

研究

慢性肝疾患治療における亜鉛投与の意義…肝線維化における検討

岸和田徳洲会病院消化器内科 高松正剛 馬場慎一 直木陽子 古賀風太 長谷川晶子
滝原浩守 木村恵梨 井上太郎 中野利宏 植田知恵 田中寛人 尾野 亘

要旨

慢性肝疾患（慢性肝炎～肝硬変）において肝線維化の進行が病態悪化的一大原因であるが、必須微量元素「亜鉛」はこの肝線維化に対して抑制的に作用することが知られている。一般に慢性肝疾患では亜鉛欠乏をきたしている場合が多く、慢性肝炎から肝硬変へと病態が進展するにつれてそれが助長され、このことが肝線維化進展の一因となりうる。よって、慢性肝炎・肝硬変患者への栄養療法として亜鉛補充は病態改善のため重要であると思われ、今回ウイルス性慢性肝疾患と NAFLD（非アルコール性脂肪性肝疾患）において亜鉛投与による抗線維化治療の可能性を示した。

*Key Words：亜鉛、慢性肝疾患、肝線維化、栄養療法

はじめに

わが国において慢性肝疾患（慢性肝炎～肝硬変）の頻度は高く、終末像である肝硬変とそれを基礎に発生する肝細胞癌は死亡原因の上位を占める。肝細胞障害の原因是 HBV と HCV の肝炎ウイルスが第一であるが、もちろんアルコール摂取も重要な要であり、さらには最近メタボリック症候群による肝障害として非アルコール性脂肪肝炎（Non-alcoholic steatohepatitis; NASH）も注目されている。これら病変の基本は慢性炎症、つまり肝細胞破壊と組織修復過程における肝線維化であり、高度な線維化が病態悪化の大問題点である。成因別の治療法としては、「ウイルス肝炎」ではインターフェロンや核酸アナログなどの抗ウイルス剤や、肝細胞破壊抑制のグリチロン製剤や胆汁酸製剤があり、「アルコール性肝炎」では何と言っても禁酒が第一であり、「非アルコール性脂肪肝炎」などではその基礎となるメタボリック症候群の治療が提案される。一方、一般養生法としての安静

（～運動）療法と栄養療法は成因に関係なく共通であり、かつての安静療法に根拠は少なく、むしろ運動により筋肉量を維持することが筋肉によるアンモニア処理を期待する点で勧められている。そして栄養療法についても以前の高蛋白・高カロリーは鳴りを潜めて適正蛋白・適正カロリーが推奨され、栄養エネルギーと蛋白量に配慮した食事摂取を指導することは、病態の進展予防のために重要である。さらにミネラル、中でも必須微量元素の亜鉛摂取についても近年栄養学的にその重要性が指摘され注目されているが、今回は慢性肝疾患患者での亜鉛補充の有効性や問題点について肝線維化抑制を中心に述べる。

1. 慢性肝疾患における亜鉛について¹⁾

ヒトの体内に存在する総亜鉛量は約 1.5g（体重 40kg）～ 2.5g（体重 70kg）であり、1 日当たりの必要摂取量は 10～15mg である。亜鉛は、生体内の 300 種類以上の酵素の活性中心元素または

補酵素として働き、細胞分裂や核酸代謝に関与し、発育、成長、創傷治癒、免疫能、皮膚代謝、味覚や嗅覚の維持などに一役を担っている。また、ホルモンの補因子として作用し、性腺機能や妊娠の維持、糖代謝にも影響を及ぼす。したがって、亜鉛不足は食欲減退、発育障害、皮膚症状、味覚異常などさまざまな障害の一要因となる。亜鉛欠乏の原因として、1) 食事からの摂取量不足、2) 腸管での吸収能の低下と植物纖維（フィチン酸）や食品添加物（ポリリン酸）の摂取過多による腸管からの吸収量の低下、3) 尿排泄の増加などが想定されている。また、吸収された亜鉛の60～70%は血清アルブミン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と結合して尿中に排泄されるので、慢性肝疾患で見受けられる低アルブミン血症状態は亜鉛欠乏にますます拍車をかけることになる。我々もウイルス性慢性肝疾患患者57名について血中亜鉛濃度、血清アルブミン量の関連性を検討した結果、血中亜鉛濃度は血清アルブミン量と有意な正相関を示した²⁾。もともと、慢性肝炎・肝硬変患者では食事からの亜鉛吸収率の低下と尿中排泄の亢進により亜鉛欠乏状態であることが多くの研究で明らかにされており、亜鉛補充が肝疾患の病態に与える影響についても多数報告されている。

2. 亜鉛と窒素代謝

全身で産生されるアンモニアは、肝臓と骨格筋において代謝される。肝臓では亜鉛酵素であり尿素回路の律速酵素であるオルニチン・トランスクカルバミラーゼ(OTC)が、骨格筋では亜鉛酵素であるグルタミン合成酵素がそれぞれアンモニア代謝に関与している。慢性肝疾患患者の亜鉛欠乏は、これらのアンモニア代謝を行う亜鉛酵素の活性低下を引き起こすことでアンモニア代謝異常を悪化し、肝性脳症を発症すると考えられている。Riggioらは、四塩化炭素誘発肝硬変ラットで肝亜鉛量低下、肝OTC活性低下と血中アンモニア濃度の増大が亜鉛投与により改善することを報告している³⁾。さらに、臨床的に片山らは、慢性肝

炎・肝硬変患者に対し硫酸亜鉛150～600mg/日(亜鉛として約34～136mg)を投与し、血中亜鉛濃度の上昇に伴い、血中アンモニア濃度が低下したことから、亜鉛欠乏が窒素代謝異常の一因であり亜鉛の補充が肝性脳症の治療法として有望であると報告している⁴⁾。

3. 亜鉛と肝機能

亜鉛は抗酸化作用を有することが知られており、肝疾患における肝組織の炎症を抑制する可能性も示唆されている。森山ら⁵⁾は、C型慢性肝炎および肝硬変患者に対し亜鉛含有製剤ポラプレジン（製品名：プロマック）を長期間投与し、AST値は3年後に25%，5年後に28%，またALT値は治療開始後3年後に26%，5年後に36%低下したと報告している。Himotoら⁶⁾は、C型慢性肝炎患者にポラプレジンを投与し、AST値およびALT値の低下および血清フェリチン濃度が低下したことを報告しており、亜鉛補充により鉄過剰状態が是正され肝組織における酸化ストレスを軽減したことが肝組織の炎症抑制につながった可能性を示唆している。またMurakamiら⁷⁾は、PEG-インターフェロンおよびリバビリン治療を実施しているC型慢性肝炎患者にポラプレジンを投与し、ALT値が低下したことを報告している。

Campsら⁸⁾は、四塩化炭素誘発肝硬変ラットへの亜鉛補充により肝組織の脂質過酸化が抑制されたことを報告しており、ポラプレジンによる上記のような臨床効果も、脂質過酸化抑制により肝細胞障害を軽減したことによるものと推察される。

4. 亜鉛とインターフェロン治療

C型慢性肝炎に対するインターフェロン治療やインターフェロン・リバビリン療法において、治療に伴う副反応として、白血球減少や血小板減少、特にリバビリンを使用した場合は溶血性貧血を引き起こすことが多い。この様な血球減少はイン

インターフェロン減量・中止の大きな原因の一つであり、減量・中止により、抗ウイルス効果に大きく影響を及ぼす。高齢のC型肝炎患者が増加しているというわが国の現状も考えると、副反応としての血球減少に対する対策が重要であると考えられる。その対策として、インターフェロン・リバビリン療法に、エリスロポエチン製剤などが併用されるが、川口ら⁹⁾は、亜鉛補充により血球減少の副反応を軽減することを報告している。これはインターフェロン・リバビリン療法を施行するC型慢性肝炎患者を、亜鉛含有製剤（ポラプレジンク）併用群と非併用群に無作為に割り付け、血球系の推移を比較検討したもので、ヘモグロビン値については両群間に差は認められなかつたが、白血球数と血小板数については、亜鉛補充による減少抑制効果が認められた。また、亜鉛欠乏症例（血清亜鉛値 70 μg/dL 未満の症例）について検討すると、より顕著な効果が認められたとしている。このような亜鉛補充による血球減少軽減効果の機序として、亜鉛による 1) DNA polymerase, RNA polymerase 等の活性化による骨髄細胞の増殖、2) 造血促進ホルモン（ソマトメジン C、男性ホルモンなど）、血球分化転写因子（GATA-1）の活性化、3) Radical Scavenger である Zn-SOD、メタロチオネインの誘導・蓄積を促し、血球成分の崩壊を軽減するなどの生理作用が推定されると考察している。

また、Ko ら¹⁰⁾もインターフェロン・リバビリン療法を施行するC型慢性肝炎患者に亜鉛補充を行い（グルコン酸亜鉛 390mg/日、亜鉛として50mg）、軽度の貧血、消化器症状、体重減少の頻度が軽減されたと報告している。

このように、インターフェロン治療を施行するC型慢性肝炎患者に対し亜鉛補充することは、副反応を軽減しインターフェロン治療の完遂につながり、抗ウイルス効果の向上に寄与すると考えられる。

5. 亜鉛と肝線維化

肝硬変は、高度な肝線維化を特徴とする慢性肝

疾患の終末像である。肝線維化に関する基礎研究において、亜鉛が肝線維化に対して抑制的に働くことが報告されているが、臨床的な検討は少なかった（図1）。このため我々は、ウイルス性慢性肝疾患患者の肝線維化進展に対する亜鉛補充の有効性を検証するため、亜鉛含有製剤ポラプレジンク（150mg/日、亜鉛として34mg/日）の内服による臨床研究を行った¹¹⁾。本研究では肝線維化の指標として、筆者の考案した血液検査より肝組織切片の線維化面積比（全切片面積に占める線維化面積の割合、%表示）を推定する方法（予測コラーゲン指標、低いほど線維化が少ない）を採用した¹²⁾。この検討では、ポラプレジンク投与による血中亜鉛濃度の上昇には個体差が大きいため、血中亜鉛濃度の増加量で亜鉛投与患者を2群に層別化し解析した（図2）。その結果、血中亜鉛濃度が投与前平均（56 ± 8 μg/dL）より2SD以上増加し 72 μg/dL 以上になった亜鉛著増群（平均 87 ± 18 μg/dL）の予測コラーゲン指標は、

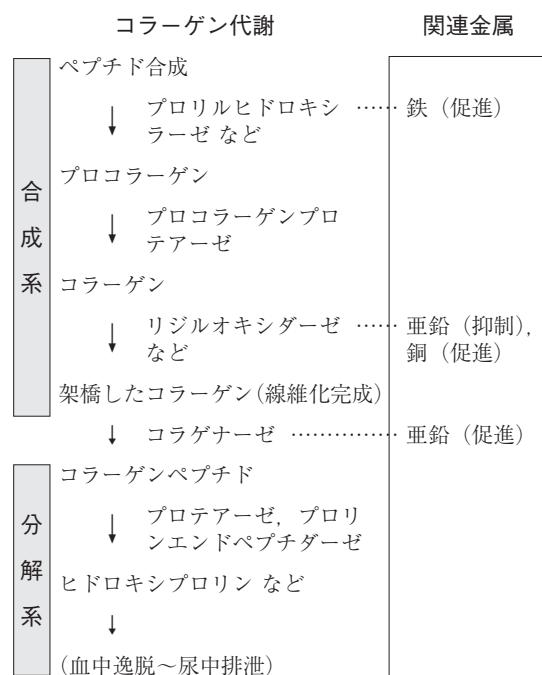


図1 コラーゲン代謝と亜鉛（荒川泰行、他：肝疾患と生体元素。臨床からみる生体元素シリーズ第1巻、荒川泰行 他編、学会センター関西、1-30、2003 より改変）

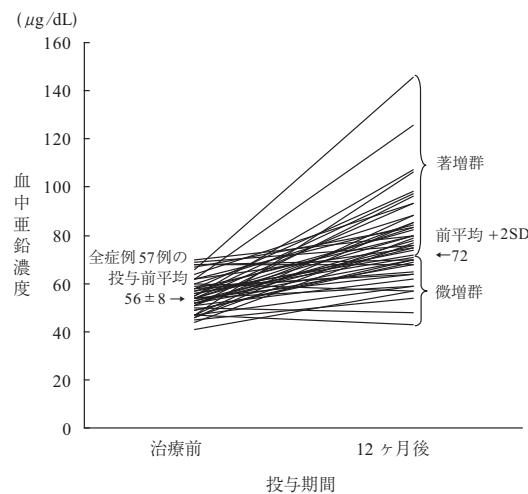


図2 亜鉛補充療法における血中亜鉛濃度の推移
対象のウイルス性慢性肝疾患患者57例の治療前の血中亜鉛濃度は $56 \pm 8 \mu\text{g}/\text{dL}$ であった。そのうち、亜鉛投与47例の投与前後の血中亜鉛濃度を示した。

+ 2SD未満の増加(つまり $72 \mu\text{g}/\text{dL}$ 未満)であった亜鉛微増群(平均 $69 \pm 16 \mu\text{g}/\text{dL}$)および亜鉛を投与しなかった対照群と比べ有意に低くなつた(図3)。このことから、ウイルス性慢性肝疾患の肝線維化進行抑制に亜鉛補充は有効であることが証明されたが、亜鉛の生理作用発現にはある程度の高い血中亜鉛濃度を維持することが必要であると考えられた。

また近年、運動不足や過栄養に伴う肥満によりメタボリック症候群患者が増加するとともに、その肝での表現型と考えられる非アルコール性脂肪肝炎(non-alcoholic steatohepatitis; NASH)患者も増加傾向にある。本症は組織学的に、脂肪変性とともに特徴的な線維化を呈する慢性肝疾患である。そこでウイルス性肝疾患に引き続き、NASHを含めた非アルコール性脂肪性肝疾患(non-alcoholic fatty liver disease; NAFLD)患者の肝線維化を中心とした病態進展が亜鉛補充により軽減されるのではないかと想定し検討を行った¹³⁾。NAFLD患者14例に亜鉛製剤ポラプレジンク(150mg/日、亜鉛として34mg/日)を含めた薬物療法を6ヶ月間施行した患者のうち、血中亜鉛濃度が投与前平均+2SD以上に上昇した亜鉛増加群8例(前 $70 \pm 15 \mu\text{g}/\text{dL}$ 、後 $138 \pm 26 \mu\text{g}/\text{dL}$)

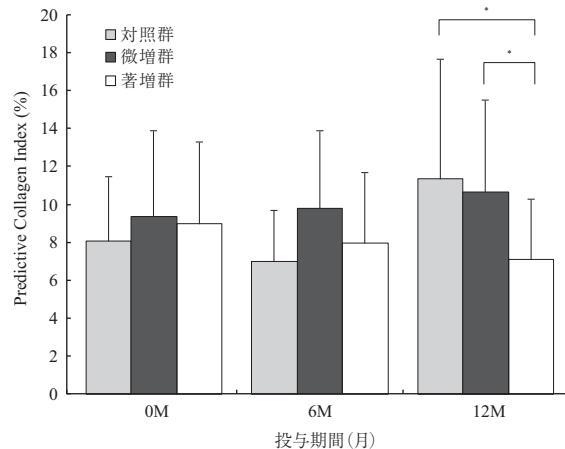


図3 ウィルス性慢性肝疾患患者における亜鉛投与前後での予測コラーゲン指標(推定肝線維化面積比)の推移
対照群: 10例、微増群: 21例、著増群: 26例
*: p<0.05

では肝内線維量と相関する線維化マーカーであるIV型collagen7Sが有意に低下しALT値も有意に改善した。しかし血中亜鉛濃度が不变であった亜鉛不变群6例(前 $79 \pm 9 \mu\text{g}/\text{dL}$ 、後 $86 \pm 7 \mu\text{g}/\text{dL}$)では、いずれの改善効果も認められなかった(図4)。そしてこの効果の有無はBMI(体格指数)やHbA1cとは無関係であり、改善効果は血中亜鉛上昇と直接関連すると考えられた。

以上、ウイルス性慢性肝疾患やNAFLDの肝線維化進展に対して亜鉛が抑制的に作用することが明らかになり、積極的な亜鉛投与が病態改善に寄与するものと考えられる。なおその機序については、亜鉛投与により線維架橋に関与するリジルオキシダーゼ(銅酵素)活性の抑制とコラゲナーゼ(亜鉛酵素)活性の増大などが想定されるが、最近、ポラプレジンク投与によりTIMP-1(Tissue inhibitors of metalloproteinase-1)が抑制されIV-collagenが減少する機序も報告されている¹⁴⁾(図1)。また、マウスのNASHモデルにおいても、ポラプレジンク投与によりTIMP-1や炎症性サイトカインが抑制されることが報告されている¹⁵⁾。

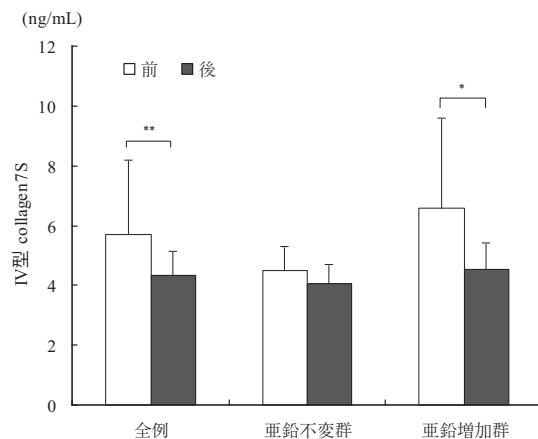


図4 NAFLD 患者におけるIV型 collagen7S の変化
全例 14例、亜鉛不变群 6例、亜鉛增加群 8例

* p < 0.05 ** p < 0.01

6. 亜鉛補充療法の今後～肝線維化を越えて

飽食の時代と称され栄養の過剰摂取が問題とされる現代の先進国において、実は微量栄養素のバランスが崩れしており、亜鉛に関しては摂取不足が露呈してきた。そして肝疾患においては摂取不足に加え吸収能低下～排泄亢進のため体内亜鉛は不足状態に陥り、そのことが慢性肝疾患の病態悪化に関わっている。亜鉛補充は肝性脳症の治療法のひとつとしてかなり以前から提案されていたが、我々の臨床研究からの肝線維化進展の阻止の可能性も含め、その他様々な肝疾患に有益なデータが積み重ねられつつあることは心強い。よって肝臓病治療の手段として亜鉛補充はなくてはならないものと思われるが、現実にはまだまだ理解されていない場面に遭遇する。

その原因としてはまず亜鉛の生体内評価法の問題が挙げられる¹⁶⁾。生体の亜鉛状況を評価する

方法として、血清中、赤血球、白血球の亜鉛含量の測定や、亜鉛酵素のアルカリホスファターゼやアンギオテンシン変換酵素活性比の測定などがあるが、日常診療においては血中亜鉛濃度を測定するのが一般的である。しかし、血液中の亜鉛量は生体内全体の0.5%程度とされることから、血中亜鉛濃度は亜鉛補充においてもたして生体の亜鉛状況を反映しているのかいまだ確証が得られておらず、生体の亜鉛状況を的確に判断できる方法の確立が望まれる。

次に治療に必要な亜鉛の薬用量の問題がある。片山ら⁴⁾の窒素代謝の改善に用いられた投与薬剂量は亜鉛として34～136mg/日、Himotoら⁶⁾の報告では51mg/日であるが、我々の肝線維化抑制の臨床研究では34mg/日であり、それぞれ亜鉛補充の有効性を認めているものの亜鉛投与量には違いがある。さらに我々は吸収効率が高い錯体構造を持つ有機亜鉛を用いたが同じ投与量でも血中亜鉛濃度が上昇する症例と上昇しない症例では効果に差があるので、治療薬としてどのような化学構造物をどの程度の量で投与するのが望ましいのか、投与期間も含めての検討が必要であろう。

さらにもっと大事な点は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かかわらず、現実に広く認識されている皮膚障害と味覚障害に関してさえも直接の治療薬として内服亜鉛製剤が認可されていないことである。硫酸亜鉛は医薬品ではなく試薬であり、我々の使用したポラプレジンクも胃粘膜保護剤としての認可があるので、「亜鉛欠乏症」に対してこれらの薬品を含めた亜鉛製剤を臨床家が正当に使える医療状況を作り上げてゆくことが亜鉛の重要性に気づいた人の責務であろう。

◆文 献

- 1) 柳澤裕之：亜鉛の生理. 治療 87 : 4-8, 2005
- 2) 高松正剛, 他：高齢者における慢性肝疾患と亜鉛. 老年消化器病 19 : 85-89, 2007
- 3) Riggio O, et al : Zinc supplementation reduces blood ammonia and increases liver ornithine transcarbamylase activity in experimental cirrhosis. Hepatology 16 : 785-789, 1992
- 4) 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 42 : 120-125, 2001
- 5) 森山光彦, 他：肝機能と亜鉛. 治療 87 : 46-52, 2005
- 6) Himoto T, et al : Efficacy of zinc administration in patients with hepatitis C virus-related chronic liver disease. Scand J Gastroenterol 42 (9) : 1078-1087, 2007
- 7) Murakami Y, et al : 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
- 8) Camps J, et al : Relationship between hepatic lipid peroxidation and fibrogenesis in carbon tetrachloride-treated rats : Effect of zinc administration
- 9) 川口雅功, 他 : C型慢性肝炎のインターフェロン a2b／リバビリン療法における血球減少に対する亜鉛補充の検討. 肝胆膵 54 : 433-442, 2007
- 10) Ko WS, et al : The effect of zinc supplementation on the treatment of chronic hepatitis C patients with interferon and ribavirin. Clinical Biochemistry 38 : 614-620, 2005
- 11) 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 : 659-666, 2004
- 12) Takamatsu S, et al : Noninvasive determination of liver collagen content in chronic hepatitis - Multivariate regression modeling with blood chemical parameters as variables. J Gastroenterol 32 : 355-360, 1997
- 13) 高松正剛, 他 : NAFLD治療における亜鉛療法の有益な効果. Ther Res 27 : 2119-2125, 2006
- 14) Takahashi M, et al : Possible inhibitory effect of oral zinc supplementation on hepatic fibrosis through downregulation of TIMP-1 : A pilot study. Hepatol Res 37 : 405-409, 2007
- 15) Sugino H, et al : Polaprezinc attenuates liver fibrosis in a mouse model of non-alcoholic steatohepatitis. J Gastroenterol Hepatol 23 : 1909-1916, 2008
- 16) 宮田 學 : 高齢者の亜鉛欠乏症. 日本老年医学会誌 44 (6) : 677-689, 2007