



【症例報告】

脂肪性肝疾患に対する亜鉛補充療法により 肝機能が改善した一症例：

ポラプレジンクと栄養機能食品「大地の恵み[®]」の併用の試み

王 龍三¹⁾／高橋将世²⁾／王 宝禮³⁾

● 要旨

症例は39歳の男性。2015年6月11日の健康診断でALT (GPT) 87 IU/L およびAST (GOT) 59 IU/Lより肝機能障害の疑いから腹部超音波検査（腹部エコー検査）で脂肪肝と判断し、基礎疾患を伴わない非アルコール性脂肪性肝疾患（nonalcoholic fatty liver disease ; NAFLD）の慢性肝機能障害と診断、ポラプレジンク顆粒（1回75 mgを1日2回朝食後および就寝前）による亜鉛補充療法に加え、栄養機能食品「大地の恵み[®]」（1日1回就寝前に3錠）を並行して摂取することを試みた結果、肝機能検査値異常が改善された。今回、本症例の経験について、文献的考察も加えて報告する。

キーワード：脂肪肝，肝臓疾患，亜鉛補充療法，栄養機能食品

緒 言

脂肪肝は、肝臓の細胞の中に脂肪が貯留している状態であり、腹部超音波検査（腹部エコー検査）で確認できる¹⁾。脂肪肝の主要な原因として、肥満、糖尿病、アルコールがあげられるが¹⁾、急激なダイエットや消化器系の外科手術による栄養障害で脂肪肝を引き起こすこともある²⁾。脂肪性肝疾患については、これまでアルコールによるものが多く認められていたが、近年、アルコールを摂取していないにもかかわらず同様の肝障害が起こり得ることが明らかとなり、非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD：nonalcoholic fatty liver disease）と呼ばれている³⁾。NAFLDの原因としてはメタボリックシンドロームのリスクファクターである肥満、糖尿病、高脂血症が指摘されている。このNAFLDの中で、非進行性

のものが単純性脂肪肝であり、肝硬変や肝細胞癌へと進行する病態が非アルコール性脂肪肝炎（NASH：nonalcoholic steatohepatitis）である⁴⁾。NASHの予後についてはまだ不明な点が多いが、肝硬変への進行は5～10年で5～20%と考えられている。NASHからの発癌の発症機序は、まず脂肪肝が生じ、肝臓にさらに何らかのストレスが加わることで脂肪性肝炎に至り、さらに重篤な肝障害へと進んでいくという2段階説が支持されている⁵⁾。発症機序からは、脂肪肝の段階から食事や運動で生活習慣を改善し、肥満、糖尿病、高脂血症、高血圧を是正することが重要となるが、確立した治療法はない¹⁾。

今回、基礎疾患のないNAFLDに対して、ポラプレジンク顆粒による亜鉛補充療法を行い、加えて栄養機能食品「大地の恵み[®]」の摂取によりALT (GPT) およびAST (GOT) が改善した症例を経験したので報告する。

症 例

患 者：39歳の男性

1) 王医院内科

2) 株式会社ピカッシュ

3) 大阪歯科大学 歯科医学教育開発室

表1 血液検査値の変化

検査項目		標準値	測定値			
			2015年 6月11日	2016年 6月16日	2017年 5月25日	2018年 5月10日
身体計測	身長 [cm]	—	172.8	172.6	172.7	173.1
	体重 [kg]	—	56.6	57.0	57.1	59.6
	標準体重 [kg]	—	65.7	65.5	65.6	65.9
	BMI [kg/m ²]	18.5 ~ 24.9	19.0	19.1	19.1	19.9
	腹囲 [cm]	0 ~ 84.9	69.0	70.0	75.0	77.0
血 圧	最高 / 最低 1 回目 [mmHg]	90 ~ 129 / 84 以下	108/60	126/88	118/80	128/80
血液一般検査	白血球数 [μ L]	3500 ~ 9700	4550	5500	4580	5100
	赤血球数 [$10^4/\mu$ L]	438 ~ 577	488	487	481	495
	血色素量 (Hb) [g/dL]	13.6 ~ 18.3	14.9	15.2	15.0	15.4
	ヘマトクリット [%]	40.4 ~ 51.9	46.7	47.7	46.4	48.1
脂質代謝検査	総コレステロール [mg/dL]	150 ~ 219	141	154	167	157
	中性脂肪 [mg/dL]	50 ~ 149	45	67	54	50
	HDL コレステロール [mg/dL]	40 ~ 80	53	57	66	75
	LDL コレステロール [mg/dL]	70 ~ 139	83	90	92	76
肝 臓・ 胆のう・ 膵臓検査	AST (GOT) [IU/L]	10 ~ 40	59	47	37	41
	ALT (GPT) [IU/L]	5 ~ 45	87	58	37	37
	γ -GTP (GTP) [IU/L]	0 ~ 79	29	31	26	33
	ALP [IU/L]	104 ~ 338	431	424	313	204
糖代謝検査	空腹時血糖 [mg/dL]	70 ~ 99	100	109	111	101
	尿糖	(-)	(-)	(-)	(-)	(±)
腎 臓・ 尿路検査	尿蛋白	(-) (±)	(±)	(±)	(-)	(-)
	尿潜血	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
	クレアチニン [mg/dL]	0.65 ~ 1.09	0.70	0.66	0.72	0.74
	尿素窒素 [mg/dL]	8.0 ~ 20.0	15.6	12.9	11.0	12.7
痛風検査	尿酸 [mg/dL]	3.6 ~ 7.0	5.4	5.5	6.6	5.9

主 訴：亜鉛補充薬物療法中に肝機能検査値が改善されないことから相談を受ける。

既往歴：38歳；急性膵炎

生活歴：喫煙および飲酒なし

現病歴：2014年2月急性膵炎発症し、4月の膵頭十二指腸切除開腹手術後、5月よりAST (60)・ALT (107)の肝機能検査値が上昇した。手術に伴う肝炎ウイルスの感染の可能性はなし。

2015年6月脂肪肝と診断を受け、ポラプレジック顆粒による亜鉛補充療法が開始された (1回75mgを1日2回朝食後および就寝前)。身体計測値と血圧値からメタボリックシンドロームの基盤病態はない (表1)。

臨床経過：2015年12月、肝機能検査値の改善が認められないことから当院を受診され、患者の希望もあって、ポラプレジックによる亜鉛補充療法に加

え、栄養機能食品「大地の恵み[®]」(株式会社ピカッシュ、熊本、1日1回就寝前に3錠)の摂取を開始された。

2015年12月20日より298日間摂取したところ、ALT 45, AST 31まで改善した。その後「大地の恵み[®]」を2016年10月12日より2017年2月5日まで (117日間)中止したが、ALT 60, AST 62と悪化がみられたことから、2月6日より「大地の恵み[®]」の摂取を再開した。3月29日、肝機能検査値が安定したことから、ポラプレジックを休薬としたが、「大地の恵み[®]」はそのまま継続摂取されており、207日間投与した2018年9月4日時点でALT 35, AST 40と安定している (図1)。なお、その間の肝機能検査値以外の血液検査値には大きな変化はなかった。

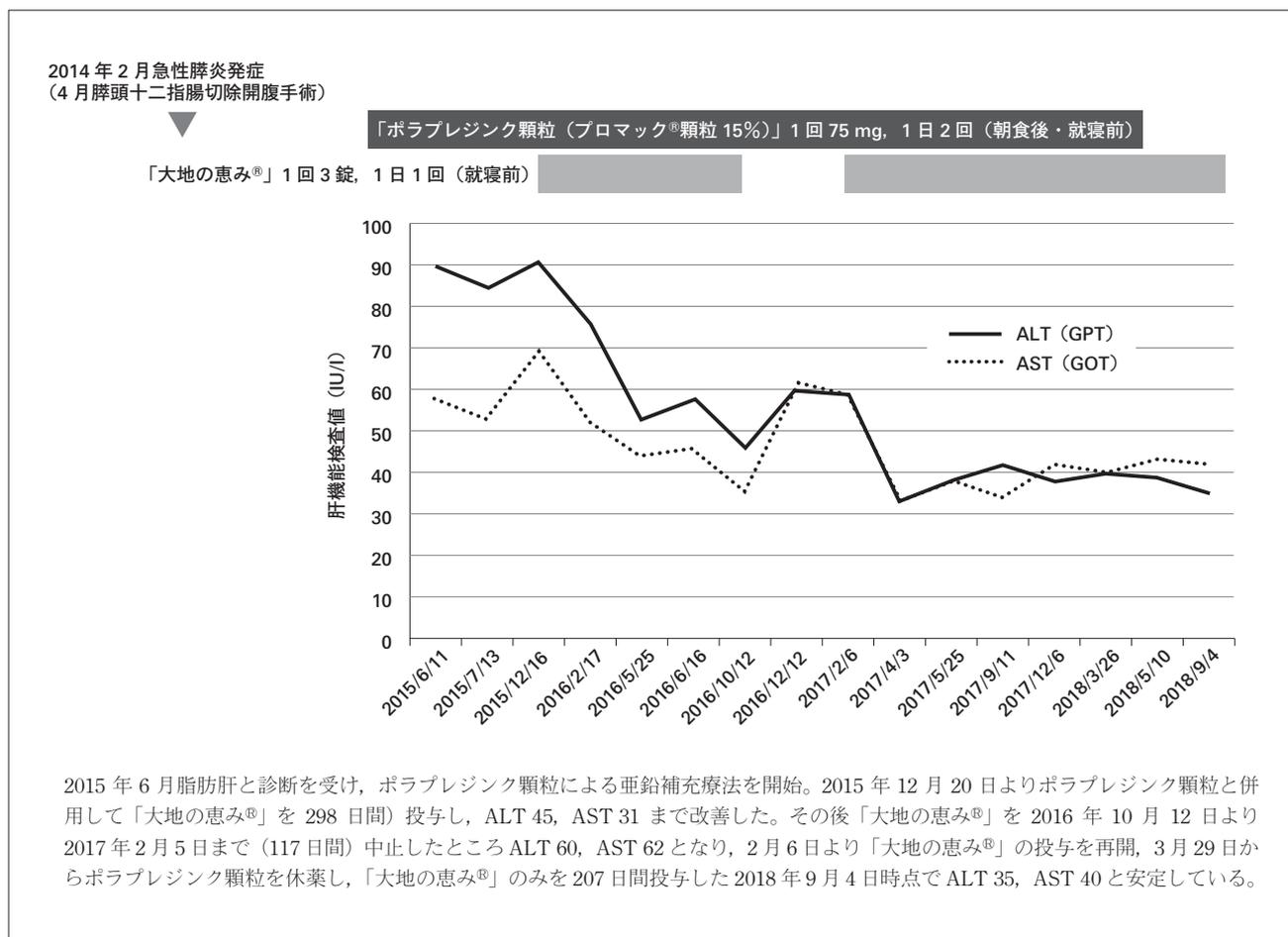


図1 AST (GOT) と ALT (GPT) の変化

考 察

非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) の治療については、生活習慣病である糖尿病や脂質異常症、高血圧などの合併がある場合は、それらの基礎疾患に対し治療を行うことで、NAFLDにも効果が期待できる。一方、基礎疾患が認められない場合は、栄養療法も選択される場合がある¹⁾。本症例は飲酒や喫煙歴がないことからNAFLDであると考えられるが、身体計測値と血圧値からはメタボリックシンドロームの基盤病態も有していないことから、膵頭十二指腸切除開腹手術を契機に、ASTとALTの肝機能検査値が急激に上昇したと考える²⁾。

慢性肝炎・肝硬変患者では、食事からの亜鉛吸収率の低下と尿中排泄の亢進により亜鉛欠乏状態であることが多くの研究で示されており、亜鉛補充が肝疾患の病態に与える影響についても多数報告されている⁶⁾⁷⁾。必須微量元素である亜鉛は、肝線維化に

表2 栄養機能食品「大地の恵み®」の成分

ブルーベリー葉エキス末 [ブルーベリー葉 (宮崎県産)], ブドウ種子油, オリーブ油, ビルベリーエキス末, カシ スエキス末, オルニチン, ウコンエキス末 (クルクミン 含有), アイプライトエキス末, メグスリ, キエエキス末, アサイーエキス末, ゼラチン, グリセリン, ミツロウ, グリセリン脂肪酸エステル, マリーゴールド色素 (ルテ イン, ゼアキサンチン含有), 植物レシチン (大豆由来), トマト色素 (リコピン含有), ヘマトコッカス藻色素 (ア スタキサンチン含有), ビタミンA
--

対して抑制的に作用するが、逆に亜鉛欠乏状態が持続することで肝線維化進展が助長され、慢性肝炎から肝硬変へと進展する一因となり得る。したがって、慢性肝炎や肝硬変患者への栄養療法として亜鉛補充は、病態改善のために重要と考えられている。本症例においても、亜鉛補充療法としてポラプレジンク顆粒の投与が開始されている。しかしながら、

脂肪肝と診断されて亜鉛補充療法を開始してから約1年後でも肝機能検査値の改善が認められないことから当院を受診、相談を受けたが、NAFLDに対し明らかに有効な治療手段がないことから、患者の希望も踏まえて、栄養機能食品である「大地の恵み[®]」の摂取を開始することとした。

「大地の恵み[®]」は、主成分であるラビットアイブルーベリーの葉に含まれるプロアントシアニジンに注目した栄養機能食品である⁸⁾。これまでC型肝炎ウイルス複製抑制活性、肺がん発生・進展抑制作用、成人T細胞性白血病(ATL)発症抑制作用、およびHTLV-1(human T-cell leukemia virus type-I)に感染した細胞の増殖抑制作用が報告されている⁹⁾。また、「大地の恵み[®]」に含まれる葉乾燥植物摂取が肝臓の脂肪酸合成を抑制し、 β 酸化を亢進することで、血中および肝臓の脂質低下作用を発揮するとの報告もある¹⁰⁾¹¹⁾。これらの報告から、脂肪肝の病態を悪化させる要因にはならず、肝機能の改善に資する可能性がある食品として、患者の摂取を容認したが、その結果、摂取開始後に肝機能の改善が認められ、亜鉛補充療法(ポラプレジック)の中止が可能となっている。

本報告はあくまでも一例報告であり、脂肪肝、肝機能については多くのファクターが影響することを考えると、本報告をもって「大地の恵み[®]」の脂肪肝に対する有用性を論じることはできないが、今回の経験をステップとして、今後、多数の症例で検討する価値があるのではないかと考え、今回の報告となった。

臍頭十二指腸切除後の患者においては、数カ月の間に肝の脂肪化が高率かつ急速に起こる現象が報告されている。これは、臍頭十二指腸切除による過大侵襲と消化経路の大幅な人為的変更のために、代謝経路が大きく変化するからと考えられている。また、肝障害による肝機能低下に伴って、体内のアンモニアの蓄積や、栄養分であるアルブミンの不足などが起こり、血液中のアミノ酸バランスも崩れると考えられている。肝機能が低下した状態では分岐鎖アミノ酸(BCAA:ロイシン, イソロイシン, バリン)が不足しがちになる。それに対し、BCAA投与によりアミノ酸を補充しアミノ酸バランスを整えることで、肝障害における低栄養状態などを改善する薬物療法がある¹²⁾。「大地の恵み[®]」については先

述したようにいくつかの作用について報告がなされているが、「大地の恵み[®]」にはさまざまな栄養分が含まれていることから(表2)、あるいはBCAA様の作用により今回の改善が認められた可能性もあり、栄養学的観点からも検討を進めていきたい。

結 論

NAFLD症例に対し、亜鉛補充療法(ポラプレジック)に加え、栄養機能食品である「大地の恵み[®]」の摂取を行ったところ、肝機能検査値の改善が得られた。NAFLDに対しては、メタボリックシンドローム様の基礎疾患を有する場合はその治療が優先されるが、こうした合併症を有さない場合は亜鉛補充療法等、栄養学的観点からの治療が有用である可能性がある。今回、亜鉛補充療法に加え、栄養機能食品である「大地の恵み[®]」を摂取することで肝機能検査値の改善が認められたことから、こうした食品の摂取も視野に入れた治療選択が重要と考える。今後、「大地の恵み[®]」のNAFLDに対する有用性については、多数の症例による比較試験等でさらに検証を加える必要がある。

本論文に関連し、開示すべき利益相反(COI)状態にある企業・組織や団体報酬:高橋将世(株式会社ピカッシュ)は社員である。

参 考 文 献

- 1) 日本消化器病学会編:NAFLD/NASH診療ガイドライン, 南江堂, 2014.
- 2) 今 一義, 渡辺純夫:脂肪肝と糖尿病の最前線. 日内会誌 **103**: 3118-3121, 2014.
- 3) Vernon G, Baranova A, Younossi ZM: Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther* **34**: 274-285, 2011.
- 4) Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ: Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* **55**: 434-438, 1980.
- 5) Day CP, James OF: Steatohepatitis: a tale of two "hits"? *Gastroenterology* **114**: 842-845, 1998.
- 6) 高松正剛, 馬場慎一, 直木陽子, 他:慢性肝疾患治療における亜鉛投与の意義 肝線維化における検討. 亜鉛栄養治療 **1**: 35-40, 2010.
- 7) 高口浩一, 水川 翔, 高嶋志保, 他:肝性脳症を伴う肝硬変患者における亜鉛投与の効果と有効投与量の検討. 亜鉛栄養治療 **3**: 62-71, 2013.
- 8) Sakaida H, Nagao K, Higa K, et al: Effect of Vaccinium

- ashei reade leaves on angiotensin converting enzyme activity in vitro and on systolic blood pressure of spontaneously hypertensive rats in vivo. *Biosci Biotechnol Biochem* **71**: 2335-2337, 2007.
- 9) 國武久登, 甲斐孝憲: 地域特産物「ブルーベリー葉」の付加価値向上に向けて. *生物工学会誌* **94**: 666, 2016.
- 10) Nagao K, Higa K, Shirouchi B, et al: Effect of Vaccinium ashei reade leaves on lipid metabolism in Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty rats. *Biosci Biotechnol Biochem* **72**: 1619-1622, 2008.
- 11) Inoue N, Nagao K, Nomura S, et al: Effect of Vaccinium ashei reade leaf extracts on lipid metabolism in obese OLETF rats. *Biosci Biotechnol Biochem* **75**: 2304-2308, 2011.
- 12) 加藤章信, 遠藤龍人, 近藤公亮, 他: 【病態別経腸栄養法～病態別経腸栄養剤をいかに選択し, いかに使用するか?～】エビデンスに基づく病態別経腸栄養法 病態別経腸栄養剤の選び方と使い方 肝疾患. *静脈経腸栄養* **27**: 651-656, 2012.

[Case Report]

A Report in Improving Liver Function with Zinc Replacement Therapy for a Patient with Fatty Liver Disease: Trial of Combined Use of Polaprezinc and Functional Food “Daichi No Megumi[®]”

Lung-San WANG¹⁾ / Shosei TAKAHASHI²⁾ / Pao-Li WANG³⁾

1) OH clinic, Internal Medicine 2) Pikasshu Co.

3) Department of Development of Dental Education, Osaka Dental University

Summary

The case was a 39-year-old man, fat on ALT (GPT) 87 IU/L and AST (GOT) 59 IU/L in a medical examination on June 11, 2015, due to suspected liver dysfunction, and abdominal ultrasonography (abdominal echocardiography), it was judged as liver. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) was diagnosed as chronic liver dysfunction without non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). Oral administration of zinc replacement therapy “Polaprezinc Granule” (75 mg two times a day after meals and at bedtime) and nutritional functional food “Daichi no Megumi[®]” (3 tablets once a day at bedtime) combined therapy improved liver function abnormalities. Herby, we will report it with a literature review.

Key words: fatty liver, liver disease, zinc replacement therapy, functional nutrition food