PPAR γ リガンドを用いた非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) の治療戦略

米田 正人¹⁾, 藤田 浩司¹⁾, 中島 淳¹⁾, 和田孝一郎²⁾

要約: 非飲酒者でも脂肪肝に肝実質の壊死, 炎症, 線維化所見が加わった非アルコール性脂肪性肝炎 (non-alcoholic steatohepatitis: NASH) に対する関心が我が国でも急速に高まっている. NASH の治療は栄養療法の徹底が重要であり, 難治症例には薬物療法が検討される. 我々は当院に通院する NASH 患者に施行した栄養指導, またピオグリタゾンを用いた薬物療法の有効性を検討した. 【方法】 NASH 患者に管理栄養士の指導の下, 標準体重 $\times$ 25 kcal/kg/日, タンパク質 1.0-1.5 g/標準体重/日, 脂肪量 20% 以下の栄養指導を行った. また栄養療法が奏功しない症例に薬物療法としてピオグリタゾン 15 mg/日の投与を行った. また治療前後で肝臓と脾臓の CT 値比率 (L/S 比) および臨床データの比較検討を行った. 約 6 割の症例は栄養療法のみで臨床データの改善を認めた. L/S 比は前 0.961 後 1.190 ($P = 0.0002$). フェリチン値と高感度 CRP の栄養指導前後の変化率 Δ フェリチン値と Δ hs-CRP は Δ L/S と強い相関を示し, 治療効果判定に有効であることが示唆された. また栄養療法に難治した 20 症例に対しピオグリタゾンの投与が行われたが, 脂肪肝の著明な改善と肝機能の改善を得られた. また薬物による副作用は本件等では認められなかった. NASH や NAFLD の治療は生活習慣の改善や肥満の解消が原則である. しかし, 体重コントロールに苦慮することや, 肥満を伴わない NASH が存在することより減量指導のみでは不十分であり, ピオグリタゾンは NASH の治療に有用であることが示唆された.

1. はじめに

近年, 日本においてもライフスタイルの欧米化により健診で脂肪肝と診断される割合は人口の約 3 割と増

加している. 脂肪肝の主な成因としては肥満, 糖尿病に由来する過栄養性やアルコール性があげられ, 非アルコール性の脂肪肝 (non-alcoholic fatty liver disease: NAFLD) は従来可逆性, 良性の疾患とされてきた. しかし 1980 年に Ludwig ら⁽¹⁾ が, 飲酒歴がないにも関わらず肝組織がアルコール性肝障害に類似する疾患概念を非アルコール性脂肪性肝炎 (non-alcoholic steatohepatitis: NASH) として提唱し, その後 1998 年 NIH で NASH の疾患概念の重要性が宣言され脂肪肝は新しい局面を迎えたといえる. NASH は 10 年間で約 2 割が肝硬変へ進展し, 時に肝細胞癌に至る疾患であり⁽²⁾, 現在肥満人口の増加を反映し日本でも国民の約 3% が NASH に罹患していることが想定されている⁽³⁾.

NAFLD の一種である NASH の治療は食事療法, 運動療法が基本である. しかし食事療法, 運動療法によって効果が得られない場合, 薬物療法が試みられている. 本稿では横浜市立大学にて肝生検を行い NASH と診断した症例に対し食事療法や PPAR γ リガンドであるピオグリタゾンを用いた薬物療法を検討したので提示する.

2. PPARとは

1) PPAR γ の歴史

ペルオキシゾーム増殖剤活性化受容体 (peroxisome proliferators-activated receptor: PPAR) は脂質, 糖代謝の重要な制御物質である. PPAR はステロイドホルモン受容体ファミリーに属する核内受容体である^(4,5). 1990 年にマウス肝臓 cDNA ライブラリーから PPAR がクローニングされた. その後, ノックアウトマウスの作成とその表現型の解析により, PPAR の in vivo の

キーワード: NASH, NAFLD, 食事療法, 薬物療法, PPAR γ

¹⁾ 横浜市立大学大学院医学研究科 分子消化管内科学 (〒236-0004 横浜市金沢区福浦 3-9)

e-mail: yoneda@med.yokohama-cu.ac.jp 原稿受領日: 2006 年 7 月 18 日, 会誌編集委員会依頼原稿

²⁾ 大阪大学大学院歯学研究科 薬理学 (〒565-0871 吹田市山田丘 1-8)

Title: PPAR γ ligand pioglitazone as a therapeutic strategy in nonalcoholic steatohepatitis (NASH)

Author: Masato Yoneda, Koji Fujita, Atsushi Nakajima, Koichiro Wada

表1 NASH か単純性脂肪肝かを規定するロジスティック回帰分析

	P 値	95% CI
年齢	0.3071	0.863-1.073
性別	0.0409	0.429-276.391
HDL コレステロール	0.0461	1.005-1.171
LDL コレステロール	0.8539	0.969-1.017
血小板	0.1493	0.884-1.378
アルブミン	0.6316	0.048-292.269
フェリチン	0.0309	0.858-0.990
高感度 CRP (mg/l)	0.0258	0.032-0.243
4 型コラーゲン 7s	0.4581	0.425-3.701
ヒアルロン酸	0.3824	0.982-1.038
コリンエステラーゼ	0.3101	0.990-1.025
BMI	0.0714	0.822-1.537

線維化の重症度を規定するロジスティック回帰分析		
	P 値	95% CI
年齢	0.5961	0.865-1.288
性別	0.149	0.200-39951.15
プロトロンビン時間	0.495	$4.287 \times 10^{-8} - 1.729 \times 10^{-15}$
血小板	0.0893	0.959-1.796
アルブミン	0.1552	0.257-5016.056
高感度 CRP (mg/l)	0.0147	0.012-0.615
4 型コラーゲン 7s	0.0561	0.049-1.040
ヒアルロン酸	0.5811	0.947-1.031
BMI	0.6898	0.755-1.528

役割が解明されつつある。

2) PPAR の種類とその役割

PPAR には α , δ (β), γ という 3 つのサブタイプが存在する。PPAR α は肝細胞にきわめて多く存在する。代表的なリガンドとしてベザフィブラートなどのフィブラート系高脂血症剤や遊離脂肪酸があげられる。PPAR γ は脂肪細胞に多く存在し、脂肪酸のトリグリセライドの変換や貯蔵に関与している。肝臓では星細胞（伊東細胞）に比較的多く存在する。ピオグリタゾンなどのインスリン抵抗性改善薬であるチアゾリジン誘導体が有名である。PPAR δ も肝臓に多く存在し、星細胞に多いとの報告がある。

3. NASH 患者の治療戦略

1) NASH 症例 (78 症例) から見た臨床特徴の検討

従来より良性の脂肪肝と NASH は血液検査や各種画像データでは鑑別ができないことが知られている (6, 7)。NASH の診断確定, 進行度評価のためには肝生検に頼らざるを得ない (8) ため, NASH の診断を困難にしている。

横浜市立大学消化器内科で 2004 年 1 月から 2006 年 1 月に NASH を疑い肝生検を施行した NAFLD 症例 78 例の臨床的な特徴を検討した。肝生検での結果は

単純性脂肪肝 16 例, NASH 患者 62 例であった。NASH 患者を Brunt の分類 (9) により stage1, 2 の症例を線維化軽症例, stage3, 4 の症例を線維化進行症例と 2 群に分類すると線維化軽症例は 47 症例, 線維化進行症例は 15 症例であった。年齢, 性別を調節したロジスティック回帰分析を施行し, 単純性脂肪肝患者, NASH 患者を規定する因子, また線維化の軽症例, 進行例を規定する因子の検討をおこなった (表 1)。NASH を規定する因子として, HDL コレステロールの低下, 血清フェリチン値の上昇, 高感度 CRP の上昇が認められ, また線維化の重症度を規定する因子として高感度 CRP が認められた。この結果は, 診断, 進行度の判定に侵襲的な肝生検しかない NASH の病態に対する非侵襲的な診断法として有用である可能性を示唆している。

2) NASH, NAFLD に対する治療戦略

肝生検により NASH と診断された 64 名に対し, 全例に管理栄養士の指導の下で 3 カ月の栄養指導をおこなった。栄養指導は摂取するエネルギーと脂肪の減量を主眼とし, エネルギーは標準体重あたり 1 日に 25 kcal/kg とし, 脂肪量は全エネルギーの 20% 以下 (健常者の食事では 21 ~ 28%) とした。また蛋白は 1 ~ 1.5 g/ 標準体重 kg/day とした。

図1 NASH 患者に対し1年間の栄養指導を行った体重減少と肝機能の改善の関係(左)
脂肪肝の改善と高感度CRP、血清フェリチン値の関係(右)

3カ月の栄養指導で体重減少、肝機能の改善など効果の認められた症例においては1年間の栄養指導を継続し、効果の認めなかったものに対しては薬物療法としてピオグリタゾン 15 mg/日の投与を行った。

① NASH 患者に対する栄養療法

NASH の重要な病因の1つであるインスリン抵抗性は、体重減少によって改善することが報告されている(10, 11)。また肥満症がある場合、内臓脂肪の過剰はインスリン抵抗性、高インスリン状態を生み出し、その結果、肝細胞内での中性脂肪の合成が亢進する。図2は1年間の栄養指導を施行したNASH患者の肝機能異常の動向を調べたものだが、1年間で5%以上の体重減少に成功したNASH患者では有意に肝機能の改善を認めた(図1)。また肝臓の脂肪化に対する客観的な指標として肝臓と脾臓のCT値比(12)(Liver to spleen ratio: L/S比)を用い、1年間の栄養指導を行い脂肪肝の改善程度をCT値での肝臓/脾臓比率変化 Δ L/S(栄養指導後のL/S比-前のL/S比)を用いて評価すると Δ 高感度CRP、 Δ フェリチン値と極めて強い相関をみとめ(図1)、NASH患者における栄養指導の効果判定として高感度CRP、血清フェリチン値を用いると有効であることが示唆された。

② NASH の薬物療法

インスリン抵抗性、およびメタボリックシンドロームの存在がNASHの病態を像悪させることは多くの検討により報告されてきた。インスリン抵抗性改善薬

として2型糖尿病患者に使用されているチアゾリジン誘導体はNASH加療に関しても有望な薬剤である。現在わが国で使用可能なチアゾリジン誘導体はピオグリタゾンのみであるが、アメリカでのパイロット試験により48週間のピオグリタゾン投与が病理組織上でも、NASHの病態を改善させたことが報告された(13)。また同様に日本では重篤な肝障害のため発売中止になったがrosiglitazoneでも同様に48週間投与によりNASH改善効果が報告されている(14)。横浜市立大学でNASH患者20症例に対して12カ月のピオグリタゾン15 mg/日を投与した検討を提示する(図2)。肝細胞内の脂肪化を定量するL/S比は投与後にほぼ正常領域となっており、トランスアミナーゼも有意に改善した。またデータは割愛するが、HDLコレステロール、高感度CRP、HbA1cの低下を認め、体重増加や、薬剤性肝障害などの副作用は認めなかった。

4. 考察

肥満による脂肪肝は日常よく遭遇する疾患であるものの、患者自身の症状がほとんどなく未治療の場合も少なくないと思われる。近年ライフスタイルの欧米化に伴い、日本でもメタボリックシンドロームは急増している。メタボリックシンドロームにおける肝臓の役割は重要であり、将来的には個々の患者の特性を捉えたうえで、運動療法、食事療法、薬物療法を独自に組み合わせた多岐に渡る治療法の中から、個々の患者に

図2 NASH患者にピオグリタゾン 15 mg/日の薬物療法を施行した脂肪肝, 肝機能の改善 (n=20)

適した治療法を選択していくような治療法の確立が望まれる。NASHやNAFLDの治療は生活習慣の改善や肥満の解消が原則である。しかし、体重コントロールに苦勞することや、肥満を伴わないNASHが存在することより減量指導のみでは不十分である。ピオグリタゾンはインスリン抵抗性改善薬として成人型糖尿病に用いられており、NASH患者において改善効果がpilot studyとして報告されているが本検討により、NASHの発生要因の異なると考えられる日本人にも有効である可能性が示唆された。

文 献

- 1) Ludwig J, et al. Mayo Clin Proc. 1980;55:434-438.
- 2) Matteoni CA, et al. Gastroenterology. 1999;116:1413-1419.
- 3) 西原利治, 他. 日内会誌. 2003;92:1104-1109.
- 4) Desvergne B, et al. Endocr Rev. 1999;20:649-688.
- 5) 田中直樹, 他. 日内会誌. 2001;90:2033-2039.
- 6) Neuschwander-Tetri BA. Can J Gastroenterol. 2000;14:321-326.
- 7) Reid AE. Gastroenterology. 2001;121:710-723.
- 8) Saadeh S, et al. Gastroenterology. 2002;123:745-750.
- 9) Brunt EM. Semin Liver Dis. 2004;24:3-20.
- 10) Busettto L. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2001;11:95-204.
- 11) Oneta C, et al. Swiss Med Wkly. 2002;132:493-505.
- 12) Wasnich R, et al. J Nucl Med. 1979;20:149-154.
- 13) Promrat K, et al. Hepatology. 2004;39:188-196.
- 14) Neuschwander-Tetri BA, et al. Hepatology. 2003;38:1008-1017.

著者プロフィール

米田 正人 (よねだ まさと)

横浜市立大学附属病院 消化器内科, 助手, 医学博士.

◇1995年横浜市立大学医学部入学, '01年卒業, 横浜市立大学大学院医学研究科入学, '05年卒業, 医学博士号取得, 同年11月横浜市立大学附属病院消化器内科, 助手. ◇研究テーマ: 非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH), 自己免疫性肝炎 (AIH). ◇趣味: テニス, スポーツ鑑賞.

◇主な論文: ①日本臨床. 2006;64(6):1139-1145. ②肝胆膵. 2005;51(5):827-835. ③ Medical Practice. 2005;22(10):1731-1736. ④日本内科学誌. 2006;95(1):76-81. ⑤アルコールと医学生物学. 2005;25:75-78. ⑥日本臨床. 2005;63(4):665-671. ⑦内分泌・糖尿病科. 2003;17(3):230-235. ⑧消化器科. 2002;35(4):432-438.

藤田 浩司 (ふじた ひろし)

横浜市立大学大学院医学研究科 分子消化管内科学, 大学院生.

◇1995年横浜市立大学医学部入学, '02年卒業, '04年横浜市立大学大学院医学研究科入学. ◇研究テーマ: 非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH). ◇趣味: テニス.

中島 淳 本誌 122 巻 4 号 316 頁 (2003) をご参照下さい. 和田孝一郎 本誌 122 巻 4 号 308 頁 (2003) をご参照下さい.