

## 世界初、NASH に対するデジタル療法の効果を臨床試験で確認

### 1. 発表者：

佐藤 雅哉（東京大学医学部附属病院 検査部（消化器内科）／東京大学医学部 講師）  
中塚 拓馬（東京大学医学部附属病院 消化器内科 助教）  
建石 良介（東京大学医学部附属病院 消化器内科／  
東京大学医学部（消化器内科学） 講師）  
藤城 光弘（東京大学医学部附属病院 消化器内科／  
東京大学大学院医学系研究科 消化器内科学 教授）  
小池 和彦（東京大学名誉教授）

### 2. 発表のポイント：

- ◆非アルコール性脂肪肝炎（NASH）に対する治療用アプリを用いたデジタル療法の多施設臨床試験を行い、NASH に対するデジタル療法の効果を世界で初めて示しました。
- ◆デジタル療法は、国内では 2020 年に初めてニコチン依存症に対して薬事承認・保険収載された新しい治療方法であり、患者の認知と行動の改善に寄与し、医療コストや医師負担の軽減効果が期待されています。
- ◆この度臨床試験を行ったデジタル療法は、現状確立された治療法の存在しない NASH に対する初めての治療選択となる可能性があります。

### 3. 発表概要：

肥満を背景に発症する NASH（注 1）は国内に 200 万人程度（予備軍は推定 1,000 万人以上）存在すると考えられていますが、現状確立された治療法がなく、減量のための栄養指導や医師からの運動の励行など個々の施設の取り組みにとどまっています。

近年、デジタル療法（注 2）への関心が高まっており、海外では 2010 年代より糖尿病などを対象とした治療用アプリが保険収載された事例が出てきました。日本でも、2020 年にニコチン依存症の治療用アプリが世界初の保険収載例となり、2022 年には高血圧の治療用アプリが保険収載されました。薬などと同様に医師が”処方”するスマホアプリを用いたデジタル療法が「標準治療」として認可されており、今後も様々な疾患に対する治療用アプリが登場することが期待されています。

東京大学医学部附属病院 検査部の佐藤雅哉 講師（消化器内科医）、消化器内科の中塚拓馬 助教、建石良介 講師、藤城光弘 教授、小池和彦 東京大学名誉教授らの研究グループは、疾患治療用プログラム医療機器（治療アプリ®）の開発を手がける株式会社 CureApp と共同開発した NASH 治療用アプリを用いた探索的臨床試験（注 3）を行いました。この治療用アプリは個々の患者に最適化された治療ガイダンスを提供し、患者の認知と行動の改善を通じた減量を達成することを目的に開発されました。治療用アプリを用いた 48 週間の介入により、平均 8.3%の体重減少が達成され（NASH 診療ガイドラインでは体重の 7%の減量が推奨されています）、肝組織の脂肪化や炎症、風船様変性（注 4）から成る病理学的スコア（NAS : NAFLD activity score, 注 5）が試験開始時に比べて有意な改善を示しました。試験前後の NAS は、過

去の研究における経過観察群のデータを元に設定した比較対照群との比較においても有意な改善を示しました。また、デジタル療法開始前に中等度以上の線維化を認めた患者の半数以上（58.3%）に線維化ステージ（注 6）の改善が認められました。

今回の研究結果により、現状確立された治療法の存在しない NASH に対してデジタル療法が有効であることが示されました。患者の認知と行動の改善を通じた減量による治療が達成されれば、NASH により生じる肝硬変や肝癌のみでなく、肥満がリスクとなり生じる他の疾患の予防にもつながり、日本の医療費削減への貢献も期待されます。

本研究結果は学術誌「American Journal of Gastroenterology」の本掲載に先立ち、2023 年 1 月 20 日にオンライン版にて公開されました。

#### 4. 発表内容：

##### (1) 研究の背景

肥満を背景に発症する NASH は国内に 200 万人程度（予備軍は推定 1,000 万人以上）存在すると考えられていますが、現状確立された治療法がなく、減量のための栄養指導や医師からの運動の励行など個々の施設の取り組みにとどまっています。また、栄養など減量に必要な専門的な知識を提供できる人材には限りがあるため、100 万人規模の患者に対して持続可能な医療を提供するためには新しい治療のパラダイムが必要になります。近年、デジタル療法への関心が高まっています。リアルタイムなデータの処理や通信が可能なスマートフォンの普及は、治療介入のための理想的なプラットフォームといえます。デジタル療法は、糖尿病やうつ病などの疾患に高い効果があることが示されており、海外では 2010 年代より糖尿病などを対象とした治療用アプリが保険収載された事例が出てきました。日本でも、2020 年にニコチン依存症の治療用アプリが世界初の保険収載例となり、2022 年には高血圧の治療用アプリが保険収載されました。薬などと同様に医師が”処方”するスマホアプリを用いたデジタル療法が標準的な治療として認可されており、今後も様々な疾患に対する治療用アプリが登場することが期待されています。東京大学医学部附属病院消化器内科と株式会社 CureApp は、デジタル療法の新たな NASH 治療法としての可能性に着目し、NASH 専用の治療用アプリの共同開発・研究を進めてきました。NASH に対するデジタル療法の試みは世界でも報告がなく、本研究では NASH に対する治療用アプリを用いたデジタル療法の有効性を検討しました。

##### (2) 研究の内容

本研究で用いた NASH 治療用アプリは、日々のモニタリングや生活習慣ログ（注 7）より患者ごとに最適化された治療ガイダンスを提供し、NASH の治療に必要な患者の認知と行動の変容を促し、獲得した習慣の定着をサポートすることで、体重減少を通じた NASH の改善に導きます。また、患者の取り組みや生活習慣の改善状況が医師側にもアプリを通じて共有されるため、外来診療の限られた時間内においても、より効果的なサポートを行うことが可能になります（図 1）。効果的な本アプリのアルゴリズムは日本の NASH 診療ガイドライン、肥満症診療ガイドラインに準拠して作成されています。

研究グループは、株式会社 CureApp と共同開発した NASH 治療用アプリを用いた探索的臨床試験（医療機器の安全性や有効性を調べるための試験）を、組織学的に NASH と診断された 19 人を対象に行いました。治療用アプリを用いた 48 週間の介入により、平均 8.3%の体重減少が達成され（NASH 診療ガイドラインでは体重の 7%の減量が推奨されています）、肝組織の脂肪化や炎症、風船様変性から成る病理学的スコア（NAS : NAFLD activity score）が試験開始時に比べて有意な改善を示しました。試験前後の NAS は、過去の研究における経過観

察群のデータを元に設定した比較対照群との比較においても有意な改善を示しました。NASHにおいて、肝硬変の程度を示す肝線維化が進行した患者は肝癌発症のリスクが高いこと、NASHにおける線維化ステージの改善は肝臓関連のイベントを低減させることが知られていますが、デジタル療法により、試験開始前に中等度以上の線維化を認めた患者の半数以上（58.3%）において線維化ステージが改善し、肝線維化ステージに有意な改善を認めました。

### (3) 社会的意義と今後の予定

本研究で用いた「NASH 治療用アプリ」は、現状確立された治療法の存在しない NASH を対象とした世界初の治療用アプリであり、NASH に対するデジタル療法の効果を世界で初めて示しました。患者の認知と行動の改善を通じた減量による NASH の治療が達成されれば、NASH により生じる肝硬変や肝癌のみでなく、肥満がリスクとなり生じる他の疾患の予防にもつながり、日本の医療費削減への貢献も期待されます。今後は現時点で確立された治療法の存在しない NASH に対する新医療機器としての薬事承認を目指した治験（第三相試験）の実施を検討しています。

## 5. 発表雑誌：

雑誌名：*American Journal of Gastroenterology*（オンライン版：1月20日）

論文タイトル：Impact of a novel digital therapeutics system on nonalcoholic steatohepatitis: the NASH App clinical trial

著者：佐藤雅哉\*、赤松雅俊、島俊英、池上正、柳瀬幹雄、三神信太郎、今村潤、中塚拓馬、建石良介、山内直子、牛久哲男、岡上武、藤城光弘、飛田英祐、小池和彦  
（\*責任著者）

DOI 番号：10.14309/ajg.0000000000002143

アブストラクト URL：

[https://journals.lww.com/ajg/Fulltext/9900/Impact\\_of\\_a\\_Novel\\_Digital\\_Therapeutics\\_System\\_on.576.aspx](https://journals.lww.com/ajg/Fulltext/9900/Impact_of_a_Novel_Digital_Therapeutics_System_on.576.aspx)

## 6. 問い合わせ先：

<研究内容に関するお問い合わせ先>

東京大学医学部附属病院 検査部

講師 佐藤 雅哉（さとう まさや）

<取材に関するお問い合わせ先>

東京大学医学部附属病院 パブリック・リレーションセンター

担当：渡部、小岩井

TEL：03-5800-9188（直通） E-mail：pr@adm.h.u-tokyo.ac.jp

## 7. 用語解説：

### (注 1) 非アルコール性脂肪肝炎 (Nonalcoholic steatohepatitis : NASH)

肥満を背景に発症し、肝臓への脂肪沈着によって肝臓の炎症と線維化が生じ、肝硬変や肝癌へと至る疾患です。運動不足や食生活の欧米化によって近年増加し、国内に 200 万人程度（予備軍は推定 1,000 万人以上）存在すると考えられていますが、確立した治療法は今のところありません。

### (注 2) デジタル療法

医師の管理下でスマートフォンなどに搭載されたアプリなどを活用して疾患治療を行うシステムです。

### (注 3) 探索的臨床試験

薬の臨床試験の第二相に当たる臨床試験で、医療機器の安全性や有効性を調べるための試験です。

### (注 4) (肝細胞の) 風船様変性

肝細胞のバルーン化とも言われ、水分が貯留して膨らんでしまった肝細胞です。この変化は、肝臓が損傷を受けて弱っていることを示し、NASH の病勢を反映していると考えられています。

### (注 5) NAS : NAFLD activity score

肝臓の組織を用いて脂肪肝の重症度をスコア化したものです。NAS は肝臓の脂肪化の程度 (0～3 点)、炎症の強さ (0～3 点)、風船様変性 (0～2 点) の 3 つの項目について合計最大 8 点で点数化し、点数が高いほど重症と判断され、病態の改善により低下します。

### (注 6) 線維化ステージ

NASH などによって肝臓の障害が長期に継続すると、肝臓の組織は徐々に線維に置き換わって硬くなります。肝臓の組織を肝臓の線維化が全くない状態から、肝硬変に至るまでの状態 (ステージ) を F0 (線維化なし)、F1 (軽度の線維)、F2 (中等度の線維化)、F3 (高度の線維化)、F4 (肝硬変) と 5 段階に分けて評価する指標です。肝臓の線維化が進むほど、発癌などのリスクが上昇することが知られています。

### (注 7) 生活習慣ログ

日々の生活の記録のことです。治療用アプリでは、最適な治療ガイダンスの提供のため、患者の日々の入力記録が記録されます。

## 8. 添付資料：

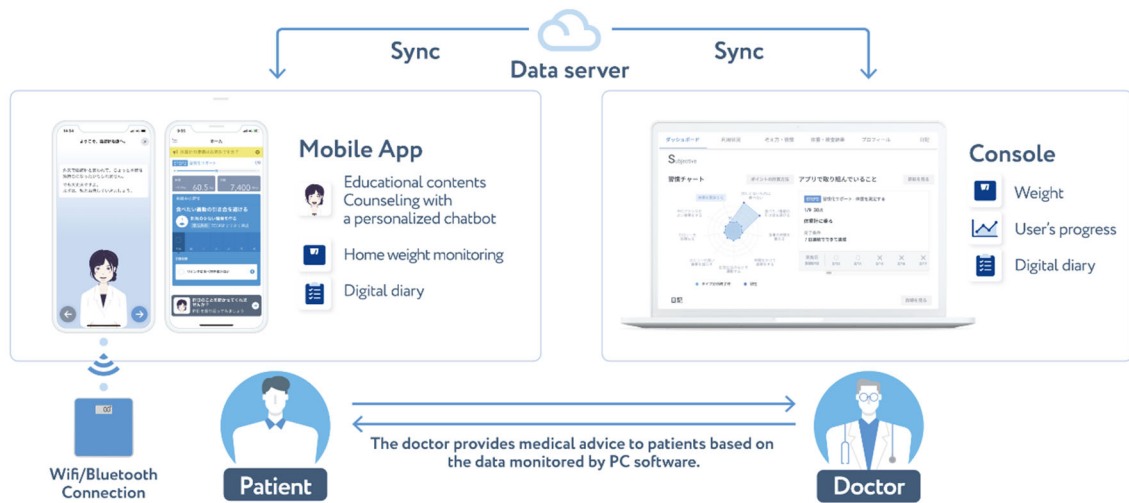


図 1：NASH 治療用アプリの概要

NASH 治療用アプリは、日々のモニタリングや生活習慣ログより患者ごとに最適化された治療ガイダンスを提供し、NASH の治療に必要な患者の認知と行動の変容を促し、獲得した習慣の定着をサポートすることで、体重減少を通じた NASH の改善に導きます (図内左: Mobile App 部分)。また、患者の取り組みや生活習慣の改善状況が医師側にもアプリを通じて共有されるため、外来診療の限られた時間内においても、より効果的なサポートを行うことが可能になります (図内右: Console 部分)。