

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へのエンテカビル投与状況

研究分担者 中島 宗敏 日本赤十字長崎原爆病院 リウマチ膠原病内科 部長
研究協力者 岡田 覚丈 日本赤十字長崎原爆病院 リウマチ膠原病内科 医師

研究要旨

MTX や生物学的製剤などによる治療を行っている，HBs 抗原または HBV-DNA 陽性の関節リウマチ患者に対する核酸アナログの投与状況を調べた。対象症例のうち多くは核酸アナログが投与されていたが，投与開始までの期間は 5 年以上の症例も多く，また一部の症例では投与されていなかった。HBs 抗原陰性から陽性/HBV-DNA 陽性となった症例は 3 例みられたが，劇症肝炎を起こした症例はなかった。核酸アナログの投与は，リウマチ学会からのガイドラインが出された以降に増えている。関節リウマチ治療時の B 型肝炎の発症や核酸アナログの投与については，今後も積極的に広報する必要があると思われる。またその一方，抗癌剤使用時と関節リウマチ治療時の B 型肝炎の再活性化・劇症化の差異も検討していく必要があると思われる。

A. 研究目的

悪性疾患に対する抗癌剤などによる治療と同様に，関節リウマチ（RA）治療においても，メトトレキサート（MTX）などの免疫抑制剤やステロイド剤，生物学的製剤による治療において，B 型肝炎ウイルス（HBV）の再活性化がおこることが知られている。日本リウマチ学会においては，2011 年 9 月に“B 型肝炎ウイルス感染リウマチ性疾患患者への免疫抑制療法に関する提言（12 年に改訂）”を出し，HBV 再活性化に対する注意喚起および，HBs 抗原陽性または HBV-DNA が検出された RA 患者への核酸アナログ投与を呼びかけ

た。今回，HBs 抗原が陽性である関節リウマチ患者への核酸アナログ（エンテカビル）の投与状況や肝炎の発生状況を検討した。

B. 研究方法

全国の赤十字社病院において，肝炎ウイルスをチェックすべき対象となる薬剤[メトトレキサート（MTX）・タクロリムスなどの免疫抑制剤，5mg/日以上プレドニゾロン，および生物学的製剤：以下，“対象薬”と称す]を投与された HBs 抗原陽性，または HBs/HBc 抗体陽性の患者を登録し，データベースを構築。その中から，HBs 抗原陽性者 46 例を対

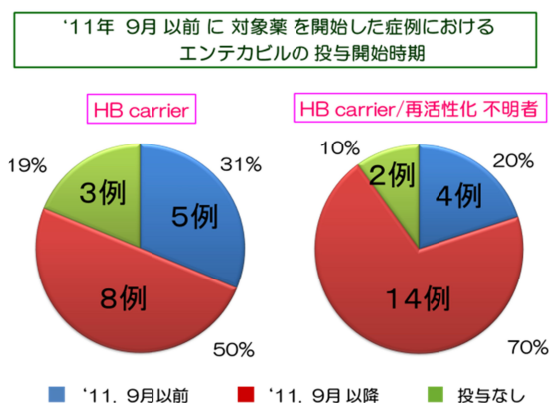
象として検討した。

(倫理面への配慮)

研究参加に関しては院内に内容を掲示し、同意取得に替えた。

C. 研究結果

HBs 抗原陽性者 46 例のうち、22 例は対象薬開始前に HBs 抗原陽性が確認されていた“HB キャリア”であり、21 例は対象薬投与後の検査で初めて HBs 抗原を確認されていた患者(以下、“HB 不明者”)である。HB 不明者の多くは HB キャリアと思われるが、いわゆる“B 型肝炎ウイルスの再活性化”を起こした症例が含まれている可能性がある。残る 3 例は、対象薬使用前は HBs 抗原陰性で、使用後に HBs 抗原陽性となった患者であった。

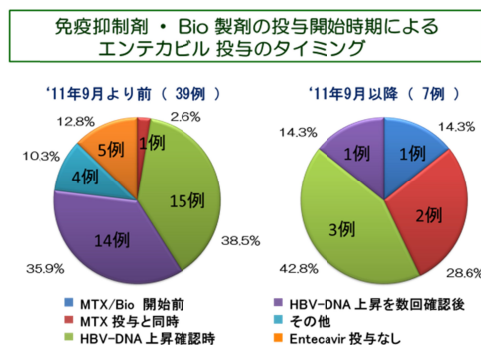


HB キャリア - においては、リウマチ学会からの提言が出される 2011 年 9 月以前に MTX などの対象薬が投与されていた患者は 16 例であり、そのうちエンテカビルが投与されていたのは 5 例のみであったが、2011 年 9 月以降には残り 11 例のうち 8 例で投与が開始されている。ただ、3 例はその後も投与がなされないままとなっていた。HB 不

明者においては 2011 年 9 月以前の対象薬使用患者は 20 例であり、そのうちエンテカビルが投与されていた患者は 4 例であった。この 4 例のうち HBV-DNA(+)であったためエンテカビル投与が開始されていた症例が 3 例、肝機能異常に伴い開始された症例が 1 例であった。残る 16 例中 14 例は ‘11 年 9 月以降に投与が開始されていた。

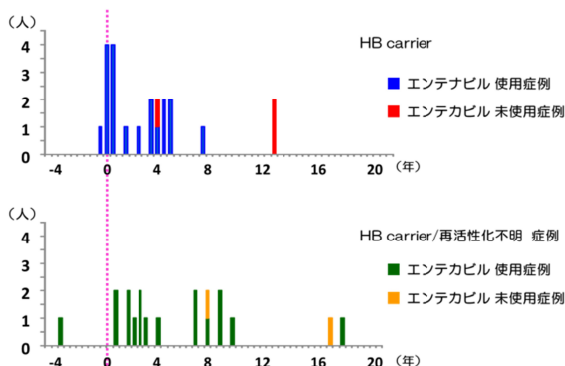
2011 年 9 月以降に対象薬を開始した患者は HB キャリアでは 6 例で、このうち MTX を投与した 4 例では、MTX 投与開始と同時にエンテカビルを開始されたのが 2 例、HBV-DNA 陽性を 3 回確認したのち開始されたのが 2 例であった。残る 2 例では Etanercept (ETN) 単剤による治療が行われていたが、この 2 例では ETN 開始前にまずエンテカビルが投与されており、HBV-DNA 陰性が確認された後、ETN 治療が行われていた。HB 不明者では ‘11 年 9 月以降の対象薬開始症例は 1 例のみであったが、この症例は MTX 開始 4 か月後に HBs 抗原陽性が確認されており、その後、HBV-DNA 陽性を確認された後にエンテカビルが開始となっている。

HBs 抗原陽性患者全体では 41 例でエンテ



カビルが投与されていたが、投与開始のタイミングをみると、‘11 年 9 月以前は HBV-DNA 陽性を確認後が 29 例(74.4%)であり、対象薬開始前 / 開始時の投与は 5 例(12.9%)に過

対象薬開始後、エンテカビル（またはラミブジン）を開始するまでの期間



ぎないが、11年9月以前は7例中3例(42.9%)となっていた。

次に、対象薬開始からエンテカビル(一部ラミブジンも含む)が開始されるまでの期間を調べてみた。開始時期は、対象薬開始4年前から開始後10年以上まで幅広く分布している。中には、10年以上たっても、エンテカビルが投与されていない症例もある。エンテカビルが投与されていない理由としては、肝機能障害がない、HBV-DNA量が一定で変動がない、などであった。核酸アナログが投与された症例でも、投与されるまでの期間が対象薬開始後5年以上開いている症例も多くみられたが、これらの症例からB型肝炎の発症・劇症肝炎を来した症例はみられなかった。

今回のHBs抗原陽性者の中で、3例はHBV-DNA陰性であったものが陽性へと変わった、いわゆるHBウイルス再活性化を起こした症例であった。2例はHBs抗原も陽性となっていたが、1例はHBs抗原は陰性のままであった。これら3例うち1例においては、肝機能異常に伴いHBs抗原をcheckし、B型肝炎ウイルスの再活性化を確認した症例であったが、他の2例は偶発的にHBV-DNA陽性が確認されたものであった。肝機能異常が起こった症例ではすぐにエンテカビルの投

与が行

われ、肝機能の改善とHBV-DNAの陰性化がみられた。これらの3例を含め今回検討を行った46例では、劇症肝炎は起こっていなかった。

HBs抗原/HBV-DNAが陽性となった3症例

	平均	個々の値		
		F	M	F
M:F	1:2			
年齢(才)	80.0	79	86	75
MTX使用(人)	3/3			
Bio使用(人)	2/3	ETN	(-)	IFX
MTX使用開始からDNA(+)+までの期間(年)	3.92	3.60	6.61	1.56
HBV-DNA値(log·copy/ml)	5.9	7.5	2.4	7.7
MTX開始からEntecavir開始までの期間(年)	4.00	3.64	6.76	1.60
AST(U/L)	60	59	29	93
ALT(U/L)	54	49	20	88
HBV-DNA(+)+直近のHBs抗体値(mIU/ml)	48.6	30.6	105.7	9.6

HBV-DNA測定理由

- 1) 腹膜炎で入院時のHBs抗原測定で陽性
- 2) HBs/HBc抗体(+)のため。HBs抗原は(-)
- 3) 肝機能異常のため

D. 考察

悪性疾患に対する疾患に対する抗癌剤治療でB型肝炎ウイルスの再活性化が起こり、一部は劇症肝炎となることが知られるようになった。関節リウマチの治療でも、ステロイドや免疫抑制剤、また生物学的製剤の使用でB型肝炎ウイルスが再活性化の報告が散見されるようになり、日本リウマチ学会においても、“B型肝炎ウイルス感染リウマチ性疾患患者への免疫抑制療法に関する提言”を出し、広く注意を促すこととなった。今回、日本赤十字社の関連病院によるデ-タベースをもとに対象薬を使用しているHBs抗原陽性のRA患者において検討したところ、学会からの提言前より、提言後にエンテカビルを投与が開始されている割合が多く、この提言が、B型肝炎発症予防の認識を広めることに大きく貢献しているものと思われた。

一方、HBs抗原陽性者においても実際にエンテカビルが投与されるまでの期間はばら

つきが大きい。HBs キャリアは対象薬投与時から HB 陽性であることがわかっていたためか、比較的早期にエンテカビルが投与されている。しかし対象薬投与後、5年以上たってからのエンテカビル開始症例も多い。HBs 抗原陽性であるにも関わらずこれだけの期間、エンテカビルを投与せずに経過をみられているが、これら HBs 抗原陽性患者から B 型肝炎の劇症化を起こした症例は見られていない。当初は HBs 抗原陰性であった症例で HBs 抗原陽性となった症例は 3 例が確認された。この 3 例のうち 1 例では肝機能の上昇があったが、ほかの 2 例では肝機能異常はみられていない。また、この 3 例も含めて、今回検討した症例では劇症肝炎の発症はみられなかった。関節リウマチにおける肝炎発症も報告されているが、抗癌剤による B 型肝炎の再活性化・劇症肝炎の発症と、関節リウマチ治療時における再活性化には、別の経過をたどることも考えられ、今後のさらなる症例追跡や肝炎発症例の集積・解析が必要であると思われる。

E . 結語

今回、HBs 抗原陽性者に対するエンテカビル投与の状況を検討した。日本リウマチ学会の提言後にエンテカビルが投与された割合は高く、提言が、B 型肝炎再活性化の注意喚起に寄与していることが示唆された。一方、エンテカビル投与まではある程度の期間があり、エンテカビル服用がない場合に、全てで B 型肝炎が再燃・劇症化するわけでもない。今後、症例が蓄積し、またさらに長い

期間の経過を見ていくことで、悪性疾患に対する治療時とは異なる、関節リウマチ治療時独自の経過が見出されるかもしれない。

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

なし

H . 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1 . 特許取得

なし

2 . 実用新案登録

なし

3 . その他

なし