



# 非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD） 合併 2 型糖尿病患者に対する トホグリフロジンの血糖変動に及ぼす影響の検討

社会医療法人景岳会 南大阪病院 内科

川口祐司／羽鹿由里子／蘆田成美／林下真保／濱井智恵／  
濱崎健司／久米田靖郎

## Impact of Tofogliflozin on Glycemic Variability in Type 2 Diabetes Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease

Yuji KAWAGUCHI\* / Yuriko HAJIKA / Narumi ASHIDA / Maho RINKA /  
Chie HAMAI / Kenji HAMAZAKI / Yasuro KUMEDA

Department of Internal Medicine, Minami Osaka Hospital, Osaka, Japan

\*Correspondence: Yuji Kawaguchi, MD, PhD

Department of Internal Medicine, Minami Osaka Hospital

1-18-18, Higashikagaya, Suminoe-ku, Osaka 559-0012, Japan

Tel: + 81-6-6685-0221 Fax: + 81-6-6685-5208 E-mail: y.kawaguchi@minamiosaka.com

### ● 要旨

**目的:** Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) を合併する 2 型糖尿病患者に sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) 阻害薬のトホグリフロジンを使用し、血糖変動に関する影響を intermittently scanned continuous glucose monitoring (isCGM) を用いて検討した。

**対象と方法:** 血糖管理目的の入院が必要とされた NAFLD を合併する 2 型糖尿病患者 24 名を対象に isCGM を装着し、isCGM 装着 5 日目にトホグリフロジンの投与を開始した。トホグリフロジン投与前後の isCGM の 3 日間のデータから血糖変動に関する指標を比較した。また、fatty liver index (FLI) の中央値の高低で患者を分け、サブグループ間で血糖変動に関する指標の変化を比較した。

**結果:** 主要評価項目の平均血糖変動曲線から得られる毎食前から毎食 2 時間後までの incremental area under the curve (iAUC) はトホグリフロジンの投与により有意に低下し、副次評価項目の血糖変動に関する指標などもトホグリフロジン投与後に改善した。FLI の高低で患者を分けた場合でも、各グループで同様に血糖変動指標の改善が認められた。

**結論:** NAFLD 合併した 2 型糖尿病患者に対してトホグリフロジン投与し、血糖降下作用や血糖変動に関する指標が改善することが示された。さらに FLI をサロゲートマーカーとして層別化して検討を行った結果、FLI に無関係に同様な効果を示した。

**キーワード:** トホグリフロジン, NAFLD, FLI, incremental AUC, isCGM

責任著者: 川口祐司

責任著者連絡先: 〒 559-0012 大阪市住之江区東加賀屋 1-18-18 Tel: 06-6685-0221 Fax: 06-6685-5208

## はじめに

日本の Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) の有病率は年々増加し、2012年時点では国民の約30%が NAFLD と指摘され、その増加傾向から2040年には日本の人口の約半数が NAFLD 患者となることが予測されている<sup>1)</sup>。NAFLD 患者の47.3%に糖尿病が合併し<sup>2)</sup>、糖尿病患者の72.8%に NAFLD が合併しているという報告があり<sup>3)</sup>、NAFLD と2型糖尿病はお互いが合併しやすい疾患である。

この原因として、肝臓は糖代謝の調節に重要な臓器であり、NAFLD のように肝臓に脂肪が蓄積した状態では内因性糖新生が増加し、肝臓のみならず脂肪細胞でもインスリン抵抗性指数の増大し骨格筋においてはインスリン感受性指数の減少を引き起こす<sup>4)</sup>。この結果として食後高血糖をきたすため糖尿病を発症すると言われている<sup>5)</sup>。

一方で糖尿病による高血糖は肝臓での脂肪酸代謝に影響を与え、脂肪蓄積を促進したり<sup>6)</sup>、インスリン抵抗性が脂肪酸の合成を増加させるとともに脂肪酸の酸化を減少させ、脂肪蓄積が促進されるため NAFLD の発症に関連すると報告されている<sup>7)</sup>。また、NAFLD を合併した2型糖尿病患者は fatty liver index (FLI) をサロゲートマーカーとした場合に FLI が高値であるほど重症低血糖のリスクが高くなると報告されている<sup>8)</sup>。

メタアナリシスにおいて、NAFLD は一般人口と比較して心血管イベントリスクのオッズ比は1.64倍増加する<sup>9)</sup>。NAFLD は肝臓での脂肪蓄積がきっかけとなり、肝内で引き起こされる炎症反応により、体内で炎症性サイトカインが過剰に産生されたり、血液中のコレステロールやトリグリセリドが増加し、動脈硬化の進行や血管内皮機能の障害を促進することにより心血管イベントを引き起こす機序が想定されている<sup>10)</sup>。このため NAFLD と2型糖尿病の合併はさらに心血管イベントのリスクを増大させることが予想される。

sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) 阻害薬は、近位尿細管におけるグルコースの再吸収を阻害することにより尿中へのグルコース排泄を促進する経口血糖降下薬である。その作用機序からエネルギーロスによる体重減少や、浸透圧利尿、ナトリウ

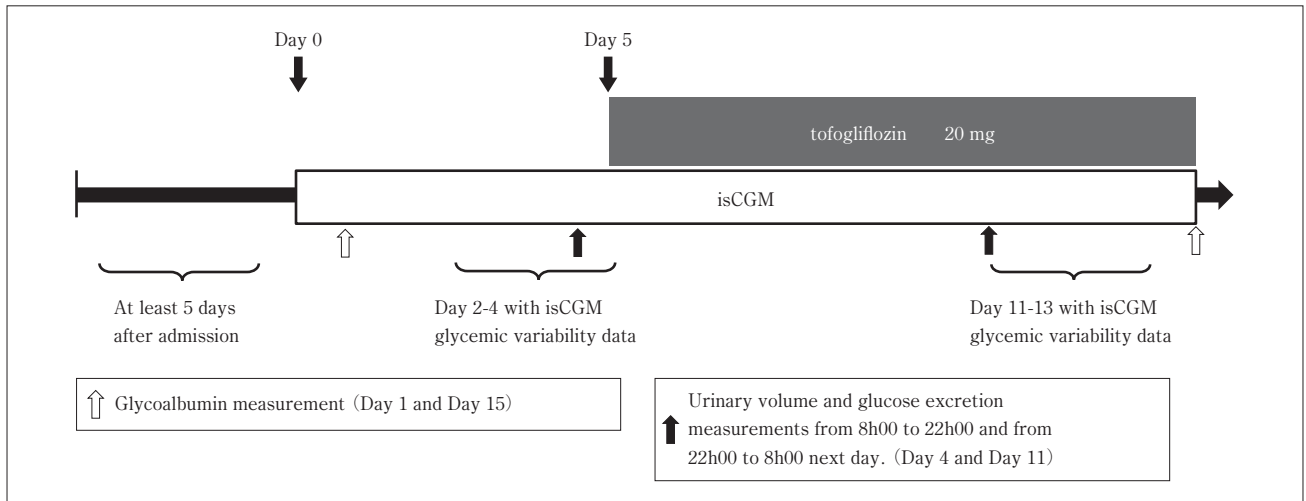
ム利尿を介した血圧低下など、血糖降下作用以外にも多面的な効果が報告されている<sup>11)</sup>。心血管イベントのリスクが高い2型糖尿病患者へのエンパグリフロジンの投与は心血管疾患による死亡、心血管イベント、および全死亡のリスク低下が報告されており<sup>12)</sup>、NAFLD を合併した2型糖尿病患者にも SGLT2 阻害薬の投与により多面的な効果が期待できる。

NAFLD/NASH 治療のフローチャートには2型糖尿病を合併している場合の薬物療法として SGLT2 阻害薬が推奨されている<sup>13)</sup>。実際に NAFLD を合併した2型糖尿病患者にトホグリフロジンを投与することにより肝臓でのエネルギー代謝、炎症、線維化に関与する遺伝子の発現は改善を認めている<sup>14)</sup>。

このように SGLT2 阻害薬は NAFLD の改善に有効である可能性が示唆されているが、NAFLD を合併した2型糖尿病患者に対する SGLT2 阻害薬の血糖降下作用や血糖変動を抑制する効果に関しては不明な点が多い。肝線維化の程度が中等度と重度である2型糖尿病患者に75 g ブドウ糖負荷試験をした際の Continuous Glucose Monitoring から得られた結果から、食後の血糖上昇は肝線維化が重度である患者の方が有意に大きかったと報告があり<sup>15)</sup>、脂肪肝や NAFLD を合併した2型糖尿病患者の血糖管理においては、その病態に応じた治療が望まれる。

筆者らはこれまでに、SGLT2 阻害薬は、その薬物動態の違いにより、intermittently scanned Continuous Glucose Monitoring (isCGM) で得られる血糖変動に及ぼす影響が異なることを見出し、半減期の短いトホグリフロジンは半減期の長いイプラグリフロジンよりも食後高血糖や低血糖を抑える可能性があることを報告した<sup>16)</sup>。このことから、SGLT2 阻害薬の中でもトホグリフロジンは NAFLD を合併した2型糖尿病の血糖管理に適した薬剤である可能性があるが、NAFLD 合併2型糖尿病におけるトホグリフロジンの血糖変動への影響については検討されていない。

そこで筆者らは今回、NAFLD を合併した2型糖尿病患者に対してトホグリフロジンを投与し isCGM データから得られた血糖降下作用や血糖変動に関する指標を投与前後で比較した。さらに、FLI をサロゲートマーカーとして層別化して検討を行った。



**Fig. 1** The study protocol. isCGM, intermittently scanned Continuous Glucose Monitoring. A total of 24 participants wore isCGM after at least 5 days of hospitalization. The analysis was performed with data from days 4-6 of isCGM as baseline data and days 11-13 of isCGM as post-treatment data. On day 5 of isCGM, participants received 20 mg of tofogliflozin once daily after breakfast.

## 対象および方法

### 1. 対象患者

この2型糖尿病患者における、単施設、非盲検、シングルアーム研究は2022年8月～2023年4月に実施された。この研究はヘルシンキ宣言と文部科学省・厚生労働省による「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」に基づいて行われ、研究プロトコルは社会医療法人 景岳会 南大阪病院の倫理委員会により承認を得て行われた (No.2022-3)。この研究のすべての参加者は参加前に研究概要について説明を受け、同意した参加者は同意文書に署名を行った。

筆者らは、糖尿病治療目標に達せず血糖マネジメント目的に南大阪病院に入院した男性15人、女性9人を含むNAFLDを合併した2型糖尿病患者24名を研究参加者として登録した。NAFLDの診断基準はこの研究に参加する半年以内に腹部超音波検査にて脂肪肝と診断され、アルコール摂取が少なく、二次性脂肪肝が否定され、FLI 30以上とした<sup>13)17)</sup>。選択基準は以下の通りである。

- 1) HbA1c値 7.0%以上11.0%未満の20歳以上の患者
  - 2) 飲酒量がエタノール換算で男性で30 g/日、女性で20 g/日未満の患者
- 除外基準は以下の通りである。
- 1) トホグリフロジンに対して過敏症のある患者

- 2) トホグリフロジンの禁忌に該当する患者
- 3) 重度の腎機能障害 (estimated glomerular filtration rate; eGFR < 30) または透析中の末期腎不全患者
- 4) 自己免疫性肝炎、ウイルス性肝疾患、薬剤性脂肪肝、原発性胆汁性胆管炎、代謝性肝疾患を有する患者
- 5) 研究登録前3カ月以内にSGLT2阻害薬、Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) 受容体作動薬、チアゾリジンの投与歴のある患者
- 6) 研究担当者が、研究への参加を不相当と判断した患者

**Fig. 1** にこの研究のプロトコルを示す。選択除外基準を満たした24人の参加者は入院中の糖尿病食の摂取による血糖改善効果の影響を考慮して、入院5日以上経過後よりisCGMを14日間装着した。isCGM装着2-4日目の3日間のデータをベースライン時のデータとした。isCGM装着5日目にトホグリフロジン20 mgを1日1回朝食後に投与し、isCGM装着11-13日目の3日間のデータをトホグリフロジン投与後のデータとした。isCGM装着4日目と11日目に24時間蓄尿検査にて尿糖排泄量と尿量測定 (8:00-22:00, 22:00-翌朝8:00) を行った。glycated albumin (GA) の採血を研究参加同意取得翌日と研究終了時 (isCGM装着14日目) に行った。isCGM装着期間中はインスリン単位や経口血糖降下薬の変更は行わなかった。

**Table 1** Baseline characteristics of the study subjects

	Overall (n = 24)	Low FLI group (n = 12)	High FLI group (n = 12)	p-value *
Age (y)	64.2 ± 10.0	65.5 ± 10.1	62.9 ± 10.2	0.540
Duration of diabetes (y)	11.3 ± 8.4	13.2 ± 8.1	9.5 ± 8.6	0.293
Sex, Male, n (%)	15 (67.5)	9 (75.0)	6 (50.0)	0.400
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	29.0 ± 5.1	25.3 ± 3.0	32.7 ± 3.8	<0.001 *
HbA1c (%)	8.8 ± 1.4	9.0 ± 1.4	8.7 ± 1.5	0.617
GA (%)	21.9 ± 5.3	23.9 ± 5.4	19.9 ± 4.6	0.065
FPG (mg/dL)	150.3 ± 62.5	145.0 ± 76.2	155.5 ± 47.9	0.690
CPR (ng/mL)	2.5 ± 1.7	1.9 ± 1.2	3.2 ± 1.8	0.038 *
CPI	1.9 ± 1.4	1.7 ± 1.7	2.1 ± 1.0	0.447
eGFR (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	68.7 ± 16.2	72.9 ± 15.1	64.6 ± 16.8	0.220
TG level (mg/dL)	175.1 ± 98.2	151.3 ± 50.0	199.0 ± 128.1	0.242
LDL-C level (mg/dL)	100.9 ± 32.5	103.3 ± 36.1	98.5 ± 29.9	0.729
HDL-C level (mg/dL)	39.0 ± 10.3	38.1 ± 13.6	39.8 ± 6.0	0.688
AST (IU/L)	24.3 ± 13.2	16.8 ± 9.0	31.9 ± 12.6	0.003 *
ALT (IU/L)	28.7 ± 25.1	17.9 ± 16.1	39.5 ± 28.3	0.032 *
γ-GTP (IU/L)	54.1 ± 61.1	47.3 ± 74.3	61.0 ± 46.7	0.593
Waist circumference (cm)	99.3 ± 11.5	90.5 ± 5.9	108.1 ± 8.7	<0.001 *
FLI	67.5 ± 24.4	45.8 ± 12.4	89.1 ± 8.4	<0.001 *
Patient treated for dyslipidemia, n (%)	14 (58.3)	7 (58.3)	7 (58.3)	1.000
Antihyperglycemic drugs				
Metformin, n	11	7	4	0.414
DPP-4 inhibitor, n	6	3	3	1.000
Sulfonylurea, n	3	2	1	1.000
α-glucosidase inhibitor, n	1	0	1	1.000
Insulin, n	12	6	6	1.000

FLI, fatty liver index; BMI, body mass index; HbA1c, glycated hemoglobin; GA, glycated albumin; FPG, fasting plasma glucose; CPR, C-peptide immunoreactivity; CPI, C-peptide index; eGFR, estimated glomerular filtration rate; TG, triglyceride; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; γ-glutamyl transpeptidase; DPP-4, dipeptidyl peptidase-4. Antidiabetic drug and insulin dosages did not change throughout the study period.

Data are presented as the mean ± SD.

Student's t-test or  $\chi^2$  test are used to compare data between the two groups. A p-value of <0.05 was considered significant.

\* indicates a statistically significant difference between groups.

## 2. 評価項目

この研究の主要評価項目と副次評価項目の有効性と安全性に対する評価は isCGM から得られた連続3日間のデータ、体重、採血結果、尿量および尿糖排泄量から判定した。主要評価項目は平均血糖変動曲線から得られる毎食前から毎食2時間後までのトログリフロジン投与前後の incremental area under the curve (iAUC) とした<sup>18)</sup>。副次評価項目は目標血糖範囲 70-180 mg/dL の時間の割合 (time in range; TIR)<sup>19)</sup>、血糖値 70 mg/dL 未満の低血糖域の時間の割合 (time below range; TBR)<sup>19)</sup>、血糖値 180 mg/dL 以上の高血糖域の時間の割合 (time

above range; TAR)<sup>19)</sup>、24時間の血糖変動の標準偏差 (standard deviation; SD値)<sup>20)</sup>と変動係数 (coefficient of variation; CV値)<sup>21)</sup>、M値 (target glucose level, 100 mg/dL)<sup>22)</sup>、平均血糖変動幅 (mean amplitude of glycemic excursion; MAGE)<sup>22)</sup>、24時間の平均血糖値、0:00-6:00の平均血糖値、body mass index (BMI)、GA、24時間の尿糖排泄量 (urinary glucose excretion; UGE)<sup>23)</sup>、8:00-22:00の UGE、22:00-翌朝 8:00の UGE、24時間の尿量、8:00-22:00の尿量、22:00-翌朝 8:00の尿量とした。

さらに FLI の中央値を基準に中央値よりも高いグループと低いグループに分け、トログリフロジン



投与前後における、それぞれの群間比較、および各グループでのトホグリフロジン投与の前後比較を上記評価項目に対して行った。

### 3. 統計解析

データは特に断りがなければ平均値±SDで示されている。患者内変動係数が15%、片側有意水準が2.5%であると仮定すると、トホグリフロジン治療前後でのiAUC 10%の減少を検出、または想定される患者内変動係数が30%、iAUCの20%の減少を検出するには、サンプルサイズ20人の参加者が必要と計算された ( $\alpha = 0.05$ , power 0.8)。このため24人の症例数で十分であると計画した。

トホグリフロジン投与前後の有意差検定は、対応あるt検定を用いて比較した。FLIの中央値を基準に中央値よりも高いグループと低いグループの間の連続変数に関する有意差検定は変数データが正規分布する場合は、student t-test、頻度の分布に関する有意差検定はカイ二乗検定を用いた。p値 < 0.05を有意差ありと判定した。データはEZR 1.37 software (Saitama Medical Center, Jichi Medical University, Saitama, Japan)<sup>24)</sup>を用いて解析を行った。

## 結 果

### 1. 患者背景

**Table 1**に今回の研究参加者24名の患者背景を示す。全体では年齢は $64.2 \pm 10.0$ 歳、BMIは $29.0 \pm 5.1$  kg/m<sup>2</sup>、HbA1cは $8.8 \pm 1.4\%$ であった。腎機能はeGFRが $68.7 \pm 16.2$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>と正常または軽度の腎機能障害を認めていた。FLIの中央値は68.6と72.4であり、FLIが68.6以下をLow FLI group、72.4以上をHigh FLI groupとした。両群とも脂質異常症の治療を受けている患者は7名と同数であり、脂質に関する指標に有意な差は認めなかった。High FLI groupはLow FLI groupと比較してBMI、C-peptide immunoreactivity, aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, 腹囲が有意に高値であった (各 p < 0.001, 0.038, 0.003, 0.032, < 0.001)。

### 2. High FLI group と Low FLI group の

#### 有効性と安全性の比較

isCGM測定値から得られた全症例のトホグリフロジン投与前後の各3日間の平均血糖変動曲線を

**Fig. 2**に示す。トホグリフロジン投与後の平均血糖変動曲線は投与前の平均血糖変動曲線を血糖低値側に平行移動した曲線になっている。

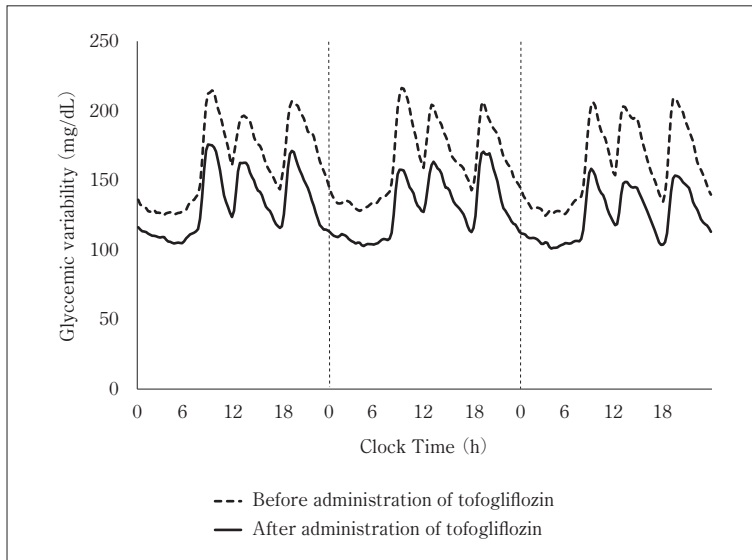
isCGMから得られた全症例のトホグリフロジン投与前後の血糖変動に関する指標の変化をTable 2に示す。この研究の有効性の主要評価項目である毎食前から毎食2時間後までのiAUCはトホグリフロジンの投与後に有意な低下を認めた (朝食後、夕食後: p < 0.001, 昼食後: p = 0.004)。副次評価項目に関して、TIRはトホグリフロジンの投与後に有意に増加を認め (p < 0.001)、TAR、24時間の血糖変動のSD値、M値、MAGE、24時間の平均血糖値、0:00-6:00の平均血糖値もトホグリフロジンの投与後に有意な低下を認めた (すべての p < 0.001)。

また、Low FLI group と High FLI group に分けた場合のトホグリフロジン投与前後の各3日間の平均血糖変動曲線を**Fig. 3a, 3b**に、血糖変動指標を**Table 2**に示す。トホグリフロジン投与前においてHigh FLI groupではLow FLI groupと比較して24時間の血糖変動のCV値が有意に低く (p = 0.006)、0:00-6:00の平均血糖値が有意に高かった (p = 0.049)。トホグリフロジン投与後の毎食前から毎食2時間後までのiAUC、TIR、TBR、TAR、24時間の血糖変動のSD値とCV値、M値、MAGE、24時間の平均血糖値、0:00-6:00の平均血糖値はHigh FLI groupとLow FLI group間で有意差は認めなかったことから、トホグリフロジンの投与によりFLIに関わらず血糖変動指標が改善することが示唆された。

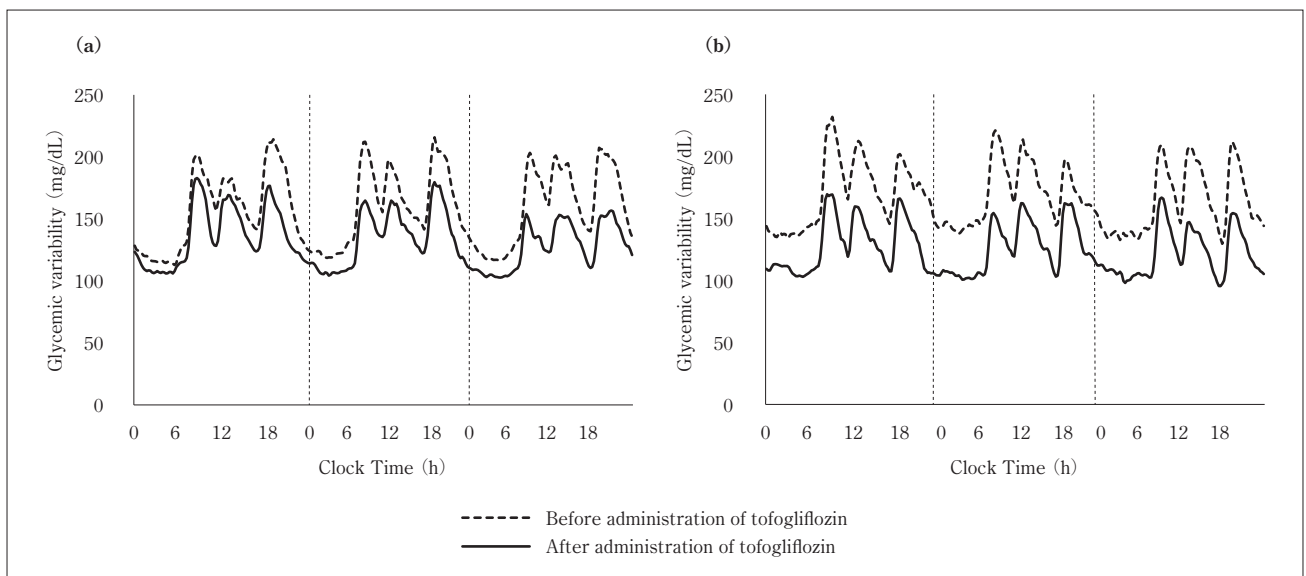
さらにトホグリフロジン投与前後のBMI、GAおよび尿糖排泄、尿量の指標の変化を**Table 3**に示す。全症例においてトホグリフロジンの投与によりBMI、GAは有意に低下し、24時間のUGE、8:00-22:00のUGE、22:00-翌朝8:00のUGEは有意に増加した (すべての p < 0.001)。24時間の尿量、8:00-22:00の尿量、22:00-翌朝8:00の尿量に有意な変化はなかった。この傾向はLow FLI群およびHigh FLI群で同様に認められた。

## 考 察

本研究ではNAFLDを合併した2型糖尿病患者に対してトホグリフロジンを投与しisCGMデータか



**Fig. 2** The 24-h mean glucose variabilities based on flash glucose monitoring, which show the mean glucose variabilities for 3 days of the total participants ( $n = 24$ ). Dotted and solid lines show the glucose variabilities in participants before and after administration of tofogliflozin respectively.



**Fig. 3** The 24-h mean glucose variabilities based on flash glucose monitoring, which show the mean glucose variabilities for 3 days of Low fatty liver index group (a) and High fatty liver index group (b). Dotted and solid lines show the glucose variabilities in participants before and after administration of tofogliflozin respectively.

ら血糖降下効果や血糖変動に関する指標への影響を検討したところ、トログリフロジンの投与により血糖変動に関する指標が有意に改善することが示された。また、この効果がNAFLDの重症度と関係があるかをFLIにより層別化して検討を行った結果、トログリフロジンはFLIが高くても低くても、食後血糖値を同様に抑制することで血糖変動に対する指標を改善させることを示した。

トログリフロジン投与前のHigh FLI groupとLow FLI groupの比較ではHigh FLI groupにおいて0:00-6:00の平均血糖値が有意に高く、24時間の

血糖変動のCV値が有意に低かった。毎食前から毎食後2時間のiAUCはHigh FLI groupとLow FLI groupの間に有意差がないことから、夜間の血糖高値が原因で24時間の血糖変動のCV値がHigh FLI groupでは有意に低くなったと考えられる。NAFLDが夜間の血糖上昇を起こす機序としては、肝臓の炎症や酸化ストレスが増大することでインスリン抵抗性が高くなり<sup>25)</sup>、インスリン抵抗性が高まると脂肪酸が過剰に分解され、肝臓で過剰な糖新生が引き起こされるため、夜間の血糖値が上昇すると考えられる<sup>26)</sup>。FLIとインスリン抵抗性は有意な正

**Table 2** Changes in isCGM parameters of glucose variability between pre- and post-treatment timepoints in all, the Low and High FLI groups

	group	Pre-treatment	Post-treatment	p-value
iAUC 2 h after breakfast (mg/dL h)	Overall	95.7 ± 52.1	73.9 ± 46.3	< 0.001 *
	Low FLI	98.7 ± 61.4	70.6 ± 55.4	0.005 *
	High FLI	92.7 ± 41.4	77.2 ± 35.4	0.023 *
iAUC 2 h after lunch (mg/dL h)	Overall	68.7 ± 45.0	49.8 ± 42.8	0.004 *
	Low FLI	61.8 ± 43.0	44.2 ± 37.0	0.046 *
	High FLI	75.7 ± 46.4	55.4 ± 47.7	0.035 *
iAUC 2 h after supper (mg/dL h)	Overall	91.2 ± 54.8	66.6 ± 47.5	< 0.001 *
	Low FLI	89.5 ± 49.8	60.9 ± 50.5	0.003 *
	High FLI	92.9 ± 60.0	72.3 ± 39.7	0.012 *
Percentage of time in range (70–180 mg/dL)	Overall	66.3 ± 24.1	87.7 ± 12.8	< 0.001 *
	Low FLI	67.0 ± 23.6	85.2 ± 13.8	< 0.001 *
	High FLI	65.7 ± 24.9	90.2 ± 11.4	< 0.001 *
Percentage of time below range (< 70 mg/dL)	Overall	0.3 ± 0.9	0.7 ± 2.6	0.176
	Low FLI	0.4 ± 1.0	0.5 ± 1.8	0.864
	High FLI	0.1 ± 0.7	1.0 ± 3.3	0.145
Percentage of time above range (> 180 mg/dL)	Overall	33.4 ± 24.3	11.6 ± 12.9	< 0.001 *
	Low FLI	32.6 ± 23.8	14.4 ± 14.0	< 0.001 *
	High FLI	34.2 ± 25.0	8.8 ± 11.3	< 0.001 *
24-h SD of glycemic variability (mg/dL)	Overall	41.1 ± 11.7	30.2 ± 8.7	< 0.001 *
	Low FLI	43.4 ± 12.8	31.9 ± 9.2	< 0.001 *
	High FLI	38.8 ± 10.1	28.6 ± 8.0	< 0.001 *
24-h CV of glycemic variability (%)	Overall	24.8 ± 6.3	23.5 ± 6.1	0.163
	Low FLI	26.8 ± 6.4	24.1 ± 6.9	0.070
	High FLI	22.8 ± 5.6 †	22.9 ± 5.2	0.950
M value (target glucose level: 100 mg/dL)	Overall	18.9 ± 18.1	5.7 ± 4.4	< 0.001 *
	Low FLI	16.9 ± 12.4	6.8 ± 4.8	0.004 *
	High FLI	20.9 ± 23.0	4.6 ± 3.8	0.023 *
MAGE (mg/dL)	Overall	90.2 ± 29.7	68.7 ± 20.1	< 0.001 *
	Low FLI	90.0 ± 30.0	67.0 ± 22.3	< 0.001 *
	High FLI	90.4 ± 29.9	70.5 ± 17.8	< 0.001
24-h mean glucose level (mg/dL)	Overall	163.1 ± 36.3	128.9 ± 21.0	< 0.001 *
	Low FLI	158.7 ± 29.3	132.9 ± 22.4	< 0.001 *
	High FLI	167.4 ± 42.1	125.0 ± 19.0	< 0.001 *
0000–0600 h mean glucose level (mg/dL)	Overall	130.3 ± 40.1	107.3 ± 21.0	< 0.001 *
	Low FLI	121.0 ± 29.0	108.5 ± 21.8	0.038 *
	High FLI	139.6 ± 47.3 †	106.1 ± 20.4	< 0.001 *

isCGM, intermittently scanned continuous glucose monitoring; FLI, fatty liver index; iAUC, incremental area under the curve; SD, standard deviation; CV, coefficient of variation; MAGE, mean amplitude of glycemic excursion

Data are presented as the mean ± SD. Pre- and post-treatment measurements are compared by paired t-tests. A p-value of < 0.05 was considered significant.

\* indicates a statistically significant difference between time point.

Data between groups are compared by student's t-test. A p-value of < 0.05 was considered significant.

† indicates a statistically significant difference between Low FLI group and High FLI group.

**Table 3** Changes in diabetes-related factors between pre- and post-treatment timepoints in all, the Low and High FLI groups

	group	Pre-treatment	Post-treatment	p-value
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	Overall	29.0 ± 5.1	28.3 ± 4.9	< 0.001 *
	Low FLI	25.3 ± 3.0	24.6 ± 2.9	0.006 *
	High FLI	32.7 ± 3.8 †	31.9 ± 3.7	< 0.001 *
GA (%)	Overall	21.9 ± 5.3	18.6 ± 3.7	< 0.001 *
	Low FLI	23.9 ± 5.4	20.2 ± 3.5	0.003 *
	High FLI	19.9 ± 4.6	17.0 ± 3.2	0.001 *
24-h UGE (g)	Overall	4.2 ± 5.8	51.8 ± 30.4	< 0.001 *
	Low FLI	3.3 ± 4.9	45.6 ± 24.0	< 0.001 *
	High FLI	5.2 ± 6.6	58.0 ± 35.6	< 0.001 *
0800-2200 h UGE (g)	Overall	2.8 ± 4.5	36.8 ± 22.7	< 0.001 *
	Low FLI	1.8 ± 2.9	32.7 ± 19.9	< 0.001 *
	High FLI	3.9 ± 5.5	40.9 ± 25.4	< 0.001 *
2200-0800 h UGE (g)	Overall	1.4 ± 2.6	15.0 ± 9.0	< 0.001 *
	Low FLI	1.5 ± 3.0	12.9 ± 6.9	< 0.001 *
	High FLI	1.4 ± 2.2	17.1 ± 10.6	< 0.001 *
24-h urine volume (mL)	Overall	1585 ± 890	1761 ± 683	0.128
	Low FLI	1601 ± 740	1681 ± 457	0.645
	High FLI	1569 ± 1052	1842 ± 867	0.095
0800-2200 h urine volume (mL)	Overall	1000 ± 663	1119 ± 440	0.166
	Low FLI	989 ± 546	1010 ± 277	0.868
	High FLI	1010 ± 788	1228 ± 550	0.077
2200-0800 h urine volume (mL)	Overall	586 ± 326	642 ± 292	0.294
	Low FLI	613 ± 249	671 ± 212	0.432
	High FLI	559 ± 399	613 ± 362	0.511

FLI, fatty liver index; BMI, body mass index; GA, glycated albumin; UGE, urinary glucose excretion.

Data are presented as the mean ± SD. Pre-and post-treatment measurements are compared by paired t-tests.

A p-value of < 0.05 was considered significant.

\* indicates a statistically significant difference between time point.

Data between groups are compared by student's t-test. A p-value of < 0.05 was considered significant.

† indicates a statistically significant difference between Low FLI group and High FLI group.

相関を認めると報告されており<sup>27)</sup>, 著者らの研究においても High FLI group では Low FLI group と比較して夜間に高血糖状態となったと考えられる。

トホグリフロジン投与前の背景因子にこのような差があっても今回の研究では High FLI group と Low FLI group の間でトホグリフロジンの尿糖排泄効果は同等であり, トホグリフロジン投与後の毎食前から毎食後2時間の iAUC は有意差は認めず, その他の血糖変動の指標も有意差は認めなかった。一方で, トホグリフロジン投与前に High FLI group にて夜間の血糖が有意に高値であったが, トホグリフロジン投与後は Low FLI group と同程度まで夜間の血糖が低下した。これについては, 有意差は認

めなかったものの High FLI group では Low FLI group よりも尿糖排泄量が多い傾向にあったことが関係している可能性がある。この機序としては3つ考えられる。1つ目は脂肪肝による肝臓の代謝異常である。脂肪肝では, 肝臓のトリグリセリド蓄積によって代謝異常が起こり, グルコース産生が亢進する<sup>28)</sup>。2つ目は肝細胞内の ATP の減少である。肝臓に蓄積した脂肪は, ミトコンドリアでのβ酸化を増加させ, ATP の生成を減少し, 肝細胞はエネルギー不足を感じ, グルコース産生が亢進する<sup>29)</sup>。3つ目は肝臓のインスリン抵抗性である。脂肪肝は, 肝臓のインスリン感受性を低下させることが知られており, その結果, グルコース産生が亢進する<sup>25)</sup>。



High FLI group ではグルコース産生がより亢進した結果, SGLT2 阻害薬のグルコース排泄効果が強くなることで血糖降下作用を認めた可能性がある。

High FLI group と Low FLI group の両群においてトホグリフロジン投与前後の血糖変動に関する指標, GA, 尿糖排泄量は同じ傾向を示していた。この結果, 両群の isCGM から得られたトホグリフロジン投与後の平均血糖変動曲線はほとんど同じになっていた。このことは SGLT2 阻害薬が血糖依存性に尿糖排泄効果があるためであると考えられる<sup>30)</sup>。つまり, 血糖値が高いほど, SGLT2 阻害薬による尿糖排泄量が増加する一方, 血糖値が低い場合は, 尿糖排泄効果は低下するためにトホグリフロジン投与後の血糖変動曲線は同じ推移になったと考えられる。

今回の研究にはいくつかの limitation が存在する。第一に, NAFLD は, 肝生検によって確定診断することがゴールドスタンダードであるが, 侵襲的であるため本研究ではサロゲートマーカーとして FLI を用いた。よって, 肝臓組織学的所見や線維化ステージを評価することができず, FLI の高低によりトホグリフロジンの血糖降下作用を検討したために実際の NAFLD の重症度を正確に反映していないことである。

第二に, 筆者らは単施設, 非盲検, シングルアーム研究を行い, サンプルサイズが小さかったことである。単施設での研究であるため, 今回得られた結果がリアルワールドと同様の結果となるかどうかはサンプルサイズを大きくし多施設で行う必要がある。最後に, 研究期間が入院中の短期間であったことが挙げられる。長期的な有効性と安全性を評価するためにはより長期間の研究を行い, かつ, 血糖変動や糖尿病マネジメントの改善が NAFLD を合併する 2 型糖尿病患者の糖尿病合併症や肝保護効果に結びついたのか調べる必要がある。

結論として, NAFLD 合併した 2 型糖尿病患者に対してトホグリフロジンを投与し isCGM データから血糖降下効果や血糖変動に関する指標への影響を検討したところ, トホグリフロジンの投与により血糖変動指標が有意に改善することが示され, FLI が高くても低くても同様の効果が得られた。FLI は肝臓脂肪蓄積の程度を示す指標であることから, 肝臓脂肪蓄積量が SGLT2 阻害薬の効果に影響を与えな

い可能性が示唆された。

## 謝 辞

著者たちは本研究に参加した患者と本論文の作成に関わった南大阪病院のスタッフの多大な助力に感謝を申し上げます。

## 利益相反

著者の中に興和株式会社から講演料を得ている者が含まれる。興和株式会社は本研究に関与していない。

## Reference

- 1) Ito T, Ishigami M, Zou B, et al. The epidemiology of NAFLD and lean NAFLD in Japan: a meta-analysis with individual and forecasting analysis, 1995-2040. *Hepatology* 2021; **15**: 366-379.
- 2) Nakahara T, Hyogo H, Yoneda M, et al. Type 2 diabetes mellitus is associated with the fibrosis severity in patients with nonalcoholic fatty liver disease in a large retrospective cohort of Japanese patients. *J gastroenterol* 2014; **49**: 1477-1484.
- 3) Kwok R, Choi KC, Wong GL, et al. Screening diabetic patients for non-alcoholic fatty liver disease with controlled attenuation parameter and liver stiffness measurements: a prospective cohort study. *Gut* 2016; **65**: 1359-1368.
- 4) Lomonaco R, Bril F, Portillo-Sanchez P, et al. Metabolic Impact of Nonalcoholic Steatohepatitis in Obese Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes care* 2016; **39**: 632-638.
- 5) Mittendorfer B, Patterson BW, Smith GI, et al.  $\beta$  Cell function and plasma insulin clearance in people with obesity and different glycemic status. *J Clin Invest* 2022; **132**: e154068.
- 6) Seppälä-Lindroos A, Vehkavaara S, Häkkinen AM, et al. Fat Accumulation in the Liver Is Associated with Defects in Insulin Suppression of Glucose Production and Serum Free Fatty Acids Independent of Obesity in Normal Men. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; **87**: 3023-3028.
- 7) Kawano Y, Cohen DE. Mechanisms of hepatic triglyceride accumulation in non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol* 2013; **48**: 434-441.
- 8) Lee JY, Kim YE, Han K, et al. Analysis of Severe Hypoglycemia Among Adults With Type 2 Diabetes and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *JAMA Netw Open*. 2022; **5**: e220262.
- 9) Targher G, Byrne CD, Lonardo A, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident cardiovascular disease: A meta-analysis. *J Hepatol* 2016; **65**: 589-600.
- 10) Bhatia LS, Curzen NP, Calder PC, et al. Non-alcoholic fatty liver disease: a new and important cardiovascular

- risk factor? *Eur Heart J* 2012; **33**: 1190-1200.
- 11) Thomas MC, Cherney DZI. The actions of SGLT2 inhibitors on metabolism, renal function and blood pressure. *Diabetologia* 2018; **61**: 2098-2107.
  - 12) Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; **373**: 2117-2128.
  - 13) 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). xv iii, 南江堂, 東京, 2020.
  - 14) Takeshita Y, Honda M, Harada K, et al. Comparison of Tofogliflozin and Glimepiride Effects on Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Participants With Type 2 Diabetes: A Randomized, 48-Week, Open-Label, Active-Controlled Trial. *Diabetes care* 2022; **45**: 2064-2075.
  - 15) Hashiba M, Ono M, Hyogo H, et al. Glycemic variability is an independent predictive factor for development of hepatic fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease. *PloS one* 2013; **8**: e76161.
  - 16) Kawaguchi Y, Sawa J, Kumeda Y. Efficacy and Safety of Tofogliflozin and Ipragliflozin for Patients with Type-2 Diabetes: A Randomized Crossover Study by Flash Glucose Monitoring. *Diabetes Ther* 2020; **11**: 2945-2958.
  - 17) Wong VW, Chan WK, Chitturi S, et al. Asia-Pacific Working Party on Non-alcoholic Fatty Liver Disease guidelines 2017—Part 1: Definition, risk factors and assessment. *J Gastroenterol Hepatol* 2018; **33**: 70-85.
  - 18) Le Floch JP, Escuyer P, Baudin E, et al. Blood Glucose Area Under the Curve: Methodological Aspects. *Diabetes care* 1990; **13**: 172-175.
  - 19) Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, et al. Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range. *Diabetes care* 2019; **42**: 1593-1603.
  - 20) Danne T, Nimri R, Battelino T, et al. International Consensus on Use of Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes care* 2017; **40**: 1631-1640.
  - 21) FLAT-SUGAR Trial Investigators; Glucose Variability in a 26-Week Randomized Comparison of Mealtime Treatment With Rapid-Acting Insulin Versus GLP-1 Agonist in Participants With Type 2 Diabetes at High Cardiovascular Risk. *Diabetes Care* 2016; **39**: 973-981.
  - 22) Siegelaar SE, Holleman F, Hoekstra JB, et al. Glucose variability; does it matter? *Endocr Rev* 2010; **31**: 171-182.
  - 23) Samukawa Y, Omiya H, Watase H, et al. Substantial Effects of Luseogliflozin Revealed by Analyzing Responses to Postprandial Hyperglycemia: Post Hoc Subanalyses of a Randomized Controlled Study. *Adv Ther* 2016; **33**: 1215-1230.
  - 24) Kanda Y. Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZ' for medical statistics. *Bone Marrow Transplant* 2013; **48**: 452-458.
  - 25) Kitade H, Chen G, Ni Y, et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Insulin Resistance: New Insights and Potential New Treatments. *Nutrients* 2017; **9**: 387.
  - 26) Boden G. Role of fatty acids in the pathogenesis of insulin resistance and NIDDM. *Diabetes* 1997; **46**: 3-10.
  - 27) Gastaldelli A, Kozakova M, Højlund K, et al. Fatty liver is associated with insulin resistance, risk of coronary heart disease, and early atherosclerosis in a large European population. *Hepatology* 2009; **49**: 1537-1544.
  - 28) Samuel VT, Shulman GI. Nonalcoholic Fatty Liver Disease as a Nexus of Metabolic and Hepatic Diseases. *Cell Metab* 2018; **27**: 22-41.
  - 29) Satapati S, Sunny NE, Kucejova B, et al. Elevated TCA cycle function in the pathology of diet-induced hepatic insulin resistance and fatty liver. *J Lipid Res* 2012; **53**: 1080-1092.
  - 30) DeFronzo RA, Davidson JA, Del Prato S. The role of the kidneys in glucose homeostasis: a new path towards normalizing glycaemia. *Diabetes Obes Metab* 2012; **14**: 5-14.
-