

# 亜鉛の基礎研究から臨床応用への軌跡

## 亜鉛製剤登場から6年間の実績

法水 淳●

●大阪労災病院 消化器内科・肝臓内科

### 要約

亜鉛欠乏が様々な異常を生み出すことが示されて以来、亜鉛は生命の維持や細胞の正常な分化に深く関わっていることがわかった。亜鉛の恒常性を保つために多くのトランスポーター、受容体等を介した機序が存在することも基礎的な実験より明らかとなっている。しかし、新型コロナウイルス感染症、慢性肝疾患や炎症性腸疾患 (IBD) 等の疾患では亜鉛低下症をきたしており、生体内の亜鉛の恒常性が保てていない。亜鉛補充により亜鉛欠乏の改善のみならず、様々な病態改善が期待できることも最近では報告されており、特に慢性肝疾患、肝硬変の分野では発癌抑制の可能性が示されている。2017年3月に酢酸亜鉛製剤 (ノベルジン®) の適応拡大が承認され、「低亜鉛血症」の疾患名で処方可能となり、実臨床においても亜鉛を投与することが可能となった。令和は亜鉛補充することにより様々な疾患の病態改善がもたらされ、亜鉛補充の重要性が確立される時代となるのではないかと考える。

### KEY WORDS

亜鉛補充, 新型コロナウイルス感染症, 肝癌, 肝硬変

## 1 はじめに

亜鉛欠乏が植物に異常をもたらすこと、特に葉の白化が現れるだけでなく、頂芽の発達が遅れ、植物体はロゼット状になることが1950年前後に報告されるようになり、亜鉛が生命体の成長に何らかの重要な役割を果たしていることが示唆されるようになった<sup>1)</sup>。それ以来約半世紀の間に詳細な検討がなされ、亜鉛は、生命の維持や細胞の正常な分化に深く関わっており、不足すると様々な異常を引き起こすことがわかった。1960年代に、Prasadらによってヒトの亜鉛欠乏症の存在が世界で初めて明らかにされ<sup>2)</sup>、1970年代には亜鉛欠乏による味覚障害、成長障害、皮膚症状なども報告されるようになった<sup>3)</sup>。亜鉛が体内の様々な酵素を正常に働かせるために重要な役割を担っているためであり、必須微量元素の一つと定義されるようになった<sup>4)</sup>。

一方で科学技術の進歩に伴い、遺伝子改変マウスやヒト遺伝学に基づいた解析が進み、これまでに不明であった生体内での亜鉛の役割について、個体レベルだけではなく、細胞・分子レベルでの詳細な亜鉛の機能が明らかにされるようになった。特に亜鉛トランスポーターに関しては、ノックアウトマウスを用いた検討により、それぞれの種類によって生理的な機能や果たすべき役割が異なっており、細胞の生存や分化といった多様な生理応答を制御していることが示されている。ヒトにおけるZIP4欠損が腸性肢端皮膚炎発症に直接関わっていることはその一例を示していると言える<sup>5)</sup>。

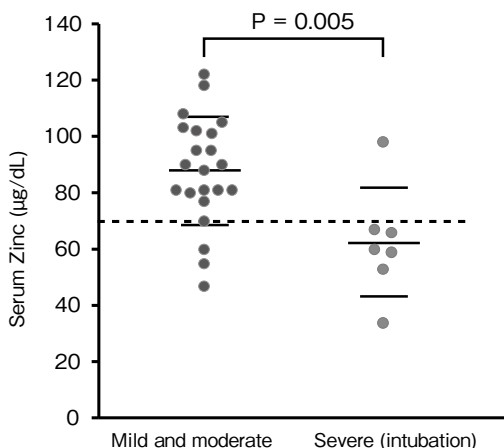
肝臓分野に関しては、Valleeらが1956年に肝硬変患者において亜鉛低下症が認められることを報告して以来、亜鉛との関係が最も多く報告されている分野の一つである<sup>6)</sup>。上記基礎的な検討をふまえて、尿素サイクルの律速酵素であるオルニチンカルバミラーゼが亜鉛要求酵素であることから、Redingらは亜鉛投与が肝性脳症に対して有効で

あることを示した<sup>7)</sup>。最近では亜鉛欠乏症によって引き起こされる症状を改善するというよりは、様々な疾患、例えば慢性肝疾患や炎症性腸疾患、皮膚疾患などの進行抑制や病態改善にも有効であることが数多く示されるようになり、亜鉛の重要性がますます注目されている。本稿では特に肝疾患を中心に、亜鉛補充が何をもたらすのかを解説していきたいと考える。

## 2 新型コロナウイルス感染症と亜鉛

新型コロナウイルス感染症は世界に猛威を振っている感染症であり、本研究会の第23回学術集会

が行われた2022年2月現在でも第6波の真っただ中にいるのが現状である。これまで約2年間の様々な検討の結果、亜鉛低下症例で重症例が多く、注意を要するということが報告されている(図1)<sup>8)</sup>。これは原因なのか結果なのか更なる検討は必要であるが、LDH値との組み合わせにより重症例の絞り込みが可能であれば、抗ウイルス薬の投与などの治療を早期に行うことが可能となるかもしれない。亜鉛補充に関しては残念ながら、効果がなかったという報告が大半を占めており、図2に示すものはその一つである。Caponeの報告<sup>9)</sup>によると、亜鉛はビタミンCと共に7割以上の人に投与されていたとされており、抗酸化作用の活性化が治療につながる可能性を考えていたのかもしれない。



Estimated parameters based on the multivariate logistic analysis for predicting severe cases (intubation) using two factors, LDH and serum Zn concentrations, among zinc-determined patients (n=29).

Factor	Coefficient	SE	Wald $\chi^2$	P value	Odds ratio	95%CI
Serum Zn	-0.106	0.046	5.421	0.020	0.899	0.823-0.983
LDH	0.016	0.007	4.950	0.026	1.016	1.002-1.031
intercept	0.000					

AUC=0.942, R<sup>2</sup>=0.663, correlation coefficient=0.782, and error rate=0.103.

図1 血中亜鉛濃度と新型コロナウイルス感染症重症度との相関

Yasui Y, et al. Int. J. Infec. Dis. 2020; 100:230-36

(上) 軽症/中等症および重症例における血中亜鉛濃度

(下) 新型コロナウイルス重症化の予測因子(LDHと血中亜鉛濃度)

全患者 102 人  
 平均年齢 63.2 歳  
 肥満 44 人, 高血圧 61 人,  
 DM 50 人  
 死亡 61 人

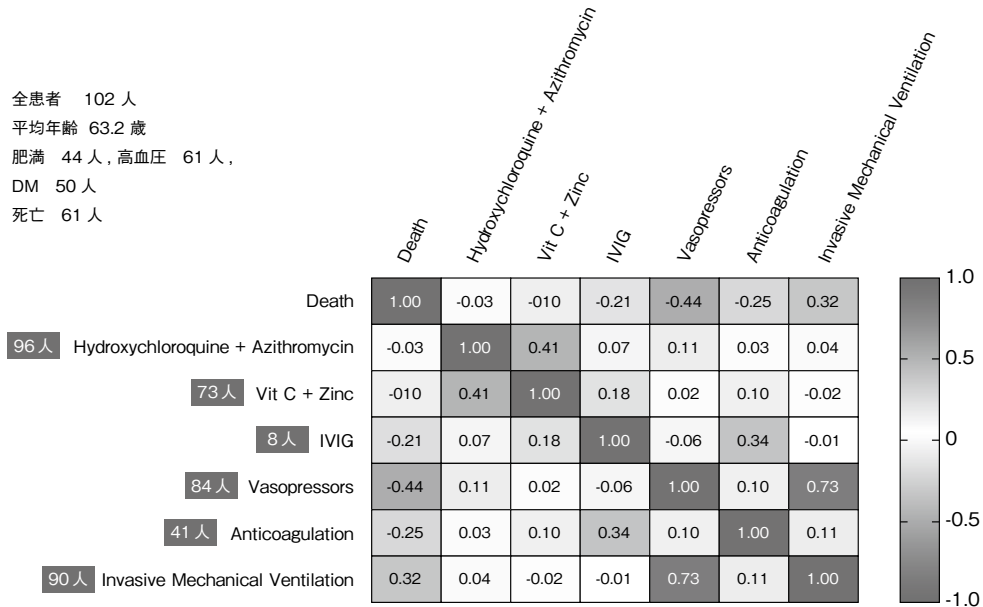


図2 新型コロナウイルス感染症患者における各種治療方法と死亡率との相関

Capone S, et al. Cureus. 2020; 12: e9809

→ 50 ページにカラー掲載

### 3 様々な疾患で亜鉛欠乏症はひきおこされる

亜鉛欠乏によって様々な症状が出現することが報告されているが、現在は症状を呈さないまでも、血中亜鉛濃度の低値を示す疾患が多数報告されている。慢性肝疾患、慢性腎疾患、火傷、炎症性腸疾患などで亜鉛濃度の低値を示すことが多く、様々な病態と関わっていると考えられている<sup>10-14)</sup>。当院での健常人、慢性肝疾患、炎症性腸疾患 (IBD) の患者における80μg/dl未満の亜鉛欠乏症 (潜在性含む) 患者の割合を図3に示した。慢性肝疾患患者の9割以上, IBD患者の7割以上, そして健常人の約半数に血中亜鉛濃度低値の患者が存在した。各疾患の重症患者の多寡によりその存在割合は変わってくると予想されるが、健常人においても亜鉛欠乏者が相当数いる可能性が示されている。

厚生労働省「日本人の食事摂取基準」(2020年

版) によると、亜鉛の必要量は男性 10-12mg, 女性 8mgとされており、実際の摂取量は男性8.9mg, 女性7.3mgと必要量には届いていない。食生活の

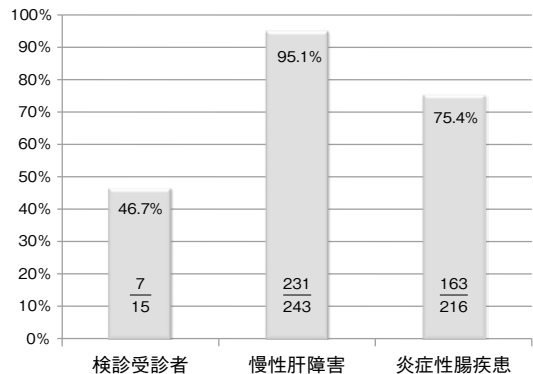


図3 健常人、慢性肝疾患患者、炎症性腸疾患患者における亜鉛欠乏症患者の割合

変化, 特に亜鉛を多く含む貝類など魚介類摂取量の減少が関係しているのかもしれない。健常人を含めた様々な疾患患者で亜鉛は不足しがちであり, 今後は症状のない亜鉛欠乏症がどのような悪影響を及ぼすか, 更に亜鉛を補充することにより何らかの効果が得られるのかというエビデンスが必要となると考えられる。

## 4 慢性肝疾患と亜鉛

慢性肝疾患は亜鉛との関係が古くからそして最も多く報告されている分野の一つである。様々な亜鉛要求酵素の一つとして尿素サイクルの律速酵素であるオルニチンカルバミラーゼに注目し, Redingらは亜鉛投与が肝性脳症に対して有効であることを示した<sup>7)</sup>。亜鉛欠乏症そのものに対してではなく, 肝硬変という疾患に合併した肝性脳症に対して亜鉛投与が有効であったという点で非常に重要な知見であったと言える。亜鉛投与が血中アンモニア値を低下することも前向きな検討で報告されており<sup>15)</sup>, 基礎的な実験結果からも肝硬変に合併した亜鉛欠乏症に対して亜鉛投与により血中亜鉛濃度が上昇し, 尿素サイクルが活性化されることによりアンモニア値が低下することで肝性脳症が改善したものと考えられる。

これは短期間の亜鉛投与による影響を検討したものであるが, 慢性肝疾患は短期間で改善や治癒が期待できる疾患ではなく, 長期的な経過により肝硬変, 肝不全をきたし, 肝細胞癌を発症する疾患である。また, 慢性肝疾患の原因の一つであるC型慢性肝炎患者において, 肝癌発症の危険因子として血中亜鉛濃度低値が抽出されたとの報告もある<sup>16)</sup>。

そこで長期の亜鉛補充が肝性脳症, 肝癌等の発症に影響を及ぼすかどうかの検討を行ったのが図4である<sup>17)</sup>。267名の慢性肝疾患患者において, 196名は亜鉛投与を行い(6か月以上服用), 71名は投与を行わなかった。表1はその臨床背景を示したものであるが, 亜鉛投与群において高齢及び慢性肝疾患の進行症例が多く含まれており, 肝性

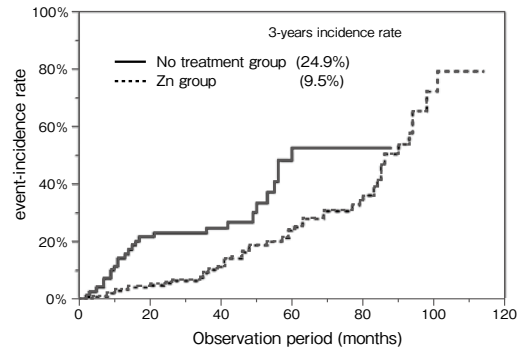


図4 亜鉛投与群, 非投与群におけるイベント発生率の推移

イベント: 死亡, 肝発癌, 肝不全症状の出現(胸腹水, 肝性脳症, 静脈瘤破裂等)

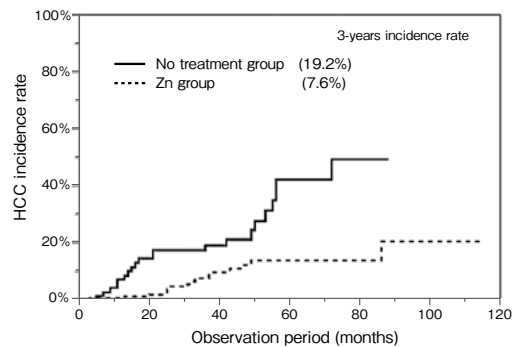


図5 亜鉛投与群, 非投与群における肝癌発生率の推移

脳症や肝発癌の高危険群と考えられる。にもかかわらず, 図4に示される通り肝性脳症や肝発癌等のイベント発生率(3年)が亜鉛非投与群で24.9%, 亜鉛群で9.5%であり, さらに肝癌の発生率(3年)のみに絞った解析でも亜鉛非投与群で19.2%, 亜鉛群で7.6%と亜鉛群で有意に低値であった(図5)。長期の亜鉛補充により発癌抑制, 肝機能悪化抑制等の効果をもたらす可能性が示されている。

これまで肝癌の背景肝疾患の大部分を占めていたC型肝炎ウイルス(HCV)感染に伴うC型慢性肝炎や肝硬変に対して2013年頃より経口抗ウイルス薬(DAA)が使用可能となり, 多数の患者に

表 1 慢性肝疾患患者における亜鉛投与群, 非投与群の臨床背景

	Zn group	No treatment group	p-value
the number of patients	196	71	
mean age (years)	73.2±9.5	66.4±12.6	p<0.0001
gender (F/M)	97 / 99	36 / 35	ns
CH / LC	93 / 103	56 / 15	p<0.0001
Child-Pugh (A/B/C)	98 / 89 / 9	67 / 4 / 0	p<0.0001
Zn (µg/dl)	51.0±16.8	61.7±9.1	p<0.0001
T.Bil (mg/dl)	1.2±1.8	0.8±0.4	p<0.0001
Albumin (g/dl)	3.5±0.6	4.0±0.3	p<0.0001
PT activity (%)	77.8±17.6	89.1±11.7	p<0.0001
platlet count (10 <sup>4</sup> /ul)	12.9±14.2	15.8±7.1	p=0.035
observation period (M)	40.0±31.5	39.6±22.8	ns
Etiology (HCV/HBV/alcohol/ NASH/AIH-PBC)	121 / 10 / 23 / 19 / 23	35 / 13 / 7 / 7 / 8	ns

CH: chronic hepatitis, LC: liver cirrhosis

においてHCV排除 (SVR) が可能となった。ただし、SVR達成後も発癌率は低下するものの年間0.5-1.0%程度は認められ、SVR後発癌として重要な問題となっている。これまでは発癌高危険群の絞り込みが対応策の主なものであったが、亜鉛補充をすることによりSVR後発癌を抑制できる可能性が最近示された<sup>18)</sup>。C型慢性肝炎、肝硬変の患者に対してDAA投与後SVRを得た599名に対して、亜鉛を投与した80名 (亜鉛投与群) と亜鉛非投与の518名 (亜鉛非投与群) の発癌率を比較した。表2は2群の臨床的背景を示したものであり、有意な差を持つ因子はなかった。肝癌発生率は亜鉛非投与群において1.8% (1年)、5.6% (3年) であったが、亜鉛投与群においては3年の観察期間では発癌例は認めず、0%であった (図6)。SVR後発癌に関して高危険群の絞り込みだけではなく、積極的な治療介入の可能性が示され、亜鉛投与がSVR後発癌抑制に寄与する可能性があると考えられる。

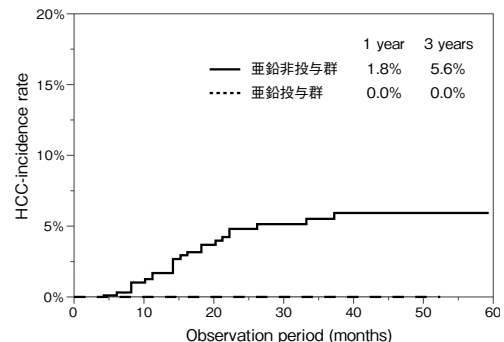


図 6 C型肝炎ウイルス排除後の患者における亜鉛投与群, 非投与群における肝癌発生率の推移

表 2 C型肝炎ウイルス排除後の患者における亜鉛投与群, 非投与群の臨床背景

	Total (n=599)	No-Zn treatment (n=519)	Zn treatment (n=80)	
gender (female)	341	293	48	
age (years)	65.1 ± 13.5	64.7 ± 13.7	67.6 ± 11.7	
chronic hepatitis / cirrhosis	447 / 152	396 / 123	51 / 29	
Direct-acting antivirals therapy (ASV+DCV/SOF+LDV/ OMV+PTV/ EBR+GZR/SOF+RBV/GLE+PIB)	49 / 217 / 55 / 51 / 102 / 125	44 / 176 / 50 / 38 / 93 / 118	5 / 41 / 5 / 13 / 9 / 7	
Previous interferon (absence/presence)	428 / 171	364 / 155	64 / 16	
HCV serotype (1 / 2 / 3)	434 / 164 / 1	368 / 150 / 1	66 / 14 / 0	
before DAA treatment	AST (U/L)	49.1 ± 36.1	48.9 ± 37.5	50.5 ± 26.2
	ALT (U/L)	51.6 ± 41.8	52.1 ± 43.0	48.8 ± 33.2
	platelet (10 <sup>4</sup> /μl)	17.6 ± 7.6	17.9 ± 7.6	15.8 ± 6.7
	total bilirubin (mg/dl)	0.67 ± 0.29	0.65 ± 0.28	0.78 ± 0.32
	albumin (g/dl)	3.88 ± 0.51	3.88 ± 0.51	3.68 ± 0.58
	PT activity (%)	87.2 ± 16.7	87.7 ± 16.8	81.9 ± 18.2
	AFP (ng/ml)	13.7 ± 51.6	13.6 ± 54.3	14.5 ± 29.3
	Zn(μg/dl)	71.7 ± 15.6	71.6 ± 12.8	72.7 ± 26.6
after DAA treatment (end of treatment 12W)	AST (U/L)	24.3 ± 9.6	24.5 ± 9.6	22.9 ± 7.4
	ALT (U/L)	19.8 ± 14.5	19.5 ± 15.2	20.3 ± 10.8
	platelet (10 <sup>4</sup> /μl)	18.8 ± 7.0	18.9 ± 7.1	16.4 ± 6.2
	total bilirubin (mg/dl)	0.75 ± 0.44	0.74 ± 0.46	0.79 ± 0.39
	albumin (g/dl)	3.89 ± 0.43	3.91 ± 0.45	3.72 ± 0.38
	PT activity (%)	79.2 ± 14.7	79.3 ± 14.9	78.3 ± 12.9
	AFP (ng/ml)	5.4 ± 5.1	5.4 ± 5.3	5.3 ± 3.9
	Zn(μg/dl)	78.7 ± 11.3	78.7 ± 11.4	78.9 ± 11.3
observation period (months)	29.4 ± 15.7	28.9 ± 16.0	34.4 ± 15.0	

## 5 おわりに

亜鉛が生体にとって重要であることは、必須微量元素として定義されていることから疑いようがなく、欠乏すると様々な症状がひきおこされることもこれまでの報告通りである。基礎的な研究の積み重ねにより、亜鉛の恒常性が多くのトランスポーター、受容体等を介した機序により保たれていることが示されている。しかし、慢性肝疾患やIBD等の疾患では多くの患者で亜鉛低下症を

きたしていることが示されており、亜鉛の恒常性が保てていない。それに対して亜鉛補充により亜鉛欠乏の改善のみならず、様々な病態改善が期待できることも最近報告されている。2017年3月に酢酸亜鉛製剤（ノベルジン®）の適応拡大が承認され、「低亜鉛血症」の疾患名で処方可能となり、実臨床においても亜鉛を投与することが可能となった。令和は亜鉛を補充することにより様々な疾患の病態改善がもたらされ、亜鉛補充の重要性が確立される時代となるのではないかと考える。

## 文 献

- 1) Bould C, Nicholas DJ, Tolhurst HA, et al. Zinc deficiency of fruit trees in Britain. *Nature* ;164: 801-802, illust, 1949
- 2) Prasad AS, Oberleas D, Wolf P, et al. Studies on zinc deficiency: changes in trace elements and enzyme activities in tissues of zinc-deficient rats. *J Clin Invest* ;46: 549-557, 1967
- 3) Halsted JA, Hackley B, Rudzki C, et al. Plasma zinc concentration in liver diseases. Comparison with normal controls and certain other chronic diseases. *Gastroenterology* 1968;54: 1098-1105, 1968
- 4) Mertz W. The essential trace elements. *Science* ;213: 1332-1338, 1981
- 5) Kury S, Dreno B, Bezieau S, et al. Identification of SLC39A4, a gene involved in acrodermatitis enteropathica. *Nat Genet* ;31: 239-240, 2002
- 6) Vallee BL. The metabolic role of zinc. *J Am Med Assoc*; 162: 1053-1057, 1956
- 7) Reding P, Duchateau J, Bataille C. Oral zinc supplementation improves hepatic encephalopathy. Results of a randomised controlled trial. *Lancet*; 2: 493-495, 1984
- 8) Yasui Y, Yasui H, Suzuki K, et al. Analysis of the predictive factors for a critical illness of COVID-19 during treatment - relationship between serum zinc level and critical illness of COVID-19. *Int J Infect Dis*; 100: 230-236, 2020
- 9) Capone S, Abramyan S, Ross B, et al. Characterization of Critically Ill COVID-19 Patients at a Brooklyn Safety-Net Hospital. *Cureus* 2020;12: e9809, 2020
- 10) Bartholomay AF, Robin ED, Vallee RL, et al. Zinc metabolism in hepatic dysfunction. I. Serum zinc concentrations in Laënnec's cirrhosis and their validation by sequential analysis. *N Engl J Med* ;255: 403-408, 1956
- 11) Sullivan JP, Heaney RP. Zinc metabolism in alcoholic liver disease. *Am J Clin Nutr* ;23: 170-177, 1970
- 12) Lindeman RD, Baxter DJ, Yunice AA, King RW, Jr., Kraikit Set al. Zinc metabolism in renal disease and renal control of zinc excretion. *Prog Clin Biol Res* 1977;14: 193-209, 1977
- 13) Nielsen SP, Jemec B. Zinc metabolism in patients with severe burns. *Scand J Plast Reconstr Surg*; 2: 47-52, 1968
- 14) Ojuawo A, Keith L. The serum concentrations of zinc, copper and selenium in children with inflammatory bowel disease. *Cent Afr J Med* ;48: 116-119, 2002
- 15) Katayama K. Zinc and protein metabolism in chronic liver diseases. *Nutr Res*; 74: 1-9, 2020
- 16) Tamai Y, Iwasa M, Eguchi A, et al. Serum copper, zinc and metallothionein serve as potential biomarkers for hepatocellular carcinoma. *PLoS One*; 15: e0237370, 2020
- 17) Hosui A, Kimura E, Abe S, et al. Long-Term Zinc Supplementation Improves Liver Function and Decreases the Risk of Developing Hepatocellular Carcinoma. *Nutrients*; 10: 1955, 2018
- 18) Hosui A, Tanimoto T, Okahara T, et al. Oral Zinc Supplementation Decreases the Risk of HCC Development in Patients With HCV Eradicated by DAA. *Hepatol Commun*; 5: 2001-2008, 2021

## Tracks From the bench to the bedside in the field of zinc: Achievements for six years since the use of zinc preparations

Atsushi Hosui

Department of Gastroenterology and Hepatology, Osaka Rosai Hospital

**Abstract:** Many investigators has clarified that zinc plays pivotal roles in maintenance of life and normal differentiation of a lot of cells since it had been reported that zinc deficiency caused various abnormal phenomenon. It has been proved by basic experiments that many transporters and receptors exist and work together in order to keep homeostasis of zinc. But this mechanism is sometimes broken down in some diseases, such as Covid-19 infection, chronic liver diseases and inflammatory bowel diseases. It has recently reported that supplementation of zinc improved not only zinc deficiency but also pathophysiological condition. Administration of zinc was reported to suppress cancer development in patients with chronic liver diseases or cirrhosis. We can treat zinc for patients with hypozincemia in real clinical settings after zinc acetate formulation (Nobelzin® provided by Nobelpharma Co., Ltd., Tokyo, Japan) were approved on March, 2017. Reiwa era may become one of the most important periods, when supplementation of zinc is established to make pathophysiological condition much better.

**Keyword:** supplementation of zinc, Covid-19 infection,  
hepatocellular carcinoma, cirrhosis

### *Address for correspondence*

Department of Gastroenterology and Hepatology, Osaka Rosai Hospital  
1179-3, Nagasonecho, Sakai city, Osaka, Japan, 591-8025  
E-mail address: hosui@osakah.johas.go.jp



### ■ 法水 淳 略歴

1994年 ●大阪大学医学部第一内科 入局  
1999年 ●大阪大学大学院医学系研究科 入学  
2003年 ●同博士課程 修了  
2005年 ●米国国立衛生研究所 (NIH) 研究員  
2008年 ●大阪大学大学院医学系研究科  
消化器内科学 特任助教  
2011年 ●大阪大学大学院 GCOE 特任助教  
2012年 ●労働者健康福祉機構大阪労災病院  
消化器内科 副部長  
2013年 ●同 消化器内科・肝臓内科 部長