

ウイルス性肝炎とGBウイルスタイプC

小嶋英二郎

Viral hepatitis and GB virus type C

Eijiro Kojima

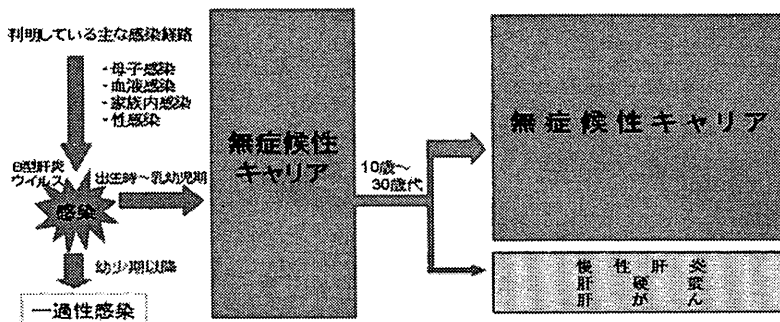
ABSTRACT

Most of all viral hepatitis are caused by hepatotropic viruses, which have so far been identified as hepatitis A, B, C, D, and E virus. All of these viruses cause acute, or short-term, viral hepatitis. The hepatitis B, C, and D viruses can also cause chronic hepatitis, which can lead to cirrhosis, liver failure, and liver cancer significantly. Many researchers have been looking for other viruses that may cause hepatitis, but none have been identified with certainty, like a virus previously called Hepatitis G which is now classified as GB virus type C(GBV-C). In this review, I give an outline of characteristics and treatments for the four types of viral hepatitis but hepatitis D which is rarely seen in Japan, and the epidemiological research for the prevalence of GBV-C RNA positivity to analyze the influence on post-transfusion hepatitis in the middle of 1990s with recent topic about GBV-C.

はじめに

ウイルス性肝炎の原因ウイルスとして、現在までにA型からE型まで5種類の肝炎ウイルス (hepatitis viruses; HAV、HBV、HCV、HDV、HEV) が確認されている。日本におけるウイルス性肝炎は、HDVを除く4種類のウイルスに起因すると考えられている。HAVおよびHEVは経口感染し、持続感染はおこさず、急性感染のみで慢性感染には移行しない。集団発生と重症・劇症化が問題となる。一方、HBVおよびHCVは急性感染から慢性感染までおこすが、HCVが急性肝炎を引き起こす確率は比較的稀である。両ウイルスともに血液を介して感染し持続感染をおこす。その結果、一部の人は慢性肝炎から肝硬変、肝細胞癌へと進展する。日本では両ウイルスの新規感染者は殆どいないとはいえ (図1)、持続感染者はHBVで110~140万人、HCVで200~240万人存在していると推定されている。世界的にはそれぞれ約4億人 (HBV)、約2億人 (HCV) の持続感染者がいると推定されており、公衆

図2 B型肝炎の自然経過



(慢性肝炎の治療ガイド2006 日本肝臓学会編)

ある場合、ない場合の5～6倍、劇症化、重症化しやすい。

c) HCV

HCVによる急性肝炎は比較的稀であり、劇症化することはほとんどなく、症状も軽い。しかし、感染年齢に関係なく高率で慢性化する。急性期の抗HCV抗体陰性または低力価で、HCV-RNAが検出された場合に急性C型肝炎と診断される。急性期を経過した後、慢性化が予想された時点でインターフェロン(IFN)を2～6カ月間投与する。リバビリンを併用せずともIFN単独治療で約90%の例で遷延化が防止され治癒が期待される。感染既往者でウイルスは排除されていても抗HCV抗体陽性(低力価)の場合があるため、持続感染の確認はHCV-RNAの有無によってなされる。HCV感染の多くは不顕性で、その後60～80%の症例が無症候性キャリアになると言われている。慢性肝炎になってもほとんどの症例が無症状に経過し、倦怠感などの自覚症状を訴える症例はわずかである。慢性肝炎から自然寛解する確率は0.2%と非常に稀で、10～16%は初感染から平均20年の経過で肝硬変に移行する。肝硬変から年率5%以上の高率で肝細胞癌を発症する。40歳のHCVキャリアを70歳まで適切な治療を行わずに放置した場合、20～25%が肝細胞癌に進展すると予測される(図3)。

HCVには6種類のゲノタイプがあり、日本では1b型が70～85%、2a型が10～15%、2b型が約5%でそのほかのタイプは稀である。ゲノタイプとウイルス量からIFN療法の効果を予測できる(表3)。

HCVには6種類のゲノタイプがあり、日本では1b型が70～85%、2a型が10～15%、2b型が約5%でそのほかのタイプは稀である。ゲノタイプとウイルス量からIFN療法の効果を予測できる(表3)。

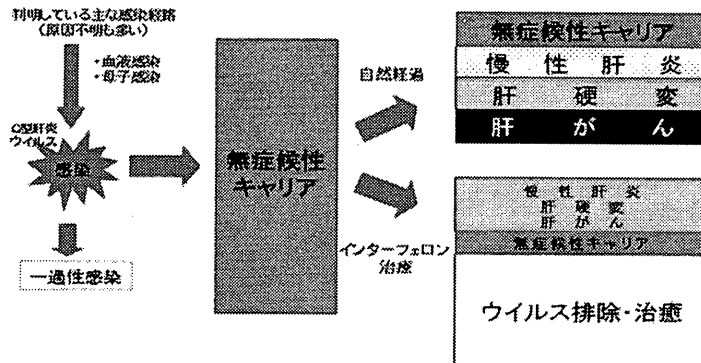
d) HEV

HAVと同様に経口感染し、慢性化せず急性肝炎のみである。HEVに汚染された豚、猪、

表2 肝炎と治療におよぼすHBVゲノタイプの影響

1. 肝疾患重症度と進行速度
進行速度 HBV-C > HBV-B
HBV-Cのほうが肝硬変、肝細胞癌になりやすい
2. 治療応答: 通常型インターフェロン(IFN)とPeg-IFN
HBV-B > HBV-C
HBV-A > HBV-D
3. 成人急性B型肝炎の予後
HBV-Bで劇症肝炎が多い(41%)
HBV-Aで慢性化が多い(10%)

図3 C型肝炎の自然経過



(慢性肝炎の治療ガイド2006 日本肝臓学会編)

鹿などの食肉を十分な加熱処理を行わずに経口摂取したことで感染が成立した事例が報告され、E型肝炎は人畜共通感染症として認識されるようになった。HEVはHAVと比較すると感染性は低いが、重症化の頻度は高く、特に、インドではE型急性肝炎をおこした妊娠後期の妊婦の15～20%が劇症化する。HEVには1、2、3、4型の4つのゲノタイプがあり、インドで劇症化するE型肝炎妊婦は、殆ど全て1型HEVに感染している。一方、日本で確認されるHEVは3、4型であり、4型のほうが重症化の頻度は高いが、インドのような妊婦の重症化例は稀である⁸⁾。HEVはHAVと異なり、終生免疫が成立しないと考えられるため、再感染の可能性がある。遺伝子組換えのワクチンが開発されていて、少なくとも3年程度は高リスク集団におけるE型肝炎の予防に有効だと報告されている⁹⁾。

表3 インターフェロン療法の治療効果

1. ゲノタイプ
HCV-2a, 2b > HCV-1b
2. ウイルス量
 5×10^5 copies/ml 未満 > 5×10^5 copies/ml 以上

(2) 急性肝炎

a) 特徴

主として肝炎ウイルスが原因でおこる急性のび慢性炎症疾患で、黄疸、食欲不振、悪心嘔吐、全身倦怠感、発熱などの症状を呈する。アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、ビリルビンなどが異常高値を示す。プロトロンビン時間と意識障害の程度で、通常型、重症肝炎、劇症肝炎の3つの重症度分類をおこなう。プロトロンビン時間 (PT活性) 40%以下の値を呈した症例を重症肝炎、それに加えて意識障害の程度が肝性脳症2度以上を呈した症例を劇症肝炎、プロトロンビン時間40%以上で意識障害をともしない症例を通常型と区分する。

b) 治療法

入院、安静を原則とし、重症化、劇症化への移行の可能性を留意しながら注意深く観察する。食欲不振、全身倦怠感などの対応で輸液をおこなう。劇症化した場合は、人工肝補助療法（血漿交換、血液透析など）をおこない、肝臓が再生してくるのを待つ。

（3）慢性肝炎

a) 特徴

HBVおよびHCVに起因し、長期間にわたり軽度の肝障害が続く。改善されなければ肝硬変へと進行し、最悪の場合は肝細胞癌となる。軽度の肝障害のため自覚症状はほとんど認めない場合が多い。HBVの場合はしばしば一過性の肝障害（急性憎悪）を起こすことがある。日本のHBV、HCV持続感染者の多くが肝硬変、肝細胞癌発症年齢にさしかかってきた。現在ではインターフェロン製剤、抗ウイルス薬等による治療効果も期待できることから、健康診断などと連携したB型、C型慢性肝炎の積極的な治療が望まれる。2002年に発足したC型肝炎等緊急総合対策では、40歳から5歳刻みで70歳までの年齢の人が対象の「節目検診」とそれ以外の年齢で過去に広範な外科的処置を受けた方など、感染リスクの高い希望者を対象とした「節目外検診」の二本立てで現行の健康診査体制を活用した肝炎ウイルス検査を実施している。

b) 治療法

肝障害に対する治療法では、ウルソデオキシコール酸や強力ネオミノファーゲン（グリチルリチン製剤）などを用いる。一方で、原因となるウイルスを排除する目的で抗ウイルス療法も行われる。

B型肝炎の場合、患者に持続感染しているHBVは基本的に完全排除は不可能で、IFNや核酸アナログ製剤を用いてもウイルスの完全排除は期待できない。このためHBVの治療目標はHBV-DNA量を減らし、AST、ALTを正常範囲以内に維持することである。治療対象は、ALT \geq 31 IU/Lで、① HBe抗原陽性例はHBV-DNA量5 log copies/mL以上、② HBe抗原陰性例はHBV-DNA量4 log copies/mL以上、③ 肝硬変症例ではHBV-DNA量3 log copies/mL以上のいずれかを示す場合で、35歳未満と以上およびウイルス量でそれぞれ治療ガイドラインを定めている（表4および5）。HBVに対する有効な抗ウイルス薬は、IFNと核酸アナログ製剤（3種類）の2剤に大きく分けられる。ポリエチレングリコールに包埋されたIFNであるPeg-IFNは投与間隔を延長でき認可が待たれている。核酸アナログ製剤のうち、ラミブジン（Lamivudine）は最も古く10年以上の実績があるが、薬剤耐性株の出現が問題であった。エンテカビル（Entecavir）はラミブジンの欠点を改善し、抗HBV作用が強く、薬剤耐性株の出現頻度が低いため現在では第一選択薬となっている。アデフォビル（Adefovir）はラミブジンと薬剤交差耐性がないため、ラミブジン療法を長期継続している場合に併用される。

一方、C型肝炎の本質的な治療はHCVを排除することである。最近IFNの治療効果は

表4 B型慢性肝炎の治療ガイドライン（2009年3月改訂）

| | | HBV-DNA量 | |
|-------|---------|---|-------------------------------------|
| | | ≥ 7 log copies/ml | < 7 log copies/ml |
| < 35歳 | HBe抗原陽性 | ① IFN 長期投与(24 - 48週) ② Entecavir | ① IFN 長期投与(24 - 48週) ② Entecavir |
| | Hbe抗原陰性 | ① Sequential療法* (Entecavir + IFN連続療法) ② Entecavir | ① 経過観察 ② IFN長期投与(24週) |
| | | 血小板15万未満またはF2以上の進行例には最初からEntecavir | |
| ≥ 35歳 | Hbe抗原陽性 | ① Entecavir ② Sequential療法* (Entecavir + IFN連続療法) | ① Entecavir ② IFN長期投与(24 - 48週) |
| | Hbe抗原陰性 | Entecavir | ① Entecavir ② IFN長期投与(24 - 48週) |

* Sequential療法とは、核酸アナログ製剤投与によりHBV-DNAが検出感度以下になった症例に対しIFNを4週間併用し、その後、IFN単独で20週間投与し薬剤を中止する。

表5 Lamivudine投与中B型慢性肝炎患者に対する核酸アナログ製剤治療ガイドライン（2009年8月改訂）

| | | Lamivudine投与期間 | |
|---------------------------|--------|---------------------------------|------------------------------|
| HBV-DNA量 | ウイルス再燃 | < 3年 | ≥ 3年 |
| < 1.8 log copies/ml 持続 | | Entecavir 0.5 mg/day に 切り替え可 | Lamivudine 100 mg/day を継続 |
| ≥ 1.8 log copies/ml | なし | Entecavir 0.5 mg/day に 切り替え可 | |
| | あり | Adefovir 10 mg/day 併用 | Adefovir 10 mg/day 併用 |

格段に進歩し、Peg-IFNとリバビリンの48週間併用療法で、ゲノタイプ1b型以外では約90%の治療効果が得られており、難治性の1b型かつ高ウイルス量症例でも40～50%の治療効果が得られるようになった。また、HCV排除が困難な場合でも、肝細胞癌抑止などに有効であり、積極的にIFN治療が行なわれるようになった。C型慢性肝炎に対する初回治療のガイドラインを示す（表6）。初回治療無効例に対しては、要因を検討し、再治療または発癌抑制を目指した治療をそれぞれのガイドラインを参考にして選択する。

表6 C型慢性肝炎に対する初回治療ガイドライン（2009年3月改訂）

| | Genotype1 | Genotype2 |
|---|---|--|
| 抗ウイルス量 5.0 log IU/mL 300 fmol/L 1 Meq/mL 以上 | Peg-IFN α 2b (Peg-Intron) + Ribavirin (Rebetol): 48 - 72 週間 Peg-IFN α 2a (Pegasys) + Ribavirin (Copegus): 48 - 72 週間 | Peg-IFN α 2b (Peg-Intron) + Ribavirin (Rebetol): 24週間 |
| 低ウイルス量 5.0 log IU/mL 300 fmol/L 1 Meq/mL 未満 | IFN: 24週間 Peg-IFN α 2a (Pegasys): 48 - 72 週間 | IFN: 8 - 24週間 Peg-IFN α 2a (Pegasys): 24 - 48 週間 |

2. GBV-C

1990年代中ごろに、RDAなどの分子生物学的手法を用いて、non-A～E肝炎ウイルスの発見がつついた¹⁻⁵⁾。現在では、肝炎との直接的な関連性は少ない、もしくはないとされているそれらのウイルスの1つがGBV-Cである。原因不明の肝炎患者から発見されたこと、血液を介して感染するウイルスであること、Flaviviridaeに属しHCVと近縁種であることなどから新しい肝炎関連ウイルスとして一時話題になったが、肝炎との関連が疑問視されるにしたがい肝炎関係の研究者たちの興味を失っていった。GBV-Cはほぼ同時期に異なるグループで発見された経緯からGBV-C/HGVと併記することが多かったが、肝炎を連想させるHGVが外され、GBV-Cと表記されるようになっていく。

輸血後肝炎におけるウイルス性因子の存在は、血液製剤を製造・販売している血液センターにとって大きな懸念事項であった。GBV-C発見の報告をうけて、輸血後肝炎の危険性を考慮する上で、GBV-C感染の実態を把握することが必要となり、1995年から1997年にかけて献血者や原因不明の肝炎患者、輸血後肝炎を起こした患者などでGBV-C RNA陽性率を調べた。

(1) 方法

SimmonsやLinnenらの論文^{2,4)}を参考に、GBV-C陽性コントロールがない状態で、GBV-C RNAの検出を始めた。イムノアッセイが開発されていなかったため、逆転写 (RT) /nested PCRを延々と続け、GBV-C陽性コントロールが見つかるまで1年近く要したように思う。RT/nested PCRのプロトコルを示す (図4)。GBV-C RNAのNS-3ヘリカーゼ領域(199 bp)を増幅し、対応するフラグメントが得られたものについては増幅産物の塩基配列を決定した後、GeneBank上のGBV-C塩基配列と比較した (図5)。

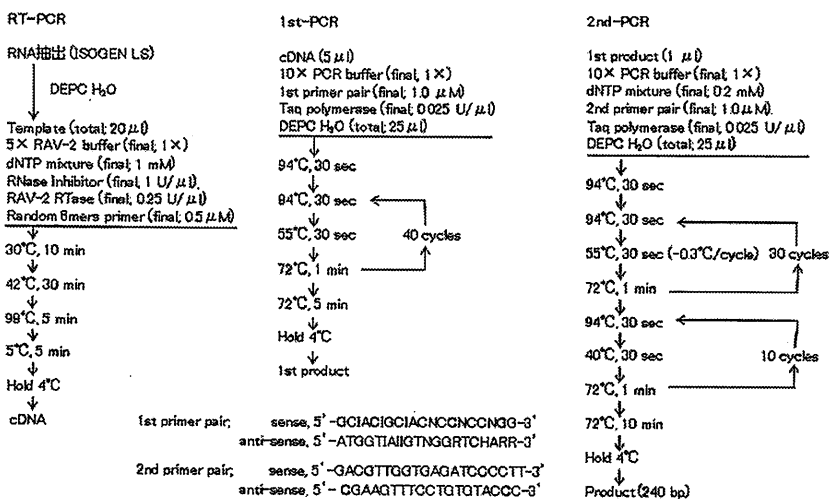


図4 GBV-C検出プロトコル (PCR)

```

1, HGV9103, 199      1: CTATGGGCATGGCATACCCCTCGAGCGGATGCGGACCGGTAGGCACCTCGTATTCTGCTA 60
2, HGV9125, 199      1: T.....T..C.....T..A...T...C..C.....T.....C. 60
3, HGV9392, 199      1: T.....A.....A.....A.....G.....C. 60
4, GBV-C 835-0974    1: T.....T..G.....T.....G.....C. 60
5, HGV2500           1: T.....C..G..C.....G.....C.....T.....T.....C. 60

HGV9103, 199      61: CTCTAAGGCAGAGTGTGAGCGGCTAGCCGCTCAGTTTCTGCTAGGGGATTAACGCCAT 120
HGV9125, 199      61: T..C.....G.....C...A..AT..G.....C.....C..C..CC.....G.....T..... 120
HGV9392, 199      61: T.....T.....C.....C..T..T..C.....C..C.....G.....C..T..... 120
GBV-C 835-0974    61: T..A.....S.....A..C..G..G..C..A..C.....T.....G.....G.....T..... 120
HGV2500           61: ..A.....G.....C.....C..G..A..A..C..CT..GC.....G..... 120

HGV9103, 199      121: AGCCTATTACAG-GGGAAAGACAGITTCATCCTCAGGACGGAGATCTGGTGGTGGCG 179
HGV9125, 199      121: C.....T...T..G.....C.....A.....C.....T..T. 179
HGV9392, 199      121: T.....T.....T.....T.....G.....C..T. 179
GBV-C 835-0974    121: T.....C..A.....A.....T..G..C..C.....A. 179
HGV2500           121: T.....TC..G.....A.....T..G.....C..... 179

HGV9103, 199      180: CGACCGACGCGCTATCCACT 199
HGV9125, 199      180: ..A.....C..T..C 199
HGV9392, 199      180: T..A.....T..... 199
GBV-C 835-0974    180: C..A.....A.....G 199
HGV2500           180: T..A.....T.....G 199

```

図5 Multi-alignment of isolated GBV-Cs (NS-3 region)

1, 2 and 3; GenBank accession number U45986, U86380 and U44402, respectively.
4 and 5; isolated from ALT elevated blood donor in Fukuoka Red Cross Blood center.

(2) ALT値異常の献血者におけるGBV-C RNA陽性率

HBV、HCVの感染症マーカー陰性かつγ-GTP基準範囲内（10～65 IU/L）で、ALT値異常（45 IU/L以上）で検査不適となった献血者のうち、ALT値80以上を示した例についてGBV-C RNA陽性率を調べた。707例中5例（0.7%）で陽性だった。他の研究者が報告しているGBV-C RNA陽性率とともに表にして示す（表7）。

表7 献血者におけるGBV-C RNA陽性率

| 報告者 | 症例数 | GBV-C RNA陽性者 |
|---------------------------|------------|--------------|
| Linnen ²⁾ | ALT正常 | 769 |
| | ALT異常 | 709 |
| Masuko ¹⁰⁾ | 30歳以上 | 448 |
| Nakatsuj ¹¹⁾ | | 129 |
| Wang ¹²⁾ | | 200 |
| Fiordalisi ¹³⁾ | | 100 |
| Heringlake ¹⁴⁾ | | 106 |
| Fukuoka Blood Center | ALT異常(≥80) | 707 |

2), 10) ~ 14); 参考文献参照

(3) 医療機関等からの依頼検体におけるGBV-C RNA陽性率

- ① 原因不明の肝炎患者8名およびC型肝炎の患者4名のGBV-C RNAの存在を調べたが、すべて陰性だった。
- ② HBV、HCVとも感染がなく、輸血後に肝炎を起こした患者の輸血前後の血清および輸血製剤中のGBV-C RNAを調べたが、陰性だった。
- ③ 骨髄移植をうけたあと急速に肝機能が悪化した患者について調べた。患者、骨髄ド

ナーともにHBV、HCV非感染であり、GBV-C RNAも検出されなかった。

- ④ 福岡県赤十字血液センターに保管していた輸血後肝炎の患者血清のうち、原因が分かっていないものについて調べた。21例中2例でGBV-C RNA陽性だった。この2例は、同一患者の輸血前後のものであり、この患者は輸血前からGBV-Cに感染していたと考えられる。

(4) HLA適合血小板 (HLA-PC) 輸血を行っている患者におけるGBV-C RNA陽性率

HLA-PCは、定期的に血小板輸血を必要とし、通常の血小板製剤では不応答またはアレルギー反応を生じるに至った患者が適応となる製剤である。したがって、HLA-PC適応患者は輸血後感染症のリスクが非常に高いといえる。また、HLA-PC適応患者は献血者と必ずクロスマッチをおこなうため、クロスマッチ用血清がHLA-PCの注文と同時に血液センターに送られてくる。福岡センターではその多くが保管されているため、それらを用いてGBV-C RNA陽性率を調べた (表8)。

表8 HLA適合血小板受血者におけるGBV-C RNA陽性率

| 番号 | 性別 | 年齢 | 病名 ¹⁾ | 輸血回数 | 最新検体 | | 最古検体 | |
|----|----|----|------------------|------|------------------|-----------|------------------|-----------|
| | | | | | 日数 ²⁾ | GBV-C RNA | 日数 ²⁾ | GBV-C RNA |
| 1 | 女 | 60 | AML | 49 | 228 | + | -1 | - |
| 2 | 男 | 61 | MDS | 30 | 180 | - | | |
| 3 | 女 | 28 | MDS | 10 | 83 | - | | |
| 4 | 女 | 40 | AA | 230 | 1593 | - | | |
| 5 | 男 | 40 | MDS | 1 | 1 | + | | |
| 6 | 女 | 45 | AML | 130 | 733 | + | 21 | + |
| 7 | 男 | 41 | AML | | | - | | |
| 8 | 女 | 48 | AA | 23 | 97 | + | -15 | + |
| 9 | 女 | 57 | MDS | 4 | 189 | + | -12 | - |
| 10 | 女 | 41 | MDS | 151 | 1168 | - | | |
| 11 | 女 | 76 | MDS、骨髄炎 | | | + | | |
| 12 | 女 | 67 | MDS | 4 | 19 | - | | |
| 13 | 女 | 34 | AA | | | - | | |
| 14 | 女 | | Fanconi貧血 | 14 | 387 | + | -28 | + |
| 15 | 男 | | MDS | | | - | | |
| 16 | 女 | | MDS | | | - | | |
| 17 | 男 | 39 | CMML | 6 | 21 | - | | |
| 18 | 男 | | AA | 39 | 1548 | + | 824 | + |
| 19 | 女 | 45 | MMK | 4 | 15 | - | | |
| 20 | 女 | 49 | APL | 67 | 885 | + | 277 | + |
| 21 | 女 | | AML | | | - | | |
| 22 | 男 | | MDS | 11 | 33 | + | | |
| 23 | 女 | 32 | AML | 3 | 53 | - | | |
| 24 | 男 | 22 | ALL | 13 | 52 | - | | |
| 25 | 女 | 36 | OML | 17 | 543 | - | | |

1) AML: 急性骨髄性白血病, MDS: 骨髄異形成症候群, AA: 再生不良性貧血, CMML: 慢性骨髄単球白血病, MMK: 淋巴瘤, APL: 急性前骨髄球白血病, ALL: 急性リンパ性白血病, OML: 慢性骨髄性白血病。

2) HLA適合血小板輸血を開始した日を基準とした経過日数で表す

対象人数25名中10名がGBV-C RNA陽性だった (40%)。男女の陽性率は、それぞれ、37.5% (3/8)、41.2% (7/17) であり有意差はなかった (n = 25、有意水準 5%)。輸血回数が多い人で陽性率が高いように見受けられるが、輸血回数が多くても感染していない例もあり (表8、# 4および # 10)、輸血回数10回以上と10回未満のグループとを比較した有意差検定でも差は見られなかった (n = 19、有意水準 5%)。40歳以上と40歳未満のグループ

を比較した場合、陽性率に有意な差があった ($n=19$ 、有意水準 5%、 $p=0.0427$)。日赤輸血後肝炎研究班の調査 (1995~1996年) によると、日本では当時の30歳代から年齢とともにHCVの感染率が上昇してくる。献血者におけるGBV-Cの感染状況もHCVと同様の動向を示すのかもしれない。

(5) GBV-C輸血後感染症が疑われる例についてのレトロスペクティブスタディ

HLA-PCを複数回輸血した患者の中で、GBV-C輸血後感染症が疑われる例 (表8、#1および#9) があった。これらについて、GBV-C陽性転換の時期、肝機能マーカーであるALTおよびAST値の変化、輸血した製剤中のGBV-C RNAの有無などを調べた。

① 患者#1 (図6)

HLA-PCの輸血を開始後、39日目にGBV-C RNA陽性に転換していたことから、30日目から39日目間に感染していたと考えられた。このころからALTの上昇を認め67日目から強力ミノファゲンCなどによる治療を行った。75日目には平常値に戻り、以後安定していた。陽性転換前に投与した血液製剤の中で、濃厚赤血球製剤 (RC-MAP) と21日目に投与したHLA-PCは検査できなかったが、それ以外の製剤の献血者血清中にGBV-C RNAは検出されなかった。この患者はHBV非感染だったがHCVキャリアであり、肝機能の異常に対するHCVの影響を考慮する必要があった。

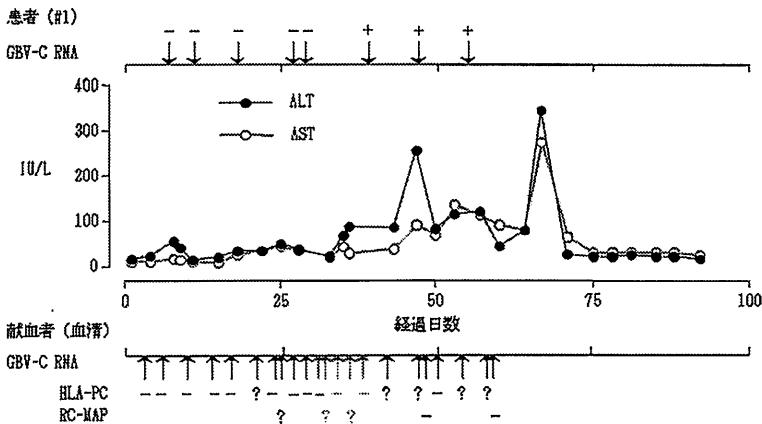


図6 GBV-C RNA陽転患者 (#1) における血清ALT、ASTレベルと患者血清および献血者血清中のGBV-C RNA陽性状態
? ; テスト不能

② 患者#9 (図7)

HLA-PCの輸血を開始後、144日目にGBV-C RNA陽性に転換していた。この間に投与したHLA-PCの献血者血清中にGBV-C RNAは検出されなかった。144日目にRC-MAPと通常の血小板製剤を輸血していたが、同日採決の患者検体中にGBV-C RNAが検出されているので、両製剤が原因となる可能性は極めて低いと考えられた。この間のALTおよびASTの変動は治療を要するものではなかった。この患者はHBVおよびHCVともに非感染であり、

GBV-C単独の感染では肝機能にあまり影響しないように思われた。また、ALTよりもASTの変化が大きいため肝臓以外の組織に炎症が起こっていたと考えるのが妥当と思われた。

これまでの結果を見る限り、GBV-C感染と肝炎の関連性は非常に疑わしいと思われた。GBV-C輸血後感染の確証は得られなかった一方で、輸血と直接関係しない感染経路の存在も示唆された。また、GBV-C単独では肝炎症状を起こす可能性は低く、HCVキャリアなどに重複感染を起こすと一過性に肝炎を引き起こす可能性が考えられた。

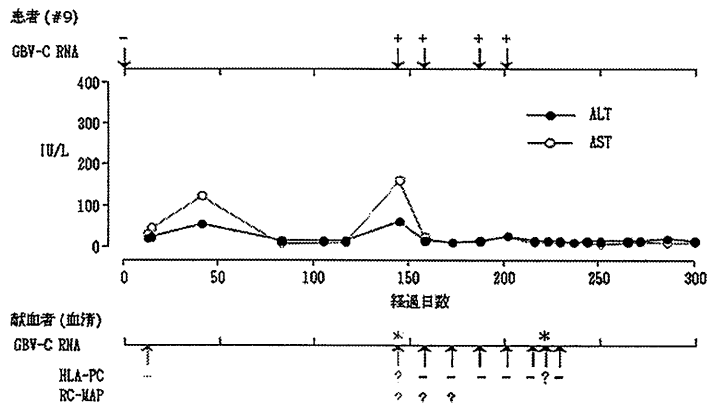


図7 GBV-C RNA陽転患者(#9)における血清ALT、ASTレベルと患者血清および献血者血清中のGBV-C RNA陽性状態
*：通常の血小板製剤を輸血。?：テスト不能

(6) GBV-Cの最近のトピック

GBV-Cが発見されて、急性肝炎、慢性肝炎およびその他の病態とこのウイルスとの関連性が調べられたが、ヒトの病態とGBV-Cとの関連は証明されなかった¹⁵⁾。したがって、USAでは血液製剤の約1.4%にGBV-C RNAが検出されたが、スクリーニング検査に含まれていない¹⁵⁾。一方、GBV-Cがヒト免疫不全ウイルス(HIV)と重複感染している場合、HIV単独感染と比較して致死率の低下や治療効果に有意に差がある報告があり、被感染者にとって有利に働くウイルス感染の例として報告されている¹⁶⁾。GBV-CはHIVと同様にCD4⁺Tリンパ球で複製する¹⁷⁾。このためGBV-Cが重複感染することにより、RANTESおよびMIP-1 α などのケモカインの誘導、HIV関連レセプターであるCCR5などのダウンレギュレーション、Thサイトカインバランスの維持などを通してHIVの生活サイクルに干渉し、HIVの病態発現に影響をおよぼしていると考えられている¹⁸⁾⁻²⁰⁾。

3. まとめ

肝炎は原因別にウイルス性、薬剤性、アルコール性、自己免疫性の4種類に分類される。日本ではその多くをウイルス性肝炎が占めるといわれている。ウイルス性肝炎の原因もHAV、HBV、HCVおよびHEVでは説明できる状況にあるとはいえ、未知または既知のウイルスが肝炎の原因と疑われる可能性も依然として残っている。1990年代に相次いだ新しい

肝炎ウイルスの報告とその信憑性に関する議論は、分子生物学的手法の威力と危うさの両方を我々に示してくれた良い例だったと思う。今後もウイルス学者たちによって新しいウイルスの探索は続くだろうし、それらの中から肝炎などの様々な病態の原因となるものが見つかることもあるだろう。また、GBV-CとHIVの重複感染と病態発現の相違に関する研究のように、地道な研究の積み重ねが新たな治療戦略を産みだすことを期待して本稿のまとめとする。

references

- 1) Deka N, *et al.* Isolation of the novel agent from human stool samples that is associated with sporadic non-A, non-B hepatitis. *J.Virol.* 1994; 68: 7810-5.
- 2) Linnen J, *et al.* Molecular cloning and disease association of hepatitis G virus: a transfusion-transmissible agent. *Science* 1996; 271: 505-8.
- 3) Simons JN, *et al.* Isolation of novel virus-like sequences associated with human hepatitis. *Nat Med* 1995; 1: 564-9.
- 4) Leary TP, *et al.* Sequence and genomic organization of GBV-C: a novel member of the Flaviviridae associated with human non-A-E hepatitis. *J.Med.Virol.* 1996; 48: 60-7.
- 5) Nishizawa T, *et al.* A novel DNA virus (TTV) associated with elevated transaminase levels in post-transfusion hepatitis of unknown aetiology. *Biochem.Biophys Res.Commun.* 1997; 241: 92-7.
- 6) Kelly D, *et al.* Hepatitis C-Z: recent advances. *Arch.Dis.Child* 2002; 86: 339-43.
- 7) Basnyat B, *et al.* The Japanese need travel vaccinations. *J.Travel Med.* 2000; 7: 37.
- 8) 本邦に於けるE型肝炎の診断・予防・疫学に関する研究 平成17年度 総括研究報告書
- 9) Shrestha MP, *et al.* Safety and Efficacy of a Recombinant Hepatitis E Vaccine. *NEnglJ Med.* 2007; 356 : 895-903.
- 10) Masuko K, *et al.* Infection with hepatitis GB virus C in patients on maintenance hemodialysis. *NEnglJ Med.* 1996; 334: 1485-90.
- 11) Nakatsuji Y, *et al.* Prevalence and disease association of hepatitis G virus infection in Japan. *J.Viral.Hepat.* 1996; 3: 307-16.
- 12) Wang JT, *et al.* A prospective study of transfusion-transmitted GB Virus C infection: Similar frequency but different clinical presentation compared with hepatitis C virus. *Blood* 1996 ; 88: 1881-6.
- 13) Fiordalisi GF, *et al.* High prevalence of GB virus C infection in a group of Italian patients with hepatitis of unknown etiology. *J.Infect.Dis.* 1996; 174: 181-3.
- 14) Heringlake S, *et al.* Association between fulminant hepatic failure and a strain GBV Virus C. *Lancet* 1996; 348: 1626-9.
- 15) Alter HJ. G-parts creepers, where'd you get those papers ? A reassessment of the literature on the hepatitis G virus. *Transfusion* 1997; 37: 569-72.

- 16) Stapleton JT, *et al.* GB virus type C: a beneficial infection? *J.Clin Microbiol.* 2004; 42: 3915-19.
- 17) Xiang J, *et al.* Full-length GB virus C (hepatitis G virus) RNA transcripts are infectious in primary CD4-positive T Cells. *J.Virol.* 2000; 74: 9125-33.
- 18) Nattermann J, *et al.* Regulation of CC chemokine receptor 5 in hepatitis G virus infection. *AIDS* 2003; 17; 1457-62.
- 19) Nunnari G, *et al.* Slower progression of HIV-1 infection in persons with GB virus C co-infection correlates with an intact T-helper 1 cytokine profile. *Ann.intern.Med.* 2003; 139; 26-30.
- 20) Xiang J, *et al.* GB virus C infection inhibits HIV-1 replication by increasing RANTES, MIP-1 α , MIP-1 β , and SDF-1. *Lancet* 2004; 363: 2040-6.