

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

傾向スコア（プロペンシティスコア）を用いたPBC患者への
ベザフィブラート投与効果の解析

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：PBC患者に対するベザフィブラート(BF)の長期予後改善効果を明らかにするために、UDCA 単独投与または UDCA+BF 併用投与が行われた 680 例を対象として、傾向スコア（プロペンシティスコア）を用いた BF 投与によるハザード比の計算を行った。その結果、1 年間の UDCA 単独投与後の血清総ビリルビン値が正常範囲にある症例において、BF 使用によるハザード比が 0.09 と有意な改善効果を認めた。重症化する以前の PBC であれば、BF の併用は有意に予後を改善する可能性が示唆された。

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患者に対するベザフィブラート(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。昨年度我々は、GLOBE Score、UK-PBC Risk Scoreという2つの長期予後予測スコアを用いて、BF併用前に比べてBF併用後のほうが両スコアに有意な改善を認めることを示した。またUDCA+BF併用による実際の長期予後は、BF併用前にこれらのスコアを用いて推測した長期予後よりも良好であることを証明した。さらに本研究では、**傾向スコア(プロペンシティスコア)を用いてBF投与の効果を推定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(118例)および1年以上のUDCA単独投与が行われた症例(562例)を使用した。これらのレトロスペクティブなデータを用いてBF投与のハザード比を計算するために、年齢、血清ビリルビン、ALP、GTP、AST、ALT、アルブミン、血小板数で背景を調整した傾向スコアをロジスティック回帰分析によって計算した。次にInverse probability of treatment weighting (IPTW)法を用いたCox回帰分析によって調整ハザード比を算出した。これらの傾向スコアを用いたハザード比の計算には、R statistical software (version 3.4.0)を使用した。

(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

本研究に使用した症例の基礎データを表1に示す。UDCA 群は1年以上のUDCA 単独投与が行われた症例（562例）であり，UDCA+BF 群は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（118例）である。表1の基礎データは，いずれもUDCA 単独投与を開始して1年時点のものである。年齢はUDCA 群のほうが有意に高く，肝胆道系酵素はUDCA+BF 群のほうが有意に高値であった。また，ビリルビンとアルブミン値には両群で有意差がなく，血小板はUDCA+BF 群のほうが有意に高値であった。

表1. UDCA単独投与群とUDCA+BF群の比較
 - UDCA投与1年後の年齢および血液、生化学データの比較 -

	UDCA (n=562)	UDCA +BF (n=118)	P
年齢 (yrs)	61.5 ± 0.5	55.7 ± 1.0	<0.0001
ALP (x ULN)	1.08 ± 0.03	1.49 ± 0.11	<0.0001
γGTP (x ULN)	1.33 ± 0.07	2.92 ± 0.32	<0.0001
AST (x ULN)	0.81 ± 0.02	1.15 ± 0.08	<0.0001
ALT (x ULN)	0.65 ± 0.02	1.06 ± 0.09	<0.0001
Bilirubin (x ULN)	0.58 ± 0.01	0.61 ± 0.03	0.175
Albumin (x LLN)	1.05 ± 0.00	1.06 ± 0.01	0.172
Platelet (x LLN)	1.54 ± 0.02	1.64 ± 0.05	<0.05

次に，上記のデータを傾向スコアを用いたIPTW法によって解析した。イベント有りを「肝関連死または肝移植」と定義し，全症例まとめてCox 回帰分析によって調整ハザード比を算出したところ，BF 使用によるハザード比は1.12と有意な予後改善効果を認めないとの結果であった。しかし，1年間のUDCA 単独投与後の血清総ビリルビン値で症例を2群に分けて，血清総ビリルビン値が正常範囲にある症例のみを見ると，BF 使用によるハザード比が0.09と有意な改善効果が認められた。血清アルブミンについても類似の結果であり，血清アルブミン値が正常範囲にある症例のみを見ると，BF 使用によるハザード比が0.17と改善傾向を認めた。しかしアルブミンのほうは，統計学的有意には至らなかった。

表2. 傾向スコアを用いたIPTW法によるBF治療効果の解析
 IPTW: inverse probability of treatment weighting

	n	HR of BF	95% CI	P
All patients	680	1.12	0.17 - 7.43	0.909
Bilirubin	≤ ULN	0.09	0.01 - 0.60	<0.05
	> ULN	1.36	0.08 - 23.2	0.831
Albumin	≥ LLN	0.17	0.02 - 1.27	0.084
	< LLN	3.45	0.55 - 21.6	0.186

イベント有りは「肝関連死または肝移植」と定義した。
 共変量として，Age, ALP, γGTP, AST, ALT, Bilirubin, Albumin, Plateletの8つを選択した。

D. 考察

UDCA 単独投与群とUDCA+BF 併用群の患者背景が大きく違うため，レトロスペクティブに単純にBFの治療効果を評価することはできない。つまり，UDCA 単独投与群はUDCAのみでコントロール良好な比較的軽症例を多く含み，UDCA+BF 併用群はUDCA 単独投与でもデータが正常化しない重症例を多く含むという特徴がある。今回我々は，UDCA 投与1年後の血清総ビリルビン値で2群に分け，それぞれの群で解析したところ，1年間のUDCA 単独投与後に血清総ビリルビン値が正常範囲にある症例では，その後のイベント発生危険率がBFの併用によって有意に低下するとの結果を得た。これは実臨床での「PBCが重症化してからではBFの効果は限定される」との経験ともよく合っている。

E. 結論

UDCA 単独投与で血清生化学データが正常化しないPBC症例では，血清総ビリルビン値が正常範囲にあるうちにBFと併用することによって，有意に予後が改善される可能性が示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

Honda A, Tanaka A, Kaneko T, Komori A,

Abe M, Inao M, Namisaki T, Hashimoto N, Kawata K, Takahashi A, Ninomiya M, Kang J-H., Arakawa M, Yamagiwa S, Joshita S, Umemura T, Sato K, Kaneko A, Kikuchi K, Itakura J, Nomura T, Kakisaka K, Fujii H, Kawada N, Takikawa Y, Masaki T, Ohira H, Mochida S, Yoshiji H, Iimuro S, Matsuzaki Y, Takikawa H and Japan PBC Study Group (JPBCSG). Bezafibrate improves GLOBE and UK-PBC scores and long-term outcomes in patients with primary biliary cholangitis. Hepatology 2019 (in press)

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