

原 著

TT ウイルス母子感染の後方視的, 前方視的研究

—特に母子感染様式と周産期における臨床的意義について—

獨協医科大学 産科婦人科学

稲葉未知世 大島 教子 林田 志峯 西川 正能
 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 近年同定され, 輸血後肝炎との関連が示唆されている TTV について, その母子感染の自然史と周産期における臨床的意義について後方視的, 前方視的に検討した.

HBV 及び HCV が検出されない妊婦 (前方視的研究; NBCPW 群) における TTV DNA 陽性率は 19.0% (37/195) であり, このうち sAST/sALT 値が 110 U/L を超える例は皆無であった. HBV あるいは HCV キャリア妊婦 (後方視的研究; BCCPW 群) では TTV DNA 陽性率は 25.0% (21/84) である. このうち sAST/sALT 値が 110 U/L を超える例は 23.8% (5/21) に達し, この 5 例は TTV 単独キャリアではなく, HBV 又は HCV との重複キャリアであった.

NBCPW 群の出生児 (14 名) における TTV DNA 陽転率は 57.1% であり, このうち sAST/sALT 値が 110 U/L を超えた例は無かった. BCCPW 群の出生児 (21 名) における TTV DNA 陽転率は 42.9% であり, このうち sAST/sALT 値が 110 U/L を超えた児は 2 名 (22.2%) で, この 2 名は HCV キャリアでもあった.

TTV DNA 陽転化した総数 17 名の出生児は全員生後 18 ヶ月時点まで TTV DNA 陽性が持続しており, 脱キャリア化は認められていない. また, キャリア化児における TTV DNA 出現時期および哺育方法より経胎盤感染, 経産道感染および経唾液感染は否定的であり, 経母乳感染の可能性が強く示唆される結果であった. また, キャリア妊婦及びキャリア化児における肝機能異常は母子共々 TTV 単独キャリアでは認められず, TTV 感染の周産期における臨床的インパクトは低いと思われる.

Key Words : TT virus (TTV), mother-to-child transmission (MTCT), carrier-state, breast-feeding, hepato-pathogenicity

緒 言

TT ウイルス (transfusion transmitted virus; TTV) は 1997 年に真弓・岡本グループ^{1,2)} によって原因不明の輸血後肝炎患者から同定されたウイルスである. TT とは患者のイニシャルであり, また輸血による感染の可能性, すなわち transfusion transmittable の意味も含まれている. TTV は環状 1 本鎖 DNA ウイルスで全体のヌクレオチドシーケンスは約 3.9 Kb で 2 つの ORF

(open reading frame) を有し, サーコウイルス科に属する³⁾ と示唆されている.

TTV の母子感染様式について今までは狭義の母子感染, すなわち経胎盤感染, 経産道感染や広義の母子感染, すなわち経母乳感染や育児に関する母から子への接触水平感染が示唆されていたが⁴⁻⁷⁾, 今回, 後方視的研究から得られた成績に, 新たに行った前方視的研究の成果を併せて, 出生児における TTV 陽転率, 陽転時期について検討した. キャリア妊婦の分娩周辺期における血清, 唾液, 頸管腔分泌液内 TTV viral loads (copies/ml) を測定し, 出産後母乳内 TTV viral loads も測定した. また, TTV の輸血後肝炎との関連について報告がなされていたが^{8,9)}, 当研究では後方視的, 前方視的により TTV キャリア妊婦 (分娩後も適宜), TTV キャリア児

平成 22 年 8 月 27 日受付, 平成 22 年 9 月 14 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

の serum AST/serum ALT (sAST/sALT) 値を繰り返し測定することにより, TTV の肝臓に対する病理病原性について検討した。

対象と方法

1. 対象

後方視的研究の対象は, 千葉大学医学部附属および獨協医科大学病院産婦人科感染症外来にて採血, 当科に -80°C にて凍結保存された B 型肝炎ウイルス (hepatitis B virus; HBV) 又は C 型肝炎ウイルス (hepatitis C virus; HCV) キャリア妊婦と出生児 84 組のペア血清を使用した。使用した出生児の血清は, 臍帯血, 生後 1 週間, 1 ヶ月, 6 ヶ月, 9 ヶ月, 12 ヶ月, 18 ヶ月, 24 ヶ月, 36 ヶ月の経時的採取によって得られた。

前方視的研究の対象は, 獨協医科大学病院産婦人科を訪れた妊婦 195 名より informed consent (IC) を得て TTV DNA スクリーニングを行い, キャリア妊婦の中より出生児のフォローアップに関して IC が得られた 14 組の母子カップルである。対照として, IC が得られた TTV 陰性妊婦 12 名ならびに, その出生児 12 名も同様にフォローアップされた。妊婦の年齢は 26 歳から 44 歳に分布した。既往歴として甲状腺機能亢進症 1 例が認められたが, 肝臓疾患は皆無であった。

2. 方法

後方視的研究では, HBV 又は HCV キャリア妊婦の凍結保存血清において TTV DNA 検査を行い, 陽性例についてはその出生児の経時的に採血された凍結保存血清を使用して, TTV DNA 検査, TTV viral loads (copies/ml) 測定, sAST/sALT 値 (U/L) を測定した。なお, これらの凍結保存血清採取時に, 各キャリア妊婦より将来の (不特定) ウイルス母子感染研究への使用に関する包括的 IC を得た。前方視的研究において, TTV キャリア妊婦の抽出は HBV 及び HCV が陰性であった妊婦から選択して IC を得た 195 名に TTV DNA 検査を行った。このうち 37 名が TTV DNA 陽性であったが, TTV キャリア妊婦 37 名中出生児の経時的フォローアップに関して IC が得られた 14 名の出生児について, 臍帯血, 生後 1 ヶ月, 3 ヶ月, 6 ヶ月, 12 ヶ月, 18 ヶ月において採血し, TTV DNA 検査, TTV viral loads および sAST/sALT 値測定に供した。TTV DNA 陽性妊婦は少なくとも 6 ヶ月以上間隔をあけて複数回 TTV の定性 (以降 DNA を省略), 定量検査 (以降 DNA を省略) をした。また生後 1 ヶ月時点で母親の母乳, 唾液を可能な限り採取し, TTV 定性, 定量検査を行った。さらに, 分娩前に帯下を可能な限り採取し, TTV 定性

検査を行った。TTV 陰性妊婦及びその出生児は臍帯血, 生後 1 ヶ月, 6 ヶ月, 12 ヶ月及び 18 ヶ月において採血し, TTV 関連検査および sAST/sALT 値測定を実施した。

TTV DNA 検査は Nishizawa T, et al の semi-nested PCR²⁾ により定性試験を行い, viral loads はリアルタイム PCR 法¹⁰⁾ により測定した。

HBs 抗原は ELISA (国際試薬, 神戸), HCV RNA は nested PCR (日本ロシュ, 東京) により検索し, その他適宜 sAST, sALT 値を測定した。血清は血清分離後測定まで -80°C にて凍結保存, 適宜検査に供した。ただし出生児の血清は生理的食塩水によって 3 倍希釈して -80°C にて凍結保存した。このため sAST/sALT 値は希釈倍数を掛けて血清値との比較を可能にした。母乳及び帯下は原液のまま, 唾液は生理的食塩水によって希釈して -20°C にて凍結保存した。

統計解析は GraphPad Prism (GraphPad Software, LaJolla, USA) を用い, Fisher の正確確率検定を使用して二群間の比較を行い, $p < 0.05$ を有意差ありと判定した。

結果

1. 各種妊婦群における TTV キャリア率と肝機能について (表 1)

輸血歴, 刺青かつ静脈内麻薬使用歴が無く HBV および HCV キャリアではない妊婦 (Non-HBV, HCV pregnant women; NBCPW) 195 名中 TTV キャリア妊婦は 37 名 (19.0%) でこのうち sAST/sALT 高値 ($> 110 \text{ U/L}$) を呈した症例は無かった。

HBV 又は HCV キャリアである妊婦 (HBV and/or HCV carrier pregnant women; BCCPW) 84 名中 TTV キャリア妊婦は 21 名 (25.0%) である。このうち sAST/sALT 高値を示した者は 5 名 (23.8%) である。ただしこの 5 名は HBV または HCV キャリアであった。

TTV DNA 陰性かつ HBV あるいは HCV キャリアではない妊婦 (Control) 12 名中肝機能異常を呈した症例は認められなかった。

2. 各群の出生児における TTV 陽転率とキャリア化児の sAST/sALT 高値率 (表 2)

NBCPW 14 名の出生児中 8 名 (57.1%) がフォローアップ中に TTV DNA 陽転化し, このうち肝機能異常 (sAST/sALT $> 110 \text{ U/L}$) を呈した出生児は皆無である。BCCPW 21 名の出生児中 9 名 (42.9%) が TTV DNA 陽転化した。このうち肝機能異常を呈した出生児は 2 名 (22.2%) で, この 2 名の出生児は HCV との重複キャリアであった。

Table 1 TTV DNA-positive rates and liver function in the 3 pregnant women groups

	n	TTV DNA (+)	elevated sAST/sALT*
Non-HBV, -HCV pregnant women (NBCPW)	195**	37 (19.0%)	-/37 (-)
HBV and/or HCV carrier pregnant women (BCCPW)	84***	21 (25.0%)	5****/21 (23.8%)
TTV DNA-negative pregnant women (Control)	12*****	—	—

* : sAST and/or sALT levels > 110 U/L,

** : 195 had no past history of blood transfusion (BTF), tattoo or intravenous drug use (IVDU),

*** : 23/84 (27.4%) had past histories of BTF, tattoo and/or IVDU,

**** : 5 pregnant women were co-infected with HBV or HCV,

***** : 12 pregnant women were not carriers of both HBV and HCV.

Table 2 TTV DNA detection rates and liver function in the infants born to TTV carrier women

	n	TTV DNA (+)	elevated sAST/sALT*
NBCPW	14	8 (57.1%)	-/8
BCCPW	21	9 (42.9%)	2**/9 (22.2%)

* : sAST and/or sALT levels > 55 U/L even at one point after developing TTV-positive,

** : The 2 infants were also positive for HCV DNA.

3. TTV キャリア化児における TTV DNA の経時的検出率について (表 3, 図 1)

NBCPW の出生児で TTV キャリア化児 8 名中, TTV DNA が初めて確認された時期 (真の陽転時期よりも遅い) は, 生後 1 ヶ月時点で 0 名 (0%), 生後 3 ヶ月時点で 2 名 (25.0%), 6 ヶ月時点で 2 名 (25.0%), 9 ヶ月時点で 1 名 (12.5%), 12 ヶ月時点で 1 名 (12.5%), 12 ヶ月以降で 2 名 (25.0%) であった. なお, この 8 名中完全人工栄養児は 2 名 (25.0%), 生後 3 ヶ月未満の母乳栄養児は 1 名 (12.5%), 3 ヶ月を超える母乳栄養児は 5 名 (62.5%) であった. BCCPW の TTV キャリア化児 9 名中, TTV DNA が初めて確認された時期は, 生後 1 ヶ月及び 3 ヶ月時点で 0 名 (0%), 6 ヶ月時点で 4 名 (44.4%), 9 ヶ月時点で 2 名 (22.2%), 12 ヶ月時点で 2 名 (22.2%), 12 ヶ月以降で 1 名 (11.1%) であった. なおこの 9 名は全員母乳栄養児でその期間はそれぞれ生後 1 ヶ月から 12 ヶ月に及んでいた. Control の出生児で TTV DNA 陽性となった児, 又肝機能異常を呈した児はそれぞれ皆無であった.

NBCPW, BCCPW の出生児中 TTV キャリア化児 17 名は, 生後 18 ヶ月時点までキャリア状態が持続しており, フォローアップ期間中の脱キャリア化は認められなかった.

4. 前方視的研究における児 TTV キャリア化と分娩様式, 分娩前妊婦血清, 頸管腔分泌液, 唾液, 母乳における TTV viral loads と哺育様式 (表 4)

TTV キャリア化児 5 例のうち 4 例が経膈分娩, 1 例が帝王切開であった. 非キャリア化児 3 例は全て帝王切開症例であった. 分娩時のキャリア妊婦の血中 viral loads は 2 名 (児キャリア化群 1 名, 児非キャリア化群 1 名, 計 2 名) を除いて全て 2.0×10^3 (copies/ml) に分布した. 頸管腔分泌液における TTV DNA の検出は, 未実施例 1 例を除いて全て陽性であった. また, 唾液における TTV DNA の検出は, 児キャリア化群 3 例, 児非キャリア化群 1 例において検出可能であったが, 両群 4 例において検出されなかった. 母乳中 TTV DNA の viral loads は 2 例を除いてキャリア母の血中 viral loads と同等か, それ以上の値を示した. 児キャリア化群で 4 名が母乳哺育 (3 ヶ月~12 ヶ月) で, 人工栄養が 1 名であった. 又, 児非キャリア化群では人工栄養が 2 名, 1 ヶ月の短期授乳が 1 名であった.

出生児の性別に関しては, 非キャリア化児 3 例は全て女児であり, キャリア化児では 3 名が男児, 2 名が女児であった. 児の出産時体重に関しては, 非キャリア化児の 1 例を除いて全て 2500 g 以上であった.

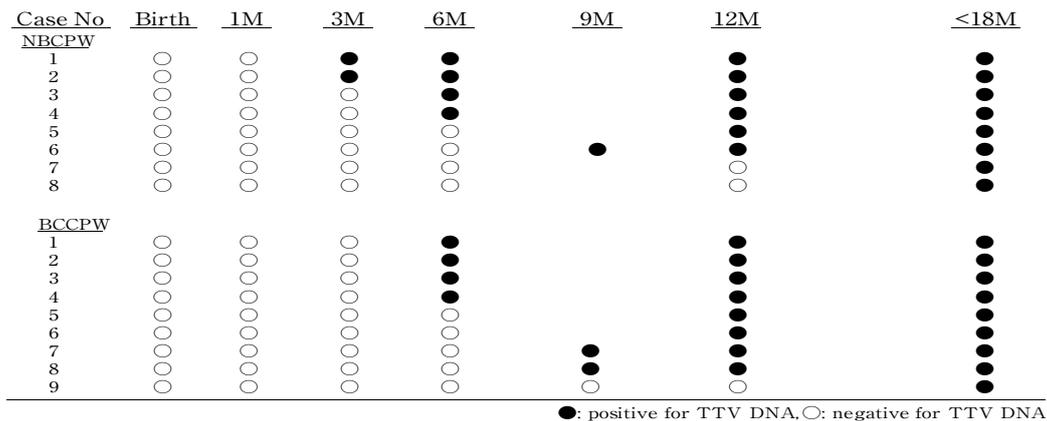
考 察

新しい肝炎関連ウイルス TTV に関する疫学的調査及びその病原性についてこの 10 数年遅々としてではある

Table 3 The first detection of TTV DNA in the TTV carrier infants

	n	≤1M	≤3M	≤6M	≤12M	>12M
NBCPW	8*	—	2 (25.0%)	2 (25.0%)	2 (25.0%)	2 (25.0%)
BCCPW	9**	—	—	4 (44.4%)	4 (44.4%)	1 (11.1%)
Control	12***	—	—	—	—	—

M : months * : bottle-fed 2 (1 ; 50.0) %, breast-fed <1M 1 (1 ; 100%), >3M 5 (3 ; 60.0%),
 ** : All infants received breast feeding during the periods of 1~12M,
 *** : The infants were born from TTV, HBV and HCV-negative mothers, and their sAST/sALT remained lower than 55 U/L through the follow-up periods.

**図 1** Serial detection of TTV DNA in the carrier infants

が、ある程度の進展が見られている。少なくとも 20% を超える高い感染状況^{6,8)}は、このウイルスの強い感染力を側面より支持するものである。当研究では周産期分野における TTV の感染状況、母子感染の実状、その感染経路、感染による肝機能障害の有無、等について後方視的研究をパイロットスタディとして、前方視的研究を行った。

当施設受診妊婦で、HBV や HCV のキャリアではない妊婦の TTV 保有率は 19%、一方 HBV、あるいは HCV のキャリア妊婦群における TTV 保有率は約 25.0% で (表 1)、他の報告に矛盾しない結果である^{9,11)}。また、本研究では妊婦を NBCPW 群、BCCPW 群及び Control 群の三グループに分けて検討したが、前二者では TTV 保有率に関して有意差は認められなかった (Fisher の正確確率検定 $P=0.2623$)。さらに、NBCPW 群妊婦では適宜行われた肝機能検査で TTV キャリア妊婦 37 名を含めて異常所見は見られず、一方 BCCPW 群における妊婦では約 23.8% の妊婦が繰り返し実施された肝機能検査で sAST/sALT の軽度上昇 (>110 U/L) を認めた (表 1)。この結果より、TTV の肝臓に対する病原性は HBV、HCV に比して極めて低いことが推測される。

TTV キャリア妊婦からの出生児は 58 名で、この内 IC が得られた 35 名の児がフォローアップスケジュール

に従って経過観察を定期的に受けた (表 2)。NBCPW 群、BCCPW 群ではそれぞれ 57.1% (8/14)、42.9% (9/21) の計 17 名 (48.6%) の児が 6 ヶ月間以上血中 TTV DNA 陽性が持続、キャリア化と判定された。また、これらの二群間では TTV 母子感染率に有意差は認められず (Fisher の正確確率検定 $P=0.4998$)、HBV や HCV の重複感染は母子感染率には影響を与えないと考えられる。本研究では父親を始め、キャリア妊婦以外の同居者の TTV 関連検査をしていないので他の水平感染の可能性を否定し得ないが、後述するようにキャリア妊婦の母乳を含む体液中には TTV DNA が極めて高率に検出され^{12~15)}、キャリア妊婦が感染源である可能性が高い。また、当研究において Control 群の非キャリア母群から出生した児 12 名では、18 ヶ月におよぶフォローアップ期間内に児 TTV キャリア化例が皆無であったこと (表 3) から母子感染の重要性が間接的に示唆される。本研究の母子感染率は今までの報告の範囲内 (8.2~87%)^{5,8)} を逸脱するものではない。TTV 感染における静脈内麻薬常習や種々の性行為などは否定的な報告もあり¹⁶⁾、この高い母子感染率はこれのみで次世代の現在の TTV 保有状況を維持出来るほどのもので、将来 TTV 感染対策が必要とされるならばその要は「母子感染対策」であろう。

キャリア化児の TTV DNA 陽転時期に関する前方視

Table 4 Perinatal information and TTV DNA in the body fluids of the 8 TTV carrier women (NBCPW)

Infants	TTV (+)	delivery modes	sex	BW (g)	PD serum	PD CVS	puerperal saliva	breast milk	breast (M) or bottle
1		NSD	f	2706	2.0×10^3	+	nd	2.0×10^3	breast (3M)
2		NSD	m	3446	2.0×10^3	+	+	6.4×10^3	breast (12M)
3		NSD	f	2946	2.0×10^3	+	+	nd	breast (4M)
4		NSD	m	3182	2.0×10^3	+	+	2.0×10^3	breast (9M)
5		C/S	m	3016	6.0×10^3	+	nd	(17.0×10^3)	bottle
TTV (-)									
6		C/S	f	2494	2.0×10^3	not done	nd	nd	breast (1M)
7		C/S	f	2580	2.0×10^3	+	nd	(180.0×10^3)	bottle
8		C/S	f	2648	17.0×10^3	+	76.0×10^3	+	bottle

BW : birth weight of the infants, PD : pre-delivery, CVS : cervico-vaginal secretion, f : female, m : male, + : positive (not measured quantitatively), breast (M) or bottle : breast-fed (months) or bottle-fed, NSD : normal spontaneous delivery, C/S : caesarean section, nd : not detected.

的研究 (NBCPW), 後方視的研究 (BCCPW) の結果を表 3, 図 1 に整理した. 両研究方式において, 生後 1 ヶ月以内に陽転した児は 1 例も無く, その後, 生後 3 ヶ月時点では 2 例, 6 ヶ月時点では 6 例, 9 ヶ月時点では 3 例, 12 ヶ月時点では 3 例, さらに 12 ヶ月以降に陽転した児が 3 例である. NBCPW 群では, キャリア妊婦 (母) の帯下, 唾液, 母乳, 及び臍帯血 (TTV 陽性であれば新生児採血にて検査) における TTV 検査を行ったが, 他の報告同様¹³⁾ 臍帯血を除いて全て TTV 陽性であった (表 4). TTV 感染後の血中 TTV 陽転化期間を考慮すれば, TTV 母子感染における胎内感染及び分娩時産道感染は否定的であろう⁴⁾. 症例 5 は選択的帝王切開分娩 (甲状腺機能亢進症合併) で人工栄養哺育, 唾液内 TTV DNA 陰性で, 児は生後 3 ヶ月で TTV 陽転化しており, 例外的に感染源は特定不能である. その他の陽転児は全て母乳哺育で説明可能である.

TTV キャリア化した児の肝機能は生後 12 ヶ月にわたり 17 名中 15 名において sAST/sALT 値は 110U/L 未満であり肝機能異常は示していない. 2 名が sAST/sALT 値が 110U/L を超えたがこれらの児は HCV の重複キャリアである. また, 臨床的には肝機能障害の症状も呈してはいない. さらに, NBCPW 群の 37 名の TTV キャリア妊婦は適宜施行した肝機能検査で全く異常を認めなかった (表 1). これらのことから TTV 単独感染は, 生化学的にも臨床的にも肝臓に影響を与えないと考えられる. 一方, 現在まで, TTV キャリア化児の脱キャリア化は認めない.

新たな肝炎ウイルスに擬せられた TTV の肝機能に対する影響は少なく, 非 B, C, D 血清肝炎に次ぐ役割は担えない可能性が高くなった. 同時に同ウイルスの周産期

における臨床的意義も低い結果である. 一方, de Villiers EM 等¹⁷⁾ は結腸における癌発生に本ウイルスが関与している可能性を示唆しており, TTV の臨床的意義に関する更なる解明を待ちたい.

結 論

1. TTV キャリア妊婦の出生児は高率 (48.6%) にキャリア化し, 生後 18 ヶ月まで脱キャリア化は証明されない.
2. 感染様式では胎内感染は証明されず, 経産道感染及び経唾液感染も否定的である. 主として経母乳感染が最も疑われ, 従って TTV の母子感染は広義の母子垂直感染によって生じる.
3. TTV キャリア妊婦, キャリア化児は TTV 単独感染では肝機能異常を示さず, 現状では TTV の周産期における臨床的インパクトは少ないと思われる.

本研究は獨協医科大学生命倫理委員会の承認を得て行われたことを附記する.

研究課題: 妊婦における TT ウイルス (TTV) の疫学と母子感染の自然史に関する研究—特に妊婦における TTV 保有率, 母子感染率, 感染時期, 感染様式および TTV の病理病原性について— (代表者稲葉憲之)

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. 本研究は厚生省労働科学研究補助金「肝炎等克服緊急対策事業: 主任白木和夫, 分担: 稲葉憲之 (2002~2004)」, 「肝炎等克服緊急対策事業: 主任大戸斉, 分担: 稲葉憲之」(2005~2007), 平成 21 年度大学

院整備重点化経費「中国, ウガンダにおける新しいHBV PMTCT (獨協医大方式) の国際共同臨床治験: 稲葉憲之」のご援助を賜りました。記して感謝申し上げます。

文 献

- 1) Nishizawa T, Okamoto H, Konishi K, et al : A novel DNA virus (TTV) association with elevated transaminase levels in posttransfusion hepatitis of unknown etiology. *Biochem Biophys Res Commun* **241** : 92-97, 1997.
- 2) Okamoto H, Nishizawa T, Kato N, et al : Molecular cloning and characterization of a novel DNA virus (TTV) associated with transfusion hepatitis of unknown etiology. *Hepatology Research* **10** : 1-16, 1998.
- 3) Simmonds P, Davidson F, Lycett C, et al : Detection of a novel DNA virus (TTV) in blood donors and blood products. *Lancet* **352** : 191-195, 1998.
- 4) Inaba N, Oshima K, Okajima Y, et al : TTV materno-infantile infection -a study on the TTV frequency in Japanese pregnant women and the natural History of TTV mother-to-infant infection-. *Jap J Clin Med* **57** : 1406-1409, 1999.
- 5) Ohto H, Ujiie N, Takeuchi C, et al : TT virus infection during childhood. *Transfusion* **42** : 892-898, 2002.
- 6) Bagaglio S, Sitia G, Prati D, et al : Mother-to-child transmission of TT virus sequence analysis of non-coding region of TT virus in infected mother-infant pairs. *Arch Virol* **147** : 803-812, 2002.
- 7) Komatsu H, Inui A, Kuroda K, et al : TTV infection in children born to mothers infected with TTV but not with HBV, HCV, or HIV. *J Med virol* **74** : 499-506, 2004.
- 8) Mutlu D, Abacioglu H, Altunyurt S, et al : Investigation of transplacental transmission of TT virus in mother-newborn pairs. *Mikrobiyol Bul* **41** : 71-77, 2007.
- 9) Sugiyama K, Goto K, Ando T, et al : Highly diverse TTV population in infants and their mothers. *Virus Res* **73** : 183-188, 2001.
- 10) Kakimura K, Yamauchi T, Hikiji K, et al : Development of the quantification method TTV-DNA and clinical application. *Jap J Clin Med* **57** : 1262-1264, 1999.
- 11) Xin X, Xiaogruang Z, Ninghu Z, et al : Mother-to-infant vertical transmission of trans virus in South China. *J Perinat Med* **32** : 404-406, 2004.
- 12) Zang Z and Zang Z : Detection of transfusion transmitted virus infection and genotype in pregnant women. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* **36** : 325-327, 2001.
- 13) Fang F, Zhong W and Wang H : Study on infection of transmitted virus in serum, breast milk of pregnant women and umbilical venous blood from their newborns. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* **36** : 330-332, 2001.
- 14) Chen H, Wang Y and Pei F : A clinical prospective study on maternal-fetal transfusion transmitted virus infection. *Zhonghua Fu Chan Ke ZA Zhi* **35** : 277-278, 2000.
- 15) Iso K, Suzuki Y and Takayama M : Mother-to-infant transmission of TT virus in Japan. *Int J Gynaecol Obstet* **75** : 11-19, 2001.
- 16) McDonald DM, Scott GR, Clutterbuck D, et al : Infrequent detection of TT virus infection in intravenous drug users, prostitutes, and homosexual men. *J Infect Dis* **179** : 686-689, 1999.
- 17) de Villiers EM, Bulajic M, Nitsch C, et al : TTV infection in colorectal cancer tissue and normal mucosa. *Int J Cancer* **121** : 2109-2112, 2007.

**Retro-and Prospective Studies on TT Virus Infection in the Offspring born from TT Virus Carrier Women :
With Special Reference to TT Virus Infectious Modes and Liver Pathogenicity**

Michiyo Inaba, Kyoko Oshima, Shihou Hayashida, Masayoshi Nishikawa, Yuko Okajima, Masafumi Kitazawa,
Ichio Fukasawa, Hiroshi Watanabe, Hiroyoshi Takamizawa and Noriyuki Inaba

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

The natural history of mother-to-child transmission (MTCT) of the TT virus (TTV) was investigated retro- and prospectively.

Serum TTV DNA was detected in 37 out of the 195 (19.0 %) pregnant women without both HBV and HCV in their sera (NBCPW) and 21 out of the 84 (25.0 %) pregnant women with HBV and/or HCV (BCCPW). In the latter group, 5 out of the 21 (23.8 %) TTV carrier pregnant women showed repeatedly sAST and/or sALT levels over 110U/L, but none of the former group did.

With informed consent (IC), 14 (NBCPW) and 21 (BCCPW) infants were followed from birth up to 18 months of age by receiving tests for serum TTV DNA and levels of sAST and sALT. Eight out of the 14 infants (57.1 %, NBCPW) and 9 out of the 21 infants (42.9 %, BCCPW) developed TTV carrier-state, and all of these 17 carrier infants maintained serum TTV DNA-positive through the follow-up periods. No infants (NBCPW) showed elevated serum levels (>110U/L) of AST or ALT during the follow-up

periods, but 2 out of the 9 infants (22.2 %, BCCPW) showed sAST or sALT levels higher than 110 U/L, and these 2 infants were found to be in HCV carrier-state.

None of the infants developed a TTV-positive result within 1 month after birth, and thereafter 11.8 % (2/17) developed carrier-state in 3 months, 47.1 % in 6 months, 82.4 % in 12 months. These findings may exclude the intra-uterine or trans-vaginal infection as a mode of TTV MTCT. On the other hand, all carrier infants with one exception were raised by breast feeding, which was rich in TTV. Both carrier pregnant women and children, who were neither HBV nor HCV carriers, showed no abnormal liver function through the follow-up periods.

Thus, we conclude that TTV MTCT occurs highly, but it is not so significant practically.

Key words : TT virus (TTV), mother-to-child transmission (MTCT), carrier-state, breast-feeding, hepato-pathogenicity