



高中性脂肪血症患者における ペマフィブラート XR 錠の 有効性と安全性の検討（第2報）： 脂肪肝合併例におけるサブグループ解析

みやもと内科クリニック

宮本康弘

● 要旨

目的：脂肪肝合併高 TG 血症患者におけるペマフィブラート XR 錠の有効性と安全性を検討することを目的に後ろ向き解析を行った。

対象：当院に通院中でペマフィブラート錠からペマフィブラート XR 錠へ処方変更を行った高 TG 血症患者 201 例のうち、脂肪肝合併高 TG 血症患者 163 例、さらに 2 型糖尿病を伴う脂肪肝合併高 TG 血症患者 92 例を対象にペマフィブラート XR 錠への切り替え前後の血清脂質、肝機能検査値、血清クレアチニン、HbA1c の変化を随時採血にて検討した。

結果：脂肪肝合併高 TG 血症患者 163 例の患者背景は、平均年齢：55.5 ± 11.8 歳、性別（男性：107 例、女性：56 例）、糖尿病合併 92 例（56.4%）、スタチン併用 102 例（62.6%）、0.2 mg/日継続例 74 例（45.4%）、0.4 mg/日継続例 78 例（47.9%）、0.4 mg/日増量例 11 例（6.7%）であった。ペマフィブラート錠からペマフィブラート XR 錠への切り替え後の平均投与日数は 120.4 ± 36.5 日であった。ペマフィブラート XR 錠への切り替えにより TG の有意な低下が認められた（114.8 ± 44.5 mg/dL から 104.6 ± 31.9 mg/dL、変化量：- 10.2 ± 38.3 mg/dL、 $p < 0.001$ ）。HDL-C や TC、non-HDL-C、LDL-C に対する影響は認められなかったが、AST（ $p < 0.001$ ）、ALT（ $p < 0.001$ ）、 γ -GTP（ $p < 0.05$ ）の有意な低下および血清クレアチニン（ $p < 0.001$ ）、HbA1c（ $p < 0.01$ ）の有意な低下が認められた。用量別の解析では 0.4 mg 継続例で有意な TG 低下が認められた（129.5 ± 40.5 mg/dL から 117.4 ± 30.2 mg/dL、変化量：- 12.2 ± 38.9 mg/dL、 $p < 0.01$ ）。さらに、2 型糖尿病を伴う脂肪肝合併高 TG 血症患者においてもペマフィブラート XR 錠への切り替えにより TG（ $p < 0.001$ ）、AST（ $p < 0.001$ ）、ALT（ $p < 0.001$ ）、血清クレアチニン（ $p < 0.001$ ）、HbA1c（ $p < 0.001$ ）の有意な低下が認められた。

結論：脂肪肝合併高 TG 血症においてペマフィブラート錠からペマフィブラート XR 錠への切り替えによる有効性と安全性が確認された。また、よりリスクの高い 2 型糖尿病を伴う脂肪肝合併高 TG 血症においても同様に有効性と安全性を確認することができた。特に、0.4 mg/日継続例ではより強力な TG 低下が認められたことから、動脈硬化の発症や進展リスクの高い脂肪肝や 2 型糖尿病を伴う高 TG 血症において、ペマフィブラート XR 錠 0.4 mg 投与は厳格な TG 管理における治療選択肢の一つとなると考えられた。

キーワード：中性脂肪、ペマフィブラート、XR 錠、肝機能検査値、随時採血、0.4 mg/日、脂肪肝

はじめに

中性脂肪 (TG) はスタチン治療後の残余リスクの一つとして注目されており、日本の疫学研究でも空腹時、非空腹時問わず TG 高値は虚血性心血管疾患発症リスクとなることが報告されている¹⁾。特に、日常診療下では非空腹時での採血が多いことから、非空腹時 TG 高値のリスクを意識した治療介入が必要であると思われる。

糖尿病は動脈硬化の重要なリスク因子である。インスリン抵抗性により LPL 活性が低下することで TG の異化障害を招くことから、糖尿病患者の脂質異常症では高 TG 血症を伴うことが多く、2 型糖尿病患者における冠動脈疾患危険因子として TG があげられている²⁾。

近年では、脂肪肝も動脈硬化惹起性因子の一つとして注目されている。脂肪肝は肝臓内に脂肪酸が増えることで、肝臓における貯蔵脂肪滴の増加を招く病態である。脂肪肝では β 酸化や MTP 活性が低下し、肝臓から TG リッチな大型の VLDL が分泌されるため、高 TG 血症を伴うだけでなく、small dense LDL を増加させ、動脈硬化を促進し、心血管イベント発症リスクを高めると考えられている^{3,4)}。2013 年から 2019 年の診療データベース (JMDC) から、肝および肝内胆管の悪性新生物、ウイルス性肝炎、アルコール性肝炎、原発性胆汁性

肝硬変、自己免疫性肝炎を除外した 1,595,260 例の解析では、NAFLD (non-alcoholic fatty liver disease) に高 TG 血症を合併することで心血管イベントリスクは 1.46 倍、糖尿病を合併することで 2.12 倍となることが報告されており、特に、NAFLD に高 TG 血症かつ糖尿病を合併することで心血管イベントリスクは 2.89 倍に増加することが報告されている⁵⁾。このことから、脂肪肝合併高 TG 血症ではより厳格な TG 管理が必要であると考えられる。「動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2022 年版」では、NAFLD/NASH (non-alcoholic steatohepatitis) が脂質異常症と関連すること、NAFLD/NASH が動脈硬化性疾患の高リスク病態であることが追記されたことから⁶⁾、その注目度を伺うことができる。

ペマフィブラートはベネフィットとリスクバランスに優れた薬剤を目指し創薬された選択的 PPAR α モジュレーター (SPPARM α) である。ペマフィブラートは 2023 年 11 月に 1 日 1 回タイプのペマフィブラート XR 錠が発売され、服薬アドヒアランスの改善にも期待ができる薬剤である。我々も、ペマフィブラート錠からペマフィブラート XR 錠へ切り替えることで TG が低下することを報告している⁷⁾。服薬アドヒアランスの評価は行っていないが、1 日 1 回になることで飲み忘れが減るなど、ペマフィブラート本来の有効性が確認できたものと考えられる。

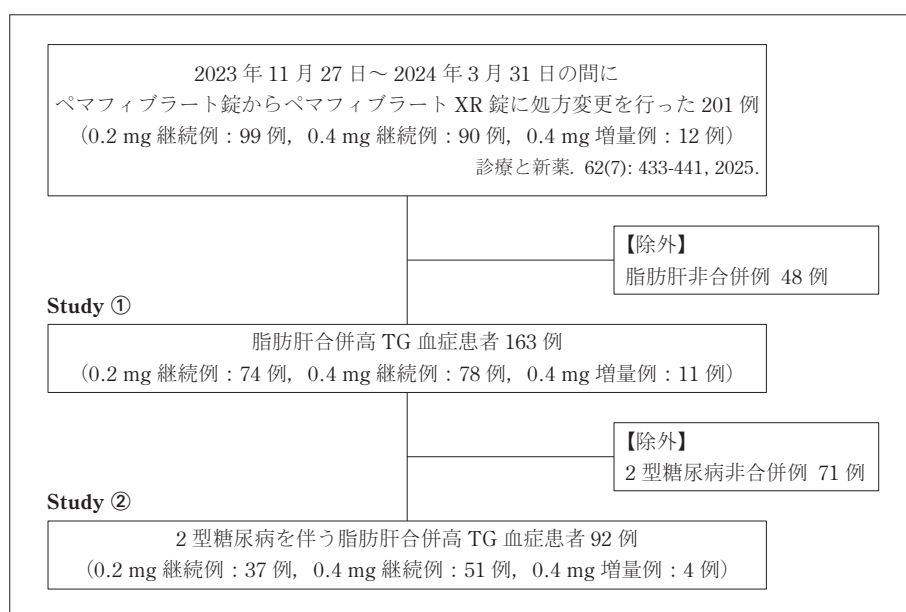


Fig. 1 試験デザイン

Table 1 患者背景（Study ①）

		全 例 (163 例)	0.2 mg 継続例 (74 例)	0.4 mg 継続例 (78 例)	p 値
年齢（歳）		55.5 ± 11.8	57.8 ± 11.9	53.4 ± 11.1	< 0.05
性別（M/F）		107/56	47/27	52/26	0.683
BMI（kg/m ² ）		27.5 ± 4.4	27.7 ± 4.0	27.5 ± 4.9	0.742
喫煙，例数（％）		49（30.1）	16（21.6）	32（41.0）	< 0.05
合併症，例数（％）	糖尿病	92（56.4）	37（50.0）	51（65.4）	0.055
	高血圧	101（62.0）	45（60.8）	49（62.8）	0.799
併用薬，例数（％）	スタチン	102（62.6）	55（74.3）	43（55.1）	< 0.05
	n-3 系多価不飽和脂肪酸	19（11.7）	2（2.7）	16（20.5）	< 0.001
	SGLT2 阻害薬	74（45.4）	29（39.2）	44（56.4）	< 0.05
	DPP-4 阻害薬	40（24.5）	18（24.3）	21（26.9）	0.714
ペマフィブラート XR 錠投与量， 例数（％）	0.2 mg/ 日継続例	74（45.4）			
	0.4 mg/ 日継続例	78（47.9）			
	0.4 mg/ 日増量例	11（6.7）			
TG（mg/dL）		114.8 ± 44.5	94.5 ± 34.8	129.5 ± 40.5	< 0.001
HDL-C（mg/dL）		60.6 ± 16.9	66.1 ± 18.5	55.3 ± 13.6	< 0.001
TC（mg/dL）		176.5 ± 23.9 ^{*1}	176.2 ± 25.6	177.0 ± 23.5 ^{*4}	0.827
Non-HDL-C（mg/dL）		115.9 ± 26.6 ^{*1}	110.1 ± 26.1	121.7 ± 26.3 ^{*4}	< 0.01
LDL-C（mg/dL）		93.0 ± 23.8 ^{*1}	91.2 ± 23.6	95.9 ± 23.6 ^{*4}	0.227
AST（IU/L）		25.2 ± 8.3	23.9 ± 6.0	26.4 ± 8.1	< 0.05
ALT（IU/L）		24.5 ± 11.5	23.3 ± 10.4	26.0 ± 12.5	0.152
γ-GTP（IU/L）		44.0 ± 47.6	39.7 ± 39.6	50.0 ± 55.9	0.192
FIB-4 index		1.28 ± 0.81	1.33 ± 0.91	1.23 ± 0.66	0.468
血清クレアチニン（mg/dL）		0.76 ± 0.20 ^{*2}	0.75 ± 0.20 ^{*3}	0.76 ± 0.19 ^{*4}	0.876
HbA1c（％）		5.82 ± 0.56	5.83 ± 0.57	5.86 ± 0.56	0.696

*¹ : n = 162 *² : n = 161 *³ : n = 73 *⁴ : n = 77

mean ± S.D.

0.2 mg 継続例 vs 0.4 mg 継続例（ χ^2 test, two sample *t* test）

また、ペマフィブラートは TG 低下，HDL-C 上昇に加え，ALT や γ -GTP など肝機能検査値への影響も注目されている。我々の報告でも AST や ALT， γ -GTP の低下が確認されているほか，最近では MASLD（metabolic dysfunction associated steatotic liver disease）や MetALD（MASLD and increased alcohol intake）/ALD（alcohol-associated liver disease）に対するペマフィブラートの有用性が相次いで報告されている⁸⁾⁹⁾。

今回我々は，ペマフィブラート XR 錠の有効性を報告した既報⁷⁾のうち，脂肪肝合併高 TG 血症患者および 2 型糖尿病を伴う脂肪肝合併高 TG 血症患者におけるペマフィブラート XR 錠の有効性と安全性を検討したので報告する。

目 的

当院にてペマフィブラート投与中の脂肪肝合併高 TG 血症患者および 2 型糖尿病を伴う脂肪肝合併高 TG 血症患者を対象に，ペマフィブラート XR 錠への切り替え後の血清脂質や肝機能に与える影響および安全性について検討することを目的に，後ろ向き観察研究を行った。

方 法

1. 対象および調査期間

対象は 2023 年 11 月 27 日～2024 年 3 月 31 日の期間中に当院を受診し，ペマフィブラート錠からペマフィブラート XR 錠に切り替えられた高 TG 血症患者 201 例のうち，脂肪肝合併高 TG 血症患者 163 例を Study ①の対象とした（Fig. 1）。さらに，2 型

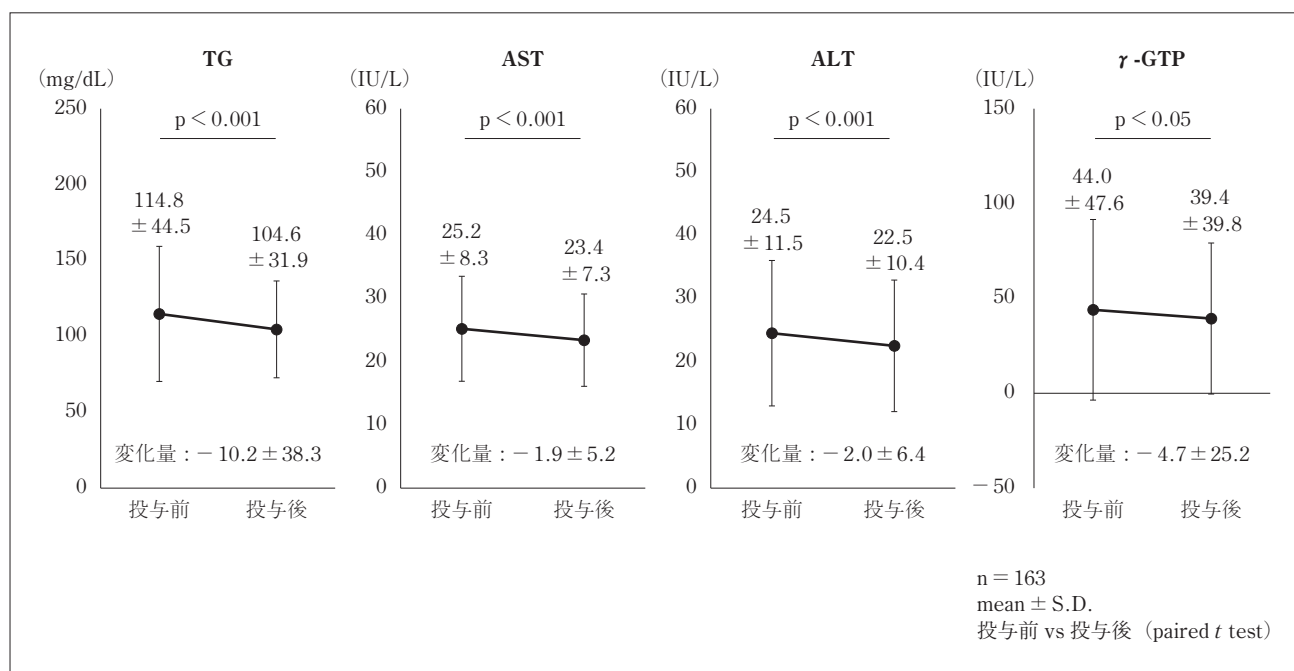


Fig. 2 ペマフィブラート XR 錠投与による TG, AST, ALT, γ -GTP への影響 (Study ①)

糖尿病を伴う脂肪肝合併高 TG 血症患者 92 例を Study ②の対象とした (Fig. 1)。脂肪肝の有無はエコーおよび CT にて評価した。調査期間はペマフィブラート XR 錠への切り替えから最初の採血日までとし、日常診療下における診療記録を後ろ向きに解析した。

なお、本研究実施に先立ち、研究実施計画書は JADEC の倫理審査にて科学的、倫理的に審査され、承認された (2025 年 3 月 24 日 _ 承認番号: 241125-1-1)。また、本研究は「ヘルシンキ宣言」(世界医師会)、「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」(文部科学省、厚生労働省、経済産業省)を遵守して実施した。患者同意はオプトアウトにて行い、研究参加の辞退を申し出た症例は対象から除外した。

2. 調査項目

調査項目は年齢、性別、Body Mass Index (BMI)、喫煙のほか、合併症(糖尿病、高血圧)の有無、スタチンおよび n-3 系多価不飽和脂肪酸、SGLT2 阻害薬、DPP-4 阻害薬の投与有無、ペマフィブラート投与量、血清脂質 (TC, TG, HDL-C)、肝機能検査値 (AST, ALT, γ -GTP)、血清クレアチニン、HbA1c とした。なお、採血は随時採血にて行い、LDL-C は $[\text{TC (mg/dL)} - \text{HDL-C (mg/dL)} - \text{TG (mg/dL)} / 5]$, FIB-4 index

は $[(\text{年齢 (歳)} \times \text{AST (IU/L)} / (\text{血小板 (10}^9/\text{L)} \times \sqrt{\text{ALT (IU/L)}})]$ にて算出した。

3. 評価項目

評価項目はペマフィブラート錠からペマフィブラート XR 錠への切り替え前後の各検査値の変化とし、サブグループとしてペマフィブラート XR 錠の投与量別の解析を行った。

4. 統計解析

測定値は平均値 ± 標準偏差で示した。統計解析は EZR ver1.68 を用いた¹⁰⁾。投与量別の患者背景は χ^2 test および two sample t test を行った。ペマフィブラート XR 錠投与前後の各検査値の変化は paired t test, 0.2 mg/日群と 0.4 mg/日群の変化量の差は two sample t test を行った。両側検定で危険率 5% 未満 ($p < 0.05$) を有意差ありと判定した。

結 果

1. 脂肪肝合併高 TG 血症に対するペマフィブラートの影響 (Study ①)

1-1. 患者背景

本試験における患者背景を Table 1 に示す。

平均年齢は 55.5 ± 11.8 歳、性別は男性 107 例 (65.6%)、平均 BMI は $27.5 \pm 4.4 \text{ kg/m}^2$ であった。合併症は糖尿病 92 例 (56.4%)、高血圧 101 例 (62.0%) であった。脂質異常症治療薬の併用は、

Table 2 ペマフィブラートXR錠投与による各種検査値への影響 (Study ①)

		全 例 (163 例)		0.2 mg/ 日継続例 (74 例)		0.4 mg/ 日継続例 (78 例)		0.2 mg vs 0.4 mg
		Mean ± S.D.	投与前 vs 投与後	Mean ± S.D.	投与前 vs 投与後	Mean ± S.D.	投与前 vs 投与後	
中性脂肪 (mg/dL)	投与前	114.8 ± 44.5	p < 0.001	94.5 ± 34.8	p = 0.156	129.5 ± 40.5	p < 0.01	p = 0.226
	投与後	104.6 ± 31.9		89.3 ± 27.5		117.4 ± 30.2		
	変化量	− 10.2 ± 38.3		− 5.2 ± 31.4		− 12.2 ± 38.9		
	変化率	− 1.7 ± 31.2		1.0 ± 32.3		− 3.9 ± 27.8		
HDL-C (mg/dL)	投与前	60.6 ± 16.9	p = 0.156	66.1 ± 18.5	p = 0.664	55.3 ± 13.6	p = 0.145	p = 0.393
	投与後	61.5 ± 16.6		66.4 ± 18.1		56.8 ± 13.8		
	変化量	0.9 ± 8.1		0.4 ± 7.2		1.5 ± 9.0		
	変化率	2.8 ± 15.6		1.3 ± 11.6		4.4 ± 18.2		
TC (mg/dL)	投与前	176.5 ± 23.9 ^{*1}	p = 0.481	176.2 ± 25.6	p = 0.797	177.0 ± 23.5 ^{*4}	p = 0.497	p = 0.780
	投与後	175.3 ± 20.2 ^{*1}		175.5 ± 20.2		175.4 ± 20.1 ^{*4}		
	変化量	− 1.2 ± 21.1 ^{*1}		− 0.6 ± 21.6		− 1.6 ± 20.7 ^{*4}		
	変化率	0.3 ± 11.9 ^{*1}		0.7 ± 11.8		0.0 ± 11.9 ^{*4}		
Non-HDL-C (mg/dL)	投与前	115.9 ± 26.6 ^{*1}	p = 0.240	110.1 ± 26.1	p = 0.691	121.7 ± 26.3 ^{*4}	p = 0.219	p = 0.600
	投与後	114.0 ± 23.3 ^{*1}		109.1 ± 21.6		118.9 ± 22.9 ^{*4}		
	変化量	− 1.9 ± 20.7 ^{*1}		− 1.0 ± 21.7		− 2.8 ± 19.4 ^{*4}		
	変化率	0.3 ± 17.7 ^{*1}		1.3 ± 18.2		− 0.4 ± 16.6 ^{*4}		
LDL-C (mg/dL)	投与前	93.0 ± 23.8 ^{*1}	p = 0.948	91.2 ± 23.6	p = 0.990	95.9 ± 23.6 ^{*4}	p = 0.860	p = 0.903
	投与後	93.1 ± 21.8 ^{*1}		91.2 ± 20.1		95.5 ± 21.9 ^{*4}		
	変化量	0.1 ± 19.7 ^{*1}		0.0 ± 21.6		− 0.4 ± 17.9 ^{*4}		
	変化率	2.9 ± 23.9 ^{*1}		3.2 ± 22.9		2.6 ± 23.3 ^{*4}		
AST (IU/L)	投与前	25.2 ± 8.3	p < 0.001	23.9 ± 6.0	p < 0.01	26.4 ± 8.1	p < 0.001	p = 0.414
	投与後	23.4 ± 7.3		22.4 ± 5.9		24.2 ± 7.3		
	変化量	− 1.9 ± 5.2		− 1.5 ± 4.9		− 2.2 ± 5.4		
	変化率	− 5.2 ± 17.4		− 5.0 ± 17.1		− 6.4 ± 17.0		
ALT (IU/L)	投与前	24.5 ± 11.5	p < 0.001	23.3 ± 10.4	p < 0.05	26.0 ± 12.5	p < 0.001	p = 0.306
	投与後	22.5 ± 10.4		21.7 ± 9.1		23.3 ± 11.7		
	変化量	− 2.0 ± 6.4		− 1.6 ± 6.3		− 2.6 ± 6.6		
	変化率	− 4.9 ± 22.2		− 3.6 ± 20.7		− 7.5 ± 22.7		
γ-GTP (IU/L)	投与前	44.0 ± 47.6	p < 0.05	39.7 ± 39.6	p = 0.331	50.0 ± 55.9	p < 0.05	p = 0.268
	投与後	39.4 ± 39.8		37.2 ± 41.5		42.8 ± 40.1		
	変化量	− 4.7 ± 25.2		− 2.5 ± 21.9		− 7.2 ± 29.5		
	変化率	− 4.1 ± 29.0		− 4.0 ± 25.5		− 5.7 ± 30.4		
FIB-4 index	投与前	1.28 ± 0.81	p = 0.876	1.33 ± 0.91	p = 0.765	1.23 ± 0.66	p = 0.903	p = 0.919
	投与後	1.28 ± 0.80		1.33 ± 0.92		1.24 ± 0.66		
	変化量	− 0.00 ± 0.30		0.01 ± 0.27		0.00 ± 0.32		
	変化率	1.9 ± 20.8		1.8 ± 19.7		2.6 ± 21.7		
血清クレアチニン (mg/dL)	投与前	0.76 ± 0.20 ^{*2}	p < 0.001	0.75 ± 0.20 ^{*3}	p < 0.001	0.76 ± 0.19 ^{*4}	p < 0.01	p = 0.956
	投与後	0.71 ± 0.18 ^{*2}		0.71 ± 0.19 ^{*3}		0.72 ± 0.17 ^{*4}		
	変化量	− 0.04 ± 0.11 ^{*2}		− 0.04 ± 0.10 ^{*3}		− 0.04 ± 0.11 ^{*4}		
	変化率	− 4.4 ± 13.4 ^{*2}		− 4.9 ± 13.8 ^{*3}		− 4.5 ± 13.4 ^{*4}		
HbA1c (%)	投与前	5.82 ± 0.56	p < 0.01	5.83 ± 0.57	p = 0.409	5.86 ± 0.56	p < 0.01	p = 0.163
	投与後	5.76 ± 0.49		5.80 ± 0.50		5.78 ± 0.46		
	変化量	− 0.06 ± 0.25		− 0.03 ± 0.26		− 0.08 ± 0.24		
	変化率	− 0.8 ± 4.2		− 0.3 ± 4.3		− 1.2 ± 4.0		

*¹: n = 162 *²: n = 161 *³: n = 73 *⁴: n = 77

mean ± S.D.

投与前 vs 投与後 (paired *t* test)0.2 mg 継続例 vs 0.4 mg 継続例 (two sample *t* test)

Table 3 患者背景 (Study ②)

		全 例 (92 例)	0.2 mg 継続例 (37 例)	0.4 mg 継続例 (51 例)	p 値
年齢 (歳)		56.9 ± 11.9	59.8 ± 12.2	54.2 ± 11.2	< 0.05
性別 (M/F)		58/34	24/13	31/20	0.696
BMI (kg/m ²)		28.5 ± 4.2	27.8 ± 4.0	29.1 ± 4.3	0.150
喫煙, 例数 (%)		30 (32.6)	10 (27.0)	20 (39.2)	0.234
合併症, 例数 (%)	高血圧	63 (68.5)	24 (64.9)	36 (70.6)	0.569
併用薬, 例数 (%)	スタチン	54 (58.7)	27 (73.0)	27 (52.9)	0.056
	n-3 系多価不飽和脂肪酸	12 (13.0)	2 (5.4)	9 (17.6)	0.087
	SGLT2 阻害薬	74 (80.4)	29 (78.4)	44 (86.3)	0.331
	DPP-4 阻害薬	40 (43.5)	18 (48.6)	21 (41.2)	0.486
ペマフィブラート XR 錠投与量, 例数 (%)	0.2 mg/ 日継続例	37 (40.2)			
	0.4 mg/ 日継続例	51 (55.4)			
	0.4 mg/ 日増量例	4 (4.3)			
TG (mg/dL)		123.6 ± 48.1	95.5 ± 35.6	137.0 ± 40.9	< 0.001
HDL-C (mg/dL)		59.1 ± 17.6	66.9 ± 19.9	53.9 ± 13.8	< 0.001
TC (mg/dL)		178.0 ± 22.6 ^{*1}	172.4 ± 23.5	181.6 ± 22.2 ^{*4}	0.068
Non-HDL-C (mg/dL)		118.8 ± 27.4 ^{*1}	105.6 ± 26.2	127.5 ± 24.8 ^{*4}	< 0.001
LDL-C (mg/dL)		94.2 ± 23.7 ^{*1}	86.5 ± 23.8	100.2 ± 21.8 ^{*4}	< 0.01
AST (IU/L)		25.9 ± 9.3	24.4 ± 6.4	26.0 ± 8.1	0.317
ALT (IU/L)		26.1 ± 12.2	23.6 ± 11.4	27.6 ± 12.4	0.124
γ-GTP (IU/L)		41.8 ± 43.5	37.6 ± 43.5	46.0 ± 44.9	0.386
FIB-4 index		1.30 ± 0.66	1.40 ± 0.68	1.14 ± 0.48	< 0.05
血清クレアチニン (mg/dL)		0.76 ± 0.20 ^{*2}	0.76 ± 0.18 ^{*3}	0.76 ± 0.21 ^{*4}	0.884
HbA1c (%)		6.14 ± 0.50	6.19 ± 0.55	6.13 ± 0.45	0.558

*¹: n = 91 *²: n = 90 *³: n = 36 *⁴: n = 50

mean ± S.D.

0.2 mg 継続例 vs 0.4 mg 継続例 (χ² test, two sample t test)

スタチン 102 例 (62.6%), n-3 系多価不飽和脂肪酸 19 例 (11.7%), 糖尿病治療薬の併用は SGLT2 阻害薬 74 例 (45.4%), DPP-4 阻害薬 40 例 (24.5%) であった。ペマフィブラートの投与量は, ペマフィブラート XR 錠 0.2 mg/ 日継続例が 74 例 (45.4%), ペマフィブラート XR 錠 0.4 mg/ 日継続例が 78 例 (47.9%), ペマフィブラート XR 錠 0.4 mg/ 日への増量例が 11 例 (6.7%) であった。なお, ペマフィブラート XR 錠の平均投与期間は 120.4 ± 36.5 日であり, 脂質異常症治療に関する薬剤変更は行われていなかった。

1-2. 血清脂質および肝機能検査値, 血清クレアチニン, HbA1c への影響

ペマフィブラート XR 錠投与前後の各検査値への影響を Fig. 2, Table 2 に示す。

ペマフィブラート XR 錠への切り替えにより, TG は 114.8 ± 44.5 mg/dL から 104.6 ± 31.9 mg/

dL (変化量: - 10.2 ± 38.3 mg/dL, p < 0.001) へと有意な低下が認められた。HDL-C, TC, non-HDL-C, LDL-C に変化は認められなかった。また, AST は 25.2 ± 8.3 IU/L から 23.4 ± 7.3 IU/L (変化量: - 1.9 ± 5.2 IU/L, p < 0.001), ALT は 24.5 ± 11.5 IU/L から 22.5 ± 10.4 IU/L (変化量: - 2.0 ± 6.4 IU/L, p < 0.001), γ-GTP は 44.0 ± 47.6 IU/L から 39.4 ± 39.8 IU/L (変化量: - 4.7 ± 25.2 IU/L, p < 0.05) といずれも有意な低下が認められたが, FIB-4 index への影響は確認できなかった。さらに, 血清クレアチニンは 0.76 ± 0.20 mg/dL から 0.71 ± 0.18 mg/dL (変化量: - 0.04 ± 0.11 mg/dL, p < 0.001), HbA1c は 5.82 ± 0.56 % から 5.76 ± 0.49 % (変化量: - 0.06 ± 0.25 %, p < 0.01) と有意な低下が認められた。

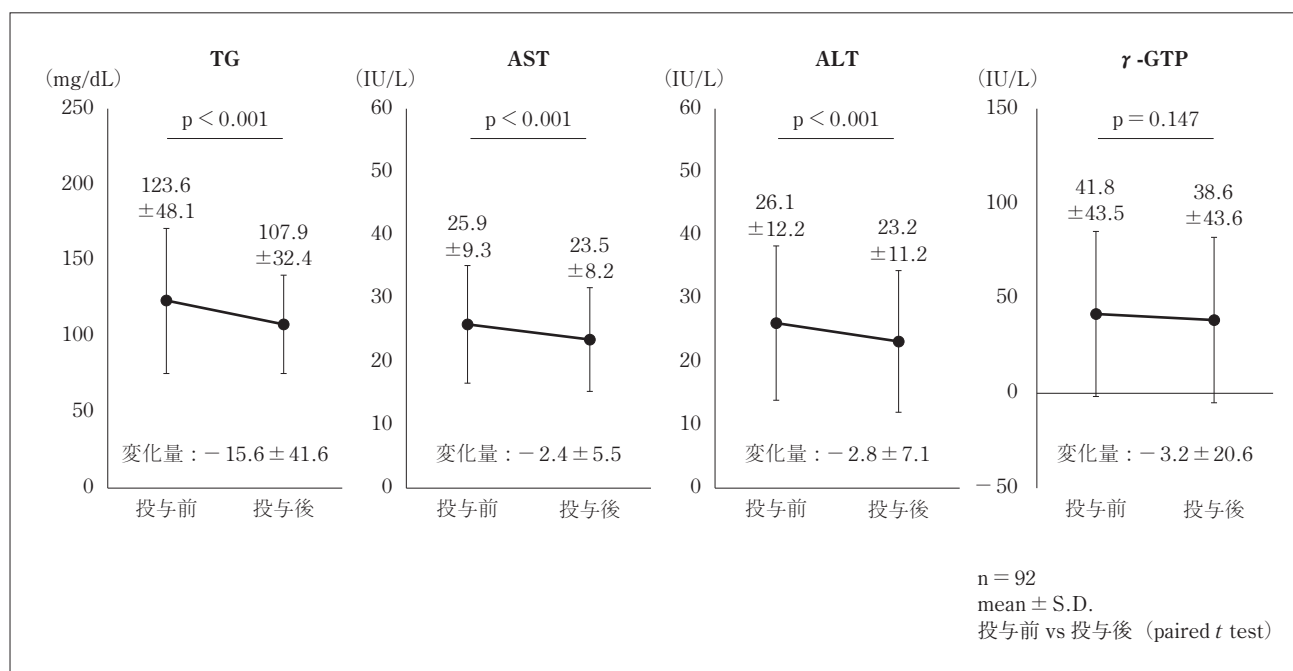


Fig. 3 ペマフィブラート XR 錠投与による TG, AST, ALT, γ -GTP への影響 (Study ②)

1-3. 投与量別の血清脂質および肝機能検査値, 血清クレアチニン, HbA1c への影響

投与量別の解析を Table 2 に示す。

ペマフィブラート XR 錠 0.2 mg/ 日継続例では切り替え前後で TG をはじめ, 各種血清脂質に差は認められなかったが, AST, ALT および血清クレアチニンの有意な低下が認められた。一方, ペマフィブラート XR 錠 0.4 mg/ 日継続例では, TG の有意な低下 (129.5 ± 40.5 mg/dL から 117.4 ± 30.2 mg/dL, 変化量: -12.2 ± 38.9 mg/dL, $p < 0.01$) に加え, AST, ALT, γ -GTP, 血清クレアチニン, HbA1c の有意な低下が認められたが, いずれの変化量も群間差は認められなかった。

2. 2 型糖尿病を伴う脂肪肝合併高 TG 血症に対するペマフィブラートの影響 (Study ②)

2-1. 患者背景

本検討における患者背景を Table 3 に示す。

平均年齢は 56.9 ± 11.9 歳, 性別は男性 58 例 (63.0%), 平均 BMI は 28.5 ± 4.2 kg/m² であった。合併症は高血圧 63 例 (68.5%) であった。脂質異常症治療薬の併用は, スタチン 54 例 (58.7%), n-3 系多価不飽和脂肪酸 12 例 (13.0%), 糖尿病治療薬の併用は SGLT2 阻害薬 74 例 (80.4%), DPP-4 阻害薬 40 例 (43.5%) であった。ペマ

フィブラートの投与量は, ペマフィブラート XR 錠 0.2 mg/ 日継続例が 37 例 (40.2%), ペマフィブラート XR 錠 0.4 mg/ 日継続例が 51 例 (55.4%), ペマフィブラート XR 錠 0.4 mg/ 日への増量例が 4 例 (4.3%) であった。ペマフィブラート XR 錠の平均投与期間は 114.0 ± 31.0 日であり, 脂質異常症治療に関する薬剤変更は行われていなかった。

2-2. 血清脂質および肝機能検査値, 血清クレアチニン, HbA1c への影響

ペマフィブラート XR 錠投与前後の各検査値への影響を Fig. 3, Table 4 に示す。

ペマフィブラート XR 錠への切り替えにより, TG は 123.6 ± 48.1 mg/dL から 107.9 ± 32.4 mg/dL (変化量: -15.6 ± 41.6 mg/dL, $p < 0.001$) へと有意な低下が認められた。HDL-C, TC, non-HDL-C, LDL-C に変化は認められなかった。また, AST は 25.9 ± 9.3 IU/L から 23.5 ± 8.2 IU/L (変化量: -2.4 ± 5.5 IU/L, $p < 0.001$), ALT は 26.1 ± 12.2 IU/L から 23.2 ± 11.2 IU/L (変化量: -2.8 ± 7.1 IU/L, $p < 0.001$) と有意な低下が認められたが, γ -GTP および FIB-4 index への影響は確認されなかった。さらに, 血清クレアチニンは 0.76 ± 0.20 mg/dL から 0.71 ± 0.19 mg/dL (変化量: -0.05 ± 0.12 mg/dL, $p < 0.001$), HbA1c は $6.14 \pm 0.50\%$ から $6.01 \pm 0.44\%$ (変化量: -0.13

Table 4 ペマフィブラートXR錠投与による各種検査値への影響 (Study ②)

		全 例 (92 例)		0.2 mg/ 日継続例 (37 例)		0.4 mg/ 日継続例 (51 例)		0.2 mg vs 0.4 mg
		Mean ± S.D.	投与前 vs 投与後	Mean ± S.D.	投与前 vs 投与後	Mean ± S.D.	投与前 vs 投与後	
中性脂肪 (mg/dL)	投与前	123.6 ± 48.1	p < 0.001	95.5 ± 35.6	p = 0.510	137.0 ± 40.9	p < 0.01	p = 0.065
	投与後	107.9 ± 32.4		92.3 ± 31.0		119.0 ± 29.3		
	変化量	− 15.6 ± 41.6		− 3.1 ± 28.3		− 18.0 ± 41.2		
	変化率	− 5.4 ± 29.9		2.1 ± 30.2		− 7.7 ± 27.6		
HDL-C (mg/dL)	投与前	59.1 ± 17.6	p = 0.215	66.9 ± 19.9	p = 0.795	53.9 ± 13.8	p = 0.263	p = 0.518
	投与後	60.2 ± 17.6		67.2 ± 20.2		55.4 ± 13.7		
	変化量	1.1 ± 8.4		0.3 ± 6.8		1.5 ± 9.2		
	変化率	3.4 ± 17.2		0.9 ± 10.8		4.9 ± 20.6		
TC (mg/dL)	投与前	178.0 ± 22.6 ^{*1}	p = 0.680	172.4 ± 23.5	p = 0.140	181.6 ± 22.2 ^{*4}	P = 0.151	p < 0.05
	投与後	177.1 ± 19.6 ^{*1}		177.2 ± 20.2		177.3 ± 19.6 ^{*4}		
	変化量	− 0.9 ± 20.7 ^{*1}		4.8 ± 18.9		− 4.3 ± 20.6 ^{*4}		
	変化率	0.4 ± 11.9 ^{*1}		3.7 ± 11.4		− 1.5 ± 11.6 ^{*4}		
Non-HDL-C (mg/dL)	投与前	118.8 ± 27.4	p = 0.409	105.6 ± 26.2	p = 0.150	127.5 ± 24.8	p = 0.067	p < 0.05
	投与後	117.1 ± 23.6		110.0 ± 23.2		122.3 ± 23.1		
	変化量	− 1.7 ± 19.7		4.5 ± 18.2		− 5.3 ± 19.7		
	変化率	0.5 ± 17.2		6.0 ± 17.6		− 2.8 ± 15.8		
LDL-C (mg/dL)	投与前	94.2 ± 23.7	p = 0.485	86.5 ± 23.8	p = 0.122	100.2 ± 21.8	p = 0.515	p = 0.100
	投与後	95.6 ± 21.8		91.6 ± 21.6		98.5 ± 21.8		
	変化量	1.4 ± 18.9		5.1 ± 19.3		− 1.7 ± 18.0		
	変化率	4.1 ± 21.9		8.6 ± 23.1		0.1 ± 19.0		
AST (IU/L)	投与前	25.9 ± 9.3	p < 0.001	24.4 ± 6.4	p < 0.05	26.0 ± 8.1	p < 0.001	p = 0.778
	投与後	23.5 ± 8.2		22.3 ± 6.0		23.6 ± 7.7		
	変化量	− 2.4 ± 5.5		− 2.1 ± 5.7		− 2.4 ± 4.9		
	変化率	− 7.2 ± 17.8		− 6.6 ± 18.9		− 7.5 ± 16.3		
ALT (IU/L)	投与前	26.1 ± 12.2	p < 0.001	23.6 ± 11.4	p = 0.214	27.6 ± 12.4	p < 0.001	p = 0.190
	投与後	23.2 ± 11.2		22.0 ± 10.4		24.0 ± 11.9		
	変化量	− 2.8 ± 7.1		− 1.6 ± 7.8		− 3.7 ± 6.5		
	変化率	− 8.1 ± 23.3		− 3.2 ± 24.1		− 12.0 ± 21.2		
γ-GTP (IU/L)	投与前	41.8 ± 43.5	p = 0.147	37.6 ± 43.5	p = 0.960	46.0 ± 44.9	p < 0.05	p = 0.196
	投与後	38.6 ± 43.6		37.8 ± 51.2		40.2 ± 39.3		
	変化量	− 3.2 ± 20.6		0.2 ± 25.9		− 5.7 ± 16.2		
	変化率	− 5.1 ± 26.5		− 3.0 ± 23.8		− 6.8 ± 28.8		
FIB-4 index	投与前	1.30 ± 0.66	p = 0.822	1.40 ± 0.68	p = 0.539	1.14 ± 0.48	p = 0.374	p = 0.297
	投与後	1.29 ± 0.63		1.37 ± 0.72		1.18 ± 0.50		
	変化量	− 0.01 ± 0.34		− 0.03 ± 0.29		0.04 ± 0.32		
	変化率	1.9 ± 22.2		− 2.0 ± 18.5		6.0 ± 23.8		
血清クレアチニン (mg/dL)	投与前	0.76 ± 0.20 ^{*2}	p < 0.001	0.76 ± 0.18 ^{*3}	p < 0.05	0.76 ± 0.21 ^{*4}	p < 0.01	p = 0.613
	投与後	0.71 ± 0.19 ^{*2}		0.72 ± 0.19 ^{*3}		0.71 ± 0.19 ^{*4}		
	変化量	− 0.05 ± 0.12 ^{*2}		− 0.04 ± 0.11 ^{*3}		− 0.05 ± 0.12 ^{*4}		
	変化率	− 5.1 ± 14.5 ^{*2}		− 4.4 ± 14.5 ^{*3}		− 5.7 ± 14.3 ^{*4}		
HbA1c (%)	投与前	6.14 ± 0.50	p < 0.001	6.19 ± 0.55	p < 0.05	6.13 ± 0.45	p < 0.01	p = 0.857
	投与後	6.01 ± 0.44		6.07 ± 0.51		6.00 ± 0.36		
	変化量	− 0.13 ± 0.27		− 0.12 ± 0.30		− 0.14 ± 0.27		
	変化率	− 2.0 ± 4.3		− 1.9 ± 4.6		− 2.0 ± 4.2		

*¹: n = 91 *²: n = 90 *³: n = 36 *⁴: n = 50

mean ± S.D.

投与前 vs 投与後 (paired *t* test)0.2 mg 継続例 vs 0.4 mg 継続例 (two sample *t* test)

± 0.27%, $p < 0.001$) と有意な低下が認められた。

2-3. 投与量別の血清脂質および肝機能検査値、
血清クレアチニン、HbA1c への影響
投与量別の解析を **Table 4** に示す。

傾向は Study ①と同じであり、ペマフィブラート XR 錠 0.2 mg/日継続例で AST、血清クレアチニン、HbA1c の有意な低下、ペマフィブラート XR 錠 0.4 mg/日継続例で TG、AST、ALT、 γ -GTP、血清クレアチニン、HbA1c の有意な低下が確認されたが、いずれの変化量も群間差は認められなかった。

3. 安全性

本検討においてペマフィブラート XR 錠の投与中に臨床問題となるような副作用は認められなかった。

考 察

脂質異常症は動脈硬化性疾患の重要な危険因子である。「動脈硬化性疾患診療ガイドライン 2022 年版」⁶⁾ では、LDL-C の管理目標値はリスク区分別に定められているものの、TG の管理目標値においては空腹時 150 mg/dL 未満、随時 175 mg/dL 未満とされており、リスクに応じた目標値とはなっており、今後さらなるエビデンスの構築が必要とされている。また、本ガイドラインでは動脈硬化性疾患のリスク因子として NAFLD/NASH が追記された。近年、日本においても食文化の変化から NAFLD を伴う患者が増加しており、2040 年には人口の約半数が NAFLD と予測されている¹¹⁾。NAFLD は脂質代謝異常や糖代謝異常など、様々な代謝関連疾患に関連するとされており、NAFLD では冠動脈の不安定プラークを有する患者が多く¹²⁾、心血管イベント発症リスクが高いことも報告されている¹³⁾。さらに国内のデータベース研究では、NAFLD に高 TG 血症を伴うことで心血管イベントリスクが 1.46 倍となることが報告されており⁵⁾、NAFLD 患者における TG 管理の重要性が問われている。

今回我々は、日常診療下における TG 管理に対するペマフィブラートの有効性として報告した対象群⁷⁾の中から、脂肪肝合併高 TG 血症患者において再検討を行った。既報同様、ペマフィブラート錠からペマフィブラート XR 錠へ切り替えることで、TG が有意に低下することが確認された。さらに特筆すべきはペマフィブラート XR 錠への切り替えに

より AST や ALT など、肝機能検査値がより低下することが確認されたことである。ペマフィブラートの肝機能検査値に対する影響は、多くの臨床報告にて確認されている。本検討において服薬コンプライアンスの検討は行っていないものの、1日2回から1日1回の服用になることで、ペマフィブラート本来の有用性を臨床検査値として確認し得たものと考えられる。また、ペマフィブラート 0.2 mg/日からペマフィブラート XR 錠 0.4 mg/日への治療強化が行われた 11 例では、TG の低下は確認されたものの統計学的な有意差は認められなかった（投与前：146.2 ± 69.6 mg/dL、投与後：117.5 ± 27.6 mg/dL、変化量：- 28.7 ± 66.9 mg/dL、 $p = 0.185$ ）。

糖尿病もまた動脈硬化や心血管イベント発症の重要なリスク因子である。国内で行われた横断研究では、NAFLD のうち約 47% と高頻度に糖尿病の合併が認められている¹⁴⁾。NAFLD 合併 2 型糖尿病では、肝線維化の重症度が高くなることで 75 g OGTT による血糖値やインスリン分泌能が悪化し、グルコース負荷後の血糖値のピークがより高くなることが報告されている¹⁵⁾。さらに、横断研究では NAFLD のうち約 45% に高 TG 血症を認めることが報告されていることから、糖尿病および高 TG 血症を伴う NAFLD 患者は高リスク病態であることを示唆している。JMDC のデータベースからの報告でも、NAFLD に高 TG 血症かつ糖尿病が併存することで、心血管イベントリスクが 2.89 倍に増加することが確認されている⁵⁾。

そこで、我々のデータ⁷⁾から脂肪肝および 2 型糖尿病を伴う高 TG 血症患者を対象にペマフィブラート XR 錠の有効性を確認したところ、TG 低下に加え、AST や ALT の有意な低下が認められた。さらに、本検討では HbA1c の有意な低下も確認された。ペマフィブラート投与による糖代謝改善について、明確な機序は不明であるが、脂質を中心としたさまざまな代謝障害をペマフィブラートが改善したものと考えられ、今後、より詳細なメカニズムが解明されることに期待したい。

また、本検討において、ペマフィブラート XR 錠投与により血清クレアチニンの有意な低下が認められたことも注目すべき点である。フィブラート系薬はクレアチニン上昇や eGFR 低下など、腎機能に

与える影響が問題視されている。明確なメカニズムは不明であるが、フィブラート投与による直接的なクレアチニンの産生増加¹⁶⁾や腎臓でのプロスタグランジンの合成抑制に伴う輸入細動脈の拡張抑制¹⁷⁾などが報告されている。ペマフィブラートは発売以降、多くの使用経験が報告されているが、腎機能への影響について一貫した成績は得られていない。現在、CKD患者を対象にペマフィブラートがeGFRに与える影響を検討するJKAPI-CKD¹⁸⁾が進行中であり、その結果が待たれる。

結 論

脂肪肝合併高TG血症においてペマフィブラート錠からペマフィブラートXR錠への切り替えによる有効性が確認された。また、よりリスクの高い2型糖尿病を伴う脂肪肝合併高TG血症においても同等の有効性を確認することができた。特に、0.4 mg投与例ではより強力なTG低下が認められたことから、動脈硬化の発症、進展リスクの高い脂肪肝や糖尿病を伴う高TG血症において、ペマフィブラートXR錠0.4 mgの投与は厳格なTG管理における治療選択肢の一つとなると考えられる。

Limitation

本検討は当院単施設による後ろ向きの解析であり、全ての患者で同等の結果が得られるとは限らない。また、対照群を置いた比較試験ではないため、今後、さらなる検討が必要である。

利 益 相 反

著者(宮本康弘)は、本稿に関連する開示すべきCOI関係にある企業として、興和株式会社より講演料を受けている。また、本稿の掲載にあたり、興和株式会社の支援を受

けた。

Reference

- 1) Iso H, Imano H, Yamagishi K, et al: Atherosclerosis. **237**(1): 361-368, 2014.
- 2) Sone H, Tanaka S, Tanaka S, et al: J Clin Endocrinol Metab. **96**(11): 3448-3456, 2011.
- 3) Fujita K, Nozaki Y, Wada K, et al: Hepatology. **50**(3): 772-780, 2009.
- 4) 小川祐二, 今城健人, 米田正人, 他: 日本消化器病学会雑誌. **111**(1): 14-24, 2014.
- 5) Yoneda M, Yamamoto T, Honda Y, et al: J Gastroenterol. **56**(11): 1022-1032, 2021.
- 6) 日本動脈硬化学会編: 動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2022年版.
- 7) 宮本康弘: 診療と新薬. **62**(7): 433-441, 2025.
- 8) Seko Y, Yamaguchi K, Umemura A, et al: Hepatol Res. **50**(12): 1328-1336, 2020.
- 9) 木村 修, 乙竹秀明, 安斎剛彦, 他: 診療と新薬. **61**(12): 765-771, 2024.
- 10) Kanda Y: Bone Marrow Transplant. **48**(3): 452-458, 2013.
- 11) Ito T, Ishigaki M, Zou B, et al: Hepatol Int. **15**(2): 366-379, 2021.
- 12) Osawa K, Miyoshi T, Yamaguchi K, et al: PLoS One. **10**(6): e0131138, 2015.
- 13) Musso G, Gambino R, Cassader M, et al: Ann Med. **43**(8): 617-649, 2011.
- 14) Nakahara T, Hyogo H, Yoneda M, et al: J Gastroenterol. **49**(11): 1477-1484, 2014.
- 15) Hashiba M, Ono M, Hyogo H, et al: PLoS One. **8**(11): e76161, 2013.
- 16) Hong-li J, Bao-lu Z: Toxicol Appl Pharmacol. **185**(3): 172-179, 2002.
- 17) Yu-Jung C, John Q: J Pharmacol Exp Ther. **324**(2): 658-663, 2008.
- 18) 慢性腎臓病(CKD)合併脂質異常症患者に対するペマフィブラートの臨床研究. <https://www.jkapi-ckd.com/>