

非アルコール性脂肪肝に対する新規治療戦略 —栄養調査に基づく NPC1L1 inhibitor による治療の効果—

福岡大学 薬学部臨床薬物治療学／健康管理センター診療所
准教授 遠城寺宗近

(共同研究者)

国立病院機構九州医療センター 消化器内科医長 中牟田誠

はじめに

非アルコール性脂肪肝 (nonalcoholic fatty liver disease: NAFLD) は、肝機能障害の原因として頻度の高い疾患であり、非アルコール性脂肪性肝炎 (nonalcoholic steatohepatitis: NASH) を経て肝硬変や肝細胞癌へと進行する危険を含んでいる。過剰な栄養摂取による肥満およびメタボリック症候群、インスリン抵抗性などが NAFLD の主要な原因と考えられているが、肥満を伴わない NAFLD 患者も少なからず存在する。我々は、NAFLD の発生要因を栄養学的観点から検討する目的で、肥満および非肥満 NAFLD 患者、健常者における栄養摂取状況、検査所見について詳しく分析した (1,2)。その結果、肥満患者では非肥満患者に比して内臓脂肪量、総カロリー・炭水化物摂取量は有意に高値であり、インスリン抵抗性は肥満患者でのみ明らかであった。特徴的所見として、コレステロール摂取量は [健常者 < 肥満患者 < 非肥満患者] の順に有意に高値であり、多価不飽和脂肪酸 (PUFA) 摂取量は [健常者 > 肥満患者 > 非肥満患者] の順に有意に低値であった。血中コレステロール値は、肥満・非肥満患者ともにほぼ正常範囲内であった。つまり、カロリー過剰摂取や内臓肥満は確かに NAFLD を誘導するが、これらを伴わなくてもコレステロールの過剰摂取 (および PUFA 摂取不足) が NAFLD の原因となること、コレステロール過剰摂取が最も重要な NAFLD の要因である可能性が示唆された。我々が先に行った脂肪肝患者の肝臓における脂質代謝関連遺伝子発現解析においても、肝細胞での脂肪酸産生能亢進・中性脂肪蓄積にコレステロール過剰が関与する可能性を報告している (3-8)。これらの結果を踏まえて我々は、主に小腸でのコレステロール吸収を抑制する Niemann-Pick C1 like 1 (NPC1L1) inhibitor である ezetimibe を新規に NAFLD の治療に応用し、その効果、有用性を検討した。

方 法

本研究は、他の肝疾患を除外され、画像所見にて NAFLD と診断された非肥満

(BMI < 25 kg/m²) 患者 8 例 (男/女=6/2 名, 49.50 ± 10.76 歳) に対して, インフォームドコンセントを得た上で, 倫理委員会承認の下に行われた. 全ての患者でインスリン抵抗性は認められず (HOMA-IR < 2.5), アルコール摂取量は 20 g/day 以下であった. 調査期間中に食事療法や運動療法は行われず, ライフスタイルに変化はなく, BMI に変動は見られなかった (図 1A). これらの患者に ezetimibe 10 mg/day の経口投与が開始され, 12 ヶ月間観察された. 患者 8 例中 4 例には投薬歴はなく初回治療であり, 他の 4 例はウルソデオキシコール酸 (UDCA) 600 mg/day を投与されていたが, ezetimibe に変更された. 他の薬剤が処方されている患者は, 降圧薬 amlodipine を服用中の 1 例のみであった. 検査項目として, 体重, 血液生化学, 空腹時インスリンが定期的に測定され, 上腹部超音波検査も施行された. 統計上, Wilcoxon signed rank-sum test にて有意差検定 (p < 0.05) を行った.

表 1. 検査結果

	Baseline	6 months	12 months
Body mass index (kg/m ²)	23.03±2.04	22.81±2.34	22.84±2.17
ALT (IU/L)	70.13±24.61	36.64±19.41*	34.25±12.61*
GGT (IU/L)	115.0±62.28	69.50±28.49	68.38±28.28
Total cholesterol (mg/dL)	212.0±49.01	192.3±30.68*	191.4±28.61*
Triglyceride (mg/dL)	98.88±34.22	89.88±31.56	94.88±30.62
HDL-cholesterol (mg/dL)	59.13±11.81	58.25±12.09	61.50±12.51
LDL-cholesterol (mg/dL)	137.5±34.59	113.1±29.68*	111.0±29.65*
HOMA-IR	2.31±0.25	2.24±0.14	2.17±0.31

ALT, alanine aminotransferase; GGT, γ -glutamyl transpeptidase; HOMA-IR, homeostasis model assessment-insulin resistance

*p < 0.05 compared with baseline

結 果

検査結果の推移を表 1 に示す. UDCA を投与されていた 4 例でも ezetimibe 開始前に alanine aminotransferase (ALT) 値は異常高値で, 全ての患者で 50 IU/L 以上であった. 血清コレステロール値は全例でほぼ正常範囲内であった. ezetimibe 開始後の ALT 値の経過を図 1B に, ALT 値と LDL-cholesterol の減少率を図 2 に示す. ALT 値の低下は治療開始後 6 ヶ月, 12 ヶ月とも開始前に比べて有意であり, 4 例では正常範囲内まで低下した. 当然ながら LDL-cholesterol も有意に減少したが,

他の検査項目 (γ -glutamyl transpeptidase, triglyceride, HDL-cholesterol, HOMA-IR) には有意な変動は認められなかった. 上腹部超音波所見では, 明らかな脂肪肝の改善効果がみられたのは2例のみであった (結果提示せず). 代表的症例の臨床経過を図3に示す.

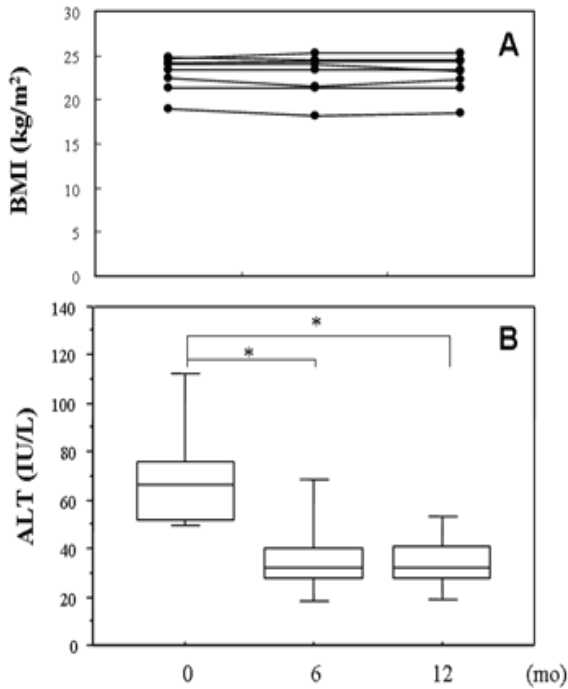


図 1. Ezetimibe 治療期間中の Body mass index (A) と ALT 値 (B). 治療前・6ヶ月後・12ヶ月後の値を提示. *p < 0.05 compared with baseline

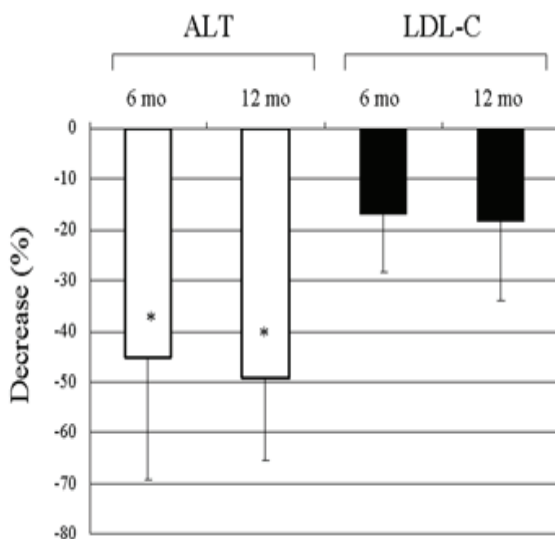


図 2. Ezetimibe 治療期間中の ALT および LDL-cholesterol 値の減少率. 6, 12ヶ月後の率を提示. *p < 0.05 compared with baseline

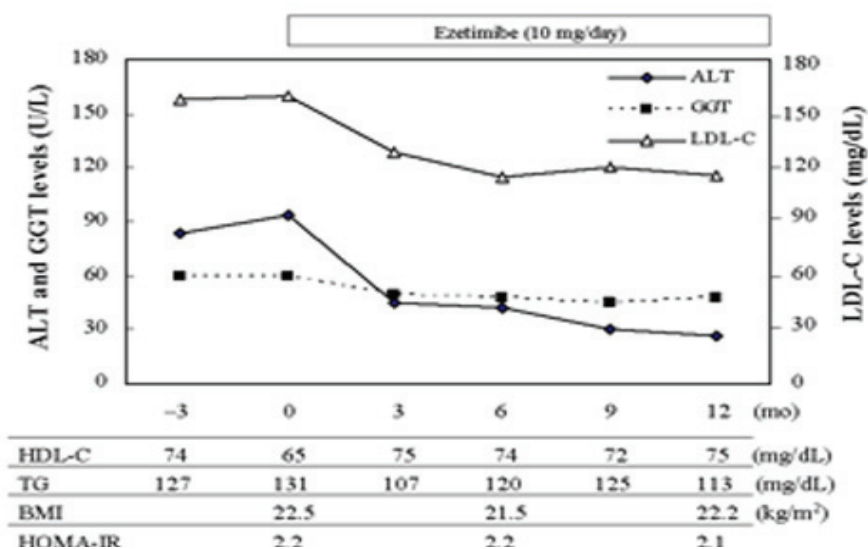


図 3. 代表例の臨床経過.

考 察

NAFLD の進展にはカロリー過剰摂取や肥満、それらに起因する酸化ストレスやインスリン抵抗性が関与するという概念が一般的に受け入れられている。そのため NAFLD の治療には、抗酸化作用やインスリン感受性改善を直接目的としたものが用いられてきた。我々は食生活の面から NAFLD 患者を解析し、コレステロール過剰摂取や PUFA (特に ω -3) の摂取不足が NAFLD の増悪因子となっていることを示してきた (1,2)。コレステロールの代謝物である oxysterol が転写因子である LXR α の ligand となり、脂肪酸合成、中性脂肪蓄積、酸化ストレス増加につながることを考えれば、コレステロール負荷が NAFLD の誘因となることはうなずける。また、NAFLD 肝における脂質代謝関連遺伝子の発現 profile を我々は報告してきた (3-8)。つまり、NAFLD 肝では、コレステロール過剰にも関わらずコレステロール合成は促進されており、コレステロール代謝の制御機構に異常をきたしていることが考えられ、その結果 LXR α -SREBP-1c 経路の活性化、脂肪酸合成促進をきたしている。NAFLD における LXR α 発現も、肥満患者より非肥満患者でより亢進していた (7,8)。これらのことから、コレステロールの摂取抑制が NAFLD 治療の新規標的として有望であり、小腸上皮でのコレステロール吸収や肝細胞でのコレステロール再吸収を抑制する ezetimibe がこれに適した薬剤として使用可能である。

今回の研究の対象は、栄養調査から肥満患者よりコレステロールの影響が大と考えられる非肥満 NAFLD 患者としたが、ezetimibe の効果を長期間にわたり正確に評価するためには、他の要因（例えば食事や運動による体重変動、代謝に影響する他の薬剤摂取など）を除外する必要がある、その意味からも、他の治療を長期に除外することの困難な肥満 NAFLD 患者は今回の対象患者としなかった。結果として、総カロリー摂取量およびエネルギー消費量は BMI が不変であることから変化ないと考えられるが、肝障害（ALT 値）は ezetimibe 開始後 1-2 ヶ月から有意に低下し、半数の患者では正常範囲内に維持された。つまり、カロリー摂取を減らさなくてもコレステロール摂取を抑えれば、肝障害を抑制できることが示された。今回の観察期間では、脂肪肝は超音波検査のみしか行えなかった。超音波所見上有意な改善は 2 例のみに限られたが、脂肪肝の正確な評価は肝生検や CT 値で比較するべきであろうし、有意な改善にはより長期間が必要かもしれない。

では肥満を伴う NAFLD 患者でも ezetimibe は有効なのだろうか。肥満患者の検討では、内臓脂肪量や総カロリー摂取量、炭水化物摂取量が明らかに高値であり、アディポカインやインスリン感受性の影響も大きいであろう。そのため摂取カロリーに変化がなければ、コレステロール摂取のみを抑えても、非肥満患者ほどは効果は得られないかもしれない。しかしコレステロール摂取量は肥満患者でも正常者に比べて有意に増加していることは事実であり、ある程度の肝障害抑制効果は期待できると考えている。

要 約

我々は今までに非アルコール性脂肪肝 (NAFLD) 患者の腹部脂肪分布、栄養摂取量、血液生化学検査等を検討してきたが、非肥満 NAFLD 患者ではインスリン抵抗性やアディポカインの異常はほとんどみられず、総カロリー摂取は過剰でないもののコレステロール摂取量が肥満 NAFLD 患者よりも有意に過剰であることを示した。それゆえ、コレステロール摂取過剰が NAFLD 進展の主要な因子であると考え、コレステロール吸収を抑制する薬剤 Niemann-Pick C1 like 1 inhibitor (ezetimibe, 10 mg/day) を非肥満 NAFLD 患者 (8 例) に投与し、その治療効果を 12 ヶ月にわたって評価した (食事療法、運動療法、他剤治療は行っていない)。治療期間中 BMI に変化はなく、血清 ALT およびコレステロール値は有意に低下し、治療 6 ヶ月以降、4 例では ALT 値は正常範囲内で維持された。少なくとも非肥満 NAFLD 患者においては、ezetimibe は肝障害抑制に有効であり、新たな治療法として応用できる。

参考文献

1. Yasutake K, Nakamuta M, Shima Y, et al. Nutritional investigation of non-obese patients with nonalcoholic fatty liver disease: the significance of dietary cholesterol. *Scand J Gastroenterol* 2009; 44: 471-7.
2. Allison SJ. Dietary links to NAFLD in non-obese patients. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2009; 6: 320.
3. Nakamuta M, Kohjima M, Morizono S, et al. Evaluation of fatty acid metabolism-related gene expression in nonalcoholic fatty liver disease. *Int J Mol Med* 2005; 16: 631-5.
4. Kohjima M, Enjoji M, Higuchi N, et al. Re-evaluation of fatty acid metabolism-related gene expression in nonalcoholic fatty liver disease. *Int J Mol Med* 2007; 20: 351-8.
5. Kohjima M, Higuchi N, Kato M, et al. SREBP-1c, regulated by the insulin and AMPK signaling pathways, plays a role in nonalcoholic fatty liver disease. *Int J Mol Med* 2008; 21: 507-11.
6. Kato M, Higuchi N, Enjoji M. Regulated hepatic expression of adipose tissue triglyceride lipase and CGI-58 may contribute to the development of nonalcoholic fatty liver disease. *Scand J Gastroenterol* 2008; 43: 1018-9.
7. Higuchi N, Kato M, Shundo N, et al. Liver X receptor in cooperation with SREBP-1c is a major lipid synthesis regulator in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatol Res* 2008; 38: 1122-9.
8. Nakamuta M, Fujino T, Yada R, et al. Impact of cholesterol metabolism and the LXR α -SREBP-1c pathway on nonalcoholic fatty liver disease. *Int J Mol Med* 2009; 23: 603-8.

本文の内容は *Lipids Health Dis* 2010; 9: 29 (online journal) および *Am J Case Rep* 2009; 10: 145-8 に論文発表した。