

### 大西班登録PBC症例の追跡調査 (3)

研究協力者 松崎 靖司 東京医科大学茨城医療センター消化器内科 教授

研究要旨: 2001-2004年に大西班で行われたUDCAとBFの比較投与試験症例の追跡調査を行った。大西班登録症例における治療開始1年間の効果を、近年海外で報告されたGLOBE ScoreとUK-PBC Risk Scoreを用いて再評価すると、いずれのスコアでもUDCA単独投与に比べてUDCA+BFで有意に死亡リスクが低いとの結果が得られた。UDCA投与群の約半数は、研究期間終了後にBFが併用されていたが、それらは必ずしもリスクの高い症例ではなく、主治医の考え方の影響が大きいと考えられた。

#### 共同研究者

本多 彰 東京医科大学茨城医療センター  
田中 篤 帝京大学医学部内科学講座

#### A. 研究目的

PBC患者におけるベザフィブラート(BF)の胆汁うっ滞改善効果は、本邦より多数報告され、過去の当研究班(大西班)で行われた多施設共同無作為化臨床試験でも、その短期効果が確認されている(Iwasaki et al. *Hepatol Res* 2008; 38: 557-564)。一方、その長期予後改善効果はいまだ証明されておらず、我々は昨年度までに、同臨床試験に参加した症例の追跡調査を行った。しかし、研究期間終了後に治療内容が変更された症例が多く、治療法ごとの長期予後の比較検討は困難であることがわかった。近年海外でGLOBE ScoreとUK-PBC Risk Scoreという2つの長期予後を推測するスコアが報告されたため、これらのスコアを用いて大西班症例の治療法別の長期予後を比較した。

#### B. 研究方法

2001年から2004年に大西班で登録され、6ヶ月から1年間のUDCA単独投与 vs BF単独投与、またはUDCA単独投与 vs UDCA+BF併用投与の多施設共同無作為化臨床試験が行われた60症例を対象とした。治療後の患者データを、GLOBE ScoreまたはUK-PBC Risk Scoreの計算式に代入し、3, 5, 10, 15年後の予測生存(ま

たは肝移植に至らない)率を計算した。さらに、どのようなスコアの患者が追跡調査期間中に死亡したか、また、初期のUDCA単独投与群の患者のうち、どのようなスコアの患者がUDCA+BFの併用投与になったのかを調査した。

#### (倫理面への配慮)

本追跡調査は、帝京大学を中心とする多施設共同研究の形で行われ、帝京大学の倫理審査委員会における承認(帝倫13-009号)を経て施行された。東京医科大学茨城医療センターでは、連結可能匿名化されたデータ(対応表を保有しない)を用いた解析を行った。

#### C. 研究結果

##### 1) GLOBE Scoreによる評価

2001-2004年の比較投与試験の結果からGLOBE Score (Gastroenterology 2015; 149: 1804-1812)を計算した。GLOBE Scoreは年齢と、治療後の血清ビリルビン、ALP、アルブミン、血小板数を用いて求められる。図1に示されるように、UDCA単独投与、BF単独投与、UDCA+BF

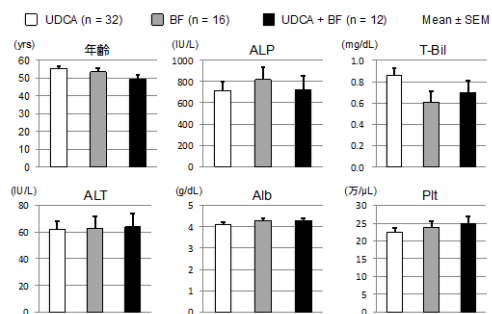


図1 治療前データの比較

併用投与の3群間において、治療前の各パラメーターに有意な差はなかった。

GLOBE Scoreによる3年、5年、10年、15年後の生存確率を各治療別に比較すると、図2に示すように、UDCA単独投与に比べてUDCA+BFの併用投与群で、有意に高い生存確率が得られた。

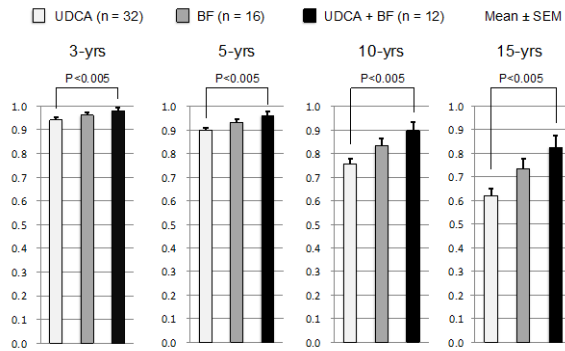


図2 GLOBE Scoreを用いた survival 予測の比較

## 2) UK-PBC Risk Score による評価

1)と同じ症例を、UK-PBC Risk Score (Hepatology 2016; 63: 930-950)を用いて評価した。UK-PBC Risk Scoreは、治療後の血清ビリルビン、ALP、アルブミン、血小板数、ALTを用いて求められる。UK-PBC Risk Scoreによる5年、10年、15年後の生存確率を各治療別に比較すると、図3に示すように、UDCA単独投与に比べてUDCA+BFの併用投与群で、有意に高い生存確率が得られた。

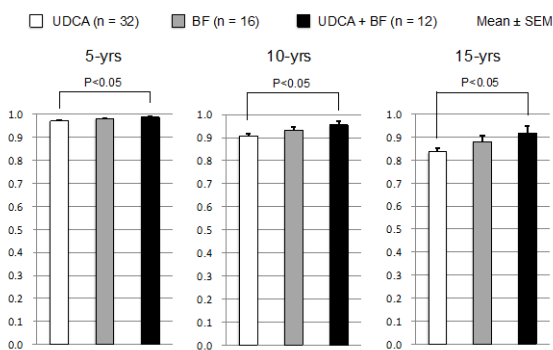


図3 UK-PBC Risk Scoreを用いた survival 予測の比較

## 3) 両スコアによる予後予測値の比較

図4にGLOBE ScoreとUK-PBC Risk Scoreによる15年後生存率の比較を示す。両スコアには  $r=0.71$ ,  $p<0.0001$  の有意な正の相関を認められたが、全体的にGLOBE ScoreのほうがUK-PBC Risk Scoreよりも予後不良に計算される傾向に

あった。治療別では、UDCA+BF併用群の症例は、いずれのスコアでも15年後の高い生存期待値が得られた。その後10年間での実際の死亡例は、スコアが中程度～比較的不良だったUDCA単独投与群から3例、UDCA+BF併用投与群から2例認められた。しかし、初期UDCA単独投与群の3例は、いずれも死亡時にはUDCA+BF併用投与となっており、初期UDCA+BF併用投与群の2例は、1例がBFのみの単独投与になった症例、もう1例が、途中7年間フォローされておらず、継続治療がきちんと行われていたか不明の症例であった。

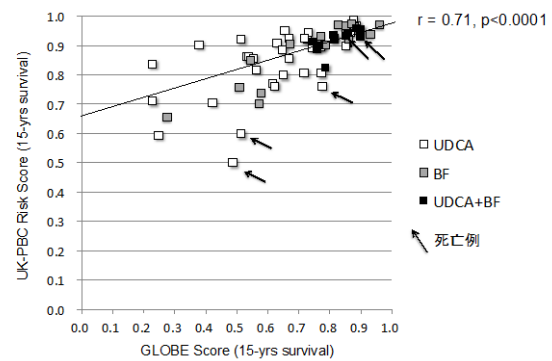


図4 GLOBE ScoreとUK-PBC Risk Scoreによる予測値の比較

## 4) UDCA単独投与群の治療内容の変化

臨床試験においてUDCA単独投与が行われた32例について、臨床試験終了後にどのようなスコアの症例でどのような薬物治療が継続されたかを調査した。図5に示すように、半数以上の症例でBFが追加投与され、それは必ずしも、

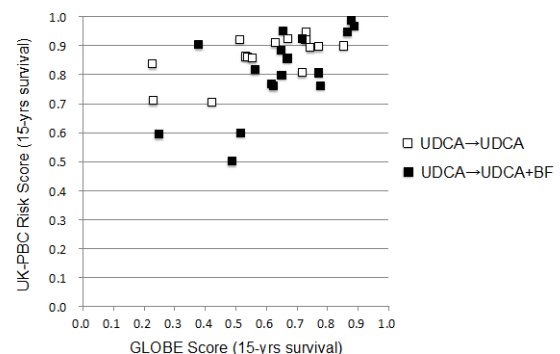


図5 UDCA単独投与群におけるその後の治療内容の変化

初期治療後のスコアが悪い症例が対象になっている訳ではなかった。

#### D. 考察

今回の結果より、近年海外で報告された GLOBE Score と UK-PBC Risk Score によっても、UDCA 単独投与に比べて UDCA+BF 併用投与のほうが、長期予後の改善が期待できる可能性が示唆された。しかし、両スコアは主に欧米人を対象としたものであり、日本人にも同様に使用可能であるかどうかの検討が今後必要であると考えられた。

当初 Randomized prospective study による UDCA 単独投与と UDCA+BF 併用投与の長期予後比較を目的としたが、2001-2004 年の比較投与試験終了後に、UDCA 単独投与群の半数以上で UDCA+BF 併用投与が行われており、当初の目的達成は困難と考えられた。UDCA 単独で効果不十分のより重症の症例に BF の併用が行われたと予想したが、実際には GLOBE Score と UK-PBC Risk Score でみる限り、必ずしも予後不良が予想される症例ではなく、施設や主治医の方針、あるいは今回の追跡調査では明らかにできなかった何らかの理由により、BF が追加された症例も多いものと考えられた。病状が比較的コントロールされていても BF が追加投与されていたり、データがコントロール不良であるにもかかわらず BF が投与されていない症例が認められた。

#### E. 結論

2001-2004 年に大西班で行われた UDCA と BF の比較投与試験症例を、近年海外で報告された GLOBE Score と UK-PBC Risk Score を用いて再評価した結果、いずれのスコアでも UDCA 単独投与に比べて UDCA+BF で有意に死亡リスクが低下するとの結果が得られた。UDCA 投与群の約半数には、研究期間終了後に BF が併用されていたが、併用症例は、必ずしもリスクの高い症例とは限らなかった。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

本多 彰, 池上 正, 松崎靖司. 胆汁酸と原発性胆汁性胆管炎. 細胞 48(10): 475-478, 2016.

##### 2. 学会発表

なし

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得 なし

2. 実用新案登録 なし

3. その他 なし