

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です。

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 総会にて報告されます。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ものとします。最終的な結果は5年間の観察期間終了後に行います。

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）を遵守して行います。

(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します。

(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されます。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します。

(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ません。

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ありません。関節リウマチ治療は通常の保険診療で行われます。

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ません。

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年間は保存します。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、保存します。

- 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 J R C（Japan Rheumatology Conference）に帰属します。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、一般に公開します。
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こととします。

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 糖尿病・内分泌・リウマチ内科部長）です。

(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します。

〒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 糖尿病・内分泌・リウマチ内科

電話 075-561-1121 Fax 075-561-6308

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

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

秘書 太田 環

(資料3)

院内掲示

免疫抑制薬投与中の関節リウマチ・結合織疾患患者様における B型肝炎ウイルス再活性化に関する観察研究参加のお願い

B型肝炎ウイルス（HBV）は、免疫抑制薬投与中に再活性化して重症肝炎を起こすことが知られ、HBV キャリアー、あるいは感染歴があり免疫抑制治療を行う関節リウマチ・結合織疾患患者様においては、定期的にウイルス量の測定を行うことが必要になっています。当院では、全国の赤十字病院リウマチ診療施設の専門医による「関節リウマチ・結合織疾患患者のHBV再活性化に関する観察研究」に参加しております。これは、該当する患者様においてHBVウイルス量や抗体価と投与薬剤や関節リウマチの活動性に関する情報を定期的に、研究事務局に約5年間報告して解析するというものです。実施にあたっては、全ての患者様の情報は匿名化され、個人情報厳重に保護されます。関節リウマチや他の結合織疾患治療における副作用の頻度や実態解明のために、意義の深い研究ですので、患者様のご理解とご協力をお願いします。なお、この研究に関してご不明の点があれば、主治医あるいは他の担当スタッフに遠慮なくお尋ねください。

京都第一赤十字病院 リウマチ・膠原病センター

Ⅲ. 分 担 研 究 報 告

Ⅲ. 分担研究報告

平成 25 年度厚生労働科学研究費助成金
難治性疾患克服研究事業
(免疫アレルギー疾患等・治療研究事業 免疫アレルギー研究分野)
研究分担報告書

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 週 16mg まで増量可能になって

分担研究者 羽生 忠正 長岡赤十字病院 リウマチ科 センター長
研究協力者 根津 貴広 長岡赤十字病院 リウマチ科 副部長
佐伯 敬子 長岡赤十字病院 腎・膠原病内科 部長
伊藤 朋之 長岡赤十字病院 腎・膠原病内科 副部長

研究要旨

MTX 週 10mg 以上の使用例の比率を経時的に調査したところ、成人用量拡大承認時の約 10%から現在 30%台へと増加していた。従来の承認用量での継続例に対し週 10mg 以上に増量した場合の有効性と安全性に関する検討では、MTX10-12mg/W は安全に使用可能であった。しかし、効果不十分例が多数認められた。週 16mg まで投与した症例は、21 例で、このうち半数は男性だった。増量のスピードは徐々に速まっており、最近の 6 例は約 3 カ月で到達していた。2013 年(1-5 月) の間に初めて MTX による治療を開始した(MTX-Naïve 群) 64 例の検討を行った。12 週後、寛解ないし低疾患活動性を達成したのは 38% であった。達成できなかった患者の大部分は、この時点で生物学的製剤 (Bio) の追加併用に同意せず、MTX が継続された。24 週後さらに 14 例が目標に達していた。この群の 24 週後の目標達成率は 59%、MTX 平均投与量は 9.7mg、49%で MTX は 10mg/W 以上であった。副作用に関して、GPT80 以上となった 7 例中、1 例は未処置で改善、4 例は減量、1 例は 1 か月休薬、1 例は 4 か月で中止となっていた。なお、肺炎により入院加療 (1 か月休薬) を要した以外、重篤な副作用例はなかった、等が明らかとなった。

A. 研究目的

2011年2月23日MTX成人用量拡大が承認され、最大投与量がMTX週8mgから週16mgまで漸増することが可能となった。そして日本リウマチ学会からMTX診療ガイドラインが発表された。MTX開始時の投与量(原則週6mg)は副作用の危険因子・疾患活動性や予後不良因子を考慮して、適宜増減する。増量のタイミングとして4~8週経過しても効果が不十分であれば、2~4mg増量する。忍容性に問題なければ、週16mgまで漸増する。

一方、B型肝炎ウイルス(HBV)に関して、HBs

抗原陽性患者(HBキャリア)のみでなく、HBs抗原陰性でHBsまたはHBc抗体陽性の患者(既往感染)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。しかし、MTXなどの免疫抑制剤や生物学的製剤投与中のRA患者におけるHBV再活性化に関するこれまでの報告は、本邦では少数であった。その要因の1つとして、MTX投与量が欧米より少ない点が挙げていた。

そこで、成人用量拡大承認後のMTXの使用状況ならびに有効性と安全性について調査したので

報告する。

B. 研究方法

①MTX週10mg以上使用例の経時的推移に関する検討：MTX投与量を経時的に調査し、MTX週10mg以上の使用例の比率を明らかにするために、成人用量拡大承認時の2011年1-4月、2012年1-6月、2012年7-12月、および2013年1-6月の区間での最大投与量を調査した。

②MTX週16mg使用例に関する検討：MTX週16mg使用例数とその特徴、到達日数およびその成績を調査した。

③MTX週10mg以上を用いたRA治療の有効性と安全性に関する検討：承認直後の2011年3月～7月にMTX週8mgから週10mg以上に増量した症例（継続群）についてMTX10mg/週以上に増量を開始してから24週時をエンドポイントとして、有効性と安全性を評価した。

④初めてMTXで治療した症例の検討：2013年（1～5月）の間に初めてMTXによる治療を開始した症例（MTX-Naïve群）に対して「目標達成に向けた治療（T2T）」の概念に沿って治療し、24週時をエンドポイントとして、有効性と安全性を評価した。

（倫理面への配慮）

当院の倫理委員会の承認のもとに実施された。研究参加に関しては内容を提示し、同意取得に変えた。データは個人情報と切り離された形で研究に提供された。

C. 研究結果

①MTX週10mg以上の使用例の比率を経時的に調査したところ、成人用量拡大承認時の2011年1-4月時点でMTX週10mg以上の使用例の比率は10.6%（90/852名）で平均投与量は週6.9mg、2012年1-6月では23.8%（238/1000）で週7.6mg、2012年7-12月では28.9%（311/1041）で週8.0mg、2013年1-6月では31.1%（342/1100）で週8.1mgへと増加していた（図1）。

②2013年11月時点での週16mgまで投与している症例は、21例で、このうち男性が半数を占めていた。週16mgに到達するまでの期間に関して、MTX導入が増量承認前だった9例では平均45か月、増量承認後にMTXを開始した12例では6.5か月で、このうち最近の6例は約3か月であった。

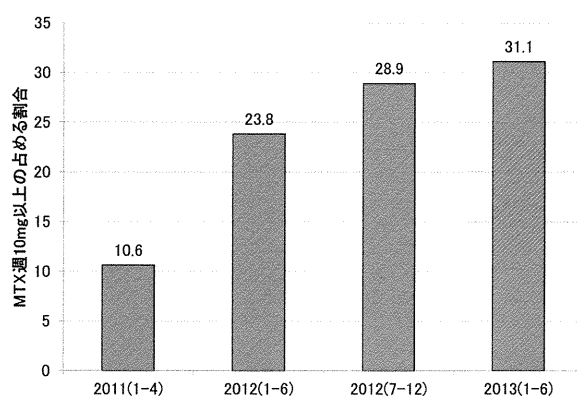


図1. MTX投与量の経年的推移

③MTX週8mg継続群に対するMTX週10-12mgへの増量は安全に使用可能だったが、効果不十分例が多数認められた（図2）。一方、Stage 1-2の症例でGood responseを、罹病2年以内あるいはベースラインDASが高くない症例で24週時の低疾患活動性をより期待できることが分かった。

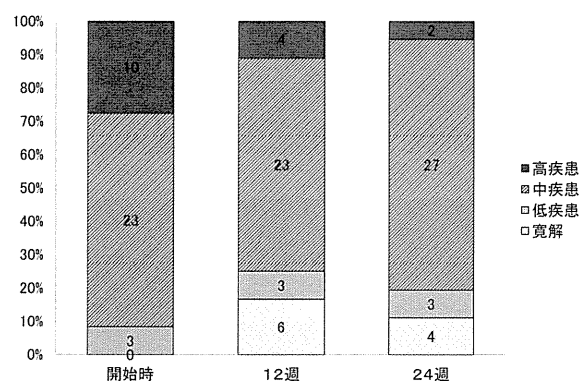


図2. MTX週8mgから週10mg以上に増量した症例（継続群）の有効性評価

④2013年（1-5月）の間に治療を開始した（MTX-Naïve群）は64例だった。この群の開始時年齢は60歳、男13例・女51例（ほぼ1：4）、RA発症からMTX導入までの期間では2年以内が72%であった。リウマトイド因子の陽性率は67%、ACPA陽性率は60%、ス剤使用率は30%、DMARDsに

追加併用した割合は 25%、導入時の MTX 量は $6.5 \pm 1.2\text{mg}$ 、導入時の DAS28-ESR は平均 4.54 ± 1.09 であった。12 週後に寛解 (DAS28-ESR <2.6) ないし低疾患活動性 (DAS28-ESR <3.2) を達成したのは 24 例 (38%) であった。達成できなかった患者の大部分は、この時点で生物学的製剤 (Bio) の追加併用には同意せず (大部分は経済的な理由)、MTX の増量による継続が選択された。その 12 週後 (導入から 24 週後) 12 例が目標に達し、Bio を導入した 2 例を含めると 14 例となった (図 3)。

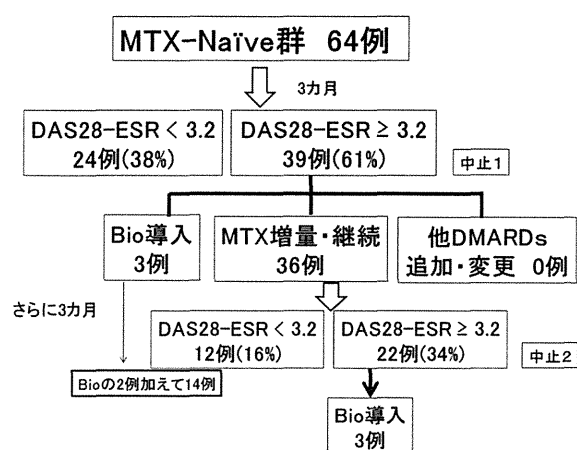


図 3. MTX-Naïve 群 64 例の解析結果

24 週後の MTX 投与量の平均は $9.7 \pm 3.2\text{mg}$ 、49% が MTX の週 10mg 以上の投与例であった。DAS28-ESR による EULAR 改善基準で Good response は 31 例 (48%)、Moderate response は 16 例 (28%) であった。図 4 に示すように、MTX-Naïve 群は 24 週後に寛解ないし低疾患活動性の目標達成したのは 38 例 (59%) であり、その平均 MTX 投与量は週 9.1mg、週 10mg 以上の投与例は 37%であった。

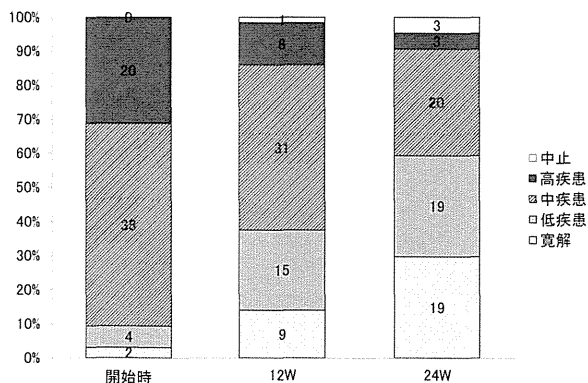


図 4. MTX-Naïve 群 64 例の有効性評価

副作用に関しては、GPT80 以上となった 7 例中、1 例は未処置で改善、4 例は減量、1 例は 1 か月休薬、1 例は 4 か月で中止となっていた。なお、肺炎により入院加療 (1 か月休薬) を要した以外、重篤な副作用例はなかった。

D. 考察

T2T では「臨床的寛解」を治療目標に設定して、その目標に向かって治療を行う。しかし、特に病歴が長い患者では困難な場合もあり、低疾患活動性が当面の目標となる。治療目標が達成されるまで、少なくとも 3 か月ごとに治療法の見直しを行う。MTX は週 16mg まで増量可能となったので、図 5 に示すようなスピードで増量を行うところであるが、本調査における週 16mg 使用例はわずか 21 例であった。MTX 投与量の経時的な調査では、週平均 6.9mg から 8.1mg へ、週 10mg 以上の使用例の比率も 10.6%から 31.1%へと増加していた。MTX-Naïve 群で見ると 24 週後の MTX 投与量の平均は $9.7 \pm 3.2\text{mg}$ 、49%が MTX の週 10mg 以上の投与例であった。

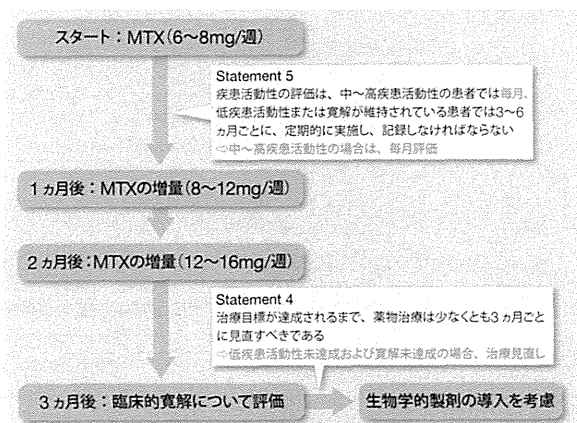


図 5. T2T の概念に基づく MTX 増量のスピード

RA 患者における HBV 再活性化に関する報告は、本邦においては少数であった。その要因の 1 つとして、MTX 投与量が欧米より少ない点を挙げていた。しかし、成人用量拡大承認後の MTX の使用状況は経時的に増加していた。MTX が今までよりも短期間に増量されていて、さらに PSL や Bio を併用した tight control (強力な免疫抑制療法) が

推奨されている。MTX 使用量によるのか、あるいは治療変更時期の免疫的な揺さぶりによるのかなど、HBV 再活性化のリスク因子の検討を急ぐ必要がある。

E. 結論

MTX 週 10mg 以上の使用例の比率を経時的に調査したところ、成人用量拡大承認時の約 10%から現在 30%台へと増加していた。週 16mg を投与しなくともできるだけ早期から MTX による介入を行えば、RA の疾患活動性に対する有効性と安全性が期待できていた。しかし、MTX は以前より増量され、さらに生物学的製剤との併用による tight control が行われているので、RA 患者における HBV 再活性化に関する大規模な観察研究が早急に必要と考える。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 羽生忠正. リウマチ症例に対する人工肘関節これまでとこれから. 関節外科. 32:452-461, 2013
- 2) 羽生忠正 荒井勝光 藤澤純一 近藤直樹. Niigata-Senami-Kyocera (NSK) 人工肘関節置換術: その開発、長期成績と問題点. 日整会誌. 87:1026-1032, 2013
- 3) 羽生忠正. 中足骨斜め骨切り手術から始まる関節リウマチの関節温存手術. 臨床整形外科. 6:811-817, 2011
- 4) Tadamasa Hanyu, Mikihiko Watanabe, Takashi Masatomi, Keiichiro Nishida, Teruhiko Nakagawa, Yasumasa Nishiura, Hiroyuki Ohi. Reliability, validity, and responsiveness of the Japanese version of the patient-rated elbow evaluation. J

Orthop Sci, 2013;18:712-719, DOI
10.1007/s00776-013-0408-z

2. 学会発表

- 1) 伊藤朋之 佐伯敬子 羽生忠正. メトトレキサート週 10mg 以上を用いた関節リウマチ治療の有効性と安全性の検討. 第 56 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 東京, 2012 年 4 月 26 日~29 日

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

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)
研究分担報告書

免疫抑制療法に伴う HBs 抗体価の推移に関する研究

研究分担者 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 部長
研究協力者 高橋良 日本赤十字社医療センター アレルギーリウマチ科

研究要旨

HBV 既感染パターン of 膠原病患者に対する長期的なステロイド投与により HBs 抗体価は減少することが確認された一方で、ステロイド治療や生物学的製剤の使用により一過性に抗体価が上昇する症例もみられた。このことから治療による HBV の一過性の不顕性増殖が生じている可能性が示唆された。

A. 研究目的

膠原病患者における免疫抑制療法に伴う HBs 抗体価の推移を検討するため、当科で追跡しえた 3 症例を報告し、臨床的意義について考察する。

B. 研究方法

当科で免疫抑制療法を施行した 3 症例を報告するとともに、HBs 抗体価を 2 回以上測定し得たステロイド治療患者 8 例の HBs 抗体価の推移を示す。

倫理面への配慮：後ろ向き研究であること、肝炎再活性化の指標の一つとなりうる可能性を考慮し、担当医が口頭で患者に同意をとったうえで抗体価の測定を行ったため、書面での同意は省略した。

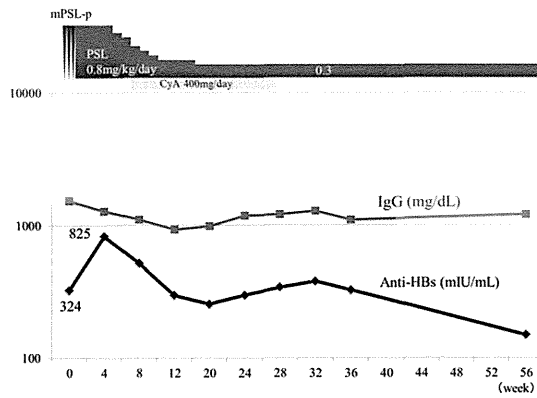
C. 研究結果

3 症例はそれぞれ、41 歳女性：皮膚筋炎、35 歳女性：高安動脈炎、71 歳女性：関節リウマチであった。前 2 例に対してはステロイドパルス療法に加え、0.8mg/kg/日の高用量ステロイド内服治療を施行、後 1 例に対してはゴリムマブ導入を行い、治療前後の HBs 抗体価を測定した。3 例とも治療開始 4 週目で 324(mIU/ml)→825、96→ ≥ 100 0、135.5→623.2 と HBs 抗体価の一過性の上昇がみられた。その後、抗体価は徐々に低下した。血清 IgG 値も同時に測定したが、血清 IgG 値は治療開始後、減少傾向となったのち、前 2 症例では 5 4 週目にはわずかに増加に転じた。一方、HBs 抗

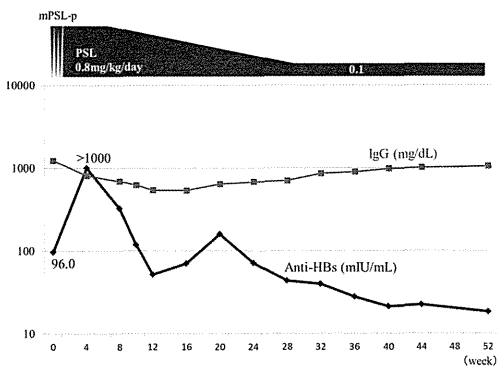
体価は観察期間中減少し続けた【Figure.1】。当科でステロイド治療中に 2 回以上、HBs 抗体価を測定し得た 8 例では平均観察期間 9.2 か月で、測定の限界閾値を超えた 1 例を除く 7 例すべてで抗体価の減少がみられ、初回と最終測定では抗体価はそれぞれ 622.5 mIU/mL[85.6-1000.0]、183.0[12.4-1000.0]で最終測定では有意な低下がみられた($p < 0.05$)【Figure.2】。初回測定から 4 週間という短期フォローが可能だった症例は上記報告の 2 例のみで、その他の症例では測定間隔が少なくとも 3 か月以上開いていた。抗体価の上昇した 2 例はいずれも免疫抑制療法初回導入で 2 症例ともステロイドパルス療法、高用量ステロイド内服治療を行っていた

【Figure. 1】

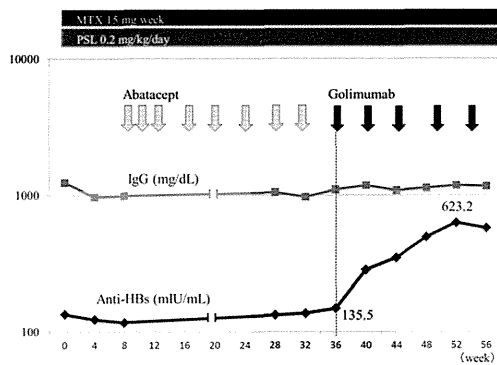
Case.1



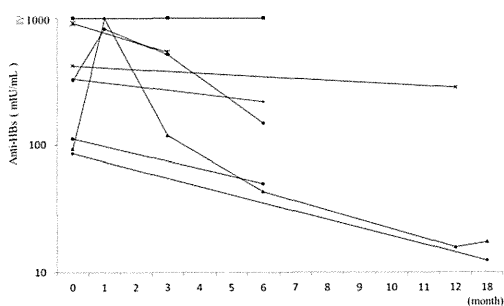
Case.2



Case.3



【Figure. 2】



D. 考察

ステロイド大量療法を行い、密に経過を追えた2症例におけるHBs抗体価の一過性の上昇は、ステロイド投与に伴うHBVの反応性増殖に対する宿主の免疫2次応答が惹起された結果である可能性も考えられる。HBVゲノム内にはウイルス増殖を促すステロイド反応性コードが知られており、この仮説を支持する根拠の一つと考える。抗TNF- α であるゴリムマブ投与の症例でもステロイド同様、一過性の抗体上昇がみられたが、TNF- α もHBVの増殖を抑制するサイトカインとして知られており、ゴリムマブ投与による抗体上昇も同様の機序である可能性がある。長期的には2症例とも血清IgG値は回復傾向に転じたのに対し、HBs抗体価は低下し続けた。ステロイド内服患者8例でも、平均9.2か月の観察期間でHBs抗体価が有意に低下しているのに対し、血清IgG値の低下はみられなかった。これまで、HBs抗体が低値であることがHBV再活性化のリスクであるとの報告も散見され、長期ステロイド投与患者のHBs抗体価の定期的な測定も必要であると考えられる。

E. 結論

免疫抑制療法後のHBs抗体価の一過性の上昇は、不顕性のHBV再活性化をみている可能性もあり注意が必要である。また長期的なステロイド使用により、HBs抗体価は低下する可能性が高く、HBV再活性化につながる可能性もある。今後、より多症例に対する長期的な観察、また治療開始後のより密な抗体価の測定が必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

(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

厚平成 25 年度厚生労働科学研究費助成金
難治性疾患克服研究事業
(免疫アレルギー疾患等・治療研究事業 免疫アレルギー研究分野)
研究分担報告書

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

研究分担者 有井 薫 高知赤十字病院 第 4 内科部長 部長
研究協力者 辻 和也 高知赤十字病院 内科 医師

研究要旨

HBs 抗原陽性関節リウマチ(RA)患者のうち HBV-DNA 検出群では、RA に対する積極的免疫抑制療法を行なうことができず、結果として RA の疾患活動性コントロールが不十分なままとなっていた。一方で、抗 HBV 薬であるエンテカビルを併用することによって HBs 抗原陽性 RA 患者に対しても MTX や生物学的製剤を用いた積極的な RA 治療が可能となること等が明らかになった。

A.研究目的

近年 B 型肝炎ウイルス(HBV)キャリアのみでなく、既感染者においてもメトトレキサート(MTX)、ステロイドなどの免疫抑制剤や生物学的製剤を含む免疫抑制療法により HBV 再活性化、重症肝炎をきたしうる事が報告されている。本研究では、関節リウマチ(RA)に対する積極的免疫抑制療法により HBs 抗原陽性 RA 患者から肝炎発症がみられる発症リスクを同定し、さらには抗 HBV 薬併用によって免疫抑制療法が安全に遂行可能となり RA 治療成績の向上につながるのかどうかの検討を目的として行った。

B.研究方法

全国に展開する赤十字病院においてプレドニゾロン(PSL)換算 5.0mg 以上の副腎皮質ステロイド剤、メトトレキサート(MTX)、タクロリムス(TAC)をはじめとした免疫抑制剤、生物学的製剤を投与された HBs 抗原陽性、あるいは HBs 抗原陰性で HBs 抗体または HBc 抗体陽性の 18 歳以上 RA 患者を登録しデータベースを構築、そのなかから HBs 抗原陽性 RA 患者 54 名(年齢 66.5 ± 10.5 歳(平均 \pm 標準偏差)、男性/女性 17/37 名、罹病期間 128.4 ± 94.8 ヶ月)を抽出し、患者背景、RA 治療内容、RA 疾患活動性指標を Student の t 検定、Fisher の正確検定を用いて比較検討した。

(倫理面への配慮)

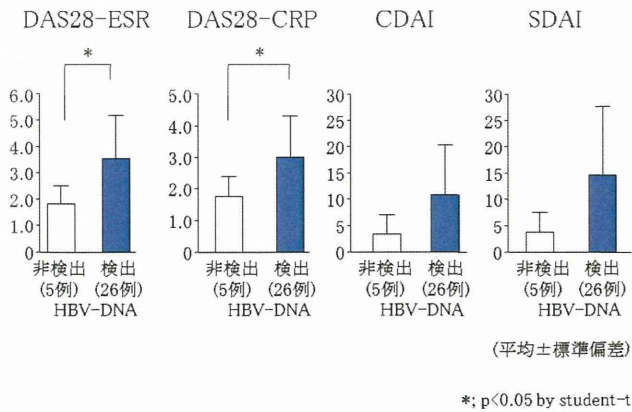
研究参加に関して内容を掲示し、同意取得にかえ

た。

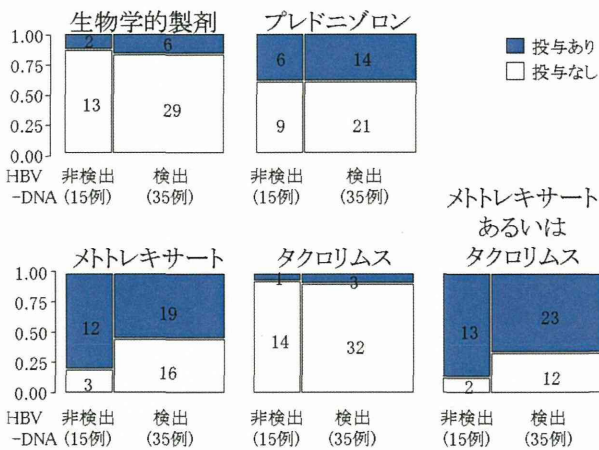
C.研究結果

リアルタイム PCR 法による HBV-DNA 定量によって HBs 抗原陽性 RA 患者を HBV-DNA 検出群と非検出群の 2 群に分け比較検討を行った。両群間で血清 AST 値 (AST)、血清 ALT 値 (ALT)、血清アルブミン値 (ALB)、血清クレアチニン値 (CRE)、末梢血液リンパ球数、血清 IgG 値 (IgG)、血清 CRP 濃度 (CRP) に差はみられなかったものの、赤沈 60 分値 (ESR) は、非検出群 10.5 ± 11.9 mm/h、検出群 28.6 ± 25.5 mm/h と HBV-DNA 検出群で有意に高値 ($p < 0.05$) であった。RA 疾患活動性については、DAS28-ESR は非検出群 1.82 ± 0.70 、検出群 3.56 ± 1.46 と HBV-DNA 検出群で有意な疾患活動性指標の高値 ($p < 0.05$)、DAS28-CRP も同様に非検出群 1.77 ± 0.67 、検出群 3.01 ± 1.29 と HBV-DNA 検出群で有意な疾患活動性指標の高値 ($p < 0.05$) を認めた。一方、CDAI、SDAI は、それぞれ非検出群で 3.32 ± 3.05 、 3.20 ± 3.18 、検出群で 10.9 ± 9.82 、 12.3 ± 10.7 と統計学的な差はみられなかった (Figure1)。RA 治療薬については、PSL 投与の有無、生物学的製剤投与の有無、MTX 投与あるいは TAC 投与の有無について両群間で差はみられなかった (Figure2)。

【Figure 1】



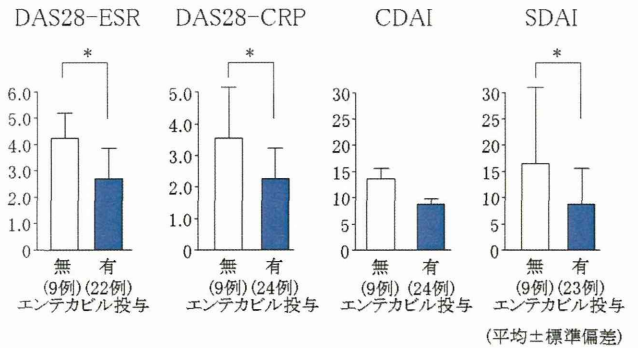
【Figure2】



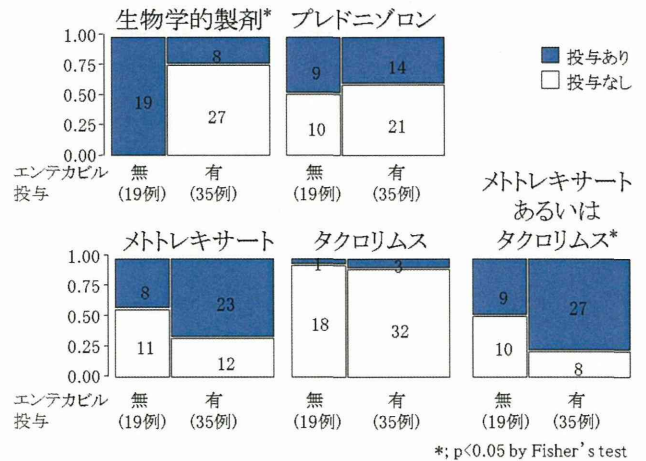
次に抗HBV薬であるエンテカビル投与の有無によってHBs抗原陽性患者を2群に分け比較検討を行った。AST、ALT、ALB、CRE、末梢血液リンパ球数、IgG、CRPはエンテカビル投与の有無で差はみられなかった。ESRは非投与群 34.8 ± 31.3 mm/h、投与群 17.0 ± 14.9 mm/hと有意に投与群で低値 ($p < 0.05$)であった。RA疾患活動性については、DAS28-ESRはエンテカビル非投与群 4.33 ± 1.94 、投与群 2.84 ± 1.07 とエンテカビル投与群で有意に低値 ($p < 0.05$)、DAS28-CRPも非投与群 3.62 ± 1.65 に対し、投与群 2.47 ± 0.98 と、エンテカビル投与群で有意な低値 ($p < 0.05$)を認めた。一方、CDAIについては両群間で疾患活動性に差がみられなかったものの、SDAIは非投与群 16.69 ± 15.08 、投与群 8.56 ± 7.05 と投与群で有意な低疾患活動性 ($p < 0.05$)を認めた (Figure3)。RA治療薬については、エンテカビル投与の有無でPSL投与の有無に差はみられなかつ

たが、生物学的製剤、MTXまたはTACについてはエンテカビル投与群で有意に多く ($p < 0.05$)のHBs抗原陽性RA患者に投与されていた (Figure4)。

【Figure 3】



【Figure 4】



D. 考察

RAに対する積極的免疫抑制療法によるde novo B型肝炎が近年問題となっており、HBs抗原陽性患者からの肝炎発症リスクはさらに高いということも明らかになっている。一方、本邦でのHBs抗原陽性患者における検討は、TamoriらによるHBs抗原陽性5例を検討した1報があるのみで、肝炎発症リスクなどその詳細は明らかとなっていない。そこで、われわれは、HBs抗原陽性RA患者から肝炎発症がみられる発症リスクを同定する

とともに、さらには抗 HBV ウイルス薬エンテカビル併用によって免疫抑制療法が安全に遂行可能となり RA 治療成績の向上につながるのかどうかを検討する目的で本研究を行った。

免疫機能や肝機能、腎機能など患者背景に HBV-DNA 検出の有無による差はみられなかった。RA の総合的疾患活動性指標である DAS28-ESR、DAS28-CRP は、HBV-DNA 非検出群に比し HBV-DNA 検出群で有意に高値であった。一方、RA に対する治療内容の検討では、HBV-DNA 検出の有無による差はみられなかった。このことから HBV-DNA 検出群における不十分な RA 疾患活動性コントロールは、HBV 再活性化のおそれから積極的免疫抑制療法を行なうことができなかつた結果と推測された。

次に抗 HBV ウイルス薬エンテカビル併用の有無別での検討を行った。免疫機能や肝機能など患者背景にエンテカビル併用の有無で差はみられなかった。一方、DAS28-ESR、DAS28-CRP、SDAI はエンテカビル併用群で有意に低く、生物学的製剤、メトトレキサートあるいはタクロリムスの併用は、エンテカビル併用群において有意に高頻度で使用されていた。このことからエンテカビルを併用することにより RA に対する積極的な免疫抑制療法が可能となった結果、RA の疾患活動性が十分にコントロールされていることが明らかとなった。ただ、今回の検討はあくまでも横断研究である。今後は観察研究を行った上で、エンテカビル併用による de novo 肝炎発症抑制効果、あるいは、将来的な RA 治療成績の向上につなげることが可能となるかを検討していく必要がある。

E. 結論

今回の横断研究により HBs 抗原陽性 RA 患者に抗

HBV ウイルス薬であるエンテカビルの併用が MTX や生物学的製剤を用いた積極的な RA 治療を可能にすることが明らかとなった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

2. 論文発表

- 1) Taniguchi Y, Kumon Y, Nakayama S, Arie K, Ohnishi T et al. F-18 FDG PET/CT provides the earliest findings of enthesitis in reactive arthritis. Clin Nucl Med. 2011. 36:121-123. 2011
- 2) 有井 薫, 辻 和也, 天野 絵梨, 吉本 幸生, 公文 義雄, 谷口 義典. 脊椎関節炎の疾患活動性モニタリングにおける FDG-PET/CT 有用性の検討. 日本脊椎関節炎学会誌. 3:51-56. 2011

3. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定も含む)

4. 特許取得

なし

5. 実用新案登録

なし

6. その他

なし

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)
研究分担報告書

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

研究分担者	水木 伸一	松山赤十字病院	リウマチ膠原病センター	部長
研究協力者	鎌田一億、	松山赤十字病院	リウマチ膠原病センター	
研究協力者	押領司健介	松山赤十字病院	リウマチ膠原病センター	

研究要旨

生物学的製剤治療中の関節リウマチ患者に対する整形外科手術における術後創感染、創治癒遅延、全身性感染症の発生は MTX 治療中の群と比較して差はなかった。関節リウマチに対する生物学的製剤治療は、周術期合併症のリスクを高めていないことが明らかになった。

A.研究目的

関節リウマチ (RA) 患者に対する生物学的製剤治療が整形外科手術における周術期合併症に及ぼす影響を明らかにすること。

B.研究方法

対象症例は当センターで RA に対する生物学的製剤治療中に施行された整形外科手術 104 手術 (生物学的製剤群) で、対照群は同時期にメトトレキサート (MTX) 治療中に施行された 32 手術 (MTX 群) とした。診療記録より手術部位感染、創治癒遅延および全身性感染症の有無を調査した。手術部位感染は SSI (手術部位感染) サーベイランスの判定基準に従って、排膿、病原体の分離、感染徴候などの有無によって判断した。創治癒遅延は、癒合不全や抜糸後も出血や浸出液が続くものとした。

二群間の差について、Mann-Whitney 検定、 χ^2 乗検定を行った。

(倫理面への配慮)

後向き観察研究であり、倫理面の問題は発生しな

い。

C.研究結果

生物学的製剤群は 77 例 104 手術、平均年齢 60.5 歳、RA 罹病期間は平均 15.9 年、プレドニゾロンは 88% の患者が服用し、平均用量 4.5mg/日であった。MTX は 69% の患者が服用し、平均用量 7.4mg/週であった。生物学的製剤の内訳は、エタネルセプト 50 手術、インフリキシマブ 31 手術、アダリムマブ 13 手術、トシリズマブ 8 手術、セルトリズマブ 1 手術、アバタセプト 1 手術であった。術式は、再置換術を含む人工膝関節置換術 (TKA) 31 手術、再置換術を含む人工股関節置換術・人工骨頭置換術 (THA) 22 手術、その他 51 手術であった。

MTX 群は 31 例 32 手術、平均年齢 65.6 歳、RA 罹病期間は平均 14.6 年、プレドニゾロン平均用量 5.1mg/日、MTX 平均用量 6.2mg/週であった。術式は、THA16 手術、TKA14 手術、その他 2 手術であった。

	生物学的製剤群	MTX 群	P 値
手術数	104	32	
症例数(男/女)	77 (7/70)	31 (3/28)	0.8605
平均年齢	60.5 (30-74)	65.6 (32-70)	0.0094
RA 罹病期間(年)	15.9 (2-39)	14.6 (1-29)	0.7160
Stage (1/2/3/4, %)	3/5/64/27	0/0/65/35	0.5832
Class (1/2/3/4, %)	0/26/71/3	0/3/94/3	0.0564
プレドニゾロン平均用量 (mg/日)	88% 4.5 (0-12.5)	100% 5.1 (1-10)	0.1405
MTX 平均用量 (mg/週)	69% 7.4 (4-12)	100% 6.2 (4-10)	0.0035
合併症	63%	48%	0.1355
糖尿病合併	15%	12%	0.7294
TKA	31	14	
THA	22	16	
足趾形成術	19	0	
手の外科	12	2	
膝鏡視下滑膜切除術	8	0	
その他	12	0	

手術部位感染は生物学的製剤群では9手術(8.7%)、MTX群では3手術(9.4%)で発生したが、いずれも表層感染であり抗菌剤治療で治癒した。創治癒遅延は生物学的製剤群では9例(8.7%)、MTX群では3例(9.4%)で発生した。全身性感染症は生物学的製剤群では7例(6.7%)、MTX群では4例(12.5%)で発生した。いずれの合併症の発生において、両群間に統計学的な有意差は認めなかった。

	生物学的製剤群	MTX 群	P 値
手術部位感染	9 (8.7%)	3 (9.4%)	0.9345
創治癒遅延	9 (8.7%)	3 (9.4%)	0.9345
全身性感染症	7 (6.7%)	4 (12.5%)	0.3296
尿路感染症	1	1	
呼吸器感染症	3	3	
帯状疱疹	1	0	
毛嚢炎・爪化膿	2	0	

D. 考察

腫瘍壊死因子(TNF)の細菌感染に及ぼす影響を検討した報告として、TNF受容体ノックアウトマウスでは肺炎球菌やクレブシエラ感染による致死率がコントロールマウスと比較して高く、細菌クリアランスが障害されていたと報告されている。TNFを阻害する生物学的製剤(TNF阻害剤)は感染症治癒に対して悪影響を及ぼすと考えられる。

TNFが創傷治癒に及ぼす影響について、TNF受容体ノックアウトマウスではコントロールマウスと比べ創治癒における血管新生、コラゲン集積、上皮化が速やかであったと報告されている。また敗血症モデルラットにTNFの作用を阻害するTNF binding proteinを投与すると、感染によって低下した創抗張力、コラゲン器質化・沈着が改善したと報告されている。TNF阻害剤は創治癒に対して悪影響を及ぼさないかもしれない。

RAに対する生物学的製剤治療が周術期感染と関連するかどうかについては意見の一致をみていない。関連なしとする報告として、BibboらはRA足・足関節手術141手術を前向きに調査し、抗TNF療法群と対照群との間に感染症の発生に有意差はなかったと報告している。またKubotaらは生物学的製剤治療群276手術と非治療群278手術を比較した後向き研究で、手術部位感染や創治癒遅延の発生に関して差はなかったと報告している。一方でGilesらはRA整形外科手術で術後感染を合併した10例と合併しなかった81例を後向きに調査し、感染群に抗TNF療法を受けているものが有意に多かったと報告している。ま

た Momohara らは 420 人工股・膝関節手術を後向きに調査した多変量解析で生物学的製剤の使用が術後創感染に関する危険因子であった(オッズ比:5.69)と報告している。

今回の研究では生物学的製剤群と MTX 群との間で術後創合併症、全身感染症の発生に差がなく、生物学的製剤治療中の整形外科手術の周術期管理は従来通りで対応可能であると考えられた。

E. 結論

生物学的製剤治療中の RA 患者に対する整形外科手術の術後創感染、創治癒遅延、全身性感染症の発生は MTX 治療中のものと比較して差はみられなかった。RA に対する生物学的製剤治療は、周術期合併症発生のリスクを高めていなかった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

水木伸一、山田一人、仲田三平. 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. 第 53 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2009.4.23

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

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

分担研究者 宮田 昌之 福島赤十字病院 内科・消化器科 副院長
 研究協力者 浅野 智之 福島県立医科大学 リウマチ・膠原病内科 助教

研究要旨

MTX は関節リウマチの第一選択として使用され、生物学的製剤はそれに add on される形で併用される場合が多い。MTX の免疫抑制で de novo 肝炎の発症が報告されており、生物学的製剤を併用することでさらにそのリスクが高まると考えられる。本研究では de novo 肝炎の発症を抑制するため、トシリズマブのみでの治療効果について検討した。

A.研究目的

生物学的製剤は7剤使用できるようになった。それらの多くはメトトレキサート(MTX)と併用投与することでその効果が発揮される。インフリキシマブやアダリムマブはその好例である。MTX は様々な副作用があり特に骨髄抑制、間質性肺炎や感染症で死亡することもある。骨髄抑制や感染症はこの薬剤の持つ免疫抑制作用によるものと理解されている。de novo B 型肝炎の発症には患者側の免疫抑制状態で B 型肝炎ウイルスの再活性化が関与すると考えられており特に、生物学的製剤と MTX の併用による免疫抑制状態での発症が危惧される⁽¹⁾。生物学的製剤を MTX 併用なしに有効に使用できれば de novo B 型肝炎の発症予防にも寄与できると考えられる。

B.研究方法

今回使用したデータは東北6県34施設が参加した Michinoku Tocilizumab Study Group(MTSG)⁽²⁾で得られたものである。トシリズマブを投与する際に MTX が併用されていた患者126名で2年間の観察期間中に MTX を中止した群(MTX 中止群)45例と MTX を同じ用量で維持した群(MTX 不変群)27例との比較を行った。比較検討した項目は疾患活動性の指標の DAS28-ESR と有害事象発現状況である。MTX を中止するか維持するかは主治医の判断である。

C.研究結果

寛解(DAS28-ESR<2.6)を達成後の DAS28ESR の変化を MTX 中止群と MTX 不変群で比較して図1に

示した。寛解に達した時点での、MTX 中止群と MTX 不変群の DAS28-ESR はそれぞれ 1.6,2.0 であり MTX 中止群は MTX 不変群に比較して DAS28-ESR が比較的低値であった(p<0.0179, Fisher exact test)。12か月後の両群の差はp=0.0083と MTX 中止群が有意に DAS28-ESR 値が低いことが分かった。

DAS28ESR寛解達成後のDAS28ESRの変動

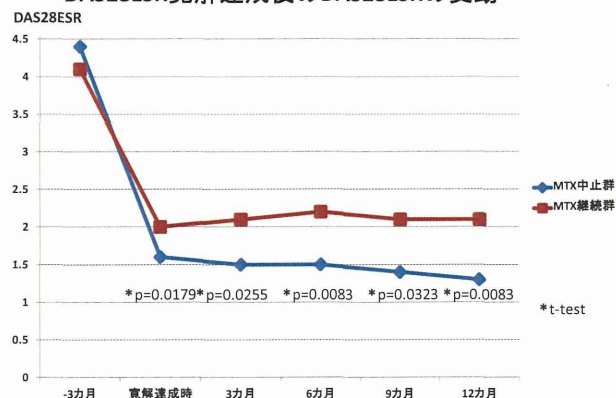


図1

表1にそれぞれの群での有害事象の発現状況を示した。MTX 中止群では感染症が多いことが分かった。一方、MTX 不変群で臨床検査値異常が多いことが分かった。

DAS28ESR寛解維持率

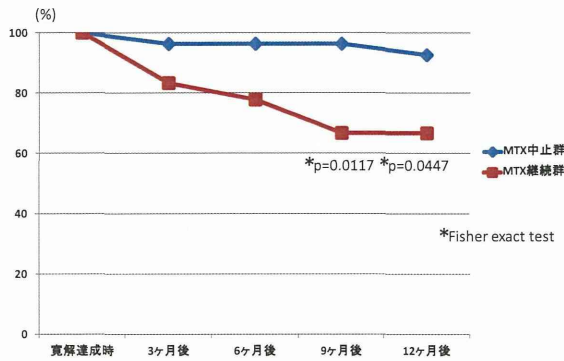


図2

表1 MTX中止群とMTX不変群の有害事象発現状況

	MTX中止群		MTX不変群	
	MTX中止群	MTX不変群	MTX中止群	MTX不変群
臨床検査値異常	3	22		
肝胆道系障害			2	3
血圧低下	0	7	肝機能異常	2
AST上昇	0	3	筋骨格系および結合組織障害	2
ALT上昇	0	3	頸部痛	1
白血球減少	2	2	骨粗鬆症	1
血小板減少	0	2	異常感	0
好中球減少	0	1	血液及びリンパ系障害	2
コレステロール上昇	0	2	鉄欠乏性貧血	2
中性脂肪上昇	0	1	呼吸器、胸部及び縦隔障害	1
体重増加	0	1	喘息	1
免疫グロブリン減少	1	0	皮膚及び皮下組織障害	2
感染症	14	4	皮膚潰瘍	0
鼻咽頭炎	10	4	中毒性皮膚疹	1
爪周囲炎	1	0	発汗障害	1
胃腸炎	1	0	代謝及び栄養障害	1
中耳炎	1	0	脂質異常症	1
胃腸障害	7	0	良性、悪性及び詳細不明の新生物	1
歯周炎	2	0	ボーン病	1
口内炎	2	0	全身障害及び投与局所様態	0
アフタ性口内炎	1	0	発熱	0
舌炎	1	0	障害、中毒及び処置合併症	1
胃炎	1	0	大腸骨骨折	1

D. 考察

関節リウマチ治療では第一選択薬剤として MTX が投与される。治療に難渋した場合、生物学的製剤の併用が考えられる。しかし、MTX は副作用も多く、併用によって寛解に至れば中止することを考慮すべきである。MTX 中止群では寛解が得られたため MTX を中止した場合もあろうし、何らかの副作用が危惧されて MTX を中止した場合もあろう。MTX 不変群では MTX を併用し寛解の状態が安定して得られたのであえて減量や中止しなかった場合や減量や中止するのは再燃の危惧がありできなかった場合もあろう。

本研究でトシリズマブ治療において MTX を中止するか否かは主治医の判断であるが、今回の研究では寛解達成後 MTX を中止しても寛解が維持される可能性が示された。

副作用では MTX 中止群のほうが感染症の頻度が高めであった。これは、MTX 中止群では感染症を繰

り返すために MTX を中止することを主治医が判断したためかと考えられた。一方、MTX 不変群で臨床検査値異常が高頻度に認められた。これは MTX そのものによる副作用と考えられた。

E. 結論

MTX は関節リウマチの第一選択として使用され生物学的製剤はそれに add on される形で併用される場合が多い。しかし、MTX だけでも免疫抑制によって de novo 肝炎の発症が報告されており、さらに生物学的製剤の併用によってそのリスクが高まると考えられる。本研究は MTX を中止することで免疫抑制を少しでも緩和して de novo 肝炎の発症を抑制する可能性を示した。

(文献)

(1) Watanabe K, Takase K, Ohno S, et al.

Reactivation of hepatitis B virus in a hepatitis B surface antigen-negative patient with rheumatoid arthritis treated with methotrexate. Mod Rheumatol. 2012 Jun;22(3):470-3.

(2) Hirabayashi Y¹, Ishii T; Michinoku

Tocilizumab Study Group. The DAS28-ESR cutoff value necessary to achieve remission under the new Boolean-based remission criteria in patients receiving tocilizumab. Clin Rheumatol. 2013 Jan;32(1):123-7.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

4. 論文発表

(1) 宮田 昌之 トシリズマブによる MTX 中止寛解の可能性 リウマチ科、2012 48(6):641-646,

(2)佐藤 秀三、宮田 昌之 関節リウマチにおけるエタネルセプト 25mg 週 1 回減量投与、及びエタネルセプト低用量投与の効果と有用性についての検討 日本臨床リウマチ学会雑誌 2011 23(3), 173-179

(3)Ando H¹, Suzuki O, Sakuma F, Oyama H, Kazuta Y, Kuroda M, Terashima K, Miyata M; Sudden death with massive hemoptysis from rupture of a thoracic inflammatory aortic aneurysm: an autopsy case report. Intern Med. 2012;51(8):957-62.

(4)Miyata M¹, Asano T, Satoh S; Effect of additional administration of tacrolimus in patients with rheumatoid arthritis treated with biologics. Fukushima J Med Sci. 2011;57(2):54-9.

2.学会発表

(1) 第 2 3 回日本リウマチ学会北海道・東北支部 学術集会 2013 シンポジウム「関節リウマチと地域医療連携」

関節リウマチ患者の病診連携、病病連携---福島 の現状について 宮田 昌之

(2)第 2 3 回日本リウマチ学会北海道・東北支部 学術集会 2013

膠原病患者での生物学的製剤治療

宮田 昌之

(3)第 25 回日本アレルギー学会 2013

薬剤誘発性過敏症症候群 (Drug-induced Hypersensitivity Syndrome:DIHS)の 2 例

宮田 昌之

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定も含む)

7. 特許取得

なし

8. 実用新案登録

なし

9. その他

なし