

総説

REVIEW ARTICLES

C型慢性肝疾患と微量元素
—鉄および亜鉛代謝と臨床病態の関係—

森山光彦、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

Trace Elements and C-viral Chronic Liver Disease

Mitsuhiko Moriyama, Naohide Tanaka and Yasuyuki Arakawa

Division of Gastroenterology, Department of Medicine, Nihon University School of Medicine

Abstract

慢性C型肝疾患の病態や予後に、微量元素がどのような影響を与えているかについてprospectiveに検索した。対象は、C型慢性肝炎(CH)87例、肝硬変(LC)15例およびasymptomatic hepatitis C virus (HCV) carrier5例である。さらに原発性肝細胞癌(HCC)と診断された121例である。これらの対象例について、外来受診時に血中亜鉛濃度、血中フェリチン濃度を測定した。血清フェリチン濃度は、HCC群およびLC群が有意にCH群に比較して高値を呈した。また血清フェリチン値は男女ともに血清AST値と有意な相関関係を認めた。またALT値が80IU/L以上の例は、80IU/L未満の例に比較して血清フェリチン濃度は有意に高値を呈した。経過中に血清フェリチン濃度が低下した群は、上昇ないしは不変群に比較してAST値ないしALT値共に明らかに低下した。一方血清フェリチン濃度が上昇ないし不変群では、AST値ないしALT値は上昇した。血清亜鉛濃度は、HCC群およびLC群が有意にCH群に比較して低値であった。血清亜鉛濃度は、アルブミン濃度および血小板数と有意な相関関係が認められた。血清亜鉛濃度が低下ないしは不変群は上昇群に比較して、AST値ないしALT値共に明らかに上昇した。一方血清亜鉛濃度が低下ないし不変群はAST値ないしALT値は明らかに低下した。C型慢性肝炎では、これらの微量元素の補充ないし減量を計る治療法により、その長期予後の改善が可能であることが示唆された。

Key words : Zinc concentration, Iron concentration, Ferritin concentration, chronic hepatitis C, liver cirrhosis, hepatocellular carcinoma

はじめに

近年、鉄および亜鉛代謝状態がウイルス性慢性肝疾患の病態に影響を与えていることが報告されている⁽¹⁻⁷⁾。まず亜鉛は、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。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。一方鉄は、亜鉛同様に必須微量元素のひとつである⁽⁸⁻¹⁰⁾。鉄代謝異常は、亜鉛とは異なり鉄過剰状態が励起されれば、肝細胞内に鉄が蓄積され様々な原因にて最終的には肝細胞障害を励起し、肝疾患の進展や発癌に関与する。この代表的な原因として、酸化ストレス状態を励起することなどが挙げられる⁽¹¹⁻¹³⁾。我々は、慢性C型肝疾患の病態や予後にこれらの微量元素が、どのような影響を与えているかについて、以前より血清学的および肝組織学的に検討を加えている。今回これまでに我々が得られた検索結果について報告する。

連絡先：173-8610, 東京都板橋区大谷口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, Fax; 03-3956-8496
Mail; moriyama@med.nihon-u.ac.jp

論文受理日：平成17年3月14日

対象と方法

対象は、2002年5月より2004年5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、HCV RNA陽性の無症候性キャリアー5例、C型慢性肝炎(CH) 87例ないし肝硬変(LC) 15例である。これらの対象例は、アルコール多飲者、自己免疫性肝疾患、HBs抗原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、原発性肝細胞癌(HCC)と診断された121例である。これらの対象例について、外来受診時に血中亜鉛濃度、血中鉄濃度およびフェリチン濃度を測定した。凍結保存検体からの測定は原則として行っていない。またHCC例については、初回の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。まず血清亜鉛濃度ないし血清フェリチン濃度と血液生化学的検査所見、HCV RNA量ないしHCV genotypeとの関係について検討した。さらに血清フェリチン濃度および血清亜鉛濃度とASTないしALT値との関連性についてprospectiveに検討した。また血清フェリチン値と肝の鉄染色の程度を測定し、肝機能検査値および肝組織所見との関係を検討した。血清亜鉛濃度の測定には原子吸光分析法を用いた。また血清鉄濃度はNitroso-PSAP法にて、血清フェリチン濃度はCLIA法にて測定した。

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。

結果

1. 血清フェリチン濃度と血液生化学検査値との関係

血清フェリチン濃度の中央値は、CH群は106.6ng/ml (50-109)、LC群は73.2ng/ml (29-91)、HCCは159.9ng/ml (26-89)がLC合併群、58ng/ml (35-80)がLC非合併群であった (Fig.1)。LC合併HCC群ないし非LC合併HCC群の血清フェリチン濃度は、有意にCH群の血清亜鉛濃度に比較して高値を呈した。またLC群の血清フェリチン濃度も、有意にCH群に比較して高値であった。血液生化学的検査所見との関連では、血清フェリチン値は男女ともに血清AST値と有意な相関関係 (Fig.2) を認めた。また血清フェリチン値とALT値も、男女ともに有意な相関関係が認められた (Fig.3)。しかしながら、ALP値、 γ -GTP値、LAP値、総蛋白量、アルブミン値、血小板数、プロトロンビン時間、ヘパプラスチンテスト値および血清亜鉛濃度においては、相関関係は認められなかった。また血清フェリチン濃度と血清鉄濃度には有意な相関関係 ($r=0.454$, $P<0.0001$) を認めた。HCV RNA高値例

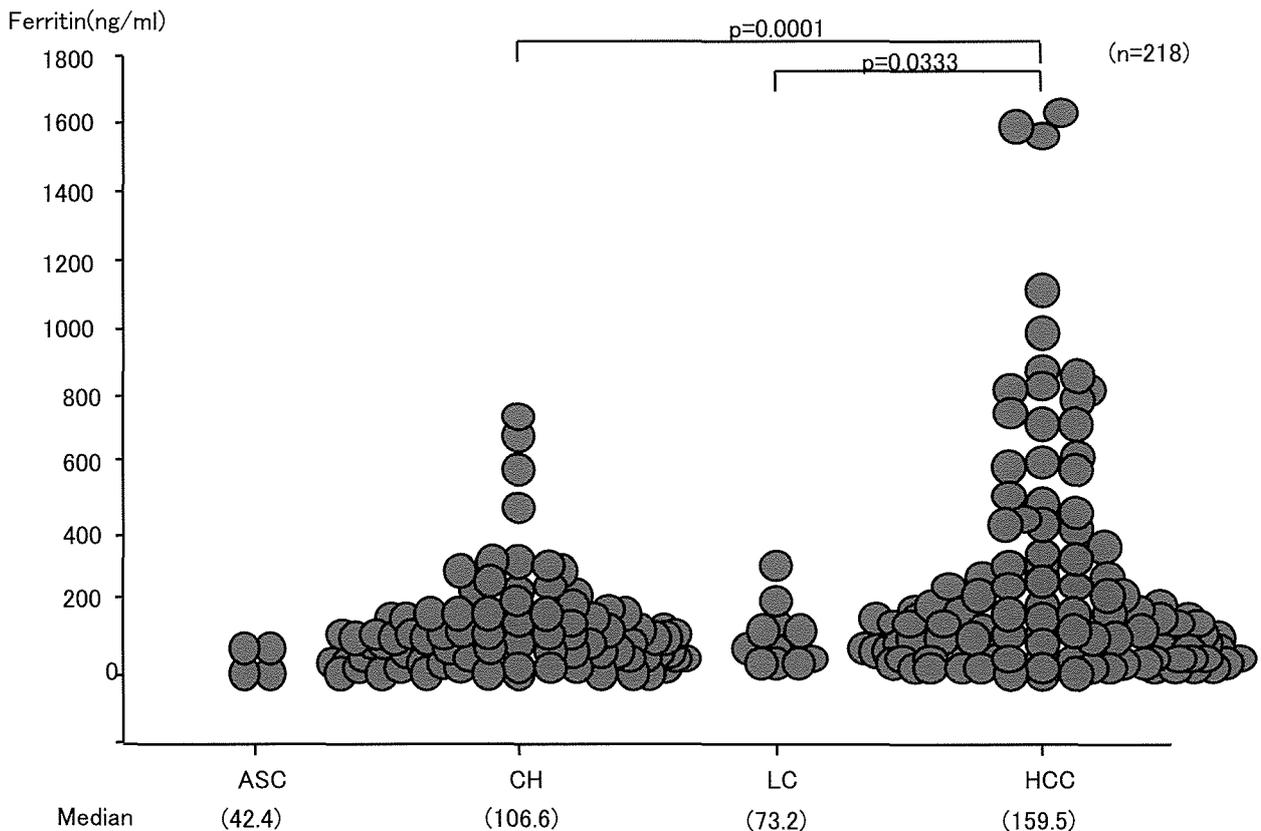


Fig.1 Serum ferritin concentrations in patients with C-viral chronic liver diseases. In patients with median serum ferritin concentrations were 106.6ng/ml (50-109) in the CH group, 73.2ng/ml (29-91) in the LC group, 159.9ng/ml (26-189) in the HCC with LC group and in the HCC without LC 158ng/ml (35-180) group.

(100kIU/ml以上)ないしHCV RNA低値例(100kIU/ml未満)、およびHCV genotype別の血清フェリチン濃度には有意差は認められなかった。臨床背景因子との関係では、男性の平均値(123.9ng/ml)が女性(62.4ng/ml)に比較して有意に高値を呈した($P < 0.0001$)。またALT値が80IU/L以上の例(181.3ng/ml)は未満の例(70.8ng/ml)に比較して血清フェリチン濃度は有意に高値を呈した($P=0.0126$)。次に血清フェリチン値と肝組織の鉄染色の程度との関係を性別に検討すると、男性では強い相関関係($r=0.612, P=0.001$)を認め、女性でも有意な相関関係($r=0.415, p=0.028$)を認めた。また血清フェリチン値および鉄染色の程度と肝組織所見との検討では、血清フェリチン値は壊死炎症反応(activity)が高いほど高値を呈した。またF stageとの関係では、血清フェリチン値はF stageの進

展と共に高値を呈した。血清フェリチン値の高値例は、低値例に比較してALT値は高値(80IU/L以上)にて推移する傾向が見られた。IFN治療期間内では、ALT値の低下と共にフェリチン値も低下する傾向が見られた。また血清フェリチン濃度が低下した群と上昇ないしは不変群の2群に分類し、AST値およびALT値の推移を2群間で比較すると、低下群ではAST値ないしALT値共に明らかに低下した。一方上昇ないし不変群では、AST値ないしALT値は上昇した(Fig.4)。

Fig.5に、外来にて瀉血の導入により、血清フェリチン値の低下と共に血清AST値およびALT値の低下を来したC型慢性肝炎の1例を提示する。

3. 血清亜鉛濃度と血液生化学検査値との関係
血清亜鉛濃度の中央値は、CH群は65.0 $\mu\text{g/ml}$ (50-

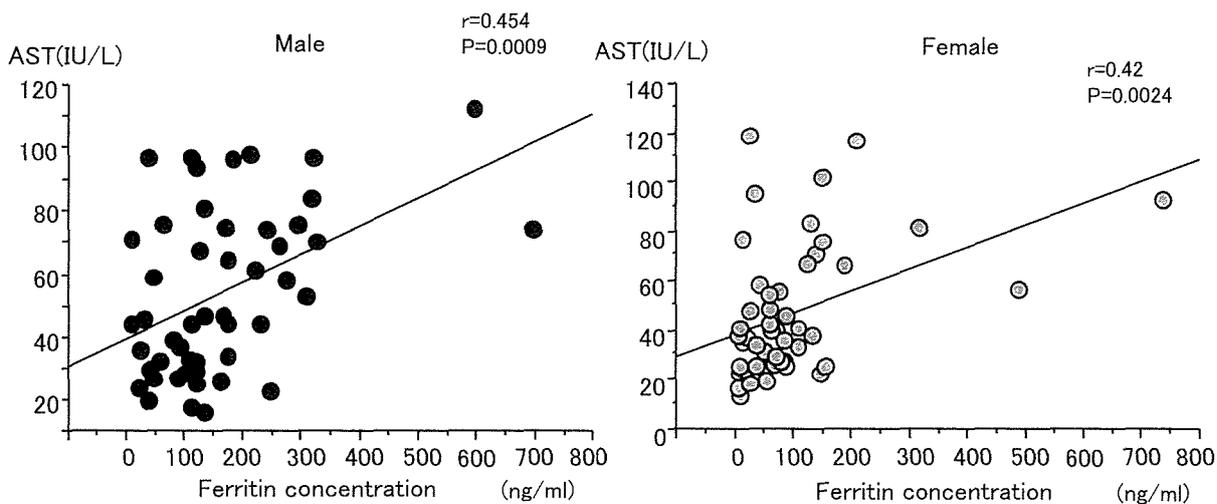


Fig.2 A significant correlation was observed between the ferritin concentrations and the AST levels in both male or female patients with C-viral CH or LC.

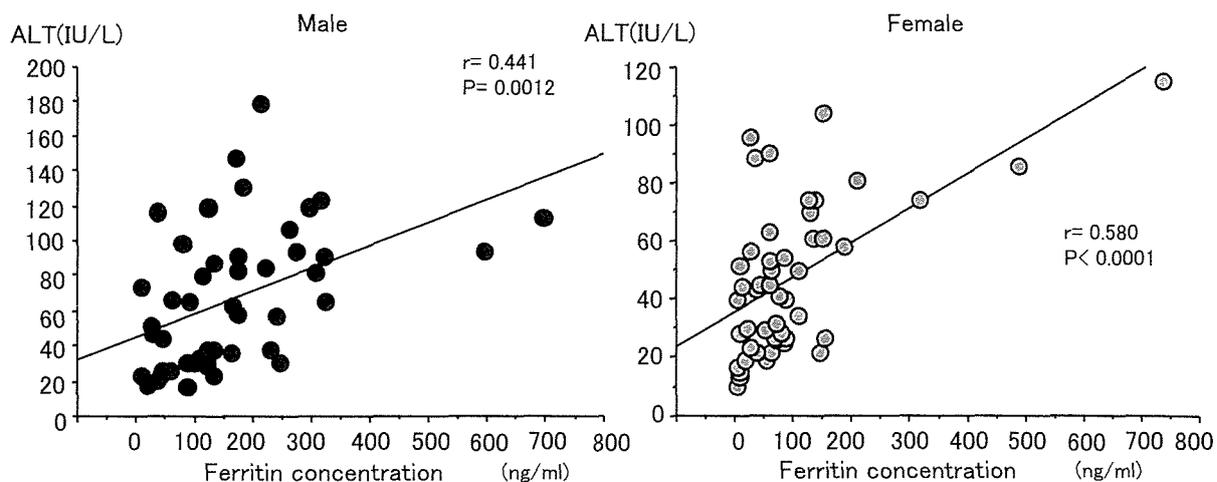


Fig.3 A significant correlation was observed between the Ferritin concentrations and the ALT levels in both male or female patients with C-viral CH or LC.

109)、LC群は53.0 $\mu\text{g/ml}$ (29-91)、HCCは50 $\mu\text{g/ml}$ (26-89) がLC合併群、58 $\mu\text{g/ml}$ (35-80) がLC非合併群であった (Fig.6)。LC合併HCC群ないし非LC合併HCC群の血清亜鉛濃度は、有意にCH群の血清亜鉛濃度に比較して低値であった。またLC群の血清亜鉛濃度も、有意にCH群の血清亜鉛濃度に比較して低値であった。

血液生化学的検査所見との関係では、血清亜鉛濃度は、アルブミン濃度 ($r=0.54, P<0.0001$) と血小板数 ($r=0.455, P<0.0001$) と有意な相関関係が認められた (Fig.7)。またプロトロンビン時間 ($r=0.355, P=0.0001$)、ヘパラスチンテスト値 ($r=0.343, P=0.0003$) と血清亜鉛濃度には、弱い相関関係が認められた。血清亜鉛濃度が低値である例は、AST値およびALT値が高値を

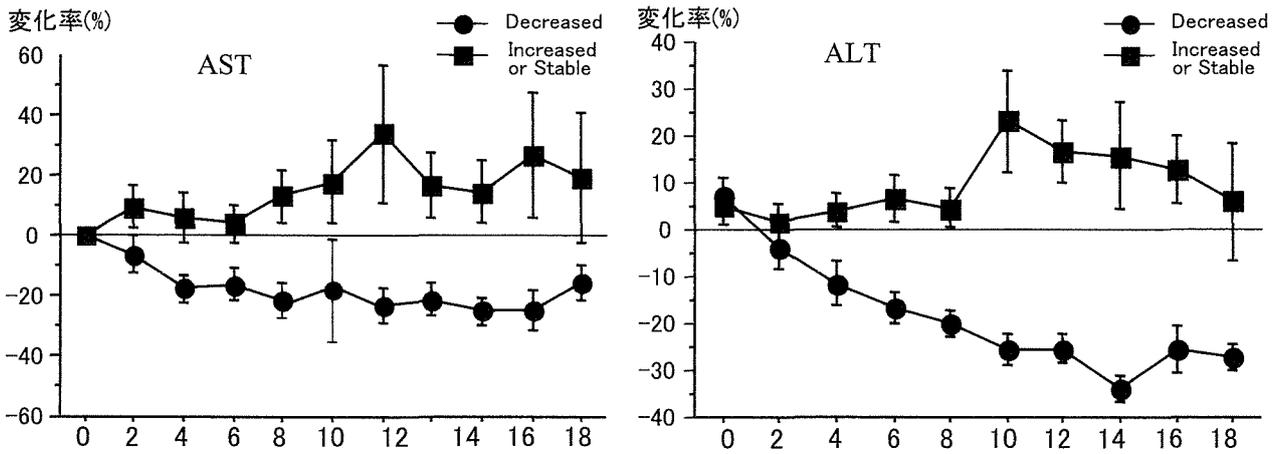


Fig.4 When the changes of AST or ALT levels compared between decreased or stable and increased serum ferritin concentration groups, the decreased or stable group became clearly decreased of AST or ALT levels.

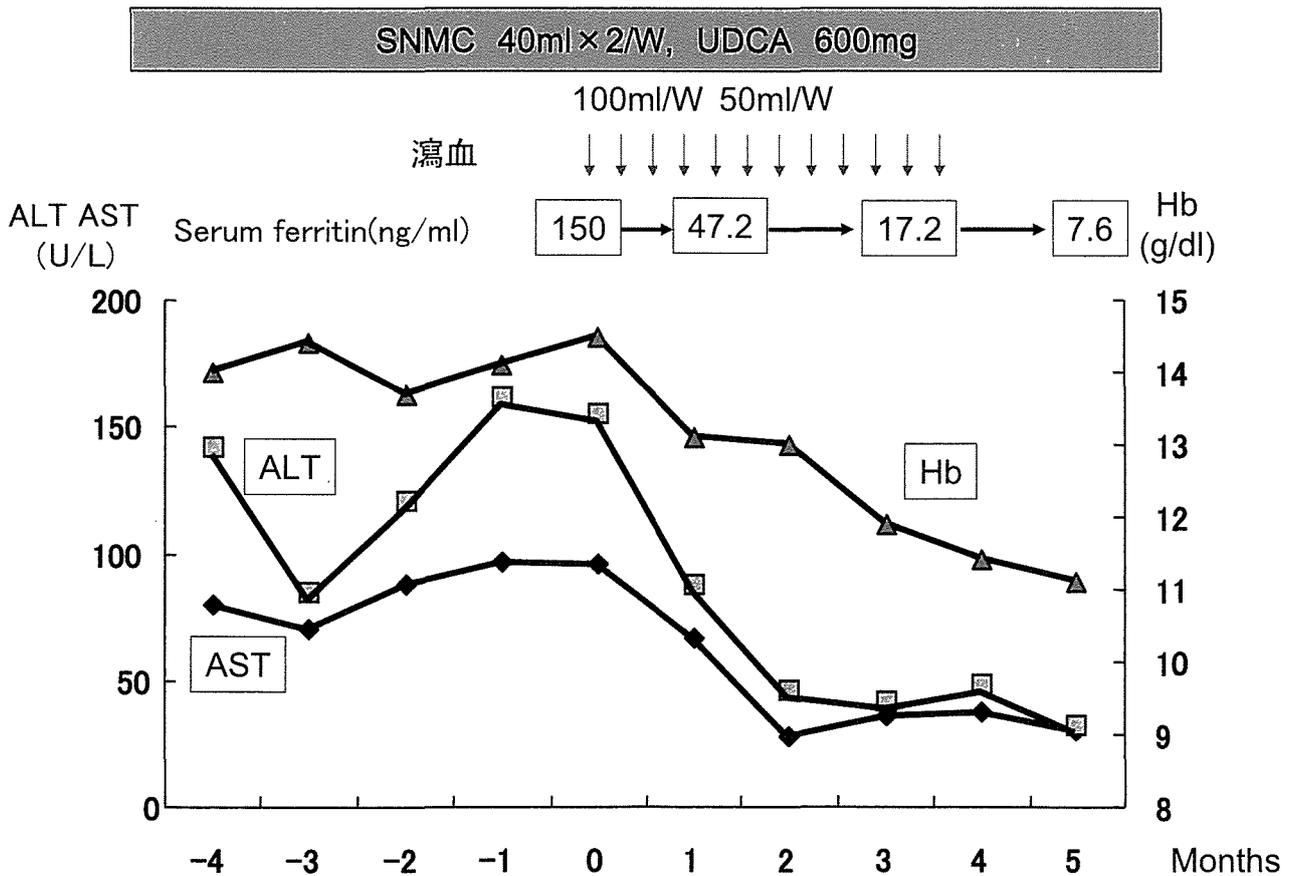


Fig.5 We show a clinical profile in patient with C-viral chronic hepatitis whose AST or ALT levels became decline according to decline of the ferritin concentration by phlebotomy.

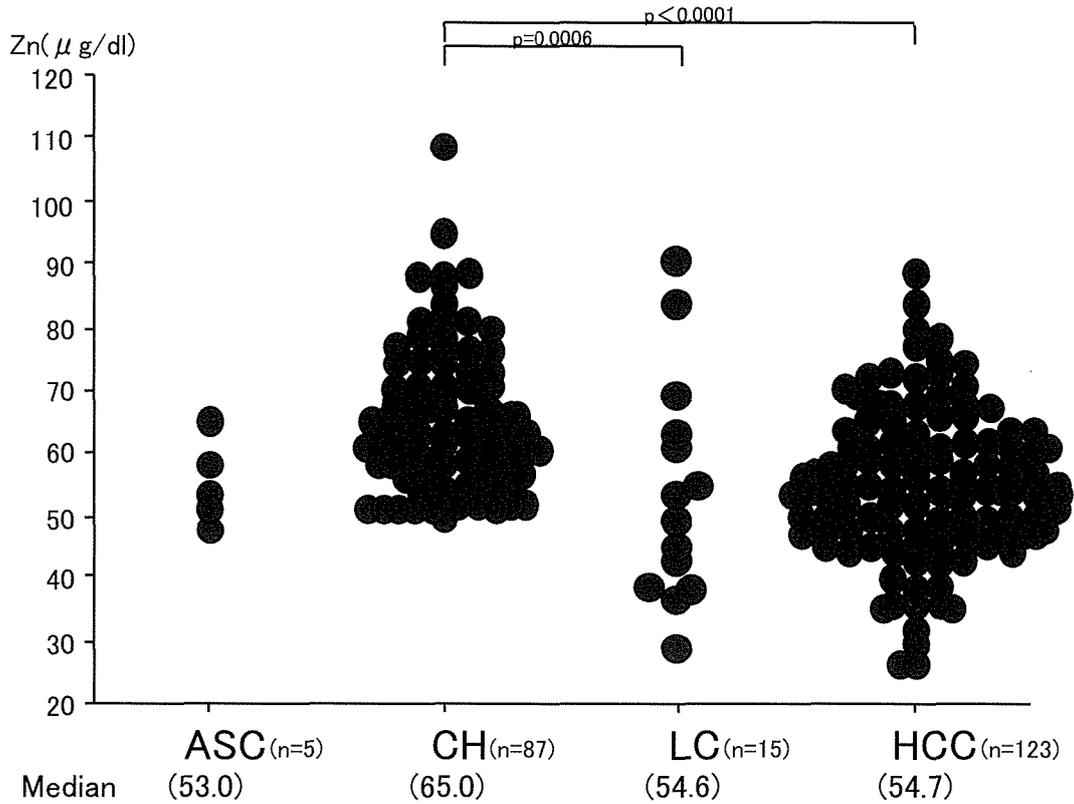


Fig.6 Serum ferritin concentrations in patients with C-viral chronic liver diseases. In patients with median serum zinc concentrations were 65.0 μ g/ml (50-109) in the CH group, 53.0 μ g/ml (29-91) in the LC group, 50 μ g/ml (26-89) in the HCC with LC group and in the HCC without LC 58 μ g/ml (35-80) group.

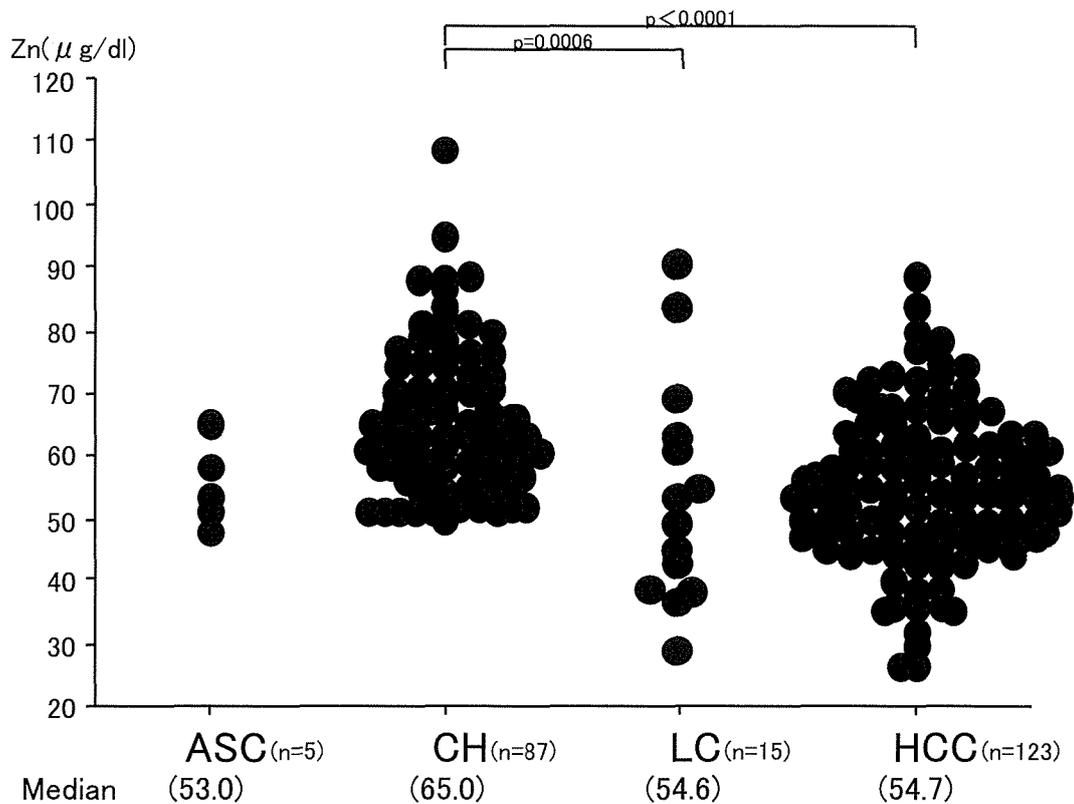


Fig.7 A significant correlation was observed between the Zinc concentrations and the platelet counts ($r=0.455$, $P=0.<0.0001$) or Albumine concentration ($r=0.557$, $P=0.<0.0001$) in patients with C-viral CH or LC.

呈する傾向が認められた。この他の検査値との関係では、ALP値 ($r=0.244$)、 γ -GTP値 ($r=0.171$)、LAP値 ($r=0.091$) および総蛋白量 ($r=0.236$) においては相関関係は認められなかった。また血清鉄濃度 ($r=0.054$) ないし血清フェリチン濃度 ($r=0.098$) 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; $64.0 \mu\text{g/ml}$, 2a; $63.0 \mu\text{g/ml}$, 2b; $56.5 \mu\text{g/ml}$) およびHCV RNA量 (100kiu/ml 以上; $63.0 \mu\text{g/ml}$, 100kiu/ml 未満; $64.5 \mu\text{g/ml}$) との関連性は認められなかった。臨床背景因子との関係では、男性の中央値 ($65.0 \mu\text{g/ml}$) が女性 ($60.0 \mu\text{g/ml}$) に比較して有意に高値を呈していた ($P=0.0213$)。次に血清亜鉛濃度が低下ないしは不変群と上昇群の2群に分類し、AST値およびALT値の推移を2群間で比較すると、上昇群ではAST値ないしALT値共に明らかに低下した。一方低下ないし不変群では、AST値ないしALT値はともに上昇した (Fig.8)。

まとめ

金属蛋白や金属酵素の合成と反応の場が主に肝臓であることや、慢性肝疾患の本態である肝線維増生、特にコラーゲンの生合成に一部の微量元素がcofactorとして作用することより、微量元素代謝と慢性肝疾患の病態とは密接な関連性を有する。我々は鉄ないし亜鉛代謝に関して血中濃度の測定を行い、臨床背景因子との関連性についての検討を行い以下のごとく結論を得た。血清フェリチン値は肝の鉄染色の程度を反映し、さらに血清フェリチン値および鉄染色の程度は肝組織のactivityおよびF stageを反映することが示唆された。したがって血清フェリチン濃度は、肝の鉄含有量を反映していることが示唆された。また血清フェリチン値

はALT値とよく関連し、血清フェリチン値が持続的に高値を呈する例は、ALT値も持続的に高値にて推移する傾向が認められた。逆に血清亜鉛濃度が持続的に高値である例は、ALT値が持続的に低値にて推移する傾向が認められた。したがって、C型慢性肝炎では血清亜鉛濃度を増加させるような治療法にて、あるいは血清フェリチン濃度を低下させるような治療法にて、AST値ないしはALT値を低下させることが可能であることが示唆された。またHCC例では、血清フェリチン値が慢性肝炎に比較して高値を呈することより、C型慢性肝炎や肝硬変では、鉄代謝や亜鉛代謝などの微量元素が個々の疾患の長期予後に影響を与えていることが示唆された。実際には、鉄過剰状態は、肝における酸化ストレスを助起し、肝細胞核のDNAに障害を与えることなどにより、HCC発生の高癌化状態へ導くことが推測される。また血清亜鉛濃度は、鉄濃度とは逆に肝疾患の進展と共に低値を呈した。亜鉛は血中では多くはアルブミンと結合して存在しており、肝予備能の低下によるアルブミン濃度の低下と共に血清亜鉛濃度も低下すること、このような病態では芳香族アミノ酸の一部と結合して血中に存在することなどより、血清亜鉛濃度は肝病態を現していると言っても過言ではない。この亜鉛欠乏状態は、亜鉛濃度にその活性が依存している金属酵素に影響を与えることが知られている。とくに肝不全状態のアムモニア代謝経路などに影響を与えることが知られている。このように鉄ないし亜鉛代謝は、C型慢性肝炎の個々の症例の肝病態に影響を与えており、これらの微量元素の補充ないし減量を計る治療法の選択は、C型慢性肝炎患者の長期予後を改善するためには絶対に必要であることに臨床医は留意すべきである。

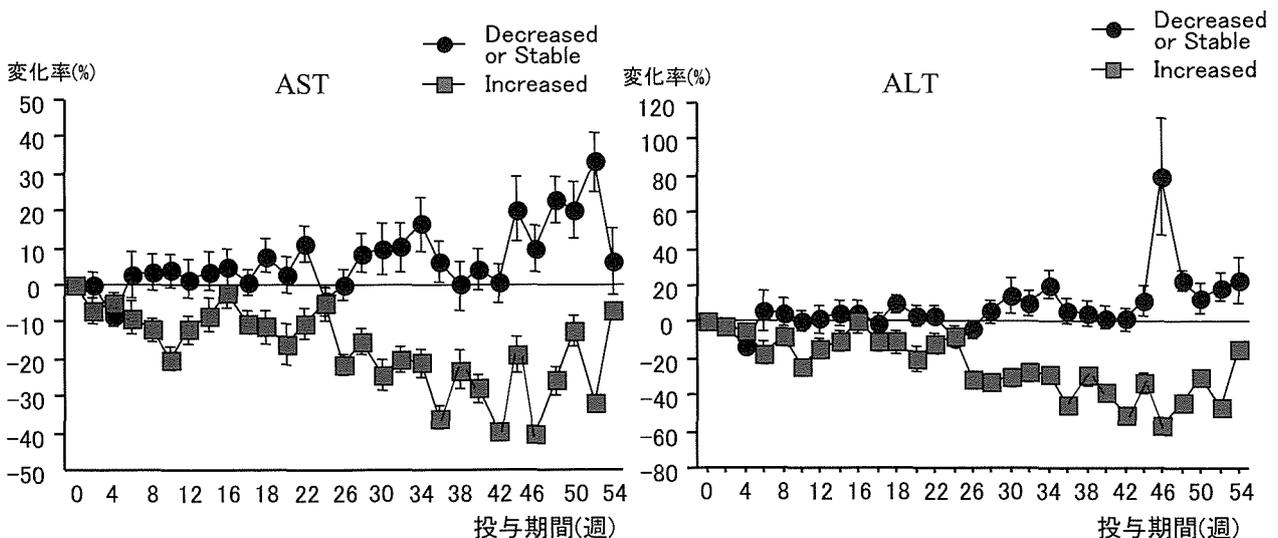


Fig.8 When the changes of AST or ALT levels compared between decreased or stable and increased serum zinc concentration groups, the increased zinc concentration group became clearly decreased of AST or ALT levels.

文 献

- 1) 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.
- 2) 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.
- 3) 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.
- 4) 片山和宏、大岡優子、吉川 澄、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* 2001; 42: 120-125.
- 5) 荒川泰行、鈴木孝知、鈴木慶子、他. 慢性肝疾患における血清金属代謝異常の病態生理学的意義. *Biomed Res Trace Elements* 1991; 2 : 1-10.
- 6) Yano M, Hayashi H, Yoshioka K, et al. A significant reduction in serum alanine aminotransferase levels after 3-month iron reduction therapy for chronic hepatitis C: a multicenter, prospective, randomized, controlled trial in Japan. *J Gastroenterol* 2004; 39: 570-574.
- 7) Rulyak SJ, Eng SC, Patel K, et al. Relationships between Hepatic Iron Content and Virologic Response in Chronic Hepatitis C Patients Treated with Interferon and Ribavirin. *Am J Gastroenterol.* 2005; 100: 332-337.
- 8) Stempniak M, Hostomska Z, Nodas BR, Hostomsky Z. The NS3 proteinase domain of hepatitis C virus is a zinc-containing enzyme. *J Virol.* 1997; 71: 2881-6.
- 9) Love RA, Parge HE, Wickersham JA, et al. The crystal structure of hepatitis C virus NS3 proteinase reveals a trypsin-like fold and a structural zinc binding site. *Cell.* 1996 18; 87: 331-42.
- 10) Tellinghuisen TL, Marcotrigiano J, Gorbalenya AE, Rice CM. The NS5A protein of hepatitis C virus is a zinc metalloprotein. *J Biol Chem.* 2004 19; 279: 48576-87.
- 11) Kato J, Kobune M, Nakamura T, et al. Normalization of elevated hepatic 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine levels in chronic hepatitis C patients by phlebotomy and low iron diet. *Cancer Res.* 2001; 61: 8697-702.
- 12) Fillebeen C, Rivas-Estilla AM, Bisailon M, et al. Iron inactivates the RNA polymerase NS5B and suppresses subgenomic replication of hepatitis C virus. *J Biol Chem.* 2005; 6; [Epub ahead of print]
- 13) Silva IS, Perez RM, Oliveira PV, et al. Iron overload in patients with chronic hepatitis C virus infection: Clinical and histological study. *J Gastroenterol Hepatol.* 2005; 20: 243-8.