

症例検討会 (症例3)

近藤 正一 近藤リウマチ・整形外科クリニック
(2012年 第13回 博多リウマチセミナー)

症例 S. A. MTX による de novo B 型肝炎例、63 歳女性 RA

現病歴； 1998 年 RA 発症。2000 年リドーラ開始するが気分不良で中止。2002 年リマチル開始するが、タンパク尿にて中止。2003 年当院初診。

既往歴； HBV キャリア

家族歴； 妹が慢性 B 型肝炎

初診時所見； 関節所見 両手関節炎、両膝関節炎、両第 5 MTP 関節炎あり

検査所見 血沈 52 mm、CRP2.6 mg/dl、GOT22、GTP17、ALP177、TB0.7
RF+、HBs 抗原+、HCV 抗体-

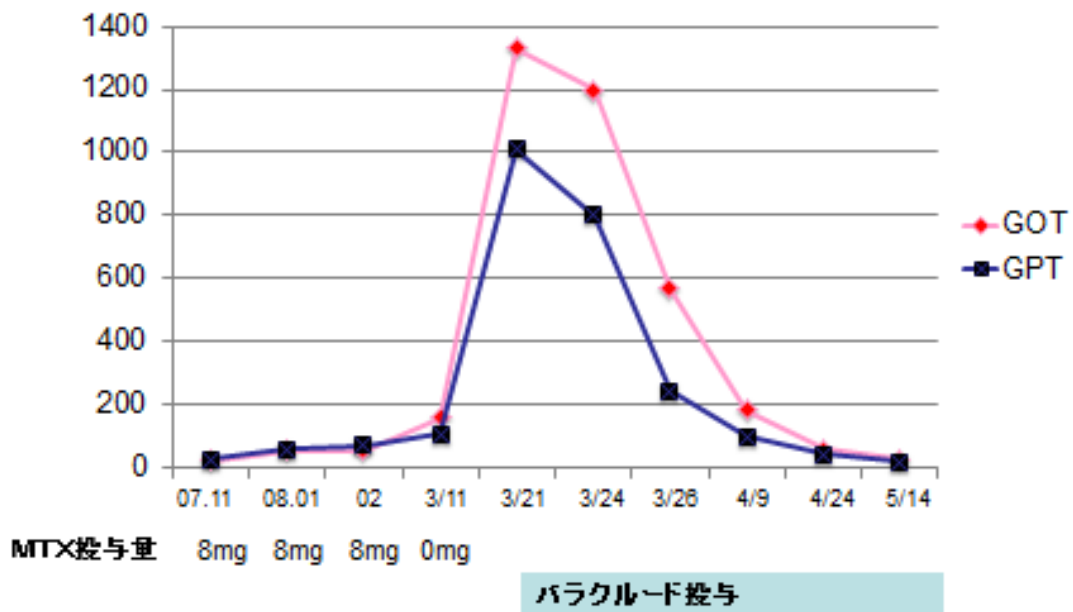
X 線所見 両手関節 StageIV、両足趾 StageIII、両膝 Stage II、

当院での治療；B 型肝炎キャリアだが、肝機能正常である。他の DMARDs も副作用で使えなかった
ので MTX4 mg を治療開始する (2003 年 9 月)。

その後、MTX 治療により経過良好となったが、2008 年 1 月に de novo B 型肝炎を発症。

B 型肝炎検査や肝炎発症時の MTX 減量中止の対応のしかたや、de novo B 型肝炎発症後の治療
について検討する。

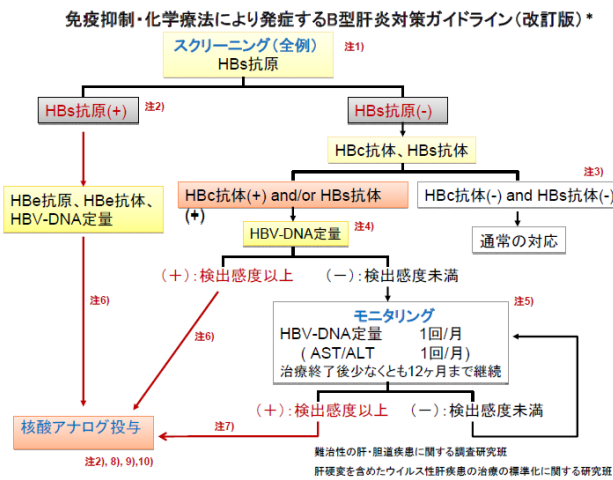
症例 S. A. の肝酵素の推移



検討課題

- 1) MTX 投与前の B 型肝炎検査は保険診療ではどのように行うか？
- 2) B 型肝炎キャリアへの MTX 投与時のリスク管理
- 3) de novo B 型肝炎発症時の対応
- 4) de novo B 型肝炎治療後の RA 治療

* 参考資料



- (補足) 血液悪性疾患に対する強力な免疫抑制・化学療法中あるいは終了後にHBs抗原陽性あるいはHBs抗原陰性例の一部にHBV再活性化によりB型肝炎が発症し、中には劇症化する症例があり、注意が必要である。その他の疾患においても治療によるHBV再活性化のリスクを考慮して対応する必要がある。また、ここで推奨する核酸アナログ予防投与のエビデンスは、劇症化予防効果を完全に保証するものではない。
- 注1) HBVキャリアおよび既感染者では、免疫抑制・化学療法時にHBVの再活性化が起こることがある。したがって、まずHBe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HBe抗体を測定して、既感染者かどうかを確認する。HBs抗原・HBc抗体およびHBe抗体の測定は、高感度の測定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。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ことが望ましい。
 - 注3) 初回治療時にHBc抗体、HBs抗体未測定の場合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) PCRおよびリアルタイムPCR法により実施する。より検出感度の高いリアルタイムPCR法が望ましい。
 - 注5) リソキシマブ・ステロイド使用例、造血細胞移植例はHBV再活性化の高リスクであり、注意が必要である。フルダラビンは強力な免疫抑制作用を有するが、HBV再活性化のリスクは不明であり、今後注意が必要である。
 - 注6) 免疫抑制・化学療法を開始する前、できるだけ早期に投与を開始することが望ましい。
 - 注7) 免疫抑制・化学療法中はHBV-DNA定量検査が検出感度以上になった時点で直ちに投与を開始する。
 - 注8) 核酸アナログはエンテカビルの使用を推奨する。核酸アナログ投与中は原則として1~3ヶ月に1回、HBV-DNA定量検査を行う。
 - 注9) 下記の条件を満たす場合には核酸アナログ投与の終了を検討して良い。スクリーニング時にHBs抗原(+)例では慢性肝炎における核酸アナログ投与終了基準を満たす場合。スクリーニング時にHBc抗体(+) and/or HBs抗体(+)例では、(1)免疫抑制・化学療法終了後、少なくとも12ヶ月間は投与を継続すること。(2)の継続期間中にALT(GPT)が正常化していること。(但しHBV以外にALT異常の原因がある場合は除く)(3)の継続期間中にHBV-DNAが持続陰性化していること。
 - 注10) 核酸アナログ投与終了後12ヶ月間は厳密に経過観察する。経過観察方法は各核酸アナログの使用上の注意に基づき、経過観察中にHBV-DNA定量検査が検出感度以上になった時点で直ちに投与を再開する。
- (2011年9月26日改定)

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9月6日 日本リウマチ学会IP上コース

現状では本提言に含まれる検査・治療の一部は保険適応外であり、全ての対照患者で実施は難しいことを踏まえ、ガイドラインではなく「提言」とした

本提言の対照
 副腎皮質ステロイド(中等量以上)
 免疫抑制作用を有する抗リウマチ薬
メトトレキサート
タクロリムス
レフルノミド
ミアリピン
 全ての抗リウマチ生物学的製剤
 免疫抑制剤
アザチオプリン
シクロフォスファミド
シンクロスボリン
ミコフェノール酸モフェチル

HBVキャリア、既往感染例の診断と免疫抑制療法開始前の対応

免疫抑制療法開始時に実施すべき検査項目と適切な検査方法

HBs抗原、HBs抗体、HBe抗体
 感度の点から 化学発光酵素免疫法(CLEIA/CLIA)が望ましい

HBs抗原陽性(HBVキャリア)例への対応 肝臓専門医にコンサルト

HBe抗原、HBe抗体、HBV-DNA定量(TaqMan PCR)
 HBV genotype、プレコア変異、コアプロモーター変異測定も望ましい

核酸アナログ製剤の投与

薬剤耐性の観点からエンテカビル水和物(0.5mg/日 分1)を推奨

- ① 免疫抑制療法継続中は継続
- ② 免疫抑制療法終了後も少なくとも12ヶ月継続
- ③ 投与中は血清HBV-DNA量、Hbe抗原、Hbe抗体、ALT値を継続的にモニター
- ④ HBV-DNAの下がりが悪い、再上昇の場合は肝臓専門医にコンサルトする

HBs抗原陰性でHBs抗体またはHBe抗体陽性例(既往感染例)への対応

HBV-DNA定量(TaqMan PCR) 肝臓専門医にコンサルト
 2.1Log copy/mL 以上で陽性
 治療開始前に核酸アナログ製剤 (エンテカビル水和物推奨)で治療

2.1Log copy/mL 未満
 HBV-DNA定量、AST、ALTを月1回モニタリングする
 治療終了後も少なくとも12ヶ月間はモニターする
 2.1Log copy/mL以上になったら核酸アナログ製剤による治療

核酸アナログ製剤投与終了の基準とその後の措置

投与終了基準 肝臓専門医にコンサルト
 HBe抗原陰性化およびHBe抗体陽性
 HBV DNA量低値
 HBV core関連抗原低値
 HBVs抗原量の低下

核酸アナログ製剤治療終了後も少なくとも12ヶ月間は経過観察
 HBV DNA上昇で再投与

保険診療について

HBs抗原、HBs抗体、Hbe抗体を同時に測定する場合は「B型肝炎ウイルス感染の疑い」の病名をつけるが、保険適応とならない場合がある

HBV-DNA、HBV genotype、プレコア・コアプロモーター変異の測定は、現時点ではB型慢性肝炎、B型肝炎硬変のみが保険適応である

核酸アナログ製剤は、現時点ではB型慢性肝炎、B型肝炎硬変が保険適応である

II. 重篤な副作用への対応

4 肝障害 (HBV再活性化を含む)

● 危険因子

慢性ウイルス性肝炎、肝炎ウイルスキャリア、そのほかの慢性肝疾患、AST/ALTが正常の2倍を超える肝機能障害。

● 予防対策

- ① 用量依存性肝機能障害の予防には、葉酸製剤を併用が推奨される。
- ② B型肝炎ウイルスキャリアのRA患者では、MTXの投与を極力回避する。やむを得ず投与する場合には、抗ウイルス薬の予防投与を併用し、慎重にモニタリングする。
- ③ C型肝炎ウイルスキャリアのRA患者では、MTX投与開始前に消化器内科専門医などへのコンサルトを考慮し、リスク・ベネフィットバランスを慎重に検討する。

● 発生時の対処法

- ① **肝炎ウイルスキャリア・既感染患者における肝障害:**
 肝炎ウイルスキャリア・既感染患者に、肝機能障害が発現した場合には、MTX中止の可否も含めて、直ちに消化器内科専門医にコンサルトする。MTX中止に伴う劇症化が報告されている。
- ② **肝炎ウイルス非感染患者における肝障害:**
 MTX投与中のAST/ALTが正常上限の3倍以内に上昇した場合には、MTX投与量を調整する、あるいは葉酸製剤を開始または増量する。AST/ALTが正常上限の3倍以上に増加した場合には、MTXを一時中止もしくは減量し、葉酸製剤を連日投与する。肝機能が改善しない場合には、肝機能障害の他の原因を検索するとともに、専門医へのコンサルトを考慮する。

出典：一般社団法人日本リウマチ学会「関節リウマチ治療におけるメトトレキサート (MTX) 診療ガイドライン【監修版】」
<http://www.rymachi.jp.com/info/ming/MTX2011kansei.pdf>

日本リウマチ学会MTX診療ガイドライン認定小委員会「関節リウマチ治療におけるメトトレキサート (MTX) 診療ガイドライン2011年版」, 学友社, 2011

出典：一般社団法人日本リウマチ学会「関節リウマチ治療におけるメトトレキサート (MTX) 診療ガイドライン【監修版】」
<http://www.rymachi.jp.com/info/ming/MTX2011kansei.pdf>

日本リウマチ学会MTX診療ガイドライン認定小委員会「関節リウマチ治療におけるメトトレキサート (MTX) 診療ガイドライン2011年版」, 学友社, 2011