

# がん, 肝硬変と亜鉛

杉本理恵●

●九州がんセンター消化器・肝胆脾内科

## 要約

亜鉛は発がん, がん免疫, がんの副作用対策などに関わっていると言われている。本稿では亜鉛とがん, 肝硬変との関係について概説する。亜鉛は発がん, がんに対する免疫のいずれにおいてもがんに抑制的に働く場合と促進的に働く場合がある。亜鉛ががんに対する免疫を活性化させるという報告がある一方で過剰の亜鉛によりがんの悪性化が促進されるとの報告もある。著者らによる各種がんと亜鉛の血中濃度についての解析の結果全がん種において亜鉛は欠乏状態にあることも紹介する。がん治療の副作用対策としての亜鉛には多くの期待が寄せられているが, その有効性と限界を紹介する。亜鉛は粘膜障害や味蕾の脱落による味覚障害には有効である可能性があり, EGFRを阻害する分子標的薬による皮膚障害の改善にも寄与する可能性がある。

肝疾患と亜鉛については多数の報告があり, 肝の線維化進展に伴って血中の亜鉛値が低下すること, BCAAに亜鉛補充を組み合わせることによって肝性脳症がより改善すること, 亜鉛投与によって血中濃度が上昇すれば線維化の改善, 予備能の改善, 発がんの抑制が可能である等の報告について概説する。著者らの解析における肝硬変肝がんにおいては他のがん種と比較して有意差をもって亜鉛投与時の血中濃度の上昇が悪いこと( $p=0.0008$ ), 投与量を増やせば血中の亜鉛値は上昇するが他のがん種より上昇は少ないことの結果もあわせ紹介する。

## KEY WORDS

発がん, がん免疫, 化学療法副作用対策, 肝硬変

## 1 はじめに

我が国においてがんは1981年に死因の第一位になって以来一貫して増加し続けており, がん患者の数は90万人, がんによる死者は年間37万5,000人程度となっている。その一方でがん罹患した人間の生存率は年ごとに改善しており, がん罹患しても長期の生存を得られる時代となってきている。それに伴ってがん患者の合併症を軽減することは重要な課題となっており, 様々な対策が模索されている。亜鉛は種々の亜鉛酵素の活性中心としてがんに対する免疫や予防, がん治療時における副作用の軽減などに関わっていると考えられており, がん患者と亜鉛値との関係の報告も増えてきている。一方でエビデンスのあるデー

タとそうでない部分については整理が必要である。

肝硬変の患者数は全国で40~50万人程度と推定されており, 肝硬変による死者は年間1~2万人である。肝硬変は肝臓がんを発生させるのみならず肝性脳症や食道静脈瘤といった合併症を起こしやすいためこれらの対策が非常に重要になる。近年この肝硬変と亜鉛との関係を示す多くの報告が出てきており, 亜鉛は肝硬変治療の鍵の一つと考えられている。

本稿では予防, 副作用対策におけるがんと亜鉛の関係を概説し, 実際の各種がん患者の亜鉛値についての我々の知見を紹介する。また肝硬変患者の合併症や予後と亜鉛の関係を紹介し, 肝硬変患者での亜鉛値の変化に関する我々の研究結果を報告する。

## 2 がんと亜鉛

がん化は酸化ストレスや炎症、化学物質など様々な原因によってDNAの損傷が起こることによって始まる。こうしたDNAの損傷は通常は修復されるかアポトーシスによって除去されるが、こうした損傷が除去されずに蓄積されることによって不死化し、腫瘍性の変化をきたす。こうしたDNA損傷をきたす原因物質の一つがフリーラジカルであり、これを分解する酵素にSuperoxide dismutase (SOD) ファミリーがある。その中でもSOD3とも言われるExtracellular superoxide dismutase (EcSOD) は活性中心に亜鉛を含み、がんの増殖、転移の抑制に関わっているとされている。さらに肺がん、乳がん、前立腺がん、膵臓がんなど複数のがんで発現が抑制されていることも知られている(図1)<sup>1)</sup>。したがって亜鉛はこれらのがんにおいて抑制的に働いている可能性がある。ただし、がんの形成期においてはSODsががん細胞の作り出す活性酸素を抑制するためがん細胞のアポトーシスを抑制<sup>2)</sup>、がんに対して促進的に働く可能性があるため注意が必要である。

また亜鉛はがん免疫とも深い関わりがある。亜鉛欠乏は顆粒球の遊走能、食食能やサイトカイン産生を阻害する<sup>3)</sup>。亜鉛は胸腺ホルモンのチムリン(ZnFITS)の補酵素であり、胸腺内でのT細胞の分化、末梢血中でのT細胞の成熟に必須であることはよく知られている。亜鉛はそのほか血管内皮に対する白血球の接着増加<sup>4)</sup>や、T脂肪の細胞分解活性の刺激<sup>5)</sup>、さらに単球からのIL-1 $\beta$ の産生を促進させ<sup>6)</sup>、がんに対する免疫に関わっている。一方で過剰の亜鉛は薬剤による細胞毒性を増強する可能性<sup>7)</sup>やかえって免疫を減弱させる可能性<sup>8)</sup>(図2)、さらにZinc Finger 蛋白によってERKシグナル伝達が活性化され肺癌の進行が促進されるという報告や<sup>9)</sup>、亜鉛トランスポーターによって乳がん細胞の悪性化進展が起こるという報告がされており、さらなる病態解明が必要である<sup>10)</sup>。

亜鉛の血中濃度とがんの関係については複数の報告がある。前立腺がんにおいて血清中及び腫瘍

組織中の亜鉛レベルは低く、乳がんにおいては血清中の亜鉛レベルは低いが組織中では上昇しているという報告がある<sup>11)</sup>。大腸がん<sup>12)</sup>、胃がん<sup>13)</sup>、肺がん<sup>14)</sup>でもそれぞれ血清中の亜鉛値は低値であったという報告がある。今回我々は種々のがん腫における血清亜鉛値を検討、がん治療中の亜鉛値の経過を明らかにし、亜鉛製剤投与による亜鉛

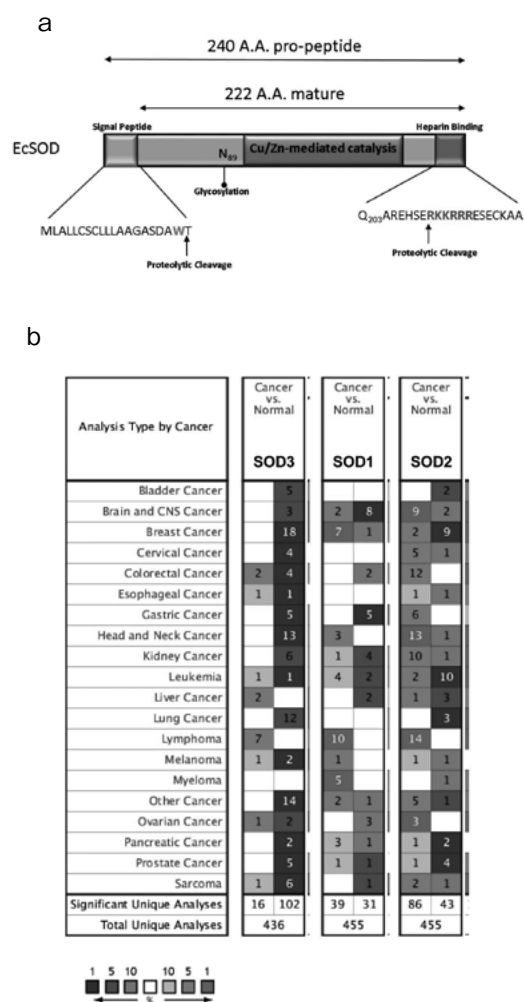


図1 a)ヒト EcSOD タンパク質の構造の模式図、  
b) 癌組織と正常組織で EcSOD (SOD3)、  
CuZnSOD (SOD2)、MnSOD (SOD2) の  
mRNA の発現が有意に変化した  
データセットの数を比較。

Griess B, et al. Radic Biol Med 2017より引用。

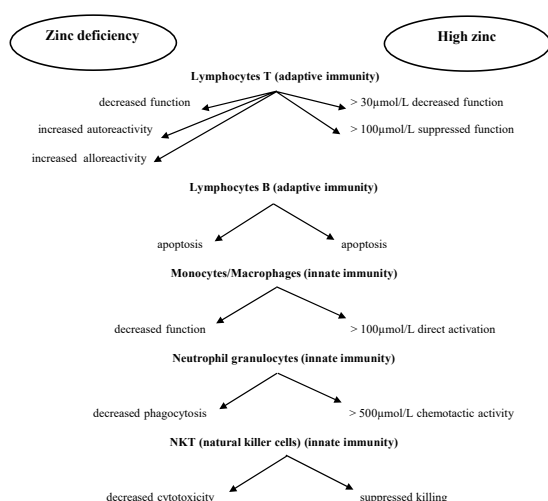


図2 亜鉛欠乏、過剰ががん免疫にもたらす影響

欠乏、過剰のいずれにおいても免疫系に悪影響がある。Skrzynowska D, et al. *Nutrients*. 11:2273. 2019 より引用。

値の改善があるか否かを後ろ向きに検討した。さらにそれらが原疾患によって異なるかを後ろ向きに解析した(九州がんセンター倫理委員会承認2020-71)。がん治療中に亜鉛値を測定した患者は530名であった。原疾患別の血清亜鉛値と平均値を図3に示す。原疾患を問わずがん患者の血清亜鉛値の平均値は欠乏症のレベルであった。原疾患別の比較では、肝硬変肝がん症例の平均値は膵がん、頭頸部がん、皮膚泌尿器婦人科がんより有意差をもって低値であった。経過中に亜鉛製剤の投与をせずに2回以上の亜鉛値の測定がなされた症例が82例あり、経過中に有意差をもって低下していた( $p<0.0073$ ) (図4)。1ヶ月あたりの低下値は $4.34 \pm 2.67 \mu\text{g/dl}$ であった。一方がん治療の経過中に亜鉛製剤の投与を受け、前後で亜鉛値の測定をされたものが73例あり、治療前と比較して $33.9$  (95%CI;  $4.69\text{--}43.2$ )  $\mu\text{g/dl}$ と有意差をもって上昇していた( $p<0.0001$ )。

亜鉛の摂取量と発がんの関係については関係するという報告もあるが、関連がないという報告もあり一致していない。また地域によって異なっ

ているとする報告もある<sup>15)</sup>。本邦において原らの報告では飲酒習慣のある男性のみが亜鉛の摂取量と大腸がんのリスクに逆相関があったが全体としての有意差はなく<sup>16)</sup>、メタ解析においても亜鉛摂取が発がんを抑制するという明確な根拠はない<sup>17)</sup>。

### 3 がん治療における副作用と亜鉛

がん化学療法における自覚的副作用として、粘膜障害、食欲不振、疲労、倦怠感、味覚異常、さらに分子標的薬治療における皮膚障害などがある。亜鉛不足による味蕾の障害や味細胞のターンオーバー時間の延長<sup>18)</sup>は広く知られていたため、亜鉛投与によるこれらの症状の改善効果は以前から期待されてきた。浅野らの報告でも、化学療法後の塩味の味覚の域値と亜鉛値には中等度の相関があるとされた<sup>19)</sup>。しかしHoppeらの系統的レビュー<sup>20)</sup>によれば放射線療法後の粘膜炎症に対しては改善効果を認め、口渇及び口腔内の痛みに対しては良い傾向があったが、化学療法後の粘膜炎症や味覚障害などの副作用に対しての効果は示されなかった。さらに倦怠感、QOLの改善、生存などには寄与しなかった。化学療法の副作用に対して亜鉛の有効性が認められなかった原因として、がん治療時の口腔内症状の原因が多岐に渡ることが関与している可能性がある。味覚障害は1) 味蕾の障害によるもの、2) 唾液の分泌低下による味物質の運搬障害によるもの、3) 口腔内の直接的DNA損傷による粘膜障害によるもの、4) 口腔内の感染によるもの、5) 味覚を伝える神経の障害によるもの、等がある<sup>21)</sup>。この中で1) は亜鉛の補充によって改善する可能性があり、3) も部分的には亜鉛補充によって粘膜再生が起りやすくなる可能性がある。しかし神経障害などでは亜鉛による改善は望みがたい。また薬剤によっても障害部位は異なっており、cyclophosphamide投与マウスでは味蕾の形態変化及び味細胞の現象が報告されている<sup>22)</sup>が、Oxaliplatin投与ラットにおいては味蕾の形態変化や数の減少は起こらず、血中亜鉛濃度も正常であったと報告されている<sup>23)</sup>。アルキ

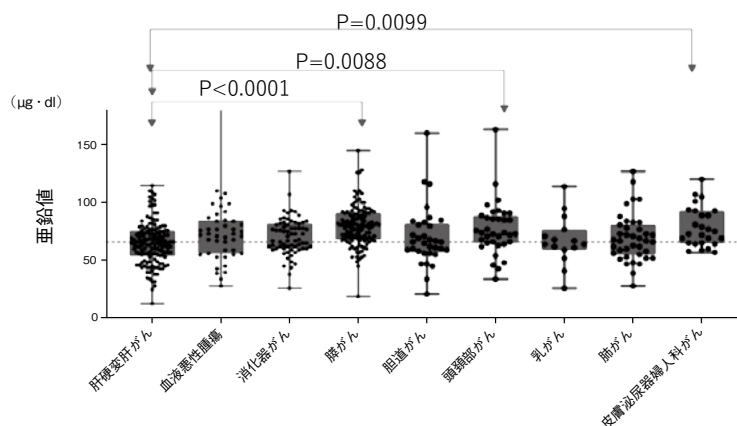


図3 九州がんセンターにおける各種悪性腫瘍患者の血中亜鉛値 (n=530)

多くのがん種で欠乏状態にある。肝硬変肝がんが他のがん腫より有意差をもって低値である。

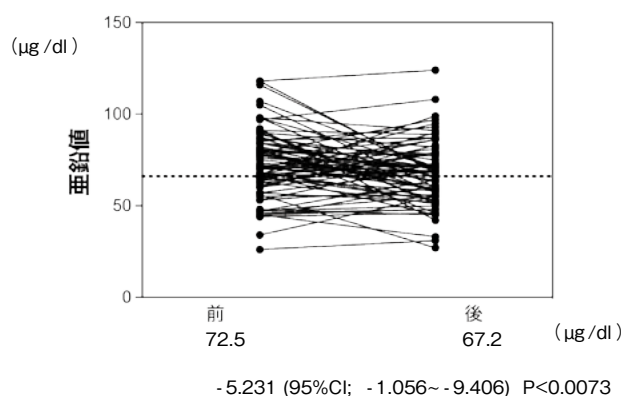


図4 九州がんセンターにおける悪性疾患患者で亜鉛を補充しない場合の血中亜鉛値の変化

血中亜鉛値は有意に低下していた。(n=82) 変化値-5.23 μg/dl (95%CI; -1.056~-9.406) P<0.0073

ル化剤やフッ化ピリミジン系薬剤は粘膜障害、味蕾脱落による味覚障害が主と考えられるため亜鉛投与が有効である可能性がある。一方プラチナ系薬剤やタキサン系薬剤は神経障害の副作用がおりやすく、味覚障害も神経障害の症状の一つと考えられるため亜鉛の関与は少ない可能性がある(表1)。

近年広く使われ出した抗癌剤の一つに分子標的薬がある。その中でEGFR阻害薬は非小細胞肺

がんの治療薬として5種類が承認されている。これらの薬剤ではいずれも高頻度に皮膚障害が認められることが知られている。これは表皮の角化細胞や毛包上皮、汗腺といった正常表皮を作っている細胞がいずれもEGFRを多く発現しており、このEGFRを介するシグナルが阻害される事によって表皮の萎縮、脱落が生じるためである。これに対して亜鉛を投与する事で皮膚障害が改善したとする報告がなされている<sup>24)</sup>。亜鉛投与後に皮膚障

表 1 各種がん治療と味覚障害の原因, 亜鉛による改善予測

味覚障害の原因		亜鉛による改善
プラチナ系 (オキサリプラチン)	神経障害 (味蕾変化無し)	少ない (なし)
フッ化ピリミジン系 (5-FU)	粘膜障害, 味蕾脱落, 亜鉛吸収障害	多い (あり)
アルキル化剤 (シクロフォスファミド)	粘膜障害, 味蕾脱落 (味蕾脱落あり)	多い (あり)
葉酸拮抗薬	口腔粘膜DNA損傷	少ない
放射線	唾液腺障害による唾液減少	あり
各種薬剤	口腔内感染	少ない

( )内は原因薬剤別の確認された味蕾の状態及び亜鉛による改善の有無 (杉本作図)

害が改善した群では血中の亜鉛値が上昇しており, また亜鉛投与中止後に皮膚障害が再燃した群ではいったん上昇した血清亜鉛値が再度低下していた. 皮膚障害は治療中断にもつながる副作用でありQOLを悪化させることから, こういった症例に亜鉛を適切に使うことで, 予後やQOLに寄与する可能性がある.

## 4 肝疾患と亜鉛

肝疾患と亜鉛の関係については比較的よく解析されている. 肝硬変診療ガイドライン2020では, 亜鉛欠乏症は肝硬変患者ではしばしば存在する可能性がある, と明記されている. 肝炎患者において肝臓の線維化の進展につれて亜鉛の血中濃度が下がること<sup>25)</sup>, C型肝炎における重症度と亜鉛値の低下は相関する事<sup>26)</sup>, 肝硬変の重症度と亜鉛欠乏症の頻度は相関すること<sup>27)</sup>などもよく知られている. 肝疾患において血清亜鉛値が低下する原因として, 1) 肝臓での合成低下によるアルブミンやトランスフェリンの減少に伴って蛋白結合亜鉛が減少し, アミノ酸結合亜鉛が増加するため尿中に排泄される亜鉛量が増える<sup>28)</sup>, 2) 肝硬変に伴う門脈圧亢進症により肝-腸管循環動態の異常が生じ小腸粘膜が萎縮し亜鉛他の吸収不良が起こる<sup>29)</sup>, 3) 利尿剤の使用により尿細管からの亜鉛の再吸収が抑制され尿中排泄が増える<sup>30)</sup>などが考えられている. ただし肝硬変以前のC型慢性肝炎の

状況においても既に亜鉛が低下してきていること<sup>26)</sup>を考えるとこれら以外に慢性炎症に伴う低下などの原因もある可能性がある.

肝疾患に対する亜鉛補充についてはいくつかの病態において有効性を示す報告がなされている. 1) 高アンモニア血症, 肝性脳症に対する効果, 2) 肝線維化に対する効果, 3) 肝予備能改善に関する効果, 4) 発癌防止に関する効果である. 高アンモニア血症については血清亜鉛値とアンモニア値は逆相関することが報告されており<sup>31)</sup>, さらに高アンモニア血症患者に対しBCAAに亜鉛を併用して投与した場合に血清アンモニア値及びフィッシャー比がBCAA単独投与と比較して有意に改善したことが報告されている<sup>32)</sup>. 2) 肝線維化に関しては, 亜鉛欠乏患者は亜鉛充足患者に比べて1年後及び3年後の生体肝移植なしの生存が有意に低かったとする報告<sup>27)</sup>があり, 亜鉛投与によって血中の亜鉛値が増加した群ではIV型コラーゲンの有意な低下<sup>33,34)</sup>, TIMP-1の有意な低下<sup>34)</sup>が報告されている. 3) 肝予備能改善についての効果としては, 長期間(4年間)の亜鉛投与によってビリルビン, アルブミン, PTが非投与群と比較して改善した<sup>35)</sup>とする報告がある. 4) 肝発がん防止については亜鉛投与後の血清亜鉛濃度が上昇した群ではその後の発癌率及び死亡率が有意に低下した(図5)とする複数の報告がある<sup>35-37)</sup>.

前述の報告において亜鉛投与群と非投与群の比較では有効性が示せず亜鉛投与後に血清亜鉛濃度が上昇した群でのみ有効性が示されたものが複数

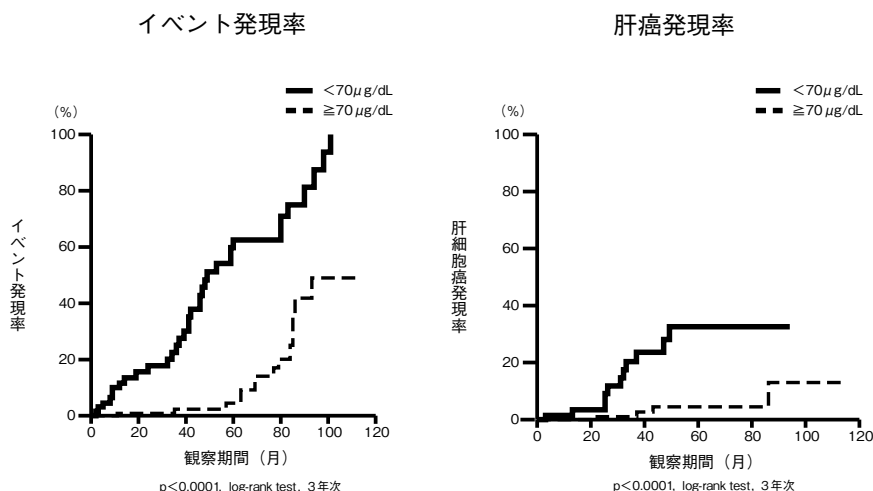


図5 亜鉛投与開始後6ヶ月時点での血清亜鉛値70 $\mu$ g/dl未満（実線）  
vs 70  $\mu$ g/dl以上（点線）における肝臓合併症

a; 血清亜鉛値別の肝関連イベント累積発生率 b; 血清亜鉛値別の肝がん発生率

Hosui A. et al. Nutrients. 2018 Dec 10;10 (12) . pii: E1955より改変引用.

あった。今回我々は肝硬変肝がん患者における亜鉛値の変化について他疾患と比較して検討した。当院にて亜鉛投与し前後で血清亜鉛値が測定されていた73例中肝硬変肝がん症例が26例あった。これと肝硬変を有さない他臓器がん43例とを比較した。亜鉛製剤投与後の血清亜鉛値の上昇量は肝硬変肝がん症例で $21.5 \pm 7.69$  ( $\mu$ g/dl)であり、 $40.0 \pm 5.72$  ( $\mu$ g/dl)の他臓器がんと比較して有意差をもって少なかった。亜鉛投与量別に比較したがどの投与量においても肝硬変肝がん症例では非肝硬変他臓器がん症例より上昇の程度は少なく、100mg/日投与時の亜鉛上昇の中央値は有意差をもって肝硬変肝がん症例で低値であった(図6)。血清のアルブミン値と血清亜鉛値は既報と同様に有意に相関があったが、上昇の程度はアルブミン値との相関を認めなかった。

## 5 おわりに

がんや肝硬変はそれ自体が生命に直結する疾患であると同時に、様々な合併症を生じその合併症に対する対策が重要な疾患でもある。また治療薬の進歩に伴って予後が非常に延長してきたこともその合併症対策をより重要なものとしている。がん患者の血清亜鉛値は全体として低値であったが、その改善ががんの予防や治療効果、予後の改善などに結びつくのかなどの明確なエビデンスはない。ただし一部の味覚障害、皮膚障害などに対する治療効果は確認されており、更に今後の詳細な検証が必要と考える。肝硬変については亜鉛による線維化の抑制や合併症である肝性脳症改善、発がん抑止効果など様々な効果が報告されている。ただし肝硬変患者では亜鉛製剤を投与しても血中亜鉛濃度が上昇しにくい傾向にあることから、効果を上げるためには十分な亜鉛量の補充が重要である。

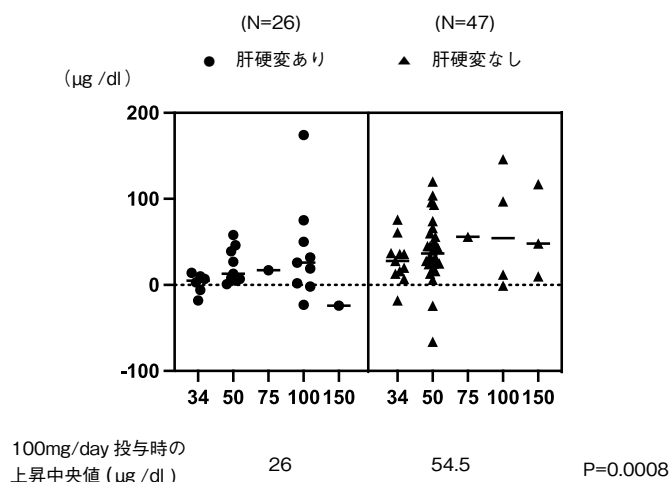


図 6 肝硬変の有無別の亜鉛投与量ごとの血中亜鉛濃度の変化値

肝硬変ありの症例がなしと比較して有意差をもって亜鉛投与量ごとの上昇の程度が小さい。

#### 文 献

- 1) Griess B, Tom E, Domann F et al. Extracellular superoxide dismutase and its role in cancer. *Radic Biol Med* 112 : 464-479, 2017
- 2) Huang P, Feng L, Elizabeth A et al. Superoxide dismutase as a target for the selective killing of cancer cells. *Nature* 407 : 390-395, 2000
- 3) Hasan R, Rink L, Haas H. Chelation of Free Zn<sup>2+</sup> Impairs Chemotaxis, Phagocytosis, Oxidative Burst, Degranulation, and Cytokine Production by Neutrophil Granulocytes. *Biol Trace Elem Res* 171 : 79-88, 2016
- 4) Chavakis T, May AE, Preissner KT, et al. Molecular mechanisms of zinc-dependent leukocyte adhesion involving the urokinase receptor and beta2-integrins. *Blood* 93 : 2976-2983, 1999
- 5) Rink L, Kirchner H. Zinc-altered immune function and cytokine production. *J Nutr.* 130 : 1407S-11S, 2000
- 6) Driessen C, Hirv K, Rink L et al. Induction of cytokines by zinc ions in human peripheral blood mononuclear cells and separated monocytes. *Lymphokine Cytokine Res.* 13 : 15-20, 1994
- 7) Wiggins HL, Wymant JM, Solfa F. Disulfiram-induced cytotoxicity and endo-lysosomal sequestration of zinc in breast cancer cells. *Biochem Pharmacol* 93 : 332-342, 2015
- 8) Skrajnowska D, Bobrowska-Korczak B. Role of Zinc in Immune System and Anti-Cancer Defense Mechanisms. *Nutrients.* 11 : 2273, 2019
- 9) Zhong C, Chen C, Yao F. ZNF251 promotes the progression of lung cancer by activating ERK signaling. *Cancer Sci* 111 : 3236-3244, 2020
- 10) Kagara N, Tanaka N, Noguchi S, et al. Zinc and its transporter ZIP10 are involved in invasive behavior of breast cancer cells. *Cancer Sci* 98 : 692-697, 2007
- 11) Gumulec J, Masarik M, Krizkova S, et al. Insight to physiology and pathology of zinc(II) ions and their actions in breast and prostate carcinoma. *Review Curr Med Chem.* 18 : 5041-5051, 2011
- 12) Stepien M, Jenab M, Freisling H, et al. Pre-diagnostic copper and zinc biomarkers and colorectal cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition cohort. *Carcinogenesis*, 38 : 699-707, 2017

- 13) Lu HD, Wang ZQ, Pan YR, et al. Comparison of serum Zn, Cu and Se contents between healthy people and patients in high, middle and low incidence areas of gastric cancer of Fujian Province. *World J Gastroenterol* 5 : 84-86, 1999
- 14) Wang Y, Sun Z, Li et al. A Association between serum zinc levels and lung cancer: a meta-analysis of observational studies. *World J Surg Oncol* 17 : 78, 2019
- 15) Li P, Xu J, Shi Y, et al. Association between zinc intake and risk of digestive tract cancers: a systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr* 33 : 415-420, 2014
- 16) Hara A, Sasazuki S, Inoue M, et al. Zinc and heme iron intakes and risk of colorectal cancer: a population-based prospective cohort study in Japan. *Am J Clin Nutr* 96 : 864-873, 2012
- 17) Schwingshackl L, Boeing H, Stelmach-Marda M, et al. Dietary Supplements and Risk of Cause-Specific Death, Cardiovascular Disease, and Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Primary Prevention Trials. *Review Adv Nutr* 8 : 27-39, 2017
- 18) 大木光義, 安田正秀, 富田寛. 亜鉛欠乏性味覚障害ラットにおける味蕾細胞の新生・交代-turnover-について. *Biomed Res Trace Elements* 2(2) : 249-250, 1991
- 19) 浅野早苗, 上野和美, 二井谷真由美ほか. 化学療法後の味覚閾値と血清亜鉛値の変化の検討 癌と化学療法 (Japanese Journal of Cancer and Chemotherapy) 39 : 1389-1393, 2012
- 20) Hoppe C, Kutschan S, Dörfler J, et al. Zinc as a complementary treatment for cancer patients: a systematic review *Clin Exp Med* 21 : 297-313, 2021
- 21) 重篤副作用疾患別対応マニュアル: Pmda 薬物生味覚障害・厚生労働省ホームページ
- 22) Mukherjee N. Delay ER Cyclophosphamide-induced disruption of umami taste functions and taste epithelium. *Neuroscience* 192 : 732-745, 2011
- 23) 西田健太郎. Oxaliplatin 誘発性味覚障害発症メカニズムの解析: 味覚感受性, 味受容体の発現及び味細胞数の統合的解析. *YAKUGAKU ZASSHI* 136 : 1017-1021, 2016
- 24) Tohyama M, Sakaguchi C, Nishina T, et al. Possible involvement of zinc deficiency in epidermal growth factor receptor inhibitor-induced xerotic dermatitis. *J Dermatol* : doi: 10.1111/1346-8138.16049, 2021.
- 25) Iwata K, Enomoto H, Nishiguchi S. et al. Serum zinc value in patients with hepatitis virus-related chronic liver disease: association with the histological degree of liver fibrosis and with the severity of varices in compensated cirrhosis. *J Clin Biochem Nutr* 55 : 147-152, 2014
- 26) 森山光彦, 松村 寛, 田中直英ほか. C型慢性肝疾患における亜鉛代謝. *Biomed Res Trace Elements* 18 : 20-25, 2007
- 27) Sengupta S, Wroblewski K, Aronsohn A, et al. Screening for zinc deficiency in patients with cirrhosis: When should we start? *Dig Dis Sci* 60 : 3130-3135, 2015
- 28) 亜鉛欠乏症の診療指針2018, 一般社団法人日本臨床栄養学会
- 29) 荒川泰行, 森山光彦, 田中 直. 消化器疾患と微量元素. *臨床消化器科* 18 : 81-91, 2003
- 30) Chiba M, Katayama K, Takeda R, et al. Diuretics aggravate zinc deficiency in patients with liver cirrhosis by increasing zinc excretion in urine. *Hepatol Res* 43 : 365-373, 2013
- 31) Katayama K. Ammonia metabolism and hepatic encephalopathy *Hepatol Res* 30 : 73-80, 2004
- 32) 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. *Hepatol Res* 37 : 615-619, 2007
- 33) 高松正剛, 土細工利夫, 廣岡大司ほか. 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
- 34) 高橋正彦, 斎藤英胤. 経口亜鉛含有製剤による慢性肝疾患に対する抗線維化効果. *消化器科* 44 : 636-641, 2007
- 35) Hosui A, Kimura E, Abe S, et al. Long-Term Zinc Supplementation Improves Liver Function and Decreases the Risk of Developing Hepatocellular Carcinoma. *Nutrients*. 10 : 1955, 2018
- 36) Katayama K, Sakakibara M, Imanaka K, et al. Effect of zinc supplementation in patients with type C liver cirrhosis. *Open J Gastroenterol*, 1 : 28-34, 2011
- 37) Matsuoka S, Matsumura H, Nakamura H, et al. Zinc supplementation improves the outcome of chronic hepatitis C and liver cirrhosis. *J Clin Biochem Nutr*, 45 : 292-303, 2009

## Relationship between cancer, liver cirrhosis and zinc

Rie Sugimoto

Department of Hepato-Biliary-Pancreatology  
National Hospital Organization Kyushu Cancer Center

Zinc has been implicated in carcinogenesis, cancer immunity, and counteracting the side effects of cancer. This paper outlines the relationship between zinc and cancer, and between zinc and liver cirrhosis. Zinc may act as a suppressor or a promoter of carcinogenesis, depending on the situation. Some reports on the relationship between cancer immunity and zinc suggest that zinc activates immunity against cancer, while others suggest that excess zinc promotes malignant transformation of cancer. Regarding the relationship between cancer immunity and zinc, some reports suggest that zinc activates immunity against cancer, while others suggest that excess zinc promotes malignant transformation of cancer. We also reported that the results of our analysis showed that all cancers were deficient in serum zinc. Zinc as a countermeasure for the side effects of cancer treatment holds much promise, but its effectiveness and limitations will be presented. Zinc may be effective only for taste disorders caused by mucosal damage or loss of taste bud, and may also contribute to the improvement of skin damage caused by molecularly targeted drugs that inhibit EGFR. There have been many reports on liver diseases and zinc, and we will review the reports that blood zinc levels decrease with the development of liver fibrosis, that hepatic encephalopathy can be improved by combining BCAAs with zinc supplementation, and that increased blood levels of zinc administration can improve fibrosis, reserve capacity, and inhibit carcinogenesis. In the authors' analysis, the increase in blood levels of zinc was significantly worse in cirrhotic hepatocellular carcinoma than in other cancer types ( $p=0.0008$ ), and the increase in blood levels of zinc with increasing doses was less than in other cancer types.

*Keyword:* carcinogenesis, Immuno-oncology, taste disorder, skin disorder, liver cirrhosis

### *Address for correspondence*

Department of Hepato-Biliary-Pancreatology,  
National Hospital Organization Kyushu Cancer Center  
3-1-1 Notame Higashi-Ku, Fukuoka 811-1395, Japan  
E-mail: sugirie5@rr.ijj4u.or.jp



### ■ 杉本理恵 略歴

1990 年 ●九州大学医学部 卒業  
1999 年 ●九州大学大学院医学系研究科  
博士課程 修了  
2009 年 ●九州労災病院 肝臓内科部長  
2011 年 ●九州がんセンター  
消化器・肝胆膵内科 医長  
2020 年 ●同 消化器・肝胆膵内科 部長