

亜鉛欠乏症と皮膚

上原絵里子、花城ふく子

要旨：亜鉛は約300余種の酵素の活性中心元素として働いている必須微量元素である。近年亜鉛の1日必要量に対して、摂取量が不足していることが報告されている¹⁾。亜鉛が不足すると、様々な全身症状が認められる。今回我々は、当院で治療中の褥瘡や糖尿病性潰瘍、脱毛症、難治性陰部皮膚炎の症例の血清亜鉛値を測定し、過去の報告例と比較検討を行い報告する。

キーワード：亜鉛欠乏症、脱毛症、褥瘡、糖尿病、人工透析

はじめに：ヒトの体は、多量元素と微量元素で構成されている。亜鉛は約300余種の酵素の活性中心元素として働いている必須微量元素である¹⁾。亜鉛が欠乏すると亜鉛酵素の活性が低下する。また亜鉛欠乏で体内の蛋白合成全般が低下する。そのため、蛋白合成が盛んな細胞・臓器で障害が生じやすい。さらに亜鉛欠乏症状は、亜鉛が高濃度に存在する細胞・臓器で発症しやすい²⁾。最近の研究によると、生活習慣病や老化は微量元素の欠乏と非常に関係が深いと言われている。特に亜鉛欠乏では、老化の主要な病態と全く同様な病態が認められている¹⁾。また亜鉛欠乏では、インスリンの分泌不全、機能不全も報告されている。インスリンが正常に分泌されたり機能するためには、亜鉛の存在が必須である³⁾。

今回我々は、当科で経験した褥瘡、糖尿病性潰瘍、人工透析症例、脱毛症、陰部皮膚炎症例の血清亜鉛値を測定し、これまでの文献的報告とあわせて検討した。

・多発褥瘡

(症例1) 85歳 女性

仙骨部、腸骨に褥瘡あり。 血清亜鉛値48 μ g/dL (図1)

特に既往歴なく、食事量低下による亜鉛摂取不足と思われた。



図1

(症例2) 84歳 女性

大転子部、仙骨部に褥瘡あり。血清亜鉛値57 μ g/dL

既往歴に糖尿病、慢性腎不全による人工透析があり、食事量低下による亜鉛摂取不足と排泄増加があると思われた。

・糖尿病性潰瘍

(症例1) 66歳 男性

両母趾、両かかるとに潰瘍あり。血清亜鉛値49 μ g/dL (図2)

糖尿病、人工透析があり、亜鉛排泄増加があると思われた。血行再建療法にも反応がなかったが、亜鉛製剤ノベルジン100mg/日投与開始後、壊疽性潰瘍の治癒傾向がみられた(図3) 現在は創は乾燥化し治療にいたっている。



図 2



図 3

(症例 2) 69歳 男性

両足趾、右手指に多発性潰瘍あり。 血清亜鉛値
51 $\mu\text{g/dL}$

症例 1 と同様に、糖尿病、人工透析中であり、亜鉛排泄増加が
あると思われた。

・脱毛症

(症例 1) 46歳 女性

円形脱毛部が後頭部、側頭部、頭頂部に多発して
いた。 血清亜鉛値 67 $\mu\text{g/dL}$

広汎性円形脱毛症の症例は、いずれも血清亜鉛値
70程度と、潜在性亜鉛欠乏症の状態であった。特
に基礎疾患はなかった。(表 1)

表 1 広汎性円形脱毛症症例の血清亜鉛値

年齢	性別	血清亜鉛値 ($\mu\text{g/dL}$)
46	F	67
21	F	70
80	F	70
45	F	71
27	F	71

・難治性陰部皮膚炎

(症例 1) 80歳 男性 既往歴：間質性肺炎
外陰部、肛囲皮膚炎が持続。ステロイド外用に反
応乏しく、皮膚潰瘍も合併した。

亜鉛製剤ノベルジン 100mg / 日投与開始後、皮膚
潰瘍の消失を認めた。

血清亜鉛値 39 $\mu\text{g/dL}$

(症例 2) 83歳 男性 既往歴：糖尿病

症例 1 と同様、ステロイド外用に反応乏しい肛囲
皮膚炎が持続した。糖尿病あり、亜鉛排泄増加があ
ると思われた。血清亜鉛値 63 $\mu\text{g/dL}$

(症例 3) 67歳 男性 既往歴：糖尿病、人工
透析

同様に治療抵抗性の陰部皮膚炎あり。血清亜鉛値
54 $\mu\text{g/dL}$

・感染症

(症例 1) 83歳 男性 汎発性帯状疱疹 既
往歴：高血圧

血清亜鉛値 54 $\mu\text{g/dL}$

(症例 2) 47歳 男性 多発性足底疣贅 既
往歴：アルコール性肝硬変 (図 4)

血清亜鉛値 35 $\mu\text{g/dL}$



図 4

(症例 3) 76歳 男性 多発性せつ 既往
歴：糖尿病、人工透析

血清亜鉛値 61 $\mu\text{g/dL}$

(考察)

亜鉛欠乏の原因はさまざま、年齢的な特徴もある。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・肝疾患など慢性疾患により発症しやすいことが多い²⁾ (表2)

表2 亜鉛欠乏をきたす要因

<p>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</p> <p>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)</p> <p>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</p> <p>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</p> <p>その他 スポーツ</p>
--

高齢者は、食事量の低下で摂取不足になりやすい。肉類、魚類に多く含まれる動物性蛋白質、クエン酸、ビタミンCなどは亜鉛の吸収を促進するので、これらの摂取不足も低下の要因となりうる。逆にカルシウム、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ことが知られている²⁾ 飲酒過多で食事をとらないと容易に亜鉛不足になることが予想される。また亜鉛の低下が食欲不振を引き起こすとも言われている³⁾ 高齢

者はもともと食事量が少なく亜鉛不足がちで食欲不振になり、さらに摂取不足による亜鉛欠乏症が進行することも予想される。

糖尿病

亜鉛と糖尿病について、従来多くの研究がみられる³⁾ 糖尿病では亜鉛欠乏の傾向にあり、尿中への亜鉛排泄量が増加している。

亜鉛はインスリンの合成・分泌に関与し、インスリン受容体にも関与している。亜鉛は高血糖による細胞障害に対して防御の方向に働く。高血糖では、生体内の蛋白質がメイラード反応により活性を失う際にフリーラジカルが産生され、糖尿病性細小血管症や動脈硬化が引き起こされる。このようなフリーラジカル、活性酸素に対する防御反応として、superoxide dismutase (SOD) が重要な役割を果たす。Cu、Zn-SODといった抗酸化酵素の安定化に、亜鉛は重要な役割を演じている。糖尿病で亜鉛欠乏を合併すると、糖尿病がさらに悪化することが考えられる。

生活習慣病 / 老化と亜鉛の関係

最近の研究によると、生活習慣病や老化は、微量元素の欠乏と非常に関係が深いと言われている⁴⁾ 老化の病態的背景には、フリーラジカルの上昇、免疫能の低下、血圧の上昇、脂質代謝異常、耐糖能低下、発癌率の上昇などがみられる。亜鉛欠乏では老化の主要な病態と全く同様な病態が認められる。さらに臓器の老化として観察される肺機能や腎機能の低下、また老化の特徴でもある疾病の重症化も亜鉛との関連が指摘されている。

亜鉛欠乏と皮膚症状

皮膚・毛髪などの上皮細胞には、体内亜鉛の約20%が存在し、表皮の蛋白合成に関わっているため、亜鉛欠乏で皮膚の変化・表皮の変化がみられる。病理所見としては、表皮内水疱、表皮内・角層の空胞変性などがみられ、進行すると乾癬様になる⁵⁾

皮膚炎は特徴的で、開口部周辺 (口周囲、眼瞼縁、鼻孔、肛門周囲、陰部など、爪周囲に発症し、小水疱・

膿疱、Candida感染を伴うことがある。我々も、なかなかステロイド外用に反応しにくい陰部皮膚炎の症例の血清亜鉛値を測定したところ、亜鉛欠乏が認められていた。同症例にポラプレンジク、ノベルジンを投与したところ皮膚炎の改善が認められた。また亜鉛欠乏状態の陰部症状ではカンジダ感染も伴いやすいので、カンジダを確認して抗真菌剤を外用しても陰部皮膚症状が改善しない場合は、亜鉛欠乏症も鑑別する必要があると思われた。

川村らは、亜鉛欠乏症ではアデノシン三リン酸(ATP)放出が増加し、一次刺激性接触皮膚炎を発症しやすいと報告している⁶⁾。一次刺激性接触皮膚炎は、感作が必要なT細胞性免疫であるアレルギー性接触皮膚炎とは異なる。一次刺激物質は、眼囲であれば眼脂、口囲であれば食物・唾液、肛門周囲・外陰部であれば便・し尿、四肢末端であれば生活環境内刺激物質である。よって、これらの部位の治療抵抗性の難治性湿疹をみた際には、血清亜鉛測定が必要と思われた。

脱毛は、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²⁾

当院の脱毛症例もみな潜在性亜鉛欠乏の状態であった。

爪はひはくなく脆弱が主な所見である⁷⁾

また亜鉛欠乏では、褥瘡などの創傷治癒遅延が起こることが知られている。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がおきるからである²⁾。我々の症例も、褥瘡症例はみな亜鉛欠乏の状態であった。褥瘡は亜鉛欠乏のみならず、栄養状態、褥瘡部位への力のかかり具合、局所の皮膚の状態と、複数の因子が関わってくるため、我々の症例は亜鉛補充療法で改善までにはいたらなかったが、今後症例を積み重ねて検討していきたいと思う。糖尿病性潰瘍の症例に亜鉛投与を行ったところ、従来の外用療法・血行再建で反応しなかった壊死性潰瘍部に肉芽形成・創面積の縮小がみられた(写真3)。まだ2例と症例は少ないが、双方とも従来の治療では肉芽形成が乏しく治療に難渋していた症例だったため、今後も糖尿病性潰瘍(特に人工透析中)症例には、血清亜鉛測定を行い、亜鉛欠乏があれば亜鉛補

充療法を行っていきたいと考えている。

易感染性も亜鉛欠乏の際にみられる²⁾。亜鉛欠乏はTh1およびTh2機能のインバランスを引き起こす。IFN- γ 、IL-2の産生が減少し、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言われている。特に小児において下痢を引き起こす感染症などに対する易感染症が生じたり、亜鉛欠乏を呈する長期入院患者では感染症に罹患しやすく、感染に対する抵抗性が減弱し重症化することが報告されている。症例数は少ないが、我々も帯状疱疹が汎発化した症例(水痘・帯状疱疹ウイルスに対する免疫能の低下)、足底多発疣贅(ヒトパピローマウイルスに対する免疫能の低下)、多発性せつ(細菌に対する免疫能の低下)で亜鉛欠乏を伴っていた症例を経験した。皮膚科は日常臨床で感染症の症例を見ることも多く、易感染性があると思われた際には、血清亜鉛の低下もないか鑑別が必要と思われた。

人工透析と亜鉛欠乏

透析患者では、食事制限による亜鉛摂取の低下、消化管からの吸収低下に加えて、血清アルブミンといった亜鉛結合タンパクが減少し、透析で容易に除去されてしまうため亜鉛欠乏に陥りやすいと考えられている²⁾

透析患者はかゆみをとめないやすいが、皮膚掻痒症に関して亜鉛が関与しているとの報告があり、掻痒のある透析患者では血清亜鉛値の低下と血清ヒスタミン値の上昇が見られ、それらの間には負の相関があると報告されている⁸⁾

また透析患者でエリスロポエチン抵抗性の腎性貧血症例に、亜鉛の経口投与で、網状球数とRPI(骨髓造血能を推定する指標)の増加が確認された報告がある。亜鉛補充で、骨髓での造血能亢進が示唆されていた⁹⁾

亜鉛欠乏では前述の症状の他、味覚障害、貧血(スポーツ競技者、透析患者の貧血)、小児の発育障害、性腺機能不全がみられる。

亜鉛欠乏症の診断のための検査として、血清亜鉛値の測定を行う。本邦では臨床検査機関において基準下限値は59 $\mu\text{g}/\text{dl}$ が示されているが、血清亜鉛値が60～79 $\mu\text{g}/\text{dl}$ の範囲においても亜鉛欠乏症状を呈し、亜鉛投与で症状の改善が見られる患者も比較的多いことから、富田、駒井らは、60～80 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 未満を潜在性亜鉛欠乏症、60 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 未満を亜鉛欠乏症とすることを推奨している。日本微量元素学会も富田らの推奨値を支持している²⁾

血清亜鉛を測定する時の注意として、日内変動や食事の影響があることから、早朝空腹時に測定することが望ましい。日内変動では、午前値が高く、午後値に低下する傾向を示す(約20%低下) 食後は血清亜鉛値が低下する傾向を示す。

また亜鉛酵素であるアルカリホシファターゼ(ALP)も亜鉛欠乏の指標として有用とされる。

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。日本人の食事摂取基準(2015年版)では、亜鉛摂取推奨量は、成人男性で10mg/日、女性で8mg/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²⁾ 亜鉛を多く含む食品(100gあたり)は、牡蠣(13.2mg)、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)、ごま(5.9mg)、カシューナッツ(5.4mg)などである。

しかし、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。

亜鉛欠乏症の症状がみられ、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、亜鉛補充療法が必要となる。亜鉛欠乏症の診断基準の1、2、3を満たした場合、治療の適応となる。(表3) 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。

2017年3月ノベルジン®錠25mg・50mg(酢酸亜鉛水和物)に国内で初めて低亜鉛血症の効能・効果が

追加承認された。皮膚は内臓の鏡とも言われる。日常臨床の中で、亜鉛欠乏が疑われる症例には、血清亜鉛値の測定を行い、亜鉛欠乏症と診断されれば亜鉛補充療法を行っていきたいと考えている。

(表3 亜鉛欠乏症の診断指針²⁾)

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) 検査所見 血清アルカリフォスファターゼ(ALP) 低値
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: 60 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 未満: 亜鉛欠乏症 3-2: 60～80 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 未満: 潜在性亜鉛欠乏症 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: 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。

(参考文献)

- 1) 柳澤裕之、須賀 万智: 必須微量元素—亜鉛の基礎と臨床—, ニューダイエットセラピー日本臨床栄養協会誌 2012: 28: 17-20
- 2) 児玉浩子他: 亜鉛欠乏症の診療指針, 日本臨床栄養学会雑誌 2016: 38 (2): 104-148
- 3) 坂東浩: 糖尿病と亜鉛, 治療 2005: 87(別冊): 77-82
- 4) 柳澤裕之: 老化促進要因としての亜鉛欠乏, 治療 2009: 91(臨時増刊号): 30-33

- 5) 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 2015 : 236 : 146-152
- 6) 川村龍吉、島田眞路：かぶれ（接触皮膚炎）. からだの科学 : 262 : 26-29
- 7) 花田勝美他：後天的亜鉛欠乏症における皮膚病変. 西日本皮膚 1979 : 41(6) : 1079-1087
- 8) 吉川和寛、水口 潤：透析患者の難治性皮膚搔痒症における亜鉛の有用性. 治療 2009 : 91 (臨時増刊号) : 83-87
- 9) 瀬崎良三他：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 2007 : 28 : 1711-1715