安全な血液製剤の安定供給に資する適切な採血事業体制の構築のための研究

C型肝炎の診断法に関する文献的考察

研究分担者 八橋 弘 国立病院機構長崎医療センター・肝臓内科・名誉院長

研究要旨：C型肝炎の各種診断法や検査法を明らかにするとともに、その測定の意義について文献的な考察をおこなった。

HCV抗体検査は、C型肝炎感染のスクリーニング方法として広く用いられている。HCV抗体は、現在の感染者（血中HCVRNA陽性者）のみならず既往の感染者（血中HCVRNA陰性者）もHCV抗体陽性となる。

最も高感度なウイルス検出法であるreal time PCR法を用いて血中のHCVRNAを確認することが、C型肝炎に現在感染していると診断する方法である。

HCV抗原は、感度としてはHCVRNA検査に及ばないが、安価で定量性にも優れて迅速に結果が判明するという特徴がある。

HCVは、ウイルスの遺伝子型（HCV genotype）として8種類に分類され、現在93のサブタイプが報告されている²⁾。我が国のC型肝炎感染者のHCV遺伝子型の頻度は、HCV 1bが70%、HCV 2aが20%、HCV 2bが10%を含むその他の遺伝子型である。一方、本邦の血友病患者のC型肝炎感染者のHCVの遺伝子型は1a型、3a型、4型が少なくない。

2024年10月から保険適応となったHCVコア抗原とHCV抗体同時検出系（HCV Duo）は、C型急性肝炎の診断、また急性肝障害の鑑別診断時にC型急性肝炎を除外する上で、有効な方法として期待されている。

研究代表者：

大隈 和 関西医科大学 医学部微生物学
講座教授

B. 研究方法

C型肝炎の各種診断法や検査法に関する論文を引用した。

研究分担者：

山口 照英 金沢工業大学・加齢医工学先端技術
研究所・所長

田野崎隆二 慶応義塾大学・輸血・細胞療法セン
ター・教授

岡田 義昭 埼玉医科大学・医学部・客員准教授

八橋 弘 国立病院機構長崎医療センター・肝
臓内科・名誉院長

朝比奈靖浩 東京科学大学・大学院医歯学総合研
究科・教授

C. 研究結果

1. HCV抗体検査

HCV抗体検査は、1989年米国カイロン社により発見されたNS4領域のc100-3抗原を用いた第1世代の試薬が開発されたことより始まる。1992年には検出感度を上げるため複数の抗原領域（Core、NS3、NS4）を用いた第2世代の試薬が開発され、更に1995年に第2世代の使用抗原領域にNS5領域を追加した第3世代も登場した。現在、本邦においては第2世代試薬、もしくは第3世代試薬のHCV抗体検査試薬が用いられており、診断能に関して世代差はないとされている。

HCV抗体測定は、C型肝炎感染のスクリーニング方法として広く用いられている。HCV抗体は、現在の感染者（血中HCVRNA陽性者）のみならず既往の感染者（血中HCVRNA陰性者）もHCV抗体

A. 研究目的

C型肝炎の各種診断法や検査法を明らかにするとともに、その測定の意義について文献的な考察をおこなった。

陽性となる。特にALT値正常でHCV抗体陽性者の中には既往の感染者が含まれる。

C型慢性肝炎に対するインターフェロン（IFN）治療やIFNフリー治療でウイルス駆除に成功した例のHCV抗体価の推移を観察すると、年数とともにHCV抗体価は低下するものの治療後20-30年経過してもHCV抗体陽性を示す者が多いことが報告されている¹⁾。

2. HCV-RNA検査（real time PCR法）

現在用いられているHCV RNA検査は、real time PCR法であり、その測定範囲は15 IU/ml（=1.2 LogIU/ml）から69000 IU/ml（=7.8 LogIU/ml）まで低ウイルス域から高ウイルス域まで幅広い定量性を有する。

最も高感度なウイルス検出法であるreal time PCR法を用いて血中のHCV RNAを確認することが、C型肝炎に現在感染していると診断する方法である。

また抗ウイルス治療後の効果判定も血中HCV RNAの有無で判断する。すなわち治療終了後24週経過した時点で血中HCV RNAが検出されない場合に著効判定、SVR24（Sustained Viral Response）と判定する。

3. HCV抗原検査

HCV抗原は、C型肝炎ウイルス（HCV）粒子はエンベロープに覆われ、その内部に一組のウイルスゲノムを包み込むようにコア粒子（ヌクレオカプシド）が存在しており、数百のコア蛋白質（HCV抗原）とウイルスゲノムから構成されている。

1992年にHCV抗原を検出する試薬が開発され、さらにその後、感度が上昇した自動分析機で測定可能な試薬が開発された。HCVの構成蛋白質であるHCVコア抗原の血中の存在は現在HCVに感染していることを意味する。HCV抗原検査は、その測定感度は3 fmol/L（HCV RNA量で2.24 log IU/mLに相当）であり、感度としてはHCV RNA検査に及ばないものの、安価で定量性にも優れて迅速に結果が判明するという特徴がある。

4. HCV遺伝子型（HCV genotype : GT）とHCVセログループ検査

HCVは、ウイルスの遺伝子型（HCV genotype）として8種類に分類され、現在93のサブタイプが報告されている²⁾。我が国のC型肝炎感染者のHCV遺

伝子型の頻度は、HCV 1bが70%、HCV 2aが20%、HCV 2bが10%を含むその他の遺伝子型である。一方、本邦の血友病患者のC型肝炎感染者のHCVの遺伝子型は1a型、3a型、4型が少なくない³⁾。これはC型肝炎が発見される前に海外由来の血液製剤によって感染した為と考えられている³⁾。

HCV遺伝子型決定には遺伝子診断を用いる必要があるが、一般診療での測定は困難であることから我が国では保険診療で認可されているHCVセログループ測定が広く用いられている。HCV 1bはセログループ1、HCV 2a、HCV 2bはセログループ2に相当する。

5. HCV コア 抗原 と HCV 抗体 同時 検 出 系 (HCV Duo)

単独の検査法を用いてC型急性肝炎を診断する方法、除外する方法は現在も確立されていない。通常はHCV RNA検査とHCV抗体検査の2つの検査結果を総合的に判断することでC型急性肝炎と診断する。

C型急性肝炎典型例での動態は、血中HCV RNAは感染1-2週目に検出され、ALTの上昇は感染後4週以降、HCV抗体の出現時期は感染後平均6~12週と報告されている⁴⁾⁵⁾。（第3世代HCV抗体では感染後約7-8週間目、第二世代のHCV抗体では9-10週間目に陽性となる⁴⁾）

感染から症状出現までの期間は2-12週間であるが、C型急性肝炎患者での症状出現の頻度は約20%の頻度であり、残りの約80%は無症状である⁴⁾。またHIV陽性者、血液透析患者、臓器移植患者では、HCV抗体陽性までに12か月を要する例やHCV抗体が全く検出されない例もある⁴⁾。

C型急性肝炎では、感染から2週から6週までの早期の時期はHCV抗体では診断できないがHCV RNAとHCVコア抗原では診断可能となる。

2024年10月から保険適応となったエクルーシス試薬 HCV Duoは、HCVコア抗原（HCVAG）検出用とHCV抗体（AHCV）検出用の2つの検査で構成されている。HCV Duoを用いたC型急性肝炎の診断時期に関しては、HCV抗体を用いた場合よりも2.2-21.9日早く、またreal time PCR法を用いた場合よりも1.8日遅くなると報告されている⁶⁾。

HCV Duoは、C型急性肝炎の診断、また急性肝障害の鑑別診断時にC型急性肝炎を除外する上で、有効な方法として期待されている。

引用した文献

- 1) 八橋弘、他：HCV感染者における抗ウイルス治療後の抗体価の推移および、ルミパルス(R)HCV・ルミパルスプレスト(R)HCVの性能比較 医学と薬学80 (1) .115-124.2023
- 2) International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV). Flaviviridae Study Group. Confirmed HCV genotypes/subtypes [Internet; updated March 2022, cited 2024 Apr 22]. Available from: https://ictv.global/sg_wiki/flaviviridae/hepacivirus
- 3) 林和彦、他：血友病患者のC型慢性肝炎におけるHCV遺伝子型の検討、肝臓43 (1) 11-17.2002
- 4) Liu CH, et.al: Acute hepatitis C virus infection: clinical update and remaining challenges. *Clin Mol Hepatol.* 2023;29(3): 623-642.
- 5) H.Nina Kim.et.al: Diagnosis of acute HCV infection. *Hepatitis C Online.* Jan 2nd.2024.
- 6) Majchrzak M, et.al: Multicenter performance evaluation of the Elecsys HCV Duo immunoassay. *J Clin Virol.*156:105293. 2022.

D. 考察

C型肝炎の各種診断法や検査法を明らかにするとともに、その測定の意味について文献的な考察をおこなった。

HCV抗体検査は、C型肝炎感染のスクリーニング方法として広く用いられている。HCV抗体は、現在の感染者（血中HCVRNA陽性者）のみならず既往の感染者（血中HCVRNA陰性者）もHCV抗体陽性となる。

最も高感度なウイルス検出法であるreal time PCR法を用いて血中のHCVRNAを確認することが、C型肝炎に現在感染していると診断する方法である。

HCV抗原は、感度としてはHCVRNA検査に及ばないが、安価で定量性にも優れて迅速に結果が判明するという特徴がある。

HCVは、ウイルスの遺伝子型 (HCV genotype) として8種類に分類され、現在93のサブタイプが報告されている²⁾。我が国のC型肝炎感染者のHCV遺伝子型の頻度は、HCV 1bが70%、HCV 2a が20%、HCV 2bが10%を含むその他の遺伝子型である。一

方、本邦の血友病患者のC型肝炎感染者のHCVの遺伝子型は1a型, 3a型, 4型が少なくない。

2024年10月から保険適応となったHCVコア抗原とHCV抗体同時検出系 (HCV Duo) は、C型急性肝炎の診断、また急性肝障害の鑑別診断時にC型急性肝炎を除外する上で、有効な方法として期待されている。

E. 結論

C型肝炎の各種診断法や検査法を明らかにするとともに、その測定の意味について文献的な考察をおこなった。

HCV抗体検査は、C型肝炎感染のスクリーニング方法として広く用いられている。HCV抗体は、現在の感染者（血中HCVRNA陽性者）のみならず既往の感染者（血中HCVRNA陰性者）もHCV抗体陽性となる。

最も高感度なウイルス検出法であるreal time PCR法を用いて血中のHCVRNAを確認することが、C型肝炎に現在感染していると診断する方法である。

HCV抗原は、感度としてはHCVRNA検査に及ばないが、安価で定量性にも優れて迅速に結果が判明するという特徴がある。

HCVは、ウイルスの遺伝子型 (HCV genotype) として8種類に分類され、現在93のサブタイプが報告されている²⁾。我が国のC型肝炎感染者のHCV遺伝子型の頻度は、HCV 1bが70%、HCV 2a が20%、HCV 2bが10%を含むその他の遺伝子型である。一方、本邦の血友病患者のC型肝炎感染者のHCVの遺伝子型は1a型, 3a型, 4型が少なくない。

2024年10月から保険適応となったHCVコア抗原とHCV抗体同時検出系 (HCV Duo) は、C型急性肝炎の診断、また急性肝障害の鑑別診断時にC型急性肝炎を除外する上で有効な方法として期待されている。

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

なし

H. 知的財産権の出願・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