



高中性脂肪血症患者における ペマフィブラートの血清脂質および 動脈硬化指標に与える影響

東北公済病院内科*

山岸俊夫

背 景

近年のライフスタイルの欧米化により、脂質異常症、糖尿病、高血圧などの生活習慣病の患者が増加している。このような患者は、単独で生活習慣病を発症しているのではなく、高頻度で複数の病態を合併することでさらにリスクが増加する。なかでも、脂質異常症は動脈硬化性心血管疾患の重要なリスク因子の一つである。特に血中の low-density lipoprotein (LDL) は血管内皮に侵入し、動脈硬化の原因となるため、LDL-コレステロール (LDL-C) の管理は重要とされている。

LDL-C を低下させる治療は HMG-CoA 還元酵素阻害薬 (スタチン) をはじめ、小腸コレステロールトランスポーター阻害薬 (エゼチミブ) やプロ蛋白質転換酵素サブチリシン/ケキシニン9型 (PCSK9) 阻害薬が使用され、これらを用いた治療は心血管疾患リスクを低下させることが報告されている^{1)~3)}。しかしながら、LDL-C を低下させる治療を行ってもなお心血管疾患リスクを抑制しきれない、いわゆる残存リスクが存在する。

心血管イベントに関する残存リスクの一つとして、中性脂肪 (triglyceride ; TG) が注目されている。糖尿病合併例などではインスリン作用不足による LPL 活性の低下により TG の代謝異常が起こりやすく、リポ蛋白中の TG が増加する。その結果としてレムナント様リポ蛋白 (RLP) や小型の LDL が増加し、血管内皮に侵入することで、血管の形態

学的変化や機能低下を伴う動脈硬化の進展に寄与すると考えられている⁴⁾。このように、高 TG 血症を合併するような生活習慣病患者は、特に動脈硬化性疾患のリスクが高く、血管機能も低下していると考えられるため、これらの点を考慮した治療が重視されるべきである。

本邦では高 TG 血症に対する治療薬としてペマフィブラート (商品名: パルモディア[®]) が使用可能となっている。ペマフィブラートは選択的ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体 α モジュレーター (SPPARM α) という概念のもと、TG を低下させる有効性に加えて、安全性に配慮した薬剤として開発された。国内で実施された高 TG 血症患者を対象とした第 II 相臨床試験では、優れた TG および小型 LDL 分画のコレステロールの低下作用と high-density lipoprotein-コレステロール (HDL-C) の増加作用が認められ、忍容性も確認されている⁵⁾。

本研究では、ペマフィブラートを投与した際の血清脂質に与える影響および脈波伝播速度 (brachial ankle PWV : baPWV)、頸動脈の内膜中膜複合体厚 (IMT)、頸動脈壁弾性特性などの動脈硬化の指標に与える影響を検討したので報告する。

方 法

すでに食事・運動療法を指導した高 TG 血症の外来患者 33 例 (男性 24 例, 女性 9 例, 平均年齢 62.3 ± 13.8 歳, BMI 25.8 ± 3.6 kg/m²) にペマフィブラート 0.1 mg を 1 日 2 回投与し、6 カ月後に採

* : (連絡先) 〒980-0803 宮城県仙台市青葉区国分町 2 丁目 3 番 11 号 電話 : 022-227-2211

表1 患者背景

N (男:女)	33 (24:9)	既存の投与薬剤	例数
年齢 (歳)	62.3 ± 13.8	CCB	22
BMI (kg/m ²)	25.8 ± 3.6	ARB	21
合併症	例数	ACE 阻害薬	2
高血圧	26	利尿薬	3
糖尿病	16	β ブロッカー	5
高尿酸血症	6	MR ブロッカー	5
狭心症	5	SU 薬	3
他の脂質異常症治療薬 からの切替の有無	例数	グリニド	3
新規	18	α-GI 薬	3
フェノフィブラートから切替	8	BG 薬	5
		SGLT2 阻害薬	5
		インスリン	2
		GLP-1 作動薬	3
		スタチン製剤	20
		エゼミチブ	5
		フェノフィブラート	8
		EPA/DHA 製剤	7
		抗血小板薬	5

CCB: カルシウム拮抗薬, ARB: アンジオテンシンII 受容体拮抗薬, ACE: アンジオテンシン変換酵素, MR: ミネラルコルチコイド受容体, α-GI: α-グルコシダーゼ阻害薬, BG: ビグアナイド

血・検査を実施した。

評価項目は, TG, LDL-C, 総コレステロール (TC), HDL-C, 空腹時血糖 (FPG), HbA1c, 肝機能酵素検査値 (AST, ALT, γ-GTP), 乳酸脱水素酵素 (LDH), クレアチンホスホキナーゼ (CPK), 尿素窒素 (BUN), 血清クレアチニン (Cr), 尿蛋白 (UP), 尿酸 (UA), 血圧 (外来収縮期血圧, 外来拡張期血圧), 外来血圧脈圧および外来脈拍数などを経時的に観察した。

また, 血管への影響を評価するために, baPWV (日本コーリン), 中心血圧 (cSBP), 増大係数 [augmentation index: AI, HEM-9000AI (オムロンヘルスケア)], 頸動脈エコーでの両側 IMT と位相差トラッキング法で求めた弾性特性 [硬さ elasticity θ ($E\theta$)] を測定し, ペマフィブラート投与前と6カ月後に観察した。本検討では, 6例で IMT および $E\theta$ の同時測定を行い, 頸動脈エコーにて Bulb を含まない平坦部分について, 左右の総頸動脈の各2箇所, 合計4箇所を計測部位とした。血圧については, 外来血圧 (収縮期および拡張期) の2回の平均値を算出し, 同時に脈拍数を測定した。

なお6カ月間, 先行の治療は原則変更しないで観察した。

安全性に関しては, 追跡期間中の生化学データの

変化, ならびに筋痛などの異常な臨床症状の有無で検討した。

結果は平均 ± 標準偏差で表した。治療前と投与開始6カ月経過時点で測定した各パラメーターの経時変化は対応のある t 検定, 正規分布していない場合には Wilcoxon 符号付順位和検定を用いて比較検討を行った。有効性解析において用いられる有意水準を両側 5% とし, 信頼区間は両側 95% とした。

なお, 本研究は当院の倫理委員会に諮問し, 個々の治療は患者の同意を得た上で行われた。

結 果

1. 対象患者

表1に患者背景を示す。平均年齢は 62.3 ± 13.8 歳, 合併症は高血圧 26 例, 糖尿病 16 例, 高尿酸血症 6 例, 狭心症 5 例であった。既存の投与薬は, 脂質異常症の治療薬としてスタチン製剤 20 例, エゼチミブ 5 例, フェノフィブラート 8 例, EPA/DHA 製剤 7 例であった。その他, 降圧薬および血糖降下薬の投与例数は表のごとくであった。また本検討では, ペマフィブラート新規投与は 18 例, フェノフィブラートからの切り替え投与は 8 例であった。

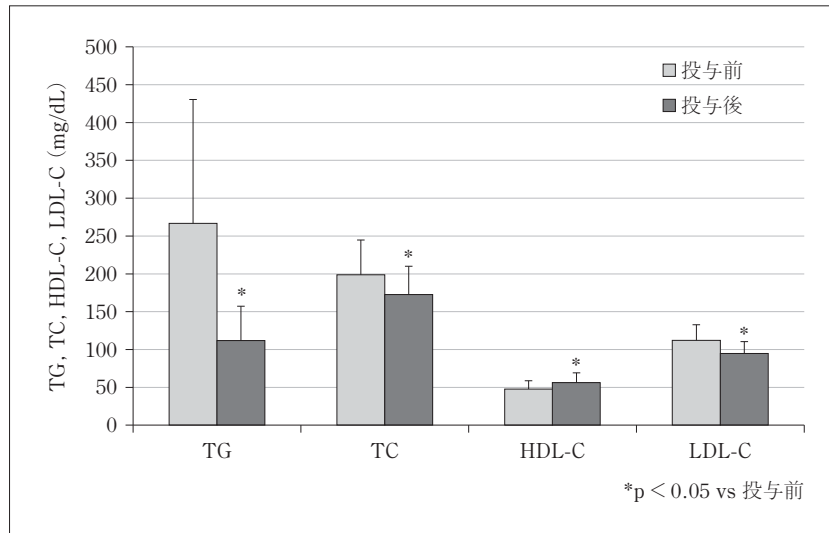


図1 ペマフィブラートの血清脂質に対する影響

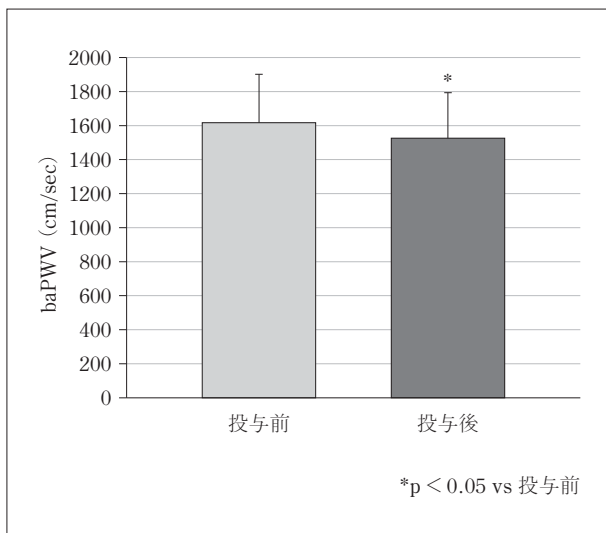


図2 ペマフィブラートのbaPWVに対する影響

2. ペマフィブラートのTG, HDL-C, TC, LDL-Cに対する影響

ペマフィブラート投与前後のTGは、投与前 266.6 ± 163.9 mg/dL から6カ月後には 111.9 ± 45.2 mg/dL に有意に低下し、HDL-Cは 47.6 ± 11.2 mg/dL から 56.4 ± 12.9 mg/dL に有意に増加した。また、TCは 198.8 ± 45.9 mg/dL から 172.6 ± 37.4 mg/dL、LDL-Cは 112.0 ± 20.7 mg/dL から 94.9 ± 15.7 mg/dL にそれぞれ有意に低下した (図1)。

またペマフィブラートを新規投与した18例においては、TGは投与前 278.3 ± 189.3 mg/dL から 102.0 ± 33.0 mg/dL に有意に低下し、HDL-Cは 47.1 ± 7.2 mg/dL から 56.4 ± 9.3 mg/dL に有意に

増加した。TCは 207.6 ± 31.8 mg/dL から 175.3 ± 21.0 mg/dL、LDL-Cは 111.1 ± 21.6 mg/dL から 94.1 ± 17.3 mg/dL にそれぞれ有意に低下した。フェノフィブラートからの切り替え投与を行った8例においては、TGは投与前 167.3 ± 49.8 mg/dL から 107.1 ± 37.5 mg/dL に有意に低下し、HDL-Cは 51.5 ± 17.9 mg/dL から 58.9 ± 20.5 mg/dL に有意に増加した。なお、TCは 177.5 ± 76.8 mg/dL から 156.6 ± 64.8 mg/dL に有意に低下したが、LDL-Cは有意な変化は認められなかった (109.9 ± 12.1 mg/dL から 98.1 ± 15.8 mg/dL)。

3. 血圧、各動脈硬化指標に対する影響

外来収縮期血圧は 127.5 ± 10.4 mmHg から 121.5 ± 8.7 mmHg に、外来拡張期血圧は 75.5 ± 10.3 mmHg から 71.3 ± 9.5 mmHg にそれぞれ有意に低下した。外来血圧脈圧および外来脈拍数は有意な変化を認めなかった。

次に、動脈硬化のサロゲートマーカーであるbaPWVは 1617.3 ± 284.2 cm/秒から 1525.5 ± 267.6 cm/秒に (図2)、cSBPは 136.6 ± 18.7 mmHg から 132.8 ± 18.3 mmHg に、AIは 88.5 ± 16.7 % から 84.6 ± 12.7 % に有意に低下した。頸動脈エコーによるIMTは 1.2 ± 0.2 mm から 1.1 ± 0.2 mm に有意に低下し、Eθは 482.5 ± 174.4 kPa から 346.5 ± 114.4 kPa と有意に改善した (図3)。

ペマフィブラートの投与前後におけるEθの分布頻度と投与後Eθの増分および減分のヒストグラムを図4に示した。ペマフィブラート投与後にEθが

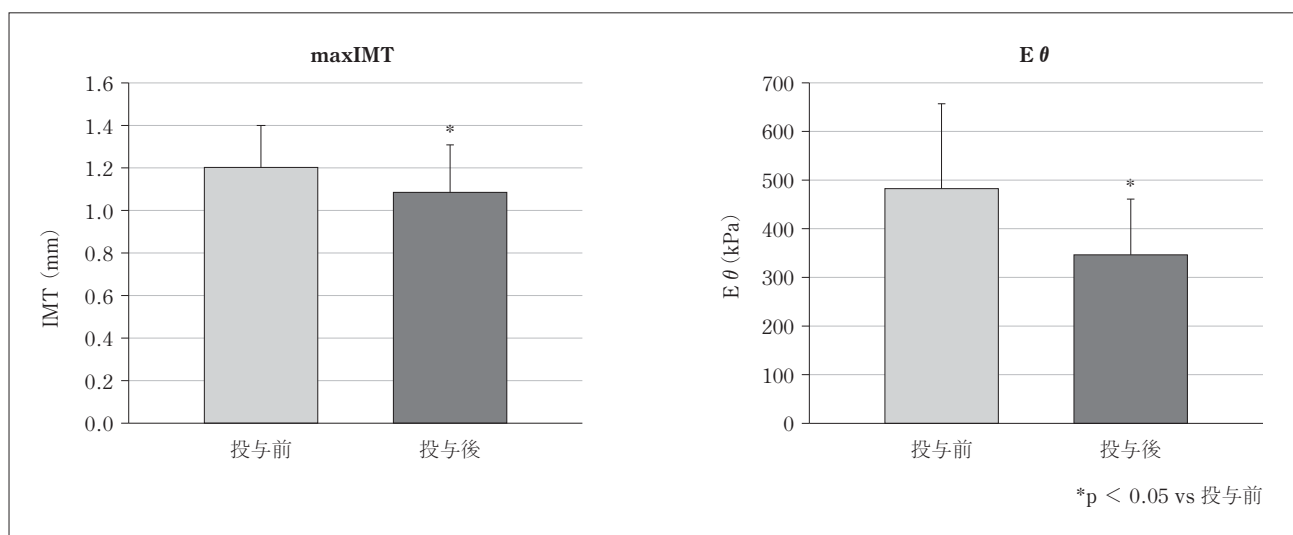


図3 ペマフィブラートのIMT, Eθに対する影響

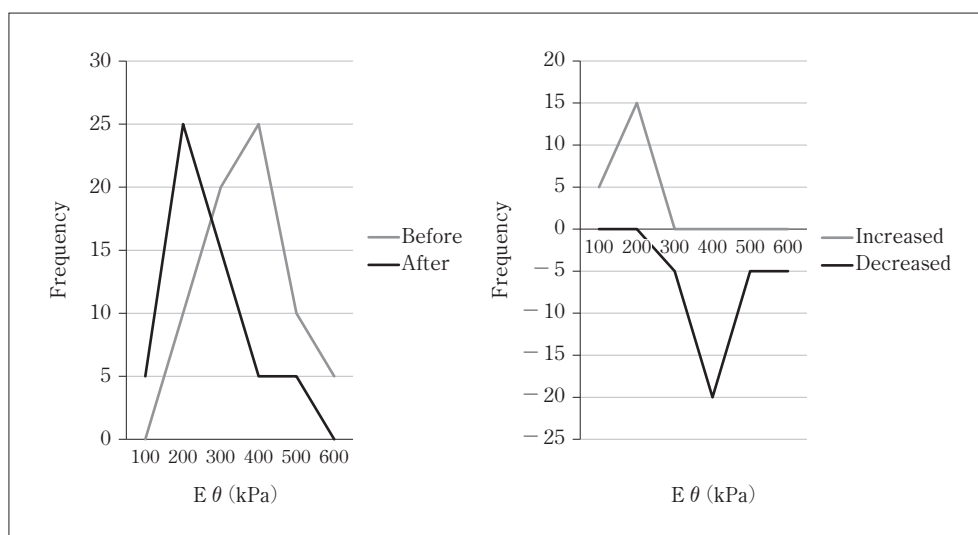


図4 ペマフィブラート投与時のEθ histogram

小さい割合が増加した。

4. 肝機能, 腎機能, 尿酸, 血糖関連指標への影響

ペマフィブラート投与前後の変化は, ASTは 26.0 ± 9.0 IU/L から 21.7 ± 6.6 IU/L に, ALTは 28.3 ± 14.5 IU/L から 19.5 ± 9.6 IU/L に, γ -GTPは 59.7 ± 68.3 IU/L から 35.7 ± 37.4 IU/L にそれぞれ有意に低下した(図5)。CPK, BUN, 血清Cr, 推算糸球体濾過量(eGFR), UAは有意な変化を認めなかった。また, UPは 187.1 ± 556.1 mg/gCr から 121.0 ± 536.0 mg/gCr に有意に低下した。HbA1cは 6.2 ± 0.6 % から 5.9 ± 0.8 %, FPGは 104.3 ± 16.3 mg/dL から 97.2 ± 12.7 mg/dL にそれぞれ有意に低下した。

5. 安全性

ペマフィブラート投与前後および投与中に, 臨床問題となるような自覚症状は認められなかった。加えて, ペマフィブラートの投与中止例はなく, 忍容性は良好であった。

考 察

血中TG高値と心血管イベントとの関係は, 多く報告されている。スタチンで治療されている2型糖尿病患者を対象としたEMPATHY試験の事後解析では, TGが高値であるほど心血管イベントリスクが増加しており⁶⁾, TG高値は初発の冠動脈疾患を予測することが示唆される。

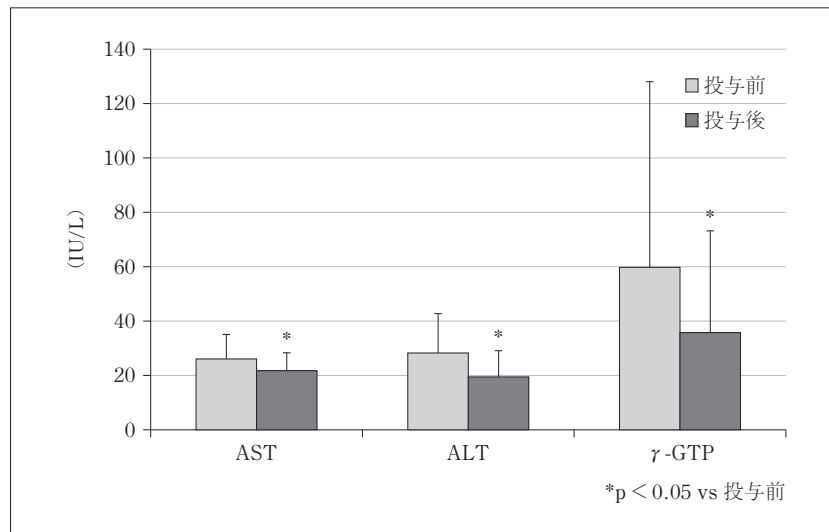


図5 ペマフィブラートの肝機能に対する影響

動脈硬化については、TG 高値は血管内皮機能が低下すること⁷⁾、血管の硬さが増大すること⁸⁾、頸動脈狭窄進展リスクと関係すること⁹⁾、冠動脈プラーク容積率が増加すること¹⁰⁾がこれまでに報告されている。このような動脈硬化のサロゲートマーカーは心血管イベントの予測因子となる。これらの知見からも、動脈硬化予防の観点から LDL-C に加えて TG を管理する重要性が示唆されている。

今回の検討では、高 TG 血症患者にペマフィブラート 0.2 mg/日を6カ月投与することで、LDL-C は 112.0 ± 20.7 mg/dL から 94.9 ± 15.7 mg/dL とコントロールしながら、TG は 266.6 ± 163.9 mg/dL から 111.9 ± 45.2 mg/dL と有意に低下し、良好に血清脂質を管理することができた。

高 TG 血症による動脈硬化進展の原因としては、RLP-C コレステロール (RLP-C) および small dense LDL-C コレステロール (sd LDL-C) の増加が考えられる。今回の検討では、RLP-C や sd LDL-C は測定していないものの、TG は有意に低下していた。これまでもペマフィブラートを投与することによる TG の低下と RLP-C の低下や sd LDL-C の低下が相関することが報告されている¹¹⁾¹²⁾ ことから、これらの動脈硬化惹起性リポ蛋白コレステロールについても減少していることが期待できる。

ペマフィブラートの動脈硬化への影響として、ApoE2KI マウスに高脂肪・高コレステロール飼料を与えたモデルを用いた基礎研究では、ペマフィブラートを投与することで HDL によるコレステロー

ル引き抜き能が増大することや抗炎症作用によって、大動脈洞における脂質沈着面積を減少したことが報告されている¹³⁾。さらに、ブタの冠動脈にベアメタルステントを留置したモデルにペマフィブラートを投与することで炎症が抑制され、ステント留置部の新生内膜の増加が抑制されることも報告されている¹⁴⁾。

今回の検討では、ペマフィブラートの投与による血管炎症の評価は行っていないが、HDL-C が有意に増加し、動脈硬化のサロゲートマーカーである baPWV, cSBP, IMT, E θ , AI がいずれも有意に低下していた。われわれは IMT と E θ の値がアテローム性動脈硬化の初期段階で発生する壁内弾性分布の歪みを反映することを報告している¹⁵⁾。これらの値がペマフィブラート投与で改善された結果により、壁内の血管弾性特性を変化させたことが示唆された。

さらに、ペマフィブラートの投与前後における E θ のヒストグラムから、ペマフィブラート投与後には硬い血管の割合は減り、柔らかい血管の割合が増加していた。ヒストグラムの分布は、以前の研究で平滑筋の硬さに相当することから、内皮機能の改善が示唆される¹⁵⁾¹⁶⁾。その作用機序としては、6カ月の投与で血糖、血圧、尿酸などが管理されながらも血清脂質が改善したためと推察される。

本検討のリミテーションとしては、ペマフィブラートを投与した症例のみを対象とした観察研究であり、非投与の対照群はないことが挙げられる。そ

のため、食事・運動療法を継続したことにより、高TG血症および動脈硬化指標の改善が認められた可能性を否定することはできない。また、他の血糖降下薬や、降圧薬、スタチンなど既存治療の影響も各指標の改善に寄与した可能性は除外できない。さらに、観察期間は6カ月であり、長期的に今回測定した動脈硬化指標の改善が維持されるかは不明である。また、baPWVおよびE θ は血圧にも影響を受けることに注意しなければならない。本検討では血圧が低下している影響も考慮されるべきであろう。

一方で、既存のフィブラートやEPA/DHAによる治療でTG管理が不十分であった患者を含む集団であっても、肝機能および腎機能の悪化を伴わず、さらなるTGの改善と血管弾性の改善が認められた。今後、ペマフィブラートが高TG血症患者の動脈硬化に対する有用な治療の選択肢の1つになると考えられる。

結 論

高TG血症患者に対して、ペマフィブラートは血清脂質のみならず、動脈硬化指標であるbaPWV, cSBP, IMT, E θ , AIを改善する可能性がある。ペマフィブラートは壁内の血管弾性特性を変え、動脈硬化抑制に影響することが示唆された。

利 益 相 反

著者は興和株式会社主催の講演会でバルモディア[®]に関する講演を行い、講演料を受領した。本研究は著者により独自に行われた研究であるが、本論文掲載にあたっては興和株式会社より論文投稿にかかる費用の支援を受けた。

文 献

- 1) Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al: Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010; **376**: 1670-1681.
- 2) Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al: Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 2015; **372**: 2387-2397.
- 3) Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al: Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017; **376**: 1713-1722.
- 4) Verges B: Pathophysiology of diabetic dyslipidaemia: where are we? *Diabetologia*. 2015; **58**: 886-899.
- 5) Ishibashi S, Yamashita S, Arai H, et al: Effects of K-877,

- a novel selective PPAR α modulator (SPPARM α), in dyslipidaemic patients: A randomized, double blind, active- and placebo-controlled, phase 2 trial. *Atherosclerosis*. 2016; **249**: 36-43.
- 6) Tada H, Kawashiri M, Nomura A, et al: Serum triglycerides predict first cardiovascular events in diabetic patients with hypercholesterolemia and retinopathy. *Eur J Prev Cardiol*. 2018; **25**: 1852-1860.
- 7) Takaeko Y, Maruhashi T, Kajikawa M, et al: Lower triglyceride levels are associated with better endothelial function. *J Clin Lipidol*. 2021; **15**: 500-511.
- 8) Nagayama D, Watanabe Y, Saiki A, et al: Lipid Parameters are Independently Associated with Cardio-Ankle Vascular Index (CAVI) in Healthy Japanese Subjects. *J Atheroscler Thromb*. 2018; **25**: 621-633.
- 9) Kitagami M, Yasuda R, Toma N, et al: Impact of Hypertriglyceridemia on Carotid Stenosis Progression under Normal Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2017; **26**: 1793-1800.
- 10) Puri R, Nissen SE, Shao M, Elshazly MB, et al: Non-HDL Cholesterol and Triglycerides: Implications for Coronary Atheroma Progression and Clinical Events. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2016; **36**: 2220-2228.
- 11) 牧野克俊: 高トリグリセライド血症に対する高脂血症治療薬ペマフィブラートの使用成績. *Ther Res*. 2022; **43**: 329-337.
- 12) 小松勝利, 他: ペマフィブラートが2型糖尿病合併高トリグリセリド血症患者のsmall dense-LDLコレステロールに及ぼす影響. *Prog Med*. 2020; **40**: 867-872.
- 13) Hennuyer N, Duplan I, Paquet C, et al: The novel selective PPAR α modulator (SPPARM α) pemafibrate improves dyslipidemia, enhances reverse cholesterol transport and decreases inflammation and atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2016; **249**: 200-208.
- 14) Iwata H, Osborn EA, Ughi GJ, et al: Highly Selective PPAR α (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor α) Agonist Pemafibrate Inhibits Stent Inflammation and Restenosis Assessed by Multimodality Molecular-Microstructural Imaging. *J Am Heart Assoc*. 2021; **10**: e020834.
- 15) Yamagishi T, Kato M, Koiwa Y, et al: Impact of lifestyle-related diseases on carotid arterial wall elasticity as evaluated by an ultrasonic phased-tracking method in Japanese subjects. *J Atheroscler Thromb*. 2009; **16**: 782-791.
- 16) Yamagishi T, Kato M, Koiwa Y, et al: Evaluation of plaque stabilization by fluvastatin with carotid intima-medial elasticity measured by a transcutaneous ultrasonic-based tissue characterization system. *J Atheroscler Thromb*. 2009; **16**: 662-673.

Effects of Pemafibrate on Serum Lipids and Arteriosclerosis Indicators in Patients with Hypertriglyceridemia

Toshio YAMAGISHI

Department of Internal Medicine, Tohokukosai Hospital

Abstract

Background: Dyslipidemia is one of the important risk factors for arteriosclerosis cardiovascular disease. Low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) lowering therapies reduce incidents of cardiovascular events, and triglycerides (TG) have recently been attracting attention as one of the residual risks of cardiovascular events. Pemafibrate, selective peroxisome proliferator-activated receptor alpha modulator (SPPARM α), lowers TG, increases high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) and is well tolerated.

Objectives: In this study, we investigated the effects of pemafibrate to patients with hypertriglyceridemia on serum lipids and arteriosclerosis indicators.

Methods: Thirty-three outpatients (average age 62.3 ± 13.8 years, BMI 25.8 ± 3.6 kg/m²) with hypertriglyceridemia were administered pemafibrate (0.2 mg/day). Serum lipids and arteriosclerosis indicators such as brachial ankle pulse wave velocity (baPWV), augmentation index (AI), carotid elastic properties ($E\theta$), and carotid intima-media complex thickness (IMT) were measured 6 months after administration.

Results: Pemafibrate significantly decreased serum TG from 266.6 ± 163.9 mg/dL to 111.9 ± 45.2 mg/dL and increased serum HDL-C from 47.6 ± 11.2 mg/dL to 56.4 ± 12.9 mg/dL. The surrogate marker of arteriosclerosis, baPWV, was significant reduced from 1617.3 ± 284.2 cm/sec to 1525.5 ± 267.6 cm/sec. Moreover, AI, $E\theta$ and IMT were significant reduced. No clinically relevant adverse reactions were observed over the study period. In addition, there were no cases of discontinuation of pemafibrate.

Conclusions: Pemafibrate improved not only serum lipids but also arteriosclerosis indicators for hypertriglyceridemia patients. It was suggested that pemafibrate changed the elastic properties of the blood vessel walls and affected the suppression of arteriosclerosis.

Key Words: Pemafibrate, Hypertriglyceridemia, Triglycerides, Arteriosclerosis, baPWV, IMT, $E\theta$