

綜 説

非 A-E 型肝炎とその原因ウイルス

田 中 榮 司

信州大学医学部第2内科学教室

Non-A-E Hepatitis and Its Causal Viruses

Eiji TANAKA

Department of Internal Medicine, Shinshu University School of Medicine

Key words: hepatitis non-A-E virus, hepatitis F virus, GB virus, hepatitis G virus, TT virus
非 A-E 型肝炎ウイルス, F 型肝炎ウイルス, GB ウイルス, G 型肝炎ウイルス, TT ウイルス

はじめに

肝炎ウイルスとは主に肝細胞に感染し、宿主の免疫反応を介して肝炎を惹起するウイルスである。肝炎ウイルス以外にも、EB ウイルスやサイトメガロウイルスのように肝炎を起こすウイルスが存在するが、主な感染部位は肝臓以外であり、これらは肝炎ウイルスには含まれない。現在、肝炎ウイルスとして A, B, C, D, E 型 (HAV, HBV, HCV, HDV, HEV) の5種類が同定されている。D 型肝炎と E 型肝炎は極めてまれであり、このため本邦では A, B, C 型の肝炎ウイルスが臨床的に重要である。

各肝炎ウイルス関連マーカー測定法の開発により、A から E 型までの肝炎の診断は血清学的に行われている。すなわち、ウイルス肝炎例では関連したウイルスマーカーを適切に選択し測定することにより型判定が可能である。この型判定は治療方針の決定や予後の予測に極めて重要であることは言うまでもない。現在、本邦での急性または慢性ウイルス肝炎の多くは A 型から E 型のいずれかの肝炎として診断可能である。しかし、臨床的にウイルス肝炎であることが予測されながら、いずれの型とも判定されない症例が存在することも事実である¹⁾²⁾。この様な肝炎を“非 A-E 型肝炎”

として捉え、病因・病態の解明が進められている (図1)。本稿では、非 A-E 型肝炎の臨床的背景をまとめるとともに、最近発見された非 A-E 型肝炎ウイルスの候補について述べる。

I 歴史的背景

少し古い先生は「非 A 非 B 型肝炎」という言葉を聞くと懐かしく思われるかもしれない。この言葉は「非 A-E 型肝炎」を考える時に合通するものがあるので、少し肝炎ウイルス発見の歴史を振り返ってみた。肝炎ウイルス発見以前より、ウイルス肝炎は流行性肝炎と血清肝炎に分類されていた。1964年から1970年にかけて行われた一連の研究により血清肝炎の原因ウイルスとして HBV が発見され^{3)~5)}、続いて1973年に流行性肝炎の原因ウイルスとして HAV が発見された⁶⁾。しかし、1975年に A 型でも B 型でもない肝炎の存在が Prince ら⁷⁾ と Feinstone ら⁸⁾ により証明され、

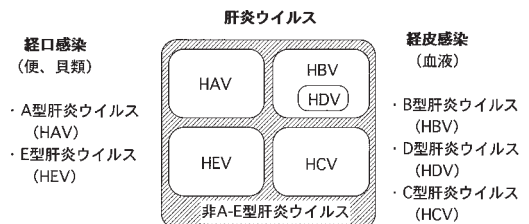


図1 肝炎ウイルスの種類と感染経路

別刷請求先: 田中 榮司 〒390-8621
松本市旭3-1-1 信州大学医学部第2内科

非 A 非 B 型肝炎の概念が確立された。それから十数年間、「非 A 非 B 型肝炎」が使われてきたが、1989年に HCV⁹⁾¹⁰⁾ が (血清肝炎)、1990年に HEV¹¹⁾¹²⁾ (流行性肝炎) が発見され、この言葉は過去のものとなった。これに代わり、現在「非 A-E 型肝炎」が使われるようになったことは歴史の流れから理解される。

II 非 A-E 型肝炎の診断

A 急性肝炎

非 A-E 型肝炎の診断は未知の肝炎ウイルスを想定したものであり、基本的に除外診断による。急性肝炎の場合、除外疾患が多く、その診断はやや煩雑である。まず、A、B、C 型肝炎ウイルスの血清マーカーを通常通り測定する。A 型と B 型は、最低限 IgM-HAV 抗体、HBs 抗原、IgM-HBc 抗体を発症時に測定すれば診断はほぼ可能である。C 型では HCV 抗体がしばしば遅れて陽性となるため、HCV 抗体陰性の場合には HCV RNA の測定を行うか、時期をずらして HCV 抗体の再測定を行う。また、E 型肝炎流行地への渡航歴がある場合は HEV 抗体の測定が必要である。

肝炎ウイルス以外では、EB ウイルス、サイトメガロウイルス、単純ヘルペスウイルスなどによる肝炎を鑑別する。これらの場合は伝染性単核球症様の症状・検査成績を呈することが多いので参考となる。ペア血清による抗体価測定、IgM クラス抗体、ウイルス血症の測定などにより血清学的・ウイルス学的な診断が可能である。

ウイルス以外の原因でも急性肝炎様の症状を呈する肝疾患は多く、薬剤性肝障害、アルコール性急性肝炎、自己免疫性肝炎などがその代表である。これらの疾患は、それぞれの臨床的特徴から鑑別可能である。ただし、肝炎型の薬剤性肝障害では、非 A-E 型肝炎と鑑別困難なことも多い。

B 慢性肝炎

既知の肝炎ウイルスの中で慢性肝疾患の原因となるのは HBV (HDV の重複感染を含む) と HCV のみであり、慢性肝炎では非 A-E 型の代わりに非 B 非 C 型を使用することも多い。肝硬変や肝細胞癌合併を含めた慢性肝炎における B 型と C 型の診断は、HBs 抗原、HBc 抗体、HCV 抗体の測定により容易である。また、診断に迷う場合は PCR 法で血清中 HBV DNA または HCV RNA を測定することが有用である。

ウイルス肝炎以外にも慢性肝炎の病態を呈する疾患があり、肝硬変や肝細胞癌の合併もみられる。この点

で肝の組織学的検討は極めて重要であり、非 B 非 C 型肝炎の診断にはウイルス肝炎を示唆する組織所見の存在が基本的に必要である。鑑別疾患としては、脂肪肝、アルコール性肝障害、薬剤性肝障害、自己免疫性肝炎、ウイルソン病、 α 1アンチトリプシン欠損症、等が上げられる。

III 非 A-E 型肝炎の疫学と臨床

A 急性肝炎

急性ウイルス肝炎の型別頻度は通常、散発性と輸血後に分けて検討される。散発性急性肝炎の最近10年間の統計では A 型52%、B 型19%、C 型 7%、E 型 0% であり、非 A-E 型は22%と約 1/5を占めた (図 2)。輸血後急性肝炎の疫学は、HCV が発見された1989年を境に大きく変化した¹³⁾。すなわち、1989年以前は輸血後肝炎の発症率は受血者の10%程度あり、型別頻度は C 型が約85%、B 型が約 5%、非 A-E 型が約10%であった。これに対し1989年以降は、HCV 抗体によるスクリーニングの導入により輸血後肝炎の発症率は 1%以下に激減した¹⁴⁾。現在では、非 A-E 型を含め時々経験する程度である。

表 1 は、当科で経験した散発性急性肝炎102例について臨床的背景を比較した成績である。非 A-E 型の臨床的特徴は以下ようになる。非 A-E 型の平均年齢は45歳であり、C 型とほぼ同じで、A 型、B 型より約10歳高齢である。性別では有意の差はない。ALT 最高値は、非 A-E 型は C 型と類似した値であり、A 型や B 型に比較すると有意に低値であった。また、総ビリルビン最高値の比較でも同様の傾向がみられた。以上、非 A-E 型散発性急性肝炎は発症年齢が高く、肝障害は比較的軽症であり、これらの点では C 型と類似している。

非 A-E 型の23例中 3 例が劇症肝炎であった。本邦

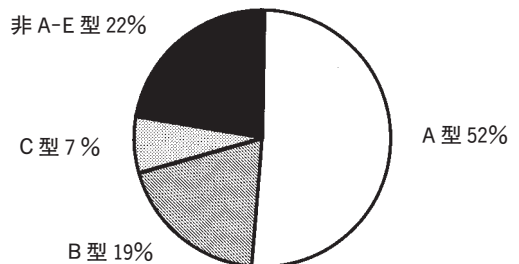


図 2 散発性急性肝炎の型別頻度 (国立病院共同研究1988-1997年集計, n=1646)

表1 散発性急性肝炎の型別にみた臨床像の比較

臨床像	A型 (n=28)	B型 (n=38)	C型 (n=13)	非A-E型 (n=23)
平均年齢(年)	35.4±9.9*	35.8±15.5*	46.2±15.1	45.1±15.2
性別(男:女)	21:7	21:17	5:8	9:14
ALT最高値(IU/L)	2068* (273-8330)	1992* (90-5230)	549 (190-3540)	549 (169-2975)
T. Bil.最高値(mg/dl)	8.2* (3.7-54.9)	6.9* (0.7-41.7)	2.1 (0.7-27.6)	1.0 (0.3-28.4)
劇症化	1(4%)	4(11%)	0(0%)	3(13%)
慢性化	0(0%)	1(3%)	7(54%)*	2(9%)

ALTとT.Bilの最高値は中央値(範囲)で表示。

* 非A-E型に対し有意差あり(P<0.05)。

では劇症肝炎の約半分は原因不明であり、非A-E型の研究でも重要な領域である。ただし、劇症肝炎は特殊な病態を呈するため、その解析に当たっては通常の非A-E型急性肝炎とは分けて考える必要がある。肝炎の慢性化は非A-E型の2例でみられた。慢性化率はC型と比較すると有意に低率であるが、慢性化する症例が存在するという点は注目に値する。

輸血後の非A-E型急性肝炎は例数が少ないのでまとまった成績は示さないが、これまで経験した症例からの類推では、散発性と同様に軽症で慢性化率は低いことが予測される。

B 慢性肝炎

1987~1994年の8年間に、肝組織学的所見も含めウイルス肝炎と診断された1,089例を対象として、非B非C型慢性肝炎の頻度を調査した成績を表2に示す²⁾。内訳は、慢性肝炎852例、肝硬変合併132例、肝細胞癌合併105例である。この検討では、HBs抗原陽性をB型、HCV抗体陽性をC型とした。この結果、非B非C型と診断されたのは慢性肝炎1.9%、肝硬変4.5%、肝細胞癌2.9%であり、肝硬変や肝細胞癌の合併の有無にかかわらず非B非C型の頻度は数%である。さらに、非B非C型の症例についてウイルス血症の有無を検討したところ、肝硬変と肝細胞癌の1例ずつで血清中にHBV DNAがPCR法で検出された。この様な症例については、HBVが疾患の成立に関与していた可能性は否定できず、非B非C型に含めないのが妥当かもしれない。

症例数が少ないため背景因子の正確な比較はできないが、非B非C型慢性肝炎患者の平均年齢は、およそB型とC型の間であった。また、輸血歴は約1/4にみられ、B型よりもC型に近い頻度であった。

表2 非B非C型慢性肝炎患の頻度と背景因子

	非B非C型 例数/総数	性別 男:女	平均年齢 (年)	輸血歴 例数
慢性肝炎	16/852(1.9%)	5:11	48.0	4
肝硬変	6/132(4.5%)	4:2	50.3	0
肝細胞癌	3/105(2.9%)	2:1	67.0	2

IV 非A-E型肝炎ウイルスの候補

A 新しい肝炎ウイルス発見のための研究

1989年に、非A非B型肝炎ウイルスとしてHCVが発見された時のインパクトは計り知れないものがあった⁹⁾¹⁰⁾。その後、C型肝炎の研究が一段落した1990年代中頃から再び多くの研究者が新しい肝炎ウイルスの発見に向けて動き出した。その結果、F型肝炎ウイルス(HFV)、GBウイルスC(GBV-C)、G型肝炎ウイルス(HGV)、TTウイルス(TTV)などのいくつかの候補が報告された。これらの中には、すでに肝炎ウイルスではないと結論されたものもあれば、現在研究中のものもある。以下、これらの新しい肝炎ウイルスの候補について述べる。

B F型肝炎ウイルス(HFV)

経口感染し、流行性肝炎の原因となる肝炎ウイルスとしてはA型とE型が知られている。しかし、地域流行性または散発性急性肝炎例での疫学的検討からは経口感染性の非A-E型肝炎ウイルスの存在が示唆されて¹⁵⁾。HFVはこの様な肝炎ウイルスの一つとして報告された。すなわち、Sharmaら¹⁶⁾は、非A-E型散発性急性肝炎患者の便を経静脈的にリースモンキー(北インド産の尾の短いサル)に接種し、急性肝炎を起こさせることに成功したと1990年に報告した。この患者は22歳のフランス人女性であり、F(French)型と命名した理由の一つとなった。さらに、

HFV は 2 本鎖の DNA ウィルスで、感染粒子は 27-37 nm であることが Deka ら¹⁷⁾ により報告された。しかし、その後の検討でこれらの報告は誤りであることが確認され、HFV は幻のウィルスとなった。非 A 非 B 型の時代にも、このような幻のウィルスがいくつも報告されており、時代はくり返されている。

C GB ウィルス (GBV)

GB 因子と呼ばれる、マーモセットに感染し肝炎を起こす因子は 1967 年より知られていた¹⁸⁾。この GB 因子は、最初に肝炎を発症した 34 歳の外科医のインシヤルに由来しており、黄疸出現後 3 日目に採取した血清がもとになっている。血清学的検索や感染実験の結果より、GB 因子は既知の肝炎ウィルスとは異なることが知られていたが、長い間その本体は不明のままであった¹⁹⁾²⁰⁾。

1995 年に Simons ら²¹⁾ は、効率的に新しい遺伝子を用いる RDA 法 (representational difference analysis) を用い GB 因子の遺伝子のクローニングに成功した。すなわち、GB 因子をタマリンに感染させ、感染前と感染後の血漿を検体として用い、RDA 法によりクローニングを行った。拾い上げた 11 クローンの中 7 クローンを解析した結果以下のことが明らかとなった。GBV は、フラビウィルスに類似し、プラス鎖、一本鎖の RNA ウィルスである。この時 GBV-A と GBV-B の 2 種類が発見されたが²²⁾、これらはヒトのウィルスではなく²³⁾、その後 A と B の塩基配列を基に GBV-C がヒトから分離された²⁴⁾。GBV-C は、同時に発見された G 型肝炎ウィルス (HGV) と同じウィルスであることが明らかとなっており、両者は新しい肝炎ウィルスの候補として世界中で研究された。その内容については次の HGV の項で詳しく述べる。

D G 型肝炎ウィルス (HGV)

1995 年と 1996 年に GBV-C²⁴⁾²⁵⁾ と HGV²⁶⁾ が相次いで発見された。その後両ウィルスは、塩基配列で 90% 以上の相同性があることが確認され、同じウィルスであることが明らかとなった²⁷⁾。このため、GBV-C/HGV と記載されることも多い。

HGV の特徴を表 3 に示した。HCV と同じ Flaviviridae に属し、その遺伝子構造は類似しているが、HGV ではコア領域が短いのが特徴である²⁸⁾。GBV-C は血液を介して感染し、一過性感染のみならず持続感染も起こす²⁹⁾。

HGV 関連マーカーとしては PCR 法による HGV RNA の検出³⁰⁾ と HGV-E2 抗体の測定³¹⁾³²⁾ がある。前者は HGV の感染を検出するものであり、後者は中和抗体と同じ意義を持つ。すなわち、HGV RNA が陽性の場合には現在の感染を、また HGV-E2 抗体のみ陽性の場合には過去の感染を示す。本邦での一般健常者での HGV RNA 陽性率は約 1%、HGV-E2 抗体を含めた陽性率は約 6% である³³⁾³⁴⁾。また、HGV は全世界に分布し、アフリカ型、ヨーロッパ型、アジア型の 3 種類の遺伝子型が、それぞれの地域に特徴的に存在する³⁵⁾。

GBV-C の増殖部位は完全に同定されているわけではない。当然、肝臓で増殖することが期待されたが、これを肯定する意見と否定する意見が報告されている³⁶⁾⁻³⁹⁾。当科の *in-situ* hybridization 法による検討では、HGV は肝細胞に染色されず、肝組織に浸潤しているリンパ球に検出された。この成績は、肝細胞が HGV 増殖部位の主たる部位ではないことを示唆する³⁹⁾。

HGV は発見当初、劇症肝炎発症との関連で注目さ

表 3 HGV (GBV-C) と TTV の比較

特徴	HGV (GBV-C)	TTV
発見方法	RDA	RDA
DNA or RNA	RNA	DNA
遺伝子鎖	線状、一本鎖、+鎖	環状、一本鎖、-鎖
塩基数	約 9,500	約 3,800
核酸変異	<15%	<30%
翻訳領域 (ORF)	1	2
エンベロープ	あり	なし
近縁ウィルス属	Flaviviridae	Circoviridae
感染経路	血液	血液&経口
分布	全世界	全世界
遺伝子型	地域特異性あり	地域特異性なし

RDA: representational difference analysis

れた⁴⁰⁾。すなわち、非 A-E 型劇症肝炎 6 例中 3 例に HGV RNA が検出され、HGV が劇症肝炎の発症に重要な役割を果たしているのではないかとの報告が Lancet に掲載された。その後、これを支持する報告もみられたが⁴¹⁾、否定する報告が相次ぎ、現在では劇症肝炎の原因ではないとされている⁴²⁾⁴³⁾。

輸血による HGV 感染と急性肝炎との関連は HJ Alter らのコホート研究が優れている⁴⁴⁾。図 3 はこれ

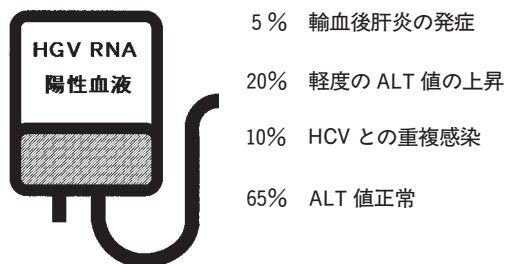


図 3 HGV RNA 陽性血液の輸血とその受血者における肝炎の発症

をまとめたものであるが、HGV 感染血液の輸血を受けた場合、非 A-E 型輸血後肝炎を発症するのは 5% のみで、20% の患者では軽度の ALT 値の異常を認めるのみであった。また、10% の患者は HCV との重複感染であり、残りの 65% では ALT 値の異常は観察されなかった。さらに、各病型別に HGV RNA 量に差はみられなかったと報告している。この成績は、HGV 感染と肝炎発症との関連が極めて低いことを示唆する。

慢性肝炎での HGV 感染率はおよそ C 型が 12%、B 型が 4%、非 B 非 C 型が 4% であり、C 型で高率である³³⁾。本邦での慢性肝炎の頻度を B 型 25%、C 型 70%、非 B 非 C 型 5% と仮定すると、慢性肝炎全体での HGV 感染は HCV との重複感染が 90% 近くと大多数を占めることになる。このため、HCV 単独感染例と HCV と HGV の重複感染例との病態の差は注目される。しかし、これまで当科で得られた成績からは (表 4)⁴⁵⁾、両群間で GPT 値や肝組織所見からみた慢

表 4 HGV 感染の有無による C 型慢性肝炎の背景因子と病態の比較

臨床的特徴	HGV 感染 (+) (n=21)	HGV 感染 (-) (n=168)	P
平均年齢 (年)	46.6±13.0	51.7±10.7	0.43
性別 (男性%)	76.2	63.1	>0.2
輸血歴 (陽性%)	33.3	39.9	>0.2
ALT 値 (IU/L)	131±68	121±80	>0.2
肝組織 Grade			>0.2
Minimum	3 (14.3%)	12 (7.1%)	
Mild	7 (33.3%)	77 (45.8%)	
Moderate	11 (52.4%)	71 (42.3%)	
Severe	0 (0.0%)	8 (4.8%)	
肝組織 Stage			>0.2
Mild	5 (23.8%)	26 (15.5%)	
Moderate	8 (38.1%)	65 (38.7%)	
Severe	5 (23.8%)	61 (36.3%)	
Cirrhosis	3 (14.3%)	16 (9.5%)	
HCV 遺伝子型	(n=21)	(n=52)	>0.2
1b	3 (61.9%)	36 (69.3%)	
2a or 2b	6 (28.6%)	10 (19.2%)	
Undetermined	2 (9.5%)	6 (11.5%)	
HCV RNA 量 (MEQ)			>0.2
median (range)	5.0 (<0.5-40)	1.6 (<0.5-79)	
IFN 治療効果	(n=10)	(n=91)	>0.2
著効	3 (30%)	33 (36%)	
非著効	7 (70%)	58 (64%)	

性肝炎の活動性に差はみられていない。また、C型慢性肝炎のインターフェロン治療効果にも明らかな影響は与えていなかった。さらに、インターフェロン治療後のALT値の推移は、HCVウイルス血症の推移と良く相関したが、HGVウイルス血症とは全く相関しなかった。これらの成績は、HGVの重複感染によりC型慢性肝炎の病態は大きく変化しないこと、および重複感染しても肝炎の主役はHCVであることを示す。

非A-E型肝炎でのHGV RNA陽性率は、散発性急性肝炎が0% (0/43)、輸血後急性肝炎が20% (1/5)、肝硬変と肝細胞癌を加えた慢性肝炎が4% (2/50)であり、必ずしも高率とは言えない³³⁾。このため、HGV単独感染例の数が少なく、非A-E型肝炎でのHGV感染の意義、すなわちG型肝炎については十分な検討はなされていない。当科で経験した慢性肝炎の3例はいずれも非活動性の病態を示していた。さらに、他教室の報告をみても、非活動性の病態を示す症例が圧倒的に多く、明らかにG型肝炎と考えられる症例は報告されていない²⁾。

HGV感染と肝細胞癌との関連も重要な問題である。しかし、これまで疫学的な検討を中心に多くの報告がなされているが、積極的に両者の関連を示唆する知見は得られていない⁴⁶⁾⁻⁵¹⁾。

HGVが肝炎ウイルスであるか否かの命題については多くの議論がなされてきた。発見されて4年近くが経過し、多くの知見が集められた。これらの成績をまとめると、現時点で、HGVを肝炎ウイルスとして認めるだけの根拠はないとされている²⁷⁾⁵²⁾。

E TTウイルス (TTV)

TTVは、1989年Nishizawaら⁵³⁾により非A非B非C型輸血後肝炎患者血清からRDA法によりクローニングされた。この患者のイニシャルがT.T.であることからTTVと命名されたが、transfusion transmitted virusと読むことも可能である。TTVの特徴を表3に示した。TTV遺伝子は一本鎖のDNAで環状構造をとり、塩基長は約3,800で、2個の翻訳領域を持つ。遺伝子構造的にはCircoviridaeに属し、大きく3種類の遺伝子型が存在する⁵⁴⁾⁵⁵⁾。TTVは全世界に分布するが⁵⁶⁾⁻⁶³⁾、遺伝子型の地域特異性は乏しい⁵⁵⁾。当初、TTVは血液を介して感染するウイルスとして発見されたが、経口的にも感染する可能性が示唆されている。これは、TTVが糞便中に排泄されることや⁶⁴⁾、疫学的に血液感染だけで説明できない部分が多いことが根拠となっている⁶⁵⁾⁶⁶⁾。

TTV感染の診断はPCR法によるTTV DNAの検出によりなされている。ただし、TTVは変異率の高いウイルスであるため、プライマーにより検出感度が大きく異なるので注意が必要である⁵³⁾⁵⁴⁾⁶⁷⁾。一般健常者でのTTV感染率はOkamotoら⁵⁴⁾のプライマーで10-20%と高く、さらにTakahashiら⁶⁷⁾のプライマーでは90%以上と極めて高率である。すなわち、TTVはEBウイルスやサイトメガロウイルスのようにならかなり一般に浸透したウイルスと考えられる。

TTVの臨床的意義を検討する場合は、特定の遺伝子型に的をしぼる必要がある。このため、比較的遺伝子型特異性の高いOkamotoらのプライマーが多く用いられている。このプライマーを用いてウイルス肝炎症例を対象として検討成績を表5に示した⁶³⁾。TTVはC型肝炎での陽性率がやや高いが、明らかな疾患特異的な分布はみられなかった。さらに、病型別にTTV感染者と非感染者で臨床的背景を比較したが、年齢、性別、輸血歴、肝機能検査成績には有意の差はみられなかった。

これまでの検討では、TTVの肝炎ウイルスとして

表5 各種ウイルス肝炎におけるTTV感染率

肝炎	総症例数	TTV感染者数 (%)
A型急性肝炎	14	5 (36%)
B型肝炎	101	35 (35%)
急性散発性	8	2 (25%)
急性輸血後	2	2 (100%)
慢性肝炎	51	14 (27%)
肝硬変	20	8 (40%)
肝細胞癌	20	9 (45%)
C型肝炎	148	90 (61%)
急性散発性	9	6 (67%)
急性輸血後	15	11 (73%)
慢性肝炎	42	25 (60%)
肝硬変	38	23 (61%)
肝細胞癌	44	25 (57%)
非A-E型肝炎	54	22 (41%)
急性散発性	18	5 (28%)
急性輸血後	5	3 (60%)
慢性肝炎	20	11 (55%)
肝硬変	7	3 (43%)
肝細胞癌	4	1 (25%)
健常者	100	12 (12%)

の病原性に反対する報告が圧倒的に多い。しかし、TTV DNA 陽性の C 型慢性肝炎例では陰性の症例に比較し、肝炎の組織学的活動性が高いことや、HCV ウイルス量が少なくインターフェロン治療に対する著効率が高いことなど、陽性所見も報告されている。TTV の研究は始まったばかりであり、臨床的意義について結論を出すには、今しばらく時間が必要である。

V 未知の肝炎ウイルス発見の重要性

臨床上一番問題になるのは、劇症肝炎の約半数を占める原因不明の肝炎である。この多くは致死的な疾患であり、肝移植を必要とするため、その起因ウイルス

(?) の発見による治療法や予防法の開発は急務である。このため、当教室でも主要な研究テーマとして追求中である。

ま と め

以上、非 A-E 型肝炎とその原因ウイルスについて述べた。HGV と TTV は共に RDA 法で発見された。RDA は、新しいウイルスを発見するためには非常に効率の良い手法である。しかし、病原性の有無とは無関係にウイルスを釣り上げるため、釣り上げたウイルスを他の方法で評価することが重要である。

文 献

- 1) Alter HJ, Bradley DW: Non-A, non-B hepatitis unrelated to the hepatitis C virus (non-ABC). *Sem Liver Dis* 15: 110-120, 1995
- 2) Tanaka E, Yamaguchi K, Uemura K, Kobayashi M, Iijima A, Kiyosawa K, Yagi S, Hasegawa A: Hepatitis G virus/GB virus C infection in patients with chronic non-B, non-C hepatitis. *Intern Hepatol Commun* 6: 137-143, 1997
- 3) Blumberg BS, Alter HJ, Visnich S: A new antigen in leukemia sera. *J Am Med Assoc* 191: 541-546, 1965
- 4) Okochi, Murakami S: Observations on Australia antigen in Japanese. *Vox Sang* 15: 374, 1968
- 5) Dane DS, Cameron CH, Briggs M: Virus-like particles in serum of patients with Australia-antigen-associated hepatitis. *Lancet* I: 695-698, 1972
- 6) Feinstone SM, Kapikian AZ, Purcell RH: Hepatitis A: Detection by immune electron microscopy of a virus-like antigen associated with acute illness. *Science* 182: 1026-1028, 1973
- 7) Prince AM, Brotman B, Grady GF, Kuhns WJ, Hazzi C, Levine RW, Millian SJ: Long-incubation post-transfusion hepatitis without serological evidence of exposure to hepatitis-B virus. *Lancet* ii: 241-246, 1974
- 8) Feinstone SM, Kapirian AZ, Purcell RH, Alter HJ, Holland PV: Transfusion-associated hepatitis not due to viral hepatitis type A or B. *N Engl J Med* 292: 767-770, 1975
- 9) Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M: Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science* 244: 359-362, 1989
- 10) Kuo G, Choo QL, Alter HJ, Gitnock GL, Redeker G, Purcell RH, Miyamura T, Dienstag JL, Alter MJ, Stevens CE, Tegtmeier GE, Bonino F, Colombo M, Lee WS, Kuo C, Berger K, Shuster JR, Overby LR, Bradley DW, Houghton M: An assay for circulating antibodies to a major etiologic virus of human non-A, non-B hepatitis. *Science* 244: 362-364, 1989
- 11) Balayan MS, Andjaparidze AG, Savinskaya SS, Ketiladze ES, Braginsky DM, Savinov AP, Poleschuk VF: Evidence for a virus in non-A, non-B hepatitis transmitted via the fecal-oral route. *Intervirology* 20: 23-31, 1983
- 12) Reyes GR, Purdy MA, Kim JP, Luk KC, Young LM, Fry KE, Bradley DW: Isolation of a cDNA from the virus responsible for enterically transmitted non-A, non-B hepatitis. *Science* 247: 1335-1339, 1990
- 13) Alter HJ, Purcell RH, Shih JW, Melpolder JC, Houghton M, Choo QL, Kuo G: Detection of antibody to hepatitis C virus in prospectively followed transfusion recipients with acute and chronic non-A, non-B hepatitis. *N Engl J Med* 321: 1494-1500, 1989

- 14) Japanese Red Cross Non-A, Non-B Hepatitis Research Group : Effect of screening for hepatitis C virus antibody and hepatitis B virus core antibody on incidence of post-transfusion hepatitis. *Lancet* 339 : 1040-1041, 1991
- 15) Arankalle VA, Chadha MS, Tsarev SA, Emerson SU, Risbud AR, Banerjee K, Purcell RH : Seroepidemiology of water-borne hepatitis in India and evidence for a third enterically-transmitted hepatitis agent. *Proc Natl Acad Sci USA* 91 : 3428-3432, 1994
- 16) Sharma MD, Maillard P, Vrati S, Mukherjee MS, Rajagopalan, Poynard T, Talwar GP, Pillot J : Serial passage of west-European sporadic non-A non-B hepatitis in rhesus monkeys by inoculation with fecal extracts. *J Med Virol* 30 : 36-41, 1990
- 17) Deka N, Sharma MD, Mukerjee R : Isolation of the novel agent from human stool samples that is associated with sporadic non-A, non-B hepatitis. *J Virol* 68 : 7810-7815, 1994
- 18) Deinhardt F, Holmes AW, Capps RB, Popper H : Studies on the transmission of human viral hepatitis to marmoset monkeys. I. Transmission of disease, serial passage and description of liver lesions. *J Exp Med* 125 : 673-678, 1967
- 19) Holmes AW, Deinhardt F, Wolfe L, Froesner G, Peterson D, Gasto B : Specific neutralization of human hepatitis type A in marmoset monkeys. *Nature* 243 : 419-420, 1973
- 20) Karayiannis P, Petrovic LM, Fry M, Moore D, Enticott M, McGarvey MJ, Scheuer PJ, Thomas HC : Studies of GB hepatitis agent in tamarins. *Hepatology* 9 : 186-192, 1989
- 21) Simons JN, Pilot-Matias TJ, Leary TP, Dawson GJ, Desai SM, Schlauder GG, Muerhoff AS, Erker JC, Buuk SL, Chalmers ML, Van Sant CL, Mushahwar IK : Identification of two flavivirus-like genomes in the GB hepatitis agent. *Proc Natl Acad Sci USA* 92 : 3401-3405, 1995
- 22) Lisitsyn N, Lisitsyn N, Wigler M : Cloning the difference between two complex genomes. *Science* 259 : 946-951, 1993
- 23) Schlauder G, Dawson GJ, Simons JN, Pilot-Matias TJ, Gutierrez RA, Heynen CA, Knigge MF, Kurpiewski GS, Buijk SL, Leary TP, Muerhoff AS, Desai SM, Mushahwar IK : Molecular and serologic analysis in the transmission of the GB hepatitis agents. *J Med Virol* 46 : 81-90, 1995
- 24) Simons JN, Leary TP, Dawson GJ, Pilot-Matias TJ, Muerhoff AS, Schlauder GG, Desai SM, Mushahwar IK : Isolation of novel virus-like sequences associated with human hepatitis. *Nature Med* 1 : 564-569, 1995
- 25) Leary TP, Muerhoff AS, Simonds JN, Pilot-Matias TJ, Erker JC, Chalmers ML, Schlauder GG, Dawson GJ, Desai SM, Mushahwar IK : Sequence and genomic Organization of GBV-C : a novel member of the flaviviridae associated with human non-A-E hepatitis. *J Med Virol* 48 : 60-67, 1996
- 26) Linnen J, Wages Jr J, Zhang-Keck ZY, Fry KE, Krawczynski KZ, Alter H, Koonin E, Gallagher M, Alter M, Hadziyannis S, Karayiannis P, Fung K, Nakatsuji Y, Shih WK, Young L, Piatak Jr M, Hoover C, Fernandez J, Chen S, Zou JC, Morris T, Hyams KC, Ismay S, Lifson JD, Hess G, Fong SKJ, Thomas H, Bradley D, Margolis H, Kim JP : Molecular cloning and disease association of hepatitis G virus : a transfusion-transmissible agent. *Science* 271 : 505-508, 1996
- 27) Alter HJ : The cloning and clinical implications of HGV and GBV-C. *N Engl J Med* 334 : 1536-1537, 1996
- 28) Takahashi K, Hijikata M, Aoyama K, Hoshino H, Hino K, Mishiro S : Characterization of GBV-C/HGV viral genome : comparison among different isolates for a -2kb-sequence that covers entire E1 and most of 5'UTR and E2. *Intern Hepatol Commun* 6 : 253-263, 1997
- 29) Tanaka E, Kiyosawa K, Shimoda K, Hino K, Tacke M, Schmolke S, Engel AM, Hess G : Evolution of hepatitis G virus infection and antibody response to envelope protein in patients with transfusion-associated non-A, non-B hepatitis. *J Viral Hepat* 5 : 153-159, 1999
- 30) Schlueter V, Schmolke S, Stark K, Hess G, Ofenloch-Haehnle B, Engel AM : Reverse transcription-PCR

- Detection of hepatitis G virus. *J Clin Microbiol* 34 : 2660-2664, 1996
- 31) Tacke M, Kiyosawa K, Stark K, Schlueter V, Ofenloch-Haehnle B, Hess G, Engel AM : Detection of antibodies to a putative hepatitis G virus envelope protein. *Lancet* 349 : 318-320, 1997
 - 32) Tacke M, Schmolke S, Schlueter V, Sauleda S, Esteban JI, Tanaka E, Kiyosawa K, Alter HJ, Schmitt U, Hess G, Ofenloch-Haehnle B, Engel AM : Humoral immune response to the E2 protein of hepatitis G virus is associated with long-term recovery from infection and reveals a high frequency of hepatitis G virus exposure among healthy blood donors. *Hepatology* 26 : 1626-1633, 1997
 - 33) Nakatsuji Y, Shih JWK, Tanaka E, Kiyosawa K, Wages JrJ, Kim JP, Alter HJ : Prevalence and disease association of hepatitis G virus infection in Japan. *J Viral Hepat* 3 : 307-316, 1996
 - 34) Tanaka E, Tacke M, Kobayashi M, Nakatsuji Y, Kiyosawa K, Schmolke S, Engel AM, Hess G, Alter HJ : Past and present hepatitis G virus infection in areas where hepatitis C is highly endemic and those where it is not endemic. *J Clin Microbiol* 36 : 110-114, 1998
 - 35) Muerhoff AS, Simons JN, Leary TP, Erker JC, Chalmers ML, Pilot-Matias TJ, Dawson GJ, Desai SM, Mushahwar IK : Sequence heterogeneity within the 5'-terminal region of the hepatitis GB virus C genome and evidence for genotypes. *J Hepatol* 25 : 379-384, 1996
 - 36) Madejon A, Fogeda M, Bartolome J, Pardo M, Gonzalez C, Cotonat T, Carreno V : GB virus C RNA in serum, liver, and peripheral blood mononuclear cells from patients with chronic hepatitis B, C, and D. *Gastroenterology* 113 : 573-578, 1997
 - 37) Pessoa MG, Terrault NA, Detmer J, Kolberg J, Collins M, Hassoba H, Wright TL : Quantitation of hepatitis G and C viruses in the liver : evidence that hepatitis G virus is not hepatotropic. *Hepatology* 27 : 877-880, 1998
 - 38) Laskus T, Radkowski M, Wang LF, Vargas H, Rakela J : Lack of evidence for hepatitis G virus replication in the livers of patients with chronic hepatitis C and G viruses. *J Virol* 71 : 7804-7806, 1997
 - 39) Kobayashi M, Tanaka E, Nakayama J, Furuwatari C, Katsuyama T, Kawasaki S, Kiyosawa K : Detection of GB virus-C/hepatitis G virus genome in peripheral mononuclear cells and liver tissue. *J Med Virol* 57 : 114-121, 1999
 - 40) Yoshida M, Okamoto H, Mishiro S : Detection of the GBV-C hepatitis virus genome in serum from patients with fulminant hepatitis of unknown aetiology. *Lancet* 346 : 1131-1132, 1995
 - 41) Heringlake S, Osteramp S, Trautwein C, Tillmann H, Boker K, Muerhoff S, Mushahwar IK, Hunsmann G, Manns MP : Association between fulminant hepatic failure and a strain of GBV virus C. *Lancet* 348 : 1626-1629, 1996
 - 42) Kao JH, Chen PJ, Chen DS : GBV-C in the aetiology of fulminant hepatitis. *Lancet* 347 : 120, 1996
 - 43) Kuroki T, Nishiguchi S, Tanaka M, Enomoto M, Kobayashi K : Does GBV-C cause fulminant hepatitis in Japan? *Lancet* 347 : 908, 1996
 - 44) Alter HJ, Nakatsuji Y, Melpolder J, Wages J, Wesley R, Shih JWK, Kim JP : The incidence of transfusion-associated hepatitis G virus infection and its relation to liver disease. *N Engl J Med* 336 : 747-754, 1997
 - 45) Tanaka E, Alter HJ, Nakatsuji Y, Shih WK, Kim JP, Matsumoto A, Kobayashi M, Kiyosawa K : Effect of hepatitis G virus co-infection on patients with chronic hepatitis C. *Ann Int Med* 125 : 740-743, 1996
 - 46) Kanda T, Yokosuka O, Imazeki F, Tagawa M, Ehata T, Saisho H, Omata M : GB virus-C in Japanese patients with hepatocellular carcinoma and cirrhosis. *J Hepatol* 7 : 464-469, 1997
 - 47) Kubo S, Nishiguchi S, Kuroki T, Hirohashi K, Tanaka H, Tsukamoto T, Shuto T, Kinoshita H : Poor association of GBV-C viremia with hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 27 : 91-95, 1997
 - 48) Hollingsworth RC, Minton EJ, Fraser-Moodie C, Metivier E, Rizzi PM, Irving WL, Jenkins D, Ryder SD :

- Hepatitis G infection : role in cryptogenic chronic liver disease and primary liver cell cancer in the UK. *J Viral Hepat* 5 : 165-169, 1998
- 49) Tagger A, Donato F, Ribero ML, Chiesa R, Tomasoni V, Portera G, Gelatti U, Albertini A, Fasola M, Nardi GA : Case-control study on GB virus C/ hepatitis G virus infection and hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 26 : 1653-1657, 1997
 - 50) Lightfoot K, Skelton M, Kew MC, Yu MC, Kedda MA, Coppin A, Hodgkinson J : Does hepatitis GB virus - C infection cause hepatocellular carcinoma in black Africans? *Hepatology* 26 : 740-742, 1997
 - 51) Abe K, Edamoto Y, Park YN, Nomura AM, Taltavull TC, Tani M, Thung SN : In situ detection of hepatitis B, C, and G virus nucleic acids in human hepatocellular carcinoma tissues from different geographic regions. *Hepatology* 28 : 568-572, 1998
 - 52) Heringlake S, Tillmann HL, Manns MP : New hepatitis viruses. *J Hepatol* 25 : 239-247, 1996
 - 53) Nishizawa T, Okamoto H, Konishi K, Yoshizawa H, Miyakawa Y, Mayumi M : A novel DNA virus (TTV) associated with elevated transaminase levels in posttransfusion hepatitis of unknown etiology. *Biochem Biophys Res Commun* 241 : 92-97, 1997
 - 54) Okamoto H, Nishizawa T, Kato N, Ukita M, Ikeda H, Miyakawa Y, Mayumi M : Molecular cloning and characterization of novel DNA virus (TTV) associated with posttransfusion hepatitis of unknown etiology. *Hepatology Res* 10 : 1-16, 1998
 - 55) Mushahwar IK, Erker JC, Muerhoff AS, Leary TP, Simons JN, Birkenmeyer LG, Chalmers ML, Pilot-Matias TJ, Dexai SM : Molecular and biophysical characterization of TT virus : evidence for a new virus family infecting humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 96 : 3177-3182, 1999
 - 56) Tanaka H, Okamoto H, Luengrojanakul P, Chainuvati T, Tsuda F, Tanaka T, Miyakawa Y, Mayumi M : Infection with an unenveloped DNA virus (TTV) associated with post-transfusion non-A to G hepatitis in hepatitis patients and healthy blood donors in Thailand. *J Med Virol* 56 : 234-238, 1998
 - 57) Naoumo NV, Petrova EP, Thomas MG, Williams R : Presence of a newly described human DNA virus (TTV) in patients with liver disease. *Lancet* 352 : 195-197, 1998
 - 58) Simmonds P, Davidson F, Lycett C, Prescott LE, MacDonald DM, Ellender J, Yap PL, Ludlam CA, Haydon GH, Gillon J, Jarvis LM : Detection of a novel DNA virus (TTV) in blood donors and blood products. *Lancet* 352 : 191-194, 1998
 - 59) Hohne M, Berg T, Muller AR, Schreier E : Detection of sequences of TT virus, a novel DNA virus, in German patients. *J Gen Virol* 79 : 2761-2764, 1998
 - 60) Prescott LE, Simmonds P : Global distribution of Transfusion-Transmitted Virus. *N Engl J Med* 339 : 776-777, 1998
 - 61) Charlton M, Adjei P, Poterucha J, Zein N, Moure B, Therneau T, Krom R, Wiesner R : TT-virus infection in North American blood donors, patients with fulminant hepatic failure, and cryptogenic cirrhosis. *Hepatology* 28 : 839-842, 1998
 - 62) Niel C, de Oliveira JM, Ross RS, Gomes SA, Roggendorf M, Viazov S : High prevalence of TT virus infection in Brazilian blood donors. *J Med Virol* 57 : 259-263, 1999
 - 63) Orii K, Tanaka E, Umemura T, Rokuhara A, Iijima A, Yoshisawa K, Imai H, Kiyosawa K : Prevalence and disease association of TT virus infection in Japanese patients with viral hepatitis. *Hepatology Res* 14 : 161-170, 1999
 - 64) Okamoto H, Akahane Y, Ukita M, Fukuda M, Tsuda F, Miyakawa Y, Mayumi M : Fecal excretion of a nonenveloped DNA virus (TTV) associated with posttransfusion non-A-G hepatitis. *J Med Virol* 56 : 128-132, 1998
 - 65) Umemura T, Tanaka E, Ota M, Orii K, Yoshizawa K, Imai H, Sodeyama T, Kiyosawa K : TT virus

- infection in areas of high- and non-endemicity for hepatitis C. *Hepatology Res* 13 : 212-220, 1999
- 66) Oguchi T, Tanaka E , Orii K, Kobayashi M, Hora K, Kiyosawa K : Transmission and liver injury of TT virus in patients on maintenance hemodialysis. *J Gastroenterol* 34 : 234-240, 1999.
- 67) Takahashi K, Hoshino H, Ohta Y, Yoshida N, Mishiro S : Very high prevalence of TT virus (TTV) infection in general population of Japan revealed by a new set of PCR primers. *Hepatology Res* 12 : 233-239, 1998

(H 11. 5 . 18 受稿)
