

論文内容の要旨

Impact of pemafibrate in patients with metabolic dysfunction-associated  
steatotic liver disease complicated by dyslipidemia: A single-arm prospective  
study

脂質異常症を合併した代謝機能障害関連脂肪性肝疾患（MASLD）患者におけるペマフィブ  
ラートの効果：単一群前向き研究

日本医科大学大学院医学研究科 消化器内科学分野

研究生 大野 弘貴

JGH Open 第8巻 4号 (2024) 掲載

## 【背景】

代謝機能障害関連脂肪性肝疾患（MASLD）は、世界的に最も一般的な慢性肝疾患であり、その罹患率は 25%以上にのぼる。MASLD 患者の多くが脂質異常症を合併し、高中性脂肪血症が肝線維化の進行に関与することが報告されている。現在 MASLD に対する特異的な治療薬はなく、主に食事運動療法や 2 型糖尿病、高血圧、脂質異常症などの代謝性疾患が合併する場合、これらに対する薬物療法が治療の中心である。一方で、脂質異常症治療薬である選択的 PPAR $\alpha$  モジュレーター、ペマフィブラートは MASLD 患者における肝病態改善効果が示唆されており、本研究ではその有効性と安全性を検討した。

## 【方法】

本研究は、脂質異常症を合併した MASLD 患者を対象に、ペマフィブラート 48 週間投与の有効性と安全性を評価する前向き研究である。2021 年 6 月から 2022 年 10 月にかけて、日本医科大学付属病院および千葉北総病院に来院した脂質異常症合併 MASLD 患者 110 名を登録し、新規にペマフィブラート 0.1 mg、1 日 2 回の経口投与を開始した。投与開始後、肝関連検査値や糖脂質代謝関連検査値を含む血液検査と身体診察、体重測定を 12 週間毎に実施し、肝線維化（IV 型コラーゲン 7S、WFA<sup>+</sup>-M2BP、FIB-4 インデックス、NFS）、肝硬度（LSM）、肝脂肪量（CAP）、インスリン抵抗性（HOMA-IR）はベースラインおよび 48 週間後に評価した。ALT 値がベースラインから 48 週目で 30%以上減少した患者を治療反応者と定義した。

## 【結果】

110 名中 91 名が 48 週間の治療を完了し、この患者群を対象に有効性を評価した。中性脂肪（198 mg/dL→121 mg/dL,  $P<0.001$ ）、総コレステロール（223 mg/dL→205 mg/dL,  $P<0.001$ ）の有意な減少、HDL コレステロールの有意な増加（47 mg/dL→50 mg/dL,  $P<0.05$ ）が 12 週時点で認められ、48 週目まで維持された。一方、LDL コレステロールには有意な変化は見られなかった。ALT（52 U/L→34 U/L,  $P<0.001$ ）、 $\gamma$ -GTP（56 U/L→32 U/L,  $P<0.001$ ）、ALP（118 U/L→59 U/L,  $P<0.001$ ）は治療期間中を通じて有意に低下した。治療非反応者と比較し、治療反応者ではベースラインの AST、ALT、 $\gamma$ -GTP が有意に高値を示した。HOMA-IR は全体では有意な変化を示さなかったが、インスリン抵抗性を有する患者では有意に改善した（4.34→3.89,  $P<0.05$ ）。また、ALT の変化率は中性脂肪（ $r=0.34$ ,  $P<0.01$ ）および HOMA-IR（ $r=0.34$ ,  $P<0.05$ ）の変化率と弱い相関を示し、 $\gamma$ -GTP の変化率は中性脂肪（ $r=0.42$ ,  $P<0.001$ ）の変化率と相関を示した。肝線維化マーカーとして、WFA<sup>+</sup>-M2BP、IV 型コラーゲン 7S、および NFS は有意に改善した。一方、FIB-4 インデックスと LSM に有意な変化は認められなかった。また、CAP にも有意な変化は認められなかった。副作用は登録者 110 名中 24 名（21.8%）に報告され、ほとんどは軽度から

中等度（Grade 1～2）の一過性のものではあったが、3名（2.7%）が早期に内服中止した。重大な副作用や致命的な事例は確認されなかった。

#### 【考察】

脂質異常症合併 MASLD 患者におけるペマフィブラート 48 週間の投与は、体重の変化によらず、肝関連検査値や脂質代謝、肝線維化指標を改善することが示された。ALT および  $\gamma$ -GTP の変化が中性脂肪や HOMA-IR と相関したことから、脂質代謝およびインスリン抵抗性の改善が肝炎症の改善に寄与する可能性がある。さらに、肝酵素値が高い患者において治療効果が顕著である可能性が示された。肝線維化マーカー（WFA<sup>+</sup>-M2BP、IV 型コラーゲン 7S、NFS）の改善も観察され、ペマフィブラートが肝線維化の抑制や改善に寄与する可能性が示唆されたが、肝線維化改善の評価に関しては今後更なる長期的な評価が必要とされる。

#### 【結語】

脂質異常症を合併した MASLD 患者におけるペマフィブラート 48 週間の投与は、体重の変化によらず、脂質代謝のみならず肝病態改善に寄与することが示された。その機序は明らかでないが、脂質代謝やインスリン抵抗性の改善が寄与している可能性が考えられた。観察期間が比較的短期であったため、長期的な効果や肝線維化への影響を評価するためにはさらなる検討が必要である。