

4

糖尿病と NAFLD/NASH

細川友誠¹⁾, 小川 渉²⁾

1) 神戸大学大学院医学研究科 糖尿病・内分泌内科学部門

2) 神戸大学大学院医学研究科 糖尿病・内分泌内科学部門 教授

2型糖尿病患者の半数以上にNAFLD/NASHが合併することが知られており、NAFLD/NASH発症・進展には2型糖尿病が確固たるリスク因子となっている。その一方で、NAFLD/NASHの患者における2型糖尿病新規発症率は健常者と比し顕著に高く、NAFLD/NASHの罹患自体が2型糖尿病発症のリスク因子として注目されている。このように、2型糖尿病とNAFLD/NASHは肥満やインスリン抵抗性などの基盤病態を共有するだけでなく、互いに病態の発症・進展に寄与する可能性があり、密接な関係をもつ。本稿では、疫学における2型糖尿病とNAFLD/NASHの関係、2型糖尿病およびNAFLD/NASHが双方の病態を発症・進展する機序、さらにNAFLD/NASHに対する糖尿病治療薬の効果・位置づけについて概説する。

はじめに

非アルコール性脂肪性肝疾患 (non-alcoholic fatty liver disease : NAFLD) は、アルコール過剰摂取、ウイルス性肝炎、自己免疫性肝疾患、薬剤性肝障害などの原因を伴わない脂肪肝と定義される。食生活の変化や肥満者、メタボリックシンドローム患者の増加に伴い、欧米のみならず日本においても非アルコール性脂肪性肝炎 (non-alcoholic steato-hepatitis : NASH) を含むNAFLDの急増が問題となっている。

2型糖尿病患者においてNAFLD/NASHの併存率が高いことはよく知られており、最近のメタ解析では、2型糖尿病患者におけるNAFLD併存率は55.5%と健常者の2倍程度高いことが報告されている¹⁾。2型糖尿病は、

NAFLD/NASH進展の重要なリスク因子であり、肝線維化や死亡率といった有害事象を予測する上で最も鋭敏な指標となることも知られている^{2,3)}。その一方、NAFLD/NASH患者の2型糖尿病発症リスクが、健常者の2倍以上となることが近年報告され⁴⁾、NAFLD/NASH自体が2型糖尿病発症のリスク因子となることも明らかとなっている。2型糖尿病およびNAFLD/NASHはインスリン抵抗性や慢性炎症、異所性脂肪蓄積など共通の病態基盤をもつ⁵⁾、前記の疫学研究の結果は、両疾患がそれぞれの病態の発症・進展にも相互的に関わる可能性を強く示唆している。また、日本の糖尿病患者の死因において肝疾患が9.3%を占めること⁶⁾、米国のNAFLD患者の死因の1位が肝疾患ではなく心血管疾患(CVD)であること²⁾を鑑みると、両疾患の相互的な病

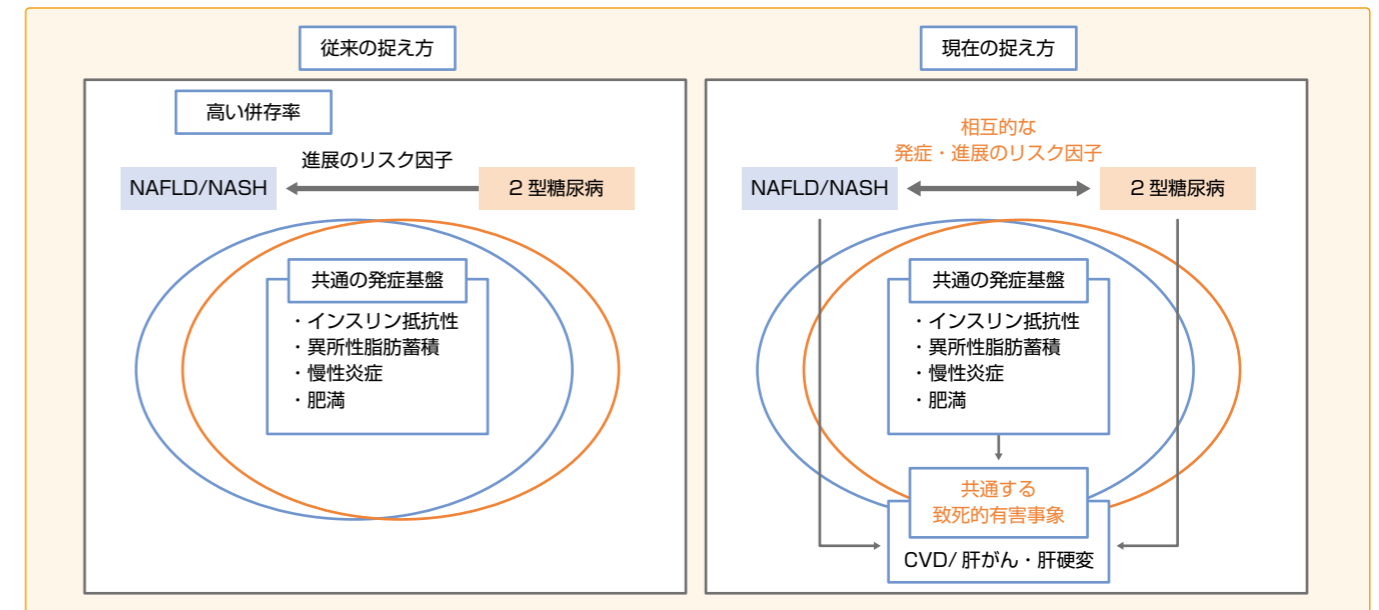


図1 2型糖尿病とNAFLD/NASHの関係
近年の報告から、2型糖尿病とNAFLD/NASHはより密接な相互的な関係をもつことが明らかとなっている。
CVD : cardiovascular disease (心血管疾患)

態進展は患者の予後にも大きく影響することが想定される。このように、2型糖尿病とNAFLD/NASHの関係性は、従来考えられていたものよりも相互的であり密接・複雑なものであることが明らかとなってきている⁷⁾ (図1)。

現在NAFLD/NASHに対する治療薬として認可されている薬剤はない。この事実および2型糖尿病とNAFLD/NASHの密接な関係性を踏まえると、NAFLD/NASH合併2型糖尿病患者に対する糖尿病薬物治療はNAFLD/NASH治療においても重要な役割を担うと考えられる。

本稿では、疫学における2型糖尿病とNAFLD/NASHの関係、2型糖尿病およびNAFLD/NASHが双方の病態を発症・進展する機序に加えて、NAFLD/NASH合併2型糖尿病患者に対する糖尿病治療薬の効果・位置づけについて、最新の知見を踏まえ概説する。

2型糖尿病とNAFLD/NASHの関係

2型糖尿病患者におけるNAFLD/NASHの疫学

前述したように、世界の2型糖尿病患者における

NAFLD/NASHの平均罹患率は55.5%、アジア人においても52.9%とされており、健常者と比べ罹患率が有意に高い¹⁾。さらに、NAFLD/NASHの進展に関して、2型糖尿病が重要なリスク因子となることが知られている。日本人NAFLD患者1,562人を対象とした研究において、2型糖尿病合併患者における肝線維化進展率 (5年間) は非合併群と比して有意に高率 (10.4% vs. 5.0%) であり、2型糖尿病が肝線維化の独立したリスク因子であることが分かっている⁸⁾。またNAFLD診断時の2型糖尿病罹患が、NAFLDの肝硬変・肝細胞癌への進展についての最も強力なリスク因子であり、全死亡率とも有意に関係することもいわれている²⁾。このことから、2型糖尿病患者においてNAFLD/NASHを早期に診断・管理することが重要と考えられる。実際、米国においては2型糖尿病患者に対して網羅的に非侵襲的なNAFLDのスクリーニングを行うことがその後の費用対効果の面で優れると報告されており⁹⁾、米国糖尿病学会の2021年度のガイドラインにおいても、脂肪肝や血清ALT値の上昇を伴う2型糖尿病患者は肝線維化について評価を行うことが推奨されている¹⁰⁾。日本でも、2型糖尿病患者の治療の際は、常にNAFLD/NASHの合併・進展の可能性を念頭におく必要があるだろう。