



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_abstract.pdf, 論文内容の要旨 https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/



学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医 学） 氏 名 家坂 光

学 位 論 文 題 名

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)

【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 試験（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ペプチダーゼ (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 低下率は非 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 でより大きく、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。