<短 報>

コバス TaqMan[®]HCV 定量法で偽陰性を呈した
C 型肝炎 (genotype 2) の 2 症例

田上 靖^{1)*} 前川 久登¹⁾ 井上 貴子²⁾ 渡邊 綱正³⁾ 下田 浩輝¹⁾
黒田 高明¹⁾ 中野 利香¹⁾ 笹平 直樹¹⁾ 田中 靖人²⁾³⁾ 与芝 真彰¹⁾

緒言：C型肝炎ウイルス (HCV) RNA が発見されて以来、いくつかの HCV RNA 定量法が開発されてきた。コバス TaqMan[®]HCV 定量法 (Cobas AmpliPrep/Cobas TaqMan (CAP/CTM 法)) による HCV RNA 定量は従来法に比べ高感度かつ広い測定範囲を有するため¹⁾、C型肝炎診断、治療経過中の効果判定において本邦で最も繁用されている。今回我々は CAP/CTM 法により検出感度以下であったが、HCV コアタンパクを検出するアーキテクト[®]HCV Ag 法 (chemiluminescence microparticle immunoassay (CMIA 法))、2011 年より本邦で使用可能となったアキュジーン[®]m-HCV RNA 定量法 (Abbott Real Time HCV (ART 法)) により C型肝炎と診断した 2 症例を経験した。

症例 1：65 歳女性。埼玉県出身。家族に C型肝炎感染者なし。輸血歴有り (1977 年子宮筋腫に対する子宮全摘術)。健康診断にて肝酵素上昇を認め、他医受診。第 3 世代 HCV 抗体価高値であったが、CAP/CTM 法では検出感度以下であった。当院紹介受診し、アーキテクト[®]HCV C 型肝炎ウイルス抗体 (B6C37J) (HCV 抗体法) 陽性 (抗体価 13.03 C.O.I.)、CAP/CTM 法で再検するも同様の結果であった。しかしながら、CMIA

法では陽性 (97.1 fmol/L)、ART 法でも 4.2 logIU/ml と HCV の感染を確認した (Table 1)。さらに肝生検では、A2F2 と活動性の肝炎を認めた。イムチェック・F-HCV Gr「コクサイ」C型肝炎ウイルス群別キットで Simmonds 分類における HCV genotype 2 であった。ペグインターフェロン α -2a 単独療法を開始した。

症例 2：72 歳女性。宮城県出身。家族に C型肝炎感染者なし。輸血歴有り (1966 年出産時)。下腿浮腫を主訴に当院初診。初診時に既に Child-Pugh スコア 8 点 (grade B) の肝硬変であり、肝細胞癌も発症していた。症例 1 同様、HCV 抗体法陽性 (抗体価 14.21 C.O.I.)、CAP/CTM 法検出感度以下、CMIA 法陽性 (12.6 fmol/L)、ART 法陽性 (4.0 logIU/ml)、HCV genotype 2 であった (Table 1)。肝細胞癌に対する治療を施行したが、初診 10 カ月後に肝不全のため死亡した。

考察：Chevaliez らの報告 (2007 年) によると、genotype 2 の検体の約 15%、genotype 4 の検体の約 30% で CAP/CTM 法によるウイルス定量が分岐 DNA プローブ法より低値を示すことが報告されているが、検出感度以下となる症例は認めていなかった²⁾。しかし、2009

Table 1 2 patients infected with HCV in whom the CAP/CTM assay produced false-negative results.

	CAP/CTM (LogIU/mL)	CMIA (fmol/L)	ART (LogIU/mL)	Genotype
Case 1	target not detected	97.1	4.2	2
Case 2	target not detected	12.6	4.0	2

1) せんぼ東京高輪病院消化器・肝臓内科

2) 名古屋市立大学病院中央臨床検査部

3) 名古屋市立大学大学院医学研究科病態医科学

*Corresponding author: tanouetky@gmail.com

<受付日2013年4月6日><採択日2013年5月17日>

年に ART 法で 5.4, 6.0 logIU/ml と高ウイルス量を示す C 型肝炎患者 2 症例 (genotype 4) において CAP/CTM 法で検出感度以下となることが報告された³⁾。この事実は genotype 4 の症例を多数認めるエジプトや中東では重要な知見であったが、大半の HCV 感染患者が genotype 1, 2 である本邦においては問題視されなかった。

今回、ART 法及び CMIA 法で陽性だが、CAP/CTM 法で検出感度以下を示す C 型肝炎 (genotype 2) を 2 症例経験した。ART 法、CAP/CTM 法ともに genotype 間で高度に保存されている 5' non-coding region に primer や probe の標的領域がある。既報の genotype 4 では CAP/CTM 法が検出感度以下となった原因として、primer や probe と標的 HCV 配列のミスマッチと推論しており^{3)~5)}、本症例においても同様の機序が考えられる。

C 型肝炎治療中以外に HCV 抗体検査陽性でリアルタイム PCR 法による HCV RNA 検出感度以下を示した場合、HCV 既感染、HCV 抗体検査偽陽性、リアルタイム PCR 法偽陰性の可能性が考えられる。HCV 抗体価が低値の場合、通常では HCV 既感染ないし HCV 抗体検査偽陽性の可能性が高いと考えられている。一方、HCV 抗体価が高値の場合には、リアルタイム PCR 測定方法の変更や測定間隔をおいた再検査を行い、リアルタイム PCR 検査法の偽陰性を鑑別する必要があることを注意喚起したい。

結語：我々は ART 法及び CMIA 法で陽性だが、CAP/CTM 法で検出感度以下を示す C 型肝炎 (genotype 2) を 2 症例経験した。CAP/CTM 法が主流である本邦ではこれまでに報告例がなく、今後の C 型肝炎診断・治療上重要な知見と考え報告した。

索引用語：コバス TaqMan[®]HCV 定量法、
C 型肝炎診断、genotype 2

文献：1) 熊田博光, 豊田成司, 泉 並木, 他. 医学と薬学 2007; 58: 595—605 2) Chevaliez S, Bouvier-Alias M, Brillet R, et al. Hepatology 2007; 46: 22—31 3) Chevaliez S, Bouvier-Alias M, Castéra L, et al. Hepatology 2009; 49: 1397—1398 4) Elkady A, Tanaka Y, Kurbanov F, et al. J Med Virol 2010; 82: 1878—1888 5) LaRue H, Rigali L,

Balada-Llasat JM, et al. J Clin Microbiol 2012; 50: 1769—1772

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

英文要旨

The Cobas AmpliPrep/Cobas TaqMan real-time polymerase chain reaction assay produced false-negative results in two patients with hepatitis C virus genotype 2

Yasushi Tanoue^{1)*}, Hisato Maekawa¹⁾, Takako Inoue²⁾,
Tsunamasa Watanabe³⁾,
Hiroki Shimoda¹⁾, Takaaki Kuroda¹⁾, Rika Nakano¹⁾,
Naoki Sasahira¹⁾,
Yasuhito Tanaka²⁾³⁾, Shinsho Yoshiba¹⁾

A highly-sensitive, reliable and easy-to-use measurement of hepatitis C virus (HCV) RNA is essential for diagnosis and treatment of patients with HCV infection. The Roche Cobas AmpliPrep/Cobas TaqMan real-time polymerase chain reaction (PCR) assay (CAP/CTM) is the most widely used commercial quantification for HCV RNA in Japan. Here, we report two patients with HCV genotype 2 in whom HCV RNA was undetectable by CAP/CTM, whereas HCV infection was confirmed with the Abbott RealTime HCV test and the chemiluminescence microparticle immunoassay (Abbott-ARCHITECT hepatitis C Core Antigen assay). It would be useful for checking by the other real-time PCR assay for those with high titer of anti-HCV and undetectable HCV RNA by routine assays.

Key words: Cobas AmpliPrep/Cobas TaqMan real-time polymerase chain reaction assay, hepatitis C virus, genotype 2

Kanzo 2013; 54: 507—508

- 1) Department of Gastroenterology, Sempo Takanawa Hospital
- 2) Department of Clinical Laboratory, Nagoya City University Hospital
- 3) Department of Virology & Liver Unit, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences

*Corresponding author: tanouetky@gmail.com