

・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 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	
	片山 昌紀	大阪赤十字病院 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 副院長	
	研究協力者	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	
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 1 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。HBV 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。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。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。

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)、ミゾリピン(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。観察項目として患者基本情報(性、生年月日、発症時期など)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)免疫学的指標(IgG量、リンパ球数)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)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)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
みなと	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, IFX30, ADA30, TCZ42, ABT19, GLM2, 他4	なし	
MTX	633 (78.3%) 7.52mg/週	17 (43.6%) AZP5, MTX4, MZB4, IAC4, 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、定量陽性化症例では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%、Caporali 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はないが、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BI0、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、BI0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、BI0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、BI0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(Umemura 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。定量可能の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

1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。

HBV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。

投与薬剤による再活性化率ではステロイドがMTX、B10より高かったが、統計学的有意差はなかった。

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。

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。

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

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
(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)

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

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