

慢性腎臓病患者において亜鉛は鉄よりも ESA 抵抗性と強く関連する

筒井貴朗*¹ 伊藤恭子*¹ 角田千恵*¹ 中島春乃*¹
須永 悟*¹ 野原ともい*¹ 大高行博*¹ 星 綾子*¹
溜井紀子*¹ 野原 惇*¹ 小川哲也*² 永野伸郎*^{1,2}

Zinc is more strongly related to ESA-resistance than iron in chronic kidney disease patients

Takaaki TSUTSUI*¹, Kyoko ITO*¹, Chie TSUNODA*¹, Haruno NAKAJIMA*¹, Satoru SUNAGA*¹,
Tomoi NOHARA*¹, Yukihiro OTAKA*¹, Ayako HOSHI*¹, Noriko TAMEI*¹, Atsushi NOHARA*¹,
Tetsuya OGAWA*², and Nobuo NAGANO*^{1,2}

*¹Kidney Disease and Dialysis Center, Hidaka Hospital, Hidaka-kai, Gunma,

*²Department of Medicine, Medical Center East, Tokyo Women's Medical University, Tokyo, Japan

要 旨

背 景：慢性腎臓病(CKD)患者において、亜鉛欠乏は鉄欠乏とともに、赤血球造血刺激因子製剤(ESA)低反応性貧血の一因として位置づけられている。

目 的：CKD 患者における血清亜鉛濃度分布を把握し、低亜鉛血症と関連する因子を解析するとともに、ESA 抵抗性に鉄と亜鉛のいずれが強く寄与するかを比較・検討した。

方 法：当院加療中の保存期 CKD 患者 54 例の血清亜鉛値を測定し、患者背景、血清生化学値、薬剤投与の有無、ESA 抵抗性指数(ESA-RI)との関係を解析した。亜鉛欠乏症の診断基準である血清亜鉛値 60 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 未満/以上の 2 群間で比較した。

結 果：血清亜鉛値は $61.0 \pm 10.4 \mu\text{g}/\text{dL}$ であり、性別、年齢、糖尿病、採血時間帯と関連せず、BMI、Alb、TG、未補正 Ca、Hb、UIBC と正の単相関関係を、また BUN、ESA-RI とは負の単相関関係を示した。重回帰分析の結果、Alb、Hb、ESA-RI が有意な説明変数であった。血清亜鉛濃度が 60 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 未満の患者割合は 50% であった。低亜鉛血症患者は、ネフローゼ症候群、CKD 進行例、ESA 投与割合が多く、BMI、Alb、TG、eGFR、未補正 Ca、Hb、UIBC が低値で、BUN、Cr、ESA-RI が高値であった。一方、低亜鉛血症および非低亜鉛血症患者間で、血清鉄、TSAT、フェリチンに差は認められず、経口鉄、利尿薬、インスリン、胃酸分泌抑制薬、アロプリノールの使用の有無との関連も認められなかった。2 項ロジスティック回帰分析の結果、低亜鉛血症を予測する独立した因子として、Hb のみが選択された。血清亜鉛値は血清鉄値とは相関せず、ESA-RI との間で負の相関関係を示したのに対し、鉄代謝マーカー(血清鉄値、TSAT、フェリチン)と ESA-RI との間に相関は認められなかった。

結 論：実臨床下の保存期 CKD 患者の半数が低亜鉛血症(血清亜鉛値；60 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 未満)を呈しており、鉄よりも血清亜鉛値が ESA 抵抗性により強く関与することが示された。

Background : Zinc deficiency together with iron deficiency is positioned as a contributing factor to erythropoiesis-stimulating agents (ESA)-resistant anemia in chronic kidney disease (CKD) patients.

Objectives : This study was conducted to determine the factors related to hypozincemia in CKD patients. We also evaluated which one of iron and zinc was more strongly involved in ESA-resistance.

Methods : The serum zinc levels were measured in 54 CKD patients in our hospital. The relationship between serum zinc levels and the patient's background, serum chemistries, drugs prescription and ESA-resistance index (ESA-RI) were analyzed.

Results : The mean serum zinc level was $61.0 \pm 10.4 \mu\text{g/dL}$. There were no relationships observed between serum zinc levels and gender, age, DM or blood sampling time. Serum zinc levels positively correlated with BMI, Alb, TG, uncorrected Ca, Hb and UIBC, and negatively correlated with BUN and ESA-RI. A multiple regression analysis showed that Alb, Hb and ESA-RI were significant independent predictors of the serum zinc levels. Half of the patients showed hypozincemia based on the diagnostic criteria for zinc deficiency ($< 60 \mu\text{g/dL}$). In patients with hypozincemia, there were more patients with nephrotic syndrome, advanced CKD and ESA treatment than among patients without hypozincemia. In addition, BMI, Alb, TG, eGFR, non-corrected Ca, Hb and UIBC were lower, and BUN, Cr and ESA-RI were higher in patients with hypozincemia than in those without. Furthermore, there were no differences in serum iron levels, TSAT and ferritin between the patients with and without hypozincemia. As a result of binomial logistic regression analysis, only Hb was chosen as an independent factor predicting hypozincemia. Serum zinc levels did not correlate with iron levels. Lastly, ESA-RI negatively correlated with serum zinc levels but not with markers of iron metabolism (serum iron levels, TSAT, and ferritin).

Conclusions : Half of the CKD patients showed hypozincemia, suggesting that zinc is more strongly related to ESA-resistance than iron in CKD patients.

Jpn J Nephrol 2018 ; 60 : 609-618.

Key words : ESA resistance index, hypozincemia, iron, markers of iron metabolism, zinc

背 景

亜鉛は、DNA ポリメラーゼ、RNA ポリメラーゼ、炭酸脱水素酵素、アルコール脱水素酵素、アルカリホスファターゼ(ALP)、スーパーオキシドジスムターゼ(SOD)などの300種類以上の酵素の活性化に必須の微量元素であり、細胞分裂、核酸代謝、蛋白合成において重要な役割を担う^{1,2)}。したがって亜鉛欠乏時には、皮膚炎、口内炎、脱毛症、褥瘡、食欲低下、発育障害、性腺機能不全、易感染症、味覚異常、貧血、不妊症などの種々の症状を呈する^{1,2)}。2016年には、日本臨床栄養学会のミネラル栄養部会から、上記の臨床症状・所見、血清亜鉛値($60 \mu\text{g/dL}$ 未満)、亜鉛酵素である血清ALP低値、亜鉛補充による症状改善が亜鉛欠乏症の確定診断項目として推奨されている²⁾。

亜鉛欠乏の原因はさまざまであり、摂取量不足(低栄養、高齢者)、吸収不全(腸疾患、肝疾患、フィチン酸や食物繊維などの過剰摂取)、需要増大(母乳、妊娠)、排泄増加(キレート作用のある薬剤、糖尿病、スポーツによる発汗)があげられる²⁾。また、慢性腎臓病(CKD)患者では、腎機能低下と並行して血中亜鉛値が低値となり、その理由として、腸管吸収低下、蛋白制限食下での亜鉛摂取不足、ネフローゼ症候群(ネ症)では尿中への喪失などが考えられている^{1~3)}。CKD患者や透析(HD)患者における亜鉛欠乏は、貧血および赤血球造血刺激因子製剤(ESA)抵抗性と関連し、亜鉛補充により改善することが報告されている^{3~6)}。また、日本透析医学会は、「慢性腎臓病患者における腎性貧血治療の

ガイドライン」の「ESA 低反応性の一因子」において、「造血に必要な要素の不足」に鉄欠乏を、また「その他の因子」として亜鉛欠乏を位置づけている⁷⁾。そこで今回、CKD患者における低亜鉛血症の実態を調査し、低亜鉛血症と関連する因子を解析するとともに、ESA抵抗性に鉄と亜鉛のいずれが強く寄与するかを比較・検討した。

対象と方法

本研究は、医療法人社団日高会、日高病院医療倫理委員会承認の下で実施した(承認番号；第189号)。当院腎臓内科で加療中であり、臨床研究への参加に口頭で同意を得た計54例を対象とした。全対象者の年齢中央値は74(68-80)歳であり、原疾患は、腎硬化症；24例(44.4%)、糖尿病性腎症；14例(25.9%)、慢性糸球体腎炎；12例(22.2%)、微小変化型ネ症；2例(3.7%)、SLE；1例(1.9%)、肥満関連腎症；1例(1.9%)であった。その他の背景はTable 1に示した。

診察時に血清を専用容器に分取し、冷蔵保存下でビー・エム・エル社に送付後、原子吸光分光光度法により血清亜鉛値を測定した。血清亜鉛値と、患者背景、その他の血清生化学値、ESA抵抗性、薬剤(経口鉄剤、利尿薬、インスリン、胃酸分泌抑制薬、アロプリノール)処方の有無との関係を解析した。採血時刻に関しては、最も早い患者(7時44分)から最も遅い患者(16時26分)までの時間を三分位に分けて解析した。また、亜鉛欠乏症の診断基準の1項目である $60 \mu\text{g/dL}$ 未満/以上の2群に分けて解析を加えた。ESA

Table 1. Patient background and serum zinc levels

		Number of patients (%)	Serum zinc levels ($\mu\text{g/dL}$)	Significant probability (p-value)
Gender	Female	16 (29.6)	61.7 \pm 10.2	0.763
	Male	38 (70.4)	60.7 \pm 10.7	
Hospitalization	No	49 (90.7)	61.9 \pm 9.7	0.052
	Yes	5 (9.3)	52.4 \pm 14.6	
Diabetes	No	22 (40.7)	59.1 \pm 11.7	0.265
	Yes	32 (59.3)	62.3 \pm 9.4	
Nephrotic syndrome	No	47 (87.0)	62.3 \pm 9.6	0.016
	Yes	7 (13.0)	52.3 \pm 12.6	
CKD stage	3	16 (29.6)	62.8 \pm 13.4	0.323
	4	19 (35.2)	62.4 \pm 7.7	
	5	19 (35.2)	58.1 \pm 9.9	
Blood sampling time	7 : 44 ~ 9 : 08	18 (33.3)	58.7 \pm 10.8	0.169
	9 : 13 ~ 11 : 27	18 (33.3)	64.8 \pm 10.5	
	11 : 58 ~ 16 : 26	18 (33.3)	59.6 \pm 9.5	
ESA	Non-user	33 (61.1)	65 (59-70)	0.008
	User	21 (38.9)	53 (50-61)	
Oral iron	Non-user	49 (90.7)	60.9 \pm 9.9	0.862
	User	5 (9.3)	61.8 \pm 16.3	
Diuretic	Non-user	35 (64.8)	62.3 \pm 10.2	0.240
	User	19 (35.2)	58.7 \pm 10.8	
Insulin	Non-user	40 (74.1)	60.4 \pm 10.0	0.485
	User	14 (25.9)	62.7 \pm 11.9	
Acid reducer	Non-user	32 (59.3)	61.1 \pm 11.1	0.929
	User	22 (40.7)	60.9 \pm 9.6	
Allopurinol	Non-user	51 (94.4)	60.5 \pm 10.4	0.175
	User	3 (5.6)	69.0 \pm 10.1	

抵抗性は、血清亜鉛値を測定した月の4週間当たりのダルベポエチンアルファ (NESP) あるいはエポエチンベータペゴル (CERA) の投与量 (μg) を、Hb (g/dL) と体重 (kg) で除して算出し、それぞれ NESP-RI および CERA-RI とした。また、CKD 患者における切り替え試験の結果^{8,9)}を参考に、NESP と CERA の4週間当たりの投与量換算比を便宜的に等価と仮定し、NESP-RI と CERA-RI を併合して ESA-RI として解析を加えた。さらに、Hb、鉄代謝マーカー、ESA-RI、NESP-RI、CERA-RI 間における単相関関係を解析した。

連続変数は、Shapiro-Wilk 検定により標本分布の正規性を判定後、比較する対となる標本がいずれも正規分布する場合は、平均値 \pm 標準偏差で、それ以外の場合は、中央値 (第1四分位数-第3四分位数) で表示した。連続変数の比較は標本分布および群数に従い、2標本 t, Mann-Whitney U 検

定、一元配置分散分析を適宜実施した。離散変数は χ^2 検定、正規分布標本同士の2変量の相関は Pearson の相関係数、それ以外の場合は Spearman の相関係数、重回帰分析はステップワイズ法、2項ロジスティック回帰分析は変数増加法 (尤度比) を用いて解析した。統計解析ソフトは SPSS Statics 21 (IBM) を使用し、いずれも $p < 0.05$ を統計学的有意差ありとした。

結 果

全54例の血清亜鉛値の度数分布を Fig. 1 に示す。標本は正規分布 ($p=0.900$; Shapiro-Wilk) を示し、平均値は $61.0 \pm 10.4 \mu\text{g/dL}$ であった。血清亜鉛値で判定した場合、亜鉛欠乏症 ($60 \mu\text{g/dL}$ 未満) 該当患者は 27 例 (50.0%)、潜在性亜鉛

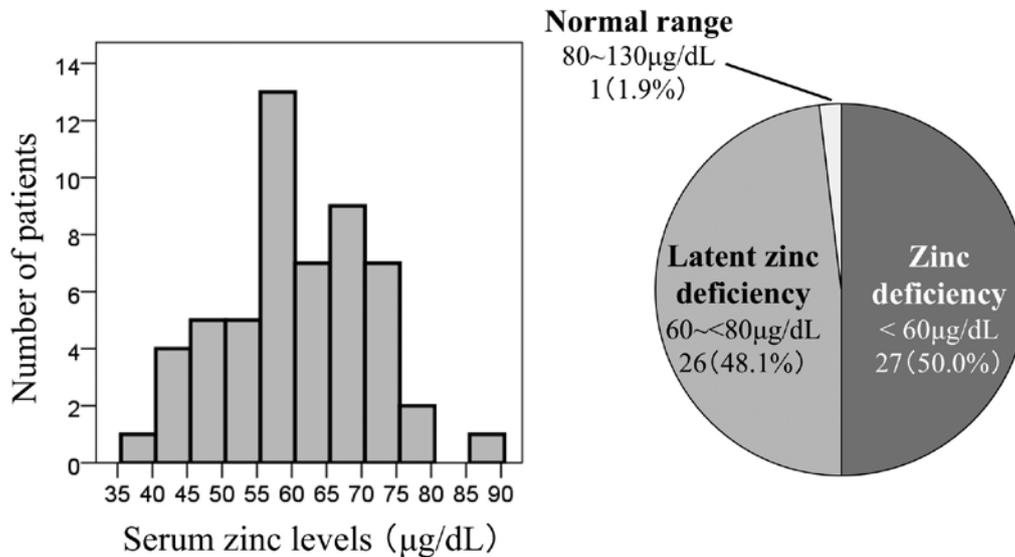


Fig. 1. Frequency distribution of serum zinc levels (left) and the proportion of patients with zinc deficiency (right) in CKD patients

欠乏症(60~<80 µg/dL)該当患者は26例(48.1%)であり、基準値(80~130 µg/dL)内の患者は1例(1.9%)であった(Fig. 1)。

血清亜鉛値は、性別、入院の有無、糖尿病の有無、CKDステージ間、採血時間帯の三分位間で差は認められなかったが、ネ症の患者は非ネ症の患者に比し、有意な低値を示した(Table 1)。また、ESA投与患者は非投与患者よりも血清亜鉛値が低値を示したが、その他の薬剤の使用の有無間で血清亜鉛値に差は認められなかった(Table 1)。なお、今回の対象患者において、静注鉄およびクエン酸第二鉄投与患者はおらず、胃潰瘍治療目的でポラプレジンクが投与されていた1例は、血清亜鉛値；74 µg/dL、ヘモグロビン(Hb)；10.6 g/dL、血清鉄値；59 µg/dL、不飽和鉄結合能(UIBC)；116 µg/dL、トランスフェリン飽和度(TSAT)；33.7%、NESP-RI；0.069であった。

血清亜鉛値は、body mass index (BMI)、アルブミン(Alb)、中性脂肪(TG)、未補正カルシウム(ucCa)、Hb、UIBCとの間で正の単相関関係を、また血中尿素窒素(BUN)、ESA-RI、CERA-RIとの間で負の単相関関係を示した(Table 2)。これらの有意な項目、ネ症の有無、ESA投与の有無、ESA-RIあるいはCERA-RIを説明変数とした重回帰分析の結果、血清亜鉛値を説明する有意な因子として、ESA-RIあるいはCERA-RIのみが残された(Table 2)。また、説明変数からESA-RIおよびCERA-RIを除いた場合

は、AlbとHbが選択された。

亜鉛欠乏症の診断基準である60 µg/dL未満の患者は、ネ症が多い傾向にあり(p=0.050)、CKDステージの進行とともに増加し、ESA投与患者割合が多かった(Table 3)。また、低亜鉛血症患者群は、非低亜鉛血症患者群と比較して、BMI、Alb、TG、推算糸球体濾過量(eGFR)、ucCa、Hb、UIBCが低値であり、BUN、クレアチニン(Cr)、CKDステージ、ESA-RI、CERA-RIが高値であった(Table 4)。例数が少なく、かつHbを用いた計算結果であるESA-RIおよびCERA-RIを除き、これらの有意な項目を説明変数とした亜鉛欠乏症を予測する2項ロジスティック回帰分析の結果、Hbのみが有意な説明因子であった(オッズ比；0.459、オッズ比の95%信頼区間；0.258~0.818、p値；0.008、判別率；62.2%)。

全対象患者54例の鉄代謝マーカーは、血清鉄値；70(54-95) µg/dL、UIBC；190.3±61.6 µg/dL、TSAT；25.8(19.8-35.6) %、フェリチン；92.6(51.5-261.2) ng/mLであり、UIBCを除いて血清亜鉛値との間に単相関関係は認められなかった(Table 2)。また、低亜鉛血症患者でUIBCが低い以外は、非低亜鉛血症患者との間で鉄代謝マーカーの差は認められなかった(Table 4)。血清亜鉛値は、Hb、UIBCと正の、またESA-RI、CERA-RIとは負の単相関関係を示したのに対し(Fig. 2, Table 2)、血清鉄値はHb、ESA-RI、CERA-RIと関連せず、UIBCとは負の単相関関係を示した(Fig. 2, Table

Table 2. Results of univariate and multivariate analyses to determine the factors associated with serum zinc levels

Variable	n	Univariate		Multivariate (Model 1)		Multivariate (Model 2)		Multivariate (Model 3)	
		r	p-value	β	p-value	β	p-value	β	p-value
Age	54	0.146	0.292						
BMI	53	0.295	0.032	–	–	–	–	–	–
Alb	54	0.476	<0.001	–	–	–	–	0.426	0.005
AST	46	0.031	0.836						
ALT	45	0.129	0.400						
LDH	28	0.061	0.757						
ALP	23	–0.106	0.629						
HDL-chol	45	–0.178	0.241						
TG	45	0.412	0.005	–	–	–	–	–	–
LDL-chol	47	0.167	0.261						
u-protein	50	–0.247	0.083						
BUN	54	–0.314	0.021	–	–	–	–	–	–
Cr	54	–0.246	0.073						
eGFR	54	0.149	0.283						
UA	53	0.233	0.094						
Na	54	0.223	0.105						
K	54	–0.051	0.714						
Cl	53	–0.132	0.345						
ucCa	45	0.300	0.046	–	–	–	–	–	–
cCa	45	–0.046	0.762						
P	43	–0.113	0.471						
WBC	54	0.101	0.466						
Hb	54	0.400	0.003	–	–	–	–	0.318	0.030
PLT	54	0.095	0.496						
Fe	54	0.090	0.516						
UIBC	54	0.454	0.001	–	–	–	–	–	–
TSAT	54	–0.147	0.288						
Ferritin	54	–0.170	0.218						
ESA-RI	21	–0.690	0.001	–0.544	0.016				
NESP-RI	6	–0.449	0.372						
CERA-RI	15	–0.735	0.002			–0.557	0.048		
				R ² = 0.296 ANOVA p=0.016		R ² = 0.311 ANOVA p=0.048		R ² = 0.335 ANOVA p=0.001	

– ; excluded variables from the final model

5)。また、UIBC が ESA-RI と負の、フェリチンが NESP-RI と正の単相関関係を示した以外は、鉄代謝マーカーのなかで ESA-RI, NESP-RI, CERA-RI と単相関関係を示すものはなかった (Table 5)。

考 察

血清亜鉛値 (60 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 未満) で判定した場合、実臨床下の

CKD 患者の半数が亜鉛欠乏症に該当すること、低亜鉛血症には、CKD の進行程度、ネ症、Alb, Hb, ESA-RI, CERA-RI が関連するものの、ALP は低値とならないこと、そして亜鉛は鉄代謝マーカーと比較して ESA 抵抗性に強く関与することが示された。

CKD ステージの進行に従い血中亜鉛値が低下することや、ネ症でより低値を呈することは既報通りであり、その理由として、腸管吸収低下、蛋白制限食下での亜鉛摂取不足、ネ症では尿中への喪失などが考えられている^{1~3)}。今

Table 3. Comparison of patient background between patients with and without zinc deficiency

		Non-zinc deficiency Zn \geq 60 μ g/dL 27 (50.0%)	Zinc deficiency Zn<60 μ g/dL 27 (50.0%)	Significant probability (p-value)
Gender (male)	n (%)	18 (66.7)	20 (74.1)	0.383
Hospitalization (yes)	n (%)	1 (3.7)	4 (14.8)	0.175
Diabetes (yes)	n (%)	17 (63.0)	15 (55.6)	0.391
Nephrotic syndrome (yes)	n (%)	1 (3.7)	6 (22.2)	0.050
CKD stage 3	n (%)	10 (37.0)	6 (22.2)	
CKD stage 4	n (%)	12 (44.4)	7 (25.9)	0.037
CKD stage 5	n (%)	5 (18.5)	14 (51.9)	
ESA (user)	n (%)	6 (22.2)	15 (55.6)	0.012
Oral iron (user)	n (%)	2 (7.4)	3 (11.1)	0.500
Diuretic (user)	n (%)	9 (33.3)	10 (37.0)	0.500
Insulin (user)	n (%)	7 (25.9)	7 (25.9)	0.621
Acid reducer (user)	n (%)	11 (40.7)	11 (40.7)	0.609
Allopurinol (user)	n (%)	2 (66.7)	1 (33.3)	0.500

回、血清 Alb 値は血清亜鉛値の独立した正の関連因子であった。摂取した亜鉛は十二指腸および空腸で吸収され、血中では主に Alb (60~80%) と結合し、少量が α 2-マクログロブリン、トランスフェリン、アミノ酸と結合して血中に存在する²⁾。血清 Alb が低下すると Alb 結合型亜鉛が減少し、アミノ酸結合型亜鉛が増加するため²⁾、尿中排泄量が増加すると考えられる。また、血清亜鉛値と尿中蛋白排泄量 (u-protein) との間に有意ではないものの負の相関が認められたことより、ネ症患者では Alb 結合型亜鉛の一部が尿中へ漏出することがネ症患者で血清亜鉛値が低値であることの原因と考えられる。さらに血清亜鉛値は、亜鉛含有量の多い食品群 (肉類、魚介類、卵・乳類、種実・豆類など)^{10,11)} の摂取量の多寡ならびに栄養状態を反映しているとも推察され、そのために Alb と正相関を示したとも考えられる。一般集団において、血清亜鉛値は加齢とともに低下することや、午前から午後にかけて低下することが知られているが^{2,12)}、今回、血清亜鉛値は年齢および採血時間帯と関連しなかった。CKD 患者の血清亜鉛値は、もともと低値であるので影響を受けにくい可能性も残される。一方、男女間ならびに糖尿病の有無間で血清亜鉛値に差が認められなかったことは、HD 患者における報告と一致する^{13,14)}。

亜鉛欠乏と鉄欠乏は同時に認められることも多いが¹⁵⁾、今回の検討では、血清亜鉛値と UIBC を除く鉄代謝マーカーとの間に相関関係は認められなかった。一方、血清亜鉛値が Hb、ESA-RI、CERA-RI と関連するのに対し、鉄代

謝マーカーは UIBC と ESA-RI およびフェリチンと NESP-RI との関係を除き、関連は認められないという意外な結果が得られた。また、経口鉄投与患者を除いた解析においても同様の結果が得られており (結果示さず)、今回の患者は重篤な鉄欠乏患者がいない集団であることがその理由と考えられた。また、例数は限られているものの、フェリチンと NESP-RI との間に正の単相関関係が認められた理由は、背景に慢性炎症などが関与している可能性も推察された。

鉄代謝マーカーとは異なり、今回、血清亜鉛値は、Hb、ESA-RI、CERA-RI との間に明瞭な関連を示した。その理由は、亜鉛は細胞分裂や蛋白合成に必須の元素であること以外に、以下に示す多彩な造血促進・溶血抑制作用が関与した結果と推察される。亜鉛は赤血球構成成分であると同時に、赤血球の分化を誘導する転写因子 (GATA1) の DNA 結合部分であるジンクフィンガーの構造安定に必須である^{16,17)}。また、亜鉛欠乏により、赤血球膜の脆弱性亢進、エリスロポエチン (EPO) 低下、骨髓の赤芽球系細胞の減少が基礎試験において、また、造血活性を有する IGF-1 やテストステロンの低下が基礎試験および臨床で報告されている^{18~23)}。さらには、短時間作用型 ESA (EPO) 投与下の血清亜鉛低値を呈する CKD および HD 患者において、ポラプレジンの投与により、血清亜鉛値の上昇に付随した貧血の改善や ESA 抵抗性の低下が認められている^{3~6)}。われわれは EPO を CERA へ切り替えることによっても ESA 抵抗性が低下することを認めている²⁴⁾。したがって今回、造血活性の強い長時間作用型 ESA 投与下の、かつ鉄代謝マ

Table 4. Comparison of age, BMI, serum chemistries, and ESA-RI between patients with and without zinc deficiency

Unit		Non-zinc deficiency Zn \geq 60 μ g/dL 27 (50.0%)	Zinc deficiency Zn < 60 μ g/dL 27 (50.0%)	Significant probability (p-value)
Zn	μ g/dL	70 (65 - 73)	53 (50 - 58)	<0.001
Age	years	75.5 \pm 10.1	68.8 \pm 15.5	0.064
BMI	kg/m ²	25.6 \pm 3.9	23.2 \pm 2.9	0.015
Alb	g/dL	4.1 (3.8 - 4.3)	3.7 (3.2 - 3.9)	0.001
AST	IU/L	20 (17 - 24)	20 (14 - 25)	0.461
ALT	IU/L	15 (10 - 19)	12 (10 - 18)	0.515
LDH	IU/L	201 (188 - 245)	206 (183 - 235)	0.982
ALP	IU/L	263.6 \pm 63.8	275.9 \pm 93.5	0.725
HDL-cho	mg/dL	46.9 \pm 10.9	50.0 \pm 14.1	0.411
TG	mg/dL	186 (142 - 257)	117 (94 - 154)	0.011
LDL-cho	mg/dL	92 (74 - 103)	73 (61 - 100)	0.074
u-protein	g/gCr	1.10 (0.47 - 2.68)	2.38 (1.15 - 5.37)	0.077
BUN	mg/dL	31.0 (27.3 - 39.4)	40.5 (31.0 - 59.3)	0.033
Cr	mg/dL	1.91 (1.44 - 2.26)	3.32 (1.79 - 4.41)	0.033
eGFR	mL/m/1.73 m ²	24 (21 - 34)	14 (11 - 28)	0.039
CKD stage	-	4 (3 - 4)	5 (4 - 5)	0.037
UA	mg/dL	6.3 (5.5 - 7.5)	5.9 (5.3 - 7.0)	0.273
Na	mEq/L	140 (138 - 141)	138 (136 - 142)	0.106
K	mEq/L	4.59 \pm 0.56	4.72 \pm 0.88	0.521
Cl	mEq/L	106 (104 - 108)	106 (103 - 109)	0.809
ucCa	mg/dL	8.99 \pm 0.65	8.52 \pm 0.56	0.013
cCa	mg/dL	9.18 \pm 0.51	9.06 \pm 0.66	0.520
P	mg/dL	3.61 \pm 0.59	3.96 \pm 0.89	0.129
WBC	/ μ L	6,607 \pm 1,444	6,618 \pm 2,299	0.984
Hb	g/dL	11.8 (10.9 - 13.2)	10.7 (10.0 - 12.1)	0.010
PLT	$\times 10^4$ / μ L	19.5 (17.7 - 23.3)	17.8 (13.0 - 25.7)	0.436
Fe	μ g/dL	70 (59 - 95)	70 (52 - 96)	0.684
UIBC	μ g/dL	216 \pm 49	164 \pm 63	0.001
TSAT	%	25.9 (19.1 - 33.4)	25.7 (21.6 - 40.9)	0.216
Ferritin	ng/dL	80.9 (35.2 - 175.9)	124.7 (69.7 - 262.7)	0.161
ESA-RI	-	0.036 (0.021 - 0.069)	0.092 (0.046 - 0.226)	0.036
NESP-RI	-	0.043 \pm 0.038	0.092 \pm 0.081	0.478
CERA-RI	-	0.048 \pm 0.036	0.173 \pm 0.149	0.023

カーと CERA-RI との関係が認められない患者集団においても、亜鉛と CERA-RI との関係が明瞭に観察できたことは興味深い。さらには、少数例の検討でかつ有意な結果ではないものの、今回の NESP 投与患者においても、血清亜鉛値は NESP-RI と負の相関係数が確認された。以上より、少なくとも重篤な鉄欠乏がない CKD 患者においては、鉄代謝マーカーよりも血清亜鉛値が ESA 抵抗性により強く関与することが示された。なお、われわれは HD 患者においては、血清亜鉛値は ESA 抵抗性と関連しないという結果を

得ており²⁵⁾、今回認められた現象は HD 導入を境に消失するのかもしれない。

興味深いことに、血清亜鉛値は TSAT と関連しないものの、UIBC と正の単相関を示した。プロトポルフィリン IX は鉄の代わりに亜鉛と錯体を形成できるのと同様に、トランスフェリンは鉄以外の多くの遷移金属と結合できる^{26,27)}。したがって亜鉛が高値となると、鉄の代わりにトランスフェリンと結合することで UIBC が高値となることも考えられた。しかしながら、ヒト血清トランスフェリンとの結合定

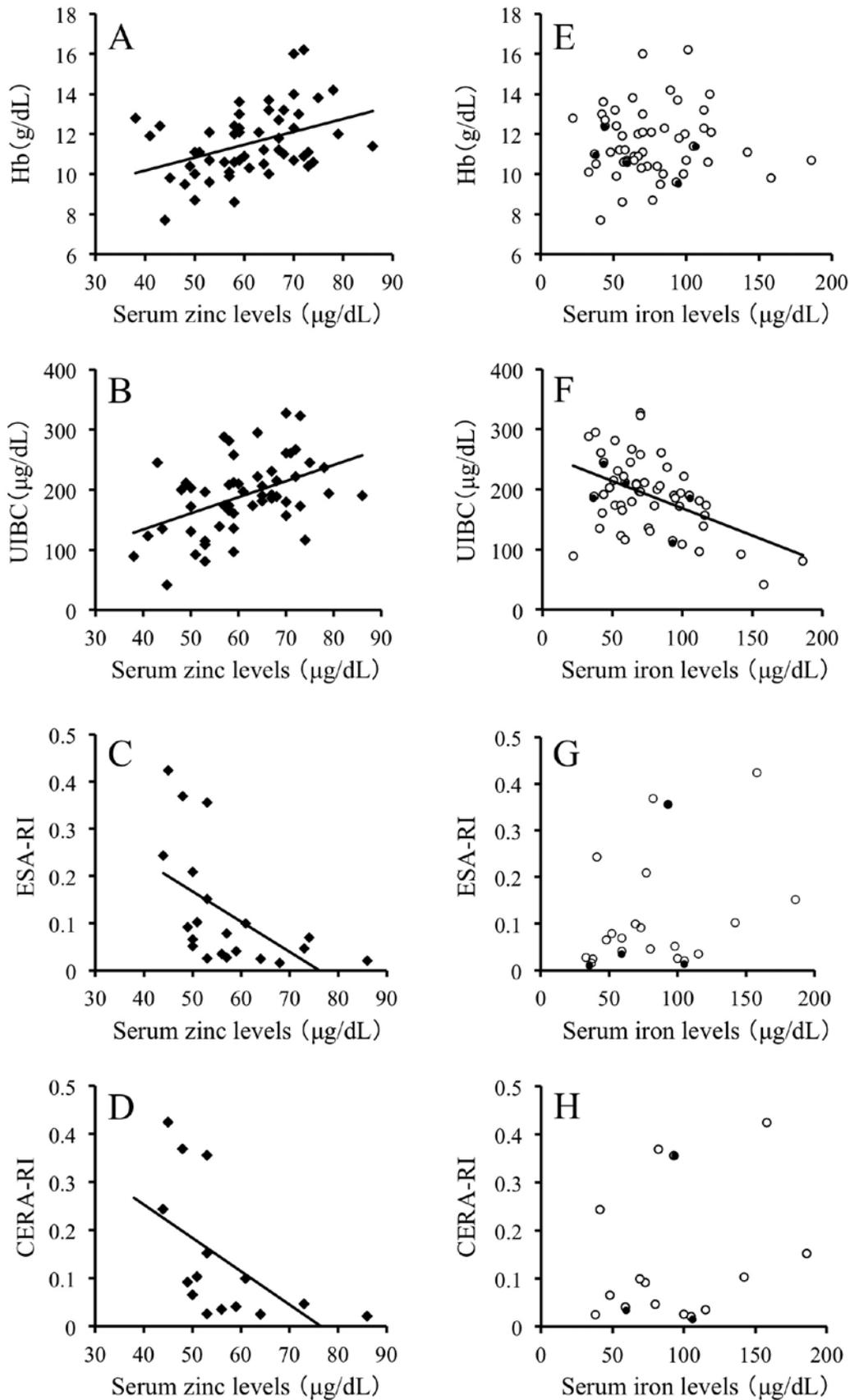


Fig. 2. Correlation between serum zinc levels and Hb (A), UIBC (B), ESA-RI (C), and CERA-RI (D) and between serum iron levels and Hb (E), UIBC (F), ESA-RI (G), and CERA-RI (H). Closed circles (•) in the Figs. (E, F, G, H) represent the patients treated with oral iron.

Table 5. Correlation analysis of serum iron (Fe) levels, Hb, UIBC, TSAT, ferritin, and ESA-RI

		Hb (n = 54)	UIBC (n = 54)	TSAT (n = 54)	Ferritin (n = 54)	ESA-RI (n = 21)	NESP-RI (n = 6)	CERA-RI (n = 15)
Fe	r	0.028	-0.357	0.865	0.254	0.326	0.543	0.232
	p-value	0.843	0.008	<0.001	0.064	0.149	0.266	0.405
Hb	r		0.325	-0.180	-0.092	-0.627	-0.888	-0.645
	p-value		0.016	0.192	0.506	0.002	0.018	0.009
UIBC	r			-0.737	-0.610	-0.462	-0.552	-0.454
	p-value			<0.001	<0.001	0.035	0.256	0.089
TSAT	r				0.483	0.425	0.714	0.311
	p-value				<0.001	0.055	0.111	0.260
Ferritin	r					0.319	0.829	0.186
	p-value					0.158	0.042	0.508

数はFe³⁺のほうがZn²⁺よりも高く、親和性がより強いことが知られている²⁷⁾。したがって、UIBCは亜鉛とともに栄養状態を反映している可能性や、亜鉛の多寡によりトランスフェリンの立体構造に変化が生じ鉄結合能が修飾される可能性なども推察される。

今回、血清亜鉛値とALPとの関連は認められなかった。日本臨床栄養学会はALP低値を亜鉛欠乏の指標の一項目として推奨しているのに対して²⁾、ALPは亜鉛状態の有用なマーカーではないことがシステマティックレビューにより示されている²⁸⁾。今回、同じく亜鉛酵素である乳酸脱水素酵素(LDH)も、血清亜鉛値と何ら関連しなかった。したがって、これらの亜鉛酵素はより重篤な亜鉛欠乏状態でのみ構造が不安定化し、酵素活性の低下に至ると考えられ、少なくともCKD患者においてALP低値は亜鉛欠乏症の診断には適さないことが示された。

インスリンは構造中に亜鉛を含んでおり、インスリンの合成・分泌にも亜鉛が必要であり、インスリン受容体の機能にも亜鉛が関与している²⁾。したがって、インスリンの使用の有無と血清亜鉛値との関係を検討したが、関連は認められなかった。また、健常者において、プロトンポンプ阻害薬は消化管腔内のpHを上昇させ亜鉛の吸収を抑制するため²⁹⁾、胃酸分泌抑制薬の使用の有無と血清亜鉛値との関係を解析したが、関連は認められなかった。さらには、亜鉛をキレートすることで味覚障害を惹起することが知られているアロプリノール²⁾に関して検討を加えたが、使用患者が少数ではあるものの、少なくとも使用患者で血清亜鉛値は低値を示さなかった。

今回の研究の限界は、単施設における少数例の観察研究

結果であること、採血条件が日本臨床栄養学会が推奨する早朝空腹時²⁾ではないこと、2種類のESAを併合してESA-RIを算出していること、造血に関与する銅、ビタミン類や鉄代謝に関連するヘプシジン-25やC反応性蛋白(CRP)のデータがないことなどがあげられる。亜鉛含有製剤は、「ウィルソン病」治療薬であった酢酸亜鉛製剤の適応疾患が2017年に「低亜鉛血症」に拡大されて、使用できる機会がより広がっている。ESA-RIの高い患者に亜鉛製剤あるいは鉄製剤を介入し、その反応性の違いを前向きに比較するなどの更なる詳細な検討が今後の課題である。

結 語

実臨床下のCKD患者の半数が低亜鉛血症を呈し、CKDの進行、ネ症、Alb、Hb、ESA抵抗性が関連するものの、亜鉛欠乏症の診断基準であるALP低値はCKD患者においては適用できないことが判明した。また、少なくとも重篤な鉄欠乏のないCKD患者においては、鉄代謝マーカーよりも血清亜鉛値がESA抵抗性に強く関連することが示された。

謝 辞

薬剤に関して貴重な助言をいただいた峰岸亜矢子氏(平成日高クリニック薬剤部)ならびに亜鉛の外注検査にご協力をいただいた八東真一氏(日高病院検査部)に深謝致します。

利益相反自己申告：

小川哲也：奨学寄附金；武田薬品，中外製薬，小野薬品工業，田辺三菱製薬，第一三共

永野伸郎：講演料；協和発酵キリン，鳥居薬品
他の共著者は開示すべきものなし

文 献

- 宮田 學. 諸疾患における亜鉛測定の意義—内科領域を中心として—. 亜鉛栄養治療 2010 ; 1 : 5-25.
- 児玉浩子, 板倉弘重, 大森啓充, 佐々木雅也, 山東勤弥, 篁俊成, 布施養善, 細井孝之, 吉田 博. 亜鉛欠乏症の治療指針. 日臨栄会誌 2016 ; 38 : 104-148.
- 福島達夫, 堀家英之. 慢性腎疾患(CKD)における亜鉛欠乏性貧血. 亜鉛栄養治療 2011 ; 1 : 65-73.
- 瀬崎良三, 中島 貴, 杉浦泰浩, 田中章仁. 亜鉛の経口投与が維持血液透析患者の貧血に及ぼす効果. Thera Res 2007 ; 28 : 1711-1715.
- Fukushima T, Horike H, Fujiki S, Kitada S, Sasaki T, Kashihara N. Zinc deficiency anemia and effects of zinc therapy in maintenance hemodialysis patients. Ther Apher Dial 2009 ; 13 : 213-219.
- Kobayashi H, Abe M, Okada K, Tei R, Maruyama N, Kikuchi F, Higuchi T, Soma M. Oral zinc supplementation reduces the erythropoietin responsiveness index in patients on hemodialysis. Nutrients 2015 ; 7 : 3783-3795.
- 2015年版日本透析医学会「慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン」, 第5章 ESA 低反応性. 透析会誌 2016 ; 49 : 136-139.
- 成清友彦, 渡邊有三. 腎性貧血を呈する保存期慢性腎臓病患者のダルベポエチナルファ(DA)からエポエチンベータペゴル(C.E.R.A.)への変更後の有効性と安全性の検討. 腎と透析 2012 ; 73 : 873-876.
- 鈴木 徹, 藤島幹彦. 保存期慢性腎臓病貧血患者に対するDA(ダルベポエチナルファ)からC.E.R.A.(エポエチンベータペゴル)への切替の検討. 腎と透析 2013 ; 74 : 455-458.
- 上瀬英彦. 在宅高齢者と亜鉛. 臨床栄養 2001 ; 99 : 59-64.
- 文部科学省科学技術・学術審議会資源調査分科会. 日本食品標準成分表 2015年版(七訂).
- 倉澤隆平. 亜鉛欠乏の臨床と疫学「こんなにも多い亜鉛欠乏症!! 食欲不振? 褥瘡? そして舌痛症も?」～臨床症状の謎が最新の亜鉛研究から徐々に明らかに～. 亜鉛栄養治療 2013 ; 4 : 4-16.
- 金澤良枝, 小倉 誠, 岡田知也, 高橋 創, 韓 明基, 中尾俊之. 糖尿病性腎不全による透析患者の味覚障害と塩分, 水分管理. 透析会誌 1995 ; 28 : 1063-1067.
- 岡村聡之, 高城慶衣子, 竹中恒夫, 鈴木洋通. 血液透析患者における食事摂取状況と血清亜鉛濃度との関連. 透析会誌 2014 ; 47 : 427-433.
- Özhan O, Erdem N, Aydoğdu İ, Erkurt A, Kuku İ. Serum zinc levels in iron deficient women : a case-control study. Turk J Haematol 2016 ; 33 : 156-158.
- Newton A, Mackay J, Crossley M. The N-terminal zinc finger of the erythroid transcription factor GATA-1 binds GATC motifs in DNA. J Biol Chem 2001 ; 276 : 35794-35801.
- Zheng J, Kitajima K, Sakai E, Kimura T, Minegishi N, Yamamoto M, Nakano T. Differential effects of GATA-1 on proliferation and differentiation of erythroid lineage cells. Blood 2006 ; 107 : 520-527.
- Castro-Magana M, Collipp PJ, Chen SY, Cheruvanky T, Mad-daiah VT. Zinc nutritional status, androgens, and growth retardation. Am J Dis Child 1981 ; 135 : 322-325.
- O'Dell BL. Role of zinc in plasma membrane function. J Nutr 2000 ; 130 : 1432S-1436S.
- 西山宗六. 亜鉛欠乏性貧血の臨床—スポーツ貧血の進展と亜鉛による修復—. 小児科 2003 ; 44 : 832-839.
- Konomi A, Yokoi K. Zinc deficiency decreases plasma erythropoietin concentration in rats. Biol Trace Elem Res 2005 ; 107 : 289-292.
- King LE, Frenzel JW, Mann JJ, Fraker PJ. Chronic zinc deficiency in mice disrupted T cell lymphopoiesis and erythropoiesis while B cell lymphopoiesis and myelopoiesis were maintained. J Am Coll Nutr 2005 ; 24 : 494-502.
- Deicher R, Hörl WH. Hormonal adjuvants for the treatment of renal anaemia. Eur J Clin Invest 2005 ; 35 : S75-S84.
- 伊藤恭子, 永野伸郎, 安藤哲郎, 筒井貴朗, 小川哲也, 新田孝作. 透析患者において, 高用量の darbepoetin alfa から epoetin β pegol への切り替えはESA抵抗性指数を低下させる. 腎と透析 2017 ; 82 : 747-751.
- 永野伸郎, 伊藤恭子, 大石裕子, 南 政美, 林 秀輝, 角田千恵, 中島春乃, 須永 悟, 野原ともい, 大高行博, 星 綾子, 溜井紀子, 野原 惇, 安藤哲郎, 小川哲也, 新田孝作, 筒井貴朗. 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 2018 ; 51 : 369-377.
- Hastka J, Lasserre JJ, Schwarzbeck A, Hehlmann R. Central role of zinc protoporphyrin in staging iron deficiency. Clin Chem 1994 ; 40 : 768-773.
- 市村 薫, 木原 裕. トランスフェリン—構造と金属結合の共同性—. 蛋白質核酸酵素 1994 ; 39 : 2297-2309.
- Lowe NM, Fekete K, Decsi T. Methods of assessment of zinc status in humans : a systematic review. Am J Clin Nutr 2009 ; 89 : 2040S-2051S.
- Farrell CP, Morgan M, Rudolph DS, et al. Proton pump inhibitors interfere with zinc absorption and zinc body stores. Gastroenterology Res 2011 ; 4 : 243-251.