

B型肝炎與疫苗

陳志成 李秉穎 張美惠

一、流行病學

B型肝炎感染（Hepatitis B Virus Infection）是全世界一個很重要的健康課題。亞洲和非洲屬於B型肝炎的高度流行地區，其大部份區域的人口受感染率在30～100%之間，慢性帶原率在7%以上，也有部份區域更高達20%。東歐、中東與中南美洲屬於B型肝炎感染中度流行地區（帶原率在2～7%）。美國、加拿大、澳洲與西歐等國家則為B型肝炎感染的低度流行地區，其慢性帶原率小於2%，而其民衆一生中得到B型肝炎感染的危險性低於10%[1]。

臺灣地區在全面接種B型肝炎疫苗以前，也是屬於B型肝炎感染高度流行地區，國內一般成人的B型肝炎帶原率在10～20%之間[2,3]。在這些帶原者中，大約有40～50%是來自母嬰傳染[4]，其餘則來自水平傳染。

1984年對臺北市1,200位15歲以下兒童所作的調查發現，B型肝炎表面抗原（HBsAg）的陽性率在嬰兒期為5%，在1～2歲之間帶原率上升到10%，此後一直到15歲以前，帶原率維持在10%左右，這顯示在2歲以前的感染是造成帶原者最重要的年齡，年齡較

大才感染的話，變成帶原者的機會比較小[3]。兒童帶原者大多為e抗原（HB_eAg）陽性，平均e抗原陽性率為83%。兒童的B型肝炎核心抗體（anti-HB_c）陽性率則隨著年齡逐漸上升，在15歲時陽性率達到50%。

1984年7月政府開始推行全國性B型肝炎預防注射[5]。1989年在臺北市所作的調查，發現4歲以下兒童的帶原率已經下降到2%左右[6]。1994年的調查更發現帶原率從1984年的9.8%降至1994年的1.3%，在每個年齡層都有顯著的降低。B型肝炎核心抗體的盛行率也從1984年的26%，降至1989年的15%，更降至1994年的4%[7]。2004年在20歲以下的人，其表面抗原陽性率降至1.2%，核心抗體陽性率也降至3.7%。顯示全國性B型肝炎預防注射，不僅有效阻斷母嬰傳染，同時也減少了具有高度傳染力的帶原兒童，使水平傳染的危險性也逐年下降。

二、B肝病病毒學與診斷

B型肝炎病毒在分類上屬於hepadnavirus，屬於雙股環狀DNA病毒，易感染肝臟細胞。B型肝炎病毒顆粒大小為42nm，外被是B型肝炎表面抗原（hepatitis B surface antigen, HB_sAg），核心部份則有病毒DNA及B型肝炎核心抗原（hepatitis B core antigen, HB_cAg）。前核心基因及核心抗原基因的部份產物會被釋放到受感染細胞外，成為B型肝炎e抗原（hepatitis B e antigen, HB_eAg）[8]。

B型肝炎病毒共有三種抗原－抗體系統。三種抗原分別是：表面抗原（HB_sAg），也就是病毒的外套；核心抗原（HB_cAg），也就是病毒的核心蛋白；e抗原（HB_eAg），是一種病毒製造分泌的蛋白。與其相對應的三種抗體分別是：表面抗體（anti-HB_s）；核心抗體（anti-HB_c）和e抗體（anti-HB_e）。除了

核心抗原之外，其餘的抗原及抗體都可在血液出現，這也是檢驗B型肝炎感染所用的方法。一般我們檢驗的B型肝炎標記包括表面抗原（HBsAg）、e抗原（HBeAg）、表面抗體（anti-HBs）、e抗體（anti-HBe）與核心抗體（anti-HBc），這些標記的意義整理在〈表一〉。

表一、各種B型肝炎標記的診斷意義

B型肝炎標記	英文縮寫	陽性反應之意義
表面抗原	HBsAg	體內現在有B型肝炎病毒，可能是急性或慢性感染
表面抗體	Anti-HBs	體內有從自然感染或疫苗接種而來的保護性抗體
e抗原	HBeAg	急性感染初期或慢性帶原者而體內仍有高的病毒繁殖量，傳染性較高
e抗體	Anti-HBe	感染後產生e抗原陰轉，目前病毒繁殖量低，較不具傳染性
核心抗體	Anti-HBc	曾經有過B型肝炎病毒的自然感染，疫苗接種不會產生核心抗體
IgM核心抗體	IgM anti-HBc	表示正處於急性自然感染

血中B型肝炎表面抗原（HBsAg）陽性超過6個月者，表示B型肝炎帶原。臨床表現可能是無症狀帶原者、慢性肝炎或肝硬化（cirrhosis），甚至肝癌。表面抗原陰性，可能是未曾感染過B型肝炎病毒，或是感染過但已經產生表面抗體痊癒。有部分病人，可能是「低效價之表面抗原」的帶原者，也就是血中B型肝炎表面抗原的濃度相當低，用一般的檢驗方法測不出來，但用比較敏感的方法，卻仍可以找到病毒。

B型肝炎表面抗體（anti-HBs）效價如果超過10mIU/ml者，視為陽性反應而具有保護效力。表面抗體陽性可從施打B型肝炎疫苗或是過去曾經感染過B型肝炎病毒而現在已經痊癒而產生。

一般在血液中沒有B型肝炎核心抗原（HBcAg），只有在肝細胞中才偵測得到。核心抗體（anti-HBc）陽性者，表示曾受到B型肝炎病毒感染。不僅在急性感染時會出現，在感染過後也會繼續存在。核心抗體陰性，表示未曾受到B型肝炎病毒感染，所以表面抗原也應是陰性，此時就應接受B型肝炎疫苗預防注射。

B型肝炎e抗原（HBeAg）是一種病毒繁殖的標記。B型肝炎帶原者之血中e抗原陽性，表示B型肝炎病毒的繁殖比較活躍，血液含有高量的B型肝炎病毒DNA，也有較高的傳染性[9,10]。反之，帶原者的e抗原陰性，表示病毒量比較少，傳染性也較低，不過不能說就不具傳染性[11]。e抗原從陽性變成陰性，加上e抗體產生，我們稱為e抗原陰轉（e seroconversion）。有時帶原者的e抗原和e抗體都是陰性，此時稱之為e空窗期。e空窗期的病人在一段時間後，可能就會出現e抗體；但也可能停留在空窗期；少部分病人，甚至又會出現e抗原。

三、致病機轉和免疫學

（一）B型肝炎的傳染途徑

B型肝炎主要是藉由體液，經過親密接觸、輸血、注射等途徑而發生傳染。研究發現，B型肝炎病毒並不會經由糞口或水源汙染等途徑傳染。依照傳染途徑，我們習慣將B型肝炎傳染分成母嬰傳染和水平傳染兩種。

1. 母嬰傳染（周產期傳染Mother-to-infant transmission, Perinatal transmission）：

是指帶原的母親，在生產前後將B型肝炎傳染給新生兒。B型肝炎帶原母親如為e抗原陽性，若未接受預防注射，則新生兒約90%會成為帶原者。新生兒時期因此途徑而得到B型肝炎者，在日後可能變成慢性肝炎、肝硬化或肝癌。

母嬰傳染可能是胎內感染或是經產道感染，後者佔大多數（約97%）。主要因為在生產過程中，母血微量滲漏到胎兒循環以至於感染[12]。不過對於e抗原陽性的母親，在有免疫球蛋白及疫苗等預防注射之後，不需因此而選擇剖腹產。另外避免發生多量母體血液進入胎兒循環，像是絨毛膜取樣、羊膜穿刺術、真空吸引或是產鉗分娩等，也有助於防止部分的感染。

2. 水平感染（Horizontal transmission）：

是指帶有病毒的血液或體液，進入有傷口的皮膚或黏膜而傳染。輸血、打針、血液透析、器官移植、針灸、穿耳洞、刺青、共用牙刷、共用刮鬍刀等，都可能是B型肝炎的水平傳染途徑。臺灣兒童遭受B型肝炎水平傳染的主要危險因素為使用未消毒完全之注射器具與家中具有高傳染性的成員，如其他帶原兒童、父母親，甚至祖父母的傳染[13]。

（二）B型肝炎的致病機轉

B型肝炎病毒並不直接殺死肝細胞，它是藉由人體的免疫機轉而導致肝細胞壞死。人體內的免疫系統有一種細胞毒性T細胞，當體內的正常細胞遭受到病菌感染時，它就會將受感染的細胞殺死，以除去入侵的病菌。B型肝炎病毒造成肝炎，乃導因於此。由於B型肝炎病毒是在肝細胞內，所以當細胞毒性T細胞要除去B型肝炎病毒的同時，肝細胞也跟著受損。換句話說，在B型肝炎病毒存在下，再加上體內免疫系統的作用，才會產生肝炎。

（三）影響病毒感染的因素

影響B型肝炎病毒感染過程的因素很多，下面分成三方面討論[14]：

1. 宿主的因素：

初感染時宿主的年齡往往與B型肝炎病毒感染的預後有關，感染的年齡越年輕，成為帶原的比例越高。大部分B型肝炎帶原者是在2歲以前感染，2歲以後才感染就很少成為帶原者[3]。1982年研究顯示學齡前兒童的年感染率約5%，而成為帶原的比例高達25%[15]；相反的，同時大學生的年感染率約2.7%，而成為帶原的比例只有感染者的3.7%[2]。宿主的免疫狀況受抑制時，例如器官移植或癌症患者接受化學治療，其B型肝炎病毒感染往往容易惡化。

2. 母親的帶原狀況：

林等在1985到1990年調查懷孕婦女的B型肝炎帶原率在11～14%，而其中e抗原的陽性率為31～43%[16]。e抗原陽性母親所生的嬰兒，如果沒有接受B型肝炎免疫球蛋白和疫苗接種，其中將近九成的胎兒會變成慢性帶原者[17]。e抗原的陰轉率也和母親的帶原狀況有高度相關，母親的e抗原如果是陽性，則所生小孩的e抗原陰轉時間會延後，但是父親則沒有這種影響[18]。肝硬化及肝細胞癌兒童的母親也絕大多數為帶原者[19,20]。

3. 病毒的因素：

B型肝炎病毒在核前區（precore）的基因突變（mutant）曾被報告與猛爆性肝炎及慢性肝炎之急性惡化有關[21]。但是國內許等的研究發現，核前區的基因突變與猛爆性肝炎沒有特定的相關性。我們的兒童猛爆性肝炎患者血中約36%有核前區的突變，然而在30%的急性肝炎兒童亦可測得此突變[22]。

慢性B型肝炎如果再感染D型肝炎病毒，有可能會使B型肝炎病情惡化[23]。幸好，臺灣兒童的D型肝炎病毒感染率不高[24]。但其他病毒的感染或是藥物毒性，也都有可能惡化B型肝炎的病情。

四、臨床表現

B型肝炎感染的潛伏期約為45～160天，平均120天。在兒童期，B型肝炎感染大多沒有明顯症狀，少部分會有肝炎的表現，像是黃疸、噁心、全身倦怠、胃口不佳等現象。如果能夠在急性感染以後完全清除病毒，人體會發展出具有中和保護效力的B型肝炎表面抗體（anti-HBs），而表面抗原則在感染後自行消失。如果人體無法清除病毒，B型肝炎表面抗原陽性持續6個月以上，而沒有表面抗體產生，則變成慢性帶原（chronic carrier）。

慢性B型肝炎病毒感染之自然病程可分為三個主要的階段：（一）免疫耐受期，（二）肝發炎期（免疫耐受期），（三）不活動期。

帶原兒童在得到感染初期多處於免疫耐受期，e抗原為陽性，e抗體為陰性，血中的B型肝炎病毒DNA濃度很高，此時肝功能多為正常。隨著年齡增長，病程逐漸進入肝發炎期肝功能漸漸出現不正常的變化。肝組織出現發炎及肝傷害狀況。過了一段時間以後，身體的免疫系統會將大量病毒清除，然後e抗原消失，e抗體出現，病毒DNA的濃度下降。此種轉換過程稱為e抗原陰轉（e antigen seroconversion）。經過這種清除過程以後，肝功能就較少出現不正常的變化[25]。此時病人進入不活動期，一般而言病毒量較低。但部份病人（尤其成人）可能發生疾病活化，病毒複製高亦即e抗原陰性肝炎。

在3歲以前，e抗原的清除率很低，其年清除率小於2%；3歲以後，年清除率上升到4～5%左右[26]。母親如果是帶原者，其子女大多是在周產期或嬰幼兒時期得到感染，他們的e抗原清除率比母親不是帶原者的兒童緩慢。在清除e抗原的過程中，70%的帶原兒童可以偵測到血清的氨基丙酸轉氨酵素（alanine

aminotrasferase, ALT) 值上升，數值從〈100IU/L到〉1,000IU/L。其他未被偵測到ALT值上升的帶原者，可能是因為變化很輕微，以至於在間隔6個月的抽血中沒有偵測到。一般而言，兒童的上昇幅度不如成人明顯，只有12.5%會超過300IU/L[18]。

極少數病人會表現為猛爆性肝炎而造成肝細胞大量壞死，其死亡率高達67%。我國嬰兒的猛爆性肝炎，B型肝炎病毒感染是最重要的原因[27]。其中，6個月以下的嬰兒主要是由e抗體陽性母親傳來的周產期傳染，所以他們的發病年齡大多在2~4個月大；6個月以上者，主要來自於輸血，而其供血者大多也是e抗體陽性的帶原者。

極少數B型肝炎帶原兒童會清除其表面抗原，而自動產生表面抗體。國內許等對420名帶原兒童長期追蹤研究發現，B型肝炎表面抗原的年清除率只有0.6%。如果母親為帶原者，其子女比非帶原母親的子女更不容易清除表面抗原[28]。

張等曾對於40名周產期感染的帶原兒童，在2~9歲時作肝功能生化檢查及組織學檢查，發現帶原兒童的肝組織損傷大部分是輕微的，但在很早期就開始變化。其中一名為慢性活動性肝炎，8名是慢性持續性肝炎，30名為慢性非特異性肝炎，2名為正常[29]。

研究顯示帶原者在慢性感染一段時間後，常發生慢性肝炎、肝硬化、肝癌等併發症[30,31]。當肝臟發炎太嚴重超過它的修復能力時，便由增生的纖維組織代替，久了便形成肝硬化。廖等長期追蹤684位臨床病理診斷確定為慢性B型肝炎患者，發現年齡是一個發生肝硬化最重要的因素。年齡越高，肝硬化比例也越高。其他影響因素還有是否曾經屢次急性肝炎發作卻一直沒有e抗原陰轉或是曾經有過失去肝代償功能[32]。肝硬化接著會造成食道靜

脈瘤曲張、肝昏迷和腹水。除了肝硬化外，另一個棘手的疾病就是肝癌。雖然肝癌常常在肝硬化之後才產生，卻不必然如此，兩者可各自獨立進行，當然肝硬化仍然是肝癌發生最重要的危險因子[33]。據估計，在B型肝炎慢性感染者當中，有40%會死於併發症，也就是全世界每年大約會有一百萬人死於B型肝炎感染的併發症[34]。影響B肝e抗原抗體轉換的因素目前並不完全明瞭。宿主與病毒的交互作用是最重要的。將B肝病毒慢性感染者由兒童長程追蹤至成人期，發現宿主的介白質IL-10與IL-12的高分泌基因型較早發生B肝病毒e抗原抗體轉換[35]。男生較早進入青春者也較早發生B肝病毒e抗原抗體轉換[36]。我國人B肝病毒基因型以B及C型為主。基因型C型之高病毒量維持較久，e抗原抗體轉換也較為緩慢，病程一般較為嚴重[37]。

五、B型肝炎之預防

對於B肝病毒e抗原（HBeAg）陽性母親所生的新生兒，只打一劑B型肝炎免疫球蛋白及三劑B肝疫苗並不足以完全防止母子傳染，特別是子宮內的感染。在665個HBeAg抗原陽性母親所生的高危險群嬰兒，出生24小時內給予B型肝炎免疫球蛋白，緊接著第一劑B型肝炎疫苗。結果發現尚有16位（2.4%）感染B型肝炎，其中12位變成慢性帶原[38]。如果母體的HBV DNA屬於陽性，應該考慮調整B型肝炎免疫球蛋白的劑量，增加一到二劑B型肝炎免疫球蛋白，以增加對胎兒的保護效果[39]。

雖然HBeAg陽性母親的初乳內可以發現B型肝炎病毒DNA[40]，但量極少。母乳由嬰兒口腔餵食，腸道酵素可以破壞分解B型肝炎病毒，使之不活性化。再加上我們會給予新生嬰兒疫苗甚至免疫球蛋白注射，可以進一步預防病毒感染。因此哺育母乳並不會增加B型肝炎感染的危險性，帶原母親仍然可以用母

乳餵食嬰兒[41]。但如果母親病毒含量比較高，而且乳頭有傷口或出血有可能傳給嬰兒，就要小心。

要有效預防B型肝炎病毒感染，最好的方法是預防注射，阻斷母子傳染以避免帶原者產生。自1984年全國性B型肝炎預防注射推展以來，已有效的降低我國15歲以下兒童B型肝炎帶原率至2%以下，兒童肝細胞癌之發生率亦有下降之趨勢[42]。繼續努力推展全民預防注射，未來將可以預防成人的B型肝炎慢性肝病與肝癌。其次是預防水平感染，篩檢血液及其製品，使用可拋棄式針筒，避免與B型肝炎帶原者共用牙刷、未消毒之醫療器具、刮鬍刀等可能接觸到血液或體液之器具等。

（一） B型肝炎疫苗之簡介：

B型肝炎疫苗可分為兩大類，第一類為血漿疫苗，第二類為基因重組疫苗。第一代的血漿疫苗是由帶原者血液純化出來的B型肝炎表面抗原，在高感染地區必須在0、1、2、12個月時，共接種四劑；在低感染地區可於0、1、6個月時注射三劑，其效果與安全性都十分良好。由於全面預防注射推展成功，使帶原者也就是血漿疫苗的來源減少，再加上基因工程技術的進步，目前國內新生兒已經改用第二代的基因重組疫苗。這種疫苗已經被證明與血漿疫苗能同樣有效的防止周產期感染[43]，注射時程是0、1、6個月時注射三劑。國內研究顯示，以0、1、2、12個月的時間表在前一、二劑注射血漿疫苗，後面再以基因重組疫苗補足第三、四劑，其免疫效果與保護效益與傳統的四劑血漿疫苗差不多，也不會有特別的副作用。如果要施行這種混合疫苗的注射時，應該按照血漿疫苗的方法注射四劑[44]。

疫苗接種所產生的保護效果可以維持多久，是大家關心的議題。國內長期追蹤在接種三劑基因重組疫苗的兒童，發現疫苗所提供的保護效果可以達到十五年以上[45,46]，直到學齡兒童時，

雖然有部分疫苗接種者的表面抗體會消失，但仍具記憶免疫力（memory immunity），不需要加強接種[47]。

（二）疫苗接種時間表：

我國政府規定所有孕婦都必須在產前檢驗B型肝炎標記。如果母親是e抗原陽性所生的高危險新生兒，按照規定新生兒必須在24小時內，尤其12小時內，肌肉注射B型肝炎免疫球蛋白0.5毫升，並且於出生24小時內、一個月、六個月時接種三劑疫苗。其中，B型肝炎免疫球蛋白應在出生後24小時內給予。在低危險新生兒，則不建議給予免疫球蛋白。來自母親的抗體與出生以後注射的免疫球蛋白，都不會影響到疫苗的效力，只要接種在不同的部位，免疫球蛋白與疫苗可以同時接種。

準時注射B肝疫苗是我們一直強調的，對建立基本抗體及免疫力是很重要的。減少疫苗接種次數和簡化接種時程，也是我們一直努力的目標。因為不僅可以減少花費，也有助於疫苗接種的普及完成。丘等研究將第二劑的基因重組疫苗延後到一個半月時注射，並且將DPT三合一疫苗與小兒麻痺口服疫苗提前在一個半月時同時接種，對於免疫效果也不會有明顯的影響[48]，所以李等提出簡化的疫苗接種時程[49]。另外陳等對臺灣116個健康青少年的研究發現，在0、6月接種兩劑基因合成疫苗可以得到和現行0、1、6月接種三劑相似的保護效果。雖然兩劑的血清抗體校價比三劑為低，但產生足夠保護抗體的比例一樣，這點對於發展中國家，若想要節約經費施行全面性B型肝炎疫苗接種，是可以考慮選擇的經濟方案[50]。

（三）疫苗禁忌及副作用：

B型肝炎疫苗是副作用很少的疫苗，最常見的副作用是注射部位的局部酸痛。

主要的接種禁忌為：先前接種B型肝炎疫苗或對B型肝炎疫苗的任何成分曾發生嚴重過敏反應者。另如有發燒或正患有急性中重度疾病者，宜待病情穩定後再接種；若新生兒的出生體重未達2,000公克，於出生1個月後或體重超過2,000公克，即可注射。

B型肝炎疫苗：如果出生體重大於2,000公克，則按照現行規定，在出生後第0、1、6個月接種三劑B型肝炎疫苗[51]。母親是e抗原陽性帶原者，其早產兒應於出生24小時內注射B型肝炎免疫球蛋白，則沒有體重的限制。

（四）意外接觸B型肝炎病毒的處理：

B型肝炎表面抗原陽性母親所生的新生兒，有的在子宮內就會得到感染，所以在照顧這些嬰兒時，也必須注意到他們的血液與體液所可能有的傳染性。剛出生以後，在清除其體表的母親血液時，除了必須帶手套以外，不需要其他特別的措施。在意外情形下，由針刺、皮膚破損、咬傷、或經由眼睛與黏膜，接觸到B型肝炎表面抗原陽性的血液時，有以下的建議處理方式[52]：

1. 如果受暴露者已經是B型肝炎帶原者或已經有表面抗體或核心抗體，則不需特別處理。
2. 如果受暴露者沒有表面抗原、表面抗體或核心抗體，表示從未接觸過B型肝炎病毒，則需在24小時內給予B型肝炎免疫球蛋白。以前未曾注射過疫苗者，應開始接種疫苗；已經完成疫苗接種但測不到抗體者要補接種一劑疫苗；尚未完成疫苗接種規定次數者，則繼續完成疫苗接種。

原則上，造成感染的危險性很高時，可以在24小時以內，盡快接受肌肉注射B型肝炎免疫球蛋白；如果注射時間超過了24小時，保護效果可能較差。且應在扎傷半年和一年後，追蹤肝功能和B型肝炎標誌。

六、B肝預防注射之成效

- (一) 20歲以下在嬰兒期接受過B肝預防注射者兒童及青少年之B型肝炎慢性感染率已下降至0.6~1.7%[53]。
- (二) 兒童猛爆性肝炎發生率已明顯下降。不過嬰兒時期的猛爆性肝炎仍以B肝病毒為主因[54,55]。
- (三) 兒童肝細胞癌發生率已下降。

我國自1984年7月首先開始全國性的B型肝炎預防注射以來，每10萬名6到14歲兒童肝癌年發生率，兒童的肝癌發生率，也持續下降至原來的30~35%，每10萬人從出生於1974~1984年間的0.52~0.54到1984~1990年間的0.13~0.20 ($P < 0.001$) [56,57]。臺灣B型肝炎疫苗全面施打，明顯降低兒童肝癌的發生率，是世界上第一個成功的例子，成為世人矚目及學習的模式，世界衛生組織也致力於將B型肝炎預防注射納入普遍性預防接種 (Expanded Program of Immunization) 計畫。此防癌成效也已延伸至青少年[58]。

雖然疫苗是防止B型肝炎感染最好的方法，但仍有部分疫苗預防失敗的例子產生。e抗原陽性的B肝帶原母親的嬰兒約有10%雖經完整B肝預防注射，仍然變成B肝帶原者，值得注意。此外在1984年政府推動全國性新生兒B型肝炎疫苗注射之前，臺灣已經有10~20%的慢性B型肝炎帶原者[2,3]，所以估計我國B型肝炎帶原者約有3百萬人。其中許多人是所謂的「肝功能正常之帶原者」，他們可能不需治療，只需定期在門診追蹤檢查以早期偵測肝癌等合併症。但有些人則是慢性肝炎急性發作，這群人常需要有效的治療，以減少亞猛爆性肝炎、肝硬化和肝癌等併發症的產生。根據衛生署全國十大癌症死亡原因分析，肝癌名列男性癌症死亡原因榜首或第二名[59]。由此可知，B型肝炎的治療仍非常重要。

七、治療

對於B型肝炎的治療，我們希望達到下列幾個效果：

- （一）抑制病毒複製或清除病毒，使病毒複製標記（e抗原和HBV DNA）永久消失，並發生e抗原血清陰轉（e抗原消失、e抗體出現）。
- （二）血液中AST及ALT（就是一般所稱的GOT、GPT）數值恢復正常，使肝臟發炎的情形改善。
- （三）降低肝纖維化及肝硬化等合併症的進行。
- （四）B型肝炎表面抗原消失，表面抗體出現。

目前被美國FDA及我國衛生署核准治療兒童B型肝炎的藥物只有三種，干擾素（Interferon）和拉美芙錠（Lamivudine，商品名干安能）及干適能（Adefovir）。

（一）干擾素（Interferon）類：

干擾素是藉由抑制病毒活性及促進免疫系統這兩方面來改善肝臟的發炎情況。臨床上可以見到e抗原消失，e抗體出現，肝發炎指數下降，這使得日後發生肝硬化甚至肝癌的機會降低[60]。國內林等的研究也發現，干擾素治療對於B型肝炎病毒的清除，降低肝癌發生機會和延長病人壽命上有長遠的助益[61]。

干擾素治療的對象主要是B型肝炎e抗原陽性的帶原者。在一篇綜合帶原兒童用干擾素治療的分析報告，則顯示e抗原的清除率在干擾素的治療組比對照組稍高，其中71名對照組兒童有2名的e抗原消失，74名接受干擾素治療的兒童則有7名的e抗原消失[62]。許多長程追蹤干擾素治療兒童，發現其表面抗原清除率高於未治療組[63]。在西方國家，干擾素治療慢性B型肝炎的成功率約30~40%，甚至有部份病人的表面抗原會消失。

並不是所有的B型肝炎病人都適合干擾素的治療，例如已經失去代償功能的肝硬化病人就不適合。至於e抗原陰性，e抗體陽

性且有高病毒複製狀況的慢性B型肝炎病人，可以接受做干擾素的治療。

干擾素治療最常見的副作用是像感冒般的症狀：發燒、畏寒、疲倦、肌肉酸痛、頭痛、食慾不振。這些症狀通常是在干擾素注射4~8小時後發生，然後持續約4~12小時。這些副作用，通常是在第一次注射干擾素時較明顯，在第二劑、第三劑注射時，這些副作用就會減輕。一般在一星期之後，大部份的病人已經不會再有這些類似感冒的副作用出現。其他可能的副作用還有掉頭髮、腹瀉或是精神上的副作用，像是變得比較焦慮、憂鬱、煩躁等。這些症狀通常是發生在使用干擾素治療一段時間之後，通常停藥後可自然恢復。此外，約有1/4到一半的病人，其骨髓造血系統會受到抑制，臨床上會出現白血球及血小板降低等現象，不過大部份都不嚴重。

（二）口服抗病毒藥物（Nucleoside/Nucleotide Analogue）

干安能學名為2'-deoxy3'-thiacytidine，俗名為3-TC，商品名「干安能」，是一種核苷酸類似物（nucleoside analogues），最早是用來治療愛滋病[64]，後來發現對抑制B型肝炎病毒複製十分有效[65]。對B型肝炎帶原者接受器官移植或化學治療而引起B型肝炎病毒活化、慢性B型肝炎急性發作甚至肝臟失去代償功能時，是一種有效的治療藥物。除了干安能之外，另有干適能（adefovir），貝樂克（entecavir）喜必福（telbivudine），惠立妥（tenofovir）等美國藥物食品局已核可的口服抗病毒藥物。其中干安能已核可於兒童使用，干適能則只核可於12歲以上的兒童及青少年使用。

目前干安能的主要治療對象是慢性B型肝炎，e抗原陽性，且肝功能異常者。以下就干安能在B型肝炎感染不同的治療對象加以介紹：

1. e 抗原陽性的慢性B型肝炎患者

在兒童接受干安能治療前ALT（GPT）值較高的病人，e抗原血清陰轉率也較高[66,67]；但如果e抗原未消失就突然停藥，血清中HBV DNA的值可能會反彈，接著有復發現象產生。

2. 接受器官移植或化學治療者

B型肝炎帶原者接受器官移植或化學治療時，因免疫能力受到抑制，體內原有的B型肝炎病毒容易繁殖活化而發生急性肝衰竭。若化學治療中包括類固醇則會使情形更加嚴重，因類固醇本身會促進B型肝炎病毒的複製。臨床研究顯示干安能單一治療或合併高濃度B型肝炎免疫球蛋白（HBIG），不僅可以預防肝臟移植患者的B型肝炎復發[68]，並可以治療其他器官移植後B型肝炎的嚴重復發[69,70]。如果B型肝炎病毒活化使病情惡化，干安能的治療愈早則預後愈好。B型肝炎帶原者的癌症病人在接受化療期間，應接受干安能的預防性治療。

雖然干安能等口服抗病毒藥物對B型肝炎的短期治療成果不錯，但目前臨床上仍有一些問題需要克服：

（1）治療期較干擾素長，而且停藥時間不確定：

B型肝炎病毒的DNA可以潛藏於肝細胞核內，而干安能並無法消滅這種ccc DNA。因此，想要用干安能達到根除B型肝炎的目標，必須長期使用直到帶有B型肝炎病毒DNA的肝細胞被自然淘汰掉。

（2）停藥後肝炎復發的可能性：

停藥後肝炎可能復發是一個重要的問題。病人如果e抗原消失、e抗體出現，則停藥後較不會馬上造成肝炎復發，1年內仍保持e抗原陰轉的可能性約70%到80%。但若e抗原未消失，提早停止干安能治療，則有不少人會肝炎復發，少數甚至會有嚴重的肝失

償現象。因此干安能停藥後，病人應至少密切觀察4～6個月，小心肝炎的復發。

（3）病毒突變種的發生：

理論上干安能治療期愈長，根治慢性B型肝炎的機會愈大。不幸的是，治療期間超過6個月時，病毒就有可能會產生突變抗藥株（YMDD），結果使得血清HBV DNA值再次升高，有些病人會伴隨AST、ALT值的上升，但通常較未治療前的值為低；不過少數病人（如：肝移植病人）可能會造成嚴重B型肝炎急性發作，甚至肝衰竭，要非常小心[71]。在兒童長期使用干安能的研究顯示YMDD變異株發生率在使用後兩年後為49%，3年後則為64%。兒童長期使用干安能3年後若無YMDD變異株，54%會有病毒療效，若有YMDD變異株，則只有5%會有病毒療效[72]。

干安能抗藥性突變株病毒的發生率隨使用時間增加會愈來愈高。在連續治療1年後約為14～32%，治療3年後則約有一半的病人會發生抗藥性突變株。

研究發現治療前的ALT值是預測HBeAg血清陰轉最重要的預測指標。其相關性比有無接受干安能治療、原來的HBV DNA含量、及有無肝硬化等其他三種因素還強[73]。這個發現可以作為選擇治療病人的參考，以避免長期使用後，YMDD突變株的產生。

八、結語

B型肝炎病毒感染是我們國人肝病最重要的原因，其感染起源於兒童期。雖然全民B肝預防注射已將其慢性感染率降至原來的1/10左右，此數字仍高於西方國家未實施B肝預防注射前之數值。如何降低預防注射之失敗率仍須繼續努力。

致 謝

本文承蒙臺大醫院小兒部消化科許宏遠教授、倪衍玄醫師和陳慧玲醫師協助，謹在此致謝。

【作者簡介】

陳志成

◎現職

嘉義基督教醫院小兒胃腸科主任兼臨床醫學研究室主任

◎學歷

臺大醫學系畢

臺大公衛碩士和博士

美國哈佛公衛學院博士後研究

◎經歷

臺大醫院小兒部小兒胃腸次專科訓練

屏東基督教醫院小兒胃腸科主治醫師

衛生署首任駐非洲代表

衛生署三等衛生獎章

2005年中央通訊社十大潛力青年



【作者簡介】

李秉穎

◎現職

臺大醫學院小兒科副教授

臺大醫院小兒部主治醫師

◎學歷

國立臺灣大學醫學系畢

國立臺灣大學臨床醫學研究所博士

◎經歷

國立臺灣大學醫學院醫學系講師

臺大醫院小兒部住院醫師



張美惠

◎現職

臺灣大學醫學院小兒科特聘教授

臺灣大學醫學院附設醫院肝炎研究中心主任

◎學歷

臺灣大學醫學院醫學系畢業（1967-1974）

臺灣大學醫學院附設醫院小兒科住院醫師及
總住院醫師（1974-1977）

臺灣大學醫學院附設醫院小兒科住總住院醫
師（1977-1978）

臺灣大學醫學院附設醫院內科胃腸科研修醫
師（1977-1979）

美國加州大學小兒胃腸科研修醫師（1981年
1月至12月）



◎經歷

臺灣大學醫學院附設醫院小兒科主治醫師（1978～迄今）

臺灣大學醫學院小兒科講師（1979～1985）。

臺灣大學醫學院小兒科副教授（1985～1990）

臺灣大學醫學院附設醫院小兒部胃腸肝膽科主任（1985～迄今）

臺灣大學醫學院小兒科教授（1990～迄今）

臺灣大學醫學院小兒科主任及附設醫院小兒部主任（1996～2003）

美國國家衛生院（NIH）國家癌症院（NCI）實驗癌症成因研究室訪問教授（2004）

臺灣大學醫學院小兒科特聘教授（2008～迄今）

臺灣大學醫學院附設醫院肝炎研究中心主任（2009～迄今）

【參考文獻】

1. West DJ, Calandra GB, Ellis RW. Vaccination of infants and children against hepatitis B. *Pediatr Clin North Am* 1990;37:585-601.
2. Beasley RP, Hwang LY, Lin CC, Ko YC, Twu SJ. Incidence of hepatitis among students at a university in Taiwan. *Amer J Epidemiol.* 1983;117:213-22.
3. Hsu HY, Chang MH, Chen DS, Lee CY, Sung JL. Baseline seroepidemiology of hepatitis B virus infection in children in Taipei, 1984: a study just Before mass hepatitis B vaccination program in Taiwan. *J Med Virol* 1986;18:301-7.
4. Stevens CE, Beasley RP, Tsui J, Lee WC. Vertical transmission of hepatitis B antigen in Taiwan. *New England J Med* 1975;292:771-4.
5. Chen DS, Hsu HM, Sung JL, Hsu TC, Hsu ST, Kuo YT, Lo KJ, Shih YT. A mass vaccination program in Taiwan against hepatitis B virus infection in infants of hepatitis B surface antigen carrier mothers. *JAMA* 1987;257:2597-2603.
6. Tsen YJ, Chang MH, Hsu HY, Lee CY, Sung JL, Chen DS. Seroprevalence of hepatitis B virus infection in children in Taipei, 1989: five years after a mass hepatitis B vaccination program. *J Med Virol* 1991; 34 (2) :96-9.

7. Chen HL, Chang MH, Ni YH, Hsu HY, Lee PI, Lee CY, Chen DS. Seroepidemiology of hepatitis B virus infection in children: Ten years of mass vaccination in Taiwan. Comment in: JAMA 1996; 276 (11) :906-8.
8. Hoofnagle JH. Type B hepatitis: Virology, serology and clinical course. Semin Liver Dis 1981; 1:7-14.
9. Pastore G, Dentico P, Angarano G, Lapedota E, Schiraldi O. Infectivity markers in HBsAg chronic carriers and intrafamilial spread of hepatitis B virus infection. Hepato-Gastroenterology 1981; 28:20-2.
10. Werner BG, Grady GF. Accidental hepatitis-B-surface-antigen-positive inoculations: use of e antigen to estimate infectivity. Ann Intern Med 1982; 97:367-9.
11. Chen DS, Lai MY, Lee SC, Yang PM, Sheu JC, Sung JL. Serum HBsAg, HBeAg, anti-HBe and hepatitis B viral DNA in asymptomatic carriers in Taiwan. J Med Virol 1986;19:87-94.
12. Lin HH, Lee TY, Chen DS, Sung JL, Ohto H, Etoh T, Kawana T, Mizuno M. Transplacental leakage of HBeAg-positive maternal Blood as the most likely route in causing intrauterine infection with hepatitis B virus. J of Pediatr 1987; 111:877-81.
13. Hsu SC, Chang MH, Ni YH, Hsu HY, Lee CY. Horizontal transmission of hepatitis B virus in children. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1993; 16:66-9.
14. Chang MH. Hepatitis B virus infection in children: Epidemiology, natural course and prevention in Taiwan. J Formos Med Assoc 1996;95:593-8.
15. Beasley RP, Hwang LY, Lin CC, Leu ML, Stevens CE, Szmunness W, Chen KP. Incidence of hepatitis B virus infection in preschool children in Taiwan. J Infect Dis 1982;146:198-204.
16. Lin HH, Hsu HY, Lee TY, Hsieh RP, Chen PJ, Chen DS. Age-specific prevalence of hepatitis B surface and e antigenemia in pregnant women in Taiwan. Asia-Oceania J Obstet Gynaecol 1994;20:141-145.
17. Beasley RP, Hwang LY, Lee GC, Lan CC, Roan CH, Huang FY, Chen CL. Prevention of perinatally transmitted hepatitis B virus infection with hepatitis B immune globulin and hepatitis B vaccine. Lancet 1983;1099-102.

18. Chang MH, Sung JL, Lee CY, Chen JC, Chen JS, Hsu HY, Lee PI, Chen DS. Factors affecting the clearance of hepatitis B e antigen in hepatitis B surface antigen carrier children. *J Pediatr* 1989; 115:385-90.
19. Chang MH, CHEN DS, Hsu HC, Hsu HY, Lee CY. Maternal transmission of hepatitis B virus in childhood hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1989;64:2377-2380.
20. Sung JL, Chen DS. Maternal transmission of hepatitis B surface antigen in patients with hepatocellular carcinoma in Taiwan. *Scand J Gastroent* 1980;15:321-324.
21. Omata M 1991, Ehata T, Yokosuka O, Hosoda K, Ohto M. Mutations in the precore region of hepatitis B virus DNA in patients with fulminant and severe hepatitis. *N Engl J Med* 1991;324:1699-704.
22. Hsu HY, Chang MH, Lee CY, Hsieh KH, Ni YH, Chen PJ, Chen DS. Precore mutant of hepatitis B virus in childhood fulminant hepatitis B: an infrequent association. *J Infect Dis* 1995;171:776-81.
23. Maggiore G 1985, Hadchouel M, Sessa F, Vinci M, Craxi A, Marzani MD, De Giacomo C, Alagille D. A retrospective study of the role of the delta agent infection in children with HBsAg positive chronic hepatitis. *Hepatology* 1985;5:7-9.
24. Hsu HY, Chang MH, Chen DS, Lee CY. Hepatitis D virus infection in children with acute or chronic hepatitis B virus infection in Taiwan. *J Pediatr* 1988;112:888-92.
25. Chen DS. From hepatitis to hepatoma: Lessons from type B viral hepatitis. *Science* 1993; 262:369-370.
26. Chang MH, Hsu HY, Hsu HC, Ni YH, Chen JS, Chen DS. The significance of spontaneous hepatitis B e antigen seroconversion in childhood: with special emphasis on the clearance of hepatitis e antigen Before three years of age. *Hepatology* 1995;22:1387-92.
27. Chang MH, Lee CY, Chen DS, Hsu HC, Lai MY. Fulminant hepatitis in children in Taiwan: the important role of hepatitis B virus. *J Pediatr* 1987;111:34-9.
28. Hsu HY, Chang MH, Lee CY, Chen JS, Hsu HC, Chen DS. Spontaneous loss of HBsAg in children with chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology* 1992;15:382-386.
29. Chang MH, Hwang LY, Hsu HC, Lee CY, Beasley RP. Prospective study of

asymptomatic HBsAg carrier children infected in the perinatal period: clinical and liver histologic studies. *Hepatology* 1988; 8:374-7.

30. Chen DS, Sung JL. Hepatitis B virus infection and chronic liver disease in Taiwan. *Acta- Hepato-Gastroenterol* 1978; 25:423-430.
31. Beasley RP, Hwang LY, Lin CC, Chien CS. Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus. A prospective study of 22707 men in Taiwan. *Lancet* 1981;2 (8256) :1129-33.
32. Liaw YF, Tai DI, Chu CM, Chen TJ. The development of cirrhosis in patients with chronic type B hepatitis: A prospective study. *Hepatology* 1988; 8:493-496.
33. Chen DS. Natural history of chronic hepatitis B virus infection: New light on an old story. *J Gastroenterology and Hepatology* 1993;8:470-475.
34. Ghendon Y. WHO strategy for the gloBal elimination of new cases of hepatitis B. *Vaccine* 1990;8 (Suppl.) :S129-33.
35. Wu JF, Wu TC, Chen CH, et al. Serum levels of interleukin-10 and interleukin-12 predict early spontaneous hepatitis B virus e antigen seroconversion. *Gastroenterology* 2010;138:165-72.
36. Wu JF, Tsai WY, Hsu HY, et al. Effect of pubertyonset on spontaneous hepatitis B virus e antigen seroconversion in men. *Gastroenterology* 2010;138:942-8.
37. Ni YH, Chang MH, Wang KJ, et al. Clinical relevance of hepatitis B virus genotype in children with chronic infection and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004;127:1733-8.
38. Tang JR, Hsu HY, Lin HH, Ni YH, Chang MH. Hepatitis B surface antigenemia at Birth: a long-term follow-up study. *J Pediatr* 1998; 133 (3) :374-7.
39. Lin HH, Chang MH, Chen DS, Sung JL, Hong KH, Young YC, Yang KH, Lee TY. Early predictor of the efficacy of immunoprophylaxis against perinatal hepatitis B transmission: analysis of prophylaxis failure. *Vaccine* 1991; 9:457-60.
40. Lin HH, Hsu HY, Chang MH, Chen PJ, Chen DS. Hepatitis B virus in the colostrum of HBeAg-positive carrier mothers. *J Pediatr Gastroenterology & Nutrition* 1993; 17:207-10.
41. Beasley RP, Stevens CE, Shiao IS, Meng HC. Evidence against Breast-feeding as a mechanism for vertical transmission of hepatitis B. *Lancet* 1975;2:740-1.

42. Chang MH, Chen CJ, Lai MS, Hsu HM, Wu TC, Kong MS, Liang DC, Shau WY, Chen DS. Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. Taiwan Childhood Hepatoma Study Group. *New Engl J Med* 1997; 336:1855-9.
43. Lee CY, Huang LM, Chang MH, Hsu CY, Wu SJ, Sung JL, Safary A. The protective efficacy of recombinant hepatitis B vaccine in newborn infants of hepatitis B e antigen- positive-hepatitis B surface antigen carrier mothers. *Pediatr Infect Dis J* 1991;10:299-303.
44. Lee PI, Lee CY, Huang LM, Chen JM, Chang MH. A follow-up study of combined vaccination with plasma-derived and recombinant hepatitis B vaccines in infants. *Vaccine* 1995; 13:1685-9.
45. Lee PI, Lee CY, Huang LM, Chang MH. Long-term efficacy of recombinant hepatitis B vaccine and risk of natural infection in infants Born to mothers with hepatitis B e antigen. *J Pediatr* 1995; 126:716-21.
46. Huang LM, Chiang BL, Lee CY, Lee PI, Chi WK, Chang MH. Long-term response to hepatitis B vaccination and response to Booster in children Born to mothers with hepatitis B e antigen. *Hepatology* 1999; 29:954-9.
47. Shih HH, Chang MH, Hsu HY, Lee PI, Ni YH, Chen DS. Long term immune response of universal hepatitis B vaccination in infancy: a community-Based study in Taiwan. *Pediatr Infect Disease J* 1999; 18:427-32.
48. Chiu HH, Huang LM, Lee PI, Safary A, Lee CY. Diphtheria, tetanus and whole cell pertussis vaccine combined with hepatitis B vaccines: a comparison of two doses (10 ug and 5 ug) . *Pediatr Infect Disease J* 1998; 17:206-211.
49. Lee CY, Lee PI, Huang LM, Chen JM, Chang MH. A simplified schedule to integrate the hepatitis B vaccine into an expanded program of immunization in endemic countries. *J Pediatr* 1997; 130:981-6.
50. Chen CC, Chang MH, Lee HC, Twu SJ, Safary A. Immunogenicity and reactogenicity of two recombinant hepatitis B vaccines in healthy adolescents on two-dose schedule. *Chung-Hua Min Kuo Hsiao Erh Ko i Hsueh Hui Tsa Chih.* 1999; 40:157-60.
51. Huang FY, Lee PI, Lee CY, Huang LM, Chang LY, Liu SC. Hepatitis B vaccination in preterm infants. *Arch Dis Child* 1997;77:F135-8.

52. 臺大醫院感染事件處理流程1998
53. Ni YH, Huang LM, Chang MH, et al. Two decades of universal hepatitis B vaccination in Taiwan: Impact and implication for future strategies. *Gastroenterology* 2007;132:1287-93.
54. Kao JH, Hsu HM, Shau WY, Chang MH, Chen DS. Universal hepatitis B vaccination and the decreased mortality from fulminant hepatitis in infants in Taiwan. *J Pediatr*. 2001 ; 139 : 349-52.
55. Chen HL, Chang CJ, Kong MS, et al. Pediatric fulminant hepatic failure in endemic areas of hepatitis B infection: 15 years after universal hepatitis B vaccination. *Hepatology*. 2004; 39 : 58-63.
56. Chang MH, Chen CJ, Lai MS, et al. Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. Taiwan Childhood Hepatoma Study Group. *N Engl J Med* 1997 ; 26; 336 : 1855-9.
57. Chang MH, Chen TH, Hsu HM, et al. Prevention of hepatocellular carcinoma by universal vaccination against hepatitis B virus: the effect and problems. *Clin Cancer Res* ; 2005 ; 11 : 7953-7.
58. Chang MH, You SL, Chen CJ, et al. Decreased incidence of hepatocellular carcinoma in hepatitis B vaccination: A 20-year follow-up study. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:1348-55.
59. 中華民國九十五年衛生署生命統計資料。
60. Niederau C, Heintges T, Lange S, Goldmann G, Niederau CM, Mohr L, Haussinger D. Long-term follow-up of HBeAg-positive patients treated with interferon alfa for chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 1996;334:1422-7.
61. Lin SM, Sheen IS, Chien RN, Chu CM, Liaw YF. Long-term Beneficial effect of interferon therapy in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology* 1999;29:971-975.
62. Torre D, Tambini R. Interferon-alpha therapy for chronic hepatitis B in children: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 1996;23: 131-7.
63. Lai CL, Lin HJ, Lau JN, Flok AS, Wu PC, Chung HT, Wong LK, Leung MP, Yeung CY. Effect of recombinant alpha2 interferon with or without prednisone in Chinese HBsAg carrier children. *Q J Med* 1991; 78:155-63.

64. Eron JJ, Benoir SL, Jemsek J, MacArthur RD, Santana J, Quinn JB, Kuritzkes DR, Fallon MA, Rubin M. Treatment with lamivudine, zidovudine, or Both in HIV-positive patients with 200 to 500 CD4+ cells per cubic millimeter. *N Engl J Med* 1995;333:1662-9.
65. Lai CL, Ching CK, Tung AK, Li E, Young J, Hill A, Wong BC, Dent J, Wu PC. Lamivudine is effective in suppressing hepatitis B virus DNA in Chinese hepatitis B surface antigen carriers: a placebo-controlled trial. *Hepatology* 1997;25:241-4
66. Lai CL, Chien RN, Nancy Leung WY, Chang TT, Guan R, Tai DI, Ng KY, Wu PC, Dent JC, Barber J, Stephenson SL, Gray DF. A one-year trial of lamivudine for chronic hepatitis B. C.L.Lai etc. *New England J Medicine* 1998; 339:61-8.
67. Jonas MM, Mizerski J, Badia B, et al. Clinical trial of lamivudine in children with chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 2002 ;346 : 1706-13.
68. Yao FY, Osorio RW, Roberts JP, Poordad FF, Briceno MN, Garcia-Kennedy R, Gish RR. Intramuscular hepatitis B immune globulin combined with lamivudine for prophylaxis against hepatitis B recurrence after liver transplantation. *Liver Transplant & Surgery* 1999;5:491-6
69. Jung YO, Lee YS, Yang WS, Han DJ, Park JS, Park SK. Treatment of chronic hepatitis B with lamivudine in renal transplant recipients. *Transplantation* 1998;66:733-7.
70. Picardi M, Selleri C, De Rosa G, Raiola A, Pezzullo L, Rotoli B. Lamivudine treatment for chronic replicative hepatitis B virus infection after allogeneic Bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplantation* 1998;21:1267-9.
71. Liaw YF, Chien RN, Yeh CT, Tsai SL, Chu CM. Acute exacerbation and hepatitis B virus clearance after emergence of YMDD motif mutation during lamivudine therapy. *Hepatology* 1999;30:567-72.
72. Sokal EM, Kelly DA, Mizerski J, et al. Long-term lamivudine therapy for children with HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Hepatology* 2006;43: 225-32.
73. Chien RN, Liaw YF, Atkins M. Pretherapy alanine transaminase level as a determinant for hepatitis B e antigen seroconversion during lamivudine therapy in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 1999;30:770-4.