



HOKKAIDO UNIVERSITY

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_review.pdf, 審査の要旨



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 鬼 頭 健 一

	主査	教 授	伊 藤 陽 一
審査担当者	副査	教 授	久 住 一 郎
	副査	准教授	工 藤 正 尊

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)

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。LDL コレステロールについては、スタチンによる治療が行われ、心血管イベントのリスクを減少することが可能である。中性脂肪(TG)は、心血管イベントの独立したリスク因子と認識されており、近年治療対象として注目されている。ペマフィブラートは、高 TG 血症治療の第一選択薬であるフィブラート系薬の副作用の問題を改善した薬剤であり、高い TG 低下作用と HDL コレステロール(HDL-C) 増加作用を有している。高 TG 血症を合併した 2 型糖尿病患者を対象とした臨床試験によって有効性が示されているものの、実臨床下において有効性と安全性を示したデータは少ないため本研究が立案・実行された。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に開始もしく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(ペマ群)とし、無治療もしくは従来のフィブラート系薬が継続された患者を対照群とした。登録後 0、12、24、52 週に観察および検査が実施され、臨床検査値の変化や安全性について群間比較が行われた。群間比較にあたっては、背景因子の調整のために、傾向スコアマッチング法が用いられ、主要評価項目は TG と HDL-C の変化量とされた。本研究の登録基準を満たし脱落を除いた 548 名が解析対象とされた。傾向スコアマッチング法により 1:1 マッチングされた結果、ペマ群、対照群としてそれぞれ 252 名が解析対象となった。登録後 52 週時点において、ペマ群は対照群と比較して、TG の低下および HDL-C の増加が認められた。空腹時血糖値ならびに HbA1c には差が認められなかったが、ペマ群において肝胆道系酵素の低下、eGFR および尿酸値の上昇が認められた。サブグループ解析の結果、腎機能と尿酸値の変化は、新規にペマフィブラートを開始した群では認められず、フェノフィブラートからペマフィブラートに切り替えた群において認められたため、ペマ群における腎機能と尿酸値の変化は、フェノフィブラ

ートの中止によるものではないかと考察された。

審査にあたり副査の工藤准教授より、本研究では中央測定ではないと思われるが、測定の施設間差があるのではないかと質問があった。申請者は、それぞれの病院での測定ではあるが、基準値が同じであることは確認しているとの回答があった。また、ペマフィブラートに変更することで薬価が高くなるのではないかと質問があった。申請者は、ほとんど同じであり影響はないものと思われるとの回答があった。また、本研究の結果をもって、全ての患者においてペマフィブラートに切り替えることが推奨されるのかとの質問があった。申請者は、基本的には切り替えの方が良いと考えるが、尿酸値の上昇リスクがあるので、注意が必要であるとの回答があった。次に副査の久住教授より、症例数設計では、傾向スコアマッチングで、約半数しかマッチングできないと想定されていたが、本研究ではほとんどの症例がマッチングされているがどうしてかとの質問があった。申請者は、先行研究では、約半数しかマッチングできなかったためそのような想定を行ったが、キャリパーを 0.25 と広めに取ったこともあり、本研究ではほとんどの症例をマッチングすることができたと回答があった。また、併用されている糖尿病薬が結果にどのような影響を与えているのかとの質問があった。申請者は、SGLT2 阻害薬は TG に影響すると言われているが、本研究ではまだ検討を行っていないとの回答があった。次に、主査の伊藤教授から、臨床検査値等の群間比較における、信頼区間や P 値に関して、誤記と思われる箇所が見受けられるとのコメントがあった。申請者は、確認して修正するとの回答があった。また、傾向スコアを推定するための説明変数として、併存疾患治療薬が入っていないため、併存疾患治療薬の使用分布が群間で異なっている可能性がないか、もし異なっていた場合には結果に影響を与えないかとの質問があった。申請者は、併存疾患治療薬の使用の有無を傾向スコア推定の共変量として追加した解析を実施し、検討を行うとの回答があった。後日、追加の解析が主査に提出され、併存疾患治療薬の使用の有無を調整した解析によって、主たる結果に大きな変化はなく、結果の解釈に影響を与えていないことが確認された。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、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。