研究

外科周術期における血清亜鉛値の変動と各種集団における血清亜鉛値の調査

仙台市医療センター 仙台オープン病院 消化器外科[1] 看護部[2] 味の素株式会社 食品研究所[3]
土屋　誉[1] 志村充広[1] 佐藤由美子[2] 柴崎　忍[2] 藤村尚子[3]

要　約

消化器外科手術症例(319 例)の周術期血清亜鉛値の変動を検討した．血清亜鉛値は術後急速に低下し，1POD には術前のほぼ 1/2 まで低下した．その後は回復し，7POD にはほぼ術前値に復した．術式別に見ると胃切除，大腸切除に比べ，侵襲が大きいとされる肝切除，膵頭十二指腸切除症例はより低下の程度は大きく，回復は遅延していた．術前血清亜鉛値が 65μg/dl 未満の症例は，術後感染性合併症が増加する傾向がみられた(19.2% vs 7.2%)．

各種集団における血清亜鉛値を調査した．社会的な活動を積極的に行っている元気な高齢者 46 名(90.5μg/dl)，週 1 回以上の外出をしない閉じこもり自立高齢者 34 例(72.3μg/dl)，要介護認定されている老人保健施設入所者 84 例(65.8μg/dl)，胃瘻造設症例 109 例(57.5μg/dl)の血清亜鉛値を比較すると社会的・身体的活動性の低い集団において低値であった．当院職員(386 例)の血清亜鉛値は 82.9μg/dl で年齢との相関はみられず，80μg/dl 未満が 35.5%，65μg/dl 未満が 4.7% にみられた．

社会的に異なる環境に属する集団では血清亜鉛値が大きく異なり，手術症例では侵襲を契機に血清亜鉛値は大きく変動することを報告した．通常生活および侵襲時における亜鉛の重要性についての更なる検証が必要である．

はじめに

亜鉛は体内に約 2g しか存在しない必須微量元素であるが，生体の機能維持には不可欠である．血清亜鉛値の基準値は 80-130μg/dl とされているが[1]，手術などの侵襲が加わると，血中濃度が大きく変化すると報告されている[2-6]．今回，当科で行った各種消化器手術前後での血清亜鉛値の変動について検討した[7]．また，亜鉛は精神的，身体的な活動性にも影響を及ぼしている可能性があることから，社会活動性の高い自立高齢者と，そうでない閉じこもりの自立高齢者，介護認定を受けている老人保健施設入所者，経口摂取が十分でなく胃瘻造設にて栄養管理をしている症例という 4 つの活動性の異なる集団の血清亜鉛濃度の調査を行った．更に，より若年者のデータ取得の目的で当院職員の血清亜鉛濃度を測定した．

1．外科周術期の血清亜鉛値の変動

当科で行っている消化器外科手術症例において，手術前後で血清亜鉛値の変動を検討した．また，膵頭十二指腸切除症例では胆管および膵管ステントチューブを挿入し，膵液を体外にドレナージするため，排泄された胆汁，膵液を採集し，胆汁，膵液中への亜鉛の排泄量を測定した．

a. 対象と方法

対象は当院で開腹手術（腹腔鏡手術は除外）を受けた手術症例319例で内訳は胃切除178例，大腸切除73例，膵頭十二指腸切除（PD）53例，肝切除15例．採血は術前日，術後1，4，7，14POD（postoperative day）（PD症例では4PODの代わりに3POD）の早朝に行い，血清アルブミン値，血清亜鉛値を測定した．亜鉛濃度測定にはシノテスト社のアキュラスオートZnを用いた[8]．また，手術部位感染症（surgical site infection：SSI）と術後肺炎を術後感染性合併症と定義し，胃切除症例の術前血清亜鉛値との関連を検討した．亜鉛補給については術後，亜鉛含有維持輸液（亜鉛0.32 mg/L，500-1500ml）を7日間前後使用し，また術後1PODから経鼻的あるいは腸瘻より経腸栄養剤の投与を行い，幽門側胃切除症例では3日間，胃全摘症例では6日間，亜鉛含有経腸栄養剤（6-18mg/d）を投与している．経口の食事は幽門側胃切除では4POD，胃全摘では6PODから開始しており，食事開始とともに補助食品（亜鉛10 mg/125ml）も提供している．大腸切除，肝切除症例は経腸栄養は行っておらず，食事開始は大腸切除では3-5病日，肝切除では2-3病日で，胃切除と同様の亜鉛含有の補助食品を提供している．PD症例でも腸瘻から早期の経腸栄養剤の投与を開始し，食事は3-4PODに開始している．

b. 結　果

319例（男203例，女116例）の平均年齢は68.5歳，術前平均亜鉛値は75.5μg/dlで，微量元素学会が提唱した基準値下限80μ/dlを下回っていた．65μg/dl未満の高度低下例も56例（17.6%）に見られた．亜鉛値と年齢は弱い負の相関（R=0.29）がみられたが，症例間でのばらつきが多く見られた（図1）．血清アルブミンとの相関はR=0.56と正の相関が見られた（図2）．術式別に見た周術期の亜鉛値の変動は図3のごとくいずれの術式おいても1PODに術前値の1/2程度まで急速に減少し，その後，上昇に転じた．術式別では侵襲がより大きいと考えられる肝切除，PD症例が胃切除や大腸切除に比して下降の程度が大きく，また回復も遅延する傾向にあった．胃切除症例について幽門側胃切除と胃全摘を分けて比較すると，侵襲の大きな胃全摘症例で低下からの回復の遅延が見られた（図4）．胃切除症例の亜鉛の変動と血清アルブミン値の変動を比較すると，亜鉛は1PODで最低値となり，以後急速に上昇し，7PODでは既に

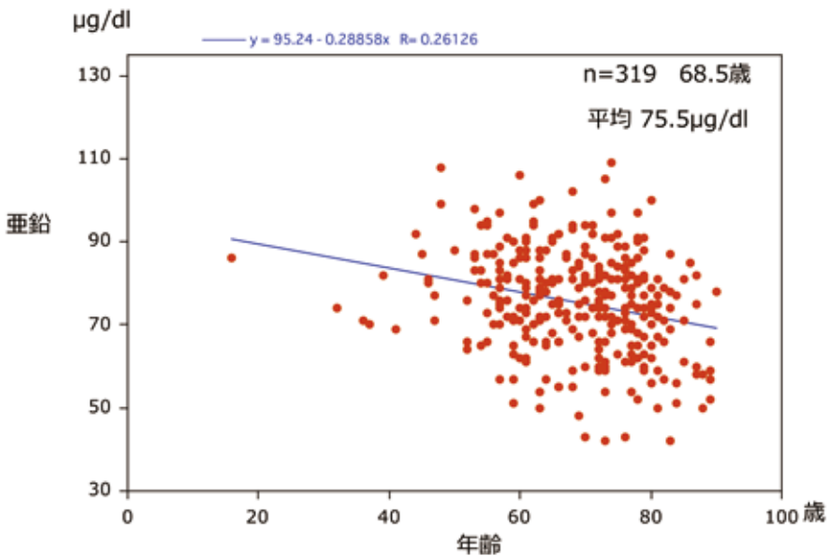

図1　消化器手術患者の術前血清亜鉛値と年齢

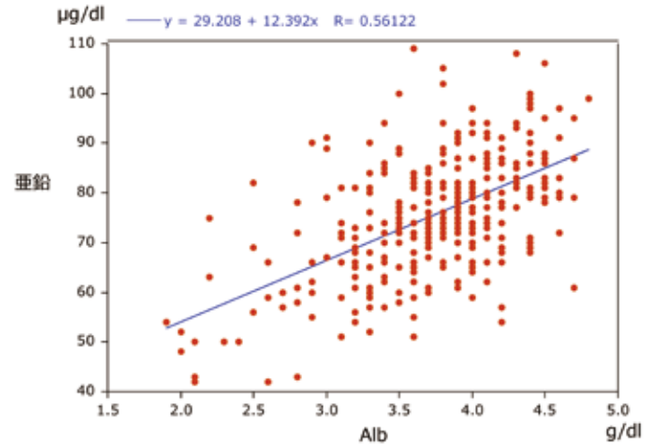

図2　血清亜鉛値とアルブミン値

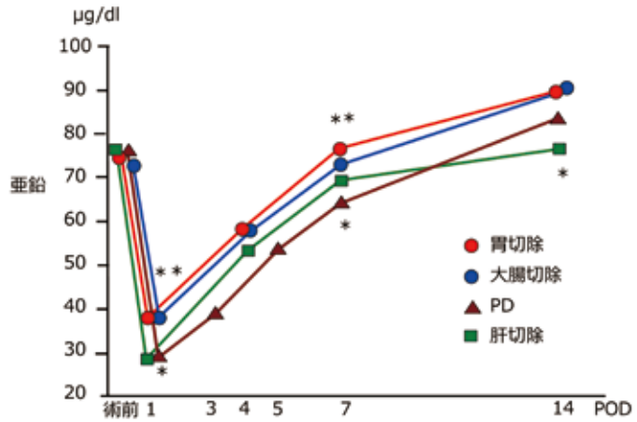

図3　術式別の血清亜鉛値の変動

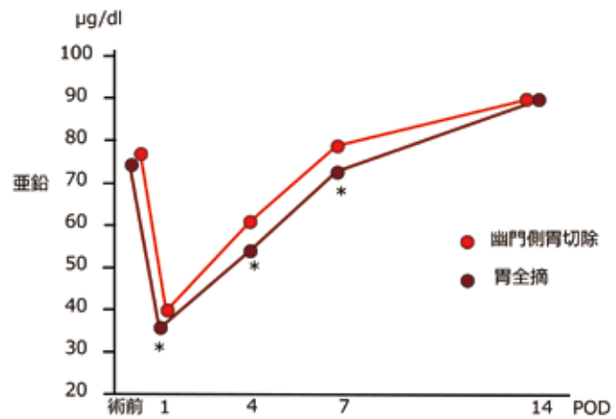

図4　胃切除症例の術式別血清亜鉛値の変動

術前値に復していたが，アルブミン値は亜鉛値の変動とは異なり，4PODで最低値となり，その後徐々に回復し，14PODで術前値までの回復は見られなかった（図５）．血清亜鉛／血清アルブミン比は術後1PODで低下し，4POD以降上昇し，術前値を上回っていた（図６）．

術前亜鉛値と術後の感染性合併症の発生についてみると，図７に示すごとく亜鉛値65μg/dl未満で19.2%と65μg/dl以上の7.2%に比して有意差はないものの発生頻度が高い傾向であった（p=0.10）．

PD症例における胆汁，膵液及び尿中亜鉛排泄量は尿中で多く，次いで膵液中への排泄がみられた．胆汁中への排泄はみられなかった（図８）．

２．各種集団における血清亜鉛濃度の調査

a. 対　象

高齢者集団として元気な高齢者46名（社会福祉協議会で運動，体操などの定期的な活動に参加している住民），病院周辺住民で閉じこもり自立高齢者34例（厚労省『地域支援事業実施要項』に基づく基本チェックリストの設問で『週に１回以上は外出していますか？』に問いでいいえと答えた住民），要介護認定を受けた老人保健施設入所者84例（経管栄養症例は除く．平均喫食率は95%），胃瘻症例109例（胃瘻交換時の採血）を対象に血清亜鉛値を測定した．健康成人の調査として当院の職員386名（夜勤ありの職員対象の健診）の血清亜鉛値を測定した．

b. 結　果

それぞれの集団の平均血清亜鉛濃度は元気な高齢者（平均年齢75.4歳）90.5μg/dl（図９），閉じこもり自立高齢者（平均年齢75.4歳）72.3μg/dl（図10），老健施設入所者（平均年齢85.8歳）65.8μg/dl（図11），胃瘻症例（平均年齢82.2歳）57.5μg/dl（図12）であった．いずれの集団においても年齢との相関は弱いものであった．老健施設入所者を自立度別にみると，自立度A,B,Cと自立度の低下にしたがって亜鉛値は低下し，AとCで有意差を認めた（図13）．４つの母集団を比較すると，活動性高い集団から低い集団にかけて低下しており，それぞれに有意差がみられた（図14）．当院職員（平均年齢36.0歳）は82.9μg/dlで80.0μg/dl未満が35.5%，65μg/dl未満が4.7%を占めた（図15）．

３．測定方法による亜鉛値の変動について

a. 対象と方法

亜鉛測定には従来から原子吸光法により行われていたが，自動分析装置用の試薬であるアキュラスオートZnが開発された．キレート剤2-(5-Bromo-2-pyridylazo)-5-[N-n-propyl-N-（3-sulfopropyl）amino]phenol（5-Br-PAPS）とキレート化合物を形成し発色し，この色素を比色して検体中の亜鉛濃度を測定する方法であり，院内で簡便に測定可能である．アキュラスオートZnは原子吸光法とほぼ同じ値をえることができるとされているが（図16），われわれの検体を用いて，同時に２種類の測定法で測定し，測定値につき比較した．１回目は前述の老健施設入所者の検体（84例）を用いた．２回目は当院職員健診での検体（29例）を用いた．

b. 結　果

図17は老健施設の検体を用いた比較で，全体にアキュラスオートZnと原子吸光法は高い相関を示したが，アキュラスオートZnでは原子吸光法に比べて全体に高い値を示していた．２回目の比較でも高い相関を示したが，アキュラスオートZnで低い値の領域でやや高値を占める傾向であった（図18）．

４．考　察

a. 周術期亜鉛値の変動

外科手術後には血清亜鉛値が低下することは以前より報告されていたが，医学中央雑誌を検索した限りでは1996年以後の報告はなされていない．

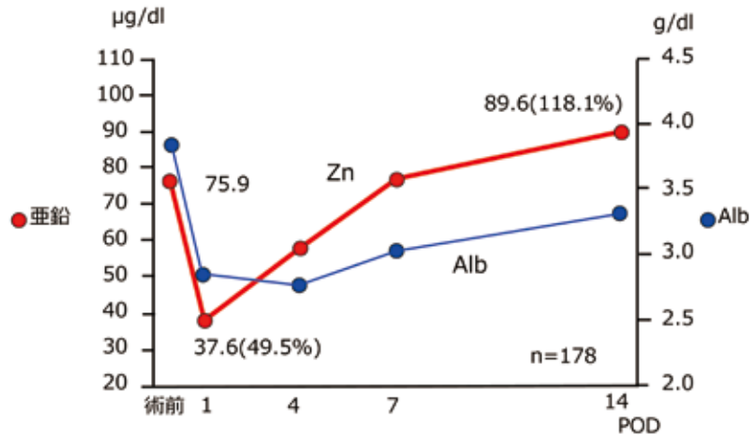

図５　胃切除症例の血清亜鉛値とアルブミン値の変動

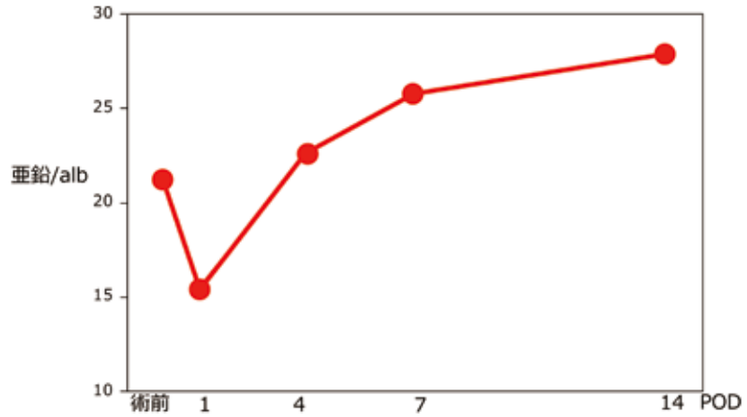

図６　胃切除症例の血清亜鉛・アルブミン比の変動

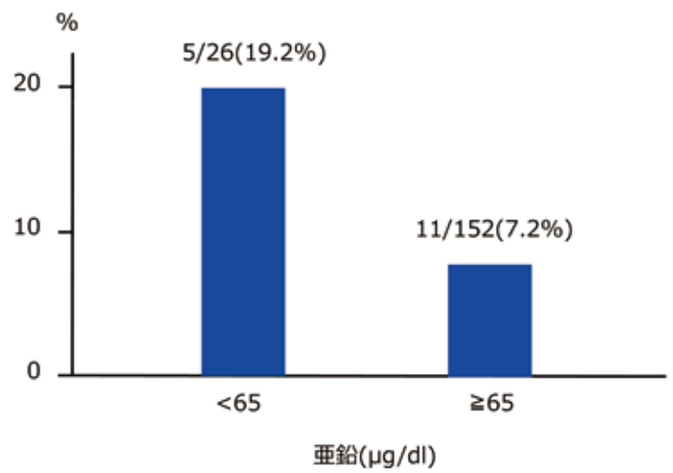

図７　術前血清亜鉛値と術後感染症合併症

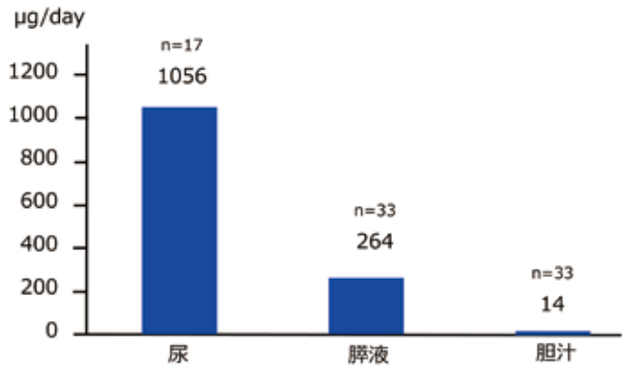

図８　膵頭十二指腸切除例の亜鉛排泄経路

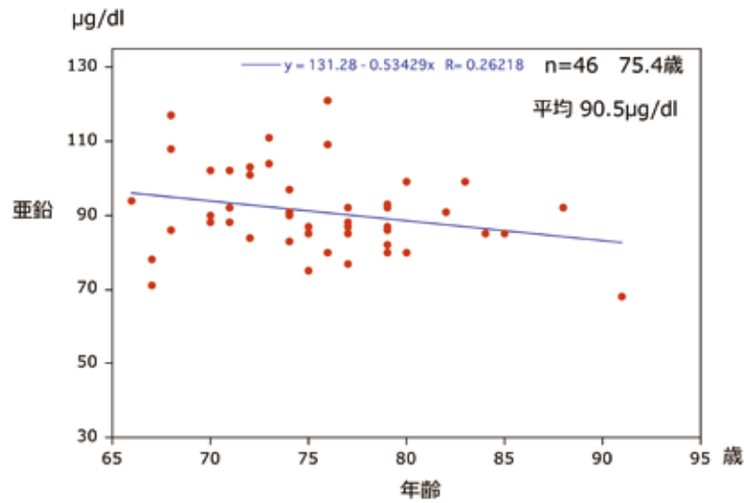

図９　元気な高齢者の血清亜鉛値と年齢

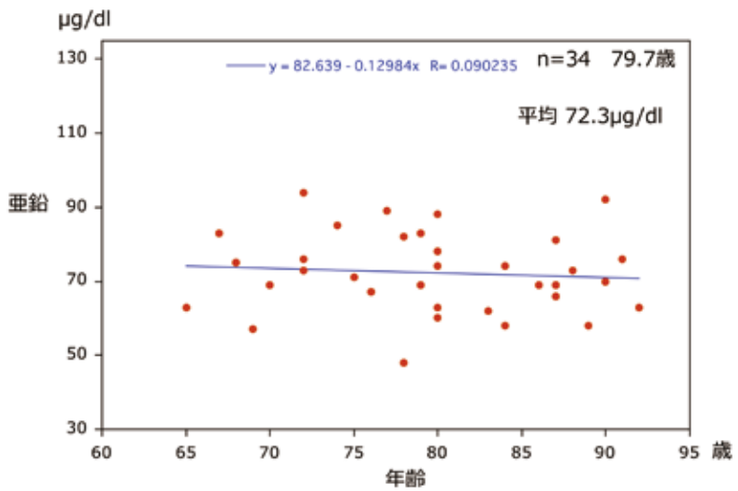

図 10　閉じこもり自立高齢者の血清亜鉛値と年齢

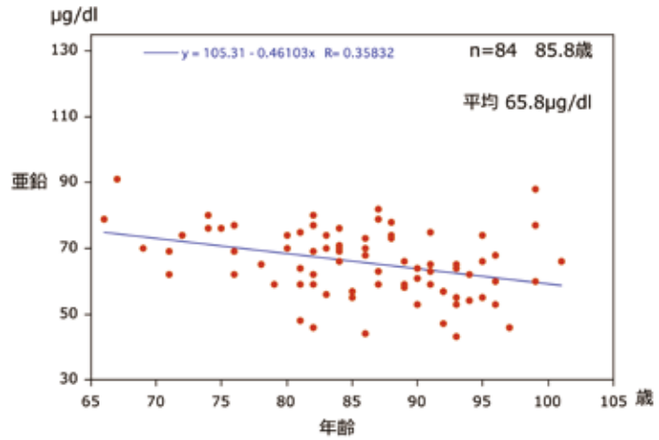

図 11　老人保健施設入所者の血清亜鉛値と年齢

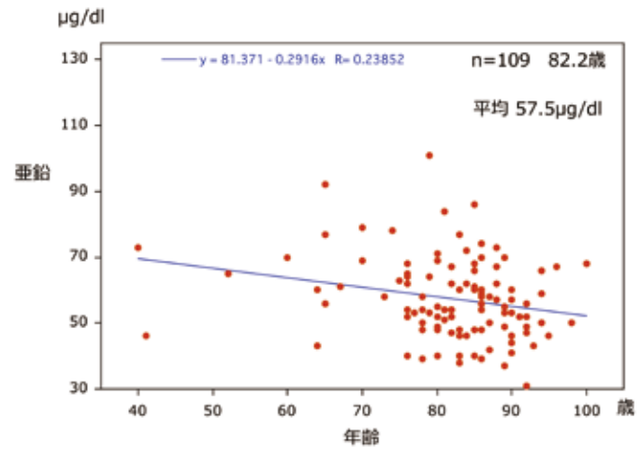

図 12　胃瘻症例（交換時）の血清亜鉛値と年齢

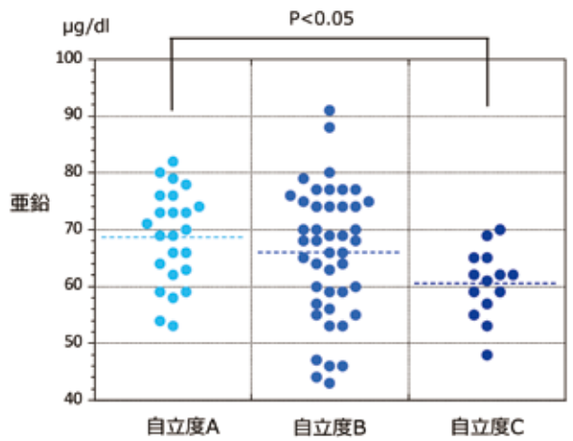

図 13　老人保健施設入所者の自立度別にみた血清亜鉛値

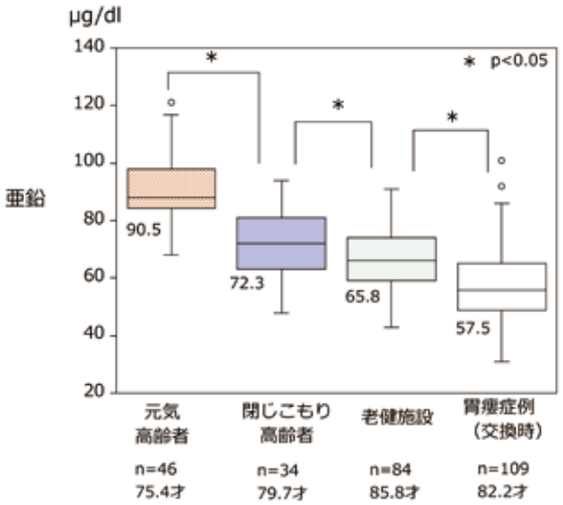

図 14　各種集団の血清亜鉛値

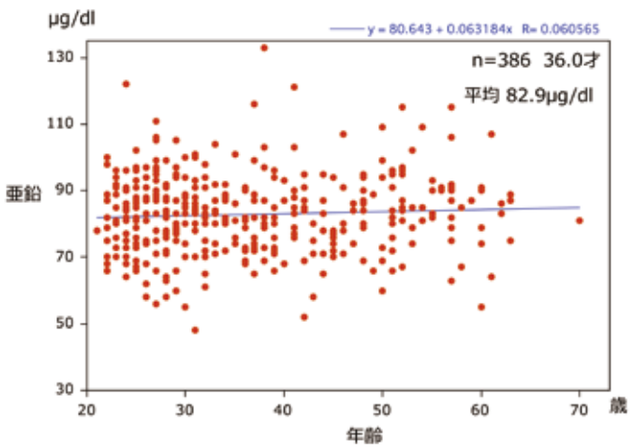

図 15　当院職員の血清亜鉛値

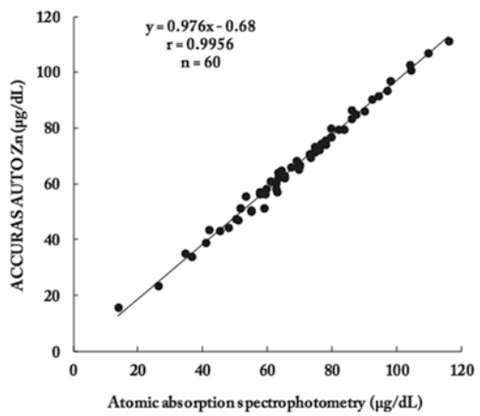

図 16　測定方法の違いによる亜鉛値の比較（シノテスト資料）

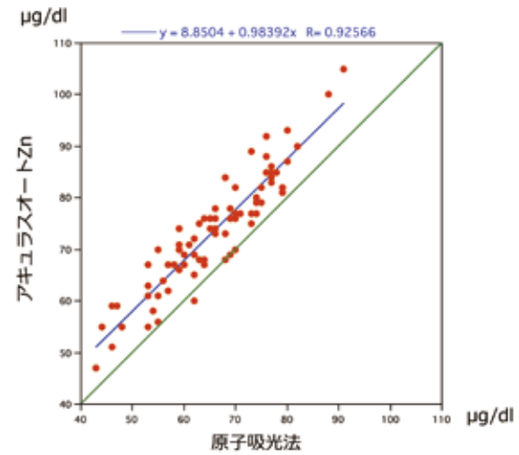

図 17　測定方法の違いによる亜鉛値の比較（その１）

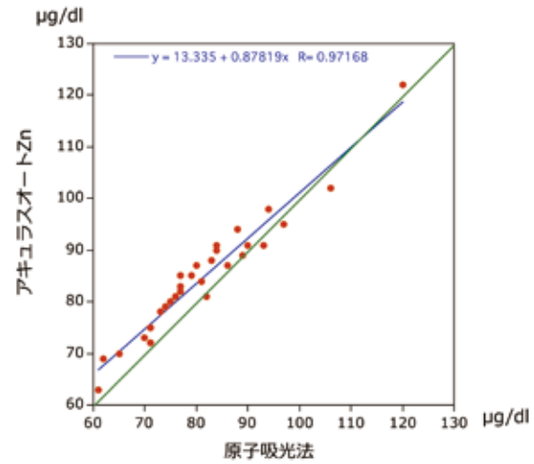

図 18　測定方法の違いによる亜鉛値の比較（その２）

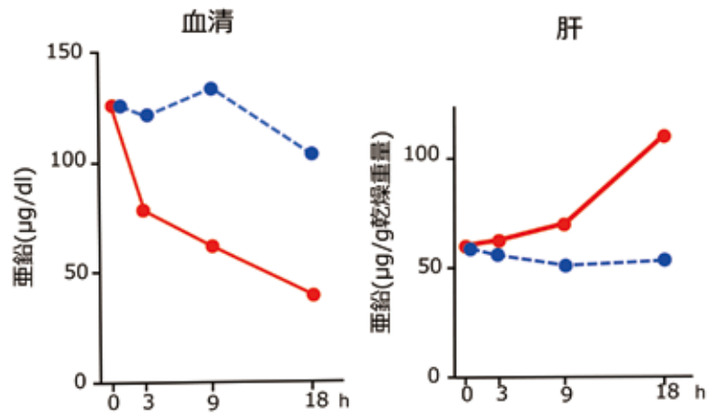

図 19　エンドトキシン投与後の血清および肝の亜鉛濃度の変化（ラット）[9]

近年では，麻酔方法の変化，手術方法の変化，周術期管理の変化が起きており，再度，亜鉛値の変動についての検討を行う意義があると思われる．手術手技に関しては腹腔鏡を用いた低侵襲手術が外科手術の多くを占めるようになったが，今回は術式間での変動の違いを検討することも目的であったため，開腹手術に限定した．消化器手術の代表的術式である胃切除，大腸切除，膵頭十二指腸切除，肝切除について検討したがいずれの術式でも血清亜鉛値は1PODに最低値となり，その後回復傾向を示した．低下および回復の程度は手術侵襲に依存しており，膵および肝切除で胃切除，大腸切除に比してより大きな変動が観察された．14PODにはいずれの術式においても術前値を上回っており，消化器手術において術直後の経口摂取制限においての微量元素，ビタミンの摂取不足を補うための輸液，経腸栄養剤，補助食品に亜鉛含有の製品を使用しているため亜鉛供給が術前より多くなったためによるものであろう．ラットを用いた動物実験においてエンドトキシン投与後の血清および，肝臓の亜鉛濃度を調べた研究によると，エンドトキシン投与直後から血清亜鉛濃度は低下し，肝内の亜鉛濃度の上昇がみられることから[9]，亜鉛が必要臓器へ取り込まれている現象と考えられる(図19)．亜鉛は血中では大部分がアルブミンと結合されていると報告されており，術前の血清亜鉛値と血清アルブミン値は正の相関関係がみられた．術後はCRPなどのacute phase proteinが肝臓で合成が促進され，negative acute phase proteinであるアルブミンは合成が低下することが知られており，血清アルブミン値，亜鉛値はいずれも低下したが，その動きは同期しておらず，亜鉛/アルブミン比も1PODでは低下し，一定ではなかったことから，血清亜鉛値はアルブミン低下による影響はあるものの，必要とされる臓器への積極的な取り込みが行われているためであると考えられる．

術前亜鉛値は日本微量元素学会の定める基準値80-130μg/dlの下限以下の75.5μg/dlであった．さらには65μg/dl以下の著明な低下例も17.6%にみられた．全例，癌に罹患している症例であるため，癌による亜鉛との低下の可能性もあるが，因果関係は不明で今後の検討課題である．術前値と術後感染性合併症発生についてみると，65μg/dl未満の症例で有意差はなかったものの，多い傾向が見られた．術直後に血中レベルが半減するほど必要臓器に集積することは侵襲に対する生体反応で亜鉛の要求量が増しており，侵襲時の亜鉛補充が有効である可能性も示唆される．通常の周術期管理では術後に亜鉛の補充を行っているが，術直後の血清亜鉛値の急速な低下および術前値が術後の合併症発生に関連する傾向があることから，術前低下例では侵襲が加わるまでに十分に補給することが重要であるかもしれない．小野らも関節リウマチの人工関節置換術において6ヶ月前からポラプレジンク製剤で亜鉛補充を行った症例と2ヶ月または1ヶ月前から亜鉛を補給した症例を比較すると，術前1週間前の亜鉛値は長期補充群で有意に高値であり，術後3PODの血清亜鉛値の低下も短期補充群より少なかったと報告している[10]．また術後経過でも短期補充群では皮膚壊死や縫合不全が見られたが，長期補充群では1例もなかったとしている．3PODで亜鉛値が60μg/dl以上の症例ではそれらの術後合併症がないことから，3PODの亜鉛値が60μg/dl以下にならないような亜鉛の術前補充が重要であると述べている．消化器手術においては術前の治療期間を十分に取れないという制約があるが，術前の亜鉛補充は考慮すべき課題であると考えている．

亜鉛の排泄に関しては，今回の検討では尿中排泄が多く，次いで膵液中へ排泄されているが，胆汁中への排泄はみられなかった．膵液，胆汁はtotal diversionではないため，全量が回収されているわけではないので正確には不明であるが，胆汁への排泄はほとんどないものと思われる．糞便中への排泄は，膵液中への排泄量に加え，未吸収亜鉛や，脱落上皮などからの排泄もあり，また膵液中へ排泄された後の再吸収も関連している．膵臓も切除されており，周術期であるために，通常状態での排泄とは異なっている可能性もある．

b. 各種集団における血清亜鉛調査

倉澤らによる長野県での大規模の亜鉛調査によると約25年前に行われた米国での調査に比べ低下しており[11,12]，日本国内全体での亜鉛値の低下が指摘されている．その研究では高齢者で低下傾向が著明であることも明らかになっており，高齢化社会では亜鉛欠乏が大きな問題になってくる可能性がある．2015年の栄養摂取基準では亜鉛の必要量，推奨量が引き下げられており，その影響も危惧される．亜鉛欠乏症状は味覚異常などの良く知られたものの他に性的発育遅延，精子減少，免疫低下，皮膚症状，褥瘡，食欲不振，創傷治癒遅延，元気度の衰退，精神症状の変化なども起こるとされる[11,13]．これは亜鉛が核酸合成，蛋白質合成，形状保持(Znフィンガー)に重要で，さらに300種類を超えると言われるほど多くの酵素活性に必要であることからも容易に推察される[14]．更に個人によって欠乏症状の出現する亜鉛値が異なっていることも指摘されており，基準値を上回っている場合では亜鉛不足による不定愁訴などの症状は特に見逃されやすいため，注意の喚起が必要である．各種の集団を対象に行った血清亜鉛値の測調査では，社会活動を盛んに行っているいわゆる元気な高齢者の集団では90μg/dlを超える亜鉛値を示した．同地区おいて社会活動に積極的に参加しない住民として地域包括支援センターで把握する週1回以上の外出がないと答えた住民を対象に亜鉛を測定したところ72.3μg/dlであり，社会活動に積極的に参加する集団に比して有意に亜鉛値が低いことが示された．この集団はわれわれが想像する“閉じこもり”より活動的な印象の住民が多く，実際には更に活動性の低い住民の亜鉛値はより低いものではないかと考えている．老健施設に入所している症例は自立高齢者に比べて低く，その中で自立度別に検討すると自立度の低下した症例がより亜鉛値が低い結果であった．これらの入所者では経管栄養などを行っている症例は除外しており，どの群においても喫食率は95%以上であるため，摂取亜鉛量には差がないと考えられる．そもそも亜鉛の吸収率は30%程度と低いとされており，各種薬剤や食品の保存剤などにより吸収が阻害されることが知られているので，自立度の違いにより吸収に差がある可能性がありうる．胃瘻症例では測定した集団の中で最も低く平均57.5μg/dlであったが，これは殆どの症例で800-1000kcal前後の投与熱量で体重の維持が可能であるため，使用している栄養剤は1600kcal前後でビタミン，微量元素の1日分が補充される製品が多いために，亜鉛の投与不足になっていると考えられる．70μg/dlを超える症例では殆どが亜鉛製剤の処方または亜鉛含有食品を経口摂取して

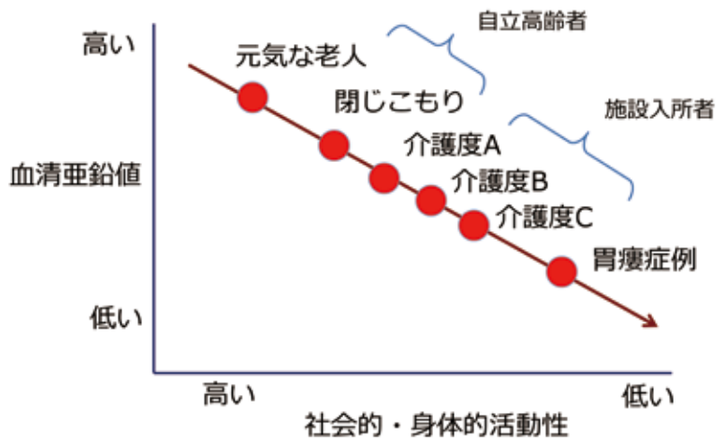

図20　社会的・身体的活動性と血清亜鉛値との関係

いる場合で，800-1000kcal の経管栄養のみを行っている通常症例では 70μg/dl を超える症例はほぼ皆無である．胃瘻外来にて 6 ヶ月毎の装具の交換を行っているが，低い症例では積極的にポラプレジンクの処方を施設やその主治医に依頼している．以上の結果をもとに各集団を社会的・身体的活動性と血清亜鉛値との関係をシェーマに示した（図 20）．今回は横断的な調査のため，亜鉛と活動性の因果関係については不明であるが，今後は縦断的な調査や介入試験により亜鉛との関連性が明らかにされるであろう．筆者は各種手術症例の外来フォロー中にはほぼ全員亜鉛濃度も測定しており，低下傾向にある症例ではポラプレジンク製剤を処方し，亜鉛濃度を 80μg/dl 以上に保てるようにしている．補充症例では亜鉛濃度を保つことによって，80 歳代後半の患者でも比較的元気で長期間通院していることが多い．また補充により食欲低下が改善したり，元気がでてきたと投与の効果を実感する患者にも遭遇しており，今後の客観的なデータの集積が望まれる．

以上は高齢者の集団の結果であるが，60 歳以下の通常の集団の調査として当院で夜勤を行っている職員を対象とした健診にて亜鉛濃度を測定した．年齢との相関は全くみられず，すべての年齢層で低下例がみられた．欠乏症状の有無についての聴取などは行わなかったが，高度低下例では亜鉛の摂取を増加させる食物摂取を促し，亜鉛吸収阻害のある食品を避けるなどの栄養指導も考慮すべきであろう．また外来通院患者の亜鉛値を継続的に測定していると来院時に体調不良時で合った場合，通常時には基準値内であったものが低下していることもあるため一時的な亜鉛補充により体調改善の促進につながる可能性もあると考えている．これまで，肝疾患を初めとする各種疾患における亜鉛補充が考慮されてきたが，明らかな病名は指摘されずとも慢性低下例の持続的補充療法や手術や日常における一過性の侵襲，炎症などの際の一時的補充療法など，多くの場面で亜鉛投与が考慮されてもよいと考えられる．

c. 測定方法による検査結果の違いについて

原子吸光法とアキュラスオート Zn を用いた測定は高い相関がみられたが，絶対値ではずれが生ずる場合がある．標準液などを用いた定期的なチェックが必要である．

おわりに

血中亜鉛濃度は属する集団により，大きく異なっていることが明らかとなった．また手術などの侵襲下には大きく変動することを再確認した．亜鉛はこれまで考えられていた以上に体調維持に大きな影響があることが広く認識されるべきであり，低下した場合どのような補充療法が必要かも含めて今後の検討が待たれる．

◆文　献

1）駒井三千男：血清亜鉛値の基準下限値に関する提言について：栄養・毒性評価ワークショップ(H.20.3.20)の成果報告. Biomed Res Trace Elements 21(1)：43-48, 2010
2）突沖満則，松三昌樹，水川俊一：手術および麻酔による血清亜鉛値の変動．日臨麻会誌4(3)：263-269，1984
3）本多秀彰：術後の亜鉛動態に関する臨床ならびに実験的研究.獨協医学会雑誌6(2)：127-136，1991
4）疋田茂樹，溝手博義，吉田祥吾ほか：周術期の亜鉛の推移. Biomed Res Trace Elements 2(2)：205-206, 1991
5）田中司玄文，浅尾高行，竹之下誠一ほか：手術侵襲指標としての血清亜鉛の意義. Biomed Res Trace Elements 2(2)：33-34, 1991
6）山本良二，飯岡荘吾，多田弘人：大阪市勤務医師会研究年報24：459-462，1996
7）志村充広，土屋　誉：消化器外科手術症例における血清亜鉛値の変動．外科と代謝・栄養49(1)：43-51，2015
8）日暮和彦：亜鉛比色測定試薬　アキュラスオート Zn. Biomed Res Trace Elements 26(1)：7-9, 2015
9）松山昌樹：エンドトキシンが血清および亜鉛代謝に及ぼす影響に関する実験的研究．岡山医誌103：505-515，1991
10）小野静一，丸山正昭，井手健次：リウマチ性疾患と亜鉛.亜鉛栄養治療1(2)：78-92，2011
11）倉澤隆平：亜鉛欠乏症の臨床と疫学．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あきらかに～. 亜鉛栄養治療4(1)：4-16，2013
12）American Institute of Nutrition.1985; Assessment of Zinc Nutritional Status of the U.S. Population Based on Data Collected in the Second National Health and Nutrition Examination Survey.1976-1980
13）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1(1)：5-25，2010
14）駒井三千夫，神戸大朋編：亜鉛の機能と健康．新たにわかった多彩な機能. 建帛社，2013

◆土屋　誉略歴

1979 年	東北大学医学部　卒業
1981 年	東北大学第一外科
1985 年	いわき市立総合磐城共立病院　外科
1992 年	Univ. of Texas Medical Branch (UTMB) at Galveston Dept. of Surgery
1993 年	Louisiana State University Medical Center (LSUMC) Shreveport. Dept. of Physiology
1997 年	仙台市医療センター仙台オープン病院　外科
2007 年	東北大学医学部臨床教授（胃腸外科）
2009 年	仙台市医療センター仙台オープン病院　副院長
2015 年	同病院　院長

Changes in serum Zn concentration during perioperative period and comparison of serum Zn concentration between several groups in which social environment is different.

Takashi Tsuchiya[1)], Mitsuhiro Shimura[1)], Yumiko Sato[2)], Shinobu Sibazaki[2)], Naoko Fujimura[3)]

Sendai City Medical Center. Dept. of Surgery[1)], Nursing Dept.[2)] Ajinomoto Co., Inc.[3)]

We examined the changes in serum Zn concentration during perioperative period in patients who underwent GI surgery. Serum Zn concentration decreased soon after surgery to 1/2 value on 1 POD, and recovered to preoperative value on 7 POD. The extent of decrease in Liver resection and pancreatoduodenectomy which are thought to be more invasive operation is larger than that of gastrectomy and colorectal surgery. Patients whose serum Zn concentration is under 65μg/dl tend to accompany more postoperative infectious complications than in patients whose serum Zn concentration is over 65μg/dl.

We also examined serum Zn concentration of several groups in which social environment is quite different. Serum Zn concentration was 90.5μg/dl in active senior group (n=46) , 72.3μg/dl in inactive senior group (n=34), 65.8μg/dl in nursing home group (n=84) and 57.5μg/dl in gastric fistula group (n=109). Serum Zn concentration was lower in the socially, physically less active group. Serum Zn concentration of our hospital staffs (n=386) was 82.9μg/dl. No correlation with age was observed. Low Zn concentration under 65μg/dl was revealed in 4.7% of our staffs.

We have to recognize importance of Zn in our body not only in perioperative period but also in usual life.