

图 3 . Antigenic Detection of Expressed HBsAg

Wild type	Lac	c11	+	+	+	+	+	+	+	+
G145R	Lac	c11	+	+	-	+	+	+	-	+
M133T	c11	Lac	+	+	-	±	+	+		
T123N	Lac	c11	-	-	-	-	-	-		

Lac:negative control, c11:positive control. +: positive sample, - negative sample, ±: very weak positive

All 8 wild type HBs-plasmid contain the 0.7kbp-HBs gene insert.

G145R-plasmids negative for HBs Ag have inserts with incorrect DNA sequences.

Both M133T-plasmid — or ± for HBs Ag have the insert with correct DNA sequence.

Five T123N-plasmid have the insert with correct DNA sequence, the other one contains an unknown sequence.

Figure 1 Construction of HBs Mutants

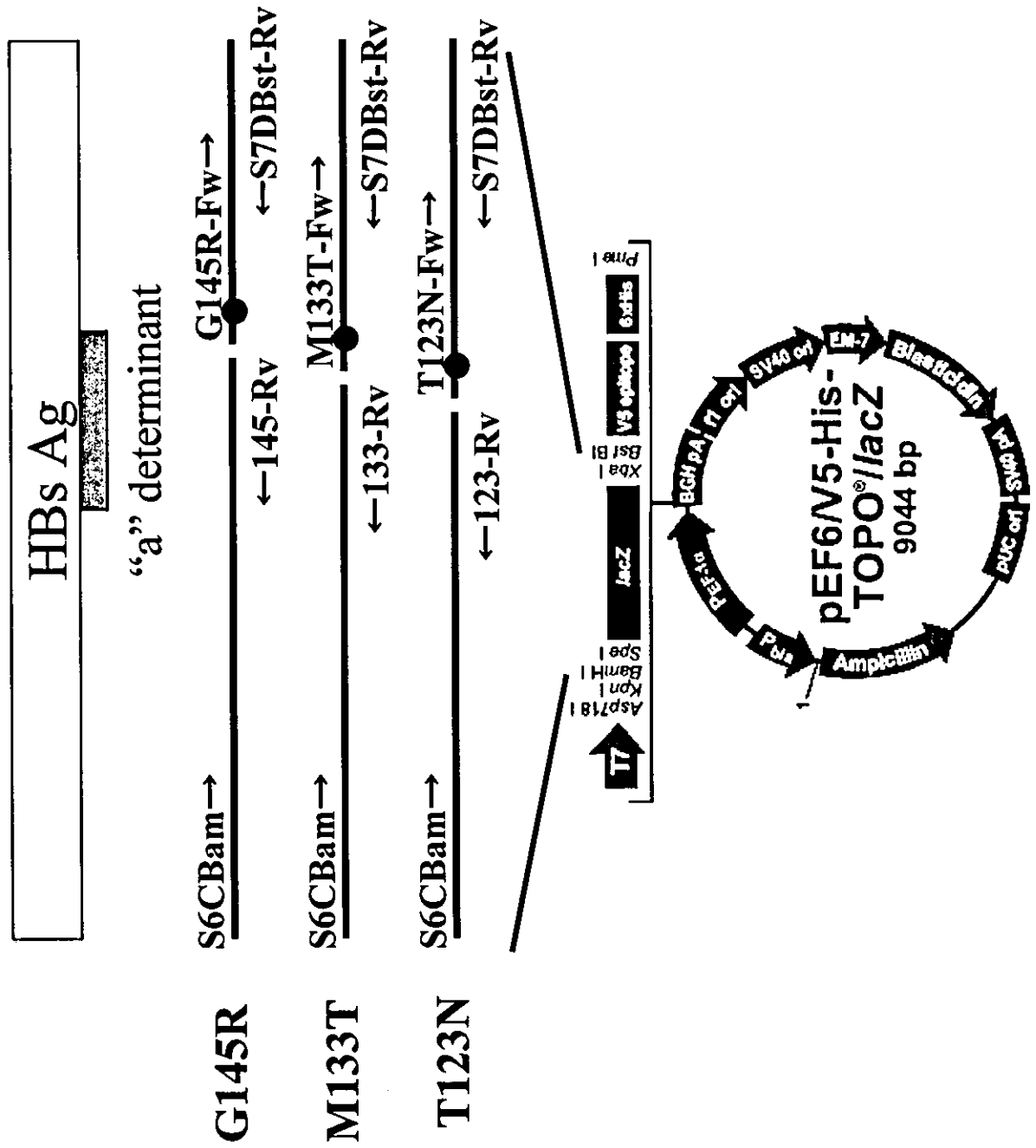
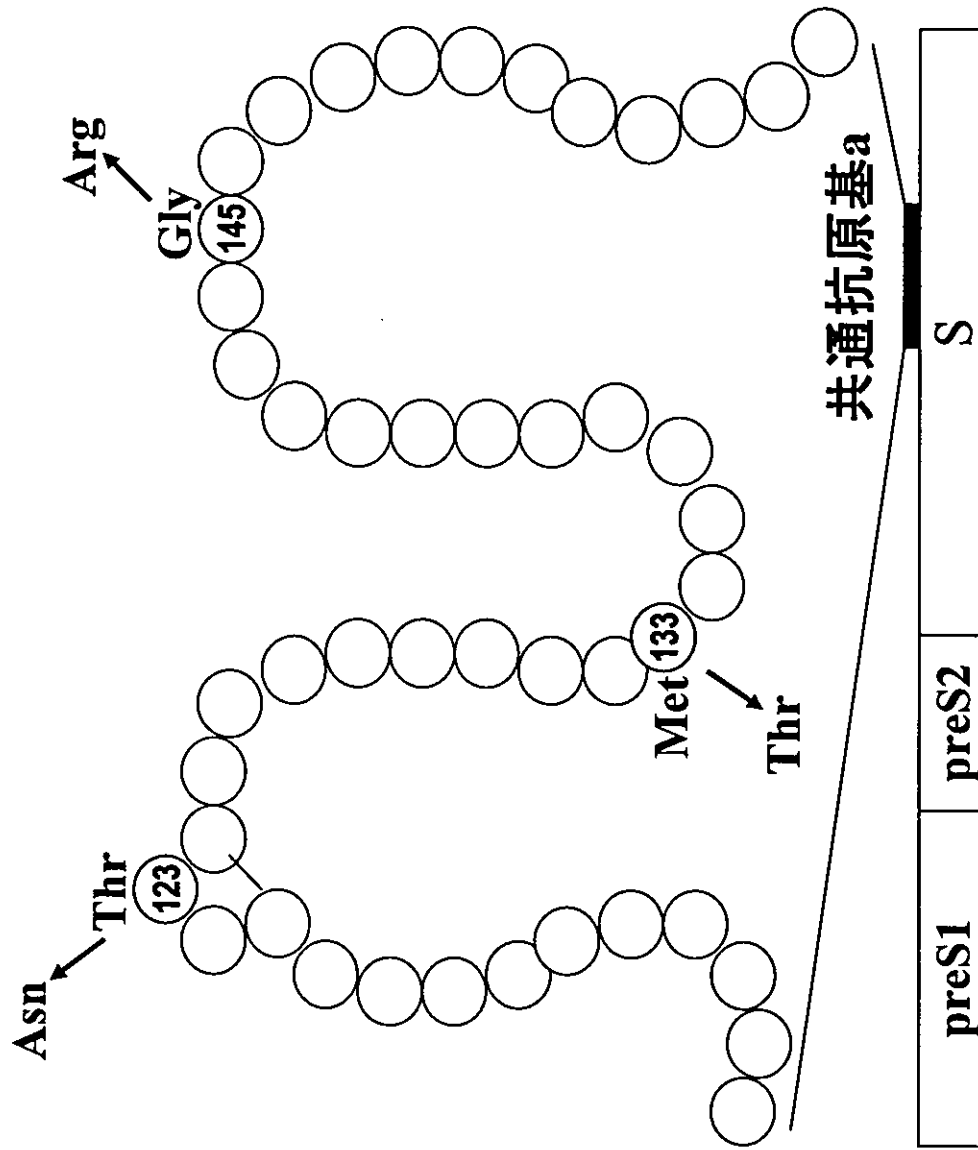


図2. HBs抗原の共通抗原基aに導入した変異



岡本宏明、日本臨床62巻p98(2004)より改変、引用

图3 Antigenic Detection of HBsAg in the Culture Supernatants and the Cell Lysates

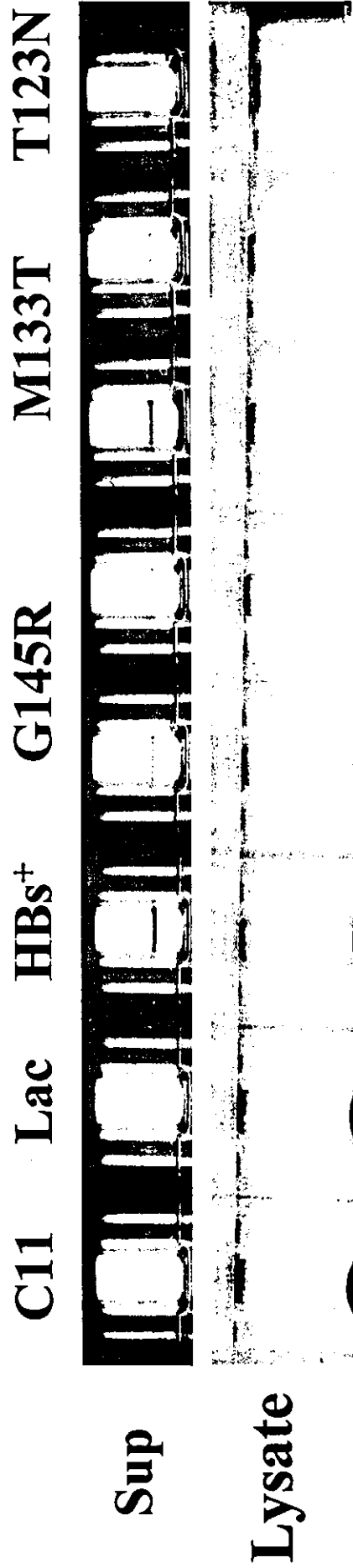
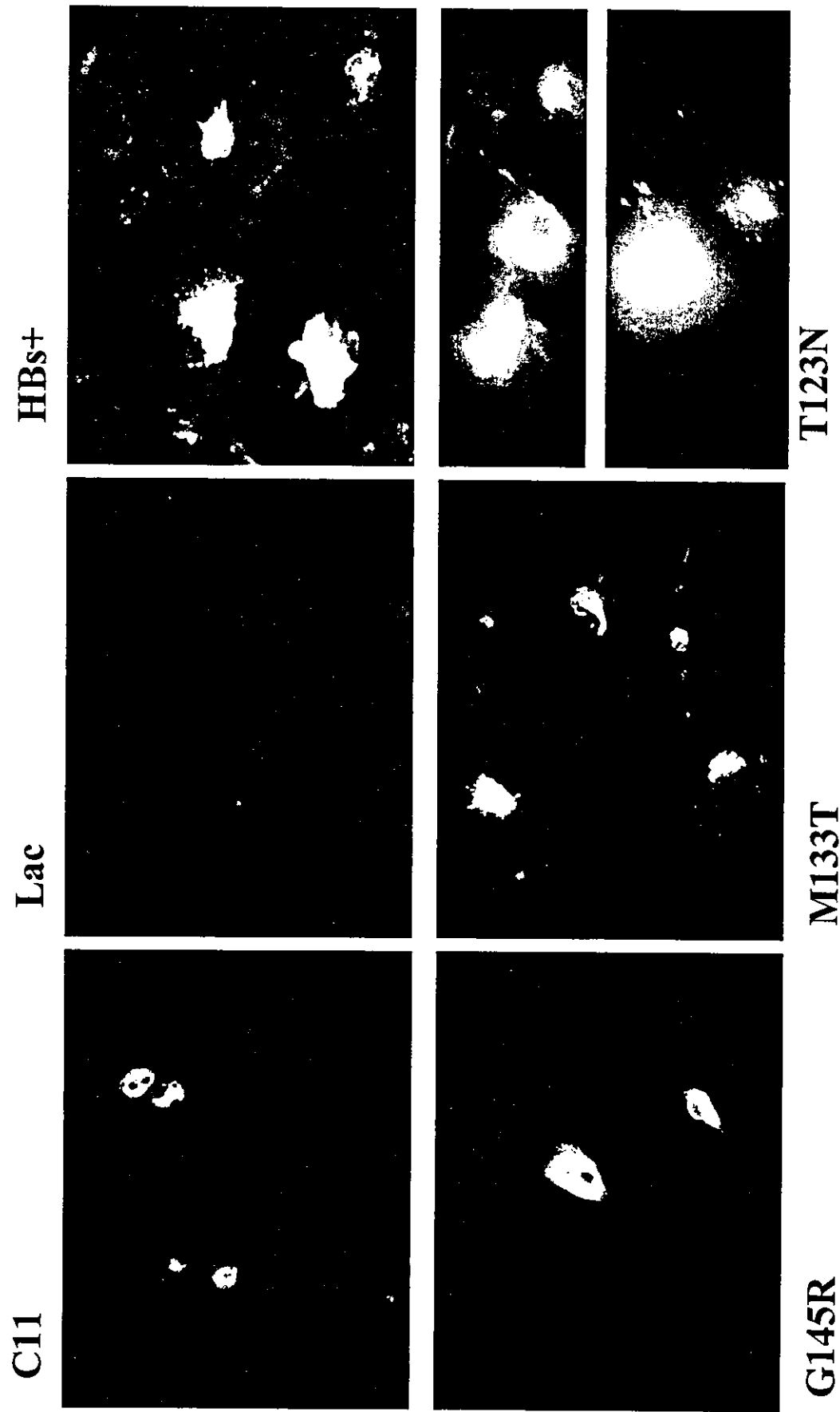


Figure 4. Immunofluorescence of Cells Expressing HB



1st antibody: Rabbit anti-HBsAg pAb

2nd antibody: FITC-labelled goat anti-rabbit-Ig

HBs 抗原国内標準感度パネルの作成と HBs 抗原濃度表記統一に関する研究

分担研究者： 水落利明 国立感染症研究所 血液・安全性研究部 第2室

研究要旨：新規 HBs 抗原 WHO 国際標準品(subtype: adw2, genotype: A, 33 IU/vial)を基準にして、従来の国際標準品によって値付けされていた HBs 抗原国内標準品(102IU/vial)の力価再検討を行った。その結果、新規国際標準品と国内標準品との間で、力価の相関が確認できた。そこで、この国内標準品を用いて HBs 抗原国内標準感度パネルを作成し、国内で汎用されている3種類の HBs 抗原検出キットを用いて検量線を作成したところ、いずれのキットにおいても良好な直線関係が得られた。今後はこのパネルを用いて、現在国内で販売されている HBs 抗原検出キットの添付文書に記載されている最小検出感度について、表記法を IU/ml へと統一させることが可能になると考える。

A. 研究目的

HBV 感染の診断において、HBV 外被抗原(HBs 抗原) 検出の果たす役割は非常に大きい。ところが、現在国内で厚生労働省の認可を受けて販売されている約30種類の HBs 抗原検出キットにおいては、HBs 抗原最小検出感度の表記に不統一がある。つまり、抗原量を「ng/ml」で表記しているものと「IU(international unit)/ml」で表記しているものがほぼ半々に混在している状況にある。従って、異なったキット間での判定に相違が見られたときに、それぞれのキットでの最小検出感度表記法が異なっていた場合には、それらの検出感度を比較することができないことになる。WHO では1987年に最初の HBs 抗原国際標準品を制定した(code 80/549, subtype: ad)。そして一昨年新たに新規国際標準品 (code 00/588, subtype: adw2, genotype: A)が制定されるに至った。その際、現在欧米諸国においても統一されていない HBs 抗原濃度の表記を「IU/ml」に統一することが提案され合意に至った (WHO working

group on international reference preparations for testing diagnostic kits used for the detection of HBsAg and anti-HCV antibodies; 2004)。本研究では、この新規 HBs 抗原国際標準品を基準にして、現在使用されている HBs 抗原国内標準品の力価を測定/再確認し、それを用いて HBs 抗原国内標準感度パネルを作成することを目的とした。そして今後は、現在国内で販売されている HBs 抗原検出キット添付文書における HBs 抗原最小検出感度の表記を「IU/ml」に統一することを目指している。

B. 研究方法

2002-2003年に行われた WHO collaborative study において、これまでの HBs 抗原国際標準品に替わる新規の HBs 抗原国際標準品が制定された(上述)。本研究では、この国際標準品と現在国内で使用されている HBs 抗原国内標準品との力価を比較し、その相関関係を確認する目的で、それぞれの標準品の希釈系列検体を、現在国内で販売されている3種類

の高感度 HBs 抗原検出キット(Lumipulse HBsAg, Architect HBsAg, ECLusys 2010)を用いて測定した。

次に、この HBs 抗原国内標準品をもとにして、種々の感染症マーカー陰性のマトリックス (BBI 社 Accurun 810) を用いて希釈系列を作成し、HBs 抗原国内標準感度パネル(0, 0.1, 0.2, 0.4, 1, 2, 4, 6, 8, 10 IU/ml) とした。このパネル各検体について、上述の3種類の高感度キットを用いて測定を行った。

(倫理面への配慮)

本研究においては WHO より供与された検体 (ヒト血液由来成分を含むが、不活化されておりまた取り扱いについては細心の注意を払った)、HBs 抗原国内標準品 (同上) および市販の体外診断用医薬品キットを用いているために倫理面の問題は無いと判断した。

C. 研究結果

現在用いられている HBs 抗原国内標準品は、1997 年に当時の WHO 国際標準品を基準にして値付けされたもの (102IU/vial) であることから、今回制定された新規 HBs 抗原国際標準品とも良好な相関関係を持っていることが予想されたが、本研究によりその確認がなされた (Fig. 1)。そこで、この HBs 抗原国内標準品をもとにして HBs 抗原国内標準感度パネルを作成した。このパネル検体を上述した3種類の高感度 HBs 抗原検出キットにより測定した。その結果、いずれのキットを用いた場合においても、0.1IU/ml から 10 IU/ml の HBs 抗原濃度範囲において、抗原濃度と測定値の間で非常に良好な直線関係が得られた (Fig. 2)。

D. 考察

今回作成した HBs 抗原国内標準感度パネルを、参考資料 1 に示したような「実施要領」と、参考資料 2 にあるデータシートと共に各キットの

製造/輸入販売業者に送付することを計画している。各キットでの測定結果が記入されたデータシートを回収して、各キットの HBs 抗原最小検出感度を「IU/ml」で統一的に表記することができることになるだろう。これらの結果は、各キットの添付文書に記載される HBs 抗原の「最小検出感度」に反映されることが望まれる。

現在国内で販売されているキットは、「定量」キットである Architect HBsAg を除いてすべて「定性」キットである。従って、最小検出感度に「抗原量の測定限界」という解釈を用いることは避けるべきであろう。しかし、異なったキット間での感度の相対的比較はある程度可能になるとと思われる。それにより判定結果の解釈の一助となることが期待される。

本研究で作成した HBs 抗原国内標準感度パネルの粗材である HBs 抗原国内標準品は、複数の HBs 抗原陽性血清を混合したものであり、従って HBsAg subtype, HBV genotype は均一のものではない。今後の課題として、HBV の genotype 別 HBs 抗原パネルの必要性があげられる。HBV には現在 A から H の8種類の genotype が報告されている。国内で検出される HBV はほとんどすべて A, B, C のいずれかであるが、それぞれの genotype を持つ HBV によりコードされる HBs 抗原が、国内で販売されているキットにより差異がなく検出されるかどうかについては不明である。従って今後は各 genotype に対応した HBs 抗原の標準品が求められることになるであろう。

E. 結論

WHO により新規に制定された HBs 抗原国際標準品を基準にして、HBs 抗原国内標準感度パネルを確立し、その妥当性について国内で販売されている3種類の高感度 HBs 抗原検出キット

を用いて検討した。その結果、このパネルの有
用性が認められた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

(1) 論文発表

なし

(2) 学会発表

なし

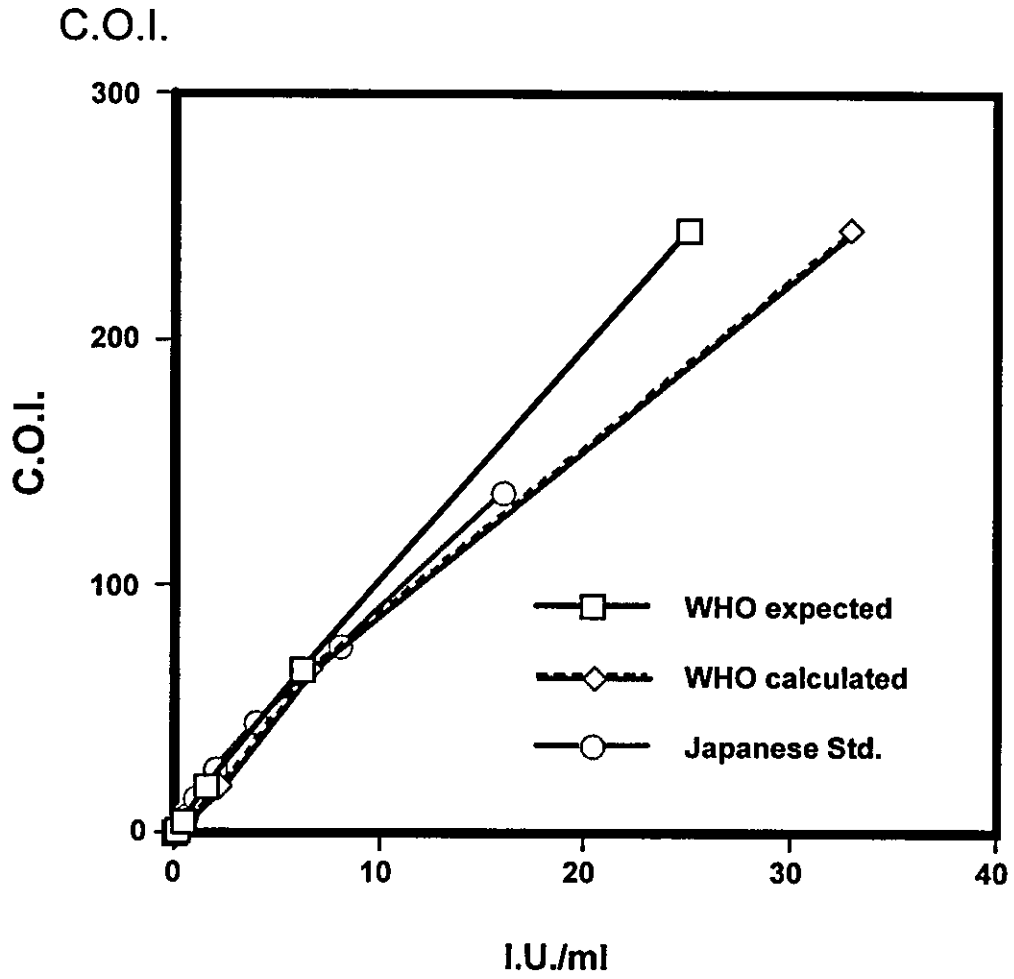
H. 知的財産権の出願・登録状況

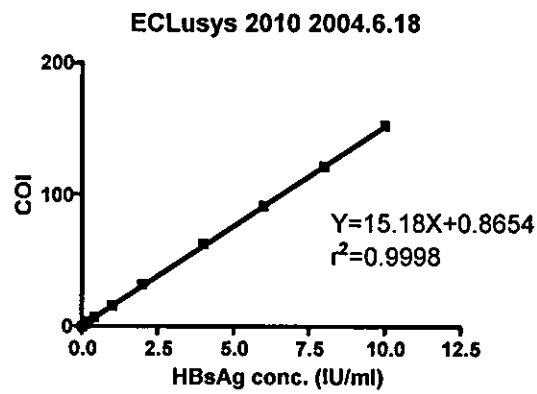
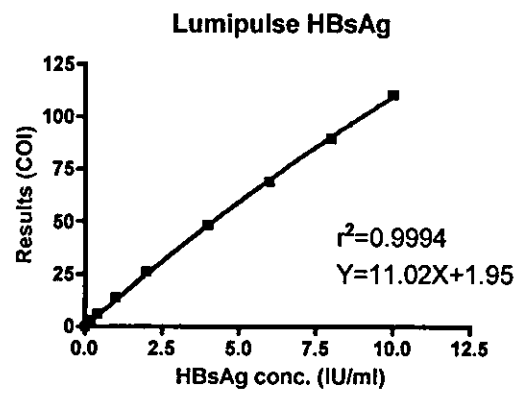
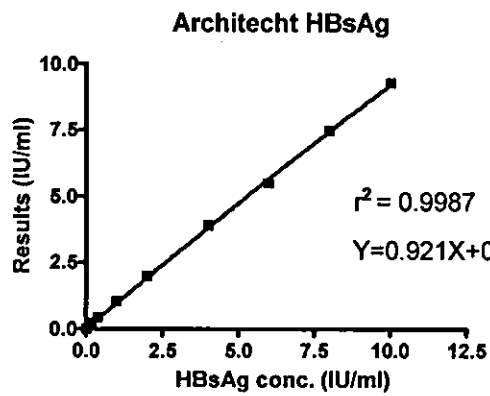
(予定を含む)

1. 特許取得：なし

2. 実用新案登録：なし

Figure 1





厚生労働科学研究費補助金

分担研究報告書

B型肝炎ウイルスの genotype パネルの作製と S 抗原の解析

分担研究者 岡田義昭 国立感染症研究所 血液・安全性研究部 室長

研究要旨 昨年作製した genotype A から G までの HBV 全長をクローニングした各種プラスミドを用いて genotype 間での抗原性を検討した。HBV を組み込んだプラスミドをレポーター遺伝子と共に細胞に遺伝子導入し、HBs 抗原の発現量を補正することによって抗原性を検討した。genotype B と F が高値、G が低値を示したがこれらのクローン間の a 抗原決定基は完全に一致し、変異が全く認められなかったことから各クローン間での HBV 中の S 抗原プロモーター活性の違いが反映していることが示唆された。

G. 研究目的

HBV は全世界に広く分布し、遺伝子的に genotype A から H までの 8 グループに分類され、国や地域によって存在する遺伝子型が異なっている。一方、国際間の交流が頻繁になっている現在において、日本には本来存在しない genotype のウイルスが侵入してくる可能性が高くなっている。これらのことから市販されている HBs 抗原診断薬がこれらの遺伝子型の異なる HBs 抗原を検出できるか検討する必要がある。しかし、日本に存在しない遺伝子型の HBs 抗原陽性血漿を評価に必要な量を確保することは倫理的にも困難であるため、我々は昨年度の研究によって genotype A から G までの HBV の全長をプラスミドにクローニングすることで、理論的には半永久的に同一のアミノ酸配列を持つ HBs 抗原を産生する系を確立した。今年後は genotype C の異なる供血者由来のクローンを得るこ

と、また、G に欠損が見いだされたので完全長を含むクローンを整備することにした。さらに、各 genotype 間での抗原性を検討した。

B. 研究方法

昨年度の報告書に記載した方法で genotype C と G 陽性と思われる HBs 抗原陽性血漿から DNA を抽出し、PCR にての全長を増幅して、pCR-XL-TOPO(invitogen)に組み込んだ。HBs 抗原の発現が認められたクローンは全長の塩基配列をシークエンスし、genotype を決定した。ヒト肝細胞癌由来の HuH7 細胞に HBV を組み込んだプラスミド 3 マイクログラムとレポーター遺伝子 2 マイクログラムを co-transfection し、2 日後の培養上清に含まれる HBs 抗原量は architect を用いて測定（水落利明博士に依頼）し、レポーター遺伝子の発現は ELISA にて定量した。レポーター

遺伝子の発現量で各 genotype 毎の遺伝子導入効率を補正して、最終的なHBs抗原の値とした。しかし、絶対量でないので、日本に多い genotype C 由来のクローンの発現量を 100 として各 genotype 毎の抗原性を比較検討した。

C. 研究結果

今年度クローニングした genotype C と G を塩基配列を決定したところ、G は欠損のない完全長のクローンを得ることができたが、C はコア領域に欠損が認められた。

また、抗原性の解析では各 genotype 間での遺伝子導入効率に著明な差がなく、HBs 抗原の値はレポーター遺伝子の発現量で補正しなくても相対的な差はほぼ同等であった (図 1)。Genotype B と F が C の 3 から 4 倍の値を示したのに対して G は 10% 以下であった。そこで、これらのクローン間の a 抗原決定基のアミノ酸配列を解析したが、a 抗原として認識されるエピトープや 2 つのループを形成する上で重要なシステインについては C、F、G のクローン間で完全に一致した (表 1)。そのため、プロモーター活性の違いによって HBs 抗原の産生が異なることが示唆された。そこで、共通したプロモーターの下流に PreS を含む S 抗原遺伝子を組み込み、発現を試みたが、S 抗原は細胞内に蓄積し、培養上清中には分泌されなかった。さらに、Small S 遺伝子のみを組み込んだ発現プラスミドを

作製し、発現様式を解析している。

一方、より効率に HBs 抗原を産生させるために HGF (肝細胞成長因子) や レチノイド酸などの影響を検討したが著明な産生量の差は認められなかった。

D. 考察

異なる genotype 間での抗原性を検討したが、この発現システムが HBV 本来のプロモーターを使用しているために各クローンのプロモーター活性がそのまま HBs 抗原の発現量に反映される。そのため発現量を一定にすることができず、HBs 抗原量が異なる場合に、抗原性に差があるのか、また、HBs 抗原の発現量の差なのか区別ができない。共通したプロモーターを使用して PreS を含めた S 抗原の発現を試みたが、発現した抗原が細胞外に分泌されないことが明らかとなって失敗した。現在 small S 抗原のみを発現させるプラスミドの作製を行っている。特に、genotype G の抗原性の解析は優先的に実施する必要がある。細胞外への分泌が確認されたならば A から G までの整備を行い、産生量に差がないプラスミドとして希望者に、又は HBs 抗原として診断薬の評価に大いに貢献する物と考えている。

E. 結論

HBV の genotype A から G までの抗原性を評価したが、測定値に差が認められるものの a 抗原決定基は完全に一致することから各クローン間でのプロモーター

活性による差が示唆された。

F. 健康危機情報

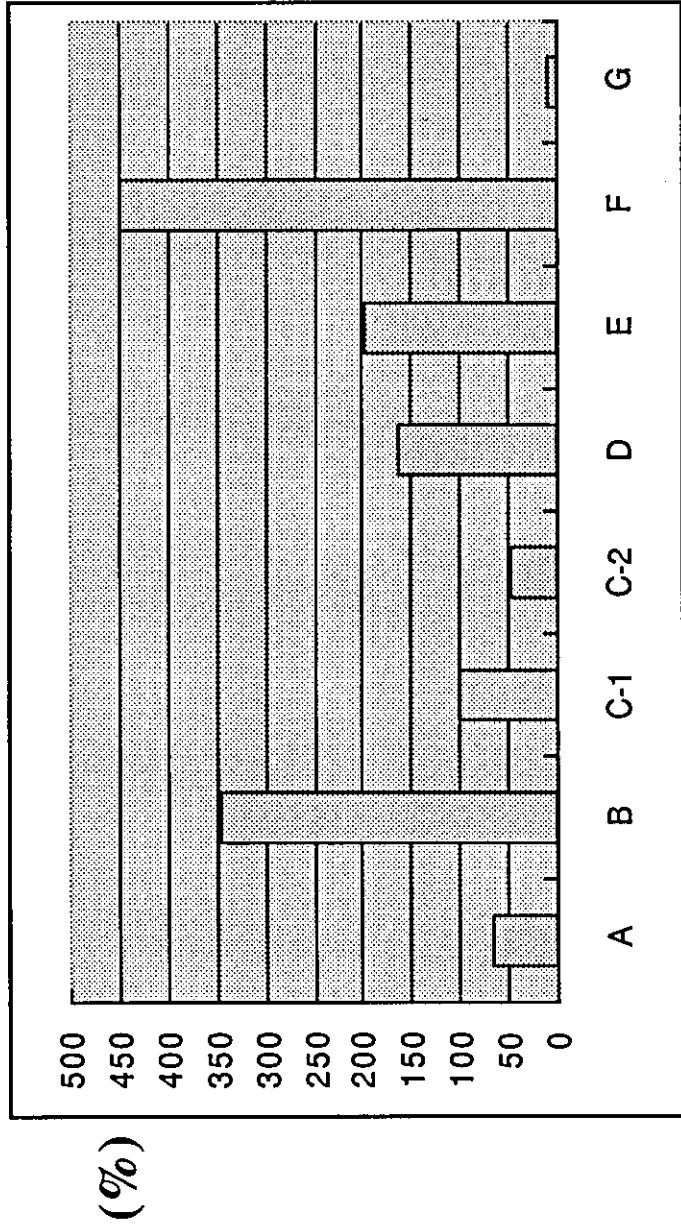
なし

G. 研究発表

なし

H. 知的所有権の取得状況

なし



HBV genotype

图1 Relative HBs-Ag concentration value to C-1

表1 a determinants in cloned HBV genotypes

genotype	122	123	124	126	137	138	139	141	145	147
	K	T	C	I	C	C	C	K	G	C
C	K	T	C	I	C	C	C	K	G	C
F	K	T	C	I	C	C	C	K	G	C
G	K	T	C	I	C	C	C	K	G	C

分担研究報告書

医療でのHBs抗原検出キット感度表記に関する調査・研究

分担研究者 林 茂樹 国立病院機構災害医療センター副院長

研究要旨：アジア、アフリカの途上国の総合病院および血液センターについて、HBs抗原測定試薬の採用状況を調査したところ、アジアでは全てEIA法が、ケニヤでは日本の技術指導によるRPHA法が採用されていた。ゲノタイプ特性と経済性を勘案すると、今後日本による主導のもとRPHA法の普及に努めることが必要と思われた。

A. 研究目的

世界、とくにアジア、アフリカにおけるB型肝炎ウイルス（HBV）キャリアは人口比数十%と推定され、各国国民の健康管理上重要な問題となっている。HBV感染の有無を知るために必要となる基本的検査はHBs抗原検査である。HBs抗原検査試薬としては、凝集法（RPHA法）、イムノクロマト法、EIA/発光法と多岐にわたっている。前年度研究では、わが国におけるHBs抗原検査試薬の採用状況を調査研究したが、本年度研究では、世界とくにHBVが蔓延している途上国におけるHBs抗原検査キットの採用状況をアンケート方法で調査することを通じて、調査対象途上国に対して最適なHBs抗原検査試薬を提言することを目的とした。

B. 研究方法

対象国は、ベトナム、中国、タイ、ミャンマー、ネパール、ケニヤ、スペインとし、各国の基幹総合病院と血液センター（ケニヤ）について、施設病床数、外来患者取扱数、HBs抗原検査件数、HBs抗原検査試薬名、HBs抗原

検査代金（ケニヤでは検査費用）について調査した。ベトナム国については研究者が実地調査を行い、その他各国については文書によるアンケート調査によった。

C. 研究結果

1) HBs抗原検査試薬と検査法

アジア、ヨーロッパいずれも病院で採用していたHBs抗原検査試薬は多様であったが、検査法はすべてEIA法であった。一方、ケニヤの血液センターでは、日本の技術援助により開発されたRPHA法試薬が使用されていた（表1）。

なお、各施設の年間検査件数は5,000～36,000であった。

表1

地域	試薬名	検査法	製造会社名
ヨーロッパ	Axsym	EIA	Abbott
アジア	Axsym	EIA	Abbott
	Vitros	EIA	Ortho
	MONOLISA	EIA	BIO-RAD
	Hepanostika	EIA	Biomerieux
	Murex	EIA	Murex Biotech
アフリカ	ケニヤ産	RPHA	日本の援助

ベトナムではハノイとホーチミンのそれぞれ2施設を調査したが、第二次大戦までの宗主国がフランスであったことの影響を受けて、フランス製3、オランダ、英国製各1という特徴があった。

2) 検査費用

HBs抗原1検査あたりの患者負担費用はアジアとアフリカではほぼ同等であったが、アフリカ(ケニア)では約10分の1であった(表2)。

表2

地域	検査法	費用 (USドル/検査)
アフリカ	RPHA	0.4
アジア	EIA	1.6 ~ 4.2
ヨーロッパ	EIA	2.0

D. 考察

HBs抗原検査はHBV感染の有無を知るための基本的検査であるが、その目的をさらに吟味すると、主として、B型肝炎の存在診断、HBVキャリアのスクリーニング検査、供血血液のスクリーニング検査に用いられているものと考えられる。一方、B型肝炎の各種病態の診断には、HBs抗原検査のみでは不十分で、他のHBVマーカー検査が用いられている。このような状況のなかで、適切なHBs抗原検査試薬が採用されているか否かを調査研究することは極めて重要である。

今回の調査結果をみると、アジア、ヨーロッパの総合病院施設におけるHBs抗原検査にはすべてEIA法による検査試薬が採用されていた。このことは、各施設において検出感度を重視した観点での採用基準に重きを置かれたことが想定される。

また、HBs抗原検査試薬の製造元に関する調査結果をみると、ヨーロッパ諸国(フランス、ドイツ、オランダ)と米国が挙げられ、わが国の産になる試薬はなかった。但し、ケニアの血

液センターにおいて使用されているHBs抗原検査試薬は、我が国の技術援助により開発されたHBs抗原検査試薬(RPHA法)が使用されていた。このRPHA法検査試薬は、検査感度についての問題はなく、しかも安価にて検査実施ができるため、今後アジアの途上国において我が国主導にて広める必要があるものと考えられる。HBVには各種ゲノタイプの存在が知られており、ゲノタイプの違いによりHBs抗原の検出感度が異なる可能性も指摘されていることから、一層このような取り組みが求められる。

E. 結論

アジアの途上国におけるHBs抗原検査試薬は、全てEIA法であったが、検査感度および検査費用を勘案すると、より安価であるRPHA法の採用が薦められる。この際我が国の関与も重要である。

F. 健康危険情報

特記事項はない。

B 型肝炎ウイルス（HBV）感染成立初期における HBs 抗原検出の意義

分担研究者 吉澤 浩司 広島大学大学院 疫学・疾病制御学 教授

研究要旨

経時的に採取した感染早期の血清を対象として、HBV DNA と HBs 抗原をそれぞれ同時測定し、それぞれのマーカーによる感染成立を認識できるまでの期間を対比した。その結果、HBs 抗原検査により HBV の感染成立を知ることができる時期は、HBV DNA 検査によるよりも少なくとも 2 週間以上遅いことが明らかとなった。この結果は、HBs 抗原の検出系を選択する場合には、検出感度のみこだわることなく目的に適った方法によるものを選択することが大切であることを示しているといえる。

A. 研究目的

実験的に HBV を感染させたチンパンジーの血清中の HBV DNA、および HBs 抗原を測定し、その成績をもとに、HBV 感染初期における HBs 抗原検出の意義について考察する。

B. 研究方法

HBV 感染早期のヒト新鮮凍結血漿（HBs 抗原陰性、HBV DNA 6.9×10^4 コピー/ml、HBV のジェノタイプ A の FFP）を 1ml、経静脈的に接種し、1 回/2 日の頻度で採血し、血清保存をしつつ経過を観察した。

接種後 10 週目までの血清を対象として HBV DNA、HBs 抗原をそれぞれ同時測定した。

HBV DNA の測定は nested PCR、および Taq Man PCR により、また HBs 抗原は AxSYM®（アボットジャパン、東京）により測定した。

（倫理面への配慮）、感染実験は、実験委託先である（株）三和化学熊本霊長類研究所が設けている社外の専門家からなる倫理委員会にあらかじめ実験計画を提出し、審議、承認を得た上で実施していることから、動物保護上の問題、倫理上の問題が生じることはない。

C. 研究結果

HBV DNA は接種後 7 日目に nested PCR により、また接種後 17 日目に Taq Man PCR により初めて検出された（この時点における HBV DNA 量は 1.2×10^2 コピー/ml）。その後、HBV DNA 量は接種後 31 日目に $2.5 \times$

10^3 コピー/ml、同、35 日目に 6.5×10^3 コピー/ml (この時点で HBs 抗原が初めて陽性と判定された)、同、37 日目には 1.2×10^4 コピー/ml と増加した。

HBV DNA が初めて検出された日を起点として、HBs 抗原が初めて陽性と判定される日までの間隔は、nested PCR により HBV DNA が検出された日を起点とすると 26 日、Taq Man PCR により HBV DNA が検出された日を起点とすると、18 日であった。

D. 考察

チンパンジーを用いた HBV 感染実験系をモデルとした場合、

HBs 抗原検査により HBV の感染成立を知ることができる時期は、nested PCR による HBV DNA の陽転により感染成立が認知できた日から数えて 26 日目、Taq Man PCR による HBV DNA の陽転した日から数えて 18 日目であった。

一方、感染早期のヒト由来の血清検体を対象とした解析結果から、Ax SYM®により HBs 抗原陽性と判定された血清中の HBV DNA 量は 10^3 – 10^4 コピー/ml であることが明らかとなっている (未発表のデータ)。

また、感染成立に必要な最小ウイルス量 (HBV DNA 量に換算した絶対量として 10 コピーオーダー) を接種した 2 頭のチンパンジーでは、 10^2 コピー/ml の HBV DNA 量に達するまでの期間は接種後それぞれ 8 週目と 11 週目、 10^4 コピー/ml 前後 (Ax SYM®により確実に HBs 抗原が陽性と判定できる時期) に達するまでの期間は接種後それぞれ 10 週目と 14 週目であった (未発表データ)。

以上の結果は、HBs 抗原検出系の感度を極限まであげても、HBs 抗原が検出できるまで

の「ウインドウ期間」をわずかに短縮できるにすぎないこと、従って、HBs 抗原の検出系を選択する場合には、検出感度にのみこだわることなく、目的に適った方法によるものを選択することが大切であることを示していると言えるであろう。

E. 結論

HBs 抗原の検査方法は、検出感度にとらわれることなく目的に適ったものを選んで用いるべきである。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

・Yoshizawa H, Yugi H, Tanaka J, Yamanaka R.

NAT in an endemic area-experience in Japan

EPFA&EPI XI th NAT Workshop.

May 25-26. 2004, Paris

H. 知的財産の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

分担研究報告書

医療での HBs 抗原検出キットに関する研究

分担研究者 飯野四郎 医療法人社団静山会 清川病院 病院長

研究要旨：本年度は HBV 感染例で HBV DNA が検出限界以下になった時点での HBs 抗原量と臨床背景を検討した。その結果、HBs 抗原量は広い分布を示し、HBV の増殖状態を必ずしも反映せず、また、病態とも関連性が薄いと考えられた。

A. 研究目的

HBs 抗原陽性と判断された例について、HBV DNA が $10^{2.6}$ copies/mL 未満と判定された時点での HBs 抗原量の分布を調査すること。

B. 研究方法

2003年1月元旦から2004年12月31日の間に当院を受診した HBs 抗原陽性者 536 例について、抗ウイルス剤使用中の症例、B 型肝炎の急性増悪中およびその直後の例を除いて、HBV DNA が $10^{2.6}$ copies/mL 未満の例のみを抽出した。抽出例に関して、性、判定時年齢、HBs 抗原量（RPHA，AxSYM）、AST、ALT、 γ GTP、血小板、観察期間を調査した。患者の諒解をえて、検査残血清を保存していたものを用いた。

C. 研究結果

抽出例は 75 例、1 回のみ受診例は 13 例、他の 62 例は、観察期間平均 10.0 ± 6.7 年、中央値 9.0 年（1～24 年）であった。

全例が HBe 抗原陰性であった。

年齢は 20～79 才にわたり、平均 45.7 ± 13.6 才、中央値 44 才、その分布を表 1 に示した。

HBs 抗原は、RPHA 法で 2^3 未満の陰性例が 22 例、 2^3 以上の陽性例が 52 例、抗原価不明 1 例であった。RPHA 法陰性 22 例は AxSYM 法で測定し、S/N2.0 以下の例が 7 例、陽性例が 15 例であった。

これらの分布を同じく表 1 に示した。なお、AxSYM 法陽性 22 例うち 3 例がその後陰性化した。

判定時の ALT 値は、アルコール性肝障害 1 例が 54IU/L、脂肪肝 12 例が 49.3 ± 18.6 IU/L、62 例の無症候性キャリアと診断される例が 17.5 ± 4.9 IU/L [中央値 17.5 (9～28)] であった。

なお、無症候性キャリアと判定される例の中に過去に肝硬変と診断され、画像検査上も現在、肝硬変と診断される例が 2 例含まれていた。

判定時の血小板数は 20.1 ± 5.3 万、中央値 20 万（5.3～33.6）であった。肝硬変の 2 例は、5.3 万と 11 万であった。

参考のために、RPHA 法で $2^2 \sim 2^{10}$ の間にある 51 検体について、RPHA 法と AxSYM との相関をみたのが図 1 である。両者はよく相関するものの、RPHA 法で 2^6 以上になると AxSYM は 400S/N となり、頭打ちとなって定量性は失われる。一方、AxSYM で 100S/N 以下の領域は定量性はあるが臨床的な意義は少ないと考えられる。

図 2 に肝硬変に進展した後に、HBV DNA が $10^{2.6}$ copies/mL 以下となり、HBs 抗原も AxSYM でも陰性となり、ALT も基準値で推移している例を示した。

また、図 3 に、HBe 抗原陽性の慢性肝炎から、HBe 抗体陽性の無症候性キャリアとなり（現在、脂肪肝）、さらに、HBV DNA が $10^{2.6}$ copies/mL 以下となったものの、HBs 抗原が高値のまま経過している例を示した。