

短 報

SHORT COMMUNICATION

長野県北御牧村村民の血清亜鉛濃度の実態

倉澤 隆平*、久堀周治郎*、上岡洋晴**、岡田真平**、松村興広***

*北御牧村温泉診療所、**みまき福祉会・身体教育医学研究所、***北信臨床

**Zinc Deficiency in Aged Residents and Lowered Serum-Zinc-Concentration
As Population Level in the Same Rural Region**Ryuhei KURASAWA*, Shujiro KUBORI*, Hiroharu KAMIOKA**,
Shinpei OKADA**, Okihiro MATSUMURA***

*: Kita-Mimaki Onsen Clinic, **: Laboratory of Physical Education and Medicine, ***: Hokushin Rinsho

Abstract

Many aged-patients with zinc deficiency were found in our clinic in autumn of 2002, complaining of impaired taste, nausea, anorexia, delayed healing of decubitus, behavior abnormality, or others. The typical cases and their clinical features were presented. The reasons why we could find so many patients are not clear. To guess the reasons, we tried to survey the population level of serum zinc concentration (Zn) of the peoples living in the same rural region, called Kitamimaki village. From April through November, 2003, we could examine Zn of 1431 peoples consisting of 590 males (average age: 44.8 year-old, range: 6-93) and 841 females (average: 47.2, range: 6-96). RESULTS: 1) Level of Zn showed the tendency to decrease gradually in a day. The average Zn of the subjects whose blood sampled in the morning was higher than that in the afternoon. 2) Mean value \pm SD of Zn in the adults of 20-39 year-old(yo), that of 60-69yo and that of 80-94yo were 81.5 ± 13.6 , 76.6 ± 9.3 and 65.0 ± 10.6 $\mu\text{g}/\text{dl}$ respectively. Significant decrease in Zn was found in the aged comparing with young adults. 3) Mean value of Zn in the young aged 20-39yo was significantly ($p < 0.01$) less in female than that in male. 4) In the adults aged 20-69yo and blood sampling done in the morning, mean value \pm SD of Zn was 78.9 ± 11.6 $\mu\text{g}/\text{dl}$. This value was 10 $\mu\text{g}/\text{dl}$ lower than a reported value of healthy adults, that is 87.5 ± 11.2 $\mu\text{g}/\text{dl}$. CONCLUSION: 1) Serum zinc concentration (Zn) seemed to show daily variation, depending on time of blood sampling and the interval between mealtime and sampling time. Zn also depends on age and gender of a subject. We must give a careful attention to "Lower value of Zn is not the same as zinc deficiency", because lots of factors affect the concentration. 2) No mass examinations as a population level were not found except NHANES II which was published about 25 years ago. Comparing our results with the data about zinc in NHANES II, zinc deficiency is coming a more important clinical entity than before especially in an aged society. Zinc deficiency must be discussed nation-wide, because it might be derived from decreased zinc in soil, poorer zinc content of foods, additives in daily foods, medical drugs and so on.

Key words : serum zinc concentration, zinc deficiency, public health

連絡先：倉澤隆平

〒385-0002 佐久市上平尾698-4

FAX: 0267-67-1767

E-mail: ryu_kurasawa@ybb.ne.jp

論文受理日：平成17年3月14日

論文受付日：平成16年7月14日

【目的】

亜鉛欠乏症と考えられる症例が多く、多くの医師が考えているよりも遥かに多く存在し、その症状は味覚障害、舌痛、口内炎様症状、食欲不振、褥瘡の発症・増悪や難治性皮膚症状、更には、元気さのなさ等の精神状況にも及ぶ多彩なものであることに気付いた。当地における患者発見状況から、更に多くの欠乏症患者とその

予備群と考えられる住民が存在する可能性があると考え、全村民（人口約5500名の長野県の一農村）の血清亜鉛濃度（Zn値と略す）の調査を計画し、Zn値の実態調査を2003年4月から同年11月にかけて行った。なお、Zn値の臨床的な意味を理解するために当診療所で亜鉛欠乏症を疑った症例のZn値と亜鉛補充療法に対する効果の資料も提示した。

【方法】

村役場の協力を得て全戸に調査趣旨を説明し、本人又は保護者の同意が得られた村民1431名について、それぞれの健康診断実施にあわせて真空採血管を使用して採血を行った。被検者の内訳は、小学校児童：227名、中学校生徒：120名、住民集団健診を受診した一般村民：751名、村役場職員：216名、介護保険非対象老人：39名、介護保険対象老人：16名、及びに介護老人福祉施設入所者：19名、診療所通院患者中亜鉛欠乏

症の症状のない者：43名の計1431名であった。Zn値の測定は、3時間以内に血清分離を行い、冷凍保存し、株式会社SRLに原子吸光法（日立製作所 Z-6100）での測定を依頼した。被検者の年齢構成は（Table 1）に示した。その特徴は、高等学校の協力が得られなかったために15歳から19歳の年代層の被検者が極端に少なく、高齢層に比し若年層の被検者がやや少な目であること、要介護者レベルの被検者が35名含まれていることである。

【結果】

①総検数1431名のZn値の分布図と二次回帰曲線を（Fig.1）に示した。午前採血例（午前例と略す）を黒丸、午後採血例（午後例と略す）を白丸にて示している。1）Zn値の日内変動について：午前例の回帰曲線を太実線で、午後例を細実線で示した。成人の全ての年齢層で、午前例（n=532）は午後例（n=551）よ

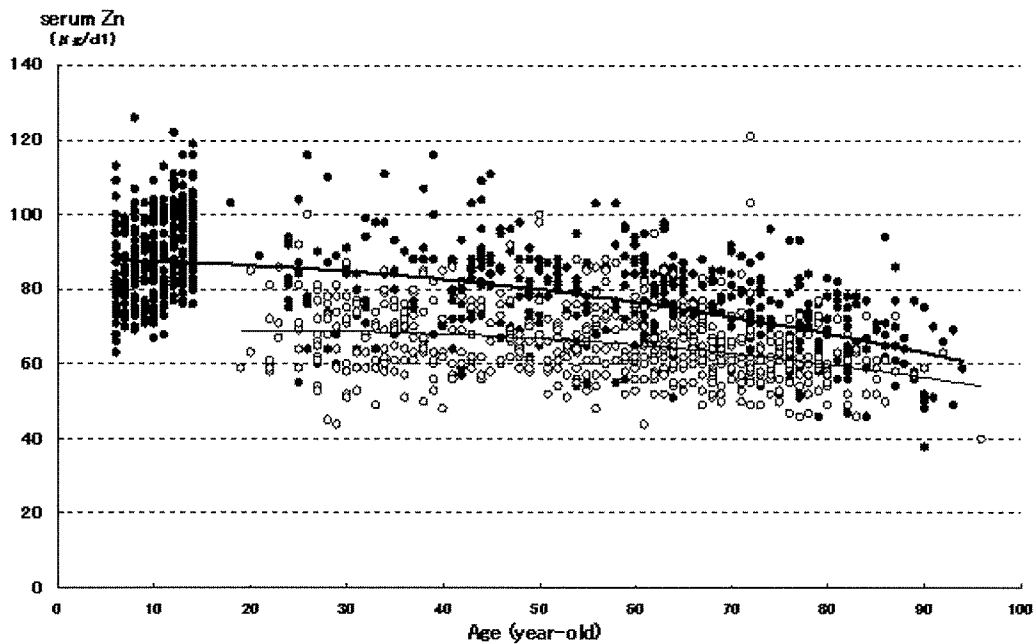


Fig.1: SERUM Zn LEVELS of ALL SUBJECTS (n=1431) and THEIR REGRESSION CURVES
 ●, thick line: subject blood sampled in the morning, ○, thin line: sampled in the afternoon

~9 year-old	147
10 ~ 14	200
15 ~ 19	2
20 ~ 29	80
30 ~ 39	126
40 ~ 49	144
50 ~ 59	167
60 ~ 69	249
70 ~ 79	214
80 year-old ~	102
total cases	1431

Table 1: Age profile of subjects
 (n=1431)

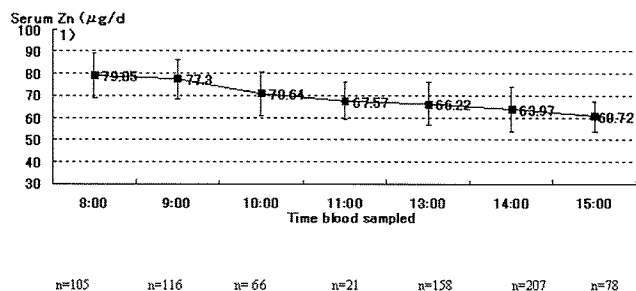


Fig. 2: DAILY VARIATION of SERUM Zn in SUBJECTS BLOOD SAMPLED at RESIDENT HEALTH CHECK for ADULT (n=551)

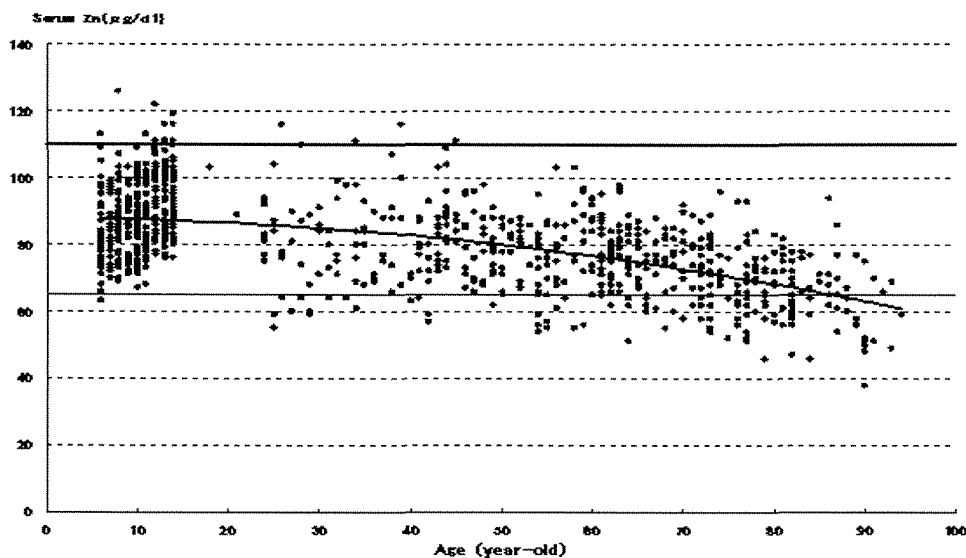


FIG.3: SERUM Zn LEVELS of SUBJECTS BLOOD SAMPLED in The MORNING (n=865) and THEIR REGRESSION CURVE

~thick black line showed upper limit of normal value(110 µg/dl) and thin line lower limit (65 µg/dl)

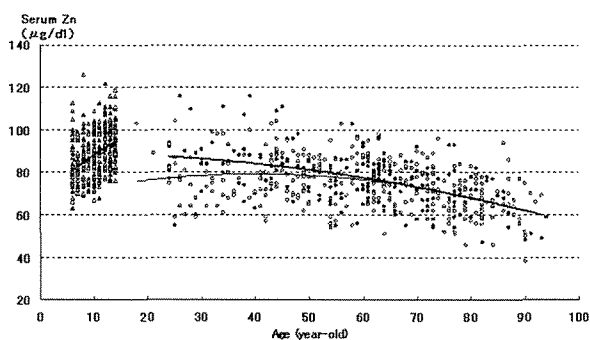


Fig.4: LEVELS of SERUM Zn SAMPLED in THE MORNING in MALE and FEMALE and THEIR EACH REGRESSION CURVES

~●, ▲, and thick black line for male ○, △ and black thin line for female

りも高値であり、それぞれのZn値(平均値±標準偏差)は $75.0 \pm 12.3 \mu\text{g/dl}$ 、 $65.2 \pm 9.7 \mu\text{g/dl}$ であった。午前例は午後例よりも平均約 $10 \mu\text{g/dl}$ の高値を示し、集団として日内変動が存在すると考えられる。また、加齢とともにZn値は低下する傾向を示した。②被検者をより均一化して日内変動の有無を検討するために、住民集団健診受診者(n=751)に限定して、採血時刻毎のZn値を示した(Fig.2)。Zn値(平均値±標準偏差)は午前8時(79.1 ± 10.0)から午後3時(60.7 ± 6.7)へと採血時刻の経過とともに低下した。採血時刻そのものがZn値の日内変動をおこす要因である可能性を示唆している。③日内変動の影響を少なくすべく、午前例に限った分布図とその回帰曲線を、更に、SRLが提示している健常者の“基準値”の上限値($110 \mu\text{g/dl}$)と下限値($65 \mu\text{g/dl}$)をそれぞれ太実線と細実線で示した(Fig.3)。対象は、小中学校児童生徒347名と一般成人518名の計865名である。1) Fig.3左側の小学校児童及び中学校生徒の群では、凡そその“基準値”内に分布し、小学校児童の6・7歳(平均値 82.9 ± 10.0 、n=82)

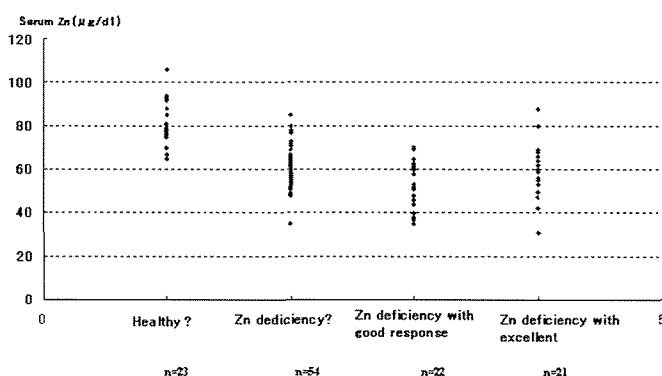


Fig.5: SERUM Zn LEVELS in CASES SUSPECTED ZINC DEFICIENCY and EFFICACY of ZINC SUPPLEMENT

と8・9歳(平均値 87.5 ± 10.8 、n=65)間に、また、小学校高学年児童10・11歳(87.2 ± 10.5 、n=113)と中学校生徒12・13・14歳(92.9 ± 10.2 、n=120)との間に有意差($p < 0.01$)が認められた。成人では、全体として“基準値”から低値にずれて分布し、加齢と共に“基準値”以下の住民が増加する傾向を示した。高校生層の試料が欠如しているが、本調査からはZn値は中学校生徒(平均値 92.9 ± 10.2)を最高にし、加齢とともに徐々に低下していると言える。2) 成人住民のZn値と“基準値”との比較：20-69歳成人の午前例(n=341、平均年齢50.0歳)の平均値は $78.9 \pm 11.6 \mu\text{g/dl}$ (最高116、最低51)であり、ヒトの“基準値”とされる平均値 87.5 ± 11.2 (最高110、最低65)と比べると、平均値で約 $10 \mu\text{g/dl}$ の低値をとった。3) “基準値”以下を示した成人住民の割合：午前採血成人例518名について検討すると、 $64 \mu\text{g/dl}$ の“基準値”以下を示したのは95名(約20%)を数え、その内、亜鉛欠乏が強く疑われる $59 \mu\text{g/dl}$ 以下の例は51名(約10%)であった。④男女別のZn値の分布とそれぞれの回帰曲線

を (Fig.4) に示した。黒丸は男性を、白丸は女性を示す。20-39歳の階層でのみで有意差 ($p < 0.01$) 認め、男性 $86.9 \pm 14.0 \mu\text{g/dl}$ ($n = 32$)、女性 78.3 ± 12.6 ($n = 48$) と女性のZn値が低かった。⑤既に知られていることであるが、Zn値が“基準値”内であっても亜鉛欠乏症である可能性がある。当診療所における有症受診者の初診時Zn値と亜鉛製剤投与の有効性の分析から、Zn値が低値であるほど亜鉛欠乏症である可能性が高いが、“基準値”内の高値であっても亜鉛欠乏症でありうる事が自験例でも認められた (Fig.5)。

【考察】

1961年にPrasad [1] により、ヒトの亜鉛欠乏症が報告された。その後、臨床的知見が積み重ねられたが、一般の多くの医師にとって“亜鉛欠乏は味覚障害を生ずる”という医学的一般常識を持ち合わせていても、ヒトの生体内に2~3グラムしか含まれない微量元素・亜鉛の欠乏症は、特殊な状態でしか生じないものと考えられてきた。例えば、吸収異常を生ずる遺伝的疾患や特殊な後天的疾患、アウシュビッツのような特殊な状況、未開地での飢餓状態、特殊な人工的栄養状態や極端なダイエットの場合などである。そして近年になり、完全静注栄養法による医原性亜鉛欠乏症やダイエットによる味覚障害等も注目されてはいるが、それでも、未だ稀なものと考えられている。しかし、最近になって亜鉛の生体機能に及ぼす重要性が指摘され、亜鉛欠乏に対する関心が高まりつつある。食材の亜鉛含量の低下、食の偏り、食品添加物、医薬品の使用など、種々の原因により一般社会でも亜鉛欠乏症が頻発する可能性が示唆されている。一般住民を対象にしたZn値の調査は、米国で1976年から1980年にかけて行われN H A N E S II (対象者数: 14770、N IIと略す) に報告されている。N II以後には、職域従業者 [3,9]、在宅寝たきり高齢者 [5]、小児の各年齢層を対象とした研究 [8] や若干名の高齢者集団のほか、基準値の決定のための健康成人集団などに限られ、各年齢層にわたる地域住民を対象にした広範な調査は、我々が文献検索をする限り世界的にも見当たらない。N II [2] でのZn値 (平均値±標準誤差、 $\mu\text{g/dl}$) は、男性では20-44歳で 93.0 ± 0.53 、45-64歳で 89.1 ± 0.63 、64-74歳で 85.6 ± 0.79 、女性では20-44歳で 84.9 ± 0.55 、45-64歳で 84.4 ± 0.53 、65-74歳で 83.5 ± 0.53 としている。N IIでの検体採取方法や血清亜鉛値測定精度が本調査と相違している可能性を勘案しても、本調査での成人住民平均Zn値 ($78.9 \pm 11.6 \mu\text{g/dl}$) は明らかに低値であると言えよう。被検者の構成と地区全体の人口構成を補正する必要があるが、成人被験者の約20%が健常者の下限を下回ったという事実は異常な高率であると言える。また、加齢とともにZn値が低下する傾向をN

IIで認められているが、その傾向は本調査の方でより顕著であった。これらの事実は少なくとも当村においては予期する以上に亜鉛欠乏乃至は亜鉛欠乏予備軍が存在することを示し、一般社会 (特に、高齢化社会) にも同様な現象がおこっている可能性が十分に存在することを示唆していると言えよう。

本調査はN II以後、約四半世紀後の2003年に行われた各年齢層、生活階層にわたる地域住民を対象にしたものであり、日本社会のZn値の実態を示している可能性がある。人種の違い、食やその他の生活様式の相違など複雑な問題が関与しているにしても、現状でのヒト体内での微量元素・亜鉛の状態を知ることは、現在・将来のヒトの健康を考える際に重要で緊急を要する問題の一つであることを本調査は示しているのではなかろうか。Zn値の低下のみで“亜鉛欠乏症”と即断することの危険性、更には、Zn値が“基準値”内であっても“亜鉛欠乏症”である場合のあることを (Fig.5) で示した。Zn値には、既に指摘されているように [2,4,6,7] 大きく日内変動を示すこと、更には、生体内での亜鉛の動態を血清濃度でおしはかるとの限界についても配慮しておく必要があるのかもしれない。

【結語】

(1)成人住民のZn値は、健常人の“基準値”とされる値よりも低値に分布した。(2)成人のZn値は加齢に伴い低下する。(3)Zn値には日内変動があることが集団として認められた。(4)Zn値の性差は成人若年層 (20-39歳) においてのみ認められ、女性は男性に比し有意に低かった。(5)Zn値は小学校高学年頃に、成人値に達すると推定された。(6)当村成人の約20%が健常人基準値の最低値といわれる $65 \mu\text{g/dl}$ 未満であった。(6) Zn値に臨床的な意義付けをする際には、日内変動の存在や正常と考えられる値であっても亜鉛欠乏症である可能性を考慮すべきである。(7)亜鉛欠乏は、当村以外でも普遍的に潜在している可能性がある。食生活の偏り、土壌内の亜鉛含量、食物中の亜鉛含量、食品添加物や医薬品の影響などの面からその原因を探る必要があろう。

謝 辞

本研究は、村民、村役場、村立小・中学校、社会福祉法人・みまき福祉会、JA佐久浅間北御牧支所、長野県厚生連・小諸厚生総合病院、当診療所職員、信州医学振興会の支援と協力のもとに行なわれました。ここに深く謝意を表します。

References

- 1) Prasad AS, James AH, Manucher N. Syndrome of Iron Deficiency Anemia, Hepatosplenomegaly,

- Hypogonadism, Dwarfism and Geophagia. *Am J Med* 1961; 31: 532-546.
- 2) 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.
 - 3) 大栗 美保、今木 雅英、川端 邦弘、吉田 幸恵、中村 武夫、棚田 成紀. 血清金属元素の年齢及び性による差異. *Jpn J Clin Ecol.* 1996; 5: 72-78, with English abstract
 - 4) 野本 昭三、山内 一由、中村 徹雄. 血清亜鉛値による亜鉛欠乏症検出システムの現況：その欠落部への提言. *Biomed Res Trace Elements* 2003; 14: 335-337
 - 5) 上瀬英彦. 在宅高齢患者における血清亜鉛の検討. *日本臨床内科医会誌.* 1999; 14: 21-25
 - 6) 本郷 哲郎、鈴木 継美、兜 真徳、鍊石 和男. 健康成人男子における血漿中微量元素の日内変動について. *日衛誌.* 1987; 42: 214
 - 7) 土田 満、林 正幸、馬場 裕子、栗原 洋子、田中平三、池本 真二、峰下 哲. 血清ミネラル濃度の日内変動. *日衛誌.* 1989; 44: 525
 - 8) 世良 憲正. 小児の血清銅・亜鉛に関する研究. 第一篇：年齢別正常値について. *金医大誌.* 1988; 13: 303-311
 - 9) Ohguri M, Imaki M, Irimajiri K, Tanada S. Serum zinc in relation to clinical parameters in human subjects. *J Analyt Bio-Scien* 1997; 20: 235-241