

図1 肥満者の割合 (20歳以上)  
(文献2)より)

一気に広まっていった。そしてその後、単純性脂肪肝からNASHまでを含む広範囲の脂肪肝を包括する臨床的疾患概念としてNAFLDが定義されるようになった。つまり、NASHはNAFLDのなかでも肝組織で壊死・炎症や線維化を伴う脂肪性肝炎を認める病態で、NAFLDの進行性の病態と考えられている。

### 世界における肥満の現状

2011年のWHOからの報告によると、BMI (body mass index = 体重(kg)/身長<sup>2</sup>(m<sup>2</sup>)) が25以上を過体重 (overweight)、30以上を肥満 (obesity)と定義しているものの、BMIが21以上で慢性疾患のリスクが次第に増加すると警告している。また、2008年、WHOの最新プロジェクトによると、全世界で過体重の人は15億人に達するとされ、男性の2億人以上、女性の3億人以上が肥満であると報告されている。さらに、2015年までには過体重者は23億人に、肥満者は7億人に達すると予想されている。

過体重や肥満は深刻な健康被害をもたらすことは明らかであるが、BMIが増すにつれてそのリスクが増加し、特に虚血性心疾患の罹

患率は増加しており、全世界の死因第1位で、年間1,700万人もの人が亡くなる原因となっている。また、糖尿病患者も全世界で急速に増加しており、次の10年間に約50%もの患者の増加が見込まれている。

### わが国における肥満者の現状と年次推移

わが国における肥満の増加は1970年代に始まり増加の一途をたどっており、女性よりも男性でその傾向が強い。厚生労働省の平成21年国民健康・栄養調査によると、BMIが25以上の肥満人口は男性30.5%、女性20.8%であり (図1)<sup>2)</sup>、これまでと同様に男性に肥満者が多いことがわかる。また、成人の年齢別肥満人口の割合をみると、これまでの年と同様に男性では30~49歳の肥満者頻度が高いことがわかる。さらに、5年前の国民栄養調査と比べそれぞれ2%ずつ増加している実態も明らかとなった。一方女性では、これまでの年と同様に中年以降に徐々に増加しており、特に高年齢層の割合が多いことがわかる。しかし、興味深いことは、男女ともに20歳代の肥満者人口が年を追って減少して

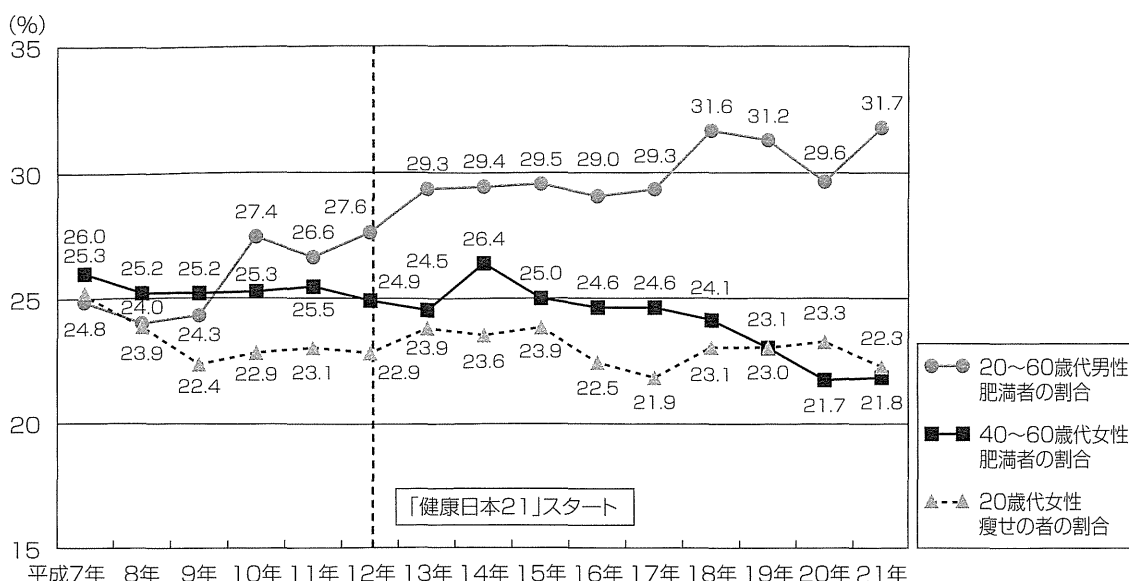


図2 肥満および痩せの者の割合（20歳以上）（平成7～21年の年次推移）  
（文献2）より）

おり、それに伴い痩せの者の割合が20歳代では男女ともに増加傾向となっている点である。若い女性の痩せの増加が社会問題となって久しいが、今後は若い男性にもそのような現象がみられるようになっていくのかもしれない。

さらに、平成7年以降の肥満者や痩せの者の割合の変化をみると（図2）、女性全体では「健康日本21」がスタートした平成12年以降、肥満者の割合が減少に転じているのに対し、男性全体では増加の一途をたどっていることが明らかで、男性肥満に伴うメタボリックシンドロームやNAFLDの増加が特に懸念される。

### 世界およびわが国における小児肥満の現状

2010年のWHOの調査では児童の肥満が問題となっており、全世界の5歳未満の子どものほぼ4,300万人が過体重であると報告され、子どもの肥満は21世紀の最も重要な健康問題の一つである。肥満は全世界的な問題であ

るばかりでなく、先進諸国はもちろん発展途上国の都市部においても増加傾向にあることが問題となっている。5歳未満の過体重児童4,300万人のうち、3,500万人近くは発展途上国の児童であるとも報告されている。

過体重や肥満児童の多くは大人になってもそのまま肥満のまま、若年齢ですでに糖尿病や虚血性心疾患を発症する傾向がある。過体重や肥満およびその関連疾患は予防することが可能な疾患であることから、児童肥満を抑制することが強く求められている。

一方、わが国における児童の肥満調査では、信州大学のTsurutaらが長野県のある中学校におけるNAFLD頻度の調査とともに肥満児の頻度調査を行っており、注目される<sup>3)</sup>。それによると、肥満児童の割合は2004年が10.0%、2007年が5.9%と低下傾向であり、上記で述べた平成21年国民栄養調査の結果で明らかとなってきた20歳代の肥満者の割合が減少した傾向と同様の動きとして注目される。世界的には小児の肥満が増加傾向にあるのに対し、わが国の児童では思ったほ

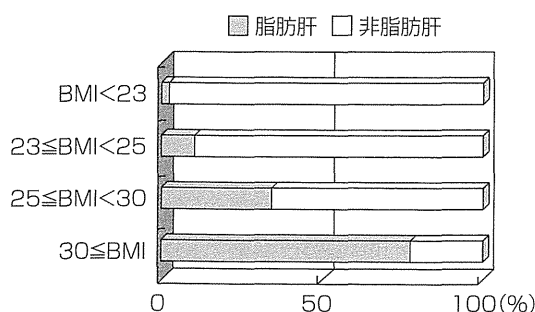


図3 BMIと脂肪肝の合併頻度

ど肥満者の割合が増加していないのかもしれないが、今後は大都市圏での調査結果が待たれるところである。

### 肥満と脂肪肝の関連

脂肪肝は検診受診者の1/3～1/4に存在しており、肥満者に多いことが明らかとなっている。事実、肥満度別の脂肪肝の頻度を検索したところ(図3)、BMI<23の非肥満者における脂肪肝の頻度はわずかに2.7%であるのに対し、23≤BMI<25の過体重者では10.5%、25≤BMI<30の肥満者では34.6%、30≤BMIの高度肥満者では77.6%と肥満の程度が強くなるほど脂肪肝の合併率は上昇していた。さらに、男女別の脂肪肝合併頻度は男性のほうが高頻度である。また、非飲酒者での脂肪肝の年齢別頻度をみると(図4)<sup>4)</sup>、男性では脂肪肝の割合が30歳代から高頻度にみられるのに対し、女性では高齢になるにつれて徐々に高頻度となっており、図1の肥満者の年齢別推移と比較すると男女ともに肥満人口推移と類似しており、この点からも肥満と脂肪肝の関連が重要であることが明らかである。

### わが国におけるNAFLD, NASHの頻度

これまで、検診データによる脂肪肝の発見頻度は年々増加しているとされ、Kojimaらの報告では<sup>4)</sup>飲酒者を含む脂肪肝患者の割合

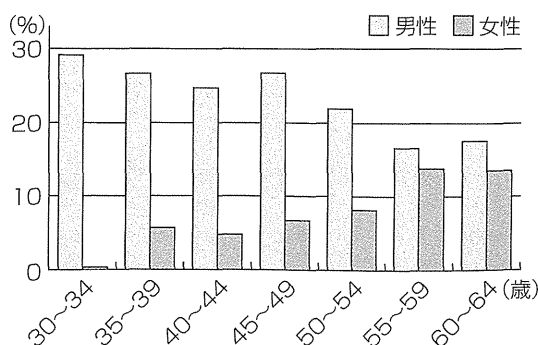


図4 非飲酒者での脂肪肝の年齢別頻度 (文献4)より)

は1989年が12.6%、1998年では30.3%と増加していると報告されている。最近のNAFLDの実態を調査する目的で、筆者らは広島県(広島大学・兵庫秀幸先生)、佐賀県(佐賀大学・江口有一郎先生)、そして高知県の住民検診受診者総計12,370人のうち、腹部エコー検査を施行している8,352人について解析を行った(受診者年齢21～86歳、平均年齢50.0±9.5歳、男性51.8%、女性48.2%)。その結果非飲酒者で脂肪肝を指摘されたのは1,509人(29.7%)であり、わが国においても3人に1人が非アルコール性の脂肪肝患者と診断される時代が到来したと言えそうである。

また、2006年発行の日本肝臓学会編「NASH・NAFLDの診療ガイド」<sup>4)</sup>によると、検診受診者のうちトランスアミナーゼ上昇を伴った脂肪肝であるNAFLD患者の頻度は約8%であると報告されているが、最近のアジア太平洋肝臓学会議(Asian Pacific Association for the Study of the Liver; APASL)からの報告では約14%と報告されており、わが国でも現在はこれに近い有病率に増加していることが想定されている。また、NAFLDの男女比は3:1～4:1と男性の発症頻度が高いことも明らかとなっている。

さらに、近年ではNAFLDの10～15%がNASHであろうと考えられており、日本人に

おける NASH 患者数は全人口の 1.5% 前後、もしくはそれ以上はいるものと想定されている。NASH の男女差については差がないとされており、男性は若年に多く、女性は 50 歳を過ぎてからその頻度が急増し、性による分布の違いが認められる。また、女性では NASH へ進行する率が男性に比して高いと推定されており、脂肪肝から NASH に至るまでの期間も男性に比して短いと推定されている。

### アメリカにおける NAFLD, NASH の罹患率

全世界における NAFLD 罹患率は 2.8% ~ 46% ほどであるとされてきた。また、アメリカにおける NAFLD 罹患率の頻度については、2004 年に Dallas からの報告の 31% であるとされてきたが、NASH についてはこれまで正確な罹患率の報告はなく、1980 年代後半の剖検患者における NASH 罹患率はその頻度とされてきた。それによると、非肥満者における NASH の頻度は 2.7%、肥満者においては 18.5% であった。このため、2011 年、Gastroenterology にアメリカにおける NAFLD および NASH の罹患率に関する新たな調査結果が発表された<sup>6)</sup>。それによると、テキサス州 Brooke Army Medical Center に通う 18 ~ 70 歳の外来患者 400 名をエントリーし、そのうち既往歴や現病歴、飲酒歴、食事の内容などの質問に答え、腹部超音波検査を行えた 328 名について NAFLD の頻度を調査したところ、156 名 (46%) が NAFLD であった。そのうち肝生検に同意した 134 名のなかで 40 名 (全体の 12.2%、NAFLD のなかの 29.9%) が組織学的に NASH と診断されたという。さらに、NAFLD の人種別の頻度ではヒスパニックが 58.3% と高頻度であり、白人が 44.4%、黒人が 35.1% であった。また、糖尿病合併 54 名のうち NAFLD は 74%、NASH は 22.2% とかなり高頻度であった。人種差による NAFLD の罹

患率の差についてはこれまでも数多くの報告がみられ、今回の論文でもヒスパニックでの罹患率が極めて高い割合を示し、NAFLD 発症に人種差の影響が重要であることを改めて示している。以上の結果から、彼らは、アメリカの NAFLD, NASH の患者の頻度はこれまで推定されていたよりも高頻度であると述べている。全世界的に肥満人口が増加しており、特にアメリカにおいてはその頻度の増加が著明であることから、以前のデータよりも NAFLD 罹患率が高頻度であったことは当然の流れといえる。ただ、何かしらの疾患をもった外来患者における NAFLD の頻度をそのままアメリカ全体の頻度ととらえてよいかどうかは議論の余地が残るであろう。しかし、NAFLD 患者のなかでの NASH 患者の割合がこれまで考えられてきた 10 ~ 15% よりもはるかに多く、30% 近くが NASH であったことは、今後のわが国においても NASH 診療を再考する必要があると思われるほどの高頻度であると言わざるをえない。

### 小児の NAFLD 罹患率、国内外の現状

アメリカ全体における小児の NAFLD 平均罹患率は 9.6% と算出されている<sup>7)</sup>。ただ、人種によってその罹患率には差があり、アジア人で 10.2%、黒人で 1.5%、ヒスパニックで 11.8%、白人で 8.6% であった。また、肥満児童の場合には 38% が NAFLD であると報告されている。

一方、わが国における小児の NAFLD 罹患率の調査は、Tominaga らが 1995 年<sup>8)</sup>、北日本の 4 ~ 12 歳の日本人児童 810 名のなかでの NAFLD の罹患率は 2.6% と報告している。また、前述した Tsuruta らの報告では、肥満児童の割合は 2007 年では減少しているにもかかわらず、NAFLD 児童の割合は 2004 年が 4.4%、2007 年が 4.5% とほぼ同様であったと

述べている<sup>3)</sup>。

さらに、アメリカと日本それぞれからの報告で興味深い点は、同じアジア人小児でのNAFLD罹患率の違いである。アメリカ在住のアジア人のほうがその罹患率は10.2%と日本在住の日本人の2倍以上にものぼり、同じような人種背景をもったアジア人でも食生活を含む生活習慣の違いによる罹患率の差が顕著に表れた結果であり、非常に興味深い。

### NAFLD患者における心血管イベントのリスク

NAFLDはメタボリックシンドロームの肝での表現系であるとされており、糖尿病や高血圧を含むメタボリックシンドロームの合併が高頻度に認められる。上記のWHOの報告からも、肥満人口の急激な増加に伴って心血管イベントによる死亡も増加傾向であることが明らかとなっている。また、NAFLDの死因で最も多いのは心血管系障害によるもので、次いでがんなどの悪性疾患である。NAFLDは心血管イベントのリスクとなっていることがこれまでの多くの報告から明らかにされている<sup>9)</sup>。NAFLD患者の心血管系イベントの発症は2～11%と報告されており、同死亡率は1～3%であるのに対し、NASH患者の死亡率は12～16%と明らかに高率で、NASH患者のほうがより心血管系イベントを起こしやすい<sup>10)</sup>。わが国においてもHamaguchiらの報告から、NAFLD患者ではそのリスクが明らかに高いと報告されている<sup>11)</sup>。しかし一方で、NAFLD患者の心血管系イベント合併率は高くないとの報告もあり、NAFLDと心血管イベント発症の直接的な因果関係について最終的な結論は出ていないのが現状である<sup>12,13)</sup>。彼らによると、これまでNAFLDのほうが心血管系イベントが多いとされる論文はサンプルサイズがあまり大きくない報告が多いこと、2型糖尿病患者において脂肪肝の

有無により動脈硬化の有無に差を認めなかったこと、心血管系イベントの重要なリスクファクターであるメタボリックシンドロームがNAFLDでは多く、その影響が大きく関与していること、NAFLD (non-NASH) に比べNASHのほうがメタボリックシンドロームの合併頻度が多いため心血管系イベントの頻度に影響された可能性があること、などとされている。

このように、メタボリックシンドロームの影響を一致させた状態でのNAFLDおよびNASHの有無による直接的な心血管系イベントへの影響については今後の大規模スタディが必要となるが、心血管系イベントのリスクファクターとなっていることが明らかにされている2型糖尿病や高血圧などのメタボリックシンドロームを高頻度で合併していることや、心血管イベントによる死因が上位であることは明らかであることから、NAFLD患者に対しては心血管系疾患への注意は必要であることは間違いなさそうである。

### おわりに

本稿ではNAFLDおよびNASHのわが国の現状、およびアメリカを中心とした世界の情勢について概説した。また、世界的に肥満人口は増加傾向にあり、アメリカだけでなく今後はわが国においてもNAFLDやNASHが一番罹患率の多い慢性肝疾患になってくることは間違いのない状況である。NAFLDはこれまで考えられていた以上にNASHに進展する可能性が高く、さらにNASHは肝硬変への進展や肝がん発生につながってくる慢性肝疾患であることを十分に認識することが重要である。最近、NASHに基づくと思われる肝がん発生や肝不全が増加しており、特に高度肥満者に対しては注意してNAFLD診療に取り組む必要があるとともに、患者への積極的な啓発も必要であると思われる。

- 文献 1) Ludwig J, et al.:Nonalcoholic steatohepatitis. Mayo clinic experiences with hitherto unnamed diseases. Mayo Clin Proc 55:434-438, 1980
- 2) 厚生労働省健康局総務課生活習慣病対策室：平成21年国民健康・栄養調査結果の概要, 2010 [http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/2r9852000000xtwq-att/2r9852000000xu3s.pdf]
- 3) Tsuruta G, et al.:Nonalcoholic fatty liver disease in Japanese junior high school students:its prevalence and relationship to lifestyle habits. J Gastroenterol 45:666-672, 2010
- 4) 日本肝臓学会(編):NASH・NAFLDの診療ガイド. 文光堂, 2006
- 5) Kojima S, et al.:Increase in the prevalence of fatty liver in Japan over the past 12 years: analysis of clinical background. J Gastroenterol 38:954-961, 2003
- 6) Williams CD, et al.:Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: a prospective study. Gastroenterology 140:124-131, 2011
- 7) Schwimmer JB, et al.:Prevalence of fatty liver in children and adolescents. Pediatrics. 118:1388-1393, 2006
- 8) Tominaga K, et al.:Prevalence of fatty liver in Japanese children and relationship to obesity. An epidemiological ultrasonographic survey. Dig Dis Sci 40:2002-2009, 1995
- 9) Gastaldelli A, et al.:RISC Investigators. Fatty liver is associated with insulin resistance, risk of coronary heart disease, and early atherosclerosis in a large European population. Hepatology 49:1537-1544, 2009
- 10) Ekstedt M, et al.:Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. Hepatology 44:865-873, 2006
- 11) Hamaguchi M, et al.:Nonalcoholic fatty liver disease is a novel predictor of cardiovascular disease. World J. Gastroenterol 13:1579-1584, 2007
- 12) Ghouri N, et al.:Liver enzymes, nonalcoholic fatty liver disease, and incident cardiovascular disease:a narrative review and clinical perspective of prospective data. Hepatology 52:1156-1161, 2010
- 13) Perseghin G:The role of non-alcoholic fatty liver disease in cardiovascular disease. Dig Dis 28:210-213, 2010

著者連絡先 (〒783-8505) 高知県南国市岡豊町小蓮 高知大学医学部消化器内科学 小野正文

# 今日の NAFLD・NASH治療法

高知大学医学部消化器内科学

小野 正文，岡本 宣人，西原 利治

## KEY WORDS

- NAFLD
- NASH
- 食事・運動療法
- 薬物療法

## はじめに

肥満人口の増加に伴い、非アルコール性脂肪性肝疾患 (non-alcoholic fatty liver disease ; NAFLD) 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) は世界的にも増加の一途を辿っており、その対策は急務である。NAFLD やNASHは内臓肥満を伴う肥満やインスリン抵抗性、脂質異常症、高血圧などのいわゆるメタボリックシンドロームを背景病態としているため、治療の基本は食事・運動療法による体重減少である。体重減少により肝の脂肪化や炎症が改善することはよく知られているが、そのみでは改善しない場合には薬物療法などの併用が必要になってくる。本稿ではNAFLDやNASHに対する治療法の現状について概説したい。

## I. 体重減少

体重の増加に伴って脂肪肝の割合が増加することから、NAFLD発症と肥満度との関連は明らかである(図)。NAFLDやNASH患者においては、体重の7~10%程度の減量によりトランスアミナーゼの改善と肝組織学的改善が認められるとの報告があることから、NAFLD・NASH治療において一番重要なことは体重減少である。しかし、最近流行りのダイエット法などを用いた極端に急激な体重減少は、むしろ肝障害の悪化につながるので注意が必要である。

### 1. 食事・運動療法

NAFLDやNASHの食事治療の基本は、体重を減らし内臓脂肪を減らせるような食事療法である。日本肝臓学会編「NASH・NAFLDの診療ガイド」によれば<sup>1)</sup>、総エネルギーは25~35kcal/kg/日、脂肪は総カロリーの20%以下に制限、蛋白は1.0~1.5g/kg/

Today's therapy for  
NAFLD and NASH.  
Masafumi Ono (講師)  
Nobuto Okamoto (助教)  
Toshiji Saibara (教授)

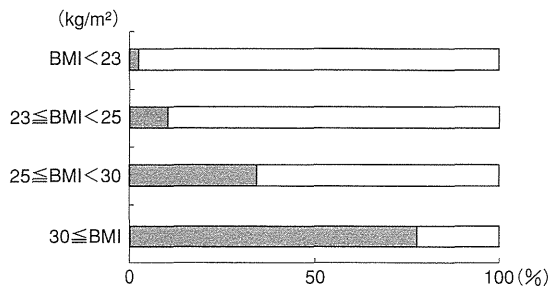


図. BMIと脂肪肝併発頻度の関連<sup>1)</sup>  
 ■ : 脂肪肝, □ : 非脂肪肝

表. NAFLD/NASHの薬物療法

①糖尿病治療薬
a) インスリン抵抗性改善薬 チアゾリジン誘導体(アクトス <sup>®</sup> など)
b) ビグアナイド薬(グリコラン <sup>®</sup> , メトグルコ <sup>®</sup> , メルビン <sup>®</sup> など)
c) α-グルコシダーゼ阻害薬(ベイスン <sup>®</sup> , グルコバイ <sup>®</sup> など)
d) インクレチン関連薬 GLP-1受容体作動薬(ビクトーザ <sup>®</sup> など) DPP-4阻害薬(ジャヌビア <sup>®</sup> , ネシーナ <sup>®</sup> など)
②脂質異常改善薬
a) スタチン系薬剤(リピトール <sup>®</sup> , リバロ <sup>®</sup> など)
b) フィブラート系薬剤(ベザトール <sup>®</sup> など)
c) エゼチミブ(ゼチーア <sup>®</sup> など)
③降圧薬 アンジオテンシンⅡ1型受容体ブロッカー(ARB) (オルメテック <sup>®</sup> , プロプレス <sup>®</sup> など)
④ウルソデオキシコール酸(UDCA)
⑤抗酸化薬 ビタミンEなど
⑥漢方薬 防風通聖散など

日を目安とするとされており、まとめ食いや早食いを避けることも体重減少には有用であるとの報告もなされている。さらに、体重日記の有用性も報告されており、1日4回の体重測定とその値をグラフにすることによる自身の体重に対する意識化が重要であるとされている。

また、NASHでは血清フェリチンが増加している場合が多く、そのような場合は鉄の摂取および吸収が過剰になっていることが指摘されており、鉄沈

着により肝臓での酸化ストレスが増強されるため、鉄摂取を減らす指導も必要である。また、ウコンやクロレラ、青汁、さらにはドリンク剤などの健康食品のなかにも鉄を多く含む物もあるため注意が必要である。

運動療法はエネルギー消費を促すのみでなく、インスリン抵抗性を改善させ、脂肪肝の改善がみられることが知られている。Uenoら<sup>2)</sup>の報告によると、NAFLD患者15名に対し、25kcal/kg標準体重の食事とともに歩行あるいはジョ

ギングを3ヵ月間施行した結果、ALTの低下と肝組織の改善をみたと報告されており、食事療法とともに運動療法併用の有用性が示されている。しかし、多くのNAFLDおよびNASH患者には心血管系のリスクをもった患者や、体重過多のために膝などを痛めている患者も少なくない。このため、歩行や水の中での歩行など少なめの運動から始めることを心がけたい。

## 2. 肥満手術

肥満手術は、食事療法、運動療法などの内科的治療が無効で、高度肥満に伴う健康障害を有する重度の肥満患者に行われることとされており、欧米のみならず日本でも徐々にその数が増加している。脂肪肝の改善に効果的であるとの報告がある<sup>3)</sup> 半面、肥満手術に伴う利点とリスクについての長期的な検討についての前向きなコントロールスタディーは行われておらず、NASH患者に対して有用であるのかどうかは今の時点では明らかとはなっていない。さらに、現時点では肥満手術は肝硬変以外のNASH患者に対して確立されているものの、NASH肝硬変患者において中短期死亡率はむしろ高いとされており、現時点では肝硬変患者には禁忌と考えられており<sup>4)</sup>、その適応については慎重になるべきである。

## II. 薬物療法

NAFLD・NASHに対する薬物療法として、表に示すような治療薬剤が試みられている。しかし、現在治療法としてはっきりと確立されているものはない。それは、脂肪肝を背景とした疾患という共通病態はあるものの、インス



リン抵抗性の有無、脂質異常症の有無、高血圧合併の有無など病態はさまざまだからである。さらには、欧米と違い高度肥満によるNAFLD・NASH患者ばかりではないことも日本人でのNAFLD・NASHの治療が容易でない理由の1つと考えられている。このため、薬物治療における薬剤選択のポイントや効果に対するエビデンスなどにつき述べることにする。

## 1. 糖尿病治療薬

### 1) チアゾリジン誘導体

NAFLD・NASHの背景病態として重要なものの1つにインスリン抵抗性があげられる。一般に、日本人は欧米人に比べインスリン抵抗性はあまり強くないものの、多くのNAFLD・NASH患者には存在することが明らかで、このような場合にはペルオキシゾーム増殖因子活性化受容体 (peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$ ; PPAR- $\gamma$ ) のリガンドであるチアゾリジン誘導体のピオグリタゾンが有効である。日本人においてもインスリン抵抗性の存在が確認できる症例においては、トランスアミナーゼの低下や肝の脂肪化の軽減が図られる。

また、チアゾリジン誘導体のNAFLD・NASHに対する効果については、これまで多くの研究結果が報告されており、トランスアミナーゼの改善のみならず、肝組織の改善効果も認めたとされているが、どの報告も肝線維化に対する効果は認めなかったとされており、この点においては今後の課題である<sup>9)</sup>。さらに、チアゾリジン誘導体の欠点の1つに体重増加があげられる。このため、長期投与による体重増加がもたらす影響についても検討が必

要である。このため、今の時点での評価としては、食事・運動など体重コントロールができたうえでの短期間の投与については有用な薬剤といえる。

### 2) ビグアナイド薬

ビグアナイド薬のメトホルミンは、AMP依存性プロテインキナーゼを活性化することで、肝の脂肪沈着、糖新生の抑制、TNF- $\alpha$  シグナルを改善することにより、肝でのインスリン抵抗性を改善する効果を有している。さらに、末梢組織においてもインスリン感受性亢進や血中遊離脂肪酸の減少などを介した作用機序により、インスリン抵抗性を改善する作用がある糖尿病治療薬である。また、比較的体重増加をきたさない薬剤であるので肥満患者に対しては有利である。

メトホルミン投与によりインスリン抵抗性が改善され、トランスアミナーゼの改善を認めるという報告がなされている<sup>6)</sup>。一方、組織学的改善効果については明らかにされていない。ただ、メトグルコ<sup>®</sup>などについては、高用量での投与が可能であることから、NAFLDやNASHへの治療効果を期待する声もある。また、以前から指摘されていた乳酸アシドーシスの頻度は実際には多くないものの、高齢者には注意が必要である。さらに、ヨード造影剤使用前には投与を一時中止する必要があるので注意したい。

### 3) $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬( $\alpha$ -GI)

$\alpha$ -GIは二糖類のグルコシド結合を加水分解する $\alpha$ -グルコシダーゼの作用を競合的に阻害して単糖類への分解を抑制し、小腸からの消化吸収を抑制することで食直後の過血糖を抑制する作用を有している。

NAFLD・NASHはインスリン抵抗性

に基づくインスリンの過分泌と遷延化が病状進展に影響を与えていることが明らかとなっているため、 $\alpha$ -GIは食直後の過血糖を抑制することによりインスリンの過分泌を抑制することから、NASHへの病状進展抑制効果が期待されている。組織学的評価による有用性については明らかではないが、投与によりトランスアミナーゼの低下や肝脂肪化の改善効果については有用と考えられている。さらに、糖尿病の高危険群である耐糖能異常 (impaired glucose tolerance; IGT) に対して保険適応となっており、IGT合併の段階からNAFLD・NASH治療を開始できることから、NASHの進展抑制に対する効果も期待される。

### 4) GLP-1受容体作動薬

インクレチンは膵臓からのインスリン分泌促進作用のみならず、膵外作用としてさまざまな作用をもつことが明らかになってきた。NAFLDやNASHについてもインクレチン作動薬GLP-1の投与によりNAFLDの改善を認めたとの動物実験の結果や<sup>7)</sup>、NAFLD患者での有効性を示す症例報告がなされるなど<sup>8)</sup>、インクレチンはNAFLDやNASHに対する治療薬としての期待が高まってきた。GLP-1受容体作動薬は、肥満の改善効果が期待できるばかりでなく、脂肪組織・筋肉組織・肝臓へのグルコースの取り込みを促進する効果があることから、インスリン抵抗性の改善に働くと考えられている。実際、耐糖能異常のある肥満NASH患者に対し、GLP-1受容体作動薬を投与すると、体重減少とともにトランスアミナーゼの低下を認める症例があり、NASHに対する治療薬としての効果が期待される。これまでに、大規模臨床研究の結

果は明らかにされてはいないものの、現在世界中の多くの施設、グループによりGLP-1受容体作動薬によるNASHへの治療効果の検討が進んでおり、その結果が期待される。

### 5) DPP-4阻害薬

経口薬のインクレチン関連薬であるDPP-4阻害薬はインクレチン濃度の上昇を介して血糖上昇時のインスリン分泌を増進することから、NAFLDやNASHへの治療薬として効果が期待されている。NASHに対する改善効果についての報告が散見されるものの、現時点での効果は明らかではなく、今後のさらなる大規模臨床試験の結果を期待したい。

## 2. 脂質異常改善薬

### 1) 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を介し肝細胞内および血中コレステロール量を減らす作用を有している。さらに、細胞表面のLDL受容体を増加させる作用も有していることで、強力に血中コレステロール低下作用を示す。

アトルバスタチンを半年間投与することにより、血清トランスアミナーゼや脂質異常(脂質、コレステロール)の改善を認めただけでなく、肝組織では炎症を改善する効果を認めたと報告されており<sup>9)</sup>、高コレステロール血症を合併しているNAFLD・NASH症例については、有用性が高いものと考えられている。

さらに、われわれの研究でもピタバスタチンをエストロゲン欠乏NASHマウスに投与した際、肝の脂肪化改善効

果とともに血清および肝内のトリグリセリド濃度減少が確認された<sup>10)</sup>。これは、ピタバスタチンが有しているとされるPPAR- $\alpha$ 活性化作用を介して脂肪酸 $\beta$ 酸化が活性化されることによるものと考えられており、NAFLD・NASH患者においても脂肪酸 $\beta$ 酸化が低下しているような症例では効果が期待できる。スタチン系薬剤の有用性に関しては、今後大規模なコントロールスタディーによる確認が必要であるが、効果が期待される薬剤の1つであると考えられる。

### 2) フィブラート系薬剤

フィブラート系薬剤は、核内受容体であるPPAR- $\alpha$ のアゴニストで、この受容体を活性化することにより脂質代謝に関与するさまざまな遺伝子発現を制御することが知られている。フィブラート系薬剤は、高トリグリセリド血症、低HDLコレステロール血症の治療に有効であるが、NAFLD・NASHに対しても有効であるとの報告がみられる。特に乳癌治療薬である抗エストロゲン剤タモキシフェンによるNAFLD・NASHに対しては有効である<sup>11)</sup>。タモキシフェンによるNAFLD・NASHでは肝のミトコンドリア脂肪酸 $\beta$ 酸化が抑制されており、フィブラート系薬剤はPPAR- $\alpha$ の活性化を介して脂肪酸 $\beta$ 酸化を補うことで肝の脂肪化の改善効果を発揮することが明らかとなっている<sup>12)</sup>。

### 3) 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)が、主に小腸壁や肝臓(毛細胆管側)に発現しており、その阻害薬であるエゼチミブが高コレステロール患者に対し治療薬として使用される

ようになった。NAFLDに対する治療効果として、腸管からのコレステロール吸収抑制効果のあるエゼチミブと $\alpha$ -GIのアカルボースとのコンビネーション治療は、それぞれ単独投与やプラセボ群に比べ、肝脂肪化、炎症、線維化を明らかに抑制したとの報告がある<sup>13)</sup>。コンビネーション治療により肝臓におけるミクロソームトリグリセリド輸送蛋白質(microsomal triglyceride transfer protein; MTP)およびPPAR- $\alpha$ の発現がそれぞれ単独投与に比べ明らかに増強され、この機序がNAFLDの改善効果につながったものとされている。

## 3. 降圧薬

### アンジオテンシンII 1型受容体ブロッカー(ARB)

アンジオテンシンIIはインスリンシグナルに影響を与え、炎症、線維化そして血管内皮障害を惹起することが明らかとなっており、その1型受容体ブロッカー(ARB)がNASHに対して効果があることが明らかとなっている。ロサルタンがトランスアミナーゼの低下と肝の組織学的改善を認めたと報告されており<sup>14)</sup>、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。また、オルメサルタンは肝星細胞の活性化を抑制することによりNASHの線維化進展を抑制していることも明らかにされている<sup>15)</sup>。高血圧そのものがNASHの線維化を進展するとの報告があるものの、現時点ではARB以外の降圧薬でNASHの病状改善効果があったとの報告は明らかでなく、高血圧を合併する症例においてはARBを選択するのが有用であると考

えられる。

#### 4. 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、多くの慢性肝障害に対し最も頻用されている肝庇護薬である。UDCAは胆汁酸プール置換や利胆作用に加えて、アポトーシス抑制作用や免疫調節作用を有することが知られており、NAFLD・NASH患者への治療薬として期待される。これまでNAFLD・NASH患者に対する治療効果については多くの報告がなされており、肝組織学的に改善されたという報告、ビタミンEとの併用でのみ効果がみられたとの報告、さらには改善を認めなかったとの報告などさまざまであった。

2010年にHepatology誌に掲載された報告ではその効果は明らかではなかったとされているが<sup>16)</sup>、その後2011年には、Journal of Hepatology誌にさらに大量のUDCA投与(28~35 mg/kg/日)により、ALT値のみでなくFibro Testによる肝硬度や線維化マーカーの軽減を認め、インスリン抵抗性や耐糖能異常も明らかに改善する効果を認めたと報告された<sup>17)</sup>。このように、UDCA大量療法によるNASHへの効果については徐々に明らかになってきており、その有用性については今後のさらなる研究成果に期待したい。

#### 5. 抗酸化薬

NAFLD・NASHの病態には酸化ストレスが重要な役割を果たしていることが明らかになっている。肝臓内で発生した活性酸素種(reactive oxygen species ; ROS)による細胞障害作用を軽減する目的でビタミンEなどによる

抗酸化療法が試みられている。

ビタミンEは、生体膜に発生したROSによる過酸化脂質を消去する抗酸化作用がある。2010年にN Engl J Med誌に報告された治療効果では、血液生化学検査のみならず、組織学的に肝の脂肪化、炎症も改善したと報告されているものの、肝線維化の改善については有意差がなく、その点における有用性は認めなかったとされる<sup>9)</sup>。

### Ⅲ. その他の治療

#### 瀉血療法

NASHの発症には酸化ストレスの関与が示唆されており、特に血清フェリチンが高値の場合には、肝臓に過剰に蓄積した鉄による酸化ストレスの関与が強く疑われる。過剰に蓄積した鉄は、フェントン反応を触媒することでより強いラジカルの発生を促す作用を有している。このため、血清フェリチンが異常高値を示す症例では、酸化ストレスの軽減を目的に、C型慢性肝炎に準じた手法にて瀉血療法が行われることがあり、多くの症例でトランスアミナーゼの低下や肝脂肪化の抑制など効果を示すことがあり、NASHに対する瀉血療法の有用性の報告もみられる<sup>18)19)</sup>。実際には、Hb 11.0 g/dLを目安に200~400g/回の瀉血をフェリチンが正常下限近くの値になるまで繰り返す。ただ、瀉血療法を施行するような症例の場合には、前述したように食事からの鉄過剰摂取にも注意する必要がある。

### おわりに

NAFLD・NASH治療法について述べてきた。現在まで、NAFLD・NASHの

治療法として確立されたものは明らかとなっていないが、体重減少が治療法の基本であるため、たとえ薬物による治療をする場合にも食事・運動療法を常に平行して継続することが重要であることは間違いなさそうである。

われわれは前述したような観点に立って、それぞれの患者に合ったいわゆるテーラーメイドな治療をしており、参考にしていただければ幸いである。今後、ますます研究が進むことでNASHに対する治療薬の開発が進むことを期待したい。

#### 文 献

- 1) 日本肝臓学会 編：NASH・NAFLDの診療ガイド2010. 東京，文光堂，2010
- 2) Ueno T, Sugawara H, Sujaku K, et al : Therapeutic effects of restricted diet and exercise in obese patients with fatty liver. J Hepatol 27 : 103-107, 1997
- 3) Dallal RM, Mattar SG, Lord JL, et al : Results of laparoscopic gastric bypass in patients with cirrhosis. Obes Surg 14 : 47-53, 2004
- 4) Dixon JB, Bhathal PS, Hughes NR, et al : Nonalcoholic fatty liver disease : Improvement in liver histological analysis with weight loss. Hepatology 39 : 1647-1654, 2004
- 5) Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, et al : Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. N Engl J Med 362 : 1675-1685, 2010
- 6) Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, et al : Metformin in non-alcoholic steatohepatitis. Lancet 358(9285) : 893-894, 2001
- 7) Ding X, Saxena NK, Lin S, et al : Exendin-4, a glucagon-like protein-1 (GLP-1) receptor agonist, reverses hepatic steatosis in ob/ob mice. Hepatology 43 : 173-181, 2006.
- 8) Tushuizen ME, Bunck MC, Pouwels PJ, et al : Incretin mimetics as a novel therapeutic option for hepatic steatosis. Liver Int 26 : 1015-1017, 2006
- 9) Kiyici M, Gulten M, Gurel S, et al : Ursodeoxycholic acid and atorvastatin in the treatment of nonalcoholic steatohep-

- atitis. *Can J Gastroenterol* 17 : 713–718, 2003
- 10) Egawa T, Nemoto Y, Ono M, et al : Pitavastatin ameliorates severe hepatic steatosis in aromatase-deficient (Ar<sup>-/-</sup>) mice. *Lipids* 38 : 519–523, 2003
  - 11) Saibara T, Onishi S, Ogawa Y, et al : Bezafibrate for tamoxifen-induced non-alcoholic steatohepatitis. *Lancet* 353 : 1802, 1999
  - 12) Nemoto Y, Ono M, Saibara T, et al : Altered expression of fatty acid-metabolizing enzymes in aromatase-deficient mice. *J Clin Invest* 105 : 1819–1825, 2000
  - 13) Nozaki Y, Fujita K, Yoneda M, et al : Long-term combination therapy of ezetimibe and acarbose for non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 51 : 548–556, 2009
  - 14) Yokohama S, Yoneda M, Haneda M, et al : Therapeutic efficacy of an angiotensin II receptor antagonist in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 40 : 1222–1225, 2004
  - 15) Hirose A, Ono M, Saibara T, et al : Angiotensin II type 1 receptor blocker inhibits fibrosis in rat nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 45 : 1375–1381, 2007
  - 16) Leuschner UF, Lindenthal B, Herrmann G, et al : High-dose ursodeoxycholic acid therapy for nonalcoholic steatohepatitis : a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Hepatology* 52 : 472–479, 2010
  - 17) Ratziu V, de Ledinghen V, Oberti F, et al : A randomized controlled trial of high-dose ursodeoxycholic acid for non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 54 : 1011–1019, 2011
  - 18) Desai TK : Phlebotomy reduces transaminase levels in patients with non-alcoholic steatohepatitis (abstract). *Gastroenterology* 118 : A975, 2000
  - 19) Macdonald GA, Dixon J, Powell LW : Effect of phlebotomy on serum ALT levels in patients with non-alcoholic steatohepatitis and stainable hepatic iron (abstract). *Hepatology* 34 : 457A, 2001

## II. インクレチンの基礎・臨床研究の進歩 インクレチンの膵外作用とその臨床応用

# インクレチンの肝細胞への脂肪蓄積抑制作用 —NASH 治療薬創薬への期待—

小野正文 麻植啓輔 西原利治

### Attenuation of fatty accumulation in hepatocyte by incretin —expectation of novel medicine for treatment of NASH—

Masafumi Ono, Keisuke Oe, Toshiji Saibara

Department of Gastroenterology and Hepatology, Kochi Medical School

#### Abstract

Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH) have been recognized as a metabolic disorder characterized by fatty accumulation of the liver without alcohol consumption. The progression of the diseases has been considered to link to metabolic syndrome, consisting of obesity, diabetes mellitus (DM), dyslipidemia and hypertension. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) and glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) function as incretin and stimulate glucose-mediated insulin production by pancreatic  $\beta$  cells. Incretin was also reported to have various kinds of extrapancreatic effects including the regulation of hepatic glucose production, the inhibition of pancreatic exocrine secretion, cardioprotective and cardiotropic effects, the regulation of appetite and satiety, and stimulation of afferent sensory nerves. Therefore, incretins are also expected as therapeutic agents for NAFLD and NASH.

**Key words:** NAFLD, NASH, incretin, extrapancreatic effects

#### はじめに

脂肪肝を基盤とした慢性の肝疾患である非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) と、その進行性の病態である非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) は、肥満、糖尿病、インスリン抵抗性、脂質異常症などのいわゆるメタボリックシンドロームを背景病態として発症することが明らかとなっているため、メタボリックシンドロームの肝臓での表現系とも表現される。このため、NAFLD や NASH の治療においては、糖尿病やインスリン抵抗性、脂質異常症、そして何より

も肥満の改善が重要である。

インクレチンは膵臓からのインスリン分泌促進作用のみならず、膵外作用として様々な作用を持つことが明らかになってきた。NAFLD や NASH についてもインクレチン作動薬の投与により、NAFLD の改善を認めたとの動物実験の結果や<sup>1)</sup>、NAFLD 患者での有効性を示す症例報告がなされるなど<sup>2)</sup>、インクレチンは NAFLD や NASH に対する治療薬としての期待が高まってきている。更に、2010 年になって肝細胞表面にインクレチン受容体の存在が確認されたことから、肝臓におけるインクレチンの作用メカニズ

ムの解明は新たな局面を迎えることになった。

以上のことから、本稿では GLP-1 を中心にインクレチンの肝臓での糖・脂質代謝に対する作用メカニズムの解説と、肝臓外作用を含めたそれらの作用機序からみた NAFLD, NASH への治療効果への展望について概説する。

## 1. GLP-1 受容体作動薬による NAFLD に対する治療効果

インクレチンとして上部小腸 K 細胞から glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP), 下部小腸 L 細胞から glucagon-like peptide-1 (GLP-1) が分泌されることはよく知られている。GIP と GLP-1 の共通する膵臓への直接作用によるインスリン分泌効果については他稿を参照頂きたいが、膵外作用に両者で相違があることが NAFLD や NASH 治療に及ぼす影響が異なっていると推定される。NAFLD や NASH の治療効果においては GLP-1 による作用が主に検討されている。

GLP-1 受容体作動薬 exendin-4 の NAFLD に対する有効性については、Ding らが 2006 年に *Hepatology* に報告している<sup>1)</sup>。それによると、6 週齢のレプチン欠損 *ob/ob* マウスに exendin-4 を最初の 14 日間は 10 g/kg 投与し、その後は 10 g/kg もしくは 20 g/kg を継続投与して 8 週間後に検討を行った。その結果、観察期間中、*ob/ob* マウスに比べ、exendin-4 投与群では明らかに用量依存的に体重増加が抑制されていた。また、exendin-4 投与により用量依存的に、血糖値や HOMA-IR の改善とアディポネクチンの上昇、ALT の低下と肝の脂肪沈着の抑制および肝内トリグリセリド量を減少させた。

更に、exendin-4 は、肝内の脂質代謝に重要な役割を果たしている SREBP-1c や *SCD1* 遺伝子の発現を用量依存的に抑制するとともに、肝内脂肪酸  $\beta$  酸化に重要な PPAR- $\alpha$  の発現を促進することにより、肝の脂肪化は抑制されたものと述べている。GLP-1 受容体作動薬投与により NAFLD の改善効果が期待できるが、この作用が肝臓への直接効果か、それとも体重減少や肝臓以外の作用に基づくものなのかは明らか

にはなっていなかった。

一方、NAFLD 患者に対し GLP-1 受容体作動薬 exenatide (合成 exendin-4 製剤) を投与して NAFLD の改善効果が認められたとする報告もある<sup>2)</sup>。2 型糖尿病を有し metformin にて治療中の 59 歳の白人男性 NAFLD 患者に対し、exenatide 20  $\mu$ g を 1 日 2 回投与にて治療を開始した。治療開始 44 週間後には HbA1c (国際標準値) は 8.7% から 8.4% に、空腹時血糖値も 14.5 mmol/L から 9.9 mmol/L に軽度改善を認めた。更に、体重については 88.4 kg (body mass index (BMI) 28.7 kg/m<sup>2</sup>) から 84.3 kg と減少した。また、血液生化学マーカーとして ALT は 46 IU/L から 20 IU/L, AST も 18 IU/L から 13 IU/L,  $\gamma$ -GT も 28 IU/L から 23 IU/L にそれぞれ改善を認めた。更に彼らは、プロトン MR スペクトロスコピー (<sup>1</sup>H-MRS 法) を用いて肝内脂肪化の評価を行っている。それによると、15.8% の肝脂肪沈着率から 4.3% に、73% もの減少を認めたと報告している。体重減少や血糖効果作用の割には肝の脂肪化改善効果が強いことから、exenatide による NAFLD 改善効果は、体重減少による影響以外の作用が存在することが示唆されると結論づけている。しかし、exenatide による直接効果である可能性はあるものの、4 kg 程度の体重減少により肝の脂肪化が改善することは日常臨床でも決して珍しくないため、exenatide による食欲抑制などを介した体重減少が、少なからず NAFLD 改善に寄与したものと考えられる。

以上のように、GLP-1 受容体作動薬による NAFLD の改善効果の報告があるが、肝臓への直接作用が存在するのかどうかは明らかにされていなかった。上記で述べた Ding らの *ob/ob* マウスでの報告の中で肝細胞に GLP-1 受容体 (GLP-1R) が発現しており、exendin-4 投与で cAMP 活性が高まることが明らかにされていたが、GLP-1R の肝細胞での局在や GLP-1 受容体作動薬による肝細胞への作用機序については明らかでなかった。

## 2. 肝臓への直接作用による機序

2010 年になって、肝細胞表面に GLP-1R が

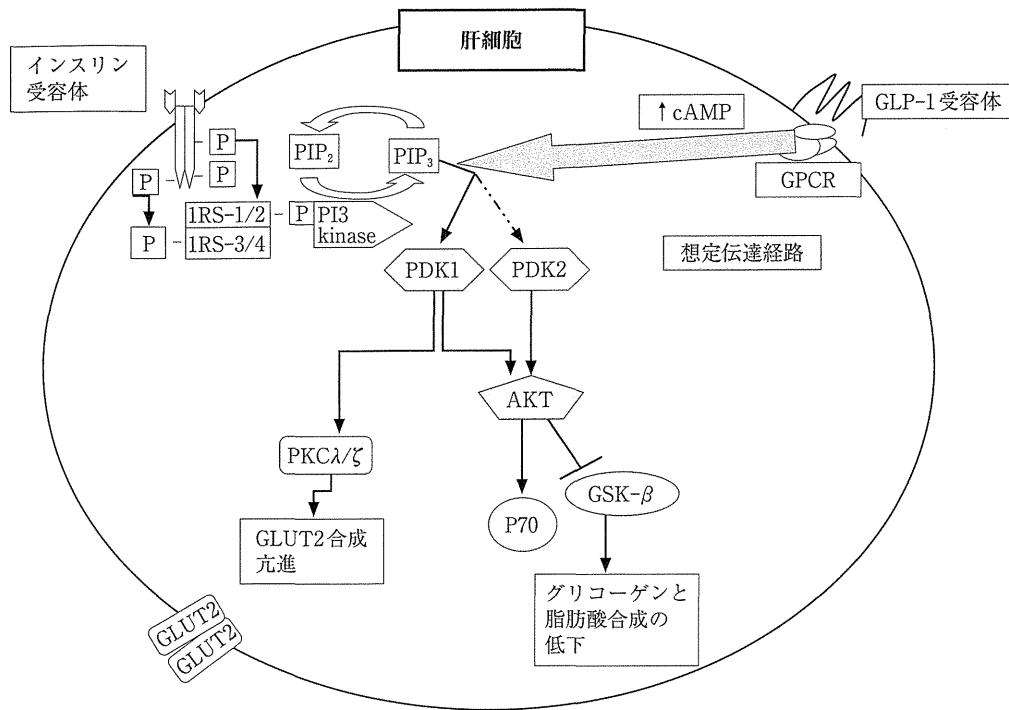


図1 肝細胞内 GLP-1 受容体シグナルの想定図(文献<sup>3)</sup>より改変)

存在すること、それに引き続く肝細胞内シグナル伝達経路の存在が明らかとなった<sup>3)</sup>。それによると、GLP-1Rはヒト肝細胞表面に局在しており、他のG protein-coupled受容体(GPCR)同様、GLP-1やexendin-4による刺激で細胞内移行(インターナリゼーション)を起こし、細胞表面から減少することが示された。更に、パルミチン酸、オレイン酸添加での培養にて脂肪化をきたしたHuh7肝癌細胞に対し、インスリン無添加の状態でのexendin-4により処理をしたところ、細胞内で増加していたトリグリセリドの量が減少し、脂肪肝が改善した。更に、細胞内のインスリン受容体からのシグナル伝達に重要なAKTおよびPDK-1、PKCζのリン酸化を促進する作用が認められた。このことから、肝細胞内においてGLP-1Rのシグナルはインスリンシグナルと共通のシグナル伝達系を刺激、もしくはインスリンシグナルの活性化を促進する作用があることが示唆された(図1)。GLP-1やGLP-1受容体作動薬による、肝細胞への直接作用によるインスリンシグナルへの関与と肝

脂肪化の抑制効果が明らかになった。

これまで、肝細胞内のAKTリン酸化を介した肝脂肪化の改善効果について報告がなされている<sup>4)</sup>。しかし、肝の脂肪化抑制の機序については、インスリンシグナルの活性化作用やAKTリン酸化活性のみでは説明がつかず、その改善効果におけるメカニズムが十分解明されているとはいえなかった。Dingらが*ob/ob*マウスで行ったNAFLD改善効果の実験で、exendin-4投与により、用量依存的に肝内のSREBP-1cやSCD1遺伝子の発現を抑制すること、PPAR-αの発現を促進することにより、肝の脂肪化は抑制されたものと述べているが、この作用もGLP-1やGLP-1受容体作動薬による肝細胞への直接作用によるものかもしれない。またこれまで、GLP-1刺激による肝臓でのグリコーゲン合成促進、グルコース取り込み増加、グルコース産生抑制作用が報告されており、この作用も少なくとも一部は肝臓への直接作用によっている可能性が高いと考えられる<sup>5,6)</sup>。このため、今後、GLP-1およびGLP-1受容体作動薬による肝細

胞への直接作用による肝細胞内での効果について、糖尿病治療の側面だけでなく、脂質代謝を含めた NAFLD、NASH 治療に対する詳細な研究結果が期待される。

### 3. 肝臓外作用による機序

#### a. 食欲抑制および抗肥満作用

GLP-1 は腸外作用として様々な作用を有していることが報告されている<sup>7)</sup>。NAFLD や NASH の改善作用における重要な作用の一つとして、胃排泄運動抑制作用と食欲ないし摂食抑制作用が重要であると考えられる。GLP-1 は胃の蠕動運動やその強さを抑制するとともに、幽門部の収縮力を高める作用を有しており、それらの作用により胃の排泄運動は抑制される。GLP-1 の胃排泄運動抑制作用は末梢における直接作用よりも迷走神経求心路を介した中枢神経系を介する作用が重要であるとされている。この作用により、胃排泄運動低下と食欲抑制が働き、摂食量の減少が起きることが明らかとなっている。このような機序により体重減少作用が認められ、結果的にインスリン抵抗性と耐糖能の改善が期待される<sup>8)</sup>。

更に、肥満患者に対しての研究結果がヨーロッパの多施設研究により Lancet に報告されている。BMI が 30-40 kg/m<sup>2</sup> の非糖尿病肥満患者に GLP-1 受容体作動薬リラグチドを 20 週間投与したところ、1.2 mg/日の投与で体重減少が 4.8 kg、3.0 mg/日投与で 7.2 kg であり、プラセボの 2.8 kg と比べ有意に体重減少効果を示した<sup>9)</sup>。このことから、GLP-1 および GLP-1 受容体作動薬は上記の機序を介して体重減少効果があることが明らかとなった。

NAFLD や NASH 治療においては肥満の改善が一番重要であることから、GLP-1 受容体作動薬は、食欲抑制作用を介した肥満改善効果により NAFLD や NASH に対しての治療薬として期待される。

#### b. インスリン抵抗性改善作用

GLP-1R は脂肪細胞や筋肉細胞にも発現しているとされており、GLP-1 がこれら組織でのエネルギー蓄積の制御にかかわっている可能性

が高いと考えられている<sup>7)</sup>。GLP-1 はラット脂肪細胞のグルコース取り込みをインスリン存在下に促進することが報告されている<sup>10)</sup>。また、GLP-1 や GLP-1 受容体作動薬は骨格筋に対しても直接作用し、グルコースの取り込みを促進し、グリコーゲン合成酵素活性化を促進する効果を有していることも報告されている<sup>11)</sup>。肝臓についても上記のようにグルコースの取り込み促進やグリコーゲン合成促進作用が明らかとなっており、脂肪組織や筋肉組織へのグルコースの取り込みなどととも、インスリン抵抗性の改善効果があるものと考えられる。

NAFLD や NASH の背景病態として、インスリン抵抗性の存在が一番重要な要因の一つと考えられており、上記のようなメカニズムによりインスリン抵抗性が改善されることで、NAFLD や NASH の病態が改善される機序が考えられる。

### 4. GLP-1 受容体作動薬と DPP-4 阻害薬による NAFLD および NASH 治療への展望

GLP-1 および GLP-1 受容体作動薬は上記のように、肥満の改善効果が期待できる。更に、脂肪組織・筋肉組織・肝臓へのグルコースの取り込みを促進する効果があることから、インスリン抵抗性の改善に働くことも期待できる。更に、肝細胞表面での GLP-1R の発現が明らかとなっており、GLP-1 の肝臓への直接作用を介した脂質の合成・代謝そして消費のインバランスの改善効果も期待されており、NAFLD や NASH の治療に際し期待できる薬剤であると考えられる。しかし、1日1回ないし2回の皮下注射が必要であることから、より簡便である経口薬などでの治療がコンプライアンスの面からも推奨される。

インクレチン関連薬で経口薬の DPP-4 阻害薬は、インクレチン濃度の上昇を介してインスリン分泌を増進することから NAFLD や NASH への治療薬として効果が期待される。DPP-4 阻害薬投与によりインクレチン濃度が上昇することで、インスリン分泌が増加して血糖コントロールが良好になることや膵β細胞の増加作用



も知られている。しかし、GLP-1受容体作動薬と違い、DPP-4阻害薬投与では体重は減少しないことが報告されている<sup>12)</sup>。インクレチン濃度を上昇させる2つの類似薬剤による体重減少効果に違いを認めることは非常に興味深い点である。

上記で述べたようにGLP-1は食欲抑制と肥満の改善効果を認めるが、GLP-1R欠損マウスでは、食事量の増加も体重の増加も認めなかった<sup>13)</sup>。この結果から、GLP-1は生理的な濃度では食欲抑制作用はなく、高濃度のGLP-1刺激により食欲抑制、肥満抑制が可能であると説明されている。同様に、DPP-4阻害薬によるGLP-1の血中濃度は、GLP-1受容体作動薬と比べ低いことも明らかになっており、この点においてDPP-4阻害薬投与では体重抑制作用が弱いものと考えられている。更に、DPP-4阻害薬はGLP-1のみならずGIP濃度も増加させる。GIPの膵臓に対する作用はGLP-1と類似の作用を有しているが、膵外作用についてはGLP-1と異なった作用を有している。脂肪細胞をGIPで刺激すると、グルコースの取り込みとリポタンパクリパーゼ(LPL)活性が増加する。したがって、GIP刺激を増強することは、脂肪細胞への脂質などの蓄積を増加させ、肥満を惹起することが想定されてきた。事実、GIP受容体欠損マウスでは、高脂肪食による肥満誘発でも肥満にならなかった<sup>14)</sup>。更に、GIPシグナルを遮断すると、過食マウスでも肥満を生じない

ことが明らかとなった。このことから、生理的濃度のGIPは脂肪細胞への脂肪蓄積に寄与していることが確認された。このように、GIPとGLP-1は肥満改善効果において、膵外作用の面ではむしろ反対の作用を示すと考えられる。このことから、同じインクレチン増加作用のあるGLP-1受容体作動薬とDPP-4阻害薬も、GIP濃度増加作用の有無により、体重や脂質代謝の作用面において大きく異なっていることが明らかとなってきた。

以上のような理由により、GLP-1受容体作動薬投与では体重が低下するのに対し、DPP-4阻害薬投与では体重が減少しないものと考えられる。このことから、DPP-4阻害薬は体重抑制効果の面からは、NAFLDやNASHに対する治療薬としての効果は弱いかもしれないが、今後の更なる検討が必要である。

#### おわりに

NAFLDやNASHは、肥満、糖尿病、インスリン抵抗性、脂質異常症などのメタボリックシンドロームを背景病態として発症する慢性の肝疾患であり、メタボリックシンドローム人口の増加に伴って増加傾向である。上記のように、抗糖尿病効果のみでなく、肥満の抑制や脂質代謝の改善、そして肝細胞への直接作用のメカニズムが解明されつつあることから、今後、NAFLDやNASHに対する治療薬としてのインクレチンの役割が大きくなるものと期待される。

#### ■ 文 献

- 1) Ding X, et al: Exendin-4, a glucagon-like protein-1 (GLP-1) receptor agonist, reverses hepatic steatosis in ob/ob mice. *Hepatology* 43: 173-181, 2006.
- 2) Tushuizen ME, et al: Incretin mimetics as a novel therapeutic option for hepatic steatosis. *Liver Int* 26: 1015-1017, 2006.
- 3) Gupta NA, et al: Glucagon-like peptide-1 receptor is present on human hepatocytes and has a direct role in decreasing hepatic steatosis in vitro by modulating elements of the insulin signaling pathway. *Hepatology* 51: 1584-1592, 2010.
- 4) Piro S, et al: Molecular determinants of insulin resistance, cell apoptosis and lipid accumulation in non-alcoholic steatohepatitis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 18: 545-552, 2008.
- 5) Prigeon RL, et al: Suppression of glucose production by GLP-1 independent of islet hormones: a novel extrapancreatic effect. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 285: E701-E707, 2003.
- 6) Dardevet D, et al: Insulin-independent effects of GLP-1 on canine liver glucose metabolism:

- duration of infusion and involvement of hepatoportal region. *Am J Physiol Endocrinol Metab* **287**: E75-E81, 2004.
- 7) 宮川潤一郎, 難波光義: インクレチンの基礎—GLP-1の膵作用と膵外作用. *Progress in Medicine* **30**: 320-327, 2010.
  - 8) Kendall DM, et al: Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in patients with type 2 diabetes treated with metformin and a sulfonylurea. *Diabetes Care* **28**: 1083-1091, 2005.
  - 9) Astrup A, et al: Effects of liraglutide in the treatment of obesity: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet* **374**: 1606-1616, 2009.
  - 10) Miki H, et al: Glucagon-like peptide-1(7-36) amide enhances insulin-stimulated glucose uptake and decreases intracellular cAMP content in isolated rat adipocytes. *Biochim Biophys Acta* **1312**: 132-136, 1996.
  - 11) Luque MA, et al: Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) and glucose metabolism in human myocytes. *J Endocrinol* **173**: 465-473, 2002.
  - 12) Amori RE, et al: Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *JAMA* **298**: 194-206, 2007.
  - 13) Scrocchi LA, et al: Elimination of glucagon-like peptide 1R signaling does not modify weight gain and islet adaptation in mice with combined disruption of leptin and GLP-1 action. *Diabetes* **49**: 1552-1560, 2000.
  - 14) Miyawaki K, et al: Inhibition of gastric inhibitory polypeptide signaling prevents obesity. *Nat Med* **8**: 738-742, 2002.

## 特集 アルコール依存と併存症

## 身体合併症\*

● 増田弘誠\*\* / 小野正文\*\* / 西原利治\*\*

**Key Words** : alcoholic hepatitis, liver cirrhosis, ascites, peritonitis, hepatocellular carcinoma

## はじめに

古代文明では栽培された葡萄や麦, 米などを原料として, それぞれ独自の方法で酒を醸造していた. 酒の醸造量には限りがあるため酒の恩恵を受けることができる人数は限られていたが, 酒の十徳に述べられているように, 李白をはじめ多くの芸術家の才能を花開かせ, われわれの文化を豊かに育んできた. 実際, 酒と上手に付き合えばその利得は大きいものとなるであろう. しかし, 酒の恩恵を受けることができる人数の限られていた古代ギリシアにおいてさえ, 酒の使用障害, 換言すれば過飲のもたらす社会的あるいは健康上の問題点は認識されていた.

数多くの人が酒の効用を享受できるようになるには長い年月が必要であったが, ひとたび広く用いられるようになると, 酒の使用障害をきたす人数も同時に増えて, アルコール性肝障害, アルコール性膵炎をはじめとする身体合併症が頻発するようになった. エタノールは少量が呼吸気や尿から排泄されるが, その多くは肝細胞でアセトアルデハイドを経て酢酸にまで代謝される. では, エタノールはどのようにして肝細胞障害をもたらすのであろうか. 本稿ではエタノ-

ールの代謝について概説し, 過量飲酒がもたらす肝・膵障害の種々相とその対処法について紹介したいと思う.

## 酒は高カロリー食品

エタノールは分子量46の小分子であり, 水によく溶ける. 摂取されたエタノールは胃および小腸の上部で吸収され, 門脈を介して肝臓に流れ込む. エタノールの代謝は主に小葉中心部の肝細胞で行われ, アルコール脱水素酵素の働きによりアセトアルデハイドに代謝された後, さらに, アセトアルデハイド脱水素酵素の働きにより酢酸にまで代謝される. 水と二酸化炭素にまで分解される過程で, エタノールは1gあたり9kcalに相当するATPを産生する. 清酒2合を飲むと血中エタノール濃度は0.1%程度となり, 「ほろ酔い」状態で心地良く感じられる. 清酒1合にはエタノール56gと糖質やアミノ酸が含まれているので, 食前酒だけで約500kcal+αに相当するATPを得ることができる. 日本人の平均のカロリー摂取量は1,900kcalであるので, 「ほろ酔い」を満喫すれば必要カロリーの1/4以上を清酒1合で得ることができる. アルコール飲料で糖質0の表示をよく見かけるが, エタノールだけでも十分に高カロリーなのである.

\* Complications in alcohol abuse.

\*\* Kosei MASUDA, M.D., Masafumi ONO, M.D., Ph.D. &amp; Toshiiji SAIBARA, M.D.: 高知大学医学部消化器内科(〒783-8505 高知県南国市岡豊町小蓮); Department of Gastroenterology and Hepatology, Kochi Medical School, Nankoku, Kochi 783-8505, Japan.

## アルコール性脂肪肝は 2つの異なる病態からなる

エタノールによる脂肪肝は有名である。上述のようにエタノールはカロリーの豊富な飲料であるから、通常の食事に毎日500kcalを上乗せした生活を続ければ肥満や脂肪肝を伴うのは当然といってよいのではないであろうか。では、肥満を伴わない問題飲酒者が脂肪肝を呈するのはなぜであろうか。問題飲酒家では飲酒量の問題もさることながら、必須栄養素の摂取が不十分な可能性もあり、問題は深刻である。エタノールは小分子であり脂質や糖質合成の基質になりえないのに、どうして肥満のない問題飲酒家に脂肪肝が多いのであろうか。

食前にエタノールを摂取するとその代謝に伴って肝細胞に多量のNADHとNADPHが生じる。それ自体は脂肪酸の原料になることはできないが、糖質を基質とした脂肪酸合成を円滑に進める原動力となるからである。脳細胞のエネルギー源はブドウ糖である。本来グリコーゲンとして肝臓に蓄えられるはずであった糖質まで脂肪に変換されてしまい、夜間に糖質が足りなくなって肝細胞が自分自身の細胞小器官を壊して得たアミノ酸を原料に糖新生によりブドウ糖を作り出すとすれば事態は深刻である。

### エタノールの代謝経路は2つある

エタノールの代謝経路は大きく2つあり、低濃度のアルコールを安全に代謝するのに適した小容量で安全な代謝経路以外に、2合/日以上飲酒を続けることにより誘導されるMEOS経路と呼ばれる解毒経路がある。この経路は中～高濃度のエタノールを速やかに代謝することが可能であるので、酒量が上がったといわれるゆえんである。しかし、実はこの経路の活性化こそが肝障害をもたらす主な原因とも考えられている。この代謝経路ではエタノールを代謝する過程で細胞毒性の高い活性酸素を生じて肝細胞に酸化ストレスをもたらすと同時に、エタノールよりも毒性が強く肝細胞内のタンパク質を容易に変性させるアセトアルデヒドを作り出してしまふからである。日本人ではアセトアルデヒド

の代謝酵素に欠損のある方が多いことから、酒量が上がるとともに肝細胞の受ける傷害も格段に大きくなるのである。

### アルコール性肝障害の病態と予後

エタノールやアセトアルデヒドの酸化を肝臓で円滑に行うためには毎分170ml程度の酸素の供給が必要であるが、エタノールを酸化する酵素を有する肝細胞は肝小葉の中心部に選択的に分布しており、酸素濃度のきわめて低い小葉中心部でこの量の酸素を得ることは容易ではない。このため肝小葉中心部の肝細胞内の酸素濃度は低下し、産生されたNADHやNADPHを酸化することが困難となる。NADHが蓄積すると、それ以上肝細胞内の酸素濃度が低下することのないようにブドウ糖の酸化につながるTCA回路は抑制され、食事から供給される糖類はacetyl-CoAを経て脂肪酸の合成に用いられる。

このようにエタノールの代謝を行う中心静脈周囲の肝細胞は低酸素にさらされ、脂肪酸の合成を増強せざるを得ない状況に追い込まれる。また、食後3時間もすると肝臓のグリコーゲン量が減少するため、血糖を維持するための糖新生が生じる。しかし、3時間で代謝できるエタノールの量は20gにすぎないため、清酒2合以上の飲酒時には糖新生で得られたブドウ糖も脂肪酸の合成基質として利用され、分泌能を超えた脂肪酸は中性脂肪に変換されて、肝細胞の細胞質にとどまることになる。さらに、低酸素に陥った肝細胞では嫌気性解糖が生じやすく、酸素供給が遅ればアセトアルデヒドによる肝細胞の傷害も増強されやすくなる。代謝負荷状態における低酸素やアセトアルデヒドによるこのような肝細胞障害が遷延すれば、変性・壊死に陥る肝細胞が増加し、その部位を中心に肝細胞の一つ一つを取り囲むように肝線維化が伸展し、アルコール性肝障害に特徴的な肝病変とされる肝細胞周囲性肝線維化が生じる。

日本酒1合に含まれるエタノールの代謝には約3時間かかるため、5合以上の飲酒を毎日続けると血中にエタノールが半日以上滞留し、その間、肝細胞はアセトアルデヒドによるタンパクの変性作用を受け続けることになる。周囲