



Title	高中性脂肪血症合併2型糖尿病におけるペマフィブラートの効果に関する検討 : 前向き観察研究〔論文内容及び審査の要旨〕
Author(s)	鬼頭, 健一
Description	配架番号 : 2740
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第15241号
Issue Date	2022-12-26
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/88257
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	KITO_Kenichi_abstract.pdf, 論文内容の要旨



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 鬼頭 健一

学 位 論 文 題 名

高中性脂肪血症合併 2 型糖尿病におけるペマフィブラートの効果に関する検討
-前向き観察研究-

(Effect of pemafibrate on lipid metabolism in patients with type 2 diabetes and
hypertriglyceridemia: a multicenter prospective observational study)

【背景と目的】脂質異常症は 2 型糖尿病患者に高頻度に合併し、心血管イベントのリスクを上昇させる。心血管イベントは糖尿病患者の主要な死亡原因の一つであり、スタチンによる LDL コレステロール (LDL-C) 低下療法は心血管イベントリスクを 25-35%減少させる。中性脂肪 (TG) も心血管イベントの独立したリスク因子として知られ、近年残余リスクの治療対象として注目されている。高 TG 血症治療の第一選択はフィブラート系薬 (PPAR α 作動薬) である。フィブラート系薬はメタ解析により心血管イベントに対する有効性が示されているが、筋症状、肝機能障害や腎機能障害の副作用が知られている。また、フィブラート系薬とスタチンの併用による横紋筋融解症の副作用が特に腎機能低下者で上昇することが知られており、フィブラート系薬は使用しやすい薬剤とは言えない背景がある。

ペマフィブラートは従来のフィブラート系薬よりも PPAR α への選択性を高めた新規高 TG 血症治療薬である。第Ⅲ相臨床試験においては、フェノフィブラートよりも大きな TG 低下作用と HDL コレステロール (HDL-C) 増加作用を示し、高い安全性が示された。しかし、実臨床で 2 型糖尿病患者への有効性、安全性を示したデータは少なく、本研究は高 TG 血症合併 2 型糖尿病患者における有効性、安全性を評価することを目的として立案・実行された。

【対象と方法】対象は北海道大学病院もしくは北海道内の協力施設に通院中で 20 歳以上の高 TG 血症を合併した 2 型糖尿病患者で、研究デザインは多施設共同前向き観察研究である。

高 TG 血症に対しペマフィブラートを新規開始、または従来のフィブラート系薬からペマフィブラートに変更した患者をペマフィブラート群 (以下、ペマ群) とし、従来のフィブラート系薬をそのまま継続した患者、もしくは高 TG 血症を無治療で経過観察した患者を対照群とした。

登録後 0、12、24、52 週に空腹条件下で観察および検査を実施し、臨床検査値の変化や安全性について、ペマ群と対照群に分けて比較をした。傾向スコアマッチング法を用いて背景因子の調整を行い、主要評価項目は TG ならびに HDL-C の変化量とした。

サブグループ解析として、フィブラート系薬使用歴のない患者に対しペマフィブラート新規投与開始した群 (ペマ新規群) と高中性脂肪血症を無治療で経過観察した群 (無治療群) の比較、従来のフィブラート系薬からペマフィブラートへ切替えを行なった群 (ペマ切替群) と従来のフィブラート系薬を継続した群 (継続群) の比較について、同様の解析を行なった。

【結果】685 名がエントリーし、基準を満たした 650 名が研究に組み入れられた。脱落症例を除き 548 名 (ペマ群 275 名、切替群 273 名) で検討した。0 週での年齢、性別、BMI、HbA1c、空腹時血糖値、TG、HDL-C、LDL-C を共変量として傾向スコアマッチングを行い、ペマ群 252 名、対照群 252 名を解析した。研究開始前の患者背景として、年齢、BMI、TG などの臨床検査

値について両群で差はなかった。

52 週の結果ではペマ群は対照群と比較し、有意に TG の低下および HDL-C の増加を認めた (TG 変化量 ; ペマ群 -59.6 ± 83.0 mg/dL、対照群 2.1 ± 78.3 mg/dl、 $P < 0.01$; HDL-C 変化量 ; ペマ群 2.0 ± 8.9 mg/dL、対照群 -0.4 ± 6.4 mg/dL、 $P < 0.01$)。また、対照群と比較して、ペマ群で RLP コレステロール (RLP-C) の低下、small dense-LDL (sd-LDL) の指標である LDL/ApoB (アポリポ蛋白 B)、LDL migration index の改善を認めたが、血糖コントロールには差がなかった。さらに、ペマ群において肝機能、腎機能の改善、尿酸値の悪化を認めた。

サブグループ解析において、無治療群と比較して、ペマ新規群で TG の低下、HDL-C の増加、RLP-C および sd-LDL の低下を認めた。ペマ新規群で肝機能の改善を認めたが、腎機能、尿酸値については有意な変化を認めなかった。また、もう一つのサブグループ解析では、継続群と比較して、ペマ切替群で TG および RLP-C の低下を認めたが HDL-C は差を認めなかった。ペマ切替群では肝機能だけではなく腎機能の改善も認めたが、逆に尿酸値の悪化を認めた。

【考察】高中性脂肪血症合併 2 型糖尿病患者へのペマフィブラート開始により治療変更のない対照と比較し、有意な TG の低下、HDL-C の増加を認めた。さらにレムナント、sd-LDL 指標の改善に加え、肝機能、腎機能の改善、尿酸値の増加を認めた。サブグループ解析の結果、腎機能の改善と尿酸値の増加は従来のフィブラート系薬からの切り替えにおいて特徴的であった。

ペマフィブラートはこれまでに第Ⅲ相試験で 2 型糖尿病患者を含め高中性脂肪血症に対する効果を示してきたが、本研究は実臨床下で高中性脂肪血症合併 2 型糖尿病患者への効果を示した初めての報告であり、ペマフィブラートを用いた大規模な前向き観察研究としても初めての報告である。また、従来のフィブラート系薬からの切替えによる、更なる脂質低下、肝機能改善、腎機能改善効果を前向きに示した初めての報告である。

PPAR α の活性化は、脂肪酸 β 酸化関連酵素やリポ蛋白リパーゼの産生増加と活性亢進により、TG リッチリポ蛋白の肝臓での産生低下と血中クリアランス増加により、高 TG 血症および高 RLP-C 血症の改善、さらには動脈効果惹起性が極めて高いとされる sd-LDL を減少させる。ペマフィブラートは、PPAR α の選択性が従来のフィブラート系薬より高いことで、その作用が増強する可能性が示唆されており、本研究においても、より大きな脂質や肝機能の改善作用を認めたと考えられる。

フェノフィブラートは血清クレアチニン (Cr) 産生の増加、尿細管からの Cr 分泌の阻害により血清 Cr の増加をきたすが、この変化は可逆的であるとされる。また、フェノフィブラートは尿酸トランスポーター1 の阻害により尿中への尿酸排泄を増加させ、血清尿酸値を低下させることが知られている。ペマ新規群で腎機能、尿酸の変化を認めず、ペマ切替群でのみ腎機能の改善と尿酸の増加が見られたことから、切替えによるその変化は、ペマフィブラートの作用というよりもフェノフィブラートの中止による変化をみていると考えられた。

本研究の限界としては、オープンラベルの観察研究であったこと、並存疾患治療薬変更については規定がなく、糖尿病治療薬などの変更が脂質代謝に影響した可能性を除外できないこと、また COVID-19 の流行が重なり受診控えなどによる中断が想定より多かったことが挙げられる。

【結論】本研究は高中性脂肪血症を合併した 2 型糖尿病患者に対し、ペマフィブラートを使用することで、脂質代謝ならびに肝機能が改善することを明らかにした。従来のフィブラート薬からの切替えによっても、さらなる脂質代謝改善や肝機能改善のほか、腎機能改善も期待できるが、尿酸値が増加する可能性がある。ペマフィブラートによる動脈効果惹起性リポ蛋白の強力な低下作用は、動脈硬化性疾患の発症や進展抑制に寄与することが示唆された。