



非空腹時採血でのペマフィブラートの small dense LDL に対する影響

小松勝利¹⁾ / 西山孝三¹⁾ / 小澤 恵²⁾ / 松永英之¹⁾²⁾ /
酒井勇輝¹⁾²⁾ / 細岡哲也³⁾

はじめに

高トリグリセリド (TG) 血症は心血管イベントのリスク因子であり¹⁾, その機序としてレムナトリポ蛋白や小型 LDL といった動脈硬化惹起性のリポ蛋白を増加させることが報告されている²⁾。従来, TG の評価は空腹時採血で行われていたが, 随時の方がむしろ心血管イベントの予測能が高いとする報告もあり¹⁾, 欧州心臓病学会 (ESC) / 欧州動脈硬化学会 (EAS) ガイドライン³⁾ およびわが国の動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2022 年版⁴⁾ では, 空腹時 TG 値 150 mg/dL 以上に加えて, 随時 TG 値 175 mg/dL 以上も高 TG 血症と定義されている。

小型 LDL は血管内皮に浸潤しやすく酸化されやすいため, 大型 LDL に比べて動脈硬化惹起性が高い²⁾。また small dense LDL コレステロール (sd LDL-C) は LDL-C と比べて冠動脈疾患の良い予測因子となることが報告されている⁵⁾。

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) であるペマフィブラート (製品名パルモディア[®]) は, 優れた TG 低下作用と HDL-C 増加作用に加え, sd LDL-C の低下作用が確認されている⁶⁾。われわれも 2 型糖尿病を合併した高 TG 血症患者に対するペマフィブラート 0.2 mg/ 日の投与によって sd LDL-C が低下すること, 血清 fibroblast growth factor 21 (FGF21) が

上昇することを報告している⁷⁾⁸⁾。しかしながら, これらの検討はすべて空腹時採血で行われており, 非空腹時採血におけるペマフィブラートの sd LDL-C に対する影響は明らかにされていない。そこでわれわれは非空腹時採血におけるペマフィブラートの sd LDL-C に対する影響を検証した。

方 法

当院に外来通院中の高脂血症患者で, ペマフィブラートを投与した症例を対象に前向き観察研究を行った。本研究の趣旨を説明し, 文書による同意を得た 29 例を対象に, ペマフィブラート 0.2 mg / 日を投与した。投与前および投与後に非空腹時採血にて sd LDL-C を測定した症例について, 血清脂質および安全性に関わる臨床検査値の変化を検証した。本研究はヘルシンキ宣言および臨床研究に関する倫理指針, およびその他の関連する規制を順守して行った。

採血は非空腹時採血とした。sd LDL-C の測定にはデンカ生研株式会社の sd LDL-EX 「生研」を用いた。LDL-C は直接測定法にて測定した。各検査値については平均値 \pm 標準偏差 (SD) で表記した。統計解析は JMP14[®] (SAS Institute Inc.) を用いて, 各検査値の投与前後の変化は対応のある t 検定もしくは Wilcoxon の符合順位和検定を行った。2 変数の関係は Pearson の相関係数, もしくは Spearman の順位相関係数を求めた。

1) 医療法人社団青葉会 小松クリニック

2) 医療法人社団青葉会 吉見内科クリニック

3) 静岡県立大学大学院薬食生命科学総合学府 栄養生理学研究室

表1 患者背景

対象例数 n	29	糖尿病合併 n (%)	21 (72)
性別 (男/女) n	12/17	インスリン n (%)	5 (24)
年齢 (歳)	68.1 ± 10.4	DPP-4 阻害薬 n (%)	19 (90)
BMI (kg/m ²)	26.7 ± 5.2	GLP-1 受容体作動薬 n (%)	2 (10)
ペマフィブラート投与期間 (日)	126.1 ± 75.6	SU 薬 n (%)	8 (38)
スタチン併用 n (%)	10 (34)	グリニド薬 n (%)	2 (10)
他フィブラートからの切替 n (%)	0 (0)	ビグアナイド薬 n (%)	16 (76)
Mean ± SD, DPP-4: dipeptidyl peptidase-4, GLP-1: glucagon-like peptide 1, SGLT2: sodium-glucose cotransporter 2		チアゾリジン薬 n (%)	2 (10)
		α-グルコシターゼ阻害薬 n (%)	7 (33)
		SGLT2 阻害薬 n (%)	9 (43)

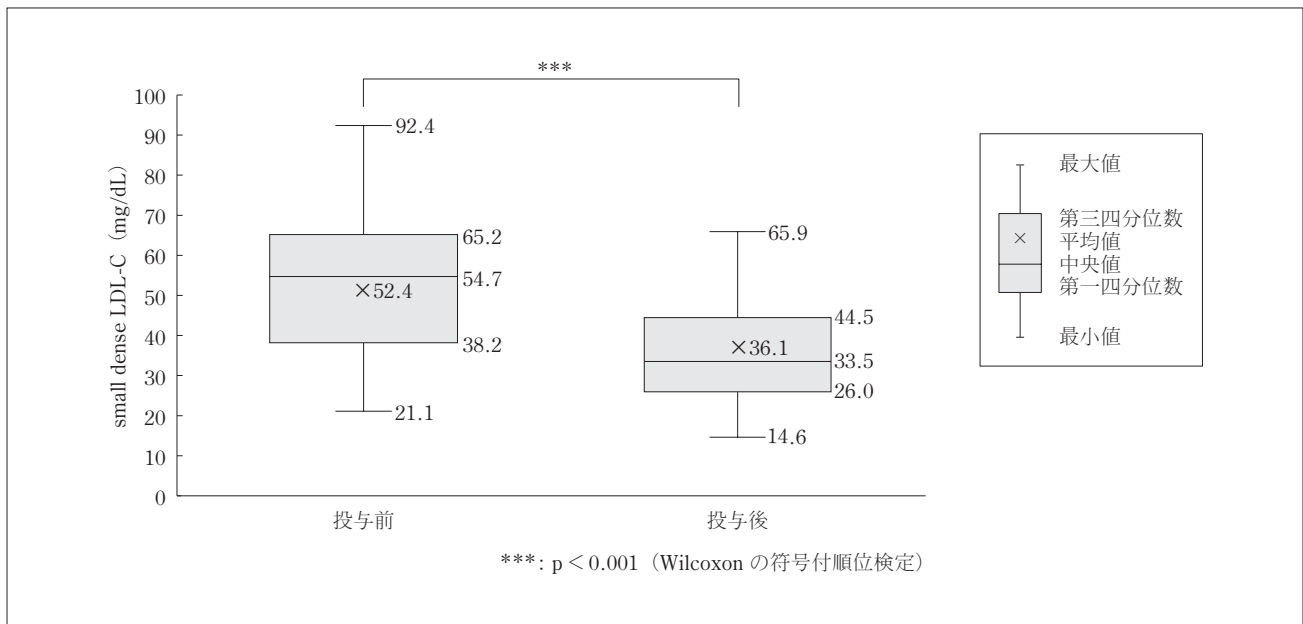


図1 ペマフィブラートの非空腹時 small dense LDL-C への影響

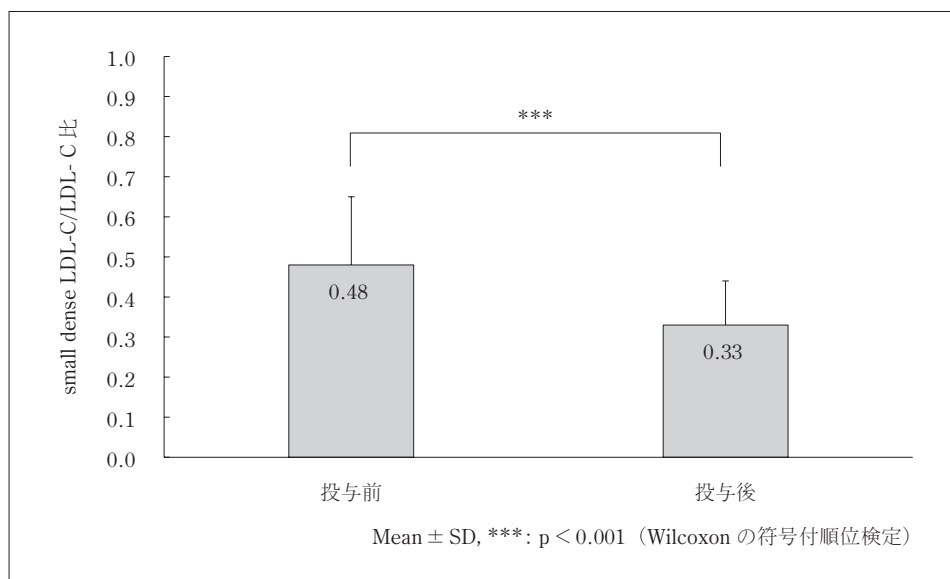


図2 ペマフィブラート投与前後の small dense LDL-C/LDL-C 比

表2 血清脂質, アポ蛋白の推移

項目	投与前	投与後	p 値 [#]
TG (mg/dL)	251.2 ± 154.9	140.1 ± 68.5	< 0.001
HDL-C (mg/dL)	48.5 ± 12.0	55.9 ± 13.2	< 0.001
TC (mg/dL)	207.3 ± 40.7	195.4 ± 28.5	< 0.05
LDL-C (mg/dL)	113.5 ± 32.4	108.6 ± 22.9	0.4
nonHDL-C (mg/dL)	158.8 ± 35.5	140.6 ± 30.1	< 0.001
TRL-C (mg/dL)	45.3 ± 17.1	31.0 ± 13.0	< 0.001
RLP-C (mg/dL)	10.4 ± 6.8	5.4 ± 3.4	< 0.001
アポ A I (mg/dL)	150.5 ± 24.0	164.7 ± 25.6	< 0.001
アポ A II (mg/dL)	30.2 ± 4.8	42.2 ± 6.0	< 0.001
アポ B (mg/dL)	105.1 ± 22.7	93.6 ± 18.4	< 0.01
アポ C II (mg/dL)	7.6 ± 3.2	6.2 ± 1.9	< 0.001
アポ C III (mg/dL)	14.4 ± 4.7	10.3 ± 2.6	< 0.001
アポ E (mg/dL)	5.0 ± 1.3	4.4 ± 0.9	< 0.01

n = 29, Mean ± SD, TC: 総コレステロール, TRL-C: TG リッチリポ蛋白, TC から HDL-C および LDL-C を差し引いた値。RLP-C: レムナント様リポ蛋白コレステロール。

LDL-C は直接測定法にて測定した。

[#]HDL-C, TC, LDL-C, nonHDL-C は対応のある t 検定にて検定した。それ以外の項目は Wilcoxon の符号付順位検定にて検定した。

結 果

1. 患者背景

患者背景を表 1 に示す。対象となった症例は男性 12 例 (41%), 年齢 68.1 ± 10.4 歳, body mass index (BMI) 26.7 ± 5.2 kg/m², ペマフィブラートの投与期間は 126.1 ± 75.6 日だった。スタチンを併用していた症例が 10 例 (34%), 前治療薬としてフィブラート系薬を処方していた症例はいなかった。糖尿病は 21 例 (72%) が合併しており, インスリンによる血糖管理が行われていた症例が 5 例 (24%) だった。

2. sd LDL-C への影響

ペマフィブラート 0.2 mg/ 日を 126.1 ± 75.6 日間投与した結果, sd LDL-C は 52.4 ± 18.1 mg/dL から 36.1 ± 15.2 mg/dL に有意に低下した (p < 0.001, 図 1)。

sd LDL-C と LDL-C の比率 (sd LDL-C/LDL-C 比) は 0.48 ± 0.17 から 0.33 ± 0.10 に有意に低下した (p < 0.001, 図 2)。

3. 血清脂質, アポ蛋白の変化

血清脂質およびアポ蛋白の変化を表 2 に示す。TG は 251.2 ± 154.9 mg/dL から 140.1 ± 68.5 mg/dL まで有意に低下した (p < 0.001)。HDL-C は 48.5 ± 12.0 mg/dL から 55.9 ± 13.2 mg/dL まで有

意に増加した (p < 0.001)。総コレステロール (TC) は 207.3 ± 40.7 mg/dL から 195.4 ± 28.5 mg/dL に有意に低下した (p < 0.05)。LDL-C (直接測定法) は 113.5 ± 32.4 mg/dL から 108.6 ± 22.9 mg/dL で, 有意な変化を認めなかった。non HDL-C は 158.8 ± 35.5 mg/dL から 140.6 ± 30.1 mg/dL に有意に低下した (p < 0.001)。TG リッチリポ蛋白コレステロール (TRL-C) は 45.3 ± 17.1 mg/dL から 31.0 ± 13.0 mg/dL に有意に低下した (p < 0.001)。レムナント様リポ蛋白コレステロール (RLP-C) は 10.4 ± 6.8 mg/dL から 5.4 ± 3.4 mg/dL に有意に低下した (p < 0.001)。アポ蛋白は, アポ A I, A II が有意に増加, アポ B, アポ C II, C III, アポ E が有意に低下した。

4. sd LDL-C と他の血清脂質, アポ蛋白との関係

表 3 に sd LDL-C の変化と, 各血清脂質およびアポ蛋白の変化量との相関係数を示す。sd LDL-C の変化量と相関したものは TC 変化量, non HDL-C 変化量, RLP-C 変化量, アポ B 変化量だった。

また, ペマフィブラート投与前, 投与後ともに sd LDL-C と LDL-C は相関していた (図 3)。

5. 安全性

今回の検討においては有害事象および副作用を認めなかった。

29 例の糖代謝, 肝機能, 腎機能の臨床検査値の

変化を表4に示す。糖代謝については、HbA1cが $6.9 \pm 0.6\%$ から $6.8 \pm 0.4\%$ と有意な変化を認めなかった。肝機能はALTが 28.8 ± 18.4 U/Lから 21.1 ± 12.1 U/Lに、 γ -GTPが 32.6 ± 24.4 U/Lから 19.1 ± 7.9 U/Lに、それぞれ有意に減少した ($p < 0.01$, $p < 0.001$)。腎機能については、血清クレアチニン (Cr) が 0.83 ± 0.23 mg/dLから 0.83 ± 0.22 mg/dL、推算糸球体濾過量 (eGFR) が 63.5 ± 17.2 ml/分/1.73m²から 63.1 ± 16.4 ml/分/1.73m²で有意な変化を認めなかった。

考 察

今回の検討では非空腹時採血においても、ペマフィブラート0.2 mg/日の投与によってTGをはじめとした種々の血清脂質、アポ蛋白の変化に加えて(表2)、sd LDL-Cの有意な低下が確認された(図1)。またsd LDL-C/LDL-C比が有意に低下したことから(図2)、LDL粒子における動脈硬化惹起性の高い小型のLDLの割合が低下し、動脈硬化惹起性の低い大型のLDLが増加していることが確認された。

sd LDL-Cの変化量と他の血清脂質、アポ蛋白との関係を検討したところ、sd LDL-Cの変化量はRPL-C変化量、non HDL-C変化量、TC変化量、アポB変化量と有意に相関した(表3)。RPL-Cおよびnon HDL-Cはペマフィブラート投与後に著明に減少していることから(表2)、ペマフィブラー

トによるRPL-Cおよびnon HDL-C減少作用がsd LDL-C低下に寄与したものと考えられる。

過去のわれわれの空腹時採血における報告では、ペマフィブラートによるsd LDL-C変化量はTG変化量と有意に相関しておりnon HDL-Cとは相関が認められておらず⁷⁾、今回の検討とは異なる結果であった。TG値は食事の内容や食後時間によって大きく変動するが、non HDL-C値は食事の影響を受けにくいことが知られている。このため今回の非空腹時採血における検討とは異なる結果になったと考えられる。またnon HDL-Cはレムナントリポ蛋白

表3 small dense LDL-C変化量と各脂質・アポ蛋白変化量との関係

項目	相関係数	p値
ΔTG	0.27	0.2
ΔHDL-C	-0.06	0.7
ΔTC	0.44	<0.05
ΔLDL-C	0.34	0.07
ΔnonHDL-C	0.51	<0.01
ΔTRL-C	0.25	0.2
ΔRPL-C	0.53	<0.01
ΔアポA I	0.13	0.5
ΔアポA II	-0.06	0.7
ΔアポB	0.52	<0.01
ΔアポC II	0.01	0.9
ΔアポC III	0.30	0.1
ΔアポE	0.16	0.4

n = 29, Spearmanの順位相関係数

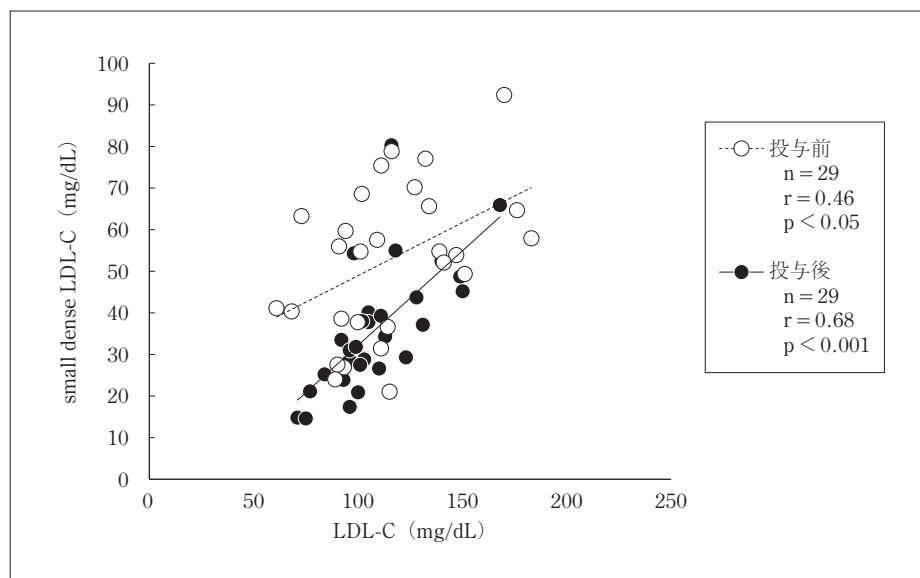


図3 small dense LDL-CとLDL-Cの相関

表4 HbA1c, 肝機能, 腎機能検査値への影響

項目	投与前	投与後	p 値
HbA1c (%)	6.9 ± 0.6	6.8 ± 0.4	0.7
AST (U/L)	26.2 ± 12.0	26.2 ± 11.1	0.9
ALT (U/L)	28.8 ± 18.4	21.1 ± 12.1	< 0.01
γ -GTP (U/L)	32.6 ± 24.4	19.1 ± 7.9	< 0.001
Cr (mg/dL)	0.83 ± 0.23	0.83 ± 0.22	0.7
eGFR (mL/分/1.73m ²)	63.5 ± 17.2	63.1 ± 16.4	0.7

n = 29, Mean ± SD, Wilcoxon の符号付順位検定

などの動脈硬化惹起性のリポ蛋白をすべて含むため、LDL-C よりも動脈硬化性疾患の発症予測能が優れているという考え方がある⁹⁾¹⁰⁾。さらに sd LDL-C も食事の影響を受けにくいことが報告されていることから¹¹⁾、今回、ペマフィブラートの non HDL-C 減少作用が sd LDL-C 低下に寄与したことは、ペマフィブラートによる動脈硬化の予測指標への影響は非空腹時採血によっても評価可能であることを示唆していると考えられた。

sd LDL-C は LDL-C とよく相関することが知られている¹²⁾。今回の検討でもペマフィブラート投与前後ともに sd LDL-C と LDL-C は相関していたが(図3)、投与前に比較して投与後は近似直線が下方となっており、同一の LDL-C 値であっても投与後の方が sd LDL-C 値が低値となることが示された。近年、動脈硬化を予防・治療するために、ますます積極的な LDL-C 管理が推奨されるようになってきており¹³⁾、結果的により積極的な sd LDL-C 管理につながると予想されるが、LDL-C 管理にペマフィブラートによる TG 管理を加えることでより効果的に sd LDL-C を管理することが可能と考えられる。

本研究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、ランダム化比較試験(RCT)のような非投与群がなく厳密性はない。したがって生活習慣の改善を施行しても高 TG 血症の改善が得られなかった症例にペマフィブラートを投与しているものの、仮にペマフィブラートを投与されなかった場合にも食事療法や運動療法の継続によって高 TG 血症の改善がみられた可能性を完全に否定することはできない。また、観察期間が 126.1 ± 75.6 日と短く、sd LDL-C の測定も投与前後の 2 回のみであり、ペマフィブラートによって sd LDL-C が長期に安定して低下するかは不明である。

対照群を設定したより長期間の検討が望まれる。

結 論

ペマフィブラート 0.2 mg/日の投与によって非空腹時採血でも sd LDL-C が低下した。

利 益 相 反

小松勝利は興和株式会社主催の講演会でパルモディア®に関する講演を行い、講演料を受領した。本研究はわれわれにより独自に行われた研究であり、本論文掲載にあたり一切の支援を受けていない。

引 用 文 献

- 1) Iso H, Imano H, Yamagishi K, et al: Fasting and non-fasting triglycerides and risk of ischemic cardiovascular disease in Japanese men and women: the Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS). *Atherosclerosis* 2014; **237**: 361-368.
- 2) Hirano T: Pathophysiology of diabetic dyslipidemia. *J Atheroscler Thromb* 2018; **25**: 771-782.
- 3) Nordestgaard BG, Langsted A, Mora S, et al: Fasting is not routinely required for determination of a lipid profile: clinical and laboratory implications including flagging at desirable concentration cut-points—a joint consensus statement from the European Atherosclerosis Society and European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. *Eur Heart J* 2016; **37**: 1944-1958.
- 4) Okamura T, Tsukamoto K, Arai H, et al: Japan Atherosclerosis Society (JAS) guidelines for prevention of atherosclerotic cardiovascular diseases 2022. *J Atheroscler Thromb* 2024; **31**: 641-853. Epub 2023 Dec 19.
- 5) Hoogeveen RC, Gaubatz JW, Sun W, et al: Small dense low-density lipoprotein-cholesterol concentrations predict risk for coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2014; **34**: 1069-1077.

- 6) Hirano T, Hayashi T, Sugita H, et al: Prospective randomized comparative study of the effect of pemafibrate add-on or double statin dose on small dense low-density lipoprotein-cholesterol in patients with type 2 diabetes and hypertriglyceridemia on statin therapy. *J Diabetes Investig* 2023; **14**: 1401-1411.
- 7) 小松勝利, 西山考三, 小澤 恵, 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.
- 8) 小松勝利, 小澤 恵, 松永英之, 他: ペマフィブラートによる2型糖尿病合併高トリグリセリド血症患者の血清 FGF21 に対する影響. *Prog Med* 2021; **41**: 1009-1013.
- 9) Cui Y, Blumenthal RS, Flaws JA, et al: Non-high-density lipoprotein cholesterol level as a predictor of cardiovascular disease mortality. *Arch Intern Med* 2001; **161**: 1413-1419.
- 10) Pischon T, Girman CJ, Sacks FM, et al: Non-high-density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein B in the prediction of coronary heart disease in men. *Circulation* 2005; **112**: 3375-3383.
- 11) Hirano T, Ito Y, Koba S, et al: Clinical significance of small dense low-density lipoprotein cholesterol levels determined by the simple precipitation method. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; **24**: 558-563.
- 12) Hirano T, Kodera R, Hirashima T, et al: Metabolic Properties of Lowdensity Lipoprotein (LDL) Triglycerides in Patients with Type 2 Diabetes, Comparison with Small Dense LDL-Cholesterol. *J Atheroscler Thromb* 2022; **29**: 762-774.
- 13) Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al: 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020; **41**: 111-188.

The Effect of Pemafibrate on the Levels of Small Dense Low-Density Lipoprotein-Cholesterol in Non-Fasting Blood Sampling

Katsutoshi KOMATSU, MD, PhD¹⁾ / Kozo NISHIYAMA, MD, PhD¹⁾ / Megumi OZAWA, MD, PhD²⁾ / Hideyuki MATSUNAGA, MD, PhD²⁾ / Yuki SAKAI, MD, PhD¹⁾²⁾ / Tetsuya HOSOOKA, MD, PhD³⁾

1) Komatsu Clinic

2) Yoshimi Medical Clinic

3) Laboratory of Nutritional Physiology, Graduate School of Integrated Pharmaceutical and Nutritional Sciences, University of Shizuoka

Abstract

Aim: Small dense low-density lipoprotein (LDL)-cholesterol (sd LDL-C) has emerged as an independent marker for the risk of cardiovascular disease. Although we have reported that pemafibrate reduces fasting sd LDL-C in patients with diabetic dyslipidemia, it has not been reported the effect of pemafibrate on the non-fasting sd LDL-C. This study aimed to evaluate the effect of pemafibrate on the non-fasting sd LDL-C in patients with dyslipidemia.

Methods: The present study evaluated 29 patients with dyslipidemia (mean age, 68.1 ± 10.4 years; mean BMI, 26.7 ± 5.2 kg/m²). They were administered pemafibrate (0.2mg/day). The non-fasting plasma lipid levels, including those of sd LDL-C, and adverse effects were compared before and after pemafibrate therapy.

Results: Pemafibrate reduced the plasma triglyceride (TG) levels (251.2 ± 154.9 vs. 140.1 ± 68.5 mg/dL, $p < 0.001$) and increased the high-density lipoprotein-cholesterol levels (48.5 ± 12.0 vs. 55.9 ± 13.2 mg/dL, $p < 0.001$). It decreased the sd LDL-C levels (52.4 ± 18.1 vs. 36.1 ± 15.2 mg/dL, $p < 0.001$), without a change in the LDL-C levels. The pemafibrate-induced reduction of the sd LDL-C levels was significantly correlated with the reduction in the non HDL-C levels. Pemafibrate was well tolerated throughout the study period.

Conclusion: Pemafibrate reduced the non-fasting sd LDL-C levels in patients with dyslipidemia without causing a significant increase in the occurrence of adverse events.