

A型肝炎

臨床表徵

A型肝炎的潛伏期為15至50天，平均25至30天。其臨床表現包括發燒、黃疸、全身倦怠、噁心、胃口不佳、深色尿、輕微腹痛等。兒童感染A型肝炎以後，出現黃疸等症狀的比率較成人為低，約只為成人的十分之一。造成猛暴性肝炎而死亡者小於0.1%，病人本身已經有其他肝臟疾病者比較容易發生猛暴性肝炎。A型肝炎感染有時會造成持續性或復發性的肝炎變化，並且可以長達六個月，但是並不會引起慢性感染。

致病原

A型肝炎是一種核糖核酸(RNA)病毒，大小為27nm，屬於微小病毒科(Picornaviridae)之一。

流行病學

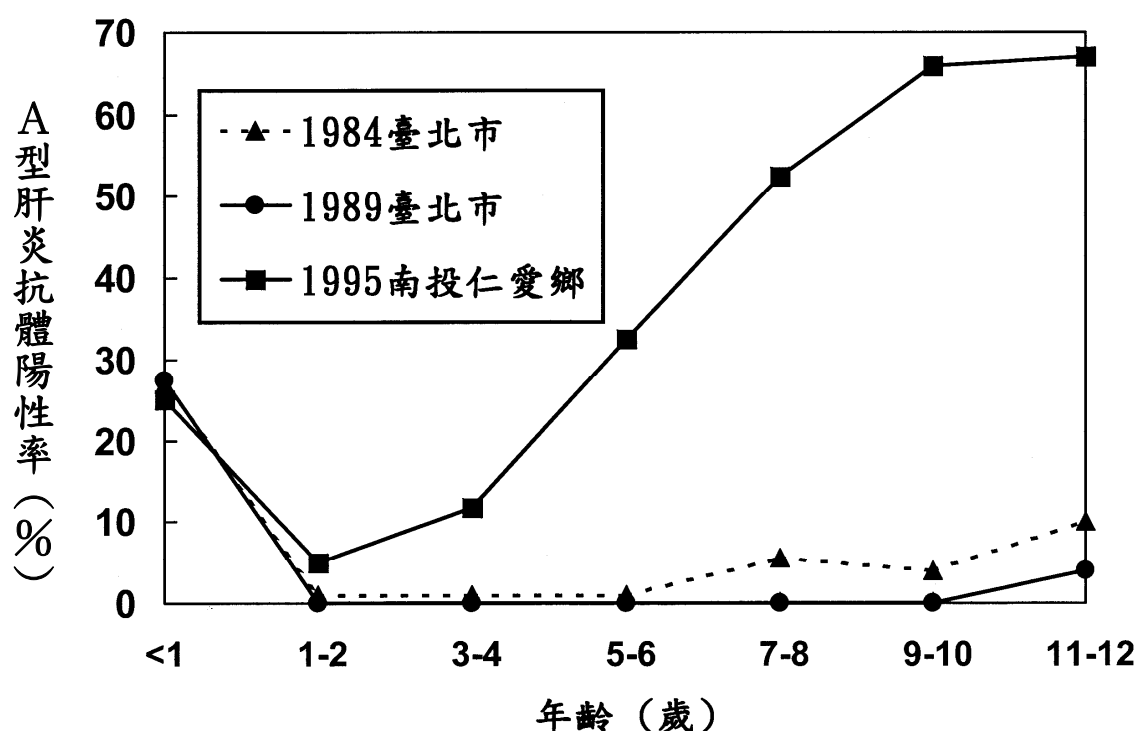
A型肝炎的傳染途徑，主要為由患者糞便所污染的食物或水進入受感染者的口中，也就是所謂的糞口傳染。水源污染、海產生吃、與半熟即吃都是感染A型肝炎的危險因素，游泳池也可能為傳染A型肝炎病毒之處。上海地區在1988年發生A型肝炎大流行，至少有三十一萬人得病，五十餘人死亡，其感染來源即是雙瓣類的海鮮毛蚶。A型肝炎可以在環境中存活達數週之久，也曾經被報告在托嬰中心或醫院嬰兒室引起小規模的流行。它很少經由輸血傳染，也很少發生母子間的垂直傳染。在極罕見的情形下，A型肝炎可以經由人類以外的哺乳動物傳染給人類。

A型肝炎感染並沒有明顯的季節傾向。在病患發病之前一至二週以內，病毒由糞便排出的量最高而具有高度傳染性。在黃疸出現以後一週之內，傳染的危險性逐漸減少。但有時候A型肝炎病毒可以在糞便中持續排出一段相當長的時間，尤其是新生兒與幼兒。

在衛生環境較差之地區，A型肝炎感染主要發生於兒童期；在衛生環境較佳的地區，A型肝炎感染則主要發生於成人期。最近十餘年來，由於衛生環境的改善，世界上很多地區的A型肝炎感染年齡有逐漸提高的趨勢，這些地區包括我國、東南亞、東南歐等地，但是現今大陸、東南亞仍為A型肝炎好發地區。

臺北市在1984及1989年所作的血清流行病學調查結果，與1978至1981年間的研

究報告比較，兒童的A型肝炎抗體血清陽性率有明顯下降的趨勢。1989年的調查顯示，台北市10歲以前的兒童幾乎都沒有A型肝炎的抗體了(圖一)。但是包括各山地鄉在內的臺灣多處地區，因為主要水源並非自來水，所以常常爆發A型肝炎的小區域流行。根據行政院衛生署1995年在南投縣仁愛鄉的調查，當地兒童在青春期以前60%以上都得過A型肝炎感染(圖一)。衛生署於1995年6月開始對台灣30個山地鄉滿15個月大的幼兒免費注射A型肝炎疫苗，之後並將疫苗接種的對象擴大到這些山地鄉的鄰近地區。經過這種疫苗政策的推展以後，近幾年這些地區都沒有再度出現A型肝炎的流行。



圖一、台灣地區兒童A型肝炎抗體之盛行率。三角形圖點與虛線為1984年台北市之調查結果，圓形圖點與實線為1989年台北市之調查結果，正方形圖點與實線為1995年南投縣仁愛鄉之調查結果。前兩項數據來源為參考文獻2 (Tsen KT, et al. J Formosan Med Assoc 1991; 90:138-40)，仁愛鄉數據來源為行政院衛生署疾病管制局之調查資料。

診斷

A型肝炎病毒的基因只能製造一種抗原，所以在受感染者之血中也只能測到針對此抗原之IgM及IgG抗體。IgM抗體在患者的肝功能出現異常以後一週內達到頂點，

在四個月以內逐漸消失，但可能持續達六個月。IgG抗體則在四至八週出現，可以持續數年。A型肝炎並沒有慢性帶原的現象，所以在自然感染以後出現的A型肝炎抗體，可以維持終生的免疫力。

治療

支持性治療。

防控措施

1. 一般性預防措施：預防A型肝炎感染的主要方法為改善衛生(例如注意水源與食物烹調的衛生)與注意個人衛生習慣(例如替幼兒換尿布後必須洗手)。
2. 隔離措施：
 - A. 住院病人：必須注意病人排泄物之清除隔離措施，接觸病人的前後均應特別注意洗手。患者如果是不能自行控制排便的幼兒，或有腹瀉、大便失禁、個人衛生不良等情形時，必須單獨住在單人病房，並且注意排泄物的處理，一直到黃疸出現後一週為止；其他病患則不需要住在單人病房。如果還不知道急性肝炎的類型，其處理方式必須兼顧各種肝炎。
 - B. 工作人員：擔任食物烹調或照顧幼兒的工作人員，在罹患A型肝炎以後，必須在發病後暫停工作一週。
3. 免疫球蛋白：
 - A. 暴露前預防：進入流行區域或其他場所的時候，為了預防A型肝炎感染，可以給予肌肉注射免疫球蛋白(0.02 ml/kg)，其保護效果在注射後馬上出現，並且可以維持大約三個月。如果肌肉注射免疫球蛋白的劑量為0.06 ml/kg，則保護效果大約可持續五個月。如果在流行地區停留超過五個月，則必須每五個月注射一劑0.06 ml/kg肌肉注射免疫球蛋白。因為目前已經有A型肝炎疫苗，所以如果沒有特殊的疫苗禁忌，應該優先考慮使用疫苗做暴露前之預防，除非時間急迫無法事先接種及時的疫苗。
 - B. 暴露後預防：接觸到A型肝炎的感染源以後，為了避免病毒進一步擴散並引發病症，可以使用肌肉注射免疫球蛋白以預防發病，劑量為0.02 ml/kg。接觸到A型肝炎病毒以後兩週內注射免疫球蛋白，可以有85%的保護效力。如果接觸感染源已經超過兩週，則免疫球蛋白可能無效，也不建議再注射免疫球蛋白，此時只需考慮接種A型肝炎疫苗。
 - C. 孕婦與嬰兒如果需要注射免疫球蛋白，其製品不可含有thimerosal成份。

4. A型肝炎疫苗：

- A. 疫苗種類：目前上市的兩種A型肝炎疫苗，分別是葛蘭素史克藥廠(GlaxoSmithKline)製造的Havrix與默沙東藥廠(Merck, Sharp and Dohme)製造的Vaqta。這兩種疫苗都是使用特殊細胞培養A型肝炎病毒，以福馬林去除病毒的活性，並使用氫氧化鋁(aluminum hydroxide)作為免疫佐劑(immune adjuvant)，所以都屬於非活性疫苗(inactivated vaccine)。台灣地區在1994年9月，開始引進這類疫苗。
- B. 注射方法：根據台灣地區的規定，Havrix在台灣准許接種於一歲以上兒童，Vaqta則可接種於二歲以上兒童，注射方法都是肌肉注射，也分別都有兒童與成人兩種劑量(表一)。原則上建議兩劑疫苗使用同一廠牌，但混合注射兩種疫苗並不會影響到抗體反應，所以也是可接受的一種作法。A型肝炎疫苗可以跟其他種類的各種疫苗，同時接種於不同部位。

表一、非活性 A 型肝炎疫苗的建議接種劑量與時程

| 疫苗* | 年齡 | 抗原劑量# | 每劑體積 | 接種時程 |
|--------|--------|----------|--------|---------------|
| Havrix | 1-16 歲 | 720 ELU | 0.5 ml | 間隔 6-12 月接種兩劑 |
| | > 16 歲 | 1440 ELU | 1.0 ml | 間隔 6-12 月接種兩劑 |
| Vaqta | 2-17 歲 | 25 U | 0.5 ml | 間隔 6-18 月接種兩劑 |
| | > 18 歲 | 50 U | 1.0 ml | 間隔 6 月接種兩劑 |

* Havrix 由葛蘭素史克藥廠(GlaxoSmithKline)製造，Vaqta 由默沙東藥廠(Merck, Sharp and Dohme)製造。

ELU為enzyme-linked immunoassay units之縮寫；U為antigen units之縮寫(1 U約等於1 µg病毒蛋白)。

- C. 禁忌：與其他非活性疫苗一樣，主要禁忌為需要特殊治療的急性疾病，與對疫苗成份有過敏反應者(例如對鋁成份過敏)。
- D. 抗體反應：目前對於保護性抗體的最低濃度並無共識，Havrix的研究中認定以酵素免疫測定法(enzyme immunoassay)測出的保護性抗體濃度為大於20 mIU/ml，Vaqta的研究中則以放射性免疫測定法(radioimmunoassay)定量抗體，其制定之保護性抗體濃度為10 mIU/ml以上。在成人的研究中，接種疫苗以後兩週可以測到A型肝炎的IgM抗體。一個對於兒童的研究則顯示接種疫苗後一個月，都測不到IgM抗體。接種疫苗以後15天，88%到93%的疫苗接種者就會有陽性的抗體反應，所以一般認為注射疫苗2-4週以後，就會開始有保護效果。國內對於這類疫苗的臨床研究顯示，注射之後在兒童可以產生幾乎百分之百的抗體，而且可以維持至少20年。根據國外的臨床研究顯示，A型肝炎疫苗的保護效力在94%到100%之間。
- E. 副作用：注射疫苗以後發生局部紅腫酸痛等副作用的比率約在4%到7%之間。全身性的副作用包括發燒、倦怠、食慾不振等，發生率在1%至10%之間不等，對於肝功能並無不良影響，也沒有發生嚴重副作用的報告。
- F. 同時注射免疫球蛋白：在接種第一劑疫苗的同時注射免疫球蛋白，對於抗體陽轉率並無影響，但是最終的抗體濃度會稍低。這種對於抗體濃度的輕微影響在臨床上並無重大意義，所以在緊急需要馬上預防感染時(例如接觸病毒後兩週以內)，A型肝炎疫苗可以和免疫球蛋白同時接種於不同部位。
- a. 暴露前預防：一般只要接種疫苗即可。如果緊急需要去流行地區或有其他會接觸A型肝炎病毒的情形，可以同時接種0.02-0.06 ml/kg的肌肉注射免疫球蛋白(註：目前A型肝炎疫苗不建議接種於一至二歲以下幼兒)。
- b. 暴露後預防：如果接觸感染源者以後還有接觸到A型肝炎的機會，只要年滿1-2歲都建議馬上開始注射疫苗。如果接觸感染源的時間尚未超過兩週，則應該也注射肌肉注射免疫球蛋白。
- G. 建議接種對象：因為A型肝炎疫苗可以產生長期主動性免疫反應，較免疫球蛋白的被動免疫效果持久，所以原則上所有可能被感染的個人，都可以接種疫苗。
- a. 去流行地區的旅客：美國兒科醫學會的感染症委員會認為世界上的非A型肝炎流行地區包括澳洲、紐西蘭、加拿大、日本、西歐與斯堪地納維亞地區(Scandinavia)，其他均屬流行地區。但是，美國並非所有各州都是流行地區，台灣本地也不是流行地區。A型肝炎是否在當地流行，除了必須根據當地的A型肝炎流行數據以外，當地的水源種類也可以當作參考。自來水不發達的地區，都應該視為可能傳染A型肝炎的危險地區。

- b. 慢性肝病：慢性肝病病患得到A型肝炎感染以後，容易導致猛暴性肝炎，所以必須特別加以預防。
- c. 同性戀或雙性戀的男性：西方國家曾經發生同為男性之間的性接觸，導致A型肝炎的流行。
- d. 藥癮者：在注射藥癮與非注射藥癮者之中，都發生過週期性的流行。
- e. 血友病患：曾經有多個注射第八或第九凝血因子而感染A型肝炎的報告。
- f. 職業或平時接觸的環境容易得到感染者：包括接觸可能感染A型肝炎的靈長類動物、A型肝炎實驗室的工作人員。
- g. 其他：任何大於1-2歲的健康兒童與成人，都可以依照各自的意願接種A型肝炎疫苗。

5. 暴露後預防：

- A. A型肝炎感染病患之家庭成員與性伴侶：所有親密接觸的家庭成員與性伴侶，都應該在獲知可能受到傳染的時候，盡快注射疫苗及免疫球蛋白。如果受到暴露以後超過二星期以上，則不需注射免疫球蛋白。
- B. 受感染母親所生之新生兒：曾經有少數報告A型肝炎發生母子間的周產期傳染，但這是很罕見的事例。有專家建議母親如果在產前二週至產後一週內發生症狀，母親的抗體可能來不及保護新生兒，所以建議為這種新生兒注射0.02 ml/kg的肌肉注射免疫球蛋白，但是這種建議並未被證實有效。無論母親發病的時間為何，都可以餵哺母乳。
- C. 托嬰中心、托兒所人員之處理：
 - a. 小孩都能自行控制大小便的托兒所：如果所內僱員或兒童罹患A型肝炎，則接觸此指標病例的僱員與同住一室的小孩，如果以前未曾接種過疫苗，均應注射免疫球蛋白。
 - b. 小孩不能自行控制大小便的托嬰中心：如果有一位僱員、一位中心的小孩、或二名以上小孩的家中成員被發現罹患A型肝炎，則未曾接種疫苗的所有僱員與小孩都應注射免疫球蛋白。在最後一名病例出現之後六週以內，沒有免疫力的所有新進僱員與小孩，也同樣需要注射免疫球蛋白。
 - c. 如果在第一位病例出現以後三週以上才注意到有A型肝炎感染，或三個以上的家庭都發現有被感染的病例，則A型肝炎感染可能已經傳播開了。此時，所有僱員、小孩、與其親密接觸的家中成員都應該注射免疫球蛋白。
 - d. 所有罹患急性A型肝炎的小孩與成人，都應該避開托嬰場所，一直到發病一週以後才可進入此些場所。如果托嬰場所已經完成免疫球蛋白的預防注射，或在其他衛生主管機關認可的情形下，可以解除隔離管制措施。

- e. A型肝炎疫苗：如果托嬰中心或托兒所經判斷有再度發生A型肝炎之虞，則所有未曾接種疫苗的一至二歲以上兒童與成人，都需要注射A型肝炎疫苗。如果研判兩週之內發生A型肝炎傳染的機會極微，則新進工作人員可以只接種疫苗而不注射免疫球蛋白。
- D. 學校：有沖水式馬桶廁所設備的學校之中，傳染A型肝炎的危險性很低，所以如果只出現一名病例，並不需要大規模注射免疫球蛋白。在衛生設備不良的學校，或與受感染病患親密接觸者，仍應注射免疫球蛋白。如果證實受感染病例的傳染源是在學校，則應使用免疫球蛋白預防疫情擴大。如果當地為A型肝炎盛行地區，則應該考慮注射疫苗。
- E. 收容機構與醫院：一般收容機構很容易傳染A型肝炎，一旦出現A型肝炎病例，所有與指標病例有親密接觸的工作人員與被收容人員，都應注射免疫球蛋白。在醫院中照顧受感染者的醫護人員，不需要常規注射免疫球蛋白，但如果證實A型肝炎已經在病人之間，或病人與醫護人員之間發生傳染，則照顧病人的醫護人員必須注射免疫球蛋白。如果有再度發生A型肝炎傳染之餘，可以同時考慮接種疫苗。
- F. 食物或水源引起的流行：通常這種A型肝炎的傳染來源，都需要一段時間才能被確認，所以大多無法有效地以免疫球蛋白加以控制。一般必須在接觸到受污染的食物或水源的二週以內，給予免疫球蛋白才能有預防效果。但是，只要發現有A型肝炎的流行現象，附近的住民宜全面接種A型肝炎疫苗。
- G. A型肝炎疫苗：目前還沒有資料證實單用A型肝炎疫苗作為暴露後預防的成效。
- H. 病例報告：A型肝炎為法定傳染病，所有個案都應該儘速報告當地衛生主管單位。

B型肝炎

臨床表徵

B型肝炎的潛伏期為45至160天，平均90天。在兒童期，B型肝炎感染大多沒有明顯症狀。出現急性肝炎症狀時，會有黃疸、噁心、全身倦怠、胃口不佳等現象。少數病人會表現為猛暴性肝炎而造成肝細胞的大量壞死，其死亡率高達67%。我國嬰兒的猛暴性肝炎，B型肝炎病毒感染是最重要的原因。這些病例共同的特點是他們的感染來源都是B型肝炎e抗原(hepatitis B e antigen)陰性、B型肝炎e抗體(hepatitis B e antibody)陽性、血中B型肝炎病毒DNA濃度很低的帶原者。其中，六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二至六個月大；六個月以上者，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。

發生B型肝炎感染以後，血清中的B型肝炎表面抗原(hepatitis B surface antigen)如果持續陽性達六個月以上，就定義為有慢性帶原現象。帶原兒童在得到感染的初期，e抗原均為陽性，血中的B型肝炎病毒DNA濃度很高，此時肝功能比較容易出現不正常的變化；過了一段時間以後，身體的免疫系統會將病毒大量清除，同時伴有肝組織的傷害與明顯肝功能的變化。此時，e抗原逐漸消失，e抗體隨之出現，病毒DNA的濃度也大多下降到無法以點狀雜交法偵測的地步。經過這種e抗原的清除以後，肝功能就很少出現不正常的變化。

在三歲以前，e抗原的清除率很低，其年清除率小於2%；三歲以後，年清除率上升到5%左右。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抗原清除率比母親為非帶原者的兒童為緩慢。在清除e抗原的過程中，百分之八十的帶原兒童可以偵測到血清的氨基丙酸轉氨酵素(alanine aminotransferase)值上升，但是其上昇的幅度不如成人明顯，只有12.5%超過300 IU/L。

極少數的B型肝炎帶原兒童會清除其表面抗原，而且產生表面抗體。國內對420名帶原兒童的長期追蹤研究之中，B型肝炎表面抗原的年清除率只有0.56%。如果母親為帶原者，其子女比非帶原母親之子女不容易清除其表面抗原。

帶原兒童的肝組織變化大部分很輕微，但在很早期就會開始有變化。國內對於40名周產期感染的帶原兒童，在二至九歲時作肝生檢及組織學檢查，結果1名為慢性活動性肝炎，8名慢性持續性肝炎，30名為慢性非特異性肝炎，2名為正常。

長期的B型肝炎帶原，在過了幾年或幾十年以後，有些會變成肝硬化或肝癌。根據估計，在B型肝炎慢性感染的個人之中，有40%會死於慢性感染的後遺症。B型肝炎是台灣地區肝癌最常見的原因，成人肝細胞癌有百分之九十以上與B型肝炎有關，

兒童肝細胞癌則幾乎百分之百都有B型肝炎感染。以前在台灣所做的慢性B型肝炎感染的長期研究之中，在1976至1986的九年之間追蹤了3454名慢性B型肝炎病人，其中152名病人發生肝癌，發生率是每年每十萬帶原者有495名發生肝癌，這比非慢性B型肝炎感染對照組的每年每十萬人口5.3高出了一百倍左右。根據估計，台灣每一年會因為B型肝炎感染而導致九千人死於肝癌、肝硬化或慢性肝炎。

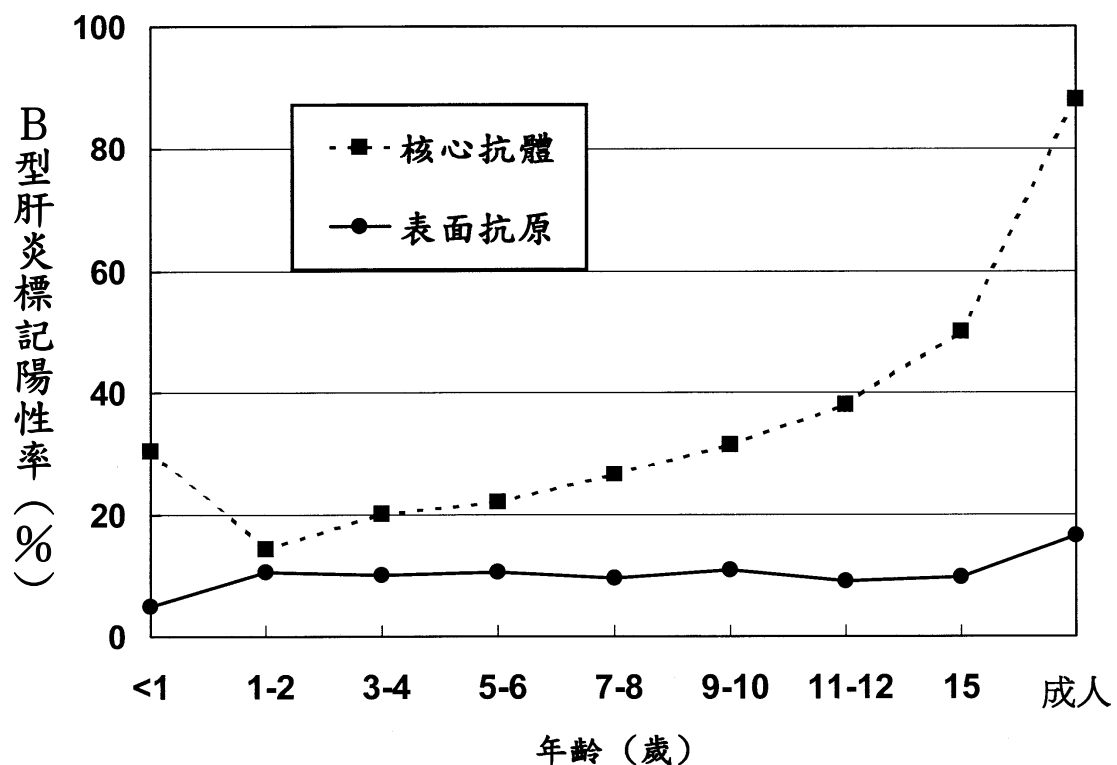
致病原

B型肝炎病毒是一種不完全雙股的之去氧核糖核酸(DNA)病毒，大小為42 nm，屬於hepadnavirus。

流行病學

B型肝炎主要是藉由體液，經過親密接觸或輸血、注射等途徑而發生傳染。一些研究資料顯示，B型肝炎病毒並不會經由糞便 - 口腔或水源汙染等途徑造成傳染。在亞洲國家，周產期經由母親傳給新生兒的垂直傳染，是一個重要的感染途徑。在臺灣的帶原者之中，有40-50%是來自周產期的感染。根據以前在臺灣地區的統計，e抗原陽性母親所生之高危險嬰兒，如果未曾接種疫苗，其帶原比率在86%至96%之間；e抗原陰性母親所生之嬰兒，如果未曾接種疫苗，則有大約10%的帶原比率。水平傳染則以注射及家庭中的傳染為重要途徑。無論是急性或慢性感染，當病患血清的B型肝炎表面抗原為陽性時，都可能藉由血液或其他體液將病毒傳染給他人。血清中的e抗原為陽性時，通常表示B型肝炎病毒的繁殖較活躍，血清中的B型肝炎病毒DNA效價也較高，所以其傳染性也特別高。

以往的流行病學調查資料顯示，國內一般成人的B型肝炎帶原率在10-20%之間。1984年在全國性B型肝炎預防注射實施之前，對於臺北市兒童所作的調查顯示，B型肝炎表面抗原的陽性率在嬰兒期為5%，到二歲時上升到10%，但在滿二歲以後到十四歲之間都一直維持在10%左右。B型肝炎核心抗體(hepatitis B core antibody)陽性率則隨著年齡逐漸上升，在十五歲的時候陽性率達到50% (圖二)。可見台灣地區大部分的帶原者，都是在三歲以前就得到B型肝炎病毒感染。年齡比較大以後才得到感染的話，變成帶原者的機會比較小。兒童期之帶原者大多為e抗原陽性，平均的e抗原陽性率為83.3%。

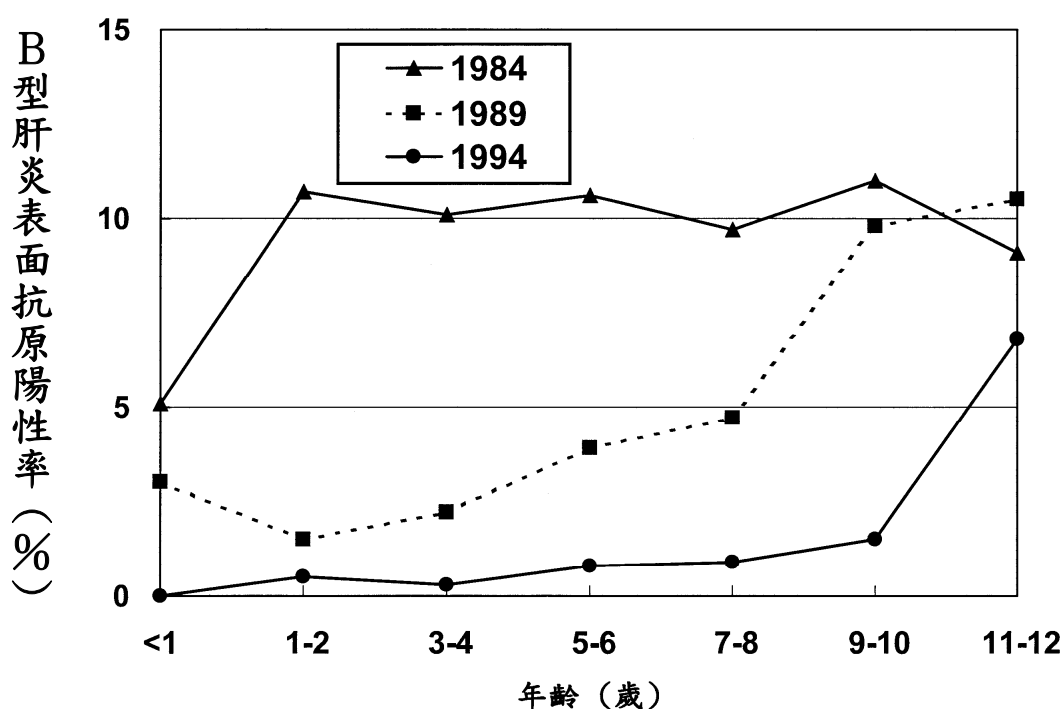


圖二、全面 B 型肝炎疫苗注射前，1984 年台北市兒童的 B 型肝炎標記盛行率調查結果。圓形圖點與實線為 B 型肝炎表面抗原陽性率，正方形圖點與虛線為核心抗體陽性率，資料來源為參考文獻 5 (Hsu HY, et al. J Med Virol 1986; 18:301-7)。

1984年台灣地區開始推行全面性B型肝炎預防注射，一開始只針對慢性帶原母親所生的兒童，1986年疫苗接種對象擴及所有新生兒。1989年在臺北市所作的調查，發現四歲以下兒童的帶原率已經下降到2%左右，1994年的調查則發現10歲以下兒童的帶原率已經下降到1%以下(圖三)。根據最近台灣地區的調查，六至十四歲兒童的肝癌發生率，在1981至1986年間為十萬分之0.70，1986至1990年間的發生率下降到十萬分之0.57，1990至1994年間更下降到十萬分之0.36。這個研究成果首度證實了全面的B型肝炎疫苗接種，可以降低肝癌的發生率。台灣地區B型肝炎盛行率逐漸下降的成果，除了歸功於全面性疫苗注射以外，相關衛生教育的宣導也扮有重要的角色。

診斷

一般的檢驗機構可以檢測的B型肝炎標記包括B型肝炎表面抗原(HBsAg)、e抗原(HBeAg)、B型肝炎表面抗體(anti-HBs)、e抗體(anti-HBe)、與核心抗體(anti-HBc)，這些標記的意義如表二所示。B型肝炎表面抗體的血清濃度超過10 mIU/ml者，表示為陽性反應而且具有保護效力。此外，分子雜交測定(hybridization assay)與聚合酵素鍊鎖反應(polymerase chain reaction)等分子生物檢驗方法可以測定B型肝炎病毒DNA。



圖三、全面B型肝炎疫苗注射前後，台北市兒童的B型肝炎表面抗原盛行率調查結果。

圓形圖點與實線為1984年調查結果，正方形圖點與虛線為1989年調查結果，三角形圖點與實線為1994年調查結果，資料來源為參考文獻6 (Chen HL, et al. J Am Med Assoc 1996; 276:906-8)。

表二、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 | 體內有 B 型肝炎病毒，急性或慢性感染 |

| | | |
|----------|--------------|---|
| 表面抗體 | anti-HBs | 來自自然感染或疫苗接種而有保護性的抗體 |
| e 抗原 | HBeAg | 急性感染的初期, 或慢性帶原者而體內仍有活躍的病毒繁殖, 傳染性較高 |
| e 抗體 | anti-HBe | 自然感染康復以後對於病毒的免疫反應, 或慢性帶原者體內的病毒繁殖較不活躍, 傳染性較低 |
| 核心抗體 | anti-HBc | 曾經有過 B 型肝炎病毒的自然感染 |
| IgM 核心抗體 | IgM anti-HBc | 急性感染 |

感染B型肝炎以後，血清中最先出現表面抗原，如果能夠痊癒，表面抗原大多先行消失，然後出現表面抗體，抗原消失而抗體尚未出現的時間謂之空窗期。IgM核心抗體具有診斷急性B型肝炎的意義，但周產期傳染的嬰兒常常不出現此抗體。

治療

急性B型肝炎並沒有特殊的療法。對於慢性的B型肝炎病毒感染，則有一些效果有限的治療方法。以 α -干擾素治療成人的慢性感染，可以壓抑病毒繁殖而誘使發生e抗原清除，成功率約為25%至40%。對兒童期的慢性感染而言， α -干擾素的治療效果較差。抗病毒藥物lamivudine(拉美夫定)可以治療成人的慢性感染，在兒童的療效則需要進一步研究。在治療期間病毒的繁殖會受到lamivudine的抑制，其優點是副作用比較少，而且可以口服使用，所以病患的接受度比較高。但是，這種抗病毒藥物在治療停止以後有一些病人的病毒又會開始繁殖。

為了早期偵測肝細胞癌，慢性帶原兒童可以定期檢查肝臟酵素、 α -胎兒蛋白(α -fetoprotein)與腹部超音波。因為成本效益仍然不明，所以目前對於定期檢查的時間間隔與檢查項目並無一致的建議。

防控措施

病人的B型肝炎表面抗原為陽性時，必須注意其血液與其他體液的處理。如果還不知道急性肝炎的類型，其處理方式必須兼顧各種肝炎。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。急性B型肝炎為法定傳染病，患者應該報告當地衛生主管單位。

要有效預防B型肝炎病毒感染，最好的方法是預防注射，其次是血液及其製品的篩檢，及可拋棄式針筒之使用，衛生教育之普及，避免與B型肝炎帶原者共同使用牙刷、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。

1. B型肝炎免疫球蛋白(hepatitis B immune globulin)：B型肝炎免疫球蛋白是由含有高效價B型肝炎表面抗體濃度的血漿所製成，製造的血漿必須不含有人類免疫不全病毒(human immunodeficiency virus)與C型肝炎的抗體。B型肝炎免疫球蛋白可以作為暴露後的被動性免疫預防之用，一般的免疫球蛋白不含有高效價的表面抗體，所以不應使用於暴露後預防。
2. B型肝炎疫苗：第一代的血漿製B型肝炎疫苗是由帶原者血液純化出來的B型肝炎表面抗原，必須接種四劑。台灣地區自1984年7月1日首先開始採用這種疫苗做全國性的預防注射，成為世人矚目及學習的模式。由於在預防注射運動推展成功以後，血漿疫苗的來源將逐漸減少，而基因工程技術的進步，使得植入B型肝炎表面抗原基因的酵母菌可以大量生產B型肝炎表面抗原蛋白，並使用氫氧化鋁為免疫佐劑，目前國內已經改為使用這種第二代的基因重組疫苗，這種疫苗可以跟任何其他疫苗接種於不同部位。
 - A. 疫苗種類與劑量：目前國內有二種廠牌的基因重組疫苗，它們都必須在0、1、6個月一共注射三次，每次注射的建議劑量並不相同，但是只要按照規定接種，它們的免疫效果是一樣的，也可以利用不同廠牌疫苗完成接種。葛蘭素史克藥廠(GlaxoSmithKline)的疫苗(Engerix-B)每次注射20微克(1 ml)，洗腎與其他免疫不全病人每次注射40微克；默沙東藥廠(Merck, Sharp and Dohme)的疫苗(H-B-Vax II)在19歲以下每次注射5微克(0.5 ml)，20歲以上每次注射10微克(1 ml)，洗腎與其他免疫不全病人每次注射40微克。這些疫苗都最好以肌肉注射方式給予，但是施打於臀部的免疫效果不佳，所以嬰兒應該接種在大腿前外側，一般兒童與成人接種在上臂三角肌中央；如果有出血傾向，可以做皮下注射，或是用23號針頭在補充凝血因子或血小板以後做肌肉注射，並於注射處緊壓至少2分鐘。疫苗平常保存在攝氏2至8度之間，不可加以冰凍，否則會影響疫苗的效力。
 - B. 致免能力(immunogenicity)：注射完三劑疫苗以後，大約有5-10%的接種者無法產生高於10mIU/ml的保護性表面抗體，稱為是對於疫苗的無反應(nonresponder)

或是低反應者(hyporesponder)。這種情形的影響因素包括：年齡超過40歲、免疫功能不全、肥胖、臀部注射與某些人類白血球抗原(human leukocyte antigen, HLA)的型式。

- C. 保護效益(protective efficacy)：接種疫苗以後，可以減少90%-95%的感染率。國內長期追蹤在出生以後注射三劑基因重組疫苗的兒童，發現抗體的效價會逐年降低，但是一般相信即使抗體效價降低或甚至測不到，這些兒童對於B型肝炎病毒仍然具有免疫記憶力(immune memory)。追蹤結果也顯示出生接種的疫苗在十歲以前都還有很好的保護效果，雖然有些兒童會得到病毒的自然感染，但幾乎沒有新的帶原者出現。至於十歲以後需不需要再追加一劑疫苗，則需要進一步的長期追蹤結果以決定。血液透析病人則需要定期檢驗表面抗體，一旦抗體值低於10 mIU/ml，就需要再接再種一劑疫苗。
- D. 疫苗接種時間表：所有孕婦都必須在產前檢驗B型肝炎標記，如果是e抗原陽性母親所生的高危險新生兒，按照規定必須在24小時內肌肉注射B型肝炎免疫球蛋白0.5毫升，並且於出生一週內、一個月、六個月時接種三劑疫苗。其中，B型肝炎免疫球蛋白與疫苗最好都在出生後12小時以內給予。如果已經超過24小時，仍然應該給予免疫球蛋白，只是其效果較不確定。低危險的新生兒或兒童，則不需要免疫球蛋白。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，所以只要接種在不同的部位，免疫球蛋白與疫苗可以同時接種。將第二劑的基因重組疫苗延後到一個半月時注射，並且將DTP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，這種接種時程可以應用於混合疫苗注射(combination vaccination)，例如與b型嗜血桿菌疫苗或DTP三合一疫苗混合的疫苗。
- E. 副作用：B型肝炎疫苗很少發生特別的反應，最常見的副作用是注射部位的局部酸痛，發生率為3% - 29%，其次為發燒，發生率為1% - 6%。過敏反應很少發生，根據估計立即型過敏反應(anaphylaxis)的發生率約為六十萬分之一。並沒有證據顯示B型肝炎疫苗與下列的病症有因果關係：Guillain-Barré症候群、類風濕性關節炎(rheumatoid arthritis)；中樞神經系統的脫鞘性疾病(demyelinating disease)、嬰兒猝死症候群(sudden infant death syndrome)、自體免疫疾病、慢性倦怠症候群(chronic fatigue syndrome)。
- F. 懷孕與哺乳：孕婦得到急性感染的話，對於孕婦本身與胎兒都有危險性，而疫苗接種對於胎兒並無不良影響的證據，所以懷孕並非疫苗的禁忌。正在哺乳中的母親，也可以接種疫苗。
- G. 疫苗接種禁忌：

- a. 出生後觀察48小時後，認為嬰兒外表、內臟機能及生活力不正常者。
- b. 早產兒出生體重未滿2,200公克者，應等一個月後注射。
- c. 有窒息、呼吸困難、心臟機能不全、嚴重黃疸(血清膽色素值超過15 mg/dl)、昏迷或抽搐等病情者。
- d. 有先天性畸型及嚴重的內臟機能障礙者。

上述禁忌主要是針對新生兒而言；對於較大的兒童，只要沒有一般疫苗的禁忌，如急性發燒性病症者，都可以接種B型肝炎疫苗。早產兒注射B型肝炎免疫球蛋白，沒有體重的限制。

- H. 抗體檢驗：注射疫苗之後，並不需要常規檢驗抗體，但下列情形則可以考慮在注射第三劑疫苗以後1-2個月抽血檢驗抗體：(1)血液透析病人(2)人類免疫不全病毒感染者(3)職業上有接觸病毒之危險者(4)免疫不全病人有得到感染之危險者(5)與慢性帶原者有性接觸關係者(6)帶原母親所生的小孩。
 - I. 延遲注射：如果不能根據規定時程接種疫苗，將缺少的劑次補足即可，而不需要考慮與最後一劑疫苗的時間間隔。
 - J. 對疫苗無抗體反應：接種三劑疫苗以後，如果表面抗體效價仍然低於10 mIU/ml，可以再接種2-3劑疫苗。如果再接種三劑疫苗以後，仍然沒有抗體反應，則再度接種疫苗會產生抗體的機會極微。
3. 皮膚傷口或黏膜接觸到B型肝炎表面抗原陽性血液的處理：在意外的情形下，經由針刺、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，根據受暴露者的情形不同而有不同的處理方式。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(0.06 ml/kg)；如果注射的時間超過了24小時以上，就無法保證其效果。
- A. 受暴露者沒有或不知道有否感染過B型肝炎，也未曾注射過疫苗：馬上給予B型肝炎免疫球蛋白，並且開始接種疫苗。
 - B. 受暴露者已經確知為帶原者：不需特別處理。
 - C. 受暴露者尚未完成疫苗接種的規定次數：馬上給予B型肝炎免疫球蛋白，並且繼續完成疫苗接種。
 - D. 受暴露者接種過疫苗，而且有表面抗體反應：再檢驗一次受暴露者的B型肝炎表面抗體，如果證實抗體為陽性，不需要特別處理；如果抗體複驗為陰性反應，再追加2-3劑疫苗。
 - E. 受暴露者接種過疫苗，而且沒有表面抗體反應：可以給予一劑B型肝炎免疫球蛋白與一劑疫苗，或間隔一個月注射二次B型肝炎免疫球蛋白。如果受暴露者以前曾經注射過四劑以上的疫苗，而仍然沒有抗體反應，則以注射二次免疫球蛋白

的方法為佳。

- F. 受暴露者接種過疫苗，但不知道有無抗體反應：馬上抽血檢驗受暴露者的B型肝炎表面抗體，再注射一劑B型肝炎免疫球蛋白。如果表面抗體的檢驗結果為陽性，不需要再做特別處理；如果表面抗體為陰性，再追加2-3劑疫苗。
- 4. 哺育母乳並不會增加B型肝炎感染的危險性，所以帶原母親仍然可以用母乳餵食嬰兒。

C型肝炎

臨床表徵

C型肝炎的潛伏期為2至12週，平均7至9週。臨床上大多是輕微或無症狀的感染，臨床表現包括緩慢發作的黃疸與全身倦怠。75-85%的病人會變成慢性感染，但不一定有持續的肝功能異常變化，得到慢性感染的兒童大多沒有特殊症狀。C型肝炎慢性感染者，有60-70%出現慢性肝炎變化，大約10-20%發生肝硬化，有些則會導致肝細胞癌。

致病原

C型肝炎病毒屬於黃病毒科(Flavivirus family)，具有單股的核糖核酸(RNA)。C型肝炎病毒具有多種基因型，在動物實驗中，不同基因型的病毒可能沒有交叉保護作用的抗體反應。

流行病學

輸血及注射血液製品，是傳染C型肝炎病毒的重要途徑，約佔患者的一半。其他的傳染途徑包括注射、性接觸、家庭內的密切接觸、母子之間的垂直傳染等。醫護人員不小心被帶有感染者血液的針扎到時，得到感染的機會為4-10%。與B型肝炎的垂直傳染比較，C型肝炎在周產期感染的比率要低很多，發生母子間垂直傳染的機率大約為5%。目前並不清楚受到感染者具有傳染力的時間長短。

世界各國的C型肝炎抗體盛行率各有不同，但一般都在0.5-1.5%之間。兒童的C型肝炎抗體盛行率則都很低，大部分的報告都接近0%，臺北市兒童的研究也顯示其盛行率只有0.13%。

成人慢性非A非B型肝炎的C型肝炎抗體陽性率為60-90%，急性非A非B型肝炎的C型肝炎抗體陽性率則為15-50%。肝細胞癌患者的陽性率，在美國的B型肝炎表面抗原陽性者為51%，陰性者為29%；在日本的B型肝炎表面抗原陽性者為4%，陰性者為69%；臺灣則B型肝炎表面抗原陽性者為10-20%，陰性者為60-70%。我國兒童之慢性非A非B型肝炎75%為C型肝炎抗體陽性，急性非A非B型肝炎則29%陽性，新生兒肝炎患者之C型肝炎抗體陽性率很低，其他各種肝病包括B型肝炎及肝細胞癌的患者的抗體陽性率也很低，健康兒童的抗體陽性率則只有0.13%。

C型肝炎的抗體陽性者，並不一定表示C型肝炎病毒的感染仍然持續存在；而這

種抗體可能並不具有保護效力，但是對於血中具有C型肝炎抗體或C型肝炎病毒RNA的個人，都應該視為有傳染他人的可能性。

診斷

C型肝炎的實驗室診斷，主要有檢測抗體與病毒核酸等兩種方法。利用C型肝炎病毒的核酸序列，可以作出C型肝炎抗原，因而製成測試C型肝炎抗體之試劑。一般先用酵素免疫測定法(enzyme immunoassay)篩檢抗體，篩檢陽性者再用重組免疫墨跡測定法(recombinant immunoblot assay)確定抗體檢驗結果。這兩種檢驗都是偵測IgG抗體，敏感度至少有97%，特異性則超過95%，目前還沒有測定IgM抗體的方法。大多數受到感染的病人，都可以測到抗體。但是，在急性感染初期可能測不到抗體，得到感染以後15週或肝炎發作以後5至6週，80%的病人就可以測到抗體。

由於C型肝炎病毒在病人血液與組織中的含量很少，所以用一般血清學的方法不易測到其抗原，而必須借助反轉錄聚合酵素連鎖反應(reverse transcriptase-polymerase chain reaction)才能測到其RNA的存在。得到感染以後1-2週或肝炎發作之前數星期，就可以在血液或血漿中測到病毒RNA。這種檢驗容易受到檢體處理、檢體保存、實驗操作污染等因素影響，而出現偽陽性或偽陰性的結果。C型肝炎病毒核酸在血液中可能只是間斷性地出現陽性反應，所以單一次的陰性結果並不排除感染的可能性。

治療

可以使用 α -干擾素或再加上ribavirin來治療慢性C型肝炎感染，在成人病例單獨使用 α -干擾素的持續緩解率為15-25%，混合使用ribavirin的比率則約為40%。在兒童治療慢型C型肝炎的經驗較少，治療的反應大致跟成人差不多。慢性C型肝炎感染的病人都建議接種A型肝炎疫苗。

防制措施

1. 病人生病的期間，必須注意其血液與其他體液的處理。如果還不知道急性肝炎的類型，其處理方式必須兼顧各種肝炎。C型肝炎為報告傳染病，患者應該報告當地衛生衛生主管單位。
2. 暴露後預防：如果意外地接觸到C型肝炎患者的血液，並不建議注射免疫球蛋白預防感染，這是因為並沒有報告支持這種作法的效果，而且製造免疫球蛋白的血漿都必須不含C型肝炎抗體。

3. 母親有C型肝炎感染：因為有5%左右的垂直傳染率，C型肝炎感染母親所生之小孩建議接受C型肝炎檢驗。來自母親的C型肝炎抗體可以在小孩體內持續多久並不清楚，但大致上不會超過十二個月，所以小孩在滿十二月以前不建議做C型肝炎抗體的檢驗。如果有必要，可以在1-2個月的時候抽血用聚合酵素鏈鎖反應檢驗病毒的RNA。
4. 母乳：並沒有母乳傳染C型肝炎的報告，所以慢性C型肝炎感染並非餵哺母乳的禁忌，但是如果乳頭有龜裂或出血情形，則建議停止母乳。
5. 捐血者篩檢：捐血者的血液應該做C型肝炎抗體的篩檢，以預防輸血後的C型肝炎感染。國內自從1992年7月開始篩檢供血者之C型肝炎抗體以來，輸血後C型肝炎病毒感染的發生率已大為降低，幾近於零。

D型肝炎

臨床表徵

D型肝炎病毒是一種B型肝炎病毒的輔助病毒(helper virus),它只在有急性或慢性B型肝炎的時候才會引起肝炎。根據動物實驗的研究結果，B型肝炎帶原者發生D型肝炎的重複感染時，其潛伏期約為2至8週；當二種病毒同時發生感染時，其潛伏期則類似B型肝炎病毒感染的潛伏期(45 - 160天，平均90天)。急性或慢性B型肝炎感染的患者，得到D型肝炎感染時，可能使病情惡化，而導致急性肝功能變化，大約有5%的機率會導致猛暴性肝炎。D型肝炎也可能在B型肝炎帶原者中變成慢性感染。

致病原

D型肝炎病毒為一有缺陷的RNA病毒，其基因為單股環狀RNA，大小約為36-43 nm。D型肝炎的感染需要B型肝炎病毒之協助，所以它只發生於B型肝炎帶原者(重複感染，superinfection)，或與B型肝炎病毒同時發生急性感染(coinfection)。病毒所製造的D型肝炎蛋白抗原(HDAg)與病毒核酸，都被包在B型肝炎表面抗原之中。

流行病學

D型肝炎病毒的傳染類似於B型肝炎病毒，也是經由注射、黏膜接觸等途徑發生傳染。容易發生傳染的情形包括輸血、注射藥癮、性接觸等。D型肝炎很少發生母子之間的垂直傳染，但是可以經由B型肝炎帶原者在家庭內發生傳染。

D型肝炎感染盛行的地區包括義大利、東歐、南美、非洲、中東等地。在B型肝炎盛行的遠東地區，D型肝炎反而並不常見，我國兒童感染D型肝炎者也極少見。國內對於150名肝功能正常的B型肝炎帶原兒童所作的研究，其血清D型肝炎抗體陽性率為0。另外在十年的研究中，29名急性肝炎兒童有3名(10.3%)的D型肝炎抗體為陽性；68名慢性B型肝炎兒童中，只有一名(1.5%) D型肝炎抗體陽性。

診斷

市面上用以檢驗D型肝炎病毒抗體的試劑，包括放射性免疫測定法與酵素免疫測定法，可以作為診斷之用。D型肝炎病毒的IgM抗體、D型肝炎抗原與D型肝炎病毒RNA檢查，只是作為實驗室的研究工具。

治療

支持性治療。

防制措施

與B型肝炎的處理一樣，必須注意病人血液與其他體液的處理。如果還不知道急性肝炎的類型，其處理方式必須兼顧各種肝炎。因為D型肝炎感染只發生在有B型肝炎感染的病患，所以一般的預防措施與B型肝炎相同。目前並沒有可以有效地阻止D型肝炎感染的免疫性預防方法，所以B型肝炎帶原者應該小心地避免接觸到D型肝炎病毒。

E型肝炎

臨床表徵

E型肝炎的潛伏期為15至60天，平均約40天。發病時的表現為黃疸、全身倦怠、食慾不振、發燒、腹痛、關節痛等急性症狀，也會有無症狀感染。

致病原

E型肝炎病毒為一單股的RNA病毒，大小約為27-34 nm。E型肝炎病毒原先被歸類於杯狀病毒科(Caliciviridae)，但是這種病毒有一些獨特的生物特性，所以目前尚未在生物學上正式分類，而稱之為類E型肝炎病毒(hepatitis E-like viruses)。

流行病學

E型肝炎病毒的傳染途徑為糞口傳染，成人發病的比率高於兒童。孕婦得病時容易引起猛暴性肝炎，而有很高的死亡率。病例報告較多的地區包括亞洲、非洲與墨西哥等地，感染型態可以是地區性流行或散發性病例，感染來源則大多是受到汙染的水源。台灣地區的E型肝炎病例，大多是在其他流行地區得到感染，特別是大陸地區。國內成人急性非A非B非C型肝炎的報告中，E型肝炎佔了9-38% (5/128)，一般人口的抗體陽性率則為6-11%，二十歲以下的抗體陽性率則只有0.3%。目前並不清楚受到感染者具有傳染力的時間長短，但E型肝炎病毒的病毒血症(viremia)與糞便排出病毒至少可以持續兩星期。E型肝炎病毒並沒有導致慢性感染的報告。

診斷

E型肝炎的診斷可以利用電子顯微鏡、聚合酵素連鎖反應、酵素免疫測定法等，目前市面上已經有酵素免疫測定法可以做診斷的參考，但是其準確性尚待評估。急性E型肝炎感染可以測定血清中的IgM抗體，或用血清或糞便的聚合酵素連鎖反應來做診斷。一般的診斷則必須根據急性肝炎表現，並且排除A、B、C、D型肝炎和其他可以引起急性肝炎的原因以後，做臨床上的臆測，然後再做進一步確認。

治療

支持性治療。

防制措施

必須注意病人排泄物之清除隔離措施，接觸病人的前後均應特別注意洗手。如果還不知道急性肝炎的類型，其處理方式必須兼顧各種肝炎。預防感染最好的方法是保持良好的衛生習慣，並且避免進食受汙染的食物與飲水。利用注射免疫球蛋白來預防感染，還未被證明有效。急性肝炎患者都應該儘快報告當地衛生主管單位，包括懷疑為E型肝炎者。

G型肝炎

臨床表徵

G型肝炎病毒可以造成慢性感染與慢性病毒血症，但是這種病毒很少引起肝臟發炎，大部份受感染者都沒有症狀，也沒有血清生化與病理方面的異常，肝臟大概並非這種病毒的繁殖場所。目前並沒有證據顯示G型肝炎病毒會導致猛暴性或慢性疾病，與其他肝炎病毒同時感染的時候，也不會導致原先的肝炎惡化。

致病原

G型肝炎病毒為一單股的RNA病毒，分類上屬於黃病毒科(Flaviviridae)，並且與C型肝炎病毒有27%的核酸序列相似性。事實上，G型肝炎病毒包括兩種病毒：G型肝炎病毒與GBV-C。這種病毒尚未被培養成功。

流行病學

世界各地都有G型肝炎病毒感染的報告，目前已知的傳染途徑包括輸血、器官移植與母子間的垂直傳染。母子間發生垂直傳染的時候，嬰兒的病毒血症可以持續很久。感染G型肝炎病毒的危險因素包括注射藥癮、血液透析、同性戀或雙性戀，顯示性接觸也可能是傳染途徑之一。目前並不知道潛伏期的長短。台灣地區捐血者血液中有G型肝炎病毒的比率是2.1% (32/1500)，接受這些含有病毒的血液以後，發生G型肝炎感染的比率為38%；有高危險因素的成人，受到感染的比率則為15-30%。台灣地區166名有非A非B非C型肝炎的兒童中，只有2位有G型肝炎感染，而且他們都曾經接受過輸血。台灣地區正常健康兒童血中含有G型肝炎病毒的比率只有1% (2/200)，接受開心手術的兒童則有30%的陽性率。

診斷

目前可以檢驗G型肝炎的方法，只有利用聚合酵素連鎖反應偵測檢體中的病毒核酸。

治療

不需要特殊治療。

防控措施

無。

參考文獻

1. 張美惠. 兒童病毒性肝炎之現況. 中華民國小兒科醫學會雜誌 1993; 34:S1-7.
2. Tsen KT, Chang MH, Tsen YJ, Lee CY, Chen DS. Hepatitis A virus infection in Taipei city 1989. J Formosan Med Assoc 1991; 90:138-40.
3. Stevens CE, Beasley RP, Tsui J, Lee WC. Vertical transmission of hepatitis B antigen in Taiwan. N Engl J Med 1975; 292:771-4.
4. Hsu SC, Chang MH, Ni YH, Hsu HY, Lee CY. Horizontal transmission of hepatitis B in children. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1993; 16:66-9.
5. 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. J Am Med Assoc 1996; 276:906-8.
6. Lee PI, Chang MH, Lee CY, Hsu HY, Chen PJ, Chen DS. Changes of serum hepatitis B virus DNA and transaminase level in the natural course of chronic hepatitis B virus infection in children. Hepatology 1990; 12:657-60.
7. 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.
8. Chang MH, Sung JL, Lee CY, et al. Factors affecting the clearance of hepatitis B e antigen in hepatitis B surface antigen carrier children. J Pediatr 1989; 115:385-90.
9. 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.
10. Lee CY, Huang LM, Chang MH, et al. 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.
11. 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 hepatitis B e antigen-positive mothers. J Pediatr 1995; 126:716-21.
12. 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.
13. Huang FY, Lee PI, Lee CY, Huang LM, Chang LY, Liu SC. Hepatitis B Vaccination in

- Preterm Infants. Arch Dis Child 1997; 77(2): 135-8.
14. Chang MH, Lee CY, Chen DS. The role of hepatitis C virus infection in childhood liver diseases in an area hyperendemic for hepatitis B virus infection. J Med Virol 1993; 40:322-5.
 15. Hsu SC, Chang MH, Chen DS, Hsu HC, Lee CY. Non-A, non-B hepatitis in children: a clinical, histologic and hepatitis C antibody study. J Med Virol 1991; 35:1-6.
 16. 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.
 17. Lee SD, Wang YJ, Lu RH, Chan CY, Lo KJ, Moeckli R. Seroprevalence of antibody to hepatitis E virus among Chinese subjects in Taiwan. Hepatology 1994; 19:866-70.
 18. Chu CM, Lin SM, Hsieh SY, Yeh CT, Lin DY, Sheen IS, Liaw YF. Etiology of sporadic acute viral hepatitis in Taiwan: the role of hepatitis C virus, hepatitis E virus and GB virus-C/hepatitis G virus in an endemic area of hepatitis A and B. J Med Virol 1999; 58:154-9.
 19. Wang JT, Chen PJ, Liu DP, Sheu JC, Wang TH, Chen DS. Prevalence and infectivity of hepatitis G virus and its strain variant, the GB agent, in volunteer blood donors in Taiwan. Transfusion 1998; 38:290-5.
 20. Lai MW, Chang MH, Hsu HY. Non-A, non-B, non-C hepatitis: its significance in pediatric patients and the role of GB virus-C. J Pediatr 1997; 131:536-40.
 21. Chen HL, Chang MH, Ni YH, Hsu HY, Kao JH, Chen PJ. Hepatitis G virus infection in normal and prospectively followed posttransfusion children. Pediatr Res 1997; 42:784-7.