

AMCoR

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

日本臨床生理学会雑誌 (2004) 35巻4号:191～198.

非アルコール性脂肪性に対するアンギオテンシンII受容体拮抗薬の治療効果

横浜吏郎、中村公英、米田政志、羽田勝計

非アルコール性脂肪性に対するアンギオテン
シン II 受容体拮抗薬の治療効果

Effect of angiotensin II receptor antagonist on patients with
non-alcoholic steatohepatitis

横浜 吏郎 1) 、 中村 公英 1) 、 米田 政志 2) 、 羽田
勝計 1)

Shiro Yokohama 1), Kimihide Nakamura 1), Masashi Yoneda 2),
Masakazu Haneda 1)

1) 旭川医科大学第二内科、〒078-8510 北海道

旭川市緑が丘東2条1丁目1-1

2) 獨協医科大学消化器内科、〒321-0293 栃木

県下都賀郡壬生町北小林880

- 1) Second Department of Medicine, Asahikawa Medical College,
Asahikawa, Japan.
- 3) Department of Gastroenterology, Dokkyo University School of
Medicine, Mibu, Japan.

連絡先：

横浜 吏郎

〒 070-8801 北海道旭川市緑が丘東1条1丁目
1-1 旭川リハビリテーション病院 消化器科

TEL 0166-65-0101

FAX 0166-65-1211

Email address: yokohama@reha.or.jp

要約

非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) は、最近注目されている慢性肝疾患であるが、その治療法は未だ確立されていない。NASH は metabolic syndrome の肝における発現型と考えられているが、その発症進展には様々な要因が関与しており、未だ不明な点も多い。一方、強力な昇圧物質として知られるアンギオテンシン II (Ang II) は、NASH の発症進展因子であるインスリン抵抗性、組織への鉄沈着、炎症性サイトカインの産生、酸化ストレス、肝星細胞の活性化を促す作用を持つことが最近報告された。今回我々は 7 例の NASH 症例にアンギオテンシン II

受容体拮抗薬であるロサルタンを48週間連日投与し、その効果について検討した。ロサルタンの投与により、血中 transaminase、肝線維化マーカー、TGF- β 1、フェリチン値が有意に低下した。組織学的にも、ロサルタン投与後7症例中5例で壊死炎症が、4例で線維化が改善した。また、肝細胞への鉄沈着が消失した症例、活性型肝星細胞の減少した症例が確認された。以上の知見は、アンギオテンシンII受容体拮抗薬がNASHの有用な治療薬になり得ることを示唆する。

Abstract

Nonalcoholic 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, iron deposition, proinflammatory cytokine production, oxidative stress and hepatic stellate cell activation has been reported. We treated seven patients who had NASH, with losartan (50 mg/day), a selective angiotensin II type 1 receptor antagonist. A 48-week treatment with losartan resulted in a significant decrease in blood markers of hepatic fibrosis, plasma TGF- β 1 and serum ferritin concentrations concurrently with an improvement of serum transaminase levels. Histological assessment showed an improvement of hepatic necroinflammation in five patients, a reduction of hepatic fibrosis in four patients. Moreover, a disappearance of iron deposition in hepatocytes, and a decrease

in activated hepatic stellate cells were detected in several patients. In conclusion, this

is the first report suggesting that an angiotensin II receptor antagonist is effective for

NASH.

非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）は、肝への脂肪沈着に加えて、小葉中心性の肝細胞傷害、炎症細胞浸潤および線維化を認める慢性肝疾患である [1]。単純性脂肪肝と異なり、NASH は進行性の疾患であり、肝細胞癌の発生源地になり得る。欧米において、NASH は現在最も患者数の多い慢性肝疾患とされ、その診断から 10 年間で、約 20% が肝硬変へと進展し、3% が死亡するとの報告もなされている [2]。疫学の解明が遅れていた本邦においても、NASH を基盤とした肝硬変や肝細胞癌の報告が増加しており、無視することのできない疾患となっている。

本疾患の原因として、大部分の症例ではエネルギー過剰摂取が深く関与している。これらの症例の多くに肥満を認め、糖尿病、高脂血症、高血圧症、高尿酸血症などの生活習慣病を高率に合併している。NASHの発症進展には、インスリン抵抗性を初めとして、多くの因子が存在し [3-9]、それらが複雑に関わり合いながら、肝細胞傷害および炎症細胞浸潤を引き起こしていく。そして持続する肝傷害と炎症は肝星細胞 (HSC) の活性化をきたし、これらが多量の細胞外マトリクス蛋白を産生することによって、線維化が進展していく (図 1)。

エネルギー過剰摂取に基づく NASH 症例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、実際にその有効性も報告されている [10]。また、それぞれの発症進展因子を標的として、インスリン抵抗性改善薬、フィブラート系抗高脂血症薬、抗酸化薬、ウルソデオキシコール酸、瀉血などが試みられてきたが [11-16] (Figure 1)、未だ EBM に基づく治療法は確立されていない。そして、不幸にして肝硬変から肝不全へと進展した症例では、肝移植が唯一有効な治療法となる。

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、組織の病的線維化に深く関与しているこ
と [17]、NASH の発症要因とされるインスリン
抵抗性、組織への鉄沈着、TNF- α 産生、酸化ス
トレスを増強する作用を持つこと [18-21] が
最近報告された (Figure 1)。また、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 (AT1R) を発現する一方 [17]、活性化
HSC 自身がアンギオテンシン II の産生を開始
する [22]。つまり、HSC はアンギオテンシン
II 及びその受容体を介した autocrine、paracrine
mechanism によって、更に活性化、増殖していく
ものと想定されている (Figure 2)。これに対し、

AT1R 拮抗薬やアンギオテンシン変換酵素阻害剤の投与が、HSCの活性化を阻害し、肝線維化を改善させることが、動物実験、臨床研究の双方から報告された [17,23]。以上の知見より、我々は AT1R 拮抗薬を NASH 症例に投与し、その治療効果について検討した。

[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）に、全例文書で承諾を得たのち、AT1R の選択的拮抗薬であるロサルタン（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検査を随時行い、一般肝腎機能、血糖、鉄、フェリチン、脂質マーカー、肝線維化マーカー（ヒアルロン酸、IV型コラーゲン7S、P-III-P）、各種ホルモン、TGF- β 1値、HOMA-R、肝脾CT値比を測定した。また、投与前後に肝生検を行い、脂肪沈着、肝細胞傷害、炎症細胞浸潤、鉄沈着、線維化の程度について検討した。また、一部の症例では免疫染色によって肝星細胞を同定し、ロサルタン投与前後および非アルコール性単純脂肪肝症例との比較検討を行った。

[結果]

8 例中 1 例のみ、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 (Table 1)。肝機能についてみると、血中トランスアミナーゼ、 γ -GTP 値は、投与前に比較してそれぞれ有意に低下した (Figure 3)。同様に、血中フェリチン、肝線維化マーカー、TGF- β 1 値も投与前に比べて有意に低下した (Table 1, Figure 4)。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 (Table 1)。

組織学的には、投与終了後の肝生検で、7例中5例の necroinflammatory grade と4例の fibrosis stage が改善した。また、投与前に肝細胞への鉄沈着を認めた2例では、投与後にそれらが消失した (Table 2)。一方、肝小葉内への脂肪沈着の程度は、ロサルタン投与前後で変化しなかった。HSC に関する検討では、非アルコール性単純脂肪肝症例では、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るのに対し、NASH 症例では、myofibroblast 様に変化した活性型 HSC が、傍類洞域のみならず線維化

領域にも多数存在していた (Figure 5) 。同一 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ていた (Figure 6) 。

[考案]

以上の結果は、NASH 症例において、AT1R 拮抗薬が線維化の改善のみならず、肝細胞傷害および炎症に対しても有効であることを示唆している。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 な臨床研究ではあるが、体重変動および薬剤の影響を除外出来ていることから、われわれは

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。前述したように、アンギオテンシンIIはインスリン抵抗性や組織への鉄沈着など、NASHの発症進展因子を増強させる作用を持つ[18,19]。今回の検討では、ロサルタン投与開始後早期から、血中フェリチン値が低下し、いくつかの症例では肝細胞への鉄沈着が消失した。AT1R拮抗薬は、肝への過剰な鉄沈着を抑制することにより、肝細胞傷害や炎症細胞浸潤を軽減させるのかもしれない。一方、インスリン抵抗性に関する検討では、HOMA-Rはロサルタンの投与前後で変化しておらず、我々のデータからAT1R拮

抗薬の効果を確認することはできなかった。

最近、テルミサルタンが他の AT1R 拮抗薬に比べて、より強いインスリン抵抗性改善作用をもつことが報告されており [24]、NASH に対する治療効果の点からも興味深い知見といえる。

肝内の線維産生細胞としては、HSC、portal myofibroblast、骨髄由来の myofibroblast などが同定されているが、NASH のように小葉内の線維化を特徴とする慢性肝疾患では、HSC が主要な役割を果たしている [25]。今回の検討から、NASH 症例では非アルコール性単純脂肪肝症例に比較して HSC が活性化していること、AT1R 拮抗

薬は HSC 活性化を阻害する作用をもつことが示唆された。つまり、NASH における AT1R 拮抗薬の抗線維化作用には、肝星細胞の活性化阻害が関与していることを伺わせる。今回の結果のみから、HSC 活性化抑制の詳細なメカニズムを明らかにすることはできないが、我々は二つの機序を想定している。一つは前述したように、活性型 HSC に発現した AT1R を直接拮抗することによる HSC の活性化および増殖阻害 (Figure 2) であり、もう一つは、肝細胞傷害および炎症細胞浸潤の抑制による、間接的な活性化阻害である。NASH を含めた慢性肝疾患において肝細胞傷害および肝内の炎症が持続

すると、活性化されたクッパー細胞、肝細胞
および浸潤した炎症細胞から、様々なサイト
カインや成長因子が産生される [25]。なかで
も TGF- β 1 は、慢性肝疾患において肝星細胞の活
性化能を有し、線維化の進展に重要な役割を
果している [26](Figure 2)。我々はこれまでに、非
アルコール性単純脂肪肝症例に比較して、
NASH 症例では血中 TGF- β 1 濃度が上昇しており、
このサイトカインの測定が、NASH の診断およ
び治療効果判定に有用であることを報告して
きた [13]。今回の検討でも、血中 TGF- β 1 値は、
血中トランスアミナーゼや γ -GTP 値と同様、ロ
サルタン投与後早期から低下し、その効果は

投与終了時まで持続していた。AT1R拮抗薬は肝細胞傷害や炎症細胞浸潤を軽減させ、TGF- β 1産生を低下させることによって、肝星細胞の活性化を抑制しているのかもしれない。

AT1R拮抗薬のNASHに対する治療効果については、これから大規模な二重盲検試験を行うことによって確認していかねばならないが、今後NASHの治療にどのような役割を果し得るのであるか。前述したように、NASH患者の多くは、肥満（特に上半身型肥満）および他の生活習慣病を合併している。このような症例では、過剰な遊離脂肪酸の供給によって、まず肝への脂肪沈着が生じ（first hit）、これに

インスリン抵抗性を初めとする様々な要因
(second hit) が加わることによって肝細胞傷
害、炎症細胞浸潤、線維化が発生進展してい
くものと考えられている [6]。この病態生理に
従い、現在我々は、肥満を伴う NASH に対し
て、まず食事運動療法によるエネルギー出納
のコントロールを行い、肝機能障害の改善が
不十分であれば、薬物療法を追加している。
今回の検討では、血中脂質マーカー、肝脾 CT
値比および生検肝組織の小葉内脂肪化の程度
は、ロサルタン投与前後で変化していない。
これは、ロサルタンが NASH 発症の first hit に対し
ては作用しないことを示唆している。よっ

て、他の多くの薬剤と同様、AT1R拮抗薬の投与だけでNASHを治癒させることは困難であり、食事運動量法との併用により、相加相乗的にその治療効果を発揮するのかもしれない。

現在、肝線維化は慢性肝傷害に対する創傷治癒反応と定義されており、疾患毎にその特徴は異なる [25]。肝線維化の進展や改善は、肝内の様々な細胞と、それらから産生されるサイトカイン、ケモカイン、成長因子、コラゲナーゼおよびその阻害物質などを介した複雑な相互作用の結果として生じる。近年、肝線維化のメカニズムが解明されるにつれ、多

くの抗線維化療法が報告されてきたが、未だ「慢性肝傷害の原因治療」を凌駕するものない[25]。しかし、HSCの活性化は肝線維化におけるkey factorの一つであり、多くの慢性肝疾患に共通して認められる。AT1R拮抗薬は、これまで降圧剤として多くの症例に使用されており、その効果、安全性について蓄積されたevidenceが存在する。現在、NASHだけでなく、ウイルス性慢性肝炎、アルコール性肝線維症など他の様々な肝疾患において、最も期待される、肝線維化治療薬の一つと考えられており、今後の更なる検討が期待される。

[参 考 文 献]

- 1) Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* 1980, 55: 434-438
- 2) Falck-Ytter Y, Younossi ZM, Marchesini G, McCullough AJ. Clinical features and natural history of nonalcoholic steatosis syndromes. *Semin Liver Dis* 2001, 21: 17-26
- 3) Sanyal AJ, Campbell-Sargent C, Mirshahi F, Rizzo WB, Contos MJ, Sterling RK, Luketic VA, Shiffman ML, Clore JN. Nonalcoholic steatohepatitis: association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities. *Gastroenterology* 2001, 120: 1183-1192
- 4) Uysal KT, Wiesbrock SM, Marino MW, Hotamisligil GS. Protection from obesity-induced insulin resistance in mice lacking TNF-alpha function. *Nature* 1997, 389: 610-614
- 5) Weltman MD, Farrell GC, Hall P, Ingelman-Sundberg M, Liddle C. Hepatic cytochrome P450 2E1 is increased in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1998, 27: 128-133
- 6) Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two "hits"? *Gastroenterology* 1998, 114: 842-845

- 7) George DK, Goldwurm S, MacDonald GA, Cowley LL, Walker NI, Ward PJ, Jazwinska EC, Powell LW. Increased hepatic iron concentration in nonalcoholic steatohepatitis is associated with increased fibrosis. *Gastroenterology* 1998, 114: 311-318
- 8) 坂井田 功 , 沖田 極 . NASH の病態とレプチン . 肝胆膵 2002, 44: 503-507
- 9) Hui JM, Hodge A, Farrell GC, Kench JG, Kriketos A, George J. Beyond insulin resistance in NASH: TNF-alpha or adiponectin? *Hepatology* 2004, 40: 46-54
- 10) Ueno T, Sugawara H, Sujaku K, Hashimoto O, Tsuji R, Tamaki S, Torimura T, Inuzuka S, Sata M, Tanikawa K. Therapeutic effects of restricted diet and exercise in obese patients with fatty liver. *J Hepatol* 1997, 27: 103-107
- 11) Promrat K, Lutchman G, Uwaifo GI, Freedman RJ, Soza A, Heller T, Doo E, Ghany M, Premkumar A, Park Y, Liang TJ, Yanovski JA, Kleiner DE, Hoofnagle JH. A pilot study of pioglitazone treatment for nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2004, 39: 188-196
- 12) Saibara T, Onishi S, Ogawa Y, Yoshida S, Enzan H. Bezafibrate for tamoxifen-induced non-alcoholic steatohepatitis. *Lancet* 1999, 353:1802
- 13) Hasegawa T, Yoneda M, Nakamura K, Makino I, Terano A. Plasma transforming growth factor-beta1 level and efficacy of alpha-tocopherol in patients with

non-alcoholic steatohepatitis: a pilot study. *Aliment Pharmacol Ther* 2001, 15:
1667-1672

14) Lindor KD, Kowdley KV, Heathcote EJ, Harrison ME, Jorgensen R, Angulo P,
Lymp JF, Burgart L, Colin P. Ursodeoxycholic acid for treatment of nonalcoholic
steatohepatitis: results of a randomized trial. *Hepatology* 2004, 39: 770-778

15) 川中美和 , 新山豪一 , 安原裕子 , 山田剛太
郎 . NASH の治療 . 肝胆膵 2002, 44: 521-526

16) Riquelme A, Soza A, Nazal L, Martinez G, Kolbach M, Patillo A, Arellano JM,
Duarte I, Martinez J, Molgo M, Arrese M. Histological resolution of
steatohepatitis after iron depletion. *Dig Dis Sci* 2004, 49: 1012-1015

17) Yoshiji H, Kuriyama S, Yoshii J, Ikenaka Y, Noguchi R, Nakatani T, Tsujinoue H,
Fukui H. Angiotensin-II type 1 receptor interaction is a major regulator for liver
fibrosis development in rats. *Hepatology* 2001, 34: 745-750

18) Folli F, Kahn CR, Hansen H, Bouchie JL, Feener EP. 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* 1997,
100: 2158-2169

19) Ishizaka N, Saito K, Mitani H, Yamazaki I, Sata M, Usui S, Mori I, Ohno M,
Nagai R. Iron overload augments angiotensin II-induced cardiac fibrosis and

promotes neointima formation. *Circulation* 2002, 106: 1840-1846

20) Togashi N, Ura N, Higashiura K, Murakami H, Shimamoto K. The contribution of skeletal muscle tumor necrosis factor-alpha to insulin resistance and hypertension in fructose-fed rats. *J Hypertens* 2000, 18: 1605-1610

21) Cediel E, Sanz-Rosa D, Oubina MP, de las Heras N, Gonzalez Pacheco FR, Vegazo O, Jimenez J, Cachofeiro V, Lahera V. Effect of AT1 receptor blockade on hepatic redox status in SHR: possible relevance for endothelial function? *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2003, 285: R674-681

22) Bataller R, Sancho-Bru P, Gines P, Lora JM, Al-Garawi A, Sole M, Colmenero J, Nicolas JM, Jimenez W, Weich N, Gutierrez-Ramos JC, Arroyo V, Rodes J. Activated human hepatic stellate cells express the renin-angiotensin system and synthesize angiotensin II. *Gastroenterology* 2003, 125: 117-125

23) Terui Y, Saito T, Watanabe H, Togashi H, Kawata S, Kamada Y, Sakuta S. Effect of angiotensin receptor antagonist on liver fibrosis in early stages of chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002, 36: 1022

24) Benson SC, Pershadsingh HA, Ho CI, Chittiboyina A, Desai P, Pravenec M, Qi N, Wang J, Avery MA, Kurtz TW. Identification of telmisartan as a unique angiotensin II receptor antagonist with selective PPARgamma-modulating activity. *Hypertension* 2004, 43: 993-1002

25) Bataller R, Brenner DA. Liver fibrosis. *J Clin Invest* 2005, 115: 209-218

26) Matsuoka M, Tsukamoto H. Stimulation of hepatic lipocyte collagen production by

Kupffer cell-derived transforming growth factor beta: implication for a

pathogenetic role in alcoholic liver fibrogenesis. *Hepatology* 1990, 11: 599-605

Figure legend

Figure 1 Pathogenesis and therapies of NASH

Angiotensin II enhances insulin resistance, iron deposition, TNF- α production, oxidative stress and hepatic stellate cell activation. Angiotensin II receptor antagonist may improve a necroinflammation and fibrosis by blocking the effects of angiotensin II.

Figure 2 Mechanism of hepatic stellate cell activation in NASH

Activated hepatic stellate cells express angiotensin II type 1 receptor, and produce angiotensin II by itself. They further activate by autocrine or paracrine mechanism.

Figure 3 Changes of serum liver enzyme levels in patients with NASH after

losartan treatment. AST: aspartate aminotransferase, ALT: alanine aminotransferase,

-GTP: γ -glutamyl transpeptidase. * $P < 0.05$ compared with respective pre-treatment.

Figure 4 Changes of blood markers of hepatic fibrosis and plasma transforming

growth factor- β 1 levels in patients with NASH after losartan treatment. HA:

hyaluronic acid, Collagen: type IV collagen 7S, P-III-P: procollagen III N-terminal

propeptide. * $P < 0.05$ compared with respective pre-treatment.

Figure 5 Hepatic stellate cells (HSCs) in a patient with NASH and non-alcoholic

fatty liver (NAFL) respectively. Liver sections were immunostained with both monoclonal anti-p75 antibody and monoclonal anti- α -SMA antibodies. Although most perisinusoidal HSCs are quiescent form in NAFL, a number of activated HSCs are detected in a patient with NASH [original magnification; x400].

Figure 6 Activated and quiescent HSCs decrease by losartan treatment in a patient with NASH. [double immunostaining with anti-p75 and α -SMA antibodies, original magnification; x200].

Table 1 Clinical and laboratory values in patients with nonalcoholic steatohepatitis treated with losartan

	Pre-treatment	12 week	24 week	48 week
Body mass index (kg/m ²)	28.7 ± 5.6	28.4 ± 5.0	28.7 ± 4.9	28.8 ± 5.5
Systolic pressure (mmHg)	149 ± 17	131 ± 10 *	121 ± 15 *	125 ± 12 *
Diastolic pressure (mmHg)	87 ± 11	81 ± 13	66 ± 14 *	74 ± 8
Blood examination except liver test				
Hemoglobin (g/dL)	14.1 ± 1.6	14.1 ± 1.1	13.8 ± 0.8	13.9 ± 1.1
Iron (µg/dL)	135 ± 22	127 ± 26	107 ± 28	120 ± 34
Ferritin (ng/mL)	198 ± 138	142 ± 102 *	119 ± 89 *	102 ± 70 *
Total cholesterol (mg/dL)	227 ± 56	230 ± 47	221 ± 42	224 ± 35
Triglyceride (mg/dL)	180 ± 99	210 ± 158	183 ± 106	185 ± 116
Non-esterified fatty acid (mg/dL)	488 ± 361	565 ± 227	606 ± 348	591 ± 336
Malondialdehyde (nmol/mL)	1.8 ± 0.4	2.2 ± 1.1	2.7 ± 1.9	1.9 ± 0.4
Fasting blood glucose (mg/dL)	112 ± 12	107 ± 13	107 ± 15	108 ± 11
HOMA-R	3.11 ± 1.59	ND	ND	3.36 ± 1.49
Blood urea nitrogen (mg/dL)	14 ± 3	13 ± 3	13 ± 2	12 ± 2
Creatinine (mg/dL)	0.58 ± 0.23	0.54 ± 0.19	0.53 ± 0.14	0.59 ± 0.15
Sodium (mEq/L)	142 ± 2	140 ± 2	141 ± 2	141 ± 2
Potassium (mEq/L)	4.1 ± 0.3	4.2 ± 0.3	4.2 ± 0.2	4.1 ± 0.3
Plasma renin activity (ng/mL/h)	1.0 ± 0.9	ND	1.5 ± 1.2	1.0 ± 0.6
Angiotensin-II (pg/mL)	15 ± 10	ND	12 ± 6	13 ± 4
Aldosterone (pg/mL)	90 ± 67	ND	70 ± 37	74 ± 47
Liver to spleen CT ratio	0.81 ± 0.17	ND	0.81 ± 0.20	0.78 ± 0.22

Mean ± S.D. * P < 0.05 compared with respective pre-treatment. ND: not done

Table 2 Histological changes in patients with nonalcoholic steatohepatitis treated with losartan

Patient	Necro-inflammation		Fibrosis		Hepatocellular injury		Mallory bodies		Iron deposition in hepatocytes	
	[Grade]		[Stage]		[Score]		[Score]			
	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After
1	1	1	2	1	1	1	0	0	+	-
2	1	1	2	1	1	1	1	1	-	-
3	2	1	1	1	1	1	0	0	-	-
4	2	1	3	2	3	2	1	0	-	-
5	2	1	3	2	3	2	1	1	-	-
6	3	2	4	4	3	3	1	0	+	-
7	2	1	3	3	3	2	1	0	-	-

Figure 1

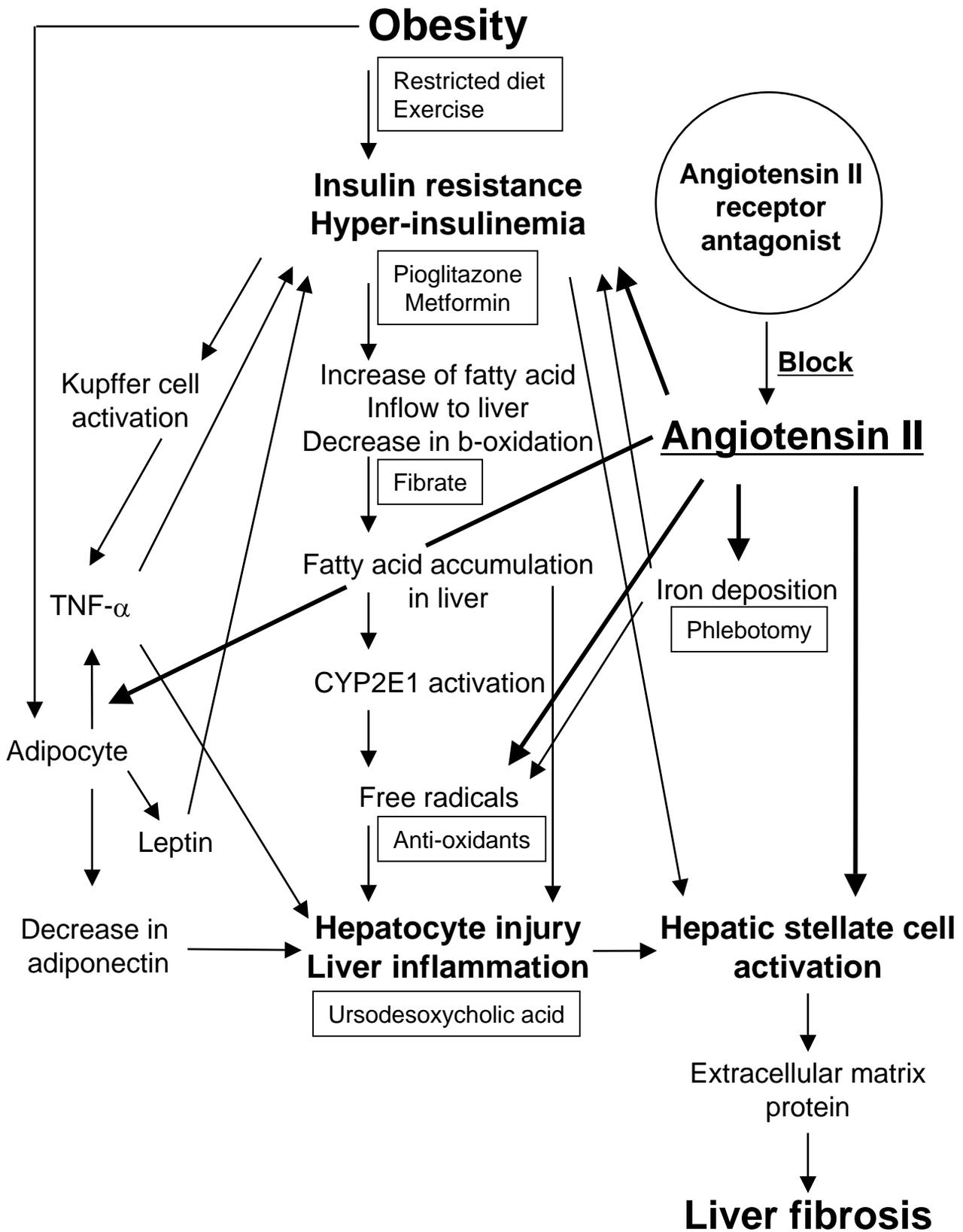


Figure 2

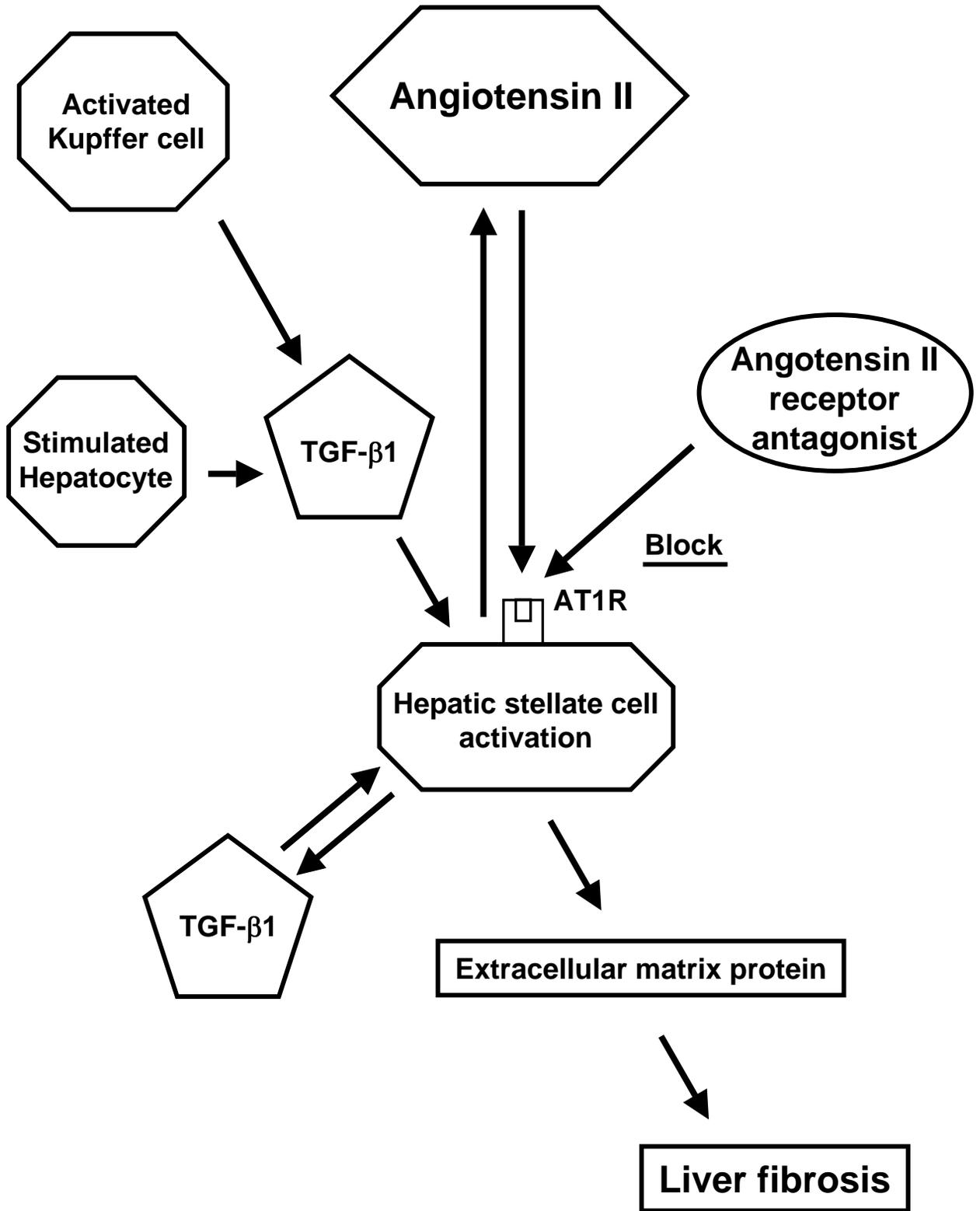


Figure 3

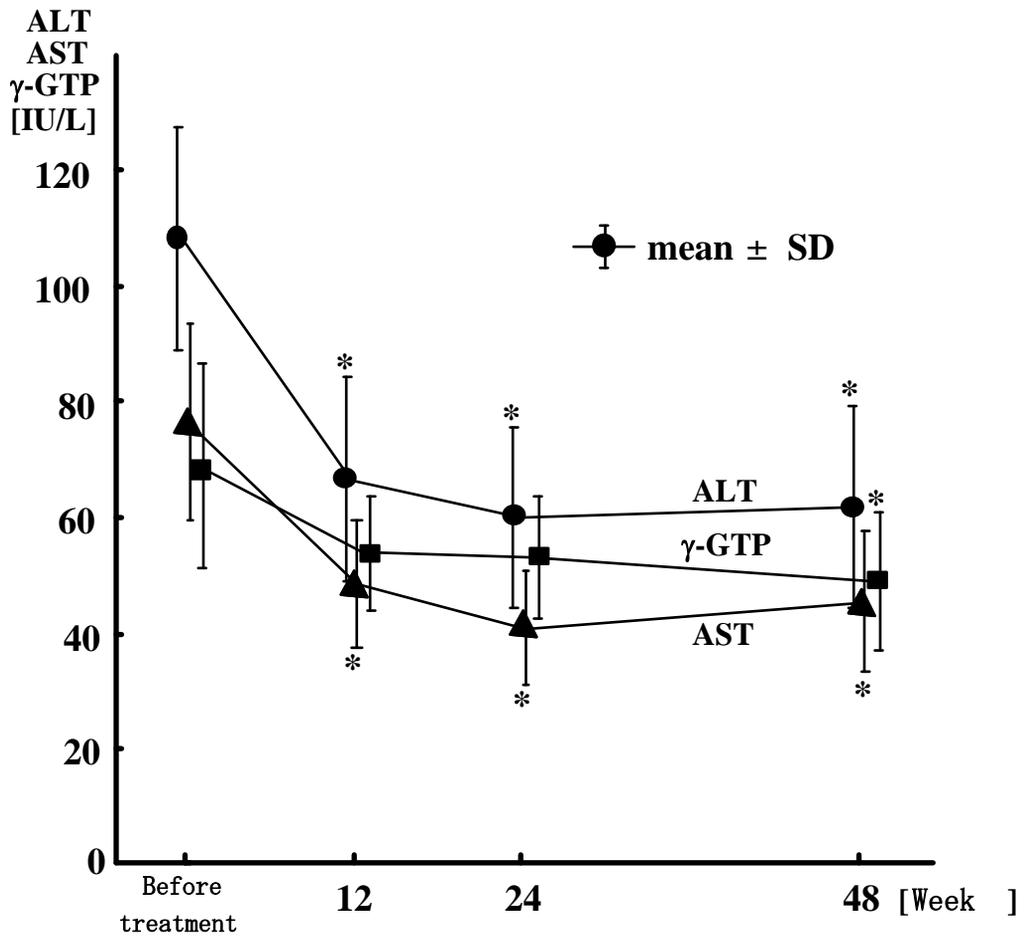


Figure 4

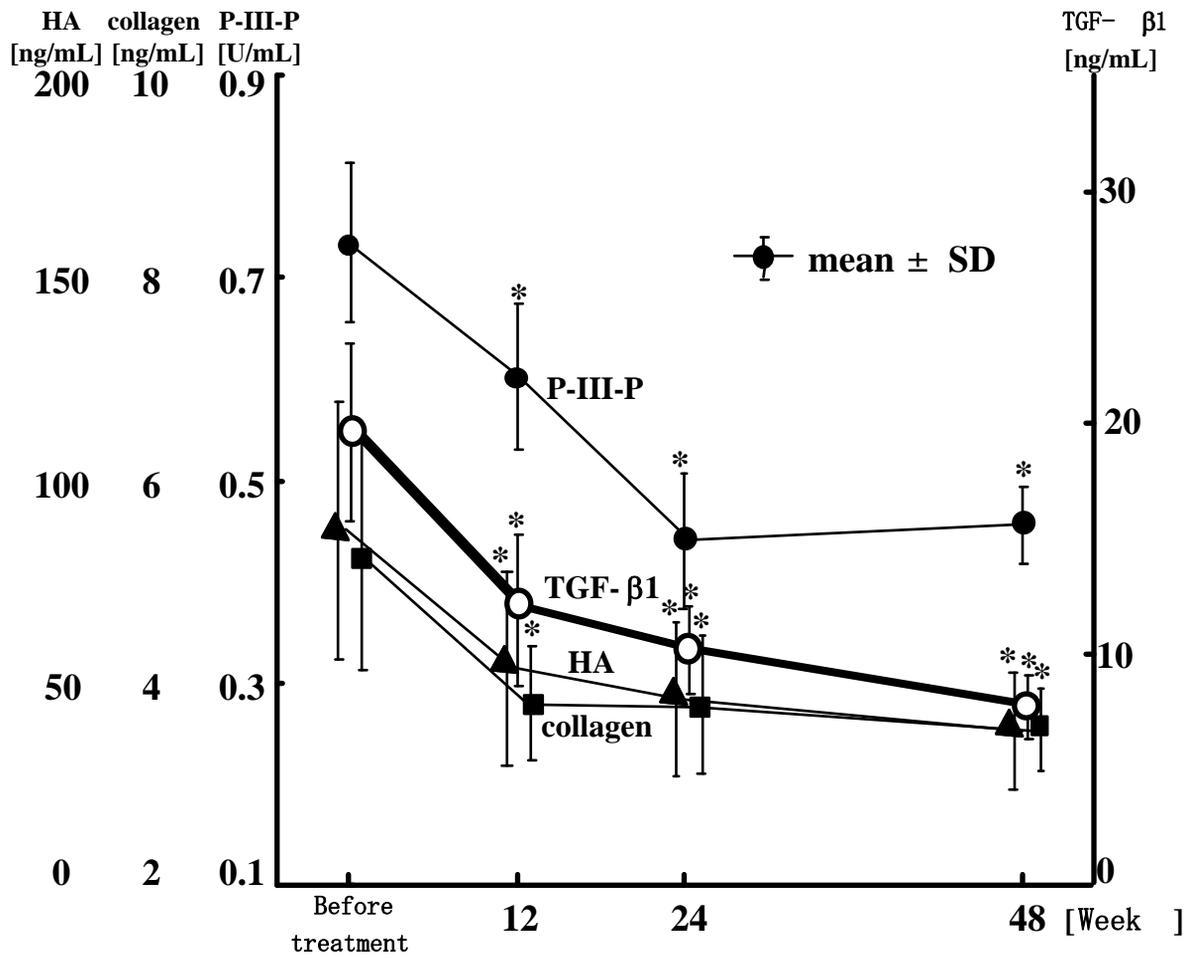
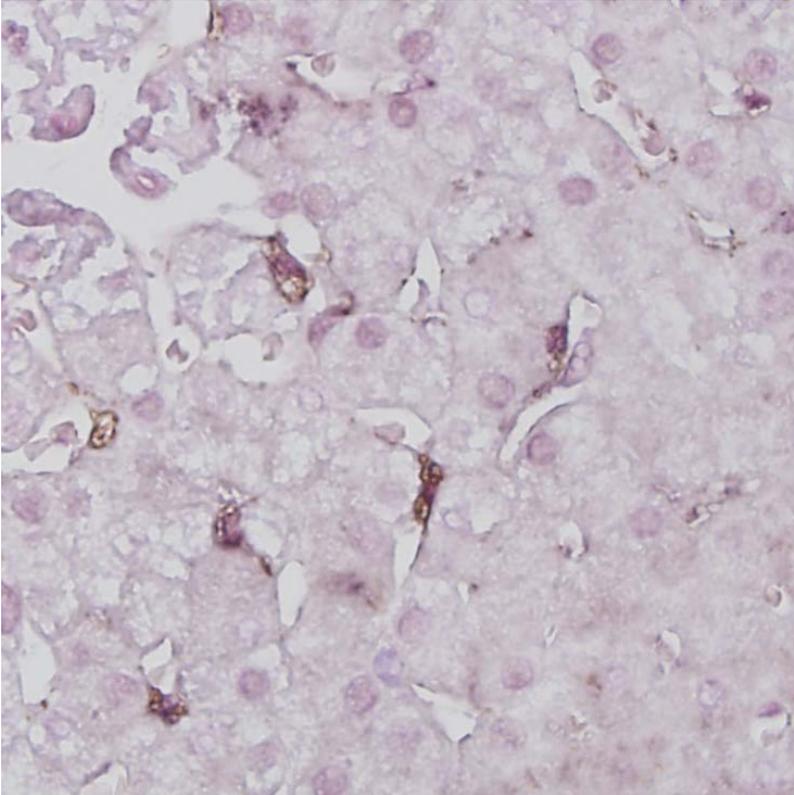
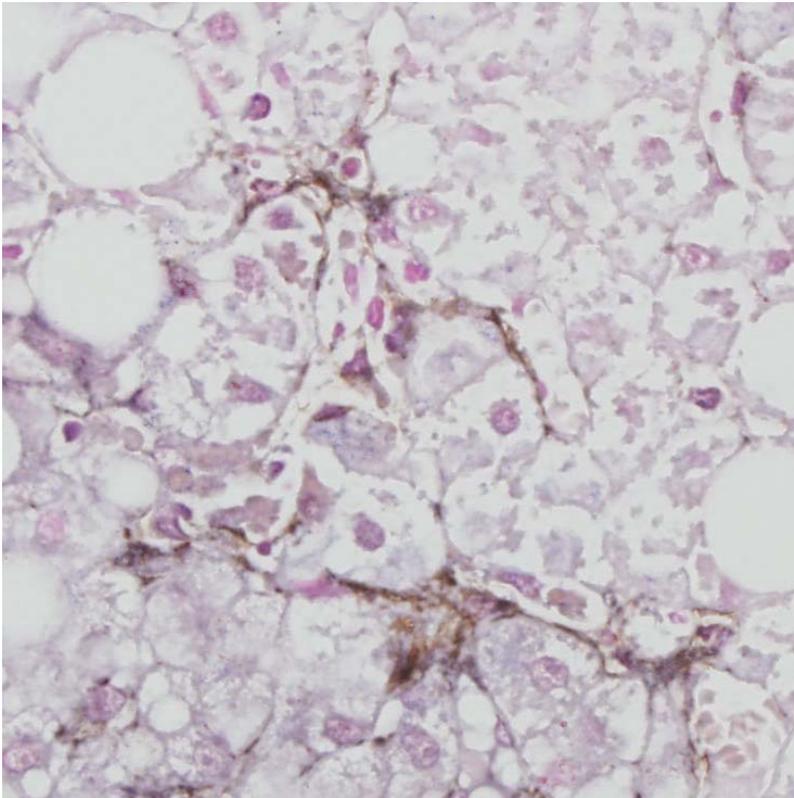


Figure 5

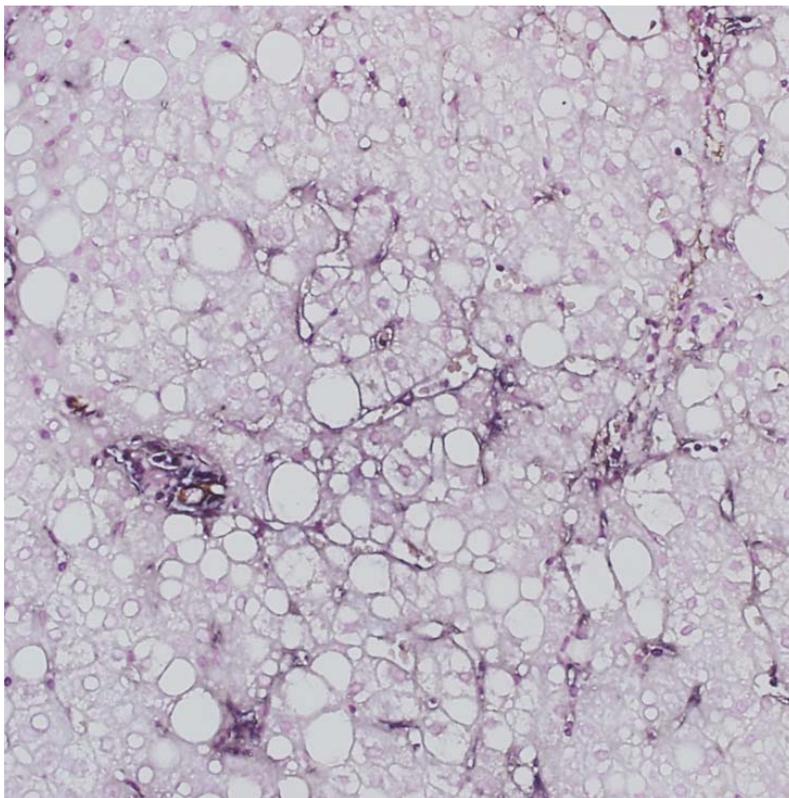


NAFL

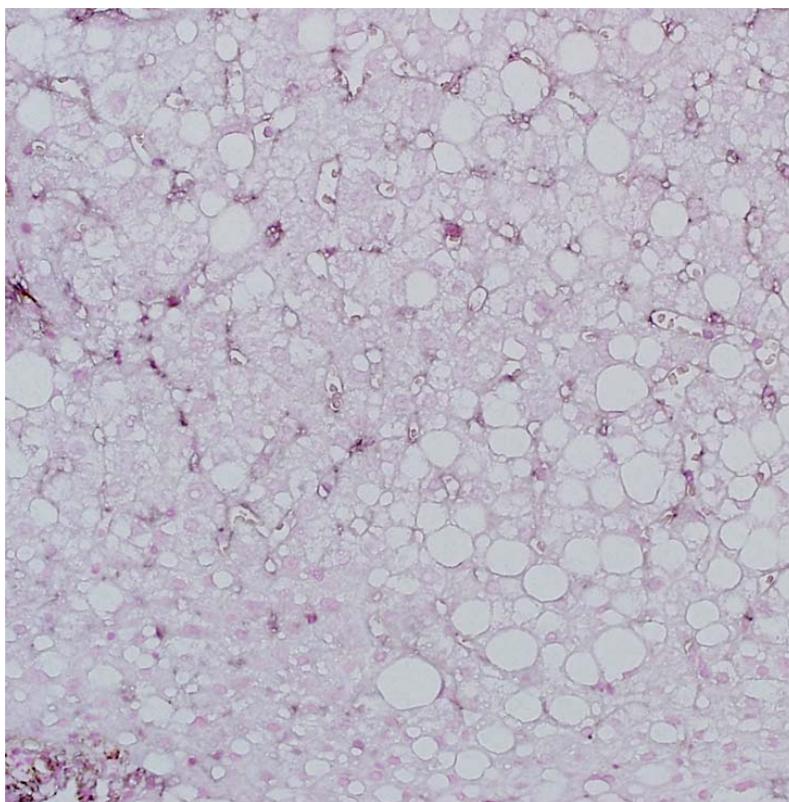


NASH

Figure 6



Before treatment



After treatment