

総説

肝硬変診療における
亜鉛の意義

大阪国際がんセンター 副院長・臨床研究センター長 片山和宏

要約

肝硬変や肝癌診療において肝予備能を良好に保つことは、治療成績や予後を改善するうえで重要な課題である。肝疾患原因の大半を占める肝炎ウイルス対策に目途が立ちつつある現在、肝臓の機能の中心である代謝異常対策の重要性が増してきている。特に肝硬変における蛋白代謝異常は、肝予備能低下において重要な役割を果たしている。この蛋白代謝異常の主な原因は、必須アミノ酸である分岐鎖アミノ酸 (BCAA) の欠乏であるため、これに対し BCAA 補充療法の有用性が指摘されてきた。但し、窒素負荷にもなる BCAA 補充療法は、アンモニア代謝能の低下した進行肝硬変症例の場合、血中アンモニア値を上昇させてしまうという弱点がある。もとより、肝硬変における BCAA 欠乏の原因は、肝臓、特に尿素回路におけるアンモニア代謝能の低下により、骨格筋などにあるグルタミン合成系でのアンモニア処理を増やさざるを得ないことにより、グルタミン合成系で BCAA が消費されてしまうことであるため、肝硬変における蛋白代謝能の改善のためには、アンモニア代謝能 (尿素回路機能) の回復が不可欠となる。尿素回路機能回復に亜鉛補充療法が有効であることは古くから指摘されていること、また最近そのエビデンスレベルを補強する研究もなされたこと、さらには低亜鉛血症に対する亜鉛補充療法が保険診療として認められたことにより、肝硬変に対する亜鉛補充療法の意義が深まっている。肝硬変に対する亜鉛補充療法は、単に高アンモニア血症対策のみならず、蛋白代謝そのものの改善効果や、線維化・発癌・免疫能低下といった肝硬変の諸症状に対する改善効果も期待されている。

KEY WORDS 分岐鎖アミノ酸 (BCAA), アンモニア, 肝予備能

はじめに

慢性肝疾患診療においては、肝疾患の原因に対する治療と肝予備能を良好に保つことが重要であるが、近年の C 型肝炎ウイルスに対する治療の進歩により、肝疾患原因に対する治療は目途が立ちつつある。これに対し、肝予備能に対する治療も、病態や代謝異常の解明に伴い進歩しつつある

が、解決すべき問題も多い。本稿では、最近上梓された亜鉛製剤に焦点を当て、肝疾患診療における亜鉛の意義について述べる。

1. 慢性肝疾患における栄養素代謝異常

肝疾患では、三大栄養素である蛋白質・脂質・炭水化物の代謝異常が見られ、肝予備能の低下や

	1	2	3
• T Bil (ビリルビン)	< 2.0	2.0~3.0	> 3.0
• Alb (アルブミン)	> 3.5	3.5~2.8	< 2.8
• 凝固時間 (%)	>70%	70~40	< 40
• 腹水	(-)	易治	難治
• 肝性脳症	(-)	I~II	III~IV

A:5~6, B:7~9, C:10~15

図1 チャイルドビュースコア (Child-Pugh score)

肝予備能の臨床的指標。アルブミン、凝固時間、肝性脳症 (アンモニア) は、蛋白質代謝の影響を強く受ける。

BCAA/AAA : BTR フィッシャー比	
1. バリン	1. グリシン
2. ロイシン	2. アラニン
3. イソロイシン	3. セリン
4. スレオニン BCAA	4. アスパラギン
5. リジン	5. グルタミン
6. メチオニン	6. アスパラギン酸
7. フェニルアラニン	7. グルタミン酸
8. トリプトファン	8. チロシン
9. ヒスチジン AAA	9. システイン
	10. プロリン
	11. アルギニン

図2 蛋白質合成にかかわるアミノ酸

点線四角内は、必須アミノ酸で体内合成が出来ないため、食事として摂取することが必須となる。このうちバリン・ロイシン・イソロイシンは分岐鎖アミノ酸 (BCAA) と呼ばれ、トリプトファンとチロシンは芳香族アミノ酸 (AAA) と呼ばれる。両者の比 (BTR やフィッシャー比) にて BCAA 欠乏の有無を診断する。

種々の合併症の原因となっている。

1) 肝硬変における蛋白質代謝異常とその主な原因: 肝予備能の指標である Child-Pugh 分類 (図1) の5項目のうち、アルブミンとプロトロンビン時間、肝性脳症はいずれも蛋白質代謝異常によって影響を受けるため、肝予備能にとって、蛋白質代謝は非常に重要な役割を果たしている。体内での蛋白質合成には、9種類の必須アミノ酸と11種類の非必須アミノ酸 (図2) が必要となる。

必須アミノ酸は、体内で合成できないため、食物として摂取する必要がある上、全種類をバランスよく摂取する必要がある。このため栄養学では、

食事蛋白の必須アミノ酸バランスを数値化し、アミノ酸価という指標で蛋白質の質を評価している。アミノ酸価の高い蛋白を摂取することは、体内の蛋白合成にとって都合がいいわけであるが、個々の摂取蛋白のアミノ酸価が低くても、いろんな種類の蛋白を摂取するほど、補充しあう。肝疾患、特に肝硬変では後述する理由で分岐鎖アミノ酸 (BCAA, バリン・ロイシン・イソロイシンの3種類のアミノ酸) が欠乏するため、通常の食事で工夫しても、体内では BCAA が欠乏しがちとなる。通常診療では、BCAA 欠乏状態の診断に、フィッシャー比 (BCAA と芳香族アミノ酸であ

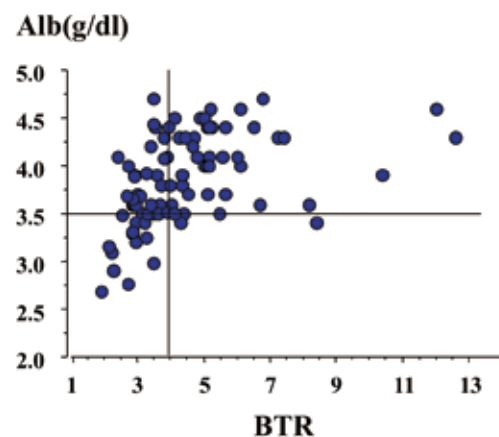


図3 肝硬変における血中アルブミン値とBTRとの関連
両者には有意の正の相関が見られる。

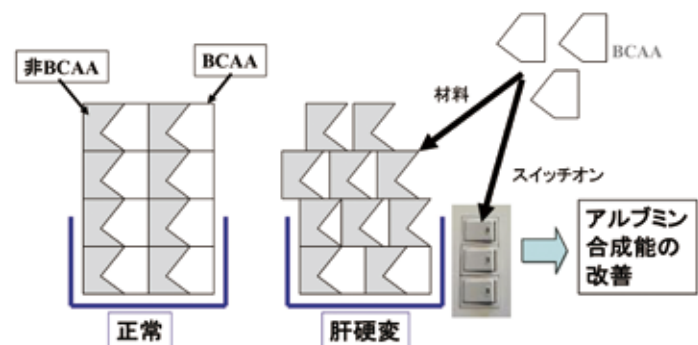


図4 健常人と肝硬変における体内アミノ酸バランスのイメージ

肝硬変ではBCAAが欠乏することで、蛋白合成能が低下しているが、BCAAを補充することで、アミノ酸バランス異常が是正されるとともに、アルブミン合成のスイッチが押され、アルブミン合成能が改善する。

るフェニルアラニン、チロシンの2種類のアミノ酸の比)もしくはBTR (BCAAとチロシンの比)という血液検査が実施可能である。図3に肝硬変におけるBTRとアルブミン値の関係を示す。両者には有意の正の相関が見られ、BTRの低下(BCAAの欠乏)が、アルブミン合成能低下の原因となっていることが示唆される。

蛋白合成のための材料不足に陥るだけでなく、蛋白合成のためのシグナル伝達(蛋白合成を促進するスイッチ)も機能しなくなる。従って、低アルブミン血症を示す肝硬変症例に対しBCAAを補充することは、体内の必須アミノ酸バランスを改善させるだけでなく、蛋白合成のスイッチを押すことにもなる(図4)。実臨床でそれを証明したのが、図5に示すLotus試験²⁾である。本試験により、肝硬変症例に対するBCAA製剤投与群では、同じ蛋白量の食事群に比べ、イベントフリー生存率が有意に良好であったことが示された。さらにそのサブ解析において、BMIが25以上の肥満を伴う肝硬変症例では、非肥満例に比べ肝発癌の頻度が多いことが示されるとともに、肥満症例

2) BCAA欠乏の意義とBCAA補充治療: 必須アミノ酸であるBCAAは、蛋白合成の材料であるだけでなく、mTORという物質を介して、蛋白合成の指令を細胞に送る重要な働きもしていることがわかっている¹⁾。このため、BCAAが欠乏すると、必須アミノ酸バランスが崩れるため、

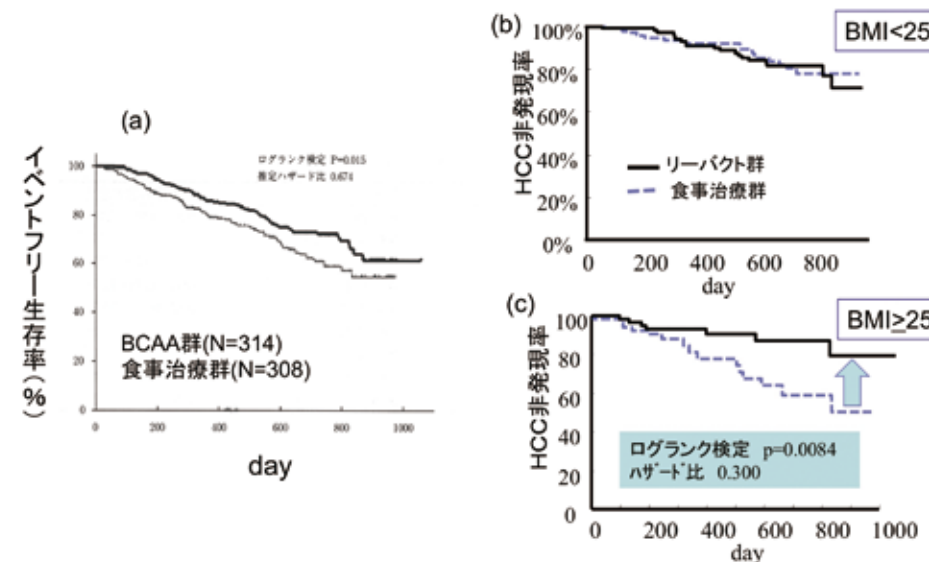


図5 肝硬変に対するBCAA投与の効果

(a) BCAA投与群(太黒線)は、通常食事群(細黒線)に比べ、有意にイベントフリー生存率が良好であった(Lotus試験。文献2)より引用、一部改変。(b) BMI25未満群ではBCAA投与に関わらず肝発癌率に差は見られなかったが、(c) BMI25以上群では、BCAA投与群(点線)の肝発癌率は、BCAA投与群に比べ、有意に高かった。文献3)より引用、一部改変。

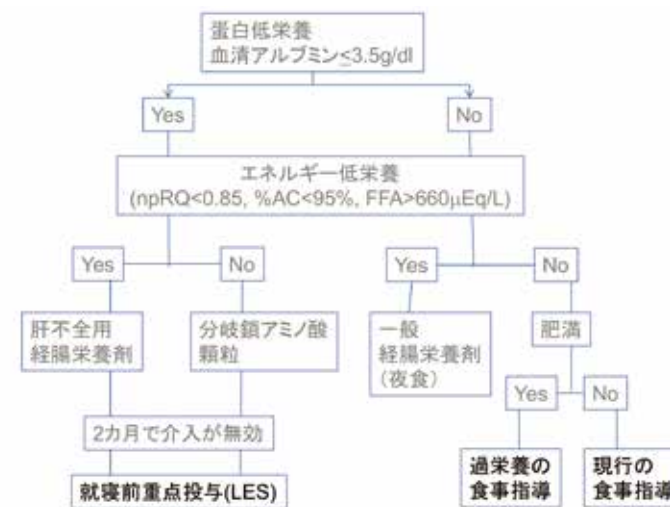


図6 消化器病学会発行の肝硬変診療ガイドライン。フローチャート(栄養療法)
文献4)より引用、一部改変。

のBCAA投与群では、肝発癌率が非肥満例のレベルまで低下していることが示されている³⁾。これらの所見は、肝硬変におけるBCAA欠乏は、蛋白合成能を低下させるだけでなく、肝硬変における合併症や肝発癌の一因であること、さらには

BCAA投与により、それらが改善することを示している。以上のことから、肝硬変診療ガイドライン2015では⁴⁾、血中アルブミン値が3.5g/dl以下の症例に対し、BCAA製剤を投与することが推奨されている(図6)。

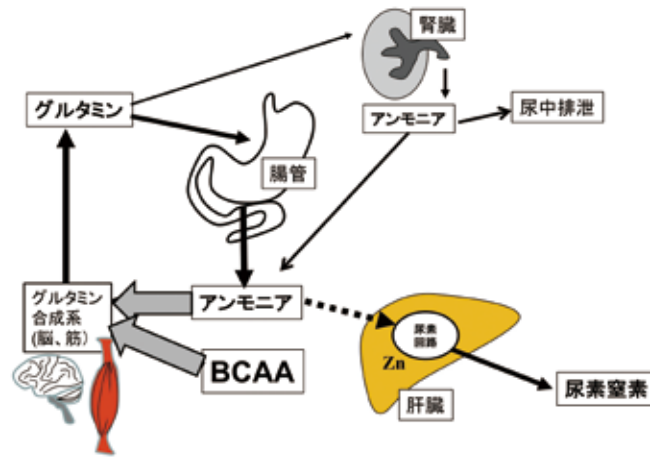


図7 各臓器におけるアンモニア代謝

肝臓での尿素回路と骨格筋でのグルタミン合成系でのアンモニア処理は、健常人ではほぼ半分ずつであるが、肝硬変になると、肝臓での処理能が低下するため、骨格筋での処理量が増える。この時、BCAA が消費されることで、BCAA 欠乏が起こる。

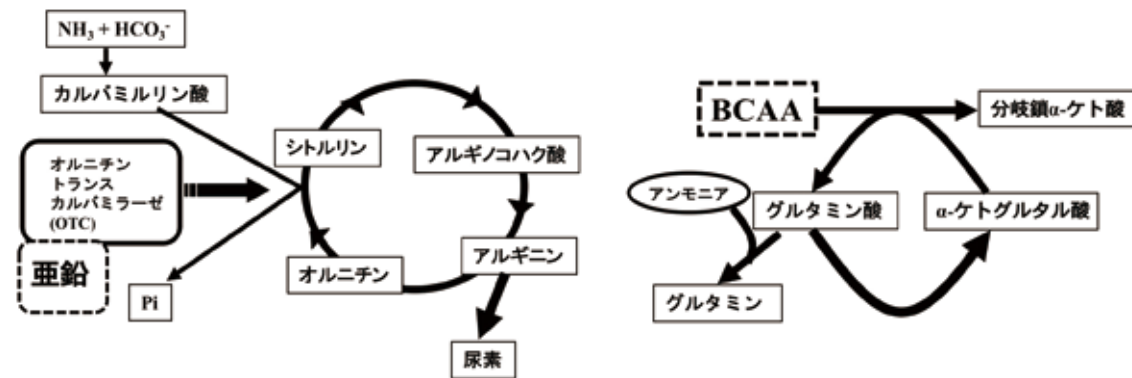


図8 尿素回路（肝臓）とグルタミン合成系（骨格筋等）

(a) 肝臓における尿素回路のオルニチントランスカルバミラーゼは亜鉛欠乏にて活性の低下する亜鉛酵素であるため、亜鉛欠乏で尿素回路自体のアンモニア処理能が低下する。
 (b) グルタミン合成系では、グルタミン酸がアンモニアを取り込んで、グルタミンを合成するが、この時に BCAA が分岐鎖 α ケト酸に変換され、消費される。

3) 肝硬変において BCAA が欠乏する理由：肝硬変で BCAA が欠乏する原因は、アンモニア代謝異常である。体内で行われる蛋白質代謝は、窒素を含むアミノ酸を扱うため、その過程でアンモニアが生じる。健常人では、体内で生じたアンモニアの約半分を肝臓の尿素回路系で尿素へ処理することで無毒化しており、残りの半分は骨格筋などにあるグルタミン合成系でアンモニアをグルタミンに取り込んでいる⁵⁾。グルタミンは、その後エネルギー基質として消化管で消費されるわけ

あるが、その際アンモニアを放出する（図7）。肝硬変では、肝臓でのアンモニア処理能が低下するため、肝臓で処理出来なかったアンモニアは、骨格筋などのグルタミン合成系で処理されることになる。グルタミン合成系は、図8で示すように、グルタミン酸とアンモニアからグルタミンを合成する反応であるが、この反応には BCAA を分岐鎖 α ケト酸にする反応が伴っているため、グルタミン合成系に負荷がかかると、結果的には BCAA が消費される。このため、肝機能が低下

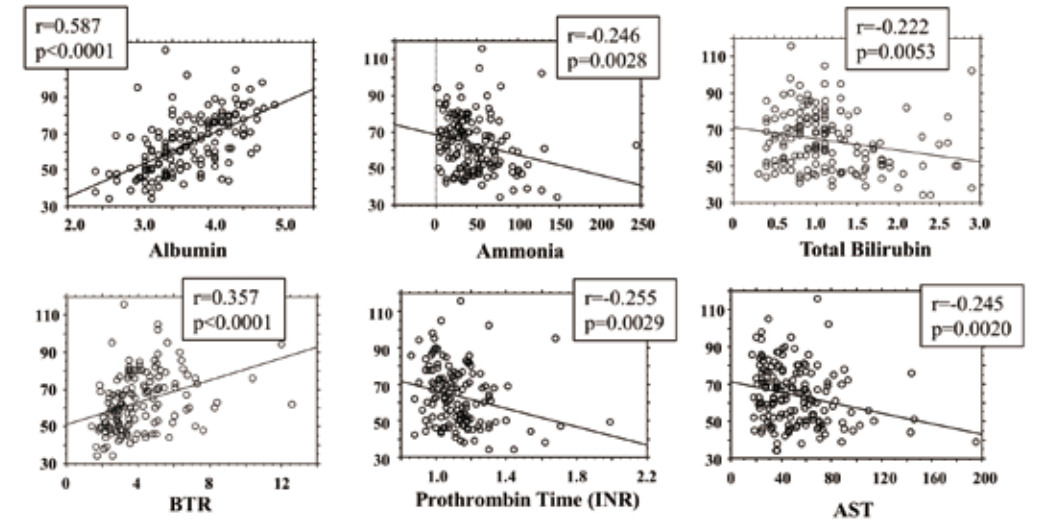


図9 肝硬変における血中亜鉛濃度（縦軸）と各臨床指標（一次回帰）

血中亜鉛濃度は、アルブミン、BTRと有意の正の相関を示し、プロトロンビン時間（INR）、アンモニア、総ビリルビン、ASTと有意の逆相関を示す。文献8)より引用、一部改変。

した肝硬変では、BCAA が欠乏する⁶⁾。

4) 肝硬変においてアンモニア処理能が低下する理由：肝臓におけるアンモニア処理の中心は、尿素回路と呼ばれるシステムである（図8）。肝硬変で、この尿素回路の機能が低下してくる理由に、亜鉛の欠乏が大きく関わっている。尿素回路の反応を触媒す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、亜鉛が欠乏するとその活性化が低下する。肝硬変では、肝予備能が低下するほど、亜鉛欠乏が起こることが示されており、これにより尿素回路の機能が低下している^{6,7)}。

5) 肝硬変における亜鉛代謝異常とその臨床的意義：亜鉛は、主として十二指腸および小腸上部で吸収され、余剰な亜鉛は唾液などより消化管へ分泌され、吸収されなかった亜鉛とともに糞便中に排泄される。詳細は他稿に譲るが、肝硬変では消化管からの吸収低下や腎臓からの排泄量増加などにより、亜鉛が欠乏する。亜鉛は体内での300もの酵素や蛋白の活性や構造維持に重要な働きをしており、成長、味覚、免疫など多くの生命現象に関与している。図9に、肝硬変における血中亜鉛濃度と他の臨床指標との相関を検討した結果を示

す⁸⁾。血中亜鉛は、アルブミン濃度やBTRと正の相関を示し、アルブミン合成能が低下しているほど、低亜鉛血症となっている。このほか、プロトロンビン時間（INR）や総ビリルビン値、アンモニア値、AST値とは逆相関を示している。これらのことより、亜鉛は蛋白合成、アンモニア代謝、ビリルビン代謝、肝炎の活動性などと関連があることがわかる。

6) 肝硬変における脂質、炭水化物代謝異常：肝硬変では、脂質と炭水化物の代謝異常はエネルギー代謝異常という形態を示す⁹⁾。詳細は他稿に譲るが、肝臓は血中の血糖濃度を一定に保つ役割を果たしており、肝硬変ではその代謝異常が起こってくる。肝臓は食間の栄養素が体内へ入ってこない時間帯においても血糖を維持するため、肝臓内の炭水化物の貯蔵庫であるグリコーゲンを分解したり、抹消の脂肪組織などから栄養素を肝臓に運んで、糖新生をしたりしている。肝硬変では、貯蔵炭水化物であるグリコーゲン量が少ないため、抹消の栄養素からの糖新生を増やしている。このため、抹消の脂肪や蛋白が消費されることで、栄養状態の悪化が起こっている。

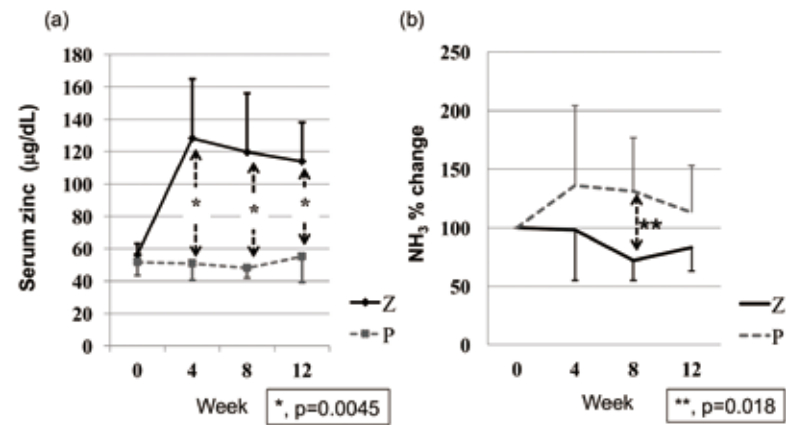


図10 酢酸亜鉛製剤の高アンモニア血症を有する肝硬変に対する無作為化プラセボ対照二重盲検比較試験
酢酸亜鉛製剤投与群において、有意な血中亜鉛値の上昇とともに、有意な血中アンモニア値の低下が認められた。文献7)より引用、一部改変。



図11 蛋白代謝異常とその対策

肝硬変では、病変の進展とともに、臨床所見として、BTR低下からアルブミン低下、さらにはアンモニア上昇と臨床所見も変化していく。各所見に合わせた対策が必要であるが、アルブミン低下時にBCAA治療を開始する段階で、亜鉛補充の要否を検討すべきである。

2. 肝硬変の栄養素代謝異常に対する対策

1) 肝硬変の蛋白代謝異常に対する亜鉛補充療法:
上記のように肝硬変における蛋白代謝異常の元をただせば、亜鉛欠乏の影響が大きいことがわかる。肝硬変における亜鉛欠乏が、肝性脳症や高アンモニア血症の原因となっており、亜鉛補充により、それらの改善が見られることは、古くから多くの研究で指摘されてきた¹⁰⁾。さらに最近、高アンモニア血症を来す肝硬変症例に対する亜鉛補充療法の有用性がRCTで示され(図10)⁷⁾、その後

酢酸亜鉛製剤による開発試験を経て、亜鉛補充剤であるノベルジン[®]が上梓されるに至った。

肝硬変の蛋白代謝異常に対する薬剤は、亜鉛製剤以外にも、BCAA製剤、高アンモニア血症治療薬である合成二糖類や難吸収抗菌薬などもあり、それらの使い分けについての明確な指針は無い。しかし、肝硬変の代謝異常のメカニズムを考慮すれば、各薬剤の適応についての案ができる(図11)。肝硬変における蛋白代謝異常は、低BTR(BCAA欠乏)⇒低アルブミン血症(アルブミン合成能低下)⇒高アンモニア血症と進む。最初の

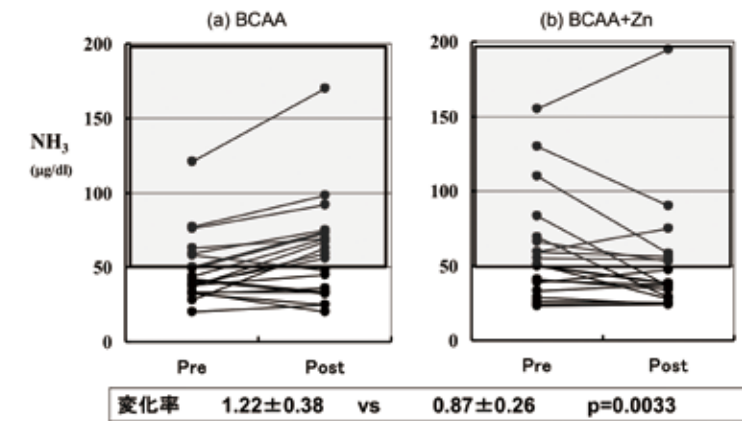


図12 肝硬変に対するBCAA、亜鉛併用投与の効果

肝硬変に対するBCAA療法は、窒素負荷になるという側面があるため、投与前のアンモニア値が高めの症例では、投与後上昇する例が多い。これに対し、BCAAと亜鉛製剤を併用投与すると、投与後のアンモニア値上昇の率を有意に抑えられる。文献11)より引用、一部改変。

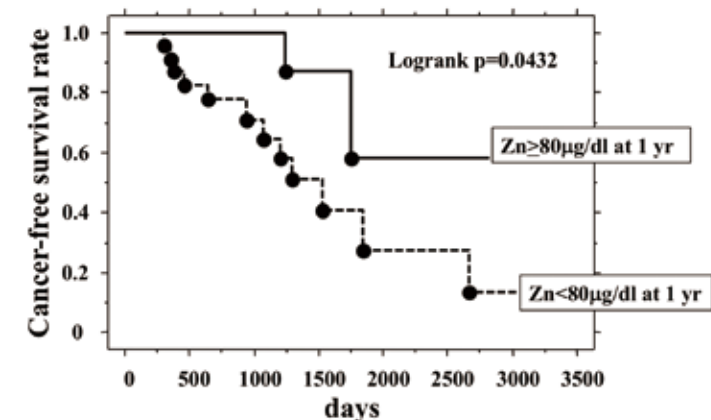


図13 C型肝硬変における血中亜鉛濃度と非発癌生存率

血中亜鉛濃度を80µg/dL以上に保持できた症例では、保持できなかった症例と比べ、有意に非発癌生存率が良好であった。文献12)より引用、一部改変。

低BTRの段階で見られるBCAAの欠乏の原因は、上記したように亜鉛欠乏であることより、この段階で血中亜鉛濃度を測定し、低亜鉛血症があれば、亜鉛補充を実施するのが理想的ではあるが、通常診療ではBTRの検査のフォローは実施していない。しかし次に見られる低アルブミン血症の段階で、通常BCAA製剤による治療が開始される。この段階では、高率に亜鉛欠乏が見られるため、亜鉛欠乏の有無のチェックと、亜鉛欠乏に対する亜鉛補充療法の開始が望ましい。

亜鉛欠乏および低アルブミン血症の見られる肝

硬変症例に対し、BCAA製剤単独で治療した場合とBCAA製剤と亜鉛製剤を併用した場合を比較した臨床試験では、併用群において有意に高アンモニア血症の改善(図12)やBTR値の改善が見られたことが示されている¹¹⁾。また長期に亜鉛製剤を投与した肝硬変症例では、血中亜鉛濃度が80µg/dL以上を保持できた症例では、それ以下であった症例と比べ、有意に非発癌生存率が良好であったこと(図13)も示されている¹²⁾。従って、BCAA製剤を開始する段階は、低亜鉛血症が見られる症例では亜鉛製剤を併用した方が、肝

機能や予後が改善する可能性が高い。さらに病変が進み、高アンモニア血症が見られる段階では、合成二糖類や難吸収抗菌薬による高アンモニア血症対策が必要となる。

2) 肝硬変のエネルギー代謝異常に対する対策：肝硬変のエネルギー代謝異常に対しては、分割食による空腹時間の短縮が効果的であり、特にBCAA製剤を含む肝不全栄養剤による眠前食が導入として勧められる⁹⁾。但し、エネルギー代謝異常の有無は、本来は呼気測定による呼吸商で評価するが、通常診療では測定できない。また肝硬変診療ガイドライン2015では(図5)、血中の遊離脂肪酸濃度で評価することが推奨されているが、こちらは保険診療から最近はずされたため、通常診療ではエネルギー代謝異常の有無の評価が

困難である。蛋白代謝異常である血中アルブミン値が3.5g/dL以下になった時点でBCAA顆粒による治療を開始し、治療が奏功しない場合には、肝不全用栄養剤による分割食を追加するなどの工夫が必要であろう。

おわりに

肝硬変の栄養代謝障害からくる肝機能低下や合併症の病態において亜鉛欠乏の関与は大きい。本稿で記載した以外にも、線維化や免疫能低下、耐糖能障害とって症候への関与も推定されている。肝硬変に対する亜鉛補充療法の意義をさらに明らかにしていくことが今後の重要な課題である。

◆文献

- 1) Kawaguchi T, Izumi N, Charlton MR, et al : Branched-chain amino acids as pharmacological nutrients in chronic liver disease. *Hepatology* 54 : 1063-1070. 2011
- 2) Muto Y, Sato S, Watanabe A, et al : Effects of oral branched-chain amino acid granules on event-free survival in patients with liver cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 3 : 705-713. 2005
- 3) Muto Y, Sato S, Watanabe A, et al : Overweight and obesity increase the risk for liver cancer in patients with liver cirrhosis and long-term oral supplementation with branched-chain amino acid granules inhibits liver carcinogenesis in heavier patients with liver cirrhosis. *Hepatology* 35 : 204-214. 2006
- 4) 日本消火器病学会編：肝硬変診療ガイドライン2015. 南江堂. 2015
- 5) Lockwood AH, McDonald JM, Reiman RE, et al : The dynamics of ammonia metabolism in man. Effects of liver disease and hyperammonemia. *J Clin Invest* 63 : 449-460. 1979
- 6) Holecek M : Branched-chain amino acid supplementation in treatment of liver cirrhosis : Updated views on how attenuate their harmful effects on cataplerosis and ammonia formation. *Nutrition* 41 : 80-85. 2017
- 7) Katayama K, Saito M, Kawaguchi T, et al : Effects of zinc on liver cirrhosis with hyperammonemia : A preliminary randomized, placebo-controlled double blind trial. *Nutrition* 30 : 1409-1414. 2014
- 8) Katayama K, Kawaguchi T, Shiraiishi K, et al : The prevalence and implication of zinc deficiency in patients with chronic liver disease. *J Clin Med Res* 10 : 437-444. 2018
- 9) Okamoto M, Sakaida I, Tsuchiya M, et al : Effect of a late evening snack on the blood glucose level and energy metabolism in patients with liver cirrhosis. *Hepatology* 27 : 45-50. 2003
- 10) Stamoulis I, Kouraklis G, Theocharis S : Zinc and the liver. An active interaction. *Dig Dis Sci* 52 : 1592-1612. 2007
- 11) Hayashi M, Ikezawa K, Ono A, et al : Evaluation of the effects of combination therapy with branched-chain amino acid and zinc supplements on nitrogen metabolism in liver cirrhosis. *Hepatology* 37 : 615-619. 2007
- 12) Katayama K, Sakakibara M, Imanaka K, et al : Effect of zinc supplementation in patients with type C liver cirrhosis. *Open Journal of Gastroenterology* 1 : 28-34. 2011



◆片山和宏略歴

1981年	大阪大学医学部卒業
1999年	大阪厚生年金病院 内科部長 (消化器担当)
2004年	大阪大学医学部臨床助教授兼任
2006年	内科主任部長 大阪大学医学部臨床教授兼任 (H30.3 まで) 京都大学医学部臨床教授兼任
2009年	大阪府立成人病センター 肝胆膵内科 主任部長
2014年	同上 副院長・臨床研究センター長
2017年	大阪国際がんセンター 副院長・臨床研究センター長

Significance of Zinc in Liver Cirrhosis

Kazuhiro Katayama

Department of Hepato-Biliary and Pancreatic Oncology
Osaka International Cancer Institute

While the liver is the primary organ for metabolism of nutrients, liver cirrhosis causes protein and energy metabolic disorders, which contribute to poor prognosis or the development of various complications including hepatic encephalopathy. The main cause of this metabolic disorder is deficiency of branched-chain amino acids (BCAAs), and it has been demonstrated that treatment of liver cirrhosis with BCAAs relieves nutritional and metabolic dysfunction, prevents the development of complications and liver cancer, and improves prognosis. However, BCAA could act as a source of nitrogen, and in patients with advanced liver cirrhosis, BCAA supplementation enhances the activation of ammonia detoxification to glutamine in muscle and enhances glutamine breakdown in visceral tissues resulting in increased ammonia levels.

Ornithine transcarbamylase is a key enzyme of the urea cycle in the liver, and it was reported that liver ornithine transcarbamylase activity decreased and plasma ammonia level increased in zinc-deficient rats, while the activity of the enzyme significantly increased in zinc-supplemented cirrhotic rats. Several previous studies have increasingly shown that zinc deficiency is associated with nitrogen metabolic disorders, mainly affecting ammonia in liver cirrhosis, and that zinc supplementation is effective for patients with these conditions. Further, recently, we performed a randomized, placebo-controlled double-blind trial, and indicated that zinc supplementation for 3 months seems effective and safe for treating hyperammonemia in liver cirrhosis. Based on these findings, the significance of zinc in liver cirrhosis has increasingly become important.

In addition to nitrogen metabolic disorders, other metabolic disorders, such as glucose intolerance, often coexist with liver cirrhosis, and zinc deficiency might be a cause of these disorders.

Keyword : Branched-chain amino acid (BCAA); Ammonia; Liver function.

Address for correspondence

3-1-69, Otemae, Chuo-ku, Osaka, 541-8567, Japan

Phone : 81-6-6945-1181

Fax : 81-6-6945-1900

E-mail address

katayama-ka@mc.pref.osaka.jp