

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服政策研究事業）

難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業

平成27年度 分担研究報告

リウマチ性疾患患者における B 型肝炎ウイルス再活性化の予防対策に関する実態調査

分担研究者 赤沢学（明治薬科大学）

分担研究者 八橋 弘（長崎医療センター）

研究協力者 右田清志（長崎医療センター）

研究協力者 堀口裕正（国立病院機構本部総合研究センター）

研究協力者 今井志乃ぶ（国立病院機構本部総合研究センター）

研究要旨

リウマチ性疾患患者は免疫抑制剤等の使用により B 型肝炎ウイルスの再活性化をおこす可能性があり、その予防対策がガイドライン等に示されている。一方、再活性化リスクの定量的評価は十分でなく、費用対効果の観点から発生頻度や予防対策の実態を把握する必要がある。本研究では、国立病院機構（143 病院）の診療情報データベースを用いて、リウマチ性患者の B 型肝炎の再活性化疑いがどの程度生じているのか、また予防対策の実施率はどうかを定量的に評価することにした。本報告書作成段階では、データベースに含まれる 173,925 症例のリウマチ患者を対象に、免疫抑制剤等を使用した患者並びに B 型肝炎の検査や核酸アナログ製剤の使用実態の記述統計を始めたところである。次年度以降、定量的評価並びに再活性化疑い例のカルテ調査を含む研究を継続して行う予定である。

A．研究目的

B 型肝炎ウイルス（HBV）のキャリアもしくは既往感染例においては、免疫抑制・化学療法を施行することで HBV DNA 量が急激に増加し、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）[1-2]。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、リウマチ性疾患患者で免疫抑制療法を必要とする患者においては、免疫抑制療法を開始する前に B 型肝炎の検査（HBs 抗原、HBc 抗体）の検査を行い、再活性化のリス

クに応じて、核酸アナログ製剤（エンテカビル）による予防投与もしくは定期的な HBV のモニタリング（HBV DNA 量、AST/ALT 検査）が必要とされている [3]。

一方、リウマチ性疾患患者で免疫抑制療法を必要とする患者は多いものの、実際には再活性化を起こす事例はほとんどなく、HBV 再活性化の対策をどの程度徹底するべきか、医療経済的な側面から見直しが必要と考えられ始めている。どの程度ガイドラインを遵守してスクリーニング、モニタリング、予防投与が行われているか（コスト）また、実際に HBV 再活性化が起こる

可能性はどの程度なのか（リスク）を明らかにすることで、費用対効果（コスト・ベネフィット）の観点から、活性化対策の実情を把握すると共に、活性化対策のあり方を明らかにする必要性が高まってきている。

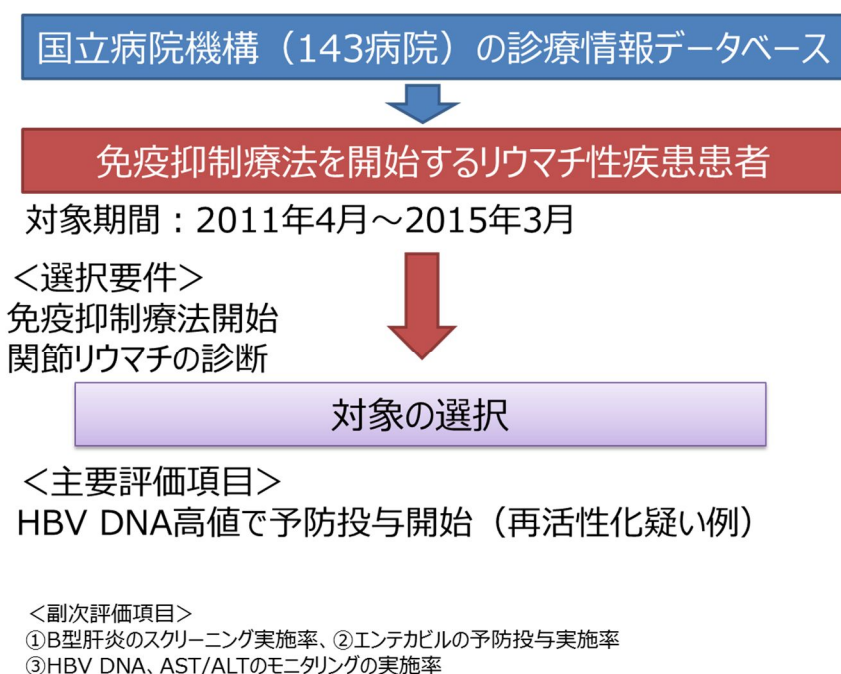
そこで本研究では、国立病院機構のDPCを含む診療情報データを用いて、免疫抑制療法を施行するリウマチ性疾患患者において、再活性化の疑い症例がどの程度存在するのかを明らかにする目的で開始した。また、再活性化を予防するためのスクリーニングやモニタリングの実施状況を確認する。なお、使用するデータベースには検査結果に関する情報が含まれていないため、検査と投薬の内容や実施時期を参考に、B型肝炎のキャリアもしくは既往感染のためエンテカビルの予防投与例、de novoのB型肝炎再活性化疑い例（DNA量上昇のためエンテカビル等投与）、モニタリング実施例の3群に分けて検討を行う。

## B．研究方法

国立病院機構（143病院）の診療情報データベースを用いて（調査対象期間：2011年4月～2015年3月）免疫抑制療法を開始するリウマチ性疾患患者を選択、B型肝炎の再活性化疑い例（DNA高値でエンテカビルを予防投与）の確認を行う。また、B型肝炎スクリーニング（免疫抑制療法開始前）の実施率、エンテカビルの予防投与（免疫抑制療法開始前と開始後）の実施率、モニタリング（HBV DNA、AST/ALTの頻度や期間）の実施率を評価する（図）。

## C．研究結果

報告書作成時点では、国立病院機構中央倫理審査の承認をうけ（承認日：2016年12月7日）研究対象患者の抽出並びに解析に着手した段階である。なお、本研究については、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」の規定に基づき、「お知らせ」ならびに「研究計画書」について情報公開



している。詳細は、ホームページ（[https://www.hosp.go.jp/research/cnt1-0\\_000040.html](https://www.hosp.go.jp/research/cnt1-0_000040.html)）を参照のこと。

以下、報告書作成時点でまとめた対象患者の基本情報について示す。

全機構病院（143施設）を2011年4月～2015年3月（4年間）に利用した患者のうち、関節リウマチの診断名（ICD-10 Codes: M059\$, M060\$, M068\$, M069\$）があるのは173,925症例（男性35.0%）であった。そのうち関節リウマチの診断後に、免疫抑制療法が確認できた症例（15歳以上）は、6,398症例（平均64.6歳）であった。免疫抑制剤開始月の診療内容は、入院のみ4,191症例（65.5%）、外来のみ2,098（32.8%）入院と外来109症例（1.7%）であった。除

外基準である全期間にAIDSの病名がある症例（164症例）を除外して6,234症例を解析対象とした。患者背景については表にまとめた。

核酸アナログ製剤であるエンテカビル投与例は43例あり、そのうち免疫抑制剤の開始後に投与されたB型肝炎再活性化の疑い例は11例であった。検査の実施状況については、HBs抗原検査を少なくとも1回は実施した患者は4,971例であり、その実施率は79.7%であった。

#### D. 考 察

免疫抑制剤療法開始前からB型肝炎に対する核酸アナログ製剤の投与を行っている患者も多く、治療なのか予防投与なのか判断が難しい。今後はより詳細な記述統計を

	n	%	Mean	S.D.	MIN	MAX
Age	6,234		64.7	14.3	15	95
SEX（男性）	1,529	24.5%				
免疫抑制療法の内訳（重複あり）						
抗リウマチ薬	4,364	70.0%				
生物学的製剤	2,582	41.4%				
リツキシマブ	206	3.3%				
免疫療法初月の診療						
入院のみ	4,071	65.3%				
外来のみ	2,063	33.1%				
入外	100	1.6%				
B型C型肝炎の診断	3,248	52.1%				
投与症例（重複あり）						
エンテカビル	43	0.69%				
ラミブジン	3	0.05%				
アデホビル	1	0.02%				
INF	3	0.05%				
検査の状況（重複あり）						
HBs抗原	4,971	79.7%				
HBe抗原	198	3.2%				
HBV-DNA	1,136	18.2%				

行うと共に、疑い症例について詳細な検討を行い、治療経過を確認するためにカルテ調査につなげて行きたい。

#### 参考文献

1. 持田智編 de novo B 型肝炎 HBV 再活性化予防のための基礎知識 医薬ジャーナル社
2. 坪内博仁 免疫抑制・化学療法により発症する B 型肝炎対策 厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班劇症肝炎分科会および「肝硬変を含めたウイルス性肝疾患の治療の標準化に関する研究」班合同報告 ) 肝臓 50(1):38-42, 2009.
3. 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(2011 年 10 月 17 日改訂)。

#### E . 研究発表

##### 1 . 論文発表

今後投稿予定 (本報告書時点ではなし)

##### 2 . 学会発表

今後発表予定 (本報告書時点ではなし)

#### F . 知的財産権の出願・登録状況

##### 1 . 特許取得

なし

##### 2 . 実用新案登録

なし

##### 3 . その他

なし