

学位論文

「ナトリウム・グルコース共輸送体 2 阻害薬の非アルコール性
脂肪性肝疾患合併 2 型糖尿病へ対する長期有効性の検討」

DM16006 井上 光子

北里大学大学院医療系研究科医学専攻博士課程
臨床医科学群 内分泌代謝内科学
指導教授 七里 眞義

著者の宣言

本学位論文は、著者の責任において実験を遂行し、得られた真実の結果に基づいて正確に作成したものに相違ないことをここに宣言する。

【背景】

非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) は 2 型糖尿病と深く関わっており、時に進行した肝線維化を引き起こし、更に肝硬変、肝臓癌を生じることが分かっている。また一方で70%以上の2型糖尿病患者がNAFLDに罹患していると言われていたが、今日までに NAFLD に対して承認されている治療薬はない。ナトリウム-グルコース共輸送体 2 (SGLT2) 阻害薬は、腎臓でのグルコースの再吸収を減らし、インスリンの作用とは無関係に血糖を低下させる新しいカテゴリーの糖尿病治療薬である。最近、我々は NAFLD 合併 2 型糖尿病患者 20 例を対象に、SGLT2 阻害薬が、血糖コントロールのみならず、体脂肪量、及び肝脂肪含有量の減少に寄与したことを報告した。今回、SGLT2 阻害薬の長期投与による効果を検討した。

【目的】

SGLT2 阻害薬カナグリフロジンの NAFLD 合併 2 型糖尿病患者における 24 か月間の効果を検討する。

【方法】

2015 年 10 月から 2016 年 6 月までに、北里大学病院で継続加療されている 2 型糖尿病患者の内、腹部超音波検査で NAFLD が疑われた患者を対象とした。既存の治療計画に加え、カナグリフロジン 100mg を 1 日 1 回、追加投与し、カナグリフロジン投与前 (0 か月)、6 か月、12 か月、及び 24 か月後に血液検査、体重測定、肝脂肪含有率の測定を行い、カナグリフロジン投与前と 24 か月後で、各パラメーターの変化を解析した。

【結果】

20例 (男性11人、女性9人、平均年齢51歳) の2型糖尿病患者を対象とした。体重、BMIはカナグリフロジン投与前に比べ、24か月後に有意に減少した。体重は投与前に比べ24か月で平均3.6kg有意に減少し (P=0.0002)、BMIも平均1.4kg/m²低下した (P=0.0002)。肝脂肪含有率は投与前と比べ、24か月で約6%有意に低下した。HbA1cは投与前8.7%から24か月で7.9% (P=0.0209) へ低下した。グリコアルブミンは投与前と比較し24か月で有意な変化を認めなかった。

【結論】

SGLT2阻害薬のカナグリフロジンは、24か月間の投与においても、NAFLD合併2型糖尿病患者に対し体重、肝脂肪含有量、および血糖動態に有益な効果が認められた。

目次

	頁
1. 背景	1
2. 方法	
2-1. 対象患者	2
2-2. 研究デザイン	2
2-3. 血糖マーカー検査	2
2-4. 体重測定	3
2-5. 肝脂肪含有率の測定	3
2-6. 統計分析	3
3. 結果	
3-1. 患者背景	3
3-2. 体重変化	3
3-3. 肝脂肪含有率の変化	4
3-4. 血糖マーカー検査所見	4
3-5. 各種パラメーターの相関関係	4
3-6. 有害事象	4
4. 考察	
4-1. SGLT2 阻害薬の体重減少及び NAFLD に対する長期効果	4
4-2. SGLT2 阻害薬の血糖動態へ長期効果	5
4-3. 研究の限界	6
5. 結語	6
6. 謝辞	6
7. 引用文献	6
8. 図表	9

1. 背景

2 型糖尿病はインスリン分泌不全及びインスリン抵抗性による血糖の上昇を起点とし、慢性的な高血糖に伴う細小血管症と糖尿病神経障害、糖尿病性腎症、糖尿病網膜症、更には心血管疾患といった重篤な合併症を来す。またこれらの血管障害のみならず、感染症、骨粗しょう症、非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD: non-alcoholic fatty liver disease)、非アルコール性脂肪肝炎 (NASH: non-alcoholic steatohepatitis)、悪性腫瘍といった多くの病気と関連していることが報告されている (1-4)。これらの合併症は患者の QOL を著しく脅かすだけでなく、合併症の発症・進展は我が国の医療経済的負担を強いることが知られている。合併症の発症・進展の予防には厳格な血糖管理が重要であり、食事療法、運動療法に加えて、様々な作用機序の経口血糖降下薬、更には GLP-1 (glucagon-like peptide-1) 作動薬、インスリンといった治療を組み合わせ、合併症発症・進展抑制のためにヘモグロビン A1c (HbA1c) 7.0 %未満を目標として治療を行う。しかし 2 型糖尿病は食生活、運動量などの環境因子に加え、インスリン分泌やインスリン感受性に関わる遺伝因子など多岐にわたる原因が関与し、これら薬剤を用いてもこの目標値を達成した患者は 5 割に満たなかったとも報告されている (5)。

また、非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD: non-alcoholic fatty liver disease) は臨床的に非アルコール性単純性脂肪肝、及び非アルコール性脂肪肝炎 (NASH: non-alcoholic steatohepatitis) に対別される (6)。今日 NASH は進行した肝線維化を引き起こし、更には肝硬変、肝臓癌を生じることが分かっている (7-9)。一方で、NAFLD はインスリン抵抗性、肥満、その他代謝障害に深く関わっており、特に 2 型糖尿病患者では 70 %以上が NAFLD に罹患していると言われている (2, 3, 10)。今日までに NAFLD に対して承認されている治療薬はなく、ピオグリタゾンとメトホルミンが NAFLD に対し有益な効果があると報告されているが、限定的である (11)。

ナトリウム-グルコース共輸送体 2 (SGLT2: sodium-glucose co-transporter 2) 阻害薬は、腎臓の近位尿細管で原尿から約 90 %のグルコース再吸収を行う。SGLT2 を阻害することで尿中グルコース排泄を促進し、体循環のグルコース量を減らすことにより、インスリンの作用とは無関係に血糖を低下させる新たな作用機序の糖尿病治療薬である (12, 13)。

SGLT2 阻害薬の効果は血糖低下作用のみではない。SGLT2 阻害薬のひとつであるエンパグリフロジンはプラセボに比し、心血管イベントリスクの高い 2 型糖尿病患者において、心血管死亡・非致死心筋梗塞・非致死脳梗塞の発症率を 14 %低下させ、加えて心血管死亡率・心不全入院率・全原因死亡率も低下させた (14)。また、SGLT2 阻害薬であるカナグリフロジンは、糖尿病性腎症を合併した 2 型糖尿病患者において、末期腎不全、血清クレアチニン倍化、腎臓または心血管系が原因の死亡の複合の発症率がプラセボに比し、30 %低下したことが報告された (15)。更には、エンパグリフロジンが 20 週間で NAFLD 合併 2 型糖尿病患者の肝脂肪量を減少させることが示された (16)。このように SGLT2 阻害薬は 2 型糖尿病患者において血糖低下作用のみならず、2 型糖尿病に関連する合併症を改善させる可能性が示唆されている。

我々は最近、NAFLD 合併 2 型糖尿病患者において、12 か月に渡るカナグリフロジンの体組成、及び肝脂肪量への効果を報告した (17)。その結果、カナグリフロジン開始前と比較し、6 か月で約 3 kg、12 か月で約 2.6 kg の有意な体重減少を認め、体組成の結果から、主にそれが脂肪量減少に寄与していたことを示した。また肝臓 MRI の結果から、カナグリフロジン投与前と比較し 6 か月、12 か月共に 5 %以上の肝脂肪量を有意に減少させたことを示した。

本研究では同じ対象症例について、更により長期の 24 か月における、カナグリフロジンによる NAFLD 合併 2 型糖尿病患者に対する有効性を評価した。

2. 方法

2-1. 対象患者

2015 年 10 月から 2016 年 6 月までに、北里大学病院で継続加療されている日本人 2 型糖尿病患者の内、腹部超音波検査で NAFLD が疑われた患者を対象とした。対象患者の背景は既報の通り (17) であるが、2 型糖尿病の診断時から食事療法、運動療法の両方、またはそのどちらかを受けており、SGLT2 阻害薬開始前にインスリン投与、他の経口糖尿病治療薬を内服していた。ケトン尿症、重度の腎不全、心不全、また他の肝疾患 (B、C 型ウイルス性肝炎、アルコール性肝炎、自己免疫性肝炎等) 及び悪性疾患を疑われる者は除外した。糖尿病の病歴、併存疾患、飲酒・喫煙などの生活歴の調査、血液検査所見、身体的所見に関しては、問診ないしカルテにより情報を抽出した。研究内容は北里大学医学部病院倫理委員会にて承認され、登録患者全員から、インフォームドコンセント後に書面で同意を得た。研究方法は、1964 年のヘルシンキ宣言とその後の修正、および北里大学医学部の規則に定められた倫理基準に従い実施された。

2-2. 研究デザイン

対象の患者に対して、既存の治療に SGLT2 阻害薬であるカナグリフロジン 100 mg を 1 日 1 回追加投与し、体重、血液検査、肝臓 MRI を投与前 (0 か月)、6 か月、12、24 か月で評価した。研究期間中は低血糖リスクが考慮される場合にのみ、インスリン、他の経口糖尿病治療薬の投与量削減、及び中止を行い、増量は行わなかった。降圧薬または脂質異常症治療薬に関しても追加、調整は本研究期間中に行わなかった。患者は研究登録前に食事指導を既に行われており、24 か月の研究期間中に食事療法、運動療法の追加及び変更の指導は行われなかった。ΔHFF の差を見出すために、第一種過誤を 0.05 とし、90 %の検出力を達成するために n=19 のサンプル数が必要であり、20 人の NAFLD 合併 2 型糖尿病の登録を計画した。

2-3. 血糖マーカー検査

血糖マーカーの評価として、HbA1c、グリコアルブミン (GA: glycated albumin) を測定した。

2-4. 体重測定

体重 (BM: body weight) は、タニタの MC-180 体組成計を用い、メーカーが推奨する方法で測定された。

2-5. 肝脂肪含有率の測定

Discovery MR750w Expert 3.0T または Discovery MR750 3.0T (GE Healthcare) を使用し肝臓 MRI を撮影し、GE Healthcare 社の IDEAL-IQ を用いて肝脂肪含有率を測定した。SGLT2 阻害薬投与前 (0 か月)、6、12、及び 24 か月後に肝脂肪含有率を測定した。MR750w スキャナーのイメージングパラメーターは下記の通り、メーカーの推奨に基づく方法で行った。: Repetition time / Echo time / Δecho time: 8.3 / 1.0 / 0.9 ms、エコー数: 6、フリップ角: 4°、マトリックス: 160×160、スライス厚: 6 mm、帯域幅: ± 111.11 kHz、Field of vision: 36~50 cm、取得時間: 22 秒。MR750 スキャナーを使用している場合は下記に変更を行った。: Repetition time / Echo time / Δecho time: 6.3 / 1.0 / 0.8 ms、フリップ角: 3°、取得時間: 19 秒。

2-6. 統計分析

GraphPad Prism 6.07 (GraphPad Software Inc) および JMP ver5.0.1a (SAS Institute) を使用して統計分析を実施した。データは平均 ± SE (standard err) で表示した。Wilcoxon 符号付きランク検定を使用して、2 つのグループ間の差異を評価した。P < 0.05 で統計学的有意性を示すと判断した。

3. 結果

3-1. 患者背景

20 名 (男性 11 人、女性 9 人、平均年齢 51 歳、平均糖尿病罹患年数 7.4 年) の 2 型糖尿病患者がこの研究に登録された。治療開始前の患者集団は BMI が $31.5 \pm 1.8 \text{ kg/m}^2$ および HbA1c $8.7 \pm 0.3 \%$ だった。肝脂肪含有率は NAFLD 患者で $>5.2 \%$ を示すと報告されているが (18)、本研究では $17.6 \pm 1.7 \%$ という高い値を示し、13 人の患者 (65%) は中程度または重度の NAFLD (肝脂肪含有率 $>15.0 \%$) を有していた。その他詳細な患者背景は先の報告の通りである (17)。

3-2. 体重変化

BM、BMI (body mass index) は研究期間中に有意に減少した。BW はカナグリフロジン投与前 $83.6 \pm 4.5 \text{ kg}$ から 24 か月で $80.0 \pm 4.3 \text{ kg/m}^2$ ($P=0.0002$) へ有意に減少した。BMI はカナグリフロジン投与前 $31.5 \pm 1.8 \text{ kg/m}^2$ から 24 か月で $30.1 \pm 1.7 \text{ kg/m}^2$ ($P=0.0002$) へ有意に減少した。カナグリフロジン投与後 12 か月と比較し、24 か月の値は有意な差を認めなかった (Figure 1)。

3-3. 肝脂肪含有率の変化

肝臓の 3T MRI 分析では、投与前の肝脂肪含有率 $17.6 \pm 1.7\%$ と比較し、24 か月で $11.5 \pm 1.3\%$ へ有意に減少した。カナグリフロジン投与後 12 か月と比較し、24 か月の値は有意な差を認めなかった ($P=0.0017$) (Figure 2)。

3-4. 血糖マーカー検査所見

HbA1c は SGLT2 阻害薬投与前 $8.7 \pm 0.3\%$ から、24 か月後で $7.9 \pm 0.2\%$ ($P=0.0209$) に有意に低下した。カナグリフロジン投与後 12 か月と比較し、24 か月の値は有意な差を認めなかった。12 か月まで投与前と比較し、有意な低下を認めていた GA は、投与前が $20.2 \pm 1.3\%$ に対し、24 か月後は $17.9 \pm 0.9\%$ ($P=0.1062$) であり、有意な低下を認めなかった (Figure 3)。

3-5. 各種パラメーターの相関関係

カナグリフロジン投与開始後の臨床パラメーターの変化と HFF の減少との相関関係を分析したところ、24 ヶ月で HFF の変化は HbA1c ($r=0.629$, $P=0.0091$) および GA ($r=0.603$, $P=0.0225$) の変化と有意に相関したが、体重の変化とは相関しなかった。

3-6. 有害事象

全研究期間中の有害事象は、口喝と尿量増加が 3 例、悪心が 1 例、夜間多尿が 4 例であった。いずれも 3 か月以内に自然に改善し、SGLT2 阻害薬の服用を中止した症例はいなかった。長期経過観察期間中においても尿路感染症と性器感染症を呈した者はいなかった。研究期間中、血糖の改善に伴い 2 人の患者がインスリン投与量を減らし、4 人の患者がグリニドの服用を中止し、1 人の患者が α グルコシダーゼの服用を中止した。また糖尿病治療の強化が必要となる血糖の悪化及び高血糖緊急症、重症低血糖を呈した患者はなかった。

4. 考察

4-1. SGLT2 阻害薬の体重減少、及び NAFLD に対する長期効果

SGLT2 阻害薬による効果は、多くが 12 か月以内の研究デザインで示されており、より長期的な効果は未だ不明な点が多い。2 型糖尿病を対象に、メトホルミン+プラセボ群と、メトホルミン+ダパグリフロジン 10 mg 群を 102 週間評価した研究では、メトホルミン+プラセボ群に比べ、メトホルミン+ダパグリフロジン 10 mg の方が 2.42 kg 有意に体重を減らした (19)。またメトホルミン治療に追加治療として、グリメピリド 1~4 mg 群と、エンパグリフロジン 25 mg 群を 104 週間比較した研究では、グリメピリド群に比べエンパグリフロジン群の体重が 4.61 kg 有意に低かった (20)。更に延長した同試験では、208 週間後においてもグリメピリド群に比べエンパグリフロジン群の体重は 4.92 kg 有意に低かった (21)。いずれの結果も治療の約 6 か月後に体重減少はプラトーに達し、研究終了までそれを維持していた。

本研究ではカナグリフロジン投与開始前に比べ、開始後6か月時点で3 kgの体重減少を認め、24か月で3.5 kgの有意な体重減少を認めた。投与開始後6～24か月の間、体重の比較では有意な差を認めず、一度カナグリフロジンによって低下した体重は24か月まで維持していた。しかし、HbA1cは6か月時と比較し、24か月で平均0.7 %有意に上昇しており、また20人の患者のうち4例において6か月または12か月で最小体重を迎えた後、その体重と比較して24か月で体重が2 kg以上増加していた。SGLT2阻害薬による治療中に、一部の患者で食欲増加と体重増加を呈したことが報告されている (22)。一部患者の体重上昇、及びHbA1cの上昇は、投薬後の食欲増加による可能性が示唆される。

一方でNAFLD患者を対象とした、主にイプラグリフロジンを用いたSGLT2阻害薬の24か月の報告では、体重がSGLT2阻害薬投与前に比べて4.1 kg有意に減少し、その他肝臓酵素レベルの低下を認めた。2型糖尿病患者が対象ではないため、血糖動態に関しては投与前のHbA1cが6.6 %に対し、24か月後も6.4 %と、有意な変化を認めておらず (P=0.055)、低血糖の有害事象も認めなかった (23)。また本研究結果でも投与前と比較し、減少した体重と肝脂肪含有量は6～24か月間で有意な変化は認めなかったことから、SGLT2阻害薬は血糖低下作用とは独立して体重、及び肝脂肪量の減少・維持に寄与する可能性が考えられ、またそれは長期に渡り効果があることが示唆される。

動物モデルの間接熱量分析で、イプラグリフロジン投与により全身のエネルギー消費量を変えることなく、エネルギー源としてグルコースの代わりに主に脂肪酸消費が促進されたことが報告されている (24)。SGLT2の発現は腎臓に限局しており、脂肪細胞や肝細胞に直接作用することは考えられず、SGLT2阻害薬のインスリン分泌の上昇を伴わない血糖改善作用が、結果としてインスリン抵抗性を下げ、脂肪酸異化亢進にベクトルが向くことにより、2型糖尿病患者の体脂肪及び肝脂肪量を減少させることが示唆される (25)。

4-2. SGLT2 阻害薬の血糖動態への長期効果

2型糖尿病を対象に、メトホルミン+プラセボ群と、メトホルミン+ダパグリフロジン 10 mg 群を 102 週間評価した研究では、メトホルミン+プラセボ群に比べ、メトホルミン+ダパグリフロジン群の方が HbA1c を 0.4 %有意に低下させ、投与前と比較しても 0.3 %、HbA1c を下げていた (19)。本研究において HbA1c はカナグリフロジン投与前に比べ、24か月後で平均 0.8 %低下していた (P=0.0209)。一方で 6か月後に比べ 24か月後は有意に HbA1c が 0.7 %上昇した (P=0.0016)。以上からも SGLT2 阻害薬の血糖改善効果は 6か月でピークを迎えた後、やや上昇するも、大多数が開始時に比べて HbA1c を低めに維持することが示唆される。

長期的な SGLT2 阻害薬のグルコース低下効果の減弱のメカニズムは完全には分かっていないが、SGLT2 阻害薬による血中グルコース濃度の低下が、結果としてインスリン分泌の減少とグルカゴン分泌の増加をもたらし、内因性グルコース産生が上昇する可能性が示唆されている (26)。また一方で長期的にはこの代謝変化が正常化すると報告されている (27)。また先程述べたように、一部の患者にみられる食欲の増加もこれに寄与していると

考えられる (22)。

4-3. 研究の限界

本研究の限界は、サンプルサイズが小さいこと、単群試験、非盲検、オープンラベルデザインが使用された点、また SGLT2 阻害薬としてカナグリフロジンのみが使用された点が挙げられる。しかし、他の SGLT2 阻害薬を用いた肝脂肪量変化を検討した研究においても、6 か月後の肝脂肪量改善の程度が同程度であり (16, 28)、本研究におけるカナグリフロジンの肝脂肪量の改善は単群・非盲検であってもバイアスは少なかったと考えれる。また SGLT2 阻害薬の NAFLD への効果の検討という点で、NAFLD・NASH 評価のゴールドスタンダードは肝生検だが、本研究では侵襲性の高い検査のため実施していない。NAFLD 合併 2 型糖尿病患者における SGLT2 阻害薬の有効性を確立するために、より大きなサンプルサイズにおける、複数の SGLT2 阻害薬による更なる検討を実施する必要がある。

5. 結語

SGLT2 阻害薬のカナグリフロジンは、24 か月間の投与においても、NAFLD 合併 2 型糖尿病患者に対し、体重、肝脂肪含有量、および血糖動態に有益な効果が認められた。

6. 謝辞

稿を終えるにあたり、本研究に際してご指導下さいました本学内分泌代謝内科学 七里眞義先生、高野幸路先生、林哲範先生、放射線科学画像診断学 井上優介先生、データ処理にご助力下さいました本学内分泌代謝内科学 田口朋先生に厚く感謝申し上げます。

7. 引用文献

1. Schwartz AV, Vittinghoff E, Bauer DC, Hillier TA, Strotmeyer ES, Ensrud KE, et al. Association of BMD and FRAX score with risk of fracture in older adults with type 2 diabetes. *JAMA*. 2011;305(21):2184-92.
2. Williams CD, Stengel J, Asike MI, Torres DM, Shaw J, Contreras M, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: a prospective study. *Gastroenterology*. 2011;140(1):124-31.
3. Gaggini M, Morelli M, Buzzigoli E, DeFronzo RA, Bugianesi E, Gastaldelli A. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and its connection with insulin resistance, dyslipidemia, atherosclerosis and coronary heart disease. *Nutrients*. 2013;5(5):1544-60.
4. Inoue M, Iwasaki M, Otani T, Sasazuki S, Noda M, Tsugane S. Diabetes mellitus and the risk of cancer: results from a large-scale population-based cohort study in Japan.

Arch Intern Med. 2006;166(17):1871-7.

5. Oishi M, Yamazaki K, Okuguchi F, Sugimoto H, Kanatsuka A, Kashiwagi A, et al. Changes in oral antidiabetic prescriptions and improved glycemic control during the years 2002-2011 in Japan (JDDM32). *J Diabetes Investig*. 2014;5(5):581-7.
6. Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SH. Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD Single Topic Conference. *Hepatology*. 2003;37(5):1202-19.
7. Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, Boparai N, Liu YC, McCullough AJ. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology*. 1999;116(6):1413-9.
8. Rinella ME. Nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review. *JAMA*. 2015;313(22):2263-73.
9. Hazlehurst JM, Woods C, Marjot T, Cobbold JF, Tomlinson JW. Non-alcoholic fatty liver disease and diabetes. *Metabolism*. 2016;65(8):1096-108.
10. Lattuada G, Ragona F, Perseghin G. Why does NAFLD predict type 2 diabetes? *Curr Diab Rep*. 2011;11(3):167-72.
11. Musso G, Cassader M, Rosina F, Gambino R. Impact of current treatments on liver disease, glucose metabolism and cardiovascular risk in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Diabetologia*. 2012;55(4):885-904.
12. Hasan FM, Alsaahli M, Gerich JE. SGLT2 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014;104(3):297-322.
13. Hayashi A, Takano K, Kawai S, Shichiri M. SGLT2 inhibitors provide an effective therapeutic option for diabetes complicated with insulin antibodies. *Endocr J*. 2016;63(2):187-91.
14. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2117-28.
15. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2019;380(24):2295-306.
16. Kuchay MS, Krishan S, Mishra SK, Farooqui KJ, Singh MK, Wasir JS, et al. Effect of empagliflozin on liver fat in patients with type 2 diabetes and nonalcoholic fatty liver disease: a randomized controlled trial (E-LIFT Trial). *Diabetes Care*. 2018;41(8):1801-8.
17. Inoue M, Hayashi A, Taguchi T, Arai R, Sasaki S, Takano K, et al. Effects of canagliflozin on body composition and hepatic fat content in type 2 diabetes patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Diabetes Investig*. 2019;10(4):1004-11.

18. Imajo K, Kessoku T, Honda Y, Tomeno W, Ogawa Y, Mawatari H, et al. Magnetic resonance imaging more accurately classifies steatosis and fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease than transient elastography. *Gastroenterology*. 2016;150(3):626-37 e7.
19. Bolinder J, Ljunggren O, Johansson L, Wilding J, Langkilde AM, Sjostrom CD, et al. Dapagliflozin maintains glycaemic control while reducing weight and body fat mass over 2 years in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin. *Diabetes Obes Metab*. 2014;16(2):159-69.
20. Ridderstrale M, Andersen KR, Zeller C, Kim G, Woerle HJ, Broedl UC, et al. Comparison of empagliflozin and glimepiride as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 104-week randomised, active-controlled, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2(9):691-700.
21. Ridderstrale M, Rosenstock J, Andersen KR, Woerle HJ, Salsali A, investigators E-RHHSt. Empagliflozin compared with glimepiride in metformin-treated patients with type 2 diabetes: 208-week data from a masked randomized controlled trial. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(12):2768-77.
22. Ferrannini G, Hach T, Crowe S, Sanghvi A, Hall KD, Ferrannini E. Energy balance after sodium-glucose cotransporter 2 inhibition. *Diabetes Care*. 2015;38(9):1730-5.
23. Yamashima M, Miyaaki H, Miura S, Shibata H, Sasaki R, Haraguchi M, et al. The long-term efficacy of sodium glucose co-transporter 2 inhibitor in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Intern Med*. 2019;58(14):1987-92.
24. Yokono M, Takasu T, Hayashizaki Y, Mitsuoka K, Kihara R, Muramatsu Y, et al. SGLT2 selective inhibitor ipragliflozin reduces body fat mass by increasing fatty acid oxidation in high-fat diet-induced obese rats. *Eur J Pharmacol*. 2014;727:66-74.
25. Kashiwagi A, Maegawa H. Metabolic and hemodynamic effects of sodium-dependent glucose cotransporter 2 inhibitors on cardio-renal protection in the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Investig*. 2017;8(4):416-27.
26. Ferrannini E. Sodium-glucose co-transporters and their inhibition: clinical physiology. *Cell Metab*. 2017;26(1):27-38.
27. Ferrannini E, Muscelli E, Frascerra S, Baldi S, Mari A, Heise T, et al. Metabolic response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in type 2 diabetic patients. *J Clin Invest*. 2014;124(2):499-508.
28. Ito D, Shimizu S, Inoue K, Saito D, Yanagisawa M, Inukai K, et al. Comparison of ipragliflozin and pioglitazone effects on nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes: a randomized, 24-week, open-label, active-controlled trial. *Diabetes Care*. 2017;40(10):1364-72.

8. 図表

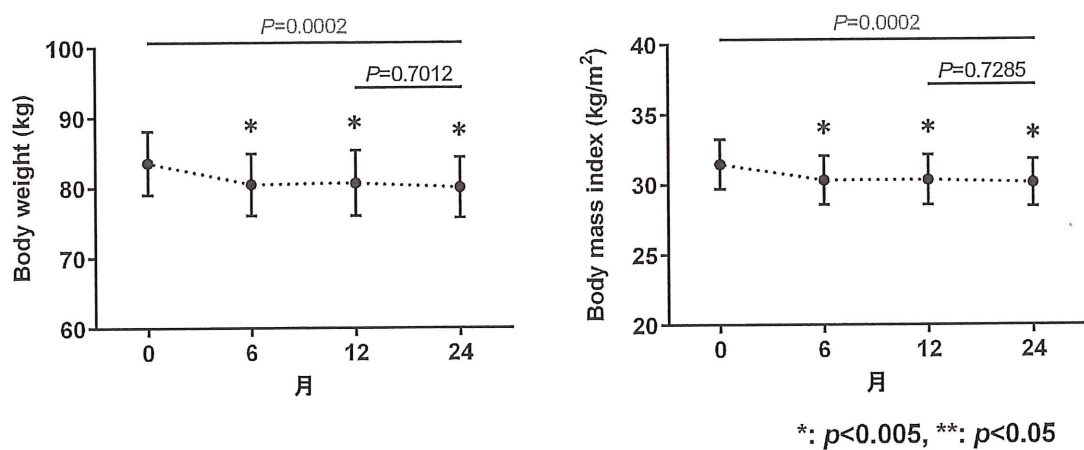


Figure 1. カナグリフロジン投与後 6、12、24 か月の体重、BMI の推移

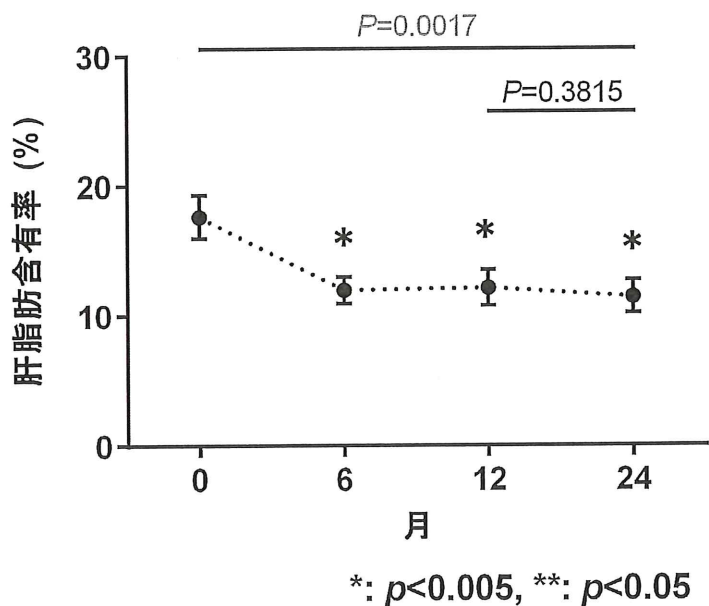


Figure 2. カナグリフロジン投与後 6、12、24 か月の肝脂肪含有率の推移

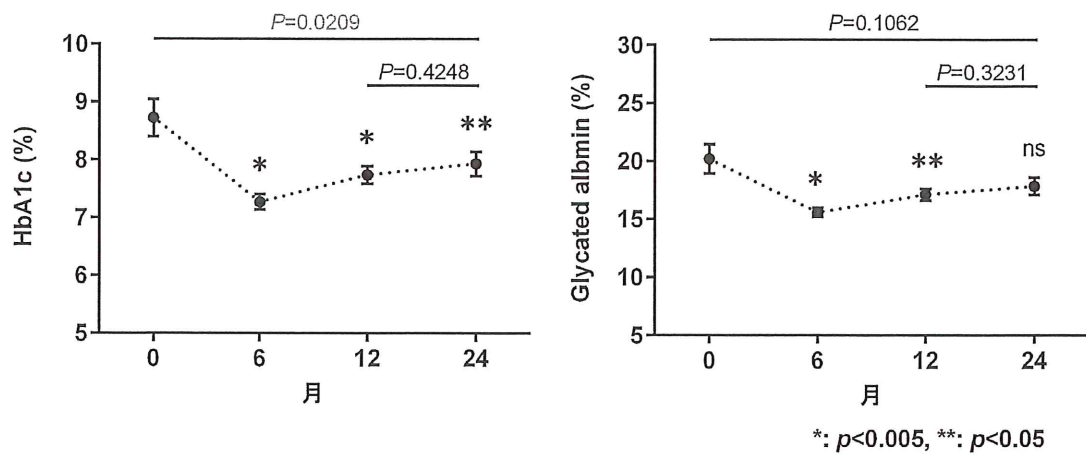


Figure 3. カナグリフロジン投与後 6、12、24 か月の血糖マーカーの変化