



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_review.pdf, 審査の要旨 https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/



学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医 学） 氏 名 家 坂 光

主査 教授 伊 藤 陽 一
審査担当者 副査 教授 加 藤 隆 弘
副査 教授 藤 村 幹

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)

成人成長ホルモン不全症（AGHD）において、標準療法である成長ホルモン補充後も高中性脂肪(TG)血症が残存することがあり、治療上のアンメットニーズとなっている。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高いTG低下効果が確認されているが、AGHDを有する高TG血症およびMASLDに対する効果は確認されていない。そこで、申請者は実臨床におけるAGHDに対するペマフィブラート治療の評価を行った。主要評価項目は24週時のTG変化率とし、ペマフィブラート群と従来療法群の比較を行った。TG変化率はペマフィブラート群で-51.0%、従来療法群で-13.0%であり、ペマフィブラート群で有意に低値であった。また、探索的な検討として、ペマフィブラート群にて多変量解析を行い、ベースラインBMIとHSI変化量が、TG変化率と有意な正の相関を有することを示した。AGHDにおけるペマフィブラート投与がTG低下と関連し、肝脂肪代謝への潜在的な効果が示唆された一方、肥満によってその効果が小さくなる可能性が示唆された。

審査にあたり、まず副査の加藤隆弘教授から、申請者の研究への貢献内容について質問があり、申請者は、本研究の立ち上げにおいて、AGHDの患者リストを収集し、随時TGが高い人をスクリーニングして、自身ないし共同研究者に参加者の募集を依頼したと回答した。続いて、2群の割付の内容が具体的に記載されておらず、治療選択の基準はどうであったか質問があり、申請者は主治医の判断によりペマフィブラートの投与の有無が決定されたと回答した。また、観察研究を選択した理由について質問があり、申請者はAGHD患者の人数が少ないため、まずは、実臨床におけるAGHD患者を対象として評価すべきと判断したと回答した。また、既存ペマフィブラート系薬との相違点について質問があり、申請者は、フィブラート系薬は肝臓における脂肪酸酸化作用、リポタンパクリパーゼによるTG分解を促進する。既存フィブラート系薬腎障害や動脈硬化惹起作用をきたすが、このような不利に働く遺伝子をペマフィブラートは作動させないことが挙げられると回答した。最後に、今後の展望としてどのような研究を行うかについて質問があり、申請者は多施設

ランダム化比較試験を評価者盲検で行い、TG低下率、MRIによる肝硬度測定を考えていると回答した。

副査の藤村幹教授から、本研究では何人が術後AGHD患者であったか質問があり、申請者は過半数が術後患者であると回答した。続いて、脂肪性肝疾患を改善する処方としてペマフィブラートを選択した理由について質問があり、申請者は、脂肪性肝疾患の改善としては本処方の他にSGLT2阻害薬、GLP-1受容体作動薬も報告されているが、高TG低下作用と汎用性・価格等を含めてペマフィブラートを選択したと回答した。また、体重管理が重要と記載があったが実際には難しく、副腎皮質ホルモン補充や視床下部障害の影響があることについて質問があり、申請者は、副腎皮質ホルモン補充投与については生理量であったため影響は小さいと考えていると回答した。また、視床下部障害については摂食中枢障害で肥満をきたしうると考えられ、成長ホルモン分泌不全症の診断に心血管疾患惹起のリスクからインスリン低血糖試験があまり施行されていないためどの程度の人数がいるか今回は評価が難しかった旨回答した。また、AGHDにおいては心血管イベントが重要となるが、心血管イベント評価はどのように行うか質問があり、申請者は症例数が少ない中での前向き心血管イベント数の評価は困難であるため、頸動脈内皮測定の変化を評価する、あるいは心血管イベントを起こした人を後ろ向きに確認し、ペマフィブラートの内服有無を評価する方法を考えていると回答した。

最後に主査の伊藤陽一教授から、HDL-Cがペマフィブラート群で低いことがTG変化率に影響するかどうかについて質問があり、HDL-Cの変化は代謝のタイプとしては異なる可能性がありつつ、本研究においては相関解析を用いて影響がないことを評価したと回答した。また、ランダム化試験を行う場合には、既存フィブラート系薬との比較になるが、ペマフィブラートの機序が既存フィブラート系薬より優れており、試験として成立しないのではないかというコメントがあった。

この論文は、AGHD患者においてもペマフィブラート投与がTG低下に関連し、潜在的な肝脂質代謝改善をもたらすことを確認した点が評価され、今後のAGHDの動脈硬化治療の発展のための重要なエビデンスとなることが期待される。

審査委員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ、申請者が博士(医学)の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。