

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。

- 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)・患者向け研究計画説明書(本文書)の開示をおこないます。
- ② 研究事務局への問い合わせ窓口を設置します。

#### <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て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。

#### 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。

#### 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います。

#### (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】

- 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、生物学的製剤の投与量

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します。

#### 【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も記載する。

#### 【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2015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）。

## 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JRC（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 リウマチ・膠原病センター長）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 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

下線部は、昨年度からの変更箇所を示す

(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、個人情報には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 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

#### 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 (第 2 報)

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は、成人用量拡大承認時の約 10% から 30% 台へと経時的に増加したが、2013 年後半から約 35% 前後でプラトーとなっている。さらに容量別に推移をみると、週 10mg と週 12mg の占める割合は経年的に増加していたが、週 14mg と 16mg の占める割合は 2013 年後半をピークに減少していた。次に、2013 年に初めて MTX による治療を開始した (MTX-Naïve 群) 124 例の検討の結果、6 ヶ月後 76 例 (61. 3%) が寛解ないし低疾患活動性の目標に達していた。この群の MTX 平均投与量は 8. 8mg で、40. 8% で MTX は 10mg/W 以上であった。副作用に関して、GPT80 以上となったのは 14 例であった。肺炎の 3 例、肝機能障害 1 例と咳嗽が続いた 1 例で MTX は中止となったが、全例で回復をみた、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。そこで、昨年度は当院に通院加療中の RA 患者について 2011 年 1-4 月時点から 2013 年 1-6 月までの MTX の使用状況の調査を行い第 1 報として報告した。すなわち、MTX 週 10mg 以上の使用例の比率は約 10% から 30% 台へと増加していること、2013 年 (1-5 月) の間に治療を開始した (MTX-Naïve 群) 64 例についての解析では、6 ヶ月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% であること等が明らかとなった。

今年度は、2013 年 (7-12) 後半、2014 年 (1-6) 前半、2014 年後半の MTX の使用状況の調査を行った。さらに、2013 年 (6-12) に開始した分を加え 1 年分の MTX-Naïve 群に対する治療の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

① MTX 週 10mg 以上使用例の経時的推移に関する検討: 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、そして 2012 年前半から 2014 年後半までの 7 区間での個々の患者の 6 ヶ月ごとの最大投与量を調査した。各区間での患者個々の最大投与量から平均 MTX 投与量を算出した。

②MTX 週 16mg 使用例に関する検討：週 16mg まで投与したことがある症例の概要、達成までの期間と生物学的製剤（Bio）の併用率を調査した。

③初めて MTX で治療した症例の検討：2013 年（1～12 月）の間に初めて MTX による治療を開始した症例（MTX-Naïve 群）の開始時、3 カ月時、6 カ月時における有効性と安全性を評価した。

④HBV キャリアならびに HBV 既感染（HBsAb and/or HBcAb）患者の頻度に関する検討：当院における MTX 投与患者を分母とし、HBV キャリアまたは既感染患者を分子とした頻度、ならびに HBV-DNA が検出感度以上となった症例数を調べた。

（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掲示し、同意取得にかえた。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結果を図 1 に示した。

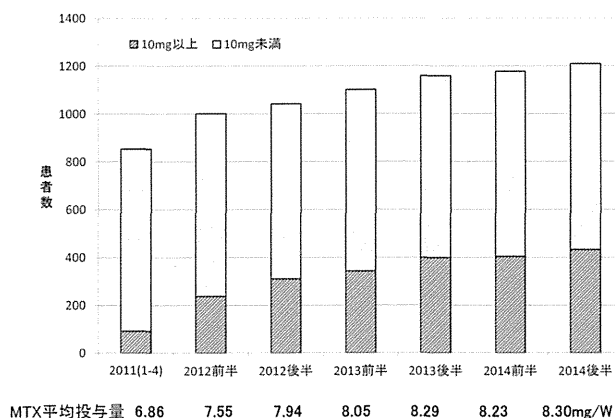


図 1. MTX 投与量の経年的推移

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 であったが、2014 年後半では 35.7% (432/1209) で週 8.3mg となっていた

(図 1)。

さらに容量別に推移をみると、週 10mg と週 12mg の占める割合は経年的に増加していたが、週 14mg と 16mg の占める割合は 2013 年後半をピークに減少していた (図 2)。

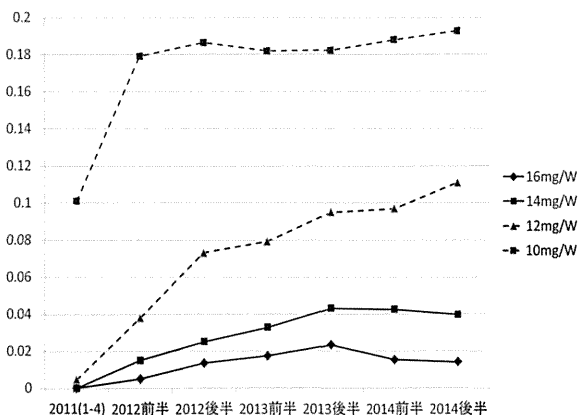


図 2. MTX 週 10mg～16mg の経年的推移

②2015 年 1 月時点での週 16mg まで投与したことがある症例は 36 例で、男性 14 例女性 22 例である。週 16mg に到達するまでの期間に関して、MTX 導入が 2012 年前半までの 21 例で平均 18 カ月、2012 年後半以降の 15 例では平均 4.4 カ月で、うち 7 例は 3 カ月以内であった。Bio が併用となった症例は 17 例 (47%) となっていた。2014 年後半の MTX 使用患者における Bio 併用率は 33% (401/1209) だった。

③2013 年 1 月から 12 月末までに治療を開始した (MTX-Naïve 群) は 124 例だった。この群の開始時年齢は 61 歳、男 36・女 88 例、RA 発症から MTX 導入までの期間では 2 年以内が 75% であった。リウマトイド因子の陽性率は 64%、ACPA 陽性率は 57%、ス剤使用率は 38%、DMARDs に追加併用した割合は 26%、導入時の MTX 量は  $6.5 \pm 1.2$  mg、導入時の DAS28-ESR は平均  $4.56 \pm 0.99$  であった。3 カ月後に寛解 (DAS28-ESR < 2.6) ないし低疾患活動性 (DAS28-ESR < 3.2) を達成したのは 50 例 (40.3%) であった。達成できなかった患者さんの大部分は、MTX の増量による継続が選択され、Bio の導入は 6 例、他の DMARDs との併用は 5 例だ



った。導入から6ヵ月後では76例(61.3%)が目標に達し、その平均MTX投与量は週8.8mg、週10mg以上の投与例は40.8%であった(図3)。

一方、124例全例でみた6ヵ月後のMTX投与量の平均は9.2±3.2mg、週10mg以上の投与例は47.6%であった。DAS28-ESRによるEULAR改善基準でGood responseは60例(48.4%)、Moderate responseは39例(31.5%)であった。

副作用に関しては、GPT80以上となった14例中、1例は未処置で改善、7例は減量、5例は1ヵ月休薬、1例は4ヵ月で中止となっていた。他に肺炎の3例と咳嗽が続いた1例でMTXは中止となったが、全例回復をみた。

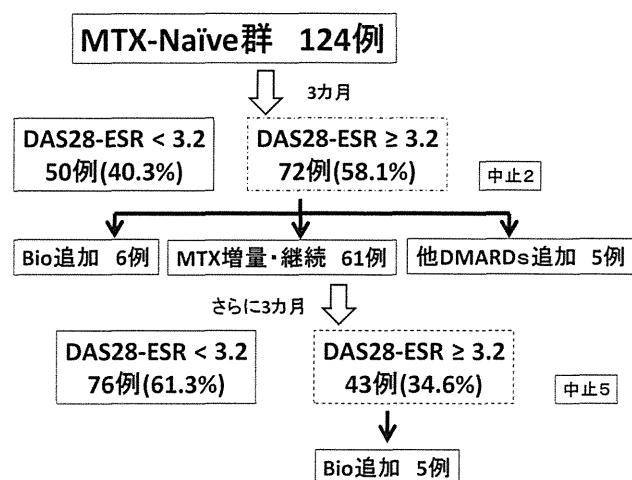


図3. MTX-Naïve群124例の解析結果

④当院におけるMTX使用患者をベースとしたHBVキャリアの頻度は0.7%(8/1209)、既感染の頻度は19.9%(241/1209)であり、2015年2月の時点で既感染者のうちHBV-DNAが陽性となったのは4例(1.6%)であった。

#### D. 考察

RA患者におけるHBV再活性化に関する多施設・大規模観察研究を福田班で実施しているところである。当院も参加施設の1つとして母集団を明らかにする目的で、成人用量拡大承認後のMTXの使用状況をならびに有効性と安全性について調

査した。

第1報で報告したように、当院通院加療中の患者のMTXの平均投与量は経年的に増加していくと考えていたが、今回の調査で2013年後半から増加のペースが鈍り2014年後半の平均MTX投与量は週8.3mg、週10mg以上の投与例は35%前後でプラトーの状態にあることが明らかとなった。週10mg・12mg群では増加傾向にあったが、週14mg・16mg群では2013年後半をピークに減少傾向に転じていた。すなわち以前から治療を継続している患者さんの場合は、増量しても週10から12mgくらいまでであることが多いためだろう。新たにMTXを始める患者さんの場合は臨床的寛解を目指して増量を行っているが、この群は毎年1割強であり、実際に週16mgまで必要な症例は少なく、肝機能障害等により減量して維持せざるを得ない例もあるので、プラトーとなったと考えている。

本研究でMTX-naïveの患者さんの6割は6ヵ月以内に目標に達することができることが明らかとなったが、その平均MTX投与量は週8.8mg、週10mg以上の投与例は40.8%であった。MTX-Naïve群全体では9.2mg、MTXの週10mg以上の投与例は47.6%であった。本調査における週16mg使用例はわずか36例であったが、MTX使用患者をベースとしたBio併用率は33%であったのに比べて47%と高率だった。

当院の治療は3ヵ月以内に週16mgまで増量して効果をみる例よりも、治療効果を確認しながら増量している例の方が多かった。いずれにしてもMTX使用量は確実に増加していた。MTXが今までよりも短期間に増量されていて、さらにBioを併用したtight control(強力な免疫抑制療法)が実施されている実態を報告した。

#### E. 結論

本研究からMTXが使用可能な例では、できるだけ早期にT2Tの考え方に沿って介入を行えば、有効性

が期待できることを確認した。しかし、MTX は以前より増量され、さらに Bio との併用による tight control が行われているので、副作用に関する早期発見のための患者啓蒙と結核、感染症、そして HBV 既感染者に対する再活性化予防のためのモニタリング等を忘れずに定期的実施することが肝要である。

## 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：新薬展望 2015 抗リウマチ薬. 医薬ジャーナル、51(S-1):212-223, 2015
- 2) 羽生忠正：Q&A「利益相反について教えてください」。リウマチクリニック、21:15, 2015

### 2. 学会発表

- 1) 伊藤朋之 羽生忠正：パネルディスカッション “MTX 導入時の問題と増量時の効果”  
MTX-naïve 群における有効性と安全性. 第 21 回新潟リウマチ医の会、2014. 1. 11、新潟市
- 2) 根津貴広、羽生忠正：（ワークショップ）関節リウマチ患者の母趾 MTP 関節に対するグロメットを使用した Swanson 人工関節置換術の中期成績. 第 58 回日本リウマチ学会総会・学術集会、2013. 4. 24-27、東京都

## 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 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

**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 岡田里佳 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 既感染患者の免疫抑制療法中に、HBV の再活性化が起こることが知られているが、中和抗体である HBs 抗体価の変動についての検討は少ない。昨年度の報告で HBV 既感染の関節リウマチおよび結合織疾患患者について、長期ステロイド内服により HBs 抗体価が低下する可能性を示した。免疫抑制療法、特にステロイド投与の有無による HBs 抗体価の推移についてさらなる検討を行った。

**A. 研究目的**

関節リウマチおよび結合織疾患患者は、ステロイド剤や免疫抑制剤による長期的な免疫抑制状態にある。我々は昨年度の報告で、長期ステロイド内服患者では、HBs 抗体価は低下し、HBV 再活性化につながる可能性を示した。ステロイド剤投与の有無による HBs 抗体価に推移を、昨年度の報告に加えて検討し、その臨床的意義を考察する。

**B. 研究方法**

対象：当科で免疫抑制療法（ステロイド剤、免疫抑制剤、生物学的製剤）を施行した関節リウマチおよび結合織疾患患者で、2012 年 1 月～

2015 年 1 月までに 2 回以上 HBs 抗体価が測定されている症例。対照群として、免疫抑制療法が施行されていない結合織疾患患者（無治療群）で、同様に HBs 抗体価が測定された症例を設定した。

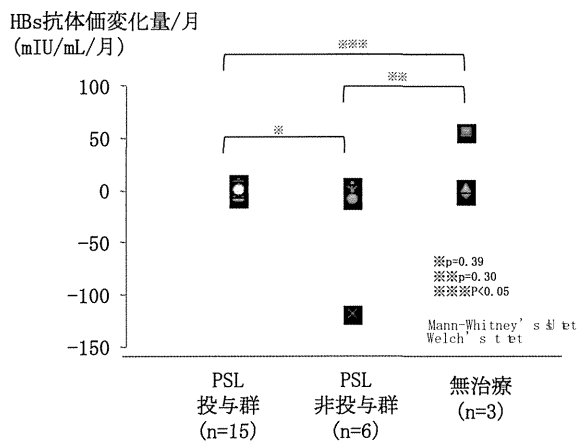
方法：ステロイド投与の有無で群分けし、HBs 抗体価の推移をステロイド投与群、非投与群、無治療群で比較した。追跡期間を考慮に入れるため、HBs 抗体価の変化量を追跡した月数で除した値を用いた。

倫理面での配慮：後ろ向き研究であること、肝炎再活性化の指標となる可能性のある保険収載の検査であり、書面での同意は省略した。

表 1. 結果

症例数	24例 関節リウマチ 10 例 結合織疾患 14 例 (対照群3例含む)
男:女	5:19
平均年齢	65.3±15.9 歳
治療内容	ステロイド投与あり 15例 ステロイド投与なし 6例 無治療 3例
HBs抗体価追跡期間(月)	18.8±7.8ヶ月

図 1. HBs 抗体価の推移



### C. 研究結果

症例数は 24 例（関節リウマチ 10 例、結合織疾患 14 例（対照群 3 例含む））、男女比は 5:19、平均年齢は 65.3±15.9 歳であった。ステロイド投与群（単独投与、併用を含む）は 15 例であり、ステロイド非投与群（免疫抑制剤、DMARDs 単独）は 6 例、無治療群（対照群）は 3 例であった。HBs 抗体価追跡期間の平均値は 18.8±7.8 ヶ月であった（表 1）。HBs 抗体価の変化量を追跡期間（月）で除した値（IU/mL/月）を PSL 投与群（n=15）、PSL 非投与群（n=6）、無治療群（n=3）で比較した。それぞれ平均値は、-1.12mIU/mL/月、-

21.23mIU/mL/月、+17.84mIU/mL/月であった。PSL 投与群と非投与群との間の統計学的な有意差はなかった。（p=0.39, Mann-Whitney's U test）。無治療群と PSL 投与群、非投与群をそれぞれ比較したところ、無治療群と PSL 非投与群とでは、月当りの HBs 抗体価の変化量に有意差は認めなかったが（p=0.30, Mann-Whitney's U test）、PSL 投与群では無治療群より有意に月当りの HBs 抗体価は低下した（p<0.05, Welch's t test）（図 1）

### D. 考察

関節リウマチおよび結合織疾患患者における、免疫抑制療法中の HBs 抗体価の変動について検討した。無治療群と比較すると、免疫抑制療法中の患者では HBs 抗体価は低下する傾向にあり、特にステロイド投与群では有意差をもって HBs 抗体価の低下を認めた（p<0.05）。今回観察できた平均期間は約 19 ヶ月であったが、我々は長期的なステロイド投与により HBs 抗体価が低下し続けている症例を経験している。今後観察期間を延ばすことで、さらなる HBs 抗体価の低下を確認できる可能性がある。HBs 抗体価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あり、再活性化との関連を含めて、さらなる検討が必要である。

### E. 結論

関節リウマチおよび結合織疾患患者における、免疫抑制療法中の HBs 抗体価は、平均 19 ヶ月の観察期間において、無治療群と比較すると、低下傾向であり、PSL 投与群では有意差をもって低下した。

### 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

第58回日本リウマチ学会

膠原病患者に対する免疫抑制療法がHBs抗体価  
に与える影響

高橋良 猪熊茂子 小鮎美香 松原絵里佳

岡田里佳 堀越正信 小林祥子

## 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 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

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

研究分担者 有井 薫 高知赤十字病院 第四内科 部長

研究要旨

今回の 1 年間の観察研究では、核酸アナログ製剤であるエンテカビル併用の有無にかかわらず HBs 抗原陽性関節リウマチ (RA) 患者から明らかな肝炎発症はみられなかった。今後も継続した観察研究を行うことで、肝炎発症のリスク同定や適切な予防手段などを確立していきたい。また、HBV 感染 RA 治療の確立、及び RA の予後に与える影響についてもあわせて検討していきたい。

A. 研究目的

免疫抑制剤や生物学的製剤を含む免疫抑制療法を行う際、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 HBV 再活性化、重症肝炎をきたしうるということが報告されている。関節リウマチ (RA) 患者に対する免疫抑制療法の際にも同様の危険性が予測されるが、RA 患者を対象とした大規模な観察研究はこれまで施行されておらず、HBV 再活性化、重症肝炎の発症リスクなど詳細は不明である。本研究では、積極的免疫抑制療法を行っている HBs 抗原陽性 RA 患者を対象とした前向き観察研究を行い、肝炎発症がみられる発症リスク等を同定する。

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ている 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初年度である昨年構築した。そのなかから 1 年間経過観察しえた HBs 抗原陽性 RA 患者 47 症例 (登録時: 年齢 65.9±10.9 歳 (平均±標準偏差)、男性/女性 14/33 名、罹病期間 133.8±93.3 ヶ月) を抽出し、患者背景、肝機能、RA 治療内容と疾患活動性の比較検討を Student の t 検定、Fisher の正確検定を用いて行った。

(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

核酸アナログ製剤であるエンテカビルを使用していた症例は登録初年度 31 例から 1 年後の本年度は 34 例に増加、リアルタイム PCR 法による HBV-DNA 非検出症例は初年度 13 例から本年度 25 例に増加していた。肝機能検査では、血清 AST 値初年度 30.0±11.9IU/mL、本年度 30.8±11.9IU/mL、血清 ALT 値初年度 26.1±18.3IU/mL、本年度 25.4±14.4IU/mL と有意な変化はみられなかった (表 1)。また、核酸アナログ製剤使用の有無や HBV-DNA 検出の有無の 2 群間の検討でも血清 AST 値、血清 ALT 値に差はみられなかった。

表1 初年度及び観察1年後の患者背景

症例数: 47名	登録時	1年後
AST [IU/mL]	30.0±11.9	30.8±11.9
ALT [IU/mL]	26.1±18.3	25.4±14.4
ALB [g/dL]	4.05±0.36	4.06±0.50
リンパ球 [/mL]	1529.2±698.0	1483.2±603.2
IgG [mg/dL]	1393.8±629.0	1347.6±548.7
DAS28-ESR	3.36±1.50	2.97±1.30
DAS28-CRP	2.83±1.29	2.36±1.15
SDAI	10.78±10.54	7.28±7.08
CDAI	9.57±9.58	6.92±6.81
HBV-DNA検出数(無/有)	13/34	24/23 #
抗ウイルス薬(無/有)	16/31	13/34
(平均±標準偏差)		#; p<0.05

本研究登録時より核酸アナログ製剤が投与されていた 31 症例中 16 症例は 1 年後の本年

HBV-DNA 量が検出感度以下、5 症例は 2.1 Log copies/mL 未満、7 症例は 2.1 Log copies/mL にコントロールされていた。残り 3 症例は HBV-DNA 量が高値のままであった(症例 1:3.3→3.5 Log copies/mL、症例 2:4.7→3.8 Log copies/mL、症例 3:3.9→3.9 Log copies/mL)。本観察研究開始後に新たに核酸アナログ製剤投与が開始となった 3 症例はすべて HBV-DNA 量がすべて陰性化(表 2)、観察期間中核酸アナログ製剤が投与されていない 13 症例については、6 症例で HBV-DNA 量は検出感度以下、7 症例は 2.1 Log copies/mL 以上であったが明らかな増加は認められなかった(表 3)。また、1 年間観察しえた全ての 47 症例において、核酸アナログ製剤投与の有無にかかわらず、臨床的肝炎の発症は 1 例も認められなかった。

表2 新たに核酸アナログ製剤投与開始された3症例のHBV-DNA量

年齢/性	登録時		1年後	
	HBV-DNA量 (Log copies/mL)	AST/ALT値 (IU/L)	HBV-DNA量 (Log copies/mL)	AST/ALT値 (IU/L)
38M	2.6	19/18	検出せず	62/41
58F	検出せず	27/14	検出せず	26/15
75F	検出せず	36/31	検出せず	21/14

表3 核酸アナログ製剤を投与されていない13症例のHBV-DNA量

年齢/性	登録時		1年後	
	HBV-DNA量 (Log copies/mL)	AST/ALT値 (IU/L)	HBV-DNA量 (Log copies/mL)	AST/ALT値 (IU/L)
70F	<2.1	26/34	2.8	30/31
85F	8.8	21/10	9.1	24/9
64F	2.7	29/13	3.0	29/12
80F	3.2	19/9	3.2	19/9
64F	3.2	18/16	3.1	18/16
78F	3.0	24/13	2.8	21/9
64F	3.1	18/26	2.8	22/22
59M	3.5	19/21	検出せず	62/71
68F	2.8	43/35	検出せず	34/19
61F	2.6	19/12	検出せず	22/15
74M	<2.1	60/77	検出せず	34/40
78F	<2.1	25/21	検出せず	37/42
67F	nd	28/28	検出せず	30/25

次に核酸アナログ製剤と RA 疾患活動性の関係について検討した。対象患者 47 症例の DAS28-ESR は、初年度 3.36±1.50 から本年度 2.97±1.30、DAS28-CRP は初年度 2.83±1.29 から本年度 2.36±1.15 と有意差はないものの低下傾向を認めていた(表 1)。観察開始 1 年後時点での核酸アナログ製剤投与の有無で RA 疾患活動性を比較検討す

ると、DAS28-ESR は非投与群 3.41±1.54、投与群 2.81±1.21、DAS28-CRP は非投与群 2.65±1.54、投与群 2.27±1.02、CDAI は非投与群 9.03±8.34、投与群 6.22±6.30、SDAI は非投与群 9.58±9.00、投与群 6.52±6.40 と投与群で低値傾向ではあるものの昨年登録開始時にみられた両群間での有意な疾患活動性の差は本年度消失していた(図 1)。一方、HBV-DNA 検出の有無と RA 疾患活動性の関係についても、DAS28-ESR は非検出群 2.95±1.30、検出群 3.00±1.36、DAS28-CRP は非検出群 2.20±1.13、検出群 2.65±1.19、CDAI、SDAI もそれぞれ非検出群で 6.08±6.69、6.47±7.06、検出群で 8.44±7.12、8.74±7.26 と統計学的な疾患活動性の差は認められなかった(図 2)。

図1 核酸アナログ製剤と観察1年後RA疾患活動性との関係

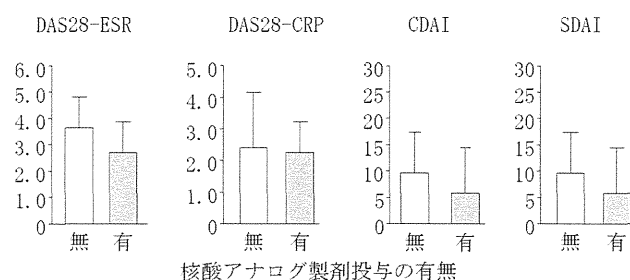
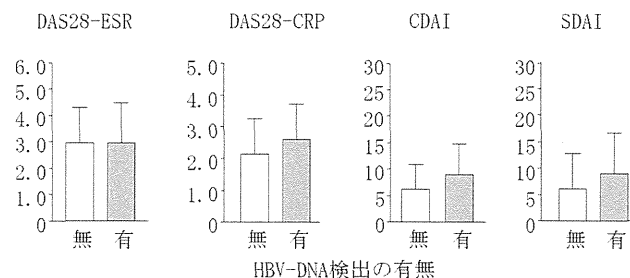


図2 HBV-DNA量と観察1年後RA疾患活動性との関係



#### 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が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、本邦における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、さらには核酸アナログ製剤であるエンテカビルの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。

日本肝臓学会が作成した B 型肝炎治療ガイドラインによると、HBs 抗原陽性症例に対しては免疫抑制療法を開始する前にできるだけ早期に核酸アナログ製剤の投与を開始することが望ましいとされている。本観察研究では、登録時 31 症例に核酸アナログ製剤がすでに投与されていたが、16 症例には核酸アナログ製剤が投与されていなかった。さらに、観察期間中新たに核酸アナログ製剤が投与開始となった症例は 3 例のみであった。これら 3 症例は観察期間中に明らかな肝炎発症が確認出来ていないことより、おそらく日本肝臓学会作成ガイドラインに従って投与が新たに開始されたものと推測された。残念ながら残り 13 症例については、観察期間中核酸アナログ製剤投与はされておらず、実際の RA 診療の場において本ガイドラインが必ずしも遵守されていない現状が明らかとなった。

今回、核酸アナログ製剤を抗リウマチ治療薬に併用するより、1 年間という短期間の観察研究ではあるが、明らかな臨床的肝炎を発症させることなくより厳格な疾患活動性のコントロールを維持できることが明らかとなった。しかしながら、核酸アナログ製剤を投与されているにもかかわらず HBV-DNA 量が 2.1 Log copies/mL 未満にまで低下しなかった症例も 3 例みられ、核酸アナログ製剤に対する耐性ウイルスの出現も否定できないことから今後も注意深く観察していく必要があると思われた。

一方、核酸アナログ製剤が投与されていなかった 13 症例中 12 症例では、HBV-DNA 量が観察期間中に不変、もしくは低下していた。残り 1 症例については、ウイルス量が増加し再活性化の可能性が疑われるものの明らかな肝炎発症の徴候はみられなかった。今後は日本肝臓学会作成のガイドラインに従い核酸アナログ製剤の投与が推奨されるべきであるが、今回の観察研究で高 HBV-DNA 量にかかわらず劇症肝炎の発症がみられなかったことは注目すべき結果であると思われた。

初年度みられた観察研究開始時の核酸アナロ

グ製剤投与の有無と RA 疾患活動性の相関関係、あるいは HBV-DNA 検出の有無と RA 疾患活動性の相関関係は観察 1 年後の本年度の検討では消失していた。核酸アナログ製剤は本研究登録時にすでに大半の症例で投与されており、初年度多くの症例が低疾患活動性、または臨床的寛解に導入されていた。従って、本年度の観察期間中は、登録時に比べ臨床的改善が得られにくい状況であったと推測され、このことが今回の結果を引き起こした原因のひとつと考えられた。今後はさらに観察期間を延長し症例を蓄積することによって、新規に核酸アナログ製剤投与を開始された RA 症例が臨床的寛解に導入される割合を検討していく必要があると考えられた。

## E. 結論

今回の 1 年間の観察研究では HBs 抗原陽性 RA 患者から明らかな肝炎発症はみられなかった。今後の継続した観察研究で積極的 RA 治療による肝炎発症のリスク同定や適切な予防手段などを確立していきたい。また、HBV 感染の RA 治療、及び RA の予後に与える影響についてもあわせて検討していきたい。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1) 有井 薫. 関節リウマチ 診断と治療の進歩. 高知県医師会学会誌. 19: 57-64. 2014

### 2. 学会発表

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

### 3. その他

なし



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

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

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

研究要旨

関節リウマチ (RA) 患者の中で整形外科手術に至った割合をリウマトイド因子 (RF) / 抗 CCP 抗体 (ACP) 値パターンで分けて比較すると、RF/ACP 両者 low 群では 5.1%であったのに対して、ACP 単独 high 群では 14.3%、RF 単独 high 群では 19.7%、RF/ACP 両者 high 群では 19.9%と有意に頻度が高かった。RF/ACP 値パターンは背景因子として、RA 整形外科に至る病態に関連していることが明らかになった。

A. 研究目的

関節リウマチ (RA) は関節を炎症の首座とする全身性炎症性疾患で、遺伝的要因と環境要因とが複雑に関連して発症する多因子病といわれている。その発症へ至る病態はさまざまであるため、治療方針を決定するに当たっては症例の背景を知ることが重要である。

リウマトイド因子 (RF) や抗 CCP 抗体 (ACP) は発症に関与する背景因子で、その陽性パターンは RA 疾患活動性や骨関節破壊との関連において、RF は ACP に比較してより関連していると報告されている。しかし、これら自己抗体の陽性パターンと RA 整形外科手術との関連性についての報告はない。

RF/ACP 陽性パターンが RA 整形外科手術に至る病態へ及ぼす影響を明らかにすることを目的に、当センターデータベースを活用して解析を行った。

B. 研究方法

対象は当院データベースより抽出した。主病名が RA であり、かつ RF・ACP 検査値結果のある 2,052 名を対象とした。RF と ACP はデータ内の最高値をその患者の値として解析に用いた。

RA 整形外科手術に関する情報は、当センター手術データベースから RA に対して行われた機能再建手術すなわち人工関節置換術 (膝、股、肘)、手の外科手術 (伸筋腱移行術、指関節形成術)、

足趾形成術、足関節固定術を抽出した。人工関節再置換術などの再手術や骨折は除外した。

RF/ACP 値パターン別に RA 整形外科手術に至ったものの比率を  $\chi^2$  検定で比較検討した。

(倫理面への配慮)

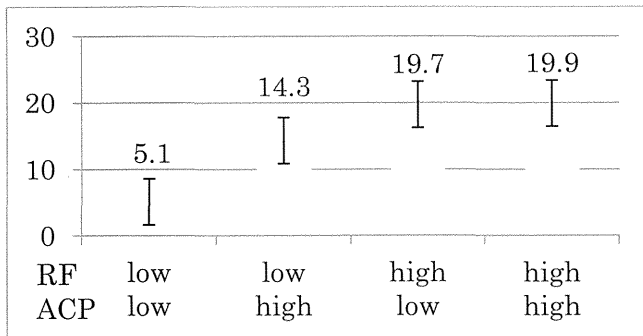
後向き観察研究で、倫理面の問題は発生しない。

C. 研究結果

2,052 名の RF 陽性率は 79.0%、その中央値は 78 IU/ml (1~14,278)、ACP 陽性率は 61.9%、その中央値は 61.9 U/ml であった。そのうち 332 名 (16.2%) が RA 整形外科手術に受けていた。

ロジスティック回帰 ROC 解析で RA 整形外科手術に至るカットオフ値は RF 34 IU/ml、ACP 4.1 U/ml であった。このカットオフ値で RF/ACP 値を高値 (high) / 低値 (low) とし、4 群に分け手術に至った割合を比較した (図 1)。手術に至った割合は、RF/ACP 両者 low 群では 5.1%であったのに対して、ACP 単独 high 群では 14.3%、RF 単独 high 群では 19.7%、RF/ACP 両者 high 群では 19.9%と有意に頻度が高かった ( $\chi^2$  検定:  $p < 0.001$ )。単独 high 群を比較した場合、RF 単独 high 群は ACP 単独 high 群よりも頻度が高い傾向であった。

図 1. RF/ACP 陽性パターン別の RA 整形外科手術に至った割合の比較



#### 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

#### D. 考察

Sokolove らは RF/ACP 陽性パターンと RA 疾患活動性との関係について VARA レジストリに登録された 1987 年 ACR 分類基準を満たす RA 患者 1,488 名を解析し、報告している。RA 疾患活動性は、RF/ACP 両者陰性群と比較すると ACP 単独陽性群とは有意でない、一方で RF 単独陽性群、両者陽性群では有意に高かったと報告している。また血清中炎症性サイトカイン濃度も同様の傾向であったと報告している。

また Hecht らは RA 患者 238 名の MCP 関節の骨びらんを CT で解析し、その数・大きさは RF/ACP 両者陰性群、RF/ACP 単独陽性群では差はなく、両者陽性群では有意に大きかったと報告している。

本研究での RA 整形外科手術に至った割合は、上記の報告と同様の傾向であった。RF は単独でも ACP 単独よりも RA 炎症・活動性に関連し、さらには整形外科手術に至る病態へも関連していると考えられた。

#### E. 結論

RF/ACP 両者高値が RA 整形外科手術と最も強く関連していた。RF 単独高値は ACP 単独高値よりも整形外科手術に関連している傾向があった。

#### 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、東岡和彦、吉田健志、押領司健介、鎌田一億、横田英介. リウマトイド因子 / 抗 CCP 抗体陽性度が関節リウマチ手術へ及ぼす影響.

第 25 回日本リウマチ学会中国・四国支部学術集会. 2014. 12. 5

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

関節リウマチ患者に認められる肝障害に関する研究 ー特に NASH についてー

研究分担者 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 黒田 聖仁 福島赤十字病院 内科・消化器科  
海上 雅光 わたり病院 病理科  
大平 弘正 福島県立医科大学附属病院 消化器・リウマチ膠原病内科

研究要旨

関節リウマチ患者の肝機能を検討するとウイルス性、アルコール性、自己免疫性、薬剤性肝炎など、いずれとも言えない肝障害があること気付いた。エコー検査でその多くは脂肪肝である。しかし、一部の患者では肝線維化のマーカーのヒアルロン酸、タイプIVコラーゲン、フェリチンなどが上昇していることが分かり、肝生検を施行した。当科で本研究班に登録しているメトトレキサートなどで治療している 540 例のうち 7 例に非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) が認められ、その原因としてメトトレキサートとの関連が強く疑われる症例が数多く認められた。また、NASH 症例では血小板数が年余にわたって漸減しており、マーカーとして有用であることが分かった。

A. 研究目的

メトトレキサート (MTX) は関節リウマチ治療でアンカードラッグとして最も重要な位置を占めており、MTX の副作用を避けて如何に上手に使いこなすかは身近で大切な問題である。肝障害は用量依存性に出現し、多くは、葉酸の併用で改善する。しかし、肝障害が遷延化する例も稀ならず経験する。この場合、その原因が明らかでない場合も多くエコーを施行し脂肪肝と診断して経過を見ることも多い。今回は、この肝障害の原因を肝生検で明らかにする。

B. 研究方法

MTX などで加療中の 540 例の関節リウマチのうち脂肪肝 (non-alcoholic fatty liver: NAFL) として経過を見ていたが画像診断やヒアルロン酸、タイプIVコラーゲン、フェリチン測定などで肝線維

化が疑われた症例に肝生検を施行し、顕微鏡で詳細に観察した。

C. 研究結果

肝生検を施行した 7 例全員に非アルコール性脂肪肝炎 (non-alcoholic steatohepatitis: NASH) が認められた。5 例は肥満を 3 例は糖尿病を合併していた。1 例で抗核抗体が高値であった。経過をレトロスペクティブに見直すと血小板の漸減が全例に認められ NASH を見つけ出すマーカーになると考えられた。NASH と診断後に MTX を減量、中止することによって血小板数が回復する症例やフォリアミンを併用することで血小板が回復する症例認められた。もともと、MTX を投与していない 1 例を除くと、6 例中 5 例において NASH の発症に MTX の関与が強く疑われた。

罹病期間	MTX投与量	BMI	糖尿病	抗核抗体	組織所見	
1.FJ	3Y	528mg	26	なし	X40	Brunt stage 3
2.TS	5Y	1440mg	20	なし	X1280以上	Brunt stage3 ~4
3.MY	6.5Y	2256mg	27	なし	X40	Brunt stage3 ~4
4.TT	12Y	4050mg	31	あり	X80	LC+NASH+薬剤性
5.YS	8Y	1544mg	24	あり	X40未満	Brunt stage3 ~4, NASH+AIH
6.YS	1Y	130mg	30	あり	未測定	Brunt stage2
7.HS	48Y	ゼロ	28	なし	X40	Brunt stage3 ~4, NASH+AIH

	NASHを疑った根拠	MTXがNASHに関与している可能性
1.FJ	血小板漸減、HA、Ft高値	MTX減量してから血小板の上昇
2.TS	血小板漸減、HA高値	MTX中止してから血小板の上昇
3.MY	血小板漸減、HA、IV、Ft高値	MTX中止してから血小板の上昇
4.TT	血小板漸減、手掌紅斑、食道静脈瘤、顔面の紅斑	MTXを減量後血小板の減少がない。
5.YS	血小板漸減、HA、IV高値	MTXを中止後、観察期間が短く判断できない。
6.YS	血小板漸減、肝機能異常	フォリアミン投与後血小板の回復
7.HS	血小板漸減、HA、IV高値、脾臓腫大	MTXは投与していない。
	HA:ヒアルロン酸	
	IV:タイプ4コラーゲン	
	Ft:フェリチン	

#### D. 考察

関節リウマチ患者で肝障害を認め、糖尿病、脂質異常症、肥満などいわゆるメタボリック症候群を合併していると肝障害は NAFL のためと安易に考えがちである。今回の検討で NASH である可能性についても十分に検討することが必要であることが分かった。この際、エコーなどの画像診断を施行し、ヒアルロン酸、タイプIVコラーゲン、フェリチンなど肝線維化のマーカーの測定が必要である。さらに経過中に血小板の漸減が認められれば積極的に肝生検を施行し、NASH か否かを判断する。今回、肝生検を施行した7例のうち1例は、全く肥満、糖尿病などがなくMTX単独でNASHに至った症例であった。糖尿病、肥満などはNASHの病因に係る重要な因子であるが、今回の検討ではこれら以外にMTXの関与が強く疑われた。NASHと診断すれば何が関与しているかを見極め、MTXの減量中止や糖尿病、肥満の治療を強化などの対策が必要である。

#### E. 結論

関節リウマチで治療中の肝障害にはMTXが関与したNASHが認められる。経過中に血小板の漸減が認められれば、積極的な鑑別診断が必要である。

原因となる因子を取り除く治療が必要である。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

(1) Watanabe R<sup>1</sup>, Ishii T, Kobayashi H, Asahina I, Takemori H, Izumiyama T, Oguchi Y, Urata Y, Nishimaki T, Chiba K, Komatsuda A, Chiba N, Miyata M, Takagi M, Kawamura O, Kanno T, Hirabayashi Y, Konta T, Ninomiya Y, Abe Y, Murata Y, Saito Y, Ohira H, Harigae H, Sasaki T. Prevalence of hepatitis B virus infection in patients with rheumatic diseases in tohoku area: a retrospective multicenter survey. Tohoku J Exp Med. 2014;233(2):129-33.

##### 2. 学会発表

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

##### 3. その他

なし