

C型肝炎治療における亜鉛の意義

高木 均^{*†} 長沼 篤 星野 崇 小柏 剛
 小板橋絵理 上原 早苗 宮前直美 工藤 智洋

IRYO Vol. 68 No. 3 (103-108) 2014

要旨

C型肝炎に対するインターフェロン治療が導入され20年余りが経過し、当初低かった有効率は薬剤の改良（ペグ化）、併用薬（リバビリン、テラプレビル、シメプレビル）の追加などにより、ウイルス消失率は8割にせまるようになってきた。一方で以前より肝疾患の進行にともない微量元素、中でも亜鉛が低下しやすいことが指摘されてきた。われわれは、培養細胞レベルで、亜鉛がHCV産生細胞（HCVレプリコン）におけるHCVRNAの低下作用を有することを示し、in vivoで、C型肝炎のインターフェロン治療に亜鉛を併用することによりインターフェロン単独より奏効率が高まることを報告した。その後リバビリンの併用などによる効果の改善にともない、さらなる亜鉛の上乗せ効果は乏しいことも判明したが、亜鉛の併用で副作用が軽減され、またテラプレビルの併用では亜鉛低値例で皮膚などの重篤な副作用発症症例がみられたことも報告した。C型肝炎も新薬の登場で新たな展開を迎えるが、今後安価で副作用の少ない亜鉛製剤のC型肝炎ウイルス排除における補助的役割の解明が望まれる。

キーワード C型肝炎, 亜鉛, インターフェロン

はじめに

わが国においてC型肝炎に対するインターフェロン治療が導入後されてから20年余りが経過し、剤型の改善（ポリエチレングリコール化、ペグ化）、リバビリンなどの抗ウイルス薬の併用により、そのウイルス消失率（sustained viral response：SVR）は確実に向上してきた（図1）。現時点で最強のレジメンとしてI型、高ウイルスの難治性C型肝炎

に保険適応となっているペグインターフェロン+リバビリン+テラプレビルの3剤併用療法のSVRは8割ともそれ以上とも報告され¹⁾²⁾、C型肝炎撲滅もいよいよ間近いと目されている。しかし、この3剤併用療法では、2剤（ペグインターフェロン+リバビリン）でみられる全身倦怠感、発熱、食欲低下、うつ病、汎血球減少、などの副作用に加え、高頻度の薬疹、腎機能障害、高尿酸血症、等の副作用が増加することが報告されている¹⁾⁴⁾。一方でインター

国立病院機構高崎総合医療センター 消化器科 †医師

別刷請求先：高木 均 国立病院機構高崎総合医療センター 消化器科 〒370-0829 高崎市高松町36

e-mail：htakagi@takasaki-hosp.jp

（平成25年8月28日受付，平成25年12月13日受理）

The Significance of Zinc on Hepatitis Treatment

Hitoshi Takagi*, Atsushi Naganuma, Takashi Hoshino, Tsuyoshi Ogashiwa, Eri Koitabashi, Sanae Uehara, Naomi Miyamae and Tomohiro Kudo, NHO Takasaki General Medical Center

*：corresponding author

（Received Aug. 28, 2013, Accepted Dec. 13, 2013）

Key Words：hepatitis C, zinc, interferon

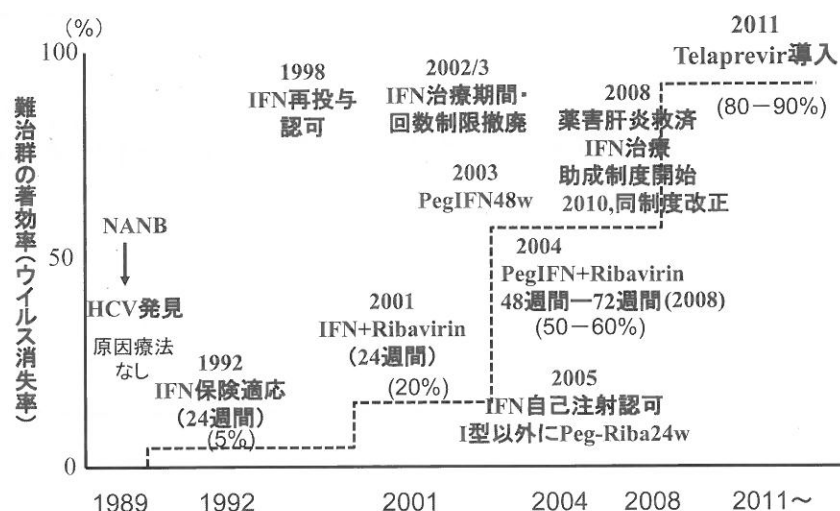


図1 日本におけるC型肝炎に対するインターフェロン治療導入後のウイルス消失率の年代別推移

フェロンを併用しない、経口の直接作用型抗ウイルス薬、DAA (Direct Acting Antiviral Agents) の登場が目前となり、C型肝炎患者にとってようやく苦痛の少ないウイルス除去が可能な時代が到来しつつある⁵⁾。われわれは、C型肝炎に対するインターフェロン治療導入後、微量元素の亜鉛が治療効果に関係することを報告してきた⁶⁾⁻¹⁰⁾。本稿では、C型肝炎治療における亜鉛の関与について、治療を中心に概説する。

肝疾患における亜鉛

肝疾患の進行にともない、微量元素の代謝が障害されることは以前より報告されており、一般的に肝機能の低下にともない、血中鉄、銅は上昇し、亜鉛、セレン、リン、カルシウム、マグネシウムは低下する¹¹⁾。なかでも亜鉛は多くの酵素の構成成分となっており、中等度以上の亜鉛欠乏は、各種遺伝子発現、タンパク合成、免疫能、骨形成、生殖器の発達、妊娠継続、味覚、食欲などを障害するとされる¹²⁾⁻¹⁵⁾。肝硬変、肝がんの主病因であるC型肝炎も、進行にともない亜鉛濃度が低下することは報告されている¹⁰⁾¹⁴⁾⁻¹⁶⁾。亜鉛低下の原因としては肝障害に併存する消化管障害による吸収障害などが想定されているが、明確にはなっていない。インターフェロンなどの治療によっても血中亜鉛濃度は低下する⁶⁾¹⁷⁾。

C型肝炎ウイルス (Hepatitis C virus : HCV) 増殖に対する亜鉛の役割

1. 細胞実験

HCVの培養システムであるHCV replicon¹⁸⁾⁻²⁰⁾が確立されて以降、抗HCV作用の検証が飛躍的に向上した。われわれは、Ikedaらの作成したHCV replicon¹⁹⁾を用いて、in vitroで亜鉛が硫酸亜鉛、塩酸亜鉛のいずれもがHCV repliconにおいてHCVRNA量を低下させることを報告した²¹⁾ (図2)。さらに亜鉛はHCV合成酵素と考えられているNS3、NS5B領域のコードする非構造タンパクに対しても抑制作用を有しており²¹⁾、亜鉛のHCV増殖抑制の機序の一端が示された。しかしHCVのNS3、NS5Aから読み取られる非構造タンパクに亜鉛が含まれていることから²²⁾²³⁾、合目的的には亜鉛はHCV増殖には必要であり、生体内の亜鉛の増減にHCVが直接的に作用しているとは考えにくく、血中亜鉛の低下は肝障害の結果であると解されている。

2. 生体内

a) 抗ウイルス効果

生体内で、血中亜鉛濃度とHCVRNAは相関がなく、亜鉛単独ではウイルス低下作用は乏しいため、われわれはIFN単独療法の時代から、インターフェロンと併用で亜鉛製剤を用いることによる効果をみてきた。当初インターフェロンと併用投与する亜鉛製剤として、硫酸亜鉛とポラプレジンを比較したところ、コントロール群と比較してもポラプレジ

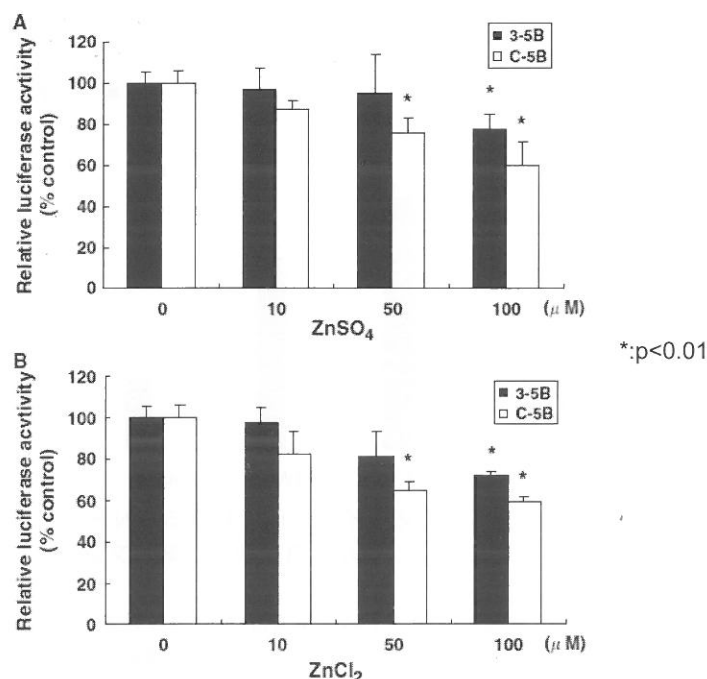


図2 亜鉛製剤によるHCVレプリコン(3-5B, C-5B)におけるウイルス産生抑制(文献21より引用)
硫酸亜鉛(ZnSO₄, A), 塩酸亜鉛(ZnCl₂, B), いずれの亜鉛製剤の添加によっても生体内で生理的な亜鉛濃度(50-100 μM)で2種類のHCV replicon(3-5B, C-5B)において有意にHCV産生を抑制した(*p<0.01).

ンクの方が、血中亜鉛濃度が高くなり易く、インターフェロンとの併用効果も高かった⁶⁾。さらに1b型高ウイルスのC型慢性肝炎に対してインターフェロン単独と、インターフェロンにボラプレジンクを併用するランダム化比較試験(Randomized Controlled Trial: RCT)を施行したところ、有意にボラプレジンク群で効果(ウイルス消失率)が高かった(図3)⁷⁾。その後、リバビリンの登場によりウイルス消失率はさらに高まり、われわれは、インターフェロン+リバビリン併用治療にさらに亜鉛製剤の有無で比較したところ、4週までのウイルス消失率(rapid virological response rate)は亜鉛併用群で高値の傾向であったが、最終的なウイルス消失率では差がなかった(図4)⁸⁾。この時点でC型肝炎治療において補助的な亜鉛の併用が、抗ウイルス薬の多剤併用にさらなる上乗せ効果になることは難しいものと判断し、以後積極的に亜鉛製剤の併用を推奨してこなかった。HCV genotype 2a/2b型の、いわゆるインターフェロン治療感受性のC型肝炎に対しConsensusインターフェロン+/-亜鉛製剤によ

るRCTを施行したが、亜鉛併用のあるなしにかかわらずウイルス消失率に差はみられなかった⁹⁾。そして2012年になりテラプレビル併用による3剤併用療法が開始されるに至り、さらに抗ウイルス効果は増強され、1型高ウイルスの難治例で8割を超える抗ウイルス効果が示されることとなった¹⁾²⁾。この時点で亜鉛製剤の上乗せは不要であることが予想されたが、3剤併用療法治療中の患者の血中亜鉛濃度を調べたところ、肝生検組織の線維化進展により血中亜鉛濃度が低下し、さらにIFN治療の非奏効率を反映するとされる宿主IL28βの遺伝子変異(homo型がインターフェロン感受性、非ホモ型がインターフェロン抵抗性)とHCVコア領域の70番目のアミノ酸変異(野生型がインターフェロン感受性、非野生型がインターフェロン非感受性)で比較すると感受性の程度に応じて、すなわち感受性の低い群で亜鉛が低値傾向を示した¹⁰⁾。奏効率が高いとはいっても100%ではない本治療の効果をさらに向上させるために亜鉛低値群に亜鉛補充療法がさらなる利益をもたらすか、今後の検討が必要である¹⁰⁾。

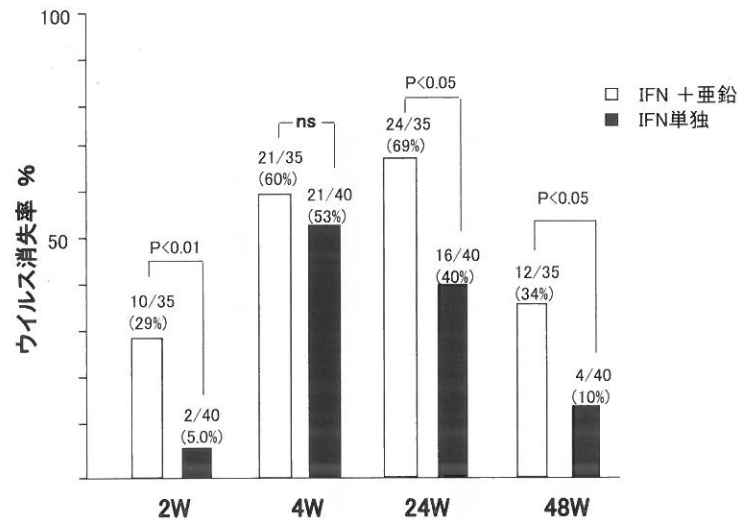


図3 C型慢性肝炎（1型高ウイルス）に対するIFN単独と亜鉛併用IFN治療によるウイルス消失率の比較（文献7より引用）

治療開始2週目，治療終了時（24週目），および効果判定の治療終了後24週（治療開始後48週）において有意に亜鉛併用群で高いウイルス消失率が得られた。

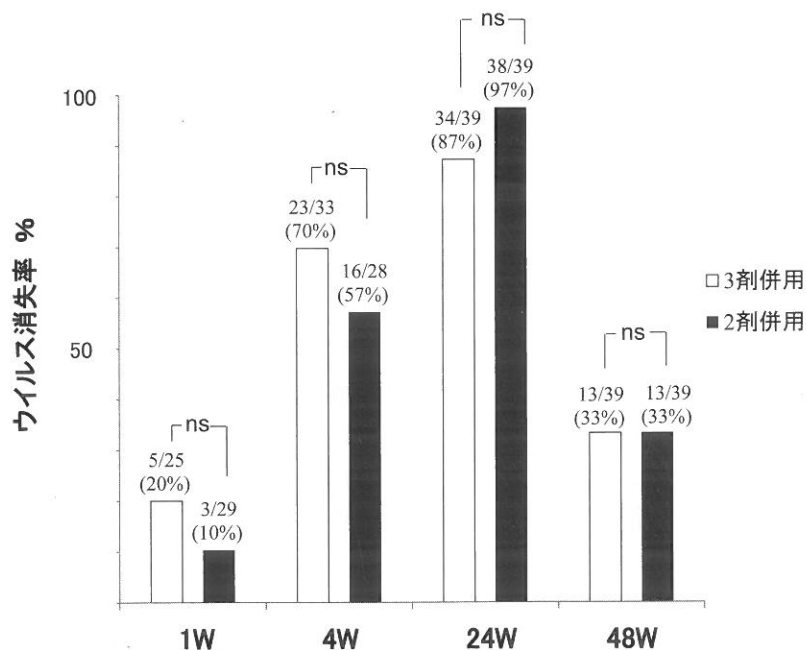


図4 C型肝炎に対するペグインターフェロン+リバビリン+亜鉛併用療法の効果（文献8より引用）

リバビリン併用インターフェロン治療にさらに亜鉛を加えた群（3剤併用）と加えない群（2剤併用）とで効果を比較したところ，治療開始後1週，4週，終了時24週，および効果判定の治療終了後24週（治療開始後48週），いずれの時期においてもウイルス消失率に差はなかった。

b) 副作用に対する効果

インターフェロン+抗ウイルス薬治療に関する副作用の軽減策はさまざまな対策がなされるようにな

った。血小板減少をとまう例には脾動脈塞栓術の併用²⁴⁾，将来的には血小板増多因子アナログの投与，倦怠感やうつ病にはSSRIなどの抗うつ薬，皮疹に

対してはステロイド剤の塗布ないしは服薬，などであるが，亜鉛製剤を併用することで，いくつかの副作用が軽減されることも報告されている．すなわち亜鉛含有薬ポラプレジンクは元来胃潰瘍の治療薬であり，有意差を持って併用群で胃部不快感を軽減する結果を得ている⁸⁾．その他，血球系の異常が是正されるとの報告もみられる¹⁷⁾．このうち皮疹について3剤併用治療における治療前血清亜鉛濃度について，低値群（60 $\mu\text{g/dl}$ 以下）と正常群（61 $\mu\text{g/dl}$ 以上）で比較したところ，皮疹の発生頻度は86.7%：76.2%と差はなかったが，grade 2，3の皮疹を呈した2例は各々48，56.8 $\mu\text{g/dl}$ と低値を示していた¹⁰⁾．

おわりに

肝障害にともない血中亜鉛濃度が低下しやすく，さらにインターフェロンなどの治療によっても低下することより，補充して体内のレベルを維持することで抗ウイルス効果の向上，副作用軽減に繋がる可能性があることを概説した．現状で亜鉛製剤として用いることのできる薬剤としてはポラプレジンクがあるが，本薬は本来胃潰瘍薬であり，亜鉛欠乏の治療薬としての保険適応は得られていない．しかし本薬に含まれる亜鉛は吸収されて血中濃度も上昇させることが判明している⁶⁾⁷⁾．亜鉛の低下を改善することがどこまで肝疾患の改善や治療の副作用軽減に寄与し得るのか，今後もさらなる検証が必要である．

【文献】

- 1) Kumada H, Toyoda J, Okanoue T et al. Telaprevir with peginterferon and ribavirin fortreatment-naïve patients chronically infected with HCV of genotype 1 in Japan. *J Hepatol* 2012 ; 56 : 78-84.
- 2) Hayashi N, Okanoue T, Tsubouchi H et al. Efficacy and safety of telaprevir, a new protease inhibitor, for difficult-to-treat patients with genotype 1 chronic hepatitis C. *J Viral Hepat* 2012 ; 19 : e134-42.
- 3) McHutchison JG, Everson GT, Gordon SC et al. Telaprevir with peginterferon and ribavirin for chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2009 ; 360 : 1827-38.
- 4) Zeuzem S, Andreone P, Pol S et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med* 2011 ; 364 : 2417-28.
- 5) Schmidt WN, Nelson DR, Pawlotsky JM et al. Direct Acting Antiviral Agents and the Path to Interferon Independence. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013 Jul 18. pii:S1542-3565(13) 01036-7. doi : 10.1016/j.cgh.2013.06.024. [Epub ahead of print].
- 6) Nagamine T, Takagi H, Takayama H et al. Preliminary study of combination therapy with IFN alpha and zinc in chronic hepatitis C patients with genotype 1 b. *Biol Trace Element Res* 2000 ; 75 : 53-63.
- 7) 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.
- 8) Suzuki H, Takagi H, Sohara N et al. Triple therapy of interferon and ribavirin with zinc supplementation for patients with chronic hepatitis C : a randomized controlled clinical trial. *World J Gastroenterol* 2006 ; 12 : 1265-9.
- 9) Suzuki H, Sato K, Takagi H et al. Randomized controlled trial of consensus interferon with or without zinc for chronic hepatitis C patients with genotype 2. *World J Gastroenterol* 2006 ; 12 : 945-50.
- 10) 高木 均, 星野 崇, 長沼 篤. C型肝炎に対するテラプレビルを含む3剤併用療法における亜鉛の意義. *肝臓* 2013 ; 54, suppl(1):A343.
- 11) Loguercio C, de Girolamo V, Fedelicio A et al. Trace element and chronic liver disease. *J Trace Element Med Biol* 1997 ; 11 : 158-61.
- 12) Agget PJ. Severe zinc deficiency. In : Millis CF ed. *Zinc in Human Biology*. New York, Springer-Verlag, 1989 ; 199 : p259-79.
- 13) Umata M, West CE, Haidar J et al. Zinc supplementation and stunted infants in Ethiopia : a randomized controlled trial. *Lancet* 2000 ; 355 : 2021-6.
- 14) 長沼 篤, 竝川昌司, 鍋木大輔ほか. C型慢性肝炎に対するペグインターフェロン α 2b/リバビリン併用療法と血清亜鉛濃度の検討. *肝臓* 2008 ; 49 (s2) : A549.

- 15) Naganuma A, Hoshino T, Toma M et al. PP118-SUN Taste impairment and compliance improvement of BCAA in patients with liver cirrhosis. *Clinical Nutrition Supplement* 2012 ; 7 : 72-3.
- 16) Moriyama M, Matsumura H, Fukushima A et al. Clinical significance of evaluation of serum zinc concentrations in C-viral chronic liver disease. *Dig Dis Sci* 2006 ; 51 : 1967-77.
- 17) Ko WS, Guo CH, Hsu GS et al. The effect of zinc supplementation on the treatment of chronic hepatitis C patients with interferon and ribavirin. *Clin Biochem* 2005 ; 38 : 614-20.
- 18) Lohmann V, Körner F, Koch J et al. Replication of subgenomic hepatitis C virus RNAs in a hepatoma cell line. *Science* 1999 ; 285 : 110-3.
- 19) Ikeda M, Abe K, Dansako H et al. Efficient replication of a full-length hepatitis C virus genome, strain O, in cell culture, and development of a luciferase reporter system. *Biochem Biophys Res Commun* 2005 ; 329 : 1350-9.
- 20) Kato T, Date T, Miyamoto M et al. Efficient replication of the genotype 2a hepatitis C virus subgenomic replicon. *Gastroenterology* 2003 ; 125 : 1808-17.
- 21) Yuasa K, Naganuma A, Sato K et al. Zinc is a negative regulator of hepatitis C virus RNA replication. *Liver Int* 2006 ; 26 : 1111-8.
- 22) Tellinghuisen TL, Marcotrigiano J, Rice CM. Structure of the zinc-binding domain of an essential component of the hepatitis C virus replicase. *Nature* 2005 ; 435 : 374-9.
- 23) 加藤宣之. 発がんウイルスとしてのC型肝炎ウイルスー最近の研究動向ー, *日臨* 1997 ; 55 : 251-253
- 24) Tahara H, Takagi H, Sato K et al. A retrospective cohort study of partial splenic embolization for antiviral therapy in chronic hepatitis C with thrombocytopenia. *J Gastroenterol* 2011 ; 46 : 1010-9