

B 型肝炎ウイルスの既往感染例で免疫抑制・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「既往感染例」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、肝癌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、HBV の既往感染であると診断されました。

わが国では 40 歳ないし 50 歳以上の年齢層における HBV 既往感染者の比率が約 25% であると報告されています。生活習慣病、悪性腫瘍など内科系の病気に罹患するのは、これら中高年の年齢層が大部分を占めています。したがって、病気で内科に受診する患者さんには、4 人に 1 人の割合で HBV の既往感染の方がいると考えられます。HBV の既往感染例は、自分ではそのことに気付いていませんが、日本には大勢いるのです。

2. 「既往感染」の患者さんが免疫抑制・化学療法を受ける際の問題点

HBV の感染者で治療を要するには、肝臓の細胞が壊れると血中に出てくる酵素である AST (GOT), ALT (GPT) が上昇している肝炎の患者さんです。キャリアでも、肝機能検査値が全く正常である「**無症候性キャリア**」と呼ばれる状態の方は、通常は肝臓の病気を発症することはない、治療を行う必要がありません。HBV の既往感染例も、治療の必要がないのは同様です。

しかし、HBV の無症候性キャリアが、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。これらの薬は、「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。キャリアの方が免疫抑制薬や抗悪性腫瘍薬による治療を行う場合には、HBVが増えるのを抑える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のが一般的になっています。

しかし、最近になってHBVの既往感染の患者さんも、免疫抑制薬である副腎皮質ステロイドと悪性リンパ腫に対する抗悪性腫瘍薬のリツキシマブを投与すると、肝臓で眠っていたウイルスが増えて血液中に出てくるようになり、キャリアと同様の状態に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がその対策を検討しています。リツキシマブ以外の免疫抑制薬、抗悪性腫瘍薬を既往感染例に投与する場合も、同様にHBVの再活性化が生じる可能性があります。しかし、その実態や予防法は、まったく検討されていないのが現状です。

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。あなたはHBVの既往感染例であり、その再活性化や肝炎の発症に注意して、治療を実施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

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) 研究にご協力いただける **HBV** 既往感染例の患者さんは、免疫抑制薬や抗悪性腫瘍薬の開始時から1ヶ月ごとに採血して、通常の保険診療では実施できないウイルス量 (**HBV-DNA**) の測定を行い、2ヶ月ごとに血液検体の一部を消化器内科・肝臓内科に冷凍保存します。血液から **HBV-DNA** が検出されない状態が続く場合には、この定期検査を治療終了1年後まで続けます。反復して治療を行う場合には、原則として最終の治療が終了した1年後まで定期検査を継続します。
- (2) 定期検査で **HBV-DNA** が検出された場合は、直ちにエンテカビルによる予防治療を開始します。この後の診療は **HBV** キャリアの方と同様に、原則的に保険診療に移ります。
- (3) エンテカビル開始後は、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、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。
- (4) エンテカビル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。
- (5) 保険診療で実施した血液検査や特殊なウイルス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。
- (6) 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

通常診療でも原則的に1ヶ月ごとの定期採血を行い、各種の血液検査を保険診療で行っていますが、その際の採血量を少し増やして、HBV-DNAの測定、冷凍保存ないしはウイルスの遺伝子解析などに利用させていただきます。余分に採血する血液は5~10 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。なお、HBVの既往感染例では保険診療でHBV-DNAを測定することはできません。したがって、本研究に参加すると、万一おこるかもしれないHBVの再活性化を、研究班が経費を負担することで早期に発見できるようになります。ガイドラインに準拠した安全な治療を、あなたの経済的負担がなく実施できますので、得られる利益は大きいと考えられます。

また、本研究に参加すると、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。HBVの再活性化が生じてエンテカビルによる予防治療が開始された場合には、その経過に専門家が見て注意する事項があると判断されれば、あなたの診療科の担当者に連絡してその後の治療方針を相談します。この点でも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なります。

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。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

同：	三村俊英	国際医療センター	造血器腫瘍科
		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	国際医療センター	腫瘍内科
事務局担当：	名越澄子	大学病院	消化器内科・肝臓内科

以上

平成 22 年 4 月 12 日

文責：持田 智