

原 著

周産期領域における G 型肝炎ウイルスの臨床的意義

—同じフラビウイルス科に属する C 型肝炎ウイルスと比較して—

獨協医科大学 産科婦人科学

西川 正能 大島 教子 林田 綾子 林田 志峯
石川 和明 岡嶋 祐子 北澤 正文 深澤 一雄
渡辺 博 高見澤裕吉 稲葉 憲之

要 旨 HBV, HCV 同様血清肝炎を惹起する可能性を示唆されている HGV の①妊婦における検出率, ②母子感染の自然史, そのリスクファクター及びキャリア化児の予後, ③キャリア妊婦及びキャリア化児における肝機能を前方視的に調査し, 同ウイルスの周産期における臨床的意義を同じフラビウイルス科に属する HCV と比較検討した. 対象は 1996~2004 年に当科を受診した妊婦 3,738 名 (HGV), 4,023 名 (HCV) とキャリア妊婦の出生児 14 名 (HGV), 24 名 (HCV) である. HGV RNA は RT-PCR 法 (定性) k, real-time PCR (定量) 及び cycle-sequence 法 (genome sequence) により, HGV-E2 抗体は ELISA 法を用いて, また HCV RNA は nested RT-PCR (定性), real-time PCR (定量) により, また HCV-Ab は 2nd 及び 3rd generation EIA を用いて測定した. 対象児の血清サンプルは臍帯血から最長 119 ヶ月まで定期的に検査に供された.

妊婦における HGV RNA, HCV RNA の検出率は各々 0.64% (24/3,738), 0.60% (24/4,023) であり両者に有意差を認めなかった ($p=0.7984$). HGV-E2 抗体の検出率は 4.4% (82/1,858) であり,

HGV RNA と HGV-E2 抗体は相互排他的であった. HGV RNA 単独陽性妊婦で肝機能異常は見られなかった. 出生児における HGV RNA, HCV RNA 陽性はそれぞれ 64.3% (10/16), 12.5% (3/24) に認められ, 両ウイルス陽性児とも経膈分娩症例であり, キャリア妊婦の viral loads はそれぞれ 10^7 及び 10^5 copies/ml 以上の症例であった. HGV 母子感染と推測された 4 組の母子ペア血清を用いた HGV RNA シークエンス相同性の検討では各母子間で 100% の一致率が得られ, HGV 母子感染の直接的証拠が得られた. キャリア化した 9 名の児のうち 1 名が肝機能異常 (sALT 値 >110 U/L) を呈したが, これは HCV との重複感染例であった. フォローアップ中に HCV では約 16.7% がキャリア化後 3 年以内に脱キャリア化した, HGV キャリア児では RNA 陰性化は少なくとも最長約 10 年間のフォローアップ期間中には皆無であった.

妊婦の HGV 及び HCV 保有率 (キャリア率) はほぼ同等であり, 一方母子感染率は前者が後者の約 5.1 倍に達し, 母子感染が HGV キャリアの主たる供給源であることが示唆された. HGV および HCV 母子感染では, キャリア妊婦の血中 viral loads 及び経膈分娩がリスクファクターであることが示された. さらに, 同じフラビウイルス科に属しながら, HGV は HCV とは異なり, 肝傷害性が殆ど無いことが判明した.

Key Words : G 型肝炎ウイルス, C 型肝炎ウイルス, 母子感染 (MTCT), 危険因子, 肝病原性

緒 言

Hepatitis G virus/GB virus C (HGV/GBV-C) は遺伝

子クローニングにより 1995 年に各々リネンら¹⁾ とシモンズら²⁾ によって血液で感染する非 B 非 C 肝炎の原因ウイルスとして報告された, フラビウイルス科のプラス 1 本鎖 RNA ウイルスである (図 1). 1967 年原因不明の急性肝炎に罹患した外科医 (GB) の急性期 3 日目の血清をタマリンに接種すると感染が成立し, しかも継代感染が可能であった. この未知の病原体は GB 因子と呼ばれ, GB 因子接種により肝炎が発症したタマリンの血

平成 22 年 8 月 31 日受付, 平成 22 年 10 月 12 日受理
別刷請求先: 稲葉 憲之

〒321-0293 栃木県下都賀郡壬生町北小林 880
獨協医科大学 産科婦人科学

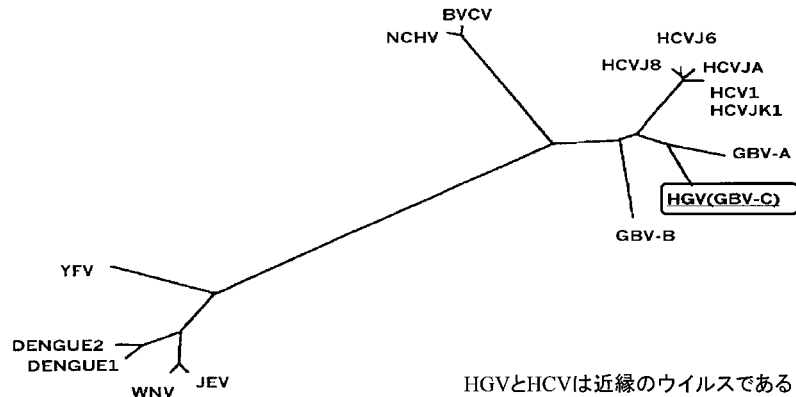


図1 HGVの属する、フラビウイルスの分子系統樹

清から感染以前には存在しなかったRNA遺伝子が2種類分離され各々GBV-A, GBV-Bと命名された³⁾。この2種のウイルス遺伝子発現蛋白に対する抗体(GBV-A抗体, GBV-B抗体)が陽性であった西アフリカ人血清より“degenerate primer”を用いたRT-PCR法によりcDNAクローンが分離された。これはGBV-A, GBV-B, HCVとの遺伝子相同性がそれぞれ41.0%, 52.1%, 46.3%であったため、新しいウイルスに分類されGBV-C²⁾, HGV¹⁾と命名された。

HGVはHCV同様フラビウイルス科に属し(図1)、新たな輸血後肝炎ウイルス候補に擬せられたことが契機となり、当科におけるHGV母子感染に関する研究が開始した。まず、千葉大学産婦人科にて採血、 -80°C にて冷凍保存されていた母子ペア血清を用いて後方視的パイロットスタディを行い、高率に母子感染が生ずる可能性を報告した^{4,5)}。これを受けて改めて前方視的研究を発足させ、妊婦におけるHGV保有率、肝機能への影響、母子感染の頻度、そのウイルス学的証明と危険因子の分析、および感染児における肝機能、キャリア化と脱キャリア化の有無について調査してきた。得られた結果を、当科におけるHCV母子感染成績⁶⁾と比較検討しながら周産期におけるHGV感染の臨床的意義について考察した。

方 法

1. 対 象

1996年5月から2004年12月までに当科を受診した妊婦3738名から採取した血清からHGV RNAを調べた。HGV RNA陽性検体は自動的に定量検査(viral loads: copies/ml)が追加された。さらに1858名の妊婦ではHGV-E2抗体も測定した。これらの検体は、当科外来を受診した妊婦に対して妊娠初期あるいは中期以降の初診時にinformed consent(IC)を得て全例に施行され

る検査の一部であり、同時にHCV抗体、血清AST, ALT(sAST, sALT)値も測定された。HCV抗体陽性妊婦は、引き続き血清中のHCV RNAを定性的に測定した。また他院からHCV抗体陽性のため当院へ紹介となった妊婦にも同様の検査を行った。この中にHGVとHCVの重複感染妊婦が含まれるが、human immunodeficiency virus(HIV)との重複感染妊婦は見られなかった。HGV、およびHCVキャリア妊婦から生まれた児にたいして、妊娠中・分娩前後にも繰り返し詳細な説明によるICを得て、臍帯血から最長119ヶ月まで児採血を行い、HGV RNA, HCV RNA, HCV関連抗体, sAST値, sALT値の測定を行った。これらのフォローアップは、血中HGV RNAの有無にかかわらず行った。分娩様式は経膈分娩28例(HGV12例, HCV16例)、帝王切開6例(HGV2例, HCV4例)であった。

2. 当研究で用いたウイルス学的検査・測定法

1) 血中のHGVの検出法

血液検体は全て血清を用いて検査に供した。HGV RNAはSepaGene RV-R(三光純薬, 東京)を用い、蛋白凝集剤による凝集分配法(agglutination partition method: AP法)を利用して核酸を抽出し、reverse transcription-polymerase chain reaction(RT-PCR)法で、ウイルスの5'UTR(untranslated region)を検出した(図2)。血清HGV-E2抗体はELISA法(Boehringer AG, Mannheim)で検出した。HGV RNAのシーケンスは母子感染の見られた4組の母子ペア血清において、cycle sequence法にて血清中のHGV RNAの5'UTR(GACCTCAGGCTCGTCGTTAAACCGAGCCATTACCCACCTGGGCAAACAACGCCACGTACGGTCCACGTGCCCCTTCAATGTCTCTCTTGACCAATAGGCTTTGCCGGC position 151 to 260)の相同性を比較検討した。母体のHGV RNAのウイルス

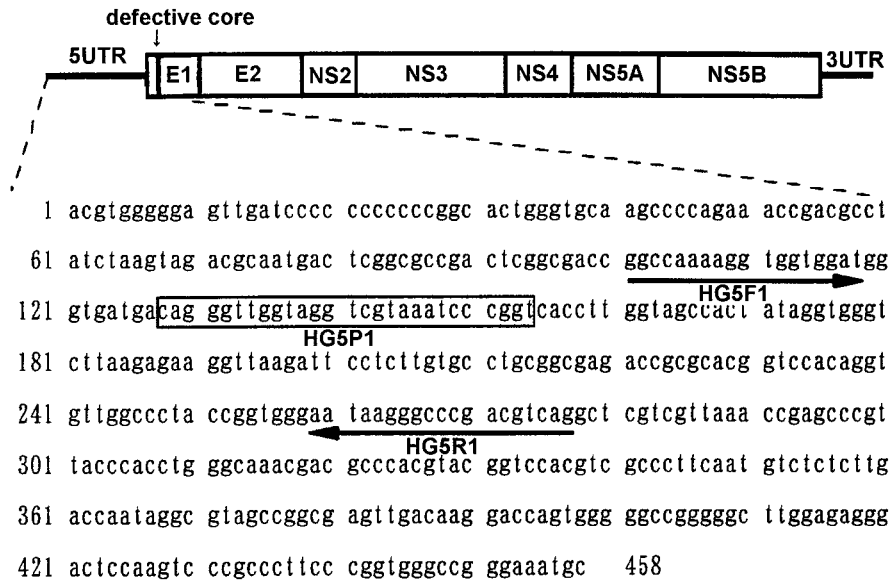


図2 HGVの遺伝子シーケンスと、検査に用いられるプライマーおよびプローブとなる領域

量 (copies/ml) は、real-time PCR 法 (ABI PRISM™ 7700 System, Perkin Elmer Applied Bio-systems: ABI社 Waltham) を用い定量した。TaqMan polymerase は TaqMan EZ RT-PCR core reagent kit (アプライドバイオシステムズ, 東京) を用いた。primer は HG5F1: GGCCAAAAGGTGGTGGATG, HG5R1: CTGACGTCGGGCCCTTATT を、probe は HG5P1: CAGGGTTGGTAGGTCGTAAATCCCGGT を用いた。

血清 HCV 抗体は第2世代を IRMA 法 (国際試薬, 神戸), 第3世代を IRMA 法 (オーソ・クリニカル・ダイアグノスティック, 東京) にて測定した。HCV RNA は nested RT-PCR 法を用いて検出し, HCV-RNA の血清中のウイルス量 (copies/ml) は realtime PCR 法で定量した⁷⁾。

なお, 統計学的検討は GraphPad Prism (GraphPad社) を用い χ^2 検定およびフィッシャー検定による。

結 果

1. 妊婦における HGV, HCV の保有率及びキャリア妊婦の肝機能 (表1, 2)

HGV については, 3,738 人の妊婦のうち 24 名 (0.64%) が血中 RNA 陽性であった (表1)。HGV-E2 抗体の検出率は 4.4% (82/1,858) であり, HGV RNA と HGV-E2 抗体は相互排他的であり同時に陽性となることは無かった。HCV では, 4,023 名の妊婦中 24 名 (0.60%) が血中 RNA 陽性で (表1), 同時に第2世代, あるいは第3世代 HCV 抗体陽性であった。

HGV キャリア妊婦 24 例中 3 例が HCV との重複キャ

リアであり, この3例を除外した単独 HGV キャリア妊婦 21 名において肝機能異常 (sAST/sALT 値 > 110 U/L; sAST 値もしくは sALT 値, あるいは両者が高値) は一例も認められなかったが, HGV/HCV co-carrier 3 名中 1 名において肝機能異常が見られた。また, HCV キャリア妊婦では 24 名中 3 名 (12.5%) に肝機能異常が観察された。

2. HGV, HCV の母子感染率, その危険因子及びキャリア化児の予後 (表2, 3, 図3)

HGV キャリア妊婦の出生児 24 名中 14 名が本研究に組み入れられ, 12ヶ月以上の経時的フォローアップが可能であった。14人中 9名 (64.3%) の児が血中 HGV RNA が陽性となり, 陽転時期は生後1ヶ月より3ヶ月に分布した (表1)。また, HGV RNA 陽転化児は全例6ヶ月間を超えて陽性を持続, キャリア化した。フォローアップ期間中 (最長119ヶ月) 脱キャリア化は観測されていない。

一方 HCV では, 出生児 24 名が本研究に参加し, 12~119ヶ月の間経時的フォローアップが可能であった。24名中3例 (12.5%) の児が生後3ヶ月以内に HCV RNA 陽性となり, 少なくとも6ヶ月以上 RNA 持続陽性を維持した。1例は臍帯血より陽性で (出生当日における末梢血でも HCV RNA 陽性), 他の1例は生後12ヶ月を超えた時点で RNA 陰性となり, その後2年間は HCV 抗体のみ陽性を持続している (表2)。

HGV と HCV の母子感染の有無と分娩前妊婦 viral loads (copies/ml) および分娩様式の相関を図3にプロ

表 1 対象と方法 対象となった妊婦, 出生児数などを HGV, HCV 各々について表記した

Objects	HGV	HCV
対象妊婦数	3,738	4,023
HGV, HCV キャリア妊婦数	24 (0.64%)*	24 (0.60%)*
キャリア母からの出生児 (フォローアップされている児)	16 (14)	24 (24)

* : ns (χ^2 p=0.7984)

HGV 関連検査

HGV-E2Ab 抗体 (ELISA, ベーリンガー AG, マンハイム)
 HGV RNA (RT-PCR), HGV ウイルス量 (real-time PCR)
 HGV RNA シーケンス (サイクリックシーケンス法)

HCV 関連検査

HCV 抗体 第一世代 HCV EIA (カイロン, カリフォルニア)
 第二世代 IRMA (国際試薬, 神戸)
 第三世代 IRMA (オーソ・クリニカル・ダイアグノシス, 東京)
 HCV RNA nested RT-PCR
 HCV RNA ジェノタイプ 岡本法
 HCV ウイルス量 アンプリコアクアンティテーション法

表 2 HGV, HCV の母子感染率, セロコンバージョンの時期, 肝機能異常率, 脱キャリア化率を示した

	n	母子感染	キャリア化児		
			児の血清中 ウイルス陽転時期	血清 ALT/AST 上昇率	脱キャリア化率
HGV	14 (-)*	9 (64.3%)*	1-3 months	1**** (7.1%)*	0 (—)
HCV	24 (9.5%)*	3 (12.5%)*	臍帯血—3ヶ月	2 (66.7%)*	1 (33.3%)

: 母体血清 ALT 上昇率 (ALT>110 U/L), (HGV と HCV の重複感染例は除く), * : 110 U/L, ** : 119 ヶ月まで,
 *** : 有意差あり (χ^2 . p=0.0011), **** : HGV, HCV 重複感染, ***** : 有意差なし (Fisher, p=0.0889)

ットした. 表 3 には HGV キャリア母体のデータも示した. HGV では, 分娩前 10^7 copies/ml 群で母子感染が生じ, 10^5 copies/ml 未満群では母子感染例は見られなかった. また, 帝王切開例では 10^9 copies/ml でも母子感染を免れた症例が認められた. HCV でも同様の傾向で, 分娩前妊婦 infection-critical viral loads (ICVL) は 10^5 copies/ml 近辺であることが示唆された (図 3). また, この ICVL を超えても帝王切開を行えば母子感染は高率に免れ得ることが示された (図 3).

3. HGV 母子感染の確認 (図 1, 2)

母子感染を生じた 4 症例において, 母子ペア血清を用いて血中 HGV ヌクレオチドの 5'-UTR 部分のシーケンスを 260 bp 増幅し (図 4), 母子間の HGV RNA シーケンスを比較検討した. 使用したプライマーとプローブは図 2 に整理した. 4 症例における HGV RNA シーケンスの結果を図 4 に示したが, 各母子間のシーケンスは 100% 一致し, 4 組間の相同性は 91~97% であった.

4. 児 HGV, HCV キャリア化後の児の動向と肝機能 (表 2)

児キャリア化後の動向であるが, HCV では約 33.3% が脱キャリア化したが, HGV では一度キャリア化した児で少なくともその後のフォローアップ期間 (最長 119 ヶ月間) に脱キャリア児は認められていない (表 2). さらに, HCV では脱キャリア化は認められるものの, キャリア化児の約 67% が軽度の肝機能異常 (sAST/sALT 値>110 U/L) を呈することが示された (表 2). 一方, HGV キャリア化児でも 1 例 (7.1%) に sAST/sALT 値の上昇 (>110 U/L) を認めたが, 本症例の母親は HGV/HCV 重複キャリアで, 当該出生児も HGV/HCV 重複キャリア化した, 稀な症例であった (表 2).

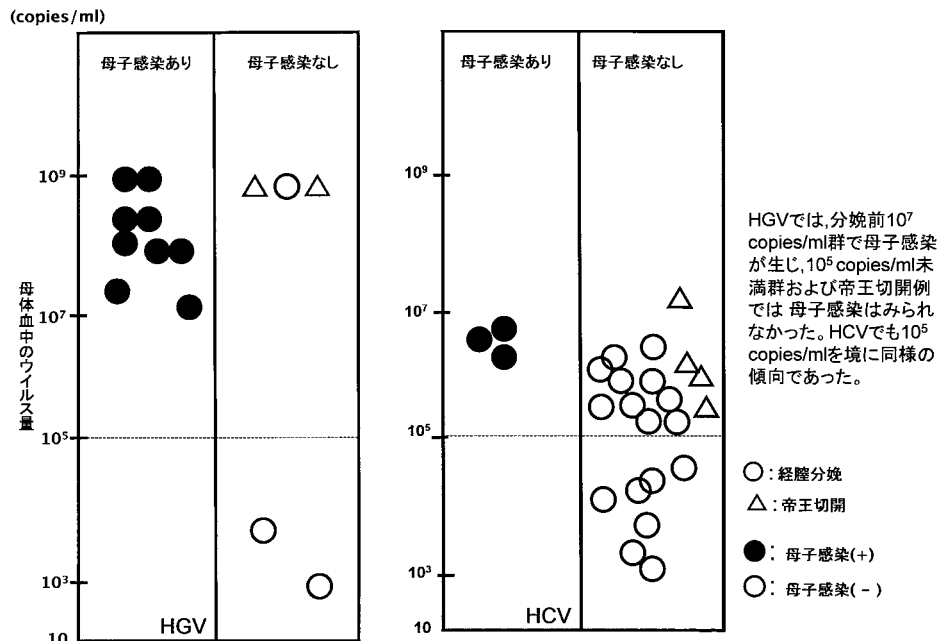
考 察

HGV は HCV と同じフラビウイルス科に属し²⁾, 遺伝子系統学的に極めて近縁のウイルスである (図 1). この事もあり, 更に HGV 同定の過程も考慮されて, 本ウイ

表3 HGVを母子感染群と、感染のない群での母体のウイルス量と、分娩様式、母体の背景

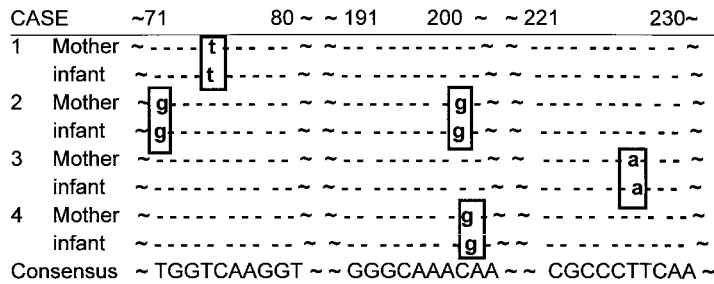
性	ウイルス量 ($\times 10^7$ copies/ml)	分娩様式	コメント
感染あり			
No			
1 F	5.7	経膈分娩	No3と同じ母体でインターフェロン療法後
2 F	7.4	経膈分娩	
3 F	34.0	経膈分娩	母体のHCV RNA陽性
4 M	36.0	経膈分娩	
5 M	50.0	経膈分娩	
6 M	76.0	経膈分娩	
7 M	100.0	経膈分娩	母子ともにHCV RNA陽性
8 F	100.0	経膈分娩	母体HCV抗体陽性, HCV RNA陰性
9 M	100.0	経膈分娩	
感染なし			
No			
10 F	2.0×10^{-4}	経膈分娩	母体HCV RNA陽性
11 M	2.0×10^{-3}	経膈分娩	
12 M	100.0	経膈分娩	
13 M	100.0	選択的帝王切開	
14 M	100.0	選択的帝王切開	

F：女兒 M：男児



ルスは新しい非B非C輸血後肝炎ウイルスに擬せられ1995年の同定当初から、原因不明の輸血後肝炎対策を可能にする切り札として多くの期待を集めた。我々はいわゆる遅発感染症^{8,9)}の視点よりB型肝炎ウイルス¹⁰⁾、HCV¹¹⁾などの周産期領域における臨床的意義、特に母子感染及び性感染に関する臨床研究を一貫して行ってき

た。HGVの同定直後に当科に冷凍保存(-80°)してきた母子ペア血清を用いて後方視的パイロットスタディを行い、HGVは高率に母子感染を生じうるとの予備結果を得た⁴⁾。今回、この結果を確認すべくHGV母子感染の前方視的研究を行うと共に近縁のフラビウイルスであるHCVとの比較検討を行い、周産期領域における



HGV RNA シークエンスのホモロジーは各々のケースで91~93%一致し、同一ケースの母子間では100%の一致が認められた。

図4 4組のHGV母子感染例の、RNAシークエンスの比較

HGVの臨床的意義の解明を目指した。

妊婦HGV及びHCVの陽性率はそれぞれ0.64%並びに0.60%で、ほぼ同等の頻度であり(表1, 有意差なし $p=0.7984$) 日本におけるHGV陽性率1%と大きな相違は見られない¹²⁾。また、陽性妊婦は全て6ヶ月以上持続陽性者であり、キャリアでもある。妊婦HGVスクリーニング時に1,858名のみHGV-E2抗体の検査も行ったが、82名(4.4%)の妊婦が同抗体陽性で、いずれもHGV RNAは陰性であった。文献的にもHGV-E2抗体はHGV感染防御抗体としての機能が示唆されており^{13,14)}、今回もHGV RNAと同時に検出されることは無く、両者の相互排他性が確認された。

次世代への母子感染率はHGV 64.3%, HCV 12.5%と大きな差が見られ(表2, 有意差あり $p=0.0011$)、母子感染様式がHGVの主たる供給源になっている可能性が示された。HGVとHCVでは母子感染率に大きな差が見られるが、生殖年齢に達するとほぼ同等のキャリア率になり、しかもHCVキャリア化児の約33%は36か月以内に脱キャリア化する運命にある^{6,8,11)}。一方HGVは脱キャリア化に10年以上を要した報告がある¹³⁾。HCVは母子感染以外の感染経路も重要であり、感染防御抗体の有無が関与している可能性を含めて今後の検討課題であろう。さて、HGVキャリアの出生児が生後3ヶ月以内にHGV RNA陽転し、キャリア化したとしても状況からの推測であり、必ずしもキャリア母からの感染とは限らない。そこで、当研究ではHCV母子感染の直接証明として認知されているInoue Y,らの手法¹⁵⁾を用いてHGV母子感染の直接的証明を試みた。4組の母子ペア血清を用いて各ペア間および各母子間におけるHGV RNAシークエンスの相同性を検討し、前者では91~97%, 後者では100%のホモロジーを明らかにして(図4)、HGV母子感染の直接証明を得た。

HCVでは胎内(経胎盤)感染も存在したが¹⁶⁾、HGVでは全て生後1ヶ月以降3ヶ月までの血中HGV RNA

陽転であった。しかし、生後1週間目(退院前後)の採血をプロトコールから省略したため、胎内感染例を掘り上げることが出来なかった。実際には生後1ヶ月HGV RNA陽転児が約半数で、潜伏期を考慮してHCV同様胎内感染が生じていた可能性は十分あり得るものと思われる。従って、HGV母子感染は経胎盤(胎内)感染と分娩時産道感染、即ち狭義の垂直感染であろう。

胎内・経産道感染の場合、母体血中ウイルス濃度(viral copies/ml)が感染の指標になり得ること、また経膈分娩そのものが危険因子であることはHBV¹⁷⁾、HCV^{18~20)}やHIV²¹⁾と同様で、これら二種のフラビウイルスでも明瞭な因果関係が得られた。母子感染を生じた9名の児は全て経膈分娩で、キャリア妊婦血中HGV及びHCVのRNA量はそれぞれ 10^7 および 10^5 copies/ml以上である(表3, 図3)。即ち、HGV及びHCVのキャリア妊婦における分娩時血中ウイルス量の感染限界値(ICVL)はそれぞれ 10^7 及び 10^5 copies/mlであり、それぞれのICVL値を超える症例でも帝王切開によって母子感染を回避し得ることが示された。但し、HCVのように臨床的インパクトが強い遅発感染ウイルスでも、帝王切開そのもののリスクと幼少期における脱キャリアの可能性を勘案して、母子感染予防のための帝王切開は薦められていない²²⁾。ましてや、病理・病原性が未だ明確でないHGVであればなおさら選択するべきではない。

さて、その病理・病原性である。今回はこのウイルスが冠する「肝炎」惹起性に限って検討を加えたが、二種のフラビウイルスは鮮やかな差異を示した。HCVの遅発ウイルス感染症としての臨床的インパクトはインターフェロンや他の抗ウイルス剤が登場した現在でもなお人類の脅威である。一方、HGV感染では、キャリア母およびキャリア化児において肝機能異常(sAST/sALT値 >110 U/L)を示した症例は全てHCV重複感染者であり、HGV単独感染者では1例も無かった。従って、われわれは諸家の報告と同様HGVの肝臓に対する病理・

病原性は極めて少ないとの結論に達した¹²⁾。本研究は限られた症例数に立脚しており、HGV の病理・病原性については今後の研究の進展を見守りたい。

結 論

1. 妊婦における HGV 保有率は HCV 同様 0.64% の低率で、その肝機能は HGV 単独陽性では正常範囲にあるが HCV との重複感染妊婦 2 名中 1 名に血中 sAST/sALT 高値 (>110 U/L) が認められた。HCV キャリア妊婦では約 40% に血中 sAST/sALT 値上昇が見られた。

2. HGV 母子感染率は 64.3% の高率で、HCV の 12.5% の 5 倍以上に達し、母子感染様式が HGV の主たる供給源であることが示唆された。同時に、HGV 母子感染症例 4 組の母子ペア血清において HGV 遺伝子のシーケンスホモロジー検査を行い、児感染がキャリア母からの感染であることを確認した。HCV キャリア化児では 66.7% に達する肝機能異常 (sAST/sALT > 55 110 U/L) 出現率であるが、単独 HGV キャリア化児では皆無であった。

3. HGV キャリア化児の脱キャリア化は生後 119 週まで認められず、生後 36 週までに約 33% が脱キャリア化する HCV 母子感染とは大きな差異が認められた。一方、妊婦における HGV 保有率 (0.64%) と母子感染率 (64.3%) との間には大きな乖離が存在し、HGV-E2 抗体の感染防御抗体としての役割と小児期以降の脱キャリア化が推測される結果である。

以上の結果より、HGV の周産期における臨床的意義、特に肝機能に対する影響は少ないとの結論に達した。

謝 辞 稿を終えるにあたりご協力を賜りました当教室教職員、感染症担当の看護職員の方々に深甚なる謝意を表します。本研究は平成 3, 4, 5 年度科学研究費補助金 (一般研究 B) 「C 型肝炎ウイルス感染経路の解明—特に母児間・夫婦間感染の可能性—」(研究課題番号 03454392) : 研究代表者 稲葉憲之, 平成 7, 8, 9 年度科学研究費補助金 (基盤研究 B) 「HCV 母子感染リスクファクターの解析—特に HIV/HCV 重複感染例との比較—」(研究課題番号 07457607) 研究代表者 稲葉憲之, 平成 8 年度私立大学等経常費補助金特別補助高度化推進特別経費 (大学院重点特別経費) 研究科分 「HGV 母子垂直感染因子の解析と予防法の開発」研究代表者 稲葉憲之, のご援助を賜り, 平成 14, 15, 16 年度科学研究費補助金 (若手研究 B) 「2 種のフラヴィウイルス HCV, HGV キャリア化児の予後」代表研究者 西川正能, を基にしたものです。記して感謝申し上げます。

文 献

- 1) Linnen J, Wages J Jr, Zhang-Keck Zy, et al : Molecular cloning and disease association of Hepatitis G virus : a transfusion-transmissible agent. *Science* **271** : 505-508, 1996.
- 2) Simons JN, Leary TP, Dawson GJ, et al : Isolation of novel virus-like sequences associated with human hepatitis. *Nat Med* **1** : 564-569, 1995.
- 3) Simons JN, Pilot-Matias TJ, Leary TP, et al : Identification of two flavivirus-like genomes in the GB hepatitis agent. *Proc Natl Acad Sci USA* **92** : 3401-3405, 1995.
- 4) Inaba N, Okajima Y, Xiong SK, et al : Maternal-infant transmission of hepatitis G virus. *Am J Obstet Gynecol* **177** : 1537-1538, 1995.
- 5) Ishikawa K, Okajima Y, Inaba N : Hepatitis G virus infection in Japanese pregnant women. *Int J Gynecol Obstet* **60** : 59-60, 1998.
- 6) Hayashida A, Inaba N, Oshima K, et al : Re-evaluation of the true rate of hepatitis C virus mother-to-child transmission and its novel risk factors based on our two prospective studies. *J Obstet Gynaecol Res* **33** : 417-422, 2007.
- 7) Higuchi R, Dollinger G, Walsh P. S, et al : Simultaneous amplification and detection of specific DNA sequences. *Biotechnology* **10** : 413-417, 1992.
- 8) Inaba N : Slow virus infection in the field of obstetrics and gynecology--with special reference to HBV, HTLV-1 and HCV. *Nippon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi. Aug* ; **45** : 836-41, 1993.
- 9) 稲葉憲之 : 遅発性ウイルス感染症と共に 35 年 キャリア妊婦とその家族に感謝して. *日本産科婦人科学会雑誌* **62** : 1659-1669, 2010.
- 10) 稲葉憲之 : B 型肝炎ウイルス母子感染予防法の再検討 *日本産科婦人科学会雑誌* **57** : 417-422, 2007.
- 11) Inaba N, Oshima K, Nishikawa M, et al : Vertical transmission of hepatitis C virus (HCV) and infantile prognosis. In : Luis Cabero and Jose Ma Carrera, eds. *Perinatology 2001*. Bologna : Monduzzi Editore : 1129-1134, 2001.
- 12) 三代俊治 : G 型肝炎ウイルス (GBV-C/HGV). *日本臨床* **62** : 586-590, 2004.
- 13) 田中栄司 : 非 B 非 C 型慢性肝疾患における HGBV-C/HGV の感染. *日本臨床* **55** : 559-563, 1997.
- 14) Tacke M, Schmolke S, Schlueter V, et al : 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.
- 15) Inoue Y, Miyamura T, Unayama T, et al : Maternal transfer of HCV. *Nature* **17** : 353, 1991.
 - 16) Thaler MM, Park CK, Landers DV, et al : Vertical transmission of hepatitis C virus. *Lancet* **338** : 17-18, 1991.
 - 17) Inaba N : A study on the vertical transmission of HBsAg from HBsAg carrier-state women to their infants. A follow-up of 64 cases. *Acta Obstet Gynecol Jpn* **31** : 1862-1870, 1979.
 - 18) Yao ZC, Chen MC, Chen YL, et al : Transmission of hepatitis C virus (HCV) and hepatitis G virus (HGV) co-infection. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* **39** : 439-441, 2004.
 - 19) Mok J, Pembrey L, Tovo PA, et al : When does mother to child transmission of hepatitis C virus occur? *Arch Dis Child Fetal Neonatal* **90** : 156-60, 2005.
 - 20) Ohto H, Terazawa S, Sasaki N, Sasaki N, et al : Transmission of hepatitis C virus from mothers to infants. *N Engl J Med* **330** : 744-750, 1994.
 - 21) Inaba N, Totani R, Kita T, et al : A Clinical and Epidemiological Study On Early Diagnosis and Treatment of HIV-infected Pregnant Women, and Prevention of HIV MTCT. The report for three years 2003-2005, Health Labor Sciences Research Grant. : 10-49, 2005.
 - 22) Shiraki K, Ohto H, Inaba N, et al : Guidelines for care of pregnant women carrying hepatitis C virus and their infants. *Pediatr Int. Feb* **50** : 138-40, 2008.

**Clinical Significance of Hepatitis G Virus Infection in Perinatal Periods :
Compared with a Well-known Flavivirus, Hepatitis C Virus**

Masayoshi Nishikawa, Kyoko Oshima, Ayako Hayashida, Shiho Hayashida, Kazuaki Ishikawa, Yuko Okajima,
Masafumi Kitazawa, Ichio Fukasawa, Hiroshi Watanabe, Hiroyoshi Takamizawa, Noriyuki Inaba

Department of Obstetrics and Gynecology, Dokkyo Medical University, Mibu, Tochigi 321-0293, Japan

The epidemiology and natural history of mother-to-child transmission (MTCT) of hepatitis G virus (HG_V) were investigated to evaluate potential clinical significance of HG_V in perinatal periods. The data was discussed by comparison with those of a well-known flavivirus, hepatitis C virus (HCV).

During the periods from 1996 to 2006, 3,738 pregnant women received screening tests for HG_V RNA and 4,023 pregnant women received screening tests for HCV Antibodies (Ab). HG_V RNA-positive pregnant women were tested for HG_V-E2 Ab and HCV Ab-positive pregnant women were tested for HCV RNA. HG_V- and HCV RNA-positive women underwent the measurement of viral loads with use of real-time PCR. With informed consent, 14 infants born to HG_V carrier mothers and 24 infants born to HCV carrier mothers were followed from birth to 19 months of age by receiving the measurement of serum HG_V- or HCV RNA and sAST/sALT levels.

HG_V RNA was detected in 0.64% (24/3,738) of the women tested and HCV RNA was detected in 0.60%

(24/4,023) of the women tested. HG_V-E2 Ab was detected in 4.4% and mutually exclusive with HG_V RNA. Nine of the 14 infants born to HG_V carrier mothers (64.3%) and 3 of 24 infants born to HCV carrier mothers (12.5%) developed HG_V and HCV carrier-states respectively. The homology of HG_V RNA sequences was perfectly identical between the 4 paired sera of mother-child.

Both of vaginal delivery mode and maternal viral loads at delivery (HG_V>10⁷, HCV>10⁵ copies/ml) were suggested as one of risk factors for MTCT. The elevation of sAST/sALT levels (>110 U/L) in the HG_V and HCV carrier infants were 7.1% (1/9) and 66.7% (2/3) respectively. However, one HG_V carrier infant with elevated sAST/sALT levels was found to be a HCV carrier.

We conclude that HG_V MTCT occurs very frequently, but HG_V is not so significant in perinatal periods compared with another flavivirus, HCV.

Key Words : HG_V, HCV, MTCT, risk factors, liver pathogenicity