

特集 SGLT2阻害薬の光と影

I. SGLT2阻害薬の臨床効果 “光の部分”

③ 脂肪肝改善効果

— 生体エネルギー欠乏と肝臓代謝調節 —

川名 洋平 *Yohei Kawana* (東北大学大学院医学系研究科糖尿病代謝内科学分野)

今井 淳太 *Junta Imai* (東北大学大学院医学系研究科糖尿病代謝内科学分野講師)

片桐 秀樹 *Hideki Katagiri* (東北大学大学院医学系研究科糖尿病代謝内科学分野教授)

● key words SGLT2阻害薬 / 脂肪肝 / NAFLD/NASH / 糖代謝 / 脂肪代謝

はじめに

脂肪肝は、肝細胞に主に中性脂肪が沈着して肝障害をきたす疾患の総称である。誘因として肥満・糖尿病・脂質異常症といったメタボリックシンドローム、アルコール摂取、薬剤、栄養障害、肝炎ウイルス、先天代謝異常などがある。特に非アルコール性脂肪性肝疾患 (nonalcoholic fatty liver disease : NAFLD) および非アルコール性脂肪性肝炎 (nonalcoholic steatohepatitis : NASH) は近年増加の一途をたどり、主に肝炎、肝硬変、肝癌への進展リスクとなることから深刻な問題となっている。わが国におけるNAFLDの有病率は健診受診者の30%、NASHの頻度は成人の2~3%と推定されるが¹⁾、糖尿病患者では非糖尿病患者に比べNAFLD/NASHの合併率が高い²⁾。NAFLD/NASHは肥満やインスリン抵抗性、糖尿病の増悪因子であるのみならず、脂質異常症、動脈硬化、心・脳血管障害、慢性腎臓病、閉塞性睡眠時無呼吸、骨粗鬆症といった全身の多様な病態に関連することが示唆され³⁾、臨床的重要性が今日ますます高まっている。

NAFLD/NASHの治療としては食事・運動療法による体重減量の有用性が確立している。薬物療法としてはピオグリタゾン、メトホルミン、スタチン、エゼチミブ、アンジオテンシンII 1型受容体拮抗薬、ビタミンEなどがガイドラインに挙げられ⁴⁾、最近リラグルチドによるNASHの

肝生検組織上の改善効果も報告された⁵⁾。しかし、一連の薬剤についてNAFLD/NASHの治療効果や肝硬変・肝癌への進展抑制に関する臨床エビデンスは確立していない。

こうしたなか、腎臓近位尿細管での尿糖再吸収阻害作用をもつ新規糖尿病治療薬であるSGLT2 (sodium glucose co-transporter 2) 阻害薬について、脂肪肝 (主にNAFLD/NASH) の改善効果を示唆する研究報告が相次いでいる。本稿では、SGLT2阻害薬が脂肪肝改善効果を有する可能性と、想定されるメカニズムについて概説する。

I. SGLT2阻害薬臨床試験にみる肝障害マーカーの変化

これまでのSGLT2阻害薬臨床試験における肝障害指標に関する報告を表⁶⁾⁻¹⁴⁾にまとめた。多くの報告でSGLT2阻害薬投与後のAST、ALT、 γ -GTPなどの肝機能マーカーの有意な改善または改善傾向を認める。ただし、血液検査マーカーは脂肪肝の指標としては間接的であり、これに年齢・性別・糖尿病の有無などを加えた肝線維化予測スコア (NAFLD fibrosis score, FIB-4 indexなど) も同様である。脂肪肝の指標としては肝生検組織診が最も直接的で、その他に有用な検査としてMRI [特にMRS (magnetic resonance spectroscopy)] やCT、腹部エコーなどがある。一部の報告はMRSを用いて肝脂肪化を検討しているが⁹⁾、その他多くの報告は血清肝機能マーカーのみ用いている。