

「2 型糖尿病との双方向的関連から捉える MASLD/MASH の病態と治療戦略」

金沢大学附属病院 内分泌・代謝内科 助教 後藤 久典 先生

2 型糖尿病のある人は、ない人に比較して脂肪肝の合併率が高いことが知られている。またアジア人は欧米人と比較して内臓脂肪に加えて、脂肪肝といった異所性脂肪が蓄積しやすい。飲酒に関連しない脂肪肝は、これまで非アルコール性脂肪肝 Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)/ 非アルコール性脂肪肝炎 Non-alcoholic steatohepatitis (NASH) と呼ばれていたが、代謝機能障害に関連する脂肪肝として Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease (MASLD)/ Metabolic dysfunction-associated steatohepatitis (MASH)へ概念が変化している、これまで NAFLD/NASH を持つ日本人の 99%は MASLD/MASH の病態を反映することから、日本における MASLD/MASH の病態は NAFLD/NASH とほぼ同一であることが示された。また、糖尿病が MASLD/MASH 形成・進展の一因となること、MASLD/MASH を有することは糖尿病の発症・増悪の危険因子となることから、2 型糖尿病と MASLD/MASH は双方向性の関係であることが明らかにされた。肝臓・骨格筋・脂肪組織は連関して生体内でのインスリン抵抗性を増悪させることから、MASLD/MASH の主眼とした糖尿病の包括的な治療の重要性である。加えて、高血糖と脂肪肝の病態が併存することは、肝臓内での血管障害を誘導することや大血管症のリスクとなるため、MASLD/MASH は糖尿病の合併症ととらえることが必要である。AST、ALT、 γ GT といった肝臓の逸脱酵素の上昇は MASLD/MASH の存在を示唆するが、年齢、AST、ALT、血小板数の 4 つの項目から算出される Fib-4index は MASLD/MASH の状態を予想する上で重要である。特に Fib-4 index が 2.67 以上を有する場合は肝臓の炎症・線維化が生じている可能性があり注意を要する。糖尿病の治療ばかりでなく、慢性心不全、慢性腎臓病の治療に使用されている sodium/glucose cotransporter 2 (SGLT2)阻害薬は血糖値の改善と同時に MASLD/MASH の進展を抑制することがアジア人を中心とした臨床研究で報告されている。後藤先生が実施した日本人 2 型糖尿病を対象とした研究においても、SGLT2 阻害薬は体重、血糖値の改善ばかりでなく、採取された肝臓組織での炎症、線維化、肝細胞のバレーニングが改善することが示された。MASLD/MASH の病態において、欧米人では肥満が強く影響するが、欧米人に比較して肥満の BMI が低いアジア人においては SGLT2 阻害薬が MASLD/MASH に対して効果的である可能性が示唆され、非常に興味深い講演であった。

(福井大学医学部附属病院 内分泌・代謝内科 原田 範雄)