

C型慢性肝疾患における亜鉛代謝

森山 光彦・松村 寛・田中 直英・荒川 泰行

日本大学医学部内科学講座消化器肝臓内科部門

Clinical Significance of Zinc Metabolism in C-viral Chronic Liver disease

Mitsuhiko Moriyama, Hiroshi Matsumura, Naohide Tanaka and Yasuyuki Arakawa

Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Medicine,
Nihon University School of Medicine, Tokyo 173-8610, Japan

Abstract

We evaluated zinc concentrations in patients with hepatitis C virus (HCV)-positive chronic liver disease and correlated them with the clinical profiles of the patients. 11 healthy subjects also were included in this study. Serum zinc concentrations were evaluated using conventional atomic absorption spectrometry. The median concentration of zinc in patients with CH was statistically lower than that in healthy control subjects. The median zinc concentrations of the LC and HCC groups were significantly lower than that of the CH group. A significant correlation was observed between the zinc concentrations and the platelet counts and albumin concentrations. The zinc concentrations did not correlate with tumor size and number and decreased with the development of Child-Pugh stage. The zinc concentrations did not correlate with tumor size and number and decreased with the development of Child-Pugh stage. The cumulative survival rate after therapy for HCC nodules in the low zinc concentration group was significantly lower than in the high group. We concluded the serum concentration of zinc influenced the clinical profiles in patients with C-viral chronic liver disease.

Keywords : Zinc concentration, Zinc supplementation, chronic hepatitis C, hepatocellular carcinoma, liver cirrhosis

I ; はじめに

亜鉛は健康成人において生体内に約 2g 含有される代表的な必須微量元素の一つである。また亜鉛は、生体内で約 300 種におよぶ金属酵素(metal enzyme)、金属要求酵素(metal-activated enzyme)の活性発現に作用しており、核酸や蛋白代謝などに必須とされている(1,2)。このように亜鉛は、生体内に存在する多数の酵素の成分としても極めて重要な役割を担っている。したがって亜鉛欠乏状

態は、生体において様々な病態を引き起こす。慢性 C 型肝疾患患者においては、慢性肝炎、代償性肝硬変、非代償性肝硬変と病態の進展と共に、血中亜鉛濃度が低値を示すことが報告されている(3-6)。特に肝不全状態にある症例は著明な低亜鉛状態に陥っており、亜鉛補充療法にて肝病態の改善が認められることも報告されている(7,8)。この項では、慢性 C 型肝炎・肝硬変・肝細胞癌(HCC)症例の病態や予後に、亜鉛濃度がどのような影響を与えているかについて述べる。さらに慢性 C 型肝炎ないし肝硬変例に亜鉛含有製剤(Promac 1.0g/day ; ゼリア製薬工業、東京)を投与し、prospective にその長期予後を非投与群と比較検討した結果についても述べる。

II ; 対象と方法

1. 研究対象

1) 2004 年 5 月より 2006 年 8 月までの期間に、日本大学板橋病院消化器科の著者らの外来を受診した、血中 HCV RNA 陽性の無症候性キャリアー(ASC)6 例、C 型

連絡先: 森山 光彦

〒173-8610 板橋区大谷口上町 30-1

日本大学医学部内科学講座消化器肝臓内科部門

TEL : 03-3972-8111, exp 2426

FAX: 03-3956-8496

E-mail : moriyama@med.nihon-u.ac.jp

受付日: 平成 18 年 10 月 2 日

受理日: 平成 19 年 1 月 18 日

慢性肝炎(CH)100例ないし肝硬変(LC)29例を対象とした。これらの対象例は、アルコール多飲者、自己免疫性肝疾患、血中HBs抗原(enzyme-linked immunosorbent assay; EIA、アボット社)陽性例を除いた症例である。さらに1999年より2004年までに当科にて血管造影検査を施行し、HCV抗体(第三世代、EIA、オルソ社)陽性の原発性肝細胞癌(HCC)と診断された118例についても、血中亜鉛濃度を測定した。

2)試験参加の同意が得られた慢性C型肝炎ないし肝硬変62例に対して、患者の自由意志によりPromac投与群と非投与群の2群に分類した。これらの2群について、AST値、ALT値、血小板数、HCV RNA量の推移をprospectiveに比較検討した。

2. 方法

検索対象例は、外来受診時に血液生化学的検査および血清亜鉛濃度を測定した。またHCC例は、血管造影検査時に採血し凍結保存した血清より測定した。以上の結果より血清亜鉛濃度と臨床背景因子、血液生化学的検査所見、HCV RNA量(Amplicor HCV Monitor, Roche Diagnostic K.K.)ないしHCV genotype(Amplicor HCV Monitor genotype, Mitsubishi Kagaku BCL社)との関係について検討した。

3. 血液生化学的検査項目

aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), total bilirubin, ALP, γ -glutamyl transpeptidase (γ -GTP), total protein (TP), albumin (alb), serum ammonia (NH_3), branched-chain amino acids (BCAA) tyrosine molar ratio (BTR; Daiyacolor・BTR Enzymatic Methods, Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、白血球数(WBC)、赤血球数(RBC)、ヘモグロビン濃度(Hb)、血小板数、Hepaplastintest (HPT) prothrombin time (PT)を測定した。腫瘍マーカーとしてalpha-fetoprotein (AFP; enzyme linked immunosorbent assay; EIA)とprotein induced by vitamin K absence or antagonist-II (PIVKA-II; EIA)を測定した。さらに肝線維化マーカーとして、血清ヒアルロン酸(Latex Immunoturbidimetric method, Mitsubishi Kagaku Iatron, Inc)、VI型コラーゲン・7S (Radioimmunoassay, Mitsubishi Kagaku Iatron, Inc)、プロコラーゲンIII型ペプチド(P-III-P; Immunoradiometric assay, Mitsubishi Kagaku Iatron, Inc)を測定した。

4. 血清微量元素測定方法

血清亜鉛濃度の測定にはZ-6100 polarized zeeman Atomic Absorption Spectrophotometer (HITACHI)を用いた原子吸光分析法にて行った。血清鉄濃度はNitroso-PSAP法(Quickauto-Neo Fe, SHINO-TEST CORPO-

RATION)にて、血清フェリチン濃度はCLIA法(Lumispot Eiken Feritin, EIKEN CHEMICAL CO., LTD)にて測定した。

5. 統計解析方法

統計解析には、chi-square testないしFisher's Protected Least Significant difference post hoc testを用いて行った。p値が0.05未満を有意とした。また累積生存率の比較には、Kuplan-Meier法を用いて行った。

III; 結果

1. 血清亜鉛濃度と肝病態との関係

C型肝炎患者の血清亜鉛濃度は、ASC; $52.5\mu\text{g/dl}$ (48-65), CH; $65.5\mu\text{g/dl}$ (45-109), LC; $50\mu\text{g/dl}$ (27-69), HCC with LC; $50\mu\text{g/dl}$ (26-89), HCC without LC; $58\mu\text{g/dl}$ (35-80) (Fig.1)であった。LC例はASC例ないしCH例に比較して、血清亜鉛濃度は有意に低値を呈した。HCC with LC例は、ASC例、CH例ないしHCC without LC例に比較して有意に血清亜鉛濃度は低値を呈した。またHCC without LC例は、ASCないしはCH例に比較して有意に血清亜鉛濃度が低値を呈した。一方HCC例においては、HCC without LC例は、HCC with LC例に比較して、有意に血清亜鉛濃度は低値を呈した。またLC例におけるChild-Pugh分類別の血清亜鉛濃度の中央値は、A (16 patients); $55.5\mu\text{g/dl}$ (median; 38-69), B (6 patients); $52.0\mu\text{g/dl}$ (37-63), C (6 patients); $32.5\mu\text{g/dl}$ (27-44)であり、Child-Pugh分類のC群は、A群ないしB群に比較して有意な血清亜鉛濃度の低値が認められた(Fig.2)。

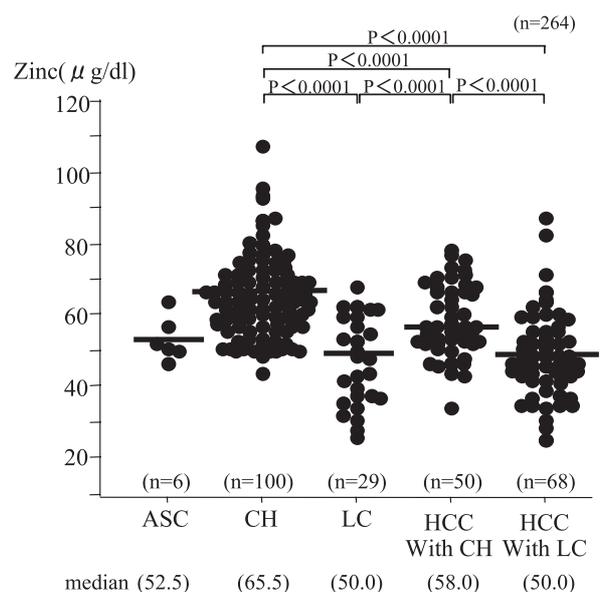


Fig. 1 C型肝炎患者における病態別の血清亜鉛濃度の比較

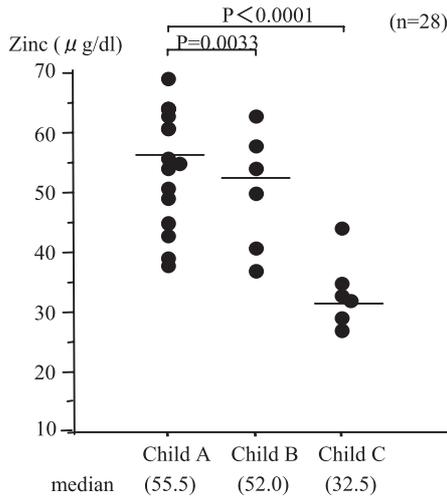


Fig. 2 LC 例における Child-Pugh 分類別に血清亜鉛濃度の比較

2. 血液生化学的検査所見と血清亜鉛濃度の関係

血清亜鉛濃度は、アルブミン濃度 ($r=0.681, P<0.0001$), RBC 数 ($r=0.614, P<0.0001$), Hb 濃度 ($r=0.512, P<0.0001$), 血小板数 ($r=0.608, P<0.0001$), PT 値 ($r=0.507, P<0.0001$), HPT 値 ($r=0.571, P<0.0001$) と有意な相関関係が認められた。AST 値および ALT 値とは、有意な相関関係は認められなかった (Table.1)。また血中アンモニア値と血清亜鉛濃度には有意差は見られなかった。さらに BTR 値と血清亜鉛濃度にも有意な相関関係は認められず、BCAA 濃度とも有意な相関関係は認められなかったが、血清チロシン濃度と血清亜鉛濃度は有意な相関関係が認められた (Fig.3)。血清鉄濃度ないし血清フェリチン濃度とも相関関係は認められなかった。血清亜鉛濃度と HCV genotype (1b ; $64.0\mu\text{g/dl}$, 2a ; $63.0\mu\text{g/dl}$, 2

Table 1 血液生化学検査値と血清亜鉛濃度との比較

Parameter	R	P
AST	-0.202	0.0215
ALT	0.013	0.8815
ALP	-0.293	0.0008
LAP	-0.017	0.8625
γ -GTP	0.203	0.0230
T.Bilirubin	-0.468	<0.0001
T.protein	0.276	0.0024
Albumin	0.681	<0.0001
WBC	0.245	0.0066
RBC	0.614	<0.0001
Hemoglobin	0.512	<0.0001
Platelet count	0.608	<0.0001
Prothrombin time	0.507	<0.0001
Hepaplastin test	0.571	<0.0001
α -fetoprotein	-0.377	<0.0001
Iron concentration	-0.057	0.5435
Ferritin concentration	-0.135	0.1351

Examined only in patients with CH or LC.

b ; $56.5\mu\text{g/dl}$, $P=0.19$) および HCV RNA 量 (100kiu/ml 以上 ; $63.0\mu\text{g/dl}$, 100kiu/ml 未満 ; $64.5\mu\text{g/dl}$, $P=0.08$) との関連性は認められなかった。肝内線維化マーカーとの関係では、血清亜鉛濃度と血清ヒアルロン酸濃度との間に有意な相関関係が認められた ($r=0.43, P<0.0001$)、血清プロコラーゲン III ペプチド (P-III-P ; $r=0.31, P=0.001$) ないし IV 型コラーゲン 7S 濃度 ($r=0.33, P=0.002$) と血清亜鉛濃度には関連性は見られるものの、有意な相関関係は認められなかった (Fig.4)。

3. 血清亜鉛濃度と臨床背景因子との関係

血清亜鉛濃度は、男性 ($59.0\mu\text{g/dl}$, 26-109) と女性 ($55.0\mu\text{g/dl}$, 26-97) 間では有意差は認められなかった ($P=0.08$)。一方 60 歳以上と未満の 2 群に分けて血清亜鉛濃

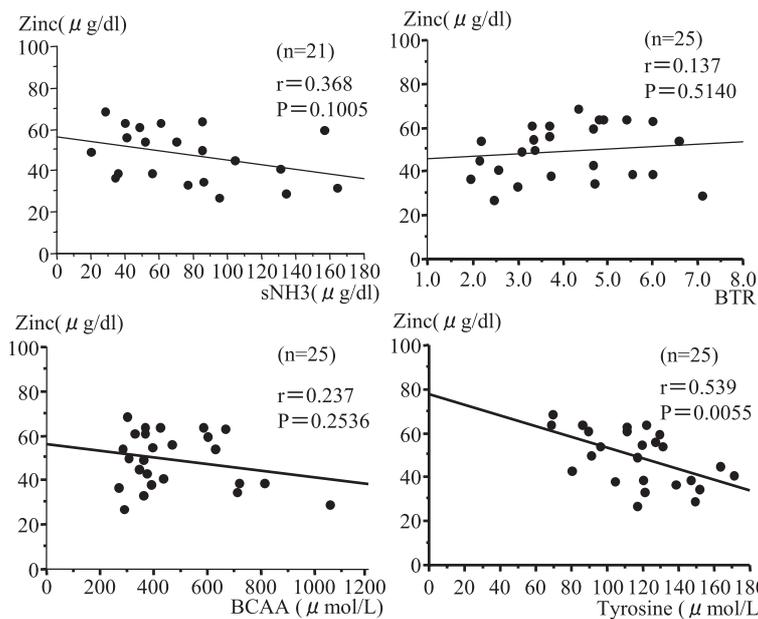


Fig. 3 アンモニア濃度および BTR 関連マーカーと血清亜鉛濃度との関係

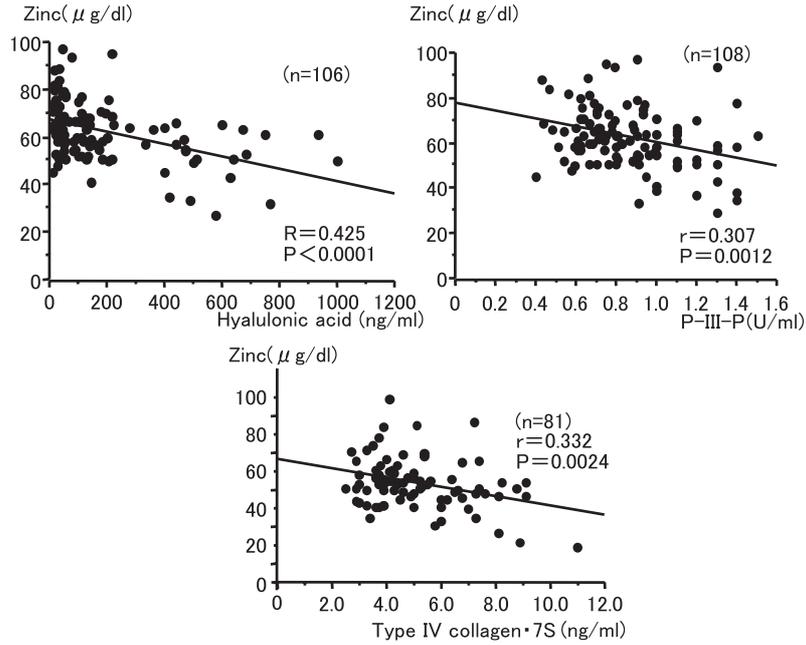


Fig. 4 肝線維化マーカーと血清亜鉛濃度との関係

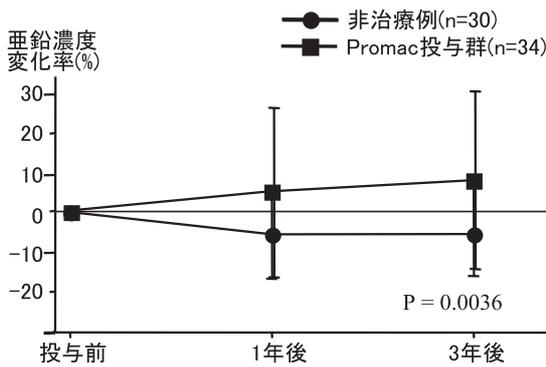


Fig. 5 Polaprezinc 投与例と非投与例の血中亜鉛濃度の推移

度を比較すると、有意に60歳以上の群(56.0μg/dl, 26-89)が未満の群(63.0μg/dl, 26-109)に比較して低値を呈した(P<0.0001)。

4. 亜鉛補充療法の効果

Promac 投与群の血中亜鉛濃度は、投与前値に比較して投与開始3年目では有意に上昇した。また Promac 投与群と非投与群の血中亜鉛濃度の比較では、Promac 投与群が非投与群に比較して投与開始1年目より有意な上昇が認められた(Fig.5)。AST 値ないし ALT 値の推移の比較では、Promac 投与群は非投与群に比較して有意な低下が認められた(Fig.6)。一方血小板数の比較では、Promac 投与群は非投与群に比較して減少率は少ない傾向が認められた。HCV RNA 量については、両群間で有意差は見られなかった。

IV ; 考 察

C 型慢性肝疾患における検討より、血清亜鉛濃度は病態の進展と共に低値を呈し、肝予備能を示唆する検査所見と有意な相関関係が認められた。この理由は、亜鉛は血液中ではその 1/3 を α2-macroglobulin と、残り 2/3 を

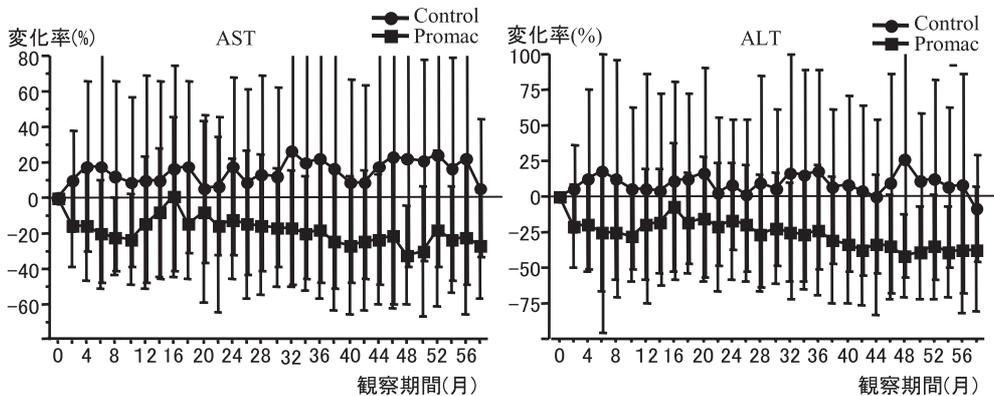


Fig. 6 Promac 投与群と非投与群のAST, ALT 値の経時的推移の比較

Alb と結合して存在している。したがって疾患の進展とともに血中 Alb 濃度が低下するために、亜鉛濃度も相対的に低下すること(9,10)、門脈—大循環系シャントに伴う尿中排泄量の増加によること(11)、小腸粘膜など腸管粘膜の変化に伴う吸収障害によること(12-14)、有効肝細胞数の減少に伴う肝内亜鉛含量の低下によること、などが推定される。実際に肝硬変における Child-Pugh 分類別に比較した血清亜鉛濃度は、liver damage が進展するほど低値を呈していた。また BTR と血清亜鉛濃度との関係については、一般に BTR が低下するとともに血清亜鉛濃度も低下し、有意な相関関係にあることが知られている。一方 BTR の関連マーカーである BCAA 濃度とも、有意な関連性は見られなかったが、チロシン濃度とは有意な相関関係が認められた。実際に臨床の場合においては、肝硬変に進展すると BCAA を多量に含有した特殊アミノ酸製剤の使用を開始することが多い。特に Child-Pugh 分類の C 群では、大多数例にこれらの BCAA 含有製剤を投与しているのが現状である。一方亜鉛は、グリシンやシステイン、ヒスチジンなどと結合することが知られているが、BCAA 製剤を含有した特殊アミノ酸製剤には、グリシンなどが比較的多く含まれている製剤がある。したがって肝病態の進展による血中アルブミンの減少とともに、これらの製剤の長期間の使用により亜鉛はグリシンやシステイン、ヒスチジンと結合し尿中への排泄が増加することより、血中の亜鉛濃度が低下していくことは容易に推定される。また利尿剤の投与も亜鉛の尿中への排出を促進していることが推定される。したがって、BCAA 製剤を含有した特殊アミノ酸製剤の長期間投与や大量投与は、BTR を上昇させるものの血中亜鉛濃度の低下を招いてしまう、というパラドックスが実際の臨床において存在する。亜鉛濃度の低下は、オルニチントランスカルバミラーゼの活性低下を励起し、その結果として尿素サイクルによるアンモニアの処理能を低下させ、BCAA 含有製剤を投与しても肝性脳症の改善が十分ではないという現象を励起してしまう。したがって臨床医は、特にこの点に注意を払い、肝硬変に対する BCAA 含有製剤の投与の際は、必ず血中亜鉛濃度のモニターをすべきであり、血中亜鉛濃度が低下している場合には、速やかに亜鉛補充療法を行うべきであると考えられる。一方慢性肝炎や肝硬変症例に亜鉛含有製剤を補充することにより、長期間の後には、血中 ALT 値や AST 値の改善が期待されることが示唆された。AST 値ないし ALT 値を低値に保つことは、慢性 C 型肝炎からの肝発癌抑制の重要なポイントであることが報告されている。現在難治性 C 型肝炎は、抗ウイルス療法にて約半数に HCV の駆除が可能となっているが、残りの半数や高齢者などの生命予後の改善を図るためには、亜鉛代謝状態の把握は重要であり、特に血中亜鉛濃度が低値を呈している非代償性肝硬変症などの症例には、血中亜鉛濃度のモニター

が必要であり、亜鉛濃度が低値の症例には積極的に亜鉛補充療法を施行すべきである。

結論として、血清亜鉛濃度は、C 型肝炎の進展に伴って有意に低下し、liver damage の程度をよく反映する。また LC 例ないし HCC 例では、血清亜鉛濃度は低値を呈することより、亜鉛製剤の補充が必須と考えられた。特に特殊アミノ酸製剤の使用例では、血清亜鉛濃度を必ずモニターし、低値例には亜鉛補充療法が必要である。

文 献

- 1) Dibley MJ. 最新栄養学、東京、健帛社、344-345, 2002.
- 2) Krebs NF. Overview of zinc absorption and excretion in the human gastrointestinal tract. *J Nutr.* 2000 ; 130(5S Suppl) : 1374S-7S.
- 3) Takagi H, Nagamine T, Abe T, et al. Zinc supplementation enhances the response to interferon therapy in patients with chronic hepatitis C. *J Viral Hepat.* 2001 ; 8 : 367-71.
- 4) Ebara M, Fukuda H, Hatano R, et al. Metal contents in the liver of patients with chronic liver disease caused by hepatitis C virus. Reference to hepatocellular carcinoma. *Oncology.* 2003 ; 65 : 323-30.
- 5) Riggio O, Merli M, Capocaccia L. Zinc supplementation reduce blood ammonia and increases liver ornithin transcarbamirase activity in experimental cirrhosis. *Hepatology* 1992 ; 16 : 785-789.
- 6) Moriyama M, Matsumura H, Fukushima A, Ohkido K, Arakawa Y, Nirei K, Yamagami H, Kaneko M, Tanaka N, Arakawa Y : Clinical significance of evaluation of serum zinc concentrations in C-viral chronic liver disease. *Digestive Disease and Science* : 2006, inpress.
- 7) Yoshida Y, Higashi T, Nouso K, Nakatsukasa H, Nakamura SI, Watanabe A, Tsuji T. Effects of zinc deficiency/zinc supplementation on ammonia metabolism in patients with decompensated liver cirrhosis. *Acta Med Okayama.* 2001 ; 55 : 349-55.
- 8) Marchesini G, Fabbri A, Bianchi G, Brizi M, Zoli M. Zinc supplementation and amino acid-nitrogen metabolism in patients with advanced cirrhosis. *Hepatology.* 1996 ; 23 : 1084-92.
- 9) Boyett JD, Sullivan JF. Distribution of protein-bound zinc in normal and cirrhotic serum. *Metabolism.* 1970 ; 19(2) : 148-57.
- 10) Boyett JD, Sullivan JF. Zinc and collagen content of cirrhotic liver. *Am J Dig Dis.* 1970 ; 15(9) : 797-802.
- 11) Scholmerich J, Becher MS, Kottgen E, et al. The in-

- fluence of portosystemic shunting on zinc and vitamin A metabolism in liver cirrhosis. *Hepatogastroenterology*. 1983 ; 30(4) : 143-7.
- 12) Wakiyama K, Arakawa Y, Suzuki T, et al. A pathophysiological significance of trace metals in rats with experimental cirrhosis. *Acta Pathologica Hepatica* 1986 ; 140 : 1182-1183.
- 13) Evans GW, Winter TW. Zinc transport by transferrin in rat portal blood plasma. *Biochem Biophys Res Commun* 1975 ; 66(4) : 1218-24.
- 14) Evans GW. Transferrin function in zinc absorption and transport. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1976 ; 151(4) : 775-8.