

研究

C型慢性肝炎におけるインターフェロン療法と亜鉛—亜鉛製剤はインターフェロン・リバビリン療法における血球減少性副作用を抑制しうるか？—

済生会和歌山病院消化器内科 川口雅功 山原邦浩 文野真樹
合田杏佑 梶野裕之

要約

- 慢性肝疾患患者では亜鉛欠乏傾向にある。一方、亜鉛は生体内において亜鉛酵素や亜鉛含有構造蛋白として造血機構に関与すると報告されている。
- インターフェロン α 2b・リバビリン療法に、亜鉛製剤としてポラプレジンクを通常投与量併用し、血球減少性副作用の抑制効果について検討した。
- 亜鉛製剤併用群では血清亜鉛濃度が上昇した。Hb値に関しては差を認めなかったが、白血球数、血小板数に関しては、亜鉛製剤併用群で減少抑制効果を認めた。特に潜在的亜鉛欠乏症例（<血清亜鉛値 70 $\mu\text{g}/\text{dL}$ ）に関して検討すると、より多くの測定 point において、白血球数の抑制効果を認めた。
- 亜鉛の効果発現に関して、生体への負荷により亜鉛の要求性が高まり治癒を促進することが報告されているが、負荷の指標として投与4週時のHb値減少の程度を軽微な群と著明な群に分け、血清亜鉛値の推移、血球系、肝機能などへの影響を検討した。その結果、Hb著減群において、亜鉛製剤投与により血清亜鉛値は増加するとともに、白血球数、血小板数の減少が抑制され、またALT値 35 IU/L以下の比率がより多くみられ、血清フェリチン値の増加も抑制された。

はじめに

C型慢性肝炎に対するインターフェロン・リバビリン療法において、治療に伴う副反応として、インターフェロンによる白血球数や血小板数の減少、リバビリンによる溶血性貧血が知られている。このような血球数減少は、インターフェロンによる骨髄での造血機構の抑制¹⁾やリバビリンの赤血球内への蓄積による溶血性貧血²⁾が原因であると推定されている。血球数減少は、インターフェロンやリバビリンの減量・中止の大きな原因の一つであり、最終的に抗ウイルス効果や長期的な肝線維化抑制効果に大きく影響を及ぼす。特に線維

化の進んだC型肝炎患者では投与前から血球数減少傾向にあり、高齢者C型肝炎が増加しているというわが国の現状を考えると、副反応としての血球数減少に対する対策が重要であると考えられる。その対策として、エリスロポイエチン製剤³⁾やビタミンEなどの併用療法などが試みられている。

亜鉛は生体内において亜鉛酵素や亜鉛含有構造蛋白として造血機構に関与すると言われている。慢性肝疾患患者、特に肝硬変患者では血清亜鉛値の低下が明らかにされており⁴⁾、体内の亜鉛量の低下が推測される。C型慢性肝炎患者を対象に亜鉛製剤を投与することで肝線維化の進行が抑制さ

れたという報告⁵⁾、また、インターフェロン療法においては、亜鉛製剤を併用することにより血清亜鉛値が高く維持される⁶⁾ことで、SVRが向上したという報告⁷⁾があり、C型肝炎患者、インターフェロン療法における亜鉛製剤治療は注目されている。以上のことから、我々は、インターフェロン・リバビリン併用療法患者に対して亜鉛製剤を併用することで、血球減少性副作用の軽減、さらに治療効果に関しても改善されるのではないかと考え、この研究を行った。

1. 亜鉛と造血機構

赤血球中には亜鉛が炭酸脱水素酵素の補因子として存在するが、鎌状赤血球症などの慢性溶血性貧血では亜鉛欠乏状態になり、亜鉛製剤が有効であることが知られている⁸⁾。亜鉛欠乏により、ソマトメジンC、男性ホルモンのような造血促進ホルモン、GATA-1のような血球分化転写因子の活性が低下することが推定されている⁹⁾。Nishiyamaらは、妊婦の鉄欠乏性貧血とinsulin-like growth factor I (IGF-1)の関連性について生体の亜鉛状態と亜鉛補給の効果を検討し、亜鉛投与で赤血球増加率とHb、IGF-1増加の間に有意な正の相関を認めたと報告している¹⁰⁾。

亜鉛による造血系の活性化機序として、1) DNA polymerase, RNA polymerase, thimidine

kinase等の活性化による骨髄細胞の増殖、2) 造血促進ホルモン(ソマトメジンC、男性ホルモンなど)、血球分化転写因子(GATA-1)の活性化⁹⁾、3) IGF-1を誘導し、造血系を活性化¹⁰⁾、4) Radical ScavengerであるZn-SOD、メタロチオネインの誘導・蓄積による血球成分の崩壊軽減¹¹⁾などの生理作用が推定される。

2. インターフェロン・リバビリン療法に対する亜鉛併用療法の試み

以上の事実から、我々は亜鉛の欠乏傾向にあるC型肝炎患者に対して亜鉛製剤を投与することにより、副反応である血球数減少が改善されるのではないかと考え、インターフェロン・リバビリン療法に胃潰瘍治療薬の亜鉛含有製剤であるポラプレジンクを併用投与し、血球系の推移を検討した¹²⁾。

対象は、2002年1月から2003年8月までに、HCV-RNAが陽性でC型肝炎と診断され、インターフェロン α 2b・リバビリン療法の適応(高HCV-RNA量もしくは再投与例)であった53例、無作為に亜鉛製剤併用群(以下Zn+群)29例、亜鉛製剤非併用群(以下Zn-群)24例に割り付けを行い比較検討した。インターフェロン α 2b(イントロンA、シェリング・プラウ)は、600万単位を2週間連日投与後、週3回22週間筋肉

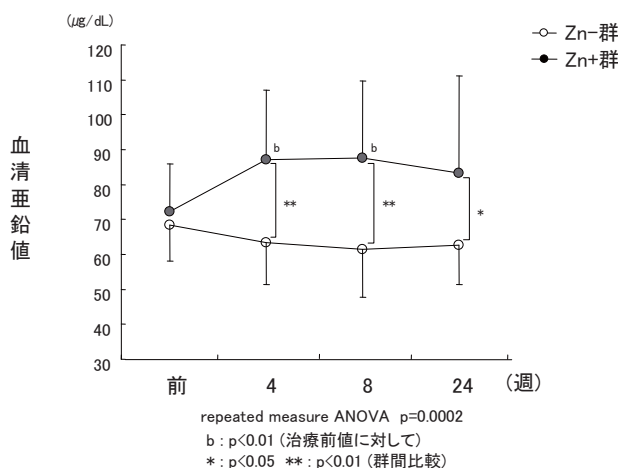


図1 血清亜鉛値の推移(全症例)

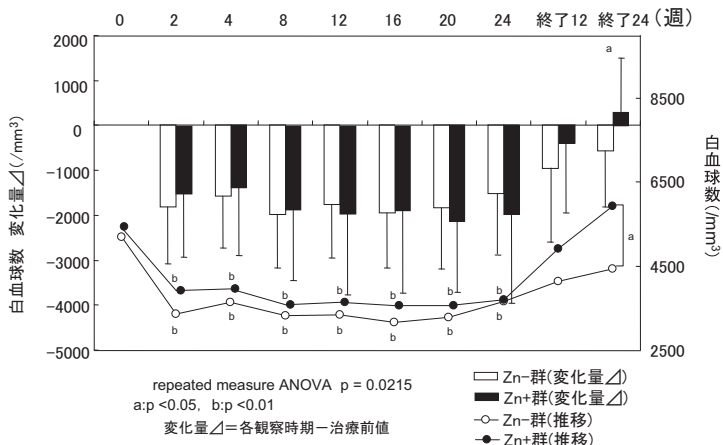


図2 白血球数の推移・変化量 (全症例)

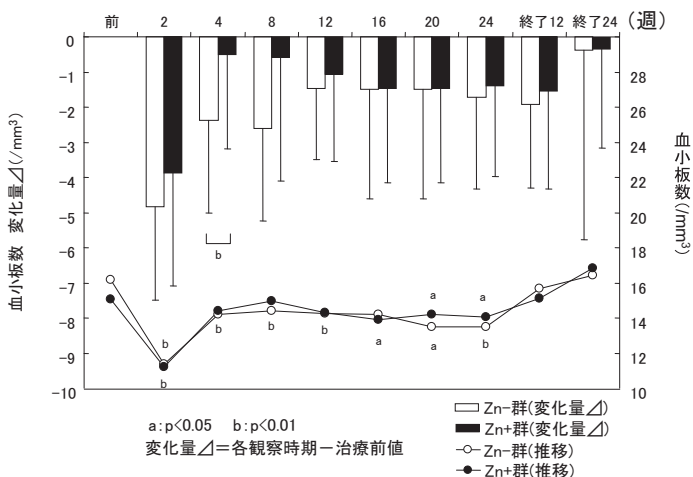


図3 血小板数の推移・変化量 (全症例)

内投与, リバビリン (レベトール, シェリング・プラウ社) の投与開始量は, 体重 60kg 以下で 600mg/日, 60kg 超で 800mg/日とし, 経過中に Hb 10g/dL 以下に低下した場合は 1 日量 200mg の減量, Hb 8.5g/dL 以下に低下した場合は投与中止とした。亜鉛製剤として, ポラプレジンク (プロマック顆粒:ゼリア新薬) は 1 日量 150mg (プロマック顆粒 1g, 亜鉛として 33.9mg) を朝夕 2 分割食後投与とし, 24 週間経口投与した。

患者背景は, 年齢, 性, セロタイプ, HCV-

RNA 量, 肝組織像, 比体重リバビリン投与量, 血清亜鉛値, Hb 値, 白血球数, 血小板数に関して, 両群間に有意差は認めなかった。血清亜鉛値の変化は図 1 に示した。Zn+群は Zn-群に比べ有意な増加を認めた。Hb は両群とも 4 週から治療終了時まで低値で推移し, 治療終了後に投与前値に回復したが, 両群間に差を認めなかった。白血球数の推移に関しては図 2 に示すが, 両群とも 2 週目から治療終了時まで低値で推移したが, Zn+群で有意な減少抑制効果を認めた。血小板数は図 3

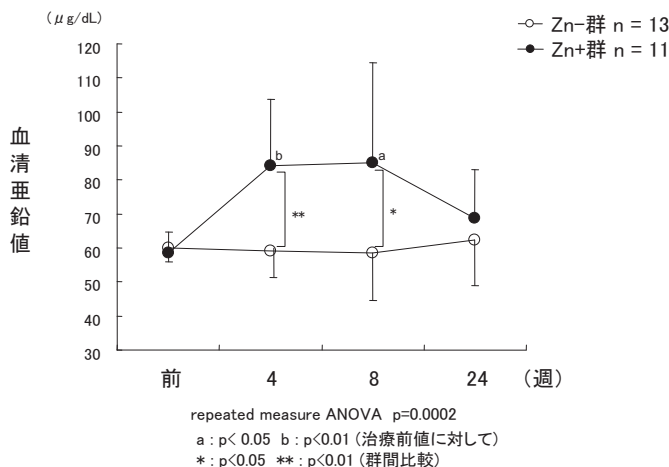


図4 血清亜鉛値の推移 (血清亜鉛値 $70 \mu\text{g/dL}$ 未満)

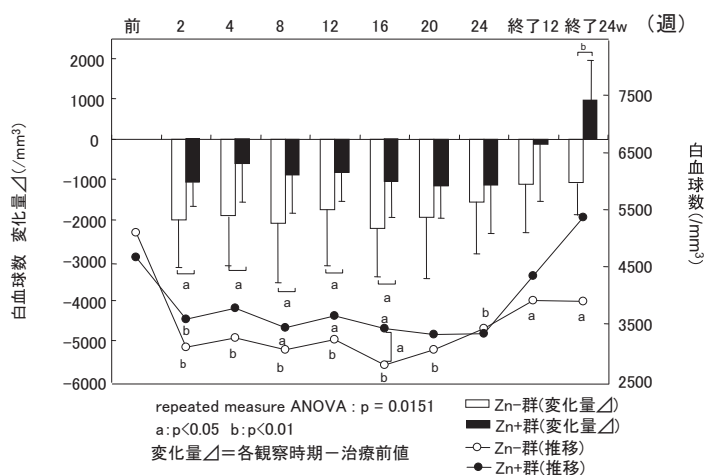


図5 白血球数の推移・変化量 (血清亜鉛値 $70 \mu\text{g/dL}$ 未満)

に示すが、両群とも2週で最小値となり、4週以降は回復し、以後はほぼ同様で推移した。変化量 Δ の検討では、4週の時点でZn+群において有意な減少抑制効果を認めた。

全症例のうち、潜在的亜鉛欠乏症例 (血清亜鉛値 $70 \mu\text{g/dL}$ 未満) について検討した。亜鉛製剤併用群 (Zn+群) 11例、亜鉛製剤非併用群 (Zn-群) 13例を得た。血清亜鉛値の変化は図4に示すが、投与前血清亜鉛値はZn+群では平均 $58.6 \mu\text{g/dL}$ 、Zn-群では平均 $60.0 \mu\text{g/dL}$ と明らか

な亜鉛欠乏状態であったが、Zn+群での4週、8週における血清亜鉛値は $85 \mu\text{g/dL}$ 前後に上昇を認めた。Hbの推移は両群間に差を認めなかったが、白血球数の推移はZn+群で有意な減少抑制効果を認め、変化量 Δ は2週以降16週まで有意に減少が軽減された (図5)。血小板数は変化量 Δ の検討で、4週の時点でZn+群において有意な減少抑制効果を認めた。

HCV-RNA 陰性化率に関して検討を行った。セロタイプ1型、2型それぞれにおける、HCV-RNA

表 1 HCV-RNA 陰性化率 (SVR)

	Serotype 1	Serotype 2
Zn + 群	5/18 (27.8)	5/7 (71.4)
Zn - 群	1/16 (6.3)	4/5 (80.0)
	p = 0.1157	p = 0.6364

陰性化例数/例数 (): %
Fisher's exact probability test

陰性化率 (SVR) を表 1 に示したが、両群間で有意差を認めなかった。

治療中の貧血や倦怠感などによる中止例が、Zn+ 群で 9 例、Zn- 群で 7 例に認められ、いずれも原疾患やインターフェロン、リバビリンによるものでポラプレジンクとの因果関係はないと思われた。

以上から、亜鉛製剤併用による白血球数減少や血小板数減少に対する保護効果が観察され、インターフェロン a2b・リバビリン治療における亜鉛併用療法は血球系減少性副作用に対して有用である可能性があると考えられた。

3. Hb 値著減群に対する亜鉛併用療法の有用性 (サブ解析)

亜鉛の効果発現に関して、生体への負荷 (感染、創傷など) により亜鉛の要求性が高まり治療を促

進することが報告¹³⁾されているが、負荷の指標を、リバビリン療法の副反応である Hb 値減少の程度と設定し、投与開始時から開始 4 週までの Hb 値減少量の程度を 2 群に分け (Hb 著減群: < - 2.6g/dL, Hb 微減群: ≥ - 2.6g/dL), 血清亜鉛値の推移, 血球系, 肝機能などへの影響を検討した¹⁴⁾。

Hb 著減群, Hb 微減群それぞれを、亜鉛製剤投与・非投与で層別化し、Zn-/Hb 著減群 12 例, Zn-/Hb 微減群 10 例, Zn+/Hb 著減群 14 例, Zn+/Hb 微減群 14 例を得た。各群の血清亜鉛値の変化を図 6 に示したが、血清亜鉛値は、投与前値に比較して低下を認めた Zn-/Hb 著減群に比較して、Zn+/Hb 著減群では有意に増加を認め、一方 Hb 微減群においては亜鉛製剤併用にて血清亜鉛濃度の上昇は軽度のみであった (図 6)。Hb 著減群において、白血球数の変化を図 7 に示したが、亜鉛製剤併用により治療 2 週, 16 週での投与前からの変化量 Δ は有意に軽減した。Hb 著減群において、血小板数の変化を図 8 に示したが、亜鉛製剤併用により治療 4 週, 8 週での投与前からの変化量 Δ が有意に軽減した。Hb 著減群における ALT 値 35 IU/L 以下の患者比率は、Zn+ 群 24 週で有意に高く、全体でも Zn+ 群で有意に高かった (図 9)。Hb 著減群における血清フェリチン値の変化を図 10 に示したが、Zn+ 群

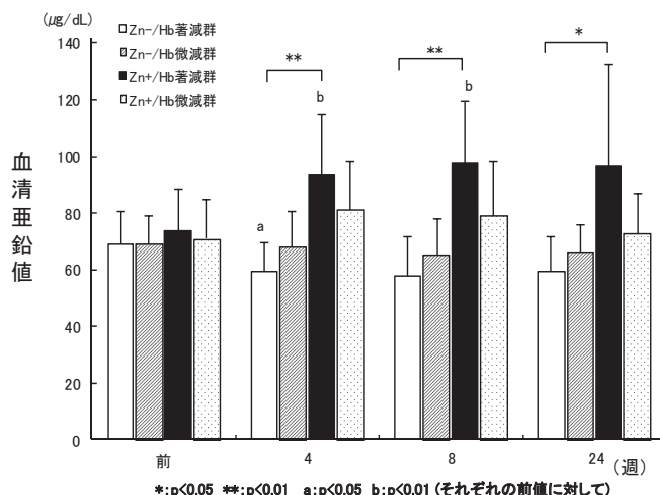


図 6 血清亜鉛値の推移

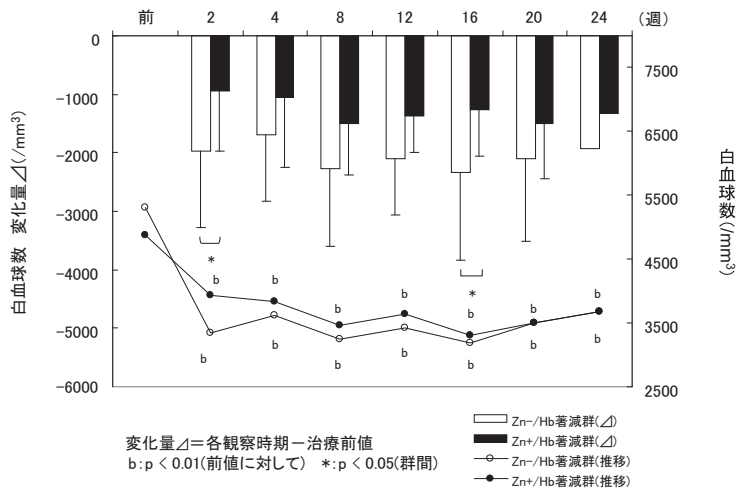


図7 白血球数の推移 (Hb 著減群)

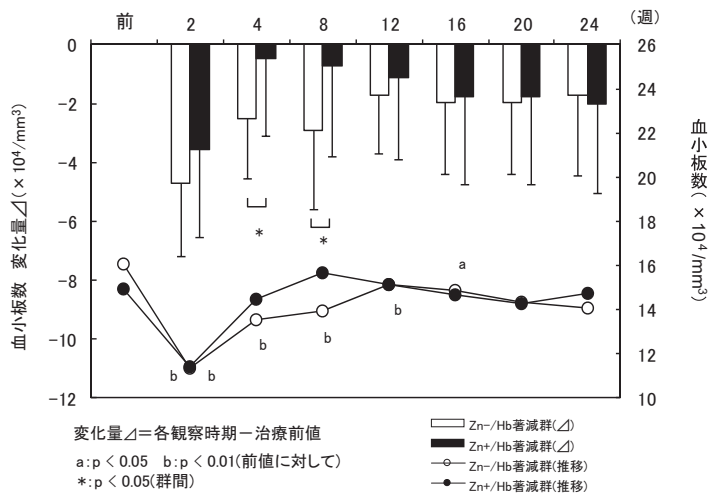
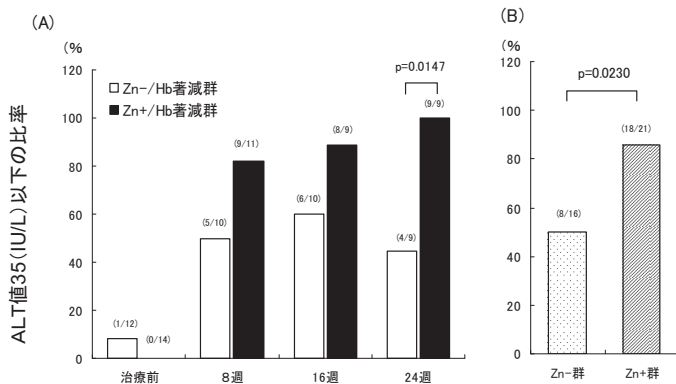


図8 血小板数の推移 (Hb 著減群)



(A): Zn-/Hb著減群, Zn+/著減群での比率 (B): 治療24週目でのZn-群, Zn+群での比率
 (): 症例数 Fisher's exact probability test

図9 ALT 値 35 (IU/L) 以下の比率

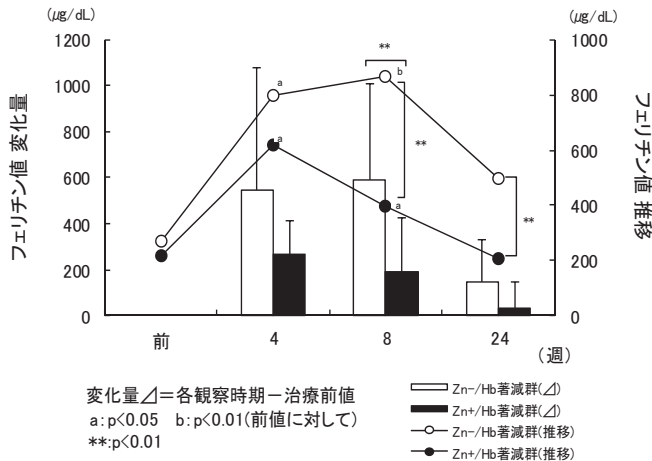


図10 血清フェリチン値の推移 (Hb 著減群)

では治療8, 24週で有意に低値であった。変化量に関しては治療8週で有意に上昇が抑制された。

4. 生体内亜鉛欠乏状態における亜鉛補充

亜鉛は必須微量元素として広く組織内に分布し、核酸合成、蛋白質代謝などに関与しているが、この亜鉛の生理作用発現に関し、鈴木らはラット肝切除後の肝再生モデルで通常食飼育群より低亜鉛食飼育群で亜鉛補給に伴う単位肝DNA量、³H-Thymidine 取り込み量が有意に亢進することを示し、亜鉛欠乏時の亜鉛補給が生理作用発現に有効であると報告している¹⁵⁾。この様に、亜鉛の生理作用は生体内亜鉛状態により大きく影響されることが考えられる。自験データにおいても、白血球数、血小板数に関しては、Zn+群で減少抑制効果を認めたが、特に潜在的亜鉛欠乏症例(血清亜鉛値70 μg/dL未滿)に関して検討すると、より多くの測定 point において、白血球数の抑制効果を認めた。

サブ解析として、負荷の指標として投与4週におけるHb値減少の程度を軽微な群と著明な群に分け、血清亜鉛量の関連性や血球系、肝機能などへの影響を検討したところ、Hb著減群において

亜鉛製剤投与により、もともと低値であった血清亜鉛値は増加するとともに、白血球数、血小板数の減少が抑制された。すなわち、貧血という生体の負荷がかかり、それを軽減しようとする生体恒常性により、亜鉛の要求性が高まり、効率的に亜鉛が吸収された結果、造血幹細胞における増殖・分化における亜鉛酵素のDNA polymerase, thymidine kinaseの活性化や亜鉛によるIGF-1誘導作用などが関与し、Zn+群における白血球数、血小板数の減少が抑制されたと推測される。また、ALT値35 IU/L以下の比率がより多くみられ、血清フェリチン値の増加も抑制されたが、亜鉛による酸化ストレス抑制作用が関連していると推測された。

5. 今後のインターフェロン治療における問題点と亜鉛補充療法の意義

わが国ではインターフェロン治療困難であるゲノタイプ1b型高HCV-RNA量の難治性C型慢性肝炎患者は60%以上を占め、これらに対する標準的治療として、2004年12月からペグインターフェロン・リバビリン療法が健康保険適用となった。また、近いうちにプロテアーゼ阻害剤併用療法も可能となり、更なる治療成績の向上が予想さ

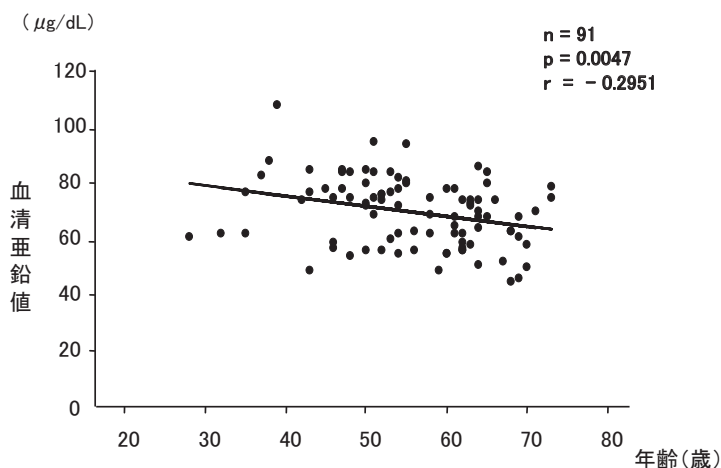


図 11 C 型肝炎患者における年齢と血清亜鉛値

れる。しかしながら、今後は高齢者の線維化の進行したC型肝炎・肝硬変患者が増加していくと予想され、そうなれば、副反応による薬剤コンプライアンスの問題から治療継続が困難なケースに遭遇する機会が増えるであろうと推測される。

高齢者では血清亜鉛値が低下する傾向にある¹⁶⁾が、C型肝炎患者では肝線維化と相まって、さらに血清亜鉛値は低下傾向になる(図11)。線維化の進行したC型肝炎患者では亜鉛製剤により血清亜鉛値が上昇すれば肝線維化が抑制されたという報告⁵⁾がある。近年、C型肝炎硬変患者に対してもインターフェロン療法が保険適用になった

が、今後の線維化の進行した高齢C型肝炎患者に対しては、より正確な体内亜鉛量を反映する検査方法を確立した上で、十分な亜鉛製剤の投与が可能になれば、様々な副反応、副作用の軽減効果が得られ、最終的に肝硬変の進展抑制や発癌抑制に繋がる可能性があると考えられる。

謝辞

本研究にあたり、多岐に渡りご指導頂いた岸和田徳洲会病院消化器内科 高松正剛先生に深謝致します。

◆文献

- 1) 永山亮造, 他: C型慢性肝炎に対するインターフェロン治療の骨髄細胞への影響. 肝臓 39: 895-900, 1998
- 2) Petee G, et al: Effects of Ribavirin on Red Blood Cells. Toxicology and applied Pharmacology 74: 155-162, 1984
- 3) 金井文彦, 建石良介, 田中康雄, 他: 日本人C型慢性肝炎患者に対するペグインターフェロンとリバビリン併用療法時の貧血に対するエリスロポエチンの貧血改善効果を検討する探索的用量反応試験. 肝臓 50: 427-436, 2009
- 4) 荒川泰行, 鈴木壱知, 鈴木慶子, 他: 慢性肝疾患における血清金属代謝異常の病態生理学的意義. Biomed Res Trace Elements 2(1): 1-10, 1991
- 5) 高松正剛, 土細工利夫, 廣岡大司, 他: 慢性肝疾患に対する抗線維化療法-亜鉛含有製剤による検討-. 肝胆膵 48: 659-666, 2004
- 6) Nagamine T, et al: Preliminary study of combination therapy with interferon- α and zinc in chronic hepatitis C patients with genotype 1b. Biol Trace Element Res 75: 53-63, 2000
- 7) Takagi H, et al: Zinc supplementation enhances

- the response to interferon therapy in patients with chronic hepatitis. *J Viral Hepatitis* 8 : 367-371, 2001
- 8) Plasad AS, et al : Trace elements in sickle cell anemia. *JAMA* 235 : 2396, 1976
- 9) Farina SF, et al : Dysregulated expression of GATA-1 following retrovirus-mediated gene transfer into murine hematopoietic stem cells increases erythropoiesis. *Blood* 86 (11) : 4124-4133, 1995
- 10) Nishiyama S, et al : Zinc and IGF-1 concentrations in pregnant women with anemia before and after supplementation with iron and/or zinc. *J Am Coll Nutr* 18 (3) : 261-267, 1999
- 11) Cabre M, Ferre N, Folch J, et al : Inhibition of hepatic cell nuclear DNA fragmentation by zinc in carbon tetrachloride-treated rats. *J Hepatol* 31 : 228-234, 1999
- 12) 川口雅功, 山原邦浩, 文野真樹, 他 : C型慢性肝炎のインターフェロン α 2b/リバビリン療法における血球減少に対する亜鉛補充の検討. *肝胆膵* 54 (3) : 433-442, 2007
- 13) 鈴木慶子 : ラット肝再生におけるカルノシン亜鉛の補充効果に関する研究. *日大医誌* 49 : 157-168, 1990
- 14) 川口雅功, 山原邦浩, 文野真樹, 他 : C型慢性肝炎のインターフェロン α 2b/リバビリン療法における血球減少と亜鉛動態に関する検討. *Therapeutic Research* 29 (7) : 1187-1195, 2008
- 15) 鈴木慶子, 他 : 肝再生におけるZ-103 (カルノシン亜鉛) の効果. *Biomed Res on Trace Elements* 1 (1) : 35-39, 1990
- 16) 倉澤隆平, 久堀周治郎, 上岡洋晴, 他 : 長野県北御牧村村民の血清亜鉛濃度の実態. *Biomed Res Trace Elements* 1 : 61-65, 2005