

を用いた場合、HCV 抗体が中・低力価かつ HCV RNA が検出される症例を逃す可能性があることから、C 型肝炎ウイルス検査手順としては、高感度 HCV 抗原検出系は NAT 検査に代わることはできない。

2. また、HCV 抗原検査あるいは高感度 HCV 抗原測定系による検査では、HCV 抗体高力価かつ HCV RNA が陽性の検体の一部を「陰性」と判定することから、（一般住民や職域集団を対象とした検診・健診などの場を用いる）C 型肝炎ウイルス検査手順の一次スクリーニングとして、HCV 抗原検査あるいは高感度 HCV 抗原検査を用いる有用性は低い。
3. C 型肝炎ウイルス検査手順から、NAT 検査は、除外できない。
4. C 型肝炎ウイルス検査手順の一次スクリーニングとして現行推奨している、測定レンジが広くかつ適切に高力価・中力価・低力価に群別可能な『HCV 抗体検査』2 つのうち一つ（AXSYM）が、2013 年 4 月より確保不可能となり、2002 年以後に上市されたあるいは上市予定の HCV 抗体の C 型肝炎ウイルス検査手順への有用性および検査手順の見直しの検討を行う必要がある。
5. ARCHITECT は『HCV 抗体の検出』試薬であり、いわゆる定性判定を行う試薬である。これまでの検討から判断すると、HCV 抗体測定値により高力価・中力価・低力価に群別する能力に乏しく、現行の C 型肝炎ウイルス検査手順の一次スクリーニング試薬として適切とはいえない。一方、わが国の肝炎ウイルス検診事業を普及させるためには、ARCHITECT および同等の高い精度を持つ『HCV 抗体の検出』試薬が使用でき、かつ、現行の検査手順と同等のスクリーニングレベルを維持できる新たな検査手順を提示する必要がある。

【平成 23-24 年度の検討および結果】

平成 24 年度は、これまでのまとめを基盤として、C 型肝炎ウイルス検査の一次スクリーニング方法、また「新たな C 型肝炎ウイルス検査手順」のあり方について検討を行った。

すなわち、C 型肝炎ウイルス検査の一次スクリーニングとして平成 23 年度現在用いられている『HCV 抗体検査』（2 社 2 試薬）と、2002 年以後上市されたあるいは上市予定の HCV 抗体測定系（3 社 3 試薬）の計 5 試薬の測定系を用いて、前方視的にスクリーニングによる評価を行った。

検討は、岩手予防医学協会の、住民健康診査、一日人間ドック、または職域検診

により C 型肝炎ウイルス検査を受けた検体(2012 年 5 月から前向きに 10,000 検体: 2012 年 5 月～8 月末まで) の余剰検体を対象として行った。

(倫理面への配慮)

集計に用いたデータは、個人を特定できる氏名・生年月日等の属性情報を削除して用いている。また集計用のコンピュータは、パスワードにより管理され、研究者以外が閲覧できないことから、倫理面の問題はない。

スクリーニングの評価に用いた 2 社 2 試薬と 3 社 3 試薬の種類を示す。

▶ C 型肝炎ウイルス検査手順『HCV 抗体検査』試薬(2 社 2 試薬)

- AXSYM HCV・ダイナパック - II (アボット(株)製) (以下 AXSYM)
- ルミパルス Ⅱ オーソ HCV (販売元オーソ・クリニカル・ダイアグノスティックス(株))・測定機器: ルミパルスフォルテ (以下 Lumipulse Forte)

▶ 検証のための HCV 抗体測定系(3 社 3 試薬)

- ルミパルスプレスト オーソ HCV (販売元 オーソ・クリニカル・ダイアグノスティックス(株))・測定機器ルミパルスプレスト (以下 Lumipulse Presto)
- BLEIA-1200 用 HCV 抗体試薬 (栄研化学(株)製)・測定機器: BLEIA-1200 (以下 BLEIA)
- ARCHITECT・HCV (アボット(株)製) (以下、ARCHITECT)

その結果、

1. 対象とした 10,000 検体のうち、上記 5 試薬の測定系によりすべて HCV 抗体「陰性」と判定されたのは 9,709 検体であった。また、いずれかの測定系により HCV 抗体「陽性」と判定されたのは 291 検体であった。
2. いずれか 5 つの測定系により HCV 抗体「陽性」と判定された 291 検体のうち、NAT により HCV RNA が検出されたのは 29 例、検出されなかったのは 262 例であった。
3. HCV RNA が検出された 29 例は、AXSYM、Lumipulse Forte、Lumipulse Presto、BLEIA のいずれの試薬においても高力価あるいは中力価陽性であった (ARCHITECT は陽性)。

上記、10000 検体を用いた前方視的スクリーニング評価の結果から、

4. AXSYM と Lumipulse Forte による HCV 抗体測定値は、良好な相関を示した。
5. AXSYM と Lumipulse Forte による HCV 抗体測定値と、2 法 Lumipulse Presto、BLEIA による HCV 抗体測定値を比較すると、極めて良好な相関を示し、いずれも、測定値をもとに適切に高力価・中力価・低力価に群別することができた。
6. AXSYM と Lumipulse Forte による HCV 抗体測定値と、ARCHITECT によって得られた HCV 抗体測定値を比較した相関図からみると、ARCHITECT によって得られた測定値をもとにして HCV 抗体高力価・中力価・低力価に群別することは困難であることがあきらかとなった。
7. この理由から、C 型肝炎ウイルス検査の一次スクリーニングを ARCHITECT (『HCV 抗体の検出』試薬) により行い「陽性」と分類された場合には、必ず、測定レンジの広い測定系を用いて高力価・中力価・低力価に適切に群別することが必要と考えられた。
8. そこで、今回提示した「新たな C 型肝炎ウイルス検査手順」(別途、記載)においても、HCV キャリアを見出す検査の目的から、これまで通り、測定レンジが広くかつ高力価・中力価・低力価に適切に群別することができる『HCV 抗体検査』を用いることを推奨した。
9. しかし、一方『HCV 抗体の検出』試薬の開発・改良が進み、感度及び特異度の高いものが広く普及している現状をふまえると、肝炎ウイルス検診事業をさらに普及させるためには、ARCHITECT および同等の高い精度を持つ『HCV 抗体の検出』試薬を取り入れ、かつ、現行の検査手順と同等のスクリーニングレベルを維持できる新たな検査手順を提示する必要がある、という理由から、『HCV 抗体の検出』試薬を省略可能な選択肢として検査手順に加えた。
10. なお、今回、C 型肝炎ウイルス検査の目的に合致するものとして推奨した測定系以外のものでも、新たに開発され、簡便かつ検査精度が高く、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 型肝炎ウイルス検査の手順への導入を考慮すべきと考えられる。
11. 当初、検体数の最終目標値として設定した 15,000 検体による結果は、ほぼ 10000 検体による結果と同等であった。

12. なお、以上の検討結果を基に、2013年4月1日から、健康増進事業による肝炎ウイルス検査(HCV)、特定感染症等検査事業による肝炎ウイルス検査(HCV)は、今回提示した「新たなC型肝炎ウイルス検査手順」を用いて、検査が実施に移されている。

上記内容の一部は、添付Ⅰ、中間報告書に記載されている。
詳細については、中間報告書を参照。

【添付1】平成24年度 年中間報告書

【添付2】15000検体結果

平成 24 年度 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）
「肝炎ウイルス感染状況・長期経過と予後調査及び治療導入対策に関する研究」

新たな C 型肝炎ウイルス検査の手順について

【検査手順の妥当性と、検査手順の見直しに関わる検討】

報告書

平成 24 年 12 月

平成 24 年度 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）
「肝炎ウイルス感染状況・長期経過と予後調査及び治療導入対策に関する研究」

新たなC型肝炎ウイルス検査の手順について

【検査手順の妥当性と、検査手順の見直しに関わる検討】

報告書

平成 24 年 12 月

平成 24 年 12 月 16 日 第 1 版
平成 25 年 2 月 1 日 第 2 版
平成 25 年 3 月 10 日 第 3 版

目 次

I. はじめに	----	3
II. これまでのC型肝炎ウイルス検査手順の検討および新たな HCV 抗体測定系の検討		
1. C型肝炎ウイルス検査手順について（2002年4月～2003年3月）	----	6
2. C型肝炎ウイルス検査手順について（2003年4月～2013年3月）	----	8
1) 一部変更したC型肝炎ウイルス検査手順の妥当性の検討		
2) 一次スクリーニングのHCV抗体測定法に対する妥当性の検証		
3) 高感度HCV抗原検出系の有用性（1）		
4) 高感度HCV抗原検出系の有用性（2）		
3. C型肝炎ウイルス検査手順にかかわる新たなHCV抗体測定系の検討	----	17
【AXSYMによるHCV抗体測定を一次スクリーニングとして、「陽性」と判定された1,368人を対象とした検討】		
1) C型肝炎ウイルス検査手順の一次スクリーニング現行推奨試薬（『HCV抗体検査』）2社2試薬の測定値の散布図		
2) C型肝炎ウイルス検査手順の一次スクリーニング現行推奨試薬2社2試薬（AXSYMおよびLumipulse Forte）と、新たな検討2社3試薬のHCV抗体測定値の散布図【AXSYMによるHCV抗体測定を一次スクリーニングとして、「陽性」と判定された1,368人を対象とした検討】		
3) C型肝炎ウイルス検査手順の一次スクリーニングとしての新たな検討2社3試薬（Lumipulse Presto, Lumispot, BLEIA）を用いた場合の検討		
4. これまでの検査手順の妥当性の検討のまとめ	----	26
III. 新たなC型肝炎ウイルス検査の手順	----	27
1. 新たなC型肝炎ウイルス検査手順にかかわるHCV抗体測定系の検討	----	27
【10,000検体を用いた前向き検証】		
1) C型肝炎ウイルス検査手順の『HCV抗体検査』2社2試薬（AXSYM、Lumipulse Forte）の測定値の散布図		
2) C型肝炎ウイルス検査手順の『HCV抗体検査』2社2試薬（AXSYM、Lumipulse Forte）と、2社3試薬のHCV抗体測定値の散布図		

2. 推奨するC型肝炎ウイルス検査手順（2013年4月～）	---- 33
1) 新たなC型肝炎ウイルス検査手順の方法	---- 35
2) 新たなC型肝炎ウイルス検査手順による10,000検体の振りわけ	
3) 10,000検体を対象とした費用の比較	
4) 新たなC型肝炎ウイルス検査手順による判定後の通知について	
IV. 自治体担当者の方へ（Q&A）	---- 46
V. おわりに	---- 50

1. はじめに

1970年代の半ばから増加の一途を辿ってきた肝がんによる死亡者数は、ようやく2002年に人口10万対27.5人とピークを示し、その後は若干の減少あるいは横ばい状態を保っている(図1)¹。しかし、その死亡実数は依然として年間3万人を超えており、臓器別にみた悪性新生物の死亡順位は上位から4番目(肺がん7.0万人、胃5.0万人、大腸4.5万人:2011年)の位置を占めるに至っている。

わが国の肝がんの成因については、他の臓器のがんとは異なり、そのほとんどが肝炎ウイルス(B型肝炎ウイルス:HBV、C型肝炎ウイルス:HCV)の持続感染に起因すること、特にHCVの持続感染に起因する割合が多いことが、これまでの疫学的研究成果から明らかとなっている(図2)²。HBVおよびHCV持続感染者(HBVおよびHCVキャリア)への対策を行うことが、すなわち肝がん対策と考えることができる。

肝炎ウイルスキャリア対策は、感染予防によるキャリアの新規発生の対策と、自覚しないままの状態ですべてに潜在し続けてきたキャリアの拾い出しから治療導入に至る一連の組織的な対策、の2つに大別することができる³。これまでの疫学調査結果から、現在のわが国では常識的な社会生活をしている限り、新たに肝炎ウイルス(HCV、HBV)に感染してキャリア化することは稀であることが明らかとなっている⁴。このため、わが国における肝炎ウイルスキャリア対策は、「キャリアの拾い出しから治療導入に至る一連の組織的な対策」を重点に置くことが効果的であると考えられる。

精度の高い検査によりキャリアの拾い出しを適切に行うことで、治療により肝癌罹患の予防が可能であると見込める等の観点から、2002年(平成14年)4月より、国の「C型肝炎等緊急総合対策」の一環として、40歳以上の地域住民を対象とした「肝炎ウイルス検診」(老人保健事業による節目検診、節目外検診)が5カ年計画で始められた^{5,6}。

¹平成23年(2011)人口動態統計(確定数)の概況 厚生労働省

HP<http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/kakutei11/> 「統計情報・白書 平成24年9月6日」

²田中純子、肝癌の疫学と対策、内科 特集 肝癌診療の最前線.2012;109(3):386-692.

³吉澤浩司、田中純子、病因論に基づいた肝炎、肝がん対策-肝炎ウイルス感染と肝がんの疫学的背景および対策の理念-、医学と薬学.2003;49(supplement):16-25.

⁴ Sasaki F, Tanaka J, Moriya T, Katayama K, Hiraoka M, Ohishi K, Nagakami H, Mishiro S, Yoshizawa H. Very low incidence rates of community-acquired hepatitis C virus infection in company employees, long-term inpatients, and blood donors in Japan.1996;6(4):198-203.

⁵田中純子 他、簡便、安価、かつ高い精度でHCVキャリアを見出すための検査手順確立のための基礎的検討、平成13

「肝炎ウイルス検診」の検査手順は、HBVについてはHBs抗原検査を行うこと、HCVについては「平成13年度厚生科学研究費補助金（21世紀型医療開拓推進研究事業）「肝がんの発生予防に資するC型肝炎検診の効果的な実施に関する研究」⁷班（研究代表者：吉澤浩司）「中間報告書」⁸において推奨された検査を用いることとなっている。現在、健康増進法事業や特定感染症検査等事業による「肝炎ウイルス検診」ではこの方法を用いている。

2002年以後、「C型肝炎ウイルス検査の手順」に関する妥当性の検討は、下記に示す研究班で継続して行ってきた。

- 平成14-15年度 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（肝炎分野）「肝がんの発生予防に資するC型肝炎検診の効果的な実施に関する研究」班（研究代表者：鈴木一幸）
 - ◆ 鈴木一幸、平成14年度 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(肝炎分野) 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、総括・分担研究報告書 2003.
 - ◆ 鈴木一幸、平成15年度 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(肝炎分野) 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、総括・分担研究報告書 2004.

- 平成14-15年度 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（肝炎分野）「C型肝炎の自然経過および介入による影響等の評価を含む疫学的研究」班（研究代表者：吉澤浩司）
 - ◆ 吉澤浩司、平成14年度 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(肝炎分野) C型肝炎の自然経過および介入による影響等の評価を含む疫学的研究、総括・分担研究報告書 2003.
 - ◆ 吉澤浩司、平成15年度 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(肝炎分野) C型肝炎の自然経過および介入による影響等の評価を含む疫学的研究、総括・分担研究報告書 2004.

- 平成16-18年度 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「B型及びC型肝炎の疫学及び検診を含む肝炎対策に関する研究」班（研究代表者：吉澤浩司）
 - ◆ 吉澤浩司、平成16年度 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 B型及びC型肝炎の疫学及び検診を含む肝炎対策に関する研究、総括・分担研究報告書 2005.
 - ◆ 吉澤浩司、平成17年度 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 B型及びC型肝炎の疫学及び検診を含む肝炎対策に関する研究、総括・分担研究報告書 2006.
 - ◆ 吉澤浩司、平成18年度 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 B型及びC型肝炎の疫学及び検診を含む肝炎対策に関する研究、総括・分担研究報告書 2007

- 平成19年度 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「肝炎状況・長期予後の疫学に関する研究」班（研究代表者：吉澤浩司）
 - ◆ 吉澤浩司、平成19年度 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 肝炎状

年度 厚生科学研究費補助金(21世紀型医療開拓推進研究事業) 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、研究報告書、2002、p7-11.

⁶ 田中純子 他、効果的なC型肝炎ウイルス感染者検診体制、化学療法の領域、2002;18(6):810-819.

⁷ 吉澤浩司 他、平成13年度 厚生科学研究費補助金(21世紀型医療開拓推進研究事業) 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、研究報告書 2002.

⁸ 吉澤浩司 他、平成13年度 厚生科学研究費補助金(21世紀型医療開拓推進研究事業) 「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」-C型肝炎検診の実施方法の確立に向けた検討-、中間報告書 2002

況・長期予後の疫学に関する研究、総括・分担研究報告書 2008.

- 平成 20-21 年度 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「肝炎状況・長期予後の疫学に関する研究」班（研究代表者：田中純子）
 - ◆ 田中純子、平成 20 年度 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 肝炎状況・長期予後の疫学に関する研究、総括・分担研究報告書 2009.
 - ◆ 田中純子、平成 21 年度 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 肝炎状況・長期予後の疫学に関する研究、総括・分担研究報告書 2010.
- 平成 22-23 年度 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「肝炎ウイルス感染状況・長期経過と予後調査及び治療導入対策に関する研究」班（研究代表者：田中純子）
 - ◆ 田中純子、平成 22 年度 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 肝炎ウイルス感染状況・長期経過と予後調査及び治療導入対策に関する研究、総括・分担研究報告書 2011.
 - ◆ 田中純子、平成 23 年度 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 肝炎ウイルス感染状況・長期経過と予後調査及び治療導入対策に関する研究、総括・分担研究報告書 2012

本研究班では、「C型肝炎ウイルス検査の手順」について、平成 22 年度から平成 24 年度にこれまでの経緯を含めた見直しの検討を行い、「新たな C 型肝炎ウイルス検査の手順」をまとめるに至った。

平成 24 年度「肝炎ウイルス感染状況・長期経過と予後調査及び治療導入対策に関する研究」班の成果として報告する。

平成 24 年度 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）
「肝炎ウイルス感染状況・長期経過と予後調査及び治療導入対策に関する研究」

研究代表者 田中純子
(広島大学大学院 医歯薬保健学研究院 疫学・疾病制御学 教授)

分担研究者 小山 富子
(岩手県予防医学協会 医療技術部 部長)

II. これまでのC型肝炎ウイルス検査手順の検討および新たなHCV抗体測定系の検討

1. C型肝炎ウイルス検査手順について（2002年4月～2003年3月）

平成13年度厚生科学研究費補助金（21世紀型医療開拓推進研究事業）「肝がんの発生予防に資するC型肝炎検診の効果的な実施に関する研究」班（研究代表者：吉澤浩司）「中間報告書」⁸において提示され、2002年4月より老人保健法による節目・節目外検診のC型肝炎ウイルス検査に用いられた検査手順を図1に示す。

C型肝炎ウイルス検査手順の方法は、まず、凝集法あるいは定量域の広い（測定レンジの広い）HCV抗体測定系により、高力価、中力価、低力価、陰性に4分類し、HCV抗体中力価群についてのみ、核酸増幅検査（以下、NAT）による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」群とに分ける方法であった。

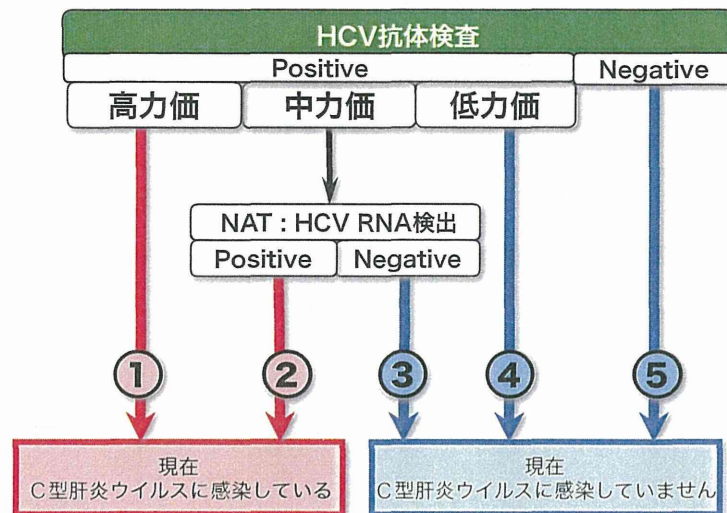


図 1 C型肝炎ウイルス検査手順 節目検診開始時 2002.4～（H14）

この検査手順により地域住民6000例を対象として検討した結果を、中間報告書から抜粋して図2に示す。判定理由①の抗体高力価陽性群には、わずかにHCV RNAが検出できない例を含む可能性があることが記載されている。

HCV抗体とNATの組み合わせにより、簡便、安価、高い精度で、HCVキャリアを見いだす手順⁵となった。

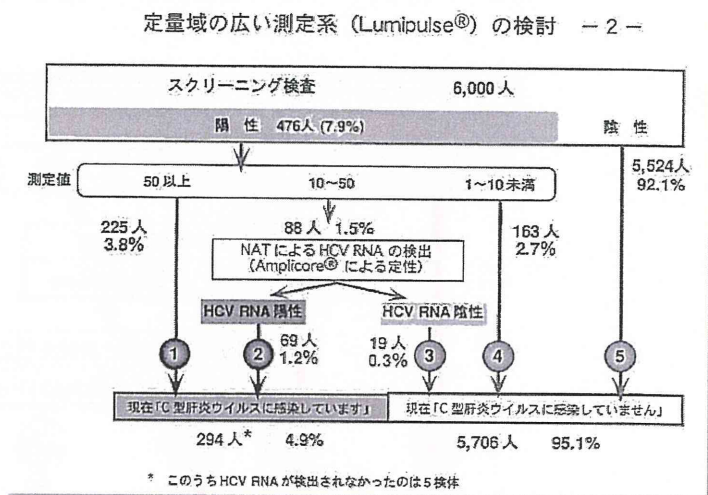
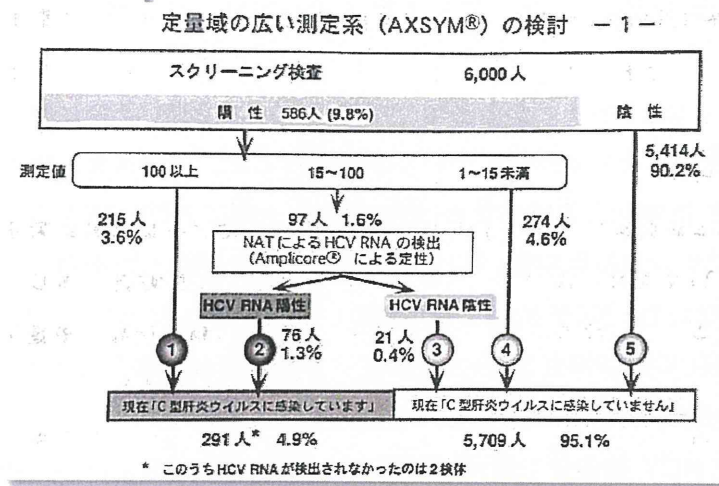


図 2 6000 例を対象として検討した結果

2. C型肝炎ウイルス検査手順について（2003年4月～2013年3月）

前項の手順に従って2002年4月から全国で肝炎ウイルス検査が実施に移された後、研究班では引き続きその妥当性について検討を行った。その結果、検診対象者10,831人のHCV抗体低力価陽性者86例の中から1例にHCV RNAが検出されたため^{9,10}、「HCV コア抗原検査」（以下、HCV 抗原）を追加した手順に変更となった（図3）。すなわち、HCV 抗体「中力価群」「低力価群」について、HCV コア蛋白測定によるHCV 抗原検査を行い、「陰性」と判定された場合にNATによるHCV RNAの検出を行なう手順である。

HCV 抗原検査は、HCV 抗体中力価・低力価を示した検体を対象に行い、費用の面からNAT検査を行う検体数を減少させる点で有用である。

この手順は、2003年4月から変更され現在まで変更されていない。

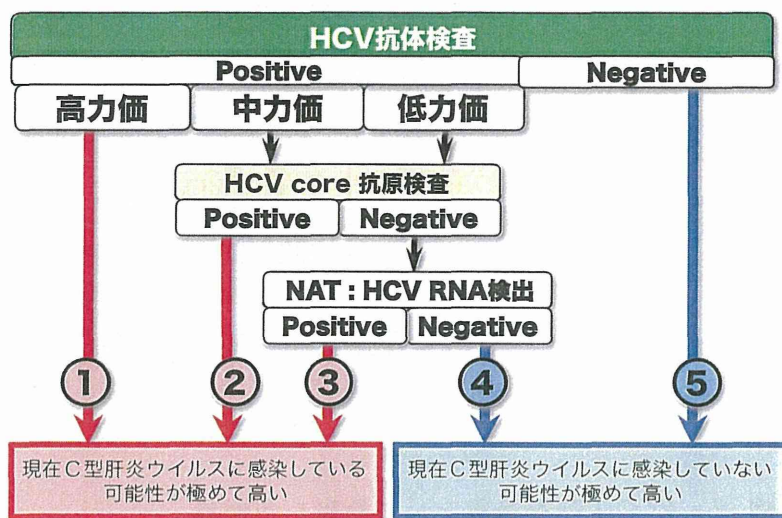


図 3 C型肝炎ウイルス検査手順 改訂 2003.4～(H15)

⁹ 阿部弘一、HCV 検診スクリーニング方法の検証、平成14年度 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(肝炎分野) 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 分担研究報告書 2003, p11-14

¹⁰ 阿部弘一、HCV キャリアを見出すための効率的な検診システム、平成14年度 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(肝炎分野) 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 分担研究報告書 2003, p15-19

1) 一部変更した C 型肝炎ウイルス検査手順の妥当性の検討

2003 年 4 月から一部変更した C 型肝炎ウイルス検査手順の妥当性の検証を 2003.4- 2009.3 の期間の検診受診者 227,409 人を対象として行った^{11,12} (図 4)。

HCV 抗体の測定は、アキシム HCV・ダイナパック -II (アボット(株)製) (以下、AXSYM と記す)、HCV 抗原の測定はオーソ HCV 抗原 ELISA テスト (オーソ・クリニカル・ダイアグノスティックス(株)製)、NAT による HCV RNA 定性検査は、コバスアンプリコア HCV v2.0 (ロシュ・ダイアグノスティックス(株)製) を用いている。

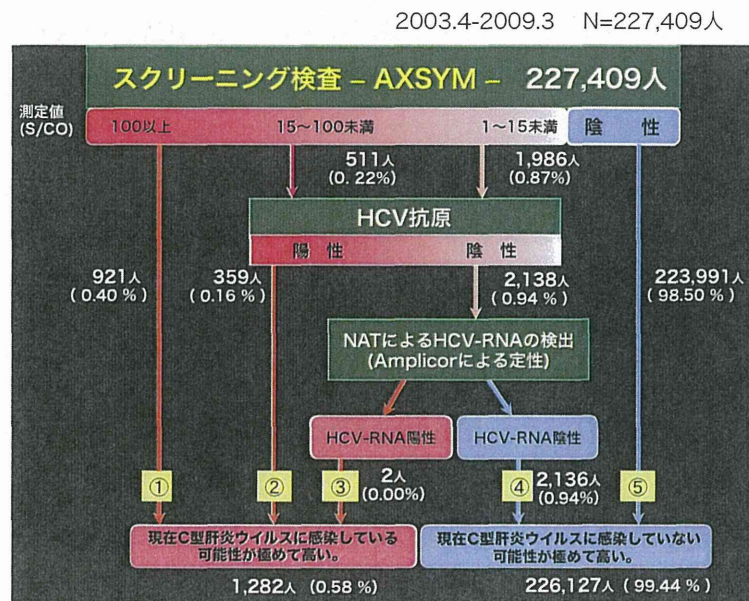


図 4 C 型肝炎ウイルス検査手順の妥当性の検証 2003.4- 2009.3

227,409 人のうち、測定値 1.0 S/CO 以上で HCV 抗体陽性であったのは 3,418 人、HCV 抗体陽性率は 1.50%であった。HCV 抗体陽性者を群別したところ、「高力価群」は 921 人 (0.40%)、「中力価群」は 511 人 (0.22%)、「低力価群」は 1,986 人 (0.87%) であった。

「中力価群」「低力価群」計 2,497 人について HCV 抗原検査により陽性 (44.4

¹¹ 小山富子、「HCV キャリアを見出すための検査手順」の妥当性の検証と岩手県における肝炎ウイルス検診の受診状況について、平成 19 年度 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 肝炎状況・長期予後の疫学に関する研究、分担研究報告書 2008, p31-48

¹² 小山富子、「HCV キャリアを見出すための検査手順」の妥当性の検証と今後の展開について、平成 21 年度 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 肝炎状況・長期予後の疫学に関する研究、分担研究報告書 2010, p1-6.

fmol/l 以上) と判定された者は 359 人(0.16%)であり、全例 HCV RNA が陽性と判定された。また、HCV 抗原検査により陰性と判定された 2,138 人(0.94%)中、2 人が HCV RNA 陽性(判定理由③)となった(いずれも HCV 抗体「中力価群」)。また、この 2 人の受診者背景から IFN 治療中あるいは治療後に C 型肝炎ウイルス検査を受けたことが明らかとなった。なお、HCV 抗原検査の測定を高感度 HCV コア抗原測定 (アーキテクト HCV Ag アボット(株)製) により行なったところ、いずれも陽性と判定されている。

- このことから、HCV 抗体「中・低力価群」に HCV 抗原検査を導入し、HCV 抗原陰性者に対し NAT による HCV・RNA 検査を行う「C 型肝炎ウイルス検査手順」(2003 年 4 月～) は、合理的に HCV キャリアを見いだす手順であることが報告された。
- また同時に、HCV 抗原検査を導入することにより、NAT 検査を行う検体を適切に分別することが出来、より安価な検査手順となっていることが確認できた。

2) 一次スクリーニングの HCV 抗体測定法に対する妥当性の検証

C 型肝炎ウイルス検査の手順には、一次スクリーニングの HCV 抗体測定法として、測定レンジの長い測定系 2 種類 (AXSYM、Lumipulse Forte) が推奨されている。この 2 種類の測定系の妥当性について検討を行った。

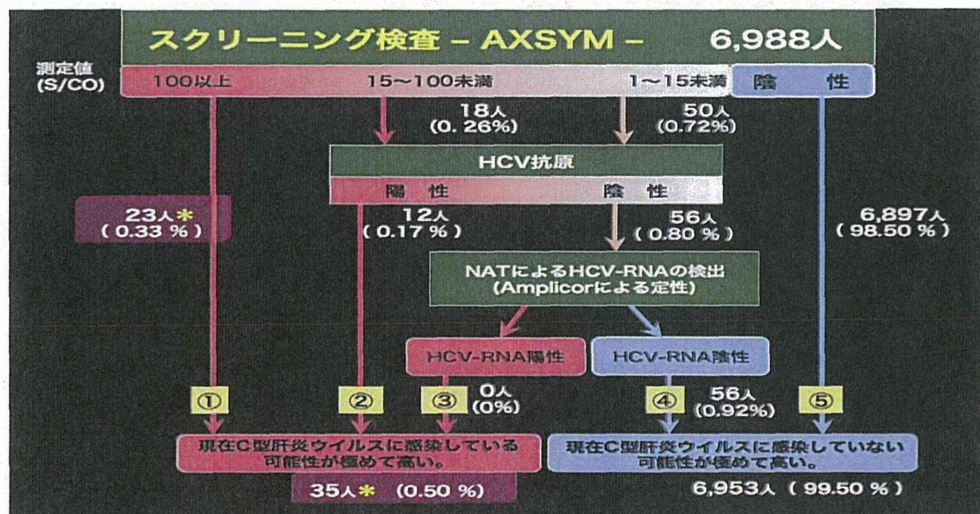
2008 年 4 月から 2009 年 1 月の期間に、C 型肝炎ウイルス検査の一次スクリーニングとして AXSYM を用いて HCV 抗体を測定した 6,988 検体と、C 型肝炎ウイルス検査の一次スクリーニングとして Lumipulse Forte を用いて測定した 6,958 検体について、一次スクリーニング方法をそれぞれ交差させて実施し、判定理由 5 群別の人数の比較により、両検査法に差がないか検査精度の検証を行った¹³ (図 5)。

一次スクリーニングとして AXSYM により HCV 抗体を測定した 6,988 人に

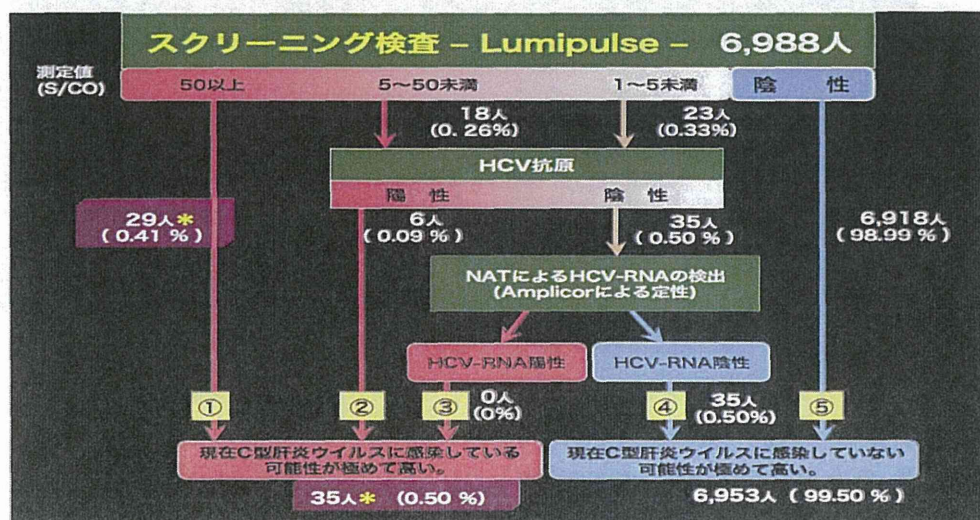
¹³ 小山富子、「HCV キャリアを見出すための検査手順」の妥当性の検証と、平成 20 年度 厚生労働科学研究費補助金 肝炎等克服緊急対策研究事業 肝炎状況・長期予後の疫学に関する研究、分担研究報告書 2009, p45-51.

ついて、Lumipulse Forte による C 型肝炎ウイルス検査を実施したところ、2 法とも 35 人 (0.50%) が「C 型肝炎ウイルスに感染している可能性が極めて高い」と判定し、検査手順による判定が一致していることを確認した。

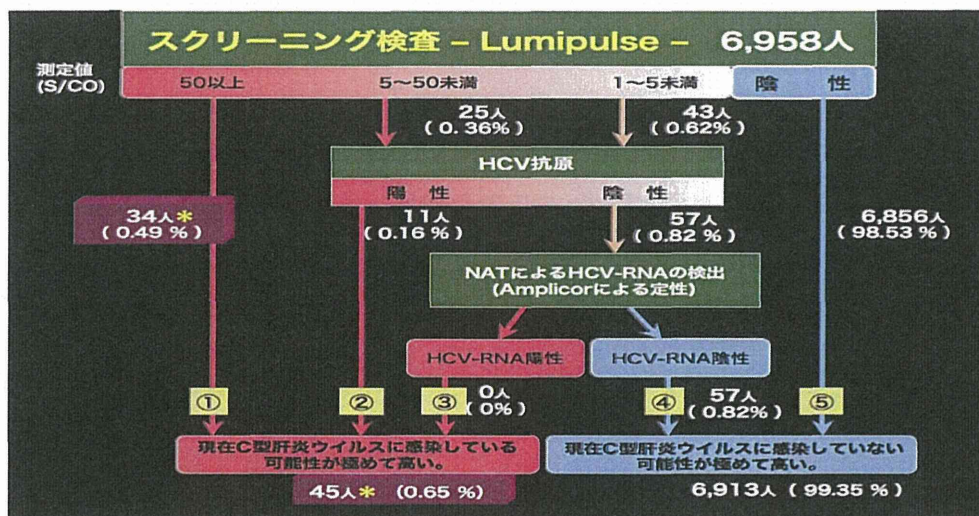
一方、一次スクリーニングとして Lumipulse Forte により HCV 抗体を測定した 6,958 人について、AXSYM による C 型肝炎ウイルス検査を実施したところ、「C 型肝炎ウイルスに感染している可能性が極めて高い」と判定された人数に乖離を生じた。乖離の要因は HCV 抗体が高力価かつ HCV RNA 陰性の検体の存在であった。まれに判定理由①にこのような検体が混在することが明らかとなり、インターフェロン治療直後の検体である可能性が高いことから、判定理由①で「C 型肝炎ウイルスに感染している可能性が極めて高い」と判定された者に対し、専門医療機関への受診を勧めることが必要であると考えられた。



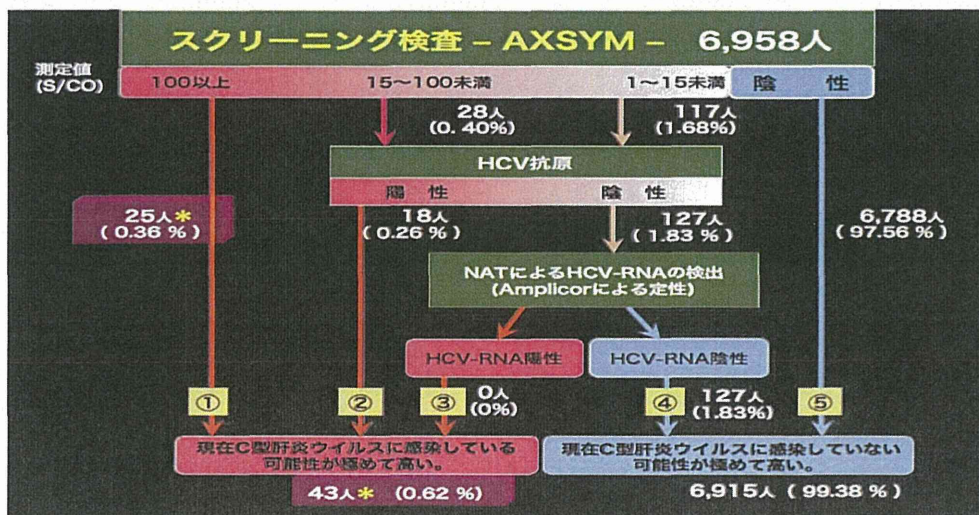
*内1人は、HCV 抗原：陰性、HCV RNA：陰性



*内1人は、HCV 抗原：陰性、HCV RNA：陰性



*内5人は、HCV抗原：陰性、HCV RNA：陰性



*内3人は、HCV抗原：陰性、HCV RNA：陰性

図 5. 一次スクリーニングの HCV 抗体測定法に対する妥当性の検証

3) 高感度 HCV 抗原検出系の有用性 (1)

C 型肝炎ウイルス検査手順による判定理由③ (HCV 抗体中・低力価陽性、HCV 抗原「陰性」群のうちの HCV RNA 陽性) の検体に対して、いわゆる第三世代、高感度 HCV 抗原検出系を用いて測定した場合、HCV 抗原「陽性」と判定される成績がこれまでの検討から得られた。加えて、核酸増幅検査法 (NAT) が HCV RNA 検出系からリアルタイム PCR 法へ切り換えられることに伴う検査時の検体 (血清) 必要量の増加が検査受検者への負担として考えられることから、NAT の代わりとして高感度 HCV 抗原検出系を用いることの有用性の検討を行った。

すなわち、高感度の HCV 抗原検出系を用いた場合には、HCV RNA 検査の結果を待たずに現行の検査手順と同等のスクリーニングレベルを維持できる可能性について検討を行った。

まず、2006 年 12 月～2007 年 2 月に C 型肝炎ウイルス検査を受け最終的に 5 つの判定理由に分類された 5,027 人について、高感度 HCV 抗原測定 (アーキテクト HCV Ag (アボット(株) 製)) を用いて全例測定を行った (図 6 左)。検査手順による判定で「現在 C 型肝炎ウイルスに感染している可能性が極めて高い」と判定された 24 人 (判定理由①②③) では、高感度 HCV 抗原は全例陽性であった。また、「現在 C 型肝炎ウイルスに感染していない可能性が極めて低い」と判定された 5,003 人 (判定理由④⑤) では、高感度 HCV 抗原は全例陰性であった。

つぎに、2007 年 4 月から 2009 年 3 月までの C 型肝炎ウイルス検査受診者 46,889 人を対象とした検討を行った (図 6 右)。HCV 抗体測定はアキシム HCV・ダイナパック - II (アボット(株) 製)、HCV 抗原測定はオーソ HCV 抗原 ELISA テスト (オーソ・クリニカル・ダイアグノスティックス(株) 製)、NAT による HCV RNA 定性検査は、コバスアンプリコア HCV v2.0 (ロシュ・ダイアグノスティックス(株) 製) を用いた。

46,889 人のうち測定値 1.0 S/CO 以上で HCV 抗体が陽性と判定されたのは 707 人 (HCV 抗体陽性率 1.51%) であった。HCV 抗体「高力価群」は 169 人 (0.36%)、「中力価群」は 99 人 (0.21%)、「低力価群」は 439 人 (0.94%) であり、「中力価群」「低力価群」計 538 人について HCV 抗原検査により陽性 (44.4 fmol/l 以上) と判定されたのは 60 人 (0.13%) であり、全例 HCV RNA が陽性であった。しかし、HCV 抗原検査により陰性と判定された 478 人 (1.02%) 中、1

人が HCV RNA 陽性（判定理由③）となり（HCV 抗体は「中力価群」）、受診者背景から IFN 治療後に C 型肝炎ウイルス検査を受けたことが明らかとなった。この 1 例について、高感度（いわゆる第 3 世代）HCV 抗原検出系により測定したところ、陽性と判定された。

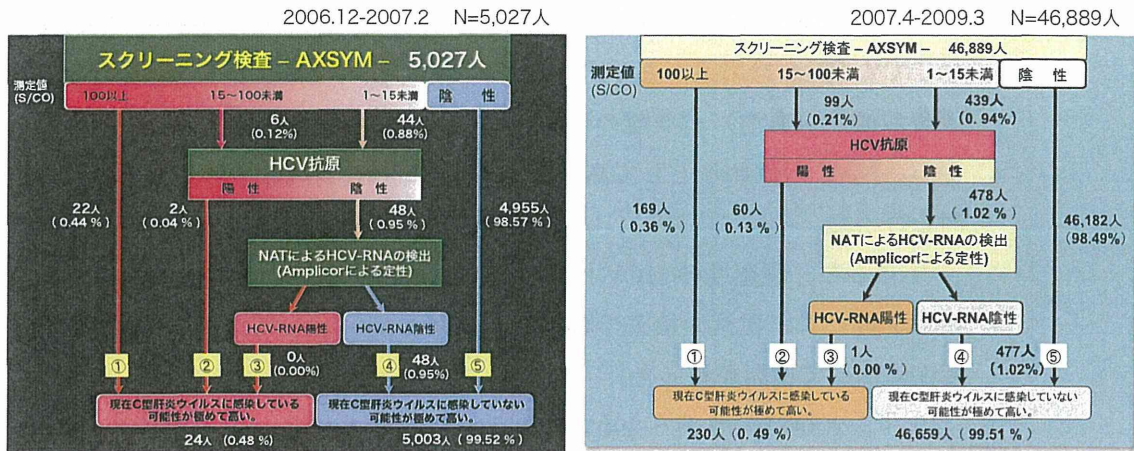


図 6.高感度 HCV 抗原検出系の有用性の検討（1）

以上の検討（図 6）から、検討症例数は少ないながら、高感度 HCV 抗原検出系を用いた場合、NAT による HCV RNA 検査の結果を待たずに HCV キャリアの判定をしても、現行の検査手順と同等のスクリーニングレベルを維持できる可能性が高いと思われたことから、次に、大規模集団を対象とした検討を行った。

4) 高感度 HCV 抗原検出系の有用性（2）

2003 年 4 月から 2010 年 3 月までの C 型肝炎ウイルス検査受診者 245,338 人を対象として検討を行った（図 7）。C 型肝炎ウイルス検査手順の HCV 抗体測定はアキシム HCV・ダイナパック - II（アボット(株)製）、HCV 抗原測定はオーソ HCV 抗原 ELISA テスト（オーソ・クリニカル・ダイアグノスティクス(株)製）、NAT による HCV RNA 定性検査は、コバスアンプリコア HCV