

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 \pm 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 χ^2 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 ± 11.9 IU/mL、本年度 30.8 ± 11.9 IU/mL、血清 ALT 値初年度 26.1 ± 18.3 IU/mL、本年度 25.4 ± 14.4 IU/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 \pm 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	登録時	1年後	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	登録時	1年後	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

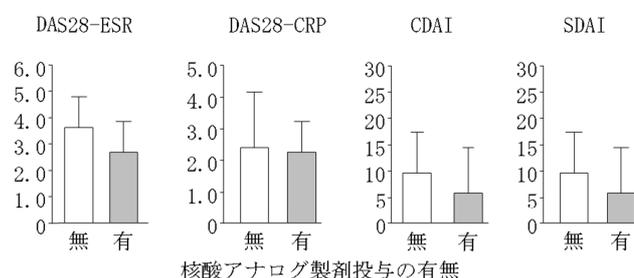
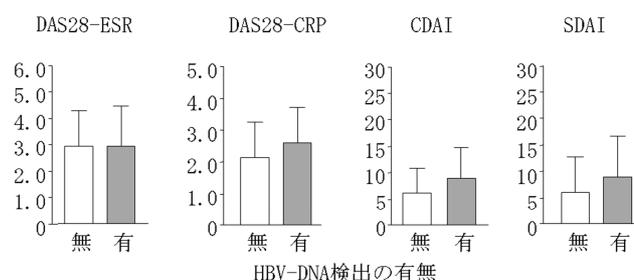


図2 HBV-DNA量と観察1年後RA疾患活動性との関係



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