

令和 6年 2月

池田 傑 学位論文審査要旨

主 査 藤 原 義 之
副主査 山 本 一 博
同 磯 本 一

主論文

Pemafibrate dramatically ameliorated the values of liver function tests and fibrosis marker in patients with non-alcoholic fatty liver disease

(ペマフィブラートは脂質異常症を伴う非アルコール性脂肪性肝疾患患者の肝機能検査と線維化マーカーの値を劇的に改善する)

(著者：池田傑、杉原誉明、星野由樹、松木由佳子、永原天和、岡野淳一、北尾苑子、藤岡洋平、山本一博、磯本一)

令和2年 Yonago Acta Medica 63巻 188頁～197頁

参考論文

1. A vein-viewing application enabled detecting abdominal wall varices related to the presence of non-treated gastroesophageal varices: a cross-sectional study

(静脈強調アプリケーションは未治療胃食道静脈瘤と関連する腹壁静脈瘤の検出を可能にする)

(著者：星野由樹、杉原誉明、池田傑、松木由佳子、永原天和、岡野淳一、磯本一)

令和3年 BMC Medical Imaging 21巻 article number 120

2. Pemafibrate ameliorates liver dysfunction and fatty liver in patients with non-alcoholic fatty liver disease with hypertriglyceridemia: a retrospective study with the outcome after a mid-term follow-up

(ペマフィブラートは脂質異常症を伴う非アルコール性脂肪性肝疾患患者の肝機能障害と脂肪肝を改善させる：中期追跡調査による後方視的検討)

(著者：池田傑、杉原誉明、木原琢也、松木由佳子、永原天和、高田知朗、北尾苑子、大倉毅、山本一博、磯本一)

令和3年 Diagnostics 11巻 DOI: 10.3390/diagnostics11122316

3. Newly invented micellized vitamin K2 recovered prolonged prothrombin time under obstructive jaundice in rats with bile duct ligation

(新規開発のミセル化ビタミンK2は、胆管結紮ラットにおける閉塞性黄疸の状況下でもプロトロンビン時間延長を回復させる)

(著者：星野由樹、杉原誉明、池田傑、樽本亮平、松木由佳子、神田努、井山拓治、高田知朗、的野智光、永原天和、岡野淳一、植木賢、孝田雅彦、尾崎充彦、岡田太、磯本一)

令和3年 Journal of Nutritional Science and Vitaminology 67巻 397頁～403頁

学 位 論 文 要 旨

Pemafibrate dramatically ameliorated the values of liver function tests and fibrosis marker in patients with non-alcoholic fatty liver disease

(ペマフィブラートは脂質異常症を伴う非アルコール性脂肪性肝疾患患者の肝機能検査と線維化マーカーの値を劇的に改善する)

非アルコール性脂肪肝疾患/肝炎 (NAFLD/NASH) はメタボリックシンドロームに関連した慢性肝障害であり、肝硬変へと進行する可能性のある疾患である。しかしながら未だ標準薬物治療は確立されていない。ペマフィブラートは日本で2018年6月に販売開始された selective peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) α モジュレーターであり、動物実験でペマフィブラートの内服によりNASHの改善を認めたことが報告されている。しかし、NAFLD患者に対するペマフィブラートの有効性に関する報告はまだない。今回我々はNAFLD患者におけるペマフィブラートの有効性について後方視的比較検討を行った。

方 法

2018年10月から2020年6月までに鳥取大学医学部附属病院でペマフィブラートを投与された77名のうち、常習的な飲酒歴がなく(エタノール換算で男性30g/日未満、女性20g/日未満)、画像検査で脂肪肝と診断され、NAFLD/NASH以外の肝疾患の併発を認めず、3か月以上ペマフィブラートの内服を継続していた17例(男性10人、女性7人：年齢中央値 63歳、範囲：27歳-81歳、投与期間中央値：6.1ヶ月、範囲：3.0ヶ月-19.1ヶ月)を対象に治療成績を後ろ向きに検討した。

結 果

ペマフィブラート内服後では内服前と比較し、血清トリグリセリド(TG)は低下傾向(300.5 \pm 22.5 to 239.5 \pm 34.3mg/dL、 $p = 0.06$)を認めた。血清高比重リポタンパク(HDL)コレステロールと血清低比重リポタンパク質(LDL)コレステロールに有意な変化は認めなかった。アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)は半年間で著明な低下(-47.4%、57.5 \pm 8.8 to 30.3 \pm 5.8 U/L、 $p < 0.01$)を認めた。 γ -グルタミルトランスフェラーゼ(GGT)も半年間で著明な低下(-48.7%、63.9 \pm 10.3 to 32.8 \pm 6.6 U/L、 $p < 0.01$)を認

めた。アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 単独では有意な差 (-34.2% 、 43.8 ± 5.4 to 28.5 ± 2.7 U/L、 $p = 0.23$) は認めなかったが、肝線維化マーカーの1つであるAST to platelet ratio index (APRI) は有意な改善 (0.7 ± 0.1 to 0.4 ± 0.1 、 $p < 0.05$) を認めた。Body Mass Index (26.8 ± 1.0 to 26.1 ± 1.0 kg/m²) とヘモグロビン (Hb) A1c (7.7 ± 0.5 to $7.0 \pm 0.2\%$) に有意な変化は認めなかった。

考 察

NAFLD患者においてペマフィブラートは肝機能とAPRIを劇的に改善することが認められた。我々の知る限りでは本論文がNAFLD患者においてペマフィブラートの有効性を実証した世界で初めての論文である。

ペマフィブラートは従来のフィブラート系薬剤と異なり、PPAR α に特異的に作用するため、少量で十分な効果が得られる。ペマフィブラートの内服により、ASTは低下傾向を認めたが、内服開始6ヶ月後も有意な差は認めなかった。ALTは投与4ヶ月後から有意に低下しており、以後も有意な差を認めていた。GGTも同様に内服3か月後から有意に低下を認め、その後も有意な低下を認めていた。6ヶ月間の観察中にBMIやHbA1cに変化は認めおらず、肝機能の改善はペマフィブラートによる影響であることを示唆している。

またメトホルミンやSGLT2阻害薬もNAFLDに対して有用であると報告されている。本研究でもメトホルミンを内服している症例が3例、SGLT2阻害薬を内服している症例が2例存在していた。いずれも併用している群と併用していない群で有意な差は認めおらず、ペマフィブラートによって肝機能の改善が得られていたと考えられる。

ASTと血小板についてはいずれも改善傾向を認めたが、それぞれ単独では有意な差は認めおかなかった。しかし半年以上のペマフィブラート投与でAPRIの改善を認めており、肝臓での炎症や線維化も改善している可能性がある。

結 論

NAFLD患者においてペマフィブラートは肝機能とAPRIを劇的に改善する。今回の研究でペマフィブラートがNAFLDに対する第一選択薬となる可能性が示唆された。