

201414014A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等克服研究事業 難治性疾患等実用化研究事業

免疫アレルギー疾患等実用化研究事業 免疫アレルギー疾患実用化研究分野

**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**

平成26年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 福田 亘

平成 27 (2015) 年 3 月

## 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 亙	-----	2
(資料1) 研究計画書	-----	9
(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		
週16mgまで増量可能となって (第2報)		
羽生 忠正	-----	21
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	-----	25
3. HBs抗原陽性関節リウマチ患者における核酸アナログ製剤併用効果に関する研究		
有井 薫	-----	28
4. リウマトイド因子/抗CCP抗体値パターンが関節リウマチに対する整形外科手術へ 及ぼす影響に関する研究		
水木 伸一	-----	31
5. 関節リウマチ患者に認められた肝障害に関する研究 ー特にNASHについてー		
宮田 昌之	-----	33
6. 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		
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	38
8. HBs抗原陽性関節リウマチ患者へのエンテカビル投与状況に関する研究	
中島 宗敏	41
9. 関節リウマチ加療中に認められる一過性トランスアミナーゼ上昇のリスク因子解析	
片山 昌紀	45
10. トシリズマブおよびアバタセプト点滴投与関節リウマチ患者の皮下注射移行率と満足度 について	
林 真利	48
IV. 研究成果の刊行に関する一覧表	51
V. 研究班会議プログラム	53

# I. 構 成 員 名 簿

研究班構成員

平成26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 難治性疾患等実用化研究事業

免疫アレルギー疾患等実用化研究事業 免疫アレルギー疾患実用化研究分野

「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
	林 真利	長野赤十字病院 整形外科	部長
	片山 昌紀	大阪赤十字病院 リウマチ・膠原病内科	医師
研究協力者	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
	北折 俊之	福井赤十字病院 整形外科	副部長
	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
	池野 義彦	那須赤十字病院 リウマチ科	部長
	尾本 篤志	京都第一赤十字病院 総合内科	副部長

## Ⅱ. 總 括 研 究 報 告

## II. 総括研究報告

平成 26 年度厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患等実用化研究事業  
免疫アレルギー疾患等実用化研究事業 免疫アレルギー疾患実用化研究分野  
研究分担報告書

### 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 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
	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	膠原病リウマチ内科	部長
	有井 薫	高知赤十字病院	内科	部長
	片山 昌紀	大阪赤十字病院	リウマチ・膠原病内科	医師
	林 真利	長野赤十字病院	整形外科	部長
研究協力者	北折 俊之	福井赤十字病院	整形外科	副部長
	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
	池野 義彦	那須赤十字病院	リウマチ科	部長
	尾本 篤志	京都第一赤十字病院	総合内科	副部長

#### 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、全国赤十字病院 16 施設において多施設共同前向き観察研究を行っている。ステロイド剤・免疫抑制剤・生物学的製剤 (BIO) 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 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 1 年間の観察結果の解析であり、847 症例 (RA808 例、他の結合織疾患 39 例) を解析対象とした。これにより①1 年間の観察により、HBV 再活性化は 22 例 (2.60%)、定量陽性化は 7 例 (0.83%) にみられたが、肝炎の発症はなかった。②HBV 再活性化症例では HBs 抗体の平均力価が、再活性化しなかった患者に比して有意に低く、HBs 抗体力価低下は HBV 再活性化のリスクである。③投与薬剤による再活性化率ではステロイドが MTX、BIO より高かったが、統計学的有意差はなかった。④免疫抑制療法開始から HBV 再活性化までの期間は 4~157 か月、平均 58.9 か月と既報より長かった。⑤

再活性化リスク因子として高い年齢、低い血清アルブミン濃度と低い患者疾患活動性全般評価があげられた。今回の解析から、再活性化の頻度はこれまでの報告と大差なかったが、肝炎発症は必ずしも高頻度でない可能性が示唆された。ただし、現時点ではサンプル数、観察期間ともに十分ではないので、今後さらに研究を継続して観察を続ける必要がある。

## 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、メトトレキサート（MTX）・ステロイドや生物学的製剤（BIO）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。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免疫抑制療法に伴ったHBV再活性化の報告は世界的にもきわめて少なく、多施設・大規模研究からのエビデンスはほとんどない。

われわれは、平成25年から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病態やリスク因子を明らかにし、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多施設共同前向き観察研究を開始した。

## B. 研究方法

分担10施設、協力5施設および当院においてプレドニゾン換算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）、セルトリズマブ・ペゴル（CZP）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年目以降の観察登録では、HBV-DNA（RT-PCR）や肝機能検査による再活性化の有無、疾患データや治療内容の変更を調査した。観察項目として①患者基本情報（性、生年月日、発症時期など）、②肝炎関連項目（HBV関連抗体価/HBV-DNA定量（RT-PCR）/肝機能検査など）、③免疫学的指標（IgG量、リンパ球数）、④疾患活動性指標（腫脹・疼痛関節数、Visual Analogue Scaleによる患者の主観的評価、赤沈、CRPなど）、⑤治療情報（ステロイド量、MTX量、BIOの種類、投与量など）を含む。施設別登録状況を表1に示す。

統計学的処理には、特に記載のない限り2群間の平均値の比較には対応のないStudentのT検定を、頻度に関する群間比較にはFisherの正確度検定を用いた。

（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

初年度の登録患者数は表1に示す通り、1118症例（RA1043例、その他の結合織疾患75例）、このうちHBs抗原陽性あるいはエンテカビル投与中であつた60例（別途解析）、初期登録不備・脱落症例169症例と経過観察に不備のあつた42症例をのぞいた847症例（RA808例、その他の結合織疾



患 39 例) を解析対象とした。解析対象症例の概要は表 2 のようになっており、全体の年齢は中央値で 69 歳、罹病期間は RA では 102 か月、その他の結合織疾患では 55.5 か月であった。RA における MTX と BIO の使用率はそれぞれ 78.3% と 29.8% で、その他の結合織疾患においては、ステロイドが 89.7% で使用されており、その平均投与量は 8.11 mg/日、RA の約 2 倍であった。

表1 施設別登録状況

	初期登録	観察期1年	2014初期	2015追跡
さいたま	38	30	13	43
みなど	47	43	0	43
医療センター	52	22	15	37
岡山	22	18	9	27
京都第二	24	22	4	26
高知	14	13	7	20
松江	29	27	12	39
松山	110	98	28	126
大阪	140	129	24	153
長岡	182	170	43	213
長崎	109	103	59	162
長野	33	32	6	38
那須	0	0	15	15
福井	77	71	7	78
福島	70	55	6	61
京都第一	171	160	32	192
合計	1118	993	280	1273

表2 解析対象患者

	RA	他の結合織疾患	全体
人数	808	39	847
年齢(中央値)	24-93 (69)	10-92 (70.5)	10-93 (69)
男/女(女性比)	214/594 (73.5)	9/30 (76.9)	223/624 (73.7)
罹病月数(中央値)	2-728 (102)	3-301 (55.5)	2-728 (98)
合併症あり(%)	536 (66.3%)	34 (87.2%)	570 (67.2%)
治療変更あり	301 (37.3%)	20 (51.3)	
副腎皮質ステロイド	309 (38.2%) 4.02mg/日	35 (89.7%) 8.11mg/日	
生物学的製剤	241(29.8%) ETA92, IEX30, ADA30, TCZ42, ABT19, GLM2, 他4	なし	
MTX	633 (78.3%) 7.52mg/週	17 (43.6%) AZP5, MTX4, MZB4, TAC4, 他2	
免疫抑制剤	138 (17.1%) TAC114, MZB24, LEF6, 他1		

(1) 対象症例中、1年間の経過観察で、定量感度以下も含めて1度でもHBV-DNA (RT-PCR) が陽性となったもの(本稿ではHBV再活性化と定義する)を再活性化症例と定義する。これに合致する症例はRAで19例とその他の結合織疾患の3例であり、このうち定量感度以上の陽性者(ここではHBV定量陽性とよぶ)は、RAで5例、その他の結合織疾患で2例みられた。すなわち、HBV再活性化の頻度は22/847例(2.60%)、HBV定量陽性化の割

合は7/847例(0.83%)であった。これらの症例のうち、エンテカビルの投与開始を確認できたのは3例であり、臨床的に肝炎を発症した症例は見られなかった(表3)。

表3 免疫抑制中の結合織疾患患者におけるHBV再活性化・定量陽性化の頻度

	定量陽性率	HBV再活性化率
全体	7/847 (0.83%)	22/847 (2.60%)
RA	5/808 (0.62%)	19/808 (2.35%)
他の結合織疾患	2/39 (5.13%)	3/39 (7.70%)

(2) 再活性化・定量陽性化症例と陰性のまま推移した患者(不変患者)における平均HBs抗体価と標準偏差を表4Aに示す。再活性化症例全体では有意差は認めないが、定量陽性症例では49.5±80.3であり、その他の症例における245.3±332.4よりも有意に高く(p<0.001)、HBc抗体価でも同様の結果であった。しかしHBs抗体陰性患者と陽性患者で再活性化率および定量陽性化率を比較した結果では有意差を認めなかった(表4B)。

表4 HBs/HBc抗体の陽性パターン・力価とHBV再活性化のリスク

(A) HBV再活性化患者と定量陽性化患者におけるHBV関連抗体価

	定量陽性化患者(1)	再活性化患者(2)	不変患者(3)	P (1-3)	P (2-3)
HBs抗体	49.5±80.3	164.2±325.3	245.3±332.4	<0.001	0.261
HBc抗体	6.7±4.7	14.6±20.2	17.0±42.2	<0.001	0.596

(B) HBV再活性化患者と定量陽性化患者におけるHBs抗体陽性率

	HBs抗体		合計	P
	陰性	陽性		
定量陽性化患者	3	4	7	0.1228
再活性化患者	5	10	15	0.1724
不変患者	151	673	824	
合計	154/159	677/687	831/846	

(3) BIO、MTX、ステロイドの投与患者における再活性化、定量陽性化の頻度は、統計学的に有意差

はなかったが、BIO 投与症例の 2.90%、MTX 投与患者の 2.21%に比べるとステロイドでの再活性化率は 3.88%とやや高く、定量陽性化率でも同様であった (表 5)。

表5 HBV再活性化と治療薬の関連

	定量陽性化(%)	再活性化(%)
BIO	1/241 (0.41)	7/241(2.90)
MTX	3/633 (0.47)	14/633 (2.21)
PSL	5/309 (1.62)	12/309 (3.88)
その他	1/138 (0.72)	3/138 (2.17)

BIO：登録時に生物学的製剤を使用していた群  
 MTX：登録時にMTXを使用していた群(BIO併用を含む)  
 その他：登録時にBIO/MTXを使用していなかった群  
 (ステロイドのみまたは他の免疫抑制剤併用)

(4)免疫抑制療法開始から再活性化までの期間は、確認しえた 21 例において最短で 4 か月、最長では 157 か月、平均 58.9±41.8 か月であった。RA 以外の 3 症例ではすべてステロイド投与後 5 年以上を経ってから再活性化していた。

(5)HBV の再活性化リスク因子に関する予備的解析として収集されたすべての項目について、再活性化群・定量陽性群と不変症例の間で登録時、1 年目のデータについて平均値の比較を行った (表 6)。登録時の年齢 (p=0.08) は再活性化群で高く、血清アルブミン値は低い傾向がみられた (0.07)。その他に患者全般 VAS (14.2±16.9vs26.6±23.9, p<0.001) は再活性化群で有意に低かった。

表6 RA患者におけるHBV再活性化のリスク因子の平均値比較 ー登録時データー

項目	定量陽性(1)	再活性化(2)	不変症例(3)	P(1-3)	P(2-3)
年齢	77.2±8.70	71.5±8.6	67.8±10.1	0.07	0.08
罹病月数	139±105	148±138	132±117	n.s.	n.s.
ALT(IU/L)	28.4±20.6	35.4±42.4	27.3±22.7	n.s.	n.s.
アルブミン(mg/dl)	3.39±0.64	3.88±1.01	4.12±2.23	0.06	0.08
クレアチニン(mg/dl)	0.94±0.38	0.72±0.25	0.74±0.38	n.s.	n.s.
CRP(mg/dl)	2.04±2.17	0.90±1.33	0.66±1.31	n.s.	n.s.
RF(mg/dl)	69.5±87.5	196±376	137±246	n.s.	n.s.
リンパ球数(/μL)	1698±772	1616±682	1545±674	n.s.	n.s.
赤沈(mm/hour)	38±37.8	27.3±24.3	26.4±21.0	n.s.	n.s.
IgG(mg/dl)	1273±738	1270±679	1427±762	n.s.	n.s.
DAS28	2.88±1.67	2.88±1.73	2.68±1.71	n.s.	n.s.
疼痛関節	1.20±2.68	1.06±1.5	1.70±2.66	n.s.	n.s.
PtVAS(/100)	13.0±12.1	12.1±11.9	26.7±23.9	n.s.	<0.001

(6)HBV-DNA 再活性化・陽性転化症例をその後の経過によって軽快 (陽転後、HBV-DNA が 2 回以上陰性化したもの)、不変 (陽転後 2 回以上同じ力価が持続している)、悪化 (陽転後に力価上昇がみられたもの)、不明 (上記のいずれにも該当しない) に分類すると、各々 3、18、0、4 症例であった。このうち軽快の 2 症例と不明の 1 例でエンテカビルの投与が開始されていた。(表 7)

表7 HBV再活性化後の経過

	軽快	不変	悪化	不明	計
定量可能	1(1)	1	0	5(1)	7
再活性化	3	8	-	4	15

HBV-DNA陽性転化患者の転帰  
 軽快：検出後、HBV-DNAが陰性化したもの (2回以上)  
 不変：検出後、2回以上同じ力価が持続している。  
 悪化：検出後、力価上昇がみられたもの。  
 不明：上記のいずれにも該当しない。  
 (陽転後3回以上の測定ができていない)

#### D. 考察

(1) 免疫抑制時を受けた既感染患者からの HBV 再活性化の頻度に関して、持田班研究報告(持田智、厚生労働省科学研究補助金肝炎等克服緊急対策事業、平成 21~23 年度総合研究報告書 2012)によるとその頻度は血液疾患を含めて 2.1%であり、浦田(Urata Y, Mod Rheumatol. 2011;21(1))ら、森(Mori S, Mod Rheumatol. 2011;21(6))らの報告ではそれぞれ 5.2%、3.3%、CaporaIi ら

(Caporali R, Arthritis Care Res. 2010;62(6)) は0%、メタアナリシス(Lee YH, Int J Rheum Dis. 2013;16(5))によると1.7%という報告もあるが、十分な規模と期間の報告はこれまでにない。

今回の検討では、HBV再活性化率2.60%、定量陽性化率0.83%であった。この頻度は決して低くないが、一方でエンテカビル投与例が3例で、肝炎発症例が皆無であることから、リウマチ性疾患では、一定の頻度でHBV再活性化はみられるが、そこから肝炎を発症する症例が少ない可能性が示唆される。また、膠原病における再活性化率は、7.70%とRAの2.35%に比して高い傾向がみられたことは重要であり、さらに症例を集積して確認する必要がある。

(2) HBs抗体の陰性化は、HBV再活性化のリスクになるとの報告がみられるが、明確な臨床的エビデンスはこれまでになかった。我々の2014年の検討によるとHBs抗体価は、患者の免疫能・治療内容・疾患活動性などの指標のいずれとも相関が見られず、免疫抑制治療後にHBs抗体が上昇する症例があるなどHBs抗体価のHBV再活性化のリスク因子としての意義には不明な点が多い。本研究の結果によりHBs抗体価の低下、陰性化はHBV再活性化のリスク因子になることが明確に示された。いっぽうで、HBc抗体単独陽性患者の再活性化率が低いこと、HBs抗体高力価あるいはHBs抗体単独陽性例からのHBV-DNA陽性転化がありうることも明らかになった。再活性化リスクとしてのHBs抗体価のカットオフ値を別に定める必要性やHBs抗体の中和抗体としての機能低下をきたすような遺伝子変異の存在を検索することを考慮しなければならないであろう。

(3) RAに対するBIO、MTXをはじめとする免疫抑制剤と副腎皮質ステロイドはHBV再活性化を起こしうるとされる。とりわけ、BIOと高用量のMTX、ステロイドがどの程度、リスクを上げるのかということは、その使用頻度からみて重要な問題であ

る。米国食品医薬品局(FDA)に登録されたRA患者を対象とする大規模な症例対照研究(Ohshima et al, Mod Rheumatol, 2013; 23(4))によると、Odds ratioはステロイド2.3(1.3-4.0)、MTX4.9

(3.9-6.0)、リツキシマブ7.2(5.3-9.9)、タクロリムス4.2(1.5-11.9)、アダリムマブ0.2

(0.1-0.4)であったとされ、BIOよりもMTX、ステロイドでリスクが高いという結果であった。今回のわれわれの検討においてはこれらの治療間で再活性化率に統計学的な有意差は認めず、BIOやMTXよりもステロイドでむしろ発症率が高い傾向であった。これらの薬剤は併用されている症例も多く、個々の薬剤の影響を論じるには限界があるが、RA以外の結合織疾患で再活性化頻度が高かったことを考え合わせるとステロイド特に高用量での使用のリスクが高い可能性が考えられる。

(4) HBV再活性化は、免疫抑制治療開始後の比較的早期にみられるとされ、持田班の報告では、治療開始後最長でも11か月で再活性化が起こったとされている。今回の検討では、治療後の全経過を追っている症例は少ないものの、登録時に陰性のHBV-DNAが陽性転化するまでの期間は、免疫抑制療法開始から4~157か月、平均58.9か月と長かった。特に、非RA症例では、ステロイド中等~大量療法後の維持期であったことが想定され、何が再活性化の引き金となったかが興味深い。いずれにせよ、リウマチ性疾患では抗がん剤投与の場合と異なり、長期間にわたり免疫抑制剤の調整を行うことが多く、治療開始後長期に再活性化リスクは持続すると考えるべきであろう。

(5) 今回の検討から、HBV再活性化のリスク因子として高い年齢、低い血清アルブミン濃度と低い患者VASすなわち自覚的疾患活動性があげられた。このうち高齢とアルブミン低下は免疫能低下を反映する指標と理解される。疾患活動性に関しては、DAS28では有意差は見られなかったものの、VASや疼痛関節数が有意に低く、RAとしてのコン

トロールが良好であるほどHBV再活性化が起こりやすいということになる。治療強度が強く、免疫抑制がより高度であることを反映しているのか、他に要因があるのか、現在のところ不明である。

(6) 免疫抑制療法にともなうHBV再活性化は、高率に劇症肝炎を発症し、きわめて予後が悪いとされ、そのことが厳重な管理を必要とする大きな理由である (Umamura T, Clin Infect Dis 2008:47)。今回の検討で、リウマチ性疾患患者におけるHBV-DNA陽性転化後の変化は多様であり、特に定量感度以下陽性からは自然軽快・非進行性の症例もみられた。定量可能な症例でも非進行例がみられ、進行例でもエンテカビル投与により改善を示す。すべての症例でエンテカビルの早期の予防投与が必要になるわけではないと推定されるが、どのような症例で予防投与が必要であるのかに関しては、さらに長期・多数の検討が必要である。

## E. 結論

①1年間の観察により、HBV再活性化率2.60%、定量陽性化率0.83%であったが、肝炎の発症はなかった。

②HBV再活性化症例ではHBs抗体の平均力価が、再活性化しなかった患者に比して有意に低かった。

③投与薬剤による再活性化率ではステロイドがMTX、BIOより高かったが、統計学的有意差はなかった。

④免疫抑制療法開始からHBV再活性化までの期間は4~157か月、平均58.9か月と既報より長かった。

⑤再活性化リスク因子として高い年齢、低い血清アルブミン濃度と低い患者疾患活動性全般評価があげられた。

⑥再活性化後、無治療で悪化しない症例もみられ、肝炎発症・劇症化のリスクについて再検討を要する。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

(1) 福田 互, 猪熊, 茂子, 羽生 忠正, 宮田 昌之, 半田 祐一, 水木 伸一, 中島 宗敏, 小山 芳伸, 有井 薫, 金物 壽久, 片山 昌紀, 北折 俊之, 漆谷 義徳, 萩山 裕之, 山崎 隆仁, 尾本 篤志. 関節リウマチおよび結合組織疾患患者のB型肝炎再活性化に関する観察研究. 平成25年度厚生労働省科学研究費補助金 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・分担研究報告書. 厚生労働省. 2-18. 2014

(2) 福田 互, 尾本 篤志, 太田 環, 阪下 暁, 井戸 亜希子, 角谷 昌俊, 佐々木 暢子, 江川 景子, 田中 亨, 川人 豊. 関節リウマチ患者の高齢化が疾患活動性と身体活動度の評価に与える影. 臨床リウマチ. 217(1):14-20. 2015

### 2. 学会発表

(1) 阪下 暁, 尾本 篤志, 井戸 亜希子, 角谷 昌俊, 福田 互. 心不全およびネフローゼ症候群で発症した抗リン脂質抗体症候群の1例. 第27回京都リウマチ・膠原病研究会. 2014年6月6日:京都

(2) 井戸 亜希子, 尾本 篤志, 角谷 昌俊, 田中 亨, 福田 互. クモ膜下出血を合併したMPO-ANCA陽性IgA血管炎の一例. 第58回日本リウマチ学会学術集会. 2013年4月24~26日; 東京

(3) 井戸 亜希子, 尾本 篤志, 阪下 暁, 角谷 昌俊, 福田 互. トシリズマブを投与中に壊死性筋膜炎を発症した関節リウマチの2例. 第29

回日本臨床リウマチ学会. 2014年11月29日、福岡

(4) 尾本 篤志, 福田 互, 井戸 亜希子, 角谷 昌俊, 田中 亨, 川人 豊. 関節リウマチ患者における服薬に対する構えの調査票結果と疾患活動性との関連について. 第58回日本リウマチ学会学術集会. 2014年4月24~26日; 東京

(5) 福田 互, 阪下 暁, 井戸 亜希子, 角谷 昌俊, 尾本 篤志. 高齢関節リウマチ患者における薬物治療と併存症に関する臨床的検討. 第29回日本臨床リウマチ学会. 2014年11月30日、福岡

(6) 福田 互, 尾本 篤志, 井戸 亜希子, 角谷 昌俊, 田中 亨, 河野 正孝, 川人 豊. 高齢関節リウマチ患者における Health Assessment Questionnaire(HAQ)の評価. 第58回日本リウマチ学会学術集会. 2014年4月24~26日; 東京

(7) 坂口啓子, 尾本篤志, 阪下 暁, 福田 互 粉瘤切除術後に発症した (TSS) toxic shock syndrome の1例. 日本内科学会近畿地方会 2014年12月6日; 京都市

(8) 井戸 亜希子, 山田 丈裕, 角谷 昌俊, 尾本 篤志, 福田 互. 中枢神経ループスと鑑別を要した Varicella zoster virus (VZV) vasculopathy の一例. 第9回病院総合診療医学会. 2014年9月20日; 高崎市

(9) 福田 互, 阪下 暁, 井戸 亜希子, 角谷 昌俊, 尾本 篤志. 日本人における rheumatoid cachexia の病態. 第9回病院総合診療医学会. 2014年9月19日; 高崎市

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

3. その他  
なし

#### 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

## (資料1)

# 研究計画書 version2.4 2015/3/1

### 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、厳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。

### 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）  
小山芳伸（岡山赤十字病院 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）  
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）  
漆谷義徳（松江赤十字病院 膠原病・腎臓内科）  
池野義彦（那須赤十字病院 リウマチ科）  
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、ミゾリビン、トファシチニブ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、セルトリズマブ・ペゴル CZP、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。関節リウマチおよび結合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度の頻度で過去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 ～ 2015 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：治療薬変更の有無、ステロイド量、免疫抑制剤、BIO の投与量
- 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2015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。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 森田智視と同特定助教 山本倫生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 J R C (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 互 wataru-fukuda@kyoto1-jrc.org

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

秘書 太田 環

下線部は、昨年度からの変更箇所を示す。

(資料 2)

患者さん向け研究計画説明書 version2.1

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しう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目的とします。

### 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。各施設の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）

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 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）

池野義彦（那須赤十字病院 リウマチ科）

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、レフルノミド、ミゾリピン、トファシチニブ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、セルトリズマブ・ペゴル CZP 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 HBc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

#### (2) 研究の方法

<同意取得の方法>