

研究課題名:NAFLD/NASH 合併 2 型糖尿病における選択的 SGLT2 阻害剤 イプラグリフロジン投与と骨格筋脂肪との関連

1. 研究の対象

2015年3月1日～2019年12月31日に当院で「NAFLD/NASH 合併 2 型糖尿病における選択的 SGLT2 阻害剤イプラグリフロジンと従来治療との無作為化比較試験による臨床的有用性の検討(多施設共同研究)」(jRCTs071180069)に参加された方

2. 研究目的・方法・期間

・研究目的、方法

近年、日本では2型糖尿病患者さんが急増しています。2型糖尿病の治療の基本は食事・運動療法であり、血糖コントロールにより経口糖尿病薬、インスリン製剤が選択されています。しかしながら、多くの患者さんにおいて日本糖尿病学会が推奨する治療目標値であるHbA1c 6.5%未満は達成されていません。現状の治療は必ずしも満足できるものではなく、2型糖尿病に対する新しい作用機序を有する新薬が望まれていました。

一方、非アルコール性脂肪性肝疾患(nonalcoholic fatty liver disease: ^{ナッフルディー}NAFLD)は比較的予後が良好な単純性脂肪肝^{※1}のみならず、肝硬変^{※2}や肝細胞癌^{※3}への進展の可能性がある非アルコール性脂肪肝炎(nonalcoholic steatohepatitis: ^{ナッシュ}NASH)を含む疾患群を示しますが、NAFLDはメタボリックシンドローム^{※4}の肝における表現型とされ、特に2型糖尿病に合併する慢性肝疾患です。

サルコペニアは、身体的な障害や生活の質の低下、および死などの有害な転帰のリスクを伴うものであり、進行性および全身性の骨格筋量や骨格筋力の低下を特徴とする症候群です。一般に高齢化に伴う筋肉量や筋力の減少を一次性サルコペニア、寝たきり状態に伴う^{はい}廃用性筋萎縮^{※5}、腎疾患や肝疾患、炎症性疾患、悪性腫瘍などの何らかの基礎疾患に伴う筋肉量や筋力の減少、蛋白質やエネルギー等の摂取不足に伴う筋肉量や筋力の減少を二次性サルコペニアと分類しています。また、サルコペニアは筋の量や機能だけでなく、筋肉の「質」も重要な指標です。老化した筋肉は、やせた筋線維の周囲に脂肪組織が広がり、骨格筋全体の脂肪化が進展しています。

選択的 SGLT2(sodium glucose co-transporter 2)阻害薬は、2型糖尿病患者さんに対する血糖降下作用によってインスリン抵抗性の改善をもたらし、その結果、肝臓においては糖^{とう}新生^{※6}の亢進^{※7}、中性脂肪の合成低下などが期待されるため、NAFLD/NASHを合併した2型糖尿病患者さんにおいては、血糖降下作用のみならず、NAFLD/NASHの病態を改善さ

せる可能性も想定されます。また、脂肪分解の亢進によって肥満の改善や、サルコペニアにおける骨格筋の脂肪化を減少させる可能性が想定されます。

本剤の尿糖排泄促進作用としては、腎近位尿細管におけるブドウ糖再吸収作用の主たる役割を担っている SGLT2 を選択的に阻害し、腎近位尿細管でのブドウ糖再吸収を阻害することにより、血液中の過剰なブドウ糖を体外に排出し、結果的に血糖降下作用を発揮します。また、本剤は腎臓に作用し、インスリン非依存性に血糖降下作用を発現することから、インスリンの直接作用に起因する副作用が発現しにくいことが期待されます。

イプラグリフロジン L-プロリン(製品名:スーグラ錠、以下、イプラグリフロジン)は、アステラス製薬株式会社と寿製薬株式会社との共同研究において見出され、国内で創製された選択的 SGLT2 阻害薬で、国内において 2006 年より臨床開発に着手し、日本人 2 型糖尿病患者さんに対する本剤の臨床的有用性が確認され、2014 年 1 月に「2 型糖尿病」の効能・効果で承認され、臨床で使用されています。

本研究では、NAFLD/NASH 合併 2 型糖尿病患者さんを対象に、筋関連マーカー(脂肪骨格筋面積(SAI; skeletal muscle area index)、骨格筋内脂肪沈着(IMAC; intramuscular adipose tissue content))を画像解析し、イプラグリフロジン投与と骨格筋脂肪との関連を明らかにすることを目的としています。

サルコペニアの評価は、先行研究で得られた腹部 CT 画像を用い、第三腰椎レベルで、腰筋群を解析対象とし、脂肪骨格筋面積(SAI; skeletal muscle area index)及び骨格筋内脂肪沈着(IMAC; intramuscular adipose tissue content)を数値化します。

※1 単純性脂肪肝とは、炎症や線維化を伴わない脂肪肝です。脂肪肝とは、肝臓に脂肪が多たまつた状態です。脂肪肝には、過度な飲酒によるアルコール性の脂肪肝とアルコールをあまり飲んでいないのに肝臓に脂肪が多たまってしまう非アルコール性の脂肪肝があります。お酒の飲み過ぎは脂肪肝にとどまらず、肝炎や肝硬変になることがよく知られていますが、非アルコール性の脂肪肝の人でも同様に肝臓の病気が進行してしまふことがあります。

※2 肝硬変とは、^{はんこん}癒痕が肝臓全体に拡がった状態をいいます。体内の免疫システムは、脂肪化した肝細胞に反応し、炎症を起します。やがて、多くの肝細胞が傷つき、健康な細胞があつた肝臓内に^{はんこん}癒痕組織(傷跡)が形成されます(この状態を^{せんいか}線維化といいます)。

※3 肝細胞癌とは、肝臓の細胞から発生するがんの一種であり、原発性の肝臓がんの中で最も多くみられるものです。

※4 メタボリックシンドロームとは、内臓脂肪型肥満をもとに、高血糖、高血圧や脂質異常が重なることで動脈硬化が進行しやすくなり、心筋梗塞などの心血管疾患や脳卒中の発症リスクが高くなる状態です。日本では、ウエスト周囲径(おへその高さの腹囲)が男性で85cm、女性で90cmを超え、高血圧・高血糖・脂質異常の3つのうち2つ以上が当てはまる場合にメタボリックシンドロームと診断されます。

※5 廃用性筋萎縮とは、筋肉を長期間使わないことで生じる筋の萎縮です。普段使用していた筋肉を一定期間以上使わなかった場合に衰えが進行してしまうことであり、運動だけでなくそれに伴って精神的にも衰えを感じてしまうことがあります。

※6 肝臓における糖新生とは、低血糖時などに、グルコース以外の低分子物質(ピルビン酸、グリセロール、乳酸、アミノ酸、脂肪酸など)からグルコースを生成する代謝経路です。糖尿病患者さんでは、グリコーゲンが十分に合成されず、糖新生が亢進して、空腹時血糖値が上昇すると考えられています。また、飲酒の習慣などで肝臓のグリコーゲンが枯渇すると、糖新生が主なグルコースの供給源となることも知られています。糖尿病患者さんでは、グリコーゲンが十分に合成されず、糖新生が亢進して、空腹時血糖値が上昇すると考えられています。

※7 亢進とは、正常より高いこと、病勢が高ぶり進むことです。

・研究期間 臨床研究倫理審査委員会承認日 ～ 2024年3月31日

3. 研究に用いる試料・情報の種類

背景

性別、年齢、身長、体重、2型糖尿病と診断されてからの期間、NAFLD/NASHと診断されてからの期間、前治療歴、既往歴、合併症、肝炎ウイルスの有無、食事・運動療法の状況

血液検査

HbA1c、空腹時血糖、空腹時インスリン、75g 経口糖負荷試験、Ht、C-PEP、AST、ALT、 γ -GT、TP、Alb、T-cho、HDL-cho、LDL-cho、フェリチン、血小板、クレアチニン、sd-LDL(PAGE法)、FFA、IV型コラーゲン7S、PIIP、Mac-2-Binding-Protein、高分子アディポネクチン、TNF- α 、IL-6、レプチン、total PINP、TRACP-5b

画像・病理検査

腹部エコー(程度の評価(軽度の脂肪肝、中等度の脂肪肝、高度の脂肪肝))、
腹部CT(L/S比、内臓脂肪量、SAI、IMAC)、
体組成計(インピーダンス法(筋肉量、水分量、脂肪量))、

ファイブロスキャン(肝硬度、脂肪量、CAP)、
肝生検(NAFLDのMatteoni分類、NAFLD activity score(NAS)(脂肪化の程度、実質の炎症の程度、肝細胞の風船様変性)、Brunt分類(活動性グレード、線維化進行度(ステージ))、
Kleinerの線維化分類)

その他

BMI、NAFLD fibrosis score (NFS)、NAFICスコア、FIB-4 index、AST/ALT比、
HOMA-IR、HOMA-β、APRI、eGFR

4. 外部への試料・情報の提供

画像解析を行う医療法人ロコモディカル江口病院には、匿名化されたCTの画像データのみをパスワードのかかった電子記録媒体に保存し、直接持参します。また、統計解析を行う久留米大学バイオ統計センターには、匿名化されたデータのみをパスワードのかかった電子記録媒体に保存し、直接持参します。個人情報については、当院の研究責任者が保管・管理します。

5. 研究組織

佐賀大学医学部附属病院 肝疾患センター	特任教授	高橋宏和
医療法人ロコモディカル江口病院 放射線部		北島陽一郎
久留米大学 バイオ統計センター	教授	古川恭治

6. お問い合わせ先

本研究に関するご質問等がありましたら下記の連絡先までお問い合わせ下さい。
ご希望があれば、他の研究対象者の個人情報及び知的財産の保護に支障がない範囲内で、研究計画書及び関連資料を閲覧することが出来ますのでお申出下さい。

また、試料・情報が当該研究に用いられることについて患者さんもしくは患者さんの代理人の方にご了承いただけない場合には研究対象としませんので、下記の連絡先までお申出ください。その場合でも患者さんに不利益が生じることはありません。

《照会先および研究への利用を拒否する場合の連絡先》

住所:〒849-8501

佐賀市鍋島5丁目1番1号

佐賀大学医学部附属病院 肝臓・糖尿病・内分泌内科

担当者: 田代 梢

電話番号:0952-34-2362

《研究責任者》

佐賀大学医学部附属病院 肝疾患センター 特任教授 高橋宏和

《研究代表者》

佐賀大学医学部附属病院 肝疾患センター 特任教授 高橋宏和

【この研究での検体・診療情報等の取扱い】

倫理委員会の承認を受けた研究計画書に従い、お預かりした検体や診療情報等には匿名化処理を行い、ご協力者の方の氏名や住所などが特定できないよう安全管理措置を講じたうえで取り扱っています。

このお知らせは当院臨床研究倫理審査委員会承認日より2024年3月31までの間、研究対象となる患者さんへの公表を目的に、佐賀大学医学部附属病院臨床研究センターホームページで掲載しているものです。

臨床研究センターHP <http://www.hospital.med.saga-u.ac.jp/chiken/>

なお、この研究内容は、佐賀大学における所定の委員会で審査を受け、承認されたものです。臨床研究センターHPでは、佐賀大学医学部附属病院臨床研究倫理審査委員会に関する他の情報等も公表していますのでご覧下さい。