

肝性脳症に対して亜鉛製剤は有用か？

推奨

- 亜鉛欠乏症は肝硬変患者ではしばしば存在する可能性があるため、亜鉛欠乏を有する肝性脳症の患者に対して亜鉛製剤による補充を提案する。

【推奨の強さ：弱（合意率 77%）、エビデンスレベル：B】

解説

肝性脳症に対する亜鉛製剤の投与については、1週間程度の短期投与¹⁾から3ヵ月²⁾、6ヵ月程度の中期にわたる投与³⁾の比較試験は存在しているが、いずれも最近のものが少なく、しかも極めて少数のRCTしか存在しなかった。これらの試験では脳症の客観評価のためのパラメーターが亜鉛投与により、窒素クリアランスの増加、精神医学的テスト・肝機能、Child-Pugh scoreが改善したというもの⁴⁾から、認知能テストの改善にいたるといふものまで多様である。さらに長期にわたる有効性（肝性脳症の再発率や生存率など）について、これら古い時期の研究では不明である。しかし、このうちわが国からのRCTでは、6ヵ月間の経口亜鉛製剤の補充は、健康関連生活の質（HRQOL）の改善、血漿アンモニア値の改善、肝性脳症の程度、さらにChild-Pugh scoreの改善と神経精神科的テストの改善をもたらしたとしている³⁾。これらの試験では亜鉛製剤の投与に伴う大きな副作用も報告されていない。最近のメタアナリシスによるシステマティックレビューでは4つの臨床試験での233名の患者での統合解析を行っており、亜鉛製剤の投与が肝性脳症の客観指標であるナンバーコネクションテストの数値の有意な改善をもたらすことを示している⁴⁾。ただし、重要な指標である長期の死亡率や肝関連死亡率、QOLについては不明としている⁴⁾。

一方、最近発表されたわが国からの研究では、少数例ではあるものの質の高いRCTで亜鉛製剤の3ヵ月間投与が血漿アンモニア値を有意に下げたことを報告されている⁵⁾。また、安全性についても大きな問題がなかったこともその中で確認されている⁵⁾。しかし、肝硬変患者での亜鉛欠乏の診断についても明確な基準がないこと、亜鉛欠乏と肝性脳症の病態についても明確な機序が確立していない。さらに亜鉛製剤の投与による銅欠乏症の可能性などの長期の安全性や、至適な亜鉛補充のモニターの方法が確立していない点、そして最も重要な長期成績を明らかにすることなど未解決の点が存在する。

これらの論点や亜鉛補充のコストについてもまだコンセンサスを得ていないなどの課題はあるが亜鉛製剤による補充自体に大きな副作用が報告されていないことを考慮し、前版の推奨と同様に、現時点では亜鉛欠乏を伴う肝性脳症例に亜鉛製剤による補充を考慮することに大きな問題はないと考える。今後さらなるエビデンスを確立するために、質の高い臨床試験が多数行われることを期待する。

文献

- 1) Reding P, Duchateau J, Bataille C. Oral zinc supplementation improves hepatic encephalopathy. Results of

- a randomised controlled trial. *Lancet* 1984; **2** (8401): 493-495 (ランダム)
- 2) Marchesini G, Fabbri A, Bianchi G, et al. Zinc supplementation and amino acid-nitrogen metabolism in patients with advanced cirrhosis. *Hepatology* 1996; **23**: 1084-1092 (ケースコントロール)
 - 3) Takuma Y, Nouse K, Makino Y, et al. Clinical trial: oral zinc in hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; **32**: 1080-1090 (ランダム)
 - 4) Chavez-Tapia NC, Cesar-Arce A, Barrientos-Gutiérrez T, et al. A systematic review and meta-analysis of the use of oral zinc in the treatment of hepatic encephalopathy. *Nutr J* 2013; **12**: 74 (メタ)
 - 5) Katayama K, Saito M, Kawaguchi T, et al. Effect of zinc on liver cirrhosis with hyperammonemia: a preliminary randomized, placebo-controlled double-blind trial. *Nutrition* 2014; **30**: 1409-1414 (ランダム)