

高齢者における乾燥皮膚の誘発要因とフレイルに関する研究

2019

出口 昌孝

Inducing factor of dry skin and frailty in elderly people

2019

Masataka Deguchi

目次

緒言	1
第 1 章. 高齢者における処方内容と角層水分量及び歩行速度との関連	3
緒言	3
方法	4
結果	6
考察	8
小括	12
第 2 章. 高齢者における乾燥皮膚に対する亜鉛補充療法の有用性	19
緒言	19
方法	20
結果	21
考察	22
小括	25
第 3 章. 高齢血液透析患者における掻痒と血中金属濃度の関連	31
緒言	31
方法	32
結果	34
考察	35
小括	37
結語	43
謝辞	44
英文要旨	45
引用文献	48

緒言

本邦は、総人口に占める 65 歳以上人口の割合は 28.1%¹となり、これまでに経験のない少子高齢化の渦中にある。高齢者人口の増加に伴い、介護予防が大きな課題となる中、フレイルという概念が注目されている。フレイルは、厚生労働省研究班の報告書では「加齢と共に、心身の活力（運動機能や認知機能等）が低下し、複数の慢性疾患の併存などの影響もあり、生活機能が障害され、心身の脆弱化が出現した状態であるが、一方で適切な介入・支援により、生活機能の維持向上が可能な状態像」とされており²、これは健康な状態と要支援・要介護状態の間を意味している。即ち、多くの高齢者はフレイルを経て要支援・要介護状態に進むと考えられるが、フレイルの段階で適切な介入を行えば、高齢者が要介護状態に陥ることを低減させることが可能となると考えられる。

このように地域住民の高齢化が進む中で薬局薬剤師には、高齢者の健康延伸の実現に向けた支援に対する期待が一層高まっている。地域の薬局では、患者との関わりが数年以上の長期間に亘るといった特徴がある。そのような環境下において、薬局薬剤師は、多病ゆえの多剤併用（ポリファーマシー）への対応、経時的な日常生活動作（Activities of Daily Living：ADL）の低下、また薬局で高齢者がしばしば訴える不眠や便秘、掻痒などの自覚症状への対応など、患者の状態や訴えに応じたきめ細かい対応を行うことが必要である。

薬局薬剤師は、薬効及び副作用の評価を目的として、様々なフィジカルアセスメントを実施している。しかし、薬局及び在宅の環境においては、侵襲を伴う介入は実施できないなど、可能な業務に制限がある。一方で、皮膚の状態を見ることは、侵襲を伴わず、薬局及び在宅においても実施できる一つのフィジカルアセスメントであると考えられる。そこで皮膚に着目すると、皮膚の脆弱化に伴う、慢性的な掻痒、裂傷、褥瘡などが問題となっている。これらはいずれも、乾燥皮膚が発端とされており、その対応として保湿剤の使用が推奨されている³。そこで我々は、保険薬局の薬剤師が高齢患者に対応する際に多くみ

られる乾燥皮膚に伴う症状軽減に向けた介入方法と介入の意義を探るため、乾燥皮膚の発現とその要因について探求することとした。

薬局薬剤師が、高齢者の健康延伸に関与する適切な介入方法を探るため、第1章では、薬局薬剤師がその変化を認識しやすく、また非侵襲的な測定が可能である服薬剤数と乾燥皮膚及び、身体的フレイルの指標の一つである歩行速度⁴との関連について検討した。

先行研究では、乾燥皮膚が身体的フレイルの指標の一つである体重減少と関連する可能性があることが示唆されている⁵。そこで、高齢者における乾燥皮膚の誘発要因を探るため、第2章では高齢者に対する亜鉛補充療法の皮膚に対する有用性を、第3章では高齢者と類似した乾燥皮膚を伴う掻痒が特徴的にみられる血液透析患者の血中金属濃度と乾燥皮膚の関連について検討した。

以下、一連の研究について詳述する。

第1章. 高齢者における処方内容と角層水分量及び歩行速度との関連

緒言

本邦における急速な高齢化に伴い、高血圧症や糖尿病、脂質異常症などの慢性疾患が増加し、複数の疾患が併存している事例が多くみられ、その結果、ポリファーマシーに陥っている例が多い⁶。ポリファーマシーの問題点として、服薬コンプライアンスの悪化や医療費の増大⁷に留まらず、5剤以上の服薬で転倒リスクが高まり⁸、6剤以上服薬している患者では薬物有害事象が増加することが報告されている⁹。

近年、ポリファーマシーと同様に、高齢者の問題の一つとして、Friedらによりフレイルの概念が提唱され、病態生理のみならず、診断から介護予防まで、幅広い観点からその重要性が注目されている¹⁰。Friedらは、フレイルの表現型として、1) 体重減少、2) 疲労感、3) 活動量低下、4) 緩慢さ（歩行速度低下）、5) 虚弱（握力低下）の5項目を提示し、このうち3項目以上にあてはまる場合はフレイルであると定義した⁴。2017年に報告されたアメリカにおける大規模コホート研究では、フレイルのリスクが、服薬剤数が0～3剤の患者と比較して、4～6剤の患者では約2倍、7剤以上の患者では約6倍に上昇していることが明らかになった¹¹。また他の研究では、フレイルの5つの表現型のうち、緩慢さの指標である歩行速度低下は、転倒骨折との関連性が報告されている^{12,13,14,15}。本邦において転倒骨折は、高齢者が要支援・要介護状態に陥る主要な要因の一つであり¹⁶、介護予防の観点からも重要な項目である。我々薬局薬剤師は、患者と長期に亘り継続的に関わりを持つため、歩行速度低下をはじめとした患者の変化を認識しやすい。従って、薬局薬剤師が患者の歩行速度に注意し、フレイルに近づきつつある患者を発見することは、患者の健康延伸に繋がる一つの方策となると考えられる。

我々は服薬指導を行う中で、高齢患者において皮膚の掻痒の訴えが多い傾向を見出した。慢性掻痒は、多くの高齢患者に共通する問題であり、乾燥皮膚が要因の一つであることが知られている¹⁷。また、先行研究では低 Body Mass Index (BMI) と乾燥皮膚との関連性が明らかになっており⁵、乾燥皮膚がフレイルの指標の一つである体重減少と関連する可能性がある。そこで我々は、皮膚と歩行速度の相関性に着目した。皮膚の状態を観察することは、薬局でも侵襲を伴わず簡便に実施できるフィジカルチェックの一つである。さらに、乾燥皮膚の指標である角層水分量を簡便に測定できる機器も普及しつつある¹⁸。薬局薬剤師が高齢患者の服薬状況や歩行の様子、皮膚の状態をよく観察し、適切な介入を行うことは、患者の健康を向上させる一助となり、服薬指導だけに留まらない、薬局薬剤師の新たな職能の拡大に繋がると考えられる。加えて歩行速度と角層水分量の間に関連を見出すことができれば、皮膚の状態を観察することを通じた簡便なフレイルの評価方法の開発に繋がれる可能性がある。本研究の目的は、転倒骨折の回避など、生活の質 (quality of life : QOL) を高める介入方法を検討するため、保険薬局において薬局薬剤師が、フレイルのリスクが高い高齢患者をスクリーニングする方法を探ることである。

方法

対象

2016年11月から2018年4月に、はあと薬局在宅センター（三重県松阪市、以下当薬局）に来局した、5剤以上の内服薬を定期的に服薬している65歳以上の患者31例を対象とした。除外例は、歩行障害のある患者とした。対象者には文書による説明と同意の取得を行った。なお本研究は、鈴鹿医療科学大学臨床研究倫理審査委員会にて承認されている。

（承認番号 274 2016 年 9 月 5 日）

測定項目

1) 歩行速度

当薬局の屋内待合室にて、それぞれの患者が通常歩いている速度で直線 5 m の歩行に要した時間を測定し、歩行速度 (m/s) を算出した。同時に身長 (cm)、体重 (kg)、大腿周囲径 (cm) を測定し、BMI を以下の式から算出した。

$$\text{BMI} = \text{体重 (kg)} / [\text{身長 (m)}]^2$$

2) 角層水分量

前腕部の角層水分量を、携帯型皮膚水分計 HP10-N (Courage+Khazaka 社：ドイツ) で非侵襲的に測定した。本水分計は、静電容量法と呼ばれる方法を用い、角層水分量を静電容量に応じて 0 a.u. から 99 a.u. の相対値で示すものであり、皮膚に含有される水分量が多いほど、その数値は大きくなる (a.u. : 任意単位)。角層水分量を測定する際には、当薬局待合室等の、外気から独立した室内で、発汗の影響を取り除くためエアーコンディショナーにより室温を常温 (15 °C ~ 25 °C) の範囲内に保ち、前腕部を衣服から露出した状態で約 15 分間静置させた後に、測定を 3 回行い、その平均値を算出した。

3) 服薬剤数及び処方内容

服薬剤数は、歩行速度及び角層水分量を測定した時点での、当薬局で調剤している剤数と、薬剤師がお薬手帳などで確認した、他の医療機関で処方されている剤数を合算した。患者が服薬している薬剤の日本標準商品分類番号中の薬効分類番号¹⁹⁾に基づき、薬効群ごとの服薬者数を集計し、その割合を解析した。

対象者は、本邦でフレイルの診断に使用されている J-CHS 基準に基づき、歩行速度が 1.0 m/s 以上の高歩行速度群と、1.0 m/s 未満の低歩行速度群に分け、各群間の年齢、服薬剤数、角層水分量、大腿周囲径及び BMI を比較解析した。

各患者に対する処方内容を集計し、続いて、高歩行速度及び低歩行速度群間における患者数の割合の差を分析した。さらに、患者数の割合に差がみられる薬効分類に属する医

薬品の、服薬及び非服薬群間での歩行速度の差を分析した。

統計解析

目的変数の傾向スコアを、他の 7 つの変数を使用して多変量ロジスティックモデルに基づき算出した。量的変数（年齢、服薬剤数、角層水分量、身長、体重、BMI、大腿周囲径）について、各カットオフ値を ROC 曲線分析によって設定した。

高歩行速度及び低歩行速度群間における変数の差を Mann Whitney の U 検定及び Fisher の正確確率検定にて解析した。その後、服薬剤数と歩行速度の相関を Spearman の相関係数にて解析した。すべての統計解析は、EZR（自治医科大学附属さいたま医療センター、埼玉県）を用いて行った²⁰。有意水準は $p < 0.05$ とした。

ヒートマップ解析

Microsoft Excel のワークシートを用い、縦軸に患者、横軸に薬効分類番号を置き、各患者が服薬している薬剤の薬効分類番号のセルを着色してヒートマップを作成した。それらを各患者の歩行速度及び角層水分量順にソートすることで、処方内容との関連を視覚的に検討した。

結果

対象及び測定結果

対象は 31 例（男性 13 例、女性 18 例、79.00 [65.00-89.00] 歳）であった。高歩行速度及び低歩行速度群間の比較の結果、服薬剤数は低歩行速度群において有意に多いことが示された（Table 1）。

歩行速度低下に影響する服薬剤数のカットオフ値について ROC 解析を行ったところ、

9 剤がカットオフ値として定義された。そこで、服薬剤数が 9 剤以上に対する交絡因子を考慮した傾向スコアを算出し、多変量ロジスティック回帰分析を行った。目的変数を歩行速度低下、説明変数を服薬剤数が 9 剤以上及び傾向スコアとして多変量ロジスティック回帰分析を行ったところ、服薬剤数が 9 剤以上と歩行速度低下有りとの間に有意な関連性が認められた ($p=0.0221$)。さらに服薬剤数と歩行速度の間には負の相関がみられた (Figure 1)。

歩行速度と処方内容の関連

各薬効分類番号に該当する薬剤を服用している患者の割合を解析した結果、117. 精神神経用剤、217. 血管拡張剤、333. 血液凝固阻止剤において低歩行速度群の割合が高い傾向が示され (Table 2)、我々はその中で、特に服用している患者の数が多い 217. 血管拡張剤に着目した。

薬効分類番号において 217. 血管拡張剤に分類される薬剤は、主にアムロジピン、ニフェジピン、ベニジピンなどのカルシウム拮抗薬 (Calcium Channel Blocker : CCB) と硝酸剤である。また、CCB の中でもシルニジピンは、214. 血圧降下剤に分類される。そこで、217. 血管拡張剤と 214. 血圧降下剤を、CCB とそれ以外に分けて、それぞれ服用している患者数を集計した。その結果、高歩行速度群では CCB を服用している患者の割合は 37.50% (6 例) であったのに対し、低歩行速度群では 86.67% (13 例) と、高歩行速度群と比較して有意に高い結果が示された ($p = 0.009$)。また、CCB の服薬群と非服薬群の歩行速度を解析したところ、服薬群の歩行速度は非服薬群よりも有意に遅いことが示された (Table 3)。患者が服用している CCB を成分別に集計したところ、アムロジピンが 16 例、ニフェジピンが 2 例、ベニジピン、シルニジピンが各 1 例であった。

ヒートマップ解析

本研究では、各薬効分類番号に属する薬剤を服薬している患者数が 6 例 (患者数の平

均値)以上の部分に注目して、視覚的検討を行った。歩行速度に着目してヒートマップを作成すると、217. 血管拡張剤の他、232. 消化性潰瘍剤及び 333. 血液凝固阻止剤では、歩行速度が低いほど服薬している患者が多い傾向がみられた (Figure 2)。角層水分量に着目すると、それぞれの薬効分類番号では顕著な傾向はみられなかったものの、234. 制酸剤、235. 下剤、浣腸剤を合わせた 9 例に着目すると、服薬している患者は角層水分量が低い傾向がみられた (Figure 3)。

本邦では主に緩下剤として使用される酸化マグネシウム製剤は、234. 制酸剤に分類されている。本研究において各患者が服薬している 234. 制酸剤に該当する薬剤の内容の詳細を調査したところ、すべて便秘症に対して処方された酸化マグネシウム製剤であった。そこで、酸化マグネシウム、センノシド、ピコスルファートナトリウムの 3 剤を、本研究における便秘薬と定義し、対象を便秘薬の服薬群と非服薬群に分類した。その結果、角層水分量、BMI、服薬剤数、年齢は服薬群において 29.67 [17.00 - 33.67] a.u.、20.69 [16.44 - 27.21] kg/m²、8.00 [5.00 - 11.00] 剤、82.00 [70.00 - 89.00] 歳、非服薬群では 34.17 [22.67 - 49.67] a.u.、24.05 [18.36 - 27.99] kg/m²、7.00 [5.00 - 19.00] 剤、77.00 [65.00 - 86.00] 歳であり、統計解析の結果、角層水分量及び BMI は服薬群において有意に低値であった (Table 4)。

考察

歩行速度低下は、転倒骨折との関連性が報告されており^{12,13,14,15}、高齢者が要支援・要介護状態に陥るきっかけの一つとなり得ると考えられる。即ち、薬局薬剤師をはじめとした医療介護に関わる多職種が、高齢患者における歩行速度低下を早期に発見し、それぞれの職域において適切な介入を行うことで、患者が要支援・要介護に陥ることを低減させ、QOL の向上、医療費の抑制に繋げられる可能性がある。

統計解析の結果、歩行速度と服薬剤数との間に負の相関が示された。次いで、処方内容を解析した結果、CCBを服薬している患者は歩行速度が低下していることが示唆された。国内外における高血圧治療管理のための大規模臨床試験やガイドラインでは、CCBはその優れた降圧効果と安全性から、高血圧治療の第一選択薬として位置づけられており^{21,22,23,24,25,26,27}、優れた臓器血流保持効果を有し、臓器機能障害の症例に適しているため、高齢者にも広く使用されている²⁷。

CCBの服用と歩行速度への影響を関連付ける要因として、まず、CCBの副作用の一つである浮腫の影響が考えられた²⁸。CCBによる浮腫は、CCBの末梢動脈における血管拡張作用が静脈での作用に比べて強いため、細静脈が拡張する事なく細動脈のみが拡張し、毛細血管における血液の流出よりも流入が増加することによって毛細血管の内圧が上昇することにより、体液の溢出が生じて発現すると考えられている²⁹。下肢に浮腫が発現していると関節可動域が小さくなるとの報告があり^{30,31}、その結果、歩行速度が低下することが考えられた。このことは、患者の浮腫の訴えと相関した。

カルシウムイオンが細胞内に動員され、収縮反応を活性化することによって筋収縮は起きる。血管などの平滑筋では、主に細胞外液カルシウムイオンがカルシウムチャンネルより細胞内に流入することにより細胞内カルシウム濃度が上昇し、筋収縮が起きる。一方、歩行速度に関連すると考えられる骨格筋においては、カルシウムの供給はすべて筋小胞体に由来することが知られている。骨格筋細胞が興奮した際には細胞外からのカルシウムイオン流入も生じるが、様々な手段でカルシウムイオン流入を阻止してもカルシウムイオン動員、筋収縮は正常に起きることが報告されている^{32,33,34}。一方、*in vitro*においてマウスのヒラメ筋及び長趾伸筋に連続刺激を与えた実験では、カルシウムイオンが存在しない条件下で筋肉の疲労が顕著に増加した³⁵。CCBは、高血圧症や心血管疾患など慢性疾患の治療に用いられる薬剤であり、長期に亘り服用されることが一般的である。骨格筋へのカルシウムイオンの流入経路の一つである電位依存性カルシウムチャンネルを長期間遮断するこ

とにより、筋肉の疲労が筋収縮に影響し、そのことにより歩行速度が低下している可能性が考えられた。

本研究の結果は、ポリファーマシーがフレイルの発現の有意な危険因子である可能性を示した最近の研究結果と類似している³⁶。健常成人を対象とした先行研究では、歩行速度と年齢、身長、下肢筋の筋力との間に関連があることが報告されている^{37,38}。本研究においては、歩行速度と身長、下肢筋の筋力と関連する大腿周囲径には関連性がみられなかった。先行研究の対象者が20歳以上であるのに対し、本研究の対象者は65歳以上であり、患者背景が異なっていることも影響している可能性がある。

Hackettらは、歩行速度が低下している高齢者では認知症のリスクが高まっていることを報告している³⁹。本研究では対象者に認知症の患者は含まれていなかったため、歩行速度と認知症の関連については検討していない。しかし認知症は、高齢者が要支援・要介護状態に陥る最も大きな要因であり¹⁶、歩行速度に着目することの重要性は一層増していると考えられる。

ヒートマップ解析では、217. 血管拡張剤の他、232. 消化性潰瘍剤及び 333. 血液凝固阻止剤では、歩行速度が低いほど服薬している患者が多い傾向がみられた。CCBや血液凝固阻止剤を服用している患者の一部は心血管疾患に罹患している。心血管疾患患者ではフレイルのリスクが2.7～4.1倍増加しており、またベースライン時にフレイルでなくても、3年以上の追跡期間でフレイルとなるリスクが1.5倍高まることが報告されている⁴⁰。以上のことから、CCB及び血液凝固阻止剤を服用している患者の一部は、心血管疾患の影響によりフレイルに陥っており、歩行速度が低下していることが考えられた。

本研究の結果、服薬剤数と角層水分量の間に関連性はみられなかったが、便秘薬を服用している患者では角層水分量が低下していることが示された。本研究における便秘薬のうち、センノシドに着目すると、先行基礎研究においてセンナを反復投与したマウスでは、皮膚のランゲルハンス細胞が減少すると共に、皮膚バリア機能が低下し、角層水分量の低

下がみられたことが報告されている^{41,42}。皮膚バリア機能の低下により水分保持能が減弱し、角層水分量の低下が導かれることは既知の事実である。また、酸化マグネシウムは、腸内において重炭酸塩となり、腸内の浸透圧を高めて腸内腔へ水分を引き寄せ、腸内容物を軟化、膨張させ、腸管に拡張刺激を与え、排便を促し、緩下剤としての作用を発揮する⁴³。ピコスルファートナトリウムは、腸内細菌叢にてアシルスルファターゼにより加水分解され活性型のジフェノール体となり、その腸管蠕動亢進作用及び大腸での水分再吸収抑制作用によって瀉下作用を示す⁴⁴。これら 2 剤では、その薬理作用によって腸管での水分再吸収を低下させることにより、体内の水分量を減少させることが、角層水分量の低下を引き起こす要因となると考えられた。このように、薬理作用や考えられる要因は異なるものの、便秘薬の服用が角層水分量の低下を引き起こし、乾燥皮膚を発現させる一つの要因となる可能性が考えられた。

また、便秘薬を服用している患者では BMI が低下していることが示された。フレイルの表現型の一つに、体重減少が挙げられている⁴。本研究では、体重は単一の時点で測定したのみであるため、各患者の体重が減少傾向にあるか否かは不明である。しかし、今後さらにデータを追加して研究を継続し、便秘薬の服用と体重減少との関連性をさらに精査することで、要支援・要介護リスクの高い患者を見出す新たな方法の開発に繋がる可能性がある。

本研究では、対象が服用している下剤が 3 種類と限定されていた。これら 3 剤は、いずれも薬価収載されて以降数十年が経過した薬剤であるのに対し、近年、クロライドチャネルアクチベーターであるルビプロストン、胆汁酸トランスポーター阻害剤であるエロビキシバット水和物、グアニル酸シクラーゼ C 受容体作動薬であるリナクロチドなど、新しい作用機序を有する下剤が多く開発されている。また、ポリエチレングリコール及びラクツロースのように、古くから便秘症に対する効果は認められていたものの、これまで保険適応の無かった薬剤について、新たに慢性便秘症の保険適応が加わり、便秘症治療の新た

な選択肢となった薬剤もある。しかし、センノシド、酸化マグネシウム、ピコスルファートナトリウムの 3 剤は、新規の下剤が多数上市されている現在でも、多くの患者に広く一般的に使用されており、これら 3 剤について議論を深めることは、臨床上大きな意義があると考えられる。また、新しく上市された下剤についても、腸管での水分の分泌促進及び再吸収抑制作用を持つものが多い。従って、本研究で見出された便秘薬と角層水分量及び BMI との関連について、新しく開発された薬剤についてもより深く検討することが必要であると考えられる。

高齢者は、多剤併用や薬物代謝及び排泄能低下を背景として薬物有害作用が発現しやすく⁶、体内水分量の減少、尿濃縮力の低下、水分摂取の不足などにより、体液不足の状況に陥りやすいことから⁴⁵、若年層では安全に使用できる便秘薬でも、脱水などの有害事象が発現する可能性がある。

近年、世界的にポリファーマシーに関する報告が多数なされており、その中には、服薬剤数増加に伴う転倒⁸及び薬物有害事象の増加⁹の他、死亡率の上昇⁴⁶、薬物相互作用の増加⁴⁷など、服薬剤数増加が患者に及ぼす悪影響についての報告が多い。一方、本研究において我々が高齢患者に対する処方内容に言及したことは、服薬剤数だけでなく薬剤の種類にも注意すべき可能性を拓いたと考えられた。

小括

本研究では、歩行速度が低下している患者では CCB を服用している割合が高いことが示され、また、便秘薬を服用している患者での乾燥皮膚の発現が示唆された。先行研究では低 BMI と乾燥皮膚との関連性が明らかになっており⁵、乾燥皮膚がフレイルの指標の一つである体重減少と関連する可能性がある。以上のことから、服薬剤数のみでなく、処方内容がフレイルのリスクが高まっている患者を見出す一つの指標になり得ることが示唆さ

れた。

次いで我々は、高齢者の乾燥皮膚に関する検討をさらに深めるため、Aクリニック及びB病院と協力して、高齢患者を対象として乾燥皮膚に対する亜鉛補充療法についての検討及び、血液透析患者を対象として角層水分量、経表皮水分喪失量 (transepidermal water loss : TEWL) と血中金属の関連についての検討を行った。

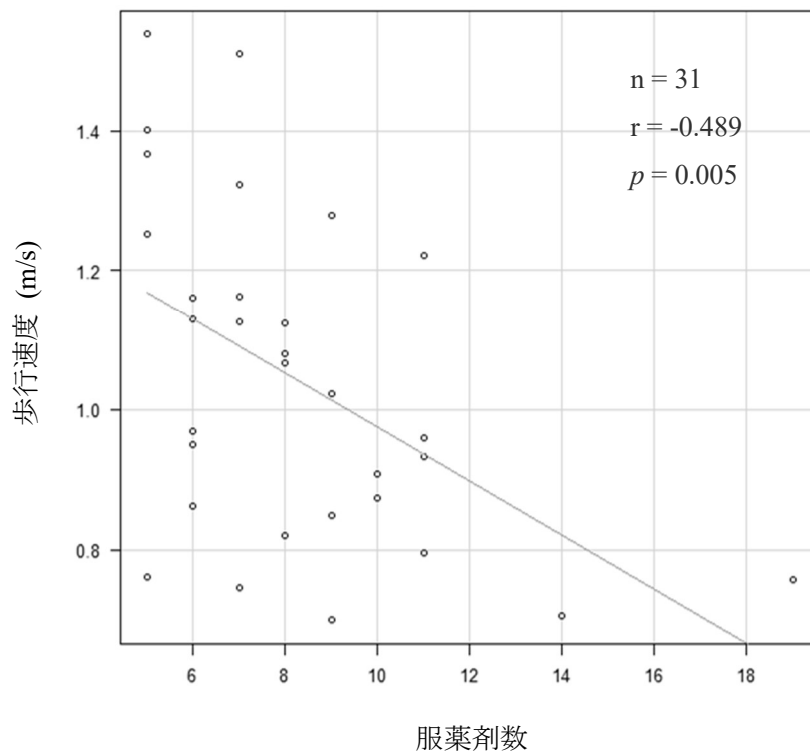


Figure 1. 服薬剤数と歩行速度との相関 Spearman の相関係数により解析した。

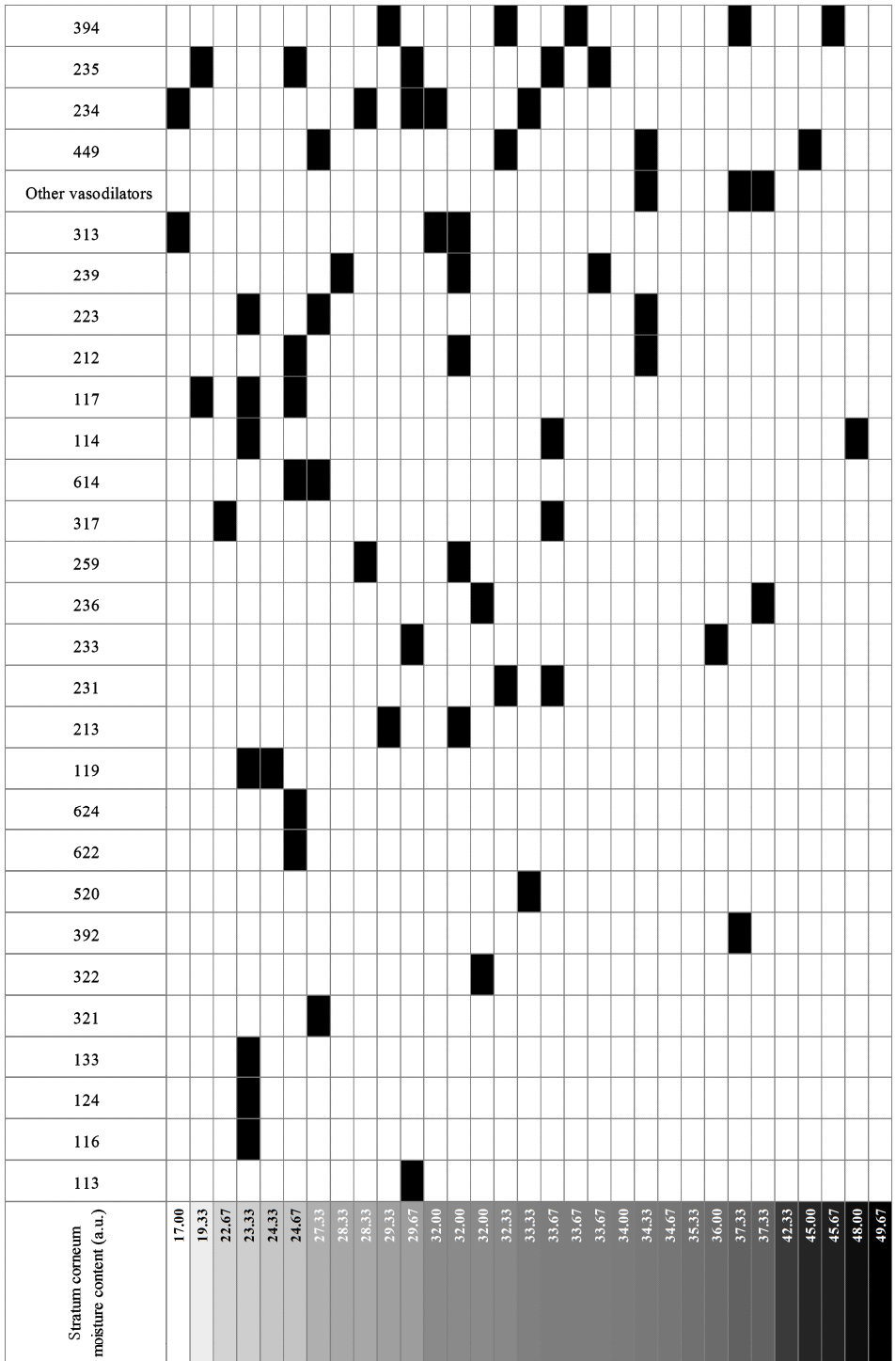


Figure 3. 角層水分量に基づくヒートマップ
 対象患者が服薬している薬剤の薬効分類番号に該当するセルを黒く着色し、角層水分量の順にソートした。
 左のセルほど、角層水分量が低いことを示す。

Table 1. 高歩行速度及び低歩行速度群間における比較

	全例 n=31	高歩行速度群 n=16	低歩行速度群 n=15	p value
性別	男性 13名 女性 18名	男性 8名 女性 8名	男性 5名 女性 10名	
年齢 (歳)	79.00 [65.00-89.00]	76.50 [65.00-89.00]	82.00 [70.00-85.00]	0.127
歩行速度 (m/s)	1.02 [0.70-1.54]	1.19 [1.02-1.54]	0.85 [0.70-0.97]	—
服薬剤数	8.00 [5.00-19.00]	7.00 [5.00-11.00]	9.00 [5.00-19.00]	0.036
角層水分量 (a.u.)	33.33 [17.00-49.67]	33.84 [17.00-49.67]	32.00 [19.33-48.00]	0.243
身長 (cm)	154.00 [140.00-169.00]	155.00 [145.00-169.00]	153.00 [140.00-168.00]	0.429
体重 (kg)	53.00 [40.00-75.00]	54.50 [42.00-75.00]	52.00 [40.00-74.75]	0.767
大腿周囲径 (cm)	43.00 [36.00-51.00]	43.00 [36.00-51.00]	42.00 [36.00-48.00]	0.634
BMI (kg/m ²)	22.52 [16.44-27.99]	22.73 [16.82-27.99]	22.37 [16.44-27.56]	0.682

数値は中央値 [最小値-最大値]で示す。
Mann WhitneyのU検定にて解析した。

Table 2. 薬効分類番号ごとの服薬者数

薬効分類番号	薬効分類名	全例 n=31	高歩行速度群 n=16	低歩行速度群 n=15	p value
112	催眠鎮静剤、抗不安剤	11 35.48%	5 31.25%	6 40.00%	0.716
113	抗てんかん剤	1 3.23%	0 0.00%	1 6.67%	0.484
114	解熱鎮痛消炎剤	3 9.38%	1 5.88%	2 13.33%	0.600
116	抗パーキンソン剤	1 3.13%	0 0.00%	1 6.67%	0.484
117	精神神経用剤	3 9.68%	0 0.00%	3 20.00%	0.101
119	その他の中枢神経用薬	2 6.45%	0 0.00%	2 13.33%	0.226
124	鎮けい剤	1 3.23%	0 0.00%	1 6.67%	0.484
133	鎮量剤	1 3.23%	0 0.00%	1 6.67%	0.484
212	不整脈用剤	3 9.68%	1 6.25%	2 13.33%	0.600
213	利尿剤	2 6.45%	1 6.25%	1 6.67%	1.000
214	血圧降下剤	24 77.42%	14 87.50%	10 66.67%	0.220
217	血管拡張剤	20 64.52%	8 50.00%	12 80.00%	0.135
218	高脂血症用剤	22 70.97%	12 75.00%	10 66.67%	0.704
219	その他の循環器用薬	7 22.58%	2 12.50%	5 33.33%	0.220
223	去たん剤	3 9.68%	1 6.25%	2 13.33%	0.600
231	止瀉剤、整腸剤	2 6.45%	1 6.25%	1 6.67%	1.000
232	消化性潰瘍用剤	22 70.97%	10 62.50%	12 80.00%	0.433
233	健胃消化剤	2 6.45%	1 6.25%	1 6.67%	1.000
234	制酸剤	5 16.13%	3 18.75%	2 13.33%	1.000
235	下剤、浣腸剤	5 16.13%	1 6.25%	4 26.67%	0.172
239	その他の消化器用薬	3 9.68%	1 6.25%	2 13.33%	0.600
259	その他の泌尿生殖器及び肛門用薬	2 6.45%	0 0.00%	2 13.33%	0.226
311	ビタミンA及びD剤	6 19.35%	3 18.75%	3 20.00%	1.000
313	ビタミンB剤 (ビタミンB1剤を除く)	3 9.68%	2 12.50%	1 6.67%	1.000
317	混合ビタミン剤 (ビタミンA・D混合製剤を除く)	2 6.45%	2 12.50%	0 0.00%	0.484
321	カルシウム剤	1 3.23%	0 0.00%	1 6.67%	0.484
322	無機質製剤	1 3.23%	0 0.00%	1 6.67%	0.484
333	血液凝固阻止剤	6 19.35%	1 6.25%	5 33.33%	0.083
339	その他の血液・体液用薬	18 58.06%	8 50.00%	10 66.67%	0.473
392	解毒剤	1 3.23%	1 6.25%	0 0.00%	1.000
394	痛風治療剤	5 16.13%	3 18.75%	2 13.33%	1.000
396	糖尿病用剤	9 29.03%	6 37.50%	3 20.00%	0.433
399	他に分類されない代謝性医薬品	5 16.13%	3 18.75%	2 13.33%	1.000
449	その他のアレルギー用薬	4 12.90%	2 12.50%	2 13.33%	1.000
520	漢方製剤	1 3.23%	1 6.25%	0 0.00%	1.000
614	主としてグラム陽性菌、マイコプラズマに作用するもの	2 6.45%	0 0.00%	2 13.33%	0.226
622	抗結核剤	1 3.23%	0 0.00%	1 6.67%	0.484
624	合成抗菌剤	1 3.23%	0 0.00%	1 6.67%	0.484

Fisherの正確確率検定にて解析した。

Table 3. 服薬及び非服薬群間における歩行速度の比較

	歩行速度 (m/s)		<i>p</i> value
	服薬群	非服薬群	
CCB	0.93 [0.70-1.40] n=19	1.15 [0.76-1.54] n=12	0.020
CCB以外の血圧降下剤	1.12 [0.70-1.51] n=23	0.87 [0.75-1.54] n=8	0.132
CCB以外の血管拡張剤	1.12 [0.85-1.16] n=3	1.00 [0.70-1.54] n=28	0.925

数値は中央値 [最小値-最大値]で示す。
Mann WhitneyのU検定にて解析した。

Table 4. 便秘薬の服薬及び非服薬群間における比較

	服薬群 n=9	非服薬群 n=22	<i>p</i> value
角層水分量 (a.u.)	29.67 [17.00-33.67]	34.17 [22.67-49.67]	0.0311
BMI (kg/m ²)	20.69 [16.44-27.21]	24.05 [18.36-27.99]	0.0178
歩行速度 (m/s)	0.97 [0.75-1.40]	1.10 [0.70-1.54]	n.s.
服薬剤数	8.00 [5.00-11.00]	7.00 [5.00-19.00]	n.s.
年齢 (歳)	82.00 [70.00-89.00]	77.00 [65.00-86.00]	n.s.

数値は中央値 [最小値-最大値]で示す。
Mann WhitneyのU検定にて解析した。

第2章. 高齢者における乾燥皮膚に対する亜鉛補充療法の有用性

緒言

亜鉛は、必須微量元素の一つであり⁴⁸、生体内で300以上の酵素に関与するなど、多様な役割を果たしている⁴⁹。そのため、長期に亘る亜鉛欠乏から免疫異常を来し、味覚障害や食欲不振、発育遅延、精神神経症状をはじめとした多様な症状を呈することが知られている^{50,51,52}。また、いくつかの薬剤や⁵³、食品に含まれるフィチン酸塩など⁵⁴、キレート作用を有する物質が、亜鉛欠乏症の要因となることが報告されている。亜鉛欠乏による皮膚疾患は、腸性肢端皮膚炎が歴史的に知られている他、川村らは、亜鉛欠乏マウスでは皮膚のランゲルハンス細胞が著明に減少し、一次刺激性接触皮膚炎が増加したことを報告している⁵⁵。また、血液透析患者の掻痒に対し、硫酸亜鉛の投与が有効であったとの報告や^{56,57}、下肢静脈瘤患者における掻痒の発症には、血清亜鉛濃度の低下が関与するとの報告もあり⁵⁸、皮膚と亜鉛には密接な関連があることが知られている。

我々薬剤師は、皮膚がかさつき、慢性的な掻痒を有し、掻破による創傷や感染など皮膚に対する影響に留まらず、睡眠障害や集中力の低下など、日常生活に悪影響を来しているにも関わらず、処方反映されていない高齢者にしばしば直面する。また、高齢者では、加齢と共に血清亜鉛濃度が低下することが知られている^{59,60}。そこで今回我々は、高齢者における血清亜鉛濃度と、乾燥皮膚との関連を検証することとした。さらに、低亜鉛血症が認められる患者には亜鉛製剤を投与し、TEWL及び角層水分量を測定することで、乾燥皮膚及び掻痒に対する亜鉛補充療法の有用性を検討した。

方法

対象

2018年10月から2019年2月に、Aクリニックを受診した65歳以上の患者のうち、血清亜鉛濃度が80 µg/dL未満の患者9例を対象（以下、低亜鉛値群）とした。除外例は、既に亜鉛製剤を服用している患者とした。対象者には文書による説明と同意の取得を行った。なお本研究は、鈴鹿医療科学大学臨床研究倫理審査委員会にて承認されている（承認番号 341 2018年7月27日）。

対象者には酢酸亜鉛水和物（ノベルジン®錠）を調査開始時点から12週に亘り投与し、4週ごとに採血、角層水分量及びTEWLの測定を実施し、掻痒の程度を評価した。採血及び皮膚測定の際に、それまで服用したノベルジン®錠のPTPシートを回収し、服薬コンプライアンスの評価を行った。

患者から採血した検体から血清亜鉛濃度の測定を行った。血清亜鉛濃度の日内変動^{61,62}による影響を小さくするため、採血時刻は午前9時～11時の範囲内とした。BDバキュティナ®微量金属元素検査用採血管を用いて採血を行い、遠心機KA-1000A（久保田商事：東京）を用いて1200×g、10分間の遠心処理にて血清と血餅に分離した。回収した検体は、Aクリニック情報管理者の責任下において連結可能匿名化を行い、2～8 °Cに保冷した状態で速やかに鈴鹿医療科学大学に本研究者が運搬し、研究代表者の責任下において、血清亜鉛濃度測定まで-20 °C以下で凍結保管した。コントロール群は、65歳以上で血清亜鉛濃度が80 µg/dL以上の者（以下、正常亜鉛値群）とした。

皮膚状態の測定

TEWLはTewameter TM300、角層水分量はCorneometer CM825（Courage+Khazaka社：ドイツ）を用い、前腕内側にてそれぞれ3回ずつ、非侵襲的に測定し、その

平均値を算出した。測定は、エアコンディショナーにて室温、湿度の大きな変動を避けた部屋にて、患者の前腕部を衣服から露出した状態で約 15 分間静置させた後に行った。測定時の室温及び湿度は、17.1 °C～25.8 °C、33.7 %～50.1 %の範囲内であった。

掻痒の評価

白取基準⁶³を用いて掻痒の評価を実施した。白取基準は、日中及び夜間における掻痒の自覚症状を、なし（0 点）から高度（4 点）の 5 段階スコアで評価した質問票である。低亜鉛値群に対しては、4 週ごとの皮膚測定及び採血のタイミングで評価を実施した。

統計解析

正常亜鉛値群と低亜鉛値群のベースライン時における血清亜鉛濃度、TEWL、角層水分量の差は Student の t 検定、低亜鉛値群におけるノベルジン®錠服用前、服用 4 週、8 週、12 週時点の血清亜鉛濃度、TEWL、角層水分量の変動は反復測定分散分析（repeated-measures-ANOVA）にて解析した。血清亜鉛濃度と TEWL の相関は Spearman の相関係数にて検定した。有意水準は $p < 0.05$ とした。すべての統計解析は、EZR（自治医科大学附属さいたま医療センター、埼玉県）を用いて行った²⁰。

結果

対象は 9 例（男性 3 例、女性 6 例、78.89 ± 5.75 歳）、コントロール群は 9 例（男性 3 例、女性 6 例、80.11 ± 3.98 歳）であった。服用後の PTP シート回収数と、対象への服薬状況の聴き取りにより、服薬遵守されていると判断した。

ノベルジン®錠服用前と服用後 4 週、8 週、12 週目における血清亜鉛濃度（ $\mu\text{g}/\text{dL}$ ）は、76.25 ± 11.59、111.88 ± 29.78、130.84 ± 42.61、116.86 ± 36.33、TEWL ($\text{g}/\text{m}^2 \cdot \text{h}$) は、

12.06 ± 2.48、10.92 ± 2.53、8.41 ± 1.69、9.60 ± 1.97、角層水分量 (a.u.) は、44.44 ± 7.99、43.70 ± 5.91、41.30 ± 7.03、45.30 ± 6.46、白取基準のスコア (日中) は 1.00 ± 0.87、1.11 ± 1.05、0.78 ± 0.97、1.00 ± 0.87、白取基準のスコア (夜間) は 0.78 ± 0.83、0.89 ± 0.78、0.89 ± 0.93、0.78 ± 0.67 であった。正常亜鉛値群における血清亜鉛濃度、TEWL、角層水分量、白取基準のスコア (日中、夜間) は、それぞれ 107.84 ± 20.60 µg/dL、9.35 ± 2.63 g/m²・h、42.00 ± 7.86 a.u.、0.80 ± 0.97、0.20 ± 0.67 であった。ベースライン時において、低亜鉛値群の TEWL は正常亜鉛値群と比較して有意に高く、血清亜鉛濃度は有意に低かった (Table 5)。

血清亜鉛濃度は、服用前から 12 週目の間で有意に増加し ($p = 0.00048$)、服用前と 8 週目の比較においても有意差があった (Figure 4)。TEWL は、服用前から 12 週目の間で有意に低下し ($p = 0.0078$)、服用前と 8 週目の比較においても有意差があった (Figure 5)。角層水分量及び白取のスコアは、観察期間中に有意な変動はみられなかった (Figure 6, 7)。

正常亜鉛値群 9 例と、低亜鉛値群 9 例×4 時点 (服用前、服用 4 週、8 週、12 週) の全 45 検体について解析したところ、血清亜鉛濃度と TEWL の間には負の相関がみられた (Figure 8)。

考察

これまでに、高齢者に対する亜鉛補充療法では、免疫の改善及び炎症の抑制⁶⁴、骨吸収の抑制⁶⁵、アテローム性動脈硬化の改善⁶⁶などが報告されている。本研究では、血清亜鉛濃度が低下した高齢患者において、亜鉛補充療法を実施することにより血清亜鉛濃度の上昇に伴う TEWL の有意な低下が観察された。この結果は、高齢者における皮膚バリア機能の低下に対する亜鉛の有用性を、初めて明らかにしたものである。

一方で、血清亜鉛濃度の上昇に伴う角層水分量の有意な変化はみられなかった。角層

水分量は、気温、湿度など外部の影響を大きく受ける。本研究の実施期間は気温、湿度の低下が進む10月から2月にかけての時期であり、角層水分量は低下しやすい環境であったと考えられた。にも関わらず、角層水分量が低下せず維持されたことには、TEWLの低下が先行していることが示唆された。

皮膚バリア機能の低下が改善した一方で、掻痒の自覚症状については12週間の観察期間中において有意な改善はみられなかった。透析患者を対象とした先行研究では、亜鉛を2か月間投与した時点で掻痒が改善したと報告されている^{56,57}。本研究の対象者は、非透析の高齢患者であり、先行研究とは患者背景が異なっていた。また、研究開始時点での掻痒スコアが日中は 1.00 ± 0.87 、夜間は 0.78 ± 0.83 と、高い値で無かったために顕著な改善はみられなかったと考えられた。しかしながら、本研究の結果からは皮膚バリア機能の低下が改善したことが示唆され、そのことにより皮膚の被刺激性は抑制され、掻痒を発生しにくい状態となったと考えられた。

皮膚バリア機能は、タイトジャンクションにより制御されることが知られている。タイトジャンクションは、claudin⁶⁷やoccludin^{68,69}などのたんぱく質を介して隣り合う細胞同士が密着することにより構成される。皮膚は表面から順に表皮、真皮、皮下組織に大きく分けられ、さらに表皮は、角層、顆粒層、有棘層、基底層に分けられている。顆粒層は扁平化したケラチノサイトが複数積み重なってできた層であり、表面から順にStratum granulosum (SG) 1, SG2, SG3の3種類が識別できる⁷⁰。皮膚におけるタイトジャンクションは、そのうちのSG2層に存在することが確認されている⁷¹。さらに皮膚においては、ランゲルハンス細胞の表面にclaudin -1が発現することが報告されており⁷²、ランゲルハンス細胞とタイトジャンクションの関連性が考えられる。ランゲルハンス細胞は、表皮に存在する抗原取得細胞であり、タイトジャンクションを超えてその樹状突起を延長し、皮膚バリアの外側に存在する抗原を取得する機能を持つ⁷³。亜鉛欠乏症の一つである腸性肢端皮膚炎の病変部では、ランゲルハンス細胞は消失しているが、亜鉛の投与により回復するこ

とが報告されている⁵⁵。これらの報告からは、亜鉛が皮膚バリア機能に関連している可能性が考えられる。

また、皮膚と同様に腸管上皮においても、タイトジャンクションによってそのバリア機能が制御されている。腸管腔内には細菌や細菌由来毒素、食物抗原など外来物質が多く存在しており、腸管バリア機能は、これらの物質が生体内へ侵入するのを防ぐ役割を担っている。腸管のタイトジャンクションにおいては、亜鉛が G タンパク共役型受容体(GPR)の一つである GPR39 を介し、occludin の発現を制御し、腸管バリア機能を強化することが報告されており⁷⁴、皮膚でも同様の仕組みが存在することが推定される。これらのことから、血清亜鉛濃度の上昇に伴い、亜鉛が GPR39 及び皮膚のランゲルハンス細胞を介し、皮膚バリア機能の低下を改善させた可能性が考えられた。

近年、特に高齢者医療の分野において、亜鉛と褥瘡の関連が注目されている^{75,76}。亜鉛と褥瘡の治癒との関連に関しては、亜鉛が皮膚の新陳代謝に関与することを通じた創傷治癒効果が寄与しているものと、古くから考えられている^{77,78}。東口らは、亜鉛を含む栄養補助食品を積極的に投与することで、褥瘡の発生が有意に低下すると報告している⁷⁹。また、下肢においては、乾燥皮膚が褥瘡発生と関連しているとの報告もある⁸⁰。本研究の結果も踏まえて、低亜鉛血症の高齢者に対する亜鉛の投与は、皮膚バリア機能の低下を改善させることが示され、このことが褥瘡の予防に寄与する可能性が考えられた。

亜鉛は多くの食品に含まれており、また近年ではサプリメントとしても広く普及している、一般消費者にとっても身近な金属である。皮膚に対する亜鉛の生理的機能は、早期から重要視されており、特に掻痒との関連についてはいくつかの研究がなされてきた^{56,57,58,81}。一方、皮膚バリア機能に対する亜鉛の生理的役割については、有用性を示唆する報告は散見されるものの、高齢者をターゲットとした研究はなされてこなかった。そのような背景の中、本研究は、高齢者における亜鉛の皮膚バリア機能に対する作用を明らかにし、新たな知見を提供した。

小括

高齢の低亜鉛血症患者への亜鉛補充療法により、掻痒の自覚症状に変化はなかったものの、TEWL の低下及び角層水分量の維持がみられ、亜鉛には皮膚バリア機能の低下及び乾燥皮膚を改善させる効果があると考えられた。

本研究では、血中の微量元素の一つである亜鉛と、皮膚との関連性が示された。次いで我々は、亜鉛以外の金属についても皮膚との関連性を検討するため、高齢者と類似した乾燥皮膚を特徴的に呈し、さらに血中金属濃度が健常人と比較して様々に変動することが知られている血液透析患者を対象に、血中金属濃度と乾燥皮膚及び掻痒との関連を検討することとした。

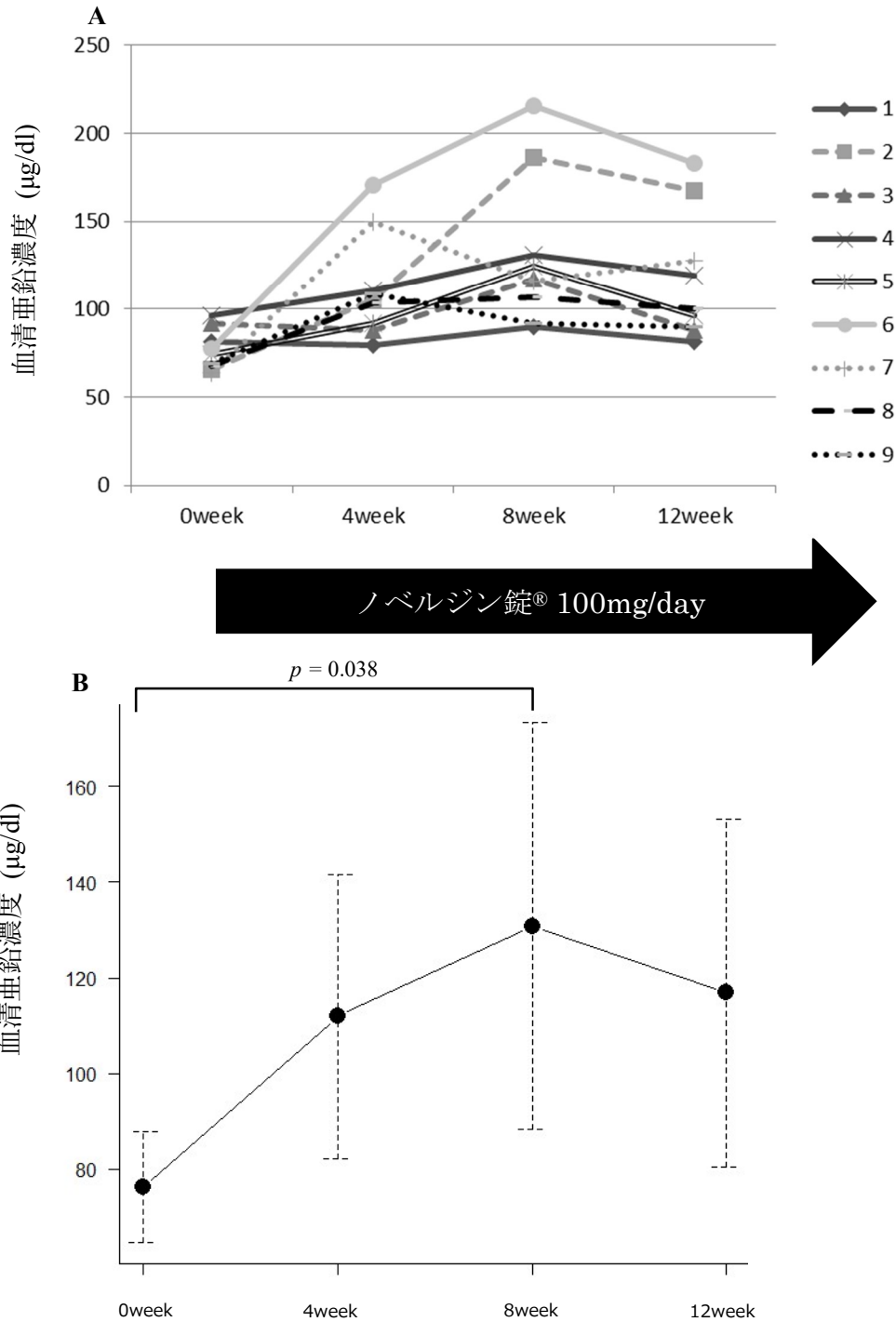


Figure 4. 血清亜鉛濃度の変動

A: 患者ごとの変動を示す。

B: 反復測定分散分析により解析した。

最初に、通常診療において測定した血清亜鉛濃度に基づき、低亜鉛値群及び正常亜鉛値群に分類される患者を抽出した。その後書面による説明及び同意の取得を実施し、採血と皮膚状態の測定を行った。患者の選定から0週目の測定まで、1~2週間の間隔があったため、何人かの患者の0週目における血清亜鉛濃度は80 μg/dl を超えている。

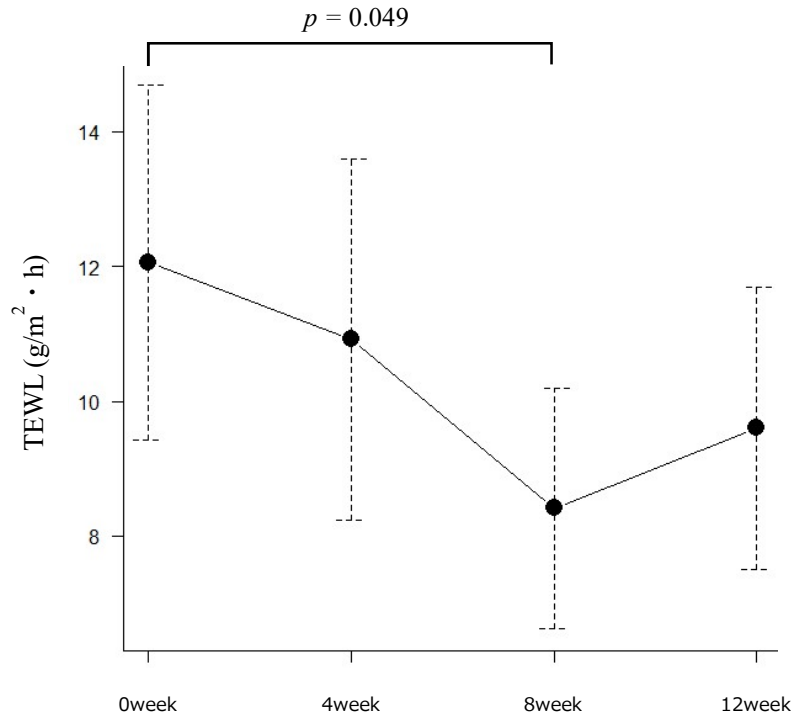


Figure 5. TEWL の変動
反復測定分散分析により解析した。

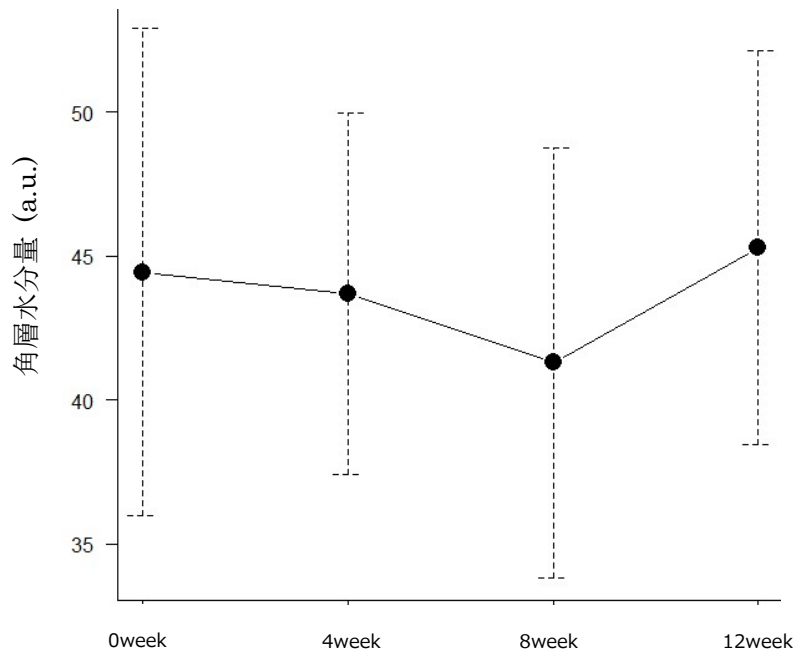


Figure 6. 角層水分量の変動
反復測定分散分析により分析した。
有意な変動はみられなかった。

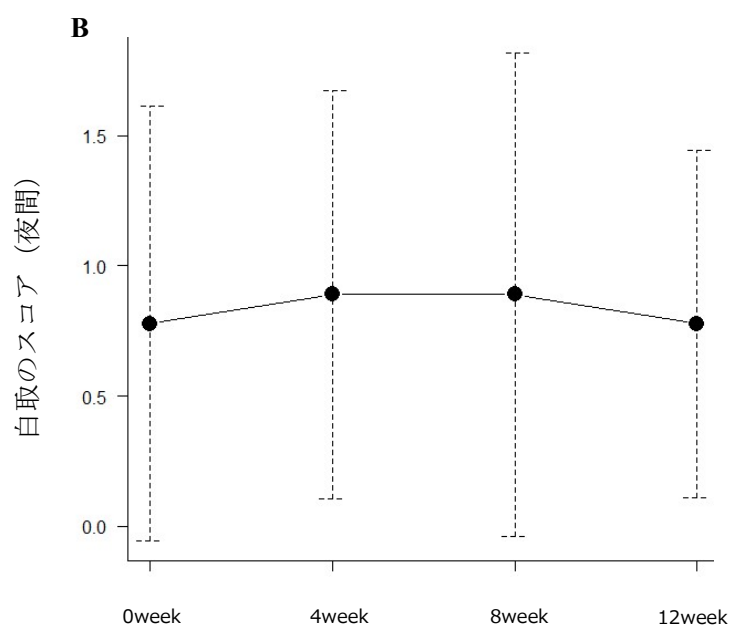
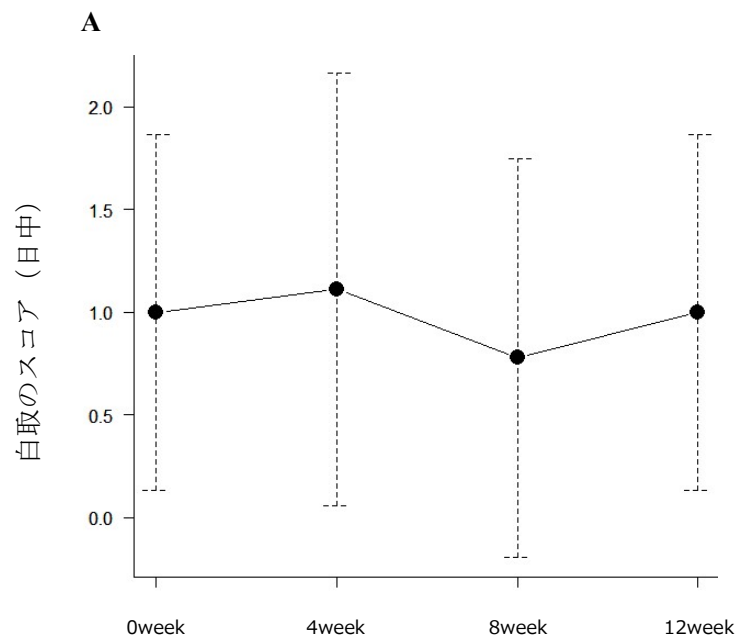


Figure 7. 白取のスコアの変動

A: 日中 B: 夜間

反復測定分散分析により解析した。

有意な変動はみられなかった。

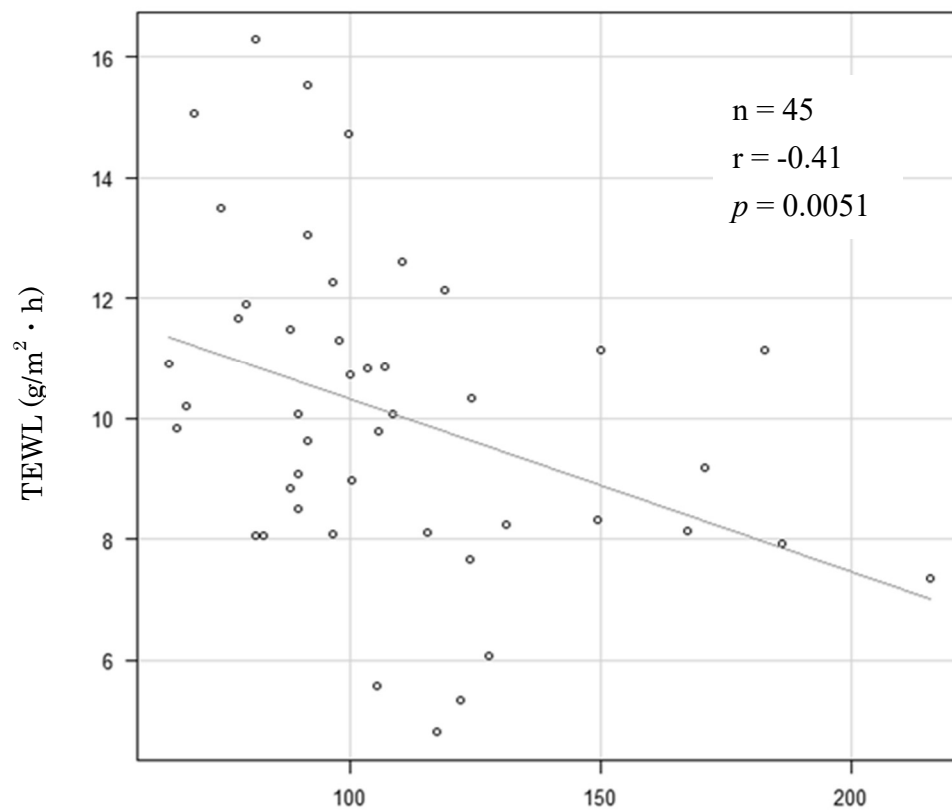


Figure 8. 血清亜鉛濃度と TEWL との相関
Spearman の相関係数により解析した。

Table 5. ベースライン時における低亜鉛値及び正常亜鉛値群間の比較

	低亜鉛値群	正常亜鉛値群	<i>p</i> value
性別	男性 3名 女性 6名	男性 3名 女性 6名	
年齢 (歳)	78.89 ± 5.75	80.11 ± 3.98	n.s.
角層水分量 (a.u.)	44.44 ± 8.47	42.00 ± 7.86	n.s.
TEWL (g/m ² · h)	12.06 ± 2.63	9.35 ± 2.63	0.04
血清亜鉛濃度 (ng/mL)	61.11 ± 6.23	107.84 ± 20.60	0.001

数値は平均 ± 標準偏差で示す。
Studentのt検定にて解析した。

第3章. 高齢血液透析患者における掻痒と血中金属濃度の関連

緒言

本邦における血液透析患者は、2016年の時点で国民の400人に1人以上にあたる約33万人にのぼり、その数は年々増加している⁸²。血液透析患者の多くは、一日おき、数時間に亘る治療による拘束や、食事や飲水に対する厳密な制限など、日常生活において大きな制約を強いられている。さらに血液透析患者は、高血圧や貧血、骨粗鬆症、そして高齢者の皮膚と類似した、乾燥皮膚を伴う掻痒など、いくつかの合併症に悩まされていることが多い。その中でも特に掻痒は、その有病率について多くの先行研究があり、血液透析患者の80%以上と高頻度に発現するとの報告もある^{83,84,85}。治療を継続するだけでも非常に大きい負担を強いられることに加え、中等度以上の掻痒がある患者では、睡眠障害を引き起こし生命予後に影響を及ぼすとの報告もあり^{85,86}、掻痒への対策は極めて重要な課題であると考えられる。

血液透析患者における掻痒の病態生理は未だ不明な点が多いものの、いくつかの要因によって発生していると考えられている。最近の仮説では、免疫及びオピオイド系の変化が掻痒の要因となることが示唆されている⁸⁷。その他の要因として、血中尿素窒素（Blood Urea Nitrogen : BUN）、カルシウム、リン、アルミニウム、マグネシウム、 β_2 -ミクログロブリン、フェリチン、ビタミンA及び白血球数の増加、エリスロポエチン、トランスフェリン及びアルブミンの低下、二次性副甲状腺機能亢進症、貧血、マスト細胞から放出されるケミカルメディエーターの増加の他、汗腺の萎縮及び脱水によって引き起こされる乾燥皮膚が報告されている^{88,89}。掻痒に対する薬物治療には、経口抗ヒスタミン剤や、外用ステロイド剤、保湿剤などが広く使用されてきた。2009年には中枢性の掻痒に治療効果を有す

る κ 受容体作動薬であるナルフラフィン塩酸塩が本邦において薬価収載され、治療における選択の幅が広がった。また、本邦では健康保険の承認外の用法であるが、中枢性の掻痒に対してガバペンチンやプレガバリンなどの薬剤が有効であるとの報告もある^{90,91}。このように、複数の要因により引き起こされる掻痒に対し、様々な治療法が提案されつつある一方で、掻痒治療に対する患者の満足度は決して高くなく、多くの患者の治療が奏功に至らない現状がある⁹²。

皮膚の恒常性の維持に関与している可能性が示唆されている血清亜鉛濃度^{50,51}の低下をはじめとした血中金属の様々な変動が、血液透析患者を含む腎機能障害患者では来されることが知られている^{93,94}。しかし、血清並びに全血における複数の金属濃度を同時に測定した研究はまだ少ない。そこで今回我々は、血中金属と掻痒との関連を検討し、新たな治療法の開発に繋げるため、血液透析患者において、血清並びに全血の金属濃度を同時に測定し、掻痒及び皮膚の状態との関連を検討することとした。

方法

対象

2017年11月から2018年3月に、B病院において6か月以上に亘り血液透析療法を受けた患者44例を対象とした（以下、透析群）。除外例は本研究における皮膚状態の観察部位である前腕部に外傷や明らかな皮膚病変がある患者、亜鉛製剤及びサプリメントを服用している患者とした。対象者には文書による説明と同意の取得を行った。コントロール群は、掻痒の無い非透析患者12例とした（以下、非透析群）。なお本研究は、鈴鹿医療科学大学臨床研究倫理審査委員会にて承認されている。（承認番号318 2017年6月29日）

掻痒の評価

白取基準⁶³を用いて掻痒の評価を行った。白取基準の 0 点及び 1 点に該当する自覚症状の記載には、掻破が含まれない。透析群を、日中と夜間のいずれかのスコアが 2 以上を掻破群、日中と夜間の両方のスコアが 1 以下を非掻破群とさらに分類した。

血中金属濃度の測定

血清及び全血の金属（マグネシウム、カルシウム、マンガン、鉄、銅、亜鉛）濃度の測定を行うために、透析開始時に採血を実施した。採血時刻は午前 9 時～午後 2 時の間であった。

血清用の検体として BD バキュティナ[®]微量金属元素検査用採血管、全血用の検体として BD バキュティナ[®]ヘパリン採血管に各 3ml ずつの血液を採取し、B 病院情報管理者の責任下において連結可能匿名化を行い、2～8 °C に保冷した状態で、速やかに本研究者が鈴鹿医療科学大学に運搬した。血清用の検体は、遠心機 LC-200（トミー精工：東京）を用いて 1200×g、10 分間の遠心処理にて血清を分離した。その後各検体を -20°C で凍結させ、鈴鹿医療科学大学研究分担者の責任の下、京都薬科大学に運搬した。

血清及び全血の金属濃度は、京都薬科大学にて誘導結合プラズマ質量分析計 (ICP-MS) によって測定した。

皮膚の状態測定

TEWL は Tewameter TM300、角層水分量は Corneometer CM825（Courage + Khazaka 社：ドイツ）、を用い、非シャント肢側の前腕内側にて透析開始より 15 分以内にそれぞれ 3 回ずつ測定し、その平均値を測定値とした。測定条件は、気温 24.2 ± 1.3 °C、湿度 40.0 ± 5.4 %であった。

統計解析

掻破群、非掻破群、非透析群間での角層水分量、TEWL の差は Kruskal-Wallis の検定にて解析した後、Steel の方法にて多重検定を実施した。血清及び全血の金属濃度の差は Mann-Whitney の U 検定、角層水分量、TEWL と血中金属濃度の相関は Spearman の相関係数にて検定した。すべての統計解析は、EZR（自治医科大学附属さいたま医療センター、埼玉県）を用いて行った²⁰。有意水準は $p < 0.05$ とした。

結果

透析群は 44 例（男性 25 例、女性 19 例、 66.52 ± 10.93 歳）、非透析群は 12 例（男性 3 例、女性 9 例、 79.83 ± 5.86 歳）であった。対象群のうち掻破群、非掻破群はそれぞれ 15 例（男性 8 例、女性 7 例、 66.47 ± 9.52 歳）、29 例（男性 17 例、女性 12 例、 70.72 ± 7.52 歳）であった。

掻破群の角層水分量 (a.u.)、TEWL ($\text{g}/\text{m}^2 \cdot \text{h}$) は 34.93 ± 8.29 、 9.79 ± 1.89 、非掻破群では 41.47 ± 8.30 、 10.48 ± 2.68 、非透析群では 43.64 ± 8.40 、 10.52 ± 3.30 であった (Table 6)。掻破群の角層水分量は、非透析群と比較して有意に低く、掻破群における乾燥皮膚の発現が示された。一方、TEWL は各群間において有意差はみられなかった (Figure 9)。角層水分量と、白取基準による日中と夜間のスコアの合計値の間には、負の相関傾向がみられた (Figure 10)。

血中金属濃度の測定結果を Table 7 に示す。透析群では、非透析群と比較して血清マグネシウム、全血亜鉛、マンガン、カルシウムは高値を、血清亜鉛、銅、鉄、カルシウム、全血鉄は低値を有意に示した。特に全血マンガンは、7.63 倍と顕著な高値を示した。一方、掻破及び非掻破群間では、各金属濃度に関して有意差はみられなかった (Data not shown.)。

透析群と非透析群を合わせた 56 例にて、角層水分量、TEWL と各金属濃度の相関を検

定したところ、角層水分量と全血マンガン濃度間に有意な負の相関が認められ、全血マンガンの高値が乾燥皮膚の発現に関与している可能性が示唆された (Figure 11)。

考察

透析患者における血中金属濃度の変動に関する報告を、以下にいくつか列挙する。本邦において成人 40 例 (男性 18 例、女性 22 例、 52.4 ± 11.6 歳) を対象とした研究では血球マンガンの上昇及び血清マンガンの低下がみられた⁹⁵。一方、スペインにおいて 57 例を対象とし、本研究と同様に ICP-MS を用いて血中金属濃度を測定した研究では、血清銅、亜鉛及びセレンの低下、血清ニッケル、全血ヒ素及び鉛の上昇がみられたものの、血清及び全血マンガンでは変動がみられなかった⁹⁶。また、イランにおいて 23 歳から 79 歳の成人 53 例を対象とした研究では、原子吸光度法による測定の結果、血清亜鉛及びマグネシウムの上昇が報告されている⁹⁷。一方で、128 の研究について血清、血漿及び全血における濃度を検討したメタ解析では、銅の上昇、亜鉛、マンガンの低下が報告されている⁹⁸。このように血中金属濃度の変動が研究により一致しない要因としては、それぞれの研究において対象が数十例と多くはないこと、測定方法が異なることが影響していることが考えられた。

本研究では、ICP-MS にて、6 種類の金属の血清及び全血濃度を同時に測定した。その結果、透析患者における金属濃度の低下は、血清では亜鉛、銅、鉄、マンガンを、全血では鉄において認められた。鉄に関しては、血清、全血のいずれにおいても濃度の低下がみられた。慢性腎不全患者においては、エリスロポエチンの産生分泌の低下が要因となって腎性貧血を発症し、赤血球の減少がみられることが多い。また、細胞内から血液中への鉄放出を抑制するペプチドホルモンであるヘプシジンの肝臓での合成が亢進し、血中ヘプシジン濃度が上昇することが知られている⁹⁸。その結果、血清及び全血鉄の低下に繋がると考えられた。

一方、金属濃度の上昇は、血清ではマグネシウムで、全血では亜鉛、マンガン、カルシウムにおいて認められた。そのうち亜鉛は、透析患者では血清濃度は 1/3 以下に低下し、全血の濃度は 2 倍以上に上昇している。血中の亜鉛の大部分は、赤血球中に存在することは既知の事実である。このことから、透析患者における血中亜鉛濃度の変動には、赤血球に発現しているトランスポーターが関与している可能性が考えられた。細胞質から細胞外や細胞内小器官内の向きに亜鉛を輸送する Zn transporter (ZNT) と、細胞外や細胞内小器官内から細胞質の向きに亜鉛を輸送する Zrt, Irt-like protein (Zip) のうち、マウスの赤血球では、ZNT1、Zip8、Zip10 が発現している⁹⁹と報告されており、赤血球中の亜鉛濃度の上昇が推測されることから、特に亜鉛の取り込みに作用する Zip8、Zip10 の発現が関与していると考えられた。また、第 2 章で示された血清亜鉛濃度と TEWL との相関性は、本研究ではみられなかった。このことには、透析患者では皮膚への水分の供給量が減少しているため、TEWL は健常人と比較して変化が認められないか、低下している場合があることが影響していると考えられた¹⁰⁰。

本研究では、透析患者の全血マンガンは非透析患者と比較して約 8 倍の高値を示すことが明らかになり、さらに全血マンガンと角層水分量の間にも負の相関がみられた。加えて、掻破行動の有無により角層水分量が有意に異なったことから、全血マンガンが高値の患者では乾燥皮膚となり、掻痒が引き起こされた可能性が考えられた。近年、マンガンの生体内での恒常性の維持に、多数の輸送体が関与していることが明らかになりつつある^{101,102}。亜鉛トランスポーターでは、ZNT10、Zip8、Zip14 は、亜鉛だけでなくマンガンの細胞内外への輸送にも機能することが報告されている¹⁰³。透析患者の全血マンガン濃度が非透析患者と比較して大きく上昇したことの要因の一つとして、これらトランスポーター、特に赤血球への発現が報告されている Zip8⁹⁹ によるマンガンの赤血球内への取り込みが増加している可能性が考えられた。

マンガンは広く食品に含まれるが、特に植物性の食品が主な供給源で、特に全粒穀類、

豆類、ナッツ、茶葉に多く含まれている¹⁰⁴。必要量が微量で、多くの食品に含まれていることから、通常の食生活において欠乏することはほとんどなく、過剰症は静脈栄養や粉じん吸入、飲料水の汚染など特別な場合の報告に限られており、静脈栄養や粉じん吸入により引き起こされるマンガンの過剰症は、神経症状が知られている^{105,106,107}。マンガンは、生体内では金属酵素の構成成分及び活性化因子として機能する。マンガンを含む酵素には、アルギニン分解酵素、乳酸脱炭酸酵素、マンガンスーパーオキシドディスムターゼ (Mn superoxide dismutase : MnSOD) がある^{108,109}。そのうち主にミトコンドリアに局在する MnSOD は、皮膚において樹状細胞及び T 細胞機能の変化を通して免疫抑制及び炎症誘発性シグナルの両方を伝達し、炎症による老化の防御に関与する可能性があることが報告されている¹¹⁰。血中マンガンの濃度は組織中のマンガンの濃度を反映しないため¹¹¹、本研究で示された血中マンガンの濃度の高値は、体内のマンガンの過剰となっていることを示すものではない。血液透析患者では、何らかの要因により組織中のマンガンの濃度が血中に移行し、その結果ミトコンドリアにおける MnSOD の活性が低下している可能性があると考えられた。

本研究の結果、血液透析患者における全血マンガンの濃度の高値が、乾燥皮膚の発現に関与している可能性が示された。血液透析患者の掻痒は、乾燥皮膚を含む多様な要因により引き起こされる^{87,88,89}が、マンガンの関連についての報告はまだ全くない。我々の研究は、マンガンの濃度が乾燥皮膚の発現を誘発し、掻痒を引き起こす一つの要因となり得る可能性を初めて示したものであり、新たな知見であると考えられた。

小括

血液透析患者の全血マンガンの濃度は、非透析患者と比較して比較して 7.63 倍と顕著な高値を示した。さらに全血マンガンの濃度と角層水分量の間には負の相関がみられ、掻破行動の有無により角層水分量が有意に異なったことから、全血マンガンの濃度が高値の患者では乾燥皮膚とな

り、搔痒が引き起こされていると考えられた。

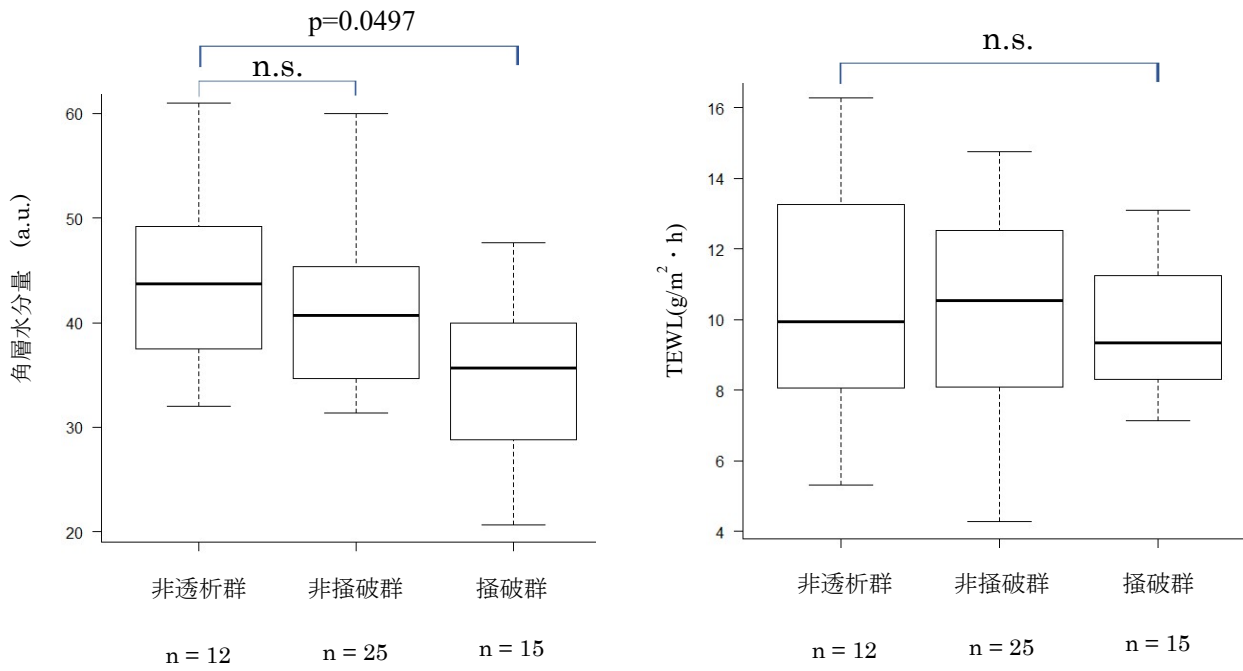
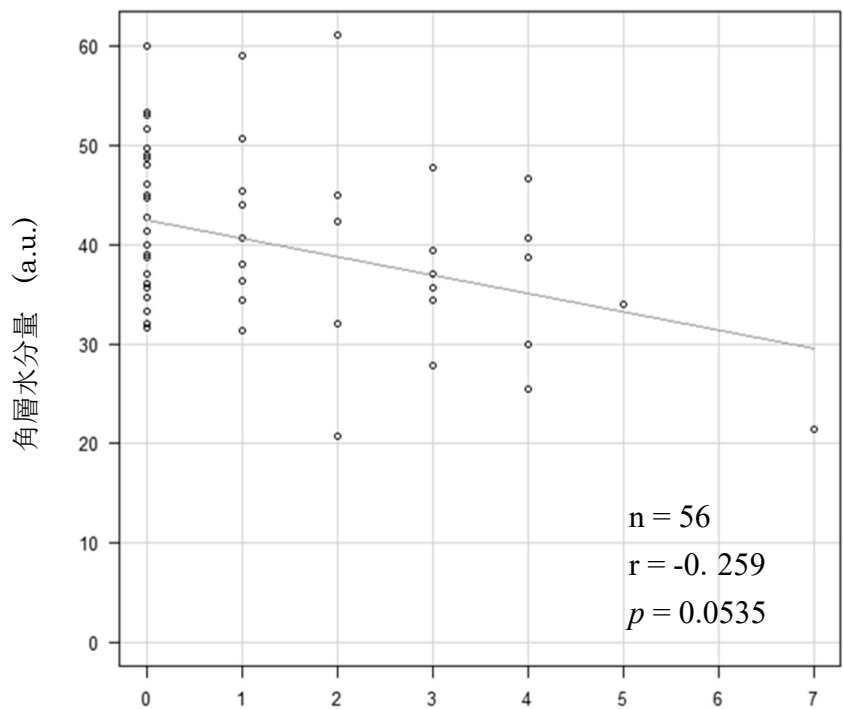


Figure 9. 掻破群、非掻破群、非透析群間での比較

Kruskal-Wallis Test により解析した後、角層水分量に関して Steel の多重検定を実施した。



白取のスコア (日中と夜間の合計)

Figure 10. 角層水分量と白取のスコアとの相関 Spearman の相関係数によって解析した。有意ではないものの、負の相関傾向がみられた。

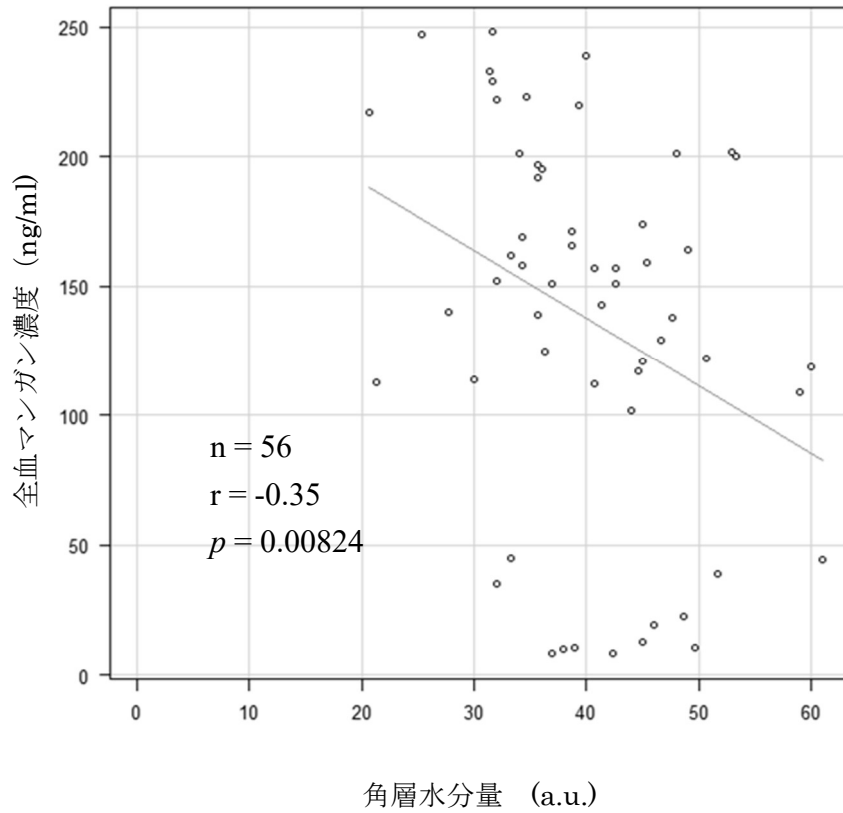


Figure 11. 角層水分量と全血マンガン濃度との相関 Spearman の相関係数によって解析した。

Table 6. 掻破群、非掻破群、非透析群の測定結果

	透析群		非透析群
	掻破群	非掻破群	
性別	男性 8名 女性 7名	男性 17名 女性 12名	男性 3名 女性 9名
年齢 (歳)	66.53 ± 8.83	70.72 ± 7.52	79.83 ± 5.86
角層水分量 (a.u.)	34.93 ± 8.29	41.47 ± 8.30	43.64 ± 8.40
TEWL (g/m ² · h)	9.79 ± 1.89	10.48 ± 2.68	10.52 ± 3.30

数値は平均 ± 標準偏差で示す。

Table 7. 非透析及び透析群間における血中金属濃度の比較

	Zn	Cu	Fe	Mn	Mg	Ca
非透析群	2431 ± 1314	1328 ± 165	2680 ± 802	21 ± 10	17211 ± 1839	83387 ± 9674
透析群	671 ± 635	1048 ± 288	1542 ± 590	15 ± 11	19746 ± 3557	74473 ± 9552
<i>p</i> value	< 0.00001	0.00117	< 0.00001	n.s.(0.0737)	0.0102	0.0109
非透析群	4817 ± 2512	931 ± 294	287954 ± 90107	22 ± 15	17515 ± 6662	32028 ± 11987
透析群	9258 ± 5131	844 ± 442	228038 ± 44868	168 ± 42	18710 ± 3657	42040 ± 12196
<i>p</i> value	0.0019	n.s.(0.0954)	0.0139	< 0.00001	n.s.(0.629)	0.0166

単位：ng/ml

数値は平均 ± 標準偏差で示す。

透析群：n = 44 非透析群：n = 12

Mann WhitneyのU検定にて解析した。

群間比較にて有意に高値を示したものは太字で記す。

結語

一連の研究を通し、処方内容、血清亜鉛濃度及び全血マンガン濃度と乾燥皮膚との関連性が見出された。これらの結果は、乾燥皮膚は必ずしも皮膚に限定した問題ではなく、全身性の要因が関与していることを強く裏付けるものである。そのため我々は、乾燥皮膚に対して、保湿剤の適正使用に留まらず、栄養面など生体内にも注視したサポートを行うことが必要であることが明らかになった。

薬局及び在宅で薬剤師が患者の皮膚の状態を見ることは、処方鑑査と同様に、非侵襲的に実施可能である。そこで我々は、乾燥皮膚を代表とした脆弱な皮膚を、スキンプレイルと提唱する。

本研究結果を基にスキンプレイルの評価方法を定型化することは、皮膚の状態から全身性の疾患を見出す可能性を示唆するものであり、薬局薬剤師のこれまでにないアセスメントツールとなる可能性があるなど、職能の開拓を通じた薬剤師の新たな価値創造に繋がると考えられた。

謝辞

本研究を行うにあたり、研究の立案、実施から学会発表、論文執筆に亘る全ての段階において、厳しさの中に温かさの籠るご指導、ご鞭撻を賜りました鈴鹿医療科学大学薬学部 大井 一弥 教授に深甚なる謝意を表します。

本研究をまとめるにあたり、有益なご指導、ご助言を賜りました鈴鹿医療科学大学薬学部 西田 圭吾 准教授、榎屋 友幸 准教授、平本 恵一 助教、中西 賢太郎 大学院生に深く感謝いたします。

本研究の実施に多大なご協力をいただいた、京都薬科大学薬学部 安井 裕之 教授、平岡 純 氏、各医療機関関係諸氏に深く感謝いたします。

本学位論文の審査にあたり、ご教示とご校閲を賜りました鈴鹿医療科学大学薬学部 三輪 高市 教授、大倉 一人 教授、藤川 隆彦 教授、郡山 恵樹 准教授、坂 晋 助教に深く感謝いたします。

最後に、本研究の実施にご理解とご協力をいただきました(株)エムワン 村井 俊之 前代表取締役社長をはじめとする(株)エムワン はあと薬局在宅センター並びに(株)エムワン ライフ薬局関係諸氏に心より感謝いたします。

英文要旨

INTRODUCTION

In Japan, the concept of frailty is attracting attention as the prevention of long-term care has become a major issue as the elderly population increases. Frailty refers to a state intermediate between a healthy state and long-term care/support need. It is thought that appropriate intervention can reduce the elderly's need for long-term care.

With the aging of local residents, pharmacy pharmacists are increasingly expected to provide support for extending the health of the elderly people, and they are required to take detailed measures according to the patient's condition and complaints.

We examined the relationship between prescriptions and dry skin and gait speed in Chapter 1 to explore appropriate interventions for pharmacy pharmacists involved in extending the health of the elderly people.

Previous studies have suggested that dry skin may be associated with weight loss, one of the indicators of frailty. Therefore, in order to investigate the inducing factors of dry skin in the elderly people, Chapter 2 describes the effects of zinc supplementation on the skin on the elderly people, and Chapter 3 describes the relationship between blood metal concentration and pruritus was examined in the hemodialysis patients; characterized by pruritus with dry skin similar to the elderly people.

CHAPTER 1

In Chapter 1, the aim of pharmacy pharmacists was to explore a method for screening elderly patients at high risk of frailty, and examined the relationship between the patient's prescription and stratum corneum moisture content and gait speed.

Thirty-one persons (13 men, 18 women) aged 65 years or above and regularly taking 5 or more internal medications participated in this study.

The number of medications was calculated by adding the number of internal drug prescription filled for patients of all medical institutions, and it was confirmed via a medication record kept by a pharmacist. The participants were asked to walk 5 meters in the pharmacy room at their usual pace, and then their gait speed (m/s) was calculated. The stratum corneum moisture content was measured non-invasively in the forearm of the patients with a portable skin moisture meter.

Propensity score-adjusted multivariate logistic analysis showed that only number of medications was associated with the risk of decreasing gait speed. A negative correlation was found between the number of medications and gait speed. In addition,

the gait speed of the calcium channel blocker medication group was significantly slower than that of the non-medication group.

Subsequently, the participants were classified into a laxative medication group and a non-medication group. The stratum corneum moisture content and BMI were significantly lower in the laxative medication group than in the non-medication group.

These results suggest that not only the number of medications but also the prescription contents are a risk factor for decrease in gait speed and may serve as indexes to identify patients at high risk of requiring support or long-term care.

CHAPTER 2

In recent years, it has become clear that zinc deficiency is closely related in several skin disorders. In elderly people, chronic itch and dry skin are common. In addition, the zinc concentrations are known to decrease with age. Therefore, we examined the beneficial effects of oral zinc supplementation on dry skin and itch in elderly people. Patients 65 years of age or older who visited the A clinic with serum zinc concentrations below 80 $\mu\text{g/dL}$ were enrolled in the study (low zinc group). The participants were administered zinc acetate hydrate for 12 weeks from the start of the study, and transepidermal water loss (TEWL) and stratum corneum moisture content measurements, blood collection, and itch evaluation were performed every 4 weeks. Patients in the control group had serum zinc concentrations of $\geq 80 \mu\text{g/dL}$ (the normal zinc group).

Results showed that TEWL was significantly higher in the low zinc group than in the normal zinc group, indicating that skin barrier function is impaired in the low zinc group. Serum zinc concentrations increased and TEWL decreased significantly over the 12 weeks of treatment. In addition, a negative correlation was observed between serum zinc concentrations and TEWL. Our results indicate that zinc supplementation is effective to improve the skin barrier function in elderly people.

CHAPTER 3

Abnormalities in blood metal concentrations and pruritus occur frequently in hemodialysis patients. Pruritus significantly impairs the quality of life for these patients, and may be related to these abnormal blood metal concentrations. Therefore, we measured the blood metal concentrations in both the hemodialysis patients and group of non-dialysis control patients and examined the relationships among these concentrations, pruritus, and skin condition.

Hemodialysis patients were divided into “scratching” and “non-scratching” groups

based on the severity of their symptoms. Blood was collected and the skin condition was measured at the start of hemodialysis in the patient group. The serum and whole blood metal concentrations such as magnesium, calcium, manganese, iron, copper, and zinc were determined by an inductively coupled plasma-mass spectrometer. Skin was assessed for transepidermal water loss and stratum corneum moisture content.

The whole blood manganese level in hemodialysis patients was 8 times higher than that in non-dialysis patients, and a negative correlation was found between manganese level and stratum corneum moisture content. In the scratching group, the stratum corneum moisture content was significantly lower than that in the non-scratching group.

Patients with higher levels of whole blood manganese exhibited dry skin and related pruritus.

引用文献

- 1 総務省統計局. 人口推計 :
<http://www.stat.go.jp/english/data/jinsui/tsuki/index.html>, 2019年8月8日閲覧.
- 2 厚生労働省. 後期高齢者の保健事業のあり方に関する研究 :
<https://mhlw-grants.niph.go.jp/niph/search/NIDD00.do?resrchNum=201504009A>, 2019年8月8日閲覧.
- 3 Lichterfeld A, Hauss A, Surber C, Peters T, Blume-Peytavi U, Kottner J.
Evidence-Based Skin Care: A Systematic Literature Review and the Development of a Basic Skin Care Algorithm. *J Wound Ostomy Continence Nurs*, **42**, 501-524 (2015).
- 4 Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, Seeman T, Tracy R, Kop WJ, Burke G, McBurnie MA, Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, **56**, M146-M156 (2001).
- 5 Iizaka S. Frailty and body mass index are associated with biophysical properties of the skin in community-dwelling older adults. *J Tissue Viability*, **27**, 141-145 (2018)
- 6 日本老年医学会. 高齢者の安全な薬物療法ガイドライン 2015. メジカルビュー社, 東京, 2015.
- 7 Fulton MM, Allen ER. Polypharmacy in the elderly: a literature review. *J Am Acad Nurse Pract*, **17**, 123-132 (2005).
- 8 Kojima T, Akishita M, Nakamura T, Nomura K, Ogawa S, Iijima K, Ouchi Y. Polypharmacy as a risk for fall occurrence in geriatric outpatients. *Geriatr Gerontol Int*, **12**, 425-430 (2012).
- 9 Kojima T, Akishita M, Kameyama Y, Yamaguchi K, Yamamoto H, Eto M, Ouchi Y. High risk of adverse drug reactions in elderly patients taking six or more drugs: analysis of inpatient database. *Geriatr Gerontol Int*, **12**, 761-762 (2012).
- 10 日本老年医学会. フレイルに関する日本老年医学会からのステートメント :
http://www.jpn-geriat-soc.or.jp/info/topics/pdf/20140513_01_01.pdf, 2019年8月23日閲覧.
- 11 Veronese N, Stubbs B, Noale M, Solmi M, Pilotto A, Vaona A, Demurtas J, Mueller C, Huntley J, Crepaldi G, Maggi S. Polypharmacy Is Associated With Higher Frailty Risk in Older People: An 8-Year Longitudinal Cohort Study. *J Am Med Dir Assoc*, **18**, 624-628 (2017).

- 12 Viccaro LJ., Perera S., Studenski SA. Is timed up and go better than gait speed in predicting health, function, and falls in older adults? *J Am Geriatr Soc*, **59**, 887-892 (2011).
- 13 Smeesters C., Hayes WC., McMahon TA. Disturbance type and gait speed affect fall direction and impact location. *J Biomech*, **34**, 309-317 (2001).
- 14 Dargent-Molina P., Schott AM., Hans D., Favier F., Grandjean H., Baudoin C. *Osteoporos Int*, **9**, 188-192 (1999).
- 15 Dargent-Molina P., Favier F., Grandjean H., Baudoin C., Schott AM., Hausherr E. Separate and combined value of bone mass and gait speed measurements in screening for hip fracture risk: results from the EPIDOS study. *Epidémiologie de l'Ostéoporose. The Lancet*, **348**, 145-149 (1996).
- 16 厚生労働省. 国民生活基礎調査 : <https://www.mhlw.go.jp/toukei/list/20-21.html>, 2019年8月23日閲覧.
- 17 Valdes-Rodriguez R, Stull C, Yosipovitch G. Chronic pruritus in the elderly: pathophysiology, diagnosis and management. *Drugs Aging*. **32**, 201-215, (2015).
- 18 Takahashi M. Functions/Characteristics of the Skin and Physical Measurements. *J Surf Sci Soc Jpn*, **35**, 4-10 (2014)
- 19 厚生労働省. 薬効分類表 : <https://www.mhlw.go.jp/shingi/2009/11/dl/s1106-11v.pdf>, 2019年8月23日閲覧.
- 20 Kanda Y. Investigation of the freely-available easy-to-use software “EZR” (Easy R) for medical statistics. *Bone Marrow Transplant*, **48**, 452-458, (2013).
- 21 Go AS, Bauman MA, Coleman King SM, Fonarow GC, Lawrence W, Williams KA, Sanchez E. An effective approach to high blood pressure control: a science advisory from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the Centers for Disease Control and Prevention. *J Am Coll Cardiol*, **63**, 1230-1238 (2014).
- 22 James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, Lackland DT, LeFevre ML, MacKenzie TD, Ogedegbe O, Smith SC Jr, Svetkey LP, Taler SJ, Townsend RR, Wright JT Jr, Narva AS, Ortiz E. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA*, **311**, 507-520 (2014).
- 23 Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, Christiaens T, Cifkova R, De Backer G, Dominiczak A, Galderisi M, Grobbee DE, Jaarsma T, Kirchhof P, Kjeldsen SE, Laurent S, Manolis AJ, Nilsson PM, Ruilope LM, Schmieder RE, Sirnes PA, Sleight P, Viigimaa M, Waeber B, Zannad F, Redon J, Dominiczak A, Narkiewicz K,

Nilsson PM, Burnier M, Viigimaa M, Ambrosioni E, Caulfield M, Coca A, Olsen MH, Schmieder RE, Tsioufis C, van de Borne P, Zamorano JL, Achenbach S, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Deaton C, Erol C, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoes AW, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Sirnes PA, Tamargo JL, Tendera M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S, Clement DL, Coca A, Gillebert TC, Tendera M, Rosei EA, Ambrosioni E, Anker SD, Bauersachs J, Hitij JB, Caulfield M, De Buyzere M, De Geest S, Derumeaux GA, Erdine S, Farsang C, Funck-Brentano C, Gerc V, Germano G, Gielen S, Haller H, Hoes AW, Jordan J, Kahan T, Komajda M, Lovic D, Mahrholdt H, Olsen MH, Ostergren J, Parati G, Perk J, Polonia J, Popescu BA, Reiner Z, Rydén L, Sirenko Y, Stanton A, Struijker-Boudier H, Tsioufis C, van de Borne P, Vlachopoulos C, Volpe M, Wood DA. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*, **31**, 1281-1357 (2013).

24 The National Institute for Health and Care Excellence. “Hypertension in adults: diagnosis and management”: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg127>, cited 9 May, 2019.

25 Qaseem A, Wilt TJ, Rich R, Humphrey LL, Frost J1, Forciea MA, Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians and the Commission on Health of the Public and Science of the American Academy of Family Physicians. Pharmacologic Treatment of Hypertension in Adults Aged 60 Years or Older to Higher Versus Lower Blood Pressure Targets: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians and the American Academy of Family Physicians. *Ann Intern Med*, **166**, 430-437 (2017).

26 Weber MA, Schiffrin EL, White WB, Mann S, Lindholm LH, Kenerson JG, Flack JM, Carter BL, Materson BJ, Ram CV, Cohen DL, Cadet JC, Jean-Charles RR, Taler S, Kountz D, Townsend RR, Chalmers J, Ramirez AJ, Bakris GL, Wang J, Schutte AE, Bisognano JD, Touyz RM, Sica D, Harrap SB. Clinical practice guidelines for the management of hypertension in the community: a statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension. *J Clin Hypertens*, **16**, 14-26 (2014).

27 Shimamoto K, Ando K, Fujita T, Hasebe N, Higaki J, Horiuchi M, Imai Y, Imaizumi T, Ishimitsu T, Ito M, Ito S, Itoh H, Iwao H, Kai H, Kario K, Kashihara N, Kawano Y,

- Kim-Mitsuyama S, Kimura G, Kohara K, Komuro I, Kumagai H, Matsuura H, Miura K, Morishita R, Naruse M, Node K, Ohya Y, Rakugi H, Saito I, Saitoh S, Shimada K, Shimosawa T, Suzuki H, Tamura K, Tanahashi N, Tsuchihashi T, Uchiyama M, Ueda S, Umemura S. Japanese Society of Hypertension Committee for Guidelines for the Management of Hypertension. The Japanese Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension (JSH 2014). *Hypertens Res*, **37**, 253-390 (2014).
- 28 Papavassiliou MV., Vyssoulis GP., Karpanou EA., Belegrios DA., Giannakopoulou AE., Toutouzas PK. Side effects of antihypertensive treatment with calcium channel antagonists. *Am J Hypertens*, **14**, 114A (2001).
- 29 De la Sierra A. Mitigation of calcium channel blocker-related oedema in hypertension by antagonists of the renin-angiotensin system. *J Hum Hypertens*, **23**, 503-511(2009).
- 30 Back TL., Padberg FT Jr., Araki CT., Thompson PN., Hobson RW 2nd. Limited range of motion is a significant factor in venous ulceration. *J Vasc Surg*, **22**, 519-523 (1995).
- 31 Back TL., Padberg FT Jr., Araki CT., Thompson PN., Hobson RW 2nd. Limited range of motion is a significant factor in venous ulceration. *J Vasc Surg*, **22**, 519-523 (1995).
- 32 Lüttgau HC., Spiecker W. The effects of calcium deprivation upon mechanical and electrophysiological parameters in skeletal muscle fibres of the frog. *J Physiol*, **296**, 411-429 (1979).
- 33 Dörrscheidt-Käfer M. The action of D600 on frog skeletal muscle: facilitation of excitation-contraction coupling. *Pflugers Arch*, **369**, 259-267 (1977).
- 34 Miller RJ., Freedman SB. Are dihydropyridine binding sites voltage sensitive calcium channels? *Life Sci*, **34**, 1205-1221 (1984).
- 35 Germinario E., Esposito A., Midrio M., Peron S., Palade PT., Betto R., Danieli-Betto D. High-frequency fatigue of skeletal muscle: role of extracellular Ca(2+). *Eur J Appl Physiol*, **104**, 445-453 (2008).
- 36 Yuki A., Otsuka R., Tange C., Nishita Y., Tomida M., Ando F., Shimokata H. Polypharmacy is associated with frailty in Japanese community-dwelling older adults. *Geriatr Gerontol Int*, **20**, 1497-1500 (2018).
- 37 Himann JE., Cunningham DA., Rechnitzer PA., Paterson DH. Age-related changes in speed of walking. *Med Sci Sports Exerc*, **20**, 161-166 (1988).
- 38 金俊東, 久野譜也, 相馬りか, 増田和実, 石津政雄, 足立和隆, 西嶋尚彦, 岡田守彦. 加齢による下肢筋量の低下が歩行能力に及ぼす影響. *体力科学*, **49**, 589-596 (2000).
- 39 Hackett RA., Davies-Kershaw H., Cadar D., Orrell M., Steptoe A. Walking Speed,

- Cognitive Function, and Dementia Risk in the English Longitudinal Study of Ageing. *J Am Geriatr Soc*, **66**, 1670-1675 (2018).
- 40 Afilalo J., Karunananthan S., Eisenberg MJ., Alexander KP., Bergman H. Role of frailty in patients with cardiovascular disease. *Am J Cardiol*, **103**, 1616-1621 (2009).
- 41 Yokoyama S., Hiramoto K., Yamate Y., Ooi K. Influence of Repeated Senna Laxative Use on Skin Barrier Function in Mice. *Ann Dermatol*, **29**, 414-421 (2017).
- 42 Yamate Y., Hiramoto K., Yokoyama S., Ooi K., Immunological changes in the intestines and skin after senna administration. *Pharm Biol*. **53**, 913-920 (2015).
- 43 マグミット®錠インタビューフォーム. 協和化学工業株式会社, 改訂第7版, 2017
- 44 ラキシベロン®液インタビューフォーム. 帝人ファーマ株式会社, 改訂第5版, 2010
- 45 Hooper L, Bunn D, Jimoh FO, Fairweather-Tait SJ. Water-loss dehydration and aging. *Mech Ageing Dev*. **136-137**, 50-58 (2014).
- 46 Leelakanok N, Holcombe AL, Lund BC, Gu X, Schweizer ML. Association between polypharmacy and death: A systematic review and meta-analysis. *J Am Pharm Assoc*, **57**, 729-738 (2017).
- 47 Guthrie B, Makubate B, Hernandez-Santiago V, Dreischulte T. The rising tide of polypharmacy and drug-drug interactions: population database analysis 1995-2010. *BMC Med*, **13**, 74 (2015).
- 48 Prasad AS. Zinc: an overview. *Nutrition*, **11**, 93-99 (1995).
- 49 Maret W. Zinc biochemistry: from a single zinc enzyme to a key element of life. *Adv Nutr*, **4**, 82-91 (2013).
- 50 Prasad AS. Impact of the discovery of human zinc deficiency on health. *J Am Coll Nutr*, **28**, 257-265 (2009).
- 51 Prasad AS. Discovery of human zinc deficiency: its impact on human health and disease. *Adv Nutr*, **4**, 176-190 (2013).
- 52 Prasad AS, Halsted JA, Nadimi M. Syndrome of iron deficiency anemia, hepatosplenomegaly, hypogonadism, dwarfism and geophagia. *Am J Med*, **31**, 532-546 (1961).
- 53 Kawaguchi M, Sawaki K, Okubo M, Sakai T, Shinomiya T, Kosuge Y, Adverse drug reactions and oral disorders. *Nihon Yakurigaku Zasshi*, **127**, 447-453 (2006).
- 54 Lönnerdal B. Dietary factors influencing zinc absorption. *J. Nutr*, **130**, 1378S-1383S (2000).
- 55 Kawamura T, Ogawa Y, Nakamura Y, Nakamizo S, Ohta Y, Nakano H, Kabashima K. Severe dermatitis with loss of epidermal Langerhans cells in human and mouse zinc

- deficiency. *J Clin Invest*, **122**, 722-732 (2012).
- 56 Najafabadi MM, Faghihi G, Emami A, Monghad M, Moeenzadeh F, Sharif N, Davarpanah Jazi AH. Zinc sulfate for relief of pruritus in patients on maintenance hemodialysis. *Ther Apher Dial*, **16**, 142-145 (2012).
- 57 Sanada S, Kuze M, Yoshida O. Beneficial effect of zinc supplementation on pruritus in hemodialysis patients with special reference to changes in serum histamine levels. *Hinyokika Kyo*, **33**, 1955-1960 (1987).
- 58 Takai Y, Hiramoto K, Nishimura Y, Uchida R, Nishida K, Ooi K. Association between itching and the serum zinc levels in patients with varicose veins. *J Pharm Health Care Sci*, **3**, 24 (2017).
- 59 Hotz C, Peerson JM, Brown KH. Suggested lower cutoffs of serum zinc concentrations for assessing zinc status: reanalysis of the second National Health and Nutrition Examination Survey data (1976–1980). *Am J Clin Nutr*, **78**, 756-764 (2003).
- 60 Kogirima M, Kurasawa R, Kubori S, Sarukura N, Nakamori M, Okada S, Kamioka H, Yamamoto S. Ratio of low serum zinc levels in elderly Japanese people living in the central part of Japan. *Eur J Clin Nutr*, **61**, 375-381 (2007).
- 61 Markowitz ME, Rosen JF, Mizruchi M. Circadian variations in serum zinc (Zn) concentrations: correlation with blood ionized calcium, serum total calcium and phosphate in humans. *Am J Clin Nutr*, **41**, 689-696 (1985).
- 62 Lifschitz MD, Henkin RI. Circadian variation in copper and zinc in man. *J Appl Physiol*, **31**, 88-92 (1971).
- 63 白取昭, 川田陽弘, 片山洋. 皮膚そう痒症に対するオキサトミドの臨床的検討. *西日皮膚*, **45**, 432-443 (1983).
- 64 Haase H, Rink L. The immune system and the impact of zinc during aging. *Immun Ageing*, **6**, 9 (2009).
- 65 Rodondi A, Ammann P, Ghilardi-Beuret S, Rizzoli R. Zinc increases the effects of essential amino acids-whey protein supplements in frail elderly. *J Nutr Health Aging*, **13**, 491-497 (2009).
- 66 Bao B, Prasad AS, Beck FW, Fitzgerald JT, Snell D, Bao GW, Singh T, Cardozo LJ. Zinc decreases C-reactive protein, lipid peroxidation, and inflammatory cytokines in elderly subjects: a potential implication of zinc as an atheroprotective agent. *Am J Clin Nutr*, **91**, 1634-1641 (2010).
- 67 Furuse M, Sasaki H, Fujimoto K, Tsukita S. A Single Gene Product, Claudin-1 or -2, Reconstitutes Tight Junction Strands and Recruits Occludin in Fibroblasts. *J Cell Biol*,

143, 391-401 (1998).

68 Balda MS, Whitney JA, Flores C, González S, Cereijido M, Matter K. Functional dissociation of paracellular permeability and transepithelial electrical resistance and disruption of the apical-basolateral intramembrane diffusion barrier by expression of a mutant tight junction membrane protein. *J Cell Biol*, **134**, 1031-1049 (1996).

69 Wong V, Gumbiner BM. A Synthetic Peptide Corresponding to the Extracellular Domain of Occludin Perturbs the Tight Junction Permeability Barrier. *J Cell Biol*, **136**, 399-409 (1997).

70 Yokouchi M, Atsugi T, Logtestijn MV, Tanaka RJ, Kajimura M, Suematsu M, Furuse M, Amagai M, Kubo A. Epidermal cell turnover across tight junctions based on Kelvin's tetrakaidecahedron cell shape. *Elife*, **5**, e19593 (2016).

71 Yoshida K, Yokouchi M, Nagao K, Ishii K, Amagai M, Kubo A. Functional tight junction barrier localizes in the second layer of the stratum granulosum of human epidermis. *J Dermatol Sci*, **71**, 89-99 (2013).

72 Zimmerli SC, Hauser C. Langerhans cells and lymph node dendritic cells express the tight junction component claudin-1. *J Invest Dermatol*, **127**, 2381-2390 (2007).

73 Kubo A, Nagao K, Yokouchi M, Sasaki H, Amagai M. External antigen uptake by Langerhans cells with reorganization of epidermal tight junction barriers. *J Exp Med*, **206**, 2937-2946 (2009).

74 Cohen L, Sekler I, Hershinkel M. The zinc sensing receptor, ZnR/GPR39, controls proliferation and differentiation of colonocytes and thereby tight junction formation in the colon. *Cell Death Dis*, **26**, e1307 (2014).

75 Desneves KJ, Todorovic BE, Cassar A, Crowe TC. Treatment with supplementary arginine, vitamin C and zinc in patients with pressure ulcers: a randomised controlled trial. *Clin Nutr*, **24**, 979-987 (2005).

76 National Pressure Ulcer Advisory Panel and European Pressure Ulcer Advisory Panel: Prevention and treatment of pressure ulcers: clinical practice guideline. National Pressure Ulcer Advisory Panel, Washington DC, 2009.

77 Pories WJ, Henzel JH, Rob CG, Strain WH. Acceleration of wound healing in man with zinc sulphate given by mouth. *Lancet*, **21**, 121-124 (1967).

78 Pories WJ, Henzel JH, Rob CG, Strain WH. Acceleration of healing with zinc sulfate. *Ann Surg*, **165**, 432-436 (1967).

79 Higashiguchi T, Goshima H, Nemoto A, Ikeda G, Kawabata C, Noji M, Okumura M, Seko Y, Fukumura S. Prospective Study for The Promotion of Wound Healing by

Administration of High-concentrated Vitamins and Minerals. *J Jpn Soc Clin Nutr*, **23**, 27-32 (2002).

80 Lechner A, Lahmann N, Neumann K, Blume-Peytavi U, Kottner J. Dry skin and pressure ulcer risk: A multi-center cross-sectional prevalence study in German hospitals and nursing homes. *Int J Nurs Stud*, **73**, 63-69 (2017).

81 Kim JE, Yoo SR, Jeong MG, Ko JY, Ro YS. Hair zinc levels and the efficacy of oral zinc supplementation in patients with atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol*, **94**, 558-562 (2014).

82 日本透析医学会 統計調査委員会. わが国の慢性透析療法の現況 :

<http://docs.jsdt.or.jp/overview/pdf2017/2016all.pdf>, 2019年8月23日閲覧.

83 Mettang T, Pauli-Magnus C, Alscher DM. Uraemic pruritus--new perspectives and insights from recent trials. *Nephrol Dial Transplant*, **17**, 1558-1563 (2002).

84 Merkus MP, Jager KJ, Dekker FW, de Haan RJ, Boeschoten EW, Krediet RT. Physical symptoms and quality of life in patients on chronic dialysis: results of The Netherlands Cooperative Study on Adequacy of Dialysis (NECOSAD). *Nephrol Dial Transplant*, **14**, 1163-1170 (1999).

85 Kimata N, Fuller DS, Saito A, Akizawa T, Fukuhara S, Pisoni RL, Robinson BM, Akiba T. Pruritus in hemodialysis patients: Results from the Japanese Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (JDOPPS). *Hemodial Int*, **18**, 657-667 (2014).

86 Pisoni RL, Wikström B, Elder SJ, Akizawa T, Asano Y, Keen ML, Saran R, Mendelssohn DC, Young EW, Port FK. Pruritus in haemodialysis patients: International results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Nephrol Dial Transplant*, **21**, 3495-3505 (2006).

87 Biró T, Ko MC, Bromm B, Wei ET, Bigliardi P, Siebenhaar F, Hashizume H, Misery L, Bergasa NV, Kamei C, Schouenborg J, Roostermann D, Szabó T, Maurer M, Bigliardi-Qi M, Meingassner JG, Hossen MA, Schmelz M, Steinhoff M. How best to fight that nasty itch - from new insights into the neuroimmunological, neuroendocrine, and neurophysiological bases of pruritus to novel therapeutic approaches. *Exp Dermatol*, **14**, 225-240 (2005).

88 Keithi-Reddy SR, Patel TV, Armstrong AW, Singh AK. Uremic pruritus. *Kidney Int*, **72**, 373-377 (2007).

89 Ozen N, Cinar FI, Askin D, Mut D. Uremic pruritus and associated factors in hemodialysis patients: A multi-center study. *Kidney Res Clin Pract*, **37**, 138-147 (2018).

90 Vila T, Gommer J, Scates AC. Role of gabapentin in the treatment of uremic pruritus.

Ann Pharmacother, **42**, 1080-1084 (2008).

91 Rayner H, Baharani J, Smith S, Suresh V, Dasgupta I. Uraemic pruritus: relief of itching by gabapentin and pregabalin. *Nephron Clin Pract*, **122**, 75-79 (2012).

92 Rayner HC, Larkina M, Wang M, Graham-Brown M, van der Veer SN, Ecdet T, Hasegawa T, Kleophas W, Bieber BA, Tentori F, Robinson BM, Pisoni RL. International Comparisons of Prevalence, Awareness, and Treatment of Pruritus in People on Hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol*, **12**, 2000-2007 (2017).

93 Tonelli M, Wiebe N, Hemmelgarn B, Klarenbach S, Field C, Manns B, Thadhani R, Gill J; Alberta Kidney Disease Network. Trace elements in hemodialysis patients: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med*, **7**, 25 (2009).

94 Filler G, Felder S. Trace elements in dialysis. *Pediatr Nephrol*, **29**, 1329-1335 (2014).

95 細川進一. 透析患者の Mn と Ni について. *日本透析医学会雑誌*, **19**, 987-991 (1986).

96 Gómez de Oña C, et al. Variation of trace element concentrations in patients undergoing hemodialysis in the north of Spain. *Scand J Clin Lab Invest*, **76**, 492-499 (2016).

97 Ahmadipour F, Mahjoub S, Pouramir M, Siahposht A, Afshar Naderi A, Absalan A. Determining Serum Zinc and Magnesium Levels in Hemodialysis Patients Could be Helpful for Clinicians. *Indian J Clin Biochem*, **32**, 464-467 (2017).

98 Babitt JL, Lin HY. Molecular mechanisms of hepcidin regulation: implications for the anemia of CKD. *Am J Kidney Dis*, **55**, 726-741 (2010).

99 Ryu MS, Lichten LA, Liuzzi JP, Cousins RJ. Zinc transporters ZnT1 (Slc30a1), Zip8 (Slc39a8), and Zip10 (Slc39a10) in mouse red blood cells are differentially regulated during erythroid development and by dietary zinc deficiency. *J Nutr*, **138**, 2076-2083 (2008).

100 川島眞, 秋葉隆, 新田孝作. 透析患者にみられる皮膚症状—特にドライスキンについて—. *腎と透析*, **75**, 275-281 (2013).

101 Reddi AR, Jensen LT, Culotta VC. Manganese homeostasis in *Saccharomyces cerevisiae*. *Chem Rev*, **109**, 4722-4732 (2009).

102 Culotta VC, Yang M, Hall MD. Manganese transport and trafficking: lessons learned from *Saccharomyces cerevisiae*. *Eukaryot Cell*, **4**, 1159-1165 (2005).

103 Jenkitkasemwong S, Wang CY, Mackenzie B, Knutson MD. Physiologic implications of metal-ion transport by ZIP14 and ZIP8. *Biomaterials*, **25**, 643-655 (2012).

104 文部科学省. 日本食品標準成分表 2015 年版 (七訂) : <https://fooddb.mext.go.jp/>, 2019 年 8 月 22 日閲覧.

- 105 Dobson AW, Erikson KM, Aschner M. Manganese neurotoxicity. *Ann N Y Acad Sci*, **1012**, 115-128 (2004).
- 106 Peres TV, Schettinger MR, Chen P, Carvalho F, Avila DS, Bowman AB, Aschner M. "Manganese-induced neurotoxicity: a review of its behavioral consequences and neuroprotective strategies". *BMC Pharmacol Toxicol*, **17**, 57 (2016).
- 107 Erikson KM, Aschner M. Manganese: Its Role in Disease and Health. *Met Ions Life Sci*, **19** (2019).
- 108 Aschner JL, Aschner M, Scheurmann. Nutritional aspects of manganese homeostasis. *Mol Aspects Med*, **26**, 353-362 (2005).
- 109 Wood RJ. Manganese and birth outcome. *Nutr Rev*, **67**, 416-420 (2009).
- 110 Scheurmann J, Treiber N, Weber C, Renkl AC, Frenzel D, Trenz-Buback F, Ruess A, Schulz G, Scharffetter-Kochanek K, Weiss JM. Mice with heterozygous deficiency of manganese superoxide dismutase (SOD2) have a skin immune system with features of "inflamm-aging". *Arch Dermatol Res*, **306**, 143-155 (2014).
- 111 Matsuda A, Kimura M, Kataoka M, Ohkuma S, Sato M, Itokawa Y. Quantifying manganese in lymphocytes to assess manganese nutritional status. *Clin Chem*, **35**, 1939-1941 (1989).