

亜鉛含有製剤による銅欠乏症を予防するためには

宜野湾記念病院

湧上 聖

2026年1月15日 第一版

目 次

1. 亜鉛含有製剤による銅欠乏症の問題・・・3 ページ
2. 亜鉛欠乏症の歴史・・・4 ページ
3. 亜鉛欠乏症の診断基準・・・4 ページ
4. 亜鉛含有製剤の種類・・・5 ページ
5. ポラプレジンクによる銅欠乏の問題・・・6 ページ
6. 日本人の食事摂取基準の名称の変遷・・・11 ページ
7. 銅欠乏の変遷/銅欠乏症とは/これまでの歴史と著者の経験・・・12 ページ
8. 銅と亜鉛の吸収における拮抗作用・・・18 ページ
9. 銅補充方法：ココア、高銅含有栄養補助飲料、サプリメント・・・19 ページ

1. 亜鉛含有製剤による銅欠乏症の問題

全国的に亜鉛含有製剤による銅欠乏症の報告が、散見されてきている。これまで当院でも何例も経験してきた。最近(2025年9月)でも2例の重度の低銅血症の症例に遭遇した。2026年の第29回日本病態栄養学会年次学術集会の「亜鉛含有製剤投与による貧血を伴う重度の低銅血症の2例とその予防策について」で発表予定である。

症例1は、80歳台男性、既歴に脳出血後遺症あり。施設入所中、経口摂取は可能で、車椅子介助レベル。2023年、尿路感染症で当院入院。入院時の採血で血清銅値 $105 \mu\text{g/dL}$ (正常範囲：66-130)、血清亜鉛値 $70 \mu\text{g/dL}$ (正常範囲：72-108)、ヘモグロビン 12.9g/dL (正常範囲：13.7-16.8)であった。ポラプレジンク(亜鉛量 34mg/日)内服中であった。2025年8月より食事摂取不良が続き、9月当院再入院。入院時の採血で血清銅値 $7 \mu\text{g/dL}$ 、血清亜鉛値 $62 \mu\text{g/dL}$ 、ヘモグロビン 9.5g/dL と重度の低銅血症と貧血を認めた。

症例2は、80歳台女性、既往歴に慢性心不全、慢性腎臓病あり。在宅療養中で経口摂取は可能。急性腰痛症で当院入院。前院で酢酸亜鉛 100mg/日投与。入院時の採血で血清銅値 $24 \mu\text{g/dL}$ 、血清亜鉛値 $184 \mu\text{g/dL}$ 、ヘモグロビン 12.2g/dL と重度低銅血症、高亜鉛血症を認めた。1週間後酢酸亜鉛を 50mg/日へ減量。2週間後血清銅値 $10 \mu\text{g/dL}$ と更に低下、血清亜鉛値 $121 \mu\text{g/dL}$ 、ヘモグロビン 8.9g/dL と貧血を認めた。酢酸亜鉛 50mg を隔日投与へ減量し、銅補充目的で、高銅含有栄養補助飲料アルジネードウォーター(銅 1mg/本)を連日投与。2週後血清銅値 $23 \mu\text{g/dL}$ 、血清亜鉛値 $90 \mu\text{g/dL}$ 、ヘモグロビン 8.7g/dL とわずかに血清銅値の上昇を認めた。

このように、ポラプレジンク及び酢酸亜鉛投与により銅欠乏症の合併に常に

注意すべきであると思われる。その原因は銅と亜鉛が吸収に於いて拮抗するからである。この状況をどうすればよいのだろうか。何らかの形で情報伝達をしなければならない。今回、亜鉛含有製剤による銅欠乏症を予防するための冊子を作るために、著者がこれまで取り組んできた銅や亜鉛についてのデータを利用してまとめてみた。また、亜鉛欠乏症の詳細については、日本臨床栄養学会が編集している「亜鉛欠乏症の診療指針 2024」が、学会ホームページからダウンロード可能なので、それを参考にしていきたい。

2. 亜鉛欠乏症の歴史

亜鉛欠乏症は、1961年 Prasad らがイランの Shiraz 地方で、①著明な低身長、②二次性徴の未発達、③著しい鉄欠乏性貧血、④肝脾腫大、⑤皮膚炎、⑥土食症を呈する思春期男性症例を報告し、その原因がフィチン酸による亜鉛吸収障害であること、亜鉛投与にて症状の改善を認めたことを報告したことに始まる。^{1) 2)}

更に、1975年大阪大学小児外科の岡田らが、世界で初めて顔面鼻翼、口唇周囲の落屑を伴う皮疹、疼痛を伴う陰囊の湿潤性びらん、口内炎、舌炎、脱毛、指趾の爪変形と周囲の色素沈着などの症状を呈する中心静脈栄養管理時の亜鉛欠乏の症例を報告した。³⁾

3. 亜鉛欠乏症の診断基準²⁾

1. 下記の症状/検査所見のうち1項目以上を満たす

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. 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 : 60 μ g/dL 未満 : 亜鉛欠乏症

3-2 : 60~80 μ g/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 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 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(推定診断) : 亜鉛補充前に 1.2.3 をみたまもの。亜鉛補充の適応になる。

4. 亜鉛含有製剤の種類 (表 1)

1) プロマック® (ポラプレジンク) : ゼリア新薬工業株式会社

胃潰瘍薬として認可されているが、亜鉛が含有されているため亜鉛補充に使用されるようになった。味覚障害から始まり、褥瘡に対しても使用されるようになってきた。亜鉛の 1 日量として 34mg である。その当時の摂取基準の 1 日上限の 30mg を超えていた。

2) ノベルジン® (酢酸亜鉛) : ノーベルファーマ株式会社

これまでノーベルファーマ株式会社から発売されていたウィルソン病の治療薬である酢酸亜鉛水和物に 2017 年 3 月、「低亜鉛血症」の効能・効果が追加された。その後亜鉛補充に対して頻繁に使用されるようになってきた。使用するにあたって、血清亜鉛濃度の確認が必要と記載されている。銅欠乏症を起こす可能性があるため、血清銅濃度の測定が推奨されている。

3) ジンタス® (ヒスチジン亜鉛)：ノーベルファーマ株式会社

2024年8月、低亜鉛血症治療剤として発売され、2025年9月より長期処方が可能となった。酢酸亜鉛と同様に、銅欠乏症を起こす可能性があるため、血清銅濃度を定期的に確認することが望ましいと記載されている。

表1に、三剤の比較を示す。

表1. 三剤の比較

	ポラプレジンク	酢酸亜鉛	ヒスチジン亜鉛
商品名	プロマック	ノベルジン	ジンタス
適応病名	胃潰瘍	ウィルソン病 低亜鉛血症	低亜鉛血症
亜鉛含有量 (1錠)	17mg	25mg, 50mg	25mg, 50mg
治療量(亜鉛量)	34mg	低亜鉛血症：50-149mg ウィルソン病：150mg	50-150mg
重大な副作用	肝機能障害、黄疸 銅欠乏症	銅欠乏症 胃潰瘍	銅欠乏症

5. ポラプレジンクによる銅欠乏の問題

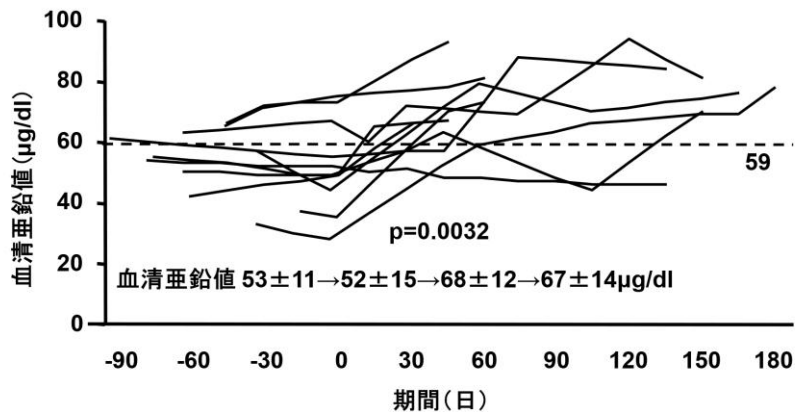
ポラプレジンクによる亜鉛補充効果の発表が出てくるようになった。そこで、著者も低亜鉛血症の症例に対してポラプレジンクを使用した。そのデータを2004年7月の第15回日本微量元素学会学術集会で発表した。

対象は11例、男性4例/女性7例、平均年齢85歳。基礎疾患は全例脳血管障害で、経管栄養の状態であった。平均投与エネルギー量は1,027kcal/日、銅の平均投与量は1.15mg/日、亜鉛11.6mg/日であった。使用流動食の種類は、全例微量元素強化流動食であった。状態が比較的落ち着いている時期に、血清亜鉛値が60 μ g/dL以下と低下している症例にポラプレジンク1日量(亜鉛

34mg) を経管より連日投与した。投与 57 日前、直前、平均投与期間である 41 日後、126 日後の早朝空腹時に採血を施行した。

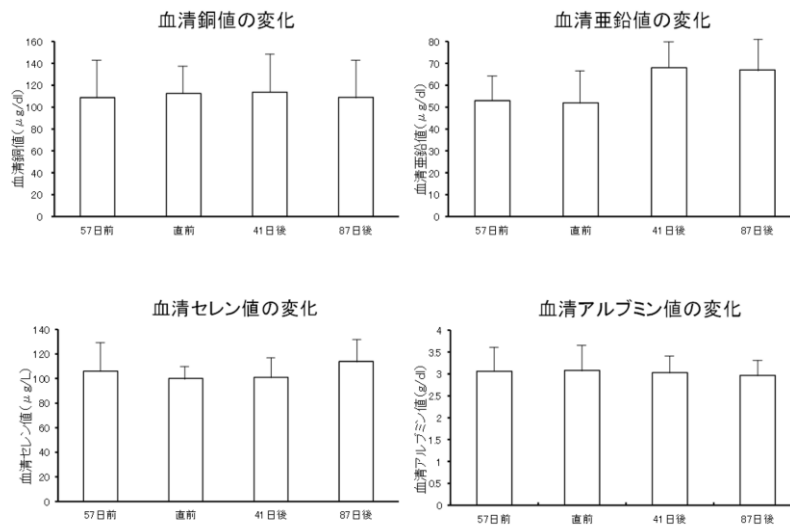
ポラプレジンク投与による血清亜鉛値は、投与前 57 日が $53 \pm 11 \mu\text{g/dL}$ であり、直前 $52 \pm 15 \mu\text{g/dL}$ と変化を認めなかったが、投与 41 日後 $68 \pm 12 \mu\text{g/dL}$ 、126 日後 $67 \pm 14 \mu\text{g/dL}$ と全例で上昇した。(図 1)

図 1. ポラプレジンク投与による血清亜鉛値の変化



また、2004 年の第 26 回日本臨床栄養学会総会・第 25 回日本臨床栄養協会総会、第 II 回大連合大会で「ポラプレジンク (プロマック®) を用いた亜鉛補充時における血清銅に対する影響」および 2009 年の第 20 回日本微量元素学会学術集会で「ポラプレジンクを用いた亜鉛補充時における血清セレン値への影響」を発表した。図 2 の右上図に示すように、ポラプレジンク投与により血清亜鉛値の有意な上昇を認めた。左上図は血清銅値、左下図は血清セレン値の変化であるが、ポラプレジンクの投与にて低下は認めなかった。

図 2. 経腸栄養管理患者に対するポラプレジンクの効果



ポラプレジンクによる亜鉛補充は効果的で、拮抗作用の影響による銅欠乏も起こらないのだと安心していた。

しかし、2008年の第23回日本静脈経腸栄養学会学術集会で「長期亜鉛含有製剤投与による血清銅低下とその対策」が発表された。症例1は52歳の褥瘡患者にポラプレジンクを投与開始し、4ヶ月後血清銅値 $7\mu\text{g/dL}$ 、ヘモグロビン 6.6g/dL となった。ポラプレジンクを中止、銅補充のためにココアを投与し4ヵ月後の血清銅値は $143\mu\text{g/dL}$ 、ヘモグロビン 10.3g/dL と改善した。症例2は53歳、ポラプレジンク 1g/日 を長期投与中に血清銅値 $64\mu\text{g/dL}$ と軽度低下。ポラプレジンクを 0.5g/日 に減量し1ヶ月後血清銅値が $80\mu\text{g/dL}$ と改善したとの内容である。

更に、このような報告もある。2009年の第24回日本静脈経腸栄養学会学術集会に於いて発表された「血清亜鉛・銅の積極的モニタリングによりポラプレジンクでの低銅血症を早期発見出来た一例」の報告では、80歳台の褥瘡患者に対して経口的にポラプレジンクを開始し、1ヵ月後の血清銅値が $17\mu\text{g/dL}$

と低下したが、ポラプレジンクを中止にしたところ血清銅値は正常値になったとのことであった。

それで著者は、日本静脈経腸栄養学会学術集会(JSPEN)の抄録集で、ポラプレジンクによる銅欠乏症の演題を集めてみた。2012年の第23回日本微量元素学会学術集会のパネルディスカッション「栄養学的見地から見た微量元素の功罪-3 NSTが普及したことによる亜鉛補充の功罪」での著者の発表では、ポラプレジンク投与による銅欠乏症のJSPENでの報告は、2006年から2009年まで1演題ずつあり、2010年からは複数演題の報告があると発表した。(表2)

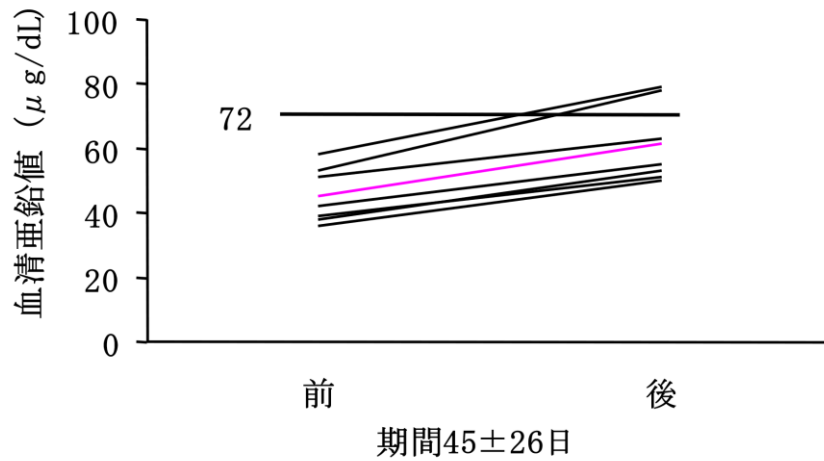
表2. ポラプレジンクによる銅欠乏症の
日本静脈経腸栄養学会での報告

学会年(西暦)	演題数
2005	0
2006	1
2007	1
2008	1
2009	1
2010	3
2011	2
2012	2

2010年の第13回日本病態栄養学会学術集会では「経口摂取者の低亜鉛血症に対するポラプレジンク投与による効果と問題点」で著者は下記のように発表している。対象は当院に入院している経口摂取可能な患者で、血清亜鉛値が $60\mu\text{g/dL}$ 以下の症例7例、平均年齢は89歳。ポラプレジンクを半量連日投与し(亜鉛量としては 17mg/日)、経過を平均45日間観察した。その結果、

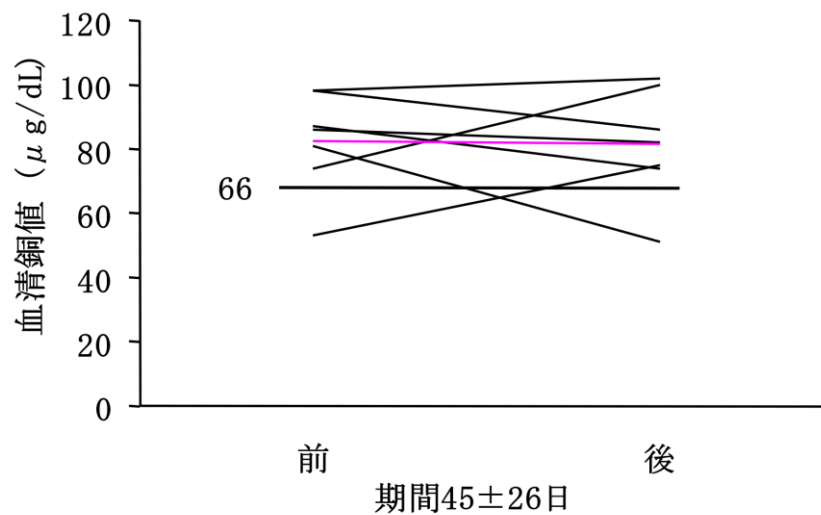
図3のように血清亜鉛値はすべて上昇した。

図3. 血清亜鉛値の変化



しかし、図4に示すように血清銅値が低下する症例もあった。

図4. 血清銅値の変化



どのような症例で血清銅値が低下しているか、下痢の有無で比較した。表3のように、症例1から4までが血清銅値が低下し、4例中3例が下痢傾向であった。よって消化機能状態に問題がある症例は、銅欠乏になる可能性が高いと判断した。

表 3. 血清銅値の低下と下痢との関係

症 例	CuZ-Cu ($\mu\text{g/dL}$)	ZnZ-Zn ($\mu\text{g/dL}$)	下 痢
1	-30	13	1
2	-13	12	0
3	-12	25	1
4	-4	14	1
5	4	15	0
6	22	12	0
7	26	21	0

6. 日本人の食事摂取基準の名称の変遷

ここで、わが国の「食事摂取基準」の名称について触れておく。2000 年までは「第六次改定日本人の栄養所要量」が名称であった。「2005 年版」については、施行前の名称は「第七次改定」とされていたが、施行時には「日本人の食事摂取基準 2005 年版」の名称となり、「2010 年版」以降も同様である。よって、比較を容易にするために「第六次改定」は「2000 年版」とする。表 4 に「2000 年版」から「2020 年版」までの 70 歳以上の各必須微量元の素を示す。

表 4. 日本人の食事摂取基準における微量元素の1日推奨量（70歳以上）と筆者らの結果

	2000年版		2005年版		2010年版		2015年版		2020年版		筆者らの結果
	男	女	男	女	男	女	男	女	男	女	
銅 mg	1.6	1.4	0.8	0.7	0.8	0.7	0.9	0.7	0.8	0.7	0.6-1.0
亜鉛 mg	10	9	8	7	11	9	9	7	10	8	10-15
セレン μg	45	40	30	25	30	25	30	25	30	25	40-50
マンガン mg	3.5	3.0	4.0	3.5	4.0	3.5	4.0	3.5	4.0	3.5	
ヨウ素 μg	150	150	150	150	130	130	130	130	130	130	
クロム μg	25	20	30	25	35	25	10	10	10	10	
モリブデン μg	25	25	25	20	25	20	25	20	25	25	

注釈：日本人の食事摂取基準から抜粋、著者による改変。2000年版は所要量。マンガンは2005年版以降は目安量。クロムは2015年版以降は目安量。年齢は2020年版は75歳以上。

7. 銅欠乏の変遷/銅欠乏症とは/これまでの歴史と著者の経験から

亜鉛含有製剤のポラプレジンク投与による銅欠乏症が問題になってきたが、2000年以前は、経腸栄養剤に銅含量が少ないことが原因による銅欠乏症が蔓延していた。ここでは、銅欠乏の歴史と、経腸栄養剤による銅欠乏症の歴史を著者の経験してきたデータに基づいて解説する。

銅欠乏の原因だが、最初の症例は、1964年 Cordano らが「好中球減少症、貧血、骨粗鬆症および成長発育障害をきたした銅欠乏症の乳幼児」⁴⁾を報告した。乳幼児の場合、遺伝性の疾患である Menkes 症候群、低出生体重児、吸収不良症候群など銅が消化管から吸収ができなくなる場合に起こる。年長児、成人に於いては、長期の高カロリー輸液管理や経腸栄養管理の患者で起こる。それは、銅含量が少なく摂取量が低下することが原因であった。

銅欠乏症による血液異常の機序では、①セルロプラスミン低下によりトランスフェリンに鉄を結合させるフェロキシダーゼ作用が低下し鉄利用障害が起こる。②銅含有酵素であるチトクローム C オキシダーゼ活性の低下のため鉄の

還元が行われずヘム合成が出来ない。③銅含有酵素であるスーパーオキシドジスムターゼ活性の低下により血球膜より遊離ラジカルが除去できず、赤血球、顆粒球寿命が短縮するといわれている。

著者も 1998 年に銅欠乏症を経験し 1998 年の第 242 回内科学会九州地方会で発表した。「ココアの投与により改善した、銅欠乏に伴う貧血及び白血球減少症の 1 例」⁵⁾ である。1997 年 9 月著者は琉球大学よりちゅうざん病院へ赴任となった。1998 年 2 月のある日、前主治医より 70 歳女性、脳血管障害後遺症により 2 年間経腸栄養管理をしている患者さんを引き継ぎ、定期検査を試みた。結果は、白血球 $1200/\text{mm}^3$ (正常範囲 4000-8000)、ヘモグロビン 7.9g/dL (正常範囲 12-14) と白血球減少と貧血を認めた。明らかな下血を認めず消化管出血は否定的で、薬物の副作用の確認と血液疾患の鑑別も必要であった。当時ちゅうざん病院では、週 1 回院長回診があり、回診で先ほどの症例を提示したところ、院長は「長期間の経腸栄養管理での貧血だから、これは銅欠乏だ」と言いきった。院長は以前大学病院に勤務しているときに同じような症例を経験したことがあったからであった。これは知っているか知っていないかの問題である。それで検査を試みたところ、血清銅値は $4\mu\text{g/dL}$ (正常範囲 78-131) とかなりの低値であった。銅含量が多いたんぱく質の血清セルロプラスミン値は 0.9mg/dL (正常範囲 17-37) とかなり低値となっていたため、銅が欠乏していることが判明した。銅欠乏は判明したが、私は「どうしようかなー」と治療をどうすればよいか悩んだ。すると一緒に回診していた管理栄養士が「ココアには銅がたっぷり含まれていますよ」とココアでの銅補充を提案してくれた。管理栄養士はココアに銅が豊富に含まれていることを知っていたのである。それで、管理栄養士の勧めで、ハーシーのピュアココアを用いて銅の

補充を行った。

ピュアココアの特徴は、ポリフェノールを豊富に含み、活性酸素を抑えてがんや生活習慣病の予防に効果がある。血行を促進し、冷え性の改善に効果がある。ビタミンやミネラルが豊富に含まれていることなどがあげられる。

ハーシーのピュアココアの栄養成分を表 4 に示す。100g あたりエネルギー量は 271kcal、カルシウム 140mg、マグネシウム 440mg、鉄 14mg、亜鉛 7mg、銅 3.8mg となっている。

表 4. ハーシーのピュアココアの栄養成分

		ピュアココア 100g当たり	食事摂取基準2010年版 推奨量
エネルギー	kcal	271	
カルシウム	mg	140	600-700
マグネシウム	mg	440	260-320
鉄	mg	14	6.0-7.0
亜鉛	mg	7	9-11
銅	mg	3.8	0.7-0.8

注釈：食事摂取基準2010年版の推奨量は70歳以上で、女性/男性。

この銅含量を元に、その当時（1998年）の教科書では、銅の1日推奨量は1.28mgから2.5mgであったので、ピュアココア1日45g（銅1.71mg）を、3度に分けて1回15gを経腸栄養剤に混ぜて投与した。結果は臨床経過表に示すが、徐々に改善し、白血球が6400/mm³、ヘモグロビンが12g/dLと正常範囲になった。血清銅値も56μg/dL、85μg/dLと正常範囲へ上昇、血清セラロプラスミン値も11.7mg/dL、23.0mg/dLと正常範囲になった。

臨床経過表

	入院 ↓		貧血 ↓	ココア開始 ↓ 3/13		ココア中止 ↓ 5/20		
白血球 mm ³	6000	3100	1200	2600	4500	6200	6400	6400
好中球 mm ³				676		4588	4096	3584
ヘモグロビン g/dL	13.0	12.1	7.9	7.3	7.9	9.8	10.9	11.6
血小板 ×10 ⁴ /mm ³		26.9	20.3	28.5	57.3	35.2	31.8	25.8
血清銅値 μg/dL (78-131)				4		56	85	93
血清セルプラスミン値 mg/dL(17-37)				0.9		11.7	21.6	23.0
	1996	1997	1998					
	1/19	12/20	2/9	3/4	3/26	4/22	5/11	6/17

銅の必要量(推奨量)とその当時の経腸栄養剤の銅含量を示す。

銅の含有量

成人の一日銅所要量

2000年版 1.4 - 1.6mg

2005年版(推奨量) 0.7 - 0.8mg

経腸流動食

食品:F2(エスエス製薬) 0.17mg/1000kcal

K-3S(キューピー) 0.25mg/1000kcal

メイバランスC(明治乳業) 0.1mg/1000kcal

薬品:エンシュアリキット(アホット) 1.0mg/1000kcal

ピュアココア 3.8mg/100g

銅欠乏症の治療

高カロリー輸液の患者 硫酸銅(静注)

経腸栄養の患者 硫酸銅、エンシュアリキット

ココアによる銅欠乏症の治療

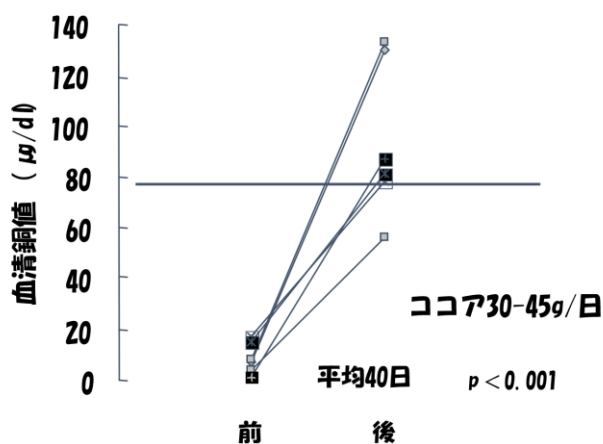
ピュアココア 一日45g/3×(銅1.71mg)

成人の1日銅必要量は、「日本人の食事摂取基準 2000年版」では、1.4-1.6mgであった。「日本人の食事摂取基準 2005年版」では、推奨量は0.7-0.8mgに減量となっている。その当時の経腸栄養剤では、食品のF2(エスエス製薬)が1000kcalあたり0.17mg、K-3S(キューピー)が0.25mg、メイバ

ランス C (明治乳業) が 0.1mg と食事摂取基準よりもかなり少ない量となっていた。薬品のエンシュアリキッドは 1000kcal あたり 1.0mg と食事摂取基準に合う量が入っており、銅欠乏症の治療に使用されることもあった。今回銅補充に利用したピュアココアは、100g あたり 3.8mg の銅を含有しており、1日 45g を使用したので、銅投与量は 1日あたり 1.71mg と十分な量になっている。その当時の銅欠乏症の治療については、高カロリー輸液の患者の場合、薬局で独自に硫酸銅を調剤して静注したり、経腸栄養の患者の場合は、同じく硫酸銅を経腸栄養剤に混ぜて注入したり、エンシュアリキッドを利用したりしていた。

次に、複数例でもピュアココアによる銅補充が可能か検討した。1998 年の第 243 回日本内科学会九州地方会で「長期経腸栄養患者の銅欠乏症に対する、ココアによる補充療法の検討」⁶⁾ を発表した。図 5 に示すように 6 例の血清銅値が $20\mu\text{g/dL}$ 以下とかなり低値な状態から、ピュアココアを 1日 30-45g 平均 40 日投与すると、このように全例血清銅値が上昇し、貧血や白血球減少も改善した。

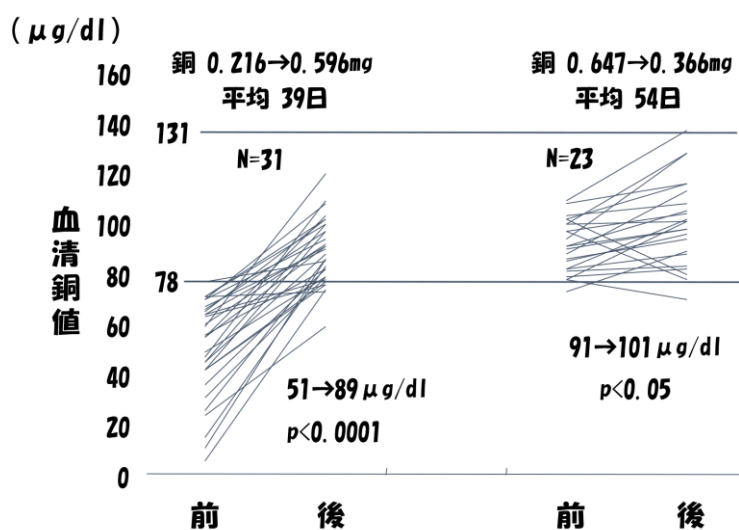
図 5. ココア補充療法による血清銅値の変化



日内会誌 1999

それから、1999年の第41回日本老年医学会学術集会で「長期経腸栄養患者の銅欠乏に対する、ココアによる銅補充及び維持療法の確立」⁷⁾を公表した。ピュアココアを用いて銅の1日投与量を検討した。これまでの症例では、ピュアココアを30gから45gを1日3回に分けて流動食に混ぜて投与していた。チューブがつまらないようにつまみを調整しないとイケなかったため、1日3回だと手間がかかるので回数を減らしてほしいと看護部からの要望があり、昼食時のみピュアココアの投与を行うことにした。そこで1日1回ピュアココア10gを流動食に混ぜて投与することになった。計31例に投与したが、図6に示すように全例で血清銅値が上昇し、平均51 μ g/dLから89 μ g/dLに上昇した。銅の1日投与量は0.216mgから0.596mgに増加していた。

図6. ピュアココアによる銅必要量の検討



以上のことから銅1日平均0.6mgの投与で銅の補充が可能と判明した。「日本人の食事摂取基準2000年版」では1日銅必要量が約1.5mgであったので、半分以下の量でよいことがわかった。「日本人の食事摂取基準2005年版」では1日銅推奨量が0.7-0.8mgになるが、それ以前に著者は予想したことにな

る。ピュアココアを 1 日 5g に減量すると 1 日銅投与量が 0.647mg から 0.366mg になるが、平均の血清銅値は $91\mu\text{g/dL}$ から $101\mu\text{g/dL}$ に上昇した。しかし、図 6 に示すように低下する症例も認められるので、1 日銅摂取量を 0.6mg は欲しいと結論した。

8. 銅と亜鉛の吸収における拮抗作用

「日本人の食事摂取基準 2000 年版」に、初めて必須微量元素の項目が掲載され、食品の栄養剤メーカーは、酵母を利用して微量元素強化の経腸栄養剤を開発してきた。著者らは「日本人の食事摂取基準 2000 年版」に準拠した経腸栄養剤 F2 α ⁸⁾ (エスエス製薬) や K4S⁹⁾ (キューピー) の検討を行い、銅とセレンの補充に関しては効果的で、かえって血清銅値が正常上限を越え、血清亜鉛値の上昇効果が弱いことがわかった。銅亜鉛比が 1 対 6 であったため、銅と亜鉛の拮抗作用の観点から銅含量を若干減らし、銅亜鉛比を 1 対 10 以上にすれば亜鉛の吸収に効果的ではないかと考えた。三つの栄養剤メーカーが製品化したが、それらの栄養剤の検討¹⁰⁾ では、血清銅値の維持には効果的であったものの、血清亜鉛値の上昇効果はなかった。原因として、栄養剤には亜鉛の吸収を抑制する成分として、銅以外にカルシウムや食物繊維などが含まれているからであると考えた。栄養補助飲料のブイクレス α ¹¹⁾ (ニュートリー) や亜鉛含量が多い胃潰瘍薬であるポラプレジンク (ゼリア新薬) などを栄養剤とは別に経腸栄養管理の患者に連日投与すると血清亜鉛値の上昇がみられたとの報告がある。著者らもポラプレジンクでの検討を行い、血清亜鉛値の上昇には効果的で、栄養剤とは別に亜鉛含量の多い製品を投与すればよいと結論した。

その後、酢酸亜鉛による亜鉛補充が頻繁になり、ポラプレジンクの 1 日亜鉛量 34mg に比べて酢酸亜鉛の 1 日亜鉛量が 50-150mg と高容量であるため、

銅欠乏が起こることが予想された。「亜鉛欠乏症の診療指針 2024」には以下のように記載されている。

亜鉛投与で銅欠乏をきたすことがある。亜鉛の長期大量経口投与は銅の腸管での吸収を阻害するのが原因である。銅欠乏により白血球減少も生じる。銅欠乏を来す亜鉛投与量は 1～3 歳で 8～24mg/日、成人では 110～200mg/日であり、投与期間は 1 カ月から 5 年であった。

銅欠乏発現時の血清銅値は $10\mu\text{g/dL}$ 未満の症例が多く、血清亜鉛値は $190\sim 250\mu\text{g/dL}$ の症例が多かった。これらのことから血清銅値 $20\sim 30\mu\text{g/dL}$ 以下、血清亜鉛値 $200\mu\text{g/dL}$ を超える場合には、銅欠乏に注意する必要がある。

銅欠乏症状・所見が見られた場合、亜鉛含有製剤を中止にしても血清銅値や貧血の改善に数カ月かかることがある。よって銅欠乏にはココアを小さじスプーン 1～2 杯/日投与してもよい（ココアは亜鉛も含有するが、亜鉛と銅の比は 7：3.8 と亜鉛に比べて銅が著しく多い）²⁾

9. 銅補充方法：ココア、高銅含有栄養補助飲料、サプリメント

著者がピュアココアを用いて算出した 1 日の銅投与量は 0.6mg である。ピュアココア 20g に銅は 0.76mg 含まれている。これまで経管栄養による銅欠乏症が多かったために味の影響は受けず、ピュアココアによる銅補充が頻繁に行われていた。よって「亜鉛欠乏症の診療指針 2024」でも銅補充にはココアを勧めている。しかし、亜鉛含有製剤投与による銅欠乏症の場合は、経口摂取を行っている症例が増えてきている。味が原因で、ココアを飲めない方々が出てきた。特に認知症の方は我慢して飲むことができないため、他の方法を検討した。

1) アルジネードウォーター：ネスレ株式会社

アルジネードウォーターの成分

- 1本125ml、100kcal
- たんぱく質 2.5g (アルギニン2.5g)
- 脂質 0
- 炭水化物 22.5g
- ナトリウム 0
- カリウム -
- リン 225mg
- 亜鉛 10.0mg
- 銅 1.0mg

ネスレから発売されている栄養補助飲料にアルジネードウォーターがある。表に示すように 1 本 125ml あたり、銅 1mg、亜鉛 10mg の含量である。ピュアココアによる銅必要量の検討で算出した銅 1 日投与量 0.6mg より多くなっている。そこでアルジネードウォーターの投与を試みることにした。

2025 年の第 30 回日本亜鉛栄養治療研究会学術集会で「亜鉛製剤投与による低銅血症に対する高銅含有栄養補助飲料の効果」を発表した。

【症例 1】 61 歳男性、肝硬変に対して前医にて酢酸亜鉛 100mg/日を開始。当院入院時：血清銅値 $60 \mu\text{g/dL}$ (正常範囲 66-130)、血清亜鉛値 $76 \mu\text{g/dL}$ (正常範囲 72-108)。1 か月後：血清銅値 $36 \mu\text{g/dL}$ へ低下、血清亜鉛値 $71 \mu\text{g/dL}$ に低下。アルジネードウォーターを 1 日 1 本 (銅 1mg/日) 投与開始し、1 か月後：血清銅値 $70 \mu\text{g/dL}$ に、血清亜鉛値 $78 \mu\text{g/dL}$ に改善。

【症例 2】 64 歳男性、基礎疾患に胆管癌術後、腸閉塞後。低亜鉛血症に対して前院にて、酢酸亜鉛 100mg/日開始。入院時：血清銅値 $66 \mu\text{g/dL}$ (正常範

困 66-130)、血清亜鉛値 $91\mu\text{g/dL}$ (正常範囲 72-108)。1 か月後：血清銅値 $58\mu\text{g/dL}$ とやや低下、血清亜鉛値 $125\mu\text{g/dL}$ に上昇したため酢酸亜鉛 50mg/日に減量した。2 か月後：血清銅値 $44\mu\text{g/dL}$ へ低下、血清亜鉛値 $80\mu\text{g/dL}$ へ。アルジネードウォーター1 本(銅 1mg)/日開始。1 か月後：血清銅値 $94\mu\text{g/dL}$ に改善、血清亜鉛値 $70\mu\text{g/dL}$ となった。

【症例 3】酢酸亜鉛を使用していないが、銅欠乏に対してアルジネードウォーターが著効した症例である。65 歳女性、基礎疾患に統合失調症、コロナ肺炎後、仙骨部褥瘡があり。低銅高亜鉛含有の補助飲料 2 本/日を摂取(亜鉛 24mg/日)。入院時：血清銅値 $10\mu\text{g/dL}$ (正常範囲 66-130)、血清亜鉛値 $87\mu\text{g/dL}$ (正常範囲 72-108)。経鼻経管からの流動食に加え、アルジネードウォーターを 1 本/日開始(銅 1mg/日)。3 週間後：血清銅値 $94\mu\text{g/dL}$ へ正常化、血清亜鉛値 $55\mu\text{g/dL}$ へ低下。酢酸亜鉛 100mg/日開始。2 か月後：血清銅値 $105\mu\text{g/dL}$ と維持。血清亜鉛値 $61\mu\text{g/dL}$ に上昇傾向となった。

2026 年の第 29 回日本病態栄養学会年次学術集会で発表予定の「亜鉛製剤投与による貧血を伴う重度の低銅血症の 2 例とその予防策について」における症例の経過。

症例 1 は、80 歳台男性、既往歴に脳出血後遺症あり。施設入所中、経口摂取は可能で、車椅子介助レベル。2023 年、尿路感染症で当院入院時の採血で血清銅値 $105\mu\text{g/dL}$ (正常範囲：66-130)、血清亜鉛値 $70\mu\text{g/dL}$ (正常範囲：72-108)、ヘモグロビン 12.9g/dL (正常範囲：13.7-16.8)であった。ポラプレジック(亜鉛量 34mg/日)を内服中であった。2025 年 8 月より食事摂取不良が続ぎ、9 月当院入院。入院時の採血で血清銅値 $7\mu\text{g/dL}$ 、血清亜鉛値 $62\mu\text{g/dL}$ 、ヘモグロビン 9.5g/dL と重度の低銅血症と貧血を認めた。ポラプレジックを

中止し、アルジネードウォーター1日1本(銅 1mg)の摂取を開始。2週間後血清銅値 $14\mu\text{g/dL}$ 、血清亜鉛値 $66\mu\text{g/dL}$ 、ヘモグロビン 8.7g/dL 、その2週後血清銅値 $37\mu\text{g/dL}$ 、血清亜鉛値 $48\mu\text{g/dL}$ 、ヘモグロビン 9.5g/dL 、その1か月後血清銅値 $50\mu\text{g/dL}$ 、血清亜鉛値 $31\mu\text{g/dL}$ 、ヘモグロビン 10.3g/dL 、その1か月後血清銅値 $57\mu\text{g/dL}$ 、血清亜鉛値 $30\mu\text{g/dL}$ 、ヘモグロビン 10.8g/dL と徐々に血清銅値の上昇と貧血の改善を認めた。

2) サプリメント

症例は未発表である。外来での60歳台の男性で、肝硬変のため酢酸亜鉛 100mg/日 を内服中であった。血清銅値 $59\mu\text{g/dL}$ 、血清亜鉛値 $67\mu\text{g/dL}$ と軽度低銅血症であったので、ココアの内服を勧めた。徐々に血清銅値が低下し4か月後 $16\mu\text{g/dL}$ 、血清亜鉛値 $86\mu\text{g/dL}$ とかなり血清銅値が低下した。実はココアは時々しか飲んでなかったため、毎日飲むように指導した。しかし飲みづらいとのことではなかなか摂取できず、1か月後血清銅値 $18\mu\text{g/dL}$ と変わらず、血清亜鉛値 $95\mu\text{g/dL}$ であったので、酢酸亜鉛を 50mg/日 へ減量。1か月後血清銅値 $28\mu\text{g/dL}$ と少し上昇した程度であった。ファンケルのサプリメント(銅 0.8mg/日)を内服開始。その結果1か月後血清銅値 $89\mu\text{g/dL}$ と正常化した。

FANCL 鉄&葉酸は栄養成分表示/1日2錠(482mg)当たりエネルギー： 1.1kcal 、たんぱく質： 0g 、脂質： 0.0075g 、炭水化物： 0.41g (糖質： 0.17g 、食物繊維： 0.23g)、食塩相当量： 0.04g 、鉄： 10.0mg 、銅： 0.8mg 、葉酸 $200\mu\text{g}$ 、ビタミンB12： $2.4\mu\text{g}$ 、ビタミンB6： 1.2mg となっている。1日量として銅が 0.8mg 含まれているので、著者がピュアココアで推測した銅投与量の 0.6mg を超えている。それで効果的だとわかった。

参照までに表5に他のサプリメントとの成分比較を示す。

表5. サプリメントの比較

サプリメント (会社名)	量(粒)	銅(mg)	亜鉛(mg)	鉄(mg)
鉄&葉酸 (ファンケル)	2	0.8	-	10
マルチビタミン&ミネラル (ネイチャーメイド)	2	0.6	6	4
グミサプリマルチミネラル (UHA)	2	0.8	6	6.8
マルチミネラル (DHC)	3	0.6	6	7.5
葉酸&銅(ワカサプリ)	1	1.5	15	-

3) 新しい製剤の開発

2026年の第41回日本栄養治療学会学術集会で「銅欠乏に対する銅補充方法。

1日銅投与量とより良い味や量の製品開発の提案」を発表する予定である。

1.目的：銅欠乏に対する銅補充については、ココアや高銅含有栄養補助飲料を使用することが多い。最近では亜鉛欠乏に対する経口での亜鉛含有製剤投与による銅欠乏が主流となっている。経管栄養の場合は使用し易いが、経口からの場合は味の好みや量について考えると、ココアや現有の高銅含有栄養補助飲料(125ml/本)は飲みづらいことがある。今回、我々がこれまで検討してきた知見から適切な1日銅投与量を提示し、食品メーカーにより良い味や量の製品開発を提案したい。

2.方法：①ピュアココアを用いた1日銅投与量(日老医誌2000)。②高銅含有栄養補助飲料テゾンによる1日銅投与量(Biomed Res Trace Elements 2008)。

③経管栄養による 1 日銅投与量 (JJPEN 2002、栄養評価と治療 2004)。④高銅含有栄養補助飲料アルジネードウォーターによる 1 日銅投与量。①-④を元に 1 日銅投与量を推定した。

3.結果：①経管栄養患者 31 例に対して、ピュアココア 10g(銅 0.38mg)と流動食で銅 0.6mg/日を 40 日間投与すると、低銅血症が正常範囲まで上昇した。

②テゾン(銅 0.6mg/1 本)を 2 例の低銅血症の経管栄養患者に 3 カ月間投与。2 例とも重度の低銅血症が正常範囲まで改善した。③銅含量 1.6mg/1000kcal の 2 種の流動食の検討では、血清銅が正常上限を超えてきた。銅含量 0.6-1.0mg/1000kcal の 3 種の流動食の検討では、血清銅値は正常範囲を維持できた。④アルジネードウォーター(銅 1mg/1 本)を 3 例の症例に 1 カ月間投与。3 症例とも低銅血症から正常範囲に改善した。

4.結論：我々の検討から、日本人の食事摂取基準での 1 日銅推奨量 (男性 0.9mg、女性 0.7mg) と同程度の 0.6-1.0mg/日で銅補充は可能と思われた。その銅含有量でより良い味や少量(10-50ml 程度)の高銅含有栄養補助飲料の開発を提案したい。

編集後記

以上のように、著者は 1998 年に銅欠乏症を初めて経験して以来、現在にいたるまで銅欠乏症に取り組み続けている。その当時なら「経腸 (静脈) 栄養管理の貧血は銅欠乏を疑え！」であったが、現在なら「亜鉛含有製剤投与の貧血は銅欠乏を疑え！」に変わってきた。この冊子を利用して、亜鉛含有製剤による銅欠乏症の予防に少しでも役に立てることを期待する。

参考文献：

- 1) Prasad AS, James AH, Manucher N: Syndrome of iron deficiency anemia, hepatosplenomegaly hypogonadism, dwarfism and geophagia. Am J Med31:532, 1961
- 2) 脇野修ら：日本臨床栄養学会雑誌 46,225-288,2024
- 3) 岡田正：医学のあゆみ 92：436-442, 1975
- 4) Cordano A, et al：Copper deficiency in infancy. Pediatrics 34：324, 1964
- 5) 湧上聖：ココアの投与により改善した、銅欠乏に伴う貧血及び好中球減少症の一例. 内科 83：992-993, 1999
- 6) 湧上聖：長期経腸栄養患者の銅欠乏症に対する、ココアによる銅補充療法の検討. 日内会誌 88:158-160, 1999
- 7) 湧上聖：長期経腸栄養患者の銅欠乏に対する、ココアによる銅補充及び維持療法の検討. 日本老年医学会雑誌 37:304-308, 2000
- 8) 湧上聖：経腸栄養施行患者の微量元素欠乏に対する、富微量元素流動食 F2 α (エフツーアルファ) の効果. 輸液栄養(JJPEN) 24(3):165-172, 2002
- 9) 湧上聖：富微量元素流動食ジャネフ K-4S (ケイフォーエス) の長期経腸栄養施行患者に伴う、微量元素欠乏に対する効果. 輸液栄養(JJPEN) 24(7):391-397, 2002
- 10) 湧上聖：銅亜鉛含量比を考慮した経腸流動食の検討. 栄養評価と治療 21(6): 25-28, 2004
- 11) 東口高志：微量栄養素補助飲料による創傷治癒促進の試み. 日本臨床栄

養学会雑誌 23 : 27-32, 2002

協力者

宜野湾記念病院

管理栄養士：小橋川尚子、兒玉遼子、田島千亜紀、仲田彩香、宮城奈々、比嘉茉莉乃

薬剤師：湧上愛

済生会和歌山病院

消化器内科：川口雅功

管理栄養士：谷山優佳、土井麻緒

最後に、宜野湾記念病院のホームページに掲載の許可をいただいた理事長の末永正機先生に感謝の意を表します。

著者略歴

1992年3月 琉球大学医学部医学科卒業

2000年1月 博士号取得

1992年6月 琉球大学医学部附属病院・研修医

1994年5月 与那原中央病院・内科

1996年6月 琉球大学医学部第三内科・医員

1997年9月 ちゅうざん病院・内科、リハビリテーション科

2001年5月 沖縄メディカル病院・循環器科、リハビリテーション科

2002年8月 西日本病院・循環器科

2003年2月 沖縄メディカル病院・循環器科、リハビリテーション科

2004年4月 ちゅうざん病院・副院長

2007年10月 室谷病院・内科、リハビリテーション科

2008年4月 北中城若松病院・内科、リハビリテーション科

2008年10月 宜野湾記念病院・内科、リハビリテーション科

2012年7月 宜野湾記念病院・院長

現在に至る

所属学会

日本リハビリテーション医学会・専門医、指導医

日本微量元素学会・代議員

日本亜鉛栄養治療研究会・世話人

日本栄養治療学会・評議員