

Hepatitis B Virus 母児間垂直感染における

児 carrier 化予防に関する研究

—特に受動・能動免疫併用療法について—

千葉大学医学部産科婦人科学教室 (主任: 高見沢裕吉教授)

伊地知幹雄 稲葉 憲之 高見沢裕吉

千葉大学医学部薬理学教室

大川 玲子

Combined Passive and Active Immunization for Preventing the Development of Infantile Carrier State in Hepatitis B Virus-vertical Transmission

Mikio IJICHI, Noriyuki INABA and Hiroyoshi TAKAMIZAWA

Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, University of Chiba, Chiba

(Director: Prof. Hiroyoshi Takamizawa)

Reiko OHKAWA

Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, University of Chiba, Chiba

概要 Hepatitis B surface antigen (HBsAg) carrier 婦人のうち, Hepatitis B e antigen (HBeAg) 陽性の母より出生し, 臍帯血中 HBsAg, hepatitis B surface antibody (HBsAb) 共に陰性の児43例に高力価 hepatitis B immunoglobulin (HBIG) 並びに hepatitis B vaccine (vaccine) を投与し, 児 carrier 化予防における臨床効果を検討し以下の結論を得た。

1) 治療対象児43例中, 5例 (11.6%) が carrier 化し, 38例 (88.4%) が能動免疫を獲得した。治療児43例の carrier 化率11.6%は, 対照の非治療児の carrier 化率73.1% (57/78) と比較し有意に少なかった。

2) 治療児43例中, 5例の carrier 化の他, 一過性 HBsAg 陽性3例, HBsAg 陰性で hepatitis B core antibody (HBcAb) 価再上昇8例, 計11例 (25.9%) に hepatitis B virus (HBV) の感染が認められた。

3) HBIG を4カ月間隔で投与した15例中, 4例 (26.7%) が carrier 化したが, 3カ月間隔投与28例での carrier 化は1例 (3.6%) のみであった。

4) 初回 vaccine (V_1) を2カ月または4カ月に接種した30例では28例 (93.3%) が能動免疫を獲得したが, V_1 を12カ月に接種した13例での能動免疫獲得は10例 (76.9%) であった。

5) 分娩時母体血の HBsAg reverse passive hemagglutination (R-PHA) 力価 3^7 以下の児に carrier 化はなかった。

6) 治療児の血清 glutamic pyruvic transaminase (SGPT) 値は平均35mu/ml で対照群の69mu/ml と比較し低値であった。なお HBIG または vaccine の副作用と思われる所見はみられなかった。

以上より HBIG, vaccine 併用療法は児の carrier 化予防に著効を有し, HBIG は3カ月以内に追加投与すべきであり, vaccine は早期接種も有効であることが明らかとなった。また本併用療法の安全性が示唆された。

Synopsis By applying hepatitis B (HB) immunoglobulin (HBIG) and HB vaccine (vaccine) to 43 infants born to HB e antigen (HBeAg)-positive HB surface antigen (HBsAg) carrier women intramuscularly, and sub-and/or intra-cutaneously, respectively, the clinical usefulness of combined passive and active immunization in preventing infantile development of the carrier state was evaluated.

The results obtained in this study are summarised as follows:

1) Of the 43 infants, 5 (11.6%) developed the carrier state and 38 (88.4%) were persistent HBsAb-positive.

This carrier-rate was found to be significantly lower than that of 78 non-treated infants (73.1%) born to HBeAg-positive carrier women (control).

2) Four of 15 infants (26.7%), who received HBIG every 4 months, developed carrier state, while only one case (3.6%) fell into carrier state in 28 infants who received HBIG every 3 months.

3) In 30 infants whose vaccination was started at 2 or 4 months of age, 93.3% of the cases became persistent HBsAb-positive within 12 months, while 76.9% of 13 infants who underwent the first vaccination at 12 months of age became persistent HBsAb-positive.

4) No adverse effects of HBIG and HB vaccine were observed in this study. In addition, the mean values for serum glutamic pyruvic transaminase (SGPT) were 35 and 69mu/ml in the treated and control groups, respectively.

Thus, the present study demonstrates that the infantile development of HBsAg carrier state by HB virus-vertical transmission could be safely, economically and easily prevented by early initiation of vaccination and re-administration of HBIG within 3 months.

Key words: Hepatitis B virus (HBV) • Vertical transmission • Hepatitis B immunoglobulin (HBIG) • Hepatitis B vaccine (vaccine) • Combined passive and active immunization

緒言

1964年, Blumberg and Alter¹⁹⁾が Australia 抗原を発見して以来 HBV に関する知見は飛躍的に増大し, 急性肝炎の発症, HBsAg carrier の肝炎・肝硬変・肝癌の発症との関連が明らかにされてきた²²⁾. Carrier の頻度は日本1.5%⁶⁾~3.6%¹³⁾, 欧米諸国0.5~1%, アジア・アフリカ諸国5%~20%¹⁰⁾で, 全世界に約2億の carrier が存在すると推定されている. Carrier に対し, adenine arabinosid³³⁾, interferon²¹⁾, cianidanol²⁰⁾, steroid⁷⁾等による治療が試みられているが HBV 駆除に対する有効性は確認されていない. Carrier 化成立の時期は殆どが免疫能の未熟な新生児・乳児期と考えられており⁹⁾, この時期の carrier 化を予防することがB型肝炎対策上の最重要課題である. 1974年, Kohler et al.²⁸⁾は垂直感染予防のため HBIG 50万 passive hemagglutination (PHA) 単位0.13ml/kg を HBsAg 陽性婦人より出生した新生児3例に投与しその有効性を報告した. HBIG 投与により生ずる免疫複合体のもたらす副作用の有無が必ずしも明らかでないため, HBIG 投与に批判的な意見もあるが, 1979年の松本ら⁸⁾に続き, 徳永ら¹⁵⁾, 矢野ら¹⁶⁾, 白木ら¹²⁾, 高見沢ら¹⁴⁾が HBIG の有効性を報告し, いずれも副作用と思われる症状, 検査結果を認めていない. HBIG 単独投与では受動免疫抗体消失後水平感染を起こす可能性があり, 実際白木ら¹²⁾は HBIG 最終投与後7~10カ月目より carrier 化した4例を報告している. 能動免疫のための vaccine 接種

は1971年, Krugman et al.²⁹⁾によつて最初に試みられ, Maupas et al.³¹⁾は, 1カ月を過ぎた乳児に対しても極めて有効であることを報告した. 現在 HBIG, vaccine 併用療法が多施設で試みられているが具体的投与方法は各施設により異なっている. Carrier 化阻止効果, 患者側・医療側の負担軽減, 使用薬剤・検査の経済性という観点より最良の方法を確立するには多種の protocol に基く多症例の検討が必要である. 今回, HBeAg 陽性 carrier 婦人よりの出生児に対し, HBIG の投与間隔, vaccine の接種時期を検討するため五つの群について, HBIG, vaccine 併用療法による児の carrier 化予防を試み, その有効性を確認するとともに, 副作用について検討した.

対象と方法

(1) 対象

昭和56年4月より昭和58年3月までの期間に HBeAg 陽性 carrier 婦人より出生し, 臍帯血 HBsAg 陰性 (R-PHA), HBsAb 陰性 (PHA) の男児20名, 女児23名計43名を本併用療法の研究対象とした. 対象児の出生時体重は2,482~3,950g であつた. 対照には昭和56年3月以前に HBeAg 陽性 carrier 婦人より出生し, carrier 化予防を試みることなく1年間以上 follow-up した児78例を用いた.

(2) 使用薬剤

HBIG はミドリ十字中央研究所 (大阪) および化学及血清療法研究所 (熊本) より提供されたヒト血漿製剤で, それぞれ32,000PHA単位(1ml)の

HBsAb を含有し, thimerosal 0.01w/v% を混じてある. 使用HBIGのLot番号を表1に整理した.

Vaccine も上記二施設より提供を受けた HBsAg 陽性, hepatitis B e antibody (HBeAb) 陽性, DNA polymerase 陰性のヒト血漿製剤で, いずれも硫酸塩析による HBsAg の精製, 60°C, 10 時間の加熱および formalin 96時間による不活化がなされ, adjuvant として Alminum hydroxide が付加されている. Vaccine の成分および Lot 番号を表2に示した.

(3) 投与方法

HBIG は1回1ml を左右の臀筋に0.5ml ずつ筋肉内投与した. Vaccine の1回投与量は, KB1 0.1 ml (HBsAg 4 μ g), KB1-3およびKB2-1 0.25ml (HBsAg 10 μ g), 001GD 0.5ml (HBsAg 10 μ g)

表1 Characteristics and lot number of HBIG

HBsAb titer	32,000 PHA unit
Thimerosal	0.01w/v %
Aminoacetic acid	2.25w/v %
Lot 107GS	(ミドリ十字)
Lot 12, 14, 16, 17	(化血研)

で, 臀部または大腿部に皮内もしくは皮下接種した. HBIG は, 臍帯血 HBsAg/Ab 陰性を確認し, 出生後24時間以内に初回投与を行ない, 4カ月または3カ月間隔で1~4回追加投与した. Vaccine は, V₁を12,4または2カ月に接種, V₁の1カ月後にV₂を接種し, 以後の booster 接種は症例毎に検討した. HBIG の投与間隔, V₁の接種時期による5群の protocol を表3に示す.

(4) 検査項目と検査法

妊娠時母体血の HBeAg, HBeAb は radioimmunoassay (RIA) (HBekit, Dainabot RI 研究所, 東京) にて測定した. HBsAg は R-PHA (Reverse cell, 目黒研究所, 東京) の変法 (3倍稀釈), HBsAb は PHA Eisai kit (東芝化学工業, 東京) にて検索した. 児は出生後原則として1カ月毎に, HBsAg 陽転または能動免疫獲得後は1~6カ月間隔で2年間以上 follow-up し, HBsAg, HBsAb, 血清 glutamic oxaloacetic transaminase (SGOT), SGPT は毎回, HBcAb は3カ月毎に HBcRIA kit (Dainabot RI 研究所) にて測定した. HBsAg, HBsAb については随時 RIA kit (Ausria II-125, Ausab, Dainabot RI

表2 Characteristics and lot number of HB vaccine

化血研		ミドリ十字	
HBsAg protein	40 μ g/ml	HBsAg protein	20 μ g/ml
Alminum hydroxide	200 μ g/ml	D-mannitol	5mg/ml
Lactose	1.25w/v %	NaH ₂ PO ₄ ·2H ₂ O	0.304mg/ml
L-sodium glutamate	0.05w/v %	Na ₂ HPO ₄ ·12H ₂ O	1.092mg/ml
L-arginin	0.05w/v %	NaCl	8.0mg/ml
Gelatin	0.01w/v %	Alminum hydroxide	250mg/ml
Thimerosal	0.0006w/v %	Thimerosal	0.1mg/ml
NaCl	0.95w/v %		
Lot KB1, KB1-3, KB2-1		Lot 001GD	

表3 Protocol

	HBIG administration (Months)	HB Vaccination (Months)	No. of infants
Group A	0, 4, 8, 12	12, 13 and additional vaccination (AV)	8
B	0, 3, 6, 9, 12	12, 13 and AV	5
C	0, 3	4, 5 and AV	16
D	0, 3, 6	2, 3 and AV	7
E	0, 4, 7	2, 3 and AV	7
Total			43

研究所)を併用した。

成績

(1) 児の転帰 (表4)

43例中 carrier 化は5例(11.6%)で残りの38例(88.4%)は能動免疫を獲得した。

(2) 各群の成績

a) A群(図1): A群8例では4カ月でのHBsAbは全例陰性で、5カ月に3例がHBsAg陽転となり、うち1例は7カ月よりHBsAg陰性、HBsAb陽性となつたが、残り2例はcarrier化した。8例中4例はV₂後、1例はV₄後能動免疫を獲

表4 Outcome of HBV markers in 43 children received passive and active immunization

	No. of cases	Carrier	Persistent HBsAb-positive
Group A	8 (100)*	2 (25.0)	6 (75.0)
Group B	5 (100)	1 (20.0)	4 (80.0)
Group C	16 (100)	0 (0.0)	16 (100.0)
Group D	7 (100)	0 (0.0)	7 (100.0)
Group E	7 (100)	2 (28.6)	5 (71.4)
Total	43 (100)	5 (11.6)	38 (88.4)

*: Number(%)

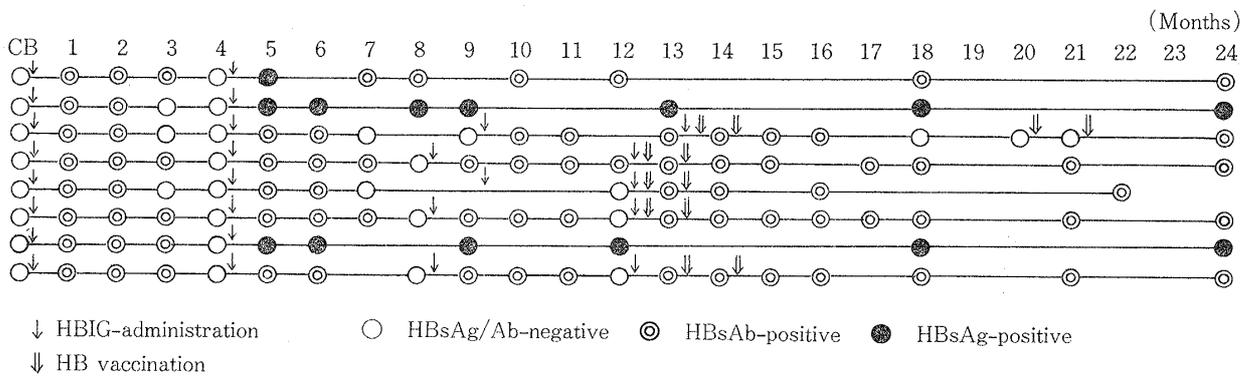


図1 Group A

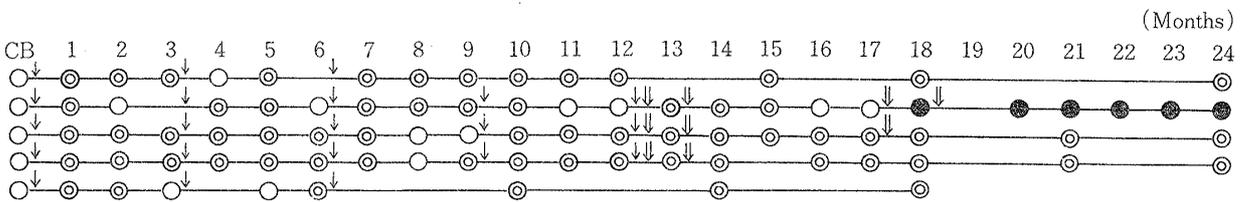


図2 Group B

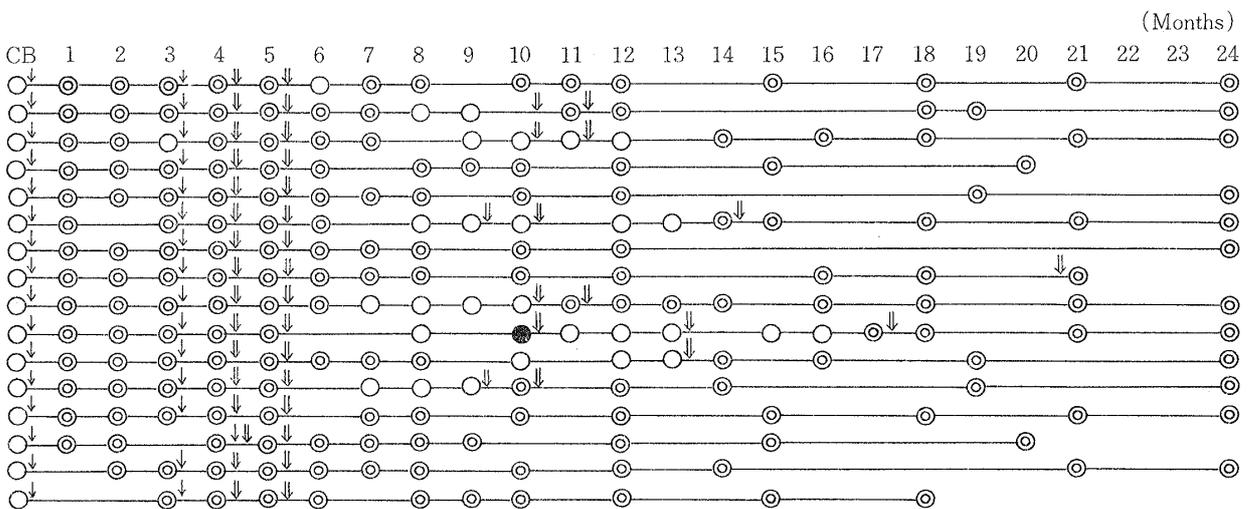


図3 Group C

得した。

b) B群(図2): B群5例では1例が16カ月より HBsAb 陰性となり18カ月より HBsAg 陽転し carrier となつた。2例はそれぞれ5または6カ月において HBsAb 価が前月の陰性から 2^3 へと上昇し以後 HBsAb 持続陽性となつた。2例は V_2 後能動免疫を獲得した。

c) C群(図3): C群16例では1例が10カ月に HBsAg 陽性となつたが、11カ月には HBsAg/Ab 陰性となり、13カ月に V_4 を接種し17カ月に能動免疫を獲得した。残り15例では9例が V_2 後、4例が V_3 後、2例が V_4 後能動免疫を獲得した。

d) D群(図4): D群7例では1例が13カ月に HBsAg 陽性となつたが、14カ月より HBsAg 陰性、HBsAb 陽性となり、能動免疫を獲得した。残り6例では3例が V_2 後、3例が V_3 後能動免疫を

獲得した。

e) E群(図5): E群7例では2例が8カ月、4カ月より HBsAg 陽性となり carrier 化した。残り5例は V_3 後能動免疫を獲得した。

(3) HBsAg 陽転例

経過中 HBsAg 陽転は43例中8例(18.6%)にみられた。このうち5例は carrier となつたが、他の3例は5, 10, 13カ月に HBsAg 陽性となり、その2, 1, 1カ月後に施行した次の検査ではいずれも HBsAg 陰性で、2, 7, 1カ月後には HBsAb 陽性となり能動免疫を獲得した。

(4) Vaccine 効果と自然能動免疫獲得

a) Vaccine 接種前の能動免疫獲得: 一過性 HBsAg 陽転を示したA群の1例および5カ月、6カ月より HBsAb 価の上昇したB群の2例、計3例において vaccine 接種以前に能動免疫獲得が

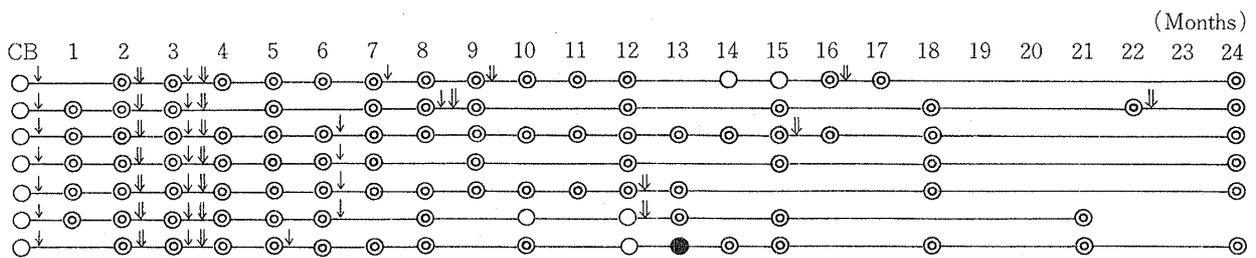


図4 Group D

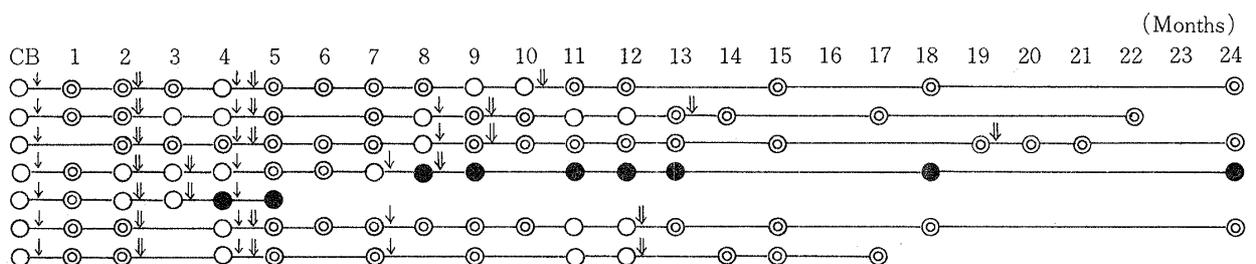


図5 Group E

表5 Months of age for infantile acquirement of persistent HBsAb-positive

	No. of cases	0~6M	7~12M	13~18M	19~24M	Average
Group A	5	0	0	4	1	17.4M
Group B	2	0	0	2	0	16.0M
Group C	15	0	12	3	0	9.9M
Group D	6	0	3	3	0	12.7M
Group E	5	0	2	3	0	12.6M
Total	33	0	17	15	1	12.3M

M: Months of age

Ten cases which developed HBsAg-positive or acquired persistent HBsAb-positive without vaccination are excluded from this table.

表6 Serum glutamic pyruvic transaminase value

	No. examined	>40mu/ml	Mean value (Range)mu/ml
Group A	101	15 (14.9)*	28 (10~113)
Group B	69	11 (15.9)	38 (8~296)
Group C	158	32 (20.3)	36 (12~275)
Group D	65	11 (16.9)	32 (8~102)
Group E	65	21 (32.3)	44 (6~240)
Total	458	90 (19.7)	35 (6~296)
Control	30	17 (56.7)	69 (18~331)

*: Number(%)

認められた。

b) HBcAb 価の再上昇: Carrier 化 5 例, 一過性 HBsAg 陽転および vaccine 接種前能動免疫獲得の 5 例では全例 HBcAb 価の再上昇が認められた。HBsAg 陽転もなく, vaccine 接種後に能動免疫を獲得した 33 例では 6 例に HBcAb 価の再上昇が認められ, 再上昇時期は 8 カ月 1 例, 13~18 カ月 3 例, 30 カ月 2 例であった。

c) 能動免疫獲得時期 (表 5): 上記 33 例が能動免疫獲得と判定された時点での児月齢 (平均) は, A 群 5 例で 14~24 (17.4) カ月, B 群 2 例で 15~17 (16.0) カ月, C 群 15 例で 7~14 (9.9) カ月, D 群 6 例で 10~16 (12.7) カ月, E 群 5 例で 11~14 (12.6) カ月であった。

d) Vaccine 接種回数: 上記 33 例の能動免疫獲得までに要した vaccine 接種回数 (平均) は, A 群 2~4 (2.4) 回, B 群 2 (2.0) 回, C 群 2~4 (2.5) 回, D 群 2~3 (2.5) 回, E 群 3 (3.0) 回であった。

(5) 母体血 HBsAg 力価と児の転帰

R-PHA による母体血 HBsAg 力価が 3⁷以下の児 9 例には carrier 化例はなく, 3⁸で 9 例中 1 例, 3¹⁰で 5 例中 1 例, 3¹¹で 4 例中 1 例, 3¹²以上で 12 例中 2 例が carrier 化した。

(6) 副作用

a) 副作用: HBIG または vaccine 投与後 anaphylaxy shock, 熱発, 発疹はみられず, 局所の発赤・腫張・硬結も認められなかった。

b) SGPT 値 (表 6): 治療群の SGPT 値は平均 35mu/ml, 血中値上昇率 (>40mu/ml) 19.7%で, 対照群の平均 69mu/ml, 血中値上昇率 56.7%と比較し低値であった。Carrier 化児 5 例中 4 例, 一過

性 HBsAg 陽性 3 例中 2 例では HBsAg 陽転後 SGPT 値が上昇 (最高値 46~296mu/ml) したが, 全例特に治療することなく 6 カ月以内に正常値となった。

考 察

我が国に約 300 万人存在すると推定される HBsAg carrier の少なくとも 1/3 は分娩時の垂直感染によるものと考えられている。いつたん carrier 化した患者から HBV を駆除することが不可能な現時点では, 分娩時の carrier 化予防が HBV 対策上最も重要である。当教室において検査した千葉県下 32 施設を訪れた 13,000 例の妊婦の HBsAg 陽性率は 1.5% であつた⁵⁾が, Magnusius et al.³⁰⁾によつて発見された HBeAg は感染力のよい指標となり, 夫の急性肝炎発症例²⁶⁾²⁷⁾, 児の carrier 化例²²⁾²³⁾はいずれも HBeAg 陽性婦人からの感染によるものであつた。垂直感染の natural history によれば, 母が HBeAg 陽性の場合, 児の 73.1% が carrier 化するのに対し, HBeAg 陰性母からの出生児では HBsAb 獲得は起こり得るが carrier 化することはない²²⁾²³⁾。従つて carrier 化発生の予防という観点からは HBeAg 陽性母の出生児が治療対象となる。本研究の結果によれば, 治療児の予後因子として HBsAg 力価の測定が有用であることが示された。即ち, HBsAg 力価 3⁷以下の児に carrier 化例がなかつたことは, 非治療児においても HBsAg 3⁶以下の児に carrier 化例がなかつた²⁴⁾と同様であり, 治療対象を HBeAg 陽性でなおかつ HBsAg 力価 3⁷以上の妊婦よりの出生児に絞り得ることも示唆された。

児に対する治療開始に先立ち, vaccine の効果と安全性を確認するため, 2 群の成人を対象に 20 μg HBsAg, 40 μg HBsAg の vaccine を用い治療を行なつた³⁾¹⁴⁾²⁵⁾。2 回接種による能動免疫獲得率は両群間に有意差は認められなかつたが, 40 μg の方が早期に HBsAb 陽性となる傾向があつた。3 回目の vaccine 接種後の抗体獲得率は 95.5% と高率であり, また副作用も重篤なものはなく, 有効性と安全性が示唆された。児に対する vaccine および HBIG 投与による副作用は認められなかつたが, 未だ少数例についての検討であり, ヒト血

漿製剤を用いる限りその安全性については今後も注意が必要であると思われる。少なくとも SGPT 値による肝障害については治療群の方が非治療群より成績が良く、また SGPT 値の上昇した一部の治療児においても全例 6 カ月以内に特に肝障害に対する治療をすることなく正常値となつた。

今回の治療対象児 43 例中 carrier 化は 5 例であつたが、HBIG を 4 カ月間隔で投与した A, E 群では 15 例中 4 例 (26.7%) と高率であるのに対し、3 カ月間隔投与の B, C, D 群では 28 例中わずか 1 例 (3.6%) のみであつた。HBIG の血中半減期は約 1 カ月で、HBsAb は投与後 4 カ月では PHA にて検出されない程度まで低下する。HBIG 3 カ月間隔投与群が 4 カ月間隔投与群より良好な成績を得られたのは、3 カ月間隔投与で血中受動免疫抗体を維持することにより、乳児期の水平感染を予防するとともに、胎内感染例の一部についても HBV の cell to cell infection を block し続け、carrier 化を阻止できたためではないかと考えられる。

HBIG による受動免疫抗体消失後その追加投与を中止すれば児の carrier 化が起こり得る¹²⁾ため能動免疫を獲得させる必要がある。Maupas et al.³¹⁾の成績、当教室の成績²⁾等により乳児に対する vaccine の効果は確認されており、natural history で得られた能動免疫自然獲得例の HBsAb 陽転時期¹⁾も乳児の抗体産生能を裏付けている。HBIG, vaccine 併用例では受動免疫抗体が残存するため vaccine による HBsAb 産生時期の判定は困難であるが、能動免疫獲得と判定した時点までの vaccine 接種回数を V₁ 接種時期別に検討すると、12 カ月に開始した A, B 群では平均 2.3 回、4 カ月に開始した C 群では 2.6 回、2 カ月に開始した D, E 群では 2.7 回と月齢の早いほど多い傾向を示したが、早期 vaccine 接種の有効性が確認された。

各施設より報告されている HBV 母児間感染予防の成績によれば、HBIG, vaccine 併用療法の場合、その投与量、投与回数、投与時期はさまざまであるが、carrier 化率は 5% 前後であり¹¹⁾¹⁷⁾¹⁸⁾、これらの症例は殆ど胎内感染例であると考えられている。一方、HBIG 単独療法における児 carrier 化率は、44.9% (5 日目以内または 24 時間以内の

1 回投与、松本ら)、23.5% (5 日目、1 カ月目、3 カ月目の 3 回投与、松本ら)、16.7% (2 日目以内、1 カ月目、3 カ月目、6 カ月目の 4 回投与、竹内ら)であつたとの報告⁴⁾があり、また vaccine 単独療法による児 carrier 化率は 21.0% であつたとの報告³⁴⁾がある。Control 群の carrier 化率 73.2~85.7% と比較し、いずれも有効ではあるが、HBIG, vaccine 併用療法の成績よりは明らかに劣っている。

Carrier 化への highest risk group としての HBeAg 陽性 carrier 婦人よりの出生児に対する治療が、いま全国的に行政レベルで始められたところであり、一世代後の carrier 数は激減するものと予想され、B 型肝炎撲滅も可能であると期待される。

稿を終るに臨み、貴重な御助言を頂いた国立長崎中央病院臨床研究部矢野右人博士に深謝致します。また治験薬を提供して頂いた株式会社ミドリ十字および財団法人化学及血清療法研究所に厚く御礼申し上げます。

なお本研究は猪之鼻奨学金研究補助金 (1982 年、稲葉憲之) の援助を受けた。記して感謝の意を表したい。

本論文の要旨は、第 35 回および第 36 回日本産科婦人科学会学術講演会にて発表した。

文 献

1. 伊地知幹雄, 稲葉憲之, 大川玲子, 高見沢裕吉: Hepatitis B virus 垂直感染の予防—HBIG, HB vaccine の使用効果について—。産婦人科・新生児血液, 7: 5, 1983.
2. 伊地知幹雄, 稲葉憲之, 大川玲子, 深沢一雄, 小堀恒雄, 高見沢裕吉: 新生児・乳幼児の HB vaccine に対する免疫応答能に関する研究。第 37 回日産婦総会学術講演会抄録集, 151, 1985.
3. 稲葉憲之, 伊地知幹雄: B 型肝炎ウイルス母児間垂直感染防止, 特に HBIG, HB vaccine の併用療法について。産婦の世界, 36: 267, 1984.
4. 厚生省肝炎研究連絡協議会: 予防研究班総括報告 (班長 織田敏次), 昭和 57 年度報告, 109, 1982.
5. 工藤純孝: 千葉県下における妊婦の B 型肝炎ウイルスに関する疫学的研究。千葉医学, 55: 141, 1979.
6. 工藤純孝, 稲葉憲之: B 型肝炎ウイルスの垂直感染。臨婦産, 32: 931, 1978.
7. 熊田博光, 小宅映士, 池田健次, 吉場 朗, 藤沢きくえ, 若林郁子, 瀬戸幸子, 塚田理康, 遠藤雄三: コルチコステロイド剤の HBe 抗原抗体系の seroconversion に及ぼす影響について。肝臓, 22: 803, 1981.
8. 松本脩三, 富樫武弘, 佐久間孝, 藤本征一郎, 卯月勝弥, 菅原 卓, 末広忠雄, 永田 康, 越 和子, 秋野信子, 浅野謙一郎, 岩崎寛治, 松本憲一,

- 伊藤碩候, 山口弘美, 熊谷 満, 上田正義: 抗HBヒト免疫グロブリン(HBIG)による新生児HBウイルス感染の予防. 周産期医学, 9: 615, 1979.
9. 松下 寛: HBウイルス感染症の疫学—特に新生児～乳幼児期における感染をめぐって—. 周産期医学, 9: 579, 1979.
 10. 西岡久壽彌: 人類の歴史と肝炎ウイルス. 医学のあゆみ, 118: 495, 1981.
 11. 白木和夫: HBウイルス垂直感染阻止対策の現況と問題点. 日児誌, 86: 1881, 1982.
 12. 白木和夫, 桜井迪朗, 衛藤 隆, 川名 尚, 吉原みな子: B型肝炎ウイルスの垂直感染—そのNatural historyと予防—. 医学のあゆみ, 118: 536, 1981.
 13. 田川博之, 白井清夫: HBウイルスの母児間感染とその予防—HBIG単独療法の効果とその限界—. 臨婦産, 38: 791, 1984.
 14. 高見沢裕吉, 稲葉憲之: Hepatitis B virusの産婦人科領域における感染とその予防について. 日産婦誌, 34: 817, 1982.
 15. 徳永昭輝, 鳥居裕一, 加藤政美, 源川雄介, 竹内正七: 母児垂直感染の予防—HBIG投与による—. 産婦の実際, 29: 621, 1980.
 16. 矢野右人, 佐藤 彬, 古賀満明, 増本 義, 久保田健二, 白井清夫, 田川博之, 白浜 敏: HBウイルス母児間感染の防止. 診断と治療, 69: 735, 1981.
 17. 矢野右人, 佐藤 彬, 古賀満明, 南野 毅, 角田悦朗, 松本頼子, 増本 義, 久保田健二, 築山公一, 白浜 敏: HBIG-HBワクチンによるHBV母児間感染の予防. 肝臓, 23: 687, 1982.
 18. Beasley, R.P., Hwang, L.Y., Lee, G.C., Lan, C.C., Roan, C.H., Huang, F.Y. and Chen, C.H.: Prevention of perinatally transmitted hepatitis B virus infections with hepatitis B immune globulin and hepatitis B vaccine. *Lancet*, 2: 1099, 1983.
 19. *Blumberg, B.S. and Alter, H.J.*: A "New" antigen in leukemia sera. *J.A.M.A.*, 191: 541, 1965.
 20. *Chadwick, R.G., Jain, S., Cohen, B.J., Scott, G.M., Thomas, H.C. and Sherlock, S.*: Levamisole therapy for HBsAg-positive chronic liver disease. *Scand. J. Gastroent.*, 15: 975, 1980.
 21. *Greenberg, H.D., Pollard, R.B., Lutwick, L.I., Gregory, P.B., Robinson, W.S. and Merigan, T.C.*: Effect of human leukocyte interferon on hepatitis B viral infection in patients with chronic active hepatitis. *New Engl. J. Med.*, 295: 517, 1976.
 22. *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. Gynaec. Jpn.*, 31: 1862, 1979.
 23. *Inaba, N., Ijichi, M., Ohkawa, R. and Takamizawa, H.*: Vertical transmission of hepatitis B virus from HBsAg carrier mothers to their children. 4th Asian Congress of Pediatrics, Abstracts, 57, Seoul, 1982.
 24. *Inaba, N., Ijichi, M., Ohkawa, R. and Takamizawa, H.*: More confined indications for use of combined passive and active immunization for preventing perinatal development of hepatitis B virus carrier-state based on the natural history of hepatitis B virus-vertical transmission. *Int. J. Gyn. Ob.*, 22: 101, 1984.
 25. *Inaba, N.*: Trial prevention of hepatitis B virus (HBV) infection in the field of obstetrics and gynecology. *Chiba Med. J.*, 59: 288, 1983.
 26. *Inaba, N., Kudo, J., Matsuura, A. and Takamizawa, H.*: A study on the possibility of HBsAg transmission during sexual contact —HBsAg infection from HBsAg carrier-state wives to their husbands—. *Acta Obst. Gynaec. Jpn.*, 31: 1348, 1979.
 27. *Inaba, N., Ohkawa, R., Matsuura, A., Kudo, J. and Takamizawa, H.*: Sexual transmission of hepatitis B surface antigen-infection of husbands by HBsAg carrier-state wives. *Brit. J. Vener. Dis.*, 55: 366, 1979.
 28. *Kohler, P.F., Dubois, R.S., Merrill, D.A. and Bowes, W.A.*: Prevention of chronic neonatal hepatitis B virus infection with antibody to the hepatitis B surface antigen. *New Eng. J. Med.*, 291: 1378, 1974.
 29. *Krugman, S., Giles, J.P. and Hammond, J.*: Viral hepatitis, type B (MS-2 strain) studies on active immunization. *J.A.M.A.*, 217: 41, 1971.
 30. *Magnius, L.O. and Espmark, J.*: New specificities in Australia antigen positive sera distinct from the Le Bouvier determinants. *J. Immunol.*, 109: 1017, 1972.
 31. *Maupas, P., Chiron, J.P., Barin, F., Coursaget, P., Goudeau, A., Perrin, J., Denis, P. and Diop Mar, I.*: Efficacy of hepatitis B vaccine in prevention of early HBsAg carrier state in children. Controlled trial in an endemic area (Senegal). *Lancet*, 1: 289, 1981.
 32. *Ohbayashi, A., Okochi, K. and Mayumi, M.*: Familial clustering of asymptomatic carriers of Australia antigen and patients with chronic liver disease or primary liver cancer. *Gastroenterology*, 62: 618, 1972.
 33. *Pollard, R.B., Smith, J.L., Neal, E.A., Gregory, P.B., Merigan, T.C. and Robinson, W.S.*: Effect of vidarabine on chronic hepatitis B virus infection. *J.A.M.A.*, 239: 1648, 1978.
 34. *Wong, G.C.W., Ip, H.M.H., Reesink, H.W., Lelie, P.N., Brongers, E.E.R., Yeung, C.Y. and Ma, H.K.*: Prevention of the HBsAg carrier state in newborn infants of mothers who are chronic carriers of HBsAg and HBeAg by administration of hepatitis-B vaccine and hepatitis-B immunoglobulin. Double-blind randomised placebocontrolled study. *Lancet*, 1: 921, 1984.

(特別掲載 No. 6067 昭61・10・14受付)