

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。

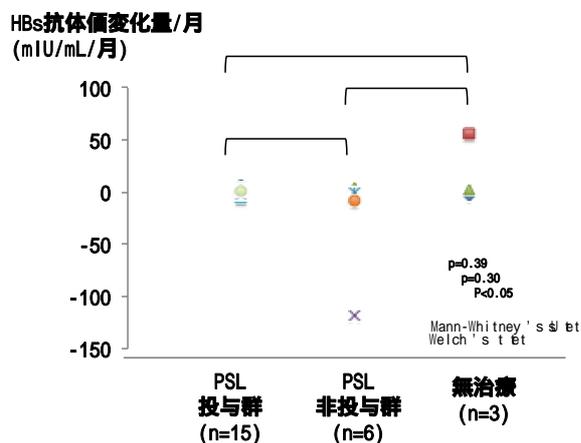
方法：ステロイド投与の有無で群分けし、HBs 抗体価の推移をステロイド投与群、非投与群、無治療群で比較した。追跡期間を考慮に入れるため、HBs 抗体価の変化量を追跡した月数で除した値を用いた。

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

D. 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