

10

特集 糖尿病とNAFLD / NASH

NAFLD に対する
薬物療法の可能性飛田博史¹⁾, 石原俊治²⁾1) 島根大学医学部附属病院 肝臓内科 講師, 肝疾患相談・支援センター センター長
2) 島根大学 医学部 内科学講座(内科学第二) 教授

非アルコール性脂肪肝炎 (nonalcoholic steatohepatitis ; NASH) に対して保険適用となっている治療薬はないが、ビタミンEあるいは合併症に対する治療薬の有効性が報告されている。2型糖尿病合併例にはピオグリタゾン、GLP-1受容体作動薬あるいはSGLT2阻害薬、脂質異常症合併例にはスタチン、高血圧合併例にはARBあるいはACE阻害薬の投与が『NAFLD/NASH診療ガイドライン2020 (改訂第2版)』では推奨されている。現在、NASHに対する特異的治療薬の開発がさかんに行われており、グローバルな臨床試験が進行中である。NASH患者に対するObeticholic acid (OCA) 投与の第3相試験に関する中間報告で、肝線維化の改善を認め、NASHに対する治療薬として承認されることが期待される。ClinicalTrials.govのホームページ (<https://clinicaltrials.gov/>) に掲載されている、NASHの肝線維化改善を主要評価項目とした第3相試験について紹介するが、いずれの第3相試験にも日本は参加していない。また、日本が参加している第2相試験についても紹介する。

NASHの肝線維化改善を主要評価項目として行われている第3相試験 (表1)

Obeticholic acid (FXR作動薬)

Obeticholic acid (OCA) は半合成胆汁酸アナログで、胆汁酸をリガンドとする核内受容体であるfarnesoid X receptor (FXR) に選択的FXR作動薬として作用する。欧米ではすでに、ウルソデオキシコール酸が奏効しない、または不応容の原発性胆汁性胆管炎患者の治療に用いられている。非肝硬変NASH患者に対する第2相試験 (FLINT, NCT01265498) では、OCA 25 mg/日を18ヵ月間投与し、プラセボ群と比較してNAFLD activity score (NAS) (45 % vs. 21 %) と線維化ステージ (35 % vs. 19 %)

の有意な改善を認めた¹⁾。さらに、肝線維化ステージが1～3 (F1～F3) のNASH患者を対象とした第3相試験 (REGENERATE, NCT02548351) における中間解析の結果が2019年12月14日にLancet誌電子版 (www.thelancet.com) に掲載された。主要評価項目は「NASの3因子 (steatosis, hepatocyte ballooning, lobular inflammation) の悪化を伴わない肝線維化の1ステージ以上の改善」あるいは「肝線維化の悪化を伴わずにNASのhepatocyte ballooningが0かつlobular inflammationが0あるいは1となるNASHの消散」とした。対象となった患者の半数以上がF3で、NASが6以上の患者が約7割と、線維化が進み、疾患活動性が高い患者が対象であった。OCAを18ヵ月間投与し、1ステージ以上の肝線維化の改善を達成したのは、OCA10 mg群が18 %、OCA25 mg群が23 %であった。プラセボ群の肝線維化

表1 第3相試験

ClinicalTrials.gov Identifier	試験名	薬剤名	作用機序	投与法	対象となる肝線維化ステージ	期間	主要評価項目
NCT02548351	REGENERATE	Obeticholic acid	Farnesoid X Receptor (FXR) 作動薬	経口	F1a (b) ~ F3	18 ヶ月 7年	NASHの悪化を伴わずに肝線維化が1ステージ以上改善する割合あるいは肝線維化の悪化を伴わずにNASHが消散する割合 全死亡および肝疾患関連イベント
NCT03439254	REVERSE	Obeticholic acid	FXR作動薬	経口	F4	18 ヶ月	NASHの悪化を伴わずに肝線維化の1ステージ以上改善する割合
NCT02704403	RESOLVE-IT	Elafibrinor	PPAR α/δ デュアル作動薬	経口	F1 ~ F3	18 ヶ月 4年	肝線維化の悪化を伴わずにNASHが消散する割合あるいはNASHの悪化を伴わずに肝線維化が1ステージ以上改善する割合 全死亡および肝疾患関連イベント
NCT03028740	AURORA	Cenicriviroc	CCR2/5阻害薬	経口	F2 ~ F3	12 ヶ月 5年	NASHの悪化を伴わずに肝線維化が1ステージ以上改善する割合 肝硬変への進行、全死亡および肝疾患関連イベント
NCT04104321	ARMOR	Aramchol	SCD1 modulator	経口	F2 ~ F3	72週	肝線維化の悪化を伴わずにNASHが消散する割合あるいはNASHの悪化を伴わずに肝線維化が1ステージ以上改善する割合
NCT03900429	MAESTRO-NASH	Resmetirom	THR- β 作動薬	経口	F2 ~ F3	52週 54 ヶ月	肝線維化の悪化を伴わずにNASHが消散する割合 肝硬変への進行、全死亡および肝疾患関連イベント
NCT03723252	DEAN	Dapagliflozin	SGLT2阻害薬	経口	2型糖尿病を合併した非肝硬変NASH	12 ヶ月	肝組織の改善

改善達成率12 %と比較して、相対リスクはOCA10 mg群 1.6 (95 % CI 1.0-2.2), OCA25 mg群 2.2 (95 % CI 1.4-2.8) で、OCA群で有意に多くの肝線維化改善患者を認めた。なお、NASHの消散については有意差を認めなかった。治療中の有害事象をプラセボ群83 %、OCA10 mg群89 %、OCA25 mg群91 %に認めたが、その多くは軽症から中等症で、重篤な有害事象の頻度には3群間に有意差はなかった。最も多い有害事象は掻痒で、プラセボ群19 %、OCA10 mg群28 %、OCA25 mg群51 %に認めた。掻痒による治療中止は、プラセボ群1 %未満、OCA10 mg群1 %未満、OCA25 mg群9 %であった。第3相試験 (REGENERATE) の中間解析の結果から、OCAはNASHに対して承認が期待される最初の薬剤であるが、我が国では第2相試験 (FLINT-J; OCA40 mg/日) にて肝線維化の改善は認められず、第3相試験は行われていない。第2相試験のFLINTとFLINT-Jで結果が異なった理由として、FLINT-Jでは肝線維化が軽度である症例が多く登録され、治療後の肝生検に同意が得られなかった症例については無効と判定されたことが考えられる²⁾。

今後、日本においてもOCAを含むFXR作動薬が

NASHに対する治療薬として承認されることを期待して、FXR作動薬の作用機序について解説する (図1)。肝臓のFXRはオーファン受容体として単離され³⁾、1999年に胆汁酸がFXRの内因性リガンドとして同定された⁴⁾。FXRは主に肝臓や回腸に発現し、胆汁酸の合成や排出、抱合、輸送など、腸肝循環に関与する遺伝子を制御し、胆汁酸の恒常性を担っている⁵⁾。肝細胞内で胆汁酸の濃度が上昇すると界面活性作用による細胞毒性を示すが、FXRは細胞を保護するため肝細胞内の胆汁酸濃度を下げようとして作用する。FXRが胆汁酸と結合すると、retinoid X receptor (RXR) とヘテロダイマーを形成し、small heterodimer partner (SHP) のプロモーター領域に結合して、SHPの発現を促す⁶⁾。SHPはliver receptor homologue-1 (LRH-1) の活性化を阻害し、胆汁酸合成の律速酵素であるcholesterol 7 α -hydroxylase (CYP7A1) の発現を抑制することにより、胆汁酸の合成を阻害する。さらに、FXRの活性化は胆汁酸を毛細胆管に排出するトランスポーターであるbile salt export pump (BSEP)⁷⁾ や multidrug resistance-associated protein 2 (MRP2) の発現を促し⁸⁾、胆汁酸を類洞側から肝細胞内へ取り込むNa⁺-taurocholate