

特集

## 肝疾患診療の 最前線

### Contents

肝臓の糖・脂質代謝メカニズム ●菅波孝祥 p.1

糖尿病・糖代謝異常と肝疾患 ●伊藤美智子ほか p.2

NAFLD/NASHの病態と疫学 ●瀬古裕也ほか p.2

NASHと線維化・発癌 ●吉治仁志 p.3

NAFLD/NASHの診断と治療 ●橋本悦子 p.4

C型肝炎の病態と治療 ●四柳 宏 p.4

肝硬変に対する細胞療法  
の現状と今後の新しい修復再生療法の可能性 ●土屋淳紀ほか p.5

◆ 新薬開発のトリガー分子を探せ！  
ソルチリン p.6

◆ 眼底疾患の診断と鑑別 —この検査所見、どう診る？  
網膜静脈分枝閉塞症 p.7

◆ 成功する地域連携とは？  
旭中央病院の取り組み②  
旭中央病院クリニカルパス委員会の活動 p.8

■ 医事判例の診療カバン  
人工呼吸器外れの過失後の死亡 p.7

■ 潮流<薬剤師・保険薬局>  
薬剤師の遠隔服薬指導 p.8

■ 読むエスプレッソ  
見守るとのこと p.9

■ SUGURECTION  
腰回りに懐かしさが潜む  
ベルトレスパンツに今注目 p.9

■ Health Care Reform  
高額医薬品にどう対応するか？ p.10

■ 聴診器  
経常赤字の比率低下する公立病院 p.10

### 巻頭言



新潟大学大学院医歯学総合研究科 消化器内科学分野

寺井崇二

本特集では“肝疾患診療の最前線”というテーマで各分野のエキスパートの先生方に、基礎から臨床までを俯瞰するように執筆をお願いした。現在、日本人は脂肪摂取量の増加のため、肝疾患として脂肪肝、非アルコール性脂肪肝炎(NASH)が大きな問題になっている。肝臓は代謝の中心臓器であるが、その理解に伴う診断、治療法の開発が必要になってきている。

まずはNASHの疫学、病態について示した(瀬古、山口、伊藤の稿)。NASHの病態理解には、肝臓の糖・脂質代謝の理解(菅波の稿)、および脂肪組織炎症、異所性脂肪の蓄積の理解が重要である(伊藤、小川の稿)。また、臨床的なNASHの具体的な診断、治療法についてもまとめた(橋本の稿)。

一方で、糖尿病患者の13%は肝硬変、肝細胞癌で亡くなり、糖尿病患者の肝細胞癌の発癌率は非糖尿病患者の約2倍になっている。すなわち、栄養の過剰

摂取に伴う肝臓の糖・脂質代謝の異常に伴う肝脂肪化、それに伴う炎症、線維化、癌化の進展の制御が、今後重要なテーマになってきている。新たな肝線維化、癌化に対する各種薬物の具体的な治療の可能性を明らかにした(吉治の稿)。一方で、C型肝炎ウイルス排除に対する経口の直接作用型抗ウイルス薬の登場により、C型慢性肝炎、代償性肝硬変患者に対し、今までに比べ簡単にウイルスが排除できるようになっており、この分野においては、今後、ウイルス排除後、肝発癌の制御、またより進行した非代償性肝硬変症の治療が今後の課題である(四柳の稿)。非代償性肝硬変に対しても、新たな間葉系幹細胞、マクロファージを用いた基礎、臨床の再生医療の応用も進んできている(土屋、寺井の稿)。

本特集が、多くの医師の肝疾患患者の診断、治療に対する理解につながることを期待し、巻頭言とする。

ため、ヒトは空腹時も血中グルコース濃度をほぼ一定に保つ必要がある。栄養飢餓時において、肝臓は貯蔵しているグリコーゲンを分解、あるいはグルコースを新規に合成(糖新生)することにより、全身にグルコースを供給している。これに対して、食事摂取後、肝臓は門脈から流入するグルコースを取り込み、グリコーゲンに変換して貯蔵する。このような栄養状態による糖代謝の変化は、ホルモン(インスリンとグルカゴン)のバランスにより制御される。すなわち、インスリンは、食後の血糖値上昇により膵β細胞において産生・分泌され、骨格筋や脂肪組織へのグルコースの取り込みを促進するとともに、肝臓における糖新

生やグリコーゲン分解を抑制することにより血糖値を低下させる。これに対して、膵α細胞より産生・分泌されるグルカゴンは、インスリンの作用に拮抗的に働く。また、低血糖や運動の刺激により交感神経系が活性化すると、肝臓においてグルカゴンと同様の作用が認められる。

さらに、栄養飢餓状態が持続すると、脂肪組織に蓄えられた中性脂肪が分解して遊離脂肪酸となり、血中を介して肝臓に運び込まれて糖新生に利用される。同様に、骨格筋の萎縮(タンパク質の異化)によりアミノ酸のアラニンが放出され、血中を介して肝臓に運び込まれて糖新生に利用される。すなわち、肝臓は、他臓器に由来する



## 肝臓の糖・脂質代謝メカニズム

名古屋大学環境医学研究所 分子代謝医学分野 菅波孝祥

肝臓は、生体における糖・脂質代謝において中心的な役割を担っており、その分子メカニズムについて精力的に研究されてきた。すなわち、ホルモンや自律神経系、栄養素などによる巧妙

かつ複雑な制御機構が明らかにされている。本稿では、肝臓の糖・脂質代謝メカニズムに関する知見を概説する。

脳は、遊離脂肪酸をエネルギー源として直接利用することができない

ある。

抗HCV療法には、2年前まではインターフェロン(IFN)が必要不可欠であったが、*in vitro*の増殖系が開発され、肝細胞におけるウイルスの増殖環が明らかにされるのに伴い、直接作用型抗ウイルス薬(DAA)の開発が進んだ(図)。

最初に発売されたのは、HCVのポリプロテインを切断するNS3/4Aプロテアーゼを阻害する薬であった。第一世代(テラプレビル)、第一世代“second wave”(シメプレビル、アスナプレビル、パニプレビル)に続いて2016年9月末には、第二世代であるグラゾプレビルの製造が承認された。薬剤耐性を獲得しにくく、副作用も少なくなってきた。薬剤の代謝が主として肝ミクロソームのCYP3Aで行われるため、使用にあたっては併用禁忌・注意薬を確認する必要がある。

次いで発売されたのが、NS5A蛋白を阻害する薬であった。薬物スクリーニングを経て最初に上市されたのがダクラタスビルである。アスナプレビルとの24週間併用投与は、世界初のインターフェロンフリー療法として、

本邦でも5万人近い患者に行われた。ダクラタスビルの効果はNS5Aの93番目および31番目のアミノ酸に薬剤耐性変異(resistance associated variant; RAV)があると大きく低下するが、治療歴のない患者の10~20%にこの変異が存在することがわかり、NS5A阻害薬を使う前には治療開始前に薬剤耐性検査を行うことが必要となっている。

2015年春に登場したNS5B阻害薬(核酸型)であるソホスブビルはRAVの獲得がまれである。RAVが肝細胞で増殖しにくいこと、ソホスブビルの活性代謝物の肝細胞内での半減期が長いと推測される。薬が腎排泄型でeGFRが30未満では禁忌ということを除けば、欠点の少ない優れた薬剤である。

C型肝炎の治療はDAAs治療が第一選択となったが、長期予後は不明である。ことに治療の最大の目標である発癌抑止がどの程度可能かが問題である。IFN療法後の発癌のリスク因子は、高齢・肝線維化・肝細胞脂肪化であったことを考えると、ウイルス排除後の肥満・飲酒・耐糖能異常を防ぐ努力が必要であろう。



## 肝硬変に対する細胞療法の現状と今後の新しい修復再生療法の可能性

新潟大学大学院医歯学総合研究科 消化器内科学分野 土屋淳紀(写真)、寺井崇二

肝硬変は、抗ウイルス療法後の経過などから自身の持つ線維化改善、再生促進能力により「可逆」である事実がある反面、原因が除去された後も特に線維化の進展例では「不可逆」性に進展する「Point of No Return」が存在する<sup>1)</sup>とも考えられている。当科の寺井は、山口大学にて2003年11月より、世界で初めて肝硬変症に対する自己骨髄細胞投与療法(autologous bone marrow cell infusion; ABMi)をスタートさせ、ABMiを行うと線維化改善を推定させる肝硬変の形態の変

化や、人で幹前駆細胞の活性化、肝細胞の増殖が促進され、その結果、肝機能が改善することを明らかにした<sup>2)</sup>。これらの研究では、投与された細胞は間葉系幹細胞(mesenchymal stem cell; MSC)や血球などを含むへテロな細胞集団である。現在は、全骨髄細胞投与から間葉系幹細胞、マクロファージなど特定の細胞による治療法の開発へとステージが進んでいる(図)。

### 間葉系幹細胞(MSC)

MSCは、近年、特に再生医療で注目

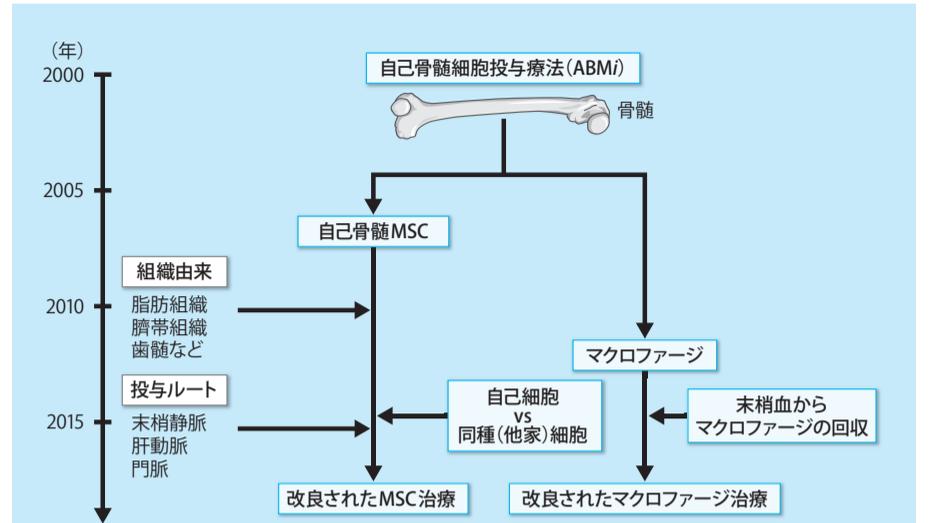


図 肝硬変の細胞療法の変遷

表 MSCとマクロファージの比較

	MSC	マクロファージ
採取部位	骨髄、脂肪、臍帯組織、歯髄など	骨髄、末梢血
他家の可能性	抗原性が低く、可能性あり	自己で検討
Heterogeneity	マウス骨髄では4種以上に分けられる	古典的にはM1、M2マクロファージに分けられる
考えられる効果	<ul style="list-style-type: none"> <li>免疫抑制効果</li> <li>血管新生など様々な修復に関わる増殖因子、サイトカイン産生</li> <li>抗アポトーシス</li> <li>抗酸化作用</li> <li>ホストのマクロファージやT細胞に作用</li> <li>培養上清やエクソソームでも効果がある可能性</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>抗線維化</li> <li>肝再生促進</li> <li>肝前駆細胞増殖および肝細胞の運命決定</li> <li>抗炎症作用</li> <li>ホスト細胞マクロファージや好中球の遊走作用</li> </ul>
Clinical study	300以上	少ない
お互いの細胞との相互作用の可能性	あり	あり

を浴びている。MSCは骨髄ばかりでなく、脂肪組織、臍帯組織、歯髄など医療廃棄物からも採取でき、比較的容易に増殖し、脂肪、骨、軟骨に分化誘導できる細胞集団である。MSCは環境に応じて、増殖因子、サイトカイン、ケモカイン、MMPなどを産生し、抗線維化、血管新生、抗アポトーシス、抗酸化作用に関わったり、また免疫抑制効果を発揮し、過剰な免疫反応を抑制し組織障害を軽微にし、組織修復に関わる機序が推定されている<sup>3)</sup>。MSCは容易に採取でき、多機能であることから、世界で300以上の臨床試験が登録されている<sup>4)</sup>。さらに抗原性が低く、自己細胞投与のみならず、他家細胞投与でも軽微な発熱などの

みで、大きな副作用なく効果を発揮することが報告されている。肝疾患に関しては、動物実験では一定の線維化抑制効果が報告される一方、ヒト肝硬変への効果は多様であり、機序については論議のあるところである<sup>5)</sup>。しかし、上記のように脂肪組織からも採取可能で、他家応用も可能で産業化への可能性を持つ細胞であり、今後適応が吟味されれば、大いに発展する可能性がある。

### マクロファージ

マクロファージは、肝障害時には炎症の局面により炎症の促進に働いたり(M1マクロファージ)、また組織修復に働いたり(M2マクロファージ)、二方向性の働きがある<sup>6)</sup>。

英国エジンバラ大学Forbesグループは、マウス骨髄からCSF-1/M-CSFを用いてマクロファージを選択的に培養し、門脈から投与すると肝硬変モデルマウスの線維化、肝機能が改善することを報告している。この誘導マクロファージは、M1にもM2にも当てはまらず、肝線維化改善(MMP-13など)、再生促進(TWEAKなど)、抗炎症(IL-10)、細胞遊走(MCP-1、MIP-1 $\alpha$ 、MIP-2など)に関わる因子を発現する<sup>7)</sup>。さらに、この誘導マクロファ-

ージの治療は、肝臓の環境を抗炎症のサイトカイン環境に変え、またホストのマクロファージや好中球も遊走させ線維化改善を可能にする環境に整えることを報告している。今後、投与細胞ならびにホスト細胞のマクロファージの肝硬変時にもたらす作用のいっそうの理解が、細胞治療に重要である。

#### 今後の細胞治療の

#### 新たな展開の可能性

MSCは自己のみでなく、他家を目指す方向性も考えられる。マクロファ-

ージに関しても、生体内もしくは生体外でマクロファージを効率よく誘導することにより、肝硬変の治療改善効率を上げるMSCとの相互作用を利用した戦略も考えられる(表)。今後これらの細胞を中心に、細胞療法のメカニズム解明が進み、多くの患者に恩恵が届けられる治療法の開発が望まれる。

#### 文献

1) Curry MP, O'Leary JG, Bzowej N, et al: Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV in Patients with Decompensated

- Cirrhosis. *N Engl J Med* 373: 2618-2628, 2015  
2) Terai S, Ishikawa T, Omori K, et al: Improved liver function in patients with liver cirrhosis after autologous bone marrow cell infusion therapy. *Stem Cells* 4: 2292-2298, 2006  
3) Wang Y, Chen X, Cao W, et al: Plasticity of mesenchymal stem cells in immunomodulation: pathological and therapeutic implications. *Nat Immunol* 15: 1009-1016, 2014  
4) Trounson A, McDonald C: Stem Cell Therapies in Clinical Trials: Progress and Challenges. *Cell Stem Cell* 17: 11-22, 2015  
5) Tanimoto H, Terai S, Taro T, et al: Improvement of liver fibrosis by infusion of cultured cells derived from human bone marrow. *Cell Tissue Res* 354: 717-728, 2013  
6) Duffield JS, Forbes SJ, Constandinou CM, et al: Selective depletion of macrophages reveals distinct, opposing roles during liver injury and repair. *J Clin Invest* 115: 56-65, 2005  
7) Thomas JA, Pope C, Wojtacha D, et al: Macrophage therapy for murine liver fibrosis recruits host effector cells improving fibrosis, regeneration, and function. *Hepatology* 53: 2003-2015, 2011