無機質と内分泌疾患

要 旨

人口高齢化・慢性疾患の増加・薬剤使用等により、近年、低Mg血症や亜鉛欠乏症の患者が増えている。しかし、血清Mgや血清亜鉛は日常検査項目でなく、欠乏症状も非特異的である。このため、臨床経過からこれらの欠乏を疑うことが最も重要である。低Ca血症、低K血症、利尿薬、プロトンポンプ阻害薬の長期使用、抗がん薬の一部、慢性下痢、アルコール依存症ならびに心室性不整脈では、低Mg血症を疑う。味覚障害、高齢者、低栄養、褥瘡ならびに血清ALP (alkaline phosphatase) 低値では、亜鉛欠乏症を疑う。

[日内会誌 109: 760~766, 2020]

Key words 低Mg血症、亜鉛欠乏症、低Ca血症、プロトンポンプ阻害薬 (PPI)、味覚障害

高橋 克敏

堀内 咲由莉

はじめに

無機質はミネラルと同義で用いられることが多く、いわゆる5大栄養素の1つである。栄養学では、生体を構成する主要4元素(酸素、炭素、水素ならびに窒素)以外の元素を総称してミネラルと呼び、日本人の食事摂取基準には13種類の記載がある¹⁾。ビタミンと同様、ミネラルでも摂取不足・吸収障害・排泄増加等により欠乏症が起きる。本稿では、診療で遭遇しやすく重要性が増している低Mg血症と亜鉛欠乏症について、最近の知見を概説する。

1. 低Mg血症

1) Mgの働き

Mgは金属元素の1つで体内に約25 gが含まれ

る。骨・筋肉・神経に多く貯蔵され、細胞内で多彩な役割を果たす。例えば、MgはATP/GTP (adenosine triphosphate/guanosine triphosphate) の補因子として600種類以上の酵素の活性に不可欠で、シグナル伝達・DNA (deoxyribonucleic acid) やタンパク質の合成・エネルギー代謝・膜安定化・細胞の概日リズム調節に重要とされる^{2,3)}。一方、細胞外液中のMgは体内全体の1%以下しかなく、血清Mgは日常検査項目でない。しかし、低Mg血症の頻度は高く、利尿薬、プロトンポンプ阻害薬 (proton pump inhibitor: PPI) の長期使用^{4,5)}、シスプラチンや抗EGFR (epidermal growth factor receptor) 抗体薬等の抗がん薬でも生じる。

2) Mgの吸収・排泄と体内動態⁶⁾

Mgバランスは、主に腸管吸収と腎排泄により規定されるが、Mgの体内動態を調節してMgバ

公立昭和病院代謝内科

Endocrine Diseases and Electrolyte Disorders. Topics: IX. Minerals and endocrine disorders.

Katsutoshi Takahashi and Sayuri Horiuchi: Division of Metabolism, Showa General Hospital, Japan.

図1 健康人における体内及び腎臓でのMg動態

A: 体内Mg動態: 小腸からのMg吸収量に応じて尿にMgが排泄される。骨からのMg動員が遅く、厳密なMg調節ホルモンがないため、低Mg血症は容易に生じる。

B: 腎臓でのMg動態: 糸球体で濾過された遊離Mgの尿細管各部での吸収率を示す。

ランスを保つ主要なホルモンは存在しない。成人は食事から1日約260 mgのMgを摂取し、小腸で主に吸収する。TRPM (transient receptor potential melastatin) 6/7チャネルを介する経細胞輸送と、タイトジャンクションを介する傍細胞輸送がこれに預かる。最終的に、体外には便と尿として約130 mgずつ排泄する (図1A)。

腎糸球体では、血清Mgの約70%が濾過される。その後、近位尿細管 (20%)、ヘンレ上行脚 (70%)、遠位尿細管 (5%) で各々再吸収され、尿には5%が排泄される (図1B)。

3) 低Mg血症の診断⁶⁾

高Mg血症は腎機能正常時には稀だが、低Mg血症は入院患者の11%、集中治療室患者の最大60%にみられ、決して稀でない。実臨床で血清Mgを測定すべきは、①低Mgによる症状が疑われる場合、②臨床経過から低Mg血症が疑われる場合、③集中治療室患者である。

4) 低Mg血症の症状

テタニー、痙攣、全身倦怠感、食欲不振、せん妄、昏睡、不随意運動ならびに呼吸不全等を呈する。Chvostek徴候やTrousseau徴候がみられ、心電図では、QRS開大、QT延長ならびにT波異常が生じ、重症では心室性不整脈やTorsade de pointeが生じる。低Ca血症や低K血症も、低Mg血症の手掛かりとなる。低Ca血症は、低MgによるPTH (parathyroid hormone) の分泌低下や抵抗性から生じる。低K血症は、皮質集合管主細胞のMg低下により、ROMK (renal outer medullary K channel) を介するK排泄が増加して生じる。

5) 低Mg血症の原因 (表1)

低Mg血症の成因は、腎性と腎外性に大別される。両者は、随時尿での①FEMg (fractional excretion of Mg: Mg排泄率) や畜尿での②1日尿中Mg排泄量により鑑別する。

表1 低Mg血症の原因

腎性	腎外性
1. 多尿	1. 摂取不足や吸収不良
糖尿病*	アルコール依存症*
AKI回復期	吸収不良症候群*
腎移植後	炎症性腸疾患*
2. 細胞外液量増加	PPI長期使用*
アルドステロン症（原発性，続発性）*	小腸切除術後
3. 後天性尿管障害	たんぱく質・エネルギー欠乏症
尿管間質性腎炎等	Mg非含有の点滴
4. 遺伝性疾患	ビタミンD欠乏症
Bartter症候群，Gitelman症候群	TRPM6変異
家族性低マグネシウム血症	遺伝性腸性低マグネシウム血症
CaSR活性型変異	2. 消化管からの喪失
代謝異常クラスター（ミトコンドリア異常症）#	下痢・嘔吐*
claudin-16，19異常症	3. 細胞内移行
Kチャネル異常症（Kv1.1，Kir4.1）	リフィーディング症候群
Na-K-ATPase γ サブユニット異常症（FXVD2）	Hungry bone症候群
5. 薬剤性	急性膀胱炎
利尿薬（ループ，サイアザイド）*	造骨性骨転移
抗EGFR抗体薬*	4. その他
プラチナ製剤（シスプラチン，カルボプラチン）*	熱傷
抗菌薬等（アムホテリシンB*，アミノグリコシド，ペンタミジン）	過度の発汗
カルシニューリン阻害薬*	授乳，妊娠
6. その他	
アルコール（多因子）*	
高Ca血症	
P欠乏	

*頻度の高い原因

#母系遺伝で50歳までに発症（浸透率50%）。低K血症と脂質異常症も合併

①FEMg = (尿中Mg濃度 × 血清Cr濃度) ÷ (0.7 × 血清Mg濃度 × 尿中Cr濃度) × 100 (%)

*係数0.7は、糸球体濾過される遊離Mg濃度を推測するため。

腎機能正常下の低Mg血症では、「①FEMg > 3 ~ 4% または ②1日尿中Mg排泄量 > 24 mg」で「腎からのMg喪失（腎性低Mg血症）」と判断する。それ以外は「腎以外の原因」（腎外性低Mg血症）と判断する（FEMgは糸球体濾過量と反比例するため、腎機能低下時は評価が難しい）。

(1) 腎外性

腎外性の機序には、摂取不足や吸収不良、消化管からの喪失、細胞内移行等がある。Mgは食物に多く含まれるので、健常者が摂取不足で欠乏症になることは稀だが、アルコール依存症では20~25%が低Mg血症を呈する。吸収不良症候群、炎症性腸疾患、PPI長期使用時ならびに小腸切除後は、吸収不良による低Mg血症を起こしやすい。下部消化管分泌液はMg濃度が高いため、慢性下痢で低Mg血症が生じる。

高度の低栄養では、栄養補給開始時に細胞内

図2 ヘンレ上行脚と遠位尿細管におけるMg再吸収

A: ヘンレ上行脚では, Mgはタイトジャンクション蛋白claudin-16/19を介して傍細胞経路で受動的に再吸収される。

B: 遠位尿細管では, MgはTRPM6/7チャネルを介して経細胞経路で能動的に再吸収される。

PI3K: phosphoinositide 3-kinase

移行により低Mg血症となる。原発性副甲状腺機能亢進症の手術後は、急激なPTH低下から骨吸収が低下して低Ca血症と低Mg血症が遷延するhungry bone症候群になりやすい。

(2) 腎性

腎からのMg喪失は尿量増加によることがある。糖尿病では、高血糖による浸透圧利尿から低Mg血症になりやすく、AKI (acute kidney injury) 回復期や移植腎の虚血腎障害回復期も同様である。

低Mg血症の発症機序は、尿細管の部位によりさまざま、遺伝性低Mg血症の病因解明もMg輸送機構の理解を進めた⁷⁾。尿細管部位別には、近位尿細管のMg吸収は受動的で、同部位のNaと水の再吸収により促進される。細胞外液量増加時はこれらの再吸収が低下するためMg再吸収も低下する。アルドステロン症の低Mg血症も同様である。

ヘンレ上行脚では、タイトジャンクション蛋白のclaudin-16/19により、Mgは管腔側から受動的に傍細胞経路で再吸収される(図2A)。ループ利尿薬は、管腔側Na-K-2Cl共輸送体(sodi-

um-potassium-chloride cotransporter 2: NKCC2)に作用し、この傍細胞経路に資する電気勾配が低下して低Mg血症となる。Bartter症候群も同様である。CaSR (calcium-sensing receptor, カルシウム感受受容体)は副甲状腺細胞やヘンレ上行脚に存在し、血清のCaとMgを感知してPTH分泌や腎でのCa, Mgの再吸収に関与する。高Ca血症やCaSR活性型変異では、CaSR活性化により傍細胞経路が抑制されて低Mg血症となる。

遠位尿細管では、KチャネルKv1.1による膜電位で動くTRPM6/7により、Mgは経細胞経路から再吸収され、さらに、血管側Na-K-ATPaseによるNa勾配を介して血中に運ばれる(図2B)。Gitelman症候群はNCC (Na-Cl cotransporter: Na-Cl共輸送体)の機能低下によりNa, Clの再吸収が低下し、TRPM6発現低下によりMg再吸収が低下すると推測される。NCCに作用するサイアザイド系利尿薬も同様と考えられる。抗EGFR抗体は、EGFRシグナル下流のRac-1によるTRPM6の管腔側輸送を妨げ、Mgの傍細胞経路を抑制する。その他、シスプラチン等の腎毒性薬剤でも低Mg血症が生じる。

6) 低Mg血症の治療

治療適応は、①Mg欠乏症状や合併症（心疾患、痙攣ならびに重症の低K血症・低Ca血症）がある場合、②重症例（Mg<1.4 mg/dl）である。痙攣や心室性不整脈等の緊急時には、硫酸Mg補正液[®]8～16 mEq（0.4～0.8 A）を生理食塩水50 mlに溶かし15分以上かけて経静脈投与する。非緊急時には経静脈や経口で緩徐に投与する（例、①Mg<1 mg/dl：1日目は64 mEq/日、2日目以降は32 mEq/日を経静脈的に持続投与。②経口投与：酸化マグネシウム[®]450～1,800 mg/日を分3で投与）。

血清Mgと体内Mg量の相関は低く、血清Mg正常でも体内Mgは欠乏していることがあるので、血清Mg正常化後も数日間は治療を続ける。主な有害事象は、高Mg血症と経口剤による下痢である。腎機能低下時は投与量を減らし、経静脈投与時は高Mg血症による顔面紅潮・腱反射低下・低血圧に注意する。

2. 亜鉛欠乏症

1) 亜鉛の働き^{8,9)}

亜鉛は代表的な微量元素で、体内に約2～3 gが含まれ、主に骨格筋、骨、皮膚、肝臓、膵臓、脳ならびに腎臓に分布する。その生理機能は、触媒作用、構造維持ならびにシグナル伝達に大別される。触媒作用は、ALPをはじめとする300種類以上の亜鉛酵素で発揮される。構造維持は、核内受容体等のDNA結合ドメイン（亜鉛フィンガー）を形成し、DNA・RNA（ribonucleic acid）・リボゾームの構造にも必須である。シグナル伝達は中枢神経機能調節やインスリン分泌抑制が知られている。以前から、高カロリー輸液や経腸栄養における摂取不足による亜鉛欠乏症が報告されていたが、人口高齢化や慢性疾患（糖尿病、炎症性腸疾患ならびに慢性腎臓病）による亜鉛欠乏が増えている。

2) 亜鉛の吸収・排泄と体内動態

亜鉛の腸管吸収率は通常30%程度で、食事摂取により変動し、銅が吸収に拮抗する。排泄は、主に便・皮膚・精液・月経血で、尿からは少ない。細胞内の亜鉛恒常性は、メタロチオネインやメタロプロテインによる細胞内貯蔵と、2種類の亜鉛トランスポーターによる輸送で維持される（図3）。ZIP（Zrt-, Irt-like protein）は細胞外や細胞内小器官から細胞質へ亜鉛を輸送し、ZnT（zinc transporter）はその逆方向の輸送を担う⁹⁾。

3) 亜鉛欠乏の原因と診断

亜鉛欠乏の原因を表2に示す。診断は表3に従う。

4) 亜鉛欠乏による疾患・症状

亜鉛不足では、味覚障害・免疫力低下・皮膚炎・成長遅延等さまざまな症状が生じるが、発症機序は不明な点が多い。

5) 低亜鉛血症の治療⁸⁾

亜鉛製剤には、ポラプレジンク（プロマック[®]）と酢酸亜鉛（ノベルジン[®]）がある。成人では、亜鉛として50～100 mg/日を分2で経口投与し、症状や血清亜鉛値を参考に増減する。慢性肝疾患・糖尿病・炎症性腸疾患・腎不全では血清亜鉛値がしばしば低く、亜鉛製剤による基礎疾患改善の可能性があるため無症状でも補充することがある。有害事象は、消化器症状・銅欠乏性貧血・白血球減少・鉄欠乏性貧血である。治療中は定期的（例：数カ月毎）に血清銅・血清鉄も測定し、欠乏時は亜鉛製剤を中止し、銅・鉄製剤を補充する。

おわりに

低Mg血症と亜鉛欠乏症について概説した。「疑うべき臨床経過」を頼りに検査すれば、頻度

図3 細胞内の亜鉛分布と亜鉛トランスポーター（文献9より引用改変）
黄色丸が亜鉛イオンを示す。ZnT（zinc transporter：緑矢印）とZIP（Zrt-, Irt-like protein：赤矢印）が亜鉛トランスポーターとして、細胞の亜鉛調節を担う。細胞内では、メタロチオネインやメタロプロテインに結合するか、分泌小胞や細胞内小器官に分画されるため、遊離亜鉛濃度は非常に低い。ZnTとZIPには多くのサブタイプがある。例えば、膵β細胞のインスリン分泌顆粒には亜鉛トランスポーター8（ZnT8）が局在し、1型糖尿病の診断に用いられるZnT8抗体はこの分子に対する抗体である。

表2 亜鉛欠乏を来す要因（文献8より引用）

1. 摂取不足
静脈栄養，高齢者，低栄養，菜食主義者，低亜鉛母乳栄養
2. 吸収不全
炎症性腸疾患，短腸症候群，慢性肝炎，肝硬変，萎縮性胃炎，フィチン酸・食物繊維の過剰，先天性腸性肢端皮膚炎
3. 需要増大
低出生体重児への母乳栄養，妊娠
4. 排泄増加
糖尿病，腎疾患，血液透析，溶血性貧血
5. 薬剤性
ビグアナイド，メチマゾール，チオウラシル，アロプリノール，インドメタシン，カルバマゼピン，L-ドーパ，炭酸リチウム，D-ペニシラミン，アンピシリン，アザチオプリン，イミブラン，酢酸フルラゼパン

表3 亜鉛欠乏の診断指針 (文献8より引用改変)

1. 下記の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ALP低値
2. 上記症状の原因となる他の疾患が否定される（例，低ホスファターゼ症*）
3. 血清亜鉛値
1) 60 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 未満：亜鉛欠乏症
2) 60～80 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 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をみたすもの. 亜鉛補充の適応になる.

*遺伝性骨疾患の低ホスファターゼ症は，組織非特異型ALP欠損により血清ALP低値と骨低石灰化やくる病様変化を呈する.

の高さを実感されるであろう。ただし，実臨床に臨床的不確実さ（clinical uncertainty）はつきものである。このため，例えば，高齢者の味覚障害では亜鉛補充の効果の“見極め”が不可欠である。なぜなら，コクランレビューでは味覚障害に対する亜鉛治療のエビデンスは低いとされ¹⁰⁾，味覚障害や食欲低下は軽度認知障害や老年期の抑うつ気分でも生じるからである（亜鉛欠乏は原因でなく結果かもしれない）。なお，誌

面の都合上割愛した遺伝性低Mg血症は別稿をご参照いただきたい⁷⁾。

謝辞 貴重な議論の機会をいただいた宮川博先生ならびに浦牛原幸治先生に深謝いたします。

著者のCOI（conflicts of interest）開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

文献

- 1) 「日本人の食事摂取基準」策定検討会：日本人の食事摂取基準（2020年版）「日本人の食事摂取基準」策定検討会報告書. 2019.
<https://www.mhlw.go.jp/content/10904750/000586553.pdf>（参照2019.12）
- 2) de Baaij JH, et al : Magnesium in man : implications for health and disease. *Physiol Rev* 95 : 1-46, 2015.
- 3) Feeney KA, et al : Daily magnesium fluxes regulate cellular timekeeping and energy balance. *Nature* 532 : 375-379, 2016.
- 4) 岡本光佑，金藤公人：長期のプロトンポンプ阻害薬内服により著明な低Mg, K, Ca血症を来した1例. *日本内科学会雑誌* 2018 ; 107 : 1365-1370.
- 5) Srinutta T, et al : Proton pump inhibitors and hypomagnesemia : a meta-analysis of observational studies. *Medicine* 98 : e17788, 2019.
- 6) Chonchol MJ, et al : Disorders of Calcium, Magnesium, and Phosphate Balance. *Brenner and Rector's The Kidney*, 11th edition, Elsevier, 2019.
- 7) Viering DHM, et al : Genetic causes of hypomagnesemia, a clinical overview. *Pediatr Nephrol* 32 : 1123-1135, 2017.
- 8) 日本臨床栄養学会：亜鉛欠乏症の診療指針2018. <http://jscn.gr.jp/pdf/aen2018.pdf>（参照2019.12）
- 9) Kambe T, et al : The physiological, biochemical, and molecular roles of zinc transporters in zinc homeostasis and metabolism. *Physiol Rev* 95 : 749-784, 2015.
- 10) Kumbargere Nagraj S, et al : Interventions for managing taste disturbances. *Cochrane Database Syst Rev* 12 : CD010470, 2017.