

## 総括研究報告書

1. 研究開発課題名：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
2. 研究開発代表者：福田 互（京都第一赤十字病院 副院長、リウマチ膠原病センター長）
3. 研究開発の成果

免疫抑制時を受けた既感染患者からのB型肝炎ウイルス（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%であるが、国内外での他の報告は0%～5.2%と多様であり、十分な規模と期間の報告はこれまでにない。

今回の研究は、免疫抑制治療を受けているHBs抗原陰性、HBsまたはHBc抗体陽性のHBV既感染であるRA患者1040症例、1846人年における検討であり、規模では、これまでの報告のなかで最大の前向き研究である。その結果、HBV再活性化頻度は1.86/100人年、定量可能化率0.49/100人年であった。この頻度は決して低くはないが、一方で核酸アナログ投与例が6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は少ない可能性が示唆される。

HBs抗体の陰性化は、HBV再活性化のリスクになると推定されているが、明確な臨床的エビデンスはこれまでになかった。当研究班の鈴木、猪熊の検討によるとHBs抗体価は、免疫抑制治療後に上昇する症例もみられるなど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、HBs抗体価の低下が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、HBs抗体高力価あるいはHBs抗体単独陽性例からのHBV-DNA陽性化がありうることも明らかになった。HBs抗体単独陽性症例における再活性化のメカニズムは、今後さらなる検討が必要となる。

RAに対する生物学的製剤（BIO）、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。Ohshimaらによる報告（Mod Rheumatol, 2013; 23(4)）によると、BIO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薬剤間で再活性化頻度に関しては、MTXがPSLや一部のBIO、特に抗体型TNF阻害剤やアバタセプトよりもリスクが低かった。これは先の報告とも大きく異なっており、今後研究を継続して検討する必要がある。

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している。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4～162か月、平均61.4か月と長かった。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。

免疫抑制療法にともなうHBV再活性化は、高率かつ急激に劇症肝炎を発症し、きわめて予後が悪いとされ、そのことが嚴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・非進行性の症例も少なからずみられた。定量可能の症例でも非進行例がみられ、進行例でも核酸アナログ投与により改善を示す。すべての症例で核酸アナログ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、リスクの層別化に資するような長期・多数の検討が必要である。