肝疾患と
養生片仔癀(YHK)の役割

Paul J. Marotta博士
医学部准教授、
肝移植メディカル･ディレクター
多臓器移植ユニット、ウェスタン･オンタリオ大学
ロンドン健康科学センター、ロンドン、オンタリオ州
カナダ

ロンドン、オンタリオ州、カナダ

ロンドン、オンタリオ州、カナダ

- 位置：中央カナダ
- 人口：400,000 (150万人に医療サービスを提供)

概要

- 慢性肝疾患の重大性
- 「脂肪肝」疾患の検討
  - 「非アルコール性脂肪性肝炎」(NASH)
  - NASH：重大性、リスク、診断および発症
  - 治療
- 養生片仔癀*(YHK)の背景*
  - 実証された効果
- 臨床研究：YHKと NASH
  - 科学的な結果
- 今後の目標

肝疾患

- 「慢性肝疾患」は世界中で主要な死因である
- B型肝炎は世界人口の10億人以上が罹患している
- C型肝炎は世界中の肝移植の*最も*一般的な指標である

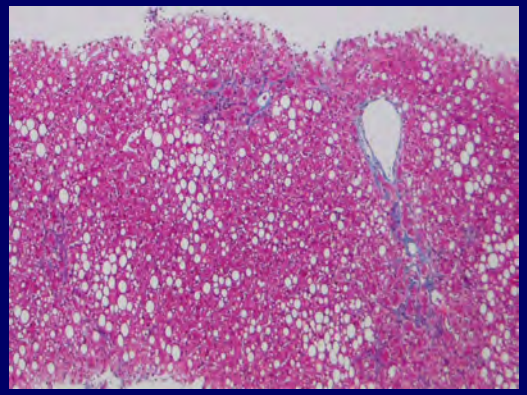
肝疾患

- 慢性肝疾患には多くの原因がある
  - アルコール性肝疾患、遺伝的要因、自己免疫
  - 「突発性」
- この数年、「突発性」グループの定義がより明らかとなり、このグループのほとんどが正確には*脂肪肝*と診断されている。

脂肪肝
(非アルコール性脂肪性肝炎：NASH)

- 北米では、'NASH'は肝生化学の異常の最も一般的な原因である
  - (肝酵素：アミノトランスフェラーゼ、ALT / AST)
- 'NASH' は肝移植の一般的かつ増加しつつある指標である (今や15%以上)
- 北米人口の25%はNASHを罹患しているといってもよい!!
- 'NASH'にかかると、次のリスクがある:
  - 進行性肝疾患 (肝不全)
  - 肝癌
  - そして死亡

疫学：NASH



- 各国の有病率:
  - 米国：人口の25%
  - カナダ：人口の14%
  - 日本: 人口の14%
  - 北イタリア: 人口の21%

Clarke J、胃腸学 2002年、Bellentani S、肝臓学、1994年、Nomura H、Jpn J Med 1988年

NASH発症のリスク要因

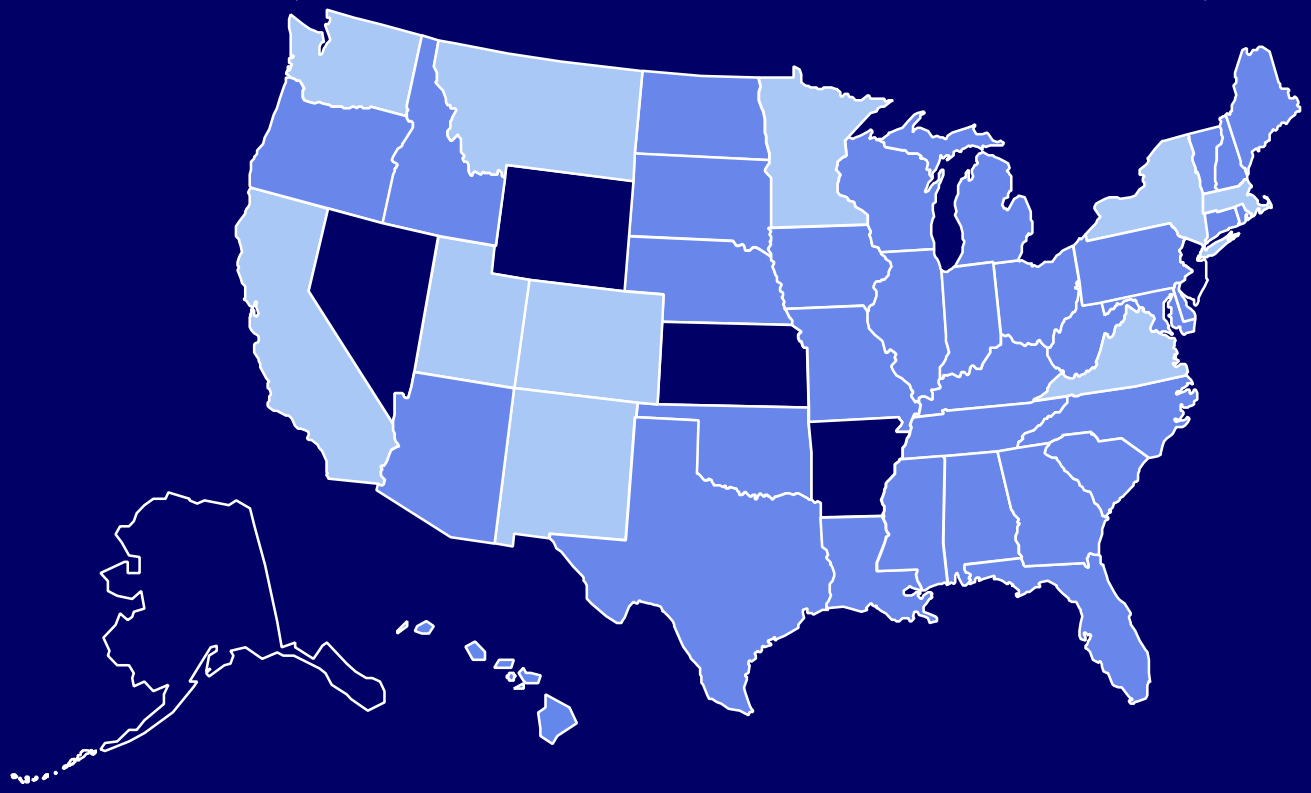
- 糖尿病
  - 糖尿病患者の40-75%はNASHを併発するだろう
- 肥満
  - 肥満者の40-90%はNASHを発症するだろう
  - この内の50%は繊維症を発症し、肝細胞癌、肝不全、死亡、移植のリスクがある
- 高脂血症
  - 80%までがNASHを併発するだろう

主要な健康上の懸念は肥満

- 肥満率が大きく上昇している
- 近い将来変化する望みはほとんどない
- 幾つかの併存症がこのグループの生存率を引き下げるだろう
  - NASHによる肝硬変
  - 冠状動脈性心臓病
  - 糖尿病

米国の成人における肥満*の傾向

(*BMI ≥ 30、または5’4”で~ 30 lbsのオーバーウェイト)



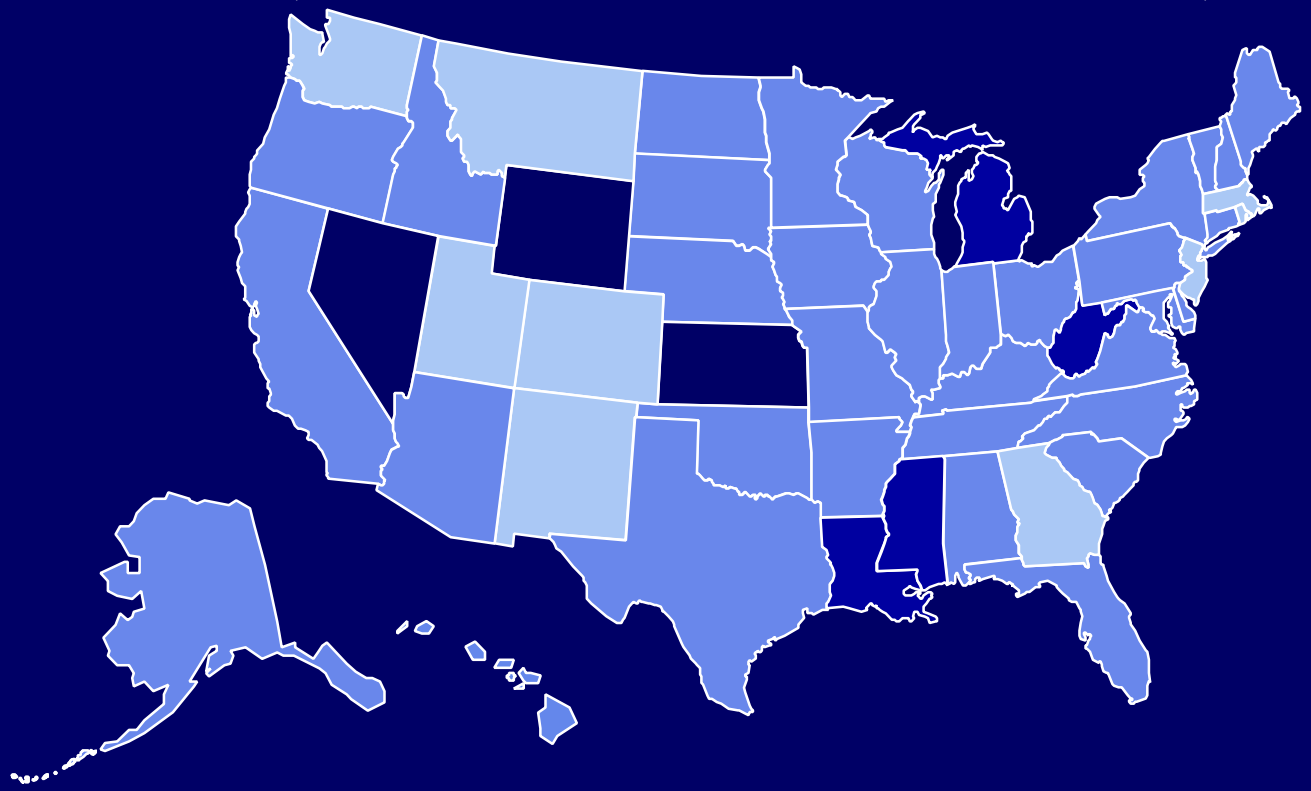
1990

データなし　<10%　10%-14%　15-19%　¤20%

出所:
BRFSS, CDC.

米国の成人における肥満*の傾向

(*BMI ≥ 30、または5’4”で~ 30 lbsのオーバーウェイト)



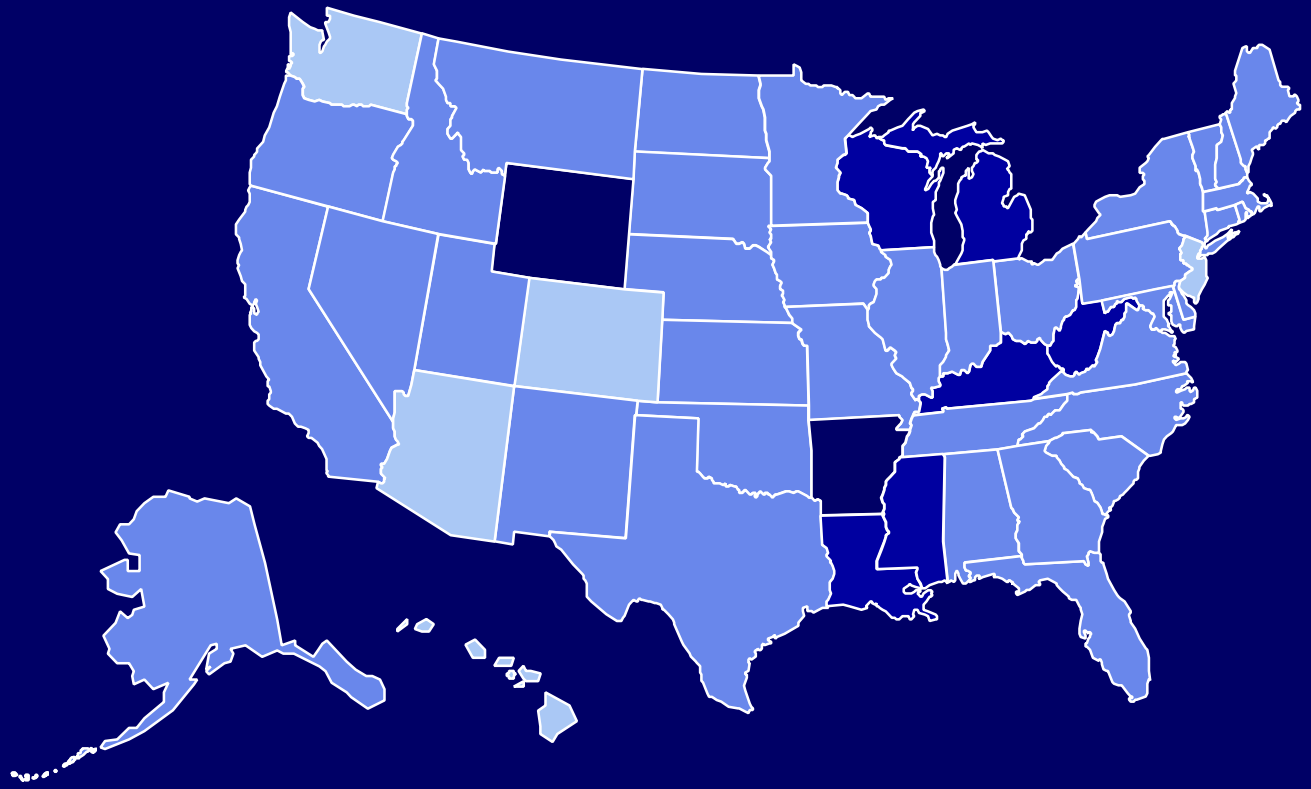
1991

データなし　<10%　10%-14%　15-19%　≥20%

出所:
BRFSS, CDC.

米国の成人における肥満*の傾向

(*BMI ≥ 30、または5'4"で~ 30 lbsのオーバーウェイト)



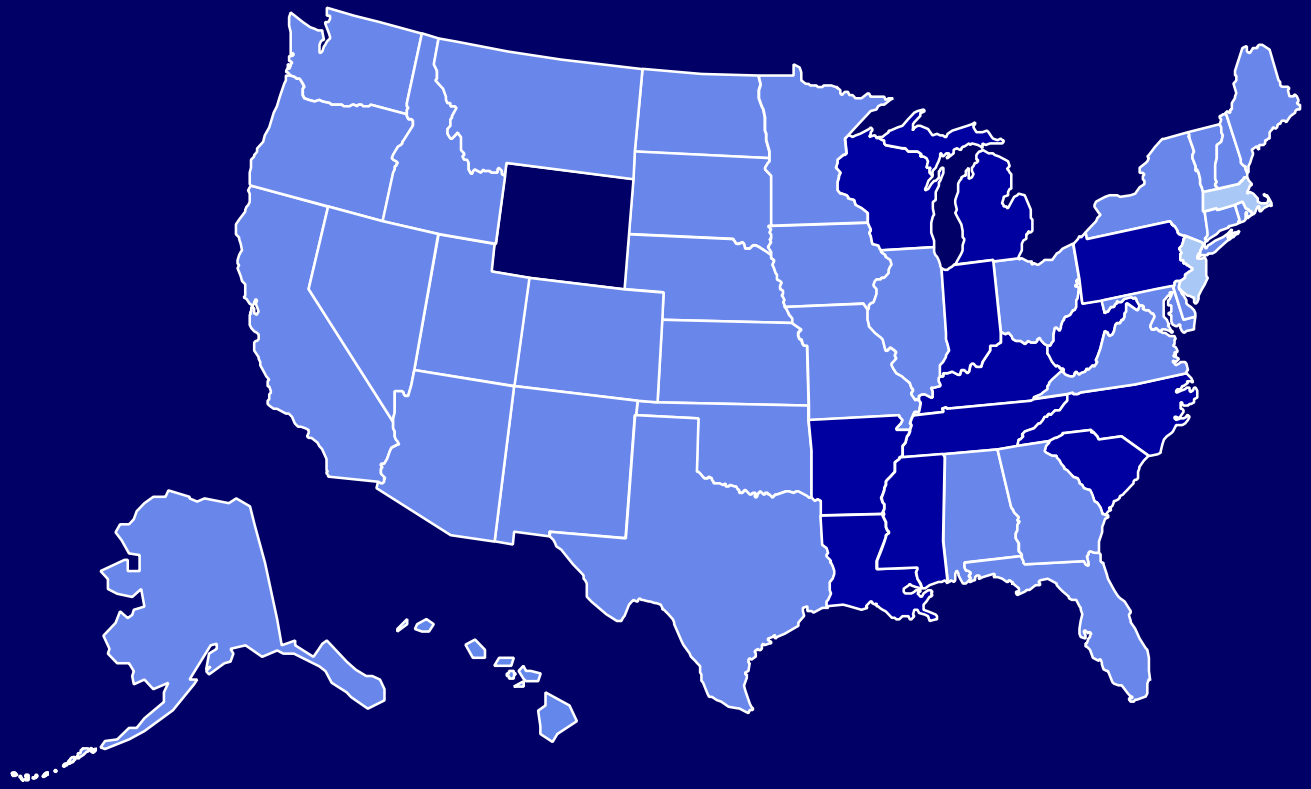
1992

データなし　<10%　10%-14%　15-19%　≥20%

出所:
BRFSS, CDC.

米国の成人における肥満*の傾向

(*BMI ≥ 30、または5'4"で~ 30 lbsのオーバーウェイト)



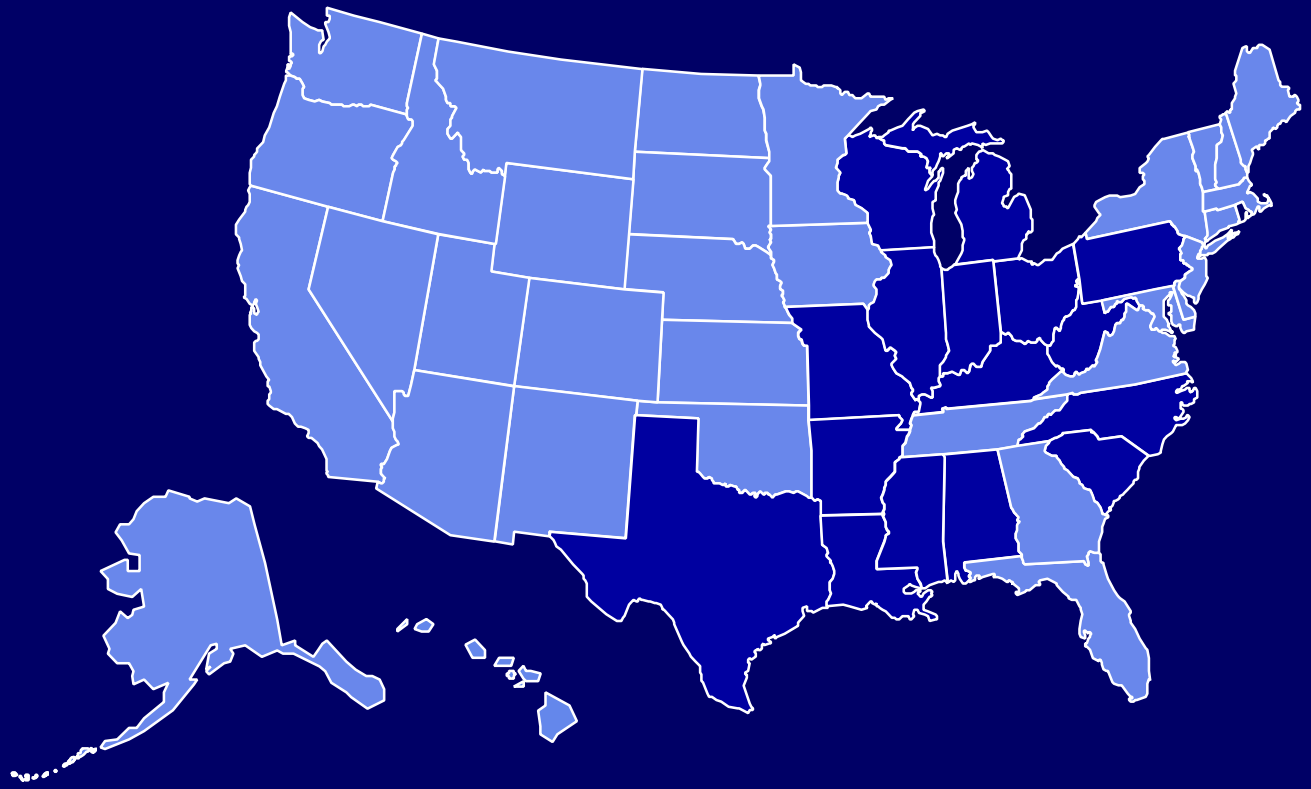
1993

データなし　<10%　10%-14%　15-19%　≥20%

出所:
BRFSS, CDC.

米国の成人における肥満*の傾向

(*BMI ≥ 30、または5'4"で~ 30 lbsのオーバーウェイト)



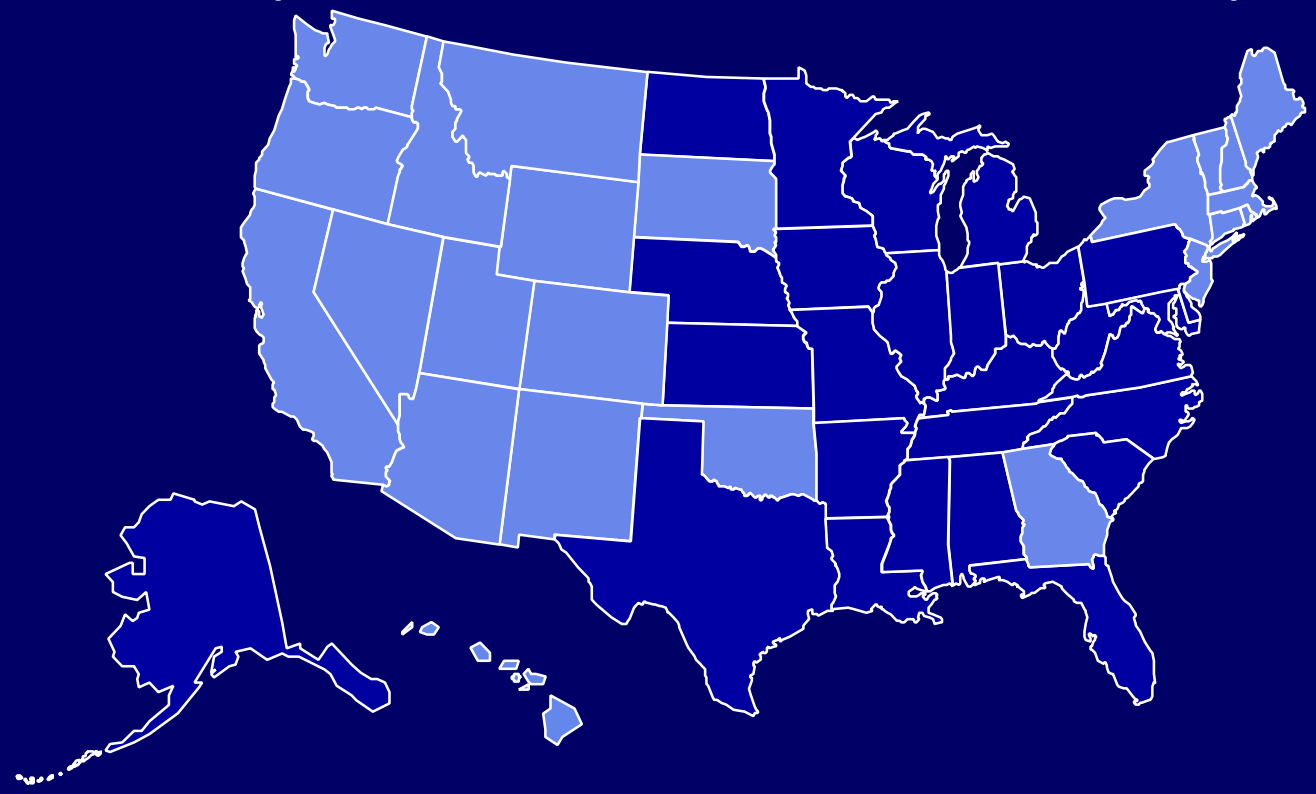
1994

データなし　<10%　10%-14%　15-19%　≥20%

出所:
BRFSS, CDC.

米国の成人における肥満*の傾向

(*BMI ≥ 30、または5'4"で~ 30 lbsのオーバーウェイト)



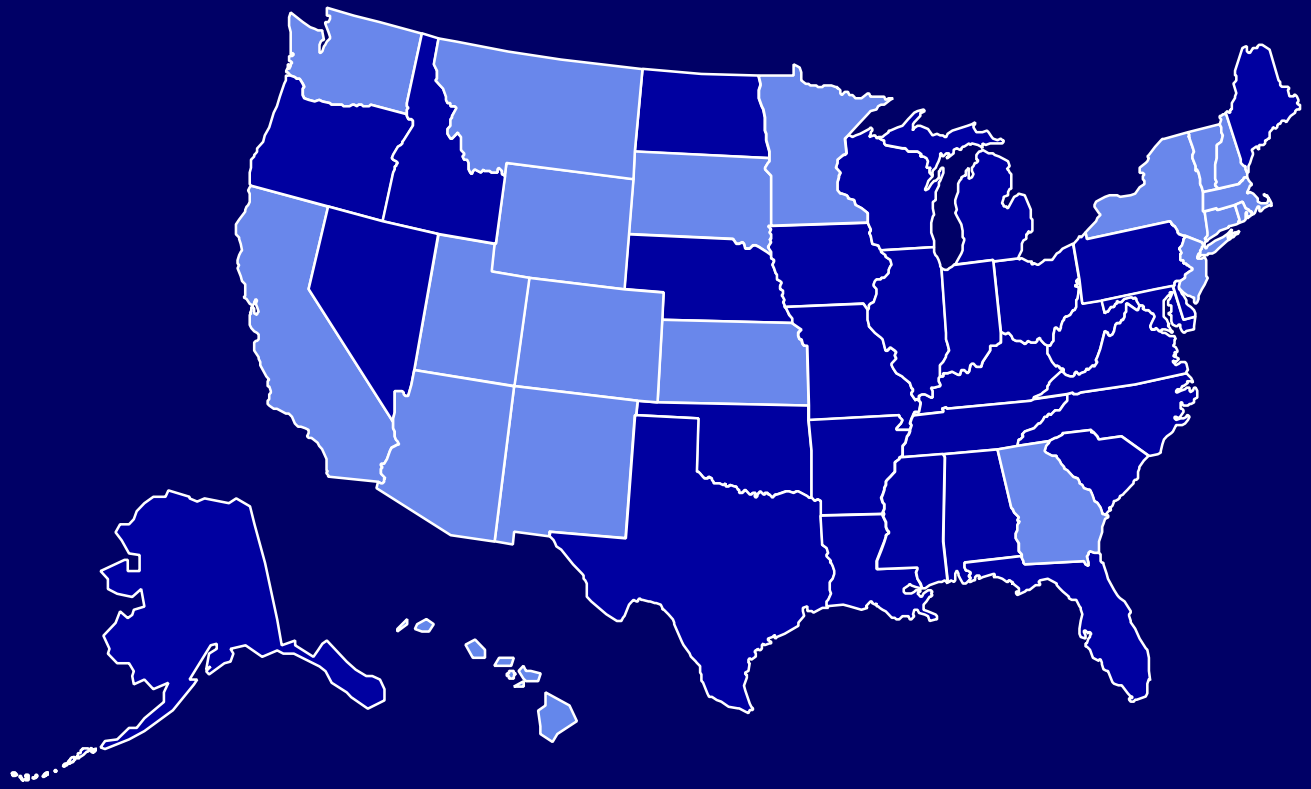
1995

データなし　<10%　10%-14%　15-19%　≥20%

出所:
BRFSS, CDC.

米国の成人における肥満*の傾向

(*BMI ≥ 30、または5'4"で~ 30 lbsのオーバーウェイト)



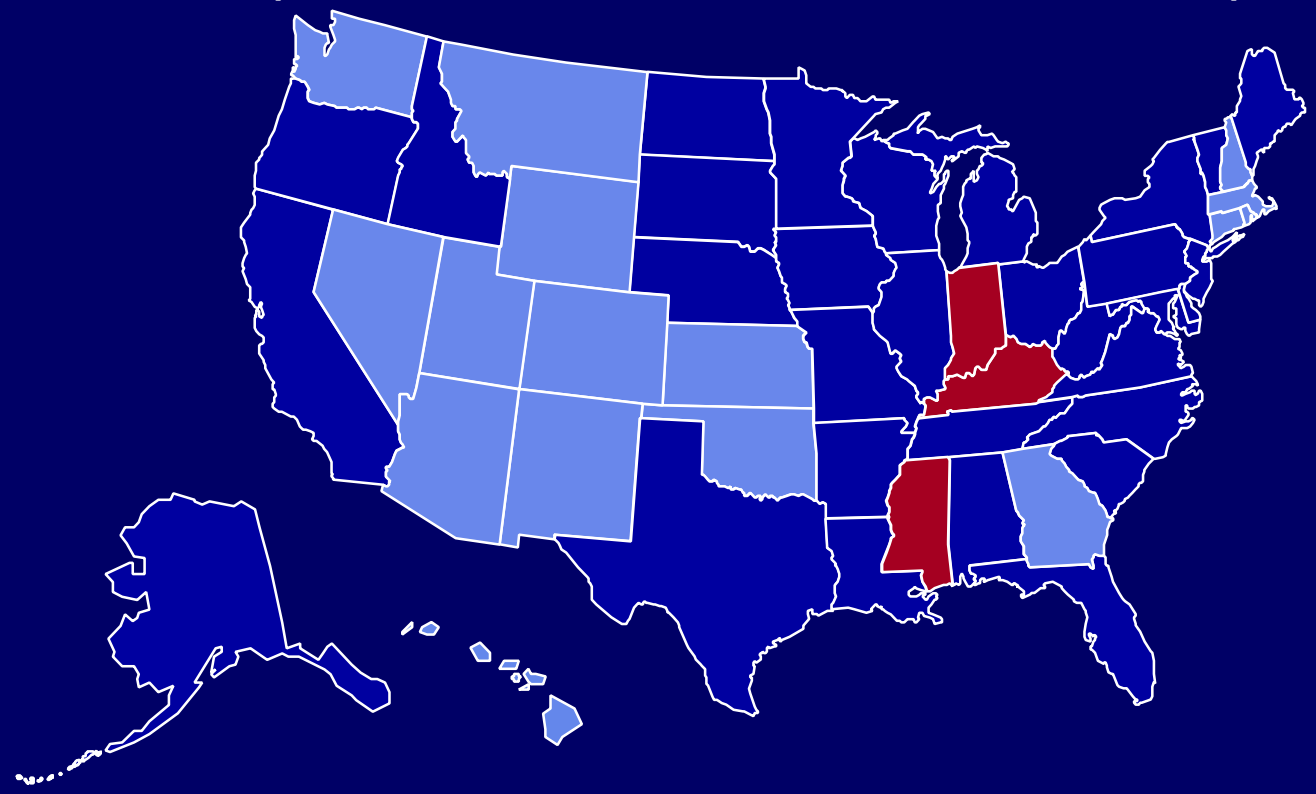
1996

データなし　<10%　10%-14%　15-19%　≥20%

出所:
BRFSS, CDC.

米国の成人における肥満*の傾向

(*BMI ≥ 30、または5'4"で~ 30 lbsのオーバーウェイト)



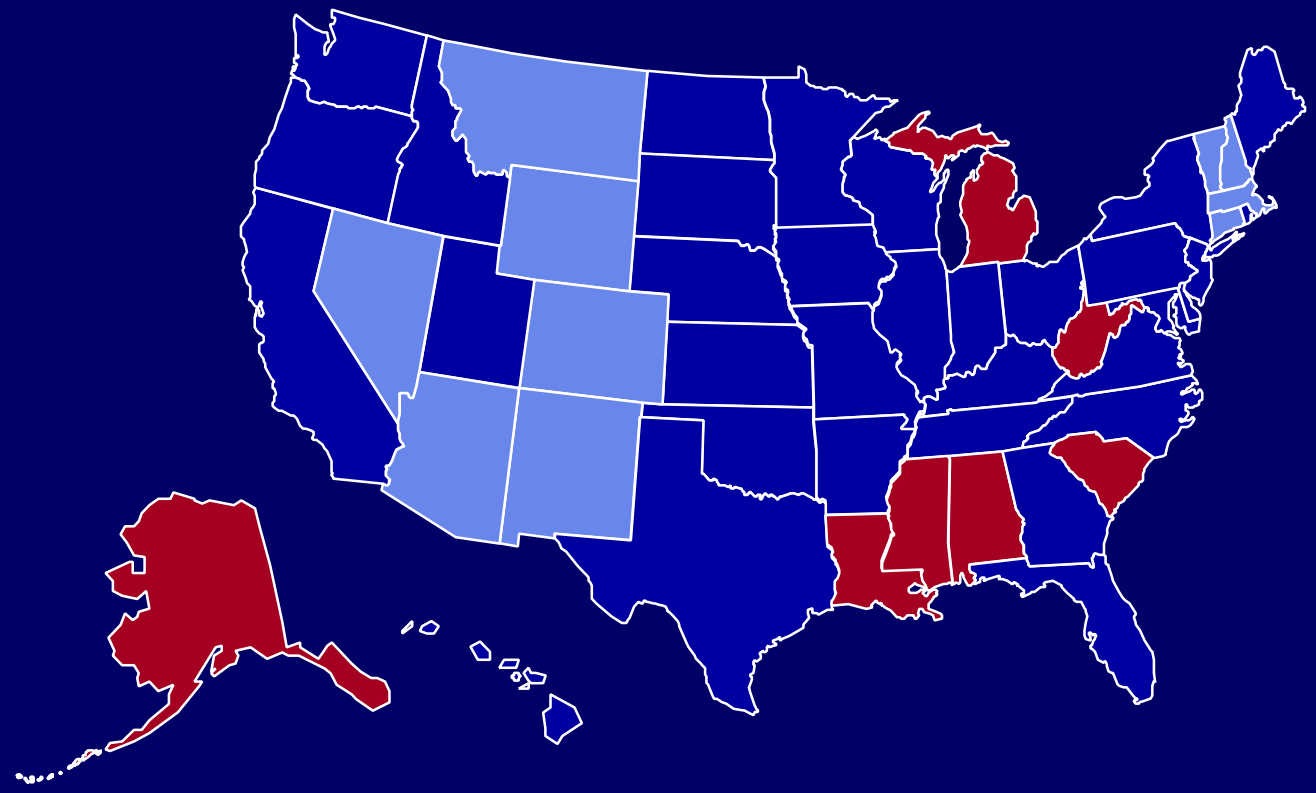
1997

データなし　<10%　10%-14%　15-19%　≥20%

出所:
BRFSS, CDC.

米国の成人における肥満*の傾向

(*BMI ≥ 30、または5'4"で~ 30 lbsのオーバーウェイト)



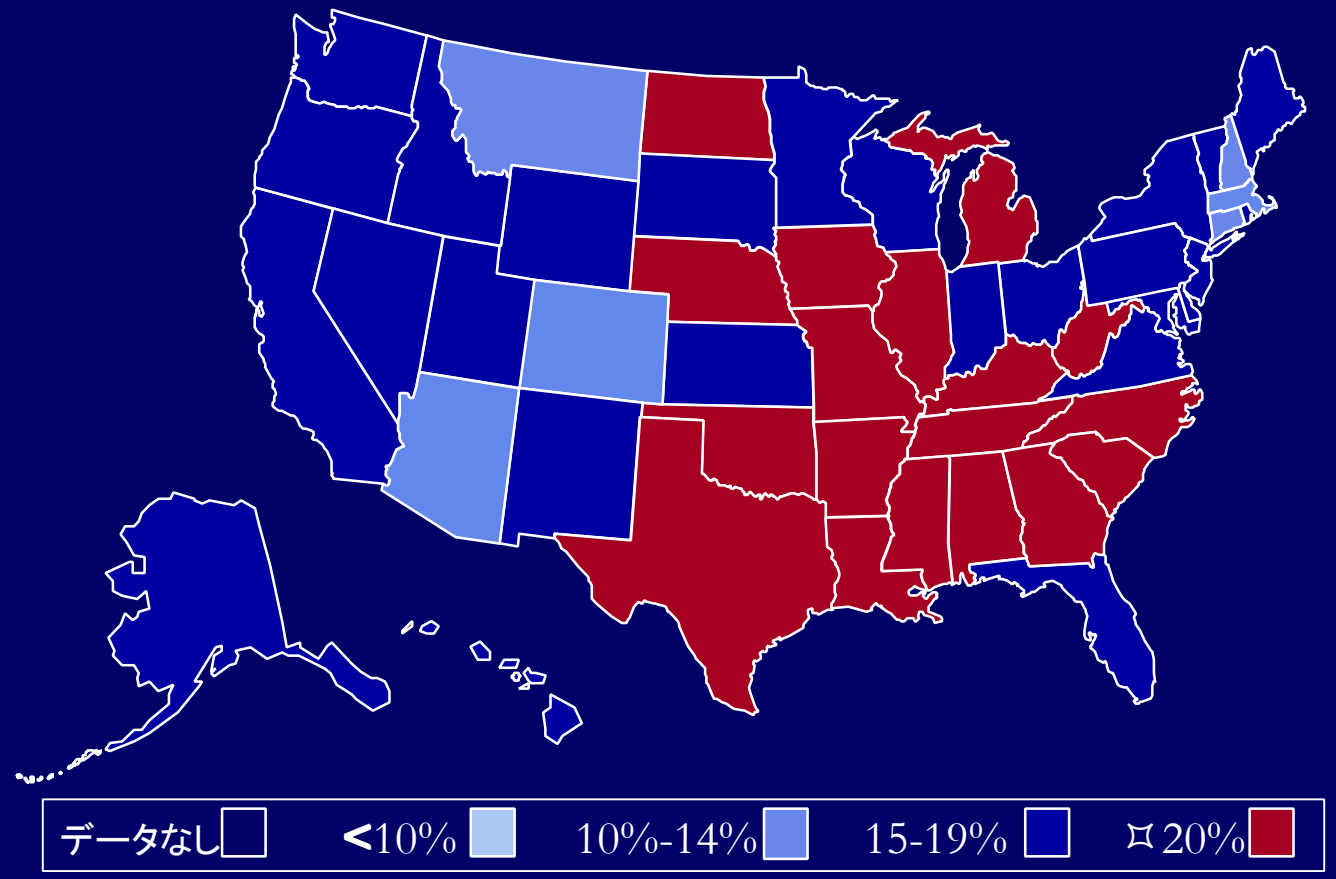
1998

データなし　<10%　10%-14%　15-19%　≥20%

出所:
BRFSS, CDC.

米国の成人における肥満*の傾向

(*BMI ≥ 30、または5'4"で~ 30 lbsのオーバーウェイト)

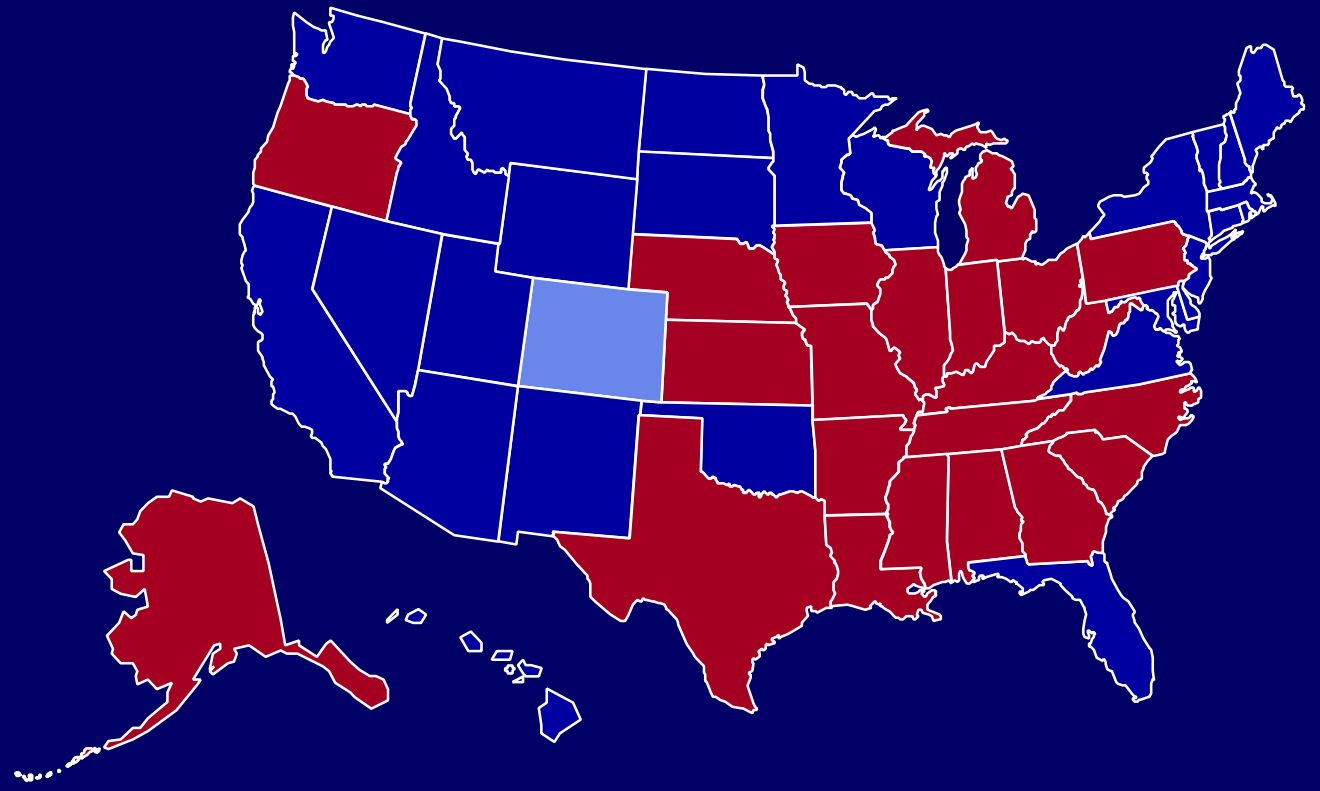


1999

出所:
BRFSS, CDC.

米国の成人における肥満*の傾向

(*BMI ≥ 30、または5'4"で~ 30 lbsのオーバーウェイト)



2000

データなし　<10%　10%-14%　15-19%　≥20%

出所:
BRFSS, CDC.

モントリオール、カナダ：中央カナダ、人口150万人

脂肪肝
(非アルコール性脂肪性肝炎：NASH)

NASH:

診断の確認法

脂肪肝
(非アルコール性脂肪性肝炎：NASH)

- 診断
  - 肝酵素の増加 (アミノトランスフェラーゼ ALT/AST)
  - 肝疾患の他の原因を除外する
  - アルコールは許容の１日２０g以内にしなければならない
  - 特定可能なリスク因子 (肥満、糖尿病など)
  - 超音波と肝生検による結果が矛盾しない

脂肪肝
(非アルコール性脂肪性肝炎：NASH)

- 診断
  - 肝酵素の増加 (アミノトランスフェラーゼ ALT/AST)

  - 米国人口の25%にALTの上昇が認められる!!
  - NASH患者の13%はALT/ASTが正常値である可能性あり

Mofrad P. 肝臓学、2003年

脂肪肝
(非アルコール性脂肪性肝炎：NASH)

- 診断
  - 他の原因を除外する
  - アルコールの許容は1日20g以内とする

  - ウィルス性肝炎 (BとC)を除外する、相当なアルコールの摂取（量）を除外する、自己免疫疾患、血管疾患および肝疾患の遺伝的原因を除外する

脂肪肝
(非アルコール性脂肪性肝炎：NASH)

- 診断
  - 関連するリスク因子

  - 肥満
    - 肥満指数 (BMI：kg/m^2)に準拠
    - ウェスト (胴周り) 肥満のほうが末梢部位肥満よりリスクが大きい
  - 高脂血症 (高コレステロールおよび高トリグリセリド)
  - 糖尿病

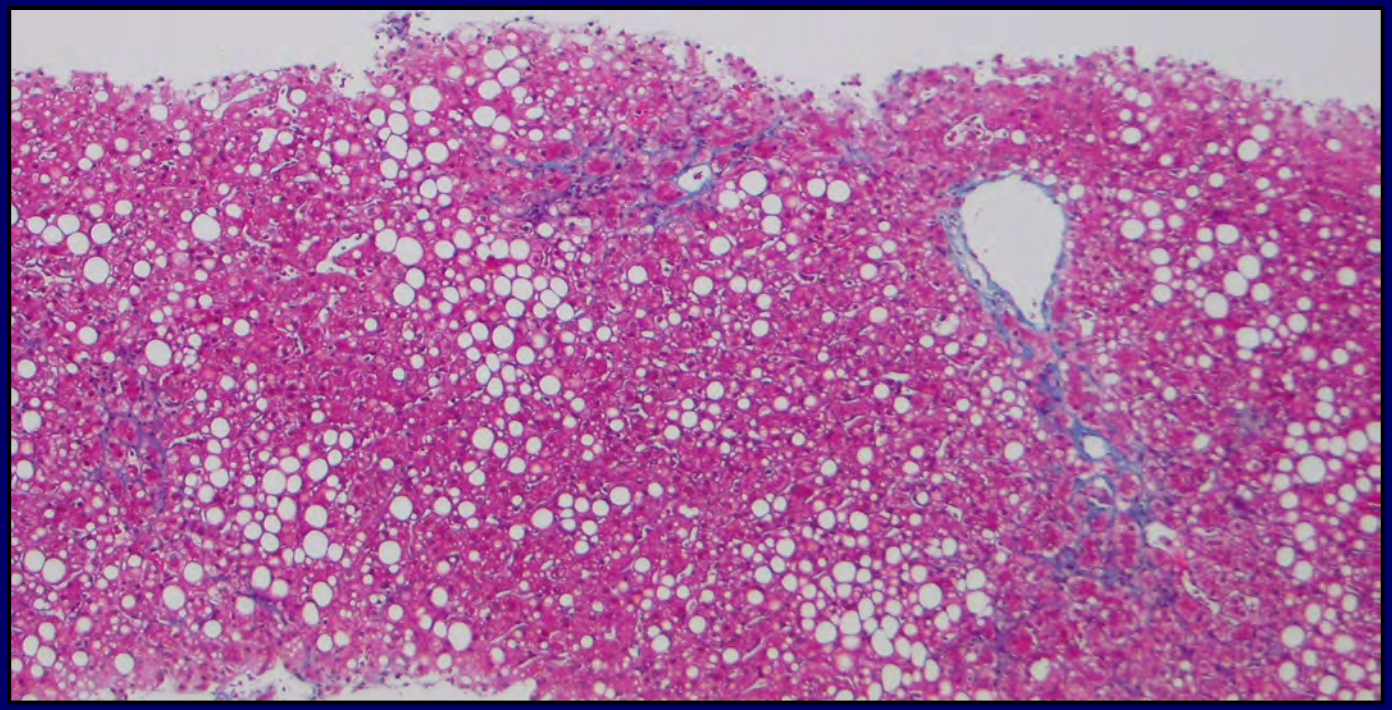
脂肪肝
(非アルコール性脂肪性肝炎：NASH)

- 診断
  - 肝超音波および肝生検

- 脂肪含量が10% 以上のとき、脂肪を検出するため、超音波診断を開始する
- 検出率は脂肪が増加するほど向上する
  - 10-20%の検出率は55%
  - 20-30%の検出率は75%
- 肝生検はNASH診断を確認するためのものである

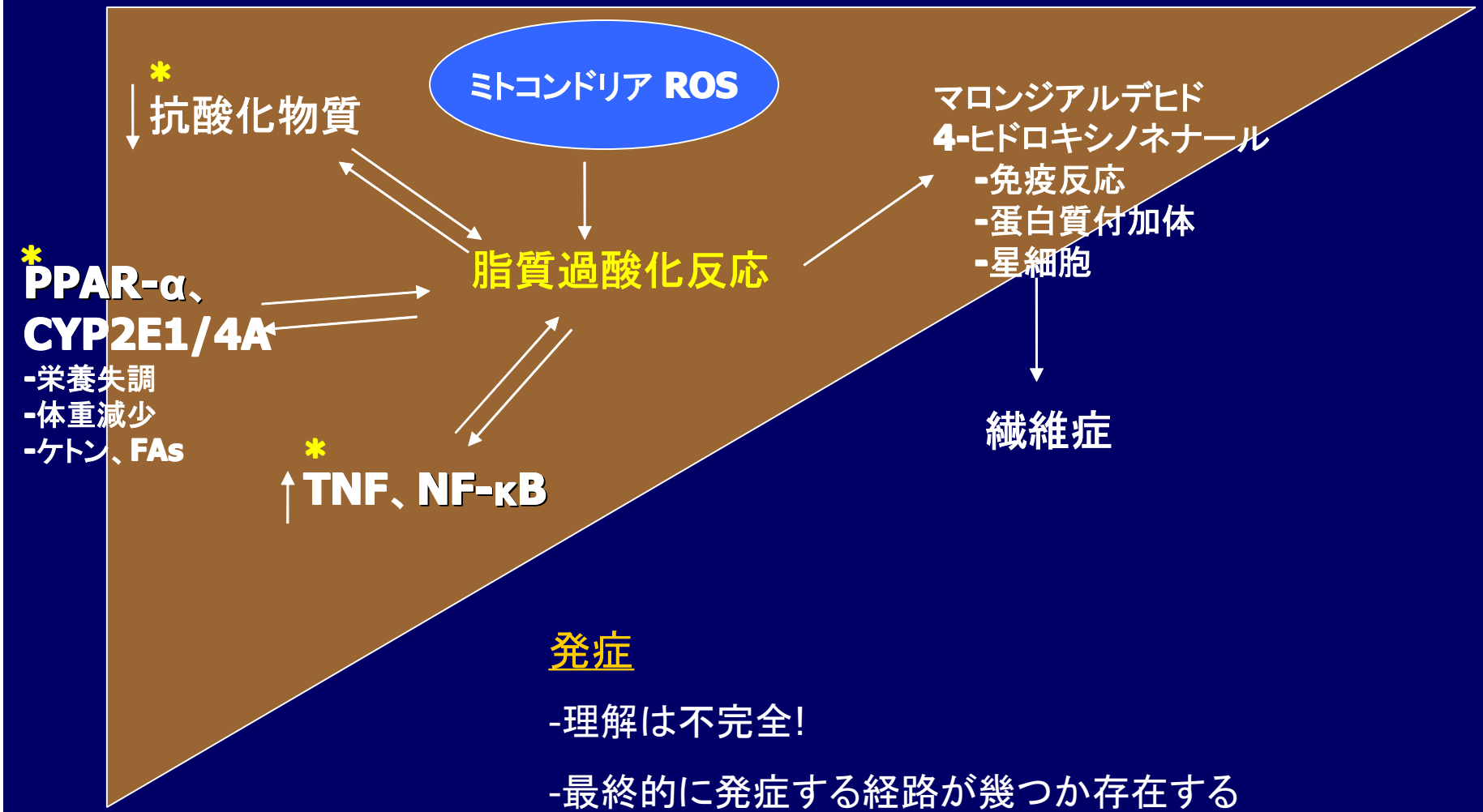
脂肪肝
(非アルコール性脂肪性肝炎：NASH)

- 肝生検
  - 脂肪（脂肪組織炎）、炎症、繊維症の特性発見



北西カナダ：ロンドンから2800km、人口は「非常に少ない」

発症



<u>発症</u>

-理解は不完全!

-最終的に発症する経路が幾つか存在する

-治療は候補経路に対して行われる

NASH：治療

- ライフスタイル / 従来の治療法
  - 減量
  - 糖尿病と脂質を管理する
- 薬物療法
  - 抗糖尿病薬 (メトフォルミン)
  - TNF抑制 (ペントキシフィリン)
  - 抗酸化物質 (ビタミンC、E)
  - インスリン感作物質
    - ピオグリタゾン、トログリアゾン、ロシグリタゾン

NASHの発症

- インスリン抵抗性
  - 高インスリン血症 ------- ベータ酸化を阻止し、CYP2E1を増加させる
- 酸化的ストレスの増大
  - TNF、NF-κB、cyp2E1、cyp4A、過酸化水素、UCP-2、ROS
  - PPAR-α (ペルオキシソーム増殖活性因子受容体)
    - ペルオキシソームとミクロソームの酸化経路を支配する
- TNF
  - 肥満状態において上昇
  - IRS-1（インスリン受容体基質-1）のセリン燐酸化を阻止
- 抗酸化物質の減少
  - グルタチオン枯渇

治療

トロント：中央カナダ、人口300万人

抗酸化物質

- N-アセチルシステイン (NAC)
  - グルタチオンに対するプロドラッグ
    - NASHの小規模研究でアミノトランスフェラーゼ(ALT)の改善が判明
- アルファ･トコフェロール – ビタミンE
    - アミノトランスフェラーゼ(ALT)の改善
    - 肝組織構造の改善または安定化

Gulbabar O、胃腸病学 2000年

Hasegawa T、Alimen Pharm and Therap 2001年

ウルソデオキシコール酸

- 抗アポトーシス剤と膜安定化物質
- 4つの非盲検パイロット調査がNASHでの使用を評価
- すべてでアミノトランスフェラーゼ(ALT) が改善した

インスリン抵抗性の治療

- インスリン感作物質 (トリグリタゾン)
  - NASH患者10名が3-6ヵ月投与を受けた
  - １０名中7名でALTが正常化した
  - 肝組織構造の改善は50%以上 だった

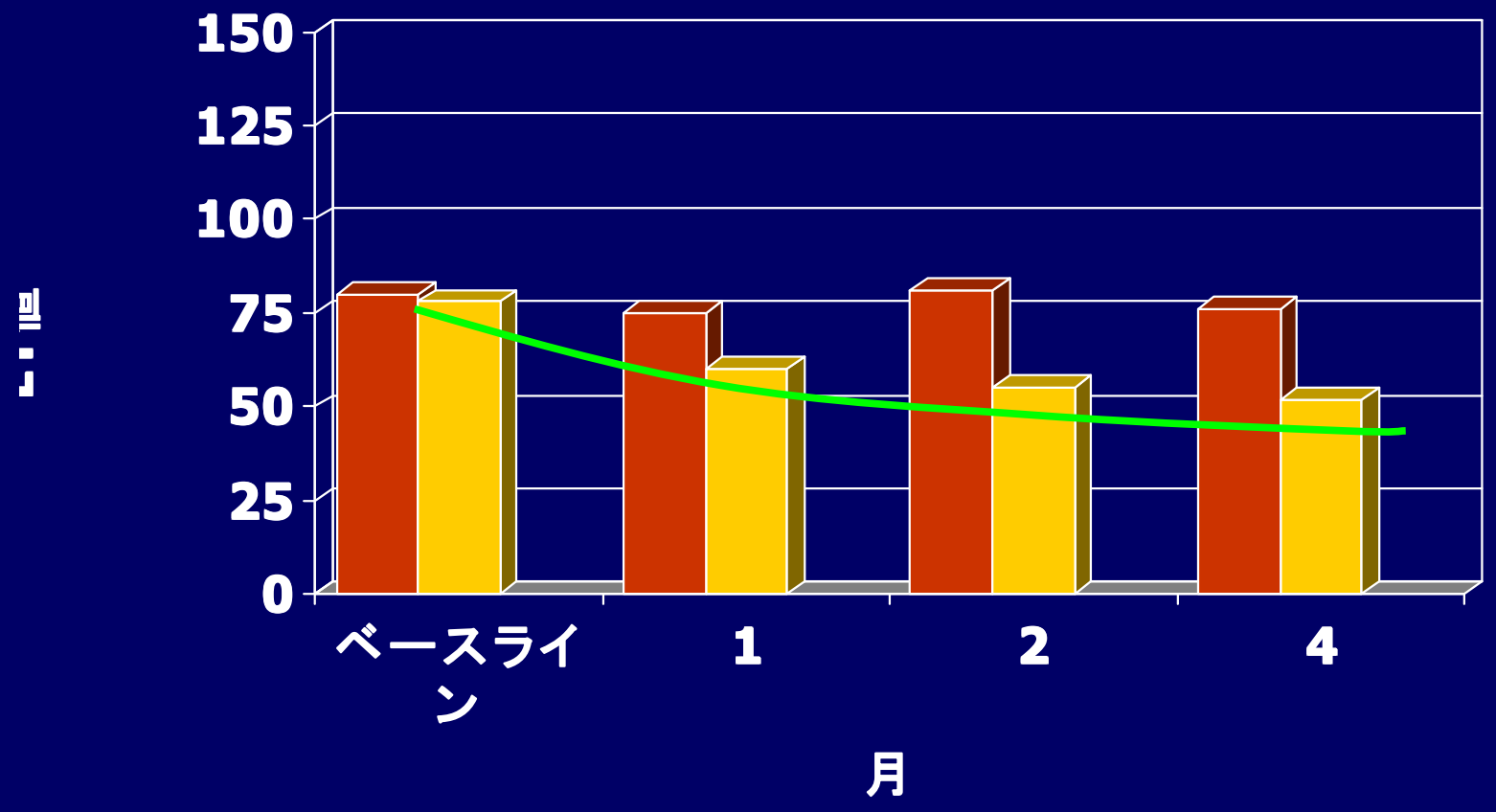
Caldwell S、Gastro 2001年

インスリン抵抗性の治療

- メトフォルミン
  - 肝TNFαと肝UCP2の阻害作用によって作動しているようだ
  - 肝生検なしの2件の人体調査
    - すべての患者で肝酵素 (ALT) が改善

Marchesini G, Lancet 2001年
Nair S, Gastro 2002年

メトフォルミン：NASHのALTを改善



Marchesiniほか、Lancet 2001年

NASH治療法臨床試験

・少数の研究、少数の患者

・結果指標では典型的にALTが減少しており、これは組織構造の改善と相関している

物質 (著者、年)	患者数	期間 (月)	ALTの改善	組織構造の改善
ウルソデオキシコール酸 (Laurin、1996年)	24	12	あり	あり
クロフィブレート (Laurin、1996年)	16	12	なし	なし
ウルソデオキシコール酸＋食事 (Ceriani、1998年)	31	6	あり	-
ゲンフィブロジル(Basaranoglu、1999年)	46	1	あり	-
ベタイン (Abdelmalek、2000年)	8	12	あり	あり
トログリタゾン (Caldwell、2001年)	10	3-6	あり	あり
ビタミン E (Hasegawa、2001年)	22	12	あり	あり
メトフォルミン (Marchesini, 2001)	14	4	あり	-
ロシグリタゾン (Neuschwander-Tetri、2002年)	30	3-12	あり	-

脂肪肝
(非アルコール性脂肪性肝炎)

- 治療
  - すべての調査は、好ましい結果指標として、アミノトランスフェラーゼ (ALT) の低下を観察する
  - ALTの低下は肝組織構造の改善と相関している
  - 一般的な調査はALTを3-12月追跡する
  - ALTの低下は通常当初の2～3ヶ月以内に起こり、調査期間中はそれが維持される

Neuschwander-Tetri et al. Hepatology, 2003:38(4)1008-17.

NASHは重大な肝疾患である

- NASHは米国やその他で増加中の疾患である：
  - 米国人口の25%はNASHにかかっているといえるだろう
  - NASHは肝酵素上昇の最も一般的な原因である
  - NASHは進行性の疾患で、罹患率と死亡率が高い自然歴がある
  - 肝移植の一般的な理由である
  - この疾患の負担は巨大になるだろう
    - 健康上の負担も財政的な負担も!!

NASHは重大な肝疾患である

- 多くの治療法がALTと肝組織構造の改善を示したが、まだ実験段階に過ぎない
  - これら薬剤の入手が限定的
  - 高価である
  - 副作用が多い
  - まだ臨床試験の段階
- 安全かつ効果的な治療法が緊急に求められている

養生片仔癀 (YHK)：
NASHの治療薬として

- なぜこの物質なのか?
- YHKの活性に関する現在の知識
- NASH患者における、YHKに関する我々の科学的研究の結果

西カナダ :ロンドンから3000km

栄養補助剤

- 伝統的な「医薬品」および多くの薬草が数千年もの間用いられてきた
- これらの薬剤は西洋の人々の間で大きな人気を博しつつある
- 様々なタイプの肝疾患を含む多くの疾患でこの治療法が活用されてきたという十分な科学的データが現存している

養生片仔癀 (YHK):
調査

- YHKは幾つかの動物実験で評価されてきた
  - 肝臓で抗繊維化効果があるという証拠がある
  - 実験的に誘発した肝臓障害に対して*肝臓を防護する*ことが証明されている

Marotta F、HaradaMほか、J Hepatol 2004年

Marotta F、Rouge Aほか、Biomed Res 2001年

養生片仔癀 (YHK): 調査

- YHKの人を対象とした調査が行われてきた
  - ウィルス性肝炎(C型肝炎)で、YHKがトランスアミナーゼ(ALT)レベルを下げることが証明されている
- YHKには*非常に高活性の*薬理学的特性があるといえる十分な証拠がある!

養生片仔癀 (YHK) とNASH

- NASH
  - 世界中で関心が高まっている
  - *抗酸化物質*、*抗繊維化物質*の役割およびインスリン抵抗性が確認されている
- YHKは幾つかの成分を含有している
  - *抗酸化*効果があることが知られている
  - これらの物質には*抗補体*効果があることが知られている
  - これらの物質には*抗繊維化*効果があることが分かっている
  - これらの物質は、糖尿病の動物モデルで肝臓のグルコース生産を減少させた

養生片仔癀 (YHK)は非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)で肝臓トランスアミナーゼを改善する:

無作為プラシボ対照比較試験

Paul J. Marotta博士
肝移植メディカル・ディレクター
複数臓器移植グループ、ウェスタン・オンタリオ大学
ロンドン健康科学センター、ロンドン、オンタリオ州、カナダ

VERITAS ET UTILITAS

Multi-Organ Transplant Program
LONDON, CANADA

目的：
養生片仔癀 (YHK) と NASH

- 生検で確認したNASH患者のトランスアミナーゼ（ALT）に対するYHKの効果を確証する
- NASH患者の*QOL*に対するYHKの効果を詳細に調べる
- この患者集団におけるYHKの安全性を評価する

Marotta PJ、Chande NJ、Dig Dis Sci 2006年(1月) 刊行予定

大学病院

ロンドン、オンタリオ州、カナダ

救急治療用ベッド500床、1982年以降毎年肝移植75件

調査プロトコル
養生片仔癀 (YHK) と NASH

- 無作為、二重盲検、プラセボ対照調査
- カナダ、ロンドンのウェスタン･オンタリオ大学研究倫理委員会より倫理承認を受ける
- 患者の選択:
  - 肝生検記録によりNASHを確認
  - 少なくとも3ヵ月間ALT / ASTの上昇がなければならない
  - 他の肝疾患なし
  - 1週当たり20 g以下のアルコール摂取

Marotta PJ、Chande NJ. Dig Dis Sci 2006年(1月) 刊行予定

調査プロトコル
養生片仔癀 (YHK) と NASH

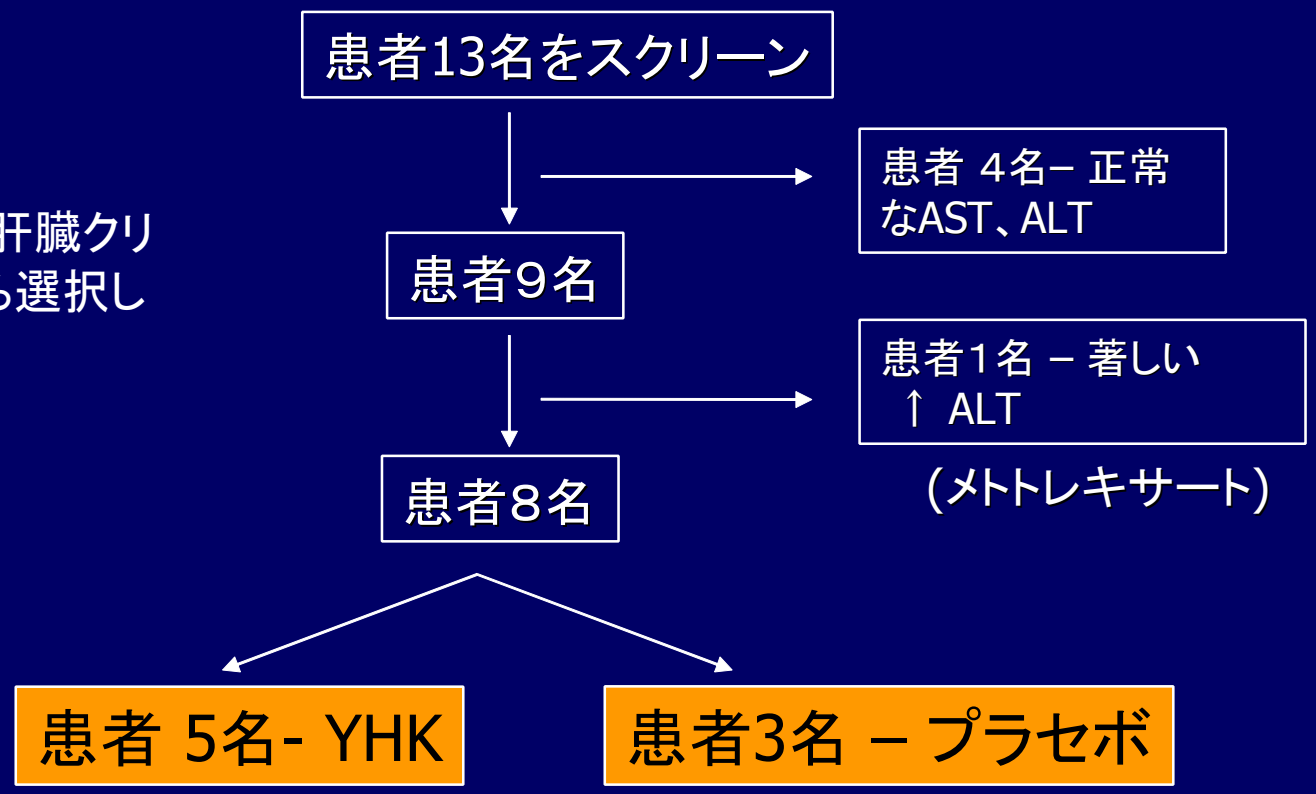
- 治療法の無作為化
  - 8週間にわたって1日1500mgYHK群 vs 同量のプラセボ群
- 医師も患者も調査物質にはブラインドとした
- 盲検コードは調査が終了した時点で始めて明らかにされた

Marotta PJ、Chande NJ. Dig Dis Sci 2006年(1月) 刊行予定

患者の登録

養生片仔癀 (YHK) と NASH

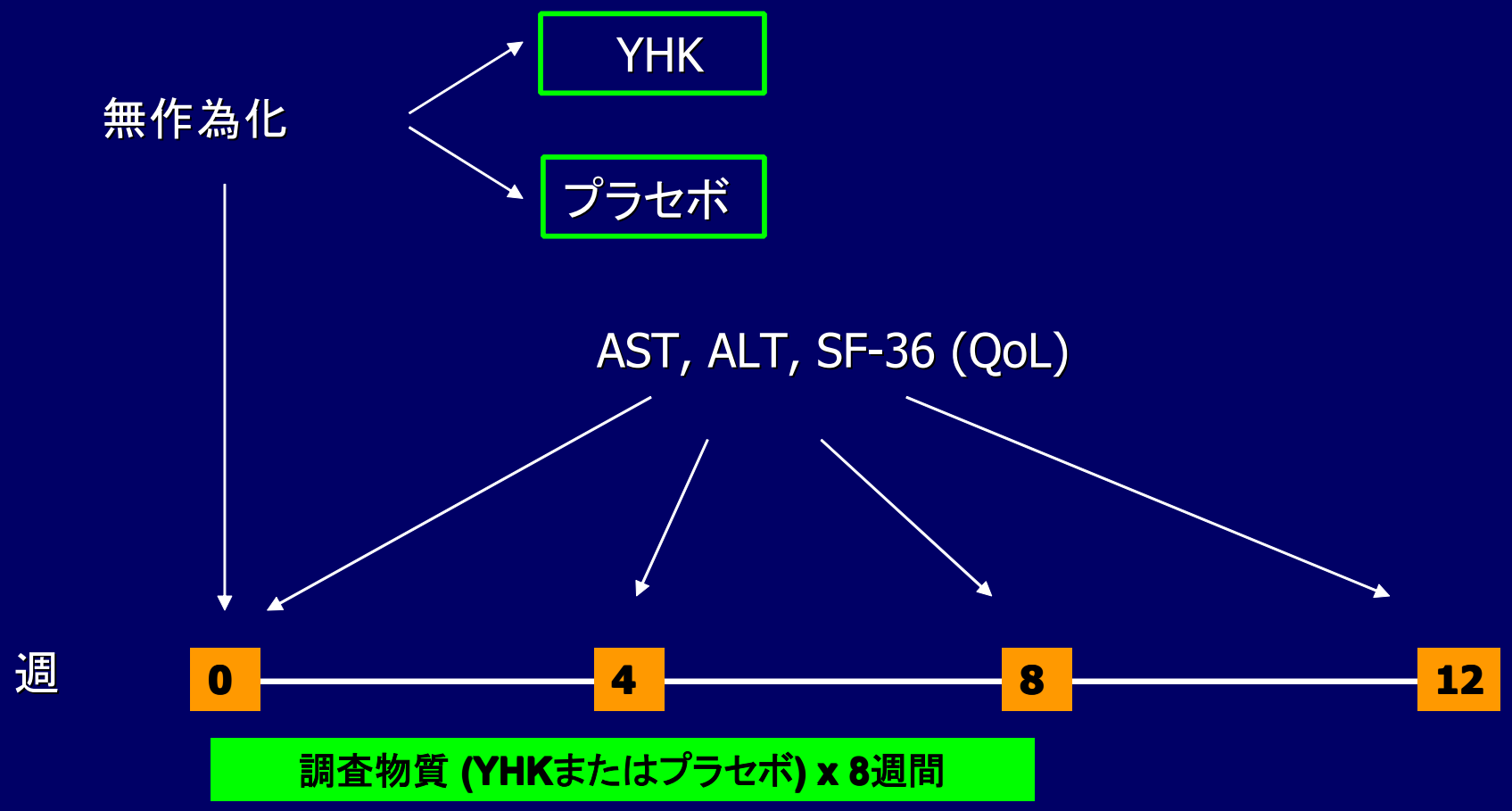
- 3ヵ月間以上にわたる肝臓クリニックへの紹介患者から選択した



Marotta PJ、Chande NJ. Dig Dis Sci 2006年(1月) 刊行予定

治療プランと評価

養生片仔癀 (YHK) と NASH



Marotta PJ、Chande NJ. Dig Dis Sci 2006年(1月) 刊行予定

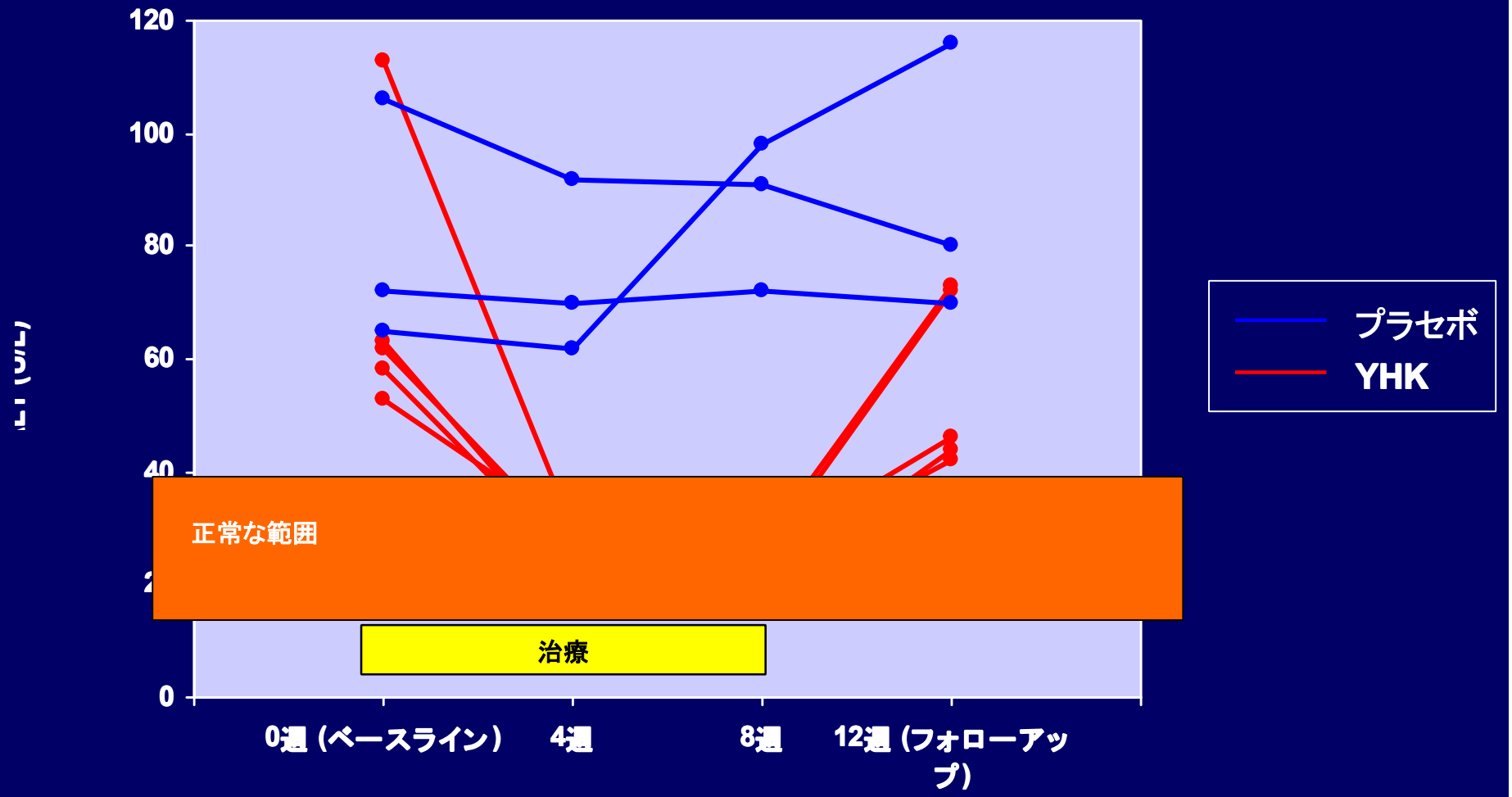
基準値の患者特性

	YHK	プラセボ
患者数 (N)	5	3
性別 (F/M)	4 / 1	1 / 2
年齢 (年) (平均 ± SD)	56 ± 7	47 ± 12
BMI (kg/m²) (平均 ± SD)	32.7 ± 2.0	34.0 ± 4.3
代謝異常 (n)		
タイプ 2 糖尿病	3	1
異常脂質血症*	2	0
基準臨床検査値 (平均 ± SD)		
ALT (U/L)	69.8 ± 24.5	81.0 ± 21.9
AST (U/L)	67.6 ± 48.1	53.0 ± 4.6
ALP (U/L)	78.4 ± 23.5	100.7 ± 62.7
ビリルビン (μmol/L)	15.3 ± 8.7	14.3 ± 7.7
アルブミン (g/L)	39.8 ± 4.8	40.7 ± 4.2
INR	1.04 ± 0.06	1.00 ± 0.10

*代謝異常患者2名はとも糖尿病であった

Marotta PJ、Chande NJ. Dig Dis Sci 2006年(1月) 刊行予定

無作為化YHK投与患者全員のALTの正常化



Marotta PJ、Chande NJ. Dig Dis Sci 2006年(1月) 刊行予定

基準値と比較した、YHK群とプラセボ群のALTの平均変動値

*対応のない2群についての両側t-検定

比較の期間	ALT (U/L)の平均変動値		YHK群 vs. プラセボ群におけるALTの差異 (95% 信頼範囲)	p-値*
	YHK	プラセボ		
4週 – 基準値	-42.8	-6.3	-36.5 (-71.7 to -1.9)	0.042
8週 – 基準値	-45.4	6.0	-51.4 (-93.9 to -8.9)	0.025
12週 – 基準値	-14.4	7.7	-22.1 (-70.3 to 26.2)	0.306

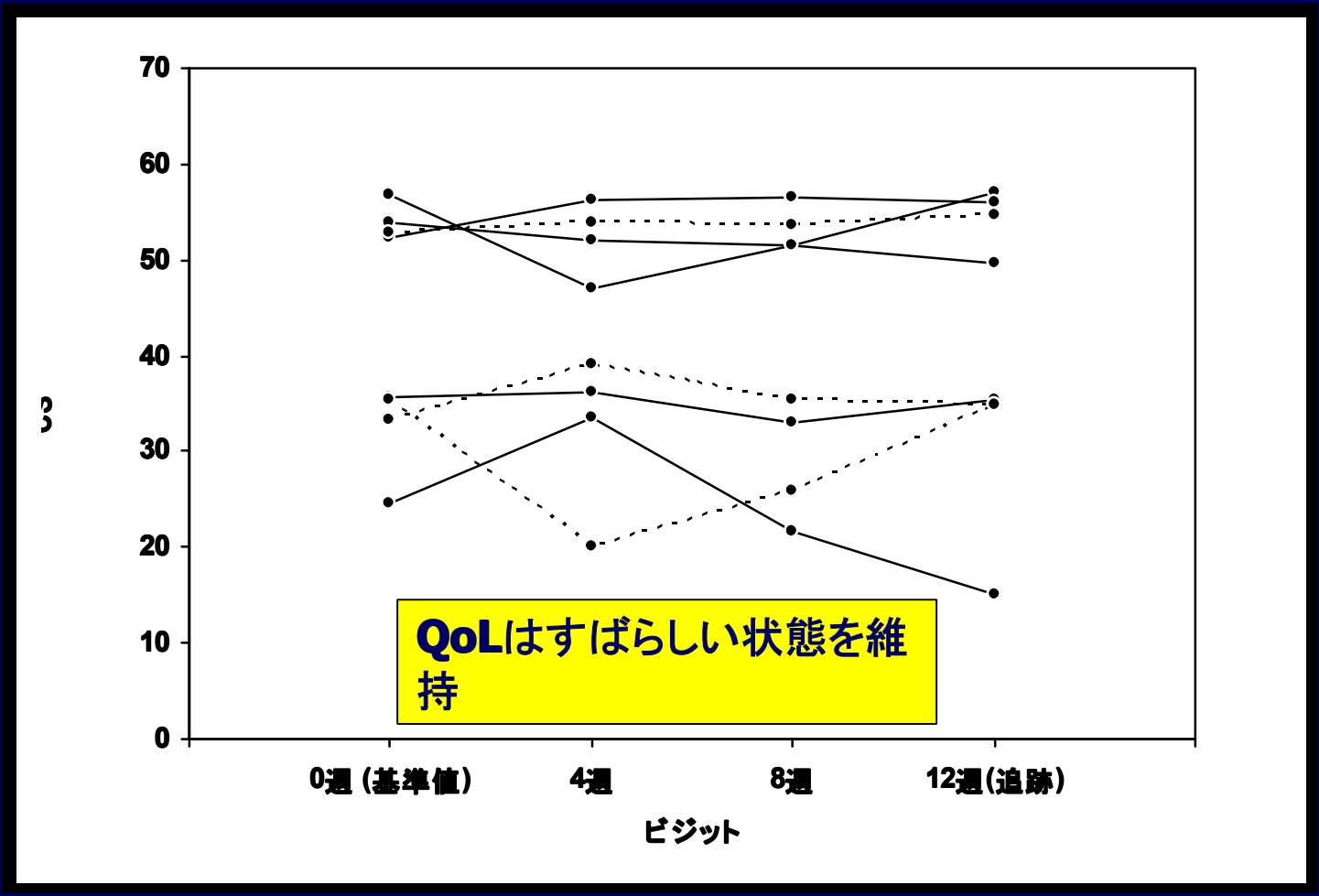
Marotta PJ、Chande NJ. Dig Dis Sci 2006年(1月) 刊行予定

QOLの指標

- SF-36調査から計算
  - 肉体的要素の合計スコア
  - 精神的要素の合計スコア
- 2群間に差異なし

Marotta PJ、Chande NJ. Dig Dis Sci 2006年(1月) 刊行予定

QOLの指標



SF-36による患者別の肉体的要素合計スコア：YHK群（実線）、プラセボ群（点線）

Marotta PJ、Chande NJ. Dig Dis Sci 2006年(1月) 刊行予定

YHK群とプラセボ群における有害事象

	YHK群 (n=5)	プラセボ群 (n=3)
腹痛	1	2
背痛	1	0
胸痛	2	0
下痢	1	0
倦怠感	1	0
放屁	1	0
頭痛	2	1
胸やけ	0	1
吐き気	1	0
上気道感染	1	1

Marotta PJ、Chande NJ. Dig Dis Sci 2006年(1月) 刊行予定

結論

- 確認済みNASH患者では、YHK群はプラセボ群よりも統計的に有意なALT値の低下をもたらす
- 事実、YHK投与患者の*100%*がALTの*正常*値を達成した
- YHKを服用した患者の*QOL*指標はすばらしい状態を維持している
- YHKの耐容性は良好で、安全かつきわめて効果的である

***Marotta PJ、Chande NJ. Dig Dis Sci 2006年(1月)** 刊行予定*

北カナダ：ロンドンから2000km

養生片仔癀 (YHK)

- YHKは数種の成分からなっている:
  1) 田七人参
  2) 杜仲
  3) 黄精
  4) 甘草

Marotta PJ、Chande NJ. Dig Dis Sci 2006年(1月) 刊行予定

養生片仔癀 (YHK)

- YHKは以下から成り立っている:
  - *1) 田七人参*
    - トリリノレイン：抗酸化効果[3]
  - *2) 杜仲*
    - 次の物質を含む: 抗酸化物質、抗補体物質および免疫修飾特性（T-リンパ球とNK細胞の増加）[1]
  - *3) 黄精*
    - 動物実験で耐糖能の改善が証明されている[2]

1) Deyamaほか、2001年、2) Chenほか、2001年、3) Chanほか、2000年

養生片仔癀(YHK)

- YHKは以下から成り立っている:

  4) 甘草

  - 数多くの肝臓効果
  - IL-10を減らし、抗炎症性サイトカインを上方調節する
  - ウィルス性肝炎でALTの減少[4]
  - 肝硬変進行の減速[5]
  - 肝細胞癌リスクの低下[6]

4) Van Rossumほか、2001年。5) Miyakeほか、2002年。6) Kumadaほか、2002年

要約

- NASHは主要な肝疾患である
- NASHの薬物療法は期待はずれである
- 養生片仔癀(YHK)
  - NASH患者のALTを正常に戻す
  - ALTの改善は肝組織構造の改善と相関しており[1] 、肝硬変、肝不全、肝癌および死亡のリスクを低減する可能性がある
- YHKは安全で効果的である

1) Neuschwander-Tetriほか、2003年

結論

- 養生片仔癀(YHK) は、肝臓を保護することが証明されている多くの成分で構成されている
  - 抗炎症活性
  - 抗繊維化活性
  - 抗ウィルス活性
  - 免疫媒介保護

結論

- YHKには肝臓に対する活性が数多くあるので、YHKは他の多くの肝疾患に顕著なメリットがある可能性がある。例えば;
  - B型肝炎、C型肝炎、アルコール関連肝疾患
  - 肝移植後の活用
- YHKの広範囲な活性は印象的であり、多くの肝疾患での活用を正当化している
  - 肝細胞癌リスクの低減は実にエキサイティングであり、大きな可能性がある!

中西カナダ：ロンドンから1500km

西カナダ：ロンドンから3000km

謝辞

- 私の研究スタッフに特別の謝意を表する:
  - Nilesh Chande, MD FRCPC
  - Maggie Laidlaw, MSc
  - Paul Adams, MD FRCPC
  - ウェスタン･オンタリオ大学
    - ロンドン健康科学センター

謝辞

- 下記からの支援に感謝する:
  - 漢方養生研究所
  - 株式会社協通事業
- 謝　心範氏の科学に対する信頼と誠意に、深甚なる謝意を表する

西カナダ

肝疾患と養生片仔癀 (YHK)の役割

Paul J. Marotta博士

医学部准教授、

肝移植メディカル･ディレクター

複数臓器移植グループ、ウェスタン･オンタリオ大学

ロンドン健康科学センター、ロンドン、オンタリオ州

カナダ