

## 注目される間質性肺炎の併存症

### 一肺高血圧症

川口鎮司

肺高血圧症 (PH) は、肺の動脈圧が上昇する病態の総称である。肺動脈圧を上昇させる病態により 5 種類のカテゴリーに分類され、現在は第 5 回 PH 国際シンポジウム (WSPH) にて提唱された ニース分類が用いられている (表 1)<sup>1)</sup>。診断は、右心カテーテル検査を行い、平均肺動脈圧 (mPAP) が 25mmHg 以上を呈していることである<sup>2)</sup>。

肺動脈の内膜、中膜の肥厚や過剰な収縮が加わり、肺動脈自体の病変により PAP が上昇する場合は肺動脈性肺高血圧症 (pulmonary arterial hypertension; PAH) と定義し、第 1 群にまとめられている。病態が肺血管に及ぶ基礎疾患がない場合に特発性 PAH とし、そのなかで家族歴がある症例やすでに関連が報告されている遺伝子変異がある症例は、遺伝性 PAH に分類している。結合組織病、HIV 感染症、門脈圧亢進症などの基礎疾患を有する場合には、各種疾患に伴う PAH と分類され、基礎疾患の治療が PH に有効な場合があることが知られている。

一方、間質性肺疾患や慢性閉塞性肺疾患 (COPD) によって、肺血管床が減少して PAP が上昇する場合には、肺疾患に伴う PH として第 3 群に分類される。各疾患ごとにどの程度の割合で PH が発症するか定まった解析は少ない。WSPH での報告では、COPD が進行すれば、90% 以上の患者で mPAP は 20mmHg を超えてくる。ただし、35mmHg を超えるような重症 PH の併存は 5% 以下であるとしている。重症 PH がある場合は、COPD と特発性 PAH の併存と考える必要がある<sup>3)</sup>。

間質性肺疾患のなかで、特に PH 併存のハイリスク群は、特発性肺線維症 (IPF) やサルコイドーシス、また、気腫合併肺線維症 (combined pulmonary fibrosis and emphysema; CPFE) である。IPF の 8.1% に PH が併存し、IPF の進行に伴い

表 1 肺高血圧症の臨床分類 (ニース, 2013 年)

1. 肺動脈性肺高血圧症 (PAH)
2. 左心性疾患に伴う肺高血圧症
3. 肺疾患および/または低酸素血症に伴う肺高血圧症
4. 慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (CTEPH)
5. 明確ではない多因子性の機序を伴う肺高血圧症

[Simonneau G, et al : *J Am Coll Cardiol* 2013 ; 62 (25 Suppl) : D34-D41 より引用, 改変]

その併存頻度は上昇する。末期 IPF では 60% 以上の症例で PH を併存するが、それらの症例でも mPAP が 40mmHg を超える重症 PH を呈する症例は 10% 未満である<sup>3)</sup>。

第 3 群の PH では、mPAP が 35mmHg を超えるような重症 PH はまれだが、その場合には PAH の併存を考慮して治療を行う必要があるとしている。ただし、血管拡張薬での治療は重度の間質性肺疾患の場合、肺水腫や低酸素血症を誘発することがあり、現段階では推奨されていない<sup>3)</sup>。

間質性肺疾患の重要な基礎疾患に全身性強皮症があり、10% 前後に PAH を併存する。60% 以上の症例で間質性肺疾患を併存することから、第 1, 3 群の PH を併存する頻度が高く、その場合、生命予後はきわめて悪い。進行例では有効な治療方法がないため、間質性肺疾患や PH を早期に発見し、できるだけ早く血管拡張薬での治療介入が必要であると考えられる。

#### ..... 文 献 .....

- 1) Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, et al : Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013 ; 62 (25 Suppl) : D34-D41.
- 2) Hoeper MM, Bogaard HJ, Condliffe R, et al : Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013 ; 62 (25 Suppl) : D42-D50.
- 3) Seeger W, Adir Y, Barberà JA, et al : Pulmonary hypertension in chronic lung diseases. *J Am Coll Cardiol* 2013 ; 62 (25 Suppl) : D109-D116.

Topics of interstitial pneumonia-associated pulmonary hypertension. Yasushi Kawaguchi : Institute of Rheumatology, Tokyo Women's Medical University. 東京女子医科大学臨床教授 (リウマチ科)

#### IV. 関節リウマチ以外の膠原病，話題の疾患

## 6. 混合性結合組織病

川口 鎮司

### 要 旨

混合性結合組織病 (mixed connective tissue disease : MCTD) は、1972年に米国のGC Sharpらが提唱した疾患である。高力価を示す抗核抗体 (speckle型) および抗U1-RNP抗体陽性で、全身性エリテマトーデス (systemic lupus erythematosus : SLE)、全身性強皮症 (systemic sclerosis, scleroderma : SSc)、多発性筋炎 (polymyositis : PM) の3疾患のうち、少なくとも2疾患の臨床症状を呈する疾患をMCTDと定義した。一方、2つ以上の膠原病を合併する重複症候群という概念があり、MCTDは抗U1-RNP抗体陽性の重複症候群と考えることもできる。

[日内会誌 103 : 2501~2506, 2014]

**Key words** 抗U1-RNP抗体, MCTD, SLE, 強皮症, 多発性筋炎

### はじめに

混合性結合組織病 (mixed connective tissue disease : MCTD) は、全身性エリテマトーデス (systemic lupus erythematosus : SLE)、全身性強皮症 (systemic sclerosis, scleroderma : SSc)、多発性筋炎 (polymyositis : PM) の3疾患が混合した臨床像を呈し、血清学的に抗U1-RNP抗体を高力価で発現する疾患である。MCTDが、Sharpらにより提唱されて<sup>1)</sup>10年後の1982年に厚生省の指導のもとMCTD研究班が発足した。興味深いことにSharpの米国よりも、本邦では膠原病の中で抗U1-RNP抗体陽性の頻度が高いことがわかってきた。これは、白人と我々日本人の遺伝

子の差による可能性がある。そのため、米国よりも本邦においてより重要な疾患と考えられるようになった。1988年に粕川により、MCTD診断の手引きと治療指針が発表された<sup>2)</sup>。1996年に東條により診断の改訂がなされ、その後、2004年に近藤により、診断基準が改定され発表された。この基準の画期的な内容は、共通所見として肺高血圧症 (pulmonary hypertension : PH) が組み入れられたことである。MCTDでは、10~15%程度でPHを合併する。PHは種々の膠原病に合併することが知られているが、稀な合併症と考えられている。その中で、MCTDが最も高頻度にPHを合併することがわかってきた。PHは生命予後に関わる重要な病態であることより、MCTDでは自覚症状のないときからPHのス

東京女子医科大学リウマチ科

Rheumatology : Progress in Diagnosis and Treatments. Topics : IV. Collagen Diseases Except for Rheumatoid Arthritis and Hot Topics ; 6. Mixed connective tissue disease.

Yasushi Kawaguchi : Institute of Rheumatology, Tokyo Women's Medical University, Japan.

トピックス

表 1. 混合性結合組織病 (mixed connective tissue disease : MCTD)  
診断基準 (2004 年改訂版)

混合性結合組織病の概念：

全身性エリテマトーデス、強皮症、多発性筋炎などにみられる症状や所見が混在し、血清中に抗U1-RNP抗体がみられる疾患である

- I. 共通所見
  - 1. Raynaud現象
  - 2. 指ないし手背の腫脹
  - 3. 肺高血圧症
- II. 免疫学的所見
  - 抗U1-RNP抗体陽性
- III. 混合所見
  - A. 全身性エリテマトーデス様所見
    - 1. 多発関節炎
    - 2. リンパ節腫脹
    - 3. 顔面紅斑
    - 4. 心膜炎または胸膜炎
    - 5. 白血球減少または血小板減少
  - B. 強皮症様所見
    - 1. 手指に限局した皮膚硬化
    - 2. 肺線維症、肺拘束性換気障害または拡散能低下
    - 3. 食道低下または拡張
  - C. 多発性筋炎様所見
    - 1. 筋力低下
    - 2. 筋原性酵素上昇
    - 3. 筋電図における筋原性異常所見

診断：

- 1. Iの1所見以上が陽性
- 2. IIの所見が陽性
- 3. IIIのA, B, C項のうち、2項目以上につき、それぞれ1所見以上が陽性以上  
上記の3項目を満たす場合を混合性結合組織病と診断する

クリーニングを行っていく必要がある。

MCTDは稀な疾患と考えられているが、2012年の厚生労働省から発表された患者統計では10,146名の症例が登録されていた。つまり、本邦でのMCTDの頻度は、10万人に8.1人である。SLEは、約6万人、SSc、PMではそれぞれ約2万人が登録されており、これらの疾患と比較して、MCTDは希少疾患といえる。性差があり、男女比は、本邦での1992年の調査では、1:13.4と圧倒的に女性に多い疾患となっている。

### 1. 診断基準

現在、本邦では2004年に改訂された厚生労働省の研究班が提唱した診断基準を用いている(表1)。この基準では、Raynaud現象、あるいは指または手背の腫脹、またはPHのうち1項目以上が存在することが必須条件である。血清学的指標としての抗U1-RNP抗体陽性がやはり必須項目である。以前は、MCTDでは、抗U1-RNP抗体以外の疾患特異的自己抗体は全て陰性であることが

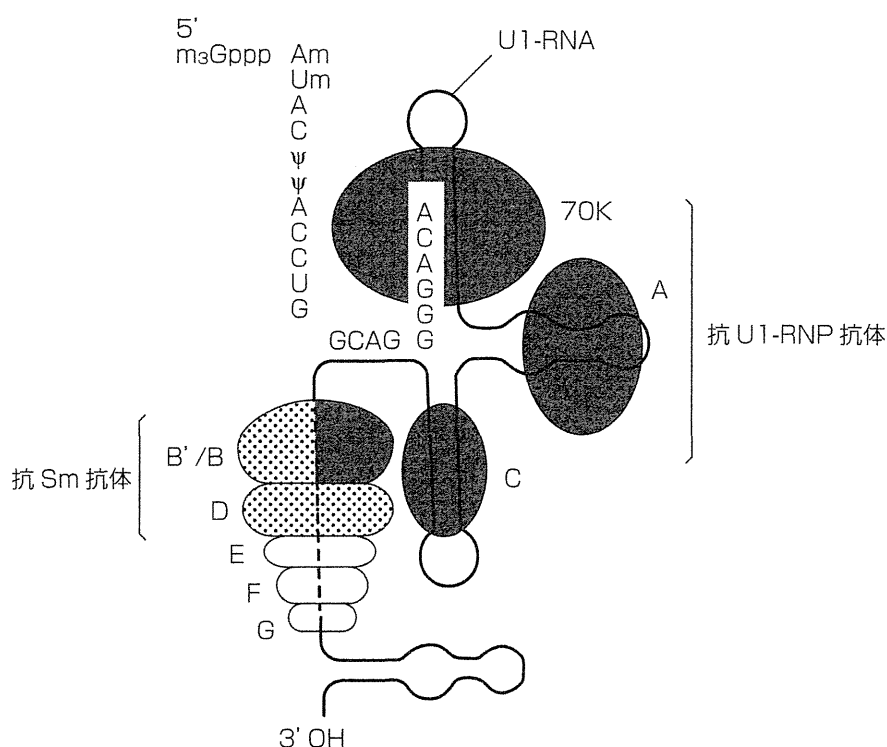


図1. U1 RNP抗原とSm抗原の構成成分

U1 RNPは、U1 RNAと9つの蛋白質で構成される。  
(70K, A, B/B', C, D, E, F, G)

基準となっていた。つまり、抗2本鎖DNA抗体、抗Sm抗体というSLEの特異抗体や抗Scl-70抗体、抗セントロメア抗体というSScの特異抗体、抗Jo-1抗体というPMの特異抗体が陽性の場合、MCTDとは診断せず、SLEとSScあるいはSLEとPMの重複症候群と診断することが一般的であった。2004年の基準では、抗U1-RNP抗体が陽性であれば、SLE、SScもしくはPMの分類基準に合致する症例においても、その2疾患以上の臨床症状を合併していれば、MCTDと診断できる。しかしながら、診断時には、SLE、SScもしくはPMのそれぞれの分類基準は満たさず重複症候群とは診断できない症例で、抗U1-RNP抗体陽性例をMCTDと診断するのが筆者は妥当だと考える。表1に示す診断基準の混合所見において、それぞれの項目で1項目以上が陽性であればMCTDと診断するとしているのは、SLE、SSc、PMのそれぞれの分類基準を満たさない症例こそ

がMCTDであると考えているからである。一方、診断時にはそれぞれの分類基準は満たさなくても、経過を追っていくうちにSLE、SScもしくはPMの分類基準を満たす症例に時々遭遇する。自然経過を追った研究があり、MCTDと診断後、5～10年の経過を観察できた症例においては、6割程度がSLE、SScもしくはSLEとSScの重複症候群と診断できる症例があり、MCTDとしか診断できないまま経過する症例は3割程度であった<sup>3)</sup>。

## 2. 抗U1-RNP抗体の臨床との関連

MCTDは、前述したように3種類の膠原病の重複症状を呈することが臨床症状としての特徴であるが、自己抗体の発現から考えれば、抗U1-RNP抗体陽性膠原病である。抗U1-RNP抗体陽性の膠原病の特徴は、Raynaud現象、多関節炎、白

## トピックス

表 2. 臨床症状の頻度 (1992 年の全国調査の結果, n=850)

臨床症状	陽性症例 (%)
共通項目	
Raynaud現象	97.4
指, 手背腫脹	91.8
SLE所見	
多発関節炎	81.2
リンパ節腫脹	30.0
顔面紅斑	37.3
心膜炎	13.9
胸膜炎	13.5
白血球減少	44.4
血小板減少	14.9
強皮症所見	
手指硬化	58.4
肺線維症	32.1
肺拘束障害	30.1
肺拡散障害	37.2
食道蠕動低下	22.0
多発性筋炎所見	
筋力低下	41.7
筋原性酵素上昇	34.8
筋電図異常	30.7

白血球減少, 無菌性髄膜炎, それにPHである. MCTDと診断された症例ばかりでなく, MCTD, SLE, SSc, PMのどれにも分類できない未分類結合組織病 (undifferentiated connective tissue disease: UCTD) においても同様の臨床症状はよくみられる. つまり, 抗U1-RNP抗体を産生する自己免疫異常は, 同時に, 特徴的な臨床症状に関連すると考えている. この抗体はHLA (human leukocyte antigen) に起因しており, それが, 白人に比較して我々日本人では2倍以上の高頻度で検出される理由である. 本邦では, HLA-DQB1\*0302に関連していることが三森らにより報告された<sup>4)</sup>. 抗体産生機序としては, 自己抗原と他の抗原との分子相同性による交差反応性が関与している可能性が示されている. 抗U1-RNP抗体の対応抗原の構成成分を図1に示した. U1RNPの70K蛋白とレトロウイルスp30<sup>gag</sup>やインフルエンザウイルス, C蛋白とヘルペスウイルス,

70KやB蛋白とサイトメガロウイルスおよびEB (Epstein-Barr) ウイルスとの間に分子相同性が認められ, それらのウイルス感染と自己抗体産生との関与が示唆されている. しかし, MCTDの病因とウイルス感染との関連はいまだに明らかにはなっていない.

## 3. 臨床症状

初発症状で最も多いのはRaynaud現象である. 次に手指の浮腫, 関節炎が続く. 1992年に厚生省の研究班で全国のMCTD患者850例に対しての調査が行われた. 当時の10%以上の患者の臨床情報である. 表2にそのまとめを示す. やはり, ほとんどの症例でRaynaud現象があり, 関節炎が80%以上の症例で認められた. 手指, 手背の腫脹と手指の皮膚硬化が次に高頻度に見られた. SScの診断には至らないが, 強皮症用の症状が多く症例で認められるのがMCTDの臨床症状の特徴である. また, 関節リウマチ (rheumatoid arthritis: RA) と鑑別が困難な多発関節炎を高頻度で呈する. SLE症状としては, この関節炎症状が最も多く, 次にしばしば白血球減少がみられる. 一方, SLEとしては重要な臨床症状である腎障害 (糸球体障害) は少ない. また, 神経障害もSLEと比較して少ない. しかしながら, MCTDに特徴的な神経障害として三叉神経痛と無菌性髄膜炎がある. 正確な頻度は不明であるが, それぞれMCTDの5%, 10%程度に見られる.

生命予後に関わる重要な臨床症状はPHである. 5%以下の一部の症例ではあるが, 間質性肺炎 (interstitial pneumonia: IP) が進行して肺線維症を呈する症例やSLEと同様に腎障害, 中枢神経障害, 血小板減少を呈する症例がある.

本邦のMCTDの特徴であり, 臨床症状において留意すべきなのは, PHの合併である. 肺高血圧症は近年, 多くの治療方法が確立され, この

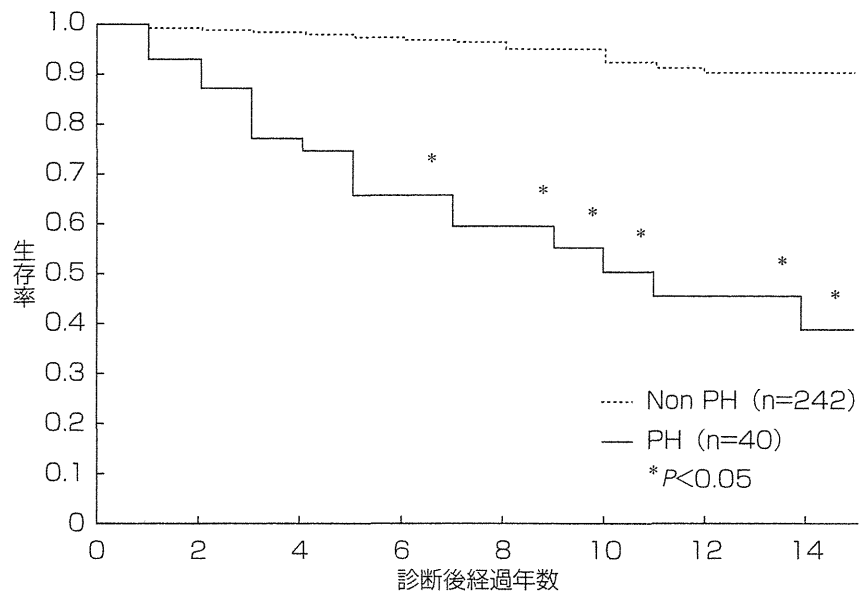


図2. MCTDの生命予後 肺高血圧症合併例 (pulmonary hypertension : PH) と非合併例 (non pulmonary hypertension : PH)

表3. 肺高血圧症の臨床分類 (2013年)

Group 1	肺動脈性肺高血圧症 (PAH)
1.1	特発性PAH
1.2	遺伝性
1.3	薬物および毒物誘発性
1.4	各種疾患に伴うPAH
1.4.1	結合組織病 (SLE, SScやMCTDなど)
Group 2	左心疾患による肺高血圧症
Group 3	肺疾患および/または低酸素血症による肺高血圧症
Group 4	慢性血栓塞栓症性肺高血圧症
Group 5	明確ではない他因子性の機序を伴う肺高血圧症

10年で生命予後がめざましく改善された。2013年には、ニースで第5回国際肺高血圧症会議が開催され、臨床分類や診断基準、治療方針が検討された。そこでは、PHをその病態により5つのカテゴリーに分類してそれぞれの治療方法を考案している(表3)<sup>5)</sup>。MCTDに伴うPHは、肺動脈性肺高血圧症 (pulmonary arterial hypertension : PAH) というGroup 1に分類される。肺動脈の前毛細血管に病変があり、肺血管の内膜、中膜の肥厚により肺動脈圧が上昇し、右心不全を呈することが推測される。PAHを合併す

るMCTD症例の生命予後は、2002年の本邦での報告では、図2に示すように5年生存率は60%であった。PAHを合併していない症例では、10年生存率が90%以上であることから、PAH合併は生命予後を悪化させることがわかる<sup>6)</sup>。

#### 4. 治療方針

MCTDの特異的な治療方法はない。炎症が強い症例では、副腎皮質ステロイド薬の治療を行う。SLEに伴う症状がみられれば、その重症度に

## トピックス

あわせて副腎皮質ステロイド薬の投与量を検討する。また、筋症状に関しても副腎皮質ステロイド薬の適応となる。一方、皮膚の硬化やRaynaud現象というSSc症状に関しては、副腎皮質ステロイド薬の有効性は乏しく、血管拡張薬での対症療法となる。シクロホスファミド (cyclophosphamide), アザチオプリン (azathioprine), カルシニューリン阻害薬という免疫抑制薬の併用は、ステロイド抵抗性の腎障害や中枢神経障害、IPに対して用いられる。関節破壊を伴う多関節炎を呈するMCTDでは、RAに準じてメトトレキサート (methotrexate) などの抗リウマチ薬併用する。多関節炎に対して非ステロイド性抗炎症薬 (non-steroidal anti-inflammatory drugs : NSAIDs) が用いられることもあるが、無菌性髄膜炎を誘発するという報告があり、留意する必要がある。

生命予後に重要なPAHを合併したときの治療は近年急速に進歩している。PAHに特異的な治療としての薬剤が開発されたからである<sup>7-9)</sup>。本邦では、プロスタサイクリン製剤としてベラプロスト徐放薬、ホスホジエステラーゼ5 (phosphodiesterase 5 : PDE5) 阻害薬、エンドセリン受容体拮抗薬 (ERA) の3系統の経口薬剤が使用可能である。PDE5 阻害薬は、一酸化窒素により誘導されるcGMP (cyclic guanosine monophosphate) を増強することにより血管を拡張させる。また、最も強力な血管収縮因子として知られているエンドセリンの作用を抑制する薬剤として開発されたのがERAである。このPDE5 阻害薬とERAは、肺動脈に特異性が高いことよりPAHの治療薬として開発され、有用性が報告された。MCTDでは、副腎皮質ステロイド薬や免疫抑制薬の有効性が本邦を中心に報告されており<sup>10, 11)</sup>、PAH特異的な治療薬と同時に用いられる。実際の治療としては、PAHの合併が認められれば、シクロホスファミド間欠的静注療法を行う。0.5～

0.6 g/体表面積 (m<sup>2</sup>) の量を4週間に1度のペースで3～6回行う。同時にプレドニゾン (prednisolone : PSL) を体重あたり0.6～0.8 mgの量を内服する。この免疫抑制療法に反応性がない場合には、早々にPAH特異治療を併用する。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：川口鎮司：講演料 (アクテリオンファーマシューティカルズジャパン, グラクソ・スミスクライン, ファイザー)

## 文 献

- 1) Sharp GC, et al : Mixed connective tissue disease-an apparently distinct rheumatic disease syndrome associated with a specific antibody to an extractable nuclear antigens (ENA). *Am J Med* 52 : 148-159, 1972.
- 2) 粕川禮司：混合性結合組織病診断の手引きと治療指針, 厚生省特定疾患混合性結合組織病調査研究班昭和62年度研究報告. 1988, 515.
- 3) 近藤啓文, 他：MCTDの自然歴, 厚生省特定疾患皮膚・結合組織病調査研究班. 混合性結合組織病分科会平成7年度研究報告書. 1996, 20-23.
- 4) 三森経世：抗U1-RNP抗体産生および混合性結合組織病に関与する免疫遺伝学的要因, 皮膚・結合組織疾患調査研究班. 混合性結合組織病分科会. 平成9年度研究報告書. 1998, 29-33.
- 5) Simonneau G, et al : Update clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Col Cardiol* 62 : D34-41, 2013.
- 6) 近藤啓文, 他：混合性結合組織病. *臨床免疫学会誌* 25 : 215-226, 2002.
- 7) Kunieda T, et al : Effects of long-acting beraprost sodium (TRK-100STP) in Japanese patients with pulmonary arterial hypertension. *Int Heart J* 50 : 513-529, 2009.
- 8) Rubin LJ, et al : Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 346 : 896-903, 2002.
- 9) Badesch DB, et al : Sildenafil for pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease. *J Rheumatol* 34 : 2417-2422, 2007.
- 10) Tanaka E, et al : Pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus : evaluation of clinical characteristics and response to immunosuppressive treatment. *J Rheumatol* 29 : 282-287, 2002.
- 11) Miyamichi-Yamamoto S, et al : Intensive immunosuppressive therapy improves pulmonary hemodynamics and long-term prognosis in patients with pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease. *Circ J* 75 : 2668-2674, 2011.

## IV 自己免疫性疾患

膠原病に伴う神経障害

### 強皮症

Systemic sclerosis

川口 鎮司

Key words : 強皮症, 末梢神経傷害

#### 1. 概念・定義

全身性強皮症(systemic sclerosis, scleroderma: SSc)は, 多臓器に線維化, 血管内皮傷害が生じる原因不明の疾患である<sup>1)</sup>. 1942年にKlempere博士が初めて膠原病という疾患概念を提唱した. その一つの疾患として強皮症が挙げられている. また, 強皮症では疾患特異的な自己抗体の出現がみられ, 自己免疫異常が病態形成に影響を及ぼしていることが推察される. 初発症状としてはレイノー現象が最も多く, その後, 手指, 足趾より皮膚硬化が進行する. 同時に, 関節炎, 筋炎, 間質性肺炎, 消化管障害, 心筋障害, 肺高血圧症, 腎機能障害などへの進展が知られており, これらの内臓病変の有無が生命予後やQOL(quality of life)に関与してくる. 経過として, 急激に全身の皮膚に硬化を呈する症例もあるが, 多くの症例では, ゆるやかに進行する. なかには, ほとんど進行しない症例も存在する. 治療法としては, 血管拡張薬が主として用いられてきたが, 近年, 免疫抑制薬による線維化の抑制を目指した治療の有効性が報告された. しかしながら, SScに特異的な治療方法はまだ確立していない.

#### 2. 疫学

米国での発症率は, 毎年100万人に対して2.7-19.1人と報告されている<sup>2,3)</sup>. 報告された時期により, あるいは, 地域により発症率は異なっている. 診断技術の進歩により20世紀後半

に発症率が増えてきている. 性別では, 男女比で1:3-5と女性に多いとされている. 生命予後は, 10年生存率が70-80%とする報告が多いが, 英国での報告では, 5年生存率が70%としている. 予後に関しては, 強皮症の皮膚硬化による分類, 抗核抗体の種類により差がみられる.

東京女子医科大学では初診時に各臓器病変の評価と治療方法の選択目的で, 大部分の症例で入院による検査を行い, その結果にて薬物療法の適応を決定している. その結果, 1992-2010年までに第1回目の入院を行った患者は, 431例であり, 男女比は, 52:379(1:7.2)であった. 欧米での報告よりも, 女性患者が多い傾向であった. 初発症状をレイノー現象または皮膚硬化とすると発症年齢の平均は, 46歳であった.

#### 3. 病因・病態

SScの臨床症状は, 線維症と血管傷害により形成されている.

##### 1) 線維症

線維症は, 線維化により形成される病態を総称するものである. そのため, 臨床症状としては, 皮膚硬化, 腱や腱膜の線維化, 間質性肺疾患, 心筋症, 腸管の蠕動運動低下などが挙げられる. SScに生じている線維化は, 病変局所に存在する線維芽細胞の細胞外マトリックス(コラーゲン, フィブロネクチンなど)産生能の亢進に起因していると考えられている<sup>4)</sup>. この線維芽細胞の異常の原因は, いまだ明らかにされていないが, 種々のサイトカインや成長因子の



表1 アメリカリウマチ学会の分類基準

大基準	近位皮膚硬化 (指先あるいは足趾より近位に及ぶ皮膚硬化)
小基準	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 手指あるいは足趾に限局する皮膚硬化</li> <li>2. 手指尖端の陥凹性癬痕, あるいは手指の萎縮</li> <li>3. 両側性の肺基底部の線維症</li> </ol>
大基準あるいは小基準2項目以上を満たせばSScと診断 (限局性強皮症と pseudosclerodermatous disorder を除外する)	

表2 欧州リウマチ学会の超早期診断基準  
(Very Early Diagnosis of Systemic Sclerosis Criteria)

第1段階	疑い症例 レイノー現象, 浮腫様手指, 抗核抗体
第2段階	評価 毛細血管顕微鏡での異常所見 特異自己抗体の陽性 (抗TopoI抗体, 抗セントロメア抗体)
第1段階の3項目があてはまれば, 疑い症例として, 第2段階の検査を行い, どちらかの項目が満たされれば, 全身性強皮症と診断してよいとするものである	



自己免疫性疾患

関与が示唆されている。特に, TGF- $\beta$  (transforming growth factor- $\beta$ )<sup>5)</sup>, PDGF (platelet-derived growth factor), CTGF (connective tissue growth factor)<sup>6)</sup>, activin<sup>7)</sup>やIL-1 $\alpha$ <sup>8)</sup>が線維芽細胞に作用して細胞外マトリックスの産生過剰を惹起していると報告されている。

2) 血管内皮傷害

レイノー現象は, SScにはほぼ必発の症状であり, その発症の機序には, 血管作動性因子(エンドセリン-1, プロスタグランジン, プラジキニン, アンジオテンシンII, 一酸化窒素)の関与が指摘されている。また, 肺線維症を伴わない肺動脈性肺高血圧症(PAH)が, 10%程度の患者で合併することが知られている。病理学的な検討の結果, PAHでは肺動脈の内膜, 中膜の肥厚がみられ, 血管内腔の狭小化が認められる。このPAHの病態にも血管作動性因子の関与が報告されている。特に, 血管収縮因子としてのエンドセリン-1がレイノー現象, PAHを有する患者血漿中にて健常人と比し, 有意に高値を示している<sup>9)</sup>。また, 線維化病変局所の皮膚組織には, エンドセリン-1の発現が亢進していることも明らかとなった。エンドセリン-1は,

血管収縮因子としての機能のほかに, 血管内皮細胞, 血管平滑筋細胞に対して増殖因子として作用し, SScの血管病変としての血管内膜の肥厚に関与していると考えられている。

4. 診 断

SScの診断には1980年のアメリカリウマチ学会の診断基準が用いられている(表1)。sensitivityは, 97%であり, specificityは, 98%であるとされており, 鋭敏かつ信頼度の高い診断基準と考えられている<sup>10)</sup>。近年, 早期にSScを診断することを目的として, 欧州リウマチ学会(EULAR)より, 分類基準が提唱された(表2)。この分類基準では, 皮膚硬化がなくても末梢循環障害があり, SScに特異性の高い自己抗体が陽性であれば, SScと診断できる。今後は, この早期診断基準の評価が行われていく<sup>11)</sup>。

SSc患者の血清中にみられる自己抗体の種類が, 病態を反映していることが統計学的に証明されている。抗topoisomerase-I抗体は, SSc患者に特異的に発現する抗核抗体であり, diffuse cutaneous typeで, 肺線維症を高頻度に合併するSScに多く発現する。一方, 抗centro-

表3 自己抗体と臨床症状

1. 抗topoisomerase I抗体(抗Scl-70抗体)	びまん性皮膚硬化, 間質性肺病変
2. 抗RNA polymerase I/III抗体	びまん性皮膚硬化, 強皮症腎
3. 抗fibrillarin抗体(抗U3 RNP抗体)	びまん性皮膚硬化, 肺高血圧症, 筋炎, 下部腸管病変
4. 抗U1 RNP抗体	関節炎, 発熱, 白血球減少症, overlap, 肺高血圧症, びまん性と限局性がほぼ同頻度
5. 抗セントロメア抗体	限局性皮膚硬化, CREST症候群, 肺高血圧症
6. 抗Th/To抗体	限局性皮膚硬化, 間質性肺病変

mere抗体は, CREST症候群を含むlimited cutaneous typeにて高頻度に発現する. 心臓, 肺線維症, 腎臓の内臓病変の合併は少なく, 予後良好と考えられているが, 肺線維症を伴わない肺高血圧症を併発することが知られており, 十分な観察が必要である. また, 抗RNA polymerase III抗体が, SSc患者にて発現が認められ, diffuse cutaneous typeで, 高頻度に腎病変を合併するが, 肺線維症の合併は少ないとされている. SSc患者にて認められる抗核抗体を表3にまとめた.

## 5. 臨床症状と対症療法, 予後

SScは, 特異的な治療方法はなく, また, 患者の臨床症状により選択する治療方針は異なる. そのため, 現在でも, 症状に準じた対症療法が主である. 生命予後は, 10年生存率が, 60-80%と報告されている.

### 1) レイノー現象

SSc患者の初発症状として最も多い症状が, レイノー現象である. 患者の95%以上に認められる. レイノー現象は, 3相性の色調変化を認める. 治療としては, 血管拡張剤が用いられる. カルシウム拮抗薬, アンジオテンシンII受容体拮抗薬, プロスタグランジン製剤の有効性が報告されている. 近年, 肺動脈性肺高血圧症の治療薬として開発されたエンドセリン受容体拮抗薬やホスホジエステラーゼ5阻害薬が, 指尖部の皮膚潰瘍に有効性があることが示された<sup>12,13)</sup>.

### 2) 皮膚症状

皮膚の硬化つまり線維化がSScの特徴である. そこで, 病型分類として, 皮膚硬化の範囲を基準として, diffuse cutaneous typeとlimited cu-

taneous typeに分類される. 全身性の皮膚硬化が生じるdiffuse cutaneous SScでは, 数カ月~数年の間に, 硬化期を呈する. 一方, limited cutaneous SScは, 非常にゆっくりとした速度で硬化期を迎える. 皮膚硬化の治療として, 20-30mgのプレドニゾロンの治療が有効である. シクロホスファミドを用いた免疫抑制療法は, 有効な症例はあるが, 対照研究での証明はされていない.

### 3) 間質性肺病変

間質性肺病変(interstitial lung disease: ILD)は, SScの52-75%にみられ, 予後にかかわる重要な合併症である.

活動性の間質性肺炎と診断した場合の治療方法であるが, 有効性があると考えられている方法は, ①副腎皮質ステロイド内服と免疫抑制薬の併用療法, ②免疫抑制薬単独療法, ③自己末梢血幹細胞移植療法, である. 自己末梢血幹細胞移植療法は, どの施設でも行える治療方法ではなく, また, 倫理委員会の許可を得てから行われることが必要であると日本では考えられている. 厚生労働省の研究班からの指針では, ①, ②の治療法を推奨している.

### 4) 肺動脈性肺高血圧症

SScの生命予後に関与する最も重要な合併症が, 肺動脈性肺高血圧症(PAH)である. 肺動脈の中膜, 内膜の肥厚が生じ, その結果, 内腔の狭小化が引き起こされる. この内膜, 中膜の肥厚が生じる機序は明らかになっていない. 血管収縮因子あるいは拡張因子の異常な反応が関与していると考えられていた. その代表的な因子が, エンドセリン-1, 一酸化窒素, プロスタノイドである.

PAHの治療薬は、経口薬としてベラプロスト、ボセンタン、アンブリセンタン、シルデナフィル、タダラフィルであり、それぞれ膠原病に合併したPAHに対する有効性が報告されている。静注薬としては、エポプロステノールが我が国でも10年以上前から使用可能となっている。

### 5) 腎病変

腎障害の発症は、日本人SSc患者の10%以下に認められる低頻度の合併症であるが、生命予後に関与するとされている重要な症状である。1952年に、MooreとSheehanが高血圧を伴って、病理学的には、免疫複合体の沈着および好中球浸潤に伴う血管炎の所見は認められず、血管内皮細胞、血管平滑筋細胞、線維芽細胞の増殖を伴う内膜の肥厚が認められる腎障害を報告した。また、高レニン、アンジオテンシンII血症を呈していることが報告されており、アンジオテンシンIIの細胞増殖作用および血管収縮作用が生じ、血管内腔の狭小化が進行すると考えられている。治療としては、アンジオテンシン変換酵素阻害薬(ACEI)の投与が行われるようになり、著明な予後の改善がみられるようになった。

### 6) 消化管病変

SSc患者の90%以上に消化管病変を有していると考えられている。病変の部位としては、90%以上が食道である。口腔内乾燥症状を呈し、舌小帯の短縮/肥厚が生じる。食道病変の病因としては、食道下部の平滑筋層に生じる線維化に伴い、逆流性食道炎(gastroesophageal reflux disease: GERD)が惹起されることによる。診断には、バリウムによる食道造影が行われる。小腸の蠕動運動低下に伴う吐き気、腹部膨満感の症状を呈することは約半数の患者にて認められる。また、腸内細菌の異常増殖が生じ、吸収不良症候群を呈する患者も認められる。まれな症状として、腸内ガスの腸壁内または腹腔内への流入が引き起こされ、腸壁嚢胞状気腫(pneumatosis cystoides intestinalis: PCI)を引き起こす。

治療としては、GERDに対し、胃酸の逆流を防ぐ目的で、H2ブロッカー、プロトンポンプインヒビター、シサプリドの投与を行う。難治

性と考えられていたが、近年、プロトンポンプインヒビターの投与により予後が著明に改善している。

### 7) 神経病変

SScにおいて、神経障害は頻度の低い合併症と考えていた。1970年代までの臨床研究では、SScに末梢神経障害も中枢神経障害もほとんどみられないという報告であった。しかしながら、現在では、種々の報告があり、脳神経障害、中枢神経障害、末梢神経障害、交感神経障害がそれぞれ合併することが知られている。

脳神経障害で最も頻度が高いのは、三叉神経障害である。ピッツバーグ大学からの報告では、3-10%程度にみられ、筋炎の合併が多いとされた。これらの三叉神経障害には、顔面神経などの運動神経障害は合併しない。一方、頻度は更に低いですが、単独で顔面神経麻痺を合併するSScが報告されている。原因は不明であり、副腎皮質ステロイド薬の有効性に乏しいとされている<sup>14)</sup>。

中枢神経障害は、三叉神経障害より更に頻度は少ない。痙攣、脳梗塞、脳出血などの症状が合併することはあるが、高血圧症や高脂血症がある症例、高齢者であることが多く、SScの病態と中枢神経障害が関連しているとする報告はほとんどみられない<sup>14)</sup>。

末梢神経障害は、手指あるいは下腿の感覚低下および神経伝導速度の低下の所見が多くみられる。しかしながら、これらの頻度は、SScの10%以下であり、高頻度ではない。線維化に起因する腱鞘の肥厚は、高頻度に見られる。その結果として、手根管症候群がみられる。diffuse cutaneous SScでは、高頻度に手関節部の腱摩擦音が認められるが、そのような症例では、しばしば手根管症候群がみられる<sup>15)</sup>。

交感神経障害は、SScの病態に高頻度にかかわっている可能性がある。SScの90%以上に認められるレイノー現象は、異常な血管の収縮と拡張により生じる。これらの血管収縮異常に交感神経が関連している可能性はある。また、腸管の蠕動運動の低下は、食道から大腸、肛門までに認められる。これらの腸管蠕動運動にも交

感神経の関与は否定できない。また、不整脈は10-20%のSScで認められる。これらの病態にも交感神経障害が関与している。

レイノー現象あるいは腸管病変の項で前述したように、SScでは、線維化と血管傷害が一元的に生じていて、それらの病態に交感神経障害がどの程度関与しているかは、いまだに不明で

ある。種々の研究報告では、頻度は、14.3-79%と様々である<sup>14)</sup>。

神経障害は、SScにおいて、病態形成を考えると、最初の異常ではないと考えている。線維化と血管傷害が生じてくる段階で、三叉神経障害、手根管症候群、交感神経・副交感神経障害が惹起されるのだと考えている。

## ■ 文 献

- 1) Medsger TA Jr: Systemic sclerosis(scleroderma), localized forms of scleroderma, and calcinosis. In: Arthritis and Allied Conditions(ed by Koopman WJ, Moreland LW). p1253-1292, Lea & Febiger, Philadelphia, 1993.
- 2) Medsger TA Jr, Masi AT: Epidemiology of systemic sclerosis(scleroderma). *Ann Intern Med* **74**: 714-721, 1971.
- 3) Steen VD, et al: Twenty year incidence survey of systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* **32**: S57, 1998.
- 4) LeRoy EC: Increased collagen synthesis by scleroderma skin fibroblasts in vitro. A possible defect in the regulation or activation of the scleroderma fibroblasts. *J Clin Invest* **54**: 880-889, 1974.
- 5) Kulozik M, et al: Co-localization of transforming growth factor  $\beta 2$  with a 1(I) procollagen mRNA in tissue sections of patients with systemic sclerosis. *J Clin Invest* **86**: 917-922, 1990.
- 6) Igarashi A, et al: Significant correlation between connective tissue growth factor gene expression and skin sclerosis in tissue sections from patients with systemic sclerosis. *J Invest Dermatol* **105**: 280-284, 1995.
- 7) Takagi K, et al: Activation of the activin A-Alk-Smad pathway in systemic sclerosis. *J Autoimmunity* **36**: 181-188, 2011.
- 8) Kawaguchi Y, et al: Intracellular IL-1 $\alpha$ -binding proteins contribute to biological functions of endogenous IL-1 $\alpha$  in systemic sclerosis fibroblasts. *Proc Natl Acad Sci USA* **103**: 14501-14506, 2006.
- 9) Yamane K, et al: Elevated plasma levels of endothelin-1 in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* **34**: 243-244, 1991.
- 10) Subcommittee for Scleroderma Criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee: Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis(scleroderma). *Arthritis Rheum* **23**: 581-590, 1980.
- 11) Avouac J, et al: Preliminary criteria for the very early diagnosis of systemic sclerosis: results of a Delphi consensus study from EULAR Scleroderma Trials and Research Group. *Ann Rheum Dis* **70**: 476-481, 2011.
- 12) Kohn JH, et al: Digital ulcers in systemic sclerosis: prevention by treatment with bosentan, an oral endothelin receptor antagonist. *Arthritis Rheum* **50**: 3985-3993, 2004.
- 13) Brueckner CS, et al: Effect of sildenafil on digital ulcers in systemic sclerosis: analysis from a single centre pilot study. *Ann Rheum Dis* **69**: 1475-1478, 2010.
- 14) Amaral TN, et al: Neurologic involvement in scleroderma: A systematic review. *Semin Arthritis Rheum*, 2013. [Epub ahead of print]
- 15) Poncelet AN, Connolly MK: Peripheral neuropathy in scleroderma. *Muscle Nerve* **28**: 330-335, 2003.

## 東北地方におけるB型肝炎再活性化 前向き研究について

浦田幸朋<sup>\*1</sup> 小林浩子<sup>\*\*2</sup> 石井智徳<sup>\*3</sup>  
高橋裕一<sup>\*4</sup> 平林泰彦<sup>\*5</sup> 泉山朋政<sup>\*6</sup>  
無量井泰<sup>\*7</sup> 竹森弘光<sup>\*8</sup> 浅野智之<sup>\*2</sup>  
齊藤理恵<sup>\*2</sup> 鈴木英二<sup>\*2</sup> 岩館治代<sup>\*2</sup>  
渡辺浩志<sup>\*\*\*2</sup> 張替秀郎<sup>\*\*3</sup> 大平弘正<sup>\*\*\*2</sup>  
佐々木毅<sup>\*9</sup>

### 要 旨

既感染B型肝炎関節リウマチ患者157人のうち18ヵ月間でHBV DNAが再活性化した13人では、生物学的製剤、エタネルセプト、メトトレキサート、高用量ステロイド、タクロリムスの使用が多く、再活性化のハザード比はCox回帰ハザード分析で生物学的製剤10.9 ( $p=0.008$ )、エタネルセプト6.9 ( $p=0.001$ )、多重ロジスティック回帰解析でタクロリムス11.1 ( $p=0.0015$ )であった。

### はじめに

我々は、東北地方のリウマチ性疾患患者における、免疫抑制療法後のB型肝炎ウイルス(HBV)再活性化の実態を調査するため、HBIRTH (Hepatitis B virus Infection in Rheumatic diseases in ToHoku area) 研究会を立ち上げ、厚生労働省の研究班が提唱したB型肝炎対策ガイドラインが有用であるかどうかを検討する目的で、多施設による前向き研究を行っている。研究のエントリー期間が2013年3月末までであり、すべてのデー

<sup>\*1</sup> つがる西北五広域連合西北中央病院 リウマチ科 科長  
<sup>\*2</sup> 福島県立医科大学 消化器・リウマチ膠原病内科学 講座 <sup>\*\*2</sup> 同 准教授 <sup>\*\*\*2</sup> 同 教授  
<sup>\*3</sup> 東北大学病院 血液免疫科 准教授 <sup>\*\*3</sup> 同 教授  
<sup>\*4</sup> ゆうファミリークリニック 院長  
<sup>\*5</sup> 光が丘スベルマン病院 リウマチ膠原病内科  
<sup>\*6</sup> 東仙台リウマチ科内科クリニック 院長  
<sup>\*7</sup> 無量井内科 院長  
<sup>\*8</sup> 青森県立中央病院 リウマチ膠原病内科 部長  
<sup>\*9</sup> NTT東北病院 院長

キーワード：関節リウマチ，B型肝炎，  
生物学的製剤，免疫抑制薬，  
コルチコステロイド

タの凍結が終了次第、解析を行う予定である。このため、本稿では HBIRTH のパイロット研究となった青森県つがる地域における関節リウマチ (RA) 患者の HBV DNA 再活性化について紹介したい。

### B 型肝炎の再活性化とは

世界人口のおよそ 30 億人は HBV に感染歴があり、3 億 5 千万人のキャリア患者が存在する<sup>1)</sup>。近年、化学療法・免疫療法・移植療法の進歩に伴い、多様な抗がん剤や免疫抑制薬を使用する機会の増加に伴う B 型肝炎の再活性化が報告されている<sup>2)</sup>。B 型肝炎の再活性化は一般的に一過性で、臨床的に問題となることは少ないが、しばしば深刻で、急性の肝不全を引き起こすことがある<sup>3)</sup>。

B 型肝炎の再活性化には、大きく 2 つのシナリオが存在する。まずキャリア例からの発症であり、次に既感染からの発症である。B 型肝炎の診断は通常 HBs 抗原の同定によって行われ、HBs 抗原の陰性化は通常 B 型肝炎治癒と考えられていた<sup>4)</sup>。実は、これらの B 型肝炎治癒 (既感染 HBV) 患者では、数十年間、肝臓と末梢血単核細胞内で低レベルながら HBV 複製が継続していることが明らかとなった。そのような患者では、例えば HBV 特異的 CTL 活性が抑制されるなど、HBV 複製に対する免疫応答が抑制されている<sup>4)</sup>。近年、HBs 陰性で HBc 抗体ないし HBs 抗体陽性例の既感染 HBV 患者に、リツキシマブなど強力な免疫抑制薬により、HBV 再活性化による重症肝炎が発症することが報告され、*de novo* B 型肝炎と呼ばれている<sup>5)</sup>。既感染 B 型肝炎合併 RA においても、コルチコステロイド (CS) やメトトレキサート (MTX)、および TNF 阻害薬を主とした生物学的製剤を含む免疫抑制療法により、劇症または致死的な肝炎を引き起こすことが報告されている<sup>6)</sup>。以上から、我々は既感染 B 型肝炎 RA

における HBV 再活性化率を明らかにするために、以下の研究を行った<sup>7)</sup>。

### 青森県つがる地域における B 型肝炎再活性化前向き研究

#### 1. 方法

2008 年 1 月から 2009 年 8 月までに我々の外来を受診した、1987 年米国リウマチ学会の分類基準を満たす RA 516 人に対して、HBs 抗原、HBs 抗体、HBc 抗体を測定した。HBV マーカーは、市販の CLIA 法 (HBs 抗原: アーキテクト HBsAg QT, HBs 抗体: アーキテクト Anti-HBs および HBc 抗体: アーキテクト Anti-HBc; アボット ジャパン社, 東京) を用いて検出した。患者が HBs 抗原陽性、もしくは HBs 抗原が陰性で HBs 抗体 and/or HBc 抗体陽性である場合に、HBV DNA 量を測定した。最低検出感度は 2.1 log copies/ml であった。HBV DNA の測定結果が陰性であった場合には測定を 3 ヶ月ごとに繰り返し実施し、HBV DNA が陽性に転じれば測定を毎月繰り返し実施した。HBV DNA 量は、コバス TaqMan HBV 「オート」v2.0 (ロシュ・ダイアグノスティックス社, 東京) を用いて定量した。コバス AmpliPrep を用いて血清から核酸抽出を行い、リアルタイム PCR 装置であるコバス TaqMan を用いて増幅および測定を実施した。生物学的製剤も含めた薬物治療は、HBV DNA 量を問わず中止しなかった。すべての参加施設の倫理委員会において本試験の実施が承認され、すべての患者から文書による同意を取得した。統計解析は、Fisher 直接確率検定、Student *t* 検定および Mann-Whitney *U* 検定を用いて、ベースラインの患者背景因子をサブグループ間で比較した。両側 *p* 値が  $\leq 0.05$  の場合に有意な差と見なした。Cox 回帰ハザード分析法で、生物学的製剤、MTX、CS および疾患修飾性抗リウマチ薬 (DMARD) が HBV

表 1 HBV DNA 再活性化 (+) 群と (-) 群における患者背景因子および治療開始前の検査値の比較

	HBV DNA 再活性化 (+) (n=13)	HBV DNA 再活性化 (-) (n=144)	p 値
年齢 (歳)	66.6 ± 10.7 (67.6)	64.9 ± 11.8 (66.2)	0.670
女性 (n)	8 (61.5%)	114 (77.9%)	0.505
RA 罹患期間 (年)	8.0 ± 7.7 (4.7)	7.6 ± 9.0 (4.0)	0.241
CRP (mg/dl)	0.92 ± 2.46 (0.09)	1.04 ± 2.11 (0.20)	0.218
ESR (mm/h)	26.0 ± 30.0 (13.0)	26.1 ± 26.8 (15.0)	0.476
IgM RF (IU/ml)	46.2 ± 34.0 (49.3)	88.0 ± 151.2 (24.5)	0.791
AST (U/l)	25.5 ± 6.5 (27.0)	27.9 ± 16.4 (23.0)	0.688
ALT (U/l)	19.9 ± 6.8 (20.5)	26.0 ± 19.2 (19.0)	0.959
IgG (mg/dl)	1,454 ± 573 (1,382)	1,432 ± 450 (1,358)	0.604
好中球数 (/μl)	3,326 ± 1,567 (2,722)	4,462 ± 2,302 (3,868)	0.063
リンパ球数 (/μl)	1,503 ± 425 (1,431)	1,732 ± 813 (1,562)	0.323

数値は平均 ± 標準偏差 (中央値) として示す。

RA: 関節リウマチ, CRP: C反応性タンパク質, ESR: 赤血球沈降速度, Ig: 免疫グロブリン, RF: リウマトイド因子, AST: アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ, ALT: アラニンアミノトランスフェラーゼ

DNA 複製の再活性化に寄与する因子を評価した。さらに、ステップワイズ変数減少法による多重ロジスティック回帰モデル分析を実施した。分析はすべて、JMP バージョン 8.0 ソフトウェア (JMP ジャパン事業部, 東京) を用いて実施した。

## 2. 結果

516 例の患者の背景因子を表 1 に示す。HBs 抗原陽性は 7 例であったのに対し、HBs 抗原が陰性で HBs 抗体 and/or HBc 抗体が陽性のケースは 157 例であった (30.4%)。既感染 B 型肝炎 RA 患者において、治療開始前の HBV DNA は全例で陰性であった。全例で 18 ヶ月間のモニタリングを実施したところ、157 例中 13 例 (8.3%) で HBV DNA が再活性化 (平均 3.44 log copies/ml) したが、全例で肝機能は正常であった (表 1)。HBV DNA の再活性化を来した 13 例の詳細を表 2 に示す。13 例中 10 症例では生物学的製剤を用いた治療中に HBV DNA が検出されたのに対し [エタネルセプト (ETN, n=8), アバ

タセプト (n=2), アダリムマブ (n=1), インフリキシマブ (n=1), トシリズマブ (n=1), リツキシマブ (n=1)], 3 症例では生物学的製剤による治療なしに HBV DNA が検出されている。なお、症例 5 では 2 回の HBV DNA 再活性化が認められた。試験中に RA 治療に用いた DMARD および免疫抑制薬のタイプと、各薬物療法を受けた患者の例数を表 3 に示す。13 例中 2 例の患者では、抗ウイルス療法を行わずに HBV DNA が陰性となったが、13 例中 10 例ではエンテカビル療法によって HBV DNA が陰性化した (平均 3.3 ヶ月)。残り 1 例は、HBV DNA が陽転化後、原因不明の突然死を来した。

HBV DNA 再活性化に関与する因子について解析を実施した (表 3)。既感染 B 型肝炎 RA 患者に対し使用された薬剤については、HBV DNA 再活性化 (+) 群と (-) 群の間には、生物学的製剤 (76.9% 対 36.1%, p=0.006), ETN (61.5% 対 22.2%, p=0.005), MTX (76.9% 対 46.5%, p=0.044), 高用量 CS (15.4% 対 1.4%, p=0.035) およびタク

表2 HBV DNA 再活性化を認めた13症例の治療履歴と検査データ

症例	年齢 (歳)	RA 罹患期間 (月数)	生物学的製剤	MTX (mg 週)	DMARD	プレドニゾン (mg/日)	HBV DNA (log copies/ml)	エンテカビル	HBV DNA の 最終的な状態	HBV DNA 発現から その消失までの 期間 (月数)	ALT (U/l)
1	77	35	トシリズマブ*1	6	なし	なし	2.0	なし	DNA 陰性	1	27
2	65	53	エタネルセプト	なし	なし	2	5.0	あり	DNA 陰性	5	20
3	46	120	エタネルセプト	8	タクロリムス 1 mg/日	なし	3.7	あり	DNA 陰性	1	30
4	49	60	エタネルセプト	なし	ブシラミン 200mg/日	なし	7.4	あり	DNA 陰性	18	20
5*2	60	36	エタネルセプト	なし	レフルノミド 10mg/日	3	2.0	なし	DNA 陰性	1	25
	61	48	アダリムマブ	2	タクロリムス 1 mg/日	3	2.1	あり	DNA 陰性	1	25
6	75	18	エタネルセプト	8	なし	6	2.4	あり	DNA 陰性	2	26
7	74	19	なし	7.5	なし	5	3.0	あり	DNA 陰性	2	14
8	84	162	リツキシマブ	7.5	タクロリムス 1 mg/日	30	2.2	なし			22
9	74	73	なし	8	ブシラミン 200mg/日	4	2.1	あり	DNA 陰性	1	11
10	69	180	アバタセプト	8		2.5	7.8	あり	DNA 陽性		21
11	60	224	アバタセプト*3	7.5			4.1	あり	DNA 陰性	1	13
12	66	317	エタネルセプト		ブシラミン 200mg/日		2.2	あり	DNA 陰性	1	6
13	72	2		7.5		25	2.1	あり	DNA 陰性	1	18

\*1 3種類の生物学的製剤（インフリキシマブ、エタネルセプトおよびトシリズマブ）をスイッチして使用、\*2 HBV DNA 再活性化が2回認められた、

\*3 2種類の生物学的製剤（エタネルセプトおよびアバタセプト）をスイッチして使用。

RA：関節リウマチ，MTX：メトトレキサート，DMARD：疾患修飾性抗リウマチ薬，ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ



表3 試験期間中に関節リウマチ (RA) 関連併用薬を使用した患者の数  
-HBV DNA 再活性化 (+) 群と (-) 群の比較-

	患者数*		p 値	HR (95%CI)
	HBV DNA 再活性化 (+) (n=13)	HBV DNA 再活性化 (-) (n=144)		
生物学的製剤	10 (76.9%)	52 (36.1%)	0.006	2.1 (1.5~3.1)
アダリムマブ	1 (7.7%)	8 (5.6%)	0.550	1.4 (0.2~10.2)
エタネルセプト	8 (61.5%)	32 (22.2%)	0.005	2.8 (1.6~4.7)
インフリキシマブ	7 (53.8%)	17 (11.8%)	1.000	0.7 (0.1~4.5)
トシリズマブ	1 (7.7%)	7 (4.9%)	0.507	1.6 (0.2~11.9)
アバタセプト	2 (15.4%)	3 (20.8%)	0.055	7.4 (1.4~40.3)
リツキシマブ	1 (7.7%)	0	0.080	
メトトレキサート	10 (76.9%)	67 (46.5%)	0.044	1.7 (1.2~2.3)
平均用量	7.1 ± 1.9mg/週	6.8 ± 1.9mg/週	0.707	
コルチコステロイド	6 (46.2%)	57 (39.6%)	0.770	1.2 (0.6~2.2)
平均用量	12.7 ± 15.6mg/日	5.7 ± 5.0mg/日	0.533	
高用量コルチコステロイド (≥0.5mg/kg/日)	2 (15.4%)	2 (1.4%)	0.035	11.1 (1.7~72.3)
スルファサラジン	1 (7.7%)	36 (25.0%)	0.303	0.3 (0.0~2.1)
ブシラミン	3 (23.1%)	29 (20.1%)	0.729	1.1 (0.4~3.3)
タクロリムス水和物	4 (30.8%)	8 (5.6%)	0.010	5.5 (1.9~15.9)
注射金製剤	1 (7.7%)	5 (3.5%)	0.410	2.2 (0.3~17.6)
レフルノミド	1 (7.7%)	2 (1.4%)	0.230	5.5 (0.5~57.1)
D-ペニシラミン	0	2 (1.4%)	1.000	
アクタリット	0	1 (0.7%)	1.000	
オーラノフィン	0	7 (4.9%)	1.000	
シクロスポリン	0	1 (0.7%)	1.000	
ミノサイクリン塩酸	0	2 (1.4%)	1.000	
シクロホスファミド	0	1 (0.7%)	1.000	

\* 数値は薬剤を服用している患者の数を示す。患者は複数の薬剤を使用しており、また複数の生物学的製剤をスイッチして使用している症例もある。

HR：ハザード比, 95%CI：95% 信頼区間

ロリムス水和物 (30.8% 対 5.6%,  $p=0.010$ ) の使用に有意差が認められた。Cox 回帰ハザード分析でも、生物学的製剤と ETN の使用が HBV DNA 再活性化の予測因子である可能性が明らかとなった。生物学的製剤および ETN を使用することのハザード比 (HR) は、それぞれ 10.9 ( $p=0.008$ ) および 6.9 ( $p=0.001$ ) であった。受診時の年齢, RA の罹

患期間, 男性であること, MTX および CS の使用, MTX および CS の用量, ALT/AST 値, IgG, 好中球数およびリンパ球数は, HBV DNA 再活性化に関与は認めなかった。ステップワイズ解析によって抽出された4つの変数を, 次に HBV DNA 再活性化の予測因子として多重ロジスティック回帰モデルに当てはめ, それぞれの重要性を決定した。こ

表4 関節リウマチ (RA) 患者において HBV 複製を予測するロジスティック回帰モデル

	オッズ比 (95%CI)	p 値
タクロリムス水和物	11.1 (2.0~50.6)	0.0015
スルファサラジン	0.3 (0.0~1.7)	0.2604
アバタセプト	1.5 (0.1~17.4)	0.7726
免疫グロブリン G	1.9 (0.0~160.3)	0.7572

95%CI : 95% 信頼区間

のモデルの解析結果を表4に示す。予測能が認められたのはタクロリムス水和物の使用のみであった。

### 3. 考 察

CD4<sup>+</sup> ヘルパー T 細胞は、HBV 特異的 CTL の誘導と維持を促進することによって、HBV 感染症コントロールに関与している。MTX とタクロリムスは、この CTL の機能を阻害し、HBV DNA 複製の再増殖を誘導している可能性がある<sup>89)</sup>。CS は免疫系を全般的に抑制する間接的な効果に加え、直接的に HBV 増殖を刺激する<sup>3)</sup>。

TNF は、さまざまな刺激や自己免疫状態において重要な炎症誘発性、免疫調節性を来すサイトカインである<sup>10)</sup>。TNF 抑制薬は最近、RA、強直性脊椎炎、乾癬性関節症、クローン病などの自己免疫疾患で用いられるようになってきている。TNF 阻害薬は、これらの患者に治療法のパラダイムシフトと劇的な変化をもたらしたが、TNF 阻害薬の使用増加に伴い、HBV 再活性化、それに伴う *de novo* B 型肝炎の症例が幾つか報告されている。

TNF 阻害薬の HBV 再活性化には、幾つかの作用機序があると考えられている。B 型肝炎患者の血清と肝細胞では HBV 特異的 CTL が分泌され、TNF が増加し HBV に感染した肝細胞にアポトーシスを引き起こしている<sup>11)</sup>。また、TNF は細胞内の HBV の転写を減ずることによって HBV DNA 複製を抑制する<sup>12)</sup>。

さらに、TNF ノックアウトマウスでは HBV 特異的 CTL の増殖機能が欠如していることが明らかになっている<sup>13)</sup>。これらの TNF の機序を、TNF 阻害薬は抑制している可能性がある。

RA 患者における TNF 阻害薬による B 型肝炎の再活性化の最初の報告は 2003 年である<sup>14)</sup>。この症例では HBV キャリア例で TNF 阻害薬が開始されているため、彼らは HBV 感染の血清検査を推奨している。HBV キャリアの RA に TNF 阻害薬で治療を行った症例のレビューでは、HBV の再活性化は 17% (35 人中 6 人) と報告し<sup>15)</sup>、HBs 抗原陽性患者に TNF 阻害薬を処方するときは、核酸アナログ製剤の予防投与と肝炎の慎重な臨床的・血清学的モニタリングを推奨している。

Vassilopoulos ら<sup>16)</sup> は 14 人の HBV キャリア RA で、ラミブジン投与により、TNF 阻害薬治療による B 型肝炎の再活性化が 1 人を除いて起こらなかったことを示した。再活性化の 1 例はラミブジンの耐性出現が原因と考えられたので、核酸アナログ製剤投与は慢性 B 型肝炎患者に対する安全な対策であると彼らは結論している。

Matsumoto ら<sup>17)</sup> は 71 歳女性の RA 患者で、インフリキシマブ、MTX とプレドニゾロン治療後 22 ヶ月目に *de novo* B 型肝炎を発症した症例を報告している。肝炎発症時にエンテカビルが投与されたが、肝不全で死亡した。

このような症例報告から、TNF 阻害薬による *de novo* B 型肝炎の幾つの特徴が明らかになった。第 1 に、RA 治療開始と *de novo* B 型肝炎までの期間は少なくとも 1 年あること、第 2 に、患者は TNF 阻害薬だけでなく、それら自体が免疫抑制効果を持つ DMARD や CS も投与されていたこと、第 3 に、*de novo* B 型肝炎には死亡の危険性があること、第 4 に、数種類の TNF 阻害薬に *de novo* B 型肝炎を引き起こす可能性があること、であ

る<sup>18)</sup>.

以上より, 既感染B型肝炎のRA患者はHBV DNAレベルにかかわらず, 生物学的製剤とMTX, 高用量CSと, タクロリムス水和物を含む免疫抑制薬を投与されている場合, 慎重なモニタリングが必要である. しかしながらモニタリングの方法(頻度や期間など)はおそらく症例ごとに異なり, より厳密な前向き調査であるHBIRTHの結果がその参考になると思われる.

#### 文 献

- 1) Ganem D, et al: Hepatitis B virus infection - natural history and clinical consequences. *N Engl J Med* 350: 1118-1129, 2004.
- 2) Hoofnagle JH: Reactivation of hepatitis B. *Hepatology* 49: S156-165, 2009.
- 3) Calabrese LH, et al: Hepatitis B virus (HBV) reactivation with immunosuppressive therapy in rheumatic diseases: assessment and preventive strategies. *Ann Rheum Dis* 65: 983-989, 2006.
- 4) Rehermann B, et al: The hepatitis B virus persists for decades after patients' recovery from acute viral hepatitis despite active maintenance of a cytotoxic T-lymphocyte response. *Nat Med* 2: 1104-1108, 1996.
- 5) Umemura T, et al: Mortality secondary to fulminant hepatic failure in patients with prior resolution of hepatitis B virus infection in Japan. *Clin Infect Dis* 47: e52-56, 2008.
- 6) Madonia S, et al: Occult hepatitis B and infliximab-induced HBV reactivation. *Inflamm Bowel Dis* 13: 508-509, 2007.
- 7) Urata Y, et al: Prevalence of Reactivation of Hepatitis B Virus DNA Replication in Rheumatoid Arthritis Patients. *In: DNA Replication - Current Advances* (Seligmann H, eds), p587-594. InTech, Croatia, 2011.
- 8) Kuwano K, et al: The inhibitory effect of FK506 on cytotoxic T-lymphocyte killing. *Immunol Lett* 43: 153-157, 1994.
- 9) Strauss G, et al: Induction of apoptosis and modulation of activation and effector function in T cells by immunosuppressive drugs. *Clin Exp Immunol* 128: 255-266, 2002.
- 10) Bradley JR: TNF-mediated inflammatory disease. *J Pathol* 214: 149-160, 2008.
- 11) Fang JW, et al: Activation of the tumor necrosis factor-alpha system in the liver in chronic hepatitis B virus infection. *Am J Gastroenterol* 91: 748-753, 1996.
- 12) Wong GH, et al: Tumour necrosis factors alpha and beta inhibit virus replication and synergize with interferons. *Nature* 323: 819-822, 1986.
- 13) Kasahara S, et al: Lack of tumor necrosis factor alpha induces impaired proliferation of hepatitis B virus-specific cytotoxic T lymphocytes. *J Virol* 77: 2469-2476, 2003.
- 14) Ostuni P, et al: Hepatitis B reactivation in a chronic hepatitis B surface antigen carrier with rheumatoid arthritis treated with infliximab and low dose methotrexate. *Ann Rheum Dis* 62: 686-687, 2003.
- 15) Carroll MB, et al: Use of tumor necrosis factor alpha inhibitors in hepatitis B surface antigen-positive patients: a literature review and potential mechanisms of action. *Clin Rheumatol* 29: 1021-1029, 2010.
- 16) Vassilopoulos D, et al: Long-term safety of anti-TNF treatment in patients with rheumatic diseases and chronic or resolved hepatitis B virus infection. *Ann Rheum Dis* 69: 1352-1355, 2010.
- 17) Matsumoto T, et al: Adalimumab-induced lethal hepatitis B virus reactivation in an HBsAg-negative patient with clinically resolved hepatitis B virus infection. *Liver Int* 30: 1241-1242, 2010.
- 18) Tanaka E, et al: Risk of hepatitis B reactivation in patients treated with tumor necrosis factor-alpha inhibitors. *Hepatol Res* 42: 333-339, 2012.

---

Prevalence of Reactivation of Hepatitis B Virus DNA Replication  
in Rheumatoid Arthritis Patients in the TOHOKU Region

Yukitomo Urata<sup>1</sup>, Hiroko Kobayashi<sup>2</sup>, Tomonori Ishii<sup>3</sup>,  
Yuichi Takahashi<sup>4</sup>, Yasuhiko Hirabayashi<sup>5</sup>, Tomomasa Izumiyama<sup>6</sup>,  
Tai Muryoi<sup>7</sup>, Hiromitsu Takemori<sup>8</sup>, Tomoyuki Asano<sup>2</sup>,  
Rie Saito<sup>2</sup>, Eiji Suzuki<sup>2</sup>, Haruyo Iwadate<sup>2</sup>,  
Hiroshi Watanabe<sup>2</sup>, Hideo Harigae<sup>3</sup>, Hiromasa Ohira<sup>2</sup>,  
Takeshi Sasaki<sup>9</sup>,

<sup>1</sup> Department of Rheumatology, Seihoku Central Hospital, United  
Municipalities of Tsugaru

<sup>2</sup> Department of Gastroenterology and Rheumatology, Fukushima  
Medical University School of Medicine

<sup>3</sup> Department of Hematology and Rheumatology, Tohoku University  
Graduate School of Medicine

<sup>4</sup> Yu Family Clinic

<sup>5</sup> Department of Rheumatology, Hikarigaoka Spellman Hospital

<sup>6</sup> East Sendai Rheumatism and Internal Medicine Clinic

<sup>7</sup> Muryoi Clinic

<sup>8</sup> Department of Rheumatology, Aomori Prefectural Central Hospital

<sup>9</sup> NTT East Tohoku Hospital