

表4 厚生省方式との比較

	特別通院	HBIG	医療資源*	対策もれ**
当科方式	0	1	-	なし
厚生省方式	3	2	+3億2千万	30%

*: 母 eAg 陽性のみ (eAg 陰性を加えれば3倍)

** : 30%の母数はキャリア化児数, すなわちキャリア化児の30%が適切な対策を講じられなかった

DUSM/HMU/DMU

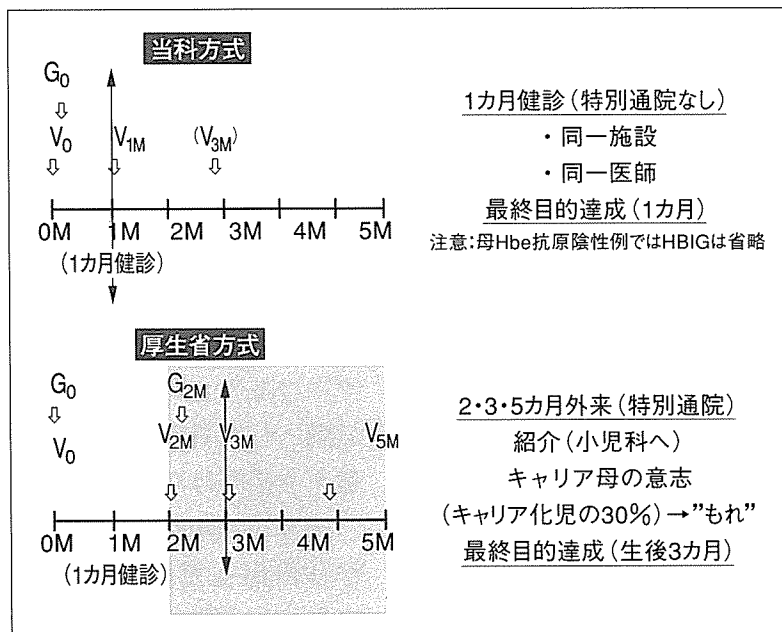


図3 HBV MTCT 対策の比較 (当科方式, 厚生省方式)

ルを1985年に出された厚生省方式と比較して図3に示した。その骨子は初回HBワクチンをHBIGと共に生後24時間内に接種し、その事によってヒト血漿製剤であるHBIG投与を1回に止め得た点にある。すなわち、HBワクチンを生後24時間以内に開始することによって自前のHBs抗体獲得が生後3カ月までに可能となり、HBIGの追加投与は不要となり、他方、厚生省方式では初回HBワクチン接種を生後2カ月まで待つことによってHBIGも2回投与せざるを得ない事情を抱えたといえよう。

さて、両者の成績はどうであろうか。結論としてはHBe抗原陽性母の出生児におけるキャリア化率、HBs抗体産生率にまったく有意差は認められなかった(表3)。また、発熱、局所硬結などの有害事象にもまったく有意差が見

られなかった。臨床効果(児キャリア化予防)、有害事象ともまったく有意差が認められないとしたら、われわれが当科方式を推奨する理由はなぜであろうか。まず、当科方式ではヒト血漿製剤であるHBIGの使用回数が半分である(表4)。また、図3注意に示したようにわれわれの方式では母e抗原陰性の場合にはHBIGを一切使用しない。ヒト免疫不全ウイルス(HIV)の医原性感染の例を出すまでもなく、バイオハザードが完全には否定できないヒト血漿製剤の使用は極力避けるべきというのが現在の社会的コンセンサスである。

また、産後のキャリア母にとって通院回数は1回でも少ない方が望ましいことは自明の理である。この観点からもワクチン接種を生後2カ月から始める厚生省方式は問題である。当科

方式では母子入院中に初回ワクチン接種が行われ、母子ともに必須とされる1カ月健診時に追加接種が可能であり、厚生省方式に比して通院回数は少なくとも2回節約される。すでに述べたごとく2回目の追加ワクチン接種(V3)は省略可能であり、そうなれば将来この方式はキャリア妊婦の出産に関わった産科医(または同施設の小児科医)のみで対応可能となる(新方式)。現在、この新方式は中国大連医科大学、ウガンダ、マケレレ大学の協力で治験が進行中である(稲葉憲之:科学研究費補助金基盤研究(B)海外)。

厚生省方式では生後2カ月からワクチン接種を開始するために出産に関わった産科医から別の施設の小児科医に紹介されることが少なくなく、実際に小児科医を訪れるか否かはキャリア母の「意志」に委ねられているのが実状である。森島研究班で判明したピットフォール(対策もれ)の現状はむしろ現実的かつ妥当な数値であろう。

医療資源の節約についても触れたい。平成14年当時における出生数、20~39歳女性人口における推定HBVキャリア率、キャリア女性における推定e抗原陽性率、当院における外来新患・再来診察費用、HBIG料金を根拠とした大変雑駁な試算であるが、当科方式ではおよそ一児当たり47,000円、全国では年間3億2,000万円の医療資源を節減することが可能である(表4)。母HBe抗原陰性例まで含めると、医療資源の節約は10億に達する計算である。

2. HCVキャリア妊婦からの出生児の管理指導 (厚生労働科学研究白木班案)

① 母乳は原則として禁止しない。② 出生後3~4カ月に血清トランスアミナーゼ、HCV-RNAを検査する。陽性の場合は再度検査して確認する(臍帯血や生後1カ月以内でのHCV-RNAの結果は、その後の経過とは必ずしも合致しないので、その解釈は慎重にすべきである)。③ 生後3~4カ月にHCV-RNAが陽性の場合、生後6カ月以降半年毎にトランスアミナーゼ、HCV-RNA、HCV抗体を検査し、感染

持続の有無を確認する。④ 持続感染例ではトランスアミナーゼ、HCV-RNA量は変動するので、複数回の検査で状態を判定する。⑤ HCV-RNA陰性化例では乳児期では再度陽性化することもあるので数回の検査を行うとともに、HCV抗体(母親からの移行抗体)が陰性化することを確認する。⑥ 生後3~4カ月にHCV-RNAが陰性の場合、生後6カ月、12カ月の時点でHCV-RNAを検査し、陰性を確認する。できれば生後18カ月以降にHCV抗体陰性化を確認し、フォローを中止する。⑦ 母子感染例の約30%は3歳ごろまでに血中HCV-RNAが自然に消失するので、原則として3歳までは治療を行わない。3歳以降にトランスアミナーゼ値上昇が6カ月以上持続ないし変動する症例においてはトランスアミナーゼ値の経過、HCV-RNA量、HCV serotype、肝生検所見からインターフェロン投与などの適応も考慮する。⑧ 原則として集団生活を含め、日常生活に制限を加える必要はない。

HCV抗体のみ陽性でHCV-RNA陰性の妊婦からの出生児は原則としてHCV-RNA陽性妊婦からの出生児に準ずるが、出生~生後1年までの検査は省略し、生後18カ月以降にHCV抗体を検査し、これが陰性であることを確認する。もしまだHCV抗体陽性ならHCVの感染があったと考え、HCV-RNAおよびトランスアミナーゼの検査を行って、感染が既往か現在も続いているかを確認する。

おわりに

以上、二種の母子感染を生ずる肝炎ウイルス、HBV、HCVの妊婦におけるスクリーニングを中心に、その意義、目的を述べた。成績は主として当科のものを使用した。

文 献

- 1) 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 Obstt Gynaec Jpn*, **31**: 1862-1870, 1979.
- 2) 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の併用法について. *産婦の世界*, **36**: 267-274, 1984.
 - 3) 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—. *日産婦誌*, **45**: 836-841, 1993.
 - 4) 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.
 - 5) 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.
 - 6) 白木和夫, 大戸 斉, 稲葉憲之, 他: C型肝炎ウイルスキャリア妊婦とその出生児の管理並びに指導指針. *日小児会誌*, **109**: 78-79, 2005.
 - 7) 稲葉憲之, 大島教子, 西川正能, 他: 平成17年度分担研究報告書, 厚生労働科学研究大戸班(C型肝炎ウイルス等の母子感染に関する研究).
 - 8) 稲葉憲之: 平成18, 19年度科学研究基盤研究(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.

母子感染各論

A 型, C 型肝炎ウイルス

稲葉 憲之*¹ 大島 教子*¹ 西川 正能*¹ 池田 綾子*¹
 岡崎 隆行*¹ 庄田 亜紀子*¹ 高見 澤裕吉*¹ 白木 和夫*²

ウイルスの母子「垂直」感染とは狭義には胎内・産道感染を意味し、広義には母乳感染も含む。さらに、児がキャリア化し、遅発性感染ウイルス (SIV) としての側面を有することが重要である。この観点より HCV は申し分なく「母子感染」を生じ、一方 HAV は偶発的、散発的な母子感染が報告されているが、HBV, HCV, HIV などの母子感染とは明確に一線を画すべきである。

HAV については文献をもとに、HCV についてはわれわれの成績、厚労省班研究 (白木和夫主任研究者) の報告をもとに概説する。

はじめに

肝炎 (関連) ウイルスは現在 8 種類報告されているが、母子 (垂直) 感染により児キャリア化を生ずる肝炎ウイルスは B, C, G 型肝炎ウイルス (hepatitis B virus ; HBV, hepatitis C virus ; HCV, hepatitis G virus ; HGV) や TT ウイルス (TTV) が代表的である。最近 E 型肝炎ウイルス (hepatitis E virus ; HEV) も母子感染を生ずることが報告されているが、中でも HCV は HBV 同様キャリア化児の一部が将来慢性活動性肝炎, 肝硬変, さらに肝細胞癌に進

展する, いわゆる遅発性感染ウイルス (SIV) であることが知られており, その社会的・臨床的インパクトは大きい。

本稿では, A 型肝炎ウイルス (hepatitis A virus ; HAV) については文献をもとに, HCV についてはわれわれの成績, 厚労省班研究 (白木和夫主任研究者) の報告をもとにその母子感染の実状, 次いで厚生労働科学研究白木班の「HCV 母子感染対策推奨案」を紹介する。

I. A 型肝炎ウイルスの母子感染

HAV のいわゆる母子垂直感染は極めて稀である。妊婦が周産期の分娩周辺, 特に分娩 1~2 週間前に A 型肝炎に罹患した場合, 偶発的に出生児が同肝炎を発症することが報告されている。その報告も少なく (表 1), 文献検索では現在までわずか 3 報のみ, 症例数も 4 例を数えるに過ぎない。Watson JC ら (1993 年, 米国) の報告による 1 症例は, 臨床症状からの推測で

*¹Noriyuki INABA, Kyoko OSHIMA, Masayoshi NISHIKAWA, Ayako IKEDA, Takayuki OKAZAKI, Akiko SHODA, Hiroyoshi TAKAMIZAWA
 獨協医科大学産科婦人科

*²Kazuo SHIRAKI
 聖路加看護大学大学院看護研究科
 〒321-0293 栃木県下都賀郡壬生町北小林 880
 (獨協医科大学)

A型肝炎ウイルス

- ① 感染経路：経口感染。
- ② 潜伏期間：15～50日間（平均28日）。
- ③ 診断方法：血中のHAV-IgM抗体。
- ④ 症 状：発熱、頭痛、筋肉痛、腹痛、倦怠感などに続く血清トランスアミナーゼ（ALT、AST）の上昇。食思不振、嘔吐などの消化器症状を伴う。典型的な症例では黄疸、肝腫大、濃色尿、灰白色便を見る。稀に劇症化し死亡する例もある。
- ⑤ 感染期間：発症後1～2カ月。
- ⑥ 妊婦周囲で感染者が発見された場合の対応：手洗いの励行。不活化ワクチン接種。
- ⑦ 感染のリスク因子：不衛生な食品や上水道の摂取。海外旅行（アジア・中南米地域）。
- ⑧ 妊娠への影響：母体肝炎発症による流産の可能性。
- ⑨ 胎児への影響：同上
- ⑩ 胎内感染診断法：報告なし。
- ⑪ 垂直感染経路：胎内・産道感染。
- ⑫ 垂直感染率・わが国での頻度：国内では報告無し。海外で4例の報告有り。
- ⑬ 垂直感染予防法・治療法：新生児へのヒト免疫グロブリン製剤の投与。
- ⑭ 分娩方法の選択：経膈分娩可。
- ⑮ 妊婦罹患率：正確な報告は見られないが、本邦における妊娠可能な女性における既感染率は10%程度と推測される。
- ⑯ 妊婦スクリーニングの必要性：なし
- ⑰ ワクチ ン：不活化ワクチン。
- ⑱ 母児の隔離・感染対策：必要なし。
- ⑲ 授 乳：可
- ⑳ 出生児の感染診断・治療・管理：臍帯血あるいは直接採血によるHAV-IgMにより感染を確認。必要に応じ肝生検。ヒト免疫グロブリン投与。新生児肝炎に準じた管理。
- ㉑ 次回妊娠の注意点：特になし。
- ㉒ 今後の展望など：衛生環境の整備。感染地域へ行く場合はワクチン接種励行

表 1 PubMed 検索による HAV 母子感染の文献
(1993～)

Key words	MTCT	VT
HAV	3	3
hepatitis A virus	3	3
hepatitis A	3	3

MTCT ; mother to child transmission,

VT ; vertical transmission

Transmission でも infection でも結果は同じ

あり、臨床検査による決め手に乏しい。早産児であり、母親は早産後 10 日目に A 型肝炎と診断され、感染経路として胎内・産道感染が示唆されている。2 例目は男児で、生後 18 日に黄疸を発症、HAV-IgM 抗体検査と肝生検により A 型肝炎と診断された。さらに、母親が分娩 7 日前に急性 A 型肝炎を発症したことより Erkan T ら (トルコ, 1998 年) は強く胎内感染を疑った。最後はインドからの報告 (Renge RL ら, 2003 年) で、分娩前 1 カ月以内に A 型肝炎を発症した妊婦からの満期産出生児 2 症例で、生後 7 日以内に A 型肝炎を発症した。報告者らは臨床症状の他に HAV 関連抗体検査 (IgM など) を実施しており、信頼性は高いと思われる。

以上、要約すると、HAV の垂直感染 [3 報とも MTCT (mother to child transmission) ではなく、VT (vertical transmission) を使用している] は通常は生じないが、妊婦が分娩直前に A 型肝炎に罹患するとその危険性は増すようである。このことは B 型肝炎の母子垂直感染でも同様である。妊娠可能な年齢までにほとんどの女性が抗 HAV 抗体を獲得するインドでもこのような症例が報告される事実は、非浸淫地区である日本ではより慎重な行政的対応が必要であろう。

II. C 型肝炎ウイルスの母子感染

われわれは HCV 抗体検査が可能となった 1989 年末から同ウイルスの家族内集積、すなわち性感染と母子感染の研究に着手した。翌年

より HCV-RNA が測定可能となり、より正確なデータの蓄積が可能になった。特に母子感染については、その発生頻度の低さとキャリア児の高い脱キャリア率から HBV 母子感染に比してその臨床的インパクトは決して高くはないとの結論に達した。その後厚労省白木班に参加し、HCV 母子感染率、脱キャリア率がそれぞれそれほど低くも高くも無いことが多数の症例から判明し、HCV 母子感染に対する認識を新たにすると共に更なる検討の必要性を感じた。

以下、HCV 母子感染についてはわれわれの成績をもとに述べ、厚労省白木班の HCV キャリア妊婦と出生児の管理指導指針を紹介する。

1. 妊婦における HCV キャリア率

千葉県、栃木県における妊婦の HCV 抗体 (C100-3 抗体) をまずスクリーニングし、陽性例は RT-PCR にて HCV-RNA を測定し、表 2 に整理した。コントロールとして両県における女性供血者の HCV 抗体陽性率を示した。女性供血者では正確には HCV 抗体陽性率でキャリア率ではないが、おおむね同様の結果で、生殖年齢にある女性の HCV 感染率は 0.55～0.70% に分布し、各群間で有意差は認められない ($p=0.05$)。また、年代別には妊婦、女性供血者二群共に HCV 感染者は減少傾向にあり、母子感染率の漸増傾向と脱キャリア率の漸減傾向にやや矛盾する結果である。その原因については食生活の変化等の環境因子についての社会的検討が必要であろう。

2. HCV 母子 (垂直) 感染の自然史

HCV 母子感染率の推移を表 3 に示した。Mok J らの成績は一部 HCV/HIV (human immunodeficiency virus) 重複キャリア母からの出生児を含んでおり参考データに止めるべきであるが、日本からの報告に限れば HCV 母子感染率は 0～14.2% に分布する。厚労省白木班の高い母子感染率は、分担研究者が稲葉を除いては小児科であるため、出生後 HCV 陽性が判明した紹介症例が含まれている可能性が否定できない。しかし、このようなバイアスを考慮しても HCV 母子感染率は以前考えられていたほ

C型肝炎ウイルス

- ① 感染経路：ほとんどがHCV-RNA陽性血液を介して感染する。母子感染。性感染。Tattoo。麻薬、覚醒剤使用。不衛生な医療行為。
- ② 潜伏期間：2～16週間。
- ③ 診断方法：血中のHCV-RNAの検出(HCV抗体は過去の感染を含む)。
- ④ 症状：倦怠感、食欲不振、悪心、嘔吐、右季肋部鈍痛、上腹部膨満感。無症状、あるいは極軽度のこと多い。
- ⑤ 感染期間：ウイルス血症のある間(感染者の60%がキャリア化＝HCV-RNA陽性)。
- ⑥ 妊婦周囲で感染者が発見された場合の対応：血液の接触を避ける。性交渉を持つ場合は避妊具(男性用・女性用コンドーム)を用いる(感染のベクトルは女性から男性へ向いており、男性から女性への感染は少ない)。家族内HCV検査は細心の注意と配慮が必要である。
- ⑦ 感染のリスク因子：血液のバイラル・ロード。
- ⑧ 妊娠への影響：少ない。
- ⑨ 胎児への影響：報告なし。
- ⑩ 胎内感染診断法：臍帯血採取によるHCV-RNA検査は不要。
- ⑪ 垂直感染経路：胎内・産道感染。
- ⑫ 垂直感染率・わが国での頻度：0～14.2%(平均4.6%)に分布、近年漸増傾向にある。
- ⑬ 垂直感染予防法・治療法：今のところ、決定的な予防法は無い。
- ⑭ 分娩方法の選択：予定帝王切開では確かに母子感染は少ないが、帝王切開のリスク、キャリア児の脱キャリア率(約33%)を考慮して産科的適応に限るべきである。
- ⑮ 妊婦罹患率：約0.7%(キャリア率)。
- ⑯ 妊婦スクリーニングの必要性：出生児の経過観察、キャリア化児の早期診断・治療のためにも、また医療従事者への感染を防ぐためにも必要である。
- ⑰ ワクチン：報告はあるが、未だ研究段階である。
- ⑱ 母児の隔離・感染対策：隔離の必要はない。血液の接触を防ぐのみで良い。
- ⑲ 授乳：母乳に血液が混じるような場合を除いて授乳可である。
- ⑳ 出生児の感染診断・治療・管理：出生後3～4カ月に血清トランスアミナーゼ、HCV-RNAを検査する。陽性の場合は再度検査して確認する。生後3～4カ月でHCV-RNAが陽性の場合は、生後6カ月以降半年毎にトランスアミナーゼ、HCV-RNA、HCV抗体を検査し、感染持続の有無を確認する。HCV-RNA陰性化例では乳児期では再度陽性化することもあるので数回の検査を行うとともに、HCV抗体(母親からの移行抗体)が陰性化することを確認する。母子感染例の約30%は3歳頃までに血中HCV-RNAが自然に消失するので、原則として3歳までは治療を行わない。
- ㉑ 次回妊娠の注意点：可能な限り母体の治療を行いウイルス血症から脱する。
- ㉒ 今後の展望など：妊娠前の母体への治療。ワクチンの開発。

表2 妊婦におけるHCVキャリア率 (vs: 女性供血者)

地域	年代	検査妊婦数	キャリア (% vs 女性供血者)
千葉県	1989~1994	1,314	9 (0.68% vs : 0.70%)
栃木県	1995~2004	4,023	24 (0.60% vs : 0.55%)
計	1989~2004	5,337	33 (0.62% vs : 0.60%)

すべての群間で有意差なし (p<0.05)

表3 HCV母子感染報告^{*1}

著者	年	n	キャリア化児 (%)	sALT ↑ (%) ^{*2}
Inaba N, et al	1993	12	1 (8.3%)	1 (100%)
Ouchi K, et al	1993	12	-	-
Kurachi O, et al	1993	15	-	-
Inaba N, et al	1994	57	3 (5.3%)	3 (100%)
Ohto H, et al	1994	37	4 (10.8%)	4 (100%)
Yoshizawa K, et al	1995	88	2 (2.3%)	-
Xiong SK, et al	1998	65	4 (7.3%)	2 (50%)
Inaba N, et al	2001	82	6 (7.2%)	4 (67%)
Healy C<, et al	2002	296	11 (6.4%)	-
Ferrero S, et al	2003	151	3 (2.0%)	-
Syriopoulou V, et al	2005	86	3 (3.6%)	-
池田綾子, 他	2005	42	6 (14.2%)	4 (67%)
計	943	43 ((4.6%)	14 (75%)	
Mok J, et al	2005	54	9 (14.8%)	-
厚労省白木班	2005	301	38 (12.6%)	-

*1: 前方視的研究, 母非HIVキャリア, RNA検索, *2: sALT>110IU/l, *3: Yoshizawa K, et alの2キャリア化児は除外した. (Mok J, et alのデータは一部HCV/HIV重複感染妊婦を含む)

表4 HCV母子感染児の臨床 (N=82, フォローアップ期間: 6-72M)

キャリア化	陽転時期	肝機能異常*	脱キャリア化
6 (7.3%)	CB-3M	4 (66.7%)	2 (33.3%)

キャリア化: 少なくとも6カ月間HCV RNA持続陽性,
M: months, CB: cord blood, *: sALT 110 IU/l 以上

ど低率ではなく, この3年間漸増傾向にあることも確かなようである。キャリア化児は生後1~3カ月頃までにHCV-RNA陽性となり, しばしば軽度のtransaminase (ALT, AST) 上昇を示すが劇症肝炎を発症したとの報告はなく, 外

観的には無症状で成長発育にも影響がない (表4)。また, 母親からの移行抗体は出生児体内に生後12カ月過ぎまで残ることもあり, 母子感染の有無はHCV-RNA検査が必要である。

母子感染児のおおよそ30%は生後3年頃ま

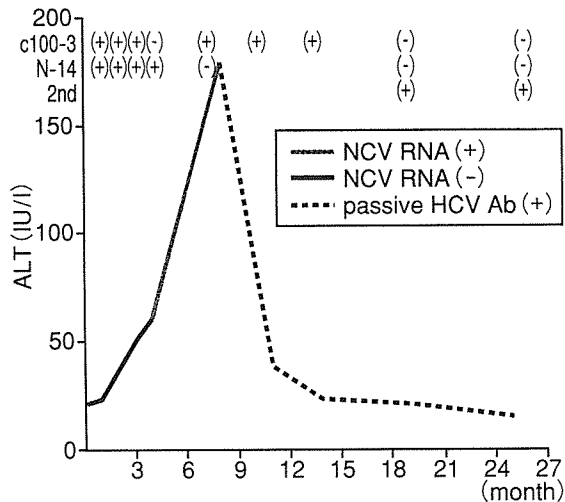


図1 HCV 母子感染児の脱キャリア化例

で、自然経過で血中 HCV-RNA が陰性となる (表4, 図1)。ただし体内からウイルスが完全に排除されたか否かはまだ明らかでなく、その後、再陽性化する可能性は否定されていない。

3. HCV 母子感染に関する要因

HCV-RNA 量の変動は常に念頭に置くべきであるが、妊婦 HCV-RNA 陽性 (特に分娩周辺) は少なくとも母子感染の必要条件である。事実、現在まで HCV 抗体陽性・HCV-RNA 陰性の妊婦からの出生児に母子感染の報告はない。当初、われわれは妊婦血中 HCV-RNA 力価を半定量法にて測定していたが、この方法では母子感染との間に有意な相関が得られなかった (表5)。その後、正確に血中 HCV コピー数が測定可能となり、 10^5 コピー数/ml 未満では現在まで母子感染は生じていない。Ohto H らの報告 (1994 年) のように、やはり妊婦血中ウイルスコピー数は HIV 母子感染上ハイリスク因子といえるであろう。また、分娩時妊婦血中 sALT 値 (>110 IU/ml) も HCV 母子感染と正の相関を示し、大変安価なハイリスク因子の候補である (表6)。今後、症例を増やして検討する余地がある。

一方、母乳哺育や妊婦 HCV ゲノタイプと母子感染の間に相関は見られず、他の報告を指示する結果であった (表7, 8)。妊婦血中 HCV-

RNA 量高値 ($>10^6$ copies/ml) であっても陣痛発来前の予定帝切群では感染率が確かに低い。帝王切開が母児に与える危険性と感染児の自然経過とを勘案すると必ずしも推奨は出来ない。一方、キャリア妊婦が HIV との重複キャリアや静脈内麻酔常用者である場合、あるいは早期破水や絨毛羊膜炎 (chorioamnionitis; CAM) を合併している場合には HIV 母子感染同様、ハイリスク群である可能性がある (表9)。

4. HCV キャリア妊婦とその出生児の管理指導指針 (厚労省白木班, 一部変更)

1) 妊婦 HCV スクリーニングとキャリア妊婦の取り扱い

HCV 抗体検査は輸血歴、手術歴、家族内の肝疾患など HCV 感染リスクを有する妊婦に HCV 感染症およびその母子感染に関する情報を提供し、希望があった場合に行う。検査結果は直接妊婦本人に通知する。配偶者、家族などへ説明するか否かは妊婦本人の意思に従う。以上が研究班のコンセンサスであるが、産科領域では、次に述べる医療機関内感染予防対策として、全妊婦 HCV スクリーニングが推奨されている。

HCV 抗体陽性の妊婦に対して、① 肝機能検査と HCV-RNA 検査を行い、肝障害ならびにウイルス血症の有無を判定する。HCV-RNA 陽性の場合、可能であれば妊娠後期に HCV-RNA 定量検査を行う。② 児への HCV 母子感染率が高くなるので、HIV 抗体検査は必要不可欠である。現在、厚生労働科学研究稲葉班では全妊婦 HIV スクリーニング実施を推進中であるが、先進国中唯一の HIV 感染 (日本国籍) 妊婦が増えつつあるわが国ではこのスクリーニングは極めて重要である。実施に当たって妊婦のインフォームド・コンセントを得ることは言をまたない。③ 母子感染に関する説明を十分行い不安を除く必要がある (母子感染率、感染要因、児の経過、治療、妊婦自身の管理などに関して十分説明する)。④ 原則として、HCV 感染者に対する生活制限は必要ない。⑤ 妊婦自身の HCV 感染の病態を明らかにし適切な指導、治

表5 HCV母子感染とキャリア母血中HCV-RNA力価

	キャリア母血中HCV-RNA力価 (%)				
	(n)	1+	2+	3+	nd
出生児の分布	(82)	15 (18.3)	16 (19.5)	45 (54.9)	6 (7.3)
キャリア化児	(6)	2 (13.3)	-	4 (8.9)	-

群間で有意差無し (p=0.05)

表6 キャリア妊婦分娩時sALT値とHCV母子感染率

キャリア妊婦	出生児	
sALT値	HCV-RNA (+)	HCV-Ab (+)
< 110 IU/ml	2/47 (4.3%)	2/47 (4.3%)
> 110 IU/ml	4/10 (40.0%)	4/10 (40.0%)

二群間にて有意差あり (p<0.05)

表7 HCV母子感染と授乳期間

	(n)	授乳期間 (%)				
		AF	~3M	4~6M	7~12M	12M~
出生児の分布	(52)	3 (5.8)	27 (51.9)	9 (17.3)	6 (11.5)	7 (13.5)
キャリア化児	(5)	-	3 (11.1)*	-	1 (16.7)*	1 (14.3)*

AF:人工栄養, *: ns (p<0.05)

表8 HCV母子感染とキャリア母HCVゲノタイプ

	(n)	キャリア母HCVゲノタイプ (%)					
		I	II	III	IV	II/IV	nd
出生児の分布	(82)	2 (2.4)	32 (39.0)	16 (19.5)	5 (6.1)	2 (2.4)	25 (30.5)
キャリア化児	(6)	1 (50.0)*	3 (9.4)*	2 (12.5)*	-	-	-

*: ns (p<0.05)

療を受けるため肝臓専門医に紹介し受診を勧める。⑥ HCV感染妊婦からの医療機関内感染にも十分注意する必要がある。

2) 出生児の検査と管理指導

a) HCV-RNA陽性妊婦からの出生児

① 母乳は原則として禁止しない。② 出生後3~4カ月に血清トランスアミナーゼ, HCV-RNAを検査する。陽性の場合には再度検査して確認する(臍帯血や生後1カ月以内でのHCV-RNAの結果は, その後の経過とは必ずしも合

致しないので, その解釈は慎重にすべきである)。③ 生後3~4カ月にHCV-RNAが陽性の場合には, 生後6カ月以降半年毎にトランスアミナーゼ, HCV-RNA, HCV抗体を検査し, 感染持続の有無を確認する。④ 持続感染例ではトランスアミナーゼ, HCV-RNA量は変動するので, 複数回の検査で状態を判定する。⑤ HCV-RNA陰性化例では乳児期では再度陽性化することもあるので数回の検査を行うとともに, HCV抗体(母親からの移行抗体)が陰性化す

表9 HCV 母子感染リスクファクター

有意差有り	① 母 HIV/HCV 重複キャリア (43.2%) ② 母 IVDU (静脈内麻薬常習者)(44.4%) ③ 妊婦分娩時 sALT 上昇 ^{*1} (40.0%) ④ 妊婦分娩時 HCV RNA コピー数 (>10 ⁶ /ml) ^{*2} ⑤ 経膈分娩, CAM)
有意差なし	① 母 HCV genotype ^{*1} ② 母乳哺育期間 ^{*1}

*1: Inaba N, et al および Xiong SK, et al

*2: Yoshizawa K, et al (%) : 母子感染率

: 池田綾子, 他

CAM; chorioamnionitis (絨毛羊膜)

ることを確認する。⑥ 生後3~4カ月に HCV-RNA が陰性の場合には生後6カ月、12カ月の時点で HCV-RNA を検査し、陰性を確認する。できれば生後18カ月に HCV 抗体陰性化を確認し、フォローを中止する。⑦ 母子感染例の約30%は3歳頃までに血中 HCV-RNA が自然に消失するので、原則として3歳までは治療を行わない。3歳以降にトランスアミナーゼ値上昇が6か月以上持続ないし変動する症例においてはトランスアミナーゼ値の経過、HCV-RNA 量、HCV serotype、肝生検所見からインターフェロン投与などの適応も考慮する。⑧ 原則として集団生活を含め、日常生活に制限を加える必要はない。

b) HCV 抗体のみ陽性で HCV-RNA 陰性の妊婦からの出生児

HCV RNA 陽性妊婦からの出生児に準ずるが、出生~生後1年までの検査は省略し、生後18カ月に HCV 抗体を検査し、これが陰性であることを確認する。もしまだ HCV 抗体陽性なら HCV の感染があったと考え、HCV-RNA およびトランスアミナーゼの検査を行って、感染が既往か現在も続いているかを確認する。

おわりに

A 型、C 型肝炎ウイルスの母子感染について前者は文献をもとに、後者はわれわれ自身のデータをもとに概説し、さらに厚労省白木班の

HCV 妊婦・出生児の取り扱い指針を紹介した。白木班指針は一部変更を加えてあるが、その原資料は参考文献に掲載してあるので参照されたい。

文 献

- 1) Watson JC, Fleming DW, Borella AJ, et al : Vertical transmission of hepatitis A resulting in an outbreak in a neonatal intensive care unit. *J Infect Dis*, **167** : 567-571, 1993.
- 2) Erkan T, Kutlu T, Cullu F, et al : A case of vertical transmission of hepatitis A virus infection. *Acta Paediatr*, **87** : 1008-1009, 1998.
- 3) Renge RL, Dani VS, Chitambar SD, et al : Vertical transmission of hepatitis A. *Indian J Pediatr*, **69** : 535-536, 2002.
- 4) Healey CM, Cafferkey MT, Conroy A, et al : Outcome of infants born to hepatitis C infected women. *Ir J Med Sci*, **170** : 103-106, 2001.
- 5) Ferrero S, Lungaro P, Bruzzone BM, et al : Prospective study of mother-to-infant transmission of hepatitis C virus : a 10-year survey (1990-2000). *Acta Obstet Gynecol Scand*, **82** : 229-234, 2003.
- 6) Syriopoulou V, Nikolopoulou G, Daikos GL, et al : Mother to child transmission of hepatitis C virus : rate of infection and risk factors.
- 7) Shimizu K, Inaba N, Takamizawa H : Possible intra-familial transmission of hepatitis C virus. *J Perinatal Med*, **19** : 161-161, 1991.
- 8) Inaba N, Shimizu K, Shimizu B, et al : A prospective follow-up study demonstrating the vertical transmission of hepatitis C virus. *Chiba Med J*, **69** : 67-72, 1993.
- 9) Ohto H, Terazawa S, Sasaki N, et al : Transmission

- of hepatitis C virus from mother to infant. *New Engl J Med*, **330** : 744-750, 1994.
- 10) Xiong SK, Okajima Y, Ishikawa K, et al : Vertical transmission of hepatitis C virus ; Risk factors and infantile prognosis. *J Obstet Gynecol Res*, **24** : 57-61, 1998.
- 11) 白木和夫, 大戸 斉, 稲葉憲之, 他 : C型肝炎ウイルスキャリア妊婦とその出生児の管理並びに指導指針. *日小児会誌*, **109** : 78-79, 2005.
- 12) 稲葉憲之 : C型肝炎ウイルス感染経路の解明-特に母児間・夫婦間感染の可能性について-平成 3, 4, 5 年度文科省科学研究費補助金 (一般研究 B) 研究成果報告書, 1994.
- 13) 稲葉憲之 : HCV母子感染リスクファクターの解析-特に HIV/HCV 重複感染症例との比較-平成 7, 8, 9 年度文科省科学研究費補助金 (基盤研究 B) 研究成果報告書, 1998.
- 14) 白木和夫 : C型肝炎ウイルス等の母子感染防止に関する研究. 厚労省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) 14, 15, 16 年度総合研究報告書, 2005.

肝炎ウイルスキャリアの妊産婦および出生児をどう管理するか？

—B型肝炎, C型肝炎の診療ガイドライン—

白木和夫

聖路加看護大学大学院看護学研究科/しらき・かずお

B型肝炎ウイルス(HBV)●

1. 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。

妊婦がHBVキャリアの場合、わが国ではおよそ出生児の約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。HBe抗原陽性妊婦では出生児の85～90%がHBVキャリアになる。HBe抗体陽性の場合、出生児がHBVキャリアになることはほとんどないが、6～8%の児が一過性にHBs抗原陽性となり¹⁾、急性肝炎、ときに劇症肝炎を発症する。

HBVの母子感染経路としていくつかの可能性はあるが、最も重要な経路は出生時の経胎盤と考えられる。出生時に感染防止処置をしないで自然経過をみた場合、児がHBs抗原陽性になるのは生後1～3ヵ月である。生後1週以内のHBs抗原陽性化はきわめて少なく1%以下であり、4ヵ月以降に陽性化することもまれである。したがって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polymerase chain reaction (PCR)で検査するとしばしばHBV DNAが陽性ではあるが、母乳栄養児と人工栄養児との間で感染率に有意差がないこと、HBs抗原陽転時期が乳児期早期であることなどから、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。

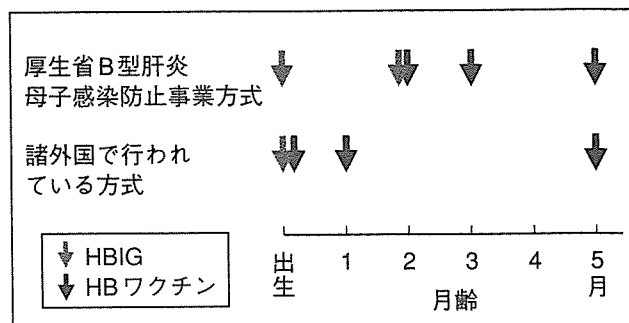


図1 B型肝炎ウイルス母子感染防止プロトコール

2. 妊婦のHBs抗原検査と管理指導

すべての妊婦でHBs抗原検査を行う。従来、妊娠初期に1回検査すれば足りると考えられてきたが、近年、欧米型のgenotype Aの感染が広まりつつあることを考慮すると、妊娠末期にも検査する必要がある。

妊婦がHBs抗原陽性であった場合は出生児に感染が起こる可能性を十分に説明し、出生直後に感染防止処置を行う必要性とその意義について早い時期から伝えておくべきである。

HBs抗原陽性妊婦では、アラニンアミノトランスフェラーゼ alanine aminotransferase (ALT)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ aspartate aminotransferase (AST)などの肝機能検査とHBe抗原・抗体の検査を行い、肝障害が認められた場合は肝臓専門医の受診を勧める。肝機能が正常であっても出産後に肝機能悪化を認めることが多いので、出産後に肝臓専門医の受診を勧め紹介する。

3. HBs抗原陽性妊婦からの出生児の感染防止処置と管理

a. 抗B型肝炎ヒト免疫グロブリン Hepatitis B immunoglobulin (HBIG)とHBワクチンによる感染防止処置

大きく分けて下記の2方式がある(図1)。

- HBV キャリア妊婦が HBe 抗原陽性だと出生児の 85～90% がキャリアになる。
- HBV キャリア妊婦が HBe 抗体陽性の場合には出生児の 6～8% が急性肝炎、劇症肝炎を発症する。
- 出生直後の抗 HB ヒト免疫グロブリン投与とその後の HB ワクチンによりキャリア発生が 10 分の 1 になる。

① 厚生省「B 型肝炎母子感染防止事業」方式：

HBIG：出生時および生後 2 ヶ月の 2 回筋注

HB ワクチン：生後 2, 3, 5 ヶ月の 3 回接種

② 国際的に広く行われている方式：

HBIG：出生時 1 回のみ筋注

HB ワクチン：出生時、生後 1 ヶ月、生後 3～6 ヶ月の 3 回接種

日本では 1985 年、世界に先駆けて厚生省「B 型肝炎母子感染防止事業」がはじまり、1986 年から high risk 児に対する感染防止処置がはじまって現在に至るまで、①の方式が行われてきたが、その後、諸外国ではじめられた HBV 母子感染防止方式は②のごとく出生時に HB ワクチンをはじめの方法である。日本で HB ワクチン接種が生後 2 ヶ月以降となった理由は以下のごとくである。

HBV 母子感染はほとんどが出生時に起こるので、当初、HBIG による児の受動免疫だけで母子感染防止が可能と考えられた。しかし出生時 1 回の HBIG 投与のみでは防止効果が悪く、反復投与が必要であった。しかも投与をやめると HBs 抗原陽性になる児が生じた。そこで HB ワクチン開発を待って能動免疫を追加することとなり今日のプロトコルができた。

HB ワクチン開始が生後 2 ヶ月になったのは、当時、出生直後の HB ワクチン接種の安全性に危惧を抱く意見があり、また当時の血漿由来 HB ワクチンを用いた場合、出生直後の接種では HBs 抗体上昇が不十分と考えられたことによるものである。紆余曲折の末に決められた①の方式による母子感染防止処置の結果、HBe 抗原陽性 HBV キャリア妊婦からの出生児のキャリア化を 85% から 10% 以下に激減させることができた²⁾。この感染防止処置ははじめ 9 年間、国の事業として行われたため、途中でプロトコル改定が混乱を招くおそれもあり、固定された形で現在に至っ

ているが、厚生労働科研でプロトコル見直しが進められている。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、国際方式で生後数日以内に HB ワクチン接種を開始しても問題ないと考えられる。国際方式では HBIG が 1 回ですむ経済性があるのみならず、感染防止処置が早くおわるため、adherence にもよい影響があろう。なお、出生体重 2,000 g 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 ヶ月あるいは退院時まで遅らせるのがよいとされる。

「B 型肝炎母子感染防止事業」は 1995 年 3 月に改定され、妊婦の HBs 抗原検査のみが公費負担に残り、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が、HBe 抗原陽性 HBV キャリア妊婦からの出生児のみならず、HBe 抗原陰性キャリア妊婦からの出生児にまで拡大された³⁾ (図 2)。

b. 感染防止処置終了後の児の管理

HB ワクチン 3 回接種完了後 1～2 ヶ月に HBs 抗体検査を行って、十分な HBs 抗体価が得られていることを確かめる。必要なら HB ワクチンの追加投与が認められている。良好な HBs 抗体上昇が認められれば、その後の追加接種は必要ないとされている。ただし成人に達したのち何歳まで水平感染に対する感染防御が持続するかに関しては、まだ確定されていない。

4. universal vaccination について

わが国では HB ワクチン接種はもっぱら high risk 群を対象とするが、国際的には universal vaccination が一般的である。HBV キャリア率の高い国々ではこれは水平感染を防ぎ HBV 感染の抑制に有用である。わが国では新生児の HBV

- 近年、わが国における B 型肝炎の疫学が変化してきており、universal vaccination の必要性が生じてきた。
- HCV 抗体陽性妊婦のうち、HCV RNA 陽性の場合にのみ母子感染が起こる。
- HCV RNA 陽性妊婦からの出生児の約 10% が HCV RNA 持続陽性となる。

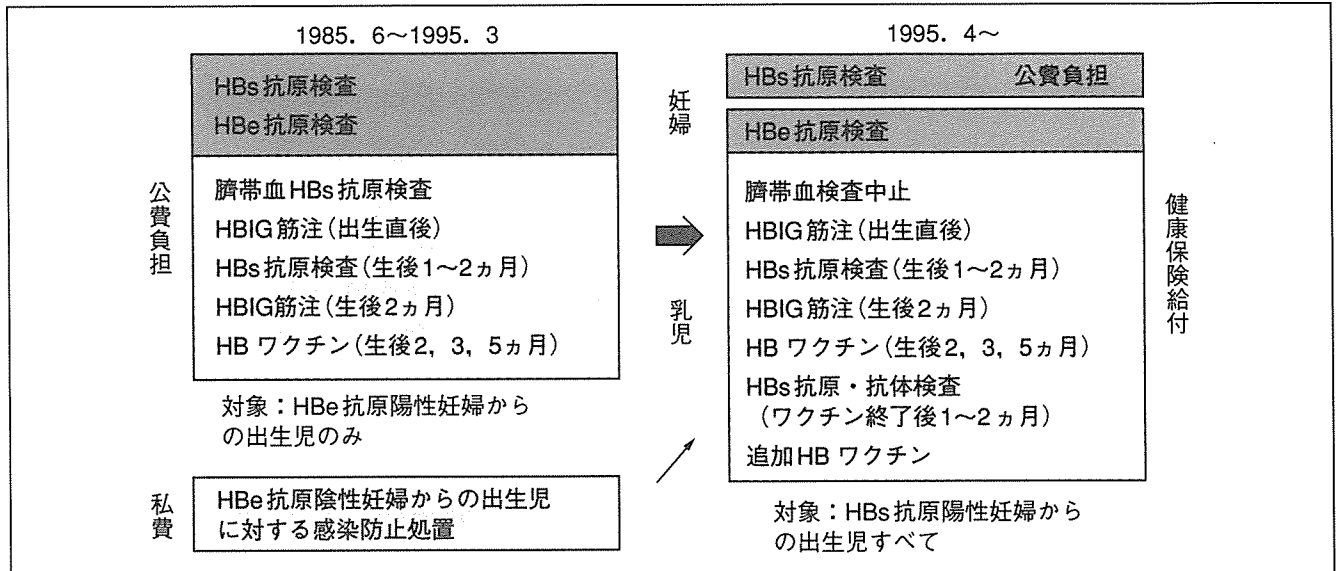


図2 「B型肝炎母子感染防止事業」の改定内容
(文献3)より)

キャリア発生を防止することだけを考えれば、universal vaccination の必要性はほとんどないが、HBV 急性感染に対する対策として考慮する必要がある。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へのキャリア流入が増えてくるものと予想される。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、従来わが国にはあまりなかった HBV genotype A 感染の比率が増えてきており、その約 10% が成人でも慢性化するといわれる。このような感染を予防するために乳幼児ないし思春期前の universal vaccination を考えるべき時期になった。

C 型肝炎ウイルス(HCV)●

1. HCV 母子感染の疫学

諸外国での HCV 感染はヒト後天性免疫不全ウイルス human immunodeficiency virus (HIV) 感染を伴うことが多く、当初、HIV 感染を伴わな

い HCV 単独の母子感染は起こらないとされたが、わが国では妊婦のほとんどが HIV 感染を伴わず、HCV 単独の母子感染が証明された⁴⁾。

現在、わが国の一般妊婦の HCV 抗体陽性率は 0.3~0.8% 程度でその約 70% が HCV RNA 陽性である。HCV RNA 陽性妊婦から生まれた児への母子感染率は数%~10 数% と報告によりかなりの差があるが、厚生労働科研「C 型肝炎ウイルス等の母子感染防止に関する研究」(主任研究者 白木和夫、平成 16 年度研究報告書)による 420 例の前方視的調査では 12% であった。

現在までに明らかとなっている感染要因は、妊婦の HIV 感染合併と高 HCV ウイルス量である。母子感染は母が HCV RNA 陽性の場合に限られ、妊婦が HCV 抗体陽性であっても HCV RNA が検出されない場合は母子感染は起こらない。HCV genotype, 母の年齢, 出生体重などは HCV 母子感染に関係しない。欧米では HIV 感染を伴う場合、HCV 母子感染率が 3~4 倍になると報告さ

- HCV 母子感染の危険因子は母の高 HCV 量と HIV 感染合併である。
- 母乳哺育は感染要因とはならない。
- 選択的帝王切開で感染率が低下するが、リスクを考慮すると適応とはならない。

れている。

HCV 母子感染が起こるのは妊婦の血中 HCV RNA 量が 2.5×10^6 RNA copies/ml 以上、branched DNA assay では 1.0 Meq/ml 以上の場合で、0.5 Meq/ml 以下では感染が起こらない。なお HCV RNA 量が多くても全例で母子感染が起こるわけではないので、HCV 母子感染にはさらにそれ以外の要因の関与がある。

選択的帝王切開(帝切)では経膈分娩、緊急帝切に比べて HCV 母子感染率が低くなると報告されている⁵⁾。これは陣痛が起こると母親から児への血液移行量が多くなるためと考えられる。しかし帝切の母児に対するリスクを考慮すると、妊婦が HCV キャリアだというだけでは帝切分娩の適応とは考えられない。

母乳には HCV RNA が検出されないとする報告が多く、母乳哺育児と人工栄養児との間で HCV 母子感染率に差はみられていない。

HCV 抗体陽性妊婦からの出生児は HCV 抗体陽性であるが、母親からの抗体移行によるものであり、児の感染を意味しない。母子感染を受けなかった場合には生後 8 ヶ月までに 50% の児で、13 ヶ月までに 95% の児で HCV 抗体陰性になる。

感染を受けた児が HCV RNA 陽性になるのは出生直後が多く、遅くも生後 3 ヶ月以内である。母子感染で HCV RNA 陽性となった児でも、かなり多くの例で乳幼児期に血中から HCV RNA が検出されなくなる。前方視的追跡調査によると母子感染で HCV RNA 陽性となった児のうち 3 歳頃までに約 30% が陰性になった。したがって 3 歳過ぎまでは積極的な治療を開始せずに経過をみるべきである。

前記の厚生労働科研究班ではこれまでの知見に基づいて、HCV キャリア妊婦とその出生児をいかに取り扱うべきかをまとめ「C 型肝炎ウイル

スキャリア妊婦とその出生児の管理指導指針」として日本小児科学会雑誌(平成 17 年 1 月号)に発表している⁶⁾。以下にその要点を記す。

2. 妊婦の検査と管理指導

a. HCV 抗体検査

輸血歴、手術歴、家族内の肝疾患など HCV 感染リスクを有する妊婦には、HCV 感染症およびその母子感染に関する情報を提供し、希望があった場合には HCV 抗体検査を行う。検査結果は直接妊婦本人に通知し、配偶者、家族などへ説明するか否かは妊婦本人の意思に従う。

b. HCV 抗体陽性の妊婦に対して、

① 肝機能検査と HCV RNA 検査を行い、肝機能異常およびウイルス血症の有無を調べる。HCV RNA 陽性の場合、可能なら妊娠後期に HCV RNA 定量検査を行う。

② 児への HCV 母子感染率が高くなるので、HIV 抗体検査も行うことが望ましい。ただし社会的状況に十分配慮する必要がある。

③ 母子感染に関する説明を十分行い不安を除く必要がある。

④ 原則として、HCV 感染者に対する生活制限は必要ない。

⑤ 妊婦自身の HCV 感染の病態を明らかにし適切な指導、治療を受けるため肝臓専門医に紹介し受診を勧める。

⑥ HCV 感染妊婦からの医療機関内感染にも十分注意する必要がある。

3. 出生児の検査と管理指導

a. HCV RNA 陽性妊婦からの出生児

1) 母乳は原則として禁止しない。

2) 出生後 3~4 ヶ月に AST, ALT, HCV RNA を検査する。陽性の場合には再度検査して確認する(臍帯血や生後 1 ヶ月以内での HCV RNA の結果は、その後の経過とは必ずしも合致しない

- 母子感染児の約30%は3歳までにHCV RNA 陰性化する。
- HCV 母子感染で劇症肝炎は発症していない。
- 積極的治療は早くても3歳以降まで待つべきである。

ので、その解釈は慎重にすべきである)。

3) 生後3~4ヵ月でHCV RNAが陽性の場合、生後6ヵ月以降半年ごとにAST, ALT, HCV RNA, HCV抗体を検査し、感染持続の有無を確認する。

① 持続感染例: AST, ALT, HCV RNA量は変動するので、複数回の検査で状態を判定する。

② HCV RNA 陰性化例: 乳児期では再度陽性化することもあるので、数回の検査を行うとともに、HCV抗体(母親からの移行抗体)が陰性化することを確認する。

4) 生後3~4ヵ月でHCV RNAが陰性の場合、生後6ヵ月、12ヵ月の時点でHCV RNAを検査し、陰性を確認する。できれば生後18ヵ月以降にHCV抗体陰性化を確認し、フォローを中止する。

5) 母子感染例の約30%は3歳ごろまでに血中HCV RNAが自然に消失するので、原則として3歳までは治療を行わない。3歳以降にAST, ALT上昇が6ヵ月以上持続ないし変動する症例においてはAST, ALTの経過, HCV RNA量, HCV genotype, 肝生検所見からインターフェロンなどの特殊療法の適応を考慮する。

6) 原則として集団生活を含め、日常生活に制限を加える必要はない。

b. HCV抗体のみ陽性でHCV RNA 陰性の妊婦からの出生児

HCV RNA 陽性妊婦からの出生児に準ずるが、出生~生後1年までの検査は省略し、生後18ヵ月以降にHCV抗体を検査し、これが陰性であることを確認する。もしまだHCV抗体陽性ならHCVの感染があったと考え、HCV RNA および

AST, ALTの検査を行って、感染が既往か、現在も続いているかを確認する。

おわりに●

肝炎ウイルスキャリア妊産婦とその児に対する対応は医学的に慎重であるのみならず、精神心理的なケアに十分な配慮が必要である。医師の不用意な発言が本人に不安を与え、社会的、家族内疎外など重大な結果につながる可能性がある。配偶者、家族などに対する感染の事実の告知も、「個人情報保護法」の精神に沿って、不用意には行わないことが肝要である。

文 献

- 1) 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
- 2) 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
- 3) 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
- 4) Nagata, I., Shiraki, K., Tanimoto, K. et al.: Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. *J Pediatr* 120: 432-434, 1992
- 5) Okamoto, M., Nagata, I., Murakami, J. et al.: Prospective reevaluation of risk factors in mother-to-child transmission of hepatitis C virus: high virus load, vaginal delivery, and negative anti-NS4 antibody. *J Infect Dis* 182: 1511-1514, 2000
- 6) 白木和夫, 大戸 齊, 稲葉憲之ほか: C型肝炎ウイルスキャリア妊婦とその出生児の管理ならびに指導指針. *日本小児科学会誌* 109(1): 78-79, 2005