



診療と新薬 Web

# 高中性脂肪血症を有する 2 型糖尿病患者に対する ペマフィブラート XR のアルブミン尿への影響

青山病院 内科

内本定彦／井元 章／福本真延／宮崎博太／中嶋紀元／北江秀博／樋口和秀

## The Effect of Pemafibrate XR on Urinary Albumin to Creatinine Ratio in Type 2 Diabetes with Hypertriglyceridemia

Sadahiko UCHIMOTO / Akira IMOTO / Masanobu FUKUMOTO / Hirota MIYAZAKI /  
Noriyuki NAKAJIMA / Hidehiro KITAE / Kazuhide HIGUCHI

Internal Medicine, Aoyama Hospital

### ● 要約

高中性脂肪血症を有する 2 型糖尿病患者 49 例（男性 37 例、女性 12 例、平均年齢  $66.3 \pm 11.2$  歳）を対象とし、ペマフィブラート徐放錠の中性脂肪やアルブミン尿への影響を検討した。49 例のうち 12 例は、ペマフィブラート即放錠 0.2 mg を継続投与し、ベースライン時と 6 カ月後で比較検討したが、中性脂肪 (TG) やアルブミン尿 (UACR) を含む臨床パラメータに有意な変化はみられなかった。一方ペマフィブラート即放錠 0.2 mg から徐放錠 0.2 mg への切り替え、ないし徐放錠 0.4 mg への增量、あるいは新規にペマフィブラート徐放錠 0.2 mg を開始した 37 例において、TG は有意に低下し（ベースライン： $234.6 \pm 94.8$  mg/dl、6 カ月後： $146.1 \pm 44.8$  mg/dl,  $p < 0.001$ ）、HDL-C は有意に上昇した（ベースライン： $48.7 \pm 11.4$  mg/dl、6 カ月後： $52.8 \pm 12.3$  mg/dl,  $p < 0.01$ ）。また AST（ベースライン： $25.2 \pm 8.3$  IU/L、6 カ月後： $23.4 \pm 6.8$  IU/L,  $p < 0.05$ ）、ALT（ベースライン： $22.7 \pm 13.5$  IU/L、6 カ月後： $19.4 \pm 9.5$  IU/L,  $p < 0.05$ ）は有意に低下し、UACR も有意に低下した（ベースライン： $153.3 \pm 472.8$  mg/g·Cre、6 カ月後： $105.2 \pm 342.3$  mg/g·Cre,  $p < 0.05$ ）。高中性脂肪血症を有する 2 型糖尿病患者に対し、ペマフィブラート徐放錠投与により、中性脂肪の低下、HDL-C の上昇とともに、肝機能の改善やアルブミン尿の減少がみられた。

**Key words:** 2 型糖尿病 (Type 2 diabetes), 高中性脂肪血症 (hypertriglyceridemia), ペマフィブラート (pemafibrate), アルブミン尿 (urinary albumin to creatinine ratio)

### は じ め に

2 型糖尿病は、種々の合併症をきたし機能予後や生命予後を悪くするため、合併症の予防・管理が重

連絡先：内本定彦

〒 583-0014 大阪府藤井寺市野中 4-16-25

TEL : 072-953-1211 FAX : 072-955-9884

E-mail address : ybmmb638@yahoo.co.jp

要である。生命予後に影響の大きい心血管疾患発症予防には、総合的リスク管理が重要であることが報告<sup>1)</sup>されており、血糖管理だけではなく、血圧・脂質・体重管理も重要である。アメリカのガイドライン<sup>2)</sup>では、2 型糖尿病患者の心血管疾患の一次予防には、中強度のスタチンを投与すべきであるとされているが、スタチン投与下においても、心血管イベントに対しなお約 70% の残存リスクがあることが

表1 患者背景

n	49	HDL-C (mg/dL)	47.8 ± 11.4
年齢 (歳)	66.3 ± 11.2	LDL-C (mg/dL)	105.3 ± 26.9
男性, n (%)	37 (75.5)	AST (IU/L)	25.0 ± 8.3
罹病歴 (年)	13.2 ± 7.6	ALT (IU/L)	22.5 ± 12.7
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	26.6 ± 3.9	γ-GTP (IU/L)	42.8 ± 37.5
HbA1c (%)	7.1 ± 0.8	eGFR (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> )	68.7 ± 17.4
TG (mg/dL)	222.6 ± 94.8	UACR (mg/g•Cre)	144.2 ± 417.9

The data are expressed as the n (%) or as the mean ± the standard deviation.

BMI : body mass index, HbA1c : glycated hemoglobin A1c, TG : triglyceride, LDL-C : low density lipoprotein cholesterol, HDL-C : high density lipoprotein cholesterol, AST : aspartate aminotransferase, ALT : alanine aminotransferase, γ-GTP : γ-glutamyl transpeptidase, eGFR : estimated glomerular filtration rate, UACR : urinary albumin to creatinine ratio.

報告されている<sup>3)</sup>。その残存リスクの一つに、高中性脂肪血症がある。日本人2型糖尿病患者において、中性脂肪は冠動脈疾患の危険因子であるが<sup>4)</sup>、日本人における中性脂肪管理目標値達成率は約50%と十分管理できているとは言えない<sup>5)</sup>。高中性脂肪血症に対してはフィブリート系薬剤が多く用いられていたが、2018年6月にペマフィブリート即放錠（IR）が上市された。ペマフィブリートは、選択的ペルオキシソーム増殖剤応答性受容体αモデュレーター（selective peroxisome proliferator-activated receptor α: SPPARMα）であり、中性脂肪の低下が報告されている<sup>6)~8)</sup>。一方で1日の服薬回数が多いと、服薬アドヒアランスが低下することが報告されている<sup>9)</sup>。ペマフィブリートIRは1日2回の服薬が必要なため、新たに徐放錠であるペマフィブリートXRが、2023年11月に上市された。ペマフィブリートIRから用量を変更せず、ペマフィブリートXRに切り替えることで、中性脂肪が低下することが報告されている<sup>10)</sup>。ペマフィブリートが同じ用量であるにもかかわらず中性脂肪が低下する要因として、ペマフィブリートXRは1日1回の内服であるため、服薬アドヒアランスが改善するのではないかと推測されている。

フェノフィブリートは、2型糖尿病患者のアルブミン尿を減らすことが報告されているが<sup>11)~13)</sup>、ペマフィブリートによるアルブミン尿への影響をみたヒトでの報告はない。そこで今回我々は、高中性脂肪血症を有する2型糖尿病患者に対し、ペマフィブリートXRの中性脂肪に対する影響をみるとともに、アルブミン尿への影響についても検討したので

報告する。

## 対象と方法

高中性脂肪血症を有する2型糖尿病患者で2024年4月1日現在ペマフィブリートIR 0.2 mg/日を内服していて、その後もペマフィブリートIR 0.2 mg/日を継続した12例（A群、男性7例、女性5例、平均年齢68.4 ± 11.1歳）、同年4月から12月の間にペマフィブリートIR 0.2 mg/日からペマフィブリートXR 0.2 mgに切り替えた14例（B群、男性13例、女性1例、平均年齢68.1 ± 10.1歳）、ペマフィブリートIR 0.2 mg/日で効果不十分なためペマフィブリートXR 0.4 mgに切り替えた13例（C群、男性9例、女性4例、平均年齢61.6 ± 10.9歳）、高中性脂肪血症に対し新規にペマフィブリートXR 0.2 mgを開始した10例（D群、男性8例、女性2例、平均年齢67.6 ± 11.5歳）を対象とした。A群では2024年4月1日以後で直近に血液尿検査を行った時とその6カ月後での臨床パラメータの変化について検討した。B群ではペマフィブリートXR 0.2 mgに切り替えた時とその6カ月後、C群ではペマフィブリートXR 0.4 mgに切り替えた時とその6カ月後、D群では新規にペマフィブリートXR 0.2 mgを開始した時とその6カ月後での臨床パラメータの変化について検討した。臨床パラメータとして、HbA1c (hemoglobin A1c), TG (triglyceride), LDL-C (low-density lipoprotein-cholesterol), HDL (high-density lipoprotein-cholesterol), AST (aspartate aminotransferase), ALT (alanine aminotransferase), γ-GTP (gamma-

表2 使用薬剤別の患者背景

	IR 継続群	XR 使用群
n	12	37
年齢(歳)	68.4 ± 11.1	66.4 ± 11.2
男性, n (%)	7 (58.3)	30 (81.1)
罹病歴(年)	18.6 ± 5.0	11.6 ± 7.4 **
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	26.4 ± 4.0	26.6 ± 4.0
HbA1c (%)	7.1 ± 0.7	7.1 ± 0.8
TG (mg/dL)	170.0 ± 61.0	234.6 ± 94.8 *
HDL-C (mg/dL)	45.3 ± 10.8	48.7 ± 11.4
LDL-C (mg/dL)	108.3 ± 17.2	104.7 ± 29.4
AST (IU/L)	24.8 ± 8.8	25.2 ± 8.3
ALT (IU/L)	21.7 ± 9.9	22.7 ± 13.5
γ-GTP (IU/L)	31.3 ± 27.8	46.5 ± 39.4
eGFR (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> )	70.4 ± 20.2	67.0 ± 16.7
UACR (mg/g·Cre)	116.1 ± 151.1	153.3 ± 472.8

The data are expressed as the n (%) or as the mean ± the standard deviation.

\*p < 0.05, \*\*p < 0.01 vs IR 継続群 by non-paired t-test.

IR : ペマフィブラート即放錠, XR : ペマフィブラート徐放錠, BMI : body mass index,

HbA1c : glycated hemoglobin A1c, TG : triglyceride, LDL-C : low density lipoprotein

cholesterol, HDL-C : high density lipoprotein cholesterol, AST : aspartate

aminotransferase, ALT : alanine aminotransferase, γ-GTP : γ-glutamyl transpeptidase,

eGFR : estimated glomerular filtration rate, UACR : urinary albumin to creatinine ratio.

glutamyl transferase), eGFR (estimated glomerular filtration rate), UACR (urinary albumin to creatinine ratio) を測定した。なお採血は空腹時に行い、LDL-C は直接法で測定した。表1に全49例の患者背景を示す。A, B, C, D 4群間での TG の6カ月後の変化について検討するとともに、ペマフィブラート IR 0.2 mg/日を継続した A 群 (IR 継続群) とペマフィブラート XR 0.2 mg ないし 0.4 mg に切り替えた B 群・C 群、および D 群 (この3群を XR 使用群とする) の2群に分け、6カ月後の臨床パラメータの変化をみた。表2に IR 継続群と XR 使用群の患者背景を、表3に併用薬剤を示す。

IR 継続群と XR 使用群の比較では、罹病歴は XR 使用群で短く、TG は XR 使用群で高値であったが、それ以外の背景因子は両群間で差はなかった。なおペマフィブラート XR 開始前の3カ月間および開始後6カ月間で、Sodium glucose transporter 2 (SGLT2) 阻害薬、Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) 受容体作動薬、あるいは Renin-angiotensin system (RAS) 阻害薬を新規に開始した症例はなかった。

本研究は後ろ向き観察研究であり、2025年7月24日に行われた青山病院倫理委員会（承認番号：

表3 使用中の血糖降下薬、スタチン、RAS 阻害薬

	IR 継続群	XR 使用群
DPP4 阻害薬	7 (58.3)	21 (56.8)
ビグアナイド	11 (91.7)	25 (67.6)
SGLT2 阻害薬	9 (75.0)	26 (70.2)
SU 薬	4 (33.3)	3 (8.1)
チアゾリジン	3 (25.0)	3 (8.1)
α-グルコシダーゼ阻害薬	1 (8.3)	0 (0)
グリニド薬	1 (8.3)	1 (2.7)
イメグリミン	3 (25.0)	1 (2.7)
GLP-1 受容体作動薬	5 (41.7)	7 (18.9)
インスリン	4 (33.3)	2 (5.4)
スタチン	5 (41.7)	18 (48.6)
RAS 阻害薬	9 (75.0)	21 (56.8)

The data are expressed as n (%).

IR : ペマフィブラート即放錠, XR : ペマフィブラート徐放錠,

RAS : renin-angiotensin system, DPP4 : dipeptidyl peptidase 4,

SGLT2 : sodium glucose transporter 2, SU : sulfonylurea,

GLP-1 : glucagon-like peptide-1.

202504) の承認を得た。患者の同意は、青山病院 (<https://www.aoyama-med.gr.jp/medical-rapport/aoyama-hospital/>) のウェブサイトにおいて、オプトアウト法で得た。

データは平均値 ± 標準偏差で示した。検定は、

TG および UACR は Wilcoxon の符号付順位和検定で行い、その他は Paired t-test で行った。ただし IR 継続群と XR 使用群の患者背景の比較は、Non-paired t-test で行った。有意水準は 5%とした。統計ソフトは JMP を用いた。HbA1c 値 (%) はすべて NGSP 値で表示した。

## 結 果

表4にA・B・C・D 各群における TG の変化を示す。A 群では、ベースラインから 6 カ月後有意な TG の変化を認めなかっただが、B 群 (ベースライン :  $164.1 \pm 41.9$  mg/dL, 6 カ月後 :  $135.1 \pm 46.6$  mg/dL,  $p < 0.01$ ), C 群 (ベースライン :  $271.4 \pm 70.6$  mg/dL, 6 カ月後 :  $162.5 \pm 45.3$  mg/dL,  $p < 0.001$ ), D 群 (ベースライン :  $304.6 \pm 91.3$  mg/dL, 6 カ月後 :  $151.3 \pm 48.0$  mg/dL,  $p < 0.005$ ) と、ペマフィブリート XR 開始後 TG は有意に低下した。

表5にIR 継続群と XR 使用群の臨床パラメータの変化を示す。IR 継続群では、すべての臨床パラメータで、ベースラインと 6 カ月後で有意な変化は認めなかっただ。一方 XR 使用群では、TG は有意に低下し (ベースライン :  $234.6 \pm 94.8$  mg/dL, 6 カ月後 :  $146.1 \pm 44.8$  mg/dL,  $p < 0.001$ ), HDL-C は有意に上昇した (ベースライン :  $48.7 \pm 11.4$  mg/dL, 6 カ月後 :  $52.8 \pm 12.3$  mg/dL,  $p < 0.01$ )。また AST

(ベースライン :  $25.2 \pm 8.3$  IU/L, 6 カ月後 :  $23.4 \pm 6.8$  IU/L,  $p < 0.05$ ), ALT (ベースライン :  $22.7 \pm 13.5$  IU/L, 6 カ月後 :  $19.4 \pm 9.5$  IU/L,  $p < 0.05$ ) は有意に低下し、UACR も有意に低下した (ベースライン :  $153.3 \pm 472.8$  mg/g•Cre, 6 カ月後 :  $105.2 \pm 342.3$  mg/g•Cre,  $p < 0.05$ )。

## 考 察

今回我々の検討では、2型糖尿病に合併した高中性脂肪血症患者において、ペマフィブリート IR 0.2 mg 継続群では、6 カ月後 TG の有意な変化はみられなかっただが、ペマフィブリート IR 0.2 mg からペマフィブリート XR 0.2 mg への切り替えにより、TG が有意に 17.7% 低下した。またペマフィブリート IR 0.2 mg で効果不十分例に対し、ペマフィブリート XR が効果を示す。

表4 各群における中性脂肪の変化

	ベースライン	6 カ月後
A 群	$170.0 \pm 61.0$	$175.4 \pm 58.0$
B 群	$164.1 \pm 41.9$	$135.1 \pm 46.6$ *
C 群	$271.4 \pm 70.6$	$162.5 \pm 45.3$ ***
D 群	$304.6 \pm 91.3$	$151.3 \pm 48.0$ **

データは、mean  $\pm$  the standard deviation で示す。

\*  $p < 0.01$ , \*\*  $p < 0.005$ , \*\*\*  $p < 0.001$  vs baseline by Wilcoxon signed rank test.

表5 投与前と投与 6 カ月後の臨床パラメータの変化

	IR 継続群		XR 使用群	
	ベースライン	6 カ月後	ベースライン	6 カ月後
HbA1c (%)	$7.1 \pm 0.7$	$7.1 \pm 0.7$	$7.1 \pm 0.8$	$6.9 \pm 0.5$
TG (mg/dL)	$170.0 \pm 61.0$	$175.4 \pm 58.0$	$234.6 \pm 94.8$	$146.1 \pm 44.8$ ***
LDL-C (mg/dL)	$108.3 \pm 17.2$	$107.4 \pm 14.3$	$104.7 \pm 29.4$	$101.9 \pm 28.4$
HDL-C (mg/dL)	$45.3 \pm 10.8$	$44.0 \pm 12.0$	$48.7 \pm 11.4$	$52.8 \pm 12.3$ **
AST (IU/L)	$24.8 \pm 8.8$	$26.7 \pm 8.2$	$25.2 \pm 8.3$	$23.4 \pm 6.8$ *
ALT (IU/L)	$21.7 \pm 9.9$	$22.2 \pm 11.8$	$22.7 \pm 13.5$	$19.4 \pm 9.5$ *
$\gamma$ -GTP (IU/L)	$31.3 \pm 27.8$	$32.2 \pm 24.0$	$46.5 \pm 39.4$	$40.6 \pm 46.7$
eGFR (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> )	$70.4 \pm 20.2$	$71.9 \pm 18.9$	$67.0 \pm 16.7$	$68.4 \pm 15.6$
UACR (mg/g•Cre)	$116.1 \pm 151.1$	$137.6 \pm 176.0$	$153.3 \pm 472.8$	$105.2 \pm 342.3$ *

データは、mean  $\pm$  the standard deviation で示す。

\*  $p < 0.05$ , \*\*\*  $p < 0.001$  vs baseline by Wilcoxon signed rank test,

\*\*  $p < 0.01$ , \*\*  $p < 0.05$  vs baseline by Paired t-test.

IR : ペマフィブリート即放錠, XR : ペマフィブリート徐放錠,

HbA1c : hemoglobin A1c, TG : triglyceride, LDL-C : low-density lipoprotein cholesterol,

HDL-C : high-density lipoprotein cholesterol, AST : aspartate aminotransferase,

ALT : alanine aminotransferase,  $\gamma$ -GTP : gamma-glutamyl transferase,

eGFR : estimated glomerular filtration rate, UACR : urinary albumin to creatinine ratio.

ラート XR 0.4 mg に変更することで、TG は有意に 40.2% 低下した。2型糖尿病に合併した高中性脂肪血症未治療例に対し、ペマフィブラーート XR 0.2 mg を新規に開始することにより、TG は有意に 50.4% 低下した。さらにペマフィブラーート IR 0.2 mg からペマフィブラーート XR 0.2 mg への切り替え例、ペマフィブラーート IR 0.2 mg からペマフィブラーート XR 0.4 mg への変更例、新規にペマフィブラーート XR 0.2 mg 開始例を XR 使用群とし、臨床パラメータの変化を検討した。ペマフィブラーート IR を継続投与した群では、ベースラインと 6 カ月後で、UACR を含む臨床パラメータの変化はみられなかった。一方ペマフィブラーート XR 使用群では、6 カ月後 TG は有意に 37.7% 低下し、HDL-C は有意に上昇、AST・ALT の有意な低下とともに、UACR の有意な低下を認めた。

我々は以前に、ペマフィブラーート IR により中性脂肪は有意に低下し、HDL-C は有意に上昇すること、またベザフィブラーート 400 mg からペマフィブラーート IR 0.2 mg への切り替えにより、TG は有意に低下することを報告した<sup>14)</sup>。またペマフィブラーート IR 投与により 1 年間に渡り TG の低下が持続し、加えて肝機能を改善することも報告した<sup>15)</sup>。一方 1 日の服薬回数が多いほど、服薬アドヒアラנסが低下することが報告されている<sup>9)</sup>。ペマフィブラーート IR は 1 日 2 回の内服が必要である。そんな中 2023 年 11 月ペマフィブラーートの徐放錠であるペマフィブラーート XR が上市された。Hida ら<sup>10)</sup>は、ペマフィブラーート IR から用量を変更せずにペマフィブラーート XR に切り替えたところ、TG が有意に低下したことを報告している。Hida らは、この要因としてペマフィブラーート IR 1 日 2 回からペマフィブラーート XR 1 日 1 回に服用回数が減ることにより、服薬アドヒアラנסが改善し、TG が低下したのではないかと推論している。今回我々の検討においても、ペマフィブラーート IR 0.2 mg からペマフィブラーート XR 0.2 mg に切り替えたところ、TG は有意に 17.7% 低下した。用量は変更していないにもかかわらず中性脂肪が低下したことから、Hida ら<sup>10)</sup>が推論しているように、1 日 1 回に服薬回数が減少したことによる服薬アドヒアラנסの改善によるのではないかと推測される。またペマフィブラーート IR 0.2 mg で効果不十分例に対し、ペマフィブ

ラート XR 0.4 mg に変更することで、TG は有意に 40.2% 低下した。ペマフィブラーート IR 0.4 mg の処方では、1 日 2 回計 4錠の内服が必要であるが、ペマフィブラーート XR 0.4 mg は 1 日 1 回 1錠の内服で TG 低下効果を発揮することから、ペマフィブラーート XR 0.4 mg は高中性脂肪血症の治療に有用であると考える。また HDL-C も XR 使用群において有意に上昇し、ペマフィブラーート IR と同じ結果<sup>14)</sup>が得られた。

ペマフィブラーート XR 使用により、AST・ALT は有意に低下した。我々は、2型糖尿病合併高中性脂肪血症患者において、ペマフィブラーート IR 投与により肝機能が改善することを報告した<sup>15)</sup>。Honda ら<sup>16)</sup>は、ペマフィブラーートが脂質のターンオーバーを刺激し uncoupling protein 3 (肝臓における脂質代謝を調節する蛋白) の発現を増加させることにより、NASH の病因を抑制するのではないかと報告している。また Sasaki ら<sup>17)</sup>は、NASH 誘発肝細胞癌のマウスのモデルで、ペマフィブラーートにより myeloid cell marker および線維化遺伝子の発現が抑制されることを報告している。Seko ら<sup>18)</sup>は、fibroblast growth factor 21 が NAFLD の改善に関与しているのではないかと推測している。ペマフィブラーートの肝機能改善の機序に関して諸説あるが、現時点ではその機序はまだ確立されていない。

今回ペマフィブラーート XR 使用群において、投与 6 カ月後 UACR は有意に低下した。フェノフィブラーートにより、2型糖尿病合併高中性脂肪患者において、UACR が減少することが報告されている<sup>11)~13)</sup>。その機序の一つとして、メサンギウムにおける脂肪蓄積による脂肪毒性が、UACR を増加させ、フェノフィブラーートにより脂肪蓄積を防ぐことにより UACR を減少させるのではないかと考えられる<sup>19)</sup>。また PPAR $\alpha$  が、腎における抗炎症作用、抗線維化作用、酸化ストレスを減少させることにより、UACR を減少させるという報告がある<sup>20)21)</sup>。さらに SPPARM $\alpha$  が CKD モデルマウスにおいて、腎機能の悪化と腎の線維化を抑制することが報告されている<sup>22)</sup>。これらのことから、2型糖尿病合併高中性脂肪患者において、ペマフィブラーートにより腎機能の改善や UACR が減少することが期待されるが、現在までのところ人におけるペマフィブラーートによる腎への影響をみた報告はない。今回

我々は、高中性脂肪血症を有する2型糖尿病患者において、ペマフィブラーートXRにより、UACRが有意に低下することを初めて報告した。ペマフィブラーートXRの対象症例には、新規投与患者だけではなく、ペマフィブラーートIRからの切り替え例も含まれる。ペマフィブラーートXRによるUACR低下の機序について、1つ目は、SPPARM $\alpha$ による腎への抗炎症作用、抗線維化作用、酸化ストレス減少作用<sup>20)~22)</sup>が考えられる。2つ目に、IR継続群では有意なUACRの低下がみられなかつたが、XR使用群では有意に中性脂肪が低下し、かつUACRが低下したことから、中性脂肪の低下による脂肪毒性解除によってUACRの減少につながつたのではないかと推測される。3つ目に、他の薬剤の影響も考慮する必要がある。2型糖尿病患者でUACRに影響する薬剤として、SGLT2阻害薬<sup>23)</sup>やGLP-1受容体作動薬<sup>24)</sup>、RAS阻害薬<sup>25)</sup>が知られている。ただし今回の検討では、試験期間前3カ月と開始後6カ月の間に新たにSGLT2阻害薬やGLP-1受容体作動薬、RAS阻害薬を開始した症例はなく、今回の結果への関与は極めて低いと考えられる。4つ目に、血糖コントロールもUACRに影響することが知られている<sup>26)</sup>。しかし今回対象となった症例では、ベースラインと6カ月後で有意なHbA1cの変化はみられなかつたことから、血糖コントロールの影響もないと考えられる。ペマフィブラーートによるUACR低下の機序に関しては、不明な点が多く、今後のさらなる検討が待たれる。

《Limitation》まず1つ目は、単一の施設で、症例数も49例と少ないことがある。また本研究は、後ろ向き観察研究であり、観察期間も6カ月と短いことである。さらに多数例かつ長期での検討が必要である。

## 結論

高中性脂肪血症を有する2型糖尿病患者に対し、ペマフィブラーートXR投与により、中性脂肪の低下、HDL-Cの上昇とともに、肝機能の改善やアルブミン尿の減少がみられた。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：内本定彦：講演料（ノボノルディスクファーマ、ノバルティスファーマ、大塚製薬）

## 引用文献

- Rawshani A, Rawshani A, Franzén S, et al: Risk factors, Mortality, and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2018; **379**: 633-644.
- Donald ML, Braun LT, Ndumele CE, et al: Use of Risk Assessment Tools to Guide Decision-Making in the Primary Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Disease: A Special Report from the American Heart Association and American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol* 2019; **73**: 3153-3167.
- Lim S, Park YM, Sakuma I, et al: How to control residual cardiovascular risk despite statin treatment: focusing on HDL-cholesterol. *Int J Cardiol* 2013; **166**: 8-14.
- Sone H, Tanaka S, Iimuro S, et al: Serum level of triglycerides is a potent risk factor comparable to LDL cholesterol for coronary heart disease in Japanese patients with type 2 diabetes: subanalysis of the Japan Diabetic Complications Study (JDCS). *J Clin Endocrinol Metab* 2011; **96**: 3448-56.
- 寺本民生、佐久間貴、中尾一厚、他：アトルバスタチン特定使用：成績調査（ALWAYS）最終報告—「動脈硬化性疾患予防ガイドライン（2012年版）」の指針に則した検討—. *Ther Res* 2013; **34**: 455-483.
- Yamazaki Y, Abe K, Toma T, et al: Design and synthesis of highly potent and selective human peroxisome proliferator-activated receptor  $\alpha$  agonists. *Bioorg Med Chem Lett* 2007; **17**: 4689-4693.
- Yamamoto Y, Takei K, Arulmozhiraja S, et al: Molecular association model of PPAR $\alpha$  and its new specific and efficient ligand, pemaflibrate: Structural basis for SPPARM $\alpha$ . *Biochem Biophys Res Commun* 2018; **499**: 239-245.
- Grygiel-Górniak B: Peroxisome proliferator-activated receptors and their ligands: nutritional and clinical implications – a review. *Nutr J* 2014; **13**: 13-17.
- Paes AH, Bakker A, Soe-Angnie CJ: Impact of dosage frequency of patient compliance. *Diabetes Care* 1997; **20**: 1512-1517.
- Hida Y, Imamura T, Kinugawa K: Impact of conversion from conventional pemaflibrate to novel pemaflibrate XR on hypertriglyceridemia: An observational retrospective study. *J Clin Med* 2024; **13**: 5879.
- Ansquer JC, Foucher, C Rattier S, et al; DAIS Investigators: Fenofibrate reduces progression to microalbuminuria over 3 years in a placebo-controlled study in type 2 diabetes: Results from the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study (DAIS). *Am J Kidney Dis* 2005; **45**: 485-493.

- 12) Davis TM, Ting R, Best JD, et al; Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes Study investigators: Effects of fenofibrate on renal function in patients with type 2 diabetes mellitus: the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study. *Diabetologia* 2011; **54**: 280-290.
- 13) Sun X, Liu J, Wang G: Fenofibrate decreased microalbuminuria in the type 2 diabetes patients with hypertriglyceridemia. *Lipids Health Dis* 2020; **19**: 103.
- 14) 内本定彦：高中性脂肪血症を有する2型糖尿病患者に対するペマフィブレートの効果. *Prog Med* 2021; **41**: 485-488.
- 15) 内本定彦：高中性脂肪血症を有する2型糖尿病患者の肝機能に対するペマフィブレートの効果. *糖尿病* 2021; **64**: 522-528.
- 16) Honda Y, Kessoku T, Ogawa Y, et al: Pemafibrate, a novel selective peroxisome proliferator-activated receptor alpha modulator, improves the pathogenesis in a rodent model of nonalcoholic steatohepatitis. *Sci Rep* 2017; **7**: 42477.
- 17) Sasaki Y, Asahiyama M, Tanaka T, et al: Pemafibrate, a selective PPAR  $\alpha$  modulator, prevents non-alcoholic steatohepatitis development without reducing the hepatic triglyceride content. *Sci Rep* 2020; **10**: 7818.
- 18) Seko Y, Yamaguchi K, Umemura A, et al: Effect of pemafibrate on fatty acid levels and liver enzymes in non-alcoholic fatty liver disease patients with dyslipidemia: A single-arm, pilot study. *Hepatol Res* 2020; **50**: 1328-1336.
- 19) Thompson J, Wilson P, Brandewie K, et al: Renal accumulation of biglycan and lipid retention accelerates diabetic nephropathy. *Am J Pathol* 2011; **179**: 1179-1187.
- 20) Chung S, Park CW: Role of peroxisome proliferator-activated receptor  $\alpha$  in diabetic nephropathy. *Diabetes Metab J* 2011; **35**: 327-336.
- 21) Kintscher U, Lyon C, Wakino S, et al: PPARalpha inhibits TGF-beta-induced beta5 integrin transcription in vascular smooth muscle cells by interacting with Smad4. *Circ Res* 2002; **91**: e35-44.
- 22) Horinouchi Y, Murashita Y, Yamada Y, et al: Pemafibrate inhibited renal dysfunction and fibrosis in a mouse model of adenine-induced chronic kidney disease. *Life Sci* 2023; **321**: 121590.
- 23) Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al: Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016; **375**: 323-334.
- 24) Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al: Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016; **375**: 1834-1844.
- 25) Parving HH, Lehnert H, Bröchner-Mortensen J, et al; Irbesartan in Patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria Study Group: The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *NEJM* 2001; **345**: 870-878.
- 26) Coca SG, Ismail-Beigi F, Haq N, et al: Role of intensive glucose control in development of renal end points in type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis intensive glucose control in type 2 diabetes. *Arch Intern Med* 2012; **172**: 761-769.