

# 「原発性胆汁性胆管炎における予後予測式の妥当性評価」に関する 研究のお知らせ

帝京大学医学部附属病院では以下の研究を行います。

本研究は、倫理委員会の審査を受け承認された後に、関連の研究倫理指針に従って実施されるものです。

研究期間:平成 29 年 3 月 8 日～平成 30 年 3 月 31 日まで

## 〔研究課題〕

### 原発性胆汁性胆管炎における予後予測式の妥当性評価

## 〔研究目的〕

原発性胆汁性胆管炎 (primary biliary cholangitis; PBC) は慢性に進行する胆汁うっ滞性肝疾患です。現在、PBC に対してまず用いられる薬はウルソデオキシコール酸 (ursodeoxycholic acid; UDCA) であり、UDCA 治療がよく効く場合には患者さんの経過は一般人口とほぼ同等で良好ですが、UDCA がよく効かない場合、PBC は徐々に進行して肝硬変へと至り、肝不全ないし肝細胞癌を発症します。したがって、UDCA の投与を開始した後、適切な時期になんらかの診断基準を用いて UDCA が効いているかどうかを判定し、効いていないと判断された場合には速やかに UDCA に続く他の治療を行うことが重要です。

また、現在 PBC に対する新規治療薬が数種開発されつつあり、今後日本でも臨床治験が行われるものと思われませんが、PBC は極めてゆっくりと進行する疾患であるため、治験に使われる薬の効果判定に死亡・肝移植などの明確な基準を採用することは困難であり、その代わりに信頼性の高い基準を作成することが、有効な臨床治験計画を作成する上で必要不可欠です。

本年、欧米の共同研究として、2つの PBC の予後予測式が発表されました。1つは Globe スコアと呼ばれるもので、これは診断時年齢、および UDCA 治療開始後1年の時点での総ビリルビン、ALP、アルブミン、血小板数の5つのパラメータのみによる簡便な計算式によって与えられるスコアです。もう一つは UK-PBC スコアであり、これは診断時アルブミンと血小板数、および UDCA 治療開始後1年の時点での総ビリルビン、トランスアミナーゼ、ALP によって与えられます。これらはいずれも従来の予後予測式よりも信頼性が高いと報告されており、今後新規治療薬の治験における治療効果判定基準として用いられるものと思われれます。ただし、このスコアを作成する上で用いられている症例はすべて欧米の患者であり、人種の異なる日本人を対象とした場合にこのスコアが妥当性を持つかどうか、日本人を対象とした治験においてこれらのスコアが治療効果判定基準として妥当かどうかについては、改めて日本人 PBC を対象として検証される必要があります。

このような観点から、われわれは多施設共同研究として、日本人 PBC 患者の臨床データを後ろ向きに収集し、Globe スコアないし UK-PBC スコアが日本人においても予後予測上有用であるかどうかについて検討したいと考えています。

## 〔研究意義〕

今回の研究により、日本における PBC 患者さんに対して、UDCA 治療に続く別の治療を導入する上での最も適切な時期が明らかになるとともに、今後の治験を行う上で欠かせない情報が得られるものと考えています。

## 〔対象・研究方法〕

(1) 研究デザイン: 多施設共同後ろ向き観察研究

(2) 対象: 2 年以上経過観察され、UDCA ないしベザフィブラートによる治療を受け、予後が明確に判明してい

る PBC 患者約 1,500 例

PBC の診断は厚労省補助金「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班の診断基準(2013)によります。

(3) 除外基準: UDCA およびベザフィブラートによる治療のいずれをも受けていない症例、UDCA あるいはベザフィブラート以外に PBC に対しての治療を受けている症例(コルヒチン、副腎皮質ステロイド等)、未成年者、他の成因による肝疾患(B 型肝炎・C 型肝炎、自己免疫性肝炎)を合併した症例、意思表示ができない症例とします。

(4) 研究方法: 帝京大学医学部附属病院、および本研究に参加した施設に過去来院し、2年以上経過観察され、UDCA ないしベザフィブラートによる治療を受け、予後が明確になっている PBC 患者について、以下の臨床データを収集します。各施設で収集された臨床データを用いて Globe スコアおよび UK-PBC スコアを計算し、実際の予後との関連を解析します。

1) 性別、生年月日

2) 診断年月日・最終観察年月日

3) 肝組織(Scheuer 分類)(診断から1年以内に肝生検が施行されている場合)

4) 治療内容(UDCA・ベザフィブラート治療の有無・用量、開始年月日、終了されている場合には終了年月日)

5) 臨床検査値

・診断時、および UDCA・ベザフィブラートそれぞれについて治療開始時・開始1年後における ALP, TB, albumin, AST, ALT, GGT, PLT

・各施設における AST/ALT/TB/ALP/GGT の基準値上限、PLT/albumin の基準値下限

・抗ミトコンドリア抗体、抗核抗体、抗 gp210 抗体(診断時のみ)

6) 観察期間中のイベント発生の有無(死亡、移植、肝細胞癌、肝性脳症、腹水、静脈瘤出血)

死亡例については死因

(5) 統計解析方法

Globe スコア (Gastroenterology.2015 Aug 7;pii: S0016-5085(15)01094-X. doi: 10.1053/j.gastro.2015.07.061. [Epub ahead of print])

$$\text{GLOBE score} = (0.044378 * \text{age at start of UDCA therapy} + 0.93982 * \text{LN}(\text{bilirubin times the upper limit of normal (ULN) at 1 year follow-up})) + (0.335648 * \text{LN}(\text{alkaline phosphatase times the ULN at 1 year follow-up})) - 2.266708 * \text{albumin level times the lower limit of normal (LLN) at 1 year follow-up} - 0.002581 * \text{platelet count per } 10^9/\text{L at 1 year follow-up} + 1.216865.$$

UK-PBC スコア (Hepatology. 2015 Jul 29. doi: 10.1002/hep.28017. [Epub ahead of print])

$$1 - \text{baseline survival function} \hat{=} \exp(.0287854 * (\text{alp}12 * \text{xuln} - 1.722136304) - .0422873 * (((\text{altast}12 * \text{xuln} / 10)^{-1}) - 8.675729006) + 1.4199 * (\ln(\text{bil}12 * \text{xuln} / 10) + 2.709607778) - 1.960303 * (\text{albxlln} - 1.17673001) - .4161954 * (\text{pltxlln} - 1.873564875))$$

Note: Baseline survivor function = 0.982 (at 5 years); 0.941 (at 10 years); 0.893 (at 15 years).

これらの式を用いて日本人 PBC 症例についての 5 年・10 年・15 年リスクスコアを計算、ROC 曲線と AUC を算出し、実際の予後予測にいずれのモデルが有用であるかについて検討します。

#### [研究機関名]

手稲溪仁会病院、福島県立医科大学、群馬大学、東京医科大学茨城医療センター、慶応義塾大学、虎の門病院、武蔵野赤十字病院、信州大学、新潟大学、奈良県立医科大学、NTT 西日本大阪病院、岡山大学、愛媛大学、国立病院長崎医療センター、岩手医科大学、埼玉医科大学、東京逋信病院、浜松医科大学、大阪大学

#### 〔個人情報取り扱い〕

対象者について各施設から得られた情報は全て研究参加施設において連結可能匿名化した後、帝京大学医学部内科学へ送付され保存されます。対応表は参加各施設で保管し、解析担当施設である帝京大学医学部内科は、各参加施設の対応表を保持しません。帝京大学医学部内科の対応表は、個人情報に係るデータ管理責任者の責任の下、消化器肝臓研究室内の施設できる保管庫に保管します。

ただしこれらの情報は、国内・海外を問わず、今後あらたに作成される予後予測式に対する別個の validation study など、現時点では特定されない将来の研究のために用いられる可能性、または他の研究機関に提供する可能性があります。

#### 〔その他〕

この研究は厚生労働省からの科学研究費補助金を用いて行われます。本研究に関連する企業や団体からの資金援助は受けておらず、利益関係もありません。

本研究への参加を拒否することは自由であり、随時参加の撤回をすることが可能です。それにより診療上不利益を受けることもありません。

対象となる患者様で、ご自身の検査結果などの研究への使用をご承諾いただけない場合や、研究についてより詳しい内容をお知りになりたい場合は、下記の問い合わせ先までご連絡下さい。

ご協力よろしくお願い申し上げます。

#### 問 い 合 わ せ 先

研究責任者: 田中 篤(帝京大学医学部内科)

〒173-8606 東京都板橋区加賀 2-11-1

Tel : 03-3964-1211、内線 34647

Fax : 03-3964-6627

Email : a-tanaka@med.teikyo-u.ac.jp