

総 説

臨床検査視点がいぶかるB型肝炎ウイルスならびにC型肝炎ウイルスの 感染病態検査への考察：ウイルス蛋白定量法の現状および 性能評価検体パネルテストの必然 (検査インヴィトロダイアグノスティクスを含めて)

Considerations about Laboratory Examinations to Evaluate Infectious Conditions of Hepatitis B Virus and Hepatitis C Virus with Some Suspicions from Viewpoints of Laboratory Medicine: Current Issues of Assay Methods of Viral Proteins and an Inevitability of Assessments of Specimen Panel Tests (Including Examination *In Vitro* Diagnostics)

小 方 則 夫
Norio OGATA

要 旨

内科診断学における臨床検査の役割は大きい。B型肝炎ウイルス (hepatitis B virus: HBV) とC型肝炎ウイルス (hepatitis C virus: HCV) の検査は肝細胞癌 (hepatocellular carcinoma: HCC) 発症予防・早期発見の要素が大きい。ウイルス定量用real time PCR法は極限まで精度が向上しているが、より安価な定量法が求められる。このため、近年多種の検査が現れた。検査は、公正な事実に基づく評価を要する。本観点からHBV・HCV各検査を再考したい。今日の時流に逆らう事項があるため、本邦では初めての記載もある。

病院職員諸氏が日常診療で疑問に思う検査結果を見出す注意喚起の一助となれば幸甚である。

はじめに

1970年頃の内科診断学書には、「いたずらに不要の検査を行ない、患者さんに無用な負担（身体的・精神的・経済的）をかけることを避けるべし」と序文に記載がある¹⁾。これは臨床検査項目が増加した現代ではより重要なことであろう。

B型肝炎ウイルス (hepatitis B virus: HBV) ならびにC型肝炎ウイルス (hepatitis C virus: HCV) 感染症は、臨床検査の役割が大きい疾患群であり感染初期から肝硬変症・肝細胞癌 (hepatocellular carcinoma: HCC) 発症にわたる病態把握に果たす役割は大きい。

日本肝臓学会が著す治療ガイドラインは国内知見

と海外論文との混在であるため、統一性に欠ける。このため本邦では米国肝臓学会 (American Association for the Study of Liver Diseases: AASLD) や欧州肝臓学会 (European Association of the Study of the Liver: EASL) 推奨に従いつつWHO指針に従う医師が多い。

本稿では、HBVとHCVの蛋白定量検査を中心に、国立健康危機管理研究機構 (Japan Institute for Health Security: JIHS) による性能評価検体パネルテスト²⁻⁵⁾の結果とパネルテストを受けない検査の現状を国際動向にてらして概観する。国内主流論と相違する学理があり、また国内未承認の検査にも言及する。これらは国内で初めての記載となろう。病院職員諸氏が臨床検査の疑問点を発信する契機となれば

新潟県立がんセンター新潟病院 臨床検査部, 内科

Key words : 臨床検査医学 (Laboratory Medicine), B型肝炎ウイルス (Hepatitis B virus), C型肝炎ウイルス (Hepatitis C Virus), 肝細胞癌 (Hepatocellular Carcinoma), B型肝炎サーフェイス抗原 (hepatitis B surface antigen), B型肝炎コア関連抗原 (hepatitis B core related antigen), C型肝炎コア抗原 (hepatitis C core antigen), 検査インヴィトロダイアグノスティクス (Examination *In Vitro* Diagnostics)

幸甚である。

I 珍事と背景

本邦におけるHBV定量検査は、新潟大学がDNA polymerase活性測定に成功したことに始まり^{6,7)}、HCV定量検査は、HCV発見時がPCR技術開発時と一致したためPCR-base半定量法から始まった。1990年代中期にbranched DNA probe assay (bDNA法) という核酸定量法が市販され⁸⁾、海外を含む施設間でのウイルス量の比較が可能となった。定量下限はHBV・HCVともに 10^6 copies (genome equivalents)/mL前後と、鋭敏度は今日のreal time PCR法と雲泥の差があり、特異度も遺伝子型間の不一致などの問題点もあったが、有用であった。bDNA法定量下限未満

のウイルス量は、in-house PCR法半定量法で補完したが^{9,10)}、実施できない施設が多く、陰性結果を見て「ウイルスが“消失した”。」と報告する珍事も発生していた。

臨床検査医学が細分化・先端化する今日、診察室も検査室も正確な運用を熟知しないと様々な珍事が起こりうる。

II WHO 調査が示す世界のHBV・HCV感染の現状と未来

WHOレポート2024年版¹¹⁾では、middle -low income countriesの今後の動向予測と対策が特集されている。

1 感染者数 (図1) ¹¹⁾

2022年時の感染者数のWHO定義の世界地域別報

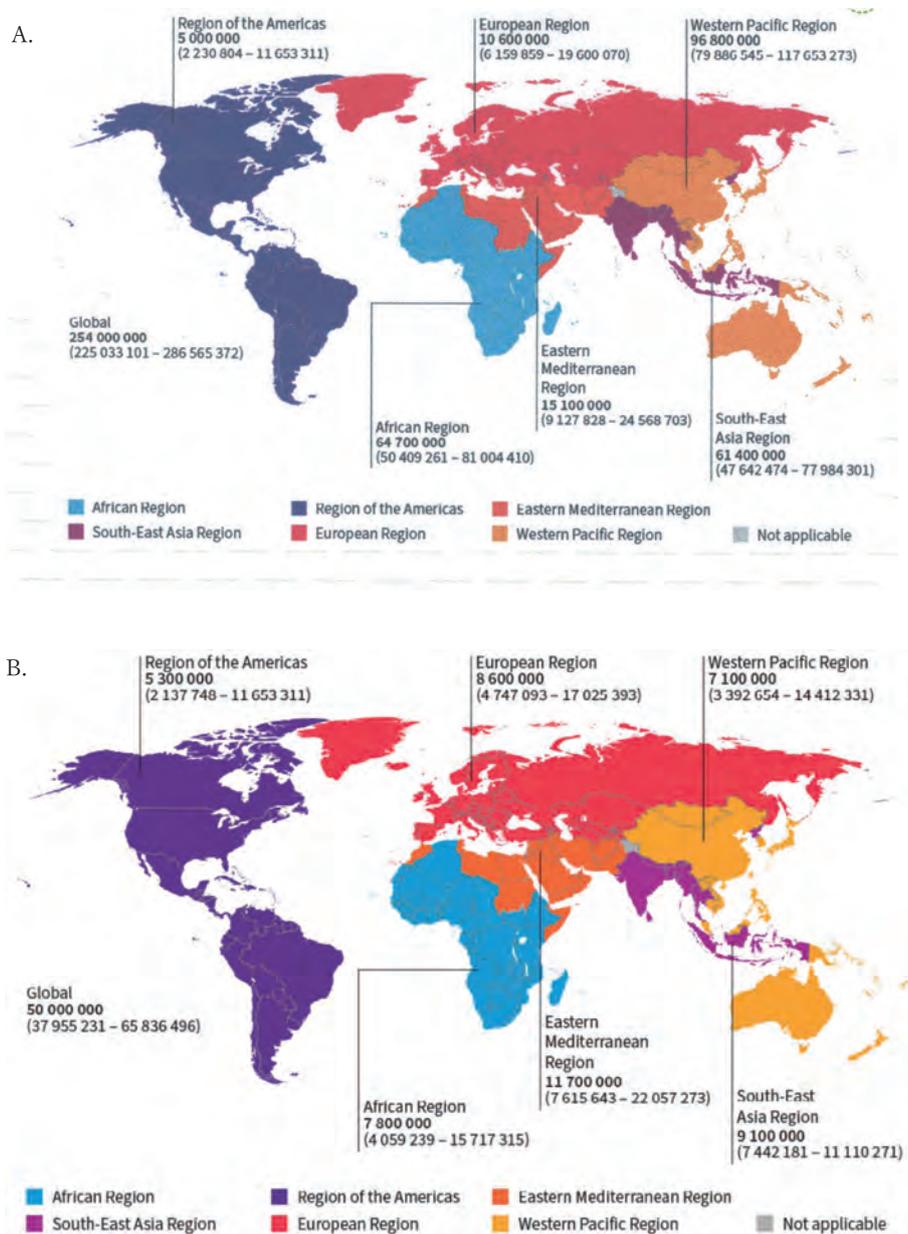
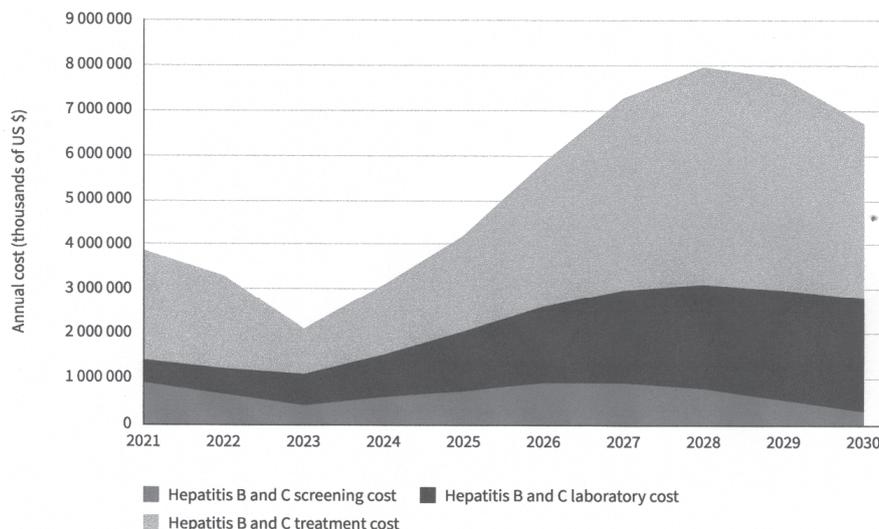


図1 WHO定義による世界各地域のHBVならびにHCVの感染者数, 2022年
A. HBV感染者数, B. HCV感染者数 (文献11) より転載)



Note: US\$ in constant 2020 US\$.

図2 WHO予測によるB型肝炎およびC型肝炎の診療に必要な医療費（スクリーニング・検査・治療）コストの推移（文献11）より転載）

告は国別でないが、最近の動向がよくわかる。

HBV感染者は全世界で2億5千万人存在し、西太平洋・アジア地域に約1億人、南東アジア地域やアフリカ地域に6千万人、と多い（図1A）。

HCV感染者は、全世界に5千万人存在し、東地中海地域や南東アジア地域に1千万人、と多い（図1B）。

世界的に、HBVはワクチンと医療供給が広まると推測でき、HCVはopioid crisisは止んだようであり、医療供給も広まると予想できる。

2 医療経済（図2）¹¹⁾

近未来の医療費の推計である。

WHOの治療ガイドラインに沿い^{12, 13)}、HBV・HCVともに乳児期から全員治療とし、医療へのアクセスが困難な集団や国家へWHOが介入すれば、診療コストが上昇する。

治療面では、WHOは製薬企業へ無償での薬剤提供や後発品使用を推奨している。肝炎ウイルス高侵淫地域ではヒト免疫不全ウイルス（human immunodeficiency virus: HIV）との共感染が多く、核酸アナログ（nucleos(t)ide analogues: NUCs）の初発薬、lamivudine¹⁴⁾がいまだに推奨される理由はHIV治療時多剤併用療法に必須だからである。

検査面では、WHOは安価な蛋白定量へ移行する動向にある。

Ⅲ HBVならびにHCVの核酸定量法

1 Real time PCR法（図3，表1）

HBV・HCVともに、Real time PCR法がロシュ社（当院採用）とアボット社とから提供されている¹⁵⁻¹⁸⁾。前者は、HBV precore~core領域、HCV 5'non-coding

領域のそれぞれ塩基配列高保存領域を標的としている。（図3）。

過去の論文はcopies/mL標記のため、それらの秀逸なデータを現代に生かすために、copies/mLを今日の単位である（Log）IU/mLへ換算する必要がある。最近はこの視点を欠く論文が多い。これらも表1に提示する^{19, 20)}。

2 JIHSによる検体パネルテスト²⁻⁵⁾

Roche社キットとAbbott社キットとは強い相関が報告されている。

Ⅳ B型肝炎

1 HBV蛋白概論

1) HBV量を反映するHBV蛋白

HBV蛋白は、4種のopen reading frames、5種のmRNAsより翻訳される。これら転写物・翻訳物である蛋白の一部がバイオマーカーとして開発されてきた。

Australia抗原として発見されたHBV small envelope protein/major surface protein（HB surface antigen: HBsAg）/HBs抗原は長い歴史をもつHBV検査の基本である。本邦では、筆者らが研究した中和抗体抵抗変異株の中心である粒子表面 α -epitope^{21, 22)}とは相違する内部蛋白（ペプチド）を検出する測定法がある。また本邦でHBV precore/core proteinと“関連する”とされる蛋白（HB core related antigen: HBcrAg）/HBcr抗原が作成されている。

2) DNA template/cccDNAの存在量疑問

HBs抗原²³⁾・HBcr抗原²⁴⁾ともにPCR-base手法により、DNA templateであるcovalently closed circular (ccc) DNAの存在量と相関するという論文が多く現れた。

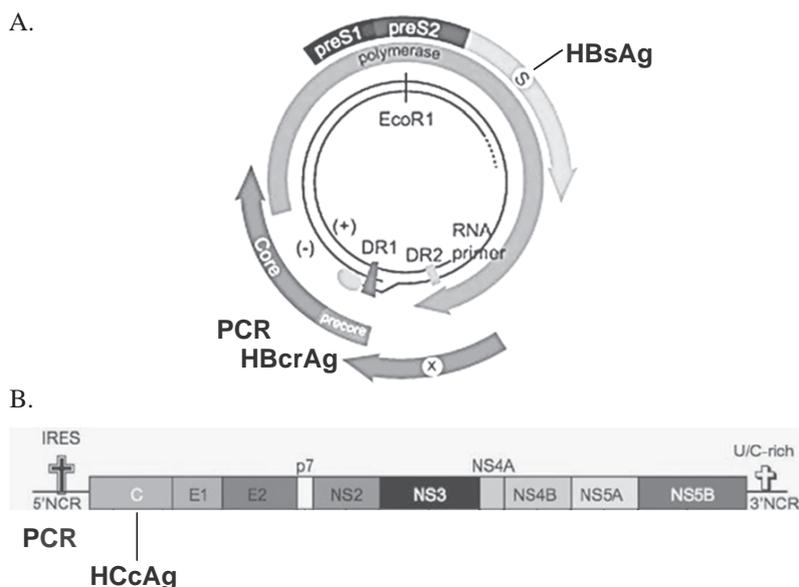


図3 HBVならびにHCVの, real-time PCR増幅部位と蛋白定量部位

A. HBVゲノム, PCR増幅領域 (precore~core領域), およびHBsAg (HBs抗原)・HBcrAg (HBcr抗原) の部位
 B. HCVゲノム, PCR増幅領域 (5' non-coding 領域) およびHcCag (HcC抗原) の部位

表1 Real time PCRによる HBV DNAとHCV RNA定量, 各測定法の性能 およびcopies数の国際単位 (IU) への換算

	HBV DNA		HCV RNA	
企業名	ロシュ社	アボット社	ロシュ社	アボット社
名称	コバス® 6800/8800 システムHBV ¹⁵⁾	アキュジーン® m-HBV ¹⁶⁾	コバス® 6800/8800 システムHCV ¹⁷⁾	アキュジーン® m-HCV ¹⁸⁾
改訂年月	2022年12月 (第9版)	2019年12月 (第6版)	2022年12月 (第9版)	2019年12月 (第7版)
最小検出感度	< 1.0 Log IU / mL	< 1.0 Log IU / mL	< 1.2 Log IU / mL	< 1.1 Log IU / mL
測定範囲	1.0 ~ 9.0 Log IU / mL (検体量 = 血清500 μL)	1.0 ~ 9.0 Log IU / mL (検体量 = 血清500 μL)	1.2 ~ 8.0 Log IU / mL (検体量 = 血清500 μL)	1.1 ~ 8.0 log IU / mL (検体量 = 血清500 μL)
較正基準物質	WHO International Standard for HBV DNA NIBSC-	WHO International Standard for HBV DNA NIBSC Code 97/763	WHO International Standard 1st for HCV RNA NIBSC-	WHO International Standard 2nd for HCV RNA NIBSC Code 96/798
JHNS 検体パネルテスト (2023) ^{2,3)} , (2022) ^{4,5)}	鋭敏度: 98.8 % 特異度: 98.4 %	鋭敏度: 100 % 特異度: 100 %	鋭敏度: 100 % 特異度: 100 %	鋭敏度: 100 % 特異度: 100 %
copiesとIUの単位換算	5.82 copies / mL = 1 IU / mL *	3.41 copies / mL = 1 IU / mL *	2.50 copies / mL = 1 IU / mL ¹⁹⁾ or 2.00 copies / mL = 1 IU / mL ²⁰⁾	?
	i.e., 10 ⁶ copies / mL = 5.23 Log IU / mL	i.e., 10 ⁶ copies / mL = 5.46 Log IU / mL	i.e., 10 ⁶ copies / mL = 5.60 ~ 5.70 Log IU / mL	

* 根拠となる文献は不明

しかし、最近これらPCR-base手法の欠陥が指摘された²⁵⁻²⁷⁾。新しい方法²⁵⁾や、過去に戻って分子生物学の基本であるSouthern blot hybridization法が最も正確であることが判明し、その技術論文まで現れた²⁷⁾。かつてSouthern法やNorthern法を駆使して研究を行っていた²⁸⁻³⁰⁾筆者としては不思議な感慨がある。

加えて、上記論文すべては、“cccDNA転写の活動期と休止期”，という基本を理解していない。HBV転写にはG-quadruplex配列が影響する^{31,32)}。HBVでは本配列は7か所にあり、うち1か所は筆者らが初めて劇症肝炎関連変異株において注目したHBV複製を旺盛にするbasic core promoter/enhancer配列^{21,33)}と重複する。このように存在量より転写量を検討すべきことは明らかであるが、信頼に足る論文はみあたらない。

以上より、HB蛋白とHBV cccDNAとの相関に関

わるこれまでの多数の論文は誤報であったと判断できる。前述した珍事のひとつである。

3) DNA template/ integrated HBV DNAの実存性示唆
HBs抗原・HBcr抗原ともに染色体に組込まれた(integrated) HBV DNAから転写・翻訳される可能性がある。HBsAgは証明されているが、HBcrAgは不明である。

筆者らが長年提唱しているHBVゲノム複数(2量体以上)のtandem組込み^{28,30)}は、患者さん由来の肝組織では塩素配列としては証明されていない。しかし、大阪大学Matsubara研究室は、3量体を培養細胞染色体へ組込ませた結果、見事にHBV粒子形成に成功した³⁴⁾。今後の研究を期待する所以である。

2 HBs抗原 (表2, 図4)

1) 本邦において汎用される測定キット (表2)

多種の定性・半定量用と定量用のキットが存在す

表2 HBs抗原定量試薬の特徴と比較

企業名	アボット社	富士レビオ社	ロシュ社
製品名	アリニティ [®] HBsAg QT・アボット ³⁵⁾	ルミパルスプレスト [®] HBsAg-HQ ³⁶⁾	エクルーシス [®] HBsAg II quant II ³⁷⁾
改訂年月	2024年12月 (第5版)	2022年7月 (第5版)	2021年5月 (第5版)
測定原理	CLIA法	CLEIA法	ECLIA法
校正基準物質	WHO International Standard 2nd for HBsAg NIBC code : 00/588	WHO International Standard 2nd for HBsAg NIBC code : 00/588	WHO International Standard 2nd for HBsAg NIBC code : 00/588
測定範囲	0.02 ~ 250 IU / mL	0.0001 ~ 150 IU / mL	0.03 ~ 130 IU / mL
陽性判定	0.05 IU/mL 以上 希釈 (500倍) ~ 124,925 IU / mL ↓ 999倍まで希釈可能	0.005 IU/mL 以上 希釈 「必要に応じて」	0.05 IU/mL 以上 自動希釈 (900倍) ~ 117,000 IU / mL
JHNS検体パネルを用いた性能評価 (2023年) ^{2,3)}	鋭敏度 : 100% 特異度 : 100% * 2023年製キット	鋭敏度 : 100% 特異度 : 100%	鋭敏度 : 100% 特異度 : 100%
企業名	アボット社		
製品名	アーキテクト [®] HBsAg Next ³⁸⁾ 国内未承認		
測定原理	CLIA法		
校正基準物質	WHO international Standard 3rd for HBsAg NIBC Code: 12/226		
陽性判定	0.004 IU / mL以上		

る。本邦で汎用される3種の定量法キットを、表2上段に提示する³⁵⁻³⁷⁾。陽性判定は富士レビオ社キットが0.005 U/mL以上、他2キットは0.05 U/mL以上である。表2下段に提示するアボット社キットは陽性判定0.004 U/mL以上であり³⁸⁾世界で汎用されている。しかし理由不明で国内未承認であることは残念である。

2) HBV DNA量との相関 (図4 A, B)³⁹⁾

遺伝子型別では、本邦に多い遺伝子型B・遺伝子型Cは、高い相関を示す³⁹⁾。しかし全体では相関は低い^{40), 41)}。周知のようにHBs抗原のほうが鋭敏度は高いが、感染病態により相違する。

3) キット間の相関 (図4 C, D)^{2, 3)}

アボット社キットと富士レビオ社キット・ロシュ社キットの相関は、遺伝子型によって異なる。本邦に多い遺伝子型Cではアボット社キットに比べ、後2者キットは低値となるようである。

3 HBcr抗原 (図5, 表3)

富士レビオ社キット1種類のみである⁴²⁾。WHO

較正基準品がなく、性能評価検体パネルテストは受検していない。このため性能評価は第三者機関による任意研究による。

1) 測定原理 (図5)

HBcr抗原は、precore mRNAから翻訳されるprecore蛋白 (p25) が、processingの後、HBe抗原 (p17) となるが、これとは別個の蛋白 (p22) であり、HBV中空粒子内に存在すると報告された。変性剤処理により抗原epitopeを露出させ検出する⁴³⁾。しかし海外の分子生化学研究室が可溶性成分であることを証明した⁴⁴⁾

2) 作成グループを中心に主張される臨床的意義

臨床的有用性は、i) 化学療法時等におけるHBV複製活性亢進時に、HBV DNAに先行しまたは同時に検出される⁴³⁾、ii) HBeAgのseroconversionの指標となる、iii) NUCs治療終了の指標となる、iv) HBs抗原消失後も10年余にわたり検出される⁴⁵⁾ v) HCC発症リスクについてbaseline高値がpredictorとなり核酸アナログ治療中高値がpredictorとなる⁴⁶⁾、vi) いわゆる非B非C型HCCの10%以上の症例に陽性である⁴⁷⁾、

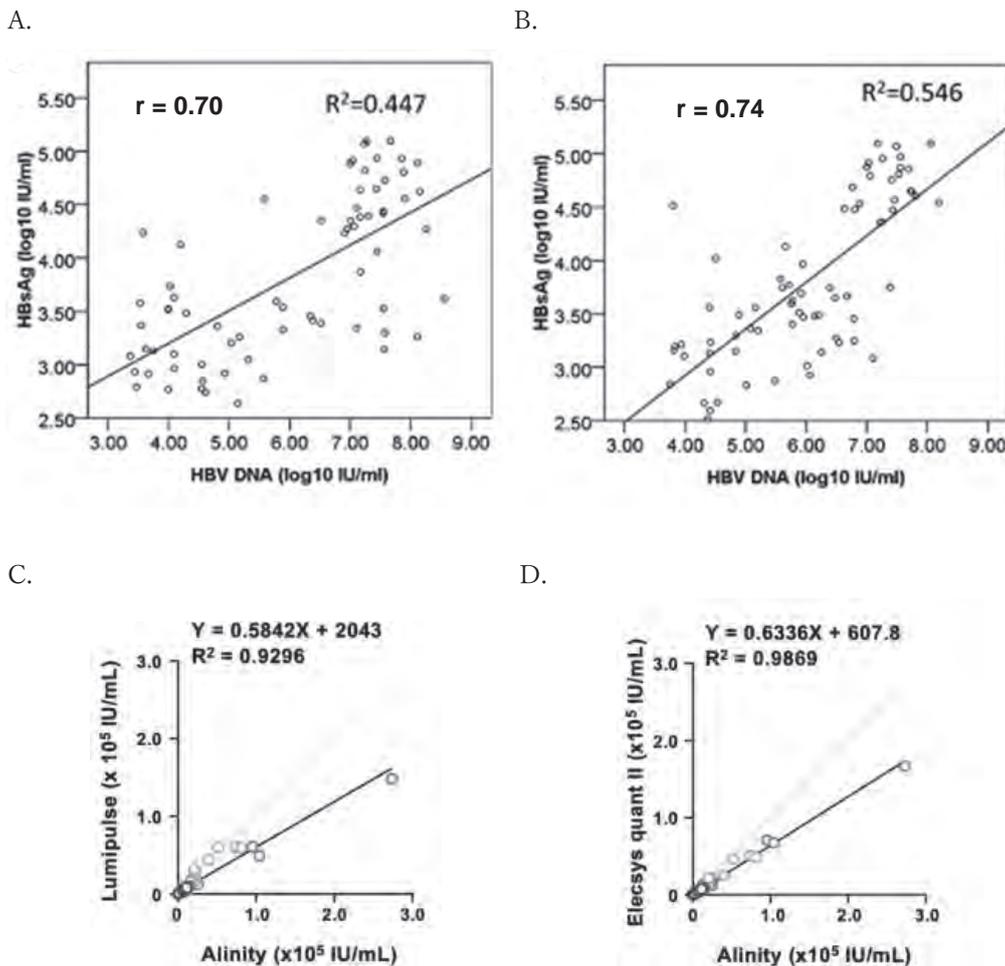


図4 HBs抗原定量検査

- A. 遺伝子型B, HBV DNA定量値との相関 (文献39) より引用)
- B. 遺伝子型C, HBV DNA定量値との相関 (文献39) より引用)
- C. アボット社キット(アリニティ[®])と富士レビオ社キット(ルミパルス[®])との相関(文献2,3)より引用)
- D. アボット社キット(アリニティ[®])ロシュ社キット(エクルーシス[®])との相関(文献2,3)より引用)

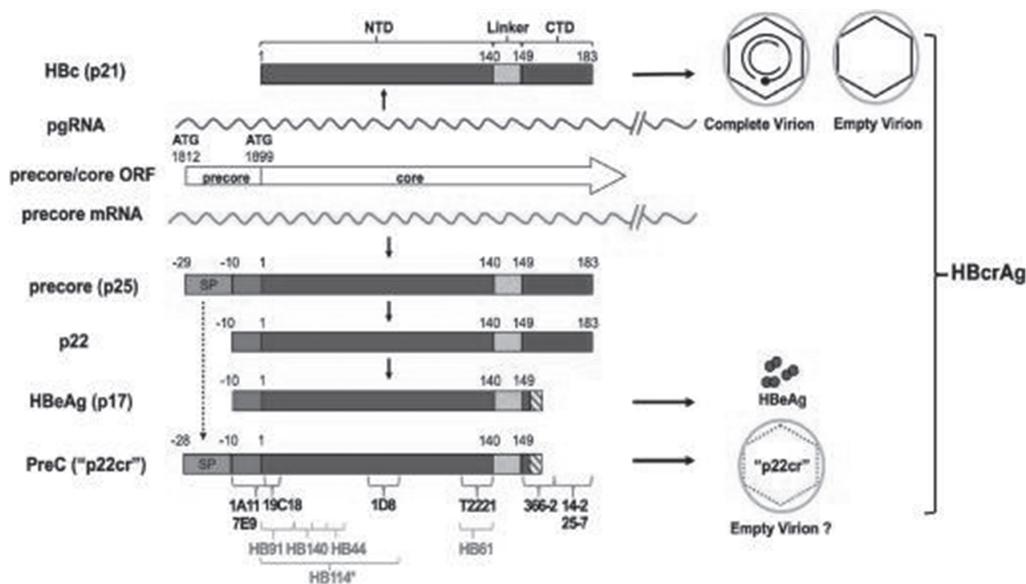


図5 HBcr抗原の転写，翻訳，プロセッシング（文献44）より引用

表3 HBcrAg 測定結果、当院自験例結果と作成者グループ論文との比較

	当院自験例			Inoue T et al ⁴³⁾		
	無治療群 10例			無治療群 † 112例		
HBV DNA (Log IU/mL)	1.1 ~ 3.3 7例	3.3 ≤ 3例		~ 3.3 112例	3.3 ≤ 0例	
	7例	2例	1例			
HBcrAg (Log U/mL)	< 2.1 9例	2.1 ~ 2.7 0例	2.8 ≤ 1例	< 2.1 39例	2.1 ~ 2.7 44例	2.8 ≤ 29例
Total positivity		1 / 10	10%	79 / 112		70.5%
	核酸アナログ治療群 17例			核酸アナログ治療群 161例		
HBV DNA (Log IU/mL)	検出下限未満 17例			N.D. 161例		
HBcrAg (Log U/mL)	< 2.1 10例	2.1 ~ 2.7 5例	2.8 ≤ 2例 *, **	< 2.1 4例	2.1 ~ 2.7 36例	2.8 ≤ 121例
Total positivity		7 / 17	(41.1%)	157 / 161		(97.5%)

*, anti-HBe; Inh % 20 ~ 30%, i.e., anti-HBe (-) ve.

**, HCC post TACE

N.D., not described

†, いわゆる inactive HBV carrier; HBeAg (-), HBV DNA ≤ 3.3 Log IU / mL, ALT < 30 U / L

等である。

3) 海外における基本性状研究からの疑義

分子生化学的に米国研究室から厳密な解析結果が報告された⁴⁴⁾。作成グループとは相違して、

- i) HBcr抗原はHBV中空粒子の成分ではなく可溶性蛋白であること、
- ii) 血清HBe抗原陽性例では、HBe抗原が90%、HBc抗原が10%を占め、HBcr抗原 (p22cr) はわずかであること、
- iii) HBe抗原陰性例

では上記3蛋白の混在であり正確な比率は検証不能であること、との結論であり、3蛋白個々の測定が必須であるとしている。

作成グループ発の論文にたいしてdebatesが展開されている^{48, 49)}。

4) 海外における臨床事実検討からの批判

臨床検査学的に、欧州での検討⁵⁰⁾、アジア・オセアニアからメタアナリシス⁵¹⁾が報告された。本邦作

成グループの偽陽性率はなんと0%であるのに対して欧州からは11%⁵⁰⁾、メタアナリシスは9%⁵¹⁾と報告された。免疫系測定系では偽陽性を生ずることは不可避である。事実、Epstein Barr virus・cytomegalovirus・hepatitis E virus各感染症での偽陽性例が報告された⁵⁰⁾。メタアナリシスに対してもdebatesが展開されている⁵²⁻⁵⁴⁾。

5) 自験例との乖離 (表3)

自験例はHBe抗原陰性者のみで少数例ではあるが、作成グループの結果との明確な相違をみてとれる。

筆者は、HBe抗原陰性者は全員がprecore stop codonをもち、したがってHBcrAgも産生されないはず、と考えていたが、そうでもないようである⁵⁵⁾。

4 HBV蛋白検査使用法の国際的推奨⁵⁶⁻⁵⁹⁾

HBs抗原定量検査が基本であり、B型慢性肝炎の治療目標はHBs抗原陰性化(0.05 IU/mL未満)を機能的治癒とする。肝硬変症への移行やHCC発症リスクが劇的に低下することをevidenceとする。HBs抗原seroclearance後も少量のHBV複製が継続する症例があるが、治療すべきか否かは今後の問題である。

国際的には、歴史的にウイルス肝炎の研究・臨床を牽引しているAASLD中心メンバーは、「HBcr抗原やHBV RNAは診療に新たな情報は提供しない」と複数回警告してきた^{56, 57)}。2022年AASLD-EASL合同会議(2023年公表)⁵⁸⁾においても、「これら検査は実地診療では使用すべきでない」とされた。EASL中心メンバーも、「HBcr抗原は研究目的に限定すべし」と明言した⁵⁹⁾。この根拠は、上記、海外からの多くの学理的疑問による。

しかしながら、本邦においては和文総説は作成者グループのみからの発信で、しかも上記、海外からの疑義内容にはいっさい言及しない。臨床検査専門医の立場から憂慮する理由である。

あまつさえ、本邦で流布するB型肝炎治療ガイドラインには、HBcr抗原に関わる記載が多く登場し、世界では認められていない診療上の適応が強調されている。このことは、上記、国際的コンセンサスからは逸脱する事態であり、本邦の国際的孤立性を助長している。前述した珍事、すなわちB型肝炎診療を混乱させる出来事である。

V C型肝炎

1 HCV蛋白概要

1) HCV量を反映するHCV蛋白

HCVはゲノム全長にわたるmRNAから蛋白が翻訳されその後processingをうける。HCV定量法は、HCV構造蛋白のうちエンベロープ蛋白は、筆者らが発見した超可変領域(hypervariable region 1: HVR1¹⁰⁾の存在等で不適であり、アミノ酸配列の安定したコア蛋白が選別された。

2) 経静脈薬物使用者(intravenous drug users: IVDU)対策

世界的にIVDUの激増とこれに伴うC型急性肝炎の増加が社会問題となっている。米国で緊急事態宣言発動に至るまで深刻になった原因は、医師・企業・行政が秘匿・懈怠し続けた結果である。本邦では社会問題になっていないが実態は不明である。仙台刑務所が総括しているそうなので、実態を質問したことがあるが「回答できない」との返信をいただいた。

本邦における疫学調査結論とされている「ウイルス肝炎は順調に減少、消失していく」との楽観論はこのIVDU集団や介護施設入居者など、出向いて汗をかいて調査しなければならない対象を包含していない。

2 HcC抗原(表4, 図6)

1) 本邦において使用される測定キット(表4)

本邦で使用される2種の測定キットを表4上段に提示する^{60, 61)}。HCV抗原と標記されることが多いが本稿ではHcC抗原と統一する。ロシュ社キットは、後述するHCV抗体との同時検出キットに切り替えたため、単独市販を中止した。

2) HCV RNA量との相関(図6 A, B)

本邦に多い遺伝子型1・遺伝子型2は高い相関を示す⁶²⁾。全体でも相関は高い^{63, 64)}。

3) キット間の相関(図6 C, D)^{4, 5)}

アボット社キット・富士レビオ社キットともに、検体パネルテスト時にはWHO較正基準物質を使用しなかったため、期待値とは外れる。アボット社キットは2025年に較正された。しかし富士レビオ社キットは2019年の改訂のままである(2025年末日現在)。

アボット社キットと富士レビオ社キットとの相関は低い。さらにHCV core領域の第48・49番のアミノ酸変異が定量値を低下させている^{4, 5)}。次回の性能評価検体パネルテストに注目したい。

各キットの測定単位、fmol/mLという単位のHCV RNAのcopie数やIUへの換算を誰も言及しないことは不思議であった。筆者の何編かの論文調査では、アボット社キット定量下限の3 fmol/Lは、HCV RNA 700~1000 IU/mL(2.8~3.0 Log IU/mL)である⁶⁴⁾。

3 HCV抗体とHcC抗原との同時測定法(表4, 図6)

米国CDCはスクリーニングでHCV抗体陽性を発見したら、直ちに同一血清でHCV RNA検査を行うことを推奨している。

これをさらに促進してHCV抗体とHcCAgすなわちHCV血症を同時に検出しようとするキットが開発された。(表4下段, 図6E)

1) ロシュ社キット⁶⁵⁾

HCV DUOの名称で国内承認された。HcCAg検出下限は50 IU/mLである。

図6Eに提示するように、定量下限はHCV RNA

3~4 Log IU/mL程度に相当する^{66,67)}。C型慢性肝炎例は通常HCV RNA量が4~7 Log IU/mLであるので検出可能であろう。一方、C型急性肝炎例はHCV抗体陽転以前（window phase）ではHCV RNA量は低値であるおそれがあり検出不可能のこともありそうである。

2) アボット社キット⁶⁸⁾

試験段階であり、世界未承認である。

HCV抗体陽性者1.7%という高頻度地域、すなわちIVDU者が多い地域の救急室において、鋭敏度91.67% 特異度99.43%という好成績を示した。対照としたロシュ社キット（DUO）では鋭敏度58.33% 特異度99.71%であったという⁶⁸⁾。

3) 臨床的意義

現在のHCc抗原キットの鋭敏度はHCV RNA検査に遠く及ばない。急性期でwindow phaseまたは慢性

期でもHCV RNA低値の場合、“HCc抗原陰性”の結果を得ると、医師も、患者さんも“ウイルス血症なし”と誤解し、生涯HCV検査を受けないおそれがある。前述した珍事、すなわちC型肝炎診療を中断させる出来事である。

海外における普及は、繰り返すように、IVDUによる新規HCV感染者の急増対策である。しかし本邦においては、（行政関連施設のデータを信用すれば）新規HCV感染者はごく少数であり、本検査導入の有用性は疑問である。日本透析学会が推奨する等、本邦でも導入施設が増えそうなのでその結果を注目したい。

HCV抗体陽性者に対して確実にHCV RNA検査を行ない、直接型抗ウイルス薬（direct acting antivirals: DAAs）による治療に導くことが重要である。

表4 HCc抗原定量試薬の特徴と比較

企業名	アボット社	富士レビオ社	ロシュ社
製品名	アリニティ [®] HCV Ag・アボット ⁶⁰⁾	ルミパルス [®] オーソ [®] HCV抗原 ⁶¹⁾	HCV Duoへ移行
改訂（作成）年月	2025年6月（第1版）	2019年7月（第12版）	
測定原理	CLIA法	CLEIA法	
較正基準物質	WHO International Standard 1st for HCV core antigen, PEI code 120096/12	N.D.	
測定範囲	2.80 ~ 20,000 fmol / L	50.0 ~ 5,000,000 fmol / L	
陽性判定	3.00 fmol / L 以上	50.0 fmol / L 以上	
JHHS 検体パネルを用いた性能評価（2022年） ^{4,5)}	鋭敏度 100 % 特異度 100 % * 2022年の測定キット	鋭敏度 97.5 % 特異度 100 %	
企業名	ロシュ社	アボット社	
製品名	エクルーシス [®] 試薬 HCV Duo ⁶⁵⁾	アリニティ [®] HCV Ag Next ⁶⁸⁾	
改訂（作成）年月	2023年9月作成（第1版）	世界未市販	
測定原理	ECLIA法	CMMIA法	
較正基準物質	WHO International Standard 1st for HCV core antigen, PEI code 120096/12	WHO International Standard 1st for HCV core antigen, PEI code 120096/12	
測定範囲	50 IU / mL ~	?	
陽性判定	COI 1.0 以上	1.00 S / CO 以上	
Cohen's kappa estimates	鋭敏度 58.33 % 特異度 99.71 %	鋭敏度 91.43 % 特異度 99.43 %	

4 HCV蛋白検査使用法の国際的推奨⁶⁹⁻⁷¹⁾

HcC抗原単独測定法の定量下限は改善中であり、定量範囲であれば、HCV RNAと代替できる。しか

も抗ウイルス治療終了時にHcC抗原が陰性であれば、HCV RNAも陰性化していて、永続的治癒を得るとの報告がある。

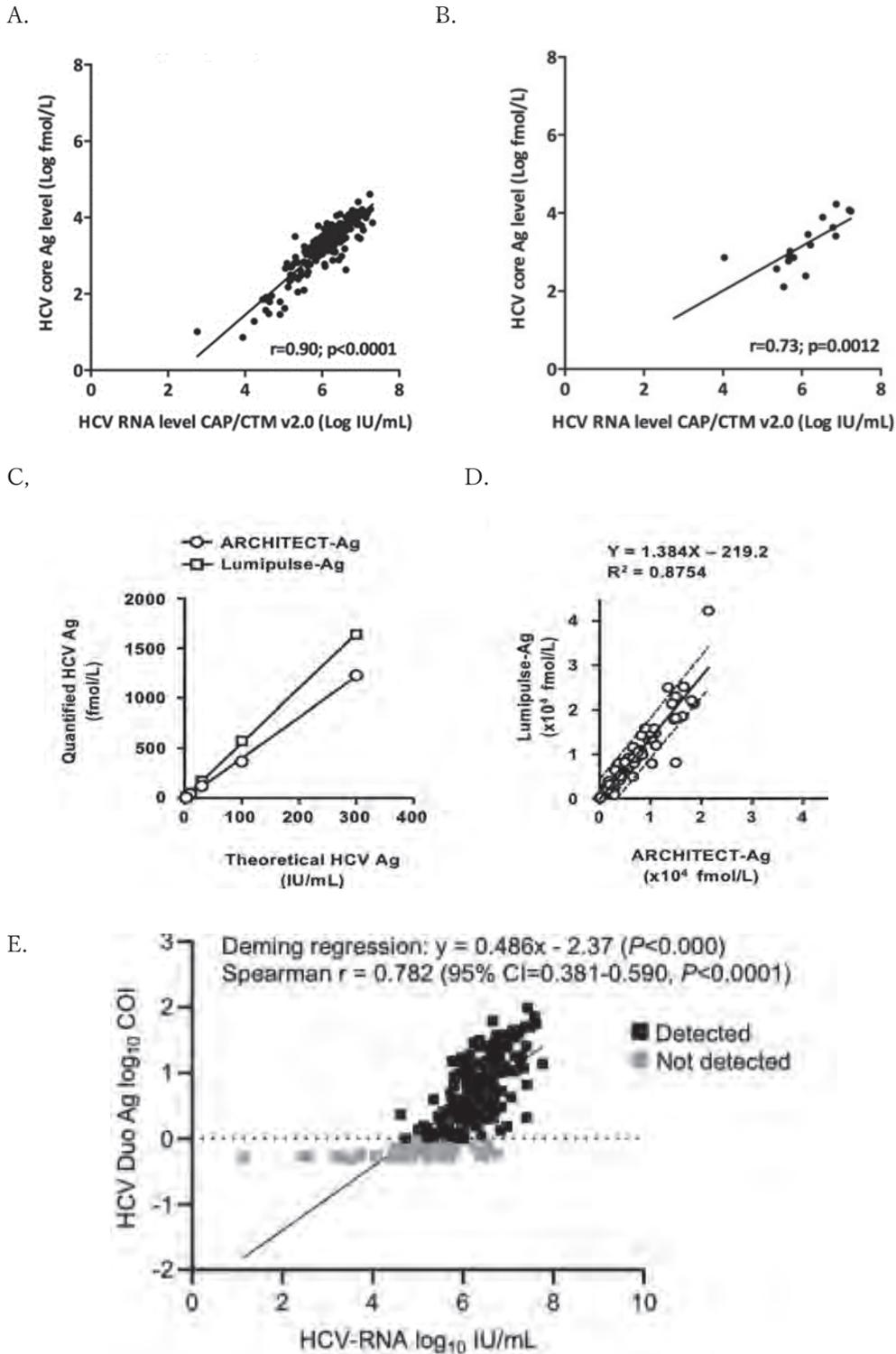


図6 HcC抗原定量検査

- A. 遺伝子型1, HCV RNA定量値との相関 (文献62) より引用)
- B. 遺伝子型2, HCV RNA定量値との相関 (文献62) より引用)
- C. WHO較正基準品期待値との相関, アボット社キット (アーキテクト[®]) と富士レビオ社キット (ルミパルス[®]) (文献4,5) より引用)
- D. アボット社キット (アーキテクト[®]) と富士レビオ社キット (ルミパルス[®]) との相関 (文献4,5) より引用)
- E. HCV抗体・HcC抗原同時測定キット (ロシュ社, エクルーシス[®]DUO) のHcC抗原量とHCV RNA量との相関 (文献67) より引用)

国際的なHCV抗体・Hc抗原同時測定法の普及事由は、対象者の多くが1回のみ受診で終わるためである。HCV抗体のみを検査しても無意味であり、また、HCV RNAを院内実施しても数時間かかるため実用的でない。そこでHCV血症を1回の採血により、数10分間で判断できる利点が多い。国際的には普及していくと考えるが、上記の理由で、本邦にける意義は今後の検討を必要とする。

VI 検査インビトロダイアグノスティクス

インビトロダイアグノスティクス (*in vitro* diagnostics: IVD) とは、広く体外診断用医薬品を意味する。IVDは医薬品医療機器総合機構 (Pharmaceutical and Medical Devices Agency: PMDA) 審査を受ける。このためには多様な書類等が必要で、これを補助する企業が存在するほどである。

PMPDにおける審査の考え方の一部を抜粋する^{72, 73)}。

1 クラス分類

情報の正確さが生命維持に与える影響が大きいとしてクラスⅢ (最高位) に分類される項目は、HBV・HCVを含む微生物抗原・DNA・RNAやヒト遺伝子関連検査、コンパニオン診断、等であり、厚生労働書による製造販売承認を要する。

また、HBV・HCVやHIV等、輸血に関するものはJISHにおいて実地に検討を行うものとされる。

2 IVDに求められる進歩

以下抜粋する。

- 1) ゲノム情報の蓄積や分子標的薬の開発に伴い、個別化医療が求められつつある。
- 2) 国際化の進展に伴い、新たな感染症を迅速に検出できるようにする。
- 3) 患者さんにとって低侵襲度、微量試料での診断手法が求められている。

おわりに

日常診療の中で「おかしい」と感じた検査結果は調査すべきである。記載したように、HBV・HCV感染症に限っても検査結果は絶対的なものではない。JISH性能評価検体パネルテストは、企業の任意参加であり国家検定ではない。市販後調査の義務は不明瞭である。すなわち誰も興味・疑問をもたないと不良検査品は野放し状態となる。

筆者はかつて2,000名超の新規HBワクチン接種者の血清HBs抗体検査値の報告書作成の際、検査キット間の性能・特性の乖離を見出した^{74, 75)}。“学会”や“官”にとっては不都合であるため無視・黙殺されても不思議ではなかったが、日本臨床検査医学会と国立感染症研究所 (当時) が真正面から受け取と

めてくれた結果⁷⁶⁾、標準化が開始され、さらに本邦初のHBユニバーサルワクチネーション提唱にまで至った⁷⁷⁾。最近もJIHSは拙著を引用しつつ、調査してくれている⁷⁸⁾。これらはいくまで“任意研究”である。医学の進歩は (も) 倫理感をもって行動してくれる“人”に出会えるかどうかの運・不運に負うことを痛感している。逆説的に述べると、あまたの誤謬が医学に浸透している恐れがあるということである。

本稿が、当院職員諸氏のウイルス肝炎検査の整理となるとともに、一般論として、日常診療において検査値への違和感を察知する重要性を認識する契機となれば幸甚である。

参考文献

- 1) 竹内重五郎. 内科診断学 改訂増補. 序. p3-4, 南江堂, 東京, 1971.
- 2) 国立健康危機管理研究機構. B型肝炎ウイルス検体パネルを用いた性能評価 (2023年). https://www.niid.jihs.go.jp/content/panel_delivery/20250324152646.html [引用2025-10-06]
- 3) Momose H, Murayama A, Yamada N, et al. Performance evaluation of *in vitro* diagnostic kits for hepatitis B virus infection using the regional reference panel of Japan, *Virology* 20(1): 93, 2023.
- 4) 国立健康危機管理研究機構. C型肝炎ウイルス検体パネルを用いた性能評価 (2022年). https://www.niid.jihs.go.jp/content/panel_delivery/20250324153039.html [引用2025-10-06]
- 5) Murayama A, Momose H, Yamada N, et al. Performance evaluation of *in vitro* screening and diagnostic kits for hepatitis C virus infection. *Front Cell Infect Microbiol* 11:793472. 2022.
- 6) Hirshman SZ, Vernace SJ, and Schaffner F. D.N.A. polymerase in preparations containing Australia antigen. *Lancet* 1(7709): 1099-1103, 1971.
- 7) 渡辺省三, 吉川 明, 小島秀男, 他. 各種B型肝炎疾患に於けるHBe-systemとDNA polymerase activityの比較検討. *肝臓* 20(5):531, 1979.
- 8) 小方則夫, 藤井久一, 野本 実, 他. 慢性肝炎に対する治療効果の要因. *bdna probe assay information No 4*: 1-2, 1997.
- 9) Ogata N, Ostberg L, Ehrlich PH, et al. Markedly prolonged incubation period of hepatitis B in a chimpanzee passively immunized with a human monoclonal antibody to the a determinant of hepatitis B surface antigen. *Proc Natl Acad Sci USA* 90(7): 3014-3018, 1993.
- 10) Ogata N, Alter HJ, Miller RH, et al. Nucleotide sequence and mutation rate of the H strain of hepatitis C virus. *Proc Natl Acad Sci USA* 88(8): 3392-3396, 1991.
- 11) World Health Organization. Global hepatitis report 2024: action for access in low- and middle-income countries. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240091672> [引用2025-10-06]
- 12) World Health Organization. Guidelines for the prevention, diagnosis, care and treatment for people with chronic hepatitis B infection <https://www.who.int/publications/i/item/9789240090903> [引用2025-10-06]
- 13) World Health Organization. Updated recommendations on treatment of adolescents and children with chronic HCV infection, and HCV simplified service delivery and diagnosis. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240052734> [引用2025-10-06]
- 14) 小方則夫. HBV感染症に対するラムブジン治療とHBVポリメラーゼ変異. 第87回日本消化器病学会ランチョンセミナー「B型肝炎に対するラムブジンの治療指針」学術取材記事. *日経メディカル* 2001年6月号:102-105, 2001.
- 15) コバス®6800/8800 システムHBV. 2022年12月改訂 (第9版), ロシユ・ダイアグノスティクス株式会社.

- 16) アキュジーン® m-HBV, 2019年12月改訂 (第6版), アボットジャパン合同会社.
- 17) コバス®6800/8800システムHCV, 2022年12月改訂 (第9版), ロシュ・ダイアグノスティクス株式会社.
- 18) アキュジーン® m-HCV, 2019年12月改訂 (第7版), アボットジャパン合同会社.
- 19) Pawlotsky JM, Bouvier-Alias M, Hezode C, et al. Standardization of hepatitis C virus RNA quantification. *Hepatology* 32(3): 654-659, 2000.
- 20) Trimoulet P, Halfon P, Pohier E, et al. Evaluation of the VERSANT HCV RNA 3.0 assay for quantification of hepatitis C virus RNA in serum. *J Clin Microbiol* 40(6): 2031-2036, 2002.
- 21) Ogata N, Miller RH, Ishak KG, et al. Genetic and biological characterization of two hepatitis B virus variants: A precore mutant implicated in fulminant hepatitis and a surface mutant resistant to immunoprophylaxis. In: *Viral Hepatitis and Liver Disease*, Nishioka K, Suzuki H, Mishiro S, et al (eds.), pp238-242. Springer-Verlag, Tokyo, 1994.
- 22) Ogata N, Cote PJ, Zanetti AR, et al. Licensed recombinant hepatitis B vaccines protect chimpanzees against infection with the prototype surface gene mutant of hepatitis B virus. *Hepatology* 30(3):779-786, 1999.
- 23) Wang M, Qui N, Lu S, et al. Serum hepatitis B surface antigen is correlated with intrahepatic total HBV DNA and cccDNA in treatment-naïve patients with chronic hepatitis B but not in patients with HBV related hepatocellular carcinoma. *J Med Virol* 85(2): 219-227, 2013.
- 24) Suzuki F, Miyayoshi H, Kobayashi M, et al. Correlation between serum hepatitis B virus core-related antigen and intrahepatic covalently closed circular DNA in chronic hepatitis B patients. *J Med Virol* 81(1): 27-33, 2009.
- 25) Kamiya N, Sugimoto T, Abe-Chayama H, et al. Untying relaxed circular DNA of hepatitis B virus by polymerase reaction provides a new option for accurate quantification and visualization of covalently closed circular DNA. *J Gen Virol* 103(2): 2022.
- 26) Allweiss L, Testoni B, Yu M, et al. Quantification of the hepatitis B virus cccDNA: evidence-based guidelines for monitoring the key obstacles of HBV cure. *Gut* 72(5): 972-983, 2023.
- 27) Hong X, Mendenhall MA, and Hu J. Detection of hepatitis B virus covalently closed circular DNA and intermediates in its formation. *Methods Mol Biol* 2837: 99-111, 2024.
- 28) 小方 則夫, 小島 豊雄, 吉川 明, 他. B型肝炎ウイルスキャリアーにおける肝組織内ウイルスDNAの存在様態と分子形態. *肝臓* 27(5): 543-551, 1986.
- 29) 小方 則夫. 肝細胞癌症例の癌組織および非癌部肝組織におけるB型肝炎ウイルスDNAの存在様態. *肝臓* 29(1): 60-70, 1988.
- 30) Ogata N, Ichida F, Hamada C, et al. Mode of integration of hepatitis B virus DNA in chronically infected livers with indications of multiclonal growth of hepatocytes and some hepatoma cells. In: *Viral Hepatitis and Liver Disease*, Zuckerman AJ (ed). pp 756-751, Alan R Liss, Inc, New York, 1988.
- 31) Saranathan N and Vivekanandan P. G-quadruplexes: more than just a kink in microbial genomes. *Trends Microbiol.* 27(2):148-163, 2019.
- 32) Giraud G, Rodà M, Huchon P, et al. G-quadruplexes control hepatitis B virus replication by promoting cccDNA transcription and phase separation in hepatocytes. *Nucleic Acids Res* 52(5):2290-2305, 2024.
- 33) Ogata N, Miller RH, Ishak KG, et al. The complete nucleotide sequence of a pre-core mutant of hepatitis B virus implicated in fulminant hepatitis and its biological characterization in chimpanzees. *Virology* 194(1):263-276, 1993.
- 34) Tsurimoto T, Fujytama A and Matsubara K. Stable expression and replication of hepatitis B virus genome in an integrated state in a human hepatoma cell line transfected with the cloned viral DNA. *Proc Natl Acad Sci USA* 84(2):444-448, 1987.
- 35) HBsAg QT・アボット添付文書. 2024年12月改訂 (第5版). アボットジャパン合同会社.
- 36) ルミバルスプレストHBsAg-HQ添付文書, 2022年7月改訂 (第5版), 富士レビオ株式会社.
- 37) エクルーシス試薬HBsAg II quant II 添付文書, 2021年5月改訂 (第5版), ロシュ・ダイアグノスティクス株式会社.
- 38) Steve RJ, Prakash A, Ponnuel S, et al. Versatile performance edges of HBsAg next assay in diagnosis and therapeutic monitoring of HBV infection. *J Clin Virol*, 160: 105378, 2023.
- 39) Tan Z, Li M, Kuang X, et al. Clinical implications of hepatitis B surface antigen quantitation in the natural history of chronic hepatitis B virus infection. *J Clin Virol* 59(4): 228-234, 2014.
- 40) Kuhns MC, Kleinman SH, McNamara AL, et al. Lack of correlation between HBsAg and HBV DNA levels in blood donors who test positive for HBsAg and anti-HBc: implications for future HBV screening policy. *Transfusion* 44(9):1332-1339, 2004.
- 41) Martinot-Peignoux M, Lapalus M, Laouéan C, et al. Prediction of disease reactivation in asymptomatic hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B patients using baseline serum measurements of HBsAg and HBV-DNA. *J Clin Virol.* 58(2):401-407, 2013.
- 42) ルミバルスプレスト iTACT HBcrAg 添付文書. 富士レビオ株式会社. 2022年6月作成 (第1版).
- 43) Inoue T, Kusumoto S, Iio E, et al. Clinical efficacy of a novel, high-sensitivity HBcrAg assay in the management of chronic hepatitis B and HBV reactivation. *J Hepatol* 75(2):302-310, 2021.
- 44) Hong X, Luckenbaugh L, Mendenhall M, et al. Characterization of hepatitis B precure/core-related antigens. *J Virol* 95(3): e01695-20, 2021.
- 45) Wong D K-H, Inoue T, Mak L-Y, et al. A longitudinal study to detect hepatitis B surface and core-related antigens in chronic hepatitis B patients with hepatitis B surface antigens seroclearance using highly sensitive assays. *J Clin Virol* 160: 105375, 2023.
- 46) Hosaka T, Suzuki F, Kobayashi M, et al. Ultrasensitive assay for hepatitis B core-related antigen predicts hepatocellular carcinoma incidences during entecavir. *Hepatol Commun* 6(1): 36-49, 2022.
- 47) Hsieh Y-C, Pan M-H, Jeng W-J, et al. Serum HBcrAg and hepatocellular carcinoma in a Taiwanese population seronegative for HBsAg and Anti-HCV. *Clin Gastroenterol Hepatol* 21(5): 1303-1313, 2023.
- 48) Hong X and Hu J. Understanding HBcrAg components improves the interpretation of clinical HBcrAg assay results. *J Hepatol* 75(4): 997-998, 2021.
- 49) Inoue T, Yagi S, and Tanaka Y. Reply to: "Understanding HBcrAg components improves the interpretation of clinical HBcrAg assay results." *J Hepatol* 75(4): 998-999, 2021.
- 50) van Halewijn GJ, Geurtsvankessel CH, Klaasse J, et al. Diagnostic and analytical performance of the hepatitis B core related antigen immunoassay in hepatitis B patients. *J Clin Virol* 114: 1-5, 2019.
- 51) Adraneda C, Tan YC, Yeo EJ, et al. A critique and systematic review of the clinical utility of hepatitis B core-related antigen. *J Hepatol* 78(4):731-741, 2023.
- 52) Yagi S, Inoue T, and Tanaka Y. Improved basic performance of iTACT-HBcrAg assay. *J Hepatol* 79(3): e133-e134, 2023.
- 53) Pronier C, Bomo J, and Thibault V. Using a commercial diagnostic assay requires compliance with the manufacturer's recommendation. *J Hepatol* 79(3): e134-135, 2023.
- 54) Lim SG, Yeo EJ, Adraneda C, et al. Reply to: "Improved basic performance of iTACT-HBcrAg assay" and "Using a commercial diagnostic assay requires compliance with the manufacturer's recommendation". *J Hepatol* 79(3): e136-e137, 2023.
- 55) Chu C-M, Yeh C-T, Lee C-S, et al. Precore stop mutant in HBeAg-positive patients with chronic hepatitis B: clinical characteristics and correlation with the course of HBeAg-to-anti-HBe seroconversion. *J Clin Microbiol* 40(1): 16-21, 2002.
- 56) Ghany MG, King WC, Lisker-Melman M, et al. Comparison of HBV RNA and hepatitis B core related antigen with

- conventional HBV markers among untreated adults with chronic hepatitis B in North America. *Hepatology* 74(5):2395-2409, 2021.
- 57) Ghany MG, King WC, Hinerman AS, et al. Use of HBV RNA and to predict change in serological status and disease activity in CHB. *Hepatology* 78(5):1542-1557, 2023.
- 58) Ghany MG, Buti M, Lampertico P, et al. Guidance on treatment endpoints and study design for clinical trials aiming to achieve cure in chronic hepatitis B and D: Report from the 2022 AASLD-EASL HBV-HDV treatment endpoints conference. *Hepatology* 78(5):1654-1673, 2023.
- 59) Pawlotsky J-M. Virological markers for clinical trials in chronic viral hepatitis. *JHEP Rep* 6(11):101214, 2024.
- 60) HCV Ag・アボット添付文書. 2025年6月作成 (第1版), アボットジャパン合同会社.
- 61) ルミパルスオーソHCV抗原添付文書. 2019年7月改訂 (第12版). 富士レボオ株式会社.
- 62) Chevaliez S, Soulier A, Poiteau L, et al. Clinical utility of hepatitis C core antigen quantification in patients with chronic hepatitis C. *J Clin Virol* 61(1): 145-148, 2014.
- 63) Laperche S, Nübling CM, Stramer SL, et al. Sensitivity of hepatitis C virus core antigen and antibody combination assays in a global panel of window period samples. *Transfusion* 55(10): 2489-2498, 2015.
- 64) Medici MC, Furlini G, Rodella A, et al. Hepatitis C virus core antigen: analytical performances, correlation with viremia and potential applications of a quantitative, automated immunoassay. *J Clin Virol* 51(4): 264-269, 2011.
- 65) エクルーシス試薬 HCV Duo 添付文書. ロシユ・ダイアグノステイクス株式会社, 2023年9月作成 (第1版).
- 66) Majchrzak M, Bronner K, Laperche S, et al. Multicenter performance evaluation of the Elecsys HCV Duo immunoassay. *J Clin Virol* 156: 105293, 2022.
- 67) Bui TI, Brown AP, Brown M, et al. Comparison of a dual antibody and antigen HCV immunoassay to standard of care algorithmic testing. *J Clin Microbiol* 62(10): e0083224, 2024.
- 68) Prostko J, Rothman R, Hsieh Y-H, et al. Performance evaluation of the Abbott Alinity hepatitis C antigen next assay in a US urban emergency department populations. *J Clin Virol* 175: 105743, 2024.
- 69) Cornberg M and Wedemeyer H. Early treatment of acute or recently acquired hepatitis C: An important tool on the path to HCV elimination! *Hepatology* 81(3):771-773, 2025.
- 70) Llaneras J, Ruiz-Cobo JC, Rando-Segura A, et al. Integrating viral hepatitis management into the emergency department: A further step towards viral hepatitis elimination. *JHEP Rep* 12;6(1):100932, 2023.
- 71) Mongale E, Allen S, Brew I, et al. Development and optimization of a reception testing protocol designed to eliminate HCV in the UK prison population. *JHEP Rep* 16;6(1):100937, 2023.
- 72) 医薬品医療機器総合機構. 体外診断用医薬品の製造販売手順について. <https://www.pmda.go.jp/files/000216665.pdf> [引用2025-10-06]
- 73) 医薬品医療機器総合機構体外診断薬審査室. 体外診断用医薬品の開発・承認申請・審査について. <https://www.pmda.go.jp/files/000228749.pdf> [引用2025-10-06]
- 74) 小方則夫. 検査の標準化: 国際基準共有に向けたB型肝炎ウイルス感染防御HBs抗体評価標準化の必要性-本邦にて汎用されるHBs抗体測定法の特異性乖離. *臨床病理*54(9): 960-965, 2006.
- 75) 小方則夫. B型肝炎ウイルス(hepatitis B virus: HBV)感染症対策:日本において接種可能である(あった)4種HBワクチンのHBs抗体誘導能の凝集法(passive hemagglutination assay)評価と国際単位表示法(chemiluminescent immunoassay)評価との比較検討. *臨床病理*57(10): 954-960, 2009.
- 76) 水落利明, 小高千加子, 山口一成. 国内で販売されている抗HBs抗体定量用体外診断用医薬品の評価 国内標準品を用いた検討. *臨床検査* 52(1): 111-115, 2008.
- 77) 小方則夫. 日本におけるuniversal HB vaccination実施に向けての課題: 日本で使用されるHBワクチン性能とHBs抗体測定キット特性の検討, およびHBワクチン・エスケープとされるHBV変異株の霊長類モデル感染実験の概要. 厚生労働科学研究費補助金肝炎等克服緊急対策事業: 肝炎ウイルス感染防御を目指したワクチン接種の基盤構築. 平成19-21年度総合分担報告書. p25-47. 2010.
- 78) 百瀬暖佳, 加藤孝宣, 浜口 功. 標準物質を用いた抗HBs抗体定量用体外診断薬の評価. *日本輸血細胞治療学会誌* 66(4): 629-633, 2020.

本論文内容に関連する著者の利益相反: なし