

当院血液透析患者における低亜鉛血症の現状と亜鉛補充療法についての検討

医療法人 心信会 池田バスキュラーアクセス透析内科 腎臓内科
 ○梶本宗孝、松岡一江、安田 透、池田 潔



【背景】

腎不全患者においては亜鉛の摂取不足により亜鉛欠乏になりやすく、維持血液透析(HD)患者では透析液への喪失、食事制限、リン吸着薬などによる吸収低下から亜鉛が低下しやすい¹⁾。2017年3月、酢酸亜鉛水和物製剤(ノベルジン[®])に低亜鉛血症が効能追加された。亜鉛投与による亜鉛欠乏の改善効果が期待されるが、体内吸収で拮抗関係にある銅の低下に注意を要する。維持HD患者における亜鉛投与の有効性、安全性についての臨床報告が少なく、今回の調査に至った。

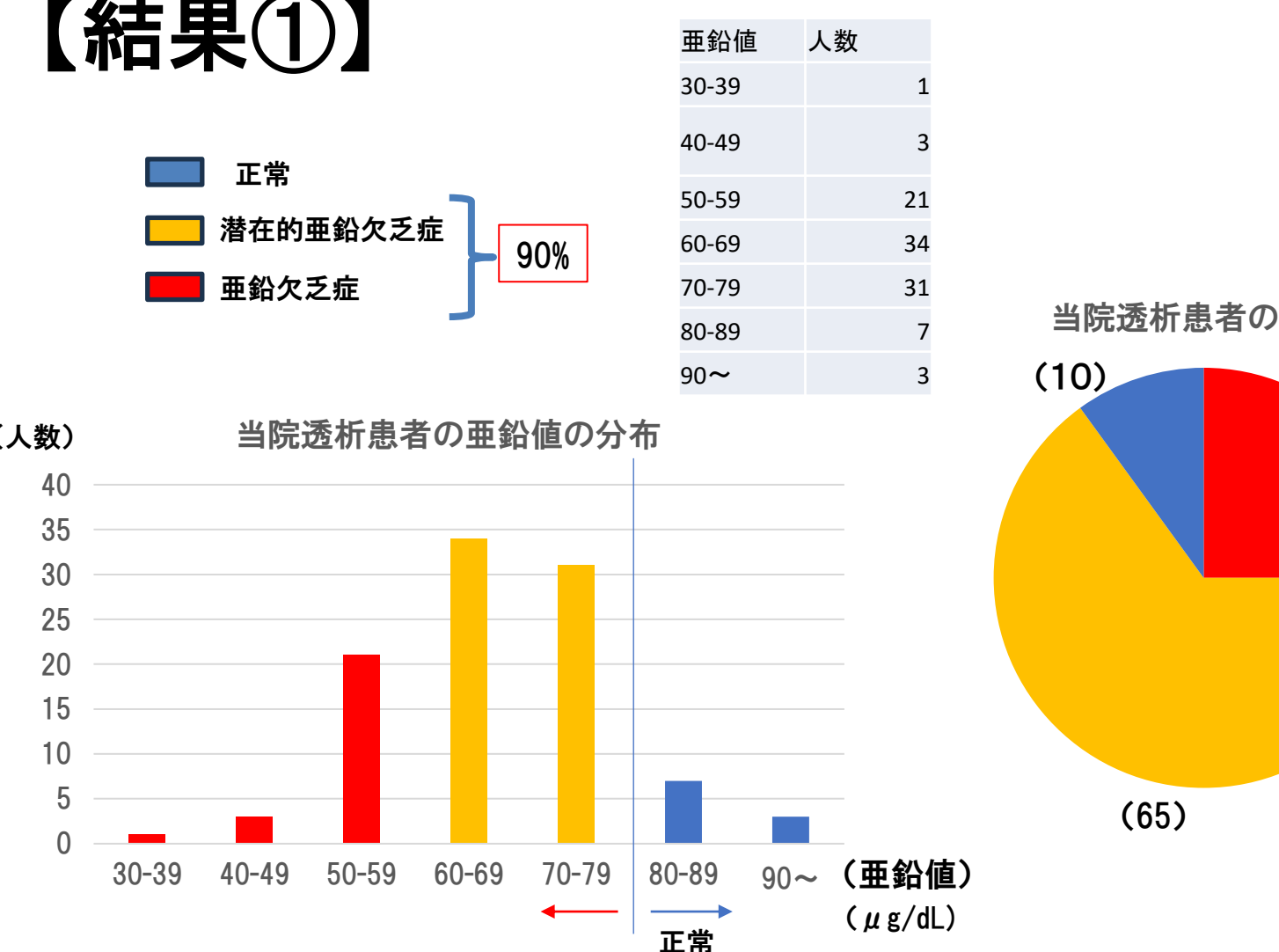
【目的】

今回、当院通院中の外来維持HD患者を対象に亜鉛血中濃度を測定し、他検査項目との関連を調査し、亜鉛欠乏状態の患者に対してノベルジン[®]を投与し、その臨床的効果について検討した。

【方法】

- ・外来維持HD患者100名を対象とし血清亜鉛値を測定し、亜鉛欠乏症の現状を評価。
 - ・亜鉛投与前の血清亜鉛値と年齢、HD歴、各種血液検査項目、ERI (ESA抵抗性指数) との2変量間の相関関係について、Spearmanの相関係数を用いて解析。血清亜鉛値を従属変数として、関連ある検査項目を説明変数とした重回帰分析を行なった。
 - ・亜鉛投与前後の経過については中央値、四分位数、平均値を図示し、Wilcoxon符号順位検定にて前後値の比較を行った。
- 統計処理はStat mateを使用し、いずれの検定もp<0.05を有意水準とした。
- ・亜鉛投与の効果、副作用を説明し、同意が得られた全身状態良好な亜鉛欠乏症の患者19名に対して自覚症状評価後、亜鉛製剤投与開始した(ノベルジン[®] 50mg/day)。
 - ・亜鉛投与1か月後に血清亜鉛値測定し、110mg/dl以上の患者においては副作用の観点から亜鉛内服減量調整を検討。3か月後、6か月後に自覚症状の変化を調査し、血清亜鉛値、血清銅値、Hb、alb、BNP、ERIなど各種血液検査の推移を投与前の検査値と比較検討。

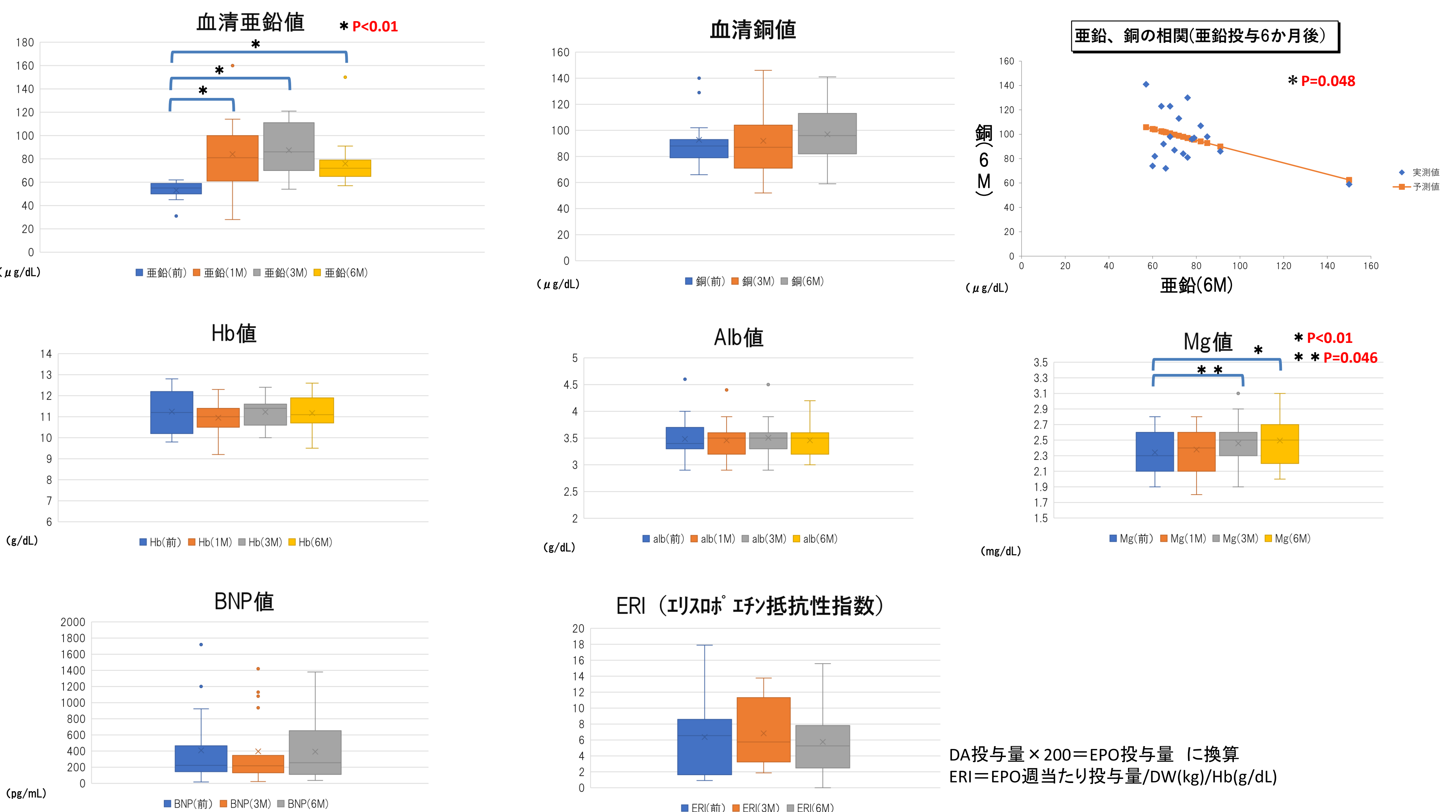
【結果①】



【結果②】

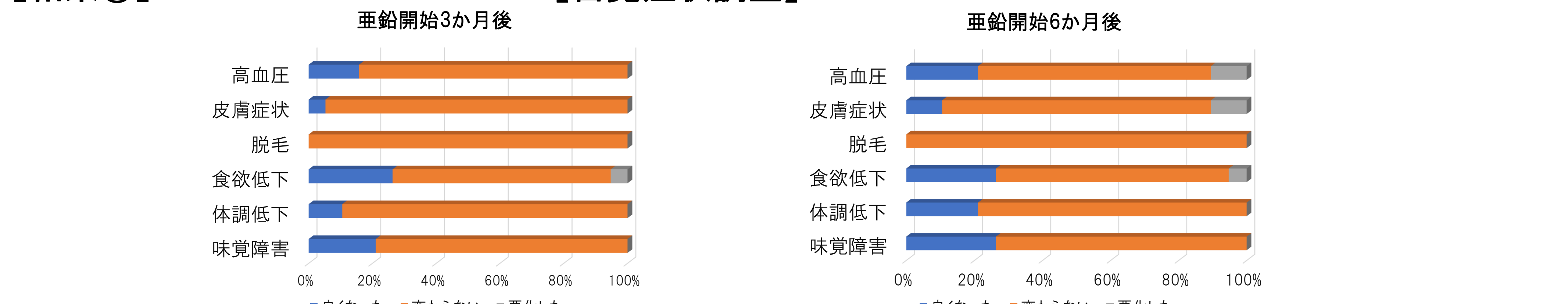
	単変量		多変量			P値	P値
	相関係数	P値	標準化係数	P値			
年齢	-0.148	0.153			ヘマトクリット	0.061	0.554
透析歴(月)	0.120	0.247			血小板	0.213	0.039
ERI	-0.040	0.703			フェリチン	-0.072	0.490
ALB	0.439	P<0.001	0.296	0.004	TSAT	-0.056	0.591
BUN	-0.108	0.296			TIBC	0.300	0.003
K	0.010	0.926			血中マグネシウム	0.328	0.001
IP	0.220	0.032	0.139	0.183	γ-GT	-0.128	0.216
総蛋白	0.258	0.012	-0.002	0.985	LDL-コレステロール	-0.007	0.945
PTH-INTACT	-0.045	0.667			総コレステロール	0.086	0.409
AST	0.032	0.755			中性脂肪	0.205	0.046
ALT	0.120	0.248			尿酸	0.222	0.030
クレアチニン	0.191	0.064			MCV	0.169	0.102
ナトリウム	0.150	0.148			MCH	0.152	0.141
クロール	0.042	0.687			MCHC	-0.009	0.933
カルシウム	0.182	0.077			LDH	0.038	0.711
鉄	0.104	0.316			ALP	0.075	0.468
血清アミラーゼ	0.219	0.033	0.146	0.197	CK	0.001	0.994
白血球	0.032	0.762					
赤血球	-0.021	0.842					
血色素	0.062	0.549					

【結果③】(亜鉛投与6か月間の検査値の推移)



【結果④】

【自覚症状調査】



【結果⑤】

- ・亜鉛投与前の検査にて、alb、TP、IP、plt、Mg、TG、UA、アミラーゼと血清亜鉛値との間で正の単相関関係を認めた。
- ・血清亜鉛値を従属変数として、上記項目を説明変数とした重回帰分析の結果、血清亜鉛値を説明する有意な因子としてalb、Mgが選択された。
- ・亜鉛投与後、血清亜鉛値が適正なレベルに補正され、血清銅値が低下せずに経過した。
- ・亜鉛投与6か月後の血清亜鉛値と血清銅値の間に負の相関がみられた。
- ・亜鉛投与3か月後、6か月後のMg値が有意に上昇した。
- ・亜鉛を3-6か月間投与し、20%強の患者において食欲低下、味覚障害、体調低下の改善を認めた。

【考察】

- ・血清亜鉛値とalb、TP、IP、TG、Mg、UAとの間に正の相関関係があり、栄養状態との関連を示唆する結果となった。
- ・血中では亜鉛の大部分はAlbと結合しているため、低Alb血症では大分子と結合しない亜鉛が多くなり透析にて除去されるため低亜鉛を来しやすくなると推測される。
- ・亜鉛を6か月間投与継続し、適正に補充された結果、自覚症状が改善する症例が見られ、透析患者に対する栄養管理の一環として亜鉛投与が有益と考えられた。
- ・亜鉛過剰による銅欠乏症発症抑制のためには、定期的な血清亜鉛値と血清銅値の測定は必須である。銅欠乏症を来さない血清亜鉛値の安全域を研究した論文²⁾の結果も踏まえて、血清亜鉛値が110以上に上昇した場合には、減量調整を検討する目安として推奨する。
- ・過去の論文^{3) 4)}などの結果から亜鉛投与による造血能改善を期待したが、ESA投与量、ERIに変化は認めなかった。
- ・亜鉛投与により、マグネシウム値が有意に上昇していたのは興味深い所見であった。亜鉛摂取による食事内容の変化、栄養面の改善によるものが一因と考えられる。
- ・マグネシウムはリン負荷により生じる血管平滑筋の石灰化を抑制することが近年報告されている⁵⁾。そのためマグネシウムの摂取は透析患者の血管石灰化とPEWを抑制できる可能性があり、亜鉛とマグネシウム相関については今後さらに検討していきたい。

【結語】 維持血液透析患者において、亜鉛補充は有用である。

【参考文献】
 (1) Takagi K et al. Metal ion and Vitamin adsorption profiles of phosphate binder ion-exchange resins. Clin Nephrol 2010;73:30-5
 (2) Keizo Nishime et al. Zinc Burden Evokes Copper Deficiency in the Hypoalbuminemic Hemodialysis Patients; Nutrients; 2020;12
 (3) 福井淳: 亜鉛欠乏血液透析患者における酢酸亜鉛水和物製剤によるアルブミン上昇作用、貧血の改善; 日本透析医学会雑誌 2020;53:243-249
 (4) 神田裕生ら: 血液透析患者の低亜鉛血症に伴う貧血に対する亜鉛補充療法の検討; 日本透析医学会雑誌2020;53:71-76
 (5) 奥野仙二ら: CKD-MBD 新しい話題(1)マグネシウム; 日本透析医学会雑誌2018;51:657-664