

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
 生物学的製剤投与歴のある HBV キャリア関節リウマチの臨床経過**

研究分担者 半田祐一 さいたま赤十字病院 膠原病・リウマチ内科 部長
 研究協力者 上川哲平 さいたま赤十字病院 膠原病・リウマチ内科 副部長
 研究協力者 太田宗男 さいたま赤十字病院 膠原病・リウマチ内科 医師

研究要旨

生物学的製剤を 2 例の HBV キャリア RA 患者に対して使用した。ウイルス学的背景が若干異なる HBV キャリア 2 例であるがエンテカビルを併用しつつ肝炎の発症なく生物学的製剤治療が継続可能であった。しかし、HBV-DNA の陽性が継続する等、安定とは言い難い状態が続いており、厳密かつ慎重な経過観察を要する。

A. 研究目的

関節リウマチ治療 (RA) に伴う HBV の再活性化・肝炎発症は警戒すべき重大事項である。その中でも生物学的製剤、免疫抑制剤、ステロイドにて治療中の HBV キャリアの再活性化には以前から注意が払われてきた。生物学的製剤を 2 例の HBV キャリアに対して使用したのでその経過を検討し、この高リスク群への対し方を考えてみた。

B. 研究方法

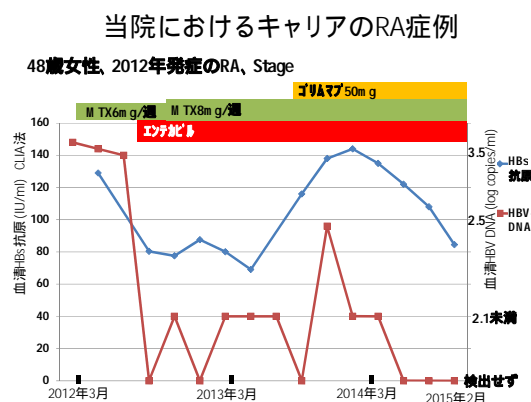
さいたま赤十字病院膠原病・リウマチ内科にて追跡中の HBs 抗原陽性者は 6 例、HBs 抗体陽性 and/or HBc 抗体陽性者は 37 例であった。6 例の HBs 抗原陽性例の内、生物学的製剤使用歴のある例は 2 例であり、この 2 例について臨床経過を振り返った。

C. 研究結果

症例 1 では HBV-DNA 『定量陽性』の状態 MTX を開始。その後になってしまったがエンテカビ

ルを追加し HBV-DNA は速やかに低下した。RA 活動性上昇のため生物学的製剤 (ゴリムマブ) を追加以降は、DNA 量は 1 回のみ『定量陽性』が見られた。しかしそれ以上の DNA 量の増加は見られず、『検出せず』もしくは『定量未満での検出』で推移している (Figure1)。また本症例では HBV-DNA のモニターと併せて HB コア関連抗原も測定も行ったが、全て基準値の 3.0 未満の結果であった。RA は寛解。

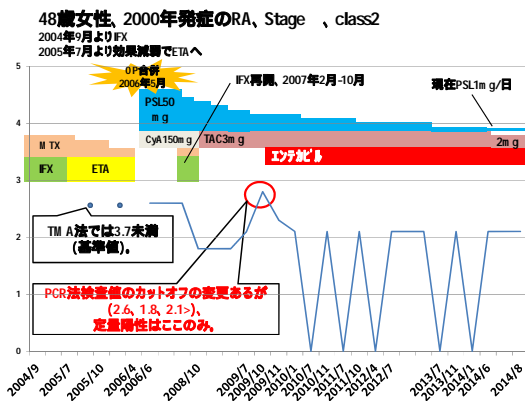
【Figure1】



症例 2 では 2004 年より TMA 法で HBV-DNA 測定しつつ、抗ウイルス薬の投与なしでインフリキ

シマブおよびエタネルセプトを 21 カ月間使用している。その後器質化肺炎を合併したために生物学的製剤は中止。器質化肺炎に対してステロイド大量およびシクロスポリンにて加療を行った。その後の関節炎の再燃に対しインフリキシマブの再開、次いでインフリキシマブからタクロリムスへの変更を行っている。タクロリムスへの変更から約 2 年後に HBV-DNA が『定量陽性』あり、その時点でエンテカビルを追加した。エンテカビル追加後、DNA 量は速やかに低下し、『検出せず』もしくは『定量未満での検出』で推移している。RA は低疾患活動性 (Figure2)。

【Figure2】



D. 考察

症例 1 ではエンテカビル投与下で MTX およびゴリムマブを使用している。幸い HBV の一方的な再活性化は来していないが、HBV-DNA 量は『感度未満検出』や『定量陽性』も単回ではあるが見られている。このことはエンテカビルにて HBV ウイルス DNA の複製を抑制してはいるものの、体内の HBV ウイルスが完全にゼロになったわけではなく、エンテカビルと肝細胞内に保存されている HBVcccDNA からのウイルス DNA 複製がせめぎ合っていることを示している。このバランスが何かの拍子に崩れれば (エンテカビルへの耐性、免疫抑制療法の強化や変更、エンテカビル内服の中断) 途端に HBV-DNA 量が一方的に増加する再活性化を来し、それに続く肝炎

発症、劇症化を引き起こすかもしれない。但し、本症例では HB コア関連抗原は最初から陰性である。症例 2 では HBV キャリア RA 患者において、抗ウイルス薬非投与下で、生物学的製剤の開始及びその変更、器質化肺炎の合併、それに対するステロイドと免疫抑制剤 (シクロスポリン) による治療、生物学的製剤の再開、生物学的製剤から免疫抑制剤 (タクロリムス) への変更、を経験している。その間の HBV-DNA モニタリングでは再活性化は認めず。タクロリムス開始 2 年後に DNA 量が定量陽性化しエンテカビルを開始し現在に至る。初めの生物学的製剤開始からエンテカビルの追加までは 5 年間の月日が経過しており、その間の様々な免疫機序の変動を来すイベント、治療介入を考えればいつ HBV 再活性化を来してもおかしくない症例と考えられた。しかし本症例では HBV 再活性化を来すことなく現在まで経過している。このことからウイルス抑制の機序や免疫抑制療法中の再活性化には免疫システムの面だけではなく、例えばウイルス側の要因などその他の要因が存在する可能性も挙げられる。どのような症例で再活性化を来しうるのか、再活性化を来さない症例との違いは何か、HBV 再活性化に寄与する因子について今後の更なる解明が必要である。

E. 結論

ウイルス学的背景が若干異なる HBV キャリア 2 例であるがエンテカビルを併用しつつ肝炎の発症なく生物学的製剤治療が継続可能であった。しかし、HBV-DNA の陽性が継続する等、安定とは言い難い状態が続いており、厳密かつ慎重な経過観察を要する。また、安易に HBV キャリア RA に対して生物学的製剤投与を開始することは現時点では慎むべきと考える。

F. 健康危険情報

なし

G 研究発表

1. 論文発表

1) Chihiro Terai, Tomomi Tutumi, Tadashi Sakurai, Masato Moriguchi, Muneo Ota, Yuichi Handa, Yoshiaki Kuga. The efficacy of mizoribine for the treatment of rheumatoid arthritis and its correlation with renal function. Mod. Rheumatol, 2014. 24(6). 892-896

2. 学会発表

1) 上川哲平, 半田祐一, 山田晃務: 間質性肺炎加療中の強皮症-筋炎重複症候群に血栓性微小血管障害症を合併した 1 例. 日本リウマチ学会総会学術集会. 2014. 4. 24-26. 東京

2) 佐藤理仁, 糊沢優子, 西村幸治, 青木和利, 矢部寛樹, 寺井千尋, 太田宗男, 上川哲平, 半田祐一: 他施設におけるアバタセプト使用症例の検討. 第 29 回日本臨床リウマチ学会. 2014. 11. 29-30. 博多

3) 上川哲平, 太田宗男, 山田晃務, 半田祐一: 関節リウマチと顕微鏡的多発血管炎を合併した 1 例. 第 25 回日本リウマチ学会関東支部学術集会. 2014. 12. 14. 横浜

4) 太田宗男, 上川哲平, 半田祐一: 重複癌を合併した皮膚筋炎の 1 例. 第 612 回日本内科学会. 2015. 2. 14. 東京

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許登録

なし

2. 実用新案登録

なし