

リウマチ・膠原病だより

東広島記念病院 リウマチ・膠原病センター

医療法人社団 ヤマナ会

東広島記念病院 広報誌

Vol.6 No.2

発行日 2013年 9月 1日

創刊日 2008年 4月 21日



理念

1. 私共は医道を尊び、規律を守り社会的責務にこたえます。
2. 私共は常に研鑽し信頼される病院を創ります。
3. 私共は安全な医療を提供出来る病院をめざします。

患者憲章

1. 尊厳を保つ医療を受ける権利を有します。
2. 納得出来る説明と情報を受ける権利を有します。
3. 十分な情報提供下で治療方針を選択する権利を有します。
4. 医療機関を自由に選択出来る権利を有します。



桜石(紅簾石) この桜色石は岩石学的には紅簾石と言われる貴重石である。まさに石の女王の風格で、本石のような巨石(高さ2m、重量10吨)は他に類を見ない。

仙石庭園

この庭園は山名理事長が趣味人生の集大成として10年の歳月をかけて企画、設計、施工しました。6,000坪の回廊形式の庭園内で全国各地の銘石が楽しめる石庭です。

Contents

■特集

B型肝炎ウイルス再活性化について

東広島記念病院 リウマチ・膠原病センター 副院長 山名 二郎

■リウマチ・膠原病情報

関節リウマチはストレス環境下で軽症化が進行している

東広島記念病院 リウマチ・膠原病センター 理事長 山名 征三

■部署紹介

地域医療連携室

東広島記念病院 リウマチ・膠原病センター MSW 岡西 恵理子

B型肝炎ウイルス再活性化について

東広島記念病院
リウマチ・膠原病センター
副院長 山名 二郎



関節リウマチの治療が強力になるにつれ、これまで問題でなかったさまざまな現象が取り上げられてきています。その一つが、B型肝炎ウイルス(HBV)の再活性化の問題です。これは、当初は癌の化学療法や臓器移植など、特に悪性リンパ腫の治療で大量ステロイドと抗CD20抗体(リツキシマブ)を使用する治療法での大きな問題として取り上げられてきたものです。

関節リウマチ(RA)においても、生物学的製剤(Bio)の使用に伴いHBVの再活性化が問題視されるようになり、学会からも対応についての提言(ガイドラインではない)が示されています。<http://www.ryumachi-jp.com/info/news110926.html> これは、厚生労働省／難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班、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が作成した「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(改訂版)」に従うというものです。長期処方当たり前となっている中、どれほど遵守されているかにも興味があるところですが、今回は、当院での経験をお示しして考察したいと思います。

HBV既感染は26.5%にのぼる

対象は、2009年～2011年の3年間で定点調査対象となったRAのうち、2011年時点での免疫抑制剤またはBio使用例1849例です。HBsAgを測定していたのが1336例で、そのうちHBsAg陽性が17例でした。

HBsAg陰性の1319例のうち、HbCAbを測定したのが384例で、HbCAb陽性が102例(26.5%)でした。台湾の報告では106例中88例がHbCAb陽性だったようで、アジアでのHBV感染率の高さがうかがわれます(文献1)。HBsAg陰性HbCAb陽性102例のうち、HBVDNAを80例で測定して、HBVDNA陽性が2例おられました。(検討当時は、検査したものが大量に保険で査定を受けていましたが、現在は手順を守れば査定を受けなくなっています。)

HBsAg陰性、HBVDNA陽性例の2例の転機

どちらもすでに免疫抑制療法を受けていたため、そのまま続行されました。メトトレキサート+タクロリムスで

療中の例ではHBVDNA著増(2.1未満→8.5)を認めましたが、幸い肝機能異常は出現せず、その後、抗ウイルス薬投与が行われています。MTXのみで加療中の例では、HBVDNAの増加はなく(2.2→2.1未満)現在も治療継続中です。

HBVDNA陰性(検出せず)からの陽性化3例

トシリズマブ投与中の1例では、HBVDNA2.1未満へ増加判明後、足底胼胝感染もあり投薬が中止され検出せずとなっています。アバタセプト投与中の1例は、メトトレキサート6mg+プレドニゾロン1mg併用例でHBVDNA2.1未満へ増加しましたが、翌月には検出せずになりました。他の1例は、アザチオプリン75mg+プレドニゾロン7.5mg+タクロリムス2mg併用例でHBVDNA2.1未満へ増加しましたが、10か月後、タクロリムス中止後に一過性に肝機能異常があったのですが、翌月には自然軽快してHBVDNAも、検出せずとなっています。

HBVDNA陽性例での診療状況

一方、初回HBVDNA陽性例での診療状況を改めて検討した結果27例が認められ、平均観察期間34.8ヶ月でした。当院での抗ウイルス薬を使用している方は、すべて一度は肝機能異常が認められた方でした。無症候性キャリアで免疫抑制剤を使用しつつもウイルス量が増加しない症例ではそのまま治療を継続していました。(表1)

リウマチ学会からの提言がなされた後、免疫抑制療法を継続している無症候性キャリアに関して肝臓専門医に相談したところ、「ガイドラインがある以上紹介されれば抗ウイルス薬の投与が必要と言わざるを得ないが、無症候性キャリアは助成制度の対象外でもあり患者さんの希望があれば投薬します。」「中等量メトトレキサート+少量ステロイドの治療でウイルス量が少ない状態であれば問題ないのでフォローアップしてください。」と必ずしもガイドラインに従った対応でないこともあり、肝臓専門医もやや当惑していると言われていました。HbCAb、HBsAb、HBVDNAの測定を行う事は、HBV既感染例の多さ、エスケープ・ミュータントなどHBsAg陰性HBVDNA陽性例が存在する事などから必ず必要

表 1

性別	年齢	罹病期間	HBsAg	初診時		HBVDNA		ウイルス量	抗ウイルス薬	ALT 持続的上昇歴	DMARD	HBcAb	HBsAb	HBeAg	HBeAb
				ALT	γ GTP	初回	最終								
女	53	19	(+)	5	11	3.4	検出せず	49	あり	なし	ETN:25mg, FK506:3mg, PSL:2.5mg	ND	(-)	0.4	99.5
女	71	17	(+)	30	17	8.8以上	2.4	48	あり	あり	FK506:1mg, PSL:2.5mg	12.8	ND	1576.7	1.0以下
女	65	11	(+)	24	134	8.4	検出せず	46	あり	あり	FK506:1.5mg, PSL:5mg	ND	ND	1016.2	1.0以下
男	60	10	(+)	24	20	1.8未満	2.1未満	26	あり	あり	MTX:2mg, FK506:1mg, PSL:5mg	10.6	(-)	0.5	99.4
男	69	7	(+)	36	23	7.7	2.1未満	40	あり	あり	MTX:11mg, BUC:200mg, SASP:1g, PSL:9mg	ND	(-)	0.5	98.7
女	70	16	(+)	11	14	8.7	検出せず	47	あり	あり	FK506:1.5mg, SASP:1g, PSL:7mg	ND	ND	ND	ND
男	51	5	(+)	54	253	1.8未満	検出せず	44	あり	あり	ETN:50mg, MTX:6mg, PSL:4mg	ND	ND	0.4	98.8
男	59	3	(+)	377	238	8.2	2.1未満	37	あり	あり	PSL:4mg	ND	ND	0.3	99.6
男	58	2	(+)	26	59	3.5	検出せず	38	あり	あり	BUC:2mg, SASP:1mg, PSL:2.5mg	ND	ND	ND	ND
女	47	1	ND	12	49	2.1未満	2.7	22	あり	あり	MTX:10mg, SASP:1mg, PSL:2mg	ND	(-)	ND	92.3
男	61	1	(+)	83	61	2.1未満	検出せず	12	あり	あり	AZP:75mg, PSL:7.5mg	ND	ND	ND	ND
女	68	36	(-)	29	29	2.1未満	8.5	19	なし	あり	MTX:10mg, FK506:1mg, PSL:5mg	4.6	ND	0.4	12.9
男	68	14	(+)	39	22	7.8	7.8	20	なし	なし	AZP:25mg, BUC:100mg, PSL:4mg	ND	ND	1243.9	1.0以下
女	65	12	(-)	14	17	1.8未満	2.1未満	44	なし	なし	MTX:8mg, PSL:2.5mg	ND	ND	ND	ND
女	61	16	(+)	18	34	2.2	2.3	9	なし	なし	MTX:7.5mg	15.3	(-)	0.3	98.4
女	63	13	ND	12	16	2.6未満	3.8	92	なし	なし	MTX:8mg, MINO:100mg, PSL:4mg	ND	ND	ND	ND
女	56	11	(+)	25	24	5.1	5	44	なし	なし	ACT:200mg, PSL:2.5mg	ND	ND	0.3	99.4
女	62	20	ND	20	16	1.8未満	2.4	46	なし	あり	MTX:10mg, SASP:0.5g, PSL:2.5mg	ND	ND	ND	ND
女	78	8	(+)	18	21	4.8	3.2	32	なし	なし	MTX:5mg, BUC:200mg, PSL:5mg	ND	ND	0.3	99.5
女	57	7	(+)	33	19	3.8	3.2	37	なし	なし	FK506:1mg, PSL:5mg	ND	ND	ND	ND
男	64	14	(+)	21	26	3.4	3.4	36	なし	なし	SASP:0.5g, PSL:2mg	ND	ND	ND	ND
女	59	5	(+)	15	26	5.7	4	24	なし	なし	MTX:8mg, BUC:200mg	ND	ND	ND	ND
男	57	4	(-)	29	60	2.2	2.1未満	24	なし	なし	MTX:15mg, BUC:200mg, SASP:1mg, PSL:2mg	13.3	ND	ND	ND
男	71	4	(+)	17	16	2.5	検出せず	40	なし	なし	MTX:12mg, BUC:200mg, PSL:2.5mg	ND	ND	ND	ND
女	53	3	(+)	14	16	4.8	5	13	なし	なし	SASP:1g, PSL:5mg	ND	ND	ND	ND
女	78	20	(+)	16	12	3.6	4	34	なし	なし	PSL:4mg	ND	ND	ND	ND
女	56	1	(+)	12	24	2.2	2.1未満	17	なし	なし	DPC:200mg	ND	ND	0.3	99.1

ETN: エタネルセプト FK506: タクロリムス PSL: プレドニゾロン MTX: メトトレキサート BUC: ビシラミン SASP: サラゾスルファピリジン AZA: アザチオプリン MINO: ミノサイクリン ACT: アクタリット DPC: D-ペニシラミン

と考えられます。問題は、その後の対応ですが中等量メトトレキサート単独+少量ステロイド程度の治療での HBVDNA 陰性既感染例などは、毎月毎月 HBVDNA を測定する必要があるのか疑問です。肝機能異常出現時には急に免疫抑制を解除せずに HBVDNA を測定し、その後、休薬を行うなどの対応は必要と考えますが、HBVDNA 測定は3ヶ月ごと程度で十分ではないかと考えます。また、無症候性キャリアでウイルス量が低い症例においても全例で抗ウイルス薬を前投与する必要があるかにも疑問があります。折角共存している状態でありながら抗ウイルス薬を使用したとして、中止基準なるものがありますが、リウマチ性疾患では免疫抑制療法が中止される可能性は現時点ではほとんどないのが実情であり、一生に及ぶ高額な医療費負担を強いることにもなりますし、少ないとは言え耐性化の問題も考えられます。少量ステロイドのみでのキャリアでの再活性化も報告されており(文献2)、無視はできませんが、頻繁な定期的ウイルス量の確認、急には薬をやめない、などの対応で経過を見ても良いのではないかと考えます。

先の台湾の報告ではHBVDNA 陰性例からの TNF 阻害剤使用によるウイルス再活性化は認められておらず、他施設からの報告では認められており、注意は必要ですが、頻度は高くは無いようです。中等量メトトレキサート単独などであればもっと低いと推察されます。(図1)

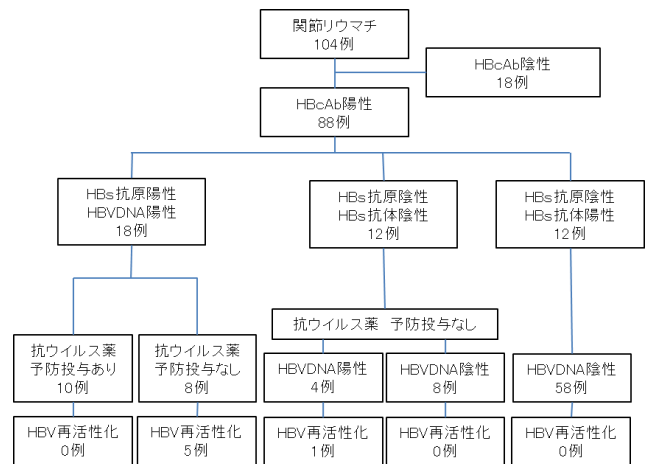
一時的に非常に強力な免疫抑制状態にしてその後解除される抗がん剤治療と、一生にわたる免疫抑制を行うリウマチ性疾患の治療は分けて考えるべきでしょう。

現時点で必ず行うべきことは

1. HBc 抗体、HBs 抗体測定。
2. HBV 既感染例、キャリア例での肝機能異常出現時はウイルス量を確認してから休薬を行う。

の2点のように思います。Bio 使用時、免疫抑制剤の併用を行う時などはガイドラインを遵守してよいと考えますが、中等量メトトレキサート単独使用例などでの対応は医療費の面からも議論の余地が大いにあると思われま

図 1



(文献1より改変引用)

このようにガイドラインは過剰なのでは、と言いつつも1例でも重篤な症例を経験すれば考えは変わるかもしれません。そのようにならないように注意して診療にあたりたいと思います。

また、この再活性化の問題からも、やはり、いきなりBio使用といった治療戦略は大きな問題があると考えられます。人体に潜むウイルスはHBV だけではなくはずです。

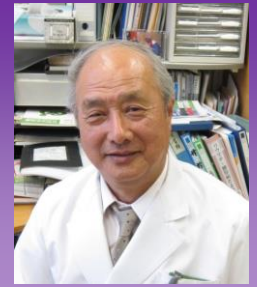
文献

1. Joung-Liang L, et. al. Ann Rheum Dis 2011;70:1719-1725
2. Joong B, et. al. Clin Mol Hepatol 2012;18:225-228

リウマチ・膠原病情報

関節リウマチはストレスレス 環境下で軽症化が進行している

東広島記念病院
リウマチ・膠原病センター
理事長 山名 征三



関節リウマチ（RA）がストレスによって誘導される疾患であることは、全く疑いのない事実として世界的にも広く認められている。患者を取り巻く環境は、最近劇的に変わってきている。そのひとつは早期発見・早期治療で関節破壊が防止されるばかりでなく、病気の進行も阻止されるということ。今ひとつは2000年代から一般化した生物学的製剤が、骨破壊を防止ないし進行を遅らせるということが診療側、患者側の共通認識となってきたことであろう。

RA発症の際、多様のストレスが考えられるが、一旦RAと診断された患者の最大のストレスは1990年代までは病院にいる時目にするRA患者の手指の高度変形であり、自分もという恐怖であったであろう。そのことが患者をうつ状態に追い込み、一人のRA患者は周囲10人をうつ状態に巻き込んできたものである。それが現在はどうかであろう。診療側、患者側ともに早期発見・早期治療が徹底し、手指の変形をほとんど見なくなった。1990年代のMTX aloneの時代はMCP、PIPの骨破壊に続く手指変形をよく目にしたが、今は同じ治療下でそれらもほとんど見られない。すなわちRA自体の病態が、全体として変わってきた（軽症化）と感じている。

私はこの理由を患者がStress less状態にあるためと考えている。即ち、患者は自らのRAに対し先に希望・光明を見ることができるようになった結果と考えている。RAと恐怖ストレスの関係を考えてみよう。

人間は怖い経験をすると強迫観念に陥りやすい。近親の強い関節変形を見て、あるいは聞いて自分がRAと診断されると、もしや自分もという不安・恐怖にとられるであろう。病院に行き、変形した手足を目の当たりにするとそれらは増幅される。仮に適切な医学的管理下にあるとしても、恐怖・不安の先行のため、心気症の状態に陥り、うつ状態を誘起し、病状を悪化させ、ついには身体の器質的・機能的障害へと繋がる心身症の状態へと移行させる。今にして思えば、これが1990年代後半までの状況であった。

RAは何らかの原因で滑膜組織中のT-リンパ球に異変が生じ、サイトカインの異常産生、組織障害へと展開する病態である。引き金はストレスであることは先述の通りである。残念ながら、ストレスがT-リンパ球へいかなるプロセスを経て関わるかは未だブラックボックスの中にある。動物実験で強いストレス下に置かれたマウスが免疫系の異常を示すデータがある。先端の閉じられた細長い筒に入れられたマウスを、前にも後ろにも動けない状況で強烈なストレスを与えると、マウスのNKT活性は24時間以内に(0)にまで低下する。そのマウスを外に出し元の状態に置くと、NKT活性は徐々に返り48時間で正常に復する。さらに72時間過ぎるとNKT活性は元よりむしろ亢進することが分かっている。このことはストレスが免疫系の中枢に直接作用することを示すと同時にストレスフリーにするとリバウンド現象を起こすことを示している。

身動きの取れないマウスは強烈なストレスにさらされることになる



NKT 活性の著明な低下が各種の病態を誘起する

翻って今日の RA 患者の置かれている状況を見てみよう。骨破壊を押さえると大々的に喧伝された Bio. を始め、薬剤の選択肢は多数あり、早く診断して、早く治療に掛ければ RA は怖い病気ではありませんよと耳にタコができるほど聞かされると、患者の恐怖指数は明らかに低下していくであろう。私は初診患者には、“これからは手足の変形など昔のようなことは起こりませんからご安心なさい” と話をして

治療にかかることにしている。その結果、発症しても負の連鎖が起こらず、薬剤によく反応する。その意味では The sooner , The better, なる概念と、Bio. を始めとする薬剤の骨破壊抑制可能というキャッチフレーズが患者サイドのストレス指数の低下を促し、Bio. の使用の有無に関わらず、RA 治療に多大な影響を与えていると考えるのは私だけではあるまい。

内科・リウマチ科 常勤医・研修医 募集

〈目的〉 内科系リウマチ専門病院としての、業務拡大と深化のために内科医、リウマチ専門医・研修医を 2~3 名求む。

〈募集内容〉

- 募集科目 内科医、リウマチ専門医・研修医
- 給 与 内科医、リウマチ専門医(年収 1,500 万円~2,000 万円)
研修医(年収 1,200 万円~1,500 万円)
- 勤務時間 8:45~18:00(応相談)
- 勤務地 広島市中心部(リウマチ・内科銀山町クリニック)
東広島市(東広島記念病院)
- 休 日 週休 2 日(週 40 時間)、年末年始、盆休、リフレッシュ休暇有
- 宿 舎 斡旋します。家賃の 50%補助(5 万円まで)
- 学会出張 学会出張原則 2 回(論文発表の場合は別規定)
- その他 赴任手当支給(30 万円まで)

〈病院案内〉 日本リウマチ学会認定病院・日本医療機能評価機構認定病院(東広島記念病院)

- 診療科目 リウマチ科・総合内科・アレルギー科・整形外科
- 病床数 40 床(一般病床)
- 平均在院日数 20 日以内
- 外来延人数 年間 45,000 人
- 患者内訳 RA60%、膠原病 10%、OA 関連 10%、その他 20%症例豊富
- 医療設備 ヘリカル CT、MRI、MRA、エコー、内視鏡、DEXA 他豊富
- 治験部門 リウマチ・膠原病関連の新薬の治験を多数行っています
抗 BAFF 抗体(SLE)、JAK 阻害薬(RA)、抗 IL-6(RA) など
- 研 修 多方面との情報交換チャンネルあり。研修活動積極的支援。

医療法人社団ヤマナ会
東広島記念病院 リウマチ・膠原病センター
〒739-0002
広島県東広島市西条町吉行 2214
TEL 082-423-6661
FAX 082-423-7710
E-mail izika@hnh.or.jp
URL <http://www.hnh.or.jp/>
担当 ヤマナ会本部 廣川

部署紹介

地域医療連携室



東広島記念病院
リウマチ・膠原病センター
MSW 岡西 恵理子

近年、患者さまから医療に関する問い合わせだけでなく、生活に関する問い合わせも増えてきております。その現状に対応するため、地域医療連携室に医療ソーシャルワーカーを配置しました。今まで地域医療連携室の業務は病診連携業務が主体でしたが、今後は医療福祉相談業務にも力を入れて参ります。まだスタートして間もないため手探りの状況ではありますが、前方後方連携の強化を目指して日々取り組んでいきたいと思っておりますので、どうぞよろしくお願いいたします。

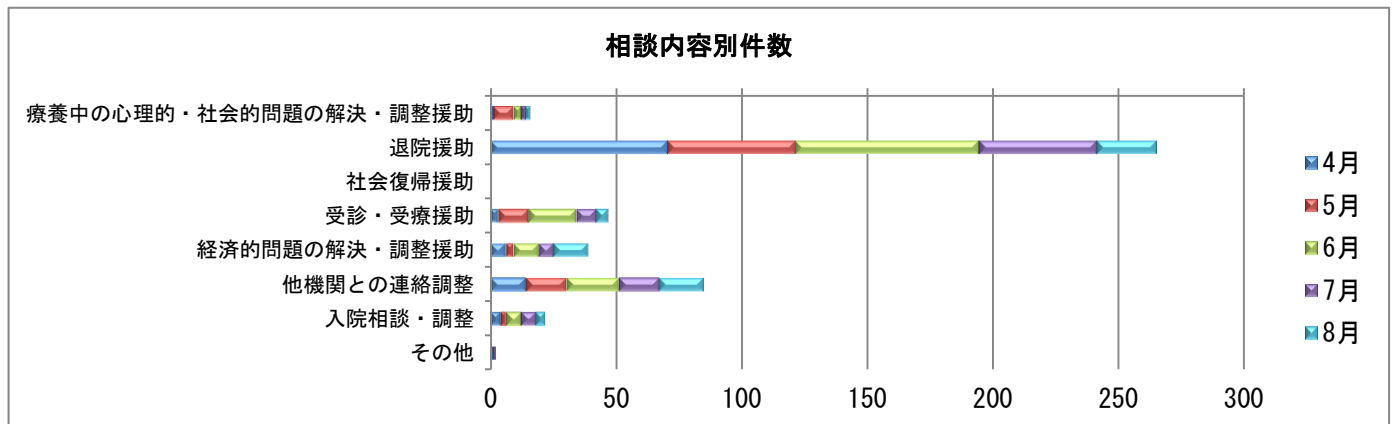
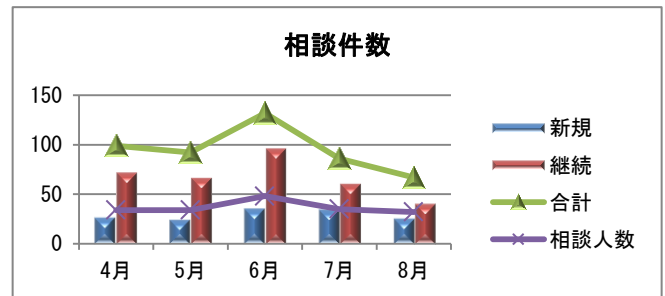
談に乗らせていただいております。下記の表の通り、一番多い相談内容は退院に関する事です。当院の入院患者さまもご高齢の方が大変多くいらっしゃいます。お一人暮らしに不安を抱える方、介護が必要な方など、退院に向けて生活環境を整えなければならないケースが増えてきております。患者さま・ご家族さまの状況に応じて、介護保険サービスの提案や施設・転院先を検討し、少しでも不安の軽減が図れるよう取り組んで参りたいと思っております。今後ともどうぞよろしくお願いいたします。

メンバー紹介

- 室長：山名 二郎（副院長）
- 看護師：久 典子（外来）・松本 光子（病棟）
- 介護福祉士：上田 雅也（通所リハビリテーション）
- 事務：前川 真澄・窪森 裕紀（医事課）
- MSW(医療ソーシャルワーカー)：岡西 恵理子

医療福祉相談の現状

医療福祉相談では、入院・退院に関する事、医療費に関する事、療養中の心理的・社会的問題などのご相



周辺地図



ヤマナ会 関連施設

- 東広島記念病院 リウマチ・膠原病センター**
〒739-0002 東広島市西条町吉行 2214
TEL 082-423-6661
- 広島生活習慣病健診センター(広島市)**
〒739-0002 東広島市西条町吉行 2214
TEL 082-423-6662
- リウマチ・内科銀山町クリニック**
〒730-0016 広島市中区鞆町 14-14 広島教販ビル 2F
TEL 082-228-6661
- 東広島整形外科クリニック**
〒739-0024 東広島市西条町御園宇 4281-1 東広島クリニックビル 1F
TEL 082-431-3500
- 広島生活習慣病・がん健診センター(広島市)**
〒730-0016 広島市中区鞆町 13-4 広島マツダビル 4F
TEL 082-224-6661
- さくら MRIクリニック**
〒730-0016 広島市中区鞆町 13-4 広島マツダビル B1F
TEL 082-224-6610

発行 広報委員会

〒739-0002 東広島市西条町吉行 2214 医療法人社団 ヤマナ会 東広島記念病院 リウマチ・膠原病センター
TEL 082-423-6661 FAX 082-423-7710 E-mail izika@hmh.or.jp http://www.hmh.or.jp/