

分に考慮して判断する必要がある。また、B型肝炎ウイルスについては、稀ではあるものの新たな感染の可能性もあるので、受診者に対しては、その旨、十分に説明することが重要である。

4. 効果的なC型肝炎ウイルス検診の実施法について

1) C型肝炎ウイルス抗体（HCV抗体）陽性の意義

ある集団を対象として、ある一時点でHCV抗体の検査を行なった場合、HCV抗体陽性と判定される集団の中には、C型肝炎ウイルスキャリア（現在「ウイルスに感染している」例）と、感染既往例（HCV抗体陽性ではあるものの、現在「ウイルスに感染していない」例）とが混在する。

一般に、C型肝炎ウイルスキャリアでは、肝臓で増殖し、血中に持続的に放出されるウイルスによる免疫刺激に生体がさらされ続けていることから高力価のHCV抗体が検出される（これをブースター効果と呼ぶ）。

これに対して、感染既往例では、ウイルスが体内から排除された時期（C型肝炎ウイルス感染からの治癒）を起点として生体に対するウイルスの免疫刺激が終了し、HCV抗体価は長い期間をかけて徐々に低下することから、一般に、中力価、ないし低力価のHCV抗体が検出される。

一方、中力価のHCV抗体価を示す集団の中には、その原因は必ずしも明らかではないものの、C型肝炎ウイルスキャリアも混在することが明らかとなっている（図8、図9）。

この特性を理解・応用することにより、簡便、安価、かつ精度の高いC型肝炎ウイルスキャリア発見のための検査手順を組み立てることが可能となる。

図8 HCV抗体価とHCV RNA検出結果

— 広島県赤十字血液センター —

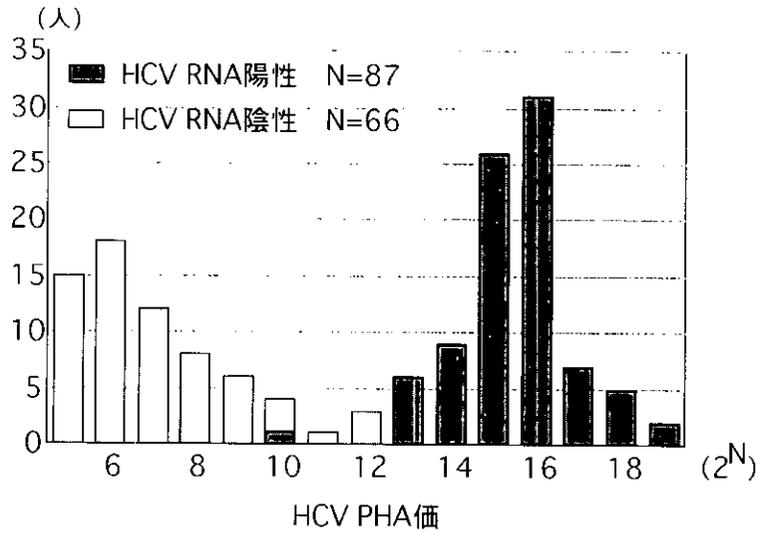
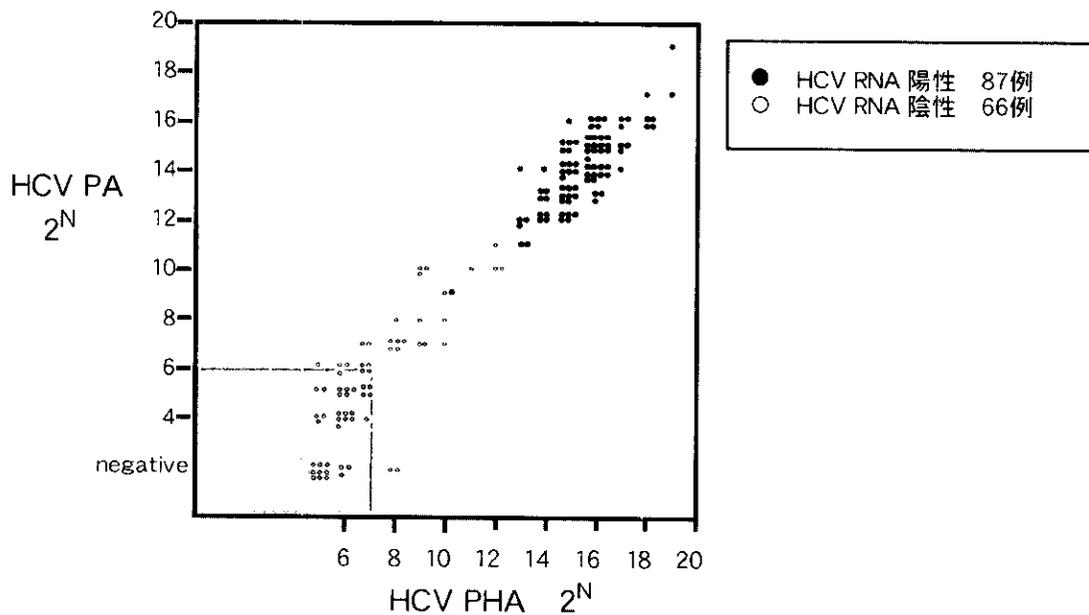


図9 HCV抗体価とHCV RNAの有無

— HCV PHA法とHCV PA法による抗体価の対比 —

広島県赤十字血液センター 153パネル



2) C型肝炎ウイルス検診の試行結果

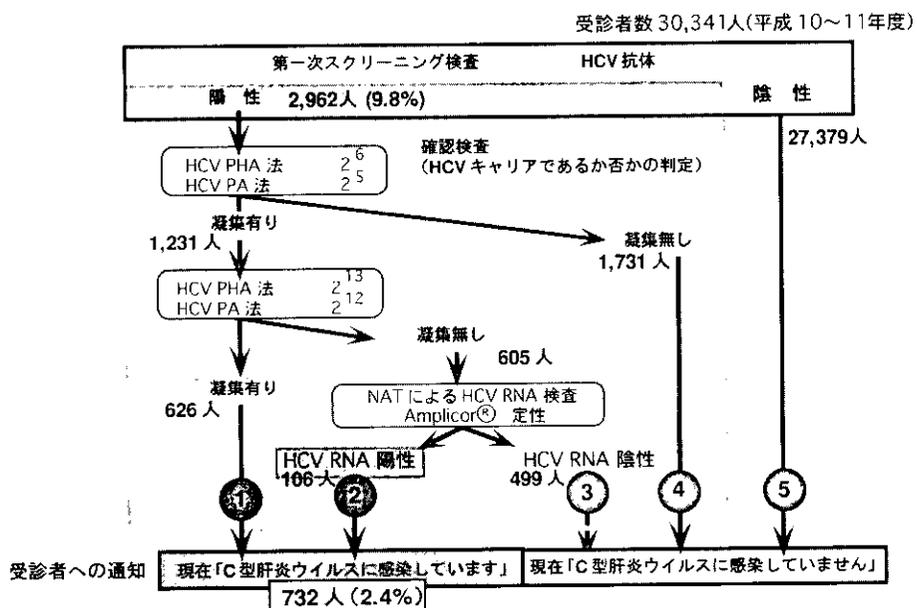
前述の理解をもとに、広島市において図10に示す検査手順により、40歳以上の地域住民を対象としたC型肝炎ウイルス検査を試行した。試行にあたっては、受診場所が多岐にわたる（開業医等による個別検診、施設検診、医師会単位、または区単位での集団検診）ことから、必然的に検査も複数の検査所において実施することとなった。

一方、各検査所において日常検査に用いているHCV抗体測定系も多岐にわたっていたため、第1次のスクリーニング検査（HCV抗体測定）はそれぞれの検査所が用いている測定系（第2世代、第3世代の酵素抗体法による測定系、化学発光法による測定系など）の利用を可とした。

ただし、第1次スクリーニング検査により「HCV抗体陽性」と判定された検体は、そのすべてを凝集法（HCV PHA法、又はHCV PA法）により抗体価の測定を行なうことを義務づけ、中力価のHCV抗体価を示した検体については、核酸増幅検査（Nucleic acid Amplification Test; NAT. PCR法の一般名）により、C型肝炎ウイルスRNA（HCV RNA）の有無を確認することとした。

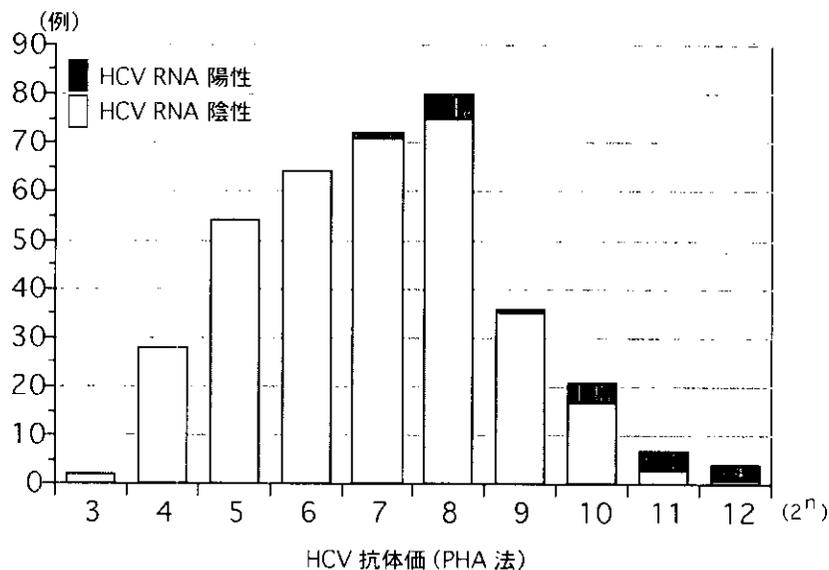
受診者への通知は、現在「C型肝炎ウイルスに感染しています」と、現在「C型肝炎ウイルスに感染していません」の2通りとし、判定の根拠を、前者については図10の中の①、②のいずれに拠ったか、後者については③、④、⑤のいずれに拠ったかを明示することを義務づけた。

図10 広島市において試行したC型肝炎ウイルス検査



なお、第1次スクリーニング検査で、「HCV抗体陽性」と判定された2,962例中1,731例（58.4%）については、あらかじめ④、すなわち、現在「C型肝炎ウイルスに感染していません」と判定したが、これは、献血者を対象とした検討から、 2^6 HCV PHA価、もしくは 2^5 HCV PA価以下の低いHCV抗体価を示した群では、全例HCV RNAが陰性であったとの成績が得られていることから、日赤血液センターにおけるスクリーニングレベルに合わせて、より確実性の高い基準、すなわち 2^5 HCV PHA価、もしくは 2^4 HCV PA価以下のものを④とすることを根拠としている（図11）。

図11 中～低力価HCV抗体陽性供血者368例におけるHCV RNAの検出結果

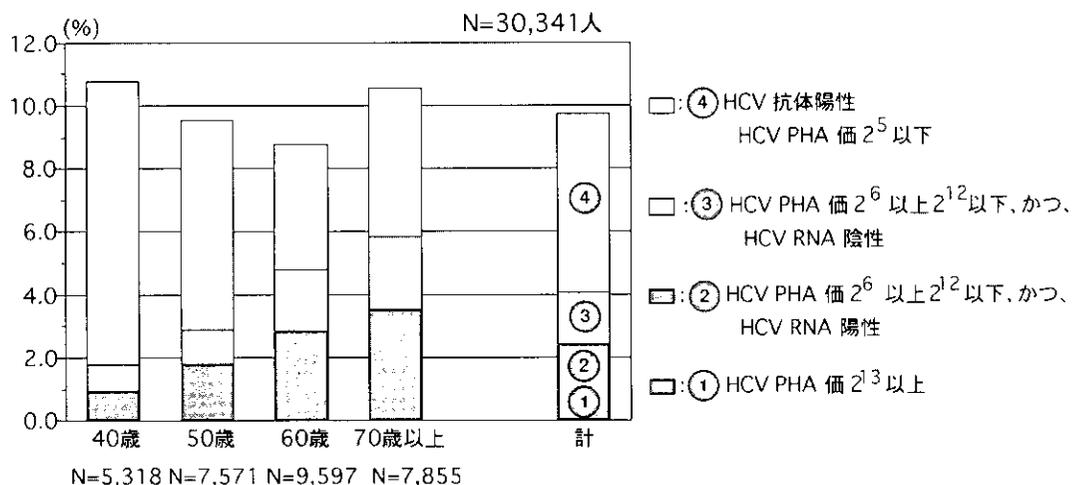


日赤輸血後肝炎の防止に関する特定研究班
研究報告書、pp178, 1995.

図10に示した検査手順により、実施したC型肝炎ウイルス検診の評価結果を図12にまとめて示す。

第1次スクリーニング検査により「HCV抗体陽性」と判定された2,962例中、現在「C型肝炎ウイルスに感染しています」と判定した例は732例（24.7%）であるにすぎず、残りの2,230例（75.3%）は、最終的には現在「C型肝炎ウイルスに感染していません」と判定している。これは第1次スクリーニング検査に、ごく低力価の「HCV抗体」をも検出してしまう測定系を用いたために起った現象である。

図12 年齢階級別にみたHCV感染率



この成績と、献血者を対象にした調査から得られた結果、すなわち、 2^6 HCV PHA価、もしくは 2^5 HCV PA価未満のHCV抗体価を示す献血者集団の中にHCV RNA陽性例（C型肝炎ウイルスキャリア）は見出されないこと（図11）をもとに考えると、C型肝炎ウイルスキャリアを発見することを目的としたHCV抗体検査による第1次スクリーニングレベルを 2^6 HCV PHA価もしくは 2^5 HCV PA価以上に設定することが妥当であると考えられた。

なお、図10に示した第1次スクリーニング検査は上記のスクリーニングレベル未満の低力価のHCV抗体陽性例を多数検出してしまうこと、これらの測定系にはプロゾン現象が見られる場合があることから、C型肝炎ウイルス検診の目的のためには、不要、かつ不適ということになる。

また、全国の日赤血液センターが献血者血液のスクリーニングレベルを 2^6 HCV PHA価、もしくは 2^5 HCV PA価以上に設定し、これ以上のHCV抗体価を示す血液を輸血用血液から排除するシステムを導入した1992年2月以降、輸血後C型肝炎はわが国からほぼ消滅するに至っていることもこの考え方を支持する傍証となっている。

3) 定量域の広いHCV抗体測定系のC型肝炎ウイルス検診への応用

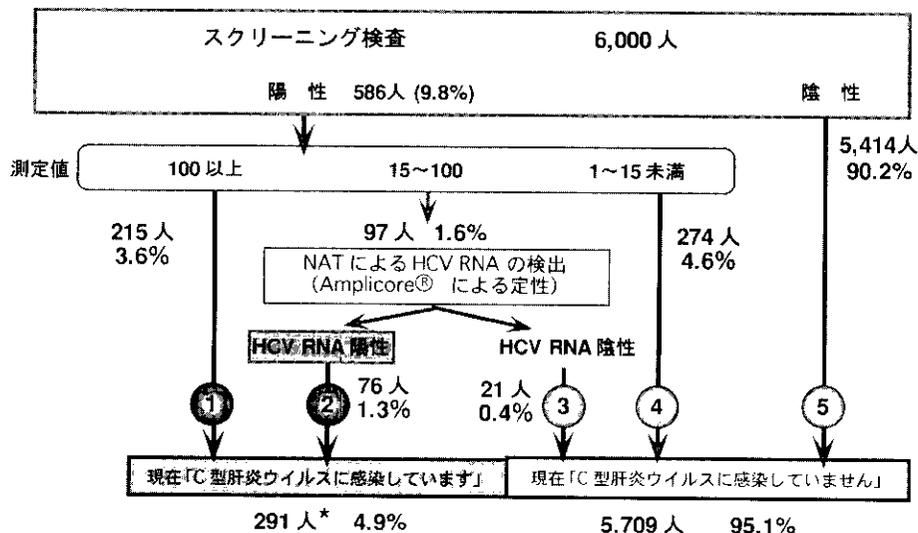
現在市販されているHCV抗体測定系のうち、抗原を吸着させる担体として微小粒子（マイクロパーティクル）を用いることにより、固相化抗原量を増やし、サンドウィッチ法の第一相の抗体捕捉量を大幅に増やした酵素抗体法（EIA法：AXSYM[®]）と化学発光酵素免疫測定法（CLEIA法：Lumipulse[®]）の2つの測定系が定量域の広いHCV抗体測定系として広く認知されている。

図13、図14は、地域住民検診受診者の保存血清を用いて、これらの2つの測定系のC型肝炎ウイルス検診への応用の可能性を検討した結果をまとめたものである。

ここでは、検査対象の選択バイアスを除くために、受診者全員の血清を用い、これまでに報告してきた広島県内の3つの市町村における受診者5,123人に、新たに1町、877人分を追加し、計6,000人分の保存血清を対象として解析した。

なお、HCV抗体が 2^6 HCV PHA価、または 2^5 HCV PA価以上の値を示した血清については、全例核酸増幅検査（NAT）によりHCV RNAの有無を確認し、現在「ウイルスに感染している」か、現在「ウイルスに感染していない」かをあらかじめ判定した。

図13 定量域の広い測定系（AXSYM[®]）の検討 - 1 -



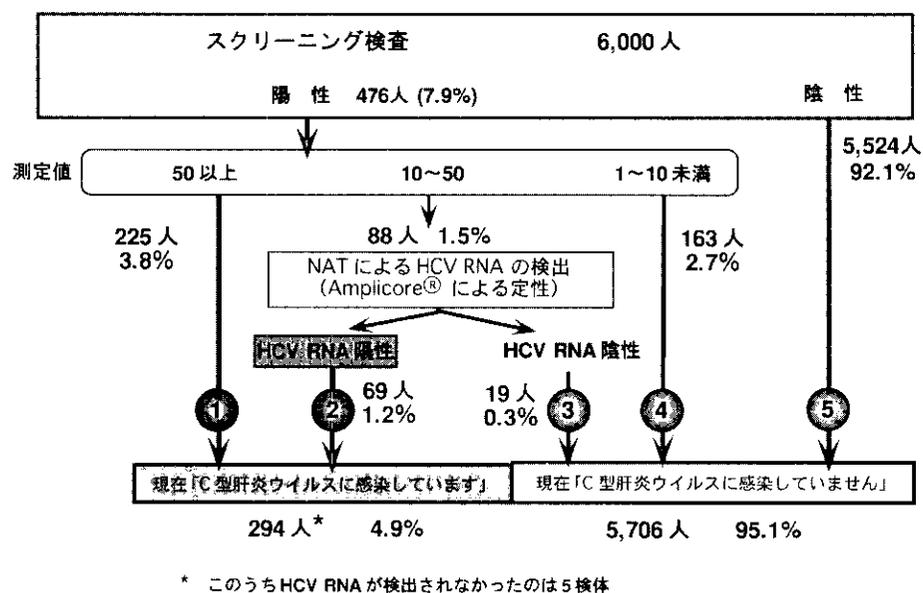
* このうちHCV RNAが検出されなかったのは2検体

地域住民検診受診者の保存血清を用いた実際的な検討から、C型肝炎ウイルス検診の目的、すなわち、「一般健常者集団内に潜在するHCVキャリアを見逃すことなく捕捉する」ためには、AXSYM[®]を応用した場合、測定値100以上のものをHCV抗体高力価群（ 2^{13} HCV PHA価、もしくは 2^{12} HCV PA価以上に相当）、15未満の値を示すものをHCV抗体低力価群（ 2^5 HCV PHA価、もしくは 2^4 HCV PA価以下に相当）とすることが妥当であるとの結果が得られた（図13）。同様に、Lumipulse[®]を応用した場合には、測定値50以上のものをHCV抗体高力価群、10未満の値を示すものをHCV抗体低力価群とすることが妥当であるとの結果が得られた（図14）。なお、AXSYM[®]による検討では、測定値が100以上の値を示した集団の中に2例、Lumipulse[®]による検討では測定値が50以上の値を示した集団の中に5例のHCV RNA陰性例がそれぞれ含まれているが、これらは、いずれも 2^{12} HCV PA価以上の抗体価を示すことが確認されており、両測定系はともに「HCVキャリアを見逃さない」というC型肝炎ウイルス検診の目的に、先ずは適うものと考えられた。

また、NATによりHCV RNAの有無を判別することが必要となる「HCV抗体中力価」群の比率は、C型肝炎ウイルスキャリア率を約5%に設定した場合でも、全受診者の1.5%ないし1.6%に止まることから、これらの検査手順は「簡便、安価、かつ高い精度でC型肝炎ウイルスキャリアを見出す」というHCV検診の目的に適うものと考えられた。

本研究班では、引き続き、2つのモデル地区（広島県、岩手県）において図13、図14に示す検査手順による検診を実施に移し、C型肝炎ウイルス検診の現場でのデータの更なる蓄積を行なう予定である。

図14 定量域の広い測定系 (Lumipulse[®]) の検討 - 2 -



4) 推奨する検査手順

これまでの検討結果から、C型肝炎ウイルスキャリアを、簡便、安価、かつ高い精度で見出すための検査手順として、以下の3つの方法が推奨される。

(1) 第1次スクリーニング検査として凝集法 (HCV PHA法、またはHCV PA法) を用い、HCV抗体陽性と判定された集団を、HCV抗体高力価群 (2^{13} HCV PHA価、または 2^{12} HCV PA価以上を示す群：現在「C型肝炎ウイルスに感染している」群) と、低力価群、または陰性群 (凝集法によるスクリーニングレベル以下、すなわち、 2^5 HCV PHA価、または 2^4 HCV PA価以下を示す群：現在「C型肝炎ウイルスに感染していない」群) とに分け、HCV抗体中力価群 (2^6 以上 2^{12} 以下のHCV PHA価、または 2^5 以上 2^{11} 以下のHCV PA価を示す群) についてのみ核酸増幅検査 (NAT) によりHCV RNAの検出を行ない、現在「C型肝炎ウイルスに感染している」群と「いない」群とに分ける方法。

(2) 第1次スクリーニング検査として、定量域の広いHCV抗体測定系

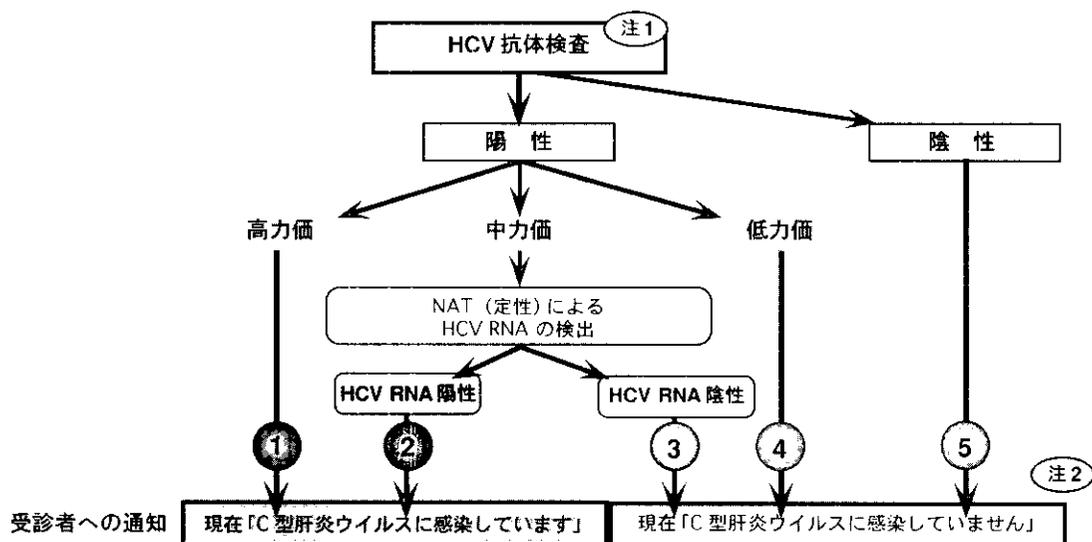
(AXSYM[®]) を用い、この測定系によるカットオフ値を超える値を示したことにより、「HCV抗体陽性」と判定された集団については、その測定値により、HCV抗体高力価群（測定値100以上を示す群：現在「C型肝炎ウイルスに感染している」群）と、HCV抗体低力価群（測定値15未満を示す群：現在「C型肝炎ウイルスに感染していない」群）とに分け、HCV抗体中力価群（測定値15以上100未満を示す群）についてのみ、核酸増幅検査（NAT）によりHCV RNAの検出を行ない、現在「C型肝炎ウイルスに感染している」群と「いない」群とに分ける方法。

- (3)第1次スクリーニング検査として、定量域の広いHCV抗体測定系（Lumipulse[®]）を用い、この測定系によるカットオフ値を超える値を示したことにより、「HCV抗体陽性」と判定された集団については、その測定値により、HCV抗体高力価群（測定値50以上を示す群：現在「C型肝炎ウイルスに感染している」群）とHCV抗体低力価群（測定値10未満を示す群：現在「C型肝炎ウイルスに感染していない」群）とに分け、HCV抗体中力価群（測定値10以上50未満を示す群）についてのみ、核酸増幅検査（NAT）によりHCV RNAの検出を行ない、現在「C型肝炎ウイルスに感染している」群と「いない」群とに分ける方法。

(1)～(3)の「推奨する検査手順」を一般化すると図15のようにまとめることができる。

なお、C型肝炎ウイルス検診の目的に合致するものとして推奨した4つの測定系以外のものでも、新たに開発され、簡便、安価、かつ高い精度でC型肝炎ウイルスキャリアを発見するという目的に適う優れたものであるとの根拠が広く認められた測定系についてはC型肝炎ウイルス検診への導入を考慮すべきである。

図15 C型肝炎ウイルス検査の指針



注1 HCV抗体の測定は、(1)凝集法(HCV PHA法、またはHCV PA法)、または、(2)図14、図15に示した定量域の広い測定系を用い、得られた半定量的な「測定値」により、合理的にHCV抗体「高力価群」「中力価群」「低力価群」の3者に分別する。

注2 判定結果の通知は、現在「C型肝炎ウイルスに感染している」か、現在「C型肝炎ウイルスに感染していない」かの2通りのみとし、判定の根拠を、前者の場合は①又は②で、後者の場合は③、④又は⑤によったことを明示することとする。

5. 標準的な検診の流れについて

これまでに、広島県、岩手県において試行した経験と、これまでに述べてきた検討結果をもとに考えると、次のようなHCV検診の流れを構築することが推奨される。

1) 節目検診

①対象

40、45、50、55、60、65、70歳の受診者。この集団には過去に肝機能障害を指摘されたことがある例と、ない例の両者が含まれている。

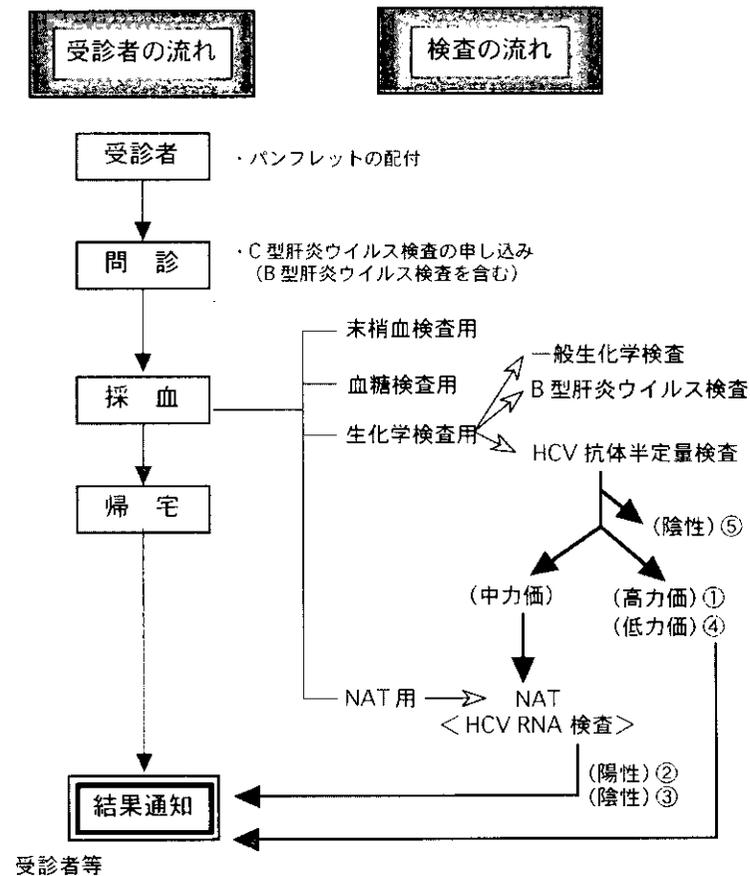
②受診者の流れ

図16に示す流れに従う。受診者に対して、パンフレット「C型肝炎ウイルス検査を受けられる方に」（別添資料1）「B型肝炎ウ

ウイルス検査を受けられる方に」（別添資料2）を配付し、必ず受診者本人の同意を得る。問診では、過去に肝機能異常が指摘されたことがあるか否か、現在、C型肝炎の治療を受けているか否かを必ず聴取する必要がある。特に、「現在C型肝炎の治療を受けている」受診者のうち、インターフェロン治療中又は治療直後の例では、HCV抗体が高力価を示し、かつ、一過性にHCV RNAが消失している場合があるため、注意が必要である。

従って、具体的には、現在行われている健康診断などの一般的な問診に加え、C型肝炎ウイルス検診の項目として、図17に示す事項を新たに追加しておくことが必要と考えられる。

図16 節目検診：40、45、50、55、60、65、70歳の者



受診者等

※結果の通知にあたっては、
 図-15 C型肝炎ウイルス検査の指針の
 現在「C型肝炎ウイルスに感染しています」①、②
 現在「C型肝炎ウイルスに感染していません」③、④、⑤
 を明示する。

図17

<p>○肝臓病にかかったことや肝機能が悪いと言われたことがありますか。 はい（ 年頃） いいえ</p> <p>○過去に、C型肝炎ウイルス検査を受けたことがありますか。 はい（ 年頃） いいえ わからない</p> <p>○現在又は過去に、C型肝炎の治療を受けていますか。 はい（ 年頃） いいえ わからない</p> <p>○C型肝炎ウイルス検診の目的等について理解した上で、C型肝炎ウイルス検査を希望します。 はい いいえ</p> <p style="text-align: right;">氏 名 _____ (自署して下さい)</p>
--

(その他必要に応じてC型肝炎ウイルス検査についての必要事項や、B型肝炎ウイルス検査についての必要事項を必追加することが望ましいと考えられる)

また、実施方法についての説明書（実施要領など）を作成する際には「C型肝炎ウイルス検査の指針」（図15）を印刷しておくことが望ましい。

③採血

例えば、老人保健事業の基本健康診査と同時にC型（B型）肝炎ウイルス検診を行う場合には、①末梢血検査用、②血糖検査用、③一般生化学検査用、④HCV抗体検査用、⑤HBs抗原検査用、⑥核酸増幅検査（NAT）用の血液が必要となるが、一般生化学検査、HCV抗体検査、HBs抗原検査については、同じ1本のスピッツで検査することも可能である。

従って、採血にあたっては、末梢血検査用スピッツ（約2ml）、血糖検査用（約2ml）、一般生化学検査、HCV抗体検査及びHBs

抗原検査用スピッツ（約 8 ml）、NAT用スピッツ（約 2 ml）の 4 本のスピッツを最低限準備し、それぞれに採血する必要がある。特に、NAT用スピッツは、コンタミネーションを避け検査に正確を期すため必ず専用のスピッツに採血する。

④検査

HCV抗体検査については、前章「4. 効果的なC型肝炎ウイルス検診の実施法について」において述べた測定系、あるいはそれと同等以上であるとの根拠が広く認められた検査法を用いることとし、HCV抗体の半定量検査の結果により、必要な例に対して核酸増幅検査（NAT）を追加することにより、C型肝炎ウイルスRNAの有無を判定する。このため、検査漏れ等のトラブルを防ぐためにも、HCV抗体の半定量検査とNATに使用する血液を同一の検査機関などで管理することが必要である。なお、B型肝炎ウイルス検査については、HBs抗原の検出を行い、陽性、陰性の別を判定する。

⑤判定結果の通知

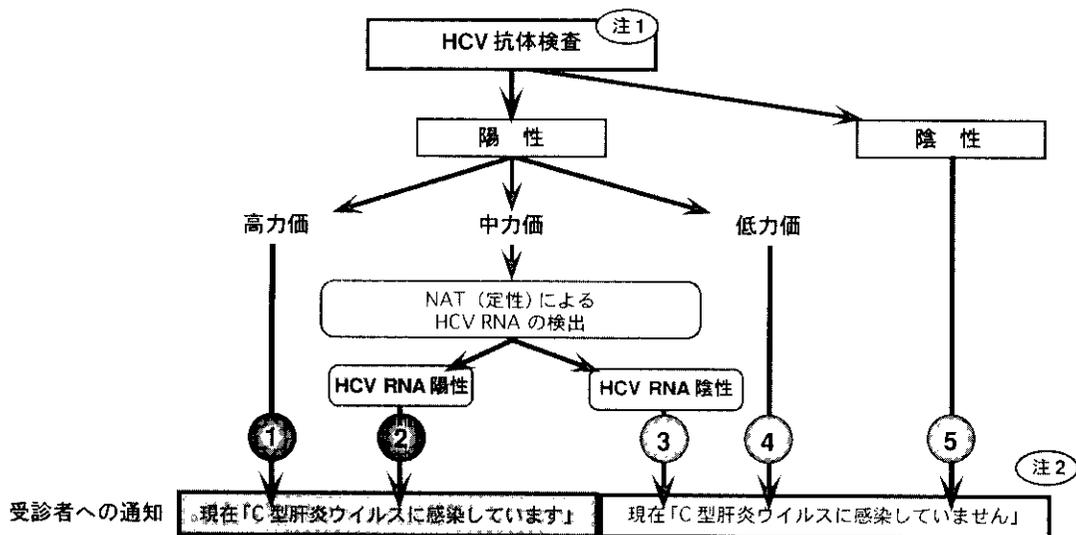
判定結果の通知にあたっては、報告用紙の中に、あらかじめ図18に示す事項を印刷しておき、現在「C型肝炎ウイルスに感染している」か、現在「C型肝炎ウイルスに感染していない」かのいずれかを、「C型肝炎ウイルス検査の指針」（図15）の中に記載した①②又は③④⑤に従って記載し、判定のプロセスも含めて明示されるようにすることが望ましい。

図18

判定結果

- 1. 現在C型肝炎ウイルスに感染しています。
判定理由 ① ②
- 2. 現在C型肝炎ウイルスに感染していません。
判定理由 ③ ④ ⑤

<参考>



注1 HCV抗体の測定は、(1)凝集法(HCV PHA法、またはHCV PA法)、または、(2)図14、図15に示した定量域の広い測定系を用い、得られた半定量的な「測定値」により、合理的にHCV抗体「高力価群」「中力価群」「低力価群」の3者に分別する。

注2 判定結果の通知は、現在「C型肝炎ウイルスに感染しているか、現在「C型肝炎ウイルスに感染していない」かの2通りのみとし、判定の根拠を、前者の場合は①又は②で、後者の場合は③、④又は⑤によったことを明示することとする。

また、判定結果の通知にあっては、受診者個人のプライバシーの保護に十分な注意を払いつつ、判定結果を事後の健康指導や相談、医療機関への受診勧奨などに役立てることが重要である。

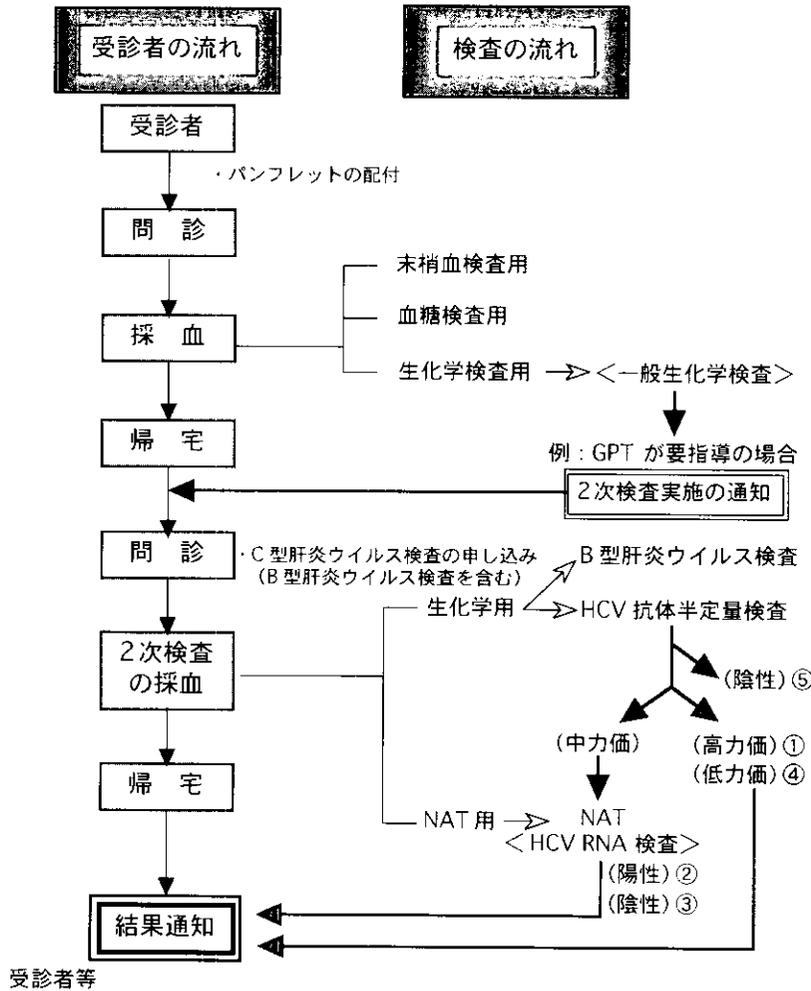
なお、「C型肝炎ウイルスに感染している」と判定された場合に

は、適切な医療機関を受診し、その後のフォローアップをする必要があるため、C型肝炎ウイルス検診の実施主体は、検診を実施する前から、C型肝炎についての基礎知識の普及啓発を行なうとともに、検診により発見されたC型肝炎ウイルスキャリアに対する相談、健康指導を行なうシステムを整備し、又、医療機関との連携を充分にとっておくことが重要である。

2) 過去に肝機能異常等を指摘された者等

過去に肝機能異常を指摘されたことのある例およびGPT値の異常を指摘された例（例えば住民検診などで「要指導」とされたものなど）については、図19に示す検査の流れに従い、「2次検査実施の通知」以降は図16に示した検査、報告と同様とする。なお、実際の検診の実施に当たっては、現在行われている検診の方法に沿った形で、最も効率の良い検診の流れを検討する必要がある。

図19 節目検診以外の例



受診者等
 ※結果の通知にあたっては、
 図-15 C型肝炎ウイルス検査の指針の
 現在「C型肝炎ウイルスに感染しています」①、②
 現在「C型肝炎ウイルスに感染していません」③、④、⑤
 を明示する。

6. おわりに

以上、健康診断等においてC型肝炎ウイルスのスクリーニング検査を実施する際の推奨すべき検査方法や検診の流れについて、その根拠となる調査結果、留意すべき事項などを中心に中間報告としてとりまとめた。それぞれの健康診断等においてC型肝炎ウイルスのスクリーニング検査を実施するにあたっては、本中間報告に記載したそれぞれの事項を十分に参考としながら、適切な検査手順を選択して実施に移されることを願っている。また、検診を実施するにあたっては、同時にC型肝炎の基礎知識等についての普及啓発や相談などを行なうシステムを構築することが必要である。

なお、今後、さらに具体的な検討を進めるとともに、費用対効果やキャリアからの肝発がん率、診断治療のための病診連携体制の構築など研究班の目的にかかげた研究課題とあわせて最終報告書を取りまとめる予定である。

研究班の構成

主任研究者	吉澤 浩司	広島大学医学部衛生学	教授
班 員	鈴木 一幸	岩手医科大学第1内科	教授
”	吉田 智郎	日本鋼管福山病院	院長
”	田丸 隆二	NTT西日本広島中央健康管理センター	副所長
”	田中 純子	広島大学医学部衛生学	講師
”	田中 英夫	大阪府成人病センター調査部	課長補佐
”	山本 匡介	佐賀医科大学内科	助教授
班 友	茶山 一彰	広島大学医学部第1内科	教授
”	宮川 侑三	財宮川庚子記念研究財団	理事
”	小山 富子	財岩手県予防医学協会検査課	課長

【用語解説】

GPT

glutamic-pyruvic transaminaseの略。

今日では、Alanine aminotransferase (ALT) という呼称がより一般的。主として肝細胞の中に存在するアミノ酸転換酵素の一種であり、肝細胞の破壊に伴って流血中に放出される。

肝臓は、健康な状態であっても、古くなった肝細胞を新しいものと置きかえる新陳代謝を行っているため、一定量のGPTが常に流血中に放出されている（この場合、検査値は正常範囲内を示す）が、肝炎の発症などにより、一度に大量の肝細胞が破壊されると、それに伴って流血中に放出されるGPTの量も増加する（検査値は異常高値を示す）。このことからGPTは肝細胞破壊の程度を知る指標として利用される（逸脱酵素）。

RNA

ribonucleic acid の略。

ウイルスはその遺伝子を構成する核酸の種類により、DNA（deoxyribonucleic acidの略）型とRNA型とに分けられる。C型肝炎ウイルス（HCV）はRNA型のウイルスであり、B型肝炎ウイルス（HBV）は、DNA型のウイルスである。

HBV

B型肝炎ウイルス（hepatitis B virus）。約3200塩基の環状2本鎖（一部1本鎖）のDNAを遺伝子とするヘパドナ属のウイルス。直径約27nm（ナノメートル）のコア粒子と、これを被う外殻（エンベロープ）から成る直径約45nmの球型ウイルス。エンベロープには表面抗原（HBs抗原）、コア粒子にはコア抗原（HBc抗原）が存在し、その内部にHBe抗原とDNAが存在する。感染者の血中にHBVと共存する桿状粒、小型球形粒子

はHBVのエンベロープと同じHBs抗原活性をもつ。

HCV

C型肝炎ウイルス (hepatitis C virus)。約9500塩基の線状1本鎖（プラス鎖）のRNAを遺伝子とするフラビ属のウイルス。直径約30nmのコア粒子と、これを被う外殻（エンベロープ）から成る直径約55～57nmの球形ウイルス。肝細胞内での複製時には、前駆体タンパク質（非構造タンパク、遺伝子のNS2、NS3、NS4A、NS4B、NS5A、NS5B領域由来のタンパク）とウイルス粒子を構成する構造タンパク（コアとエンベロープを構成）とが作られる。

HCV抗体

C型肝炎ウイルス（HCV）の感染に伴って生体で作る抗体。抗体はHCVのコアに対する抗体（コア抗体）、エンベロープに対する抗体（E2NS1抗体）、非構造タンパクに対する抗体（NS抗体、C100-3抗体、C-33C抗体、NS5抗体など）の総体より成る。上記の抗体を組み合わせて検出する工夫が施されたことにより、HCVの遺伝子亜型（ジェノタイプ）に左右されることなく、HCVキャリアを捕捉する検出系が完成した。HCV抗体は、現在「ウイルスに感染している」場合と、過去にウイルスに感染したものの現在は「ウイルスに感染していない」（感染既往）場合の両方で陽性となる。

NAT

核酸増幅検査 (nucleic acid amplification test) の略。PCR (polymerase chain reaction) の一般名。標的とする遺伝子 (RNA、DNA) の一部を増幅して検出する検査法。例えばHCVの有無を確認しようとする場合、HCVの