



脂肪肝合併 2 型糖尿病における GLP-1 受容体作動薬から GIP/GLP-1 受容体作動薬チルゼパチドへの 切り替え治療の効果

地域医療振興協会練馬光が丘病院 糖尿病内分泌内科

大熊英之

はじめに

代謝機能障害関連脂肪性肝疾患 (MASLD) は、主にメタボリックシンドロームに関連する脂肪肝であり、世界中で急速に増加している^{1)~3)}。MASLDのうち、単純性脂肪肝から代謝機能障害関連脂肪性肝炎 (MASH) へ進展すると、その後に肝硬変、肝細胞癌へ進行する可能性がある^{3)~6)}。また、MASHは肥満や2型糖尿病の増加に伴い増加しており⁷⁾、心血管疾患や肝臓関連死と関連することから⁴⁾⁸⁾、その制御のために様々な薬剤の開発が進行中である。特に、近年は2型糖尿病とMASLDの連関が注目されており、チアゾリジン系薬剤、Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) 受容体作動薬、Sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) 阻害薬といった糖尿病治療薬が、脂肪肝の治療に有効であるというエビデンスが確立してきている^{9)~11)}。SGLT2 阻害薬はさらにMASH、肝線維化まで改善させるというエビデンスが出てきている^{12)~14)}。一方、GLP-1 受容体作動薬はMASHの消失に有効なものの、肝線維化の改善には有効でないことが報告されている¹⁵⁾。

週1回投与のGlucose-dependent Insulinotropic Polypeptide (GIP) およびGLP-1受容体作動薬であるチルゼパチド¹⁶⁾¹⁷⁾は、2型糖尿病、肥満を有する患者を対象としたプラセボ対照試験において、体重を大幅に減少させることが示されており¹⁶⁾¹⁸⁾¹⁹⁾、2型糖尿病患者においてMASHおよび肝線維症のバ

イオマーカーを改善させるという研究結果が報告されている²⁰⁾²¹⁾。チルゼパチドは本邦では2023年春に上市されてから日も浅いため、日本人MASLD患者におけるGLP-1受容体作動薬からチルゼパチドへ切り替え後の脂肪肝、MASH、肝線維症に対する有効性に関する文献報告は少ない。今回、GLP-1受容体作動薬をチルゼパチドへ切り替え、6カ月間継続投与された脂肪肝合併2型糖尿病症例における治療効果について後ろ向き解析を実施した。

対象と方法

1. 対象および調査期間

当院の糖尿病専門外来に通院し、画像検査（腹部エコー、CT、MRI）にて脂肪肝を認めている2型糖尿病症例のうち、GLP-1受容体作動薬を単独、または経口血糖降下薬やインスリンとの併用治療を6カ月以上継続し、さらに2023年5月以降にチルゼパチド2.5 mgへ切り替えを行い、4週間後に継続用量の5mgへ増量し、2024年9月時点で通算6カ月以上チルゼパチドを使用した患者を抽出し、6カ月間のチルゼパチドによる治療効果を検討した（図1）。なお、画像検査は、全例でチルゼパチドへの切り替え前6カ月以内に施行された。対象患者は、2024年9月時点で20歳未満であった1例、そして副作用のためにチルゼパチドの継続用量である5 mgへの増量が困難であった2例を除外した全56例であった（図2）。調査期間は2023年4月から2024年11月までとし、日常診療下での診療記録を

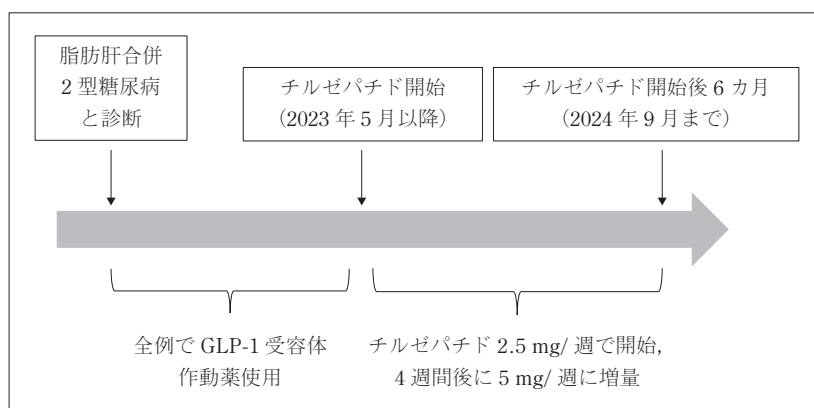


図 1

後ろ向きに解析した。本研究実施にあたり，研究計画書を地域医療振興協会練馬光が丘病院倫理審査委員会で科学的・倫理的に審査・承認された。患者の同意取得は，練馬光が丘病院の公式ウェブサイトにおいてオプトアウトを実施して得られ，拒否した患者はいなかった。本研究は「ヘルシンキ宣言」（世界医師会）および「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」（文部科学省，厚生労働省，経済産業省）を遵守して施行した。

2. 調査項目

年齢，性別，体重，body mass index (BMI)，腹囲，2型糖尿病罹病期間，HbA1c，aspartate aminotransferase (AST)，alanine aminotransferase (ALT)， γ -glutamyl transpeptidase (γ -GTP)，triglyceride (TG)，推算糸球体濾過量 (eGFR)，尿中アルブミン排泄量 (UACR)，Fatty liver index，FIB-4 index，SGLT2 阻害薬・インスリン・スタチン・フィブラート系薬の使用可否，チルゼパチドへ切り替える前の GLP-1 受容体作動薬の種類を調査した。UACR は外来の随時尿検査で測定し，グラムクレアチニン換算（単位：mg/g・Cre）をした値を使用した。Fatty liver index は腹囲，BMI，TG， γ -GTP に基づく計算式により求められる，Bedogni らが開発した脂肪肝の指標であり，30～59 で脂肪肝の疑い，60 以上で脂肪肝の可能性がかなり高いとされる²²⁾。このインデックスは，MASLD の病勢評価にも多数用いられている²³⁾²⁴⁾。FIB-4 index は，AST，ALT，血小板数，年齢を用いた肝線維化の程度を確認できるスコアリングシステムであり²⁵⁾，1.3～2.67 は線維化が進行している可能性があり，2.67 以上では半分以上が肝硬変，または肝硬変に

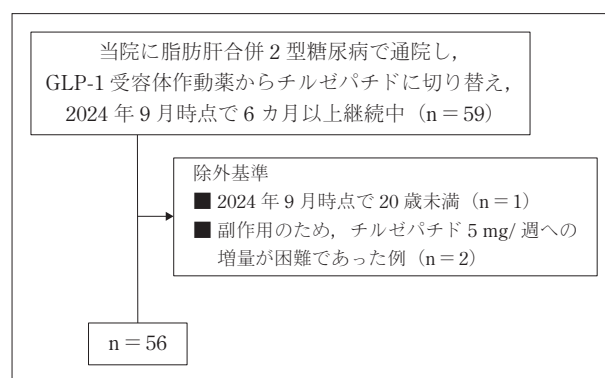


図 2

近い状態へ移行している可能性があると考えられる²⁶⁾。このインデックスは，MASH の病勢マーカーとして広く用いられている²⁷⁾。

3. 評価項目

有効性評価として，チルゼパチド投与前から投与開始6カ月後までの変化の解析（体重，BMI，腹囲，HbA1c，AST，ALT， γ -GTP，TG，eGFR，UACR，Fatty liver index，FIB-4 index），各項目の変化量と Fatty liver index，FIB-4 index，UACR の変化量の相関解析，チルゼパチド使用による食欲抑制の有無，SGLT2 阻害薬使用の有無，チルゼパチド開始前の GLP-1 受容体作動薬の種類による層別解析を施行した。食欲抑制の有無については，チルゼパチド切り替え6カ月後の外来診察時に担当医が聴取した内容のカルテ記載より判断した。

4. 統計解析

数値は正規分布するものは平均値±標準偏差，非正規分布するものは中央値（範囲）で表示した。経時的評価は投与前値に対する paired t-test または Wilcoxon signed-rank sum test を行った。相関解析

には、Pearson's correlation coefficient を使用し、非正規分布する数値は対数変換後に相関解析を行った。群間比較では student's t test, Mann-Whitney U test, Fisher's exact test をそれぞれ用いた。それぞれ有意水準 0.05 未満を統計学的有意とした。

結 果

1. 患者背景

対象患者のチルゼパチド切り替え前の臨床的特徴を表 1 に示した。数値は正規分布するものは平均値 ± 標準偏差、非正規分布するものは中央値（範囲）で表示した。年齢は 58 歳（31 ~ 75 歳）と幅広い年齢層の患者が対象となり、体重 69.5 kg（53.2 ~ 123.8 kg）、BMI 26.7 kg/m²（23.0 ~ 43.8 kg/m²）、腹囲 88 cm（74 ~ 112 cm）と、チルゼパチドの電子添付文書上で有効性・安全性が検討されていないと表記されている BMI 23 kg/m² 未満の患者には使用されていないことが分かった²⁸⁾。2 型糖尿病の罹病期間は 8 年（1 ~ 29 年）、HbA1c は 8.4%（6.5 ~ 13.8%）と日本糖尿病学会の合併症予防のための血糖コントロールの目標範囲（HbA1c 7% 未満）を超えていた。なお、全 56 例のうち 6 例はチルゼパチド切り替え前の HbA1c が 10% 以上（最大で 13.8%）と高値であったが、6 例すべてにおいてインスリンを併用しており、研究期間中にケトアシドーシスなどの合併症は認めなかった。肝酵素の中央値は ALT 優位の高値を認め、高中性脂肪血症（TG 251 ± 98 mg/dl）を認めた。eGFR の中央値は 60 ml/min/1.73 m² を上回っていたが、UACR は 34mg/g・Cre（2 ~ 112 mg/g・Cre）であり尿中アルブミン排泄量が多い対象群と考えられた。Fatty liver index は 65.2 ± 18.8（> 60）と高値であった。FIB-4 index は 1.29 ± 0.54 であり、平均値が肝線維化進行の可能性があるとされる数値（1.3）に近い値を示した。SGLT2 阻害薬はチルゼパチド導入時には半数を超える 34 例（61%）で併用されており、6 カ月の対象期間内は継続されていた。全例がチルゼパチド切り替え前の GLP-1 受容体作動薬として、デュラグルチド 25 例（45%）かセマグルチド 31 例（55%）のいずれかを使用しており、他の GLP-1 受容体作動薬（リラグルチドなど）の使用例はなかった。また、チルゼパチドへの切り替え前の時点において、デュラグルチドは 0.75 mg/

表 1 チルゼパチド切り替え前の臨床的特徴

| | n = 56 |
|-----------------------------------|-------------------|
| 性別 女性 (n, %) | 27 (48) |
| 年齢 (歳) | 58 (31-75) |
| 体重 (kg) | 69.5 (53.2-123.8) |
| BMI (kg/m ²) | 26.7 (23.0-43.8) |
| 腹囲 (cm) | 88 (74-112) |
| 糖尿病罹病期間 (年) | 8 (1-29) |
| HbA1c (%) | 8.4 (6.5-13.8) |
| AST (U/l) | 28.5 (11-173) |
| ALT (U/l) | 39 (9-169) |
| γ-GTP (U/l) | 53 (7-163) |
| TG (mg/dl) | 251 ± 98 |
| eGFR (ml/min/1.73m ²) | 71.5 (54-85) |
| UACR (mg/g・Cre) | 34 (2-112) |
| Fatty liver index | 65.2 ± 18.8 |
| FIB-4 index | 1.29 ± 0.54 |
| SGLT2 阻害薬使用 (n, %) | 34 (61) |
| 切り替え前 GLP-1 受容体作動薬 | |
| デュラグルチド (n, %) | 25 (45) |
| セマグルチド (n, %) | 31 (55) |
| インスリン使用 (n, %) | 10 (18) |
| スタチン使用 (n, %) | 34 (61) |
| フィブラート系薬使用 (n, %) | 36 (64) |

n は例数、数値は正規分布するものは平均値 ± 標準偏差、非正規分布するものは中央値（範囲）で表示した。

週、セマグルチドは 1.0 mg/ 週の規格をそれぞれ使用していた。インスリンは 10 例（18%）、スタチンは 34 例（61%）、フィブラート系薬は 36 例（64%）で併用され、各薬剤とも 6 カ月の対象期間内は継続されていた。

2. チルゼパチド切り替え前後の各パラメータの変化

各パラメータのチルゼパチド切り替え前から 6 カ月後までの変化を表 2 に示した。γ-GTP、eGFR 以外の全項目で切り替え 6 カ月後に有意な低下を認めた。体重は中央値で 3.2kg 減少し、HbA1c は中央値 8.4% から 7.3% と著明な低下を認めた。Fatty liver index と FIB-4 index は低下し、UACR は中央値 34 mg/g・Cre から 23.5 mg/g・Cre まで低下した。

3. チルゼパチド切り替え前後の各パラメータの変化量と Fatty liver index, FIB-4 index, UACR の変化量の相関解析

次に、チルゼパチド切り替えによる脂肪肝、肝線維化、糖尿病性腎症の改善に関連する因子について

表2 チルゼパチド切り替え前から6カ月後の各パラメータの変化

| | 切り替え前 | 切り替え6カ月後 | P |
|------------------------------------|-------------------|-------------------|----------|
| 体重 (kg) | 69.5 (53.2-123.8) | 66.3 (54.5-114.7) | < 0.0001 |
| BMI (kg/m ²) | 26.7 (23.0-43.8) | 25.8 (22.0-41.9) | < 0.0001 |
| 腹囲 (cm) | 88 (74-112) | 84 (72-100) | < 0.0001 |
| HbA1c (%) | 8.4 (6.5-13.8) | 7.3 (6-12.1) | < 0.0001 |
| AST (U/l) | 28.5 (11-173) | 24.5 (10-42) | 0.0003 |
| ALT (U/l) | 39 (9-169) | 30 (9-57) | < 0.0001 |
| γ-GTP (U/l) | 53 (7-163) | 50.5 (9-104) | 0.291 |
| TG (mg/dl) | 251 ± 98 | 155 ± 89 | < 0.0001 |
| eGFR (ml/min/1.73 m ²) | 71.5 (54-85) | 64 (50-88) | 0.121 |
| UACR (mg/g・Cre) | 34 (2-112) | 23.5 (2-110) | 0.015 |
| Fatty liver index | 65.2 ± 18.8 | 46.4 ± 21.2 | < 0.0001 |
| FIB-4 index | 1.29 ± 0.54 | 0.97 ± 0.45 | < 0.0001 |

数値は正規分布するものは平均値 ± 標準偏差, 非正規分布するものは中央値 (範囲) で表示し, 解析には paired t-test または Wilcoxon signed-rank sum test を用いた。

表3 チルゼパチド切り替え前から6カ月後までの各パラメータの変化量と Fatty liver index, FIB-4 index, UACR の変化量の相関解析

| | ΔFatty liver index | ΔFIB-4 index | ΔUACR |
|--------------------------------------|--------------------|-----------------|---------------|
| Δ 体重 (kg) * | 0.289, 0.0464 | 0.162, 0.136 | 0.367, 0.0177 |
| Δ BMI (kg/m ²) * | 0.391, 0.003 | 0.241, 0.0371 | 0.412, 0.005 |
| Δ 腹囲 (cm) * | 0.327, 0.0169 | 0.172, 0.217 | 0.193, 0.252 |
| Δ HbA1c (%) * | 0.23, 0.134 | 0.117, 0.224 | 0.152, 0.203 |
| Δ AST (U/l) * | 0.016, 0.926 | 0.140, 0.401 | 0.116, 0.563 |
| Δ ALT (U/l) * | 0.264, 0.08 | 0.021, 0.891 | 0.071, 0.696 |
| Δ γ-GTP (U/l) * | 0.186, 0.300 | 0.137, 0.447 | 0.080, 0.711 |
| Δ TG (mg/dl) * | 0.692, < 0.0001 | - 0.0338, 0.589 | 0.16, 0.183 |
| Δ eGFR (ml/min/1.73 m ²) | - 0.11, 0.79 | - 0.0228, 0.566 | 0.156, 0.175 |
| Δ UACR (mg/g) * | 0.221, 0.09 | 0.274, 0.0482 | N/A |
| Δ Fatty liver index | N/A | 0.252, 0.0304 | 0.221, 0.09 |
| Δ FIB-4 index | 0.252, 0.0304 | N/A | 0.274, 0.0482 |

各パラメータの変化量 [Δ (パラメータ)] は, チルゼパチド切り替え6カ月後の数値から切り替え前の数値を引いた数値を用いた。相関解析には, Pearson's correlation coefficient を使用し, 非正規分布する数値 (表内に*の記載あり) については対数変換後に相関解析を行った。表の中で左の数値は R (Pearson correlation coefficient), 右の数値は P を表示している。

検討するため, 切り替え前後の Fatty liver index, FIB-4 index, UACR の変化量を各項目の変化量とそれぞれ相関解析を行い, 結果を表3に示した。Fatty liver index の変化量は体重・BMI・腹囲・TG・FIB-4 index の変化量と有意な正相関を示し, FIB-4 index の変化量は BMI・UACR・Fatty liver index の変化量と有意な正相関を示した。また, UACR の変化量は体重・BMI・FIB-4 index と有意な正相関を示した。

4. チルゼパチド切り替えによる食欲抑制の有無と各パラメータ変化量の関連

チルゼパチドは従来の GLP-1 受容体作動薬にある食欲抑制効果に加えて, 同じく食欲抑制効果をもつ GIP²⁹⁾ の作用を高めた薬剤であり, 食欲抑制の程度はその薬効に大きく影響することが想定される。そこで, GLP-1 受容体作動薬からチルゼパチドへ切り替え後の食欲抑制の有無により, 各パラメータの変化量に差があるか検討し, その結果を表4に示した。チルゼパチド切り替え後の食欲抑制が

表4 チルゼパチド切り替えによる食欲抑制の有無と各パラメータ変化量の関連

| | 食欲抑制あり (n = 36) | 食欲抑制なし (n = 20) | P |
|--------------------------------------|----------------------|----------------------|----------|
| Δ 体重 (kg) | - 2.85 (- 9.2-1.7) | - 1 (- 4.9-1) | 0.0006 |
| Δ BMI (kg/m ²) | - 1.15 (- 3.15-0.71) | - 0.35 (- 1.68-0.42) | 0.0002 |
| Δ 腹囲 (cm) | - 5 (- 14-2) | - 3 (- 6-2) | 0.005 |
| Δ HbA1c (%) | - 1.30 (- 6.1-1.2) | - 0.05 (- 3-1.3) | < 0.0001 |
| Δ AST (U/l) | - 5.5 (- 148-9) | - 1.5 (- 15-13) | 0.062 |
| Δ ALT (U/l) | - 9 (- 126-3) | - 2 (- 21-12) | 0.001 |
| Δ γ-GTP (U/l) | - 4 (- 59-19) | 2 (- 21-30) | 0.013 |
| Δ TG (mg/dl) | - 104.5 (- 318-14) | - 26 (- 150-34) | 0.002 |
| Δ eGFR (ml/min/1.73 m ²) | - 3.94 ± 17.1 | - 2.40 ± 14.4 | 0.733 |
| Δ UACR (mg/g) | - 10.5 (- 91-91) | 7 (- 24-44) | 0.0002 |
| Δ Fatty liver index | - 23.4 ± 11.3 | - 10.3 ± 10.7 | < 0.0001 |
| Δ FIB-4 index | - 0.41 ± 0.52 | - 0.17 ± 0.49 | 0.103 |
| SGLT2 阻害薬使用 (n, %) | 25 (69) | 9 (45) | 0.092 |
| 切り替え前 GLP-1 受容体作動薬 | | | |
| デュラグルチド (n, %) | 21 (58) | 4 (20) | 0.011 |
| セマグルチド (n, %) | 15 (42) | 16 (80) | |
| インスリン使用 (n, %) | 5 (14) | 5 (25) | 0.468 |
| スタチン使用 (n, %) | 21 (58) | 13 (65) | 0.777 |
| フィブラート系薬使用 (n, %) | 23 (64) | 13 (65) | 1 |

各パラメータの変化量 [Δ (パラメータ)] は、チルゼパチド切り替え 6 カ月後の数値から切り替え前の数値を引いた数値を用いた。n は例数、数値は正規分布するものは平均値 ± 標準偏差、非正規分布するものは中央値 (範囲) で表示した。解析には student's t test, Mann-Whitney U test, Fisher's exact test をそれぞれ用いた。

あった群において、AST・eGFR・FIB-4 index 以外の各項目の低下量が有意に多かった。また、食欲抑制があった群において、チルゼパチド切り替え前の GLP-1 受容体作動薬としてデュラグルチドの使用が有意に多かった。

5. SGLT2 阻害薬使用の有無と各パラメータ変化量の関連

NAFLD/NASH 診療ガイドライン 2020 において、基礎疾患に 2 型糖尿病がある場合に、GLP-1 受容体作動薬と合わせて SGLT2 阻害薬が考慮されると記載が追加された³⁰⁾。このような背景から、今後チルゼパチドと SGLT2 阻害薬の併用例の増加が見込まれるため、SGLT2 阻害薬併用の有無によりチルゼパチド切り替え治療の効果 (各項目の変化量) に差が出るか検討し、その結果を表 5 に示した。SGLT2 阻害薬併用群において腹囲の低下量が有意に多かったが、その他の項目において有意な差はなかった。

6. チルゼパチド切り替え前の GLP-1 受容体作動薬の種類と各パラメータ変化量の関連

チルゼパチドは、GLP-1 受容体作動薬と同じイ

ンクレチン関連薬に分類され、チルゼパチドの各臓器保護効果に関する大規模臨床試験の結果によっては、既存の GLP-1 受容体作動薬からの切り替えが今後進む可能性がある。そのため、切り替え前の GLP-1 受容体作動薬の種類により、チルゼパチドの治療効果 (各項目の変化量) に差が出るか検討し、その結果を表 6 に示した。まず、切り替え前セマグルチド使用群では、デュラグルチド使用群と比較して切り替え後の食欲抑制があった例が有意に少なかった。さらにセマグルチド使用群では、体重・BMI・腹囲・HbA1c の低下量が有意に少なかった。一方、Fatty liver index, FIB-4 index といった肝病態のマーカーの低下量に両群で有意な差はなかった。

7. 切り替え前セマグルチド使用群におけるチルゼパチド使用前後の各パラメータの変化

前項で、切り替え前にセマグルチドを使用していた群において、チルゼパチドの治療効果が低いという結果を示した。セマグルチドは GLP-1 受容体作動薬の中ではデュラグルチドと並んで本邦で多く使用されていることから、セマグルチド使用群におい

表5 SGLT2阻害薬使用の有無と各パラメータ変化量の関連

| | SGLT2 阻害薬使用あり (n = 34) | SGLT2 阻害薬使用なし (n = 22) | P |
|-------------------------------------|------------------------|------------------------|-------|
| 食欲抑制あり (n, %) | 25 (74) | 11 (50) | 0.092 |
| Δ体重 (kg) | - 2.65 (- 9.1-1.7) | - 1.15 (- 9.2-1) | 0.193 |
| ΔBMI (kg/m ²) | - 0.91 (- 3.01-0.71) | - 0.47 (- 3.15-0.42) | 0.213 |
| Δ腹囲 (cm) | - 5 (- 14-2) | - 3 (- 10-2) | 0.018 |
| ΔHbA1c (%) | - 1.2 (- 6.1-1.3) | - 0.5 (- 3-1.2) | 0.179 |
| ΔAST (U/l) | - 5 (- 148-13) | - 1 (- 11-7) | 0.069 |
| ΔALT (U/l) | - 8 (- 126-11) | - 5.5 (- 22-12) | 0.264 |
| Δγ-GTP (U/l) | - 3 (- 59-29) | - 1 (- 36-30) | 0.455 |
| ΔTG (mg/dl) | - 75 (- 318-23) | - 91 (- 283-34) | 0.681 |
| ΔeGFR (ml/min/1.73 m ²) | - 4.65 ± 17.1 | - 1.45 ± 14.4 | 0.472 |
| ΔUACR (mg/g) | - 7.5 (- 82-44) | - 3 (- 91-91) | 0.913 |
| ΔFatty liver index | - 18.0 ± 11.3 | - 20.0 ± 14.8 | 0.566 |
| ΔFIB-4 index | - 0.28 ± 0.50 | - 0.39 ± 0.54 | 0.415 |

各パラメータの変化量 [Δ (パラメータ)] は、チルゼパチド切り替え6カ月後の数値から切り替え前の数値を引いた数値を用いた。nは例数、数値は正規分布するものは平均値±標準偏差、非正規分布するものは中央値(範囲)で表示した。解析には student's t test, Mann-Whitney U test, Fisher's exact test をそれぞれ用いた。

表6 チルゼパチド切り替え前の GLP-1 受容体作動薬の種類と各パラメータ変化量の関連

| | デュラグルチド (n = 25) | セマグルチド (n = 31) | P |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|-------|
| 食欲抑制あり (n, %) | 21 (84) | 15 (48) | 0.011 |
| Δ体重 (kg) | - 2.9 (- 9.2-1.7) | - 1.1 (- 8.5-1.0) | 0.016 |
| ΔBMI (kg/m ²) | - 1.21 (- 3.15-0.71) | - 0.45 (- 2.94-0.42) | 0.008 |
| Δ腹囲 (cm) | - 5 (- 14-2) | - 4 (- 10-2) | 0.038 |
| ΔHbA1c (%) | - 1.3 (- 6.1-1.2) | - 0.5 (- 4.3-1.3) | 0.013 |
| ΔAST (U/l) | - 5 (- 148-7) | - 2 (- 19-13) | 0.31 |
| ΔALT (U/l) | - 8 (- 126-7) | - 8 (- 28-12) | 0.232 |
| Δγ-GTP (U/l) | - 5 (- 59-29) | 2 (- 36-30) | 0.173 |
| ΔTG (mg/dl) | - 75 (- 318-24) | - 83 (- 279-34) | 0.837 |
| ΔeGFR (ml/min/1.73 m ²) | - 3.88 ± 18.4 | - 3.00 ± 14.2 | 0.84 |
| ΔUACR (mg/g) | - 9 (- 91-91) | - 3 (- 82-44) | 0.314 |
| ΔFatty liver index | - 18.2 ± 12.1 | - 19.2 ± 13.3 | 0.781 |
| ΔFIB-4 index | - 0.28 ± 0.36 | - 0.36 ± 0.62 | 0.576 |

各パラメータの変化量 [Δ (パラメータ)] は、チルゼパチド切り替え6カ月後の数値から切り替え前の数値を引いた数値を用いた。nは例数、数値は正規分布するものは平均値±標準偏差、非正規分布するものは中央値(範囲)で表示した。解析には student's t test, Mann-Whitney U test, Fisher's exact test をそれぞれ用いた。

てもチルゼパチドへの切り替えによる治療効果があるかどうかを検討し、その結果を表7に示した。

γ-GTP・eGFR・UACR以外の全項目でチルゼパチド切り替え6カ月後に有意な低下を認めた。体重は中央値で2.1kg減少し、HbA1cは中央値8.0%から7.4%と低下を認めた。Fatty liver index, FIB-4 indexは低下しており、チルゼパチドの治療効果は切り替え前にセマグルチドを使用していた群においても認められることが示唆された。

考 察

本研究では、脂肪肝合併2型糖尿病患者において、GLP-1受容体作動薬からGIP/GLP-1受容体作動薬チルゼパチドへ切り替えた際の6カ月間の治療効果について後ろ向き解析を行った。その結果、切り替え後6カ月後において体重とHbA1cの低下が認められ、さらに肝病態のマーカー(Fatty liver index, FIB-4 index)と糖尿病性腎症のマーカー

表7 切り替え前セマグルチド使用群におけるチルゼパチド使用前後の各パラメータの変化

| | 切り替え前 | 切り替え6ヵ月後 | P |
|------------------------------------|------------------|------------------|---------|
| 体重 (kg) | 68.3 (56-95.8) | 66.2 (55-93.7) | <0.0001 |
| BMI (kg/m ²) | 26.6 (23.1-31.5) | 25.6 (22.5-30.9) | <0.0001 |
| 腹囲 (cm) | 88 (74-101) | 84 (72-99) | <0.0001 |
| HbA1c (%) | 8.0 (6.5-11.9) | 7.4 (6.2-12.1) | 0.002 |
| AST (U/l) | 27 (11-46) | 25 (11-40) | 0.030 |
| ALT (U/l) | 38 (9-55) | 30 (9-51) | 0.002 |
| γ -GTP (U/l) | 54 (7-97) | 52 (9-98) | 0.951 |
| TG (mg/dl) | 253 ± 79 | 156 ± 94 | <0.0001 |
| eGFR (ml/min/1.73 m ²) | 68 (54-85) | 64 (52-86) | 0.186 |
| UACR (mg/g・Cre) | 34 (5-103) | 23 (3-109) | 0.192 |
| Fatty liver index | 63.8 ± 17.0 | 44.6 ± 17.9 | <0.0001 |
| FIB-4 index | 1.35 ± 0.56 | 0.99 ± 0.44 | 0.003 |

数値は正規分布するものは平均値 ± 標準偏差, 非正規分布するものは中央値 (範囲) で表示し, 解析には paired t-test または Wilcoxon signed-rank sum test を用いた。

(UACR) の改善を認めた。チルゼパチドへ切り替えた後の Fatty liver index の低下量は肥満や高 TG 血症の改善度合いと関連しており, 肥満誘導性の脂肪肝が体重減少により改善したものと考えられた。また, FIB-4 index の低下量は BMI や Fatty liver index の低下量と相関しており, チルゼパチドによる脂肪肝改善が肝線維症の改善につながることを示唆された。前述のように, 2 型糖尿病患者においてチルゼパチドが MASH および肝線維症のバイオマーカーを改善させるという研究結果が報告されており²⁰⁾²¹⁾, 本研究の結果もこれらの既報に矛盾しない結果であった。また最近, 肝生検で MASH, 肝線維症が確認された患者を対象としたチルゼパチドの有効性と安全性を検討した SYNERGY-NASH 試験の結果が報告され, 開始 52 週時点でチルゼパチド群は主要エンドポイントである MASH の消失に関してプラセボ群より有意に優れていた³¹⁾。また同研究において, チルゼパチドの投与は, 肝の線維化, NAFLD 活動性スコア, および NAFLD 活動性スコアの各構成要素 (脂肪症, 小葉の炎症, 肝細胞バルーン化など) のサブスコアの変化と関連することが示された³¹⁾。チルゼパチドによる肝病態の改善については, 体重減少以外の機序も注目されている。皮下の白色脂肪組織において, GIP 受容体の活性化は, 食後のトリグリセリドの取り込み増大を介してインスリン感受性を改善することが報告され³²⁾³³⁾, また動物モデルにおいて, GIP 受容体作動薬によるインスリン抵抗性改善効果は体重の変化と

は無関係であるという結果が示されている³⁴⁾。さらに, 過去の臨床試験では, チルゼパチド投与が, 既存の GLP-1 受容体作動薬と比較してインスリン感受性をより改善させるという結果が示されている³⁵⁾³⁶⁾。動物モデルにおいて, 白色脂肪組織におけるインスリン感受性の改善は肝臓における異所性脂肪沈着を減少させることが示されていることから³⁷⁾, チルゼパチドによる脂肪組織など各組織への直接的保護効果が MASLD の病態改善に寄与している可能性があり, 今後のさらなる基礎研究の結果が待たれる。

本研究において, FIB-4 index の低下量は UACR の低下量と有意な相関を認めた。両方が体重の変化量と相関していることから体重減少に伴う二次的な結果である可能性もあるが, 肥満関連合併症における肝腎連関³⁸⁾³⁹⁾ が示唆される結果となった。肥満の改善は肥満合併の 2 型糖尿病患者の腎イベントを抑制することが報告されている⁴⁰⁾。本研究におけるチルゼパチド切り替え後の UACR の低下は体重・BMI の低下と相関しており, 体重減少の影響を受けている可能性が示唆された。また最近, SURPASS-4 試験の Post-Hoc 解析として, 心血管リスクの高い 2 型糖尿病患者においてチルゼパチド使用群とインスリングルゲン使用群の 2 群における eGFR 推移を比較し, チルゼパチドは eGFR の低下速度を遅らせるという研究結果が報告された⁴¹⁾。興味深いことに同研究では, eGFR の変化量が体重の変化量と相関しなかったという結果も合わ

せて示されており、体重非依存的な経路による腎保護作用の可能性が示唆される。実際にチルゼパチドによる腎保護作用について基礎的なメカニズムが、多数報告されている⁴²⁾。ただ、チルゼパチドによる直接的な腎保護効果があるかどうかについては、今後大規模臨床試験による追加の検討が必要であると考えられる。

本研究において、チルゼパチドによる食欲抑制効果は、半数以上の36例に認められた。食欲抑制のあった群においてFatty liver indexの低下量が有意に高く、食欲抑制の有無はチルゼパチドの治療効果の指標となる可能性がある。また、食欲抑制のあった群では切り替え前デュラグルチド使用者が有意に多かった。デュラグルチドとセマグルチドの治療効果を比較した過去の研究では、デュラグルチド群において体重減少・血糖抑制効果が弱いという結果が示されている⁴³⁾。そのため、チルゼパチド切り替え前の時点で食欲抑制が弱いデュラグルチド使用者において、チルゼパチド切り替え後の食欲抑制が相対的に強くなった可能性がある。

また本研究では、SGLT2阻害薬の併用の有無によりチルゼパチド切り替え治療の効果に差が出るか検討した。SGLT2阻害薬併用群において腹囲の低下量が有意に高く、また、有意ではないもののチルゼパチド切り替え後の食欲抑制があった例が多い傾向を認めた(P = 0.092)。SGLT2阻害薬は尿糖排泄亢進によりインスリン非依存的に血糖降下をきたす薬剤であるが⁴⁴⁾、同薬剤は蔗糖の嗜好性が増加するという報告や⁴⁵⁾、食欲促進に働くグルカゴンの分泌を促進するという報告がある⁴⁶⁾⁴⁷⁾。また、過去の臨床研究において、SGLT2阻害薬使用後の実際の体重が、エネルギー消費・排出量から計算される体重より重い傾向にあり、同研究では、SGLT2阻害薬によるエネルギー摂取量増加の可能性を指摘している⁴⁸⁾。これらの既報から、SGLT2阻害薬により食欲が亢進し、食事療法が遵守できていない患者は一定数いることが想定される。そのため、SGLT2阻害薬併用群におけるチルゼパチド切り替え後の腹囲の低下は、SGLT2阻害薬による食欲亢進状態をチルゼパチドが解除したことによるものの可能性があるが、体重・BMIの変化量やFatty liver index, FIB-4 indexの変化量に差はなく、影響は限定的と考えられた。ただ、少なくとも本研究結果より、

SGLT2阻害薬の併用がチルゼパチドの治療効果を抑制しないことが示唆された。

本研究では、切り替え前デュラグルチド使用群においてチルゼパチド切り替え後の食欲抑制作用がより強く出た。その影響により、デュラグルチド使用群ではセマグルチド使用群と比較して、体重やHbA1cの有意な低下があったが、肝病態のマーカーの変化量は両群に有意差はなかった。セマグルチドは食欲抑制作用の比較的強いGLP-1受容体作動薬であり、本研究のセマグルチド使用群では本邦における最高用量である1.0mg/週で使用していたことから、チルゼパチド切り替えによる食欲への影響が限定的であった可能性がある。ただ、セマグルチド使用群に限定した検討において、チルゼパチド切り替え6カ月後に体重・BMI・HbA1cだけでなく、Fatty liver index, FIB-4 indexの有意な低下を認めており、セマグルチド高用量使用者であったとしてもチルゼパチドへの切り替えによる治療効果を得られる可能性が示唆された。

本研究はチルゼパチド処方例の実態を明らかにする後ろ向き研究という性質上、対象患者の血糖コントロールの程度に制限を設けなかった。チルゼパチド切り替え前のHbA1cが10%以上であった6例については、インスリンをすでに併用しており、食欲低下を背景としたケトアシドーシスなどは引き起こさなかったが、インスリン療法の強化による糖毒性の解除を先んじて行うべきであった症例が含まれている可能性がある。糖尿病外来の診療では、インスリン療法の強化によっても食習慣の乱れを背景に、HbA1c 10%以上とコントロール不良のまま経過し、血糖コントロール目的の入院も固辞されてしまうことは珍しくない。血糖コントロールの極めて不良な2型糖尿病患者へのチルゼパチドの使用安全性について、今後前向き研究での評価が待たれる。

今回の検討では、長期処方のできない期間にチルゼパチドへ切り替えた症例が大多数であり、来院頻度が多かったこと、また限定出荷の影響で、投与用量が最高5mg/週までに限定され、それ以上の用量への切り替えができなかったという制限がある。現在は長期処方が解禁されているため、今回の対象症例の中には6カ月間の対象期間の後に7.5mg以上の用量に増量が行われた例もある。長期処方制限・限定出荷の解除後にチルゼパチドを導入した例

においても今後症例を蓄積し、検討する必要があると考えられる。また、脂肪肝・肝線維化の評価について、本研究では肝臓内科医の介入はなく、肝生検による評価は行っていない。生検に代わる評価法として、チルゼパチド切り替え前に画像検査で脂肪肝の診断を行ったものの、後ろ向き研究という特性上、切り替え6カ月後に画像検査を行っている症例が少なく、切り替え前後の評価には Fatty liver index と FIB-4 index という2つのマーカーを活用した。さらに、本研究ではチルゼパチドを使用しない対照群は設定されなかった。今後、チルゼパチド使用の有無により、MASLD 患者の肝病態の進展に違いが出るか、特に肝生検または画像所見の変化を長期的に追う前向き研究の報告が本邦で多く出てくることを期待したい。

おわりに

脂肪肝合併2型糖尿病患者における GLP-1 受容体作動薬から GIP/GLP-1 受容体作動薬チルゼパチドへの切り替えの効果について検証した。

COI

本研究における利益相反はない。

参考文献

- 1) Brunt EM, Wong VW, Nobili V, et al. Nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Rev Dis Primers* 2015; **1**: 15080.
- 2) Rinella ME. Nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review [published correction appears in *JAMA* 2015; **314**(4): 1521]. *JAMA* 2015; **313**(22): 2263-2273.
- 3) Rinella ME, Lazarus JV, Ratzin V, et al. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Hepatology* 2023; **78**(6): 1966-1986.
- 4) Rinella ME, Neuschwander-Tetri BA, Siddiqui MS, et al. AASLD Practice Guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2023; **77**(5): 1797-1835.
- 5) Ahmed A, Wong RJ, Harrison SA. Nonalcoholic Fatty Liver Disease Review: Diagnosis, Treatment, and Outcomes. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; **13**(12): 2062-2070.
- 6) Machado MV, Diehl AM. Pathogenesis of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology* 2016; **150**(8): 1769-1777.
- 7) Verrastro O, Panunzi S, Castagneto-Gissey L, et al. Bariatric-metabolic surgery versus lifestyle intervention plus best medical care in non-alcoholic steatohepatitis (BRAVES): a multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet* 2023; **401** (10390): 1786-1797.
- 8) En Li Cho E, Ang CZ, Quek J, et al. Global prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in type 2 diabetes mellitus: an updated systematic review and meta-analysis. *Gut* 2023; **72**(1): 2138-2148.
- 9) Mantovani A, Byrne CD, Scorletti E, Mantzoros CS, Targher G. Efficacy and safety of anti-hyperglycaemic drugs in patients with non-alcoholic fatty liver disease with or without diabetes: An updated systematic review of randomized controlled trials. *Diabetes Metab* 2020; **46**(6): 427-441.
- 10) Mantovani A, Petracca G, Csermely A, Beatrice G, Targher G. Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors for Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Metabolites* 2020; **11**(1): 22.
- 11) Mantovani A, Petracca G, Beatrice G, Csermely A, Lonardo A, Targher G. Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists for Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis: An Updated Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Metabolites* 2021; **11**(2): 73.
- 12) Akuta N, Watanabe C, Kawamura Y, 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**(1): 46-52.
- 13) Lai LL, Vethakkan SR, Nik Mustapha NR, Mahadeva S, Chan WK. Empagliflozin for the Treatment of Nonalcoholic Steatohepatitis in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Dig Dis Sci* 2020; **65**(2): 623-631.
- 14) Takahashi H, Kessoku T, Kawanaka M, et al. Ipragliflozin Improves the Hepatic Outcomes of Patients With Diabetes with NAFLD. *Hepatol Commun*. 2022; **6** (1): 120-132.
- 15) Newsome PN, Buchholtz K, Cusi K, et al. A Placebo-Controlled Trial of Subcutaneous Semaglutide in Nonalcoholic Steatohepatitis. *N Engl J Med* 2021; **384** (12): 1113-1124.
- 16) Rosenstock J, Wysham C, Frías JP, et al. Efficacy and safety of a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist tirzepatide in patients with type 2 diabetes (SURPASS-1): a double-blind, randomised, phase 3 trial [published correction appears in *Lancet* 2021; **398** (10296): 212. doi: 10.1016/S0140-6736 (21) 01556-7]. *Lancet* 2021; **398**(10295): 143-155.
- 17) Coskun T, Sloop KW, Loghin C, et al. LY3298176, a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist for the treatment of type 2 diabetes mellitus: From discovery to

- clinical proof of concept. *Mol Metab* 2018; **18**: 3-14.
- 18) Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, et al. Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity. *N Engl J Med* 2022; **387**(3): 205-216.
 - 19) Garvey WT, Frias JP, Jastreboff AM, et al. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity in people with type 2 diabetes (SURMOUNT-2): a double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2023; **402**(10402): 613-626.
 - 20) Gastaldelli A, Cusi K, Fernández Landó L, Bray R, Brouwers B, Rodríguez Á. Effect of tirzepatide versus insulin degludec on liver fat content and abdominal adipose tissue in people with type 2 diabetes (SURPASS-3 MRI) : a substudy of the randomised, open-label, parallel-group, phase 3 SURPASS-3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2022; **10**(6): 393-406.
 - 21) Hartman ML, Sanyal AJ, Loomba R, et al. Effects of Novel Dual GIP and GLP-1 Receptor Agonist Tirzepatide on Biomarkers of Nonalcoholic Steatohepatitis in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2020; **43**(6): 1352-1355.
 - 22) Bedogni G, Bellentani S, Miglioli L, et al. The Fatty Liver Index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. *BMC Gastroenterol* 2006; **6**: 33.
 - 23) European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2016; **64**(6): 1388-1402.
 - 24) Castellana M, Donghia R, Guerra V, et al. Performance of Fatty Liver Index in Identifying Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Population Studies. A Meta-Analysis. *J Clin Med* 2021; **10**(9): 1877.
 - 25) Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology* 2006; **43**(6): 1317-1325.
 - 26) Sumida Y, Yoneda M, Hyogo H, et al. Validation of the FIB4 index in a Japanese nonalcoholic fatty liver disease population. *BMC Gastroenterol* 2012; **12**: 2.
 - 27) Shah AG, Lydecker A, Murray K, et al. Comparison of noninvasive markers of fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; **7**(10): 1104-1112.
 - 28) 日本イーライリリー株式会社 : マンジャロ[®]2.5 mg, マンジャロ[®]5 mg, マンジャロ[®]7.5 mg, マンジャロ[®]10 mg, マンジャロ[®]12.5 mg, マンジャロ[®]15 mg 電子添文, 2024年8月改定 (第6版)
 - 29) Adriaenssens AE, Biggs EK, Darwish T, et al. Glucose-Dependent Insulinotropic Polypeptide Receptor-Expressing Cells in the Hypothalamus Regulate Food Intake. *Cell Metab* 2019; **30**(5): 987-996.e6.
 - 30) 日本消化器病学会・日本肝臓学会 NAFLD/NASH 診療ガイドライン作成委員会 : NAFLD/NASH 診療ガイドライン 2020 (改訂第2版)
 - 31) Loomba R, Hartman ML, Lawitz EJ, et al. Tirzepatide for Metabolic Dysfunction-Associated Steatohepatitis with Liver Fibrosis. *N Engl J Med* 2024; **391**(4): 299-310.
 - 32) Samms RJ, Coghlan MP, Sloop KW. How May GIP Enhance the Therapeutic Efficacy of GLP-1?. *Trends Endocrinol Metab* 2020; **31**(6): 410-421.
 - 33) Asmar M, Simonsen L, Madsbad S, Stallknecht B, Holst JJ, Bülow J. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide may enhance fatty acid re-esterification in subcutaneous abdominal adipose tissue in lean humans. *Diabetes* 2010; **59**(9): 2160-2163.
 - 34) Samms RJ, Christe ME, Collins KA, et al. GIPR agonism mediates weight-independent insulin sensitization by tirzepatide in obese mice. *J Clin Invest* 2021; **131**(12): e146353.
 - 35) Thomas MK, Nikoioenejad A, Bray R, et al. Dual GIP and GLP-1 Receptor Agonist Tirzepatide Improves Beta-cell Function and Insulin Sensitivity in Type 2 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021; **106**(2): 388-396.
 - 36) Heise T, Mari A, DeVries JH, et al. Effects of subcutaneous tirzepatide versus placebo or semaglutide on pancreatic islet function and insulin sensitivity in adults with type 2 diabetes: a multicentre, randomised, double-blind, parallel-arm, phase 1 clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2022; **10**(6): 418-429.
 - 37) Morley TS, Xia JY, Scherer PE. Selective enhancement of insulin sensitivity in the mature adipocyte is sufficient for systemic metabolic improvements. *Nat Commun* 2015; **6**: 7906.
 - 38) Xu HW, Hsu YC, Chang CH, Wei KL, Lin CL. High FIB-4 index as an independent risk factor of prevalent chronic kidney disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatol Int.* 2016; **10**(2): 340-346.
 - 39) Targher G, Mantovani A, Pichiri I, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is independently associated with an increased incidence of chronic kidney disease in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2014; **37**(6): 1729-1736.
 - 40) Zu C, Liu M, Wang G, et al. Association between longitudinal changes in body composition and the risk of kidney outcomes in participants with overweight/obesity and type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 2024; **26**(9): 3597-3605.

- 41) Heerspink HJL, Sattar N, Pavo I, et al. Effects of Tirzepatide Versus Insulin Glargine on Cystatin C-Based Kidney Function: A SURPASS-4 Post Hoc Analysis. *Diabetes Care* 2023; **46**(8): 1501-1506.
- 42) Caruso I, Giorgino F. Renal effects of GLP-1 receptor agonists and tirzepatide in individuals with type 2 diabetes: seeds of a promising future. *Endocrine* 2024; **84**(3): 822-835.
- 43) Kimura T, Katakura Y, Shimoda M, et al. Comparison of clinical efficacy and safety of weekly glucagon-like peptide-1 receptor agonists dulaglutide and semaglutide in Japanese patients with type 2 diabetes: Randomized, parallel-group, multicentre, open-label trial (COMING study). *Diabetes Obes Metab* 2023; **25**(12): 3632-3647.
- 44) DeFronzo RA, Norton L, Abdul-Ghani M: Renal, metabolic and cardiovascular considerations of SGLT2 inhibition. *Nat Rev Nephrol* 2017; **13**(1): 11-26.
- 45) Horie I, Abiru N, Hongo R, et al. Increased sugar intake as a form of compensatory hyperphagia in patients with type 2 diabetes under dapagliflozin treatment. *Diabetes Res Clin Pract* 2018; **135**: 178-184.
- 46) Merovci A, Solis-Herrera C, Daniele G, et al. Dapagliflozin improves muscle insulin sensitivity but enhances endogenous glucose production [published correction appears in *J Clin Invest* 2014; **124**(5): 2287]. *J Clin Invest* 2014; **124**(2): 509-514.
- 47) Ferrannini E, Muscelli E, Frascerra S, et al. Metabolic response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in type 2 diabetic patients [published correction appears in *J Clin Invest* 2014; **124**(4): 1868]. *J Clin Invest* 2014; **124**(2): 499-508.
- 48) Ferrannini G, Hach T, Crowe S, Sanghvi A, Hall KD, Ferrannini E. Energy Balance After Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibition. *Diabetes Care* 2015; **38**(9): 1730-1735.

Effects of Switching From GLP-1 Receptor Agonists to GIP/GLP-1 Receptor Agonist Tirzepatide in Japanese Patients with Type 2 Diabetes and Steatotic Liver Disease

Hideyuki OKUMA

Department of Diabetes and Endocrinology, Nerima Hikarigaoka Hospital, Tokyo, Japan

Abstract

The effects of switching from GLP-1 receptor agonists (dulaglutide or semaglutide) to tirzepatide, a GIP/GLP-1 receptor agonist, were investigated in Japanese patients with type 2 diabetes and steatotic liver disease. At 6 months after switching to tirzepatide, the median weight decreased from 69.5 kg to 66.3 kg, and HbA1c decreased from a median of 8.4% to 7.3%. The Fatty liver index and FIB-4 index decreased after 6 months of switching. The decrease in the Fatty liver index was significantly higher in the group that experienced appetite suppression after switching to tirzepatide. In the group that had been using semaglutide before switching to tirzepatide, the effect of tirzepatide on body weight and blood glucose was lower than in the group that had been using dulaglutide before switching. However, in the semaglutide group, all of the parameters (body weight, HbA1c, fatty liver index, and FIB-4 index) decreased after switching to tirzepatide, suggesting that the therapeutic effect of tirzepatide can be seen even in patients who were using semaglutide before switching. The therapeutic effect of switching from a GLP-1 receptor agonist to tirzepatide was confirmed in Japanese patients with type 2 diabetes and steatotic liver disease.

Key words: Tirzepatide, HbA1c, Body Weight, Type 2 Diabetes, Steatotic Liver Disease
