

donors were kindly provided by Hokkaido Red Cross Blood Center. They were genotyped by direct sequencing and found to be of either genotype B or C. Genotype A HBsAg-positive plasma samples were obtained from International Reagents Corporation (Kobe, Japan). Recombinant HBsAg of genotypes A, B, and C were obtained from culture supernatants of genotype-defined HBV gene-transfected HuH-7 cells. In brief, extracted HBV-DNA from HBsAg-positive plasma was amplified by using a TaKaRa LA PCR™ Kit (ver.2.1; TaKaRa, Tokyo, Japan) with sense primer **GGCTCTTCTTTTCA CCTCTGCCTAATCA** (1821-1841) and antisense primer **GGCTCTTCAAAAAGTTGCATGGTGCTGG** (1825-1806), both of which were modified by Günther et al. (19). SapI sites sequences (bold letters) were added to remove HBV DNA from vector. The amplified HBV full genomes were cloned using a TOPO XL-PCR cloning kit (Invitrogen, Carlsbad, Calif., USA) and their genotypes were determined by sequencing. The plasmids containing HBV full genomes were transfected into HuH-7 by lipofectin reagent (Invitrogen). Culture supernatants were harvested after 2 days and stored at -20°C until use.

Diagnostic kits for HBsAg: The 10 diagnostic kits utilized in this study are listed in Table 1. Tests were performed according to the manufacturer's instruction.

Statistical analysis: Statistical analyses were carried out using Student's *t* test.

RESULTS

The HBsAg concentration of each specimen was first determined by utilizing ARCHITECT HBsAg QT (Abbott Japan Co., Ltd., Chiba, Japan), which is the only quantitative assay kit approved in Japan, and expressed in IU/ml. The concentration of each specimen was adjusted to 10 IU/ml with a multi-marker negative matrix (Accurun 810; BBI Co., Ltd., Boston, Mass., USA). Specimens were then diluted to make test samples of three different concentrations, i.e., 0.04, 0.2, and 1.0 IU/ml. These test samples derived from various HBV genotypes were then analyzed with 10 diagnostic kits, including ARCHITECT HBsAg QT, as shown in Table 1. In the preliminary experiments, each specimen was analyzed by 10 different diagnostic kits and the reactivity, which was expressed as IU/ml, COI (cut off index), or other measures depending on the kit utilized, was plotted along with the arbitrary HBsAg concentration pre-determined by ARCHITECT HBsAg QT. The measures were intentionally omitted

from the y-axes of Fig. 1 so that the kits could not be identified. Each curve showed a good linearity, at least in the range from 0.04 IU/ml to 1.0 IU/ml of HBsAg (data not shown). Therefore, values corresponding to the concentration of 0.2 IU/ml HBsAg were chosen and plotted for each genotype as shown in Fig. 1. It was concluded that all the HBsAg samples, irrespective of their genotypes, tested positive in every assay kit, at least at the concentration of 0.2 IU/ml. There were, however, considerable differences in the sensitivity to HBsAg of various HBV genotypes in some assay kits. For example, in kit no. 7, sensitivity to genotype B was significantly lower than those to genotypes A and C. Figure 2 summarizes the difference in sensitivity to various genotypes in each assay kit. Assay kits no. 1 to 4 and 8 to 10 showed a marginal variability in sensitivity to the HBsAg of the three different genotypes as the ratio against genotype A was close to 1.0 in each of these kits. In contrast, assay kits no. 5 to 7 showed a considerable variability in sensitivity to each genotype.

DISCUSSION

In the present study, 10 highly sensitive diagnostic kits (EIA [enzyme immunoassay], CLIA [chemiluminescent immunoassay], and CLEIA [chemiluminescent enzyme immunoassay] kits) currently available in Japan were examined for their sensitivity to HBsAg encoded by HBV of three distinct genotypes, A, B, and C. It was concluded that all the kits examined were able to detect HBsAg of all the genotypes at the concentration of 0.2 IU/ml. This is a sufficient level of sensitivity according to the "Guidance for Industry" issued by the FDA (20) or the "CTS" (Common Technical Specification) defined by the EU (21). Our results thus validated the sensitivity of all the diagnostic kits to HBsAg of genotypes A, B, and C, which are dominant in Japan. However, it was concurrently demonstrated that some diagnostic kits showed a substantial difference in sensitivity to the three genotypes (Figs. 1 and 2, kit no. 5, 6, and 7). This apparent sensitivity difference may stem from the antibodies employed in the "capture" or "detection" phase in the diagnostic kits. As shown in Table 1, kits no. 1 to 4 employed a mAb for the "capture" phase and a polyclonal antibody (pAb) for the "detection" phase. These four kits showed little or no sensitivity differences to the three genotypes (Figs. 1 and 2). A similar result was obtained for kit no. 8, which employed a pAb for "capture" and a mAb for "detection". In the case of kit no. 7, however, there was a noticeable difference in sensitivity to the three genotypes. As shown in Table 1, kit no. 7 employed a mAb for both "capture" and "detection". Both of these mAbs may have had a poor affinity to the amino acid residues unique to genotype B. On the other hand, kits no. 5, 6, and 7 had a higher sensitivity to genotype C than to the other genotypes (Figs. 1 and 2), probably because the antibodies employed in these kits have a high affinity to the amino acid residues unique to genotype C. Kits no. 9 and 10 showed only a slight difference in sensitivity to the three genotypes (Figs. 1 and 2), despite the fact that both kits employed a mAb for both the "capture" and "detection" phases. The manufacturer's unpublished information revealed that they employed two mAbs with different epitope specificities. One of the mAbs recognizes the "loop 1" region (a.a. 124-137) of the "a" determinant, whereas the other recognizes the "loop 2" region (a.a. 139-147). Since the "loop 1" region is assumed to be more conserved among various genotypes than the

Table 1. HBsAg diagnostic kits used in this study

No.	Method	Antibody (capture/detection)
1	CLIA	monoclonal/polyclonal
2	EIA	monoclonal/polyclonal
3	CLIA	monoclonal/polyclonal
4	EIA	monoclonal/polyclonal
5	EIA	monoclonal/monoclonal(× 2) ¹⁾
6	CLEIA	polyclonal/monoclonal(× 2) ¹⁾
7	CLEIA	monoclonal/monoclonal(× 2) ¹⁾
8	CLEIA	polyclonal/monoclonal
9	CLIA	monoclonal/monoclonal
10	CLIA	monoclonal/monoclonal

CLIA: chemiluminescent immunoassay.

EIA: enzyme immunoassay.

CLEIA: chemiluminescent enzyme immunoassay.

¹⁾(× 2): Two different monoclonal antibodies.

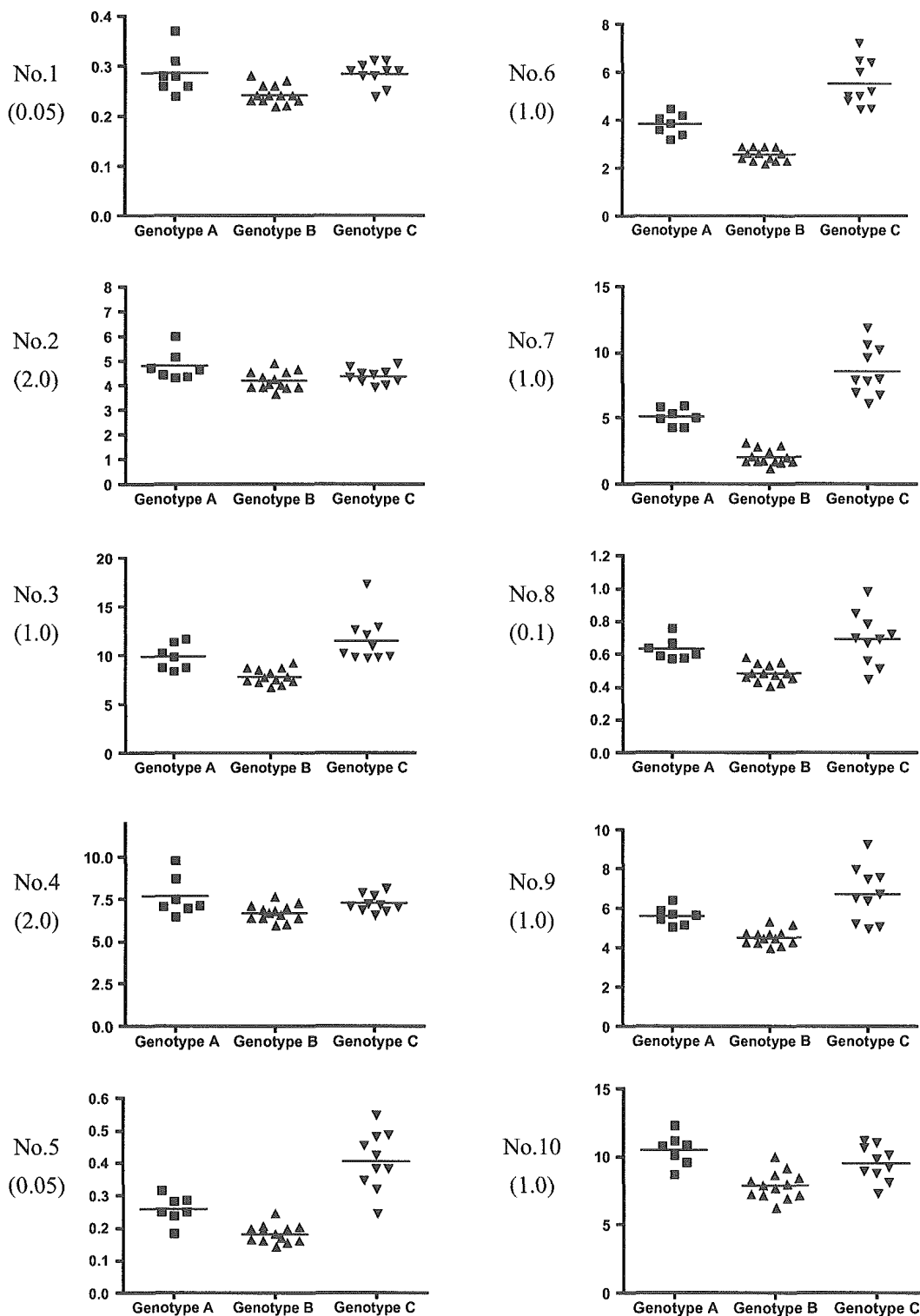


Fig. 1. HBV genotypic preferences of each test kit. Detection of HBsAg derived from HBV of genotypes A, B, and C. A total of 30 specimens containing HBsAg (0.2 IU/ml), including 7 samples of genotype A (■), 13 samples of genotype B (▲), and 10 samples of genotype C (▼), were assayed by utilizing 10 diagnostic kits listed in Table 1. Horizontal bars indicate the means of measured values. The number in the parenthesis is the cut-off value for each diagnostic kit to evaluate the reactivity of a specimen. Statistically significant ($P < 0.1$) differences in the mean measures between two genotypes were noticed in the following kits. No. 5: B vs. C. No. 6: A vs. B and B vs. C. No. 7: A vs. B, B vs. C, and C vs. A.

“loop 2” region, kits no. 9 and 10 were able to detect all the genotypically distinct HBsAg with only minimal divergence.

These results are reminiscent of the previously published studies that pointed out the failure of some diagnostic kits in detecting mutant HBsAg (3,22-25). In those studies, monoclonal-based assays often failed to detect mutant

HBsAg, such as the G145R mutation in the “a” determinant region. It was also suggested that mutations affecting immunoassay performance occurred mainly in the “loop 2” region (3).

In conclusion, all the diagnostic kits examined in this study were able to detect HBsAg regardless of their HBV

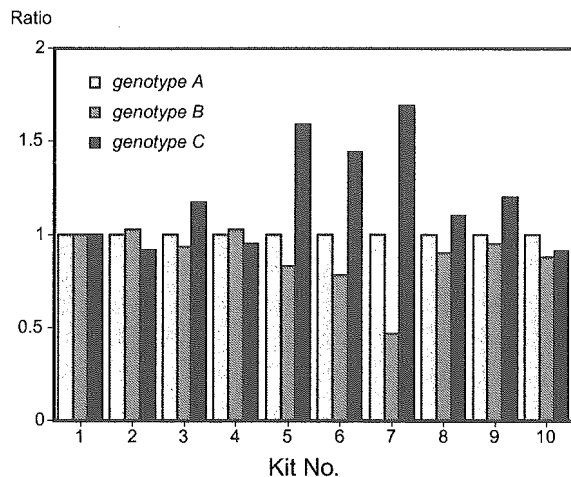


Fig. 2. Comparison among various HBsAg diagnostic kits. Variation in sensitivity of 10 diagnostic kits to HBsAg of genotypes A, B, and C. The mean value obtained by each diagnostic kit was divided by the corresponding value obtained by ARCHITECT HBsAg QT to normalize it. Then the calculated value for genotype B specimen was divided by the calculated value for genotype A to obtain the ratio of "genotype B vs. genotype A". In the same way, the ratio of "genotype C vs. genotype A" was calculated. For each diagnostic kit, therefore, the ratio for genotype A is always "1" and the ratios for genotypes B and C are expressed as the bar's height. Since we utilized ARCHITECT HBsAg QT as a tentative standard, the ratios of this kit are theoretically "1". If the ratio is close to "1", the variation in sensitivity to genotype B (or genotype C) would be minimum, whereas, if not, the variation would be substantial.

genotypes. In some kits, however, sensitivity was significantly diversified among the three HBV genotypes. When mAbs are utilized for both the "capture" and "detection" phases, it is recommended that at least one antibody recognizes an epitope that is conserved among HBV genotypes.

ACKNOWLEDGMENTS

We are grateful to the manufacturers who kindly supplied us with the HBsAg diagnostic kits and helped us in performing the assays.

REFERENCES

1. Le Bouvier, G. L. (1971): The heterogeneity of Australia antigen. *J. Infect. Dis.*, 123, 671-675.
2. Bancroft, W. H., Mundon, F. K. and Russel, P. K. (1972): Detection of additional antigenic determinants of hepatitis B antigen. *J. Immunol.*, 109, 842-848.
3. Coleman, P. F., Chen, Y.-C. J. and Mushahwar, I. K. (1999): Immunoassay Detection of hepatitis B surface antigen mutants. *J. Med. Virol.*, 59, 19-24.
4. Okamoto, H., Tsuda, F., Sakugawa, H., Sastroewignjo, R. I., Imai, M., Miyakawa, Y. and Mayumi, M. (1988): Typing hepatitis B virus by homology in nucleotide sequence: comparison of surface antigen subtypes. *J. Gen. Virol.*, 69, 2575-2583.
5. Norder, H., Courouce, A. M. and Magnius, L. O. (1994): Complete genomes, phylogenetic relatedness, and structural proteins of six strains of the hepatitis B virus, four of which represent two new genotypes. *Virology*, 198, 489-503.
6. Stuyver, L., De Gendt, S., Van Geyt, C., Zoulim, F., Fried, M., Schinazi, R. F. and Rossau, R. (2000): A new

- genotype of hepatitis B virus: complete genome and phylogenetic relatedness. *J. Gen. Virol.*, 81, 67-74.
7. Arauz-Ruiz, P., Norder, H., Robertson, B. H. and Magnius, L. O. (2002): Genotype H: a new Amerindian genotype of hepatitis B virus revealed in Central America. *J. Gen. Virol.*, 83, 2059-2073.
8. Magnius, L. O. and Norder, H. (1995): Subtypes, genotypes and molecular epidemiology of the hepatitis B virus as reflected by sequence variability of the S-gene. *Intervirology*, 38, 24-34.
9. Chu, C. J. and Lok, A. S. F. (2002): Clinical significance of hepatitis B virus genotypes. *Hepatology*, 35, 1274-1276.
10. Fung, S. K. and Lok, A. S. F. (2004): Hepatitis B virus genotypes: Do they play a role in the outcome of HBV infection? *Hepatology*, 40, 790-792.
11. Kobayashi, M., Arase, Y., Ikeda, K., Tsubota, A., Suzuki, Y., Hosaka, T., Saito, S., Kobayashi, M., Suzuki, F., Akuta, N., Someya, T., Matsuda, M., Sato, J. and Kumada, H. (2003): Clinical feature of hepatitis B virus genotype A in Japanese patients. *J. Gastroenterol.*, 38, 656-662.
12. Mayerat, C., Mantegani, A. and Frei, P. C. (1999): Does hepatitis B virus (HBV) genotype influence the clinical outcome of HBV infection? *J. Viral. Hepat.*, 6, 299-304.
13. Kao, J. H., Chen, P. J., Lai, M. Y. and Chen, D. S. (2000): Hepatitis B genotypes correlate with clinical outcomes in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology*, 118, 554-559.
14. Orito, E. and Mizokami, M. (2003): Hepatitis B virus genotypes and hepatocellular carcinoma in Japan. *Intervirology*, 46, 408-412.
15. Kao, J. H., Wu, N. H., Chen, P. J., Lai, M. Y. and Chen, D. S. (2000): Hepatitis B genotypes and the response to interferon therapy. *J. Hepatol.*, 33, 998-1002.
16. Wai, C. T., Chu, C. J., Hussain, M. and Lok, A. S. (2002): HBV genotype B is associated with better response to interferon therapy in HBeAg(+) chronic hepatitis than genotype C. *Hepatology*, 36, 1425-1430.
17. Kao, J. H., Liu, C. J. and Chen, D. S. (2002): Hepatitis B viral genotypes and lamivudine resistance. *J. Hepatol.*, 36, 303-304.
18. Zollner, B., Petersen, J., Puchhammer-Stockl, E., Kletzmayer, J., Sterneck, M., Fischer, L., Schroeter, R. and Feucht, H. H. (2004): Viral features of lamivudine resistant hepatitis B genotypes A and D. *Hepatology*, 39, 42-50.
19. Günther, S., Li, B.-C., Miska, S., Kruger, D. H., Meisel, H. and Will, H. (1995): A novel method for efficient amplification of whole hepatitis B virus genomes permits rapid functional analysis and reveals deletion mutants in immunosuppressed patients. *J. Virol.*, 69, 5437-5444.
20. Food and Drug Administration, U. S. (2004): Guidance for Industry. A modified lot-release specification for hepatitis B surface antigen (HBsAg) assays used to test blood, blood components, and source plasma donations. April 2004.
21. European Union (1998): Common Technical Specifications (CTS) for products defined in Annex II, List A of Directive 98/79/EC: CTS for the manufacturer's release testing of reagents and reagent products for the detection, confirmation and quantification in human specimens of markers of HIV infection (HIV 1 and 2), HTLV I and II, and hepatitis B, C, D (Immunological assays only).

22. Ireland, J. H., O'Donnell, B., Basuni, A. A., Kean, J. D., Wallace, L. A., Lau, G. K. K. and Carman, W. F. (2000): Reactivity of 13 in vitro expressed hepatitis B surface antigen variants in 7 commercial diagnostic assays. *Hepatology*, 31, 1176-1182.
23. Zaaijer, H. L., Vrieling, H. and Koot, M. (2001): Early detection of hepatitis B surface antigen and detection of HBsAg mutants: a comparison of five assays. *Vox Sang.*, 81, 219-221.
24. Levicnik-Stežinar, S. (2004): Hepatitis B surface antigen escape mutant in a first time blood donor potentially missed by a routine screening assay. *Clin. Lab.*, 50, 49-51.
25. Moerman, B., Moons, V., Sommer, H., Schmitt, Y. and Stetter, M. (2004): Evaluation of sensitivity for wild type and mutant forms of hepatitis B surface antigen by four commercial HBsAg assays. *Clin. Lab.*, 50, 159-162.

資料

国内で販売されている10種類の高感度キットを用いた異なる
HBV genotype由来HBs抗原の検出

水落 利明 岡田 義昭 梅森 清子 水沢左衛子
佐藤進一郎 山口 一成

臨 床 検 査

第49巻 第9号 別刷
2005年9月15日 発行

医学書院

国内で販売されている10種類の高感度キットを用いた異なるHBV genotype由来HBs抗原の検出*

水落利明¹⁾/岡田義昭¹⁾/梅森清子¹⁾/水沢左衛子¹⁾/佐藤進一郎²⁾
山口一成¹⁾

[SUMMARY] 国内で販売されている10種類の高感度HBs抗原検出キットを用いて、HBV(B型肝炎ウイルス)genotype A, B, C由来のHBs抗原(HBVウイルス外被抗原)の検出を行った。すべてのキットにおいて、genotypeの違いにかかわらずHBs抗原(0.2 IU/ml)は陽性と判定された。しかし、キットによってはgenotype間での検出感度に明らかな差が見られるものがあった。ミュータント(変異)HBs抗原検出における問題点と比較してその原因を考察した。

[KEYWORDS] HBV, genotype, HBs抗原検出キット

■ 緒言

HBs抗原の血清学的検出は、HBV感染の簡便、迅速かつ重要な指標である。このHBs抗原をコードするHBVには、その遺伝子配列から、現在までに8種類の遺伝子型(genotype)が存在することが報告されている¹⁾。そしてこのようなgenotypeの違いにより肝炎病態、および抗ウイルス薬剤への反応性が異なる可能性が指摘されている^{2,3)}。現在日本国内で検出されるHBVのgenotypeは、Cが約70%、Bが約30%であり、ほとんどがこれら両者に由来しているが、頻度は低いながらgenotype AのHBVも検出される。本来このgenotype Aは、アフリカ、北米、南米、ヨーロッパ諸国に多くみられる遺伝子型であるが、近年このgenotype AのHBV感染が、特に都市部の急性肝炎患者で増加傾向にある⁴⁾。

表1 各HBs抗原検出キットにおける測定法と抗体の由来、各キットの原理/方法、および使用抗体

No.	Method	Antibody (capture/detection)
1	CLIA	monoclonal/polyclonal
2	EIA	monoclonal/polyclonal
3	CLIA	monoclonal/polyclonal
4	EIA	monoclonal/polyclonal
5	EIA	monoclonal/monoclonal(×2)*
6	CLEIA	polyclonal/monoclonal(×2)*
7	CLEIA	monoclonal/monoclonal(×2)*
8	EIA	polyclonal/monoclonal
9	CLIA	monoclonal/monoclonal
10	CLIA	monoclonal/monoclonal

CLIA: chemiluminescent immunoassay (蛍光免疫法)

EIA: enzyme immunoassay (酵素免疫法)

CLEIA: chemiluminescent enzyme immunoassay (蛍光酵素免疫法)

* (×2): 異なる2種類のモノクローナル抗体を使用

現在日本国内で販売されているHBs抗原検出キットは30種類を越えるが、これまでHBV genotypeの異なるHBs抗原の反応性を、これら種々のキットで検討した報告はなく、特にgenotype AのHBVによりコードされるHBs抗原の反応性についての知見が求められている。今回、国内で販売されている10種類の高感度(EIA, CLIA, CLEIA)HBs抗原検出キットを用い、genotype A, B, Cの各検体(recombinant抗原を含む)の測定を試みたのでその結果を報告する。

* Reactivity of Genotypically Distinct Hepatitis B Virus Surface Antigens in 10 Commercial Diagnostic Kits Available in Japan

1) MIZUOCHI Toshiaki, OKADA Yoshiaki, UMEMORI Kiyoko, MIZUSAWA Saeko, YAMAGUCHI Kazunari: Department of Research on Blood and Biological Products National Institute of Infectious Diseases, Tokyo 国立感染症研究所 血液・安全性研究部(☎208-0011 東京都武蔵村山市学園4-7-1)

2) SATO Shinichiro: Hokkaido Red Cross Blood Center, Sapporo 北海道赤十字血液センター検査部

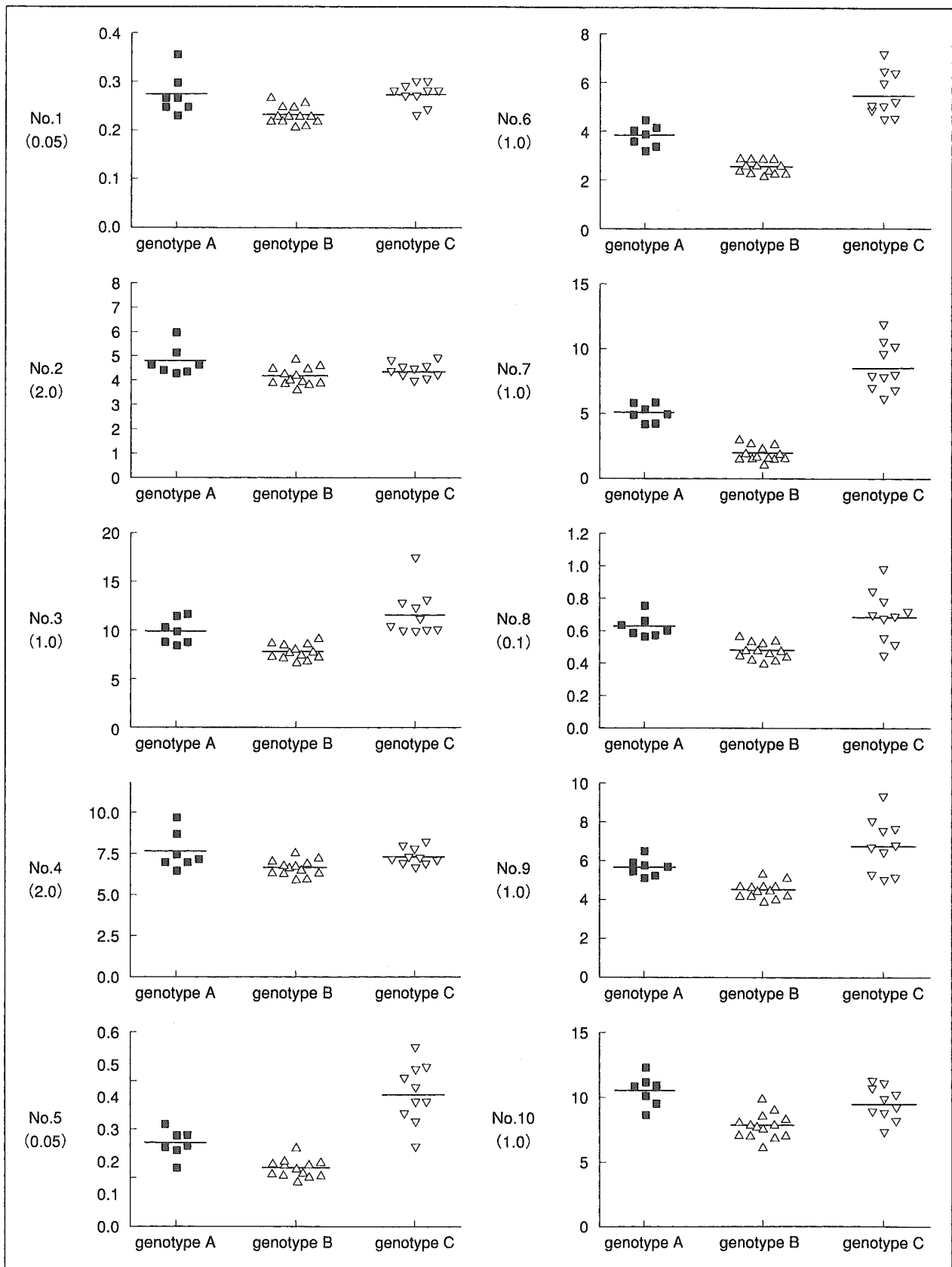


図1 各キットを用いた genotype 別 HBs 抗原量の測定結果

表1に示した10種類のキットを用いて0.2 IU/mlの濃度に調整した検体(genotype A:7検体, genotype B:13検体, genotype C:10検体)を測定した。図の中の直線は各測定値の平均値を示す。()内に示した数値は各キットにおいて、検体を陽性と判定するカットオフ値である。なお, genotype A, Bについて各1検体, genotype Cについては2検体の recombinant 抗原を測定したが, これらの検体がほかの native な検体に比較して, 特に異なった反応性を示すことはなかった。

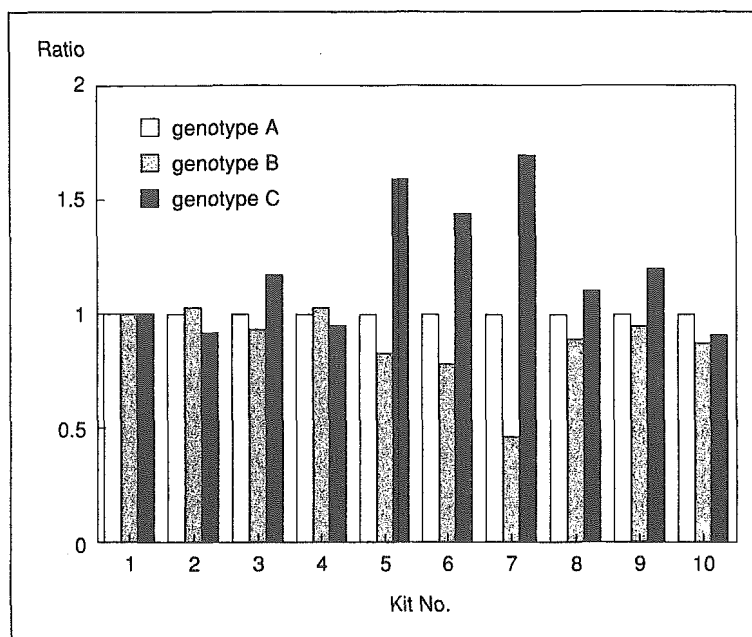


図2 各HBs抗原検出キットによる測定結果のまとめ
各測定値の平均値を、それぞれの genotype 別に ARCHITECT HBsAg QTでの測定値(平均値)で除し標準化した。そして ARCHITECT HBsAg QTで測定した genotype A, B, C各検体測定値(平均値)を基準(1.0)にして、それ以外のキットにおいて genotype B および genotype Cの値を比(Ratio)で表した。したがって、genotype Aでの値は各キットにおいてすべて1.0であり、genotype B および Cにおいては、この値が1.0に近いほど genotype 間での測定感度差が少ないことになり、逆に1.0からかけ離れるほど genotype 間での測定感度差が大きいこととなる。

■ 材料および方法

1. genotype 別 HBs 抗原検体

genotype B および C の検体は、北海道赤十字血液センターより供与された国内献血液(HBs 抗原陽性)の HBV genotype を塩基配列から決定して選択したものを用い、genotype A の検体は国際試薬(株)より購入した検体の HBV genotype を決定して選択したものを用いた。さらにそれぞれの genotype について、HBV 遺伝子導入して得られた recombinant HBs 抗原も検体に加えた。これらの 30 検体(genotype A : 7 検体, genotype B : 13 検体, genotype C : 10 検体)を、現在唯一「HBs 抗原定量キット」として承認されているアーキテクト・HBsAg QT(アボットジャパン(株))を用いて測定し、それぞれの検体を 10 IU (International Unit)/ml の濃度に調整した。なお、希釈には米国 BBI 社より購入した Multi marker negative matrix (Accurun 810)を用いた。そして、各検体を 1.0 IU/ml, 0.2 IU/ml, 0.04 IU/ml の 3 段階に希釈して検査に供した。

2. HBs 抗原検出キット

今回の HBs 抗原検出に使用したキットは、表 1 に

示した 10 種類である。

■ 結果

今回使用したすべてのキット(表 1)において、予備実験の結果から HBs 抗原濃度が 0.04 IU/ml から 1.0 IU/ml までの範囲においては、抗原濃度と測定値の間に良好な直線関係が得られた。そこで、欧米諸国で求めている HBs 抗原最小検出感度の基準を鑑み、0.2 IU/ml の抗原濃度における測定値を用いて図 1 に示すような、それぞれのキットによる各 genotype 別検体測定値のプロットを作成した。なお、各パネルで括弧内に示しているのは、各キットが検体を陽性と判断する基準の数値(カットオフ値)である。図 2 では、各キットでの genotype 別検体測定値を、ARCHITECT HBsAg QT で測定した各 genotype の検体測定値を基準(1.0 とした)にした比率で表現した。これらの数値が 1.0 に近いほど、genotype 間での測定値に差が少ないことを意味する。

■ 考察

今回の検討に用いた 10 種類の HBs 抗原検出キットにおいては、いずれの genotype の HBs 抗原検体

(0.2 IU/ml)も陽性と判定することができた(図1)。しかしながら、一部のキット(No.7)においては、genotype B由来の検体に対する反応性が他のgenotype(A, C)由来の検体に比較して明らかに低いことが示された。またNo.5, 6, 7においてはgenotype C由来のHBs抗原に対する反応性が、genotype A, B由来のHBs抗原に対する反応性よりも高いことが示された(図1, 2)。なお、No.5, 6, 7, 8, 9においては他のキットに比較してgenotype C検体の測定値に顕著なばらつきがみられた。これについては現在のところ原因は明らかになっていない。

以上のように、使用したキットによっては、genotypeが異なるHBs抗原に対する反応性に若干の差異がみられた。その原因として考えられるのは、キットに用いられているHBs抗原に対する抗体の違いが挙げられるだろう。抗原捕捉(capture)と抗原検出(detection)のどちらか一方にポリクローナル抗体を用いている場合、No.6のキットを除き、genotype間での感度差は少ないようである。しかし、両方にモノクローナル抗体を用いている場合では、No.5, 7にみられるように、genotype間での感度差が比較的大きいものと、No.9, 10のように差が小さいものとに区別された。これらの違いをより詳細に検討すると、No.9, 10のキットで用いられているモノクローナル抗体はHBs抗原の主要抗原である“a”抗原に存在する、S-S結合により構成される2つのloop(loop 1: a. a. 124-137, loop 2: a. a. 139-147)のそれぞれに対するモノクローナル抗体を使用していることが判明した。“a”抗原の中で、genotypeの違いにより変異する部位と各genotype間で保存されている部位とがあるが、特に変異の頻度が高いloop 2に対するモノクローナル抗体を用いた場合には、genotypeの違いにより検出感度に差が生じることが考えられ、おそらくNo.5, 7のキットがそれに該当することが予想される(しかし、モノクローナル抗体の認識するepitopeについての詳細な解析データは得られていない)。

以上の結果は、現在までに報告されていた「ミュータント(変異)HBs抗原」に対する種々のHBs抗原検出キットで知られている抗原検出感度の違いと類似している。やはり、モノクローナル抗体のみを使用しているキットでは、ある種の変異HBs抗原を検出できないことが報告されている⁹⁾。このような変異HBs抗原の出現頻度は決して高いものではないが、すべてのHBs抗原はある特定のgenotypeをもつHBVによってコードされていることから、その違いによって検出感度に差が生じるのであっては、正確な診断に支障をきたす懸念がある。今後はHBV genotype別のHBs抗原標準品パネルを確立し、genotypeの違いによるキットの検出感度差を管理する必要があるだろう。このような流れは国際的にもすでに議論されており、WHOにおいては現在のHBs抗原国際標準品(genotype A)に加えて、今後は他のHBV genotypeについてもHBs抗原国際標準品を整備する方向性が示されている(WHO Working Group on International Reference Preparations for testing Diagnostic Kits used for the detection of HBsAg and anti-HCV antibodies. Oct. 6-7, 2003)。

文 献

- 1) Arauz-Ruiz P, Norder H, Robertson B, et al: Genotype H; a new Amerindian genotype of hepatitis B virus revealed in Central America. *J Gen Virol* 83: 2059-2073, 2002
- 2) Chu CJ, Lok ASF: Clinical significance of hepatitis B virus genotypes. *Hepatology* 35: 1274-1276, 2002
- 3) Kao JH, Wu NH, Chen PJ, et al: Hepatitis B genotypes and the response to interferon therapy. *J Hepatol* 33: 998-1002, 2000
- 4) Kobayashi M, Arase Y, Ikeda K, et al: Clinical feature of hepatitis B virus genotype A in Japanese patients. *J Gastroenterology* 38: 656-662, 2003
- 5) Coleman PF, Chen YCJ, Mushahwar IK: Immunoassay Detection of hepatitis B surface antigen mutants. *J Med Virol* 59: 19-24, 1999
(受稿 2005.3.21, 受理 2005.5.22)