

地域住民にみる亜鉛欠乏の実態と亜鉛の有効性

倉澤 隆平, 久堀 周次郎
(東御市みまき温泉診療所*)

Ryuhei KURASAWA, Shujiro KUBORI

本日はこの様な題でお話しますが、この話は多くの先生方にとって、キット、教科書等では聴いたこともない目新しい話であろうかと思えます。又、限られた講演時間で、とても充分には話し切れません。下記のアドレスのHP開設しました (http://www.geocities.jp/ryu_kurasawa/)。興味を持たれた方は訪問していただければ幸いです。可成りの最新の情報が詰まっているはずです。

さて、2002年秋、私共は『多くの医師が考えているよりも、遙かに多くの亜鉛欠乏症患者さんがいる。』ことに気が付きました。診療所に勤務して暫く経って、私も、患者さんも慣れてきたのでしょうか。診療の後に『先生、飯が、ちっとも美味くねーデ。』とか、『仕方ないから食べている。』とか、愚痴る患者さんが、意外に多いこと、気になっていました。そんな時この精神発達遅延の患者さんに出会いました。若い頃より施設に入所していた方です。仙骨部褥瘡の治療で半年程入院の間に食欲不振から経管栄養となり、更に、拒食となって胃瘻を造設され、2002年08月に、私共の施設に紹介されて来た方です。入所時、意識のある植物人間状態とでも申しましょうか、胃瘻栄養の全介助状態で、意思の疎通ほとんど不可能でした。仙骨部にⅢ度の陳旧性褥瘡があり、あらゆる局所的療法でも変化なく、又、食事の介助にも頑として口を開きません。何故?拒食なのか?フット、味覚障害ではないか?と考えて、血清亜鉛値を測定したところ42 µg/dLでした。SRLの基準値は、65~110 µg/dLですから、これは間違いなく亜鉛欠乏による味覚障害であると考えて、亜鉛補充療法を開始。アツという間に、まず、褥瘡が治癒。食事もどんどん食べられる様になり、11月には胃瘻も不要となり抜去出来ました。翌年には、元気度も改善し、簡単な会話も可能となりました。血清亜鉛値の変化は42, 54, 45, 50, 56, 67 µg/dLでした。後から考えると、この症例は亜鉛欠乏による味覚障害からの拒食でなく、亜鉛欠乏による食欲不振からの拒食で、食欲不振、褥瘡、元気さの低下、精神状態等々が亜鉛の欠乏との関係を示す、衝撃的な症例でした。

症例2は症例1とほぼ同時進行の症例です。1999年08月より、後で振り返ると典型的な亜鉛欠乏症状の繰り返す食欲不振、浮腫、痲呆症状、ADLの低下に口内炎の発症等々で、しばしば、エンシュア、リキッドの投与をされて、

諸症状の憎悪、軽快を繰り返していた方です。2002年02月、左足関節外顆部に褥瘡が発症。家族の丁寧な介護や局所の治療でも、治癒せずに悪化。同年08月に仙骨部、左大転子部にも褥瘡が発症。09月には、食べるのを嫌って食事には顔を背ける拒食状態となりました。やはり、味覚障害か?と血清亜鉛値を測定すると、56 µg/dLでした。褥瘡はどんどん悪化し、皮下脂肪層に大きくえぐれて、トンネル状になりました。89歳で、半年以上もつづく褥瘡に新たな褥瘡も加わり、更に、悪化してこの状態ですから、09月30日の往診の時に、『もう、寿命です。』と宣言をしました。しかし、血清亜鉛値は56 µg/dLで、亜鉛の欠乏はあるので、試みに、プロマックを投与。約2週後の往診時に、本当に驚きました。食欲が劇的に回復しているのです。三週後には、元気も出て来て褥瘡には肉芽が出はじめ、二ヶ月後には食欲も良好となり、褥瘡は殆ど治癒状態となりました。翌年03月には、ADLは向上し、褥瘡も無く、私はこれで治療は完了と考えました。しかし、06月に、元気で、食欲も良好なのですが、仙骨部には褥瘡が再発してきました。しかし、プロマックの再投与で褥瘡は簡単に治癒。この経過より、鉄補充療法と同様に“亜鉛にも飽和”が必要と知りました。その後、プロマックのみ継続して、二年後には91歳。普通食を食し、褥瘡は無く、お元気です。ここで、褥瘡の治癒経過の写真をお見せできれば、講演としては最高なのではないかと、今にも死にそうなる時で、しかも、その時には『まさか、褥瘡が治る。』とは、思ってもいませんでしたので、臨床医として写真撮影はとても無理でした。しかし、寿命宣言二年後の写真です写真(1)。三年後の写真です(写真略)。四年後もお元気で、その後褥瘡の発症無く、家族も驚いたが、治療している私が一番驚いた症例でした。“亜鉛欠乏症と言えば味覚障害”という一般的な知識からスタートして、患者さんをよーく観察していると、芋蔓式に次々と、実に多彩な亜鉛欠乏症を知ることが出来ました。

さて、1961年、プラサドが“ヒトの亜鉛欠乏症の存在”を示唆する論文を出して、45年余が経ちました。この間に、文献的には表(1)の様に、多彩な亜鉛欠乏の症状が知られています。この中で、“味覚障害”については、“亜鉛欠乏症と言えば味覚障害、味覚障害と言えば亜鉛欠乏症”

*所在地：長野県東御市布下6-1 (〒389-0402)

本稿は第25回日本微量栄養素学会学術集会において行われた招待講演の内容をとりまとめたものである。



2004.08.30.(約2年後)

Photo 1

として、よく知られていますが、私もそうでしたが、日本の医師で、『これ程、多彩な欠乏症状がある。』と実感を持って、知っている医師は殆ど居ないと言っても、過言ではないでしょう。更に、この飽食の時代に、余程特殊な場合を除いては、微量元素亜鉛の欠乏症が存在するとは、常識的に考えられないと言うのが、一般的でしたし、今もそれが常識です。それが証拠には、亜鉛欠乏症に対する保険収載薬は、「正式には無い」のが現状です。しかし、表(2)は我々の経験した亜鉛欠乏の症状です。味覚障害は勿論のことですが、その他に太字のごとく、実に多彩な欠乏症状を経験しました。何故、これほど多彩な欠乏症状が生ずるのか。表(3)のごとくですが、釈迦に説法でしょうから、省略します。

2008年02月までの五年余の間に、亜鉛欠乏症を疑った患者は500名を超え、亜鉛欠乏症と考えられる患者は350症例を超えました。人口約5,500名の北御牧地区を主たる診療圏とする我々の小さな診療所としては、可成りの数と言えます。しかし、私共は、まだ氷山の一角とも、考えています。

患者さん多発のもとに、地域住民に亜鉛不足の傾向の存在が予測され、2003年秋に、調査をしました。村で生活する、出来るだけ多くの階層を網羅する様に計画をして、

Table 1

成書などで知られている 亜鉛欠乏症の症状

- 性的発育遅延
- 精子減少、無月経
- 発育遅延、異常
- 貧血
- 免疫低下(反復する感染症)
- 夜盲症(暗順応障害)
- 皮膚症状、脱毛
- 食欲不振、減退
- 味覚障害(味覚異常)
- 臭覚異常
- 下痢(反復性、持続性)
- 創傷治癒遅延
- 精神状態の異常
- 行動異常

Table 2

我々の経験した 亜鉛欠乏と症状

- 発育遅延、異常
- 性的発育遅延
- 精子減少、無月経
- 貧血
- 免疫低下(反復する感染症)
- 夜盲症(暗順応障害)
- 皮膚疾患、皮膚症状
- 下痢(反復性、持続性)
- 創傷治癒遅延
- 褥瘡の発症、治癒遅延
- 食事拒否
- 食欲不振、減退
- 味覚障害(味覚異常)
- 臭覚障害
- 舌炎様症状
- 口腔咽頭症状
- 舌痛
- 元気度の減退
- 精神状態の変化
- 未知の症状

Table 3

亜鉛の生体内での働き

何故、多彩な症状が生ずるのか？

* 酵素の構成成分として

- 核酸、蛋白、糖、脂質代謝、DNA、RNAの合成、機能に関与
- 神経刺激伝達物質の合成、機能に関与
- ホルモンの合成、分泌、機能に関与
- 活性酸素の機能抑制に関与
- その他多くの酵素(300余とも)活性に関与

* 蛋白質の構成成分として

* 細胞の構成成分として

1431名の村民の血清亜鉛濃度の調査をしました。

図(1)は村民1431名の血清亜鉛濃度の分布図です。縦軸に血清亜鉛濃度、横軸に年齢です。黒丸は午前採血群、白丸は午後採血群です。午前群に比して、午後の群が低値に分布しており、日内変動があることが判ります。上の曲線は午前の、下の曲線は午後の回帰曲線で、何れの曲線も右肩下がり、血清亜鉛値は加齢と共に低下しています。住民に亜鉛不足の傾向が存在することを証明するのに、午後採血の低値群をゴチャ混ぜにしてはなりません。図(2)は午後の採血群を除いた、午前採血群の分布図、回帰曲線です。これまでに血清亜鉛値の基準値とされている110 µg/dLと65 µg/dLを上下の線で示しました。成人の群は基準値の低値域に分布する傾向があり、成人でも超高齢群は、更により低値に分布する傾向ですから、比較するのにはこの群の削除も必要です。そこで、成人(20歳~69歳午前採血)341名について比較検討をしました。当村のこの成人341名の平均年齢は54.8歳、血清亜鉛の平均値78.9 ± 11.6 µg/dLで、基準値の平均値は87.5 ± 11.2 µg/dLです。又、単純な結論は危険ですが、午前採血の全成人518名では基準値の最低値65 µg/dL未満が95名を数えます。また、若人層でも存在しますが、基準値の最低値65 µg/dLを下まわる例が加齢と共に次第に増加しています。つまり、

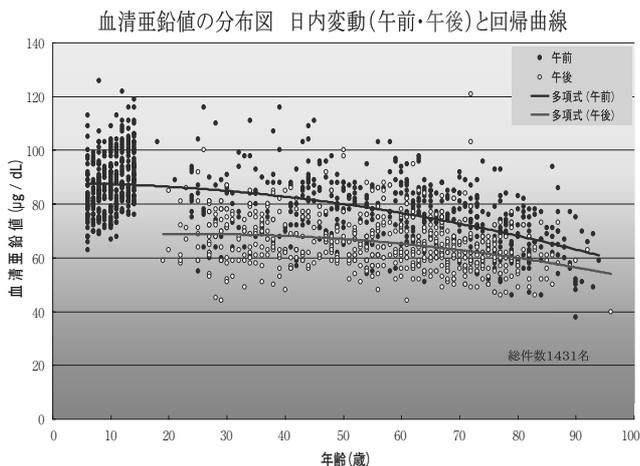


Fig. 1

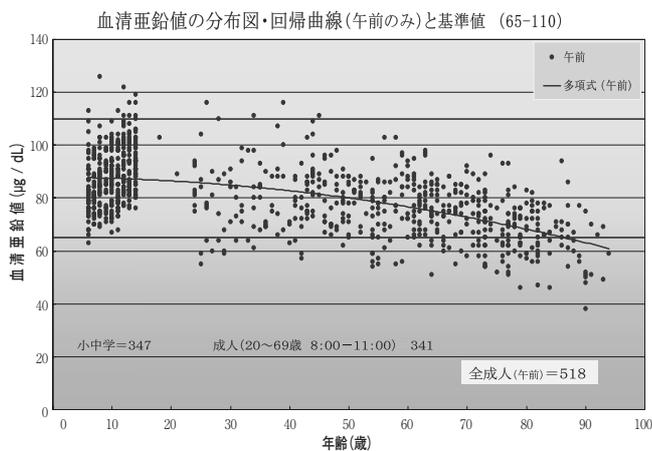


Fig. 2

当村成人の平均血清亜鉛値は基準値の平均値より約 10 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 低値にあり、全成人の約 20% が基準値の最低値 65 $\mu\text{g}/\text{dL}$ を下まわりました。以上、多数の亜鉛欠乏症患者の発見と併せて、少なくとも、北御牧村では『住民に亜鉛不足の傾向がある』ことが認められたと言って良いでしょう。一般市民を対象にした血清亜鉛濃度の調査は 1976 年から 1980 年にかけて、アメリカで、我々のちょうど十倍の 14,700 名の調査があり、我々の調査は、その約 25 年後に広く各年齢層にわたる一般地域住民を対象にした初めての調査でした。表(4)は、NHANES II のデータです。SRL の基準値は NHANES II と同じ頃、現在と同じ測定法にて、健常日本人 167 名の測定より定められたもので、この 25 年間に何が生じたのか？大変に大きな問題であると考えています。

さて、多くの亜鉛欠乏症は、亜鉛の補充療法にて比較的容易に軽快。治癒させることが出来ますが、その効果の発現の時期はそれぞれの症状により異なります。食欲不振は数日から 1 週程度の短期で回復します。翌日にも、回復する症例もあり、その効果の発現は劇的です。一方、味覚障害は数週から一ヶ月程度のこともあります。より長期間を要し、難治の傾向があり、約三ヶ月から六ヶ月は補充療法を試みたいと考えています。舌痛は数週から数ヶ月を要し、痛みを時々忘れる時が生じ、時々忘れる日が生じて、

Table 4

NHANES II による血清亜鉛値 (平均値±標準誤差、 $\mu\text{g}/\text{dl}$) 1976~1980

■ 男性		■ 女性	
20~44歳	93.0±0.53	20~44歳	84.9±0.55
45~64歳	89.1±0.63	45~64歳	84.4±0.53
65~74歳	85.6±0.79	65~74歳	83.5±0.53

又、振り返っては、徐々に徐々に軽快して行く傾向があります。これまで、舌痛の原因には精神的なことがよく言われて来ましたが、亜鉛の補充療法により“多くの舌痛”は治る感触で、新聞紙上の健康相談欄で“気持ちの持ち方”等と説明を受けていること、大変にお気の毒に思われます。舌や口腔内がヒリヒリ、がさがさする等々の口腔咽頭症状は、多くが数日から一、二ヶ月程度で改善します。多くの口腔内症状は局所所見を認めませんが、所見のあるアフタ性口内炎の大部分は亜鉛欠乏症と言え、補充療法で、より早期に治癒し、次第に再発しなくなります。殆どの褥瘡は亜鉛欠乏によると言って良いと考えています。早期の褥瘡は一から数週で治癒し、重症の褥瘡は三ヶ月前後を要しますが、局所療法は介護拒否的でなければ可と考えています。褥瘡は、これまでは、局所的な圧とそれによる循環障害が重視され、体位交換や局所療法に重点が置かれていますが、局所的な要因は勿論あるでしょう。勿論、ありますが、しかし、亜鉛欠乏が主要因であり、その改善で殆どの褥瘡は治癒します。

それでは、症例をお見せしましょう。褥瘡症例 1 を写真(2, 3)に示します。写真の番号は年月日を示し、50411 は 2005 年 04 月 11 日です。時々、下痢などの亜鉛欠乏症状を示していた在宅の患者です。2005.04.11.ショートステイ

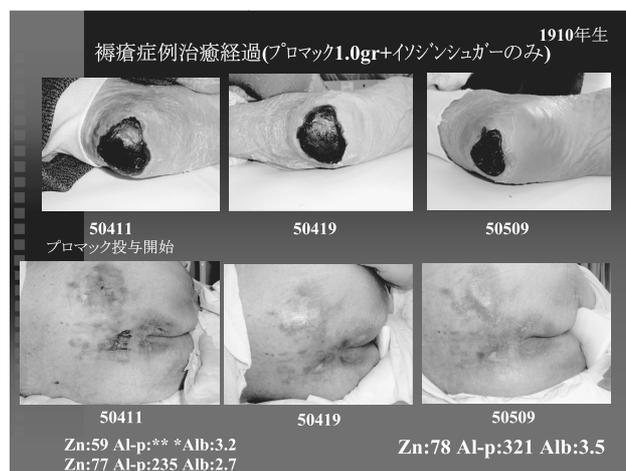


Photo 2



Photo 3

時に臀部と踵部の褥瘡認められ、早速、同日にプロマックの投与を開始。臀部は簡単に治癒。踵部は05.09には痂皮が可成り締まってきました。05.09.デブリ。05.30.ショートで退所、在宅となり、写真は在りませんが、06月中旬に治癒とのこと。09.07.のショート入所時、及び、2006年11月の写真です。その後プロマックのみ投与で、現在も再発なしです。褥瘡症例2を写真(4,5)に示します。寝たきり状態で、病院や施設を転々と回されていた患者です。

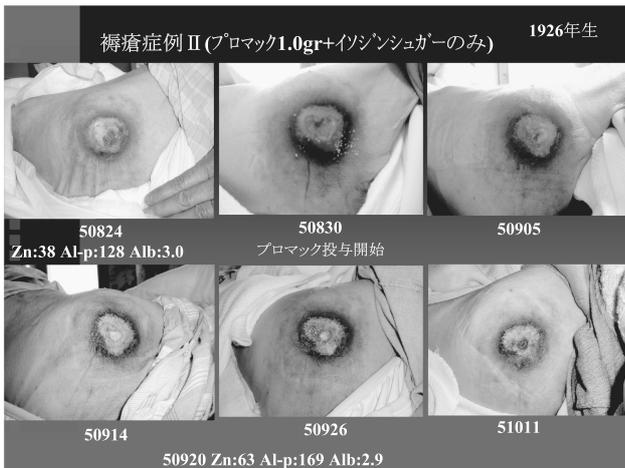


Photo 4



Photo 5

数年来、右大転子部の褥瘡続き、いかなる局所療法でも治癒せずと家族。しかし、入所時、当施設のナースが『いや、直に、治りますよ』と宣言。2005.08.24.の入所時 Zn: 38 Alb: 3.0.08.30.にプロマックを開始。09.20. Zn: 63 Al-p: 169です。10.24.下の写真ですが、ナースの予言通りに治癒しました。二ヶ月間です。どうですか『百聞は一見に如かず』です。しかし、当然少数例外的でも、亜鉛欠乏が主要因ではない“褥瘡”がある筈と考えています。終末期や介護放棄の症例は駄目ですね。極端な低栄養例、糖尿病合併症例、脊髄損傷症例等などどうでしょうか。現在、その難治条件を検討中です。写真(6)はその一例の脊髄損傷例です。

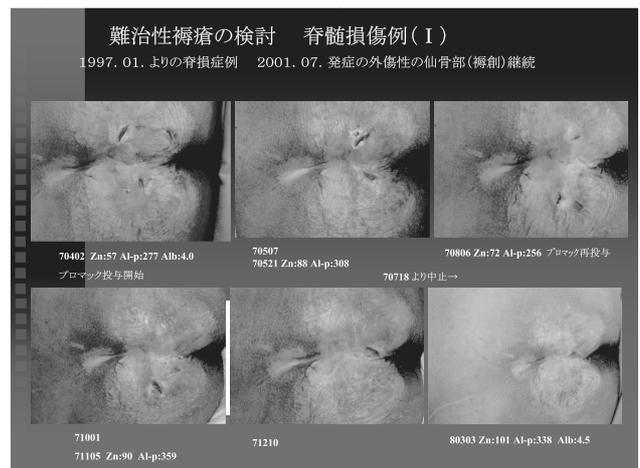


Photo 6

2001.07.より、車椅子、自動車等に移乗時に、知覚がないので臀部広範にザクザクとした裂創が生じ、写真の様な状態が繰り返し、繰り返し約六年間も続いていた方です。2007.04.02.よりプロマックの投与を開始しました。この様に臀部の広範な瘡(創)が治癒し、亜鉛不足による皮膚の脆弱さが褥瘡の主要因とお判りでしょう。HPに詳細な経過が載せてあります。亜鉛欠乏による皮膚症状として、腸性肢端皮膚炎は常識ですが、高齢者の外力により、ペロリと容易に剥皮する四肢の脆弱な皮膚や老人性皮膚掻痒症、強い掻痒の角化傾向の皮疹、慢性湿疹様の皮膚疾患等々の多くは、亜鉛欠乏です。免疫やアレルギーが関与しているとされる類天疱瘡や掌蹠膿疱症の多くは、その元では亜鉛欠乏症の可能性が大です。原因疾患のない“かゆみ”の多くに劇的な効果があります。口角炎、口唇炎、アフタ性口内炎の多くも亜鉛補充療法で効果があります。症例をお見せしましょう。写真(7)です。掌蹠膿疱症です。三週間での劇的変化です。その後、二〜三回軽く再発後、発症しなくなりました。類天疱瘡症例写真(8,9)です。2004.03.難治の為、類天疱瘡疑いで皮膚科に紹介。転医しました。翌年、水疱の発症が一向に軽快せず。心不全症状にて再受診して来ました。Zn: 64 Al-p: 264で、亜鉛低値の方なので、もしかしてとプロマックの投与。02.08.『新しい水疱出来ない。』とのことで、早速、写真を撮影。中央の写真です。03.15. Zn: 77 $\mu\text{g}/\text{dL}$ です。07.26.綺麗な皮膚となり、皮疹ほぼ治



Photo 7

癒しました。Zn: 115 Al-p: 308 です。10.04.綺麗な下腿です。その後は現在まで、発症しません。膿疱性乾癬と診断してよいのでしょうか。写真(10)です。背部、両上下肢、両手掌手背や両前腕の慢性の皮疹に“亜鉛欠乏症と考え得る諸症状”を持つ患者の皮疹の経過です。受診から三週間の経過です。曲折あったが、約半年余で、口唇炎、口角炎、舌痛等々含めて治癒しました。これも詳細はホーム、ページをご覧ください。



Photo 10

亜鉛欠乏症の診断ですが、(I)(II)(III)(IV)の順で診断します表(5)。血清亜鉛値が低値であれば、当然、欠乏症の可能性が高いが、高値でも欠乏症であり得ること、ちょっと記憶に止めておいて下さい。そして、総合的に診断します。臨床症状の変化を主症状その他を含めて注意深く観察します。以上とともに血清亜鉛値の推移とALP値の変動を追いますが、詳細は省略します。原因の不明な食欲不振は、まず、亜鉛欠乏を頭に置いて欲しい。病院では、内視鏡で簡単に胃瘻造設が出来るので、安易に造設が行われる傾向があること、大変に困ったことです。のどの渇きのない時に飲め飲めと進められるビール。食欲がないのに、食べ食べと進められる食事は大変辛いですね。いわんや、拒否も出来ず無理に食物を詰め込まれる辛さを医療人は自分自身のこととして、考えるべきです。ヒトは食欲があれば食べるのです。

さて、2003年。北御牧村での村民の血清亜鉛濃度調査の結果から、私共はこれは日本全国に及ぶ問題と考えていました。しかし、北御牧村の風土病的なものでないか？との批判が出るであろうことは、当然、予想していました。そこで、2005年。町村合併した東御市民の市民検診に便乗し、市民の調査を行い、TOMI Studyと名付け、又、その後、長野県下に散在する七国保診療所の受診患者の調査



Photo 8



Photo 9

亜鉛欠乏症の診断	
(I)	臨床症状、全身状態、治療経過等より疑い。
(II)	血清亜鉛値の測定⇒可能性あり⇒
(III)	亜鉛補充療法の試行。 (プロマック D錠 2T/day 朝夕; Zn 34mg)
(IV)	総合的に診断する。 1) 臨床症状の変化。 2) 潜在欠乏症状の軽快、治癒。 3) 血清亜鉛値の推移。 4) ALP値の変動(総てではないが)。

Table 5

をして、NAGANO Study と名付けました。

図(3)はKITAMIMAKI Studyです、既に述べました。図(4)はTOMI Studyです。基準値の平均値 87.5 µg/dL ですが、旧東部地区 819 名では平均亜鉛値：77.2 µg/dL です。図(5)はNAGANO Studyです。受診患者 851 名で平均亜鉛値：73.1 µg/dL です。そして、これらの三疫学調査とも基準値の最低値 65 µg/dL (下の線) 以下に多く

北御牧村民の血清亜鉛値分布図(2003)

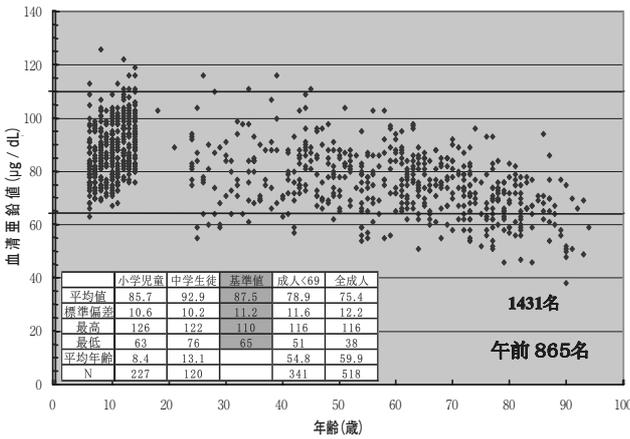


Fig. 3

東御市民血清亜鉛濃度分布図(2005)

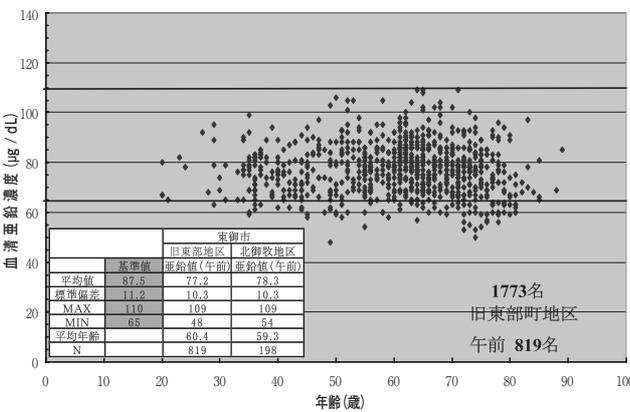


Fig. 4

通院患者(長野県7国保診療所)の血清亜鉛濃度値分布図

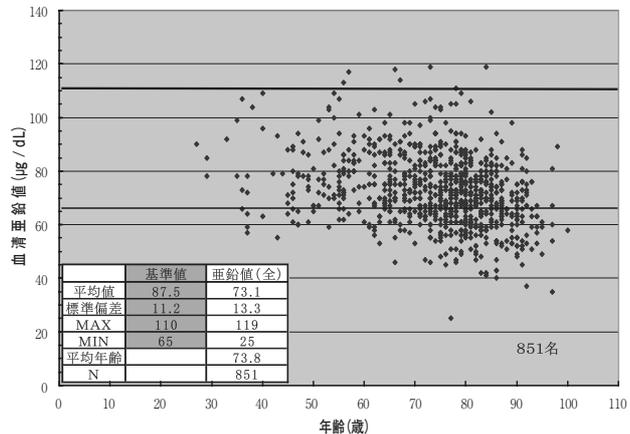


Fig. 5

の分布があることお判りでしょう。以上、この三調査より、NAGANO Report『長野県民は微量元素亜鉛不足の傾向にある』と言って良いでしょう。また、長野県が余程日本全国で特殊な状況におかれていない限り、統計的には日本全国同じと言うことが出来て、NAGANO Report は JAPAN Report『日本国民は微量元素亜鉛不足の傾向にある』と言って良いでしょう。大変に重大な問題であると考えています。

もう一つ大変、重大な事実があります。医療の現場では統計的数値である基準値を、うっかり正常値と考えている傾向があります。その結果、医療の現場では、特に、予防医療の現場では多くの無意味な悲喜劇をも生み出してもいます。それはさて置き、少なくとも血清亜鉛については基準値イコール正常値ではありません。図(6)は2002年秋か

初診時の亜鉛濃度分布

2008. 02
N=257

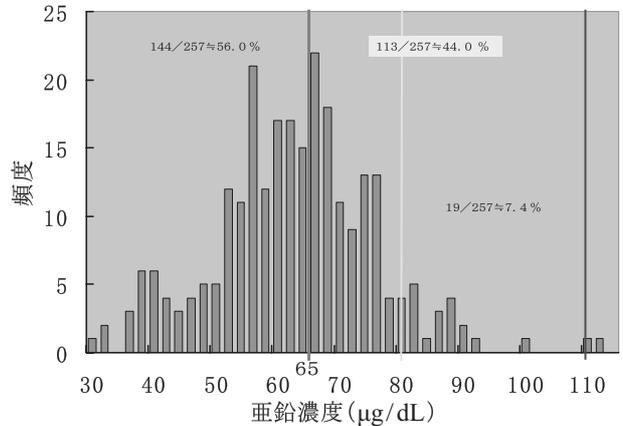


Fig. 6

ら2008年02月までの約五年余で、亜鉛補充療法施行による有効著効、つまり亜鉛欠乏症確診例の初診時血清亜鉛濃度の分布図です。いわゆる基準値の最低値 65 µg/dL “以上” に 44% もの亜鉛欠乏症例を認めます。亜鉛欠乏症が基準値の最低値 65 µg/dL (左の縦線) 前後からそれ以下の初診時血清亜鉛値で多く認められることは事実ですが、一方、65 µg/dL 以上の基準値内においても亜鉛欠乏症は認められ、110 µg/dL レベルの高値にさえも立派な味覚障害等の亜鉛欠乏症例を経験しています。そこで、血清亜鉛濃度の三疫学調査を振り返ってみますと KITAMIMAKI Study では約 20% が、TOMI Study では約 10% が、そして、高齢で、より弱者の多い傾向の NAGANO Study では約 25% もの住民が、基準値の最低値 65 µg/dL を下まわりました。一方、65 µg/dL 以上の欠乏症患者の存在をも踏まえれば、どんなに少なく見積もっても、日本国民の成人の 10% 以上に亜鉛欠乏症患者が存在し、それ以上の割合で、亜鉛不足傾向の国民が存在すると言っても過言ではないでしょう。

さて、何故、亜鉛不足が生じるのでしょうか。いろいろな原因が考えられ、成書に書かれています。それでも、大胆な仮説を述べさせていただければ、私共は多くの食物に含

まれる微量元素亜鉛が全体に少しずつ、少なくなっているのではなかろうかと考えています。日頃の食物、一応は海からの魚介、海藻類を除いて、米、麦、豆等の穀物や野菜、肉類、総て大地からとれます。その大地が痩せて、微量元素亜鉛の、イヤ、亜鉛のみならず 微量な多くのもの（科学的にはよく判ってはいないが、生物にとって大切な多くのもの）の含有量が徐々に減少してきているのではないかと考えていますが、如何なものでしょうか。さて、最後の一枚です。私共の施設では、亜鉛補充療法で講演に提示できる様なあまり劇的な褥瘡例がなくなりました。最近、在宅往診患者さんに発症した褥瘡です写真(11)。殆ど独居状態に等しい方です。Alb:2.6の可成りの低栄養です。感染もあります。プロマックによる亜鉛補充療法三ヶ月の経過です。如何でしょうか。正に『百聞は一見に如かず』です。

ご静聴有り難うございました。

参考文献

- 1) 倉澤隆平, 久堀周次郎, 上岡洋晴, 岡田真平, 松村興広 (2005) 長野県北御牧村村民の血清亜鉛濃度の実態. Biomed Res Trace Elements, 16 (1): 61-65.
- 2) Prasad AS, James AH, Manucher N (1961) Syndromes of Iron Deficiency Anemia, Hepatosplenomegaly, Hypogonadism, Dwarfism and Geophagia. Am J Med.

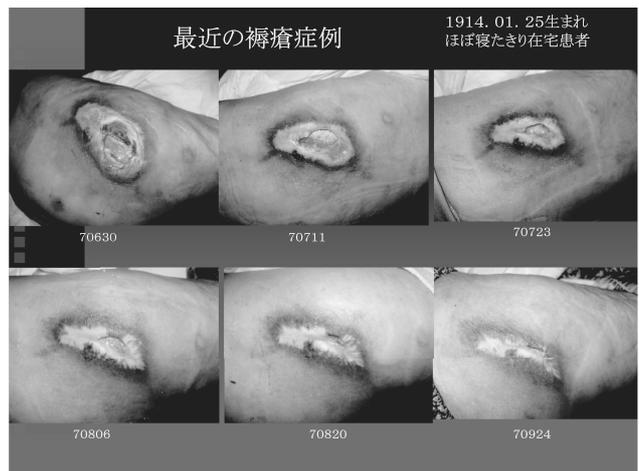


Photo 11

31: 532-546.

- 3) Kurasawa R, Kubori S (2006) Zinc Deficiency and its clinical features in the cases found in Kitaminaki, a rural area in Japan. Biomed Res Trace Elements 17 (2): 91-93.
- 4) American Institute of Nutrition. (1985) Assessment of the Zinc Nutritional Status of the U.S. Population Based on Data Collected in the Second National Health and Nutrition Examination Survey, 1976-1980.
- 5) 亜鉛欠乏症のホームページ http://www.geocities.jp/ryu_kurasawa/