

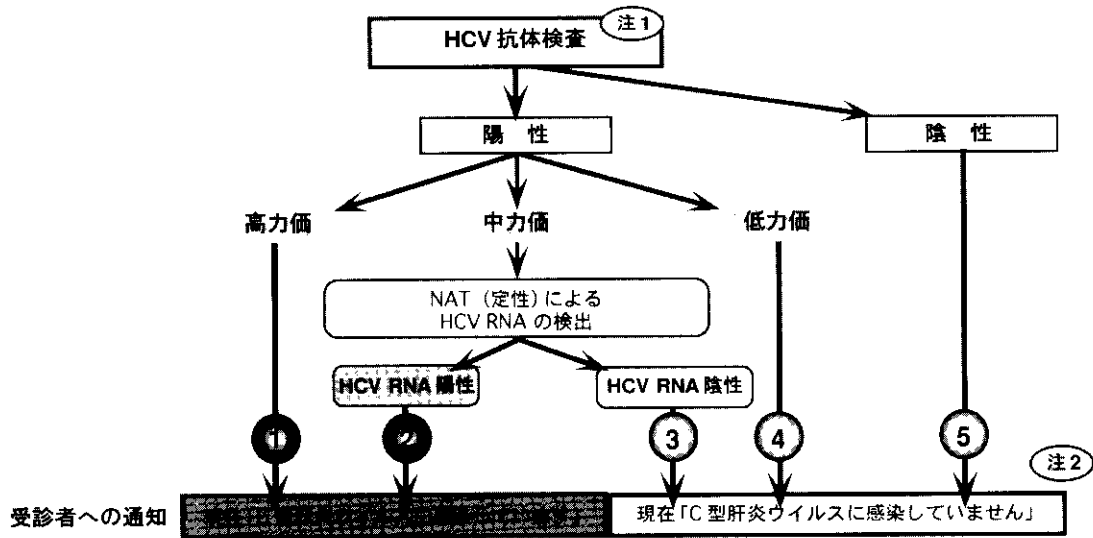
(AXSYM[®]) を用い、この測定系によるカットオフ値を超える値を示したことにより、「HCV抗体陽性」と判定された集団については、その測定値により、HCV抗体高力価群（測定値100以上を示す群：現在「C型肝炎ウイルスに感染している」群）と、HCV抗体低力価群（測定値15未満を示す群：現在「C型肝炎ウイルスに感染していない」群）とに分け、HCV抗体中力価群（測定値15以上100未満を示す群）についてのみ、核酸増幅検査（NAT）によりHCV RNAの検出を行ない、現在「C型肝炎ウイルスに感染している」群と「いない」群とに分ける方法。

- (3) 第1次スクリーニング検査として、定量域の広いHCV抗体測定系（Lumipulse[®]）を用い、この測定系によるカットオフ値を超える値を示したことにより、「HCV抗体陽性」と判定された集団については、その測定値により、HCV抗体高力価群（測定値50以上を示す群：現在「C型肝炎ウイルスに感染している」群）とHCV抗体低力価群（測定値10未満を示す群：現在「C型肝炎ウイルスに感染していない」群）とに分け、HCV抗体中力価群（測定値10以上50未満を示す群）についてのみ、核酸増幅検査（NAT）により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。

(1)～(3)の「推奨する検査手順」を一般化すると図15のようにまとめることができる。

なお、C型肝炎ウイルス検診の目的に合致するものとして推奨した4つの測定系以外のものでも、新たに開発され、簡便、安価、かつ高い精度でC型肝炎ウイルスキャリアを発見するという目的に適う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型肝炎ウイルス検診への導入を考慮すべきである。

図15 C型肝炎ウイルス検査の指針



注1 HCV抗体の測定は、(1)凝集法(HCV PHA法、またはHCV PA法)、または、(2)図14、図15に示した定量域の広い測定系を用い、得られた半定量的な「測定値」により、合理的にHCV抗体「高力価群」「中力価群」「低力価群」の3者に分別する。

注2 判定結果の通知は、現在「C型肝炎ウイルスに感染している」か、現在「C型肝炎ウイルスに感染していない」かの2通りのみとし、判定の根拠を、前者の場合は①又は②で、後者の場合は③、④又は⑤によったことを明示することとする。

5. 標準的な検診の流れについて

これまでに、広島県、岩手県において試行した経験と、これまでに述べてきた検討結果をもとに考えると、次のようなHCV検診の流れを構築することが推奨される。

1) 節目検診

① 対象

40、45、50、55、60、65、70歳の受診者。この集団には過去に肝機能障害を指摘されたことがある例と、ない例の両者が含まれている。

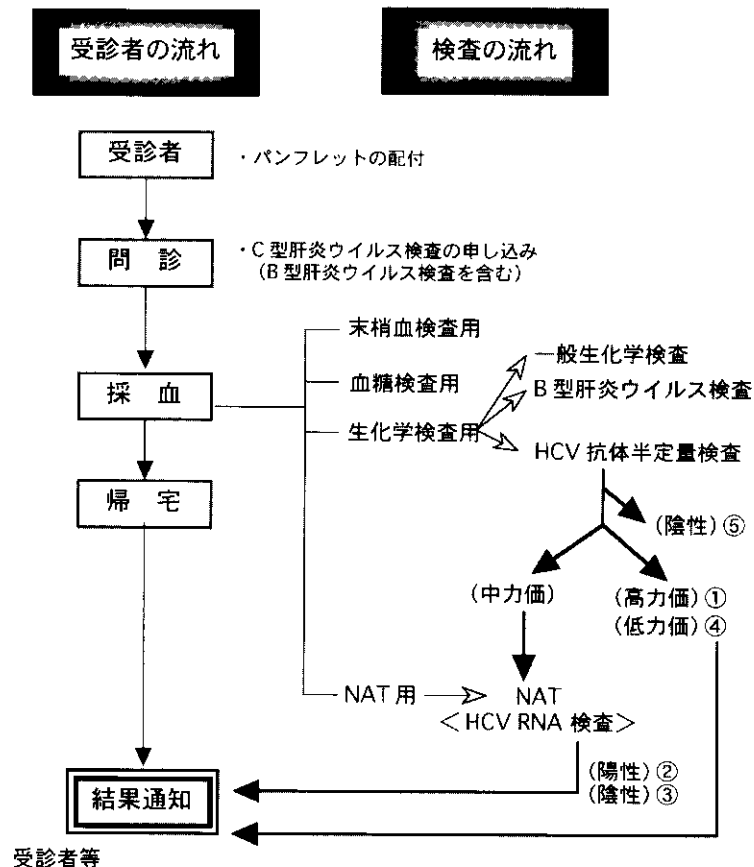
② 受診者の流れ

図16に示す流れに従う。受診者に対して、パンフレット「C型肝炎ウイルス検査を受けられる方に」(別添資料1)「B型肝炎ウ

ウイルス検査を受けられる方に」（別添資料2）を配付し、必ず受診者本人の同意を得る。問診では、過去に肝機能異常が指摘されたことがあるか否か、現在、C型肝炎の治療を受けているか否かを必ず聴取する必要がある。特に、「現在C型肝炎の治療を受けている」受診者のうち、インターフェロン治療中又は治療直後の例では、HCV抗体が高力価を示し、かつ、一過性にHCV RNAが消失している場合があるため、注意が必要である。

従って、具体的には、現在行われている健康診断などの一般的な問診に加え、C型肝炎ウイルス検診の項目として、図17に示す事項を新たに追加しておくことが必要と考えられる。

図16 節目検診：40、45、50、55、60、65、70歳の者



受診者等

※結果の通知にあたっては、
 図-15 C型肝炎ウイルス検査の指針の
 現在「C型肝炎ウイルスに感染しています」①、②
 現在「C型肝炎ウイルスに感染していません」③、④、⑤
 を明示する。

図17

<p>○肝臓病にかかったことや肝機能が悪いと言われたことがありますか。 はい（ 年頃） いいえ</p> <p>○過去に、C型肝炎ウイルス検査を受けたことがありますか。 はい（ 年頃） いいえ わからない</p> <p>○現在又は過去に、C型肝炎の治療を受けていますか。 はい（ 年頃） いいえ わからない</p> <p>○C型肝炎ウイルス検診の目的等について理解した上で、C型肝炎ウイルス検査を希望します。 はい いいえ</p> <p style="text-align: center;">氏 名 _____</p> <p style="text-align: right;">（自署して下さい）</p>

（その他必要に応じてC型肝炎ウイルス検査についての必要事項や、B型肝炎ウイルス検査についての必要事項を必追加することが望ましいと考えられる）

また、実施方法についての説明書（実施要領など）を作成する際には「C型肝炎ウイルス検査の指針」（図15）を印刷しておくことが望ましい。

③採血

例えば、老人保健事業の基本健康診査と同時にC型（B型）肝炎ウイルス検診を行う場合には、①末梢血検査用、②血糖検査用、③一般生化学検査用、④HCV抗体検査用、⑤HBs抗原検査用、⑥核酸増幅検査（NAT）用の血液が必要となるが、一般生化学検査、HCV抗体検査、HBs抗原検査については、同じ1本のスピッツで検査することも可能である。

従って、採血にあたっては、末梢血検査用スピッツ（約2ml）、血糖検査用（約2ml）、一般生化学検査、HCV抗体検査及びHBs

抗原検査用スピッツ（約 8 ml）、NAT用スピッツ（約 2 ml）の 4 本のスピッツを最低限準備し、それぞれに採血する必要がある。特に、NAT用スピッツは、コンタミネーションを避け検査に正確を期すため必ず専用のスピッツに採血する。

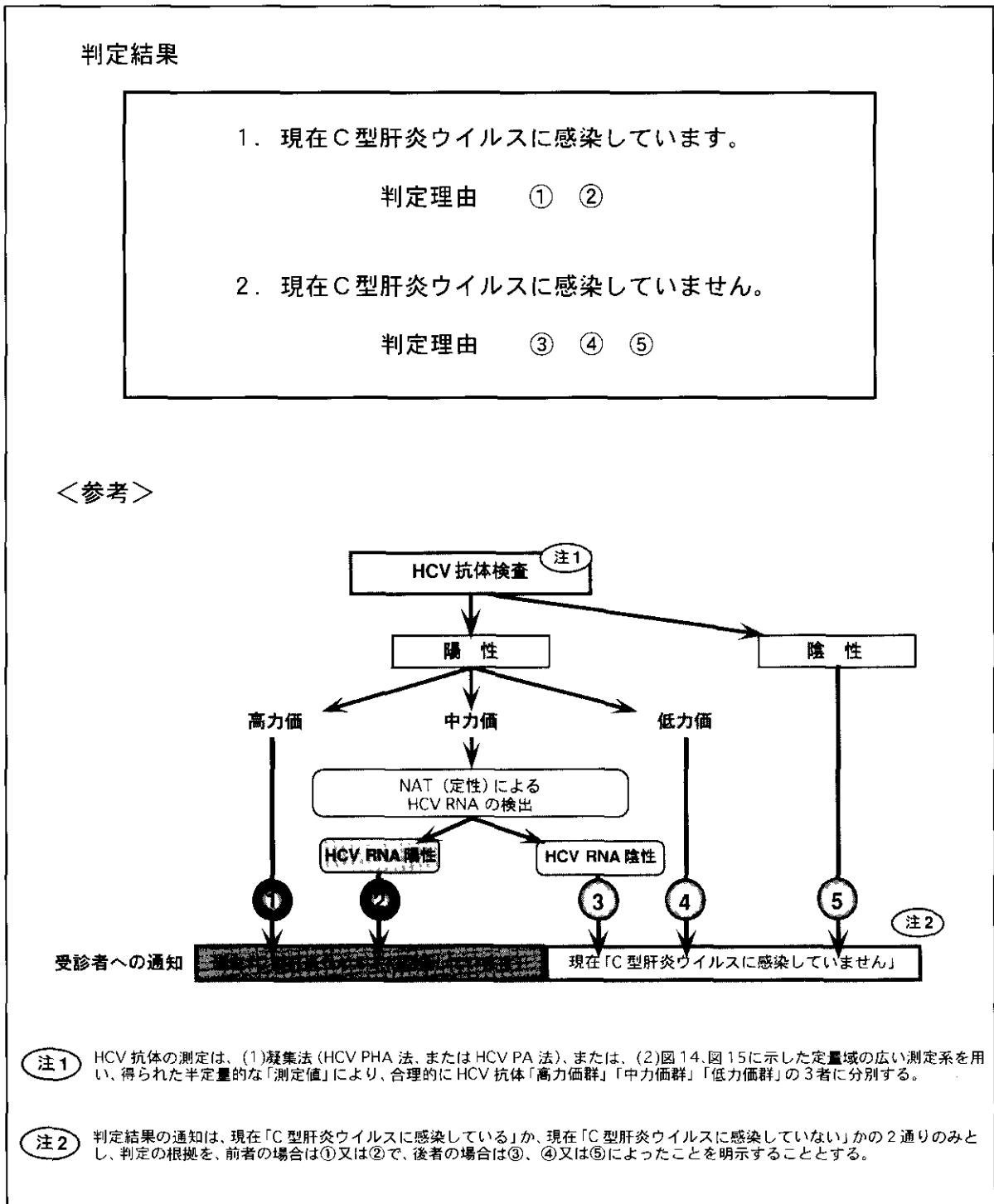
④検査

HCV抗体検査については、前章「4. 効果的なC型肝炎ウイルス検診の実施法について」において述べた測定系、あるいはそれと同等以上であるとの根拠が広く認められた検査法を用いることとし、HCV抗体の半定量検査の結果により、必要な例に対して核酸増幅検査（NAT）を追加することにより、C型肝炎ウイルスRNAの有無を判定する。このため、検査漏れ等のトラブルを防ぐためにも、HCV抗体の半定量検査とNATに使用する血液を同一の検査機関などで管理することが必要である。なお、B型肝炎ウイルス検査については、HBs抗原の検出を行い、陽性、陰性の別を判定する。

⑤判定結果の通知

判定結果の通知にあたっては、報告用紙の中に、あらかじめ図18に示す事項を印刷しておき、現在「C型肝炎ウイルスに感染している」か、現在「C型肝炎ウイルスに感染していない」かのいずれかを、「C型肝炎ウイルス検査の指針」（図15）の中に記載した①②又は③④⑤に従って記載し、判定のプロセスも含めて明示されるようにすることが望ましい。

図18



また、判定結果の通知にあっては、受診者個人のプライバシーの保護に十分な注意を払いつつ、判定結果を事後の健康指導や相談、医療機関への受診勧奨などに役立てることが重要である。

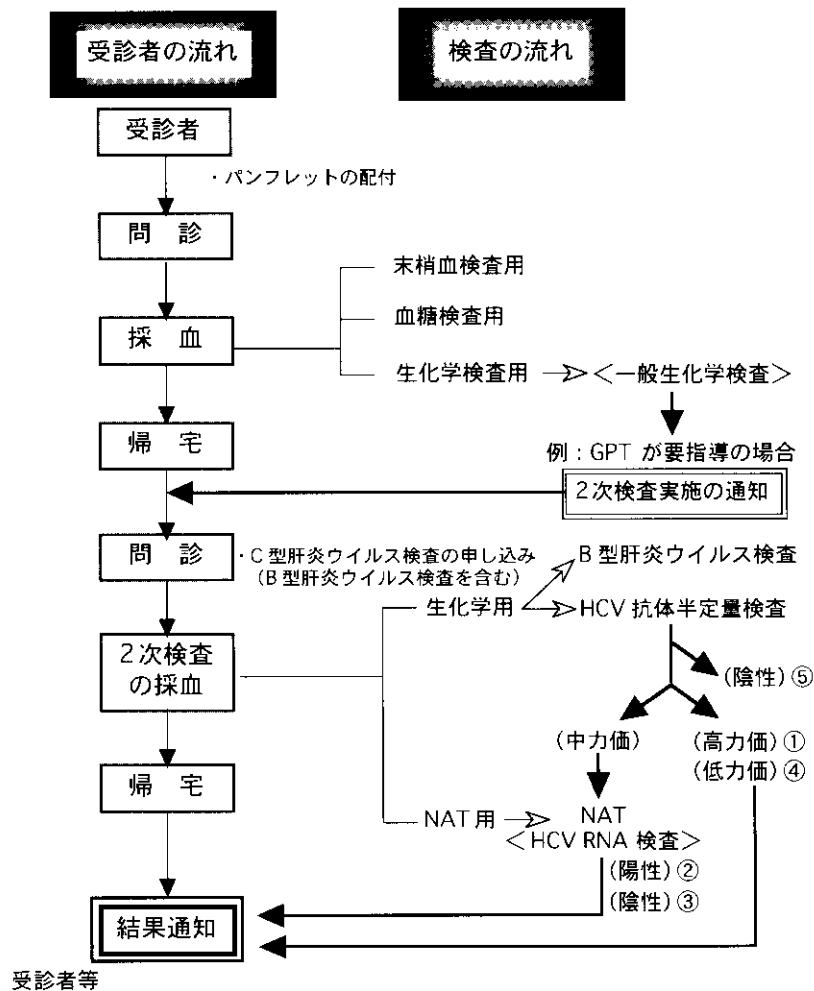
なお、「C型肝炎ウイルスに感染している」と判定された場合に

は、適切な医療機関を受診し、その後のフォローアップをする必要があるため、C型肝炎ウイルス検診の実施主体は、検診を実施する前から、C型肝炎についての基礎知識の普及啓発を行なうとともに、検診により発見されたC型肝炎ウイルスキャリアに対する相談、健康指導を行なうシステムを整備し、又、医療機関との連携を充分にとっておくことが重要である。

2) 過去に肝機能異常等を指摘された者等

過去に肝機能異常を指摘されたことのある例およびGPT値の異常を指摘された例（例えば住民検診などで「要指導」とされたものなど）については、図19に示す検査の流れに従い、「2次検査実施の通知」以降は図16に示した検査、報告と同様とする。なお、実際の検診の実施に当たっては、現在行われている検診の方法に沿った形で、最も効率の良い検診の流れを検討する必要がある。

図19 節目検診以外の例



※結果の通知にあたっては、
 図-15 C型肝炎ウイルス検査の指針の
 現在「C型肝炎ウイルスに感染しています」①、②
 現在「C型肝炎ウイルスに感染していません」③、④、⑤
 を明示する。

6. おわりに

以上、健康診断等においてC型肝炎ウイルスのスクリーニング検査を実施する際の推奨すべき検査方法や検診の流れについて、その根拠となる調査結果、留意すべき事項などを中心に中間報告としてとりまとめた。それぞれの健康診断等においてC型肝炎ウイルスのスクリーニング検査を実施するにあたっては、本中間報告に記載したそれぞれの事項を十分に参考としながら、適切な検査手順を選択して実施に移されることを願っている。また、検診を実施するにあたっては、同時にC型肝炎の基礎知識等についての普及啓発や相談などを行なうシステムを構築することが必要である。

なお、今後、さらに具体的な検討を進めるとともに、費用対効果やキャリアからの肝発がん率、診断治療のための病診連携体制の構築など研究班の目的にかかげた研究課題とあわせて最終報告書を取りまとめる予定である。

研究班の構成

主任研究者	吉澤 浩司	広島大学医学部衛生学	教授
班員	鈴木 一幸	岩手医科大学第1内科	教授
"	吉田 智郎	日本鋼管福山病院	院長
"	田丸 隆二	NTT西日本広島中央健康管理センター	副所長
"	田中 純子	広島大学医学部衛生学	講師
"	田中 英夫	大阪府成人病センター調査部	課長補佐
"	山本 匡介	佐賀医科大学内科	助教授
班友	茶山 一彰	広島大学医学部第1内科	教授
"	宮川 侑三	(財)宮川庚子記念研究財団	理事
"	小山 富子	(財)岩手県予防医学協会検査課	課長

【用語解説】

GPT

glutamic-pyruvic transaminaseの略。

今日では、Alanine aminotransferase (ALT) という呼称がより一般的。主として肝細胞の中に存在するアミノ酸転換酵素の一種であり、肝細胞の破壊に伴って流血中に放出される。

肝臓は、健康な状態であっても、古くなった肝細胞を新しいものと置きかえる新陳代謝を行っているため、一定量のGPTが常に流血中に放出されている（この場合、検査値は正常範囲内を示す）が、肝炎の発症などにより、一度に大量の肝細胞が破壊されると、それに伴って流血中に放出されるGPTの量も増加する（検査値は異常高値を示す）。このことからGPTは肝細胞破壊の程度を知る指標として利用される（逸脱酵素）。

RNA

ribonucleic acid の略。

ウイルスはその遺伝子を構成する核酸の種類により、DNA（deoxyribonucleic acidの略）型とRNA型とに分けられる。C型肝炎ウイルス（HCV）はRNA型のウイルスであり、B型肝炎ウイルス（HBV）は、DNA型のウイルスである。

HBV

B型肝炎ウイルス（hepatitis B virus）。約3200塩基の環状2本鎖（一部1本鎖）のDNAを遺伝子とするヘパドナ属のウイルス。直径約27nm（ナノメートル）のコア粒子と、これを被う外殻（エンベロープ）から成る直径約45nmの球型ウイルス。エンベロープには表面抗原（HBs抗原）、コア粒子にはコア抗原（HBc抗原）が存在し、その内部にHBe抗原とDNAが存在する。感染者の血中にHBVと共存する桿状粒、小型球形粒子

はHBVのエンベロープと同じHBs抗原活性をもつ。

HCV

C型肝炎ウイルス (hepatitis C virus)。約9500塩基の線状1本鎖（プラス鎖）のRNAを遺伝子とするフラビ属のウイルス。直径約30nmのコア粒子と、これを被う外殻（エンベロープ）から成る直径約55～57nmの球型ウイルス。肝細胞内での複製時には、前駆体タンパク質（非構造タンパク、遺伝子のNS2、NS3、NS4A、NS4B、NS5A、NS5B領域由来のタンパク）とウイルス粒子を構成する構造タンパク（コアとエンベロープを構成）とが作られる。

HCV抗体

C型肝炎ウイルス（HCV）の感染に伴って生体で作る抗体。抗体はHCVのコアに対する抗体（コア抗体）、エンベロープに対する抗体（E2NS1抗体）、非構造タンパクに対する抗体（NS抗体、C100-3抗体、C-33C抗体、NS5抗体など）の総体より成る。上記の抗体を組み合わせて検出する工夫が施されたことにより、HCVの遺伝子亜型（ジェノタイプ）に左右されることなく、HCVキャリアを捕捉する検出系が完成した。HCV抗体は、現在「ウイルスに感染している」場合と、過去にウイルスに感染したものの現在は「ウイルスに感染していない」（感染既往）場合の両方で陽性となる。

NAT

核酸増幅検査 (nucleic acid amplification test) の略。PCR (polymerase chain reaction) の一般名。標的とする遺伝子 (RNA、DNA) の一部を増幅して検出する検査法。例えばHCVの有無を確認しようとする場合、HCVの

RNAをいったんc-DNA (complementary DNA) に転換し(逆転写)、その一部を増幅して検出する。このため、血液中にごく微量のHCVが存在するにすぎない場合でもその存在を確認できる。NATには定性的な検査と、定量的な検査があり、前者はHCV感染の有無の判定に、後者は、ウイルス量を定量にすることによりインターフェロン療法の適応の有無、治療効果の判定等に用いる。

PHA法

受身赤血球凝集法 (passive hemagglutination法) の略。グルタルアルデヒド等で固定しタンニン酸で処理した動物の赤血球の表面にHCVの抗原を吸着させ、これを緩衡液中に浮遊させたものがHCV PHA試薬。HCV抗体陽性の検体 (血清又は血漿) とこの試薬とを混合すると、個々の赤血球表面に吸着させたHCVの抗原が検体中のHCV抗体と反応し、その結果、赤血球が凝集する (定性検査)。また、検体を緩衡液で 2^n 倍稀釈し、この試薬と反応させ、その凝集像を観察することにより、検体中の抗体の量を知ることができる (半定量検査)。

PA法

ゼラチン粒子凝集法 (particle agglutination法) の略。均等なサイズのゼラチン粒子の表面にHCVの抗原を吸着させ、緩衡液中に浮遊させたものがHCV PA試薬。HCV PHA試薬と同様に用いる。現在はHCV PHA、HCV PA試薬の感度、特異度はほぼ同等であることが広く認められている。

凝集法

HCV PHA法、HCV PA法等のように粒子の表面に吸着させた抗原と検出しようとする対応する抗体との反応の結果、粒子間

に架橋が生じ、凝集がおこるという原理を利用した測定系を一般に凝集法と呼ぶ。

HCV PHA価

検体（血清又は血漿）中に存在するHCV抗体の量を示す指標。例えば、検体を緩衝液で 2^n 倍ごとに段階的に希釈し、 2^8 倍（256倍）希釈したものは、この試薬と反応して凝集し、 2^9 倍（512倍）希釈したものは凝集しない場合、検体中のHCV抗体量を 2^8 HCV PHA価と表現する。

HCV PA価

HCV PA試薬を用いてHCV PHA法と同様にHCV抗体を半定量的に測定した場合の指標。

上記と同じ結果を得た場合、 2^8 HCV PA価と表現する。HCV抗体陽性例のうち 2^{13} HCV PHA価、または 2^{12} HCV PA価以上の高い抗体価を示す例は、その98%以上をHCVキャリアと判定してよいことが明らかになっている。一方、 2^5 HCV PHA価、または 2^4 HCV PA価以下の低い抗体価を示す例は、感染既往例と判断してよいことも明らかになっている。

サンドウィッチ法

プラスチック製のプレートの穴の壁、底面又はプラスチック製のビーズの表面に吸着させた抗原と、酵素等を標識した抗ヒトIgG（標識抗体）の両者ではさむことにより、目的とする抗体を検出する方法。最終的には標識した酵素等の働きを利用して、発色、発光させることにより判定する。検出しようとする抗体をプラスチック表面に吸着させた抗原と標識抗体ではさむことからサンドウィッチ法と呼ばれている。

固相化抗原	プラスチック表面に吸着した抗原を固相化抗原と呼ぶ。
第 1 相反応	固相化抗原と検体（血清又は血漿）中の抗体との反応を第 1 相反応と呼ぶ。
第 2 相反応	検出しようとする抗体（固相化抗原と反応した抗体）と標識抗体との反応を第 2 相反応という。
酵素抗体法	<p>Enzymeimmunoassay法：(EIA法)</p> <p>第 2 相反応に用いる抗ヒトIgGに酵素を標識したものをを用いる方法を酵素抗体法と呼ぶ。標識用の酵素としてアルカリフォスターゼ、ペルオキシダーゼなどが繁用されている。</p>
化学発光酵素免疫測定法	<p>chemiluminescent enzymeimmunoassay法：(CLEIA法)</p> <p>第 2 相反応に用いる抗ヒトIgGに化学発光基質を標識したものをを用いる方法を化学発光酵素免疫測定法と呼ぶ。</p>
第 1 世代HCV抗体検出系	<p>C型肝炎ウイルス（HCV、ジェノタイプ 1 a）の遺伝子の非構造領域（NS 3 とNS 4）由来のペプチド（C100-3 タンパク）を抗原として、抗体を検出する方法。最初に開発されたC型肝炎ウイルス（HCV）関連抗体の検出系。C型肝炎ウイルスの遺伝子亜型（ジェノタイプ） 2 a、 2 bに感染している例ではC100-3 領域由来のタンパクの抗原性が試薬の固相化抗原として使用しているHCVのジェノタイプ 1 a由来のC100-3 タンパクの抗原性とは少し異なることから、抗体が検出されない場合があるという難点があった。</p>

第2世代・第3世代HCV抗体検出系

C型肝炎ウイルスのコア抗原と非構造領域（第2世代ではNS3、NS4、第3世代ではNS3、NS4に加えてNS5）由来のタンパクを抗原として用いた検出系。HCVのジェノタイプによる抗原性の差が少ない領域のタンパク（ペプチド）をブレンドしたことにより、ほとんどのHCVのジェノタイプに対応することができる検出系。

検出系の組み方（ごく一般的に用いられるサンドウィッチ法など）によっては、ごく低力価のHCV抗体陽性例も捕捉してしまうこと、および抗体過剰域では測定値が低下すること（プロゾーン現象）があるため、抗体の半定量的測定系としては不適。従って、検査の原理や限界も十分に理解したうえで使用することが必要であり、この検査は、HCV RNA陽性例（HCVキャリア）であるか否かを定めるための検査に使用するには不十分である。

マイクロパーティクル 微小粒子。固相化抗原を吸着させる担体の表面積を増すことを目的に用いる。これを用いることにより、固相化抗原の量が増大し、第1相反応で補足する抗体の量を増やすことが可能になり、プロゾーン現象（下記）が起こりにくい検出系が完成した。

プロゾーン現象 前地帯現象。

抗原・抗体反応（凝集反応、沈殿反応）の場合に、抗原又は抗体のいずれかが過剰である時、抗原と抗体の混合物の中で観察可能な反応が起こらなくなる現象。

定量域

サンドウィッチ法により、抗原または抗体を測定する場合、得られた測定値と抗原、または抗体の量とが1対1の対応をなす（検量線が直線を示す）領域。

例えば、HCV抗体量を測定する場合、一般に用いられているサンドウィッチ法では、固相化抗原を吸着させる担体の表面積の制約から、固相化抗原の量に制約が生じ、プロゾーン現象が起りやすくなり、広い定量域を得ることが困難である（図1）。

これに対して、マイクロパーティクルを用いたサンドウィッチ法では、固相化抗原の量を増やすことができるため、抗体量の多い領域でも、プロゾーン現象が起りにくくなり、広い定量域を得ることが可能となる（図2）

図1 一般に用いられているサンドウィッチ法により得られる測定値と検体中の抗体量との関係

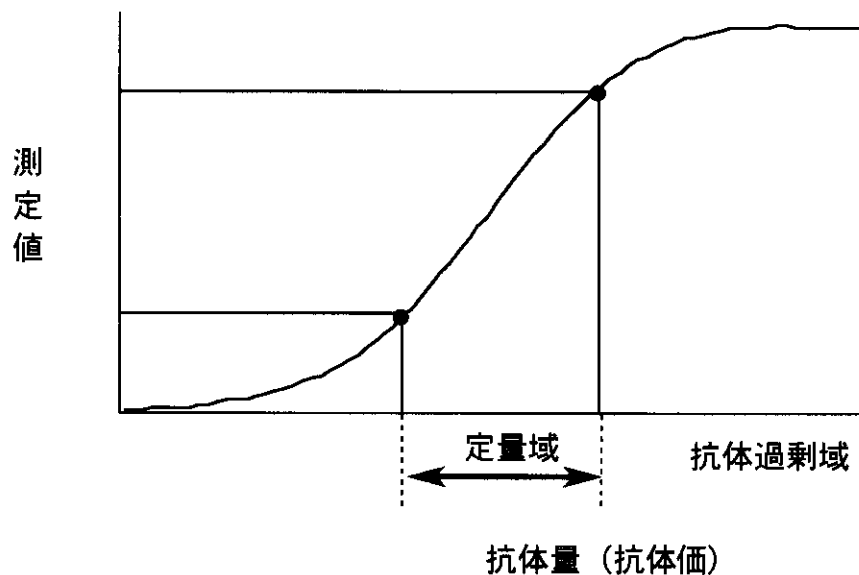
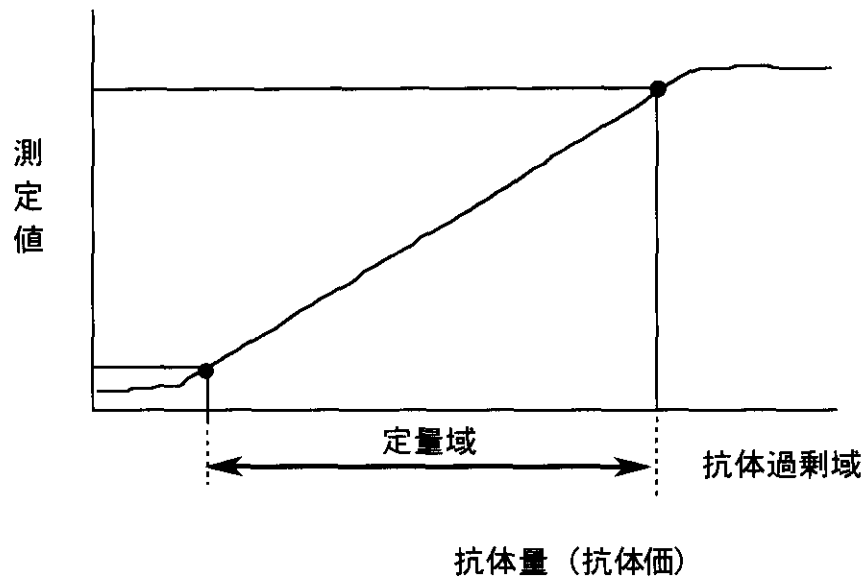


図2 固相化抗原量を増やしたサンドウィッチ法により得られる測定値と検体中の抗体量との関係



HTLV-1

成人T細胞白血病 (adult T cell lymphoma) の原因ウイルス。
RNAを遺伝子とするレトロウイルスの一種。リンパ球を介して感染するといわれている。