

RNAをいったん c-DNA (complementary DNA) に転換し(逆転写)、その一部を増幅して検出する。このため、血液中にごく微量のHCVが存在するにすぎない場合でもその存在を確認できる。NATには定性的な検査と、定量的な検査があり、前者はHCV感染の有無の判定に、後者は、ウイルス量を定量にすることによりインターフェロン療法の適応の有無、治療効果の判定等に用いる。

PHA法

受身赤血球凝集法 (passive hemagglutination法) の略。グルタールアルデヒド等で固定しタンニン酸で処理した動物の赤血球の表面にHCVの抗原を吸着させ、これを緩衝液中に浮遊させたものがHCV PHA試薬。HCV抗体陽性の検体（血清又は血漿）とこの試薬とを混合すると、個々の赤血球表面に吸着させたHCVの抗原が検体中のHCV抗体と反応し、その結果、赤血球が凝集する（定性検査）。また、検体を緩衝液で2ⁿ倍稀釀し、この試薬と反応させ、その凝集像を観察することにより、検体中の抗体の量を知ることができる（半定量検査）。

PA法

ゼラチン粒子凝集法 (particle agglutination法) の略。均等なサイズのゼラチン粒子の表面にHCVの抗原を吸着させ、緩衝液中に浮遊させたものがHCV PA試薬。HCV PHA試薬と同様に用いる。現在はHCV PHA、HCV PA試薬の感度、特異度はほぼ同等であることが広く認められている。

凝集法

HCV PHA法、HCV PA法等のように粒子の表面に吸着させた抗原と検出しようとする対応する抗体との反応の結果、粒子間

に架橋が生じ、凝集がおこるという原理を利用した測定系を一般に凝集法と呼ぶ。

HCV PHA価	検体（血清又は血漿）中に存在するHCV抗体の量を示す指標。例えば、検体を緩衝液で 2^0 倍ごとに段階的に稀釀し、 2^8 倍（256倍）稀釀したものは、この試薬と反応して凝集し、 2^9 倍（512倍）稀釀したものは凝集しない場合、検体中のHCV抗体量を 2^8 HCV PHA価と表現する。
HCV PA価	HCV PA試薬を用いてHCV PHA法と同様にHCV抗体を半定量的に測定した場合の指標。 上記と同じ結果を得た場合、 2^8 HCV PA価と表現する。HCV抗体陽性例のうち 2^{13} HCV PHA価、または 2^{12} HCV PA価以上の高い抗体価を示す例は、その98%以上をHCVキャリアと判定してよいことが明らかになっている。一方、 2^5 HCV PHA価、または 2^4 HCV PA価以下の低い抗体価を示す例は、感染既往例と判断してよいことも明らかになっている。
サンドウィッチ法	プラスティック製のプレートの穴の壁、底面又はプラスティック製のビーズの表面に吸着させた抗原と、酵素等を標識した抗ヒトIgG（標識抗体）の両者ではさむことにより、目的とする抗体を検出する方法。最終的には標識した酵素等の働きを利用して、発色、発光させることにより判定する。検出しようとする抗体をプラスティック表面に吸着させた抗原と標識抗体ではさむことからサンドウィッチ法と呼ばれている。

固相化抗原	プラスティック表面に吸着した抗原を固相化抗原と呼ぶ。
第1相反応	固相化抗原と検体（血清又は血漿）中の抗体との反応を第1相反応と呼ぶ。
第2相反応	検出しようとする抗体（固相化抗原と反応した抗体）と標識抗体との反応を第2相反応という。
酵素抗体法	<p>Enzymeimmunoassay法：(EIA法)</p> <p>第2相反応に用いる抗ヒトIgGに酵素を標識したものを用いる方法を酵素抗体法と呼ぶ。標識用の酵素としてアルカリフェオスター、ペルオキシダーゼなどが通用されている。</p>
化学発光酵素免疫測定法 chemiluminescent enzymeimmunoassay法：(CLEIA法)	<p>第2相反応に用いる抗ヒトIgGに化学発光基質を標識したもの用いる方法を化学発光酵素免疫測定法と呼ぶ。</p>
第1世代HCV抗体検出系	C型肝炎ウイルス（HCV、ジェノタイプ1a）の遺伝子の非構造領域（NS3とNS4）由来のペプチド（C100-3タンパク）を抗原として、抗体を検出する方法。最初に開発されたC型肝炎ウイルス（HCV）関連抗体の検出系。C型肝炎ウイルスの遺伝子亜型（ジェノタイプ）2a、2bに感染している例ではC100-3領域由来のタンパクの抗原性が試薬の固相化抗原として使用しているHCVのジェノタイプ1a由来のC100-3タンパクの抗原性とは少し異なることから、抗体が検出されない場合があるという難点があった。

第2世代・第3世代HCV抗体検出系

C型肝炎ウイルスのコア抗原と非構造領域（第2世代ではNS3、NS4、第3世代ではNS3、NS4に加えてNS5）由来のタンパクを抗原として用いた検出系。HCVのジェノタイプによる抗原性の差が少ない領域のタンパク（ペプチド）をブレンドしたことにより、ほとんどのHCVのジェノタイプに対応することができる検出系。

検出系の組み方（ごく一般的に用いられるサンドウィッチ法など）によっては、ごく低力価のHCV抗体陽性例も捕捉してしまうこと、および抗体過剰域では測定値が低下すること（プロゾーン現象）があるため、抗体の半定量的測定系としては不適。従って、検査の原理や限界も充分に理解したうえで使用することが必要であり、この検査は、HCV RNA陽性例（HCVキャリア）であるか否かを決めるための検査に使用するには不十分である。

マイクロパーティクル 微小粒子。固相化抗原を吸着させる担体の表面積を増すことを目的に用いる。これを用いることにより、固相化抗原の量が増大し、第1相反応で補足する抗体の量を増やすことが可能になり、プロゾーン現象（下記）が起こりにくい検出系が完成した。

プロゾーン現象 前地帯現象。
抗原・抗体反応（凝集反応、沈殿反応）の場合に、抗原又は抗体のいずれかが過剰である時、抗原と抗体の混合物の中で観察可能な反応が起こらなくなる現象。

定量域

サンドウィッチ法により、抗原または抗体を測定する場合、得られた測定値と抗原、または抗体の量とが 1 対 1 の対応をなす（検量線が直線を示す）領域。

例えば、HCV 抗体量を測定する場合、一般に用いられているサンドウィッチ法では、固相化抗原を吸着させる担体の表面積の制約から、固相化抗原の量に制約が生じ、プロゾーン現象が起こりやすくなり、広い定量域を得ることが困難である（図 1）。

これに対して、マイクロパーティクルを用いたサンドウィッチ法では、固相化抗原の量を増やすことができるので、抗体量が多い領域でも、プロゾーン現象が起こりにくくなり、広い定量域を得ることが可能となる（図 2）

図 1 一般に用いられているサンドウィッチ法により得られる測定値と検体中の抗体量との関係

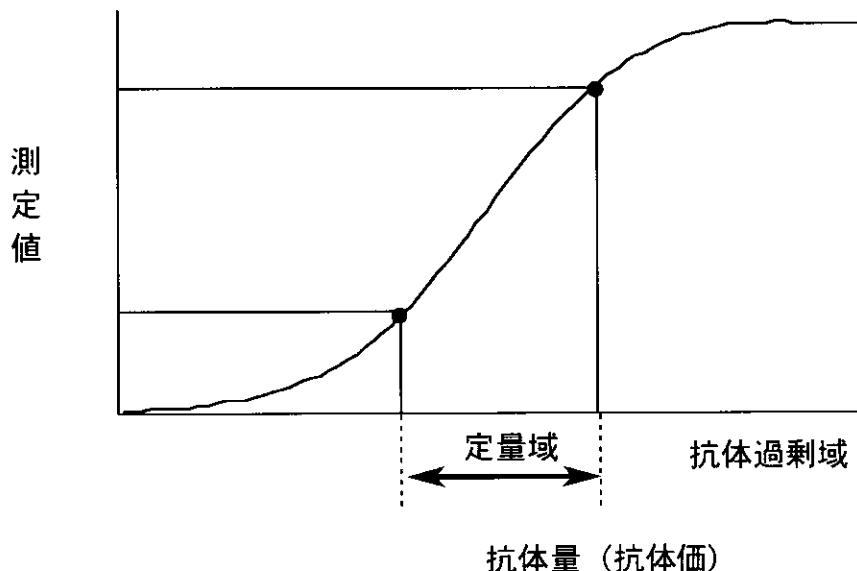
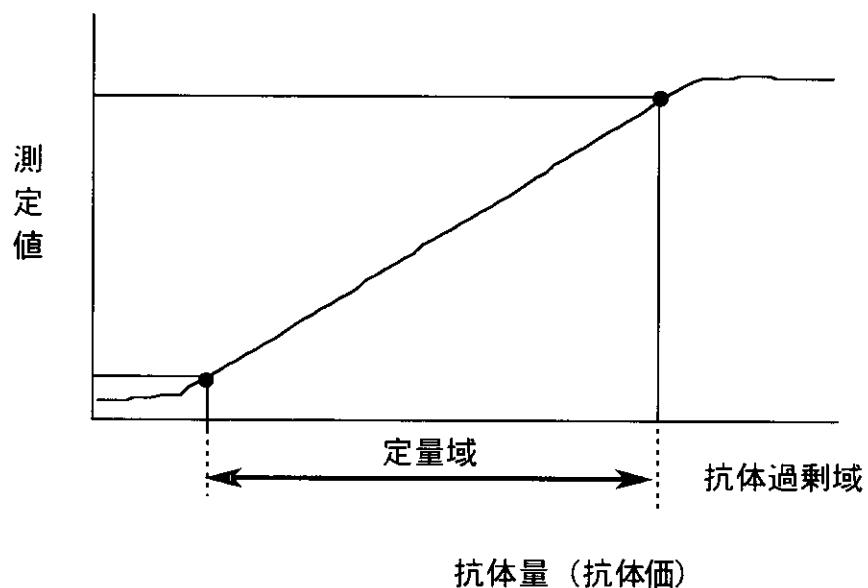


図2 固相化抗原量を増やしたサンドウィッチ法により得られる測定値と検体中の抗体量との関係



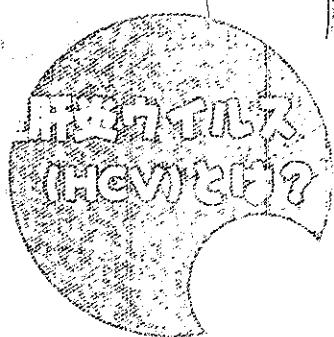
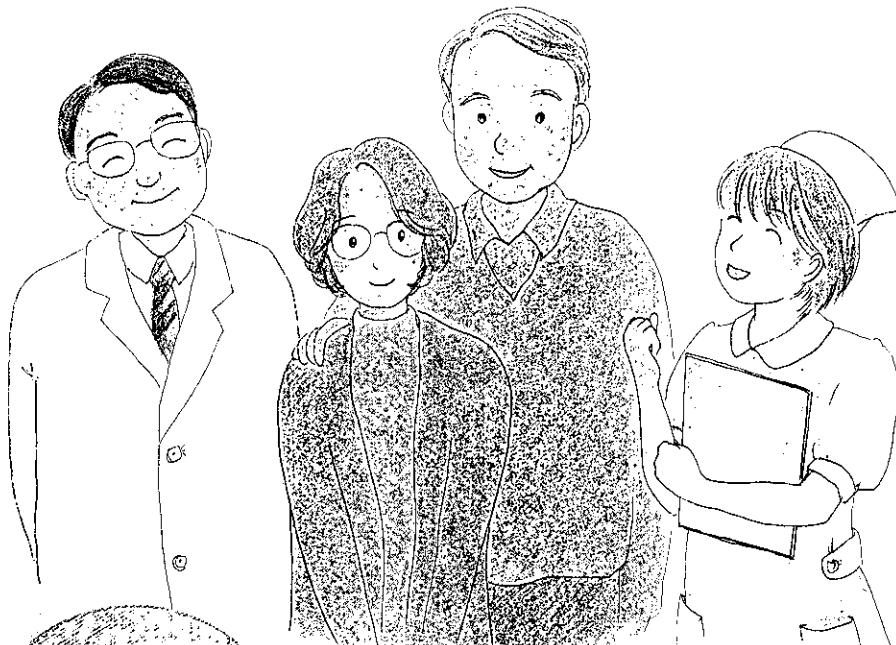
HTLV-1

成人T細胞白血病 (adult T cell lymphoma) の原因ウイルス。
RNAを遺伝子とするレトロウイルスの一種。リンパ球を介して感染するといわれている。

IV. 添付資料 (2)

— 肝炎ウイルス検診受診者用パンフレット —

C型肝炎ウイルス検査を 受けられる方に



肝炎を起こす原因にはいろいろありますが、わが国ではそのほとんどが肝炎ウイルスの感染によるものとされています。ウイルス肝炎のうち、C型肝炎ウイルス(HCV)の感染によるものをC型肝炎と呼びます。

C型肝炎は、かつて非A非B型肝炎と呼ばれていたものの1つですが、1988年に原因となるウイルスが発見されてC型肝炎ウイルス(HCV)と名づけられ、翌1989年から検査ができるようになり、1990年代半ばから今日使われている検査法が確立しました。

今日では、かつて非A非B型肝炎と呼ばれていたもののほとんどがC型肝炎ウイルス(HCV)の感染によるものであることが明らかにされています。

C型肝炎ウイルスの持続感染者(HCVキャリア)

C型肝炎ウイルス(HCV)が体内に入り、肝臓で増殖する(感染する)と、一定期間(潜伏期)を経てから「身体がだるい」「食欲がない」「吐き気がする」などの症状が見られ(発症)、それに引き続いて皮膚が黄色くなること(黄疸)があります。これが急性肝炎と呼ばれる状態です。

C型肝炎ウイルス(HCV)に感染した場合、成人では急性肝炎になっても症状が軽かったり、まったく症状が出ない場合(不顕性感染)が多いため、本人が気づかないことが多く、肝炎ウイルスが身体の中から排除されずに住みついてしまう(キャリア化する)ことが多いことがわかっています。このような状態にある人をC型肝炎ウイルスの持続感染者(HCVキャリア)と呼びます。

C型肝炎では、症状が軽かったり出ない場合が多いため、本人が気づかないうちにキャリア化する場合が多いことがわかっています。



●急性肝炎の一般的な症状

身体がだるい

食欲がない

吐き気がする

白眼や皮膚が黄色くなる

C型肝炎ウイルス(HCV)の検査

C型肝炎ウイルス(HCV)に感染しているかどうかは、採血して検査します。(検査は、HCV抗体半定量検査と、HCV-RNA検査との組み合わせにより行います。)

HCV抗体検査が陽性の人は、ウイルスが「身体の中にいる状態(感染している場合)」と、「身体か

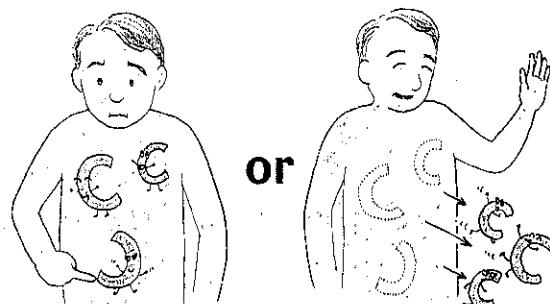
ら排除された後の状態(感染既往を示す場合)」とに分けられます。

今回受けられる検査は、ウイルスが現在、身体の中に「いる可能性が極めて高い」か「いない可能性が極めて高い」かを判定するためのものです。



肝炎ウイルスに感染しているかどうかは、採血して検査します。

●HCV抗体陽性とは



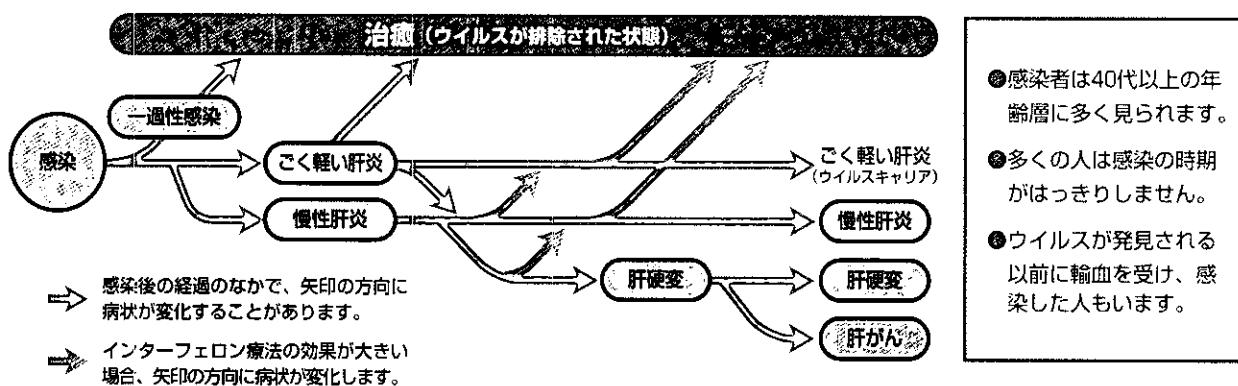
ウイルスが体の中にいる

ウイルスがいたが治癒した

C型肝炎ウイルス(HCV)に感染した場合の経過

C型肝炎ウイルス(HCV)に感染すると、多くの人が持続感染の状態(キャリア)となります。その後、慢性肝炎となる人も多く、さらに一部の人

では肝硬変や肝がんへと進行する場合があることから注意が必要です。



C型肝炎ウイルスの持続感染者(HCVキャリア)であることがわかつたら

C型肝炎ウイルスの持続感染者(HCVキャリア)の場合、まったく自覚症状がなくても肝機能検査が異常値を示すことがあります。また、ある時は正常値であっても、別のある時は異常値を示すこともあります。気づかぬうちに病気が進行することもあります。

そのため、C型肝炎ウイルスの持続感染者(HCVキャリア)であることがわかつたら、医療機関を受診して、「肝臓の状態」をチェックするための検査や指導等を定期的に受け、自己の健康管理に役立てるとともに、必要に応じて適切な治療を受けることをお勧めします。

他人への感染を防ぐために

1) C型肝炎ウイルス(HCV)は、主に感染している人の血液が身体の中に入ることによって感染しますが、ごく常識的な注意事項を守っていれば周囲の人への感染はほとんどありませんので、あまり神経質になることはありません。

2) 例えば、次のような事項を守るように心がけてください。

① 血液が付着する可能性のある、カミソリや歯ブラシなどの日用品の共用は避けましょう。

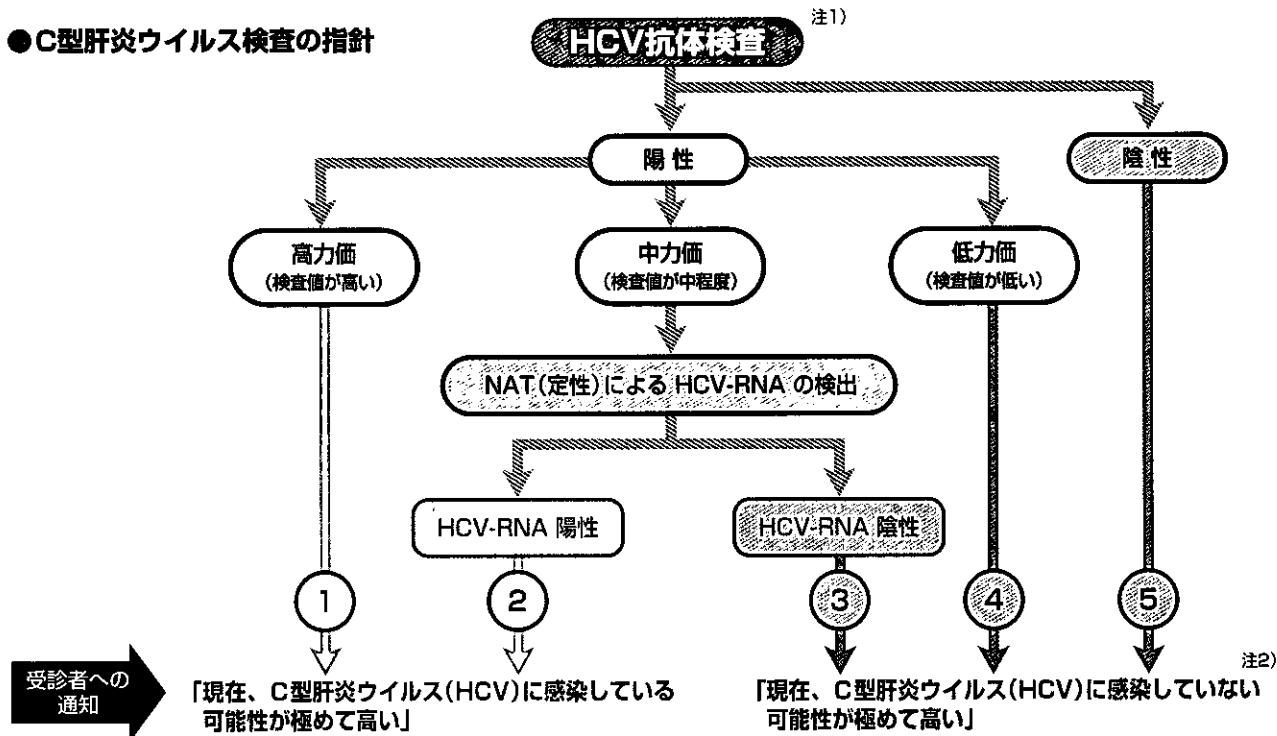
- ② 血液や分泌物がついたものは、しっかりくるんで捨てるか、流水でよく洗い流しましょう。
- ③ 外傷、皮膚炎、あるいは鼻血などはできるだけ自分で手当をし、また、手当を受ける場合は、手当をする人が、血液や分泌物をつけないように注意を促しましょう。
- ④ 口の中に傷がある場合は、乳幼児に口移しで食物を与えないようにしましょう。
- ⑤ 献血はしないようにしましょう。

おわりに

C型肝炎ウイルスの持続感染者(HCVキャリア)でも、定期的に「肝臓の状態」をチェックし、その状態に見合った健康管理に努めていれば、日常生活の制限などは必要ありません。

また、周囲の人も、C型肝炎についての理解を深めていただくことが大切です。

●C型肝炎ウイルス検査の指針



日常生活の場では、C型肝炎ウイルス(HCV)に感染することはほとんどないことがわかっています。したがって、毎年繰り返してC型肝炎ウイルス検査を受けなくても、現在のところ、上図に示す手順を踏んだ検査を1回受ければよいとされています。

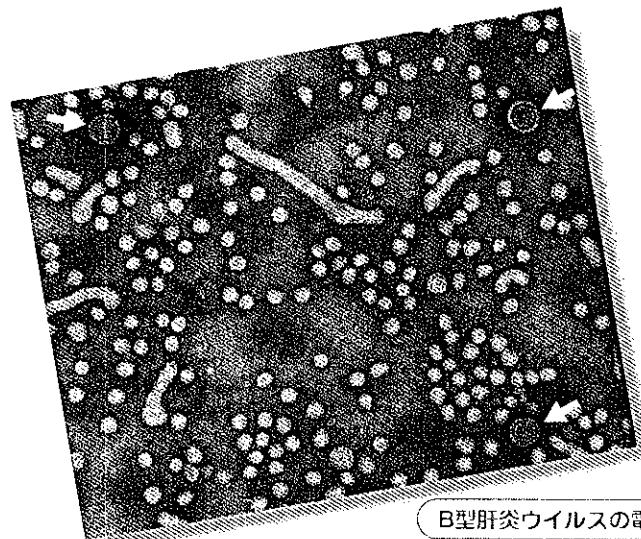
ただし、「高力値群」の中には、インターフェロン治療等により、C型肝炎ウイルス(HCV)が身体の中から排除された直後のため、ウイルスがいても抗体値が高くなっている場合があることや、「低力値群」や、「陰性とされた群」の中には、C型肝炎ウイルス(HCV)に感染した直後のため、ウイルスがいても抗体値が低い場合や陰性の場合等がありますが、極めてまれなこととされています。

なお、C型肝炎ウイルス(HCV)以外の原因による肝炎もありますので、パンフレットに記載してあるような症状や肝機能異常がある場合には、医師に相談してください。

<参考文献>

1. C型肝炎について(一般的なQ&A)平成14年2月更新(改訂Ⅲ版)(作成 厚生労働省、作成協力 財団法人ウイルス肝炎研究財団、社団法人日本医師会 感染症危機管理対策室、2002年2月) 厚生労働省のホームページ <http://www.mhlw.go.jp/>にも掲載されています。
2. 改訂2版 HCVの知識(財団法人ウイルス肝炎研究財団 2002年1月)

B型肝炎ウイルス検査を 受けられる方に



B型肝炎ウイルスの電子顕微鏡写真

大型の丸い粒子がB型肝炎ウイルス(←印)。HBVキャリアの血液の中には、このように細長い桿状粒子や小型球形粒子がたくさん共存しています。



肝炎を起こす原因にはいろいろありますが、わが国ではそのほとんどが肝炎ウイルスの感染によるものとされています。ウイルス肝炎のうち、B型肝炎ウイルス(HBV)の感染によるものをB型肝炎と呼びます。B型肝炎ウイルス(HBV)に感染している人の血液の中にはHBV粒子1個に対して桿状粒子、小型球形粒子(いずれもHBs抗原タンパク)が、それぞれ50倍から100倍、500倍から1,000倍存在します。ですから、HBs抗原タンパクが検出されている(HBs抗原陽性)ということは、その血液の中にB型肝炎ウイルス(HBV)がいる(感染している)ということを意味します。

B型肝炎ウイルスの持続感染者(HBVキャリア)

B型肝炎ウイルス(HBV)が体内に入り、肝臓で増殖すると、一定期間(潜伏期)を経てから「身体がだるい」「食欲がない」「吐き気がする」などの症状が見られ(発症)、それに引き続いて皮膚が黄色くなること(黄疸)があります。これが急性肝炎と呼ばれる状態です。急性肝炎では、まれに激しい症状を起こすこともありますが、大部分の人では1~3か月で完全に治ります。

ところが、B型肝炎ウイルス(HBV)の感染を受けても症状が軽く、気がつかない場合(不顕性感染)もあるとされています。また、肝炎ウイルスが身体の中から排除されずに住みついてしまい(キャリア化する)ことがあります。このような状態にある人をB型肝炎ウイルスの持続感染者(HBVキャリア)と呼びます。献血や検診など



B型肝炎ウイルス(HBV)に感染していても、症状が軽かったり気がつかない場合もあります。

で、HBs抗原陽性と判定された人のほとんどは、B型肝炎ウイルスの持続感染者(HBVキャリア)であることがわかっています。

なお、出生時、あるいは乳幼児期以降に感染した場合には、B型肝炎ウイルスの持続感染者(HBVキャリア)になることはごくまれであることがわかっています。

B型肝炎ウイルス(HBV)の検査

B型肝炎ウイルス(HBV)に感染しているかどうかは、採血して検査します。検査の結果、HBs抗原が検出された(陽性と判定された)場合には、B型肝炎ウイルス(HBV)に感染していると判定します。

肝炎ウイルスに感染しているかどうかは、採血して検査します。



B型肝炎ウイルス(HBV)に感染した場合の経過

B型肝炎ウイルスの持続感染者(HBV)キャリアの約9割の人は健康なのですが、残りの約1割の人にB型慢性肝炎がみられます。B型慢性肝

炎の人の一部は、肝硬変や肝がんへと進行することがあるので注意が必要です。

B型肝炎ウイルスの持続感染者（HBVキャリア） であることがわかつたら

B型肝炎ウイルスの持続感染者（HBVキャリア）の場合、まったく自覚症状がなくても肝機能検査が異常値を示すことがあります。また、ある時は正常値であっても、別のある時は異常値を示すこともあります。気づかぬうちに病気が進行することがあります。

そのため、B型肝炎ウイルスの持続感染者（HBVキャリア）であることがわかつたら、医療機関を受診して、「肝臓の状態」をチェックするための検査や指導等を定期的に受け、自己の健康管理に役立てるとともに、必要に応じて適切な治療を受けることをお勧めします。



定期的に主治医に診てもらい、「肝臓の状態」をチェックしましょう。

他人への感染を防ぐために

1) B型肝炎ウイルス（HBV）は、主に感染している人の血液が身体の中に入ることによって感染しますが、ごく常識的な注意事項を守っていれば周囲の人への感染はほとんどありませんので、あまり神経質になることはありません。

2) 例えば、次のような事項を守るように心がけてください。

- ① 血液が付着する可能性のある、カミソリや歯ブラシなどの日用品の共用は避けましょう。
- ② 血液や分泌物がついたものは、しっかりくるんで捨てるか、流水でよく洗い流しましょう。
- ③ 外傷、皮膚炎、あるいは鼻血などはできるだけ自分で手当てし、また、手当を受ける場合は、手当をする人が、血液や分泌物をつけないように注意を促しましょう。

- ④ 口の中に傷がある場合は、乳幼児に口移しで食事を与えないようにしましょう。
- ⑤ 献血はしないようにしましょう。
- ⑥ 性行為で感染することもありますので、配偶者が免疫をもっているかどうかを検査し、免疫がない場合には、あらかじめワクチンを接種することをお勧めします。なお、ワクチンの接種については、医師に相談してください。



おわりに

B型肝炎ウイルスの持続感染者(HBVキャリア)でも、定期的に「肝臓の状態」をチェックし、その状態に見合った健康管理や必要に応じた適切な治療を受けることに努めていれば、日常生活の制限などは必要ありません。

また、周囲の人も、B型肝炎についての理解を深めていただくことが大切です。

HBs抗原検査が陰性と判定された場合にも、パンフレットに記載してあるような症状や肝機能異常を指摘された場合には、必ず医師に相談してください。



<参考文献>

改訂3版 HBVとB型肝炎の知識(財団法人ウイルス肝炎研究財団 2002年3月)

平成13年度厚生科学研究費補助金「肝がんの発生予防に資するC型肝炎検診の効率的な実施に関する研究」班作成

V. 添付資料 (3)

—— 海外からの肝がん対策の基礎となる関連論文リスト ——

No.		Page
1.	Sarin SK, Thakur V, Guptan RC, et al. Profile of hepatocellular carcinoma in India: an insight into the possible etiologic associations. <i>J Gastroenterol Hepatol</i> 2001; 16: 666-73	1
2.	Chen CJ, Wang LY, Yu MW. Epidemiology of hepatitis B virus infection in the Asia-Pacific region. <i>J Gastroenterol Hepatol</i> 2000;15 Suppl:E3-6.	9
3.	Chu CM. Natural history of chronic hepatitis B virus infection in adults with emphasis on the occurrence of cirrhosis and hepatocellular carcinoma. <i>J Gastroenterol Hepatol</i> 2000;15 Suppl:E25-30.	13
4.	Tang ZY. Hepatocellular carcinoma. <i>J Gastroenterol Hepatol</i> 2000;15 Suppl:G1-7.	19
5.	Law MG, Roberts SK, Dore GJ, Kaldor JM. Primary hepatocellular carcinoma in Australia, 1978-1997: increasing incidence and mortality. <i>Med J Aust</i> 2000;173:403-5.	26
6.	Kubicka S, Rudolph KL, Hanke M, et al. Hepatocellular carcinoma in Germany: a retrospective epidemiological study from a low-endemic area. <i>Liver</i> 2000;20:312-8.	29
7.	Widell A, Verbaan H, Wejstal R, Kaczynski J, Kidd-Ljunggren K, Wallerstedt S. Hepatocellular carcinoma in Sweden: its association with viral hepatitis, especially with hepatitis C viral genotypes. <i>Scand J Infect Dis</i> 2000;32:147-52.	36
8.	Alter HJ, Seeff LB. Recovery, persistence, and sequelae in hepatitis C virus infection: a perspective on long-term outcome. <i>Semin Liver Dis</i> 2000;20:17-35.	42
9.	Bosch FX, Ribes J, Borras J. Epidemiology of primary liver cancer. <i>Semin Liver Dis</i> 1999;19:271-85.	61
10.	Chen PJ, Chen DS. Hepatitis B virus infection and hepatocellular carcinoma: molecular genetics and clinical perspectives. <i>Semin Liver Dis</i> 1999;19:253-62.	76
11.	Colombo M. Hepatitis C virus and hepatocellular carcinoma. <i>Semin Liver Dis</i> 1999;19:263-9.	86
12.	Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Estimates of the worldwide incidence of 25 major cancers in 1990. <i>Int J Cancer</i> 1999;80:827-41.	93
13.	El-Serag HB, Mason AC. Rising incidence of hepatocellular carcinoma in the United States. <i>N Engl J Med</i> 1999;340:745-50.	108
14.	Tangkijvanich P, Hirsch P, Theamboonlers A, Nuchprayoon I, Poovorawan Y. Association of hepatitis viruses with hepatocellular carcinoma in Thailand. <i>J Gastroenterol</i> 1999;34:227-33.	114
15.	Seeff LB. Natural history of hepatitis C. <i>Am J Med</i> 1999;107:10S-5S.	121

No.		Page
16.	Colombo M. The natural history of hepatocellular carcinoma in Western countries. <i>Hepatogastroenterology</i> 1998;45 Suppl 3:1221-5.	127
17.	Di Bisceglie AM, Carithers RL, Jr., Gores GJ. Hepatocellular carcinoma. <i>Hepatology</i> 1998;28:1161-5.	132
18.	Benhamiche AM, Faivre C, Minello A, et al. Time trends and age-period-cohort effects on the incidence of primary liver cancer in a well-defined French population: 1976-1995. <i>J Hepatol</i> 1998;29:802-6.	137
19.	Stroffolini T, Andreone P, Andriulli A, et al. Characteristics of hepatocellular carcinoma in Italy. <i>J Hepatol</i> 1998;29:944-52.	142
20.	Huh K, Choi SY, Whang YS, Lee DS. Prevalence of viral hepatitis markers in Korean patients with hepatocellular carcinoma. <i>J Korean Med Sci</i> 1998;13:306-10.	151
21.	Fattovich G. Progression of hepatitis B and C to hepatocellular carcinoma in Western countries. <i>Hepatogastroenterology</i> 1998;45 Suppl 3:1206-13.	156
22.	Zhang JY, Dai M, Wang X, et al. A case-control study of hepatitis B and C virus infection as risk factors for hepatocellular carcinoma in Henan, China. <i>Int J Epidemiol</i> 1998;27:574-8.	164
23.	Donato F, Boffetta P, Puoti M. A meta-analysis of epidemiological studies on the combined effect of hepatitis B and C virus infections in causing hepatocellular carcinoma. <i>Int J Cancer</i> 1998;75:347-54.	169
24.	Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C. <i>Hepatology</i> 1997;26:62S-5S.	177
25.	Di Bisceglie AM. Hepatitis C and hepatocellular carcinoma. <i>Hepatology</i> 1997;26:34S-8S.	181

20010554

以降のページは雑誌/図書等に掲載された論文となりますので
「V.添付資料(3) 海外からの肝がん対策の基礎となる関連論文リスト」
をご参照ください。