

研究

各種慢性肝疾患における主な微量元素 (亜鉛・鉄・銅) 解析とその臨床的意義

愛知医科大学大学院医学研究科医学教育センター 福沢嘉孝, 恒川幸司

要約

各種慢性肝疾患において、主な微量元素である亜鉛、鉄、銅及び各種肝障害パラメーターとの相関及びその臨床的意義について検討した。その結果、1) 各種慢性肝疾患の背景に血清亜鉛値がより密接に関与していることが推察され、アルコール性肝硬変 (ALD-LC) が最も低値を呈した。また、B型慢性肝炎 (CH-B) よりC型慢性肝炎 (CH-C) で低値を呈した。2) 血清亜鉛値とAlb値との間には強い正相関を認め、一方、AST、IV型コラーゲン、ヒアルロン酸との間には負の相関を認めた。これにより、亜鉛の吸収・排泄にAlb値が深く関与し、肝障害の重症度・進展度に血清亜鉛値が関与していることが示唆された。また、栄養指導後の血清亜鉛値とAlb、ASTの相関関係から、亜鉛を中心とした栄養指導 (亜鉛補充療法) の重要性が示唆された。以上より、血清亜鉛値は、肝障害進展早期からの良いマーカーになり得る可能性が示唆された。

はじめに

1961年、ヒトでの亜鉛欠乏症の第1例目の報告から現在まで、その多彩な病態に関しては多くの報告がある^{1,2,3)}。亜鉛の生体内での種々の生理作用に関しても同様である⁴⁾。亜鉛は生体組織内に広く分布し、鉄に次いで多い微量元素である。その約60%は筋肉に、約30%は骨に存在し、残りの約10%が肝臓、脾臓、腎臓等に存在する。また、多くの金属酵素 (亜鉛酵素) の重要な構成成分として存在している。主な生理機能としては、1) 成長・発育促進 (骨形成等)、2) 皮膚の新陳代謝促進作用 (組織修復促進作用)、3) ホルモン合成・分泌・機能発現 (生殖機能発現・維持等)、4) 抗酸化作用、5) 感覚機能 (味覚・嗅覚等) に密接に関与している。従って、亜鉛欠乏の早期診断は、疾患の早期治療に直接関連する重要な情報の一つとなる。近年では、亜鉛は褥瘡治療や予防にも非常に有用と考えられ⁵⁾、Nutrition support team

(NST) の活動の一環としても、その重要性が再認識されてきている⁶⁾。更に、必須微量元素である鉄・銅によって発生する活性酸素種の消去やその微調整にも深く関与しているといわれている⁷⁾。鉄や銅は主に肝臓内に蓄積することから、肝内で発生する活性酸素による炎症 (肝障害) にも関与しているとの報告も散見される^{8,9)}。しかし、現状での報告は症例数が少なく、肝障害の全体像と亜鉛との関係を明確化している報告はない。

今回、各種慢性肝疾患における亜鉛を含む主な必須微量元素 (鉄・銅) 及び種々肝障害パラメーターを測定し、肝障害と微量元素との関係とその臨床的意義について検討 (検討1) した。また、栄養指導 (亜鉛補充療法、後述) を実施したC型慢性肝炎 (CH-C) 27例に関して栄養指導前と指導後3ヶ月の血清亜鉛値等の栄養指標を測定し、肝障害の程度と栄養指標との関係を検討 (検討2) した。

1. 対象と方法

対象は各種慢性肝疾患患者 109 例 (59.6 ± 14.9 歳), (男性 51 例, 57.2 ± 14.7 歳, 女性 58 例, 61.6 ± 14.9 歳) である. その内訳は, 1) C 型慢性肝炎 (CH-C) 23 例 (年齢平均 59 ± 15 歳), 2) B 型慢性肝炎 (CH-B) 14 例 (48 ± 15 歳), 3) 非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH-CH) 12 例 (55 ± 23 歳), 4) 非アルコール性脂肪性肝硬変 (NASH-LC) 5 例 (61 ± 15 歳), 5) アルコール性肝障害 (ALD) 12 例 (59 ± 9 歳), 6) アルコール性肝硬変 (ALD-LC) 4 例 (64 ± 10 歳), 7) 脂肪肝 (FL) 8 例 (62 ± 12 歳), 8) C 型肝硬変 (LC-C) 12 例 (72 ± 6 歳), 9) 原発性胆汁性肝硬変 (PBC) 5 例 (71 ± 7 歳), 10) C 型肝細胞癌 (HCC-C) 3 例 (72 ± 8 歳), 11) 自己免疫性肝炎 (AIH) 11 例 (57 ± 12 歳) である.

方法は種々の肝障害パラメーターである総タンパク (TP), アルブミン (Alb), トランスアミナーゼ (AST, ALT), γ -GTP, ChE, 線維化マーカー (IV型コラーゲン, ヒアルロン酸), フェリチン, および微量元素として亜鉛 (Zn), 鉄 (Fe), 銅 (Cu) を測定した. 尚, 既述の生化学的パラメーター測定は自動分析装置を使用し, 微量元素測定は亜鉛:5-Br-PAPS 法, 鉄:Nitroso-PSAP 法, 銅:3,5-DiBr-PAESA 法を使用した.

尚, 統計学的解析は, 血清亜鉛値 80 未満 (Zn < 80) を低値群, Zn ≥ 80 を正常群と 2 群に分類し, Mann-Whitney 検定を用いて, P < 0.05 を有意差ありとした.

2. 検討 1—結果

a. 各種慢性肝疾患別における各種肝障害パラメーター測定値

各種慢性肝疾患と血清 Zn 値との関係は, 症例

数が十分でない疾患もあるため明瞭な関係は得られ難いが, CH-C と CH-B で有意差が認められた (P < 0.01) (表 1). また, 今回検討した各種慢性肝疾患の中で, 血清 Zn 値は ALD-LC において最も低い結果となった (図 1).

b. 血清 Zn 値と各種パラメーターとの関係(正常群・低値群との比較)

AST 及び線維化マーカー (IV型コラーゲン・ヒアルロン酸) において, 有意差を認めた (P < 0.01) (表 2).

c. 血清 Zn 値と他の微量元素及び Alb との関係

血清 Zn 値と Cu, Fe との相関関係は認められなかった. 一方, Alb と血清 Zn 値との間には強い正相関 (r=0.6575) 認められたが, Alb と Cu, Fe との相関関係は認められなかった (図 2).

d. 血清 AST (肝細胞障害マーカー) と微量元素との相関

血清 Zn 値と AST 値の重症度とは負相関 (r = -0.3346) を認め, 血清 Zn 値と Cu, Fe とは正相関 (各々, r=0.3396, 0.2303) を認めた (図 3).

e. IV 型コラーゲンと微量元素との相関

血清 Zn 値と IV 型コラーゲンとは負相関 (r = -0.4582) を認め, 特に 400ng/ml 以下の範囲においては, その傾向が強かった. 一方, IV 型コラーゲンと Fe との相関は, 正相関 (r=0.2950) を認めたが, Cu とは相関関係を認めなかった (図 4).

f. ヒアルロン酸, フェリチンと微量元素との相関

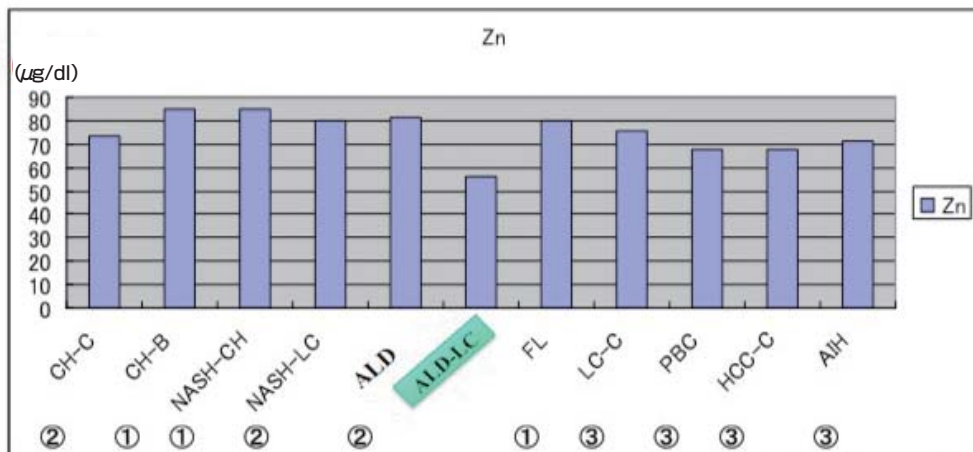
血清 Zn 値とヒアルロン酸とは負相関 (r = -0.3414) を認めたが, Fe・Cu とは相関関係を認めなかった. フェリチンと Fe とは正相関 (r=0.5389) を認めたが, Zn・Cu とは認めなかった (図 5).

表1 各検査項目測定値 (疾患別) Mean ± S.D.

	n数	年齢	TP (g/dL)	Alb (g/dL)	AST (IU/L)	ALT (IU/L)	γGT (IU/L)	ChE (IU/L)
CH-C	23	59 ± 15	7.4 ± 0.5	4.1 ± 0.4	47 ± 31	46 ± 29	48 ± 44	289 ± 78
CH-B	14	48 ± 15	7.3 ± 0.3	4.4 ± 0.2	24 ± 9	26 ± 16	27 ± 15	327 ± 87
NASH-CH	12	55 ± 23	7.7 ± 0.3	4.5 ± 0.2	39 ± 35	60 ± 82	68 ± 57	385 ± 89
NASH-LC	5	61 ± 15	7.3 ± 0.9	4.0 ± 0.9	43 ± 19	48 ± 30	194 ± 196	321 ± 100
ALD	12	59 ± 9	7.8 ± 0.5	4.4 ± 0.3	38 ± 14	39 ± 17	199 ± 297	319 ± 72
ALD-LC	4	64 ± 10	7.4 ± 0.7	3.7 ± 1.0	21 ± 7	18 ± 8	52 ± 23	227 ± 120
FL	8	62 ± 12	7.2 ± 0.4	4.4 ± 0.3	27 ± 7	30 ± 13	65 ± 75	365 ± 76
LC-C	12	72 ± 6	7.6 ± 0.5	4.0 ± 0.6	48 ± 24	40 ± 28	36 ± 21	221 ± 72
PBC	5	71 ± 7	8.3 ± 0.8	3.9 ± 0.5	50 ± 31	28 ± 15	49 ± 27	245 ± 51
HCC-C	2	72 ± 8	7.2 ± 0.4	3.2 ± 0.7	109 ± 86	47 ± 11	58 ± 65	118 ± 77
AIH	11	57 ± 12	7.7 ± 0.9	4.0 ± 0.6	54 ± 44	43 ± 30	63 ± 56	298 ± 110

	n	Ⅳ型コラーゲン (ng/mL)	ヒアルロン酸 (ng/mL)	フェリチン (ng/mL)	Fe (μg/dL)	Zn (μg/dL)	Cu (μg/dL)	Zn/Cu
CH-C	23	171 ± 71	121 ± 217	287 ± 257	133 ± 57	74 ± 14	114 ± 14	0.66 ± 0.15
CH-B	14	151 ± 37	44 ± 35	103 ± 81	96 ± 52	85 ± 15	97 ± 19	0.93 ± 0.35
NASH-CH	12	159 ± 70	122 ± 254	163 ± 87	103 ± 45	85 ± 12	105 ± 15	0.82 ± 0.18
NASH-LC	5	208 ± 67	48 ± 66	164 ± 123	95 ± 22	80 ± 15	114 ± 13	0.71 ± 0.14
ALD	12	241 ± 205	112 ± 132	243 ± 258	119 ± 28	81 ± 14	119 ± 19	0.70 ± 0.16
ALD-LC	4	168 ± 1	83 ± 86	187 ± 252	138 ± 32	56 ± 14	101 ± 11	0.57 ± 0.18
FL	8	142 ± 70	46 ± 36	131 ± 57	113 ± 28	80 ± 10	111 ± 19	0.74 ± 0.19
LC-C	12	341 ± 294	316 ± 455	145 ± 213	120 ± 51	76 ± 19	119 ± 18	0.65 ± 0.18
PBC	5	209 ± 105	77 ± 86	89 ± 52	142 ± 44	67 ± 19	131 ± 26	0.52 ± 0.13
HCC-C	2	no data	no data	263 ± 329	139 ± 64	68 ± 9	159 ± 23	0.42 ± 0.00
AIH	11	208 ± 102	130 ± 156	98 ± 94	104 ± 56	71 ± 16	130 ± 31	0.57 ± 0.17

CH-C: C型慢性肝炎, CH-B: B型慢性肝炎, NASH: 非アルコール性脂肪肝炎, ALD: アルコール性肝障害, FL: 脂肪肝, LC: 肝硬変, PBC: 原発性胆汁性肝硬変, HCC-C: 肝細胞癌, AIH: 自己免疫性肝炎



NASH-CH: NASHに伴う慢性肝炎, NASH-LC: NASHに伴う肝硬変,
ALD-LC: アルコール性肝硬変, LC-C: C型肝硬変, HCC-C: C型肝細胞癌

ALD-LC vs. ①: **P < 0.01
ALD-LC vs. ②: *P < 0.05
ALD-LC vs. ③: NS

図1 各種慢性肝疾患とZnとの関係

表2 各検査項目測定値 (亜鉛正常群・異常群比較) Mean ± S.D.

	TP (g/dL)	Alb (g/dL)	AST (IU/L)	ALT (IU/L)	γGT (IU/L)	ChE (IU/L)		
ALT ≤ 25	7.4 ± 0.5	4.2 ± 0.4	25 ± 11	18 ± 5	42 ± 45	319 ± 82		
ALT > 25	7.6 ± 0.6	4.1 ± 0.6	55 ± 34	58 ± 39	97 ± 156	286 ± 106		
AST ≤ 27	7.5 ± 0.4	4.3 ± 0.4	21 ± 4	21 ± 11	34 ± 31	342 ± 73		
AST > 27	7.6 ± 0.7	4.0 ± 0.6	57 ± 32	54 ± 40	102 ± 155	270 ± 101		
μGT ≤ 40	7.5 ± 0.6	4.2 ± 0.4	32 ± 20	28 ± 19	22 ± 8	305 ± 86		
μGT > 40	7.6 ± 0.6	4.1 ± 0.6	50 ± 34	50 ± 43	117 ± 157	298 ± 106		
フェリチン ≤ 100	7.5 ± 0.6	4.1 ± 0.5	38 ± 27	31 ± 21	50 ± 81	284 ± 90		
フェリチン > 100	7.6 ± 0.6	4.2 ± 0.5	44 ± 32	46 ± 43	90 ± 146	315 ± 100		
Zn < 80	7.5 ± 0.7	4.0 ± 0.6	48 ± 34	41 ± 25	79 ± 129	267 ± 94		
Zn ≥ 80	7.6 ± 0.4	4.4 ± 0.3	32 ± 21	39 ± 46	63 ± 115	347 ± 81		
Cu ≤ 110	7.4 ± 0.4	4.3 ± 0.4	36 ± 27	43 ± 46	64 ± 88	321 ± 95		
Cu > 110	7.6 ± 0.7	4.0 ± 0.6	46 ± 32	37 ± 24	79 ± 147	285 ± 96		
	IV型コラーゲン (ng/mL)	ヒアルロン酸 (ng/mL)	フェリチン (ng/mL)	Fe (μg/dL)	Zn (μg/dL)	Cu (μg/dL)	Zn/Cu	
ALT ≤ 25	143 ± 40	60 ± 78	127 ± 131	100 ± 39	80 ± 15	116 ± 23	0.71 ± 0.19	
ALT > 25	234 ± 164	166 ± 269	221 ± 220	130 ± 50	75 ± 16	112 ± 20	0.70 ± 0.26	
AST ≤ 27	134 ± 34	46 ± 51	117 ± 119	99 ± 37	82 ± 15	113 ± 24	0.77 ± 0.27	
AST > 27	240 ± 161	175 ± 269	225 ± 219	130 ± 51	73 ± 15	115 ± 20	0.65 ± 0.18	
μGT ≤ 40	163 ± 62	83 ± 93	111 ± 110	102 ± 47	80 ± 15	115 ± 23	0.73 ± 0.27	
μGT > 40	224 ± 170	154 ± 278	238 ± 224	130 ± 45	75 ± 16	113 ± 20	0.68 ± 0.19	
フェリチン ≤ 100	181 ± 71	142 ± 257	51 ± 29	100 ± 41	76 ± 17	114 ± 22	0.70 ± 0.27	
フェリチン > 100	208 ± 164	113 ± 197	279 ± 203	129 ± 49	78 ± 15	114 ± 21	0.70 ± 0.19	
Zn < 80	226 ± 163	178 ± 279	176 ± 193	113 ± 51	66 ± 9	117 ± 21	0.59 ± 0.13	
Zn ≥ 80	165 ± 91	61 ± 87	182 ± 189	122 ± 43	91 ± 10	110 ± 22	0.86 ± 0.24	
Cu ≤ 110	173 ± 72	81 ± 175	176 ± 155	114 ± 48	80 ± 15	95 ± 11	0.85 ± 0.24	
Cu > 110	215 ± 167	152 ± 248	181 ± 217	118 ± 48	75 ± 16	129 ± 16	0.59 ± 0.13	

p < 0.05
 p < 0.01

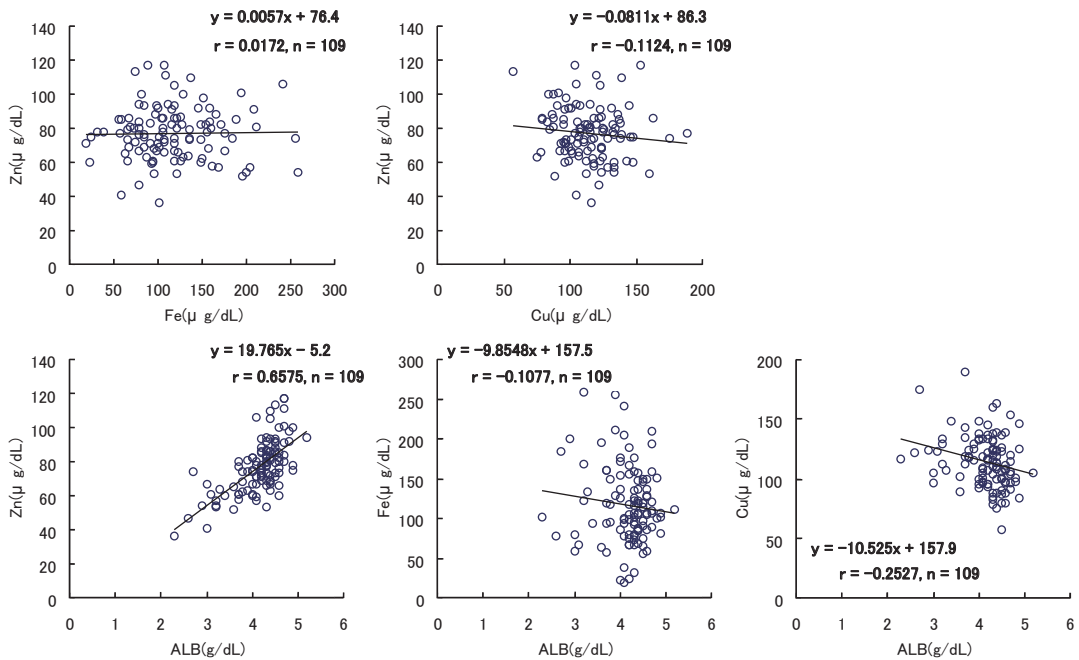


図2 Znと他の微量元素およびALBとの相関

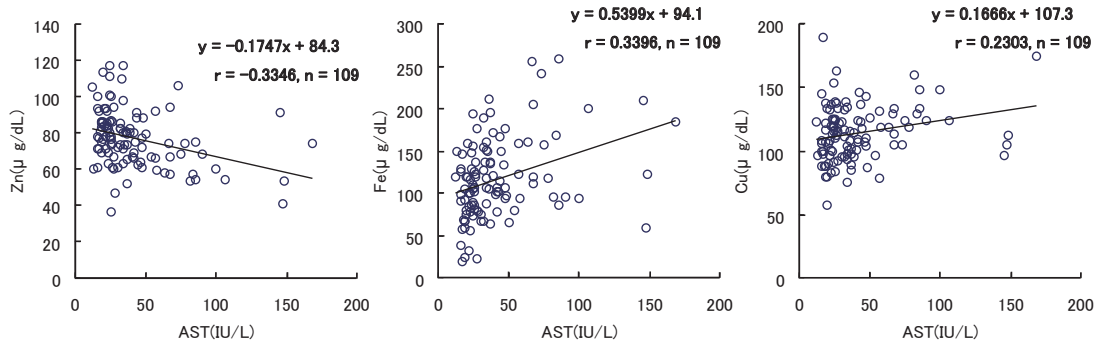


図3 肝障害マーカー AST と微量元素との関係

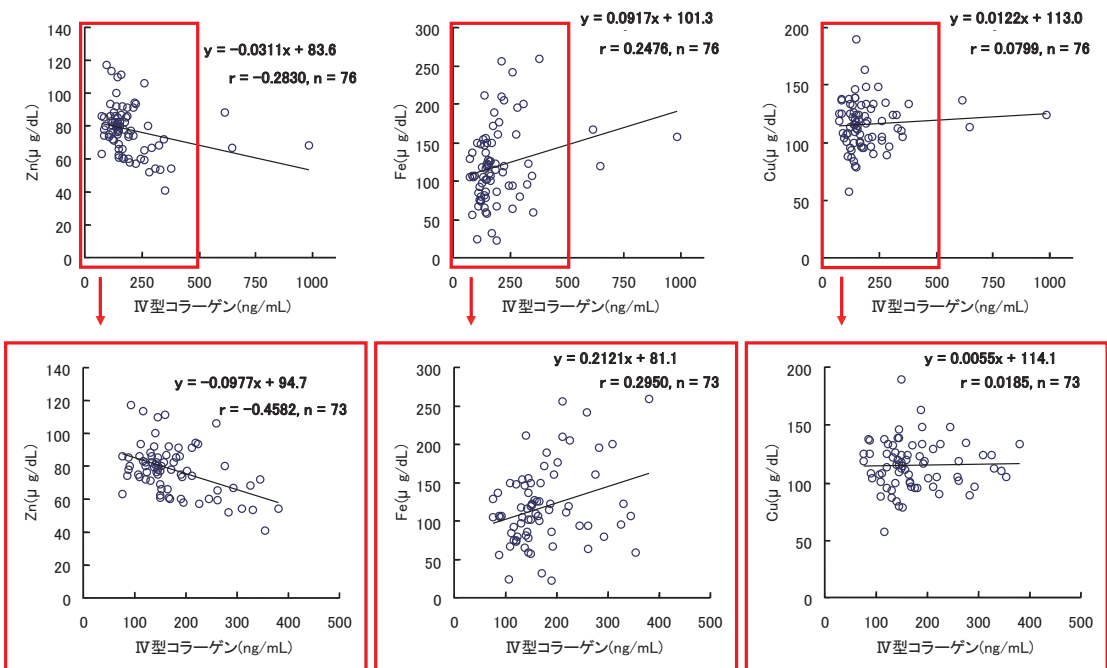


図4 IV型コラーゲンと微量元素との関係

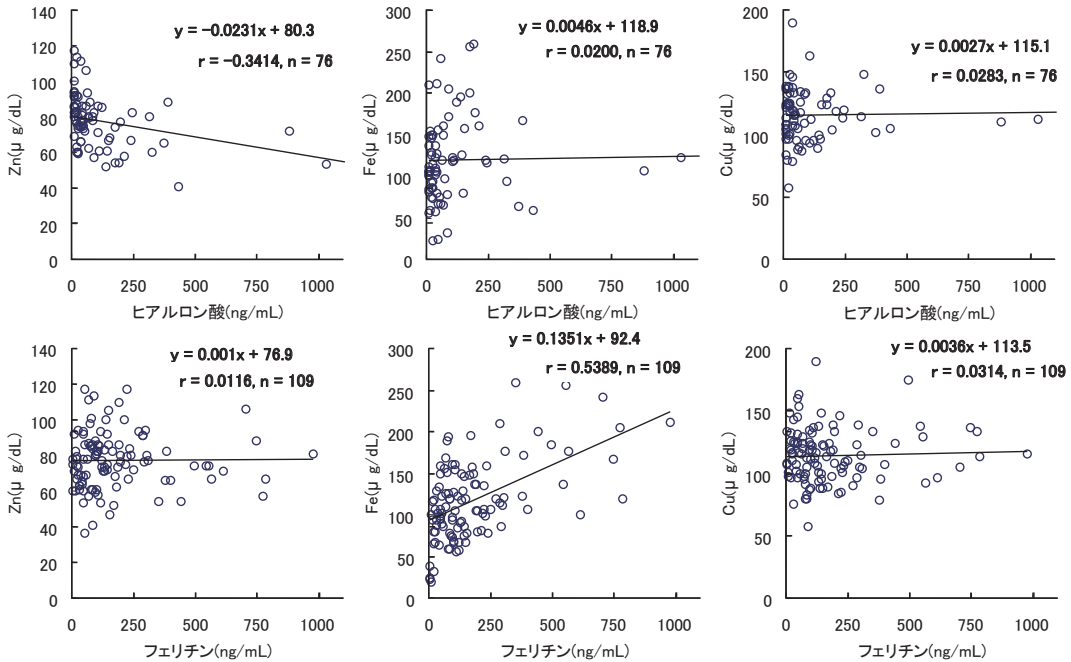


図5 ヒアルロン酸、フェリチンと微量元素との関係

3. 検討2—結果

a. 栄養指導前と3ヶ月後での血清Zn値とAlb値との相関

栄養指導前に比較して栄養指導後は、各数値の分散が少なくなり、血清Zn値とAlb値とは正相関の強化($r=0.8880$)を認めた(図6)。

b. 栄養指導前と3ヶ月後でのAlb値とAST値との相関

栄養指導前に比較して栄養指導後は、Alb値とAST値の負相関(絶対値)の改善($r = -0.8612$)を認めた(図7)。

c. 栄養指導前と3ヶ月後での血清Zn値とAST値との相関

栄養指導前に比較して栄養指導後は、血清Zn値とAST値の負相関(絶対値)の改善($r = -$

0.7210)を認めた(図8)。

d. 栄養指導前と3ヶ月後での血清Zn値改善度、Alb改善度とAST値との相関

栄養指導前に比較して栄養指導後は、血清Zn値比(指導後/指導前)もAlb値比(指導後/指導前)もAST値との相関において、負相関(各々、 $r = -0.4152, -0.3064$)を認めた(図9)。

4. 考察

肝疾患における亜鉛代謝の報告に関しては、Vikbradh¹⁰⁾やValleeら¹¹⁾が良く知られている。本邦では、奥村¹²⁾や永井¹³⁾らが慢性肝疾患における亜鉛代謝異常について報告している。

これらの報告によると、慢性肝炎から肝硬変へと病態が進展するに伴い血清Zn値は、一般的には低下することが報告されている。今回の検討では、各種慢性肝疾患内では、アルコール性肝硬変(ALD-LC)において血清Zn値は最も低値を呈し

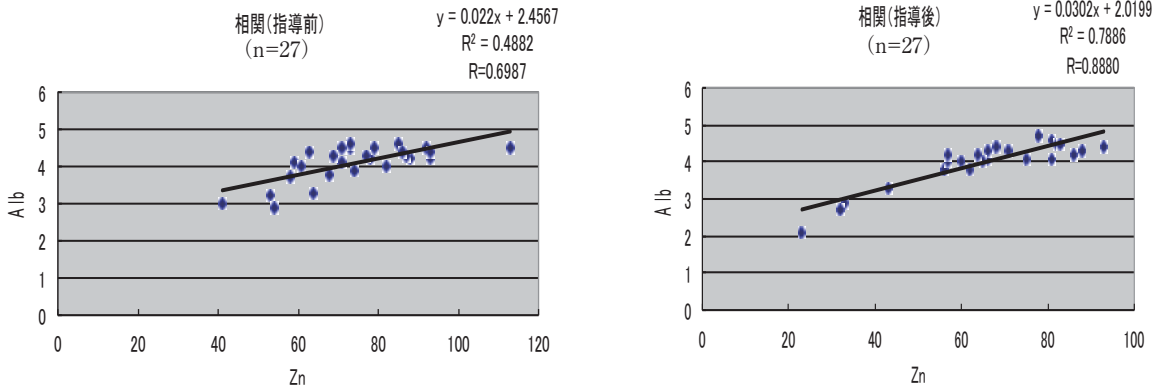


図6 栄養指導前・3M後でのALB値とZn値との関係
(CH-C: n=27)

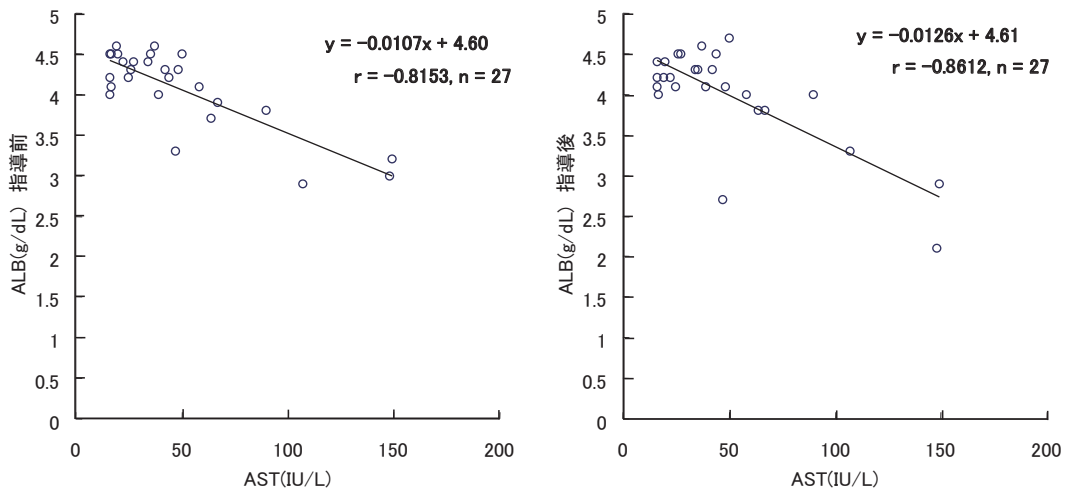


図7 栄養指導前・3M後でのALB値とAST値との関係
(CH-C: n=27)

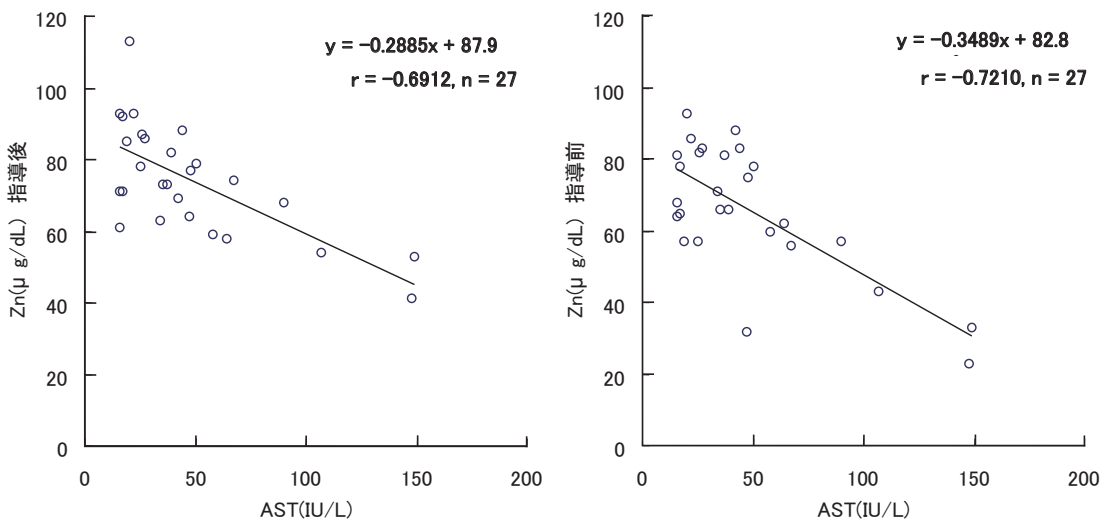


図8 栄養指導前・3M後でのZn値とAST値との関係
(CH-C: n=27)

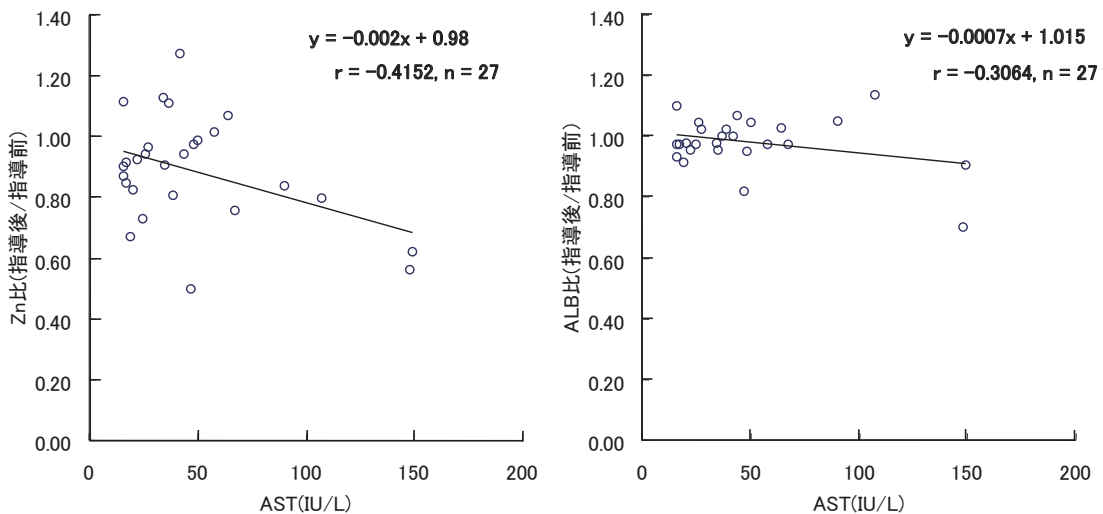


図9 栄養指導 3M による改善度と AST との関係
(CH-C: n=27)

た。これは、各個人の生活歴（含、嗜好品）調査は詳細にはしていないが、恐らくアルコール多飲による栄養障害（含、PEM）も密接に関連しているものと考えられた。また、今回の我々の検討においても、Albと血清Zn値との間には強い正相関を認められた。これは、Alb低値の病態、例えば、肝硬変症等では血清Zn値は低値を呈することを意味する。一般的に肝硬変患者において、血清Zn値が低下する原因としては、Znの担体であるAlb合成が低下すること、尿中への排泄が亢進すること等が考えられている¹⁴⁾。

血清Zn値とAST値の重症度とは負相関を認め、Cu・Feとは正相関を呈した。このことは、一般的には、Cu・Feは酸化ストレスから惹起される活性酸素障害を促進（炎症促進）すると報告⁷⁾されていることとも一致しており、我々の検討結果を裏付けるものと考えられた。慢性肝炎と肝硬変では血清Cu値に有意差を認めなかったが、肝細胞癌（HCC）に進展した病態では、血清Cu値が有意に高いとの報告もある。それとは反対に、Znは生理作用として抗酸化作用を有するとも報告¹⁵⁾されていることから、Cu・Feとは反対に、炎症抑制的に作用し負相関を呈するものと考えられ、

我々の検討結果を裏付けるものと考えられた。更に、今回の検討では、Feとフェリチンとは比較的強い正相関を認めたが、これも森山らの報告¹⁶⁾と一致する結果となった。

血清Zn値とIV型コラーゲンとは負相関を認め、特に400ng/ml以下の範囲内でその傾向が強かった。これは、血清Zn値の低下に伴いcollagenase活性が低下すること、prolyl hydroxylase（コラーゲン合成酵素）活性が亢進することなどに起因するものと考えられた¹⁷⁾。一方、高松らは、慢性肝疾患におけるZnの抗線維化療法について検討し、1日34mgのZnを1年間投与し、血清Zn値上昇群では予想線維化指数が低値を呈し、線維化は抑制されていることを示した¹⁸⁾。更に、血清Zn値とヒアルロン酸とは負相関を認めたが、血清Zn値の低下に伴う類洞内皮細胞の形態的・機能的変化が影響している可能性が推察された¹⁹⁾。

また、検討2では、各種慢性肝疾患患者に処方されている肝庇護剤、BCAA（分枝鎖アミノ酸）製剤、利尿剤等はそのままにして栄養指導（亜鉛含有製剤ポラプレジンク；150mg/日、亜鉛として34mg/日）を3ヶ月実施し、指導前後で血清Zn値、Alb、AST、Zn比、Alb比に関する各々

の相関を検討したが、何れも栄養指導後の方が相関係数(絶対値)の改善を認めており、血清 Zn 値、Alb 値が共に上昇してきていることを示唆する所見と考えられた。この事実は Zn が、Cu・Fe と異なり生体内には筋肉と骨に広く分布するものの Zn プールが存在しないことから、肝障害時の肝内 Zn 濃度(消費状況)を血清 Zn 値が的確に反映し、肝内 Zn 要求性が充進しているものと推察された。

以上、今回の検討 1 及び検討 2 から、血清 Zn 値は肝障害進展早期からの重症度・進展度を反映する良いマーカーになり得ることが示唆された。

◆文 献

- 1) Prasad AS, James AH, Manucher N : Syndrome of iron deficiency anemia, hepatosplenomegaly, hypogonadism, dwarfism and geophagia. *Am J Med* 31 : 532-546, 1961
- 2) 倉澤隆平, 久堀周二郎, 上岡洋晴ほか : 長野県北御牧村村民の血清亜鉛の実態. *Biomed Res Trace Elements* 16 : 61-65, 2005
- 3) 倉澤隆平 : 高齢者と亜鉛. 治療別冊 87 : 9-15, 2005
- 4) 柳澤裕之 : 亜鉛の生理. 治療別冊 87 : 4-8, 2005
- 5) 湧上 聖 : 褥瘡と亜鉛. 治療別冊 87 : 88-93, 2005
- 6) 東口高志 : 栄養管理における亜鉛の有用性. 治療別冊 91 : 18-24, 2009
- 7) 佐藤英介, 宮本佳織, 井上正康 : 活性酸素と微量元素. 治療 88 : 1865-1869, 2006
- 8) 高橋正彦, 斎藤英胤 : 亜鉛補充による肝線維化抑制とメカニズム. 治療別冊 91 : 52-57, 2009
- 9) 高木 均, 滝澤大地, 湯浅和久ほか : HCV 増殖における亜鉛の関与. *肝臓* 51 : A326, 2010
- 10) Vikbladh I : Studies on zinc in blood. *Scand J Clin Lab Invest* 3 : 1-74, 1951
- 11) Vallee BL, Wacker WEC, Bartholomay AF, et al : Zinc Metabolism in hepatic dysfunction. II . Correlation of metabolic patterns with biochemical findings. *New Eng J Med* 257 : 1055-1056, 1957
- 12) 奥村 恂, 船越泰子 : 重金属代謝と肝, 胆道疾患. 臨床と研究 48 : 2155-2161, 1971
- 13) 永井孝三 : 慢性肝疾患における亜鉛代謝異常に関する研究(第一報) - 臨床的意義について. *日消誌* 85 : 2618-2623, 1988
- 14) 大元謙治 : 肝疾患と亜鉛. *消化器の臨床* 2 : 59 - 63, 1999
- 15) 荒川泰行, 森山光彦, 荒川康雄 : 肝疾患と微量元素. 治療 88 : 1907-1918, 2006
- 16) 森山光彦, 田中直英, 荒川泰行 : C 型慢性肝疾患と微量元素 - 鉄および亜鉛代謝と臨床病態の関係 -. *Biomed Res Trace Elements* 16 : 32-38, 2005
- 17) 湯浅明子 : 亜鉛欠乏によって誘導される肝線維化のメカニズム. *亜鉛栄養治療* 1 : 41-46, 2010
- 18) 高松正剛, 土細工利夫, 廣岡大司 : 肝線維化抑制と亜鉛. 治療別冊 87 : 63-67, 2005
- 19) 西島樹重, 藤原研司 : C 型慢性肝炎に対するインターフェロン治療における血清肝線維化マーカーならびに重金属動態測定の意味. *Biotherapy* 13 : 1143-1147, 1999
- 20) 高松正剛, 馬場慎一, 川口雅功ほか : NAFLD 治療における亜鉛補充の有益な効果. *Therapeutic Research* 32 : 967-973, 2011
- 21) Matumura H, Nirei K, Moriyama M, et al : Zinc supplementstion therapy improves the outcome of patients with chronic hepatitis C. *J Clin Nutr* 51 : 178-184, 2012