

2017年3月に、ウィルソン病治療薬のノベルジン錠の効能・効果に低亜鉛血症が追加となりました。今まで耳鼻科を受診される亜鉛欠乏が疑われる口内炎や味覚障害の患者さんには、亜鉛含有製剤としてプロマック D 錠が（味覚障害において適応外使用が認められており※）使用されてきましたが、保険適応される薬剤ではノベルジンが初の亜鉛欠乏症治療薬であり、プロマック D との違いとその症例を紹介させていただきます。

※厚労省 保医発 0928 第 1 号 23.9.28 付通知より

症例 1	81 歳男性	併用薬：ワーファリン 1mg 3.5T、ミカルディス 40mg、マイスリー 5mg
2017.6.19	受診	匂いは判るけれど味が判らない。血液検査にて血清亜鉛値測定
2017.6.21	ノベルジン 25mg 2T 分 2 朝夕食後 14 日分	血液検査結果を聞きに来た。血清亜鉛値 50 μ g/dl Dr に亜鉛が足りない様だから薬出すと言われた。食欲ない。味が判らない。
2017.7.7	Do	少しは味覚が良くなったのかな？と思うけれど、まだ味がしないし食欲もない。あまり食べたいと思わない。

症例 2	50 歳女性	併用薬なし
2017.9.19	プロマック D75mg 2T 分 2 朝食後・就寝前 14 日分 メチコパール 500 μ g 3T 分 3 毎食後 14 日分	舌が痺れたりする。味覚はそれほどわからない事はないと思います。 Dr は、多分亜鉛が足りないであろうと言われた。今日採血した。
2017.9.19	プロマック D75mg 2T 分 2 朝食後・就寝前 14 日分	血液検査の結果、亜鉛値は 66 だった。まだ舌の痺れはある。

症例 3	82 歳女性	併用薬：モービック 10mg・テルネリン 1mg・モーラステープ 以前、他院にてプロマック顆粒の処方あり
2017.8.29	プロマック D75mg 2T 分 2 朝食後・就寝前 14 日分	口の中が荒れている。Dr に、亜鉛が足りないと言われた。 味覚もわかりにくいし食欲も無い。
2017.9.11	Do	Dr に(口の中の荒れ)良くなったね、と言われた。味も判る様になってきた。食欲も出てきたかな。あともう一回りお薬出すと言われました。

【亜鉛の役割】

亜鉛は身体の様々な機能を維持していくために働いているミネラルであり、その生理作用は多彩で

①身長伸び(小児)、②皮膚代謝、③生殖機能、④骨格の発達、⑤味覚の維持、⑥精神・行動への影響、⑦免疫機能などに関与している。

・ **味覚の維持**——味覚を感じる舌の味蕾(みらい)は亜鉛が不足すると代謝が悪くなる。その為、細胞が生まれ変われず味覚障害につながる。さらに唾液を分泌する細胞も亜鉛が欠かせないので味覚の異常が現れる。

・ **皮膚(粘膜)代謝や髪健康維持**——皮膚のコラーゲンの合成にビタミンCと亜鉛は必要不可欠であり、これらが不足すると肌荒れ・口内炎につながる。また毛根には亜鉛が多い為、毛根への亜鉛の供給が足りなくなると上記の健康維持が出来なくなる。

・ **その他**——酵素の働きに必要、筋肉の収縮を左右する、インスリンの形成を助ける、血液の状態の安定と酸アルカリのバランスを維持、前立腺の働きを正常化等であり、そのため**亜鉛が不足すると以下のような症状が現れる。**

味覚異常(味がわからない) 元気がない、食欲がない、口内炎、皮膚炎、脱毛、貧血、傷が治りにくい、身長伸びが悪いなど

【プロマックDとノベルジンの比較】

	プロマック D75mg	ノベルジン 25mg、50mg
成分	ポラプレジンク 亜鉛を含有し、L-カルノシンと錯体を形成	酢酸亜鉛
適応症	胃潰瘍(※味覚障害は適応外使用認められている)	ウィルソン病(肝レンズ核変性症)・低亜鉛血症
用法・用量	1回75mgを1日2回、朝食後及び就寝前	1回25~50mgを開始用量として1日2回。最大1日150mg(1回50mgを1日3回) 体重30kg未満の小児では、1回25mgを開始用量として1日1回服用。最大75mgまで。(1回25mgを1日3回)
亜鉛含有量	1錠17mg	25mg、50mg
薬価	32.0円(ジェネリックでは19.5円)	25mg:269.50円、50mg:422.30円
相互作用	ペニシラミン製剤・レボチロキシンNa 同時服用により上記薬剤の効果減弱のおそれ	ポラプレジンク:本剤の効果増強 キレート剤:ペニシラミン・トリエンチン塩酸塩:本剤およびキレート剤の効果減弱 1時間以上あけて投与 テトラサイクリン系、ニューキノロン系、セフジル、経口鉄剤、ビスホス系薬剤、エルトロンボクオラミン、ドルテグラビルナトリウム:本剤およびこれらの薬剤の効果減弱のおそれ。時間をあけて投与。

【亜鉛欠乏症を引き起こす要因は?】

亜鉛欠乏症の要因は様々であり、年齢的な特徴がある。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(キレート作用を持つ薬剤:降圧薬、脳循環改善薬、抗腫瘍薬、抗うつ薬など)や糖尿病・肝疾患など慢性疾患により発症することが多い。

【下記疾患があると亜鉛欠乏症を引き起こす可能性がある】

慢性肝炎、肝硬変、肝性脳症、慢性腎不全(透析)、糖尿病、クローン病、潰瘍性大腸炎、リウマチ、薬剤性亜鉛欠乏症など

【考察】

亜鉛欠乏により味覚障害だけでなく食欲低下なども起こり、また皮膚の代謝にも影響を及ぼし高齢者においては筋力低下などで、その結果褥瘡を起こしやすくなることが想像できる。褥瘡は血清亜鉛値の上昇に伴い治癒傾向を示す報告もあり、ノベルジンはプロマックに比べると高価な薬剤であるが、高用量亜鉛製剤であり適応症が低亜鉛血症追加となったことで味覚障害だけでなく食欲改善、褥瘡治癒改善等 QOL 向上に役立てる薬剤であると考えられる。今後、耳鼻科領域のみならず幅広い使用が望まれる。

亜鉛欠乏症の診断指針¹⁾

亜鉛欠乏症は、亜鉛欠乏の臨床症状と血清亜鉛値によって診断される。表 1 に亜鉛欠乏症の診断基準を示す。亜鉛欠乏症の症状があり、血清亜鉛値が亜鉛欠乏または潜在性亜鉛欠乏であれば、亜鉛を投与して、症状の改善を確認することが推奨される。

表 1 亜鉛欠乏症の診断基準¹⁾

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

血清アルカリホスファターゼ（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 : 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

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 を満たすもの。亜鉛補充の適応になる

亜鉛欠乏症の治療指針¹⁾

亜鉛として成人 50~100mg/日、小児 1~3mg/kg/日または体重 20kg 未満で 25mg/日、体重 20kg 以上で 50mg/日を分 2 で食後に経口投与する。症状や血清亜鉛値を参考に投与量を増減する。

慢性肝疾患、糖尿病、慢性炎症性腸疾患、腎不全では、しばしば血清亜鉛値が低値である。血清亜鉛値が低い場合、亜鉛投与により基礎疾患の所見・症状が改善することがある。したがって、これら疾患では、亜鉛欠乏症状が認められなくても、亜鉛補充を考慮してもよい。

亜鉛投与による有害事象として、消化器症状（嘔気、腹痛）、血清酵素（アミラーゼ、リパーゼ）上昇、銅欠乏による貧血・白血球減少、鉄欠乏性貧血が報告されている。血清酵素上昇は特に問題がなく、経過観察でよい^{*1}。亜鉛投与中は、定期的（数カ月に 1 回程度）に血清亜鉛、銅、鉄を測定する。血清亜鉛値が 250µg/dL 以上になれば、減量する^{*2}。また、銅欠乏や鉄欠乏が見られた場合は、亜鉛投与量の減量や中止、または銅や鉄の補充を行う。

低亜鉛血症の治療

食事療法

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に指導します。

亜鉛含有量の多い食品は以下のとおりです（表 6）。

表 6 亜鉛含有量の多い食品の例（日本食品標準成分表 2015 年版（七訂）より計算）^{1),2)}

食品名	亜鉛含有量 (mg/100g)	大人一食分のおおよその値	
		単位 (重量)	亜鉛含有量(mg)
牡蠣	13.2	5粒 (60g)	7.9
豚レバー	6.9	1食分 (70g)	4.8
牛肩肉 (赤肉、生)	5.7	1食分 (70g)	4.0
牛肩ロース (赤肉、生)	5.6	1食分 (70g)	3.9
牛もも肉 (生)	4.0	1食分 (70g)	2.8
牛レバー	3.8	1食分 (70g)	2.7
鶏レバー	3.3	1食分 (70g)	2.3
牛ばら肉	3.0	1食分 (70g)	2.1

亜鉛欠乏症の症状が見られ、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場合があります。

1) 児玉 浩子ほか：日本臨床栄養学会雑誌 38(2)：104-148, 2016.

2) 児玉 浩子ほか：MB Derma 236: 146-152, 2015 より一部改変