

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服政策研究事業）  
我が国のウイルス肝炎対策に資する医療経済評価に関する研究

平成 26 年度分担研究報告書

関節リウマチ患者における B 型肝炎リスクと再活性化対策の費用対効果に  
関する予備的検討

分担研究者 赤沢 学 明治薬科大学公衆衛生・疫学  
研究協力者 此村恵子 明治薬科大学公衆衛生・疫学  
木村恭輔 明治薬科大学公衆衛生・疫学

研究要旨

関節リウマチ患者における B 型肝炎の再活性化対策の費用対効果を検討するために、既存の情報源を使った予備的検討を行った。文献検索では関連論文 8 報を評価して、再活性化による B 型肝炎と思われる報告事例を 15 例同定した。副作用自発報告データベースを用いた検討では 7 例の B 型肝炎による劇症肝炎例を同定した。レセプトを用いた解析では、同様に 7 例を同定した。更に、患者が使用していたリウマチ治療薬についてもまとめた。いずれのデータベースを用いた検討においても、B 型肝炎による再活性化の疑い例も数多く含まれること、リウマチ治療を行った患者集団の定義が難しいことなどから、再活性化の発症頻度並びにリウマチ治療薬との関連性評価など定量的解析は困難であった。今回評価対象としたデータベースによる量的解析には多くの限界があるため、関節リウマチ患者の登録制度（コホート研究）の情報を集積した大規模データベースの活用も視野に、更なる検討が必要と考えられた。

A．研究目的

HBV キャリアまたは HBV 既往感染例において、免疫抑制・化学療法を施行すると HBV DNA 量が検出・上昇し、致死的な重症肝炎を発症する場合がある（これを HBV 再活性化と呼ぶ）。このような肝炎の場合、劇症化しやすく、症状が出現してから薬物治療を開始しても生命予後が不良である。そのため、免疫抑制療法開始前の検査（HBs 抗原、HBs 抗体、HBc 抗体）、定期的な HBV のモニタリング（HBV DNA 量）、核酸アナログ製剤による予防投与がガイドラインによって推奨されている（別紙：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、参照）。

しかし、免疫抑制療法や化学療法を必要

とする患者も多く、HBV 検査、予防投与を実施するために必要な費用は膨大である。仮に、50 万人の患者が HBV 検査を受け、そのうち 20% の患者が核酸アナログ製剤による予防投与を受けるとすると年間 700 億円程度必要と試算されている。特に、関節リウマチ患者においては治療期間が長いことが、重症肝炎を発生する頻度が比較的低いことから、医療経済的な負担が足かせとなって、ガイドライン通りの HBV 検査、予防投与の実施率が低い原因の一因となっている。

劇症肝炎を発症しやすい HBV 感染を識別できれば、ハイリスク患者のみに定期的な HBV 検査を実施すれば良いが、識別可能な診断法は開発途中である。そのため、

再活性化対策の対象となりうるリウマチ治療薬（DMARDs もしくは生物学製剤）を使用している関節リウマチ患者が何人いるか（母集団）また、そのうち再活性化によって劇症肝炎を引き起こす患者が何人いるか（発症リスク）を精度良く推定し、B型肝炎対策としてHBV検査や予防投与に係る費用対効果を評価することが急務な課題である。

肝炎等克服緊急対策研究事業（厚生労働省）の研究として、次年度以降に全国規模の電子カルテ調査により、関節リウマチ患者における劇症肝炎のリスク評価を行う計画がある。しかしながら、発現頻度が比較的低いHBV再活性化による劇症肝炎を効果的に見つけ出すためには、レセプトやDPCなど大規模医療情報データベースの活用が効果的である。しかし、そのようなデータベースに含まれる医療情報には限りがあるため、診断名や診療行為内容だけではHBV劇症肝炎を判別することは難しい。また、仮に患者を特定できたとしても、連結不可能匿名化されているため電子カルテなど診療情報に戻って確認することも現状では認められていない。更に、同一医療機関内だけのデータのみを活用すると、関節リウマチ治療と肝炎治療を異なる医療機関で実施している患者の追跡調査ができない。そこで本研究では、次年度の大規模調査実施を念頭に、関節リウマチ患者におけるHBV再活性化に関する文献調査並びに各種データベースを用いた評価について、その可能性や限界について予備的に検討することにした。

## B. 研究方法

本研究では、以下の3つと手順で実施した。

### 1) 日本人を対象にした関節リウマチ治療とHBV再活性化に関する文献レビュー

PubMedにて以下の検索式で該当する論文を探した。

```
("arthritis, rheumatoid"[MeSH Terms]
OR ("arthritis"[All Fields] AND
"rheumatoid"[All Fields]) OR
"rheumatoid arthritis"[All Fields] OR
("rheumatoid"[All Fields] AND
"arthritis"[All Fields]) AND ("hepatitis
b"[MeSH Terms] OR "hepatitis b"[All
Fields]) AND reactivation[All Fields]
AND ("japan"[MeSH Terms] OR
"japan"[All Fields])
```

また、レビュー論文から関連する情報を追加した。各論文を精査して、情報源、対象患者、再活性化管理（HBV DNA量、抗ウイルス薬予防投与など）リウマチ治療薬、転帰などについて記述的にまとめた。

### 2) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構「医薬品副作用データベース」(PMDA/JADER)を用いた症例検討

PMDAのホームページ

(<http://www.info.pmda.go.jp/fukusayoudb/CsvDownload.jsp>)から2015年1月29日公開分(2004年第一四半期から2014年第三四半期までの情報含む)のデータを用いて、有害事象名として「劇症肝炎」、医薬品の使用理由として「関節リウマチ」を含む症例を検索した。その結果を、報告年度、性別、年齢、有害事象として「B型肝炎」の報告の有無、有害事象発現日、転帰、有害事象の原因として疑われる医薬品(被疑薬)について記述的にまとめた。

### 3) レセプト情報を用いたリウマチ患者における劇症肝炎の同定

株式会社日本医療情報データセンター(JMDC)が所有するレセプトデータから関節リウマチの確定診断を受けた患者(2005年1月~2013年6月)8015例を抽出した。そのうちリウマチ治療薬(DMARDs もしくは生物学製剤)を使用かつB型肝炎未治療の患者3359例を評価対象者とした。再活性化によるB型肝炎発症と考えられる症例を定義し、その発生頻度

並びに治療薬との関係を記述的にまとめた。また、肝炎の重症度を評価するために、治療薬の継続有無、抗ウイルス剤使用、転帰、検査実施状況などもできるだけ詳細にまとめた。

## C. 研究結果

### 1) 文献レビュー

文献検索によって13の論文が得られた。また、そのうちの2報のレビュー論文から、関連する論文を追加した。要旨もしくは論文の内容から、日本人を対象にした関節リウマチ患者におけるB型肝炎の再活性化に関する報告論文8報を評価対象とした。その内訳は、症例報告2報、前向き調査3報、後向き調査3報(アメリカ副作用報告データベースFDA AERSを使った症例対照研究を含む)であった。リウマチ治療開始時のHBs抗原は陰性で、治療中にHBV DNA量が増加した再活性化によるB型肝炎と考えられる症例は15例ほど報告があった。そのうち抗ウイルス剤(エンテカビル)が投与された例は9例であった。また、劇症化して死亡した例は2例のみであった。リウマチ治療薬としては、インフリキシマブ、エタネルセプト、アダリムマブ、トシリズマブ、メトトレキサート、タクロリムス、プレドニゾロンが使用されていた。その他詳細を表1にまとめた。

### 2) 副作用情報データベース(DB)解析

JADERの2015年1月公開分のデータベースによると、関節リウマチ治療中に有害事象として「劇症肝炎」の報告がある事例は26例あった(重複報告、癌による死亡例は除いた)。その結果、7例は「B型肝炎」によるものと判断できた。また、被疑薬としてDMARDs(メトトレキサートもしくはタクロリムス)投与例は15例、生物学的製剤(インフリキシマブ、エタネルセプト、アダリムマブ、トシリズマブ)投与例は9例であった。詳細は表2参照のこと。

### 3) レセプトDB解析

関節リウマチ患者3359例のうち治療後にB型肝炎の診断(ICD-10疾病分類コードB16もしくはB181)が新たに発生したものは320例であった(発生率9.5%)。また、そのうち複数回のHBV DNA検査実施者は105例(3.1%)であった。更に、再活性化によって抗ウイルス剤(エンテカビル、ラミブジン)を投与されたと考えられる患者は7例(0.2%)であった。これらの患者におけるリウマチ治療薬の内訳はメトトレキサート5例、タクロリムス2例、アダリムマブ、エタネルセプト、アバタセプト各1例であった。再活性化(疑い)によるB型肝炎発症によってリウマチ治療薬を中止した事例並びに急性肝炎による入院はなかったことから劇症化した患者はなかったものと推測された。ただし、1例は保険期間終了(理由不明)で追跡不能となっていたため死亡した可能性も否定できなかった。詳細は表3参照のこと。

## D. 考察

リウマチ治療によるB型肝炎の再活性化は、論文レビュー、副作用報告データベース、レセプト研究いずれも事例報告レベルの内容であり、発生率並びにリウマチ治療薬との関連性を定量的に評価するのは難しいことが確認された。なお、予備的検討の結果、各種データベースを用いた場合の利点と欠点について下表のようにまとめた。

その他、評価に活用できそうな情報源としては、患者登録制度(Patient Registry)がある。日本には関節リウマチ患者の研究コホートが複数あり、情報データベースを構築している(下表参照)。登録症例数や追跡期間等は様々であるが、登録患者(母集団)や症状発症者(ケース)の数並びに臨床症状は正確である。一方、各コホートに登録される患者数は限られているが、それらを統合して検討することも可能である。Yamanakaら(2014)は、健康保険組合のデータ(JMDC)並びにリウマチ患者登録

制度（IORRA）の結果を比較することで、生物学的製剤使用率 8%）と推定。このように日本における治療実態を反映する一般が可能性の高い研究報告事例もあるので参考にしていきたい。

#### B型肝炎の再活性化を評価するための各種データベースの利点と欠点

| データベース種類               | 特色（利点）   | 欠点   |
|------------------------|--|--|
| 副作用情報 DB<br>（PMDA、FDA） | 副作用の詳細と被検薬の情報がある   | 自発報告に基づくため全ての症例が報告されているわけではない<br>重複報告、情報の欠損も少なくない                              |
| レセプト DB<br>（JMDC、NDB）  | 多くの患者数を含む<br>リウマチ治療を受けた患者の全体像がわかる                                | 劇症肝炎の定義が曖昧<br>特に、HBV 再活性化による劇症肝炎の判別ができない<br>連結不可能匿名化されており患者の診療記録の精査不能          |
| 医療情報 DB<br>（電子カルテ等）    | リウマチ治療の内容や劇症肝炎の経過など詳細な医療情報が分かる（検査値など）<br>個人が識別できるため必要に応じて追加調査が可能 | 標準化、検索機能が不十分（SS-MIX システムの導入が必要）<br>他施設からの医療情報が不完全（リウマチ治療と肝炎治療を別々に受けている場合で追跡不可） |

#### リウマチ患者登録制度

| データベース          | 特徴   |
|-----------------|--|
| IORRA<br>（イオラ）  | 東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センターの外来患者コホート研究。2000年に J-ARAMIS として開始、途中より IORRA と改称、現在まで続く。<br><a href="http://www.twmu.ac.jp/IOR/diagnosis/ra/iorra.html">http://www.twmu.ac.jp/IOR/diagnosis/ra/iorra.html</a>       |
| REAL<br>（リアル）   | 東京医科歯科大学膠原病・リウマチ内科の管理、生物学的製剤の安全性を調べるためにリウマチ専門施設が共同して開始した研究事業、2004年から17施設参加。<br><a href="http://plaza.umin.ac.jp/~real/doctor/doctor_index.html">http://plaza.umin.ac.jp/~real/doctor/doctor_index.html</a> |
| NinJa<br>（ニンジャ） | 独立行政法人国立病院機構相模原病院が中心の共同コホート研究、2004年に約8000人規模の日本最大の関節リウマチデータベースを構築。<br><a href="http://www.ninja-ra.jp/">http://www.ninja-ra.jp/</a>  |

E . 参考文献

- [1] 一般社団法人日本リウマチ学会 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 (平成 26 年 4 月 23 日改訂) <http://www.ryumachi-jp.com/info/news140423.pdf>
- [2] Lee YH, Bae SC, Song GG. Hepatitis B virus reactivation in HBsAg-positive patients with rheumatic diseases undergoing anti-tumor necrosis factor therapy or DMARDs. *Int J Rheum Dis.* 2013;16(5):527-31.
- [3] Tanaka E, Urata Y. Risk of hepatitis B reactivation in patients treated with tumor necrosis factor- $\alpha$  inhibitors. *Hepatol Res.* 2012;42(4):333-9.
- [4] Matsumoto T, Marusawa H, Dogaki M, Suginosita Y, Inokuma T. Adalimumab-induced lethal hepatitis B virus reactivation in an HBsAg-negative patient with clinically resolved hepatitis B virus infection. *Liver Int* 2010; 30:1241-2.
- [5] Tamori A, Koike T, Goto H, Wakitani S, Tada M, Morikawa H, Enomoto M, Inaba M, Nakatani T, Hino M, Kawada N. Prospective study of reactivation of hepatitis B virus in patients with rheumatoid arthritis who received immunosuppressive therapy: evaluation of both HBsAg-positive and HBsAg-negative cohorts. *J Gastroenterol.* 2011;46(4):556-64.
- [6] Mori S. Past hepatitis B virus infection in rheumatoid arthritis patients receiving biological and/or nonbiological disease-modifying antirheumatic drugs. *Mod Rheumatol.* 2011;21(6):621-7.
- [7] Urata Y, Uesato R, Tanaka D, Kowatari K, Nitobe T, Nakamura Y, Motomura S. Prevalence of reactivation of hepatitis B virus replication in rheumatoid arthritis patients. *Mod Rheumatol.* 2011;21(1):16-23.
- [8] Watanabe K, Takase K, Ohno S, Ideguchi H, Nozaki A, Ishigatsubo Y. Reactivation of hepatitis B virus in a hepatitis B surface antigen-negative patient with rheumatoid arthritis treated with methotrexate. *Mod Rheumatol.* 2012;22(3):470-3.
- [9] Oshima Y, Tsukamoto H, Tojo A. Association of hepatitis B with antirheumatic drugs: a case-control study. *Mod Rheumatol.* 2013;23(4):694-704.
- [10] Watanabe R, 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.
- [11] Nakamura J, Nagashima T, Nagatani K, Yoshio T, Iwamoto M, Minota S. Reactivation of hepatitis B virus in rheumatoid arthritis patients treated with biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Int J Rheum Dis.* 2014. [Epub ahead of print]
- [12] Yamanaka H, Sugiyama N, Inoue E, Taniguchi A, Momohara S. Estimates

of the prevalence of and current treatment practices for rheumatoid arthritis in Japan using reimbursement data from health insurance societies and the IORRA cohort (I). Mod Rheumatol. 2014;24(1):33-40.

F . 知的財産権の出願・登録状況  
なし

E . 研究発表

- [1] Cost Analysis for Management and Prevention of Hepatitis B Virus Reactivation : Akazawa M, Igarashi A, Yotsuyanagi H, Hirao T. 17th ISPOR, 2014/11, Amsterdam, The Netherlands.
- [2] リウマチ治療における肝機能増悪リスクの薬剤疫学的検討：木村恭輔、赤沢学．日本薬学会第 135 年会、2015/3、神戸

< 参考 >

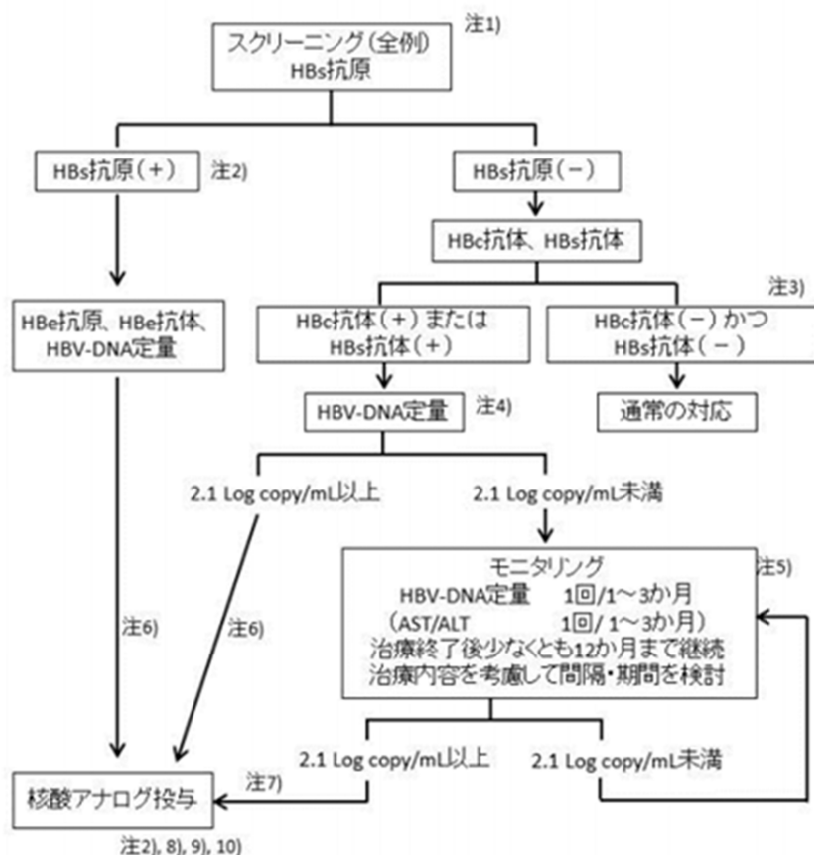


図 免疫抑制療法を受けるHBVキャリアおよび既往感染リウマチ性疾患患者に対する対応（日本肝臓学会B型肝炎治療ガイドラインの第1.2版より引用、一部改変）

注1) まずHBs抗原を測定して、HBVキャリアかどうかを確認する。HBs抗原陰性の場合には、HBc抗体およびHBs抗体を測定して、既往感染者かどうかを確認する。HBs抗原・HBc抗体・HBs抗体の測定は、高感度の測定法（化学発光酵素免疫法）を用いて検査することが望ましい。

注2) HBs抗原陽性例は肝臓専門医にコンサルトすること。全ての症例で核酸アナログ投与にあたっては肝臓専門医にコンサルトするのが望ましい。

注3) 初回免疫抑制療法時にHBc抗体、HBs抗体未測定のリウマチ性疾患患者および既に免疫抑制療法が開始されている例では抗体価が低下している場合があり、HBV DNA定量検査などによる精査が望ましい。

注4) リアルタイムPCR法（TaqMan PCR）により実施する。

注5) a. リツキシマブ・副腎皮質ステロイド併用例、造血細胞移植例は既往感染者からのHBV再活性化の高リスクであり、注意が必要である。治療中および治療終了後少なくとも12か月の間、HBV DNAを月1回モニタリングする。造血幹細胞移植例は、移植後長期間のモニタリングが必要である。

b. 副腎皮質ステロイド、免疫抑制薬、免疫抑制作用あるいは免疫修飾作用を有する分子標的治療薬による免疫抑制療法においてもHBV再活性化のリスクがある。免疫抑制療法では、治療開始後および

治療内容の変更後少なくとも6か月間は、月1回のHBV DNA量のモニタリングが望ましい。6か月以降は、治療内容を考慮して間隔および期間を検討する。

注6) 免疫抑制療法を開始する前、できるだけ早期に投与を開始するのが望ましい。

注7) 免疫抑制療法中はHBV DNAが2.1 Log copies/mL以上になった時点で直ちに投与を開始する。免疫抑制作用を有する薬剤は直ちに投与を中止せず、対応を肝臓専門医と相談するのが望ましい。

注8) 核酸アナログはエンテカピルの使用を推奨する。

注9) 核酸アナログ投与の終了条件については、本文を参照のこと。

注10) 核酸アナログ投与終了後12か月間は厳重に経過観察する。経過観察方法は、本文を参照のこと。経過観察中にHBV DNAが2.1 Log copies/mL以上になった時点で直ちに投与を再開する。

表 1 関節リウマチ患者における B 型肝炎の再活性化に関する文献レビュー結果

| 論文               | 研究手法  | 情報源         | 対象者  | 再活性化管理   | 使用薬剤   | 転帰        |
|------------------|-------|-------------|--|--|--|-----------|
| Matsumoto (2010) | 症例報告  | 病院 (神戸)     | 1例: HBs抗原(-)<br>HBc抗体(+)   | 再活性化 (DNA 9 log copies/ml) を認めインターフェロンβとエンテカビル投与                   | インフリキシマブ、アダリムマブ、メトトレキサート、プレドニゾン                                    | 死亡 (8日目)  |
| Tamori (2011)    | 前向き調査 | 病院 (大阪)     | 5例: HBs抗原(+)<br>うち5例: HBc抗体(+)   | 3例はリウマチ治療前から DNA > 2.1 log copies/ml、その他2例は投与中にDNA上昇、エンテカビルによる予防投与 | インフリキシマブ(1)、エタネルセプト(1)、メトトレキサート(4)、プレドニゾン(3)                       | リウマチ治療継続可 |
|                  |       |             | 45例: HBs抗原(-)<br>うち45例: HBc抗体(+)<br>36例: HBs抗体(+)                            | 1例に再活性化 (DNA 4.7 log copies/ml) を認めた、直ちにエンテカビル投与                   | メトトレキサート   | 肝機能正常化    |
| Mori (2011)      | 前向き調査 | 病院 (熊本)     | 2例: HBs抗原(+)   | 2例ともエンテカビル投与   | メトトレキサート(2)、タクロリムス(1)  | 肝機能異常なし   |
|                  |       |             | 237例: HBs抗原(-)<br>うち60例: HBc抗体(+)  | 1例に再活性化 (DNA 2.8 log copies/ml) を認め、エンテカビル投与。もう1例はDNA上昇したが自然に消失    | メトトレキサート、タクロリムス、プレドニゾン   | 肝機能異常なし   |
| Urata (2011)     | 前向き調査 | 病院 (青森)     | 6例: HBs抗原(+)<br>うち3例: HBs抗体(+)   | -  | -  | -         |
|                  |       |             | 135例: HBs抗原(-)<br>うち123例: HBc抗体(+)<br>97例: HBs抗体(+)                          | 7例に再活性化 (DNA 3.64 log copies/ml) を認め、5例にエンテカビル投与、もう2例は自然消失         | エタネルセプト(5)、トシリズマブ(1)、タクロリムス(1)、メトトレキサート(4)、プレドニゾン                  | 肝機能異常なし   |
| Watanabe (2012)  | 症例報告  | 病院 (神奈川)    | 1例: HBs抗原(-)   | 再活性化 (DNA > 9.0 log copies/ml) を認めエンテカビル投与                         | メトトレキサート、プレドニゾン  | 肝機能正常化    |
| Oshima (2013)    | 症例対照  | アメリカ副作用報告   | 92例のB型肝炎患者   | 27例の死亡報告あり (そのうち6例が劇症化による)   | インフリキシマブ(4)、エタネルセプト(4)、アダリムマブ(4)、メトトレキサート(23)、タクロリムス(3)、プレドニゾン(18) | -         |
| Watanabe (2014)  | 後向き調査 | 他施設 (アンケート) | HBs抗原(+): 50/7650 (0.7%)、Bc抗体(+): 214/837 (25.6%)、HBs抗体(+): 245/1295 (18.9%) | 劇症肝炎1例、HBV DNA検査なし   | メトトレキサート、プレドニゾン  | 死亡        |
| Nakamura (2014)  | 後向き調査 | 病院 (栃木)     | 57例: HBs抗原(-)<br>うち49例: HBc抗体(+)<br>46例: HBs抗体(+)                            | 3例に再活性化 (2.1 log copies/ml以下) を認めた、ウイルス治療なし、DNA自然消失                | エタネルセプト(3)、アダリムマブ(1)、トシリズマブ(2)、メトトレキサート(2)、プレドニゾン(3)               | 肝機能異常なし   |

HBs 抗原(-)患者における B 型肝炎の発生 (再活性化によると思われる事例) を黄色で示した。



表2 関節リウマチ治療中に有害事象として「劇症肝炎」の報告がある事例  
(2004年～2014年)

| 症例番号 | 性別 | 年齢   | 報告年度    | B型肝炎      | 発現日     | 転帰 | 被疑薬  |
|------|----|------|---------|-----------|---------|----|--|
| 1    | 男性 | 70歳代 | 2004.1期 | なし        | 2004.6  | 死亡 | メトトレキサート                                       |
| 2    | 男性 | 70歳代 | 2004.4期 | なし        | 2005.5  | 死亡 | アクタリット   |
| 3    | 女性 | 70歳代 | 2005.2期 | なし        | 2005.5  | 死亡 | メトトレキサート<br><b>インフリキシマブ</b>                    |
| 4    | 男性 | 70歳代 | 2005.2期 | なし        | 2004.6  | 回復 | サラゾスルファピリジン                                    |
| 5    | 女性 | 50歳代 | 2006.1期 | なし        | 2006.3  | 軽快 | オーラノフィン  |
| 6    | 女性 | 50歳代 | 2006.4期 | なし        | 2007.1  | 死亡 | メトトレキサート                                       |
| 7    | 女性 | 60歳代 | 2008.3期 | なし        | 記載なし    | 死亡 | メトトレキサート                                       |
| 8    | 女性 | 50歳代 | 2008.3期 | なし        | 2008.11 | 死亡 | サラゾスルファピリジン                                    |
| 9    | 女性 | 70歳代 | 2009.2期 | <b>あり</b> | 2009.7  | 死亡 | メトトレキサート<br><b>アダリムマブ</b>                      |
| 10   | 女性 | 50歳代 | 2009.4期 | なし        | 2009.11 | 死亡 | アクタリット   |
| 11   | 男性 | 50歳代 | 2010.1期 | なし        | 2010.4  | 死亡 | メトトレキサート<br>プレドニゾロン<br>タクロリムス<br><b>アダリムマブ</b> |
| 12   | 女性 | 不明   | 2010.2期 | <b>あり</b> | 2010.7  | 不明 | メトトレキサート<br><b>エタネルセプト</b>                     |
| 13   | 男性 | 60歳代 | 2010.3期 | なし        | 2010.6  | 死亡 | メトトレキサート<br><b>インフリキシマブ</b>                    |
| 14   | 女性 | 70歳代 | 2010.3期 | <b>あり</b> | 記載なし    | 死亡 | メトトレキサート<br>プレドニゾロン<br><b>アダリムマブ</b>           |
| 15   | 男性 | 50歳代 | 2010.3期 | なし        | 2010.11 | 軽快 | サラゾスルファピリジン                                    |
| 16   | 女性 | 70歳代 | 2011.2期 | なし        | 2008.2  | 死亡 | タクロリムス   |
| 17   | 男性 | 50歳代 | 2011.3期 | なし        | 記載なし    | 死亡 | タクロリムス   |
| 18   | 女性 | 30歳代 | 2011.3期 | なし        | 2011.1  | 回復 | <b>トシリズマブ</b>                                  |
| 19   | 男性 | 80歳代 | 2012.3期 | なし        | 2012.6  | 死亡 | <b>エタネルセプト</b>                                 |
| 20   | 男性 | 80歳代 | 2013.1期 | なし        | 記載なし    | 死亡 | メトトレキサート<br>プレドニゾロン                            |
| 21   | 男性 | 80歳代 | 2013.3期 | <b>あり</b> | 2010.7  | 死亡 | メトトレキサート<br>プレドニゾロン                            |
| 22   | 男性 | 80歳代 | 2013.3期 | <b>あり</b> | 2010.7  | 死亡 | プレドニゾロン  |
| 23   | 女性 | 50歳代 | 2013.3期 | <b>あり</b> | 2012.1  | 死亡 | メトトレキサート                                       |
| 24   | 女性 | 40歳代 | 2013.3期 | なし        | 2014.2  | 軽快 | サラゾスルファピリジン                                    |
| 25   | 男性 | 60歳代 | 2014.1期 | <b>あり</b> | 2014.5  | 死亡 | メトトレキサート<br><b>トシリズマブ</b>                      |
| 26   | 女性 | 70歳代 | 2014.2期 | なし        | 記載なし    | 死亡 | メトトレキサート                                       |

B型肝炎による劇症肝炎は黄色で示した。

表 3 レセプト DB 解析により確認された B 型肝炎再活性化 ( 疑い ) の 7 例

| 症例 | 性別 | 年齢 | 関節リウマチ<br>(治療期間) | 関節リウマチ治療薬<br>(投与期間)  | B型肝炎<br>(診断月) | B型肝炎<br>(検査回数)  | B型肝炎<br>治療薬                  | 急性肝炎<br>入院 | 転帰                      |
|----|----|----|------------------|--|---------------|---|------------------------------|------------|-------------------------|
| 1  | 女性 | 54 | 2010/1 ~ 2013/6  | メトレキサート<br>(2010/2 ~ 2013/6)<br>アダリムマブ<br>(2011/5 ~ 2013/5)    | 2012/06       | HBs抗原(1)<br>HBs抗体(1)<br>HBc抗体(1)<br>HBV DNA(7)                          | エンテカビル<br>(2012/6 ~ 2013/6)  | なし         | 治療継続                    |
| 2  | 女性 | 64 | 2012/4 ~ 2012/10 | メトレキサート<br>(2012/4 ~ 2012/10)<br>エタネルセプト<br>(2012/4 ~ 2012/10) | 2012/04       | HBs抗原(1)<br>HBs抗体(1)<br>HBe抗原(1)<br>HBe抗体(1)<br>HBV DNA(2)              | エンテカビル<br>(2012/4 ~ 2012/9)  | なし         | 保険期間<br>終了<br>(2012/10) |
| 3  | 女性 | 66 | 2009/1 ~ 2013/6  | メトレキサート<br>(2009/1 ~ 2013/6)                                   | 2011/03       | HBs抗原(3)<br>HBs抗体(1)<br>HBc抗体(9)<br>HBe抗原(1)<br>HBe抗体(9)<br>HBV DNA(2)  | エンテカビル<br>(2011/10 ~ 2013/4) | なし         | 治療継続                    |
| 4  | 男性 | 67 | 2012/11 ~ 2013/6 | タクロリムス<br>(2013/6)   | 2013/6        | HBs抗原(2)<br>HBs抗体(1)<br>HBc抗体(2)<br>HBe抗原(1)<br>HBe抗体(1)                | エンテカビル<br>(2013/6)           | なし         | 治療継続                    |
| 5  | 女性 | 66 | 2012/2 ~ 2013/6  | タクロリムス<br>(2012/2 ~ 2013/6)                                    | 2012/02       | HBs抗原(1)<br>HBe抗原(2)<br>HBe抗体(2)<br>HBV DNA(6)                          | エンテカビル<br>(2012/7 ~ 2013/6)  | なし         | 治療継続                    |
| 6  | 男性 | 60 | 2012/1 ~ 2013/6  | メトレキサート<br>(2012/1 ~ 2013/6)                                   | 2012/03       | HBe抗原(1)<br>HBe抗体(1)  | ラミブジン<br>(2012/3 ~ 2013/6)   | なし         | 治療継続                    |
| 7  | 女性 | 52 | 2011/4 ~ 2013/6  | メトレキサート<br>(2011/4 ~ 2013/6)<br>アバタセプト<br>(2011/4 ~ 2013/3)    | 2011/04       | HBs抗原(8)<br>HBs抗体(1)<br>HBc抗体(1)<br>HBe抗原(5)<br>HBe抗体(5)<br>HBV DNA(23) | エンテカビル<br>(2011/4 ~ 2011/6)  | なし         | 治療継続                    |

症例 3 は眼科入院あり( 2011/2 ) 症例 4 は骨髄異形成症候群で入院あり( 2012/12 ~ 2013/6 )  
症例 5 は大腿骨骨折で入院あり ( 2012/1 )