

研究

亜鉛欠乏と慢性肝疾患の最近の知見 —自験例を中心に—

札幌厚生病院 肝臓内科

山口将功, 小関至, 推井大雄, 翼亮二, 中島知明,
荒川智宏, 桑田靖昭, 鮎修平, 狩野吉康, 豊田成司

要 約

慢性肝疾患患者では、低亜鉛血症を生じやすいことが報告されている。本邦では2017年より酢酸亜鉛水和物が効能追加となり、低亜鉛血症患者に対する実臨床での投与が可能となった。当院の低亜鉛血症を有する肝硬変症例に対する酢酸亜鉛水和物投与の成績は良好であり、低亜鉛血症の改善のみならず高アンモニア血症や低亜鉛血症に伴うと考えられる自覚症状の改善が得られた。一方、酢酸亜鉛水和物投与による重篤な副作用は認めないものの、低銅血症の発現が一定の割合で認められた。特に酢酸亜鉛水和物投与前のChild-Pugh score 8点以上の症例では低銅血症を来す頻度が高く注意が必要である。慢性C型肝炎についてはDAA (Direct Acting Antiviral) 治療後の血清亜鉛増加や治療前の低亜鉛症例では肝発癌のリスクが高いこと、亜鉛補充療法により肝発癌リスクが軽減することが本邦の複数の施設から報告されている。今後は亜鉛補充療法による肝発癌・生命予後改善効果などを長期間にわたり検証する必要がある。

KEY WORDS 酢酸亜鉛水和物, 慢性肝疾患, 低亜鉛血症, 低銅血症

はじめに

亜鉛は300種類以上の酵素の活性中心または補酵素として働くことで生体内のDNA合成, RNA転写, 細胞の成長や分裂, 蛋白合成や再生, 維持などを営んでおり^{1~4)}, さらには生体内のタンパク質をコードする遺伝子のうち約10%が亜鉛と結合する配列を有している⁵⁾ことからも生命維持にとって不可欠な微量元素と言える。亜鉛欠乏に伴う臨床症状としては味覚障害, 口内炎, 皮膚炎, 脱毛, 食欲不振, 慢性下痢, 汗血球減少, 免疫機能低下, 神経感覺障害, 認知機能障害, 成長遅延, 性腺発育障害などの多彩な症状が出現する^{6, 7)}。

慢性肝疾患患者では、血中アルブミン濃度の低

下に伴うアミノ酸結合型亜鉛の増加による亜鉛の尿中排泄の亢進^{8, 9)}や食欲不振による亜鉛摂取量の不足⁶⁾、腸管での吸収低下¹⁰⁾により低亜鉛血症を生じやすいことが報告されている。また、血清亜鉛値は、肝予備能と密接に関連しており、生命予後や肝細胞癌の発癌のリスク因子となることが報告されている¹¹⁾。本邦では低亜鉛血症に対して治療薬として承認された亜鉛製剤はなく、局方医薬品である硫酸亜鉛や亜鉛錯体であるポラプレジン[®]が代用投与されてきた。2017年3月、低亜鉛血症に対する亜鉛補充療法として酢酸亜鉛水和物¹²⁾が保険収載された。本稿では当院の慢性肝疾患患者における亜鉛欠乏症の頻度や酢酸亜鉛水和物保険収載後の期間が未だ短くpreliminaryな

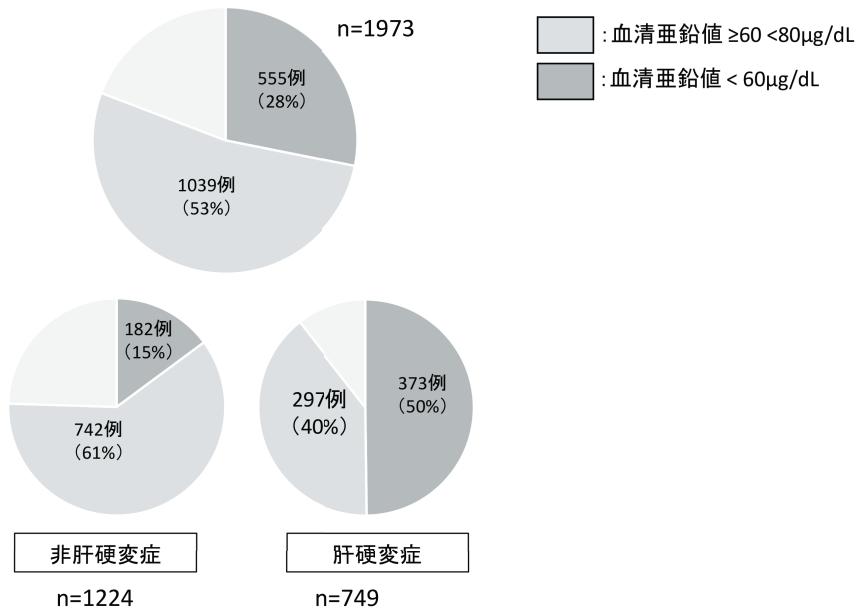


図1 低亜鉛血症の頻度

成績であるが、当院での使用経験、C型慢性肝疾患症例に対するDAA治療前後の血清亜鉛値と肝発癌の関係について概説する。

例では亜鉛欠乏症の頻度は稀ではなく、特に肝硬変症症例では一度は血清亜鉛値を測定する意義があるものと考えられた。

1. 当院の慢性肝疾患患者における亜鉛欠乏症の頻度¹³⁾

当院通院中の慢性肝疾患症例1973例について網羅的に血清亜鉛値を測定した。背景肝は、HCV 686例(35%), HBV 685例(35%), アルコール性195例(10%), NAFLD 192例(10%), その他215例(11%)であった。亜鉛欠乏症を血清亜鉛値60μg/dL未満、潜在性亜鉛欠乏症を60μg/dL以上80μg/dL未満と定義すると、潜在性亜鉛欠乏症を認めたのは1039例(53%), 亜鉛欠乏症を認めたのは555例(28%)であり、両者を合わせると80%を超えた。非肝硬変症と肝硬変症に分けた場合、非肝硬変1224例では潜在性亜鉛欠乏症は742例(61%), 亜鉛欠乏症は182例(15%)であった。肝硬変症749例では、潜在性亜鉛欠乏症は297例(40%), 亜鉛欠乏症は373例(50%)であった(図1)。慢性肝疾患症

2. 亜鉛欠乏を有する肝硬変患者に対する酢酸亜鉛水和物の治療成績¹⁴⁾

a) 治療効果と中止後の血清亜鉛値の推移

血清亜鉛値が80μg/dL未満であり、味覚障害、食欲不振、口内炎、皮膚炎、脱毛などの何らかの自覚症状や血清アンモニア値の上昇を認めた肝硬変患者110例(表1)に対し、酢酸亜鉛水和物(100mg/day)を投与し、血清亜鉛値の推移を検討した。血清亜鉛値は酢酸亜鉛水和物投与後から有意に增加了(図2)。血清亜鉛80μg/dL以上を血清亜鉛正常化とし、この達成率と血清亜鉛正常化に寄与する因子を解析した。酢酸亜鉛水和物投与2カ月、4カ月、6カ月、8カ月後の累積亜鉛正常化率は、それぞれ59.6%, 74.6%, 87.7%, 89.4%であった(図3)。血清亜鉛正常化寄与因子は、単変量解析では、治療開始時のProthrombin

表1 患者背景

Characteristics	
Number of patients	110
Age (years)	70 (63-76)
Gender, male	64 (58.2)
BMI (kg/m^2)	23.9 (21.4-26.8)
Treatment history of HCC	50 (45.5)
Treatment history of gastroesophageal varices	43 (39.1)
Treatment history of hepatic encephalopathy	23 (20.9)
Present of ascites	34 (30.9)
Diabetes	16 (14.5)
Etiology	
Hepatitis C virus infection	27 (24.5)
Hepatitis B virus infection	24 (21.8)
Alcoholic hepatitis	23 (20.9)
Nonalcoholic fatty liver disease	16 (14.5)
NBNC	9 (8.2)
Primary biliary cholangitis	5 (4.5)
Autoimmune hepatitis	3 (2.7)
Hepatitis B and C virus coinfection	1 (0.9)
Hemochromatosis	1 (0.9)
Primary sclerosing cholangitis	1 (0.9)
Dosing	
Diuretics	58 (52.7)
BCAA granules	53 (48.2)
BCAA-enriched nutrient	33 (30.0)
Nonabsorbable disaccharides	35 (31.8)
Nonabsorbable antibiotics	32 (29.1)
L-carnitine	17 (15.5)
Iron agent	11 (10.0)

Categorical variables expressed as number (%) and the continuous variables as median (25th-75th percentile). BCAA, branched-chain amino acids; BMI, body mass index; HCC, hepatocellular carcinoma; NBNC, Non-B, Non-C

65%以上、Albumin 3.3g/dL以上、血清亜鉛値40 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 以上、BCAA 製剤の投与なしと抽出され、多変量解析では治療開始時の血清アルブミン値3.3g/dL以上、BTR 3.46以上が抽出された(表2)。一方、治療終了後3ヵ月後の血清亜鉛値はほぼ治療開始時の値まで低下した。治療前の血清亜鉛中央値／平均値($\mu\text{g}/\text{dL}$)は、それぞれ、51.0/51.0、治療終了時では同様に104.0/114.5、治療終了3ヵ月後では54.5/54.8であった(図4)。

b) 酢酸亜鉛水和物投与に伴う自覚症状の改善効果

血清亜鉛の正常化が得られた56例中のうち味覚障害、食欲不振、口内炎、皮膚炎、脱毛など何らかの自覚症状を有した52例において、自覚症状の改善効果を検討した。治療前の自覚症状の総数は1つ、2つ、3つがそれぞれ、65.4%，28.8%，5.8%，治療終了時では、症状消失、1つ、2つ、3つがそれぞれ、46.2%，44.2%，9.6%，0%であった(図5-a)。個別の症状の改善例の割合は味覚障害41.2%，口内炎77.8%，皮膚炎60.0%，脱毛

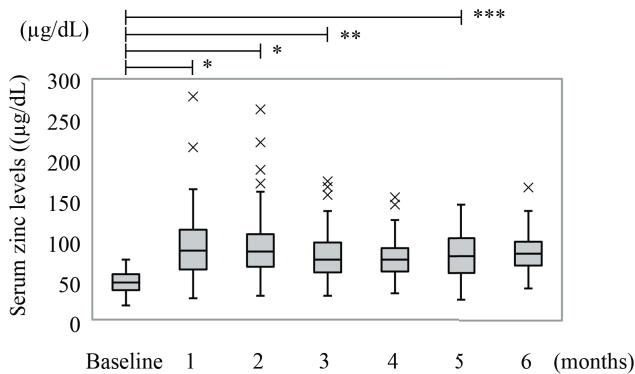


図2 酢酸亜鉛水和投与による血清亜鉛値の推移

血清亜鉛値は治療後有意な増加を認めた ($*P<0.05$, $**P<0.01$, $***P<0.001$, compared with the values before treatment, respectively.)

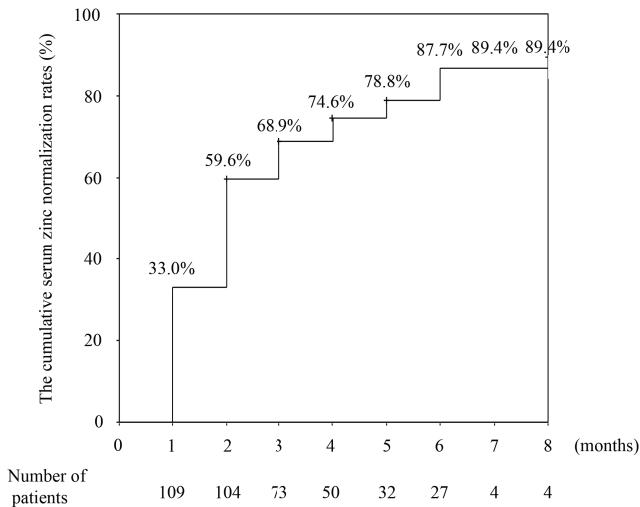


図3 酢酸亜鉛水和投与による累積血清亜鉛値正常化率

Kaplan-Meier 法による累積血清亜鉛正常化率は酢酸亜鉛水和物投与 1 カ月, 2 カ月, 3 カ月, 4 カ月, 5 カ月, 6 カ月, 7 カ月, 8 カ月後で、それぞれ、33.0%, 59.6%, 68.9%, 74.6%, 78.8%, 87.7%, 89.4%, 89.4% であった。

42.9%，食欲不振 64.3% であった（図5-b）。

c) 酢酸亜鉛水和物投与に伴う有害事象発現

治療中に 5% 以上の頻度で認められた症状として腹部膨満感、倦怠感、下腿浮腫、発熱、搔痒、恶心・嘔吐、肝性脳症が挙げられたが、恶心・嘔吐を除くと原疾患に伴う症状と考えられた。酢酸亜鉛水和物中止の理由は、原疾患の悪化に伴う死

亡 11 例 (10.0%) [肝癌死 7 例、肝不全死 4 例]、低銅血症 (血清銅 40 μ g/dL 未満) 10 例 (9.1%)、転院に伴う lost to follow up が 7 例 (6.4%)、患者希望が 5 例 (4.6%)、恶心・嘔吐 4 例 (3.6%)、血清亜鉛高値 3 例 (2.7%)、消化管出血 2 例 (2.7%)、肝性脳症 2 例 (2.7%)、アルコール依存症の悪化による内服不能 2 例 (2.7%)、貧血 1 例 (0.9%) であった。

表2 3カ月以内の血清亜鉛値正常化に寄与する因子

Variables	Univariate analysis			Multivariate analysis		
	OR	95%CI	P-value	OR	95%CI	P-value
Age (years; ≥ 67 : <67)	0.541	0.236-1.243	0.146			
Gender (female : male)	0.516	0.219-1.216	0.128			
Treatment history of HCC (no : yes)	1.414	0.619-3.233	0.410			
Treatment history of gastroesophageal varices (no : yes)	1.185	0.512-2.740	0.692			
Treatment history of hepatic encephalopathy (no : yes)	0.619	0.232-1.652	0.336			
Present of ascites (no : yes)	0.500	0.209-1.195	0.116			
Diabetes (no : yes)	4.278	0.915-20.026	0.058			
Hemoglobin (g/dL; ≥ 10.3 : <10.3)	1.927	0.778-4.775	0.153			
Platelets count ($\times 10^4/\mu\text{L}$; ≥ 10.0 : <10.0)	1.902	0.773-4.681	0.158			
Prothrombin (%; ≥ 65 : <65)	7.400	2.548-21.495	<0.001			
Albumin (g/dL; ≥ 3.3 : <3.3)	7.057	2.761-18.036	<0.001	6.337	2.267-17.709	<0.001
Total cholesterol (mg/dL; ≥ 123 : <123)	1.762	0.674-4.605	0.246			
eGFR (mL/min/1.73m ² ; ≥ 58.0 : <58.0)	3.375	1.416-8.046	0.005			
BTR (≥ 3.46 : <3.46)	3.983	1.633-9.715	0.002	2.987	1.102-8.094	0.031
Serum zinc levels ($\mu\text{g}/\text{dL}$; ≥ 40.0 : <40.0)	5.641	2.289-13.902	<0.001			
Dosing of diuretics (no : yes)	2.288	0.982-5.328	0.053			
Dosing of BCAA † (no : yes)	4.242	1.632-11.025	0.002			
Dosing of nonabsorbable disaccharides (no : yes)	1.323	0.561-3.117	0.522			
Dosing of nonabsorbable antibiotics (no : yes)	1.773	0.737-4.267	0.199			
Dosing of L-Carnitine (no : yes)	1.875	0.618-5.685	0.262			

† : Containing with BCAA granules and/or BCAA-enriched nutrient
BCAA, branched-chain amino acids; BTR, branched chain amino acids and tyrosine ratio; CI, confidence interval;
eGFR, estimated glomerular filtration rate; HCC, hepatocellular carcinoma; OR, odds ratio

d) 酢酸亜鉛水和物投与に伴う血清鉄と血清銅の推移

血清銅は治療開始後から有意に低下し(図6-a), 血清銅 40 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 未満, 20 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 未満の頻度は治療継続により増加し(図7), 血清銅が 40 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 未満, 20 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 未満と低下した症例数は, それぞれ, 25例(27.8%), 9例(10.0%)であった。血清銅 40 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 未満低下に寄与する因子として Cox 比例ハザードモデルを用いた解析により, 治療前の血清銅 80 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 未満, Child-Pugh score 8点以上が抽出された。なお, 血清鉄は治療中に有意な変動は認めなかった(図6-b)。

3. C型慢性肝疾患のDAA治療前後の血清亜鉛値と肝発癌¹⁵⁾

DAA治療でHCV排除後の肝発癌に寄与する

因子としては, 従来の報告では肝硬変, 血小板低値, アルコール多飲, AFP高値, 高齢者, 肝癌治療既往歴有りなどが挙げられている^{16~23)}が投入因子として血清亜鉛を加えた報告はない。当院において肝癌治療歴のないC型慢性肝疾患症例にDAA治療を行いHCV排除が得られた769例(肝硬変149例)を対象に治療後の肝発癌率を解析した。非肝硬変症例, 肝硬変症例ともにHCV治療前, 治療終了時, 治療終了24週経過時の血清亜鉛値は, 有意な増加を認めた(図8)。Overallの肝発癌率は3年2.4%, 5年3.7%であった。治療開始時血清亜鉛値が60 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 以上の5年発癌率は0.4%であったが, 治療開始時血清亜鉛値が60 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 未満では, 5年発癌率は11.3%であった($P < 0.001$)。また, 治療終了時の血清亜鉛値が63 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 以上の5年発癌率は2.3%であったことに対し, 63 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 未満の5年発癌率

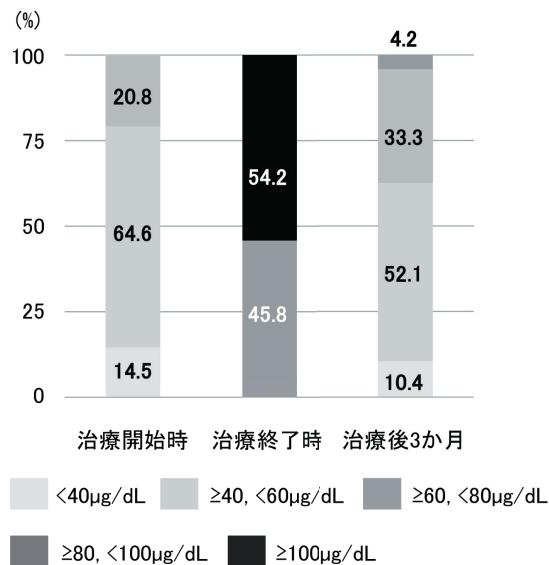


図4 治療開始時、治療終了時および治療後3カ月経過時の血清亜鉛値

52例で治療前、終了時、終了後3カ月後の血清亜鉛を比較した。治療前の血清亜鉛の分布は<40μg/dL, ≥40および<60μg/dL, ≥60および<80μg/dLがそれぞれ14.5%, 64.6%, 20.8%, 治療終了時では≥80および<100μg/dL, ≥100μg/dLがそれぞれ45.8%, 54.2%, 治療終了3カ月後では、<40μg/dL, ≥40および<60μg/dL, ≥60および<80μg/dL, ≥80および<100μg/dLがそれぞれ10.4%, 52.1%, 33.3%, 4.2%であった。

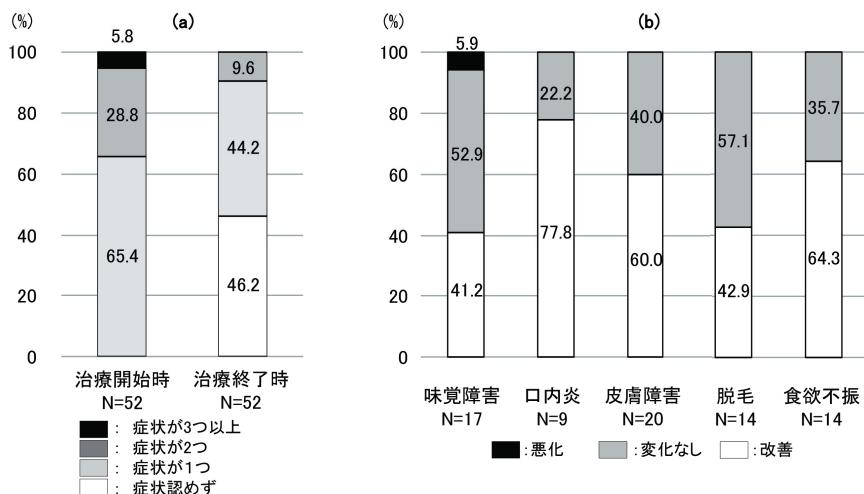


図5 酢酸亜鉛水和投与による自覚症状の改善の割合

治療前の自覚症状の総数は1つ、2つ、3つがそれぞれ、65.4%, 28.8%, 5.8%, 治療終了時では症状なし、1つ、2つ、3つがそれぞれ、46.2%, 44.2%, 9.6%, 0%であった。個別の症状では、改善例の割合は味覚障害41.2%, 口内炎77.8%, 皮膚炎60.0%, 脱毛42.9%, 食欲不振64.3%であった。

は11.8%と有意に増加した($P < 0.001$)。治療終了時血清亜鉛値60μg/dL以上かつ治療終了時血清亜鉛値63μg/dL以上の群では5年発癌率は2.3%であったことに対し、治療開始時の血清亜

鉛値60μg/dL未満、治療終了時血清亜鉛値63μg/dL未満の両方を満たす群では5年発癌率は19.5%と高率であることが示された($P < 0.001$)（図9）。豊水らの報告では、C型慢性肝

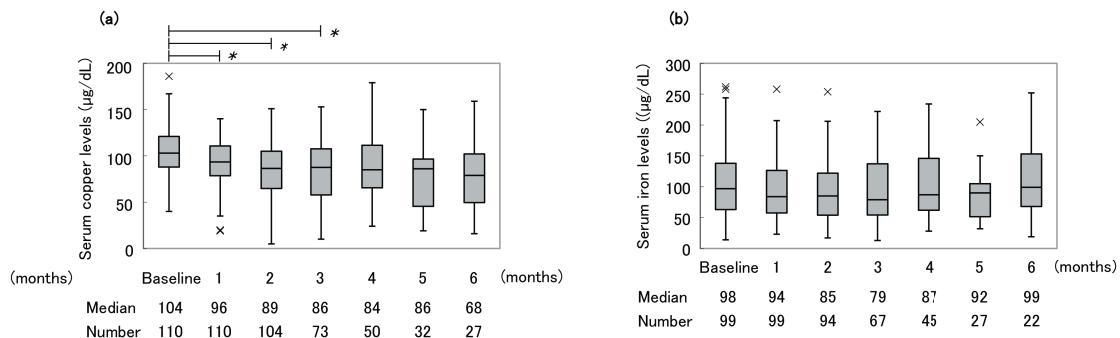


図6 血清銅および血清鉄の推移

(a) 血清銅は治療後有意な低下が認められた (* $P < 0.05$ compared with the values before treatment, respectively.)
(b) 血清鉄は鉄剤投与中の11例を除く99例で解析を行い、治療中の有意な変化は認められなかった。

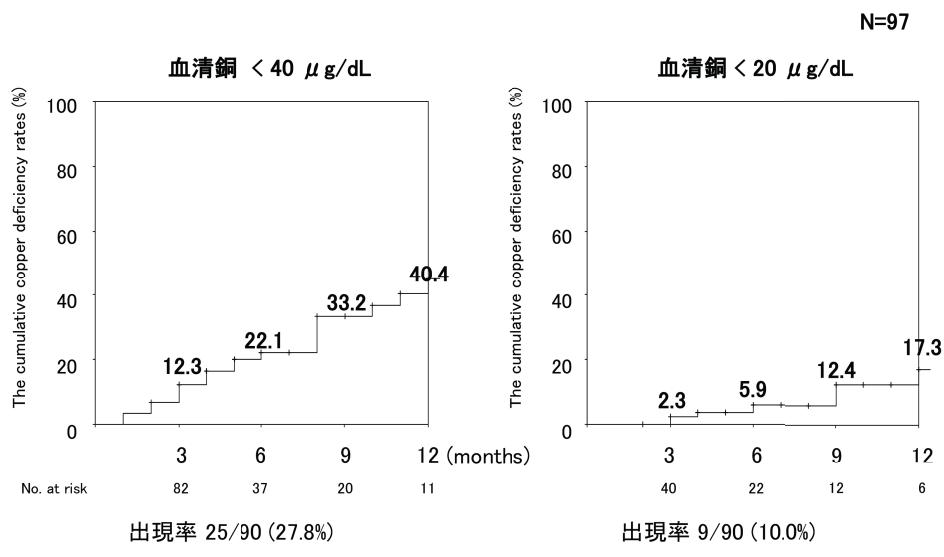


図7 血清銅低下の頻度

疾患に対する亜鉛補充療法により血清亜鉛値 $70\mu\text{g/dL}$ 以上を維持することで肝発癌の抑制を期待できる¹¹⁾とされており、HCV治療においても血清亜鉛値に留意することが重要である。

おわりに

慢性肝疾患患者における肝予備能の低下は血清亜鉛値を低下させ、低亜鉛血症に伴う様々な症状を引き起こし、肝発癌のリスクを増加させる可能性を有する。酢酸亜鉛水和物による亜鉛補充療法は、低亜鉛血症をすみやかに改善し低亜鉛血症に

伴う種々の症状を改善する可能性があるが、酢酸亜鉛水和投与終了後は血清亜鉛値は低下するため、投与量を調整し継続内服することが望ましい。なお、本薬剤の長期投与に際しては低銅血症出現の可能性を念頭におき、血清亜鉛のみならず血清銅の定期モニタリングが重要である。亜鉛欠乏と肝疾患における臨床研究については無作為化比較試験 (Randomized controlled trial ; RCT) が絶対的に不足しており、今後、本邦から evidence level の高い多数の報告が寄せられることを期待する。

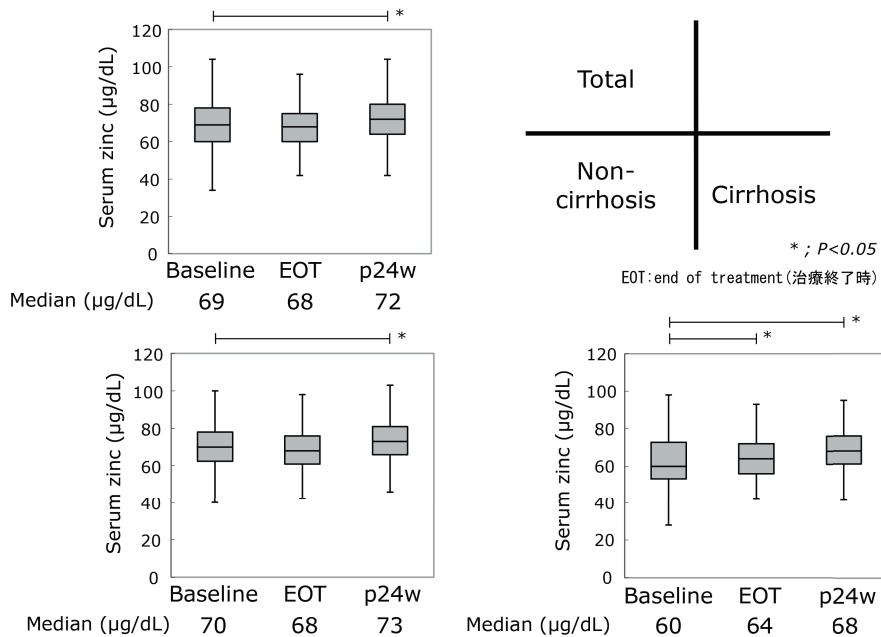


図8 C型肝炎治療に伴う血清亜鉛値の推移

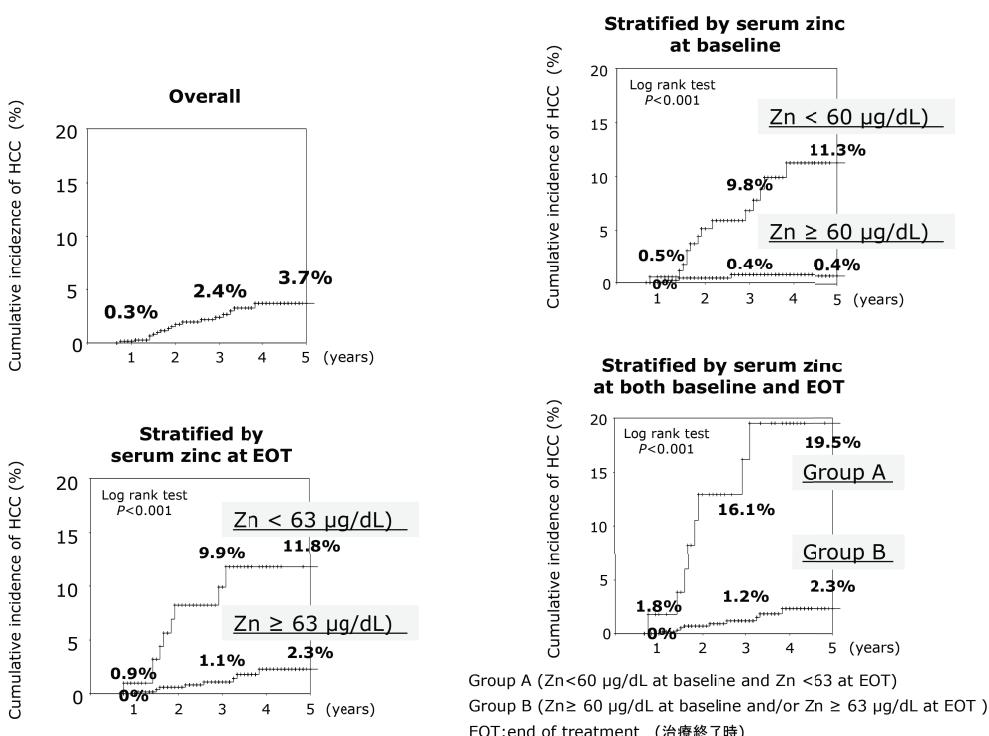


図9 HCV治療前後の血清亜鉛値と肝発癌

◆文 献

- 1) Prasad AS et al : Zinc an overview. *Nutrition*,11 : 93-99, 1995
- 2) Pabo CO, Peisach E, Grant RA : Design and selection of novel Cys2His2 zinc finger proteins. *Annu Rev Biochem*,70 : 313-340, 2001
- 3) Joazeiro CA, Weissman AM : RING finger proteins: mediators of ubiquitin ligase activity. *Cell*,102 : 549-552, 2000
- 4) Kadrmaz JL, Bechkerie MC : The LIM domain : from the cytoskeleton to the nucleus. *Nat Rev Mol Cell Biol*,5 : 920-931, 2004
- 5) Leoni G, Rosato A, Perozzi G et al : Zinc proteome interaction network as a model to identify nutrient-affected pathways in human pathologies. *Genes Nutr*,9 : 436, 2014
- 6) Prasad AS et al : Clinical manifestations of zinc deficiency, *Annu Rev Nutr*,5 : 341-363, 1985
- 7) Prasad AS et al : Discovery of human zinc deficiency: 50 years later. *J Trace Elem Med Biol*,26 : 66-69, 2012
- 8) Schechter PJ, Giroux EL, Schlienger JL et al : Distribution of serum zinc between albumin and α 2-macroglobulin in patients with decompensated hepatic cirrhosis. *Eur J Clin Investig*,31 : 147-150, 1976
- 9) Kiilerich S, Christiansen C : Distribution of serum zinc between albumin and α 2-macroglobulin in patients with different zinc metabolic disorders. *Clin Chim Acta*,154 : 1-6, 1986
- 10) Himoto T, Masaki T : Associations between Zinc Deficiency and Metabolic Abnormalities in Patients with Chronic Liver Disease. *Nutrients*,10 : 88, 2018
- 11) 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
- 12) Matsumura H, Nirei K, Nakamura H et al : Zinc supplementation therapy improves the outcome of patients with chronic hepatitis C. *J Clin Biochem Nutr*,51 : 178-184, 2012
- 13) Ozeki I, Arakawa T, Suii H et al : Zinc deficiency in patients with chronic liver disease in Japan. *Hepatol Res*,50 : 396-401, 2020
- 14) Ozeki I, Nakajima T, Suii H et al: Evaluation of treatment with zinc acetate hydrate in patients with liver cirrhosis complicated by zinc deficiency. *Hepatol Res*,2020,doi.org/10.1111/hepr.13461
- 15) Ozeki I, Nakajima T, Suii H et al : Predictors of hepatocellular carcinoma after hepatitis C virus eradication following direct-acting antiviral treatment; relationship with serum zinc. *J Clin Biochem Nutr* 2020 in press
- 16) Kanwal F, Kramer J, Asch SM et al : Risk of Hepatocellular Cancer in HCV Patients Treated With Direct-Acting Antiviral Agents. *Gastroenterology*,153 : 996-1005, 2017
- 17) Calvaruso V, Cabibbo G, Cacciola I et al : Incidence of Hepatocellular Carcinoma in Patients With HCV-Associated Cirrhosis Treated With Direct-Acting Antiviral Agents. *Gastroenterology*,155 : 411-421, 2018
- 18) Mettke F, H.Wedemeyer : Letter: the role of direct-acting anti-virals in determining the risk of hepatocellular carcinoma development in patients with hepatitis C virus-induced cirrhosis—Authors'reply. *Aliment Pharmacol Ther*,47 : 516-525, 2018
- 19) Alavi M, Janjua NZ, Chong M et al : Trends in hepatocellular carcinoma incidence and survival among people with hepatitis C : An international study. *J Viral Hepat*,25 : 473-481, 2017
- 20) Kanwal F, Kramer J, Asch SM et al: Long-Term Risk of Hepatocellular Carcinoma in HCV Patients Treated With Direct Acting Antiviral Agents. *Hepatology*,71 : 44-55, 2019
- 21) El Kassas M, Funk AL, Salaheldin M et al : Increased recurrence rates of hepatocellular carcinoma after DAA therapy in a hepatitis C-infected Egyptian cohort: A comparative analysis. *J Viral Hepat*,25 : 623-630, 2018
- 22) Ikeda K, Kawamura Y, Kobayashi M et al : Direct-Acting Antivirals Decreased Tumor Recurrence After Initial Treatment of Hepatitis C Virus-Related Hepatocellular Carcinoma. *Dig Dis Sci*, 62 : 2932-2942, 2017
- 23) Ogawa E, Furusyo N, Nomura H et al : Short-term risk of hepatocellular carcinoma after hepatitis C virus eradication following direct-acting anti-viral treatment. *Aliment Pharmacol Ther*, 47 : 104-113, 2018

Recent findings on zinc deficiency and chronic liver disease

Masakatsu yamaguchi, Itaru Ozeki, Hirokazu Suii, Ryoji Tatsumi, Tomoaki Nakajima, Tomohiro Arakawa, Yasuaki Kuwata, Shuhei Hige, Yoshiyasu Karino, Joji Toyota

Department of Hepatology, Sapporo-Kosei General Hospital

It has been reported that patients with chronic liver disease are more likely to develop hypozincemia. Zinc acetate hydrate was approved for the treatment of hypozincemia as an additional indication from 2017 in Japan, we can administrate zinc acetate hydrate to patients with hypozincemia in the clinical practice now. The results of the administration of zinc acetate hydrate to patients of liver cirrhosis with hypozincemia at our hospital have been favorable, and the improvement of not only the hypozincemia but also the subjective symptom which seemed to accompany hyperammonemia and hypozincemia was obtained. On the other hand, though the serious side effect by zinc acetate hydrate was not recognized, hypocupremia was observed at a certain rate. In particular, patients with Child-Pugh score of 8 or more before administration of zinc acetate hydrate were more likely to develop hypocupremia. Numerous studies with regard to chronic hepatitis C from Japan exhibit that serum zinc levels increased after Direct acting antiviral (DAA) treatment, patients with low zinc levels before DAA treatment had high risk of hepatocellular carcinoma (HCC), and long administration of zinc supplementation could reduce the risk of HCC. It is necessary to verify the long-term effects of reduction on the risk of HCC and improvement of quality of life and prognosis in the future.

Keyword : zinc acetate hydrate, chronic liver disease, hypozincemia, hypocupremia

Address for correspondence

Kita 3 Higashi 8, Chuo-ku, Sapporo 060-0033, Japan

Phone : 011-261-5331 Fax : 011-271-5320

E-mail address yama_guttyo@hotmail.com



◆山口将功略歴

2010 年	帝京大学医学部卒業 札幌厚生病院研修医
2015 年	札幌厚生病院 肝臓内科医員
2018 年	札幌厚生病院 肝臓内科医長