

研究

肝性脳症を伴う肝硬変患者における
亜鉛投与の効果と有効投与量の検討香川県立中央病院 肝臓内科¹⁾ 消化器内科²⁾ 総合診療科³⁾高口浩一¹⁾ 水川 翔²⁾ 高嶋志保²⁾ 泉川孝一²⁾ 石川茂直²⁾ 田岡伸朗³⁾ 馬場伸介¹⁾
三好正嗣²⁾ 和唐正樹²⁾ 妹尾知典¹⁾ 稲葉知己²⁾ 永野拓也¹⁾ 河合公三²⁾

要 約

非代償性肝硬変例で血中アンモニア濃度が高い例で亜鉛濃度が低く、種々の肝性脳症の治療を行っても脳症の改善しない患者さんに亜鉛を一日 200～600mg 投与すると肝性脳症が改善することが報告されている。当院で肝性脳症をきたした肝硬変患者に亜鉛製剤を投与したところ血中亜鉛濃度は $44.9 \pm 9 \mu\text{g}/\text{dl}$ から $69 \pm 23 \mu\text{g}/\text{dl}$ に増加し、アンモニア値は 107 ± 61 から 82 ± 39 に減少した。また利尿剤を 2 種類以上内服している肝硬変の患者さんは、1 種類以下しか内服していない患者さんに比して、亜鉛製剤による亜鉛濃度の増加は得られにくく 1 日 100mg 以上の亜鉛製剤の投与が必要であることが示唆された。

はじめに

肝疾患における亜鉛補充の有用性は一部の肝臓専門医でその重要性が認められているが、まだ一般的な治療法とは認識されていないのが現状である。以前より肝疾患患者とくに肝硬変患者においては亜鉛欠乏が生じていることが明らかにされており、亜鉛を補充することにより肝性脳症の改善が認められることが報告されている。非代償性肝硬変例で血中アンモニア濃度が高い例で亜鉛濃度が低い傾向を示すことが報告されており、種々の肝性脳症の治療を行っても脳症の改善しない患者さんに亜鉛を一日 200～600mg 投与すると肝性脳症が改善するとの報告がある。また血清亜鉛濃度が正常化すれば肝におけるアミノ酸からの窒素合成が増加し、アミノ酸由来のアンモニア代謝が改善することも判明している。

慢性肝疾患で亜鉛欠乏のおこる理由としては①摂取する亜鉛量が少ない。②門脈圧亢進症における腸障害で亜鉛の吸収が悪くなっている。③亜鉛の

吸収に必要な肝臓で合成されるリガンドの産生が低下し吸収も低下する。④亜鉛の尿中排泄が増加する。血中アルブミンの低下とともにアミノ酸と結合する蛋白が増加し尿中の亜鉛の排泄量が増加する等の理由が考えられているが、それぞれの因子が加わって起こっているものと考えられる。

今回われわれは肝疾患患者さんの血清亜鉛濃度を測定するとともに、肝性脳症患者さんに亜鉛含有胃潰瘍治療薬の Polaprezinc (プロマック) や硫酸亜鉛製剤を投与し、血清亜鉛の濃度の推移とアンモニア濃度の推移を検討したので報告する。また BCAA や利尿剤の投与が、その亜鉛製剤の投与効果に影響を及ぼすかどうかとも検討した。

1. 方 法

対象は各種治療を施行しても難治性の高アンモニア血症をきたした肝硬変患者のうち、低亜鉛血症を呈する患者 16 例である。内訳は男性 7 例、女性 9 例、平均年齢 69 ± 8 歳、B 型肝硬変 2 例、

C型肝硬変12例, NBNC型肝硬変2例である.

対象患者さんに1群.Polaprezinc(プロマック)を1日2包1.0gを投与した群3例,(Zn 34mg), 2群.硫酸亜鉛300mgを投与した4例,Polaprezinc(プロマック)1.0g+硫酸亜鉛150mgを3例(Zn 78mg), 3群.Polaprezinc(プロマック)1.0g+硫

酸亜鉛300mgを6例(Zn 102mg)に投与し,血中亜鉛濃度とアンモニア値の推移を検討した(表1).

またBCAA投与や,利尿剤投与が,亜鉛濃度に影響するかどうかについては,上記の患者をのぞいた,亜鉛濃度が低い肝硬変患者も含めた56名にて検討をした.

表1 Znの投与と血中亜鉛濃度(香川県立中央病院内科)

1. プロマック 2包 150mg Zn 34mg
2. 硫酸亜鉛 300mg または Polaprezinc 2包 150mg+硫酸亜鉛150mg Znは約68mg
3. 1+2 Znは約102mgを投与して血中亜鉛濃度とアンモニア値を測定し,必要な投与量を検討した.

表2 BCAA内服の有無症例の比較

対象 (55例)	BCAA (+) (28例)	BCAA (-) (27例)
性 M:F	18:10	14:13
平均年齢	68.4±7.5	67.6±12.0
Zn濃度	47.5±11.1	47.5±11.2
NH ₃	76.8±44.9	65.1±44.0
T.P	7.0±0.9	7.1±0.7
Alb	3.0±0.5	3.0±0.6
Plt	11.1±5.4	13.4±9.5
AST	58.1±28.6	60.3±53.8
ALT	44.0±28.1	52.7±68.6
BTR	4.28±2.96	2.70±1.03

2. 結果

a. BCAA 顆粒製剤内服の有無による血中亜鉛濃度の検討

BCAA 内服もしくは内服していない、各種肝硬変患者 55 例を対象に血清亜鉛濃度を比較検討した。BCAA 内服患者 28 例と非内服患者 27 例とを比較検討すると内服患者さんの BTR は優位に高い値を示すものの、亜鉛濃度にはあきらかな違いは認められなかった (表 2, 図 1)。

b. 利尿剤内服量による亜鉛濃度の検討

各種利尿剤を 2 剤以上内服している肝硬変患者 23 例と、1 剤もしくは利尿剤を内服していない肝硬変患者さんを比較検討してみると、各種肝機能においては有意な差は認められないものの、亜鉛濃度においては 2 剤以上内服している患者さんで有意に低い傾向が見られた (表 3, 図 2)。

c. 亜鉛製剤の投与前後でのアンモニア値、血清亜鉛値の検討

全症例の亜鉛製剤投与前後の血中亜鉛濃度とア

ンモニア値をみると、血中亜鉛濃度は $44.9 \pm 9 \mu\text{g}/\text{dl}$ から $69 \pm 23 \mu\text{g}/\text{dl}$ に増加し、アンモニア値は 107 ± 61 から 82 ± 39 に減少した (図 3)。Polaprezinc (プロマック) 2 包単独投与 3 例では血中亜鉛濃度は平均 $47 \mu\text{g}/\text{dL}$ から $64 \mu\text{g}/\text{dL}$ と上昇し血中アンモニアは平均 $69 \mu\text{g}/\text{dL}$ から $60 \mu\text{g}/\text{dL}$ に減少した (図 4)。硫酸亜鉛 300mg 投与例もしくは Polaprezinc (プロマック) 2 包 + 硫酸亜鉛 150mg 投与群では亜鉛濃度は平均 $40 \mu\text{g}/\text{dL}$ から $62 \mu\text{g}/\text{dL}$ に上昇し、アンモニアは平均 $88 \mu\text{g}/\text{dL}$ から $69 \mu\text{g}/\text{dL}$ と減少した (図 5)。Polaprezinc (プロマック) 2 包 + 硫酸亜鉛 300mg 投与例では亜鉛濃度は平均 $47 \mu\text{g}/\text{dL}$ から $81 \mu\text{g}/\text{dL}$ と上昇が見られ、アンモニアも平均 $149 \mu\text{g}/\text{dL}$ から $110 \mu\text{g}/\text{dL}$ と低下した (図 6)。

BCAA 内服患者と非内服患者の亜鉛製剤投与時の血中亜鉛濃度の上昇率を見ると、2 群間に有意差は認められなかった (図 7)。一方利尿剤を 2 剤以上内服している患者と 1 剤以下しか内服していない患者さんの亜鉛製剤投与時の亜鉛濃度の上昇率を見ると 45 から 55 に比して 44 から 80 と有意差をもって利尿剤 1 剤以下の患者さんで亜鉛濃

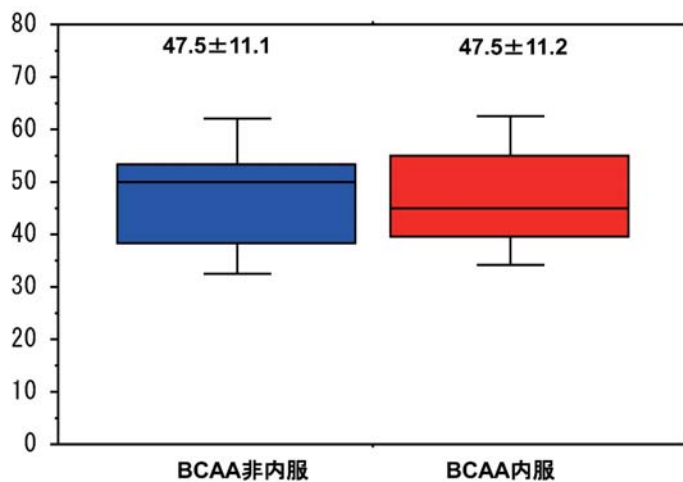


図 1 亜鉛濃度と BCAA 内服 (香川県立中央病院内科)

表3 利尿剤1剤以下と2剤以上の症例の比較

対象 (54例)	1剤以下 (31例)	2剤以上 (23例)
性 M:F	17:14	15:8
平均年齢 (歳)	70.0 ± 10.1	66.8 ± 8.2
Zn濃度	50.7 ± 10.8	44.0 ± 9.7
NH3	65.3 ± 47.7	78.8 ± 42.7
T.P	6.9 ± 0.8	7.2 ± 0.9
Alb	3.1 ± 0.5	2.9 ± 0.6
Plt	11.8 ± 9.3	10.5 ± 6.1
AST	64.0 ± 58.3	63.1 ± 32.6
ALT	55.0 ± 65.5	44.6 ± 30.4
BTR	3.7 ± 2.6	4.2 ± 2.8

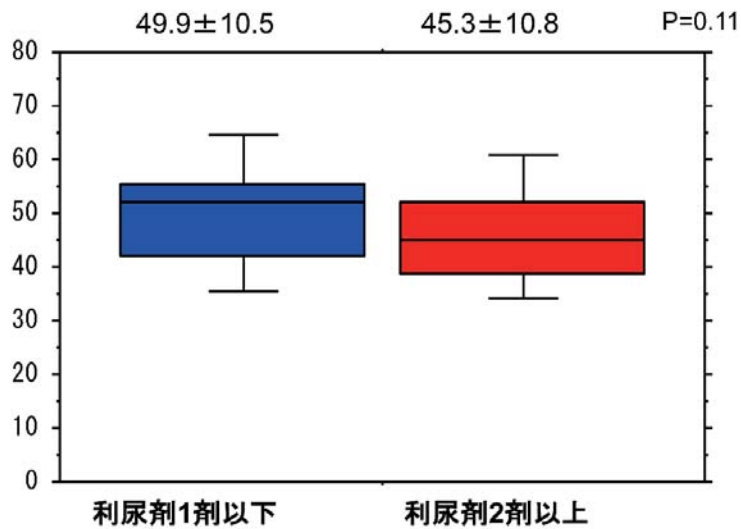


図2 利尿剤1剤以下 vs 2剤以上 (香川県立中央病院内科)

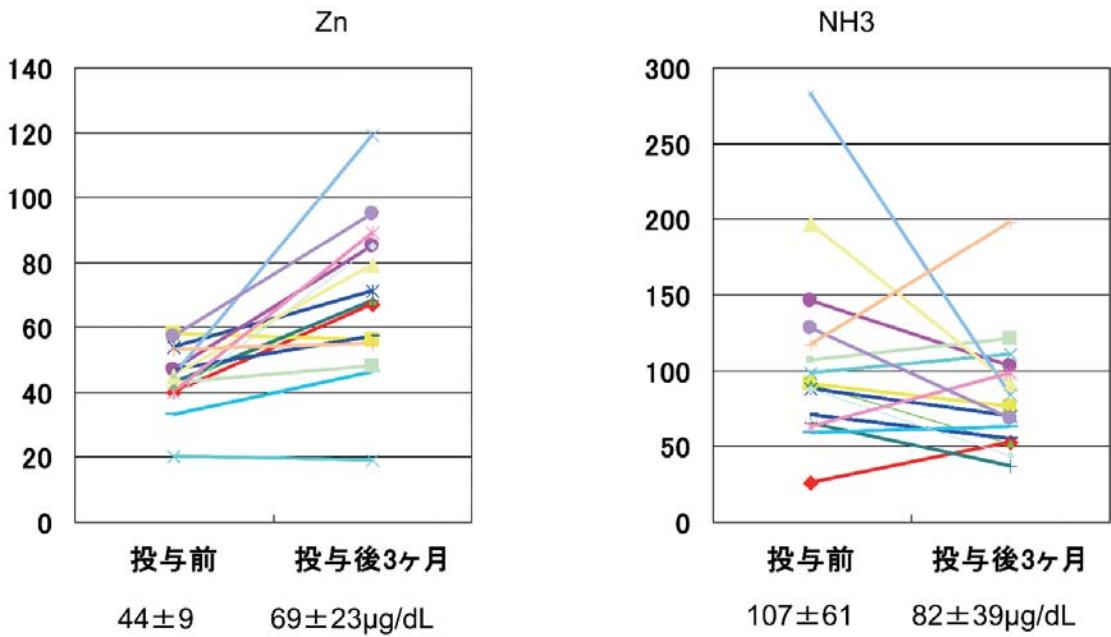


図3 亜鉛濃度とアンモニア値 (香川県立中央病院内科)

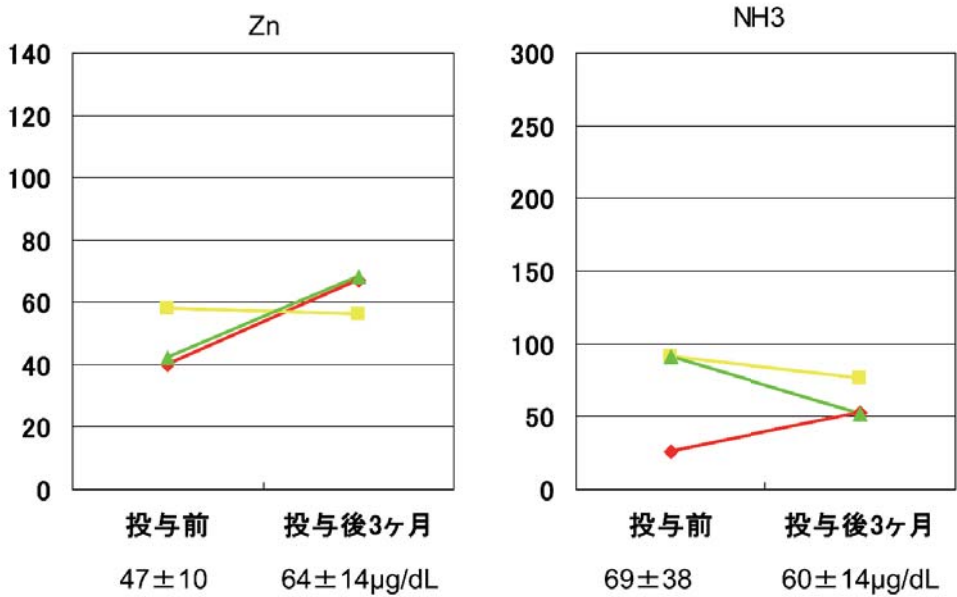


図4 Polaprezinc2 包単独 (香川県立中央病院内科)

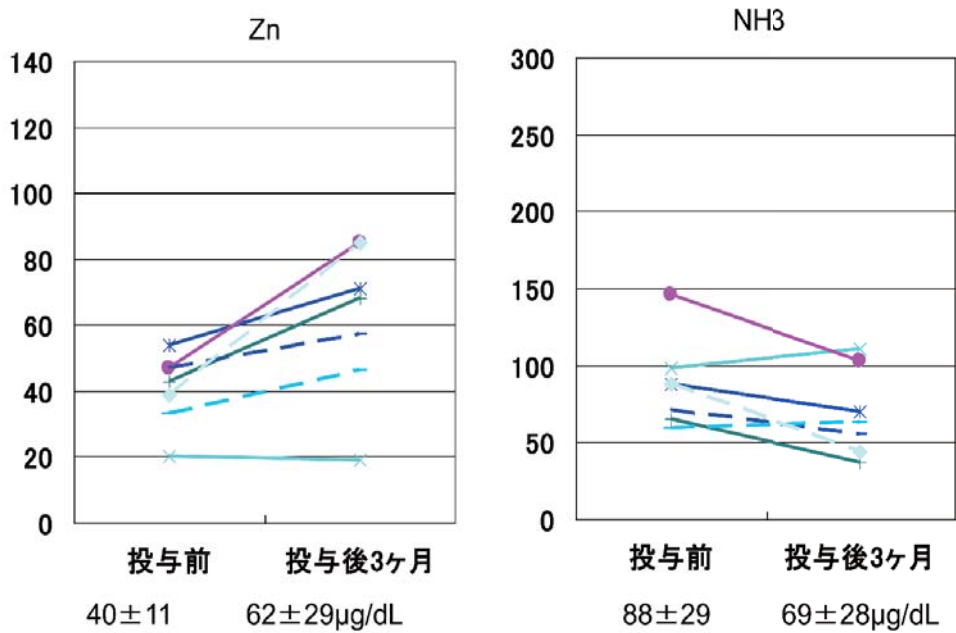


図5 硫酸亜鉛 300mg または Polaprezinc2 包+硫酸亜鉛 150mg (香川県立中央病院内科)

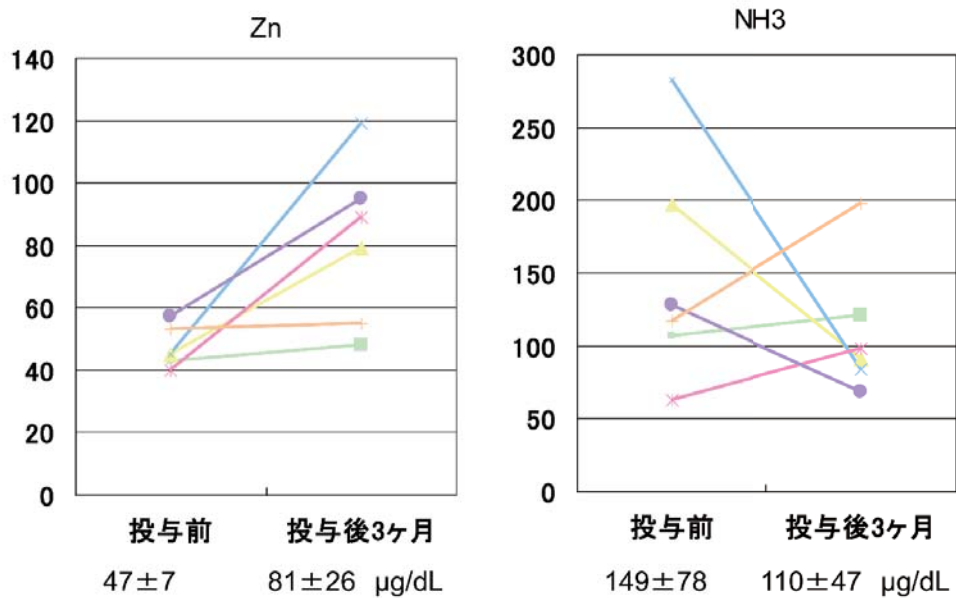


図6 Polaprezinc2 包+硫酸亜鉛 300mg (香川県立中央病院内科)

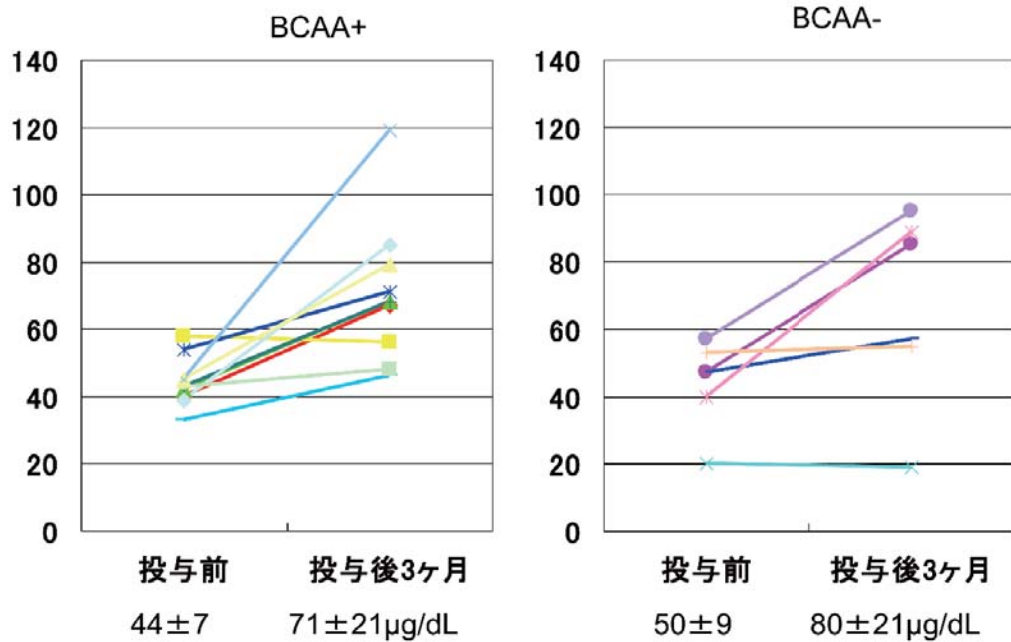


図7 BCAA 内服の有無での Zn 濃度の推移 (香川県立中央病院内科)

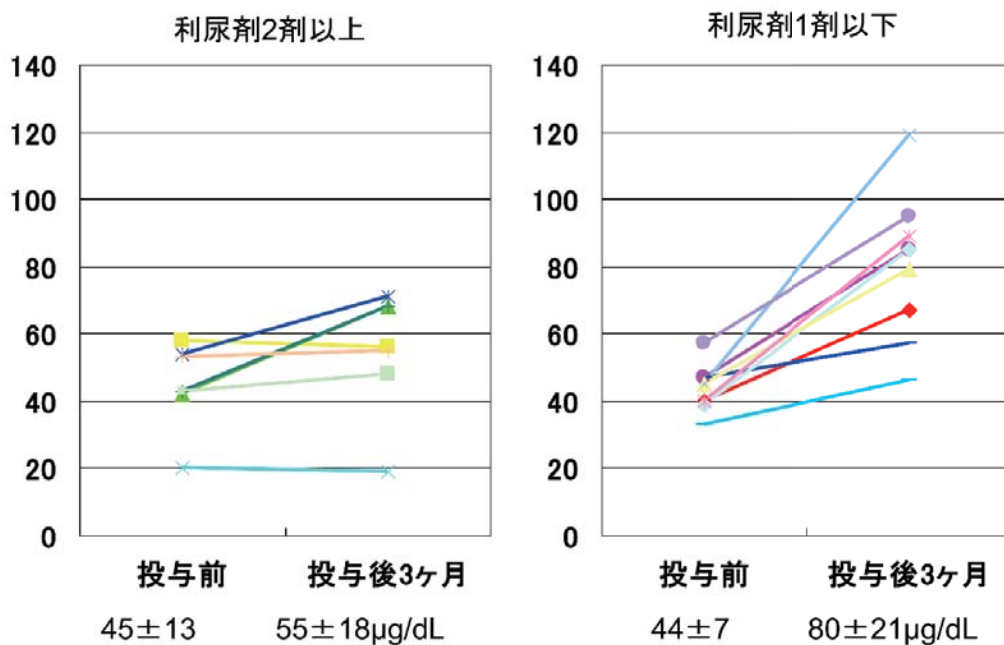


図8 利尿剤2剤以上と未満での Zn 濃度の推移 (香川県立中央病院内科)

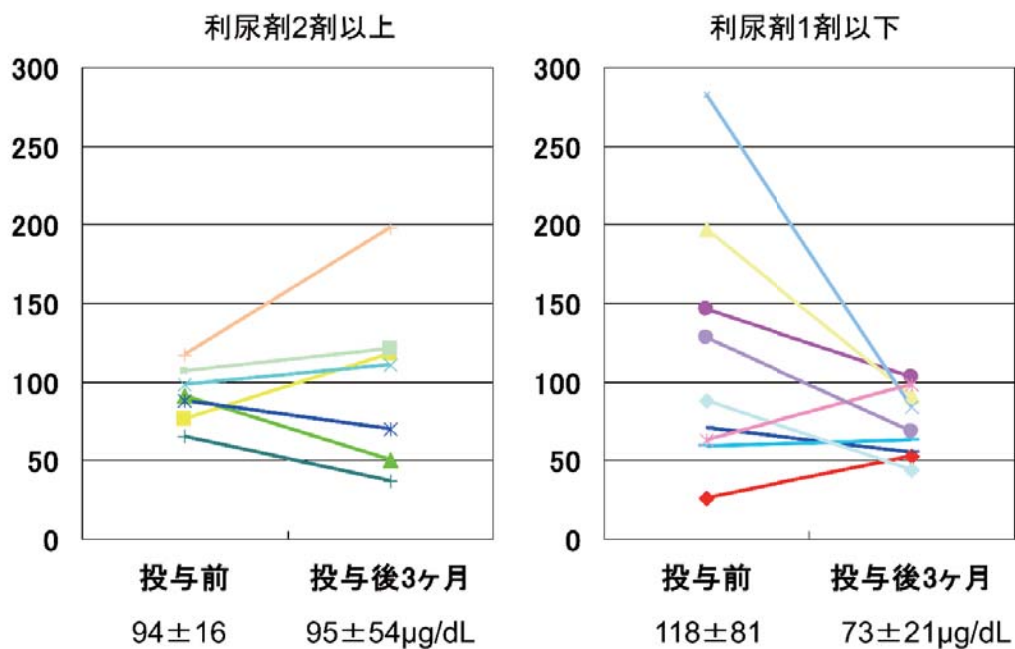


図9 利尿剤2剤以上と未満でのNH3濃度の推移 (香川県立中央病院内科)

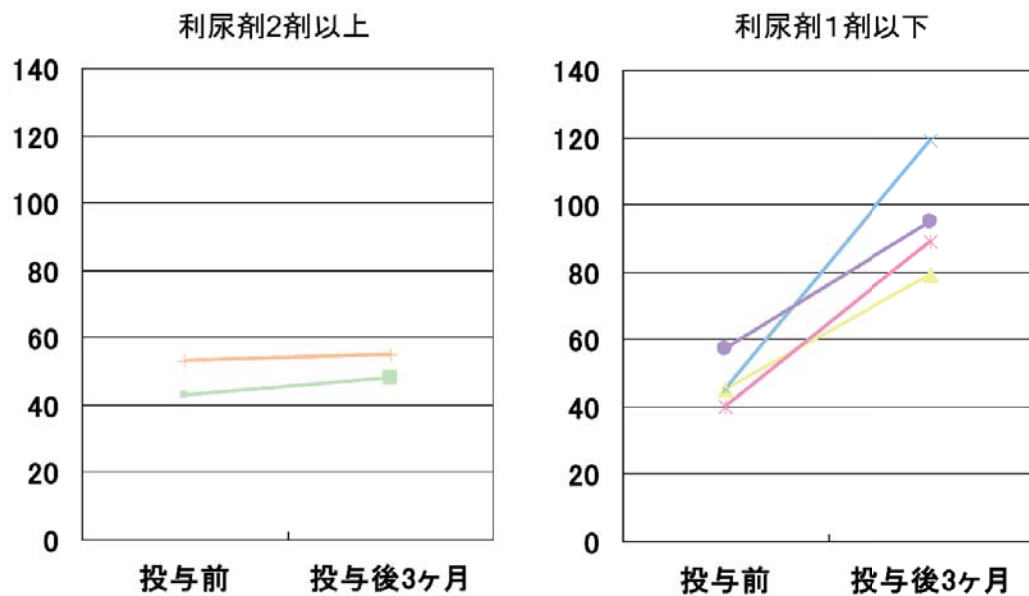


図10 Polaprezinc2 包+硫酸亜鉛 300mg (香川県立中央病院内科)

度の上昇が認められた (図8). またそれにしたがって, 利尿剤1剤以下の患者さんのほうが優位に血清アンモニア値は低下する傾向が認められた (図9). 最後に利尿剤2剤以上内服患者に Polaprezinc 2包+硫酸亜鉛 300mg 投与症例では血中亜鉛濃度は上昇しないが, 1剤以下の症例では亜鉛濃度の上昇が認められた (図10).

利尿剤2種類以上内服例では血中亜鉛濃度の上昇が起りにくく, アンモニア値の減少も少ない傾向が見られた (図7). BCAA 製剤内服の有無に係わらず, 利尿剤大量投与症例では亜鉛製剤投与時の亜鉛濃度の上昇が起りにくく, Polaprezinc (プロマック) 1日内服量の3倍以上の亜鉛 (亜鉛にして100mg) の投与が必要であると思われた.

3. 考案

片山らは, 慢性肝疾患67症例において, 肝硬変では慢性肝炎に比べ有意のアンモニアの上昇とフィッシャー比と亜鉛濃度の低下がみられ, 亜鉛製剤を投与すると, 亜鉛濃度の上昇に伴い有意のアンモニア濃度の低下することを示し従来のアンモニアを低下させる治療法と亜鉛補充を組み合わせることにより, 肝硬変の高アンモニア血症をより有効に改善させられることを報告している¹⁾.

またアンモニアの大半は肝の尿素回路で代謝されるが, そのなかの酵素であるオルニチントランスカルバミラーゼは亜鉛酵素であり, 亜鉛欠乏によってその機能が低下する. このため肝硬変で見られる高アンモニア血症などの窒素代謝異常は亜鉛欠乏が一因となっており, 亜鉛補充療法はアンモニア低下作用とともに肝性脳症の改善効果もあるとも報告している²⁾. また松岡らは, 62例の肝硬変, 慢性肝炎の患者のうち亜鉛を含んだ Polaprezinc 1.0 g を投与して, 投与群と非投与群

とを比較して, 投与群ではAST, ALTの低下し, 血小板の低下が少なかったと報告している. また亜鉛を投与して, 血清の亜鉛の濃度が上昇した群のほうが, 上昇しなかった群に比して発癌率も低かったと報告されている³⁾. また, 川口らはペグインターフェロン+リバビリン療法において亜鉛投与患者においてヘモグロビンと血小板の低下の抑制が認められ, 肝機能の低下が認められるとも報告しているし⁴⁾, われわれの以前の検討でも, ペグインターフェロン+リバビリン療法時に亜鉛製剤を併用するほうが肝機能の低下と, 好中球の減少の抑制が見られることがわかっている⁵⁾.

いずれの報告も慢性肝疾患の患者さんでは亜鉛欠乏が起りやすく, 亜鉛を補充することにより, 肝機能が改善したり, 発癌を抑制したり, アンモニア値の低下がおこり, 肝性脳症改善の効果があるとの報告が多くなされている. しかしながら, どの程度の亜鉛量をどの患者さんに投与したら, 亜鉛の有効な血中濃度になるのかの検討はあまりなされていない. 今回われわれの検討では, 肝硬変の患者さんにおいては, 利尿剤の投与量により, 必要量に差が生じてくることを示唆する結果が出てきたが, 今後多くの症例にて検証される必要があるかと考えられる.

まとめ

亜鉛を含有する胃潰瘍治療薬である Polaprezinc (プロマック) や亜鉛製剤は, 胃腸疾患を合併した慢性C型肝炎のインターフェロン療法の補助治療として, また難治性の高アンモニア血症を伴う肝硬変患者に対する肝性脳症の治療薬としての可能性を秘めていることが示唆された.

また利尿剤を2種以上内服している肝硬変患者さんにおいては, 1日100mg程度の投与量が必要であることが明らかとなった.

◆文 献

- 1) 片山和宏, 大岡優子, 吉川 澄, 植村彰夫, 新崎信一郎, 柄川悟志, 横井豊彦, 南條明子, 伊藤善基, 内藤雅文, 石橋一伸: 慢性肝疾患の窒素代謝における血中亜鉛の意義についての検討. 肝臓 42(3): 120-125, 2001
- 2) 片山和宏: 肝硬変 Update - 肝硬変死の根絶をめざして - 合併症対策 肝性脳症・高アンモニア血症に対する亜鉛補充療法 慢性肝疾患における亜鉛の意義. 医学のあゆみ 240(9): 759-776, 4, 2012
- 3) Matsuoka S, Matsumura H, Nakamura H, Oshiro S, Arakawa Y, Hayashi J, Sekine N, Nirei K, Yamagami H, Ogawa M, Nakajima N, Amaki S, Tanaka N, Moriyama M: Zinc Supplementation Improves the Outcome of Chronic Hepatitis C and Liver Cirrhosis. Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition 45(3): 292-303, 2009
- 4) 川口雅功, 山原邦浩, 文野真樹, 上田弘樹, 田中寛人, 小林 透, 味村啓司, 高松正剛, 喜田洋平, 中村 靖, 湯川 進: 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
- 5) Murakami Y, Koyabu T, Kawashima A, Kakibuchi N, Kawakami T, Takaguchi K, Kita K, Okita M: Zinc supplementation prevents the increase of transaminase in chronic hepatitis C patients during combination therapy with pegylated interferon alpha-2b and ribavirin. J Nutr Sci Vitaminol 53(3): 213-218, 2007