

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

**関節リウマチ加療中に認められる一過性トランスアミナーゼ上昇の
リスク因子解析**

分担研究者 片山 昌紀 大阪赤十字病院 リウマチ・膠原病内科

研究要旨

関節リウマチ加療中に一過性にトランスアミナーゼが上昇することはしばしば経験されるが、そのリスク要因を各種抗リウマチ薬使用の有無や B 型肝炎ウイルスの感染の有無について検討した。メトトレキサート使用がリスク要因として検出され、サラゾスルファピリジンやブシラミン、生物学的製剤の使用の有無や B 型感染ウイルスの感染の有無はリスク要因とは認められなかった。

A . 研究目的

関節リウマチ加療中に認めた肝障害に関しては、薬剤性、アルコールもしくは非アルコール性の脂肪性肝疾患、自己免疫性肝疾患、肝炎ウイルスもしくは他のウイルスによる急性肝炎等の鑑別が必要であるとされている。一方、一過性のトランスアミナーゼ上昇の原因としては薬剤性もしくは非特異的なウイルス感染などが疑われることが多い。

今回、当院の関節リウマチ患者データベースを用いて、関節リウマチ加療中における一過性トランスアミナーゼ上昇のリスク因子を明らかにすることを目的にデータ解析を行った。

B . 研究方法

2013 年 11 月 1 日から 2014 年 10 月 31 日の間（以下観察期間）に当科で関節リウマチとしてフォローされ、複数回血清中のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、アラニンア

ミノトランスフェラーゼ（ALT）を測定された症例を対象とした。除外基準として、観察期間中に免疫抑制療法（表 1）を施行されていなかった症例、観察期間中に連続した測定において当院正常値上限（AST：38 IU/L、ALT：44 IU/L）を超えた症例、観察期間中に当院に入院歴のあった症例とした。

AST/ALT の少なくとも一方が前述の当院基準値上限を超えてかつその前後の測定機会には基準値以下であった場合、一過性トランスアミナーゼ上昇と定義し、一過性トランスアミナーゼ上昇を観察期間中に認めた症例を肝障害群、それ以外を対照群とした。関節リウマチフォロー中の肝障害のリスク要因として考慮される年齢、性別、関節リウマチ治療薬、HBV 感染の有無に関して、多変量解析を行いトランスアミナーゼ上昇のリスク因子を後方視的に検討した。

表1: 免疫抑制療法として定めた薬剤

一般名	略称	一般名	略称
プレドニゾン		インフリキシマブ	
メチルプレドニゾン		エタネルセプト	
ベタメタゾン	(以上PSL)	アダリムマブ	
メトトレキサート	(MTX)	トシリズマブ	
サラゾスルファピリジン	(SASP)	アバタセプト	
ブシラミン	(BUC)	ゴリムマブ	
タクロリムス	(TAC)	セルトリスマブ ベゴル	(以上Bio)

(倫理面への配慮)

当研究は後ろ向きの観察研究であり、患者に対する不利益が生じる可能性はなく、倫理的に問題ないと判断された。

C. 研究結果

解析対象は肝障害群 56 例、対照群 421 例となった。両群の背景としては表 2 となり、両群で単変量解析を用いて有意差があったのは MTX 使用の有無のみであった。さらに肝障害群に分類されるかどうかを従属変数として、性別、年齢(65歳以上か未満か)、PSL/MTX/SASP/BUC/TAC/Bio 使用の有無、B 型肝炎ウイルス (HBV) 感染の有無を説明変数としてロジスティック回帰分析を行った。結果、MTX 使用の有無のみが他の因子で補正しても一過性のトランスアミナーゼ上昇に有意に影響を与えていた(表 3)。

表2: 肝障害群と対照群の背景とその比較

	肝障害群: 56例	対照群: 421例	p value
性別 (人・男:女)	12:44	85:336	NS*
年齢 (歳・mean±SD)	64.6±10.8	63.9±13.9	NS***
PSL 使用 (%)	17.9	27.8	NS*
MTX 使用 (%)	85.7	65.8	p < 0.01*
SASP 使用 (%)	32.1	34.0	NS*
BUC 使用 (%)	8.9	11.9	NS**
TAC 使用 (%)	7.1	14.7	NS**
Bio 使用 (%)	33.9	27.6	NS*
HBV 感染 (%)	32.1	32.3	NS*

*: χ^2 検定 ** : フィッシャーの正確検定 *** : student-t 検定

表3: ロジスティック回帰分析結果

	オッズ比	95% 信頼区間		p value
		下限	上限	
女性	0.874	0.431	1.77	0.71
65歳以上	1.17	0.642	2.14	0.604
PSL 使用	0.622	0.296	1.31	0.211
MTX 使用	3.76	1.36	7.34	0.00733
SASP 使用	1.37	0.709	2.63	0.351
BUC 使用	1.09	0.39	3.03	0.872
TAC 使用	0.647	0.215	1.95	0.439
Bio 使用	1.49	0.793	2.81	0.215
HBV 感染	1.01	0.544	1.89	0.963

D. 考察

ほとんどすべての薬剤の添付文章には副作用として、肝機能障害、トランスアミナーゼ上昇が記載されているが、そのリスクが最も高い抗リウマチ薬は MTX であると多くのリウマチ専門医は考えてきた。今回の解析結果はそれを裏付けるものである。

また、肝炎発症に至っていない HBV 感染とトランスアミナーゼ上昇との関連性については考慮されてこなかった。今回の解析結果で、その関連性は否定的であることが示唆され、「免疫抑制・化学療法により発症する B 型肝炎対策ガイドライン」で明示されているように、きちんと対策・モニタリングをすれば HBV 感染患者に対して関節リウマチ治療を躊躇する必要はないと考える。

E. 結論

メトトレキサート使用中は、有意に肝障害が発症しやすい一方、HBV 感染既往や他の抗リウマチ薬は肝障害のリスクにはならない可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1. 「リウマトイド因子陽性関節リウマチの治療とリウマトイド因子の変化」

片山 昌紀、伊藤 博崇、船越 莊平など
第 111 回日本内科学会総会・講演会
H26.4.12

2. 「関節リウマチの活動性とリウマトイド因子、免疫グロブリン値は相関するのか？」

片山 昌紀、伊藤 博崇、船越 莊平など
第 58 回日本リウマチ学会総会・学術集会
H26.4.25

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