

201322028A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等克服研究事業

免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業 免疫アレルギー研究分野

関節リウマチおよび結合織疾患患者のB型肝炎ウイルス再活性化に関する観察研究

平成25年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 福田 亘

平成26(2014)年 3月

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業
平成 25 年度 総括・分担研究報告書 正誤表

P. 45

(誤)

V. 研究会議プログラム

【分担研究 1】 14:10~14:30

「強力な免疫抑制療法後の HBs 抗体価の変動」

日本赤十字社医療センター・アレルギーリウマチ科 高橋 良、猪熊 茂子 さい
たま赤十字病院 内科 半田 祐一

(中 略)

【分担研究 4】 15:10~15:30

「関節リウマチ・抗 TNF 療法中の整形外科手術周術期合併症についての検討」

松山赤十字病院 リウマチ膠原病センター 水木 伸一 岡山赤十字病
院 膠原病内科 小山 芳伸

(正)

V. 研究会議プログラム

【分担研究 1】 14:10~14:30

「強力な免疫抑制療法後の HBs 抗体価の変動」

日本赤十字社医療センター・アレルギーリウマチ科 高橋 良、猪熊 茂子
さいたま赤十字病院 内科 半田 祐一

(中 略)

【分担研究 4】 15:10~15:30

「関節リウマチ・抗 TNF 療法中の整形外科手術周術期合併症についての検討」

松山赤十字病院 リウマチ膠原病センター 水木 伸一
岡山赤十字病院 膠原病内科 小山 芳伸

目 次

I. 構成員名簿	-----	1
II. 総括研究報告		
関節リウマチおよび結合織疾患患者のB型肝炎ウイルス再活性化に関する研究		
福田 互	-----	2
(資料1) 研究計画書	-----	7
(資料2) 患者さん向け研究計画説明書		
(資料3) 院内掲示		
III. 分担研究報告		
1. 関節リウマチに対するアンカードラッグMTXの使用状況に関する研究		
羽生 忠正	-----	19
2. 免疫抑制療法に伴うHBs抗体価の推移に関する研究		
猪熊 茂子	-----	23
3. HBs抗原陽性関節リウマチ患者における抗HBVウイルス薬併用効果に関する研究		
有井 薫	-----	26
4. 関節リウマチに対する生物学的製剤が整形外科手術周術期合併症に及ぼす影響に関する研究		
水木 伸一	-----	29
5. トシリズマブ治療におけるメトトレキサート中止寛解維持の可能性に関する研究		
宮田 昌之	-----	32
6. 関節リウマチ患者における感染症に関する研究		
半田 祐一	-----	35
7. 関節リウマチにおける潜在性B型肝炎ウイルス感染の末梢血遺伝子発現に関する研究		
小山 芳伸	-----	37
8. 関節リウマチ患者におけるB型肝炎ウイルス既感染者の割合に関する研究		
中島 宗敏	-----	40
IV. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	43
V. 研究班会議プログラム	-----	45

I. 構 成 員 名 簿

研究班構成員

平成25年度 厚生労働科学研究費補助金
 難治性疾患等克服研究事業
 免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業 免疫アレルギー研究分野
 「関節リウマチおよび結合織疾患患者の B 型肝炎ウイルス再活性化に関する研究」

区分	氏名	所属	役職
研究代表者	福田 亙	京都第一赤十字病院 リウマチ膠原病センター	センター長
研究分担者	猪熊 茂子	日本赤十字社医療センター リウマチセンター	センター長
	羽生 忠正	長岡赤十字病院 リウマチ科	副院長
	宮田 昌之	福島赤十字病院 内科	副院長
	半田 祐一	さいたま赤十字病院 内科	副院長
	水木 伸一	松山赤十字病院 リウマチ膠原病センター	部長
	小山 芳伸	岡山赤十字病院 膠原病・リウマチ内科	部長
	有井 薫	高知赤十字病院 第4内科	部長
	中島 宗敏	日本赤十字社長崎原爆病院 リウマチ・膠原病内科	部長
研究協力者	金物 壽久	長野赤十字病院 整形外科	副院長
	山崎 隆仁	京都第二赤十字病院 整形外科	副部長
	村上 孝作	大阪赤十字病院 リウマチ・膠原病内科	部長
	高木 治樹	福井赤十字病院 整形外科	副院長
	漆谷 義徳	松江赤十字病院 膠原病・腎臓内科	部長
	萩山 裕之	横浜市立みなと赤十字病院 膠原病・リウマチ内科	部長

II. 総括研究報告

II. 総括研究報告

平成 25 年度厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等克服研究事業
(免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業 免疫アレルギー研究分野)
総括研究報告書

関節リウマチおよび結合織疾患患者の B 型肝炎ウイルス再活性化に関する観察研究

研究代表者	福田 互	京都第一赤十字病院	リウマチ・膠原病センター	センター長	
研究分担者	猪熊 茂子	日本赤十字社医療センター	リウマチセンター	センター長	
	羽生 忠正	長岡赤十字病院	リウマチ科	副院長	
	宮田 昌之	福島赤十字病院	内科	副院長	
	半田 祐一	さいたま赤十字病院	内科	副院長	
	水木 伸一	松山赤十字病院	リウマチ膠原病センター	部長	
	中島 宗敏	日本赤十字社長崎原爆病院	リウマチ・膠原病内科	部長	
	小山 芳伸	岡山赤十字病院	膠原病内科	部長	
	有井 薫	高知赤十字病院	内科	部長	
	研究協力者	金物 壽久	長野赤十字病院	整形外科	副院長
		片山 昌紀	大阪赤十字病院	リウマチ・膠原病内科	部長
北折 俊之		福井赤十字病院	整形外科	部長	
漆谷 義徳		松江赤十字病院	膠原病・腎臓内科	部長	
萩山 裕之		横浜市立みなと赤十字病院	膠原病・リウマチ内科	部長	
山崎 隆仁		京都第二赤十字病院	リハビリテーション科	部長	
尾本 篤志	京都第一赤十字病院	リウマチ・膠原病センター	医長		

研究要旨

関節リウマチや結合織疾患に対する免疫抑制療法による B 型肝炎ウイルス (HBV) 再活性化の頻度とリスク因子解明のために、全国 15 施設において多施設共同前向き観察研究を行った。ステロイド剤・免疫抑制剤・生物学的製剤投与中の患者で HBs 抗原陰性で HBs または HBc 抗体陽性の患者を登録対象とし、HBV-DNA や抗体価などの HBV 関連項目、疾患活動性指標、免疫学的指標、治療内容などに関して定期的にデータ登録を行い解析する。今回は初回解析であるため、HBV 関連抗体価と疾患活動性、治療内容などの関連を中心に解析を行った。これにより①HB c 抗体単独陽性患者では HB s /HBc 両抗体陽性患者に比して、疾患活動性や抗体産生が明らかに抑制されているわけではない。②HB s 抗体単独陽性患者は HB s /HBc 両抗体陽性患者に比して HB s 抗体価が有意に低く、予防接種による陽転患者の影響が考えられた。③HB s 抗体と HB c 抗体価は RA の疾患活動性・抗体産生能・治療などと有意な単相関は示さない。④生物学的製剤の投与が、合成抗リウマチ薬に比べて抗体産生を強く抑制することはなく、HB s /HB c 抗体価にも有意な影響を与えないこと等が明らかになった。

A. 研究目的

B 型肝炎ウイルス (HBV) 既感染者では、HBs 抗原陽性患者のみでなく、HBs 抗原陰性で HBs 抗体または HBc 抗体陽性の患者においても、MTX・ステロイドや生物学的製剤を含む免疫抑制療法より HBV 再活性化、重症肝炎をきたしうる。現在、これらの治療を行う全ての HBV 既感染患者で、日

本肝臓病学会が策定したガイドラインに則り、厳重な管理が行われている。しかし、関節リウマチ (RA)・結合織疾患患者における HBV 再活性化の報告は本邦でも世界的にも少数で、多施設・大規模研究はほとんどない。

われわれは、全国の赤十字病院のリウマチ・膠原病診療専門医による研究会を主体として、

HBV 既感染者およびキャリアーからの再活性化の頻度とリスク因子を求め、スクリーニングや追跡方法について提言すること目的とした観察研究を開始した。

B. 研究方法

分担 8 施設、協力 6 施設および当院においてプレドニゾロン換算 5.0mg 以上の副腎皮質ステロイド剤、免疫抑制剤（メトトレキサート (MTX)、タクロリムス (TAC)、レフレノミド (LEF)、ミゾリビン (MZB) およびそれに相当する薬剤) 生物学的製剤（インフリキシマブ (INF)、エタネルセプト (ETN)、アダリムマブ (ADA)、トシリズマブ (TCZ)、アバタセプト (ABT)、ゴリムマブ (GLM) およびそれに相当する薬剤) を投与された RA および他の結合織疾患症例において HBs 抗原陽性の患者、HBs 抗原陰性で HBs または HBc 抗体陽性の 18 歳以上の患者を登録対象とする。

新規登録として、初年度から該当する患者の匿名化したデータを、事務局に送付して登録する。2 年目からは前年登録時以降に対象となった患者に関して新規登録を行うとともに、既登録の患者に関して、1 年に 1 回の追跡登録にて再活性化の有無や治療内容の変更を調査する。予定登録症例数は 1000 例、観察期間は、2013 年 1 月から 2015 年 1 月とする。観察項目として①初期項目 (HBV 関連抗体価など)、②患者基本情報 (性、生年月日、発症時期など)、③肝炎関連項目 (HBV-DNA 定量 (RT-PCR)/肝機能検査など)、④免疫学的指標 (IgG 量、リンパ球数)、⑤疾患活動性指標、⑥治療情報 (ステロイド量、MTX 量、生物学的製剤の種類、投与量など) を含む。

本研究は、HBV の再活性化を主要評価項目とする前向き研究であるが、初回登録データのみによる初年度の解析は、横断的研究となり、主として RA の病態や治療薬が、HBV 関連抗体価や陽性化に及ぼす影響を以下の方法で検討する。①対象患者を HB s 抗体、HBc 抗体の単独陽性、両抗体陽性

について、各々の病態と RA の疾患活動性・肝機能や治療薬が及ぼす影響を ANOVA で検討した。Post Hoc 解析には Turkey HSD 検定を用いた。②HB s 抗体価、HBc 抗体価と相関する RA 関連因子を知るため、単相関解析にて相関係数を検討する。③特に再活性化リスクが高いとされる生物学的製剤投与患者を、HBV 関連抗体価や RA の病態因子について、非投与患者と比較する

(倫理面への配慮) 本研究は通常の診療で判明している情報のみを収集するものであり、対象患者集団への十分な周知を行うことで、「疫学研究に関する倫理指針」に基づき文書での同意取得を省略する。

C. 研究結果

初年度の総登録患者数は 1124 症例 (RA が 1045 例、そのほかの膠原病が 79 例) であった。全登録症例から、別途解析を行う HBs 抗原陽性およびエンテカビル投与患者 (RA59 例、膠原病 3 例)、抗原・抗体検査あるいは投与薬剤から解析対象とならない可能性のある患者 (RA64 例、膠原病 18 例) を除外して、RA 922 例、他の膠原病名 58 例を解析対象とした。平均年齢 67.89 歳、罹病期間 124.8 か月と比較的高齢で長期罹病患者が多くみられた(表 1)。投与薬の内訳では生物学的製剤 29.5%、MTX58.6%と大部分を占めていた(表 2)。

ここでは RA 患者 922 例の解析結果を中心に報告する。

[表1] 2013年度解析対象登録患者

	RA	他の膠原病	全体
人数	922	58	980
年齢(平均)	23-94(67.7)	10-92(67.2)	10-94(67.89)
男/女(女性比)	245/677(73.4)	13/45(77.6)	258/722(73.6)
罹病月数(平均)	1-728(131.2)	3-301(68.3)	1-728(124.8)
既往歴あり(%)	399(43.3%)	30(51.7%)	
合併症あり(%)	613(66.5%)	46(79.3%)	

[表2] 治療薬別解析対象患者数

薬剤	全体	RA	他の膠原病
BIOなし	708	650(70.5%)	58
MTX		541(58.6%)	3
8mg以下		423	
8mg超		118(12.8%)	
MTX(-) PSL5mg以上		67(7.3%)	51(87.9%)
MTX,PSL(-) 免疫抑制剤		42(4.6%)	4(6.9%)
TAC		33	2
MZB		6	2
LEF		2	
CyA		1	
BIOあり(MTX非併用数)		272(29.5)	
IFX		36(0)	
ETA		114(45)	
ADA		32(5)	
TCZ		43(23)	
ABC		22(9)	
GOL		25(9)	

①HBs /HBc 抗体の両方が測定できていた症例 (RA893 例、膠原病 47 例) のうち、RA 患者での抗体陽性のパターンは HBs 抗体単独陽性、HBc 抗体単独陽性、両抗体陽性者がそれぞれ 109 例 (12.2%)、163 例 (18.3%)、621 例 (69.5%) であった (表 3)。

[表3] HBV関連抗原・抗体陽性頻度

RA: 分類可能症例893例

膠原病: 分類可能症例47例

		HBs抗体		
		陽性	陰性	
HBc抗体	陽性	621	163	784
	陰性	109	0	109
		730	163	893

		HBs抗体		
		陽性	陰性	
HBc抗体	陽性	28	8	36
	陰性	11	0	11
		39	8	57

判定不能: 18例

群間比較では年齢が HBs 抗体単独陽性群で有意に低かった (68.9、69.1 vs 63.8、 $p < 0.001$) が、罹病期間、赤沈、DAS28-CRP、血清 IgG には差がなかった。抗体力価をみると HBc 抗体単独陽性群では両抗体陽性と差がないのに対して、HBs 抗体単独陽性者は両抗体陽性者に比して有意に低かった (312.8 vs 205.5、 $p < 0.001$)。AST/ALT、PSL 投与量、MTX 投与量、生物学的製剤使用率には差を認めなかった (表 4)。

[表4] HBV関連抗体パターンと年齢・疾患活動性指標 -RA患者について-

	HBs+/c+	HBs-/c+	HBs+/c-	P*
患者数	621	163	109	
年齢	68.9±10.0	69.1±9.0	63.8±15.7	<0.001
罹病期間	135.4±134.8	152.1±182.2	118.7±112.0	0.164
赤沈	26.3±22.2	30.9±24.9	25.8±21.1	0.066
DAS28-CRP	2.58±1.45	2.68±1.52	2.43±1.41	0.306
IgG	1411±747	1426±788	1443±784	0.854
リンパ球数	1522±664	1584±636	1529±660	0.536
AST	30.75±19.03	34.90±26.91	30.01±17.30	0.054
ALT	27.29±25.06	30.15±22.54	27.53±21.96	0.404
HBs抗体価	319.6±351.2	3.21±2.93	203.7±300.4	<0.001
HBc抗体価	21.50±60.04	21.09±28.68	0.26±0.22	<0.001

②HBs 抗体価、HBc 抗体価と測定したすべてのパラメータ、治療薬の投与量 (PSL1、MTX1 は非投与患者も含めた平均値、PSL2、MTX2 は投与患者のみにおける平均値) との相関係数は、すべて 0.17 未満であった (表 5)。

[表5] HBV抗体価と全パラメータの単相関解析

	HBsAb	HBcAb		HBsAb	HBcAb
年齢	-0.1657	-0.0123	リンパ球	0.0023	0.0302
罹病期間	-0.0482	-0.0128	赤沈	-0.1039	-0.0388
HBsAb	1.00	-0.0018	IgG	-0.0413	0.0842
HBcAb	-0.0018	1.00	抗CCP抗体	0.03235	0.0609
AST	-0.0850	-0.0300	DAS28CRP	-0.0062	-0.0231
ALT	-0.0687	0.0384	PSL1	-0.0790	-0.0537
Alb	0.0983	-0.0020	PSL2	-0.0769	-0.0534
Crea	-0.0851	0.0270	MTX1	0.0962	0.0030
CRP	-0.1254	-0.0085	MTX2	0.1018	0.0083
RF	-0.0623	-0.0072			

③生物学的製剤を使用していた 272 例 (治験薬使用の 4 例は除外) では、していなかった 650 例に比べて有意に年齢が低い (66.2 vs 68.4、 $p = 0.004$)、末梢血リンパ球数が多い (1679 vs 1482/ μ l、 $p < 0.001$)、血清 IgG が高い (1472 vs 1395 mg/dl、 $p = 0.037$) などの特徴がみられたが、肝機能、RA 活動性、HBs /HBc 抗体価に差を認めなかった (表 6)。

**[表6] 生物学的製剤の使用と病態
およびHBV関連抗原・抗体陽性**

	biologics使用	Biologics非使用	P (Student T test)
患者数	272	650	
年齢	66.15±10.35	68.4±10.96	0.004
ALT	30.16±29.71	26.71±21.19	0.083
ESR	27.49±24.52	27.61±22.62	0.948
DAS28-CRP	2.54±1.37	2.60±1.49	0.454
末梢血リンパ球数	1679.0±742.0	1481.5±622.5	<0.001
IgG	1471.7±737.7	1394.8±759.8	0.037
HBs抗体価	251.7±329.4	251.1±333.4	0.981
HBs抗体陽性	201 (73.90%)	491 (75.54%)	n.s.
HBc抗体価	22.41±69.35	17.34±41.31	0.280

D. 考察

HBc 抗体単独陽性患者は、中和抗体である HBs 抗体が感染後に陰性化した症例であり、再活性化のリスクが特に高いという意見がある。今回の検討では、ほかの 2 群に比してリンパ球数にも血清 IgG レベルにも差を認めず、RA の疾患活動性や治療薬による影響もみられなかった。このことは、免疫抑制療法による B 細胞機能・抗体産生能の低下が HBs 抗体価を低下させるという単純な仮説は成立しないということを示している。HBV 再活性化の機序における中和抗体の役割と、リスク評価における意義について、さらに詳細な検討が必要である。

HBs 抗体単独陽性者は、予防接種による陽転者を多く含んでおり、再活性化リスクは低いとする意見があるが、今回の結果でこの群の平均年齢が低く、両抗体陽性群に比して、HBs 抗体価自身が有意に低かったのは、このことと合致する。ただし、ワクチン接種歴が明確でない症例もあり、ガイドライン上は経過観察対象から除外されていない。HBs 抗体単独陽性者での再活性化の頻度に関しても、今後検証する必要がある。

HBs 抗体や HBc 抗体産生の低下が HBV 再活性化に寄与する可能性があるため、免疫抑制治療を受けている RA 患者でどのような因子が HBV 関連抗体産生を低下させるかを知るために抗体価を独立変数とした多変量解析を行うことを考えた。そ

のため、まず今回調査したすべての要素に関して、相関係数を求めたが、0.17 を上回る相関係数を示すものは見られなかった。そのため、今回は多変量解析を断念し、今後の課題とすることとした。

MTX など免疫抑制剤投与によっても HBV 再活性化は起こるが、生物学的製剤の投与は特にリスクが高いとされている。今回の検討では、生物学的製剤投与患者と MTX 等の合成抗リウマチ薬のみ投与中の患者で、HBs /HBc 抗体価にまったく差を認めなかった。また、リンパ球数や血清 IgG レベルはむしろ生物学的製剤投与患者の方が高かった。投与ステロイド量が少ない傾向にあったことが原因である可能性があるが、少なくとも生物学的製剤が、抗体産生をより強く抑制することにより、HBV 再活性化のリスクが高めることはないと考えられた。

E. 結論

- ①HBc 抗体単独陽性患者では HBs /HBc 両抗体陽性患者に比して、疾患活動性や抗体産生が明らかに抑制されているわけではない。
- ②HBs 抗体単独陽性患者は HBs /HBc 両抗体陽性患者に比して HBs 抗体価が有意に低い。予防接種による陽転患者の影響も含めて、さらに検討する必要がある。
- ③HBs 抗体と HBc 抗体価は RA の疾患活動性・抗体産生能・治療などと有意な単相関は示さない。
- ④生物学的製剤の投与が、合成抗リウマチ薬に比べて抗体産生を強く抑制することはなく、HBs /HBc 抗体価にも有意な影響を与えない。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- (1) Fukuda W, Omoto A, Ohta T, Majima S, Kimura T, Tanaka T, Kohno M, Kawahito Y. Low

body mass index is associated with impaired quality of life in patients with rheumatoid arthritis. (2013) Int J Rheum Dis. 16(3):297-302.

(2) Nakajima A, Saito K, Kojima T, Amano K, Yoshio T, Fukuda W, Inoue E, Taniguchi A, Momohara S, Minota S, Takeuchi T, Ishiguro N, Tanaka Y, Yamanaka H. No increased mortality in patients with rheumatoid arthritis treated with biologics: results from the biologics register of six rheumatology institutes in Japan. Modern Rheumatol. 2013 Sep;23(5):945-52.

(3) 間嶋 紗織、太田 崇之、尾本 篤志、福田 亙. 全身性エリテマトーデス様症状を呈したヒトパルボウイルス B19 感染の一例. (2013) 日内会誌 102 : 708-709

学会発表

(1) 福田 亙、尾本 篤志、井戸 亜希子、田中 亨、河野 正孝、川人 豊. 超高齢者関節リウマチの臨床的特徴と疾患活動性評価. 第 57 回日本リウマチ学会学術集会. 2013 年 4 月 18~20 日 ; 京都

(2) 福田 亙、尾本 篤志、井戸 亜希子、河野 正孝、川人 豊. 抗リウマチ薬・生物学的製剤投与中の関節リウマチ患者における B 型肝炎ウイルス関連抗体価とウイルス量. 第 27 回日本臨床リウマチ学会学術集会. 2012 年 11 月 23~24 日 ; 神

戸

(3) 尾本 篤志、福田 亙、井戸 亜希子、田中 亨、川人 豊、. リウマチ・膠原病診療における感染症診断としてのプロカルシトニン測定の有用性と限界. 第 57 回日本リウマチ学会学術集会. 2013 年 4 月 18~20 日 ; 京都

(4) 井戸 亜希子、尾本 篤志、福田 亙. 少量メトトレキサート投与中に EBV 関連血球貪食症候群を発症した関節リウマチの一例. 第 57 回日本リウマチ学会学術集会. 2013 年 4 月 18~20 日 ; 京都

(5) 井戸 亜希子、尾本 篤、山本 泉、藤田 知香子、田中 亨、福田 亙、凝固異常に伴い腹痛・発熱のエピソードを繰り返した一症例. 第 6 回病院総合診療医学会. 2013 年 3 月 2 日 ; 岐阜市

(6) 戸田 真紀子、尾本 篤、井戸 亜希子、藤田 知香子、田中 亨、福田 亙、当院で経験した再発性多発性軟骨炎の 2 症例. 第 6 回病院総合診療医学会. 2013 年 3 月 2 日 ; 岐阜市

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定も含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

(資料 1)

研究計画書 version2.3 2014/3/10

研究課題名

関節リウマチおよび結合織疾患患者の B 型肝炎ウイルス再活性化に関する観察研究

1. 研究の背景と必要性

B 型肝炎ウイルス (HBV) 既感染者において、HBs抗原陽性患者のみでなく、HBs抗原陰性で HBsまたは HBc抗体陽性の患者においても、強力な免疫抑制療法より HBV 再活性化、重症肝炎をきたすことが注目されている。MTX などの免疫抑制剤や生物学的製剤投与中の関節リウマチ (RA) 患者や中等量以上の副腎皮質ステロイド投与中の結合織疾患患者でも HBV 再活性化の報告があるため、日本リウマチ学会から日本肝臓病学会が策定したガイドラインに則り、嚴重な患者管理を行うよう指導がなされている。しかし、RA および他の結合織疾患患者における HBV 再活性化の報告は本邦では少数であり、HBV の遺伝子型が欧米と東アジアで異なっているなど特殊な要素があるため、その頻度やリスク因子などはほとんど知られていない。一方で、現在のガイドラインによる経過観察を RA やその他の結合織疾患で免疫抑制療法を行っている全ての患者に行うことは、検査費用・治療費用ともに高額であり、医療経済的にも、患者の負担を考えると非常に大きい。

RA および結合織疾患患者における HBV 再活性化の実態を臨床現場から収集し、多施設共同研究によりその詳細を明らかにすることは、RA 患者における HBV 再活性化のリスクを最小化するとともに、患者個人および国民医療費を軽減することにも寄与しうる。

2. 研究の目的

本研究では免疫抑制剤・副腎皮質ステロイドおよび生物学的製剤使用中の RA および結合織疾患患者について B 型肝炎ウイルス既感染者からの再活性化の頻度とリスク因子を求め、スクリーニングや追跡方法について提言すること目的とする。

3. 実施施設

全国の赤十字病院のうち関節リウマチの専門科において専門医が診療を行っている下記の医療機関で実施する。研究代表者は下記のとおりである。

猪熊茂子 (日本赤十字社医療センター アレルギー・リウマチ科)

羽生忠正 (長岡赤十字病院 整形外科)

林真利、金物壽久 (長野赤十字病院 整形外科)

半田祐一 (さいたま赤十字病院 第一膠原病・腎内科)

宮田昌之 (福島赤十字病院 糖尿病・代謝内科)

中島宗敏 (長崎赤十字病院 リウマチ・膠原病内科)

有井薫 (高知赤十字病院 整形外科・第四内科)

水木伸一 (松山赤十字病院 リウマチ科)

北折俊之、高木治樹（福井赤十字病院 整形外科）
山崎隆仁（京都第二赤十字病院 整形外科）
萩山裕之（横浜市立みなと赤十字病院 膠原病リウマチ内科）
片山昌紀（大阪赤十字病院 リウマチ膠原病内科）
漆谷義徳（松江赤十字病院 膠原病・腎臓内科）
小山芳伸（岡山赤十字病院 膠原病・リウマチ内科）
事務局：福田互・尾本篤志（京都第一赤十字病院 リウマチ膠原病センター）

4. 対象患者

上記実施施設および関連医療施設においてプレドニゾロン換算 5.0mg 以上の副腎皮質ステロイド剤、免疫抑制剤（メトトレキサート、タクロリムス、レフレンミド、ミゾリピンおよびそれに相当する薬剤）生物学的製剤（インフリキシマブ INF、エタネルセプト ETN、アダリムマブ ADR、トシリズマブ TCZ、アバタセプト ABT、ゴリムマブ GLM およびそれに相当する薬剤）を投与された RA および他の結合組織疾患症例においてHBs抗原陽性の患者、HBs抗原陰性でHBsまたはHBc抗体陽性の 18 歳以上の患者を登録対象とする。関節リウマチおよび結合組織疾患の治療以外を目的とした投与例と本研究への参加を拒否した患者は除く。

5. 研究の種類と方法

(1) 研究の種類

観察研究

(2) 研究の方法

<同意取得の方法>

本研究は通常の診療で既に判明している情報のみを収集し、かつ対象患者集団への十分な周知を行うことで、「疫学研究に関する倫理指針」に基づき文書での同意取得を省略する。十分な周知の方法として、以下の事項を実施する。これらの措置は研究期間中継続する。

- ① 参加医療施設における本研究実施に関するポスター掲示（別紙1）、患者さん向け研究計画説明書（別紙2）の開示を行う。
- ② 研究事務局への問い合わせ窓口を設置する。

<データ収集の方法>

1年に1度11月に過去1年間のデータを、新規患者と追跡患者に分けて匿名化したデータをパスワード管理されたエクセルのフォーマットに入力して、郵送または電子メールに添付して送付する。入力が困難な場合には、調査票に記入したの上で事務局に郵送することも可能とする。

(1) 新規患者登録

初年度は、該当薬剤投与中の全ての関節リウマチ患者、2年目からは前年登録時以降に対象となった患者に関して、後述に定めた項目を入力の上登録を行う

(2) 追跡登録

すでに新規登録されている患者に関しても、定められた項目を入力して登録を行う

- (3) 予定登録症例数
1500 例
- (4) 予定登録期間
2012 年 11 月 ～ 2014 年 11 月
- (5) 観察期間
2012 年 11 月 ～ 2017 年 11 月

6. 観察項目

【RA 患者用】

- ① 初期項目 : HCV 抗体価、HB s 抗原陽性者ではその力価、HBs 抗体、HBe 抗原・抗体、HB c 抗体力価、HB s 抗原陰性者について HB s 抗体、HB c 抗体 (CLIA 法) 力価
- ② 患者基本情報 : 性、生年月日、発症時期、合併症
- ③ 肝炎関連項目 : HBV-DNA 定量 (RT-PCR)*、過去 6 カ月間の AST/ALT の最高値
- ④ 免疫学的指標 : IgG 量、リンパ球 (絶対数)
- ⑤ 疾患活動性指標 : ESR, CRP, PtVAS, PhVAS、抗 CCP 抗体、リウマチ因子 (RF)、疼痛関節数、腫脹関節数
- ⑥ 治療情報 : ステロイド量、MTX 量、生物学的製剤の種類、他の免疫抑制剤の投与量

【その他の結合織疾患患者】

- ① -④ : RA と同じ
- ⑤ : 疾患活動性指標 : ESR, CRP、マーカー抗体価、主治医による疾患活動性評価 (10 段階)
- ⑥ 治療情報 : ステロイド量、免疫抑制剤投与量

② -⑥は少なくとも 6 か月以内に得られた直近のデータであることとする。

【新規患者登録時】

入力年月日、医療機関・診療科名、施設毎の患者識別番号 (1 患者 1 識別番号)、上記①-⑥の全てのデータ

【追跡データ収集時】

入力年月日、治療変更の有無 (⇒無の場合は⑥は不要)、③ (DNA 定量は 1 年間分すべて) と HB s 抗体定量 (非必須、3-4 カ月に 1 度)、④、⑤、治療内容に変更があれば⑥

【脱落・調査の終了】

免疫抑制薬の治療終了・転医・死亡などによる脱落はその時点で調査を終了する。HBV 再活性化またはそれに準ずる状態となったが、肝炎を発症しなかった場合は、本調査を続行する。HBV 再活性化後に重症肝炎を発症した場合、本調査を終了するが、引き続き 2 次調査 (下記) に入る。

【肝炎発症による 2 次調査】

調査中に HBV 再活性化による肝炎をきたした場合は、転帰の確定した時点で、転帰・臨床経過・検査経過・治療経過に関して所定の調査票 (医薬品安全性情報報告書と同様の書式) により書面で事務局に送付する。

7. 評価項目

(1) 主要評価項目

- 1) HBs 抗原陰性で HBs または HBc 抗体陽性患者における HBV-DNA 陽性化の頻度
- 2) 上記にかかわるリスク因子の解析 (ポアソン回帰分析)

(2) 副次的評価項目

- 1) 治療が抗体価に与える影響の検討
- 2) RA 治療による HBV-DNA 陽性化患者に肝炎発症の頻度と病態
- 3) 登録時 HBs 抗原陽性者の肝炎発症の頻度と病態

8. 有害事象発生時の取り扱い

(1) 有害事象への対応：本研究は観察研究であり、治療への介入はおこなわないため、有害事象発生時の対象患者への対応は研究計画書上特に定めない。有害事象には通常の診療の中で対応する。

(2) 有害事象の報告：本研究は観察研究であり治療への介入はおこなわないこと、「疫学研究に関する倫理規定」に従って実施されることから、重篤な有害事象（薬事法施行規則第 66 の 7 に準ずる）報告、重要な有害事象報告、その他の有害事象に関する規定は研究計画書上特に定めない。

9. 試験全体の中止基準

(1) 各医療機関における研究責任医師は、当該医療機関の各種審査委員会により実施計画などの変更の指示が有り、これを受け入れることが困難と判断された場合は当該医療機関における本研究の継続の可否を検討する。

(2) 倫理審査委員会・治験等審査委員会により中止の勧告あるいは指示があった場合は、各医療機関における研究責任医師は本研究を中止する。

10. 研究実施期間

各医療機関の長による許可年月日から 2017 年 11 月 30 日（登録締め切り 2014 年 12 月 31 日）までとする。

（注：院内規定により最長の研究期間が定められている場合は、それぞれの規定に従う）。

11. データの収集および解析

本研究の対象患者のデータを、所定のフォーマット（エクセルファイル）で一括して登録するが、施設により、別紙登録用紙による収集も可能とする。

データの解析は 1 年毎に京都第一赤十字病院糖尿病・内分泌・リウマチ内科（リウマチ膠原病センター）が中心となり行ない、その結果を JRC 総会にて報告する。なお、解析の実施に当たっては、京都大学大学院医学研究科医学統計生物情報学教授 森田智視と横浜市立大学学術院医学群臨床統計学疫学助教 坂巻頭太郎の協力のもとに行う。ただし、匿名化された登録データの閲覧や個別の解析は、全ての参加施設が事務局および JRC 総会の承認のもとで行うことができる。最終的な結果は 5 年間の観察期間終了後におこなう。

12. 倫理的対応

(1) ヘルシンキ宣言(2000年改訂)、臨床研究に関する倫理指針(厚生労働省、平成19年改訂)を遵守して行う。

(2) 疫学研究の実施にあたり倫理委員会等による審査が必要な医療機関においては、本計画書を当該委員会に提出し、承認後に研究を実施する。各医療機関の研究責任医師は本研究計画書を遵守して本研究を実施する。

(3) 人権への配慮(プライバシーの保護)

各医療機関の研究責任医師および研究協力者が本研究にかかわる医療情報および同意書などを取り扱う際は、対象患者の秘密保護に十分配慮する。研究本部に提出するデータは、各医療機関がそれぞれつける患者識別番号により連結可能匿名化をおこなったデータのみとする。

(4) 安全性・不利益への配慮

本研究は観察疫学研究であるので、治療上の不利益などは一切発生しない。

13. 患者の費用負担

本研究は観察疫学研究であるので、本研究のために特別に生じる患者の費用負担はない。関節リウマチ治療は通常の保険診療で行われる。

14. 健康被害の補償および保険への加入

本研究は観察疫学研究であるので、本研究のために新たな健康被害は発生しない。

15. 記録の保存

研究責任医師は以下の文書がある場合には、申請した研究機関の終了後5年間は保存する。診療記録については法律に定められた診療録の保存期間を遵守し、保存する。

- 自主臨床研究申請書などの控え
- 倫理委員会申請書類の控え
- 病院長からの研究実施許可通知
- 各種報告書の控え

16. 結果の公表

本研究のデータおよび結果はJRC(Japan Rheumatology Conference)に帰属する。本研究の結果は、JRC研究会にて報告するとともに、可能な限り、関連する専門学会・専門誌に発表し、一般に公開する。なお、著者は登録症例数・解析への協力などを勘案して可能な限り分担する。

17. 研究組織

(1) 研究組織構成者

本研究は、全国の赤十字病院関節リウマチ専門医により構成されるJRC(Japan Rheumatology Conference)参加施設により実施される。全体の研究統括医師は、福田 互(京都第一赤十字病院 リウマチ膠原病センター長)である。

(2) 「関節リウマチ患者のB型肝炎ウイルス再活性化に関する観察研究」 研究事務局

本研究の事務局を上記の名称とし、京都第一赤十字病院糖尿病・内分泌・リウマチ内科医局内に設置する。

〒605-0981 京都市東山区本町15丁目749番地

京都第一赤十字病院 リウマチ・膠原病センター

電話 075-561-1121 Fax 075-561-6308

責任者の氏名 福田 亙 wataru-fukuda@kyoto1-jrc.org

事務局 尾本 篤志 atsushi-omoto@kyoto1-jrc.org

秘書 太田 環

(資料2)

患者さん向け研究計画説明書

研究課題名

関節リウマチおよび結合織疾患患者のB型肝炎ウイルス再活性化に関する観察研究

1. 研究の背景と必要性

B型肝炎ウイルス（HBV）既感染の患者さんにおいて、強力な免疫抑制療法よりHBV再活性化、重症肝炎をきたすことが注目されています。メトトレキサート（MTX）などの免疫抑制剤や生物学的製剤投与中の関節リウマチ（RA）や中等量以上の副腎皮質ステロイド投与中の結合織疾患の患者さんでもHBV再活性化の報告があるため、日本リウマチ学会から日本肝臓病学会が策定したガイドラインに則り、厳重な患者管理を行うよう指導がなされています。しかし、RAおよび他の結合織疾患患者さんにおけるHBV再活性化の報告は本邦では少数であり、その頻度やリスク因子などはほとんど知られていません。一方で、現在のガイドラインによる経過観察をRAで免疫抑制療法を行っている全ての患者に行うことは、検査費用・治療費用ともに高額であり、患者さんの負担も少なくありません。

RA患者さんにおけるHBV再活性化の実態を臨床現場から収集し、多施設共同研究によりその詳細を明らかにすることは、RAにおけるHBV再活性化のリスクを最少化するとともに、患者個人および国民医療費を軽減することにも寄与するものと考えられます。

2. 研究の目的

本研究では免疫抑制剤および生物学的製剤使用中のRA患者についてB型肝炎ウイルス既感染者からの再活性化の頻度とリスク因子を求め、スクリーニングや追跡方法について提言することとします。

3. 実施施設

全国の赤十字病院のうち関節リウマチの専門科において専門医が診療を行っている下記の医療機関で実施します。研究代表者は下記のとおりです。

猪熊茂子（日本赤十字社医療センター アレルギー・リウマチ科）

羽生忠正（長岡赤十字病院 整形外科）

金物壽久（長野赤十字病院 整形外科）

河村誠一（大分赤十字病院 整形外科）
半田祐一（さいたま赤十字病院 第一膠原病・腎内科）
宮田昌之（福島赤十字病院 糖尿病・代謝内科）
中島宗敏（長崎赤十字病院 リウマチ・膠原病内科）
西岡孝（高松赤十字病院 整形外科）
内田理・有井薫（高知赤十字病院 整形外科・第四内科）
水木伸一（松山赤十字病院 リウマチ科）
佐久間克彦（熊本赤十字病院 整形外科）
大坪秀雄（鹿児島赤十字病院 リウマチ科）
澤部琢哉（広島赤十字病院 リウマチ科）
高木治樹・北折俊之（福井赤十字病院 整形外科）
山崎隆仁（京都第二赤十字病院 整形外科）
萩山裕之（横浜市立みなと赤十字病院 膠原病リウマチ内科）
村上孝作（大阪赤十字病院 リウマチ膠原病内科）
漆谷義徳（松江赤十字病院 膠原病・腎臓内科）
小山芳伸（岡山赤十字病院 膠原病・リウマチ内科）
事務局：福田亙・尾本篤志（京都第一赤十字病院 リウマチ膠原病センター）

4. 対象患者

上記実施施設および関連医療施設においてプレドニゾロン換算 5.0mg 以上の副腎皮質ステロイド剤、免疫抑制剤（メトトレキサート、タクロリムス、レフレノミドおよびそれに相当する薬剤）生物学的製剤（インフリキシマブ INF、エタネルセプト ETN、アダリムマブ ADR、トシリズマブ TCZ、アバタセプト ABT、ゴリムマブ GLM およびそれに相当する薬剤）を投与された関節リウマチおよび他の結合織疾患患者さんのうちHBs抗原陽性、またはHBs抗原陰性でHBsまたはHBe抗体陽性の18歳以上の患者さんを登録対象とします。関節リウマチおよび結合織疾患治療以外を目的とした場合や本研究への参加を拒否した患者さんは除かれます。

5. 研究の種類と方法

(1) 研究の種類

観察研究

(4) 研究の方法

<同意取得の方法>

本研究は通常の診療で既に判明している情報のみを収集し、かつ対象患者集団への十分な周知を行うことで、「疫学研究に関する倫理指針」に基づき文書での同意取得を省略します。十分な周知の方法として、以下の事項を実施します。これらの措置は研究期間中継続します。

- ③ 参加医療施設における本研究実施に関するポスター掲示（別紙1）・患者向け研究計画説明書（本文書）の開示をおこなう。
- ④ 研究事務局への問い合わせ窓口を設置する。

<データ収集の方法>

1年に1度11月に過去1年間のデータを、新規患者と追跡患者に分けて匿名化したデータをパスワード管理されたエクセル（マイクロソフト）のフォーマットに入力して、郵送または電子メールに添付して送付します。入力が困難な場合には、調査票に記入したの上で事務局に郵送することもあります。

(3) 新規患者登録

初年度は、該当薬剤投与中の全ての関節リウマチおよび結合織疾患患者、2年目からは前年登録時以降に対象となった患者に関して、後述に定めた項目を入力の上登録を行います。

(4) 追跡登録

すでに新規登録されている患者に関しても、定められた項目を入力して登録を行う

(5) 予定登録症例数

1000例

(4) 予定登録期間

2012年11月～2014年11月

(5) 観察期間

2012年11月～2017年11月

6. 観察項目

【RA患者さん用】

- ① 初期項目：HCV抗体価、HBs抗原陽性者ではその力価、HBs抗体、HBe抗原・抗体、HBc抗体力価、HBs抗原陰性者についてHBs抗体、HBc抗体（CLIA法）力価
- ② 患者基本情報：性、生年月日、発症時期、合併症、抗CCP抗体
- ③ 肝炎関連項目：HBV-DNA定量（RT-PCR）*、過去6カ月間のAST/ALTの最高値
- ④ 免疫学的指標：血清IgG値、リンパ球（絶対数）
- ⑤ 疾患活動性指標：ESR、CRP、PtVAS、PhVAS、リウマチ因子（RF）、疼痛関節数、腫脹関節数
- ⑥ 治療情報：ステロイド量、MTX量、生物学的製剤の種類、他の免疫抑制剤の投与量

【その他の結合織疾患さん患者】

- ③ -④：RAと同じ
- ⑤：疾患活動性指標：ESR、CRP、マーカー抗体価、主治医による疾患活動性評価（10段階）
- ⑥ 治療情報：ステロイド量、免疫抑制剤投与量

④ -⑥は少なくとも6か月以内に得られた直近のデータであることとする。

【新規登録時】

入力年月日、医療機関・診療科名、施設毎の患者識別番号（1患者1識別番号）、上記①-⑥の全てのデータ

【追跡データ収集時】

入力年月日、治療変更の有無（⇒無の場合は⑥は不要）、③（DNA 定量は1年間分すべて）とHBs抗体定量（非必須、3—4カ月に1度）、④、⑤、治療内容に変更があれば⑥も記載。

【脱落・調査の終了】

免疫抑制薬の治療終了・転医・死亡などによる脱落はその時点で調査を終了します。HBV再活性化またはそれに準ずる状態となったが、肝炎を発症しなかった場合は、本調査を続行します。HBV再活性化後に重症肝炎を発症した場合、本調査を終了しますが、引き続き2次調査（下記）に入ります。

【肝炎発症による2次調査】

調査中にHBV再活性化による肝炎をきたした場合は、転帰の確定した時点で、転帰・臨床経過・検査経過・治療経過に関して所定の調査票（医薬品安全性情報報告書と同様の書式）により書面で事務局に送付する。

7. 評価項目

(1) 主要評価項目

- 1) HBs抗原陰性でHBsまたはHBc抗体陽性患者におけるHBV-DNA陽性化の頻度
- 2) 上記にかかわるリスク因子の解析（多変量ハザード解析）

(2) 副次的評価項目

- 1) 治療が抗体価に与える影響の検討
- 2) RA治療によるHBV-DNA陽性化患者に肝炎発症の頻度と病態
- 3) 登録時HBs抗原陽性者の肝炎発症の頻度と病態

8. 有害事象発生時の取り扱い

(1) 有害事象への対応：本研究は観察研究であり、治療への介入はおこなわないため、有害事象発生時の対象患者への対応は研究計画書上特に定めません。有害事象には通常の診療の中で対応します。

(2) 有害事象の報告：本研究は観察研究であり治療への介入はおこなわないこと、「疫学研究に関する倫理規定」に従って実施されることから、重篤な有害事象（薬事法施行規則第66の7に準ずる）報告、重要な有害事象報告、その他の有害事象に関する規定は研究計画書上特に定めません。

9. 試験全体の中止基準

(1) 各医療機関における研究責任医師は、当該医療機関の各種審査委員会により実施計画などの変更の指示が有り、これを受け入れることが困難と判断された場合は当該医療機関における本研究の継続の可否を検討します。

(2) 倫理審査委員会・治験等審査委員会により中止の勧告あるいは指示があった場合は、各医療機関における研究責任医師は本研究を中止します。

10. 研究実施期間

各医療機関の長による許可年月日から2017年11月30日（登録締め切り2014年11月30日）までとします。（注：院内規定により最長の研究期間が定められている場合は、それぞれの規定に従う）。