

<特集「糖尿病診療 他科との連携 診断と治療 Update」>

非アルコール性脂肪性肝疾患と2型糖尿病

瀬 古 裕 也*

京都府立医科大学大学院医学研究科消化器内科学

The Relationship Between Type 2 Diabetes Mellitus and Non-alcoholic Fatty Liver Disease

Yuya Seko

*Department of Gastroenterology and Hepatology,
Kyoto Prefectural University of Medicine Graduate School of Medical Science*

抄 録

非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) はメタボリックシンドロームの肝での表現型とされている。特に非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) では肝硬変や肝癌に移行することが知られており、2型糖尿病 (T2DM) を合併していると肝線維化が進展することが報告されている。T2DM患者の70%程度にNAFLDを合併しておりNAFLDはT2DMにおける合併症の一つとしてあげられる。NAFLD患者において75gOGTTを施行すると、69.8%に耐糖能異常を認め、肝病態が進行しているほど耐糖能異常の合併率が高かった。さらに糖尿病非合併NAFLD患者からの累積新規糖尿病発症率は5年で8.8%であり、 $HOMA-IR \geq 3.85$ がそのリスク因子であった。現在、糖尿病合併NAFLDに対する治療法として確立されたものはない。NAFLDの予後に寄与する肝線維化進展を予防する観点から新規糖尿病治療薬の効果を検討した。体重減少効果のあるSGLT2阻害薬、GLP-1受容体作動薬により肝機能のみならず、肝線維化、脂肪化を改善することを見出した。これらの薬剤は今後増加が予想される糖尿病合併NAFLDに対する有効な治療の一つとして期待される。

キーワード：2型糖尿病, NAFLD, SGLT2阻害薬, GLP-1受容体作動薬。

Abstract

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is closely associated with Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). The NAFLD and Non-alcoholic steatohepatitis (NASH), a severe form of NAFLD, patients with T2DM can lead to advanced hepatic fibrosis, liver cirrhosis, and hepatocellular carcinoma (HCC). The cumulative rate of T2DM incidence in 89 NAFLD patients without T2DM was 8.8% at the end of the 5th year. Multivariate analysis identified homeostasis model of assessment-insulin resistance ≥ 3.85 as an independent risk factor for development of T2DM. There are no established pharmacotherapies for NAFLD/NASH patients with T2DM. We found the efficacy of glucagonlike peptide 1 receptor agonists (GLP-1A), and sodium/glucose cotransporter 2 inhibitors (SGLT2-i) on not only liver function but also

平成29年8月24日受付

*連絡先 瀬古裕也 〒602-8566 京都市上京区河原町通広小路上ル梶井町465番地
yuyaseko@koto.kpu-m.ac.jp

liver fat and fibrosis markers. Further randomized controlled trials are warranted to confirm the beneficial effects of these antidiabetic drugs on progression of liver histology, HCC development, and overall mortality.

Key Words: NAFLD, NASH, SGLT2 inhibitor, GLP-1 agonist.

はじめに

非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) はメタボリックシンドロームの肝臓での表現型とされている。NAFLD は肝臓への脂肪沈着のみを認める非アルコール性脂肪肝 (NAFL) と壊死・炎症、線維化を伴い肝硬変や肝細胞癌への進展をきたす可能性のある非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) とに大別される。

2010年に行われた我が国での大規模調査によるとNAFLDの推定患者数は約1000万人、NASHは200万人と予想されている。年齢、性別ごとに見ると男性41.0%、女性17.7%と男性に多く、男性では40代、女性では60代が最も多くなっている¹⁾。

またNASHは肝硬変に至る過程で肝脂肪が減少するため、NASH肝硬変、NASH肝細胞癌の正確な有病率は報告されていない。

一方、糖尿病患者にとってNAFLDは非常に身近な疾患であり合併症ともいえる。海外からの報告では糖尿病患者1,918例において肝脂肪化を73%に認め、さらに線維化進行を18%に認めたとされている²⁾。京都府立医科大学代謝・内分泌内科での検討では、ファイブロスキャンを施行した145例において、男性の74%、女性の60%がNAFLDと診断された。

また、糖尿病患者の予後にも肝疾患は深く関与している。日本人糖尿病患者45708人を対象とした調査では、肝癌が6%、肝硬変が3.3%を占め肝疾患による死亡が高いことが報告された³⁾。さらに、糖尿病は種々の癌のリスクを増加させることが知られているが、肝癌のリスクは2~2.5倍増加させるとされている⁴⁾⁵⁾。

ウイルス性肝炎が克服されつつあるなか、2型糖尿病の増加にあわせ今後NAFLDも増加が予想されており糖尿病合併NAFLDに対する有

効な治療が期待されている。

NAFLDの病態進展と予後

米国のNAFLD患者における大規模予後調査によると、死因は心血管イベント、悪性腫瘍、肝硬変の順であった。さらに予後に寄与する因子として肝線維化のみが有意とされた⁶⁾。NAFLD患者において線維化進展予防は予後改善につながるといえる。

我々は肝生検において診断したNAFLD患者の発癌及び予後について検討した。NAFLD312例 (NAFL136例、NASH176例) を4.8年間観察すると、6例の肝癌を含む26例に悪性腫瘍を認めた。肝発癌に寄与する因子としては肝線維化stage ≥ 3 が抽出された。さらに、死因は肝外発癌が最も多く、心血管イベントでの死亡例は認めなかった。本研究では糖尿病の有無により発癌率や予後に差は認めなかったが多数例での検討が必要と考えられる⁷⁾。

近年NAFLDの原因遺伝子としてPNPLA3遺伝子多型 (rs738409) が注目されている。肝生検にて診断したNAFLD238例において6.1年の観察期間中10例の肝発癌を認めた。肝発癌に寄与する因子をPNPLA3遺伝子多型を含めて検討してみると、肝線維化stage ≥ 3 (hazard ratio, 24.4; p=0.011) に加えPNPLA3 GG型 (hazard ratio, 6.36; p=0.011) が有意な因子として抽出された⁸⁾。このように我が国においてもNAFLDにおける肝発癌、ひいては予後には肝線維化が重要な因子であることがわかった。NAFLDの線維化進展には様々な因子が寄与することが予想されている。我々は1365例を対象とした多施設共同研究においてNAFLDの肝線維化進展に寄与する因子を検討した。その結果、高齢 (odds ratio 1.036)、中性脂肪高値 (odds ratio 0.663)、耐糖能異常 (odds ratio 2.387) が肝線維化進展

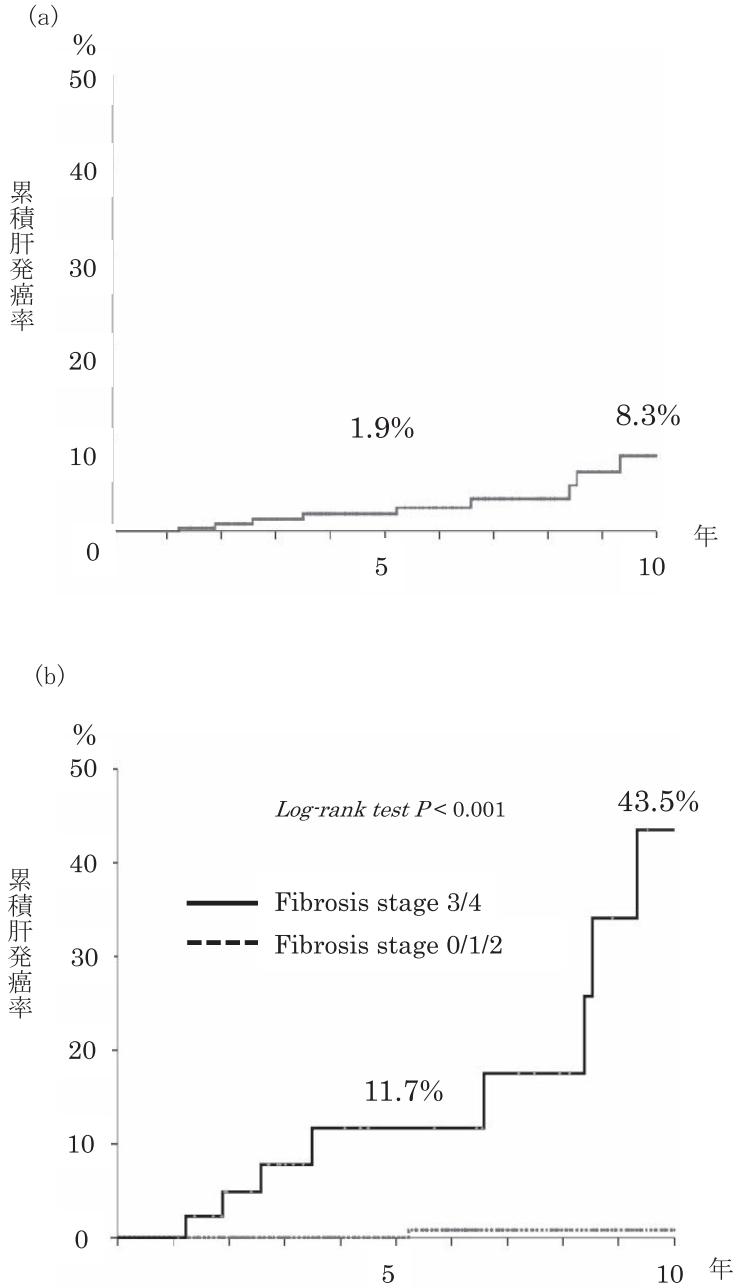


図1 (a) NAFLD 患者における累積肝発癌率 (b) 肝線維化別累積肝発癌率

に寄与することがわかった⁹⁾。

このように NAFLD の線維化進展、発癌予防、そして予後改善のためにも糖尿病合併症例に対する有効な治療法の探索が急務である。

2 型糖尿病と NAFLD

NAFLD は T2DM の発症リスクとなることは広く知られている。京都府立医科大学代謝・内分泌内科からの報告でも NAFLD の合併は肥満

者はもちろんのこと、非肥満者でも T2DM の発症リスクを 3.59 倍増加させることがわかっている¹⁰⁾。

我々は肝生検にて診断した NAFLD 患者における耐糖能の実態を 75gOGTT にて検討した。糖尿病と診断されていない NAFLD162 例に対し 75gOGTT を施行すると、27.8% が DM 型、42.0% が耐糖能異常 (IGT)、30.2% が正常型 (NGT) と診断された。NAFLD における耐糖能異常の特徴として、空腹時血糖が正常であっても負荷 2 時間後の高血糖と高インスリン血症を認める症例が多いことがあげられる。このような症例は空腹時血糖と HbA1c では耐糖能異常を診断できないため、疑った場合は積極的に 75gOGTT を行うことが必要である。さらに今回の検討では NAFLD の病態をあらわす NAFLD activity score (NAS) が悪化するにしがたい耐糖能が悪化する傾向にあった¹¹⁾。このように T2DM が NAFLD の病態進展に関わっているだけでなく、NAFLD 自身が耐糖能異常のリスクでもあるといえる。

その機序として 2 型糖尿病と NAFLD は肥満、インスリン抵抗性など共通のリスク因子をもつことがあげられる。

インスリン抵抗性は耐糖能異常の原因であるが、インスリン作用が弱まることによりインスリンの分泌が亢進し高インスリン血症をきたす。NAFLD ではさらに肝臓でのインスリンクリアランスも低下しており、空腹時および糖摂取後の遷延する高インスリン血症をきたすことが特徴である。内臓脂肪組織での脂肪分解もインスリン抵抗性状態では抑制されず、門脈からの遊離脂肪酸の肝臓への流入が増加する。流入した過剰な遊離脂肪酸はさらに糖新生を誘導するため、負のサイクルとなり病態を進展させる。また、インスリンは肝細胞内に蓄積した中性脂肪の VLDL への変換、血中への放出を抑制するため、高インスリン血症では肝内の中性脂肪沈着が促進され NAFLD の病態を悪化させることになる。

次に我々は NAFLD 患者における新規糖尿病発症率を縦断的に検討した。75gOGTT で DM 型と診断されなかった NAFLD 89 例 (IGT52 例、

NGT37 例) から新規糖尿病発症を 13 例認めた。(観察期間 5.2 年) 累積新規糖尿病発症率は 5 年で 8.8% であった。新規糖尿病発症に寄与する因子として、多変量解析では肝生検時の HOMA-IR ≥ 3.85 が有意な因子として抽出された。肝生検時に HOMA-IR ≥ 3.85 の場合、新規糖尿病発症率は 5 年で 40.0% と高率であった¹¹⁾。NAFLD 患者においてインスリン抵抗性がみられる症例は糖尿病発症のポテンシャルが高いため早期介入、発症予防をしなければならない。

糖尿病合併 NAFLD の治療戦略

先述したとおり、NAFLD において肝線維化は予後を規定する重要な因子である。また、海外では NAFLD の死因として悪性腫瘍以上に心血管イベントが多くみられる。このため糖尿病合併 NAFLD の治療においては糖尿病の改善はもちろんのこと、肝組織の改善、心血管イベントや悪性腫瘍の抑制効果をあわせて考慮する必要がある。

糖尿病合併 NASH におけるプラセボを対象としたランダム化比較試験において、ピオグリタゾンは肝脂肪化と炎症を有意に低下させた¹²⁾。この結果をうけ日本消化器病学会の NAFLD/NASH 診療ガイドライン 2014 ではピオグリタゾンが糖尿病合併 NASH に対して有益であるとしている。(エビデンスレベル A) しかし、ピオグリタゾン投与には留意点も指摘されている。前立腺癌、膵癌のリスクを上げるほか、体重増加や女性における骨折のリスクを増加させる可能性がある。

一方メトホルミンは NAFLD において肝組織の改善を示すエビデンスはなくガイドラインでは推奨されていない。しかし肝癌を含めた悪性腫瘍のリスクを低下させるほか糖尿病合併肝癌患者における再発率を低下させ予後改善効果があることが報告されている¹³⁾¹⁴⁾。

糖尿病合併 NAFLD に対する SGLT2 阻害薬の効果

Sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) 受容体は近位尿細管に存在し尿からの糖の再吸収

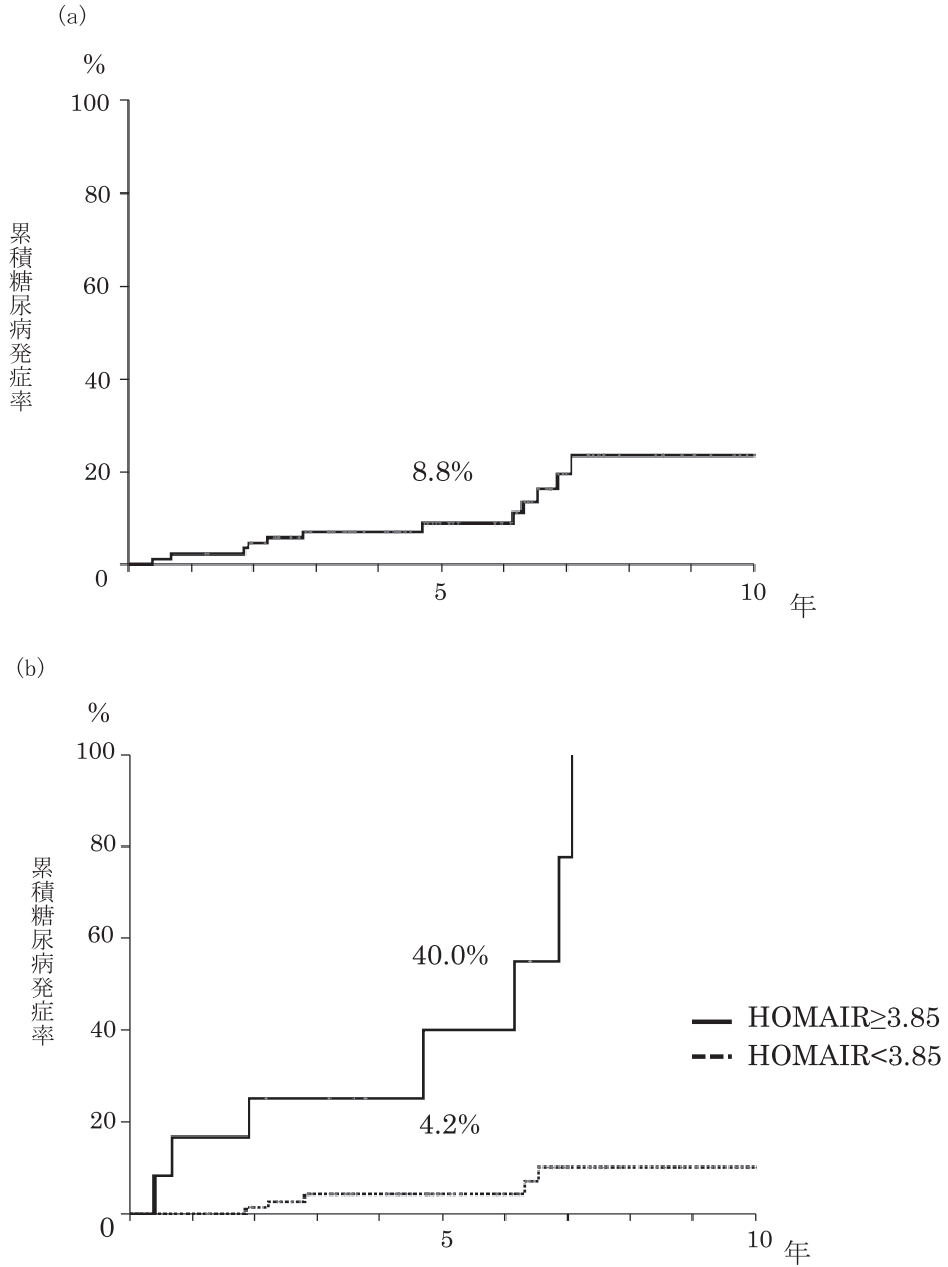


図2 (a) 糖尿病非合併 NAFLD 患者における累積糖尿病新規発症率
(b) HOMA-IR 別累積糖尿病新規発症率

に關与している。SGLT2 阻害薬はこの働きを阻害することで、インスリン非依存的に糖を尿中に排泄する。

SGLT2 阻害薬の肝機能に対する効果について、プラセボ対象試験のサブグループ解析を

行った。ALT > 30 IU/L の症例においてカナグリフロジン 100 mg 投与群は ALT が 52 週で 16.0 ± 18.8 IU/L 低下し、プラセボ群に対し有意に低下率が高く肝機能改善効果がみられた¹⁵⁾。

次に SGLT2 阻害薬と DPP4 阻害薬の比較を

行った。T2DM合併NAFLDと診断されたDPP4阻害薬投与群21例とSGLT2阻害薬投与群24例を比較検討した。24週間の投与でDPP4阻害薬群ではALTが 92.4 ± 11.2 IU/Lから 71.1 ± 10.0 IU/Lと有意に低下したが、Body Mass Index (BMI)には有意な変化はみられなかった。一方SGLT2阻害薬投与群ではALTが 70.8 ± 8.1 IU/Lから 48.8 ± 5.5 IU/Lと有意に低下した。さらにBMIは 29.6 ± 0.7 kg/m²から 28.3 ± 0.7 kg/m²と有意に低下した。SGLT2投与群において投与前後の体組成を比較すると、最も変化量の多かったものは体脂肪量で 27.1 ± 1.5 kgから 24.7 ± 1.3 kgと有意に低下していた。また、肝組織の変化をファイブロスキャンにて解析すると、投与前後において肝脂肪化、肝硬度ともに有意に改善していた。SGLT2阻害薬の肝組織改善効果についてはこれまで前向き研究がなくさらなる検討が待たれる。

また、SGLT2阻害薬には心保護作用が報告されている。海外からの大規模前向き研究では心血管イベントのリスクを低下させるという報告が相次いでいる。これらの明らかな機序は不明だが、体液量減少による心負荷の軽減が仮説として考えられている。

糖尿病合併NAFLDに対する GLP-1受容体作動薬の効果

Glucagon-like peptide-1 (GLP-1)は上部消化管運動を抑制し、食物の排泄遅延作用がある。GLP-1受容体作動薬は食欲低下による体重減少効果により米国において肥満症に対する適応を得ている。

LEAN-studyではNASHに対するliraglutideの治療効果を組織所見を含めて検討している。liraglutideを投与された群では、肝線維化が悪化した割合が有意に低値であり39%でNASH

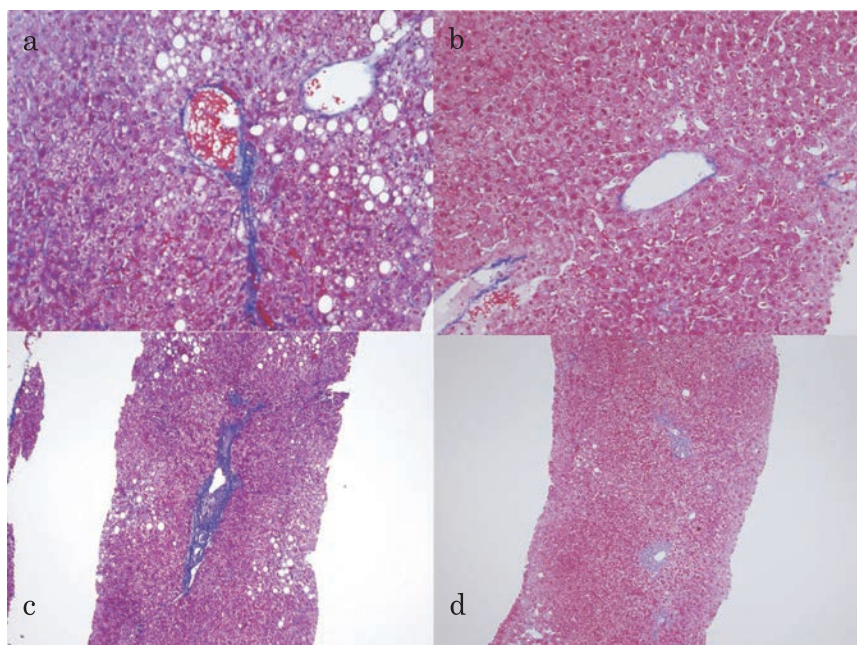


図3 GLP-1受容体作動薬投与により肝組織像が改善した一例

- (a) 投与前 Masson-trichrome 染色 200倍
- (b) 投与後 Masson-trichrome 染色 200倍
- (c) 投与前 Masson-trichrome 染色 40倍
- (d) 投与後 Masson-trichrome 染色 40倍

の改善が見られた。

我々は週1回投与のGLP-1受容体作動薬であるduraglutideを用いたpilot studyを行った。肝生検にて診断したNAFLD15例に対し12週間投与を行った。12週間の治療により、空腹時血糖は 142.3 ± 14.0 IU/L から 117.9 ± 10.5 mg/dl, HbA1cは 6.8 ± 0.2 %から 6.2 ± 0.1 %へと有意に改善した。またASTは 50.4 ± 6.0 IU/L から 41.9 ± 5.9 IU/L, ALTは 52.1 ± 7.2 IU/L から 41.1 ± 6.1 IU/L, BMIは 28.2 ± 1.2 kg/m² から 27.7 ± 1.1 kg/m² へと有意に低下した。さらに体脂肪量も 28.9 ± 5.2 kg から 27.0 ± 5.5 kg へと有意に減少していた。投与前後に肝生検を行い著明な組織的改善が得られた1例を示す。投与前fibrosis stage1, NAFLD activity score (NAS) 6点であったが、投与後肝線維化は消失し、NASは2点に改善していた。

GLP-1受容体作動薬もSGLT2阻害薬と同様に心血管イベント抑制効果が示されている。GLP-1受容体作動薬の肝機能改善効果の機序が、食欲抑制効果によるものであるか、肝細胞に直接作用するかは定かではない。注射薬であるというデメリットはあるが肝組織所見改善のエビデンスがありSGLT2阻害薬にはない食欲抑制効果があるため有効な治療法として期待される。

おわりに

NAFLDの治療の基本は食事療法、運動療法である。しかし実臨床においてはこの両治療のみでNAFLDの改善にいたる症例は少ない。NAFLDにおいて糖尿病合併例は、投薬により病態進行が制御できるエビデンスをもつ数少ない分野である。我々の検討でもSGLT2阻害薬およびGLP-1受容体作動薬は体重減少とともに肝機能の改善を認めた。これまでに報告があるように糖尿病の合併は肝線維化進展のリスク因子であるため、NAFLDの予後改善につながる可能性がある。さらに糖尿病の新規薬剤のなかには糖尿病非合併例に対しても安全に投与できるものもある。糖尿病発症高リスク群であるNAFLD患者のうち糖尿病非合併例に対しても肝病態改善目的で投与可能となることが期待される。今後糖尿病患者の増加と高齢化により肝癌を含めた肝疾患合併例が増加することは明らかである。肝線維化進展例の拾い上げ、発癌スクリーニング、治療の点でこれまで以上に糖尿病専門医と肝臓専門医との緊密な連携が必要となる。

開示すべき潜在的利益相反状態はない。

文 献

- 1) Eguchi Y, Hyogo H, Ono M, Mizuta T, Ono N, Fujimoto K, Chayama K, Saibara T; JSG-NAFLD. Prevalence and associated metabolic factors of nonalcoholic fatty liver disease in the general population from 2009 to 2010 in Japan: a multicenter large retrospective study. *J Gastroenterol* 2012; 47: 586-595.
- 2) Kwok R, Choi KC, Wong GL, Zhang Y, Chan HL, Luk AO, Shu SS, Chan AW, Yeung MW, Chan JC, Kong AP, Wong VW. 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.
- 3) 中村二郎, 神谷英紀, 羽田勝計, 稲垣暢也, 谷澤幸生, 荒木栄一, 植木浩二郎, 中山健夫. 一糖尿病の死因に関する委員会報告—アンケート調査による日本人糖尿病の死因—2001~2010年の10年間, 45,708名での検討一. *糖尿病* 2016; 59 9: 667-684.
- 4) 春日雅人, 植木浩二郎, 田嶋尚子, 野田光彦, 大橋健, 能登洋, 後藤温, 小川涉, 堺隆一, 津金昌一郎, 浜島信之, 中釜齐, 田島和雄, 宮園浩平, 今井浩三, 糖尿病と癌に関する委員会. *糖尿病と癌に関する委員会報告*. *糖尿病* 2013; 56 6: 374-390.
- 5) Noto H, Tsujimoto T, Sasazuki T, Noda M. Significantly increased risk of cancer in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Endocr Pract* 2011; 17: 616-628.
- 6) Angulo P, Kleiner DE, Dam-Larsen S, Adams LA, Bjornsson ES, Charatcharoenwitthaya P, Mills PR, Keach JC, Lafferty HD, Stahler A, Hafidadottir S,

- Bendtsen F. Liver Fibrosis, but No Other Histologic Features, Is Associated With Long-term Outcomes of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology* 2015; 149: 389-397.
- 7) Seko Y, Sumida Y, Tanaka S, Taketani H, Kanemasa K, Ishiba H, Okajima A, Nishimura T, Yamaguchi K, Moriguchi M, Mitsuyoshi H, Yasui K, Minami M, Itoh Y. Predictors of malignancies and overall mortality in Japanese patients with biopsy-proven non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2015; 45: 728-738.
- 8) Seko Y, Sumida Y, Tanaka S, Mori K, Taketani H, Ishiba H, Hara T, Okajima A, Umemura A, Nishikawa T, Yamaguchi K, Moriguchi M, Kanemasa K, Yasui K, Imai S, Shimada K, Itoh Y. Development of hepatocellular carcinoma in Japanese patients with biopsy-proven non-alcoholic fatty liver disease: Association between PNPLA3 genotype and hepatocarcinogenesis/fibrosis progression. *Hepatology* 2017; 47: 1083-1092.
- 9) Nakahara T, Hyogo H, Yoneda M, Sumida Y, Eguchi Y, Fujii H, Ono M, Kawaguchi T, Imajo K, Aikata H, Tanaka S, Kanemasa K, Fujimoto K, Anzai K, Saibara T, Sata M, Nakajima A, Itoh Y, Chayama K, Okanoue T; Japan Study Group of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. 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.
- 10) Fukuda T, Hamaguchi M, Kojima T, Hashimoto Y, Ohbora A, Kato T, Nakamura N, Fukui M. The impact of non-alcoholic fatty liver disease on incident type 2 diabetes mellitus in non-overweight individuals. *Liver Int* 2016; 36: 275-283.
- 11) Seko Y, Sumida Y, Tanaka S, Mori K, Taketani H, Ishiba H, Hara T, Okajima A, Umemura A, Nishikawa T, Yamaguchi K, Moriguchi M, Kanemasa K, Yasui K, Imai S, Shimada K, Itoh Y. Insulin resistance increases the risk of incident type 2 diabetes mellitus in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2017; 19.
- 12) Belfort R, Harrison SA, Brown K, Darland C, Finch J, Hardies J, Balas B, Gastaldelli A, Tio F, Pulcini J, Berria R, Ma JZ, Dwivedi S, Havranek R, Fincke C, DeFronzo R, Bannayan GA, Schenker S, Cusi K. A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2006; 355: 2297-2307.
- 13) Singh S, Singh PP, Singh AG, Murad MH, Sanchez W. Anti-diabetic medications and the risk of hepatocellular cancer: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 881-891.
- 14) Seo YS, Kim YJ, Kim MS, Suh KS, Kim SB, Han CJ, Kim YJ, Jang WI, Kang SH, Tchoe HJ, Park CM, Jo AJ, Kim HJ, Choi JA, Choi HJ, Polak MN, Ko MJ. Association of metformin use with cancer-specific mortality in hepatocellular carcinoma after curative resection: a nationwide population-based study. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95: e3527.
- 15) Seko Y, Sumida Y, Sasaki K, Itoh Y, Iijima H, Hashimoto T, Ishii S, Inagaki N. Effects of canagliflozin, an SGLT2 inhibitor, on hepatic function in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: pooled and subgroup analyses of clinical trials. *J Gastroenterol* 2017; 1.

著者プロフィール



瀬古 裕也 Yuya Seko

所属・職：京都府立医科大学大学院医学研究科消化器内科学・助教

略 歴：2008年3月 京都府立医科大学医学部 卒業

2008年4月～2010年3月 国立国際医療研究センター内科系専門医

2010年4月～2013年3月 国家公務員共済組合連合会虎の門病院肝臓センター 医員

2013年4月～2017年3月 京都府立医科大学大学院消化器内科学教室

2017年4月～現職

専門分野：肝臓病 非アルコール性脂肪性肝疾患

- 主な業績：1. Seko Y, Yamaguchi K, Itoh Y, et al. Combination of PNPLA3 and TLL1 polymorphism can predict advanced fibrosis in Japanese patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol* 2017; 25. [Epub ahead of print]
2. Seko Y, Sumida Y, Itoh Y, et al. Effects of canagliflozin, an SGLT2 inhibitor, on hepatic function in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: pooled and subgroup analyses of clinical trials. *J Gastroenterol* 2017; 1. [Epub ahead of print]
3. Seko Y, Yamaguchi K, Itoh Y, et al. Insulin resistance increases the risk of incident type 2 diabetes mellitus in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatol Res* 2017; 19. [Epub ahead of print]
4. Seko Y, Sumida Y, Yamaguchi K, Itoh Y et al. Development of hepatocellular carcinoma in Japanese patients with biopsy-proven non-alcoholic fatty liver disease: Association between PNPLA3 genotype and hepatocarcinogenesis/fibrosis progression. *Hepatol Res* 2017; 47: 1083-1092.
5. Seko Y, Sumida Y, Yamaguchi K, Itoh Y, et al. Predictors of malignancies and overall mortality in Japanese patients with biopsy-proven non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatol Res* 2015; 45: 728-738.