

- Okanoue T; Japan Study Group of Nonalcoholic Fatty Liver Disease (JSG - NAFLD): A simple clinical scoring system using ferritin, fasting insulin, and type IV collagen 7S for predicting steatohepatitis in nonalcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol* 46: 257 - 268, 2011.
- 2) Yoneda M, Fujii H, Sumida Y, Hyogo H, Itoh Y, Ono M, Eguchi Y, Suzuki Y, Aoki N, Kanemasa K, Imajo K, Chayama K, Saibara T, Kawada N, Fujimoto K, Kohgo Y, Yoshikawa T, Okanoue T; Japan Study Group of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Platelet count for predicting fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol* 46: 1300 - 1306, 2011.
- 3) Osaki A, Kubota T, Suda T, Igarashi M, Nagasaki K, Tsuchiya A, Yano M, Tamura Y, Takamura M, Kawai H, Yamagiwa S, Kikuchi T, Nomoto M and Aoyagi Y: Shear wave velocity is a useful marker for managing nonalcoholic steatohepatitis. *World J Gastroenterol* 16: 2918 - 2925, 2010.
- 4) Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, Sola R, Correa MC, Montaner J, Sulkowski M, Torriani FJ, Dieterich DT, Thomas DL, Messinger D and Nelson M; APRICOT Clinical Investigators: Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology* 43: 1317 - 1325, 2006.
- 5) Sumida Y, Yoneda M, Hyogo H, Itoh Y, Ono M, Fujii H, Eguchi Y, Suzuki Y, Aoki N, Kanemasa K, Fujita K, Chayama K, Saibara T, Kawada N, Fujimoto K, Kohgo Y, Yoshikawa T, Okanoue T; Japan Study Group of Nonalcoholic Fatty Liver Disease (JSG - NAFLD): Validation of the FIB4 index in a Japanese nonalcoholic fatty liver disease population. *BMC Gastroenterol* 12: 2, 2012.

3 非アルコール性脂肪肝炎 (nonalcoholic steatohepatitis; NASH) の治療

山 際 訓

新潟大学大学院医歯学総合研究科消化器内科分野

Treatments for Nonalcoholic Steatohepatitis

Satoshi YAMAGIWA

*Division of Gastroenterology and Hepatology, Niigata University
Graduate School of Medical and Dental Sciences*

要 旨

単純性脂肪肝とその進行性の病態である非アルコール性脂肪肝炎を含む非アルコール性脂肪性肝疾患に対する治療の基本は、食事・運動療法などの生活習慣の是正による体重減少である。NASHは肝硬変に進行し、肝発癌の可能性もあることから、背景に存在する肥満、糖尿病、脂質異常症、高血圧などに対する治療とともに、酸化ストレスやインスリン抵抗性などNASHの重要な病態の改善を目指した積極的な薬物療法が必要であるが、確立した標準治療は無いのが現状である。

Reprint requests to: Satoshi YAMAGIWA
Division of Gastroenterology and Hepatology
Niigata University Graduate School
1 - 757 Asahimachi - dori Chuo - ku,
Niigata 951 - 8510 Japan

別刷請求先: 〒951 - 8510 新潟市中央区旭町通 1 - 757
新潟大学大学院医歯学総合研究科消化器内科学分野
山 際 訓

キーワード：非アルコール性脂肪性肝疾患，非アルコール性脂肪肝炎，インスリン抵抗性，抗酸化療法

はじめに

単純性脂肪肝 (simple steatosis; SS) とその進行性の病態である非アルコール性脂肪肝炎 (non-alcoholic steatohepatitis; NASH) を含む非アルコール性脂肪性肝疾患 (nonalcoholic fatty liver disease; NAFLD) は、非飲酒者 (エタノール換算にて1日20g以下) に発症するメタボリックシンドロームの肝での表現型と考えられている。肥満人口の増加に伴い世界的に増加の一途を辿っており、わが国のNAFLD患者は1,000万人以上とも推定されるなど、その対策が急務である¹⁾。NAFLDの治療の基本は食事療法と運動療法などの生活習慣の是正による体重減少であるが、治療方針の決定には、NAFLD/NASHは一部の薬剤、臍臓や腸管術後の吸収障害、急激な痩せなどでも発症することがあるheterogenousな疾患であることにも留意すべきである²⁾。NAFLD/NASHの治療に関しては多くのランダム化比較試験 (randomized controlled trial; RCT) が報告されおり³⁾、現在も進行中であるものが多いため全てを網羅することは困難であり、また現時点で確立した標準的な治療法が無いのが現状であるが、本稿ではNAFLD、特にNASHに対する治療について概説する。

NAFLDの治療方針

NASHの成立には2段階の因子が関与しており、肥満、糖尿病、脂質異常症、高血圧などのメタボリックシンドロームと関連する合併症を基礎 (1st hit) としてSSが発症し、そこに内臓脂肪細胞からのTNF- α (tumor necrosis factor- α) やアディポネクチンなどのアディポサイトカイン、酸化ストレス、エンドトキシン、過剰な鉄蓄積など様々な肝細胞障害因子 (2nd hit) が加わることで、炎症・線維化が惹起されNASHへと進展

すると考えられている。しかしながら、SSとNASHが必ずしもtwo hit theoryで説明できるものではなく、2nd hitの種々の因子はすでにSSの時期に関与しているため、治療の基本は1st hitの各因子を取り除き、2nd hitと思われる因子を同定して除去することである (図1)²⁾。したがって、肥満、糖尿病、脂質異常症、高血圧などの合併症が存在する場合には、まずその治療を行い、SSの場合は食事療法や運動療法などの日常生活の是正を中心としてNASHへの進展に注意して経過観察を行う。NASHでは、背景にある合併症に対する薬物療法が重要であるとともに、インスリン抵抗性改善薬、抗酸化療法、瀉血療法、肝庇護療法などの治療が試みられているが、治療の基本は生活習慣の改善による内臓脂肪過多の減少であり、体重減少によりNASHの病態が改善することが報告されている⁴⁾。

栄養療法・運動療法

NAFLDに対する栄養療法・運動療法はメタボリックシンドロームや肥満、2型糖尿病などの生活習慣病に対する内容に共通することが多いが、肝疾患であることの特異性としては、過剰な鉄摂取の是正が肝への酸化ストレス軽減に寄与する。栄養療法の基本として、日本肝臓学会発行のNAFLD/NASHの診療ガイドライン2010によれば、①摂取エネルギー設定はBMI (body mass index) から算出した標準体重に身体活動量を掛けて求め25~35kcal/kg BW/day、②蛋白摂取量は1.0~1.5g/kg BW/day、③脂肪はエネルギー摂取量の20%以下に制限、④アルコールは禁止することが望ましい、と推奨されている¹⁾。低炭水化物食、低脂肪食、超低カロリー食などの短期的な有効性は報告されているものの、長期に及ぶ効果の持続は困難であることが予想され、“努力

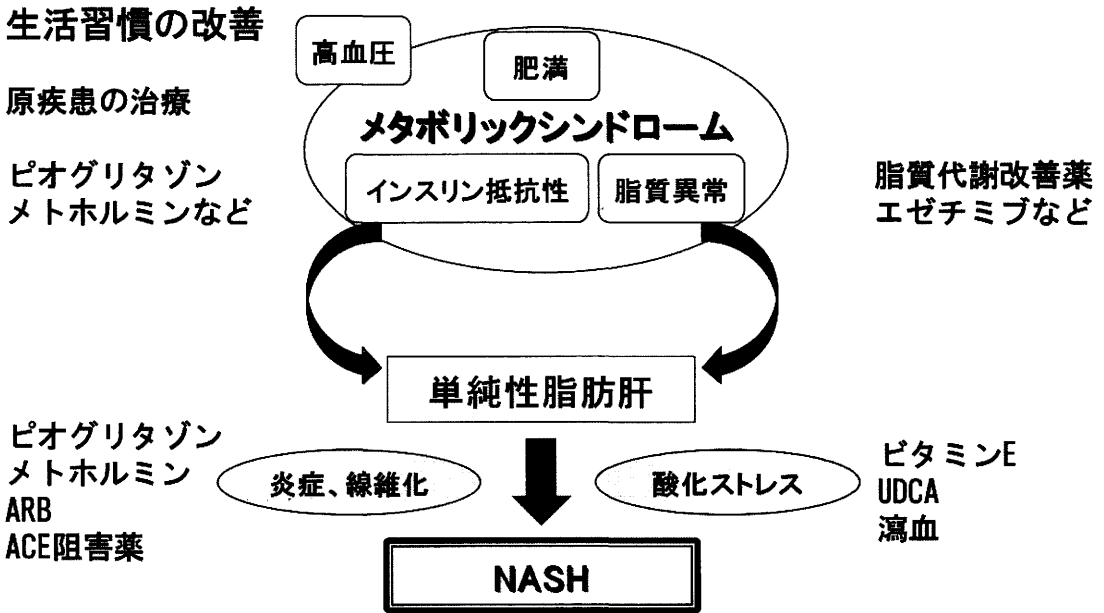


図1 NASH 治療のコンセプト (文献2より引用・改変)

型減量”ではなく患者自らが自発的に行う“行動変容・自己変容”でなければ長期的な持続は困難であると考えられる⁴⁾。

運動療法は内臓脂肪減少やインスリン抵抗性改善に有効であり、具体的な目安として前述の診療ガイドラインでは、① (220 - 年齢) × 60 ~ 70 % を目標心拍数とする、②毎日 20 分以上の有酸素運動が最も勧められる、③脂肪燃焼効果は継続した 20 分程度の有酸素運動が必要と言われているが、最も重要な点は無理のない運動療法を継続して行えるような方針と立てることである、④週 3 回程度で、1 日の運動も数回に分けて行ってもある程度期待が出来る、とされている¹⁾。栄養療法・運動療法の維持には繰り返しの指導や医療者とのコミュニケーションの必要性、“ゆとり”や“周囲からの支え”などが有効であることが報告されており、個々の症例のモチベーションを支えるテラーメイドの工夫が極めて重要と考えられる⁴⁾。

薬物療法

NAFLD と NASH に対する薬物療法として多くの治療法が試みられている (表 1)。しかしながら、現時点で標準的治療法として明確に確立しているものは無い。これには、肝臓への脂肪蓄積を背景とした共通の病態はあるものの、インスリン抵抗性の有無、糖尿病の有無、脂質異常症の有無、高血圧合併の有無など、個々の症例において病態が様々に異なる点が一因である⁵⁾。また、高度肥満が多い欧米での NAFLD・NASH に対する治療法が、高度肥満の少ない日本人にそのまま適応しづらい点も挙げられている。以下にいくつかの薬物療法に関する報告を挙げる。

1. インスリン抵抗性改善薬

(1) ピオグリタゾン

PPAR- γ (peroxisome proliferator - activated receptor - γ) リガンドであるチアゾリジン系誘

表1 NAFLD/NASH に対する主な薬物療法

■ インスリン抵抗性改善薬

ピオグリタゾン (アクトス® 15~45mg/day)

メトホルミン (メルビン®, メトグルコ® 500~750mg/day)

ナテグリニド (スターシス®, ファスティック® 270~360 mg/day)

■ 抗酸化療法

ビタミンE (ユベラ N® 300~600mg/day) + ビタミンC 100~1,000mg/day

エイコサペンタエン酸 (EPA) (エパデール® 600mg/day)

■ 肝庇護薬

ウルソデオキシコール酸 (ウルソ® 13~15mg/kg BW/day)

■ 脂質異常症治療薬

エゼチミブ (ゼチーア® 10mg/day)

ベザフィブラート (ベザトール®SR 400mg/day)

アトルバスタチン (リピトール® 10~20mg/day)

■ 抗線維化療法 ~ アンジオテンシンII 1型受容体拮抗薬 (ARB)

ロサルタン (ニューロタン® 25~50mg/day)

テルミサルタン (ミカルディス® 20mg/day)

■ その他

L-カルニチン (2g/day)

導体はインスリン抵抗性改善作用を発揮し、なかでもピオグリタゾンは脂肪組織から肝臓への脂肪酸動員を抑制するとともに、AMP kinase の活性化を介して脂肪酸 β 酸化を抑制する。さらに、TNF- α の血中レベルを低下させ、線維化改善も期待される⁶⁾。ピオグリタゾンは無作為二重盲検比較試験で有効性が確認されており、NASHのALT値を有意に低下させるとともに肝組織所見

の改善がみられている⁷⁾。

(2) メトホルミン

肝臓での糖新生抑制、グルコース吸収阻害、グルコースの取り込みと利用促進によるインスリン抵抗性改善作用を有する糖尿病治療薬であり⁶⁾、NASH症例への投与でALT値低下、脂肪肝の改善作用が報告されているが、NAFLDに対する投与早期(3ヶ月)にはALT値の低下とインスリ

ン抵抗性の改善を占めすものの、長期的（1年後）にはALT値は治療前値に上昇し、インスリン抵抗性はそれ以上改善しないという報告もある¹⁾。

2. 抗酸化療法

(1) ビタミンE

ビタミンEは生体膜に発生した活性酸素種（reactive oxygen species; ROS）による過酸化脂質を消去する抗酸化作用がある。ビタミンCは水溶性の抗酸化物質であり、水層のラジカルを捕捉して生体膜の過酸化障害を防ぐ作用があり、ビタミンEはビタミンCの併用により抗酸化作用が増強される⁸⁾。ビタミンEによりNASHの肝機能改善や肝線維化の改善が認められる一方、炎症の改善については有意差がないという報告もあるものの、NASHに対するビタミンE治療は補助療法としての位置付けも含めて十分に期待できると考えられている⁸⁾。

(2) エイコサペンタエン酸

魚油に多く含有されるオメガ-3系不飽和脂肪酸は天然のPPAR- α リガンドであり、イワシ油を精製したエイコサペンタエン酸（eicosapentaenoic acid; EPA）製剤がある。血清脂質低下作用、血小板凝集抑制作用をもつが、NASHに対する投与によりALT値の改善と脂肪肝の改善を認めたと報告されている¹⁾。

3. 肝庇護薬（ウルソデオキシコール酸）

ウルソデオキシコール酸（ursodeoxycholic acid; UDCA）は疎水性胆汁酸置換作用による細胞保護作用、免疫調節作用、抗炎症作用などを有し、活性酸素の抑制、肝細胞のグルタチオン合成酵素の発促進を介して酸化ストレスなどから肝細胞を保護する作用があると考えられている⁸⁾。NASHに対する常用量（13～15mg/kg BW/day）のUDCAの効果はRCTでは有効性が確認されなかったものの、高用量（28～35mg/kg BW/day）が有効であったという報告やビタミンEとの併用治療が有効であるという報告がある⁹⁾。

4. 脂質異常症治療薬

(1) エゼチミブ

コレステロールの細胞内への取り込みを行うNiemann-Pick C1-like 1（NPC1L1）は主に小腸壁や肝臓（毛細胆管側）に発現しており、その阻害剤であるエゼチミブはコレステロール吸収抑制作用を示し高脂血症患者に使用される¹⁰⁾。エゼチミブの投与によりNASH患者の肝機能と肝組織の改善などの治療効果の報告があるものの¹¹⁾、今後はRCTでの検討が必要と考えられる。

(2) フィブラート系薬剤

フィブラート系薬剤はPPAR- α のアゴニストであり、この核内受容体を活性化することにより脂質代謝に関与する様々な遺伝子発現を制御する。肝臓や骨格筋では脂肪酸の燃焼を促進して組織内中性脂肪量を低下させる。ベザフィブラートはタモキシフェン惹起性NASHに対する有効性が報告されているが¹²⁾、ベザフィブラートに特異的な効果としてPPAR- δ やPPAR- γ の活性化作用があり、これらによるインスリン抵抗性改善作用によるNASHの治療薬としての効果が期待されている。

(3) スタチン系薬剤

HMG-CoA還元酵素阻害薬であるスタチン系薬剤は、肝細胞内のHMG-CoA還元酵素を阻害することにより、コレステロール合成の抑制や細胞内コレステロール含量を減らす。アトルバスタチンは脂質異常症合併NASHのALT値を低下させ、肝組織所見を改善すると報告されている。一方、シンバスタチンはLDLコレステロールを改善するものの、ALT値や肝組織所見は改善しないと報告されている¹⁰⁾。

5. アンジオテンシンII 1型受容体拮抗薬

アンジオテンシンIIはインスリンの細胞内シグナルを阻害することからインスリン抵抗性にかかわる可能性が報告されている。肝臓ではアンジオテンシンII 1型受容体が肝線維化に主要な役割を果たす肝星細胞に発現しており、アンジオテンシンIIは肝線維化を促進させるTGF- β （transforming growth factor- β ）を肝星細胞から分泌

させ肝線維化に関与することが知られており、その1型受容体拮抗薬(angiotensin II receptor blocker; ARB)がNASHに対して効果があることが明らかとなっている。ロサルタンはNASH患者のALT値と肝組織所見を改善すると報告されており、テルミサルタンは血中の脂質バランスの改善やインスリン抵抗性を改善することにより、肝脂肪化、炎症および線維化を改善したと報告されている¹⁾。

6. その他(L-カルニチン)

L-カルニチンは肝臓や腎臓においてリシンとメチオニンから生合成される生体成分であり、活性型脂肪酸(長鎖アシル CoA)はL-カルニチン依存性にミトコンドリア内膜を通過し、酸化過程に入る。NASH患者に対して栄養療法に加えてL-カルニチンの投与により、ALT値の低下と脂質異常の改善、インスリン抵抗性の改善などが報告されている¹³⁾。

最後に

NAFLD/NASHに対する治療について概説した。栄養療法や運動療法による生活習慣の改善以外に確立された治療法が無いのが現状であるが、薬物治療としては併存する疾患の治療を行いながら個々の病態に応じた薬剤の選択が重要である。今後、わが国における治療成績の集積とエビデンスに基づく治療法の確立が求められる。

文 献

- 1) 日本肝臓学会編：NASH・NAFLDの診療ガイド2010。文光堂。2010。
- 2) 岡上 武：NAFLDとはどのような病気か。診断と治療。99:1454-1459,2011。
- 3) Musso G, Gambino R, Cassader M and Pagano G: A meta-analysis of randomized trials for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 52: 79-104, 2010.
- 4) 江口有一郎, 堀江弘子, 平川美智子, 水田敏彦, 安西慶三, 藤本一真：栄養療法・運動療法, 診断と治療。99:1576-1582, 2011。
- 5) 兵庫秀幸, 茶山一彰：治療—消化器内科の立場から。診断と治療。99:1564-1570, 2011。
- 6) 河田純男, 佐藤智佳子：NASH/NAFLDにおけるインスリン抵抗改善薬の効果。肝胆膵。60:1007-1013, 2010。
- 7) Belfort R, Harrison SA, Brown K, Darland C, Finch J, Hardies J, Balas B, Gastaldelli A, Tio F, Pulcini J, Berria R, Ma JZ, Dwivedi S, Havranek R, Fincke C, DeFronzo R, Bannayan GA, Schenker S and Cusi K: A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med*. 355: 2297-2307, 2006.
- 8) 米田政志, 中尾春壽, 中出幸臣, 佐藤 顕：NASHにおける抗酸化・肝庇護療法。肝胆膵。60:1015-1023, 2010。
- 9) Dufour JF, Oneta CM, Gonvers JJ, Bihl F, Cerny A, Cereda JM, Zala JF, Helbling B, Steuerwald M and Zimmermann A: Swiss Association for the Study of the Liver. Randomized placebo-controlled trial of ursodeoxycholic acid with vitamin E in nonalcoholic steatohepatitis. *ClinGastroenterol Hepatol*. 4: 1537-1543, 2006.
- 10) 兵庫秀幸, 田妻 進：高脂血症治療薬によるNASH/NAFLDの治療。肝胆膵。60:1025-1031, 2010。
- 11) Park H, Shima T, Yamaguchi K, Mitusyoshi H, Minami M, Yasui K, Itoh Y, Yoshikawa T, Fukui M, Hasegawa G, Nakamura N, Ohta M, Obayashi H and Okanoue T: Efficacy of long-term ezetimibe therapy in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol*. 46: 101-107, 2011.
- 12) Saibara T, Onishi S, Ogawa Y, Yoshida S and Enzan H: Bezafibrate for tamoxifen-induced non-alcoholic steatohepatitis. *Lancet* 353; 1802, 1999.
- 13) Malaguarnera M, Gargante MP, Russo C, Antic T, Vacante M, Malaguarnera M, Avitabile T, Li Volti G and Galvano F: L-carnitine supplementation to diet: a new tool in treatment of nonalcoholic steatohepatitis—a randomized and controlled clinical trial. *Am J Gastroenterol*. 105: 1338-1345, 2010.