資料Ｃ－２

血液製剤等に係る遡及調査ガイドライン
Q&A（案）

「基礎知識」編

Ⅰ　B 型肝炎ウイルス（HBV）と HBs 抗原、HBs 抗体、HBc 抗体との関係及び核酸増幅検査（NAT）により検出される HBV DNA との関係

Ⅱ　C 型肝炎ウイルス（HCV）と HCV 抗体、HCV 抗原との関係及び核酸増幅検査（NAT）により検出される HCV RNA との関係

「実施関連の解説」編

Ⅲ　輸血前後の検査と保管検体について

Ⅳ　輸血前後に実施する検査項目とその意義及び血清検体を医療機関が保存しておくべき期間など（B 型肝炎ウイルス：HBV）

Ⅴ　輸血前後に実施する検査項目とその意義及び血清検体を医療機関が保存しておくべき期間など（C 型肝炎ウイルス：HCV）

Ⅵ　輸血前後に実施する検査項目とその意義及び血清検体を医療機関が保存しておくべき期間など（ヒト免疫不全ウイルス：HIV）

Ⅶ　輸血前に実施するそれぞれの検査結果の意義と受血者への対応

Ⅷ　感染の因果関係を解析する手順、結果の判定（診断）など

Ⅸ　HBV、HCV、HIV 関連検査の標準化のためのコントロールサーベイ、その必要性と実施方法など

＜予備知識＞

1　抗原・抗体

生体には、もともと身体の中にはなかったもの（「異物」）が侵入すると、「異物」と反応する特殊なタンパク質を作り出す機能が備わっていて、この特殊なタンパク質を「免疫グロブリン」と言います。この免疫グロブリンを一般には「抗体」と呼び、生体に「抗体」を作らせる能力を備えた「異物」を「抗原」と称します。

通常、１つの「抗原」に対応して１つの「抗体」が作られます。言い換えれば、１つの「抗体」は対応する１つの「抗原」とのみ反応するので、これを「抗原と抗体の特異的反応」と言います。

なお、抗原となる異物は、通常は分子量が大きいことから、抗体を作らせる抗原となる部位がいくつもあります。このような各部位を抗原決定基といい、それぞれの抗原決定基を認識する抗体が作られます。

一般に、病原体である細菌やウイルスは生体にとっては「異物」であり、大きさもあることから、感染が起こると生体は細菌やウイルスを構成するいくつかのタンパク質に対応するそれぞれの「抗体」を作り出します。これらの抗体の中には、異物である病原体と結合して、病原体を無害化してしまうものがあり、これを「中和抗体」と呼んでいます。

2　急性感染・持続感染

病原体が生体の中に侵入することを「暴露」といいますが、生体の中で増殖を始めると、これを「感染」と呼んでいます。生体はこの病原体の侵入や増殖に対して種々の反応を起こして、病原体を無毒化しようとしますが、一方、病原体もこのような生体の反応に対して、様々の抵抗をします。このような感染の状態を「急性感染」といい、何らかの症状を認める場合を発病（急性感染）と称しますが、全く気の付かないうちに病原体を駆逐して治ってしまう場合を「不顕性感染」といいます。多くの感染は、この不顕性感染ですが、一部の感染は急性感染症となるものの、これもほとんどは完全に治ります。

しかし、なかには急性感染時の症状の有無に関係なく、病原体が生体の中で長期間生き続ける場合があり、この状態を「慢性感染又は持続感染」といい、このような感染者を「持続感染者（キャリア）」と称しています。この持続感染の多くは、年余にわたって症状が認められないことから「無症候性持続感染」といいます。

HBV、HCV、HIV の感染には、いずれも急性感染と持続感染とが認められており、この持続感染の状態が年余にわたって持続しますと、急性感染時とは異なった病態を示すようになります。つまり、HBV と HCV とは慢性肝炎を発症後、肝硬変や肝がんへ進展し、HIV では後天性免疫不全症候群（エイズ）を発症する場合があります。

3　急性Ｂ型肝炎の「臨床的治癒」と「ウイルス学的持続感染」

一般に成人が初めてＢ型肝炎ウイルス（HBV）に感染すると、急性感染の経過をたどり、肝炎は慢性化することなく完全に治癒し、生体は免疫を獲得して再びHBVに感染することはありません。この状態をこのＱ＆Ａでは（急性Ｂ型肝炎の）「臨床的治癒」と表現しています。

一般に、HBVの急性感染を経過した人では血中のHBs抗原は消失し、代わってHBs抗体（感染防御抗体）とHBc抗体（感染既往の指標となる抗体）とがほぼ生涯にわたって検出されます。

以上のように、HBVの急性感染を「肝炎という病気の側面」から見た場合、これまでの概念を変更する必要は全くないことは明らかとなっています。

しかし、近年、HBc抗体陽性のドナー（HBs抗原陰性、これまでの概念ではHBVの感染既往と考えられる人）の肝臓を移植された患者（レシピエント）では、HBVの感染が起こることが明らかとなりました。

これを契機に研究が進められた結果、ほとんどのHBc抗体陽性（HBs抗原陰性）の人の肝細胞内には微量のHBVが持続感染しており、これがレシピエントへの感染源となっていたことがわかりました。

また、このような人の血中にはごく微量のHBVが核酸増幅検査（NAT）により検出される場合があることもわかってきました。言い換えると、HBVN急性感染を経過した人のほとんどでは、肝炎は完全に治癒し、本人の健康上何ら問題はない（臨床上肝炎は治癒している）もののHBVは肝臓内に持続感染している（ウイルス学的には持続感染状態にある）ことがわかってきました。

4　核酸増幅検査（NAT）によるウイルス濃度の表示

核酸増幅検査（Nucleic acid Amplification Test : NAT、詳しくはⅠの４を御覧ください。）により測定した１ml中のウイルスの（核酸）濃度を表示する単位として、このＱ＆Ａではコピー／mlを用いています。

コピーという表示は、従来からNATにより増幅する検体中のウイルスの標的遺伝子の数を表す単位として用いられており、この他にIU／ml（インターナショナル単位）という単位が用いられることもあります。

コピー／mlとIU／mlの両者の間及び検体中のウイルス濃度との間には一定の相関関係はあるものの、これらは必ずしも実際にはその実数を数えることはできなく、検体１ml中のウイルス粒子数そのものを表すものではなくあくまでもNATによる定量値を表示する「単位」として用いられているものです。

5　感染価

検体の「感染力」を表す単位として用いられます。

チンパンジーを用いたHCVの感染実験を例に挙げると（詳しくはⅠの５、Ⅱの８を御覧ください）、NATにより検出、表示されるHCV RNA量に換算した「絶対量」として、10コピーオーダーの接種材料を経静脈的に投与する

とHCVの感染は成立するものの、1コピーオーダーの接種材料を同様に接種してもHCVの感染は成立しないことが明らかとなっています。
　この場合、NATにより検出、表示されるHCV RNAが含まれる検体を1チンパンジー感染価／ml、100コピーオーダー／mlのHCV RNAが含まれる検体を10チンパンジー感染価／mlと表示します。

Ⅰ　B型肝炎ウイルス（HBV）とHBs抗原、HBs抗体、HBc抗体との関係及び核酸増幅検査（NAT）により検出されるHBV DNAとの関係

1　B型肝炎ウイルス（HBV）粒子とHBs抗原、HBc抗原との関係は？

B型肝炎ウイルス（HBV）は、直径約42nmの球形をしたDNA型ウイルスです。

HBV粒子は、二重構造をしており、内部にHBVの遺伝子（HBV DNA）を持つ直径約27nmのコア粒子と、これを包む外殻（エンベロープ）から成り立っています。

HBVの外殻を構成するタンパクが「HBs抗原」（Hepatitis B surface 抗原）であり、コア粒子の表面を構成するタンパクが「HBc抗原」（Hepatitis B core 抗原）です。

HBVが肝細胞に感染すると、HBVの増殖に伴って肝細胞内でHBVの外殻タンパク（HBs抗原）が過剰に作られて、ウイルス粒子とは別個にタンパクとして多量に血液中に放出されます。これがHBs抗原タンパク（直径約22nmの小型球形粒子と桿状粒子）で、一般にHBVに感染している人の血液中には、HBV粒子の他に多量の小型球形粒子及び桿状粒子が存在します。

日常の検査で「HBs抗原」として検出しているタンパクは、HBV粒子の外殻それ自体ではなく、小型球形粒子および桿状粒子（ともに「HBs抗原」）です。

なお、HBc抗原は外殻に包まれてHBV粒子の内部に存在することから、そのままでは検出できません（詳しくは4をご覧下さい）。

2　「HBs抗原陽性」の意義は？　また、「HBs抗体陽性」の意義は？

（1）HBs抗原陽性の意義は？

HBs抗原陽性ということは、その人がB型肝炎ウイルス（HBV）に感染しているということを意味します。

HBVに感染している人の血液中には、HBV粒子の他に多量の小型球形粒子及び桿状粒子（いずれも「HBs抗原」タンパク）が存在します。

日常検査で検出している「HBs抗原」は、これらの小型球形粒子や桿状粒子（いずれもHBs抗原タンパク）であり、HBV粒子それ自体を検出している訳ではありません。

言い換えれば、HBs抗原タンパク（HBVの外殻タンパクと同じ抗原性を有する小型球形粒子や桿状粒子）を検出することにより、HBVそれ自体が肝臓内や血液中に存在することを間接的に知る方法がHBs抗原検査です。

（2）HBs抗体陽性の意義は？

HBs抗体はHBVの感染を防御する働きをもつ抗体です。

HBs 抗体は HBs 抗原に対応する抗体で、B 型肝炎ウイルス（HBV）の外殻タンパク（HBs 抗原）のみならず、小型球形粒子及び桿状粒子（いずれも HBs 抗原）とも反応します。

HBs 抗体が HBV 粒子の外殻タンパクと反応すると、その HBV 粒子は肝細胞内へ侵入することができなくなり、その結果感染が阻止されます。言い換えれば、HBs 抗体は HBV の感染を防御する働きを持つ（中和抗体としての働きをもつ）と言えます。

また、HBV に感染し、（臨床的に）治癒した（HBV の一過性の感染を経過した）後に血中に出現することから、HBs 抗体陽性ということは、過去に HBV に感染して（臨床的に）治癒した後の状態（既往感染）であることも意味します（ただし、感染既往以外にも HB ワクチンを接種し、HBs 抗体が陽性となっている例もあります。）。

3　HBc 抗原とは？　HBc 抗体陽性の意義は？

（1）HBc 抗原とは？

HBc 抗原はＢ型肝炎ウイルス（HBV）の内部粒子（コア粒子）の表面を構成するタンパクです。

HBc 抗原は、外殻（エンベロープ）に包まれて HBV 粒子の内部に存在することから、そのままでは検出できません。検体（血清）に特殊な処理を施して、HBV 粒子をタンパクの最小単位（ペプチド）にまで分解して HBc 抗原を検出する試みが行われていますが、まだ日常検査の中に取り入れられるまでの状態には至っていません。

（2）HBc 抗体陽性の意義は？

HBc 抗体には HBV の感染を防御する働き（中和抗体としての働き）はありません。

HBc 抗体はＢ型肝炎ウイルス (HBV) のコア抗原（HBc 抗原）に対する抗体です。

HBV に一過性に感染し（臨床的に）治癒する経過をたどる人では、HBc 抗体は HBs 抗原が血液中から消える前の早い段階から出現し、ほぼ生涯にわたって血中に持続して検出されます。

言い換えれば、HBs 抗原が陰性で HBc 抗体が陽性の人は、過去に HBV に感染し、（臨床的には）治癒したことを意味します（臨床的既往感染例）が、極微量の HBV が血液中に検出される持続感染者も存在します。

HBV の既往感染例では、HBc 抗原による免疫刺激が途絶えた時点から年単位の時間をかけて血液中の HBc 抗体の量は徐々に低下します。その結果、HBc 抗体は「中力価」～「低力価」陽性を示します。

一方、HBV の持続感染者（HBV キャリア）では、血液中に HBs 抗原とともに高力価の HBc 抗体が常に検出されます（HBc 抗体「高力価」陽性）。

これは、HBV キャリアでは、①血液中に放出され続ける HBV 粒子の中の HBc 抗原による免疫刺激に身体がさらされ続けていることから HBc 抗体が沢

山作られ血液中に大量に存在すること、②HBc 抗原が HBV 粒子の外殻に包まれた形で存在するために、血液中の HBc 抗体が抗原・抗体反応によって消費されないこと、によるものと解釈されています。

なお、ほとんどの HBc 抗体陽性の人ではその人自身の健康に影響を及ぼすことはないものの、血液中に HBs 抗原が検出されない場合（HBs 抗原陰性）でも、肝臓の中にごく微量の HBV が存在し（臨床的には症状がないが、ウイルス学的には持続感染（キャリア）状態を維持）、核酸増幅検査（NAT）により HBV DNA が検出される程度の HBV が血液中に放出されている場合があることがわかってきました。

4　核酸増幅検査とは？

核酸増幅検査（Nucleic acid Amplification Test：NAT）は、標的とする遺伝子の一部を試験管内で約１億倍に増やして検出する方法で、PCR と呼ばれている検査法はその代表的な方法の一つです。

この方法をＢ型肝炎ウイルスの遺伝子（HBV DNA）の検出に応用することにより、血液（検体）中のごく微量（10^2 コピー/ml 程度まで）の HBV を検出することができます。このことから、20 人分の血清をプールして１検体とした NAT による HBV DNA 検出（20 本プール NAT）を実施して HBV に感染して間もないために、HBs 抗原がまだ検出されない時期（HBs 抗原のウインドウ期）にある HBV 陽性の献血者の血液を見つけ出したり、HBs 抗原が陰性で HBc 抗体だけが陽性である人の中から、ごく微量（10^2～10^3 コピー/ml）の HBV を血液中に放出している献血者の血液を見つけ出すために NAT による HBV のスクリーニングが導入され、輸血用血液の安全性の向上のために役立てられています。

しかし、特に HBV 感染のごく早期（HBs 抗原のウインドウ期）に献血された血液の一部については、NAT による HBV DNA の検出によるだけでは輸血による HBV 感染をなくすことは困難であることがわかっています（詳しくは８を御覧下さい）。

5　感染してから HBs 抗原検査で「陽性」と判定できるまでの期間は？

HBs 抗原検査法の感度にもよりますが、ヒトでの解析結果をもとにした外国からの報告によれば、感染後約 59 日経てば HBs 抗原検査で HBV に感染したことがわかるとされています（Shreiber　G B 他、N. Engl. J. Med. 1996）。

我が国で過去に行われたチンパンジーによる感染実験の結果をみると、10^7 感染価の血清（HBV 量の多い血清）を 1 ml 接種した場合、約１か月後に HBs 抗原が検出できたのに対して、同じ血清を最小感染価近くにまで稀釈した血清（HBV 量が極めて少ない血清：１感染価相当）を 1 ml 接種した場合、HBs 抗原が検出できるようになるまでに接種後約３か月かかったと記録されています（志方、他　厚生省研究班　昭和 51 年度報告書）。

感染時に生体に浸入した HBV の量や、経過観察時に選択した HBs 抗原検査法の感度などにより HBs 抗原が陽性となるまでの期間に多少の差はみられますが、一般にはおおよそ2か月から3か月を目安に考えておけばよいと思われます。

6　感染してから核酸増幅検査でHBV DNAが検出できるまでの期間は？

ヒトでの解析結果をもとにした外国からの報告によれば、感染後、約34日経てばB型肝炎ウイルスDNA検査でHBVに感染したことがわかるとされています（Shreiber　G B 他、N. Engl. J. Med. 1996）。

感染してからHBs抗原が検出されるまでの期間に差がみられることと同様に、感染時に生体に浸入したHBV量によってHBV DNAが検出されるまでの期間が異なることは容易に想定されます。ごく最近になって、チンパンジーにごく微量のHBV（感染に必要な最少HBV量：NATにより検出、表示されるHBV　DNA量に換算した「絶対量」として10コピーのHBV）を感染させた場合、6週～8週目には血液中のHBV DNAが検出できる（10^2コピー/ml～10^3コピー/mlのHBV DNA量に到達する）ことがわかってきました。

7　核酸増幅検査（NAT）によるスクリーニング導入後も輸血後B型肝炎がごく稀に発生するのは何故？　その対処方法は？

現在、スクリーニングに用いられている核酸増幅検査（NAT）による1検体あたりのHBV DNAの検出感度は10^2コピー/ml程度とされています。2004年7月までは、50人分の血清をプールして1検体としたNATによるHBV DNAの検査（50本プールNAT）が行われていました。2004年8月からは20人分の血清をプールして1検体としたNATによるHBV DNAの検査（20本プールNAT）に切り換えられています。このことは、50人又は20人の供（献）血者の血液の中に少なくとも10^3コピー/mlのHBV DNA量の血液が混在している場合にのみ、50本または20本プールNATにより「HBV DNA陽性」と判定されることを意味しています。

一方、ごく最近、チンパンジーを用いた感染実験により、HBs抗原が出現する前の、感染早期のHBV DNA陽性の血清を用いた場合、NATで検出、表示されるHBV DNA量に換算した「絶対量」として10コピーのHBVを経静脈的に接種するとHBVの感染が成立することがわかりました（ただし、（臨床的に）治癒した人（既往感染）の一部の人の血液、すなわちHBs抗原が陰性で、NATによりHBV DNAが検出され、同時にHBc抗体も検出される血液では、NATにより検出、表示されるHBV DNA量と感染価との関係は現在までのところ確定していません。）。

この結果と、現行の1人分の血清を1検体としたNAT（個別NAT）を行ってもその検出感度が10^2コピー/mlであること、輸血には血漿量として少なくとも20ml（200ml全血由来1単位のＭＡＰ赤血球濃厚液中の血漿量）以上が投与されることからして、NATを含めた現存する全ての検査を動員しても輸血に伴うHBVの感染を完全に防ぐことはできないことは自明のことであると言えます。

つまり、輸血に伴うHBV感染のリスクを少しでも軽減するためには、社会的対応、すなわち感染のリスク行為（よく知らない人との性交渉など）があった場合、供（献）血は絶対に「しない」、「させない」ことを徹底することが大切であることを示していると言えます。

Ⅱ　C型肝炎ウイルス（HCV）とHCV抗体、HCV抗原との関係及び核酸増幅検査（NAT）により検出されるHCV RNAとの関係

1　C型肝炎ウイルス（HCV）粒子とHCV抗体、HCV抗原との関係は？

C型肝炎ウイルス（HCV）は、直径55～57nmの球形をしたRNA型のウイルスです。

HCV粒子は二重構造をしており、内部にHCVの遺伝子（HCV RNA）を持つ直径約30～32nmの内部粒子(コア粒子)と、これを被う外殻（エンベロープ）から成り立っています。

HCVのコア粒子の表面を構成するタンパクがHCVコア抗原です。

HCVコア抗原は、外殻（エンベロープ）に被われてHCV粒子の内部に存在することから、そのままでは検出できません。

一般に、C型肝炎ウイルス（HCV）の感染を知るための検査としては以下のようなものが用いられています。

（1）「HCV抗体検査」

C型肝炎ウイルス（HCV）に感染した生体（宿主）が作る抗体を検査する方法で、「HCV抗体陽性」と判定された人の中には、「現在HCVに感染している人」と「過去にHCVに感染し、治癒した人：既往感染者」とが混在しています。

（2）「HCVコア抗原検査」

C型肝炎ウイルス（HCV）粒子を構成するコア粒子のタンパクを直接検査する方法で、HCVコア抗原陽性と判定された検体（血清）中にはHCVそれ自体が存在する（HCVに感染している）ことを意味します。

（3）「核酸増幅検査」（Nucleic acid Amplification Test : NAT）

C型肝炎ウイルス（HCV）の遺伝子（RNA）の一部を試験管内で約1億倍に増やして検査する方法で、検体（血清）中に存在するごく微量のHCVを感度よく検出する方法です。

2　「HCV抗体」とは？　「HCV抗体」は感染防御に役立つか？

「HCV抗体」には、HCVの感染を防御する働き（中和抗体としての働き）はありません。

HCV抗体は、C型肝炎ウイルス（HCV）のコアに対する抗体（HCVコア抗体）、エンベロープに対する抗体（E2NS1抗体）及びHCVが細胞の中で増殖する過程で必要な酵素などに対して作られるタンパク（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）のすべてを含めた総称です。

上記のそれぞれの抗体を組み合わせた総体としてのHCV抗体を検出することにより、HCVのどの遺伝子型（ジェノタイプ）に感染した場合でももれなく、検出できる検出系（第2世代、第3世代のHCV抗体の検出系）が完成したことにより、正しく診断ができるようになりました。

一般に、ウイルスの外殻（エンベロープ）に対する抗体は感染防御抗体（中和抗体）としての働きがありますが、HCVの場合はエンベロープを構成するタンパクが変異しやすいことからエンベロープに対する抗体（E2NS1抗体）には「一般的な意味での感染防御抗体」としての働きはありません。

また、HCVコア抗体、非構造タンパクに対する抗体（NS抗体）も「感染防御抗体」としての働きはありません。

実際、HCVの既往感染者（HCV抗体陽性、HCV RNA陰性の人）に新たにHCVの再感染が起こった例が見出されています。

3　「HCV抗体陽性」の意義は？

「HCV抗体陽性」と判定された人は、「現在C型肝炎ウイルス（HCV）に感染しているキャリア」と、「過去にHCVに感染し、治癒した後の人：既往感染者」とに大別されます。

一般に、HCVキャリアでは、肝細胞で増殖し、血液中に放出され続けるHCVの免疫刺激に身体がさらされていることからHCV抗体がたくさん作られます(HCV抗体「高力価」陽性)。しかし、抗体を作る能力には個人差があることから、ごく稀に、HCVキャリアでも抗体があまりたくさん作られていない人（HCV抗体「中力価」陽性）や、少ししか作られていない人（HCV抗体「低力価」陽性）も存在します。

一方、HCVに感染して、自然に治った後の人や、HCVキャリアであった人が、インターフェロン治療などによりHCVが身体から完全に排除されて治った後の人(HCVの既往感染者）では、HCVによる免疫刺激が途絶えた時点から年単位の時間をかけて血液中のHCV抗体は徐々に低下します。その結果HCV抗体は「中力価」～「低力価」陽性を示します。

しかし、HCVが身体から排除されて間もない人（インターフェロン治療後などで）では、まだ血液中に多量のHCV抗体が存在する（HCV抗体「高力価」陽性）場合があります。また、逆に、HCVに感染した直後であるために、HCV抗体陰性、HCV RNA陽性の時期(HCV抗体のウインドウ期）にあたる場合もありますが、これは新規のHCV感染の発生が少ないわが国では、ごく稀なこととされています。

4　「HCV抗体陽性」の血液はすべて感染源となるか？

「HCV抗体陽性」の血液すべてが感染源となるわけではありません。

「HCV抗体陽性」の人のうち、「現在C型肝炎ウイルス（HCV）に感染している」人の血液はHCVの感染源となりますが、過去にHCVに感染し、治癒した既往感染の人の血液はHCVの感染源とはならないことが明らかにされています。このことは、下記の実験によって立証されています。すなわち、供（献）

血時のHCV抗体検査で「HCV抗体陽性」（2^6～2^8 HCV PHA価：「中力価陽性」）であったものの核酸増幅検査（NAT）によりHCV RNAが検出されなかった2人の供（献）血者由来の新鮮凍結血漿（Fresh Frozen Plasma：FFP）それぞれ280ml、270ml及び同様の供（献）血者、13人に由来するFFPからそれぞれ20～25mlずつをプールして合計290mlとしたものを、3頭のチンパンジーに輸注したところ、3頭ともにHCVの感染はみられないとの結果が得られています。

この結果は、「HCV抗体陽性」であっても、NATによるHCV RNA検査結果等との組み合わせにより「HCVの既往感染」と判定される人の血液はHCVの感染源となることはないことを示していると言えます。

5　「HCV抗体」検査での偽陽性反応は？

現在認可を受けて市販されている各種のC型肝炎ウイルス抗体検査（HCV抗体検査）の試薬を用いた場合、偽陽性（交叉反応等により、HCV抗体「陰性」の検体が「陽性」と判定される場合）はほとんどないと言ってよいでしょう。

しかし、3に記述したようにHCV抗体陽性者の中には、「現在HCVに感染している人」（HCVキャリア）と、「HCVに感染したが治ってしまった人」（HCVの既往感染者）とがいることから、HCV抗体検査そのものの精度をあげるだけではC型肝炎ウイルス持続感染者（HCVキャリア）であるかどうかの正しい診断はできないことがわかっています。特に、HCV抗体が陽性であっても、HCV抗体「低力価」と判定される群では、そのほとんどでHCV RNAは検出されない（HCVの既往感染例と判定してよい）ことから、必要以上にHCV抗体の検出感度が高い（必要以上に低力価のHCV抗体を検出する）試薬を用いることは意味のないことであると言えます。

なお、現在では、HCVキャリアとHCV既往感染者とを適切に区別するために、血清中のHCV抗体の量（HCV抗体価）を測定することと、HCVコア抗原検査又は核酸増幅検査（NAT）によりHCVの存在を確かめることとを組み合わせて判断する方法が一般に採用されています。

6　「HCV抗体」検査での偽陰性反応は？

現在認可を受けて市販されている各種のHCV抗体検査の試薬を用いた場合、感染しているHCVの遺伝子型（ジェノタイプ）にかかわりなく、偽陰性（HCVキャリアにもかかわらずHCV抗体「陰性」と判定される場合）はほとんどないといってよいでしょう。

ただし、HCV抗体のウインドウ期（HCVに感染した直後であるために、身体の中にHCVがいても、HCV抗体が作られる以前の時期）があるため、この期間の検査では感染していてもHCV抗体は陰性となりますので注意が必要です。

7　HCVコア抗原の検査法は？　その意義は？

HCV コア抗原は、外殻（エンベロープ）に被われて HCV 粒子の内部に存在することから、そのままでは検出できません。

また、感染ごく早期（HCV 抗体のウインドウ期：詳しくは3、6を御覧下さい。）の人を除いて、一般に HCV に感染している人の血中には HCV 粒子と共に HCV のコアに対する抗体も多量（高力価）に共存することから、単純に検体（血清）中のウイルスの外殻（エンベロープ）を壊してもすぐに HCV コア抗原と抗体の反応が起きてしまい、検出することができなくなってしまいます。

このため、HCV コア抗原を検出するためには、検査に先立って、HCV 粒子それ自体とともに、HCV に対する抗体（免疫グロブリン）をタンパクの最小単位（ペプチド）の大きさにまで分解する処理をします（前処理）。

この前処理により、HCV のコアペプチドの抗原活性は残りますが、ペプチドの大きさにまで分解された免疫グロブリンは抗体活性を失います。

この性質を利用して、検体（血清）を十分に前処理した後に HCV のコア抗原を酵素抗体法（EIA 法）、免疫化学発光法（CLIA 法）などの手段を用いて感度よく検出する方法が第2世代の HCV コア抗原の検査法です。

「HCV コア抗原陽性」ということは、その検体（血清）中に HCV が存在する（HCV に感染している）ことを意味します。

第2世代の HCV コア抗原検査は、コアペプチド上の異なる抗原決定期を認識する2種類のモノクローナル抗体を用いることにより、その感度及び特異度が核酸増幅検査（NAT）による HCV RNA 検査にほぼ匹敵するレベルまで向上したことから、HCV それ自体を検出する目的での日常検査に利用できるようになりました。

ただし、HCV 抗体「高力価陽性」群の中に、稀に NAT により検出される HCV RNA 量に換算して 10^2～10^3 コピー／ml 程度のウイルス量の少ない例が存在することが近年明らかになっています。この場合には HCV コア抗原検査で「陰性」となることがあります。

8　感染してから HCV 抗体検査で「陽性」と判定できるまでの期間は？

感染した C 型肝炎ウイルス（HCV）の量によって多少の差はありますが、チンパンジーを用いた感染実験の結果から、ごく微量（最小感染価：NAT により検出、表示される HCV RNA 量に換算した「絶対量」として 10 コピー）の HCV を感染させた場合でも、約 3.3 か月で HCV 抗体が検出されるようになることが明らかとなりました。

感染の時期、感染 HCV 量がはっきりしたヒトの例はありませんが、感染してから「HCV 抗体」陽性と判定できるまでの期間はヒトでも約3か月前後であると想定されます。

9　感染してから HCV コア抗原検査で「陽性」と判定できるまでの期間は？

ヒトへの感染例での詳しいデータはありませんが、チンパンジーを用いた感染実験の結果から、ごく微量（最小感染価：NAT により検出、表示される HCV RNA 量に換算した「絶対量」として 10 コピー）の C 型肝炎ウイルス（HCV）を感染させ

た場合でも、８日～９日目には核酸増幅検査（NAT）により検出されるHCV RNAが10^3～10^4コピー/mlにまで増加することが明らかとなりました。

また、感染後のチンパンジーを経時的に追跡、観察することにより、感染成立直後のチンパンジーの血中でHCVの量が10倍に増えるための要する時間は1.3日～1.8日と増殖のスピードが極めて速いことも明らかとなりました。

チンパンジーによる感染実験の結果と、現在一般的に用いられている第２世代のHCVコア抗原の検出感度とを併せて考えると、HCVに感染した場合、少なくとも10日以上経てばHCVコア抗原検査により「陽性」（HCVに感染している）と判定することができることとなります。