

# 学位論文要旨

氏名 井上 光子



論文題目

「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型糖尿病に対する長期有効性の検討」

指導教授承認印

七里真義



# 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

氏名 井上 光子

(以下要旨本文)

## 【背景】

非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD: non-alcoholic fatty liver disease) 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: sodium-glucose co-transporter 2) 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クラスの薬剤であり、代謝システムに優れた効果があると考えられている。エンパグリフロジンとカナグリフロジンは、2 型糖尿病患者の心血管イベントの発生率を低下させ、腎疾患の進行を遅らせることが示されている。イブラグリフロジンは 2 型糖尿病患者で、治療開始から 24 週間後に血清肝酵素、内臓および皮下脂肪量、およびの肝/脾 CT 値比が減少すると報告されている。

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】

### 対象

北里大学病院に定期通院している日本人 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。対象の患者は 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、または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。

### 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 (BW: body weight)、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。体重測定はタニタの MC-180 体組成計を用い、メーカーが推奨する方法で測定した。肝脂肪含有率 (%) は Discovery MR750w Expert 3.0 T 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 を用いて測定した。データは平均±SE (standard err) で表示した。

## 【結果】

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、BMI 31.5 ± 1.8 kg/m<sup>2</sup>、HbA1c 8.7 ± 0.3 %、肝脂肪含有率 17.6 ± 1.7 %) の2型糖尿病患者がこの研究に登録された。

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 ± 4.5 kg から24か月で 80.0 ± 4.3 kg/m<sup>2</sup> (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 ± 1.8 kg/m<sup>2</sup>から24か月で 30.1 ± 1.7 kg/m<sup>2</sup> (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。

肝臓の3T MRI分析では、投与前の肝脂肪含有率 17.6 ± 1.7 %と比較し、24か月で 11.5 ± 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)。

HbA1cはSGLT2阻害薬投与前 8.7 ± 0.3 %から、24か月後で 7.9 ± 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 ± 1.3 %に対し、24か月後は 17.9 ± 0.9 % (P=0.1062) であり、有意な低下を認めなかった。

## 【考察】

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 10mgの方が2.42 kg有意に体重を減らした。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。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。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後で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。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。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。

### 【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。