



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	高中性脂肪血症合併成人成長ホルモン分泌不全症における脂質および肝代謝に対するペマフィブラートの効果：前向き観察研究
Author(s)	家坂, 光
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第17025号
Issue Date	2026-06-30
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k17025
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/100078
Type	doctoral thesis
File Information	IESAKA_Hiroshi.pdf, 全文



学 位 論 文

高中性脂肪血症合併成人成長ホルモン
分泌不全症における脂質および肝代謝に
対するペマフィブラートの効果

-前向き観察研究-

(Pemafibrate Improves Lipid and
Liver Metabolism

in Adult GH Deficiency:

A Prospective Observational Study)

2026 年 6 月

北 海 道 大 学
家 坂 光

学 位 論 文

高中性脂肪血症合併成人成長ホルモン
分泌不全症における脂質および肝代謝に
対するペマフィブラートの効果

-前向き観察研究-

(Pemafibrate Improves Lipid and
Liver Metabolism

in Adult GH Deficiency:

A Prospective Observational Study)

2026 年 6 月

北 海 道 大 学
家 坂 光

目次

発表論文目録および学会発表目録	1
1. 要旨	2
2. 略語表	5
3. 緒言	7
4. 方法	9
4.1. 試験薬	9
4.2. 対象	10
4.3. 研究プロトコール	11
4.4. 血液生化学分析	13
4.5. 評価項目	15
4.6. 統計学的解析	16
5. 結果	17
5.1.1. 患者背景	17
5.1.2. TG 変化率 (%)	21
5.1.3. 診察時検査所見および臨床検査値の変化	23
5.2. サブグループ解析：GH 補充集団	26
5.3. サブグループ解析：MASLD 集団	30
5.4. 多変量解析	34
5.5. 検出力の検証と臨床的意義の評価	41
5.6.1 追加評価：既存フィブラート系薬	42
5.6.2 追加評価：スタチン	44
6. 考察	46
7. 結論	48
8. 謝辞	49
9. 利益相反	50
10. 引用文献	51

発表論文目録および学会発表目録

本研究は下記の論文として投稿した。

1. Iesaka H, Cho KY, Miya A, Kameda H, Nomoto H, Nakamura A, Nagai S, Atsumi T (2025) Pemafibrate Improves Lipid and Liver Metabolism in Adult GH Deficiency: A Prospective Observational Study. The Journal of the Endocrine Society 10:bvaf222.

本研究は下記の学会で発表した。

1. Iesaka H, Cho KY, Miya A, Kameda H, Nomoto H, Nakamura A, Nagai S, Atsumi T. Pemafibrate improves liver complications in patients with adult growth hormone deficiency and hypertriglyceridemia. IDF-WPR Congress 2023 / the 15th AASD Scientific Meeting, July 21-23, 2023
2. 家坂光、曹圭龍、宮愛香、亀田啓、野本博司、中村昭伸、永井聡、渥美達也「ペマフィブラートは成長ホルモン分泌不全症患者の脂質および肝代謝を改善させる - 前向き観察研究 -」第68回日本糖尿病学会年次学術集会、岡山、2025年5月29-31日

1. 要旨

【背景と目的】成人成長ホルモン分泌不全症 (adult growth hormone deficiency, AGHD) は、内臓脂肪蓄積、除脂肪体重の低下、骨量の低下、脂質異常症ならびに代謝機能障害関連脂肪性肝疾患 (metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, MASLD) を合併することが報告されており、心血管イベントと関連する内分泌疾患である。AGHD に対する標準治療は成長ホルモン (growth hormone, GH) 補充療法であるが、高中性脂肪 (triglyceride, TG) 血症に対する効果は限定的である。AGHD における TG 代謝異常は多因子が複雑に関与し、GH 補充後においても、TG 低下効果が十分に得られない可能性が示唆されている。こうした関連性を踏まえ、AGHD 患者の高 TG 血症の治療は重要である。

ペマフィブラートは2018年に承認された選択的ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体 α (peroxisome proliferator-activated receptor- α , PPAR α) モジュレーターであり、PPAR α に対する高選択性アゴニストである。第三相臨床試験において、ペマフィブラートは既存のフェノフィブラートと比較し、TG低下と安全性において優越性が確認されており、さらにMASLDへの効果も報告されている。しかしながら、AGHDを背景に有する高TG血症およびMASLDに対するペマフィブラートの効果は報告されていない。本研究の目的は、実臨床におけるAGHD患者の高TG血症および肝代謝パラメータに対するペマフィブラートの効果を評価することである。

【対象と方法】本研究は北海道大学病院と NTT 東日本札幌病院で実施された共同前向き観察研究である。20 歳以上の高 TG 血症を合併した AGHD 患者を対象とした。高 TG 血症は空腹時 TG 150 mg/dL 以上または高 TG 血症に対する治療薬を服用している者と定義した。AGHD は日本内分泌学会の診断基準に基づき診断された。高 TG 血症に対しペマフィブラートを新規開始または既存フィブラート系薬から変更した患者をペマフィブラート群、ペマフィブラートを開始せずに経過観察あるいは既存フィブラート系薬を継続した患者を従来療法群とし、ペマフィブラート群との検討を行った。登録後、0 週、12 週、24 週に空腹時採血と観察、身体評価を行った。主要評価項目はベースラインから 24 週目までの空腹時 TG 濃度の TG 変化率 (%) と

した。肝脂肪化の評価として肝脂肪化指数（Hepatic Steatosis Index, HSI）を算出し、 $HSI \geq 30$ かつアルコール性肝障害、ウイルス性肝炎などの他の肝疾患を除外された者 MASLD と判定した。肝線維化指数として FIB-4 インデックス（Fibrosis-4 index, FIB-4）および NAFLD 線維化スコア（NAFLD Fibrosis Score, NFS）を評価した。これらの評価項目は年齢、性別、糖尿病の有無、体格指数（body mass index, BMI）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（aspartate aminotransferase, AST）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（alanine aminotransferase, ALT）、血小板数（Platelet, PLT）、血清アルブミン（albumin, ALB）といった、通常行われる観察や検査データから算出した。副次的評価項目として、肝脂肪化指数、肝線維化指数を含む肝パラメータを評価した。GH 補充施行集団、および MASLD 合併集団において、全体集団と同様の項目について解析を行った。また、TG 変化率（%）に関連する因子の探索として、非調整解析とその結果に基づいた調整解析を行った。

結果は中央値（第 1 四分位 ～ 第 3 四分位）で示した。群間のベースライン特性の差異はカイ二乗検定または Fisher の正確検定を用いて比較した。治療前後の比較には Wilcoxon 検定を、群間におけるパラメータ変化の比較には Mann-Whitney の U 検定（Wilcoxon 順位和検定）を用いた。

【結果】同意取得 42 例中、解析対象は 34 例（ペマフィブラート群 19 例、従来療法群 15 例）であった。主要評価項目である TG 変化率（%）は、ペマフィブラート群が -51.0%（-69.0 ～ -21.0）であり、従来療法群 -13.0%（-34.0 ～ 9.0）と比較して有意に低下した（ $P=0.0138$ ）。副次的評価項目については、ALP を除いては統計学的群間差が認められなかったが、ペマフィブラート群内解析では、 γ -グルタミルトランスぺプチダーゼ（gamma-glutamyl transpeptidase, γ -GTP）、HSI、NFS、インスリン様成長因子-1 標準偏差スコア（insulin-like growth factor-1 standard deviation score, IGF-1 SDS）、空腹時血糖値（fasting plasma glucose, FPG）の低下および、PLT、ALB の上昇が認められた。

GH 補充集団及び MASLD 集団では変化率（%）の低下を示したものの、統計学的群間差は認められなかった。多変量解析にて、TG 変化率（%）はベースライン BMI（回帰係数 0.0463, $P < 0.0001$ ）および HSI の変化量（回帰係数 0.0645, $P = 0.0107$ ）と統計学的に独立した関連が示された。

【考察】ペマフィブラート投与により AGHD 患者においても血清 TG が有意に低下し、肝脂肪化の非侵襲的指数である HSI が低下することが観察された。既報から、AGHD における TG 低下効果の減弱が懸念されたが、TG 変化率は

非AGHD患者を対象とした既報と矛盾せず、本研究の結果はペマフィブラートが実臨床における治療選択肢の一つとなることが確認された。

TG変化率はHSI変化量及びベースラインBMIが低い参加者でより顕著であった。AGHDのないMASLDにおけるペマフィブラートの効果は低BMIにより大きく、また、GH補充を受けているAGHD患者では体重管理が重要とされている等の知見を総合すると、体重管理が重要である可能性が示唆された。

本研究の限界としては、観察研究であるため、測定不能な交絡因子の可能性を排除できなかったこと、参加者に対する適切な食事・運動レベルが研究プロトコルで定義されていなかったこと、ペマフィブラートの増量効果は評価されなかったこと、短期的な観察であり線維化指数については短期間での評価に限界があったことが挙げられる。

【結論】本研究では、高TG血症を合併したAGHD患者において、ペマフィブラート群で血清TGの有意な低下が観察された。その効果は、肝脂肪化指数であるHSIの低下と関連していた。

一方、肥満の存在によりTG低下効果が減弱する可能性があり、TG管理の観点からも改めて体重管理の重要性が示唆された。

2. 略語

本文中及び図中で使用した略語は以下の通りである。

AGHD	adult growth hormone deficiency
ALB	albumin
ALP	alkaline phosphatase
ALT	alanine aminotransferase
AST	aspartate aminotransferase
BMI	body mass index
ECLIA	electrochemiluminescence immunoassay
FIB-4	fibrosis-4 index
GH	growth hormone
HDL-C	high-density lipoprotein
HSI	hepatic steatosis index
IFCC	international federation of clinical chemistry and laboratory medicine method
IGF-1	insulin-like growth factor-1
IGF-1 SDS	insulin-like growth factor-1 standard deviation score
IRI	immunoreactive insulin
IRMA	immunoradiometric assay
JSCC	Japan society of clinical chemistry method
LDL-C	low-density lipoprotein
LPL	lipoprotein lipase

MASLD	metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease
NFS	NAFLD fibrosis score
PLT	platelet
PPAR α	peroxisome proliferator-activated receptor-alpha
PPAR γ	peroxisome proliferator-activated receptor-gamma
TG	triglyceride
VIF	variance inflation factor
γ -GTP	gamma-glutamyl transpeptidase
95% CI	95% confidence interval

3. 緒言

下垂体機能低下症は、視床下部・下垂体領域の腫瘍、炎症、外傷、虚血、手術、放射線治療などを背景として、1つ以上の下垂体ホルモン分泌低下をきたし、多彩な内分泌学のおよび代謝学的異常を呈する疾患群である。成長ホルモン（growth hormone, GH）は、長らく小児期における長軸方向の成長への寄与が主として注目されていたが、1980年代以降、成人におけるGH欠乏も特有の臨床症候群を形成することが広く認知されるようになった（Fukuda et al, 2014）。すなわち、成人成長ホルモン分泌不全症（adult growth hormone deficiency, AGHD）は、内臓脂肪蓄積、除脂肪体重の低下、骨量の低下、脂質異常症、QOL低下に加え、心血管罹患・死亡リスクの増加とも関連することが報告されている（Jørgensen et al, 1989; Bengtsson et al, 1993; Drake et al, 2001; Itoh et al, 2006）。

このようにAGHDは単なるホルモン欠乏症ではなく、全身の代謝異常を伴う内分泌疾患としてとらえる必要があり、その管理は長期予後の観点からも重要である。下垂体機能低下症の管理では、GH以外の欠乏ホルモンに対する補充療法の意義が先行して確立されてきた一方で、AGHDに対するGH療法は、成人におけるGH欠乏の臨床的重要性が明らかとなった後に位置付けられてきた。現在、AGHDに対する標準的治療はGH補充療法であり、体組成や骨代謝の改善、低密度リポタンパク質コレステロール（low-density lipoprotein, LDL-C）濃度の低下効果が確認されている（Molitch et al, 2011; Appelman-Dijkstra et al, 2013）。しかしGH補充療法は血清中性脂肪（Triglyceride, TG）値の低下は十分でないことが報告されている（Chrisoulidou et al, 2000; Svensson et al, 2002; van der Klaauw et al, 2007; Claessen et al, 2013）。さらに、残存しうる高TG血症は動脈硬化性心血管疾患リスクの増加と関連することが示されており（Sarwar et al, 2007; Okamura et al, 2024）、AGHDにおける高TG血症は、標準治療後にも残存しうる代謝学的課題の一つと考えられる。

AGHDにおけるTG代謝異常の機序には多様な因子が関連している。内臓脂肪の脂肪分解低下（Molitch et al, 2011; Appelman-Dijkstra et al, 2013）、脂肪蓄積に伴うインスリン抵抗性、GH産生の低下に続発するインスリン様成長因子-1（insulin-like growth factor-1, IGF-1）産生低下などが含まれる（Yakar

et al, 2001)。さらに、CD36およびペルオキシソーム増殖因子活性化受容体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor-gamma, PPAR γ) の発現亢進に伴う肝臓での脂肪酸取り込みおよびTG合成の増加 (Barclay et al, 2011)、インスリン抵抗性に依存しない肝臓でのde novo脂肪生成 (Cordoba-Chancon et al, 2015) ならびに肝臓における遊離脂肪酸 β 酸化の障害 (Leung and Ho, 1997) も報告されている。GH補充療法は上記の異常を改善させうるが、一方で、内臓脂肪における脂肪分解を促進し、遊離脂肪酸の循環・肝臓内蓄積を引き起こし (Christ et al, 1999) またリポ蛋白リパーゼ (lipoprotein lipase, LPL) 活性を抑制するため (Hjelholt et al, 2020)、GH補充によるTG低下への効果を相殺しうる可能性がある。このため、AGHDにおける高TG血症においては一般的な脂質異常症に対する治療知見をそのまま適用し得るとは限らない。

さらに、AGHDはこれらの機序を通じて代謝機能障害関連脂肪性肝疾患 (metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, MASLD) も引き起こしうる。MASLDもまた、心血管イベントと関連することが報告されている (Lv and Zhao et al, 2024)。したがって、AGHDにおける脂質代謝異常およびその治療を検討する際には、血清脂質異常に対する影響のみならず肝代謝異常への影響も併せて検討することが重要である。

ペマフィブラートは2018年に承認された選択的ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体 α (peroxisome proliferator-activated receptor-alpha, PPAR α) モジュレーターであり、PPAR α に対する高選択性アゴニストである (Willson et al, 2000)。本剤は1) 遊離脂肪酸の肝内 β 酸化を促進し、2) アポリポタンパク質CIII阻害を介したLPLによる血清TG代謝を誘導することで血清TG濃度を低下させる (Raza-Iqbal et al, 2015; Sasaki et al, 2019)。第III相臨床試験において、ペマフィブラートはフェノフィブラートと比較し、TG低下効果と安全性において優越性が示された (Ishibashi et al, 2018)。さらに、スタチンとの併用時においても、ペマフィブラートは有害事象の発生率上昇と関連しなかった (Yamashita et al, 2019)。本邦の動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2022 年版においても PPAR α 作動薬とは別にクラス分けされている (Okamura et al, 2024)。また、MASLDにおいてペマフィブラート投与により肝機能指標ないし肝線維化指標の改善が報告されている (Shinozaki et al, 2020; Ikeda et al, 2021; Shinozaki et al, 2021)。しかしながら、AGHDに伴う高TG血症およびMASLDに対するペマフィブラートの効果はこれまで報告されていない。AGHDは比較的まれな疾患であり、この点に関する検討はこれまで十分にはなされてこなかった。以上を踏まえ、本研究の目的は、実臨床における高TG血症を合併するAGHD患者において、高TG血症および肝代謝パラメータに対するペマフィブラートの効果を評価することである。

4. 方法

4.1. 試験薬

本研究の試験薬はパルモディア® 0.1 mg錠（一般名；ペマフィブラート）である。本薬剤は2018年6月に処方箋医薬品として薬価収載された。製造および販売元は興和株式会社である。国内臨床試験において、1,418例中206例（14.5%）に副作用が認められた。主な副作用は、胆石症20例（1.4%）、糖尿病20例（1.4%）、クレアチンキナーゼ（creatin kinase, CK）上昇12例（0.8%）であった。

臨床使用成績として、一般脂質異常症患者を対象にした、過去の第2相試験あるいは第3相試験の結果では、33.5% ～ 71.1%のTG減少（標準偏差18.3% ～ 40.2%）が示されている（Ishibashi et al, 2016; Arai et al, 2017; Araki et al, 2018; Arai et al, 2018）。

4.2. 対象

2つの医療機関（北海道大学病院、NTT東日本札幌病院）に通院中の高TG血症合併AGHD患者を対象とした。高TG血症は空腹時TG 150 mg/dL以上または中性脂肪降下薬による治療を受けているものと定義した（Okamura et al, 2024）。AGHDの診断は、日本内分泌学会から出版されている間脳下垂体機能障害の診断と治療の手引きに準じて、頭蓋内器質性疾患の合併あるいは既往歴を有し、2つ以上のGH分泌刺激試験が陽性、あるいは、GHを含めて複数の下垂体ホルモンの分泌低下があって、1つ以上のGH分泌刺激試験が陽性であったことをもって事前になされていた（日本内分泌学会, 2018）。また、刺激試験として、成長ホルモン放出ペプチド-2試験（Chihara et al, 2007）とインスリン負荷試験（Molitch et al, 2006）のどちらか一方あるいは両方が診断時に施行されていた。選択基準は同意取得時において年齢が20歳以上、高TG血症に対しペマフィブラートを投与予定であり、本研究への参加にあたり十分な説明を受けた後、十分な理解の上、自由意志による文書同意が得られた患者とした。ペマフィブラート新規投与された患者ないし既存フィブラート系薬から切り替えされた患者を対象とした。除外基準は以下のとおりである。1) 妊娠又は妊娠している可能性のある患者、2) ペマフィブラートの成分に対し過敏症の既往歴がある患者、3) 重篤な肝疾患（Child-Pugh分類がBあるいはC）、4) 現在胆石症がある患者、5) 研究責任者または研究分担者が不適当と判断した患者とした。また、従来療法群として、本研究の参加医療機関に通院中の高TG血症合併AGHD患者のうち、20歳以上、高TG治療に対してペマフィブラートを開始しないで経過観察；すなわち、下垂体ホルモン欠乏やその他の代謝異常に対する従来の治療を継続、または既存のフィブラートを継続予定で、本研究への参加にあたり十分な説明を受けた後、十分な理解の上、自由意志による文書同意が得られた患者を観察し、ペマフィブラート群との検討を行った。

4.3. 研究プロトコール

2019年12月から2023年8月にかけて、2施設共同の前向き観察研究を実施した。開始日（0週）、終了日（24週）と設定し、同意取得後、適格性の確認後に登録を行い（Visit1）、0週（Visit2）、12週（Visit3）、24週（Visit4）に空腹状態で血液検査・尿検査を行った（図1）。カルテの記載に基づき、基本情報（年齢、性別、身長、体重、腹囲、AGHDの罹病期間、AGHDの基礎疾患、併存疾患、内服薬、病歴）を収集した。また、身長と体重から体格指数（BMI）を算出した。

試験薬であるペマフィブラートについては添付文書に準じて0.1 mg 1日2回（0.2 mg/日）から開始した。全参加者は試験期間中、食事・運動習慣を維持するように推奨された。登録基準は、高TG血症の定義に基づいて設定した。したがって、観察開始時のTG値が基準値未満であっても、既存フィブラート系薬を継続中の症例は対象に含めた。

本研究プロトコールは、研究開始前にNTT東日本札幌病院倫理審査委員会により承認された（19-00588）。プロトコール修正など追加の承認事項については、必要に応じて同審査委員会及び各機関の倫理委員会で審査・承認を受けた。本研究は、「ヘルシンキ宣言（2024年10月修正）」、「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（2021年6月30日施行）」ならびに関連通知を遵守して実施された。全参加者は参加前に書面によるインフォームドコンセントを提供した。本研究は大学病院医療情報ネットワーク臨床試験登録（UMIN000038558）に登録されている。

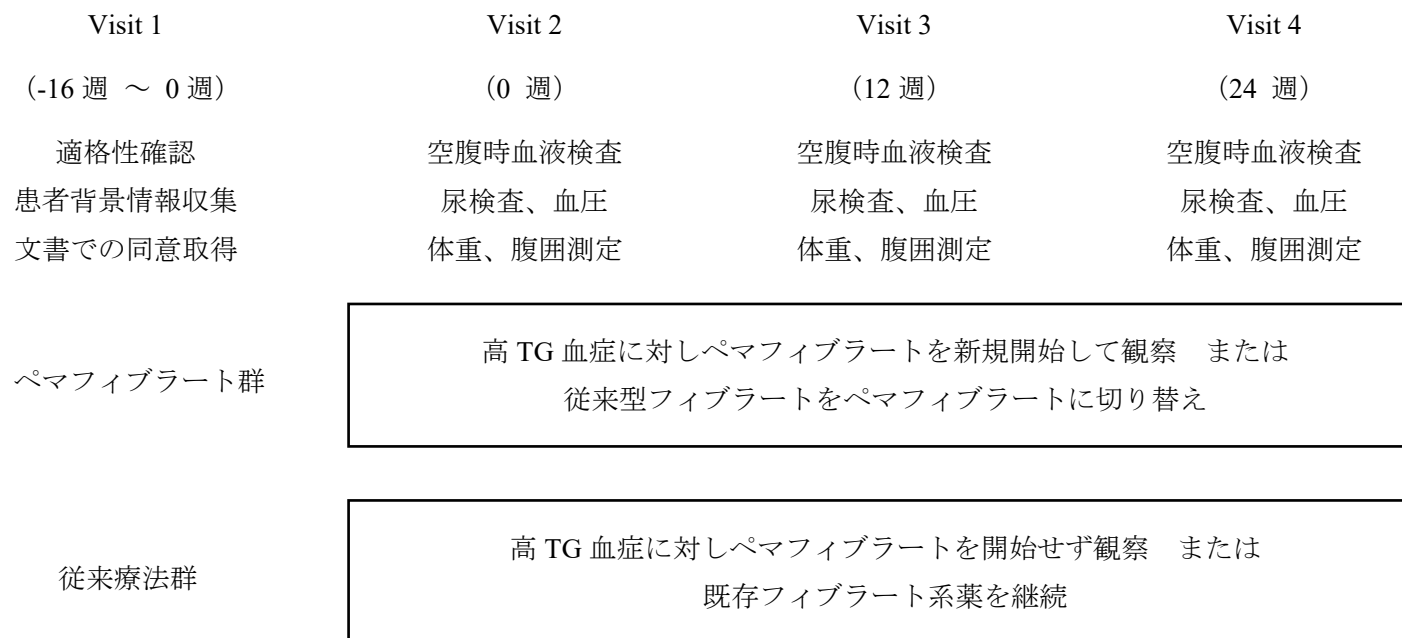


図1.

研究プロトコール

適格性を確認して文書で同意取得ののち、高TG血症に対しペマフィブラートを新規開始、または既存フィブラート系薬をペマフィブラートに切り替えた患者をペマフィブラート群とし、24週間の観察を行った。高TG血症に対してペマフィブラートを開始せず経過観察、または既存フィブラート系薬で治療を継続し、24週間の観察を行った患者を従来療法群とした。

4.4. 血液生化学分析

本研究では、空腹時採血にてTG、高密度リポタンパク質コレステロール (high-density lipoprotein, HDL-C)、LDL-C、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (aspartate aminotransferase, AST)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (alanine aminotransferase, ALT)、 γ -グルタミルトランスペプチダーゼ (gamma-glutamyl transpeptidase, γ -GTP)、アルカリホスファターゼ (alkaline phosphatase, ALP)、血小板数 (platelet, PLT)、血清アルブミン (albumin, ALB)、IGF-1、GH、空腹時血糖値 (fasting plasma glucose, FPG)、免疫反応性インスリン (immunoreactive insulin, IRI) を測定するため、血液検査の8時間前から絶食後の午前中に、末梢静脈穿刺により血液サンプルを採取した。また、これらの採尿、採血項目は標準的な技術を用いて測定した。

肝脂肪化の評価として肝脂肪化指数 (hepatic steatosis index, HSI) (Lee et al, 2010) を算出した。アルコール摂取量がMASLDの許容値 (男性 > 30 g/日、女性 > 20 g/日) を超えず、他の肝炎 (ウイルス性肝炎、自己免疫性肝炎、原発性胆汁性胆管炎) を持たない、 $HSI \geq 30$ の参加者をMASLDと判定した (Rinella et al, 2023a; Rinella et al, 2023b; Miwa et al, 2024)。肝線維化の評価としてFIB-4 インデックス (fibrosis 4 index, FIB-4) (Sterling et al, 2006) およびNAFLD線維化スコア (NAFLD fibrosis score, NFS) (Angulo et al, 2007) も、ベースライン時および24週時点で評価した。HSI、FIB-4、NFSは以下の式を用いて算出した：

$$HSI = 8 \times (ALT/AST) + BMI \text{ (kg/m}^2\text{)} + 2 \text{ (糖尿病の場合)} + 2 \text{ (女性の場合)}$$

$$FIB-4 = \text{年齢 (歳)} \times AST \text{ (U/L)} / (\text{血小板数 (万/\mu L)} \times 10 \times (ALT \text{ (U/L)})^{1/2})$$

$$NFS = -1.675 + 0.037 \times \text{年齢 (歳)} + 0.094 \times BMI \text{ (kg/m}^2\text{)} + 1.13 \times \text{耐糖能異常/糖尿病 (有} = 1, \text{無} = 0) + 0.99 \times (AST/ALT) - 0.013 \times PLT \text{ (万/\mu L)} \times 10 - 0.66 \times ALB \text{ (g/dL)}$$

また、インスリン抵抗性の評価として、FPG、IRIから算出されるHOMA-2RをHoma-calculatorを用いて算出した (Radcliffe Department of Medicine)。

研究期間中、IGF-1の測定には2つの方法が用いられた：免疫放射測定キッ

ト (immunoradiometric assay, IRMA) (IGF-1アッセイ ; 富士リバイオ株式会社、東京、日本) と電気化学発光免疫測定法 (electrochemiluminescence immunoassay, ECLIA) (エレクシス® IGF-1、ロシュ・ダイアグノスティックス株式会社、東京、日本)。IRMA法とECLIA法で測定されたIGF-1濃度は密接に相関していた ($r=0.994$; SRLデータに基づく $\text{IGF-1 (ECLIA)} = 1.022 \times \text{IGF-1 (IRMA)} - 7.230$)。日本におけるALP活性の測定法は日本臨床化学会法 (Japan society of clinical chemistry method, JSCC法) から国際臨床化学連合法 (international federation of clinical chemistry and laboratory medicine method, IFCC法) に変更され、本研究ではIFCC法を用いてALP活性を測定、あるいはJSCC法での測定値から、IFCC法の予測値を以下の式で算出した (Schumann et al, 2011) :

$$\text{ALP (IFCC値)} = \text{ALP (JSCC値)} \times 0.335 + 0.995$$

4.5. 評価項目

本研究の主要評価項目は、ベースラインから 24 週目までの空腹時 TG 濃度の TG 変化率 (%) とした。副次的評価項目には、その他の脂質パラメータ (HDL-C、LDL-C)、肝代謝パラメータ (AST、ALT、 γ -GTP、ALP、PLT)、MASLD に関連するスコアリングシステム (HSI、FIB-4、NFS)、ならびに糖代謝パラメータ (FPG、IRI、HOMA-2R)、BMI、腹囲、血圧の変化量が含まれた。脂質濃度の変化を変化率 (%) で表記した理由は、ガイドラインで脂質低下薬の有効性として変化率 (%) で記載されており (Okamura et al, 2024)、臨床試験でも使用されてきたためである (Ishibashi et al, 2016; Arai et al, 2017; Arai et al, 2018; Araki et al. 2018)。特定のサブグループにおける、全体解析と同様の項目についての比較検討を行った。1) GH 補充がある患者のみを抽出し、ペマフィブラート群と従来療法群の比較を行った。2) MASLD に分類された患者のみを抽出し、ペマフィブラート群と従来療法群の比較検討を行った。

さらに、探索的研究として、TG 変化率 (%) に関連する因子について、非調整解析と、その結果に基づいて調整解析を行った。

4.6. 統計学的解析

結果は中央値（第1四分位 ～ 第3四分位）で示した。背景の群間評価にはカイ二乗検定またはFisherの正確検定を用いた。治療前後の比較にはWilcoxon符号付検定を、群間におけるパラメータ変化の評価にはMann-WhitneyのU検定（Wilcoxon順位和検定）を用いた。TG変化率（%）と他のパラメータとの関連性を探索するため、まず非調整解析を行い、その結果、臨床的重要性、症例数に対する変数数、および多重共線性の可能性を考慮して調整解析の候補変数を選択した。調整解析では、候補変数の範囲内でステップワイズ法を探索的に用い、変数の追加または除去の基準はP値 = 0.1を目安とした。また、各変数間の分散拡大係数（variance inflation factor, VIF）を評価し、合成指標については計算式に同一成分が含まれるかを確認するなど、多重共線性の有無を評価した。統計解析はJMPバージョン17.0.0（SAS Institute, Inc., Cary, NC, USA）を用いて実施した。

AGHDは比較的稀な疾患であり、事前に必要な症例数を特定することは困難と予想された。したがって、事後解析を実施し、評価の統計的検出力について検討した。

5. 結果

5.1.1. 患者背景

参加施設には成人成長ホルモン分泌不全症の患者が約300例通院されており、そのうち80例の脂質異常症患者がスクリーニングされ、42例から書面によるインフォームドコンセントが得られた。このうち36例が選択基準を満たし登録された。第1症例の組み入れは2019年12月、最終症例の観察終了は2023年8月21日であった。ペマフィブラート群に20例、従来療法群に16例登録された。ペマフィブラート群のうち1例において成長ホルモン製剤を連日製剤（ソマトロピン）から週1回製剤（ソマプシタン）に切り替えがなされ、成長ホルモン動態が変化したため、脱落として扱った。また、従来療法群のうち1例が同意撤回し、脱落として扱った。したがって、34例の参加者データが解析対象となり、ペマフィブラート群19例、従来療法群15例であった（図2）。過去に他のフィブラート系薬剤を服用していた患者数は、ペマフィブラート群3例、従来療法群2例であった。ペマフィブラート投与量は、試験期間中ペマフィブラート群全例に0.1 mg 1日2回（0.2 mg/日）を投与した。観察期間中に0.2 mg 1日2回（0.4 mg/日）に増量された患者はいなかった。参加者の基本情報は表1に、AGHD基礎疾患、MASLD、処方薬は表2に示した。年齢、性別比、BMI、TG、MASLDなどのほとんどの項目で統計学的群間差は認められなかったが、ペマフィブラート群にてHDL-C値が低値であった（表1、表2）。試験期間中、いずれの群においても試験中止を必要とする重篤な有害事象は発生しなかった。

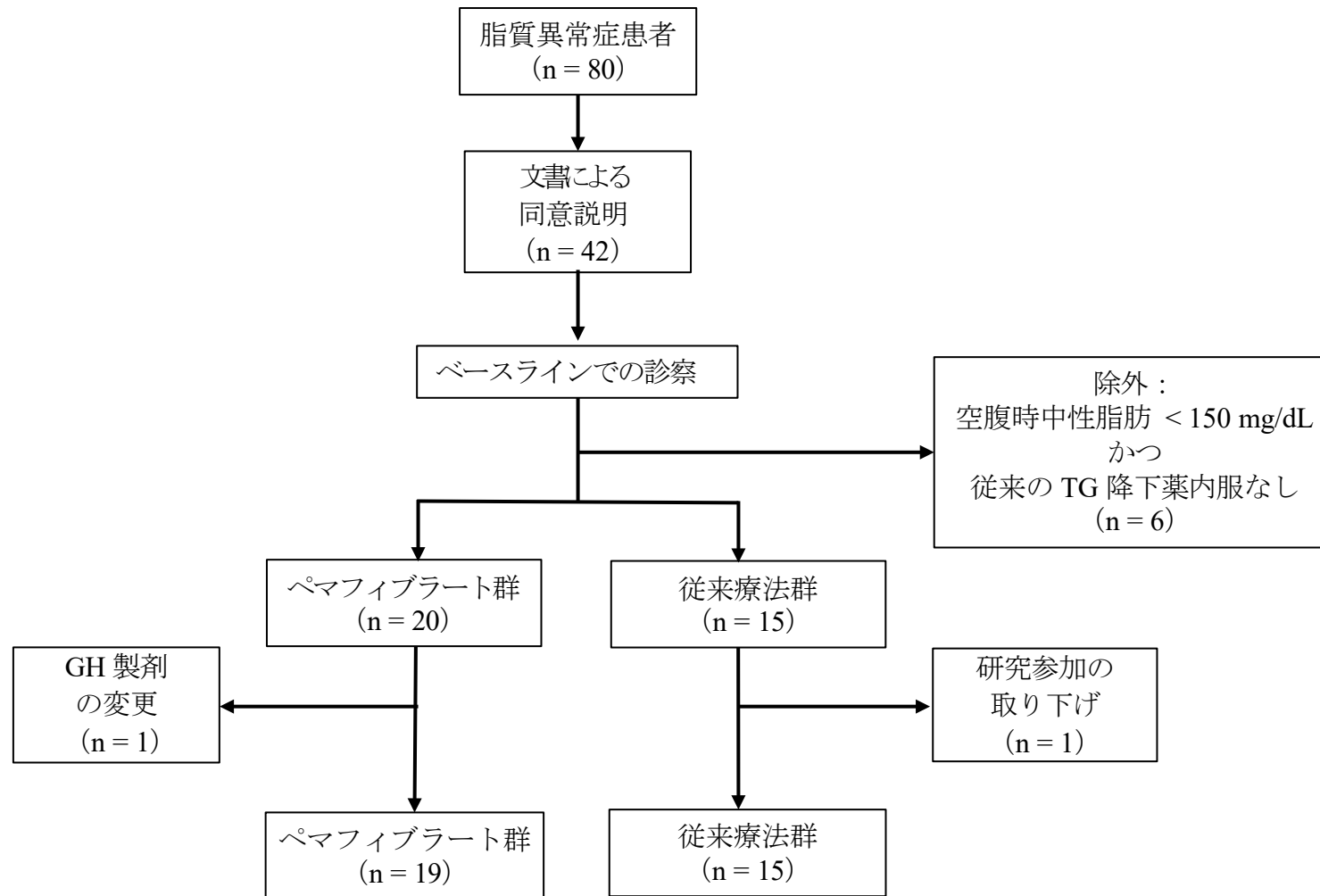


図2.

研究フローチャート

ペマフィブラート群、従来療法群に対し24週間の各治療継続後、ペマフィブラート群19例、従来療法群15例、計34例が解析対象となった。

表1. 患者基本情報

	ペマフィブラート群 (n = 19)	従来療法群 (n = 15)	P値
年齢 (歳)	59.0 (41.0 ~ 72.0)	56.0 (46.0 ~ 69.0)	0.9447
女性	7 (36.8)	7 (46.7)	0.7282
BMI (kg/m ²)	25.9 (22.7 ~ 27.6)	27.1 (24.3 ~ 29.4)	0.4250
腹囲 (cm)	87.0 (84.5 ~ 99.5)	93.0 (86.0 ~ 101.0)	0.7478
収縮期血圧 (mmHg)	130.0 (114.0 ~ 138.0)	130.0 (120.0 ~ 146.0)	0.8080
拡張期血圧 (mmHg)	81.0 (74.0 ~ 89.0)	83.0 (68.0 ~ 86.0)	0.9308
TG (mg/dL)	215.0 (163.0 ~ 269.0)	207.0 (171.0 ~ 246.0)	0.9171
HDL-C (mg/dL)	42.0 (36.0 ~ 52.0)	53.0 (47.0 ~ 60.0)	0.0119 [*]
LDL-C (mg/dL)	101.0 (90.0 ~ 118.0)	108.5 (97.8 ~ 137.8)	0.4020
FPG (mg/dL)	101.0 (97.0 ~ 123.0)	98.0 (92.0 ~ 119.0)	0.4556
IRI (μU/mL)	8.9 (5.8 ~ 11.4)	10.9 (7.9 ~ 15.3)	0.1334
HbA1c (%)	5.7 (5.4 ~ 6.4)	5.7 (5.4 ~ 6.1)	0.8345
Diabetes	3 (15.8)	2 (13.3)	1.0000

データの結果値は中央値（第1四分位 ~ 第3四分位） または人数（%）で示した。単位は表中の括弧内、記載のない場合は人数（%）である。2群の患者背景因子をMann-WhitneyのU検定あるいはFisherの正確検定を用いて評価した。^{*} $P < 0.05$ 。

表2. AGHD基礎疾患、MASLD、処方薬

	ペマフィブラート群 (n = 19)	従来療法群 (n = 15)	P値
AGHD罹病期間（年）	4.8 (2.8 ～ 9.3)	9.7 (5.2 ～ 12.4)	0.0660
AGHDの原疾患			
下垂体神経内分泌腫瘍	8 (42.1)	7 (46.7)	1.0000
頭蓋咽頭腫	5 (26.3)	3 (20.0)	1.0000
その他	6 (31.6)	5 (33.3)	1.0000
MASLD	13 (68.4)	13 (86.7)	0.2569
処方薬			
スタチン	8 (42.1)	10 (66.7)	0.1854
副腎皮質ステロイド補充	10 (52.6)	8 (53.3)	1.0000
甲状腺ホルモン補充	16 (84.2)	9 (60.0)	0.1392
性腺ホルモン補充	12 (63.1)	6 (40.0)	0.2998
成長ホルモン補充	13 (68.4)	9 (60.0)	0.7241

データの結果値は中央値（第1四分位 ～ 第3四分位）または人数（％）で示した。単位は表中の括弧内、記載のない場合は人数（％）である。2群の患者背景因子をMann–WhitneyのU検定あるいはFisherの正確検定を用いて評価した。

5.1.2. TG変化率（%）

主要評価項目であるTG変化率（%）についてはペマフィブラート群 -51.0%（-69.0 ～ -21.0）、従来療法群では -13.0%（-34.0 ～ 9.0）であり、ペマフィブラート群において従来療法群と比較し有意なTGの低下を認めた。なお、LDL-C、HDL-Cは群間及び群内ともに有意な変化を認めなかった（表3）。

表3. 2群における臨床検査値（脂質）の変化

	ペマフィブラート群 (n = 19)		従来療法群 (n = 15)		P 値
	背景値	24 週後の変化量 (%)	背景値	24 週後の変化量 (%)	
TG (mg/dL)	215.0 (163.0 ~ 269.0)	-51.0% (-69.0 ~ -21.0) **	207.0 (171.0 ~ 246.0)	-13.0% (-34.0 ~ 9.0)	0.0138 [†]
HDL-C (mg/dL)	42.0 (36.0 ~ 52.0)	9.0% (2.0 ~ 27.0)	53.0 (47.0 ~ 60.0)	5.0% (-2.0 ~ 8.0)	0.2823
LDL-C (mg/dL)	101.0 (90.0 ~ 118.0)	3.0% (-8.0 ~ 28.0)	108.5 (97.8 ~ 137.8)	-4.0 (-11.0 ~ 5.0)	0.2365

データの結果値は中央値（第1四分位 ~ 第3四分位）で示した。

P値:0週から 24週時の変化量についての群間比較（Mann-WhitneyのU検定）。

** $P < 0.01$ vs. 群内での0週との比較（Wilcoxon検定）。[†] $P < 0.05$ vs. 従来療法との比較（Mann-WhitneyのU検定）。

5.1.3. 診察時検査所見および臨床検査値の変化

体重、腹囲、血圧などの診察時身体所見の変化量はペマフィブラート群と従来療法群で有意差を認めなかった（表4）。

肝パラメータ検査において、ペマフィブラート群で従来療法群との群間比較において、有意なALPの低下が認められた。ASTおよびALTの変化に統計学的群間差は認められなかった（表5）。また、ペマフィブラート群内の投与前後比較では、 γ -GTP、HSI、NFS、IGF-1標準偏差スコア（IGF-1 SDS）、FPG、HOMA-2Rが有意に低下し、PLTがベースラインから増加したが、これらの変化は従来療法群との間に有意差は認められなかった（表5）。

表 4. 診察時身体所見の変化

	ペマフィブラート群 (n = 19)		従来療法群 (n = 15)		P 値
	背景値	24 週後の変化量	背景値	24 週後の変化量	
体重 (kg)	72.9 (53.5 ~ 85.5)	0.4 (-1.5 ~ 0.8)	70.0 (58.0 ~ 83.0)	0.1 (-1.5 ~ 1.0)	0.7812
BMI (kg/m ²)	25.9 (22.7 ~ 27.6)	0.1 (-0.6 ~ 0.3)	27.1 (24.3 ~ 29.4)	0.0 (-0.7 ~ 0.4)	0.7024
腹囲 (cm)	87.0 (84.5 ~ 99.5)	0.0 (-1.8 ~ 4.5)	93.0 (86.0 ~ 101.0)	-0.8 (-3.0 ~ 5.0)	0.8353
収縮期血圧 (mmHg)	130.0 (114.0 ~ 138.0)	-3.0 (-11.0 ~ 10.0)	130.0 (120.0 ~ 146.0)	-2.0 (-15.0 ~ 11.0)	1.0000
拡張期血圧 (mmHg)	81.0 (74.0 ~ 89.0)	-2.0 (-9.0 ~ 3.0)	83.0 (68.0 ~ 86.0)	0.0 (-4.0 ~ 17.0)	0.1494

2 群における診察時検査所見の変化量の比較。データの結果値は中央値（第1四分位 ~ 第3四分位）で示した。
P値: 0週から 24週時の変化量についての群間比較（Mann-WhitneyのU検定）。

表 5.2 群における臨床検査値（肝代謝、糖代謝）の変化

	ペマフィブラート群 (n = 19)		従来療法群 (n = 15)		P 値
	背景値	24 週後の変化量	背景値	24 週後の変化量	
AST (U/L)	25.0 (20.0 ~ 33.0)	1.0 (-4.0 ~ 5.0)	27.0 (20.0 ~ 34.0)	-3.0 (-9.0 ~ 4.0)	0.1982
ALT (U/L)	25.0 (16.0 ~ 35.0)	-1.0 (-8.0 ~ 3.0)	27.0 (16.0 ~ 34.0)	-3.0 (-9.0 ~ 0.0)	0.5784
γ-GTP (U/L)	30.0 (21.0 ~ 76.0)	-10.0 (-17.0 ~ -4.0) **	33.0 (21.0 ~ 68.0)	-3.0 (-20.0 ~ 0.0) *	0.1446
ALP (U/L)	74.0 (51.0 ~ 99.0)	-22.0 (-39.6 ~ -15.0) **	74.0 (66.0 ~ 83.0)	-5.0 (-7.0 ~ -2.0)	< 0.0001 ^{††}
PLT (万/μL)	24.1 (21.2 ~ 27.7)	2.0 (1.3 ~ 4.6) **	25.4 (20.3 ~ 27.3)	1.4 (-1.2 ~ 2.4)	0.1499
ALB (g/dL)	4.3 (4.2 ~ 4.6)	0.2 (0.0 ~ 0.4) **	4.2 (4.1 ~ 4.4)	0.1 (-0.2 ~ 0.2)	0.0756
HSI	33.7 (30.4 ~ 41.9)	-0.8 (-2.7 ~ -0.6) **	33.2 (31.7 ~ 40.3)	-1.2 (-2.1 ~ 1.2)	0.4052
NFS	-1.648 (-2.263 ~ -0.424)	-0.331 (-0.669 ~ 0.312) *	-1.091 (-1.736 ~ -0.659)	-0.097 (-0.343 ~ 0.225)	0.3145
FIB-4	1.22 (0.86 ~ 1.48)	0.01 (-0.10 ~ 0.10)	1.36 (0.80 ~ 1.94)	-0.08 (-0.29 ~ 0.33)	0.3315
IGF-1 SDS	-0.03 (-2.70 ~ 0.68)	-0.33 (-0.98 ~ 0.00) *	-0.03 (-2.51 ~ 0.85)	-0.25 (-1.17 ~ 0.32)	0.9309
FPG (mg/dL)	101.0 (97.0 ~ 123.0)	-3.0 (-14.0 ~ 5.0) *	98.0 (92.0 ~ 119.0)	0.0 (-6.0 ~ 4.0)	0.3575
IRI (μU/mL)	8.9 (5.8 ~ 11.4)	-1.2 (-3.0 ~ -0.1)	10.9 (7.9 ~ 15.3)	-1.3 (-7.8 ~ 2.5)	0.9280
HOMA-2R	1.36 (0.92 ~ 1.93)	-0.19 (-0.47 ~ -0.04) ^a	1.81 (1.25 ~ 2.35)	-0.20 (-1.32 ~ 0.40)	0.9567

2 群における臨床検査値（肝代謝、糖代謝）の変化量の比較。データの結果値は中央値（第1四分位 ~ 第3四分位）で示した。

P値: 0週から 24週時の変化量についての群間比較（Mann-WhitneyのU検定）。

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ vs. 群内での0週との比較（Wilcoxon検定）。^{††} $P < 0.01$ vs. 従来療法との比較（Mann-WhitneyのU検定）。

5.2. サブグループ解析：GH補充集団

GH補充集団におけるペマフィブラートの効果を評価した。TG変化率(%)はペマフィブラート群で -53.0% (-65.0 ~ -36.0)、従来療法群で -23.0% (-41.0 ~ -2.0) であり、ペマフィブラート群の観察前後では有意差が見られた ($P=0.0012$)。一方で、両群間に統計学的有意差は見られなかった ($P=0.0528$)。IGF-1 SDSに有意差は認められなかった(表6)。身体所見については、ほとんどの項目で統計学的群間差は認められなかったが、拡張期血圧の変化量のみ、ペマフィブラート群で有意に低値であった(表7)。代謝パラメータについては、ALPは全体集団と同様に、ペマフィブラート群で従来療法群との群間比較において、有意なALPの低下が認められた。また、FIB-4については、従来療法群で変化量が統計学的により低値であった。その他の代謝パラメータは有意な群間差を認めなかったが、ペマフィブラート群内において γ -GTP、PLT、ALB、HSI、NFS、FPG、HOMA-2Rの観察前後の変化を認めた(表8)。なお、補充を受けていないサブグループでは、ペマフィブラート投与群でTG変化率(%)が -21.0% (-77.0 ~ -2.0) であった。また、ペマフィブラート群内においてIGF-1 SDSのベースラインからの差は -0.61 (-1.47 ~ -0.24) ($P=0.0313$) であった。

表6. GH補充サブグループにおける、2群における臨床検査値（脂質）の変化

	ペマフィブラート群 (n = 13)		従来療法群 (n = 9)		P 値
	背景値	24 週後の%変化量	背景値	24 週後の%変化量	
TG (mg/dL)	215.0 (173.0 ~ 251.5)	-53.0% (-65.0 ~ -36.0) **	218.0 (194.0 ~ 285.5)	-23.0% (-41.0 ~ -2.0) *	0.0528
HDL-C (mg/dL)	43.0 (35.0 ~ 56.0)	16.0% (-6.0 ~ 27.0)	53.0 (46.5 ~ 65.0)	4.0% (-3.0 ~ 11.0)	0.3853
LDL-C (mg/dL)	113.0 (97.0 ~ 132.0)	2.0% (-9.0 ~ 17.0)	121.0 (95.5 ~ 153.5)	0.0% (-11.0 ~ 8.0)	0.7894

データの結果値は中央値（第1四分位 ~ 第3四分位）で示した。

P値: 0週から 24週時の変化量についての群間比較（Mann-WhitneyのU検定）。

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ vs. 群内での0週との比較（Wilcoxon検定）。

表 7. GH 補充サブグループにおける、2 群における診察時身体所見の変化

	ペマフィブラート群 (n = 13)		従来療法群 (n = 9)		P 値
	背景値	24 週後の変化量	背景値	24 週後の変化量	
体重 (kg)	65.4 (51.9 ~ 79.0)	0.4 (-1.1 ~ 1.2)	66.0 (58.0 ~ 81.5)	0.0 (-2.1 ~ 1.5)	0.7379
BMI (kg/m ²)	23.6 (22.5 ~ 27.1)	0.1 (-0.5 ~ 0.4)	27.7 (23.4 ~ 31.3)	0.0 (-0.9 ~ 0.6)	0.7632
腹囲 (cm)	86.5 (82.0 ~ 92.0)	3.0 (-1.5 ~ 5.0)	93.0 (82.0 ~ 100.0)	0.0 (-2.1 ~ 3.3)	0.4694
収縮期血圧 (mmHg)	132.0 (118.0 ~ 143.5)	-4.0 (-15.0 ~ 6.0)	126.0 (117.0 ~ 139.0)	3.0 (-15.5 ~ 13.5)	0.4621
拡張期血圧 (mmHg)	80.0 (72.5 ~ 86.5)	-2.0 (-9.5 ~ 2.5)	83.0 (65.0 ~ 85.5)	2.0 (-1.5 ~ 22.0)	0.0415 [†]

2 群における診察時検査所見の変化量の比較。データの結果値は中央値（第1四分位 ~ 第3四分位）で示した。
P値: 0週から 24週時の変化量についての群間比較（Mann–WhitneyのU検定）。

† $P < 0.05$ vs. 従来療法との比較（Mann–WhitneyのU検定）。

表 8. GH 補充サブグループにおける、2 群における臨床検査値（肝代謝、糖代謝）の変化

	ペマフィブラート群 (n = 13)		従来療法群 (n = 9)		P 値
	背景値	24 週後の変化量	背景値	24 週後の変化量	
AST (U/L)	22.0 (19.5 ~ 26.5)	1.0 (-4.0 ~ 4.5)	27.0 (19.0 ~ 31.0)	-3.0 (-10.5 ~ 7.0)	0.3662
ALT (U/L)	25.0 (15.5 ~ 34.0)	-1.0 (-11.5 ~ 3.0)	24.0 (16.5 ~ 33.0)	-3.0 (-10.0 ~ 3.5)	1.0000
γ-GTP (U/L)	30.0 (18.0 ~ 44.0)	-10.0 (-19.0 ~ -4.0) **	33.0 (18.0 ~ 66.5)	-3.0 (-21.5 ~ 0.0)	0.4613
ALP (U/L)	74.0 (50.5 ~ 95.0)	-17.0 (-39.7 ~ -12.3) **	77.0 (70.0 ~ 86.5)	-6.0 (-8.5 ~ 5.0)	0.0005††
PLT (万/μL)	26.7 (21.7 ~ 32.1)	2.1 (0.8 ~ 4.6) **	26.7 (20.8 ~ 30.0)	2.3 (1.0 ~ 3.1) *	0.6163
ALB (g/dL)	4.4 (4.2 ~ 4.6)	0.3 (0.1 ~ 0.4) **	4.2 (4.1 ~ 4.4)	0.0 (-0.2 ~ 0.3)	0.0514
HSI	32.3 (29.4 ~ 40.3)	-0.7 (-2.4 ~ -0.4) *	33.2 (31.6 ~ 40.7)	-1.2 (-2.2 ~ 1.5)	0.9468
NFS	-1.725 (-2.573 ~ -1.223)	-0.373 (-0.675 ~ 0.106) *	-1.148 (-2.397 ~ -0.740)	-0.204 (-0.439 ~ -0.007) *	0.5043
FIB-4	1.08 (0.85 ~ 1.34)	0.01 (-0.08 ~ 0.13)	1.28 (0.63 ~ 1.61)	-0.13 (-0.24 ~ -0.01)	0.0384†
IGF-1 SDS	0.62 (-0.04 ~ 0.83)	-0.14 (-0.94 ~ 0.08)	0.51 (-1.25 ~ 1.31)	-0.29 (-1.21 ~ 0.39)	0.5930
FPG (mg/dL)	101.0 (92.0 ~ 121.0)	-5.0 (-15.5 ~ 6.0) *	96.0 (93.5 ~ 116.0)	0.0 (-6.5 ~ 9.0)	0.4032
IRI (μU/mL)	7.7 (5.55 ~ 10.0)	-1.0 (-2.6 ~ 0.1)	10.9 (7.3 ~ 13.8)	-1.3 (-6.2 ~ 2.8)	0.8937
HOMA-2R	1.32 (0.89 ~ 1.63)	-0.16 (-0.41 ~ -0.01) *	1.81 (1.13 ~ 2.20)	-0.20 (-1.02 ~ 0.47)	0.9468

2 群における臨床検査値（肝代謝、糖代謝）の変化量の比較。データの結果値は中央値（第1四分位 ~ 第3四分位）で示した。

P値: 0週から 24週時の変化量についての群間比較（Mann-WhitneyのU検定）。

* $P < 0.05$ 、** $P < 0.01$ vs. 群内での0週との比較（Wilcoxon検定）。† $P < 0.05$ 、†† $P < 0.01$ vs. 従来療法との比較（Mann-WhitneyのU検定）。

5.3. サブグループ解析：MASLD集団

MASLD集団のみでのペマフィブラートの効果を評価した。TG変化率(%)はペマフィブラート群で-23.0% (-63.0 ~ -3.0)、従来療法群で-23.0% (-34.0 ~ 8.0)であり、両群間の変化量に統計学的有意差は認められなかった($P=0.2815$)。ペマフィブラート群の群内比較において有意差が認められた($P=0.0304$) (表9)。診察時身体所見の変化については、両群間に有意差が認められなかった(表10)。ほとんどの臨床検査値の変化量については両群間に有意差が認められなかったが、ALPの変化量は両群間に有意差が認められた。また、 γ -GTP、ALBおよびHSIは、全体集団におけるペマフィブラート群と同様、観察前後で有意な減少を示した(表11)。

表9. MASLDサブグループにおける、2群における臨床検査値（脂質）の変化

	ペマフィブラート群 (n= 13)		従来療法群 (n= 13)		P 値
	背景値	24 週後の%変化量	背景値	24 週後の%変化量	
TG (mg/dL)	183.0 (154.0 ~ 255.5)	-23.0% (-63.0 ~ -3.0) *	207.0 (179.0 ~ 255.0)	-23.0% (-34.0 ~ 8.0)	0.2815
HDL-C (mg/dL)	41.0 (35.0 ~ 44.0)	7.0% (2.0 ~ 24.0)	50.0 (46.5 ~ 57.0)	6.0% (0.0 ~ 11.0)	0.6444
LDL-C (mg/dL)	101.0 (91.0 ~ 117.5)	2.0% (-9.0 ~ 32.0)	104.5 (91.3 ~ 133.0)	-1.0% (-6.0 ~ 6.0)	0.7237

データの結果値は中央値（第1四分位 ~ 第3四分位）で示した。

P値: 0週から 24週時の変化量についての群間比較（Mann–WhitneyのU検定）。

* $P < 0.05$ vs. 群内での0週との比較（Wilcoxon検定）。

表10. MASLDサブグループにおける、2群における診察時身体所見の変化

	ペマフィブラート群 (n= 13)		従来療法群 (n= 13)		P 値
	背景値	24 週後の変化量	背景値	24 週後の変化量	
体重 (kg)	75.8 (68.5 ~ 96.9)	0.6 (-1.1 ~ 1.4)	76.0 (65.5 ~ 83.2)	0.0 (-1.7 ~ 1.0)	0.3169
BMI (kg/m ²)	27.2 (24.7 ~ 31.7)	0.2 (-0.5 ~ 0.4)	27.7 (24.4 ~ 31.0)	0.0 (-0.7 ~ 0.4)	0.3688
腹囲 (cm)	94.0 (87.0 ~ 104.8)	0.3 (-1.9 ~ 4.8)	95.4 (86.5 ~ 101.0)	-0.8 (-2.1 ~ 3.3)	0.7439
収縮期血圧 (mmHg)	130.0 (116.0 ~ 134.5)	0.0 (-10.0 ~ 11.0)	130.0 (122.0 ~ 141.0)	-2.0 (-15.5 ~ 7.0)	0.4720
拡張期血圧 (mmHg)	82.0 (79.0 ~ 90.5)	-2.0 (-9.5 ~ 4.5)	83.0 (72.5 ~ 88.5)	0.0 (-4.0 ~ 9.5)	0.2375

2 群における診察時検査所見の変化量の比較。データの結果値は中央値（第1四分位 ~ 第3四分位）で示した。
P値: 0週から 24週時の変化量についての群間比較（Mann–WhitneyのU検定）。

表 11. MASLD サブ集団における、2 群における臨床検査値（肝代謝、糖代謝）の変化

	ペマフィブラート群 (n= 13)		従来療法群 (n= 13)		P 値
	背景値	24 週後の変化量	背景値	24 週後の変化量	
AST (U/L)	25.0 (19.5 ~ 31.5)	0.0 (-4.0 ~ 6.5)	27.0 (20.5 ~ 35.5)	-3.0 (-11.0 ~ 5.0)	0.3415
ALT (U/L)	25.0 (16.5 ~ 35.0)	-1.0 (-7.5 ~ 3.5)	28.0 (21.5 ~ 35.0)	-4.0 (-9.5 ~ 1.0)	0.4257
γ-GTP (U/L)	30.0 (22.0 ~ 78.5)	-10.0 (-20.0 ~ -4.0) **	59.0 (25.0 ~ 78.0)	-3.0 (-25.0 ~ 1.5)	0.2371
ALP (U/L)	74.0 (55.5 ~ 100.5)	-23.0 (-39.0 ~ -13.8) **	74.0 (67.5 ~ 86.5)	-5.0 (-7.0 ~ 1.5)	< 0.0001††
PLT (万/μL)	24.8 (21.1 ~ 32.1)	1.9 (0.7 ~ 3.9)	24.9 (20.2 ~ 27.6)	1.4 (-0.7 ~ 2.6) *	0.5212
ALB (g/dL)	4.3 (4.3 ~ 4.6)	0.1 (-0.1 ~ 0.3) *	4.3 (4.1 ~ 4.4)	0.1 (0.0 ~ 0.3)	0.6237
HSI	36.3 (32.3 ~ 42.6)	-0.7 (-2.3 ~ -0.4) *	35.9 (32.7 ~ 40.7)	-1.2 (-2.2 ~ 0.5)	0.8375
NFS	-1.648 (-2.526 ~ -0.479)	-0.125 (-0.503 ~ 0.333)	-1.091 (-1.663 ~ -0.583)	-0.097 (-0.282 ~ 0.169)	0.9183
FIB-4	1.01 (0.60 ~ 1.44)	0.04 (-0.05 ~ 0.08)	1.36 (0.83 ~ 1.79)	-0.08 (-0.45 ~ 0.22)	0.2382
IGF-1 SDS	-1.00 (-3.52 ~ 0.73)	-0.51 (-0.94 ~ -0.14)	0.05 (-2.05 ~ 0.87)	-0.29 (-1.17 ~ 0.09)	0.9591
FPG (mg/dL)	102.0 (97.5 ~ 136.5)	-5.0 (-15.0 ~ 2.5)	99.0 (95.5 ~ 119.5)	0.0 (-6.5 ~ 4.5)	0.3554
IRI (μU/mL)	10.1 (7.5 ~ 13.2)	-1.7 (-5.6 ~ -0.4)	12.5 (7.2 ~ 17.8)	-1.3 (-8.0 ~ -3.9)	0.6438
HOMA-2R	1.68 (1.33 ~ 2.06)	-0.28 (-0.96 ~ -0.12)	2.04 (1.13 ~ 2.73)	-0.20 (-1.33 ~ 0.64)	0.6833

2 群における臨床検査値（肝代謝、糖代謝）の変化量の比較。データの結果値は中央値（第1四分位 ~ 第3四分位）で示した。

P値: 0週から 24週時の変化量についての群間比較（Mann–WhitneyのU検定）。

* $P < 0.05$ 、** $P < 0.01$ vs. 群内での0週との比較（Wilcoxon検定）、†† $P < 0.01$ vs. 従来療法との比較（Mann–WhitneyのU検定）。

5.4. 多変量解析

TG変化率(%)の群間差に加え、ペマフィブラート群における観察前後の肝代謝パラメータないしIGF-1 SDSの差が見られたこと、サブグループ解析では特定しきれなかった背景によるTG変化率(%)の差異を探索するため、ペマフィブラート群の参加者(n=19)について、背景パラメータないしパラメータ変化の非調整解析を実施した。変数は、全ベースライン値、群間変化および群内の観察前後の有意な変化に基づいて選択した。ベースラインBMIおよびベースラインHSIは、TG変化率(%)と正の相関を示した。高齢者および女性の方がTG変化率(%)が低値を示し、性腺ホルモン補充療法を受けている方がTG変化率(%)が高値を示した。HSI変化量はTG変化率(%)と正の相関傾向を示したが、有意ではなかった(表12、表13、表14)。

次に、年齢、性別、非調整解析で最もP値の低いベースラインBMIを、TG変化率(%)との関連における調整解析の変数として解析に含めた。ベースラインHSIは調整解析で有意であったが、計算式にベースラインBMIを含むため、多重共線性の懸念から解析に採用しなかった。調整解析で使用したパラメータ間のVIFを算出し、多重共線性が存在しないことを確認した。ベースラインBMIがこの変化の有意な予測因子と抽出された。性腺ホルモン補充療法は未調整解析では関連を示したが、ステップワイズ法ではベースラインBMI選択後に除外され、最終モデルには採用しなかった。一方で、HSI変化量は未調整解析では有意でなかった($P=0.0570$)が正の相関の傾向があり、肝代謝パラメータは臨床的に重要でありTG変化量と関連するため(Shinozaki et al, 2020; Ikeda et al, 2021; Shinozaki et al, 2021)、解析に含めた。調整解析におけるステップワイズ法により、ベースラインBMIとHSI変化量がTG変化率(%)と正の相関を示しており、回帰係数の符号と未調整解析の符号がいずれも正であり相違がなかった(表15)。回帰係数の安定性を評価するため、ブートストラップ法を用いて1,000回の再サンプリングを行い、各サンプリングでは、ベースラインBMIとHSI変化量を独立変数として回帰モデルを再構築した。回帰係数の分布はブートストラップ平均値、標準偏差、95%信頼区間(95% confidence interval, 95% CI)を用いて要約し、回帰係数の下限値が正であることから、回帰係数は有意であると判断した(表16)。以上より、ベースラインBMIとHSI変化量がTG変化率(%)の独立した有意な予測因子であることが抽出された。また、回帰係数を実地臨床の場で解釈すると、ベースラインBMIないしHSI変化量が5(いずれも約1段階の臨床的な差異を示す)変化するごとにTG変化率(%)が20~30%変動するという意

味であったため、臨床的意義があるものと判断した。

表 12. TG 変化率 (%) とベースラインの相関係数 (未調整解析)

ベースライン	相関係数	<i>P</i> 値
年齢	-0.5217	0.0220
HDL-C (mg/dL)	-0.0062	0.9801
LDL-C (mg/dL)	0.2089	0.3908
AST (U/L)	0.0879	0.7206
ALT (U/L)	0.3553	0.1355
γ-GTP (U/L)	0.3443	0.1488
ALP (U/L)	-0.0333	0.8922
PLT (万/μL)	0.0728	0.7670
ALB (g/dL)	0.3137	0.1910
HSI	0.7140	0.0006
NFS	-0.3351	0.1608
FIB-4	-0.3526	0.1387
IGF-1 SDS	-0.3589	0.1313
FPG (mg/dL)	-0.1537	0.5298
IRI (μU/mL)	0.4448	0.0644
HOMA-2R	0.4076	0.0931
BMI (kg/m ²)	0.7117	0.0006
腹囲 (cm)	0.4757	0.0536
収縮期血圧 (mmHg)	-0.1493	0.5418

Spearman の順位検定を用いた。

表 13. 名目変数と TG 変化率 (%) の関連 (未調整解析)

	女性	男性	<i>P</i> 値
性別	-69.0 (-75.0 ~ -61.0)	-23.0 (-52.0 ~ 1.0)	0.0046

	補充あり	補充なし	<i>P</i> 値
副腎皮質ステロイド補充	-36.0 (-72.0 ~ -13.0)	-56.0 (-65.0 ~ -29.0)	0.4877
甲状腺ホルモン補充	-50.0 (-71.0 ~ -21.0)	-53.0 (-56.0 ~ -10.0)	0.7799
性腺ホルモン補充	-23.0 (-55.0 ~ 1.0)	-61.0 (-75.0 ~ -53.0)	0.0160
成長ホルモン補充	-21.0 (-77.0 ~ -2.0)	-53.0 (-65.0 ~ -36.0)	0.5107

名目変数により分類した2群間のTG変化率 (%) をMann–WhitneyのU検定を用いて評価した。

TG変化率 (%) は中央値 (第1四分位 ~ 第3四分位) で示した。

表 14. パーセント TG 変化とパラメータ変化量の相関係数（未調整解析）

パラメータ変化量	相関係数	<i>P</i> 値
$\Delta\gamma$ -GTP (U/L)	-0.1789	0.4636
Δ ALP (U/L)	0.1694	0.4882
Δ PLT (万/ μ L)	-0.2678	0.2677
Δ ALB (g/dL)	-0.2538	0.2945
Δ HSI	0.4439	0.0570
Δ NFS	0.2772	0.2506
Δ IGF-1 SDS	0.3396	0.1549
Δ FPG (mg/dL)	0.1080	0.6598
Δ HOMA-2R	0.1496	0.5534

Spearman の順位検定を用いた。解析に用いるパラメータ変化量は群間差あるいはペマフィブラート群内の観察前後に有意差があったものを選択した。

表 15. パーセント TG 変化とパラメータの関連（調整解析）

	未調整解析		調整解析		
	回帰係数	<i>P</i> 値	回帰係数	95%CI	<i>P</i> 値
年齢（歳）	-0.5217	0.0220			
性別	-	0.0046			
BMI（kg/m ² ）	0.7117	0.0006	0.0463	0.0291 ～ 0.0636	< 0.0001
ΔHSI	0.4439	0.0570	0.0645	0.0172 ～ 0.1119	0.0107

候補変数の範囲内でステップワイズ法を探索的に用い、変数の追加または除去の基準は*P*値 = 0.1を目安とした。

表16. ブーストラップ法

	回帰係数	ブーストラップ平均値	SD	95%CI
BMI (kg/m ²)	0.0463	0.0480	0.0095	0.0288 ~ 0.0657
ΔHSI	0.0645	0.0682	0.0302	0.0088 ~ 0.1287

ブーストラップ法を用いて、1,000回の再サンプリングを行い、ブーストラップ信頼区間を表示した。

5.5 検出力の検証と臨床的意義

本解析においては、AGHDが希少疾患であり、症例数が少なく、検出力及び臨床的意義を担保できるか検証を行うために、事後検出力解析を実施した。 $\alpha = 0.05$ で設定し、検出力は0.7930であった。さらに臨床効果の大きさを測定するためHedges'gを算出したところ、1.21であった。ペマフィブラート群における、従来療法群とのTG変化率(%)差分である38.0%および、ペマフィブラート群における推定標準偏差32.6%、従来療法群における推定標準偏差31.9%は、一般脂質異常症患者を対象にした過去の第2相試験あるいは第3相試験で示された、33.5% ~ 71.1%のTG低下(標準偏差18.3% ~ 40.2%)と比較して矛盾しなかった(Ishibashi et al, 2016; Arai et al, 2017; Arai et al, 2018; Araki et al. 2018)。これらの結果はAGHDにおけるペマフィブラート投与群においても、TG変化率(%)という既存臨床試験で用いられてきた指標において、臨床的に意味のある変化量であることを示した。

5.6.1 追加評価：既存フィブレート系薬

各群において、既存フィブレート系薬の内服の有無を確認し、分割して評価した。ペマフィブレート群のうち、新規投与された患者、すなわち、観察開始前6ヶ月間既存フィブレート系薬を内服していない患者は16例、観察開始前6ヶ月間までに既存フィブレート系薬を服用していた患者は3例であった。従来療法群のうち既存フィブレート系薬を服用していた患者は2例であった。表示する項目は、主要評価項目であるTG変化率(%)と、調整解析で用いた年齢、性別、ベースライン時のBMI、HSI変化量とした(表17)。

既存フィブレート系薬服用歴なしの集団ペマフィブレート群(n = 16)、従来療法群(n = 13)においても、TGの有意な減少は維持された($P = 0.0103$ 、Wilcoxon順位和検定)。また、既存フィブレート系薬服用歴がない患者において、ベースライン時のBMI、HSI変化量、年齢、性別のペマフィブレート群 vs 従来療法群の群間有意差は認められなかった($P > 0.05$ 、Wilcoxon順位和検定)。

表17. 既存フィブラート系薬有無別の両群のTG変化率 (%) ないし主要なパラメータ

既存フィブラート系薬剤を過去に服用したか否かで分類し、ペマフィブラート群と従来療法群で2×2表を作成した。

	パラメータ	服用歴なし	服用歴あり
ペマフィブラート群	n	16 (84.2%)	3 (15.8%)
	TG 変化率 (%)	-55.0 (-71.0 ~ -21.0)	-48.0, -23.0, 9.0
	年齢	60.5 (47.8 ~ 72.0)	38.0, 38.0, 50.0
	性別 (女性)	7 (43.8%)	0 (0.0%)
	ベースライン BMI	26.0 (22.6 ~ 27.6)	23.5, 25.9, 31.7
	HSI 変化量	-1.5 (-2.8 ~ -0.6)	-0.7, -0.7, -0.2
従来療法群	n	13 (86.7%)	2 (13.3%)
	TG 変化率 (%)	-13.0 (-32.0 ~ 10.0)	-34.0, 9.0
	年齢	54.0 (40.0 ~ 70.0)	64.0, 69.0
	性別 (女性)	6 (46.2%)	1 (50.0%)
	ベースライン BMI	27.7 (23.7 ~ 31.0)	24.4, 25.0
	HSI 変化量	-1.2 (-2.2 ~ 1.5)	-2.0, 0.1

連続変数については5人以上のサブグループは中央値（第1四分位数～第3四分位数）、5人未満の場合は全例のデータを記述した。

5.6.2 追加評価：スタチン

スタチンの投与が、TG変化率（％）に影響を与えるか、スタチン投与の有無別に、主要な項目のみを表にまとめた（表18）。表示する項目は、調整解析で用いた年齢、性別、ベースラインBMI、HSI変化量とした。表2に示す通り、試験開始前にスタチンを投与されていた患者はペマフィブラート群で8例（42.1％）、従来療法群で10例（66.7％）であった。スタチンの投与の有無は、TG変化率（％）、年齢、性別、ベースラインBMI、HSI変化量に影響を与えなかった。

表18. スタチン内服有無別の両群のTG変化率（％）ないし主要パラメータ
スタチン服用有無で分類し、ペマフィブラート群と従来療法群で2 × 2表を作成した。

	パラメータ	スタチン内服あり	スタチン内服なし
ペマフィブラート群	n	8 (42.1%)	11 (57.9%)
	TG 変化率 (%)	-55.0 (-73.0 ~ -12.0)	-51.0 (-61.0 ~ -22.0)
	年齢	57.0 (47.8 ~ 65.0)	60.0 (38.0 ~ 74.0)
	性別 (女性)	4 (50.0%)	3 (27.3%)
	ベースライン BMI	24.9 (22.8 ~ 35.2)	25.9 (22.5 ~ 27.4)
	HSI 変化量	-1.2 (-3.7 ~ -0.3)	-0.7 (-2.6 ~ -0.6)
従来療法群	n	10 (66.7%)	5 (33.3%)
	TG 変化率 (%)	-17.0 (-34.0 ~ 17.0)	-13.0 (-39.0 ~ 3.0)
	年齢	64.0 (50.8 ~ 70.3)	46.0 (28.5 ~ 65.5)
	性別 (女性)	3 (30.0%)	4 (80.0%)
	ベースライン BMI	26.1 (24.0 ~ 30.2)	27.7 (23.4 ~ 31.9)
	HSI 変化量	-1.6 (-2.2 ~ 0.6)	-1.1 (-1.8 ~ 1.5)

6. 考察

本研究では、ペマフィブラート治療によりAGHD患者の血中TG濃度が低下し、HSIも減少することが示された。また、HSIの低下と血中TG濃度低下に相関が認められた。さらに、ペマフィブラート治療群の観察前後にて、肝代謝パラメータにも変化が観察された。

AGHD患者の脂質異常症には複数の機序が関与すると提唱されており、他の病因による高TG血症患者と比較してペマフィブラート効果が劣る可能性が懸念された。本研究は、ペマフィブラートがAGHD患者の血清TG濃度を効果的に低下させる治療選択肢の一つとなる可能性を示した。実際、TG変化率(%)はAGHD非患者を対象とした先行研究(Ishibashi et al, 2016; Arai et al, 2017; Arai et al, 2018; Araki et al. 2018, Kito et al, 2022)で認められたものと矛盾しなかった。GH補充療法を受けた集団では、TG減少は同様の傾向を示したが有意ではなかった。TG変化率(%)はHSIの低下と関連し、ベースラインBMIが低い患者でより顕著であった。

ペマフィブラート投与群の観察前後比較では、一般集団で認められた変化と同様に、HSI、NFS、 γ -GTP、ALB、FPGにも有意な差異が認められた(Arai et al, 2017; Arai et al, 2018; Araki et al, 2018; Kito et al, 2022)。

ペマフィブラート群におけるTG低下は肥満傾向が高いほど減弱していた。実際、よりBMIの低い患者でよりMASLD等に対して効果が大きく(Shinozaki et al, 2022) また、GH補充療法を受けているAGHD患者では体重管理が重要である(Matsumoto et al, 2014)等の知見を総合するとAGHD患者におけるペマフィブラートのTG低下作用においては、体重管理が重要である可能性が示唆された。なお、本研究中にペマフィブラートが増量されていなかったため、高用量投与または増量が、効果的なTG低下を示すかは示されなかった。

GH補充療法の強度とTG変化率(%)との間に明確な線形関係は認められなかった。しかし、GH補充を受けていないサブグループではTG減少が抑制され、IGF-1 SDSが観察前後で低下した。したがって、ペマフィブラートの投与に並行して、IGF-1 SDSの定期的なモニタリング及び適切なレベルのGH補充が重要である可能性がある。

本研究の主な知見は、ペマフィブラート投与がAGHD患者においてTG低下と関連し、TG変化率(%)とHSIとの相関を伴うことである。したがって、

ペマフィブラートは安全であるだけでなく、肝脂質代謝に有益であり、MASLDの管理に有用である可能性がある。しかし、本研究には以下の限界があった。1) 観察研究であるため、測定不能な交絡因子の可能性を排除できない。2) 症例数が少なかったため、原疾患による差異などの仔細なサブ解析が行われなかった。3) 参加者に対する適切な食事・運動レベルが研究プロトコルで定義されておらず、研究期間中も評価されなかった。ただし内分泌専門医による日本動脈硬化学会ガイドライン(Okamura et al, 2024)の食事・運動推奨がなされており、参加者の体重変化は最小限であった。4) ペマフィブラートの増量効果は評価されなかった。5) AST、ALT、線維化スコアは群間変化を示さなかった。ASTおよびALTについてはベースライン値が低かったことによる可能性があり(Yokote et al, 2021)、肝線維化指数の有意な変化を立証するには少なくとも1年間の治療期間が必要であるとされる(Nakajima et al, 2021)。なお、GH補充サブグループにおけるFIB-4の群間有意差はP値が比較的大きくかつ臨床的に差が小さいため、多重解析の影響が考えられた。

将来的には、ペマフィブラート治療を受けたAGHD患者における高TG血症とMASLDの臨床経過を、より大規模なサンプルを用いて評価することが必要である。具体的には、AGHD患者における高TG血症とMASLDの経過をより長期間にわたりモニタリングし、両者の関係性および、TGや肝線維化に対するペマフィブラートの持続的効果をより深く理解することである。

7. 結論

本研究では高TG血症を合併した成人成長ホルモン分泌不全症患者に対し、ペマフィブラートを新規に開始、または既存フィブラート系薬をペマフィブラートに切替えた「ペマフィブラート群」と、従来療法（食事・運動・ホルモン補充療法のみ）での経過観察、または既存フィブラート系薬を継続する「従来療法群」との比較により、ペマフィブラートの有効性について検討した、2施設共同前向き観察研究である。本研究で明らかとなった知見は以下のとおりである。

1. ペマフィブラートの投与に伴い、血清TG濃度の低下を認めた。脂質代謝改善から、抗動脈硬化作用がAGHD患者においても期待される。また、BMIがより低値の患者でTG低下がより顕著に認められた。
2. TG低下とともに肝脂肪化の指数であるHSIの低下を認め、肝脂肪代謝に好影響を与える可能性が示唆された。

今後の研究の展望としては、ペマフィブラート治療を受けたAGHD患者における高TG血症とMASLDの臨床経過を、より大規模及び長期の研究で評価することが必要である。

具体的には、以下のアプローチが重要である：AGHD患者における高TG血症とMASLDの経過をより長期間にわたりモニタリングし、両者の関係性および、TGや肝線維化に対するペマフィブラートの持続的効果をより深く理解したい。

8. 謝辞

本論文は筆者が北海道大学大学院医学研究院 内科学分野 免疫・代謝内科学教室博士課程に在籍中の研究成果をまとめたものです。同教室の渥美達也教授には指導教官として、本研究の機会を与えていただき御指導いただきました。ここに深謝の意を表します。また、同教室の中村昭伸准教授及びNTT東日本札幌病院の永井聡先生には、研究の立ち上げ、実施、論文作成等まで、様々な御指導をいただきました。北海道大学病院 医療・ヘルスサイエンス研究開発機構 曹圭龍特任講師には、同院での研究の立ち上げ、実施、結果とりまとめ、論文作成に至るまで終始、熱心に御指導いただきました。ここに心より深く感謝の意を表します。

また、北海道大学大学院医学研究院 内科学分野 免疫・代謝内科学教室の亀田啓診療講師及び宮愛香先生、旭川医科大学 内科学講座 内分泌・代謝・膠原病内科学分野の野本博司教授には、カンファレンス等で有益な御検討、御助言を頂きました。ここに深く感謝いたします。この他にも、この論文作成にあたり、多くの諸先輩方より御協力、御助言、御支援をいただきましたことに、心より御礼を申し上げます。

最後に、本研究に御参加いただきました患者の皆様、参加施設の医療スタッフの皆様、本研究を陰になり支えていただきました、免疫・代謝内科学教室の全ての皆様に心より感謝いたします。

9. 利益相反

著者には開示すべき利益相反はない。

本研究における共同研究者の開示すべき利益相反状態は以下の通りである。渥美達也教授はグラクソ・スミスクライン株式会社、イーライリリー・ジャパン株式会社、日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社、エーザイ株式会社、アッヴィ株式会社、UCB ジャパン株式会社、ノバルティスファーマ株式会社、ファイザー株式会社、ギリアド・サイエンシズ株式会社、第一三共株式会社、アストラゼネカ株式会社、旭化成ファーマ株式会社、アステラス製薬株式会社、中外製薬株式会社から講演料を受け取り、イーライリリー・ジャパン株式会社、アッヴィ株式会社、ブリストル・マイヤーズスクイブ社、第一三共株式会社、旭化成ファーマ株式会社、エーザイ株式会社、中外製薬株式会社、アストラゼネカ株式会社、ノバルティスファーマ株式会社、ファイザー株式会社、UCB ジャパン株式会社からの研究助成金を、グラクソ・スミスクライン社、イーライリリー・ジャパン株式会社、日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社、ベーリンガーインゲルハイム、ブリストル・マイヤーズスクイブ社、アムジェン株式会社、ノバルティスファーマ株式会社、大塚製薬株式会社、小野薬品工業株式会社、ギリアド・サイエンシズ社、および第一三共株式会社からコンサルティング料を受けた。中村昭伸准教授はノボノルディスクファーマ、田辺三菱製薬、興和株式会社から講演料を受け取り、興和株式会社から研究支援を受けた。野本博司教授はノボノルディスクファーマ、MSD、住友製薬株式会社から講演料を受領し、興和株式会社および持田製薬株式会社から研究支援を受けた。その他に開示すべき利益相反状態はない。

上記利益相反を有する者のうち、中村昭伸准教授に本研究の構想とデザイン設計、研究参加者の募集とデータ収集、および論文執筆についての御助言をいただいた。同様に、野本博司教授に研究参加者の募集とデータ収集、および論文執筆についての御助言をいただいた。渥美達也教授はデータ分析及び解釈には関与していない。

10. 参考文献

Angulo P, Hui JM, Marchesini G, Bugianesi E, George J, Farrell GC, Enders F, Saksena S, Burt AD, Bida JP, et al (2007) The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology* 45, 846-854.

Appelman-Dijkstra NM, Claessen KM, Roelfsema F, Pereira AM and Biermasz NR (2013) Long-term effects of recombinant human GH replacement in adults with GH deficiency: a systematic review. *Eur J Endocrinol* 169, R1-R14.

Arai H, Yamashita S, Yokote K, Araki E, Suganami H and Ishibashi S; K-877 Study Group (2017) Efficacy and safety of K-877, a novel selective peroxisome proliferator-activated receptor α modulator (SPPARM α), in combination with statin treatment: Two randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trials in patients with dyslipidaemia. *Atherosclerosis* 261, 144-152.

Arai H, Yamashita S, Yokote K, Araki E, Suganami H and Ishibashi S; K-877 Study Group (2018) Efficacy and Safety of Pemafibrate Versus Fenofibrate in Patients with High Triglyceride and Low HDL Cholesterol Levels: A Multicenter, Placebo-Controlled, Double-Blind, Randomized Trial. *J Atheroscler Thromb* 25, 521-538.

Araki E, Yamashita S, Arai H, Yokote K, Satoh J, Inoguchi T, Nakamura J, Maegawa H, Yoshioka N, Tanizawa Y, et al (2018) Effects of Pemafibrate, a Novel Selective

PPAR α Modulator, on Lipid and Glucose Metabolism in Patients With Type 2 Diabetes and Hypertriglyceridemia: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial. *Diabetes Care*. 41, 538-546.

Barclay JL, Nelson CN, Ishikawa M, Murray LA, Kerr LM, McPhee TR, Powell EE and Waters MJ (2011) GH-dependent STAT5 signaling plays an important role in hepatic lipid metabolism. *Endocrinology* 152, 181-192.

Bengtsson BA, Edén S, Lönn L, Kvist H, Stokland A, Lindstedt G, Bosaeus I, Tölli J, Sjöström L and Isaksson OG (1993) Treatment of adults with growth hormone (GH) deficiency with recombinant human GH. *J Clin Endocrinol Metab* 76, 309-317.

Chihara K, Shimatsu A, Hizuka N, Tanaka T, Seino Y and Kato Y; KP-102 Study Group (2007) A simple diagnostic test using GH-releasing peptide-2 in adult GH deficiency. *Eur J Endocrinol* 157, 19-27.

Chrisoulidou A, Beshyah SA, Rutherford O, Spinks TJ, Mayet J, Kyd P, Anyaoku V, Haida A, Ariff B, Murphy M, et al (2000) Effects of 7 years of growth hormone replacement therapy in hypopituitary adults. *J Clin Endocrinol Metab* 85, 3762-3769.

Christ ER, Cummings MH, Albany E, Umpleby AM, Lumb PJ, Wierzbicki AS, Naoumova RP, Boroujerdi MA, Sönksen PH and Russell-Jones DL (1999) Effects of growth hormone (GH) replacement therapy on very low density lipoprotein apolipoprotein B100 kinetics in patients with adult GH deficiency: a stable isotope study. *J Clin Endocrinol Metab* 84, 307-316.

Claessen KM, Appelman-Dijkstra NM, Adoptie DM, Roelfsema F, Smit JW, Biermasz NR, Pereira AM (2013) Metabolic profile in growth hormone-deficient (GHD) adults after long-term recombinant human growth hormone (rhGH) therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 98, 352-361.

Cordoba-Chacon J, Majumdar N, List EO, Diaz-Ruiz A, Frank SJ, Manzano A, Bartrons R, Puchowicz M, Kopchick JJ and Kineman RD (2015). Growth Hormone Inhibits Hepatic De Novo Lipogenesis in Adult Mice. *Diabetes* 64, 3093-3103.

Drake WM, Howell SJ, Monson JP and Shalet SM (2001) Optimizing gh therapy in adults and children. *Endocr Rev* 22, 425-450.

Fukuda I, Hizuka N, Muraoka T, Ichihara A (2014) Adult growth hormone deficiency: current concepts. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 54, 599-605.

Hjelholt AJ, Søndergaard E, Pedersen SB, Møller N, Jessen N and Jørgensen JOL (2020) Growth hormone upregulates ANGPTL4 mRNA and suppresses lipoprotein lipase via fatty acids: Randomized experiments in human individuals. *Metabolism* 105, 154188.

Ikeda S, Sugihara T, Kihara T, Matsuki Y, Nagahara T, Takata T, Kitao S, Okura T, Yamamoto K and Isomoto H (2021) Pemafibrate Ameliorates Liver Dysfunction and Fatty Liver in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease with Hypertriglyceridemia: A Retrospective Study with the Outcome after a Mid-Term Follow-Up. *Diagnostics (Basel)* 11, 2316.

Ishibashi S, Arai H, Yokote K, Araki E, Suganami H and Yamashita S; K-877 Study Group (2018) Efficacy and safety of pemafibrate (K-877), a selective peroxisome proliferator-activated receptor α modulator, in patients with dyslipidemia: Results from a 24-week, randomized, double blind, active-controlled, phase 3 trial. *J Clin Lipidol* 12, 173-184.

Ishibashi S, Yamashita S, Arai H, Araki E, Yokote K, Suganami H, Fruchart JC and Kodama T; K-877-04 Study Group (2016) Effects of K-877, a novel selective PPAR α modulator (SPPARM α), in dyslipidaemic patients: A randomized, double blind, active- and placebo-controlled, phase 2 trial. *Atherosclerosis* 249, 36-43.

Itoh E, Hizuka N, Fukuda I and Takano K (2006) Metabolic disorders in adult growth hormone deficiency: A study of 110 patients at a single institute in Japan. *Endocr J* 53, 539-545.

Jørgensen JO, Pedersen SA, Thuesen L, Jørgensen J, Ingemann-Hansen T, Skakkebaek NE and Christiansen JS (2005) Beneficial effects of growth hormone treatment in GH-deficient adults. *Lancet* 1, 1221-1225.

Kito K, Nomoto H, Sakuma I, Nakamura A, Cho KY, Kameda H, Miya A, Omori K, Yanagiya S, Handa T, et al; PARM-T2D study group (2022) Effects of pemafibrate on lipid metabolism in patients with type 2 diabetes and hypertriglyceridemia: A multi-center prospective observational study, the PARM-T2D study. *Diabetes Res Clin Pract* 192, 110091.

Lee JH, Kim D, Kim HJ, Lee CH, Yang JI, Kim W, Kim YJ, Yoon JH, Cho SH, Sung MW, et al (2010) Hepatic steatosis index: a simple screening tool reflecting

nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Liver Dis* 42. 503-508.

Leung KC and Ho KK (1997) Stimulation of mitochondrial fatty acid oxidation by growth hormone in human fibroblasts. *J Clin Endocrinol Metab* 82, 4208-4213.

Lv Q and Zhao H. The association of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) with the risk of myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *Ann Med* 56, 2306192.

Matsumoto R, Fukuoka H, Iguchi G, Nishizawa H, Bando H, Suda K, Takahashi M and Takahashi Y (2014) Long-term effects of growth hormone replacement therapy on liver function in adult patients with growth hormone deficiency. *Growth Horm IGF Res* 24, 174-179.

Miwa T, Tajirika S, Imamura N, Adachi M, Horita R, Hanai T, Ng CH, Siddiqui MS, Fukao T, Shimizu M, et al (2024) Usefulness of health checkup-based indices in identifying metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. *JGH Open* 8, e13110.

Molitch ME, Clemmons DR, Malozowski S, Merriam GR and Vance ML; Endocrine Society (2011) Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 96, 1587-1609.

Molitch ME, Clemmons DR, Malozowski S, Merriam GR, Shalet SM and Vance ML; Endocrine Society's Clinical Guidelines Subcommittee; Stephens PA (2006) Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency: an Endocrine Society

Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 91, 1621-1634.

Nakajima A, Eguchi Y, Yoneda M, Imajo K, Tamaki N, Suganami H, Nojima T, Tanigawa R, Iizuka M, Iida Y, et al (2021) Randomised clinical trial: Pemafibrate, a novel selective peroxisome proliferator-activated receptor α modulator (SPPARM α), versus placebo in patients with non-alcoholic fatty liver disease. Aliment Pharmacol Ther 54, 1263-1277.

Okamura T, Tsukamoto K, Arai H, Fujioka Y, Ishigaki Y, Koba S, Ohmura H, Shoji T, Yokote K, Yoshida H, et al (2024) Japan Atherosclerosis Society (JAS) Guidelines for Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Diseases 2022. J Atheroscler Thromb 31, 641-853.

Radcliffe Department of Medicine. HOMA Calculator.
(<https://www.rdm.ox.ac.uk/about/our-facilities-and-units/DTU/software/homa>)
(2026 年 1 月 31 日 参照)

Raza-Iqbal S, Tanaka T, Anai M, Inagaki T, Matsumura Y, Ikeda K, Taguchi A, Gonzalez FJ, Sakai J and Kodama T (2015) Transcriptome Analysis of K-877 (a Novel Selective PPAR α Modulator (SPPARM α))-Regulated Genes in Primary Human Hepatocytes and the Mouse Liver. J Atheroscler Thromb 22, 754-772.

Rinella ME, Lazarus JV, Ratziu V, Francque SM, Sanyal AJ, Kanwal F, Romero D, Abdelmalek MF, Anstee QM, Arab JP, et al; NAFLD Nomenclature consensus group (2023a) A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. J Hepatol 79, 1542-1556.

Rinella ME, Lazarus JV, Ratziu V, Francque SM, Sanyal AJ, Kanwal F, Romero D, Abdelmalek MF, Anstee QM, Arab JP, et al; NAFLD Nomenclature consensus group (2023b) A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Hepatology* 78, 1966-1986.

Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G (2007) Triglycerides and the risk of coronary heart disease: 10,158 incident cases among 262,525 participants in 29 Western prospective studies. *Circulation* 115, 450-458.

Sasaki Y, Raza-Iqbal S, Tanaka T, Murakami K, Anai M, Osawa T, Matsumura Y, Sakai J and Kodama T (2019) Gene Expression Profiles Induced by a Novel Selective Peroxisome Proliferator-Activated Receptor α Modulator (SPPARM α) Pemafibrate. *Int J Mol Sci* 20, 5682.

Schumann G, Klauke R, Canalias F, Bossert-Reuther S, Franck PF, Gella FJ, Jørgensen PJ, Kang D, Lessinger JM, Panteghini M, et al (2011) IFCC primary reference procedures for the measurement of catalytic activity concentrations of enzymes at 37 °C. Part 9: reference procedure for the measurement of catalytic concentration of alkaline phosphatase International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC) Scientific Division, Committee on Reference Systems of Enzymes (C-RSE) (1)). *Clin Chem Lab Med* 49, 1439-1446.

Shinozaki S, Tahara T, Lefor AK and Ogura M (2020) Pemafibrate decreases markers of hepatic inflammation in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Exp Hepatol* 6, 270-274.

Shinozaki S, Tahara T, Lefor AK and Ogura M (2021) Pemafibrate improves hepatic

inflammation, function and fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a one-year observational study. *Clin Exp Hepatol* 7, 172-177.

Shinozaki S, Tahara T, Miura K, Lefor AK and Yamamoto H (2022) Pemafibrate therapy for non-alcoholic fatty liver disease is more effective in lean patients than obese patients. *Clin Exp Hepatol* 8, 278-283.

Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, Sola R, Correa MC, Montaner J, S Sulkowski M, Torriani FJ, Dieterich DT, Thomas DL, et al; APRICOT Clinical Investigators (2006) Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology* 43, 1317-1325.

Svensson J, Fowelin J, Landin K, Bengtsson BA, Johansson JO (2002) Effects of seven years of GH-replacement therapy on insulin sensitivity in GH-deficient adults. *J Clin Endocrinol Metab* 87, 2121-2127.

van der Klaauw AA, Biermasz NR, Feskens EJ, Bos MB, Smit JW, Roelfsema F, Corssmit EP, Pijl H, Romijn JA, Pereira AM (2007) The prevalence of the metabolic syndrome is increased in patients with GH deficiency, irrespective of long-term substitution with recombinant human GH. *Eur J Endocrinol* 156, 455-462.

Willson TM, Brown PJ, Sternbach DD and Henke BR (2000) The PPARs: from orphan receptors to drug discovery. *J Med Chem* 43, 527-530.

Yakar S, Liu JL, Fernandez AM, Wu Y, Schally AV, Frystyk J, Chernausk SD, Mejia W and Le Roith D (2001) Liver-specific igf-1 gene deletion leads to muscle insulin insensitivity. *Diabetes* 50, 1110-1118.

Yamashita S, Arai H, Yokote K, Araki E, Matsushita M, Nojima T, Suganami H and Ishibashi S (2019) Efficacy and Safety of Pemafibrate, a Novel Selective Peroxisome Proliferator-Activated Receptor α Modulator (SPPARM α): Pooled Analysis of Phase 2 and 3 Studies in Dyslipidemic Patients with or without Statin Combination. *Int J Mol Sci* 20, 5537.

Yokote K, Yamashita S, Arai H, Araki E, Matsushita M, Nojima T, Suganami H and Ishibashi S (2021) Effects of pemafibrate on glucose metabolism markers and liver function tests in patients with hypertriglyceridemia: a pooled analysis of six phase 2 and phase 3 randomized double-blind placebo-controlled clinical trials. *Cardiovasc Diabetol* 20, 96.

日本内分泌学会 (2018) 間脳下垂体機能障害の診断と治療の手引き (平成 30 年度改訂),

https://www.jstage.jst.go.jp/article/endocrine/95/S.May/95_1/pdf/-char/ja (2026 年 1 月 16 日参照)