

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 - 特に NASH について -**

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 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 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	
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、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、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、高値、脾臓腫大	MTXは投与していない、
	HA:ヒアルロン酸 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4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