

氏名	守作美咲
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	乙第581号
学位授与の日付	2023年9月21日
学位論文題名	Correlation between serum albumin and serum zinc in malignant lymphoma 「悪性リンパ腫における血清アルブミン値と血清亜鉛値の相関」 Fujita Medical Journal. 2022;8:59-64
指導教授	山田成樹
論文審査委員	主査 教授 井澤英夫 副査 教授 富田章裕 教授 河田健司

論文内容の要旨

【緒言】

亜鉛は、生体内の200以上の酵素に含有される必須微量元素であり、免疫機能に重要な役割を果たしている。亜鉛欠乏と疾患や栄養状態との関連が報告されているが、悪性リンパ腫において、亜鉛の欠乏状態や末梢血関連因子および栄養指標との相関は明らかとなっていない。これらを明らかとすることは、悪性リンパ腫における亜鉛の補充によって、関連因子の回復をもたらし得るかどうかを検討する予備調査として、臨床上重要であると考えられた。

【目的】

悪性リンパ腫における血清亜鉛値の欠乏状態や血清亜鉛値と相関する因子を明らかにする。

【対象】

2011年4月から2019年3月に藤田医科大学病院にて、初発の悪性リンパ腫と診断された患者のうち、初回化学療法前に血清亜鉛値の測定がある患者。

【方法】

年齢、性別、performance status、病型、身長、体重、末梢血検査値(白血球数、ヘモグロビン(Hb)値、総リンパ球数(TLC)、リンパ球サブセット(CD3+、CD4+、CD8+、CD20+リンパ球数)、血清亜鉛値、血清アルブミン(Alb)値)を後方視的に調査し、栄養指標としてグラスゴー予後スコア(GPS)、好中球/リンパ球比(NLR)、血小板/リンパ球比(PLR)、予後推定栄養指数(PNI)、Controlling Nutritional Status (CONUT)を算出した。血清亜鉛値 $60 \mu\text{g/dL}$ 未満の「欠乏群」と $60 \mu\text{g/dL}$ 以上の「潜在的欠乏及び正常群」の2群に分け、各因子について2群間で比較した。これらの因子と血清亜鉛値についてスピアマンの順位相関係数を算出、相関係数 $r_s > 0.2$ を相関ありとした。また、血清亜鉛値に影響する因子の特定のため、年齢、Alb値、Hb値、NLRを説明変数として線形重回帰分析を行った。p値 < 0.05 を有意差ありとした。

【結果】

対象は77例、欠乏群が20例(26%)、潜在的欠乏及び正常群が57例(74%)であった。年齢中央値は全体68(59-77)歳、欠乏群73(59-78)歳、潜在的欠乏及び正常群67(59-76)歳であった。血清亜鉛値中央値は全体 $65(59-75) \mu\text{g/dL}$ 、欠乏群 $51(43-57) \mu\text{g/dL}$ 、潜在的欠乏及び正常群 $70(63-77) \mu\text{g/dL}$ であった。2群比較において欠乏群では、潜在的欠乏及び正常群に比較し、Hb値、Alb値、PNIは有意に低値、GPS、NLR、CONUTは有意に高値であった。血清亜鉛値とTLC、Hb値、CD3+、CD8+リンパ球数、Alb値、PNIは有意な正の相関があり、GPS、NLR、CONUTでは有意な負の相関が認められた。線形重回帰分析の結果、Alb値のみが血清亜鉛値に対する有意な影響因子として検出された(p=0.0024、推定回帰係数9.51、調整済み決定係数0.28)。

【考察】

血清亜鉛値はAlb値、TLC、CD3+、CD8+リンパ球数およびPNIと正の相関があり、線形重回帰分析の結果、Alb値のみが有意な影響因子として検出された。血清亜鉛値とAlb値の相関は、Albの減少により、蛋白質と結合した亜鉛が減少した可能性や、亜鉛の摂取不足、低Alb血症による亜鉛の尿中排泄量の増加も寄与していると考えられる。既報より高齢者では亜鉛欠乏をきたすが、本研究では重回帰分析により、Alb値のみが血清亜鉛値に影響を与える独立した因子であった。

【結語】

初診時における栄養状態の不良は、悪性リンパ腫の亜鉛欠乏に影響している可能性が示唆された。少数例での検討であり、さらなる症例集積が必要である。

論文審査結果の要旨

悪性リンパ腫患者では化学療法による免疫抑制状態の遷延が認められ、長期的に感染症に注意を要する。必須微量元素の一つである亜鉛は、免疫機能に重要な役割を果たし、高齢健常人において亜鉛の補充によりTリンパ球が増加するという報告もある。また、亜鉛欠乏は疾患や低栄養との関連について報告があるが、悪性リンパ腫においては、亜鉛の欠乏状態や末梢血関連因子および栄養指標との相関は明らかとなっていない。

本研究は、悪性リンパ腫における亜鉛の欠乏状況を調査し関連因子を明らかにすることで、補充の意義について検討する予備調査として行われた。初回化学療法前に血清亜鉛値の測定がある初発悪性リンパ腫患者77例を対象に、亜鉛欠乏状況や末梢血関連因子および栄養指標との相関を後方視的に検討した。約85%の患者で亜鉛欠乏を認め、血清アルブミン値やヘモグロビン値、総リンパ球数やTリンパ球等の指標に相関を認めた。

本研究により、悪性リンパ腫の多くの患者で亜鉛補充の余地があり、低亜鉛血症の是正により、これらの指標の回復又は更なる増悪の回避に寄与する可能性が示唆された。悪性リンパ腫の化学療法治療中から治療後における亜鉛の適切な管理が化学療法による副作用の軽減に寄与できる可能性が示唆されることから本研究は臨床的意義が大きい。以上より本論文は医学博士の学位に相応しい内容であると判断した。