



Title	低亜鉛血症を伴う炎症性腸疾患患者に対する酢酸亜鉛水和物製剤投与の有効性 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	桜井, 健介
Description	配架番号 : 2761
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第15443号
Issue Date	2023-03-23
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/89947
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	SAKURAI_Kensuke_abstract.pdf, 論文内容の要旨



学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医学） 氏名 桜井 健介

学位論文題名

低亜鉛血症を伴う炎症性腸疾患患者に対する酢酸亜鉛水和物製剤投与の有効性
(Effectiveness of administering zinc acetate hydrate to patients with inflammatory
bowel disease and zinc deficiency)

【背景と目的】炎症性腸疾患 (inflammatory bowel disease, IBD) は、主としてクローン病 (Crohn's disease, CD) と潰瘍性大腸炎 (ulcerative colitis, UC) で構成される、消化管の慢性炎症性疾患である。IBD 患者は一般的に体重減少や栄養失調と関連があるとされている。それに伴う微量元素の欠乏症が高頻度に見られると報告されており、欧米のガイドラインでは IBD 患者における微量元素欠乏症の定期的なスクリーニングが推奨されている。亜鉛は微量元素の一つであり、生殖機能や骨格の発育、味覚の維持、免疫機能などに関与している。IBD 患者においては、健常人に比べて低亜鉛血症の割合が多く、CD 患者で 42.2%、UC 患者で 38.6%とされており、高い頻度で遭遇する病態である。IBD 患者の低亜鉛血症の原因としては、亜鉛の摂取不足や吸収障害、慢性炎症による低アルブミン血症が影響していると考えられている。また、低亜鉛血症を有する IBD 患者では、低亜鉛血症を有さない IBD 患者と比較し、IBD 関連手術、IBD 関連入院、および IBD 関連合併症のリスクが高く予後が悪いことが示されている。In vivo の研究では、IBD モデルマウスに対する亜鉛の経口投与にて腸管の炎症が改善することや、亜鉛欠乏状態の IBD モデルマウスでは大腸粘膜中の炎症型 M1 マクロファージが増加し、naive T 細胞の Th17 細胞への分化を促進させることが報告されている。In vitro の研究では細胞が亜鉛欠乏状態となると、腸管粘膜上皮細胞間の Tight junction の構成成分である膜貫通タンパク質 Occludin や裏打ちタンパク質 ZO-1 の発現が低下し、管腔内抗原や腸内細菌が通過しやすくなると報告されている。一方、本邦では亜鉛を含有する治療薬としては Polaprezinc (Promac®) があるが、消化性潰瘍に対する治療薬としてのみ保険承認されており、低亜鉛血症に対する亜鉛補充療法を行うことができなかった。ところが 2017 年に、ウィルソン病に対する銅キレート薬である酢酸亜鉛水和物製剤 (Zinc acetate hydrate, ZAH, Nobelzin®) が低亜鉛血症に対する亜鉛補充療法薬として保険承認された。それを受け、本邦では低亜鉛血症を有する IBD 患者に対する亜鉛補充療法が徐々に行われるようになってきた。しかし、低亜鉛血症を有する IBD 患者に対し亜鉛製剤を投与する有効性に関する検討は未だ見られていない。本研究の目的は、低亜鉛血症を有する炎症性腸疾患患者に対する ZAH 投与の有効性を検討することである。

【対象と方法】2017 年 3 月から 2021 年 11 月までに、低亜鉛血症を呈し、ZAH を投与された IBD 患者が登録された。二施設 (北海道大学病院、札幌東徳洲会病院) 共同後方視的観察研究を行い、ZAH 投与前後 (投与開始日と、投与開始 4 週後または投与開始 20 週後での比較) の血清亜鉛濃度の変化、疾患活動性や内視鏡所見の変化、血清亜鉛濃度と疾患活動性または CRP、アルブミンとの相関、疾患活動性の改善に寄与する因子を評価した。また、ZAH 投与開始前 52 週以内、かつ開始後 52 週以内に下部消化管内視鏡検査が施行され、それぞれ同部位より腸管粘膜を組織生検にて採取された症例を対象とし、腸管粘膜上皮検体に対し免疫染色を施行し、Tight Junction を構成するタンパク (Occludin、ZO-1、Claudin 1、E-cadherin) と、M1/M2 マクロファージの浸潤、および IL-17 の発現状況の変化を評価した。疾患活動性や内視鏡的重症度は、CD 患者では Crohn's Disease Activity Index (CDAI) と Simple Endoscopic Score for Crohn's disease (SES-CD) を、UC 患者では partial

Mayo score (PMS) と Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity (UCEIS) を用いて評価した。低亜鉛血症の定義は、日本臨床栄養学会の定義に則り、血清亜鉛濃度が $80 \mu\text{g/dL}$ 未満の場合に低亜鉛血症と定義した。

【結果】2017年3月から2021年11月の期間に低亜鉛血症を呈しZAHが投与されたIBD患者196例が登録された。その内、人工肛門造設後の患者が25例、内服自己中断や転医により15例、潰瘍性大腸炎における大腸全摘後の3例、ZAH投与後4週、20週共に血清亜鉛濃度がフォローされていない患者33例が除外され、ZAH投与後4週または20週のいずれかで、血清亜鉛濃度が1回以上評価されたIBD患者120例(CD 82例、UC 38例)の内、ZAH投与4週後に血清亜鉛濃度が測定されたCD患者61例、UC患者33例と、ZAH投与20週後に血清亜鉛濃度が測定されたCD患者55例、UC患者15例に対し解析を行った。CD患者では、ZAH投与開始4週後の血清亜鉛濃度中央値は投与前と比較し、 $59.0 \mu\text{g/dl}$ から $92.3 \mu\text{g/dl}$ ($P<0.001$) と有意に上昇し、CDAI中央値は118から86と有意に改善された ($P<0.001$)。ZAH投与開始20週後の血清亜鉛濃度中央値は $58.5 \mu\text{g/dl}$ から $82.0 \mu\text{g/dl}$ ($P<0.001$) と有意に上昇し、CDAI中央値は96から78と有意に改善された ($P<0.001$)。ZAH投与前4週以内、かつ投与後60週以内の両者で内視鏡検査が施行された18例においては、SES-CD中央値は11.5から5.5 ($P<0.001$) へ有意に改善した。ZAH投与前の血清亜鉛濃度とCDAI、CRP、アルブミンには軽度～中等度の相関を認めた。ロジスティック回帰分析により、疾患活動性の改善に寄与する因子としてZAH投与4週後では、ZAH投与前のCDAI ≥ 51 、5-アミノサリチル酸製剤の併用、ZAH投与20週後ではZAH投与前のCDAI ≥ 96 、血清亜鉛濃度 $\geq 49 \mu\text{g/dl}$ が抽出された。ZAH投与前後に腸管上皮検体を採取し得た3症例において、ZO-1とClaudin 1では全例で染色率が上昇した。UC患者では、ZAH投与開始4週後の血清亜鉛濃度中央値は投与前と比較し、 $63.0 \mu\text{g/dl}$ から $94.0 \mu\text{g/dl}$ ($P<0.001$) と有意に上昇し、PMS中央値は2から0へ有意に改善した ($P=0.002$)。ZAH投与開始20週後の血清亜鉛濃度中央値は $62.0 \mu\text{g/dl}$ から $100.0 \mu\text{g/dl}$ ($P<0.001$) と有意に上昇し、PMS中央値は1から0へ改善したが有意差は認めなかった。ZAH投与前4週以内、かつ投与後60週以内の両者で内視鏡検査が施行された12例においては、UCEIS中央値は5から3 ($P=0.004$) へ有意に改善した。ZAH投与前の血清亜鉛濃度とPMS、CRP、アルブミンには軽度～中等度の相関を認めた。単変量解析、ロジスティック回帰分析により、疾患活動性の改善に寄与する因子としてZAH投与4週後では、ZAH投与前の血清亜鉛濃度 $< 65 \mu\text{g/dl}$ が抽出された。ZAH投与前後に腸管上皮検体を採取し得た6症例のうち、Occludin、ZO-1、Claudin 1、E-cadherinでは5例で染色率が上昇(それぞれ $P=0.063$ 、 $P=0.219$ 、 $P=0.063$ 、 $P=0.156$) し、IL-17では5例で染色率が低下 ($P=0.063$) したが、有意差は認めなかった。

【考察】本観察研究では、1) 低亜鉛血症を伴うIBD患者において、ZAH投与により有意に血清亜鉛濃度が上昇し、疾患活動性の改善が得られた。2) ZAH投与前後に内視鏡検査が施行された症例は限られるが、ZAH投与後に有意に内視鏡的重症度の改善が得られた。3) ZAH投与前の血清亜鉛濃度と疾患活動性、CRP、アルブミンには有意な相関を認めた。4) ZAH投与前の血清亜鉛濃度や疾患活動性が、ZAH投与による疾患活動性の改善に寄与する因子である可能性が示唆された。5) 有意差は認めなかったものの、ZAHの投与によりOccludinやClaudin 1の発現が改善し、かつIL-17の発現が低下する傾向が認められた。本研究における限界として、症例数が少ないことや、ZAH投与前後に内視鏡検査/組織採取を施行し得た症例が少ないこと、血清亜鉛濃度の日内変動が考慮されていないことが挙げられる。従って今後は、患者背景や採血時間を統一した上で亜鉛補充に関する前向き試験を行い、疾患活動性や腸管粘膜の炎症の程度を評価する事が求められる。実際に、既に科学研究費助成事業における助成金を獲得しており、今後は前向き観察研究を計画し亜鉛補充療法の臨床的有効性を検証し、腸管粘膜の病理学的な検討を行い、疾患活動性を改善する機序を明らかにする方針である。

【結論】低亜鉛血症を有するIBD患者に対する酢酸亜鉛水和物製剤の投与は、低亜鉛血症の改善に非常に有効であり、IBDにおける疾患活動性の改善に寄与する可能性が示唆された。