

AMCoR

Asahikawa Medical College Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

肝臓 (2004.01) 45巻1号:51～52.

アンギオテンシンII受容体を標的とした非アルコール性脂肪性肝炎に対する抗線維化療法

横浜 吏郎、中村 公英、玉木 陽穂、岡本 聡、伊藤 拓、岡田 充巧、麻生 和信、長谷川岳尚、米田 政志

短 報

アンギオテンシン II 受容体を標的とした非アルコール性脂肪性肝炎に対する抗線維化療法

横浜 吏郎 1) 中村 公英 1) 玉木 陽穂 1)

岡本 聡 1) 伊藤 拓 1)

岡田 充巧 1) 麻生 和信 1) 長谷川 岳尚 2)

米田 政志 3)

1) 旭川医科大学 第二内科

2) 置戸赤十字病院 内科

3) 獨協医科大学 消化器内科

索引用語：非アルコール性脂肪性肝炎、アンギオテンシン II 受容体拮抗剤、TGF- β 1

緒言

非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) は 1980 年に Ludwig らが提唱した疾患概念で、アルコール性肝障害に類似した所見を認め、ウイルス性肝炎など他の肝疾患を除外したものと定義されている¹⁾。NASH は他の慢性肝疾患と同様に、その一部が肝硬変へと進展し、肝癌の発生母地になり得ることから最近注目を集めている。欧米では、NASH の診断から 10 年間で、約 20% が肝硬変へと進展し、約 3% が死亡するとの報告もなされている²⁾。本邦でも、食生活の欧米化による、肥満や糖尿病の増加と共に本疾患の増加が問題になってきている。

NASH の発症進展にはインスリン抵抗性をはじめとして、脂質過酸化、炎症性サイトカイン、過剰な鉄の沈着など、多くの要因が複雑に関与している。従って治療に関しても、食事・運動療法に加え、vitamin E、ursodeoxycholic acid、metformin、bezafibrate、瀉血などの様々な試みがなされているが、未だ EBM に基づく確立し

た方法はない3)。今回我々は、最近抗線維化作用が注目されているアンギオテンシンIIの1型受容体(AT1R)拮抗薬をNASH症例に投与し、その効果について検討したので報告する。

方法

高血圧症を合併した、NASH患者8例（男性2例、女性6例、年齢41～65歳、中央値57歳、Fibrosis Score：stage I 1例、stage II 3例、stage III 3例、stage IV 1例）にAT1Rの選択的拮抗薬であるlosartan(50 mg/day)を24週間連日投与した。投与中は月1回の外来受診とし、血圧・体重測定および採血を行った。血中の肝線維化マーカー〔ヒアルロン酸、IV型コラーゲン7S、III型プロコラーゲンN末端ペプチド(P-III-P)〕、TGF- β 1は投与前、12および24週目に、また肝脾CT値比は投与前および24週目に測定した。各パラメーターの投与前後における統計学的な検討はWilcoxonの符号順位検定にて行った。

結果

全例に副作用を認めず、24週間の投与を継続することが出来た。losartan投与後の収縮期ならびに拡張期血圧は投与前に比較して有意な低下を認めたが、BMIは変化しなかった。血中 transaminase 値は投与前に比較して12および24週目でそれぞれ有意に低下した [Mean ± SD (IU/L) : AST 76 ± 33 → 48 ± 20 → 45 ± 20 、 ALT 108 ± 37 → 67 ± 33 → 64 ± 30] 。血中肝線維化マーカーに関しては、血中ヒアルロン酸、IV型コラーゲン7S、P-III-P値それぞれが投与前に比較して、12および24週目で有意に低下した (図 1) 。同様に血中 TGF-β 1 値も投与前に比較して、12および24週目で有意に低下した (図 2) 。一方、肝脾CT値比は投与前と24週目で有意な変化を認めず [Mean ± SD : 0.83 ± 0.17 → 0.84 ± 0.20] 、血中の中性脂肪、遊離脂肪酸、過酸化脂質値も変動しなかった。

考察

NASH を含めた慢性肝疾患の肝線維化機序には transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1) と肝星細胞 (HSC) とが深く関わっている4,5)。TGF- β 1 によって活性化された HSC は活発に細胞外マトリクスを放出し、またそれ自身が TGF- β 1 を産生する。また、活性化 HSC には AT1R が発現し、アンギオテンシン II がこのレセプターを介して肝線維化を促進させることが明らかにされている6)。近年、この AT1R を標的とした慢性肝疾患に対する抗線維化療法が試みられており、動物実験モデル、慢性 C 型肝炎症例において、AT1R 拮抗薬の効果が報告されている7,8)。一方、我々はこれまでに、NASH では単純性脂肪肝症例に比較し、血中 TGF- β 1 値が有意に高く、vitamin E の投与によってその値が低下し、肝線維化が改善することを報告してきた5)。

今回、AT1R の選択的拮抗薬である losartan を NASH 症例に投与し、長期的に各種肝線維化マーカーおよび TGF- β 1 値が低下することを確

認した。投与期間中、BMIは低下しておらず、投与薬剤の中止や追加を行っていないことから、栄養状態や他の薬剤の影響を除外することができる。今後病理組織学的検討が必要であるが、上記の結果より本薬剤がNASH症例の活性化されたHSCに作用し、細胞外マトリクスおよびTGF- β 1産生を抑制することが示唆される。一方、投与前後の肝脾CT値比、血中の脂質マーカーに有意な変化を認めず、AT1R拮抗薬は肝への脂肪沈着には影響しないものと思われる。現時点で血中transaminase値低下の機序は明らかではないが、AT1R拮抗薬がHSC以外に作用している可能性もあり、今後の検討課題である。以上の知見よりAT1R拮抗薬は、NASHに対する抗線維化作用を介して、この疾患の有用な治療薬になり得る可能性が示唆された。

[参考文献]

- 1) Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, et al: Mayo Clin Proc 55: 434-438, 1980
- 2) Falck-Ytter Y, Younossi ZM, Marchesini G, et al: Semin Liver Dis 21: 17-26, 2001
- 3) 田中直樹、清澤研道：肝臓 43: 539-549, 2002
- 4) Cortez-Pinto H, Amelia B, Camilo ME, et al: Hepatogastroenterology 48: 87-90, 2001
- 5) Hasegawa T, Yoneda M, Nakamura K, et al: Aliment pharmacol Ther 15: 1667-1672, 2001
- 6) Bataller R, Gines P, Nicolas JM, et al: Gastroenterology 118: 1149-1156, 2000
- 7) Yoshiji H, Kuriyama S, Yoshii J, et al: Hepatology 34: 745-750, 2001
- 8) 富樫 整、照井有紀、安達 徹、他：Medical Practice 19: 1033-1035, 2002

[Figure legend]

[図 1]

血 中 肝 線 維 化 マ ー カ ー 値 の 経 時 的 変 化

HA: ヒ ア ル ロ ン 酸 、 collagen: IV 型 コ ラ ー ゲ ン 7S

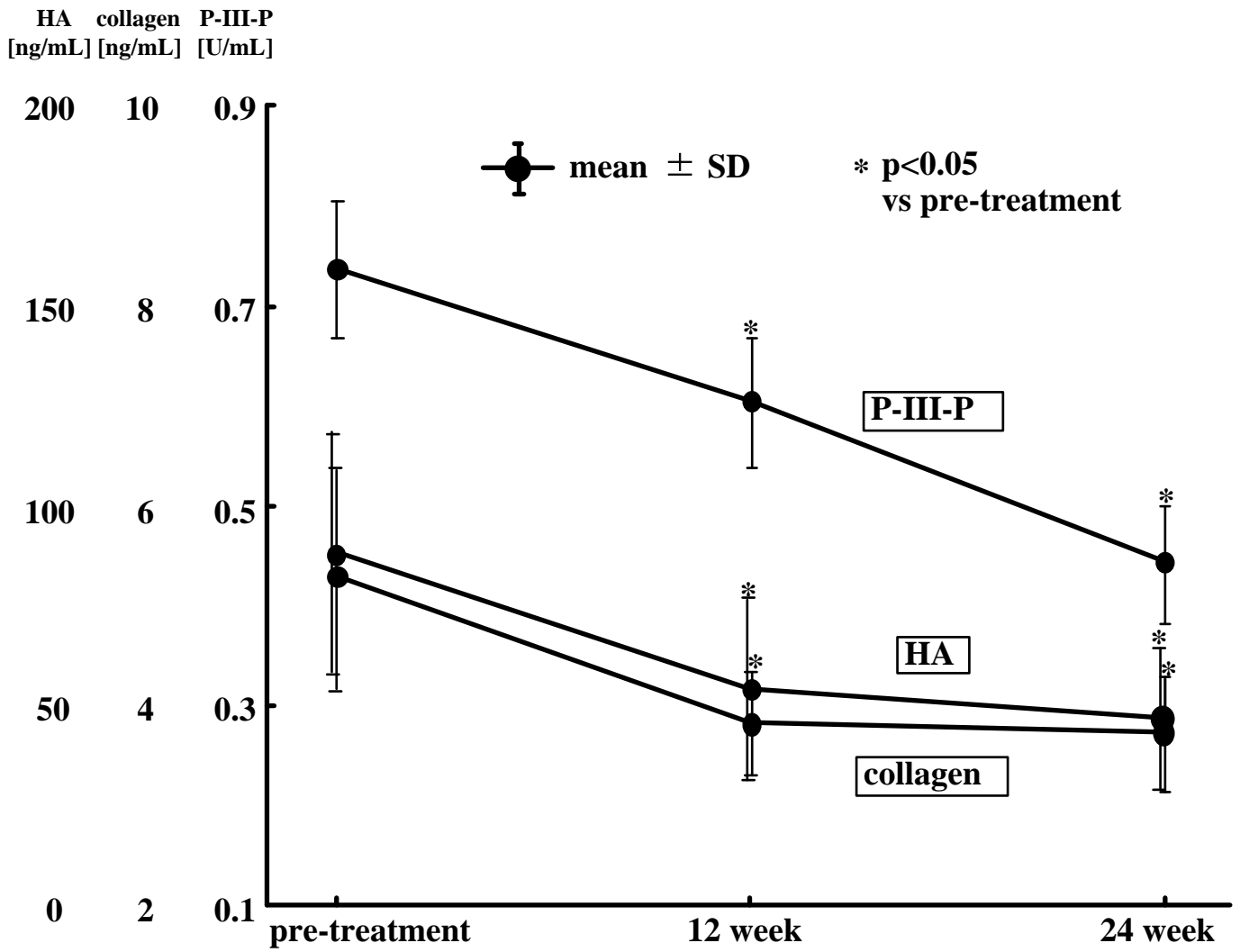
投 与 前 に 比 較 し て 、 血 中 ヒ ア ル ロ ン 酸 、 IV 型
コ ラ ー ゲ ン 7S 、 P-III-P 濃 度 の そ れ ぞ れ が 投 与 12
お よ び 24 週 目 で 有 意 に 低 下 し て い る 。

[図 2]

血 中 TGF- β 1 値 の 経 時 的 変 化

投 与 前 に 比 較 し て 、 投 与 12 お よ び 24 週 目 で 有
意 に 低 下 し て い る 。

[図1]



[X2]

[ng/mL]

30

20

10

0

pre-treatment

12 week

24 week

individual case
mean \pm SD

* p<0.05
vs pre-treatment

