総　説

NAFLD/NASH診療戦略2020　～ガイドラインからパイプラインまで～

角田圭雄＊

非アルコール性脂肪性肝疾患(Nonalcoholic fatty liver disease: NAFLD)は成人の4人に1人が罹患し、肝癌・肝硬変の主因となりつつある。特に肝線維化の進展が予後や発癌に寄与することから、FIB-4 index, 4型コラーゲン7S, エラストグラフィなどの線維化評価法によって高度線維化例を拾い上げることが重要である。治療としては生活習慣の改善が最重要であるが、ビタミンE, 抗糖尿病薬、減量手術などの有用性が報告されている。現在種々の薬剤の開発が進んでおり、本稿ではその現状を概説する。最近、グロバールⅢ相治験でfarnesoid X受容体活性化剤であるオベチコール酸がプラセボに比して肝線維化を有意に改善させた。これら薬剤の登場によってNAFLD患者死亡率の低下に繋がることを期待したい。

The strategy of diagnosis and treatment for NASH/NAFLD in 2020: from guidelines to drug pipelines

Yoshio Sumida

Associate Professor, Division of Hepatology and Pancreatology, Department of Internal Medicine, Aichi Medical University

President of Japan Strategic Medical Administration Research Center (J-SMARC)

Abstract: One fourth of adult population is now suffering from nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) which is becoming the leading cause of hepatocellular carcinoma or liver cirrhosis. Since advanced fibrosis is the most significant predictor of prognosis or carcinogenesis, it is important to pick up patients with advanced fibrosis by using fibrosis markers such as FIB-4 index, type IV collagen 7S, and elastography. Life-style modification is the most important therapy. Vitamin E, anti-diabetic drugs, and bariatric surgery were reported to be useful for NAFLD. We review a variety of drug pipelines in the treatment of NAFLD under development. In the global phase 3 trial, obeticholic acid , a ligand of farnesoid X receptor, significantly improved hepatic fibrosis compared to placebo. These agents are expected to reduce the mortality rate of NAFLD patients.

＊愛知医科大学内科学講座　肝胆膵内科学　准教授
一般社団法人日本医療戦略研究センター（J-SMARC）
代表理事
（すみだよしお）
キーワード：肝線維化、糖尿病、PNPLA3, FIB-4 index,
パイプライン

はじめに

非アルコール性脂肪性肝疾患（Nonalcoholic fatty liver disease: NAFLD）の10-20%程度に非アルコール性脂肪肝炎（Nonalcoholic steatohepatitis: NASH）が存在し、NASHの一部の症例が肝硬変、肝細胞癌（HCC）へ至る。一方、NAFLDの死因は心血管イベント、他臓器癌、肝疾患の順であり、NAFLD診療では非肝疾患関連死にも注意を払う。米国のメタ解析では、NAFLDの予後に寄与する要因として、肝線維化が最重要であることが示された[1]。侵襲のある肝生検の代替となる血清マーカー、スコアリングシステム（NAFLD fibrosis score [NFS], fibrosis-4 [FIB-4] index）、エラストグラフィなどの画像診断の開発が進歩し、本稿では高度線維化例の拾い上げを目的としたNAFLDの診断アルゴリズムを提案したい。2027年にはEU5か国と日米でNASH治療薬の市場は約5兆円に達するとの試算もあり、現在多くのNASH治療薬パイプラインの開発競争が熾烈を極めているが[2]、中でも肝線維化を標的にした薬剤の開発が活況である。2012年に米国肝臓病学会（AASLD）が、2014年に日本消化器病学会からガイドラインが発表され、2018年にはAASLDからプラクティスガイダンスが発表された。現在、国内ではガイドラインの改訂作業が開始されており、2020年に発表される予定である。本稿ではNAFLD/NASHに関するガイドラインからパイプライン（現在開発中の新薬）までを概説する。

1．NAFLD/NASHの予後

ウイルス肝炎の制御に伴い、非B非C型HCC（NBNC-HCC）の増加が著しく、2015年にはHCCの内NBNB-HCCの占める割合は32.5%に達している（図1）[3]。その要因として飲酒に加えて、NASHや糖尿病など生活習慣が関わっており、東京大学の小池教授らはMetabolism-Associated Liver Cancer（MALC）と命名し，いわゆる“メタボ肝がん”と呼ばれる。糖尿病患者約45,000人の死因を検討した報告ではHCCが6.0%，肝硬変が3.3%と肝疾患関連死は糖尿病患者の9.3%を占める[4]。

最近の5つの試験のプール解析ではNAFLDの全死亡に影響する因子としてステージ1以上の肝線維化が、肝疾患関連死亡にはステージ2以上の肝線維化が重要で、肝線維化の進展とともに指数

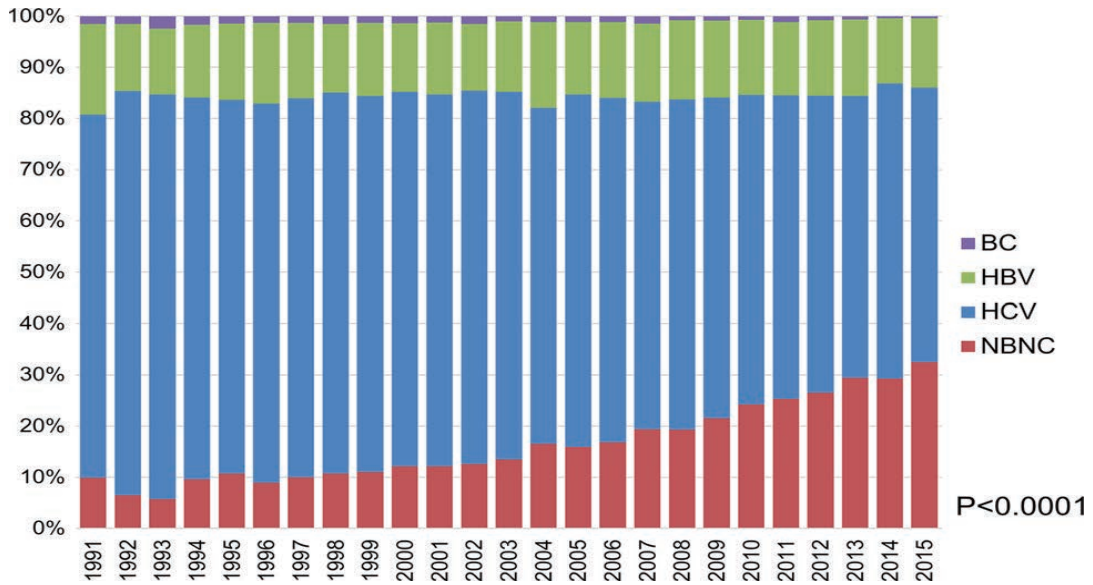

図1　国内における肝細胞癌の背景肝疾患の変遷[3]

関数的に肝疾患関連死が増加した[1]。同様に、国内からは大垣市民病院のTadaらがNAFLD患者において肝疾患死亡リスクは低く（約4000例の内わずか9例）、非肝疾患死（他臓器癌や脳心血管イベント）が多いと報告した[5]。しかし、肝線維化が進行すると動脈硬化性疾患や他臓器癌が増える機序は明確でなく、今後の研究課題である。実際、われわれの肝生検で診断したNAFLDコホートでも、死因としては膵臓癌などの他臓器癌が多かった[6]。

世界中で成人の4人に1人（25%）が罹患するとされるNAFLDの約25%がNASHに罹患し、そのうち25%程度が肝硬変に進行する。さらにNASH肝硬変は10年で25%前後に発癌を認める。以上よりNAFLD100人のうち肝硬変に至るのは6-7人で、最終的にHCCに至るのは1-2人程度と推定できる（25%の法則，図2）。国内には現在約2,200万人のNAFLDが存在すると推定されるが、その中から高リスク例をいかにminingするかという視点が必要である。

2．肝線維化と遺伝子多型

肝線維化に寄与する遺伝子多型としてはPNPLA3、TM6SF2などの遺伝子多型の関与が示唆され、我々は日本人においてPNPLA3 GGホモ接合体がHCCのリスクとなることを報告した[7]。国内ではPNPLA3については確認されているが、TM6SF2は有意差が検出されてない[9]。二卵性双子に比較して一卵性双子では肝線維化が良好に相関し、NASH肝硬変例で1親等以内に高度線維化例を18%に認めたとの報告から、肝線維化の拾い上げに家族歴の聴取は簡便、かつ重要である。

3．NASH線維化の血清学的評価方法（図3）

近年、国内からは4型コラーゲン7S、Mac-2結合蛋白（M2BP）、M2BP糖鎖異性体（M2BPGi）の有用性が報告され、M2bpGiは発癌予測に有用との報告もある。また近年、Pro-C3の有用性が示され、グローバル開発治験でも用いられている。肝線維化マーカーは健診施設での測定ができない、高コストなどの課題がある。そこで、FIB-4 index[8]，NFSなど日常の検査値から導く計算式が推奨される。単一では血小板数が有用だが、19万未満となるとステージ3以上の可能性があり、15万未満ではステージ4（肝硬変）の可能性が高くなるため、正常値の設定には十分に注意したい。FIB-4 index が発癌リスクに関連するとの報告などから、2018年2月から肝臓学会ホームペー

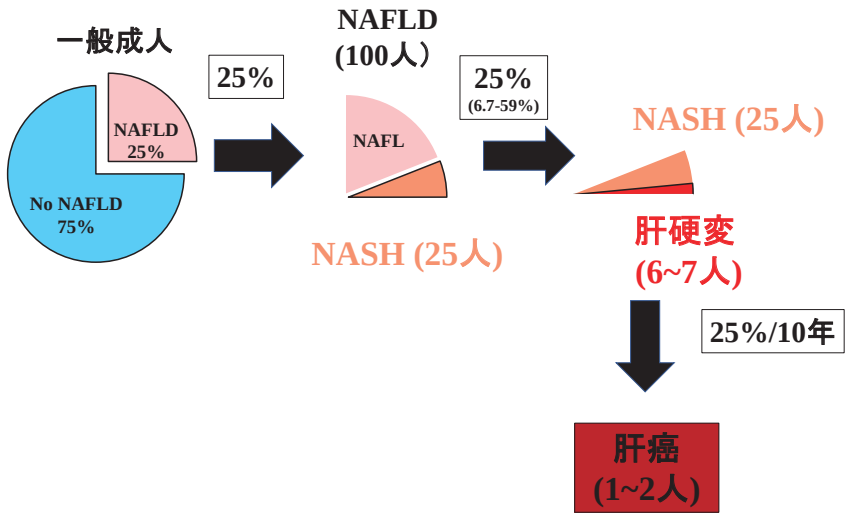

図2　NAFLDは成人の4人に1人と高頻度だが肝癌に至る例は100人に1～2人程度 (25%の法則)
肝疾患関連死は多くなく、むしろ他臓器癌と心血管イベントに注意を払う

ジにFIB-4 indexの自動計算システムが掲載されているので是非ご利用頂きたい（https://www.eapharma.co.jp/medicalexpert/product/livact/fib-4/calculator.html）。同様にNFSに関しても計算式 が活用できる（http://nafldscore.com/）。

そこで、国内の健診で診断されたNAFLD 5410例のFIB-4 indexの分布を検討すると、87%が低値、12%が中間値，1%が高値を示しており[9]、FIB-4 index低値を低リスクとすれば、肝臓専門医の診療対象となるNAFLD例は8人に1人程度（13%）で，国内2200万人のNAFLDの内で250万人程度と考えられ、FIB-4 indexによって現実的に診療可能な患者数に絞りこむことができる。ただし、FIB-4 indexに関しては年齢を含むため、高齢者での偽陽性が課題となっている。Japan Study Group of NAFLD（JSG-NAFLD）で年齢別にカットオフ値の再設定を試みると、70歳以上ではFIB-4 index 2.0未満であれば高度線維化を否定できることを明らかにした[10]。同様に欧米でも65歳以上ではFIB-4 index 2.0未満であれば高度線維化は否定的とされている。

4．NASH線維化の画像診断方法（図3）

フィブロスキャンの肝硬度（LSM）は国内の3試験の結果から、10.0kPa以上でstage3/4の高度線維化を疑うが、実際にはLSMは偽陽性率が高いため、われわれはLSMを血小板数（PLT）で除して補正すると、偽陽性率が低下することを見出した（LSM/PLT ratio index: LPR index）。近年の国際共同研究ではLSM 8.8kPa以上が推奨され、すでにフィブロスキャンは予後予測にも有用性が確立されている。さらに、MRエラストグラフィはフィブロスキャンよりも正確な診断ができ、高度肥満者であっても測定可能であり、観察者によるvariabilityも低く再現性が高い[11]。国内で導入されている施設が限定される点が課題である。

5．NAFLD診断アルゴリズム（図4）

国内の医療費の増大を考慮すると、莫大なNAFLD患者全例を精査することは非合理的である。そこで、医療経済的合理性を念頭においたNAFLD肝線維化診断アルゴリズムを構築したいと考えた。まずは簡便で低コストのFIB-4 indexを計算し、低値例（1.3未満、ただし高齢者では2.0未満）は経過観察し、中間値～高値例は肝臓専門医へ紹介し、肝線維化マーカー、エラストグラフィなど画像診断を行い、症例に応じて肝生検を考慮する。高度線維化が疑われれば食道静脈瘤やHCCのサーベイランスを行う。

6．NASHの治療

肝脂肪化の改善は体重の3-5%程度の減少でも達成可能だが、肝線維化を改善させるには10％

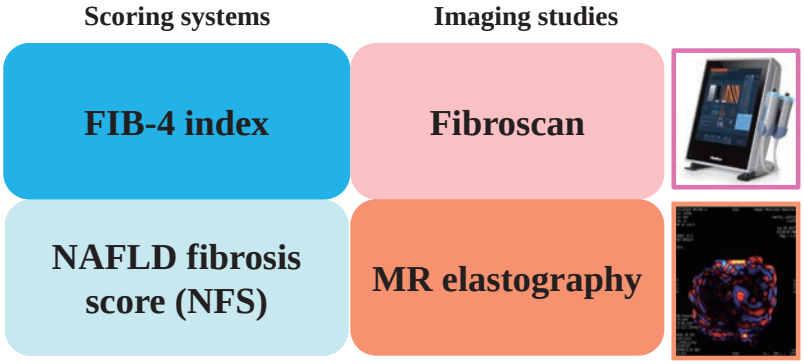

図3　NAFLDにおける肝線維化の評価法
米国肝臓病学会(AASLD)ガイダンスが推奨する４つのモダリティ[23]

以上の体重減少が必要となる。実際には減量達成困難な例が存在し、薬物療法や減量手術を要する。現在薬物療法の適応に関しては議論があるが、AASLDの最新のガイダンスでは現在のところ肝生検で診断された肝線維化を伴うNASHとされている（表1）。薬物療法では、エビデンスに基づき推奨されているものとしては、糖尿病合併例ではピオグリタゾン（PIO）、糖尿病非合併例ではビタミンE（PIVENS試験）がある。PIOに関しては長期経過で組織所見の改善が得られるとの報告もあるが、肝疾患死亡率の改善や発癌抑制のエビデンスはなく、副作用に対する懸念もある。脂質異常症合併例に期待されるω3脂肪酸製剤（WELCOME試験）やエゼチミブ（MOZART試

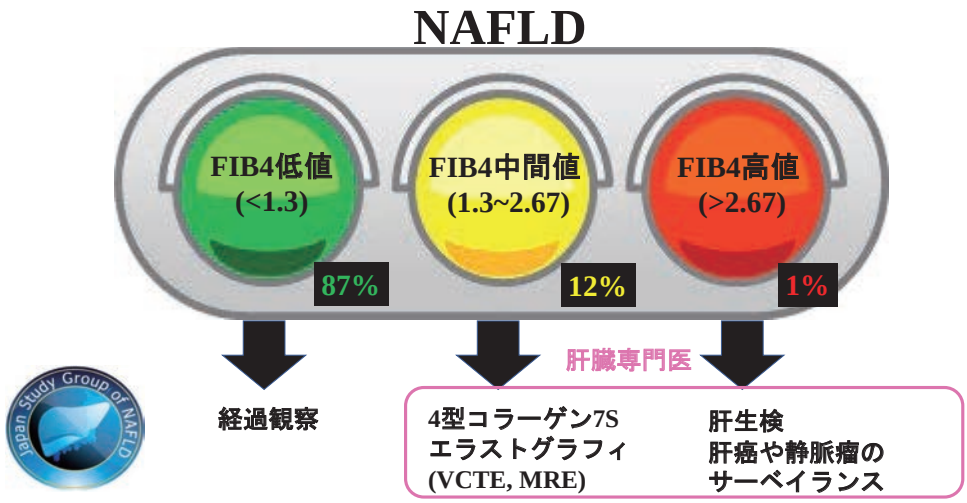

図4　NAFLDの診断アルゴリズム
*70歳以上では2.0未満で経過観察可能

表1 米国肝臓病学会 (AASLD) ガイダンスにおける薬物療法

NAFLD患者のマネジメント
19. 一般的に、肝の改善を目的とした薬物療法は肝線維化を合併するNASHに限定するべきである.
インスリン抵抗性改善薬
23. メトホルミンはNASHでは推奨されない
24.　ピオグリタゾンは2型糖尿病の有無に関わらず、肝生検で診断した成人NASHの肝組織を改善するので、これらの患者に投投与してもよい。治療前にリスクとベネフィットを個々の患者と議論する。
25.　ピオグリタゾンのさらなる安全性と有効性が示されるまでは、肝生検でNASHと診断していないNAFLD患者にピオグリタゾンを投与するべきでない。
26.　NASH/NAFLDの患者に肝特異的な治療としてGLP-1受容体作動薬を考慮するのは早計である。
ビタミンE
27.ビタミンE（800IU/日）は2型糖尿病の合併のない肝生検で診断した成人NASHの肝組織を改善するので、これらの患者に考考慮する。治療前にリスクとベネフィットを個々の患者と議論する。
28.さらなる有効性が示されるまでは、糖尿病を合併するNASH患者、肝生検を施行してないNAFLD患者、NASH肝硬変あるいは原因不明肝硬変例にビタミンEを投与することは推奨されない。
ウルソデオキシコール酸、ω3脂肪酸
32.ウルソデオキシコール酸はNAFLD/NASHでは推奨されない
33. ω3脂肪酸はNAFLD/NASHに対する特異的治療としては投与すべきではないが、高中性脂肪血症合併例では投与を考慮してもよい。

Chalasani N et al. Hepatogy2018

験）に関しては現在のところNASHに推奨できるエビデンスはない。NASHの病態にはインスリン抵抗性、脂肪毒性、酸化ストレス、免疫・サイトカインシステム、ミトコンドリア障害、アポトーシスなど多くのパスウェイが関与しており、種々のメカニズムの薬剤の開発が進行しており[2]、それらについて概説したい。

6.1　第Ⅲ相試験中の薬剤（表2）

6.1.1　オベチコール酸（obeticholic acid: OCA）

OCAはケノデオキシコール酸の誘導体で、核内受容体farnesoid X receptor（FXR）のアゴニストである。FXRの活性化は胆汁酸代謝のみならず、糖脂質代謝、インスリン感受性の調節に関与している。米国における第Ⅱ相試験においてOCA 25mg/日のNASH改善、肝線維化改善作用が報告された（FLNT試験）。インスリン感受性を高めて糖代謝への良い影響も報告され、現在グローバル第Ⅲ相治験（REGENERATE試験）が進行中である。中間解析でOCAがプラセボに比して有意に肝線維化を改善させた。国内第Ⅱ相治験ではOCA 40mg/d日群でプラセボ群に比して有意に組織学的改善を認めたが、肝線維化に関しては有意な改善なく、本邦および韓国での本薬剤の開発は断念された。副作用としては掻痒感、LDLコレステロール値上昇があり、非胆汁酸型のFXRアゴニスト（GS-9674, LMB763, tropifexor（LJN452））の第Ⅱ相試験が進行中である。

6.1.2　Elafibranor

ペルオキシゾーム増殖因子活性化受容体（PPAR）α/δ活性化剤のelafibranorは120mg/日の1年投与でプラセボに比して有意にNASHの組織および脂質・糖代謝マーカーを改善した（GOLDEN-505試験）。現在、EU諸国を中心に1800例のエントリーを目標とした第Ⅲ相治験（RESOLVE-IT）が進行中である。PPARに関してはPPAR α/γ（saroglitazar）、Pan PPAR α/δ/γアゴニスト（IVA337）などの開発が進んでいる。104例を目標にsaroglitazar 1mg, 2mg,

表2　第Ⅲ相試験中のNASH治療薬パイプライン

試験名	薬剤名	作用機序	投与法	量	対象	期間	一次評価項目	NCT
REGENERATE	OCA	FXR 活性化剤	経口	25mg 10mg プラセボ	NASH Stage2/3 (n= 2,370)	18か月	・NASHの悪化なしかつ1ステージ以上の肝線維化改善 ・肝線維化の悪化なしかつNASHの改善	NCT02548351
						7年	全死亡および肝疾患関連イベント	
RESOLVE-IT	Elafibranor (GFT-505)	PPAR α/δ 活性化剤	経口	120mg プラセボ	NASH Stage 1-2 (n= 2,000) NAS ≧4 (各コンポーネント1点以上)	72週	肝線維悪化なしかつNASHの改善	NCT02704403
						４年	全死亡、肝硬変への進行および肝疾患関連イベント	
STELLAR program	Selonsertib (GS-4997)	ASK1 阻害薬	経口	18 mg 6 mg プラセボ	NASH stage 3/4 (n= 800)	48週	NASHの悪化なしかつ1ステージ以上の肝線維化改善	NCT03053050 NCT03053063
						240週	イベントフリー生存率	
AURORA	Cenicriviroc	CCR2/5 拮抗剤	経口	150 mg プラセボ	NASH stage 2/3 (n= 2,000)	12か月	12か月：NASHの悪化なしかつ1ステージ以上の線維化改善	NCT03028740
						60か月	全死亡、肝硬変への進行および肝疾患関連イベント	

4mg, プラセボの16週間の4群比較の第Ⅱ相試験が現在進行中である（EVIDENCES Ⅱ：NCT 03061721）。IVA337は欧州12か国で225例を目標にIVA337 800mg/日あるいは1200mg/日とプラセボの3群間で24週投与の有効性が第Ⅱb相治験が進行中である（NCT 03008070）。

6.1.3 Selonsertib（SEL）

Apoptosis signaling kinase 1（ASK1）は酸化ストレスにより活性化され、p38/JNK経路のイニシエーターとなる。P38, JNKは肝細胞のアポトーシス、クッパー細胞や肝細胞の活性化を媒介する。ASK1阻害薬であるSELはステージ2/3のNASHを対象とした第Ⅱ相試験において、肝線維化改善作用が示され[12]、さらにSELは患者報告アウトカム（patient reported outcome: PRO）も有意に改善した。現在肝線維化ステージ3/4のNASH例を対象としたグローバル第Ⅲ相治験　が進行中である（STELLAR3/4試験）。

6.1.4 Cencriviroc（CVC）

NASHではCCL2（MCP1）およびCCL5（RANTES）を含む炎症性ケモカインが過剰に発現しており、C-Cケモカイン受容体2型および5型（CCR2/CCR5）の拮抗剤であるCVCの有用性が期待されている。CVCは第IIb相試験（CENTAUR study）において、第一次評価項目であったNAFLD activity score（NAS）の2ポイント以上の改善かつ肝線維化の悪化に関してはプラセボと有意差はなかったが、20％に肝線維化の改善を認め、プラセボの10%に比して有意であった。このようにCVCは抗肝線維化作用が期待され、肝線維化ステージ2/3のNASHを対象とした第Ⅲ相治験（AURORA試験）が進行中である。

表3　第Ⅱ相試験中のNASH治療薬パイプライン

種類	作用機序	薬剤名	企業
代謝改善	SCD阻害薬	Aramchol	Galmed
	非胆汁酸型FXRアゴニスト	GS-9674	ギリアドサイエンシズ
		Tropifexor (LJN452)	ノバルティス
		LMB8763	ノバルティス
	ACC阻害薬	GS-0976	ギリアドサイエンシズ
	選択的PPARαモデュレーター	Pemafibrate	興和創薬
	PPARα/γ活性化薬	**Saroglitazar**	Zydus Discovery DMCC
	PPARα/δ/γ活性化薬	IVA337	Inventiva
	FGF-21アゴニスト	Pegbelfermin	ブリストルマイヤーズスクイーブ
	FGF-19アゴニスト	NGM282	NGM
	甲状腺受容βアゴニスト	MGL-3196	Madrigal
	SGLT2 阻害薬	Empagliflozin	ベーリンガーインゲルハイム
	SGLT1/2 阻害薬	LIK-066	ノバルティス
抗炎症	パン・カスパーゼ阻害	Emiricasan	コナタス
	Toll-like receptor 4 (TLR4) 受容体拮抗剤	JKB-121	TAIWAN J
	マクロライド系抗生物質	Solithromycin	Cempra
	SSAO/VAP-1阻害薬	BI1467335	ベーリンガーインゲルハイム
	ウシ初乳抽出物	IMM-124e	Immuron
抗線維化	HSP47含有SiRNA含有ビタミンA修飾リポゾーム	ND-L02-s0201	ブリストルマイヤーズスクイーブ
	Galectin-3阻害薬	GR-MD-02	Galectin　Therapeutics
その他	ミネラルコルチコイド受容体拮抗剤	Aparerenone (MT-3995)	田辺三菱製薬

6.2　第Ⅱ相試験中の薬剤（表3）

6.2.1　Fibroblast growth factor（FGF）-21

FGF-21は181のアミノ酸からなるペプチド蛋白で、体重減少、脂質レベルの改善、インスリン抵抗性の改善作用が知られていた。最近、第Ⅱa相試験結果が発表され、16週間のペグ化されたFGF-21（Pegbelfermin）投与は、肝機能に加えて、脂質異常症やMRIでの肝脂肪化や肝線維化を改善した（NCT02413372）。Pegbelferminは副作用も軽度の消化器症状のみであり、肝線維化高度（ステージ3/4）のNASHを対象にグローバル第Ⅱb相治験が進行中である。

6.2.2　Aramchol

Aramcholは脂肪酸-胆汁酸複合体で、stearoyl CoA desaturase（SCD）を阻害し、de novo lipogenesisを抑制する。もともと胆石溶解剤として開発されていたが、イスラエルの60例のNAFLD患者に対する第Ⅱ相試験において、aramchol 300mg/dayを3か月投与したところ、肝脂肪化改善作用（平均で12.57%の脂肪化減少）を認めた。作用機序としてSCD1阻害作用に加えて、細胞内のレドックス制御を介して抗炎症、抗線維化作用を併せ持つことが、最近動物モデルで示された。248例に対する第Ⅱb相試験（ARREST試験）が終了し、脂肪化の有意な改善が得られた。

6.2.3　ACC（acetyl-CoA carboxylase）阻害薬（GS-0976）

ACC阻害薬はアセチルCoAからマロニルCoAへの変換を抑制する。マロニルCoAは脂肪酸をミトコンドリア内に郵送するカルニチンパルミトイルトランスフェラーゼを阻害する。ACC阻害薬によってマロニルCoAが低下すると、脂肪酸のミトコンドリアへの移送が促進され、β酸化によって脂肪酸は低下する。ACC阻害薬20mg/日の高容量群でプラセボに比して有意に肝脂肪化を低下させた。MRエラストグラフィやフィブロスキャンなどの画像検査による肝硬度ではプラセボと差がなく、肝線維化マーカーのTIMP-1が20mg/日の高容量群でプラセボに比して有意に低下した。血中の中性脂肪上昇が副作用として課題になる[13]。

6.2.4　FGF19（NGM-282）

FGF-21と同様のペプチドホルモンで、組織学的に診断されたNASH stage1-3の82例に対して第Ⅱ相試験が終了し、プラセボ群に比して肝脂肪化を有意に減少させた（NCT02443116）[14]。

6.2.5　ペマフィブラート

2018年高中性脂肪血症の治療薬として国内で認可された選択的PPAR α モジュレーター（SPPARM α）であるペマフィブラートは国内治験のサブ解析では肝機能改善効果を認めており、NAFLDに対する国内第Ⅱ相治験もエントリーが完了した。SPPARM α であることから副作用が少なく、スタチンとの併用も可能であり、極めて有望な薬剤である。

6.2.6　Emricasan

Emricasan（ID-6556）はアポトーシスを誘導するカスパーゼ阻害薬で、NASH動物モデルで炎症および線維化を抑制することが示され、NASH線維化例に対する第Ⅱb相試験としてENOCORE－NF試験（NCT02686762）はすでに終了し、NASH肝硬変に対するENCORE-LF試験，ENCORE-PH試験（NCT02960204）が進行中である。

6.2.7　Toll-like receptor 4（TLR4）拮抗剤（JKB-21）

腸管での透過性亢進や、小腸内細菌異常増殖などによってNASHでは高エンドトキシン血症を来たし、クッパー細胞や星細胞のTLR4シグナルを活性化し、肝線維化進展に繋がることが示唆されている。現在、TLR4拮抗剤の第Ⅱ相試験が進んでいる（NCT02442687）。

6.2.8　ソリスロマイシン

ソリスロマイシンは新世代のマクロライド系抗生物質であり、ソリスロマイシンを6例のNASH患者に90日間投与した結果，平均で組織学的にNASが1.3ポイント、ALT値が17.8IU/L低下した（NCT02510599）が、明確な効果が得られないとして、本薬剤の開発は中止された。

6.2.9　非ステロイド系ミネラルコルチコイド受容体拮抗剤（MT3995）

非ステロイド系ミネラルコルチコイド受容体拮抗剤であるAparerenone（MT3995）は糖尿病性腎症に対する試験と同時に、現在国内で40例のNASHに対して第Ⅱ相試験が進行中である（NCT02923154）。

6.2.10　SSAO/VAP-1阻害薬（BI 1467335）

セミカルバジド感受性アミンオキシダーゼ（SSAO：Semicarbazide- sensitive amine oxidase）は血管接着蛋白質-1（VAP-1：Vascular adhesion protein-1）とも称され、同一の構造を有し、VAP-1/SSAOとも記載される。SSAO/VAP-1は、2つの生理学的活性を有する。1つめは生体内のアミンを解毒するアミンオキシダーゼ活性であり、2つめは白血球との接着分子を示す細胞接着活性であり、これら2つの活性はいずれも炎症プロセスと関連している。NASH患者に対する12週投与による安全性プロファイルを検証する第Ⅱa相試験が行われている（NCT03166735）。

6.2.11　IMM-124e

ウシ初乳の抽出物で制御性T細胞誘導性を有するIMM-124eは第Ⅱ相試験において肝生検で診断した133例のNASHをエントリーし、28週のIMM-24e投与にてAST，ALTは改善傾向も、プラセボと比べて有意差がなかったと報告された。

6.2.12　Galectin3阻害薬　（GR-MD-02）

Galectin3はレクチンファミリーに属する糖結合蛋白質で活性化マクロファージや線維芽細胞にも存在し、肝線維化促進的に作用する。Galectin3阻害薬は肝星細胞の活性化を抑制して肝線維化を改善することが示された。ヒトでは安全性確認検証試験（第Ⅱa相試験）で問題がないことが確認され、162例のNASH肝硬変を対象に第Ⅱb相試験が行われ（NASH-CX試験，NCT02462967）、門脈圧亢進の改善をアウトカムとするとプラセボ群が15%に比してGR-MD-02群では44%が改善し、組織学的にも肝細胞の風船様変性を改善した。

6.2.13　熱ショック蛋白（heat shock protein: HSP）47阻害（ND-L02-s0201）

HSP47はコラーゲンの生合成や分泌に関わる分子シャペロンで、HSP47阻害によって肝線維化を改善することが期待されている。現在HSP47に対するSiRNAを用いた治療薬の開発が進行中である。siRNAをビタミンAと結合したリポソーム製剤で、肝星細胞がビタミンAを取り込む特徴を利用して選択的に肝星細胞に取り込まれる機序を利用する。肝線維化のみならず、全身の線維症の治療薬としての開発が進行している。

6.3　糖尿病治療薬

NASHの治療として確立された薬物療法はないが、糖尿病合併例では糖尿病薬の有用性が期待されている[15]。一方、従来使われてきたインスリンやSU剤などの糖尿病薬は肝発癌を増加させる懸念がある。欧米の糖尿病学会のガイドラインで第一選択であるメトホルミンはNASH/NAFLDにおけるエビデンスが乏しく、現在のところ肝特異的治療としては推奨されていない（表1）。メタ解析ではメトホルミンの肝発癌抑制効果が立証されている。DPP4阻害薬の有用性に関しては少数例での検討が多く、相反した結果が蓄積されており、DPP4阻害薬に関しては今後の大規模臨床試験の結果に期待したい。新規のDPP4阻害薬エボグリプチンはNASH動物モデルでインスリン抵抗性の改善や、脂質合成抑制効果が示されている。DPP4阻害薬に関しては最近炎症性腸疾患の発症を75%増加させるとの報告もある。

欧州からGLP-1受容体作動薬（GLP-1RA）のリラグルチドのNASHへの有効性が示された（LEAN試験）。JSG-NAFLDによるパイロット試験でも日本人における有用性が示された（LEAN-J試験）。しかし、長期に亘って連日注射を施行することは困難であり、週1回製剤のデュラグルチドが注射手技が簡便で、患者満足度も高く、非専門医でも容易に注射手技を指導できる。われわれはNAFLD合併糖尿病において12週のデュラグルチド投与により肝機能や体脂肪が改善し、フィブロスキャンによる肝硬度低下も認めた[16]。デュラグルチドのAWARD統合解析において、デュラグルチドがAST, ALT値を有意に改善させることが示された[17]。さらにデュラグルチドの心血管イベント抑制効果を検証するREWIND試験の結果が報告された。NASHの治療薬には心血管イベント抑制効果や腎保護効果も求められることから、インクレチン関連薬としてはDPP4阻害薬よりもGLP-1RAへの期待が大きい[15]。現在我が国を含め新規GLP-1RA（セマグルチド）のNASHに対するグローバル開発治験（NASH-SEMA治験、NCT02970942）が進行中である。

尿中に糖を排泄して血糖を低下させるSGLT2阻害薬は血糖低下作用に加えて、体重・内臓脂肪減少、血圧低下などの多面的効果が期待され、大規模臨床試験において心・腎などの臓器保護作用が立証された（EMPA-REGアウトカム, CVD-REAL試験, CANVASプログラム, DECLARE試験）、NASH合併糖尿病においてSGLT2阻害薬の肝機能改善効果が集積されつつある。SGLT2阻害薬（カナグリフロジン[18]、ルセオグリフロジン）の国内治験のサブ解析においても、2型糖尿病患者における肝機能改善効果が証明された。我々はMRIを用いた肝脂肪化の評価によって24週間のルセオグリフロジンが肝脂肪化を減少させることを報告した（LEAD試験）[19]。インドからも他剤での治療に比してエンパグリフロジンが有意に肝脂肪化を減少させた（E-LIFT試験）[20]。以上のことから、SGLT2阻害薬は心・腎保護作用に加えて、肝保護作用を有すると考えられ、NASH合併糖尿病における第一選択薬となり得る。

さらに腸管での糖吸収に関わるSGLT1を阻害する作用を併せ持つSGLT1/2阻害薬の開発が糖尿病患者を対象に進行しているが、NASHにおいては肥満合併NASH（ステージ1-3）を対象にLIK066の12週投与の第Ⅱ相試験が進行中である（NCT03205150）。他のSGLT1/2阻害薬としてはsotagliflozinの開発が糖尿病患者を対象に進行しているが、NASHに対する開発は未定である。新規作用機序の薬剤としてはG タンパク質共役型受容体 119（GPR119）活性化剤はグルコース反応性にインスリンやインクレチン分泌を促進して血糖降下作用を有し、NASH動物モデルで脂肪肝の改善を認めており、新たなNAFLDの治療候補として今後の開発に期待したい。さらにミトコンドリアの酸化的リン酸化阻害薬であるimegliminは膵臓、肝臓、筋肉に作用する糖尿病薬で、HbA1cに対する効果に加えて、肝機能改善作用を示した。国内では1100例の糖尿病患者を対象に第Ⅲ相試験が予定されている。現在のところ、糖尿病薬においては心臓、腎臓、肝臓の三臓器保護作用を有するSGLT2阻害薬やGLP-1RAがNASH治療の中核を担う[15]。

6.4　NASH治療の展望

NAFLDにおいて発癌・予後に寄与する因子として肝線維化の重要性が示されたことから、今後も肝線維化を標的とした薬剤開発が中心となる。またNASHの発症要因が多岐に亘ることから種々の薬剤の組み合わせによる治療も開始されており、非胆汁酸FXR作動薬（GS-9674）+ACC阻害薬（GS-0976）併用などがある。さらにNASH患者の死亡要因として心血管イベントも重要であり、多臓器への保護作用を持ち、予後を改善できる薬剤の開発が期待される。

おわりに

NAFLDにおいて肝線維化がNASHの最強の予後決定因子となることが明らかになり、潜在化す

る高度線維化例をどう拾い上げるかという視点が重要になってきた。NAFLD患者は2030年までに中国、米国で著しい増加を認めるが、日本は人口減少の影響もあり、NAFLD患者数そのものは横ばいと推定されているが、高齢化に伴い、肝線維化進行例の割合が増加する[21]。したがって発癌および肝不全症例の増加も危惧されるところであり、これら線維化進行例を肝臓専門医受診に繋げることが重要である。将来は新規治療薬によって肝線維化が改善し、NASHからの死亡率減少に繋がることを期待したい[22]。

COI：

奨学寄付金：ブリストルマイヤーズ、ギリアド・サイエンシズ、大塚製薬

講演料：田辺三菱製薬、大日本住友製薬、大正富山製薬、アストラゼネカ、小野薬品、第一三共、興和創薬

〔文献〕

1) Dulai PS, Singh S, Patel J, et al: Increased risk of mortality by fibrosis stage in nonalcoholic fatty liver disease: Systematic review and meta-analysis. Hepatology 65:1557-1565, 2017

2) Sumida Y, Yoneda M: Current and future pharmacological therapies for NAFLD/NASH. Current and future pharmacological therapies for NAFLD/NASH.J Gastroenterol 53:362-376, 2018

3) Tateishi R, Uchino K, Fujiwara N, et al. A nationwide survey on non-B, non-C hepatocellular carcinoma in Japan: 2011-2015 update. J Gastroenterol. 54:367-376, 2018

4) Nakamura J, Kamiya H, Haneda M, et al: Causes of death in Japanese patients with diabetes based on the results of a survey of 45,708 cases during 2001-2010: Report of the Committee on Causes of Death in Diabetes Mellitus. J Diabetes Investig 8:397-410, 2017

5) Tada T, Kumada T, Toyoda H, et al: Progression of liver fibrosis is associated with non-liver-related mortality in patients with nonalcoholic fatty liver disease. Hepatol Commun 1:899-910, 2017

6) Seko Y, Sumida Y, Tanaka S, et al: Predictors of malignancies and overall mortality in Japanese patients with biopsy-proven non-alcoholic fatty liver disease. Hepatol Res 45:728-738, 2015

7) Seko Y, Sumida Y, Tanaka S, et al. Development of hepatocellular carcinoma in Japanese patients with biopsy-proven non-alcoholic fatty liver disease: Association between PNPLA3 genotype and hepatocarcinogenesis/fibrosis progression. Hepatol Res 47:1083-1092, 2017

8) Sumida Y, Yoneda M, Hyogo H, et al.: BMC G Validation of the FIB4 index in a Japanese nonalcoholic fatty liver disease population. BMC Gastroenterol 12:2, 2012

9) Sumida Y, Sakuragi S, Hibino S, Furutani M.: Distribution of FIB4 index in Japanese Nonalcohlic fatty liver disease population: a multi-center study. Ningendock Int 2:32-34, 2015

10) Ishiba H, Sumida Y, Tanaka S,et al.; Japan Study Group of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease（JSG-NAFLD）: The novel cutoff points for the FIB4 index categorized by age increase the diagnostic accuracy in NAFLD: a multi-center study. J Gastroenterol, 53:1216-1224, 2018

11) Imajo K, Kessoku T, Honda Y, et al. Magnetic Resonance Imaging More Accurately Classifies Steatosis and Fibrosis in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease Than Transient Elastography. Gastroenterology. 2016 Mar;150

(3) :626-637.e7.
12) Loomba R, Lawitz E, Mantry PS,et al.; GS-US-384-1497 Investigators. The ASK1 inhibitor selonsertib in patients with nonalcoholic steatohepatitis: A randomized, phase 2 trial. Hepatology. 2017 Sep 11. doi: 10.1002/hep.29514. [Epub ahead of print]
13) Loomba R, Kayali Z, Noureddin M, et al. GS-0976 Reduces Hepatic Steatosis and Fibrosis Markers in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Gastroenterology. 155:1463-1475, 2018
14) Harrison SA, Rinella ME, Abdelmalek MF, et al. NGM282 for treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. Lancet. 391:1174-1185, 2018
15) Sumida Y, Seko Y, Yoneda M; Japan Study Group of NAFLD (JSG-NAFLD). Novel antidiabetic medications for non-alcoholic fatty liver disease with type 2 diabetes mellitus. Hepatol Res. 47:266-280, 2017
16) Seko Y, Sumida Y, Tanaka S, et al. Effect of 12-week dulaglutide therapy in Japanese patients with biopsy-proven non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus. Hepatol Res. 47:1206-1211, 2017
17) Cusi K, Sattar N, García-Pérez LE, et al. Dulaglutide decreases plasma aminotransferases in people with Type 2 diabetes in a pattern consistent with liver fat reduction: a post hoc analysis of the AWARD programme. Diabet Med. 35:1434-1439, 2018
18) Seko Y, Sumida Y, Sasaki K, et al. Effects of canagliflozin, an SGLT2 inhibitor, on hepatic function in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: pooled and subgroup analyses of clinical trials. J Gastroenterol. 53:140-151, 2018
19) Sumida Y, Murotani K, Saito M, et al. Effect of luseogliflozin on hepatic fat content in type 2 diabetes patients with non-alcoholic fatty liver disease: A prospective, single-arm trial (LEAD trial). Hepatol Res, 49:64-71, 2019
20) Kuchay MS, Krishan S, Mishra SK, et al. Effect of Empagliflozin on Liver Fat in Patients With Type 2 Diabetes and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Randomized Controlled Trial (E-LIFT Trial). Diabetes Care. 41:1801-1808, 2018
21) Estes C, Anstee QM, Teresa Arias-Loste M, et al. NAFLD / NASH Working Group: Modeling NAFLD Disease Burden in China, France, Germany, Italy, Japan, Spain, United Kingdom, and United States for the period 2016-2030. J Hepatol, 69:896-904, 2018
22) 角田圭雄: NAFLD/NASH診療の変遷(現在・過去・未来). 臨床雑誌内科 121:1260-1253, 2018
23) Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases, Hepatology 67:328-357, 2018