

学位申請論文

B型肝炎ウイルス母子感染予防対策新方式の臨床的検討

— 一児キャリア化ゼロ・対策漏れゼロを目指して —

獨協医科大学 産科婦人科学

林田 志峯

要 旨 わが国におけるB型肝炎ウイルス (HBV) 母子感染予防法として厚生省方式 (HBワクチン生後2ヶ月開始, HBIG2回投与) が広く実施されてきた. 同時期に開発された千葉大方式 (HBワクチン生後24時間内開始, HBIG1回投与) の多施設共同臨床治験により, 同方式と厚生省方式間で児の能動免疫獲得率・キャリア化率, 有害事象発生率に関して有意差が無く, 省力化・安全性・経済性の観点から千葉大方式の優位性が報告されている. 今回, HBV母子感染予防対策を児のHBVキャリア化阻止と対策漏れにエンドポイントを絞り, 千葉大方式を更に簡略化し, 全ての処置を生後1ヶ月健診時に完了する獨協医大方式 (HBワクチン生後24時間以内開始, HBIG1回投与) の臨床治験を日本および中国大連市において実施した. 両方式群間で, 児の能動免疫獲得率, 生後6ヶ月時獲得HBs抗体価, キャリア化率, 有害事象発生率の全てにおいて有意差を認めず, 一方, 省力化・経済性と対策漏れに関しては獨協医大方式の優位性が判明した. 獨協医大方式はその経済性, 簡便性より, わが国はもとよりHBV侵淫地域であるアフリカ, 東南アジア諸国等においても積極的採用が期待される選択肢である.

Key Words : HBV母子感染, キャリア化, 受動能動免疫療法, 省力化, 対策漏れ

緒 言

B型肝炎ウイルス (hepatitis B virus : HBV) は輸血等の医療行為, 性行為, 妊娠・分娩などにより感染するが, 特に母子感染 (mother-to-child transmission : MTCT) は児のキャリア化を引き起こし, 将来慢性活動性肝炎, 肝硬変, 肝細胞癌に発展する, 所謂遅発性ウイルス感染症 (slow virus infection : SVI) としての側面を有している^{1,2)}. 更に, HBV MTCTはキャリア妊婦の分娩周辺における血中HBe抗原 (HBeAg : eAg) 陽性か陰性かによって大きく左右されることが報告されている^{3,4)}. 妊婦eAg陽性例では73% (57/78) の児がキャリア化し, eAg陰性例 (eAg陰性, またはHBe抗体 : eAb陽性) では児キャリア化は皆無 (0/138) であった⁵⁾. 一方, 妊婦eAg陽性群における児の能動免疫獲得率は19% (15/78) に達し, 妊婦eAg陰性群でも10名 (7%) の児がHBs抗

体 (sAb) を獲得した. 能動免疫獲得時期はそれぞれ生後1ヶ月半より3ヶ月以内であり, 分娩時母体血中HBVとの接触によるsAb獲得と考えられる. 即ち, 新生児においても免疫応答能は備わっており, 一定の条件下ではそれが十分発揮され得る可能性を示す成績である. これらのHBV MTCT自然史より, HBV MTCT対策の基本は児キャリア化の阻止であり, その第一対象はeAg陽性妊婦からの出生児である⁶⁻⁹⁾. 一方, 乳幼児期に家族内感染により「劇症肝炎」を発症したとの報告も散見され^{6,7)}, eAg陰性のキャリア母からの出生児に能動免疫を獲得させることも実地臨床重要である. 従って, キャリア妊婦eAg陰性の出生児にはキャリア化防止の初動対策としてのHB immunoglobulin (HBIG) 投与は必要でなく, HBワクチンによる能動免疫獲得が最重要である.

既にHBV MTCT対策として厚生省方式¹⁰⁾ があり, 1986年以来新たなHBVキャリア児の発生防止に多大な貢献を成してきた. 反面, 生後2ヶ月よりHBワクチンを開始することにより生物製剤であるHBIGを出生直後及び生後2ヶ月の2回使用すること, 対策が生後5ヶ月にまで及び, 特別な通院を少なくとも3回必要とするこ

平成21年11月30日受付, 平成21年12月4日受理
別刷請求先: 林田志峯

〒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

表1 HBV MTCT対策, 獨協医大方式及び千葉大方式を受けた105名児の背景

	n	age	HBcAb (+/-)	HCV-Ab (+/-)	HIV1/2 (+/-)	梅毒 (+/-)	分娩方法 (VD/C/S)* ¹	分娩週数 出生体重 (g)	児の性別 (M/F)* ²
獨協医大方式									
獨協医大妊婦									
eAg (+)	9	19-33	9/-	-/9	-/9	-/9	7/2	38W3D-40W1D 2768-3532	7/2
eAg (-)	20	25-38	20/-	1/19	-/20	-/20	17/3	38W2D-41W0D 2598-3720	12/8
大連医大妊婦									
eAg (+)	27	24-39		-/27	-/27	-/27	13/14	37W ≤ 2500-4300	17/9* ³
千葉大方式									
獨協医大妊婦									
eAg (+)	14	25-34	14/-	-/14	-/14	-/14	13/1	37W5D-40W3D 2475-3988	8/6
eAg (-)	35	22-42	35/-	-/35	-/35	-/35	28/7	37W5D-41W3D 2755-4200	17/18

*1: vaginal delivery/caesarean section

*2: male/female

*3: 出生児1名性別不明

と、従って特別な経費を要すること、結果として対象者、特にキャリア母に過大な努力を強いること、など検討課題も少なくない¹⁾。一方、同時期に開発された稲葉方式(以後千葉大方式)はHBV MTCT自然史に基づいて生後24時間以内にHBIG投与と同時にHB recombinant vaccine (HBRV)を接種する方法で、児自身の早期能動免疫獲得により二回目のHBIG投与を省略する方式である^{11~17)}。千葉大方式は厚生省方式に比して児キャリア化阻止率、能動免疫獲得率、有害事象発生率において同等の結果で、一方受診回数が二回減少することによりキャリア母に負荷される労力とそれに伴う医療費が軽減され、更に生物製剤であるHBIG投与が1回のみになり、バイオハザードの可能性が半減するなど、優れた付加価値を示した^{1,12)}。

今回、当教室では児のキャリア化防止と児対策漏れ防止にエンドポイントを絞り、二回目のHBワクチンブスター(追加)接種を省略する新稲葉方式(獨協医大方式)の国際共同臨床研究を実施したので報告する。

方 法

1. 対象妊婦と出生児

獨協医科大学病院産婦人科および大連医科大学婦産科・市立医院婦産科(大連医大熊曙康准教授・主任)を受診したHBVキャリア妊婦及びその出生児を対象とした。獨協医大妊婦は全員、大連医大妊婦はsAg及びsAb

のスクリーニングを行い、sAg陽性妊婦にはeAgの検査のみを追加した。対象妊婦、出生児の基本的な情報を獨協医大、千葉大各方式群に分けて整理した(表1)。これらの対象妊婦は全てHB core antibody (HBcAb)陽性、HIV 1/2抗原抗体同時検査・梅毒血清反応(TPHA)陰性であったが、獨協医大妊婦の1例がHCV抗体及びRNA陽性であった。

児は全て妊娠37週以降に出産しており、出生時体重は1例を除いて全て2500g以上であった。分娩様式は、獨協医大では経膈分娩が多く、大連医大では帝王切開率が半数を越えた。大連医大症例で性別報告が1例欠如していたが、約59%が男児で、ほぼ正規のバランスである。獨協医大にて分娩したキャリア妊婦は78名(eAg陽性23名、eAg陰性55名)で、その内29名が獨協医大方式を、49名が千葉大方式を選択した。eAg陰性55名の児はキャリア母の自由意思の選択により20名が獨協医大方式を、35名が千葉大方式を選択した。なお、獨協医大78症例において児の直接採血検査により胎内感染例は無かった。大連医大では総数45名のeAg陽性キャリア妊婦が分娩し、生後9~24ヶ月経過した児30名中胎内感染3症例を除いた27名の児が獨協医大方式を受けた。

2. 出生児のフォローアップ

対象児は出生前から登録され、臍帯血採取、生後1週間、月齢1, 3, 6, 9, 12ヶ月、以降は6ヶ月毎にフォロー

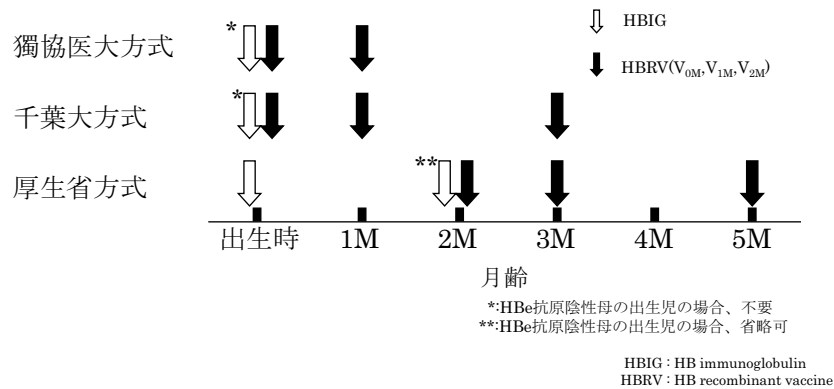


図1 HBV MTCT 予防法の比較 (獨協医大方式, 千葉大方式, 厚生省方式)

アップし, sAb (価) 検査, 必要に応じてsAg検査, 及びsAST/ALTなどの肝機能検査を受けた. なお, 全ての残存血清は妊婦キャリアおよびその配偶者のインフォームドコンセント (IC) を得て, -80°C にて凍結保存した. 血中sAg/Ab, eAg/Ab測定は両施設とも chemiluminescent immunoassay (CLIA)¹⁸⁾にて行った.

3. 使用HBIG, HBワクチン及び受動・能動免疫予防法

獨協医大では, 獨協医大方式, 千葉大方式ともに乾燥HBグロブリン-ニチヤク (HBIG, 日本製薬, 東京) 及び組み換え沈降B型肝炎ワクチン, ビームゲン (HB recombinant vaccine : HBRV, 化学及び血清療法研究所, 熊本) を使用, 大連医大, 大連市立医院ではRonsen HBIG (Ronsen Pharmacy, Chengdu/PROC) 及びTIAN-TIAN yeast HBRV (TIANTIAN Biological Products, Beijing/PROC) をそれぞれ使用した.

千葉大方式は生後24時間以内にHBIGを筋注し, 同時にHBRVの皮下注を開始し, その後ワクチンのみ1ヶ月健診時と生後3ヶ月時にブースター接種する (図1). eAg陰性母の出生児にはHBIGの投与を省略する. 獨協医大方式は, 生後24時間以内のHBIG投与とHBRV接種の同時施行は同じであるが, その後ワクチンのみ1ヶ月健診時に行い, 全ての処置を終了とする (図1). eAg陰性母の出生児には千葉大方式同様HBIGの投与は行わない (図1).

4. 解析・検討事項

獨協医大方式, 千葉大方式各群間で, 児キャリア化阻止率, 児能動免疫獲得率, 児有害事象発生率ならびに通院回数, 医療費等を比較検討した. 更に, 生後6ヶ月における児sAb価, 生後12ヶ月における児sAb価をそれぞれ獨協医大と千葉大方式各群間, 獨協医大方式にお

ける獨協医大と大連医大各症例群間で比較検討した. 統計学的検討はt検定により有意差判定を行った.

5. 倫理的配慮

本臨床治験開始に先立ち獨協医科大学生命倫理委員会に申請, 承認を受け, 実施に当たってはキャリア妊婦及びその配偶者よりICを得た. 中国においては中国政府, 大連医科大学・大連市立医院の方針に従ってICのみにて当臨床治験を施行した.

結 果

1. 獨協医大方式の成績

獨協医大における獨協医大方式はキャリア妊婦eAg陽性群とeAg陰性群に大別され, それぞれ9症例と20症例である. 大連医大症例ではキャリア妊婦全てがeAg陽性で, 胎内感染3症例を除いた27症例が獨協医大方式を選択した. これらのキャリア妊婦は妊娠中に適時肝機能検査 (sALT/AST) を受けた. 正常域を超えた妊婦は全てeAg陽性キャリアで, その頻度は7%以下であり, 血清値は100U/l未満の軽度上昇に止まった.

獨協医大方式選択症例は両医大で合計56例あり, その内36症例がキャリア妊婦eAg陽性, 残り20症例がeAg陰性である. 後者ではキャリア化児は元々皆無であるが, 能動免疫獲得率も100% (20/20)であった (表2). キャリア妊婦eAg陽性36症例では, 36例全ての児がキャリア化阻止に成功し, 判定可能であった34例の児において能動免疫獲得が確認された (表2). 獨協医大方式の児血中sAb価の経時的变化を図2に示した. 生後1ヶ月時のHBRVブースター接種により児sAb価は急激に上昇し, 生後6ヶ月時にはほぼ頂点に達し, その後緩やかに減少に転じたが, 児血中sAbはほぼ2歳まで維持された. 一方, 3月齢時に二回目のブースター接種を受けた千葉大方式群における児血中sAb価は獨協医大方式群

表2 獨協医大方式及び千葉大方式を受けた出生児の生後12ヶ月以降における成績

	eAg (+)/(-)	キャリア化 阻止率(%)	能動免疫 獲得率(%)	有害事象 発生率(%)	追加 通院回数	追加 医療費
獨協医大方式						
獨協医大 (29)	9/20	29/29 (100)	29/29 (100)	0/29 (0)	—	—
大連医大 (27)	27/-	27/27 (100)	25/25 (100)*	0/27 (0)	—	—
合計	36/20	56/56 (100)	54/54 (100)	0/56 (0)	—	—
千葉大方式						
獨協医大 (49)	14/35	49/49 (100)	0/49 (100)	0/49 (0)	1回	3758円**

* : チェックポイントの生後6・12ヶ月時sAb価が測定不能であった2症例を除外した

** : 再来費用, HBRV費など

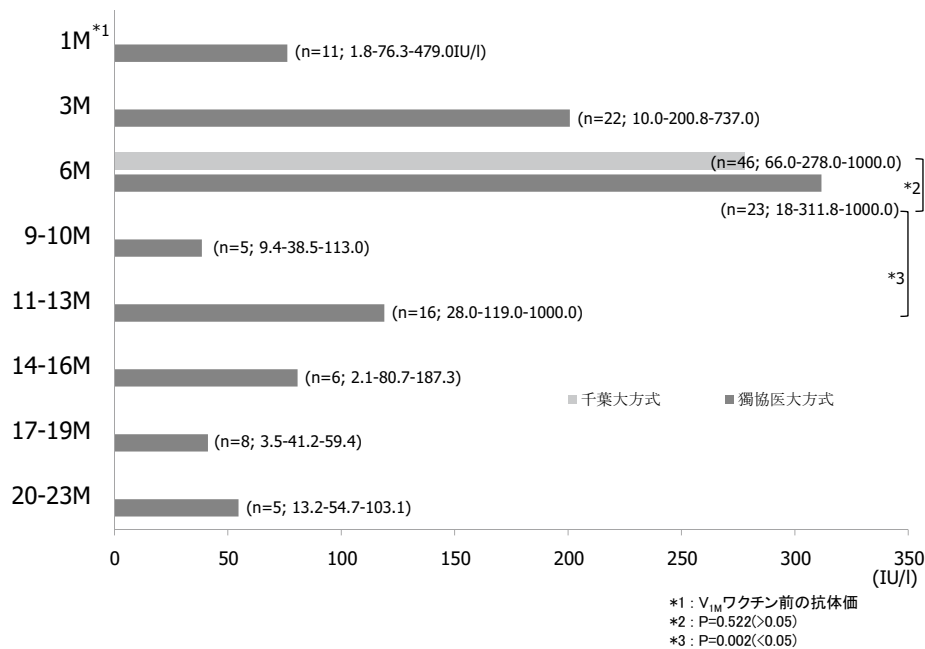


図2 児獲得sAb価 (IU/l, 下限-平均-上限) の経時的推移

に比してやや低い傾向にあった。

対象児における局所の発赤, 硬結などの局所症状, および発熱などの全身の有害事象は報告されていない。

2. 千葉大方式の成績

千葉大方式は全て獨協医科大学の症例で, eAg陽性妊婦の出生児14名, eAg陰性妊婦の出生児35名, 計49症例で, 全例生後12ヶ月以上のフォローアップが可能であった(表2)。キャリア妊婦eAgの有無に係わらず49名の児全てがキャリア化を免れ, 能動免疫獲得率も100%であった(表2)。

獨協医大方式同様, 49症例全てにおいて有害事象発生の報告は無かった。

3. 二方式間, 二施設間における比較検討

1) 獨協医大, 千葉大各方式の比較検討

獨協医大69症例における生後6ヶ月における児獲得sAb価を獨協医大方式(23例)と千葉大方式(46例)間でt検定を用いて有意差検定を行った(表3)。獨協医大方式群の獲得sAb価は18.0~1000.0IU/lに分布し, 平均±標準偏差は 311.8 ± 217.2 IU/lであった。一方, 千葉大方式群では分布が98.0~1000.0IU/lし, 平均値±標準偏差 278.3 ± 154.6 IU/lであった。この両群間でt検定を行ったが, $p=0.52$ で有意差($p<0.05$)は認められなかった。なお, この結果は両方式における対象をキャリア妊婦eAg陽性症例に限っても同様の結果で, $p=0.72$ で有意差は認められなかった(表3)。

表3 獨協医大・千葉大方式施行児の獲得sAb値の比較検討 (生後6・12ヵ月)

		(n)	生後6ヵ月時sAb値 (IU/I) :		(n)	生後12ヵ月時sAb値 (IU/I) :		
			範囲及び平均±標準偏差			範囲及び平均±標準偏差		
獨協医大方式								
獨協医大症例	eAg (+)/(-)	(23)	18.0-1000.0	311.8 ± 217.2	}	(7)	28.0-456.0	159.4 ± 129.0
	eAg (+)	(9)	18.0-447	206.8 ± 137.7				
大連医大症例	eAg (+)	(9)	9.4-113.0	44.0 ± 34.6				
千葉大方式								
獨協医大症例	eAg (+)(-)	(46)	98.0-1000.0	278.3 ± 154.6	}			
	eAg (+)	(14)	98.0-300.0	226.3 ± 73.0				

*1 : P=0.52 (>0.05)

*2 : P=0.72 (>0.05)

*3 : P=0.07 (>0.05)

2) 獨協医大方式における二施設間比較

キャリア母eAg陽性症例において、生後12ヶ月の児獲得sAb値を獨協医大(7例)、大連医大(9例)間で比較検討した。t検定におけるp値は0.07で、両施設間で児獲得sAb値に有意差を認めなかった(表3)。

3) 二方式間におけるその他の比較

獨協医大方式は基本的に千葉大方式における生後3ヵ月時のHBRV接種を省略した方式で、その分通院回数が1回減少し、再診料、HBRVおよびその接種費用など児1名当たり約3760円の医療資源の節約に繋がった。獨協医大症例では、両方式群において検査通院も含めて1例の脱落症例も認められなかった。一方、大連医科大学症例では出産後1ヶ月健診におけるHBRVブースター接種までの通院率は100%であったが、その後の検査通院では45症例中15(33.3%)が通院要請を無視して来院せず、30症例(66.7%)が適時通院した。

考 察

「B型肝炎母子感染防止事業」は1985年6月、HBVキャリアの新たな発生を阻止し、HBVによる肝硬変、肝細胞癌撲滅を目指して開始された¹⁹⁾。まず、妊婦におけるsAgスクリーニングが実施され、sAg陽性妊婦にはeAg検査が追加された。翌年1月には受動・能動免疫療法による感染防止処置が公費負担で開始された。その後、1995年3月に一部改訂され、妊婦sAg検査のみが公費負担となり、その他の検査・感染防止処置はすべて健康保険取扱いとなった。同時に対象児がキャリア妊婦eAg陰性からの出生児にも拡大され、乳幼児期の肝炎発症にも備える事になった¹⁴⁾。本事業の国民医療に果たした功績は真に大なるものがあるが、一部問題も生じている。

その原因は、初回ワクチン接種を生後2ヶ月まで待ったことに収束される。これによって、バイオハザードが完全には否定できないHBIGの追加投与が必要となり、感染対策完了まで5ヶ月を要することになった。さらに、この事が対象児の保護者であるキャリア妊婦およびその家族(主として配偶者)の通院負担増に繋がり、結果として対象児のドロップアウトを惹起した可能性が高い。また、厚生省方式では生後2ヶ月より担当医が小児科に、また医療施設そのものが変わる可能性もあり、このことも対象児のドロップアウトを引き起こす要因である。2004年に厚生労働省科学研究森島恒雄分担班の調査報告においてHBVキャリア化児の約3割が医療側の説明不足から当然受けるべき「B型肝炎母子感染防止事業」(厚生省方式)からドロップアウトしていたという衝撃的な事実が判明した²⁰⁾。これを受けて厚生労働省は元より日本医師会、日本産科婦人科学会・日本産婦人科医会などの関係諸団体が同予防法の周知徹底を促す要請文を相次いで提出した²¹⁾。周知徹底も大切であるが、担当医師の不手際を未然に防ぐような「予防法」の確立が肝要である。

さて、米国CDC(Centers for Disease Control and Prevention)が1988年にHBV MTCT対策として新生児HBワクチン接種を提唱したが²²⁾、同方式は二回目のブースターワクチン接種(計3回目)を生後6ヶ月に行うことを除いて稲葉らが提唱してきた千葉大方式と同一である^{11~15)}。更に上述の森島研究班によるドロップアウト報告を受け、千葉大方式の更なる簡便化を図ったのが今回の獨協医大方式である。千葉大方式が厚生省方式に比較して省力性、簡便性、低バイオハザード性、経済性の観点より優れていることは国際的にも既に認められているが¹⁴⁾、生後3ヶ月目に行う三回目のワクチン接種(二

回目のブースター接種)が省略出来れば全ての感染予防処置が生後1ヶ月健診までに完了し、対策漏れは著しく改善される筈である。表2, 3に整理したように獨協、大連両医大で得られた成績は児キャリア化阻止率、能動免疫獲得率、生後6ヶ月における児血中sAb価等、全ての項目において獨協医大方式・千葉大両方式群間で有意差を認めなかった(表3)。さらに、生後6ヶ月時における獨協医大方式、千葉大両方式群間で児の血中sAb価を比較しても有意差は認められず($p=0.522$, 図2)、獨協医大方式の高い児キャリア化阻止能が支持される結果である。一方、同じく獨協医大方式を受けた12月齢症例で、大連医大における児血中sAb価は獨協医大症例に比して有意差はない($p=0.07$)もののやや低い傾向にあった(表3)。測定法は同じであり、検体処理及びその後の保存状態の差異によると推測される。

獨協医大方式は児のキャリア化およびドロップアウト阻止に目的を絞った方式であり、1ヶ月健診までに対策を完了するプロトコルとして立案されており、生後3-6ヶ月における児血中sAb価の推移が重要である。既に多施設共同による千葉大方式の臨床治験により、児のキャリア化阻止は生後3ヶ月までは投与HBIGにより、それ以降は出生時と生後1ヶ月に接種されたHBRVによる獲得sAbによって担われている事が判明しているが^{12-14, 22-25)}、今回の国際共同臨床治験でも同様の結果が得られた。獨協医大方式を受けた児の児血中sAb価は生後6ヶ月まで上昇を続け、生後6ヶ月時でもsAb価が十分担保されており(図2)、能動免疫獲得率も100%であった(表2)。さらに、月齢20-23ヶ月までフォローアップされた獨協医大方式症例では有効血中sAb価が保たれており(図2)、乳幼児肝炎発症にも対応し得る可能性が示唆された。以上の結果より、獨協医大方式の臨床的有用性が示されたとの結論に至った。

さて、今回の国際共同臨床治験はその研究的側面より千葉大、獨協医大両方式ともに完遂率は100%である。一方、実地臨床における完遂率は全ての処置が1ヶ月健診で終了する獨協医大方式が優位であることは容易に推察される。また、キャリア妊婦がeAg陽性の場合でも生物製剤であるHBIGの使用は1回のみ抑えられ、通院回数も厚生省方式、千葉大方式のそれぞれ5分の1, 3分の2である。また、産科、小児科を併設する施設であれば、どちらの科が担当してもドロップアウトの大きな要因になっている産科医—小児科医の連携不足が獨協医大方式により解消され得る可能性が大きい。獨協医大方式も千葉大方式もキャリア妊婦eAg陰性の場合にはHBIG1回投与であり、バイオハザードの確率は二回使用する厚生省方式の2分の1である。

獨協医大方式は「B型肝炎母子感染防止事業」の主目的である「HBVキャリアの新たな発生を阻止し、HBVによる肝硬変、肝細胞癌撲滅」を満たす、極めて漏れの少ない、キャリア母・児に優しい、バイオハザードの少ない簡便なHBV MTCT予防法と言える。わが国は勿論、現在でもHBVキャリア侵淫地域である東南アジアや中国、アフリカ諸国でもその経済性、簡便性、短期(1ヶ月健診時)完了型の観点より今後推奨すべきHBV MTCT予防法である。

結 論

現在、わが国ではHBV MTCT予防法として厚生省方式(生後2ヶ月にHBRV接種開始、生後3ヶ月、5ヶ月ブースター接種、HBIG二回投与)と千葉大方式(生後24時間以内HBIG, HBRV同時実施、生後1ヶ月、3ヶ月HBRVブースター接種)が行われている。対策からのドロップアウト防止法として、千葉大方式をさらに簡略化した獨協医大方式(HBRVの追加接種を1回にとどめ、全処置を1ヶ月健診時に完了)の国際共同臨床治験を行い、以下の結論を得た。

1) 獨協医大方式は、児のキャリア化阻止率、能動免疫獲得率、有害事象発生率において厚生省・千葉大両方式と同等の成績を得た。

2) 獨協医大方式は全ての処置を1ヶ月健診時に完了するため、キャリア母・児の省力性、医療資源節約、対象児ドロップアウト対策の観点から千葉大方式を凌駕した。

3) 獨協医大方式はその簡略性(短期完了型)、経済性より通院に困難を極めるアフリカ、東南アジアのHBV侵淫地域のHBV MTCT対策法として今後大きな貢献が期待される。

謝 辞 稿を終えるにあたり、直接ご指導、ご校閲を賜りました産科婦人科学教室、稲葉憲之教授、ならびにご協力賜りました当教室感染症班の大島教子講師はじめ班員の皆様方に深甚なる謝意を表します。本研究は厚生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)」、科学研究費補助金(基盤研究B, 海外)「HBV侵淫地域である中国、アフリカにおける新しいHBV母子感染対策の臨床治験：主任稲葉憲之(2007-2008)」、平成20年度大学院整備重点化経費「HBV侵淫地域における新しいHBV母子感染予防法(獨協医大方式)の共同臨床治験」(稲葉憲之、林田志峯)。

平成21年度大学院整備重点化経費「中国、ウガンダに

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, 林田志峯)のご援助を賜りました。記して感謝申し上げます。

文 献

- 1) 稲葉憲之: 産婦人科領域における slow virus infection—特にHBV, HTLV-1及びHCVについて—. 日本産婦人科学会誌 **45**: 836-841, 1993.
- 2) Ohbayashi A, Okochi K, Mayumi M: Familial clustering of asymptomatic carriers of Australia antigen and patients with chronic liver diseases or primary liver cancer. *Gastroenterology* **62**: 618-625, 1972.
- 3) Okada K, Kamiyama I, Inomata M, et al: e Antigen and anti-e in the serum of asymptomatic carrier mothers as indicators of positive and negative transmission of hepatitis B virus to their infants. *New England Journal of Medicine* **294**: 746-749, 1976.
- 4) Schweitzer IL, Edwards VM, Brezina M: e antigen in HBsAg-carrier mothers. *New England Journal of Medicine* **293**: 940-940, 1975.
- 5) 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 Obst Gynaec Japan*, **31**: 1862-1870, 1979.
- 6) Inaba N: 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. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* **22**: 101-105, 1984.
- 7) Inaba N, Ijichi M, Ohkawa R, et al: Placental transmission of hepatitis B e antigen (HBeAg) and clinical significance of HBeAg-titers in the children born to HBeAg-positive carrier women. *American Journal Obstetrics and Gynecology* **149**: 580-581, 1984.
- 8) Shiraki K: Perinatal transmission of hepatitis B virus and its prevention. *Gastroenterol Hepatol Suppl*: E11-15, 2000.
- 9) 田中雄二, 白木和夫: HBV無症候性キャリアの成立機序と要因. *日本臨床* **53**増刊: 394-400, 1995.
- 10) 白木和夫: 「B型肝炎母子感染防止事業」の改定をめぐって. *日本小児科学会誌* **99**: 1075-1078, 1995.
- 11) Inaba N: Trial prevention of hepatitis B virus (HBV) infection in the field of obstetrics and gynecology. *Chiba Medical Journal* **59**: 288-293, 1983.
- 12) 伊地知幹雄, 稲葉憲之, 高見澤裕吉, 他: Hepatitis B virus 母児間垂直感染における児 carrier 化防止に関する研究—特に受動・能動免疫併用療法について—. *日本産科婦人科学会雑誌* **39**: 263-270, 1987.
- 13) Cho S, Inaba N, Takamizawa H: A new approach to the prevention of vertical transmission of hepatitis B virus (HBV)—based on the natural history of HBV vertical transmission, neonatal immune response and cost-effectiveness. *Chiba Medical Journal* **68**: 119-128, 1992.
- 14) 稲葉憲之: 母児垂直感染の予防. 産婦人科治療ハンドブック. 寺尾俊彦 (編) 南山堂, 東京, pp521-527, 1988.
- 15) 稲葉憲之, 喜多恒和, 塚原優己, 他: HBV 母子感染予防対策. 厚生労働科学研究費補助金, 肝炎等克服緊急対策研究事業 (肝炎分野) C型肝炎ウイルス等の母子感染防止に関する研究 (H17-肝炎-3) 平成17年総括・分担研究報告書 (主任研究者 大戸齊), p63-66, 2006.
- 16) 林田志峯, 稲葉憲之, 大島教子, 他: 妊娠・分娩と臨床検査 7. 母子感染に関する臨床検査. *Medical Technology* **35**: 1047-1052, 2007.
- 17) Hayashida S, Inaba N, Oshima K, et al: The evidence-based method for preventing HBV MTCT—the cooperative clinical study supported by Japan two ministries of Health, Labor and Welfare, and Education and Science—. *Proc 4th APCMFM (17-19 October, 2008, Macau, PRPC)* pp21-21, 2008.
- 18) Ogata N: Measurements in international units of antibody to hepatitis B surface antigen (anti-HBs) after immunization with a yeast-derived, Subtype and hepatitis B vaccine are considered different between chemiluminescent immunoassay (CLIA) and chemiluminescent enzyme immunoassay (CLEIA). *Rinsho Byori* **54**: 340-343, 2006.
- 19) 白木和夫: B型肝炎ウイルス. 新女性医学大系 女性と感染症. 武谷雄二, 青野敏博, 麻生武志, 中野仁雄, 野澤志朗 (編) 中山書店, 東京, pp331-339, 1999.
- 20) 森島恒雄: ウイルス母子感染防止に関する調査研究, わが国におけるB型肝炎母子垂直感染防止の現状と問題点—全国調査から—平成13年度厚生科学研究費補助金 (子ども家庭総合研究事業) 分担研究報告書. 2004.
- 21) 厚生労働省雇用均等・児童家庭局母子保健課長: B型肝炎母子感染防止対策の周知徹底について. 雇児母発第0427003号, 2004.
- 22) Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Program to prevent perinatal hepatitis B virus transmission in a health-maintenance organization—North California 1990-1995, *Morbidity and Mortality Weekly*

Report **46** : 378-380, 1997.

- 23) Ichida F, Yoshikawa A, Mizokami M, et al : Clinical study of hepatitis B vaccine. The Journal of International Medical Research **16** : 231-236, 1988.
- 24) 稲葉憲之, 池田和則, 清水久美子, 他 : 酵母由来組換え B型肝炎ワクチン (HBV) 接種後の長期追跡調査. 産科と

婦人科 **60** : 605-610, 1993.

- 25) Chinchai T, Chirathaworn C, Praiananthavorn K, et al : Long-term humoral and cellular immune response to hepatitis B vaccine in high-risk children 18-20 years after neonatal immunization. Viral Immunology **22** : 125-130, 2009.