

# 脂肪肝合併糖尿病患者に対する ルセオグリフロジン (ルセフィ®) の効果

恩賜財団 済生会長崎病院

馬場裕生<sup>1)</sup> 田河京子<sup>2)</sup> 國竹裕子<sup>2)</sup> 出口妙子<sup>2)</sup>  
 平野晃彦<sup>2)</sup> 近藤芳名子<sup>3)</sup> 本間三絵<sup>3)</sup> 千々岩雷太<sup>4)</sup>  
 高橋 優<sup>4)</sup> 古川和義<sup>4)</sup> 松下阿妃<sup>5)</sup> 甲斐田靖子<sup>5)</sup>

## はじめに

新規の抗糖尿病薬である SGLT2 阻害薬では、血糖降下作用に加え、尿糖排泄によるエネルギー漏出の代償としての内臓脂肪の燃焼による体重減少や、それに伴う脂肪肝・インスリン抵抗性の是正が期待される。近年、非アルコール性脂肪性肝炎 (non-alcoholic steatohepatitis : NASH) に対する薬物療法の確立が急務となっているが、インスリン抵抗性および 2 型糖尿病は NASH の最も重要なリスク因子であり、SGLT2 阻害薬を含む各種の抗糖尿病薬に、NASH に対する効果が期待されている。SGLT2 阻害薬のうち、肝機能障害患者でも血中濃度の有意な上昇がなく、「重度の肝機能障害患者」の慎重投与の記載がない薬剤としてルセオグリフロジン (ルセフィ®) があるが、今回はルセオグリフロジンを投与した 2 型糖尿病患者 3 例について、脂肪肝に与える影響を検討したので報告する。

## 当院におけるルセオグリフロジンの 治療成績の概要

当院ではこれまでにルセオグリフロジンを 32 例で導入している。当院におけるルセオグリフロジンの治療成績について、2016 年 7 月までに導入の前後でのデータが得られた 24 例についてみると、

HbA1c は  $7.96 \pm 1.50\%$  (平均値  $\pm$  SD) から  $7.43 \pm 1.25\%$  へと  $-0.53\%$  の有意 ( $p = 0.027$ ) な低下を認め (有意水準  $p < 0.05$ )、体重も  $76.9 \pm 17.6$  kg から  $73.9 \pm 17.2$  kg へと有意 ( $p = 0.000$ ) に低下している。一方、HDL コレステロール ( $53.2 \pm 11.6 \rightarrow 54.04 \pm 9.41$  mg/dL)、eGFR ( $81.6 \pm 24.5 \rightarrow 78.0 \pm 24.2$ ) には開始前後で有意差は認められなかった。個々の症例の投与期間にばらつきがありルセオグリフロジンの正確な評価は難しいが、臨床的な印象としては、ルセオグリフロジンを導入することで、24 時間 (以上) の良好な血糖コントロールが得られ、内服時間の変動にも許容幅が広く、効果の個体差も少ない抗糖尿病薬であると思われる。

SGLT2 阻害薬については尿糖の増加に伴う尿路感染症・性器感染症が危惧され、とくに女性で性器感染症のリスクはより高まるとされる。ルセオグリフロジンの作用は臨床的に安定していることから、女性患者に対しても躊躇することなく用いている (32 例中女性 27 例 ; 84.4%)。また同じ理由で肥満 2 型糖尿病患者の手術前の血糖コントロールにも 2016 年 1 月までの段階で 5 例に使用している。その場合は術前 3 日前から術後 3 日目までの 7 日間を休薬とするが、その間は必要であれば補正インスリン投与など当院における周術期のルールに基づい

1) 内分泌糖尿病内科 2) 看護部 3) 薬剤部 4) リハビリテーション科 5) 栄養課

表1 ルセオグリフロジン導入前後のCT所見の推移

	症例1		症例2		症例3	
	開始時	26週目	開始時	28週目	開始時	6週目
内臓脂肪 (V) (cm <sup>2</sup> )	277.9	255.5 ↓	173.8	145.1 ↓	232.3	175.0 ↓
皮下脂肪 (S) (cm <sup>2</sup> )	392.1	352.2 ↓	187.2	189.5 ↓	353.4	372.6 ↑
V/S 比	0.709	0.726 →	0.928	0.766 ↓	0.657	0.470 ↓
肝脾比 (右葉)	0.94	0.88 ↓	0.70	1.00 ↑	1.20	1.22 →
肝脾比 (左葉)	1.01	1.19 ↑	0.95	1.17 ↑	1.30	1.33 →

肥満：内臓脂肪 (V) 100 以上

脂肪肝：肝脾比 < 0.9 (正常値：肝臓 60 HU, 脾臓 50 HU 以上)

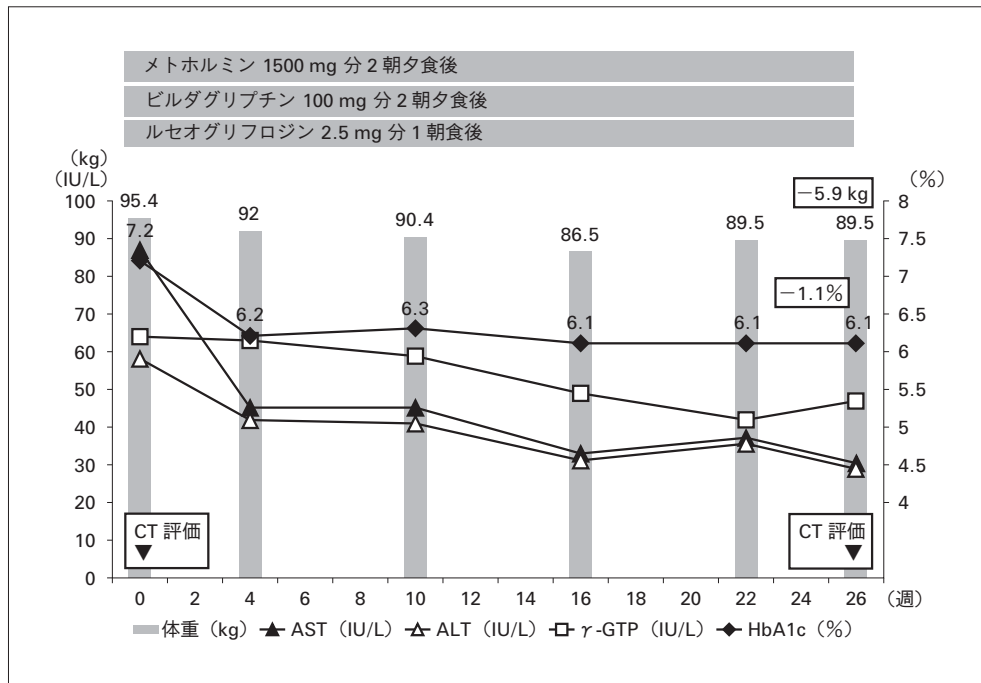


図1 【症例1】治療経過

てコントロールを行う。現時点において導入した32例に自己中止例はなく、忍容性は良好である。導入後のHbA1c低下が-0.5%程度であったが、これは既に他の抗糖尿病薬で管理された状態である患者が多いこと、導入後の期間が短い症例も含まれていること、また、HbA1cが偽低値を呈しやすい脂肪肝の患者が多く含まれていることから、ルセオグリフロジンの血糖降下作用は決して不十分なものではないと推測される。

上記のように、当院ではルセオグリフロジンを用いた血糖コントロール作用については好感感が得られているが、本剤の脂肪肝への有用性について、投与前後でCT検査が可能であった3例について比較検討を行った。

### ルセオグリフロジンの肥満・脂肪肝への影響

#### 【症例1】58歳 女性 2型糖尿病 (図1)

身長 152.8 cm 体重 98.3 kg (BMI: 42.1)

神経障害：あり (末梢・自律神経障害)

網膜症：あり (A0/A2) 腎症：なし

HbA1c：9.6% (2015年5月22日)

合併症：高血圧症, 高脂血症, 高尿酸血症

現症：

2011年に健診で糖尿病を指摘され、近医にて薬物療法を継続するもHbA1c 10%内外で経過していた。2015年5月8日から発熱・外陰部疼痛あり、5月22日に当院婦人科へ紹介入院。切開排膿ドレナージを受け、糖尿病のコントロールのため当科へ

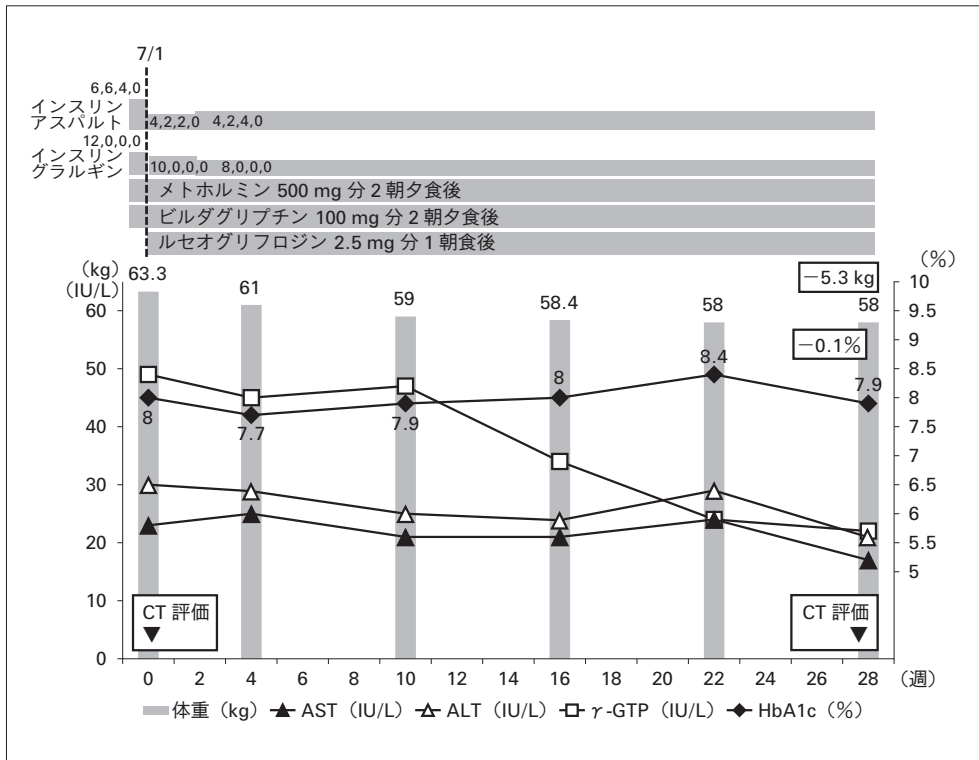


図2 【症例2】治療経過

紹介となった。

糖尿病処方内容：

婦人科にてグリメピリド (1 mg)，メトホルミン (1500 mg) で加療を開始，6月1日にビルダグリプチン (100 mg) を追加し，6月19日よりグリメピリドをルセオグリフロジン (2.5 mg) に切り替えた。

治療経過：

図1にルセオグリフロジン導入後26週までのHbA1c，体重，肝機能の推移を示す。体重は95.4 kgから89.5 kgへと-5.9 kgの低下を示し，HbA1cは7.2%から6.1%へと-1.1%低下した。肝機能 (AST, ALT, γ-GTP) については，それぞれ87→30 IU/L, 58→29 IU/L, 64→47 IU/Lへと，いずれも低下を示した。

表1に開始時と26週目のCT検査値の推移を示した。内臓脂肪は277.9 cm<sup>2</sup>から255.5 cm<sup>2</sup>，皮下脂肪は392.1 cm<sup>2</sup>から352.2 cm<sup>2</sup>，肝脾比 (右葉) は0.94から0.88へと低下したが，肝脾比 (左葉) は上昇を示した。

【症例2】62歳 女性 2型糖尿病

身長：152.1 cm 体重：65.55 kg (BMI：28.3)

神経障害：あり (末梢・自律神経)

網膜症：あり (右義眼・光凝固后)

腎症：なし

合併症：高血圧症・高脂血症・脂肪肝

現 症：

42歳時に健診で糖尿病を指摘。かかりつけ医でインスリン治療を施行 (1日投与量37単位と，0.56単位/kg・日に相当)。息子が糖尿病性腎症で人工透析導入となり，それと前後して本人も夜間低血糖を頻発した。2015年6月25日に紹介入院。

糖尿病処方内容：

入院後6月26日よりインスリンアスパルト (6, 6, 4, 0)，インスリン グラルギン (12, 0, 0, 0)，ビルダグリプチン (100 mg) 分2朝夕食後，メトホルミン (500 mg) 分2朝夕食後を開始。7月1日インスリンアスパルト (4, 2, 2, 0)，インスリン グラルギン (10, 0, 0, 0)，ビルダグリプチン (100 mg) 分2朝夕食後，メトホルミン (500 mg) 分2朝夕食後に加え，ルセオグリフロジン (2.5 mg) 分1朝食後を導入。7月14日インスリンアスパルト (4, 2, 4, 0)，インスリン グラルギン (8, 0, 0, 0)，ビルダグリプチン (100 mg) 分2朝夕食後，メトホルミン (500 mg) 分2朝夕食後，ルセオグリフロジン (2.5 mg) 分1朝食後とした。

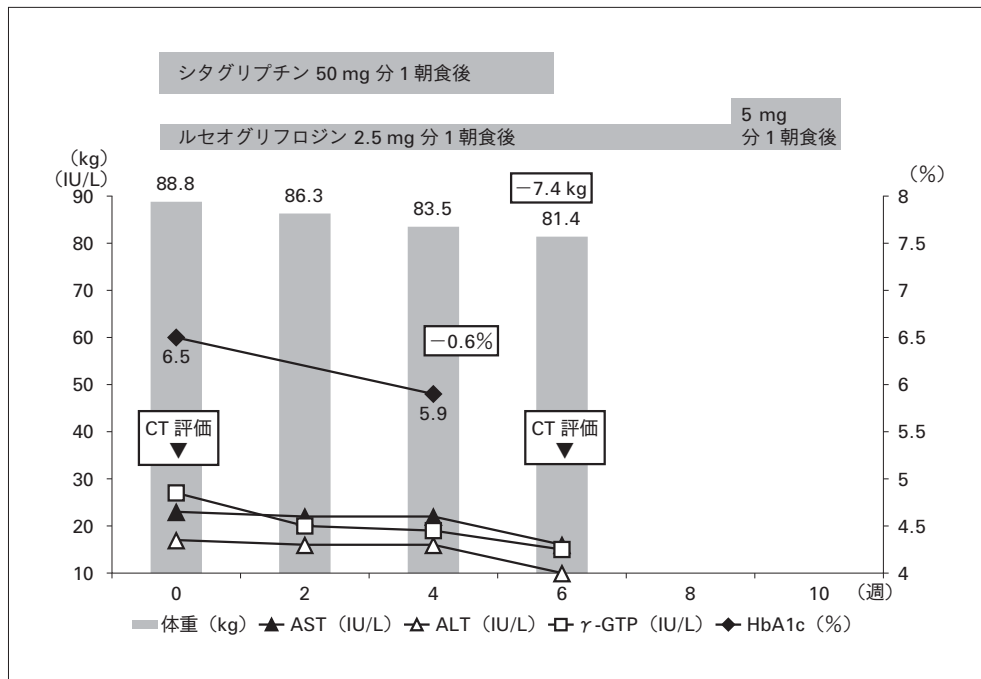


図3 【症例3】治療経過

治療経過：

図2にルセオグリフロジン導入後28週までのHbA1c、体重、肝機能の推移を示す。体重は63.3 kgから58.0 kgへと-5.3 kgの低下を示し、HbA1cは8.0%から7.9%と-0.1%低下した。肝機能（AST, ALT, γ-GTP）については、それぞれ23→17 IU/L, 30→21 IU/L, 49→22 IU/Lへと、いずれも低下を示した。

CTによる評価：

表1に開始時と28週目のCT値の変化を示した。内臓脂肪は173.8 cm<sup>2</sup>から145.1 cm<sup>2</sup>に、皮下脂肪は187.2 cm<sup>2</sup>から189.5 cm<sup>2</sup>に、V/S比は0.928から0.766と低下したが、肝脾比（右葉・左葉）は上昇を示した。

【症例3】65歳 女性 2型糖尿病

身長152.6 cm 体重88.8 kg (BMI: 38.1)  
 神経障害：なし 網膜症：なし 腎症：なし  
 合併症：高血圧症, 高脂血症, 脂肪肝  
 現症：

60歳時に健診で糖尿病を指摘され、かかりつけ医で薬物療法を受けるが体重過多のまま経過。2015年4月20日に当院整形外科受診で右肩板筋断裂と診断され、10月21日に手術を施行。11月30日整形外科を退院、内科へ再入院し、糖尿病治療内

容の見直しを行った。

糖尿病処方内容：

10月1日（当科紹介時）シタグリプチン（50 mg）分1朝食後を開始、11月2日にシタグリプチン（50 mg）分1朝食後に加え、ルセオグリフロジン（2.5 mg）分1朝食後を導入した。11月16日よりルセオグリフロジン（2.5 mg）分1朝食後のみとし、12月11日よりルセオグリフロジン（5 mg）分1朝食後投与とした。

治療経過：

図3にルセオグリフロジン導入後6週までのHbA1c、体重、肝機能の推移を示す。体重は88.8 kgから81.4 kgへと-7.4 kgの低下を示し、HbA1cは導入後4週で6.5%から5.9%へと-0.6%低下した。肝機能（AST, ALT, γ-GTP）については、導入6週後にそれぞれ23→16 IU/L, 17→10 IU/L, 27→15 IU/Lへと、いずれも低下を示した。

CTによる評価：

表1に開始時と6週目のCT値の変化を示した。内臓脂肪は232.3 cm<sup>2</sup>から175.0 cm<sup>2</sup>に低下したが、皮下脂肪は353.4 cm<sup>2</sup>から372.6 cm<sup>2</sup>と若干の増加をみた。V/S比は0.657から0.470へと低下し、肝脾比（右葉・左葉）には大きな変化は認められなかった。

## 考 察

糖輸送担体のひとつである Na 共役能動輸送性糖輸送担体 (sodium-glucose cotransporter ; SGLT) のうち、腎臓に特異的に発現する SGLT2 を選択的に阻害することで、低いリスクで腎尿細管における尿糖の再吸収をブロックして尿糖が排泄され、血中に流入するグルコースが減少し、その結果として血糖降下作用が得られる。SGLT2 阻害薬のこの特異的な作業機序による臨床上的メリットとして、他の抗糖尿病薬との併用が容易であることが挙げられる。加えて SGLT2 阻害薬は安定した血糖降下作用をもたらすことから、逆に休薬も比較的容易となる。低血糖・シックデイのみならず、SGLT2 阻害薬で懸念される脱水や尿路感染・性器感染といった症状が発現した場合でも休薬が容易であることは、糖尿病臨床においては大きなアドバンテージであり、当院では感染リスクが高いとされる女性に対しても高い頻度で処方している。また、外科手術や旅行等の患者の事情により水分を十分補給できない可能性がある場合にも、躊躇することなく休薬を指示することができる。

SGLT2 阻害薬の、糖を尿から排泄することでの血糖値低下からの体内の糖毒性改善作用は、膵 β 細胞でのインスリン分泌能の改善、肝臓・筋肉・脂肪組織といった糖取り込み段階でのインスリン抵抗性の改善なども期待できるものである。さらに、SGLT2 阻害薬により糖新生が活性化することも知られており、その糖新生の基質として脂肪組織から脂肪酸が動員されることが体重減少につながると考えられている。こうした機序から SGLT2 阻害薬はメタボリックシンドロームを背景とした糖尿病患者に対し、血糖管理から独立した脂肪肝やインスリン抵抗性の是正が期待されている。

近年、生活習慣病の一病態として非アルコール性脂肪性肝炎 (non-alcoholic steatohepatitis : NASH) が知られるようになり、その対策が急務となっている。NASH と 2 型糖尿病肥満とは疾患背景が極めて似通っており、NASH は糖尿病をはじめとしたメタボリックシンドロームの、肝臓における一表現型とも捉えられている。こうした背景から、各種の抗糖尿病薬の、NASH に対する効果が期待されており、現時点ではインスリン抵抗性改善薬であるピ

オグリタゾンについて多くのエビデンスが得られている<sup>1)2)</sup>。一方、SGLT2 阻害薬についても、今回用いたルセオグリフロジン<sup>3)</sup>をはじめ、多くの薬剤について<sup>4)~6)</sup>、糖尿病・脂肪肝モデルマウスを用いた実験により血糖値および脂肪肝の改善に寄与とする報告がなされている。また臨床例でも、ルセオグリフロジンについて、シタグリプチンに比較して L/S 比を増加させ、内臓脂肪面積減少や体重減少を示したことが報告されている<sup>7)</sup>。

ルセオグリフロジンは、肝機能障害患者でも血中濃度の有意な上昇がなく、「重度の肝機能障害患者」の慎重投与の記載がないことから、当院では肝機能障害を有する 2 型糖尿病患者に対して選択されることが多い SGLT2 阻害薬である。今回、ルセオグリフロジンを導入した患者のうち、脂肪肝と考えられ、ルセオグリフロジン導入の前後で CT 検査が可能であった 3 例について比較検討を行った。いずれも BMI が 30 ~ 40 前後の肥満を有する女性例であるが、3 例ともに体重は減少し、良好な血糖コントロールが得られ、肝機能は改善した。CT 検査値についても改善傾向が得られているが、症例 3 においては 6 週目の段階で内臓脂肪の低下だけが顕著であった。今回はルセオグリフロジン導入後 6 週から 28 週時点での、元来から高度肥満を有する症例での検討であり、また脂肪肝では HbA1c が偽低値を呈し変化量が少なく見積もられる場合もある。また、今回の結果からは、同薬投与における効果が、体重減少・内臓脂肪減少・血中肝トランスアミナーゼ減少が先行し、引き続いて皮下脂肪減少・脂肪肝軽減が得られるのではないかと推察する。ルセオグリフロジンを含む SGLT2 阻害薬を一定期間使用することの臨床的根拠となる可能性もあり、さらに長期に経過を追うことで、血糖値・体重・脂肪肝についての改善効果が明確となることが期待される。

※ 本論文内容は、2016 年 1 月 21 日開催「糖尿病フォーラム in 長崎」にて報告したものである。

※ 利益相反 (COI) : 開示すべき事項なし。

## 文 献

- 1) Mahady SE, Webster AC, Walker S, et al: The role of thiazolidinediones in non-alcoholic steatohepatitis — a systematic review and meta analysis. J Hepatol 2011; 55: 1383-90.

- 2) Boettcher E, Csako G, Pucino F, et al: Meta-analysis: pioglitazone improves liver histology and fibrosis in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; **35**: 66-75.
  - 3) Qiang S, Nakatsu Y, Seno Y, et al: Treatment with the SGLT2 inhibitor luseogliflozin improves nonalcoholic steatohepatitis in a rodent model with diabetes mellitus. *Diabetol Metab Syndr* 2015; **7**: 104.
  - 4) Nakano S, Katsuno K, Isaji M, et al: Remogliflozin Etabonate Improves Fatty Liver Disease in Diet-Induced Obese Male Mice. *J Clin Exp Hepatol* 2015; **5**: 190-8.
  - 5) Hayashizaki-Someya Y, Kurosaki E, Takasu T, et al: Ipragliflozin, an SGLT2 inhibitor, exhibits a prophylactic effect on hepatic steatosis and fibrosis induced by choline-deficient l-amino acid-defined diet in rats. *Eur J Pharmacol* 2015; **754**: 19-24.
  - 6) Honda Y, Imajo K, Kato T, et al: The Selective SGLT2 Inhibitor Ipragliflozin Has a Therapeutic Effect on Nonalcoholic Steatohepatitis in Mice. *PLoS One* 2016; **11**: e0146337.
  - 7) Fushimi N, Shibuya T, Takeishi S, et al: Hepatic fat deposition is improved more with SGLT2 inhibitor luseogliflozin compared with sitagliptin: a randomised, crossover, controlled study using computed tomography. 51st EASD 2015 (Stockholm, 9/14-18), ePoster #815.
-