

# 薬剤性肝障害に シベレスタットが効く

和歌山県立医科大学 医学部 法医学講座

石田裕子, 近藤稔和

# 肝臓とは

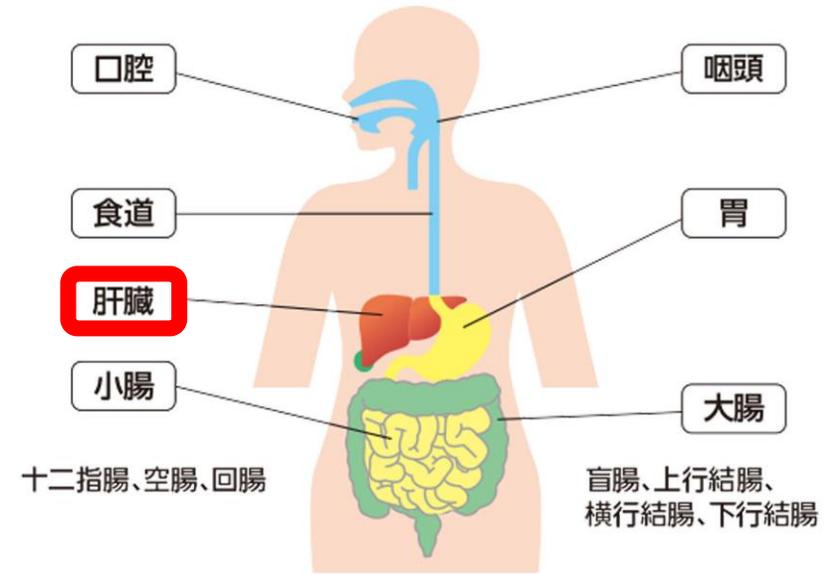
肝臓は、人体の右上腹部に、肋骨（ろっこつ）に守られるようにして存在するヒトの体で最も大きい臓器で、体重の約50分の1（成人男子では約1.0kg～1.5kg程の重さ）を占めています。

肝臓の主な働きは3つあります。

- ①代謝（私たちの体に必要な蛋白の合成・栄養の貯蔵）
- ②解毒作用（有害物質の解毒・分解）
- ③胆汁の生成・分泌（食べ物の消化に必要な胆汁の合成・分泌）

肝臓は「沈黙の臓器」といわれています。

沈黙の臓器と呼ばれているだけに定期的な健康診断などで自分の肝臓が正常に機能しているかどうかを確認することはとても重要なことです。



# 急性肝炎

## 急性肝炎

6ヶ月以上  
持続

急激な  
症状の悪化

慢性肝炎

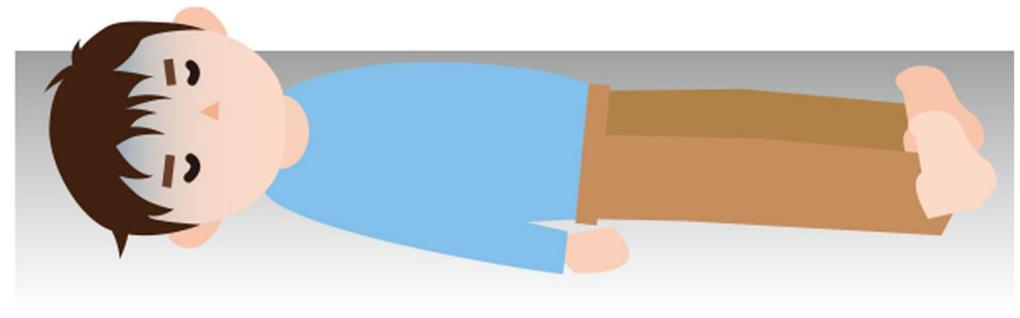
劇症肝炎

急性肝炎とは、短期的に肝臓に炎症が起こる疾患です。原因には、ウイルス性、自己免疫性、薬物性など様々なものがありますが、基本的には自然治癒します。しかし、一部の方は（1～2%）は重症化し、劇症肝炎（急性肝不全）と呼ばれる重篤な病態に移行します。

## 劇症肝炎（急性肝不全）

劇症肝炎（急性肝不全）とは、肝臓の機能が急激に低下し、意識障害などの重篤な症状が現れる疾患です。

この意識障害は「肝性脳症」と呼ばれ、ひどい場合は昏睡状態に陥ります。



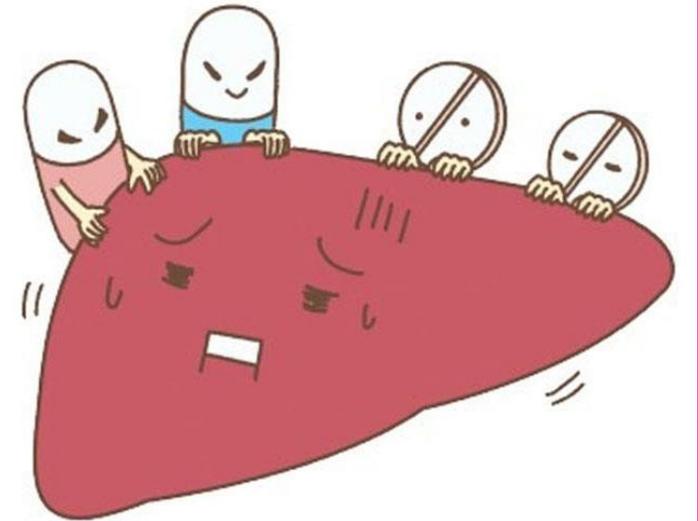
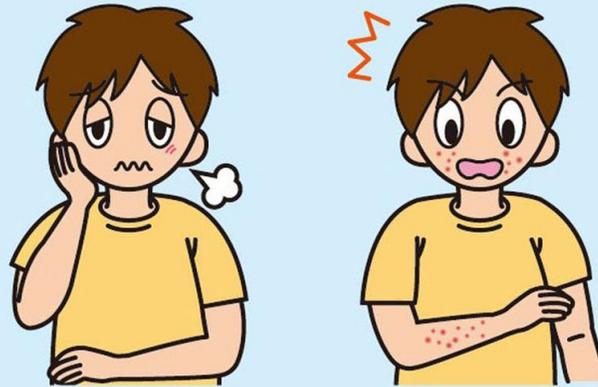
# 薬物性肝障害

薬物の服用に伴い、肝臓の機能が障害されること。薬物というのは、いわゆる病院で処方される薬物のみならず、一般市販薬、漢方薬、健康食品、サプリメントも含まれる。



## 薬物性肝障害の主な症状

- 全身症状：倦怠感、発熱、黄疸など
  - 消化器症状：食欲不振など
  - 皮膚症状：発疹、かゆみなど
- \*症状として表れず、血液検査で発見される場合もある



# アセトアミノフェン

アセトアミノフェンは多くの市販解熱鎮痛薬の主成分であり、急性薬物中毒の原因薬剤としても知られています。アセトアミノフェンは軽度の鎮痛薬および解熱薬であり、治療用量で使用する場合は安全です。処方薬以外でも、市販の解熱鎮痛薬、総合感冒薬の70%以上に主成分として含有されており、容易に手に入れることができます。自殺目的の大量服薬のほかに、小児の誤食事故が多く、急性薬物中毒の原因物質として最も頻度の高い薬物の1つです。

# 炎症の基本

## 炎症は諸刃の剣

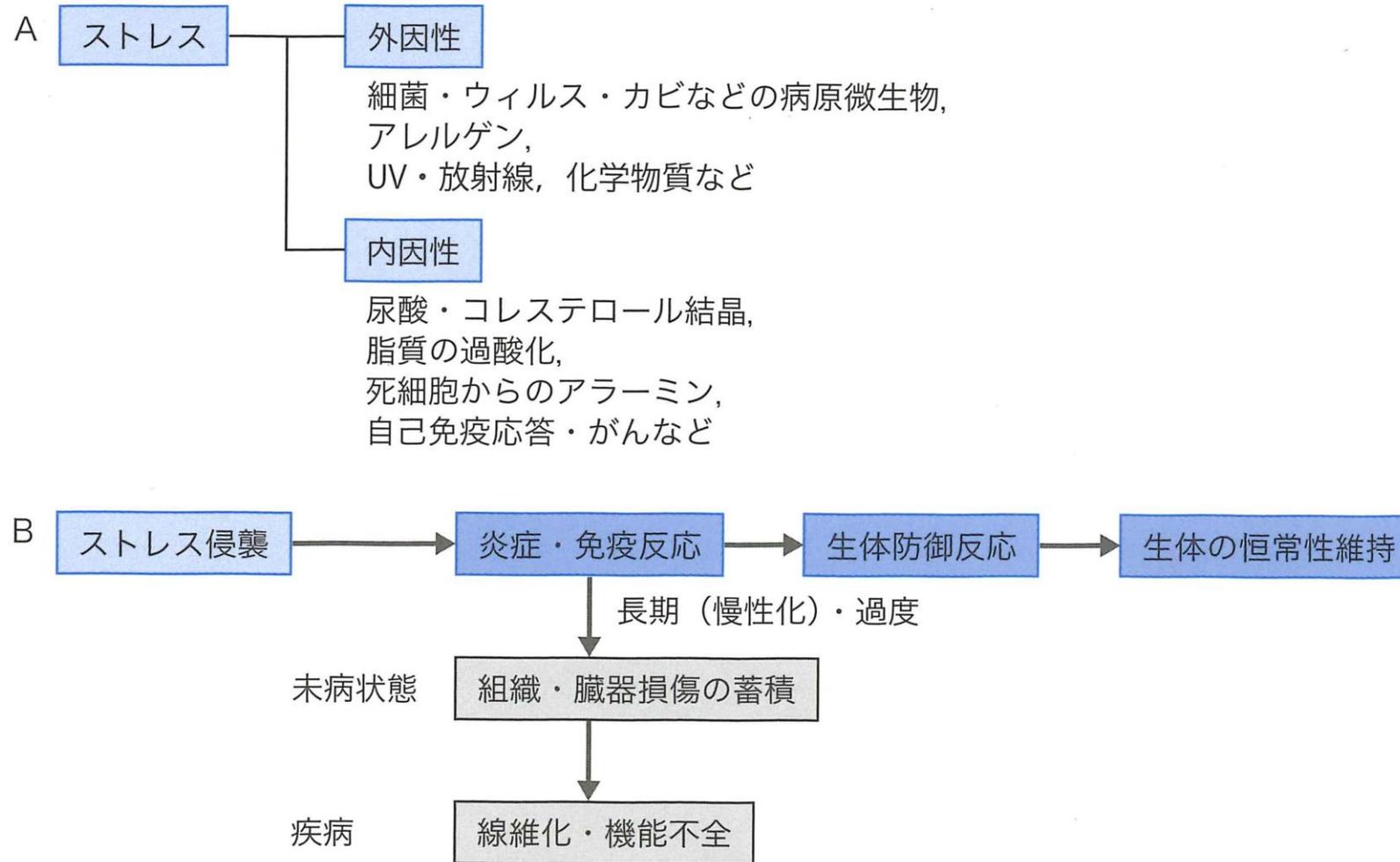
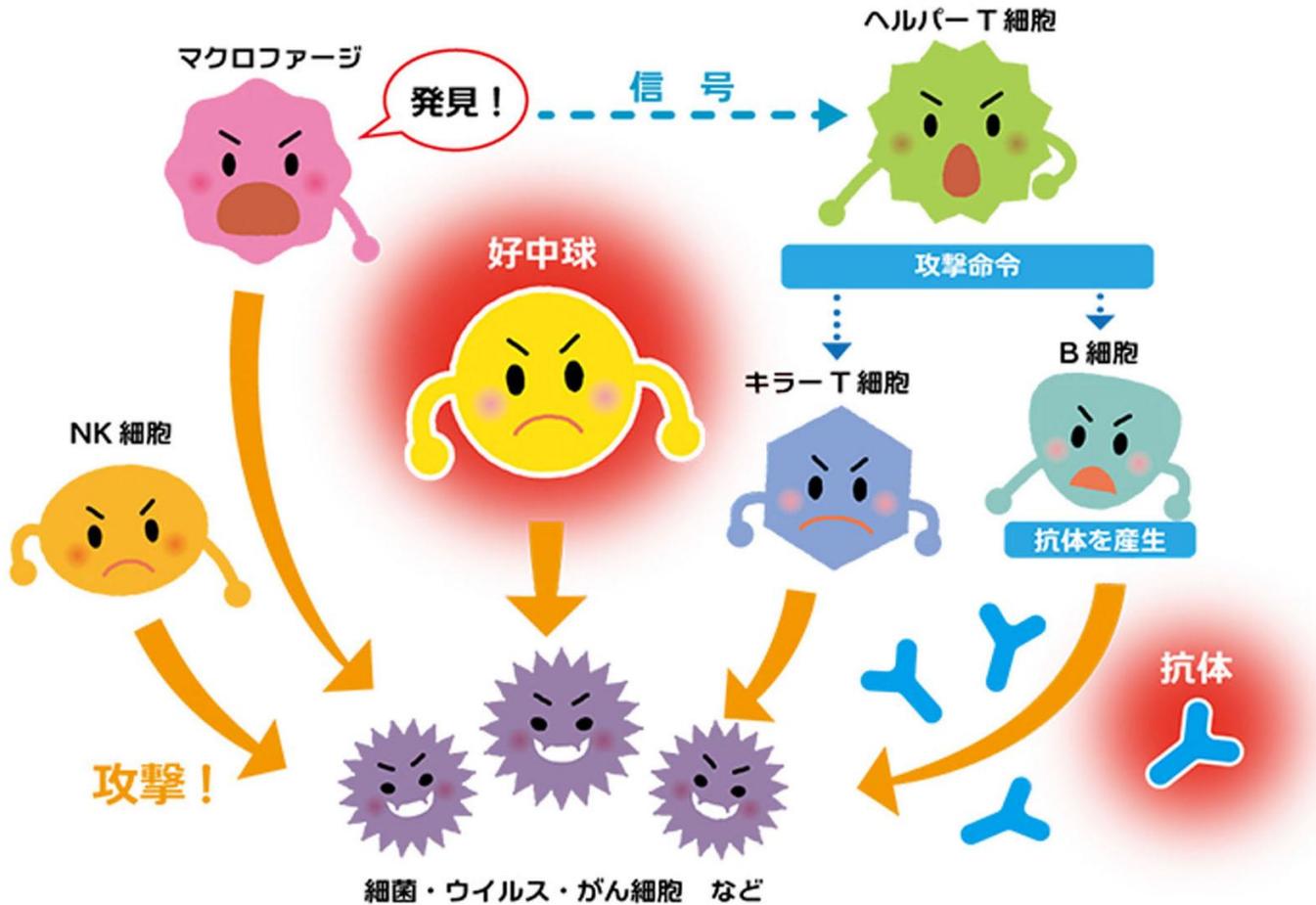


図1 体の内外からのストレス侵襲による疾病発症の過程

# 好中球と好中球エラスターゼ

## 免疫のしくみ

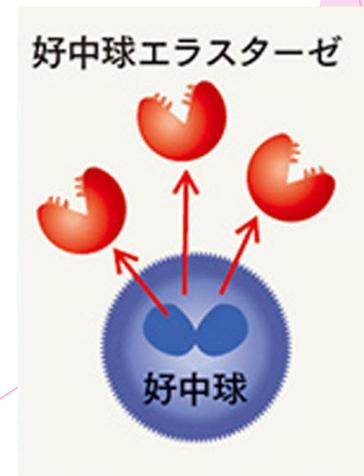


## 好中球, Neutrophil

免疫を担う白血球の一種で、血液中に存在し、侵入してきたウィルスや傷などダメージを受けた部分に集まる。

## 好中球エラスターゼ, Neutrophil Elastase, NE

炎症の際に好中球から放出される酵素で、微生物、異物を分解し、生体を防御する。しかし、好中球エラスターゼは自己の組織を障害する恐れもある。



# シベレスタット（商品名エラスポール）

シベレスタットの効能は？

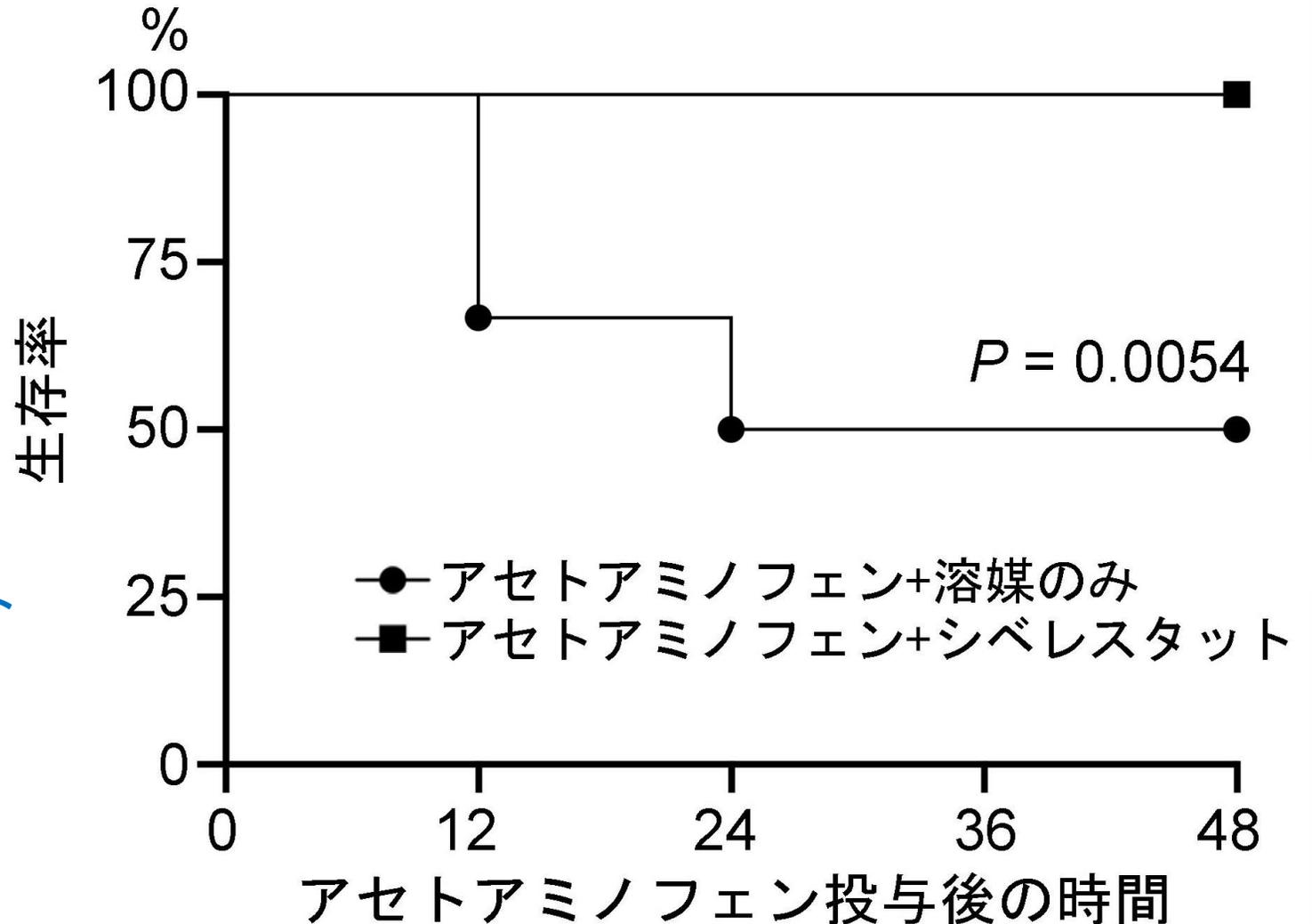
シベレスタットナトリウム水和物は、全身性炎症反応症候群に伴う急性肺障害の改善に用いるが、この疾患における重要な障害因子として注目されているのがタンパク分解酵素の一つである好中球エラスターゼであり、シベレスタットナトリウム水和物はこの酵素を選択的に阻害する。



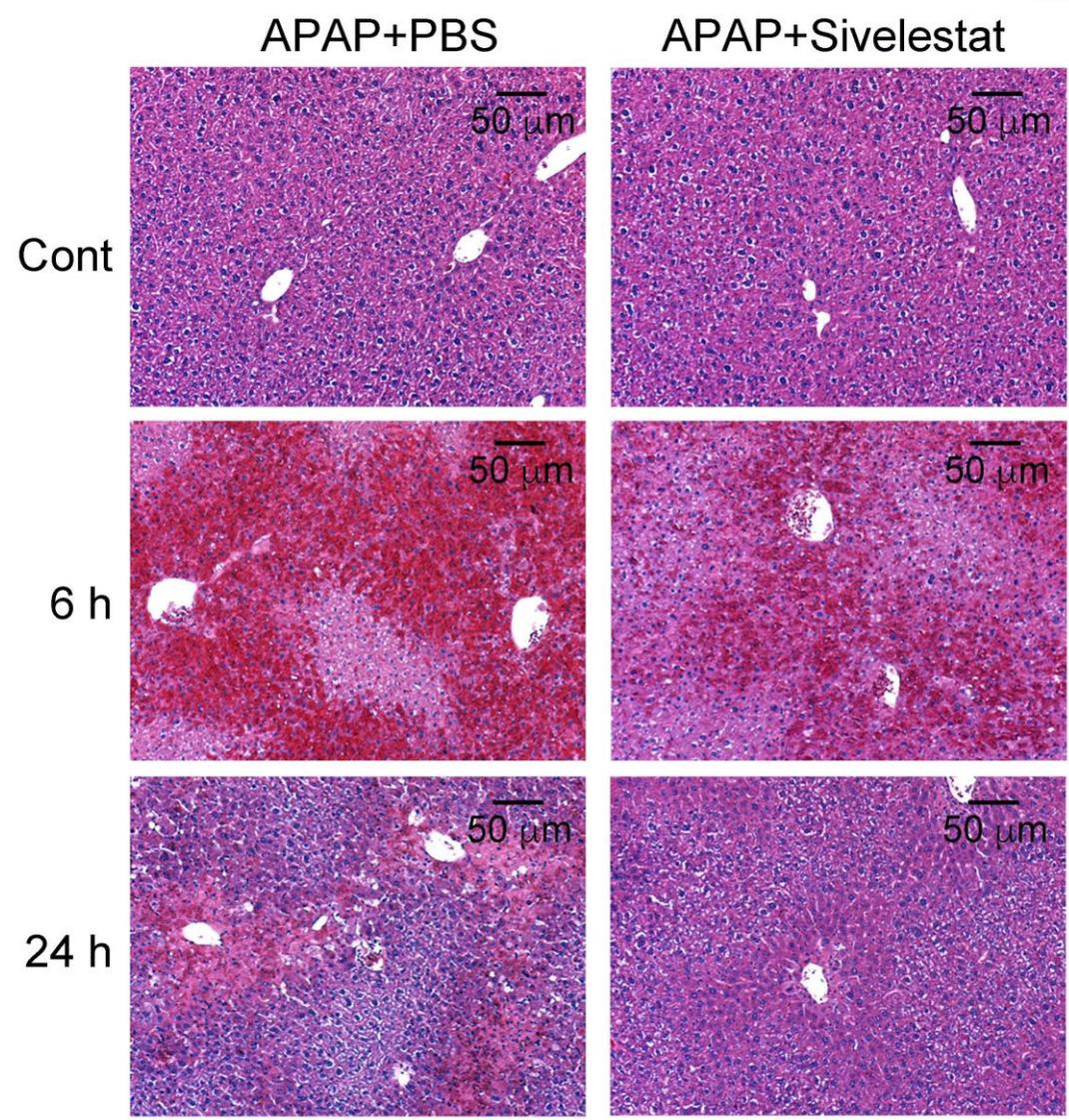
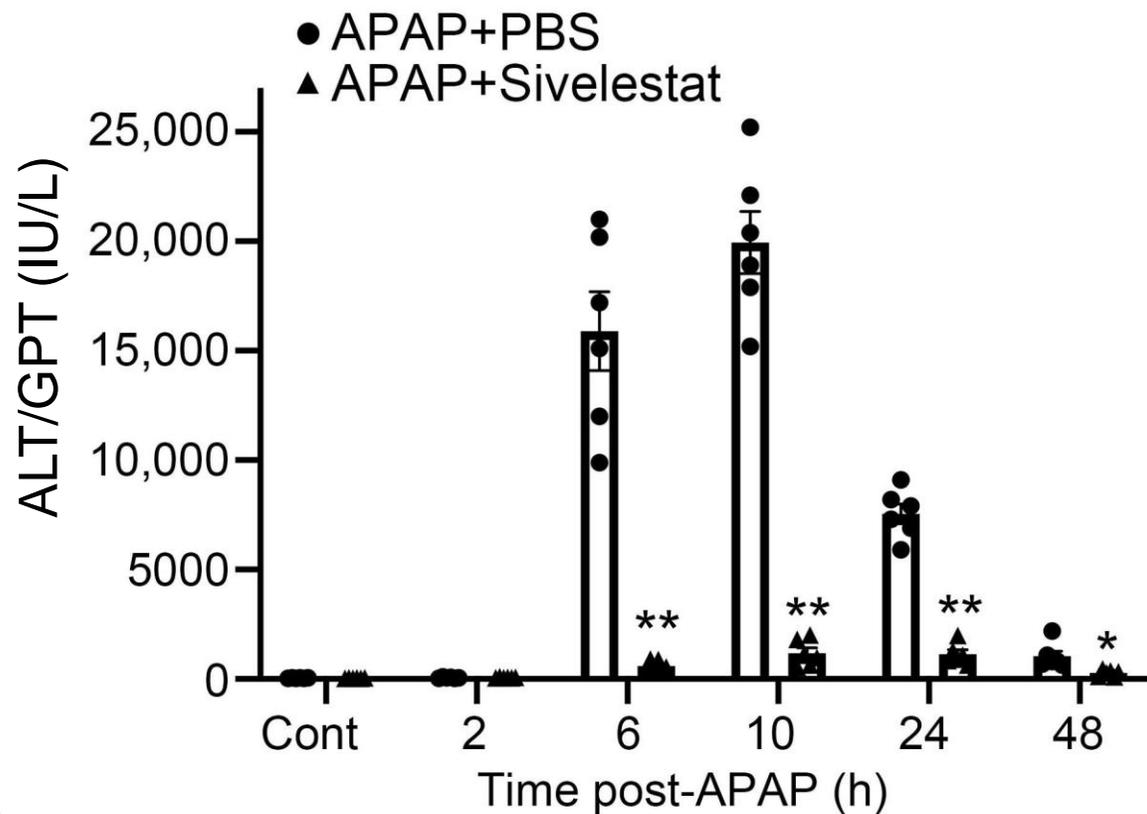
# シベレスタット投与により、 マウスアセトアミノフェン肝障害モデルの生存率が上昇した



30分後



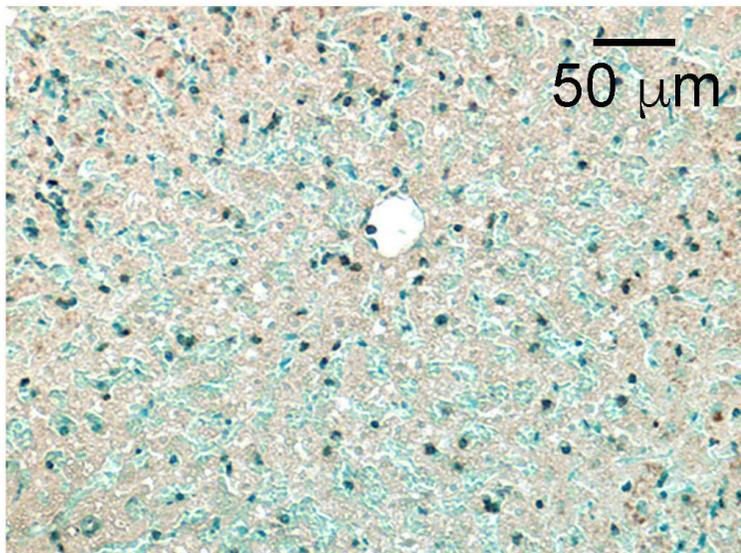
# シベレスタット投与により、アセトアミノフェン肝障害が軽減した



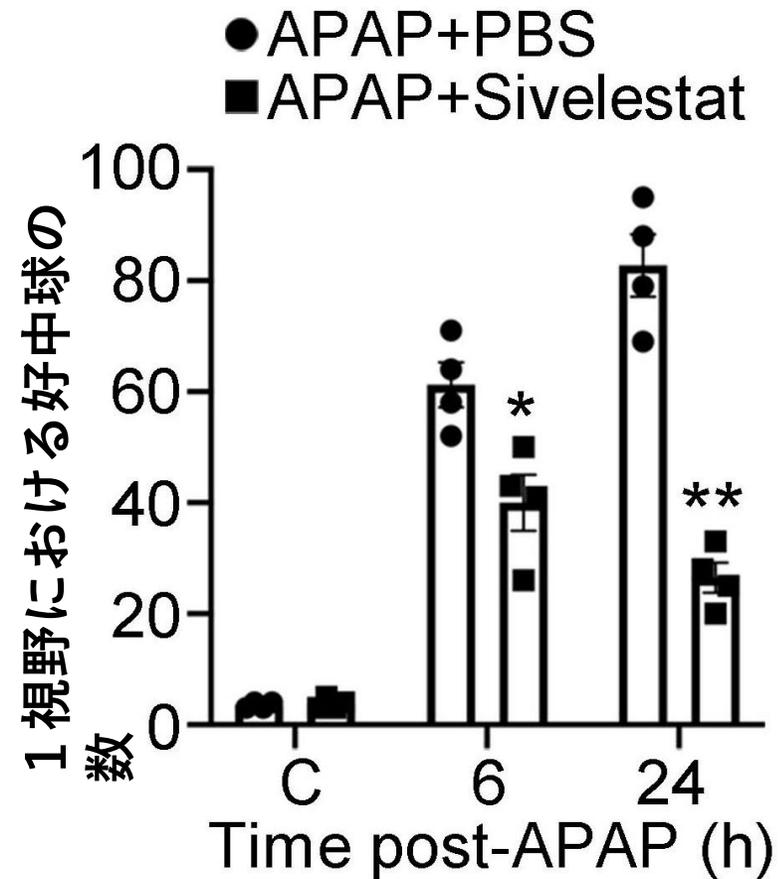
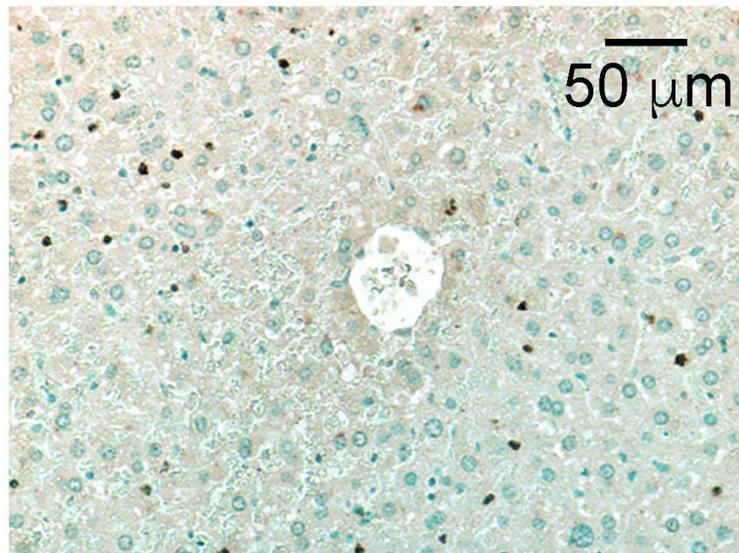
# シベレスタット投与により、 肝臓への好中球浸潤が減少した

24 h post-APAP

APAP+PBS

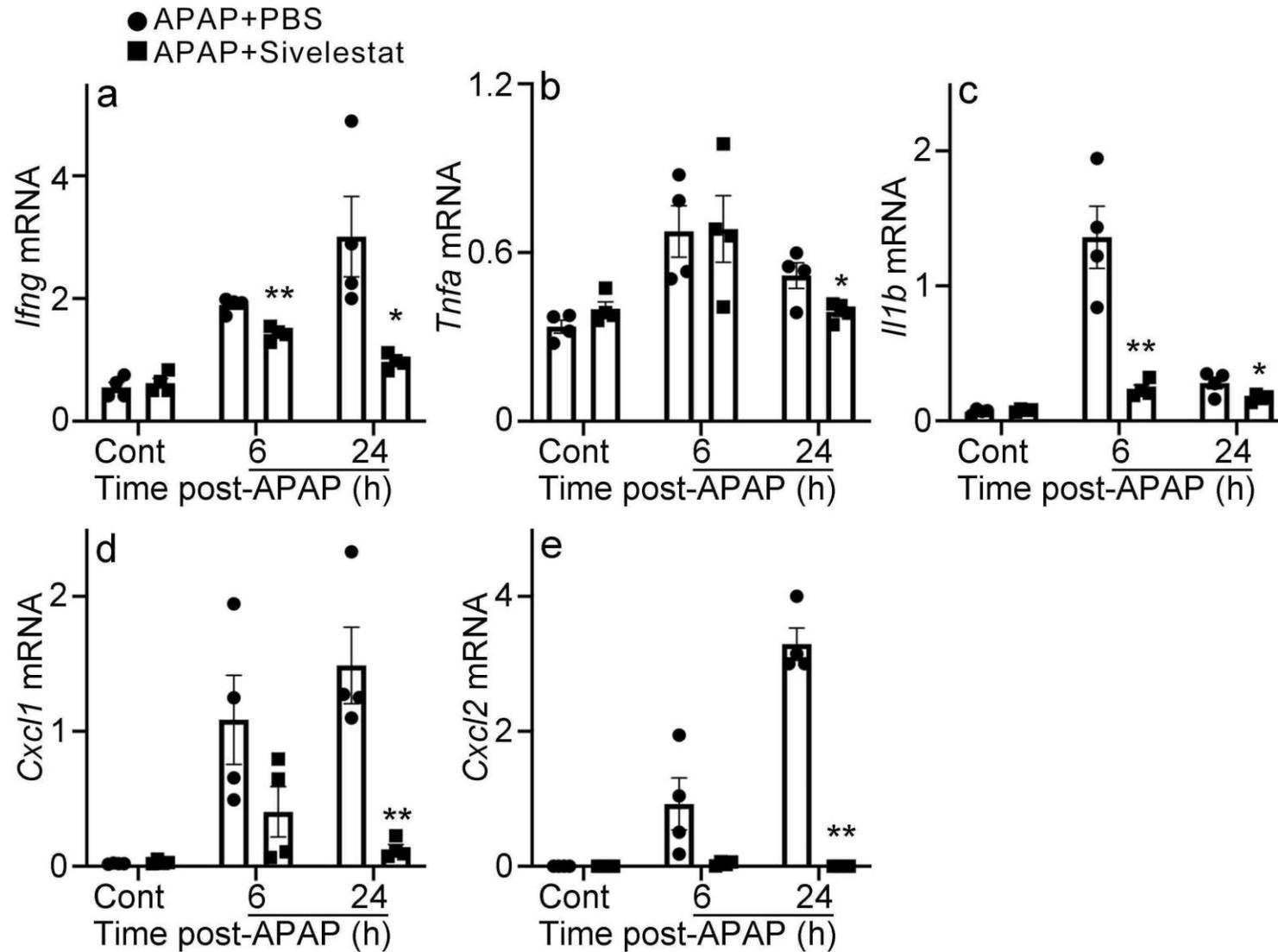


APAP+Sivelestat



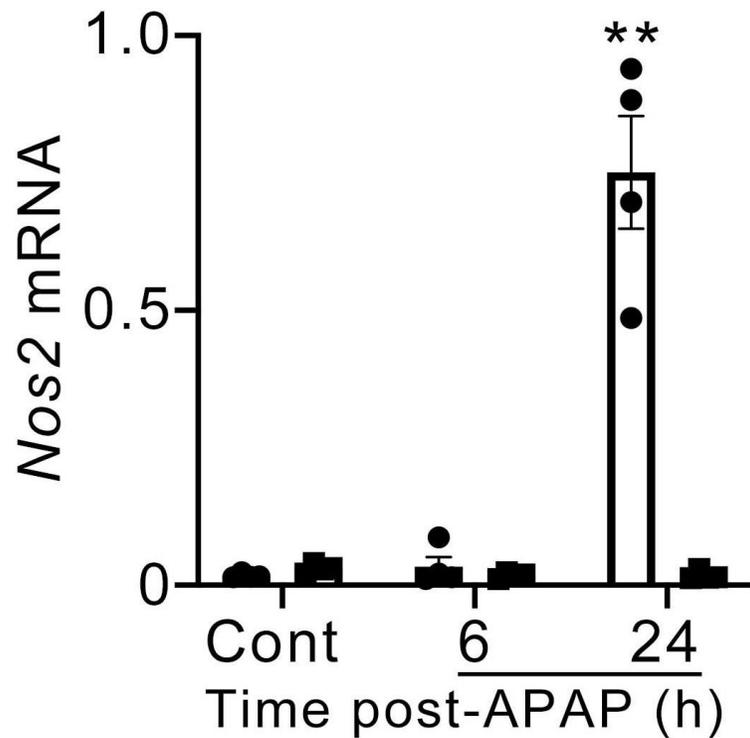
好中球

# シベレスタット投与により、 肝臓における炎症性サイトカイン・ケモカインの発現が減弱した



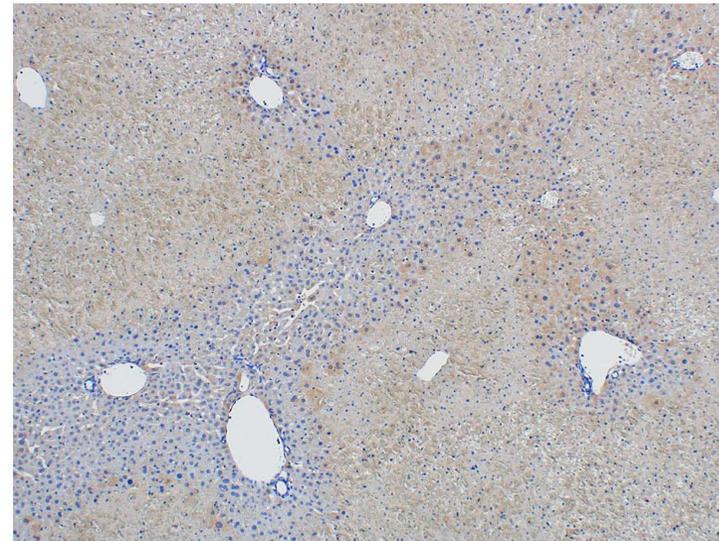
# シベレスタット投与により、 肝障害の増悪因子である一酸化窒素の産生が減少した

- APAP+PBS
- APAP+Sivelestat

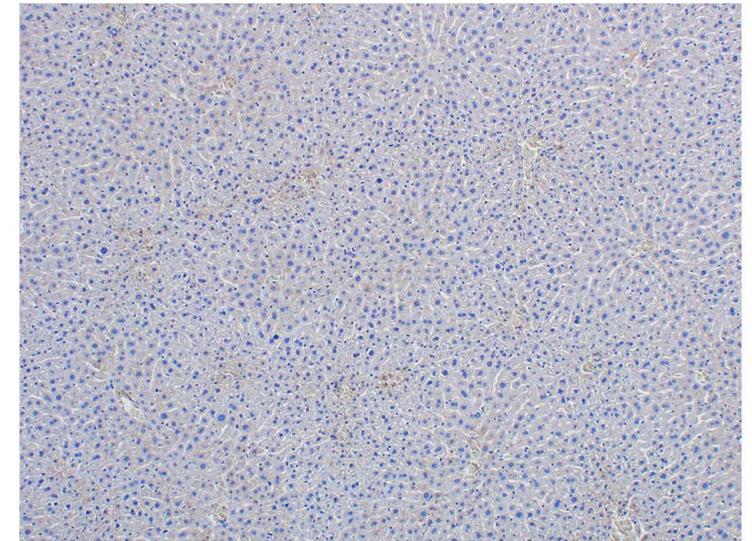


## 一酸化窒素産生のマーカー

アセトアミノフェン+溶媒のみ



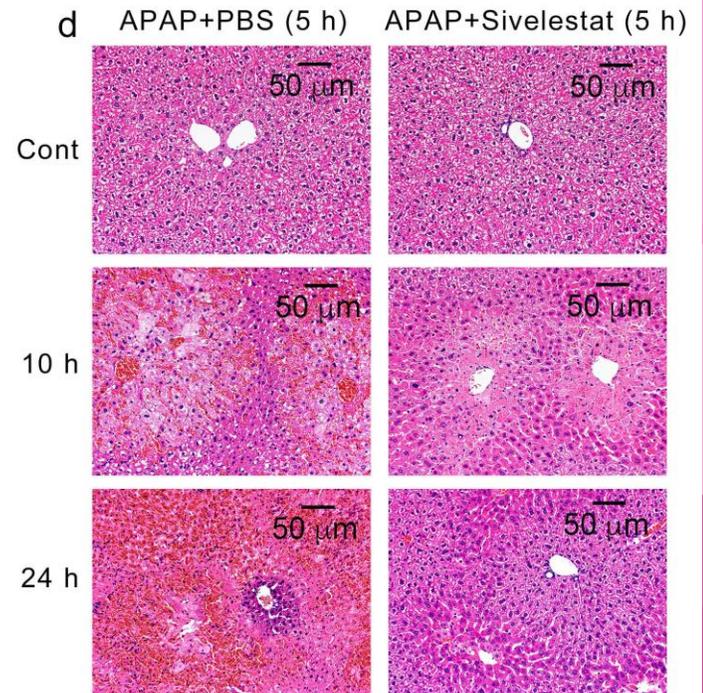
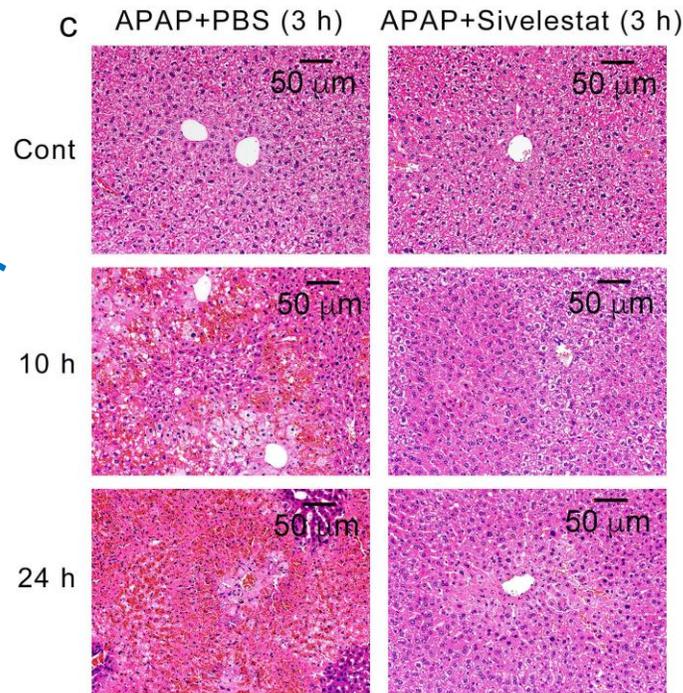
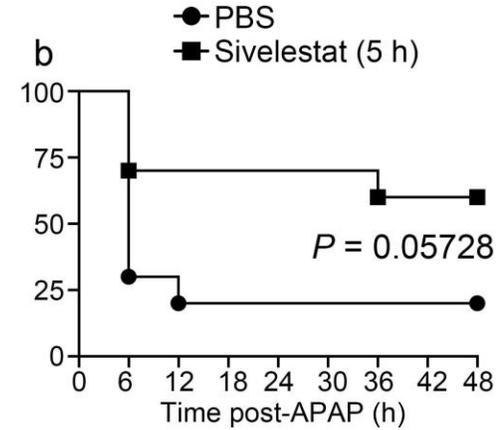
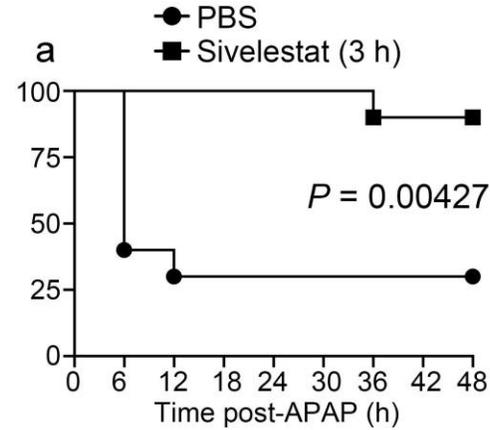
アセトアミノフェン+シベレスタット



# シベレスタットの治療的投与により、アセトアミノフェン肝障害が軽減した



30分後 ↓ 3時間もしくは  
は5時間後



# 今後の展開

## 炎症性疾患

「炎症」は、物理的刺激（火傷や凍傷など）、や化学的な刺激（化学薬品接触など）や、ウイルスなどの微生物の感染に対して起こす生体の防御反応の一つであり、炎症によっておこる病気のことです。

未だ治療法の確立していない線維化疾患や自己免疫疾患，アレルギー，動脈硬化症，アルツハイマー病などの炎症，免疫難病のみならず，ヒトの疾患，死因の大半は炎症性疾患です。

炎症反応は病気の発症，病態，症状，予後を大きく左右します。  
その機序を理解し，制御法を確立することは病理学，臨床医学のみならず予防医学においても最も基本的で重要なことです。

今回の研究で，シベレスタットが過剰な炎症反応を抑制し，アセトアミノフェン肝障害に対して治療効果をもつことが判明しました。したがって，種々の炎症性疾患の病態形成における好中球エラスターゼの役割が今後の研究により明らかになれば，好中球エラスターゼの阻害剤であるシベレスタットの治療的および予防的臨床応用が大いに期待されます。



Article

## Essential Involvement of Neutrophil Elastase in Acute Acetaminophen Hepatotoxicity Using BALB/c Mice

Yuko Ishida \*, Siying Zhang, Yumi Kuninaka, Akiko Ishigami, Mizuho Nosaka, Isui Harie, Akihiko Kimura, Naofumi Mukaida and Toshikazu Kondo \* 

Department of Forensic Medicine, Wakayama Medical University, Wakayama 641-0012, Japan

\* Correspondence: iyuko@wakayama-med.ac.jp (Y.I.); kondot@wakayama-med.ac.jp (T.K.)

**Abstract:** Intense neutrophil infiltration into the liver is a characteristic of acetaminophen-induced acute liver injury. Neutrophil elastase is released by neutrophils during inflammation. To elucidate the involvement of neutrophil elastase in acetaminophen-induced liver injury, we investigated the efficacy of a potent and specific neutrophil elastase inhibitor, sivelestat, in mice with acetaminophen-induced acute liver injury. Intraperitoneal administration of 750 mg/kg of acetaminophen caused severe liver damage, such as elevated serum transaminase levels, centrilobular hepatic necrosis, and neutrophil infiltration, with approximately 50% mortality in BALB/c mice within 48 h of administration. However, in mice treated with sivelestat 30 min after the acetaminophen challenge, all mice survived, with reduced serum transaminase elevation and diminished hepatic necrosis. In addition, mice treated with sivelestat had reduced NOS-II expression and hepatic neutrophil infiltration after the acetaminophen challenge. Furthermore, treatment with sivelestat at 3 h after the acetaminophen challenge significantly improved survival. These findings indicate a new clinical application for sivelestat in the treatment of acetaminophen-induced liver failure through mechanisms involving the regulation of neutrophil migration and NO production.

# 謝辞

和歌山県立医科大学 医学部 法医学講座  
チャンシング 大学院生  
國中由美 特別研究員  
石上安希子 講師  
野坂みずほ 講師  
張江 伊水 医学部 6 回生  
木村章彦 博士研究員  
向田直史 博士研究員