

血清亜鉛および銅濃度に対し経口摂取量や *Helicobacter pylori* 感染が与える影響 についての検討

¹⁾ 弘前大学大学院医学研究科消化器血液内科、²⁾ 弘前大学大学院医学研究科地域医療学講座、

³⁾ 青森県総合健診センター、⁴⁾ 大館市立総合病院消化器・血液・腫瘍内科、

⁵⁾ 津軽保健生活協同組合健生病院内科、⁶⁾ 弘前大学大学院医学研究科社会医学講座

秋田谷一輝¹⁾、珍田大輔^{1, 2)}、下山 克³⁾、新井 徹¹⁾、
山居聖典⁴⁾、千葉大輔⁵⁾、安田耕平¹⁾、工藤沙映¹⁾、
櫻庭裕丈¹⁾、沢田かほり⁶⁾、中路重之⁶⁾、福田眞作¹⁾

緒 言

微量元素とはヒト生体内の含有量が鉄以下の元素であり、とくに生命活動に欠かせない鉄、亜鉛 (Zn)、銅 (Cu)、セレン、ヨウ素、コバルト、クロム、マンガン、モリブデンは必須微量元素と呼ばれる^{1, 2)}。悪性腫瘍や糖尿病などの疾患とのかかわりの他、最近では、亜鉛がコロナウイルスの RNA ポリメラーゼ活性を阻害し、ウイルスの増殖を押さえる働きや酸素不足による臓器障害を軽減する働きが報告され、注目されている^{3, 4)}。

Helicobacter pylori (*H. pylori*) は胃癌の危険因子として確立されているが^{5, 6)}、微量元素との関連性についての報告も散見される^{7~9)}。*H. pylori* 感染による活動性胃炎では胃粘膜での活性酸素種 (ROS) の産生が亢進するが、過剰な ROS を処理する Superoxide dismutase (SOD) の 1 つである CuZnSOD の活性中心が 2 価の亜鉛および銅イオンであるため、亜鉛と銅が消費され、血清濃度が低下すると考えられている¹⁰⁾。また *H. pylori* の細胞膜表面には亜鉛と強力に

結合するタンパク質である Hpn が存在するため、摂取した亜鉛の吸収を低下させるという報告もある¹¹⁾。

一方、亜鉛の吸収では亜鉛トランスポーターの中でも ZIP4 が重要な役割を果たしている。亜鉛欠乏の際には ZIP4 の発現が増加し、亜鉛が十分にあれば ZIP4 がユビキチンプロテアソーム系で分解される。銅についても、銅トランスポーターである CTR1 が細胞内への取り込みにかかわっているが、銅が十分に足りていれば、細胞内にエンドサイトーシスされ CTR1 の発現量が減少する¹²⁾。このような働きにより体内での恒常性を保っているため、血清濃度の変動には経口摂取量も重要である。

亜鉛欠乏症では、皮膚炎・脱毛、貧血、味覚障害、発育障害、易感染性をきたし、銅欠乏症では血球減少や神経障害などがみられる。そのため、血清亜鉛、銅濃度について一般住民を対象とした大規模な検討が重要であると考え、経口摂取量や *H. pylori* 感染を同時に検討した報告はいまだなされていない。また、一般に感

表 1 性別、年齢別の血清亜鉛および銅濃度と経口摂取量

		血清亜鉛 ($\mu\text{g/dL}$)	有意差	亜鉛摂取量 (mg/日)	有意差
男性	65歳未満	82.3 \pm 11.9	p<0.05	8.8 \pm 2.7	p<0.05
	65歳以上	79.4 \pm 11.8		9.6 \pm 2.8	
女性	65歳未満	77.7 \pm 9.6	N.S.	7.5 \pm 2.3	p<0.05
	65歳以上	77.5 \pm 10.6		8.4 \pm 2.7	

		血清銅 ($\mu\text{g/dL}$)		銅摂取量 (mg/日)	
男性	65歳未満	98.3 \pm 16.6	p<0.05	1.2 \pm 0.4	p<0.05
	65歳以上	104.6 \pm 15.0		1.4 \pm 0.4	
女性	65歳未満	111.0 \pm 20.5	N.S.	1.0 \pm 0.3	p<0.05
	65歳以上	114.2 \pm 16.4		1.2 \pm 0.4	

染期間が長いほど胃粘膜萎縮が高度となることを考慮すると、高齢者と非高齢者では除菌の影響は異なることが予想される。

そこで本研究では、一般住民健診参加者を対象に、血清中の亜鉛および銅濃度について、年齢・性を考慮し、*H. pylori* 除菌成功者、未感染者、感染持続者で経口摂取量とともに比較検討した。

対 象

2017年5月青森県弘前市の岩木健康増進プロジェクト健診を受診した健常者1,073名を対象とした。胃切除歴のある者、抗菌剤・プロトンポンプ阻害剤内服者、亜鉛や銅のサプリメントおよび製剤内服者は除外した。

本研究は弘前大学医学部倫理委員会の承認を得た岩木健康増進プロジェクト健診の一部であり、事前にすべての参加者から書面によるインフォームドコンセントを得た。

方 法

血清を用いて抗*H. pylori*-IgG抗体価(E-plate、栄研)および亜鉛・銅濃度を測定した。

H. pylori 感染診断は、抗体検査とともにテストメイトピロリ抗原 EIA (わかもと製薬、協和

メデックス)による便中抗*H. pylori* 抗原検査を行った。除菌歴があり便中抗原陰性者を除菌成功者、除菌歴がなく便中抗原陰性かつ抗体価 3U/mL 未満の場合を未感染者、除菌歴がなく便中抗原陽性かつ抗体価 10U/mL 以上の者を感染持続者とした。両検査不一致例、抗体価 3～9.9U/mL の場合は除外した。

経口摂取量は、簡易型自記式食事歴法質問票に健診前1ヵ月間の食事を記入させ、1日あたりの亜鉛摂取量および銅摂取量を算出した。

解析は paired *t*-test により p<0.05 の場合に統計学的に有意とした。

成 績

世界保健機関の定義より65歳以上を高齢者とした。30歳から64歳までの非高齢者は除菌成功者141名(男性61名、女性80名)、未感染者393名(男159、女234)、感染持続者46名(男21、女25)、65歳以上の高齢者は除菌成功者125名(男54、女71)、未感染者102名(男33、女69)、感染持続者41名(男18、女23)であった。

男女別に高齢者と非高齢者の血清亜鉛および銅濃度と経口摂取量について表1に示す。亜鉛・銅摂取量は男女とも高齢者において摂取量が高

かったが、どの群でも日本人の食事摂取基準（2020年版）の平均必要量（亜鉛：成人男性 9mg/日、成人女性 6～7mg/日、銅：成人男性 0.7mg/日、成人女性 0.6mg/日）以上だった。また、男性では高齢者は非高齢者より血清亜鉛濃度は有意に低値で、血清銅濃度は有意に高値だった。

年齢、性別での血清亜鉛および銅濃度と経口摂取について *H. pylori* 除菌成功者と未感染者および感染持続者との比較を表 2 に示す。血清亜鉛濃度は、高齢男性の除菌成功者は $81.1 \pm 11.9 \mu\text{g/dL}$ で、感染持続者 $70.2 \pm 9.4 \mu\text{g/dL}$ に比べて有意に高値だった。その他の年齢性別での除菌成功者と未感染者および感染者の比較では有意差は認められず、経口摂取量も各群とも平均必要量は摂取していた。一方、血清銅濃度は、高齢者と非高齢者、性別にかかわらず、除菌成功者和其他の群では有意な変化はなく、経口摂取量も平均必要量以上に摂取していた。なお、非高齢者の女性では感染持続者の経口摂取量は亜鉛・銅ともに低下していたが、血清濃度に影響を示さなかった。

考 按

今回の検討では、*H. pylori* 感染と血清亜鉛および銅濃度の関連について、それぞれ異なった結果を示した。

わが国の血清亜鉛濃度は、高齢者では非高齢者より低い傾向にあることが報告されているが¹³⁾、本研究でも同様の結果が得られた。理由の 1 つは、加齢の影響により小腸の吸収機能が低下することである。もう一つの理由は血清亜鉛濃度と血清アルブミン濃度は正の相関を示すことが報告されており¹⁴⁾、血中の亜鉛はアルブミンと結合しているが、高齢者ではアルブミン値が低いいため、結合していない亜鉛の尿中排泄量が増加するためとされている。

本研究では *H. pylori* 感染の影響についても検討した。男性では高齢者でのみ感染持続者が

除菌成功者よりも血清亜鉛濃度が低値で、高齢女性でも同様の傾向が認められた。この結果から、長期間の *H. pylori* 感染が血中亜鉛濃度に影響を与えていることが考えられた。また除菌成功者と未感染者では、高齢者の男女とも血清亜鉛濃度に有意差は認めず、除菌治療によって血清亜鉛濃度が改善する可能性が考えられた。機序としては、*H. pylori* 除菌により胃粘膜での亜鉛の消費が減少することが主に考えられ、除菌は胃癌の予防のみならず¹⁵⁾、血清亜鉛濃度の改善にも有効である可能性が示唆された。

一方、血清銅濃度は、高齢者では非高齢者よりも高いことが報告されている¹⁵⁾。本研究でも高齢男性では非高齢者に比べて有意に高値であり、高齢女性でも同様の傾向が見られた。血清亜鉛と銅の濃度は鏡像関係にあることが報告されている¹⁶⁾。また過剰な亜鉛は小腸上皮の銅トランスポーター CTR1 を減少させ、銅吸収を阻害することも知られている¹⁷⁾。一方、*H. pylori* 感染と血清銅濃度については、除菌成功者を感染持続者・未感染者と比較しても有意な違いはなかった。本研究の対象者には亜鉛の血清濃度が高値であった者が少なく、銅の吸収への影響が小さかったことや、銅の経口摂取量が十分であり、恒常性が働くことで血清銅濃度がある程度の範囲内であったことが原因として考えられた。

結 論

H. pylori 感染と血清亜鉛濃度については、ある程度の関連性が認められ、除菌治療により高齢者での低値を改善できる可能性がある。一方、血清銅濃度は、*H. pylori* 感染の影響は少ないと考えられた。

謝辞：本研究は弘前大学大学院医学研究科が弘前市と共同で行っている岩木健康増進プロジェクトに基づいており、一部は基盤研究（C）

表2 *H. pylori* 感染状態別の血清亜鉛および銅濃度と経口摂取量

性別	年齢	<i>H. pylori</i>	n	血清亜鉛 ($\mu\text{g/dL}$)	有意差	亜鉛摂取量 (mg/日)	有意差
男性	65歳未満	除菌成功	61	80.6 \pm 12.1		8.96 \pm 3.07	
		未感染	159	82.9 \pm 11.7	n.s.	8.69 \pm 2.57	n.s.
		感染持続	21	83.6 \pm 12.9	n.s.	8.87 \pm 2.11	n.s.
	65歳以上	除菌成功	54	81.1 \pm 11.9		9.63 \pm 2.66	
		未感染	33	81.0 \pm 11.6	n.s.	9.24 \pm 2.87	n.s.
		感染持続	18	70.2 \pm 9.4	p<0.05	10.36 \pm 3.12	n.s.
女性	65歳未満	除菌成功	80	77.1 \pm 9.1		7.89 \pm 2.43	
		未感染	234	77.8 \pm 10.9	n.s.	7.43 \pm 2.14	n.s.
		感染持続	25	79.6 \pm 10.4	n.s.	6.51 \pm 2.46	p<0.05
	65歳以上	除菌成功	71	78.6 \pm 10.8		8.36 \pm 2.37	
		未感染	69	76.9 \pm 8.9	n.s.	8.34 \pm 2.86	n.s.
		感染持続	23	73.9 \pm 9.2	n.s.	7.51 \pm 3.02	n.s.

性別	年齢	<i>H. pylori</i>	n	血清銅 ($\mu\text{g/dL}$)	有意差	銅摂取量 (mg/日)	有意差
男性	65歳未満	除菌成功	61	100.4 \pm 17.2		1.27 \pm 0.46	
		未感染	159	96.7 \pm 16.3	n.s.	1.21 \pm 0.34	n.s.
		感染持続	21	105.0 \pm 15.4	n.s.	1.26 \pm 0.32	n.s.
	65歳以上	除菌成功	54	107.0 \pm 15.3		1.43 \pm 0.40	
		未感染	33	101.7 \pm 15.6	n.s.	1.34 \pm 0.41	n.s.
		感染持続	18	103.8 \pm 13.5	n.s.	1.50 \pm 0.48	n.s.
女性	65歳未満	除菌成功	80	111.6 \pm 18.0		1.10 \pm 0.36	
		未感染	234	110.6 \pm 21.5	n.s.	1.02 \pm 0.31	n.s.
		感染持続	25	113.2 \pm 19.2	n.s.	0.92 \pm 0.30	p<0.05
	65歳以上	除菌成功	71	116.1 \pm 17.3		1.22 \pm 0.34	
		未感染	69	113.6 \pm 14.7	n.s.	1.22 \pm 0.37	n.s.
		感染持続	23	109.8 \pm 19.9	n.s.	1.07 \pm 0.49	n.s.

有意差：vs 除菌成功者

(課題番号 17K09098、19K10657) により行われた。

本論文に関する著者の利益相反はありません。

【参考文献】

- 1) 宮田 學：亜鉛欠乏症の臨床。3-5, 金芳堂, 京都, 2009
- 2) 横井克彦：生体機能に必要な微量元素。消化と吸収 39：166-170, 2017
- 3) te Velthuis, A.J., van den Worm, S.H., Sims, A.C., et

- al : Zn (2+) inhibits coronavirus and arterivirus RNA polymerase activity in vitro and zinc ionophores block the replication of these viruses in cell culture. *PLoS Pathog* **6** : e1001176, 2010
- 4) O'Kane, D., Gibson, L., May, C.N., et al : Zinc preconditioning protects against renal ischaemia reperfusion injury in a preclinical sheep large animal model. *Biomaterials* **31** : 821-834, 2018
 - 5) Uemura, N., Okamoto, S., Yamamoto, S., et al : *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med* **345** : 784-789, 2001
 - 6) Chinda, D., Shimoyama, T., Mikami, T., et al : Serum pepsinogen levels indicate the requirement of upper gastrointestinal endoscopy among Group A subjects of ABC classification : a multicenter study. *J Gastroenterol* **53** : 924-931, 2018
 - 7) Hu, A., Li, L., Hu, C., et al : Serum concentrations of 15 elements among *Helicobacter pylori*-infected residents from Lujiang county with high gastric cancer risk in eastern China. *Biol Trace Elem Res* **186** : 21-30, 2018
 - 8) Wu, M.C., Huan, C.Y., Kuo, F.C., et al : The effect of *Helicobacter pylori* eradication on the levels of essential trace elements. *Biomed Res Int* **2014** : 513725, 2014
 - 9) Öztürk, N., Kurt, N., Özgeriş, F.B., et al : Serum zinc, copper, magnesium and selenium levels in children with *Helicobacter pylori* infection. *Eurasian J Med* **47** : 126-129, 2015
 - 10) Richardson, J., Thomas, K.A., Rubin, B.H., et al : Crystal structure of bovine Cu, Zn superoxide dismutase at 3 Å resolution : chain tracing and metal ligands. *Proc Natl Acad Sci USA* **72** : 1349-1353, 1975
 - 11) Gilbert, J.V., Ramakrishna, J., Sunderman, F.W.Jr, et al : Protein Hpn : cloning and characterization of a histidine-rich metal-binding polypeptide in *Helicobacter pylori* and *Helicobacter mustelae*. *Infect Immun* **63** : 2682-2688, 1995
 - 12) 西藤有希奈, 神戸大朋 : 消化管での微量元素の吸収調節機構—鉄, 銅, 亜鉛の吸収にかかわる分子—. *消化と吸収* **39** : 166-170, 2017
 - 13) 合田文則, 犬飼道雄, 奥山浩之, 他 : 健康高齢者における微量元素補充療法の必要性に関する予備的検討. *静脈経腸栄養* **25** : 65-71, 2010
 - 14) 田中淳二, 奥井雅憲, 福田能啓, 他 : クローン病症例の血清亜鉛濃度と亜鉛含有製剤投与の試み. *消化と吸収* **22** : 121-123, 2000
 - 15) 瀬戸恵一 : *H.pylori* 陽性慢性胃炎の除菌後胃癌発生病例についての検討. *日臨内科医会誌* **8** : 527-531, 2004
 - 16) 上瀬英彦 : 在宅高齢患者における血清亜鉛の検討. *日臨内科医会誌* **14** : 21-25, 1999
 - 17) 三崎真理, 藏崎正明, 八若保孝, 他 : ラットにおける亜鉛過剰摂取による銅吸収阻害機構. *北海道歯学雑誌* **29** : 87-98, 2008

Influence of oral intake and *Helicobacter pylori* infection on serum zinc and copper concentrations in Japanese healthy subjects

Kazuki Akitaya¹⁾, Daisuke Chinda^{1, 2)}, Tadashi Shimoyama³⁾, Tetsu Arai¹⁾,
Kiyonori Yamai⁴⁾, Daisuke Chiba⁵⁾, Kouhei Yasuda¹⁾, Sae Kudo¹⁾,
Hirotake Sakuraba¹⁾, Kahori Sawada⁶⁾, Shigeyuki Nakaji⁶⁾, Shinsaku Fukuda¹⁾

¹⁾ Department of Gastroenterology, Hirosaki University Graduate School of Medicine

²⁾ Department of Community Medicine, Hirosaki University Graduate School of Medicine

³⁾ Aomori General Health Examination Center

⁴⁾ Department of Gastroenterology, Hematology and Oncological Medicine, Odate Municipal General Hospital

⁵⁾ Department of Internal Medicine, Kensei Hospital

⁶⁾ Department of Social Medicine, Graduate School of Medicine, Hirosaki University

Abstract

Zinc and copper are one of the essential trace elements and are involved in eliminating oxidative stress in the body. *Helicobacter pylori* infection has been associated with zinc and copper. We examined the influence of oral intake and *H. pylori* infection on serum levels of zinc and copper in healthy subjects. Subjects were 268 elderly (65 years of age or older) and 580 non-elderly (aged 30-64 years old) people who attended a mass survey in 2017. Serum levels of zinc, copper and titers of IgG antibodies to *H. pylori* were measured. *H. pylori* stool antigen test was also conducted. The brief-type self-administered diet history questionnaire was distributed to the subjects, and daily intake of zinc and copper was calculated on the basis of 1-month food menus. We divided the subjects into *H. pylori* eradicated, uninfected and infected groups. Serum level of zinc was higher in *H. pylori* eradicated elderly group comparing with *H. pylori* infected elderly group. The serum level of copper in *H. pylori* eradicated group was not different compared to the other groups. *H. pylori* infection was associated with decrease of serum zinc in the elderly. On the other hand, *H. pylori* and serum copper were found to be less associated.