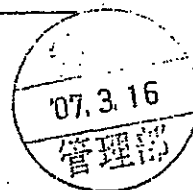


医薬品
医薬部外品 研究報告 調査報告書
化粧品

識別番号・報告回数		報告日		第一報入手日 2007年3月5日	新医薬品等の区分 該当なし	厚生労働省処理欄
一般的名称	乾燥人フィブリノゲン			研究報告の 公表状況 Epidemiologie, Mikrobiologie, Immunologie 2006; 55(4): 136-139	公表国 チェコ共和国	使用上の注意記載状況・ その他参考事項等
販売名 (企業名)	フィブリノゲンHT-Wf (ベネシス)					
研究報告の概要	<p>チェコ共和国における IVIG 投与患者の血清中における HGV 陽性率を調査し、HGV に関係したリスクを検討した。その病原性は不明であるが、HGV は肝疾患又はリンパ増殖を起こす可能性がある。試験を行った 86 名の IVIG 投与患者の内の 20 名 (23%) が、HGV RNA 陽性であった。これは、およそ 4.2% と報告されている一般人口における平均的な感染率、あるいはチェコ共和国の人口比 6% よりも高くなっている。本研究で確認した HGV 陽性反応の割合は、非経口感染のリスクグループの感染率にほぼ相当する。</p> <p>HGV 陽性患者 20 人の内、3 人 (15%) には肝機能検査値の緩やかな上昇が認められ、また 1 人 (5%) は慢性リンパ性白血病に冒されていたが、これは IVIG 置換開始前にすでに診断が下されていた。IVIG 投与患者の HGV 感染率は高いが、肝疾患又はリンパ増殖のいずれの徴候とも関係していないと、結論付けることができる。</p>					<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 本剤の原材料となる献血者の血液については、HBs 抗原、抗 HCV 抗体、抗 HIV-1 抗体、抗 HIV-2 抗体、抗 HTLV-I 抗体陰性で、かつ ALT (GPT) 値でスクリーニングを実施している。更に、プールした試験血漿については、HIV-1、HBV 及び HCV について核酸増幅検査 (NAT) を実施し、適合した血漿を本剤の製造に使用しているが、当該 NAT の検出限界以下のウイルスが混入している可能性が常に存在する。本剤は、以上の検査に適合した血漿を原料として、Cohn の低温エタノール分画で得た画分から人フィブリノゲンを濃縮・精製した製剤であり、ウイルス不活化を目的として、製造工程においてリン酸トリ-n-ブチル (TNBP) / ポリソルベート 80 処理、濾過膜処理 (ナノフィルトレーション)、凍結乾燥の後、60℃、72 時間の加熱処理を施しているが、投与に際しては、次の点に十分注意すること。</p>
	報告企業の意見				今後の対応	
<p>チェコ共和国における IVIG 投与患者の HGV 陽性率が健常人より高かったとの報告である。</p> <p>IVIG 投与患者における HGV 陽性率に関する文献報告を弊社では 5 報入手しているが、それら文献での陽性率は 7.0% (4/57)、12.5% (2/16)、0% (0/4)、0% (0/15)、2.5% (1/40) であり、今回の研究報告での 23% はこれら報告と比べるとかなり高い値となっている。本文献では、これら過去の報告を引用しての考察が行われていないため、チェコでの陽性率が高い理由については不明である。</p> <p>HGV は 30~60nm の大きさのフラビウイルス科に属するエンベロープウイルスである。万一、原料血漿に HGV が混入したとしても、BVD をモデルウイルスとしたウイルスバリデーション試験成績から、本剤の製造工程において十分に不活化・除去されると考えている。</p>				<p>本報告は本剤の安全性に影響を与えないと考えるので、特段の措置はとらない。</p>		

12

Výskyt infekce virem hepatitidy G (HGV) u pacientů léčených intravenózními imunoglobuliny v České republice



Sobotková M.¹, Bartůňková J.¹, Litzman J.², Zachová R.¹, Jílek D.³, Kryštůfková O.⁴, Němeček V.⁵, Vernerová E.¹, Šedivá A.¹

¹Ústav imunologie UK 2.LF a FN Motol, Praha

²Ústav klinické imunologie a alergologie, nemocnice u sv. Anny, Brno

³Zdravotní ústav se sídlem v Ústí nad Labem

⁴Revmatologický ústav, Praha

⁵Státní zdravotní ústav, Praha

Souhrn

V naší práci se zabýváme prevalencí výskytu viru hepatitidy G (HGV) v séru pacientů léčených intravenózními imunoglobuliny (IVIG) a hodnotíme případné důsledky plynoucí z této chronické infekce. Přestože patogenicitu viru hepatitidy G je sporná, předpokládá se, že může vyvolat jaterní postižení či lymfoproliferaci. Z našeho souboru 86 pacientů byla prokázána přítomnost HGV celkem u dvaceti (23 %). U 3 z nich (15 %), pak byla prokázána lehká elevace jaterních testů. Jeden z HGV pozitivních pacientů trpěl chronickou lymfatickou leukémií (5 %), nicméně toto onemocnění bylo diagnostikováno již před zahájením substituce IVIG. Lze uzavřít, že prevalence infekce HGV je u pacientů léčených IVIG vysoká, ale není spojena se známkami jaterní léze ani lymfoproliferace.

Klíčová slova: virus hepatitidy G – intravenózní imunoglobuliny – běžný variabilní imunodeficit, X-vázaná agamaglobulinémie – virus hepatitidy C – virus hepatitidy B.

Summary

Sobotková M., Bartůňková J., Litzman J., Zachová R., Jílek D., Kryštůfková O., Němeček V., Vernerová E., Šedivá A.: Prevalence of Hepatitis G Virus (HGV) in Intravenous Immunoglobulin Recipients in the Czech Republic

The prevalence of hepatitis G virus (HGV) in the serum of intravenous immunoglobulin (IVIG) recipients was studied and risk related to HGV positivity was considered. Although its pathogenicity is unclear, HGV is likely to cause liver disease or lymphoproliferation. Twenty (23 %) of 86 tested IVIG patients were HGV RNA positive. Of the HGV positive patients, three (15 %) showed mild elevation of liver enzymes and one (5 %) was diagnosed with chronic lymphatic leukaemia prior to the institution of IVIG replacement. It can be concluded that the HGV prevalence among IVIG recipients is high but is not associated with signs of either liver disease or lymphoproliferation.

Key words: hepatitis G virus – intravenous immunoglobulins – common variable immunodeficiency – X-linked agammaglobulinemia – hepatitis C virus – hepatitis B virus.

Virus hepatitidy G byl objeven roku 1995 dvěma laboratořemi nezávisle na sobě. V tomto roce se v laboratořích Abbot, Boehringer Mannheim a Genelabs podařilo vyklonovat genetický materiál dvou virů, které byly nazvány HGV a HGBV-C. Základ pro objevení HGBV-C položil již v roce 1967 Friedrich Deinhardt, který infikoval sérem pacienta s akutní hepatitidou nejasné etiologie opice – tamariny. Tímto pacientem byl 34 letý chicagský

chirurg s iniciálami G.B. (odtud jedno z pojmenování viru). Infekce byla přenášena parenterálně na další generace opic, až se v roce 1995 podařilo v jejich séru prokázat 3 specifické nukleotidové sekvence – HGBV-A, HGBV-B, HGBV-C. Následně se ukázalo, že pouze HGBV-C je virem lidským. Viry HGBV-C a HGV jsou vzhledem ke značné homologii aminokyselinových sekvencí a nukleotidů považovány za dva genotypy téhož viru [4].

Virus se řadí do čeledi *flaviviridae*, stejně jako virus hepatitidy C. Jeho RNA má 9400 nukleotidů, virová partikule bývá velká asi 30–60 nm a je opouzdřena. Přenos se děje cestou parenterální, pohlavním stykem a slinami. Rovněž je zvažována transmise vertikální a přenos z matky na dítě v průběhu porodu. Inkubační doba činí pravděpodobně 30–120 dní.

Patogenicita viru je sporná a zatím nejsou jednoznačné důkazy, že by způsoboval nějakou přesně identifikovatelnou jaterní či mimojaterní chorobu. Přesto se předpokládá, že může způsobit lehkou akutní hepatitidu, chronickou hepatitidu či perzistentní infekci. Jaké buňky jsou virem infikovány, stále není jasné, ale podezření padá zejména na buňky hemopoetické a lymfoidní, především CD 4 pozitivní T lymfocyty [15]. Zvažuje se proto i možnost, že by virus mohl vyvolat lymfoproliferativní onemocnění [17].

Většina pacientů infikovaných HGV má jen lehce zvýšené hladiny aminotransferáz. Klinický a histologický obraz hepatitidy je zpravidla přítomen jen při koinfekci s dalšími hepatotropními viry. Z hlediska terapeutických možností bylo prokázáno, že při podávání interferonu alfa zpravidla dochází k vymizení HGV ze séra pacienta, nicméně krátce po ukončení terapie se hodnoty HGV RNA vrací na hodnoty před terapií [3].

Výskyt HGV v séru v běžné populaci je asi 3–10 %, ve skupinách s rizikem parenterálního přenosu je uváděno riziko více než 25 % [16].

Vzhledem k tomu, že intravenózní imunoglobuliny jsou připravovány z poolů plazmy od velkého počtu dárců, lze přítomnost HGV v těchto produktech předpokládat. V průběhu jejich výroby jsou však vkládány kroky, které mají zajistit inaktivaci virů (pasterizace, S/D – solvent/detergent, ošetření proteolytickými enzymy) [2, 6, 12].

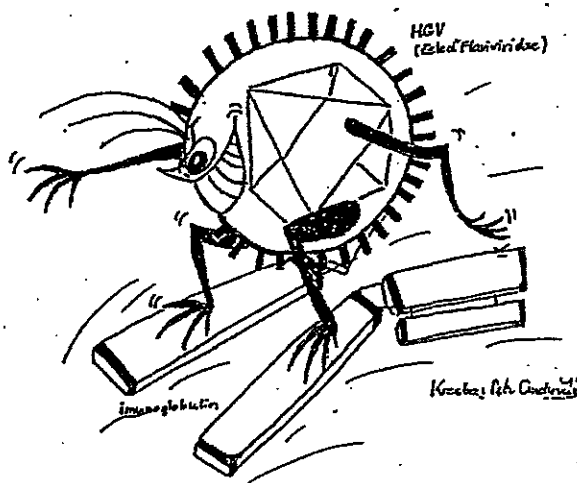
V naší studii jsme analyzovali výskyt infekce virem HGV u pacientů léčených pravidelnými infuzemi imunoglobulinů a známky jaterní léze a případné lymfoproliferace.

Metody

Soubor pacientů

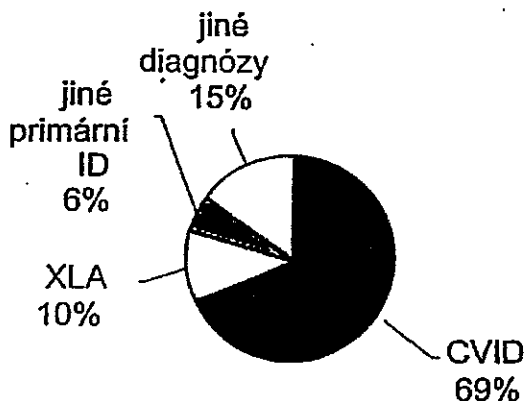
Soubor zahrnuje 86 pacientů z fakultní nemocnice Motol (22 pacientů), Revmatologického ústavu v Praze (11 pacientů), Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně (46 pacientů) a Zdravotního ústavu se sídlem v Ústí nad Labem (7 pacientů), vyšetřených na toto agens v letech 2002 a 2003.

Důvodem k aplikaci intravenózních imunoglobulinů (IVIG) byla ve většině případů diagnóza CVID (běžný variabilní imunodeficit). Z této indikace byly imunoglobuliny podávány 59 pacientům. Dalším důvodem k substituční léčbě byla u 9 pacientů agamaglobulinémie Brutonova typu (XLA). Pět dalších pacientů mělo jiné formy primárních imunodeficiencí; u 3 se jednalo o různé typy hypogamaglobulinémie (bližší nespecifikova-



né, v jednom případě o hyper IgM syndrom (HIMS) a dále pak 1krát syndrom Holtové-Oramův (kombinovaný imunodeficit zejména buněčného typu s projevy recidivujících infekcí a vývojové vady). U 11 dalších pacientů byly IVIG podávány z indikace sekundární protilátkové imunodeficiency. Ve dvou případech se IVIG aplikovaly z imunosupresivní indikace (vaskulitida – syndrom Vogt-Konayagi-Harada a 1krát jizvící pemfigoid s očním postižením).

Doba pravidelné aplikace IVIG pacientům byla od 1 do 19 let, v průměru pak asi 5,9 roku (viz graf 1).

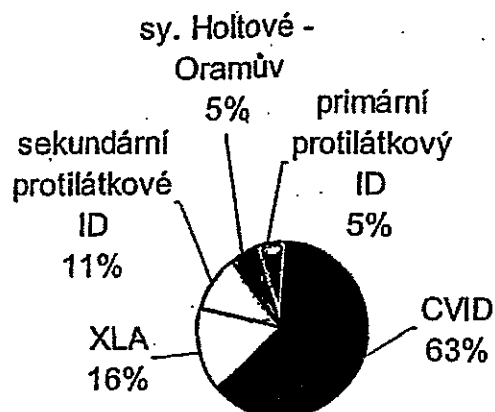


Graf 1. Zastoupení jednotlivých diagnóz v našem souboru

Fig. 1. Distribution of study patients by diagnosis

Laboratorní vyšetření

Cílem práce bylo zejména zmapovat výskyt viru hepatitidy G u pacientů na pravidelné terapii IVIG. Vyšetřili jsme jednorázově přítomnost HGV v séru pacientů. Kromě výskytu HGV jsme hodnotili i přítomnost viru hepatitid B (HBV) a C (HCV). HGV a virus hepatitidy C (HCV) byly vzhledem k malé pravděpodobnosti protilátkové odpovědi u pacientů s imunodeficity prokazovány metodou polymerázové řetězové reakce (PCR) (SZÚ – Národní referenční laboratoř pro hepatitidy) [7]. Infekci HBV jsme hodnotili podle přítomnosti HBsAg. Znamky jaterního poškození jsme posuzovali podle aktivity aminotransferáz (AST, ALT), aktivity GMT, ALP a hladiny bilirubinu v séru. Jejich stanovení bylo prováděno při odběru krve na vyšetření HGV a jako známku jaterního poškození jsme hodnotili elevaci kteréhokoliv z těchto parametrů. Anamnesticky a ze zdravotnické dokumentace jsme zjišťovali případný výskyt lymfoproliferace.



Graf 2. Zastoupení jednotlivých diagnóz u HGV pozitivních pacientů

Fig. 2. Distribution of HGV positive patients by diagnosis

Výsledky

Výskyt hepatotropních virů v séru

Virus hepatitidy G byl nalezen u 20 pacientů z námi sledovaného souboru. U žádného z nich však nebyl v séru současně prokázán HCV ani HBV. HGV pozitivita byla tedy u 23 % námi sledovaných IVIG příjemců.

Virus hepatitidy B jsme prokázali v jednom případě, kdy se však jednalo o pozitivitu již před zahájením terapie IVIG a opět se nejednalo o koinfekci s HGV ani HCV. Celkem u 75 pacientů jsme HBV neprokázali a 10 pacientů nebylo na toto agens vyšetřeno.

Virus hepatitidy C byl prokázán u jednoho pacienta, kdy byla infekce přítomna opět již před zahájením IVIG. U 79 pacientů nebyla infekce HCV prokázána a 6 nebylo na toto agens vyšetřeno.

Zastoupení HGV v séru na jednotlivých participujících pracovištích

Na naší studii spolupracovala celkem 4 pracoviště. Ze 7 vyšetřovaných pacientů z Ústí nad Labem byla HGV pozitivita prokázána u 3, tzn.

asi u 42 %. Ve skupině pacientů z Revmatologického ústavu v Praze pak byl HGV prokázán v séru 2 pacientů z 9 vyšetřených, tzn. u 22 %. Z 22 pacientů z Ústavu imunologie 2. lékařské fakulty univerzity Karlovy a fakultní nemocnice Motol se HGV vyskytl v séru 5 pacientů, což představuje asi 22 %. Pokud jde o pacienty z brněnského pracoviště, HGV byl prokázán celkem u 10 vyšetřených pacientů z celkového počtu 46. To představuje asi 21 %. Lze tedy uzavřít, že prevalence infekce HGV je prakticky na všech pracovištích shodná, v případě Ústí nad Labem je zkrácena malým počtem pacientů.

Výskyt HGV positivity u jednotlivých diagnóz

Z celkového počtu 20 HGV pozitivních pacientů probíhala substituce IVIG ve 12 případech z důvodu diagnózy CVID, 3 z nich měli diagnózu XLA a 1 jiný primární protilátkový imunodeficit. Dále byl HGV pozitivní i pacient léčený imunoglobuliny pro jizvící pemfigoid, 2 pacienti se sekundárními protilátkovými imunodeficiencemi a pacient se syndromem Holtové-Orama (viz graf 2). Je tedy zřejmé, že základní diagnóza pravděpodobně neovlivňuje vnímavost k infekci virem HGV.

Známky jaterního poškození

Vzhledem k tomu, že se u HGV předpokládá možnost vyvolat u svých nosičů různý typ jaterního poškození, byla dalším sledovaným parametrem tato eventualita. Elevace jaterních testů byla zachycena u 21 pacientů. Z toho u 3 pacientů byl v séru prokázán HGV a u jednoho HCV. Celkem 17 pacientů tedy jeví známky jaterního poškození, které však nesouviselo s infekcí HGV, HBV ani HCV.

Výskyt lymfoproliferací u pacientů s HGV

Vzhledem k výše uváděné suspekci na to, že by HGV mohl být lymfotropní, hodnotili jsme u pacientů také přítomnost či nepřítomnost lymfoproliferací. U námi sledovaných pacientů s HGV pozitivitou byla lymfoproliferace (CLL – chronická lymfatická leukemie) příčinou klinického imunodeficitu, pro který byla substituce IVIG prováděna. U ostatních 19 pacientů, u nichž byla přítomnost HGV prokázána, se lymfoproliferace nevyskytla.

Tab. 1. Základní charakteristika souboru

Table 1. Basic characteristics of study patients

Důvod k aplikaci IVIG	Celkem pacientů	VHG prokázáno	VHC prokázáno	HBsAg prokázáno	Elevace jaterních testů	Přítomnost lymfoproliferace
CVID	59	12	1	0	13	0
XLA	9	3	0	0	0	0
Jiné primární ID	5	3	0	0	2	0
Sekundární ID	11	2	0	1	3	1
Autoimunita	2	1	0	0	2	0

Diskuse a závěr

Cílem naší práce bylo monitorovat výskyt viru hepatitid G u pacientů na substituční terapii intravenózními imunoglobuliny v České republice a možné důsledky plynoucí z infekce HGV. Přesto, že zatím nebyla jednoznačně prokázána patogeničita HGV, předpokládá se u něj schopnost poškození jaterního parenchymu a hypoteticky i možnost vyvolat lymfoproliferaci. V našem souboru 86 pacientů ze 4 českých pracovišť jsme proto nejen hodnotili přítomnost tohoto viru v séru, ale i případné známky jaterního poškození a možné lymfoproliferace. Souhrnné výsledky viz tabulka 1.

U celkem 20 našich pacientů jsme prokázali HGV, což odpovídá asi 23 % vyšetřených. Tato frekvence výskytu je podstatně vyšší než v běžné populaci, kde se uvádí výskyt v průměru kolem 4,2 % postižených, respektive asi 6 % v populaci ČR [8]. Námi zjištěná HGV pozitivita tedy zhruba odpovídá skupině s vysokým rizikem parenterálního přenosu.

Na druhou stranu je třeba říci, že v našem souboru HGV pozitivních pacientů byl pouze jeden s lymfoproliferací, který měl toto onemocnění již před zahájením substituce imunoglobuliny a jen u 3 pacientů s HGV pozitivitou byly přítomny známky lehké elevace jaterních testů. Není bez zajímavosti, že jeden náš HGV pozitivní pacient absolvoval v průběhu studie terapii interferonem alfa z důvodu rozsáhlých veruk a nekrotických lézí v obličejí při kombinovaném imunodeficitu s poruchou sekrece interferonu (syndrom Holtové-Oramův). Při kontrole asi za 6 měsíců po zahájení této léčby došlo k vymizení nukleové kyseliny HGV z jeho séra. Vzhledem k tomu, že tato terapie dosud pokračuje, nelze zatím posoudit, zda bude tento efekt trvalý.

Závěrem můžeme poznamenat, že infekce virem hepatitidy G je u příjemců IVIG vysoká, ale není spojena s klinickými ani laboratorními známkami jaterního poškození ani dosud nebyla příčinou lymfoproliferace.

Tato práce vznikla v rámci řešení VZ MSM 0021620812 a 7981-3 (GAČR)

Literatura

1. Alter, H. J., Hakatsuji, Y., Melpoder, J., Wales, J. et al. The incidence of transfusion-associated hepatitis G virus infection and its relation to liver disease. *New England Journal of Medicine*, 1997, 336, 747-754.
2. Cristiano, K., Pisani, G., Wirz, M., Gentili, G. Hepatitis G virus in intramuscular and intravenous immunoglobulin products manufactured in Europe. *Transfusion*, 1999, 39, 428.

3. Fried, M. W., Khudyakov, Y. E., Smallwood, G. A., Cong, M. E. et al. Hepatitis G virus co-infection in liver transplantation recipients with chronic hepatitis C and nonviral chronic liver disease. *Hepatology*, 1997, 25, 271-275.
4. Husa, P. *Virové hepatitidy*. Praha, Galén 2005, 248 ISBN 80-7262-304-4.
5. Karayiannis, P., Hadziyannis, S. J., Kim, J., Pickering, J. M. et al. Hepatitis G virus infection: clinical characteristics and response to interferon. *Journal of Viral Hepatitis* 1997, 4, 3, 37-44.
6. Krejssek, J., Kopecký, O. *Klinická imunologie*. Nucleus HK, 2004, 813-815.
7. König, J., Sommerová, M., Kašlíková, J., Švejda J. et al. Nový virus GBV-C/HGV jako jeden z možných původců etiologicky nevyjasněných hepatitid. *Epidemiol Mikrobiol Imunol*, 2001, 50, 3, 103-110.
8. König, J., Čermák, J., Švejda, J. et al. Frequency of specific markers of viral hepatitis G in patients and blood donors in the Czech Republic. Viremia index and risk factors. *Acta Microbiol. et Immunol. Hung. Arnihec*, 1999, 46, 4, 417-418.
9. Litzman, J., Pejčochová, J., Lokaj, J. Laboratorní známky infekce virem hepatitidy C u nemocných s poruchou tvorby profilátek léčených imunoglobulinovými preparáty. *Vnitř Lek.*, 1996, 42, 5, 324-326.
10. Kupfer, B., Ruf, T., Matz, B., Nattermann, J. et al. Comparison of GB virus C, HIV, and HCV infection markers in hemophiliacs exposed to non-inactivated or inactivated factor concentrates. *J Clin Virol.*, 2005, 34, 1, 42-47.
11. Martinot, M., Marcellin, P., Boyer, N., Detmer, J. et al. Influence of hepatitis G virus infection on severity of liver disease and response to interferon- α in patients with chronic hepatitis C. *Annals of Internal Medicine*, 1997, 126, 847-881.
12. Nübling, C. M., Gröner, A., Löwer, J. GB Virus C/Hepatitis G Virus and Intravenous Immunoglobulins. *Vox Sanguis*, 1998; 75, 6, 189-192.
13. Pessoa, M. G., Terrault, N. A., Ferrell, L. D., Kim, J. P. et al. Hepatitis G virus in patients with cryptogenic liver disease undergoing liver transplantation. *Hepatology*, 1997, 25, 1266-1270.
14. Simons, J. N., Pilot-Matias, T. J., Leary, T. P., Dawson, G. J. et al. Identifications of two flavivirus-like genomes in GB hepatitis agent. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 1995, 92, 3401-3405.
15. Simmonds, P., 2000 Flemig Lecture. The origin and evolution of hepatitis viruses in humans. *Journal of General Virology*, 2001, 82, 693-712.
16. Strakle, V., Bucek, J., König, J., Pokorný, A. The occurrence of hepatitis G virus, clinical and histo-pathological finds, therapy, in patients with the suspicion of diagnosed hepatitis. www.HepNet.com, 2000.
17. Wiwainitkit, V. Individuals with HGV-RNA are at high risk of B cell non-Hodgkin's lymphoma development. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2005, 6, 2, 215-216.

Do redakce došlo 13. 2. 2006

MUDr. Marta Sobotková
Ústav imunologie UK 2. LF
V úvalu 84
150 06 Praha 5
e-mail: marta.sobotkova@fjmotol.cz

Epidemiol, Mikrobiol, Imunol 55 巻、2006 年、4 号、136~139 頁

チェコ共和国における免疫グロブリン静注患者の G 型肝炎ウイルス (HGV) 感染について

Sobotková M¹、Bartunková J¹、Litzman J²、Zachová R¹、Jílek D³、
Kryštofukova O⁴、Nemecek V⁵、Vernerová E¹、Šedivá A¹

1 プラハ・カレル大学第 2 医学部免疫学研究所および医学部附属モトル病院

2 プルノ・聖アナ病院臨床免疫学・アレルギー学研究所

3 ウースチー・ナド・ラベム医療研究所

4 プラハ・リウマチ学研究所

5 プラハ・国立医療研究所

要約

本研究では、免疫グロブリン静注 (IVIG) 投与患者の血清中の、G 型肝炎ウイルス (HGV) 感染率をテーマとし、この慢性感染によって起こりうる現象を分析している。G 型肝炎ウイルスの病原性には議論の余地があるものの、肝機能障害およびリンパ増殖を引き起こす可能性がある、と考えられている。86 人の患者集団のうち、HGV の感染が認められたのは全部で 20 人 (23%) である。そのうち 3 人 (15%) には、肝機能検査値の緩やかな上昇がみとめられた。HGV 陽性患者のうち 1 人 (5%) は、慢性リンパ性白血病に冒されていたが、これは IVIG 置換開始前にすでに診断が下されていた。結論として、IVIG 投与患者の HGV 感染率は高いが、肝機能障害の兆候やリンパ増殖とは関連性がないということが言える。

キーワード：G 型肝炎ウイルス、免疫グロブリン静注療法、分類不能型免疫不全、X 連鎖無ガンマグロブリン血症、C 型肝炎ウイルス、B 型肝炎ウイルス

G 型肝炎ウイルスは 1995 年、2 つの研究所でそれぞれ別々に発見された。この年、アボット、ベーリンガー・マンハイム、ジェネラプスの各研究所が、2 つのウイルスの遺伝物質を無性生殖させることに成功し、それぞれ HGV、HGBV-C と命名された。HGBV-C 発見の土台は、1967 年にフリードリヒ・ダインハルトが、病因不明の急性肝炎にかかった患者の血清を使用し、サル的一种であるタマリンに感染させたことによって、すでに築かれていた。この患者とは 34 歳のシカゴの外科医で、イニシャルは G・B である (ウイルスの名前の一部はここからとられた)。ウイルスは非経口的にサ

ルの親から子へと感染していき、1995年になってようやく、このサルの血清中の、3つの特定ヌクレオチド配列—HGBV-A、HGBV-B、HGBV-Cの存在を証明することに成功した。さらに、ヒトに感染するのはHGBV-Cのみであることも実証された。HGBV-CおよびHGVは、アミノ酸配列とヌクレオチドの相同性が明らかであることから、同一ウイルスの2つの遺伝子型であると考えられている[4]。

このウイルスはC型肝炎ウイルスと同様、*flaviviridae*科に属する。RNA(リボ核酸)は9400個のヌクレオチドを有し、ウイルスの粒子は通常30~60nmの大きさで、形状はカプセル状である。感染経路としては、非経口感染、性感染および唾液による感染がある。同時に垂直感染、出産を通じての母子感染も、可能性が指摘されている。潜伏期間は30~120日間とされている。

このウイルスの病原性には議論の余地があり、現在のところ、正確に識別可能な肝臓疾患および肝外疾患を引き起こすという明らかな証拠はない。にもかかわらず、軽度の急性肝炎や慢性肝炎、持続性感染を引き起こす可能性はであると予測されている。どの細胞が感染するのは未だに解明されていないが、特に造血細胞とリンパ細胞、なかでもCD4陽性Tリンパ球ではないかと考えられている[15]。そのため、このウイルスがリンパ増殖疾患を引き起こす可能性もあるのではないかと議論されている[17]。

HGVに感染した患者の多くに、アミノトランスフェラーゼ値のわずかな上昇がみられる。臨床的、また組織学的な肝炎の兆候は、他の肝炎ウイルスとの重感染がある場合のみ現れる。治療法の観点からは、インターフェロン・アルファを投与すると、通常は患者の血清中のHGVが消滅するが、治療を中止すると間もなく、HGV RNAの値が治療前の数値まで戻ることが実証されている[3]。

一般人口における血清中のHGV感染率は約3~10%であるが、非経口感染のリスクを保持する集団では、感染率は25%を超えることが報告されている[16]。

免疫グロブリンが、多数の供血者の血漿プールから製造されていることを考慮すれば、その中にHGVが存在する可能性も予測できる。しかしながらグロブリンの製剤過程には、ウイルスの不活性化のための処理(低温殺菌、S/D処理—有機溶媒/界面活性処理、タンパク質分解酵素処理)が組み込まれている[2, 6, 12]。

本研究では、免疫グロブリン静注療法を定期的に受けている患者のHGV感染状態および、肝機能障害とリンパ増殖の兆候について、分析を行った。

方法

患者集団

患者集団は、医学部附属モトル病院(22人)、プラハ・リウマチ学研究所(11人)、ブルノ・聖アナ医学部附属病院(46人)、ウースチー・ナド・ラベム医療研究所(7人)の計86人で構成され、2002年および2003年に、G型肝炎ウイルスに関する調査を受けた。

免疫グロブリン静注 (IVIG) 投与の理由としては、CVID (分類不能型免疫不全症) の治療が最も多く、59 人の患者がこれに当てはまる。その他の理由としては、ブルトン型無ガンマグロブリン血症 (XLA) で、9 人が該当する。さらに別の 5 人は、別の形態の原発性免疫不全症患者で、そのうち 3 人は、それぞれ別のタイプの低ガンマグロブリン血症 (詳細は特定されていない)、1 人は高 IgM 症候群 (HIMS)、残りの 1 人はホルト・オラム症候群 (再発性感染および発育障害をともなう、特に細胞性の複合免疫不全症) で治療を受けていた。さらに 11 人の患者は、続発性抗体免疫不全の治療のため、IVIG の投与を受けていた。その他、2 人は免疫抑制状態の兆候 (脈管炎一フォクト-小柳-原田症候群)、1 人は目の機能障害をともなう癩痕性類天疱瘡のために IVIG の投与を受けていた。

患者に対する IVIG の定期投与期間は 1 年から 19 年までであり、平均約 5.9 年になる (図 1 を参照)。

<イラスト内>

- ① HGV (*flaviviridae* 科)
- ② 免疫グロブリン
- ③ (判読不能)

臨床検査

研究の目的は、主に定期的に IVIG 投与を受けている患者の、G 型肝炎ウイルスの感染状態を調査することであった。そのために、患者の血清中の HGV の有無を 1 回に限って検査した。HGV のほかに、B 型肝炎ウイルス (HBV) および C 型肝炎ウイルス (HCV) の有無も調べた。HGV および C 型肝炎ウイルス (HCV) は、免疫不全症患者の抗体反応の可能性が低いことを考慮し、ポリメラーゼ連鎖反応 (PCR) の手法を用いて実証された (国立医療研究所一国立肝炎比較研究室) [7]。HBV に感染しているかどうかは、HBsAg の有無によって判断した。肝機能障害の兆候は、アミノトランスフェラーゼ (AST、ALT) の活性、GMT、ALP の活性および、血清中のビリルビン量によって判定を行った。これらの物質は、HGV 感染調査の採血時の量を基準とし、いずれかの値が上昇した場合は、肝機能障害の兆候であると判断した。また、既往症の記録および医療カルテをもとに、リンパ増殖の有無を確認した。

調査結果

血清中の肝炎ウイルスの有無

G 型肝炎ウイルスは、本研究で調査した 20 人の患者において感染が認められた。しかしながら、同時に血清中に HCV または HBV が見つかった患者は 1 人もいなかった。本研究で調査した IVIG 投与患者の 23% が、すなわち HGV 陽性であった。

患者のうち1人はB型肝炎に感染していたが、この患者はIVIG投与開始前にすでに陽性判定を受けており、HGVやHCVとの重感染ではない。あわせて75人の患者がHBV陰性と判定され、10人はHBVの感染調査を受けていない。

C型肝炎ウイルスは1人の患者で見つかったが、これもIVIG投与開始前にすでに感染が確認されていた。79人の患者がHCV陰性と判定され、6人はHCVの感染調査を受けていない。

本研究に参加した各研究機関における、血清中のHGV感染の内訳

本研究では、あわせて4つの研究機関の協力を得た。ウースチー・ナド・ラベムの7人の患者のうち、HGV陽性の判定を受けたのは3人で、約42%にあたる。プラハ・リウマチ学研究所の患者グループでは、調査対象となった9人のうち2人、すなわち22%の血清中にHGVが確認された。カレル大学第2医学部免疫学研究所と、医学部附属モトル病院のあわせて22人の患者のうち、血清中にHGVが確認されたのは5人で、これは約22%にあたる。ブルノの研究所の患者集団では、調査を受けたあわせて46人の患者のうち、10人にHGV陽性が確認された。これは約21%に相当する。すなわち、HGVの感染率はすべての研究機関でほぼ一致しており、ウースチー・ナド・ラベムの場合はその率が他より少し低くなっていると言える。

各診断内容別のHGV陽性患者の分布

HGV陽性と判定されたあわせて20人の患者のうち、12人はCVID、3人はXLA、1人はその他の原発性抗体免疫不全症との診断を受けたために、IVIGの投与を受けていた。その他、1人のHGV陽性患者は癒痕性類天疱瘡、2人は続発性抗体免疫不全症、さらに1人はホルト・オラム症候群のためにそれぞれ免疫グロブリン療法を受けていた(図2参照)。すなわち、元々の診断がHGVウイルス感受性に影響を及ぼすことはないことが明らかであると言える。

肝機能障害の兆候

HGVの感染者においては、さまざまな形態の肝機能障害を併発する可能性が予測されることから、この点についても調査が行われた。肝機能検査値の上昇は、21人の患者において確認された。そのうち3人の患者の血清中にHGVが、1人の血清中にHCVがそれぞれ確認された。すなわち、あわせて17人の患者に肝機能障害の兆候がみとめられたが、HGV、HBVまたはHCV感染との関連性はなかった。

HGV陽性患者のリンパ増殖の有無

前述したように、HGVがリンパ球向性ウイルスである疑いがあったため、患者のリンパ増殖の有無についても調査を行った。本研究で調査した患者集団において、HGV陽性と判定された患者については、リンパ増殖(CLL—慢性リンパ性白血病)による

免疫不全の臨床症状が、IVIg 投与開始の理由となったケースがあった。HGV 陽性と判定されたその他の 19 人については、リンパ増殖は確認されなかった。

考察および結論

本研究の目的は、チェコ共和国における、免疫グロブリン静注投与患者の G 型肝炎の感染状態および、HGV 感染によって起こりうる現象を調査することであった。現在に至るまで、HGV の病原性は明確に実証されていないものの、肝臓柔組織の機能障害を引き起こす可能性があること、また仮説ではあるが、リンパ増殖を引き起こす可能性もあることが予測されている。そのため、チェコ国内の 4 つの研究機関、86 人からなる本研究の患者集団では、血清中の HGV ウイルスの有無のみならず、肝機能障害の兆候の有無、またリンパ増殖の有無に関しても調査を行った。総合的な結果については、表 1 を参照されたい。

本研究で調査したうち、20 人の患者が HGV 陽性と判定されたが、これは調査を受けた総患者数の約 23% にあたる。これは、およそ 4.2% と報告されている一般人口における平均的な感染率、あるいはチェコ共和国の人口比 6% よりも高くなっている[8]。本研究で確認した HGV 陽性反応の割合は、非経口感染のリスクグループの感染率にほぼ相当する。

一方で、本研究で HGV 陽性と判定された患者のうち、リンパ増殖が確認されたのはただ 1 人で、しかも免疫グロブリン投与開始前にすでにその診断を受けていたこと、また HGV 陽性患者のうち、肝機能検査値の緩やかな上昇が認められたのは 3 人だけであったことを述べておく必要がある。HGV 陽性患者のうち 1 人は、調査中にインターフェロン分泌異常をとともなう複合免疫不全症（ホルト・オラム症候群）による、顔面の広範囲にわたるいぼ状突起物と壊死性障害のため、インターフェロン・アルファ療法を受けていたことも、言及に値する。この治療の開始後約 6 ヶ月目に検査を行ったところ、この患者の血清中の HGV 核酸が消滅していた。治療が現在も継続されていることを考慮すると、この効果が持続するかどうかは今のところ断定することができない。

最後に、G 型肝炎ウイルスの感染率は IVIg 投与患者においては高くなるが、肝機能障害の臨床的・検査結果的兆候とは関連性がなく、今のところリンパ増殖の原因としては確認されていないことを付け加えておきたい。

本研究は、プロジェクト VZ MSM 0021620812 および 7981-3 (GACR) の一環として実施された。

参考文献

2006年2月13日 編集部着

医学博士 *Marta Sobotková*
カレル大学第2 医学部免疫学研究所
住所: *V úvalu 84*
150 06 Praha 5
e-mail:
marta.sobotkova@fnmotol.cz

- ①その他の診断内容 15%、その他の原発性免疫不全症 6%、XLA 10%、CVID 69%
- ②図1：本研究対象患者の診断の内訳
- ③CVID 63%、原発性抗体免疫不全症 5%、ホルト・オラム症候群 5%、続発性抗体免疫不全症 11%、XLA 16%
- ④図2：HGV陽性患者の診断の内訳
- ⑤表1：患者集団の基本的特性
- ⑥IVIG投与の理由、患者総数、HGV陽性、HGV陰性、HBsAG陽性、肝機能検査値の上昇、リンパ増殖あり
- ⑦CVID、XLA、その他の原発性免疫不全症、続発性免疫不全症、自己免疫疾患