

## COVID-19 入院患者における血清亜鉛値と栄養指標との関連についての検討

山田 信子<sup>1)†</sup>, 黒川 典子<sup>2)</sup>, 本庶 祥子<sup>1,3)</sup>, 松本 鉄也<sup>4)</sup><sup>1)</sup>公益財団法人田附興風会 医学研究所北野病院 栄養部, <sup>2)</sup>武庫川女子大学 食物栄養科学部 食物栄養学科,<sup>3)</sup>公益財団法人田附興風会 医学研究所北野病院 糖尿病内分泌内科, <sup>4)</sup>大阪教育大学大学院 教育学研究科)

(受付 2024 年 8 月 27 日, 受理 2024 年 10 月 3 日)

## Examination of the relationship between serum zinc levels and nutritional indicators in hospitalized patients with COVID-19

Nobuko YAMADA<sup>1)†</sup>, Noriko KUROKAWA<sup>2)</sup>, Sachiko HONJO<sup>1,3)</sup>, Tetsuya MATSUMOTO<sup>4)</sup><sup>1)</sup>Department of Clinical Nutrition, Medical Research Institute KITANO HOSPITAL, PIIF Tazuke-kofukai<sup>2)</sup>Department of Food Sciences and Nutrition, Mukogawa Women's University<sup>3)</sup>Department of Diabetes and Endocrinology, Medical Research Institute

KITANO HOSPITAL, PIIF Tazuke-Kofukai

<sup>4)</sup>Graduate School of Education, Osaka Kyoiku University

## Summary

We conducted a survey with the aim of identifying predictive factors for the risk of severe disease by determining the relationship between serum zinc levels and clinical indicators. The subjects were 124 patients who were diagnosed with SARS-CoV-2 nucleic acid or quantitative antigen levels and were hospitalized between April 1, 2021 and December 31, 2021. Average age was  $52.1 \pm 15.7$  years, 77 men (62%), 47 women (38%), Alb  $3.9 \pm 0.5$  g/dL, CRP  $5.9 \pm 6.4$  mg/dL, lymphocyte count  $9.3 \pm 4.3$  million/mm<sup>3</sup>, serum zinc concentration was  $57.6 \pm 11.5$  μg/dL, and PNI was  $43.3 \pm 5.4$ . A negative correlation was observed between serum zinc levels and CRP ( $r = -0.422$ ;  $P < 0.001$ ), and a positive correlation was observed between serum zinc levels and PNI ( $r = 0.543$ ;  $P < 0.001$ ). As far as serum zinc concentrations were concerned, Alb and PNI were significantly lower in the zinc-deficient group than in other two groups, and CRP was higher in the zinc-deficient group than in other two groups. The results of this survey showed that abnormalities in CRP, lymphocyte count, serum zinc concentration, and PNI were observed as characteristics at the time of hospitalization COVID-19 infected patients. In conclusion, serum zinc levels may be closely related with inflammatory and nutritional biomarkers in patients with COVID-19.

2019 年末に突如出現した新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) は上気道主体に感染し、多くの患者は治癒に至るが、一部は肺炎による急性呼吸窮迫症候群 (acute respiratory distress syndrome: ARDS) に至り、多臓器不全から死亡に至る。世界疾病負荷調査 (global burden of disease study: GBD) によると、2021 年の世界の死因の第 2 位は新型コロナウイルス感染症 (Coronavirus disease 2019: COVID-19) であると報告があり、COVID-19 のパンデミックが大きな社会問題となった。日本では 2023 年 5 月に 2 類から 5 類感染症へ移行となったが、依然として 65 歳以上の高齢者、悪性腫瘍、慢性呼吸疾患、糖尿病、

高血圧、脂質異常症、肥満 (BMI30 以上) など基礎疾患がある患者は感染症の脅威にさらされている。高齢者や基礎疾患がある患者は低栄養と過栄養の栄養障害を伴う場合が多い。栄養障害の状態になると免疫機能が低下し感染を起こしやすくなることが古くから認識され、感染症の発症予防や軽減に栄養状態の改善が講じられてきた。2002 年に世界保健機関 (World Health Organization: WHO) は、亜鉛欠乏は発展途上国における疾病や死亡において最も重要な危険因子の 1 つであると勧告している。亜鉛は炎症や免疫応答など生理機能の維持・調整作用を担う必須ミネラルである。COVID-19 患者における亜鉛関連の研究による

\*所属機関名: 公益財団法人田附興風会 医学研究所北野病院 栄養部  
大阪市北区扇町2-4-20 (〒530-8480)

Medical Research Institute KITANO HOSPITAL, PIIF Tazuke-kofukai2-4-20 Ohgimachi,Kita-ku,Osaka,530-8480, JAPAN

† E-mail: n-yamada@kitano-hp.or.jp

と、安井らは70 µg/dL未満の亜鉛欠乏症がCOVID-19感染症の重症化リスク因子である可能性があると述べている<sup>1)</sup>。COVID-19の重症化と血清亜鉛の関連について報告はあるものの、入院時の血清亜鉛濃度と栄養状態がCOVID-19の重症化と関連する報告は少ないものの、Arved Hellerらによると血清亜鉛濃度はCOVID-19患者の予後に関する貴重な情報であり、亜鉛などの免疫関連の微量栄養素の欠乏を是正することが、生存のための重要な指標となる可能性があると報告している<sup>2)</sup>。今回、血清亜鉛値と栄養指標の関連性を解析し、特に炎症や栄養を反映する指標との関係について検討することとした。

## 方法

医学研究所北野病院において、2021年4月1日から2021年12月31日の期間にSARS-CoV-2核酸又は定量抗原にて陽性と診断され入院した患者の内、データの欠損、重症化にて転院後に再入院した患者を除き、連続した124例を対象とした。本研究は、電子カルテデータを用いた後ろ向き観察研究である。入院時の年齢、性別、身長、体重、BMI (Body Mass Index : BMI)、入院時の血液生化学検査項目として、血清アルブミン (g/dL) (albumin : Alb)、C反応性タンパク質 (mg/dL) (C-reactive protein : CRP)、総リンパ球数 (/mm<sup>3</sup>) (total lymphocyte count : TLC)、血清亜鉛濃度 (µg/dL) (zinc : Zn) を抽出した。重症度は、新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 診療の手引き・第5.0版の重症度分類<sup>3)</sup>に基づき、全入院期間中において最も悪い状態で患者の重症度を判定した。更に亜鉛欠乏症の診療指針2018に記載のある血清亜鉛の基準<sup>4)</sup>に従い、血清亜鉛濃度60 µg/dL未満の患者を亜鉛欠乏症群、血清亜鉛濃度60～80 µg/dL未満の患者を潜在

性亜鉛欠乏群、血清亜鉛濃度80 µg/dL以上の患者を正常群とし、3群に分けて検討した。予後推定栄養指標 (Prognostic nutritional index : PNI) を入院時の栄養指標評価とした<sup>5)</sup>。

PNIはAlbと総リンパ球数で生化学的パラメータとして構成されており、算出方法を以下に示す。PNI :  $10 \times$  血清Alb値 (g/dL) +  $0.005 \times$  末梢血リンパ球数 (/mm<sup>3</sup>)。

## 倫理的配慮

本研究は、ヘルシンキ宣言及び人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (文部科学省、厚生労働省、2017年5月改訂) に則り実施した。また、本研究は、公益財団法人田附興風会 医学研究所北野病院、倫理委員会の承認 (令和3年10月13日、認定番号P211000500) を得て行った。

## 統計学解析

患者背景の要約統計量は、頻度 (n) 及び割合 (%) または平均値 ± 標準偏差で表した。正規分布の連続データは、一元配置分散分析 (one-way ANOVA) およびBonferroniの多重比較検定を用いて比較した。カテゴリデータは、カイ二乗検定およびフィッシャーの正確確率検定を使用して比較した。すべての統計解析にはEZR<sup>6)</sup>を使用した。EZRはRおよびRコマンドの機能を拡張した統計ソフトウェアである。有意水準5%未満 (両側検定) を統計学的に有意と判断した。

## 結果および考察

患者背景をTable 1に示す。2021年4月1日から2021

**Table 1** Clinical background at time of admission

	Reference value	Result
Age (year)	-	52.1 ± 15.7
male / female (%)	-	77(62)/47(38)
Body Mass Index BMI (kg/m <sup>2</sup> )	-	24.8 ± 4.7
BMI ≥ 25 (%)	-	54(43)
-----		
Glycated hemoglobin (%)	4.6-6.2	6.0 ± 0.9
albumin (g/dL)	4.1-5.1	3.9 ± 0.5
C-reactive protein (mg/dL)	0-0.14	5.9 ± 6.4
Total lymphocyte count (100/mm <sup>3</sup> )	9.1-26.4	9.3 ± 4.3
zinc (µg/dL)	80-130	57.6 ± 11.5
PNI*	-	43.3 ± 5.4
Oxygen administration after admission (%) N/A	-	63(50.8)/61(49.2)
Transfer to other hospitals or ICU due to deterioration of the condition and death (%)	-	11(9)

Data are presented as mean ± SD

\* PNI : Prognostic Nutritional Index

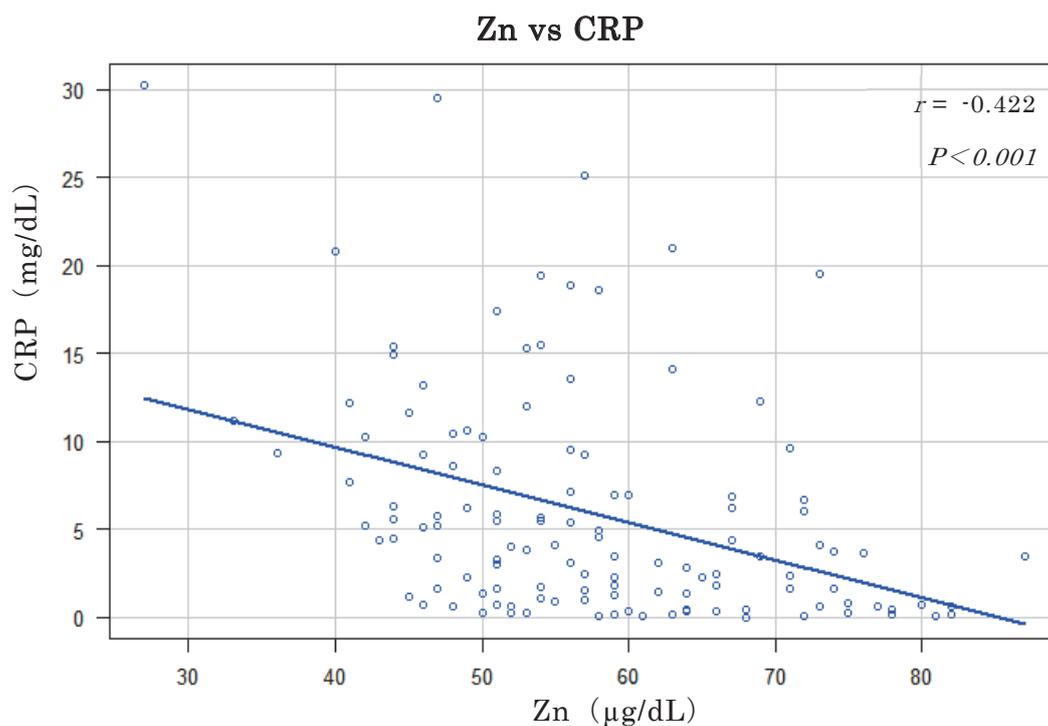


Fig. 1 Correlation between serum zinc levels and CRP at the time of hospitalization of patients with novel coronavirus infection

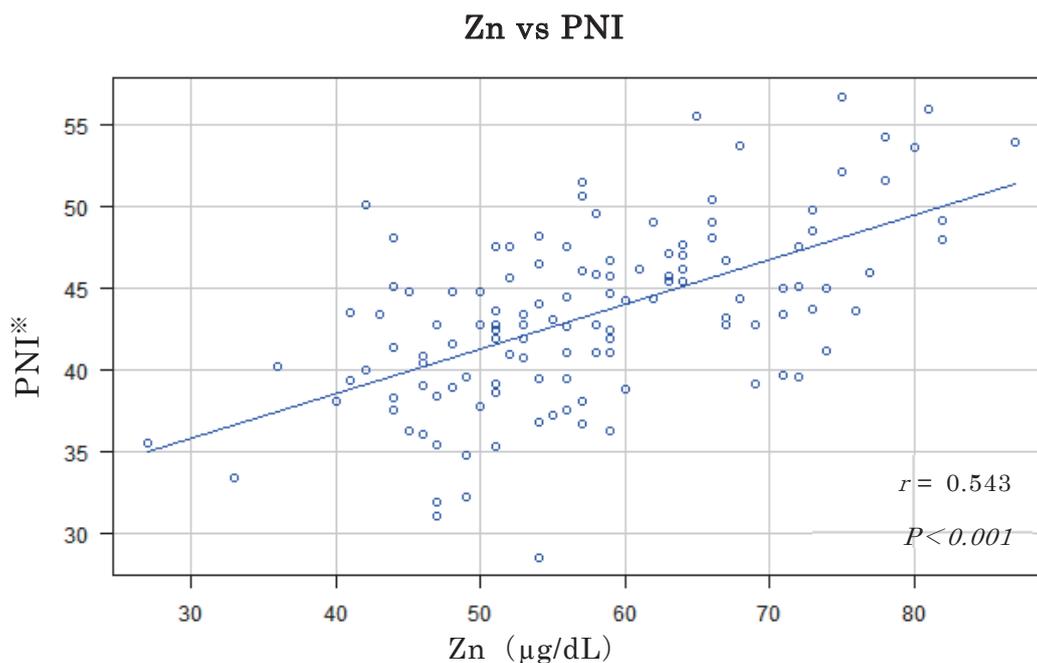


Fig. 2 Correlation between serum zinc levels and PNI at admission in COVID-19 patients  
 ※ PNI : Prognostic Nutritional Index

年12月31日の期間にSARS-COV-2ウイルス陽性で除外基準を除く124名が対象となった。対象者の平均年齢は $52.1 \pm 15.7$ 歳、男性77名(62%)、女性47名(38%)であった。血液生化学的データは、 $Alb 3.9 \pm 0.5$  g/dL、 $CRP 5.9 \pm 6.4$  mg/dL、リンパ球数 $9.3 \pm 4.3$  百/mm<sup>3</sup>であった。血清亜鉛濃度 $57.6 \pm 11.5$  μg/dLは基準値以下であった。入院時の栄養指標として用いたPNIは $43.3 \pm 5.4$ であった。

入院時の血清亜鉛濃度が、炎症マーカーであるCRPと栄養指標に用いたPNIとの関連性についてそれぞれ検討したところ、血清亜鉛濃度とCRP ( $r = -0.422$ ;  $P < 0.001$ ) (Fig. 1) に負の相関を認め、血清亜鉛濃度とPNI ( $r = 0.543$ ;  $P < 0.001$ ) (Fig. 2) については正の相関を認めた。感染時に血清亜鉛濃度が低値を示したのは、前述の先行研究<sup>2)</sup>によると、免疫反応と肝細胞において亜鉛トランスポーターとメタロチオネインなどの上方制御に

**Table 2.** Comparison of serum zinc concentrations during Covid-19 infection

	Normal group N=5			Asymptomatic zinc deficiency N=40			Symptomatic zinc deficiency N=79			p-value (Bonferroni)		
	Mean	95% C.I.		Mean	95% C.I.		Mean	95% C.I.		normal Vs Asymptomatic deficiency	normal Vs Symptomatic deficiency	Asymptomatic deficiency Vs Symptomatic deficiency
		lower	upper		lower	upper		lower	upper			
zinc (µg/dL)	82.4 ± 2.7	77.1	87.7	68.6 ± 5.2	58.3	78.8	50.5 ± 6.5	37.8	63.2	0.0001**	0.0001**	0.0001**
C-reactive protein (mg/dL)	1.0 ± 1.4	-1.7	3.8	3.9 ± 5.1	-6.1	13.8	7.3 ± 6.8	-6.0	20.6	1	0.091	0.016*
albumin (g/dL)	4.7 ± 0.3	4.0	5.4	4.1 ± 0.4	3.4	4.8	3.7 ± 0.5	2.8	4.6	0.012*	0.0001**	0.0001**
PNI <sup>#</sup>	52.2 ± 3.4	45.5	58.8	46.4 ± 4.3	37.9	54.9	41.3 ± 4.7	32.1	50.4	0.0084**	0.0001**	0.0001**
Adjusted calcium (mg/dL)	9.0 ± 0.4	8.2	9.8	8.7 ± 0.5	7.8	9.7	8.7 ± 0.5	7.8	9.6	0.59	0.4	1
Total lymphocyte count (100/mm <sup>3</sup> )	10.3 ± 1.8	6.8	13.8	10.3 ± 4.8	1.1	19.5	8.7 ± 4.1	0.6	16.8	1	1	0.18
Oxygen administration after admission (%)	0 (0)			18 (45.0)			43 (54.4)					-
												0.05

Statistical analysis: Mean ± S.D., Continuous variables = Comparisons between 3 or more groups (one-way analysis of variance), Bonferroni test.

Nominal variables = chi-square test and Fisher's exact test

Statistical significance: \*P < 0.05, \*\*P < 0.01.

※ PNI : Prognostic Nutritional Index

よって、血清から細胞内に亜鉛の取り込みが促進していると考察しており、そして亜鉛はマクロファージの免疫応答およびサイトカイン産生を促進する役割を果たすことが示されている。本研究対象患者においても、生体内での亜鉛需要が高まっていた可能性があると考えられる。一方、CRPが正常値であれば、血清亜鉛濃度の変動は少なくなることが報告されている<sup>7)</sup>。血清亜鉛濃度とPNIが正の相関関係を示したことは、COVID-19感染時に血清亜鉛濃度が高いほど細胞性免疫の促進や抑制など生体の防御反応が引き起こされている可能性があると考えられる。また、PNIは免疫機能および栄養状態を評価するための指標として有用あり、これを用いることで、患者の重症化リスクを客観的に評価できるものとする。

本研究におけるCOVID-19患者の入院時血清亜鉛濃度は正常値より低い者が多く、安井らが報告した、低亜鉛血症は重症度を反映するという結果を支持するものであった。このことから、COVID-19感染時における血清亜鉛濃度に基づいて3群に分けて血液生化学データの比較を検討した。

Table 2に、対象患者の血清亜鉛濃度区分ごとのデータ比較を示す。正常群5名、潜在性亜鉛欠乏群40名、欠乏症群79名であった。血清亜鉛濃度は（正常群 $82.4 \pm 2.7 \mu\text{g/dL}$ 、潜在性亜鉛欠乏群 $68.6 \pm 5.2 \mu\text{g/dL}$ 、欠乏症群 $50.5 \pm 6.5 \mu\text{g/dL}$ 、 $P < 0.01$ ）と欠乏症群が有意に低かった。Alb（正常群 $4.7 \pm 0.3 \text{g/dL}$ 、潜在性亜鉛欠乏群 $4.1 \pm 0.4 \text{g/dL}$ 、欠乏症群 $3.7 \pm 0.5 \text{g/dL}$ 、 $P < 0.01$ ）、PNI（正常群 $52.2 \pm 3.4$ 、潜在性亜鉛欠乏群 $46.4 \pm 4.3$ 、欠乏症群 $41.3 \pm 4.7$ 、 $P < 0.01$ ）は欠乏症群が有意に低かった。CRP（正常群 $1.0 \pm 1.4 \text{mg/dL}$ 、潜在性亜鉛欠乏群 $3.9 \pm 5.1 \text{mg/dL}$ 、欠乏症群 $7.3 \pm 6.8 \text{mg/dL}$ 、 $P < 0.05$ ）は欠乏症群が高かった。入室後に酸素投与があった患者は正常群0名、潜在性亜鉛欠乏群18名（45%）、欠乏症群43名（54.4%）で有意差を認めなかった（ $P = 0.05$ ）。

入院時の血清亜鉛濃度が $50 \mu\text{g/dL}$ 未満であることは、臨床症状の悪化、死亡率の上昇と相関していたと報告されており<sup>8)</sup>、フランスの研究では、低亜鉛濃度はCOVID-19の呼吸悪化による入院の独立した危険因子と示している<sup>9)</sup>。本研究において欠乏症群の血清亜鉛濃度は $50.5 \pm 6.5 \mu\text{g/dL}$ であり、入室後に酸素投与が必要であった患者は54.5%と半数以上に認め、先行研究の結果と非常に類似していた。

さらに感染時に血清亜鉛濃度が低い場合、PNI、Albは低値を示す可能性がある。王らは、 $PNI < 43$ のカットオフ値はCOVID-19の重症度の予測因子であると述べており<sup>10)</sup>、本調査において欠乏症群のPNIは41.3と低値を示し、亜鉛濃度の低下と関連していることが示唆された。Albは、COVID-19患者の合併症や栄養不良を抽出するための信頼できるツールとして述べている<sup>11)</sup>。今回の検討では、欠乏群のAlbは $3.7 \pm 0.5 \text{g/dL}$ を示し、感染時のAlbが疾患の重症度の重要な要因であり、AlbがCOVID-19患者においても栄養状態の信頼できる指標であることが示さ

れた。ただし、近年の報告では、Albは炎症や病態によって変動するため、炎症の程度に影響される指標であり、栄養状態にのみ依存する指標ではないと述べている<sup>12,13)</sup>。このため栄養評価を行う際には、Alb単独ではなく複数の指標を組み合わせることで総合的に評価することが必要であると考えられる。

また低亜鉛血症の患者では、感染時に免疫反応として生体内の亜鉛需要が高まり、その結果、Albの低下やリンパ球数の減少が起こりやすい。したがって、亜鉛とPNIの低下は感染による影響があり、既存の亜鉛欠乏や栄養不良等が複合的に関与している可能性が示唆される。

今回の調査結果では、COVID-19感染者の入院時の特性として、CRP、リンパ球数、血清亜鉛濃度、PNIの低値が認められた。また、血清亜鉛を濃度別に調査した結果、欠乏症群では、PNIとAlbに低値を認め、COVID-19の重症化リスク因子として関連する臨床指標である可能性が確認された。これらの臨床指標は将来の重症化予備群を捉えることが可能であると考えられ、そしてその集団に対して早期から介入を行うことで、重症化発症のタイミングを事前に察知でき、適切な治療に専念できる。

本研究結果は、新型コロナウイルス感染症の重症化や予後に関連し、栄養療法のアプローチに貢献するデータであることが示唆された。

#### 限界

本研究は、当該施設単独での結果であり、多施設のデータ解析を含めさらなる検討が必要であると考えられる。

#### 利益相反

申告すべきものなし

#### 謝辞

本論文の執筆にあたり、田附興風会医学研究所 医学研究支援センター品質管理室 姫路獨協大学医療保健学部臨床工学部 片山俊郎教授には、研究デザインや統計解析について有益な助言をいただきました。深く感謝いたします。

#### 文 献

- 1) Yasui Y, Yasui H, 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.* 2020 Nov; 100: 230-236.
- 2) Heller RA, Sun Q, et al.: Prediction of survival odds in COVID-19 by zinc, age and selenoprotein P as composite biomarker. *Redox Biol.* 2021 Jan; 38: 101764.
- 3) 厚生労働省: 新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 診療の手引き・第5.0版

- 4) 一般社団法人 日本臨床栄養学会編集：亜鉛欠乏症の診療指針, 2018, pp17 (2023年4月10日閲覧)
- 5) Hung KC, Ko CC, et al. : Association of Prognostic Nutritional Index with Severity and Mortality of Hospitalized Patients with COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diagnostics (Basel)*. 2022 Jun 21; 12(7): 1515.
- 6) Kanda Y : Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZR' for medical statistics. *Bone Marrow Transplant*. 2013; 48: 452-8.
- 7) Pepys MB, Hirschfield GM : C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest*. 2003 Jun; 111(12): 1805-12.
- 8) Vogel-González M, Talló-Parra M, et al. : Low Zinc Levels at Admission Associates with Poor Clinical Outcomes in SARS-CoV-2 Infection. *Nutrients*. 2021 Feb 9; 13(2): 562
- 9) Fromonot J, Gette M, et al. : Hypozincemia in the early stage of COVID-19 is associated with an increased risk of severe COVID-19. *Clin Nutr*. 2022 Dec; 41(12): 3115-3119.
- 10) Wang ZH, Lin YW, et al. : Predictive Value of Prognostic Nutritional Index on COVID-19 Severity. *Front Nutr*. 2021 Jan 14; 7: 582736.
- 11) Gremese E, Bruno D, et al. : Serum Albumin Levels: A Biomarker to Be Repurposed in Different Disease Settings in Clinical Practice. *J Clin Med*. 2023 Sep 17; 12(18): 6017.
- 12) Ashmore DL, Rashid A, et al. : Identifying malnutrition in emergency general surgery: systematic review. *BJS Open*. 2023 Sep 5; 7(5): zrad086.
- 13) Singer P, Blaser AR, et al. : ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. *Clin Nutr*. 2019 Feb; 38(1): 48-79.