亜鉛欠乏症の診療指針2024

脇野 修[1,8)]　児玉浩子[2,8)]　原 貴史[3)]　深田俊幸[3)]
神戸大朋[4)]　佐々木雅也[5,8)]　位田 忍[6,8)]　吉田 博[7,8)]

[1)]徳島大学大学院 医歯薬学研究部 腎臓内科分野
[2)]帝京平成大学 栄養・発育研究講座
[3)]徳島文理大学薬学部薬学科 先端医療薬学コース 病態分子薬理学研究室
[4)]京都大学大学院 生命科学研究科 統合生命科学専攻応用生物機構学
[5)]甲南女子大学 医療栄養学部 医療栄養学科
[6)]地方独立行政法人大阪府立病院機構大阪母子医療センター 臨床検査科
[7)]東京慈恵会医科大学 臨床検査医学講座 / 東京慈恵会医科大学附属柏病院
[8)]日本臨床栄養学会ミネラル栄養部会

編集：一般社団法人 日本臨床栄養学会

2024 JSCN.ALL Rights reserved.

はじめに

亜鉛は必須微量元素の中で鉄とともにその意義が詳細に明らかにされている元素である．その欠乏症は1961年のPrasadらが報告したイランのShiraz地方の土食の民族で発生した病態から既に知られている．亜鉛は300種以上もの酵素や機能タンパクの活性中心に存在し，その機能を調節しているので，その作用は多岐にわたる．その活性中心に亜鉛を含有する亜鉛酵素の中で特にDNAポリメラーゼ，RNAポリメラーゼ，アルカリホスファターゼ，オルニチントランスカルバミラーゼなどは細胞の分裂，組織の成長，骨代謝，尿素回路などにおいて重要な酵素であり，欠乏は味覚障害，脱毛，創傷治癒遅延，骨粗鬆症，肝性脳症などに関与する．そしてその欠乏症も小児の栄養障害を始め成人でも肝障害，腎不全，糖尿病など様々な要因で発症する．亜鉛は作用が多岐にわたるが故に鉄欠乏ならば貧血といった単純な関連で位置付けられず，その意味ではまだまだその重要性は充分認識されていない．「未完の大器」の微量元素のような可能性を秘めている．

2016年に日本臨床栄養学会のミネラル栄養部会は児玉浩子先生の慧眼とリーダーシップのもと「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，さらに2018年には日本臨床栄養学会編集「亜鉛欠乏症の診療指針2018」としては発表され，本学会のホームページにも全文が掲載されている．これを契機に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，今や亜鉛欠乏症および酢酸亜鉛製剤は多くの臨床医の知るところになり，積極的な補充が実臨床で行われている．本学会の活動が社会的に影響を及ぼした成果であるが，今回，この8年間の新たなエビデンスを加えた改定となった．世界的にも亜鉛補充の介入試験が多く報告され，その有効性が確立してきた疾患や病態と十分確立されていない病態が明らかになってきている．また2019年から2022年のCOVID-19パンデミックの期間では栄養状態と感染症の重症化との関連が注目され，ビタミン，ミネラル欠乏とコロナウィルス感染およびその重症化との関連が注目された．Micronutrientsの介入試験や，横断研究，観察研究が多く報告された．亜鉛もその一つであったが，有効性を示した明確な介入研究は残念ながら認められなかった．しかし栄養と感染というテーマは今後とも多く論じられると思われる．そして本診療指針で分かることは亜鉛欠乏症とその補充療法は多くの臨床研究から検証の時期が来ていることであろう．補充が必ずしも症状の改善を伴わないことも多くこれまで経験され，漫然とした補充が及ぼす有害事象も無視できない．血中濃度の評価の仕方，亜鉛補充が真に有効な病態などPrecision Medicineの方向へ向かうべきであろう．その意味で，振り返りのきっかけのためのきっかけとなる診療指針であることを願っている．

最後に各項目を執筆頂いた先生方に敬意を表すると供に，ますますのご健勝を祈念したく存じます．

2024年12月
脇野　修

目　次

「亜鉛欠乏症の診療指針2024」の前回2018年版からの改変点 …… 227

要旨

診断・治療の要約　および各章の要旨 …… 228

本文

Ⅰ　亜鉛の吸収・体内動態・排泄 …… 232
Ⅱ　亜鉛の推奨量・摂取量 …… 235
Ⅲ　亜鉛の働き …… 236
Ⅳ　亜鉛欠乏の頻度 …… 238
Ⅴ　亜鉛欠乏の病態 …… 238
Ⅵ　亜鉛欠乏の要因 …… 240
Ⅶ　亜鉛欠乏の症状 …… 245
Ⅷ　亜鉛欠乏合併各種疾患のイベントリスク・予後 …… 246
Ⅸ　亜鉛欠乏症の診断のための検査 …… 249
Ⅹ　亜鉛欠乏症の診断 …… 253
Ⅺ　亜鉛欠乏症の治療 …… 253
Ⅻ　亜鉛欠乏の小児科的疾患における意義 …… 263
XIII　亜鉛欠乏の内科的疾患における意義 …… 264
XIV　亜鉛投与過剰による障害 …… 269

略語一覧 …… 271
COI …… 272
文献 …… 273

「亜鉛欠乏症の診療指針 2024」の前回 2018 年版からの改変点

- 診断基準，検査に関する記述でアルカリホスファターゼ(ALP)低値の記述を削除した．
  …診断基準　Ⅸ．亜鉛欠乏の診断のための血液検査　Ⅹ．亜鉛欠乏症の診断
- 採血タイミングについて言及した．…1から2 か月ごとに採血し亜鉛を測定し用量調節，数か月に1 回採血し銅を測定し用量を調節する．…亜鉛欠乏症の治療指針　Ⅺ．亜鉛欠乏症の治療
- 治療に関し「亜鉛製剤にヒスチジン亜鉛，酢酸亜鉛，ポラプレジンクがあるが，低亜鉛血症で保険適応になっているのはヒスチジン亜鉛，酢酸亜鉛である」と亜鉛製剤に関する記述を加えた．
  …Ⅺ．亜鉛欠乏症の治療
- 亜鉛欠乏を呈する小児科，内科疾患に関する臨床的意義については「基礎疾患の改善を目的に行う亜鉛による薬物治療」という章でまとめていたが，題名も変え，内容も最近のエビデンスをもとに大幅改定した．…亜鉛欠乏症の治療指針　Ⅻ．亜鉛欠乏の小児科的疾患における意義
  XIII．亜鉛欠乏の内科的疾患における意義
- 亜鉛摂取推奨量は「日本人の食事摂取基準(2025年版)」から引用し，成人男性は9.0～9.5mg/日(2018版では10mg)，成人女性は7.0～8.0mg/日(2018年版では8mg/日)に改定した．
- 亜鉛欠乏症の本邦での頻度について記載した．…Ⅳ．亜鉛欠乏の頻度
- 亜鉛欠乏症がリスクファクターとして証明されている疾患については，メタアナリシスで証明されたもののみ記載した．… Ⅷ．亜鉛欠乏合併各種疾患のイベントリスク・予後
- 亜鉛過剰症につき食事摂取基準をもとにした耐用上限量を記載した．また臨床的に問題ないことが多い血清膵酵素(アミラーゼ，リパーゼ)の上昇に関する記述は削除した．ただし，本文には残した．…亜鉛欠乏症の治療指針　XIV．亜鉛投与過剰による障害

2024 JSCN.ALL Rights Reserved.

要旨

亜鉛欠乏症の診断指針

・亜鉛欠乏症は，亜鉛欠乏の臨床症状と血清亜鉛値によって診断される．下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，且つ，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．

・注意すべきことは潜在性亜鉛欠乏の血清亜鉛値の範囲(60～80μg/dL未満)には，亜鉛欠乏症状のない人も多く，その場合は亜鉛投与の適応にはならない．亜鉛欠乏の症状があり，且つ血清亜鉛値が潜在性亜鉛欠乏の範囲以下に限り亜鉛投与の適応になる．

・亜鉛を投与して数か月間で亜鉛欠乏症の症状に変化ない場合は，亜鉛欠乏による症状ではないと判断して，亜鉛投与を中止する．

・血清アルブミンと血清亜鉛との関連が指摘されており，アルブミン補正亜鉛値の計算式が提案されているが(本文参照)，今後，さらなる検討が必要と思われる．

亜鉛欠乏症の診断基準

1. 下記の症状／検査所見のうち1項目以上を満たす
　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，味覚異常，貧血，不妊症
2. 上記症状の原因となる他の疾患が否定される
3. 血清亜鉛値　3-1:60μg/dL未満:亜鉛欠乏症
　　3-2:60～80μg/dL未満:潜在性亜鉛欠乏
　血清亜鉛は，早朝空腹時に測定することが望ましい
4. 亜鉛を補充することにより症状が改善する

Definite(確定診断):上記項目の1．2．3-1．4をすべて満たす場合を亜鉛欠乏症と診断する．
　　上記項目の1，2．3-2．4をすべて満たす場合を潜在性亜鉛欠乏症と診断する．
Probable(推定診断):亜鉛補充前に1．2．3．をみたすもの．亜鉛補充の適応になる．

亜鉛欠乏症の治療指針

・診断基準の1，2，3を満たした場合，治療の適応になる．亜鉛の投与量は，学童以降成人では50～100mg/日，幼児では25～50mg/日，小児ではまたは1～3mg/kg/日(食後)を目安とするが，治療当初は上記の少ない量から開始し，効果および副作用を見ながら，1～2か月毎に増減する．

・皮膚炎は1～2週間で改善するが，味覚異常や低身長症などは治療効果が見られるまで数か月かかる場合がある．

・治療効果が見られない時は，症状は亜鉛欠乏によるものではないと判断して亜鉛製剤を中止する．

・慢性肝疾患，糖尿病，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

・有害事象として，銅欠乏(貧血，白血球減少，歩行困難や転倒等)や稀であるが鉄欠乏性貧血をきたすことがあるので，数か月に1回は血算，血清鉄，TIBC，フェリチン，血清銅，血清亜鉛等を測定する．

Ⅰ　亜鉛の吸収・体内動態・排泄

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

・腸管より吸収された亜鉛は血中に入り，アルブミンあるいはα2-マクログロブリンと結合して全身の臓器に運ばれる．

・亜鉛は生体内に広く分布し，60%が筋肉，20～30%が骨，8%が皮膚・毛髪，4～6%が肝臓，2.8%が消化管・膵臓，1.6%が脾臓に，その他，腎臓，脳，血液，前立腺，眼などの臓器にも多く存在する．

・亜鉛の排泄経路は膵液中への分泌を介する糞便中への排泄が主であり，尿中への排泄は極めて少ない．その他，汗への排泄経路がある．

・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．

・各臓器に運ばれた亜鉛は，細胞内でメタロチオネイン(Metallothionein，MT)と結合して細胞内の恒常性を保つ．

・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．細胞質への亜鉛輸送には14種のZrt-Irt様タンパク質(Zrt-Irt-like protein，ZIP)が，細胞外あるいはオルガネラ内への亜鉛輸送には10種のZn輸送体(Zn transporter，ZnT)が関与している．

Ⅱ　亜鉛の推奨量・摂取量

・「日本人の食事摂取基準(2025年版)」では，亜鉛摂取推奨量は，成人男性は9.0～9.5mg/日，成人女性は7.0～8.0mg/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．

Ⅲ　亜鉛の働き

・亜鉛は300種類以上の酵素の活性化に必要であり，細胞分裂や核酸代謝などにも重要な役割を果たす．

・主な亜鉛酵素として，DNAポリメラーゼ，RNAポリメラーゼ，アルカリホスファターゼ(Alkaline phosphatase，ALP)，アルコール脱水素酵素(Alcohol dehydrogenase，ADH)，スーパーオキシドジスムターゼ(Super oxide dismutase，SOD)，オルニチントランスカルバミラーゼ(Ornithine transcarbamylase，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．

Ⅳ　亜鉛欠乏の頻度

・亜鉛欠乏の症例が顕在化しない場合も含め，少なくとも10～30%の日本人が亜鉛欠乏状態にあると予想される．この値は，欧米の科学誌による推測値とほぼ一致している．

Ⅴ　亜鉛欠乏の病態

・生体内には活性を保持するために亜鉛を必要とする亜鉛酵素が多数存在しており，亜鉛欠乏では，これら亜鉛酵素の活性が低下する．

・亜鉛欠乏では，タンパク質合成が全般的に低下するため，タンパク質合成が盛んな細胞・臓器が障害されやすい．

Ⅵ　亜鉛欠乏の要因

・亜鉛欠乏の要因には，亜鉛の摂取不足，吸収不全，需要増大，排泄増加などがある．

2024 JSCN.ALL Rights Reserved

・低出生体重児，妊婦，高齢者は亜鉛欠乏になりやすく，また慢性肝障害，短腸症候群，糖尿病，慢性腎不全等の疾患やキレート作用を有する薬剤の長期服用，亜鉛補充が不十分な静脈栄養・経管栄養も亜鉛欠乏の要因になる．

Ⅶ　亜鉛欠乏の症状

・亜鉛は生体内で300以上の酵素反応に補酵素として関わるために，欠乏症の症状は多彩である．皮膚症状(開口部，四肢，爪周囲，水疱性・膿疱性皮膚炎，びらん性皮膚炎，Candida 感染)，口内炎，脱毛，食欲不振・低下，発育障害(低身長，体重増加不良)，性腺機能障害，創傷治癒遅延，易感染性，味覚障害，情緒不安定，運動失調，貧血などがあげられる．

Ⅷ　亜鉛欠乏合併各種疾患のイベントリスク・予後

・亜鉛欠乏症は様々な疾患，症候の発症の危険因子として同定されている．メタアナリシスもしくは多施設研究で証明されているものは心筋梗塞の発症，COVID-19発症，COVID-19による死亡，子癇症の発症，骨粗鬆症の発症，味覚異常が挙げられる．

Ⅸ　亜鉛欠乏の診断のための血液検査

・亜鉛欠乏症の診断のための検査として，血清／血漿亜鉛値が最も広く使用されている．
・血清亜鉛の基準値は80 ～ 130μg/dL が適切である．
・血清亜鉛値60μg/dL 未満で亜鉛欠乏，60 ～ 80μg/dL 未満で潜在性亜鉛欠乏と評価することが推奨される．

Ⅹ　亜鉛欠乏症の診断

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
　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，味覚異常，貧血，不妊症
2. 上記症状の原因となる他の疾患が否定される
3. 血清亜鉛値　　3-1:60μg/dL未満:亜鉛欠乏症
　　3-2:60 ～ 80μg/dL未満:潜在性亜鉛欠乏
　血清亜鉛は，早朝空腹時に測定することが望ましい
4. 亜鉛を補充することにより症状が改善する

Definite (確定診断)：上記項目の1．2．3－1．4をすべて満たす場合を亜鉛欠乏症と診断する．
　　上記項目の1．2．3－2，4をすべて満たす場合を潜在性亜鉛欠乏症と診断する．
Probable (推定診断)：亜鉛補充前に1．2．3．をみたすもの．亜鉛補充の適応になる．

Ⅺ　亜鉛欠乏症の治療

・亜鉛を多く含む食品(100gあたり)は，牡蠣(14.0mg)，煮干し(7.2mg)，ビーフジャーキー (8.8mg)，豚レバー (6.9mg)，パルメザンチーズ(7.3mg)，ピュアココア(7.0mg)，抹茶(6.3mg)，カシューナッツ(5.4mg)，いりごま(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．
・亜鉛欠乏症の診断基準の表の1，2，3を満たした場合，治療の適応になる．

・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．小児では1 ～ 3mg/kg/日を目安とする．治療当初は上記の少ない量から開始し，効果および副作用を診ながら，1か月毎位を目安に増減するのが良い．
・現在，亜鉛製剤にヒスチジン亜鉛，酢酸亜鉛，ポラプレジンクがあるが，低亜鉛血症で保険適応になっているのはヒスチジン亜鉛，酢酸亜鉛である．
・1から2か月ごとに採血し亜鉛を測定し用量調節，数か月に1回採血し銅を測定し用量を調節する．
・亜鉛製剤を投与した場合，有害事象として銅欠乏や稀ではあるが鉄欠乏性貧血をきたすことがあるので，数か月に1回は血清銅，血算を測定し，銅欠乏(貧血，白血球減少，歩行困難や転倒等)や鉄欠乏に注意する．

XII.　亜鉛欠乏の小児科的疾患における意義

・亜鉛は小児の成長発達にとって重要な役割を担っている．
・亜鉛は，世界的には死亡にもかかわる重要な栄養因子である．
・小児の亜鉛の補充は重症感染症の頻度と予後に良い影響をもたらしうる．
・亜鉛の欠乏は脳の発達にも影響しうる．
・亜鉛はインスリン様成長因子-I (Insulin-like growth factor-I，IGF-I)の維持に関与するなど小児の成長には不可欠の要素で，その欠乏により成長障害を起こす．
・栄養状態が悪い地域での経口の亜鉛補充は成長障害に対して効果を示している．

XIII.　亜鉛欠乏の内科的疾患における意義

・亜鉛欠乏が臨床的に意義があることは介入試験により初めて証明される．
・肝疾患においては肝性脳症，ウィルス性肝障害の予防，代謝機能障害関連脂肪性肝疾患(Metabolic Dysfunction Associated Steatotic Liver Disease，MASLD)の炎症，酸化ストレスなどの障害の抑制に亜鉛補充が有効であることが報告されている．
・糖尿病の発症および進展，糖尿病患者の脂質異常症，下肢病変の進展，妊娠糖尿病における血糖コントロールに亜鉛補充が有効であることが報告されている．
・感染症においてはCOVID-19の発症と重症化の抑制，結核症における喀痰塗抹の陰転化，風邪の罹患期間の短縮，外傷患者の肺炎・子宮頸部のパピローマウィルス感染・化膿性汗腺炎の発症抑制に亜鉛補充が有効であると報告されている．
・慢性腎臓病，透析患者においては腎性貧血の治療，低栄養および炎症状態の改善，味覚障害，皮膚掻痒感の治療に対して有効性が報告されている．
・潰瘍性大腸炎の症状改善に有効であることが報告されている．

XIV.　亜鉛投与過剰よる障害

・日本人食事摂取基準によると，耐用上限量については男性で40 ～ 45mg ／日(ただし75歳以上は40mg/日)，女性では35mg ／日である．しかしながら十分な報告がないため，小児および乳児の耐容上限量と妊婦および授乳婦の特別な耐容上限量は設定されていない．
・亜鉛の過剰摂取は，銅の吸収阻害による銅欠乏および銅欠乏症がもたらすSOD活性の低下，鉄の吸収阻害が原因の貧血，胃の不快感などを起こす．

2024 JSCN.ALL Rights Reserved.

本文

亜鉛欠乏症の治療指針

・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．下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，且つ，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．

・注意すべきことは潜在性亜鉛欠乏の血清亜鉛値の範囲(60～80μg/dL未満)には，亜鉛欠乏症状のない人も多く，その場合は亜鉛投与の適応にはならない．亜鉛欠乏の症状があり，且つ血清亜鉛値が潜在性亜鉛欠乏の範囲以下に限り亜鉛投与の適応になる．

・亜鉛を投与して数か月間で亜鉛欠乏症の症状に変化ない場合は，亜鉛欠乏による症状ではないと判断して，亜鉛投与を中止する．

・血清アルブミンと血清亜鉛との関連が指摘されており，アルブミン補正亜鉛値の計算式が提案されているが(本文参照)，今後，さらなる検討が必要と思われる．

亜鉛欠乏症の診断基準

1. 下記の症状のうち1項目以上を満たす
   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，味覚異常，貧血，不妊症
2. 上記症状の原因となる他の疾患が否定される
3. 血清亜鉛値
   3-1:60μg/dL 未満:亜鉛欠乏症
   3-2:60～80μg/dL 未満:潜在性亜鉛欠乏
   血清亜鉛は，早朝空腹時に測定することが望ましい
4. 亜鉛を補充することにより症状が改善する

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

Probable(推定診断)：亜鉛補充前に1．2．3．をみたすもの．亜鉛補充の適応になる．

亜鉛欠乏症の治療指針

・診断基準の1，2，3を満たした場合，治療の適応になる．亜鉛の投与量は，学童以降成人では50～100mg/日，幼児では25～50mg/日，小児ではまたは1～3mg/kg/日(食後)を目安とするが，治療当初は上記の少ない量から開始し，効果および副作用を見ながら，1～2か月毎に増減する．

・皮膚炎は1～2週間で改善するが，味覚異常や低身長症などは治療効果が見られるまで数か月かかる場合がある．

・治療効果が見られない時は，症状は亜鉛欠乏によるものではないと判断して亜鉛製剤を中止する．

・慢性肝疾患，糖尿病，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

・有害事象として，銅欠乏(貧血，白血球減少，歩行困難や転倒等)や稀であるが鉄欠乏性貧血をきたすことがあるので，数か月に1回は血算，血清鉄，総鉄結合能(Total iron binding capacity，TIBC)，フェリチン，血清銅，血清亜鉛等を測定する．

Ⅰ．亜鉛の吸収・体内動態・排泄

要旨

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

・腸管より吸収された亜鉛は血中に入り，アルブミンあるいはα2-マクログロブリンと結合して全身の臓器に運ばれる．

・亜鉛は生体内に広く分布し，60%が筋肉，20～30%が骨，8%が皮膚・毛髪，4～6%が肝臓，2.8%が消化管・膵臓，1.6%が脾臓に，その他，腎臓，脳，血液，前立腺，眼などの臓器にも多く存在する．

・亜鉛の排泄経路は膵液中への分泌を介する糞便中への排泄が主であり，尿中への排泄は極めて少ない．その他，汗への排泄経路がある．

・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．

・各臓器に運ばれた亜鉛は，細胞内でMTと結合して細胞内の恒常性を保つ．

・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．細胞質への亜鉛輸送には14種のZIPが，細胞外あるいはオルガネラ内への亜鉛輸送には10種のZnTが関与している．

1．亜鉛の吸収

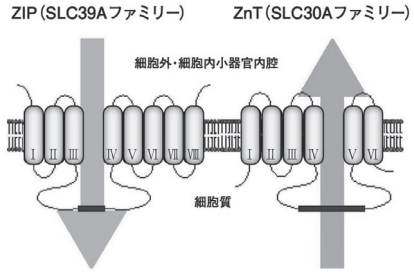
亜鉛は主として十二指腸，空腸で吸収され，特に遠位十二指腸と近位空腸で最大の吸収が認められる[1,2]．胃ではほとんど吸収されない．亜鉛の吸収率は20～40%程度で，摂取量により変動する[3]．十二指腸，空腸では，特異的な亜鉛運搬体であり腸粘膜上皮細胞の頂端膜側での亜鉛の取り込みにかかわるZIP4と細胞側底膜側での分泌にかかわる亜鉛トランスポーターZnT1が強く発現している[4~7]．

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

人での腸潅流試験では，酢酸亜鉛溶液(0.1mmol/L)を投与後，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，0.1～1.8mmol/Lの濃度で直線性に増加したと報告されている[1]．

2. 体内動態・亜鉛トランスポーター

吸収された亜鉛は，先ず肝臓に運ばれ，その後，全身に分布する[16]．経口摂取後の血漿中ピーク値は3時間以内である[17,18]．人の体内において，2種類の亜鉛トランスポーターファミリー（SLC 30 A:ZnT，SLC 39 A:ZIP)が細胞内の亜鉛濃度の調節を担っている[19,20]．ZIP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への亜鉛の輸送を司っている(図1)．ZnTには10種類，ZIPには14種類が同定されている[4~6,21~23](表1，2)．これらの亜鉛トランスポーターが細胞質内MT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(図2)．消化管にはZIPファミリーのサブタイプの1つであるZIP4が刷子縁膜に発現し，食品中の亜鉛の取り込みを主に制御しているとされている[6,24]．



ZIPファミリーは，細胞外から細胞質（サイトゾル）への亜鉛取り込みおよび細胞小器官からサイトゾルへの亜鉛輸送を司っている．ZnTファミリーは，サイトゾルから細胞外への亜鉛分泌およびサイトゾルから細胞小器官への亜鉛輸送を司っている．

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

2024 JSCN.ALL Rights Reserved.

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	広範な組織に発現	細胞膜
ZIP2	肝臓，卵巣，皮膚，樹状細胞	細胞膜
ZIP3	広範な組織に発現	細胞膜
ZIP4	小腸（apical 側），皮膚	細胞膜
ZIP5	小腸（baso-lateral 側），眼，腎臓，膵臓	細胞膜
ZIP6	広範な組織に発現	細胞膜
ZIP7	小腸，皮膚，心筋，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	皮膚，B 細胞，広範な組織に発現	ゴルジ体，リソソーム
ZIP10	皮膚，B 細胞，毛包，広範な組織に発現	細胞膜
ZIP11	広範な組織に発現	核，ゴルジ体
ZIP12	脳，肺（血管）	細胞膜
ZIP13	骨，結合組織，心筋，広範な組織に発現	ゴルジ体
ZIP14	肝臓，小腸（apical 側），膵臓，心臓，広範な組織に発現	細胞膜

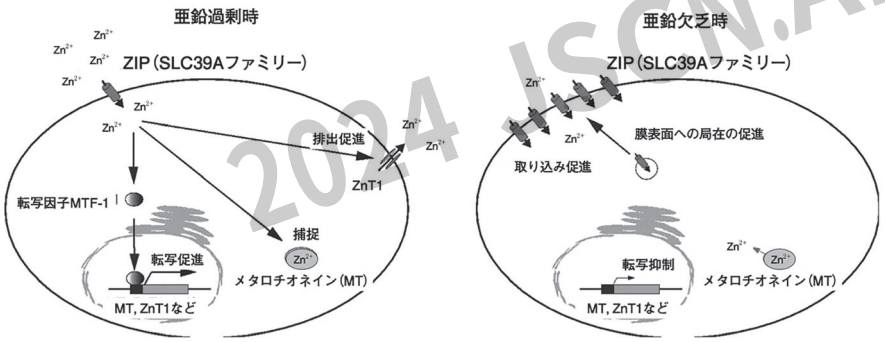
神戸大朋[22]および Haraら[23]より（一部改変）

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	広範な組織に発現	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	広範な組織に発現	エンドソーム／リソソーム
ZnT5	広範な組織に発現	ゴルジ体（分泌経路）
ZnT6	広範な組織に発現	ゴルジ体（分泌経路）
ZnT7	広範な組織に発現	ゴルジ体（分泌経路）
ZnT8	膵臓	インスリン顆粒
ZnT10	小腸，肝臓，脳	エンドソーム

ZnT9（HUEL/GAC63）は，細胞質・核に局在して核内受容体の coactivator として機能する．

神戸大朋[22]および Haraら[23]より（一部改変）



細胞内に亜鉛が過剰に存在している場合は，重金属依存性転写因子 -1（Metal-responsive transcription factor-1，MTF-1）がそれを感知し，核内での MT や ZnT1 などの転写を促進する．その結果，過剰亜鉛は MT に結合したり，ZnT1 を介して細胞外へ排出される．一方，亜鉛欠乏状態では，細胞膜上での ZIP の発現量が亢進し，亜鉛の取り込みが増加する．同時に，MT 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]より引用改変

図2　細胞レベルにおける亜鉛恒常性維持機構

3. 亜鉛の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・膵臓（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[25,26]．

亜鉛濃度が高い臓器は，肝臓，腎臓，膵臓，前立腺および眼である[27~29]．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，その値を解釈する際には注意が必要である．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[25,30~33]．

亜鉛を過剰摂取した場合は，腎臓，肝臓，膵臓および骨に高濃度に蓄積する[33~35]．

雌羊において，亜鉛が胎盤を通過すること[36]，また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ことが知られている[37]．健常妊婦の胎盤組織のうち，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[38]．

4. 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．糞便には未吸収の亜鉛，および胆汁，膵液，腸粘膜細胞由来の内因性の亜鉛が含まれる．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[39,40]．発汗によっても平均0.49mg/日が排泄される[41]．

人および動物では，かなりの量の亜鉛が膵・胆汁分泌を通じて小腸に排泄される[42~44]．人の膵分泌液中には0.5～5μg/mLの亜鉛が含まれる[27]．Spencerらは，経静脈投与した標識亜鉛の18%が45日以内に腸管に分泌されたと報告している[45]．

腸管に分泌された亜鉛の一部は，腸管から再吸収される．十二指腸結紮・回腸係蹄ラットの試験では，腸管腔内に分泌された亜鉛の約35%が再吸収されることが報告されている[46]．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[43]．Neveらは，人では投与量（硫酸亜鉛として亜鉛45mg投与）の平均70%が再吸収されることを報告している[17]．

5. 生物学的半減期

ヒト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[45]．亜鉛の血中からの減衰は，標識体亜鉛を静脈内投与後の血漿中亜鉛濃度の減衰曲線により求められる[16,47]．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，投与した亜鉛が循環血液中から臓器，組織へ分布する過程を反映している相であり，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，投与した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，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．

ヒトに^{65}Znを静注して，亜鉛の生物学的半減期を評価したところα相では12.5日，β相では322日であった[45]．別のヒト同位体試験では，亜鉛の生物学的半減期は約280日であった[24]．ラットを用いた試験においては，^{65}Znの生物学的半減期は亜鉛の摂取量の増加と共に減少した（5mg/kg摂取時52日，160mg/kg摂取時4日）[48]．

（原　貴史，深田俊幸）

Ⅱ．亜鉛の推奨量・摂取量

要旨

- **「日本人の食事摂取基準（2025年版）」では，亜鉛摂取推奨量は，成人男性は9.0～9.5mg/日，成人女性は7.0～8.0mg/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．**

「日本人の食事摂取基準（2025年版）」[1]では，亜鉛摂取推奨量は，成人男性は9.0～9.5mg/日，成人女性は7.0～8.0mg/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，

2024 JSCN.ALL Rights Reserved.

これに母乳摂取量(780mL/日)をかけると1.13mg/日になる．しかし「日本人の食事摂取基準2010年版」以降，アメリカ・カナダの目安量を参考にして2mg/日とされている．成人の推奨量もアメリカ・カナダとヨーロッパの推奨量を参考に体型などを考慮して算出されている[1]．

一方，国民健康・栄養調査報告(厚生労働省，令和1年度(2019年)[2]では，男性，女性とも20歳代以降で平均亜鉛摂取量は，推奨量に比べてやや少なく，摂取不足気味であると言える(表4)．特に，妊婦・授乳婦の摂取量は推奨量に比べて著しく少ない．

(児玉浩子)

Ⅲ．亜鉛の働き

要旨

- **亜鉛は300種類以上の酵素の活性化に必要であり，細胞分裂や核酸代謝などにも重要な役割を果たす．**
- **主な亜鉛酵素として，DNAポリメラーゼ，RNAポリメラーゼ，ALP，ADH，SOD，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．**

亜鉛を必要とする酵素は体内に300以上あると言われている．主な亜鉛酵素を表5に示す．亜鉛はこれら酵素の活性部位に位置し，亜鉛酵素のアポ蛋白の構造安定に寄与している．このほかにも亜鉛の働きとして，インスリン合成，膵β細胞からのインスリン放出に関係している[1]．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の合成が低下し，血清ビタミンA値が低下する[2,3]．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

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)	−	1.5★	−	−	1.5★	−
6～11(月)	−	2.0★	−	−	2.0★	−
1～2(歳)	2.5	3.5	−	2.0	3.0	−
3～5(歳)	3.0	4.0	−	2.5	3.5	−
6～7(歳)	3.5	5.0	−	3.0	4.5	−
8～9(歳)	4.0	5.5	−	4.0	5.5	−
10～11(歳)	5.5	8.0	−	5.5	7.5	−
12～14(歳)	7.0	8.5	−	6.5	8.5	−
15～17(歳)	8.5	10.0	−	6.0	8.0	−
18～29(歳)	7.5	9.0	40	6.0	7.5	35
30～49(歳)	8.0	9.5	45	6.5	8.0	35
50～64(歳)	8.0	9.5	45	6.5	8.0	35
65～74(歳)	7.5	9.0	45	6.5	7.5	35
75以上	7.5	9.0	40	6.0	7.0	35
妊婦(付加量)　初期				+0.0	+0.0	−
中期・後期				+2.0	+2.0	−
授乳婦(付加量)				+2.5	+3.0	−

★:目安量　　日本人の食事摂取基準2025年版より引用

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	70～79歳	80歳以上	総数	再掲	
男性	調査人数	105	250	130	183	210	351	350	502	502	199	2782		
	摂取量(mg/日)	5.7	9.3	11.4	9.8	9.1	9.4	9.2	9.3	9.1	8.3	9.2		
		5.6	8.9	10.7	9.0	8.7	8.9	8.7	8.6	8.6	8.1	8.6		
	推奨量(mg/日)	3.5～5	5～8.5	9～10	9	9～9.5	9.5	9.5	9～9.5	9	9			
女性	調査人数	130	204	119	182	250	391	425	544	540	298	3083	16(妊婦)	33(授乳婦)
	摂取量(mg/日)	5.2	8.3	8.6	7.3	7.3	7.8	7.5	8.0	8.0	7.2	7.7	8.0	8.2
		5.1	8.1	8.5	7.1	6.9	7.4	7.1	7.6	7.4	6.6	7.2	7.4	7.2
	推奨量(mg/日)	3～4.5	4.5～8.5	7.5～8.5	7.5	8	8	8	7.5～8	7～7.5	7		7.5～10	11

亜鉛の摂取量は，「国民健康・栄養調査報告　令和元年(2019年)版」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2025年版」より引用．

表5　主な亜鉛酵素

酵素名	亜鉛配位数	主な役割・機能等
炭酸脱水酵素	1	CO_2と炭酸イオンの可逆的な反応を触媒する酵素であり，血液中のpH調節やCO_2の輸送に関与する．
プロテインキナーゼC	2	タンパク質のセリン/スレオニン残基のリン酸化に関与する酵素であり，様々な細胞応答に関与する．
スーパーオキシドジスムターゼ(SOD)	2(銅も配位)	抗酸化作用により生体内の活性酸素を分解し，生体防御の役割を有する．
マトリックスメタロプロテアーゼ	2	タンパク質の分解を触媒することで，細胞外基質の修復や細胞移動に関与する．
アルカリホスファターゼ(ALP)	3	リン酸化タンパク質中のリン酸エステルを加水分解することでリン酸の除去に関与する．
アルコール脱水素酵素(ADH)	4	アルコールの代謝に関与し，アルデヒドからカルボン酸への酸化反応を触媒する．
オルニチントランスカルバミラーゼ(OTC)	−	尿素サイクルを構成する酵素の一種であり，カルバミルリン酸とオルチニンからシトルリンとリン酸を合成する．
カルボキシペプチダーゼ	1	タンパク質をC末端側から加水分解する．
アミノペプチダーゼ	6	タンパク質をN末端側から加水分解する．
DNAポリメラーゼ	2-4	DNA合成酵素．
RNAポリメラーゼ	2	RNA合成酵素．

2024 JSCN.ALL Rights Reserved.

である[4].

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[5]．さらに，肝臓における窒素・アンモニア代謝においても亜鉛酵素が重要な働きをしている[6~8].

（原　貴史，深田俊幸）

Ⅳ．亜鉛欠乏の頻度

要旨

- **亜鉛欠乏の症例が顕在化しない場合も含め，少なくとも10～30％の日本人が亜鉛欠乏状態にあると予想される．この値は，欧米の科学誌による推測値とほぼ一致している．**

2020年度の日本人の食事摂取基準と国民健康・栄養調査の1日の摂取量から世代別の充足率を計算すると，亜鉛の摂取推奨量に達していない割合は20～70歳代に多く，男女ともに50～70％が推奨量を下回る亜鉛摂取量となっている[1]．この結果を反映するように，血清亜鉛値を使用した調査においても一定の割合で低い亜鉛値を呈したとする結果が数多く報告されている．長野県で実施された3つの血清亜鉛値の疫学調査〔KITAMIMAKI Study（被験者数1431人：血清亜鉛値平均値78.9μg/dL）・TOMI Study（819人：77.2μg/dL 未満）・NAGANO Study（851人：73.1μg/dL）〕では，それぞれ約20％・10％・25％もの被験者が亜鉛欠乏症と判断される65μg/dLを下回る値であったことが報告されている[2]．また，高齢者に限った血清亜鉛値の調査では，66μg/dL未満が，外来通院患者（被験者数127名，平均年齢79.0±5.5歳：血清亜鉛値平均値77.9 ± 14.2μg/dL）においては18.9％，在宅患者（145名，83.2±6.6歳：64.1±15.3μg/dL）においては55.9％であると報告されている[3]．これらの結果から，血清亜鉛値が低い人が高齢者を中心にかなりの割合で存在することが予想される．

また，福岡県の検診受診者（20歳代以上の383名，血清亜鉛値平均値80μg/dL以上）を対象にした調査では，自覚症状の有無に関わらず潜在的亜鉛欠乏状態と判断される60～80μg/dLの血清亜鉛値を示す例が全例の33％（125名/383名）と報告されている[4]．東京都の病院で実施された調査（20歳代以上の1200名以上，20～60歳代の血清亜鉛値平均値80μg/dL以上，60歳代以上70μg/dL以上）においては，3割以上が60～80μg/dL未満となっている[5]．どちらの調査においても男性より女性において80μg/dL未満の割合が高い．他にも国内3施設において実施された血清亜鉛値の調査（20歳代以上の922名以上，20～69歳以下の血清亜鉛値平均値80μg/dL以上，70歳以上75μg/dL以上）においても，やはり3割弱が80μg/dL未満となっている[6]．さらに，血清ではなく，約2万8千人（女性 18,812 人と男性 9,612 人，年齢範囲：0～100 歳）の毛髪を用いた調査結果では，全体の約6.2％が基準平均値の−2 標準偏差（S.D.）を下回る値となり，亜鉛不足と判定されている[7]．これらの調査結果より，亜鉛欠乏の症例が顕在化しない場合も含め，少なくとも10～30％の日本人が亜鉛欠乏状態にあると推定される．

欧米の科学誌によると，肉類の摂取の少ない我が国は先進国の中で亜鉛欠乏患者の割合が高いことが報告されており，10~30％の国民が亜鉛欠乏のリスクがあると推測されている[8, 9]．この値は，上述の国内の調査結果の値とほぼ一致している．

（神戸大朋）

Ⅴ．亜鉛欠乏の病態

要旨

- **生体内には活性を保持するために亜鉛を必要とする亜鉛酵素が多数存在しており，亜鉛欠乏では，これら亜鉛酵素の活性が低下する．**
- **亜鉛欠乏では，タンパク質合成が全般的に低下するため，タンパク質合成が盛んな細胞・臓器が障害されやすい．**

1．皮膚炎・脱毛

皮膚・毛髪には体内亜鉛の約8％が存在し，さらに表皮の亜鉛含有量は真皮に比較して著しく多い[1]．亜鉛欠乏で皮膚の変化・表皮の変化が見られ，病理所見としては，表皮内水疱，表皮内・角層の空胞変性，アポトーシスなどが挙げられ，進行すると乾癬様となる[2]．皮膚炎は，亜鉛欠乏により表皮ランゲルハンス細胞が減少し，炎症起因物質である細胞外アデノシン三リン酸（Adenosine triphosphate，ATP）を分解除去できなくなることで生じる[3]．また，細胞外ATPを分解するアルカリホスファターゼなどの酵素群が亜鉛酵素であるため，亜鉛欠乏によって活性低下となることも皮膚炎の一因である可能性がある[4]．細胞内のエネルギー通貨として使用されるATPは，外界の一次刺激物質との接触によって細胞外に放出される．皮膚は一次刺激を受けやすい部位なので放出されたATPによる皮膚炎が発症しやすい．亜鉛欠乏で認められる脱毛は，毛髪サイクルが休止期に導かれ，過度の脱毛を引き起こす休止期脱毛症の特徴を示す．その根本的な機序は不明である[5].

2．貧血

赤芽球の分化と増殖には，Zinc finger proteinであるGATA-1が不可欠であり，亜鉛欠乏によって赤芽球の分化・増殖が障害され[6]，貧血を生じる．亜鉛欠乏性貧血の特徴は，鉄剤に無効であり，赤血球数が減少してTIBCは低下する[7]．亜鉛欠乏により赤血球膜が脆弱になり，強度の機械的刺激（激しい運動や透析など）で溶血するとの機序が推定されている[8, 9]．スポーツ競技者や透析患者では，亜鉛欠乏性溶血により貧血になりやすい[7].

3．味覚障害

舌の上皮細胞には亜鉛が豊富に分布しており，特に糸状乳頭基底部や有郭乳頭部の味蕾を含めた上皮部分に高濃度に存在する[10]．味蕾内，特に味孔周辺にはアルカリホスファターゼ，炭酸脱水酵素などの亜鉛酵素も発現しており，ラットでは炭酸脱水酵素の活性は亜鉛欠乏で顕著に低下し，亜鉛欠乏で乳頭の扁平化や錯角化，味細胞先端の微絨毛の消失，味細胞の空胞化，味蕾細胞の細胞周期の延長などが観察されている[10~12]．人においても同様の変化が生じていると考えられる．味細胞は細胞分裂をして新生交代されるが，亜鉛不足によってそのターンオーバーが低下するとの説が出されている[13].

4．発育障害

小児では，亜鉛欠乏によって成長障害，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，インスリン様成長因子-1（Insulin-like growth factor-1，IGF-1）やインスリン様成長因子結合タンパク質-3（Insulin-like growth factor-binding protein-3，IGFBP-3）の産生低下・テストステロン産生低下，甲状腺機能の低下などが報告されている[14~16]．また，成長ホルモン（Growth hormone，GH）分泌減少なども病態として考えられている[17]．亜鉛欠乏では，骨の成長に関わる亜鉛酵素であるアルカリホスファターゼの活性が低下する.

5．性腺機能不全

前立腺に高濃度で存在する亜鉛は，精子の生存率の維持に重要な高濃度のクエン酸の維持に重要とされている[18]．精液中の亜鉛濃度と男性の不妊症とには負の相関が認められる[19]．亜鉛が欠乏すると，男性の性腺の発達障害や精子形成の減少などの機能不全が生じる[20, 21]．亜鉛欠乏による精子形成障害の原因としては，テストステロン産生の減少や，酸化ストレスおよびアポトーシスの増加が示唆されている[22, 23].

6．食欲低下

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言われている[24]．ラットの解析では，亜鉛欠乏食での飼育によって，ニューロペプチドYなどの摂食調節ペプチドの発現低下，摂食抑制ペプチドの発現上昇が報告されている[25]．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．亜鉛が欠乏すると消化管粘膜が萎縮し，微絨毛の断片化がみとめられる他，酵素原顆粒（チモーゲン顆粒）の減少が生じると報告されている[26, 27].

7．下痢

先天性亜鉛欠乏症である腸性肢端皮膚炎の3徴候は，皮膚炎，脱毛，下痢であり，重度の亜鉛欠乏では下痢を合併する[28, 29]．途上国では，亜鉛欠乏性の下痢のために栄養吸収不全が生じ，結果，亜鉛欠乏が原因となり乳幼児の高い死亡率と結びついている[30, 31]．亜鉛欠乏が腸管でのイオン輸送や腸透過性にも影響を及ぼすこと[32, 33]，また，腸粘膜の免疫機能を変化させることが下痢

2024 JSCN.ALL Rights Reserved.

を引き起こす要因になると考えられている[34,35]．下痢は腸粘膜から亜鉛が失われる速度も増加させる[36]．

8. 骨減少症・骨粗しょう症

亜鉛は軟骨細胞と骨芽細胞の機能を改善する一方で，破骨細胞の活性を低下させることができ，骨の恒常性と再生に関与する[37]．亜鉛欠乏では骨の石灰化に関与する亜鉛酵素であるアルカリホスファターゼの活性や，IGF-1，GH，形質転換増殖因子-ベータ（Transforming growth factor-β，TGF-β）などの成長因子の合成・分泌が低下し[38]，骨形成の低下がみとめられる．また，骨粗しょう症女性患者では，尿中への亜鉛排泄量が高いという報告もある[39]．

9. 創傷治癒遅延

亜鉛は，レドックス不活性な元素であるが，抗酸化作用を有する[34,40]．また，亜鉛はDNAおよびRNAポリメラーゼや様々な転写因子，リボソームなどの機能に不可欠であり，核酸やタンパク質合成に必須である[41]．したがって，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に陥る．最近，亜鉛が亜鉛受容体GPR39を起点としたIL-6シグナルを活性化することで，創傷治癒に関わることが報告されている[42]．

10. 易感染性

亜鉛欠乏はリンパ球を減少させ，Th 1細胞およびTh 2細胞の機能のインバランスを引き起こす．また，インターフェロン-ガンマ（Interferon-γ，IFN-γ），インターロイキン-2（Interleukin-2, IL-2）の産生を減少させ，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報告されている[43,44]．亜鉛を補給された高齢者は血清亜鉛値の増加に伴って感染症発症が減少する[45]．逆に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[46]，感染に対する抵抗性が減弱し重症化する．小児における亜鉛欠乏は，下痢を引き起こす感染症などに対する易感染性をきたす[36,47]．新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）感染症（COVID-19）の高リスク群は血清亜鉛値が低いことが複数の論文や医療機関から報告されている[48~50]．

（神戸大朋）

Ⅵ．亜鉛欠乏の要因

要旨

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

亜鉛欠乏の要因はさまざまで，年齢的な特徴がある（表6）．成長期にある乳幼児・小児では摂取量不足や吸収障害，成人では摂取量不足，薬剤投与や糖尿病・肝疾患・腎疾患など慢性疾患により発症することが多い．以下に主な要因について説明する．

表6　亜鉛欠乏の要因

摂取不足
低亜鉛母乳栄養（乳児期早期に発症）
低亜鉛食:動物性蛋白の少ない食事（菜食主義者）
静脈栄養で亜鉛補充が不十分
低栄養
高齢者
精神疾患
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
過度なスポーツ

1. 先天性（一次性）腸性肢端皮膚炎

ZIP4（SLC39A4）遺伝子異常により，腸管での亜鉛の吸収が障害され，亜鉛欠乏になる．常染色体劣性遺伝で稀な疾患である（オランダの報告では50万人に1人）[1]．本症の3大徴候は，皮膚炎，脱毛，下痢である．さらに爪変化（爪周囲および爪の変形・萎縮），眼症状（羞明，結膜炎，眼瞼炎など），口腔病変（口内炎，舌炎），発育不全，免疫能低下，精神症状（不機嫌，うつ傾向）などを合併する．多量の亜鉛の経口投与で症状は改善するが，亜鉛投与は生涯必要である[2]．

2. 低亜鉛母乳授乳による二次性腸性肢端皮膚炎

母親のZnT2（SLC30A）遺伝子異常で，ヘテロ接合体でも発症が認められている[3]．正常では，乳腺細胞に発現するZnT2が，乳腺細胞から乳汁への亜鉛分泌を司っている．母親の血清亜鉛値は正常で，母親には亜鉛欠乏の症状は全くみられない．母乳成乳の亜鉛濃度の基準値は平均145μg/dLであるが[1]，遺伝子変異を持つ母親の母乳亜鉛濃度は30μg/dL以下と著明に低値である．そのような低亜鉛濃度母乳を授乳していると乳児は亜鉛欠乏になり，先天性腸性肢端皮膚炎と同様の症状を示す[3]．

3. 早期産・低出生体重児の乳児期の亜鉛欠乏

胎生期における亜鉛の貯蔵は主に妊娠後期に行われ30週以降に急速に増加する．したがって，早期産児では体内の亜鉛貯蔵が少ない状態で出生し，血清亜鉛値も正常出生児に比べて低値である[4]．一方，母乳中の亜鉛濃度は，初乳中には多く含まれるが，成乳になるにつれて減少し，育児用調整粉乳に比較して少ない（亜鉛濃度は母乳成乳:平均145μg/dL，育児用粉乳:350～400μg/dL）．したがって，早期産・低出生体重で出生した母乳栄養児では，体重が急激に増加する生後2～9か月に亜鉛欠乏が発症しやすい[5]．しかしながら近年，低出生体重児においても母乳栄養が推進されている．このような児では亜鉛欠乏を見逃さない注意が必要である．

4. 高齢者

亜鉛欠乏状態の高齢者は多い．長野県7国保診療所での血清亜鉛値の測定では，高齢者の約25%が65μg/dL未満を示した[6]．在宅高齢者と血清亜鉛値について検討した上瀬らの報告では，外来通院老人127例（平均年齢79.0±5.5歳）の77.9±14.2μg/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±15.3μg/dLと有意に低値であった．また，66μg/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[7]．

高齢者の亜鉛欠乏の原因は，摂取量不足，消化吸収能の低下，亜鉛欠乏を合併しやすい生活習慣病の罹患患者が多い．また薬剤使用も考えられる．

5. 妊婦・授乳婦

妊婦・授乳婦での亜鉛欠乏の原因は，亜鉛必要量に対して摂取量が不足していることが考えられる．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7.6 mg/日であり[8]，妊娠中期・後期の妊婦推奨量9.5～10.0 mg/日（18～49歳女性推奨量7.5～8.0 mg/日＋妊娠中期・後期の妊婦付加量2.0 mg/日）に比べて明らかに不足している．

6. フィチン酸・食物繊維の摂取過剰

穀類，豆類の外皮など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[9]．フィチン酸を多く含む食物を摂取する途上国の小児に低身長や性腺機能低下症がみられる原因の1つとして亜鉛欠乏が考えられる[10]．わが国では玄米の摂取が亜鉛の吸収を阻害すると報告されている[11]．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[12]（I亜鉛の吸収の項を参照）．なお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．

2024 JSCN.ALL Rights Reserved.

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正球性正色素性貧血が見られることがあり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(V. 亜鉛欠乏の病態，貧血の項参照)．実業団の男子陸上競技者の約15%，女子の約30%に亜鉛欠乏に伴う非定型的鉄欠乏性貧血がみられると報告されている[13,14]．

8. 疾患に合併する亜鉛欠乏

(1) 肝疾患

慢性肝疾患では亜鉛欠乏をきたしやすい．その要因として，腸での吸収障害と尿への排泄増加が指摘されている．血中亜鉛量は，プレアルブミン，アルブミンおよびトランスフェリンの各濃度とそれぞれ有意の相関性が認められる．肝硬変では肝障害により肝臓での蛋白合成が低下することにより，血清プレアルブミン，アルブミンおよびトランスフェリンの量が低下する．血清蛋白が低下することにより蛋白結合亜鉛量が減少し，それに相反してアミノ酸結合亜鉛が増加する．アミノ酸結合亜鉛は尿中に排泄されることより，尿中亜鉛の排泄増加をきたすと考えられる．腸での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ことが報告されている[15]，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．利尿剤が尿細管で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[16,17]．

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Mayo End Stage Liver Disease (MELD)スコアが15点以上の患者で高率であり[18]，肝癌患者やアルコール依存性肝障害患者でも血清亜鉛値は著明に低値を呈する[19~21]．MASLDにおいても肝線維化が進行すると血清亜鉛値は低下することはコンセンサスが得られている[22]．

(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[23]．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[24]．

(3) 炎症性腸疾患

クローン病の活動期には血清亜鉛値は低値を示す例が多く，血清アルブミン値と相関する[25~28]．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[28]．

潰瘍性大腸炎に対する高カロリー輸液管理中にみられる亜鉛欠乏の原因は，輸液製剤中の亜鉛含量の不足，輸液中の糖・アミン錯体が亜鉛をキレート(金属を結合させる作用)し，そのキレート体による尿中亜鉛排泄量の増加などである[29]．

亜鉛欠乏によって腸管上皮バリア機能の破綻，粘膜免疫の障害，炎症性サイトカインの産生が起こり，粘膜の炎症反応が亢進すると考えられている．炎症性腸疾患患者の血清亜鉛低値はイベント(入院，手術，合併症)発生リスクの上昇に影響することが示されている[30]．

表7　血清亜鉛値と肝障害との関連

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)

森山光彦ら[48]より引用改変

メタ解析によればクローン病(n=1,677例)の54%，潰瘍性大腸炎(n=806例)の41%が亜鉛欠乏症であった[31]．

(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，特に糖尿病性腎症患者で低亜鉛血症が認められることが多い．血清亜鉛値は，尿中アルブミン排泄が多い患者の方が少ない患者に比べて，より低値を示す[32]．

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[33~35]．

(5) 循環器系疾患

亜鉛欠乏症は心不全患者に比較的よく見られる症状で，微量栄養素の摂取障害，レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系の上方調節，尿中排泄増加が要因と考えられる[36]．1,453 人の被験者を対象とした 12 件のメタ解析では，心不全患者の血清亜鉛値が対照被験者よりも低いことが示された[37]．

心筋梗塞患者を，入院時の血清亜鉛値で低亜鉛群(<66μg/dL，n=111)と高亜鉛群(≧66μg/dL，n=111)に分けて比較した研究では，血清亜鉛値の低下は，心筋梗塞後の心不全による入院の危険因子となる可能性があることが報告されている[38]．

(6) 精神疾患(うつ病，統合失調症)

精神疾患患者では，食事不足による血中亜鉛値の低下，または加齢やアルコール依存症などの病状による吸収障害によって発生する可能性がある．また，抗けいれん薬，経口血糖降下薬，ホルモン，制酸薬，抗炎症薬など，精神疾患患者に一般的に投与される多くの薬剤も亜鉛の吸収に影響を与える[39]．17件の研究のメタ解析では，うつ病患者の方が対照被験者に比べ亜鉛値が約1.85μmol/L(12μg/dL)低かった[40]．10件の研究のメタ解析では，統合失調症患者は健常対照者に比べ血清亜鉛値が有意に低いことが報告されている[41]．

(7) 周術期

周術期合併症が生じると血清亜鉛値は低下し，入院時血清亜鉛値が低い症例に周術期合併症が生じる傾向が認められた[42]．また，重症下肢虚血患者では低アルブミン血症や血液透析が亜鉛欠乏症の要因となり，亜鉛欠乏症は鼠径下バイパス移植後の臨床転帰不良と関連する[43]．膵頭十二指腸切除術前の亜鉛欠乏症は86.1%

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	味覚異常の頻度など	
D-ペニシラミン	関節リウマチ，Wilson病	25 ～ 30%	
L-ドーパ	パーキンソン病	4.5 ～ 22%	
炭酸リチウム	うつ病	23%	バター，セロリの味変化
インドメタシン	慢性関節リウマチ	2 ～ 19%	表現できない味
イミプラン	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
ヒグアナイド	糖尿病	3%	金属味
メチマゾール，チオウラシル	甲状腺機能亢進症		
アロプリノール	痛風		金属味
アンピシリン	細菌感染	0.2 ～ 1%	味覚消失，異様な味
アザチオプリン	自己免疫疾患		
カルバマゼピン	てんかん		
抗がん剤化学療法★)	悪性腫瘍	45 ～ 84%★)	

冨田寛[46]より引用改変　★海津未希子ら[49]より引用

2024 JSCNALL Rights Reserved.

表9　亜鉛欠乏の要因

併用薬剤	血清亜鉛値 60μg/dL 未満の患者割合
血糖降下薬	36.2%
降圧薬	42.8%
スピロノラクトン	58.4%
フロセミド	53.7%
アンジオテンシン変換酵素阻害薬	39.2%
アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬	37.2%
抗高脂血症薬	29.5%
HMG-CoA 還元酵素阻害薬	30.0%
抗血栓薬	45.8%
H2 受容体拮抗薬	37.8%
プロトンポンプ阻害薬	43.5%
抗貧血薬	51.1%
副腎皮質ステロイド	42.8%
甲状腺ホルモン薬	51.7%
全身用抗菌薬	50.4%
骨疾患治療薬	33.9%
抗パーキンソン病薬	47.0%
抗精神病薬	44.4%
抗不安薬	43.2%

ただし，血清亜鉛値は随時採血の値である
Yokokawa et al[39]の国内 13,100 人の診療データーベースより引用

に存在し，手術後30日での血清亜鉛低値の多変量解析では開腹手術，出血量が独立した危険因子であった[44]．膵管腺癌患者の17.5%が術前に亜鉛欠乏症を呈しており，感染性合併症の発生は亜鉛欠乏症および膵頭十二指腸切除術と有意に関連し，亜鉛欠乏症が膵管腺癌患者の膵切除術後の感染性合併症の術前予測因子として役立つ可能性が示唆されている[45]．

(8) 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, 9)．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．キレート作用を持つ薬剤は，体内で亜鉛と結合して，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[46]．

(9) 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が生じる．適切な亜鉛補充が行われないと亜鉛欠乏症を発症する．花田らは，後天的亜鉛欠乏の7例(高カロリー輸液長期施行患者6例，小腸広範切除による吸収障害患者1例)の血清亜鉛値を測定したところ，全例が低値(21.9～58μg/dL)を示し，全例に脱毛を認めたと報告している[47]．

（児玉浩子）

表10　亜鉛欠乏の主な症状・所見

症状

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

検査所見

- 血清亜鉛値の低下
- 血清アルカリホスファターゼ値の低下
- 貧血

文献 2 より引用改変

Ⅶ．亜鉛欠乏の症状

要旨

- **亜鉛は生体内で300以上の酵素反応に補酵素として関わるために，欠乏症の症状は多彩である．皮膚症状(開口部，四肢，爪周囲，水疱性・膿疱性皮膚炎，びらん性皮膚炎，Candida 感染)，口内炎，脱毛，食欲不振・低下，発育障害(低身長，体重増加不良)，性腺機能障害，創傷治癒遅延，易感染性，味覚障害，情緒不安定，運動失調，貧血などがあげられる．**

亜鉛欠乏症は，1961年Prasadらがイランの Shiraz 地方で，①著明な低身長，②二次性徴の未発達，③著しい鉄欠乏性貧血，④肝脾腫大，⑤皮膚炎，⑥土食症を呈する一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，亜鉛投与で症状が改善したことを報告したことに始まる[1]．亜鉛欠乏の主な症状を表10に示す[2]．以下に主な症状の特徴を述べる．

1．皮膚炎・褥瘡

亜鉛欠乏は，様々な皮膚疾患との関わりが明らかとなっている[3]．皮膚炎は小児にみられやすく，肢端および開口部(口，眼瞼縁，鼻孔，外陰部など)周囲に発症し，小水疱・膿疱，Candida感染を伴うことがある．呈示症例は，亜鉛を含有しない中心静脈栄養により発症した亜鉛欠乏による皮膚炎である．口腔から鼻腔の粘膜と皮膚の境界に亜鉛欠乏に特徴的な皮膚炎を生じた．亜鉛の添加により速やかに回復した(図3)．

図3　20 歳男性，小腸型クローン病
中心静脈栄養（Total parenteral nutrition，TPN）中に発症した亜鉛欠乏による腸性肢端皮膚炎

褥瘡，嚢胞性ざ瘡等の皮膚疾患の症状悪化に亜鉛欠乏が関与している．岡田らの報告では，褥瘡患者の血清亜鉛値は67.0±16.1μg/dLで，褥瘡の無い寝たきり患者の77.9±13.1μg/dL，健常老人の86.6±13.9μg/dLに比べて有意に低値であった[4]．また，褥瘡患者でも重症度が増すほど血清亜鉛は低下するとの報告もある．褥瘡発症の要因として，虚血再灌流による障害が考えられており，亜鉛欠乏は虚血再灌流による血管障害，酸化ストレス，アポトーシスを助長すると考えらえている[5]．

一方，花田らは，皮膚疾患患者の血清亜鉛値を測定した結果，膿疱性ざ瘡の9例中6例(66.7%)，尋常乾癬の8例中4例(50.0%)が異常低値を示したと報告している[6]．Tasakiらも，様々な皮膚疾患を呈する患者151例で血清亜鉛値を測定し，水疱性類天疱瘡(8例;70.6±18.2μg/dL)，褥瘡(31例;68.3±23.8μg/dL)，円形脱毛症(33例;81.0±16.9μg/dL)症例が健常人対照群(48例;90.8±15.5μg/dL)に比較して有意に低値であったと報告している[7]．これらの疾患においては，亜鉛の必要量が健常人に比べて増加している可能性もあるが，詳細は明らかではない．

2．脱毛

亜鉛は毛嚢の機能に関わることから，亜鉛欠乏では脱毛をきたす．亜鉛欠乏による脱毛は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．毛髪だけでなく眉毛なども脱落して全脱毛状態になることもある．あるいは円形脱毛症になる場合もある．円形脱毛症では血清亜鉛が低値を示す例が多いと報告されており[8]，Parkらは円形脱毛症44例中15例(34 %)において血清亜鉛値が70μg/dL以下であったと報告している[9]．Lalosevicらの報告では，重症の円形脱毛症の患者では，血清亜鉛値とseverity of alopecia tool (SALT)による重症度が逆相関することも報告されている[10]．

3．発育障害・低身長

2024 JSCN.ALL Rights Reserved

亜鉛欠乏では，身長の伸びの低下や体重増加不良が見られることが確認されており，亜鉛投与により身長の伸びが改善したとの報告もみられる[11, 12]．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)において，血清亜鉛値60μg/dL未満は12例(9%)，60～80μg/dLが84例(64%)，80μg/dL以上は36例(27%)であり，潜在性亜鉛欠乏(血清亜鉛値が60～80μg/dL)を含めると約75%が亜鉛欠乏状態であったと報告している[13]．同様に，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)において，血清亜鉛値が60μg/dL未満が19例(9%)，60～79μg/dLが99例(47%)，80μg/dL以上が93例(44%)であったと報告している[14]．Yoshidaらも，特発性低身長小児の89例中48.3%が60～80μg/dL，6.7%が60μg/dL以下の亜鉛欠乏状態であったと報告している[15]．Hamzaらは，低身長児50例(男27例，女23例)と健常児50例(男28例，女22例)を比較したところ，血清亜鉛値が低身長児56.76±7.90μg/dLであったのに対して，健常児136.70±8.10μg/dLであり，低身長児で有意に低値を示したことを報告している[16]．亜鉛欠乏による成長障害の要因として，IGF-1との関連が考えられているが，否定的な結果もあり詳細は不明である．

4. 性腺機能不全

亜鉛欠乏は，細胞のターンオーバーが早い臓器にみられやすい．小児の亜鉛欠乏では，性的成熟の遅れや性腺機能低下症を引き起こすことがある[17]．また，成人男性では精子減少やインポテンス，女性では不妊に関与するとされている[18, 19]．

5. 味覚障害

味覚障害は，障害部位や原因により，受容体障害，末梢神経障害，中枢神経障害，心因性，伝達障害に分類される[20]．亜鉛欠乏による味覚障害は，受容体障害に相当し，味細胞のターンオーバー遅延などによるとされている．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[21]，1990年の調査による年間14万人に比べて著明に増加している．その主な要因は，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の罹患率も高く，様々な薬剤を長期に使用していることが多い．

味覚障害の21.7%は薬剤性，15.0%は特発性とも報告されており，薬剤性が多いのが特徴である[22]．キレート作用のある薬剤をはじめ，味覚障害に関わる薬剤は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，味覚異常をきたすリスクがある．さらに味覚の低下は食欲不振の要因ともなり，特に高齢者では亜鉛欠乏がフレイルのリスク因子となることも報告されている[23]．

(佐々木雅也)

Ⅷ. 亜鉛欠乏合併各種疾患のイベントリスク・予後

要旨

- **亜鉛欠乏症は様々な疾患，症候の発症の危険因子として同定されている．メタアナリシスもしくは多施設研究で証明されているものは心筋梗塞の発症，COVID-19発症，COVID-19による死亡，子癇症の発症，骨粗鬆症の発症，味覚異常が挙げられる．**

「亜鉛欠乏症の診療指針2018」では亜鉛欠乏がもたらす発症リスクとして炎症性腸疾患のクローン病[1]，糖尿病患者における冠動脈性心疾患[2]，また肝癌切除後患者の生命予後[3]，前立腺癌患者の生命予後[4]に関わることが紹介されている．本稿ではこの10年間で指摘された亜鉛欠乏症が関わるイベントリスク・生命予後について記載する．

1. 心血管疾患

Liuら[5]は2015年に血中亜鉛値と心筋梗塞との関係についてメタアナリシスを報告している．41のケース・コントロール研究のうち13の研究が選ばれ，2886名の患者について解析している．その結果，心筋梗塞患者は健常人と比べ血中亜鉛値が低く，アジア人で顕著としている．冠動脈SYNTAX Scoreは冠動脈造影で得られる冠動脈病変の重症度の指標であるが，Dziedzicら[6]がこの指標と関連する因子を検討したところ，毛髪の銅/亜鉛比(Cu/Zn)比が独立した関連因子であることが明らかになった．亜鉛単独の量には相関はなかった．食事中の亜鉛:銅比が2型糖尿病の頸動脈の内膜・中膜肥厚(Intima-media thickness，IMT)と有意に相関することが多施設の216名患者で報告されている[7]．非糖尿病血液透析患者において，動脈硬化を示す上腕足首間脈波伝播速度(brachial-ankle pulse wave velocity，baPWV)値について血中亜鉛値は独立した危険因子であることが報告されている[8]．動脈硬化のみではなく，心臓疾患との関連も報告されている．144名の心室中隔欠損症(ventricular septum defect，VSD)の小児患者において，血中亜鉛値が健常者と比べ有意に低く，VSD発症リスクは亜鉛高値群(>51.1μg/dL)は低値群(<36.3μg/dl)に比べオッズ比0.03倍であることが示されている[9]．

2. 感染症

亜鉛欠乏がCOVID-19感染症の発症，重症化のリスクとなることが多くの研究で報告されている．Demircanら[10]は551名のベルギー，フランス，ドイツ，アイルランド，イタリア，ポーランドの6か国のCOVID-19感染症患者の血清を2069名の正常者と比べ，COVID-19感染症患者では亜鉛とセレンの血中濃度が低く，さらに死亡症例は常に亜鉛とセレン濃度が低く，Cu/Zn 比が有意に高いこと明らかにした．さらに死亡率と亜鉛，セレン血中濃度が負に，Cu/Zn比が正に相関することを報告している．Chillonら[11]はCOVID-19ワクチンBNT162B2ワクチン2回接種後の抗体価の高さと亜鉛血中値との関連を126名の医療関係者のコホートにおいて検討した．ワクチン接種後中和抗体力価は上昇したが，血中総亜鉛値は変化を認めなかった．その一方で，遊離の亜鉛値は抗体の力価に相関して変化を認めていた．血中遊離亜鉛値は抗体価の推移のマーカーになり得るとしている．Quintanaら[12]はCOVID-19でICU入院をした患者85名の血清鉄，亜鉛，銅，マンガン，MT濃度を3日間測定し，鉄と亜鉛値が重症度と死亡率に関連することを報告している．同様にDu Laingら[13]はベルギーの施設でCOVID-19患者のセレン，亜鉛の血清濃度を測定し，それらが健常人と比べて低値であることを，とくに亜鉛値は肥満，糖尿病合併患者に多いことを報告している．セレン，セレノプロテインPそして亜鉛値を組み合わせれば，COVID-19感染症の予後判定可能であるとしている．COVID-19以外でも本邦でSakaら[14]が2013年1月から2016年12月に通院したステージ5の慢性腎臓病患者299名の予後を後ろ向きに検討したところ，36か月の観察期間で亜鉛血清値50μg/dL以下の亜鉛欠乏群では感染症による入院および長期入院(10日以上)が有意に高かったことを報告している．多変量解析でも感染症入院の独立した危険因子であった(ハザード比 は1.93)．特にプロトンポンプ阻害剤を内服する患者ではリスクが上昇した(ハザード比は2.66)．

3. 周産期医療

妊娠および授乳期は亜鉛の必要量が増加し，亜鉛欠乏症が発症しやすく，胎児にも影響を与える．妊娠期の亜鉛欠乏症が引き起こす影響の一つとして子癇症があげられる．Maら[15]は 子癇症と亜鉛との関連に関して1990年1月から2015年4月までに行われた観察研究のメタアナリシスを報告している．17の観察研究が抽出され，14の研究で子癇症を発症した妊婦は正常妊婦と比べて血清亜鉛値が低いと報告しており亜鉛欠乏症は子癇症のリスクと報告している．Sparlingら[16]は周産期のうつ症と血清栄養素濃度との関連に関してメタアナリシスを報告している．24の論文が抽出され，14論文が栄養素の欠乏と関連があるとしており，葉酸，ビタミンD，鉄，セレン，亜鉛，脂質，脂肪酸の低値が関連ありとしているが，2論文は栄養値の高値が原因としており，8つの論文はバイアスなどの問題で信頼できないとしている．したがって周産期うつと栄養素の関連は結論できないとしている．Yıldırımら[17]は妊娠期のレストレスレッグス症候群(Restless leg syndrome，RLS)と電解質，微量元素との関連について症例・対照研究を行い，血清マグネシウムと亜鉛値が症例群で有意に低値であることを報告している．Niら[18]は先天性の口唇口蓋裂発症と微量元素との関連について検討している．88例の口唇口蓋裂症例と200例の正常妊娠症例との症例・対照研究で，臍帯組織の微量元素濃度を測定し，子宮内亜鉛濃度が高値であるほど口唇口蓋裂発症のリスクが低いことを報告している．Yanら[19]は神経管閉鎖障害(Neural tube defects，NTD)の発症と微量元素との関連を妊婦の毛髪の微量元素量で検討している．191例のNTD発症例と261例の正常妊娠例の症例・対照研究で，毛髪亜鉛濃度の低値は二分脊椎(Spina bifida，SB)症例で認められ，発症への亜鉛欠乏の関与が示唆されている．Liuら[20]は同様にNTDに関し臍帯組織を用い

2024 JSCN. ALL Rights Reserved.

た検討を行い，166症例のNTD発症症例と166例の正常症例とを比較した．コバルト(Co)高値が低リスクとなったが，6つの微量元素亜鉛，マンガン，セレン，コバルト，モリブデン，ニッケルの合計濃度の高値がリスクの低下につながるとも報告している．

4. 骨関節疾患

亜鉛関連酵素であるアルカリホスファターゼは骨形成に関与し，さらに骨の炎症に亜鉛は関与する．したがって血中亜鉛値と骨関節疾患との関連が示唆される．Zhengら[21]は血清亜鉛，銅，鉄濃度と骨粗鬆症と関連についてメタアナリシスを報告している．2014年迄の関連論文を8つ抽出し，骨粗鬆症患者の血清亜鉛，銅，鉄値は健常人より有意に低値であり，発症のリスクであると報告している．Ullahら[22]は慢性の関節リウマチ(Rheumatoid arthritis，RA)の発症と血清亜鉛，銅，鉄値との関連を66例のRA患者と66例の健常者との症例・対照研究で検討している．血清亜鉛，銅，鉄値はRA症例で有意に低く，RA発症のリスクと報告している．

5. 肝疾患

Abdallah[23]らはMASLDにおける肝線維化と血清亜鉛，セレン，ビタミンE濃度との関連を検討した．MASLD患者(n=80)の亜鉛およびセレン血清値は健常者(n=40)より有意に低値であり，亜鉛およびセレンともに血清濃度は肝線維化指数と有意に相関していることを報告している．Itoら[24]は本邦の179名のMASLD患者における悪性腫瘍発症率と血清亜鉛値との関係を後方視的に検討した．7.9年の観察期間で亜鉛欠乏症(<70μg/dL)は肝臓がん以外のがん発症に関連していた(ハザード比 3.504)．Koら[25]は直接作用型抗ウイルス薬(Direct-acting antiviral agents，DAAs)の治療受けているC型肝炎患者を後ろ向きに2年間観察し，肝線維化指数と亜鉛欠乏症(<65μg/dL)との関連を報告した．

6. 糖尿病，腎疾患

Hamasakiら[26]は血清亜鉛および銅濃度測定している149名の2型糖尿病患者と206名の非糖尿病患者を対象に，様々なパラメータとの相関を検討している．血清Zn/Cu比は体格指数(Body Mass Index，BMI)で補正した糸球体ろ過量推算値(Estimated glomerular filtration rate，eGFR)値，B型(脳性)ナトリウム利尿ペプチド(B-type (Brain) Natriuretic Peptide，BNP)値と正相関した．2型糖尿病患者のみの解析では血清Zn/Cu比は血清グリコヘモグロビンA1c(Glycohemoglobin A1c，HbA1c)値と負の相関を認めた．多変量解析で血清Zn/Cu比高値は血糖コントロール不良(HbA1c≧7%)の低リスク(オッズ比0.38)であった．1型糖尿病は自己免疫機序で発症するが環境因子の関与も示唆されている．Valeraら[27]はイタリアのサルジニア島における各地域の流水中の微量元素濃度と，1型糖尿病の発症率との関連を調査し，コバルト，クロム，銅，マンガン，ニッケル，亜鉛の環境濃度と発症率との関連を報告している．Tokuyamaら[28]は亜鉛欠乏症と慢性腎臓病の進行との関連を報告している．腎臓外来通院中の患者で血清亜鉛低値(<60μg/dL, n=160)と亜鉛高値(≧60μg/dL, n=152)の2群を1年間観察したところ，低値群で主要評価項目である末期腎不全への移行もしくは死亡の発症が有意に高かった．腎機能，年齢，性を一致させた検討でも低値群が有意に主要評価項目の発症率が高かった(ハザード比 1.81)．この効果はアルブミン低値と関連を認めたのでアルブミン低値が結果に関与していることも考えられた．

7. 悪性腫瘍

Chenら[29]は口腔がんの発症における血清銅および亜鉛値の関与につき344例の口腔内がん患者と1,122名の健常人との症例・対照研究を報告している．発症はU字の関係で血清銅値も亜鉛値も高値および低値ともに発症率が高かった．亜鉛においては口腔がん発症のリスクは低値がオッズ比2.72，高値がオッズ比12.41であった．血清値100μg/dL付近が発症率最低であった．

8. 味覚異常

Yanagisawaら[30]らは胃腸疾患で通院中の患者122名の亜鉛，銅，鉄，アルブミンの血中濃度を測定し，味覚との関連を報告した．味覚異常はアンケート調査で塩味を食塩味覚閾値(Salty taste recognition threshold，SRT)で検討した．血清Cu/Zn比が2指標と正に相関し，多変量解析で血清亜鉛値は味覚異常の独立した危険因子であった．

9. 神経疾患

パーキンソン病(Parkinson disease，PD)の病態と血清亜鉛値との関連が示唆されている．Kimら[31]は111名のPD患者を後ろ向きに観察し，L-ドパ誘発性ジスキネジア(Levodopa-induced dyskinesia，LID)の発症の危険因子について亜鉛欠乏がリスク因子になると同定している(ハザード比 0.978)．同施設の研究でLeeら[32]はPD124名を後ろ向きに解析し，亜鉛欠乏が認知機能低下のリスク因子としている(ハザード比 0.953)．Petersら[33]は筋委縮性側索硬化症(Amyotrophic lateral sclerosis，ALS)の発症と微量元素との関連を検討している．163のALS患者と229名の正常者との症例・対照研究で低亜鉛値はリスク因子(オッズ比 0.4)と報告している．

10. 高齢者

高齢者は食事量の低下などから亜鉛欠乏症となりやすい．Żukowskaら[34]はポーランドの介護施設入所高齢者(60歳～102歳) 100名の血清亜鉛値を測定した．亜鉛欠乏者(70μg/dL未満)は28%であり，抑うつや認知症のリスク因子であることが報告されている．Kvammeら[35]はノルウェーのTromsø市在住の65歳～87歳の男性743名および女性778名の高齢者の血清亜鉛値を測定した．低亜鉛血症は10.1%に認められ，栄養スクリーニングツール(Malnutrition universal screening tool，MUST)で測定される低栄養の独立した危険因子であった．

(脇野　修)

Ⅸ. 亜鉛欠乏の診断のための検査

要旨

- **亜鉛欠乏症の診断のための検査として，血清/血漿亜鉛値が最も広く使用されている．**
- **血清亜鉛の基準値は80～130μg/dL が適切である．**
- **血清亜鉛値60μg/dL未満で亜鉛欠乏，60～80μg/dL未満で潜在性亜鉛欠乏と評価することが推奨される．**

1. 血清亜鉛値

(1)基準値

血清亜鉛の基準値は年齢，性別で多少異なり，食事による変動や日内変動もある．図4は，米国の17,797人の年齢別性別の血清亜鉛値の2.5パーセンタイル値を示したものである[1]．50パーセンタイル値も同様のパターンである．早朝空腹時が最も高く，朝食後や午後は早朝空腹時に比較して，亜鉛値は低値である．また，小児は年齢が若いほど値は成人に比べて低値である．一方，高齢者も午前や午後の値は，若年者に比べて年齢が経つにつれ低下するが，早朝空腹時では，若年者と大きな違いがないことがわかる．わが国での報告でも小児および高齢者は若年成人に比べて低下傾向である[2,3]．

(2)欠乏・欠乏症での血清亜鉛値

「亜鉛欠乏症の診療指針2018」では，「基準値を80～130μg/dL，60～80μg/dL未満を潜在性亜鉛欠乏，60μg/dL未満を亜鉛欠乏」とする富田ら，駒井らの提案を採用した[4]．富田ら，駒井らは血清亜鉛値が60～80μg/dLの範囲においても，亜鉛欠乏の症状を呈し，亜鉛投与で症状が改善する患者が比較的多いことより上記の基準を推奨した．

Nakamuraらは体内での亜鉛欠乏の指数として，亜鉛クリアランスを報告した[5]．亜鉛クリアランスとは亜鉛を静脈投与後1時間ごと3時間まで血清亜鉛値を測定して，その減少程度を評価する方法で，15%以上を亜鉛欠乏と診断している[5]．また，Nakamuraらは，亜鉛クリアランス試験で値が29.3±2.9ml/kg/hrと高く亜鉛欠乏症と診断し，亜鉛を投与した低身長患者10名で著明な身長の伸びが改善した．しかし，治療前の血清亜鉛値は11.9±0.9μmol/L (mean±SEM)(著者換算：77.8±5.4μg/dL，83.7～71.9μg/dL)で，70μg/dL以上であった[5]．Kajiらも亜鉛クリアランス試験で値が高い低身長患者18例のうち，9例は血清亜鉛値が正常(80μg/dL以上)であり，血清亜鉛値のみでは亜鉛欠乏症と診断できない場合があると報告している[6]．しかし，亜鉛クリアランスを測定するのは，臨床では現実的でない．倉澤は，自験の亜鉛欠乏症患者257例の血清亜鉛値はおよそ36～89μg/dLで，SRLの基準値(65～110μg/dL)と大きく重なる範囲があると述べている[7]．

さらに，亜鉛欠乏症状があり，血清亜鉛値は60μg/

2024 JSCN.ALL Rights Reserved.

dL以上を示す患者に亜鉛を投与して亜鉛欠乏の症状が改善した報告も多く見られる(表11)[6,8~11]．Harrisonの内科学では亜鉛欠乏症の診断基準は血清亜鉛値が70μg/dL以下と記載されている[12]．Hessらは健常者の値幅の2.5パーセンタイル値として，男性では74μg/dL，女性では70μg/dLを示している[1]．British Medical Journal Best Practice(2023年10月20日)でも血清や血漿亜鉛値は亜鉛欠乏症を強く疑った患者の評価に有効であるが，軽度の亜鉛欠乏は血清や血漿亜鉛値では診断できないので，亜鉛欠乏の症状がある患者では亜鉛投与を考えてもよいと記載されている[13]．(原文：Laboratory Tests：If zinc deficiency is suspected, serum and plasma zinc testing should be done. Serum and plasma zinc levels are most commonly used and are the only tests available in routine clinical practice. Data support a level of <60μg/dL or <70μg/dL as abnormal in non-pregnant adults. Owing to the relative low sensitivity of serum zinc levels in marginal deficiency, oral supplementation should be considered if symptoms are typical, even if test results are normal.)このように亜鉛欠乏症，特に軽度の亜鉛欠乏症を血清亜鉛値で明確に定義するのは困難

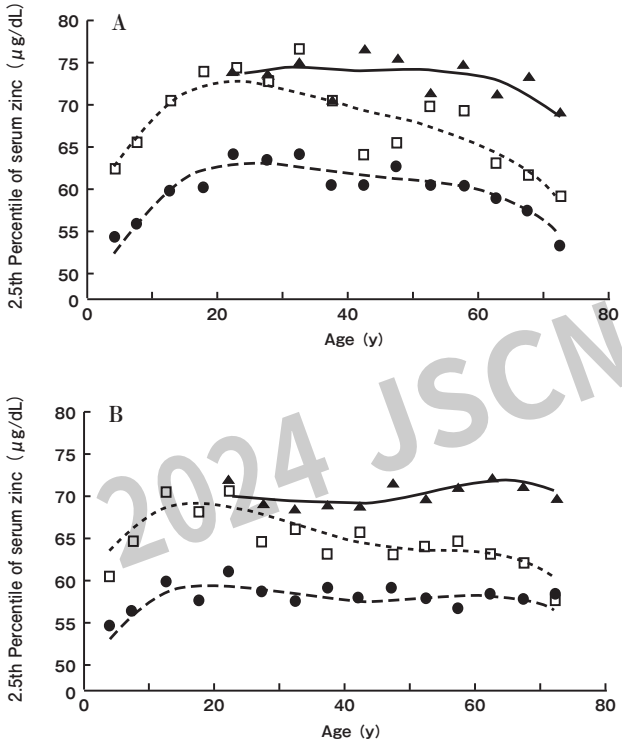


図4　年齢別性別基準2.5パーセンタイル値(全米17797人のデーターより)

上段は男性；下段は女性，▲早朝空腹時，□空腹でない午前中，●空腹でない午後での採血，早朝空腹時が最も高く，午前採血，午後採血の順で低値になる．小児，高齢者は若年者に比べて低値傾向である．早朝空腹時では年齢による変化は少ない

Hotz et al [1]より引用

表11　亜鉛欠乏症の症状がある患者への亜鉛投与効果

筆頭著者名	発表年	症状所見	対象者数	投与前血清亜鉛値(μg/dL)	投与効果
Nakamura[5]	1993	低身長	10	78 ± 6	対照群に比べて身長の伸びが有意に改善
Kaji[6]	1998	低身長	男3，女3	男58～91 女49～100	男子は改善 女子は効果なし
Orbak[8]	2003	口内炎	20	103.5 ± 26.3	3か月までの再発率40% (プラセボ群は100%)
Sanguansak[9]	2019	急性下気道感染症での発熱	32	75.0 ± 21.1	プラセボ群に比べて発熱期間，入院期間が短縮できた
Nakano[10]	2021	骨粗しょう症	122	65.2 ± 9	骨密度が改善した
Matsuoka[11]	2023	味覚障害など	120	83.7 ± 17.4	感染後の易疲労感や脱毛に効果があった

であるので，本指針でも「亜鉛欠乏症の診療指針2018」での，「基準値を80～130μg/dL，60～80μg/dL未満を潜在性亜鉛欠乏，60μg/dL未満を亜鉛欠乏とする」を踏襲する．

注意すべきことは潜在性亜鉛欠乏の血清亜鉛値の範囲には，亜鉛欠乏症状のない人も多く，その場合は亜鉛投与の適応にはならない．亜鉛欠乏の症状があり，且つ血清亜鉛値が潜在性亜鉛欠乏の範囲以下の場合に亜鉛投与の適応になる．また，亜鉛を投与して数か月間で亜鉛欠乏症の症状に変化ない場合は，亜鉛欠乏による症状ではないと判断して，亜鉛投与を中止するのが望ましい．

(3) 血清アルブミン値との関連

Tsutsumiらは，透析患者で血清亜鉛値が低値であるが，同時に血清アルブミン値も低値であり，血清亜鉛とアルブミンは関連していると報告した[14]．血清亜鉛の約32%はマクログロブリン，66%はアルブミンと結合しており，アミノ酸などとの結合はわずか2%であり，アミノ酸結合亜鉛がchemically activeと考えられるなどの知見から，亜鉛欠乏の味覚障害の有無の検討および透析患者と正常対象者の血清アルブミンと血清亜鉛値の分析より，アルブミン補正亜鉛＝血清亜鉛値＋14.5×(3.7−アルブミン値)＋11を提案した．最近，デンマークのJorgensenらのグループも健常人，肝硬変患者，短腸症候群による静脈栄養を受けている患者や感染症患者で検討し，亜鉛欠乏の評価には，血清亜鉛値よりアルブミン補正亜鉛値や血漿亜鉛結合能が有効であることを報告している[15,16]．補正式は，アルブミン補正血清亜鉛値＝実測血清アルブミン値×0.352(測定アルブミン値−45)を提案し，基準値は8.5−15.9μmol/L(著者換算53.55−100.17mg/dL)としている．JorgensenらとTsutsumiらの補正式は異なる．Tsutsumiらの報告はPubmedでも検索できるが，Jorgensenらの論文にはTsutsumiらの論文が引用されていない．

その一方で，血清亜鉛とアルブミン値は概ね正の相関関係にあるが，低アルブミン血症の状態でも血清亜鉛値が正常な場合があり，反対にアルブミン値が正常であっても亜鉛欠乏を呈する場合もある[17](図5)．また，食事中のフィチン酸はビタミンB群に含まれる健康的な栄養素であるが，亜鉛，鉄，カルシウムなどの陽イオンと結合してフィチン酸塩を形成して，腸管の中性pH 条件下では溶解度が低い安定した複合体となるため消化管で吸収されず便中に排泄される．このよ

2024 JSCN.ALL Rights Reserved.

うに亜鉛のキレート製剤だけでなく食事内容にも影響を受けて，血清アルブミン値が基準範囲内にあるにもかかわらず，血清亜鉛値が低値となる場合がある[18,19]．2002年にZIP4 遺伝子の変異が 腸性肢端皮膚炎を引き起こすとして同定され，それまで未解明であった消化管からの亜鉛吸収経路が明らかとなったが，これに伴う下痢が重症でなく炎症反応が亢進していない場合には，同様に血清亜鉛値のみ低値になることがある．しかしながら肝機能障害や腎機能障害では，血清アルブミン低下とともに低亜鉛血症がみられる[20,21]．

血清カルシウムは，イオン化カルシウム（アルブミンと結合していない）が生理機能やホメオスターシスの維持に重要な働きを示すため，アルブミン補正をするが，亜鉛に関しては，低アルブミン血症による血清亜鉛の低下時も真の亜鉛欠乏症と判断することができアルブミン補正は一般的には行われていない．しかしながらアルブミン補正に関しては，非常に重要な課題であり，今後さらなる検討が必要と思われる．

2. ALP

「亜鉛欠乏症の診療指針2018」では，亜鉛欠乏で亜鉛酵素である血清ALPは低値になることより，診断基準の1つに挙げられていた．しかし，血清ALPは肝疾患，骨粗しょう症，慢性腎不全，糖尿病，うっ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しばしばみられる．また，安藤らは入院患者222名で早朝空腹時の血清亜鉛値とALP値を検討し，血清亜鉛値が60μg/dL未満の119名のうち血清ALPが基準値未満の者は2名（1.7%）のみで，血清ALPは低亜鉛血症の指標にならないことを報告している[22]．これらの結果から，血清ALPは亜鉛欠乏症の診断指針から削除した．

3. 血清と血漿による測定値の違い

血中の亜鉛濃度は血清を用いて測定されていることが多い．血清の採取としては，抗凝固剤を含まない容器に採血して血液を凝固させた後，遠心分離を行なって，血球成分と凝固成分などが沈降し，液性成分が上層に残る．この上澄みを血清といい，生化学検査で多く用いられる．一方，抗凝固剤入りの採血管に採取した血液を遠心分離によって，血球成分を採血管の底に沈降させ，その上澄み部分が血漿である．すなわち，血液を採血してそのまま放置すると体内の止血機序と同じ作用が働き，血液が固まって沈殿して上澄みと分かれ，この沈殿が血餅であり，上澄みが血清である．

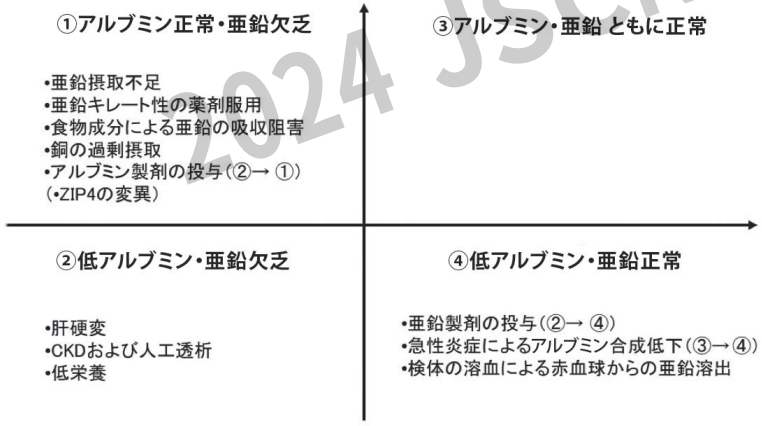


図5　血清亜鉛値とアルブミン値との関連性

以上から血清は，血漿からフィブリノゲンを除いたものと考えられるが，血液が凝固する際に赤血球や血小板中の成分が血清中に逸脱・出現するために，血清では血漿より高値となる検査項目があり，この代表例がカリウムである．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しているため，採血後の遠心分離までの時間経過によって測定値が上昇し，血清の方がその上昇度が大きいことが知られている[23]．

（児玉浩子，吉田　博）

X．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12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，且つ，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．

VIIIの検査の項でも述べたが，注意すべきことは潜在性亜鉛欠乏の血清亜鉛値の範囲には，亜鉛欠乏症状のない人も多く，その場合は亜鉛投与の適応にはならない．亜鉛欠乏の症状があり，且つ血清亜鉛値が潜在性亜鉛欠乏の範囲以下の場合に亜鉛投与の適応になる．また，亜鉛を投与して数か月間で亜鉛欠乏症の症状に変化ない場合は，亜鉛欠乏による症状ではないと判断して，亜鉛投与を中止するのが望ましい．

（児玉浩子）

XI．亜鉛欠乏症の治療

要旨

- **亜鉛を多く含む食品（100gあたり）は，牡蠣（14.0mg），煮干し（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），カシューナッツ（5.4mg），いりごま（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．**
- **亜鉛欠乏症の診断基準の表の1，2，3を満たした場合，治療の適応になる．**
- **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．治療当初は上記の少ない量から開始し，効果および副作用を診ながら，1か月毎位を目安に増減するのが良い．**
- **現在，亜鉛製剤にはヒスチジン亜鉛，酢酸亜鉛，ポラプレジンクがあるが，低亜鉛血症で保険適応になっているのはヒスチジン亜鉛と酢酸亜鉛である．**

表12　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. 上記症状の原因となる他の疾患が否定される	
3. 血清亜鉛値	3-1:60μg/dL 未満:亜鉛欠乏症 3-2:60～80μg/dL 未満:潜在性亜鉛欠乏
血清亜鉛は，早朝空腹時に測定することが望ましい	
4. 亜鉛を補充することにより症状が改善する	

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

2024 JSCN.ALL Rights reserved.

- **1から2 か月ごとに採血し亜鉛を測定し用量調節，数か月に1 回採血し銅を測定し用量を調節する．**
- **亜鉛製剤投与した場合，有害事象として銅欠乏や稀ではあるが鉄欠乏性貧血をきたすことがあるので，数か月に1回は血清銅，血算を測定し，銅欠乏（貧血，白血球減少，歩行困難や転倒等）や鉄欠乏に注意する．**

1．食事療法

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13に示す[1]．

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，亜鉛製剤による亜鉛補充療法が必要となる．亜鉛製剤を投与した場合，副作用として銅欠乏をきたすことがある．亜鉛製剤投与中は，数か月に1回は血清銅を測定し，銅欠乏の症状・所見（白血球減少，貧血等）に注意する．

2．亜鉛欠乏症の薬物療法

亜鉛欠乏症の診断基準の表12の1，2，3を満たした場合，亜鉛投与の治療適応になる．表14にそれぞれの症状別の亜鉛投与による論文を示す．

表13　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	14.0	5粒（60g）	8.4
豚レバー	6.9	1食分（70g）	4.8
牛肩ロース（赤肉，生）	5.7	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
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（生）	3.6	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
パルメザンチーズ	7.3	大匙1敗（6g）	0.4
ピュアココア	7.0	大匙1パイ（6g）	0.4

日本食品標準成分表2020年版（八訂）[1]より計算

https://www.mext.go.jp/a_menu/syokuhinseibun/mext_01110.html

現在，亜鉛製剤としてはヒスチジン亜鉛（ジンタス®）と酢酸亜鉛（ノベルジン®）とポラプレジンクがあるが，低亜鉛血症が保険適応疾患として承認されているのはヒスチジン亜鉛（ジンタス®）と酢酸亜鉛（ノベルジン®，ジェネリック製剤，オーソライズドジェネリック製剤）である．ヒスチジン亜鉛は2024年8月に発売されたものであり，1日1回投与で，消化器症状等の副作用も少なく，使用しやすい薬剤である．

(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14-1）．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[2~5]．Kajiらの報告では[3]女子より男子に身長の伸びの改善により効果が見られている．思春期前小児の成長と血清亜鉛値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，身長値でわずかであるが有意に関連していたと述べている[6]．

(2) 腸性肢端皮膚炎・皮膚炎・口内炎・脱毛

乳児[7,9]に対しては亜鉛として4.5～8.5mg/日，成人[10,15]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．クローン病における皮膚炎に対しては68～120mg/日と比較的高用量が経口投与されている[16,17]（表14-2）．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[18]．先天性の腸性肢端皮膚炎では生涯の治療が必要である[19]．悪性腫瘍で上皮成長因子受容体（Epidermal growth factor receptor，EGFR）のチロシンキナーゼ阻害製剤を使用しており，低亜鉛血症，乾燥性皮膚炎を合併する患者では乾燥性皮膚炎に亜鉛製剤は効果あると報告されている[12,13]．

再発性口内炎に対しては，浅野ら[20]，堀ら[21]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[22]は，血清亜鉛値が低値ではない再発性アフタ性口内炎患者20例で，1～3か月間亜鉛を投与して，そのうち8例で改善を示したと報告しており，再発性アフタ性口内炎では，血清亜鉛値が低値でなくても，亜鉛投与を考慮してもよいと思われる．投与量は成人で亜鉛として50～125mg/日が投与されている（表14-3）．

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[23~27]（表14-4）．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14-5）．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[28~33]．

(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[34~40]（表14-6）．貧血の要因は様々で，複数の要因を持つ患者も多いと思われる．

(5) 性腺機能低下

性腺機能低下は，男性のインポテンツや精子減少症で亜鉛投与が行われている[38~41]（表14-7）．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[41]．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[42]．

(6) 骨粗鬆症

骨粗鬆症に対しては，Mahdavirosh らは，潜在性亜鉛

2024 JSCN.ALL Rights Reserved.

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[43]．しかし，Fungらは，低亜鉛血症と低骨量がみ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[44]．また，Sadighiらは，外傷性骨折患者で潜在性亜鉛欠乏状態の患者30例で，亜鉛投与により骨X線所見上で化骨形成速度が有意に早くなり，骨折治癒が促進することを示唆する結果を報告している[45]（表14-8）．Nakanoらも高齢者の骨粗鬆症に亜鉛投与が有効であったと報告している[46]．

(7) 易感染性・感染症

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

表14-1　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 血清亜鉛値（μg/dL）	投与前 亜鉛投与量	投与前 投与期間	投与後 血清亜鉛値（μg/dL）	投与後 改善（率）	対照
Nakamura[2] 日本 （1993）	低身長	身長速度 −3.14 ± 0.91SD	10 男 5 女 5	5.6 ± 1.2 歳	78 ± 6	1.14 mg/kg	6 か 月	104 ± 6	身長速度 2.26 ± 1.06 SD と改善	非投与 11 例
Kaji[3] 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	1.14 mg/kg	6 ～ 23 か 月	記載 なし	身長速度は 男子が平均 7.8cm/ 年，女子が平均 5.9cm/ 年と 男子で有意に改善	なし
Nishi[4] 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 mg/日	16 か 月	101.0	食欲増進と 成長速度の増加	なし
Hamza[5] エジプト （2012）	低身長	身長 −3.12±0.2SD IGF-1(ng/mL) 96.72±11.5	50 男 27 女 23	平均 6.5 ± 3.05 歳 3.2 ～ 10.9 歳	56.76 ± 7.9	50 mg/日	3 か 月	148.25 ± 15.4	身長が平均 -1.87 ± 0.1SD と改善， IGF-1 が 177.50 ± 9.06 と有意に増加	健康人 50 例 男 28 女 22

表14-2　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 血清亜鉛値（μg /dL）	投与前 投与量（亜鉛量: mg/ 日）	投与前 投与期間	投与後 血清亜鉛値（μg /dL）	投与後 改善（率）	対照
嶋岡[7] 日本 （2002）	獲得性腸性肢端 皮膚炎	皮疹	1	3 か 月	13	4.54	3 日	102	皮疹は著明改善	なし
中山[8] 日本 （2003）	獲得性腸性肢端 皮膚炎	皮疹	1	8 か 月	16	6.81	17 日	93	皮疹は完治	なし

次ページにつづく

表 14-2 つづき

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（μg /dL）	投与前 投与量（亜鉛量: mg/ 日）	投与前 投与期間	投与後 血清亜鉛値（μg /dL）	投与後 改善（率）	対照
中村[9] 日本 （2010）	腸性肢端 皮膚炎	口囲を中心に紅色 落屑性丘疹	1	5 か 月	13	8.5	2 週間	87	皮疹は著明改善	なし
Topal[10] インド （2012）	獲得性腸性肢端 皮膚炎	手足の色素沈着過 度の鱗状斑点	1	20 歳	60	50	5 か月	103	皮疹は完治	なし
Shahsavari[11] 米国 （2014）	胃バイパス術後の 肢端皮膚炎	皮疹	1	39 歳	27	50	2 週間	記載 なし	皮疹は漸次改善	なし
米良[14] 日本 （2007）	膵癌全摘術後の 腸性肢端皮膚炎	皮疹	1	49 歳	19	34	3 週間	89	皮疹は著明改善	なし
吉村[15] 日本 （2008）	腸性肢端皮膚炎	両側眼瞼，口囲に 鱗屑･痂皮を伴う 紅斑．外陰部･肛門， 両側下腿から足背 に紅斑，びらん	1	83 歳	37	34	2 か月	記載 なし	皮疹はほぼ治癒	なし
田村[16] 日本 （1984）	クローン病	皮疹	3	17 ～ 30 歳	17.7	80 ～ 120	1 か月	91.2	皮疹は消失 他の 2 例は亜鉛含有成 分栄養にて皮疹は消失	なし
佐伯[17] 日本 （1993）	クローン病	皮疹 血清 ALP 77U/L	1	30 歳	15	68.1	18 日	83	1 週後に皮疹は劇的に 改善，ALP も正常化	なし
Tohyama[12] 日本 （2021）	大腸癌，肺癌， 頭頸部癌患者で EGFR 阻害系 薬剤誘発の 乾燥性皮膚炎	乾燥性皮膚炎	25	50 ～ 80 歳	56.4 ± 11.7	25～50 34 50～100	2 ～ 3 か月	増加量: 30.6 ± 17.2	2 か月以上，亜鉛補充 療法を行い，血清亜鉛 値が上昇した 16/21 例 （76.2%）が乾燥性皮膚 炎が改善 改善しなかった 5 例は血 清亜鉛値の上昇が不十 分であった．	なし
Hung[13] 台湾 （2023）	肺癌患者で EGFR 阻害剤 誘発の 乾燥性皮膚炎	眼周囲皮膚炎	1	69	54	22.3	2 週間	70	2 週以内に眼症状および 眼周囲皮膚炎は著明に 消退した．	なし

2024 JSCN.ALL Rights Reserved.

表14-3　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 血清亜鉛値（μg/dL）	投与前 投与量（亜鉛量：mg/日）	投与後 投与期間	投与後 血清亜鉛値（μg/dL）	投与後 改善（率）	対照
浅野[20] 日本 （1995）	膵性糖尿病	口内炎，脱毛，手指，足末端に亀裂，痂皮，落屑を伴う紅斑	1	50歳	39	125	1か月	100	皮疹軽快，脱毛改善，口腔内潰瘍改善	なし
堀[21] 日本 （2007）	再発性アフタ性口内炎	口内炎	1	40歳	66	68 ⇒ 51	3か月以上	86	口内炎は著明に改善	なし
Orbak[22] トルコ （2003）	再発性アフタ性口内炎	口内炎	20	13〜51歳	103.5 ± 26.3	50	1か月	122.8 ± 21.5	3か月後までの口内炎の再発例（率）は亜鉛群8/20例（40%），プラセボ群20/20例（100%）	プラセボ20例

表14-4　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（μg/dL）	投与前 亜鉛投与量	投与後 投与期間	投与後 血清亜鉛値（μg/dL）	投与後 改善（率）	対照
Sharquie[36] イラク （2012）	円形脱毛症	脱毛	67 A群（37）：亜鉛→プラセボ B群（30）：プラセボ→亜鉛	22.03 ± 14.85歳 1.6〜68歳	100.2 ± 16.0	1.14 mg/kg	3か月	114.4 ± 7.1	完全な毛髪再生が20/30例（66.7%）で認められた	二重盲検交叉法 プラセボ67例
Betsy[24] インド （2013）	甲状腺機能低下症	脱毛	1	28歳	62	100 mg	4か月	記載なし	1か月後から4か月にわたり毛髪は完全に再生	なし
花田[25] 日本 （1982）	全脱毛症	脱毛	9	8〜45歳	86.6 ± 16.6	45.5 mg	4〜2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[26] 米国 （2007）	広汎性脱毛症	脱毛	1	4歳	48	50 mg/日	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[127] 韓国 （2009）	円形脱毛症	脱毛	15	6〜57歳	56.87 ± 8.06 40〜70	50 mg/日	12週	84.47 ± 28.28 53〜164	9/15例（66.7%）で改善	なし

表14-5　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（μg/dL）	投与前 投与量（亜鉛量：mg/日）	投与後 投与期間	投与後 血清亜鉛値（μg/dL）	投与後 改善（率）	対照
Mahajan[28] 米国 （1980）	透析	味覚障害	11	51.3 ± 3.2歳	75 ± 8	50	12週	97 ± 10	全例で味覚障害（塩味，甘味，苦味）が改善．酸味は改善しなかった	プラセボ11例
Heckmann[29] ドイツ （2005）	特発性味覚障害歯科用剤アレルギー全身性疾患，神経・精神疾患，代謝性疾患，薬剤性	味覚障害	24	61.1 ± 10.6歳	72.78 ± 18.38	20	3か月	81.53 ± 19.61	味覚障害の改善は亜鉛群50%（13/26例），プラセボ群25%（6/24例）	プラセボ26例
池田[30] 日本 （2013）	亜鉛欠乏性または特発性味覚障害	味覚障害	108	43.3歳	71.8	34	12週	有意に増加した（数値の記載なし）	濾紙ディスク味覚検査法の認知域値で甘味，酸味，苦味が有意に改善した．塩味の改善は有意でなかった．	プラセ111例
阪上[31] 日本 （2014）	亜鉛欠乏性 15例（34.1%） 特発性 24例（54.5%） 薬剤性 5例（11.4%）	味覚障害	44	51.7 ± 15.4歳	73.6	34	24週	82.1	濾紙ディスク味覚検査での改善率は56.8%，自覚スコアでの改善率は63.7%	なし
田中[32] 日本 （2020）	亜鉛欠乏性	味覚障害	49	65.5歳（32〜85歳）	66.9 ± 6.8	50	12〜18週	85.8 ± 18.6	濾紙ディスク検査での有効率は61.2%（30/49），VASスコアでの有効率は67.3%(33/49)	なし
Shintani[33] 日本 （2023）	亜鉛欠乏性	味覚障害	42	73.2 ± 11.3歳	68.3 ± 8.7	50	24週	有意に増加した（数値の記載なし）	投与後12週および24週の酸味と塩味の味覚閾値は投与前と比較して有意に減少した．61.9%（26/42）で投与後12週または24週時点の味覚スコアの合計（甘味，塩味，酸味，苦味）が投与前よりも低下し，味覚の改善がみられた．	プラセボ28例

2024 JSCN ALL Rights Reserved.

表14-6　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（μg/dL）	投与前 投与量（亜鉛量：mg/日）	投与前 投与期間	投与後 血清亜鉛値（μg/dL）	投与後 改善（率）	対照
Nishiyama[35] 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[36] 日本 （2007）	透析	貧血 血清亜鉛低値	21	平成年齢 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[34] 日本 （2009）	慢性腎不全・透析	亜鉛欠乏性 貧血	58	66.9 ± 10.1歳	63.29 ± 9.92	34	12か月	数値の記載なし 図のみ	ヘモグロビン，ヘマトクリットの有意な増加と赤血球の増加．多くの症例でエリスロポエチンが減量できた． 血清亜鉛値は1か月後～12か月まで正常範囲内（80～120μg/dL）を維持	非投与38例
Kobayashi[37] 日本 （2015）	透析（糖尿病1916例，腎不全1916例）	血清亜鉛低値 （65μg/dL未満） 腎性貧血	35	69 ± 10歳	53 ± 6	34	12か月	80 ± 18	エリスロポエチン使用量の減少とエリスロポエチン応答性指数の有意な減少	非投与35例
福井[39] 日本 （2020）	透析	血清亜鉛低値 （80μg/dL未満） 腎性貧血，年齢 30～90歳	143	67.5 ± 12.7歳	54.7 ± 8.2	50	12か月	96.3 ± 26.9	エリスロポエチン使用量の減少とエリスロポエチン応答性指数の有意な減少 アルブミンの有意な増加，食欲不振．味覚異常などの改善	なし
溜井[40] 日本 （2020）	透析	血清亜鉛低値 （80μg/dL未満）	40	74.2歳	58.9 ± 8.8	50	6か月	103.7 ± 23.5	酢酸亜鉛投与3か月で亜鉛欠乏症患者が認められなくなるものの，3割の患者は血清銅が基準値未満となった．また血清銅低下にも関わらず血球減少は認められなかった．	非投与（栄養指導）41例

表14-7　性腺機能低下

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（μg/dL）	投与前 投与量（亜鉛量：mg/日）	投与前 投与期間	投与後 血清亜鉛値（μg/dL）	投与後 改善（率）	対照
Antoniou[41] 米国 （1977）	透析（腎硬化症3，多嚢胞性疾患2，糸球体腎炎2，糖尿病性糸球体硬化症1）	インポテンツ血漿テストステロン，FSH，LHホルモン異常値	4	41～55歳	58～70	22.7 400μg/L （透析液に添加）	経口投与6か月，透析液への添加3～4か月	114～148	経口投与では血漿亜鉛の増加は軽度であったため透析液に添加して継続したところ血漿亜鉛の正常化と性機能の改善が認められた．血漿テストステロン値は増加，FSH，LH値は低下	プラセボ4例
Mahajan[42] 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	プラセボ10例

表14-8　骨粗鬆症

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 血清亜鉛値（μg/dL）	投与前 投与量（亜鉛量：mg/日）	投与前 投与期間	投与後 血清亜鉛値（μg/dL）	投与後 改善（率）	対照
Mahdaviroshan[43] イラン （2013）	骨粗鬆症	血清亜鉛低値	30	59.5 ± 1.9歳	70.5 ± 4.6	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	プラセボ30例
Fung[44] 米国 （2013）	サラセミア	骨量低値 血漿亜鉛低値	24	17.5 ± 5.7歳	79.0 ± 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	プラセボ18例
Sadighi[45] イラン （2008）	外傷性骨折	骨折患者の 血清亜鉛低値 （70.6 ± 3.3μg/dL）	30	平均 30.64歳 （20～50）	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．	プラセボ30例
Nakano[46] 日本 （2021）	骨粗鬆症	血清亜鉛低値	122	74.5 ± 7.1歳	65.2 ± 9	50	12か月	92	腰椎，股関節全置換術，および大腿骨頸部でのBMDの有意な増加を示した	なし

2024 JSCN ALL Rights Reserved.

表14-9　易感染性・感染症

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 血清亜鉛値 (μg/dL)	投与後 投与量 (亜鉛量:mg/日)	投与期間	血清亜鉛値 (μg/dL)	改善(率)	対照
Prasad[47] 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．	プラセボ25例
和田[48] 日本 (2011)	重症心身障害児(者)	下気道感染による発熱	3	30～32歳	59, 37, 54	34～45	1～3年	95, 88, 99	亜鉛投与後，血清亜鉛値が正常化し，感染・発熱はなくなった．	なし
Barnett[49] 米国 (2014)	老人ホームの高齢者	血清亜鉛値が70μg/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．血清亜鉛低値の高齢者の感染症予防に有効と考えられる．	プラセボ15例
Rerksuppaphol[51] タイ (2019)	急性下気道感染症	発熱	32	19か月(10～32か月)	75.0±21.1	30	7日	113.5±29.9	プラセボ群に比べ，亜鉛投与群では発熱時間，入院期間の有意な短縮が認められた．	プラセボ32例
Matsuoka[56] 日本 (2020)	COVID-19	味覚障害，嗅覚障害，脱毛，疲労	120	37.4±12.9	83.7±17.4	100	12週間	記載なし	亜鉛投与は，新型コロナウイルス感染症感染後の疲労や脱毛を改善する可能性がある	プラセボ32例

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[47～49](表14-9)．また，新生児の敗血症患者に亜鉛を投与した論文を対象と比べてメタ分析して入院期間には有意差はなかったが死亡率が有意に減少したと報告されている[50]．急性上気道感染での亜鉛投与効果をメタ分析した結果は，小児では入院日数を短縮できた[51]．一方，成人では，罹患中の重症度スコアや罹患期間には効果がなかったが，予防効果があり，症状解消期間が有意に短かかったと報告されている[52]．また，近年のCOVID-19の世界的流行により，COVID-19感染と血清亜鉛値の関連や亜鉛投与による効果に関する論文が多く発表され，メタ解析もなされている．例えばWuらは[53]，亜鉛欠乏症の合併例では，死亡リスクを増加させると報告したが，また，PubMed,Cochrane,EMBASE等の論文をメタ分析し，死亡率，入院期間，入院のリスク，症状の持続期間などで亜鉛補充の効果はなかったと報告している[54]．一方，Tabatabaeizadehは，PubMed/MedlineおよびGoogle Scholaarから検索した9211の論文を検討し不適切な論文などを除外し3つの論文を検証した．その結果，亜鉛の補充により，死亡率が有意に低下することが報告している[55]．Matsuokaらは，COVID-19感染後の疲労や脱毛を改善する可能性があると報告している[56]．

3. 亜鉛投与による有害事象[57]

亜鉛補充投与で，消化器症状(嘔気，腹痛)，血清膵酵素(アミラーゼ，リパーゼ)上昇はよくみられる有害事象・副作用である．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．血清膵酵素の上昇も全く無症状で，いわゆる急性膵炎ではなく，経過観察だけでよいとされている．

注意すべきことは，亜鉛投与で銅欠乏をきたすことがある．亜鉛の長期大量経口投与は銅の腸管での吸収を阻害するのが原因である．銅欠乏で白血球減少も生じる．投与量は亜鉛として1～3歳で8～24mg/日，成人では110～200mg/日であり，投与期間は1か月～5年であった．

銅欠乏発現時の血清銅値は10μg/dL未満の症例が多く，血清亜鉛値は190～250μg/dLの症例が多かった．これらのことから，血清銅が20～30μg/dL以下，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．血清鉄濃度の減少，血清フェリチン値の低下，血清セルロプラスミン減少によるferroxidase活性の減少などが報告されている．したがって，銅と同様に鉄欠乏に関しても注意する必要がある．

銅欠乏症状・所見が見られた場合，亜鉛を中止しても血清銅や貧血の改善には数か月かかることがある，銅欠乏にはココアを小さじスプーン1～2杯/日投与してもよい(ココアは亜鉛も含有するが，亜鉛と銅の比は7：3.8と亜鉛に比べて銅が著しく多い)．

(児玉浩子)

XII.　亜鉛欠乏の小児科的疾患における意義

要旨

- **亜鉛は小児の成長発達にとって重要な役割を担っている．**
- **亜鉛は，世界的には死亡にもかかわる重要な栄養因子である．**
- **小児の亜鉛の補充は重症感染症の頻度と予後に良い影響をもたらしうる．**
- **亜鉛の欠乏は脳の発達にも影響しうる．**
- **亜鉛はIGF－Iの維持に関与するなど小児の成長には不可欠の要素で，その欠乏により成長障害を起こす．**
- **栄養状態が悪い地域での経口の亜鉛補充は成長障害に対して効果を示している．**

1. はじめに

亜鉛は小児の成長発達にとって重要な役割を担っている微量元素である．

これまでの章で論じられてきたように，亜鉛はALPをはじめとする代謝酵素の機能に必要で多くの蛋白合成に関与し，成長や創傷治癒，腸管粘膜の再生，免疫機能，男性ホルモンの合成などに不可欠の微量元素である．その欠乏の症状は代謝回転が速い組織で見られ成長障害，皮膚炎，創傷治癒の遅延，下痢，性腺機能低下，免疫能の低下などをもたらす．亜鉛はたんぱく摂取量と強く関係し，世界的には低栄養が生じている地域での死亡にもかかわる重要な栄養因子である．亜鉛欠乏を起こしやすい地域での小児の亜鉛の補充は重症感染症の頻度と予後に良い影響をもたらしうる．また，脳の発達にも影響しうる．

2. 亜鉛欠乏を起こす小児の病態

亜鉛は肉やカキなどの貝類に多く含まれ，食事とともに取り入れられ小腸上部で吸収される．吸収率は20～30％で，主に膵液や胆汁分泌で便中に排泄される．小児で亜鉛欠乏を起こし得る要因は以下のようである．

(1)食事性のもの

完全母乳栄養が長期間にわたる場合(離乳食が6か月を超えても始まらない場合[1])，穀類や豆類の表皮に多く含まれるフィチン酸があると亜鉛の吸収が阻害される[2]ことから穀類や豆類を過剰に摂取する状況などがある．神経性痩せ症，偏食などで摂取が少ない．中心静脈栄養中などがある．

(2)吸収障害によるもの

腸管不全による全般的な吸収障害があると亜鉛の吸収も障害される．鉄剤の過剰摂取やフィチン酸で，亜鉛の吸収が阻害される．

2024 JSCN.ALL Rights Reserved.

⑶遺伝的な原因

亜鉛輸送体（トランスポーター）の遺伝子変異により亜鉛欠乏をおこす．

腸性肢端皮膚炎（Acrodermatitis enteropathica）は，常染色体性劣性遺伝であり，ZIP4遺伝子（SLC39A4gene）[3]の変異によって小腸での亜鉛の吸収が阻害される．皮膚炎，脱毛，下痢，白内障などの目の症状，著明な成長障害，性腺発達の遅れ，神経症状，繰り返す感染症などが生じる．

一過性乳児亜鉛欠乏症（Transient neonatal zinc deficiency）は，母親の乳腺組織で母乳中への亜鉛分泌に関わるZnT2遺伝子（SLC30A2）の変異[4]によって，母乳中への亜鉛分泌が阻害され，母乳の亜鉛濃度が低くなり，乳児に亜鉛欠乏症が生じ，皮膚炎や成長障害をおこす．乳児自体は正常であることから離乳食が始まり母乳栄養が終了したら亜鉛欠乏は治癒する．

⑷基礎疾患によるもの

炎症性腸疾患（クローン病および潰瘍性大腸炎）や肝疾患がある．クローン病の2／3で低亜鉛血症を合併している[5]．慢性肝疾患（肝硬変）で，低アルブミン血症に伴って低亜鉛血症を合併する[6]．肝硬変患者では血中アルブミン濃度の低下により，血中でアミノ酸と結合する亜鉛が増加する．アミノ酸と結合した亜鉛は尿中へ排泄されるため，亜鉛の尿中排泄が増加する．また，肝硬変患者では食欲不振による摂取量の低下，あるいは消化管からの吸収の低下により，亜鉛不足状態になる．肝性脳症・認知力の低下の症例において亜鉛補充で改善した報告や肝移植後数日で，尿の排泄の増加と低亜鉛血症が改善する[7]．腸管不全症も亜鉛欠乏を引き起こす[8]．

⑸重症心身障害児者（児）

亜鉛欠乏が起こりやすい[9]．本邦において重症の角膜潰瘍や褥瘡を起こし亜鉛の投与で改善したという報告がある．301名中 115名が低亜鉛血症（<60μg/dL）で，基準値内の対象者は17名のみであった[10]．寝たきり，低 BMI，誤嚥防止術，バルプロ酸内服，低アルブミン値は重症心身障害児（者）の血清亜鉛値低下の関連因子と推測された．

3．亜鉛の小児科的疾患へ意義

⑴身長発育に対する亜鉛の役割

カロリー摂取量とは別にIGF－Iの維持に関与する[11,12]など小児の成長には不可欠の要素で，その欠乏により成長障害を起こす．

低身長症は2018年の診療指針にも取り上げられているが，それを含めて今までの見解として，最初に亜鉛欠乏が鉄欠乏性貧血，肝脾腫，性腺機能低下症を伴った低身長をおこすことが報告[13]された．亜鉛欠乏がIGF-1の産生を低下させ[11]，低身長児に対して亜鉛補充により成長速度が増加した[14]．一方で本邦の特発性低身長89人において低亜鉛血症が48.3％あったがGH/IGF-1系との関連は見いだせなかった[15]．

最近のメタ解析では栄養状態が悪い地域での経口の亜鉛補充は成長障害に対して効果を示している．6か月未満の乳児では　経口の亜鉛補充は成長（身長も体重も）を改善する[16]．6～12か月の乳児においてはタンザニアでの5mgの亜鉛を単独で補充した研究では成長に対しては効果がなかったが総合ビタミン剤との同時投与で体重に良い影響があったとしている[17]．5歳未満では身長促進効果はわずかあり，鉄の補充と一緒で効果が増加する[18]．学童期では身長促進効果はわずかであるが5歳未満より5歳以上で効果があった．ただし銅欠乏に注意を要するとされた[19]．

⑵発達への影響について

メタ解析により，様々な要因を持った集団での解析では，亜鉛補充の認知・運動発達への影響は見いだせていない．しかし乳児期早期や鉄と一緒の補充においては良い影響があることが示された[20]．亜鉛は特に胎児の大脳皮質，海馬，小脳，自律神経系において，正常の神経細胞の形成や移動，髄鞘化，シナプスの形成，γ-アミノ酪酸（Gamma-Aminobutyric acid，GABA）系神経やERK1/2シグナルにおける神経伝達物質の放出の制御に必須であることが示されている[21]．若年者において亜鉛欠乏は学習，注意，記憶，情動においての能力が低下する．

（位田　忍）

XIII．亜鉛欠乏の内科的疾患における意義

要旨

- **亜鉛欠乏が臨床的に意義があることは介入試験により初めて証明される．**
- **肝疾患においては肝性脳症，ウィルス性肝障害の予防，MASLDの炎症，酸化ストレスなどの障害の抑制に亜鉛補充が有効であることが報告されている．**
- **糖尿病の発症および進展，糖尿病患者の脂質異常症，下肢病変の進展，妊娠糖尿病における血糖コントロールに亜鉛補充が有効であることが報告されている．**
- **感染症においてはCOVID-19の発症，重症化，結核症における喀痰塗抹の陰転化，風邪の罹患機関，外傷患者の肺炎，子宮頸部のパピローマウィルス感染，化膿性汗腺について発症抑制に亜鉛補充が有効であると報告されている．**
- **慢性腎臓病，透析患者においては腎性貧血の治療，低栄養および炎症状態の改善，味覚障害，皮膚掻痒感の治療に対して有効性が報告されている．**
- **潰瘍性大腸炎の症状改善に有効であることが報告されている．**

はじめに

様々な内科疾患において低亜鉛血症の合併が指摘されている．2018年の診療指針では肝疾患，糖尿病，炎症性腸疾患，腎疾患などにおける低亜鉛血症の合併が記載された[1]．近年低亜鉛血症の臨床的意義を明らかにすべく，様々な介入試験さらにこれまでの介入試験のメタアナリシスが発表されている．それらのデータを基に主に内科疾患における意義を検証したい．

1．肝疾患

Katayamaら[2]は肝硬変における高アンモニア血症に対する亜鉛補充の効果を検討している．高アンモニア血症を有する肝硬変患者で低亜鉛血症（≦65μg/dL）を有する患者を対象に酢酸亜鉛150mg/日投与群（n=7）とプラセボ群（n=5）とにランダムに群分けし，3か月後に効果を検討した．血清アンモニア値は投与群で有意に低下し，低下率も2か月後で有意に高かった．高アンモニア血症に亜鉛投与が有効であることを示した．

Janyajirawongら[3]は潜在性肝性脳症（Minimal hepatic encephalopathy，MHE）の症状に対する亜鉛補充の効果を検討している．MHE患者69名を亜鉛45 mg 投与群（n=35）とプラセボ群（n=34）に分け，12週間観察した．主要評価項目のnumber connection test part A（NCT-A），number connection test part B（NCT-B），serial dot test（SDT），line tracing test（LTT）digit symbol test（DST）からなるneuropsychometric（NP）testsの開始時からの変化では補充群が有意な改善を認めていた．またSF-36 で測定されるQOLも有意に改善していた．

Kawaguchiら[4]はC型肝炎の進行に対する，分岐鎖アミノ酸（Branched Chain Amino Acid，BCAA）と亜鉛の補充の有効性を検証した．27名のC型肝炎ウィルス感染者に対し6400mg/日のBCAAと10mg/日の亜鉛を補充し60日後にその効果を検証した．対照群は26名のプラセボ投与群である．肝機能の予後規定因子BCAA/チロシン比（BCAA-to-tyrosine ratio，BTR），血中亜鉛値，αフェトプロテイン（α-fetoprotein，AFP）濃度を比較した．補充群ではBTRと血清亜鉛値は上昇したがAFP値に差は認められなかった．しかしながら補充群の層別解析ではAFP値が高い群ほどAFPの低下が認められた．したがってC型肝炎感染患者では亜鉛とBCAAの補充が予後を変え得るとしている．

なお，C型肝炎における亜鉛補充による肝機能改善効果に関しては2018年の診療指針では取り上げられていなかったが，2007年にすでに本邦からRCTの報告がある[5,6]．

Fathiらは[7]肥満に伴うMASLDに対する減量への上乗せ効果を検証した．56名の肥満のMASLD患者をカロリー制限食と亜鉛30mg/日の群（n=28）とカロリー制限食＋プラセボの群（n=28）で分けて，12週間後の効果を検証した．その結果，亜鉛投与群では血中亜鉛値は有意に上昇し，肝酵素ALT，γGTPは有意に低下し，腹囲は有意に減少した，エコー上の脂肪肝指数は変化がなかったが，有効性が部分的に証明された．同様のプロトコール[8]で，同じグループは，56名の肥満のMASLD患者をカロリー制限食と亜鉛30mg/日の群（n=29）とカロリー制限食＋プラセボの群（n=27）で分けて，12週間後の効果を検証した．血中インスリン濃度，インス

2024 JSCN.ALL Rights Reserved

リン抵抗性指数(Homeostasis model assessment-Insulin Resistance，HOMA-IR)，酸化ストレスの指数である血中SOD1濃度や マロンジアルデヒド(Malondialdhyde，MDA)濃度も有意に低下した．治療群では空腹時血糖，HbA1c，血清脂質値には差がなかった．

Nicollら[9]はアルコール肝障害に対する様々な栄養素の補充効果に関するメタアナリシスを報告した．1950年から2021年の報告を検索し，亜鉛の補充に関する論文は8つ認められたが，補充の有効性は認められなかった．唯一マグネシウムのみが肝障害の進行を抑制することが示された．

Shenら[10]のメタアナリシスでは肝硬変患者の肝性脳症に対する亜鉛補充療法の効果を検証している．2018年までの4つの無作為比較試験(Randamized controlled trial，RCT)で247名の患者に関して検討期間が3～6か月の試験を解析したところ，亜鉛とラクツロース(下剤)の併用は単独よりnumber connection testが有意に改善した．しかしながらdigit symbol testでは差がなく，血中アンモニア濃度，入院期間などに差を認めなかった．亜鉛の軽度の脳症への効果が部分的であるが証明された．

Diglioら[11]のメタアナリシスでは13のRCTで1315名のあらゆる種類の肝疾患患者での亜鉛補充の有用性について検討している．6つのC型肝炎治療に関する研究ではウィルス消失については相対危険率0.83で有意差はなく，3つの肝性脳症に関する研究では相対危険率0.66で有意な有効性が示された．肝硬変の進行に関する4つの研究では血清アルブミン値の低下に関する効果は認められなかった．

Tanら[12]は肝硬変の予後に亜鉛補充が影響を与えるかメタアナリシスを行った．2020年までで，死亡率，肝硬変の重症度をアウトカムにしたRCTを4つ抽出，解析した．亜鉛投与量は3.4～214mg/日であったが，6か月の死亡率はプラセボ群と差がなかった．充分な研究がなかったとも考えられた．

以上，亜鉛補充の効果は肝性脳症，ウィルス性肝障害の予防，MASLDの炎症，酸化ストレスなどの障害の抑制に有効であることが確立している．

2. 糖尿病

糖尿病に対する亜鉛補充の効果に関して多くのRCT，メタアナリシスが報告されている．まず，境界型糖尿病の患者に対し糖尿病発症抑制効果を認めるかどうかについてJayawardenaら[13]はprediabetes(糖尿病発症前)の患者を対象としたRCTを集め解析した．亜鉛20～30mg/日の投与で他の栄養素に加え亜鉛を追加投与した群の方が空腹時血糖，経口ブドウ糖負荷試験(Oral Glucose Tolerance Test，OGTT)2時間値は追加なしの群より有意に改善したことが示された．さらに脂質の改善がすべてのRCTで認められた．糖尿病の有無に関係なく，肥満患者における亜鉛補充の効果についてYangら[14]は，12のRCT，651名の肥満患者に関するメタアナリシスを報告しており，亜鉛投与はコントロール群と比べ空腹時血糖，OGTT 2時間値，HbA1c，HOMA-IRを改善した．サブグループ解析ではアジア人，亜鉛のみの補充，30mg以上の高用量，糖尿病の合併においてより有効性が高いことも明らかとなった．すでに2型糖尿病と診断されている患者に対する亜鉛の追加による血糖コントロール改善効果も検証されている．Wangら[15]は14のRCT，897名の患者を含めたメタアナリシスで，空腹時血糖とHOMA-IRの低下を認めている．Wang ら[16]のメタアナリシスでは32のRCT，14か国からなる1700人の患者のデータを集計し，空腹時血糖，HOMA-IR，食後2時間値，HbA1c，C反応性たんぱく質(C-reactive protein，CRP)がすべて低下しており，発症進展の抑制効果が期待できると結論している．糖尿病に合併する脂質代謝異常も亜鉛補充が改善することもメタアナリシスで示されている[17~22]．最新のもでは2022年の9月までで脂質代謝に対する効果を検討した14のRCT，1067名の2型糖尿病患者を対象にしたメタアナリシスが報告されており，亜鉛補充群は非補充群に比べ総コレステロール値，LDLコレステロール値，中性脂肪値の有意な低下，HDLコレステロール値の有意な上昇を認めている[21]．

亜鉛補充療法が有効である疾患として妊娠糖尿病が考えられている．Liら[23]のメタアナリシスでは5つのRCTで 263 名の妊娠糖尿病患者に関する解析が行われ，コントロール群と比べ空腹時血糖，インスリン値，QUICK値(インスリン抵抗性の指数)の改善が認められている．いくつかのRCTが最近報告され[24, 25]，233mgのグルコン酸亜鉛(30mgの亜鉛を含む)による糖代謝の改善や，酸化ストレスの改善が報告されているが，出産に関する転帰への効果は認められていない．

糖尿病は下肢病変を合併し，その際抗酸化作用，さらに皮膚再生作用を持つ亜鉛の補充効果が期待されている．Momen-Heravi Mら[26]は220mg硫酸亜鉛(亜鉛50mgを含む)の12週間の投与はプラセボ群と比べ，下肢潰瘍の深さ，広さともに有意に改善したことを報告している．さらに糖代謝，脂質代謝，炎症反応，酸化ストレスすべてを低下させたことを報告している．糖尿病の下肢潰瘍病変に関する栄養学的な介入の有効性については2020年のCochrane Database Syst Rev.[27]にメタアナリシスが報告されており，20gたんぱく質 200kcalの補助栄養剤にビタミン，微量元素の補充，アルギニン＋グルタミン＋β-ヒドロキシ酪酸補充，220mg硫酸亜鉛(50mgの亜鉛)，250mg の酸化マグネシウム，1000mg/日のω3脂肪酸，マグネシウムとビタミンEの合剤，ビタミンDの補充は潰瘍治癒に対する有効性は証明されなかった．

亜鉛はインスリンの分泌，グルカゴンの膵臓からの分泌に影響することが知られているが，健常人に対する1か月間の亜鉛投与は空腹時のインスリン濃度，HOMR-IRなどに影響を及ぼさなかった[28]．また1年間30mgの亜鉛の投与は空腹時のグルカゴン濃度，ブドウ糖濃度，インスリン負荷に対するグルカゴン分泌に影響を与えなかった[29]．

3. 感染症

亜鉛は抗炎症，抗酸化作用があり，感染症の補助治療として注目されている．いくつかの感染症に関しての亜鉛補充の有効性について述べる．

⑴COVID-19

COVID-19患者は様々な栄養障害があることが知られている．Akhtarら[30]のメタアナリシスでは亜鉛も健常人より低値となっていることを示している．その後亜鉛補充療法のCOVID-19への有効性が検証された．残念ながら初期の検討を基にしたメタアナリシスでは亜鉛補充の有効性は認められなかった[31~34]．しかしながら亜鉛50mg/日補充の研究ではCRPの有意な低下が認められた[34]．その後Tabatabaeizadehら[36]のメタアナリシスでは死亡率の有意な低下が明らかになり，Ben Abdallahら[37]のRCTでも亜鉛15mg/日15日間の投与が30日間の死亡率，ICU入室率を低下させ，有症状期間を短縮させることが示された．最新の検討でも2020年1月から2022年8月までの9つのRCTで院内死亡率が有意に低下することが示され，有効性は確立しつつある．

(2) 結核症

結核症の補助療法として栄養補充が有効かどうか解析されている．2016年のCochrane Database Syst Rev.[38]では35のRCT，8283名の患者について解析し，様々な栄養素について検討しているが，有効性は亜鉛補充も含め認められていない．その一方で2022年のWagnewら[39]のメタアナリシスでは9つのRCT，1375名の患者を対象とした解析が行われ，亜鉛とビタミンAの併用は喀痰塗抹の陰性化が早くなったが，予後に影響を与えなかった．以上より亜鉛補充の結核症での有効性は確立していない．

(3) HIV感染症

HIV感染症では慢性炎症に伴う低栄養状態を呈する．したがって，栄養補助療法の生命予後への好影響が期待される．2017年のCochrane Database Syst Rev.[40]では2010年から2016年のmicornutrients補充療法の33のRCT，10,325名のHIV患者に関する解析が行われたが，有効なものはなかった．しかしながら，Hadadiら[41]はセレン(200μg/日)，亜鉛(50mg/日)そしてプラセボの3群からなる6か月のRCTを行ったところ，亜鉛群でHIV患者の日和見感染の発生が減少したことを報告している．その一方で，亜鉛30mg/日の1年間補充でも生命予後，CD4陽性細胞 数，心血管事故などへの影響は全くなかったとも報告されている[42]．HIV感染症に対する効果は限定的と考えられる．

⑷呼吸器感染症

Wangら[43]は10のRCTを解析し，亜鉛補充が風邪の罹病期間を2.25日減らすことを報告している．Abioyeら[44]はメタアナリシスで上気道感染に対し，危険率は

2024 JSCN.ALL Rights Reserved.

変えないが亜鉛補充が罹病期間を減らすことを報告している．Huangら[45]のメタアナリシスでは亜鉛補充は外傷で入院した患者の死亡率や入院期間を改善しないが肺炎の発症を抑制することが示されている．

(5)その他の感染症

Ayatollahiら[46]は子宮頸がんの原因の一つとなるパピローマウィルスの子宮頸部での感染を3か月の亜鉛補充が抑制することをRCTにて明らかにした．化膿性汗腺炎(Hidradenitis suppurativa，HS)は皮膚の感染症で嚢胞を形成し難治となる．非薬理学的な治療法すなわち栄養療法，運動療法なども治療選択に挙がっている．2020年および2023年の2つのメタアナリシスよりその補助療法として亜鉛補充療法の有効性が証明されている[47,48]．熱帯マラリアの補助療法としてmicronutrientの補充療法があるが，Kotepuiら[49]はメタアナリシスによりRCTと患者を解析し，亜鉛補充単独では感染の抑制効果はないが，ビタミンなどの他の栄養素との複合で罹患の危険率を低下させることが示された．

4. 慢性腎臓病，透析患者

慢性腎臓病(Chronic kidney disease，CKD)，腹膜および血液透析患者において血清亜鉛濃度が健常人と比較して低下していることは知られているが，その臨床的意義については十分明らかになっていない．しかも補充により慢性腎臓病の発症および進行が抑制されるというデータはまだ報告されていない．しかしながら腎不全に伴う症状に対する効果について近年いくつかの補充療法のRCTやメタアナリシスが報告されている．

腎性貧血は透析患者の合併症として重要である．腎臓でのエリスロポエチン産生の低下以外の要因も存在する．これまで2つのRCTで亜鉛補充が腎性貧血治療に有効であることが示されている．Kobayashiら[50]は血清亜鉛低値群(<65μg/dL)にポラプレジンク(34mg亜鉛含有)を投与する群のほうが対照群と比べてエリスロポエチン投与量が減少し，エリスロポエチン抵抗指数(Erythropoietin resistance index，ERI)が低下することを報告している．鉄欠乏も腎性貧血の一因となっているが，亜鉛をはじめとし，ビタミンC，葉酸，グルコン酸銅，グルコン酸亜鉛，セレノメチオニンも含んだ合剤が鉄剤単独よりも貧血を改善したと報告されている[51]．

亜鉛補充が血液透析患者の栄養状態を改善することも示されている．Wangら[52]は血液透析患者を対象とした15のRCTを解析し，亜鉛補充が食事量を増加させ，CRPを低下させ，酸化ストレスのマーカーであるMDAやSODの値を改善することを報告している．サブグループ解析では治療期間が長い程有効であることを明らかにしている．

亜鉛は舌味蕾の細胞維持に関与し，味覚に係ることが知られている．CKD，透析患者に限定した検討ではないが2014年のCochrane Database Syst Rev.[53]では9つのRCT，566名の味覚異常患者に対する亜鉛補充の効果を検討している．そのサブ解析で血清亜鉛低値の患者や小児の腎不全患者において有効性を認めている．Mozaffarら[54]の2023年のメタアナリシスでは12のRCT，938名の味覚異常患者に関して解析され，亜鉛補充は原発性の味覚異常患者や亜鉛欠乏患者に有効であり，特に慢性腎不全患者において有効でその際の用法は6か月以上，亜鉛にして68から86.7mg/日の投与が必要であるとしている．

CKDおよび透析患者は皮膚掻痒症を合併することが多く，患者の生活の質(Quality of life，QOL)を低下させる．2020年のCochrane Database Syst Rev.[55]ではCKD，透析患者の掻痒感を対象にした臨床試験に関する解析が行われている．58の論文，3285名の患者に関しメタアナリシスが行われた．経口のモンテルカスト，硫酸亜鉛，経皮カプサイシンなどが痒み軽減に有効であることが示されている．Yeamら[56]のメタアナリシスでも尿毒症性掻痒感に関して，代替療法を中心に針治療，指圧などの補完医療そして亜鉛補充に関しての34のRCT，21の治療に関して解析を行っている．針治療，指圧，経皮カプサイシンが有効であり，ω3脂肪酸，亜鉛補充も限定的であるが有効としている．

CKDおよび透析患者は慢性炎症状態であり，これが低栄養や，心血管事故，サルコペニ，アフレイルに関与していることが知られている．亜鉛は抗炎症効果を有するとされており，亜鉛補充の抗炎症効果が検証されている．CKD，透析患者を対象とした検討ではないがMousaviら[57]は2017年迄の亜鉛補充による炎症反応および酸化ストレスへの効果に関する8のRCTを解析し，CRPの有意な低下を報告している．サブグループ解析では亜鉛50mg/日の投与，腎不全患者において特に有効であるとしている．そして腎不全患者に限った解析でも上述のように栄養状態との関連での炎症，酸化ストレスを軽減していることもメタアナリシスで示されている[58]．

5. 炎症性腸疾患

1990年代において3つの介入研究が報告されているが，この10年間ではRCTは2つしかなく，メタアナリシスは報告されていない．de Mouraら[59]は潰瘍性大腸炎の患者にグルコン酸亜鉛を60日間投与し(n=23)，プラセボ群(n=18)と比較した．投与群ではIL-2とIL-10の血中濃度が有意に低下しているとともに，栄養状態の改善と排便回数，腸管出血，内視鏡所見，医師の診察からなる臨床指数であるMayoスコアの改善が認められた．Rossiら[60]のシステマティック・レビューによれば，97の臨床試験を解析し，亜鉛補充は下痢が強い症例で特に有効性があるとしている．

（脇野　修）

表15　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)	−	1.5★	−	−	1.5★	−
6～11(月)	−	2.0★	−	−	2.0★	−
1～2(歳)	2.5	3.5	−	2.0	3.0	−
3～5(歳)	3.0	4.0	−	2.5	3.5	−
6～7(歳)	3.5	5.0	−	3.0	4.5	−
8～9(歳)	4.0	5.5	−	4.0	5.5	−
10～11(歳)	5.5	8.0	−	5.5	7.5	−
12～14(歳)	7.0	8.5	−	6.5	8.5	−
15～17(歳)	8.5	10.0	−	6.0	8.0	−
18～29(歳)	7.5	9.0	40	6.0	7.5	35
30～49(歳)	8.0	9.5	45	6.5	8.0	35
50～64(歳)	8.0	9.5	45	6.5	8.0	35
65～74(歳)	7.5	9.0	45	6.5	7.5	35
75以上	7.5	9.0	40	6.0	7.0	35
妊婦(付加量)　初期				+0.0	+0.0	−
中期・後期				+2.0	+2.0	−
授乳婦(付加量)				+2.5	+3.0	−

★：目安量　　日本人の食事摂取基準2025年版より引用

2024 JSCN.ALL Rights Reserved.

XIV.　亜鉛投与過剰による障害

要旨

- **日本人食事摂取基準によると，耐用上限量については男性で40～45mg／日（ただし75歳以上は40mg/日），女性では35mg／日である．しかしながら十分な報告がないため，小児および乳児の耐容上限量と妊婦および授乳婦の特別な耐容上限量は設定されていない．**
- **亜鉛の過剰摂取は，銅の吸収阻害による銅欠乏および銅欠乏症がもたらすSOD活性の低下，鉄の吸収阻害が原因の貧血，胃の不快感などを起こす．**

1.　亜鉛の体内分布と1日摂取に推奨量について

亜鉛（Zn）は体内に約2,000mg 存在し，主に骨格筋，骨，歯，毛髪，皮膚，肝臓，脳，腎臓，白血球および精巣などに分布する．亜鉛は，NADHデヒドロゲナーゼ，RNAポリメラーゼおよびDNAポリメラーゼ，DNA転写因子の他，ALP，SOD，および炭酸脱水素酵素など，数百におよぶ酵素の成分である．日本人の食事摂取基準2025によると，亜鉛の推奨量は成人では男性9.0～9.5mg/日，女性では7.0～8.0mg/日であるが，妊娠期間が進むにつれて血清亜鉛濃度が低下することから妊婦では+2mg，また母乳中の亜鉛濃度は分娩後に日数とともに低下することから+3mgとされている（表15）[1]．

2.　亜鉛過剰症とその回避

(1) 日本人の亜鉛摂取量の現況と耐容上限摂取量

令和元年11月に実施した「国民健康・栄養調査」の結果[2]によると，亜鉛の1歳以上での平均摂取量は男性で9.2mg/日（成人でも9.2mg/日），女性で7.7mg/日（成人でも7.7mg/日）であった．一方で，日本人食事摂取基準によると，耐容上限量については男性で40～45mg／日（ただし75歳以上は40mg/日），女性では30～35mg／日（ただし75歳以上は30mg/日）である．しかしながら十分な報告がないため，小児および乳児の耐容上限量と妊婦および授乳婦の特別な耐容上限量は設定されていない．

(2) 亜鉛過剰症の症状

大量の亜鉛の継続的摂取は，銅の吸収阻害による銅欠乏および銅欠乏症がもたらすSOD活性の低下[3]，鉄の吸収阻害が原因の貧血[4]，胃の不快感[5]などを起こす．アメリカ人女性（25～40歳）において，亜鉛サプリメント50mg/日の12週間継続使用が血清HDLコレステロール値の低下[6]，10週間継続使用が血清フェリチン値，ヘマトクリット値と赤血球SOD活性の低下，血清亜鉛値の増加[7]を引き起こしている．亜鉛の過剰摂取は，鉄の吸収を阻害して鉄欠乏性貧血を引き起こす．

過剰摂取が引き起こす急性の亜鉛中毒として，胃の不快感や吐き気，嘔吐，めまいなどがあり，慢性亜鉛中毒としては胃に関する症状の他に，銅欠乏病態として神経障害および免疫力の低下などがある．その他として，真鍮鋳工熱（brass-founders' ague）または亜鉛性振戦（zinc shake）とも呼ばれる金属フューム熱が，産業性の酸化亜鉛の蒸気を吸入することによって生じ，その結果，発熱，呼吸困難，悪心，倦怠感，および筋肉痛が生じる．発症は通常，曝露後4～12時間である．症状は，亜鉛がない環境で12～24時間過ごすと通常は消失する[8]．このような異常な発熱症状は亜鉛だけでなく，カドミウム，鉄，アルミニウムなどの金属の曝露でも生じる．

（吉田　博）

略語一覧

ADH	Alcohol dehydrogenase	アルコール脱水素酵素
AE	Acrodermatitis enteropathica	腸性肢端皮膚炎
AFP	α-fetoprotein	αフェトプロテイン
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALS	Amyotrophic lateral sclerosis	筋委縮性側索硬化症
ATP	Adenosine triphosphate	アデノシン三リン酸
baPWV	brachial-ankle pulse wave velocity	上腕足首間脈波伝播速度
BCAA	Branched Chain Amino Acid	分岐鎖アミノ酸
BMI	Body Mass Index	体格指数
BNP	B-type（Brain）Natriuretic Peptide	B型（脳性）ナトリウム利尿ペプチド
BTR	BCAA-to-tyrosine ratio	BCAA/チロシン比
CKD	Chronic kidney disease	慢性腎臓病
CRP	C-reactive protein	C反応性たんぱく質
DAAs	Direct-acting antiviral agents	直接作用型抗ウイルス薬
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	糸球体ろ過量推算値
EGFR	Epidermal growth factor receptor	上皮成長因子受容体
ERI	Erythropoietin resistance index	エリスロポエチン抵抗指数
GABA	Gamma-Aminobutyric acid	γ-アミノ酪酸
GH	Growth hormone	成長ホルモン
HbA1c	Glycohemoglobin A1c	グリコヘモグロビンA1c
HOMA-IR	Homeostasis model assessment-Insulin Resistance	インスリン抵抗性指数
HS	Hidradenitis suppurativa	化膿性汗腺炎
IFN-γ	Interferon-γ	インターフェロン-ガンマ
IGFBP-3	Insulin-like growth factor-binding protein-3	インスリン様成長因子結合タンパク質-3
IGF-I	Insulin-like growth factor-I	インスリン様成長因子-I
IL-2	Interleukin-2	インターロイキン-2
IMT	Intima-media thickness	内膜・中膜肥厚
LID	Levodopa-induced dyskinesia	L-ドパ誘発性ジスキネジア
MDA	Malondialdhyde	マロンジアルデヒド
MELD	Mayo End Stage Liver Disease	−
MHE	Minimal hepatic encephalopathy	潜在性肝性脳症
MT	Metallothionein	メタロチオネイン

2024 JSCN.ALL Rights Reserved.

MTF-1	Metal-responsive transcription factor-1	重金属依存性転写因子 -1
MUST	Malnutrition universal screening tool	栄養スクリーニングツール
MASLD	Metabolic Dysfunction Associated Steatotic Liver Disease	代謝機能障害関連脂肪性肝疾患
NTD	Neural tube defects	神経管閉鎖障害
OGTT	Oral Glucose Tolerance Test	経口ブドウ糖負荷試験
OTC	Ornithine transcarbamylase	オルニチントランスカルバミラーゼ
PD	Parkinson disease	パーキンソン病
QOL	Quality of Life	生活の質
QUICKI	Quantitative insulin sensitivity check index	−
RA	Rheumatoid arthritis	関節リウマチ
RCT	Randamized controlled trial	無作為比較試験
RLS	Restless leg syndrome	レストレスレッグス症候群
SALT	Severity of alopecia tool	−
SB	Spina bifida	二分脊椎
SOD	Super oxide dismutase	スーパーオキシドジスムターゼ
SRT	Salty taste recognition threshold	食塩味覚閾値
TGF-β	Transforming growth factor-β	形質転換増殖因子 - ベータ
TIBC	Total iron binding capacity	総鉄結合能
TNZD	Transient neonatal zinc deficiency	一過性乳児亜鉛欠乏症
TPN	Total parenteral nutrition	中心静脈栄養
VSD	Ventricular septum defect	心室中隔欠損症
ZIP	Zrt-Irt-like protein	Zrt-Irt 様タンパク質
ZnT	Zn transporter	Zn 輸送体

COI

脇野修：原稿について開示すべきCOIなし
児玉浩子：所属「帝京平成大学 栄養・発育研究講座」は
　　ノーベルファーマ株式会社の寄付講座である.
原　貴史：原稿について開示すべきCOIなし
深田俊幸：原稿について開示すべきCOIなし
神戸大朋：原稿について開示すべきCOIなし
佐々木雅也：原稿について開示すべきCOIなし
位田忍：原稿について開示すべきCOIなし
吉田博：原稿について開示すべきCOIなし

文　献

Ⅰ．亜鉛の吸収・体内動態・排泄

1) Lee HH, Prasad AS, Brewer GJ, et al.：Zinc absorption in human small intestine. *Am J Physiol*, **256**：G87-91（1989）
2) Krebs NF：Overview of zinc absorption and excretion in the human gastrointestinal tract. *J Nutr*, **130**：1374S-7S（2000）
3) Tapiero H, Tew KD：Trace elements in human physiology and pathology：zinc and metallothioneins. *Biomed Pharmacother*, **57**：399-411（2003）
4) Lichten LA, Cousins RJ：Mammalian zinc transporters: nutritional and physiologic regulation. *Annu Rev Nutr*, **29**：153–76（2009）
5) Yu YY, Kirschke CP, Huang L：Immunohistochemical analysis of ZnT 1, 4, 5, 6, and 7 in the mouse gastrointestinal tract. *J Histochem Cytochem*, **55**：223–34（2007）
6) Cousins RJ：Gastrointestinal factors influencing zinc absorption and homeostasis. *Int J Vitam Nutr Res*, **80**：243-8（2010）
7) Wang X, Zhou B：Dietary zinc absorption; A play of Zips and ZnTs in the gut. *IUBMB Life*. **62**：176-82（2010）
8) Pécoud A, Donzel P, Schelling JL：Effect of foodstuffs on the absorption of zinc sulfate. *Clin Pharmacol Ther*, **17**：469-74（1975）
9) Walravens PA, Hambidge KM：Growth of infants fed a zinc supplemented formula. *Am J Clin Nutr*, 29：1114-21（1976）
10) Spencer H, Asmussen CR, Holtzman RB, et al.：Metabolic balances of cadmium, copper, manganese, and zinc in man. *Am J Clin Nutr*, **32**：1867-75（1979）
11) 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**：561-6（1992）
12) Harzer G, Kauer H：Binding of zinc to casein. *Am J Clin Nutr*, **35**：981-7（1982）
13) Flanagan PR, Cluett J, Chamberlain MJ, et al.：Dualisotope method for determination of human zinc absorption: the use of a test meal of turkey meat. *J Nutr*, **115**：111-22（1985）
14) Lykken GI, Mahalko J, Johnson PE, et al.：Effect of browned and unbrowned corn products intrinsically labeled with 65Zn on absorption of 65Zn in humans. *J Nutr*, **116**：795-801（1986）
15) Lönnerdal B：Dietary factors influencing zinc absorption. *J Nutr*, **130**：1378S-83S（2000）
16) Aamodt RL, Rumble WF, Johnston GS, et al.：Zinc metabolism in humans after oral and intravenous administration of Zn-69m. *Am J Clin Nutr*, **32**：559-69（1979）
17) Nève J, Hanocq M, Peretz A, et al.：Pharmacokinetic study of orally administered zinc in humans: evidence for an enteral recirculation. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*, **16**：315-23（1991）
18) Sturniolo GC, Montino MC, Rossetto L, et al.：Inhibition of gastric acid secretion reduces zinc absorption in man. *J Am Coll Nutr*, **10**：372-5（1991）
19) Palmiter RD, Huang L：Efflux and compartmentalization of zinc by members of the SLC30family of solute carriers. *Pflugers Arch*, **447**：744-51（2004）
20) Eide DJ：The SLC39 family of metal ion transporters. *Pflugers Arch*, **447**：796-800（2004）
21) 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）
22) 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）
23) Hara T, Takeda TA, Takagishi T, et al.：Physiological roles of zinc transporters: molecular and genetic importance in zinc homeostasis. *J Physiol Sci*, **67**：283-301（2017）
24) Jeong J, Eide DJ：The SLC39 family of zinc transporters. *Mol Aspects Med*, **34**：612-9（2013）
25) Wastney ME, Aamodt RL, Rumble WF, et al.：Kinetic analysis of zinc metabolism and its regulation in normal humans. *Am J Physiol*, **251**：R398-408（1986）
26) Aggett PJ：Aspects of neonatal metabolism of trace metals. *Acta Paediatr Suppl*, **402**：75-82（1994）
27) Hambidge KM, Casey CE, Krebs NF：Zinc. Trace Elements in Human and Animal Nutrition. Mertz W ed, 5th Ed, *Academic Press*, *New York*, 1-137（1986）
28) Forssén A：Inorganic elements in the human body. I. Occurrence of Ba, Br, Ca, Cd, Cs, Cu, K, Mn, Ni, Sn, Sr, Y and Zn in the human body. *Ann Med Exp Biol Fenn*, **50**：99-162（1972）
29) Yukawa M, Amano K, Suzuki-Yasumoto M, et al.：Distribution of trace elements in the human body determined by neutron activation analysis. *Arch Environ Health*, **35**：36-44（1980）
30) Prasad AS, Oberleas D：Binding of zinc to amino acids and serum proteins in vitro. *J Lab Clin Med*, **76**：416-25（1970）
31) Giroux EL, Durieux M, Schechter PJ：A study of zinc distribution in human serum. *Bioinorg Chem*, **5**：211-8（1976）
32) Smith KT, Cousins RJ：Quantitative aspects of zinc absorption by isolated, vascularly perfused rat intestine. *J Nutr*, **110**：316-23（1980）

2024 JSCN ALL Rights Reserved

33) Bentley PJ, Grubb BR, Bentley PJ, et al.: Experimental dietary hyperzincemia tissue disposition of excess zinc in rabbits. *Trace Elements in Medicine*, **8**:202-8(1991)
34) Allen JG, Masters HG, Peet RL, et al.:Zinc toxicity in ruminants. *J Comp Pathol*, **93**:363-77(1983)
35) Schiffer RB, Sunderman FW, Baggs RB, et al.: The effects of exposure to dietary nickel and zinc upon humoral and cellular immunity in SJL mice. *J Neuroimmunol*, **34**:229-39(1991)
36) James LF, Lazar VA, Binns W:Effects of sublethal doses of certain minerals on pregnantewes and fetal development. *Am J Vet Res*, **27**:132-5(1966)
37) Beer WH, Johnson RF, Guentzel MN, et al.:Human placental transfer of zinc:normal characteristics and role of ethanol. *Alcohol Clin Exp Res*, **16**:98-105(1992)
38) Centeno JA, Pestaner JP, Nieves S, et al.:The assessment of trace element and toxic metal levels in human placental tissues. Metal Ions in Biology and Medicine, Collery P, Corbella J, Domingo JL, Etienne JC, Uobel JM, eds, John Libbey Eurotext, Paris, 4th Ed, 522-4(1996)
39) Halsted JA, Smith JC, Irwin MI:A conspectus of research on zinc requirements of man. *J Nutr*, **104**: 345-78(1974)
40) Elinder CG, Kjellström T, Linnman L, et al.: Urinary excretion of cadmium and zinc among persons from Sweden. *Environ Res*, **15**:473-84(1978)
41) Milne DB, Canfield WK, Mahalko JR, et al.: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**:181-6(1983)
42) Davies NT:Studies on the absorption of zinc by rat intestine. *Br J Nutr*, **43**:189-203(1980)
43) Matseshe JW, Phillips SF, Malagelada JR, et al.: Recovery of dietary iron and zinc from the proximal intestine of healthy man: studies of different meals and supplements. *Am J Clin Nutr*, **33**:1946-53(1980)
44) Johnson WT, Evans GW:Tissue uptake of zinc in rats following the administration of zinc dipicolinate or zinc histidinate. *J Nutr*, **112**:914-9(1982)
45) Spencer H, Rosoff B, Feldstein A, et al.: Metabolism of Zinc- 65 in Man. *Radiation Research*, **24**:432- 45(1965)
46) Davies NT, Nightingale R:The effects of phytate on intestinal absorption and secretion of zinc, and wholebody retention of Zn, copper, iron and manganese in rats. *Br J Nutr*, **34**:243-58(1975)
47) Foster DM, Aamodt RL, Henkin RI, et al.: Zinc metabolism in humans: a kinetic model. *Am J Physiol*, **237**:R340-9(1979)
48) Coppen DE, Davies NT:Studies on the effects of dietary zinc dose on 65Zn absorption in vivo and on the effects of Zn status on 65Zn absorption and body loss in young rats. *Br J Nutr*, **57**:35-44(1987)

II. 亜鉛の推奨量・摂取量

1) 厚生労働省：日本人の食事摂取基準（2025年版）策定検討会報告書．https://www.mhlw.go.jp/content/10904750/001316585.pdf(2024年11月14日閲覧)
2) 厚生労働省：令和元年　国民健康・栄養調査報告．https://www.mhlw.go.jp/content/ 001066903.pdf(2024年11月14日閲覧)

Ⅲ. 亜鉛の働き

1) Chausmer AB:Zinc, insulin and diabetes. *J Am Coll Nutr*, **17**:109-15(1998)
2) Christian P, West Jr KP:Interactions between zinc and vitamin A: an update. *Am J Clin Nutr*, **68**: 435S-41S(1998)
3) Schölmerich J, Löhle E, Köttgen E, et al.: Zinc and vitamin A deficiency in liver cirrhosis. *Hepatogastroenterology*, **30**:119-25(1983)
4) McCall KA, Huang C, Fierke CA:Function andmechanism of zinc metalloenzymes. *J Nutr*, **130**: 1437S-46S(2000)
5) Walsh CT, Sandstead HH, Prasad AS, et al.:Zinc: health effects and research priorities for the 1990s. *Environ Health Perspect*, **102** Suppl 2:5-46(1994)
6) Rabbani P, Prasad AS:Plasma ammonia and liver ornithine transcarbamoylase activity in zinc-deficient rats. *Am J Physiol*, **235**:E203-6(1978)
7) Riggio O, Merli M, Capocaccia L, et al.:Zinc supplementation reduce sbloodammonia and increases liver ornithine transcarbamylase activity in experimental cirrhosis. *Hepatology*, **16**:785-9(1992)
8) 片山和宏:肝性脳症・高アンモニア血症に対する亜鉛補充療法―慢性肝疾患における亜鉛の意義．医学のあゆみ，**240**:759-64(2012)

IV. 亜鉛欠乏の頻度

1) Kodama H, Tanaka M, Naito Y, et al.:Japan's Practical Guidelines for Zinc Deficiency with a Particular Focus on Taste Disorders, Inflammatory Bowel Disease, and Liver Cirrhosis. *Int J Mol Sci*, **21**:2941(2020)
2) 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)
3) 上瀬英彦:在宅高齢者と亜鉛．臨床栄養, **99**:59-64(2001)
4) 吉永眞人，池田裕子，樽井里佳，他:当院健診受診者における血中亜鉛濃度の世代別 調査について．総合健診．**46**:273-5(2019)
5) 山下千知，氏家真二，稲田義信，他:汎用亜鉛測定試薬「アキュラスオート Zn」の基本性能評価と年齢階層別亜鉛濃度分布について．医療と検査機器・試薬，**32**: 431-8(2009)
6) 宮田　學，熊谷俊一，佐治英郎，他:比色法による血清亜鉛基準値．亜鉛栄養治療，**11**:299-307(2021)
7) Yasuda H, Tsutsui T:Infants and elderlies are susceptible to zinc deficiency. *Sci Rep*, **6**:21850(2016)
8) Wessells KR, Brown KH:Estimating the global prevalence of zinc deficiency: results based on zinc availability in national food supplies and the prevalence of stunting. *PLoS One*, **7**:e50568(2012)
9) Kumssa DB, Joy EJ, Ander EL, et al.:Dietary calcium and zinc deficiency risks are decreasing but remain prevalent. *Sci Rep*, **5**:10974(2015)

V. 亜鉛欠乏の病態

1) Inoue Y, Hasegawa S, Ban S, et al.:ZIP2 Protein, a Zinc Transporter, Is Associated with Keratinocyte Differentiation. *J Biol Chem*, **289**:21451-62(2014)
2) 児玉浩子，小川英伸，元山華穂子，他:亜鉛欠乏症－乳幼児から成人まで－．小児科，**55**:341-8(2014)
3) Kawamura T, Ogawa Y, Nakamura Y, et al.: Severe dermatitis with loss of epidermal Langerhans cells in human and mouse zinc deficiency. *J Clin Invest*, **122**:722-32(2012)
4) Takeda TA, Miyazaki S, Kobayashi M, et al.: Zinc deficiency causes delayed ATP clearance and adenosine generation in rats and cell culture models. *Commun Biol*, **1**:113(2018)
5) Ogawa Y, Kawamura T, Shimada S:Zinc and skin biology. *Arch Biochem Biophys*, **611**:113-9(2016)
6) Tanimura N, Liao R, Wilson GM, et al.:GATA/Heme Multi-omics Reveals a Trace Metal-Dependent Cellular Differentiation Mechanism. *Dev Cell*, **46**: 581-94(2018)
7) 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**:2035-8(2006)
8) Fukushima T, Horike H, Fujiki S, et al.:Zinc deficiency anemia and effects of zinc therapy in maintenance hemodialysis patients. *Ther Apher Dial*, **13**:213-9(2009)
9) Xia J, Browning JD, O'Dell BL:Decreased plasma membrane thiol concentration is associated with increased osmotic fragility of erythrocytes in zinc-deficient rats. *J Nutr*, **129**:814-9(1999)
10) 池田稔，生井明浩:味覚障害と亜鉛欠乏．*Biomed Res Trace Elements*, **18**:10-4(2007)
11) 駒井三千夫，後藤知子，大日向耕作，他:味覚機能への亜鉛酵素「炭酸脱水酵素」の寄与．*Biomed Res Trace Elements*, **21**:38-42(2010)
12) Kinomoto T, Sawada M, Ohnishi Y, et al.:Effects of polaprezinc on morphological change of the tongue in zinc-deficient rats. *J Oral Pathol Med*, **39**:617-23(2010)
13) 田中真琴:味覚障害の診療の基本とその実践．日本耳鼻咽喉科学会会報，**122**:1279-84(2019)
14) 児玉浩子:栄養と成長．小児内科，**35**,386-9(2003)
15) Cesur Y, Yordaman N, Dogan M:Serum insulin-like growth factor-I and insulin-like growth factor binding protein-3 levels in children with zinc deficiency and the effect of zinc supplementation on these parameters. *J Pediatr Endocrinol Metab*, **22**:1137-43(2009)
16) Hamza RT, Hamed AI, Sallam MT:Effect of zinc supplementation on growth hormone-insulin growth factor axis in short Egyptian children with zinc deficiency. *Ital J Pediatr*, **38**:21(2012)
17) Salgueiro MJ, Zubillaga MB, Lysionek AE, et al.: The role of zinc in the growth and development of children. *Nutrition*, **18**:510-9(2002)
18) Sauer AK, Vela H, Vela G, et al.:Zinc Deficiency in Men Over 50 and Its Implications in Prostate Disorders. *Front Oncol*, **10**:1293(2020)
19) Taravati A, Tohidi F:Association between seminal plasma zinc level and asthenozoospermia: a metaanalysis study. *Andrologia*, **48**:646-53(2016)
20) Chia SE, Ong CN, Chua LH, et al.:Comparison of zinc concentrations in blood and seminal plasma and the various sperm parameters between fertile and infertile men. *J Androl*, **21**:53-7(2000)
21) Merker HJ, Gunther T:Testis damage induced by zinc deficiency in rats. *J Trace Elem Med Biol*, **11**: 19-22(1997)
22) Kumari D, Nair N, Bedwal RS:Dietary zinc deficiency and testicular apoptosis. Handbook of Fertility: Nutrition, Diet, Lifestyle and Reproductive Health, Watson RR ed, *Academic Press*, *New York*, 341-53(2015)
23) Omu AE, Al-Azemi MK, Al-Maghrebi M, et al.: Molecular basis for the effects of zinc deficiency on spermatogenesis: An experimental study in the Sprague-dawley rat model. *Indian J Urol*, **31**:57-64(2015)
24) Levenson CW:Zinc regulation of food intake: new insights on the role of neuropeptide Y. *Nutr Rev*, **61**:247-9(2003)
25) 駒井三千夫，後藤知子，大日向耕作，他:消化管亜鉛シ

2024 JSPEN ALL Rights Reserved.

グナルによる食欲亢進作用のメカニズム．薬学雑誌，**138**：1011-6（2018）
26）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）
27）Elmes ME，Jones JG：Ultrastructural changes in the small intestine of zinc deficient rats．*J Pathol*，**130**：37-43（1980）
28）Van Wouwe JP：Clinical and laboratory diagnosis of acrodermatitis enteropathica．*Eur J Pediatr*，**149**：2-8（1989）
29）Maverakis E，Fung MA，Lynch PJ，et al.：Acrodermatitis enteropathica and an overview of zinc metabolism. *J Am Acad Dermatol*, **56**：116-24（2007）
30）Black RE：Zinc deficiency, infectious disease and mortality in the developing world．*J Nutr*，**133**：1485S-9S（2003）
31）Bhutta ZA，Black RE，Brown KH，et al.：Prevention of diarrhea and pneumonia by zinc supplementation in children in developing countries: pooled analysis of randomized controlled trials. Zinc Investigators' Collaborative Group．*J Pediatr*，**135**：689-97（1999）
32）Roy SK，Behrens RH，Haider R，et al.：Impact of zinc supplementation on intestinal permeability in Bangladeshi children with acute diarrhoea and persistent diarrhoea syndrome．*J Pediatr Gastroenterol Nutr*，**15**：289-296（1992）
33）Hoque KM，Sarker R，Guggino SE，et al.：A new insight into pathophysiological mechanisms of zinc in diarrhea．*Ann N Y Acad Sci*，**1165**：279-284（2009）
34）Prasad AS：Zinc in human health: effect of zinc on immune cells．*Nmol Med*，**14**：353-357（2008）
35）Hambidge M：Human zinc deficiency．*J Nutr*，**130**：1344S-9S（2000）.
36）Fischer Walker C，Black RE：Zinc and the risk for infectious disease．*Annu Rev Nutr*，**24**：255-75（2004）
37）O' Connor JP，Kanjilal D，Teitelbaum M，et al.：Zinc as a Therapeutic Agent in Bone Regeneration. *Materials*（*Basel*），**13**：2211（2020）
38）MacDonald RS：The role of zinc in growth and cell proliferation．*J Nutr*，**130**：1500S-8S（2000）
39）Herzberg M，Foldes J，Steinberg R，et al.：Zinc excretion in osteoporotic women. *J Bone Miner Res*, **5**：251-7（1990）
40）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**：703-10（2012）
41）Lansdown AB，Mirastschijski U，Stubbs N，et al.：Zinc in wound healing: theoretical, experimental, and clinical aspects．*Wound Repair Regen*，**15**：2-16（2007）
42）Nishida K，Hasegawa A，Yamasaki S，et al.：Mast cells play role in wound healing through the ZnT2/GPR39/IL-6 axis．*Sci Rep*，**9**：10842（2019）
43）Prasad AS：Effects of zinc deficiency on Th 1 and Th2 cytokine shifts．*J Infect Dis*，**182** Suppl 1：S62-8（2000）
44）Wessels I，Maywald M，Rink L：Zinc as a Gatekeeper of Immune Function．*Nutrients*，**9**：1286（2017）
45）Prasad AS，Beck FW，Bao B，et al.：Zinc supplementation decreases incidence of infections in the elderly: effect of zinc on generation of cytokines and oxidative stress．*Am J Clin Nutr*, **85**：837-44（2007）
46）Ukita T，Oidov B，Kawada E，et al.：Serum zinc deficiency increases susceptibility to infection in older patients who have long-term hospitalizations. *Biomed Res Trace Elements*，**19**：260-4（2008）
47）Shankar AH，Prasad AS：Zinc and immune function: the biological basis of altered resistance to infection. *Am J Clin Nutr*，**68**：447S-63S（1998）
48）Jothimani D，Kailasam E，Danielraj S，et al.：COVID-19: Poor outcomes in patients with zinc Deficiency. *Int J Infect Dis*，**100**：343-9（2020）
49）Yasui Y，Yasui H，Suzuki K，et al.：Analysis of the predictive factors for a critical illness of COVID-19 during treatment - relationship between serum zinc level and critical illness of COVID-19．*Int J Infect Dis*，**100**：230-6（2020）
50）Wu JY，Hsu WH，Tsai YW，et al.：The association between zinc deficiency, and clinical outcomes of COVID-19．*J Infect*，**87**：e63-7（2023）

Ⅵ．亜鉛欠乏の要因

1）Maverakis E，Fung MA，Lynch PJ，et al.：Acrodermatitis enteropathica and an overview of zinc metabolism．*J Am Acad Dermatol*，**56**：116- 24（2007）
2）Nakano H，Nakamura Y，Kawamura T，et al.：Novel and recurrent nonsense mutation of the SLC39A4 gene in Japanese patients with acrodermatitis enteropathica．*Br J Dermatol*，**161**：184-6（2009）
3）Itsumura N，Inamo Y，Okazaki F，et al.：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）
4）Itabashi K，Saito T，Ogawa Y，et al.：Incidence and predicting factors of hypozincemia in very-low-birthweight infants at near-term postmenstrual age．*Biol Neonate*，**83**：235-40（2003）

5）児玉浩子，小川英伸，元山華穂子，他：亜鉛欠乏症－乳幼児から成人まで－．小児科，**55**：341-8（2014）
6）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）
7）上瀬英彦：在宅高齢者と亜鉛．臨床栄養，**99**：59-64（2001）
8）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＞　https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/dl/kenkou_eiyou_chousa_tokubetsushuukei_ninpu_h19.pdf（2024 年 11 月 14 日閲覧）
9）Reinhold JG，Nasr K，Lahimgarzadeh A，et al.：Effects of purified phytate and phytate-rich bread upon metabolism of zinc, calcium, phosphorus and nitrogen in man．*Lancet*，**1**：283-8（1973）
10）Solomons NW，Jacob RA，Pineda O，et al.：Studies on the bioavailability of zinc in man. II. Absorption of zinc from organic and inorganic sources．*J Lab Clin Med*，**94**：335-43（1979）
11）Oeishiegel FJ，Brewer GJ：Abdsorption of phamecologic doses of zinc. Zinc Metabalism: Current Aspects in Health and Disease．Brewer GJ，Prasad AS eds，Alan R. Lis，NY，299-311（1977）
12）芝崎本実，野治　香，松田依果，他：亜鉛吸収に及ぼす食品の影響．日本消化吸収学会誌．**45**：23（2022）
13）Nishiyama S，Inomoto T，Nakamura T，et al.：Zinc status relates to hematological deficits in women endurance runners．*J Am Coll Nutr*，**15**：359-63（1996）
14）西山宗六：血液疾患と亜鉛－とくにスポーツ競技者の亜鉛欠乏性貧血について－．治療，**87**（別冊）：27-31（2005）
15）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）
16）Chiba M，Katayama K，Takeda R，et al.：Diuretics aggravate zinc deficiency in patients with liver cirrhosis by increasing zinc excretion in urine．*Hepatol Res*，**43**：365-373（2013）
17）片山和宏：肝硬変における亜鉛代謝：利尿剤に注目して．日門亢会誌，**21**：110-2（2015）
18）Sengupta S，Wroblewski K，Aronsohn A，et al.：Screening for zinc deficiency in patients with cirrhosis: When should we start? *Dig Dis Sci*，**60**：3130-5（2015）
19）森山光彦，松村　寛，田中直英，他：C 型慢性肝疾患における亜鉛代謝．*Biomed Res Trace Elements*，**18**：20-5（2007）
20）Iwata K，Enomoto H，Nishiguchi S，et al.：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**：147-52（2014）
21）Kang YJ，Zhou Z：Zinc prevention and treatment of alcoholic liver disease．*Mol Aspects Med*，**26**：391-404（2005）
22）Ito T，Ishigami M，Ishizu Y，et.al：Correlation of serum zinc levels with pathological and laboratory findings in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, **32**：748-53,（2020）
23）板東　浩：糖尿病と亜鉛．治療，**87**（別冊）：77-82（2005）
24）Walter RM，Uriu-Hare JM，Olin KL，et al.：Copper, zinc, manganese, and magnesium status and complication of diabetes mellitus．*Diabetes Care*，**14**：1050-6（1991）
25）McClain C，Soutor C，Zieve L：Zinc deficiency: Acomplication of Crohn's disease．*Gastroenterology*，**78**：272-9（1980）
26）Sturniolo GC，Molokhia MM，Shields R，et al.：Zinc absorption in Crohn's disease．Gut，21：387-391（1980）
27）西田憲一，八尾恒良，都筑脩三：Crohn 病の低亜鉛血症に関する検討．日消誌，**82**：424-33（1985）
28）Naber THJ，Van den Hamer CJA，Baadenhuysen H，et al.：The value of methods to determine zinc deficiency in patients with Crohn's disease．*Scand J Gastroenetrol*，**33**：514-22（1998）
29）川口素世，伊藤秀一，中村伸也，他：潰瘍性大腸炎に対する高カロリー輸液管理中に発症した亜鉛欠乏性皮膚炎の 1 例．消化器科，**18**：562-8（1994）
30）Siva S，Rubin DT，Gulotta G，et al.：Zinc deficiency is associated with poor clinical outcomes in patients with inflammatory bowel disease．*Inflamm Bowel Dis*，**23**：152-7（2017）
31）Zupo R，Sila A，Castellana F，et al.：Prevalence of zinc deficiency in inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis．*Nutrients*，**14**：4052（2022）
32）Makhlough A，Makhlough M，Shokrzadeh M，et al.：Comparing the levels of trace elements in patients with diabetic nephropathy and healthy individuals．*Nephro Urol Mon*，**7**：e28576（2015）
33）岩崎滋樹：腎不全と亜鉛．治療，**87**（別冊）：32-35（2005）
34）Mahajan SK，Bowersox EM，Rye DL，et al.：Factors underlying abnormal zinc metabolism in uremia．*Kidney Int*，**36**（Suppl 27）：269-73（1989）
35）岡村聡之，高城慶衣子，竹中恒夫，他：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**：427-33（2014）
36）Rosenblum H，Wessler JD，Gupta A，et al.：Zinc deficiency and heart failure: A systematic review of the current literature．*J Cardiac Failure*，**26**：180-9（2020）
37）Yu X，Huang L，Zhao J，et al.：The relationship between serum zinc level and heart failure: A metaanalysis．*BioMed Res Int*，2739014（2018）

2024 JSCN.ALL Rights Reserved.

38) Tanita A, Namiuchi S, Onodera K, et al.:Serum zinc concentration in patients with myocardial infarction: a retrospective study. *BMC Cardiovasc Disord*, **24**:107(2024)
39) Yokokawa H, Morita Y, Hamada I, et al.:Demographic and clinical characteristics of patients with zinc deficiency: analysis of a nationwide Japanese medical claims database. *Sci Rep*, **2**:2791(2024)
40) Swardfager W, Herrmann N, Mazereeuw G, et al.:Zinc in depression: A meta-analysis. *Biol Psychiatry*, **74**:872-8(2013)
41) Joe P, Petrilli M, Malaspina D, et al.:Zinc in schizophrenia: A meta-analysis. *General Hospital Psychiatry*, **53**:19-24(2018)
42) 西野雅人, 稲田成作, 道廣　岳, 他:大腿骨近位部骨折周術期における血清亜鉛値の変動. 骨折, **45**:714-7(2023)
43) Koyama A, Kodama A, Tsuruoka T, et al.:Zinc deficiency and clinical outcome after infrainguinal bypass grafting for critical limb ischemia. *Circ Rep*, **2**:167-73(2020)
44) Takishita C, Nagakawa Y, Osakabe H, et al.:Significance of zinc replacement therapy after pancreaticoduodenectomy. *Anticancer Res*, **42**:5833-7(2022)
45) Iseki M, Mizuma M, Aoki S, et al.:What is the impact of zinc deficiency for pancreatectomies in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma? *Pancreatology*, **22**:270-6(2022)
46) 冨田　寛:薬剤性味覚障害. 味覚障害の全貌, 冨田　寛(著), 診断と治療社, 東京, 316-45(2011)
47) 花田勝美, 川口陽子, 橋本　功, 他:後天的亜鉛欠乏症における皮膚病変. 西日本皮膚科, **41**:1079-87(1979)
48) 森山光彦, 村松　寛, 田中直秀, 他:C型慢性肝疾患における亜鉛代謝. *Biomed Res Trace Elements*, **18**:20-5(2007)
49) 海津未希子, 小松浩子:化学療法による味覚変化が栄養とQOLに与える影響:－システマティックレビューー. 日がん看会誌, **132**:1-11(2018)

Ⅶ. 亜鉛欠乏の症状

1) Prasad AS, Halsted JA, Nadimi M:Syndrome of iron deficiency anemia, hepatosplenomegaly, hypogonadism, dwarfism and geophagia. *Am J Med*, **31**:532-46(1961)
2) 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**:146-52(2015)
3) Zou P, Du Y, Yang C, et al.:Trace element zinc and skin disorders. *Frontiers in Medicine*, **9**:1093868(2022)
4) 岡田　淳, 小酒井　望, 只野寿太郎, 他:褥瘡患者における血清亜鉛の動態. 微量金属代謝, **1**:43-7(1975)
5) Nakamura N, Sekiguchi A, Ogawa Y, et al.:Zinc deficiency exacerbates pressure ulcers by increasing oxidative stress and ATP in the skin. *J Dermatology Sci*, **95**:62-9(2019)
6) 花田勝美, 羽田知子, 山本雅章, 他:2, 3皮膚 疾患に対する亜鉛療法の試み. 西日本皮膚科, **44**:202-7(1982)
7) Tasaki M, Hanada K, Hashimoto I:Analyses of serum copper and zinc levels and copper/zinc ratios in skin diseases. *J Dermatol*, **20**:21-4(1993)
8) Kil MS, Kim CW, Kim SS:Analysis of serum zinc and copper concentrations in hair loss. *Ann Dermatol*, **25**:405-9(2013)
9) Park H, Kim CW, Kim SS, et al.:The therapeutic effect and the changed serum zinc level after zinc supplementation in alopecia areata patients who had a low serum zinc level. *Ann Dermatol*, **21**:142-6(2009)
10) alosevic J, Gajic-Vejlic M, Misovic JL, et al.:Serum zinc concentration in patients with alopecia areata. *Acta Derm Venereol*, **103**:adv13358(2023)
11) Kaji M, Gotoh M, Takagi Y, et al.: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**:388-91(1998)
12) Nakamura T, Nishiyama S, Futagoishi-Suginohara Y, et al.:Mild to moderate zinc deficiency in short children:effect of zinc supplementation on linear growth velocity. *J Pediatr*, **123**:65-9(1993)
13) 加賀文彩, 志賀勝秋, 泉　陽一, 他: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. 成長科学協会 研究年報, 31:101-5(2008)
14) 八木澤裕美, 庄野哲夫, 東海林宏道, 他: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)
15) Yoshida K, Urakami T, Kuwabara R, et al.:Zinc deficiency in Japanese children with idiopathic short stature. *J Pediatr Endocriol Metab*, **32**:1083-7(2019)
16) 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)
17) Kaji M:Zinc in endocrinology. *Int Pediatr*, **16**:131-7(2001)
18) Kumari D, Nair N, Bedwal RS:Dietary zinc deficiency and testicular apoptosis. Handbook of Fertility: Nutrition, Diet, Lifestyle and Reproductive Health, Watson RR ed, *Academic Press*, *New York*, 341-53(2015)

19) Kumari D, Nair N, Bedwal RS:Protein carbonyl, 3β-, and 17β-hydroxysteroid dehydrogenases in testes and serum FSH, LH, and testosterone levels in zinc deficient Wistar rats. *Biofactors*, **38**:234-9(2012)
20) 任　智美:味覚障害の診断と治療. 日本耳鼻咽喉科学会会報, **122**:738-43(2019)
21) Ikeda M, Aiba T, Ikui A, et al.:Taste disorders: a survey of the examination methods and treatments used in Japan. *Acta Oto-Laryngol*, **125**:1203-10(2005)
22) 池田　稔:味覚障害と亜鉛. 治療, **87**:21-6(2005)
23) Asaoka D, Takeda T, Inami Y, et al.:The association between frailty and abdominal symptoms: A hospitalbased cross-sectional study. *Internal Med*, **59**:1677-85(2020)

Ⅷ. 亜鉛欠乏合併各種疾患のイベントリスク・予後

1) Ananthakrishnan AN, Khalili H, Song M, et al.:Zinc intake and risk of Crohn's disease and ulcerative colitis: a prospective cohort study. *Int J Epidemiol*, **44**:1995-2005(2015)
2) Soinio M, Marniemi J, Laakso M, et al.:Serum zinc level and coronary heart disease events in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, **30**:523-8(2007)
3) Imai K, Beppu T, Yamao T, et al.:Clinicopathological and prognostic significance of preoperative serum zinc status in patients with hepatocellular carcinoma after initial hepatectomy. *Ann Surg Oncol*, **21**:3817-26(2014)
4) Epstein MM, Kasperzyk JL, Andrén O, et al.:Dietary zinc and prostate cancer survival in Swedish cohort. *Am J Clin Nutr*, **93**:586-93(2011)
5) Liu B, Cai ZQ, Zhou YM:Deficient zinc levels and myocardial infarction: association between deficient zinc levels and myocardial infarction: a meta-analysis. *Biol Trace Elem Res*, **165**:41-50(2015)
6) Dziedzic EA, Gasior JS, Tuzimek A, et al.:Relationship between Copper, Zinc, and Copper-to-Zinc Ratio in Hair and Severity of Coronary Artery Disease according to the SYNTAX Score. *Biology (Basel)*, **12**:1407(2023)
7) Kārberg K, Forbes A, Lember M:Raised dietary Zn : Cu ratio increases the risk of atherosclerosis in type 2 diabetes. *Clin Nutr ESPEN*, **50**:218-24(2022)
8) Ishioka K, Hidaka S, Fujiwara N, et al.:Association between zinc deficiency and aorta stiffness in non-diabetic hemodialysis patients. *PLoS One*, **18**:e0268875(2023)
9) Zhu Y, Xu C, Zhang Y, et al.:Associations of trace elements in blood with the risk of isolated ventricular septum defects and abnormal cardiac structure in children. *Environ Sci Pollut Res Int*, **26**:10037-43(2019)
10) Demircan K, Chillon TS, Bracken T, et al.:Association of COVID-19 mortality with serum selenium, zinc and copper: Six observational studies across Europe. *Front Immunol*, **13**:1022673(2022)
11) Chillon TS, Maares M, Demircan K, et al.:Serum Free Zinc Is Associated With Vaccination Response to SARS-CoV-2. *Front Immunol*, **13**:906551(2022)
12) Herrera-Quintana L, Vázquez-Lorente H, Gamarra-Morales Y, et al.:Evolution of Status of Trace Elements and Metallothioneins in Patients with COVID-19: Relationship with Clinical, Biochemical, and Inflammatory Parameters. *Metabolites*, **13**:931(2023)
13) Du Laing G, Petrovic M, Lachat C, et al.:Course and Survival of COVID-19 Patients with Comorbidities in Relation to the Trace Element Status at Hospital Admission. *Nutrients*, **13**:3304(2021)
14) Saka Y, Naruse T, Matsumoto J, et al.:Low Serum Zinc Concentration Is Associated With Infection Particularly in Patients With Stage 5 Chronic Kidney Disease Medicated with Proton Pump Inhibitors. *J Ren Nutr*, **31**:579-85(2021)
15) Ma Y, Shen X, Zhang D:The Relationship between Serum Zinc Level and Preeclampsia: A Meta-Analysis. *Nutrients*, **7**:7806-20(2015)
16) Sparling TM, Nesbitt RC, Henschke N, et al.:Nutrients and perinatal depression: a systematic review. *J Nutr Sci*, **6**:e61(2017)
17) Yıldırım E, Apaydın H:Zinc and Magnesium Levels of Pregnant Women with Restless Leg Syndrome and Their Relationship with Anxiety: A Case-Control Study. *Biol Trace Elem Res*, **199**:1674-85(2021)
18) Ni W, Yang W, Yu J, et al.:Association between selected essential trace element concentrations in umbilical cord and risk for cleft lip with or without cleft palate: A case-control study. *Sci Total Environ*, **661**:196-202(2019)
19) Yan L, Wang B, Li Z, et al.:Association of essential trace metals in maternal hair with the risk of neural tube defects in offspring. *Birth Defects Res*, **109**:234-43(2017)
20) Liu M, Jin L, Yu J, et al.:Essential trace elements in umbilical cord tissue and risk for neural tube defects. *Reprod Toxicol*, **98**:149-56(2020)
21) Zheng J, Mao X, Ling J, et al.:Low serum levels of zinc, copper, and iron as risk factors for osteoporosis: a meta-analysis. *Biol Trace Elem Res*, **160**:15-23(2014)
22) Ullah Z, Ullah MI, Hussain S, et al.:Determination of Serum Trace Elements(Zn, Cu and Fe)in Pakistani Patients with Rheumatoid Arthritis. *Biol Trace Elem Res*, **175**:10-6(2017)

2024 JSCNM All Rights Reserved.

23) Abdallah AAM, Abdelrahman MM, Attia HMAS, et al.:Decreased Serum zinc, selenium, and vitamin E as possible risk factors of hepatic fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. *Nutr Health*, **22**:2601060221103032(2022)
24) Ito T, Ishigami M, Ishizu Y, et al.:Serum Nutritional Markers as Prognostic Factors for Hepati 2c and Extrahepatic Carcinogenesis in Japanese Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Nutr Cancer*, **72**:884-91(2020)
25) Ko YL, Morihara D, Shibata K, et al.:Factors Attenuating Zinc Deficiency Improvement in Direct-Acting Antiviral Agent-Treated Chronic Hepatitis C Virus Infection. *Nutrients*, **10**:1620(2018)
26) Hamasaki H, Kawashima Y, Yanai H:Serum Zn/Cu Ratio Is Associated with Renal Function, Glycemic Control, and Metabolic Parameters in Japanese Patients with and without Type 2 Diabetes: A Crosssectional Study. *Front Endocrinol*(*Lausanne*), **7**:147(2016)
27) Valera P, Zavattari P, Sanna A, et al.:Zinc and Other Metals Deficiencies and Risk of Type 1 Diabetes: An Ecological Study in the High Risk Sardinia Island. *PLoS One*, **10**:e0141262(2015)
28) Tokuyama A, Kanda E, Itano S, et al.:Effect of zinc deficiency on chronic kidney disease progression and effect modification by hypoalbuminemia. *PLoS One*, **16**:e0251554(2021)
29) Chen F, Wang J, Chen J, et al.:Serum copper and zinc levels and the risk of oral cancer: A new insight based on large-scale case-control study. *Oral Dis*, **25**:80-6(2019)
30) Yanagisawa H, Kawashima T, Miyazawa M, et al.:Validity of the copper/zinc ratio as a diagnostic marker for taste disorders associated with zinc deficiency. *J Trace Elem Med Biol*, **36**:80-3(2016)
31) Kim JE, Lee HS, Jang W:Serum zinc deficiency is a potential risk factor for the occurrence of levodopainduced dyskinesia in drug-naive Parkinson's disease. *Front Aging Neurosci*, **15**:1282367(2023)
32) Lee J, Park S, Jang W:Serum zinc deficiency could be associated with dementia conversion in Parkinson's disease. *Front Aging Neurosci*, **15**:1132907(2023)
33) Peters TL, Beard JD, Umbach DM, et al.:Blood levels of trace metals and amyotrophic lateral sclerosis. *Neurotoxicology*, **54**:119-26(2016)
34) Markiewicz-Żukowska R, Gutowska A, Borawska MH:Serum zinc concentrations correlate with mental and physical status of nursing home residents. *PLoS One*, **10**:e0117257(2015)
35) Kvamme JM, Grønli O, Jacobsen BK, et al.:Risk of malnutrition and zinc deficiency in community-living elderly men and women: the Tromsø Study. *Public Health Nutr*, **18**:1907-13(2015)

Ⅸ．亜鉛欠乏の診断のための検査

1) Hotz C, Peerson JM, Brown KH:Suggested lower cutoffs of serum zinc concentrations for assessing zinc status: reanalysis of the second National Health and Nutrition Examination Survey data(1976-1980). *Am J Clin Nutr*, **78**:756-64(2003)
2) Kogirima M, Kurasawa R, Kubori S, et al.:Ratio of low serum zinc levels in elderly Japanese people living in the central part of Japan. *Eur J Clin Nutr*, **61**:375-81(2007)
3) 小児基準値研究班:日本人小児の臨床検査基準値　小児基準値研究班編．日本公衆衛生協会，東京（1996）
4) 児玉浩子，板倉弘重，大森啓充，他　日本臨床栄養学会ミネラル栄養部会:亜鉛欠乏症の診療指針 2018. 日本臨床栄養学会雑誌．**40**:120-67(2018)
5) Nakamura T, Nishiyama S, Futagoishi-Suginohara Y, et al.:Mild to moderate zinc deficiency in short children: effect of zinc supplementation on linear growth velocity. *J Pediatr*, **123**:65-9(1993)
6) Kaji M, Gotoh M, Takagi Y, et al.: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**:388-91(1998)
7) 倉澤隆平:症状から診る多彩な亜鉛欠乏症の診断と治療 - 味覚障害，食欲不振，舌痛症および多大な皮膚症状・疾患を中心として．日本医事新報, No4856:37-44(2017)
8) Orbak R, Cicek Y, Tezel A, et al.:Effects of zinc treatment in patients with recurrent aphthous stomatitis. *Dent Mater J*, **22**:21-9(2003)
9) Rerksuppaphol S, Rerksuppaphol L:A randomized controlled trial of chelated zinc for prevention of the common cold in Thai school children. *Paediatr Int Child Health*, **33**:145-50(2013)
10) Nakano M, Nakamura Y, Miyazaki A, et al.:Zinc pharmacotherapy for elderly osteoporotic patients with zinc deficiency in a clinical setting. *Nutrients*, **13**:1814(2021)
11) Matsuoka N, Mizutani T, Kawakami K:Symptom profile of patients with post-COVID-19 conditions and influencing factors for recovery. *J Clin Med Res*, **15**:116-26(2023)
12) 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, 19 th Ed., McGraw Hill, New York, 96e-9–96e-10(2015)
13) Zinc deficiency-Symptoms, diagnosis and treatment. BMJ Best Practice. https://bestpractice.bmj.com/info/(2023/10/20 閲覧)
14) Tsutsumi R, Ohashi K, Tsutsumi YM, et al.:Albumin-normalized serum zinc: a clinically useful parameter for detecting taste impairment in patients undergoing dialysis. *Nutrition Research*, **34**:11-6(2014)
15) Louise H Jørgensen, Mia D. Sørensen, Mette M. Lauridsen, et al.:Albumin-corrected Zn and available free Zn-binding capacity as indicators of Zn status – potential for clinical implementation. *Scandinavian J Clin Lab Invest*, **82**:261-6(2022)
16) Hedegaard CV, Soerensen MD, Jørgensen LH, et al.:Investigating hypozincemia and validity of plasma zinc measurements in infected patients. *Scand J Clin Lab Invest*, **82**:371-7(2022)
17) 川口雅功，山原邦浩，英　肇，他:Nutrition Support Team 対象患者における血清亜鉛値と栄養指標パラメータ，褥瘡との関連についての検討．亜鉛栄養治療，**6**:73-80(2016)
18) 橋本彩子，神戸大朋:消化管での亜鉛吸収機構に着目した亜鉛栄養の改善．*Trace Nutrient Research*, **38**:85-90(2021)
19) 川口　充，澤木康平，大久保みざわ，他:薬物治療と口腔内障害．日薬理誌（Folia Pharmacol. Jpn.）．**127**:447-53(2006)
20) 片山和宏:肝硬変診療における亜鉛の意義．亜鉛栄養治療，9:414(2018)
21) 永野伸郎，伊藤恭子，大石裕子，他:透析患者の血清亜鉛濃度分布の実態―低亜鉛血症と関連する因子―．透析会誌，**51**:369-377(2018)
22) 安藤翔治，春日典子，緒方優子:血清アルカリホスファターゼ値は亜鉛欠乏の指標にならない～亜鉛欠乏の指標における検討～．日本病態栄養学会誌，**26**:185-193(2023)
23) 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**:335–7(2003)

Ⅹ．亜鉛欠乏症の診断

なし

Ⅺ．亜鉛欠乏症の治療

1) 厚生労働省:微量ミネラル．日本人の食事摂取基準(2025年版）策定検討会報告書，313–73(2024)．https://www.mhlw.go.jp/content/10904750/001316585.pdf(2024年12月14日閲覧)
2) Nakamura T, Nishiyama S, Futagoishi-Suginohara Y, et al.:Mild to moderate zinc deficiency in short children: effect of zinc supplementation on linear growth velocity. *J Pediatr*, **123**:65-9(1993)
3) Kaji M, Gotoh M, Takagi Y, et al.: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)
4) Nishi Y, Hatano S, Aihara K, et al.:Transient partial growth hormone deficiency due to zinc deficiency. *J Am Coll Nutr*, **8**:93-7(1989)
5) 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)
6) Brown KH, Peerson JM, Rivera J, et al.: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**:1062-71(2002)
7) 嶋岡正利:低亜鉛母乳による獲得性腸性肢端皮膚炎．皮膚病診療，**24**:865-8(2002)
8) 中山文子，小田裕次郎，瀬戸山　充，他:低亜鉛母乳による腸性肢端皮膚炎．皮膚病診療，25:303-306(2003)
9) 中村吏江，鼻岡佳子，森本謙一，他: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)
10) Topal AA, Dhurat RS, Nayak CS:Zinc responsive acrodermatitis in nephrotic syndrome: A rare presentation. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*, **78**:122-3(2012)
11) Shahsavari D, Ahmed Z, Karikkineth A, et al.:Zincdeficiency acrodermatitis in a patient with chronic alcoholism and gastric bypass: a case report. *J Community Hosp Intern Med Perspect*, **4**:24707(2014)
12) Tohyama M, Sakaguchi C, Nishina T, et al.:Possible involvement of zinc deficiency in epidermal growth factor receptor inhibitor-induced xerotic dermatitis. *J Dermatol*, **48**:1579-83(2021)
13) Hung YT, Chung WH, Chen CB:Zinc supplementation for epidermal growth factor receptor inhibitor-related periocular dermatitis. *Dermatitis*, **34**:454-5(2022)
14) 米良ゆかり，児浦純義，橋口貴樹，他:膵癌全摘術後に発症した腸性肢端皮膚炎の１例．西日本皮膚科，**69**:28-30(2007)
15) 吉村和弘，名嘉眞武国，安元慎一郎，他: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)
16) 田村利和，福田　洋，岡田憲三，他:高カロリー輸液施行中に亜鉛欠乏症をきたしたクローン病の３例．大腸肛門誌，**37**:132-7(1984)
17) 佐伯圭介，西本正賢，山本信二，他:中心静脈栄養施行

2024 JSCNALL Rights Reserved.

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**:675-7(1993)
18) Maverakis E, Fung MA, Lynch PJ, et al.:Acrodermatitis enteropathica and an overview of zinc metabolism. *J Am Acad Dermatol*, **56**:116- 24 (2007)
19) Kumar P, Lal NR, Mondal AK, et al.:Zinc and skin: A brief summary. *Dermatology Online J*, **18**:1 (2012)
20) 浅野道子，奥田諭吉，平野国美，他:重篤な亜鉛欠乏症を呈した膵性糖尿病の1症例. 糖尿病, **38**:517-22(1995)
21) 堀　仁子，橋本喜夫，飯塚　一:亜鉛欠乏の関与が考えられた再発性アフタ性口内炎．臨床皮膚科，**61**:880-2 (2007)
22) Orbak R, Cicek Y, Tezel A, et al.:Effects of zinc treatment in patients with recurrent aphthous stomatitis. *Dental Mater J*, **22**:21-9(2003)
23) 花田勝美，羽田知子，山本雅章，他: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**:202-7(1982)
24) Park H, Kim CW, Kim SS, et al.:The therapeutic effect and the changed serum zinc level after zinc supplementation in alopecia areata patients who had a low serum zinc level, *Ann Dermatol*, **21**:142-6(2009)
25) 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)
26) Betsy A, Binitha MP, Sarita S:Zinc deficiency associated with hypothyroidism: An overlooked cause of severe alopecia. *Int J Trichol*, **5**:40-2(2013)
27) Alhaj E, Alhaj N, Alhaj NE:Diffuse alopecia in a child due to dietary zinc deficiency. *Skinmed*, **6**:199-200(2007)
28) Mahajan SK, Prasad AS, Lambujon J, et al.:Improvement of uremic hypogeusia by zinc: a doubleblind study. *Am J Clin Nutr*, **33**:1517-21(1980)
29) Heckmann SM, Hujoel P, Habiger S, et al.:Zinc gluconate in the treatment of dysgeusia--a randomized clinical trial. *J Dent Res*, **84**:35-8(2005)
30) 池田　稔，黒野祐一，井之口　昭，他:プラセボ対照無作為化試験による亜鉛欠乏性または特発性味覚障害219例に対するポラプレジンク投与の臨床的検討．日耳鼻，**116**:17-26(2013)
31) 阪上雅史，黒野祐一，井之口　昭，他:味覚障害患者に対する24週間の亜鉛内服治療における味覚機能検査と自覚症状の経時的推移および効果予測因子．日耳鼻，**117**:1093-101(2014)
32) 田中真琴，大木洋佑，片野博文，他:低亜鉛血症を伴う味覚障害患者に対する酢酸亜鉛水和物製剤投与に関する検討．亜鉛栄養治療，**10**:82-7(2020)
33) Shintani T, Ohta K, Ando T, et al.:Retrospective study on the therapeutic efficacy of zinc acetate hydrate administration to patients with hypozincemia-induced dysgeusia. *BMC Oral Health*, **23**:159(2023)
34) Fukushima T, Horike H, Fujiki S, et al.:Zinc deficiency anemia and effects of zinc therapy in maintenance hemodialysis patients. *Therapeutic Apheresis Dialysis*, **13**:213-9(2009)
35) Nishiyama S, Inomoto T, Nakamura T, et al.:Zinc status relates to hematological deficits in women endurance runners. *J Am Coll Nutr*, **15**:359-63(1996)
36) 瀬崎良三，中島　貴，杉浦泰浩，他: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**:1711-5(2007)
37) Kobayashi H, Abe M, Okada K, et al.:Oral zinc supplementation reduces the erythropoietin responsiveness index in patients on hemodialysis. *Nutrients*, **7**:3783-95(2015)
38) Antoniou LD, Shalhoub RJ, Sudhakar T, et al.:Reversal of uraemic impotence by zinc. *Lancet*, **310**:895-8(1977)
39) 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．透析会誌，**53**:243-9(2020)
40) 溜井紀子，藤本裕子，熊井梢恵，他:血液透析患者における亜鉛投与の血清銅に対する影響. 学会誌JSPEN, **2**:220-6(2020)
41) Mahajan SK, Abbasi AA, Prasad AS, et al.:Effect of oral zinc therapy on gonadal function in hemodialysis patients. *Ann Intern Med*, **97**:357-61 (1982)
42) Zhao J, Dong X, Hu X, et al.:Zinc levels in seminal plasma and their correlation with male infertility: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*, **6**:22386(2016)
43) Mahdaviroshan M, Golzarand M, Taramsari MR, et al.: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**:271-5(2013)
44) Fung EB, Kwiatkowski JL, Huang JN, et al.:Zinc supplementation improves bone density in patients with thalassemia: a double-blind, randomized, placebocontrolled trial. *Am J Clin Nutr*, **98**:960-71 (2013)
45) Sadighi A, Roshan MM, Moradi A, et al.:The effects of zinc supplementation on serum zinc, alkaline phosphatase activity and fracture healing of bones. *Saudi Med J*, **29**:1276-9(2008)
46) Nakano M, Nakamura Y, Miyazaki A, et al.:Zinc pharmacotherapy for elderly osteoporotic patients with zinc deficiency in a clinical setting. *Nutrients*, **13**:1814(2021)
47) Prasad AS, Beck FWJ, Bao B, et al.:Zinc supplementation decreases incidence of infections in the elderly: effect of zinc on generation of cytokines and oxidative stress. *Am J Clin Nutr*, **85**:837-44(2007)
48) 和田恵子，中川　元，奈須康子，他:重症心身障害児（者）に対するポラプレジンクによる亜鉛補充療法の経験．日本重症心身障害学会誌，**36**:503-7(2011)
49) Barnett JB, Dao MC, Hamer DH, et al.: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**:942-51(2016)
50) Tang Z, Wei Z, Wen F, et al.:Efficacy of zinc supplementation for neonatal sepsis: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med*, **32**:1213-8(2019)
51) Rerksuppaphol S, Rerksuppaphol L:A randomized controlled trial of zinc supplementation in the treatment of acute respiratory tract infection in Thai children. *Pediatr Rep*, **11**:7954(2019)
52) Hunter J, Arentz S, Goldenberg J, et al.:Zinc for the prevention or treatment of acute viral respiratory tract infections in adults: a rapid systematic reviewand meta-analysis of randomised controlled trials. *Adv Integr Med*, **7**:252-260(2020)
53) Wu JY, Hsu WH, Tsai YW, et al.:The association between zinc deficiency, and clinical outcomes of COVID-19. *J Infect*, **87**:e63-7(2023)
54) Wu JY, Liu TH, Huang PY, et al.:The effect of zinc on the outcome of patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Infect*, **86**:e142-3(2023).
55) Tabatabaeizadeh SA:Zinc supplementation and COVID-19 mortality: a meta-analysis. *Eur J Med Res*, **27**:70(2022)
56) Matsuoka N, Mizutani T, Kawakami K:Symptom profile of patients with post-COVID-19 conditions and influencing factors for recovery. *J Clin Med Res*, **15**:116-26(2023)
57) 児玉浩子，板倉弘重，大森啓充，他:日本臨床栄養学会ミネラル栄養部会 :亜鉛欠乏症の診療指針2018．日本臨床栄養学会雑誌，**40**:120-67(2018)

Ⅻ．亜鉛欠乏の小児科的疾患における意義

1) Stevens J, Lubitz L:Symptomatic zinc deficiency in breast-fed term and premature infants. *J Paediatr Child Health*, **34**:97-100(1998)
2) Adams CL, Hambidge M, Raboy V, et al.:Zinc absorption from a low-phytic acid maize. *Am J Clin Nutr*, **76**:556-9(2002)
3) Kűry S, Dréno B, Bézieau S, et al.:Identification of SLC 39A 4, a gene involved in acrodermatitis enteropathica. *Nat Genet*, **31**:239(2002)
4) Itsumura N, Kibihara Y, Fukue K, et al.:Novel mutations in SLC30A2 involved in the pathogenesis of transient neonatal zinc deficiency. *Pediatr Res*, **80**:586-94(2016)
5) Naber TH, van den Hamer CJ, Baadenhuysen H, et al.:The value of methods to determine zinc deficiency in patients with Crohn's disease. Scand *J Gastroenterol*, **33**:514-23(1998)
6) Chavez-Tapia NC, Cesar-Arce A, Barrientos-Gutiérrez T, et al.:A systematic review and meta-analysis of the use of oral zinc in the treatment of hepatic encephalopathy. *Nutr J*, **12**:74(2013)
7) Pescovitz MD, Mehta PL, Jindal RM, et al.:Zinc deficiency and its repletion following liver transplantation in humans. *Clin Transplant*, **10**:256-60(1996)
8) Yang CF, Duro D, Zurakowski D, et al.:High prevalence of multiple micronutrient deficiencies in children with intestinal failure: a longitudinal study. *J Pediatr*, **159**:39-44(2011)
9) Claudio Romano C, Myriam van Wynckel, Jessie Hulst, et al.:European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for the Evaluation and Treatment of Gastrointestinal and Nutritional Complications in Children With Neurological Impairment. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, **65**:242-64(2017)
10) 徳光亜矢 , 楠　祐一:施設入所重症心身障害児（者）の血清亜鉛値とその関連因子の検討．学会誌JSPEN, **4**:63-71(2022)
11) Mac Donald RS:Regulation of Growth and the InsulinGrowth Factor System by Zinc. IGF and Nutrition in Health and Disease, Houston MS, Holly JMP and Feldman EL eds, *Humana Totowa (NJ)*, 107-20(2004)
12) Roth HP, Kirchgessner M:Influence of alimentary zinc deficiency on the concentration of growth hormone (GH), insulin-like growth factor I (IGF-I) and insulin in the serum of force-fedrats. *Hormone Metab Res*, **26**:404–8(1994)
13) Prasad AS, Halsted JA, Nadimi M:Syndrome of iron deficiency anemia, hepatosplenomegaly, hypogonadism, dwarfism and geophagia. *Am J Med*, **31**:532-46(1961)
14) Nakamura T, Nishiyama S, Futagoishi-Suginohara

2024 JSCN.ALL Rights Reserved.

Y, et al.:Mild to moderate zinc deficiency in short children: effect of zinc supplementation on linear growth velocity. *J Pediatr*, **123**:65-9(1993)
15) Yoshida K, Urakami T, Kuwabara R, et al.:Zinc deficiency in Japanese children with idiopathic short stature. *J Pediatr Endocrinol Metab*, **32**:1083-7(2019)
16) Lassi ZS, Kurji J, Sérgio de Oliveira C, et al.:Zinc supplementation for the promotion of growth and prevention of infections in infants less than six months of age. *Cochrane Database Syst Rev*, **4**:CD0102052020(2020)
17) Locks LM, Manji KP, McDonald CM, et al.:Effect of zinc and multivitamin supplementation on the growth of Tanzanian children aged 6-84 wk: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Am J Clin Nutr*, **103**:910-8(2016)
18) Imdad A, Rogner J, Sherwani RN, et al.:Zinc supplementation for preventing mortality, morbidity, and growth failure in children aged 6 months to 12 years. *Cochrane Database Syst Rev*, **3**:CD009384(2023)
19) Mayo-Wilson E, Imdad A, Junior J, et al.:Preventive zinc supplementation for children, and the effect of additional iron: a systematic review and metaanalysis. *BMJ Open Cochrane Database syst Rev*, **4**:e00464(2014)
20) Colombo J, Zavaleta N, Kannass KN, et al.:Zinc Supplementation Sustained Normative Neurodevelopment in a Randomized, Controlled Trial of Peruvian Infants Aged 6–18 Months. *J Nutr*, **144**:1298-305(2014)
21) Cusick SE and Georgieff MK:The Role of Nutrition in B rain Dev elopement: The Golden Opportunity of the "First 1000 Days". *J Pediatr*, **175**:16-21(2016)

Ⅻ. 亜鉛欠乏の内科的疾患における意義

1) 児玉浩子，板倉弘重，大森啓充，他:日本臨床栄養学会ミネラル栄養部会:亜鉛 欠乏症の診療指針2018．日本臨床栄養学会雑誌，**40**:120-167(2018)
2) Katayama K, Saito M, Kawaguchi T, et al.:Effect of zinc on liver cirrhosis with hyperammonemia: a preliminary randomized, placebo-controlled doubleblind trial. *Nutrition*, **30**:1409-14(2014)
3) Janyajirawong R, Vilaichone RK, Sethasine S:Efficacy of Zinc Supplement in Minimal hepatic Encephalopathy: A prospective, Randomized Controlled Study (Zinc-MHE Trial). *Asian Pac J Cancer Prev*, **22**:2879-87(2021)
4) Kawaguchi T, Nagao Y, Abe K, et al.:Effects of branched-chain amino acids and zinc-enriched nutrients on prognosticators in HCV-infected patients: a multicenter randomized controlled trial. *Mol Med Rep*, **11**:2159-66(2015)
5) Himoto T, Hosomi N, Nakai S, et al : Efficacy of zinc administration in patients with hepatitis C virus-related chronic liver disease. *Scand J Gastroenterol*, **42** : 1078-87(2007)
6) Murakami Y, Koyabu T, Kawashima A, et al : Zinc supplementation prevents the increase of transaminase in chronic hepatitis C patients during combination therapy with pegylated interferon alpha-2b and ribavirin. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*, **53**:213-8(2007)
7) Fathi M, Alavinejad P, Haidari Z, et al.:The Effect of Zinc Supplementation on Steatosis Severity and Liver Function Enzymes in Overweight/Obese Patients with Mild to Moderate Non-alcoholic Fatty Liver Following Calorie-Restricted Diet: a Double-Blind, Randomized Placebo-Controlled Trial. *Biol Trace Elem Res*, **197**:394-404(2020)
8) Fathi M, Alavinejad P, Haidari Z, et al.:The effects of zinc supplementation on metabolic profile and oxidative stress in overweight/obese patients with non-alcoholic fatty liver disease: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Trace Elem Med Biol*, **62**:126635(2020)
9) Nicoll R, Gerasimidis K, Forrest E:The Role of Micronutrients in the Pathogenesis of Alcohol-Related Liver Disease. *Alcohol Alcohol*, **57**:275-82(2022)
10) Shen YC, Chang YH, Fang CJ, et al.:Zinc supplementation in patients with cirrhosis and hepatic encephalopathy: a systematic review and meta-analysis. *Nutr J*, **18**:34(2019)
11) Diglio DC, Fernandes SA, Stein J, et al.:Role of zinc supplementation in the management of chronic liver diseases: A systematic review and meta-analysis. *Ann Hepatol*, **19**:190-6(2020)
12) Tan HK, Streeter A, Cramp ME, et al.:Effect of zinc treatment on clinical outcomes in patients with liver cirrhosis: A systematic review and meta-analysis. *World J Hepatol*, **12**:389-98(2020)
13) Jayawardena R, Ranasinghe P, Kodithuwakku W, et al.:Zinc supplementation in prediabetes mellitus. *Minerva Endocrinol (Torino)*, **47**:334-43(2022)
14) Yang HY, Hung KC, Chuang MH, et al.:Effect of zinc supplementation on blood sugar control in the overweight and obese population: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Obes Res Clin Pract*, **17**:308-17(2023)
15) Wang Z, Ronsmans C, Woolf B:Triangulating evidence for the causal impact of single- intervention zinc supplement on glycaemic control for type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trial and two-sample Mendelian randomisation. *Br J Nutr*, **129**:1929- 44(2023)
16) Wang X, Wu W, Zheng W, et al:Zinc supplementation improves glycemic control for diabetes prevention and management: a systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr*, **110**:76-90(2019)
17) Ranasinghe P, Wathurapatha WS, Ishara MH, et al.:Effects of Zinc supplementation on serum lipids: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Metab (Lond)*, **12**:26(2015)
18) Asbaghi O, Sadeghian M, Fouladvand F, et al.:Effects of zinc supplementation on lipid profile in patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, **30**:1260-71(2020)
19) Hamedifard Z, Farrokhian A, Reiner Ž, et al.:The effects of combined magnesium and zinc supplementation on metabolic status in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary heart disease. *Lipids Health Dis*, **19**:112(2020)
20) Jayawardena R, Ranasinghe P, Kodithuwakku W, et al.:Zinc supplementation in prediabetes mellitus. *Minerva Endocrinol (Torino)*, **47**:334-43(2022)
21) Heidari Seyedmahalleh M, Montazer M, Ebrahimpour-Koujan S, et al.:The Effect of Zinc Supplementation on Lipid Profiles in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Adv Nutr*, **14**:1374-88(2023)
22) Nazari M, Nikbaf-Shandiz M, Pashayee-Khamene F, et al.:Zinc Supplementation in Individuals with Prediabetes and type 2 Diabetes: a GRADE-Assessed Systematic Review and Dose-Response Meta-analysis. *Biol Trace Elem Res*, **202**:2966-90(20243)
23) Li X, Zhao J:The influence of zinc supplementation on metabolic status in gestational diabetes: a metaanalysis of randomized controlled studies. *J Matern Fetal Neonatal Med*, **34**:2140-5(2021)
24) Karamali M, Heidarzadeh Z, Seifati SM, et al.:Zinc supplementation and the effects on metabolic status in gestational diabetes: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Diabetes Complications*, **29**:1314-9(2015)
25) Karamali M, Heidarzadeh Z, Seifati SM, et al.:Zinc Supplementation and the Effects on Pregnancy Outcomes in Gestational Diabetes: a Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, **124**:28-33(2016)
26) Momen-Heravi M, Barahimi E, Razzaghi R, et al.:The effects of zinc supplementation on wound healing and metabolic status in patients with diabetic foot ulcer: A randomized, double- blind, placebo-controlled trial. *Wound Repair Regen*, **25**:512-20(2017)
27) Moore ZE, Corcoran MA, Patton D:Nutritional interventions for treating foot ulcers in people with diabetes. *Cochrane Database Syst Rev*, **7**:CD011378(2020)
28) Lobene AJ, Kindler JM, Jenkins NT, et al.:Zinc Supplementation Does Not Alter Indicators of Insulin Secretion and Sensitivity in Black and White Female Adolescents. *J Nutr*, **147**:1296- 300(2017)
29) Pérez A, Rojas P, Carrasco F, et al.:Zinc Supplementation Does Not Affect Glucagon Response to Intravenous Glucose and Insulin Infusion in Patients with Well-Controlled Type 2 Diabetes. *Biol Trace Elem Res*, **185**:255-61(2018)
30) Akhtar S, Das JK, Ismail T, et al.:Nutritional perspectives for the prevention and mitigation of COVID-19. *Nutr Rev*, **79**:289-300(2021)
31) Ceylan MN, Akdas S, Yazihan N:The Effects of Zinc Supplementation on C-Reactive Protein and Inflammatory Cytokines: A Meta-Analysis and Systematical Review. *J Interferon Cytokine Res*, **41**:81-101(2021)
32) Szarpak L, Pruc M, Gasecka A, et al.:Should we supplement zinc in COVID- 19 patients? Evidence from a meta-analysis. *Pol Arch Intern Med*, **31**:802-7(2021)
33) Balboni E, Zagnoli F, Filippini T, et al.:Zinc and selenium supplementation in COVID-19 prevention and treatment: a systematic review of the experimental studies. *J Trace Elem Med Biol*, **71**:126956(2022)
34) Beran A, Mhanna M, Srour O, et al.:Clinical significance of micronutrient supplements in patients with coronavirus disease 2019: A comprehensive systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr ESPEN*, **48**:167-77(2022)
35) Corrao S, Mallaci Bocchio R, Lo Monaco M, et al.:Does Evidence Exist to Blunt Inflammatory Response by Nutraceutical Supplementation during COVID-19 Pandemic? An Overview of Systematic Reviews of Vitamin D, Vitamin C, Melatonin, and Zinc. *Nutrients*, **13**:1261(2021)
36) Tabatabaeizadeh SA:Zinc supplementation and COVID-19 mortality: a meta-analysis. *Eur J Med Res*, **27**:70(2022)
37) Ben Abdallah S, Mhalla Y, Trabelsi I, et al.:Twice-

2024 JSCN.ALL Rights Reserved.

Daily Oral Zinc in the Treatment of Patients With Coronavirus Disease 2019: A Randomized Double-Blind Controlled Trial. *Clin Infect Dis*, **76**:185- 91 (2023)
38) Grobler L, Nagpal S, Sudarsanam TD, et al.:Nutritional supplements for people being treated for active tuberculosis. *Cochrane Database Syst Rev*, **2016**:CD006086(2016)
39) Wagnew F, Alene KA, Eshetie S, et al.:Effects of zinc and vitamin A supplementation on prognostic markers and treatment outcomes of adults with pulmonary tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Glob Health*, **7**:e008625(2022)
40) Visser ME, Durao S, Sinclair D, et al.:Micronutrient supplementation in adults with HIV infection. *Cochrane Database Syst Rev*, **5**:CD003650 (2017)
41) Hadadi A, Ostovar A, Edalat Noor B, et al.:The effect of selenium and zinc on CD 4(+)count and opportunistic infections in HIV/AIDS patients: a randomized double blind trial. *Acta Clin Belg*, **75**:170-6(2020)
42) Silva M, Montes CG, Canals A, et al.:Role and effects of zinc supplementation in HIV- infected patients with immunovirological discordance: A randomized, double blind, case control study. *PLoS One*, **16**:e0244823(2021)
43) Wang MX, Win SS, Pang J:Zinc Supplementation Reduces Common Cold Duration among Healthy Adults: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials with Micronutrients Supplementation. *Am J Trop Med Hyg*, **103**:86- 99 (2020)
44) Abioye AI, Bromage S, Fawzi W:Effect of micronutrient supplements on influenza and other respiratory tract infections among adults: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Glob Health*, **6**:e003176(2021)
45) Huang SY, Huang JF, Chan SY, et al.:Effect of zinc supplement on patients with trauma: A systematic review and meta-analysis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, **47**:595-602(2023)
46) Ayatollahi H, Rajabi E, Yekta Z, et al.:Efficacy of Oral Zinc Sulfate Supplementation on Clearance of Cervical Human Papilloma virus(HPV): A Randomized Controlled Clinical Trial. *Asian Pac J Cancer Prev*, **23**:1285-90(2022)
47) Choi F, Lehmer L, Ekelem C, et al.:Dietary and metabolic factors in the pathogenesis of hidradenitis suppurativa: a systematic review. *Int J Dermatol*, **59**:143-53(2020)
48) Weber I, Giefer J, Martin KL, et al.:Effects of Exercise and Dietary Modifications on Hidradenitis Suppurativa: A Systematic Review. *Am J Clin Dermatol*, **24**:343-57(2023)
49) Kotepui M, Wilairatana P, Mala W, et al.:Effects of Daily Zinc Alone or in Combination with Other Nutrient Supplements on the Risk of Malaria Parasitaemia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *Nutrients*, **15**:2855(2023)
50) Kobayashi H, Abe M, Okada K, et al.:Oral zinc supplementation reduces the erythropoietin responsiveness index in patients on hemodialysis. *Nutrients*, **7**:3783-95(2015)
51) Giliberti A, Curcio A, Marchitto N, et al.:Comparison of Ferric Sodium EDTA in Combination with Vitamin C, Folic Acid, Copper Gluconate, Zinc Gluconate, and Selenomethionine as Therapeutic Option for Chronic Kidney Disease Patients with Improvement in Inflammatory Status. *Nutrients*, **14**:2116(2022)
52) Wang LJ, Wang MQ, Hu R, et al.:Effect of Zinc Supplementation on Maintenance Hemodialysis Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis of 15 Randomized Controlled Trials. *Biomed Res Int*, **2017**:1024769(2017).
53) Nagraj SK, Naresh S, Srinivas K, et al.:Interventions for the management of taste disturbances. *Cochrane Database Syst Rev*, **11**:CD010470(2014)
54) Mozaffar B, Ardavani A, Muzafar H, et al.:The Effectiveness of Zinc Supplementation in Taste Disorder Treatment: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Nutr Metab*, **2023**:6711071(2023)
55) Hercz D, Jiang SH, Webster AC:Interventions for itch in people with advanced chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev*, **12**:CD011393(2020)
56) Yeam CT, Yo TE, Tan YLC, et al.:Complementary and alternative medicine therapies for uremic pruritus - A systematic review of randomized controlled trials. *Complement Ther Med*, **56**:102609 (2021)
57) Mousavi SM, Djafarian K, Mojtahed A, et al.:The effect of zinc supplementation on plasma C-reactive protein concentrations: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Pharmacol*, **834**:10-16(2018)
58) Wang LJ, Wang MQ, Hu R, et al.:Effect of Zinc Supplementation on Maintenance Hemodialysis Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis of 15 Randomized Controlled Trials. *Biomed Res Int*, **2017**:1024769(2017)
59) de Moura MSB, Soares NRM, Barros SÉL, et al.:Zinc gluconate supplementation impacts the clinical improvement in patients with ulcerative colitis. *Biometals*, **33**:15-27(2020)
60) Rossi RE, Whyand T, Murray CD, et al.:The role of dietary supplements in inflammatory bowel disease: a systematic review. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, **28**:1357-64(2016).

XIV. 亜鉛投与過剰による障害

1) 厚生労働省:「日本人の食事摂取基準(2025年版)」策定検討会報告書. Dttps://www.mhlw.go.jp/content/10904750/001316585.pdf(2024年10月15日閲覧)
2) 厚生労働省:令和元年　国民健康・栄養調査報告. https://www.mhlw.go.jp/content/ 001066903.pdf (2024年1月10日閲覧)
3) 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**:145-50(1989)
4) Prasad AS, Brewer GJ, Schoomaker EB, et al.:Hypocupremia induced by zinc therapy in adults. *JAMA*, **240**:2166-8(1978)
5) Fosmire G:Zinc toxicity. *Am J Clin Nutr*, **51**:225- 7 (1990)
6) Black MR, Medeiros DM, Brunett E, et al.:Zinc supplements and serum lipids in young adult white males. *Am J Clin Nutr*, **47**:970-5(1988)
7) Food and Nutrition Board, Institute of Medicine:Appendix C; Dietary intake data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) 1988-1994. In: Dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc. Institute of Medicine ed, National Academies Press, Washington D. C., 594-643(2001)
8) Brenner BE, Keyes D : Metal Fume Fever(Last Update : 2023 Aug 21). Stat Pearls [Internet], StatPearls Publishing, Treasure Island(FL, US) https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK583199/ (2024年1月10日閲覧)

2024 JSCN.ALL Rights Reserved.

日本臨床栄養学会雑誌　第46巻　第4号　2024

Diagnosis and Treatment for Zinc Deficiency

Shu Wakino[1,8)]　Hiroko Kodama[2,8)]　Takafumi Hara[3)]　Toshiyuki Fukada[3)]
Taiho Kambe[4)]　Masaya Sasaki[5,8)]　Shinobu Ida[6,8)]　Hiroshi Yoshida[7,8)]

[1)]Department of Nephrology, Tokushima University Graduate School of Biomedical Sciences
[2)]Graduate School of Health Sciences, Teikyo Heisei University
[3)]Molecular and Cellular Physiology, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Tokushima Bunri University
[4)]Division of Integrated Life Science, Graduate School of Biostudies, Kyoto University
[5)]Faculty of Clinical Nutrition and Dietetics, Konan Women's University
[6)]Department of Laboratory Medicine, Osaka Women's and Children's Hospital
[7)]Department of Laboratory Medicine, The Jikei University School of Medicine /
The Jikei University Kashiwa Hospital
[8)]A task force of mineral nutrition in Japanese Society of Clinical Nutrition

Editor：Japanese Society of Clinical Nutrition

Zinc is a member of essential trace elements which is involved in a wide variety of enzymatic reactions. Zinc has multiple functions since various enzymes including DNA polymerase or RNA polymerase need zinc as a co-factor. Zinc deficiency represents anemia, taste abnormality, and delayed wound healing, dermatitis, alopecia, skin ulcers, loss of appetite, growth disorder in children, gonadal insufficiency, susceptibility to infection.

Diagnostic criteria for zinc deficiency were developed in 2018 and is revised herein. A probable case is defined as one in which one or more of the clinical symptoms is presented, other diseases are ruled out, and blood levels are less than 60 μg/dL. If symptoms improve with supplements, this case is defined as a definite case. The serum concentration at 80-130 μg/dL is optimal rage.

In light of the aging population in recent years, the prevalence of zinc deficiency is estimated as 10-30% including asymptomatic cases. In addition, in several pathological conditions such as liver diseases, diabetes, or kidney diseases, the prevalence of Zn deficiency is high and clinically relevant. Dietary supplementation is the best option and foods rich in zinc include oysters, pork, and beef. At present, zinc medical preparations, such as zinc histidine hydrate (Zintus®), zinc acetate (Novelzine®) and polaprezinc (Promax®) are used for zinc supplementation. In Japan, zinc acetate hydrate tablet is administered orally twice daily after meal (50-100 mg/day) and zinc histidine hydrate tablet is administered orally once daily (50-100 mg/day) for the treatment zinc deficiency.

During medical treatment for zinc deficiency, zinc excess should also be paid attention to, which will cause cupper or iron deficiency leading to anemia.

Keywords：　zinc deficiency, zinc transporters, diagnosis, treatment

2024 JSCN.ALL Rights Reserved.