している。

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)、食物纖維、コーヒー(タンニンを含む)、オレンジジュースなども亜鉛の吸収を妨げる^{3,13}。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)^{3,14}、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)

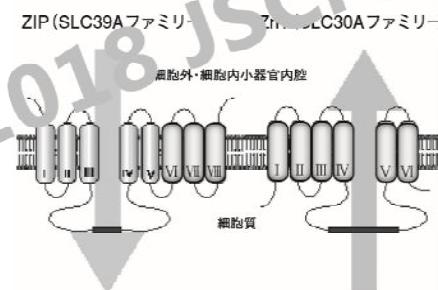
投与後、亜鉛の大半は空腸(357nmol/L/分/40cm)で吸収され、次いで十二指腸(230nmol/L/分/40cm)および回腸(84nmol/L/分/40cm)で吸収された。吸収は0.1～1.8mmol/Lの濃度で直線性に増加した¹⁵。

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縫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



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。

いざれも膜蛋白である。

神戸大朋²²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、肺、腎臓、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、膀胱	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	大腸粘膜に発現	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²²より(引用許可)

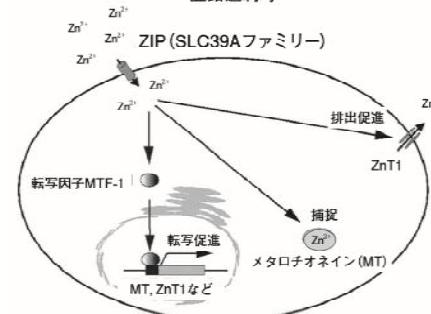
表2 ZnTトランスポーターの発現組織、細胞内局在

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	脾臓	インスリン顆粒
ZnT9	-	-

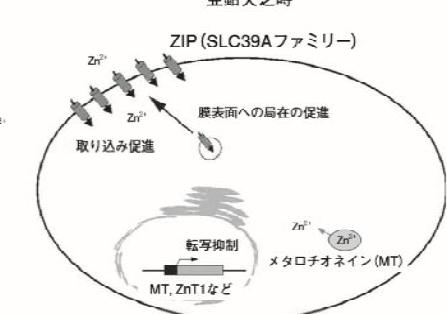
: 現在までのところ、詳細に解析されていない。
ZnT9 (IIUEL/GAC63) は、細胞質・核に局在して核内受容体のcoactivatorとして機能する。

神戸大朋²²より(引用許可)

亜鉛過剰時



亜鉛欠乏時



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がそれを感知し、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²²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

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)。

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、唾液、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脾・胆汁分泌を通じて小腸に排泄される²⁴⁻²⁶⁾。人の脾分泌液中には0.5~5μg/mLの亜鉛が含まれる²⁷⁾。Spencerらは、経靜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らの健常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²⁹⁾。

腸管に分泌された亜鉛の一部は、腸管から再吸収される。十二指腸結紉・回腸係縛ラットの試験では、腸管腔内に分泌された亜鉛の約35%が再吸収された²⁹⁾。Nevel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、尿中排泄量は健常人で、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・脾臓(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、脾臓、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、脾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⁾。健常人妊娠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28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(3mg/kg摂取時52日、160mg/kg摂取時4日)。

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

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	4	6	8	35
70以上	8	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
調査人数	197	314	175	273	368	456	455	638	808	3,684	
男性	5.4	9.2	10.7	9.3	9.2	8.9	8.8	9.0	8.7	8.8	
摂取量(mg/日)	5.3	8.6	10.2	9.1	8.8	8.7	8.4	8.7	8.2	8.4	
推奨量(mg/日)	3~5	5~9	10	10	10	10	10	10	9	妊婦 授乳婦	
調査人数	117	295	162	284	420	533	506	770	970	4,117	116 252
女性	5.2	8.0	8.1	7.0	7.1	6.9	7.3	7.6	7.1	7.2	7.6 8.2
摂取量(mg/日)	5.1	7.8	7.6	6.8	7.0	6.8	7.0	7.2	6.8	7.0	7.6 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。

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、妊娠・授乳婦の摂取量は推奨量に比べて著しく少ない。

III. 亜鉛の働き

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マターゼ(SOD)、オルニチントラニンカルバミラーゼ(OTC)などがある。

・亜鉛の生理作用は多彩で、①身長の伸び(小児)、②皮膚代謝、③生殖機能、④骨格の発育、⑤味覚の維持、⑥精神・行動への影響、⑦免疫機能などに関与している。

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

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クカルバミラーゼ (ornithine transcarbamylase)	OTC	肝臓	ミトコンドリア	蛋白代謝 窒素代謝
ロイシンアミノペプチダーゼ (leucine aminopeptidase)	LAP	肝、腎、腸、脾	小胞体	蛋白代謝
カルボキシペプチダーゼ (carboxypeptidase)	CP	脾、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	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マターゼ (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

のほかにも亜鉛の働きとして、インスリン合成、脾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⁾。

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身長の伸び(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^{55,56)}。

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、蛋白合成就が低下するため、蛋白合成、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⁾。

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重度に貧血になる。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、系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、すなわち身長の伸びが悪くなり、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に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微候は、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なる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、排泄增加などがある。
- ・低出生体重児、妊娠、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

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(主食生地等者)
静脈栄養で亜鉛補充不足
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

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⁸⁸⁾。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国保健療所での血清亜鉛値の測定では、高齢者の約25%が65 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 未満を示した⁹⁰⁾。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±5.5歳)の77.9±14.2 $\mu\text{g}/\text{dL}$ に比較して在宅患者145例(平均年齢83.2±6.6歳)では64.1±15.3 $\mu\text{g}/\text{dL}$ と有意に低値であった。また、66 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 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⁹¹⁾。

高齢者の亜鉛欠乏の原因是、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是、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+妊娠付加量2mg/日)に比べて明らかに不足している⁹²⁾。

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

後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典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¹⁰⁴。血中亜鉛量は、ブレアルブミン、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、血清ブレアルブミン、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¹⁰⁵。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^{106,107}。

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¹⁰⁸。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¹⁰⁹⁻¹¹¹。

(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¹¹²。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¹¹³。

(3) 慢性炎症性腸疾患

クローゼ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¹¹⁴⁻¹¹⁷。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¹¹⁷。

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是、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¹¹⁸。

(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、アルブミン排泄が多い患者の方が少い患者に比べて、より低値を示す¹¹⁹。

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¹²⁰⁻¹²²。

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ヤー	6	52.5 (48-65)
C型慢性肝炎	100	65.5 (49-109)
肝硬変	29	50.0 (27-69)
肝硬変の無い肝癌	50	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¹⁰⁹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-ベニシラミン	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
イミプラン	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	
アロブリノール	痛風	金属味
アンビシリソ	細菌感染	0.2~1%、味覚消失、異様な味
アザチオブリソ	自己免疫疾患	
カルバマゼピン	てんかん	

田中¹²³を参考にして作成(引用許可)

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、②二次性徵の未発達、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から始まる¹⁰¹。

亜鉛欠乏の主な症状を表9に示す¹²⁷。以下主な症状の特徴を述べる。

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¹²³⁻¹²⁵。

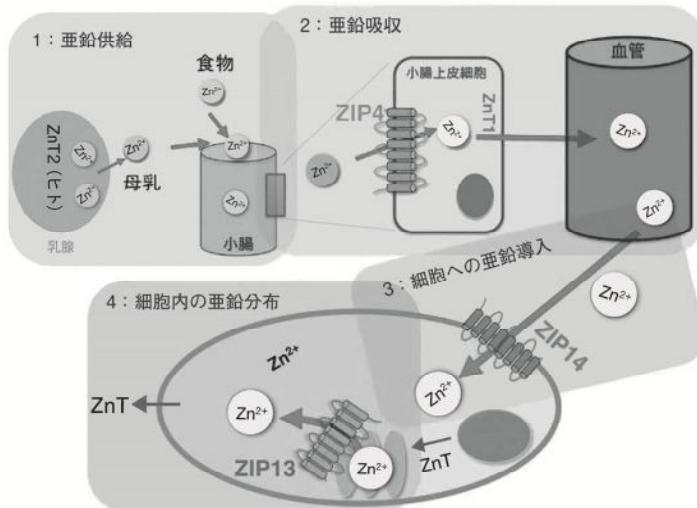
10. 小腸広範切除術後の吸収障害

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(21.9~58 μg/dL)を示し、全例に脱毛を認めたと報告している¹²⁶。

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、体重增加不良)、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。



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。

図3 亜鉛の供給、吸収、細胞内輸送

深田俊幸²²⁾より(引用許可)

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、咽頭縁、耳孔、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の伸びの障害が見られる。
- 性腺機能不全：特に男性、二度性徵発育不全、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¹²⁷⁾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・膿疱、びらんを形成する、膿疱、小水疱、丘疹を併する、口周囲、頸部、爪周囲、陰部～臀部にかけて紅斑を認める。血清亜鉛値は11μg/dLと著しく低値であった。亜鉛投与により速やかに改善した。

稻毛康司¹²⁸⁾より(引用許可)

14 亜鉛欠乏症乳児の皮膚炎

症例が健常人対照群(48例; 90.8 ± 15.5 μg/dL)に比較して有意に減少していたと報告している¹³¹⁾。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。

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^{131, 132)}、円形脱毛症44例中15例(34%)において血清亜鉛値が70 μg/dL以下であったと報告されている¹³³⁾。

3. 発育障害・低身長

身長の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(70 μg/dL以下)で、亜鉛投与で身長の伸びの改善が見られる例が多い^{134, 135)}。

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60 μg/dL未満は12例(9%)、60～80 μg/dLは84例(64%)、80 μg/dL以上は36例(27%)であり、潜在性亜鉛欠乏(血清亜鉛値が60～80 μg/dL)を含めると75%が亜鉛欠乏状態であった¹³⁶⁾。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60 μg/dL未満が19例(9%)、60～79 μg/dLが99例(47%)、80 μg/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¹³⁷⁾。

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 ± 7.90 μg/dL、健常児136.70 ± 8.16 μg/dLであり、低身長児で有意に低値を示した¹³⁸⁾。

要因は不明であるが、偏食や軽度の亜鉛吸收障害を考えられる。

4. 性腺機能不全

思春期までは二次性徵の発達不全、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¹³⁸⁾、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ため、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¹³⁹⁾。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)¹²³⁾。

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ル病、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/dayから最大27mg/day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相関しなかったと報告している¹⁴⁰⁾。

(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 $14.1\mu\text{mol/L}$ ($92.2\mu\text{g/dL}$)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¹⁴¹⁾。

(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 $65\mu\text{g/dL}$ 以下の群(71例)と $65\mu\text{g/dL}$ 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關し、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 $65\mu\text{g/dL}$ 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¹⁴²⁾。

(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

低下させることができると述べている¹⁴³⁾。

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 $80\sim130\mu\text{g/dL}$ が適切である。
- ・血清亜鉛 $60\mu\text{g/dL}$ 未満で亜鉛欠乏、 $60\sim80\mu\text{g/dL}$ 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標になり、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 $59\mu\text{g/dL}$ が示されている。しかし、富田ら¹⁴⁴⁾、駒井ら^{145,146)}は血清亜鉛値が $60\sim79\mu\text{g/dL}$ 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 $80\sim130\mu\text{g/dL}$ とすることが適切であり、 $60\sim80\mu\text{g/dL}$ 未満を潜在性亜鉛欠乏、 $60\mu\text{g/dL}$ 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¹⁴⁷⁾は $70\mu\text{g/dL}$ ($12\mu\text{mol/L}$)未満を亜鉛欠乏としている。

血清亜鉛を測定する際の注意として、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)¹⁴⁸⁻¹⁵¹⁾。また、食後は血清亜鉛値が低下する傾向を示す^{152,153)}。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^{153,154)}。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と、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¹⁵⁵⁾。

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¹⁵⁶⁾。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¹⁵⁷⁾。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¹⁵⁸⁾。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¹⁵⁹⁾。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値とも低下したが、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断に効用があると報告している¹⁶⁰⁾。

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. 亜鉛欠乏症の治療**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)、干し(7.2mg)、ビーフジャーキー(8.8mg)、豚レバー(6.9mg)、バルメザンチーズ(7.3mg)、ピュアココア(7.0mg)、抹茶(6.3mg)、カシューなっつ(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¹⁶¹⁾。

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
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 $60\sim80\mu\text{g/dL}$ 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

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
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。

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
ほたて貝(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2011年版(七訂)¹⁹¹⁾を計算
児玉洋子¹²⁷⁾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/日が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, 134, 135, 162, 163)}。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有意に関連していたと述べている¹⁶⁴⁾。

(2) 腸性肢端皮膚炎・皮膚炎・口内炎・脱毛

乳児¹⁶⁵⁻¹⁷⁰⁾に対しては亜鉛として4.5～8.5mg/日、成人¹⁶⁶⁻¹⁷¹⁾では34～50mg/日が経口投与されて、いずれも皮膚炎は著明に改善している。クローム病における皮膚炎に対しては68～120mg/日と比較的の高用量が経口投与されている^{172, 173)}(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¹⁷⁴⁾。

再発性口内炎に対しては、浅野ら¹⁷⁵⁾、堀ら¹⁷⁶⁾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¹⁷⁷⁾は、血清亜鉛値が正常でない、再発性アフタ性口内炎患者20例で、1～3ヶ月間亜鉛を投与して再発率をみると、亜鉛群では8/20例(40%)、プラセバ群では0/20例(100%)が再発したと報告しており、アフタ性アフタ性口内炎では、血清亜鉛値が低値でなくとも、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^{130, 133, 178-180)}(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¹⁸¹⁻¹⁸⁴⁾。

(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, 185, 186)}(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、男性のインボテンツや精子減少症で亜鉛投与が行われている^{187, 188)}(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¹⁸⁸⁾。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¹⁸⁹⁾。

(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¹⁹⁰⁾。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¹⁹¹⁾。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、骨折治療が促進することを示唆する結果を報告している¹⁹²⁾(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¹⁹³⁻¹⁹⁵⁾(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。

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	
						血清亜鉛値 ($\mu\text{g}/\text{dL}$)	投与量 (亜鉛量: $\text{mg}/\text{日}$)	投与期間	血清亜鉛値 ($\mu\text{g}/\text{dL}$)	改善(率)
Nakamura ¹³⁴⁾ 日本	1993	低身長	身長速度 $-3.14 \pm 0.91\text{SD}$	10 男5女5	5.6 ± 1.2 歳	78 ± 6	1.14mg/kg	6か月	104 ± 6	身長速度 $2.26 \pm 1.06\text{SD}$ と改善
Kaji ¹³⁵⁾ 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
Nishi ¹⁶²⁾ 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
Hamza ⁶⁶⁾ エジプト	2012	低身長	身長 $-3.12 \pm 0.2\text{SD}$ 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 $-1.87 \pm 0.1\text{SD}$ と改善、IGF-1 が 177.50 ± 9.06 と有意に増加
Shaikhkhali ¹⁶³⁾ 米国	2014	極低出生体重児 慢性肺疾患	体重 $680 \pm 183\text{g}$ 成長直線 0.7cm/週 体重增加 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、体重增加 19.9g/kg/日と改善

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	
						血清亜鉛値 ($\mu\text{g}/\text{dL}$)	投与量 (亜鉛量: $\text{mg}/\text{日}$)	投与期間	血清亜鉛値 ($\mu\text{g}/\text{dL}$)	改善(率)
鶴岡 ¹⁶⁵⁾	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
中山 ¹⁶⁶⁾	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
中村 ¹⁶⁷⁾	2010	腸性肢端皮膚炎	口唇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
Topal ¹⁶⁸⁾ 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	1	20歳	60	50	5か月	103	皮疹は完治
Shahsavari ¹⁶⁹⁾ 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
米良 ¹⁷⁰⁾	2007	肺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
吉村 ¹⁷¹⁾	2008	腸性肢端皮膚炎	両側眼瞼・口唇に鱗屑・痂皮を伴う紅斑、四肢部・肛門、両側下腿から皮膚に紅斑、びらん	1	83歳	37	34	2か月	記載なし	皮疹はほぼ治癒
田村 ¹⁷²⁾	1984	クローニ病	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
佐伯 ¹⁷³⁾	1993	クローニ病	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

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	
						血清亜鉛値 ($\mu\text{g}/\text{dL}$)	投与量 (亜鉛量: $\text{mg}/\text{日}$)	投与期間	血清亜鉛値 ($\mu\text{g}/\text{dL}$)	改善(率)
浅野 ¹⁷⁵⁾	1995	糖尿病	口内炎、脱毛、手指、足末端に亀裂、痴皮、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
堀 ¹⁷⁶⁾	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
Orbak ¹⁷⁷⁾ 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%)

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 血清亜鉛値 ($\mu\text{g}/\text{dL}$)	投与量 (亜鉛量: mg/日)	投与期間	投与後 血清亜鉛値 ($\mu\text{g}/\text{dL}$)	改善(率)	対照
Sharquie ¹⁷⁸⁾ イラク	2012	円形脱毛症	脱毛	A群(37):亜鉛→プラセボ B群(30):プラセボ→亜鉛 67	22.03 ± 14.85 歳 1.6 ~ 68 歳	100.2 ± 16.0	1.14mg/kg	3か月	114.4 ± 7.1	完全な毛髮再生が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 ¹⁷⁹⁾ 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 毛髮は完全に再生	なし
花田 ¹³⁰⁾	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 ¹⁸⁰⁾ 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 ¹³³⁾ 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 血清亜鉛値 ($\mu\text{g}/\text{dL}$)	投与量 (亜鉛量: mg/日)	投与期間	投与後 血清亜鉛値 ($\mu\text{g}/\text{dL}$)	改善(率)	対照
Mahajan ¹⁸¹⁾ 米国	1980	透析	味覚障害	11	51.3 ± 3.2 歳	55 ± 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 ¹⁸²⁾ 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	72.8 ± 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 ¹⁸³⁾	2013	亜鉛欠乏性 または特発性味覚障害	味覚障害	10	33 歳	71.8	34	12 週	有意に増加した (数値の記載なし)	漉紙ディスク味覚検査法の認知域 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 ¹⁸⁴⁾	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	漉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 血清亜鉛値 ($\mu\text{g}/\text{dL}$)	投与量 (亜鉛量: mg/日)	投与期間	投与後 血清亜鉛値 ($\mu\text{g}/\text{dL}$)	改善(率)	対照
Nishiyama ¹⁰²⁾ 日本	1996	女子長距離ランナー	貧血(正球性正色素性貧血) 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 ¹⁸⁵⁾	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 リスロボ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 $\mu\text{g}/\text{dL}$)を維持	非投与 38 例
Kobayashi ¹⁸⁶⁾ 日本	2015	透析 (糖尿病 16 例、腎不全 19 例)	血清亜鉛低値(65 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 未満) 腎性貧血	35	69 ± 10 歳	53 ± 6	34	12 か月	80 ± 18	エリスロボエチン使用量の減少とエリス ロ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	
						血清亜鉛値 ($\mu\text{g}/\text{dL}$)	投与量 (亜鉛量: $\text{mg}/\text{日}$)	投与期間	血清亜鉛値 ($\mu\text{g}/\text{dL}$)	改善(率)
Antoniou ¹⁸⁷⁾ 米国	1977	透析 (腎硬化症3, 多囊胞性疾患2, 糸球体腎炎2, 糖尿病性糸球体硬化症1)	インボテンツ 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 $\mu\text{g}/\text{L}$ (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
Mahajan ¹⁸⁸⁾ 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±7歳	75±2	50	6か月	100±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

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	
						血清亜鉛値 ($\mu\text{g}/\text{dL}$)	投与量 (亜鉛量: $\text{mg}/\text{日}$)	投与期間	血清亜鉛値 ($\mu\text{g}/\text{dL}$)	改善(率)
Mahdaviroshan ¹⁹⁰⁾ イラン	2013	骨粗しょう症	血清亜鉛低値	30	59.5±1.9歳	70.±6	50	60日	120.5±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
Fung ¹⁹¹⁾ 米国	2013	サラセミア	骨量低値 血漿亜鉛低値	24	17.5±5.7歳	7.0±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
Sadighi ¹⁹²⁾ イラン	2008	外傷性骨折	骨折患者の血清亜鉛低値 ($70.6\pm3.3\mu\text{g}/\text{dL}$)	30	平均30.64歳 (10～50)	77±21	50	60日	133±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。

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	
						血清亜鉛値 ($\mu\text{g}/\text{dL}$)	投与量 (亜鉛量: $\text{mg}/\text{日}$)	投与期間	血清亜鉛値 ($\mu\text{g}/\text{dL}$)	改善(率)
Prasad ¹⁹³⁾ 米国	2007	健康な年長者	感染症罹患率	24	65±9歳	92.9±9.45	45	12か月	104±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。
和田 ¹⁹⁴⁾	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。
Barnett ¹⁹⁵⁾ 米国	2016	老人ホームの高齢者	血清亜鉛値が $70\mu\text{g}/\text{dL}$ 未満	16	87.0±5.0歳	63.9±9.7	30	3か月	73.2±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。血清亜鉛値の高齢者の感染症予防に有効と考えられる。

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下している。これらの症例では、明らかな亜鉛欠乏症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^{196,197,199-201}。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¹⁹⁷は有効とし、一方Riggioら¹⁹⁸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²⁰²。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²⁰³。

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¹⁹⁶。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量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¹⁰⁶。

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^{204,205}や肝発癌予防^{206,207}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²⁰⁸⁻²¹⁵。

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-コレステロール增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²¹⁶。

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して報告している²¹⁷。

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²¹⁸。

(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すり亜鉛23～98.7mg/日を投与し、治療に伴う血中サイムリン値の増加、腸管蠕動活性の低下、腸管透過性の正常化が見られている²⁴¹。

(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、血清ホモシテイン値の有意な減少が見られている^{225,226}。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、血清レブチニン値の減少が見られている²²⁷。

4. 亜鉛投与の有害事象

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)、血清酵素(アミラーゼ、リバーゼ)上昇はよく見られる有害事象・副作用である²²⁸。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。血清酵素の上昇も全く無症状で、いわゆる急性肺炎ではなく、経過観察だけでよいとされている²²⁹。Wilson病では、銅欠乏による神経症状発現の報告がある²³⁰⁻²³²。

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吸収を阻害するのが原因で、銅摄入量減少も生じる²³³⁻²³⁶。亜鉛投与にて銅欠乏をきたした報告例を表1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110～300mg/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²³⁷。血清鉄濃度の減少²²⁸、血清フェリチン値の低下²³⁸、血清セルロプラスミン減少によるferroxidase活性の減少²³⁹などが報告されている。したがって、銅と同様に鉄欠乏に關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。

© 2018 JSCN. All Rights Reserved.

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	
						血清亜鉛値 ($\mu\text{g}/\text{dL}$)	投与量 (亜鉛量: $\text{mg}/\text{日}$)	投与期間	血清亜鉛値 ($\mu\text{g}/\text{dL}$)	改善(率)
Katayama ¹⁹⁶⁾ 日本	2014	肝硬変	高アンモニア血症 ($88.3 \pm 43.6 \mu\text{g}/\text{dL}$) 低亜鉛血症	7	64.3 ± 7.1	55.1 ± 8.1	150	12週	120前後	血清アンモニア値有意な低下、血清亜鉛値有意な増加
Chiba ¹⁹⁶⁾ 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
Reding ¹⁹⁷⁾ 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(トレインルメイキングテスト)が有意に改善
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	48~15.0	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
Marchesini ¹⁹⁸⁾ イタリア	1996	肝硬変	肝性脳症	8	39~68	68 ± 14	13	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
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	49 ± 9.3	51	6か月	72.3 ± 17.2	血中アンモニア値有意な低下、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
Kaneko ²⁰⁰⁾ 高口	2013	肝硬変	肝性脳症 低亜鉛血症 高アンモニア血症	10	50 ± 8	44.9 ± 9	34~102	3か月	69 ± 23	血中アンモニア値有意な低下(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 $102\text{mg}/\text{日}$ 投与では血中亜鉛濃度が平均 $81\mu\text{g}/\text{dL}$ まで増加した
Konno ²⁰⁴⁾ 高松	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 (TS-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 TS-コラーゲン、IV型コラーゲンの有意な低下
Konno ²⁰⁵⁾ 高橋	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 (TS-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 $60 \sim 74$ ② $61 \sim 76$	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	亜鉛增加群のみ IV型コラーゲン、TIMP-1 が有意に低下
Katayama ²⁰⁶⁾ 日本	2011	慢性肝疾患 (C型肝硬変)	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 $80\mu\text{g}/\text{dL}$ 以上に上昇した群が発癌率および死亡率が有意に低下
Matsuoka ²⁰⁷⁾ 日本	2009	慢性肝疾患 (C型肝炎、肝硬変)	肝発癌予防	32 64 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 以上の増加群 15 未満の不变・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)、不变・低値群 26% (4/17例) であった

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	
						血清亜鉛値 ($\mu\text{g}/\text{dL}$)	投与量 (亜鉛量: $\text{mg}/\text{日}$)	投与期間	血清亜鉛値 ($\mu\text{g}/\text{dL}$)	改善(率)
Hashemipour ²⁰⁸⁾ 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 $\mu\text{mol}/\text{L}$)	20	8週	88.1 (13.47 $\mu\text{mol}/\text{L}$)	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 ²⁰⁹⁾ 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 ²¹⁰⁾ 米国	2015	糖尿病のない健常人 SLC30A8遺伝子多形 ①RRホモ型 ②RW/WW型	インスリン分泌	①23 ②32	①52 ± 10 ②52 ± 9.9 21 ~ 70	①69.3 (10.6 $\mu\text{mol}/\text{L}$) ②70.0 (10.7 $\mu\text{mol}/\text{L}$)	100	14日	①86.3 (13.2 $\mu\text{mol}/\text{L}$) ②88.3 (13.5 $\mu\text{mol}/\text{L}$)	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 ²¹¹⁾ 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 $\mu\text{mol}/\text{L}$)	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 ²¹²⁾ 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	3.0 ~ 10.0	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 ²¹³⁾ フランス	2003	2型糖尿病	酸化ストレスマーカー (チオバールビツール酸反応物質; TBARS)	27	51.5 ± 1.62	73.9 (11.3 $\mu\text{mol}/\text{L}$)	6か月	89.6 (13.7 $\mu\text{mol}/\text{L}$)	亜鉛投与により酸化ストレス指標の血漿中チオバールビツール酸反応物質(TBARS)が有意に減少 プラセボ29例	
Faure ²¹⁴⁾ 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 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 、網膜症なし群34.6 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 、亜鉛投与により脂質過酸化が減少 プラセボ18例
Heidarian ²¹⁵⁾ 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 血清ホモシテイン高値	21	2.0 ± 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	
						血清亜鉛値 ($\mu\text{g}/\text{dL}$)	投与量 (亜鉛量: $\text{mg}/\text{日}$)	投与期間	血清亜鉛値 ($\mu\text{g}/\text{dL}$)	改善(率)
Brignola ²¹⁹⁾ イタリア	1993	クローニ病	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 ²²⁰⁾ オランダ	1993	クローニ病 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 $\mu\text{mol}/\text{L}$)	98.7	4週	88.3 (13.5 $\mu\text{mol}/\text{L}$)	NK細胞活性を低下 プラセボ交叉試験
Belluzzi ²²¹⁾ カナダ	1994	クローニ病	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は正した(脂質過酸化の防御) 健常人20例
戸田 ²²²⁾	1997	クローニ病	血漿亜鉛低値 血清アルブミン(Alb)低値 血清CRP高値	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 ²²³⁾ イタリア	2001	クローニ病	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 $\mu\text{mol}/\text{L}$)	75	8週	133.5 (20.42 $\mu\text{mol}/\text{L}$)	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 ²²⁴⁾ 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 $\mu\text{mol}/\text{L}$)	25	14日	130.8 (20.0 $\mu\text{mol}/\text{L}$)	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	
						血清亜鉛値 ($\mu\text{g}/\text{dL}$)	投与量 (亜鉛量: $\text{mg}/\text{日}$)	投与期間	血清亜鉛値 ($\mu\text{g}/\text{dL}$)	改善(率)
Chevalier ²²⁵⁾ 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
Pakfetrat ²²⁶⁾ イラン	2013	末期腎疾患・透析	血清亜鉛 $70\mu\text{g}/\text{dL}$ 未満の 亜鉛欠乏症	50	49.8 ± 15.9	56.9 ± 13.9	50	6週	120.8 ± 26.9	血清ホモシステイン値が有意に減少
El-Shazly ²²⁷⁾ 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 ± 3.1	53.2 ± 8.15	11~22	90日	90.75 ± 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

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	性別	投与理由	亜鉛投与量 ($\text{mg}/\text{日}$)	投与期間 発現までの 期間	症状	症状発現時の血清濃度		処置・経過	著者の考察
									銅 ($\mu\text{g}/\text{dL}$)	亜鉛 ($\mu\text{g}/\text{dL}$)		
da Silva-Junior ²³⁰⁾ 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	未梢性神經障害: 足の上行性しびれ、下肢の接触、針刺感の知覚減退 好中球減少、大赤血球性貧血 末梢性神經障害:手無力症、手足末端部の感覚異常、消失、下垂足	$311\mu\text{g}/\text{dL}$ (正常値:80-155)	$311\mu\text{g}/\text{dL}$ (正常値:70-114)	亜鉛投与を中止。中止4か月後に 血清銅値は $37\mu\text{g}/\text{dL}$ 、亜鉛値は $123\mu\text{g}/\text{dL}$ まで回復		
Cortese ²³¹⁾ 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	低色素性大球性貧血、 好中球減少 ($\text{Hb } 5.2\text{g}/\text{dL}$, $\text{WBC } 2,200/\text{mL}$, 好中球 4%) 小赤血球症(小赤血球性貧血)、白血球減少 (好中球減少)	$5\mu\text{g}/\text{dL}$ (正常値:65-160)	記載なし	硫酸亜鉛用量を $600\text{mg}/\text{日}$ に減量し、その後酢酸亜鉛 $150\text{mg}/\text{日}$ に変更して血算は正常化し、血清銅値 $64\mu\text{g}/\text{dL}$ 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 $50\sim125\mu\text{g}/\text{日}$ 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 ($\text{Hb } 5.2\text{g}/\text{dL}$, $\text{WBC } 2,200/\text{mL}$, 好中球 4%) 小赤血球症(小赤血球性貧血)、白血球減少 (好中球減少)	$40\mu\text{g}/\text{dL}$ (正常値:80-140)	$84\mu\text{g}/\text{dL}$ (正常値:50-120)	亜鉛投与中止、硫酸銅 $4\text{mg}/\text{日}$ を12日間経口投与により血清銅が改善・正常化、4週後には血液像正常	現在の用量 $220\text{mg} \times 3$ 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 ²³⁴⁾ 米国	1978	鎌状赤血球貧血	26歳女性	亜鉛欠乏の疑い 左腕尺骨内側潰瘍の治療	$150 \rightarrow 200$	2年1か月	巨大鉄芽球性貧血 ($\text{Hb } 5.1 \rightarrow 10.0\text{g}/\text{dL}$) 鉄芽球性貧血 ($\text{Hb } 9.0\text{g}/\text{dL}$) 白血球数 2,000	血漿中 $50\mu\text{g}/\text{dL}$ 未満 (正常値:116 ± 19)	血漿中 $200\sim250\mu\text{g}/\text{dL}$ (正常値:113 ± 13.6)	亜鉛投与中止、硫酸銅 $1\text{mg}/\text{日}$ を10日間経口投与、その後 $0.5\text{mg}/\text{日}$ 継続により血漿銅値が回復		
Patterson ²³⁵⁾ 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 ($\text{Hb } 5.1 \rightarrow 10.0\text{g}/\text{dL}$) 鉄芽球性貧血 ($\text{Hb } 9.0\text{g}/\text{dL}$) 白血球数 2,000	$4\mu\text{g}/\text{dL}$ (正常値:70-90)	$320\mu\text{g}/\text{dL}$ (正常値:50-160)	亜鉛投与中止、 83日 目に血清銅 $104\mu\text{g}/\text{dL}$, $\text{Hb } 14.4\text{g}/\text{dL}$ 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 ²³⁶⁾ 米国	1988	倦怠感、のどの傷	44歳男性	前立腺炎の予防	200~300	2年	鉄芽球性貧血 ($\text{Hb } 9.0\text{g}/\text{dL}$) 白血球数 2,000	$15\mu\text{g}/\text{dL}$ (正常値:70-155)	$262\mu\text{g}/\text{dL}$ (正常値:50-160)	中止7週後に全て正常に復した		
Hoffman ²³⁷⁾ 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	100~150	10か月後	銅欠乏	$15\mu\text{g}/\text{dL}$ (基準値:75-145)	$144\mu\text{g}/\text{dL}$ (基準値:66-110)	亜鉛投与中止、塩化銅を静脈内投与し回復		
Forman ²³⁸⁾ 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	1,000~2,000	数か月	鉄芽球性貧血	$0.16\mu\text{mol}/\text{L}$ (正常値:11.0-22.0) 換算: $1.0\mu\text{g}/\text{dL}$ (69.9-139.8)	$23.4\mu\text{mol}/\text{L}$ (正常値:11.5-18.5) 換算: $153.0\mu\text{g}/\text{dL}$ (75.2-121.0)	硫酸銅 $2\text{mg}/\text{日}$ 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 $150\text{mg}/\text{日}$ 又はそれ以上处方する際には極度に注意すべきである	
Gyorffy ²³⁹⁾ 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	$23\mu\text{g}/\text{dL}$ (基準値:70-155)	$>300\mu\text{g}/\text{dL}$ (正常値:55-140)	亜鉛投与中止、4~8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 ²⁴⁰⁾ 米国	1992	背骨の高度弯曲 圧迫損傷	30歳男性	男	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 (正常値: 70-155) 換算: 54 μg/dL (正常値: 60-130)	35.8 μmol/L (正常値: 9.2-19.9) 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、骨髄検査で細胞質空胞変性は殆ど消失	
Botash ²⁴¹⁾ 米国	1992	4歳の兄が 腸性肢端皮膚炎	13か月女児	女	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: 1.6 μmol/L) 換算: 10.2 μg/dL (60.1-130.1)	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 と正常であった。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 ²⁴²⁾ 米国	1994	なし	25歳男性	男	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 ²⁴³⁾ 米国	2002	ざ瘡	27歳男性	男		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 ²⁴⁴⁾ 米国	2002	ざ瘡	17歳男性	男		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: 50-155)	亜鉛投与 6ヶ月後、血清亜鉛 111 μg/dL、塩化銅 98 μg/dL と回復	
Kumar ²⁴⁵⁾ 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	男	風邪の予防	200 ~ 400	22年	銅欠乏による 骨髄障害	45 μg/dL (正常値: 75 ~ 145)	151 μg/dL (正常値: 75-145) 中性脂肪量 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 ²⁴⁶⁾ 米国	2003	近医にて左わき腹痛、上腹部痛、恶心、嘔吐、食欲不振、浮腫を訴える	22歳女性	女	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 重症ネフロザ	<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。患者は亜鉛織錠は否定したが、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 ²⁴⁷⁾ カナダ	2003	Haller-vorden-Spatz 症候群	19歳女性	女	サプリメント	100 ~ 120 年		銅欠乏性貧血 (Hb: 7.4 ⇒ 4.9g/dL) 白血球、好中球減少	0.3 mol/L (基準値: 11.3-25.2) 換算: 1.9 μg/dL (71.8-160.1)	34.7 mol/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 ²⁴⁸⁾ 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	女		屏風下 亜鉛排泄量 約 20g/日から 採取量を増やすと 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 ²⁴⁹⁾ 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	①47歳男性 ②21歳女性 ③42歳男性	①男 ②女 ③男	①脂性皮膚 ②ポリグリップ 歯科用クリーム	①不明 ②600 ③不明	①不明 ②5年 ③4~5年	貧血 好中球減少	① 8 μg/dL (基準値: ①③ 70-145, ② 70-140) ② <15 ③ <10	① 193 μg/dL (基準値: ①③ 66-110, ② 55-150) ② 145 ③ 428	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	脂性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 ²⁵⁰⁾ 米国	2005	歩行困難、 手足のしびれ	53歳女性	女	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 ²⁵¹⁾ ドイツ	2006	透析 無尿、慢性腎不全 歩行困難	61歳女性	女	透析時の亜鉛 補充	週 3 回の透析時に 亜鉛 140mg/日を 特定できず 静脈栄養に添加		銅欠乏性骨髄障害 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髄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 ²⁵²⁾ 日本	2009	重症心身障害	3歳 6か月 女児	女	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 ²⁵³⁾ 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)	5μg/dL未満	113μg/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 ²⁵⁴⁾ 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	2~29μg/dL	121~198μg/dL	歯科用クリーム使用中止後、 銅 67~117μg/dL、 亜鉛 78~126μg/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 ²⁵⁵⁾ 日本	2013	①ANCA関連腎炎、 ②腎不全、心不全 ③脳梗塞 ④とも根食障害 のため胃瘻造設	①82歳男性 ②75歳男性	①亜鉛補充 ②口内炎	34	①3か月 ②2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	①5μg/dL ②7μg/dL		ボラブレジンク(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ボラ ブ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)が起らな いよう考慮すべきである。	
Duncan ²⁵⁶⁾ 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 記載なし 例(61%)で、そ のうち37例が低 値であった	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 ゴール中止の支 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つ 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。正常下限: 男性 0.9 μmol/L、女性 10.0 μmol/L $3.1 \times 63.5 = 19.7 \mu\text{g/dL}$ $7.0 \times 63.5 = 44.5 \mu\text{g/dL}$	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。

XI. 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 R: Gastrointestinal factors influencing zinc absorption and homeostasis. *Int J Vitam Nutr Res*, **0**: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)
- Walraven PA, Hambridge 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)
- Jeong J, Eide DJ: The SLC39 family of zinc transporters. *Mol Aspects Med*, **34**:612-619(2013)
- 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)
- 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 hyperzinemia 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, Kalter SG:The assessment of trace element and toxic metal levels in human placental tissues. Metal Ions in Biology and Medicine, Collyer 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 ^{65}Zn absorption in vivo and the effects of zinc status on ^{65}Zn 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27年 国民健康・栄養調査報告(平成27年)
- 50) Haussmer 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'aquino E, Seri S, Moretti R, Cantafora A:Zinc supplementation reduces blood ammonia and increases liver ornithine transcarbamoylase activity in experimental cirrhosis. *Hepatology*, **16**:785-789(1992)
- 57) 片山和宏:肝性脳症・高アシ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) 玉井浩子, 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, Takei T, Mizutani H, Nakata S, Takeuchi T, Matsushima N:ZIP2 protein, a zinc transporter, is associated with keratinocyte differentiation. *J Biol Chem.*, **289**:16712-16720(2014)
- 61) Zen 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, Hioriki H, Fujiki S, Kitada S, Sasaki T, Kashihara 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) 玉井浩子:栄養と成長. 小児内科学, **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, Tohid F:Association between seminal plasma zinc level and asthenozoospermia:a meta-analysis study. *Andrologia*, (Nov 5, 2015), In Press.
- 73) Omu AE, Al-Azem 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 Mol*, **31**:57-64(2015)
- 74) Flores 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 NY 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, Pavlovic 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) Bloba 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 I: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:血液疾患と亜鉛ーとくにスポーツ競技者の亜鉛欠乏性貧血についてー. *治療*, **87**(別冊):27-31(2005)
- 104) Stamoulis I, Kouraklis G, Thoocharis S:Zinc and the liver:an active interaction. *Dig Dis Sci*, **52**:1595-1612 (2007)
- 105) 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)
- 106) Chiba M, Katayama K, Takeda R, Morita R, Iwahashi K, Onishi Y, Kita H, Nishi A, Kannai T, Saito T, Maeda K, Naito M, Mida T, Ito T: Diuretics aggravate zinc deficiency in patients with liver cirrhosis by increasing zinc excretion in urine. *Hypol Res*, **3**:367-373(2013)
- 107) 月山和宏:亜鉛による亜鉛代謝:利尿剤に注目して. *日門学会誌*, **21**:110-112(2015)
- 108) Gupta 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)
- 109) 森山光彦, 松村 宽, 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)
- 110) 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)
- 111) Kang YJ, Zhou Z:Zinc prevention and treatment of alcoholic liver disease. *Mol Aspects Med*, **26**:391-404(2005)
- 112) 板東 浩:糖尿病と亜鉛. *治療*, **87**(別冊):77-82(2005)
- 113) 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)
- 114) McClain C, Soutor C, Sieve L:Zinc deficiency:A complication of Crohn's disease. *Gastroenterology*, **78**:272-279(1980)
- 115) Sturniolo GC, Molokhia MM, Shields R, Turnberg LA:Zinc absorption in Crohn's disease. *Gut*, **21**:387-391(1980)
- 116) 西田憲一, 八尾恒良, 都筑篤三:Crohn病の低亜鉛血症に関する検討. *日消誌*, **82**:424-433(1985)
- 117) Naber THJ, Van den Hamer CJA, Baardenhuysen H, Jansen JBMJ:The value of methods to determine zinc deficiency in patients with Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol*, **33**:514-522(1998)
- 118) 川口素世, 伊藤秀一, 中村伸也, 田中直英, 中田秀則, 横田弘, 河合 純, 田岡 周:慢性大腸炎に対する高カリウム・輸液管にて発症した亜鉛欠乏性皮膚炎の例. *消化器*, **18**:562-568(1994)
- 119) Laklough A, Makhlough M, Shokrzadeh M, Mohammadian M, Sedighi O, Faghian M: Comparing the levels of trace elements in patients with diabetic nephropathy and healthy individuals. *Nephrol Urol Mon*, **7**:e28576(2015)
- 120) 岩崎滋樹:腎不全と亜鉛. *治療*, **87**(別冊):32-35(2005)
- 121) 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)
- 122) 岡村聰之, 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)
- 123) 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)
- 124) Henkin RI, Bradley DF:Hypogeusia corrected by N^{++} and Zn^{++} . *Life Sci*, **9**:701-709(1970)
- 125) Steen VD, Blair S, Medsger TA Jr:The toxicity of D-penicillamine in systemic sclerosis. *Ann Intern Med*, **104**:699-705(1986)
- 126) 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)
- 127) 児玉浩子, 若林健二:欠乏症による皮膚病変 - ビオチン欠乏症と亜鉛欠乏症. *MB Derma*, **236**:146-152(2015)
- 128) 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)
- 129) 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)
- 130) 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)
- 131) 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)
- 132) Kil MS, Kim CW, Kim SS:Analysis of serum zinc and copper concentrations in hair loss. *Ann Dermatol*, **25**:405-409(2013)
- 133) 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 low serum zinc level. *Ann Dermatol*, **21**:142-146(2009)
- 134) Nishiyama S, Inomoto T, Futagoishi-Sugino 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)
- 135) 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)
- 136) 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)
- 137) 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)
- 138) 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)
- 139) 池田 稔:味覚障害と亜鉛. *治療*, **87**(別冊):21-26(2005)
- 140) 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)
- 141) Soino 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)
- 142) 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)
- 143) Epstein MM, Kasperzyk JL, Andrén O, Giovannucci EL, Wolk A, Häkansson 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)
- 144) 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)
- 145) 胸井三千夫: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)
- 146) 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)
- 147) 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)
- 148) 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)
- 149) 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)
- 150) 倉澤隆平, 久堀周治郎, 上岡洋晴, 岩田真平, 松村興典:長野県北牧村村民の血清亜鉛濃度の実態. *Biomed Res Trace Elements*, **16**:61-65(2005)
- 151) 堀内成人, 松宮和人, 北村次男, 鳥島淳之介, 置塙達郎, 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)
- 152) McMillan EM, Rowe DJF:Clinical significance of diurnal variation in the estimation of plasma zinc. *Clin Exp Dermatol*, **7**:629-631(1982)
- 153) 柳澤裕之:亜鉛欠乏症の臨床. 日本医師会雑誌, **127**:261-268(2002)
- 154) Food and Nutrition Board, Institute of Medicine: 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)
- 155) 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)
- 156) 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)
- 157) 神田裕三, ニツ木浩一, 石井 勝, 武内 健, 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)
- 158) 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)
- 159) Kasarskis EJ, Schuna A:Serum alkaline phosphatase after treatment of zinc deficiency in humans. *Am J Clin Nutr*, **33**:2609-2612(1980)
- 160) Weismann K, Hoyer 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)
- 161) 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
- 162) 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)
- 163) Shaikhkhail 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)
- 164) Brown LR, 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)
- 165) 鳴岡正利: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)
- 166) 中山文子, 小田裕次郎, 濑戸山 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)
- 167) 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)
- 168) Topal AA, Dhurat RS, Nayak CS:Zinc responsive acrodermatitis in nephrotic syndrome:A rare presentation. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*, **78**:122-123(2012)
- 169) Shahsavari D, Ahmed Z, Karikkmeth 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)
- 170) 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:膀胱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)
- 171) 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)
- 172) 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, 嵩原裕夫, 古味信彦:高カリーリ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)
- 173) 佐伯圭介, 西本正賢, 山本信二, 沢原利彦, 佐々木和江, 高岩 寿: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)
- 174) Kumar P, Lal NR, Mondal AK, Mondal A, Gharami RC, Maiti A:Zinc and skin:A brief summary. *Dermatology Online J*, **18**:1(2012)
- 175) 浅野道子, 奥田諭吉, 平野国美, 山崎 季, 鶴鳴陽子, 曽根博仁, 小川雅士, 伊坂正門, 水口千一, 則村由加利, 鈴木誠司, 坂内千恵子, 里上 千, 小島原雅人, 松島照彦, 川井紘子, 小山高史, 山口 隆:重篤な亜鉛欠乏症を呈した新生糖尿病の1症例. 糖尿病, **38**:517-522(1995)
- 176) 久保千子, 岩本喜夫, 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)
- 177) 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)
- 178) 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)
- 179) Betsy A, Binitha MP, Sarita S:Zinc deficiency associated with hypothyroidism:An overlooked cause of severe alopecia. *Int J Trichol*, **5**:40-42(2013)
- 180) Alhaj E, Alhaj N, Alhaj NE:Diffuse alopecia in a child due to dietary zinc deficiency. *Skinmed*, **6**:199-200(2007)
- 181) Mahajan SK, Prasad AS, Lambujon J, Abbasi AA, Briggs WA, McDonald FD:Improvement of uremic hypoguesia by zinc:a double-blind study. *Am J Clin Nutr*, **33**:1517-1521(1980)
- 182) 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)
- 183) 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症または特発性味覚障害219例に対するボラブレジン投与の臨床的検討. 日耳鼻, **116**:17-26(2013)
- 184) 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觉症状の経時的推移および効果予測因子. 日耳鼻, **117**:1093-1101(2014)
- 185) 濑嶺良三, 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)
- 186) 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)
- 187) Antoniou LD, Shalhoub RJ, Sudhakar T, Smith JC:Reversal of uremic impotence by zinc. *Lancet*, **310**:885-898(1977)
- 188) 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)
- 189) 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)
- 190) 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)
- 191) 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)
- 192) 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)
- 193) 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)
- 194) 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)に対するボラブレジン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)
- 195) 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)
- 196) 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)
- 197) Reding P, Duchateau J, Bataille C:Oral zinc supplementation improves hepatic encephalopathy. *Lancet*, **2**:493-495(1984)
- 198) Riggio O, Ariosto F, Merli M, Caschera M, Zullo A, Baldacci 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)
- 199) 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)
- 200) Takuma Y, Nouso K, Makino Y, Hayashi M, Takahashi H:Clinical trial:oral zinc in hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther*, **32**:1080-1090(2010)
- 201) 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)
- 202) 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)
- 203) 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)
- 204) 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. .肝臓, **48**:659-666(2004)
- 205) 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)
- 206) 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)
- 207) 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)
- 208) Hashemipour M, Kelishadi R, Shapouri J, Sarrafzadegan N, Amini M, Tavakoli N, Movahedian-Attar A, Mirmoghtadaee P, Pourafa P:Effect of zinc supplementation on insulin resistance and components of the metabolic syndrome in prepubertal obese children. *Hormones*, **8**:279-285 (2009)
- 209) 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)
- 210) Maruthur NM, Clark JM, Fu M, Linda Kao WH, Shuldinier AR:Effect of zinc supplementation on insulin secretion:interaction between zinc and SLC30A8 genotype in Old Order Amish. *Diabetologia*, **58**:295-303(2015)
- 211) 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)
- 212) 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, 6-month trial. *Rev Diabet Stud*, **5**:102-109(2008)
- 213) Roussel AM, Kellie A, Zouari N, Mahjoub S, Matheau JM, Anderson RA:Antioxidant effects of zinc supplementation in Tunisians with type 2 diabetes in remission. *J Am Coll Nutr*, **22**:316-321(2003)
- 214) Latre 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)
- 215) 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)
- 216) Jayawardena R, Ranasinghe P, Galappatti P, Malkanthi RLDK, Constantine GR, Katulanda P:Effects of zinc supplementation on diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Diabet Metab Synd*, **4**:13(2012)
- 217) 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)
- 218) 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)
- 219) Brignola C, Belloli C, De Simone G, Evangelisti A, Parente R, Mancini R, Iannone P, Moceggiani 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)
- 220) 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)
- 221) Belluzzi A, Brignola C, Campieri M, Gionfriddo Rizzello F, Boschi S, Cunanne S, Migliani I, Carbara L:Short report:zinc sulphate supplementation corrects abnormalities of the rectal membrane long-chain fatty acid composition in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*, **8**:127-130(1994)
- 222) 田中 仁子, 指尾宏子, 福田能啓, 奥井雅憲, 柏原 涉, 藤森康司, 澤田幸男, 田村和民, 下山 孝:クローゼ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)
- 223) Storniolo 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)
- 224) 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)
- 225) 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)
- 226) Pakfetrat M, Shahroodi JR, Zoladgar 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)
- 227) 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)
- 228) 清水教一, 斎藤順子, 山口之利, 大西 真, 佐藤真理, 岸玉浩子, 香坂隆夫, 斎澤知雄, 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, 青木繼穂: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)
- 229) Yuzbasian-Gurkan V, Brewer GJ, Abrams GD, Main B, Giachiero 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)
- 230) 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)
- 231) 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)
- 232) 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)
- 233) Porter KG, McMaster D, Elmes ME, Love AHG: Anaemia and low serum-copper during zinc therapy. *Lancet*, **2**:774(1977)
- 234) Prasad AS, Brewer GJ, Schoomaker EB, Rabbani P: Hypocupremia induced by zinc therapy in adults. *JAMA*, **240**:2166-2168(1978)
- 235) Patterson WP, Winkelmann M, Perry MC:Zinc-induced copper deficiency: Megamineral sideroblastic anemia. *Ann Intern Med*, **103**:385-386(1985)
- 236) Simon SR, Branda RF, Tindle BH, Burns SL:Copper deficiency and sideroblastic anemia associated with zinc ingestion. *Am J Hematol*, **28**:181-183(1988)
- 237) Hoffman HN, Phyllyk RL, Fleming CR:Zinc-induced copper deficiency. *Gastroenterology*, **94**:508-512 (1988)
- 238) Forman WB, Sheehan D, Cappelli S, Coffman B: Zinc abuse—An unsuspected cause of sideroblastic anemia. *West J Med*, **152**:190-192(1990)
- 239) 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)
- 240) 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)
- 241) Botash AS, Nasca J, Dubowy R, Weinberger HL,

- Oliphant M: Zinc-induced copper deficiency in an infant. *AJDC*, **146**:709-711(1992)
- 242) 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)
- 243) Igic PG, Lee E, Harper W, Roach KW: Toxic effects associated with consumption of zinc. *Mayo Clin Proc*, **77**:713-716(2002)
- 244) Salzman MB, Smith EM, Koo C: Excessive oral zinc supplementation. *J Pediatr Hematol Oncol*, **24**:582-584(2002)
- 245) Kumar N, Gross JB Jr, Ahlskog JE: Myelopathy due to copper deficiency. *Neurology*, **61**:273-274(2003)
- 246) Hein MS: Copper deficiency anemia and nephrosis in zinc-toxicity: A case report. *South Dakota J Med*, **56**:143-147(2003)
- 247) 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)
- 248) Greenberg SA, Briemberg HR: A neurological and hematological syndrome associated with zinc excess and copper deficiency. *J Neurol*, **251**:111-114(2004)
- 249) 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)
- 250) Rowin J, Lewis SL: Copper deficiency myeloneuropathy and pancytopenia secondary to overuse of zinc supplementation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, **76**:750-751(2005)
- 251) 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)
- 252) 永春幸子, 塩原正明, 斎藤章治, 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症の好中球減少・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)
- 253) 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ボラブレジン投与による銅欠乏症の一例を通して. 臨床栄養, **114**:676-680(2009)
- 254) Hedera P, Peltier A, Fink JK, Wilcock S, London Z, Brewer GJ: Myelopathy 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)
- 255) 旅 佳恵, 朴木康雄, 吉村雅美, 山下岳至, 前畠香代子, 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～ボラブレジンの関与～. 静脈経腸栄養, **28**:450(2013)
- 256) 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)
- 257) 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)
- 258) 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)
- 259) Samman S, Robert D, CK TB: Effect of zinc supplement on lipoproteins and copper status. *Acta Endocrinol (Copenh)*, **70**:247-252(1988)

Practice Guideline for Zinc Deficiency

Kodama H¹⁾, Itakura H²⁾, Ohmori H³⁾, Sasaki M⁴⁾, Santo K⁵⁾, Takamura T⁶⁾, Fuse Y⁷⁾, Hosoi T⁸⁾, Yosida H⁹⁾

a task force of mineral nutrition in Japanese Society of Clinical Nutrition.

¹⁾Teikyo Heisei Univ., Tokyo, Japan. ²⁾Emirio Moriguchi Clinic, ³⁾National Hosp Organization Yanai Medical Hosp
⁴⁾Shiga Univ. Medical Science ⁵⁾Osaka Shouin Women's Univ. ⁶⁾Kanazawa Univ.
⁷⁾National Center for Child Health Develop. ⁸⁾National Hosp Geriatric Med ⁹⁾ Jikei Univ.

Editor : Japanese Society of Clinical Nutrition

Although zinc deficiency is often overlooked, it is less known in clinical practice. Thus, a task force of mineral nutrition in Japanese Society of Clinical Nutrition developed clinical practice guideline for zinc deficiency. The diagnostic criterion is based on symptoms of zinc deficiency such as dermatitis, alopecia, short stature in children, taste impairment and so on as well as the serum zinc level. Zinc deficiency and marginal deficiency are diagnosed by the serum zinc levels of less than 60 µg/dL and 60-80 µg/dL, respectively. For the treatment of zinc deficiency, zinc of 50-100mg/day in adults, and 1-3mg/kg/day in children are recommended. Zinc deficiency is often observed in patients with chronic liver diseases, diabetes mellitus, chronic inflammatory bowel diseases or chronic kidney diseases. In such cases, treatment with zinc improves conditions of the basic diseases.

Key word : zinc deficiency, zinc transporters, diagnosis, treatment