

4. Shirai T, Fujii H, Ono M, Nakamura K, Watanabe R, Tajima Y, Takasawa N, Ishii T, Harigae H: A novel autoantibody against fibronectin leucine-rich transmembrane protein 2 expressed on the endothelial cell surface identified by retroviral vector system in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther* 2012, **14**:R157.
5. Shirai T, Fujii H, Ono M, Watanabe R, Ishii T, Harigae H: An innovative method to identify autoantigens expressed on the endothelial cell surface: serological identification system for autoantigens using a retroviral vector and flow cytometry (SARF). *Clin Dev Immunol* 2013, **2013**:453058.
6. Pasquale EB: Eph receptor signaling casts a wide net on cell behavior. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2005, **6**:462–475.
7. Hochberg MC: Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997, **40**:1725.
8. Mizuguchi M, Abe J, Mikkaichi K, Noma S, Yoshida K, Yamanaka T, Kamoshita S: Acute necrotizing encephalopathy of childhood: a new syndrome presenting with multifocal, symmetric brain lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995, **58**:555–561.
9. Ng WF, Chiu SC, Lam DS, Wong YC, Tam S, Kwong NS, Loo KT, Yuen KY: A 7-year-old boy dying of acute encephalopathy. *Brain Pathol* 2010, **20**:261–264.
10. Takasu MA, Dalva MB, Zigmond RE, Greenberg ME: Modulation of NMDA receptor-dependent calcium influx and gene expression through EphB receptors. *Science* 2002, **295**:491–495.
11. Cissé M, Halabisky B, Harris J, Devidze N, Dubal DB, Sun B, Orr A, Lotz G, Kim DH, Hamto P, Ho K, Yu GQ, Mucke L: Reversing EphB2 depletion rescues cognitive functions in Alzheimer model. *Nature* 2011, **469**:47–52.
12. Attwood BK, Bourgognon JM, Patel S, Mucha M, Schiavon E, Skrzypiec AE, Young KW, Shiosaka S, Korostynski M, Piechota M, Przewlocki R, Pawlak R: Neuropeptide cleaves EphB2 in the amygdala to control anxiety. *Nature* 2011, **473**:372–375.
13. Mikasova L, De Rossi P, Bouchet D, Georges F, Rogemond V, Didelot A, Meissirel C, Honnorat J, Groc L: Disrupted surface cross-talk between NMDA and ephrin-B2 receptors in anti-NMDA encephalitis. *Brain* 2012, **135**:1606–1621.
14. Salvucci O, de la Luz SM, Martina JA, McCormick PJ, Tosato G: EphB2 and EphB4 receptors forward signaling promotes SDF-1-induced endothelial cell chemotaxis and branching remodeling. *Blood* 2006, **108**:2914–2922.

doi:10.1186/1742-2094-10-128

Cite this article as: Shirai et al.: A novel autoantibody against ephrin type B receptor 2 in acute necrotizing encephalopathy. *Journal of Neuroinflammation* 2013 **10**:128.

Submit your next manuscript to BioMed Central and take full advantage of:

- Convenient online submission
- Thorough peer review
- No space constraints or color figure charges
- Immediate publication on acceptance
- Inclusion in PubMed, CAS, Scopus and Google Scholar
- Research which is freely available for redistribution

Submit your manuscript at
www.biomedcentral.com/submit



東北地方におけるB型肝炎再活性化 前向き研究について

浦田 幸朋^{*1} 小林 浩子^{**2} 石井 智徳^{*3}
 高橋 裕一^{*4} 平林 泰彦^{*5} 泉山 朋政^{*6}
 無量井 泰^{*7} 竹森 弘光^{*8} 浅野 智之^{*2}
 齊藤 理恵^{*2} 鈴木 英二^{*2} 岩館 治代^{*2}
 渡辺 浩志^{***2} 張替 秀郎^{**3} 大平 弘正^{***2}
 佐々木 毅^{*9}

要 旨

既感染B型肝炎関節リウマチ患者 157 人のうち 18 ヶ月間で HBV DNA が再活性化した 13 人では，生物学的製剤，エタネルセプト，メトトレキサート，高用量ステロイド，タクロリムスの使用が多く，再活性化のハザード比は Cox 回帰ハザード分析で生物学的製剤 10.9 ($p=0.008$)，エタネルセプト 6.9 ($p=0.001$)，多重ロジスティック回帰解析でタクロリムス 11.1 ($p=0.0015$) であった。

はじめに

我々は，東北地方のリウマチ性疾患患者における，免疫抑制療法後の B 型肝炎ウイルス (HBV) 再活性化の実態を調査するため，HBIRTH (Hepatitis B virus Infection in Rheumatic diseases in ToHoku area) 研究会を立ち上げ，厚生労働省の研究班が提唱した B 型肝炎対策ガイドラインが有用であるかどうかを検討する目的で，多施設による前向き研究を行っている。研究のエントリー期間が 2013 年 3 月末までであり，すべてのデー

- *1 つがる西北五広域連合西北中央病院 リウマチ科 科長
 2 福島県立医科大学 消化器・リウマチ膠原病内科学 講座 **2 同 准教授 *2 同 教授
 *3 東北大学病院 血液免疫科 准教授 **3 同 教授
 *4 ゆうファミリークリニック 院長
 *5 光が丘スペルマン病院 リウマチ膠原病内科
 *6 東仙台リウマチ科内科クリニック 院長
 *7 無量井内科 院長
 *8 青森県立中央病院 リウマチ膠原病内科 部長
 *9 NTT 東北病院 院長

キーワード：関節リウマチ，B型肝炎，
 生物学的製剤，免疫抑制薬，
 コルチコステロイド

タの凍結が終了次第、解析を行う予定である。このため、本稿では HBIRTH のパイロット研究となった青森県つがる地域における関節リウマチ (RA) 患者の HBV DNA 再活性化について紹介したい。

B型肝炎の再活性化とは

世界人口のおよそ 30 億人は HBV に感染歴があり、3 億 5 千万人のキャリア患者が存在する¹⁾。近年、化学療法・免疫療法・移植療法の進歩に伴い、多様な抗がん剤や免疫抑制薬を使用する機会の増加に伴う B型肝炎の再活性化が報告されている²⁾。B型肝炎の再活性化は一般的に一過性で、臨床的に問題となることは少ないが、しばしば深刻で、急性の肝不全を引き起こすことがある³⁾。

B型肝炎の再活性化には、大きく 2 つのシナリオが存在する。まずキャリア例からの発症であり、次に既感染からの発症である。B型肝炎の診断は通常 HBs 抗原の同定によって行われ、HBs 抗原の陰性化は通常 B型肝炎治療と考えられていた⁴⁾。実は、これらの B型肝炎治療 (既感染 HBV) 患者では、数十年間、肝臓と末梢血単核細胞内で低レベルながら HBV 複製が継続していることが明らかとなった。そのような患者では、例えば HBV 特異的 CTL 活性が抑制されるなど、HBV 複製に対する免疫応答が抑制されている⁴⁾。近年、HBs 陰性で HBc 抗体ないし HBs 抗体陽性例の既感染 HBV 患者に、リツキシマブなど強力な免疫抑制薬により、HBV 再活性化による重症肝炎が発症することが報告され、*de novo* B型肝炎と呼ばれている⁵⁾。既感染 B型肝炎合併 RA においても、コルチコステロイド (CS) やメトトレキサート (MTX)、および TNF 阻害薬を主とした生物学的製剤を含む免疫抑制療法により、劇症または致死的な肝炎を引き起こすことが報告されている⁶⁾。以上から、我々は既感染 B型肝炎 RA

における HBV 再活性化率を明らかにするために、以下の研究を行った⁷⁾。

青森県つがる地域における B型肝炎再活性化前向き研究

1. 方法

2008 年 1 月から 2009 年 8 月までに我々の外来を受診した、1987 年米国リウマチ学会の分類基準を満たす RA 516 人に対して、HBs 抗原、HBs 抗体、HBc 抗体を測定した。HBV マーカーは、市販の CLIA 法 (HBs 抗原: アーキテクト HBsAg QT, HBs 抗体: アーキテクト Anti-HBs および HBc 抗体: アーキテクト Anti-HBc; アポット ジャパン社, 東京) を用いて検出した。患者が HBs 抗原陽性、もしくは HBs 抗原が陰性で HBs 抗体 and/or HBc 抗体陽性である場合に、HBV DNA 量を測定した。最低検出感度は 2.1 log copies/ml であった。HBV DNA の測定結果が陰性であった場合には測定を 3 ヶ月ごとに繰り返し実施し、HBV DNA が陽性に転じれば測定を毎月繰り返し実施した。HBV DNA 量は、コバス TaqMan HBV 「オート」v2.0 (ロシュ・ダイアグノスティックス社, 東京) を用いて定量した。コバス AmpliPrep を用いて血清から核酸抽出を行い、リアルタイム PCR 装置であるコバス TaqMan を用いて増幅および測定を実施した。生物学的製剤も含めた薬物治療は、HBV DNA 量を問わず中止しなかった。すべての参加施設の倫理委員会において本試験の実施が承認され、すべての患者から文書による同意を取得した。統計解析は、Fisher 直接確率検定、Student *t* 検定および Mann-Whitney *U* 検定を用いて、ベースラインの患者背景因子をサブグループ間で比較した。両側 *p* 値が ≤ 0.05 の場合に有意な差と見なした。Cox 回帰ハザード分析法で、生物学的製剤、MTX、CS および疾患修飾性抗リウマチ薬 (DMARD) が HBV

表 1 HBV DNA 再活性化 (+) 群と (-) 群における患者背景因子および治療開始前の検査値の比較

	HBV DNA 再活性化 (+) (n=13)	HBV DNA 再活性化 (-) (n=144)	p 値
年齢 (歳)	66.6 ± 10.7 (67.6)	64.9 ± 11.8 (66.2)	0.670
女性 (n)	8 (61.5%)	114 (77.9%)	0.505
RA 罹患期間 (年)	8.0 ± 7.7 (4.7)	7.6 ± 9.0 (4.0)	0.241
CRP (mg/dl)	0.92 ± 2.46 (0.09)	1.04 ± 2.11 (0.20)	0.218
ESR (mm/h)	26.0 ± 30.0 (13.0)	26.1 ± 26.8 (15.0)	0.476
IgM RF (IU/ml)	46.2 ± 34.0 (49.3)	88.0 ± 151.2 (24.5)	0.791
AST (U/l)	25.5 ± 6.5 (27.0)	27.9 ± 16.4 (23.0)	0.688
ALT (U/l)	19.9 ± 6.8 (20.5)	26.0 ± 19.2 (19.0)	0.959
IgG (mg/dl)	1,454 ± 573 (1,382)	1,432 ± 450 (1,358)	0.604
好中球数 (/μl)	3,326 ± 1,567 (2,722)	4,462 ± 2,302 (3,868)	0.063
リンパ球数 (/μl)	1,503 ± 425 (1,431)	1,732 ± 813 (1,562)	0.323

数値は平均 ± 標準偏差 (中央値) として示す。

RA: 関節リウマチ, CRP: C反応性タンパク質, ESR: 赤血球沈降速度, Ig: 免疫グロブリン,
RF: リウマトイド因子, AST: アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ,
ALT: アラニンアミノトランスフェラーゼ

DNA 複製の再活性化に寄与する因子を評価した。さらに、ステップワイズ変数減少法による多重ロジスティック回帰モデル分析を実施した。分析はすべて、JMP バージョン 8.0 ソフトウェア (JMP ジャパン事業部, 東京) を用いて実施した。

2. 結果

516 例の患者の背景因子を表 1 に示す。HBs 抗原陽性は 7 例であったのに対し、HBs 抗原が陰性で HBs 抗体 and/or HBc 抗体が陽性のケースは 157 例であった (30.4%)。既感染 B型肝炎 RA 患者において、治療開始前の HBV DNA は全例で陰性であった。全例で 18 ヶ月間のモニタリングを実施したところ、157 例中 13 例 (8.3%) で HBV DNA が再活性化 (平均 3.44 log copies/ml) したが、全例で肝機能は正常であった (表 1)。HBV DNA の再活性化を来した 13 例の詳細を表 2 に示す。13 例中 10 症例では生物学的製剤を用いた治療中に HBV DNA が検出されたのに対し [エタネルセプト (ETN, n=8), アバ

タセプト (n=2), アダリムマブ (n=1), インフリキシマブ (n=1), トシリズマブ (n=1), リツキシマブ (n=1)], 3 症例では生物学的製剤による治療なしに HBV DNA が検出されている。なお、症例 5 では 2 回の HBV DNA 再活性化が認められた。試験中に RA 治療に用いた DMARD および免疫抑制薬のタイプと、各薬物療法を受けた患者の例数を表 3 に示す。13 例中 2 例の患者では、抗ウイルス療法を行わずに HBV DNA が陰性となったが、13 例中 10 例ではエンテカビル療法によって HBV DNA が陰性化した (平均 3.3 ヶ月)。残り 1 例は、HBV DNA が陽転化後、原因不明の突然死を来した。

HBV DNA 再活性化に関与する因子について解析を実施した (表 3)。既感染 B型肝炎 RA 患者に対し使用された薬剤については、生物学的製剤 (76.9% 対 36.1%, p=0.006), ETN (61.5% 対 22.2%, p=0.005), MTX (76.9% 対 46.5%, p=0.044), 高用量 CS (15.4% 対 1.4%, p=0.035) およびタク

表2 HBV DNA 再活性化を認めた13症例の治療履歴と検査データ

症例	年齢 (歳)	RA 罹患期間 (月数)	生物学的製剤	MTX (mg 週)	DMARD	プレドニゾン (mg/日)	HBV DNA (log copies/ml)	エンテカビル	HBV DNA の 最終的な状態	HBV DNA 発現から その消失までの 期間 (月数)	ALT (U/l)
1	77	35	トシリズマブ**	6	なし	なし	2.0	なし	DNA 陰性	1	27
2	65	53	エタネルセプト	なし	なし	2	5.0	あり	DNA 陰性	5	20
3	46	120	エタネルセプト	8	タクロリムス 1 mg/日	なし	3.7	あり	DNA 陰性	1	30
4	49	60	エタネルセプト	なし	ブシラミン 200mg/日	なし	7.4	あり	DNA 陰性	18	20
5*2	60	36	エタネルセプト	なし	レフルノミド 10mg/日	3	2.0	なし	DNA 陰性	1	25
	61	48	アダリムマブ	2	タクロリムス 1 mg/日	3	2.1	あり	DNA 陰性	1	25
6	75	18	エタネルセプト	8	なし	6	2.4	あり	DNA 陰性	2	26
7	74	19	なし	7.5	なし	5	3.0	あり	DNA 陰性	2	14
8	84	162	リツキシマブ	7.5	タクロリムス 1 mg/日	30	2.2	なし			22
9	74	73	なし	8	ブシラミン 200mg/日	4	2.1	あり	DNA 陰性	1	11
10	69	180	アバタセプト	8		2.5	7.8	あり	DNA 陽性		21
11	60	224	アバタセプト**	7.5			4.1	あり	DNA 陰性	1	13
12	66	317	エタネルセプト		ブシラミン 200mg/日		2.2	あり	DNA 陰性	1	6
13	72	2		7.5		25	2.1	あり	DNA 陰性	1	18

*1 3種類の生物学的製剤（インフリキシマブ、エタネルセプトおよびトシリズマブ）をスイッチして使用，*2 HBV DNA 再活性化が2回認められた，

*3 2種類の生物学的製剤（エタネルセプトおよびアバタセプト）をスイッチして使用。

RA：関節リウマチ，MTX：メトトレキサート，DMARD：疾患修飾性抗リウマチ薬，ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ

表3 試験期間中に関節リウマチ (RA) 関連併用薬を使用した患者の数
-HBV DNA 再活性化 (+) 群と (-) 群の比較-

	患者数*		p 値	HR (95%CI)
	HBV DNA 再活性化 (+) (n=13)	HBV DNA 再活性化 (-) (n=144)		
生物学的製剤	10 (76.9%)	52 (36.1%)	0.006	2.1 (1.5~3.1)
アダリムマブ	1 (7.7%)	8 (5.6%)	0.550	1.4 (0.2~10.2)
エタネルセプト	8 (61.5%)	32 (22.2%)	0.005	2.8 (1.6~4.7)
インフリキシマブ	7 (53.8%)	17 (11.8%)	1.000	0.7 (0.1~4.5)
トシリズマブ	1 (7.7%)	7 (4.9%)	0.507	1.6 (0.2~11.9)
アバタセプト	2 (15.4%)	3 (20.8%)	0.055	7.4 (1.4~40.3)
リツキシマブ	1 (7.7%)	0	0.080	
メトトレキサート	10 (76.9%)	67 (46.5%)	0.044	1.7 (1.2~2.3)
平均用量	7.1 ± 1.9mg/週	6.8 ± 1.9mg/週	0.707	
コルチコステロイド	6 (46.2%)	57 (39.6%)	0.770	1.2 (0.6~2.2)
平均用量	12.7 ± 15.6mg/日	5.7 ± 5.0mg/日	0.533	
高用量コルチコステロイド (≥0.5mg/kg/日)	2 (15.4%)	2 (1.4%)	0.035	11.1 (1.7~72.3)
スルファサラジン	1 (7.7%)	36 (25.0%)	0.303	0.3 (0.0~2.1)
ブシラミン	3 (23.1%)	29 (20.1%)	0.729	1.1 (0.4~3.3)
タクロリムス水和物	4 (30.8%)	8 (5.6%)	0.010	5.5 (1.9~15.9)
注射金製剤	1 (7.7%)	5 (3.5%)	0.410	2.2 (0.3~17.6)
レフルノミド	1 (7.7%)	2 (1.4%)	0.230	5.5 (0.5~57.1)
D-ペニシラミン	0	2 (1.4%)	1.000	
アクタリット	0	1 (0.7%)	1.000	
オーラノフィン	0	7 (4.9%)	1.000	
シクロスポリン	0	1 (0.7%)	1.000	
ミノサイクリン塩酸	0	2 (1.4%)	1.000	
シクロホスファミド	0	1 (0.7%)	1.000	

* 数値は薬剤を服用している患者の数を示す。患者は複数の薬剤を使用しており、また複数の生物学的製剤をスイッチして使用している症例もある。

HR：ハザード比, 95%CI：95% 信頼区間

ロリムス水和物 (30.8% 対 5.6%, $p=0.010$) の使用に有意差が認められた。Cox 回帰ハザード分析でも、生物学的製剤と ETN の使用が HBV DNA 再活性化の予測因子である可能性が明らかとなった。生物学的製剤および ETN を使用することのハザード比 (HR) は、それぞれ 10.9 ($p=0.008$) および 6.9 ($p=0.001$) であった。受診時の年齢, RA の罹

患期間, 男性であること, MTX および CS の使用, MTX および CS の用量, ALT/AST 値, IgG, 好中球数およびリンパ球数は、HBV DNA 再活性化に関与は認めなかった。ステップワイズ解析によって抽出された4つの変数を、次に HBV DNA 再活性化の予測因子として多重ロジスティック回帰モデルに当てはめ、それぞれの重要性を決定した。こ

表4 関節リウマチ (RA) 患者において HBV 複製を予測するロジスティック回帰モデル

	オッズ比 (95%CI)	p 値
タクロリムス水和物	11.1 (2.0~50.6)	0.0015
スルファサラジン	0.3 (0.0~1.7)	0.2604
アバタセプト	1.5 (0.1~17.4)	0.7726
免疫グロブリン G	1.9 (0.0~160.3)	0.7572

95%CI: 95% 信頼区間

のモデルの解析結果を表4に示す。予測能が認められたのはタクロリムス水和物の使用のみであった。

3. 考 察

CD4⁺ ヘルパー T 細胞は、HBV 特異的 CTL の誘導と維持を促進することによって、HBV 感染症コントロールに関与している。MTX とタクロリムスは、この CTL の機能を阻害し、HBV DNA 複製の再増殖を誘導している可能性がある⁸⁾⁹⁾。CS は免疫系を全般的に抑制する間接的な効果に加え、直接的に HBV 増殖を刺激する³⁾。

TNF は、さまざまな刺激や自己免疫状態において重要な炎症誘発性、免疫調節性を来すサイトカインである¹⁰⁾。TNF 抑制薬は最近、RA、強直性脊椎炎、乾癬性関節症、クローン病などの自己免疫疾患で用いられるようになってきている。TNF 阻害薬は、これらの患者に治療法のパラダイムシフトと劇的な変化をもたらしたが、TNF 阻害薬の使用増加に伴い、HBV 再活性化、それに伴う *de novo* B 型肝炎の症例が幾つか報告されている。

TNF 阻害薬の HBV 再活性化には、幾つかの作用機序があると考えられている。B 型肝炎患者の血清と肝細胞では HBV 特異的 CTL が分泌され、TNF が増加し HBV に感染した肝細胞にアポトーシスを引き起こしている¹¹⁾。また、TNF は細胞内の HBV の転写を減ずることによって HBV DNA 複製を抑制する¹²⁾。

さらに、TNF ノックアウトマウスでは HBV 特異的 CTL の増殖機能が欠如していることが明らかになっている¹³⁾。これらの TNF の機序を、TNF 阻害薬は抑制している可能性がある。

RA 患者における TNF 阻害薬による B 型肝炎の再活性化の最初の報告は 2003 年である¹⁴⁾。この症例では HBV キャリア例で TNF 阻害薬が開始されているため、彼らは HBV 感染の血清検査を推奨している。HBV キャリアの RA に TNF 阻害薬で治療を行った症例のレビューでは、HBV の再活性化は 17% (35 人中 6 人) と報告し¹⁵⁾、HBs 抗原陽性患者に TNF 阻害薬を処方するときは、核酸アナログ製剤の予防投与と肝炎の慎重な臨床的・血清学的モニタリングを推奨している。

Vassilopoulos ら¹⁶⁾ は 14 人の HBV キャリア RA で、ラミブジン投与により、TNF 阻害薬治療による B 型肝炎の再活性化が 1 人を除いて起こらなかったことを示した。再活性化の 1 例はラミブジンの耐性出現が原因と考えられたので、核酸アナログ製剤投与は慢性 B 型肝炎患者に対する安全な対策であると彼らは結論している。

Matsumoto ら¹⁷⁾ は 71 歳女性の RA 患者で、インフリキシマブ、MTX とプレドニゾロン治療後 22 ヶ月目に *de novo* B 型肝炎を発症した症例を報告している。肝炎発症時にエンテカビルが投与されたが、肝不全で死亡した。

このような症例報告から、TNF 阻害薬による *de novo* B 型肝炎の幾つかの特徴が明らかになった。第 1 に、RA 治療開始と *de novo* B 型肝炎までの期間は少なくとも 1 年あること、第 2 に、患者は TNF 阻害薬だけでなく、それら自体が免疫抑制効果を持つ DMARD や CS も投与されていたこと、第 3 に、*de novo* B 型肝炎には死亡の危険性があること、第 4 に、数種類の TNF 阻害薬に *de novo* B 型肝炎を引き起こす可能性があること、であ

る¹⁸⁾.

以上より, 既感染B型肝炎のRA患者はHBV DNAレベルにかかわらず, 生物学的製剤とMTX, 高用量CSと, タクロリムス水和物を含む免疫抑制薬を投与されている場合, 慎重なモニタリングが必要である. しかしながらモニタリングの方法(頻度や期間など)はおそらく症例ごとに異なり, より厳密な前向き調査であるHBIRTHの結果がその参考になると思われる.

文 献

- 1) Ganem D, et al: Hepatitis B virus infection – natural history and clinical consequences. *N Engl J Med* 350: 1118–1129, 2004.
- 2) Hoofnagle JH: Reactivation of hepatitis B. *Hepatology* 49: S156–165, 2009.
- 3) Calabrese LH, et al: Hepatitis B virus (HBV) reactivation with immunosuppressive therapy in rheumatic diseases: assessment and preventive strategies. *Ann Rheum Dis* 65: 983–989, 2006.
- 4) Rehermann B, et al: The hepatitis B virus persists for decades after patients' recovery from acute viral hepatitis despite active maintenance of a cytotoxic T-lymphocyte response. *Nat Med* 2: 1104–1108, 1996.
- 5) Umemura T, et al: Mortality secondary to fulminant hepatic failure in patients with prior resolution of hepatitis B virus infection in Japan. *Clin Infect Dis* 47: e52–56, 2008.
- 6) Madonia S, et al: Occult hepatitis B and infliximab-induced HBV reactivation. *Inflamm Bowel Dis* 13: 508–509, 2007.
- 7) Urata Y, et al: Prevalence of Reactivation of Hepatitis B Virus DNA Replication in Rheumatoid Arthritis Patients. *In: DNA Replication – Current Advances* (Seligmann H, eds), p587–594. InTech, Croatia, 2011.
- 8) Kuwano K, et al: The inhibitory effect of FK506 on cytotoxic T-lymphocyte killing. *Immunol Lett* 43: 153–157, 1994.
- 9) Strauss G, et al: Induction of apoptosis and modulation of activation and effector function in T cells by immunosuppressive drugs. *Clin Exp Immunol* 128: 255–266, 2002.
- 10) Bradley JR: TNF-mediated inflammatory disease. *J Pathol* 214: 149–160, 2008.
- 11) Fang J W, et al: Activation of the tumor necrosis factor- α system in the liver in chronic hepatitis B virus infection. *Am J Gastroenterol* 91: 748–753, 1996.
- 12) Wong G H, et al: Tumour necrosis factors alpha and beta inhibit virus replication and synergize with interferons. *Nature* 323: 819–822, 1986.
- 13) Kasahara S, et al: Lack of tumor necrosis factor alpha induces impaired proliferation of hepatitis B virus-specific cytotoxic T lymphocytes. *J Virol* 77: 2469–2476, 2003.
- 14) Ostuni P, et al: Hepatitis B reactivation in a chronic hepatitis B surface antigen carrier with rheumatoid arthritis treated with infliximab and low dose methotrexate. *Ann Rheum Dis* 62: 686–687, 2003.
- 15) Carroll MB, et al: Use of tumor necrosis factor alpha inhibitors in hepatitis B surface antigen-positive patients: a literature review and potential mechanisms of action. *Clin Rheumatol* 29: 1021–1029, 2010.
- 16) Vassilopoulos D, et al: Long-term safety of anti-TNF treatment in patients with rheumatic diseases and chronic or resolved hepatitis B virus infection. *Ann Rheum Dis* 69: 1352–1355, 2010.
- 17) Matsumoto T, et al: Adalimumab-induced lethal hepatitis B virus reactivation in an HBsAg-negative patient with clinically resolved hepatitis B virus infection. *Liver Int* 30: 1241–1242, 2010.
- 18) Tanaka E, et al: Risk of hepatitis B reactivation in patients treated with tumor necrosis factor- α inhibitors. *Hepatol Res* 42: 333–339, 2012.

Prevalence of Reactivation of Hepatitis B Virus DNA Replication
in Rheumatoid Arthritis Patients in the TOHOKU Region

Yukitomo Urata¹, Hiroko Kobayashi², Tomonori Ishii³,
Yuichi Takahashi⁴, Yasuhiko Hirabayashi⁵, Tomomasa Izumiyama⁶,
Tai Muryoi⁷, Hiromitsu Takemori⁸, Tomoyuki Asano²,
Rie Saito², Eiji Suzuki², Haruyo Iwadate²,
Hiroshi Watanabe², Hideo Harigae³, Hiromasa Ohira²,
Takeshi Sasaki⁹,

¹ Department of Rheumatology, Seihoku Central Hospital, United
Municipalities of Tsugaru

² Department of Gastroenterology and Rheumatology, Fukushima
Medical University School of Medicine

³ Department of Hematology and Rheumatology, Tohoku University
Graduate School of Medicine

⁴ Yu Family Clinic

⁵ Department of Rheumatology, Hikarigaoka Spellman Hospital

⁶ East Sendai Rheumatism and Internal Medicine Clinic

⁷ Muryoi Clinic

⁸ Department of Rheumatology, Aomori Prefectural Central Hospital

⁹ NTT East Tohoku Hospital

