

研究

# 慢性肝疾患における亜鉛の役割

大阪労災病院 消化器内科/肝臓内科 法水 淳

要約

今回、慢性肝疾患における亜鉛製剤の有効性、並びに有効な予後を得るために必要な血中亜鉛濃度、更にその必要な血中亜鉛濃度を得るための亜鉛製剤の用量を検討した。亜鉛製剤投与により、肝機能悪化の抑制、更には肝発癌、肝不全症状発現、死亡のイベント発生が減少した。また有効な予後を得るためには亜鉛製剤投与後6か月での70 $\mu$ g/dl以上の血中亜鉛濃度が重要であり、そのためには十分量の亜鉛製剤を投与することが重要であった。血中亜鉛濃度を上昇させる目的での薬剤が存在しない中、ノーベルファーマ社が2014年11月から開始されたNPC-02 治験(酢酸亜鉛)は非常に興味深く、今後の動向に注目したい。

KEY WORDS 慢性肝炎, 亜鉛濃度, 硫酸亜鉛, 亜鉛製剤治験

はじめに

これまで微量元素である亜鉛が体内において様々な働きをしていることが報告されている。

特に肝臓では多くの酵素の活性に亜鉛が必要であり、その代表的な例としてアンモニア代謝の中心となる尿素回路ではOTC(オルニチントランスカルバミラーゼ)の活性に亜鉛が重要な役割を果たしている<sup>1)</sup>。また、亜鉛がSOD(スーパーオキシドディスムターゼ)の活性中心として機能することにより、酸化ストレスの除去に寄与していることはよく知られており、発癌との関連も考えられる<sup>2)</sup>。慢性肝疾患での血中亜鉛濃度の低下が生じること、また亜鉛を補充することによりアンモニア代謝を含む肝機能の改善が認められることはこれまでの報告で多数示されている。血液中の亜鉛濃度をどの程度に増加させると、その効果が得られるのか、また、その血中亜鉛濃度を上昇させるのにどのような薬剤が適しているのかを中心に検討したのでここに報告する。

1. 慢性肝疾患患者への亜鉛製剤投与による影響

定期的に血中亜鉛濃度を測定し得た慢性肝疾患患者73例において検討を行った。患者背景を表1に示す。亜鉛製剤投与の有無により2群に分け、血液検査、画像検査を少なくとも3か月ごとに施行し、検討を行った。平均観察期間は47.2か月であり、後方視的な検討であり、亜鉛投与群のほうが肝機能不良、線維化進行例が多かった。血中亜鉛濃度、総ビリルビン(T.Bil)、アルブミン(Alb)、PT活性(PT)、分岐鎖アミノ酸/チロシン比(BTR)の経時的な変化を図1に示す。血中亜鉛濃度は亜鉛投与群において有意に高値を示し、これは観察期間中すべてに認められた。T.Bil、Alb、PTに関しては前述したように肝機能不良例が亜鉛投与群において多かった影響から、投与前は有意差を持って亜鉛投与群がT.Bilでは高値を、Alb、PTは低値を示した。投与後は徐々にその差が縮まり、4年後にはT.Bilでは有意な差を持って亜鉛投与群が低値を示し、また、

表1 慢性肝疾患患者への亜鉛製剤投与による影響

	亜鉛投与あり	亜鉛投与なし	全体
症例数	25例	48例	73例
平均年齢(歳)	74.3 ± 8.1	69.1 ± 10.7	71.0 ± 10.2
性別(男/女)	12/13	25/23	37/36
病因(HCV/HBV/アルコール/その他)	18/2/2/3	30/5/6/7	48/7/8/10
病態(慢性肝炎/肝硬変)	10/15	42/6	52/21
T-Bil(mg/dl)	1.05 ± 0.71	0.75 ± 0.39	0.84 ± 0.53
Alb(g/dl)	3.6 ± 0.5	3.9 ± 0.3	3.8 ± 0.4
PT活性	78.8 ± 14.3	88.4 ± 12.8	85.3 ± 13.9
血小板数(万/)	12.7 ± 5.5万	14.3 ± 7.0万	13.76 ± 6.57
BTR(BCAA/tyrosine ratio)	4.52 ± 1.36	5.16 ± 2.58	4.96 ± 2.27

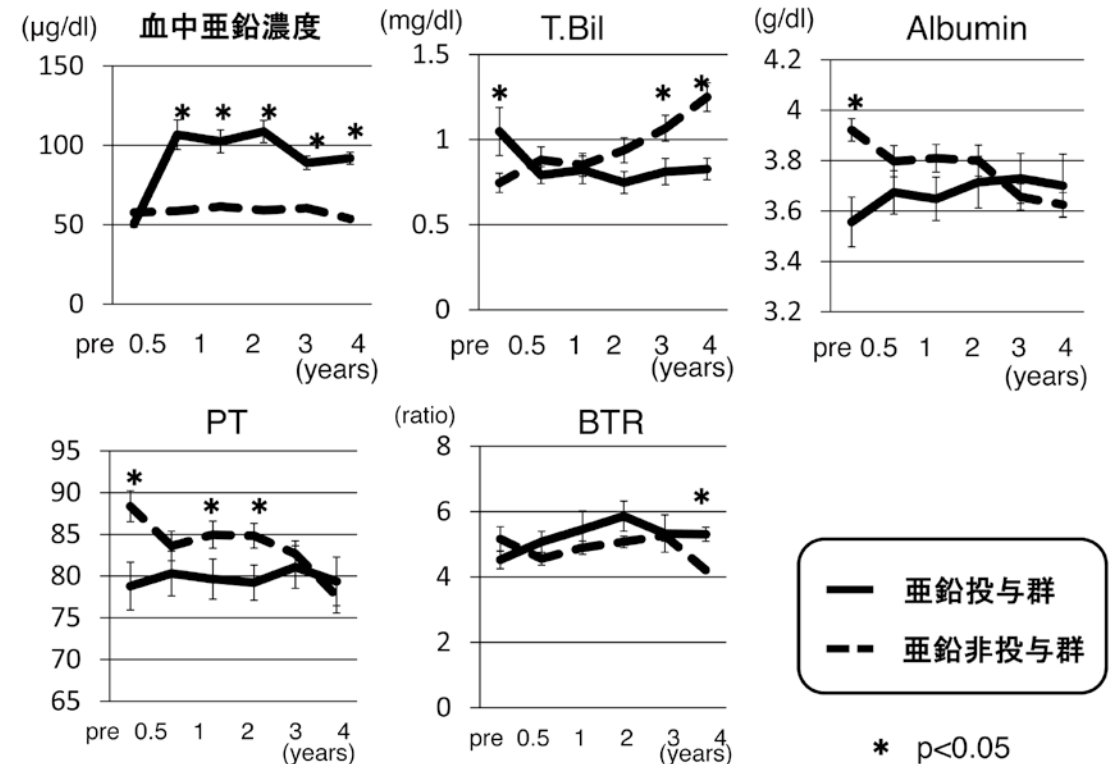


図1 血中亜鉛濃度、総ビリルビン(T.Bil)、アルブミン(Alb)、PT活性(PT)、分岐鎖アミノ酸/チロシン比(BTR)の経時的な変化

Alb、PTではほぼ等しい値となった。BTRに関しては特に大きな変化は認められなかった。これらのことから、投与前は肝機能不良症例が多かった亜鉛投与群が、投与経過中に亜鉛非投与群に比べてより肝機能が改善することはなかった。つまり、亜鉛投与により、肝機能の維持もしくは改善が認められる可能性が考えられた。

次に経過観察中に発癌を認めた症例数を各群に分けて示した(図2)。亜鉛投与群が2/25(8%)発癌したのに対して、亜鉛非投与群では16/48

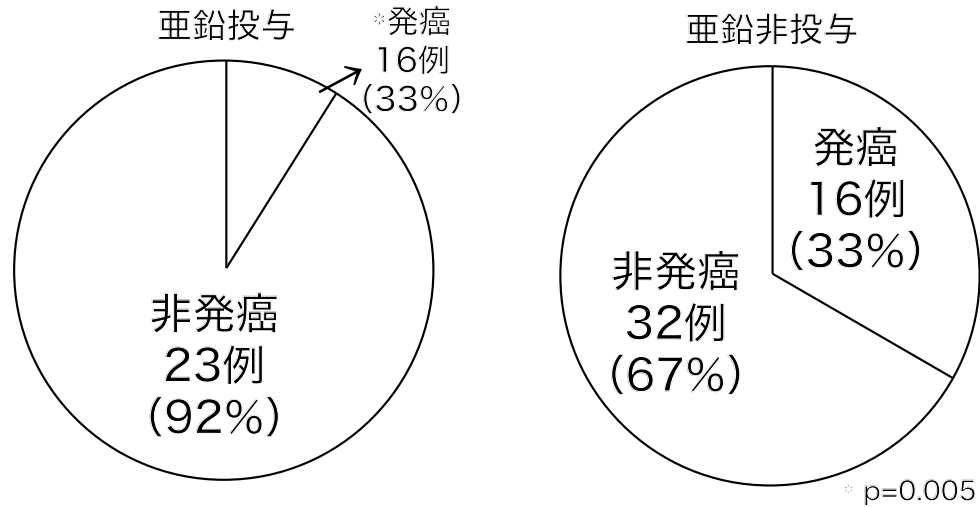


図2 経過観察中に発癌を認めた症例数

表2 硫酸亜鉛またはボラプレジンクを投与した患者背景

症例数	192例
平均年齢(歳)	73.2 ± 9.5
性別(男/女)	98/94例
病因(HCV/HBV/アルコール/その他)	126/12/22/23
病態(慢性肝炎/肝硬変/不明)	91/81/20例
T-Bil (mg/dl)	1.46 ± 1.52
Alb (g/dl)	3.4 ± 0.5
PT活性 (%)	73.9 ± 15.1
血小板数(万/)	10.9 ± 5.9万
BTR (BCAA/tyrosine ratio)	3.95 ± 1.34

(33%)の発癌を認めており、有意に高率であった。前述したように、亜鉛がSODを介して、活性酸素の除去に影響を及ぼした結果、発癌を抑えた可能性が考えられるが、詳細な機序は今後の研究結果を待ちたい。

## 2. 慢性肝疾患患者に対して良好な効果を得るために必要な血中亜鉛濃度の検索

亜鉛製剤投与が慢性肝疾患患者に有効であることが示された。この結果はこれまでの報告通りである。では、次に良好な予後を得るために、血中

亜鉛濃度をどの程度まで上昇させる必要があるかを検討した。亜鉛製剤を投与し、定期的に血液検査、画像検査を継続しえた192例に対して、亜鉛製剤投与後の6か月経過した後の血中亜鉛濃度により4群に分け、それぞれの群でのイベント発生の有無を検討した。イベントとは肝発癌、肝不全症状発現、死亡と定義した。また、亜鉛補充には当院にて作製された硫酸亜鉛300-600mg/d(亜鉛量として60-120mg)またはボラプレジンクを投与した。患者背景を表2に示す。亜鉛製剤投与6か月後の血中亜鉛濃度50μg/dl未満、50以上70未満、70以上90未満、90以上の4群に分け、

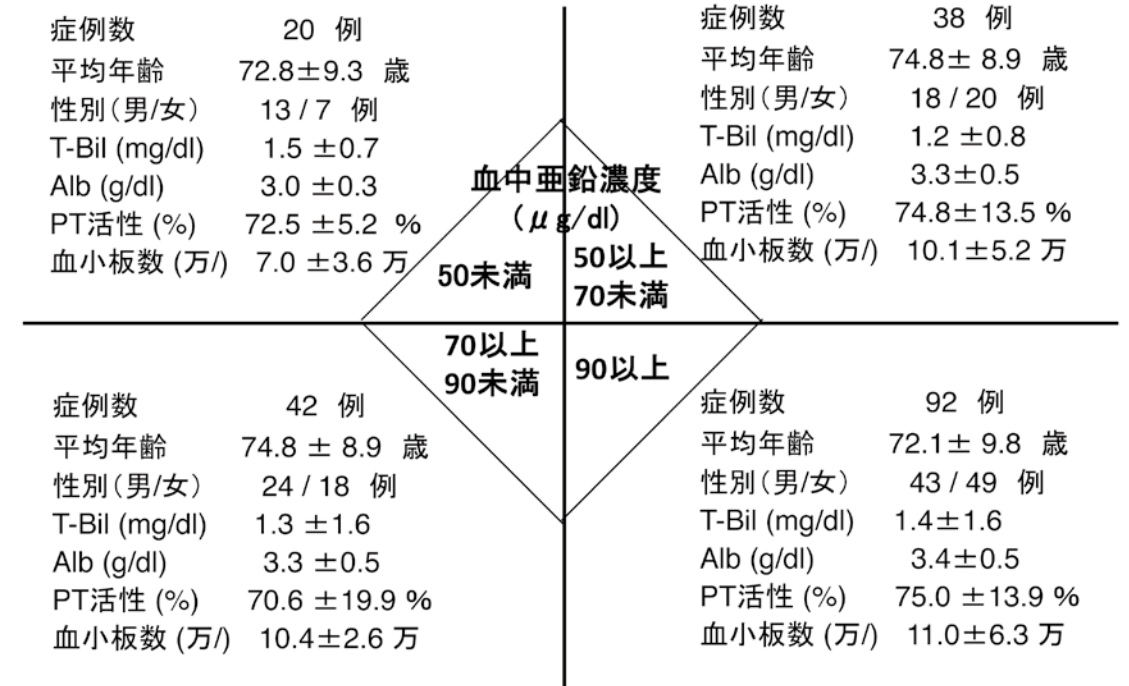


図3 6か月後の亜鉛濃度により分けた4群の患者背景

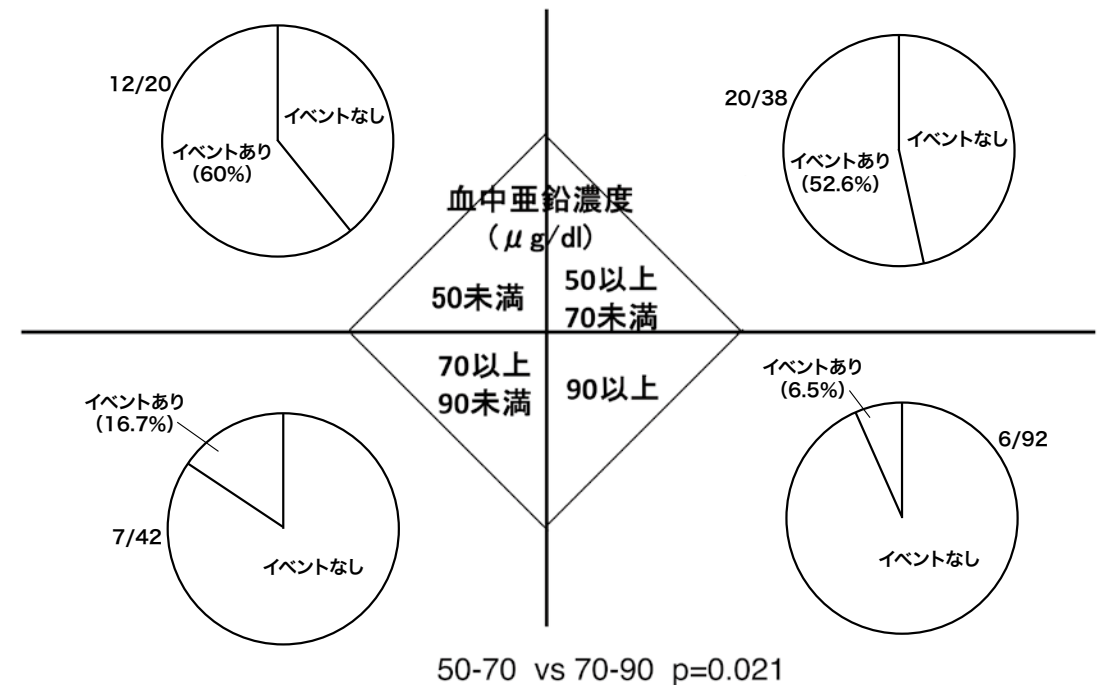


図4 4群のイベント発生率

それぞれの背景を図3に示した。平均観察期間は33.8か月であり、亜鉛製剤の平均投与期間は32.1か月であった。50未満の群において他群に比し、Alb、血小板数に有意な低下を認める以外、それぞれの群間において各血液検査で有意差を認めなかった。つまり血中亜鉛濃度50未満群では、やや肝機能の低下、病態の進行の可能性がある一方で、他の3群においては背景の肝機能には差がな

いことを示している。これらの4群において前述のイベント発生率を示したのが、図4であり、50以上70未満群に比し、70以上90未満群、90以上群が有意に低いイベント発生率を認めた。更に50未満群に比しても70以上90未満群、90以上群が有意に低いイベント発生率を認めたが、背景の肝機能の差を考慮すると、単に肝機能の差が有意なイベントの発生率に寄与した可能性も考えら

れる。また、70以上90未満群に比し、90以上群ではややイベント発生率は低値となる傾向を示したが、有意差は認めなかった。以上の結果より亜鉛製剤投与後に血中亜鉛濃度70 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 以上を保つことが、イベント発生率を低下させるには重要であることが示唆された。

剤変更前においても92.1 $\mu\text{g}/\text{dl}$ とほぼ維持できている（硫酸亜鉛平均投与期間26か月）。ところが、PZへの変更後は68.1 $\mu\text{g}/\text{dl}$ と有意な差を持って低下している。もともと血中亜鉛濃度が51.2 $\mu\text{g}/\text{dl}$ であったことから、硫酸亜鉛投与前と比較すると増加傾向は認めるが、血中濃度は前述の70 $\mu\text{g}/\text{dl}$ には届かず、必ずしも亜鉛の投与量としては十分とは言えない。変更の理由としては、近くの薬局で受けとれるように院外処方としたり、胃部不快感などの副作用症状の出現が主であった。

逆にPZから硫酸亜鉛に変更した症例での、血中亜鉛濃度の推移を図6に示す。PZ投与前より投与後にかけて48.9 $\rightarrow$ 53.7 $\mu\text{g}/\text{dl}$ とわずかに上昇しており、薬剤変更前においても49.7 $\mu\text{g}/\text{dl}$ と増加傾向は認められない（PZ平均投与期間8か月）。ところが、硫酸亜鉛への変更後は98.8 $\mu\text{g}/\text{dl}$ と有意な差を持って増加している。血中濃度は前述の70 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 以上さらには90 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 以上を満たしており、亜鉛の投与量としては十分である

表3 慢性肝疾患患者への亜鉛製剤投与による影響

	酢酸亜鉛 $\rightarrow$ PZ	PZ $\rightarrow$ 酢酸亜鉛
症例数	9例	14例
平均年齢(歳)	75.6 $\pm$ 7.3	74.9 $\pm$ 5.4
性別(男/女)	3/6	4/10
病態(慢性肝炎/肝硬変)	4/5	7/7
T-Bil(mg/dl)	1.16 $\pm$ 0.78	1.40 $\pm$ 0.72
Alb(g/dl)	3.3 $\pm$ 0.8	3.2 $\pm$ 0.6
PT活性(%)	68.8 $\pm$ 10.2	72.3 $\pm$ 13.0
血小板数(万/)	11.8 $\pm$ 4.7万	10.0 $\pm$ 4.4万
BTR(BCAA/tyrosine ratio)	2.26 $\pm$ 0.61	4.36 $\pm$ 1.78

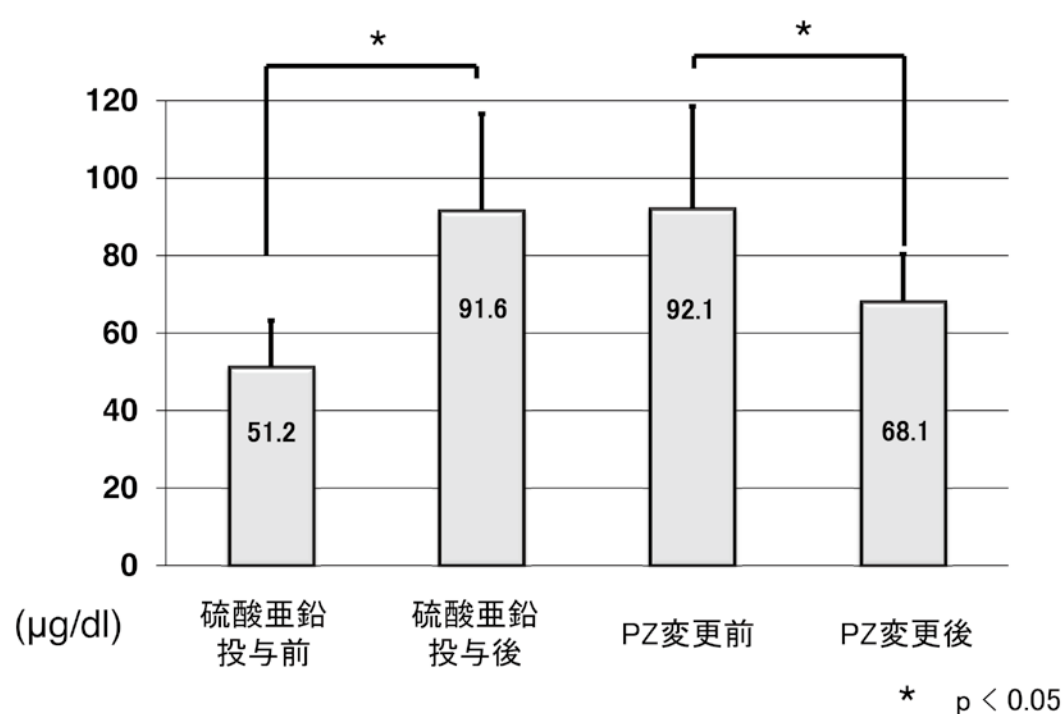


図5 硫酸亜鉛からPZに変更した症例での、血中亜鉛濃度の推移

### 3. 適切な血中亜鉛濃度を得るための必要な薬剤の種類や量の検討

前述の亜鉛製剤を投与し、定期的に血液、画像検査を施行しえた192例での検討において、経過中にポラプレジンク（プロマック<sup>®</sup>：PZ）から硫酸亜鉛に変更した、もしくはその逆に硫酸亜鉛からPZに変更した23例を対象とし、各薬剤投与前後、変更前後の血中亜鉛濃度を測定した。各群の患者背景を表3に示す。まず硫酸亜鉛からPZに変更した症例での、血中亜鉛濃度の推移を図5に示す。硫酸亜鉛投与前より投与後にかけて51.2 $\rightarrow$ 91.6 $\mu\text{g}/\text{dl}$ と著明に上昇しており、更に薬

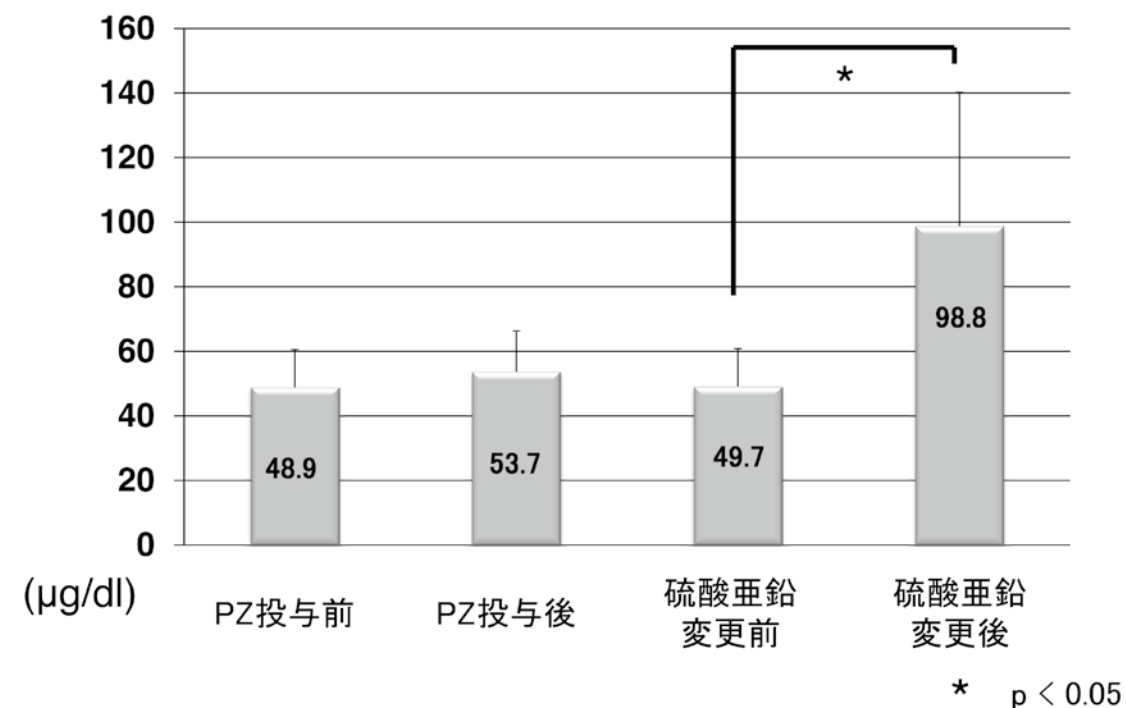


図6 PZから硫酸亜鉛に変更した症例での、血中亜鉛濃度の推移

と考える。変更の理由としては、有効な血中濃度上昇を得られなかったことがほとんどであった。今回の検討では同一症例で比較していることから、肝機能の良悪には関係せず、十分な血中亜鉛濃度を得るためには十分量の亜鉛製剤（当院の場合では硫酸亜鉛 300–600mg）を投与する必要があることが示唆された。また、硫酸亜鉛を継続して服用してもらうためには胃部不快感等の副作用対策および亜鉛製剤を通常処方できる薬剤とすることが必要であると考えられた。

## まとめ

慢性肝疾患において血中亜鉛濃度が低下することは、これまでの報告からも、今回の結果からも明らかである。HCV、HBV はもとより、NASH 等においても血中亜鉛濃度は低下する。この原因に関しては、①食事からの摂取量不足、②腸管での吸収能の低下、食物繊維、添加物等の吸収阻害物質摂取過多による吸収量の低下、③尿排泄の増加などが挙げられているが、今回の我々の検討では比較的肝機能の良好な時期から血中亜鉛濃度が低下していることが示された。このことから肝機能の良好な時期は①、②が主な原因となって低下し、肝機能が徐々に悪化すると更に③により拍車がかかるのではないかと考えられる。亜鉛の腸管での吸収は約 30% であり、亜鉛の排泄は主に便中で、尿中への排泄は通常では少ないといわれている。また、尿排泄増加の原因として吸収された亜鉛の 60–70% は血中 Alb と穏やかに結合して各細胞や臓器に輸送されるが、結合できない亜鉛はアミノ酸などに結合して尿中に排泄される。慢性肝疾患でみられる低 Alb 血症はかなり肝機能が低下した状態であり、更に利尿剤等の利用により、尿中亜鉛排泄は増加することも報告されている<sup>3)</sup>。

これまでは慢性肝疾患において Reding らが肝性脳症に亜鉛が有効であることを報告して以来<sup>4)</sup>、亀田らは黄疸、腹水に対しても有効である可能性<sup>5)</sup>、片山らはわが国での肝性脳症患者に対する亜鉛製剤の有効性<sup>6)</sup>、高松らは線維化に対する有効性<sup>7)</sup>、

森山らは抗酸化作用による炎症抑制作用の可能性を報告してきた<sup>8)</sup>。臨床現場での亜鉛の有効性が報告される一方で、どこまで血中亜鉛濃度を上昇させれば効果が得られるかという疑問も生じてきている。高松らは亜鉛投与した 47 例の検討で亜鉛投与 12 か月後の血中亜鉛濃度が 72  $\mu\text{g}/\text{dl}$  未満と以上の 2 群に分けた検討で、肝線維化抑制には高い血中濃度を維持することが必要であることを報告している<sup>7)</sup>。今回の我々の検討でも 70  $\mu\text{g}/\text{dl}$  未満と 70  $\mu\text{g}/\text{dl}$  以上で予後に大きな差を認めたことから、投与後の亜鉛血中濃度を 70  $\mu\text{g}/\text{dl}$  以上にすることが重要であることが示されており、高松らの報告とも一致する。もともとの肝機能が異なるために予後が異なるだけではないのかという疑問もあるが、今回の 50  $\mu\text{g}/\text{dl}$  以上の 3 群には肝機能にほとんど差はなく、単純に肝機能が影響しているとは考えにくい。今回示さなかったが、亜鉛量として 100mg/d 以上投与した群は 100mg/d 未満の群と比して、投与後の血中亜鉛濃度が高い傾向を示したことからも、予後改善には十分量の亜鉛製剤を投与することにより、血中亜鉛濃度を高く維持することが重要であると考えられる。

では必要な亜鉛の用量はどれぐらいか？ 片山らの窒素代謝の改善に用いられた投与薬剤量は亜鉛として 34–136mg/d<sup>6)</sup>、樋本らの報告では 51mg/d であり<sup>9)</sup>、高松らの線維化抑制には 34mg/d を使用されており<sup>7)</sup>、それぞれ亜鉛補充の有効性を認めるものの亜鉛投与量にはかなりの違いが存在する。今回検討した結果では亜鉛量が少量であるポラプレジンクでは十分に血中亜鉛濃度が上昇せず、硫酸亜鉛（亜鉛として 60–120mg）を投与することにより、血中亜鉛濃度が上昇する症例が少なからず存在することからも、十分量の亜鉛製剤を使う必要がある。このことから、亜鉛濃度を上昇させるためにはポラプレジンクだけでは不十分と言わざるを得ない。

今回、慢性肝疾患における亜鉛製剤の有効性、並びに有効な予後を得るために必要な血中亜鉛濃度、更にその必要な血中亜鉛濃度を得るための亜鉛製剤の用量を検討した。亜鉛不足が多くの疾患

と関連し補充が有効とされているにも関わらず、現在の臨床現場では皮膚障害、味覚障害という症状に対してさえも治療薬として使用できる治療薬は存在しない。硫酸亜鉛は医薬品ではなく試薬であり、ポラプレジンクも胃粘膜保護剤としての認可であり、亜鉛を上昇させる目的での使用は認め

られていない。そのような状況下で今回ノーベルファーマ社が 2014 年 11 月から開始された NPC-02 治験（酢酸亜鉛）は非常に興味深く、今後の亜鉛製剤を使つての治療に大きな影響を与えることは間違いないと考える。今後の治験の進行、解析に期待したい。

## ◆文献

- 1) Haussinger D : Nitrogen metabolism in liver. Structural and functional organization and physiological relevance. *Biochem J* 267 : 281, 1990
- 2) Kojima-Yuasa A, et al : Involvement of intracellular glutathione in zinc deficiency-induced activation of hepatic stellate cells. *Chemico-Biol Interact* 146 : 89, 2003
- 3) Chiba M, et al : Diuretics aggravate zinc deficiency in patients with liver cirrhosis by increasing zinc excretion in urine. *Hepatol Res* 43 : 365, 2013
- 4) Reding P, et al : Oral zinc supplementation improves hepatic encephalopathy. *Results of randomized controlled trial.* *Lancet* 2 : 493, 1984
- 5) 亀田幸男 : 肝疾患と亜鉛. *肝胆膵* 10 : 91, 1985
- 6) 片山和宏, 他 : 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* 2 : 120, 2001
- 7) 高松正剛, 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, 2004
- 8) 森山光彦, 他 : 肝機能と亜鉛. *治療* 87 : 46-52, 2005
- 9) Himoto T, et al : Efficacy of zinc administration in patients with hepatitis C virus-related chronic liver disease. *Scand J Gastroenterol* 42 : 1078, 2007

## ◆法水淳略歴

1994年	大阪大学医学部医学科卒業, 同附属病院 医員
1996年	大阪警察病院 医員
1999年	大阪大学大学院入学
2004年	財団法人ウイルス肝炎研究財団 研究員
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	同大学大学院GCOE 特任助教
2012年	大阪労災病院 消化器内科 副部長
2013年	同病院 消化器内科/肝臓内科 部長

## The role of zinc in chronic liver diseases.

Osaka-Rosai Hospital, Department of Gastroenterology and Hepatology

Atsushi Hosui

This clinical study was done to clarify the effectiveness of zinc administration in chronic liver diseases, zinc concentration in blood to achieve the good prognosis, and doze of zinc preparation to get the necessary zinc concentration. Administration of zinc preparation helped inhibition of worsening of liver function, and it also decreased the number of events (death, development of liver cancer, and appearance of symptoms of liver failure). To protect these events, more than  $70 \mu\text{g}/\text{dl}$  of zinc concentration in blood after 6 month of zinc administration was needed, and in order to get the concentration, administration of enough doze of zinc preparation was important. When zinc preparation is not available to increase the zinc concentration in blood, clinical trial has been done by Nobelpharma Co., Ltd. since November 2014, and this study is quite interested and in the future, this drug might be the key drug to control the zinc concentration, and to get better prognosis in patients with chronic liver diseases.