

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服政策研究事業）
令和6年度 分担研究報告書
全国規模の肝炎ウイルス感染状況の把握及びウイルス性肝炎 elimination に向けた
方策の確立に資する疫学研究

住民健診の HCV 検査手順
住民健診検体 966 件を用いた 1 試薬の検討・評価（HCV Duo）

研究代表者 田中純子¹⁾
研究協力者 小山富子¹⁾、KOKO¹⁾、秋田智之¹⁾

1) 広島大学大学院医系科学研究科 疫学・疾病制御学

研究要旨

2002 年から実施に移された老人保健法による節目・節目外健診による肝炎ウイルス検査では、厚生労働省疫学研究班の検討を経て、「C 型肝炎ウイルス検査手順」が提示された。「C 型肝炎ウイルス検査手順」では、一次スクリーニングとして「HCV 抗体検査」試薬の測定値により高力価・中力価・低力価に群別する。次に、高力価群は「現在 HCV に感染している可能性が高い」と判断し、抗体「中・低力価群」には核酸增幅法による HCV-RNA 検査を行い「現在 HCV に感染している可能性が高い」群と「現在 HCV に感染している可能性が低い」群に分ける方法である。

10 年経過した時点で、上市された検査試薬の多様性を背景に、疫学研究班による再評価を行い、健康増進事業および特定感染症検査事業における「C 型肝炎ウイルス検査手順」を 2013 年 4 月に改訂した。主な改訂は、抗体検出系試薬（いわゆる、定性試薬）を検査手順の一次スクリーニング試薬として追加したことである。

近年、ウイルス排除に効果の高い DAA の開発に伴う持続感染者（キャリア）の疫学的状況（世界的減少とハイリスク集団への対応の必要性）、診断技術の向上を背景に、新たに開発された 1 社 1 試薬（HCV Duo）の総合判定結果について「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の有用性検討を行った。

その結果、HCV Duo の総合判定結果は健診において「HCV 抗体検出」試薬として使用が可能であると判断した。

なお、試験的な参考値として、住民検診対象者においては極めて稀と考えられる感染早期症例の把握について、感染早期検体を含む透析患者における Seroconversion パネル血清を用い、「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 HCV Duo を検討した。その結果、HCV Duo の総合判定結果は、他の HCV 抗体測定系と同様、感染早期症例（PCR positive）を逃しており、HCV 感染のリスクを持つ集団に対する検査手順としては不十分であると考えられた。また、HCV Duo は、HCV 抗体と HCV 抗原の測定結果も同時に得ることができるが、それぞれの判定結果の住民検診「C 型肝炎ウイルス検査手順」への活用については、別途検討課題として残されている。

A. 研究目的

近年、ウイルス排除に効果の高い DAA の開発に伴う持続感染者（キャリア）の疫学的状況（世界的減少とハイリスク集団への対応の必要性）、診断技術の向上を背景に、新たに開発された 1 社 1 試薬

について健康増進事業および特定感染症検査事業における「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の有用性検討を行う。

B. 研究方法

対象：岩手県予防医学協会において 2012 年 4 月～7 月の期間に人間ドック・住民健診・職域健診で C 型肝炎ウイルス検査を受診した 966 人の保存血清と、透析患者における Positive Seroconversion パネル血清 21 件（10 症例）を対象とする。

方法：

1. 保存検体の HCV 抗体測定値の再現性確認のため、保存検体 26 件について同検体同試薬による、2012 年時測定と 2024 年時測定のデータ比較をおこなった。
2. 研究班が推奨試薬として承認済の 3 試薬を標準試薬として、新たに開発中の 1 社 1 試薬を HCV 抗体検討試薬とした（表 1）。健診検体 966 件と Positive Seroconversion パネル血清 21 件について、検討試薬による HCV 抗原・抗体の測定を行い、標準 3 試薬の HCV 抗体測定値と比較し検討試薬の有用性について検討する。

倫理面への配慮

本研究は、広島大学疫学研究倫理審査委員会の承認を得て行った。（審査番号：E2023-0162-02）

C. 研究結果

1. 保存検体の再現性の確認

保存検体 26 件について標準試薬 3 試薬を用いて、2012 年時測定（Old 2012 年測定）と 2024 年時測定（New 2024 年測定）のデータ比較を行った結果、2012 年時と 2024 年時測定データに差がないことが分かった。（図 1）

2. 標準試薬 Lumipulse Presto Ortho HCV による測定結果

健診検体 966 件では、標準試薬 Lumipulse Presto Ortho HCV による HCV 抗体陽性率は 5.2%（50/966）であった。

HCV 抗体陽性群をカットオフ値により高・中・低力値に群別したところ、高力値群が 2.2%（21/966）、中力値群が 1.3%（13/966）、低力値群が 1.7%（16/966）であった。各群の HCV-RNA 陽性率は、高力値群が 95.2%

（20/21）、中力値群が 23.1%（3/13）、低力値群が 0.0%（0/14）であった。

なお低力値群 16 検体中 2 検体は、Lumipulse Presto 以外の標準試薬 2 試薬が陰性かつ RIBA 陰性により HCV-RNA 未測定であった。

透析患者における Seroconversion パネル血清 21 件の Lumipulse Presto Ortho HCV による HCV 抗体陽性率は 66.6%（14/21）であった。カットオフ値により高・中・低力値に群別したところ、高力値群が 23.8%（5/21）、中力値群が 19.0%（4/21）、低力値群が 23.8%（5/21）であった。各群の HCV-RNA 陽性率は、高力値群が 60.0%（3/5）、中力値群が 25.0%（1/4）、低力値群が 80.0%（4/5）であった。また HCV 抗体陰性群において 2 例 HCV-RNA 陽性例があり、HCV-RNA 陽性率は 28.6%（2/7）であった。

3. 検討試薬 HCVDuo による測定結果

1) 検討試薬 HCVDuo による測定結果

健診検体 966 件について、検討試薬 HCVDuo による測定結果は、HCVDuo 陽性率が 6.5%（63/966）であった。

HCVDuo 陽性 63 件の内、HCVAG 陽性かつ AHCV 陽性が 18 件（1.8%, 18/966）、HCVAG 陰性かつ AHCV 陽性が 45 件（4.7%, 45/966）であった。

HCVDuo 陽性群の HCV-RNA 陽性率は、39.0%（23/59）であった。その内訳は HCVAG 陽性かつ AHCV 陽性群の HCV-RNA 陽性率が 100%（18/18）、HCVAG 陰性かつ AHCV 陽性群の HCV-RNA 陽性率が 12.2%（5/41）であった。HCV-RNA 未測定 4 件は標準 3 試薬がすべて陰性であった。

透析患者における Seroconversion パネル血清 21 件の HCVDuo 陽性率は 71.4%（15/21）であった。HCVDuo 陽性 15 件の内、HCVAG 陽性かつ AHCV 陽性が 4 件（19.0%, 4/21）、HCVAG 陽性かつ AHCV 陰性が 2 件（9.5%, 2/21）、HCVAG 陰性かつ AHCV 陽性が 9 件（42.9%, 9/21）であった。

HCVDuo 陽性群の HCV-RNA 陽性率は、60.0% (9/15) で、その内訳は HCVAG 陽性かつ AHCV 陽性群の HCV-RNA 陽性率は 75.0% (3/4)、HCVAG 陽性かつ AHCV 隆性群の HCV-RNA 陽性率は 100% (2/2)、HCVAG 隆性かつ AHCV 陽性群の HCV-RNA 陽性率は 44.4% (4/9) であった。

また、HCVDuo 隆性群 6 件中 HCV-RNA 陽性が 1 件あり、同陰性群の HCV-RNA 陽性率は、16.7% (1/6) であった。

2) 検討試薬 HCVDuo による、HCVAG、AHCV と標準試薬 Lumipulse Presto Ortho HCV の測定結果

健診検体 966 件について検討試薬 HCVDuo による、HCVAG、AHCV と Lumipulse Presto Ortho HCV との測定値の散布図、R2、回帰式を図 2 に示した。HCVDuo と AHCV の測定値にプロゾーン現象が認められた。

透析患者における Seroconversion パネル血清 21 件について、HCVDuo による、HCVAG、AHCV と Lumipulse Presto Ortho HCV による測定値の散布図、R2、回帰式を図 3 に示した。HCV-RNA 陽性検体が Lumipulse Presto Ortho HCV の HCV 抗体陰性群から高力価群まで広く分布していることが分かった。

3) 検討試薬 HCVDuo と標準試薬 Lumipulse Presto Ortho HCV による測定結果内訳

健診検体 966 件について検討試薬 HCV Duo と標準試薬 Lumipulse Presto Ortho HCV の測定結果内訳を表 2 に示した。

HCVDuo の Lumipulse Presto Ortho HCV に対する感度は 92.0% (46/50)、特異度は 98.1% (899/916) と良好であった。

また、HCVDuo の HCV-RNA に対する感度は 100.0% (23/23)、特異度は 82.2% (166/202) であった。

HCV-RNA 未測定 741 件は、標準 3 試薬陰性または RIBA 隆性または RIBA 判定保留によるものであった。ほぼ HCV-RNA 隆性例と認識さ

れる。

HCVAG 陽性例は、Lumipulse Presto Ortho HCV の高・中力価群で検出され、HCV-RNA に対する感度は 78.3% (18/23)、特異度は 100% (202/202) であった。

透析患者における Seroconversion パネル血清 21 件について、検討試薬 HCV Duo と標準試薬 Lumipulse Presto Ortho HCV の測定結果内訳を表 3 に示した。

HCVDuo の Lumipulse Presto Ortho HCV に対する感度は 100.0% (14/14)、特異度は 85.7% (6/7) であった。また、HCVDuo の HCV-RNA に対する感度は 90.0% (9/10)、特異度は 45.5% (5/11) であった。

HCVAG 陽性例は、Lumipulse Presto Ortho HCV の中・低力価群並びに陰性群で検出され、HCV-RNA に対する感度は 50.0% (5/10)、特異度は 90.9% (10/11) であった。

4) 検討試薬 HCVDuo 陽性かつ標準 3 試薬陰性の 9 件について

健診検体 966 件と透析患者における Positive Seroconversion パネル血清 21 件の合計 987 件中、標準 3 試薬陰性が 847 件であった (HCV-RNA 陽性 2 件、陰性 135 件、未測定 710 件)。847 件中、検討試薬 HCVDuo 陽性が 9 件であった。(表 4)

標準 3 試薬陰性かつ HCVDuo 陽性であった 9 件中 1 件 (NO.9) は Positive Seroconversion 検体で、HCVAG 陽性かつ AHCV 隆性で HCV-RNA 陽転時の検体であった。

残る 8 件は検診検体で HCVAG 隆性かつ AHCV 陽性で HCV-RNA は陰性または未測定であった。

5) Positive Seroconversion 検体 (Case1~10) の HCV-RNA と HCV 抗体および HCVDuo 測定値の経過

Positive Seroconversion パネル 21 検体、10 症例 (Case1~10) について HCV-RNA と HCV 抗

体および HCVDuo 測定値の経過を図 4 に示した。

図に示した HCV 抗体は、PHA 法、Lumipulse Presto Ortho HCV、Lumipulse II Ortho HCV、Architect・HCV の 4 項目、および HCVDuo の計 5 項目である。

標準 3 試薬すべて陰性だった 847 検体の中で HCVDuo 陽性であった（表 4 NO.9）について、その経過を Case9 に示した。

全 10 回の測定中 2 回目測定時は表示した全項目が陰性であったが、3 回目の測定時に HCV-RNA が陽転し、HCVAG が陽性となった。AHCV は陰性で標準 3 試薬も HCV 抗体陰性であった。HCVDuo により RNA 陽転初期の 1 例（ウイルス量 1105 copis /ml）が検出された。これは透析患者由来の HCV 感染の早期検出例と考えられる。

また、同 21 件において HCVAG 陰性かつ AHCV 陰性であった 1 例（Case-4）が HCV-RNA 陽性（ウイルス量 361 copis /ml）であった。標準 3 試薬も HCV 抗体が陰性であった。これは透析患者の HCV 陽転初期例と考えられる。

6) HCVDuo を定性試薬として C 型肝炎ウイルス検査手順に適用-健診検体-966 件-

HCVDuo を定性試薬として C 型肝炎ウイルス検査手順に適用し、健診検体 966 件を用いて図 5 に示した。

HCVDuo 陽性であった 63 件について、「HCV 抗体検査」試薬により測定し、カットオフ値により高・中・低力価に群別した。高力価群 21 件（HCV-RNA 陽性 20 件）は判定理由①により、中・低力価群 25 件に NAT による HCV-RNA の検出を行い陽性と判定された 3 件は判定理由②により、「現在 C 型肝炎ウイルスに感染している可能性が高い」と判定した。

これにより 24 件が「現在 C 型肝炎ウイルスに感染している可能性が高い」と判定され、内 23 件が HCV-RNA 陽性であった。NAT 実施率は 2.6% (25 / 966) であった。

HCV 抗体中・低力価群 25 件中 NAT による HCV-RNA 陰性であった 22 件（判定理由③）、

並びに「HCV 抗体検査」試薬で陰性と判定された 17 件（判定理由④）、および HCVDuo 陰性であった 903 件（判定理由⑤）の合計 942 件が「現在 C 型肝炎ウイルスに感染している可能性が低い」と判定された。

D. 考察

健健康増進事業および特定感染症検査事業における「C 型肝炎ウイルス検査手順」について、研究班が推奨試薬として承認済の 3 試薬を標準試薬として、検討試薬である新たに開発された HCVDuo について測定値を比較し、一次スクリーニング試薬として有用性の検討を行い以下に示す結果を得た。

1. 保存検体の HCV 抗体測定値の再現性を確認したところ、2012 年と 2024 年の 3 種類の標準試薬による抗体測定結果に差は認められなかつた。
2. 健診検体 966 件の検討において、検討試薬である HCVDuo は、プロゾーン現象が認められ、「HCV 抗体検出」試薬であることが確認された。
3. 健診検体において検討試薬 HCVDuo は、標準試薬 Lumipulse Presto Ortho HCV に対し、感度、特異度ともに良好であった。
4. 健診検体において検討試薬 HCVDuo は HCV-RNA に対し感度 100.0%、特異度 82.2% と良好であった。
5. 透析患者における Positive Seroconversion パネル血清 21 件において検討試薬 HCVDuo は HCV-RNA に対し、感度 90.0%、特異度 45.5% と健診検体に比べ精度が低下した。
6. 健診において HCVDuo を「HCV 抗体検出」試薬として健診検体 966 件について「C 型肝炎ウイルス検査手順」に適用した。
7. 透析患者における Positive Seroconversion パネル血清 21 件において HCV 抗体標準 3 試薬すべて陰性だった 7 検体の中で、HCVDuo により RNA 陽転初期の 1 例（ウイルス量 1105 copis /ml、抗原陽性）が検出された。透析患者由来の HCV 感染の早期検出例と考えられる。（Case-9）

E. 結論

新たに開発された 1 社 1 試薬 (HCV Duo) について「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の有用性検討を行った。

その結果、HCV Duo は健診検体において「HCV 抗体検出」試薬として使用が可能であると判断し、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用した。

なお、試験的な参考値として、感染早期検体を含む透析患者における Seroconversion パネル血清を用い

「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 HCV Duo を検討した。その結果、HCV Duo の総合判定結果は、他の HCV 抗体測定系と同様、感染早期症例 (PCR positive) を逃しており、HCV 感染

のリスクを持つ集団に対する検査手順としては不十分であると考えられた。また、HCV Duo は、HCV 抗体と HCV 抗原の測定結果も同時に得ることができが、それぞれの判定結果の住民検診「C 型肝炎ウイルス検査手順」への活用については、別途検討課題として残されている。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

表 1 標準 3 試薬及び検討 2 試薬とその判定基準

標準試薬3法の判定基準

判定	LumipulsePresto Ortho HCV	LumipulseIIOrtho HCV	Architect・HCV
陰性	1.0 C.O.I 未満	1.0 C.O.I 未満	1.0 S/CO 未満
陽性 (低力価)	1.0 以上 5.0 C.O.I 未満	1.0 以上 5.0 C.O.I 未満	
陽性 (中力価)	5.0 以上 50.0 C.O.I 未満	5.0 以上 50.0 C.O.I 未満	1.0 S/CO 以上
陽性 (高力価)	50.0 C.O.I. 以上	50.0 C.O.I. 以上	

検討試薬HCV Duo 判定基準並びに判定法

判定	HCV Duo	結果
陰性	C.O.I < 1.0	HCVコア抗原 (HCVAG) 陰性 抗HCV抗体 (AHCV) 陰性
陽性	C.O.I ≥ 1.0	HCVコア抗原 (HCVAG) 陽性 抗HCV抗体 (AHCV) 陰性
		HCVコア抗原 (HCVAG) 陽性 抗HCV抗体 (AHCV) 陽性
		HCVコア抗原 (HCVAG) 陰性 抗HCV抗体 (AHCV) 陽性
		HCVコア抗原 (HCVAG) 陽性 抗HCV抗体 (AHCV) 陽性

HCVコア抗原 (HCVAG) のC.O.Iと抗HCV抗体 (AHCV) のC.O.Iを比較し、より高いC.O.Iが HCV Duo のC.O.Iとして表示される。

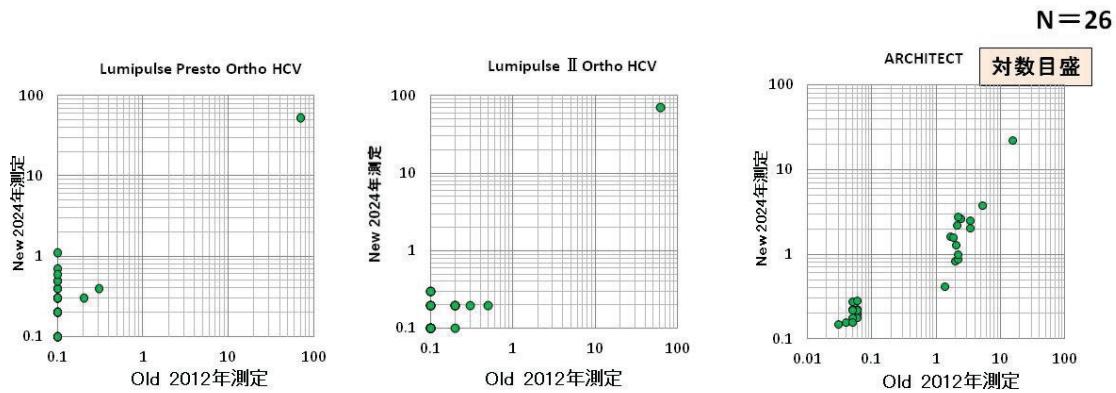


図 1 同検体同試薬による、2012 年測定データと 2024 年測定データとの比較

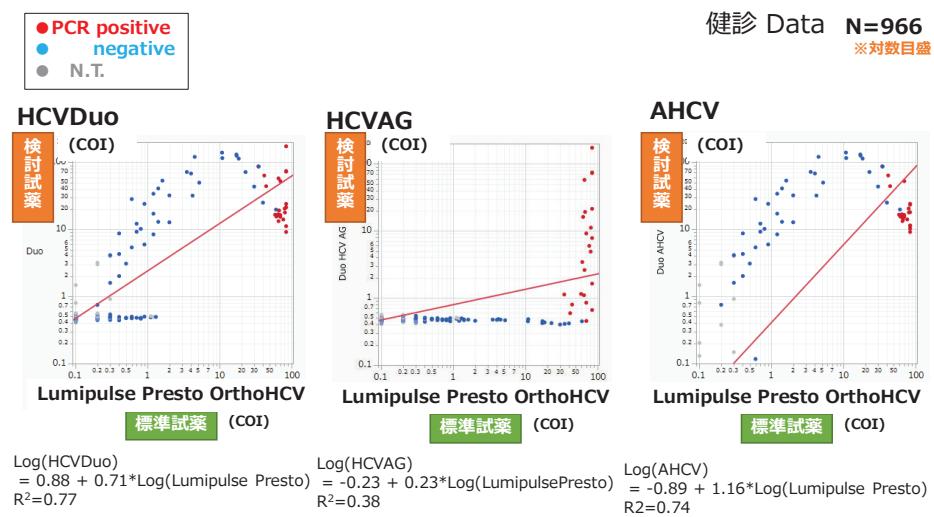


図 2 HCVDuo と標準試薬 : Lumipulse Presto Ortho HCV の測定値散布図 N=966 (検診検体)

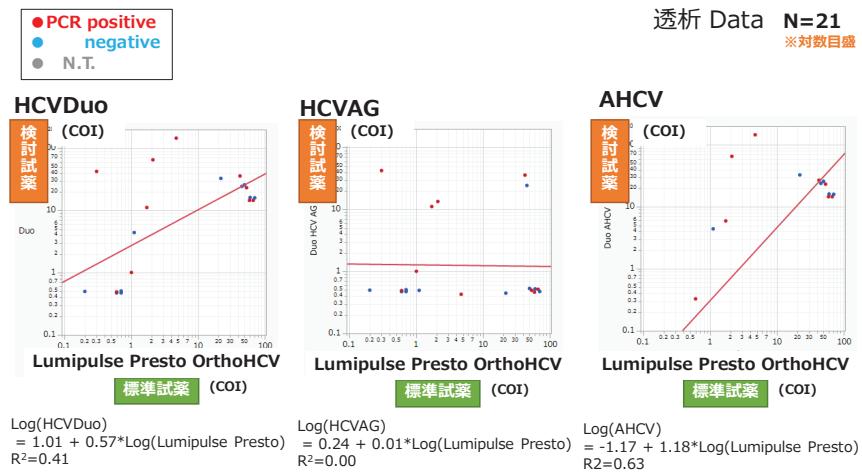


図 3 HCVDuo と標準試薬 : Lumipulse Presto Ortho HCV の測定値散布図 N=21 (Seroconversion パネル)

表2 HCVDuo,HCVAG,AHCV と標準試薬 : Lumipulse Presto Ortho HCV の測定結果内訳 (N=966) (検診検体)

		標準試薬 Lumipulse Presto Ortho HCV		標準試薬 Lumipulse Presto Ortho HCV				標準試薬 Lumipulse Presto Ortho HCV			
		陽性	陰性	高	中	低	陰性	高	中	低	陰性
検討試薬 HCVDuo	陽性	46	17	17	1	0	0	21	13	12	17
	陰性	4	899	4	12	16	916	AHCV	陽性	(20)	(3)
感度=92.0% 特異度=98.1%											
() 内はHCV-RNA陽性数											
		HCV-RNA			HCV-RNA				HCV-RNA		
		陽性	陰性	未測定	陽性	陰性	未測定*	陽性	陰性	未測定*	陽性
検討試薬 HCVDuo	陽性	23	36	4	陽性	18	0	0	陽性	36	4
	陰性	0	166	737	陰性	5	202	741	陰性	0	166
感度=100% 特異度=82.2%											
() 内はHCV-RNA陽性数											
感度=78.3% 特異度=100.0%											
※ 標準3試薬 anti-HCV negative or RIBA (-) or RIBA (Ind)											

表3 HCVDuo,HCVAG,AHCV と標準試薬 : Lumipulse Presto Ortho HCV の測定結果内訳 (N=21) (Seroconversion パネル)

		標準試薬 Lumipulse Presto Ortho HCV		標準試薬 Lumipulse Presto Ortho HCV				標準試薬 Lumipulse Presto Ortho HCV				
		陽性	陰性	高	中	低	陰性	高	中	低	陰性	
検討試薬 HCVDuo	陽性	14	1	陽性	0	2	3	1	陽性	5	4	4
	陰性	0	6	陰性	5	2	2	6	陰性	(3)	(1)	(1)
感度=100% 特異度=85.7%												
() 内はHCV-RNA陽性数												
		HCV-RNA		HCV-RNA				HCV-RNA				
		陽性	陰性	陽性	陰性	陽性	陰性	陽性	陰性	陽性	陰性	
検討試薬 HCVDuo	陽性	9	6	陽性	5	1	陽性	7	6	陽性	3	
	陰性	1	5	陰性	5	10	陰性	3	5	陰性	(2)	
感度=90.0% 特異度=45.5%												
() 内はHCV-RNA陽性数												
感度=50.0% 特異度=90.9%												
※ 感度=92.9% 特異度=100.0%												

表4 HCVDuo が陽性、標準3試薬が陰性となった9例の測定結果内訳

No.	Sample ID	HCV-RNA	HCVDuo		HCVAG		AHCV		Lumipulse Presto		Lumipulse II		ARCHITECT	
			COI	判定	COI	判定	COI	判定	COI	判定	COI	判定	S/CO	判定
1	R6-0284	NT	3.03	+	0.509	-	3.03	+	0.2	-	0.1	-	0.14	-
2	R6-0600	NT	3.20	+	0.484	-	3.20	+	0.2	-	0.2	-	0.71	-
3	R6-0691	NT	1.48	+	0.490	-	1.48	+	0.1	-	0.1	-	0.24	-
4	R6-0702	-	28.4	+	0.481	-	28.4	+	0.6	-	0.5	-	0.81	-
5	R6-0807	-	2.02	+	0.451	-	2.02	+	0.4	-	0.4	-	0.79	-
6	R6-0821	NT	4.00	+	0.461	-	4.00	+	0.3	-	0.3	-	0.45	-
7	R6-0931	-	8.73	+	0.509	-	8.73	+	0.4	-	0.5	-	0.92	-
8	R6-0936	-	4.14	+	0.478	-	4.14	+	0.3	-	0.2	-	0.93	-
9	R6-0986	+	42.6	+	42.6	+	0.0301	-	0.3	-	0.1	-	0.46	-

NT: Not Tested

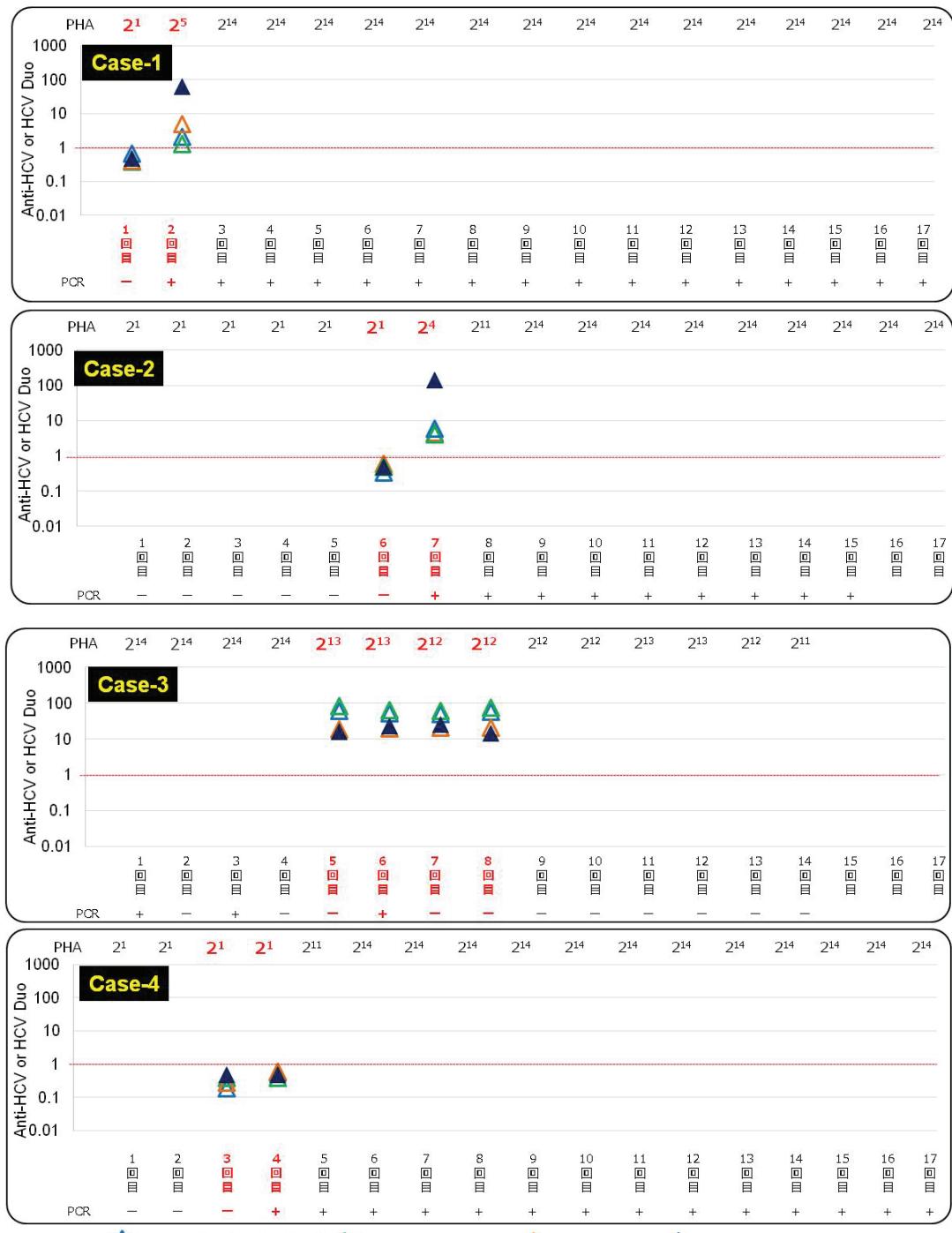


図 4-a Positive Seroconversion 検体 (Case1~10) について
HCV-RNA と HCV 抗体および HCVDuo 測定値の経過

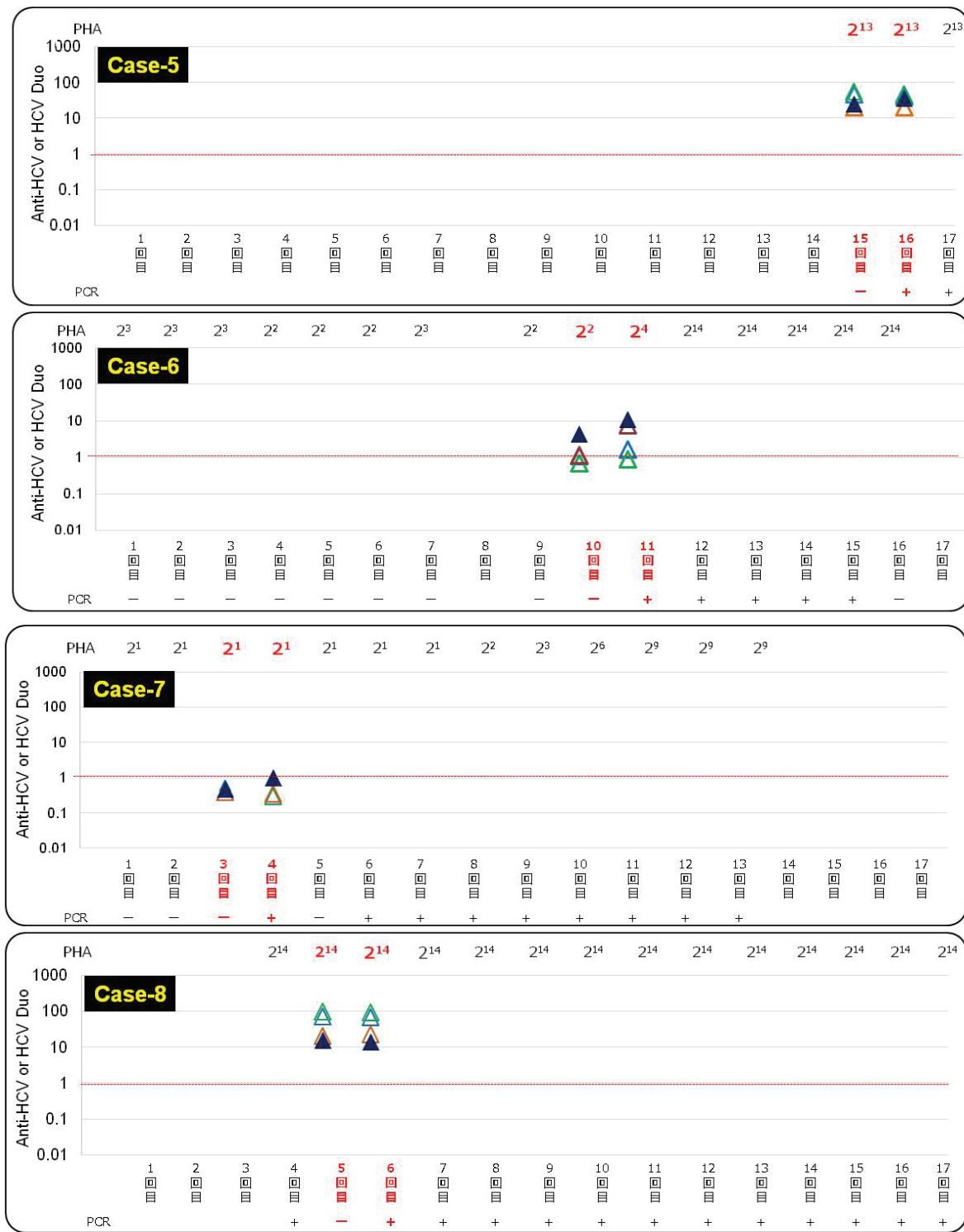


図 4-b Positive Seroconversion 検体 (Case1～10) について
HCV-RNA と HCV 抗体および HCVDuo 測定値の経過

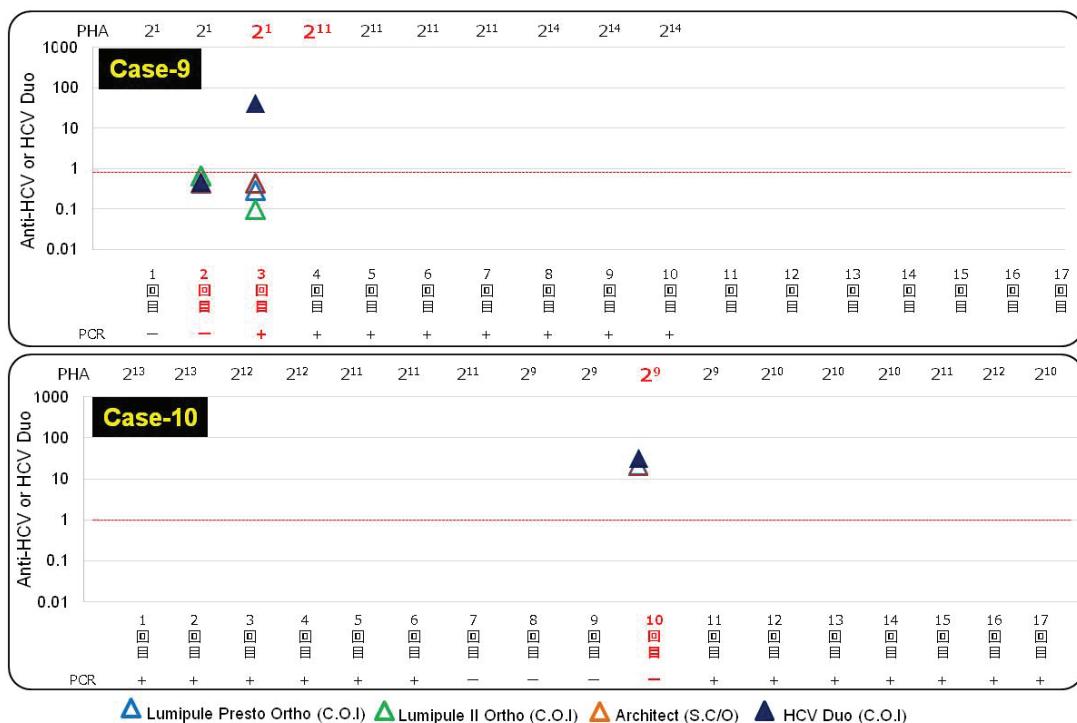


図 4-C Positive Seroconversion 検体 (Case1~10) について
HCV-RNA と HCV 抗体および HCVDuo 測定値の経過

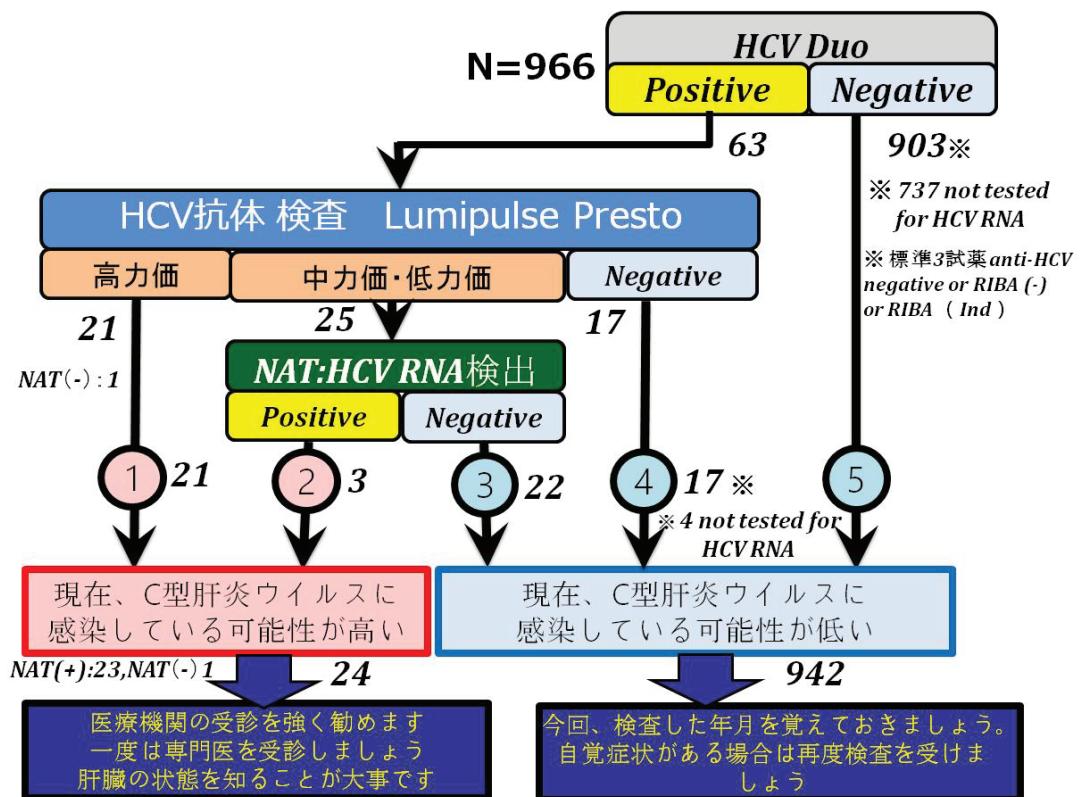


図 5 HCVDuo を検出試薬とした C 型肝炎ウイルス検査手順 N=966 (検診検体)