

計畫編號：DOH96-DC-1018

行政院衛生署疾病管制局九十七年度委託研究計畫

總計畫：肝炎防治政策評估

成 果 報 告

執行機構：國立台灣大學醫學院肝炎研究中心

研究主持人：陳定信 教授

執行期間：97年1月1日至97年12月31日

\*本研究報告僅供參考，不代表衛生署疾病管制局意見\*

一、提要與年度成果報告摘要.....	第 2 頁
二、本文	
(一) 成果報告.....	第 5 頁
(二) 結論與建議 .....	第 8 頁
(三) 參考文獻 .....	第 9 頁
三、附錄：本期發表論文目錄 .....	第 19 頁

## 報告內容：

### 一、 提要

慢性肝炎危害台灣國民健康眾所皆知，過去研究已知我國病毒性肝炎之主要致病原為 B 型肝炎病毒，而其最重要的感染途徑乃由母親傳給新生兒之周產期傳染，故我國 B 型肝炎防治自民國 71 年起推展，其中高危險群新生兒之預防注射於民國 73 年展開，而於 75 年擴展至全部新生兒，至今已屆滿 22 年且有相當理想的效果。然而仍約有 6% 因故未能接種疫苗或接種無效而可能變為慢性帶原者，再加上原有約 300 萬的 B 型肝炎帶原者，故往後數十年間，慢性 B 型肝炎病毒感染之後遺症如肝硬化和肝細胞癌仍舊是國人健康的大敵。此外，C 型肝炎病毒的發現也使吾人瞭解大多數慢性非 A 非 B 型肝炎乃由其造成，同時受感染患者也有日漸增加之趨勢，而近年來之研究顯示 C 型肝炎相關肝癌之發生率明顯增加。慢性 C 型肝炎患者約有 20% 最後會演變成肝硬化，1-5 % 演變成肝癌。D 型肝炎病毒只會和 B 型肝炎病毒共同感染宿主或重覆感染 B 型肝炎帶原者，可能會導致 B 型肝炎帶原者發生猛暴性肝炎和肝病嚴重度之進展，故皆為我國民重要之健康問題

## 本年度之研究成果報告摘要：

### 子計畫 1：青少年時期再追加一劑 B 型肝炎疫苗之必要性評估

嬰幼兒大規模施打 B 肝疫苗，已經有效地阻斷母子垂直感染，降低 B 型肝炎的帶原率與併發症。但是，對於 B 型肝炎疫苗的保護力可以維持多久，目前仍存在不確定性。本計劃就是要了解，第二代 B 型肝炎疫苗所產生的保護力到了青少年期是否可以維持？是否需要追加注射 B 肝疫苗？

本計劃已經完成 933 位國中的學生的研究。在 849 位個案有疫苗接種的紀錄可查的個案中，有 834(98.2%)位個案在嬰幼兒期接受過完整的 B 肝疫苗(至少三劑)。在這些個案中，HBsAg 的陽性率是 0.2%。Anti-HBc 的陽性率是 1.7%。Anti-HBs 的陽性率是 27.1%。有 72.3%的個案既沒有 B 肝帶原也沒有 B 肝抗體。

有 524 位不具 B 肝抗原，也不具抗體的個案接受追加注射 B 肝疫苗。結果顯示，只有 74%(388/524)的個案在追加一劑 B 肝疫苗以後，出現  $\geq 10$  mIU/mL 的 anti-HBs，顯示部份個案的 B 肝免疫記憶已經減弱或消失。在追加注射第二劑以後，有 94.3%的人產生大於 10 mIU/mL 的抗體，顯示大部份的人可以對 B 肝疫苗產生抗體，並非真正「不反應者」。

從目前的結果來看，確實有一部份於嬰兒期完成完整 B 肝疫苗注射的青少年，在 13-14 歲時已經漸漸失去 B 肝的免疫記憶。但是第二年的追蹤並沒有發現新增的 B 肝帶原者，暫時沒有全面追加注射的必要。我們主張 B 肝感染的高危險群個案應該接受 B 肝抗體檢驗，並則視其遭 B 肝病毒感染的風險而決定給與追加注射或持續追蹤。

### 子計畫 2：母親為 HBsAg(+), HBeAg (-)之幼兒出生時有無接種 HBIG 對於兒童長期帶原率與疫苗效益之影響

台灣自 1984 年開始實施全面新生兒接種 B 型肝炎疫苗計畫以來，兒童之 B 型肝炎表面抗原陽性率、猛暴性肝衰竭之發生率及死亡率、以及兒童肝細胞癌之發生率，均有明顯的下降，兒童 B 型肝炎帶原率已降到 1%以下。然而，在目前的疫苗政策下，e 抗原陰性的帶原母親所生的嬰兒並不接受 B 肝免疫球蛋白(HBIG)的注射，僅接受三劑 B 型肝炎疫苗注射，而其他如美國等國家的政策，則建議所有 B 肝帶原母親所生新生兒均在 24 小時內接受 HBIG，此兩種不同政策的利弊，尚未有足夠的研究做參考。

本研究的目的，在了解未打 HBIG 及有打 HBIG 之嬰兒，後續產生 B 肝帶原及自然感染之機率，以及產生 anti-HBs 抗體效價的差異。

前二年收案共 2087 名帶原母親所生子女，在 1611 位 HBsAg(+)/HBeAg(-)母親所生子女中，有 6 位(6/1611, 0.37%)呈表面抗原陽性反應，939 位(939/1611, 58.2%)子女具表面抗體陽性反應，22 位(22/1338, 1.6%) 2~10 歲子女具核心抗體陽性反應，有 628 位個案在出生 24 小時內自費施打 HBIG。無自費施打 HBIG 之個案與有自費施打 HBIG 之個案帶原率分別為 0.4%與 0.3%。

在 476 位 HBsAg(+)/HBeAg(+)母親所生子女中，有 51 位(51/476, 10.7%)呈表面抗原陽性反應，283 位(283/476, 59.4%)子女具表面抗體陽性反應，79 位(79/476, 16.5%)子女具核心抗體陽性反應。

本研究之結果將對 e 抗原母親所生之嬰兒，HBIG 施打與否，對於發生 B 肝帶原帶原或

自然感染率之影響，並對危險因子有完整及深入的探討。

第二部分為一前瞻性研究，目前共有 130 組母子配對個案參與研究，分別收集母親生產前及產後六個月的血清，所生子女在出生 6 個月及 12 個月分別抽血，進行帶原率、肝功能異常及病毒量之檢測。目前參與母親為 HBsAg(+)/HBeAg(-)且無自費注射 HBIG 有 26 組，母親為 HBsAg(+)/HBeAg(-)並自費注射 HBIG 有 65 組並且有 39 組個案母親為 HBeAg(+)的帶原者。

### 子計畫 3：慢性 B, C 及 D 型病毒性肝炎之研究-分子流行病學、治病機轉、自然病史與治療

#### I. B 型肝炎

1. 收集 253 例 e 抗原陽性，ALT> 5 倍正常值上限，接受 12-18 個月干擾素治療的慢性 B 肝患者在治療結束後，有 33.6% 的病人，出現 e 抗原的血清轉換 (HBeAg seroconversion)，而其中治療前 ALT>10 倍正常值上限的患者，在治療第三個月和治療第六個月，比治療前 ALT5-10 倍正常值上限的患者，有較高 e 抗原的血清轉換率 (Liver Int. 2008 ;28:1034-41)。
2. 收集小於 60 歲接受健檢之參與者共 507 人(243 位男性、264 位女性、平均年齡 46.6 歲)，所有參與者沒有 C 型肝炎抗體、且沒有酗酒病史（一週飲用酒精量少於 140 克）。其中 50 位 B 型肝炎表面抗原陽性者、視為 B 型肝炎帶原者，457 位 B 型肝炎表面抗原陰性者視為非 B 型肝炎帶原者，兩組比較發現 B 型肝炎帶原與脂肪肝和胰島素抗性之發生沒有顯著相關(J Gastroenterol Hepatol 2008;23:779-82)。

#### II. C 型肝炎

1. 收集 50 位未曾接受過干擾素治療之慢性 C 型肝炎透析患者，以 1:1 之比例隨機接受 24 週傳統型干擾素  $\alpha$ -2a 或是長效型干擾素  $\alpha$ -2a 治療。主要治療療效目標為持續性病毒反應(SVR)，主要治療安全目標為治療副作用所引起的退出率。結果發現長效型干擾素治療比傳統型干擾素有較高之持續性病毒反應且副作用所引起的退出率之比率亦較低。因此慢性 C 型肝炎透析患者以長效型干擾素  $\alpha$ -2a 治療不論在療效及安全性上均較傳統型干擾素  $\alpha$ -2a 為佳(Gut 2008;57:525-30)。
2. 探討台灣 C 肝患者之代謝指標及脂肪激素之變化。本研究發現慢性 C 肝患者的血清中脂肪和膽固醇濃度會受到年齡、性別、血清中脂締素濃度以及 ALT 值所影響，因此值得進一步研究以了解 C 型肝炎病毒感染與血清中脂肪和膽固醇代謝途徑的可能交互作用 (Hepatology International 2008;2:250-257.)。
3. 收集 410 例慢性 C 型肝炎患者，進行臨床與分子流行病學因子分析，結果發現基因型 1b 仍然是台灣地區主要的 C 型肝炎病毒基因型，但年輕族群(<50 歲)有較高比例的基因型 2b 及合併數種基因型感染。而年長者( $\geq$ 50 歲)較易產生肝硬化及肝癌。此外基因型第一型患者病毒量較高，但血清 ALT 值較低 (投稿中)。

## 二、 本文

### (一) 成果報告

#### 子計畫 1：青少年時期再追加一劑 B 型肝炎疫苗之必要性評估

##### 1. 計畫之新發現或新發明

##### (1) 在有完整 B 肝疫苗接種紀錄者當中：

- (a). 96 年台北市國中生(13-14 歲)的 B 型肝炎病毒帶原率為 0.2%
- (b). 1.7% 國中生曾發生 B 型肝炎病毒自然感染(anti-HBc 陽性)
- (c). 72.0% 國中生不具 B 型肝炎保護抗體(anti-HB <10 mIU/mL)

##### (2) 第二代 B 型肝炎疫苗所誘發之抗體至 13-14 歲時已經有 71.9% 小於 10 mIU/mL，抗體濃度越低者，抗體消失的速度越快。雖然有許多個案已經不具有保護性抗體，但是 B 肝感染或帶原比例並無上升。

##### (3) 抗體小於 10 mIU/mL 的人，在接受一劑追加以後，有 72.9% (396/543) 產生大於 10 mIU/mL 的抗體；到了追加注射後 28 天，絕大部份都會產生 B 肝抗體。打兩劑以後，有 94% 的人產生大於 10 mIU/mL 的抗體，顯示大部份的人依然保有部份免疫記憶。需要追加注射者，一劑便已足夠。

##### 2. 計畫對民眾具教育宣導之成果

研究結果顯示 B 肝疫苗的防治效果顯著。宜加強宣導加強民眾對 B 肝預防接種的信心與配合度。也可以作為民眾是否追加注射 B 型肝炎疫苗的依據。

#### 子計畫 2：母親為 HBsAg(+), HBeAg (-) 之幼兒出生時有無接種 HBIG 對於兒童長期帶原率與疫苗效益之影響

第一部分之結果：至 97 年 11 月初已收案進行抽血檢驗母親為 B 型肝炎帶原之 0-10 歲兒童共 2087 名，分析所有 HBsAg(+)/HBeAg(-) 之母親所生子女的 HBV-marker 結果，1611 名中，有 983 名未自費注射 HBIG 個案，4 名(4/983, 0.4%) 個案被檢驗出 HBsAg(+); 另外 628 名自費注射 HBIG 者，有 2 名(2/628, 0.3%) 個案被檢驗出 HBsAg(+)(表一); Anti-HBs 抗體濃度，依年紀有下降趨勢，以年齡層迴歸分析，發現自費施打 HBIG 者的平均濃度比沒有施打 HBIG 的高(圖一)。另外檢測其 Anti-HBc 陽性率在有施打 HBIG 與無施打 HBIG 的個案數分別有 4 位(4/628, 0.6%) 及 18 位(19/983, 1.9%)。

若我們以 HBsAg(+)/及/或 Anti-HBc(+) 定義為自然感染率，進一步分析所有 HBsAg(+)/HBeAg(-) 母親所生 1338 位子女，2~10 歲的個案中，有自費施打 HBIG 比沒有自費施打 HBIG 者之自然感染率低(0.9% Vs. 2.0%) (表三)，因此以目前的結果可顯示有施打 HBIG 之 e 抗原陰性母親所生子女，可降低遭受感染的危險性。

猛爆性肝炎發生率，在 e 抗原陰性母親且未打 HBIG 組為 1/983(0.1%)，有一名個案在出生後五個月發生猛爆性肝炎，目前為帶原者，已追蹤 9 年。在 e 抗原陰性母親且自費施打 HBIG 組，並無個案有猛爆性肝炎病史 (0/496, 0%)。

我們同時收集 e 抗原陽性的母親所生子女，目前有 476 名個案，HBsAg(+) 者有 51 名(51/476, 10.7%)，2~10 歲兒童之 Anti-HBc(+) 者有 79 名(79/417, 18.9%)，目前均在合作醫院專科醫師追蹤中。

本研究中所有篩檢出之帶原者共 57 名兒童，皆檢驗其肝功能；

HBsAg(+)/HBeAg(-)母親所生子女皆未發生肝功能異常的個案(0/6, 0%)，而 HBsAg(+)/HBeAg(+)-母親所生子女有五位為肝功能異常(5/51, 9.8%)；目前這些帶原個案由小兒消化專科醫師追蹤。

第二部份之前瞻性研究收案結果：共有 130 組母子配對個案同意加入研究，追蹤調查疫苗注射狀況，並抽血檢驗，包括肝功能及 B 肝標記檢測。130 名個案中有 91 名為 HBsAg(+)/HBeAg(-)的母親，其中 65 名母親所生子女在出生 24 小時內自費接種 HBIG，另外 26 名母親所生子女未自費接種 HBIG，另外有 39 名為 HBsAg (+)/HBeAg (+)的母親也同時參與本前瞻性研究。所生之子女預計在滿六個月及 1~1.5 歲時抽血檢驗。並於本年度開始進行即時定量 PCR 或 HBV DNA 的方法測定母親懷孕期間的病毒量，並比較嬰兒感染者與未感染者之母病毒量之差異。目前發現一位嬰兒為 HBsAg(+), 且發生急性肝炎狀況，病人並無明顯症狀，可見若非進行前瞻性研究，許多潛在性的嬰兒感染及肝炎個案可能會被忽略。

第三部分之問卷調查：已收集 8 家醫療院所之問卷資料，正陸續增加問卷調查之院所，後續進行分析及評估問卷之效度。

### 子計畫 3：慢性 B, C 及 D 型病毒性肝炎之研究-分子流行病學、治病機轉、自然病史與治療

#### I. B 型肝炎

1. 收集 253 例 e 抗原陽性，ALT> 5 倍正常值上限，接受 12-18 個月干安能治療的慢性 B 肝患者在治療結束後，有 33.6% 的病人，出現 e 抗原的血清轉換 (HBeAg seroconversion)，而其中治療前 ALT>10 倍正常值上限的患者，在治療第三個月和治療第六個月，比治療前 ALT5-10 倍正常值上限的患者，有較高 e 抗原的血清轉換率 (Liver Int. 2008 ;28:1034-41)。
2. 收集小於 60 歲接受健檢之參與者共 507 人(243 位男性、264 位女性、平均年齡 46.6 歲)，所有參與者沒有 C 型肝炎抗體、且沒有酗酒病史（一週飲用酒精量少於 140 克）。其中 50 位 B 型肝炎表面抗原陽性者、視為 B 型肝炎帶原者，457 位 B 型肝炎表面抗原陰性者視為非 B 型肝炎帶原者，兩組比較發現 B 型肝炎帶原與脂肪肝和胰島素抗性之發生沒有顯著相關(J Gastroenterol Hepatol 2008;23:779-82)。

#### II. C 型肝炎

1. 收集 50 位未曾接受過干擾素治療之慢性 C 型肝炎透析患者，以 1:1 之比例隨機接受 24 週傳統型干擾素  $\alpha$ -2a 或是長效型干擾素  $\alpha$ -2a 治療。主要治療療效目標為持續性病毒反應(SVR)，主要治療安全目標為治療副作用所引起的退出率。結果發現長效型干擾素治療比傳統型干擾素有較高之持續性病毒反應且副作用所引起的退出率之比率亦較低。因此慢性 C 型肝炎透析患者以長效型干擾素  $\alpha$ -2a 治療不論在療效及安全性上均較傳統型干擾素  $\alpha$ -2a 為佳(Gut 2008;57:525-30)。
2. 探討台灣 C 肝患者之代謝指標及脂肪激素之變化。本研究發現慢性 C 肝患者的血清中脂肪和膽固醇濃度會受到年齡、性別、血清中脂締素濃度以及 ALT 值所影響，因此值得進一步研究以了解 C 型肝炎病毒感染與血清中脂肪和膽固醇代謝途徑的可能交互作用 (Hepatology International 2008;2:250-257.)。
3. 收集 410 例慢性 C 型肝炎患者，進行臨床與分子流行病學因子分析，結果發現基因型 1b 仍然是台灣地區主要的 C 型肝炎病毒基因型，但年輕族群(<50 歲)有較高比例的基因型 2b 及合併數種基因型感染。而年長者( $\geq 50$  歲)較易產生肝硬化及肝癌。此

## (二) 結論與建議

### 子計畫 1：青少年時期再追加一劑 B 型肝炎疫苗之必要性評估

第二代 B 肝疫苗在嬰幼兒時期所產生的保護力，到了 13-14 歲左右，大約已有 13.9% 已經減弱或消失。抗體濃度越低，失去免疫記憶的可能性越大。對於 B 肝感染的高危險群，可以考慮檢驗 B 肝抗體，抗體濃度極低者(小於等於 0.1 mIU/mL)，給與 B 肝疫苗追加注射。對於抗體濃度介於 1.0 與 10 mIU/mL 之間者，則就個案發生 B 肝感染的風險考慮追加注射。若要進行 B 肝疫苗追加注射，注射一劑便已足夠。

但是，以本研究與疾病管制局現有的流行病學資料看起來，近年 B 型肝炎感染並無明顯增加的現象。所以，對於 1992 年以後，曾接受完整 B 肝疫苗注射的國人，絕大部分到國中階段仍暫時無追加 B 肝疫苗的必要。但是，衛生主管機關應該持續注意此議題，一方面持續繼續進行 B 肝疫苗更長期免疫效力(大於 20 年)的相關研究，一方面建立 B 型肝炎感染的通報監視系統。

有關後續 B 肝疫苗長期免疫效力的研究，可以考慮大約每五年進行一次。研究進行時，必須注意個案是否有自行追加注射，而五年後許多個案已經離開學校進入社會，個案的追蹤有較高的難度，相關研究需要事前縝密規劃。

### 子計畫 2：母親為 HBsAg(+), HBeAg (-)之幼兒出生時有無接種 HBIG 對於兒童長期帶原率與疫苗效益之影響

第一部分之結果：至 97 年 11 月初已收案進行抽血檢驗母親為 B 型肝炎帶原之 0-10 歲兒童共 2087 名，分析所有 HBsAg(+)/HBeAg(-)之母親所生子女的 HBV-marker 結果，1611 名中，有 983 名未自費注射 HBIG 個案，4 名(4/983, 0.4%) 個案被檢驗出 HBsAg(+); 另外 628 名自費注射 HBIG 者，有 2 名(2/628, 0.3%) 個案被檢驗出 HBsAg(+); Anti-HBs 抗體濃度，依年紀有下降趨勢，以年齡層迴歸分析，發現自費施打 HBIG 者的平均濃度比沒有施打 HBIG 的高。

若我們以 HBsAg(+)/及/或 Anti-HBc(+)定義為自然感染率，進一步分析所有 HBsAg(+)/HBeAg(-)母親所生 1338 位子女，2~10 歲的個案中，有自費施打 HBIG 比沒有自費施打 HBIG 者之自然感染率低 (0.9% Vs. 2.0%)，因此以目前的結果可顯示有施打 HBIG 之 e 抗原陰性母親所生子女，可降低遭受感染的危險性。

本研究結果，顯示 HBeAg(-) mother 所生之子女，不論有無施打 HBIG，其帶原及自然感染率仍比 HBeAg (+) mother 為低， 但仍有少數成為帶原者。此外對於 HBeAg(-) 母親所生子女，除了考慮是否感染成為帶原者之外，更有可能發生猛爆性肝炎或急性肝炎的狀況，這些個案後續可能不會成為慢性 B 肝帶原者；因此，將來必須考慮急性肝炎及猛爆性肝炎之發生狀況。

在為評估疫苗所需費用，我們估計近 20 年來之孕婦 B 型肝炎肝標記改變狀況發現，除了出生率下降外，B 肝孕婦之 HBsAg 帶原率及 HBeAg 陽性率均有明顯下降之趨勢(表三)，因此所需之 HBsAg 之經費亦大幅下降，後續之詳細評估，將繼續進一步分析探討。



### **子計畫 3：慢性 B, C 及 D 型病毒性肝炎之研究-分子流行病學、治病機轉、自然病史與治療**

對肝炎病毒感染眾多的相關問題，本年度研究提供了臨床以及病毒學上不少重要的資料，見諸於前項報告。部分結果已為學術雜誌接受刊載，並陸續提供政策制定單位參考。目前除了研究仍要繼續加強以外，對防治計畫的執行也一定要持續下去以竟全功，而使國人早日擺脫 B 型和 C 型肝炎的陰影。希望有關單位能繼續在此方面多予支持和鼓勵。

### (三) 參考文獻

#### 子計畫 1：青少年時期再追加一劑 B 型肝炎疫苗之必要性評估

1. 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. *JAMA* 1996;276:906-8.
2. Chang MH, Chen CJ, Lai MS, Hsu HM, Wu TC, Kong MS, Liang DC, 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;336:1855-9.
3. World Health Organization. Hepatitis B vaccine-making global progress. *EPI update* 31, 1996. Geneva: World Health Organization.
4. 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.
5. Stevens CE, Toy PT, Taylor PE, Lee T, Yip HY. Prospects for control of hepatitis B virus infection: implications of childhood vaccination and long-term protection. *Pediatrics* 1992;90:170-3.
6. Poovorawan Y, Sanpavat S, Pongpunglert W, Chumdermpadetsuk S, Sentrakul P, Vandepapeliere P, Safary A. Long term efficacy of hepatitis B vaccine in infants born to hepatitis B e antigen-positive mothers. *Pediatr Infect Dis J* 1992;11:816-21
7. Resti M, Azzari C, Rossi ME, Adami Lami C, Tucci F, Vierucci A. Five-year follow-up of vaccination against hepatitis B virus in newborns vaccinated with a reduced number of doses. *Vaccine* 1991;9:15-8.
8. Gonzalez ML, Gonzalez JB, Salva F, Lardinois R. A 7-year follow-up of newborns vaccinated against hepatitis B. *Vaccine* 1993;11:1033-6.
9. Ding L, Zhang M, Wang Y, Zhou S, Kong W, Smego RA Jr. A 9-year follow-up study of the immunogenicity and long-term efficacy of plasma-derived hepatitis B vaccine in high-risk Chinese neonates. *Clin Infect Dis* 1993;17:475-9.
10. Beasley RP, Hwang LY, Lee GC, Lan CC, Roan CH, Huang FY, Chen CL. Prevention of perinatally transmitted hepatitis B virus infections with hepatitis B virus infections with hepatitis B immune globulin and hepatitis B vaccine. *Lancet* 1983;2:1099-102.
11. Hsu HM, Lee SC, Wang MC, Lin SF, Chen DS. Efficacy of a mass hepatitis B immunization program after switching to recombinant hepatitis B vaccine: a population-based study in Taiwan. *Vaccine* 2001;19:2825-9.
12. Da Villa G, Peluso F, Picciotto L, Bencivenga M, Elia S, Pelliccia MG. Persistence of anti-HBs in children vaccination against viral hepatitis B in the first year of life: follow-up at 5 and 10 years. *Vaccine* 1996;14:1503-5.
13. Resti M, Azzari C, Mannelli F, Rossi ME, Lionetti P, Vierucci A. Ten-year follow-up study of neonatal hepatitis B immunization: are booster injections indicated? *Vaccine* 1997;15:1338-4.
14. Wainwright RB, Bulkow LR, Parkinson AJ, Zanis C, McMahon BJ. Protection provided by hepatitis B vaccine in a Yupik Eskimo population—Results of a 10-Year Study. *J Infect Dis* 1997;175:674-7.
15. Fujisawa T, Onoue M, Inui A, Kosugi T. Serial changes in titers of antibody to hepatitis B surface antigen after immunization of infants born to mothers with hepatitis B e antigen. *J Pediatr Gastroenterol & Nutr* 1996;23:270-4.
16. Coursaget P, Leboulleux D, Soumare M, le Cann P, Yvonnet B, Chiron JP, Coll-Seck

- AM, et al. Twelve-year follow-up study of hepatitis B immunization of Senegalese infants. *J Hepatol* 1994;21:250-4.
17. 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.
  18. Banatvala JE, Van Damme P. Hepatitis B vaccine – do we need booster? *J Viral Hepatitis* 2003;10:1-6.
  19. Van Hattum J, Maikoe T, Poel J, et al. In vitro anti-HBs production by individual B cells of responders to hepatitis B vaccine who subsequently lost antibody. In: Hollinger FB, Lemon SM, Maccolis HS, editors. *Viral Hepatitis and Liver Disease*. Williams & Wilkins: Baltimore, MD, 1991:774-6.
  20. Lin YC, Chang MH, Ni YH, Hsu HY, Chen DS. Long-term immunogenicity and efficacy of universal hepatitis B virus vaccination in Taiwan. *J Infect Dis* 2003; 187:134-8.
  21. Young BWY, Lee SS, Lim WL, Yeoh EK. The long-term efficacy of plasma-derived hepatitis B vaccine in babies born to carrier mothers. *J Viral Hepatitis* 2003; 187: 23-30.
  22. European consensus group on hepatitis B immunity. Are booster immunizations needed for lifelong hepatitis B immunity? *Lancet* 2000;355:561-65.
  23. Coursaget P, Yvonnet B, Chotard J, Sarr M, Vincelot P, N'doye R, Diop-Mar I, et al. Seven-year study of hepatitis B vaccine efficacy in infants from an endemic area (Senegal). *Lancet* 1986;2:1143-5.
  24. Hadler SC, Francis DP, Maynard JE, Thompson SE, Judson FN, Echenberg DF, Ostrow DG, et al. Long-term immunogenicity and efficacy of hepatitis B vaccine in homosexual men. *N Engl J Med* 1986;315:209-14.
  25. Poovorawan Y, Sanpavat S, Chumdermpadetsuk S, Safary A. Longterm hepatitis B vaccine in infants born to hepatitis B e antigen positive mothers. *Archives of Disease in Childhood* 1997;77:F47-51.
  26. Lu CY, Chiang BL, Chi WK, Chang MH, Ni YH, Hsu HM, Twu SJ, Su IJ, Huang LM, Lee CY. Waning immunity to plasma-derived hepatitis B vaccine and the need for boosters 15 years after neonatal vaccination. *Hepatology*. 2004 Dec;40(6):1415-20.

子計畫 2：母親為 HBsAg(+), HBeAg (-)之幼兒出生時有無接種 HBIG 對於兒童長期帶

### 原率與疫苗效益之影響

1. Acharya SK, Dasarathy S, Kumer TJ, Sushma S, Prasanna KS, Tandon A, Sreenivas V, et al. Fulminant hepatitis in a tropical population: clinical course, cause, and early predictors of outcome. *Hepatology* 1996;23:1448-55.
2. Beasley RP, Hwang LY, Lee GC, et al. Prevention of perinatally transmitted hepatitis B virus infections with hepatitis B virus infections with hepatitis B immune globulin and hepatitis B vaccine. *Lancet* 1983; 2: 1099-102.
3. Beath SV, Boxall EH, Watson RM, Tarlow MJ, Kelly DA. Fulminant hepatitis B in infants born to anti-HBe hepatitis B carrier mothers. *BMJ* 1992;304:1169-70.
4. Boxall EH, Sira JA, EL-Shuhkri N, Kelly DA. Long-term persistence of immunity to hepatitis B after vaccination during infancy in a country where endemicity is low. *J Inf Dis* 2004;190:1264-9.
5. Chang MH, Chen DS, Hsu HC, Hsu HY, Lee CY, et al. Maternal transmission of hepatitis B virus in childhood hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1989; 64:2377-80.
6. Chang MH, Hsu HY, Ni YH, Tsai KS, Lee PI, Chen PJ, Hsu YL, Chen DS. Precore stop codon mutation in chronic hepatitis B virus infection in children: its relation to Hepatitis B e seroconversion and maternal hepatitis B surface antigen. *J Hepatol* 1998;28:915-922.
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. Chen HL, Chang CJ, Kong MS, Huang FC, Lee HC, Lin CC, Liu CC, Lee IH, Wu TC, Wu SF, Ni YH, Hsu HY, Chen DS. Fulminant hepatic failure in children in endemic areas of HBV infection: 15 years after universal hepatitis B vaccination. *Hepatology* 2004;39:58-63.
9. Hsu HY, Chang MH, Ni YH, Chen HL. Survey of hepatitis B surface variant infection in children 15 years after a nationwide vaccination programme in Taiwan. *Gut* 2004;53:1499-503.
10. Hsu HY, Chang MH, Ni YH, Lin HH, Wang SM, Chen DS. Surface gene mutants of hepatitis B virus in infants who develop acute or chronic infections despite immunoprophylaxis. *Hepatology* 1997;26:786-91.
11. Hsu HY, Chang MH, Ho HN, Hsieh RP, Lee SD, Chen DS, et al. Association of HLA-DR14-DR52 with low responsiveness to hepatitis B vaccine in Chinese residents in Taiwan. *Vaccine* 1993;11:1437-40.
12. Lee PI, Chang LY, Lee CY, Huang LM, Chang MH. Detection of hepatitis B surface gene mutation in carrier children with or without immunoprophylaxis at birth. *J infect Dis* 1997;176:427-30.
13. Lee WM. Hepatitis B virus infection. *N Engl J Med* 1997; 337: 1733-45.
14. Lo KJ, Tsai YT, Lee SD, et al. Immunoprophylaxis of infection with hepatitis B virus in infants born to hepatitis B surface antigen-positive carrier mothers. *J Infect Dis* 1985; 152: 817-22.
15. Lok AS. Chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2002; 346: 1682-3.
16. Rosh JR, Schwersenz AH, Groisman G, Benkov KJ, LeLeiko NS. Fatal fulminant hepatitis B in an infant despite appropriate prophylaxis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1994;148:1349-51.
17. Stevens CE, Neurath RA, Beasley RP, Szmunes W. HBeAg and anti-HBe detection by radioimmunoassay: correlation with vertical transmission of hepatitis B virus in Taiwan. *J Med Virol* 1979; 3: 237-41.
18. 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;133:374-7.
19. Tsai TY, Lo KJ, Lee SD, et al. Immunoprophylaxis against hepatitis B virus infection: a

20. Vanclaire H, Cornu C, Sokal EM. Fulminant hepatitis B in an infant born to a hepatitis Be-antibody positive, DNA-negative mother. *Arch Dis Child* 1991;66:983-5.
21. Yang YJ, Liu CC, Chen TJ, Lee MF, Chen SH, Shih HH, Chang MH. Role of hepatitis B immunoglobulin in infants born to hepatitis B e antigen-negative carrier mothers in Taiwan. *Pediatr Infec Dis J* 2003; 22: 584-8.

子計畫 3：慢性 B, C 及 D 型病毒性肝炎之研究-分子流行病學、治病機轉、自然病史與

## 治療

1. Sung JL, Chen DS. Hepatitis B surface antigen and antibody in liver disease in Taiwan. Proc. 5th Asian-Pacific Congress of Gastroenterology, Singapore, 1976;99:265-9.
2. Sung JL, Liaw YF, Shih PL, et al. Studies on carriers of hepatitis B antigen. Proc Internatl Symposium on Hepatitis, Taipei. 1974;99:85-91.
3. Sung JL, Shih PL, Liaw YF, et al. A survey and follow-up study of anicteric hepatitis, other asymptomatic liver disease and hepatitis B surface antigen carriers. J Formosan Med Assoc 1979;78:452-9.
4. Wu JS, Chen CH, Chiang YH, et al. Hepatitis B virus infection in Taiwan. J Formosan Med Assoc 1980;79:760-7.
5. Chen DS, Sung JL. Hepatitis B virus infection and chronic liver disease in Taiwan. Acta Hepato-Gastroenterol 1978;25:423-30.
6. Chen DS, Sung JL, Lai MY. A seroepidemiologic study of hepatitis B virus infection in Taiwan. J Formosan Med Assoc 1978;77:908-18.
7. Chen DS, Sung JL, Lai MY. Hepatitis B e antigen and antibody in chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. Acta Hepato-Gastroenterol 1981;28:288-91.
8. Sung JL. Hepatitis B virus infection and its sequelae in Taiwan. Proc. Natl Sci Counc B, ROC. 1981;5:385-9.
9. Liaw YF, Chu CM, Su IJ, et al. Clinical and histological events preceding HBeAg seroconversion in chronic type B hepatitis. Gastroenterology 1983;84:216-9.
10. Lo KJ, Tong MJ, Chien MC, et al. The natural course of HBsAg-positive chronic active hepatitis in Taiwan. J Infect Dis 1982;146:205-10.
11. Su IJ, Lai MY, Hsu HC, et al. Diverse virologic, histologic and prognostic implications of seroconversion from HBeAg to anti-HBe in chronic hepatitis B virus infection. J Hepatol 1986;3:182-9.
12. Chen DS, Kuo G, Sung JL, et al. Hepatitis C virus infection in an area hyperendemic for hepatitis B and chronic liver disease: the Taiwan experience. J Infect Dis 1990;162:817-22.
13. Wang JT, Wand TH, Lin JT, et al. HCV RNA in saliva of patients with posttransfusion hepatitis C infection. Lancet 1991;337:48.
14. Chen PJ, Lin MH, Tai KF, et al. The Taiwanese hepatitis C virus genome: sequence determination and mapping the 5' termini of viral genomic and antigenomic RNA. Virology 1992;188:102-13.15.
15. Lee SD, Chan CY, Wang YC, et al. Seroepidemiology of hepatitis C virus infection in Taiwan. Hepatology 1991;13:830-33.
16. Chen DS, Hsu HM, Sung JL, et al. A mass vaccination program in Taiwan against HBV infection in infants of HBsAg carrier mothers. JAMA 1987;257:2597-603.
17. Hsu HM, Chen DS, Chuang CH, et al. Efficacy of a mass hepatitis B vaccination program in Taiwan. JAMA 1988;260:2231-5.
18. Yang PM, Chen DS, Lai MY, et al. Clinicopathological studies of asymptomatic HBsAg carriers: with special emphasis on the carriers older than 40 years. Hepatogastroenterology 1987;34:251-4.
19. Beasley RP. Hepatitis B virus: the major etiology of hepatocellular carcinoma. Cancer 1988;61:1942-56.
20. Lo KJ, Lee SD, Tsai YT, et al. Long-term immunogenicity and efficacy of hepatitis B vaccine in infants born to HBeAg-positive HBsAg-carrier mothers. Hepatology 1988;8:1647-50.

21. Liaw YF, Pao CC, Chu CM, et al. Changes of serum HBV DNA in two types of clinical events preceding spontaneous HBeAg seroconversion in chronic type B hepatitis. *Hepatology* 1987;7:1-3.
22. Tsai SL, Yang PM, Lai MY, et al. Natural history of HBsAg-positive cirrhosis in Taiwan: a clinicopathologic study. *J Gastroenterol Hepatol* 1988;3:583-92.
23. Kao JH, Chen PJ, Lai MY, Chen DS. Hepatitis B genotypes correlate with clinical outcomes in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2000; 118: 554-9.
24. Kao JH. Hepatitis B viral genotypes: clinical relevance and molecular characteristics. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17:643-50.
25. Liu CJ, Kao JH, Chen PJ, Lai MY, Chen DS. Molecular epidemiology of hepatitis B viral serotypes and genotypes in Taiwan. *J Biomed Sci* 2002;9:166-70.
26. Kao JH, Chen DS. Hepatitis B virus genotypes and hepatocellular carcinoma in Japan-Reply. *Gastroenterology* 2001;120:1564-5.
27. Kao JH, Chen PJ, Lai MY, Chen DS. Genotypes and clinical phenotypes of hepatitis B virus in patients with chronic hepatitis B virus Infection. *J Clin Microbiol* 2002;40:1207-9.
28. Kao JH, Chen PJ, Lai MY, Chen DS. Clinical and virological aspects of hepatitis B genotypes B and C-infected blood donors. *J Clin Microbiol* 2002;40:22-5.
29. Kao JH, Wu NH, Chen PJ, Lai MY, Chen DS. Hepatitis B genotypes and the response to interferon therapy. *J Hepatol* 2000;33:998-1002.
30. Kao JH, Liu CJ, Chen DS. Hepatitis B viral genotypes and lamivudine resistance *J Hepatol* 2002;36:303-4.
31. Kao JH. Clinical relevance of hepatitis B viral genotypes: a case of de'ja` vu? *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17:113-5.
32. Magnius LO, Norder H. Subtypes, genotypes and molecular epidemiology of the hepatitis B virus as reflected by sequence variability of the S-gene. *Intervirology* 1995;38:24-34.
33. Norder H, Courouce AM, Magnius LO. Complete genomes, phylogenetic relatedness, and structural proteins of six strains of the hepatitis B virus, four of which represent two new genotypes. *Virology* 1994;198:489-503.
34. Stuyver L, De Gendt S, Van Geyt C, et al. A new genotype of hepatitis B virus: complete genome and phylogenetic relatedness. *J Gen Virol* 2000;81:67-74.
35. Kao JH, Chen DS. Global control of hepatitis B virus infection. *Lancet Infectious Dis* 2002;2:395-403.
36. Ding X, Mizokami M, Yao G, et al. Hepatitis B virus genotype distribution among Chronic hepatitis B virus carriers in Shanghai, China. *Intervirology* 2001;44:43-7.
37. Fujie H, Moriya K, Shintani Y, Yotsuyanagi H, Iino S, Koike K. Hepatocellular B virus genotypes and hepatocellular carcinoma in Japan. *Gastroenterology* 2001;120:1564-5.
38. Hsu HY, Chang MH, Chen DS, et al. Baseline seroepidemiology of hepatitis B virus infection in children in Taipei, 1984: a study just before mass hepatitis B vaccination program. *J Med Virol* 1986;18:301-7.
39. Ni YH, Chang MH, Huang LM, Chen HL, Hsu HY, Chiu TY, Tsai KS, Chen DS. Hepatitis B Virus Infection in Children and Adolescents in a Hyperendemic Area: 15 Years after Mass Hepatitis B Vaccination. *Ann Intern Med* 2001;135:796-800.
40. Chang MH, Chen CJ, Lai MS, Hsu HM, Wu TC, Kong 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;336:1855-59.

41. Lai MMC. The molecular biology of hepatitis delta virus. *Ann Rev Biochem* 1995;64:259-286.
42. Govindarajan S, De Cock KM, Redeker AG. Natural course of delta superinfection in chronic hepatitis B virus-infected patients: histologic study with multiple liver biopsies. *Hepatology* 1986;6:640-4.
43. Govindarajan S, Chin KP, Redeker AG et al. Fulminant B viral hepatitis: role of delta antigen. *Gastroenterology* 1984;86:1417-20.
44. Hadler SC, De Monzon M, Ponzetto A, et al. Delta virus infection and severe hepatitis. An epidemic in the Yucpa Indians of Venezuela. *Ann. Intern. Med.* 1984;100:339-44.
45. Chen DS, Lai MY, Sung JL. Delta agent infection in patients with chronic liver diseases and hepatocellular carcinoma--an infrequent finding in Taiwan. *Hepatology* 1984;4:502-3.
46. Chen PJ, Chen DS, Chen CR, et al. Delta infection in asymptomatic carriers of hepatitis B surface antigen: low prevalence of delta activity and effective suppression of hepatitis B virus replication. *Hepatology* 1988;8:1121-4.
47. Hsu HM, Wang YF, Lo SH, et al. Hepatitis D virus infection among intravenous drug abusers in Taiwan: analysis of risk factors and liver function tests. *J Med Virol* 1990;31:76-81.
48. Gaeta GB, Stroffolini T, Chiaramonte M, et al. Chronic hepatitis D: a vanishing disease? An Italian multicenter study. *Hepatology* 2000;32:824-827.
49. Huo TI, Wu JC, Lin RY, et al. Decreasing hepatitis D virus infection in Taiwan: an analysis of contributory factors. *J Gastroenterol Hepatol* 1997;12:747-51.
50. Kao JH, Chen PJ, Lai MY, Chen DS. Hepatitis D viral genotypes in intravenous drug users in Taiwan: decreasing prevalence and no preference for hepatitis B viral genotypes. *J Clin Microbiol* 2002;40:3047-9.
51. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a cDNA derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science* 1989;244: 359-62.
52. Farci P, Purcell RH. Clinical significance of hepatitis C virus genotypes and quasispecies. *Semin Liver Dis* 2000;20:103-26.
53. Kao JH, Tsai SL, Yang PM, et al. A clinicopathologic study of chronic non-A, non-B (type C) hepatitis in Taiwan: comparison between posttransfusion and sporadic patients. *J Hepatol* 1994;21:244-9.
54. Wu JS, Lee HF, Hsiao HL, et al. Genotype distribution of hepatitis C virus infection in Taiwan. *J Med Virol* 1994;44:74-9.
55. Kao JH, Chen PJ, Lai MY, Yang PM, Sheu JC, Wang TH, Chen DS. Genotypes of hepatitis C virus in Taiwan and the progression of liver disease. *J Clin Gastroenterol* 1995;21:233-7.
56. Kao JH, Chen PJ, Lai MY, et al. Superinfection of heterologous hepatitis C virus in a patient with chronic type C hepatitis. *Gastroenterology* 1993;105:583-7.
57. Kao JH, Chen PJ, Lai MY, et al. Mixed infections of hepatitis C virus as a factor in acute exacerbation of chronic type C hepatitis. *J Infect Dis* 1994;170:1128-33.
58. Kao JH, Chen PJ, Lai MY, et al. Quasispecies of hepatitis C virus and genetic drift of the hypervariable region in chronic type C hepatitis. *J Infect Dis* 1995;172:261-4.
59. Kao JH, Lai MY, Chen PJ, et al. Clinical significance of serum hepatitis C virus titers in patients with chronic type C hepatitis. *Am J Gastroenterol* 1996;91:506-1.
60. Bréchet, C., V. Thiers, D. Kremsdorf, B. Nalpas, S. Pol, and P. Paterlini-Brechot. 2001. Persistent hepatitis B virus: clinically significant or purely occult? *Hepatology*



61. Cacciola I, Pollicino T, Squadrito G, et al. Occult hepatitis B virus infection in patients with chronic hepatitis C liver disease. *N Engl J Med* 1999;341:22-26.
62. Mehta SH, Brancati FL, Sulkowski MS, Strathdee SA, Szklo M, Thomas DL. Prevalence of type 2 diabetes mellitus among persons with hepatitis C virus infection in the United States. *Ann Intern Med* 2000;133:592-9.
63. Caronia S, Taylor K, Pagliaro L, Carr C, Palazzo U, Petrik J, O'Rahilly S, Shore S, Tom BD, Alexander GJ. Further evidence for an association between non-insulin-dependent diabetes mellitus and chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology* 1999;30:1059-63.
64. Petit JM, Bour JB, Galland-Jos C, Minello A, Verges B, Guiguet M, Brun JM, Hillon P. Risk factors for diabetes mellitus and early insulin resistance in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2001;35:279-83.
65. Akbar DH, Siddique AM, Ahmed MM. Prevalence of Type-2 diabetes in patients with hepatitis C and B virus infection in Jeddah, Saudi Arabia. *Med Princ Pract* 2002;11:82-5.
66. Custro N, Carroccio A, Ganci A, Scafidi V, Campagna P, Di Prima L, Montalto G. Glycemic homeostasis in chronic viral hepatitis and liver cirrhosis. *Diabetes Metab* 2001;27:476-81.
67. Ryu JK, Lee SB, Hong SJ, Lee S. Association of chronic hepatitis C virus infection and diabetes mellitus in Korean patients. *Korean J Intern Med* 2001;16:18-23.
68. Okan V, Araz M, Aktaran S, Karsligil T, Meram I, Bayraktaroglu Z, Demirci F. Increased frequency of HCV but not HBV infection in type 2 diabetic patients in Turkey. *Int J Clin Pract* 2002;56:175-7.
69. Lai MY, Kao JH, Yang PM, et al. Long-term efficacy of ribavirin plus interferon  $\alpha$  in the treatment of chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 1996;111:1307-12.
69. McHutchison JG. Hepatitis C advances in antiviral therapy: What is accepted treatment now? *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17:431-41.
70. McHutchinson JG, Gordon S, Schiff ER, Shiffman ML, Lee WM, Rustgi VK, Goodman Z, Ling MH, Cort S, Albrecht JK. Interferon alfa-2b monotherapy versus interferon alfa 2b plus ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C: results of a US multi-center randomized controlled trial. *N Engl J Med* 1998;339:1485-92.
71. Poynard T, Marcellin P, Lee SS, Niederau C, Minuk GS, Ideo G, Bain V, Heathcote J, Zeuzem S, Trepo C, Albrecht J. Randomised trial of interferon alpha2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alpha2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. International Hepatitis Interventional Therapy Group. *Lancet* 1998;352:1426-32.
72. Alter HJ. Transfusion transmitted hepatitis C and non-A, non-B, non-C. *Vox Sang* 1994;67:19-24.
73. Simons JN, Leary TP, Dawson GJ, et al. Isolation of novel virus-like sequences associated with human hepatitis. *Nature Medicine* 1995;1:564-9.
74. Linnen J, Wages J, Zhang-Keck ZY, et al. Molecular cloning and disease association of hepatitis G virus: a transfusion-transmissible agent. *Science* 1996;271:505-8.
75. Nishizawa T, Okamoto H, Konishi K, Yoshizawa H, Miyakawa Y, Mayumi M. A novel DNA virus (TTV) associated with elevated transaminase levels in posttransfusion hepatitis of unknown etiology. *Biochem Biophys Res Commun* 1997;241:92-7.
76. Kao JH, Chen PJ, Lai MY, et al. GB virus-C/hepatitis G virus infection in an area endemic for viral hepatitis, chronic liver disease, and liver cancer. *Gastroenterology* 1997;112:1265-70.

77. Kao JH, Chen W, Hsiang SC, Chen PJ, Lai MY, Chen DS. Prevalence and implication of TT virus infection: minimal role in patients with non-A~E hepatitis in Taiwan. *J Med Virol* 1999;59:307-12.
78. Mushahwar IK. Recently discovered blood-borne viruses: are they hepatitis viruses or merely endosymbionts? *J Med Virol* 2000;62:399-404.
79. Tanaka Y, Primi D, Wang RYH, et al. Genomic and molecular evolutionary analysis of a newly identified infectious agent (SEN virus) and its relationship to the TT virus family. *J Infect Dis* 2001;183:359-67.
80. Umemura T, Yeo AE, Sottini A, et al. SEN virus infection and its relationship to transfusion-associated hepatitis. *Hepatology* 2001;33:1303-11.
81. Kao JH, Chen W, Chen PJ, Lai MY, Chen DS. Prevalence and implication of a newly identified infectious agent (SEN virus) in Taiwan. *J Infect Dis* 2002;185:389-92.
82. Rigas B, Hasan I, Rehman R, Donahue P, Wittkowski KM, Lebovics E. Effect on treatment outcome of coinfection with SEN viruses in patients with hepatitis C. *Lancet* 2001;358:1961-2.
83. Liaw YF. Role of hepatitis C virus in dual and triple hepatitis virus infection. *Hepatology* 1995;22:1101-8.
84. Sanchez-Tapias JM, Costa J, Mas A, Bruguera M, Rodes J. Influence of hepatitis B virus genotype on the long-term outcome of chronic hepatitis B in western patients. *Gastroenterology* 2002;123:1848-1856.
85. Wai CT, Chu CJ, Hussain M, Lok AS. HBV genotype B is associated with better response to interferon therapy in HBeAg(+) chronic hepatitis than genotype C. *Hepatology* 2002;36:1425-1430.
86. Akuta N, Suzuki F, Kobayashi M, Tsubota A, Suzuki Y, Hosaka T, Someya T, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Kumada H. The influence of hepatitis B virus genotype on the development of lamivudine resistance during long-term treatment. *J Hepatol* 2003;38:315-321.
87. Sumi H, Yokosuka O, Seki N, Arai M, Imazeki F, Kurihara T, Kanda T, Fukai K, Kato M, Saisho H. Influence of hepatitis B virus genotypes on the progression of chronic type B liver disease. *Hepatology* 2003;37:19-26.
88. Sugauchi F, Orito E, Ichida T, Kato H, Sakugawa H, Kakumu S, Ishida T, Chutaputti A, Lai CL, Gish RG, Ueda R, Miyakawa Y, Mizokami M. Epidemiologic and virologic characteristics of hepatitis B virus genotype B having the recombination with genotype C. *Gastroenterology* 2003;124:925-32.
89. Yuen MF, Sablon E, Yuan HJ, Wong DK, Hui CK, Wong BC, Chan AO, Lai CL. Significance of hepatitis B genotype in acute exacerbation, HBeAg seroconversion, cirrhosis-related complications, and hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2003;37:562-7.
90. Angulo P: Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 346:1221, 2002.
91. Bugianesi E et al: Expanding the natural history of nonalcoholic steatohepatitis: from cryptogenic cirrhosis to hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 123:134, 2002.
92. Chang HY et al: Prevalence of dyslipidemia and mean blood lipid values in Taiwan: results from the Nutrition and Health Survey in Taiwan (NAHSIT, 1993-1996). *Chin J Physiol.* 45:187, 2002.
93. Lin YC et al: Prevalence of overweight and obesity and its associated factors: findings from National Nutrition and Health Survey in Taiwan, 1993-1996. *Prev Med* 37: 233, 2003.

94. Wei JN et al: National surveillance for type II diabetes mellitus in Taiwanese children. *JAMA* 90:1345, 2003.
95. Cooksley WG, Piratvisuth T, Lee SD, Mahachai V, Chao YC, Tanwandee T, et al. Peginterferon alpha-2a (40 kDa): an advance in the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *J Viral Hepat* 2003;10:298-305.
96. Janssen HL, van Zonneveld M, Senturk H, Zeuzem S, Akarca US, Cakaloglu Y, et al. Pegylated interferon alfa-2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomised trial. *Lancet* 2005;365:123-9.
97. Yuen MF, Wong DK, Sablon E, Yuan HJ, Sum SM, Hui CK, et al. Hepatitis B virus genotypes B and C do not affect the antiviral response to lamivudine. *Antiviral Therapy* 2003;8:531-4.
98. Chan HL, Wong ML, Hui AY, Chim AM, Tse AM, Hung LC, et al. Hepatitis B virus genotype has no impact on hepatitis B e antigen seroconversion after lamivudine treatment. *World J Gastroenterol* 2003;9:2695-7.
99. Kao JH, Chen DS. HBV genotypes: epidemiology and implications regarding natural history. *Current Hepatitis Report* (in press).
100. Liu CJ, Kao JH, Chen DS, Therapeutic implications of hepatitis B virus genotypes. *Liver International* (in press) (Correspondence author).
101. Liu CJ, Jeng YM, Chen PJ, Lai MY, Yang HC, Huang WL, Kao JH, Chen DS. Influence of metabolic syndrome, viral genotype and antiviral therapy on superimposed fatty liver disease in chronic hepatitis C. *Antiviral Therapy* 2005;10:405-415.
102. Liu CJ, Chen PJ, Jeng YM, Huang WL, Yang WS, Lai MY, Kao JH, Chen DS. Serum adiponectin correlates with viral characteristics but not histologic features in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2005;43:235-242.
103. Iloeje UH, Yang HI, Su J, et al. Predicting liver cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load. *Gastroenterology* 2006;130:678-86.
104. Chen CJ, Yang HI, Su J, et al. Risk of Hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA* 2006;295:65-73.
105. Hui CK, Lau GK. Immune system and hepatitis B virus infection. *J Clin Virol.* 2005 Dec;34 Suppl 1:S44-8.
106. Dal Molin G, Ansaldi F, Biagi C et al. Changing molecular epidemiology of hepatitis C virus infection in Northeast Italy. *J Med Virol* 2002;68:352-6.
107. Yu ML, Dai CY, Huang JF, et al. Rapid virological response and treatment duration for chronic hepatitis C genotype 1 patients: a randomized trial. *Hepatology* 2008;47:1884-93.

### 三、附錄：

#### 本期發表論文目錄

序號	計畫產出名稱	產出形式	SCI*
1	Liu CH, Liang CC, Lin JW, Chen SI, Tsai HB, Chang CS, Hung PH, Liu CJ, Lai MY, Chen JH, Chen PJ, Kao JH, Chen DS. Pegylated Interferon Alfa-2a versus Standard Interferon Alfa-2a for Treatment-Naive Dialysis Patients with Chronic Hepatitis C: A Randomized Study. Gut 2008;57:525-30.	期刊	✓
2	Wang CC, Hsu CS, Liu CJ, Kao JH, Chen DS. Association of chronic hepatitis B virus infection with insulin resistance and hepatic steatosis. J Gastroenterol Hepatol 2008;23:779-82.	期刊	✓
3	Kao JH, Chen DS. Critical analysis of the immune tolerance phase of chronic HBV infection: natural history and diagnosis. Current Hepatitis Report 2008.	期刊	
4	Hsu CS, Kao JH. Insulin resistance, adipocytokines and HCV infection: a missing link? Hepatology 2008;47:760-1.	期刊	✓
5	Lin CL, Kao JH. Hepatitis B viral factors and clinical outcomes of chronic hepatitis B. J Biomed Sci 2008;15:137-45.	期刊	✓
6	Kao JH, Chen DS. HBV genotypes: epidemiology and implications regarding natural history: An update. Current Hepatitis B Report 2008.	期刊	
7	Lin CL, Kao JH. Combination of hepatitis B viral factors and advanced liver disease in HBeAg-negative patients: the more, the worse? Gastroenterology 2008;134:1270-1.	期刊	✓
8	Tseng TC, Kao JH. HBV genotype and clinical outcome of chronic hepatitis B: facts and puzzles. Gastroenterology 2008;134:1272-3.	期刊	✓
9	Liu CJ, Kao JH. Core promoter mutations of hepatitis B virus and hepatocellular carcinoma: the story beyond A1762T/G1764A mutations. J Gastroenterol Hepatol 2008;23:347-50.	期刊	✓
10	Hsu CS, Liu CH, Liu CJ, Chen CL, Lai MY, Chen PJ, Chen DS, Kao JH. Metabolic Profiles in Patients with Chronic Hepatitis C: A Case-Control Study. Hepatology International 2008;2: 250-7.	期刊	
11	Tseng TC, Liu CJ, Wang CC, Chen PJ, Lai MY, Kao JH, Chen DS. Higher alanine aminotransferase level correlates with earlier hepatitis B e antigen seroconversion in lamivudine-treated chronic hepatitis B patients. Liver Int 2008;28:1034-41.	期刊	✓
12	Huang YW, Lin CL, Chen PJ, Lai MY, Kao JH, Chen DS. Hepatitis B viral genotype in Taiwanese patients with acute hepatitis B. Hepato-Gastroenterology 2008;55:633-5.	期刊	✓

13	Kao JH. Diagnosis of Hepatitis B virus infection through serological and virological markers. <i>Expert Review of Gastroenterology and Hepatology</i> 2008;2:553-62.	期刊	
14	Liu CJ, Kao JH. Genetic variability of hepatitis B virus and response to antiviral therapy. <i>Antiviral Therapy</i> 2008;13:613-24.	期刊	√
15	Liu CH, Liu CJ Lin CL, Liang CC, Hsu SJ, Yang SS, Hsu CS, Tseng TC, Wang CC, Lai MY, Chen JH, Chen PJ, Chen DS, Kao JH. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for treatment-naïve Asian patients with hepatitis C virus genotype 1 infection: a multicenter, randomized controlled trial. <i>Clin Infect Dis</i> 2008; 47:1260–9.	期刊	√

\*SCI: Science Citation Index，若發表之期刊為SCI所包含者，請打「√」。

計畫編號：DOH96-DC-1018

行政院衛生署疾病管制局 97 年度科技研究發展計畫

青少年時期再追加一劑 B 型肝炎疫苗之必要性評估(第二年)

## 研究報告

執行機構：臺大醫院小兒部

計畫主持人：黃立民

研究人員：呂俊毅、倪衍玄、江伯倫、陳培哲、李慶雲

執行期間：97 年 1 月 1 日至 97 年 12 月 31 日

\* 本研究報告僅供參考，不代表衛生署疾病管制局意見 \*

## 目錄

封面	1
目錄	2
中文摘要	3
英文摘要	4
前言	5~6
材料與方法	7~9
結果	10~15
討論	16~18
結論與建議	19
計畫重要研究成果及具體建議	20
參考文獻	21~24
圖表	25~35
	共(35)頁

研究報告中文摘要：

嬰幼兒大規模施打 B 肝疫苗，已經有效地阻斷母子垂直感染，降低 B 型肝炎的帶原率與併發症。但是，對於 B 型肝炎疫苗的保護力可以維持多久，目前仍存在不確定性。本計劃就是要了解，第二代 B 型肝炎疫苗所產生的保護力到了青少年期是否可以維持？是否需要追加注射 B 肝疫苗？

本計劃已經完成 933 位國中的學生的研究。在 849 位個案有疫苗接種的紀錄可查的個案中，有 834(98.2%)位個案在嬰幼兒期接受過完整的 B 肝疫苗(至少三劑)。在這些個案中，HBsAg 的陽性率是 0.2%。Anti-HBc 的陽性率是 1.7%。Anti-HBs 的陽性率是 27.1%。有 72.3%的個案既沒有 B 肝帶原也沒有 B 肝抗體。

有 524 位不具 B 肝抗原，也不具抗體的個案接受追加注射 B 肝疫苗。結果顯示，只有 74%(388/524)的個案在追加一劑 B 肝疫苗以後，出現 $\geq 10$  mIU/mL 的 anti-HBs，顯示部份個案的 B 肝免疫記憶已經減弱或消失。在追加注射第二劑以後，有 94.3%的人產生大於 10 mIU/mL 的抗體，顯示大部份的人可以對 B 肝疫苗產生抗體，並非真正「不反應者」。

從目前的結果來看，確實有一部份於嬰兒期完成完整 B 肝疫苗注射的青少年，在 13-14 歲時已經漸漸失去 B 肝的免疫記憶。但是第二年的追蹤並沒有發現新增的 B 肝帶原者，暫時沒有全面追加注射的必要。我們主張 B 肝感染的高危險群個案應該接受 B 肝抗體檢驗，抗體低於 1.0 mIU/mL 應該接受追加注射。抗體介於 1.0 與 10 mIU/mL 之間者，則視其遭 B 肝病毒感染的風險而決定給與追加注射或持續追蹤。需要追加注射者，一劑追加注射就已足夠。

中文關鍵詞(至少三個)：B 型肝炎、第二代、疫苗、長期保護力



Abstract:

Universal hepatitis B vaccination has proved to be highly efficacious in preventing mother-infant transmission of hepatitis B. However, the duration of protection induced by hepatitis B vaccine remains unknown. The purpose of this study was to test the reliability of the recombinant hepatitis B vaccine 13-14 years after the neonatal vaccination.

In this study, we have tested 933 high school students aged 13-14 years. In subjects whose vaccination records were available, the hepatitis B vaccination rate ( $\geq 3$  doses) was 98.2% (834/849). Within subjects with complete neonatal hepatitis B vaccination (at least 3 doses), HBsAg was positive in 0.2% subjects. Anti-HBc was positive in 1.7%. Anti-HBs was positive in 27.9%. Totally 72.3% of all subjects were negative for HBsAg, anti-HBs, and anti-HBc.

We have given hepatitis B vaccine boosters to 524 subjects whose HBsAg, anti-HBs, and anti-HBc were all negative. 74.0% (388/524) of them developed protective anti-HBs ( $\geq 10$  mIU/mL) after the booster, suggesting immune memory conferred by HB vaccination have been weakened or disappeared. Excluding some possible vaccine non-responders, we estimated at least 13.9% of the adolescents aged 13-14 years have lost hepatitis B vaccine-conferred protection. For those who remain seronegative, a second booster dose was given. 94% of these developed anti-HBs  $\geq 10$  mIU/mL. Our follow-up study proved anti-HBs titers decline with time. However, as new hepatitis B infection is rare, no universal booster vaccination is needed at present. For teenagers with high risk for hepatitis B infection, checkup for anti-HBs is recommended. For those whose anti-HBs is extremely low ( $< 0.1$  mIU/mL), one booster dose of hepatitis B vaccine is recommended. For those whose anti-HBs is 1.0-10 mIU/mL, the decision about whether to boost or not mainly depends on the risk of getting hepatitis B infection.

Keyword: hepatitis B, vaccine, recombinant, long-term protection,

## (1) 前言

B 型肝炎疫苗在台灣自 1984 年開始大規模施打已經超過 20 年，有效地阻斷了母子垂直傳染，10 歲以下兒童 B 型肝炎的帶原率，已經從 9.8% 下降至 1.3%(1)。6 至 9 歲兒童的肝癌發生率，也由每 100,000 人 0.52 例降至 0.13 例(2)。然而，據統計全世界還有 4 到 5 億 B 型肝炎的帶原者(3)。台灣曾經是 B 型肝炎的盛行區，同是也是 B 型肝炎研究的發源地。如何確保 B 型肝炎疫苗的保護效力，進一步阻段 B 型肝炎的傳染，並進一步減少 B 型肝炎的帶原者及其併發症，成為台灣衛生行政與醫療單位的當務之急。

B 型肝炎疫苗，不論是第一代血漿製疫苗或是第二代基因重組疫苗，都已經被證實可以產生很好的免疫力(4-11)。現有的研究大部分顯示，B 型肝炎疫苗的保護效力可以維持 10 到 15 年以上(12-21)。西元 2000 年，歐洲的 European consensus group on hepatitis B immunity 發表一份報告，指出 B 型肝炎疫苗注射後 15 年內並不建議追加注射(22)。然而，也有些研究報告卻有不同的結論，它們認為，B 型肝炎疫苗注射後 10 到 15 年，免疫力便逐漸下降，有失去保護力而發生感染的可能(23-25)。所以，這個問題仍存在相當大的爭議性。

根據我們過去幾年的研究結果顯示，在施打血漿製(Plasma-derived) B 型肝炎疫苗超過 15 年後，很高比例(大約 62.4%)的青少年，已經失去 B 型肝炎的抗體(anti-HBs)。此項比例明顯高於在疫苗注射後十年所做的研究。更令人擔心的是，**沒有抗體的個案**當中有大約 1/3 在接受一劑追加疫苗以後，**仍舊無法出現抗體**。另外 1/3 只會產生低濃度的抗體(anti-HBs 10-100 mIU/mL)。真正具有免疫記憶，而抗體濃度明顯增加的只有站 1/3。除此之外，ELISPOT 的結果也顯示，缺乏抗體反應的個體，也不具有 T 細胞免疫記憶反應。這些結果讓人擔心 B 型肝炎疫苗的保護效力，真的不能維持超過 15 年。相對於我們先前的研究結果，這個比例明顯較高(26)。我們因此擔心，有少部分得青少年在疫苗注射 15 年後，免疫記憶已經逐年消失，終將導致遭 B 型肝炎病毒感染，出現防疫漏洞。

另外，隨著早期接受 B 型肝炎疫苗注射的嬰兒目前已經陸續進入青春期的，他們也

進入另外一個 B 型肝炎傳染的高危險時期，也就是開始進入有性接觸的年齡。性接觸是 B 型肝炎除了母子垂直感染以外另一種重要的傳染途徑。確認這個年紀的青少年仍保有足夠的保護力，對 B 型肝炎的防治，更顯重要。

1992 年以後，所使有的 B 型肝炎疫苗已經由血漿製(plasma-derived)改為基因工程製(recombinant)。今天，已經沒有人使用血漿製的 B 型肝炎疫苗，全世界都是使用基因工程疫苗。有關基因工程疫苗的研究更具必要性。一般認為這兩種 B 肝疫苗的效果是相當的。但是到底是不是如此，基因工程(recombinant)疫苗所提供的保護力可以維持多久，接受 recombinant 疫苗的人是不是需要接受追加注射，這些問題都還沒有確定的答案。

我們在此計畫中針對 1992 年以後出生，完全接受基因工程疫苗的個案檢驗 B 肝相關抗原抗體，進行研究。首先檢驗他們的 B 型肝炎相關抗原抗體。對於抗原抗體全部呈現陰性的個案，給予追加注射，檢驗抗體增加的情形。目的是要了解基因工程疫苗所提供的保護力，是否可以持續超過 14 年。接受基因工程 B 肝疫苗的青少年，是否必須追加注射 B 型肝炎疫苗。對於追加一劑疫苗仍然不會產生抗體的個案，是否可以藉由多追加一劑或者兩劑 B 肝疫苗產生抗體。尋找最佳的追加注射時機與注射方法。

## (2) 材料與方法

### **Study subjects**

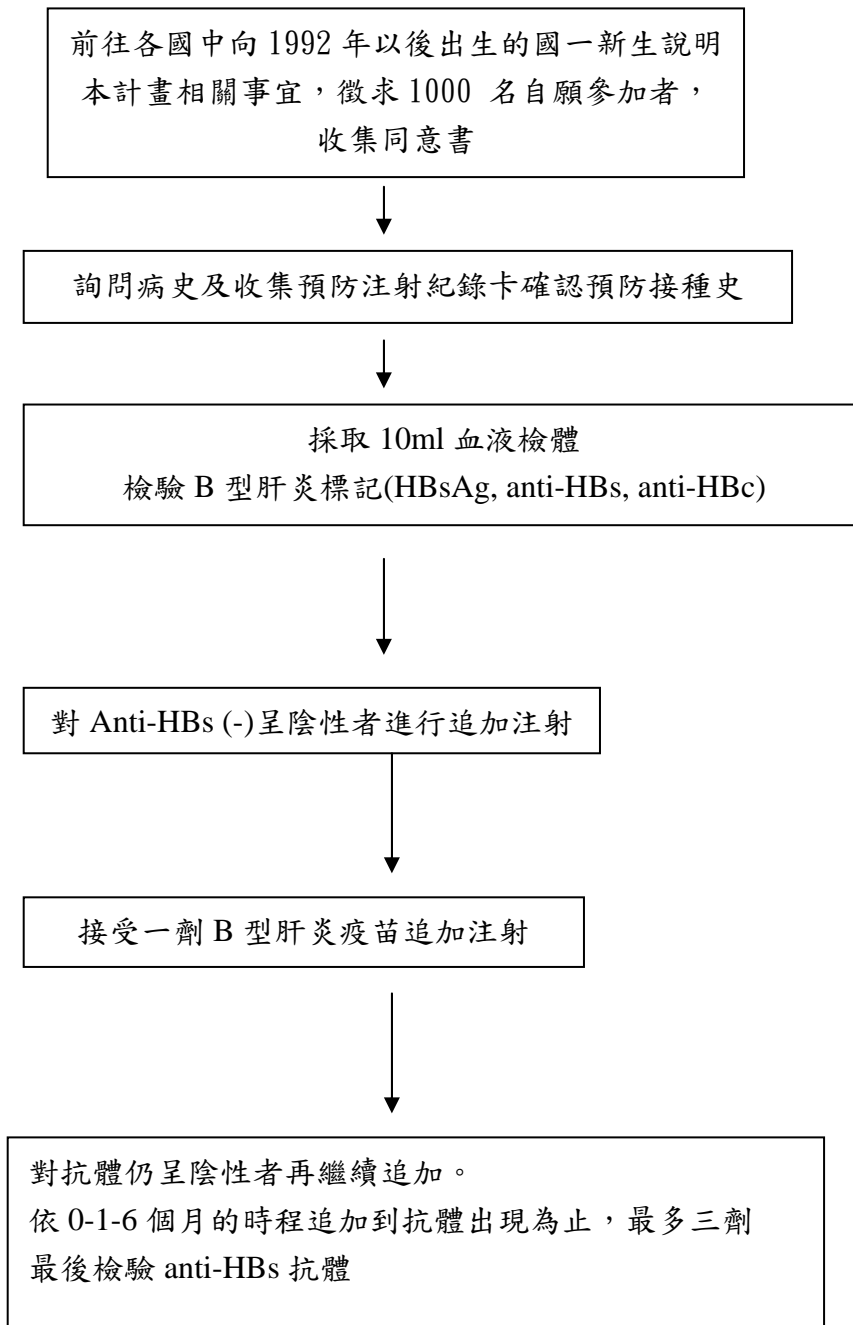
我們徵求一批大約一千名新的研究對象，他們主要是 1992 年以後出生，接受過三劑基因工程 B 型肝炎疫苗注射的青少年。檢驗他們 B 型肝炎抗原抗體保存的情形。根據先前的研究結果預估，大約會有 300 名受試者的 B 肝抗體已經消失。對這 300 名抗體消失的受試者，分成兩批逐年給他們追加注射，每年追加注射大約 100 名。如此，可以比較兩個年齡追加注射的效果。對於第一年追加注射的個案，可以連續追蹤一到兩年。

### **History taking, blood sampling and booster vaccination**

絕大部分的研究對象在嬰兒期都已經接受三劑 recombinant B 型肝炎疫苗。我們接著藉由詢問及收集預防注射紀錄卡確認預防接種史，並且利用身分證字號等資料至疾病管制局調閱 B 肝疫苗接種紀錄(NIIS)。隨後，採取 10 cc 血液檢體，檢驗 B 型肝炎標記(HBsAg, anti-HBs, anti-HBc)。我們將同時為參加者檢驗肝功能，增加參加者參與此計畫的意願。

我們將針對 anti-HBs 呈陰性者追加注射疫苗，注射一劑 B 型肝炎疫苗注射 (Engerix-B, SmithKline Beecham, Rixensart, Belgium)，一個星期後檢驗 B 型肝炎抗體。如果有追加一劑以後仍然呈現抗體陰性者，給予第二次追加。一個星期後再進行 B 型肝炎抗體(anti-HBs)檢驗，如果有追加兩劑以後仍然呈現抗體陰性者，則於五個月後給予第三劑追加 (依 0-1-6 時程)，然後一個月後再驗抗體。

以上流程摘要如下圖。



### 第二年個案的追蹤

第二年重新檢驗所有個案的 B 肝抗原抗體，比較與第一年的差異，是否有新帶原個案產生。對於未接受過追加注射，且抗原抗體皆呈陰性者，依照第一年的模式給予追加注射，並檢驗其對追加注射的反應。接受追加注射者，隨機挑選部分個案，檢驗並比較其接受追加注射後 7 天與 28 天的抗體反應。

## HB markers

Radioimmunoassays (Ausab, Ausria II, and Corab, Abbott Laboratories, North Chicago, IL, USA) were used to assay anti-HBs, HBsAg and anti-HBc. Anti-HBs concentrations greater than 10 mIU/mL were considered protective. Concentrations between 10 and 100 mIU/mL were considered low titers.<sup>21,22,28,29</sup> A carrier was defined as a person who was HBsAg positive for more than 6 months.

## Statistics analysis

Student T test will be used to test differences between means of groups of values. Chi-square test was used to compare frequencies between groups. A p value less than 0.05 was regarded as significant.

### 計算受試者在追加前後 anti-HBs 陽性的比例

追加前 anti-HBs 的陽性率: 直接是檢驗結果追加前 anti-HBs 的陽性率

追加一劑以後 anti-HBs 的陽性率: 追加前 anti-HBs 的陽性率+(100%-追加前 anti-HBs 的陽性率) x 追加第一劑後的 anti-HBs 陽性率

追加兩劑以後 anti-HBs 的陽性率: 追加一劑後 anti-HBs 的陽性率+(100%-追加一劑以後 anti-HBs 的陽性率) x 追加第二劑後的 anti-HBs 陽性率

追加三劑以後 anti-HBs 的陽性率: 追加兩劑後 anti-HBs 的陽性率+(100%-追加兩劑以後 anti-HBs 的陽性率) x 追加第三劑後的 anti-HBs 陽性率

### (3) 結果

#### 3-1. 13-14 歲健康國中生 B 肝帶原率只有 0.3%，B 肝抗體的陽性率約 27.3%

總共收集檢驗了台北市三所國中 933 位 13-14 歲的個案。所有受試者的 B 型肝炎相關抗原抗體如表一所示，三所國中之間的結果相似，三名帶原者皆集中於重慶國中，中正與長安國中沒有任何帶原者。其他主要結果包括：

- (a) 96 年台北市國中生 B 型肝炎病毒帶原率為 0.3% (0-1.2%)。
- (b) 1.7% (1.0-2.7%) 國中生曾發生 B 型肝炎病毒自然感染(anti-HBc 陽性)。
- (c) 27.3% 的個案體內具有 B 型肝炎保護抗體(anti-HB  $\geq$  10 mIU/mL)。
- (d) 71.9% (70.6-76.5%) 國中生沒有 B 型肝炎抗原，也不具 B 型肝炎保護抗體。

僅有的三位 B 肝帶原者的母親也都是 B 肝帶原者，其中兩位在問卷中表示曾於嬰兒期接受完整三劑 B 肝疫苗，兩位中的一位表示曾接受 B 肝免疫球蛋白，第三位表示完全不記得。在 NIIS 的紀錄當中，表示打過疫苗但沒有打過免疫球蛋白的個案拒絕提供身分證字號，故無法追查紀錄；表示打過疫苗也打過免疫球蛋白的個案，與記錄所示相符。表示不記得的個案其實紀錄顯示已經打過三劑疫苗，也打過免疫球蛋白。

#### 3-2. 男生與女生沒有明顯差異

若將男女生的結果分開分析(Table 2)，顯示男生與女生的 B 肝抗原抗體檢驗結果類似，各項 B 型肝炎相關的抗原抗體的檢驗結果之間沒有明顯差異。

#### 3-3. 1993-1994 年台北市 B 肝疫苗的接種率

接下來，我們根據疾病管制局的 NIIS 系統，挑出有完整 B 肝疫苗接種紀錄可查的個案資料進行分析。在所有 933 名研究個案中，有 B 肝疫苗紀錄可查的有 849 位，佔 91.0%。有紀錄可查者當中，98.2% (834/849) 接受過至少 3 劑 B 型肝炎疫苗，顯示 1993-1994 年台北市新生兒第二代 B 型肝炎疫苗接種率很高。未打超過 3 劑

的個案只有 1.8% (15/849)，其中 3 位只打過一劑，12 位打過兩劑。當然，這樣的數字有可能有所高估，因為這僅只代表有紀錄可查的個案，我們無法排除紀錄不完整的個案，也是接種較不完整的個案。

### **3-4. 確定接種過完整 B 肝疫苗個案到了 13-14 歲有 72.3%測不到具有保護力的抗體**

有疫苗接種紀錄確認嬰兒期接受過至少三劑 B 肝疫苗者的檢驗結果如 Table 3 所示，其中男生與女生之間也沒有明顯的差異。這部份的結果與所有受試者的檢驗結果(Table 1)類似：

- (a) 96 年台北市國中生中，有紀錄確定嬰兒期接受過完整 B 型肝炎疫苗注射者，B 型肝炎病毒帶原率為 0.2%。
- (b) 1.4%曾發生 B 型肝炎病毒自然感染(anti-HBc 陽性)。
- (c) 27.1%體內具有有保護力的 B 肝抗體(anti-HBs>10 mIU/mL)。
- (d) 72.3%不具 B 型肝炎保護抗體(anti-HBs <10 mIU/mL)

根據 NIIS 的資料，本研究所有個案中，嬰幼兒時期曾經接受 B 型肝炎免疫球蛋白 (HBIG)的個案約有 40(4.6%)位(Table 5)。40 位個案中就有兩位 B 肝帶原者，帶原率大約是 5%。anti-HBc 的陽性率更高達 25%，HBsAg 與 anti-HBc 兩者皆高於整體個案的平均值。B 肝抗體效價的幾何平均值(GMT)，有打 HBIG 者(9.57 mIU/mL)也是高於沒有打的個案(2.59 mIU/mL)。事實上，總共三位帶原者中，有兩位(66.7%)曾接受 B 型肝炎免疫球蛋白。這些結果顯示高危險性母親的母子垂直感染的預防，還是最重要的工作。不過，如果 B 肝疫苗和 B 肝免疫球蛋白成功地阻斷 B 肝病毒的母子垂直感染以後，這些產生 B 肝抗體的個案比較可以長期維持體內的 B 肝抗體，這可能是因為這些個案，比較多機會受到 B 肝病毒的自然感染(nature booster)。

### **3-5. 大約 26%B 肝抗原抗體皆呈陰性的個案對追加注射一劑 B 肝疫苗沒有反應**



在 Table 1 中可以看到，第二代 B 型肝炎疫苗所誘發之抗體至 13-14 歲時已經有 71.9% 呈現陰性(<10 mIU/mL)。這些抗體小於 10 mIU/mL 的人，在接受一劑追加以後，只有 73.5% (424/577) 產生大於 10 mIU/mL 的抗體，另外 26.5% 的個案並未出現明顯的 booster response。可見，最多有 26.5% 的個案，已經 B 肝疫苗的保護力已經減弱或喪失。這部分個案，繼續接受第二劑追加以後，有 94.2% 的人產生大於 10 mIU/mL 的抗體。顯示大部份的個案可以產生抗體，並非所謂的 B 肝疫苗不反應者(non-responser)。到了追加第三劑以後，幾乎所有的個案都產生 B 肝的保護性抗體，只有一名個案追加完三劑仍不產生保護性抗體。

三所受試國中當中，來自長安國中的研究對象，在追加注射一劑以後的抗體陽性率較其他 2 所國中高(Table 1)，但若以統計卡方檢定分析之，長安國中(最高)與重慶國中(最低)受試者在接受一劑的陽性率上並無統計上的意義( $p=0.067$ )，若檢定長安國中與中正國中，則  $P=0.34$ ，一樣未達統計學上有意義的差異。另一方面，長安國中男生約佔 45.4% (74/163)；此比例較重慶國中高(42.0%, 108/257)，卻較中正國中低(54.4%, 266/489)。性別的差異也並不能解釋陽性率的差異。

在性別的差異上，Table 2 顯示的是男生與女生分開分析的結果。對於追加注射的反應，男女生之間沒有明顯的差異。

若只分析確定於嬰兒時期接受過至少三劑 B 肝疫苗的個案，對 B 肝疫苗追加注射的反應，結果如 Table 3 所示。74.0% (388/524) 不具 B 肝抗原與保護性抗體的個案，在接受一劑追加以後產生具有保護力的抗體( $\geq 10$  mIU/mL)。針對不產生抗體的個案，給予第二劑追加，結果 94.3% 的個案對第二劑追加注射產生抗體反應。追加三劑以後，只有一位個案不產生明顯的抗體反應。這些結果與全體個案的結果類似。

對於紀錄顯示，未於嬰兒時期接受完整三劑 B 肝疫苗的個案只有 15 位，15 名個案中並沒有任何人是 B 肝病毒的帶原者(Table 4)。2 位個案(13.3%)的 anti-HBc 呈現陽性，顯示可能曾遭 B 型肝炎病毒感染。有 33.3% 個案擁有具保護力的 B 肝抗體，此比例略高於有完整接種紀錄的個案(27.1%)。不具抗原抗體的個案在接受一

劑 B 肝疫苗追加注射以後，有一半(3/6)產生具保護力的抗體。另一半不產生抗體的個案，在接受第二劑追加注射以後，通通產生抗體。

確定嬰兒期有接受完整 B 肝疫苗接種的個案，在接受追加注射後的反應(Table 3)，與紀錄顯示沒有接受完整 B 肝疫苗注射的個案，在追加注射以後的反應 (Table 4) 比較，兩者之間並無明顯差異。這樣的結果，有兩種可能的解釋。第一，有接受過完整疫苗注射的個案，其免疫記憶已經消退至與沒有完整注射者同樣的水準，所以兩組個案之間，對追加注射的反應，看不出明顯差異。第二種解釋是，紀錄的完整性不足，紀錄顯示沒有接受完整嬰兒期 B 肝疫苗注射的個案，其實是有打過，只是疫苗紀錄不完整。若果真如此，則當年的 B 肝疫苗的接種率則高於 98%。

### **3-6. 曾接受 B 型肝炎免疫球蛋白者 B 肝抗體濃度較高，對追加注射反應也較好**

是否曾接受過 B 肝免疫球蛋白，會影響對追加注射的反應。我們的結果顯示，有接受過 B 肝免疫球蛋白的個案，在接受一劑 B 肝疫苗追加注射以後，有 89.5% 產生具有保護力的抗體，這個比例高於沒有接受 B 肝免疫球蛋白的個案，他們在追加注射 B 肝疫苗後，只有 73.4% 的個案產生具有保護力的抗體(Table 5)。

接著對追加注射後，B 肝抗體反應的高度進一步分析。我們只針對 anti-HBs 濃度低於 10 mIU/mL 的個案進行追加注射，根據追加注射以前的 anti-HBs 抗體濃度高低，分成 1.0-9.9, 0.2-0.9, 與  $\leq 0.1$  三組，比較其追加注射以後 anti-HBs 抗體的陽性率與效價高低。結果如 Table 6 與 Figure 2 顯示：追加注射前抗體濃度越低者，追加注射後的 anti-HBs

的陽性率也比較低，抗體效價的幾何平均值也比較低。追加注射前 anti-HBs 小於等於 0.1 mIU/mL 的個案，在接受一劑追加注射以後，只有 40.7% (67/113) 的個案產生具有保護力(>10 mIU/mL) 的抗體。相對的，追加注射前 anti-HBs 抗體介於 1.0 與 9.9 的個案，在接受一劑追加注射以後，有高達 86.6% (291/336) 的個案產生具有保護力(>10 mIU/mL) 的抗體，兩者之間有顯著的差異。兩組的 anti-HBs GMT 分別為 4.28 mIU/mL 與 65.30 mIU/mL，也相差很多。

### 3-7. 第一年抗體濃度低者，第二年 B 肝抗體濃度下降程度較明顯

在沒有追加注射的個案中，可以看到 B 肝抗體的濃度在第二年中比第一年下降。抗體下降的情形於 Table 7 中表示。沒有追加注射的個案(N=310)，anti-HBs 的幾何平均濃度由第一年的 13.65 mIU/mL 降到第二年的 11.56 mIU/mL，平均值仍大於具有保護力的界線(10 mIU/mL)。有追加注射的個案，其抗體的幾何平均值則由 1.09 mIU/mL 上升到 246.60 mIU/mL (Table 7)。

若依第一年的 anti-HBs 濃度分組分析第二年當中抗體下降的情形，可以得到以下的結果：第一年抗體濃度小於 10mIU/mL 者，第二年下降的幅度達到 58%，第一年抗體濃度大於十者，第二年下降幅度是 77%-78% (Figure 3)。

### 3-8. 第二年沒有新的 B 肝帶原者

第一年接受檢驗的 933 研究個案中，有 839 位願意於第二年繼續接受檢驗。首先，第二年的抗原抗體檢驗結果發現，無論在第一年有或沒有接受追加注射，第二年沒有任何一位新的帶原者。第一年的三位帶原者，只有一位於第二年接受檢驗，其 anti-HBs 仍是陽性，證明其為慢性帶原者。

第二年中，有三位新的 anti-HBc 陽性個案，可見 B 肝在這個族群的自然感染率大約是千分之三點六。這三位個案在第一年 anti-HBc 都是陰性，有一位的 anti-HBs 是陽性。其他兩位 anti-HBs 為陰性者都接受 B 肝疫苗追加注射，一位追加一劑以後 anti-HBs 變成陽性(28.1 mIU/mL)，一位於追加第二劑以後變成陽性(28.7mIU/mL)。這三位個案在第二年的 anti-HBs 都是陽性，HBsAg 都是陰性。最可能的解釋是這三位個案在這一年中曾遭 B 肝病毒感染，但是體內的 B 肝抗體發揮保護力，成功地阻止了 B 肝感染。

第一年有 4 位個案的檢驗結果呈現 HBsAg (-), anti-HBs (-), anti-HBc (+)。表示曾經遭 B 肝病毒感染，但是沒有變成帶原，也沒有產生抗體。經過一年的時間，這些個案的情形是：有一位個案轉變成完全陰性 HBsAg (-), anti-HBs (-), anti-HBc (-)，

有兩位個案維持原來 HBsAg (-), anti-HBs (-), anti-HBc (+)。還有一位個案接受一劑追加，成功產生抗體(>1000 mIU/mL)，變成 HBsAg (-), anti-HBs (+), anti-HBc (-)。

### **3-9. 第二年抗體始失去保護力者，經一劑追加注射可以重新產生保護力**

有 19 位個案在第一年具有保護性 B 肝抗體，但是到了第二年 B 肝抗體變成不具保護力(<10 mIU/mL)。這些個案在第一年的抗體濃度都偏低，大部份都介於 10-15 mIU/mL 之間，只有一位個案的 anti-HBs 是 28.2 mIU/mL。這 19 位個案中有 15 位於第二年接受一劑 B 肝疫苗追加，全部產生具有保護力的抗體。這 15 位個案的抗體幾何平均濃度變化為：(第一年)12.32 mIU/ml → (第二年)5.93 mIU/mL → (第二年追加注射後)231.85 mIU/mL。

### **3-10. 追加注射 7 天後沒有抗體反應者，到第 28 天也會有抗體反應**

在第二年的追蹤當中，有 26 位 anti-HBs 呈現陰性，而且第一年未接受追加注射的個案，接受了一劑 B 肝疫苗的追加注射，並在追加注射後 7 天與 28 天分別接受 B 肝抗體檢驗。結果如 Table 8 所示。有三名個案(11.5%)再追加注射後七天，沒有產生具有保護力的 B 肝抗體。但是到了第 28 天，就已經具有保護性 B 肝抗體。對於在第七天就已經具有保護性抗體的個案，到了第 28 天抗體的濃度也有明顯上升，抗體濃度由七天的 74.51 mIU/mL 升到 28 天的 538.55 mIU/mL。

#### (4) 討論

第二代 B 肝疫苗的效果依然卓著，本研究發現台北市在 1993-1994 出生的世代，B 肝帶原率只有 0.3%，相較於台灣大規模 B 肝疫苗注射以前，B 肝帶原率高達 15-20%，或者使用第一代血漿製造 B 肝疫苗時代之 1-2%，成效似乎更佳。這當然也跟接種率有關，1993-1994 年間，台北市 B 肝疫苗的接種率高達 98% 以上，證明台灣疫苗政策之落實，成效卓著。

在這些年齡在 13-14 歲，而且嬰幼兒時期接受過完整 B 肝疫苗注射的國中生當中，大約有 72.7% 體內的 B 肝抗體(anti-HBs)低於 10 mIU/mL，也就是不具保護效力。這些不具 B 型肝炎保護抗體的個案，是不是已經喪失了 B 肝疫苗所產生的免疫記憶，是本計畫主要探討的問題。

我們相信，至少一部分個案確實是如此。這可以從接受一劑追加注射的結果得到證實。在接受過一劑 B 肝疫苗追加注射以後，這些不具保護抗體的個案當中，有 26% 還是不會產生具有保護力的 B 肝抗體。這個數字是針對 NIIS 內有明確紀錄，證實曾經接受過完整三劑以上 B 肝疫苗注射個案的研究結果，基本上已經排除嬰兒期 B 肝疫苗未接種完全的問題。這些人很可能已經失去了 B 肝疫苗所誘發的對 B 肝病毒的免疫記憶，所以對於注射進入體內的 B 肝抗原反應較小，甚至無所反應。

第二代(基因工程)的 B 肝疫苗，具有很好的免疫效果。大約 95-100% 的個案在接受完整的 B 肝疫苗注射以後，可以產生具有保護力的抗體。如果我們用最嚴格的方法，也就是假設我們的個案中，只有 95% 在接受完整的 B 肝疫苗注射以後，產生具保護力的抗體。也就是說，有 5% 的個案在一開始就是屬於不反應者(non-responder)，從來就沒有成功地產生 B 肝的保護抗體。將這 5% 的個案扣除以後，可以算出真的曾經在接受 B 肝疫苗以後產生保護力，然後在 13-14 年後消失掉的個案數。利用以下的算式： $72.9\% \times 26\% = 18.9\%$  可以得到追加一劑 B 肝疫苗後，不會產生 B 肝抗體的個案，佔全部個案的比例。這個數字減掉 5% (接受三劑 B 肝疫苗後，不會產生抗體的比例)，就是真的曾經產生 B 肝抗體，卻逐漸消失掉

的比例 (18.9%-5% = 13.9%)。因此，我們的結果顯示，台北市 13-14 歲人口當中的 14%，已經逐漸失去其因嬰兒期 B 肝疫苗注射而獲得的 B 肝保護力。

在我們的研究結果當中，超過 94% 的個案在接受第二劑的追加以後，都已經產生抗體，所有個案中，只有一位個案在接受第三劑追加以後不會產生抗體。這樣的結果暗示，這些接受一劑不會產生抗體的個案，其實不是 B 肝疫苗不反應者，只是他們已經不具有 B 肝的免疫記憶，所以對追加注射的反應類似初次注射的反應，需要兩劑到三劑才會產生抗體。這也間接證實追加注射的必要性，在部分個案身上必須認真考慮。

Table 6 顯示抗體濃度越低的個案，追加注射後不產生抗體反應的機率越大，這樣的發現提供將來若要挑選特定的族群進行追加注射，可能可以使用的標準。也就是說，可以考慮 B 肝疫苗注射後 13-14 年，檢驗 B 肝抗體，若抗體濃度降到某個程度，就給與追加注射。

本計劃原始構想是逐年為一部分個案追加注射 B 肝疫苗。然後比較每年追加注射者，抗體保護效力保存的情形。可是由於本計劃由原本的三年縮短為兩年以後，兩年的比較因為時間太短變得較無意義。故於第一年中已經對絕大部分個案進行追加的動作。在第二年的追蹤之中，重點放在檢驗個案的抗原抗體，對其變化進行分析，並僅對少部分個案進行追加注射，並檢驗追加注射後 7 天與 28 天的抗體變化情形。第二年的研究結果，也頗具意義。

首先，抗體濃度的追蹤方面，重要的發現有幾點，第一抗體濃度降到 10 mIU/mL 以下者，抗體消失的速度較快。第二，雖然有部份個案的 B 肝抗體於一年的追蹤之中，由具有保護力(大於 10 mIU/mL)降到沒有保護力(小於 10 mIU/mL)，但是一劑的追加注射都可以再度誘發出具有保護力的抗體。相對於部分抗體濃度低者的反應，這些抗體剛剛開始下降的個案，應該是最適合接受追加注射的個案。

7 天沒有產生具保護力的抗體，到了 28 天才產生，再度暗示這是一種初級(primary)免疫反應，而非追加注射(booster)反應。緩慢產生的抗體，是不是可以即時保護個

案免於遭 B 肝病毒感染，令人擔心。這也暗示必須及時追加注射，才能再免疫記憶進一步消退前，及時給予追加注射的重要性。

由 28 天的結果看來，所有個案都會在追加注射一劑以後，若給予足夠時間終將產生抗體。另一方面，因為追加注射兩劑，也幾乎所有個案都產生具有保護力的抗體，若有需要針對國中生進行追加注射，追加注射一劑應已足夠。

國外曾經有果類似的研究，例如義大利在 2005 年曾發表一篇長期的追蹤研究 (27)，研究設計與我們的研究類似。他們檢驗一千一百多位曾經於嬰兒時期接受疫苗接種的兒童與空軍新兵，發現保有接種 B 肝疫苗後十年左右，保有具保護力 anti-HBs 的比例大約是 64%-89%。接受一劑追加注射以後，有 96-97% 的個案都產生保護性抗體。這樣的比例，看起來都比我們的研究結果高。可能的原因包括，他們的研究對象是接種 B 肝疫苗後十年左右，我們的已經到達 13-14 年；他們是在追加後的兩週進行抗體檢驗，我們是一週以後。我們的個案在 28 天進行檢驗的時候，也幾乎是 100% 產生抗體，但是這很可能是初級抗體反應，反應時間較慢，不一定能即時保護個案免於遭到感染。

## (5) 結論與建議

本研究計劃的結果顯示，台北市在 1993-1994 年間的 B 肝疫苗接種率高達 98%。B 肝疫苗的成效很高，到 13-14 歲左右仍能有效預防 B 型肝炎感染。但是，第二代 B 肝疫苗所誘發的免疫力會隨時間逐漸減弱，並不能維持永遠。部分個案的免疫記憶甚至會消失，導致保護出現缺口。第二代 B 肝疫苗在嬰幼兒時期所產生的保護力，到了 13-14 歲左右，大約已有 13.9% 已經減弱或消失。這些個案對 B 肝抗原或許不是完全沒有反應，但是反應較慢，保護力較不可靠。也有可能隨著時間，進一步逐漸失去保護力。

然而，以本研究的結果與疾病管制局現有的 B 型肝炎流行病學資料看起來，近年 B 型肝炎感染並無明顯增加的現象，顯示國內這個年齡層的 B 型肝炎感染防治，並沒有面臨迫切性的威脅。

本研究認為，目前國內並不需要針對國中生全面追加注射 B 肝疫苗。但是可以考慮對於 B 肝感染的高危險群檢驗 B 肝抗體，對於 B 肝抗體濃度特別低 ( $<1.0$  mIU/mL) 者，給予一劑 B 肝疫苗追加注射。對於 B 肝抗體濃度降到保護效力以下者，卻未達到極低程度 (1-10 mIU/mL) 者，僅給予持續追蹤，並考慮其感染 B 型肝炎的風險，與萬一得到 B 型肝炎後的後果，決定是否追加疫苗。若要追加注射，注射一劑，便已足夠。

隨著時間消逝，失去保護力的個案比例一定會再增加。這個現象不論是第一代或第二代 B 肝疫苗都是一樣。這個問題在國中階段，仍不嚴重。但是，這些接受第二代 B 肝疫苗的個案逐漸長大，逐漸增加性行為或其他可能感染 B 型肝炎的危險行為，假以時日仍有可能面臨 B 型肝炎感染的風險。衛生主管機關應該持續注意此議題，尤其對於 B 肝感染的高危險群，一方面繼續進行 B 肝疫苗長期免疫效力的相關研究，一方面建立 B 型肝炎感染的通報監視系統。



## (6) 計畫重要研究成果及具體建議

第二代B肝疫苗在嬰幼兒時期所產生的保護力，到了13-14歲左右，大約已有13.9%已經減弱或消失。抗體濃度越低，失去免疫記憶的可能性越大。對於B肝感染的高危險群，可以考慮檢驗B肝抗體，抗體濃度極低者(小於等於0.1 mIU/mL)，給與B肝疫苗追加注射。對於抗體濃度介於1.0與10 mIU/mL之間者，則就個案發生B肝感染的風險考慮追加注射。若要進行B肝疫苗追加注射，注射一劑便已足夠。

但是，以本研究與疾病管制局現有的流行病學資料看起來，近年B型肝炎感染並無明顯增加的現象。所以，對於1992年以後，曾接受完整B肝疫苗注射的國人，絕大部分到國中階段仍暫時無追加B肝疫苗的必要。但是，衛生主管機關應該持續注意此議題，一方面持續繼續進行B肝疫苗更長期免疫效力(大於20年)的相關研究，一方面建立B型肝炎感染的通報監視系統。

有關後續B肝疫苗長期免疫效力的研究，可以考慮大約每五年進行一次。研究進行時，必須注意個案是否有自行追加注射，而五年後許多個案已經離開學校進入社會，個案的追蹤有較高的難度，相關研究需要事前縝密規劃。

(7)參考文獻：

1. 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. *JAMA* 1996;276:906-8.
2. Chang MH, Chen CJ, Lai MS, Hsu HM, Wu TC, Kong MS, Liang DC, 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;336:1855-9.
3. World health Organization. Hepatitis B vaccine-making global progress. EPI update 31, 1996. Geneva: World Health Organization.
4. 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.
5. Stevens CE, Toy PT, Taylor PE, Lee T, Yip HY. Prospects for control of hepatitis B virus infection: implications of childhood vaccination and long-term protection. *Pediatrics* 1992;90:170-3.
6. Poovorawan Y, Sanpavat S, Pongpunglert W, Chumdermpadetsuk S, Sentrakul P, Vandepapeliere P, Safary A. Long term efficacy of hepatitis B vaccine in infants born to hepatitis B e antigen-positive mothers. *Pediatr Infect Dis J* 1992;11:816-21
7. Resti M, Azzari C, Rossi ME, Adami Lami C, Tucci F, Vierucci A. Five-year follow-up of vaccination against hepatitis B virus in newborns vaccinated with a reduced number of doses. *Vaccine* 1991;9:15-8.
8. Gonzalez ML, Gonzalez JB, Salva F, Lardinois R. A 7-year follow-up of newborns vaccinated against hepatitis B. *Vaccine* 1993;11:1033-6.
9. Ding L, Zhang M, Wang Y, Zhou S, Kong W, Smego RA Jr. A 9-year follow-up study

- of the immunogenicity and long-term efficacy of plasma-derived hepatitis B vaccine in high-risk Chinese neonates. *Clin Infect Dis* 1993;17:475-9.
10. Beasley RP, Hwang LY, Lee GC, Lan CC, Roan CH, Huang FY, Chen CL. Prevention of perinatally transmitted hepatitis B virus infections with hepatitis B virus infections with hepatitis B immune globulin and hepatitis B vaccine. *Lancet* 1983;2:1099-102.
  11. Hsu HM, Lee SC, Wang MC, Lin SF, Chen DS. Efficacy of a mass hepatitis B immunization program after switching to recombinant hepatitis B vaccine: a population-based study in Taiwan. *Vaccine* 2001;19:2825-9.
  12. Da Villa G, Peluso F, Picciotto L, Bencivenga M, Elia S, Pelliccia MG. Persistence of anti-HBs in children vaccination against viral hepatitis B in the first year of life: follow-up at 5 and 10 years. *Vaccine* 1996;14:1503-5.
  13. Resti M, Azzari C, Mannelli F, Rossi ME, Lionetti P, Vierucci A. Ten-year follow-up study of neonatal hepatitis B immunization: are booster injections indicated? *Vaccine* 1997;15:1338-4.
  14. Wainwright RB, Bulkow LR, Parkinson AJ, Zanis C, McMahon BJ. Protection provided by hepatitis B vaccine in a Yupik Eskimo population—Results of a 10-Year Study. *J Infect Dis* 1997;175:674-7.
  15. Fujisawa T, Onoue M, Inui A, Kosugi T. Serial changes in titers of antibody to hepatitis B surface antigen after immunization of infants born to mothers with hepatitis B e antigen. *J Pediatr Gastroenterol & Nutr* 1996;23:270-4.
  16. Coursaget P, Leboulleux D, Soumare M, le Cann P, Yvonnet B, Chiron JP, Coll-Seck AM, et al. Twelve-year follow-up study of hepatitis B immunization of Senegalese infants. *J Hepatol* 1994;21:250-4.
  17. 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.
18. Banatvala JE, Van Damme P. Hepatitis B vaccine – do we need booster? *J Viral Hepatitis* 2003;10:1-6.
  19. Van Hattum J, Maikoe T, Poel J, et al. In vitro anti-HBs production by individual B cells of responders to hepatitis B vaccine who subsequently lost antibody. In: Hollinger FB, Lemon SM, Maccolis HS, editors. *Viral Hepatitis and Liver Disease*. Williams &Wilkins: Baltimore, MD, 1991:774-6.
  20. Lin YC, Chang MH, Ni YH, Hsu HY, Chen DS. Long-term immunogenicity and efficacy of universal hepatitis B virus vaccination in Taiwan. *J Infect Dis* 2003; 187:134-8.
  21. Young BWY, Lee SS, Lim WL, Yeoh EK. The long-term efficacy of plasma-derived hepatitis B vaccine in babies born to carrier mothers. *J Viral Hepatitis* 2003; 187: 23-30.
  22. European consensus group on hepatitis B immunity. Are booster immunizations needed for lifelong hepatitis B immunity? *Lancet* 2000;355:561-65.
  23. Coursaget P, Yvonnet B, Chotard J, Sarr M, Vincelot P, N'doye R, Diop-Mar I, et al. Seven-year study of hepatitis B vaccine efficacy in infants from an endemic area (Senegal). *Lancet* 1986;2:1143-5.
  24. Hadler SC, Francis DP, Maynard JE, Thompson SE, Judson FN, Echenberg DF, Ostrow DG, et al. Long-term immunogenicity and efficacy of hepatitis B vaccine in homosexual men. *N Engl J Med* 1986;315:209-14.
  25. Poovorawan Y, Sanpavat S, Chumdermpadetsuk S, Safary A. Longterm hepatitis B vaccine in infants born to hepatitis B e antigen positive mothers. *Archives of Disease in Childhood* 1997;77:F47-51.
  26. Lu CY, Chiang BL, Chi WK, Chang MH, Ni YH, Hsu HM, Twu SJ, Su IJ, Huang LM, Lee CY. Waning immunity to plasma-derived hepatitis B vaccine and the need

for boosters 15 years after neonatal vaccination. *Hepatology*. 2004

Dec;40(6):1415-20.]

27. Zanetti AR, Mariano A, Romanò L, D'Amelio R, Chironna M, Coppola RC, Cuccia M, Mangione R, Marrone F, Negrone FS, Parlato A, Zamparo E, Zotti C, Stroffolini T, Mele A; Study Group. Long-term immunogenicity of hepatitis B vaccination and policy for booster: an Italian multicentre study. *Lancet*.

2005;15-21;366(9494):1379-84.

## (8)圖、表

Table 1. Positive rates of hepatitis B seromarkers before and after hepatitis B vaccine boosters in 933 children aged 13-14 years from three middle schools in Taipei.

		中正	重慶	長安	Total
Pre-booster	Total tested	490	260	183	933
	HBsAg (+)	0 0.0%	3 1.2%	0 0.0%	3 0.3%
	Anti-HBs (+)	142 29.0%	72 27.7%	41 22.4%	255 27.3%
	Anti-HBc (+)	5 1.0%	7 2.7%	4 2.2%	16 1.7%
	All (-)	346 70.6%	185 71.2%	140 76.5%	671 71.9%
Post-booster (1)	Total tested	287	160	130	577
	Anti-HBs (+)	206 71.8%	101 63.1%	117 90.0%	424 73.5%
Post-booster (2)	Total tested	76	51	10	137
	Anti-HBs (+)	72 94.7%	48 94.1%	9 90.0%	129 94.2%
Post-booster (3)	Total tested	4	3	1	8
	Anti-HBs (+)	4 100.0%	2 66.7%	1 100.0%	7 87.5%

Table 2. Positive rates of hepatitis B seromarkers before and after hepatitis B vaccine boosters in 933 children aged 13-14 years by gender.

		Male		Female		Total	
Pre-booster	Total tested	463		470		933	
	HBsAg (+)	2	0.4%	1	0.2%	3	0.3%
	Anti-HBs (+)	124	26.8%	131	27.9%	255	27.3%
	Anti-HBc (+)	8	1.7%	8	1.7%	16	1.7%
	All (-)	335	72.4%	336	71.5%	671	71.9%
Post-booster (1)	Total tested	276		301		577	
	Anti-HBs (+)	199	72.1%	225	74.8%	424	73.5%
Post-booster (2)	Total tested	71		66		137	
	Anti-HBs (+)	67	94.4%	62	93.9%	129	94.2%
Post-booster (3)	Total tested	3		5		8	
	Anti-HBs (+)	3	100.0%	4	80.0%	7	87.5%

Table 3. Positive rates of hepatitis B seromarkers before and after hepatitis B vaccine boosters in 852 13- to 14-year-old children who have received complete hepatitis B vaccination in infancy.

	Category	Male		Female		N	%
Pre-booster	Total tested	409		425		834	
	HBsAg (+)	1	0.2%	1	0.2%	2	0.2%
	Anti-HBs (+)	111	27.1%	115	27.1%	226	27.1%
	Anti-HBc (+)	6	1.5%	6	1.4%	12	1.4%
	All (-)	295	72.1%	308	72.5%	603	72.3%
Post-booster (1)	Total tested	250		274		524	
	Anti-HBs (+)	182	72.8%	206	75.2%	388	74.0%
Post-booster (2)	Total tested	64		58		122	
	Anti-HBs (+)	60	93.8%	55	94.8%	115	94.3%
Post-booster (3)	Total tested	3		3		6	
	Anti-HBs (+)	3	100.0%	2	66.7%	5	83.3%



Table 4. Positive rates of hepatitis B seromarkers before an after one to two booster doses of hepatitis B vaccine in 15 13- to 14-year-old children who have not received complete hepatitis B vaccination in infancy.

	Category	N	%
Pre-booster	Total tested	15	
	HBsAg (+)	0	0.0%
	Anti-HBs (+)	5	33.3%
	Anti-HBc (+)	2	13.3%
	All (-)	10	66.7%
Post-booster (1)	Total tested	6	
	Anti-HBs (+)	3	50.0%
Post-booster (2)	Total tested	3	
	Anti-HBs (+)	3	100.0%

Table 5. Hepatitis B seromarkers and geometric mean titer (GMT, mIU/mL) of anti-HBs before and after a booster dose of hepatitis B vaccine according to hepatitis B immunoglobulin (HBIG) administration at infancy.

	HBIG (+)	HBIG (-)	Total	
Pre-booster	Total tested	40	800	840
	HBsAg	2 (5%)	0	2 (0.2%)
	Anti-HBs (+)	17 (42.5%)	210 (26.4%)	227 (27.2%)
	GMT of anti-HBs	9.57	2.59	2.76
	Anti-HBc (+)	10 (25.0%)	3 (0.4%)	13 (1.5%)
	All (-)	21 (52.5%)	583 (72.9%)	604 (71.9%)
Post-booster (1)	Total tested	19	503	522
	Anti-HBs (+)	17(89.5%)	369 (73.4%)	386 (73.9%)
	GMT of anti-HBs	98.73	29.11	30.93

Table 6. Postitivity of anti-HBs after a dose of hepatitis B virus vaccine booster according to pre-booster anti-HBs titers.

Pre-booster anti-HBs titer (mIU/mL)	Post-booster		
	Anti-HBs(+)/Total	% anti-HBs (+)	GMT of anti-HBs
1.0-9.9	291/336	86.6%	65.30
0.2-0.9	84/125	67.2%	24.90
0.1	46/113	40.7%	4.28

Table 7. Follow-up study of geometric mean titers (GMT) of anti-HBs in two consecutive years in 839 children with or without a booster dose of hepatitis B vaccine.

GMT of anti-HBs (mIU/mL)	Total (N=845)	Booster at the 1 <sup>st</sup> year	
		Yes (N=529)	No (N=310)
1st year	2.75	1.09	13.65
2nd year	79.85	246.60	11.56

Table 8. Anti-HBs response represented by positivity and geometric mean titer at 7 and 28 days after a booster dose of hepatitis B vaccine in 26 children who were seronegative before booster.

	Pre-booster	Post-booster	
		7 days	28 days
Positive anti-HBs, N (%)	0	23 (88.5%)	26 (100%)
GMT (mIU/mL)	0.87	74.51	538.55

Figure 1. Percentages of study subjects with protective anti-HBs before and after 1-3 doses of hepatitis B virus vaccine boosters. Almost all subjects were positive of anti-HBs after 2 doses of booster.

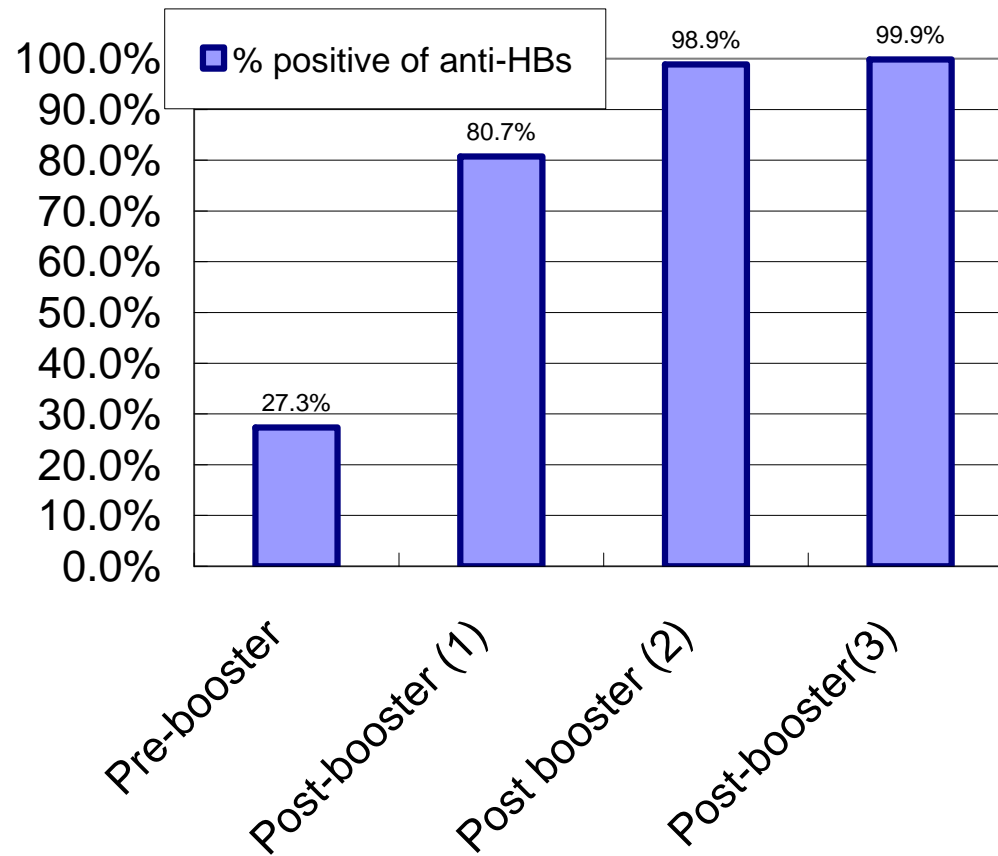


Figure 2.

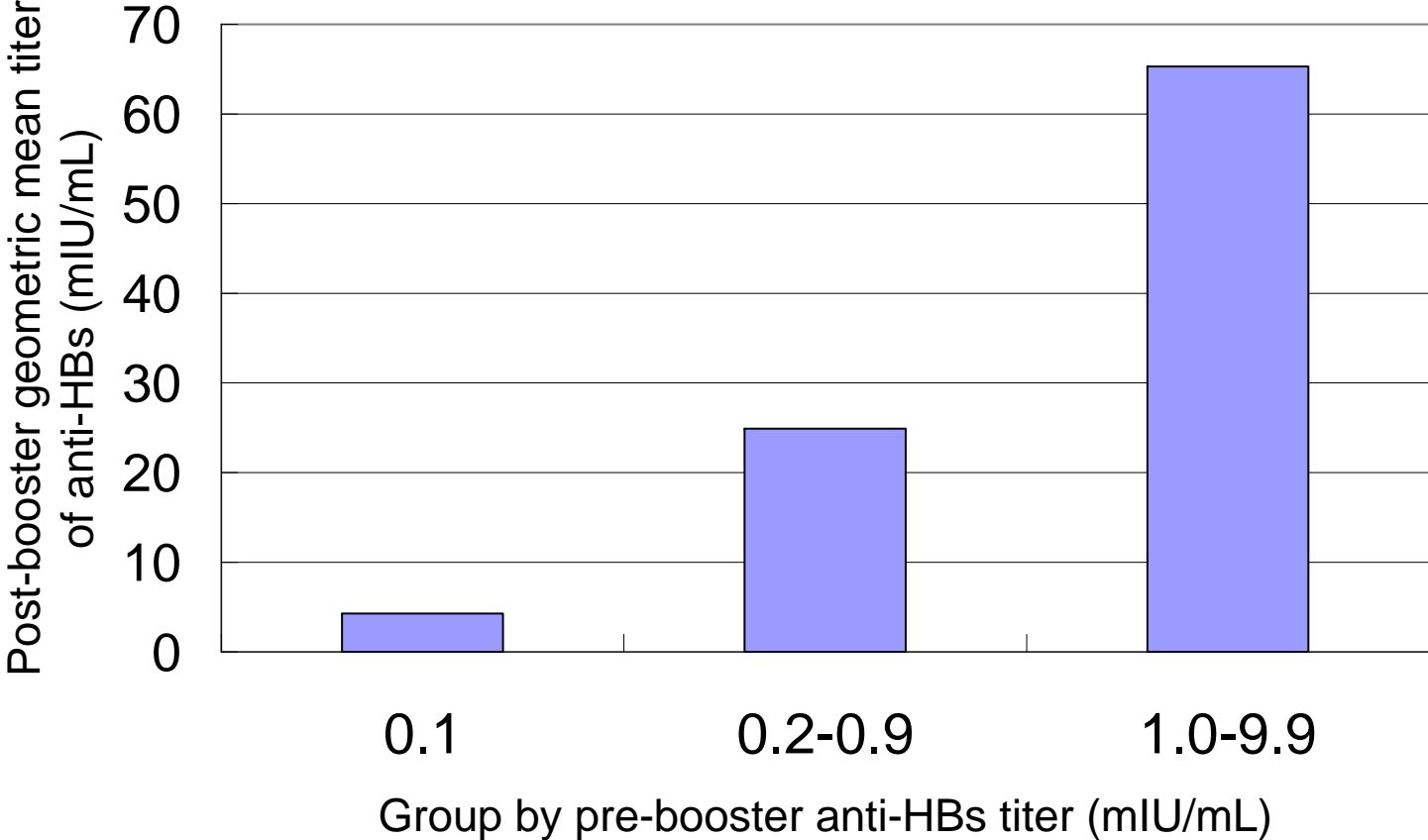
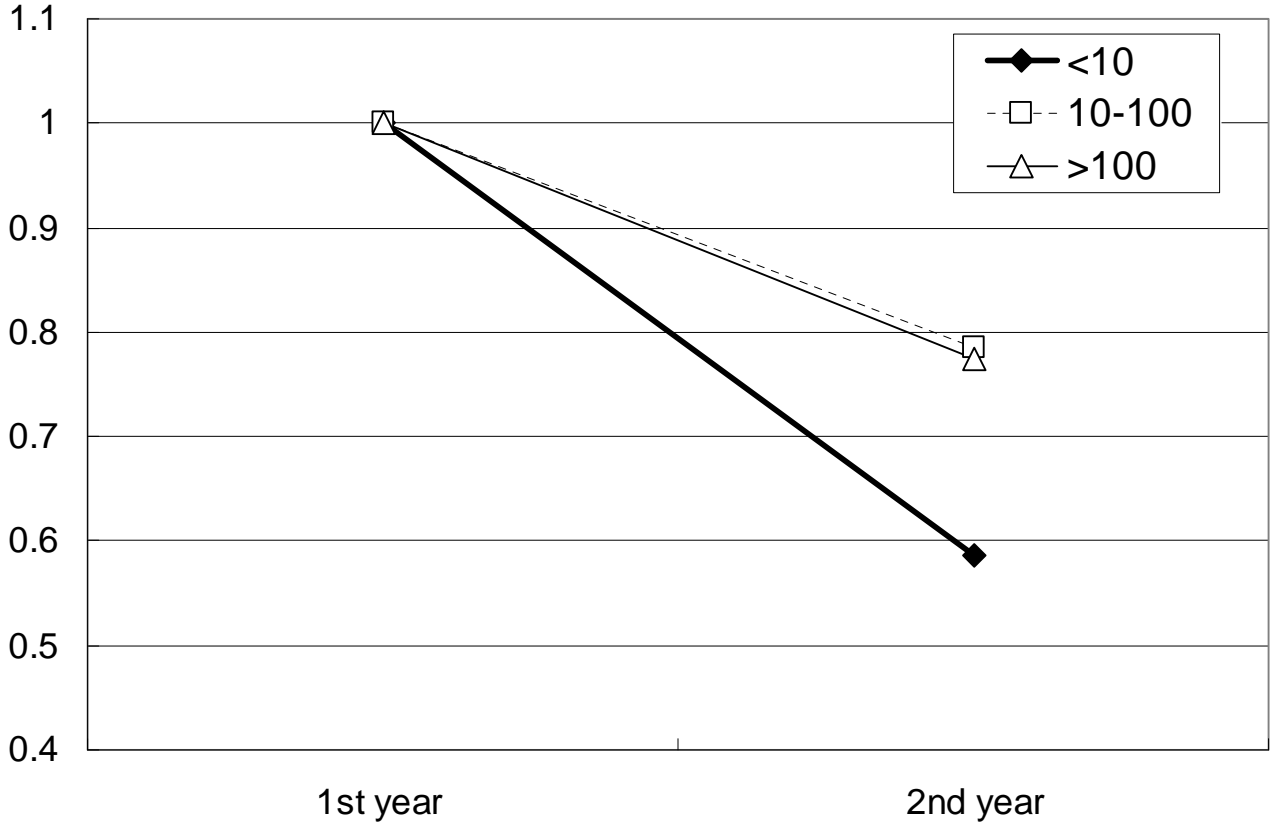


Figure 3. Anti-HBs titer declining in the second year in comparison to that in the first year according to the anti-HBs titers in the first year.







計畫編號：DOH96-DC-1018

行政院衛生署疾病管制局 97 年度科技研究發展計畫

母親為 HBsAg (+)、HBeAg (-) 之幼兒其出生時有無接種 HBIG  
對於兒童長期帶原率與疫苗效益的影響

## 研究報告

執行機構：國立台灣大學

計畫主持人：陳慧玲

研究人員：蔡沛霖

執行期間：97 年 1 月 1 日至 97 年 12 月 31 日

\*本研究報告僅供參考，不代表衛生署疾病管制局意見\*

## 目 錄

封面

目錄

摘要

(1)中文摘要 (1~2)

(2)英文摘要 (3~4)

本文

(1)前言 (5)

(2)材料與方法 (6)

(3)結果 (7~8)

(4)討論 (9)

(5)結論與建議 (10~11)

(6)計畫重要研究成果及具體建議 (12)

(7)參考文獻 (13~14)

(8)圖表 (15~16)

共(16)頁

## 中文摘要：

台灣自 1984 年開始實施全面新生兒接種 B 型肝炎疫苗計畫以來，兒童之 B 型肝炎表面抗原陽性率、猛暴性肝衰竭之發生率及死亡率、以及兒童肝細胞癌之發生率，均有明顯的下降，兒童 B 型肝炎帶原率已降到 1% 以下。然而，在目前之疫苗政策下，e 抗原陰性的帶原母親所生的嬰兒並不接受 B 肝免疫球蛋白 (HBIG) 的注射，僅接受三劑 B 型肝炎疫苗注射，而其他如美國等國家的政策，則建議所有 B 肝帶原母親所生新生兒均在 24 小時內接受 HBIG，此兩種不同政策的利弊，尚未有足夠的研究做參考。

本研究的目的是，在了解未打 HBIG 及有打 HBIG 之嬰兒，後續產生 B 肝帶原及自然感染之機率，以及產生 anti-HBs 抗體效價的差異。

第二年收案共 2087 名帶原母親所生子女，在 1611 位 HBsAg(+)/HBeAg(-) 母親所生子女中，有 6 位(6/1611, 0.37%) 呈表面抗原陽性反應，939 位(939/1611, 58.2%) 子女具表面抗體陽性反應，22 位(22/1338, 1.6%) 2~10 歲子女具核心抗體陽性反應，有 628 位個案在出生 24 小時內自費施打 HBIG。無自費施打 HBIG 之個案與有自費施打 HBIG 之個案帶原率分別為 0.4% 與 0.3%。

在 476 位 HBsAg(+)/HBeAg(+) 母親所生子女中，有 51 位(51/476, 10.7%) 呈表面抗原陽性反應，283 位(283/476, 59.4%) 子女具表面抗體陽性反應，79 位(79/476, 16.5%) 子女具核心抗體陽性反應。

本研究之結果將對 e 抗原母親所生之嬰兒，HBIG 施打與否，對於發生 B 肝帶原帶原或自然感染率之影響，並對危險因子有完整及深入的探討。

第二部分為一前瞻性研究，目前共有 130 組母子配對個案參與研究，分別收集生產前及產後六個月的血清，所生子女在出生 6 個月及 12 個月分別抽血，進行帶原率、肝功能異常及病毒量之檢測。目前參與母親為 HBsAg(+)/HBeAg(-) 且無自費注射 HBIG 有 26 組，母親為 HBsAg(+)/HBeAg(-) 並自費注射 HBIG 有 65 組並且有 39 組個案母親為 HBeAg(+) 的帶原者。

中文關鍵詞：B 型肝炎、疫苗、E 抗原、新生兒、B 型肝炎免疫球蛋白

## Abstract :

A nationwide HBV vaccination program in Taiwan since 1984 has resulted in a significant decrease in the incidence of HBV carrier, hepatocellular carcinoma, and fulminant hepatitis in children. Chronic carriage rate of HBsAg in children has decreased to below 1% in the general population. In our current vaccination program, HBIG is not given to HBeAg negative/HBsAg carrier mother, which is different from some other countries where HBIG is given to all HBsAg carrier mother in addition to 3 doses of HBV vaccines. We have shown that fulminant hepatitis B has developed in a small number of infants born to HBsAg carrier mothers who were most likely to be HBeAg negative but not HBeAg positive. The benefits and risks of the two different vaccination policies have not been well-established. Recently many hospitals in Taiwan had provided choices of self-paid HBIG for infants born to HBsAg positive/HBeAg negative mothers and the impact on the vaccination efficacy has not been evaluated.

The current study aims to investigate the incidence and risk factors of breakthrough infection in HBeAg negative/HBsAg carrier mothers, focusing on the effect of HBIG. The antibody titer responses in infants with or without HBIG will also be evaluated. We will also analyze the current status of self-paid HBIG in hospitals and clinics in Taiwan.

The first part is a cohort study of children aged 0-10 years of HBsAg carrier mother, including children of HBeAg negative mother with or without HBIG, and children of HBeAg positive mothers who had received routine HBV immunization of three doses of HBV vaccine were collected for comparisons. We have collected 2087 children aged 0-10 years of HBsAg carrier mothers, including 1611 children of HBsAg(+)/HBeAg (-) mothers. Among them, 6 (0.37%) were tested positive for HBsAg, 22(1.6%) positive for Anti-HBc, and 939(58.2%) positive for Anti-HBs. Among the 1611 children, 628 received self-paid HBIG within 24 hours after birth. The carrier rate were 0.3% and 0.4% in children receiving and not receiving HBIG, respectively. In 476 children of HBsAg (+)/HBeAg (+) children, 51 (10.7%) were tested positive for HBsAg, 79 (16.5%) for Anti-HBc, and 283 (59.4%) for Anti-HBs.

The second part is a prospective study. We have collected 130 mother-infant pairs since birth. Serum samples from mother and infant at age 6 and 12 months will be collected prospectively, including mother of HBsAg(+)/HBeAg (+) or HBeAg (-), receiving or not receiving HBIG. The carrier rate, frequency of liver dysfunction, and viral loads will be tested.

The present study will give important information especially in the outcome of infants born to HBeAg negative/HBsAg carrier mothers, the risk and clinical significant for breakthrough infection in these children. The results will be useful in the revision of further vaccination programs.

Keyword: hepatitis B 、 vaccine 、 newborn 、 hepatitis B immunoglobulin

前言：

台灣自 1984 年開始實施全面新生兒接種 B 型肝炎疫苗計畫以來，兒童之 B 型肝炎表面抗原陽性率、猛暴性肝衰竭之發生率及死亡率、以及兒童肝細胞癌之發生率，均有明顯的下降，兒童 B 型肝炎帶原率已降到 1% 以下。然而，在目前疫苗政策下，e 抗原陰性的帶原母親所生的嬰兒並不接受 B 肝免疫球蛋白 (HBIG) 的注射，僅接受三劑 B 型肝炎疫苗注射，而其他如美國等國家的政策，則建議所有 B 肝帶原母親所生新生兒均在 24 小時內接受 HBIG，此兩種不同政策的利弊，尚未有足夠的研究做參考。在我們過去的研究中，發現 HBV 表面抗原陽性，但 e 抗原陰性母親，其新生兒仍偶有發生 B 型肝炎帶原，且比起 e 抗原陽性母親所生子女，更是嬰兒猛暴性肝炎的危險群。由於 e 抗原陰性母親所生下來的新生兒，依規定並不需在出生 24 小時內施打 HBIG，但近年來許多醫院已提供自費 HBIG 的施打，對於 e 抗原陰性母親所生下來的嬰兒預防成效，HBIG 是否影響免疫反應及抗體的長期效果，仍有待評估。

本研究的目的，在了解未打 HBIG 及有打 HBIG 之嬰兒，後續產生 B 肝帶原及自然感染之機率，以及產生 anti-HBs 抗體效價的差異；分析目前全國各地醫院及婦產科自費施打 HBIG 之現況；並進一步評估帶原嬰兒與母親之病毒量、基因型、突變與感染之關係。



材料與方法：

本研究的第一部份，預計收集台灣北、中、南、東地區各合作醫院出生，母親為 HBsAg (+) 所生的兒童 1000 名，年齡 0~10 歲，其中母親 HBeAg (-) 者 750 名，500 名為未施打 HBIG 者，250 位為出生後自費施打 HBIG 者，另外將收集母親為 HBeAg (+) 所生的兒童 250 名。年齡分佈預計 0~5 歲 400 名，6~10 歲 600 名。受試者來源，為在本院及北、中、南、東合作醫院出生，明確記錄出生時母親 e 抗原及 HBIG 施打狀況者。所有抽取之血清檢測表面抗原(HBsAg)、表面抗體(anti-HBs)、抗體濃度，以及核心抗體(anti-HBc)。

第二部份是一前瞻性的研究，以了解母親之病毒濃度對出生嬰兒的影響；我們預計收取母子配對的血清，每組各 100 對，母親均為 HBsAg (+)/HBeAg (-)，第一組為出生後未接種 HBIG 者，第二組出生後 24 小時內自費接種 HBIG 者。在徵取母親同意書後，抽取母親在懷孕 32 週後血清，以及生產後 2~6 個月之間的血清，檢測 HBeAg、anti-HBe 及轉氨酵素；嬰兒在出生後 4~6 個月及 12~18 個月分別抽血，測定轉氨酵素及 HBsAg、anti-HBs titer 及 anti-HBc。

第三部分為了解目前台灣自費施打 HBIG 的現況。我們預計調查台灣各地區 50 家不同層級之院所，其提供自費施打疫苗之現況，民眾接受度，及是否有不良反應，以訪視及問卷方式，調查 96 年至 98 年之施打現況。

結果：

本計畫為三年計畫，今年度為第二年計畫，目前執行順利。

第一部分之結果：至 97 年 11 月初已收案進行抽血檢驗母親為 B 型肝炎帶原之 0-10 歲兒童共 2087 名，分析所有 HBsAg(+)/HBeAg(-)之母親所生子女的 HBV-marker 結果，1611 名中，有 983 名未自費注射 HBIG 個案，4 名(4/983, 0.4%)個案被檢驗出 HBsAg(+); 另外 628 名自費注射 HBIG 者，有 2 名(2/628, 0.3%) 個案被檢驗出 HBsAg(+)(表一); Anti-HBs 抗體濃度，依年紀有下降趨勢，以年齡層迴歸分析，發現自費施打 HBIG 者的平均濃度比沒有施打 HBIG 的高(圖一)。另外檢測其 Anti-HBc 陽性率在有施打 HBIG 與無施打 HBIG 的個案數分別有 4 位(4/628, 0.6%)及 18 位(19/983, 1.9%)。

若我們以 HBsAg(+)及/或 Anti-HBc(+)定義為自然感染率，進一步分析所有 HBsAg(+)/HBeAg(-)母親所生 1338 位子女，2~10 歲的個案中，有自費施打 HBIG 比沒有自費施打 HBIG 者之自然感染率低(0.9% Vs. 2.0%)(表三)，因此以目前的結果可顯示有施打 HBIG 之 e 抗原陰性母親所生子女，可降低遭受感染的危險性。

猛爆性肝炎發生率，在 e 抗原陰性母親且未打 HBIG 組為 1/983(0.1%)，有一名個案在出生後五個月發生猛暴性肝炎，目前為帶原者，已追蹤 9 年。在 e 抗原陰性母親且自費施打 HBIG 組，並無個案有猛暴性肝炎病史(0/496, 0%)。

我們同時收集 e 抗原陽性的母親所生子女，目前有 476 名個案，

HBsAg(+)者有 51 名(51/476，10.7%)，2~10 歲兒童之 Anti-HBc(+)者有 79 名(79/417，18.9%)，目前均在合作醫院專科醫師追蹤中。

本研究中所有篩檢出之帶原者共 57 名兒童，皆檢驗其肝功能；

HBsAg(+)/HBeAg(-)母親所生子女皆未發生肝功能異常的個案(0/6，0%)，而 HBsAg(+)/HBeAg(+)母親所生子女有五位為肝功能異常(5/51，9.8%)；目前這些帶原個案由小兒消化專科醫師追蹤。

第二部份之前瞻性研究收案結果：共有 130 組母子配對個案同意加入研究，追蹤調查疫苗注射狀況，並抽血檢驗，包括肝功能及 B 肝標記檢測。130 名個案中有 91 名為 HBsAg(+)/HBeAg(-)的母親，其中 65 名母親所生子女在出生 24 小時內自費接種 HBIG，另外 26 名母親所生子女未自費接種 HBIG，另外有 39 名為 HBsAg (+)/HBeAg (+)的母親也同時參與本前瞻性研究。所生之子女預計在滿六個月及 1~1.5 歲時抽血檢驗。並於本年度開始進行即時定量 PCR 或 HBV DNA 的方法測定母親懷孕期間的病毒量，並比較嬰兒感染者與未感染者之母親病毒量之差異。目前發現一位嬰兒為 HBsAg(+)，且發生急性肝炎狀況，病人並無明顯症狀，可見若非進行前瞻性研究，許多潛在性的嬰兒感染及肝炎個案可能會被忽略。

第三部分之問卷調查：已收集 8 家醫療院所之問卷資料，正陸續增加問卷調查之院所，後續進行分析及評估問卷之效度。

討論：

第一部份：所有 1161 名 HBsAg(+)/HBeAg(-) 母親所生子女中 HBeAg(-) 之 B 肝帶原母親所生之兒童，有自費施打 HBIG 者，其抗體產生率及效價(Anti-HBs)，比沒有施打 HBIG 者呈現有較高的趨勢。自然感染率(Anti-HBc)：有施打 HBIG 者，其自然感染率較低；在 2-5 yrs，呈現 borderline statistical significance；在 2-5 yrs 組，繼續增加收案個數，將有效釐清 anti-HBc 差異。HBeAg(-) 母親所生子女之 HBsAg rate 低，接近於 normal population，因此比較兩組差異無實務上意義。在 0-2 歲之 Anti-HBc 比例高，除了母親抗體之影響外，是否實際發生急性感染之可能，在後續之病毒學檢驗，及前瞻性追蹤個案研究，可釐清此問題；由於 HBsAg 陽性 HBeAg 陰性母親所生之子女，其發生急性肝炎或猛暴性肝炎的機會較高，這些病人可能自然痊癒，或發生嚴重之疾病甚至死亡，而不發展成慢型 HBsAg 帶原，因此比較自然感染率在這族群亦非常重要。

## 結論與建議

第一部分之結果：至 97 年 11 月初已收案進行抽血檢驗母親為 B 型肝炎帶原之 0-10 歲兒童共 2087 名，分析所有 HBsAg(+)/HBeAg(-)之母親所生子女的 HBV-marker 結果，1611 名中，有 983 名未自費注射 HBIG 個案，4 名 (4/983, 0.4%) 個案被檢驗出 HBsAg(+); 另外 628 名自費注射 HBIG 者，有 2 名 (2/628, 0.3%) 個案被檢驗出 HBsAg(+); Anti-HBs 抗體濃度，依年紀有下降趨勢，以年齡層迴歸分析，發現自費施打 HBIG 者的平均濃度比沒有施打 HBIG 的高。

若我們以 HBsAg(+)及/或 Anti-HBc(+)定義為自然感染率，進一步分析所有 HBsAg(+)/HBeAg(-)母親所生 1338 位子女，2~10 歲的個案中，有自費施打 HBIG 比沒有自費施打 HBIG 者之自然感染率低 (0.9% Vs. 2.0%)，因此以目前的結果可顯示有施打 HBIG 之 e 抗原陰性母親所生子女，可降低遭受感染的危險性。

本研究結果，顯示 HBeAg(-) mother 所生之子女，不論有無施打 HBIG，其帶原及自然感染率仍比 HBeAg(+) mother 為低，但仍有少數成為帶原者。此外對於 HBeAg(-)母親所生子女，除了考慮是否感染成為帶原者之外，更有可能發生猛爆性肝炎或急性肝炎的狀況，這些個案後續可能不會成為慢性 B 肝帶原者；因此，將來必須考慮急性肝炎及猛爆性肝炎之發生狀況。

在為評估疫苗所需費用，我們估計近 20 年來之孕婦 B 型肝炎肝標記改變狀況發現，除了出生率下降外，B 肝孕婦之 HBsAg 帶原率及 HBeAg 陽性率均

有明顯下降之趨勢(表三)，因此所需之 HBsAg 之經費亦大幅下降，後續之詳細評估，將繼續進一步分析探討。

## 計畫重要研究成果及具體建議

1. 本研究共篩檢出 57 名帶原兒童，共六名名肝功能異常兒童，應繼續追蹤，顯示 B 型肝炎帶原母親所生子女，為將來 B 型肝炎感染防治之重點對象。
2. 施打 HBIG 與否，對於 HBeAg(-) mother 所生子女之影響，發現 HBsAg 及 Anti-HBc 之綜合陽性率，在施打 HBIG 組較低，而 HBsAg 單獨分析並無統計上的差異，Anti-HBs 的抗體濃度則以施打有 HBIG 呈現較高抗體效價，另外在 Anti-HBc 在有施打 HBIG 組呈較低的陽性率，由此結果推論 HBIG 可能降低自然感染率，並增加抗體效價。
3. 由於 HBeAg 陽性母親人數大幅降低，HBIG 所需經費亦大幅降低，可考慮將此省下之費用提供 HBeAg 陰性母親所生子女施打 HBIG。

## 參考文獻

1. Acharya SK, Dasarathy S, Kumer TJ, Sushma S, Prasanna KS, Tandon A, Sreenivas V, et al. Fulminant hepatitis in a tropical population: clinical course, cause, and early predictors of outcome. *Hepatology* 1996;23:1448-55.
2. Beasley RP, Hwang LY, Lee GC, et al. Prevention of perinatally transmitted hepatitis B virus infections with hepatitis B immune globulin and hepatitis B vaccine. *Lancet* 1983; 2: 1099-102.
3. Beath SV, Boxall EH, Watson RM, Tarlow MJ, Kelly DA. Fulminant hepatitis B in infants born to anti-HBe hepatitis B carrier mothers. *BMJ* 1992;304:1169-70.
4. Boxall EH, Sira JA, EL-Shuhkri N, Kelly DA. Long-term persistence of immunity to hepatitis B after vaccination during infancy in a country where endemicity is low. *J Inf Dis* 2004;190:1264-9.
5. Chang MH, Chen DS, Hsu HC, Hsu HY, Lee CY, et al. Maternal transmission of hepatitis B virus in childhood hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1989; 64:2377-80.
6. Chang MH, Hsu HY, Ni YH, Tsai KS, Lee PI, Chen PJ, Hsu YL, Chen DS. Precore stop codon mutation in chronic hepatitis B virus infection in children: its relation to Hepatitis B e seroconversion and maternal hepatitis B surface antigen. *J Hepatol* 1998;28:915-922.
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. Chen HL, Chang CJ, Kong MS, Huang FC, Lee HC, Lin CC, Liu CC, Lee IH, Wu TC, Wu SF, Ni YH, Hsu HY, Chen DS. Fulminant hepatic failure in children in endemic areas of HBV infection: 15 years after universal hepatitis B vaccination. *Hepatology* 2004;39:58-63.
9. Hsu HY, Chang MH, Ni YH, Chen HL. Survey of hepatitis B surface variant infection in children 15 years after a nationwide vaccination programme in Taiwan. *Gut*. 2004;53:1499-503.
10. Hsu HY, Chang MH, Ni YH, Lin HH, Wang SM, Chen DS. Surface gene mutants of hepatitis B virus in infants who develop acute or chronic infections despite immunoprophylaxis. *Hepatology* 1997;26:786-91.
11. Hsu HY, Chang MH, Ho HN, Hsieh RP, Lee SD, Chen DS, et al. Association of HLA-DR14-DR52 with low responsiveness to hepatitis B vaccine in Chinese residents in Taiwan. *Vaccine* 1993;11;1437-40.
12. Lee PI, Chang LY, Lee CY, Huang LM, Chang MH. Detection of hepatitis B surface gene mutation in carrier children with or without immunoprophylaxis at birth. *J Infect Dis* 1997;176:427-30.
13. Lee WM. Hepatitis B virus infection. *N Engl J Med* 1997; 337: 1733-45.
14. Lo KJ, Tsai YT, Lee SD, et al. Immunoprophylaxis of infection with hepatitis B virus in infants born to hepatitis B surface antigen-positive carrier mothers. *J Infect Dis* 1985; 152: 817-22.
15. Lok AS. Chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2002; 346: 1682-3.
16. Rosh JR, Schwersenz AH, Groisman G, Benkov KJ, LeLeiko NS. Fatal fulminant hepatitis B in



- an infant despite appropriate prophylaxis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1994;148:1349-51.
17. Stevens CE, Neurath RA, Beasley RP, Szmuness W. HBeAg and anti-HBe detection by radioimmunoassay: correlation with vertical transmission of hepatitis B virus in Taiwan. *J Med Virol* 1979; 3: 237-41.
  18. 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;133:374-7.
  19. Tsai TY, Lo KJ, Lee SD, et al. Immunoprophylaxis against hepatitis B virus infection: a controlled trial in infants born to HBeAg-negative HBsAg carrier mothers in Taiwan. *Chin J Gastroenterol* 1984; 1: 181-5.
  20. Vanclaire H, Cornu C, Sokal EM. Fulminant hepatitis B in an infant born to a hepatitis Be-antibody positive, DNA-negative mother. *Arch Dis Child* 1991;66:983-5.
  21. Yang YJ, Liu CC, Chen TJ, Lee MF, Chen SH, Shih HH, Chang MH. Role of hepatitis B immunoglobulin in infants born to hepatitis B e antigen-negative carrier mothers in Taiwan. *Pediatr Infec Dis J* 2003; 22: 584-8.

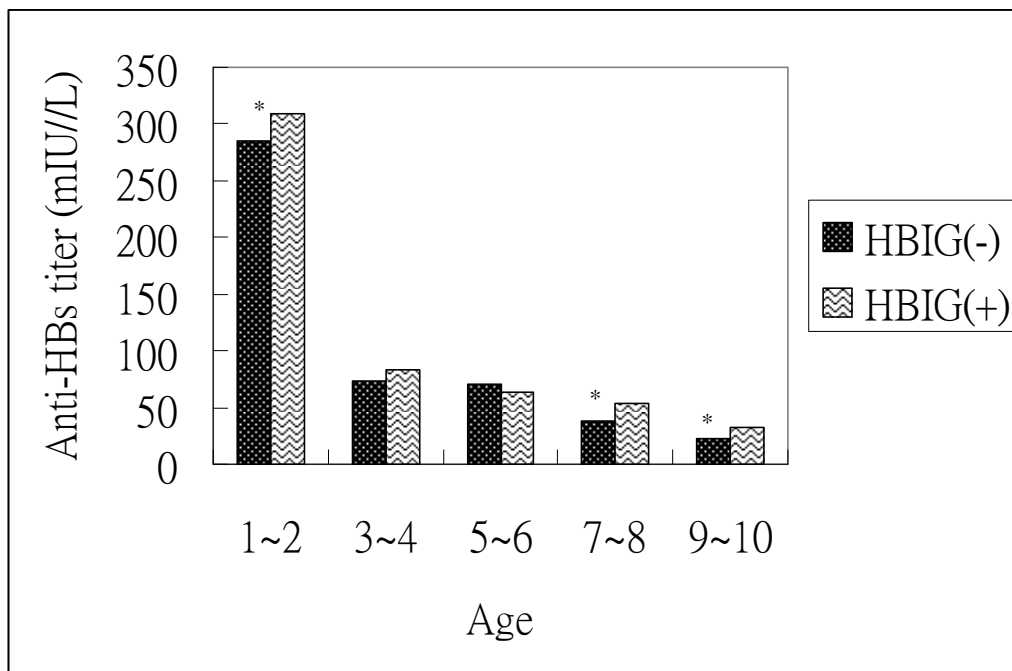
圖、表

表一：B 型肝炎母親所生子女的 HBsAg 帶原率

Mother HBeAg	HBeAg(-)		HBeAg(+)
	HBIG(-)	HBIG(+)	HBIG(+)
HBsAg(+) rate	0.4% * (4/983)	0.3% * (2/628)	10.7% (51/476)

\* P>0.005

圖一：E 抗原陰性母親，依年齡別及有無施打 HBIG 的平均抗體濃度



\* P<0.001 in HBIG(-) Vs. HBIG(+) cases

表二：B 型肝炎母親所生子女的自然感染率 (HBsAg 陽性或 Anti-HBc 陽性)

Mother HBeAg	HBeAg(-)		HBeAg(+)
Infant HBIG	HBIG(-)	HBIG(+)	HBIG(+)
Natural infection rate	<b>2.0%</b> <b>(18/895)</b>	<b>0.9%</b> <b>(4/443)</b>	<b>18.9%</b> <b>(79/417)</b>

表三：HBsAg and HBeAg 帶原孕婦之流行病學變遷

Year	Total Live birth	HBsAg%	HBeAg (+) %	HBeAg (-) %	Total HBeAg (+) no	Total HBeAg (-) no
1985	344,101	13.4	6.4	7.0	22,022	24,087
1990	337,042	17.2	6.8	10.4	22,919	35,052
1995	326,547	16.9	5.3	11.6	17,307	37,879
1999	284,073	16.3	4.6	11.7	13,067	33,236
2006	182,321	11.0	2.9	8.1	5,297	14,698
2007	157,550	10.9	2.7	8.2	4,298	12,801

計畫編號：DOH96-DC-1018

行政院衛生署疾病管制局九十七年度委託研究計畫

子計畫 3：慢性 B, C 和 D 型病毒性肝炎之研究：  
分子流行病學，致病機轉，自然病史與治療

委託研究成果報告

執行機構：國立台灣大學醫學院肝炎研究中心

研究主持人：陳定信 教授

研究人員：高嘉宏 教授等

執行期間：97 年 1 月 1 日至 97 年 12 月 31 日

\*本研究報告僅供參考，不代表衛生署疾病管制局意見\*

一、提要與年度成果報告摘要.....	第 2 頁
二、本文	
(一) 前言 .....	第 6 頁
(二) 材料與方法 .....	第 13 頁
(三) 成果報告.....	第 17 頁
(四) 結論與建議 .....	第 32 頁
(五) 97 年度預定目標與實際目標達成情形.....	第 32 頁
(六) 98 年度目標.....	第 32 頁
(七) 參考文獻 .....	第 33 頁
三、附錄：本期發表論文目錄 .....	第 45 頁

## 報告內容：

### 一、提要

慢性肝炎危害國民健康眾所皆知。台灣之慢性肝炎主要經由肝炎病毒感染所造成。過去研究已知我國病毒性肝炎之主要致病原為 B 型肝炎病毒，而其最重要的感染途徑乃由母親傳給新生兒之周產期傳染，故我國政府自民國 73 年起展開全面性的 B 型肝炎疫苗預防接種，至今已屆滿 24 年且有相當理想的效果。然而仍約有 6% 因故未能接種疫苗或接種無效而可能變為慢性帶原者，再加上原有約 300 萬的 B 型肝炎帶原者，故往後數十年間，慢性 B 型肝炎病毒感染之後遺症如肝硬化和肝細胞癌仍舊是國人健康的大敵。此外，C 型肝炎病毒的發現也使吾人瞭解大多數慢性非 A 非 B 型肝炎乃由其造成，同時受感染患者也有日漸增加之趨勢，而近年來之研究顯示 C 型肝炎相關肝癌之發生率明顯增加。慢性 C 型肝炎患者約有 20% 最後會演變成肝硬化，1-5 % 演變成肝癌，故亦為我國民重要之健康問題。

本計畫擬於探究慢性 B 型、C 型和 D 型的分子流行病學，致病機轉，自然病史和治療方法。其重點如下：(1) 不同基因型 B 型肝炎病毒感染之自然病史；(2) B 型肝炎病毒基因型和肝硬化患者肝細胞癌年發生率之關係(已完成)；(3) B 型肝炎病毒基因型和 B 型肝炎肝細胞癌患者臨床病理特徵之探討(已完成)；(4) B 型肝炎病毒基因型和 B 型肝炎肝細胞癌患者外科手術後預後之探討(已完成)；(5) 慢性 B 型肝炎之新治療；(6) D 型肝炎病毒感染對 HIV 感染者肝病預後之影響(已完成)；(7) 潛伏性 B 型肝炎病毒感染在靜脈藥癮者之盛行率及其與慢性 C 型肝炎自然病程和合併治療成效之相關性；(8) 慢性 C 型肝炎病毒感染與代謝症候群之相關性研究(已完成)；(9) 非酒精性脂肪肝病或脂質代謝異常對慢性肝炎之影響；(10) 慢性 C 型肝炎之新治療。

藉由這些研究，我們希望達成下列目的：(1)瞭解 B 型肝炎病毒基因型對慢性 B 型肝炎自然病史中各個層面的影響；(2)瞭解無症狀 C 型肝炎帶原者之自然病史及潛伏性 B 型肝炎病毒感染對慢性 C 型肝炎自然病程和合併治療成效之影響。此外亦將探討非酒精性脂肪肝病對慢性肝炎病程與治療之影響和慢性 C 型肝炎病毒感染與代謝症候群之相關性；(3)瞭解 D 型肝炎病毒在 B 型肝炎帶原靜脈藥癮者中，對 HIV 感染者肝病預後之影響；(4)判定病毒性肝炎新藥物或新療程之效果。

以上研究項目均需要長時間收集足夠病例並加以長期追蹤，因之我們擬提出長期計畫。

本年度之研究成果報告摘要如下：

## I. B 型肝炎

1. 收集 253 例 e 抗原陽性，ALT > 5 倍正常值上限，接受 12-18 個月干安能治療的慢性 B 肝患者在治療結束後，有 33.6% 的病人，出現 e 抗原的血清轉換 (HBeAg seroconversion)，而其中治療前 ALT > 10 倍正常值上限的患者，在治療第三個月和治療第六個月，比治療前 ALT 5-10 倍正常值上限的患者，有較高 e 抗原的血清轉換率 (Liver Int. 2008 ;28:1034-41)。
2. 收集小於 60 歲接受健檢之參與者共 507 人(243 位男性、264 位女性、平均年齡 46.6 歲)，所有參與者沒有 C 型肝炎抗體、且沒有酗酒病史(一週飲用酒精量少於 140 克)。其中 50 位 B 型肝炎表面抗原陽性者、視為 B 型肝炎帶原者，457 位 B 型肝炎表面抗原陰性者視為非 B 型肝炎帶原者，兩組比較發現 B 型肝炎帶原與脂肪肝和胰島素抗性之發生沒有顯著相關(J Gastroenterol Hepatol 2008;23:779-82)。

## II. C 型肝炎

1. 收集 50 位未曾接受過干擾素治療之慢性 C 型肝炎透析患者，以 1:1 之比例隨機接受 24 週傳統型干擾素  $\alpha$ -2a 或是長效型干擾素  $\alpha$ -2a 治療。主要治療療效目標為持續性病毒反應(SVR)，主要治療安全目標為治療副作用所引起的退出率。結果發現長效型干擾素治療比傳統型干擾素有較高之持續性病毒反應且副作用所引起的退出率之比率亦較低。因此慢性 C 型肝炎透析患者以長效型干擾素  $\alpha$ -2a 治療不論在療效及安全性上均較傳統型干擾素  $\alpha$ -2a 為佳(Gut 2008;57:525-30)。
2. 探討台灣 C 肝患者之代謝指標及脂肪激素之變化。本研究發現慢性 C



3. 收集 410 例慢性 C 型肝炎患者，進行臨床與分子流行病學因子分析，結果發現基因型 1b 仍然是台灣地區主要的 C 型肝炎病毒基因型，但年輕族群(<50 歲)有較高比例的基因型 2b 及合併數種基因型感染。而年長者( $\geq 50$  歲)較易產生肝硬化及肝癌。此外基因型第一型患者病毒量較高，但血清 ALT 值較低 (投稿中)。

## 二、本文

## (一) 前言

慢性肝炎、肝硬化及肝細胞癌(簡稱肝癌)在台灣地區極為猖獗(1-8)，且預後不良,後二者更為我國人主要死亡原因之一(7-10)。迄今對這些疾病尚無絕對有效的治療方法，成為臨床醫學上的難點。由過去的研究已經得知在台灣所發生的這三種疾病，主要是由 B 型及 C 型肝炎病毒的慢性感染所引起的(8-15)。

台灣住民之 B 型肝炎病毒感染率頗高，一般而言至少大於百分之八十(6)。在二十歲左右血清 B 型肝炎核心抗體(anti-HBc)陽性率已高達百分之七十以上(6,8)。感染後病毒持續存留於體內的人(所謂 B 型肝炎帶原者)比例頗高,在中年以前約達百分之十五~二十，比歐美地區約高出一百倍(6,8)。我國自民國 73 年起全面對 B 型肝炎帶原母親之新生兒施行 B 型肝炎疫苗注射(16)，相當有效，然而仍有百分之六左右未能接受注射或預防失敗(17)，加上原有的三百萬帶原者,因此慢性 B 型肝炎病毒感染之後遺症仍為國人重要且特殊的健康問題(18,19)。目前已知的感染途徑是病毒經由傷口或輸血侵入人體，但事實上大部份的人並不自知有上述情形而仍被感染。其發生的原因，至今尚未明白。另外已廣為人知的是新生兒在其出生前後，由其帶有 B 型肝炎病毒之母親得到感染，受染之新生兒以後大都成為慢性帶原者，這是我國 B 型肝炎帶原者比例持續偏高的主因之一(20)。我國的無症狀 B 型肝炎帶原者中,同時血清含有 e 抗原者比歐美人士高出許多，約達百分之三十至四十左右，這些血清 e 抗原陽性和高病毒量者之肝臟較易發生病變(103,104)，且較易感染他人(7,20)，這也是我國人 B 型肝炎帶原者比例較高之另一主因，同時也可能是國人 B 型肝炎帶原者易引發種種慢性肝病之原因(7,9)。慢性帶原者有的會發病，有的則否,其確實機轉不甚明瞭，且發病者之盛行率與肝病之程度皆有所不同，相當複雜，再加上帶原時間及

發病病程往往很長，過去許多研究已窺知部分過程(9,18,21)，但不明瞭之處仍多(22)，然而目前學者多認為病毒和宿主經由免疫反應之交互作用乃是導致肝細胞受損和纖維化進展的主因(105)。由於近年來分子病毒學技術已臻成熟，可以解決以前的研究所留下未能突破的問題。在上期的計劃中，我們利用 PCR-RFLP 法來決定 B 型肝炎病毒之基因型以研究 B 型肝炎病毒基因型在我國之分子流行病學及其與慢性 B 型肝炎病情演進之相關，並獲致不錯之成果(23-31)。簡言之，在病毒演化的過程中，由於自身複製時缺乏校正功能或受外在環境如宿主免疫力影響，常會導致基因體的變化，形成變異株。當病毒變異株伴隨有生物功能的改變時，則可稱為突變株。日積月累，突變的核酸逐漸增多，病毒基因分型的觀念於焉產生。依 B 型肝炎病毒基因體全長核酸序列的異質性可區分出不同的基因型，目前已有 8 種 B 型肝炎病毒基因型被鑑別出來，分別為基因型 A~H(32-34)。目前已知基因型 A 主要分佈於歐美國家和非洲；基因型 B 和 C 主要存在於東南亞和遠東地區；基因型 D 的分布則較為廣泛，可出現於地中海沿岸，近東，中東和南亞如印度；基因型 E 則出現於撒哈拉沙漠以南靠西之非洲；基因型 F 和 H 較常出現於中南美洲；基因型 G 則僅在美國、法國和德國被發現(35)。由於基因型 B 和 C 大多分佈在 B 型肝炎盛行的亞洲，因此某些基因型是否較易藉由垂直傳染散播而造成高盛行率便是未來值得探討的課題。對 B 型肝炎病毒血清型或基因型的研究，亦可間接闡明病毒的傳染途徑或感染源。我們曾鑑別 100 例 B 型肝炎無症狀帶原者和 170 例慢性肝炎和肝細胞癌患者之 B 型肝炎病毒基因型，發現台灣以基因型 B 和 C 最為常見(23)。與年齡相配對的無症狀帶原者相較之下，基因型 C 在肝硬化和年齡大於 50 歲的肝細胞癌患者較為盛行，而年齡小於 35 歲的非肝硬化肝細胞癌患者則以基因型 B 感染較多。後續來自中國、日本和西方國家之報告也證實 B 型

肝炎病毒基因型與臨床病程和預後有關(36,37,84,87)。而由干擾素或拉美芙錠治療慢性 B 型肝炎的反應上來看，病毒基因型也與療效有關。我們曾分析接受干擾素治療的慢性 B 型肝炎患者，發現治療成功者中，基因型 B 佔 76%，基因型 C 佔 24%，而治療失敗者中，基因型 B 佔了 46%，基因型 C 則佔 54%，因此可見 B 型肝炎病毒基因型 C 對干擾素的治療反應較差(29)。長效型干擾素似乎亦有類似趨勢(95,96)就拉美芙錠治療慢性 B 型肝炎的療效而言，多數研究亦發現基因型 B 和 C 感染者有類似的持久反應率(B 型肝炎 e 抗原消失和肝功能正常)和抗藥性突變率(30,97,98)。由於目前的資料多顯示不同的 B 型肝炎病毒基因型確有不同的臨床和病毒學特性，如致病力或對抗病毒藥物的治療反應等(24,85,86,88,89)。但未來則需要大規模的前瞻性研究以及和國外不同 B 型肝炎病毒基因型的對照研究來加以驗證 B 型肝炎病毒基因型的生物學特性和臨床意義。若是 B 型肝炎病毒基因型的臨床重要性可被廣泛確認，則 B 型肝炎病毒定型應列入 B 型肝炎帶原者之常規評估檢查中，而治療時亦需依基因型之不同而選擇不同的藥物或療程(99,100)。在本期的計劃，我們將繼續探討 B 型肝炎病毒基因型對慢性 B 型肝炎自然病史中各個層面的影響。藉由進一步的瞭解，期望能提供準確的資料以強化 B 型肝炎的防治方法。

另外，我國 B 型肝炎防治自民國 71 年起推展，其中高危險群新生兒之預防注射於民國 73 年展開，而於 75 年擴展至全部新生兒(16,35)。近 22 年來，我國肝炎防治已獲得很大的正面效果(35)，本研究小組先前曾調查其演變，由中正區小兒之帶原率自 1984 年之 10%(38)降至 1999 年之 0.7%(39)即顯而易見。

D 型肝炎病毒(HDV)為一種缺損性的 RNA 病毒，它只會和 B 型肝炎病毒共同感染宿主或重覆感染 B 型肝炎帶原者(41)。過去之文獻指出 D 型肝

炎病毒重覆感染可能會導致 B 型肝炎帶原者發生猛暴性肝炎和肝病嚴重度之進展(42-44)。台灣過去之流行病學研究指出在一般的 B 型肝炎帶原者中，D 型肝炎感染的盛行率並不高(45)，然而靜脈藥癮者卻有較高的 D 型肝炎抗體盛行率，可達 85%-91%(46,47)。所幸近來由義大利和台灣的流行病學資料顯示，D 型肝炎感染的盛行率已大幅減少(48,49)，我們最近的報告也指出 368 位 B 型肝炎帶原的靜脈藥癮者中，只有 144(39%)為 D 型肝炎抗體陽性，證實 D 型肝炎病毒感染在此特定族群的盛行率亦大幅減退，粗估每年抗體盛行率約下降 4.7%(50)。我們將在本期計劃中探究 D 型肝炎對 HIV 感染者長期肝病預後之影響。

C 型肝炎病毒自 1989 發現迄今，已屆 19 週年(51)。如同 B 型肝炎病毒感染一般，C 型肝炎病毒感染亦是一個全球性的健康課題，據世界衛生組織評估，全世界約有 1 億 7 千萬人為 C 型肝炎病毒帶原者，C 型肝炎病毒感染在歐美國家遠較 B 型肝炎病毒感染來得重要，是其慢性肝病和肝臟移植的最主要原因(52)。臨床流行病學的研究已急性 C 型肝炎病毒感染至少會有一半以上會變成慢性肝炎，其中 20%左右會導致肝硬化，而肝硬化患者每年有 3-5%會發生肝癌。在台灣，C 型肝炎亦相當普遍。過去的研究已顯示我國 B 型肝炎表面抗原陰性之慢性肝炎、肝硬化以及肝癌患者中約百分之七十與 C 型肝炎有關(53)。C 型肝炎病毒感染後最顯著的特點是慢性率極高，可達 85%。許多研究均指出病毒因素可能是高慢性率的重要原因(52)。除了造成高慢性率外，這些突變會逐漸累積，久而久之便形成亞型病毒，即有不同的基因型和基因亞型存在。由世界各地 C 型肝炎病毒基因型分佈的情形，可以瞭解 C 型肝炎病毒的傳播途徑和演化情形。目前 C 型肝炎病毒有 6 種主要基因型和 50 種以上的次要基因亞型(52)。基因型 1、2 和 3 廣泛分佈於全球包括美洲、歐洲和日本，其中基因亞型 1a 主要在西歐

和北美，而亞型 1b 常見於日本、台灣、南歐和東歐。基因型 4 主要存在於非洲，其中 4a 為埃及之主要基因亞型。基因型 5 存在於南非而基因型 6 多發現於東南亞如香港和越南。台灣地區之 C 型肝炎病毒基因型分佈近似於日本，以亞型 1b 為主，但依地域不同而有所差異，約佔全部 C 型肝炎病毒之 45-71%(54,55)。

B 型肝炎病毒和 C 型肝炎病毒均可經由血液和體液傳染，因此在 B 型肝炎病毒和 C 型肝炎病毒的高盛行區及高危險族群中常可見到兩種病毒同時感染一位患者的情形。一般而言，C 型肝炎病毒感染可用偵測 C 型肝炎病毒抗體和病毒基因體來診斷，而 B 型肝炎病毒感染多以血清中有無 B 型肝炎病毒表面抗原存在來確定。然而近來有一些研究指出 B 型肝炎病毒 (HBV DNA) 仍可在 B 型肝炎病毒表面抗原陰性的肝病患者體內找到，稱為”潛伏性 B 型肝炎病毒感染” (occult HBV infection)(60)。雖然造成 B 型肝炎病毒表面抗原陰性現象的確切機轉仍未明瞭，但有學者認為可能和 B 型肝炎病毒基因體上 S 基因核酸序列的突變，缺失和重安排有關(60)。此外，有部分研究認為”潛伏性 B 型肝炎病毒感染”較常在慢性 C 型肝炎患者中發現，同時此種感染似乎會加重慢性 C 型肝炎的臨床進程，甚至肝癌的發生及影響抗病毒治療的成效(61)。儘管”潛伏性 B 型肝炎病毒感染”有其臨床上的重要性，台灣地區的相關研究仍嫌不足。因此在本期計劃我們將研究”潛伏性 HBV 感染”在靜脈藥癮者 (IVDU) 之盛行率和對慢性 C 型肝炎臨床病理進程和抗病毒治療成效之影響。這些研究成果將使我們瞭解台灣慢性 C 型肝炎患者中”潛伏性 HBV 感染”之盛行率及其臨床重要性，對未來處理此類患者時將有莫大之助益。

慢性 C 型肝炎病毒感染，除導致慢性肝病外，亦會引起肝外疾病，暗示病毒和宿主免疫系統間存在某些尚未明瞭之互動。最近國外有許多報告

指出在 C 型肝炎病毒帶原者中，第二型糖尿病(NIDDM)的盛行率較一般人口有增加的傾向(62-68)。相對地，糖尿病患者亦較一般人口有較高的 C 型肝炎抗體陽性率(69)。然而此種相關性在台灣地區仍然未明，同時亦有許多疑點尚待釐清。因此在本期計劃中，我們將進行一系列研究以探討本地慢性 C 型肝炎病毒感染和第二型糖尿病之關聯性，並闡明有無其他相關因子共同作用其中，若有可能也將探討有糖尿病之 C 型肝炎患者對治療效果是否不同。

非酒精性脂肪肝病 (Non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) 廣義地涵蓋了病理學上單純脂肪變性 (simple steatosis)、非酒精性脂性肝炎 (nonalcoholic steatohepatitis, NASH)、纖維化甚至於肝硬化等不同嚴重程度的肝傷害，臨床上卻無酗酒的病史。近年來，非酒精性脂肪肝病逐漸受到重視，其重要性在於一般人口中極為盛行，並被認為有機會進展至末期肝疾病(90, 91)。非酒精性脂肪肝病和脂性肝炎的自然病史所知有限，原因在於多數研究屬回溯性、常欠缺完整臨床和病理資料、以及常著重於少數特殊個案，有關非酒精性脂肪肝病的長期追蹤報告甚少。在台灣，近年來隨著經濟的發展以及飲食文化的西方化，肥胖、糖尿病以及高血脂症的人口越來越多。根據台灣過去的調查顯示國內成人中脂肪肝的盛行率高達 26-37%，教育部在民國 91 年針對中小學學童的普查結果也顯示 20%的學童有體重過重的現象，當中 21%出現肝功能異常現象。由此可見非酒精性脂肪肝病在國內也是極盛行且值得大家重視的問題(92-94)。另一方面，在慢性 B 型肝炎及 C 型肝炎盛行的台灣，單純脂肪變性是否仍為一良性的病灶？在病理上如何確定非酒精性脂肪肝病與慢性病毒性肝炎並存？非酒精性脂肪肝病對慢性病毒性肝炎的自然病程、預後、以及抗病毒治療有何影響？這些議題都值得加以釐清(101,102)。

目前被認可的慢性 C 型肝炎治療藥物為干擾素或干擾素合併抗病毒藥物 ribavirin，其中干擾素有傳統型干擾素(3 百萬單位皮下或肌肉注射每週三劑)，也有長效型干擾素(每週皮下或肌肉注射)，而 ribavirin 依病人體重每日口服 800-1200mg (至少 10.6 mg/kg)(69,69a)。由過去的臨床使用經驗已經知道大約有 40-60%的慢性 C 型肝炎患者對干擾素合併 ribavirin 的治療無法達到清除 C 型肝炎病毒的目的，臨床上可將這些復發者或無反應者統稱為「抗藥」。現在比較明瞭的是病毒基因型 1 和治療前病毒濃度較高(即 > 40 萬 IU/ml)者，對於干擾素或干擾素合併 ribavirin 治療之病毒持久反應 (SVR)較差(70,71,107)。雖然衛生署疾病管制局已於民國 92 年 10 月 1 日開始推行「全民健康保險加強慢性 B 型和 C 型肝炎治療試辦計畫」以控制我國常見的病毒性肝炎，但因已知成效仍有改善空間，所以在本期計劃中，吾人將繼續進行相關新藥和新療程的臨床試驗，並改良現有之治療方式如個人化療法，以使治療成效更加提昇。

## (二) 材料與方法

### I. B 型肝炎



## 1. 不同 B 型肝炎病毒基因型和病毒變異株之自然病史

- (1) 預計收集 200 例在本院長期追蹤之 HBe 抗原陽性之帶原者，以可區分 A 到 G 型之特定基因型之 PCR 引子(Type-specific primers)測定其 B 型肝炎病毒基因型(23)，並探討 B 型肝炎病毒基因型和病毒變異株對 HBe 抗原年陰轉率(annual HBeAg seroconversion rate)之影響。此外將分析其他因素如性別、年齡、血清 ALT 值、HBV DNA 值和肝組織學活性對 HBe 抗原陰轉之影響。
- (2) 預計收集 500 例接受長期肝癌追蹤篩檢之社區男性 B 型肝炎帶原者作病例對照研究，分析 B 型肝炎病毒基因型與病毒變異株和肝癌發生之相關性。此部分計劃將與公衛學院陳建仁教授合作。
- (3) 預計收集 400 例於本院長期追蹤之 B 肝帶原者，包括不活動帶原者，慢性肝炎，肝硬化和肝癌患者，分析 HBV 病毒量、基因型和病毒變異株對肝病進展之影響

## 2. B 型肝炎病毒基因型與病毒變異株和肝硬化患者肝細胞癌年發生率之關係

預計收集 200 例在本院長期追蹤之 B 型肝炎肝硬化患者，每 4~6 個月定期接受甲型胎兒蛋白(AFP)和腹部超音波檢查以早期發現小型肝癌並計算其年發生率。此外，將測定其 B 型肝炎病毒基因型、病毒變異株、HBe 抗原和 HBV DNA 數值以探討這些因素與肝細胞癌發生之相關性。

## 3. B 型肝炎病毒基因型和 B 型肝炎肝細胞癌患者臨床病理特徵之探討

預計收集 200 例曾在本院接受外科手術治療之 B 型肝炎肝細胞癌患者，測定其 B 型肝炎病毒基因型，並探討不同基因型病毒對此類患者臨床和病理特徵之影響。預計觀察之項目包括性別、年齡、家族史、Child 分類、肝功能數值、甲型胎兒蛋白數值、腫瘤大小、腫瘤數目、組織學分級、包

膜、血管侵犯、衛星腫瘤和肝硬化等。

#### 4. B 型肝炎病毒基因型和 B 型肝炎肝細胞癌患者外科手術或栓塞治療術後預後之探討

預計收集 200 例曾在本院接受外科手術或栓塞治療術治療並長期追蹤之 B 型肝炎肝細胞癌患者，探討 B 型肝炎病毒基因型和其他相關因子對其預後如肝癌復發(recurrence)和存活(survival)之影響。

#### 5. 慢性 B 型肝炎之新治療

陸續將有新型的抗 B 型肝炎病毒藥物如長效型干擾素合併干適能和其他新型抗病毒藥物在本院進行臨床試驗，期望能找出最符合成本效益的治療法。藥物部分將由合作藥廠資助，其餘特殊實驗室檢查將由本計畫之經費加以執行。若病例數足夠，亦可進行干適能之療效評估。

## II. D 型肝炎

### 1. D 型肝炎病毒感染對 HIV 感染者肝病預後之影響

將與本院感染科醫師合作，針對 40 例 HIV/HBV/HDV 感染者和 100 例 HIV/HBV 感染者探究 HDV 外加感染對此類患者長期肝病預後之影響。

## III. C 型肝炎

### 1. 潛伏性 B 型肝炎病毒感染(occult HBV infection)在靜脈藥癮者之盛行率及其與慢性 C 型肝炎自然病程和合併治療成效之相關性

(1) 預計收案 300 例 HBsAg 和 anti-HCV 均陰性之靜脈藥癮者，探討潛伏性 B 型肝炎在此特殊族群之盛行率。此外，亦可以探討 C 型肝炎在 1DU 族群之盛行率和基因型分布。

- (2) 潛伏性 B 型肝炎病毒感染在台灣一般人口之盛行率約 10-15%。預計收集經肝生檢或開刀確定為慢性肝炎、肝硬化和肝細胞癌之 B 型肝炎表面抗原陰性之 C 型肝炎病毒感染患者各 100 例。以 PCR 法檢驗其血清 HBV DNA，若是陽性，則診斷為潛伏性 B 型肝炎病毒感染。將分析潛伏性 B 型肝炎病毒感染對慢性 C 型肝炎病情演變之影響。
- (3) 預計收集 150 例接受長效型干擾素和 ribavirin 合併治療之慢性 C 型肝炎患者，分析潛伏性 B 型肝炎病毒感染對長期療效之影響。

## 2. 慢性 C 型肝炎病毒感染與代謝症候群之相關性研究

將與本院新陳代謝科合作，針對長期追蹤之代謝症候群或第二型糖尿病患者，測試其血清 C 型肝炎抗體，並與性別、年齡相符合之一般人口比較兩族群 C 型肝炎抗體之盛行率。對接受 C 型肝炎治療者，將分析其療效是否受糖尿病之影響。

## 3. 非酒精性脂肪肝病對慢性肝炎之影響：

預計收集 100 例曾接受肝切片之慢性 C 型肝炎患者，探討非酒精性脂肪肝炎和新陳代謝症候群在此類患者之盛行率及對病毒因素和往後抗病毒療效之影響。

## 4. 慢性 C 型肝炎之新治療

陸續將有新型的抗 C 型肝炎病毒藥物如蛋白酵素、螺旋酵素抑制劑或新一代 ribavirin 問世，本研究小組將積極爭取進行臨床試驗並申請新的子計畫。此外，改良現有之治療方法如個人化療法以增加整體療效亦是努力的目標。此外，對 B 型和 C 型肝炎病毒同時感染之患者，亦將進行大規模臨床試驗以探究合併治療對此類患者與 C 型肝炎病毒單獨感染者在成效上

有無差異，並觀察兩種肝炎病毒之間消長的情形(83)。

#### 5. C 型肝炎病毒基因型分布和傳染途徑之演變

國外報告指出近年來 C 肝病毒基因型分布逐漸改變。由早年之基因型 1 為多轉為近年之基因型 2 或 3 為主(106)。此外常見傳染途徑亦隨之不同，由早年之輸血轉為近年之共用針頭。但台灣之相關研究仍有欠缺，值得進一步探討，本年度已有初步成果。

### (三) 97 年度研究成果報告

#### I. B 型肝炎

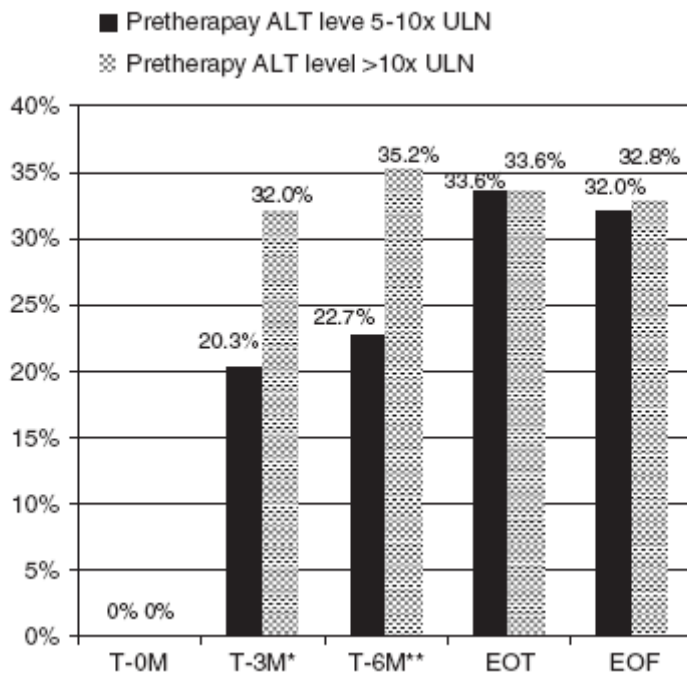
1. 收集 253 例 e 抗原陽性，ALT > 5 倍正常值上限，接受 12-18 個月干擾素治療的慢性 B 肝患者在治療結束後，有 33.6% 的病人，出現 e 抗原的血清轉換 (HBeAg seroconversion)，而其中治療前 ALT > 10 倍正常值上限的患

對於接受干安能治療的慢性 B 肝患者，目前只有治療前 ALT 數值>5 倍正常值上限以上，可以預測較多 e 抗原的血清轉換的發生，然而是否更高的 ALT 數值，會造成更高 e 抗原血清轉換的機會，則是本篇研究的主題。

我們回溯性的收集了 253 例 e 抗原陽性，ALT> 5 倍正常值上限，接受 12-18 個月干安能治療的慢性 B 肝患者。其中，有 38% 的病人，過去曾經接受過干安能的治療。我們將治療結束時是否發生 e 抗原的血清轉換，訂為評估治療成功與否的標準，並將治療成功及失敗病患在治療前的資料，予以進一步比較分析。

我們發現，在治療結束時，e 抗原的血清轉換率為 33.6%。而對於從未接受過干安能治療的患者，e 抗原的血清轉換率為 37.8%。而進一步分析發現，治療前 ALT 大於 10 倍正常值上限的患者，他們在治療 3 個月和 6 個月時的 e 抗原血清轉換率，都明顯高於治療前 ALT 數值介於 5 到 10 倍的患者，但在治療結束時，兩者則無明顯的差別(如圖一)。而其他包括病毒量及病毒基因型，則對於在治療結束時，發生血清轉換的機會，沒有明顯的影響。

從這分研究中，我們發現對於 e 抗原陽性，治療前 ALT 高於 5 倍正常值上限，且接受干安能治療的患者，若治療前 ALT 數值更高，則可以預測較早 e 抗原血清轉換的發生，但對於治療結束時的反應，則沒有顯著的影響。



圖一 治療前ALT 數值的高低，和干安能治療中不同時間點，產生e抗原血清轉換的比例。T-0M, 治療前, T-3M, 治療3個月; T-6M, 治療6個月; EOT, 12-18個月的治療結束; EOF, 治療完成後追蹤六個月。T-3M時, P-value= 0.045; T-6M時, P-value=0.037。

2. 收集小於 60 歲接受健檢之參與者共 507 人(243 位男性、264 位女性、平均年齡 46.6 歲)，所有參與者沒有 C 型肝炎抗體、且沒有酗酒病史（一週飲用酒精量少於 140 克）。其中 50 位 B 型肝炎表面抗原陽性者、視為 B 型肝炎帶原者，457 位 B 型肝炎表面抗原陰性者視為非 B 型肝炎帶原者，兩組比較發現 B 型肝炎帶原與脂肪肝和胰島素抗性沒有相關(J Gastroenterol Hepatol 2008;23:779-82)。

慢性 B 型肝炎感染是重要的公共衛生課題，因為全世界有超過 3 億 5 仟萬人為帶原者，且 B 肝帶原者有較高之肝硬化和肝癌之風險。已知慢性病毒感染如人類免疫不全病毒(Human immunodeficiency virus)和 C 型肝炎病毒可引起葡萄糖代謝失衡和胰島素抗性，而胰島素抗性是非酒精性脂肪肝之主要成因之一。且在慢性 C 型肝炎病患，脂肪肝是一常見之組織變化，

然而 B 型肝炎病毒是否與胰島素抗性和脂肪肝有關，目前並不清楚，是本研究之主題。

我們收集了 507 位參與者，其中 50 位 B 型肝炎帶原者、457 位非 B 型肝炎帶原者，將兩組病患加以比較。發現兩組病患於年齡、性別、血糖、血脂肪(Triglyceride, cholesterol, HDL, LDL)、體質比 (body mass index)、胰島素抗性、脂肪肝皆無統計上之差異，只有 B 肝帶原者有較高之 AST 和 ALT 值( $p < 0.05$ )。我們利用多變項線性迴歸的模式，發現胰島素抗性與年齡、體質比、血糖、三酸甘油酯和 ALT 值呈正相關，與 B 型肝炎表面抗原陽性無關。藉多變項迴歸分析的模式，發現脂肪肝與體質比、胰島素抗性值(HOMA-IR)和三酸甘油酯呈正相關，與 B 型肝炎表面抗原無關。在這份研究中，我們發現慢性 B 型肝炎病毒感染似乎與胰島素抗性和脂肪肝無顯著相關。此一表現與慢性 C 型肝炎患者不同。

## II. C 型肝炎

1. 收集 50 位未曾接受過干擾素治療之慢性 C 型肝炎透析患者，以 1:1 之比例隨機接受 24 週傳統型干擾素  $\alpha$ -2a 或是長效型干擾素  $\alpha$ -2a 治療。主要治療效目標為持續性病毒反應(SVR)，主要治療安全目標為治療副作用所引起的退出率。結果發現長效型干擾素治療比傳統型干擾素持續性病毒反應之比率較高且副作用所引起的退出率之較低。因此慢性 C 型肝炎透析患者以長效型干擾素  $\alpha$ -2a 治療不論在療效及安全性上均較傳統型干擾素  $\alpha$ -2a 為佳(Gut 2008;57:525-30)。

末期腎衰竭病患合併慢性 C 型肝炎的盛行率為 8~80%。雖然大多數研究顯示此類病患的肝炎活性較輕且 ALT 值大多正常，然而 5~32%的肝生檢下呈現橋狀肝臟纖維化或肝硬化。研究顯示末期腎衰竭病患合併慢性 C 型肝炎的存活率較差。末期腎衰竭病患合併慢性 C 型肝炎在經過腎臟移植後

肝臟的發病率及死亡率也較末期腎衰竭病患未合併慢性 C 型肝炎為高。因此消滅 C 型肝炎病毒可以改善臨床結果。在一般慢性 C 型肝炎病患中，目前標準的治療為合併干擾素及雷巴威林。然而雷巴威林在血液透析的患者中可引起嚴重的溶血性貧血而造成危險。近年來有兩篇有關末期腎衰竭病患合併慢性 C 型肝炎接受傳統干擾素的綜合分析顯示持續性病毒反應為 39%及 33%，而中斷治療率為 17%及 29.6%。這兩項指標均比一般慢性 C 型肝炎病患為高（持續性病毒反應 7-16%；中斷治療率為 5-9%）。聚乙二醇化的長效型干擾素  $\alpha$ -2a (peginterferon  $\alpha$ -2a)是一種將聚乙二醇 (PEG) 鍵結到傳統干擾素  $\alpha$ -2a 的一種藥物。在一般慢性 C 型肝炎病患中，長效型干擾素  $\alpha$ -2a 由於具有更優異的藥物動力學表現，不論是否合併雷巴威林治療均比傳統干擾素  $\alpha$ -2a 有更佳的病毒治療反應。因此我們假設在末期腎衰竭接受血液透析病患中，長效型干擾素  $\alpha$ -2a 在提升持續性病毒反應及降低中斷治療率的表現會比傳統干擾素  $\alpha$ -2a 優異。本研究即是針對這兩種藥物在末期腎衰竭病患合併慢性 C 型肝炎療效及安全性的比較。

本研究收集 50 位未曾接受過干擾素治療之慢性 C 型肝炎透析患者，以 1:1 之比例隨機接受 24 週傳統型干擾素  $\alpha$ -2a (3 MU t.i.w)或是長效型干擾素  $\alpha$ -2a (135  $\mu$ g/week)治療。主要治療療效目標為持續性病毒反應，主要治療安全目標為治療副作用所引起的退出治療率。而患者之基本資料如下：

Characteristics	Peginterferon $\alpha$ -2a	Interferon $\alpha$ -2a (N = 25)	<i>p</i> value
-----------------	----------------------------	----------------------------------	----------------



	(N = 25)		
Age (years)	48.2 ± 12.4	49.4 ± 10.5	0.72
Male gender, n (%)	16 (64)	14 (56)	0.56
Body mass index	22.4 ± 1.3	22.9 ± 1.6	0.47
Hemoglobin (g/L)	11.5 ± 1.5	11.7 ± 1.8	0.68
White blood cell (x 10 <sup>9</sup> /L)	6.1 ± 1.7	6.3 ± 1.8	0.83
Platelet count (x 10 <sup>9</sup> /L)	183 ± 68	174 ± 40	0.57
Albumin (g/dL)	4.1 ± 0.2	4.0 ± 0.2	0.62
Bilirubin total (mg/dL)	0.4 ± 0.2	0.4 ± 0.1	0.30
AST (/ULN)	1.0 ± 0.5	1.1 ± 0.6	0.66
ALT (/ULN)	1.4 ± 0.7	1.5 ± 0.8	0.72
Blood urea nitrogen	64.7 ± 23.6	59.8 ± 15.7	0.40
Creatinine	10.8 ± 3.3	10.2 ± 2.7	0.50
Ferritin	552.0 ± 472.4	423.2 ± 490.4	0.35
Viral load, log <sub>10</sub> (IU/ml)	6.3 ± 0.5	6.1 ± 0.6	0.22
Genotype, n (%)			0.79
1a	2 (8)	2 (8)	
1b	18 (72)	17 (68)	
2a	5 (20)	5 (20)	
2b	0 (0)	1 (4)	
Total modified HAI score	10.9 ± 3.9	8.8 ± 3.3	0.07
Fibrosis score, n (%)			
Bridging fibrosis (≥ 3)	15 (60)	12 (48)	0.31
Cirrhosis (= 6)	1 (4)	1 (4)	0.70

患者於治療期間的病毒學反應及組織學反應如下:可知以長效型干擾素  $\alpha$ -2a 於治療終末之病毒反應(92% vs. 60%,  $p = 0.02$ )及持續性病毒反應(48% vs.

20%,  $p = 0.07$ ) 均較傳統型干擾素  $\alpha$ -2a 為佳。此外達到持續性病毒反應的患者於組織學上的進步較未達到持續性病毒反應的患者為佳。

	<b>Pegylated interferon <math>\alpha</math>-2a</b> (N =25) (%)	<b>Interferon <math>\alpha</math>-2a</b> (N=25) (%)	<b><i>p</i> value</b>
RVR	15 (60)	11 (44)	0.40
EVR	23 (92)	22 (88)	1.00
ETVR	23 (92)	15 (60)	0.02
SVR	12 (48)	5 (20)	0.07

	<b>Pegylated interferon <math>\alpha</math>-2a</b> (N =20)	<b>Interferon <math>\alpha</math>-2a</b> (N=21)	<b><i>p</i> value</b>
Change in inflammation score	-3.2 $\pm$ 3.4	-1.7 $\pm$ 2.6	0.14
Change in fibrosis score	-0.6 $\pm$ 0.7	-0.3 $\pm$ 0.6	0.28
Change in total score	-3.7 $\pm$ 3.8	-2.0 $\pm$ 2.9	0.13
Percent of decrease of total score $\geq 2$	70	43	0.12

	<b>With SVR</b> (N =15)	<b>Without SVR</b> (N =26)	
Change in inflammation score	-4.9 $\pm$ 2.5	-1.0 $\pm$ 2.4	<0.001
Change in fibrosis score	-0.8 $\pm$ 0.6	-0.2 $\pm$ 0.6	0.004
Change in total score	-5.7 $\pm$ 2.5	-1.2 $\pm$ 2.7	<0.001
Percent of decrease of total score $\geq 2$	93	31	<0.001

患者於治療期間的不良反應如下:可知以長效型干擾素  $\alpha$ -2a 之治療退出率較傳統型干擾素  $\alpha$ -2a 為低 (0% vs. 20%,  $p = 0.04$ )。

<b>Adverse Event</b>	<b>Pegylated interferon <math>\alpha</math>-2a</b> (N =25)	<b>Interferon <math>\alpha</math>-2a</b> (N=25)
----------------------	---	--

	Number (%)	
Fever	3 (12)	11 (44)
Rigor	4 (16)	8 (32)
Fatigue	12 (48)	14 (56)
Headache	8 (32)	9 (36)
Myalgia	7 (28)	7 (28)
Insomnia	6 (24)	7 (28)
Irritability	3 (12)	5 (20)
Depression	2 (12)	3 (12)
Dizziness	2 (8)	2 (8)
Anorexia	5 (20)	11 (44)
Vomiting	3 (12)	5 (20)
Diarrhea	2 (8)	5 (20)
Constipation	2 (8)	3 (12)
Cough	2 (8)	3 (12)
Dermatitis	5 (20)	6 (24)
Injection reaction	3 (12)	4 (16)
Hair loss/alopecia	5 (20)	7 (28)
Leukopenia	0 (0)	0 (0)
Thrombocytopenia	3 (12)	5 (20)
<b>Serious adverse events</b>		
Traffic accident	0 (0)	1 (4)
Death‡	0 (0)	1 (4)
<b>Drop-out due to adverse events</b>	0 (0)	5 (20)

預測患者治療成功的因子則包括治療前之病毒量及以長效型干擾素  $\alpha$ -2a 之治療。另外若患者治療 1 個月後若沒有達到快速病毒反應時則 24 週傳統型

干擾素  $\alpha$ -2a 或是長效型干擾素  $\alpha$ -2a 之治療均不會達到持續性病毒反應。

Variables*	Univariate	Multivariate analysis		
	analysis	Odds ratio	95% confidence interval (CI)	p value
	p value	(OR)		
Treatment (pegylated interferon $\alpha$ -2a vs. interferon $\alpha$ -2a)	0.07	0.05	0.01-0.44	0.02
Alanine aminotransferase quotient ( $\geq 1$ vs. $< 1$ )	1.00	-	-	-
HCV RNA ( $\geq 800,000$ IU/ml vs. $< 800,000$ IU/ml)	0.001	6.57	1.44-30.01	0.001
HCV genotype (type 1 vs. type 2)	0.29	-	-	-
Bridging fibrosis ( $\geq 3$ vs. $< 3$ )	0.56	-	-	-

On-treatment variables	Patients, n (%)	With SVR, n (%)	Without SVR, n (%)	p value
With RVR	26 (52)	17 (65)	9 (35)	$< 0.001$
Without RVR	24 (48)	0 (0)	24 (100)	

由本研究顯示慢性 C 型肝炎透析患者以 24 週長效型干擾素  $\alpha$ -2a 治療不論在療效及安全性上均較 24 週傳統型干擾素  $\alpha$ -2a 治療為佳。此外治療前高病毒量及未達到快速病毒反應者之治療反應不佳。然而由於本研究的患者人數不多，未來仍需有更大規模的研究以證實此結論。

2. 探討台灣 C 肝患者之代謝指標及脂肪激素之變化 (Hepatology International 2008;2:250-257.)。

C 型肝炎病毒感染為慢性肝病、肝硬化與肝細胞癌的重要致病因子，病程變化與臨床表現相當複雜。目前對於 C 肝病毒感染後的疾病病程進展以

及影響因子仍不完全清楚，需要累積更多的實驗研究以及資料來進一步闡明。另一方面，由於肝臟在生理的營養與賀爾蒙代謝上扮演著樞紐的重要角色，許多肝臟疾病患者常有代謝異常的臨床表現。因此慢性 C 肝病毒感染所引起的代謝異常現象，特別是對於生理上血糖、血脂肪、細胞激素、胰島素抗性與脂肪激素的影響作用，就成為近幾年來 C 型肝炎病毒研究上最熱門的課題之一。

現今 C 肝病毒感染與代謝異常研究上最重要的假說為「C 型肝炎病毒可以與宿主的代謝因子產生交互作用」。許多實驗室研究的證據，包括利用肝癌細胞株與轉殖基因鼠為研究平台所得到的結果，皆支持著這個假說。但是在實際人體的臨床與流行病學的研究上，由於收案個數過少、選樣的差異性或僅限於特殊族群(譬如：肝硬化患者、糖尿病或接受肝臟移植的患者)，所得到的結果仍不一致。此外，幾個針對少數代謝相關因子分析的大型社區族群研究所得到的結果也並不相同。

因此吾人進行一個大型的(超過 1000 人)回溯性病例對照研究來探討這個重要的臨床課題，比較慢性 C 型肝炎患者與健康成年人在生理上血糖、血脂肪、膽固醇與脂肪激素的差異性。吾人總共收集了 533 位慢性 C 型肝炎患者與 536 位年齡、性別及體格指標相類似的健康成年人的臨床資料，並比較分析這兩組在臨床生化、代謝指標(包括血糖、血脂肪、膽固醇)與脂肪激素(脂締素，adiponectin)上的差異性。

吾人發現慢性 C 型肝炎患者較年齡、性別及體格指標相似的健康成年人有較高的 ALT 數值( $103.8 \pm 5.4$  vs.  $29.5 \pm 1.4$  IU/L,  $P < 0.01$ )，較高的血清高密度膽固醇濃度( $48.0 \pm 0.7$  vs.  $46.2 \pm 0.5$  IU/L,  $P = 0.04$ )，較低的血清三酸甘油脂濃度( $112.5 \pm 2.9$  vs.  $138.9 \pm 5.5$  IU/L,  $P < 0.01$ )，較低的血清膽固醇濃度( $184.2 \pm 1.9$  vs.  $195.5 \pm 1.5$  IU/L,  $P < 0.01$ )與較低的血清低密度膽固醇濃度

( $116.9 \pm 1.9$  vs.  $124.5 \pm 1.5$  IU/L,  $P < 0.01$ )(表 1)。因此本研究發現，C 肝患者與健康成年人有不同的血清三酸甘油酯以及膽固醇濃度。

表一、慢性 C 型肝炎患者與年齡、性別及體格指標相類似的健康成年人的臨床特徵比較

Characteristics	HCV patients (N=500)	Non-HCV controls (N=536)	P value
Age, year	52.77±0.56	52.61±0.56	0.84
Male (%)	279 (55.8)	312(58.2)	0.43
Body mass index, kg/m <sup>2</sup>	25.91±0.95	25.18±0.17	0.43
Fasting blood glucose, mg/dL	102.05±1.46	100.45±1.41	0.43
ALT, U/L	103.75±5.42	29.54±1.42	<0.01
Triglyceride, mg/dL	112.53±2.87	138.92±5.53	<0.01
Total cholesterol, mg/dL	184.20±1.87	195.45±1.49	<0.01
LDL, mg/dL	116.87±1.89	124.54±1.48	<0.01
HDL, mg/dL	47.99±0.68	46.20±0.53	0.04

過去非酒精性脂肪肝病的研究發現，慢性發炎反應與宿主體內的代謝恆定有關。前述研究發現 C 肝患者的 ALT 值、血清三酸甘油酯以及膽固醇的濃度與健康成年人不同，而 ALT 值為肝臟發炎受損時的重要臨床指標，因此必須進一步評估 ALT 值對 C 肝患者血清三酸甘油酯及膽固醇的可能影響。吾人以 ALT 正常值上限為基準將收案者分成較 ALT 正常值上限為高者以及 ALT 值在正常範圍者的兩組來比較。由多變項回歸分析中發現，當 ALT 在正常值範圍時，C 型肝炎病毒的感染與較輕的年紀、女性以及較高的血清膽固醇濃度有關。若是 ALT 較正常值上限為高時，C 型肝炎病毒的感染與較低的血清三酸甘油酯濃度以及較低的血清膽固醇濃度有關 (表 2)。因此本研究發現，C 肝患者的血清三酸甘油酯以及膽固醇濃度會受到 ALT 值的影響。

表二、以 ALT 正常值上限為基準，分組比較 C 肝病毒感染與代謝指標相關性的多變項分析

OR, odds ratio; CI, confidence interval.

	ALT ≤ ULN <sup>Ⓢ</sup> (N=417)		ALT > ULN (N=532)	
	Adjusted OR	95% CI	Adjusted OR	95% CI
Age, year	0.96*	0.94-0.99	1.01	0.99-1.02
Sex, (male vs. female)	0.13*	0.07-0.27	1.08	0.71-1.64
Body mass index, kg/m <sup>2</sup>	1.08 <sup>#</sup>	0.99-1.18	1.00	0.99-1.01
Total cholesterol, mg/dL	1.01*	1.00-1.02	0.99*	0.98-0.99
Fasting blood glucose, mg/dL	1.00	0.99-1.01	1.01	1.00-1.01
Triglyceride, mg/dL	1.00	1.00-1.00	0.99*	0.99-0.99

Ⓢ Upper limit of normal (ULN) of serum ALT level is 30 IU/L for men and 20 IU/L for women.

\* P < 0.05; <sup>#</sup> P < 0.1

除了與血脂肪以及膽固醇的相關性分析外，胰島素抗性與 C 肝病毒感染之相關性也是目前臨床研究的重要課題，而血清脂締素(adiponectin)為胰島素抗性的一個重要指標，因此吾人進一步以多變項回歸分析比較有血清脂締素(adiponectin)資料的 210 位慢性 C 型肝炎患者與 458 位年齡、性別及體格指標相仿的健康成年人臨床資料，吾人發現 C 型肝炎病毒感染與較高的血清脂締素濃度有關，暗示著胰島素抗性與 C 肝病毒感染也有相關性存在(表 3)。

表三、多變項分析比較血清中脂締素濃度與C肝病毒感染的相關性

	Parameter Estimate	Standard Error	P value
Age, years	-0.00	0.00	0.10
Sex, (male vs. female)	-0.20	0.04	<0.01
Body mass index, kg/m <sup>2</sup>	0.01	0.00	0.06
Adiponectin, ug/mL <sup>#</sup>			
<4	Reference		
4~8	0.09	0.04	0.04
>8	0.09	0.05	0.04

根據本研究的發現，慢性 C 肝患者的血清中脂肪、膽固醇濃度會受到年齡、性別、血清中脂締素濃度以及 ALT 值所影響，因此值得進一步研究以了解 C 型肝炎病毒感染與血清中脂肪和膽固醇代謝途徑的可能交互作用。

### 3. 台灣地區慢性 C 型肝炎患者之臨床與分子流行病學分析

收集 410 例慢性 C 型肝炎患者，進行臨床與分子流行病學因子分析，結果發現基因型 1b 仍然是台灣地區主要的 C 型肝炎病毒基因型，但年輕族群(<50 歲)有較高比例的基因型 2b 及合併數種基因型感染。而年長者(≥50 歲)較易產生肝硬化及肝癌。此外基因型第一型患者病毒量較高、血清 ALT 值較低。

C 型肝炎病毒自 1989 年發現以來，已被證實是除了 B 型肝炎病毒以外，造成慢性肝炎的重要原因。我國 C 型肝炎抗體(anti-HCV)盛行率在一般民眾約 2~4%，在捐血者為 0.95%，血友病患高達 90%；血液透析患者 30%；靜脈藥癮者 81%。由於 C 型肝炎病毒基因體變異性大，根據其核苷酸變異，可將其分為六個主要基因型 (genotype) 及五十種以上的次基因型



(subtype)。在台灣則以基因型 1b 最為常見，約 45-70%。C 型肝炎病毒傳染途徑在早年以輸血、接受手術等為主，近年則以靜脈藥癮者共用針頭為大宗。由於傳染途徑的改變，近年有研究發現，慢性 C 型肝炎患者其病毒基因型在不同年齡層有分佈改變的趨勢。義大利與德國的研究顯示，在年齡小於 40 歲的患者，基因型 1a 的比例增加。

我們回溯性收集了 410 位慢性 C 型肝炎患者。記錄其臨床資料如年齡、性別、輸血史、是否有肝硬化肝癌等，並利用分子生物學方式檢測患者病毒基因型與血清病毒量。本研究希望了解台灣地區 C 型肝炎病毒基因型分佈是否有隨年齡改變，及分析病毒基因型與病毒量及肝硬化、肝癌的相關性。

我們發現，基因型 1b 仍然是台灣地區主要的 C 型肝炎病毒基因型 (52%)，但是在年輕族群 (年齡 < 50 歲)，似乎有較高的基因型 2b (12.6 vs. 6.0%) 及混合型 (18.9 vs. 18.3%) 的比例 (P=0.208) (表一)。而基因型第一型有較高的血清病毒量 ( $6.51 \pm 1.15$  vs.  $5.74 \pm 1.14 \log^{10}$  copies/mL, P=0.004) 及較低的尖峰血清轉氨酶 (Peak ALT) ( $165.9 \pm 163.5$  vs.  $206.1 \pm 175.1$  IU/L, P=0.042) (表二)。

在多變項迴歸分析中，則發現只有年齡 50 歲以上的患者較容易併發肝硬化及肝癌 (Odds Ratio 15.03, 95%CI 1.86-121.52)，其餘如性別、輸血病史、病毒基因型及血清病毒量都非顯著的危險因子 (表三)。

在這份研究中，我們發現台灣地區 C 型肝炎病毒分佈仍以基因型 1b 為主，在年輕族群及靜脈藥癮者則須進一步的研究。而基因型第一型有較高之血清病毒量與較低的血清轉氨酶，可能與宿主較無法對其啟動免疫反應有關。年齡大於 50 歲者則為肝硬化肝癌的主要危險因子，針對此一族群應有更密集的追蹤與治療。

**表一、HCV 基因型之年齡特異性分佈 (P=0.208)**

基因型	總數 n=410	年齡 ≤ 50 n=127	年齡 > 50 n=283
1a	5(1.2%)	1(0.8%)	4(1.4%)
1b	213(52.0%)	64(50.4%)	149(52.7%)
2a	83(20.2%)	22(17.3%)	61(21.6%)
2b	33(8.0%)	16(12.6%)	17(6.0%)
mixed	76(18.5%)	24(18.9%)	52(18.3%)

表二、基因型第一 vs. 第二型 C 型肝炎患者臨床及病毒學特徵

基因型	1 (n=218)	2 (n=116)	P value
Gender			0.251
Male	96(44.0%)	59(50.9%)	
Female	122(56.0%)	57(49.1%)	
Age (yrs, mean ± SD)	55.7±12.7	55.6±12.6	0.981
Viral load log <sub>10</sub> copies/mL*	<b>6.51±1.15(n=65)</b>	<b>5.74±1.14(n=27)</b>	<b>0.004</b>
Peak ALT (IU/L, mean ± SD)	<b>165.9±163.5</b>	<b>206.1±175.1</b>	<b>0.042</b>
LC or HCC	54(24.8%)	27(23.3%)	0.790

\* data from 92 patients whose HCV RNA was quantitative

表三、慢性 C 型肝炎患者合併肝硬化肝癌之多變項迴歸分析

因子	Odds ratio	95%CI
Male	1.27	0.48-3.39
Female	1	
Age>50	<b>15.03</b>	<b>1.86-121.52</b>
≤50	1	
Transfusion		0.52-4.81
Positive	1.58	
Negative	1	
Genotype 1	0.76	0.27-2.16
Genotype 2	1	
Viral load		0.61-11.07
>10 <sup>5</sup> copies/mL	2.61	
≤ 10 <sup>5</sup> copies/mL	1	

#### (四) 結論與建議

對肝炎病毒感染眾多的相關問題，本年度研究提供了臨床以及病毒學上不少重要的資料，見諸於前項報告。部分結果已為學術雜誌接受刊載，並陸續提供政策制定單位參考。目前除了研究仍要繼續加強以外，對防治計畫的執行也一定要持續下去以竟全功，而使國人早日擺脫 B 型和 C 型肝炎的陰影。希望有關單位能繼續在此方面多予支持和鼓勵。

#### **(五) 97 年度預定目標與實際目標達成情形**

預定發表 5 篇 SCI 論文，目前已有 4 篇論文登出。其他另有 11 篇相關論文於本年度刊出。

#### **(六) 98 年度目標**

將針對 (1) B 肝病毒因子和變異株對 B 肝治療之影響；(2) 代謝症候群或脂質代謝異常對慢性病毒性肝炎病程之影響；(3) 代謝症候群或脂質代謝異常對 C 肝治療早期病毒動力學之影響作相關研究。

#### **(七) 參考文獻**

1. Sung JL, Chen DS. Hepatitis B surface antigen and antibody in liver disease

2. Sung JL, Liaw YF, Shih PL, et al. Studies on carriers of hepatitis B antigen. Proc Internatl Symposium on Hepatitis, Taipei. 1974;99:85-91.
3. Sung JL, Shih PL, Liaw YF, et al. A survey and follow-up study of anicteric hepatitis, other asymptomatic liver disease and hepatitis B surface antigen carriers. J Formosan Med Assoc 1979;78:452-9.
4. Wu JS, Chen CH, Chiang YH, et al. Hepatitis B virus infection in Taiwan. J Formosan Med Assoc 1980;79:760-7.
5. Chen DS, Sung JL. Hepatitis B virus infection and chronic liver disease in Taiwan. Acta Hepato-Gastroenterol 1978;25:423-30.
6. Chen DS, Sung JL, Lai MY. A seroepidemiologic study of hepatitis B virus infection in Taiwan. J Formosan Med Assoc 1978;77:908-18.
7. Chen DS, Sung JL, Lai MY. Hepatitis B e antigen and antibody in chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. Acta Hepato-Gastroenterol 1981;28:288-91.
8. Sung JL. Hepatitis B virus infection and its sequelae in Taiwan. Proc. Natl Sci Counc B, ROC. 1981;5:385-9.
9. Liaw YF, Chu CM, Su IJ, et al. Clinical and histological events preceding HBeAg seroconversion in chronic type B hepatitis. Gastroenterology 1983;84:216-9.
10. Lo KJ, Tong MJ, Chien MC, et al. The natural course of HBsAg-positive chronic active hepatitis in Taiwan. J Infect Dis 1982;146:205-10.
11. Su IJ, Lai MY, Hsu HC, et al. Diverse virologic, histologic and prognostic implications of seroconversion from HBeAg to anti-HBe in chronic hepatitis B virus infection. J Hepatol 1986;3:182-9.
12. Chen DS, Kuo G, Sung JL, et al. Hepatitis C virus infection in an area

13. Wang JT, Wand TH, Lin JT, et al. HCV RNA in saliva of patients with posttransfusion hepatitis C infection. *Lancet* 1991;337:48.
14. Chen PJ, Lin MH, Tai KF, et al. The Taiwanese hepatitis C virus genome: sequence determination and mapping the 5' termini of viral genomic and antigenomic RNA. *Virology* 1992;188:102-13.15.
15. Lee SD, Chan CY, Wang YC, et al. Seroepidemiology of hepatitis C virus infection in Taiwan. *Hepatology* 1991;13:830-33.
16. Chen DS, Hsu HM, Sung JL, et al. A mass vaccination program in Taiwan against HBV infection in infants of HBsAg carrier mothers. *JAMA* 1987;257:2597-603.
17. Hsu HM, Chen DS, Chuang CH, et al. Efficacy of a mass hepatitis B vaccination program in Taiwan. *JAMA* 1988;260:2231-5.
18. Yang PM, Chen DS, Lai MY, et al. Clinicopathological studies of asymptomatic HBsAg carriers: with special emphasis on the carriers older than 40 years. *Hepatogastroenterology* 1987;34:251-4.
19. Beasley RP. Hepatitis B virus: the major etiology of hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1988;61:1942-56.
20. Lo KJ, Lee SD, Tsai YT, et al. Long-term immunogenicity and efficacy of hepatitis B vaccine in infants born to HBeAg-positive HBsAg-carrier mothers. *Hepatology* 1988;8:1647-50.
21. Liaw YF, Pao CC, Chu CM, et al. Changes of serum HBV DNA in two types of clinical events preceding spontaneous HBeAg seroconversion in chronic type B hepatitis. *Hepatology* 1987;7:1-3.
22. Tsai SL, Yang PM, Lai MY, et al. Natural history of HBsAg-positive cirrhosis in Taiwan: a clinicopathologic study. *J Gastroenterol Hepatol*

23. Kao JH, Chen PJ, Lai MY, Chen DS. Hepatitis B genotypes correlate with clinical outcomes in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2000; 118: 554-9.
24. Kao JH. Hepatitis B viral genotypes: clinical relevance and molecular characteristics. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17:643-50.
25. Liu CJ, Kao JH, Chen PJ, Lai MY, Chen DS. Molecular epidemiology of hepatitis B viral serotypes and genotypes in Taiwan. *J Biomed Sci* 2002;9:166-70.
26. Kao JH, Chen DS. Hepatitis B virus genotypes and hepatocellular carcinoma in Japan-Reply. *Gastroenterology* 2001;120:1564-5.
27. Kao JH, Chen PJ, Lai MY, Chen DS. Genotypes and clinical phenotypes of hepatitis B virus in patients with chronic hepatitis B virus Infection. *J Clin Microbiol* 2002;40:1207-9.
28. Kao JH, Chen PJ, Lai MY, Chen DS. Clinical and virological aspects of hepatitis B genotypes B and C-infected blood donors. *J Clin Microbiol* 2002;40:22-5.
29. Kao JH, Wu NH, Chen PJ, Lai MY, Chen DS. Hepatitis B genotypes and the response to interferon therapy. *J Hepatol* 2000;33:998-1002.
30. Kao JH, Liu CJ, Chen DS. Hepatitis B viral genotypes and lamivudine resistance *J Hepatol* 2002;36:303-4.
31. Kao JH. Clinical relevance of hepatitis B viral genotypes: a case of de'ja` vu? *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17:113-5.
32. Magnius LO, Norder H. Subtypes, genotypes and molecular epidemiology of the hepatitis B virus as reflected by sequence variability of the S-gene. *Intervirology* 1995;38:24-34.
33. Norder H, Courouce AM, Magnius LO. Complete genomes, phylogenetic

34. Stuyver L, De Gendt S, Van Geyt C, et al. A new genotype of hepatitis B virus: complete genome and phylogenetic relatedness. *J Gen Virol* 2000;81:67-74.
35. Kao JH, Chen DS. Global control of hepatitis B virus infection. *Lancet Infectious Dis* 2002;2:395-403.
36. Ding X, Mizokami M, Yao G, et al. Hepatitis B virus genotype distribution among Chronic hepatitis B virus carriers in Shanghai, China. *Intervirology* 2001;44:43-7.
37. Fujie H, Moriya K, Shintani Y, Yotsuyanagi H, Iino S, Koike K. Hepatocellular B virus genotypes and hepatocellular carcinoma in Japan. *Gastroenterology* 2001;120:1564-5.
38. Hsu HY, Chang MH, Chen DS, et al. Baseline seroepidemiology of hepatitis B virus infection in children in Taipei, 1984: a study just before mass hepatitis B vaccination program. *J Med Virol* 1986;18:301-7.
39. Ni YH, Chang MH, Huang LM, Chen HL, Hsu HY, Chiu TY, Tsai KS, Chen DS. Hepatitis B Virus Infection in Children and Adolescents in a Hyperendemic Area: 15 Years after Mass Hepatitis B Vaccination. *Ann Intern Med* 2001;135:796-800.
40. Chang MH, Chen CJ, Lai MS, Hsu HM, Wu TC, Kong 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;336:1855-59.
41. Lai MMC. The molecular biology of hepatitis delta virus. *Ann Rev Biochem* 1995;64:259-286.



42. Govindarajan S, De Cock KM, Redeker AG. Natural course of delta superinfection in chronic hepatitis B virus-infected patients: histologic study with multiple liver biopsies. *Hepatology* 1986;6:640-4.
43. Govindarajan S, Chin KP, Redeker AG et al. Fulminant B viral hepatitis: role of delta antigen. *Gastroenterology* 1984;86:1417-20.
44. Hadler SC, De Monzon M, Ponzetto A, et al. Delta virus infection and severe hepatitis. An epidemic in the Yucpa Indians of Venezuela. *Ann. Intern. Med.* 1984;100:339-44.
45. Chen DS, Lai MY, Sung JL. Delta agent infection in patients with chronic liver diseases and hepatocellular carcinoma--an infrequent finding in Taiwan. *Hepatology* 1984;4:502-3.
46. Chen PJ, Chen DS, Chen CR, et al. Delta infection in asymptomatic carriers of hepatitis B surface antigen: low prevalence of delta activity and effective suppression of hepatitis B virus replication. *Hepatology* 1988;8:1121-4.
47. Hsu HM, Wang YF, Lo SH, et al. Hepatitis D virus infection among intravenous drug abusers in Taiwan: analysis of risk factors and liver function tests. *J Med Virol* 1990;31:76-81.
48. Gaeta GB, Stroffolini T, Chiaramonte M, et al. Chronic hepatitis D: a vanishing disease? An Italian multicenter study. *Hepatology* 2000;32:824-827.
49. Huo TI, Wu JC, Lin RY, et al. Decreasing hepatitis D virus infection in Taiwan: an analysis of contributory factors. *J Gastroenterol Hepatol* 1997;12:747-51.
50. Kao JH, Chen PJ, Lai MY, Chen DS. Hepatitis D viral genotypes in intravenous drug users in Taiwan: decreasing prevalence and no preference for hepatitis B viral genotypes. *J Clin Microbiol* 2002;40:3047-9.
51. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M.

52. Farci P, Purcell RH. Clinical significance of hepatitis C virus genotypes and quasispecies. *Semin Liver Dis* 2000;20:103-26.
53. Kao JH, Tsai SL, Yang PM, et al. A clinicopathologic study of chronic non-A,non-B(type C) hepatitis in Taiwan: comparison between posttransfusion and sporadic patients. *J Hepatol* 1994;21:244-9.
54. Wu JS, Lee HF, Hsiau HL, et al. Genotype distribution of hepatitis C virus infection in Taiwan. *J Med Virol* 1994;44:74-9.
55. Kao JH, Chen PJ, Lai MY, Yang PM, Sheu JC, Wang TH, Chen DS. Genotypes of hepatitis C virus in Taiwan and the progression of liver disease. *J Clin Gastroenterol* 1995;21:233-7.
56. Kao JH, Chen PJ, Lai MY, et al. Superinfection of heterologous hepatitis C virus in a patient with chronic type C hepatitis. *Gastroenterology* 1993;105:583-7.
57. Kao JH, Chen PJ, Lai MY, et al. Mixed infections of hepatitis C virus as a factor in acute exacerbation of chronic type C hepatitis. *J Infect Dis* 1994;170:1128-33.
58. Kao JH, Chen PJ, Lai MY, et al. Quasispecies of hepatitis C virus and genetic drift of the hypervariable region in chronic type C hepatitis. *J Infect Dis* 1995;172:261-4.
59. Kao JH, Lai MY, Chen PJ, et al. Clinical significance of serum hepatitis C virus titers in patients with chronic type C hepatitis. *Am J Gastroenterol* 1996;91:506-1.
60. Bréchet, C., V. Thiers, D. Kremsdorf, B. Nalpas, S. Pol, and P. Paterlini-Brechot. 2001. Persistent hepatitis B virus: clinically significant or purely occult? *Hepatology* 34:194-203.

61. Cacciola I, Pollicino T, Squadrito G, et al. Occult hepatitis B virus infection in patients with chronic hepatitis C liver disease. *N Engl J Med* 1999;341:22-26.
62. Mehta SH, Brancati FL, Sulkowski MS, Strathdee SA, Szklo M, Thomas DL. Prevalence of type 2 diabetes mellitus among persons with hepatitis C virus infection in the United States. *Ann Intern Med* 2000;133:592-9.
63. Caronia S, Taylor K, Pagliaro L, Carr C, Palazzo U, Petrik J, O'Rahilly S, Shore S, Tom BD, Alexander GJ. Further evidence for an association between non-insulin-dependent diabetes mellitus and chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology* 1999;30:1059-63.
64. Petit JM, Bour JB, Galland-Jos C, Minello A, Verges B, Guiguet M, Brun JM, Hillon P. Risk factors for diabetes mellitus and early insulin resistance in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2001;35:279-83.
65. Akbar DH, Siddique AM, Ahmed MM. Prevalence of Type-2 diabetes in patients with hepatitis C and B virus infection in Jeddah, Saudi Arabia. *Med Princ Pract* 2002;11:82-5.
66. Castro N, Carroccio A, Ganci A, Scafidi V, Campagna P, Di Prima L, Montalto G. Glycemic homeostasis in chronic viral hepatitis and liver cirrhosis. *Diabetes Metab* 2001;27:476-81.
67. Ryu JK, Lee SB, Hong SJ, Lee S. Association of chronic hepatitis C virus infection and diabetes mellitus in Korean patients. *Korean J Intern Med* 2001;16:18-23.
68. Okan V, Araz M, Aktaran S, Karsligil T, Meram I, Bayraktaroglu Z, Demirci F. Increased frequency of HCV but not HBV infection in type 2 diabetic patients in Turkey. *Int J Clin Pract* 2002;56:175-7.
69. Lai MY, Kao JH, Yang PM, et al. Long-term efficacy of ribavirin plus interferon  $\alpha$  in the treatment of chronic hepatitis C. *Gastroenterology*

- 1996;111:1307-12.
69. McHutchison JG. Hepatitis C advances in antiviral therapy: What is accepted treatment now? *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17:431-41.
70. McHutchinson JG, Gordon S, Schiff ER, Shiffman ML, Lee WM, Rustgi VK, Goodman Z, Ling MH, Cort S, Albrecht JK. Interferon alfa-2b monotherapy versus interferon alfa 2b plus ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C: results of a US multi-center randomized controlled trial. *N Engl J Med* 1998;339:1485-92.
71. Poynard T, Marcellin P, Lee SS, Niederau C, Minuk GS, Ideo G, Bain V, Heathcote J, Zeuzem S, Trepo C, Albrecht J. Randomised trial of interferon alpha2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alpha2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. International Hepatitis Interventional Therapy Group. *Lancet* 1998;352:1426-32.
72. Alter HJ. Transfusion transmitted hepatitis C and non-A, non-B, non-C. *Vox Sang* 1994;67:19-24.
73. Simons JN, Leary TP, Dawson GJ, et al. Isolation of novel virus-like sequences associated with human hepatitis. *Nature Medicine* 1995;1:564-9.
74. Linnen J, Wages J, Zhang-Keck ZY, et al. Molecular cloning and disease association of hepatitis G virus: a transfusion-transmissible agent. *Science* 1996;271:505-8.
75. Nishizawa T, Okamoto H, Konishi K, Yoshizawa H, Miyakawa Y, Mayumi M. A novel DNA virus (TTV) associated with elevated transaminase levels in posttransfusion hepatitis of unknown etiology. *Biochem Biophys Res Commun* 1997;241:92-7.
76. Kao JH, Chen PJ, Lai MY, et al. GB virus-C/hepatitis G virus infection in an area endemic for viral hepatitis, chronic liver disease, and liver cancer.

- 77.Kao JH, Chen W, Hsiang SC, Chen PJ, Lai MY, Chen DS. Prevalence and implication of TT virus infection: minimal role in patients with non-A~E hepatitis in Taiwan. *J Med Virol* 1999;59:307-12.
- 78.Mushahwar IK. Recently discovered blood-borne viruses: are they hepatitis viruses or merely endosymbionts? *J Med Virol* 2000;62:399-404.
- 79.Tanaka Y, Primi D, Wang RYH, et al. Genomic and molecular evolutionary analysis of a newly identified infectious agent (SEN virus) and its relationship to the TT virus family. *J Infect Dis* 2001;183:359-67.
- 80.Umemura T, Yeo AE, Sottini A, et al. SEN virus infection and its relationship to transfusion-associated hepatitis. *Hepatology* 2001;33:1303-11.
- 81.Kao JH, Chen W, Chen PJ, Lai MY, Chen DS. Prevalence and implication of a newly identified infectious agent (SEN virus) in Taiwan. *J Infect Dis* 2002;185:389-92.
- 82.Rigas B, Hasan I, Rehman R, Donahue P, Wittkowski KM, Lebovics E. Effect on treatment outcome of coinfection with SEN viruses in patients with hepatitis C. *Lancet* 2001;358:1961-2.
- 83.Liaw YF. Role of hepatitis C virus in dual and triple hepatitis virus infection. *Hepatology* 1995;22:1101-8.
- 84.Sanchez-Tapias JM, Costa J, Mas A, Bruguera M, Rodes J. Influence of hepatitis B virus genotype on the long-term outcome of chronic hepatitis B in western patients. *Gastroenterology* 2002;123:1848-1856.
- 85.Wai CT, Chu CJ, Hussain M, Lok AS. HBV genotype B is associated with better response to interferon therapy in HBeAg(+) chronic hepatitis than genotype C. *Hepatology* 2002;36:1425-1430.
- 86.Akuta N, Suzuki F, Kobayashi M, Tsubota A, Suzuki Y, Hosaka T, Someya

87. Sumi H, Yokosuka O, Seki N, Arai M, Imazeki F, Kurihara T, Kanda T, Fukai K, Kato M, Saisho H. Influence of hepatitis B virus genotypes on the progression of chronic type B liver disease. *Hepatology* 2003;37:19-26.
88. Sugauchi F, Orito E, Ichida T, Kato H, Sakugawa H, Kakumu S, Ishida T, Chutaputti A, Lai CL, Gish RG, Ueda R, Miyakawa Y, Mizokami M. Epidemiologic and virologic characteristics of hepatitis B virus genotype B having the recombination with genotype C. *Gastroenterology* 2003;124:925-32.
89. Yuen MF, Sablon E, Yuan HJ, Wong DK, Hui CK, Wong BC, Chan AO, Lai CL. Significance of hepatitis B genotype in acute exacerbation, HBeAg seroconversion, cirrhosis-related complications, and hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2003;37:562-7.
90. Angulo P: Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 346:1221, 2002.
91. Bugianesi E et al: Expanding the natural history of nonalcoholic steatohepatitis: from cryptogenic cirrhosis to hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 123:134, 2002.
92. Chang HY et al: Prevalence of dyslipidemia and mean blood lipid values in Taiwan: results from the Nutrition and Health Survey in Taiwan (NAHSIT, 1993-1996). *Chin J Physiol.* 45:187, 2002.
93. Lin YC et al: Prevalence of overweight and obesity and its associated factors: findings from National Nutrition and Health Survey in Taiwan, 1993-1996. *Prev Med* 37: 233, 2003.
94. Wei JN et al: National surveillance for type II diabetes mellitus in Taiwanese children. *JAMA* 90:1345, 2003.

95. Cooksley WG, Piratvisuth T, Lee SD, Mahachai V, Chao YC, Tanwandee T, et al. Peginterferon alpha-2a (40 kDa): an advance in the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *J Viral Hepat* 2003;10:298-305.
96. Janssen HL, van Zonneveld M, Senturk H, Zeuzem S, Akarca US, Cakaloglu Y, et al. Pegylated interferon alfa-2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomised trial. *Lancet* 2005;365:123-9.
97. Yuen MF, Wong DK, Sablon E, Yuan HJ, Sum SM, Hui CK, et al. Hepatitis B virus genotypes B and C do not affect the antiviral response to lamivudine. *Antiviral Therapy* 2003;8:531-4.
98. Chan HL, Wong ML, Hui AY, Chim AM, Tse AM, Hung LC, et al. Hepatitis B virus genotype has no impact on hepatitis B e antigen seroconversion after lamivudine treatment. *World J Gastroenterol* 2003;9:2695-7.
99. Kao JH, Chen DS. HBV genotypes: epidemiology and implications regarding natural history. *Current Hepatitis Report* (in press).
100. Liu CJ, Kao JH, Chen DS, Therapeutic implications of hepatitis B virus genotypes. *Liver International* (in press) (Correspondence author).
101. Liu CJ, Jeng YM, Chen PJ, Lai MY, Yang HC, Huang WL, Kao JH, Chen DS. Influence of metabolic syndrome, viral genotype and antiviral therapy on superimposed fatty liver disease in chronic hepatitis C. *Antiviral Therapy* 2005;10:405-415.
102. Liu CJ, Chen PJ, Jeng YM, Huang WL, Yang WS, Lai MY, Kao JH, Chen DS. Serum adiponectin correlates with viral characteristics but not histologic features in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2005;43:235-242.
103. Iloeje UH, Yang HI, Su J, et al. Predicting liver cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load. *Gastroenterology*

2006;130:678-86.

104. Chen CJ, Yang HI, Su J, et al. Risk of Hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. JAMA 2006;295:65-73.
105. Hui CK, Lau GK. Immune system and hepatitis B virus infection. J Clin Virol. 2005 Dec;34 Suppl 1:S44-8.
106. Dal Molin G, Ansaldi F, Biagi C et al. Changing molecular epidemiology of hepatitis C virus infection in Northeast Italy. J Med Virol 2002;68:352-6.
107. Yu ML, Dai CY, Huang JF, et al. Rapid virological response and treatment duration for chronic hepatitis C genotype 1 patients: a randomized trial. Hepatology 2008;47:1884-93.

### 三、附錄：

#### 本期發表論文目錄

序號	計畫產出名稱	產出形式	SCI*
----	--------	------	------



1	Liu CH, Liang CC, Lin JW, Chen SI, Tsai HB, Chang CS, Hung PH, Liu CJ, Lai MY, Chen JH, Chen PJ, Kao JH, Chen DS. Pegylated Interferon Alfa-2a versus Standard Interferon Alfa-2a for Treatment-Naive Dialysis Patients with Chronic Hepatitis C: A Randomized Study. Gut 2008;57:525-30.	期刊	√
2	Wang CC, Hsu CS, Liu CJ, Kao JH, Chen DS. Association of chronic hepatitis B virus infection with insulin resistance and hepatic steatosis. J Gastroenterol Hepatol 2008;23:779-82.	期刊	√
3	Kao JH, Chen DS. Critical analysis of the immune tolerance phase of chronic HBV infection: natural history and diagnosis. Current Hepatitis Report 2008.	期刊	
4	Hsu CS, Kao JH. Insulin resistance, adipocytokines and HCV infection: a missing link? Hepatology 2008;47:760-1.	期刊	√
5	Lin CL, Kao JH. Hepatitis B viral factors and clinical outcomes of chronic hepatitis B. J Biomed Sci 2008;15:137-45.	期刊	√
6	Kao JH, Chen DS. HBV genotypes: epidemiology and implications regarding natural history: An update. Current Hepatitis B Report 2008.	期刊	
7	Lin CL, Kao JH. Combination of hepatitis B viral factors and advanced liver disease in HBeAg-negative patients: the more, the worse? Gastroenterology 2008;134:1270-1.	期刊	√
8	Tseng TC, Kao JH. HBV genotype and clinical outcome of chronic hepatitis B: facts and puzzles. Gastroenterology 2008;134:1272-3.	期刊	√
9	Liu CJ, Kao JH. Core promoter mutations of hepatitis B virus and hepatocellular carcinoma: the story beyond A1762T/G1764A mutations. J Gastroenterol Hepatol 2008;23:347-50.	期刊	√
10	Hsu CS, Liu CH, Liu CJ, Chen CL, Lai MY, Chen PJ, Chen DS, Kao JH. Metabolic Profiles in Patients with Chronic Hepatitis C: A Case-Control Study. Hepatology International 2008;2: 250-7.	期刊	

11	Tseng TC, Liu CJ, Wang CC, Chen PJ, Lai MY, Kao JH, Chen DS. Higher alanine aminotransferase level correlates with earlier hepatitis B e antigen seroconversion in lamivudine-treated chronic hepatitis B patients. <i>Liver Int</i> 2008;28:1034-41.	期刊	✓
12	Huang YW, Lin CL, Chen PJ, Lai MY, Kao JH, Chen DS. Hepatitis B viral genotype in Taiwanese patients with acute hepatitis B. <i>Hepato-Gastroenterology</i> 2008;55:633-5.	期刊	✓
13	Kao JH. Diagnosis of Hepatitis B virus infection through serological and virological markers. <i>Expert Review of Gastroenterology and Hepatology</i> 2008;2:553-62.	期刊	
14	Liu CJ, Kao JH. Genetic variability of hepatitis B virus and response to antiviral therapy. <i>Antiviral Therapy</i> 2008;13:613-24.	期刊	✓
15	Liu CH, Liu CJ, Lin CL, Liang CC, Hsu SJ, Yang SS, Hsu CS, Tseng TC, Wang CC, Lai MY, Chen JH, Chen PJ, Chen DS, Kao JH. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for treatment-naïve Asian patients with hepatitis C virus genotype 1 infection: a multicenter, randomized controlled trial. <i>Clin Infect Dis</i> 2008; 47:1260-9.	期刊	✓

\*SCI: Science Citation Index，若發表之期刊為SCI所包含者，請打「✓」。