

200933026A (1/2)

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

「免疫抑制薬，抗悪性腫瘍薬による B 型肝炎ウイルス  
再活性化の実態解明と対策法の確立」

(H21-肝炎-一般-002)

平成 21 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 持田 智

(埼玉医科大学 消化器内科・肝臓内科)

平成 22 (2010) 年 5 月

## 目 次

### I. 総括研究報告

- 「免疫抑制薬、抗悪性腫瘍薬によるB型肝炎ウイルス再活性化の  
実態解明と対策法の確立」 . . . . . 1

持田 智

- (資料) 1. 免疫抑制・化学療法で発症するB型肝炎対策のガイドライン (図1)  
2. 研究組織と計画の概要 (図2)  
3. 症例登録票 (別-1)  
4. 検査依頼書 (別-2)  
5. 説明文書 (別-3,4)  
6. 同意文書 (別-5)  
7. 同意撤回書 (別-6)  
8. 既往感染 (未治療) 例の調査票 (別-7)  
9. エンテカビル投与例の調査票 (別-8)  
10. 第1回班会議プログラム及び参加者 (別-9)  
11. 第2回班会議プログラム及び参加者 (別-10)

### II. 分担研究報告

1. 「免疫抑制薬、抗悪性腫瘍薬によるB型肝炎ウイルス再活性化の  
実態解明と対策法の確立 “血液内科領域”」 . . . . . 57  
別所 正美, 檀 和夫
2. 「免疫抑制薬、抗悪性腫瘍薬によるB型肝炎ウイルス再活性化の  
実態解明と対策法の確立 “腎臓内科領域”」 . . . . . 60  
鈴木 洋通, 浦 信行
3. 「免疫抑制薬、抗悪性腫瘍薬によるB型肝炎ウイルス再活性化の  
実態解明と対策法の確立 “リウマチ・膠原病領域”」 . . . . . 62  
三村 俊英, 山本 一彦
4. 「免疫抑制薬、抗悪性腫瘍薬によるB型肝炎ウイルス再活性化の  
実態解明と対策法の確立 “腫瘍内科領域”」 . . . . . 65  
佐々木 康綱, 藤井 博文

### III. 研究成果の刊行に関する一覧表 . . . . . 68

### IV. 研究成果の刊行物・別刷 . . . . . 70

厚生労働省科学研究費補助金（肝炎等克服緊急対策研究事業）  
総括研究報告書

「免疫抑制薬，抗悪性腫瘍薬によるB型肝炎ウイルス  
再活性化の実態解明と対策法の確立」

研究代表者：持田 智  
埼玉医科大学 消化器内科・肝臓内科 教授

研究要旨：HBs抗原陰性，HBc抗体ないしHBs抗体陽性のHBV既往感染例は，わが国では成人の25%以上を占めており，これらが免疫抑制・化学療法を受けるとHBV再活性化が生じ，重症肝炎を発症する可能性がある。厚労科研費補助金「坪内班」と「熊田班」は合同で，これら症例における再活性化を予防するガイドラインを発表した。同ガイドラインはHBV再活性化の高リスク群であるリツキシマブ使用例以外でも，免疫抑制薬，抗悪性腫瘍薬を投与する際には血清HBV-DNAを毎月測定することを推奨している。しかし，わが国におけるHBV既往感染例の頻度を考慮すると，これによる医療経済上の負担は莫大であり，HBV-DNAを測定する症例を絞り込むことが求められる。そこで，HBVの既往感染例およびキャリア例を対象に，リツキシマブ以外の免疫抑制・化学療法を実施した際の，HBV再活性化，肝炎発症の実態を明らかにし，ガイドラインを検証することを目的とした prospectiveな検討を開始した。平成21年度は血液，腎臓，リウマチ・膠原病，腫瘍内科の4領域で研究組織を結成し，それぞれの領域で対象とする症例，治療法を決定した上で，研究方式を確定した。平成21年度末までに65診療科が倫理委員会に申請を終了し，41診療科で承認を得て，症例の登録を順次開始している。今後は平成22年末までに既往感染500例，キャリア30例を登録し，治療終了1年後までの経過を追うことで，再活性化の頻度と治療法との関連を解析する。再活性化した症例及びキャリア例は核酸アナログ製剤による治療を実施し，更にウイルス遺伝子の塩基配列を解析することで，再活性化に関わるウイルス側要因を解明することを目指している。本研究で再活性化の頻度が明らかになり，特にリスクの高い病態，治療法，ウイルス側要因が判明すれば，HBV-DNAを測定する症例は絞り込むことが可能となる。

研究分担者：

楠本 茂	名古屋市立大学	助教	山本 一彦	東京大学	教授
井戸 章雄	鹿児島大学	准教授	佐々木 康綱	埼玉医科大学	教授
池田 健次	虎の門病院	部長	藤井 博文	自治医科大学	教授
別所 正美	埼玉医科大学	教授			
檀 和夫	日本医科大学	教授	研究協力者（事務局）：		
鈴木 洋通	埼玉医科大学	教授	名越 澄子	埼玉医科大学	教授
浦 信行	手稲溪仁会病院	部長	中山 伸朗	埼玉医科大学	講師
三村 俊英	埼玉医科大学	教授			

## A. 背景と目的

B 型肝炎ウイルス (HBV) の遺伝子には glucocorticoid enhancement element が存在する。このため、HBV キャリアに副腎皮質ステロイドを投与すると血清 HBV-DNA 量が増加し、肝炎を発症することがある。また、副腎皮質ステロイド以外の免疫抑制薬を投与した際にも、HBV に対する免疫応答が抑制されることで血清 HBV-DNA 量が増加するため、重症の肝炎を発症するリスクを考慮しなければならない。従って、HBV キャリアは無症候性、慢性肝疾患の何れの場合でも、副腎皮質ステロイド、免疫抑制薬を投与する際には核酸アナログを投与すべきであることが、消化器・肝臓内科の専門医の間ではコンセンサスになっている。

一方、HBs 抗原が陰性、HBc 抗体ないし HBs 抗体が陽性の症例は HBV の既往感染例であり、従来、HBV による肝炎の再発は生じないと考えられてきた。しかし、わが国で 1998 年以降に成人レシピエントに対する生体部分肝移植が普及すると、この考え方は大きく変貌した。HBs 抗体陰性レシピエントで HBc 抗体陽性ドナーからの肝移植を実施し、術後に免疫抑制療法を開始すると、ほぼ全例で血清 HBV-DNA 量が高値となり、肝炎を発症することが明らかになった<sup>1)</sup>。また、B 細胞リンパ腫の治療では、リツキシマブと副腎皮質ステロイドを併用したプロトコールが一般化している。リツキシマブは B 細胞数を減少させるため、HBs 抗体陽性の既往感染例に投与すると、その抗体価が徐々に低下し、副腎皮質ステロイド併用時にはウイルス血症を生じて、重症肝炎を併発する場合があることが報告された<sup>2)</sup>。

「HBs 抗原陰性、HBc 抗体ないし HBs 抗体陽性で HBV の既往感染と考えられる症例で、副腎皮質ステロイド、免疫抑制薬、リツキシマブなどを投与した際に HBV-DNA が陽性化して発症する肝炎」をわが国では de novo 肝炎と称している。その実

態に関しては、信州大学が中心となって全国調査を実施したが、通常の B 型急性肝炎に比して重症であり、劇症化する頻度も高率で死亡率が高いことが判明した<sup>3)</sup>。そこで、厚生労働省の特定疾患対策研究事業「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班 (研究代表者: 坪内博仁教授, 鹿児島大学), 肝炎等対策研究事業「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 (研究代表者: 熊田博光院長, 虎の門病院分院) が中心となって、その予防に関するガイドラインを作成した (図 1)<sup>4)</sup>。このガイドラインの作成に際して、その参考となるエビデンスレベルの高い検討が皆無であったため、以下のような肝臓病専門医の経験、意見に依存して作業が行われた。

1. 我が国における HBV 既往感染例の頻度は、50 歳以上の年齢層では約 25% と高率であり、全例で核酸アナログ製剤の予防投与を実施するのは医療経済的に困難である。
2. 既往感染例にリツキシマブ、副腎皮質ステロイドを投与した際に HBV 再活性化の最もリスクが高い群と考えられる。これら高リスク群でも HBV 再活性化の頻度は 10% 未満と考えられ、これらの対象に限定しても全例で予防投与の必要はない。
3. 「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班による「劇症肝炎, LOHF の全国調査」には、リツキシマブ以外の抗悪性腫瘍薬による治療で HBV 再活性化を生じた症例の報告があり<sup>5)</sup>、免疫抑制薬、抗悪性腫瘍薬による治療は、全てをガイドラインの対象をすべきである。
4. De novo の B 型肝炎を発症した症例では、まず、血清 HBV-DNA 量が増加し、1 ヶ月以上の経過を経てから ALT 値の上昇が認められている<sup>6)</sup>。従って、HBV-DNA を高感度な PCR モニター法ないし TaqMan PCR 法で月 1 回測定し、検出感度以上になった時点で核酸アナログ製剤を

投与しても、重篤な肝炎発症は予防可能と推測される。

5. 化学療法終了8ヵ月後にHBV再活性化、肝炎を生じた症例の報告がある。このことから、化学療法終了後も最低12ヶ月は血清HBV-DNA量をモニターすべきである。
6. 核酸アナログは「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」班の発表したB型慢性肝炎治療のガイドラインに準拠して、エンテカビルを投与するのが望ましい。
7. 核酸アナログ製剤投与の中止は、最低限でもラミブジン使用の注意に記載されている基準を満たすべきである。従って、HBe抗体陽性、HBV-DNA検出感度以下が6か月以上にわたって継続していることを確認した上で中止し、その後はHBe抗原・抗体およびHBV-DNAの測定を2週ごとに4ヶ月間繰り返して、ウイルスの再燃を確認すべきである。
8. HBVはそのウイルスマーカー、genotype、遺伝子変異などの組み合わせで増殖能が多彩である<sup>7)</sup>。このため、核酸アナログ製剤の開始ないしは中止に際しては肝臓専門医に相談し、ウイルスの特性を考慮した治療を実施するのが望ましい。

以上のように、厚生労働省研究班が作成したガイドラインは、高リスク群と考えられているリツキシマブ・副腎皮質ステロイド投与例以外の免疫抑制薬、抗悪性腫瘍薬による治療例も対象としているが、その意義は不明である。そこで、リツキシマブ以外の免疫抑制・化学療法をうけるHBV既往感染・キャリア例を対象に再活性化の実態を解明するprospectiveな調査を実施する研究班を立ち上げることになった。血液、腎臓、リウマチ・膠原病、腫瘍内科などの診療

分野で免疫抑制薬、抗悪性腫瘍薬を頻用する研究協力者を組織し、キャリア例および既往感染例を登録する。既往感染例ではHBV-DNAを1ヶ月ごとに高感度TaqMan-PCR法で測定し、再活性化の頻度と治療法との関連を解析する。また、再活性化した既往感染例およびキャリア例はエンテカビルで治療し、その有効性を確認する。以上によって、ガイドラインの有用性を検証するとともに、再活性化例ではウイルス遺伝子の塩基配列を解析し、再活性化に関わるウイルス側要因も解明することを目指す。

1. Uemoto S, Sugiyama K, Marusawa H, et al. Transmission of hepatitis B virus from hepatitis B core antibody-positive donors in living related liver transplants. *Transplantation* 1998; 65: 494-499.
2. Dervite I, Hober D, Morel P. Acute hepatitis B in a patient with antibodies to hepatitis B surface antigen who was receiving rituximab. *N Engl J Med* 2001; 344: 68-69.
3. Umemura T, Kiyosawa K. Fatal HBV reactivation in a subject with anti-HBs and anti-HBc. *Intern Med* 2006; 45: 747-748.
4. 坪内博仁, 熊田博光, 清澤研道, 持田 智, 阪井田功, 田中榮司, 市田隆文, 溝上雅史, 鈴木一幸, 與芝眞彰, 森脇久隆, 日比紀文, 林 紀夫, 國土典宏, 藤澤知雄, 石橋大海, 菅原寧彦, 八橋 弘, 井戸章雄, 滝川康裕, 井上和明, 桶谷 真, 宇都浩文, 中山伸朗, 内木隆文, 多田慎一郎, 木曾真一, 矢野公士, 遠藤龍人, 田中靖人, 梅村武司, 熊谷公太郎. 免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策: 厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班劇症肝炎分科会および「肝硬変を含めたウイルス性肝疾患の治療標準化に関する研究」班合同報告. *肝臓* 2009; 50: 38-42.
5. 坪内博仁, 桶谷 真, 井戸章雄, et al. 劇症肝

炎及び遅発性肝不全 (LOHF : late onset hepatic failure) の全国集計 (2007 年) . 厚生労働省科学研究費補助金 (難治性疾患克服研究事業) 「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班」平成 20 年度報告書, 2009; pp83-93.

6. Hui CK, Cheung WW, Zhang HY, et al. Kinetics and risk of de novo hepatitis B infection in HBsAg-negative patients undergoing cytotoxic chemotherapy. *Gastroenterology* 2006; 31: 59-68.
7. Kusakabe A, Tanaka Y, Mochida S, Nakayama N, Inoue K, Sata M, Isoda N, Kang JH, Sumino Y, Yatsunami H, Takikawa Y, Kaneko S, Yamada G, Tanaka E, Kato J, Sakaida I, Izumi N, Suguchi F, Nojiri S, Joh T, Miyakawa Y, Mizokami M. Case-control study for the identification of virological factors associated with fulminant hepatitis B. *Hepatol Res* 2009; 39: 648-656.

## B. 研究方法

平成 21 年度は研究協力者による組織を確立し、更に症例の登録方法、検体の回収システム、個人情報管理システムを確定する。また、研究協力者の全施設で倫理委員会の承認を得た上で、平成 21 年度中に準じ症例の登録を開始する。症例の登録は平成 22 年度にも継続し、平成 22 年度および平成 23 年度は追跡期間とする。

### (1) 対象

血液、腎臓、リウマチ・膠原病、腫瘍内科の 4 領域で、新規に免疫抑制・化学療法を実施する患者のうち、HBV のキャリア例 (HBs 抗原陽性例) 及び既往感染例 (HBs 抗原陰性例のうち HBc 抗体ないし HBs 抗体が陽性、ただし HBV ワクチン接種による HBs 抗体単独陽性例は除く) を対象とする。

4 領域の担当班員 (血液: 別所, 檀, 腎臓: 鈴木, 浦, リウマチ・膠原病: 三村, 山本, 腫瘍内科:

佐々木, 藤井) がそれぞれ研究協力者を組織する。各領域の組織は、新規に免疫抑制・化学療法を実施する患者数が年間 500 例、合計で 2,000 例になるように設定し、1 年間の目標症例数はキャリア例が 30 例 (1.5%) , 既往感染例が 500 例 (25%) を予定する。なお、免疫抑制・化学療法に関しては、未治療例を原則とするが、再発例も当該治療が初回の場合は対象とする\*。

### \* 対象となる例:

- ・副腎皮質ステロイド投与例に新たに抗リウマチ生物製剤や免疫抑制薬を投与する場合
- ・First line の化学療法後に再発して、second line の治療を実施する場合

### \* 対象とならない例:

- ・多剤併用化学療法で 2クール目の同一療法を実施する場合

各領域で対象とする免疫抑制療法、化学療法の種類に関しては、当該領域の研究分担者が協議して決定し、第 1 回班会議で事務局および評価委員を担当する研究分担者の同意を得て運営に供する。

## (2) 登録

- 1) 研究協力者は対象例から文書による説明と同意を得た後に必要事項を事務局に登録する。登録に際しては匿名化した情報を所定の用紙に記入し、Fax で送信する。
- 2) 事務局は当該領域の分担研究者および BML (委託契約機関) に登録情報を連絡する。

## (3) 研究方法

### A. キャリア例

- 1) 免疫抑制・化学療法開始前の血清検体採取: HBV-DNA 量 (リアルタイム法: TaqMan 法),

HBs抗原・抗体, HBe抗原・抗体, HBc抗体, pre-core/core promoter変異(以上は保険診療), Genotype, ポリメラーゼ領域の遺伝子変異(INVADER法)(以上はBMLに委託), 保存血清(事務局保管)

- 2) Entecavirによる予防投与をガイドラインに従って実施する(保険診療)。
- 3) 治療中及び免疫抑制・化学療法終了後はHBV-DNA量, HBe抗原・抗体を1ヶ月ごとに測定する(保険診療)。
- 4) Entecavirの中止はHBe抗体陽性, HBV-DNA検出感度未満が6か月以上継続した場合に考慮し, 中止後はHBV-DNA量, HBe抗原・抗体を2週ごと16週まで, その後は1年まで1ヶ月ごとに測定する(保険診療)。なお, 中止後にHBV-DNA量が増加する場合はentecavirの再開を考慮する。
- 5) 全経過を通じて2ヶ月ごとに血清を保存する(事務局保管)。

## B. 既往感染例

- 1) 治療開始前の血清検体採取: HBs抗原・抗体, HBc抗体(以上は保険診療), HBV-DNA量(リアルタイム法: TaqMan)(BMLに委託), 保存血清(事務局保管)
- 2) 治療開始時から1ヶ月ごとにHBV-DNA量を測定し(BMLに委託), 2ヶ月ごとに血清を保存する(事務局保管)。
- 3) HBV-DNA量が「2.1 Log IU/mL未満であるが, シグナルが検出された場合」は血清検体を採取するが, entecavirは投与しないで, 経過観察(1ヶ月ごとのHBV-DNA測定)を継続する。その際の血清検体採取: HBs抗原・抗体, HBe抗原・抗体, HBc抗体, HBV-DNA量,

pre-core/core promoter変異, genotype, ポリメラーゼ領域の変異(INVADER法)(以上はBMLに委託), 保存血清(事務局保管)

- 4) HBV-DNA量が定量検査で測定可能になった時点(2.1 Log IU/mL以上)で, 血清を採取するとともにentecavirの投与を開始する(保険診療)。調査票はエンテカビル投与例に移る。その際の血清検体採取: HBs抗原・抗体, HBe抗原・抗体, HBc抗体, HBV-DNA量, pre-core/core promoter変異, (以上は保険診療), genotype, ポリメラーゼ領域の遺伝子変異(INVADER法)(以上はBMLに委託), 保存血清(事務局保管)

注: 「検出」となった症例はデータの詳細を事務局担当に研究分担者で評価する。Genotypeおよびpre-core/core promoter変異など成績を基に, その後の検査計画(HBV-DNA測定の間隔など)に関して, 変更を連絡する場合がある。

- 5) 免疫抑制・化学療法が終了した12ヶ月後までは経過観察を継続し, この時点でHBV-DNAが「検出されず」の場合は終了する。

注: 登録後に再治療を実施する場合は, 初回治療との間隔が12か月以内なら経過観察を継続し, 最終の治療から12ヶ月後まで経過した時点で終了する。

## (4) 事務局と研究分担者の業務分担 (図2)

### 検査データの前方視的監視

- 1) BMLで測定したHBV-DNA量などの成績は事務局に報告され, その成績を事務局および当該領域の研究分担者が監視する。
- 2) 既往感染例でHBV-DNAが検出された場合は, 事務局は当該施設で核酸アナログ製剤が適正に投与されたかどうかを確認する。

- 3) キャリア例に関しては、事務局は3か月ごとに当該施設に連絡し、その間の臨床経過を確認し、必要に応じて調査用紙に記入、事務局への返送を依頼する。

#### 付帯情報の管理

- 1) 登録症例の付帯情報は研究協力者が匿名化した上で所定の用紙に記入して事務局に送る。
- 2) 事務局では、登録症例情報、付帯情報一覧、BMLからの検査結果など全情報を匿名下に管理し、評価委員会および当該領域の研究分担者に必要な情報を提供する。

#### 成績の解析と治療への介入（助言）

- 1) 事務局および評価委員会は entecavir 開始例の全症例の経過を、付帯情報一覧を基に3か月ごとに検討し、必要に応じて保存血清によるウイルス遺伝子解析の適応を決定する。また、当該研究協力者に抗ウイルス療法に関する助言を行う。
- 2) HBV 再活性化を生じた症例および評価委員会が選択した症例のウイルス遺伝子の全塩基配列を解析する。また、事務局および評価委員会はウイルス遺伝子の解析結果をもとに当該研究協力者に抗ウイルス療法に関する助言を行う。
- 3) 保存血清は研究終了5年後まで埼玉医科大学消化器内科・肝臓内科に保存し、B型肝炎ウイルスに関連した検査にのみ利用する。他の目的で利用する場合は新たに研究計画書、説明同意文書を作成し、当該患者の施設における倫理委員会で審査を行った後に、文書による同意を得ることとする。

#### C. 研究結果

平成21年度は対象とする症例、治療法などに関する研究計画を確定し、患者の登録システム、患者血清の輸送及び保存方法を確立した。また、登録患者の説明文書、同意文書、調査用紙を作成した。更に多施設からなる研究組織を確立し、倫理委員会における承認の得られた施設では順次症例の登録を開始している。

##### (1) 症例登録および検体移送のシステム確立とその運用

4領域の全ての症例に適応可能な「症例登録票（別-1）」と検査を委託しているBMLへ検体を移送する際に利用する「検査依頼書（別-2）」を作成した。本研究では、症例の匿名化を、これら2種類の用紙を用いて、事務局に登録、初回検体の移送の際に行う。

- 1) 登録する症例が出現した施設は、事務局から供与されているUSBのファイルから「症例登録票」をプリントアウトする。また、BMLからは症例ごとに一括包装した採血管とそれに付随する「検査依頼書」のセットが届けられているが、そのうち登録時の「検査依頼書」も登録作業に利用する。
- 2) 症例の匿名化には、登録の「検査依頼書」に記載されている「アルファベット付き数字」を「匿名化ID」をして利用する。また、症例を登録する当該施設は、任意のアルファベット文字列を「患者識別記号」を設定する。「症例登録票」には「匿名化ID」と「患者識別記号」をともに記載して、事務局にFaxで連絡する。
- 3) 事務局は「症例登録票」を送られてきたら、同用紙の付帯情報（ウイルスマーカー、疾患と治療計画、同種治療の履歴など）に関

して、必要に応じて当該領域の研究分担者に連絡し、登録が適正であるかどうかを判断する。適正の場合は登録情報をBMLに連絡し、BML担当者が検体回収に当該施設を訪問する。各施設では「検査依頼書」にも「患者識別記号」も記入して、検体とともにBML担当者に渡す。

- 4) 同一症例の検体を再度BMLに提出する際の「検査依頼書」には、登録時と別の「アルファベット付き数字」が印刷されている。このため、これら2回目以降の「検査依頼書」には登録時に決定した「患者識別記号」を記入することで、事務局およびBMLは同一症例であることを確認する。なお、2回目以後の検査に関しては、当該施設が直接BMLに検体の回収を依頼する。
- 5) 事務局で管理する保存血清は、BMLが「検査依頼書」とともに収集し、更に事務局へと転送する。
- 6) BMLは測定した検査結果を当該施設とともに事務局へと報告する。

## (2) 登録患者の説明文書、同意文書の作成

埼玉医科大学病院で利用するB型キャリア例および既往感染例の「説明文書(別-3, 別-4)」および「同意文書(別-5)」, 「同意撤回文書(別-6)」を作成した。

研究分担者および研究協力者の施設では、これらの文書をもとに各施設の事情に沿った内容に変更して、当該施設の倫理委員会に申請を依頼した。

## (3) 調査票の作成とその運用方法の決定

患者の付帯情報を収集する目的で、「既往感染(未治療)例の調査票(別-7)」と「エンテカ

ビル投与例の調査票(別-8)」を作成し、その運用方法を決定した。

- 1) 既往感染例では、6~12か月ごと事務局の指定する時期に、調査票を定期的に回収する。しかし、再活性化によりentecavirの投与を開始した症例(HBV-DNA量: 2.1 Log IU/mL以上)は調査票を完成して、その後は「エンテカビル投与例の調査票」に移行する。
- 2) キャリア例および再活性化例でentecavirの投与を開始した症例では、事務局は治療開始時の保険診療による検査成績に関する調査票の情報を回収する。これらとgenotype, ポリメラーゼ領域の変異の成績を基に、評価委員会の研究分担者とその後の治療方針に関して協議する。
- 3) キャリア例および再活性化例で、事務局ないし評価委員会がentecavir投与開始時の情報を基に通常のentecavirによる治療ないし予防で支障ないと判断した場合には、その後は3か月毎に事務局から連絡し、調査票の当該部分を回収する。
- 4) キャリア例および再活性化例で、事務局ないし評価委員会がentecavir投与開始時の情報を基に、通常のentecavirによる治療ないし予防では特別な注意が必要と判断した場合、または3か月毎に回収した調査票の情報から同様の注意が指摘された場合には、1か月ごとに調査票の情報を回収し、その後の方針を事務局ないし評価委員会で検討する。

## (4) 各領域における適応となる疾患および治療法の決定

平成21年6月21日に開催した第1回班会議(プログラムおよび参加者: 別-9)において、4領域の研究分担者がそれぞれ提案し、評価委員会の

研究分担者の合意を得て、以下のように確定した。

<全診療科に共通する治療法>

副腎皮質ステロイド単独療法：プレドニソロン換算で 0.5 mg/kg以上を2週間以上にわたって投与する症例。

<血液領域>

	対象とする	対象としない
急性骨髄性白血病	多剤併用化学療法	
急性リンパ性白血病	多剤併用化学療法	
慢性骨髄性白血病	移行期、急性期に対する多剤併用化学療法	
慢性リンパ性白血病	フルダラビンによる化学療法 多剤併用化学療法	
ホジキンリンパ腫	多剤併用化学療法	
非ホジキンリンパ腫	多剤併用化学療法	Rituximab 単独療法 Rituximab を含む化学療法
多発性骨髄腫	多剤併用化学療法 デキサメサゾン併用したボルテゾミブ療法、デキサメサゾン単独療法 MP (持続および間歇) 療法	サリドマイド療法
同種幹細胞移植 (血縁、バンク、臍帯血) 自己幹細胞移植	RIST を含む移植前処置 (前治療の有無を問わない)	

再生不良性貧血	ALG、CyA、PSL を用いた免疫抑制療法	蛋白同化ホルモン単独治療
骨髄異形成症候群	ALG、CyA、PSL を用いた免疫抑制療法 多剤併用化学療法	蛋白同化ホルモン単独治療
自己免疫性溶血性貧血	0.5mg/kg 以上の PSL を用いた治療	
特発性血小板減少性紫斑病	0.5mg/kg 以上の PSL を用いた治療	
その他	ステロイドの大量長期投与を含む治療 多剤併用化学療法	

<腎臓領域>

微小変化型ネフローゼ症候群、膜性腎症、巣状分節性糸球体硬化症、膜性増殖性糸球体腎炎、IgA 腎症、急速進行性糸球体腎炎 (MPO-ANCA 関連腎炎) 及びその他の腎疾患 (膠原病など) で副腎皮質ステロイド薬 and/or シクロスポリン、ミゾリビン、エンドキササンなどを投与する症例

<リウマチ・膠原病領域>

関節リウマチ、膠原病、膠原病類縁疾患、血管炎症候群、その他免疫抑制療法を必要とする疾患で、中等量以上の副腎皮質ステロイド、免疫抑制薬 (関節リウマチに対するメトトレキサート治療を含む)、抗リウマチ生物製剤 (infliximab, etanercept, tocilizumab, adalimumab) を投与する症例

## <腫瘍内科領域>

悪性腫瘍で以下のプロトコールによる化学療法を実施する患者。

1. PaclitaxelとDocetaxelを含むregimen
2. Fluorouracilの経静脈投与を含むregimen
3. S1, S2とCisplatinまたはCapecitabin
4. Anthracycline系抗悪性腫瘍薬を含むregimen
5. Platiumを含むregimen

	対象とする	対象としない
頭頸部癌	化学放射線療法と化学療法	経口抗がん剤による化学療法
乳癌	標準的な化学療法	内分泌療法、ハーセプチン療法単独
肺癌	標準的な化学療法	分子標的薬による薬物療法
食道癌	標準的な化学療法、化学放射線療法	
胃癌	標準的な化学療法	経口抗がん剤単独での化学療法
膵癌	標準的な化学療法	経口抗がん剤単独での化学療法
大腸癌	標準的な化学療法	経口抗がん剤単独での化学療法
胚細胞腫	標準的な化学療法	

### (5) 研究組織の確立と倫理委員会の申請、承認

第1回班会議において、血液領域は42施設、リウマチ・膠原病領域は12施設の計54施設に、研究協力者として依頼することが決定した。先ず、これらの施設で平成21年7月末から倫理委員会の申請を開始した。なお、腎臓領域と腫瘍内科領域では、当面は研究分担者の施設で倫理委員会の承認を得ることにして、血液領域とリウマチ・膠原病領域で倫理委員会の承認を得られた施設の当該領

域の診療科にも、追って研究協力者を依頼する方針とした。

平成21年度末までに倫理委員会の申請作業を実施しているのは以下の65診療科である。

北海道大学血液内科，同リウマチ・膠原病内科，手稲溪仁会病院総合内科，国立病院機構北海道がんセンター血液内科，旭川医科大学消化器・血液腫瘍制御内科，岩手医科大学血液・腫瘍内科，秋田大学第三内科，自治医科大学臨床腫瘍科，同血液内科，同リウマチ・膠原病内科，群馬大学血液内科・腫瘍センター，同リウマチ・膠原病内科，筑波大学血液内科，同リウマチ・膠原病内科，埼玉医科大学病院血液内科，同リウマチ・膠原病科，同腎臓内科，埼玉医科大学国際医療センター腫瘍内科，同造血器腫瘍科，埼玉医科大学総合医療センター血液内科，防衛医科大学血液内科，埼玉県立がんセンター血液内科，独協医科大学越谷病院血液内科，日本医科大学血液内科，東京大学アレルギー・リウマチ科，東京医科歯科大学リウマチ・膠原病内科，慶応義塾大学リウマチ・膠原病内科，杏林大学リウマチ・膠原病内科，昭和大学血液内科，東京医科大学血液内科，東京女子医科大学血液内科，武蔵野赤十字病院血液・腫瘍内科，都立駒込病院腫瘍内科，同血液内科，同肝臓内科，東京電力病院内科，東京慈恵会医科大学第三病院腫瘍・血液内科，多摩北部医療センター血液内科，国立がんセンター東病院化学療法科，千葉県立がんセンター腫瘍・血液内科，NTT東日本関東病院血液内科，北里大学血液内科，神奈川県立がんセンター化学療法科，浜松大学腫瘍センター，名古屋大学血液・腫瘍科，名古屋市立大学血液・腫瘍内科，愛知医科大学血液内科，藤田保健大学リウマチ・膠原病内科，名古屋市立東部医療センター東市民病院血液内科，愛知県厚生農業協同組合連合会江南厚生病院血液・腫瘍内科，三重大学血液・腫瘍科，福井大学血液・腫瘍内科，滋賀県立成人

病センター血液・腫瘍科，京都大学リウマチ・膠原病内科，神戸大学リウマチ・膠原病内科，愛媛大学第一内科，産業医科大学リウマチ・膠原病内科，国立病院機構九州がんセンター血液内科，佐賀大学血液・呼吸器・腫瘍内科，長崎大学リウマチ・膠原病内科，国立病院機構長崎医療センター血液内科，佐世保市立総合病院内科，国立病院機構熊本医療センター血液内科，熊本大学血液内科，鹿児島大学血液・膠原病内科

これらのうち，平成 21 年度 3 月末までに倫理委員会の承認が得られたのは以下の 41 診療科である。

手稲溪仁会病院総合内科，旭川医科大学消化器・血液腫瘍制御内科，岩手医科大学血液・腫瘍内科，秋田大学第三内科，自治医科大学臨床腫瘍科，同血液科，同アレルギー・リウマチ科，群馬大学血液内科，同腎臓・リウマチ内科，筑波大学血液内科，同膠原病リウマチアレルギー内科，埼玉医科大学病院血液内科，同リウマチ・膠原病科，同腎臓内科，埼玉医科大学国際医療センター腫瘍内科，同造血器腫瘍科，埼玉医科大学総合医療センター血液内科，埼玉県立がんセンター血液内科，日本医科大学血液内科，東京医科歯科大学膠原病・リウマチ内科，武蔵野赤十字病院血液・腫瘍内科，都立駒込病院化学療法科，同血液内科，同肝臓内科，東京電力病院内科，名古屋市立大学血液・腫瘍内科，愛知県厚生農業協同組合連合会江南厚生病院血液・腫瘍内科，神戸大学リウマチ科，産業医科大学膠原病リウマチ内科，国立病院機構九州がんセンター血液内科，佐賀大学血液・呼吸器・腫瘍内科，佐世保市立総合病院内科，鹿児島大学血液・膠原病内科，NTT 東日本関東病院血液内科，獨協医科大学越谷病院内科，滋賀県立成人病センター血液・腫瘍内科，三重大学血液内科，福井大学血液・腫瘍内科，長崎大学第一内科，京都大学免疫・膠原病内科，熊本大学血液内科

これら施設において，平成 21 年 1 月以降はキャリア例および既往感染例の登録が開始されている。また，平成 22 年 3 月 1 日には第 2 回目の班会議を開催し（プログラムおよび参加者：別-10），研究協力者も含めて症例登録の適正化，促進を図った。

#### D. 考察

本研究では症例を登録するために，当該施設において倫理委員会の承認を得ることが必須である。一方，この研究を遂行するためには，4 領域における多数の施設に協力いただく必要がある。このため，平成 21 年度は研究組織を確立し，それぞれの施設で倫理委員会の承認を得るまでに予想以上の期間を要し，症例の登録を順調に開始できたのは平成 22 年 1 月以降になってからである。このため平成 21 年の予算の中で，BML での検査費として計上していた委託費用は十分に消費できず，厚生労働省に依頼して平成 22 年度へ繰り越すこととなった。

このため平成 22 年度は倫理委員会の承認を得た 40 診療科において，キャリア例のみならず，既往感染例のスクリーニングを徹底し，適応症例の登録を推進することが課題となる。各診療科での新規治療開始症例数が月 4～5 例，B 型肝炎ウイルスの既往感染の頻度が 25%，キャリア率が 1.5%と想定すると，現在までに倫理委員会で承認された施設に限定しても，1 年間で既往感染 480～600 例，キャリア 29～36 例の登録があると予測される。これに新たに倫理委員会の承認を得られる施設を加え，また，倫理委員会で承認された施設における腎臓領域，腫瘍内科領域の診療科にも協力を得て，平成 23 年 3 月末までには全症例の登録を終了することが課題である。

#### E. 結論

リツキシマブ以外の免疫抑制・化学療法を実施した HBV キャリアおよび既往感染例を対象に，

HBV 再活性化, 肝炎発症の実態を prospective に検討する研究組織を確立した。本研究の成果に基づいて HBV-DNA を測定する症例を絞り込み, 新たなガイドラインを確立することで, 安全に免疫抑制, 化学療法を実施することが可能になり, 更に医療費を削減に繋がることが期待される。

## F. 健康危惧情報

なし。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Shindo M, Chayama K, **Mochida S**, Toyota J, Tomita E, Kumada H, Yokosuka O, Sata M, Hayashi N, Suzuki K, Okanoue T, Tsubouchi H, Ishikawa H, Seriu T, Omata M. Antiviral activity, dose-response relationship, and safety of entecavir following 24-week oral dosing in nucleoside-naive Japanese adult patients with chronic hepatitis B: A randomized, double-blind, phase II clinical trial. *Hepatology Int* 2009; 3: 445-452.
2. Kusakabe A, Tanaka Y, **Mochida S**, Nakayama N, Inoue K, Sata M, Isoda N, Kang JH, Sumino Y, Yatsuhashi H, Takikawa Y, Kaneko S, Yamada G, Tanaka E, Kato J, Sakaida I, Izumi N, Sugauchi F, Nojiri S, Joh T, Miyakawa Y, Mizokami M. Case-control study for the identification of virological factors associated with fulminant hepatitis B. *Hepatol Res* 2009; 39: 648-656.
3. 坪内博仁, 熊田博光, 清澤研道, **持田 智**, 阪井田功, 田中榮司, 市田隆文, 溝上雅史, 鈴木一幸, 與芝眞彰, 森脇久隆, 日比紀文,

林 紀夫, 國土典宏, 藤澤知雄, 石橋大海, 菅原寧彦, 八橋 弘, 井戸章雄, 滝川康裕, 井上和明, 桶谷 真, 宇都浩文, 中山伸朗, 内木隆文, 多田慎一郎, 木曾真一, 矢野公士, 遠藤龍人, 田中靖人, 梅村武司, 熊谷公太郎. 免疫抑制・化学療法により発症する B 型肝炎対策: 厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班劇症肝炎分科会および「肝硬変を含めたウイルス性肝疾患の治療標準化に関する研究」班合同報告. *肝臓* 2009; 50: 38-42.

4. **持田 智**. 劇症肝炎: わが国における問題点. *肝臓* 2009; 50:497-506

## H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

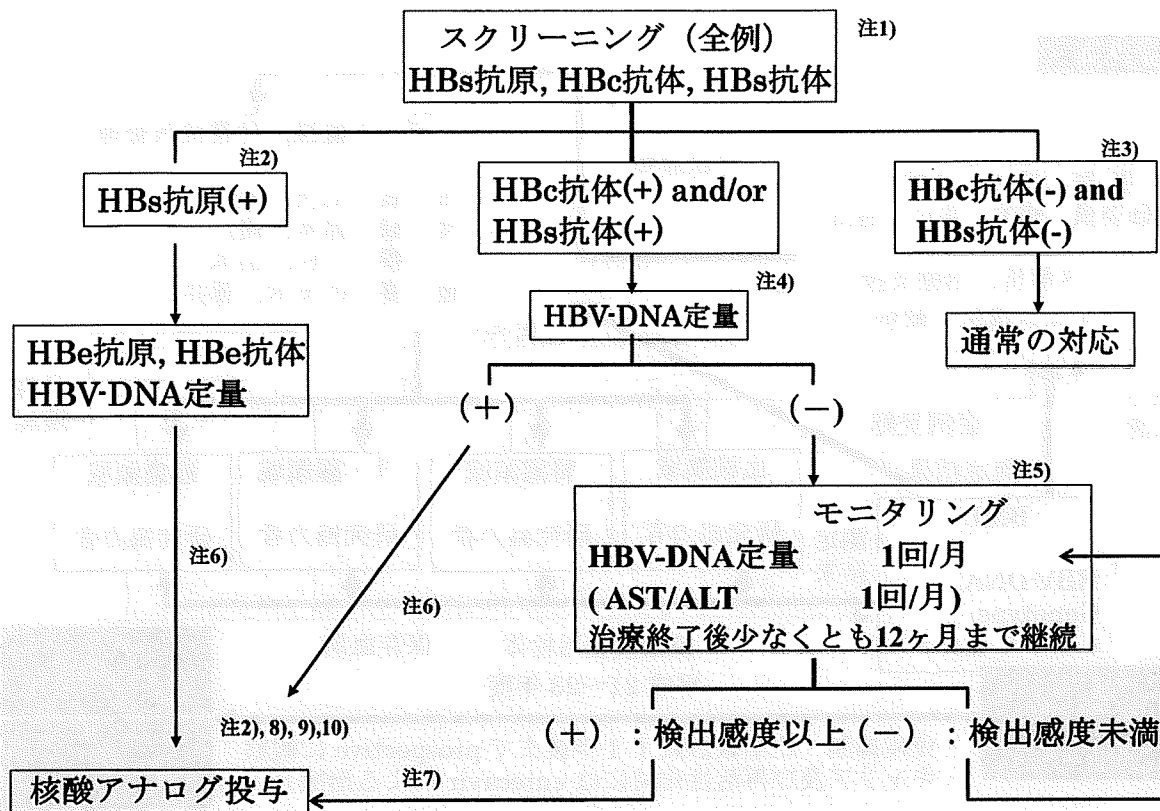


図 1. 免疫抑制・化学療法で発症する B 型肝炎対策のガイドライン

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、その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の予防投与のエビデンスはなく、劇症化予防効果を完全に保証するものではない。

注 1： CLIA 法で測定することが望ましい。

注 2： 治療にあたっては肝臓専門医にコンサルトするのが望ましい。

注 3： 初回治療時に HBc 抗体、HBs 抗体未測定の場合に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 法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： リツキシマブ・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のが望ましい。

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。

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 B 型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) この継続期間中に ALT (GPT) が正常化していること。(3) この継続期間中に 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 ヶ月間は厳重に経過観察する。経過観察方法は各核酸アナログの使用上の注意に基づく。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。

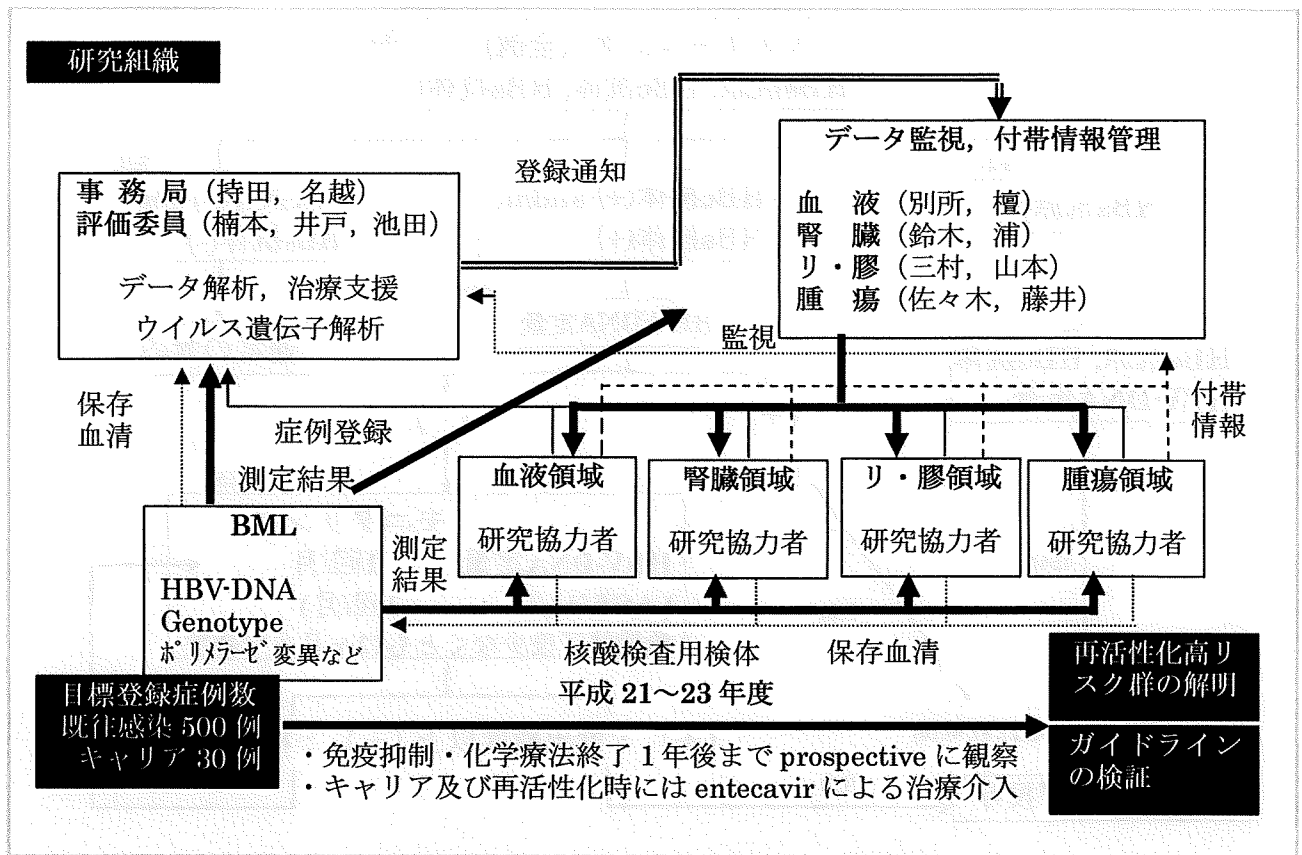


図2. 研究組織と計画の概要

登録センターにFAX送信をお願い致します

症例登録票

免疫抑制薬、抗悪性腫瘍薬による  
B型肝炎ウイルス再活性化の実態解明と対策法の確立

下記太枠内にご記入の上、FAXにてご連絡ください。

埼玉医科大学医学部

名越 澄子 行

FAX 番号：049-294-8404

受付時間：月曜日～土曜日 9:00～18:00

施設名 \_\_\_\_\_

診療科 \_\_\_\_\_

診療分野 血液 腎臓

リウマチ・膠原病 腫瘍内科

担当医師名 \_\_\_\_\_

FAX 番号 ( ) \_\_\_\_\_

<担当医師記入欄>

記入日： 年 月 日

匿名化 ID 番号				
患者識別記号		性別	<input type="checkbox"/> 男性	<input type="checkbox"/> 女性
生年月日	(西暦) 19 年	月	日	
本人文書同意取得日	(西暦) 20 年	月	日	
初回スクリーニング日	(西暦) 20 年	月	日	

※ 網掛 の部分に該当する場合は不適格となります。

選択基準 (選択基準に合致している場合には「Yes」にチェックして下さい。)		Yes	No
1) HBV キャリア例 (HBs 抗原陽性)	治療開始前の HBs 抗原：陽性 測定日：20 年 月 日	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2) 既往感染例 (HBs 抗原陰性かつ HBc 抗体 ないしは HBs 抗体陽性)	治療開始前の HBs 抗原： <input type="checkbox"/> 陽性・ <input type="checkbox"/> 陰性 HBc 抗体： <input type="checkbox"/> 陽性・ <input type="checkbox"/> 陰性 HBs 抗体： <input type="checkbox"/> 陽性・ <input type="checkbox"/> 陰性 測定日：20 年 月 日	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3) 免疫抑制・化学療法	初回の治療である	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

投与予定の免疫抑制薬、抗悪性腫瘍薬	投与量	投与期間
再治療の場合に以前に実施した治療法		

事務局記入欄：

上記症例は	<input type="checkbox"/> 登録されました	<input type="checkbox"/> 登録不能です (理由 _____)
-------	----------------------------------	--

登録受付日	20 年 月 日
登録番号	

確認者： \_\_\_\_\_ 印  
[受付 No \_\_\_\_\_]  
[受託番号 \_\_\_\_\_]

**ヒト遺伝子検査依頼書①担当医控** 管理コード  
ウイルス検査

依頼出コード **GC-4-2** 施設コード **66853**

埼玉医大消化器肝臓内科、  
厚労科研 殿

お願い この控書は患者名と匿名化IDを結び付ける唯一の手段です。  
弊社からの結果報告が完了するまで、必ずお手元に保管願います。

カルテ (ID) No.

カタカナ氏名

生年月日

エンボスカードをご使用の際は、必ずこの枠に合わせて下さい。

**患者識別記号**

**B8479**

※社の報告用患者名簿には、このID番号のみが記載されます

**整理番号**

私は、本検査の実施に際し、被検者（または代諾者）に事前に十分な説明を行うと共に、被検者（または代諾者）の自由意思による同意（インフォームド・コンセント）を文書で確認しました。

平成 年 月 日

担当医師名(自署)

免疫抑制薬、抗悪性腫瘍薬によるB型肝炎ウイルス再活性化の実態解明と対策法の確立

### 感染既往例

治療開始前、および開始2ヶ月後、4ヶ月後、6ヶ月後・・・( 偶数経過月用依頼書 )

#### 研究検査項目

6676 HBV-DNA 定量/リアルタイム PCR 定量 \*未保険扱い

専用容器 B-28 (採血量5ml 血清分離管) × 1本採取  
遠心により血清を分離後、直接-20℃以下で凍結保存

ウイルスDNA が検出された時点で、キャリア例での実施検査項目に移行

1879 血清分離保存

専用容器 C-RNA (採血量3ml 血清分離管) × 2本採取  
遠心により血清を分離後、直接-20℃以下で凍結保存

この検査依頼書はヒト遺伝子検査のための匿名化依頼書です。  
【使用の際のお願い】 1. 通常の手順で複製後にご記入下さい。  
2. インフォームド・コンセント項目欄にご署名して下さい。  
3. 印刷には患者名を記入せず、下の添付ラベル「ID番号」を貼って下さい。  
ヒト遺伝子検査は単体依頼が対応いたします。生化学検査等を同時にご希望される場合は、別途通常の依頼書を使用して下さい。

下のラベルにも患者識別記号を記入しご利用下さい。

検体ラベル

※付には患者名を記入せず！このラベルを貼付して下さい。

補助ラベル

匿名化IDをお手元に発行しておくためにカルテや出紙ノート等にご利用下さい。

検体ラベル

匿名化ID番号  
**B8479**

検体ラベル

匿名化ID番号  
**B8479**

補助ラベル

匿名化ID番号  
**B8479**

補助ラベル

匿名化ID番号  
**B8479**

確認  受理

<p><b>ヒト遺伝子検査依頼書①担当医控</b>    管理コード</p> <p>ウイルス核酸</p>	<p>依頼書コード <b>GC-4-2</b></p>	<p>施設コード <b>66853</b></p>	<p>埼玉医大消化器肝臓内科・ 厚労科研    殿</p>																																																		
<p>お願い この検査は患者名と匿名化IDを結び付ける唯一の手段です。 弊社からの結果報告が完了するまで、必ずお手元に保管願います。</p>																																																					
<p>カルテ No. (ID)</p> <p>カタカナ 氏名</p> <p>生年月日</p>	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; display: inline-block;"> <b>患者識別記号</b> </div> <p style="font-size: small;">弊社の報告書患者名欄には、このID番号のみが記載されます。</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; display: inline-block; margin-top: 5px;"> <b>B8480</b> </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; display: inline-block; margin-left: 10px;"> <b>整理番号</b> </div>																																																				
<p>エンボスカードをご使用の際には、必ずこの枠に合わせて下さい。</p>																																																					
<p>私は、本検査の実施に際し、被検者（または代諾者）に事前に十分な説明を行うと共に、被検者（または代諾者）の自由意思による同意(インフォームド・コンセント)を文書で確認しました。 平成    年    月    日 担当医師名(自署)</p>																																																					
<table border="1" style="width:100%; border-collapse: collapse; font-size: x-small;"> <tr> <td style="width:5%;">科名</td> <td style="width:10%;">内科</td> <td style="width:10%;">消化</td> <td style="width:10%;">小児</td> <td style="width:10%;">精神</td> <td style="width:10%;">外科</td> <td style="width:10%;">整形</td> <td style="width:10%;">採血日</td> <td style="width:10%;"></td> <td style="width:10%;"></td> </tr> <tr> <td></td> <td>泌尿</td> <td>変フ</td> <td>泌尿</td> <td>産科</td> <td>婦人</td> <td>耳鼻</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>外典 入院</td> <td>外 来</td> <td>入 院</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>病種</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>材料 採取</td> <td>21</td> <td>20</td> </tr> <tr> <td>検査</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>全血</td> <td>血清</td> <td>検体 本数</td> </tr> </table>				科名	内科	消化	小児	精神	外科	整形	採血日				泌尿	変フ	泌尿	産科	婦人	耳鼻				外典 入院	外 来	入 院								病種							材料 採取	21	20	検査							全血	血清	検体 本数
科名	内科	消化	小児	精神	外科	整形	採血日																																														
	泌尿	変フ	泌尿	産科	婦人	耳鼻																																															
外典 入院	外 来	入 院																																																			
病種							材料 採取	21	20																																												
検査							全血	血清	検体 本数																																												
<p><b>免疫抑制薬、抗悪性腫瘍薬によるB型肝炎ウイルス再活性化の実態解明と対策法の確立</b></p>																																																					
<p><b>感染既往例</b></p> <p style="border: 1px solid black; padding: 5px; display: inline-block; margin: 5px auto;">治療開始1ヶ月後、3ヶ月後、5ヶ月後、…(奇数経過月用依頼書)</p> <p style="text-align: center; margin-top: 10px;"><b>研究検査項目</b></p> <p style="text-align: center; margin-top: 5px;"> <input checked="" type="checkbox"/> <b>6676 HBV-DNA 定量/リアルタイムPCR 定量</b>    *未保険扱い                  専用容器 B-28 (採血量5ml 血清分離管) × 1本採取                  遠心により血清を分離後、直接-20℃以下で凍結保存             </p> <p style="border: 1px solid black; padding: 5px; display: inline-block; margin: 5px auto; width: 80%;">ウイルスDNAが検出された時点で、キャリア例での実施検査項目に移行</p>																																																					
<p>この検査依頼書はヒト遺伝子検査のための個人情報依頼書です。 【ご使用の前のお願い】 1. 送付の時点で必要欄をご記入下さい。 2. インフォームド・コンセント申請書にご署名して下さい。 3. 採血時には患者名を記入せず、下の添付ラベル (ID番号) を貼って下さい。 ヒト遺伝子検査は単体検体でも行います。生化学検査等と同様に依頼される場合は、別途通常の依頼書を使用して下さい。</p>																																																					
<p>下のラベルにももの患者識別記号を記入しご利用下さい。</p>																																																					
<p><b>検体ラベル</b> 検体には患者名を記入せずこのラベルを貼付して下さい。</p>	<p>検体添付ラベル</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; display: inline-block;">  ID B8480                 </div>	<p>検体添付ラベル</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; display: inline-block;">  ID B8480                 </div>	<p>検体添付ラベル</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; display: inline-block;">  ID B8480                 </div>																																																		
<p><b>補助ラベル</b> 匿名化IDをお手元に記録しておくためにカルテや出診ノート等にご利用下さい。</p>	<p>補助ID</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; display: inline-block;">  ID B8480                 </div>	<p>検体添付ラベル</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; display: inline-block;">  ID B8480                 </div>	<p>検体添付ラベル</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; display: inline-block;">  ID B8480                 </div>																																																		
<p>確認    受付</p>																																																					

**ヒト遺伝子検査依頼書①担当医控** 管理コード

ウイルス移設

依頼書コード **GC-4-2** 施設コード **60853** 埼玉医大消化器肝臓内科・  
厚労科研 殿

お願い この検査は患者名と匿名化IDを結び付ける唯一の手段です。  
弊社からの結果報告が完了するまで、必ずお手元に保管願います。

カルテ No. (ID)

カタカナ氏名

生年月日

エンボスカードをご使用の際には、必ずこの枠に合わせて下さい。

**患者識別記号**

※他の報告書患者名欄には、このID番号のみが記載されます。

**C2620**

**整理番号**

私は、本検査の実施に際し、被検者（または代諾者）に事前に十分な説明を行うと共に、被検者（または代諾者）の自由意思による同意（インフォームド・コンセント）を文書で確認しました。

平成 年 月 日

担当医師名(自署)

科名	内科	消化	小児	精神	外科	整形外科	探検日	年	月	日
	眼科	変形	泌尿	産科	婦人	耳鼻				
外来入院	外来	入院								
病棟										
担当医										

21	00	00	材料	検体
全血	血清	尿	その他	

**免疫抑制薬、抗悪性腫瘍薬によるB型肝炎ウイルス再活性化の実態解明と対策法の確立**

### 感染既往例

HBV-DNA 低値(2.1 Log copies/mL 未満)検出時用

- 6676 HBV-DNA 定量/リアルタイムPCR 定量  
専用容器 B-28 (採血量 5ml 血清分離管) × 1本採取  
遠心により血清を分離後、直接-20℃以下で凍結保存
- 2879 HBV プレコア・コアプロモーター変異解析
- 740 HBs 抗原-CLIA
- 744 HBs 抗体-CLIA
- 687 HBe 抗原-CLIA
- 688 HBe 抗体-CLIA
- 689 HBc 抗体-CLIA

専用容器 C-RNA (採血量 3ml 血清分離管) × 2本採取  
遠心により血清を分離後、直接-20℃以下で凍結保存

この検査依頼書はヒト遺伝子検査のための専用依頼書です。  
[ご使用の際のお願い] 1. 各欄の手順で必要箇所をご記入下さい。  
2. インフォームド・コンセント欄に署名して下さい。  
3. 採血時には患者名を記入せず、下の検体ラベル (ID番号) を貼って下さい。  
ヒト遺伝子検査は単独依頼でも構いません。生化学検査等を同時に依頼される場合は、別途通常の依頼書を使用して下さい。

下のラベルにも患者識別記号を記入しご利用下さい。

↓

**検体ラベル**

検体には患者名を記入せずこのラベルを貼付して下さい。

検体ラベルラベル

匿名化ID  
C2620

検体ラベル

匿名化ID  
C2620

**補助ラベル**

匿名化IDをお手元に記録しておくために、カルテや出検ノート等にご利用下さい。

補助ラベル

匿名化ID  
C2620

補助ラベル

匿名化ID  
C2620

確認 変更

**ヒト遺伝子検査依頼書①担当医控** 管理コード  
ウイルス核酸

カルテ No. (ID)

カタカナ氏名

生年月日

エンボスカードをご使用の際は、必ずこの枠に合わせて下さい。

私は、本検査の実施に際し、被検者（または代諾者）に事前に十分な説明を行うと共に、被検者（または代諾者）の自由意思による同意（インフォームド・コンセント）を文書で確認しました。  
平成 年 月 日  
担当医師名(自署)

依頼書コード **GC-4-2** 施設コード **66853** 埼玉医大消化器肝臓内科・**疫学** 厚労科研 殿

※お願い この検査は患者名と匿名化IDを結び付ける唯一の手段です。弊社からの結果報告が完了するまで、必ずお手元に保管願います

**患者識別記号**  
弊社の報告書患者名欄には、このID番号のみが記載されます。

**C2622** **整理番号**

科名	内科	消化	小児	精神	外科	整形	耳鼻	検査日	年	月	日
外患	泌尿	皮膚	泌尿	産科	婦人	耳鼻					
入院											
病棟											
病室											
検査											

**免疫抑制薬、抗悪性腫瘍薬によるB型肝炎ウイルス再活性化の実態解明と対策法の確立**

**キャリア例**

治療開始前用

**感染既往例**

ウイルス出現時(2.1 Log copies/mL 以上)検査用

◎保険診療でHBV-DNA定量、HBs抗原・抗体、HBe抗原・抗体、HBc抗体、pre-core/core promoter 変異の提出をお願いします。

3395 HBV ゲノタイプ

1878 HBV ポリマーゼ領域遺伝子変異  
専用容器 C-RNA (採血量3ml 血清分離管) × 1本採取  
遠心により血清を分離後、直接-20℃以下で凍結保存

1879 血清分離保存  
専用容器 C-RNA (採血量3ml 血清分離管) × 2本採取  
遠心により血清を分離後、直接-20℃以下で凍結保存

この検査依頼書はヒト遺伝子検査のための匿名化依頼書です。【ご使用の時のお願い】

1. 通常の手順で必要欄をご記入下さい。
2. インフォームド・コンセント欄(13頁)にご署名して下さい。
3. 採血時には患者名を記入せず、下の添付ラベル(3D両面)を貼って下さい。

ヒト遺伝子検査は単独依頼も承ります。生化学検査等を同時にご依頼される場合は、別途通常の依頼書をご使用して下さい。

下のラベルにも患者識別記号を記入しご利用下さい。

**検体ラベル**  
採血には患者名を記入せず、このラベルを貼付して下さい。

匿名化ID  
C2622

**補助ラベル**  
匿名化IDをお手元に記録しておくために、カルテや出検ノート等にご利用下さい。

匿名化ID  
C2622

確認 受理