

長期グルココルチコイド治療が血清銅・亜鉛濃度に与える影響の検討

安藤翔治^{†1)4)} 園本格士朗²⁾ 末永康夫³⁾
鳥越雅隆³⁾ 春田典子¹⁾

IRYO Vol.77 No. 5 (302-309) 2023

要旨

【目的】グルココルチコイド (GCs) は血清アルブミン (Alb) や筋肉、骨量を減少させ、血清銅、亜鉛濃度に影響する可能性がある。GCsの治療期間が血清銅、亜鉛濃度に与える影響を明らかにする。【方法】GCs治療中の外来膠原病患者で血清銅、亜鉛濃度を測定した者を対象に解析した。【結果】29名 (血清亜鉛濃度は午前に測定した27名で解析) が対象者であった。GCsの投与期間は中央値41カ月、1日投与量 (プレドニゾロン換算) は平均値5.6 mg/日であった。血清銅、亜鉛濃度の基準値未満はそれぞれ2名 (6.9%), 21名 (77.8%) であった。GCsの治療期間、1日投与量と血清銅、亜鉛濃度に相関は認めなかった。他方、血清亜鉛濃度が基準値未満の者が多かったため、関連因子を多変量解析で解析した結果、血清亜鉛濃度低値は体格指数 (BMI)、血清Alb濃度、リンパ球数低値と関連した。【結論】外来膠原病患者の血清銅、亜鉛濃度はGCsの治療期間と関連を示さなかった。他方で、血清銅濃度基準値未満の者は少なく、血清亜鉛濃度基準値未満の者は多い。血清亜鉛濃度低値の予測因子はBMI、血清Alb濃度、リンパ球低値の可能性があった。

キーワード：銅, 亜鉛, グルココルチコイド

緒言

微量元素である銅と亜鉛は、生体を維持する酵素の活性化に必要な成分であり¹⁾²⁾、血中では主に蛋白と結合している²⁾³⁾。銅はエネルギー生成や鉄代謝、神経伝達物質の産生、活性酸素の除去などに関

与し、欠乏すると貧血、白血球・血小板減少、脊髄神経系の異常などを呈する¹⁾⁴⁾。亜鉛は細胞分裂や核酸代謝などに関与し、欠乏すると貧血、口内炎、食欲不振、易感染性、味覚障害などを呈する²⁾。

グルココルチコイド (Glucocorticoids : GCs) はその抗炎症作用が幅広い疾患に応用されるが、筋萎

1) 国立病院機構別府医療センター 栄養管理室 2) 産業医科大学医学部 産業保健学部看護学科 成人・老年看護学
3) 国立病院機構別府医療センター リウマチ・膠原病内科 4) 国立病院機構長崎医療センター 栄養管理室 †管理栄養士

著者連絡先：安藤翔治 国立病院機構別府医療センター 栄養管理室
〒874-0011 大分県別府市内竈1473番地

E-mail : ando.shouji.fq@mail.hosp.go.jp

(2022年8月23日受付 2023年6月9日受理)

Investigation of the Effects of Long-term Glucocorticoids Treatment on Serum Copper and Zinc Concentrations
Shoji Ando¹⁾⁴⁾, Koshiro Sonomoto²⁾, Yasuo Suenaga³⁾, Masataka Torigoe³⁾ and Noriko Haruta¹⁾.

1) Department of Nutritional Management, NHO Beppu Medical Center,

2) Department of Clinical Nursing, School of Health Sciences, University of Occupational and Environmental Health, Japan, 3) Department of Rheumatology, NHO Beppu Medical Center,

4) Department of Nutritional Management, NHO Nagasaki Medical Center

(Received Aug. 23, 2022, Accepted Jun. 9, 2023)

Key words : copper, zinc, glucocorticoid

縮、骨粗鬆症、高血糖⁵⁾、蛋白の合成低下と異化作用⁶⁾⁷⁾などさまざまな有害事象が必発である。とくに長期のGCs治療はその副作用の発現リスクを高める⁸⁾。さらに、GCsは尿中へ銅排泄を促す³⁾ことに加え、銅と亜鉛の貯蔵部位である筋肉、骨¹⁾²⁾や結合蛋白である²⁾³⁾血清アルブミン (Albumin : Alb) を低下させる⁶⁾ため、血清銅、亜鉛濃度の低下をもたらさう。

膠原病患者では一般に血清銅濃度が上昇するとされている⁹⁾が、われわれは以前、銅欠乏症を呈した成人スチル病患者2例を経験し、長期のGCs治療下で筋肉、骨量の低下と低Alb血症が関与した可能性があったと報告した¹⁰⁾。一方、GCsの治療や1日投与量は血清銅濃度¹¹⁾¹²⁾や血清亜鉛濃度¹¹⁾¹³⁾に影響しないとの報告もあるが、GCsの治療期間と血清銅、亜鉛濃度の関連を検討した報告はない。

GCs治療中の外来膠原病患者において、GCsの治療期間が血清銅、亜鉛濃度に与える影響を明らかにすることを目的に試験的に横断研究を行った。

対象および研究デザイン

1. 対象

2020年8月から2020年10月の期間に別府医療センター リウマチ科に外来受診したGCs治療中の膠原病患者で、血清銅、亜鉛濃度を測定した者を対象とした。

除外基準として、1. GCsの治療期間が不詳、2. 亜鉛製剤の内服、3. 血清銅、亜鉛の低下を認める疾患や要因 (蛋白漏出性胃腸症、ウィルソン病、メンケス病、セリアック病、上部消化管切除術歴) を有する、4. 経管および経静脈での栄養摂取、5. 施設入所、以上のいずれか1つ以上に該当する者とした。

2. 調査項目

年齢、性別、身長、体重 (1年以上前の測定体重は欠損データとした)、体格指数 (Body mass index : BMI)、原疾患、原疾患の罹病期間、併存疾患、薬剤、血算・生化学検査値を調査した。GCsは治療期間、調査時の1日投与量 (プレドニゾロン [Prednisolone : PSL] 換算 mg/日)、体重当たりの1日投与量 (PSL換算 mg/kg/日) を調査した。また、疾患の活動性が低下した場合はGCs投与量を漸減することが望ましい¹⁴⁾。よって、GCs治療期間中の投

与量に変動が推定されるため、GCsの1日投与量に加え、GCsの累積投与量 (PSL換算 mg) を調査した。

3. 評価項目

主要評価項目は血清銅、亜鉛濃度とGCsの治療期間の相関とする。副次的評価項目は1) 血清銅、亜鉛濃度とGCsの1日投与量、GCs体重当たりの1日投与量、GCsの累積投与量との相関、2) 背景因子で調整後の血清銅、亜鉛濃度とGCsの治療期間、GCsの1日投与量、GCs体重当たりの1日投与量、GCsの累積投与量との関連、3) 意義がある場合は血清銅、亜鉛濃度の関連因子と予測因子を同定することとした。

4. 解析方法

欠損データは統計解析ソフト JMP Pro 15 を用いて低ランク行列近似法で補完した。各統計解析は統計解析ソフト EZR ver 1.53 を用いた。質的変数は人数 (%)、量的変数の正規分布は平均値 ± 標準偏差、非正規分布は中央値 (25% - 75% タイル値) で示した。血清銅、亜鉛濃度における本研究の対象者と健常人の基準値 (基準値の上限と下限の平均値) の比較には1標本 t 検定を用いた。正規分布の相関は Pearson の積率相関係数、非正規分布の相関は Spearman の順位相関係数を用いた。背景因子である血清Alb²⁾³⁾、C反応性蛋白質 (C-reactive protein : CRP)¹²⁾¹⁵⁾¹⁶⁾ 濃度を補正して血清銅、亜鉛濃度とGCsの治療期間、GCsの1日投与量、GCs体重当たりの1日投与量、GCsの累積投与量との関連を検討するため、重回帰分析を行った。血清銅、亜鉛濃度の関連因子を検討する意義がある場合は、単回帰分析を行い、有意差を認めた因子と背景因子を独立変数として、重回帰分析 (ステップワイズ変数選択 減少法) を行った。さらに、重回帰分析で抽出された関連因子を Receiver operating characteristic (ROC) 曲線解析して、カットオフ値、Area under the curve (AUC) を算出した。

解析結果は、 $p < 0.05$ をもって有意差ありと判定した。

5. 倫理的配慮

本研究はヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則を厳守し、国立病院機構 別府医療センターの倫理委員会にて承認された (承認番号 : 2021-010)。研究内容を国立病院機構 別府医療センターのホームページ

表 1 患者特性

		全体 (29名)
年齢	[歳]	65.0 ± 16.2
性別 [男]	人 (%)	10 (34.5)
BMI	[kg/m ²]	20.9 ± 3.2
原疾患		
皮膚筋炎/関節リウマチ/全身性エリテマトーデス/ シューグレン症候群/混合性結合組織病/顕微鏡的多発血管炎/ ベーチェット病/ANCA関連血管炎/リウマチ性多発筋痛症/ 好酸球性多発血管性肉芽腫症/高安動脈炎/多発性筋炎/再発性多発軟骨炎	人 (%)	6 (20.7) / 4 (13.8) / 4 (13.8) / 3 (10.3) / 3 (10.3) / 2 (6.9) / 1 (3.4) / 1 (3.4) / 1 (3.4) / 1 (3.4) / 1 (3.4) / 1 (3.4) / 1 (3.4)
原疾患の罹病期間	[月]	45.0 (22.0 - 125.0)
【併存疾患】		
骨粗鬆症	人 (%)	9 (31.0)
糖尿病	人 (%)	9 (31.0)
糖尿病におけるHbA1c●	[%]	6.4 ± 0.6
【GCs】		
治療期間	[月]	41.0 (21.0 - 125.0)
1日投与量 (PSL換算)	[mg/日]	5.6 ± 2.2
1日投与量 (PSL換算) / 体重	[mg/kg/日]	0.11 ± 0.04
1年間累積投与量 (PSL換算)	[mg]	2,356 (1,825 - 3,228)
【その他薬剤】		
プロトンポンプ阻害薬	人 (%)	26 (89.7)
ペニシラミン	人 (%)	0 (0.0)
インドメタシン	人 (%)	0 (0.0)
【血算・生化学検査値】		
銅	[μg/dL]	109.3 ± 23.5
亜鉛	[μg/dL]	68.9 ± 16.8
セルロプラスミン	[mg/dL]	27.2 ± 5.8
鉄	[μg/dL]	79.5 ± 55.0
TIBC (Total iron binding capacity)	[μg/dL]	298.6 ± 60.3
フェリチン	[ng/mL]	106.6 ± 102.4
Alb (Albumin)	[g/dL]	3.9 ± 0.4
BUN (Blood urea nitrogen)	[mg/dL]	16.9 ± 5.5
Cr (Creatinine)	[mg/dL]	0.78 (0.65 - 0.89)
ALP (Alkaline phosphatase)	[U/L]	196.7 ± 61.8
CRP (C-reactive protein)	[mg/dL]	0.08 (0.04 - 0.33)
WBC (White blood cell)	[/μL]	7,298 ± 2,485
Lym (Lymphocyte)	[/μL]	1,335 ± 653
Hb (Hemoglobin)	[g/dL]	12.2 ± 2.2
PLT (Platelet)	[10 ⁴ /μL]	20.9 (16.0 - 24.7)

値は人数 (%), 平均値 ± 標準偏差, 中央値 (25% - 75%タイル値) で示す

補完した欠損データ: BMI 4名, GCs1日投与量 (PSL換算) / 体重 4名, 血清鉄濃度 2名, 血清総鉄結合能 (TIBC) 濃度 2名

●糖尿病 [有] 9名のうち8名におけるHbA1c

血算・生化学検査基準値: 銅 [68-128 μg/dL], 亜鉛 [80-130 μg/dL], セルロプラスミン [21-37 mg/dL], 鉄 [40-188 μg/dL], TIBC [236-426 μg/dL], フェリチン [3-120 ng/mL], アルブミン(Alb) [4.1-5.1 g/dL], 尿素窒素(BUN) [8.0-20.0 mg/dL], クレアチニン(Cr) [0.65-1.07 mg/dL], アルカリフォスファターゼ(ALP) [106-322 U/L], C反応性たんぱく(CRP) [0.14 mg/dL以下], 白血球(WBC) [3,300-8,600/μL], ヘモグロビン(Hb) [13.7-16.8 g/dL], 血小板(PLT) [15.8-34.810⁴/μL]
BMI: body mass index, GCs: glucocorticoids, PSL: prednisolone

で公開し, 研究対象者へ参加拒否の機会を保障した。

に測定した27名で解析した。

結 果

29名が対象患者であった (表1)。血清亜鉛濃度は日内変動があり, 午後に低くなる²⁾ ため, 午前

血清銅濃度は基準値範囲内が22名 (75.9%), 基準値未満が2名 (6.9%), 基準値超が5名 (17.2%) であった (図1. A)。血清亜鉛濃度は基準値範囲内が6名 (22.2%), 基準値未満が21名 (77.8%) であり, 基準値超は認めなかった (図1. B)。また, 本

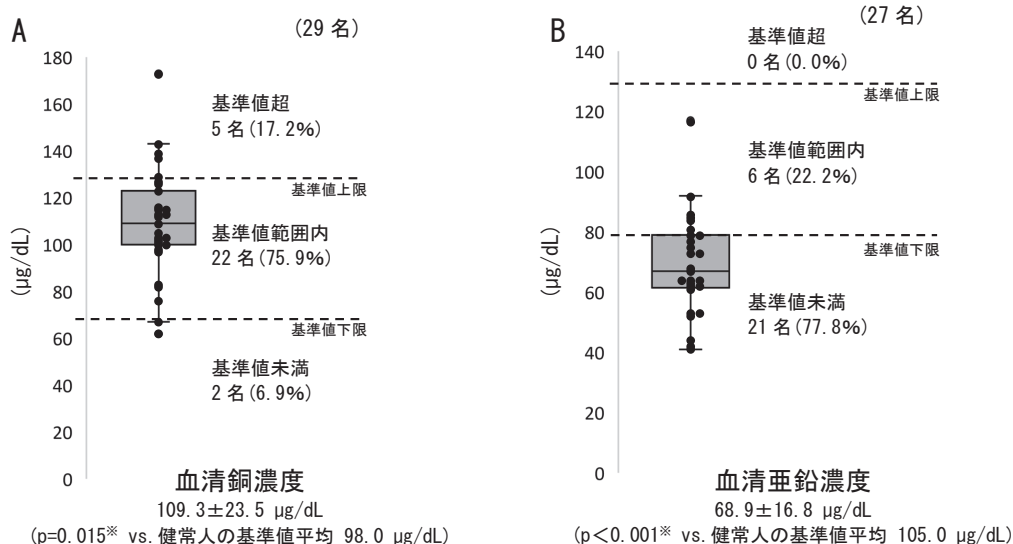


図1 血清銅、血清亜鉛濃度の分布と基準値の比較

血清銅濃度 基準値68-128 µg/dL

血清亜鉛濃度 基準値80-130 µg/dL

解析方法 1標本 t 検定

※有意差あり

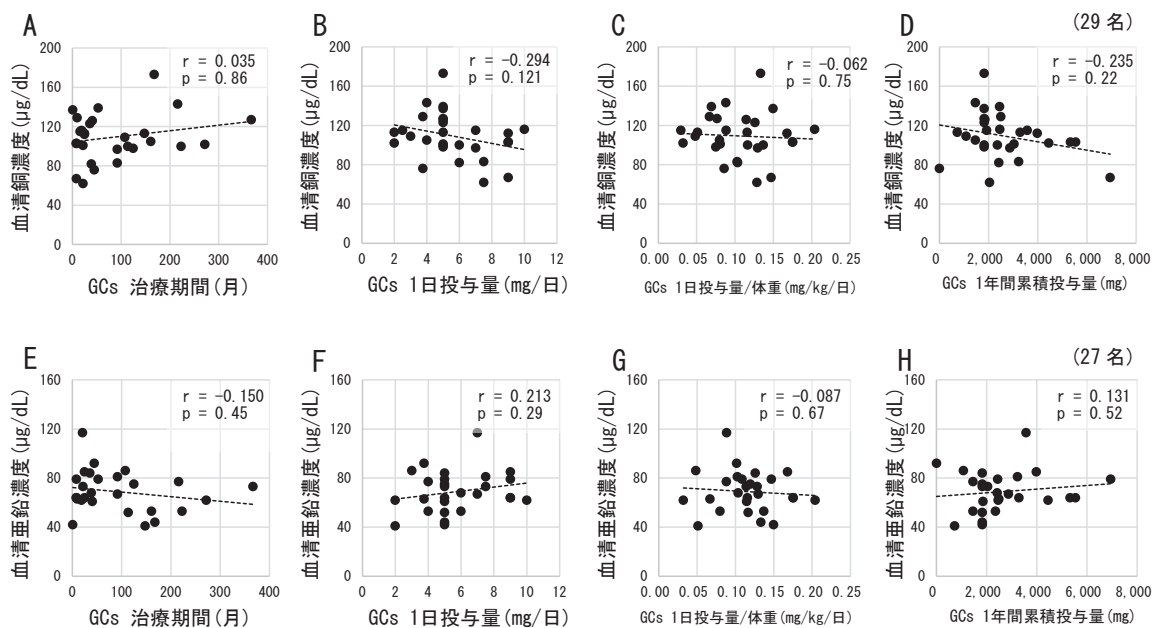


図2 血清銅・亜鉛濃度とGCsの治療期間・1日投与量・1日投与量/体重・1年間累積投与量の相関

GCs投与量はPSL換算

解析方法 A・D・E・H: Spearmanの順位相関係数、B・C・F・G: Pearsonの積率相関係数

GCs: glucocorticoids, PSL: prednisolone

研究の患者は健常人と比較して血清銅濃度は有意に高く、血清亜鉛濃度は有意に低かった (図1. A, B).

なお、血清銅濃度と血清亜鉛濃度に有意な相関は認めなかった ($r = -0.268$, $p = 0.177$).

調査の直近3カ月でGCsの1日投与量が変更され

た患者は12名 (41.4%) であった。よって、GCsの累積投与量と血清銅、亜鉛濃度の関連も検討した。

なお、GCs治療開始時からの累積投与量を調査することは困難であったため、調査可能であった過去1年間のGCs累積投与量にて検討した。

1. 血清銅, 亜鉛濃度とGCsの関連

血清銅, 亜鉛濃度とGCsの治療期間との相関を検討したが, 有意な相関は認めなかった(図2. A. E). また, 血清銅, 亜鉛濃度とGCsの1日投与量(PSL換算), GCs体重当たりの1日投与量(PSL換算), GCsの1年間累積投与量(PSL換算)との相関も検討したが, 有意な相関は認めなかった(図2. B. C. D. F. G. H). さらに, 多変量解析にて背景因子を調整したが, GCsの治療期間, GCsの1日投与量(PSL換算), GCs体重当たりの1日投与量(PSL換算), GCsの1年間累積投与量(PSL換算)は血清銅濃度(データ未提示), 血清亜鉛濃度と関連しなかった(表2. 重回帰分析Model 1-4).

次に, 基準値未満が多かった血清亜鉛濃度について詳細を検討した(基準値内が多かった血清銅濃度の詳細は検討しなかった).

2. 血清亜鉛濃度の関連因子と血清亜鉛濃度基準値未満の予測因子

血清亜鉛濃度の関連因子を重回帰分析(ステップワイズ変数選択 減少法)にて検討した. その結果, BMI, 血清Alb濃度, リンパ球(Lymphocyte : Lym)数低値が血清亜鉛濃度低値と関連した(表2. 重回帰分析Model 5).

さらに, それらの関連因子において血清亜鉛濃度基準値未満のカットオフ値とAUCをROC曲線解析した. その結果, それぞれBMI 20.2 kg/m²以下(AUC : 0.706), 血清Alb濃度4.1 g/dL以下(AUC : 0.865), Lym数1,057/μL以下(AUC : 0.738)であった.

3. GCsと血清Alb濃度の相関

血中の亜鉛は主に蛋白と結合しており²⁾, GCsは蛋白の合成低下と異化作用⁶⁾⁷⁾があるため, 血清亜鉛濃度低下の要因がGCsによる血清Alb濃度の低下に起因するか, GCsと血清Alb濃度の相関を検討した. その結果, 血清Alb濃度との相関はGCsの治療期間($r = -0.157$, $p = 0.42$), 1日投与量($r = 0.155$, $p = 0.42$), 体重当たりの1日投与量($r = -1.270$, $p = 0.51$), 1年間累積投与量($r = 0.344$, $p = 0.068$)で有意な相関は認めなかった.

考 察

本研究は, GCs治療中の外来膠原病患者における血清銅, 亜鉛濃度とGCsの治療期間との関連を検討

したもので, その関連を認めなかった.

GCsは尿中へ銅排泄を増加させる³⁾ ことに加え, 体内の銅は筋肉や骨に多く貯蔵される¹⁾ ため, GCsによる筋萎縮や骨粗鬆症⁵⁾ により貯蔵量が低下する可能性がある. また, GCsはインスリン拮抗ホルモンであり, 糖新生を促す⁶⁾. さらに, GCsが核内受容体と結合することでさまざまな標的遺伝子を発現し, 蛋白合成に重要な Mammalian target of rapamycin (mTOR) の活性を阻害する⁷⁾¹⁷⁾ ため, 血中蛋白は低下し血清銅濃度へ影響することが推察される.

一方で, 膠原病患者は健常人と比較して, 血清銅濃度は上昇すると報告されている⁹⁾. その機序として, 炎症により急性蛋白で血中の銅の90%以上が結合³⁾ しているセルロプラスミンが上昇するため, 血清銅濃度も上昇する¹²⁾. このような背景で, 血清銅濃度は膠原病の活動性とよく相関する¹⁸⁾. したがって, 疾患の活動性が低下すれば血清銅濃度は正常化することが推定され, 本研究では健常人と比較して高いものの, 基準値範囲内が75.9%であったと考えられた.

血清銅濃度とGCsの関連においては, 症例数は少ないが外来若年性関節リウマチ患者ではGCs治療の有無で血清銅濃度に差がないと報告されている¹¹⁾. また, 外来関節リウマチ患者においてGCsの1日投与量(PSL換算)12.5 mg/日以下で血清銅濃度とGCsの1日投与量(PSL換算)に相関はなかったとの報告¹²⁾ があり, 本研究は一致した. 加えて, GCsの治療期間も関連しないことを示唆した.

以上より, 疾患の活動性が安定期にある外来膠原病患者のGCs治療は血清銅濃度と関連しないことが考えられた.

以前, われわれは銅欠乏症を呈した成人スチル病患者2例を経験し, 長期のGCs治療による筋肉, 骨量の低下と低Alb血症が関与したと考えた¹⁰⁾. GCs治療開始時からの追跡による, より正確な検討が望まれるものの, 本研究はGCsの治療期間が血清銅濃度に与える影響は限定的であることを示唆した.

次いで, 亜鉛は, 体内の筋肉や骨に貯蔵されていることに加え, 血中では蛋白と結合しているため, GCsが影響することが推察される. さらにGCsの副作用として高血糖があり⁵⁾, 糖尿病は尿中への亜鉛排泄を増加させ, 血清亜鉛濃度が低下する²⁾.

膠原病患者は健常人と比較して, 血清亜鉛濃度は低下すると報告されている⁹⁾. その機序として, 炎

表 2 血清亜鉛濃度とGCsの関連および血清亜鉛濃度の関連因子

(27名)

	単回帰分析	重回帰分析				
		Model 1	Model 2	Model 3	Model 4	Model 5
切片		-32.1 (-91.5 - 27.3)	-35.5 (-97.5 - 26.6)	-34.2 (-94.7 - 26.3)	-34.6 (-96.4 - 27.1)	-39.8 (-85.8 - 6.2)
【GCs】						
治療期間 [月]	-0.04 (-0.1 - 0.03)	-0.04 (-0.1 - 0.02)				
1日投与量 (PSL換算) [mg/日]	1.6 (-1.4 - 4.7)		0.6 (-2.0 - 3.2)			
1日投与量 (PSL換算) / 体重 [mg/kg/日]	-35.9 (-206.1 - 134.3)			-11.8 (-149.7 - 126.0)		
1年間累積投与量 (PSL換算) [mg]	0.001 (-0.003 - 0.006)				-0.0009 (-0.005 - 0.003)	
年齢 [歳]	-0.2 (-0.6 - 0.2)					
性別 (男)	11.1 (-3.0 - 25.2)					
BMI [kg/m ²]	2.9** (0.9 - 4.9)					1.7* (0.03 - 3.4)
原疾患の罹病期間 [月]	-0.03 (-0.1 - 0.04)					
【併存疾患】						
骨粗鬆症 (有)	-9.1 (-23.5 - 5.2)					
糖尿病 (有)	-5.0 (-19.7 - 9.6)					
【薬剤】						
プロトンポンプ阻害薬 (有)	11.7 (-6.8 - 30.1)					
【血算・生化学検査値】						
銅 [μg/dL]	-0.2 (-0.5 - 0.09)					
セルロプラスミン [mg/dL]	-0.8 (-1.9 - 0.3)					
鉄 [μg/dL]	0.1* (0.03 - 0.2)					-
TIBC [μg/dL]	0.03 (-0.08 - 0.2)					
フェリチン [ng/mL]	0.01 (-0.05 - 0.08)					
Alb [g/dL]	24.9*** (12.5 - 37.2)	27.0*** (12.0 - 42.0)	27.5*** (11.5 - 43.6)	27.7*** (12.2 - 43.2)	27.4*** (11.4 - 43.5)	16.4*** (4.3 - 28.5)
BUN [mg/dL]	0.7 (-0.6 - 2.0)					
Cr [mg/dL]	20.3 (-1.0 - 41.6)					
ALP [U/L]	-0.07 (-0.2 - 0.05)					
CRP [mg/dL]	-3.3 (-7.4 - 0.9)	1.1 (-3.0 - 5.1)	0.7 (-3.5 - 4.9)	0.7 (-3.4 - 4.9)	0.7 (-3.5 - 4.9)	-
WBC [μL]	0.1 (-2.8 - 3.0)					
Lym [μL]	0.01** (0.004 - 0.02)					0.008* (0.0005 - 0.02)
Hb [g/dL]	3.8*** (1.3 - 6.4)					-
PLT [10 ⁴ /μL]	-0.06 (-0.2 - 0.04)					

値は回帰係数 (95%信頼区間) を示す

補完した欠損データ: BMI 4名, GCs 1日投与量 (PSL換算) / 体重 4名, 鉄 2名, TIBC 2名

解析方法 単回帰分析, 重回帰分析

Model 5 のステップワイス変数選択 減少法で除外された因子は「-」で示す

有意差あり *p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001

GCs: glucocorticoids, PSL: prednisolone, BMI: body mass index

症によって血中の亜鉛が肝臓へ取り込まれること¹⁵⁾や、抗酸化作用のある亜鉛が消費されること¹⁶⁾、血清亜鉛の60-80%が結合しているAlbの合成が低下し、それにともない尿排泄されるアミノ酸結合亜鉛が増加すること²⁾が挙げられる。そのため、血清亜鉛濃度と血清CRP濃度は負の相関を示すことが報告されている¹⁹⁾。しかし、本研究の患者は疾患の活動性が安定期にあったが、77.8%が血清亜鉛濃度低値を示した。

血清亜鉛濃度とGCsの関連においては、症例数は少ないが外来若年性関節リウマチ患者ではGCs治療の有無で血清亜鉛濃度に差がないこと¹¹⁾や、GCsの1日投与量(PSL換算)5-12.5 mg/日の外来関節リウマチ患者で血清亜鉛濃度とGCsの1日投与量に相関はなかったと報告¹³⁾されている。

本研究では、血清亜鉛濃度とGCsの治療期間や投与量と相関を認めず、血清亜鉛濃度低値を説明する因子は明らかとならなかった。GCs治療導入直後に血清亜鉛濃度が低下し、その後持続している可能性が考えられ、GCs治療前後における血清亜鉛濃度の縦断的研究が必要と考えられる。また、本邦では食生活の偏りにより慢性的な亜鉛の摂取不足の可能性²⁾²⁰⁾がある。健康人において血清亜鉛濃度80 µg/dL未満の割合が33%と報告されており²⁰⁾、今後は亜鉛の摂取量を含めた検討が必要である。

なお、本研究の結果から、BMI、血清Alb濃度、Lym数の低値は血清亜鉛濃度基準値未満を推察する因子となりうることを示唆した。BMIは貯蔵部位である筋肉、骨量を一部反映することや栄養摂取量の指標、Albは亜鉛結合蛋白としての役割や栄養摂取量の指標から説明可能と考えられる。Lymについては、亜鉛欠乏ではNK細胞の機能低下やT細胞とB細胞数が減少する²¹⁾ことが知られており、血清亜鉛濃度低値の結果であった可能性がある。

GCs治療は血清Albを低下させるとされているが、本研究の結果では血清Alb濃度とGCsの治療期間や投与量に相関を認めなかった。よって、GCs治療前後における血清Alb濃度の縦断的研究で詳細を明らかにしていく必要がある。

本研究の限界として、1. GCs治療の有無別比較やGCs1日投与量の幅が広い患者における検討を行っていない、2. 症例数が少なく疾患を限定していない単施設研究である、3. 血清亜鉛濃度基準値未満の予測因子について、外来膠原病患者に特異的な値か、他の疾患でも有効な値か追加検証を行えてい

ない、4. 筋肉量の検討を行えていない、5. 近年で骨密度を測定した者が少なく、詳細な検討を行えていないことが挙げられる。なお、GCsの1日投与量(PSL換算)10 mg/日以下では、副作用の筋萎縮はほぼおこらず、低下した筋肉が改善していくとされている⁵⁾。また、本研究では、骨粗鬆症の治療や予防がなされており、極端な骨減少がなかった可能性があった。

結 語

外来膠原病患者の血清銅、亜鉛濃度はGCsの治療期間と関連を示さなかった。他方で、血清銅濃度基準値未満の者は少なく、血清亜鉛濃度基準値未満の者は多い。血清亜鉛濃度基準値未満の予測因子はBMI、血清Alb濃度、Lym数低値の可能性がある。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

[文献]

- 1) 伊藤貞嘉, 佐々木敏(監修). 微量ミネラル. 日本人の食事摂取基準2020年版. 東京; 第一出版: 2020, p311-73.
- 2) 児玉浩子, 板倉弘重, 大森啓充ほか. 亜鉛欠乏症の診療指針2018. 日臨栄会誌 2018; 40: 120-67.
- 3) 西美和. [生化学的検査 金属] 銅. 日臨 2010; 68: 305-8.
- 4) Jaiser SR, Winston GP. Copper deficiency myelopathy. J Neurol 2010; 257: 869-81.
- 5) 大島久二, 牛窪真理, 久田治美秋ほか. ココに注目! 副腎皮質ステロイドの全身投与による副作用とその対応. 薬局 2015; 66: 1763-71.
- 6) 四十物由香, 鴨志田敏郎, 小川竜徳ほか. ポリファーマシーの実態と薬剤がアルブミン値に与える影響(第2報). 学会誌JSPEN 2021; 3: 20-7.
- 7) 江里俊樹, 田中廣壽. 臨床リウマチ医のための基礎講座 ステロイドによる骨格筋萎縮のメカニズム. 臨リウマチ 2016; 28: 171-4.
- 8) 大島久二, 牛窪真理, 松本弘俊ほか. ステロイド薬. 医療 2011; 65: 585-93.
- 9) Xin L, Yang X, Cai G, et al. Serum Levels of Copper and Zinc in Patients with Rheumatoid Arthritis: a Meta-analysis. Biol Trace Elem Res 2015; 168: 1-10.
- 10) 安藤翔治, 春田典子, 園本格士朗ほか. 成人スチ

- ル病患者における銅欠乏症：当院での経験と発症危険因子の検討. 九州リウマチ 2021 ; 41 : 86-93.
- 11) Silverio Amancio OM, Alves Chaud DM, Yanaguibashi G, et al. Copper and zinc intake and serum levels in patients with juvenile rheumatoid arthritis. Eur J Clin Nutr 2003 ; 57 : 706-12.
- 12) Strecker D, Mierzecki A, Radomska K. Copper levels in patients with rheumatoid arthritis. Ann Agric Environ Med 2013 ; 20 : 312-6.
- 13) Mierzecki A, Strecker D, Radomska K. A pilot study on zinc levels in patients with rheumatoid arthritis. Biol Trace Elem Res 2011 ; 143 : 854-62.
- 14) 一般社団法人日本リウマチ学会編集. クリニカルクエスチョンと推奨. 関節リウマチ診療ガイドライン, 東京：診断と治療社；2021；p20-164.
- 15) Malavolta M, Piacenza F, Basso A, et al. Serum copper to zinc ratio : Relationship with aging and health status. Mech Ageing Dev 2015 ; 151 : 93-100.
- 16) Ono S, Kawate K, Suzuki S, et al. A Study on Effects of Replenished Zinc on Patients with Rheumatoid Arthritis. 薬理と治療 2008 ; 36 : 899-907.
- 17) 榎本平之, 西口修平. 肝硬変患者におけるアルブミン代謝について. 日門充会誌 2006 ; 12 : 329-35.
- 18) Youssef AA, Wood B, Baron DN. Serum copper : a marker of disease activity in rheumatoid arthritis. J Clin Pathol 1983 ; 36 : 14-7.
- 19) 太田由佳, 国元文生, 榎原創ほか. ICU患者, 入院患者, 外来患者における血清亜鉛濃度の比較検討. ICUとCCU 2012 ; 36 : 221-6.
- 20) 吉永真人, 池田裕子, 樽井里佳ほか. 当院健診受診者における血中亜鉛濃度の世代別調査について. 総合健診 2019 ; 46 : 273-5.
- 21) Katona P, Katona-Apte J. The interaction between nutrition and infection. Clin Infect Dis 2008 ; 46 : 1582-8.

Investigation of the Effects of Long-term Glucocorticoids Treatment on Serum Copper and Zinc Concentrations

Ando Shoji, Sonomoto Koshiro, Suenaga Yasuo, Torigoe Masataka and Haruta Noriko

Abstract

Objective: Glucocorticoids (GCs) are known to decrease serum albumin (Alb), muscle and bone mass, and potentially impact serum copper and zinc concentrations. The purpose of this study was to investigate whether GCs treatment duration impacts serum copper and zinc concentrations.

Methods: Outpatients with collagen diseases in GCs treatment who had serum copper concentration and serum zinc concentration results were studied retrospectively.

Results: 29 patients were included in this study (serum zinc concentrations was analyzed in 27 participants, measured in the morning). The patients were undergoing GCs treatment for 41 months (median), with an average dose of 5.6 mg/day of prednisolone. 2 patients (6.9%) showed decreased copper concentrations, while 21 patients (77.8%) showed low serum zinc concentrations. Neither the duration of GCs treatment, daily dose was associated with serum concentrations of copper and zinc. However, low body mass index (BMI), hypoalbuminemia, and lymphocytopenia were associated with low zinc concentrations.

Conclusion: There was no association between duration of GCs treatment and serum copper or zinc concentrations. Serum copper concentrations were not lower and serum zinc concentrations were lower in outpatients with collagen disease. Predictors of low serum zinc concentrations may be low BMI, hypoalbuminemia, and lymphocytopenia.