

## **B 型肝炎ウイルスのキャリアで免疫抑制・化学療法を受ける患者さんへ**

- 厚生労働省研究班の調査への協力をお願い -

### **1. B 型肝炎ウイルスの「キャリア」とは**

B 型肝炎ウイルス（HBV）は血液や体液を介してヒトに感染するウイルスで、肝炎、肝硬変、肝臓などの病気の原因になります。感染したウイルスは肝臓の細胞に入り込み、その遺伝子がヒトの遺伝子に組み込まれてしまいます。このため、ウイルスが一旦感染すると肝臓に居続けることになり、ヒトと共存していくことになります。ただし、大人になってからウイルスに感染した場合は、体内に自分とは異なる物質があることに身体が気づき、これを排除する中和抗体（HBs 抗体）が作られます。この結果、肝臓にはウイルスの遺伝子が存在しても、これが増えて血液中にでてくることはなく、肝臓の病気を発症することも通常はなくなります。このような状態を HBV の「**既往感染**」と呼んでいます。しかし、子供のころにウイルスに感染した場合は身体がこれを異物とは気付かない場合が多く、中和抗体ができないためにウイルスは肝臓で増えて、これが血液中にもでてくるようになります。これが HBV の「**キャリア**」と呼ばれる状態です。あなたは血液検査から、このキャリアの状態にあると診断されました。

日本には HBV のキャリアの方が 100～150 万人はいると推定されます。その 90%以上は肝臓の病気を起こすことのない「**無症候性キャリア**」と呼ばれる状態にあります。血液検査で AST（GOT）、ALT（GPT）など肝臓の細胞が壊れると上昇する酵素の値を測定したときに、これが長年にわたって正常値を続けているのが無症候性キャリアです。その場合には特に肝炎やウイルスに対する治療を行う必要はありません。一方、10%ぐらいのキャリアの方は、AST、ALT が高値になる肝炎の状態になり、慢性肝炎から肝硬変へと進展して肝臓を併発する場合があります。しかし、肝炎を生じているキャリアの方も今では、インターフェロンやウイルスが増えるのを抑える経口薬（核酸アナログ製剤）による治療で、病気が進むのを抑えられるようになっています。

### **2. 「キャリア」の患者さんが免疫抑制・化学療法を受ける際の問題点**

HBV の無症候性キャリアは通常は肝臓の病気を発症せず、治療の必要もありません。しかし、他の病気に罹って特殊な薬を投与されると、ウイルスが増えて肝炎を発症する場合があります。特殊な薬とは、異物が身体に侵入した場合にこれを排除する「免疫」という反応を抑える「**免疫抑制薬**」や癌などの悪性腫瘍を障害する「**化学療法薬**、**抗悪性腫瘍**

薬」(いわゆる抗がん薬)です。これらの薬の中では副腎皮質ステロイドという免疫抑制薬が最も頻繁に用いられていますが、その他の免疫抑制薬、抗悪性腫瘍薬も含めて「血液」、「リウマチ・膠原病」、「腎臓」、「腫瘍内科」の4つの領域では多数の患者さんに投与されています。

あなたは、今回、 \_\_\_\_\_科で検索した結果、 \_\_\_\_\_

という病気が見つかり、その治療のために、

免疫抑制薬： \_\_\_\_\_

抗悪性腫瘍薬： \_\_\_\_\_

による治療を受けることになりました。

その際、HBVによる肝臓病を発症しないようにするためには、核酸アナログ製剤であるエンテカビル(商品名：バラクルード)を予防的に内服する必要があります。

### 3. 厚生労働省研究班の調査について

HBVのキャリアが副腎皮質ステロイドなどの免疫抑制薬を投与される際には、エンテカビルなどの核酸アナログ製剤を予防的に投与すべきであることは従来から知られており、他の免疫抑制薬や抗悪性腫瘍薬を投与する場合も予防治療を実施するのが望ましいと考えられていました。しかし、最近ではHBVの既往感染の患者さんに副腎皮質ステロイドと悪性リンパ腫の治療薬であるリツキシマブを投与すると、肝臓でウイルスが増えて血液中出现するキャリアと同様の状態となる場合があることが明らかになりました。この現象を「**HBVの再活性化**」と呼びます。リツキシマブによるHBV再活性化は重症の肝炎を発症する頻度が高いため、名古屋市立大学が中心となった研究組織によって、その対策が検討されています。なお、HBVの再活性化は、リツキシマブ以外の免疫抑制薬や抗悪性腫瘍薬を投与した場合にも生じる可能性があります。しかし、その実態に関しては、全く明らかになっていないのが現状です。

そこで埼玉医科大学の消化器内科・肝臓内科(代表研究者：持田 智)は全国規模での研究班(事務局：名越澄子)を組織し、リツキシマブ以外の「**免疫抑制薬、抗悪性腫瘍薬によるHBV再活性化の実態解明と対策法の確立**」を目指すことになりました。この研究は、埼玉医科大学病院の血液内科(研究分担者：別所正美)、リウマチ・膠原病科(同：三村俊英)、腎臓内科(同：鈴木洋通)および国際医療センターの腫瘍内科(同：佐々木康綱)

で、これら薬による治療を初めて受ける HBV キャリアと既往感染の患者さんを対象としています。平成 21 年度の厚生労働科学研究費補助金「肝炎等克服緊急対策研究事業」に採択されており、厚生労働省の補助の基に実施される研究です。また、この研究は埼玉医科大学の倫理委員会による審査も受けており、その承認も得ています。

研究は以下の概要で進めさせていただきます。

- (1) キャリアの患者さんは免疫抑制薬や抗悪性腫瘍薬を開始する際に、全例で保険診療によってエンテカビルの予防投与を受けていただきます。
- (2) 治療開始後はやはり保険診療でウイルス量（HBV-DNA）の測定などの血液検査を 1 ヶ月ごとに行いますが、研究にご協力いただけるキャリアの方には、治療開始前と開始後 2 ヶ月ごとに採血した血液検体の一部を消化器内科・肝臓内科に冷凍保存させていただきます。
- (3) 治療開始前の血液検体ではウイルスの遺伝子の型（ジェノタイプ）や核酸アナログ製剤が効きにくくなるような遺伝子の変異が初めからあるかどうかなど、保険診療では実施できない特殊な検査を実施します。
- (4) また、ご協力いただけるキャリアの方には、保険診療で実施した血液検査の成績に関する情報を、匿名化して消化器内科・肝臓内科に保管させていただきますが、これを肝臓病の専門家が見て、エンテカビルの予防効果に問題があると判断した場合には、保存血清でウイルス遺伝子の解析をさせていただきます。
- (5) この研究は平成 21 年 4 月から平成 24 年 3 月までの期間で実施します。ご協力いただける患者さんの登録は平成 23 年 3 月で終了する予定ですので、長い場合は 3 年間、短い場合でも 1 年間は 2 ヶ月ごとに血液の一部を保存、検査成績の情報を収集させていただきますこととなります。

#### 4. 研究に協力するかどうかを決めるにあたって

##### (1) 研究協力の任意性と撤回の自由

この研究への協力の同意はあなたの自由意思で決めてください。強制はいたしません。同意書の原本はあなたの受診している診療科で保管します。あなたにはその写しの一部をお渡しします。また、同意されない場合でも、あなたの治療に不利益になるようなことはありません。また、一旦同意した場合でも、あなたが不利益を受けることなくいつでも同

意を取り消すことができます。その際には保存した血液検体は廃棄され、診療記録などもそれ以降は研究目的に用いられることはありません。

## **(2) 協力される患者さんにもたらされる利益と不利益**

通常の診療でも定期的に採血して、各種の血液検査を保険診療で行っていますが、2 ヶ月に1回はやや多めに採血させていただき、冷凍保存ないしはウイルスの遺伝子解析に利用させていただきます。余分に採血する血液は5 mL 程度であり、これが身体に影響を与えることはありません。また、エンテカビルによる予防治療に関しても、研究に協力される患者さんは、協力されない患者さんの場合と全く同様に実施しますので、免疫抑制薬や抗悪性腫瘍薬を投与する原因となった病気の診療にも不利益を受けることはありません。

この研究に参加すると、あなたの肝機能や肝炎ウイルスに関する血液検査所見は、匿名化にした上で肝臓病の専門家が定期的に監視することになります。また、B 型肝炎ウイルスの遺伝子型やエンテカビルなどの抗ウイルス薬に対して効果がない「変異ウイルス」がいるかどうかなどの保険診療では実施できない検査も研究班の経費で行いますので、患者さんの負担なくより安全で有効な治療が可能です。更に、エンテカビルによる予防治療や肝臓の状態に関して、肝臓病専門医が匿名下に定期的な確認を行いますので、専門家から見て何か注意を要する事項が出現した場合は、あなたの診療科の担当者に連絡して治療方針を相談します。この点で研究に参加すると利益を受ける可能性があります。

## **(3) 個人情報の保護と検査結果の連絡**

この研究との関連で、あなたの個人情報が決して外部に漏れることがないように、責任をもって厳重に管理致します。また、病院内の関係する人にも漏れないように取り扱いを慎重に行います。あなたの血液検体は、保存する前に氏名、生年月日などを削り、代わりに新しく番号をつけて、誰の検体かが判からないようにします。ウイルスの遺伝子を解析する場合にも、誰の検体かが判らないようになっています。新しく付けた番号と個人情報との関連は、埼玉医科大学病院において専属の管理者によって決して漏れないように保管いたします。ただし、ウイルスの解析で得られた結果は、専属の管理者があなたの診療科の担当者に連絡し、受持ちの先生からお伝えするようにします。

保険診療で測定した肝機能やウイルス検査の一部も、誰の情報であるかが判らないように血液検体と同じ番号をつけて保管します。肝臓病の専門家がこれらの検査成績を見る場合も誰の情報であるかが判らなくなっています。専門家が検査成績に問題があると見なして、あなたの診療科の担当者や受け持ち医に相談する場合も、専属の管理者を介するため個人情報は保護されます。

#### (4) 研究終了後の血液検体の取り扱い

保存したあなたの血液検体は埼玉医科大学消化器内科・肝臓内科に凍結して保存し、原則として本研究においてB型肝炎ウイルスに関連した検査のために用いさせていただきます。予定どおりの実施された検査の成績を、事務局の肝臓病専門医が評価して、更に新たな検査を追加することが今後のあなたの診療に利益があると判断した場合や、将来、B型肝炎ウイルスに関するより新たな検査法が確立され、これを追加することが本研究の推進に有用であると判明した場合などに利用させていただきます。

また、もし、あなたが同意してくだされば、将来の研究のための貴重な資源として、研究終了後も埼玉医科大学の消化器内科・肝臓内科で5年間にわたって保管させていただきますと思います。その場合は、引き続き血液検体とともに新しく付けた番号や個人情報 は埼玉医科大学病院の専属管理者が厳重に保管致します。なお、将来、血液検体を別の研究に用いる場合は、あらためて埼玉医科大学とあなたの診療施設の倫理委員会に新たな研究計画書を提出して承認を得て、更にあなたから新たに文書による同意を得るように致します。血液検体を研究終了後も保存することに同意されない場合や、5年間の期間を過ぎた場合には、埼玉医科大学で血液検体に付随した記号などを削除し、通常の医療検体と同様に破棄いたします。

#### (5) 費用負担に関する事項

本研究ではエンテカビルによる予防治療、肝機能とウイルスに関する一般的な血液検査は全て保険診療で実施します。血液検体の保存、治療開始前に特殊なウイルス検査、保存検体を用いたウイルス遺伝子の解析などに関わる経費は厚生労働科学研究費補助金で充当しますので、協力される患者さんに経済的負担を強いることはありません。

#### (6) 更に詳しい説明や相談を希望する場合は

もっと詳しい説明が必要な場合は、あなたの受診している診療科における本研究の担当者ないしは研究全体の責任者、事務局担当者に問い合わせることができます。その名簿は以下の通りです。連絡方法はあなたの受け持ち医に確認してください。

|        |      |          |            |
|--------|------|----------|------------|
| 研究代表者： | 持田 智 | 大学病院     | 消化器内科・肝臓内科 |
| 研究分担者： | 別所正美 | 大学病院     | 血液内科       |
|        |      | 国際医療センター | 造血器腫瘍科     |
| 同：     | 三村俊英 | 大学病院     | リウマチ・膠原病科  |
| 同：     | 鈴木洋通 | 大学病院     | 腎臓内科       |

同： 佐々木康綱  
事務局担当： 名越澄子

国際医療センター  
大学病院

腫瘍内科  
消化器内科・肝臓内科

以上

平成 22 年 4 月 12 日

文責：持田 智