

第二次審査（論文公開審査）結果の要旨

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. 2024 April 2;8(4).掲載

DOI: 10.1002/jgh3.13057

代謝機能障害関連脂肪性肝疾患 (MASLD)は最も一般的な慢性肝疾患であり、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寄与することが知られている。現在 MASLD に対する特異的な治療薬はなく、主に生活習慣改善や脂質異常症、2 型糖尿病、高血圧症などの合併症管理が治療の中心である。近年、脂質異常症治療薬であるペマフィブラートの MASLD 肝病態改善効果の可能性が示唆されており、本研究では脂質異常症を合併する MASLD 患者におけるペマフィブラートの有効性と安全性を評価することを目的とした。

本研究では、脂質異常症を合併する MASLD 患者 110 名を登録し、ペマフィブラート 0.1mg、1 日 2 回の投与を開始した。48 週間の投与を完了することができた 91 名を対象に有効性を検討した。中性脂肪 (198 mg/dL→121 mg/dL, $P < 0.001$)および総コレステロール (223 mg/dL→205 mg/dL, $P < 0.001$)の減少、HDL コレステロール (47 mg/dL→50 mg/dL, $P < 0.05$)の有意な増加が投与 12 週後と早期から認められその効果は持続した。一方で LDL コレステロールの有意な変化は認められなかった。また、体重の変化も認めなかった。48 週間の投与を通して、ALT (52 U/L→34 U/L, $P < 0.001$)、 γ -GTP (56 U/L→32 U/L, $P < 0.001$)、ALP(118 U/L→59 U/L, $P < 0.001$)の肝胆道系酵素値が有意に低下した。また、ALT の変化率は中性脂肪 ($r = 0.34$, $P < 0.01$)およびインスリン抵抗性評価指数 (HOMA-IR) ($r = 0.34$, $P < 0.05$)の変化率と弱い正の相関を示し、 γ -GTP の変化率は中性脂肪 ($r = 0.42$, $P < 0.001$)の変化率と有意な正の相関を示した。肝線維化マーカーとして、Mac-2 結合蛋白糖鎖修飾異性体、IV 型コラーゲン 7S、非アルコール性脂肪性肝疾患線維化スコアは有意に改善したものの、FIB-4 インデックスおよび 肝硬度に有意な変化を認めなかった。また、肝脂肪評価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、ほとんどが軽度で一過性のものであったが、3 名 (2.7%)が早期に治療を中止した。

第二次審査では、糖尿病治療薬併用による上乗せ効果、治療効果が得られやすい患者の特徴、線維芽細胞増殖因子 21 の増加がインスリン抵抗性へ与える影響、肝線維化マーカー改善の要因、血糖値改善の有無、より長期的な肝線維化改善の可能性、MASLD に有効な他の脂質代謝改善薬の有無、他の脂質代謝改善薬のインスリン抵抗性改善効果の有無、トランスアミナーゼが比較的低値な症例に対する効果、などについての質問がなされたが、いずれも本研究から得られた知見や文献学的考察からの確かな回答を得られ、申請者が本研究に関連する知識を十分に有していることが示された。

本研究から、ペマフィブラートは体重減少によらず、脂質代謝改善やインスリン抵抗性改善を介して MASLD の肝病態の改善に寄与する可能性が示された。肝線維化の改善効果や長期的な影響についてはさらなる研究が必要であるが、MASLD 患者における新たな治療選択肢の可能性を示唆する重要な成果が得られた。以上より、本論文は学位論文として価値のあるものと認定した。