



# 2 型糖尿病患者における トホグリフロジンの長期投与による 肝機能への影響

いわき内科クリニック

岩城祥樹

## ● 要旨

**背景：**SGLT2 阻害薬は血糖改善効果以外にも肝機能改善効果が報告されているが、長期での検討や線維化への影響についての報告は数多くない。

**方法：**いわき内科クリニック（当院）通院中の 2 型糖尿病患者でトホグリフロジンが投与された 105 例を対象とし、後ろ向きに肝機能を含む各種臨床検査値を調査した。また、肝線維化の指標として FIB-4 index を算出した。

**結果：**最長 104 週の観察において HbA1c や体重の低下とともに、AST, ALT,  $\gamma$ -GTP といった肝機能の有意な改善が認められた。FIB-4 index は 104 週後において有意に低下し、線維化の改善が認められた。層別解析にて、特に FIB-4 index の投与前値が 1.3 以上と線維化リスクが中等度以上の症例において FIB-4 index が有意に低下していた。

**結語：**トホグリフロジンは長期にわたる肝機能の改善に加え、肝線維化が改善する可能性が示唆された。

## 緒 言

近年、本邦においてもアルコールを原因としない脂肪肝である非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) が増加しており、さらに進展した病態である非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) では、線維化が進行し肝硬変・肝がんに至る可能性がある<sup>1)</sup>。NASH/NAFLD 診療ガイドラインにおいては、線維化を指標とし、中リスク以上の患者では専門医への紹介をうながしている<sup>2)</sup>。一方で、NAFLD は心血管イベント増加とも関連しているとされる<sup>3)</sup>。2 型糖尿病患者においてはインスリン抵抗性により NAFLD との合併率が高いことが知られており<sup>4)</sup>、もともとの 2 型糖尿病患者のイベントリスクの高さに加え、これらの合併患者ではさらなる相加的なイベントリスク上昇が危惧される。

経口血糖降下薬である SGLT2 阻害薬は、近位尿細管に存在する SGLT2 の働きを阻害することで尿

糖排泄を促進し血糖降下作用を発揮する薬剤であるが、最近では血糖降下作用に加えて肝機能改善効果も報告されている<sup>5)</sup>。実際に、NAFLD の治療ガイドラインにおいては 2 型糖尿病の基礎疾患を持つ患者では治療薬の一つとして SGLT2 阻害薬が推奨されている<sup>2)</sup>。しかし、これまでの SGLT2 阻害薬の肝機能改善効果についての報告は、多くのデータが短期の報告や少数例での検討であり、線維化指標への影響に関する報告も限られている。

そこで本検討では、2 型糖尿病患者における SGLT2 阻害薬トホグリフロジンの肝機能へ与える影響について線維化スコアを踏まえて、当院における 2 年間のトホグリフロジン投与症例にて検討した。

## 対象と方法

当院外来に通院している 2 型糖尿病患者で、2014 年 5 月から 2020 年 8 月までの間にトホグリフ

表1 患者背景

総例数, 人	105	
性別 男性, 人 (%)	65 (61.9)	
年齢, 歳 (平均値±標準偏差)	56.3±11.8	
糖尿病罹病期間, 年 (平均値±標準偏差)	9.4±6.8	
BMI, kg/m <sup>2</sup> (平均値±標準偏差)	28.3±6.4	
HbA1c, % (平均値±標準偏差)	8.8±1.1	
併用薬	ビグアナイド薬, 人 (%)	57 (54.2)
	DPP-4 阻害薬, 人 (%)	89 (84.8)
	SU 薬, 人 (%)	40 (38.1)
	チアゾリジン薬, 人 (%)	17 (16.2)
	グリニド薬, 人 (%)	9 (9.5)
	α-グルコシダーゼ阻害薬, 人 (%)	4 (3.8)
	インスリン製剤, 人 (%)	10 (9.5)
	GLP-1 受容体作動薬, 人 (%)	1 (0.9)
	降圧薬, 人 (%)	41 (39.0)

ロジン (20 mg/日) の投与が開始された患者のうち、投与後 12 週以上継続して経過を観察できた 105 例を対象とした。

診療録より、トホグリフロジン投与前ならびに投与開始後 12 週以降 (最大 104 週) の各種臨床検査値 (体重, BMI, 血圧, HbA1c, 血清 Cr, eGFR, ヘマトクリット, AST, ALT, γ-GTP, 血小板数) の測定値を後ろ向きに収集した。肝線維化の指標として FIB4 index を年齢 (歳) × AST (IU/L) / [血小板数 (10<sup>9</sup>/L) × √ALT (IU/L)] により算出した。さらに「NAFLD/NASH 診療ガイドライン 2020」において線維化の存在の疑いがあるとされる FIB-4 index のカットオフ値である 1.3 に準じて、トホグリフロジンの投与前 FIB-4 index 1.3 以上と 1.3 未満の患者での層別解析も実施し、FIB-4 index の推移を検討した。

統計解析において投与前後の比較には paired-t 検定を用い、p < 0.05 をもって有意とした。

なお、本研究の倫理的配慮について、当院の患者のカルテ情報を後方視的に集計し単純な解析を加えたものであり、公表データについては十分な匿名化がなされていると判断した。

## 結 果

患者背景を表 1 に示す。対象患者 105 例の平均年齢は 56.3 ± 11.8 歳、男性の割合は 61.9% (65 例)、罹病期間は 9.4 ± 6.8 年、BMI は 28.3 ± 6.4 kg/m<sup>2</sup>、HbA1c は 8.8 ± 1.1% であった。併用薬の内訳はビ

グアナイド薬 54.2% (57 例)、DPP-4 阻害薬 84.8% (89 例)、SU 薬 38.1% (40 例)、チアゾリジン薬 16.2% (17 例)、α-グルコシダーゼ阻害薬 3.8% (4 例)、インスリン製剤 9.5% (10 例)、GLP-1 受容体作動薬 0.9% (1 例)、降圧薬 39.0% (41 例) であった。

臨床検査値の推移を表 2 に示す。トホグリフロジン投与により投与前 8.8 ± 1.1% であった HbA1c は投与 12 週後より有意に低下し、投与 104 週後においても 7.8 ± 1.0% と血糖低下作用が維持されていた。体重についても投与前 77.3 ± 19.5 kg から投与 104 週後には 74.1 ± 17.1 kg と有意に低下していた。収縮期血圧はほぼ横ばいであったが、拡張期血圧は有意な低下が長期間維持されていた。一方、eGFR は投与前 85.9 ± 18.7 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> から投与 104 週後には 79.8 ± 16.2 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> と有意に低下した。ヘマトクリットは投与 104 後においても有意に上昇していた。肝機能値は投与前から投与 104 週後において、AST は 27.8 ± 14.6 IU/L から 22.1 ± 10.7 IU/L へ、ALT は 34.8 ± 22.9 IU/L から 25.9 ± 17.2 IU/L へ、γ-GTP は 47.3 ± 34.8 IU/L から 34.2 ± 27.0 IU/L へ有意に低下した。FIB-4 index は投与前 1.25 ± 0.84 から投与 104 週後 1.11 ± 0.52 と有意に低下し、改善が認められた。層別解析により (図 1)、特に投与前 FIB-4 index が 1.3 以上の群で、104 週時点において有意な FIB-4 index の低下が認められた。

表2 臨床検査値の推移

	開始時	12 週後	24 週後	52 週後	104 週後
HbA1c (%)	8.8 ± 1.1 (105)	7.9 ± 0.8* (105)	7.6 ± 1.0* (102)	7.7 ± 0.9* (99)	7.8 ± 1.0* (94)
体重 (kg)	77.3 ± 19.5 (105)	76.2 ± 18.4 (105)	75.3 ± 18.1* (102)	74.8 ± 17.5* (99)	74.1 ± 17.1* (94)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	28.3 ± 6.4 (104)	27.9 ± 5.9 (104)	27.5 ± 5.8* (101)	27.5 ± 5.7* (98)	27.1 ± 5.5* (93)
収縮期血圧 (mmHg)	126.8 ± 7.1 (104)	124.9 ± 6.3* (104)	125.6 ± 4.7 (102)	126.0 ± 6.7 (99)	126.7 ± 5.7 (95)
拡張期血圧 (mmHg)	72.4 ± 7.4 (104)	69.9 ± 6.3* (104)	70.0 ± 6.2* (101)	70.3 ± 5.9* (99)	70.0 ± 9.4 (95)
血清クレアチニン (mg/dL)	0.70 ± 0.18 (105)	0.73 ± 0.16* (103)	0.72 ± 0.15 (101)	0.73 ± 0.17* (98)	0.73 ± 0.16* (95)
eGFR (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	85.9 ± 18.7 (105)	81.9 ± 18.0* (103)	82.3 ± 18.2* (101)	79.8 ± 19.0* (98)	79.8 ± 16.2* (95)
ヘマトクリット (%)	44.8 ± 4.0 (105)	47.0 ± 4.2* (103)	46.6 ± 3.7* (101)	46.8 ± 3.6* (98)	47.6 ± 5.9* (95)
AST (IU/L)	27.8 ± 14.6 (105)	22.6 ± 9.7* (103)	20.8 ± 8.2* (101)	21.7 ± 11.6* (98)	22.1 ± 10.7* (95)
ALT (IU/L)	34.8 ± 22.9 (105)	28.5 ± 24.8* (103)	24.1 ± 14.9* (101)	25.3 ± 19.2* (98)	25.9 ± 17.2* (95)
γ-GTP (IU/L)	47.3 ± 34.8 (105)	33.6 ± 22.0* (103)	34.2 ± 28.7* (101)	34.4 ± 28.1* (98)	34.2 ± 27.0* (95)
血小板数 (10 <sup>4</sup> /μL)	24.4 ± 6.2 (105)	24.1 ± 5.7 (103)	24.6 ± 6.0 (101)	24.6 ± 6.0 (98)	24.7 ± 5.8 (95)
FIB-4 index	1.25 ± 0.84 (104)	1.16 ± 0.58 (102)	1.12 ± 0.58 (100)	1.13 ± 0.59 (97)	1.11 ± 0.52* (94)

平均値 ± 標準偏差, \* : p < 0.05, vs 投与前 (例数)

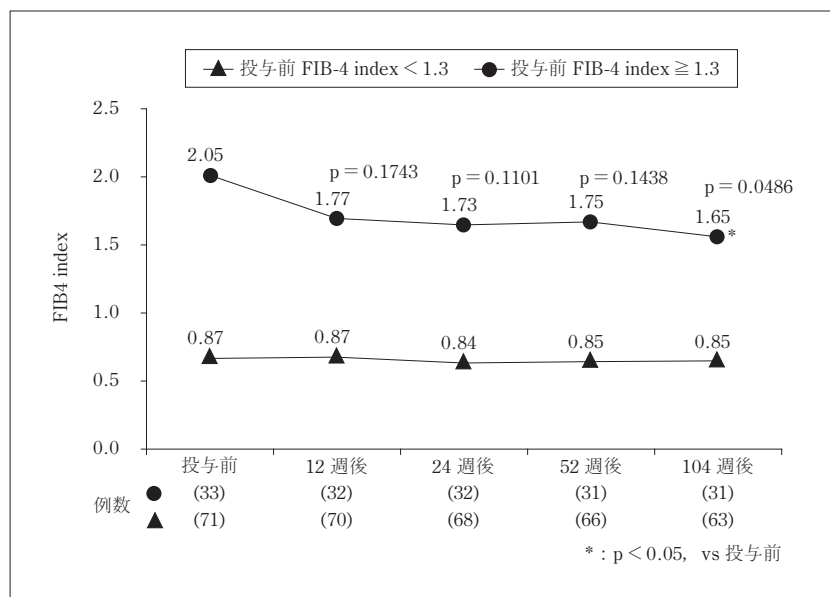


図1 投与前値別の FIB-4 index の推移

## 考 察

今回の検討において、トグリフロジン<sup>®</sup>は2型糖尿病患者への投与により優れた血糖低下作用を發揮しHbA1cを約1%低下させ、体重は約3kg低下させた。これらの改善作用は104週後も維持されており、トグリフロジン投与により長期にわたり血糖改善作用と体重低下作用が維持されることが確認された。日本人2型糖尿病患者を対象にトグリフロジン投与後3年間追跡を行った市販後調査においても長期にわたりHbA1cや体重の低下が維持されたことが報告されており<sup>6)</sup>、当院のデータと同様であった。拡張期血圧も有意な低下が認められたが、これは循環血漿量の減少によるものと考えられる。ヘマトクリットも有意に上昇していることから、リコメンデーションでも指摘されているように<sup>7)</sup>、投与中の血液の濃縮・脱水傾向には十分注意する必要があることが示唆された。eGFRは有意に低下したが、これはハイパーフィルトレーションの改善による状態を反映している可能性<sup>8)</sup>もあり、腎機能への影響については今後のさらなる検討課題と考えられる。

肝機能関連の臨床検査値であるAST、ALT、 $\gamma$ -GTPは既報<sup>6)</sup>と同様にいずれも有意な低下を認めた。SGLT2阻害薬が肝機能を改善する機序としては、まず血中グルコースの低下によりインスリン抵抗性が改善し、肝臓内の中性脂肪を低下させる。それにより脂肪毒性が減少し、炎症やアポトーシスが抑制され肝機能改善をもたらす、結果として肝線維化も改善する可能性が考えられている<sup>9)</sup>。SGLT2阻害薬による線維化の改善は、2型糖尿病合併NAFLD患者にて肝生検による組織の線維化の改善がパイロット的検討であるが報告されている<sup>10)</sup>。また、実地医家においては線維化の評価法として、FIB-4 indexが年齢、AST、ALT、血小板数で計算できる簡便なスコアリング法として推奨されている<sup>2)</sup>。しかしSGLT2阻害薬投与後のFIB-4 indexを評価した報告は少なく、少数例かつ短期間での検討が主である<sup>11)~14)</sup>。本検討では、トグリフロジン投与により105例の対象患者でFIB-4 indexが投与104週後において有意に低下し、肝線維化の改善が認められた。また、FIB-4 indexは12週後から低下傾向にあるものの統計的に有意に改善したのは104

週後であり、トグリフロジンによる肝線維化の改善作用については一定の期間が必要であることが示唆された。既報においても、SGLT2阻害薬の投与期間が6カ月と比較的短期間でFIB-4 indexを評価した報告では、有意な改善が認められていないものが散見される<sup>13)14)</sup>。このことからトグリフロジンによる肝線維化の改善作用については一定の期間が必要である可能性がある。また、FIB-4 indexは、2.67以上が肝線維化のリスクが高い高閾値群、1.30~2.67が中閾値群、1.30以下がリスクが低い低閾値群と設定されている<sup>15)</sup>。本検討では高閾値群の症例数がわずかであったため、中閾値以上群と低閾値群での層別解析を行った。FIB-4 indexの改善は投与前値1.3以上の、線維化が進行している可能性のある中閾値以上群において有意に低下していた。うちFIB-4 index 2.67以上の高閾値例は2例であり、最高3.84と、極端に高値を示す症例は認められなかった。今回の対象患者においてはNAFLDの合併有無については詳細に検討していないが、層別解析の結果からはNAFLDを合併し肝線維化が認められる2型糖尿病患者において、トグリフロジン投与により肝線維化が改善する可能性が示唆された。今後SGLT2阻害薬の肝保護効を明確にしていくためには、NAFLD合併患者を対象患者とし、前向きに検討していく必要があると考える。

## 結 語

トグリフロジンは2型糖尿病患者の血糖・体重低下作用に加え、肝機能値の改善も長期にわたり維持する。また、肝線維化の指標であるFIB-4 indexも改善が認められ、肝線維化が改善する可能性が示唆された。

## 利 益 相 反

本検討において開示すべき利益相反はない。

## 参 考 文 献

- 1) Kim CH, et al: Nonalcoholic fatty liver disease: a manifestation of the metabolic syndrome. *Cleve Clin J Med* 2008; **75**: 721-728.
- 2) 日本消化器病学会・日本肝臓学会 編: NAFLD/NASH 診療ガイドライン2020 (改訂第2版). 南江堂, 東京, 2020.
- 3) Musso G, et al: Meta-analysis: natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic

- accuracy of non-invasive tests for liver disease severity. *Ann Med* 2011; **43**: 617-649.
- 4) Hazlehurst JM, et al: Non-alcoholic fatty liver disease and diabetes. *Metabolism* 2016 **65**: 1096-1108.
  - 5) Katsuyama H, et al: Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors on Metabolic Parameters in Patients With Type 2 Diabetes: A Chart-Based Analysis. *J Clin Med Res* **8**: 237-243.
  - 6) Utsunomiya K, et al: Safety and effectiveness of tofogliflozin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus in real-world practice: Results of 12-month interim analysis of a long-term post-marketing surveillance study (J-STEP/LT). *J Diabetes Investig* 2020; **11**: 132-141.
  - 7) SGLT2 阻害薬の適正使用に関する委員会 : SGLT2 阻害薬の適正使用に関する Recommendation. 2020年12月25日改訂
  - 8) Cherney DZ, et al: Renal hemodynamic effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in patients with type 1 diabetes mellitus. *Circulation* 2014; **129**: 587-597.
  - 9) Kothari S, et al: Antidiabetic Drugs and Statins in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *J Clin Exp Hepatol* 2019; **9**: 723-730.
  - 10) Akuta N, et al: Effects of a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor in nonalcoholic fatty liver disease complicated by diabetes mellitus: Preliminary prospective study based on serial liver biopsies. *Hepatol Commun* 2017; **1**: 46-52.
  - 11) Ohki T, et al: Effectiveness of Ipragliflozin, a Sodium-Glucose Co-transporter 2 Inhibitor, as a Second-line Treatment for Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Who Do Not Respond to Incretin-Based Therapies Including Glucagon-like Peptide-1 Analogs and Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors. *Clin Drug Investig* 2016; **36**: 313-319.
  - 12) 佐藤俊大 : Luseogliflozin 内服前後に肝硬度を測定できた非アルコール性脂肪性肝疾患 10 症例の検討. *肝臓* 2018 ; **59** ; 554-562.
  - 13) 三浦順子, 他 : 脂肪肝合併の 2 型糖尿病例におけるトホグリフロジンの有用性の検討—肝機能, 脂肪肝および肝線維化への影響—. *Diabetes Frontier* 2017; **28**: 581-586.
  - 14) 藤井浩平, 他 : 2 型糖尿病患者に対する SGLT2 阻害薬投与による肝機能, 肝線維化指標改善効果の検討. *糖尿病* 2019; **62**: 322-329.
  - 15) Shah AG, et al: Comparison of noninvasive markers of fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; **7**: 1104-1112.
-