

# AMCoR

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

日本臨床 (2006) 64巻6号:1152~1156.

【非アルコール性脂肪性肝炎(NASH) 基礎・臨床研究の最新動向】 臨床研究 治療 新しい薬物療法の試み アンジオテンシンII受容体拮抗薬の臨床応用(解説/特集)

横浜吏郎、中村公英、羽田勝計

# アンギオテンシン II 受容体拮抗薬の臨床応用

Clinical utility of angiotensin II receptor antagonist

横浜 吏郎<sup>1)</sup>、中村 公英<sup>2)</sup>、羽田 勝計<sup>1)</sup>

1) 旭川医科大学 内科学第2講座

2) 帯広畜産大学 保健管理センター

Masakazu Haneda, Kimihide Nakamura, Shiro Yokohama

1) Second Department of Medicine, Asahikawa Medical College,

Asahikawa, Japan.

2) Health Care Administration Center, Obihiro University of Agriculture

and Veterinary Medicine, Obihiro, Japan

## **Abstract**

Non-alcoholic steatohepatitis (NASH) can potentially progress to liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. The causes of this disease are not well defined, and although several therapies have been tried, the optimal treatment has not been established. Recently, a role for angiotensin II in insulin resistance, oxidative stress and hepatic stellate cell activation has been reported. We treated patients who had NASH and hypertension with losartan, an angiotensin II receptor antagonist for 48 weeks. The losartan treatment improved hepatic necroinflammation and fibrosis in NASH patients. Moreover, a disappearance of iron deposition in hepatocytes, and a decrease in activated hepatic stellate cells were detected after treatment. Our results suggest the therapeutic efficacy of angiotensin II receptor antagonist in patients with NASH.

**Key Words:** angiotensin II, losartan, hepatic stellate cell, therapy



はじめに

近年、非アルコール性脂肪性肝炎 (non-alcoholic steatohepatitis: NASH) への注目が集まり、その発症機序、治療法に関する検討が盛んである。症例の大部分を占める、エネルギー過剰摂取に基づく NASH は、metabolic syndrome としての一面をもち、インスリン抵抗性、アディポサイトカイン、酸化ストレス、過剰な鉄沈着などがその発症に関与している [1]。これらの因子が複合して肝細胞傷害、炎症細胞浸潤を惹起し、肝星細胞 (hepatic stellate cell: HSC) をはじめとする線維産生細胞を活性化することによって肝線維化が進行していく。

NASH の病態生理を考えれば、食事運動療法が治療の基本となることは容易に推察される。また、これまでに、インスリン抵抗性改善薬、フィブラート、抗酸化薬、スタチン、肝庇護剤、瀉血などの有効性が報告されているが [2]、未だ EBM に基づく NASH の治療法は確立されていない。

## 1. アンギオテンシン II と NASH

アンギオテンシン II は、強力な末梢血管収縮作用を持つ昇圧物質として知られてきたが、近年、metabolic syndrome の進展に深く関与し、なかでも NASH の発症因子とされるインスリン

抵抗性、組織への鉄沈着、TNF- $\alpha$ 産生、酸化ストレスを増強することが報告された [3-6]。さらにアンギオテンシン II は、HSC をはじめとする線維産生細胞に直接作用して、細胞外マトリクス産生を促し、組織の線維化進展に大きな役割を果たしている [7]。

これに対し、アンギオテンシン II 受容体拮抗薬 (ARB) やアンギオテンシン変換酵素阻害薬 (ACE) の投与が、metabolic syndrome に対する治療効果をもつこと、また、実験肝障害モデルや C 型慢性肝炎症例において HSC の活性化を阻害し、肝線維化の進行を抑制することが報告された [8]。これまで NASH に対する ARB あるいは

ACE の効果については知られていないが、本疾患の発症機序より、それらの有効性が期待できる。

## 2. NASH に対する ARB の効果

我々は ARB の NASH に対する効果を検討するため、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）に、ロサルタン（50 mg/body）を 48 週間連日投与した。ロサルタン内服中は他の投与薬剤を変更せず、外来受診時に血圧・体重測定、採血、腹部 CT 検査を随時施行した。また、投与前および終了時に肝生検をおこない、病理組



織学的変化について検討した。

a. 理学所見、血液・画像所見の変化

8例中1例が、患者本人の都合により drop out したが、その他の症例では副作用を認めず、48週間の投与を継続することができた。ロサルタン投与後、収縮期ならびに拡張期血圧は投与前に比較して有意に低下したが、BMIは変化しなかった。肝機能についてみると、血中トランスアミナーゼ、 $\gamma$ -GTP 値は、投与前に比較してそれぞれ有意に低下した（図 1 A）。

同様に、血中フェリチン、肝線維化マーカー、さらに HSC の強力な活性化因子である

TGF- $\beta$ 1 値も有意に低下した（図 1 B）。その一

方、血中脂質マーカー、HOMA-R、各種ホルモン値および肝脾CT値比については、投与前との有意差を認めなかった。

#### b. 病理組織所見の変化

組織学的には、ロサルタン投与後、7例中5例の necroinflammatory grade と 4例の fibrosis stage が改善した。また、2例では投与前に認めた肝細胞への鉄沈着が消失した。一方、肝小葉内への脂肪沈着の程度は、投与前後で変化しなかった。

HSC に関しては、非アルコール性単純脂肪肝 (non-alcoholic fatty liver: NAFL) 8 症例を含めて、免疫染色による検討を行った。NAFL 症例では、いわ

ゆる star-like shape を示す非活性型 HSC が傍類洞域に散在していたが、NASH 症例では、myofibroblast 様に形態変化した活性型 HSC が、傍類洞域および線維化領域に多数存在していた。単位面積あたりの HSC 数を計測すると、NASH 症例では、NAFL 症例に比較して活性型 HSC 数が有意に多く、非活性型 HSC 数は少なかった。NASH 症例における治療前後の比較では、ロサルタン投与後に活性型肝星細胞が減少し、非活性型肝星細胞が増加していた（図 2）。

### 3. ARB の NASH に対する作用機序

以上の結果をまとめると、NASH 症例にロサ

ルタンを長期投与することにより、1) 肝への過剰な鉄沈着が抑制される、2) 肝機能障害が改善し、肝細胞傷害、炎症細胞浸潤が軽減する、3) HSCの活性化が抑制される、4) 肝線維化が軽減することが示唆された。われわれの報告は少数例についての検討であり、コントロール群も設定されていない preliminary な臨床研究である [9,10]。しかし、体重変動および薬剤の影響を除外できていることから、この薬剤が NASH に対して何らかの治療効果を有するものと考えている。

今回の結果だけから ARB の詳細な作用機序を検証することはできないが、われわれは前

述したアンギオテンシン II に関する知見から、二つの経路を想定している。一つは、NASH の発症進展因子を阻害することによる、肝細胞傷害、炎症細胞浸潤の軽減である。慢性炎症が抑制されると、TGF- $\beta$ 1 や PDGF といった HSC の増殖活性化因子の産生が低下し、結果として線維化の進行も妨げられる。今回の検討では、鉄沈着の軽減作用のみが示されたが、今後、インスリン抵抗性、酸化ストレス、TNF- $\alpha$  などについても再検討を行いたい。

もう一つの経路は活性化 HSC の直接阻害である。活性化した HSC は、その表面にアンギオテンシン II の 1 型受容体を発現すると共

に、それ自身がアンギオテンシン II を産生し始める [7,11]。つまり、HSC はアンギオテンシン II 及びその 1 型受容体を介した autocrine、paracrine mechanism によって、更に活性化していくものと想定されている。ARB はこの経路を阻害することによって HSC の活性化を抑制しているのかもしれない。

#### 4. NASH 以外の慢性肝疾患に対する ARB の可能性

これまで述べてきた、インスリン抵抗性、TNF- $\alpha$  産生、酸化ストレス、鉄の過剰沈着および HSC の活性化は、ウイルス性慢性肝炎、ア

アルコール性肝障害など、多くの肝疾患の発症進展に寄与している。前述のように、C型慢性肝炎に対するARBの抗線維化作用が報告されており [8]、今後、NASH以外の慢性肝疾患に対する有効性も検討していく必要がある。

ARBやACEはこれまで降圧剤としての豊富な使用実績があり、安全性も確立されている。現在、肝疾患に試みられている抗炎症・抗線維化療法のなかで、最も期待される薬剤の一つといえる [12]。

おわりに

ARBのNASHに対する治療効果は、今後大規

模な二重盲検試験によって検証されなければ  
ならない。これは ARB に限らず、食事運動療  
法以外の治療法全体に当てはまる課題といえ  
る。それぞれの有効性を確認した上で、最も  
効果的な治療法を確立していくことが、これ  
からの NASH 診療に求められている。

[ 参考文献 ]

- 1) 竹井謙之ほか：非アルコール性脂肪性肝炎  
(NASH) の現況；NASH の病態．日本消化器病学  
会雑誌． 101: 1194-1203, 2004.
- 2) 中嶋俊彰ほか：非アルコール性脂肪性肝炎  
(NASH) の現況；NASH の治療．日本消化器病学  
会雑誌． 101: 1204-1208, 2004.
- 3) Folli F, et al. Angiotensin II inhibits insulin signaling in aortic smooth muscle cells  
at multiple levels. A potential role for serine phosphorylation in



insulin/angiotensin II crosstalk. *J Clin Invest* 100: 2158-2169, 1997.

- 4) Ishizaka N, et al. Iron overload augments angiotensin II-induced cardiac fibrosis and promotes neointima formation. *Circulation* 106: 1840-1846, 2002.
- 5) Togashi N, et al. The contribution of skeletal muscle tumor necrosis factor-alpha to insulin resistance and hypertension in fructose-fed rats. *J Hypertens* 18: 1605-1610, 2000.
- 6) Cediël E, et al. Effect of AT1 receptor blockade on hepatic redox status in SHR: possible relevance for endothelial function? *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 285: R674-681, 2003.
- 7) Yoshiji H, et al. Angiotensin-II type 1 receptor interaction is a major regulator for liver fibrosis development in rats. *Hepatology* 34: 745-750, 2001.
- 8) Terui Y, et al. Effect of angiotensin receptor antagonist on liver fibrosis in early stages of chronic hepatitis C. *Hepatology* 36: 1022, 2002.
- 9) Yokohama S, et al. Therapeutic efficacy of an angiotensin II receptor antagonist in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 40: 1222-1225, 2004.
- 10) Yokohama S, et al. Inhibitory effect of angiotensin II receptor antagonist on hepatic stellate cell activation in non-alcoholic steatohepatitis. *World J Gastroenterol* (in press).
- 11) Bataller R, et al. Activated human hepatic stellate cells express the renin-angiotensin system and synthesize angiotensin II. *Gastroenterology* 125:

117-125, 2003.

12) Bataller R, et al. Liver fibrosis. *J Clin Invest* 115: 209-218, 2005.

図 1 ロサルタン投与による血液生化学データの变化

A. AST , ALT ,  $\gamma$ -GTP 値の变化

B. 肝線維化マーカー , TGF- $\beta$ 1 値の变化

ロサルタン投与開始後、それぞれのパラメーターは速やかに低下し、その効果は投与終了時まで持続していた。( HA: ヒアルロン酸、collagen: IV 型コラーゲン 7S、\*P<0.05: 投与前値との比較 )

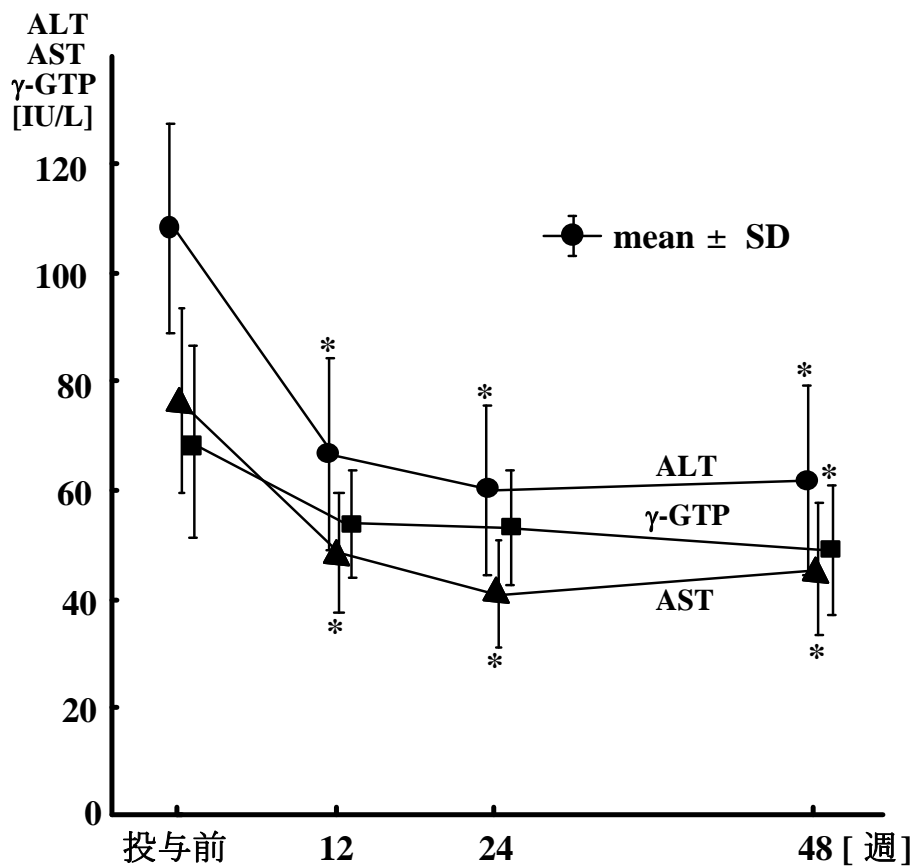
図 2 NAFL および NASH 症例 ( ロサルタン投与前後 ) における肝単位面積あたりの活性型、非活性型 HSC 数とその比

NASH 症例では、NAFL 症例に比較して活性型 HSC 数および活性型 - 非活性型 HSC 数比が大きく、非活性型 HSC 数が少ない。一方、ロサルタン投与後、投与前に比較して、活性型 HSC 数および活性型 - 非活性型 HSC 数比は減

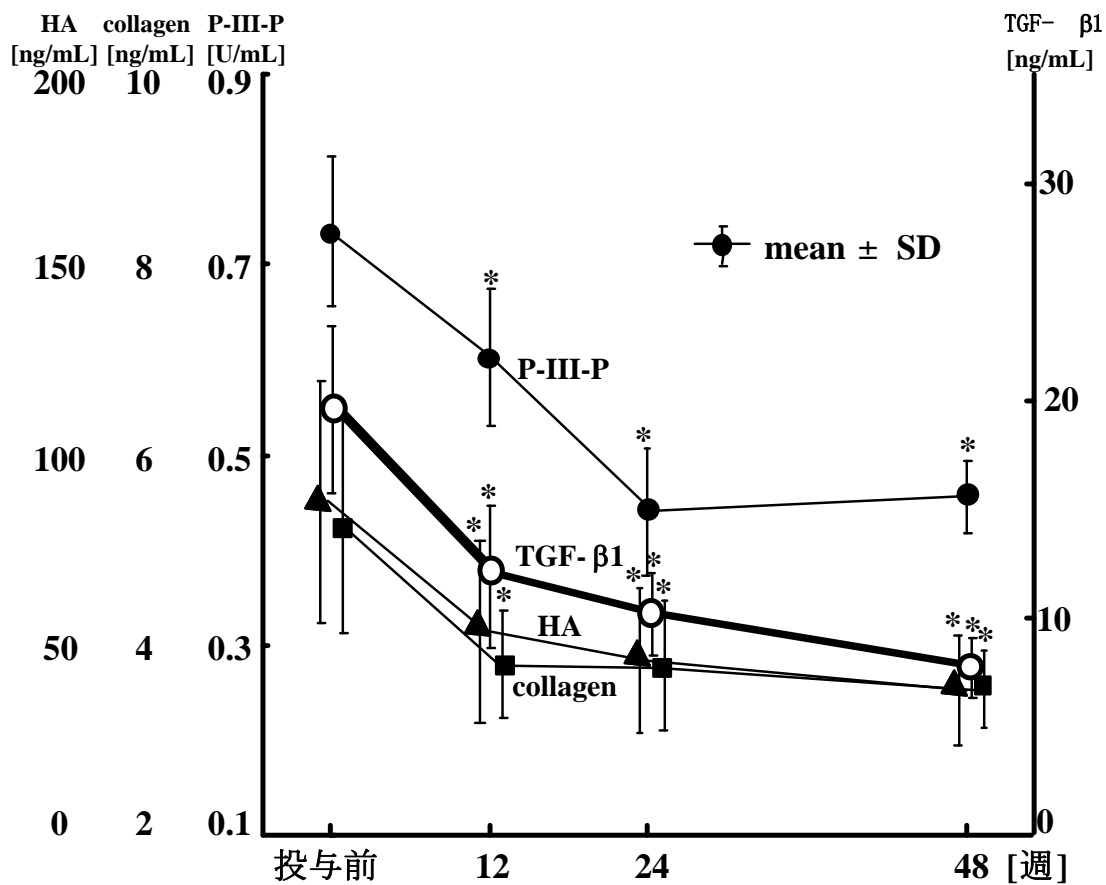
少するが、逆に非活性型 HSC 数は軽度増加している。（ \*P<0.05: NAFL 症例との比較、 †P<0.05: ロサルタン投与前値との比較 ）

[図1]

A.



B.



[图2]

