

形成外科通院患者における血清亜鉛値の臨床的検討

江郷隼一郎¹⁾²⁾，桑原 亜実²⁾，油井佐恵子³⁾，吉沢 明成¹⁾²⁾
松尾 裕美²⁾，田中 瑞希²⁾，馬場 香子¹⁾²⁾

¹⁾北里大学メディカルセンター形成外科

²⁾北里大学医学部形成外科・美容外科学

³⁾佐久医療センター/佐久総合病院形成外科

(2024 年 1 月 11 日受付)

要旨：【緒言】創傷治癒における亜鉛の重要性は認知されている。特に摂食障害のある患者では亜鉛を含む必須微量元素欠乏に配慮をして治療が行われる。一方で、摂食障害のない通院患者では、必須微量元素欠乏にさほど注意が払われない。我々は、外来診療の難治性潰瘍患者において低亜鉛血症をしばしば経験した。本報告では、当科外来で血清亜鉛値を測定した難治性潰瘍症例について臨床的に検討し報告する。

【対象と方法】当院の倫理委員会の承認をうけ施行した。当科で3年間に亜鉛値を測定した外来患者を対象とした。診療録をもとに、年齢・性別・形成外科治療対象疾患・摂食障害の有無・血清亜鉛値等を検討した。

【結果】全症例は32例、24～90歳(20代3例、30代1例、40代4例、50代2例、60代5例、70代9例、80代7例、90代1例)男性16例、女性16例であった。形成外科治療対象疾患は、SSI 10例、外傷10例、腫瘍(悪性含む)3例、糖尿病性足壊疽2例、下腿鬱滯性皮膚炎2例、その他5例であった。全例で摂食障害は認めなかった。血清亜鉛値は40～102 $\mu\text{g}/\text{dL}$ であり、亜鉛欠乏の60 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 未満は10例、潜在性亜鉛欠乏の60～79 $\mu\text{g}/\text{dL}$ は16例、基準値内の80 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 以上は6例であった。

【考察】母集団は形成外科治療対象疾患を持つ症例であるが、本報告では低亜鉛血症を予測より高率に認めた。低亜鉛血症を認めた患者はすべて摂食障害を訴えていなかった。通常の食事摂取では低亜鉛血症が改善しない可能性が示唆された。亜鉛欠乏症には、味覚障害・免疫機能障害・易疲労感に加え、創傷治癒遅延・易感染性などの難治性潰瘍の原因となる症状がある。日常診療においてこれらの症状を訴える患者には、低亜鉛血症のスクリーニングが有用であると考えられた。

(日職災医誌, 72: 58—63, 2024)

—キーワード—

亜鉛欠乏症, 摂食障害, 難治性皮膚潰瘍

緒 言

創傷治癒における亜鉛の重要性はPoriesらの報告¹⁾²⁾以降、比較的広く認知されている。特に褥瘡患者では亜鉛を含む必須微量元素欠乏に配慮をして治療が行われている。従来、摂食障害がある患者では微量元素には注意が払われる一方で、通常の世界生活を営む摂食障害のない患者では、必須微量元素欠乏にさほど注意が払われていないことが多い。これまで、我々も摂食障害がない外来患者に対して低亜鉛血症を疑わなかった。しかしなが

ら、外来診療において摂食障害のない難治性潰瘍の患者が低亜鉛血症であることをしばしば経験した。近年では、術後の血清亜鉛値低下³⁾⁴⁾や、亜鉛値と合併症の関係⁴⁾⁵⁾が報告されている。このため、摂食障害のない外来患者における亜鉛欠乏を把握し検討することは、治療に新たな視点を付与できる可能性があると考えた。本報告では当科で血清亜鉛値を測定した患者の背景や臨床症状、亜鉛値等を検討し、若干の知見を得たため文献的考察を加えて報告する。

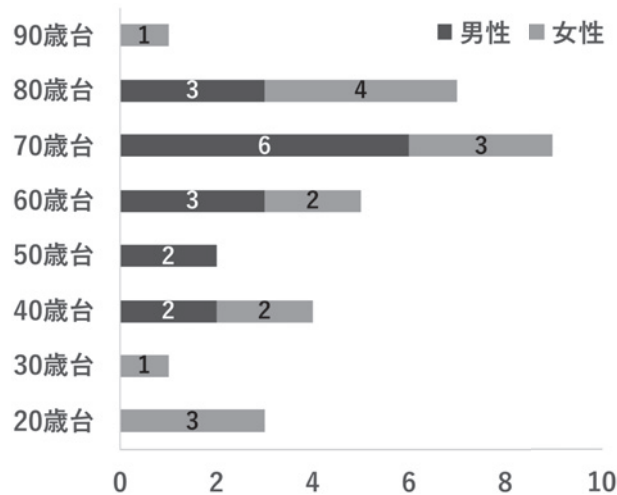


図1 年齢・性別分布

全症例は32例，24～90歳で男女は同数であり，60歳以上の高齢者が多かった。

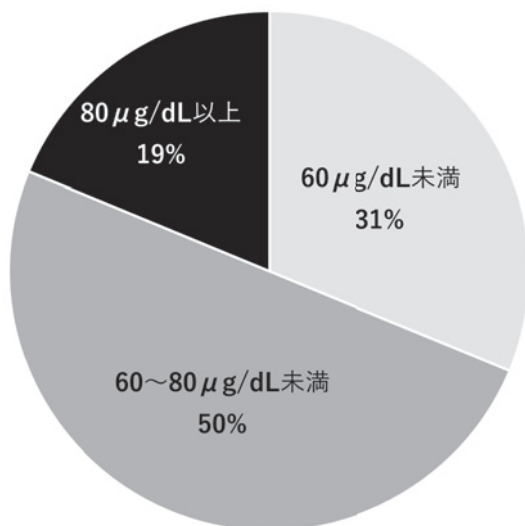


図2 血清亜鉛値

2018年亜鉛欠乏症の診療指針に準じ，血清亜鉛値を正常，潜在性亜鉛欠乏，亜鉛欠乏に分け示した．亜鉛欠乏と潜在性亜鉛欠乏の症例が81%であった。

対象と方法

本研究は北里大学メディカルセンター倫理委員会の承認（課題番号2023004）を得て施行した．2020年1月～2023年2月に当科へ外来受診した難治性潰瘍の患者のうち，血清亜鉛値測定を行い，摂食障害のない全症例を対象とした．診療録をもとに，年齢・性別・形成外科治療対象疾患・摂食障害の有無・血清亜鉛値を検討した．採血の時刻，食事内容に関しては無作為であった．なお，難治性潰瘍の患者で低亜鉛血症を認めた症例は亜鉛欠乏症と診断し，同意が得られた患者には酢酸亜鉛製剤（ノベルジン® ノーベルファーマ株式会社）の内服で治療を行った．

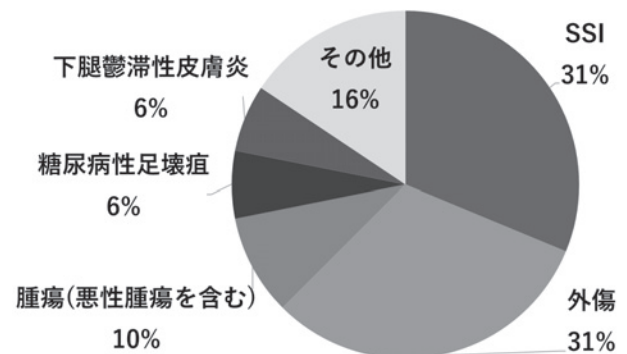


図3 形成外科治療対象疾患

SSIと外傷の合計が20例で62%を占めた。

結果

全症例は32例，24～90歳（20代3例，30代1例，40代4例，50代2例，60代5例，70代9例，80代7例，90代1例）男性16例，女性16例であり，性差はなく60歳以上の患者が多かった（図1）．血清亜鉛値は40～102 $\mu\text{g/dL}$ であり，亜鉛欠乏の60 $\mu\text{g/dL}$ 未満は10例，潜在性亜鉛欠乏の60～80 $\mu\text{g/dL}$ は16例，基準値内の80 $\mu\text{g/dL}$ 以上は6例と，2018年亜鉛欠乏症の診療指針に準じると亜鉛欠乏と潜在性亜鉛欠乏の症例が81%であった（図2）．亜鉛欠乏と潜在性亜鉛欠乏の症例が81%であった．全例で摂食障害は認めなかった．形成外科治療対象疾患は，Surgical Site Infection（SSI）10例，外傷10例，腫瘍（悪性含む）3例，糖尿病性足壊疽2例，下腿鬱滞性皮膚炎2例，その他5例であった（図3）．急性創傷に起因するSSIと外傷で62%を占めた．年齢別でみると，亜鉛欠乏と潜在性亜鉛欠乏の症例は80歳台が最も多く，次いで70歳台と高齢者で血清亜鉛値が低い傾向であった（図4）．治療対象疾患別の亜鉛欠乏と潜在性亜鉛欠乏の症例

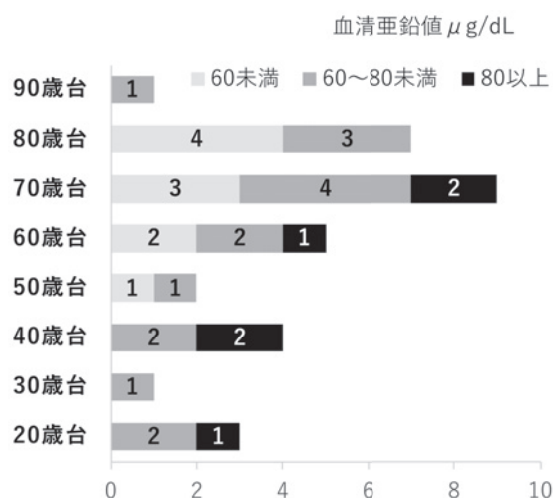


図4 年齢別血清亜鉛値
高齢者で血清亜鉛値が低い傾向であった。

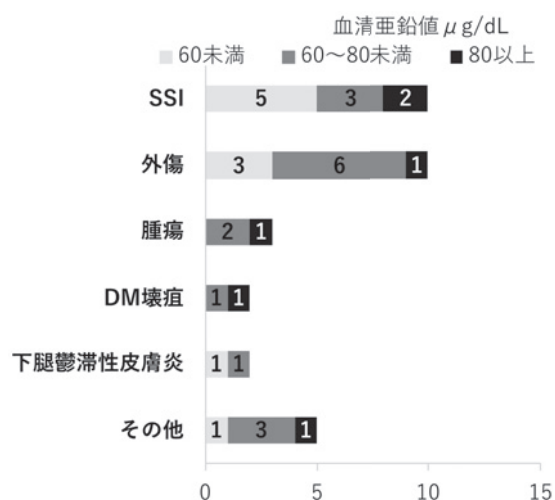


図5 形成外科治療対象疾患と血清亜鉛値

は、外傷が最多、次いでSSIであった(図5)。全症例の詳細を表1に示した。なお、酢酸亜鉛製剤内服の副作用は認めなかった。

考 察

亜鉛と低亜鉛血症

亜鉛は生体内で重要な働きを持つ必須微量元素である⁶⁾。亜鉛は300種以上の酵素の活性やサイトカイン・ホルモン等の働きに関与し、細胞の増殖・分化・機能発現・生存・運動性といった幅広い生物反応を司る分子群を制御する³⁾⁶⁾⁷⁾。このため、欠乏すると様々な症状が生じる。亜鉛欠乏の代表的な臨床症状は、味覚異常、皮膚炎、脱毛、貧血、口内炎、男性性機能異常、易感染性、骨粗しょう症、発育障害などである⁶⁾。創傷治癒遅延もその一つであり、Poriesらが亜鉛と創傷治癒との関係を報告¹⁾²⁾して以来、亜鉛欠乏が創傷治癒に障害を与えることは比較的広く認知されるようになった⁸⁾。

表1 全症例詳細一覧

年齢	性別	Zn	疾患
86	女	40	SSI
69	男	43	SSI
55	男	53	SSI
81	女	57	SSI
65	女	59	SSI
29	女	68	SSI
39	女	72	SSI
62	男	73	SSI
73	男	90	SSI
29	女	102	SSI
73	男	51	外傷
87	女	51	外傷
82	女	57	外傷
71	男	60	外傷
79	女	62	外傷
89	男	62	外傷
90	女	63	外傷
57	男	68	外傷
45	女	77	外傷
45	男	87	外傷
48	女	62	腫瘍
64	女	65	腫瘍
64	男	102	腫瘍
72	男	78	DM壊疽
48	男	90	DM壊疽
73	女	45	鬱滞性皮膚炎
80	男	63	鬱滞性皮膚炎
70	男	50	その他
86	男	60	その他
77	女	82	その他
24	女	64	その他
79	男	65	その他

亜鉛は十二指腸・空腸で吸収され、吸収率は20～40%程度である。吸収後はアルブミン等と結合し、肝臓を経由し全身へと運ばれる⁶⁾。経口摂取後の血漿中のピークは、3時間以内で、循環血液からの組織への移行は12.5日、体内からの消失は280日とされている⁹⁾。血清亜鉛の基準値は80～130μg/dLである³⁾。60μg/dL未満が亜鉛欠乏症、60～80μg/dL未満が潜在性亜鉛欠乏とされる⁶⁾。亜鉛欠乏の原因として、摂取量不足や薬剤投与、慢性疾患、肝疾患、糖尿病、炎症性腸疾患、腎疾患などがある³⁾。表2に低亜鉛血症の診断基準を示した⁶⁾。血清亜鉛値が亜鉛欠乏または潜在性亜鉛欠乏と診断された症例で、食事からの亜鉛摂取が不十分であれば、薬物療法(亜鉛製剤内服)の適応となる¹⁰⁾。2018年の亜鉛欠乏症の診療指針による薬物療法は、亜鉛として成人50～100mg/日を分2で食後に経口投与し、症状や血清亜鉛値を参考に投与量を増減するとされる³⁾。

本報告結果の検討

倉澤らは、亜鉛が充足している一般成人は約7割で、約3割の日本人に潜在的に亜鉛不足がある可能性が高いと報告している¹¹⁾。本報告は、形成外科治療対象疾患を持つが摂食障害のない外来患者を対象としていた。対象疾

表2 亜鉛欠乏の診断指針

亜鉛欠乏症の診療指針 2018 (編集：一般社団法人 日本臨床栄養学会)⁶⁾ より抜粋した。

1. 下記の症状/検査のうち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	血清アルカリホスファターゼ(ALP)低値 注：肝疾患、骨粗鬆症、慢性腎不全、糖尿病、鬱血性心不全 などでは亜鉛欠乏であっても低値を示さないことがある
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	

Probable：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

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

患には急性創傷¹²⁾¹³⁾に起因するSSIと外傷が多く含まれていたため、一般の健常者における亜鉛充足率とさほど乖離はないと予測していた。しかしながら、本報告の亜鉛充足率は11%であり、既存報告¹¹⁾の約7割をかなり下廻った。受傷時や術前の血清亜鉛値が不明のため、外傷やSSIによる侵襲が原因で低亜鉛血症となったのか、もともと低亜鉛血症があったため外傷の治療遅延やSSIとなったのか、その因果関係は不明である。しかしながら、低亜鉛血症を認めた患者は全例で摂食障害を訴えておらず、通常の食事摂取では低亜鉛血症が改善しない可能性が示唆された。日本人の亜鉛摂取推奨量は、成人男性で10mg/日、女性で8mg/日である¹⁴⁾。外来患者の食事に含まれる亜鉛量の評価は困難であるが、当院の一般入院食で含有されている亜鉛量は、約8～9mgであった。小切問らは、2017年に日本の亜鉛摂取量は、各年代の成人において約2～4割で推定平均必要量を下廻ると報告し、男性では高齢になるほどその割合は増加していた¹⁴⁾。血清亜鉛値が低い症例では、亜鉛含有量の多い食品を積極的に摂取するよう推奨されるが⁶⁾、入院中の食事も含めて通常の食事摂取では血清亜鉛値の改善は困難であると考えられた。また、本報告の年齢と血清亜鉛値には負の相関関係が見られた。男性高齢者で亜鉛摂取量が低くなるという小切問らの報告¹⁴⁾と自験例の結果は矛盾しないと思われた。

本報告は臨床のデータを用いており、診療上で血清亜鉛値測定が妥当と判断された症例が対象であった。即ち、通常は治療するであろう創傷の治療が遅延化している場合に、その原因鑑別に血清亜鉛値が測定された症例が多く含まれた可能性があった。この背景が診療対象疾患でSSIと外傷が多かった原因であろう。

皮膚科診療での血清亜鉛値について、奥村らは全例が基準値以下であったと報告している。形成外科では急性創傷を診療する頻度が皮膚科より高い。亜鉛欠乏の原因に慢性疾患や糖尿病などがあることから、慢性創傷より

急性創傷で低亜鉛血症の率は低くなると我々は予測していた。しかしながら、統計学的処理は行わなかったが、急性創傷でも低亜鉛血症は高率であった。低亜鉛血症で創傷治療遅延が生じたのか、創傷治療が遅延し血清亜鉛値が低下したのか、厳密に判断は困難である。しかしながら、創傷治療の遅延が見られる場合は基礎疾患がなくとも、創傷の種類にかかわらず血清亜鉛値を測定することは有意義であろう。近年では、術後の血清亜鉛値や術後合併症と血清亜鉛値に関する報告が散見される^{3)～5)}。これらの報告では、術後には血清亜鉛値が低下し、術後の合併症と血清亜鉛値の関係が示唆されていた。術前に血清亜鉛値を評価すれば低亜鉛血症の改善を図ることが可能であり、術後の合併症の回避に有益である可能性があると思われた。本報告の結果からも、慢性創傷だけではなく手術や外傷など急性創傷においても血清亜鉛値の評価は治療に新たな視点を付与できる可能性があると考えられた。また、創傷の改善が停滞する症例では、速やかに血清亜鉛値を測定し、亜鉛欠乏症を視野に入れた治療を行うことが必要である可能性が示唆された。

なお、血清亜鉛基準値の問題点を指摘する報告が2012年に荒川によって発表された¹⁵⁾。この報告では、血清亜鉛値の基準設定に問題提議する一方、亜鉛欠乏症の診断には単に基準値ではなく症状の有無に留意している。低亜鉛血症は血清亜鉛値が低い状態であるが、亜鉛欠乏症は表2のように臨床症状・所見、検査所見を伴い、原因疾患の除外によって診断される⁶⁾。自験例では創傷治療遅延の症状があるため低亜鉛血症の症例は亜鉛欠乏症と診断し、亜鉛製剤内服で治療介入した。亜鉛欠乏の症状には、認知度の高い味覚障害や創傷治療遅延だけではなく、易疲労感や食欲低下などの非特異的な症状がある。亜鉛欠乏による症状であれば亜鉛の補充で症状の改善が期待できるため、これらの非特異的な症状においても血清亜鉛値の測定が検討されても良いと思われる。自験例では摂食障害がない患者でも低亜鉛血症を高頻度に認めた。摂食

障害がなくとも低亜鉛血症である可能性は少なくはないと考えられるため、当科に限らず日常診療において低亜鉛血症に留意することは有益であろうと考えられた。

本報告における制限

本報告は臨床のデータを用いたため、症例数に限りがあり、母集団に偏りがあった。

〔COI 開示〕 本論文に関して開示すべき COI 状態はない

文 献

- 1) Pories WJ, Henzel JH, Rob CG, Strain WH: Acceleration of healing with zinc sulfate. *Ann Surg* 165: 432—436, 1967.
- 2) Pories WJ, Henzel JH, Rob CG, Strain WH: Acceleration of wound healing in man with zinc sulphate given by mouth. *Lancet* 1: 121—124, 1967.
- 3) 西田圭吾：創傷治癒における亜鉛：亜鉛トランスポーターの役割. *亜鉛栄養治療* 4 (2) : 6—12, 2014.
- 4) 花田勝美：皮膚と亜鉛. -現代における亜鉛欠乏のリスクと脱毛症に対する亜鉛治療-. *皮膚病診療* 15 (9) : 761—765, 1993.
- 5) 柳澤裕之：老化促進要因としての亜鉛欠乏. *治療別冊* 91 : 30—33, 2009.
- 6) 児玉浩子, 板倉弘重, 大森啓充, 他：亜鉛欠乏症の診療指針 2018. *日本臨床栄養学会誌* 40 (2) : 120—167, 2018.
- 7) 児玉浩子, 板倉弘重, 大森啓充, 他：亜鉛欠乏症の診療指針. *日本臨床栄養学会雑誌* 38 (2) : 104—148, 2016.
- 8) 井上雄二, 金子 栄, 加納宏之, 他：創傷・褥瘡・熱傷ガ

イドライン—1：創傷一般ガイドライン. *日本皮膚科学会雑誌* 127 (8) : 1659—1687, 2017.

- 9) Wastney ME, Aamodt RL, Rumble WF, Henkin RI: Kinetic analysis of zinc metabolism and its regulation in normal humans. *Am J Physiol* 251: R398—R408, 1986.
- 10) Dennis K, Anthony F, Stephen H, Dan L, et al: *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19th Ed. New York, McGraw-Hill, 2015, pp 96e-9—96e-10.
- 11) 倉澤隆平, 久堀周治郎, 上岡洋晴, 他：長野県北御牧村民の血清亜鉛濃度の実態. *Biomed Res Trace Elements* 16 (1) : 61—65, 2005.
- 12) 館 正弘：創傷の急性, 亜急性, 慢性, 難治性をどう定義するか. *創傷* 4 (3) : 133—134, 2013.
- 13) 秋田定伯：急性創傷, 慢性創傷は時間因子のみでは規定されていない. *創傷* 4 (3) : 135—139, 2013.
- 14) 小切間美保, 太田菜々子, 久保明日香, 他：国民健康・栄養調査結果に基づく日本人の亜鉛摂取量の評価. *Trace Nutrients Research* 34 : 102—108, 2017.
- 15) 荒川泰昭：日本人における血清亜鉛の基準値設定に関する問題点. *Biomed Res Trace Elements* 23 (3) : 217—220, 2012.

別刷請求先 〒364-8501 埼玉県北本市荒井 6—100
北里大学メディカルセンター形成外科
馬場 香子

Reprint request:

Kyoko Baba
Department of Plastic Surgery, Kitasato University Medical Center, 6-100, Arai, Kitamoto-City, Saitama, 364-8501, Japan

A Clinical Study of Serum Zinc Levels in Patients Who Underwent Plastic Surgery

Shunichiro Ego^{1,2)}, Ami Kuwabara²⁾, Saeko Yui³⁾, Akinari Yoshizawa^{1,2)}, Yumi Matsuo²⁾, Mizuki Tanaka²⁾ and Kyoko Baba^{1,2)}

¹⁾Department of Plastic Surgery, Kitasato University Medical Center

²⁾Department of Plastic and Aesthetic Surgery, School of Medicine, Kitasato University

³⁾Department of Plastic Surgery, Saku Central Hospital Advanced Care Center

Introduction

The importance of zinc in wound healing is recognized. Patients with eating disorders, in particular, are treated with attention to deficiencies of essential trace elements, including zinc. Conversely, less attention is paid to essential trace element deficiencies in outpatients without eating disorders. We frequently noted hypozincemia in patients with refractory ulcers in our outpatient practice. In this report, we describe a clinical review of outpatients whose serum zinc levels were measured in our department.

Materials and Methods

The procedure was carried out with the approval of the ethics committee of our hospital. The subjects were outpatients who had their zinc levels measured in our department for 3 years. Based on the medical records, we examined the age, sex, diseases targeted for treatment using plastic surgery, presence or absence of eating disorders, and serum zinc levels.

Results

Our study included 32 individuals, comprising 16 males and 16 females aged 24 to 90 years (three in their 20s, one in his 30s, four in their 40s, two in their 50s, five in their 60s, nine in their 70s, seven in their 80s, and one in his 90s). Diseases treated by plastic surgery included surgical site infection in 10 cases, trauma in 10 cases, tumor (including malignant types) in 3 cases, diabetic foot gangrene in 2 cases, depressed leg dermatitis in 2 cases, and other diseases in 5 cases. All patients had no eating disorders. Serum zinc levels ranged from 40 to 102 µg/dL, with 10 patients having a zinc deficiency of less than 60 µg/dL, 16 patients having a potential zinc deficiency of 60 to 79 µg/dL, and 6 patients having a zinc level of 80 µg/dL or more, which is within the reference range.

Discussion

Although the population consisted of patients with diseases eligible for treatment with plastic surgery, hypozincemia was found at a higher rate than predicted in this study. All patients with hypozincemia did not complain of eating disorders. It was suggested that hypozincemia may not improve with normal dietary intake. The reference level for serum zinc is 80 to 130 µg/dL. Symptoms of hypozincemia include delayed wound healing and easy fatigue, in addition to taste disturbance and decreased immunity. It may be useful to identify hypozincemia in patients presenting with these symptoms in daily practice.

(JJOMT, 72: 58—63, 2024)

—Key words—

zinc deficiency, eating disorders, intractable ulcers