

# B型肝炎ワクチンと母子感染防止

## Hepatitis B Vaccine, with Special Reference to The Prevention of Mother-to-Infant Transmission of Hepatitis B Virus

しら き かず お  
白 木 和 夫  
Kazuo SHIRAKI

### はじめに

これまでに知られている肝炎ウイルスにはA, B, C, D, E型の5種類のほかGBV, TTVがあるが、これらのうち、ワクチンができていたのはA型肝炎とB型肝炎だけである。

B型肝炎ウイルス (HBV) の感染防止対策はわが国では水平感染, 垂直感染のいずれに対しても効果的に行われた結果, 新たな感染は激減し, 新規のキャリア発生も極めて少なくなった。しかし外国ではHBVの水平感染, 垂直感染とも多い国が少なく, 各国の事情によりB型肝炎ワクチン (HBワクチン) の投与方法を含めその感染防止対策が異なっている。

### I. HB ワクチン

HBVは直径42nmの球形粒子で, core蛋白 (HBc抗原), HBV DNA, DNA polymeraseなどを含むcore粒子の表面がエンベロープで覆われている。このエンベロープ蛋白にはsmall S蛋白 (S蛋白) (HBs抗原), middle S蛋白 (M蛋白) (HBs抗原+pre-S2抗原), large S蛋白 (L蛋白) (HBs抗原+pre-S2抗原+pre-S1抗原)がある。

HBVは肝細胞内で増殖するが, core粒子が核内で造られ, これが細胞質内で多量につくられたエンベロープ蛋白で表面を覆われてHBV粒子 (Dane粒子) となり, 肝細胞から放出される。HBVキャリアの血液中にはこのDane粒子以外に, 大量のHBs抗原が小型球状粒子 (直径22nm), および桿

状粒子 (径22nm×50~700nm) の形態で浮遊している。HBs抗原陽性のプール血漿からこのHBs抗原粒子を集めて加熱, フォルマリン処理などで不活性化したのが最初につくられた第一世代ワクチンで, 血漿由来HBワクチンと呼ばれる。第一世代のHBワクチンは現在でも開発途上国で使われているが, その製造にHBs抗原が高力価の血漿を多量に必要とし処理過程が多いので, すでにHBVキャリア率が低く高力価HBs抗原陽性血漿が得られにくい先進諸国では現在は製造されなくなり, 第二世代の遺伝子組換えHBワクチンに置き換えられている。

遺伝子組換えHBワクチンは遺伝子組換え操作によってS領域遺伝子を酵母, ないしチャイニーズハムスター卵巣細胞 (CHO細胞) などで発現させ, 産生した大量のHBs抗原粒子をアルミニウム塩に吸着し, 防腐剤としてチメロサルが加えられた沈降ワクチンである。血漿由来HBワクチンに比しHBs抗体陽転率, HBs抗体価とも優れている。さらにHBs抗原に加えてPre-S2抗原を含む遺伝子組換えHBワクチンもわが国で開発され<sup>1)</sup>, すでに治験を終了してpre-S2抗体上昇がHBs抗体上昇より早く母子感染防止にも優れていることが示されているが<sup>2)</sup>, 残念なことに米国の製薬会社のパテントの関係で市販されるに至らなかった。その後これとは別に, 薬価基準適用外ではあるがヒト肝細胞由来のhuGK-14細胞に発現させたHBs抗原粒子をアルミニウム塩に吸着させた「沈降B型肝炎ワクチン『明乳』」が発売されており, これにはpre-S2抗原が含まれているという (能書には記載されていない)。

遺伝子組換えHBワクチンの接種方法は成人では

初回 0.5ml(10 $\mu$ g)を皮下, ないし筋肉内注射し, 1カ月後および6カ月後に同量ずつ接種する。10歳未満では半量(0.25ml/回)を皮下接種する。製剤は懸濁液で沈降しやすいので接種前によく振って均等にする必要がある。副反応としては局所の軽度発赤, 疼痛, まれに発疹が報告されているが重篤な副反応はほとんどない。接種対象は現在では国際的に小児全員接種の方向にあるが, わが国では20年前の第一世代HBワクチン開発当初, ワクチン供給量が少なかったためと高価であったために high risk group のみを対象としたが, そのままの状態が現在まで続いている。すなわち第1群: HBs抗原陽性妊婦からの出生児に対する母子感染防止目的, 第2群: 1) HBVキャリアの家族, 2) 血液製剤による頻回治療を受ける者, 血液透析を受けている患者, 3) HBs抗原陽性血による汚染事故, 第3群: 1) 医療従事者, 5) HBV高浸淫地域への海外渡航者などである。

なお最近, 慢性B型肝炎の治療にHBワクチン接種が有効であるという報告があり, 臨床研究が進められている。

## II. HBV 感染を防止する方策

HBV感染防止の目的は大きく分ければ2つになる。1つは急性肝炎, 劇症肝炎などの急性肝障害を減らすもので, 他の1つはHBVキャリアの発生を減らすことにより, これから発症する慢性肝炎, 肝硬変, 肝癌を減らそうとするものである。

人口に占めるHBVキャリア数が多くて環境衛生が整備されていない社会では, HBVによる急性感染症は医療経済的にも社会経済的にも大きな問題である。これを減らす目的には通常他の感染症対策と同様に, 年齢に関係なく, その社会の全員にHBワクチンを接種して能動免疫を与えるのが最も手取り早い。

しかしHBVの場合は, 無症候性キャリアが存在し, しかもこのキャリアの成立がほとんど乳幼児期の感染に限られることから, 他の予防接種のように生後ある期間経てからの接種開始では水平感染による急性感染には有効であっても, HBVキャリアを減らし将来の慢性肝炎, 肝硬変, 肝癌といった社会的にも重要な慢性肝障害を予防するには有効でない。

い。

したがってHBV感染防止戦略は, ①急性肝炎, 劇症肝炎の予防と②HBVキャリア発生防止による慢性肝障害予防という2つの目的に明確に分けて考えるべきである。

HBVによる急性肝障害予防には, 衛生環境を整備することとHBワクチン接種という2つの方策がある。輸血血液, 血液製剤の徹底したスクリーニングによる輸血感染の根絶, 注射針, 注射筒, 点滴セットその他の医療器材のデスポ化, 歯科医療器材の完全消毒, 鍼などの消毒の徹底, 性感染防止教育の徹底, などによりHBV急性感染症を大幅に減らせることはわが国の現状を見ても明らかである。この方策はHBV以外の多くの血液感染症を減らす上にも有効であるが, かなりの費用と日時が必要である。これに対してHBワクチン接種は速効性があり, HBVの高浸淫地域では費用便益の見地からも有用と考えられる。

前述のごとくHBVキャリア発生阻止の目的には, 乳幼児の感染防止が必須であるが, この場合は垂直感染防止と水平感染防止の2つを考えなければならない。母からその出生児への垂直感染防止でキャリアが減らせれば, その児から他の児への水平感染も減らせることにもなる。しかしその他の感染経路が多い社会環境(例えば一般人のHBVキャリア率が極めて高い社会など)の場合は, HBVキャリアでない母から生まれた児に対してもHBワクチン接種(universal vaccination)が必要となる。

## III. HBV 母子感染の疫学

HBVの母子感染は妊婦が急性肝炎に罹患した場合とHBVキャリアである場合に起こる。妊婦が急性B型肝炎を発症した場合, それが妊娠前期~中期であれば児に感染が起こることはまれであるが, 発症が妊娠後期~産褥期であると児に高率に感染が起こる<sup>3)</sup>。

妊婦がHBVキャリアの場合, わが国ではおおよそ出生児の約25%がHBVキャリアになるが, 児の感染とその後の病態には妊婦のHBe抗原, HBe抗体が強く関連している<sup>4)</sup>。妊婦がHBe抗原陽性であると, 出生児の85~90%がHBVキャリアになる。HBe抗体陽性の場合には出生児がHBVキャリアにな

ることはほとんどないが、6～8%の児は一過性にHBs抗原陽性となり<sup>5)</sup>、急性肝炎、ときに劇症肝炎を発症する。このようにHBVの母子感染はHBVキャリアである母がHBe抗原陽性の場合に高率に起こり、HBe抗体陽性の場合、感染率は低くかつ一過性に終わるのが普通である。したがって、新たなHBVキャリア発生を減らす目的には、HBe抗原陽性のHBVキャリア妊婦からの出生児に対して感染防止処置を施すのが効率的であり、後述するごとく1985年にわが国で「B型肝炎母子感染防止事業」が開始されたときには、HBe抗原陽性HBVキャリア妊婦からの出生児のみが感染防止処置の対象とされた。

#### IV. HBV 母子感染の感染経路

HBVの母子感染経路としては子宮内、出生時の経胎盤、産道、出生後の母乳などを介しての感染の可能性があるが、最も重要な経路は出生時の経胎盤と考えられる。

出生時に何らの感染防止処置をしないで自然経過を見た場合、児がHBs抗原陽性になるのは通常、生後1～3カ月である。生後1週以内のHBs抗原陽性化は極めて少なく1%以下であり、4カ月以降に陽性化することもまれである。したがってHBVの潜伏期を考えれば感染時期は多くの場合、出生時と考えるのが妥当である。

母乳はPCRで検査するとしばしばHBV DNAが陽性ではあるが<sup>6)</sup>、母乳栄養児と人工栄養児との間

で感染率に有為差がないこと<sup>7)</sup>、HBs抗原陽転時期が乳児期早期であること（母乳を主たる感染経路とするHTLV-1では児がPCR陽性になるのは乳児期早期は少なく生後数カ月たってからが多い）などから、母からその児へのHBV感染経路として母乳が重要でないことは明らかで、母がHBVキャリアであるという理由で母乳を禁ずる根拠はない。

#### V. HBV 母子感染の防止方法

前述のごとくHBV母子感染の時期は、ほとんどが出生時と考えられるので、出生後に新生児に感染防止処置を施せば感染を免れる可能性がある。そこでHBIGが開発されると、これを用いて児に受動免疫を与えることにより母子感染防止が試みられた。しかし出生時1回のHBIG投与ではあまり効果がなく、反復投与して血中HBs抗体陽性を保てば、児はHBs抗原陰性に留まることが明らかになった<sup>8)</sup>。しかし生後1年経過の後にHBIG投与をやめると6カ月ほどしてからHBs抗原陽性になるものが発生した<sup>8)</sup>ため、HBワクチンの開発を待ってこれによる能動免疫を追加する試みがなされた。

通常のHBワクチンによるHBs抗体上昇には多くの場合3回のHBワクチン接種が必要であるため、HBV母子感染防止のように出生時にすでに感染していると考えられる場合にはHBワクチン接種のみでは間に合わず、速やかに血中HBs抗体を上昇させるために出生直後のHBIG投与が必要である。

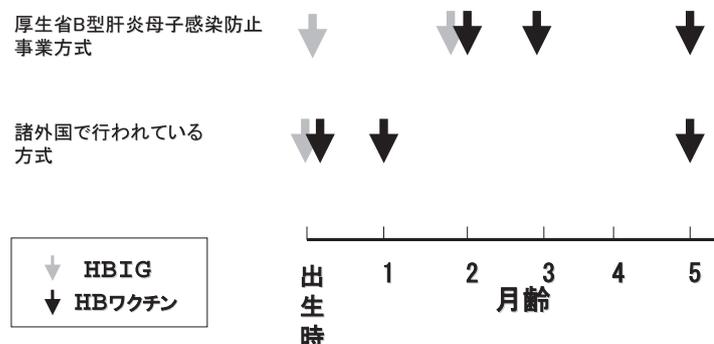


図1 B型肝炎ウイルス母子感染防止プロトコル

わが国ではこれまで HBIG を出生時と生後2カ月の2回筋注し、HB ワクチンを生後2カ月から開始し、その後、生後3カ月、5カ月に接種する方法をとってきた(図1)。これは当初開発された血漿由来 HB ワクチンを用いた場合、出生直後の接種では HBs 抗体上昇が不十分であったことや、出生直後の HB ワクチン接種の安全性がまだ確立されていなかったなどの理由によるものである。HBIG と HB ワクチンとを使つての母子感染防止処置の結果、HBe 抗原陽性 HBV キャリアからの出生児のキャリア化を85%から5%に激減させることができた。

厚生省はB型肝炎ウイルスキャリアの新規発生をなくし、これに基づく成人の慢性肝炎、肝硬変、肝癌を根絶しようとする目的で1985年6月から「B型肝炎母子感染防止事業」を開始した。そのため対象はHBe抗原陽性HBVキャリアからの出生児に限定された。児に対する感染防止処置法は当時、すでに効果が明らかにされていた上記のプロトコールによつた。

## VI. HBV 母子感染防止処置の効果と失敗例

上記のような感染防止処置を行つても、HBV キャリアとなる乳児があるが、その率は5%以内である<sup>9)</sup>。その失敗例を原因別に分類すると3つに大別される<sup>10,11)</sup>。出生時からHBs抗原陽性であるのは1%以下であるが、生後1カ月以内に陽性になってくるものが1~2%あり、これらは出生前の感染と考えられる(早期陽転群)。その後、ワクチンに反応せずHBV キャリア化するものが2%程度ある(後期陽転群)。また、いったんHBs抗体陽性となつたものが次第に低下し、1~2年後にHBs抗体陰性化するとともにHBs抗原陽性となるものがまれにある(晩期陽転群)。HBV キャリアを免れた症例でも後にHBc抗体陽性となるものが少なくないし、またPCRで検査すると高率に血中にHBV DNAが検出されるので、HBs抗原陰性であっても肝の中にはHBVがかなり長い間残つているものと考えられ、生体肝移植の際には問題となる。

HB ワクチン接種によつてHBs抗体陽性となつてもHBV キャリア化するものが報告されており、これはHBVのescape mutantによるものであるが<sup>12)</sup>、わが国では比較的少ない。これに対しては前述の

pre-S2+HBs 抗原含有 HB ワクチンが有効と考えられる。

## VII. 厚生省「B型肝炎母子感染防止事業」とその成果

「B型肝炎母子感染防止事業」はわが国におけるHBVキャリアの新たな発生を根絶し、HBVによる肝硬変、肝癌の撲滅を目指して1985年6月に開始された。これによりわが国のすべての妊婦はHBs抗原検査を受け、もし陽性の場合にはさらにHBe抗原の検査を受け、これが陽性の場合、出生してくる児に感染防止処置が1986年1月以降公費負担で行われてきた。その目的とするところが肝硬変、肝癌の源となるHBVキャリアの発生阻止であることから、本事業ではHBe抗原陽性HBVキャリア妊婦からの出生児に限つて、公費による感染防止処置を行うこととなつたのである。

本事業による妊婦のHBs抗原検査数ならびに翌年の出生数からみた妊婦HBs抗原検査率は、初年度を除き92~96%の高率であつた<sup>13)</sup>。またHBe抗原陽性HBVキャリア妊婦からの出生児もほぼ97~98%が感染防止処置を受けている<sup>13)</sup>。第3回目のHBワクチン接種数がやや減少しているが、これは主として里帰り分娩などにより3回目のHBワクチン接種の場所が出産の場所と異なるため接種されても報告されなかつたものが多いものと推定されている。

本事業によつて全国(県費で行つている1県を除く)でHBs抗原検査を受けた妊婦数、HBs抗原陽性率、HBe抗原陽性率、前述の無処置でのHBVキャリア化率を用いて、「B型肝炎母子感染防止事業」による感染防止処置が開始された前年の1985年1年間に出生した児におけるHBVキャリア発生数と全出生児中の率を計算すると、この年の新生児の母子感染によるHBVキャリア率は0.26%と推計された<sup>13)</sup>。同様にして、妊婦の中でのHBe抗原陽性HBVキャリアの率、その翌年に出生した児でHBIG、HBワクチン投与を受けたものの数、感染防止処置をした場合のHBVキャリア化率などをもとに、1995年に出生した児の中でのHBVキャリア率を求めると、0.024%と事業開始前に比べ10分の1に低下したものと推計された<sup>14)</sup>。

HBs抗原の検査が一般化してからのわが国で

は、水平感染は極めてまれになり、水平感染によるHBVキャリア発生はほとんどないと考えられている。厚生省「B型肝炎母子感染防止事業」の目的はHBVキャリアの新規発生を根絶し、これによって成人のHBVによる慢性肝炎、肝硬変、肝臓の絶滅をはかるものである。その意味での効果の証明にはさらに40~50年を要するが、現在までの臨床的な知見を併せ、HBVによる慢性肝疾患が将来極めてまれになることは確実と考えられる。

「B型肝炎母子感染防止事業」は1995年3月に改訂され、それ以降は妊婦のHBs抗原検査のみが公費負担で行われ、その他の妊婦の検査、出生児の感染防止処置はすべて健康保険給付対象に移管された。同時に感染防止処置の対象となる児は、HBe抗原陽性HBVキャリア妊婦からの出生児のみならず、HBe抗原陰性HBVキャリア妊婦からの出生児にまで拡大された<sup>15)</sup>(図2)。

**Ⅷ. 国際的なHBワクチン接種方式とわが国の方式の違い**

現在の時点で、国際的に一般に行われているHBワクチン接種方式と、わが国のそれとはかなり異なっている。1つはわが国ではHBワクチン接種はもっぱらhigh risk群を対象としているが、国際的にはuniversal vaccination (general vaccination)の方向に向かっており、乳児期に行われているほかの

予防接種と一緒に接種している国が多い。特にHBVキャリア率の高い国々では、水平感染もまだかなりみられるので、universal vaccinationはHBV感染の抑制に有用な方策と考えられる。

もう1つの違いは、HBV母子感染防止のためのHBワクチン投与開始時期の違いである。前述のような理由からこれまでわが国では生後2カ月以降にHBワクチン接種を開始してきたが、国際的には新生児期に開始するのが一般となっている(図1)。現在一般に使用されている遺伝子組み換えHBワクチンでは、生後5日以内に接種開始しても十分なHBs抗体上昇が得られるので、現在となっては国際方式の生後間もなくからHBワクチン接種を開始してもほとんどの症例では感染防止に成功するものと考えられる。しかしながら、出生直後からHBワクチン接種を開始した場合のHBs抗体価は、生後2カ月から開始した場合に比べ低いとする報告<sup>16)</sup>もあり、時にHBs抗体上昇がみられずに追加接種が必要となる例もあるので、接種後のHBs抗体のモニタリングが必須である。前述のごとくpre-S2を含んだHBワクチン<sup>1)</sup>接種では、成人でも小児でもHBs抗体上昇に先だってpre-S2抗体が上昇し、乳児でも1回接種でかなりの例がpre-S2抗体陽性となり、2回接種後にほとんど全例でpre-S2抗体が陽転する<sup>2)</sup>ので、母子感染防止に極めて有用なHBワクチンである。

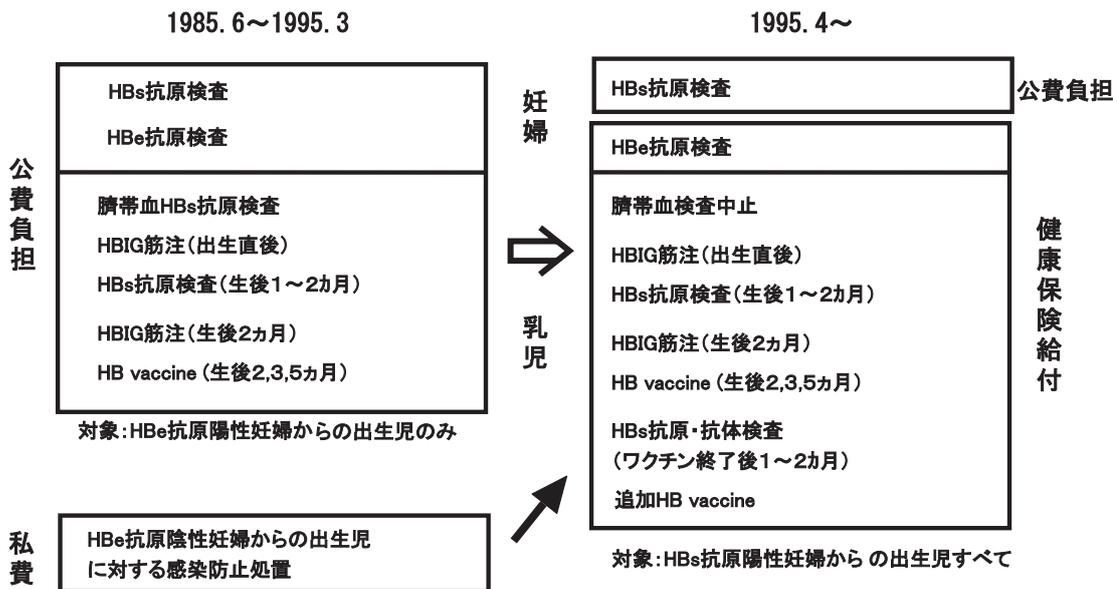


図2 「B型肝炎母子感染防止事業」の改訂内容<sup>15)</sup>

なお、接種開始時期を出生5日以内とすると、低出生体重児に対する接種が問題となる。出生体重が2,000g未満の児では出生直後の接種では反応が悪いので、生後1カ月あるいは退院時まで遅らせるのがよいとされる<sup>17)</sup>。

## Ⅹ. わが国におけるHBV感染の将来予測と universal vaccination

日赤輸血センターはHBs抗原が発見されるとすぐ積極的にスクリーニングを始め、その後HBc抗体検査、NAT検査を行うようになって、輸血後B型肝炎はほぼ制圧された。そして医療器材のデイスボ化も早くから行われ、医療に関連したと考えられるHBVの感染は激減した。したがって乳幼児に対するHBVの水平感染も現在のわが国では極めてまれになったと考えられる。

日本肝臓学会「肝がん白書」の中の吉澤の報告<sup>18)</sup>によると1995年度の日赤血液センター初回供血者のHBs抗原陽性率は年齢が高いほど高率であった。すなわち50歳以上では1.23%、40～49歳では1.46%とかなり高率であったが、年齢が下がるとともに低下し、30～39歳で0.84%、20～29歳で0.61%、16～19歳では0.44%と低率であった。これら年齢によるキャリア率の差は主として過去における水平感染の頻度の差によるものと考えられている。

1986年以降の出生者では、厚生省B型肝炎母子感染防止事業によるhigh risk新生児の感染防止処置が開始されたので、HBs抗原陽性率は前述のごとく0.024%程度に急速に低下したと推測される。母子感染防止がこれまでと同様の実施率で今後も継続されれば、2035年には50歳以下のHBs抗原陽性率は0.03%程度となり、さらに1986年以降の出生者が妊婦の多くを占める2020年以降は、もしB型肝炎母子感染防止処置が現在の水準で行われていれば、小児のHBVキャリア率は0.001%以下、すなわち全国で新たに発生するHBVキャリアが10人/年程度にまで減少することになり、21世紀後半にはわが国においてHBVキャリアが根絶される可能性もある。

HBVキャリアをなくすことだけを考えれば、わが国においてはいまさらuniversal vaccinationの必要性はほとんどないといえるが、急性B型肝炎に対する対応は別に考える必要がある。すなわち今後、

国際交流がさらに盛んになり、HBVキャリア率の高い国々からわが国に流入する人々が増えてくることが予想される。現に最近、都市部において性感染症としての急性B型肝炎がかなり報告され、しかも従来のわが国にはあまりなかったHBV genotype Aの比率が増えてきている。Genotype Aの感染では成人でも約10%が慢性化するといわれるので、このような経路での感染を予防するためには乳幼児ないし思春期前のuniversal vaccinationを考慮すべきであろう。

HBV母子感染防止処置によって国民のHBVキャリア率を低下させるには長い年月を要する。しかしHBV急性感染の制圧は、universal vaccinationの実施によって短期間に達成できることは明らかである。その場合にはすでに開発されているHepatitis A and B combination vaccineの接種が望ましいと考える。

## おわりに

HBワクチンは副反応も少なく、極めて有用なワクチンであり、これを使った厚生省「B型肝炎母子感染防止事業」の結果、新たなHBVキャリア発生は10分の1に減少し、将来的にはHBVによる肝硬変、肝がんはほとんどみられなくなる可能性がある。しかしながら近年わが国においても諸外国からの移住民が増え、これらの中のHBs抗原陽性者はかなり多い。したがって将来的には米国と同じ状況になる可能性もあり、これまでのhigh risk児に対する感染防止対策に加えて、思春期前までにuniversal vaccinationを行う方向で今から検討を始めるべきではないかと考える。

## 文 献

- 1) Suzuki H., Iino S., Shiraki K., et al.: Safety and efficacy of a recombinant yeast-derived pre-S2+S-containing hepatitis B vaccine (TGP-943): phase 1, 2 and 3 clinical testing. *Vaccine* 12: 1090-1096, 1994.
- 2) 白木和夫, 松本脩三, 飯野四郎, ほか: 組換え沈降pre-S2抗原含有B型肝炎ワクチン(酵母由来, TGP-943)のB型肝炎ウイルス母子感染予防試験. *小児科臨床* 46: 83-90, 1993.
- 3) Schwitzer I.L., Dunn A.E.G., Peters R.L., et al.: Viral hepatitis B in neonates and infants. *Amer J Med.* 55:

- 762-771, 1973.
- 4) Okada K., Kamiyama I., Inamata M., et al.: e Antigen in mother's serum as an indicator of vertical transmission of HBV. *N Engl J Med.* **294**: 746-749, 1976.
  - 5) Shiraki K., Yoshihara N., Sakurai M., et al.: Acute hepatitis B in infants born to carrier mothers with the antibody to hepatitis B e antigen. *J Pediatr.* **97**: 768-770, 1980.
  - 6) Lin H.H., Hsu H.Y., Chang M.H., et al.: Hepatitis B virus in the colostrum of HBeAg-positive carrier mothers. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* **17**: 207-210, 1993.
  - 7) Beasley R.P., Stevens C.E., Shiao I.S., et al.: Evidence against breast-feeding as a mechanism for vertical transmission of hepatitis B. *Lancet II*: 740-741, 1975.
  - 8) 白木和夫, 桜井迪朗, 衛藤隆, ほか: 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**: 536-545, 1981.
  - 9) Shiraki K., Nagata I., Iizuka T., et al.: Mother-to-infant infection by hepatitis B virus and its prevention in Japan. *Intern Hepatology Comm.* **5**: 74-78, 1996.
  - 10) Shiraki K., Tanimoto K., Yamada K., et al.: Cause of failure in prevention of vertical infection by hepatitis B virus. *Acta Paediatr Jpn.* **28**: 312-316, 1986.
  - 11) 白木和夫, 谷本要, 岡田隆好, ほか: B型肝炎垂直感染の諸問題. *日本新生児学会誌* **24**: 7-13, 1988.
  - 12) Carman W.F., Zanetti A.R., Karayiannis P., et al.: Vaccine-induced escape mutant of hepatitis B virus. *Lancet* **336**: 325-329, 1990.
  - 13) Shiraki K.: Vertical transmission of hepatitis B virus and its prevention in Japan. in *Viral Hepatitis and Liver Disease* (ed. Nishioka K. et al.) p530-532, Springer-Verlag, Tokyo, 1994.
  - 14) 白木和夫: B型肝炎母子感染防止対策の追跡調査及び効果判定に関する研究報告書. 平成7年度厚生省心身障害「小児の心身障害・疾患の予防と治療に関する研究」分担研究. 1996.
  - 15) 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.
  - 16) 白木和夫, 飯野四郎: 組換えB型肝炎ワクチン(CHO細胞由来, MCI-015)による母子感染予防試験. *小児科臨床* **44**: 1241-1252, 1991.
  - 17) Huang F-Y, Lee P-I, Lee C-Y, et al.: Hepatitis B vaccination in preterm infants. *Fetal & Neonatal* **77**: 135-138, 1997.
  - 18) 吉澤浩司: 肝炎ウイルスキャリアの動向. *肝がん白書* 日本肝臓学会編 **23-32**, 1999.