

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）  
難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究  
分担研究報告書

PBC患者へのベザフィブラート投与によるGLOBE, UK-PBCスコア  
および長期予後の改善効果

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：多施設共同後ろ向き研究により、UDCA 単独で1年以上、その後 UDCA+ベザフィブラート(BF)の併用投与が1年以上行われた120症例で検討を行った。予後予測する GLOBE および UK-PBC スコアは、いずれも UDCA+BF 投与前に比べて、UDCA+BF 投与後のほうが有意に良好であった。また、実際の長期予後も、UDCA+BF 投与前に推測された長期予後よりも良好であった。以上より、BF は UDCA 不応例の PBC 患者に対して有効な第2選択薬であると考えられた。

研究分担者・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 患者に対するベザフィブラート (BF)の胆汁うっ滞改善効果は、10 年以上前から本邦より多数の報告が行われている。既に我が国では、UDCA 単独治療の効果が不十分で、高脂血症を合併する患者に対し広く使用されているが、BF の長期予後改善効果はいまだ証明されていないのが現状である。近年欧米で 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、本研究では、BF 投与前と投与後でこれらのスコアがどのように変化するか明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

PBC 全国調査参加施設へのアンケート調査で、必要な血液検査等の情報が得られた873例のうち、1985年から2014年の間に1年以上のUDCA単独投与と、その後1年以上のUDCA+BF併用投与が行われた症例(120例)について、レトロスペクティブな検討を行った。BF追加投与前(UDCA単独投与)と、BF追加投与(UDCA+BF併用投

与)後1年の患者データを、GLOBEスコアまたはUK-PBC Riskスコアの計算式に代入し、3, 5, 10, 15年後の予後予測を計算した。さらに、BF追加投与後の実際の転帰についてKaplan-Meierプロットを用いて評価し、GLOBEスコアおよびUK-PBC Riskスコアで推測された予後と比較した。

(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15-104号)および東京医科大学茨城医療センターの倫理審査委員会における承認(整理番号16-002号)を経て施行された。

C. 研究結果

1) UDCA, BF 治療前後での臨床検査データ

図1にUDCA投与前、UDCA単独投与後

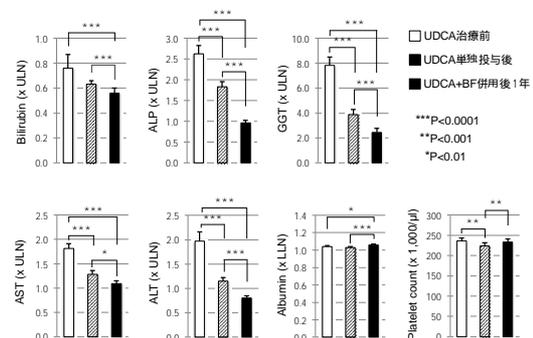


図1 UDCA, BF治療前後での臨床検査データ (n=120)

(BF 追加投与前), および BF 追加投与 (UDCA+BF 併用投与) 後 1 年の患者データを示す。棒グラフは平均±標準誤差を表し, 群間の統計解析は Wilcoxon signed-ranks test を用いた。UDCA 単独投与の期間は, 平均 3.6 年(1~20 年)であった。多くの肝・胆道系酵素は, UDCA 単独投与でも有意に改善を認めしたが, BF が追加投与されることによって, さらなる改善が認められた。また, 血清アルブミンや血小板は, UDCA 単独投与では改善を認めなかったが, BF の追加投与によって有意な改善を認めた。

## 2) GLOBE スコアによる評価

BF 追加投与前 (UDCA 単独投与後) と BF 追加投与 (UDCA+BF 併用投与) 後 1 年の患者データを用いて, それぞれ GLOBE スコア (Gastroenterology 2015; 149: 1804-1812) を計算した。GLOBE スコアは年齢と, 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。UDCA 単独治療 1 年以上のデータから得られたスコアによって, 3 年, 5 年, 10 年, 15 年後の生存確率を計算することができる。また, GLOBE スコアが 0.3 より大きいときに, UDCA 不応性と判定されるという。図 2 に示されるように, UDCA 単独投与時と比べて, UDCA+BF 併用投与を 1 年間行うと,

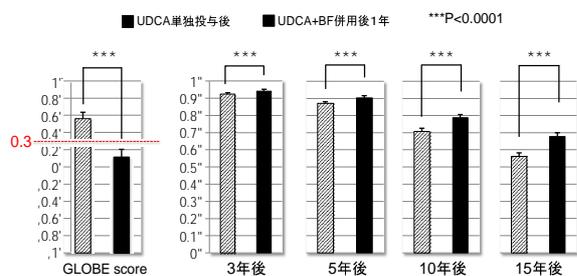


図2 BF追加投与前後でのGLOBEスコアおよび肝移植free生存確率の変化(n=120)

GLOBE スコアは有意に低下し, 3 年, 5 年, 10 年, 15 年後の生存確率も有意に改善した。また, UDCA 単独投与時には 60%の患者が UDCA 不応性の基準とされる GLOBE スコア > 0.3 であったが, UDCA+BF 併用投与 1 年後には, 38%に減少していた。

次に, BF 追加投与前 (UDCA 単独投与後) のデータから GLOBE スコアを用いて得

られた予後予測と, Kaplan-Meier プロットを用いた実際の転帰の比較を行った。図 3 に示されるように, 実際の移植 free 生存率は, BF 追加投与直前の GLOBE スコアから得られた予後予測よりも, Pearson's  $\chi^2$  test にて有意に良好との結果が得られた。

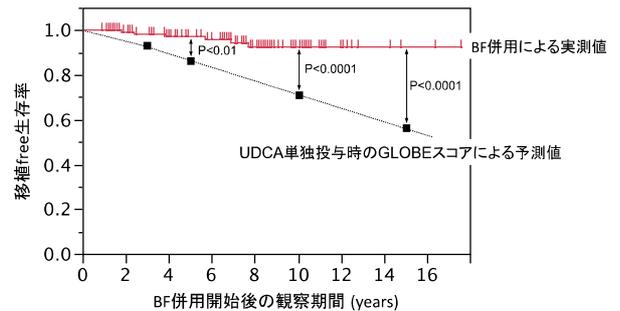


図3 Kaplan-Meier生存曲線 —GLOBEスコアによる予測との比較— (n=120)

## 3) UK-PBC Risk スコアによる評価

2)で GLOBE スコアによる予後予測を行った 120 症例について, UK-PBC Risk スコア (Hepatology 2016; 63: 930-950) でも同様に予後予測を行い, BF の追加投与前後での評価を行った。UK-PBC Risk スコアは, 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 スコアによる 5 年, 10 年, 15 年後の肝移植または肝関連死発生確率を, UDCA 単独投与時と UDCA+BF 併用投与時で比較すると, 図 4 に示すように, UDCA 単独投与に比べて UDCA+BF の併用投与で, 発生確率の有意な低下が認められた。

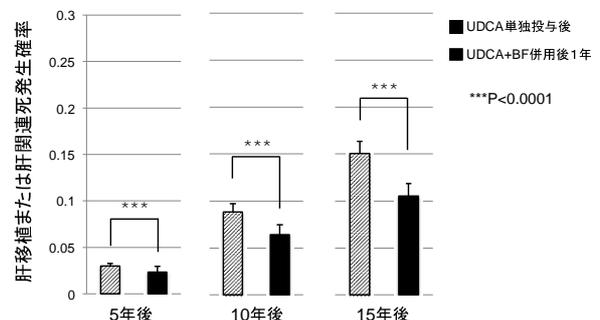


図4 BF追加投与前後でのUK-PBC Riskスコアによる肝移植または肝関連死発生確率の変化(n=120)

次に, BF 追加投与前 (UDCA 単独投与後) のデータから UK-PBC Risk スコアを用いて得られた予後予測と, Kaplan-Meier プロットを用いた実際の転帰

の比較を行った。図5に示されるように、実際の肝移植または肝関連死発生率は、BF追加投与直前のUK-PBC Riskスコアから推

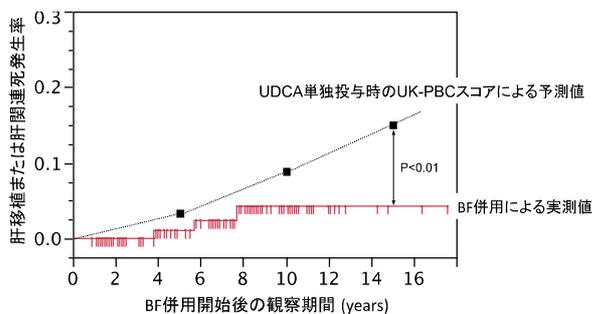


図5 Kaplan-Meier生存曲線 —UK-PBC Riskスコアによる予測との比較— (n=120)

測された予測よりも低い傾向があり、特に15年後ではPearson's  $\chi^2$  testにて有意に低いとの結果が得られた。

#### D. 考察

BF投与によるPBC患者の胆汁うっ滞改善効果は、わが国を中心に既に多くの報告がある。近年、欧米でもその効果に注目が集まり、プロスペクティブな臨床試験が開始されている。一方、BF投与がPBC患者の長期予後に与える影響については、欧米からはもちろんのこと、わが国からもほとんど報告がない。従って今回我々は、日本人のPBC患者で、UDCA単独投与に対するUDCA+BF併用投与の有効性を、長期予後の観点からレトロスペクティブに検討した。

近年海外で報告されたGLOBEスコアとUK-PBC Riskスコアを用いて評価したところ、UDCA単独投与に比べてUDCA+BF併用投与のほうが、PBC患者の長期予後を改善できる可能性が示唆された。また、UDCA単独投与時のGLOBEスコア、UK-PBC Riskスコアから求めた予後予測に比べて、BF併用後の実際のデータからKaplan-Meierプロットによって計算された予後のほうが有意に良好であり、BFの併用によって予後が改善された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証が必要である。また、

今回はアンケート調査による後ろ向き研究であり、リコールバイアスが存在する可能性も否定できず、BF投与が長期予後を改善するとの結論を得るためには、さらなる検討が必要であると考えられた。

#### E. 結論

UDCA単独投与にBFを併用すると、肝機能検査値のみならず、GLOBEスコアおよびUK-PBC Riskスコアを用いて計算される長期予後予測も有意に改善した。また、UDCA単独投与時のGLOBEスコア、UK-PBC Riskスコアから求めた予後予測に比べて、BF併用後の実際のデータから計算された予後のほうが有意に良好であり、BF併用が予後を改善する可能性が示唆された。

#### F. 研究発表

1. 論文発表  
なし

2. 学会発表

Honda A, Tanaka A, Komori A, Abe M, Inao M, Mochida S, Namisaki T, Yoshiji H, Hashimoto N, Kawata K, Takahashi A, Ohira H, Kang J-H, Yamagiwa S, Joshita S, Umemura T, Sato K, Itakura J, Kaneko A, Kakisaka K, Takikawa Y, Kikuchi K, Takikawa H, Matsuzaki Y, Japan PBC Study Group (JPBCSG). Bezafibrate improves GLOBE and UK-PBC scores and long-term outcomes in patients with primary biliary cholangitis. AASLD The Liver Meeting 2017. Washington, DC Oct 22, 2017.

#### 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