

【症例報告】

心大血管外科術後患者における亜鉛欠乏と身体機能の関係

又吉 由紀子¹ 新見 昌央¹ 山田 尚基¹ 長沼 宏邦²
鈴木 壽彦³ 木下 一雄³ 樋口 謙次³ 安保 雅博¹

¹ 東京慈恵会医科大学リハビリテーション医学講座

² 東京慈恵会医科大学附属柏病院 心臓外科

³ 東京慈恵会医科大学附属柏病院 リハビリテーション科

(受付 2019年12月14日)

RELATIONSHIP BETWEEN SERUM ZINC DEFICIENCY AND PHYSICAL FUNCTION IN PATIENTS AFTER CARDIOVASCULAR SURGERY

Yukiko MATAYOSHI¹, Masachika NIIMI¹, Naoki YAMADA¹, Hirokuni NAGANUMA²,
Toshihiko SUZUKI³, Kazuo KINOSHITA³, Kenji HIGUCHI³, and Masahiro ABO¹

¹Department of Rehabilitation Medicine, The Jikei University of Medicine

²Department of Cardiovascular Surgery, The Jikei University Kashiwa Hospital

³Department of Rehabilitation, The Jikei University Kashiwa Hospital

Zinc deficiency can easily occur after cardiovascular surgery and is reportedly related to sarcopenia. Therefore, in the present study we investigated the relationship of serum zinc level and physical function in patients after cardiovascular surgery. The subjects were discharged outpatients visiting the rehabilitation department of our institution after open-heart surgery or coronary artery bypass graft surgery. The subjects were 17 patients (9 men and 8 women) with a mean age of 68.8 ± 10.0 years in whom dysgeusia (5 patients) or sarcopenia (5 patients) had been diagnosed. Two months after surgery we measured serum zinc levels, physical function, and skeletal muscle mass by a body composition analyzer and statistically analyzed their relationships. The mean serum zinc level was $65.4 \pm 13.0 \mu\text{g/dl}$. We recognized significant correlations of the serum zinc level with upper limb muscle mass, trunk muscle mass, and grip strength. Asymptomatic zinc deficiency might decrease physical function in patients who have been discharged from the hospital for cardiac rehabilitation. Further investigation of perioperative zinc transition is needed, in regard to improving postoperative cardiac rehabilitation.

(Tokyo Jikeikai Medical Journal 2020;135:75-80)

Key words : sarcopenia, zinc deficiency, cardiac rehabilitation, rehabilitation treatment

I. 緒 言

心大血管外科手術を施行する患者に対して、運動耐容能向上を目的に心臓リハビリテーション医療を行うことが推奨されている¹⁾。東京慈恵会医科大学附属柏病院（当院）においても心大血管外科手術が施行される患者に対して、周術期から退院後数ヵ月後にわたり、心臓リハビリテーション

医療を提供している。このような長期的な心臓リハビリテーション医療に関わる中で、心大血管外科手術を施行された患者では、味覚障害や食欲低下を訴えることが多く、そういった患者では身体機能が低下していることをしばしば経験する。

心大血管外科手術のように侵襲の大きな手術の際には、サイトカインを介した生体反応として亜鉛の組織での再分布や尿排泄量の増加が生じるた

め心大血管外科手術直後の血清亜鉛値の低下が起これと考えられる²⁾。また心大血管外科手術を施行される患者では、亜鉛とキレートを形成するような利尿薬や降圧薬の長期服用によって血清亜鉛値が低下する可能性がある³⁾。

西内らによると、心大血管手術を施行された患者において、全例で手術翌日には血清亜鉛値が低下しており、約25%の患者で食欲不振を認めたと報告されている⁴⁾。また、Nishikawaらによると、血清亜鉛値が低下している慢性肝疾患患者ではサルコペニアの頻度が有意に高かったと報告されている⁵⁾。これらのことから心大血管手術後患者では亜鉛欠乏を生じやすく、また、亜鉛欠乏と関連して身体機能低下をきたしている可能性が示唆される。

そこで、本研究は心臓リハビリテーション医療を施行されている心大血管手術後の患者において、血清亜鉛値と身体機能との関係性を調査した。

II. 対象と方法

1) 対象

2017年3月から2017年12月に当院に入院し開心術あるいは冠動脈バイパス移植術を施行された患者の中で、入院中からリハビリテーション科が関わり、退院後も継続して心臓リハビリテーション医療を行った患者を対象とした。

2) 方法

対象患者の退院後、心大血管手術施行から2ヵ月後に、外来にて血清亜鉛値および血清アルブミン値を測定するとともに、運動機能評価、および、bioelectrical impedance analysis (BIA) による体組成分析を行った。運動機能評価として、握力、5 m歩行時間、椅子から立ち上がり3 m先の目印を折り返す歩行時間を測定するTimed Up & Go (TUG) を用いた。BIAによる体組成分析には再現性と信頼性が証明されている機器 (Inbody®) を使用した⁶⁾。運動機能評価およびBIAによる体組成分析は血清亜鉛値を知らされていない理学療法士によって施行された。また、術後2ヵ月の時点でのリハビリテーション科医師の診察時に、味覚障害の有無を問診により対象患者から聴取した。アジアサルコペニアワーキンググループ (the

Asian Working Group for Sarcopenia, AWGS) によって作成されたアルゴリズムに基づき、65歳以上の対象患者ではサルコペニアか否かを診断した⁷⁾。

本研究開始にあたっては東京慈恵会医科大学倫理委員会の承認を得た (24-235(7001))。本研究参加前にヘルシンキ宣言に基づき対象患者に対して十分な説明を行い、同意を得た。

3) 統計解析

統計解析にはSPSSのversion 21.0 for MACを使用した。血清亜鉛値の高低と味覚障害の有無、および、血清亜鉛値の高低とサルコペニアの有無についてはクロス集計表を作成後、Pearsonの χ^2 乗検定を施行した。血清亜鉛値や血清アルブミン値、人工心肺使用時間や手術時間、身体機能やBIAによる筋肉量の相関を調査するためにPearsonの相関係数を求めた。上肢筋量、下肢筋量、握力については左右の平均値を算出して解析に用いた。P値が0.05未満であった場合に統計学的に有意であると解釈した。

III. 考察

対象患者の臨床的特徴と術後2ヵ月後の血清アルブミン値および血清亜鉛値をTable 1に示す。血清亜鉛値が $80 \mu\text{g/dl}$ 以上であったのは2名のみで、他15名 (88.2%) で血清亜鉛値が $80 \mu\text{g/dl}$ 未満であった (Table 1)。亜鉛のキレート作用を持つ薬剤を服用している患者は認めなかった。血清亜鉛値が $80 \mu\text{g/dl}$ 以上であった患者では味覚障害を呈した者はいなかった。血清亜鉛値が $80 \mu\text{g/dl}$ 未満であった者のうち、5名 (33.3%) で味覚障害を呈していた。血清亜鉛値の高低と味覚障害の有無に有意な関係性は認めなかった。血清亜鉛値の高低とサルコペニアの有無に有意な関係性は認めなかった (Table 2)。BIAにより得られた体幹筋量と上肢筋量の左右平均値が血清亜鉛値と正の相関を認めた ($r=0.654$, $p=0.004$) ($r=0.642$, $p=0.005$) (Fig. 1)。握力の左右平均値が血清亜鉛値と正の相関を認めた ($r=0.519$, $p=0.033$) (Fig. 2)。血清亜鉛値と人工心肺使用時間 ($r=0.175$, $p=0.501$)、および手術時間 ($r=0.077$, $p=0.770$) との有意な相関は認めなかった。また、血清アルブミン値と血清亜鉛値 ($r=0.471$, $p=0.089$)、血清アルブミン値

Table 1. Clinical characteristics and serum Zn level

Subjects	Results
Sex	9 men (52.9%), 8 women (47.1%)
Mean age	68.8 ± 10.0 yrs.
Operation procedure	Open-heart surgery, 14 patients (82.3%) Coronary bypass, 3 patients (17.6%)
Taste disorder	5 patients (29.4%)
Serum albumin 2 months after operation	3.79 ± 0.39 g/dL
Serum Zn 2 months after operation	65.4 ± 13.0 µg/dl
Distribution of serum Zn after 2 months	
< 60 µg/dl	3 patients (17.6%)
60–80 µg/dl	12 patients (70.6%)
≥ 80 µg/dl	2 patients (11.8%)

Table 2. Distribution of taste disorder and sarcopenia

Serum Zn 2 months after operation	Taste disorder			Sarcopenia		
	-	+	P	-	+	P
< 60 µg/dl	2	1	0.624	1	2	0.342
60–80 µg/dl	8	4		7	2	
≥ 80 µg/dl	2	0		1	1	

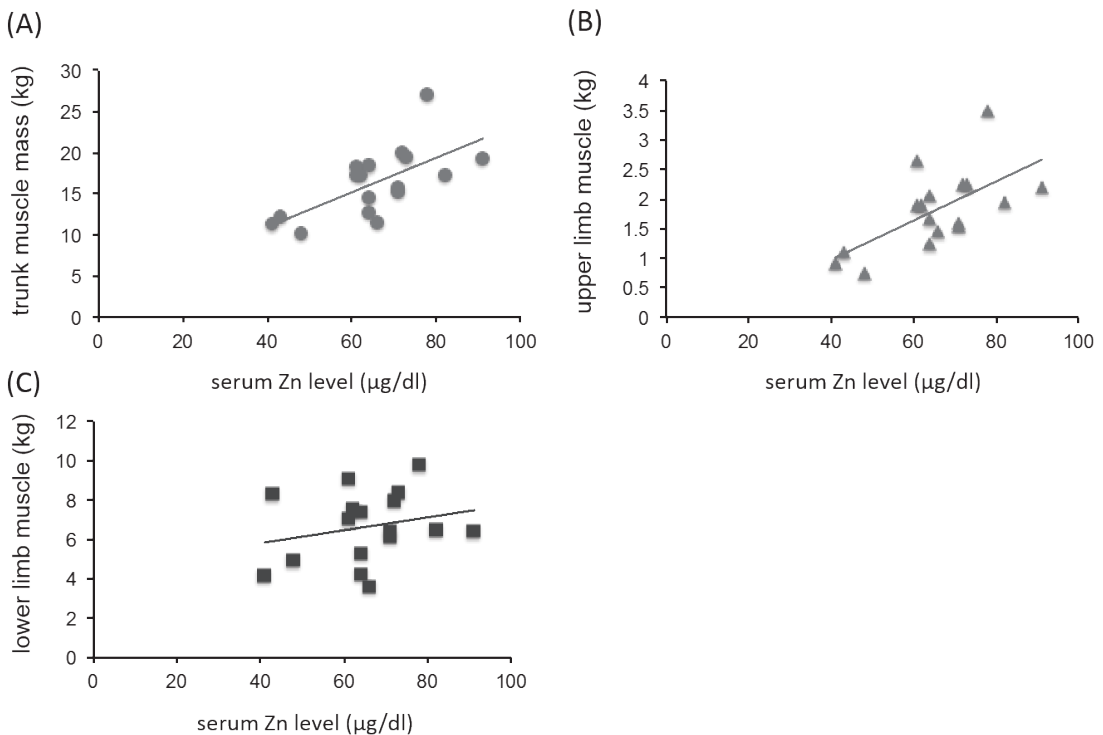


Fig. 1. Correlation between muscle mass and serum Zn level

(A) Trunk muscle mass and the serum Zn level were significantly and positively correlated ($r = 0.654$, $p = 0.004$).
 (B) Upper limb muscle mass and the serum Zn level were significantly and positively correlated ($r = 0.642$, $p = 0.005$).
 (C) Lower limb muscle mass and the serum Zn level were not significantly correlated ($r = 0.237$, $p = 0.359$).

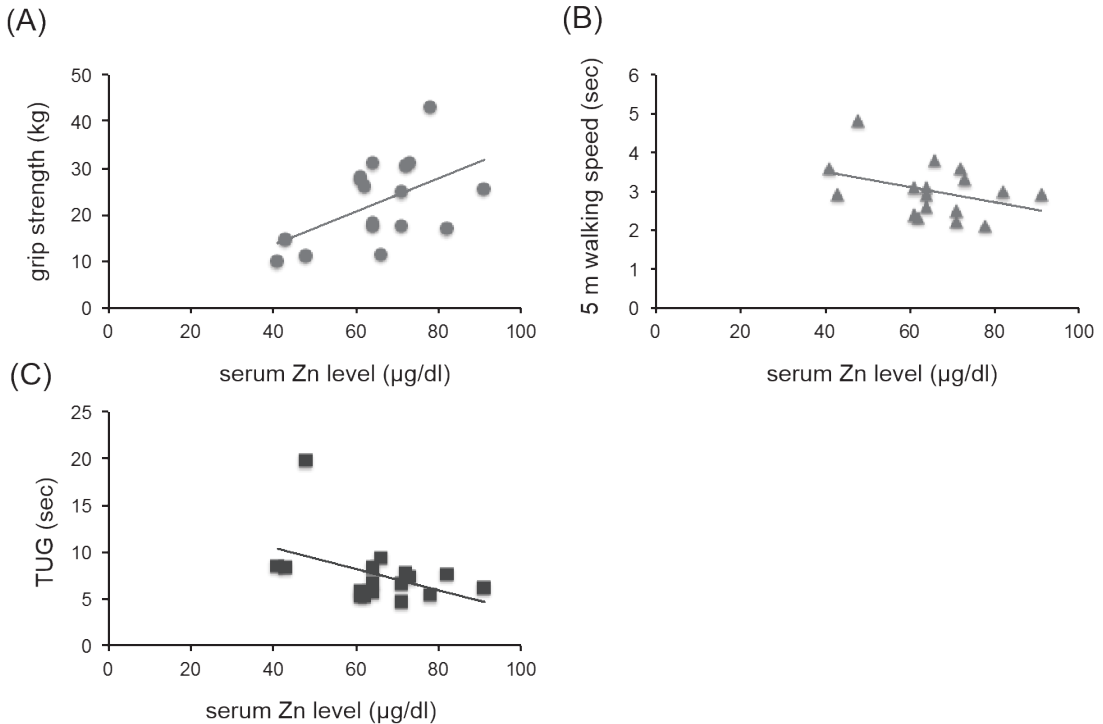


Fig. 2. Correlation between motor function and serum Zn level

(A) Grip strength and the serum Zn level were significantly and positively correlated ($r = 0.519$, $p = 0.033$).

(B) The 5-minute-walk time and the serum Zn level were not significantly correlated ($r = -0.373$, $p = 0.140$).

(C) The Timed Up and Go Test (TUG) and the serum Zn level were not significantly correlated ($r = -0.432$, $p = 0.084$).

と身体機能（握力： $r=0.177$, $p=0.544$, 5m歩行時間： $r=-0.162$, $p=0.580$, TUG： $r=-0.324$, $p=0.259$ ）およびBIAによる筋肉量（体幹： $r=0.265$, $p=0.360$, 上肢： $r=0.261$, $p=0.368$, 下肢： $r=-0.209$, $p=0.474$ ）に有意な相関は認めなかった。

IV. 考 察

今回の調査により心大血管手術を施行後に心臓リハビリテーションを外来で行った患者の多くで潜在的に血清亜鉛値が低下していることが分かった。また、心大血管手術後、血清亜鉛値が上肢筋量、体幹筋量、および握力と関係していることを示した。無症候性の亜鉛欠乏症は心臓リハビリテーション参加者の運動機能に影響を与えうる。

2018年に日本臨床栄養学会が発表した亜鉛欠乏症の診療指針によると、亜鉛欠乏症の診断基準には、味覚障害や食欲低下などの臨床症状を有していること、さらに、亜鉛の補充によって同症状

が改善することが必須事項に含まれている⁸⁾。また、これらに加えて血清亜鉛値が $60 \mu\text{g/dl}$ 未満であれば亜鉛欠乏症と診断され、血清亜鉛値が $60 \mu\text{g/dl}$ 以上、 $80 \mu\text{g/dl}$ 未満であれば潜在性亜鉛欠乏と診断される。この数値設定に基づき、本研究でも血清亜鉛値の分布を調査した。その結果、対象患者の88.2%で血清亜鉛値が $80 \mu\text{g/dl}$ 未満であり、心大血管手術施行患者では亜鉛欠乏や潜在性亜鉛欠乏のリスクが高いことが示唆された。また、血清亜鉛値が $80 \mu\text{g/dl}$ 未満であった者のうち、5名(33.3%)で味覚障害を認めており、血清亜鉛値が低下によって必ずしも味覚障害を呈すわけではないと考えられる。

Antilaらによると術前に比して冠動脈バイパス術後には血清亜鉛値が有意に低下し、その後、徐々に上昇はするものの、術後2ヵ月経過後も血清亜鉛値は、術前に比して有意に低下していたと報告されている²⁾。本研究においても心大血管外科手術後2ヵ月時点で血清亜鉛値は $65.4 \pm 13.0 \mu\text{g/dl}$

と低下していた。これは心大血管術後の患者では術後長期間にわたって血清亜鉛値が低下している可能性を示唆する。

心大血管外科手術後に血清亜鉛値が低下する明確な機序は判明していない。本研究の結果、心大血管外科手術後2ヵ月時点における血清亜鉛値と人工心肺使用時間や手術時間との間に有意な相関は認めなかった。このことから、術後2ヵ月時点においては血清亜鉛値への手術侵襲による影響は少ないことが示唆される。また、本研究の結果、心大血管外科手術後2ヵ月時点における血清亜鉛値と血清アルブミン値は有意な相関を認めなかった。血清アルブミン値を栄養状態の指標と考えると、心大血管外科手術後2ヵ月時点においては栄養状態に関わらず、血清亜鉛値は低下している可能性を示唆する。

これまで、血清亜鉛値と身体機能の関係性について報告した研究は極めて少ない。Gariballaらによると、無作為に抽出した入院患者432名の中で、サルコペニアを有す44名では血漿亜鉛値が低下していたと報告されている⁸⁾。さらに、同研究において、サルコペニアを有す44名の中で、6ヵ月後のフォローアップ時に死亡していた者は、生存していた者に比して有意に血漿亜鉛値が低値であったと報告されている。また、Nishikawaらによると、慢性肝疾患患者372名において、血清亜鉛値が63.7 μ g/dl未満であった92名のうち25名(27.17%)がサルコペニアと診断され、血清亜鉛値が63.7 μ g/dl以上であった他の群に比して有意に高率でサルコペニアを認めたと報告されている⁵⁾。本研究の結果、血清亜鉛値の高低とサルコペニアの有無には明らかな関係性を認めなかった。しかしながら、血清亜鉛値と上肢筋量、体幹筋量、握力に相関を認めた。一方、血清アルブミン値と身体機能や筋肉量との間に有意な相関を認めなかった。そのため、筋肉量の減少や筋力低下は、血清アルブミン値よりも血清亜鉛値の低下と関連していることが示唆される。

女性フットサル選手を対象にした研究によると、週3回の通常のフットサルのトレーニングに加えて1日30mgの低用量グルコン酸亜鉛の補充を6週間行うことによって、プラセボ(ブドウ糖)を投与された群に比して、有意に最高酸素摂取量

が改善したと報告されている⁹⁾。また、西内らは、心大血管手術の術後に食欲不振を呈した患者に亜鉛6.0mgを含有するゼリーを付加することによって食欲が改善し、食事摂取が全量可能になったと報告されている⁴⁾。これらの報告より、周術期からの亜鉛補充が亜鉛欠乏を予防したり改善させたりすることで、心臓リハビリテーション医療の効果促進を得られる可能性が示唆される。

本研究の限界として、本研究が心大血管手術から2ヵ月後に行った横断的研究であるという点が挙げられる。すなわち、手術前には血清亜鉛値測定、運動機能評価、体組成分析を施行しておらず、また、手術前における亜鉛欠乏、味覚障害、サルコペニアの有無を調査していない。このため、亜鉛欠乏、味覚障害、サルコペニア、筋量減少、筋力低下が手術後に新たに生じたのか、手術前より認めていたのかは明らかではない。今後は手術前から縦断的に測定や評価を行うことによって、手術前後における血清亜鉛値の変化とともに筋量や筋力との関係を調査する必要がある。他にも、本研究では、手術後の食事内容については詳細な調査を行っておらず、食思低下の問診のみであった。また、血清アルブミン値は栄養状態の指標に用いられることがあるものの、脱水や肝腎障害の影響で容易に増減するため、血清アルブミン値のみで栄養状態を判定することはできない。そのため、手術後の食事内容や栄養状態の詳細な評価を行うことで、全般的な栄養状態が筋量や筋力と関係しているのか、血清亜鉛値が特異的に筋量や筋力と関係しているのかを明らかにする必要がある。最後に、今回は血清亜鉛値と身体機能の関係を調査したが、過去の報告によると、血中分岐鎖アミノ酸や5(OH)Dも身体機能に関係している可能性がある。そのため、今後は血中分岐鎖アミノ酸や5(OH)Dが筋量や筋力と関係しているか否かも調査したい¹⁰⁾¹¹⁾。

さらに、本研究では対象を心大血管手術施行患者に限定して調査を行ったが、本研究で明らかとなった血清亜鉛値と筋量・筋力との相関関係は心大血管手術施行患者以外でも認められる可能性がある。したがって、今後は研究対象者を拡大し、他疾患患者や健康者も対象として、血清亜鉛値と筋量・筋力との関係性を調査することによって血

清亜鉛値と筋量・筋力との相関関係が普遍的なものか、心大血管手術施行患者に特異的なものかを明らかにしたい。

V. 結 語

心大血管手術後患者の術後2ヵ月での血清亜鉛値の低下 (<80 μ g/dl) を高率で認めた。また、血清亜鉛値と上肢筋量、体幹筋量、握力に相関を認めた。心大血管手術による血清亜鉛値への影響や、血清亜鉛値と筋量・筋力との相関関係の普遍性については今後の研究で明らかにする必要がある。

著者の利益相反 (conflict of interest : COI) 開示：
本論文の研究内容に関連して特に申告なし

文 献

- 1) 齋藤宗靖, 谷口興一, 神原啓文, 片桐敬, 後藤葉一, 野原隆司, 他. 心疾患における運動療法に関するガイドライン. *Circulation Journal*. 2002; 66: 1177-247.
- 2) Antila H, Salo M, Näntö V, Irjala K, Brenner R, Vapaavuori M. Serum iron, zinc, copper, selenium, and bromide concentrations after coronary bypass operation. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 1990; 14: 85-9.
- 3) 児玉 浩子, 板倉 弘重, 大森 啓充, 佐々木 雅也, 山東 勤弥, 篁 俊成, 他. 亜鉛欠乏症の診療指針2018. *日本臨床栄養学会雑誌*. 2018; 40: 120-67.
- 4) 西内美香, 大谷昌道, 紺野亜衣, 岩淵恵江, 庄司尚子. 開心術または冠動脈バイパス移植術を受けた患者における血清亜鉛値の変化と亜鉛付加の有用性について. *日本静脈経腸栄養学会雑誌*. 2016; 5: 1136-40.
- 5) Nishikawa H, Enomoto H, Yoh K, Iwata K, Sakai Y, Kisino K, et al. Serum Zinc Concentration and Sarcopenia: A Close Linkage in Chronic Liver Diseases. *J Clin Med*. 2019; 8: pii: E336.
- 6) Yang SW, Choi HM, Kim TH. The reproducibility and validity verification for body composition measuring devices using bioelectrical impedance analysis in Korean adults. *J Exerc Rehabil*. 2018;14: 621-7.
- 7) Chen LK, Liu LK, Woo J, Assantachai P, Auyeung TW, Bahyah KS, et al. Sarcopenia in Asia: consensus report of the Asian Working Group for Sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc*. 2014; 15: 95-101.
- 8) Gariballa S, Alessa A. Association between nutritional blood-based biomarkers and clinical outcome in sarcopenia patients. *Clin Nutr ESPEN*. 2018: 145-8.
- 9) Saedy M, Bijeh N. The effect of six weeks of high-intensity interval training with and without zinc supplementation on aerobic power and anaerobic power in female futsal players. *Int J Appl Exerc Phys*. 2016; 50: 1-10.
- 10) Michael SL, Lori LP, Angela C, Edward MP, Roger AF. Branched chain amino acids are associated with muscle mass in functionally limited older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2014; 6: 717-724.
- 11) 山田実, 荒井秀典. サルコペニアと運動・栄養 肥満研究. 2016; 3: 184-188.