B 型肝炎ウィルスの母子間垂直感染予防に関する臨床的研究

—抗 HB 人免疫グロブリン，B 型肝炎ワクチン併用投与による能動免疫獲得効果について—

新潟大学医学部産科婦人科学教室（主任：竹内正七教授）
大 桃 幸 夫

Clinical Study on Prevention of Vertical Transmission of HBvirus —Effect of immunization using HBvaccine combined with HBIG—

Yukio OMOMO

Department of Obstetrics and Gynecology, Niigata University School of Medicine
(Director: Prof. Shoshichi TAKEUCHI)

Efficacy and rationale of our scheduled protocol were studied, as to a measure for prevention of vertical HBvirus transmission to the babies. We examined on 70 babies whose mother were positive for HBsAg and HBeAg.

The protocol was administration of HB-immunoglobulin (HBIG) within 48 hours after birth when the umbilical cord serum was negative for HBsAg, followed by vaccination with inactivated HB-virus for three times at 2 months, 3 months and 5 months after birth. The results obtained are as follows;

1. Three cases out of 70 became HB-carriers by 2 months after birth, although HBIG was administerd to the cases. Out of remaining 67 cases treated as scheduled, one became HB-carrier at 1 year old and another one case became transiently positive for HBsAg at 7 months after birth.

Sixty-five cases out of the 70 babies (92.9%) were thus successfully prevented from being HB-carrier.

2. In these 65 cases, times of the vaccination necessary for acquiring active immunity were analyzed. Fifty-four cases out of 65 infants (85.1%) gained sufficient anti-HBsAb titer (titer of 2^2) by 2 to 3 times of vaccination, and 9 cases (13.8%) by 4 times of vaccination. Two cases (4.6%), however, rembined to be negative for

Reprint requests to: Yukio OMOMO,
Department of Obstetrics and Gynecology,
Niigata University School of Medicine,
Niigata City, 951, JAPAN.

別刷請求先：〒951 新潟市旭町通1番地
新潟大学医学部産科婦人科学教室
大桃幸夫

HBsAb even after 4 times of vaccination.

3. The titer of serum anti-HBsAb was serially examined by passive hemagglutinin (PHA) method in 46 cases who have been followed up for more than 12 months after birth. In more than 50% of the cases who had produced sufficient anti-HBs at 6th or 8th month, significantly high titer of anti-HBs was found to persist 24th month after the birth.

4. The mean value of anti-HBs antibody titer at 6th or 8th month after birth was $2^{3.6}$ and the half life of anti HBs-titer in the babies was estimated to be 12.65 month.

These data strongly suggested that the protocol adopted in this study was an effective and rational one for preventing the vertical transmission of HB-virus from mothers positive for HBeAg to the babies. It was also confirmed that the amount of anti-HBs antibody produced under this protocol regimen persisted at least as long as the 24th month after birth.

Key words: HBvirus, Vertical transmission, HB-immunoglobulin, HBvaccine
B 型肝炎ウイルス，母子間垂直感染，抗 HB 人免疫グロブリン，B 型肝炎ワクチン

I 緒　　言

HBs 抗原陽性かつ HBe 抗原陽性の母親から出生した児は無処置の場合高率に HBs 抗原陽性キャリアとなることはよく知られている[4)5)6)]．当教室の追跡調査でも **Table 1** の如く，HBe 抗原陽性の母親から出生した児67名のうち，治療を行わない場合57名（85.1%）が HBs 抗原キャリアとなっている．それに比べ HBe 抗体が陽性の母親から出生した児では，無処置でも1例もキャリア化していない[1)2)3)]．故に著者はB型肝炎ウイルスの母子間垂直感染を予防する目的で HBs 抗原・HBe 抗原ともに陽性の母親から出生した児に対して抗 HB 人免疫グロブリン（以後 HBIG）とB型肝炎ワクチン（以後 HB ワクチン）を組み合わせた治療を行ってきた．

本論文ではこの予防成績と HB ワクチンによる能動免疫獲得効果ならびに生後12ケ月以上追跡した症例での HBs 抗体価の推移について検討し考察を加える．

II 研 究 方 法

研究対象並びに研究期間：本研究では HBs 抗原，HBe 抗原ともに陽性の母親より出生した児を研究対象とし，昭和57年3月から昭和61年4月迄に出生した70名に対し HB ウイルス母子間垂直感染予防処置を行なった．

追跡期間は最長48ケ月である．

投与スケジュール：投与スケジュールを **Fig. 1** に示した．予防対象となる出生児において臍帯血で HBs 抗原が陰性の場合に生後48時間以内に第1回めの HBIG 1ml を殿部に筋肉内投与する．さらに生後2ケ月めに児の血

Table 1 The rate of HBsAg carrier in the infants of HBsAg carrier mothers without HBIG and HB-vaccine immunotherapy

mothers		infants				
HBeAg/anti-HBe	HBsAg	+	+*	−	−	the rate of HBs-carrier
No. of cases	anti-HBs	−	−	+	−	
+/−	67	57	1	6	3	85.1%
−/−	63	1	1	9	52	1.6%
−/+	86	0	0	2	84	0 %

* transiently positive

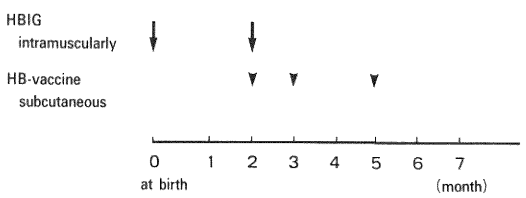


Fig. 1 Treatment schedules for prevention vertical HB-virus transmission

清で HBs 抗原が陰性であれば，1ml を追加投与する．

HB ワクチンは生後2ケ月めに HBIG とともに 0.25ml を殿部皮下に投与し，さらに生後3ケ月，5ケ月に追加投与する．なお生後6～8ケ月の時点で HBs 抗体陰性の例にはさらにワクチンを追加接種した．

HBIG（ミドリ十字社製）は1回量 1ml に HB 抗体価として200単位を含むものを投与した．HB ワクチン（ミドリ十字社製）は1回量 0.25ml 中に HBs 抗原タンパク量として 10μg を含み水酸化アルミニウムをアジュバントとして加え調整されたものである[7]．

検査方法： **Table 1** に示した如く HBs 抗原の検出には RPHA 法，HBs 抗体の検出には PHA 法を用いた．本論文中では PHA 法で 2^2 以上の抗体価を示すものを HBs 抗体陽性と定義した．

生後6ケ月迄は月に1回採血し HBs 抗原抗体とともに肝機能（GOT，GPT，LDH）も検査し，抗体価の評価とともに安全性についても検討した．さらに生後6ケ月から12ケ月では2～3ケ月毎に HBs 抗原抗体の検査を行い PHA 法で 2^2 以上の HBs 抗体価を獲得したものはそれ以後6ケ月毎に抗体価の推移を追跡調査した．PHA 法で HBs 抗体が陰性の場合はさらに鋭敏な RIA 法で抗体の有無を確認した．

IgM 型 HBc 抗体の検出： 胎内感染を予知する目的で IgM 型 HBc 抗体検出キット（ダイナボット社製）を用い胎内感染例，早期キャリア化例を各1例ずつ含む8例で臍帯血中の IgM 型 HBc 抗体を測定した．

Table 2 Laboratory method for HBsAg and anti-HBs

HBs-Ag :	Reverse passive hemagglutination (RPHA)
anti-HBs :	Passive hemagglutination (PHA) Radioimmunoassay (RIA)
HBeAg :	Micro-Ouchtewlony (MO)
anti-HBe	Radioimmunoassay (RIA) Enzymeimmunoassay (EIA)

III 研 究 結 果

予防成績を **Table 3** に示した．70名中3名は，生後2ケ月までに HBs 抗原陽性となりキャリア化したため HB ワクチンは接種していない．このようにスケジュール完成前に HBs 抗原が陽性化する例を早期キャリア化と称している．67例は前述のスケジュールを完全に遂行したがこのうち1例は生後12ケ月で HBs 抗原陽性となりキャリア化した．このように6ケ月以降の陽転例を後期キャリア化と呼ぶ．さらに1例は生後7ケ月で一過性に HBs 抗原が陽転した後に抗体陽性となり現在に至っている．65例が HBs 抗体陽性となりキャリア化を5.7％に抑えることができた．

Table 4 には能動免疫抗体を獲得するまでに要した HB ワクチンの接種回数を示した．

HBIG の1回の投与で血中の HBs 抗体は2～3ケ月の間持続する．生後2ケ月めに HBIG の投与をうけた場合生後5～6ケ月には HBIG による受動抗体は消失すると考えられる．故に，生後6～8ケ月の時点で PHA 法で 2^2 以上の抗体価が検出された場合に能動抗体を産生したものと定義した．

65名中54名（83.1％）が2～3回ワクチン接種で 2^2（PHA 法）以上の抗体価を獲得したが9名（13.8％）はさらに1回の追加を要した．2名は（4.6％）5回以上のワクチン接種でも PHA 法での抗体確認は不可能であり no-responder とした．しかしこの2名も RIA

Table 3 The Outcome of the treatment with HBIG and HB-vaccine for prevention of vertical HB-virus transmission

No. of cases	No. of successful cases	No. of cases becoming HB-carrier (early phase, late phase)	No. of transiently positive cases	Rate of HB-carrier
70	65	4 (3,1)	1	5.7%

Table 4 The number of vaccinations required for active immunity

vaccinations	No. of cases
2 times	6 (9.2%)
3 times	48 (73.8%)
4 times	9 (13.8%)
no-responder	2 (4.6%)
total	65 (100 %)

法では微かながら HBs 抗体陽性であった.

Table 5 では獲得された抗体価の推移を，生後6～8ケ月時点に得られた抗体価別に4群に分けて追跡したものをまとめた．抗体価 2^2 の群をⅠ群，2^3 の群をⅡ群，$2^{4\sim5}$ の群をⅢ群，$2^{6\sim7}$ の群をⅣ群とした．6～8ケ月での抗体価の最高値は 2^7 であり平均値は $2^{3.6}$ であった.

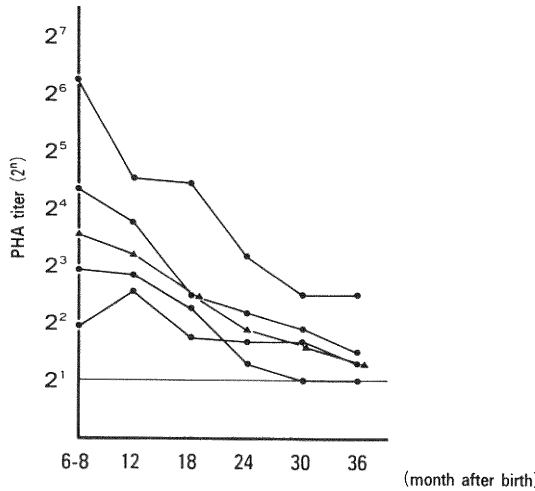


Fig. 2 dynamic change of anti-HBs titer

Table 5 The Positive rate of anti-HBs after acquiring active immunity

the titer of anti-HBs 6th or 8th	No. of cases	12th	18th	24th	30th	(month after birth) 36th
2^2	14	12/14(85.7%)	6/11(54.5%)	5/10(50.0%)	4/9 (44.4%)	3/9 (33.3%)
2^3	13	13/13(100 %)	10/12(83.3%)	5/10(50.0%)	3/9 (33.3%)	3/9 (33.3%)
$2^{4\sim5}$	12	12/12(100 %)	9/11(81.8%)	4/7 (57.1%)	4/5 (80.0%)	2/4 (50.0%)
$2^{6\sim7}$	7	7/7 (100 %)	6/6 (100 %)	5/5 (100 %)	4/4 (100 %)	2/2 (100 %)

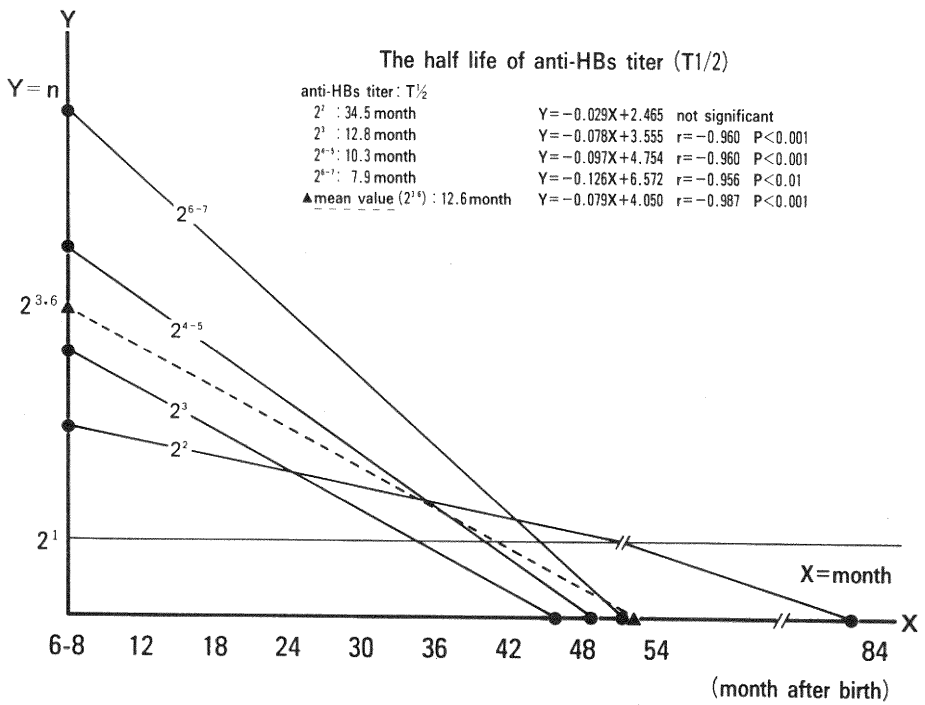


Fig. 3 The half life of anti-HBs titer

Table 6 anti-HBc IgM in HBs carrier's cord blood. (C.I. : cut off index)

case	Mother's blood				cord blood			1 month after birth baby's blood
	HBsAg	anti-HBs	HBeAg	anti-HBe	HBsAg	anti-HBc IgM	(C.I.)	HBsAg
1	+	−	+	−	+	−	0.46	+
2	+	−	+	−	−	−	0.53	+
3	+	−	+	−	−	−	0.53	−
4	+	−	+	−	−	−	0.45	−
5	+	−	+	−	−	−	0.38	−
6	+	−	+	−	−	−	0.56	−
7	+	−	−	+	−	−	0.58	−
8	+	−	−	+	−	−	0.45	−

46例が生後12ケ月以上抗体価の追跡が可能であった. 生後24ケ月の時点での抗体保有率をみるとⅠ群Ⅱ群では50.0%, Ⅲ群で57.1%, Ⅳ群で100%であり36ケ月の時点ではⅠ・Ⅱ群が33.3%, Ⅲ群が50.0%, Ⅳ群が100%であった. 獲得した抗体価の高いもの程長期間に渡り抗体を保有できることが示唆された.

Fig. 2 では生後6～8ケ月の時点での HBs 抗体価別に各群の抗体価の平均値の推移を6ケ月毎に, プロットした. 能動抗体価が経時的に直線的に暫減することが判明した.

この抗体価の直線的減少を最小2乗法により減衰曲線として描き抗体の半減期を算出した (**Fig. 3**).

その半減期は HBs 抗体価が 2^3 例 (Ⅱ群) で12.8ケ月, $2^{4\sim5}$ 例 (Ⅲ群) で10.3ケ月, $2^{6\sim7}$ 例 (Ⅳ群) で7.9ケ月であった. 2^2 例 (Ⅰ群) では有意な値が得られなかった.

生後6～8ケ月時点での46例の HBs 抗体価の平均値は $2^{3.6}$ であり, 半減期は12.6ケ月であった.

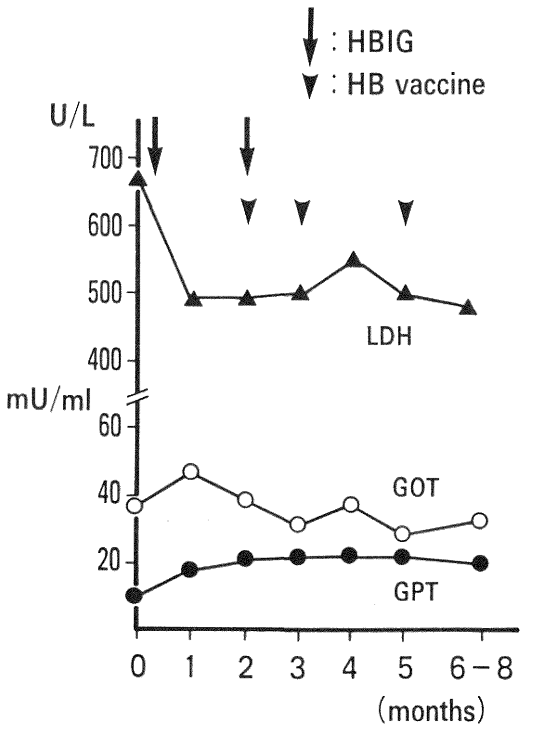
また, 生後12ケ月以降で PHA 法で 2^2 未満の抗体陰性であった15例の血清を RIA 法で再検したところ9例 (60%) が抗体陽性であり, 3例 (20%) が疑陽性であった. この事実は抗体価が暫減し PHA 法で 2^2 未満で陰性と判定された場合でも, 多くの例では血中に HBs 抗体は微量ながら保有されていることを推測させる.

次に臍帯血中の IgM 型 HBc 抗体の検出について **Table 6** に示した. 出生時に臍帯血中に HBs 抗原の検出された明らかな胎内感染例 (case 1) と早期キャリア化例 (case 2) を含めた8例全てで IgM 型 HBc 抗体は陰性であった.

安全性に関しては **Table 7** に副作用と肝機能の推移

Table 7 Side-effect of HB-vaccine injection

No. of the vaccinated cases : 113
the total number of vaccination : 312 times
1. fever up 2 case
2. induration 0 case
3. reddness 0 case
4. hepatic dysfunction 0 case
5. renal dysfunction 0 case



について示した．本論文の投与法以外にも HB ワクチンを投与した症例も併せて113例，総投与回数312回で検討したが，治療を要しない程度の軽い発熱が２例にみられたのみで重篤な副作用は１例もみられなかった．肝機能に関しても異常値を呈したものはなかった．

IV 考　　察

宿主の免疫応答が未熟な時期に HB ウイルスが感染することによりキャリア化が成立すると考えられる．特に免疫応答の未熟な新生児期や３才頃までの乳幼児期に母子間垂直感染や授乳，食物の口移しなどによる水平感染を受けることにより大多数のキャリアが生じるものと思われる．故に HBe 抗原陽性の母親からの出生児に対して母子間垂直感染並びに水平感染を予防することが HB ウイルスの根本的な予防対策であり，その為には３才頃迄の期間を通して児の血中 HBs 抗体が陽性であるように維持させることが必要である．

この目的のためにまず HBIG の単独投与法が考案され，さらには HB ワクチンとの併用投与法が効率的に優れた方法として確立されてきた．HBIG の１回の投与では抗体は２～３ケ月しか血中に持続しない．そのため反復投与が必要であり効力のみならず経済性の面からも問題がある．故に長期に渡り抗体を維持させるためには HB ワクチンによる能動抗体産生が必要なのである．

当教室の成績（昭和53年２月～56年３月）では HBIG 単独投与法でのキャリア化率は21.2%であったが本論文中の HBIG，HB ワクチンの併用投与法ではキャリア化率を5.7%にまで抑えることができた．

本論文中のワクチンの投与スケジュールは Maupas らのセネガルにおける臨床実験での方法を踏襲したものであるが[17]本論文では本方法についてワクチン接種の開始時期，接種回数等とともに獲得した能動抗体価の推移を検討することによりこの投与法の有用性について考察したい．

ワクチン接種開始時期に関しては，免疫応答能が未熟で抗体産生が期待できない出生直後の新生児に対してワクチンを接種することは効力，費用の点からも望ましくない．むしろ現行の HBIG を出生直後に投与する方法は受動免疫抗体を２～３ケ月を持続させることで経産道等での HB ウイルス感染を中和する方法であり理にかなった方法と考えられる．

実際に本法で生後２ケ月からワクチン接種を開始しても２回めの接種（生後３ケ月）で能動抗体陽性となるものは9.2%のみであり大多数（73.8%）は３回めの接種（生後５ケ月）で能動抗体陽性と判定されている．

新生児の免疫能の点から言えばワクチン接種開始は遅くした方が効率がよいと思われる．当教室の成績（昭和56年６月～57年３月）でもワクチン接種を生後６ケ月以降で開始した場合，早期に接種開始するよりも少ない接種回数ですみやかに抗体が産生されることは証明されているが，それらの例では本法に比べて，生後６ケ月までのキャリア化率が高い．

以上の点からも生後２ケ月めにワクチン接種を開始，３回接種することは予防対象児に能動抗体産生を促すための基本的な方法として有用と考えられる．

４回のワクチン投与を必要としたものは９例（13.8%）あり，他に２例は５回以上のワクチン接種でも HBs 抗体が産生されなかった．

故に３回の接種によっても抗体産生の認められない例に対しては生後６～８ケ月の時点で１～２回のワクチン追加投与が必要であるがそれにも反応しない例は No-responder と考えられる．成人例ではこのようにワクチン接種に反応せずに抗体を産生しない例，もしくは獲得抗体価の低い例（low responder）に関して HLA 抗原の解析，リンパ球幼弱化試験による細胞性免疫などの検討が試みられている[8]．山内らは HB ワクチンに対する非応答性はＢ細胞の機能欠損と HBs 抗原に特意性を持つ抑制性Ｔ細胞の存在によるものとしている[9]．新生児，乳幼児においてもこれらの解析は今後の課題の一つである．

次に今後の問題となるのは胎内感染例並びに早期キャリア化例である．今回キャリア化を予防できなかった３例の早期キャリア化例は出生前に胎内感染を受けたか，もしくは経産道的に現方法の HBIG 量では中和しきれない HB ウィルス抗原量に暴露されたことが推測される．このような児の出生に際し早期陽転化を予知できれば HBIG の初回投与量を増量するなどの予防処置が可能である．しかし現在では，まだ母親の HB 抗原系を調べるだけではその予知は不可能である．

由田らは早期キャリア化例の臍帯血中に IgM 型 HBc 抗体が検出され胎内感染の予知には IgM 型 HBc 抗体が有力なマーカーとなることを報告している[10)18)]．しかし著者は本研究の期間に臍帯血中に HBs 抗原が証明された胎内感染例を２例経験し，この内の１例と胎内感染も疑われる早期キャリア化１例を含めた８名で臍帯血中の IgM 型 HBc 抗体検査の追試を行ったが，全て陰性であった．故に IgM 型 HBc 抗体の検出が胎内感染のマーカーになるとは積極的には支持できない．

胎内感染の頻度は5％程度と考えられているが本研究期間においても明らかな胎内感染例は2例2.8％（2/72）であり，早期キャリア化3例も胎内感染によると考えれば5例6.9％（5/72）となり，従来の報告と一致する．

胎内感染例並びに早期陽転例に対する予知予防は今後残された最も大きな課題でありその原因解析を進められねばならない．

獲得された能動抗体の推移については，生後6～8ケ月の時点での抗体価別に4グループに分けて検討した．36ケ月迄の抗体保有状況を検討したが予想通り，獲得した抗体価が高いほど長期間抗体は維持される．

2^2 以上の抗体価を有すれば50％以上が生後24ケ月まで抗体を保有できるが，2^6 以上の抗体価であればさらに36ケ月まで高率に抗体を保有する．理想的には生後6～8ケ月で 2^6 程度に抗体価を上げてやることが望ましいと思われるが実際には殆どの症例の抗体価は 2^2～2^5 までであり 2^6 以上の抗体価を産生したものは7例（15.6％）にすぎない．

生後6～8ケ月での獲得抗体価の平均値は $2^{3.6}$ であった．経時的に抗体価の推移を追跡していくと抗体が漸減的に減少していることが明らかとなり **Fig. 3** の如く最小2乗法により抗体価の減衰直線を描く事ができた．またその計算式から抗体の半減期を算出することができた[11)12)]．抗体価の平均値の減衰直線は $Y=-0.079X+4.050$ として描かれ生後6～8ケ月で $2^{3.6}$ の抗体価を獲得した場合その半減期は12.6ケ月と算出される．

Fig. 3 において生後6～8ケ月での抗体価の平均値は $2^{3.6}$ でありその減衰直線が抗体値 2^1 の横軸と交わる時点を読み取ると生後約39ケ月であり生後39ケ月までは抗体が 2^1 以上維持できることになる．同様に 2^3 群では生後約36ケ月迄 2^1 以上の抗体価を維持することが期待される．

抗体価 2^2 未満は PHA 法では抗体陰性であるが，先述した如く抗体価が 2^2 未満でも鋭敏な RIA 法では80％の例に HBs 抗体が検出される．この点を踏まえて抗体価の減衰直線から得た 2^1 以上の抗体維持期間を考えると生後6～8ケ月で 2^3 の抗体価を獲得すれば生後約36ケ月まで抗体を保有できると推測される．平均値と同じ傾きで抗体が減少すると考えると獲得抗体が 2^2 の場合でも生後30ケ月まで抗体を保有できることになる．

しかし抗体の保有状況を再度検討するとⅠ，Ⅱ群の児では生後24ケ月の時点で50％が抗体を検出されなくなることからこの時点での追加免疫の必要性についても検討しなくてはならない．

個々の症例の追跡調査において生後24ケ月を過ぎて一旦陰性化した抗体が陽性化する症例や，抗体価が再上昇する症例がみられる．これは家族内水平感染等による持続抗原刺激がブースター効果となって現われたものと推察される．またこれらの事実から，ワクチン投与により一旦能動抗体を獲得した場合，抗体価が経時的に下降した PHA 法では抗体を検出されなくなるような症例でも抗体産生能が維持されていることを推測できる．実際、本研究でも生後24ケ月での抗体消失率が50％であるⅠ・Ⅱ群においても生後24ケ月以降にキャリア化した例はない．

以上の事から HB ワクチン接種により生後6～8ケ月の時点で PHA 法で 2^6 以上の抗体価を得ることが望ましいが，2^2 程度の低い抗体価でも能動抗体を一旦獲得した場合抗原刺激に対し速やかな抗体産生が可能であり，3才頃迄のキャリア化の危険の高い期間において母子間垂直感染，水平感染を予防するのには充分な効果があると考えられる．

安全性に関しては先述した如く全く問題ないと考えられ，抗体価が 2^7 と高い例でも肝機能値の異常もみられなかった．

以上の結論は現行行われている厚生省母子関連事業としての HB ウイルス母子間垂直感染予防スケジュールの有用性を証明するものと思われる．

最後に今後に残された課題として HBe 抗体陽性キャリアからの出生児に対する感染予防対策がある．白木らは HBs 抗原 HBe 抗体陽性の母親から出生した児において乳児期に急性肝炎を起こすことがあり中には劇症化するものがあることを報告し，これらのグループにも母子間垂直感染予防処置を行うことを提唱している[13)14)15)]．今後遺伝子組換えワクチン[16)]が製造量産，供給されるようになり経済的な問題も解決すれば HBe 抗体陽性キャリアの母親からの出生児も HBIG，HB ワクチン投与の対象としなければならないであろう．

Ⅴ　謝　　辞

終始御指導，御校閲を賜った恩師竹内正七教授に深謝いたします．また，本研究に御指導，御協力頂いた新潟大学産科婦人科学教室の諸兄姉に感謝いたします．

（本論文の要旨は第38回日本産科婦人科学会総会，第34回日本化学療法学会，第15回国際化学療法学会に於て発表した．）

参 考 文 献

1) **竹内正七，他**：HBIG，HB ワクチン併用による児 HBV キャリア発生の予防効果．産婦人科の実際，**33**：813，1984.

2) **吉谷徳夫，他**：B 型肝炎をめぐる諸問題：母児間感染予防の臨床的研究．新潟医学会雑誌，**100**：643，1986.

3) **竹内正七，大桃幸夫**：妊娠と薬物治治療−HB 感染症．臨床薬物治療学大系，216，1987.

4) **尾崎　進，他**：HB ウイルス母児感染の予防．小児科，**20**：723，1979.

5) **白木和夫**：産科とウイルス感染，B 型肝炎ウイルス．川名尚編：産婦人科シリーズ，**43**：p. 78，南江堂，1986.

6) **川名　尚，他**：HB ウイルスの垂直感染．日本新生児誌，**16**：74，1980

7) **平山宗宏，編**：B 型肝炎母子感染防止対策事業−実施の手引−．p. 169，恩賜財団母子愛育会，1986.

8) **橋本悦子，他**：HB ワクチン接種後の anti-HBs response と HLA 抗原に関する研究．肝臓，**26**：157，1985.

9) **山内克巳**：HB キャリアーにおける免疫寛容．臨床免疫，**18**(6)：472〜479，1987.

10) **由田　譲，他**：HBV 母児感染防御に関する臨床的研究−胎内感染例について．日産婦誌，**37**：1518，1985.

11) **吉川　明，市田文弘**：成人における HB ワクチンの接種試験．新潟医学会雑誌，**100**：643，1986.

12) **吉川　明**：B 型肝炎ウイルス感染の予防に関する臨床的研究．肝臓，**28**：1413，1987.

13) **白木和夫**：胎児期，乳児期の HB ウイルス感染と免疫．綜合臨床，**24**：2372〜2380，1975.

14) **白木和夫，他**：B 型肝炎ウイルスの母子感染．その問題点と対策．産婦治療，**37**：195，1978.

15) **寺澤総介，他**：HBe 抗体陽性 carrier mother の母児垂直感染による乳児 B 型劇症肝炎の 1 生存例．肝臓，**26**：913，1985.

16) **西岡久壽彌**：B 型肝炎ワクチン（Vaccinum hepatitidas B）の開発．医学のあゆみ，**131**：970，1984.

17) **Maupas, et al.**: Efficacy of hepatitis B Vaccine in prevention of early HBsAg carrier state in childlen, Lancet, **1**: 289, 1981.

18) **Lu-Yu Hwang, et al.**: Perinetal Transmission of Hepatitis B Virus: Role of Maternal HBeAg and Anti-HBc IgM. Journal of Medical Virology., **15**: 256〜269, 1985.

（平成元年 2 月 2 日受付）