

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等克服研究事業 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

関節リウマチおよび結合織疾患患者のB型肝炎ウイルス再活性化に関する研究

平成26年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 福田 互

平成 27 (2015) 年 3 月

目 次

I . 構成員名簿	-----	1
. 総括研究報告		
関節リウマチおよび結合織疾患患者のB型肝炎ウイルス再活性化に関する研究		
福田 互	-----	2
(資料1) 研究計画書	-----	12
(資料2) 患者さん向け研究計画説明書		
(資料3) 院内掲示		
. 分担研究報告		
1 . 関節リウマチに対するアンカードラッグMTXの使用状況に関する研究		
週16mgまで増量可能となって(第2報)		
羽生 忠正	-----	24
2 . 免疫抑制療法に伴うHBs抗体価の推移に関する研究		
猪熊 茂子	-----	28
3 . HBs抗原陽性関節リウマチ患者における核酸アナログ製剤併用効果に関する研究		
有井 薫	-----	31
4 . リウマトイド因子/抗CCP抗体値パターンが関節リウマチに対する整形外科手術へ 及ぼす影響に関する研究		
水木 伸一	-----	34
5 . 関節リウマチ患者に認められた肝障害に関する研究 - 特にNASHについて -		
宮田 昌之	-----	36
6 . 関節リウマチおよび結合織疾患患者のB型肝炎ウイルス再活性化に関する観察研究		
半田 祐一	-----	38
7 . 関節リウマチにおける潜在性B型肝炎ウイルス感染の末梢血遺伝子発現に関する研究		

小山 芳伸	-----	41
8 . 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に関する研究		
中島 宗敏	-----	43
9 . 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		
片山 昌紀	-----	48
10 . トシリズマブおよびアバタセプト点滴投与関節リウマチ患者の皮下注射移行率と満足 について		
林 真利	-----	51
. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	54
. 研究班会議プログラム	-----	56

研究班構成員

平成26年度 厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等克服研究事業 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

「関節リウマチおよび結合織疾患患者のB型肝炎ウイルス再活性化に関する研究」

区分	氏名	所属	役職
研究代表者	福田 互	京都第一赤十字病院 リウマチ膠原病センター	センター長
研究分担者	猪熊 茂子	日本赤十字社医療センター リウマチセンター	センター長
	羽生 忠正	長岡赤十字病院 リウマチ科	副院長
	宮田 昌之	福島赤十字病院 内科	副院長
	半田 祐一	さいたま赤十字病院 内科	副院長
	水木 伸一	松山赤十字病院 リウマチ膠原病センター	部長
	小山 芳伸	岡山赤十字病院 膠原病・リウマチ内科	部長
	有井 薫	高知赤十字病院 第4内科	部長
	中島 宗敏	日本赤十字社長崎原爆病院 リウマチ・膠原病内科	部長
	林 真利	長野赤十字病院 整形外科	部長
	片山 昌紀	大阪赤十字病院 リウマチ・膠原病内科	医師
研究協力者	山崎 隆仁	京都第二赤十字病院 リハビリテーション科	部長
	北折 俊之	福井赤十字病院 整形外科	副部長
	漆谷 義徳	松江赤十字病院 膠原病・腎臓内科	部長
	萩山 裕之	横浜市立みなと赤十字病院 膠原病・リウマチ内科	部長
	池野 義彦	那須赤十字病院 リウマチ科	部長
	尾本 篤志	京都第一赤十字病院 総合内科	副部長

・総括研究報告

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

関節リウマチおよび結合織疾患患者の B 型肝炎ウイルス再活性化に関する観察研究

研究代表者	福田 互	京都第一赤十字病院	リウマチ・膠原病センター	センター長	
研究分担者	猪熊 茂子	日本赤十字社医療センター	リウマチセンター	センター長	
	羽生 忠正	長岡赤十字病院	リウマチ科	副院長	
	宮田 昌之	福島赤十字病院	内科	副院長	
	半田 祐一	さいたま赤十字病院	内科	副院長	
	水木 伸一	松山赤十字病院	リウマチ膠原病センター	部長	
	中島 宗敏	日本赤十字社長崎原爆病院	リウマチ・膠原病内科	部長	
	小山 芳伸	岡山赤十字病院	膠原病内科	部長	
	有井 薫	高知赤十字病院	内科	部長	
	片山 昌紀	大阪赤十字病院	リウマチ・膠原病内科	部長	
	林 真利	長野赤十字病院	整形外科	副院長	
	研究協力者	北折 俊之	福井赤十字病院	整形外科	部長
		漆谷 義徳	松江赤十字病院	膠原病・腎臓内科	部長
		萩山 裕之	横浜市立みなと赤十字病院	膠原病・リウマチ内科	部長
		山崎 隆仁	京都第二赤十字病院	リハビリテーション科	部長
池野 義彦		那須赤十字病院	リウマチ科	部長	
	尾本 篤志	京都第一赤十字病院	総合内科	副部長	

研究要旨

関節リウマチや結合織疾患に対する免疫抑制療法による B 型肝炎ウイルス (HBV) 再活性化の頻度とリスク因子解明のために、全国赤十字病院 16 施設において多施設共同前向き観察研究を行っている。ステロイド剤・免疫抑制剤・生物学的製剤 (BIO) 投与中の患者で HBs 抗原陰性で HBs または HBc 抗体陽性の患者を登録対象とし、HBV-DNA などの HBV 関連項目、疾患活動性指標、免疫学的指標、治療内容などに関して定期的にデータ登録を行い解析する。今回は 1 年間の観察結果の解析であり、847 症例 (RA808 例、他の結合織疾患 39 例) を解析対象とした。これにより 1 年間の観察により、HBV 再活性化は 22 例 (2.60%)、定量陽性化は 7 例 (0.83%) にみられたが、肝炎の発症はなかった。HBV 再活性化症例では HBs 抗体の平均力価が、再活性化しなかった患者に比して有意に低く、HBs 抗体力価低下は HBV 再活性化のリスクである。投与薬剤による再活性化率ではステロイドが MTX、BIO より高かったが、統計学的有意差はなかった。免疫抑制療法開始から HBV 再活性化までの期間は 4~157 か月、平均 58.9 か月と既報より長かった。

再活性化リスク因子として高い年齢、低い血清アルブミン濃度と低い患者疾患活動性全般評価があげられた。今回の解析から、再活性化の頻度はこれまでの報告と大差なかったが、肝炎発症は必ずしも高頻度でない可能性が示唆された。ただし、現時点ではサンプル数、観察期間ともに十分ではないので、今後さらに研究を継続して観察を続ける必要がある。

A. 研究目的

B型肝炎ウイルス(HBV)既感染者では、HBs抗原陽性患者のみでなく、HBs抗原陰性でHBs抗体またはHBc抗体陽性の患者においても、メトトレキサート(MTX)・ステロイドや生物学的製剤(BIO)を含む免疫抑制療法によりHBV再活性化、重症肝炎をきたしうる。現在、これらの治療を行う全てのHBV既感染患者で、日本肝臓病学会が策定したガイドラインに則り、厳重な管理が行われている。しかし、関節リウマチ(RA)・結合織疾患患者における免疫抑制療法に伴ったHBV再活性化の報告は世界的にもきわめて少なく、多施設・大規模研究からのエビデンスはほとんどない。

われわれは、平成25年から全国の赤十字病院のリウマチ・膠原病診療専門医による研究会を主体として、HBV既感染者およびキャリアからの再活性化の頻度と病態やリスク因子を明らかにし、スクリーニングや追跡方法について提言すること目的とした多施設共同前向き観察研究を開始した。

B. 研究方法

分担10施設、協力5施設および当院においてプレドニゾン換算5.0mg以上の副腎皮質ステロイド剤、免疫抑制剤(メトトレキサート(MTX)、タクロリムス(TAC)、レフレノミド(LEF)、ミゾリピン(MZB)およびそれに相当する薬剤)生物学的製剤(インフリキシマブ(INF)、エタネルセプト(ETN)、アダリムマブ(ADA)、トシリズマブ(TCZ)、アバタセプト(ABT)、ゴリムマブ(GLM)、セルトリズマブ・ペゴル(CZP)およびそれに相当する薬剤)を投与されたRAおよび他の結合織疾患症例においてHBs抗原陽性の患者、HBs抗原陰性でHBs

またはHBc抗体陽性の18歳以上の患者を登録対象とする。

新規登録として、初年度から該当する患者の匿名化したデータを、事務局に送付して登録する。2年目以降の観察登録では、HBV-DNA(RT-PCR)や肝機能検査による再活性化の有無、疾患データや治療内容の変更を調査した。観察項目として患者基本情報(性、生年月日、発症時期など)肝炎関連項目(HBV関連抗体価/HBV-DNA定量(RT-PCR)/肝機能検査など)免疫学的指標(IgG量、リンパ球数)疾患活動性指標(腫脹・疼痛関節数、Visual Analogue Scaleによる患者の主観的評価、赤沈、CRPなど)治療情報(ステロイド量、MTX量、BIOの種類、投与量など)を含む。施設別登録状況を表1に示す。

統計学的処理には、特に記載のない限り2群間の平均値の比較には対応のないStudentのT検定を、頻度に関する群間比較にはFisherの正確度検定を用いた。

(倫理面への配慮)本研究は通常の診療で判明している情報のみを収集するものであり、対象患者集団への十分な周知を行うことで、「疫学研究に関する倫理指針」に基づき文書での同意取得を省略する。

C. 研究結果

初年度の登録患者数は表1に示す通り、1118症例(RA1043例、その他の結合織疾患75例)のうちHBs抗原陽性あるいはエンテカビル投与中であつた60例(別途解析)初期登録不備・脱落症例169症例と経過観察に不備のあつた42症例をのぞいた847症例(RA808例、その他の結合織疾

患 39 例) を解析対象とした。解析対象症例の概要は表 2 のようになっており、全体の年齢は中央値で 69 歳、罹病期間は RA では 102 か月、その他の結合織疾患では 55.5 か月であった。RA における MTX と BIO の使用率はそれぞれ 78.3% と 29.8% で、その他の結合織疾患においては、ステロイドが 89.7% で使用されており、その平均投与量は 8.11 mg/日、RA の約 2 倍であった。

表 1 施設別登録状況

	初期登録	観察期1年	2014初期	2015追跡
さいたま	38	30	13	43
みなと	47	43	0	43
医療センター	52	22	15	37
岡山	22	18	9	27
京都第二	24	22	4	26
高知	14	13	7	20
松江	29	27	12	39
松山	110	98	28	126
大阪	140	129	24	153
長岡	182	170	43	213
長崎	109	103	59	162
長野	33	32	6	38
那須	0	0	15	15
福井	77	71	7	78
福島	70	55	6	61
京都第一	171	160	32	192
合計	1118	993	280	1273

表 2 解析対象患者

	RA	他の結合織疾患	全体
人数	808	39	847
年齢 (中央値)	24-93 (69)	10-92 (70.5)	10-93 (69)
男/女 (女性比)	214/594 (73.5)	9/30 (76.9)	223/624 (73.7)
罹病月数 (中央値)	2-728 (102)	3-301 (55.5)	2-728 (98)
合併症あり (%)	536 (66.3%)	34 (87.2%)	570 (67.2%)
治療変更あり	301 (37.3%)	20 (51.3)	
副腎皮質ステロイド	309 (38.2%) 4.02mg/日	35 (89.7%) 8.11mg/日	
生物学的製剤	241(29.8%) ETA92, IFX30, ADA30, TCZ42, ABT19, GLM2, 他4	なし	
MTX	633 (78.3%) 7.52mg/週	17 (43.6%) AZP5, MTX4, MZB4, IAC4, 他2	
免疫抑制剤	138 (17.1%) TAC114 MZB24, LEF6, 他1		

(1) 対象症例中、1年間の経過観察で、定量感度以下も含めて 1 度でも HBV-DNA (RT-PCR) が陽性となったもの(本稿では HBV 再活性化と定義する)を再活性化症例と定義する。これに合致する症例は RA で 19 例とその他の結合織疾患の 3 例であり、このうち定量感度以上の陽性者(ここでは HBV 定量陽性とよぶ)は、RA で 5 例、その他の結合織疾患で 2 例みられた。すなわち、HBV 再活性化の頻度は 22/847 例 (2.60%)、HBV 定量陽性化の割合は 7/847 例 (0.83%) であった。これらの症例のうち、エンテカビルの投与開始を確認できたのは 3 例であり、臨床的に肝炎を発症した症例は見られなかった(表 3)。

表 3 免疫抑制中の結合織疾患患者における HBV 再活性化・定量陽性化の頻度

	定量陽性率	HBV 再活性化率
全体	7/847 (0.83%)	22/847 (2.60%)
RA	5/808 (0.62%)	19/808 (2.35%)
他の結合織疾患	2/39 (5.13%)	3/39 (7.70%)

(2) 再活性化・定量陽性化症例と陰性のまま推移した患者(不変患者)における平均 HBs 抗体価と標準偏差を表 4A に示す。再活性化症例全体では有意差は認めないが、定量陽性化症例では 49.5 ± 80.3 であり、その他の症例における 245.3 ± 332.4 よりも有意に高く ($p < 0.001$)、HBc 抗体価でも同様の結果であった。しかし HBs 抗体陰性患者と陽性患者で再活性化率および定量陽性化率を比較した結果では有意差を認めなかった(表 4B)。

表 4 HBs/HBc 抗体の陽性パターン・力価と HBV 再活性化のリスク

(A) HBV 再活性化患者と定量陽性化患者における HBV 関連抗体価

	定量陽性化患者(1)	再活性化患者(2)	不変患者(3)	P (1-3)	P (2-3)
HBs 抗体	49.5 ± 80.3	164.2 ± 325.3	245.3 ± 332.4	< 0.001	0.261
HBc 抗体	6.7 ± 4.7	14.6 ± 20.2	17.0 ± 42.2	< 0.001	0.596

(B) HBV 再活性化患者と定量陽性化患者における HBs 抗体陽性率

	HBs 抗体		合計	P
	陰性	陽性		
定量陽性化患者	3	4	7	0.1228
再活性化患者	5	10	15	0.1724
不変患者	151	673	824	
合計	154/159	677/687	831/846	

(3) BIO、MTX、ステロイドの投与患者における再活性化、定量陽性化の頻度は、統計学的に有意差

はなかったが、BIO 投与症例の 2.90%、MTX 投与患者の 2.21%に比べるとステロイドでの再活性化率は 3.88%とやや高く、定量陽性化率でも同様であった（表 5）。

表5 HBV再活性化と治療薬の関連

	定量陽性化(%)	再活性化(%)
BIO	1/241 (0.41)	7/241(2.90)
MTX	3/633 (0.47)	14/633 (2.21)
PSL	5/309 (1.62)	12/309 (3.88)
その他	1/138 (0.72)	3/138 (2.17)

BIO：登録時に生物学的製剤を使用していた群
 MTX：登録時にMTXを使用していた群(BIO併用を含む)
 その他：登録時にBIO/MTXを使用していなかった群
 （ステロイドのみまたは他の免疫抑制剤併用）

(4)免疫抑制療法開始から再活性化までの期間は、確認しえた 21 例において最短で 4 か月、最長では 157 か月、平均 58.9±41.8 か月であった。RA 以外の 3 症例ではすべてステロイド投与後 5 年以上を経てから再活性化していた。

(5)HBV の再活性化リスク因子に関する予備的解析として収集されたすべての項目について、再活性化群・定量陽性群と不変症例の間で登録時、1 年目のデータについて平均値の比較を行った（表 6）。登録時の年齢（ $p=0.08$ ）は再活性化群で高く、血清アルブミン値は低い傾向がみられた（0.07）。その他に患者全般 VAS（ 14.2 ± 16.9 vs 26.6 ± 23.9 , $p < 0.001$ ）は再活性化群で有意に低かった。

表6 RA患者におけるHBV再活性化のリスク因子の平均値比較 —登録時データ—

項目	定量陽性(1)	再活性化(2)	不変症例(3)	P (1-3)	P(2-3)
年齢	77.2±8.70	71.5±8.6	67.8±10.1	0.07	0.08
罹病月数	139±105	148±138	132±117	n.s.	n.s.
ALT(IU/L)	28.4±20.6	35.4±42.4	27.3±22.7	n.s.	n.s.
アルブミン(mg/dl)	3.39±0.64	3.88±1.01	4.12±2.23	0.06	0.08
クレアチン(mg/dl)	0.94±0.38	0.72±0.25	0.74±0.38	n.s.	n.s.
CRP(mg/dl)	2.04±2.17	0.90±1.33	0.66±1.31	n.s.	n.s.
RF(mg/dl)	69.5±87.5	196±376	137±246	n.s.	n.s.
リンパ球数(/ μ L)	1698±772	1616±682	1545±674	n.s.	n.s.
赤沈(mm/hour)	38±37.8	27.3±24.3	26.4±21.0	n.s.	n.s.
IgG(mg/dl)	1273±738	1270±679	1427±762	n.s.	n.s.
DAS28	2.88±1.67	2.88±1.73	2.68±1.71	n.s.	n.s.
疼痛関節	1.20±2.68	1.06±1.5	1.70±2.66	n.s.	n.s.
PtVAS(/100)	13.0±12.1	12.1±11.9	26.7±23.9	n.s.	<0.001

(6)HBV-DNA 再活性化・陽性転化症例をその後の経過によって軽快（陽転後、HBV-DNA が 2 回以上陰性化したもの）、不変（陽転後 2 回以上同じ力価が持続している）、悪化（陽転後に力価上昇がみられたもの）、不明（上記のいずれにも該当しない）に分類すると、各々3、18、0、4 症例であった。このうち軽快の 2 症例と不明の 1 例でエンテカビルの投与が開始されていた。（表 7）

表7 HBV再活性化後の経過

	軽快	不変	悪化	不明	計
定量可能	1(1)	1	0	5(1)	7
再活性化	3	8	-	4	15

HBV-DNA陽性転化患者の転帰
 軽快：検出後、HBV-DNAが陰性化したもの（2回以上）
 不変：検出後、2回以上同じ力価が持続している。
 悪化：検出後、力価上昇がみられたもの。
 不明：上記のいずれにも該当しない。
 （陽転後3回以上の測定ができていない）

D. 考察

(1) 免疫抑制時を受けた既感染患者からの HBV 再活性化の頻度に関して、持田班研究報告(持田智、厚生労働省科学研究補助金肝炎等克服緊急対策事業、平成 21～23 年度総合研究報告書 2012)によるとその頻度は血液疾患を含めて 2.1%であり、浦田(Urata Y, Mod Rheumatol. 2011;21(1))ら、森(Mori S, Mod Rheumatol. 2011;21(6))らの報告ではそれぞれ 5.2%、3.3%、Caporali ら

(Caporali R, Arthritis Care Res. 2010;62(6)) は0%、メタアナリシス(Lee YH, Int J Rheum Dis. 2013;16(5))によると1.7%という報告もあるが、十分な規模と期間の報告はこれまでにない。

今回の検討では、HBV再活性化率2.60%、定量陽性化率0.83%であった。この頻度は決して低くはないが、一方でエンテカビル投与例が3例で、肝炎発症例が皆無であることから、リウマチ性疾患では、一定の頻度でHBV再活性化はみられるが、そこから肝炎を発症する症例が少ない可能性が示唆される。また、膠原病における再活性化率は、7.70%とRAの2.35%に比して高い傾向がみられたことは重要であり、さらに症例を集積して確認する必要がある。

(2) HBs抗体の陰性化は、HBV再活性化のリスクになるとの報告がみられるが、明確な臨床的エビデンスはこれまでになかった。我々の2014年の検討によるとHBs抗体価は、患者の免疫能・治療内容・疾患活動性などの指標のいずれとも相関が見られず、免疫抑制治療後にHBs抗体が上昇する症例があるなどHBs抗体価のHBV再活性化のリスク因子としての意義には不明な点が多い。本研究の結果によりHBs抗体価の低下、陰性化はHBV再活性化のリスク因子になることが明確に示された。いっぽうで、**HBc抗体単独陽性患者の再活性化率が低いこと**、HBs抗体高力価あるいはHBs抗体単独陽性例からのHBV-DNA陽性転化がありうることも明らかになった。再活性化リスクとしてのHBs抗体価のカットオフ値を別に定める必要性やHBs抗体の中和抗体としての機能低下をきたすような遺伝子変異の存在を検索することを考慮しなければならないであろう。

(3) RAに対するBI0、MTXをはじめとする免疫抑制剤と副腎皮質ステロイドはHBV再活性化を起こしうるとされる。とりわけ、BI0と高用量のMTX、ステロイドがどの程度、リスクを上げるのかということは、その使用頻度からみて重要な問題であ

る。米国食品医薬品局(FDA)に登録されたRA患者を対象とする大規模な症例対照研究(Ohshima et al, Mod Rheumatol, 2013; 23(4))によると、Odds ratioはステロイド2.3(1.3-4.0)、MTX4.9(3.9-6.0)、リツキシマブ7.2(5.3-9.9)、タクロリムス4.2(1.5-11.9)、アダリムマブ0.2(0.1-0.4)であったとされ、BI0よりもMTX、ステロイドでリスクが高いという結果であった。今回のわれわれの検討においてはこれらの治療間で再活性化率に統計学的な有意差は認めず、BI0やMTXよりもステロイドでむしろ発症率が高い傾向であった。これらの薬剤は併用されている症例も多く、個々の薬剤の影響を論じるには限界があるが、RA以外の結合織疾患で再活性化頻度が高かったことを考え合わせるとステロイド特に高用量での使用のリスクが高い可能性が考えられる。

(4) HBV再活性化は、免疫抑制治療開始後の比較的早期にみられるとされ、持田班の報告では、治療開始後最長でも11か月で再活性化が起こったとされている。今回の検討では、治療後の全経過を追っている症例は少ないものの、登録時に陰性のHBV-DNAが陽性転化するまでの期間は、免疫抑制療法開始から4~157か月、平均58.9か月と長かった。特に、非RA症例では、ステロイド中等~大量療法後の維持期であったことが想定され、何が再活性化の引き金となったかが興味深い。いずれにせよ、リウマチ性疾患では抗がん剤投与の場合と異なり、長期間にわたり免疫抑制剤の調整を行うことが多く、治療開始後長期に再活性化リスクは持続すると考えるべきであろう。

(5) 今回の検討から、HBV再活性化のリスク因子として高い年齢、低い血清アルブミン濃度と低い患者VASすなわち自覚的疾患活動性があげられた。このうち高齢とアルブミン低下は免疫能低下を反映する指標と理解される。疾患活動性に関しては、DAS28では有意差は見られなかったものの、VASや疼痛関節数が有意に低く、RAとしてのコン

トロールが良好であるほどHBV再活性化が起こりやすいということになる。治療強度が強く、免疫抑制がより高度であることを反映しているのか、他に要因があるのか、現在のところ不明である。

(6) 免疫抑制療法にともなうHBV再活性化は、高率に劇症肝炎を発症し、きわめて予後が悪いとされ、そのことが厳重な管理を必要とする大きな理由である(Umemura T, Clin Infect Dis 2008:47)。今回の検討で、リウマチ性疾患患者におけるHBV-DNA陽性転化後の変化は多様であり、特に定量感度以下陽性からは自然軽快・非進行性の症例もみられた。定量可能の症例でも非進行例がみられ、進行例でもエンテカビル投与により改善を示す。すべての症例でエンテカビルの早期の予防投与が必要になるわけではないと推定されるが、どのような症例で予防投与が必要であるのかに関しては、さらに長期・多数の検討が必要である。

E. 結論

1年間の観察により、HBV再活性化率2.60%、定量陽性化率0.83%であったが、肝炎の発症はなかった。

HBV再活性化症例ではHBs抗体の平均力価が、再活性化しなかった患者に比して有意に低かった。

投与薬剤による再活性化率ではステロイドがMTX、B10より高かったが、統計学的有意差はなかった。

免疫抑制療法開始からHBV再活性化までの期間は4~157か月、平均58.9か月と既報より長かった。

再活性化リスク因子として高い年齢、低い血清アルブミン濃度と低い患者疾患活動性全般評価があげられた。

再活性化後、無治療で悪化しない症例もみられ、肝炎発症・劇症化のリスクについて再検討を要する。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- (1) 福田 互, 猪熊, 茂子, 羽生 忠正, 宮田 昌之, 半田 祐一, 水木 伸一, 中島 宗敏, 小山 芳伸, 有井 薫, 金物 壽久, 片山 昌紀, 北折 俊之, 漆谷 義徳, 萩山 裕之, 山崎 隆仁, 尾本 篤志. 関節リウマチおよび結合組織疾患患者のB型肝炎再活性化に関する観察研究. 平成25年度厚生労働省科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業(免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業 免疫アレルギー研究分野) 総括・分担研究報告書. 厚生労働省. 2-18. 2014
- (2) 福田 互, 尾本 篤志, 太田 環, 阪下 暁, 井戸 亜希子, 角谷 昌俊, 佐々木 暢子, 江川 景子, 田中 亨, 川人 豊. 関節リウマチ患者の高齢化が疾患活動性と身体活動度の評価に与える影. 臨床リウマチ. 217(1):14-20. 2015

学会発表

- (1) 阪下 暁, 尾本 篤志, 井戸 亜希子, 角谷 昌俊, 福田 互. 心不全およびネフローゼ症候群で発症した抗リン脂質抗体症候群の1例. 第27回京都リウマチ・膠原病研究会. 2014年6月6日:京都
- (2) 井戸 亜希子, 尾本 篤志, 角谷 昌俊, 田中 亨, 福田 互. クモ膜下出血を合併したMPO-ANCA陽性IgA血管炎の一例. 第58回日本リウマチ学会学術集会. 2013年4月24~26日; 東京
- (3) 井戸 亜希子, 尾本 篤志, 阪下 暁, 角谷 昌俊, 福田 互. トシリズマブを投与中に壊死性筋膜炎を発症した関節リウマチの2例. 第

29 回日本臨床リウマチ学会 2014 年 11 月 29 日、
福岡

(4) 尾本 篤志, 福田 互, 井戸 亜希子, 角
谷 昌俊, 田中 亨, 川人 豊 . 関節リウマチ患
者における服薬に対する構えの調査票結果と疾
患活動性との関連について . 第 58 回日本リウマ
チ学会学術集会 . 2014 年 4 月 24 ~ 26 日 ; 東京

(5) 福田 互, 阪下 暁, 井戸 亜希子, 角
谷 昌俊, 尾本 篤志 . 高齢関節リウマチ患者に
(7) 坂口啓子, 尾本篤志, 阪下 暁, 福田 互
粉瘤切除術後に発症した (TSS) toxic shock
syndrome の 1 例 . 日本内科学会近畿地方会 2014
年 12 月 6 日 ; 京都市

(8) 井戸 亜希子, 山田 丈裕, 角谷 昌俊,
尾本 篤志, 福田 互 . 中枢神経ループスと鑑別
を要した Varicella zoster virus (VZV)
vasculopathy の一例 第 9 回病院総合診療医学会 .
2014 年 9 月 20 日 ; 高崎市

(9) 福田 互, 阪下 暁, 井戸 亜希子, 角谷
昌俊, 尾本 篤志 . 日本人における rheumatoid
cachexia の病態 第 9 回病院総合診療医学会 2014
年 9 月 19 日 ; 高崎市

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

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

おける薬物治療と併存症に関する臨床的検討 . 第
29 回日本臨床リウマチ学会 2014 年 11 月 30 日、
福岡

(6) 福田 互, 尾本 篤志, 井戸 亜希子,
角谷 昌俊, 田中 亨, 河野 正孝, 川人 豊 .
高齢関節リウマチ患者における Health
Assessment Questionnaire(HAQ)の評価 . 第 58 回
日本リウマチ学会学術集会 . 2014 年 4 月 24 ~ 26
日 ; 東京

(資料1)

研究計画書 version2.4 2015/3/1

研究課題名

関節リウマチおよび結合織疾患患者のB型肝炎ウイルス再活性化に関する観察研究

1. 研究の背景と必要性

B型肝炎ウイルス(HBV)既感染者において、HBs抗原陽性患者のみでなく、HBs抗原陰性でHBsまたはHBc抗体陽性の患者においても、強力な免疫抑制療法よりHBV再活性化、重症肝炎をきたすことが注目されている。MTXなどの免疫抑制剤や生物学的製剤投与中の関節リウマチ(RA)患者や中等量以上の副腎皮質ステロイド投与中の結合織疾患患者でもHBV再活性化の報告があるため、日本リウマチ学会から日本肝臓病学会が策定したガイドラインに則り、厳重な患者管理を行うよう指導がなされている。しかし、RAおよび他の結合織疾患患者におけるHBV再活性化の報告は本邦では少数であり、HBVの遺伝子型が欧米と東アジアで異なっているなど特殊な要素があるため、その頻度やリスク因子などはほとんど知られていない。一方で、現在のガイドラインによる経過観察をRAやその他の結合織疾患で免疫抑制療法を行っている全ての患者に行うことは、検査費用・治療費用ともに高額であり、医療経済的にも、患者の負担を考えると非常に大きい。

RAおよび結合織疾患患者におけるHBV再活性化の実態を臨床現場から収集し、多施設共同研究によりその詳細を明らかにすることは、RA患者におけるHBV再活性化のリスクを最小化するとともに、患者個人および国民医療費を軽減することにも寄与しうる。

2. 研究の目的

本研究では免疫抑制剤・副腎皮質ステロイドおよび生物学的製剤使用中のRAおよび結合織疾患患者についてB型肝炎ウイルス既感染者からの再活性化の頻度とリスク因子を求め、スクリーニングや追跡方法について提言すること目的とする。

3. 実施施設

全国の赤十字病院のうち関節リウマチの専門科において専門医が診療を行っている下記の医療機関で実施する。研究代表者は下記のとおりである。

猪熊茂子(日本赤十字社医療センター アレルギー・リウマチ科)

羽生忠正(長岡赤十字病院 整形外科)

林真利、金物壽久(長野赤十字病院 整形外科)

半田祐一(さいたま赤十字病院 第一膠原病・腎内科)

宮田昌之(福島赤十字病院 糖尿病・代謝内科)

中島宗敏(長崎赤十字病院 リウマチ・膠原病内科)

有井薫（高知赤十字病院 整形外科・第四内科）
水木伸一（松山赤十字病院 リウマチ科）
小山芳伸（岡山赤十字病院 膠原病・リウマチ内科）
片山昌紀（大阪赤十字病院 リウマチ膠原病内科）
北折俊之、高木治樹（福井赤十字病院 整形外科）
山崎隆仁（京都第二赤十字病院 整形外科）
萩山裕之（横浜市立みなと赤十字病院 膠原病リウマチ内科）
漆谷義徳（松江赤十字病院 膠原病・腎臓内科）
池野義彦（那須赤十字病院 リウマチ科）
事務局：福田互・尾本篤志（京都第一赤十字病院 リウマチ膠原病センター）

4. 対象患者

上記実施施設および関連医療施設においてプレドニゾン換算5.0mg以上の副腎皮質ステロイド剤、免疫抑制剤（メトトレキサート、タクロリムス、レフレノミド、ミゾリピン、トファシチニブおよびそれに相当する薬剤）生物学的製剤（インフリキシマブ INF、エタネルセプト ETN、アダリムマブ ADR、トシリズマブ TCZ、アバタセプト ABT、ゴリムマブ GLM、セルトリズマブ・ペゴル CZP、およびそれに相当する薬剤）を投与された RA および他の結合織疾患症例において HBs抗原陽性の患者、HBs抗原陰性で HBsまたは HBc抗体陽性の 18 歳以上の患者を登録対象とする。関節リウマチおよび結合織疾患の治療以外を目的とした投与例と本研究への参加を拒否した患者は除く。

5. 研究の種類と方法

(1) 研究の種類

観察研究

(2) 研究の方法

< 同意取得の方法 >

本研究は通常の診療で既に判明している情報のみを収集し、かつ対象患者集団への十分な周知を行うことで、「疫学研究に関する倫理指針」に基づき文書での同意取得を省略する。十分な周知の方法として、以下の事項を実施する。これらの措置は研究期間中継続する。

参加医療施設における本研究実施に関するポスター掲示（別紙1）、患者さん向け研究計画説明書（別紙2）の開示を行う。

研究事務局への問い合わせ窓口を設置する。

< データ収集の方法 >

1年に1度の頻度で過去1年間のデータを、新規患者と追跡患者に分けて匿名化したデータをパスワード管理されたエクセルのフォーマットに入力して、郵送または電子メールに添付して送付する。入力が困難な場合には、調査票に記入したの上で事務局に郵送することも可能とする。

(1) 新規患者登録

初年度は、該当薬剤投与中の全ての関節リウマチ患者、2年目からは前年登録時以降に対象となった

患者に関して、後述に定めた項目を入力の上登録を行う

(2) 追跡登録

すでに新規登録されている患者に関しても、定められた項目を入力して登録を行う

(3) 予定登録症例数

1500 例

(4) 予定登録期間

2012 年 11 月 ~ 2015 年 11 月

(5) 観察期間

2012 年 11 月 ~ 2017 年 11 月

6. 観察項目

【RA 患者用】

初期項目：HCV 抗体価、HBs 抗原陽性者ではその力価、HBs 抗体、HBe 抗原・抗体、HBc 抗体力価。

HBs 抗原陰性者について HBs 抗体、HBc 抗体 (CLIA 法) 力価

患者基本情報：性、生年月日、発症時期、合併症

肝炎関連項目：HBV-DNA 定量 (RT-PCR)*、過去 6 カ月間の AST/ALT の最高値

免疫学的指標：IgG 量、リンパ球 (絶対数)

疾患活動性指標：ESR, CRP, PtVAS, PhVAS、抗 CCP 抗体、リウマチ因子 (RF)、疼痛関節数、腫脹関節数

治療情報：ステロイド量、MTX 量、生物学的製剤の種類、他の免疫抑制剤の投与量

【その他の結合織疾患患者】

- : RA と同じ

疾患活動性指標：ESR, CRP、マーカー抗体価、主治医による疾患活動性評価 (10 段階)

治療情報：治療薬変更の有無、ステロイド量、免疫抑制剤、BIO の投与量

- は少なくとも 6 か月以内に得られた直近のデータであることとする。

【新規患者登録時】

入力年月日、医療機関・診療科名、施設毎の患者識別番号 (1 患者 1 識別番号) 上記 - の全てのデータ

【追跡データ収集時】

入力年月日、治療変更の有無 (無の場合は は不要) (DNA 定量は 1 年間分すべて) と HBs 抗体定量 (非必須、3 4 カ月に 1 度) 、 、治療内容に変更があれば

【脱落・調査の終了】

免疫抑制薬の治療終了・転医・死亡などによる脱落はその時点で調査を終了する。HBV 再活性化またはそ

れに準ずる状態となったが、肝炎を発症しなかった場合は、本調査を続行する。HBV 再活性化後に重症肝炎を発症した場合、本調査を終了するが、引き続き 2 次調査（下記）に入る。

【肝炎発症による 2 次調査】

調査中に HBV 再活性化による肝炎をきたした場合は、転帰の確定した時点で、転帰・臨床経過・検査経過・治療経過に関して所定の調査票（医薬品安全性情報報告書と同様の書式）により書面で事務局に送付する。

7. 評価項目

(1) 主要評価項目

- 1) HBs 抗原陰性で HBs または Hbc 抗体陽性患者における HBV-DNA 陽性化の頻度
- 2) 上記にかかわるリスク因子の解析（ポアソン回帰分析）

(2) 副次的評価項目

- 1) 治療が抗体価に与える影響の検討
- 2) RA 治療による HBV-DNA 陽性化患者に肝炎発症の頻度と病態
- 3) 登録時 HBs 抗原陽性者の肝炎発症の頻度と病態

8. 有害事象発生時の取り扱い

(1) 有害事象への対応：本研究は観察研究であり、治療への介入はおこなわないため、有害事象発生時の対象患者への対応は研究計画書上特に定めない。有害事象には通常の診療の中で対応する。

(2) 有害事象の報告：本研究は観察研究であり治療への介入はおこなわないこと、「疫学研究に関する倫理規定」に従って実施されることから、重篤な有害事象（薬事法施行規則第 66 の 7 に準ずる）報告、重要な有害事象報告、その他の有害事象に関する規定は研究計画書上特に定めない。

9. 試験全体の中止基準

(1) 各医療機関における研究責任医師は、当該医療機関の各種審査委員会により実施計画などの変更の指示が有り、これを受け入れることが困難と判断された場合は当該医療機関における本研究の継続の可否を検討する。

(2) 倫理審査委員会・治験等審査委員会により中止の勧告あるいは指示があった場合は、各医療機関における研究責任医師は本研究を中止する。

10. 研究実施期間

各医療機関の長による許可年月日から 2017 年 11 月 30 日（登録締め切り 2015 年 12 月 31 日）までとする。（注：院内規定により最長の研究期間が定められている場合は、それぞれの規定に従う）

11. データの収集および解析

本研究の対象患者のデータを、所定のフォーマット（エクセルファイル）で一括して登録する。データの解析は 1 年毎に京都第一赤十字病院糖尿病・内分泌・リウマチ内科（リウマチ膠原病センター）が中心となり行ない、その結果を JRC 総会にて報告する。なお、解析の実施に当たっては、京都大学大学院医学研究

科医学統計生物情報学教授 森田智視と同特定助教 山本倫生の協力のもとに行う。ただし、匿名化された登録データの閲覧や個別の解析は、全ての参加施設が事務局および JRC 総会の承認のもとで行うことができる。最終的な結果は5年間の観察期間終了後におこなう。

12. 倫理的対応

(1) ヘルシンキ宣言(2000年改訂) 臨床研究に関する倫理指針(厚生労働省、平成19年改訂)を遵守して行う。

(2) 疫学研究の実施にあたり倫理委員会等による審査が必要な医療機関においては、本計画書を当該委員会に提出し、承認後に研究を実施する。各医療機関の研究責任医師は本研究計画書を遵守して本研究を実施する。

(3) 人権への配慮(プライバシーの保護)

各医療機関の研究責任医師および研究協力者が本研究にかかわる医療情報および同意書などを取り扱う際は、対象患者の秘密保護に十分配慮する。研究本部に提出するデータは、各医療機関がそれぞれつける患者識別番号により連結可能匿名化をおこなったデータのみとする。

(4) 安全性・不利益への配慮

本研究は観察疫学研究であるので、治療上の不利益などは一切発生しない。

13. 患者の費用負担

本研究は観察疫学研究であるので、本研究のために特別に生じる患者の費用負担はない。関節リウマチ治療は通常の保険診療で行われる。

14. 健康被害の補償および保険への加入

本研究は観察疫学研究であるので、本研究のために新たな健康被害は発生しない。

15. 記録の保存

研究責任医師は以下の文書がある場合には、申請した研究機関の終了後5年間は保存する。診療記録については法律に定められた診療録の保存期間を遵守し、保存する。

自主臨床研究申請書などの控え

倫理委員会申請書類の控え

病院長からの研究実施許可通知

各種報告書の控え

16. 結果の公表

本研究のデータおよび結果はJRC(Japan Rheumatology Conference)に帰属する。本研究の結果は、JRC研究会にて報告するとともに、可能な限り、関連する専門学会・専門誌に発表し、一般に公開する。なお、著者は登録症例数・解析への協力などを勘案して可能な限り分担する。

17. 研究組織

(1) 研究組織構成者

本研究は、全国の赤十字病院関節リウマチ専門医により構成される J R C (Japan Rheumatology Conference) 参加施設により実施される。全体の研究統括医師は、福田 互 (京都第一赤十字病院 リウマチ膠原病センター長) である。

(2) 「関節リウマチ患者の B 型肝炎ウイルス再活性化に関する観察研究」 研究事務局

本研究の事務局を上記の名称とし、京都第一赤十字病院糖尿病・内分泌・リウマチ内科医局内に設置する。

〒605-0981 京都市東山区本町 1 5 丁目 7 4 9 番地

京都第一赤十字病院 リウマチ・膠原病センター

電話 075-561-1121 Fax 075-561-6308

責任者の氏名 福田 互 wataru-fukuda@kyoto1-jrc.org

事務局 尾本 篤志 atsushi-omoto@kyoto1-jrc.org

秘書 太田 環

下線部は、昨年度からの変更箇所を示す。

(資料2)

患者さん向け研究計画説明書 version2.1

研究課題名

関節リウマチおよび結合織疾患患者の B 型肝炎ウイルス再活性化に関する観察研究

1. 研究の背景と必要性

B 型肝炎ウイルス (HBV) 既感染の患者さんにおいて、強力な免疫抑制療法より HBV 再活性化、重症肝炎をきたすことが注目されています。メトトレキサート (MTX) などの免疫抑制剤や生物学的製剤投与中の関節リウマチ (RA) や中等量以上の副腎皮質ステロイド投与中の結合織疾患の患者さんでも HBV 再活性化の報告があるため、日本リウマチ学会から日本肝臓病学会が策定したガイドラインに則り、厳重な患者管理を行うよう指導がなされています。しかし、RA および他の結合織疾患患者さんにおける HBV 再活性化の報告は本邦では少数であり、その頻度やリスク因子などはほとんど知られていません。一方で、現在のガイドラインによる経過観察を RA で免疫抑制療法を行っている全ての患者に行うことは、検査費用・治療費用ともに高額であり、患者さんの負担も少なくありません。

RA 患者さんにおける HBV 再活性化の実態を臨床現場から収集し、多施設共同研究によりその詳細を明らかにすることは、RA における HBV 再活性化のリスクを最少化するとともに、患者個人および国民医療費を軽減することにも寄与しうるものと考えられます。

2. 研究の目的

本研究では免疫抑制剤および生物学的製剤使用中のRA患者についてB型肝炎ウイルス既感染者からの再活性化の頻度とリスク因子を求め、スクリーニングや追跡方法について提言することとします。

3. 実施施設

全国の赤十字病院のうち関節リウマチの専門科において専門医が診療を行っている下記の医療機関で実施します。各施設の研究代表者は下記のとおりです。

猪熊茂子（日本赤十字社医療センター アレルギー・リウマチ科）

羽生忠正（長岡赤十字病院 整形外科）

林 真利、金物壽久（長野赤十字病院 整形外科）

半田祐一（さいたま赤十字病院 第一膠原病・腎内科）

宮田昌之（福島赤十字病院 糖尿病・代謝内科）

中島宗敏（長崎赤十字病院 リウマチ・膠原病内科）

有井薫（高知赤十字病院 第四内科）

水木伸一（松山赤十字病院 リウマチ科）

北折俊之、高木治樹（福井赤十字病院 整形外科）

山崎隆仁（京都第二赤十字病院 整形外科）

萩山裕之（横浜市立みなと赤十字病院 膠原病リウマチ内科）

片山 昌紀（大阪赤十字病院 リウマチ膠原病内科）

漆谷義徳（松江赤十字病院 膠原病・腎臓内科）

小山芳伸（岡山赤十字病院 膠原病・リウマチ内科）

池野義彦（那須赤十字病院 リウマチ科）

事務局：福田互・尾本篤志（京都第一赤十字病院 リウマチ膠原病センター）

4. 対象患者

上記実施施設および関連医療施設においてプレドニゾロン換算5.0mg以上の副腎皮質ステロイド剤、免疫抑制剤（メトトレキサート、タクロリムス、レフルノミド、ミゾリピン、トファシチニブおよびそれに相当する薬剤）生物学的製剤（インフリキシマブ INF、エタネルセプト ETN、アダリムマブ ADR、トシリズマブ TCZ、アバタセプト ABT、ゴリムマブ GLM、セルトリズマブ・ペゴル CZP およびそれに相当する薬剤）を投与された関節リウマチおよび他の結合織疾患患者さんのうちHBs抗原陽性、またはHBs抗原陰性でHBsまたはHBc抗体陽性の18歳以上の患者さんを登録対象とします。関節リウマチおよび結合織疾患治療以外を目的とした場合や本研究への参加を拒否した患者さんは除かれます。

5. 研究の種類と方法

(1) 研究の種類

観察研究

(4) 研究の方法

< 同意取得の方法 >

本研究は通常の診療で既に判明している情報のみを収集し、かつ対象患者集団への十分な周知を行うことで、「疫学研究に関する倫理指針」に基づき文書での同意取得を省略します。十分な周知の方法として、以下の事項を実施します。これらの措置は研究期間中継続します。

参加医療施設における本研究実施に関するポスター掲示(別紙1)・患者向け研究計画説明書(本文書)の開示をおこないます。

研究事務局への問い合わせ窓口を設置します。

< データ収集の方法 >

1年に1度の頻度で過去1年間のデータを、新規患者と追跡患者に分けて匿名化してパスワード管理されたエクセル(マイクロソフト)のフォーマットに入力して、郵送または電子メールに添付して送付します。入力が困難な場合には、調査票に記入したの上で事務局に郵送することもあります。

(3) 新規患者登録

初年度は、該当薬剤投与中の全ての関節リウマチおよび結合織疾患患者、2年目からは前年登録時以降に対象となった患者に関して、後述に定めた項目を入力の上登録を行います。

(4) 追跡登録

すでに新規登録されている患者に関しても、定められた項目を入力して登録を行います。

(5) 予定登録症例数

1500例

(4) 予定登録期間

2012年11月 ~ 2015年11月

(5) 観察期間

2012年11月 ~ 2017年11月

6. 観察項目

【RA患者さん用】

初期項目：HCV抗体価、HBs抗原陽性者ではその力価、HBs抗体、HBe抗原・抗体、HBc抗体力価。

HBs抗原陰性者についてHBs抗体、HBc抗体(CLIA法)力価

患者基本情報：性、生年月日、発症時期、合併症、抗CCP抗体

肝炎関連項目：HBV-DNA定量(RT-PCR)*、過去6カ月間のAST/ALTの最高値

免疫学的指標：血清IgG値、リンパ球(絶対数)

疾患活動性指標：ESR,CRP,PtVAS,PhVAS、リウマチ因子(RF)、疼痛関節数、腫脹関節数

治療情報：ステロイド量、MTX量、生物学的製剤の種類、他の免疫抑制剤の投与量

【その他の結合織疾患さん患者】

- : RA と同じ

疾患活動性指標：ESR,CRP、マーカー抗体価、主治医による疾患活動性評価（10段階）

治療情報：治療薬変更の有無、ステロイド量、免疫抑制剤、生物学的製剤の投与量

- は少なくとも6か月以内に得られた直近のデータであることとします。

【新規登録時】

入力年月日、医療機関・診療科名、施設毎の患者識別番号（1患者1識別番号）上記 - の全てのデータ

【追跡データ収集時】

入力年月日、治療変更の有無（無の場合はは不要）（DNA定量は1年間分すべて）とHBs抗体定量（非必須、3-4カ月に1度）、
、
、治療内容に変更があればも記載する。

【脱落・調査の終了】

免疫抑制薬の治療終了・転医・死亡などによる脱落はその時点で調査を終了します。HBV再活性化またはそれに準ずる状態となったが、肝炎を発症しなかった場合は、本調査を続行します。HBV再活性化後に重症肝炎を発症した場合、本調査を終了しますが、引き続き2次調査（下記）に入ります。

【肝炎発症による2次調査】

調査中にHBV再活性化による肝炎をきたした場合は、転帰の確定した時点で、転帰・臨床経過・検査経過・治療経過に関して所定の調査票（医薬品安全性情報報告書と同様の書式）により書面で事務局に送付する。

7. 評価項目

(1) 主要評価項目

- 1) HBs抗原陰性でHBsまたはHBc抗体陽性患者におけるHBV-DNA陽性化の頻度
- 2) 上記にかかわるリスク因子の解析（多変量ハザード解析）

(2) 副次的評価項目

- 1) 治療が抗体価に与える影響の検討
- 2) RA治療によるHBV-DNA陽性化患者に肝炎発症の頻度と病態
- 3) 登録時HBs抗原陽性者の肝炎発症の頻度と病態

8. 有害事象発生時の取り扱い

(1) 有害事象への対応：本研究は観察研究であり、治療への介入はおこなわないため、有害事象発生時の対象患者への対応は研究計画書上特に定めません。有害事象には通常の診療の中で対応します。

(2) 有害事象の報告：本研究は観察研究であり治療への介入はおこなわないこと、「疫学研究に関する倫理規定」に従って実施されることから、重篤な有害事象（薬事法施行規則第66の7に準ずる）報告、重要な有害事象報告、その他の有害事象に関する規定は研究計画書上特に定めません。

9. 試験全体の中止基準

(1) 各医療機関における研究責任医師は、当該医療機関の各種審査委員会により実施計画などの変更の指示が有り、これを受け入れることが困難と判断された場合は当該医療機関における本研究の継続の可否を検討します。

(2) 倫理審査委員会・治験等審査委員会により中止の勧告あるいは指示があった場合は、各医療機関における研究責任医師は本研究を中止します。

10. 研究実施期間

各医療機関の長による許可年月日から2017年11月30日(登録締め切り2015年11月30日)までとします。(注:院内規定により最長の研究期間が定められている場合は、それぞれの規定に従う)

11. データの収集および解析

本研究の対象患者のデータを、所定のフォーマット(エクセルファイル)で一括して登録するが、施設により、別紙登録用紙による収集も可能です。

データの解析は1年毎に京都第一赤十字病院糖尿病・内分泌・リウマチ内科(リウマチ膠原病センター)が中心となり行ない、その結果をJRC総会にて報告されます。ただし、匿名化された登録データの閲覧や個別の解析は、全ての参加施設が事務局およびJRC総会の承認のもとで行うことができるものとします。最終的な結果は5年間の観察期間終了後に行います。

12. 倫理的対応

(1) ヘルシンキ宣言(2000年改訂)臨床研究に関する倫理指針(厚生労働省、平成19年改訂)を遵守して行います。

(2) 疫学研究の実施にあたり倫理委員会等による審査が必要な医療機関においては、本計画書を当該委員会に提出し、承認後に研究を実施する。各医療機関の研究責任医師は本研究計画書を遵守して本研究を実施します。

(3) 人権への配慮(プライバシーの保護)

各医療機関の研究責任医師および研究協力者が本研究にかかわる医療情報および同意書などを取り扱う際は、対象患者の秘密保護に十分配慮されます。研究本部に提出するデータは、各医療機関がそれぞれつける患者識別番号により連結可能匿名化をおこなったデータのみとします。

(4) 安全性・不利益への配慮

本研究は観察疫学研究であるので、治療上の不利益などは一切発生しません。

13. 患者の費用負担

本研究は観察疫学研究であるので、本研究のために特別に生じる患者の費用負担はありません。関節リウマチ治療は通常の保険診療で行われます。

14. 健康被害の補償および保険への加入

本研究は観察疫学研究であるので、本研究のために新たな健康被害は発生しません。

15. 記録の保存

研究責任医師は以下の文書がある場合には、申請した研究機関の終了後5年間は保存します。診療記録については法律に定められた診療録の保存期間を遵守し、保存します。

- 自主臨床研究申請書などの控え
- 倫理委員会申請書類の控え
- 病院長からの研究実施許可通知
- 各種報告書の控え

16. 結果の公表

本研究のデータおよび結果はJRC (Japan Rheumatology Conference) に帰属します。本研究の結果は、JRC研究会にて報告するとともに、可能な限り、関連する専門学会・専門誌に発表し、一般に公開します。なお、著者は登録症例数・解析への協力などを勘案して可能な限り分担することとします。

17. 研究組織

(1) 研究組織構成者

本研究は、全国の赤十字病院関節リウマチ専門医により構成されるJRC (Japan Rheumatology Conference) 参加施設により実施される。全体の研究統括医師は、福田 互 (京都第一赤十字病院 リウマチ・膠原病センター長) です。

(2) 「関節リウマチ患者のB型肝炎ウイルス再活性化に関する観察研究」 研究事務局
本研究の事務局を上記の名称とし、京都第一赤十字病院リウマチ内科医局内に設置します。

〒605-0981 京都市東山区本町15丁目749番地

京都第一赤十字病院 リウマチ内科

電話 075-561-1121 Fax 075-561-6308

責任者の氏名 福田 互 wataru-fukuda@kyoto1-jrc.org

事務局 尾本 篤志 atsushi-omoto@kyoto1-jrc.org

秘書 太田 環

下線部は、昨年度からの変更箇所を示す

(資料3)

院内掲示

免疫抑制薬投与中の関節リウマチ・結合織疾患患者様における

B型肝炎ウイルス再活性化に関する観察研究参加のお願い

B型肝炎ウイルス(HBV)は、免疫抑制薬投与中に再活性化して重症肝炎を起こすことが知られ、HBVキャリアー、あるいは感染歴があり免疫抑制治療を行う関節リウマチ・結合織疾患患者様においては、定期的にウイルス量の測定を行うことが必要になっています。当院では、全国の赤十字病院リウマチ診療施設の専門医による「関節リウマチ・結合織疾患患者のHBV再活性化に関する観察研究」に参加しております。これは、該当する患者様においてHBVウイルス量や抗体価と投与薬剤や関節リウマチの活動性に関する情報を定期的に、研究事務局に約5年間報告して解析するというものです。実施にあたっては、全ての患者様の情報は匿名化され、個人情報も厳重に保護されます。関節リウマチや他の結合織疾患治療における副作用の頻度や実態解明のために、意義の深い研究ですので、患者様のご理解とご協力をお願いします。なお、この研究に関してご不明の点があれば、主治医あるいは他の担当スタッフに遠慮なくお尋ねください。

京都第一赤十字病院 リウマチ・膠原病センター

・分担研究報告

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

関節リウマチに対するアンカードラッグ MTX の使用状況に関する研究 週 16mg まで増量可能になって (第 2 報)

分担研究者	羽生 忠正	長岡赤十字病院	リウマチ科	センター長
研究協力者	根津 貴広	長岡赤十字病院	リウマチ科	副部長
	佐伯 敬子	長岡赤十字病院	腎・膠原病内科	部長
	伊藤 朋之	長岡赤十字病院	腎・膠原病内科	副部長

研究要旨

MTX 週 10mg 以上の使用例の比率は、成人用量拡大承認時の約 10% から 30% 台へと経時的に増加したが、2013 年後半から約 35% 前後でプラトーとなっている。さらに容量別に推移をみると、週 10mg と週 12mg の占める割合は経年的に増加していたが、週 14mg と 16mg の占める割合は 2013 年後半をピークに減少していた。次に、2013 年に初めて MTX による治療を開始した (MTX-Naïve 群) 124 例の検討の結果、6 カ月後 76 例 (61.3%) が寛解ないし低疾患活動性の目標に達していた。この群の MTX 平均投与量は 8.8mg で、40.8% で MTX は 10mg/W 以上であった。副作用に関して、GPT80 以上となったのは 14 例であった。肺炎の 3 例、肝機能障害 1 例と咳嗽が続いた 1 例で MTX は中止となったが、全例で回復をみた、等が明らかとなった。

A . 研究目的

2011 年 2 月 23 日 MTX 成人用量拡大が承認され、最大投与量が MTX 週 8mg から週 16mg まで漸増することが可能となった。そこで、昨年度は当院に通院加療中の RA 患者について 2011 年 1-4 月時点から 2013 年 1-6 月までの MTX の使用状況の調査を行い第 1 報として報告した。すなわち、MTX 週 10mg 以上の使用例の比率は約 10% から 30% 台へと増加していること、2013 年 (1-5 月) の間に治療を開始した (MTX-Naïve 群) 64 例についての解析では、6 カ月後に寛解ないし低疾患活動性の目標達成したのは 38 例 (59%) であり、その平均 MTX 投与量は週 9.1mg、週 10mg 以上の投与例は 37% であること等が明らかとなった。

今年度は、2013 年 (7-12) 後半、2014 年 (1-6) 前半、2014 年後半の MTX の使用状況の調査を行った。さらに、2013 年 (6-12) に開始した分を加え 1 年分の MTX-Naïve 群に対する治療の有効性と安全性について調査したので報告する。

B . 研究方法

MTX 週 10mg 以上使用例の経時的推移に関する検討: MTX 週 10mg 以上の使用例の比率を明らかにするために、成人用量拡大承認時の 2011 年 1-4 月、そして 2012 年前半から 2014 年後半までの 7 区間で個々の患者の 6 カ月ごとの最大投与量を調査した。各区間で患者個々の最大投与量から平均 MTX 投与量を算出した。

MTX 週 16mg 使用例に関する検討：週 16mg まで投与したことがある症例の概要、達成までの期間と生物学的製剤（Bio）の併用率を調査した。

初めて MTX で治療した症例の検討：2013 年（1～12 月）の間に初めて MTX による治療を開始した症例（MTX-Naïve 群）の開始時、3 カ月時、6 カ月時における有効性と安全性を評価した。

HBV キャリアならびに HBV 既感染（HBsAb and/or HbcAb）患者の頻度に関する検討：当院における MTX 投与患者を分母とし、HBV キャリアまたは既感染患者を分子とした頻度、ならびに HBV-DNA が検出感度以上となった症例数を調べた。

（倫理面への配慮）

当院の倫理委員会の承認のもとに実施された。研究参加に関しては内容を掲示し、同意取得にかえた。データは個人情報と切り離された形で研究に提供された。

C . 研究結果

MTX 週 10mg 以上の使用例の比率を経時的に調査した結果を図 1 に示した。

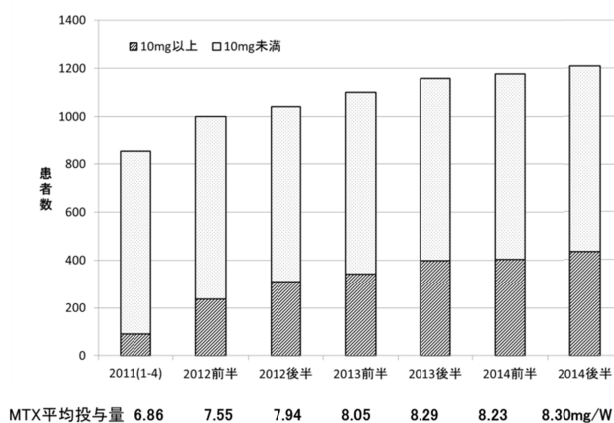


図 1 . MTX 投与量の経年的推移

成人用量拡大承認時の 2011 年 1-4 月時点で MTX 週 10mg 以上の使用例の比率は 10.6%(90/852 名) で平均投与量は週 6.9mg であったが、2014 年後半では 35.7%(432/1209) で週 8.3mg となっていた

(図 1) 。

さらに容量別に推移をみると、週 10mg と週 12mg の占める割合は経年的に増加していたが、週 14mg と 16mg の占める割合は 2013 年後半をピークに減少していた(図 2) 。

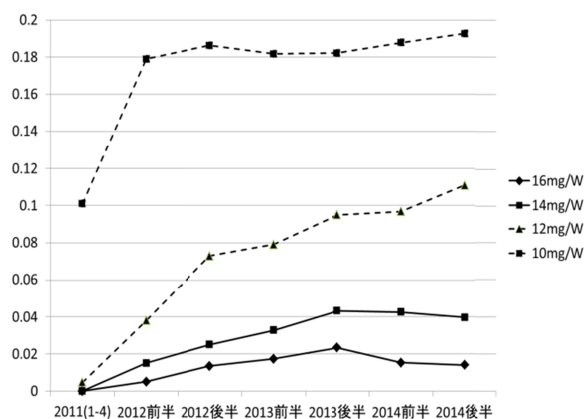


図 2 . MTX 週 10mg ~ 16mg の経年的推移

2015 年 1 月時点での週 16mg まで投与したことがある症例は 36 例で、男性 14 例女性 22 例である。週 16mg に到達するまでの期間に関して、MTX 導入が 2012 年前半までの 21 例で平均 18 カ月、2012 年後半以降の 15 例では平均 4.4 カ月で、うち 7 例は 3 カ月以内であった。Bio が併用となった症例は 17 例 (47%) となっていた。2014 年後半の MTX 使用患者における Bio 併用率は 33% (401/1209) だった。

2013 年 1 月から 12 月末までに治療を開始した(MTX-Naïve 群)は 124 例だった。この群の開始時年齢は 61 歳、男 36・女 88 例、RA 発症から MTX 導入までの期間では 2 年以内が 75% であった。リウマトイド因子の陽性率は 64%、ACPA 陽性率は 57%、ス剤使用率は 38%、DMARDs に追加併用した割合は 26%、導入時の MTX 量は 6.5 ± 1.2 mg、導入時の DAS28-ESR は 4.56 ± 0.99 であった。3 カ月後に寛解 (DAS28-ESR < 2.6) ないし低疾患活動性 (DAS28-ESR < 3.2) を達成したのは 50 例 (40.3%) であった。達成できなかった患者さんの大部分は、MTX の増量による継続が選択され、Bio の導入は 6 例、他の DMARDs との併用は 5 例だ

った。導入から6ヵ月後では76例(61.3%)が目標に達し、その平均MTX投与量は週8.8mg、週10mg以上の投与例は40.8%であった(図3)。

一方、124例全例でみた6ヵ月後のMTX投与量の平均は 9.2 ± 3.2 mg、週10mg以上の投与例は47.6%であった。DAS28-ESRによるEULAR改善基準でGood responseは60例(48.4%)、Moderate responseは39例(31.5%)であった。

副作用に関しては、GPT80以上となった14例中、1例は未処置で改善、7例は減量、5例は1ヵ月休薬、1例は4ヵ月中止となっていた。他に肺炎の3例と咳嗽が続いた1例でMTXは中止となったが、全例回復をみた。

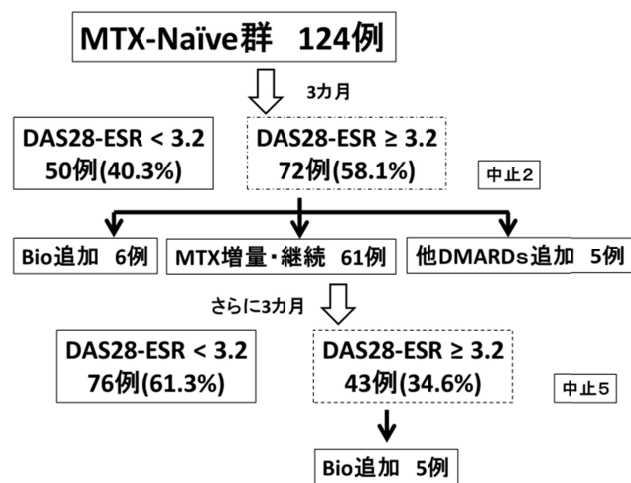


図3 . MTX-Naïve 群 124 例の解析結果

当院におけるMTX使用患者をベースとしたHBVキャリアの頻度は0.7%(8/1209)、既感染の頻度は19.9%(241/1209)であり、2015年2月の時点で既感染者のうちHBV-DNAが陽性となったのは4例(1.6%)であった。

D . 考察

RA患者におけるHBV再活性化に関する多施設・大規模観察研究を福田班で実施しているところである。当院も参加施設の1つとして母集団を明らかにする目的で、成人用量拡大承認後のMTXの使用状況をならびに有効性と安全性について調

査した。

第1報で報告したように、当院通院加療中の患者のMTXの平均投与量は経年的に増加していくと考えていたが、今回の調査で2013年後半から増加のペースが鈍り2014年後半の平均MTX投与量は週8.3mg、週10mg以上の投与例は35%前後でプラトーの状態にあることが明らかとなった。週10mg・12mg群では増加傾向にあったが、週14mg・16mg群では2013年後半をピークに減少傾向に転じていた。すなわち以前から治療を継続している患者さんの場合は、増量しても週10から12mgくらいまでであることが多いだろう。新たにMTXを始める患者さんの場合は臨床的寛解を目指して増量を行っているが、この群は毎年1割強であり、実際に週16mgまで必要な症例は少なく、肝機能障害等により減量して維持せざるを得ない例もあるので、プラトーとなったと考えている。

本研究でMTX-naïveの患者さんの6割は6ヵ月以内に目標に達することができることが明らかとなったが、その平均MTX投与量は週8.8mg、週10mg以上の投与例は40.8%であった。MTX-Naïve群全体では9.2mg、MTXの週10mg以上の投与例は47.6%であった。本調査における週16mg使用例はわずか36例であったが、MTX使用患者をベースとしたBio併用率は33%であったのに比べて47%と高率だった。

当院の治療は3ヵ月以内に週16mgまで増量して効果を見る例よりも、治療効果を確認しながら増量している例の方が多いことが伺えた。いずれにしてもMTX使用量は確実に増加していた。MTXが今までよりも短期間に増量されていて、さらにBioを併用したtight control(強力な免疫抑制療法)が実施されている実態を報告した。

E . 結論

本研究からMTXが使用可能な例では、できるだけ早期にT2Tの考え方に沿って介入を行えば、有効性

が期待できることを確認した。しかし、MTX は以前より増量され、さらに Bio との併用による tight control が行われているので、副作用に関する早期発見のための患者啓蒙と結核、感染症、そして HBV 既感染者に対する再活性化予防のためのモニタリング等を忘れずに定期的実施することが肝要である。

3. その他

なし

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

- 1) 羽生忠正：新薬展望 2015 抗リウマチ薬．医薬ジャーナル、51(S-1):212-223,2015
- 2) 羽生忠正：Q&A「利益相反について教えてください」．リウマチクリニック，21:15,2015

2. 学会発表

- 1) 伊藤朋之 羽生忠正：パネルディスカッション “ MTX 導入時の問題と増量時の効果 ”
MTX-naïve 群における有効性と安全性．第 21 回新潟リウマチ医の会、2014.1.11、新潟市
- 2) 根津貴広、羽生忠正：（ワークショップ）関節リウマチ患者の母趾 MTP 関節に対するグロメットを使用した Swanson 人工関節置換術の中期成績．第 58 回日本リウマチ学会総会・学術集会，2013.4.24-27、東京都

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

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

免疫抑制療法に伴う HBs 抗体価の推移に関する研究

研究分担者 猪熊茂子 日本赤十字社医療センターアレルギーリウマチ科部長
研究協力者 岡田里佳 日本赤十字社医療センターアレルギーリウマチ科

研究要旨

HBV 既感染患者の免疫抑制療法中に、HBV の再活性化が起こることが知られているが、中和抗体である HBs 抗体価の変動についての検討は少ない。昨年度の報告で HBV 既感染の関節リウマチおよび結合織疾患患者について、長期ステロイド内服により HBs 抗体価が低下する可能性を示した。免疫抑制療法、特にステロイド投与の有無による HBs 抗体価の推移についてさらなる検討を行った。

A. 研究目的

関節リウマチおよび結合織疾患患者は、ステロイド剤や免疫抑制剤による長期的な免疫抑制状態にある。我々は昨年度の報告で、長期ステロイド内服患者では、HBs 抗体価は低下し、HBV 再活性化につながる可能性を示した。ステロイド剤投与の有無による HBs 抗体価に推移を、昨年度の報告に加えて検討し、その臨床的意義を考察する。

B. 研究方法

対象：当科で免疫抑制療法（ステロイド剤、免疫抑制剤、生物学的製剤）を施行した関節リウマチおよび結合織疾患患者で、2012 年 1 月～

2015 年 1 月までに 2 回以上 HBs 抗体価が測定されている症例。対照群として、免疫抑制療法が施行されていない結合織疾患患者（無治療群）で、同様に HBs 抗体価が測定された症例を設定した。

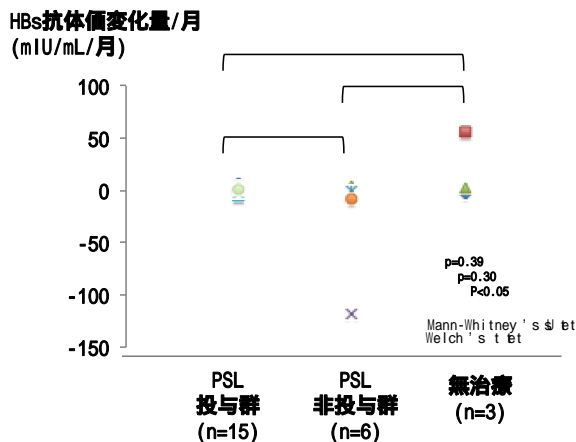
方法：ステロイド投与の有無で群分けし、HBs 抗体価の推移をステロイド投与群、非投与群、無治療群で比較した。追跡期間を考慮に入れるため、HBs 抗体価の変化量を追跡した月数で除した値を用いた。

倫理面での配慮：後ろ向き研究であること、肝炎再活性化の指標となる可能性のある保険収載の検査であり、書面での同意は省略した。

表 1. 結果

症例数	24例 関節リウマチ 10 例 結合織疾患 14 例 (対照群3例含む)
男：女	5:19
平均年齢	65.3±15.9 歳
治療内容	ステロイド投与あり 15例 ステロイド投与なし 6例 無治療 3例
HBs抗体価追跡期間(月)	18.8±7.8ヶ月

図 1. HBs 抗体価の推移



C. 研究結果

症例数は 24 例（関節リウマチ 10 例、結合織疾患 14 例(対照群 3 例含む)）、男女比は 5:19、平均年齢は 65.3±15.9 歳であった。ステロイド投与群（単独投与、併用を含む）は 15 例であり、ステロイド非投与群（免疫抑制剤、DMARDs 単独）は 6 例、無治療群（対照群）は 3 例であった。HBs 抗体価追跡期間の平均値は 18.8±7.8 ヶ月であった（表 1）。

HBs 抗体価の変化量を追跡期間（月）で除した値（IU/mL / 月）を PSL 投与群（n=15）、PSL 非投与群（n=6）、無治療群（n=3）で比較した。

それぞれ平均値は、-1.12mIU/mL / 月、-21.23mIU/mL / 月、+17.84mIU/mL / 月であった。

PSL 投与群と非投与群との間の統計学的な有意差はなかった。（ $p=0.39$, Mann-Whitney's U test）。無治療群と PSL 投与群、非投与群をそれぞれ比較したところ、無治療群と PSL 非投与群とでは、月当りの HBs 抗体価の変化量に有意差は認めなかったが（ $p=0.30$, Mann-Whitney's U test）、PSL 投与群では無治療群より有意に月当りの HBs 抗体価は低下した（ $p<0.05$, Welch's t test）（図 1）

D. 考察

関節リウマチおよび結合織疾患患者における、免疫抑制療法中の HBs 抗体価の変動について検討した。無治療群と比較すると、免疫抑制療法中の患者では HBs 抗体価は低下する傾向にあり、特にステロイド投与群では有意差をもって HBs 抗体価の低下を認めた（ $p<0.05$ ）。今回観察できた平均期間は約 19 ヶ月であったが、我々は長期的なステロイド投与により HBs 抗体価が低下し続けている症例を経験している。今後観察期間を延ばすことで、さらなる HBs 抗体価の低下を確認できる可能性がある。HBs 抗体価が低値であることが、HBV 再活性化のリスクであるとの報告もあり、再活性化との関連を含めて、さらなる検討が必要である。

E. 結論

関節リウマチおよび結合織疾患患者における、免疫抑制療法中の HBs 抗体価は、平均 19 ヶ月の観察期間において、無治療群と比較すると、低下傾向であり、PSL 投与群では有意差をもって低下した。

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

第 58 回日本リウマチ学会

膠原病患者に対する免疫抑制療法が HBs 抗体価
に与える影響

高橋良 猪熊茂子 小鮎美香 松原絵里佳

岡田里佳 堀越正信 小林祥子

D. 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

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における核酸アナログ製剤併用効果に関する研究

研究分担者 有井 薫 高知赤十字病院 第四内科 部長

研究要旨

今回の 1 年間の観察研究では、核酸アナログ製剤であるエンテカビル併用の有無にかかわらず HBs 抗原陽性関節リウマチ (RA) 患者から明らかな肝炎発症はみられなかった。今後も継続した観察研究を行うことで、肝炎発症のリスク同定や適切な予防手段などを確立していきたい。また、HBV 感染 RA 治療の確立、及び RA の予後に与える影響についてもあわせて検討していきたい。

A. 研究目的

免疫抑制剤や生物学的製剤を含む免疫抑制療法を行う際、B 型肝炎ウイルス (HBV) キャリアのみでなく既感染者においても HBV 再活性化、重症肝炎をきたしうる事が報告されている。関節リウマチ (RA) 患者に対する免疫抑制療法の際にも同様の危険性が予測されるが、RA 患者を対象とした大規模な観察研究はこれまで施行されておらず、HBV 再活性化、重症肝炎の発症リスクなど詳細は不明である。本研究では、積極的免疫抑制療法を行っている HBs 抗原陽性 RA 患者を対象とした前向き観察研究を行い、肝炎発症がみられる発症リスク等を同定する。

B. 研究方法

全国に展開する赤十字病院においてプレドニゾロン (PSL) 換算 5.0mg 以上の副腎皮質ステロイド剤、メトトレキサート (MTX)、タクロリムス (TAC) をはじめとした免疫抑制剤、生物学的製剤を投与されている HBs 抗原陽性、あるいは HBs 抗原陰性で HBs 抗体または Hbc 抗体陽性の 18 歳以上 RA 患者を登録しデータベースを初年度である昨年構築した。そのなかから 1 年間経過観察しえた HBs 抗原陽性 RA 患者 47 症例 (登録時: 年齢 65.9 ± 10.9 歳 (平均 \pm 標準偏差)、男性/女性 14/33 名、罹病期間 133.8 ± 93.3 ヶ月) を抽出し、患者背景、肝機能、RA 治療内容と疾患活動性の比較検討を Student の χ^2 検定、Fisher の正確検定を用いて行った。

(倫理面への配慮)

研究参加に関して内容を掲示し、同意取得にかえた。

C. 研究結果

核酸アナログ製剤であるエンテカビルを使用していた症例は登録初年度 31 例から 1 年後の本年度は 34 例に増加、リアルタイム PCR 法による HBV-DNA 非検出症例は初年度 13 例から本年度 25 例に増加していた。肝機能検査では、血清 AST 値初年度 30.0 ± 11.9 IU/mL、本年度 30.8 ± 11.9 IU/mL、血清 ALT 値初年度 26.1 ± 18.3 IU/mL、本年度 25.4 ± 14.4 IU/mL と有意な変化はみられなかった (表 1)。また、核酸アナログ製剤使用の有無や HBV-DNA 検出の有無の 2 群間の検討でも血清 AST 値、血清 ALT 値に差はみられなかった。

表1 初年度及び観察1年後の患者背景

症例数: 47名	登録時	1年後
AST [IU/mL]	30.0 ± 11.9	30.8 ± 11.9
ALT [IU/mL]	26.1 ± 18.3	25.4 ± 14.4
ALB [g/dL]	4.05 ± 0.36	4.06 ± 0.50
リンパ球 [/mL]	1529.2 ± 698.0	1483.2 ± 603.2
IgG [mg/dL]	1393.8 ± 629.0	1347.6 ± 548.7
DAS28-ESR	3.36 ± 1.50	2.97 ± 1.30
DAS28-CRP	2.83 ± 1.29	2.36 ± 1.15
SDAI	10.78 ± 10.54	7.28 ± 7.08
CDAI	9.57 ± 9.58	6.92 ± 6.81
HBV-DNA検出数(無/有)	13/34	24/23 #
抗ウイルス薬(無/有)	16/31	13/34
(平均 \pm 標準偏差)		#; $p < 0.05$

本研究登録時より核酸アナログ製剤が投与されていた 31 症例中 16 症例は 1 年後の本年

HBV-DNA 量が検出感度以下、5 症例は 2.1 Log copies/mL 未満、7 症例は 2.1 Log copies/mL にコントロールされていた。残り 3 症例は HBV-DNA 量が高値のままであった(症例 1:3.3 3.5 Log copies/mL、症例 2:4.7 3.8 Log copies/mL、症例 3:3.9 3.9 Log copies/mL)。本観察研究開始後に新たに核酸アナログ製剤投与が開始となった 3 症例はすべて HBV-DNA 量がすべて陰性化(表 2)、観察期間中核酸アナログ製剤が投与されていない 13 症例については、6 症例で HBV-DNA 量は検出感度以下、7 症例は 2.1 Log copies/mL 以上であったが明らかな増加は認められなかった(表 3)。また、1 年間観察しえた全ての 47 症例において、核酸アナログ製剤投与の有無にかかわらず、臨床的肝炎の発症は 1 例も認められなかった。

表2 新たに核酸アナログ製剤投与開始された3症例のHBV-DNA量

年齢/性	登録時	登録時	1年後	
	HBV-DNA量 (Log copies/mL)	AST/ALT値 (IU/L)	HBV-DNA量 (Log copies/mL)	AST/ALT値 (IU/L)
38M	2.6	19/18	検出せず	62/41
58F	検出せず	27/14	検出せず	26/15
75F	検出せず	36/31	検出せず	21/14

表3 核酸アナログ製剤を投与されていない13症例のHBV-DNA量

年齢/性	登録時	登録時	1年後	
	HBV-DNA量 (Log copies/mL)	AST/ALT値 (IU/L)	HBV-DNA量 (Log copies/mL)	AST/ALT値 (IU/L)
70F	<2.1	26/34	2.8	30/31
85F	8.8	21/10	9.1	24/9
64F	2.7	29/13	3.0	29/12
80F	3.2	19/9	3.2	19/9
64F	3.2	18/16	3.1	18/16
78F	3.0	24/13	2.8	21/9
64F	3.1	18/26	2.8	22/22
59M	3.5	19/21	検出せず	62/71
68F	2.8	43/35	検出せず	34/19
61F	2.6	19/12	検出せず	22/15
74M	<2.1	60/77	検出せず	34/40
78F	<2.1	25/21	検出せず	37/42
67F	nd	28/28	検出せず	30/25

次に核酸アナログ製剤と RA 疾患活動性の関係について検討した。対象患者 47 症例の DAS28-ESR は、初年度 3.36 ± 1.50 から本年度 2.97 ± 1.30 、DAS28-CRP は初年度 2.83 ± 1.29 から本年度 2.36 ± 1.15 と有意差はないものの低下傾向を認めていた(表 1)。観察開始 1 年後時点での核酸アナログ製剤投与の有無で RA 疾患活動性を比較検討す

ると、DAS28-ESR は非投与群 3.41 ± 1.54 、投与群 2.81 ± 1.21 、DAS28-CRP は非投与群 2.65 ± 1.54 、投与群 2.27 ± 1.02 、CDAI は非投与群 9.03 ± 8.34 、投与群 6.22 ± 6.30 、SDAI は非投与群 9.58 ± 9.00 、投与群 6.52 ± 6.40 と投与群で低値傾向ではあるものの昨年登録開始時にみられた両群間での有意な疾患活動性の差は本年度消失していた(図 1)。一方、HBV-DNA 検出の有無と RA 疾患活動性の関係についても、DAS28-ESR は非検出群 2.95 ± 1.30 、検出群 3.00 ± 1.36 、DAS28-CRP は非検出群 2.20 ± 1.13 、検出群 2.65 ± 1.19 、CDAI、SDAI もそれぞれ非検出群で 6.08 ± 6.69 、 6.47 ± 7.06 、検出群で 8.44 ± 7.12 、 8.74 ± 7.26 と統計学的な疾患活動性の差は認められなかった(図 2)。

図1 核酸アナログ製剤と観察1年後RA疾患活動性との関係

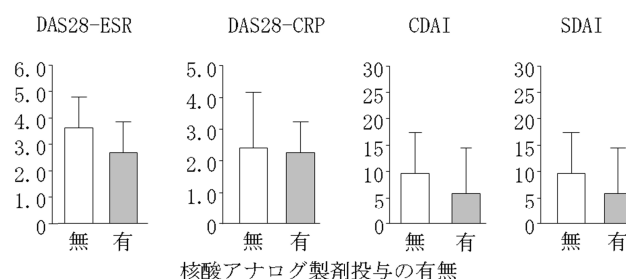
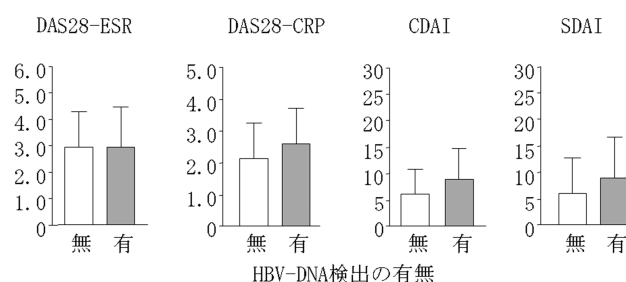


図2 HBV-DNA量と観察1年後RA疾患活動性との関係



D. 考察

RA に対する積極的免疫抑制療法による de novo B 型肝炎が近年問題となっており、HBs 抗原陽性患者からの肝炎発症リスクはさらに高いということが明らかになっている。一方、本邦での HBs 抗原陽性患者における検討は、Tamori らによる HBs 抗原陽性 5 例を検討した 1 報があるのみで、本邦における肝炎発症リスクなどその詳細は明

らかとなっていない。そこで、われわれは、HBs 抗原陽性 RA 患者から肝炎発症がみられる発症リスクを同定するとともに、さらには核酸アナログ製剤であるエンテカビルの併用によって免疫抑制療法が安全に遂行可能となり RA 治療成績の向上につながるのかどうかを検討する目的で本研究を行った。

日本肝臓学会が作成した B 型肝炎治療ガイドラインによると、HBs 抗原陽性症例に対しては免疫抑制療法を開始する前にできるだけ早期に核酸アナログ製剤の投与を開始することが望ましいとされている。本観察研究では、登録時 31 症例に核酸アナログ製剤がすでに投与されていたが、16 症例には核酸アナログ製剤が投与されていなかった。さらに、観察期間中新たに核酸アナログ製剤が投与開始となった症例は 3 例のみであった。これら 3 症例は観察期間中に明らかな肝炎発症が確認出来ていないことより、おそらく日本肝臓学会作成ガイドラインに従って投与が新たに開始されたものと推測された。残念ながら残り 13 症例については、観察期間中核酸アナログ製剤投与はされておらず、実際の RA 診療の場において本ガイドラインが必ずしも遵守されていない現状が明らかとなった。

今回、核酸アナログ製剤を抗リウマチ治療薬に併用するより、1 年間という短期間の観察研究ではあるが、明らかな臨床的肝炎を発症させることなくより厳格な疾患活動性のコントロールを維持できることが明らかとなった。しかしながら、核酸アナログ製剤を投与されているにもかかわらず HBV-DNA 量が 2.1 Log copies/mL 未満にまで低下しなかった症例も 3 例みられ、核酸アナログ製剤に対する耐性ウイルスの出現も否定できないことから今後も注意深く観察していく必要があると思われた。

一方、核酸アナログ製剤が投与されていなかった 13 症例中 12 症例では、HBV-DNA 量が観察期間中に不変、もしくは低下していた。残り 1 症例については、ウイルス量が増加し再活性化の可能性が疑われるものの明らかな肝炎発症の徴候はみられなかった。今後は日本肝臓学会作成のガイドラインに従い核酸アナログ製剤の投与が推奨されるべきであるが、今回の観察研究で高 HBV-DNA 量にかかわらず劇症肝炎の発症がみられなかったことは注目すべき結果であると思われた。

初年度みられた観察研究開始時の核酸アナログ製剤投与の有無と RA 疾患活動性の相関関係、

あるいは HBV-DNA 検出の有無と RA 疾患活動性の相関関係は観察 1 年後の本年度の検討では消失していた。核酸アナログ製剤は本研究登録時にすでに大半の症例で投与されており、初年度多くの症例が低疾患活動性、または臨床的寛解に導入されていた。従って、本年度の観察期間中は、登録時に比べ臨床的改善が得られにくい状況であったと推測され、このことが今回の結果を引き起こした原因のひとつと考えられた。今後はさらに観察期間を延長し症例を蓄積することによって、新規に核酸アナログ製剤投与を開始された RA 症例が臨床的寛解に導入される割合を検討していく必要があると考えられた。

E. 結論

今回の 1 年間の観察研究では HBs 抗原陽性 RA 患者から明らかな肝炎発症はみられなかった。今後の継続した観察研究で積極的 RA 治療による肝炎発症のリスク同定や適切な予防手段などを確立していきたい。また、HBV 感染の RA 治療、及び RA の予後に与える影響についてもあわせて検討していきたい。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 有井 薫 . 関節リウマチ 診断と治療の進歩 . 高知県医師会学会誌 . 19 : 57-64 . 2014

2. 学会発表

なし

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

リウマトイド因子 / 抗 CCP 抗体値パターンが 関節リウマチに対する整形外科手術へ及ぼす影響に関する研究

研究分担者 水木 伸一 松山赤十字病院 リウマチ膠原病センター 部長

研究要旨

関節リウマチ (RA) 患者の中で整形外科手術に至った割合をリウマトイド因子 (RF) / 抗 CCP 抗体 (ACP) 値パターンで分けて比較すると、RF/ACP 両者 low 群では 5.1%であったのに対して、ACP 単独 high 群では 14.3%、RF 単独 high 群では 19.7%、RF/ACP 両者 high 群では 19.9%と有意に頻度が高かった。RF/ACP 値パターンは背景因子として、RA 整形外科に至る病態に関連していることが明らかになった。

A. 研究目的

関節リウマチ (RA) は関節を炎症の首座とする全身性炎症性疾患で、遺伝的要因と環境要因とが複雑に関連して発症する多因子病といわれている。その発症へ至る病態はさまざまであるため、治療方針を決定するに当たっては症例の背景を知ることが重要である。

リウマトイド因子 (RF) や抗 CCP 抗体 (ACP) は発症に関与する背景因子で、その陽性パターンは RA 疾患活動性や骨関節破壊との関連において、RF は ACP に比較してより関連していると報告されている。しかし、これら自己抗体の陽性パターンと RA 整形外科手術との関連性についての報告はない。

RF/ACP 陽性パターンが RA 整形外科手術に至る病態へ及ぼす影響を明らかにすることを目的に、当センターデータベースを活用して解析を行った。

B. 研究方法

対象は当院データベースより抽出した。主病名が RA であり、かつ RF・ACP 検査値結果のある 2,052 名を対象とした。RF と ACP はデータ内の最高値をその患者の値として解析に用いた。

RA 整形外科手術に関する情報は、当センター手術データベースから RA に対して行われた機能再建手術すなわち人工関節置換術 (膝、股、肘)、手の外科手術 (伸筋腱移行術、指関節形成術)、足趾形成術、足関節固定術を抽出した。人工関節再置換術などの再手術や骨折は除外した。

RF/ACP 値パターン別に RA 整形外科手術に至ったものの比率を χ^2 検定で比較検討した。

(倫理面への配慮)

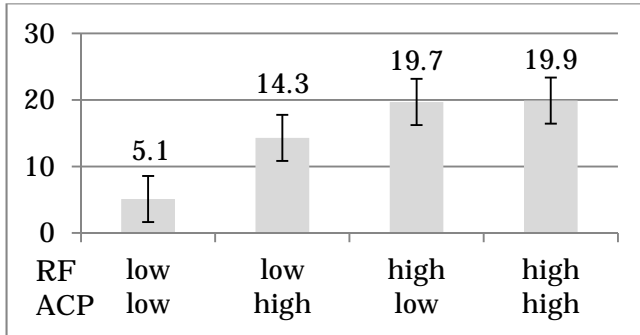
後向き観察研究で、倫理面の問題は発生しない。

C. 研究結果

2,052 名の RF 陽性率は 79.0%、その中央値は 78 IU/ml (1~14,278) ACP 陽性率は 61.9%、その中央値は 61.9 IU/ml であった。そのうち 332 名 (16.2%) が RA 整形外科手術に受けていた。

ロジスティック回帰 ROC 解析で RA 整形外科手術に至るカットオフ値は RF 34 IU/ml、ACP 4.1 IU/ml であった。このカットオフ値で RF/ACP 値を高値 (high) / 低値 (low) とし、4 群に分け手術に至った割合を比較した (図 1)。手術に至った割合は、RF/ACP 両者 low 群では 5.1%であったのに対して、ACP 単独 high 群では 14.3%、RF 単独 high 群では 19.7%、RF/ACP 両者 high 群では 19.9%と有意に頻度が高かった (χ^2 検定: $p < 0.001$)。単独 high 群を比較した場合、RF 単独 high 群は ACP 単独 high 群よりも頻度が高い傾向であった。

図 1 .RF/ACP 陽性パターン別の RA 整形外科手術に至った割合の比較



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

D. 考察

SokoloveらはRF/ACP陽性パターンとRA疾患活動性との関係についてVARAレジストリに登録された1987年ACR分類基準を満たすRA患者1,488名を解析し、報告している。RA疾患活動性は、RF/ACP両者陰性群と比較するとACP単独陽性群とは有意差ない、一方でRF単独陽性群、両者陽性群群では有意に高かったと報告している。また血清中炎症性サイトカイン濃度も同様の傾向であったと報告している。

またHechtらはRA患者238名のMCP関節の骨びらんをCTで解析し、その数・大きさはRF/ACP両者陰性群、RF/ACP単独陽性群では差はなく、両者陽性群では有意に大きかったと報告している。

本研究でのRA整形外科手術に至った割合は、上記の報告と同様の傾向であった。RFは単独でもACP単独よりもRA炎症・活動性に関連し、さらには整形外科手術に至る病態へも関連していると考えられた。

E. 結論

RF/ACP両者高値がRA整形外科手術と最も強く関連していた。RF単独高値はACP単独高値よりも整形外科手術に関連している傾向があった。

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

水木伸一、東岡和彦、吉田健志、押領司健介、鎌田一億、横田英介. リウマトイド因子 / 抗CCP抗体陽性度が関節リウマチ手術へ及ぼす影響.

第25回日本リウマチ学会中国・四国支部学術集会. 2014.12.5

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

関節リウマチ患者に認められる肝障害に関する研究 - 特に NASH について -

研究分担者	宮田 昌之	福島赤十字病院 内科・消化器科 副院長
研究協力者	黒田 聖仁	福島赤十字病院 内科・消化器科
	海上 雅光	わたり病院 病理科
	大平 弘正	福島県立医科大学附属病院 消化器・リウマチ膠原病内科

研究要旨

関節リウマチ患者の肝機能を検討するとウイルス性、アルコール性、自己免疫性、薬剤性肝炎など、いずれとも言えない肝障害があること気付いた。エコー検査でその多くは脂肪肝である。しかし、一部の患者では肝線維化のマーカーのヒアルロン酸、タイプ コラーゲン、フェリチンなどが上昇していることが分かり、肝生検を施行した。当科で本研究班に登録しているメトトレキサートなどで治療している 540 例のうち 7 例に非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) が認められ、その原因としてメトトレキサートとの関連が強く疑われる症例が数多く認められた。また、NASH 症例では血小板数が年余にわたって漸減しており、マーカーとして有用であることが分かった。

A. 研究目的

メトトレキサート (MTX) は関節リウマチ治療でアンカードラッグとして最も重要な位置を占めており、MTX の副作用を避けて如何に上手に使いこなすかは身近で大切な問題である。肝障害は用量依存性に出現し、多くは、葉酸の併用で改善する。しかし、肝障害が遷延化する例も稀ならず経験する。この場合、その原因が明らかでない場合も多くエコーを施行し脂肪肝と診断して経過を見ることも多い。今回は、この肝障害の原因を肝生検で明らかにする。

B. 研究方法

MTX などで加療中の 540 例の関節リウマチのうち脂肪肝 (non-alcoholic fatty liver: NAFL) として経過を見ていたが画像診断やヒアルロン酸、タイプ コラーゲン、フェリチン測定などで肝線維

化が疑われた症例に肝生検を施行し、顕微鏡で詳細に観察した。

C. 研究結果

肝生検を施行した 7 例全員に非アルコール性脂肪肝炎 (non-alcoholic steatohepatitis: NASH) が認められた。5 例は肥満を 3 例は糖尿病を合併していた。1 例で抗核抗体が高値であった。経過をレトロスペクティブに見直すと血小板の漸減が全例に認められ NASH を見つけ出すマーカーになると考えられた。NASH と診断後に MTX を減量、中止することによって血小板数が回復する症例やフォリアミンを併用することで血小板が回復する症例認められた。もともと、MTX を投与していない 1 例を除くと、6 例中 5 例において NASH の発症に MTX の関与が強く疑われた。

罹病期間	MTX投与量	BMI	糖尿病	抗核抗体	組織所見	
1.FJ	3Y	528mg	26	なし	X40	Brunt stage 3
2.TS	5Y	1440mg	20	なし	X1280以上	Brunt stage3 ~4
3.MY	6.5Y	2256mg	27	なし	X40	Brunt stage3 ~4
4.TT	12Y	4050mg	31	あり	X80	LC + NASH + 薬剤性
5.YS	8Y	1544mg	24	あり	X40未満	Brunt stage3 ~4, NASH + AIH
6.YS	1Y	130mg	30	あり	未測定	Brunt stage2
7.HS	48Y	ゼロ	28	なし	X40	Brunt stage3 ~4, NASH + AIH

	NASHを疑った根拠	MTXがNASHに関与している可能性
1.FJ	血小板漸減、HA、Ft高値	MTX減量してから血小板の上昇
2.TS	血小板漸減、HA高値	MTX中止してから血小板の上昇
3.MY	血小板漸減、HA、Ft高値	MTX中止してから血小板の上昇
4.TT	血小板漸減、手掌紅斑、食道静脈瘤、顔面の紅斑	MTXを減量後血小板の減少がない。
5.YS	血小板漸減、HA、高値	MTXを中止後、観察期間が短く判断できない。
6.YS	血小板漸減、肝機能異常	フォリアミン投与後血小板の回復
7.HS	血小板漸減、HA、高値、脾臓腫大	MTXは投与していない。
	HA:ヒアルロン酸 タイプ4コラーゲン Ft:フェリチン	

D. 考察

関節リウマチ患者で肝障害を認め、糖尿病、脂質異常症、肥満などいわゆるメタボリック症候群を合併していると肝障害は NAFL のためと安易に考えがちである。今回の検討で NASH である可能性についても十分に検討することが必要であることが分かった。この際、エコーなどの画像診断を施行し、ヒアルロン酸、タイプ4コラーゲン、フェリチンなど肝線維化のマーカーの測定が必要である。さらに経過中に血小板の漸減が認められれば積極的に肝生検を施行し、NASH か否かを判断する。今回、肝生検を施行した7例のうち1例は、全く肥満、糖尿病などがなくMTX単独でNASHに至った症例であった。糖尿病、肥満などはNASHの病因に係る重要な因子であるが、今回の検討ではこれら以外にMTXの関与が強く疑われた。NASHと診断すれば何が関与しているかを見極め、MTXの減量中止や糖尿病、肥満の治療を強化などの対策が必要である。

E. 結論

関節リウマチで治療中の肝障害にはMTXが関与したNASHが認められる。経過中に血小板の漸減が認められれば、積極的な鑑別診断が必要である。

原因となる因子を取り除く治療が必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

(1) Watanabe R¹, 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.

2. 学会発表

なし

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

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

**関節リウマチおよび結合織疾患患者の B 型肝炎ウイルス再活性化に関する観察研究
生物学的製剤投与歴のある HBV キャリア関節リウマチの臨床経過**

研究分担者 半田祐一 さいたま赤十字病院 膠原病・リウマチ内科 部長
研究協力者 上川哲平 さいたま赤十字病院 膠原病・リウマチ内科 副部長
研究協力者 太田宗男 さいたま赤十字病院 膠原病・リウマチ内科 医師

研究要旨

生物学的製剤を 2 例の HBV キャリア RA 患者に対して使用した。ウイルス学的背景が若干異なる HBV キャリア 2 例であるがエンテカビルを併用しつつ肝炎の発症なく生物学的製剤治療が継続可能であった。しかし、HBV-DNA の陽性が継続する等、安定とは言い難い状態が続いており、厳密かつ慎重な経過観察を要する。

A. 研究目的

関節リウマチ治療 (RA) に伴う HBV の再活性化・肝炎発症は警戒すべき重大事項である。その中でも生物学的製剤、免疫抑制剤、ステロイドにて治療中の HBV キャリアの再活性化には以前から注意が払われてきた。生物学的製剤を 2 例の HBV キャリアに対して使用したのでその経過を検討し、この高リスク群への対し方を考えてみた。

B. 研究方法

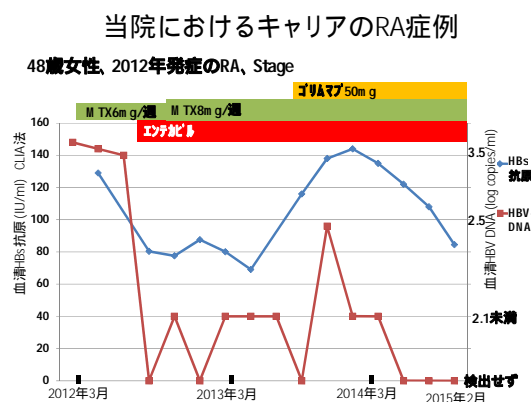
さいたま赤十字病院膠原病・リウマチ内科にて追跡中の HBs 抗原陽性者は 6 例、HBs 抗体陽性 and/or HBc 抗体陽性者は 37 例であった。6 例の HBs 抗原陽性例の内、生物学的製剤使用歴のある例は 2 例であり、この 2 例について臨床経過を振り返った。

C. 研究結果

症例 1 では HBV-DNA 『定量陽性』の状態 MTX を開始。その後になってしまったがエンテカビル

を追加し HBV-DNA は速やかに低下した。RA 活動性上昇のため生物学的製剤 (ゴリムマブ) を追加以降は、DNA 量は 1 回のみ『定量陽性』が見られた。しかしそれ以上の DNA 量の増加は見られず、『検出せず』もしくは『定量未満での検出』で推移している (Figure1)。また本症例では HBV-DNA のモニターと併せて HB コア関連抗原も測定も行ったが、全て基準値の 3.0 未満の結果であった。RA は寛解。

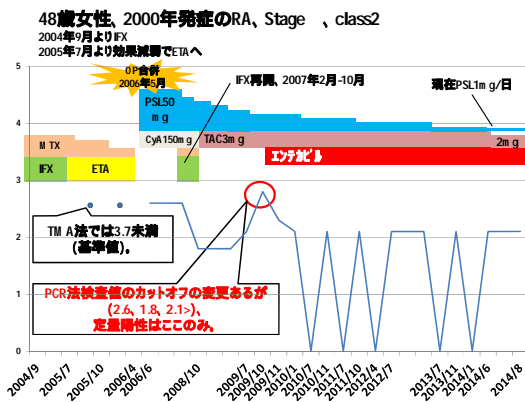
【Figure1】



症例 2 では 2004 年より TMA 法で HBV-DNA 測定しつつ、抗ウイルス薬の投与なしでインフリキ

シマブおよびエタネルセプトを 21 カ月間使用している。その後器質化肺炎を合併したために生物学的製剤は中止。器質化肺炎に対してステロイド大量およびシクロスポリンにて加療を行った。その後の関節炎の再燃に対しインフリキシマブの再開、次いでインフリキシマブからタクロリムスへの変更を行っている。タクロリムスへの変更から約 2 年後に HBV-DNA が『定量陽性』あり、その時点でエンテカビルを追加した。エンテカビル追加後、DNA 量は速やかに低下し、『検出せず』もしくは『定量未満での検出』で推移している。RA は低疾患活動性 (Figure2)。

【Figure2】



D. 考察

症例 1 ではエンテカビル投与下で MTX およびゴリムマブを使用している。幸い HBV の一方的な再活性化は来していないが、HBV-DNA 量は『感度未満検出』や『定量陽性』も単回ではあるが見られている。このことはエンテカビルにて HBV ウイルス DNA の複製を抑制してはいるものの、体内の HBV ウイルスが完全にゼロになったわけではなく、エンテカビルと肝細胞内に保存されている HBVcccDNA からのウイルス DNA 複製がせめぎ合っていることを示している。このバランスが何かの拍子に崩れれば (エンテカビルへの耐性、免疫抑制療法の強化や変更、エンテカビル内服の中断) 途端に HBV-DNA 量が一方的に増加する再活性化を来し、それに続く肝炎

発症、劇症化を引き起こすかもしれない。但し、本症例では HB コア関連抗原は最初から陰性である。症例 2 では HBV キャリア RA 患者において、抗ウイルス薬非投与下で、生物学的製剤の開始及びその変更、器質化肺炎の合併、それに対するステロイドと免疫抑制剤 (シクロスポリン) による治療、生物学的製剤の再開、生物学的製剤から免疫抑制剤 (タクロリムス) への変更、を経験している。その間の HBV-DNA モニタリングでは再活性化は認めず。タクロリムス開始 2 年後に DNA 量が定量陽性化しエンテカビルを開始し現在に至る。初めの生物学的製剤開始からエンテカビルの追加までは 5 年間の月日が経過しており、その間の様々な免疫機序の変動を来すイベント、治療介入を考えればいつ HBV 再活性化を来してもおかしくない症例と考えられた。しかし本症例では HBV 再活性化を来すことなく現在まで経過している。このことからウイルス抑制の機序や免疫抑制療法中の再活性化には免疫システムの面だけではなく、例えばウイルス側の要因などその他の要因が存在する可能性も挙げられる。どのような症例で再活性化を来しうるのか、再活性化を来さない症例との違いは何か、HBV 再活性化に寄与する因子について今後の更なる解明が必要である。

E. 結論

ウイルス学的背景が若干異なる HBV キャリア 2 例であるがエンテカビルを併用しつつ肝炎の発症なく生物学的製剤治療が継続可能であった。しかし、HBV-DNA の陽性が継続する等、安定とは言い難い状態が続いており、厳密かつ慎重な経過観察を要する。また、安易に HBV キャリア RA に対して生物学的製剤投与を開始することは現時点では慎むべきと考える。

F. 健康危険情報

なし

G 研究発表

1. 論文発表

1) Chihiro Terai, Tomomi Tutumi, Tadashi Sakurai, Masato Moriguchi, Muneo Ota, Yuichi Handa, Yoshiaki Kuga. The efficacy of mizoribine for the treatment of rheumatoid arthritis and its correlation with renal function. Mod. Rheumatol, 2014. 24(6). 892-896

2. 学会発表

1) 上川哲平, 半田祐一, 山田晃務: 間質性肺炎加療中の強皮症-筋炎重複症候群に血栓性微小血管障害症を合併した 1 例. 日本リウマチ学会総会学術集会. 2014. 4. 24-26. 東京

2) 佐藤理仁, 糊沢優子, 西村幸治, 青木和利, 矢部寛樹, 寺井千尋, 太田宗男, 上川哲平, 半田祐一: 他施設におけるアバタセプト使用症例の検討. 第 29 回日本臨床リウマチ学会. 2014. 11. 29-30. 博多

3) 上川哲平, 太田宗男, 山田晃務, 半田祐一: 関節リウマチと顕微鏡的多発血管炎を合併した 1 例. 第 25 回日本リウマチ学会関東支部学術集会. 2014. 12. 14. 横浜

4) 太田宗男, 上川哲平, 半田祐一: 重複癌を合併した皮膚筋炎の 1 例. 第 612 回日本内科学会. 2015. 2. 14. 東京

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許登録

なし

2. 実用新案登録

なし

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

関節リウマチにおける潜在性 B 型肝炎ウイルス感染の末梢血遺伝子発現に関する研究

研究分担者 小山 芳伸 岡山赤十字病院 膠原病リウマチ内科 部長
研究協力者 樋口 俊恵 岡山赤十字病院 膠原病リウマチ内科 医師

研究要旨

HBV 既感染患者は HBV 遺伝子が cccDNA の形で肝細胞内に残存していると考えられている。ここに免疫抑制などによって免疫監視機構がはずれると、ウイルスの再活性化が起こる。しかし、その割合や詳細なメカニズムなどは不明であり、再活性化リスクをあらかじめ見積もることはできない。我々は治療未介入初発 RA 患者 19 例を対象に、B 型肝炎ウイルス (HBV) 既感染の有無で発現の変化する末梢血遺伝子について、DNA マイクロアレイを用いて調べた。その結果、有意な差のある 311 遺伝子が抽出された。そのうち、NCBI データベースでウイルス感染や HBV 感染に関連するのは 8 遺伝子あり、インターフェロンのシグナル伝達に關与する 2 遺伝子が含まれていた。この事は、ウイルス感染による生体内変化を反映しているだけでなく、HBV ウイルスの免疫監視機構を反映している可能性がある。また、今後 HBV 再活性化症例について同様の検討を行うことで、HBV 再活性化の予防にも有用な情報を提供する可能性がある。

A. 研究目的

B 型肝炎ウイルス (HBV) 既感染の患者では、HBV 遺伝子が cccDNA の形で肝細胞内に残存していると考えられている。ここに免疫抑制などが原因で免疫監視機構がはずれると、ウイルスの再活性化が起こり得る。具体的には免疫抑制剤や悪性腫瘍治療薬の使用などによって引き起こされる de novo B 型肝炎が問題となっている。現時点では、免疫監視機構の詳細なメカニズムや、免疫抑制による再活性化割合などは不明であり、そのリスクをあらかじめ見積もることはできない。

一方 HBV 感染により、特に肝炎症状を認めない状況でも、生体は何らかの変化を起こして免疫監視機構を働かせていると予想される。つまり、末梢血遺伝子発現は、HBV の感染状況に応じて変化している可能性がある。近年 DNA マイクロアレイなどの手法により、全ゲノムの遺伝子発現を一度に調べることが可能になった。従って、その発現特性を調べることで、免疫監視の機能状況や再活性化のリスクが予測できる可能性があり、その調査を目的とする。

B. 研究方法

岡山赤十字病院の関節リウマチ (RA) 患者の

うち、初発で治療修飾を受けておらず、研究に同意が得られた患者 19 症例について解析を行った。

治療開始前に QIAGEN PAX-Gene 試験管で全血を採取し mRNA を安定化後 -70℃ に保管。mRNA を精製後 Agilent 社 Whole human genome 60K チップを用いて、全ゲノム (42406 遺伝子) を対象に遺伝子発現レベルを測定した。

HBc 抗体陽性患者と陰性患者について比較し、遺伝子発現に差異があるかどうかを調べた (倫理面への配慮)

ヒトゲノム・遺伝子解析に関する倫理指針 (平成 25 年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第 1 号) を遵守した上で、説明文書を作成し、研究参加の同意を文書で取得した。また、岡山赤十字病院・倫理委員会の承認を受けた。

C. 研究結果

HBc 抗体陰性例 14 例、陽性例 5 例であった。RA 活動性について、両グループ間で統計学的有意差は認めなかったが、HBc 陽性例では RF 陰性、ACPA 陰性例が多かった。(Table1)

【Table1】

	HbC 陰性	HbC 陽性
患者数	14	5
RF 陽性率 (%)	78.6	40.0
ACPA 陽性率 (%)	84.6	40.0
CRP (mg/dL)	1.81 ± 1.29	1.99 ± 2.66
MMP-3 (ng/mL)	306.8 ± 379.8	381.1 ± 437.8
DAS28	3.82 ± 1.92	5.01 ± 2.51
SDAI	18.1 ± 9.3	27.9 ± 15.0

全ゲノム遺伝子を対象に、各遺伝子の mRNA の発現量を調べ、2 グループ間で t 検定により有意差を認められたのは 311 遺伝子であった。そのうち NCBI データベースでウイルス感染や HBV 感染に関連するとされた遺伝子が 8 つあった。(Table2) 各遺伝子について、NCBI において「viral infection」「Hepatitis B」に関連するものに 印を付けた。

【Table2】

Probe Name	T-test p-val	up/down	virus infection	HBV	Chrom No	Description
A_23_P86599	0.001	down			chr10	Deleted in malignant brain tumors 1 (DMBT1)
A_23_P500271	0.001	up			chr7	Interferon regulatory factor 5 (IRF5)
A_23_P12113	0.002	down			chr1	Feline leukemia virus subgroup C cellular receptor 1 (FLVCR1)
A_33_P3361457	0.002	up			chr21	Interferon (alpha, beta and omega) receptor 2 (IFNAR2)
A_23_P150053	0.003	up			chr10	Actin, alpha 2, smooth muscle, aorta (ACTA2)
A_23_P95213	0.004	up			chr8	Surfactant protein C

					(SFTPC)
A_33_P3250680	0.006	down		chrX	CD40 ligand (CD40LG)
A_23_P404494	0.007	down		chr5	Interleukin 7 receptor (IL7R)

D. 考察

HbC 抗体陽性は、HBV 既感染者と考えられ、HBV は cccDNA の形で肝細胞内に組み込まれているとされる。このような状態では、適正な免疫監視機構が働いていれば、HBV が再活性化される事はないと考えられている。今回、RA 未治療患者の、HbC 抗体陽性者と陰性者の末梢血遺伝子発現で、統計学的に有意な差を認められたのは 311 遺伝子であった。このうち、NCBI のデータベースでウイルス感染や HBV 感染に関連する遺伝子が 8 つ存在した。この事は、まず、HBV 感染によって何らかの生体の反応が起こり、末梢血遺伝子発現が変化していると考えられる。また、HBV 既感染者の多くで HBV が何らかの活動を行い、これが末梢血遺伝子発現に影響を与えている可能性も示唆される。

この 8 遺伝子の中にはインターフェロンのシグナル伝達に関わる IRF5 や IFNAR2 遺伝子も含まれていた。現時点では、HBV 再活性化を抑制する免疫監視機構の詳細なメカニズムは明らかで無いが、これらの遺伝子に関わっている可能性も考えられる。

HBV 再活性化は免疫機能が落ちて再活性化が起こるとされている。しかし、具体的に免疫機能のどの部分がクリティカルなのかは未だ不明である。末梢血遺伝子発現レベルにおいて、どのような遺伝子発現の低下が HBV 再活性化につながるのかは、極めて興味深いテーマである。これが解明できれば、再活性化が起こる前に予防することが可能となる。

ただ、現時点では HBV 再活性化患者は解析に含まれていない。従って、これらの遺伝子が免疫監視機構にどの程度関わっているのか、また、HBV 再活性化リスクの評価に有用か否かは、HBV 再活性化症例についても、同様の解析を行う必要がある。

しかし、今回の研究によって、末梢血遺伝子発現が HBV 既感染の有無によって異なる事が示された意義は大きい。

E. 結論

治療未介入 RA 患者において、HBV 既感染の

有無により、末梢血で発現が有意に異なる遺伝子が存在した。

遺伝子発現の変化は、ウイルス感染による生体内変化を反映しているだけでなく、HBV ウイルス活動性を反映している可能性もある。遺伝子発現の変化が有意に認められた遺伝子のうち、NCBI データベースにおいて、ウイルス感染や HBV 感染に関連するものとして 8 遺伝子が同定された。中でも IRF5 や IFNAR2 は IFN シグナルに関連する遺伝子であり、HBV 再活性化予防の免疫監視機構に関わっている可能性も考えられた。

HBV 既感染者における末梢血発現遺伝子の検討は、HBV 再活性化の予防やモニターに有用な情報を提供する可能性がある。

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

- 第58回日本リウマチ学会（2014年4月東京）
・肥満と関節リウマチ（RA）～内臓脂肪/皮下脂肪比はRA活動性に影響する
樋口俊恵、中村明彦、小山芳伸
- 第66回欧州リウマチ学会（2014年6月 フランス・パリ）
・IL-6 inhibitor or TNF inhibitor?
Validation of a newly proposed scoring method to predict preferable treatment for rheumatoid arthritis.
J.Nakagawa, A Kawakami, Y Ueki, T.Horiuchi, A.Uchino, T.Ota, S.Nagano, Y.Koyama,

・Association of obesity with rheumatoid arthritis: The visceral/subcutaneous fat ratio affects disease activity, resistance to methotrexate treatment and the expression of FAS gene in peripheral blood.
T.Higuchi, A.Nakamura, M.Tanino, Y.Koyama
- 第78回米国リウマチ学会（2014年11月 米国・ボストン）
・Targeting IL-6 Versus Targeting JAK or SYK? : An Analysis of Transcriptome Alteration in Peripheral Blood By RA Treatment

Y.Koyama, M.Tanino, S.Nagano, T.Ota, T.Higuchi

- 第29回臨床リウマチ学会（2014年11月福岡）
・RA活動性指標と精神的因子～患者/医師全般評価の乖離に気分の因子が影響する
亀山由佳、柳島真樹、深見沙弥佳、樋口俊恵、小山芳伸

・肥満のタイプは関節リウマチの病態を修飾する因子である
樋口俊恵、中村明彦、小山芳伸

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

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

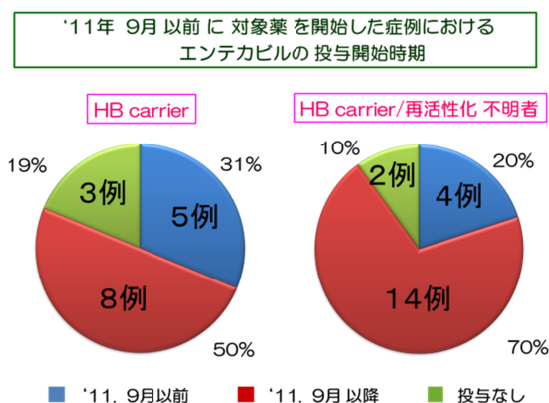
象として検討した。

(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。

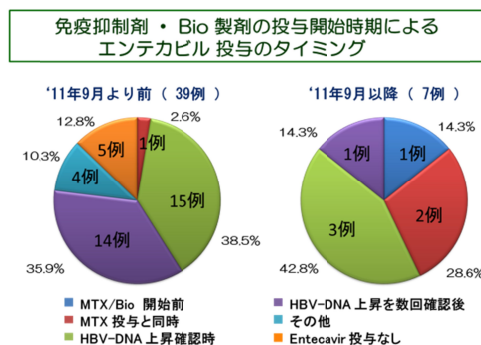


HB キャリア - においては、リウマチ学会からの提言が出される 2011 年 9 月以前に MTX などの対象薬が投与されていた患者は 16 例であり、そのうちエンテカビルが投与されていたのは 5 例のみであったが、2011 年 9 月以降には残り 11 例のうち 8 例で投与が開始されている。ただ、3 例はその後も投与がなされないままとなっていた。HB 不

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。

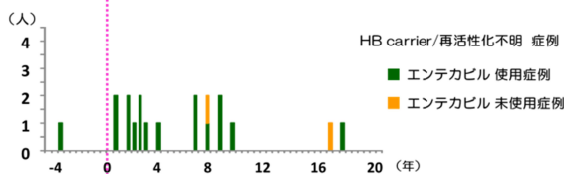
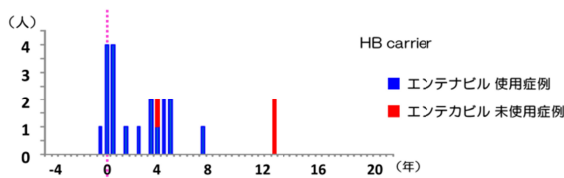
2011 年 9 月以降に対象薬を開始した患者は HB キャリアでは 6 例で、このうち MTX を投与した 4 例では、MTX 投与開始と同時にエンテカビルを開始されたのが 2 例、HBV-DNA 陽性を 3 回確認したのち開始されたのが 2 例であった。残る 2 例では Etanercept (ETN) 単剤による治療が行われていたが、この 2 例では ETN 開始前にまずエンテカビルが投与されており、HBV-DNA 陰性が確認された後、ETN 治療が行われていた。HB 不明者では ‘11 年 9 月以降の対象薬開始症例は 1 例のみであったが、この症例は MTX 開始 4 か月後に HBs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

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

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

トシリズマブおよびアバタセプト点滴関節リウマチ患者の皮下注射移行率と満足度について

研究分担者 林 真利 長野赤十字病院リウマチ科 部長
研究協力者 金物 壽久 長野赤十字病院 顧問

研究要旨

生物学的製剤（以下、バイオ）の登場により関節リウマチ（以下、RA）患者の予後は劇的に改善させることが可能となった。その一方で点滴バイオ製剤は当院のような総合病院で行う傾向が強く、その投与のための患者さん側の通院の手間ははかりしれない。一般的に通院回数が少なく済む、自己皮下注射剤が患者さんにとってもメリットがあると我々医療サイドは考えることが多い。そこで、長期投与が可能となった頃より、随時原則全例の点滴トシリズマブ（以下、TCZ）および点滴アバタセプト（以下、ABT）患者に対して皮下自己注射をお勧めした。その最終成功率はTCZは45.2%で、ABTは50.0%であった。一旦自己注射に移行したものの、わずかな期間内にTCZの3例およびABTの5例が再び点滴製剤への変更を希望された。皮下注射を希望されない患者さんが予想以上に多く、我々医療従事者が考えるのと異なり、患者さんは点滴製剤のままを思いのほか選択することが分かった。その理由としては、自己注射に対する自信のないことと、注射針に対する恐怖心、そして医療サイドで行う点滴に対する安心感が主であった。また、皮下注射を選択された方は概ね満足しており、TCZでは通院労力と金銭的負担の軽減に、ABTでは効果の有効性に満足していた。

A. 研究背景および目的

現在当院リウマチ科に通院している患者は約700名である。近隣の開業医等と病診連携を行っているものの、合併症を有する患者やバイオ使用患者は当院で原則診ているのが現状である。それ故、点滴バイオは化学療法室で加算をとって行えるものの、その数は現在限界となっている。

TCZおよびABTは従来の点滴製剤に加えて皮下注射剤が発売され、現在長期投与も可能となった。当院TCZおよびABT点滴患者に対して、同一薬皮下注射剤への移行を勧め、その成功率を調べることを目的とした。皮下注射を選択されなかったRA患者さんに対してその理由をアンケートで調査した。加えて、皮下自己注射に同意された患者さんのその後の満足度を調べることも目的とした。

B. 研究方法

長野赤十字病院のRA外来通院中のTCZ点滴およびABT点滴患者原則全例に対し、長期処方可能となった同一薬別剤型である皮下注射剤への移行を勧めた。皮下自己注射を希望されなかった患者さんにはその理由をアンケートで質問取得した。また皮下自己注射へ移行できた

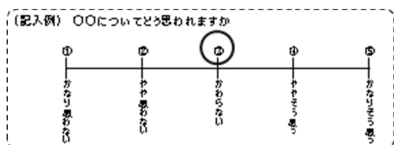
患者についてはその後約2か月目にアンケートを行い、それ以前の点滴製剤使用時との比較を行った。問1.は皮下注射を誰が行っているのかを問うものとし、問2.～問8.は順に「疼痛」「腫脹」「こわばり」「ADL」「通院労力」「金銭」「満足」を問うものとした。そして問2.～問8.については、以前の点滴と変わらないのを基準の3点とし、改善すれば最高5点、悪化すれば最低1点とするようにした（Fig.1）。

（倫理面への配慮）

研究参加に関して内容を詳細に説明し、同意取得とした。

【Fig.1】

問1.	〇〇皮下注は誰が注射していますか？
問2.	〇〇皮下注に変更後、「リウマチの痛み」は変化しましたか？
問3.	〇〇皮下注に変更後、「リウマチの腫れ」は変化しましたか？
問4.	〇〇皮下注に変更後、「朝のこわばり」は変化しましたか？
問5.	〇〇皮下注に変更後、「日常の動作」に変化はありましたか？
問6.	〇〇皮下注に変更して、通院の労力は減りましたか？
問7.	〇〇皮下注に変更後、「経済的負担」は変化しましたか？
問8.	総合的に考えて、〇〇皮下注に変えて良かったですか？



C. 研究結果

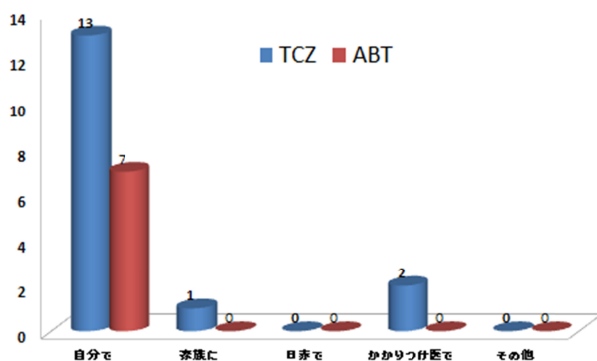
皮下注射移行率

最終皮下注射移行成功率は TCZ は 45.2% で、ABT は 50.0% であった。TCZ の 3 例および ABT の 5 例が一旦皮下注射に移行したものの、その後短期間に再び点滴薬剤への変更を希望された。

皮下自己注射ではなく点滴薬剤を選んだ理由

RA 患者さんは点滴薬剤のままを予想以上に好み、選択することが分かった。その理由としては、自己注射に対する自信のないことと、注射針に対する恐怖心、そして医療サイドで行う点滴に対する安心感が主であった。少数意見としては、化学療法室でのんびり過ごせるから、脱力感が点滴後にあり、それが自宅でも対処に困るから、等があった。

【Fig 2.】

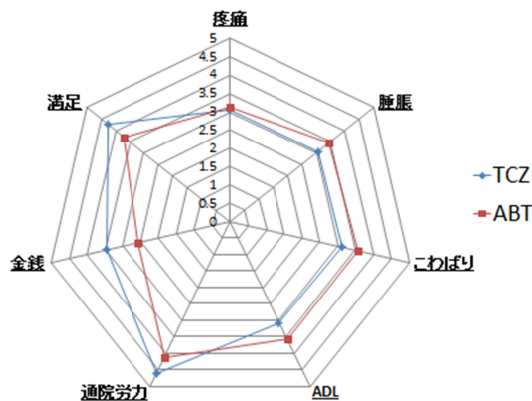


皮下自己注射を選択後のアンケート結果
皮下注射は原則自己注射をお勧めしたが、TCZ の 1 例で看護師である娘さんに施行してもらっていた。また、TCZ の 2 例はかかりつけ医

へ持参し、施行してもらっていた。他の TCZ 患者および ABT 患者全例は自己注射できていた (Fig 2.)

皮下注射移行約 2 か月後に行った、以前の点滴薬剤との比較については、TCZ では通院労力と金銭的負担の軽減に満足しており、ABT では腫脹の軽減、こわばりの軽快、そして ADL 改善といった有効性向上に満足していた。全体の満足度は TCZ が ABT を上回っていた。疼痛の軽快は両薬剤とも点滴時と変化なかった (Fig 3.)

【Fig 3.】



D. 考察

TCZ も ABT も関節リウマチに対する有効な薬剤であり、当院でも多数の RA 患者さんの投与している。日本での承認時はいずれも 4 週間隔での点滴投与であり、時期は異なるもののその後いずれも皮下注薬剤が承認発売された。国内においては皮下注薬剤承認後の半年間は長期投与が不可能であり、長期投与不可能時期は全例当院では点滴投与を行っていた。その後長期投与が可能となった以後に、患者さんの通院利便性等を考慮し、8 週分投与を原則として順次皮下自己注射移行を勧めた。しかしながら実際には、およそ半数の患者しか自己皮下注射へ移行できなかった。しかも中には自己注射を指導し、当然自分で施行できていると思われた患者さんの中にも家族やかかりつけ医での注射を余儀なくされていた患者もいた。医師の勧めを拒絶できずに仕方なく受け入れたとも考えられ、反省させられた。

一方、皮下自己注射に移行できた RA 患者のアンケート結果である、Fig3. のレーダーチャートにおいて、3 点を下回ったものは ABT の「金銭」のみであり、他はすべて 3 点以上であった。ABT は「腫脹」「こわばり」「ADL」そして「通院労力」でポイントが高い結果であった。ABT 皮下注射薬剤は点滴薬剤との比較臨床試験にお

いて、有意差こそないものの、有効性は点滴製剤に比して良く、それを裏付けるデータとも言えるのかもしれない。TCZ においては「通院労力」および「金銭」において高ポイントであり、全体としての「満足」が高い結果であった。実際に皮下注射製剤となることで 400mg/4w の点滴時と比べて現在は薬剤金銭的に安くなっており、患者さんはそれを敏感に感じとったものと考えられた。しかしながら「疼痛」「腫脹」そして「こわばり」という有効性の点においては、アンケート時のおよそ2か月経過時では点滴時と差がないものの、162mg/2w の皮下注射では体重の多い患者さんにおいては容量不足となる可能性もあり、今後は注意も必要であると考えられた。

皮下注射と点滴製剤の2剤型のある TCZ と ABT においては今後どのように使用していくのか課題は多い。

E. 結論

1. 点滴製剤から皮下注射製剤への最終移行率は TCZ45.2%、ABT50.0%であり、点滴製剤継続を望む患者割合は約半数であった。
2. 皮下注射へ移行できた患者は TCZ では金銭面で、ABT では有効性で満足していた。
3. 皮下注射と点滴製剤の2剤型のある TCZ と ABT の剤型の使い分けは、今後のさらなる研究が必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1) 論文発表

1. Kojima T, Yabe Y, Kaneko A, Takahashi N, Funahashi K, Kato D, Hanabayashi M, Asai S, Hirabara S, Asai N, Hirano Y, Hayashi M, Miyake H, Kojima M, Ishiguro N. Importance of methotrexate therapy concomitant with tocilizumab treatment in achieving better clinical outcomes for rheumatoid arthritis patients with high disease activity: an observational cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2014 Aug 7. pii: keu302. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 25102861.
2. Matsubara H, Kojima T, Kaneko A,

Hirano Y, Ishikawa H, Hattori Y, Miyake H, Oguchi T, Takagi H, Yabe Y, Kato T, Ito T, Fukaya N, Kanayama Y, Shioura T, Hayashi M, Fujibayashi T, Takahashi N, Funahashi K, Kato D, Hanabayashi M, Terabe K, Ishiguro N. Longterm retention rate and risk factor for discontinuation due to insufficient efficacy and adverse events in Japanese patients with rheumatoid arthritis receiving etanercept therapy. *J Rheumatol*. 2014 Aug;41(8):1583-9. doi: 10.3899/jrheum.130901. Epub 2014 Jul 15. PubMed PMID: 25028370.

3. Hirabara S, Takahashi N, Fukaya N, Miyake H, Yabe Y, Kaneko A, Ito T, Oguchi T, Kida D, Hirano Y, Fujibayashi T, Sugiura F, Hayashi M, Funahashi K, Hanabayashi M, Asai S, Ishiguro N, Kojima T. Clinical efficacy of abatacept, tocilizumab, and etanercept in Japanese rheumatoid arthritis patients with inadequate response to anti-TNF monoclonal antibodies. *Clin Rheumatol*. 2014 Sep;33(9):1247-54. doi: 10.1007/s10067-014-2711-2. Epub 2014 Jun 28. PubMed PMID: 24970596.

2) 学会発表

1. Masatoshi Hayashi, Jackie Nam, Laura Hunt, Elizabeth MA Hensor, Paul Emery. In palindromic rheumatism, older age, shorter interval between attacks and positive anti-CCP antibodies may predict progression to RA. ACR 2014 Boston.

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

・研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

なし

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
福田 互, 尾本 篤志, 太田 環, 井戸 亜希子ほか	関節リウマチ患者の高齢化が疾患活動性と身体活動度の評価に与える影響	臨床リウマチ	217 (1)	14-20	2015
羽生忠正	新薬展望 2015 抗リウマチ薬	医薬ジャーナル	51 (S-1)	212-223	2015
Sasaki T, Nakamura W, Inokuma S, Matsubara E et al	Characteristic features of tacrolimus-induced lung disease in rheumatoid arthritis patients DOI 10.1007/s10067-015-2865-6	Clin Rheumatol [Epub ahead of print]	Feb.3	PMID:25644583	2015
Koike T, Harigai M, Inokuma S, Yamanaka H et al	Effectiveness and safety of tocilizumab: postmarketing surveillance of 7901 patients with rheumatoid arthritis in Japan	J Rheumatol	41(1)	15-23	2014
Yamanaka H, Harigai M, Inokuma S, Koike T.	Trend of patient characteristics and its impact on the response to adalimumab in patients with rheumatoid arthritis: post hoc time-course analysis of an all-case PMS in Japan.	Mod Rheumatol [Epub ahead of print]	Jan.13	1-8, PMID 25487291	2015
Koike T, Harigai M, Inokuma S, Tanaka Y et al	Safety and effectiveness of adalimumab in Japanese rheumatoid arthritis patients: postmarketing surveillance report of 7740 patients	Mod Rheumatol	24(3)	390-398	2014
有井 薫	関節リウマチ 診断と治療の進歩 ... 19 : . 2014	高知県医師会学会誌	19	57-64	2014
Watanabe R, Ishii T, Miyata M, Takagi M et al.	Prevalence of hepatitis B virus infection in patients with rheumatic diseases in tohoku area: a retrospective multicenter survey.	Tohoku J Exp Med.	233(2)	129-133	2014

Terai C, Tomomi T, Tutumi M, Handa Y et al	The efficacy of mizoribine for the treatment of rheumatoid arthritis and its correlation with renal function.	Mod.Rheumatol	24(6)	892-896	2014
Kojima T, Yabe Y, Hayashi M, Ishiguro N et al	.Importance of methotrexate therapy concomitant with tocilizumab treatment in achieving better clinical outcomes for rheumatoid arthritis patients with high disease activity: an observational cohort study	Rheumatology(Oxford) [Epub ahead of print]	Aug 7, 2013	PubMed PMID: 25102861.	2014
Matsubara H, Kojima T, Hayashi M, Ishiguro N	. Longterm retention rate and risk factor for discontinuation due to insufficient efficacy and adverse events in Japanese patients with rheumatoid arthritis receiving etanercept therapy.	J Rheumatol	41(8)	1583-1589 PubMed PMID: 25028370	2014
Hirabara S, Takahashi N, Hayashi M, Kojima T et al	Clinical efficacy of abatacept, tocilizumab, and etanercept in Japanese rheumatoid arthritis patients with inadequate response to anti-TNF monoclonal antibodies.	Clin Rheumatol	33(9)	1247-1254 PubMed PMID: 24970596	2014

・ 研究班会議プログラム

関節リウマチおよび結合織疾患患者の B 型肝炎ウイルス再活性化に関する観察研究 (H25-難治等(免)-一般-004) 研究班会議 プログラム

日時： 平成 26 年 11 月 28 日 13 時 45 分～16 時 45 分

場所： ホテルセントラーザ博多 4 階 葵の間

【開会挨拶・経過報告】(13:45～14:00)

京都第一赤十字病院リウマチ膠原病センター 福田 互

【分担研究報告】(14:00～15:05) 座長 福田 互

1. 生物学的製剤投与中の HBV キャリアー RA2 例の臨床経過
さいたま赤十字病院 膠原病・リウマチ内科
太田宗男、上川哲平、半田祐一
2. 関節リウマチでのウイルス性肝炎以外の肝障害について
福島赤十字病院 内科 宮田 昌之
3. 潜在性 HBV 感染を伴う RA 症例の末梢血遺伝子発現を検討する
岡山赤十字病院 膠原病リウマチ内科 小山 芳伸
4. 関節リウマチおよび結合織疾患患者の B 型肝炎ウイルス再活性化に関する観察研究
HBs 抗原陽性患者に関する 1 年間の解析
高知赤十字病院 内科 有井 薫
日本赤十字社長崎原爆病院・リウマチ膠原病内科 中島 宗敏

【休憩】 (15:05～15:10)

【主研究報告】(15:10～15:40) 座長 日本赤十字社医療センター 猪熊茂子

関節リウマチ・結合織疾患治療中の HBV 既感染患者からのウイルス再活性化
登録後 1 年の結果解析より

京都第一赤十字病院 リウマチ・膠原病センター 福田 互

【パネル・ディスカッション】(15:40～16:30)

座長：長岡赤十字病院 整形外科・リウマチセンター 羽生 忠正

「肝臓専門医からみたリウマチ・膠原病治療と HBV 再活性化」

長崎原爆諫早病院 リハビリテーション科 猪口 薫

【今後の予定説明】 16:30～16:45 福田 互

スライド担当： 尾本 篤志、

会場・受付担当： 井戸 亜希子