

計畫編號：MOHW107-CDC-C-114-133114

衛生福利部疾病管制署 107 年委託科技研究計畫

計畫名稱：子計畫 1-孕婦抗病毒藥物治療之母嬰安全性評估

107 年 度 研 究 報 告

執行機構：國立台灣大學

計畫主持人：張美惠

研究人員：陳慧玲、李建南

執行期間：107 年 1 月 1 日至 107 年 12 月 31 日

研究經費：新臺幣 190 萬元整

*本研究報告僅供參考，不代表本署意見，如對媒體發布研究成果應事

先徵求本署同意*

封面

目錄

摘要

(1)中文摘要 第 3 頁

(2)英文摘要 第 5 頁

本文

(一) 前言 第 8 頁

(二) 材料與方法 第 10 頁

(三) 結果..... 第 17 頁

(四) 討論 第 25 頁

(五) 結論與建議 第 27 頁

(六) 計畫重要研究成果及具體建議 第 28 頁

(七) 參考文獻 第 29 頁

(八) 圖、表..... 第 32 頁

附錄：本期發表論文目錄、調查問卷..... 第 33 頁

經費支用情形..... 第 34 頁

中文摘要：

我國自 1984 年開始實施全國新生兒 B 型肝炎疫苗接種計畫，使 B 型肝炎帶原率由 15-20%，降至 1% 以下。然而接種疫苗後仍感染慢性 B 型肝炎，甚或發生肝癌，猛暴性肝炎之病例仍有所見。我們過去研究也發現，母親為 B 型肝炎帶原之 0-10 歲兒童，母親為 HBsAg(+)/HBeAg(+) 者，所生子女帶原率為 9.26%，明顯高於 HBsAg(+)/HBeAg(-) 之母親所生子女，其帶原率約 0.28-0.29%，可見 B 型肝炎在台灣尚未徹底根除的主因在母子傳染，為了進一步降低 B 型肝炎帶原率，針對高危險群做 B 肝防治乃必要之措施。

延續 99-101 年衛署計畫「孕婦於懷孕期間採取降低母體血液 HBV 等預防措施對於降低垂直感染風險之效果與可行性評估研究」以及 102-104 年「孕婦篩檢及治療 B 肝以阻斷高危險母嬰傳染」，本計畫追蹤孕婦於懷孕期間短期服用抗病毒藥物(Tenofovir disoproxil fumarate, TDF) 對母親及子女所造成的長期影響，包括其子女的骨骼生長發育、B 型肝炎抗體的濃度以及發生水平傳染的機率；母親 B 肝病程的發展包括肝功能及 e 抗原的變化、是否接受抗病毒藥物治療以及下一胎懷孕狀況等。同時，本計劃於 105 年起持續收案高病毒量 B 肝孕婦服用 TDF，並增加開始投藥以及停藥時機之彈性，以提高個案參與意願。

本研究第一部份已收案 124 對曾經參與過孕期投以 tenofovir 治療或對照組的母子進行追蹤，追蹤期間為產後 2-6 年(小孩 2-6 歲)，檢測母親肝功能、B 肝標記、病毒量；子女的部份將會進行抽血，檢測 B 肝標記、骨質代謝標記，骨密度檢查(DEXA)，並記錄身高體重等成長發育狀況，追蹤兩組成長並無顯著區別，我們將持續收案及檢測，以了解孕婦於孕

期使用 tenofovir 治療的安全性及影響；第二部份已收案 63 名 B 肝雙陽性且病毒量大於 10^6 IU/mL 之孕婦，其中 53 人於懷孕 26-30 週投以 TDF 300mg 治療，並於產後 0-2 週停藥，另外 10 名不接受藥物治療為對照組，兩組母親及所生子女都將進行定期抽血追蹤至產後一年以上。

本研究之結果將評估孕婦於產前短期給予抗病毒藥物預防高危險群母嬰 B 肝病毒傳染之措施，對於母親及子女之長期安全性，結果將對防治高危險群母親之 B 型肝炎嬰兒提供確實可行之方法，並最佳化療程，利於擴大實施，對於我國根除 B 型肝炎之目標，為重要之指標研究。

關鍵詞：B 型肝炎, 母子傳染, 抗病毒藥物, B 型肝炎 e 抗原, 孕婦

英文摘要：

Since the implementation of universal vaccination in 1984, the chronic hepatitis B virus (HBV) carrier rate in our general population reduced from 10-20%, down to < 1% in the post-vaccination population. However, even receiving complete immunoprophylaxis, cases of chronic HBV infection and even hepatocellular carcinoma still occur. Approximately 30-40% of chronic HBV infections cannot be prevented by vaccination. In recent years we have studied the children born to HBV carrier mothers, and found that HBV infection often occurred in children born to hepatitis B e antigen (HBeAg) positive mothers. In this population the hepatitis B surface antigen (HBsAg) carrier rate in children is as high as 10%. To further reduce the HBV infection in our population, treatment with antiviral agents in highly viremic mothers may decrease infants HBV infection rate, and is currently under investigation in many countries.

We have conducted a multicenter trial with 12 medical centers during 2011-2015, using tenofovir disoproxil fumarate (TDF, pregnancy category B) treatment in pregnant women with HBsAg and HBeAg positive and HBV DNA ≥ 7.5 log IU/mL in third trimester to reduce mother-to-infant transmission rate. The results indicated that pregnant women received TDF treatment in short-term can effectively reduce the rate of mother-to-infant HBV transmission, but the long-term safety of children and mother has not been investigated. Also, the optimal timing for pregnant women to start TDF therapy and when to stop TDF after they give birth to babies remains uncertain.

The aims of this study are to follow-up the growth and bone development of the children of high risk pregnant women who have received TDF or control group during pregnancy, to monitor the rates of horizontal

and occult HBV infection, and vaccine-induced antibody (anti-HBs) titers of children, and to follow-up the long-term outcome (disease flare, antiviral therapy, and subsequent pregnancy) of the high risk mothers after TDF treatment or control group. In addition, we have continued to conduct clinical trial of TDF therapy during pregnancy. We provided flexible range of time to start and stop the TDF therapy, and may reflect the real-world practice in the future.

The current study is conducted as two parts in 2015-2018. Part one, a total of 124 mother-infant pairs whose mothers have received TDF or control from 30 weeks of gestation to 4 weeks postpartum, are invited to join this followed-up study at 2- 6 years after delivery of the child to date. Maternal viral loads, HBV markers and ALT levels are tested during this study. HBV markers, bone markers and bone mineral density (DEXA), body weight, body length are tested in children. We compare the differences between TDF and control group for long-term safety and effect of short-term TDF treatment in pregnant women upon mothers and children. Our results showed no significant differences between two groups in terms of children's growth and bone metabolisms. In part two, 63 pregnant women with high HBV viral load ($>10^6$ IU/mL), are recruited in the study, including 53 subjects treated with TDF 300 mg daily starting from 26-30 weeks of gestation (2rd to 3rd trimester) and continued to 0-2 weeks after delivery, and 10 pregnant women are enrolled as controls with no drug given to the mother. Maternal viral loads and ALT levels are tested before TDF treatment, 1 month after treatment, at the time of delivery, and during 1,2,4,6 to 12 months after delivery. HBV DNA and HBsAg are tested in the children at day 0 and at 6 months, and 1 year after birth.

The results of this study will provide important knowledge on the

long-term safety of maternal TDF exposure during 3rd trimester of pregnancy for both children and mothers. This information is essential for future wide-application of perinatal maternal TDF treatment for prevention of mother-to-infant HBV infection.

Keyword : Hepatitis B virus, mother-infant transmission, antiviral therapy, HBeAg, pregnant women

前言：

我國自 1984 年開始實施全國新生兒 B 型肝炎疫苗接種計畫，使 B 型肝炎帶原率由 10-20%，降至 $\leq 1\%$ 。然而接種疫苗後仍感染 B 型肝炎，甚或產生肝癌，猛暴性肝炎之病例仍有所見(Chen HL 1996)，表示現行疫苗政策仍未能完全阻絕母子 B 型肝炎感染。近年我們探討疫苗接種後兒童發生 B 型肝炎感染，絕大多數為 B 型肝炎帶原母親之子女；尤其母親為 e 抗原陽性個案(佔孕婦人口 2~4%)，其子女帶原率近 10%；目前的疫苗政策下，雖然 HBsAg 及 HBeAg 雙陽性母親之子女，在出生 24 小時內已接受 HBIG 施打，加上 0、1、6 個月三劑的疫苗，子女感染率已從 90%降至 10%；然而疫苗的效果在此達到瓶頸，目前並無確實有效的方式預防這 10%的子女受到感染。為了進一步降低 B 型肝炎帶原率，用抗病毒藥物降低生產時母體病毒量，世界各國正積極研究發展的最新防治措施。

國外針對降低母親病毒量之研究指出孕婦產前使用 Lamivudine(孕期 category C)、Telbuvudine 或 Tenofovir disoproxil fumarate (TDF, category B)可降低子女帶原率。目前被界定於懷孕分級 B (動物實驗無致畸胎危險，但人類研究不足)之藥物有 telbivudine 及 tenofovir；比懷孕分級 C(在動物可能有致畸胎危險，但人類研究不足)藥物如 lamivudine, adefovir, entecavir 等較為安全(Fontana RJ 2009)。因此本研究採用 Category B 作為懷孕母親使用藥物。我們於 100-104 年與國內 14 家醫學中心合作研究，讓 B 肝雙陽性(HBsAg 及 HBeAg 均為陽性)且高病毒量(大於 10^8 IU/mL)之孕婦於第三孕期起服用抗病毒藥物 TDF 以降低子女傳染率，並追蹤 B 肝帶原母親在孕期及產後之 B 型肝炎狀況，評估此預防措施對於孕婦及子女之安全性及有效性。目前研究成果顯示，孕婦短期的

服用 TDF 確實能有效降低母嬰傳染機率，但在擴大實施前，需先確認此做法對於母子長期的安全性，另外，對於何時開始投藥為佳以及適當的停藥時機也尚未有定論。

本計畫為延續 99-101 年衛署計畫「孕婦於懷孕期間採取降低母體血液 HBV 等預防措施對於降低垂直感染風險之效果與可行性評估研究」以及 102-104 年「孕婦篩檢及治療 B 肝以阻斷高危險母嬰傳染」之新增三年性計畫，目的在於追蹤孕婦於懷孕期間短期服用 TDF，對母親及子女所造成的長期影響，包括其子女的骨骼生長發育、B 型肝炎抗體的濃度以及發生水平傳染的機率；母親 B 肝病程的發展包括肝功能及 e 抗原的變化、是否接受抗病毒藥物治療以及下一胎懷孕狀況等。此外本計畫將持續收案高病毒量 B 肝孕婦服用 TDF，並比過去增加提早於孕期開始投藥以及提早停藥的時機之彈性，以提高個案參與意願，並追蹤其結果。

本研究之結果將評估孕婦於產前短期給予抗病毒藥物預防高危險群母嬰 B 肝病毒傳染之措施，對於母親及子女之長期安全性，結果將作為評估擴大實施之重要參考資料，以預防角度降低 B 型肝炎發生率及肝病死亡率，提升整體國人健康。

材料與方法：

本研究為一延續性本國多中心研究。本研究第一部份對曾經參與過孕期投以 TDF 治療或對照組的母子進行追蹤，追蹤期間為產後 2-6 年(小孩 2-6 歲)，檢測母親肝功能、B 肝標記、病毒量；子女的部分將會進行抽血，檢測 B 肝標記、骨質代謝標記，視情況允許安排骨密度檢查(DEXA)，並記錄身高體重等成長發育狀況；第二部份，我們在 12 家合作醫院篩檢年齡 20-40 歲，懷孕 20-32 週且為 B 型肝炎雙陽性 HBeAg(+)/HBeAg(+)且病毒量大於 10^6 IU/mL 之健康孕婦，願意接受藥物者為”服藥組”，比過去提早於懷孕 26-30 週投以 TDF 300mg 治療，並提早於產後 0-2 週停藥，而相同狀況但不接受藥物治療之孕婦為”對照組”，兩組母親及所生子女都將進行定期抽血追蹤，母親將追蹤肝、腎功能以及病毒量至產後一年，子女將追蹤確認有無感染以及肝功能至一歲，並確認有無產生保護性抗體。

第一部份：

(一)研究對象：

預計收案 80-100 對母子，其母親曾經參與孕婦於懷於期間服用惠立妥(Tenofovir; TDF)以減低 B 型肝炎母嬰傳染之相關研究的服藥組(投藥治療)或對照組(無藥物治療)，母親與子女將一同進入為期三年的追蹤研究。

(二)實施方法：

1. 於 2015-2018 年，經過說明並同意參與追蹤研究的母親與其子女，填妥同意書後，將回門診總共 1-3 次，每年回診一次(每次回診時間距

離上一次回診間隔 6-18 個月)，母親追蹤時程介於產後 2-7 年，子女追蹤時程介於出生 2-7 歲。

2. 每次回診時，母親的追蹤項目如下：

(1) 抽血 8-10mL，檢驗 AST、ALT、Creatinine、Ca、HBeAg、Anti-HBe、(HBeAg conversion rates)、AFP 以及 HBV viral load。

(2) 記錄母親是否再度懷孕產子，下一胎追蹤情形。

(3) 記錄母親是否有因為肝功能的異常而使用 B 型肝炎抗病毒藥物治療。

3. 每次回診時，子女的追蹤項目如下：

(1) 記錄身高體重，評估生長發育情況。

(2) 抽血 5-8mL，檢驗 AST、ALT、Cr、Ca、HBsAg、Anti-HBs、Anti-HBc 以及 bone alkaline phosphatase (BAP) isoenzyme 和 25-vitamine-D levels。

(3) 於父母親同意後並且子女能配合的前提下，選擇其中 1 至 2 次回診進行骨質密度檢查(DEXA)。

(4) 母親與子女於追蹤期間有任何生病或是住院情況都將被記錄和追蹤。

(三) 資料分析

服藥組及對照組進行比較分析：

(1) 母親部份：比較兩組 e 抗原陰轉率(HBeAg seroconversion)，肝功能異常，病毒量變化，後續使用抗病毒藥物情況，以及下一胎懷孕生產狀況。

(2) 子女部份：比較兩組兒童之身高、體重生長狀況(Z score)，水平感染率，B 肝抗體持續狀況，生化檢驗值比較，以及骨質密度比較。

第二部份：

(一) 研究對象：

在本研究之多中心合作團隊對 B 型肝炎孕婦進行篩檢，若為 HBeAg 陽性並且高病毒量($>10^6$ IU/mL)母親，視其意願予以分組。總共收案 40-60 名，願意服藥者參加”服藥組”(投藥治療，TDF)，其他為”對照組”(無藥物治療)。

(二) 實施方法：

1. 進行多中心、有對照組之開放性藥品臨床試驗。

(1) 與合作醫院共同篩檢年齡在 20-40 歲，B 型肝炎帶原孕婦。

主要納入條件：受試者必須於妊娠第一孕期接受 HBsAg 及 HBeAg 篩檢且符合以下條件方能參與本研究

- i. 慢性 B 型肝炎帶原者
- ii. B 型肝炎病毒 e 抗原(HBeAg)陽性
- iii. 血清病毒量大於 10^6 IU/mL
- iv. 懷孕 26-30 週且無其他健康問題之孕婦。

主要排除條件：若有下列任何情況者，不能參與本研究

- i. 孕婦有重大器官疾病：包括腎功能不全、洗腎患者、心臟病、惡性腫瘤、肝硬化、肝功能異常(高於肝功能標

準值 5 倍以上)等

- ii. 孕婦合併有人類免疫缺乏病毒(HIV)、C 型肝炎病毒(HCV)感染者
- iii. 孕婦正接受任何具有抗 B 肝病毒活性之藥物或任何型式之藥物治療者
- iv. 孕婦經婦產科超音波篩檢出先天性胎兒異常者
- v. 孕婦經羊膜穿刺診斷出胎兒患有唐氏症或其它染色體異常者

(2) 預估每年會有 15-20 名 HBeAg 陽性且高病毒量(大於 10^6 IU/mL)帶原孕婦可加入計劃，其中願意服藥個案，自懷孕 26-30 週起(第二孕期)投與 TDF 300mg/tab 治療(每日一顆，至生產後 0-2 週)；不接受藥物治療者為對照組。在進入計畫前之篩選，包括肝腎與肌肉功能檢測(AST、ALT，creatinine、creatinine kinase)，排除條件如前述。但無論投藥組或對照組所生之子女均接受例行 HBIG 注射及三劑 B 型肝炎疫苗。

(3) 我們將在孕婦服用藥物 TDF 前，服用藥物後一個月，生產當天，產後一個月、產後兩個月、產後四個月、產後六個月及產後十二個月進行抽血 5~8mL 追蹤其 B 型肝炎病毒量與 AST、ALT，creatinine，creatinine kinase，phosphorous，以監測母親 B 型肝炎之發炎狀況以及腎與肌肉功能；在開始服藥時，產後一個月及產後六個月加驗 calcium。產後三個月及產後五個月則進行電訪，詢問母親的健康狀況及安全之照護。對照組個案的追蹤時程與服藥組相同。所生之子女將在

產後 24 小時內，6 個月及 12 個月抽血檢驗 B 型肝炎標記 HBsAg，確定新生兒是否受到感染，以及是否產生保護性抗體。出生時的檢測可以釐清是否為子宮內感染；而在 6 個月大檢測為陽性者，則可藉由 12 個月大確認是否真為 B 肝帶原或已痊癒，因此三次抽血都有其必要性。

(4) 病毒學檢測(real-time PCR)：利用即時聚合酶連鎖反應(real-time PCR)，使用 LightCycler hybridization probes assay system 方法，可測定在母親懷孕期的 B 型肝炎病毒量。我們並將針對已感染之母子進行基因型及表面抗原突變之偵測，以釐清感染之高風險因子。

(5) 停藥條件：若 creatinine (Cr,肌酸酐)大於 1.5mg/dL 以上，需測量 creatine clearance(CCr,肌酸酐廓清率)，若 CCr(肌酸酐廓清率)小於 50mL/min 或 Cr(肌酸酐)大於 2.0mg/dL 則停止藥物投予。

(6) 繼續治療計畫：

服藥組：若產婦在進入本研究中，或在本研究於產後六個月內的追蹤期間(服藥中、停藥後)，ALT > 80 IU/L (>兩倍正常值)，本團隊會密切追蹤並協助轉介至肝膽腸胃科，或經評估過後轉介健保 B 型肝炎試辦計畫進行更進一步的治療。

對照組：若產婦在進入本研究中，或在本研究於產後六個月內的任何一次追蹤時，ALT > 80 IU/L (>兩倍正常值)，本團隊會密切追蹤並協助轉介至肝膽腸胃科，或經評估過後轉介

健保 B 型肝炎試辦計畫進行更進一步的治療。

(7) 參與試驗之帶原母親與其所生子女，均紀錄於個案資料表。

在個案加入計劃後的每次訪視，抽血檢驗結果或在臨床上母子之任何不良反應(包括服藥後副作用、孕期所出現之不適情況或胎兒異常狀況)，以及出生嬰兒之先天異常，疾病等狀況都將追蹤記錄。

2. 持續與國內醫學中心合作臨床藥物試驗(Tenofovir)，並依研究倫理相關規定辦理。

(1) 對於已經收案的孕婦，為能強化個案持續參加研究的穩定度，我們會定期電訪或訪視個案，告知須回院檢驗時間並紀錄個案現況；同時與合作醫院試驗主持人保持聯繫，已及時掌握個案狀況並溝通試驗相關事宜。

(2) 為增加婦產科醫師對阻斷 B 型肝炎母子傳染之認識，我們將與多家醫院合作，於視需求於各院舉辦說明會加強宣導計畫目的與內容，以期獲得更多醫師支持。

(3) 對於執行臨床試驗計劃，我們將配合各院規定，完成研究倫理委員會各項審查文件。

3. 維持 B 型肝炎母嬰感染諮詢中心專線運作

於 102-104 年度計劃本團隊已成立 B 肝母嬰感染諮詢專線。主要的諮詢問題如：小朋友打過 B 型肝炎疫苗，是不是就不會被感染？B 肝母親是否可以哺餵母乳？小朋友怎麼樣才不會被感染 B 肝？小朋友打疫苗有產生抗體是不是一輩子有效？以上問題顯示國人對於 B 型肝

炎的認知尚有待衛教之處，因此透過諮詢專線可以正確且完整給予家長解答。同時，護理師也會給予 B 肝母親們衛教，告知定期追蹤檢查之重要性，在 B 型肝炎防治的角色中，我們也盡一份心力。

結果：

1. 服藥組及對照組的母親與子女長期追蹤狀況

從 2016 年 1 月起，共有 124 組母親與子女一同進入長期追蹤研究，母親為曾參與「孕婦於懷孕期間服用惠立妥(Tenofovir; TDF)以減低 B 型肝炎母嬰傳染」，對照組有 55 組母子回診追蹤(含 2 對雙胞胎，子女 57 名)，服藥組有 69 組母子回診追蹤(含 3 對雙胞胎，子女 72 名)。

其中，有 52 組母子進行第二次回診之個案(對照組 20 組，服藥組 32 組)，有 36 組母子進行第三次回診(對照組 16 組，服藥組 20 組)，於結果一同合併並分析，共有 248 組母子(人次)回診，對照組 107 組與服藥組 141 組；共有 258 名子女(人次)回診，對照組子女 112 名(含 2 對雙胞胎)，服藥組子女 146 名(含 3 對雙胞胎)。

A. 母親長期追蹤之結果

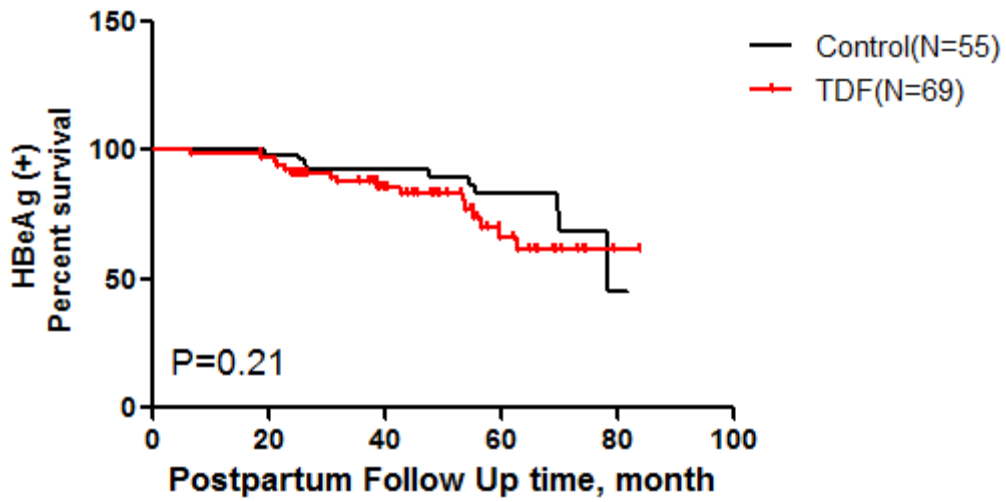
(1) 母親 HBV 病毒量統計：對照組平均病毒量為 6.52 ± 2.76 Log IU/ml，服藥組平均病毒量為 6.06 ± 3.14 Log IU/mL，於統計上並無顯著差異 (P=0.23)。

(2) e 抗原陰轉分析：

可分析個案母親共有 124 名，包含對照組 55 名以及服藥組 69 名，研究時間從個案生產日(initial point)開始至產後長期追蹤(Follow-up time, month)。

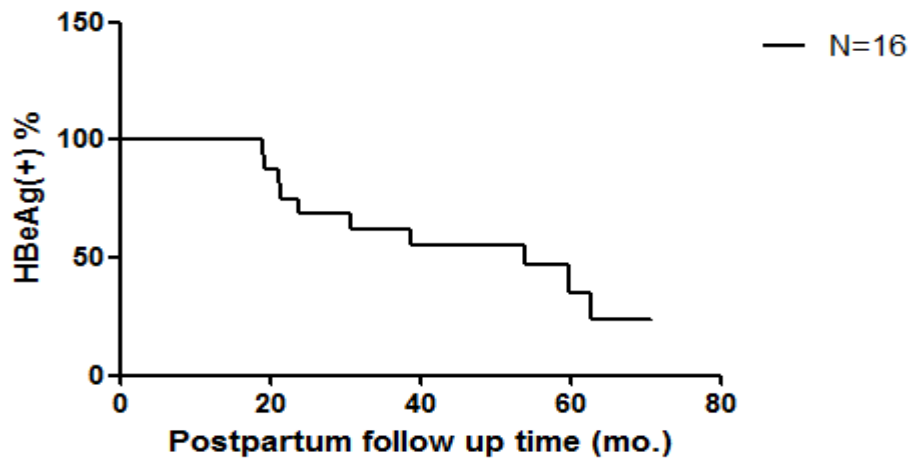
a. 分析 e 抗原陰轉者，對照組總共有 10/55(18.2 %)名，服藥組有 16/69 (23.2 %)名(P=0.51)；HBeAg(+)持續曲線如下圖，並無顯著意義的差別(P=0.21)。

**HBeAg (+) Rate during Follow-up after Delivery
(by Survival Curve Analysis)"**



b. 全體有使用健保抗病毒用藥者(N=16) HBeAg(+)持續曲線如圖。

**HBeAg (+) Rate during follow-up after delivery
(by survival curve analysis)"**



c. 分析全體有使用健保抗病毒用藥者之比例，服藥組 17.4%(12/69)，對照組 7.3%(4/55) 名，統計無差異(P=0.11)。

B. 子女長期追蹤之結果

參加追蹤之子女為 129 位，包含對照組 57 名(含雙胞胎 2 組)，服藥

組 72 名(含雙胞胎 3 組);其中慢性 B 型肝炎病毒感染(HBsAg 陽性)的兒童，對照組 6/57(10.5%)名，服藥組 1/72 名(1.4%)。

每位個案回診 1-3 次，總共有 258 人次，包含對照組 112 人次與服藥組 146 人次。平均子女追蹤年齡(對照組 $4.18 \pm 1.33(1.92\sim 7.00)$ 歲 vs. 服藥組 $3.87 \pm 1.26(1.54\sim 6.89)$ 歲， $P=0.06$)，與男女比(對照組 71:41 vs. 服藥組為 75:71， $P=0.06$)皆無顯著差異。

(1)評估兒童生長狀況，身高、體重使用 z 分數及生長曲線百分位數值計算，結果如下:

- a. 孩童身高 z 分數平均結果：對照組為 0.25 ± 0.97 ，服藥組為 0.18 ± 1.02 ，兩組無顯著差異($P=0.60$)。
- b. 孩童體重 z 分數平均結果：對照組為 0.22 ± 0.98 ，服藥組為 0.27 ± 0.90 ，兩組無顯著差異($P=0.68$)。
- c. 對照組身高異常(正常值 3%~97%)之比例為 7.1%(8/112)，服藥組為 3.4%(5/146)，於統計上無顯著差異($P=0.25$)。
對照組體重異常(正常值 3%~97%)之比例為 8.0%(9/112)，服藥組為 4.8%(7/146)，於統計上無顯著差異($P=0.31$)。

(2)血中 25-vitamine-D levels、bone alkaline phosphatase (BAP)

isoenzyme、鈣(Ca)以及磷(P)的數值評估：分析對照組與服藥組之平均 25-vitamine-D levels、bone alkaline phosphatase (BAP) isoenzyme、鈣(Ca)以及磷(P)皆屬正常範圍，於統計上皆無顯著差異。

	Control , N=112	Tenofovir, N=146	P 值	Reference(Child)
P(mg/dl)	5.23 ± 0.53	5.30 ± 0.59	0.34	3.0-6.0 mg/dL
Ca(mmol/L)	2.58 ± 0.16	2.61 ± 0.20	0.21	2.1-2.7 mmol/dL

	Control , N=112	Tenofovir; N=143*	P 值	Reference(Child)
BAP(ug/L)	62.6 ± 17.9	64.0 ± 19.7	0.6	Male:31.3-103.5ug/L Female:32.9-108.6 ug/L
Vit.D(ng/mL)	32.7 ± 8.6	33.7 ± 8.7	0.4	Deficient : <12.0 ng/mL Insufficient : 12.0-20.0 ng/mL Sufficient : 20.0-100.0 ng/MI

*服藥組有 3 名孩童因檢體量不足未驗 BAP 與 25-vitamine-D levels

(3) 肝功能評估：

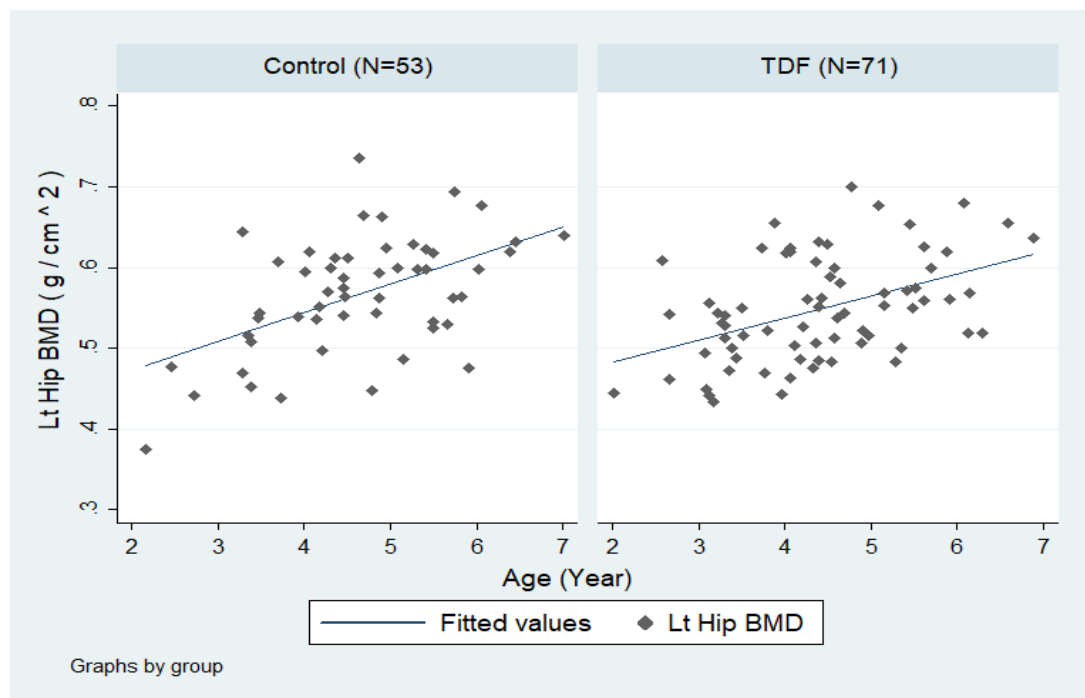
- a. 平均 ALT (U/L)：對照組孩童平均 ALT 為 12.07 ± 6.01 U/L，服藥組孩童為 11.75 ± 4.22 U/L，兩組比較統計上無顯著差異(P=0.62)。
- b. ALT 異常(ALT > 40 U/L)人數比例：對照組有 2/112 名(ALT=46 U/L, 42 U/L，1.8%)，服藥組為 0/146 名(0.0%)，兩組比較統計上無顯著差異(P=0.19)。
- c. Anti-HBs 陽性率(≥ 10 mIU/mL)：排除慢性 B 型肝炎感染(HBsAg 陽性)的兒童 7 名(對照組 6 名，服藥組 1 名)資料，分析各年齡層之 Anti-HBs 陽性率(如下表)，對照組與服藥組並無顯著差異。

Anti-HBs 陽性率	Control, N=98		Tenofovir, N=143		P 值
	人數	百分比%	人數	百分比%	
≥ 5 歲 (N=53)	22/24	91.7	27/29	93.1	1.00
4-5 歲 (N=74)	27/31	87.1	34/43	79.1	0.54
3-4 歲 (N=58)	22/23	95.7	32/35	91.4	1.00
< 3 歲 (N=56)	19/20	95.0	34/36	94.4	1.00
Total	90/98	91.8	127/143	88.8	0.52

(4) 骨質密度(BMD)檢查：

參與長期追蹤的兒童共進行 124 次骨密度檢查，對照組有 53 人次與服藥組 71 人次，檢查部位為 left hip(如圖)與 lumbar spine(L1-L4)，分析已包含年齡與性別。

Lumbar spine(L1-L4)平均值對照組為 0.57 ± 0.08 ，服藥組為 0.55 ± 0.07 ($P=0.188$)；left hip 平均值對照組為 0.57 ± 0.07 ，服藥組為 0.55 ± 0.06 ($P=0.951$)，統計上皆無顯著意義。



2. 針對 HBeAg 陽性孕婦進行 B 型肝炎抗病毒藥物 TDF 臨床試驗

(1) 從 2016 年 1 月起，各合作醫院篩檢出的 B 肝 HBsAg 及 HBeAg 雙陽孕婦共有 254 名，無法聯繫及不符合收案條件者共 173 名，有 81 名接受 B 型肝炎病毒量檢測，其中有 74 名(91.4%)病毒量超過 10^6 IU/mL，有 63 名符合收案條件且願意加入，對照組有 10 名，服藥組有 53 名。

(2) 分析已生產之個案 62 名，對照組個案 10 名和服藥組個案 52 名病毒量平均值如下：

HBV viral load (Log IU/ml)	Control, N=10	Tenofovir, N=52
服藥前(Base Line, D0)	8.00 ± 0.45 (7.10~8.54)	8.29± 0.35 (6.90~8.95)
對 生產時 照 (約服藥後八週, Labor Day,P0) 組	7.93 ± 0.73	4.45 ± 0.86

對照組 Base Line 的病毒量和生產時(P0)的病毒量，下降 0.08 ± 0.62 LogIU/mL；服藥組在開始服用 Tenofovir(D0)到生產為止，病毒量下降 3.83 ± 0.83 LogIU/mL($P < 0.05$)。

A. 子女 HBV 感染狀況

分析已追蹤至生產日個案所生子女 64 名，對照組 11 名(含 1 對雙胞胎)、服藥組 53 名(含 1 對雙胞胎)。

(1) 完成 6 個月追蹤的嬰兒共 48 名，對照組有 1/10(10.0%)名 HBsAg 陽性，追蹤至 12 個月確定為慢性感染。服藥組 6 個月追蹤有 1/38(2.6%) 名 HBsAg 陽性，1 名 HBsAg titer 大於 250 mIU/ml(出生 HBsAg titer 0.43，陽性)，將於 12 個月繼續追蹤。

(2) 結合前期及本期研究(102-106 年)收案之個案分析，完成 12 個月追蹤之子女，HBsAg 陽性率對照組為 10.89%(11/101)，服藥組為 1.50%(2/133)，兩者具有顯著差異($P = 0.003$)。

B. 母親服藥安全性及肝功能追蹤

已追蹤至產後六個月母親共有 49 名，對照組母親 10 名，服藥組母親 39

名。

(1)分析對照組和服藥組產前平均 ALT，於統計上並無顯著意義。

(2)分析產後一個月至產後六個月(P1-P6M)之 ALT 異常人數，分析如下：

a. P1-P6M Peak ALT 之異常人數及百分比：

ALT (U/L)	Control, N=10		Tenofovir, N=39	
	人數	百分比%	人數	百分比(%)
ALT 40-80 U/L	3	30.0	12	30.8
ALT 80-200 U/L	3	30.0	6	15.4
ALT>200 U/L	0	0.0	3	7.7
Total	6	60.0	21	53.8

比較對照組與服藥組 ALT 總異常人數比例，統計並無顯著意義 (P=1.00)。

且對照組有 5/6 名(83.3%)和服藥組有 17/21(81.0%)於追蹤期間 ALT 自然恢復正常值(ALT<40 U/L)。

b. 服藥組 39 名中，提早於生產當天停藥個案有 3 名，生產後 7 天停藥個案有 5 名，生產後 14 天停藥個案 31 名，比較本期與前期研究(102-104 年)產後 30 天停藥個案 103 名，依照停藥時間分組並分析 P1-P6M Peak ALT 之異常人數及百分比如下表：

停藥時間 ALT (U/L)	生產當天 N=3	產後 7 天 N=5	產後 14 天 N=31	產後 30 天 N=103
ALT 40-80 U/L	0	1	11	23
ALT 80-200 U/L	2	0	4	27
ALT>200 U/L	1	0	2	2
Total	3(100%)	1(20.0%)	17(54.8%)	52(50.5%)

比較產後 30 天與產後 14 天停藥，統計並無顯著意義(P=0.69)。

本團隊對於所有 ALT 異常個案將密切追蹤並協助個案轉至成人肝膽科，並將持續收案、增加個案數分析。

- c. 其餘個案發生不良反應事件，有服藥組 1 名在開始服用藥物後短暫發生噁心嘔吐感，經研究醫師評估後，使用胃腸藥物(Nacid、Prometin)治療，2 週後不良反應已解除，繼續完成服藥療程。

C. 分析母親生產方式對阻斷 HBV 垂直感染之功效

結合前期及本期研究(102-106 年)分析已追蹤至子女 12 個月大的個案所生之子女共有 234 名，對照組有 101 名與服藥組 133 名。

- (1) 對照組子女為自然生產者有 66/101 (65.3%)名，剖腹產者有 35/97 (34.7%)名；服藥組子女為自然產者有 82/133 (61.7%)名，剖腹產者有 51/133 (38.3%)名，兩組不具有顯著差異(P=0.59)。
- (2) 將對照組與服藥組分為自然生產(NSD)與剖腹產(C/S)，比較子女的 HBsAg 陽性率(如下表)，兩組不具有顯著差異。

12 M/O HBsAg(+)	Control, N=101		Tenofovir, N=133	
	人數	百分比(%)	人數	百分比(%)
NSD	10/66	15.2	1/82	1.2
C/S	1/35	2.9	1/51	2.0
P value	0.09		1.00	

排除剖腹產個案，可分析之自然生產個案共有 148 名，對照組 66 名與服藥組 82 名。對照組之 HBsAg 陽性孩童有 10/66(15.2%)名，服藥組有 1/82(1.2%)名，P 值為 0.0025，顯示使用 Tenofovir 治療能有效降低其孩童的陽性率。

討論：

本案為一開放性研究，組別的選擇在於病患本身與家人討論後的結果，並非由研究團隊安排。於 102-104 年「孕婦篩檢及治療 B 肝以阻斷高危險母嬰傳染」計畫中，發現部份高病毒量的母親不願意服用 Tenofovir 治療的原因是產後一個月的投藥期間不能餵母乳，故本計畫縮短產後服藥的時間以提高個案參與率(放寬至孕期 26~30 週開始服藥，產後 0-2 週停止服藥)，收案人數符合預期且兩組收案比例為 10：53 (對照組：服藥組)，孕婦加入服藥組意願明顯增加。

另外，本案允許個案於服藥期間哺餵母乳，對於服藥期間哺乳對其子女之安全性，本研究提供 2016 年美國肝病研究學會(AASLD)及 2017 年歐洲肝臟研究學會(EASL)發表之 B 肝治療指引建議，母親於服藥期間可哺餵母乳之資訊予個案參考，以降低個案對於服藥哺乳之疑慮。

研究成果顯示，服藥組於生產時病毒量明顯下降，平均下降 $3.83 \pm 0.83 \log \text{ IU/mL}$ ，而未服藥的對照組個案病毒量在生產前後並無變化。本案之結果，對 B 肝高病毒量($\geq 6 \log \text{ IU/mL}$)的懷孕婦女投以短期 Tenofovir 治療，能有效降低生產時的病毒量，同時降低新生兒垂直感染 B 型肝炎的比例 (完成 12 個月追蹤之新生兒， $P=0.003$)。

對照組和服藥組的部份母親於產後一至六個月肝功能皆可能會上升，需密切追蹤；本期研究之個案服藥組產後停藥提早至產後 2 週，與前期研究產後 4 週停藥比較肝功能異常比例，並無差異(服藥至產後 2 週為 54.8% vs. 產後 4 週 50.5%， $P=0.69$)；未來建議產後 2-4 週停藥，並持續追蹤肝功能追蹤至產後 6 個月。

分析對照組新生兒 HBsAg 陽性率，剖腹產與自然產降低垂直感染

的效力相當($P=0.09$)，剖腹產無法完全預防母子感染。

目前追蹤參加 102-104 年計畫之小孩後續成長發展(包含骨骼與腎臟方面)的安全性及健康狀況，追蹤 2-6 歲兒童，顯示服藥組與對照組所生之子女成長發育及血液檢驗結果並無明顯差異。我們亦發現少數孩童之保護性抗體(Anti-HBs Ab)為陰性，皆已轉介補打疫苗。

追蹤參加長期追蹤之母親，顯示服藥組與對照組產後 e 抗原自然陰轉率無明顯差異($P=0.21$)；其中，長期追蹤期間接受健保抗病毒藥物者較多 e 抗原陰轉，且服藥組接受健保抗病毒用藥意願較高，推測因為服藥組研究追蹤結束後，有較大的傾向會自行去內科追蹤，故有較高機會檢驗到肝功能發炎指數上升，又曾接受短期 TDF 療程，所以對於持續服藥治療的意願也比較高。

考量高病毒量的懷孕婦女投以短期 Tenofovir 治療，可降低孩童 HBsAg 陽性率，並根據研究結果呈現其所生子女成長發育及血液檢驗結果較未服藥者之子女無差異，相關實證結果有利後續政策持續推動時之參採依據。

結論與建議：

對於高病毒量($\geq 6 \log \text{ IU/mL}$)的懷孕婦女投以短期的 Tenofovir 治療，能有效降低生產時的病毒量，無明顯不良副作用，顯示此藥物之接受度頗佳，同時也能有效降低其孩童 HBsAg 陽性率。(完成 12 個月追蹤之新生兒， $P=0.003$)。

本計畫縮短產後服藥的時間，彈性調整服藥的起始時間(放寬至孕期 26~30 週開始)，讓有早產疑慮的母親能提早用藥，並且允許服藥期間哺餵母乳，此更動明顯增加高病毒量母親願意服用 Tenofovir 治療的意願。(對照組：服藥組為 10：53)

對照組和服藥組的部份母親於產後一至六個月肝功能發炎指數皆可能會上升，需密切追蹤；未來建議產後 2-4 週停藥，並持續追蹤肝功能追蹤至產後六個月。

於追蹤於 102-104 年「孕婦篩檢及治療 B 肝以阻斷高危險母嬰傳染」計畫之小孩後續成長發展，根據研究結果呈現其所生子女成長發育及血液檢驗結果較未服藥者之子女無差異。

本案以預防角度降低 B 型肝炎病毒母嬰傳染的發生率及肝病死亡率，提升整體國人健康，對於未來 B 肝感染之高危險群的預防措施，做出指標的成果，相關實證結果有利後續政策持續推動時之參採依據。

計畫重要研究成果及具體建議：

1. 對於高病毒量($\geq 6 \log \text{ IU/mL}$)的懷孕婦女投以短期的 Tenofovir 治療，能有效降低生產時的病毒量，無明顯不良副作用，顯示此藥物之接受度頗佳，同時也能有效降低其孩童 HBsAg 陽性率。
2. 本計畫縮短產後服藥的時間，彈性調整服藥的起始時間(放寬至孕期 26~30 週開始)，讓有早產疑慮的母親能提早用藥，並且允許服藥期間哺餵母乳，此更動明顯增加高病毒量母親願意服用 Tenofovir 治療的意願。
3. 對照組和服藥組的部份母親於產後一至六個月肝功能發炎指數皆可能會上升，需密切追蹤；未來建議產後 2-4 週停藥，並持續追蹤肝功能追蹤至產後六個月。
4. 考量高病毒量的懷孕婦女投以短期 Tenofovir 治療，可降低孩童 HBsAg 陽性率，並根據研究結果呈現其所生子女成長發育及血液檢驗結果較未服藥者之子女無差異，相關實證結果有利後續政策持續推動時之參採依據。

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;11;276:1802-3.
2. 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.
3. Lin HH, Lee TY, Chen DS, Sung JL, Ohto H, Etoh T, Kawana T, Mizuno M. Transplacental leakage of HBeAg-positive maternal Blood as the most likely route in causing intrauterine infection with hepatitis B virus. *J of Pediatr* 1987; 111:877-81.
4. Ni YH, Huang LM, Chang MH, Yen CJ, Lu CY, You SL, Kao JH, Lin YC, Chen HL, Hsu HY, Chen DS. Two decades of universal hepatitis B vaccination in taiwan: impact and implication for future strategies. *Gastroenterology* 2007;132:1287-93.
5. 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; 133:374-77.
6. M.van Zonneveld, A. B. van Nunen, H. G. M.Nisters, R. A. de Man, S. W. Schalm, H. L. A. Janssen. Lamivudine treatment during pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus infection. *J Viral Hepatitis* 2003;10:294-7.
7. S Fontana RJ . Side effects of long-term oral antiviral therapy for hepatitis B. *Hepatology*. 2009; 49(5 Suppl):S185-95.
8. Patton, H. and T.T. Tran, Management of hepatitis B during

- pregnancy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014; 11: 402-409.
9. Bzowej, N.H., Hepatitis B Therapy in Pregnancy. *Curr Hepat Rep* 2010;9:197-204.
 10. Pan, C.Q. and H.M. Lee, Antiviral therapy for chronic hepatitis B in pregnancy. *Semin Liver Dis* 2013;33:138-146.
 11. Chen, H.L., L.H. Lin, F.C. Hu, et al., Effects of maternal screening and universal immunization to prevent mother-to-infant transmission of HBV. *Gastroenterology* 2012;142:773-781 e772.
 12. Wen, W.H., M.H. Chang, L.L. Zhao, et al., Mother-to-infant transmission of hepatitis B virus infection: significance of maternal viral load and strategies for intervention. *J Hepatol* 2013;59:24-30.
 13. Kubo, A., L. Shlager, A.R. Marks, et al., Prevention of vertical transmission of hepatitis B: an observational study. *Ann Intern Med* 2014;160:828-835.
 14. Xu, W.M., Y.T. Cui, L. Wang, et al., Lamivudine in late pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus infection: a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Viral Hepat* 2009;16:94-103.
 15. Han, G.R., M.K. Cao, W. Zhao, et al., A prospective and open-label study for the efficacy and safety of telbivudine in pregnancy for the prevention of perinatal transmission of hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2011;55:1215-1221.
 16. Greenup, A.J., P.K. Tan, V. Nguyen, et al., Efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate in pregnancy to prevent perinatal transmission of Hepatitis B Virus. *J Hepatol* 2014; 61: 502-507.

17. Pan, C.Q., L.J. Mi, C. Bunchorntavakul, et al., Tenofovir disoproxil fumarate for prevention of vertical transmission of hepatitis B virus infection by highly viremic pregnant women: a case series. *Dig Dis Sci* 2012;57:2423-2429.
18. Chen HL, Lee CN., Chang CH, et al. Efficacy of Maternal Tenofovir Disoproxil Fumarate in Interrupting Mother-to-Infant Transmission of Hepatitis B Virus. *Hepatology* 2015;62(2):375-86
19. Zhang, H., C.Q. Pan, Q. Pang, et al., Telbivudine or lamivudine use in late pregnancy safely reduces perinatal transmission of hepatitis B virus in real-life practice. *Hepatology* 2014;60:468-476.
20. Yu, M.M., Q. Jiang, Y. Ji, et al., Comparison of telbivudine versus lamivudine in interrupting perinatal transmission of hepatitis B virus. *J Clin Virol* 2014;61:55-60.
21. Nguyen, V., P.K. Tan, A.J. Greenup, et al., Anti-viral therapy for prevention of perinatal HBV transmission: extending therapy beyond birth does not protect against post-partum flare. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;
22. Gallant JE, Staszewski S, Pozniak AL, et al. Efficacy and safety of tenofovir DF vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naive patients: a 3-year randomized trial. *JAMA*. 2004;292:191-201.
23. Viganò A, Zuccotti GV, Puzzovio M, et al. Tenofovir disoproxil fumarate and bone mineral density: a 60-month longitudinal study in a cohort of HIV-infected youths. *Antivir Ther*. 2010;15:1053-8.

圖表：無。

附錄：無。

經費支用情形

項 目	本年度核定金額	支 用 狀 況
人事費	\$1,147,326 元	經費於計畫結束時會全數用完
業務費	\$504,848 元	經費於計畫結束時會全數用完
管理費	\$247,826 元	經費於計畫結束時會全數用完
總計	\$1,900,000 元	

計畫編號：MOHW107-CDC-C-114-133114

衛生福利部疾病管制署 107 年委託科技研究計畫

計畫名稱：子計畫 2-評估孕婦 B 型肝炎篩檢以 B 肝表面抗原定量分析，作為預測病毒量濃度與 e 抗原定性檢驗之可行性

107 年 度 研 究 報 告

執行機構：台大醫院 小兒部

計畫主持人：陳慧玲

研究人員：張美惠/許宏遠/楊慧茹

執行期間：107 年 1 月 1 日至 107 年 12 月 31 日

研究經費：新臺幣 1,000,000 萬元整

本研究報告僅供參考，不代表本署意見，如對媒體發布研究成果應事先徵求本署同意

封面

目錄

摘要

(1)中文摘要 第 3 頁

(2)英文摘要 第 5 頁

本文

(九) 前言 第 7 頁

(十) 材料與方法 第 9 頁

(十一) 結果..... 第 11 頁

(十二) 討論 第 14 頁

(十三) 結論與建議 第 16 頁

(十四) 計畫重要研究成果及具體建議 第 17 頁

(十五) 參考文獻 第 18 頁

(十六) 圖、表..... 第 22 頁

附錄：本期發表論文目錄..... 第 28 頁

經費支用情形..... 第 29 頁

.

中文摘要：

自 1984 年起我國已全面施行新生兒 B 肝預防疫苗注射，使 B 肝帶原率從 10%-20% 降至 1%，但在過去研究中發現，仍有少數兒童接受預防注射，卻仍感染到 B 肝病毒。母親的高濃度病毒量是母子傳染及小孩接受預防注射後卻仍感染 B 肝病毒的重要危險因子，B 肝表面抗原定量是近年來逐漸普及的檢驗方法，其費用遠低於 B 肝病毒濃度之定量。在 e 抗原陽性的病人所測得之 B 肝表面抗原定量(qHBsAg)較高，因而 B 肝表面抗原定量(qHBsAg)有可能可以取代病毒量，成為找出高傳染風險的 B 肝帶原孕婦之較經濟的檢驗方式。本研究目的是探討：母親生產時的血清 B 肝表面抗原定量(qHBsAg)與 e 抗原陽性及病毒量之間的關係，以及可否作為預測其小孩得到 B 肝病毒感染的指標。

本研究為三年期計畫，今年為第三年，母親於產前或生產當時抽血檢驗 B 型肝炎表面抗原濃度、病毒濃度；其子女於出生時、4-6 個月大及 12-18 個月大時，抽血檢驗 B 肝表面抗原，了解是否受到 B 肝病毒感染；並利用過去已執行計畫之既存檢體，對 B 肝帶原母親血清進行表面抗原濃度測定及統計分析。

三年收案共有 210 組(子女共 217 名)，並完成 6-12 個月母子追蹤，其中 e 抗原陽性母親有 72 名，e 抗陰性母親 138 名。有 74 名子女為 e 抗原陽性母親所生，平均病毒量為 $8.11 \log_{10} \text{ IU/mL}$ ，平均 qHBsAg 濃度為 $4.42 \log_{10} \text{ IU/mL}$ ，帶原率為 6.8% (5/74)；而 143 名 e 抗原陰性母親所生子女目前沒有發現帶原者，母親平均病毒量為 $4.16 \log_{10} \text{ IU/mL}$ ，平均 qHBsAg 濃度為 $2.96 \log_{10} \text{ IU/mL}$ 。並利用過去 B 肝母子前瞻研究既有之檢體共分析 400 名母親的 B 肝表面抗原定量濃度(e 抗原陽性母親 159 名，e 抗陰性母親 241 名)。研究結果發現，母親於生產時之 B 肝表面抗原濃度於 e 抗原陽性與 e 抗原陰性者有顯著差異 ($P < 0.0001$)；其中 e 抗原陽性母親，B 肝表面抗原濃度與病毒量成正相關性，

母親 HBV viral load 高於 $6.0 \log_{10}$ IU/mL 者，表面抗原定量濃度皆在 3.5-4.0 \log_{10} IU/mL 以上。若以 $qHBsAg \geq 2000$ IU/mL 來預測母親病毒量 $>6.0 \log_{10}$ IU/mL，敏感度為 97.8%，特異度為 70.1%，陽性預測值為 63.6%，陰性預測值為 98.4%。篩檢之效果佳。

以母親表面抗原定量來預測子女 6-12 個月感染率，發現母親 $qHBsAg$ 3.50-3.99 \log_{10} IU/mL 者，其子女感染率 1.63%；母親 $qHBsAg$ 4.00-4.49 \log_{10} IU/mL 者，其子女感染率 10.29%；母親 $qHBsAg$ 4.50-4.99 \log_{10} IU/mL 者，其子女 15.31%；多變項分析顯示，B 型肝炎表面抗原定量愈高，則小孩感染率愈高。

另以 $HBeAg \geq 140$ COI 來預測母親高病毒量 $\geq 6.0 \log_{10}$ IU/mL，敏感度為 96.8%，特異度 75.9%，陽性預測值 93.9%，陰性預測值 86.3%，亦可作為替代篩檢方式。

未來研究之結果可應用於 B 肝帶原孕婦之產檢，找出病毒量較高、較容易傳染之孕婦。若能有檢驗費用較病毒定量低，而和病毒濃度同樣具有預測 B 型肝炎病毒母子傳染效果的檢驗法，可進一步降低我國 B 肝病毒母子傳染及 B 肝病毒感染相關疾病。

關鍵詞：B 型肝炎、B 肝表面抗原定量、母子傳染、周產期傳染、病毒量

英文摘要：

Since 1984, Taiwan has implemented the universal neonatal HBV immunization program, and the prevalence rates of chronic HBV infection has decreased from 10-20% down to 1% in the immunized population. Immunoprophylaxis reduces but does not completely eradicate HBV transmission. Mother-to-infant HBV transmission causes the majority of cases with immunoprophylactic failure. High maternal viral load is the most important risk factor related to mother-to-infant HBV transmission and immunoprophylactic failure. Hepatitis B surface antigen (HBsAg) quantification becomes commonly available recently, and the cost is much less than HBV viral load quantification. Therefore HBsAg has the potential to replace HBV viral load, serving as important marker to identify high risk HBV pregnant women for mother-to-infant transmissions.

The purpose of this study is to assess the roles of hepatitis B surface antigen quantitation (HBsAg) levels in pregnant mothers in comparison to HBV viral loads and HBeAg positivity, as well as its feasibility of wide application. In addition, we will also test whether maternal HBsAg levels can serve as a predictor of their children with risk of HBV infection.

This is a 3-year project. In this third year, we have recruited 210 mother-infant pairs with positive maternal HBsAg, and 210 pairs followed-up to 6 months after birth. Maternal blood samples were collected prior to or at delivery. Infants were tested for HBsAg at 0, 4-6 months and at 12-18 months of age. We have also performed quantitative HBsAg (qHBsAg) levels from stored serum samples of 400 mother-infant pairs from previous studies. The results showed that the qHBsAg levels can distinguish mothers with HBeAg positivity and negativity ($P < 0.0001$). Of mothers with HBeAg positivity, those with high viral load above $6 \text{ Log}_{10} \text{ IU/mL}$ tended to have qHBsAg levels above $3.5\text{-}4.0 \text{ Log IU/mL}$. When we

use qHBsAg \geq 2000 IU/mL as cutoff for selecting high viral load mother, the sensitivity, specificity, positive predictive value, and negative predictive value was 97.8%, 70.1%, 63.6%, 98.4%, respectively. Multivariate analysis has shown that the higher the maternal qHBsAg levels, the higher rate children became HBsAg positive.

In this project, we have identified several alternative screening methods for selecting high viral load mothers for antiviral therapy during pregnancy. The results will facilitate our understanding of the prenatal screening and intervention protocol for HBsAg-positive pregnant women in the future. The results will be useful to further decrease maternally transmitted HBV infection and diseases related to HBV infection.

keywords : HBsAg, HBV DNA, Hepatitis B, Mother-to-infant HBV transmission

前言：

台灣實施新生兒 B 型肝炎預防注射超過二十年，已有廣大成效[1,2,3]，台灣及世界各國在實施疫苗注射後，B 肝病毒之帶原率及相關疾病發生率均顯著下降[1,3-6]，可是仍有部分 B 型肝炎病毒的母子傳染無法被防堵。根據過去研究發現，縱使出生後 24 小時內施打 B 型肝炎免疫球蛋白 (HBIG)，加上三劑 B 肝疫苗，仍有約 10% 的 HBsAg 及 HBeAg 雙陽性所生子女得到慢性 B 肝感染 [7-8]，這些 B 肝帶原嬰幼兒，仍受到未來慢性肝炎、猛爆性肝炎[9]、肝硬化及肝癌之威脅[10]。我們更進一步發現，B 肝帶原母親之病毒濃度量高於 10^7 - 10^8 copies/mL 是其孩子在接受預防注射後仍感染 B 肝病毒的重要危險因子 [11-14]。

我們團隊及國際其他團隊已發表高病毒濃度的 B 型肝炎帶原孕婦服用抗病毒藥物之療效，降低母親體內之 B 型肝炎病毒量來減少母子傳染，預防感染成效佳[15-20]。因此，為了減少 B 肝病毒的母子傳染，有學者建議：在未來 B 肝帶原孕婦產檢應增加 B 肝病毒濃度定量檢驗，找出高病毒濃度的 B 肝帶原孕婦來予以進一步治療[21-23]。但 B 型肝炎病毒濃度檢驗費用昂貴，替所有 B 肝帶原的孕婦將增加一筆可觀的產檢費用支出，且許多 B 型肝炎高流行地區常是資源有限之國家，B 肝病毒量檢驗的成本和實用性，擴大實施將會有所限制。

B 型肝炎表面抗原定量是近年來非常普遍的檢驗方法，其檢驗費用低於 B 肝病毒量濃度之測量。相對於以往臨床醫師只根據 B 肝表面抗原的定性（陽性或陰性）來判別病人是否受到 B 肝病毒感染，B 肝表面抗原之定量可用於協助臨床醫師區分慢性 B 型肝炎患者是處於病程中的哪一個時期、預測慢性 B 型肝炎患者使用抗病毒藥物之效果、甚至可以預測病人日後是否可清除 B 型

肝炎病毒，及日後是否可能發生肝癌[24-29]。因此，B 型肝炎表面抗原定量是否可作為預測 e 抗原陽性及病毒量高低，已成為未來臨床研究之重點[30-32]。

通常 B 肝帶原高病毒量之母親其 B 肝表面抗原定量也較高[33]，故推測高 B 肝表面抗原定量的母親，可能有更高的風險將 B 型肝炎病毒傳染給孩子。

本研究的目的是了解 B 肝帶原母親之表面抗原定量、e 抗原陽性及病毒量濃度間的關係，並研究以母親 B 肝表面抗原定量(HBsAg)預測子女 B 肝周產期感染及子宮內感染的有效性。未來研究預期結果將作為新一代 B 肝防疫政策之規劃重點參考，可應用於 B 肝帶原孕婦之產檢，找出病毒量較高、較容易傳染之孕婦先予以進一步治療。若能有方法較普遍、費用較低但和病毒濃度同樣具有預測 B 型肝炎病毒母子傳染效果之檢驗方式，可進一步降低我國 B 肝病毒母子傳染及 B 肝病毒感染相關疾病，讓 B 肝之預防，從出生前即開始，保護下一代免受 B 肝感染之威脅。

材料與方法：

研究目的：

評估孕婦之 B 型肝炎篩檢以 B 肝表面抗原定量(quantitative HBsAg levels) 分析，作為預測母親病毒量濃度與 e 抗原定性檢驗之可行性，並研究以母親 B 肝表面抗原定量預測子女 B 肝周產期感染及子宮內感染的有效性。

研究對象：

以跨院合作之方式，針對 B 肝帶原母親及其所生子女，共收案 200 組 B 肝帶原母親及嬰兒，同時也納入「B 型肝炎病毒子宮內母子感染之危險因子探討」計劃中 200 組母親之血清測定表面抗原定量，將母親及子女各項 B 肝的實驗室檢驗報告共同分析。

進行步驟：

1. 研擬與合作醫院之研究進行方案，包括篩檢方式，收案流程，步驟，配合人員，資料收集，及後續追蹤細節等，並包含倫委會之撰寫，及申請審核流程。
(第一年)

2. 收集個案:(第一~二年)

A). 於本院及國內各合作醫院進行，收集本院及其他合作醫院懷孕婦女於產前檢查時，檢驗結果為 B 型肝炎 HBsAg 呈陽性帶原者，需排除在懷孕期間接受抗病毒藥物治療及人類免疫缺陷病毒 (Human immunodeficiency virus, HIV) 陽性者。於產前或產後，由研究人員說明研究內容，進行衛教，並詢問是否有加入研究之意願，如獲得同意，則簽署同意書收案。

B). 母親及嬰幼兒資料建檔，並同時登記母親之生產之方法、生產年齡、及生產數；出生嬰兒部分則登記其出生體重及出生週數，性別，出生前後異常及原因等變項。

追蹤及抽血時程(第一至第三年)

1. 參與研究之母親，在產後 1 天內、產後 4-6 個月及產後 12-18 個月抽取 5~8CC 全血並分離血清，檢測 B 型肝炎標記 HBsAg、anti- HBs、anti HBc、HBeAg、anti- HBe，轉氨酵素 AST/ALT，於產後 4-6 個月及產後 12-18 個月時加驗胎兒蛋白(AFP, α -Fetoprotein)，病毒量之檢測則是在產前或產後 1 天內，及產後 4-6 個月進行。
2. B 型肝炎表面抗原定量: ARCHITECT HBsAg assay, a chemiluminescent microparticle immunoassay (Abbott).
3. 所生子女在出生 1 天內抽取 3~5CC 全血並分離血清，檢測 B 型肝炎標記 HBsAg，出生 4-6 個月大及 12-18 個月大時檢測 B 型肝炎標記 HBsAg、anti-HBs 及轉氨酵素 AST/ALT。
4. 子女 6 及 12 個月若發現 HBsAg 為陽性，轉介至兒童肝膽胃腸科醫師追蹤，並做需要之進一步檢查。
5. 若子女已完成最後一次抽血追蹤，其 HBsAg、anti-HBs 檢驗結果皆呈陰性，則依疾管署建議需再給予一劑 B 型肝炎預防疫苗。
6. B 型肝炎病毒量：Abbott RealTime HBV assay (Abbott Molecular Inc., Des Plaines, IL, USA). The lower and upper limits of quantification are 15 IU/mL (51.2 copies/mL) and 10^9 IU/mL (3.4×10^9 copies/mL), respectively.

統計分析 (第三年)

由以上資料進行母親之 B 型肝炎表面抗原濃度、e 抗原陽性及母親病毒濃度分析，使用相關性分析，單變項及多變項分析，ROC curve 分析，探討未來是否能以母親 B 肝表面抗原定量來評估其病毒量高低及 e 抗原陽性之可行性，並可否作為預測其子女感染到 B 肝病毒的指標。

結果：

本計畫為三年計畫，計畫執行順利，以下為第三年期末研究成果：

1. 前瞻性母親及子女追蹤統計：

- a. 共收案 210 名母親簽署同意書加入本研究之追蹤，這 210 名母親及其 217 名子女已完成抽血及資料建檔。210 名帶原母親中 HBsAg(+)/HBeAg(+) 有 72 名，e 抗原陽性母親占收案比率為 34.3%，另 138 名母親為 HBsAg(+)/HBeAg(-)。母親平均生產年齡為 35.5 歲。
- b. 目前 217 名子女已完成 6-12 個月追蹤，有 74 名子女為 e 抗原陽性母親所生，共有 5 名子女在 6-12 個月追蹤呈 HBsAg(+)，確定感染，其中一位出生時 HBsAg 呈陰性，但在 6-12 個月追蹤時 HBsAg 呈陽性，其母親皆為 HBeAg (+)，平均病毒量為 $8.11 \log_{10} \text{IU/mL}$ ，平均 qHBsAg 濃度為 $4.42 \log_{10} \text{IU/mL}$ ，帶原率粗估為 6.8% (5/74)；而 143 名 e 抗原陰性母親所生子女目前沒有發現帶原者，母親平均病毒量為 $4.16 \log_{10} \text{IU/mL}$ ，平均 qHBsAg 濃度為 $2.96 \log_{10} \text{IU/mL}$ (表一)。

2. HBeAg 陽性與 B 型肝炎表面抗原定量的關係：

- a. 利用 400 名個案之產後三天內血清進行 B 型肝炎表面抗原及 B 型肝炎病毒量進行分析，發現 e 抗原陽性母親之表面抗原濃度高於 e 抗原陰性母親 ($p < 0.0001$)，其分佈大致可分為兩群(圖一)。高病毒量個案(HBV viral load $> 6.0 \log_{10} \text{IU/mL}$ 者)，表面抗原定量濃度亦較高(圖二)
- b. 將其中 159 名 e 抗原陽性個案產後三天之血清進行 B 型肝炎表面抗原及 B 型肝炎病毒量分析，e 抗原陽性的母親之 HBV viral load 及 HBsAg 定量濃度呈正相關(圖三)；HBsAg 定量濃度高於 $3.5-4.0 \log_{10} \text{IU/mL}$ (3000-10000 IU/mL) 者，母親 HBV viral load 多高於 $6.0 \log_{10} \text{IU/mL}$ 。

c. 其中 241 名 e 抗原陰性個案產後三天之血清進行 B 型肝炎表面抗原及 B 型肝炎病毒量分析(圖四)，e 抗原陰性的母親之 HBV viral load 約在 $<5.0 \log_{10}$ IU/mL，qHBsAg 濃度大多數 $<4.0 \log_{10}$ IU/mL；為了解 e 抗原陰性母親，是否有高病毒量需服藥之個案者，我們分析這 241 名 e 抗原陰性母親中 HBV viral load $>5.0 \log_{10}$ IU/mL 僅 5 名，而 HBV viral load $>6.0 \log_{10}$ IU/mL 僅 1 名，皆無小孩感染。

3. B 型肝炎表面抗原定量與 HBV DNA 的相關性，以及預測小孩感染之能力：

a. 為了了解是否可使用 B 型肝炎表面抗原定量來預測高病毒量母親，我們分析所有 HBeAg 陽性母親，經 ROC 分析發現 qHBsAg $>4.3 \log_{10}$ IU/ml，是可預測母親 HBV DNA $>6.0 \log_{10}$ IU/ml 的最佳值，其敏感度:86.1%，特異度:90.9%，AUC:0.895(表二、圖五)。

b. 為了增加篩檢敏感度，我們降低 cutoff，發現以 qHBsAg $\geq 3.3 \log_{10}$ IU/ml (2000 IU/mL)來預測母親病毒量 $>6.0 \log_{10}$ IU/mL，敏感度為 97.8%，特異度為 70.1%，陽性預測值為 63.6%，陰性預測值為 98.4%(表三)，篩檢之效果佳。

c. 雖然 B 型肝炎表面抗原定量可以用來預測高病毒量母親，然而 B 型肝炎表面抗原定量若能直接預測小孩感染率，則更有價值。因此我們統合過去收案以及新收案共 610 名母親，其中 e 抗原陽性母親 218 名，e 抗原陰性母親 392 名，以產後三天內 qHBsAg 預測新生兒慢性 B 肝感染，其中 61 名母親 qHBsAg 落於 $3.50-3.99 \log_{10}$ IU/ml (3000-9999 IU/mL)其感染率 1.63%，68 名母親 qHBsAg 落於 $4.00-4.49 \log_{10}$ IU/ml (10000-34999 IU/mL)其感染率 10.29%，115 名母親 qHBsAg 落於 $>4.50 \log_{10}$ IU/ml (35000 IU/mL 以上)其感染率 14.78% (表四)、多變項分析顯示，B 型肝炎表面抗原定量愈高，則小孩感染率愈高(圖六)。

4. HBeAg titer 與 HBV DNA 的關係:

- a. 上期報告中，委員建議利用 HBeAg COI 來預測母親高病毒量。我們利用過去計畫中 HBeAg positive 母親共有 280 名，HBV DNA $\geq 6.0 \log_{10}$ IU/mL 之母親的 HBeAg 數值約 4.73-2289 COI，而 HBV DNA $< 6.0 \log_{10}$ IU/mL 的 HBeAg 數值約 1.06-1948 COI，兩者仍有重疊區間。
- b. HBeAg COI level 與 HBV DNA 的相關性，經 ROC 分析發現 HBeAg > 168.7 COI，是可預測母親 HBV DNA $> 6.0 \log_{10}$ IU/ml 的最佳值，其敏感度:92.8%，特異度:81.0%，AUC:0.865，也有不錯的預測能力(表五、圖七)。
- c. 另外我們降低 cutoff 值以增加篩檢敏感度，以 HBeAg ≥ 140 COI 為 cutoff(表六)，由 HBeAg ≥ 140 COI 預測母親病毒量 $\geq 6.0 \log_{10}$ IU/mL 之敏感度增加為 96.8%，特異度 75.9%，陽性預測值:93.9%，陰性預測值:86.3%。

5. 合併 B 型肝炎表面抗原定量與 HBeAg 預測:

- a. 利用 HBeAg positive 母親 160 名，合併 HBeAg 及 qHBsAg 預測 HBV DNA $\geq 6.0 \log_{10}$ IU/mL，發現若以 HBeAg ≥ 168.7 COI 或 qHBsAg $\geq 4.3 \log_{10}$ IU/ml(20000 IU/ml)為 cutoff 預測母親 HBV DNA $\geq 6.0 \log_{10}$ IU/ml，敏感度 96.2%，特異度 75.0%，陽性預測值:94.8%，陰性預測值:80.8%(表七)。
- b. 另以 HBeAg ≥ 140 COI 或 qHBsAg $\geq 3.5 \log_{10}$ IU/ml(3000 IU/ml)為 cutoff 去預測母親 HBV DNA $\geq 6.0 \log_{10}$ IU/ml，其敏感度:98.5%，特異度:46.4%，陽性預測值:89.7%，陰性預測值:86.7% (表八)。敏感性雖增加，但特異度降低。

討論：

本研究收案共 210 組個案，217 名子女，其中 HBeAg 陽性帶原孕婦共 72 名，共有 74 名子女為 HBeAg 陽性母親所生，其中 5 名子女被感染 HBsAg 陽性，其母親均為 HBeAg 陽性帶原者，帶原率粗估為 6.8%(5/74)。

我們發現 e 抗原陽性的母親，使用 B 型肝炎表面抗原定量濃度預測病毒量的相關性較高，過去研究發現母親病毒量 $>6.0 \log_{10} \text{IU/mL}$ 者，具母子傳染高風險，本研究也發現這些高病毒量母親，B 型肝炎表面抗原定量亦偏高： $>3.5-4.0 \log_{10} \text{IU/mL}$ (3000-10000 IU/mL)，若孕婦篩檢包含 HBsAg 及 HBeAg 項目，可考慮僅針對 e 抗原陽性的母親測量 B 型肝炎表面抗原定量濃度，所以我們利用 ROC curve 進一步找出能夠預測病毒量 $>6.0 \log_{10} \text{IU/mL}$ 的 qHBsAg 值以及 HBeAg 值，分析後發現 qHBsAg $>4.3 \log_{10} \text{IU/mL}$ (20000 IU/ml) 是能夠預測母親病毒量 $>6.0 \log_{10} \text{IU/mL}$ 的最佳值，但 B 型肝炎表面抗原定量濃度 $<4.3 \log_{10} \text{IU/mL}$ 之母親的病毒量仍有部分是高於 $6.0 \log_{10} \text{IU/mL}$ ，這群母親仍有機會會感染小孩，所以建議下修篩檢的 cutoff 至 $3.5 \log_{10} \text{IU/mL}$ (3000 IU/ml) 以作為產前孕婦治療對象，可能預防接種後之 B 肝母子感染，作為高危險孕婦篩檢之方法。

雖然 B 型肝炎表面抗原定量濃度可預測母親之高病毒量，但若能直接預測子女感染風險則更佳，我們進一步利用多變項分析，證實母親的 B 型肝炎表面抗原定量濃度愈高，小孩感染率愈高，表面抗原定量 3.5-4.0 IU/mL 則小孩可能被感染。我們發現 qHBsAg 濃度為 3.50-3.99 (3000-9999 IU/mL)、4.00-4.49 (10000-34999 IU/mL)、 >4.50 (35000 IU/mL 以上)，感染率分別為 1.63%、10.29%、14.78%，確定當 qHBsAg $\geq 3.5 \log_{10} \text{IU/mL}$ (3000 IU/ml) 是有感染的風險。

今年我們更合併 HBeAg COI 與 qHBsAg 去預測母親高病毒量的能力，分

別以 HBeAg ≥ 168.7 COI 或 qHBsAg $\geq 4.3 \log_{10}$ IU/ml 為 cutoff 與 HBeAg ≥ 140 COI 或 qHBsAg $\geq 3.5 \log_{10}$ IU/ml 為 cutoff 去分析其不同之敏感度及特異度，經分析後發現 HBeAg ≥ 140 COI 的母親或 qHBsAg $\geq 3.5 \log_{10}$ IU/ml 是可預測 HBV DNA $\geq 6.0 \log_{10}$ IU/ml。

結論與建議：

本研究主要了解母親的 B 型肝炎表面抗原定量與母親 e 抗原陽性，及母親病毒量之相關關係，其結果顯示表面抗原定量作為孕婦篩檢之可能性為可行的，對於未來是否能作為預測小孩有無感染，以及孕婦服藥治療的指標是非常有幫助的，可能的方案為：

- 1) 全部 e 抗原陽性母親檢測病毒量， > 6.0 給予抗病毒治療(現行方案)。
- 2) 全部 e 抗原陽性母親檢測 qHBsAg ≥ 2000 IU/mL，給予抗病毒治療(適用於檢測病毒量困難之情況)。
- 3) 若以上兩者都無法檢測，可考慮 HBeAg COI ≥ 140 COI 者，給予抗病毒藥物治療。
- 4) 委員建議: HBeAg COI ≥ 140 COI 者，直接給予抗病毒藥物治療； < 140 COI 者，檢測病毒量或 qHBsAg，符合以上 1)或 2)者，給予抗病毒藥物治療。

以上各方案，未來將採用何種指標，則可能需考慮檢驗費用，各醫院檢驗之標準及操作之品質，以及我國孕母之 B 肝流行病學變化，疫苗政策等，做統整之考量。

另外，由於 B 肝表面抗原定量(qHBsAg)目前仍沒有健保給付，但臨床上有其必要性，建議將 qHBsAg 此檢驗方式納入健保給付中；且目前現行 B 肝孕婦檢驗病毒量之健保給付應加以推廣，以讓更多醫院及醫師能夠推廣孕婦服藥以預防母子 B 肝感染。

計畫重要研究成果及具體建議：

經 3 年計畫完整結果統計分析後，HBeAg 陽性母親實為高感染族群，在收案同時仍發現很多 B 型肝炎帶原者產婦及其家屬缺乏 B 型肝炎相關知識，若能再落實各醫療院所推行 B 型肝炎相關知識之衛教，傳達正確 B 型肝炎相關知識給每個人，確實落實產前檢查及治療，以預防高病毒量母親之母子傳染，也讓國人注重高危險兒童 B 肝篩檢，能讓下一代遠離 B 肝之疾病威脅。

參考文獻：

1. Chen DS. Hepatitis B vaccination: The key towards elimination and eradication of hepatitis B. *J Hepatol* 2009;50:805-16.
2. Chen CY, Chen HL, Chou HC, Tsao PN, Hsieh WS, Chang MH. Weight-based policy of hepatitis B vaccination in very low birth weight infants in Taiwan: a retrospective cross-sectional study. *PLoS One*. 2014;17;9(3): e92271
3. Ni YH, Chang MH, Wu JF, Hsu HY, Chen HL, Chen DS. Minimization of hepatitis B infection by a 25-year universal vaccination program. *J Hepatol* 2012;57:730-5.
4. Centers for Disease Control. Implementation of newborn hepatitis B vaccination--worldwide, 2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2008;57:1249-52.
5. Del Canho R, Grosheide PM, Mazel JA, Heijntink RA, Hop WC, Gerards LJ, et al. Ten-year neonatal hepatitis B vaccination program, The Netherlands, 1982-1992: protective efficacy and long-term immunogenicity. *Vaccine* 1997;15:1624-30.
6. McMahon BJ, Bulkow LR, Singleton RJ, Williams J, Snowball M, Homan C, et al. Elimination of hepatocellular carcinoma and acute hepatitis B in children 25 years after a hepatitis B newborn and catch-up immunization program. *Hepatology* 2011;54:801-7.
7. Chen HL, Lin LH, Hu FC, Lee JT, Lin WT, Yang YJ, et al. Effects of Maternal Screening and Universal Immunization to Prevent Mother-to-Infant Transmission of HBV. *Gastroenterology* 2012;142:773-781 e2.
8. Wen WH, Chen HL, Ni YH, Hsu HY, Kao JH, Hu FC, et al. Secular trend of the viral genotype distribution in children with chronic hepatitis B virus infection after universal infant immunization. *Hepatology* 2011;53:429-36.

9. Tseng YR, Wu JF, Kong MS, Hu FC, Yang YJ, Yeung CY, Huang FC, Huang IF, Ni YH, Hsu HY, Chang MH, Chen HL. Infantile hepatitis B in immunized children: risk for fulminant hepatitis and long-term outcomes. *PLoS One*. 2014;9(11):e111825.
10. Hsu HY, Chang MH, Ni YH, Chiang CL, Wu JF, Chen HL. Universal infant immunization and occult hepatitis B virus infection in children and adolescents: a population-based study. *Hepatology*. 2015 Apr;61(4):1183-91. doi: 10.1002/hep.27650. Epub 2015 Feb 10.
11. Singh AE, Plitt SS, Osiowy C, Surynicz K, Kouadjo E, Preiksaitis J, et al. Factors associated with vaccine failure and vertical transmission of hepatitis B among a cohort of Canadian mothers and infants. *J Viral Hepat* 2011;18:468-73.
12. Wiseman E, Fraser MA, Holden S, Glass A, Kidson BL, Heron LG, et al. Perinatal transmission of hepatitis B virus: an Australian experience. *Med J Aust* 2009;190:489-92.
13. Wen WH, Chang MH, Zhao LL, Ni YH, Hsu HY, Wu JF, et al. Mother-to-infant transmission of hepatitis B virus infection: Significance of maternal viral load and strategies for intervention. *J Hepatol* 2013;59:24-30.
14. Zou H, Chen Y, Duan Z, Zhang H, Pan C. Virologic factors associated with failure to passive-active immunoprophylaxis in infants born to HBsAg-positive mothers. *J Viral Hepat* 2012;19:e18-25.
15. Chen HL, Lee CN, Chang CH, Ni YH, Shyu MK, Chen SM, et al. Efficacy of maternal tenofovir disoproxil fumarate in interrupting mother-to-infant transmission of hepatitis B virus. *Hepatology* 2015; 62:375-86.
16. Greenup AJ, Tan PK, Nguyen V, Glass A, Davison S, Chatterjee U, et al. Efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate in pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus. *J Hepatol* 2014;61:502-7.

17. Han G-R, Cao M-K, Zhao W, Jiang H-X, Wang C-M, Bai S-F, et al. A prospective and open-label study for the efficacy and safety of telbivudine in pregnancy for the prevention of perinatal transmission of hepatitis B virus infection. *Journal of Hepatology* 2011;55:1215-1221.
18. Pan CQ, Han GR, Jiang HX, Zhao W, Cao MK, Wang CM, et al. Telbivudine Prevents Vertical Transmission From HBeAg-Positive Women With Chronic Hepatitis B. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:520-6.
19. Xu WM, Cui YT, Wang L, Yang H, Liang ZQ, Li XM, et al. Lamivudine in late pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus infection: a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Viral Hepat* 2009;16:94-103.
20. Zhang H, Pan CQ, Pang Q, Tian R, Yan M, Liu X. Telbivudine or lamivudine use in late pregnancy safely reduces perinatal transmission of hepatitis B virus in real-life practice. *Hepatology* 2014;60:468-76.
21. Bzowej NH. Optimal Management of the Hepatitis B Patient Who Desires Pregnancy or Is Pregnant. *Curr Hepat Rep* 2012;11:82-89.
22. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2012;57:167-85.
23. Pan CQ, Duan ZP, Bhamidimarri KR, Zou HB, Liang XF, Li J, et al. An algorithm for risk assessment and intervention of mother to child transmission of hepatitis B virus. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:452-9.
24. Bayliss J, Nguyen T, Lesmana CR, Bowden S, Revill P. Advances in the molecular diagnosis of hepatitis B infection: providing insight into the next generation of disease. *Semin Liver Dis* 2013;33:113-21.
25. Liu J, Yang HI, Lee MH, Batrla-Utermann R, Jen CL, Lu SN, et al. Distinct seromarkers predict different milestones of chronic hepatitis B progression.

Hepatology 2014;60:77-86.

26. Tseng TC, Liu CJ, Su TH, Wang CC, Chen CL, Chen PJ, et al. Serum Hepatitis B Surface Antigen Levels Predict Surface Antigen Loss in Hepatitis B e Antigen Seroconverters. *Gastroenterology* 2011;141:517-525.e2.
27. Tseng TC, Liu CJ, Yang HC, Su TH, Wang CC, Chen CL, et al. Determinants of spontaneous surface antigen loss in hepatitis B e antigen-negative patients with a low viral load. *Hepatology* 2012;55:68-76.
28. Tseng TC, Liu CJ, Yang HC, Su TH, Wang CC, Chen CL, et al. High levels of hepatitis B surface antigen increase risk of hepatocellular carcinoma in patients with low HBV load. *Gastroenterology* 2012;142:1140-1149 e3; quiz e13-4.
29. Tseng TC, Kao JH. Clinical utility of quantitative HBsAg in natural history and nucleos(t)ide analogue treatment of chronic hepatitis B: new trick of old dog. *J Gastroenterol* 2013;48:13-21.
30. Chan HL, Wong VW, Wong GL, Tse CH, Chan HY, Sung JJ. A longitudinal study on the natural history of serum hepatitis B surface antigen changes in chronic hepatitis B. *Hepatology* 2010;52:1232-41.
31. Nguyen T, Thompson AJ, Bowden S, Croagh C, Bell S, Desmond PV, et al. Hepatitis B surface antigen levels during the natural history of chronic hepatitis B: a perspective on Asia. *J Hepatol* 2010;52:508-13.
32. Thompson AJ, Nguyen T, Iser D, Ayres A, Jackson K, Littlejohn M, et al. Serum hepatitis B surface antigen and hepatitis B e antigen titers: disease phase influences correlation with viral load and intrahepatic hepatitis B virus markers. *Hepatology* 2010;51:1933-44.
33. Sun KX, Li J, Zhu FC, Liu JX, Li RC, Zhai XJ, et al. A predictive value of quantitative HBsAg for serum HBV DNA level among HBeAg-positive pregnant women. *Vaccine* 2012;30:5335-40.

圖表：

表一、HBsAg(+)帶原母親所生子女 HBsAg 陽性率

Maternal HBeAg status	Children (N)	Children HBsAg(+) at birth (N)	*Children HBsAg(+) rate N(%)
HBeAg(+)	74	12	5 (6.8%)
HBeAg(-)	143	20	0(0%)

* 6 or 12 month F/U

表二、以 qHBsAg(log IU/ml)預測母親 HBV DNA > 6.0 log₁₀ IU/ml 統計表

	HBV DNA ≥ 6.0 log ₁₀ IU/mL	HBV DNA < 6.0 log ₁₀ IU/mL
qHBsAg ≥ 4.3 log IU/ml	118	2
qHBsAg < 4.3 log IU/ml	19	20
Total	137	22

表三、以 qHBsAg(IU/ml)預測母親 HBV DNA > 6.0 log₁₀ IU/ml 統計表

	HBV DNA ≥ 6.0 log ₁₀ IU/mL	HBV DNA < 6.0 log ₁₀ IU/mL
qHBsAg ≥ 2000	136	78
qHBsAg < 2000	3	183
Total	139	261

表四、以母親 qHBsAg 預測新生兒慢性 B 肝感染

	<3.49 (< 2999)	3.50-3.99 (3000-9999)	4.00-4.49 (10000-34999)	>4.50 (>35000)
Infected infants N(%)	0 (0%)	1 (1.63%)	7 (10.29%)	17 (14.78%)
Total infants	366	61	68	115

表五、以 HBeAg COI ≥ 168.7 COI 預測母親病毒量統計表

	HBV DNA \geq 6.0 log ₁₀ IU/mL	HBV DNA < 6.0 log ₁₀ IU/mL
HBeAg ≥ 168.7 COI	206	11
HBeAg < 168.7 COI	16	47
Total	222	58

表六、以 HBeAg ≥ 140 COI 預測母親病毒量統計表

	HBV DNA \geq 6.0 log ₁₀ IU/mL	HBV DNA < 6.0 log ₁₀ IU/mL
HBeAg ≥ 140 COI	215	14
HBeAg < 140 COI	7	44
Total	222	58

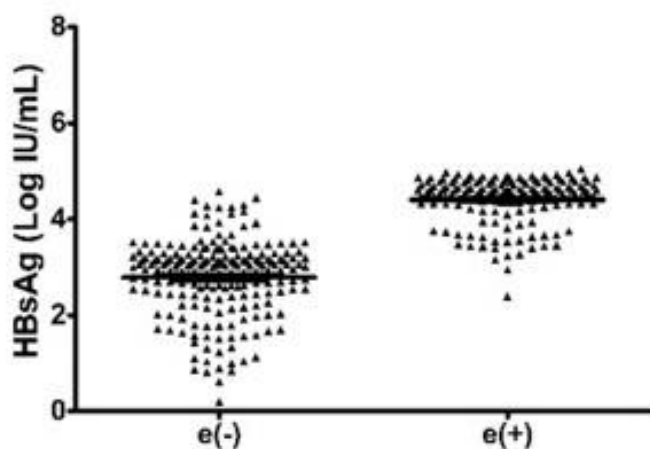
表七、合併 HBeAg 及 qHBsAg 預測 HBV DNA

	HBV DNA \geq 6.0 log ₁₀ IU/mL	HBV DNA < 6.0 log ₁₀ IU/mL
HBeAg \geq 168.7 COI or qHBsAg \geq 4.3 log IU/ml	127	7
HBeAg < 168.7 COI & qHBsAg < 4.3 log IU/ml	5	21
Total	132	28

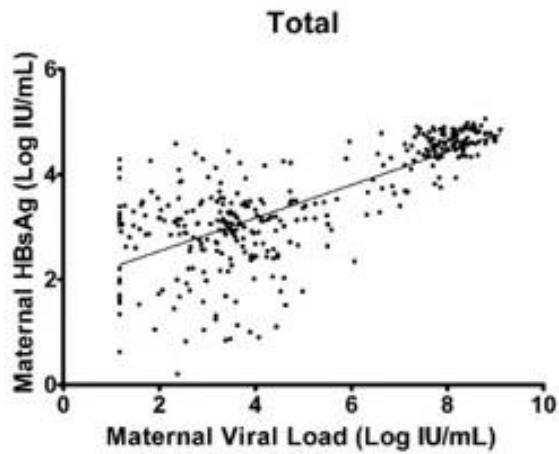
表八、合併 HBeAg 及 qHBsAg 預測 HBV DNA

	HBV DNA \geq 6.0 log ₁₀ IU/mL	HBV DNA < 6.0 log ₁₀ IU/mL
HBeAg \geq 140 COI or qHBsAg \geq 3.5 log IU/ml	130	15
HBeAg < 140 COI & qHBsAg < 3.5 log IU/ml	2	13
Total	132	28

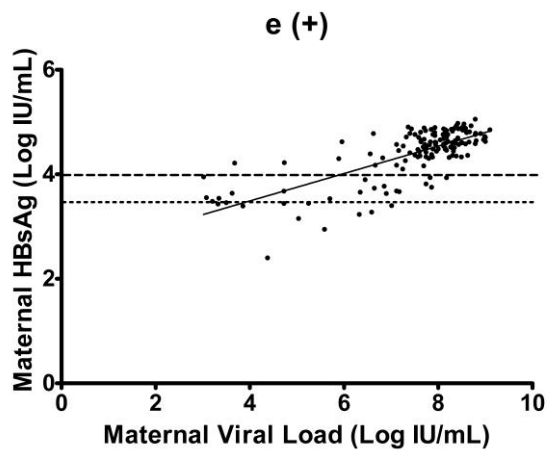
圖一、B 型肝炎表面抗原及 B 型肝炎病毒量定量圖



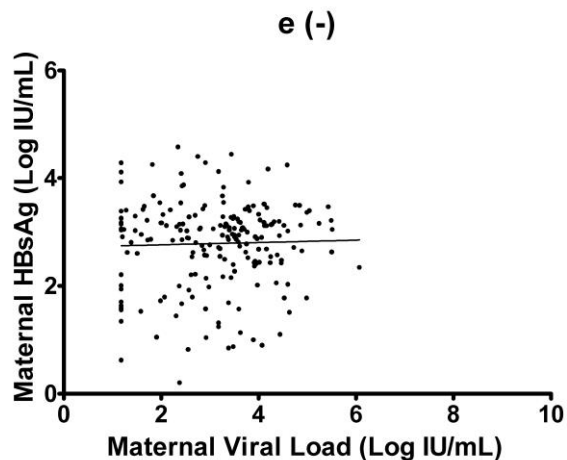
圖二、B 型肝炎表面抗原定量濃度與 B 型肝炎病毒量分析圖



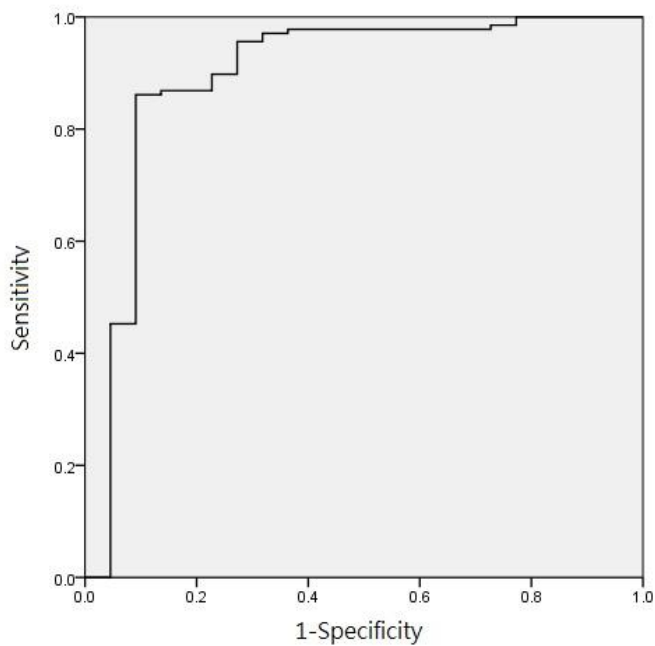
圖三、HBeAg 陽性母親產後 B 型肝炎表面抗原定量及 B 型肝炎病毒量分析圖，顯示兩者呈正相關。



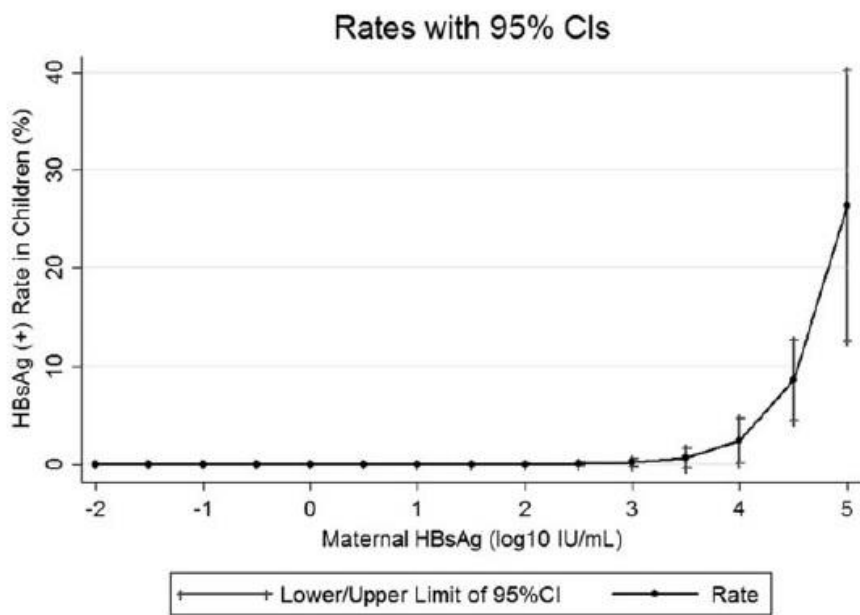
圖四、HBeAg 陰性母親產後 B 型肝炎表面抗原定量及 B 型肝炎病毒量分析圖，顯示 HBeAg 陰性母親其表面抗原定量及 B 型肝炎病毒量兩者相關及鑑別力低。



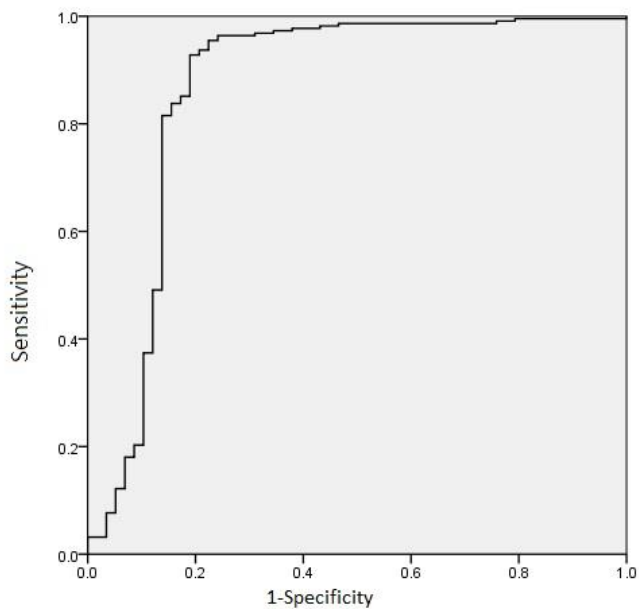
圖五、ROC 分析 HBeAg 陽性母親 qHBsAg 預測 HBV DNA 的最佳值



圖六、以母親 qHBsAg 預測新生兒慢性 B 肝感染



圖七、ROC 分析以 HBeAg COI level 預測 B 型肝炎病毒量的最佳值



附錄：

無

經費支用情形

項 目	本年度核定金額	支 用 狀 況
人事費	\$600,837 元	計畫結束經費將會全數用完。
業務費	\$268,728 元	計畫結束經費將會全數用完。
管理費	\$130,435 元	計畫結束經費將會全數用完。
總計	\$1,000,000 元	

計畫編號：MOHW107-CDC-C-114-133114

衛生福利部疾病管制署 107 年委託科技研究計畫

計畫名稱：子計畫-3：急性病毒性肝炎對於慢性 B 型肝炎患者的流行病學、臨床重要性及預後之探討

107 年 度 研 究 報 告

執行機構：國立台灣大學

計畫主持人：陳定信

研究人員：高嘉宏、陳培哲、劉俊人、劉振驊、楊宏志、
曾岱宗、蘇東弘

執行期間：107 年 1 月 1 日至 107 年 12 月 31 日

研究經費：新臺幣貳佰貳拾壹萬捌仟元整

本研究報告僅供參考，不代表本署意見，如對媒體發布研究成果應事先徵求本署同意

封面

目錄

摘要

(1)中文摘要 第 3 頁

(2)英文摘要 第 6 頁

本文

(十七) 前言 第 9 頁

(十八) 材料與方法 第 13 頁

(十九) 結果..... 第 15 頁

(二十) 討論 第 17 頁

(二十一) 結論與建議 第 20

頁

(二十二) 計畫重要研究成果及具體建議 第 21

頁

(二十三) 參考文獻 第 22

頁

(二十四) 圖、表..... 第 25

頁

附錄：本期發表論文目錄、調查問卷..... 第 28 頁

經費支用情形..... 第 29 頁

中文摘要：

第一部份：

B 型及 C 型肝炎傳染的重要途徑包括輸血、醫療行為或注射。醫院中的醫護人員常暴露在感染慢性 B、C 型肝炎病毒的高風險中。目前台灣醫護人員慢性 B 或 C 型肝炎的帶原盛行率以及急性 B、C 型肝炎的發生率仍不清楚。本研究向臺大醫院安全衛生室及感控中心申請全院醫師、護理人員、醫技人員及醫療廢棄物清理人員等同仁 B 或 C 型肝炎帶原資料，尖銳物品扎傷事件及急性 B、C 型肝炎感染的比率，以瞭解醫護人員實際暴露在病毒性肝炎的風險，探討針扎事件後感染急性 B、C 型肝炎的比率，及醫護人員在醫院中感染急性 B 及 C 型肝炎且在院內通報個案之發生率及危險因子。

本年度的研究主題在於探討醫療人員在醫院中感染急性 B 或 C 型肝炎的發生率。我們向台大醫院申請 2011 年起至 2016 年底向台大醫院感控室通報的台大醫院醫護同仁感染急性 B 及 C 型肝炎且在院內通報個案資料，均無人感染急性 B 及 C 型肝炎。研究結果顯示，醫院醫護人員的工作安全措施均符合規範，因此沒有員工感染急性 B 或 C 型肝炎。宜持續追蹤員工通報的資料及繼續加強安全宣導。

第二部分：

急性 A 型肝炎及急性 E 型肝炎是兩種藉由糞口傳染的疾病，同時急性

肝炎可能會造成大量肝臟的破壞，而產生黃疸甚至肝衰竭。然而大部分的臨床表現資料，都是從沒有 B 型肝炎感染的病人取得，但這些急性肝炎病毒感染，是否會影響慢性 B 型肝炎帶原者的預後，如肝癌或是肝硬化的產生，則不得而知。

從這三年的計畫中，我們利用橫斷面的研究，探討急性 A 型肝炎急性 D 型肝炎對於慢性 B 型肝炎患者的影響。以及利用一個長期追蹤的世代研究，來探討及急性 E 型肝炎對於慢性 B 型肝炎患者短期和長期的影響。在前兩年的研究中，我們分別探討 150 位慢性 B 型肝炎患者的不活動性帶原者以及 150 位有肝硬化的患者，分析 IgG-HAV 及 IgG-HDV 的陽性率在兩個族群的差異，從目前的結果來看，在 IgG-HAV 的部份達到統計上顯著差異，有肝硬化的族群 IgG-HAV 感染的比例較不活動性帶原者的族群來得高，(82.67% vs. 68.83%, $P=0.005$)，而在 IgG-HDV 的部份並未看到明顯差異。而在第三年的計畫，我們探討了 IgG-HAV 及 IgG-HDV 在慢性 B 型肝炎合併肝癌患者的陽性率，我們發現陽 IgG-HAV 的陽性率依然高於不活動性帶原者，綜合來看，IgG-HAV 陽性的患者，想較於陰性的患者，發生肝硬化或肝癌的 adjusted OR 為 10.20 (95%CI: 5.37-19.39)。但 IgG-HDV 的陽性率則並在各組間沒有明顯差異。

對於 HEV 的探討，我們在前兩年蒐集了一個 2123 位長期追蹤的慢性 B 型肝炎患者，他們納入研究時的 IgG-HEV 皆為陰性，在追蹤了平均 12.08 年後，其中有 46 位患者，產生了 IgG-HEV 的血清轉換，所以 HEV 感染的年發生率約為每年 0.18%，而更重要的是，我們有 4 位患者在感染 HEV 之前，已經出現肝硬化，而在感染後的 3 年內，有 3 位患者，因肝臟衰竭而死亡，死亡率高達 75% 的死亡率。但由於個數較少，所以無法有明確的結論。我們在第三年蒐集了 414 位納入研究時已有肝硬化的慢

性 B 型肝炎患者，其中有 10 位患者在追蹤期間產生 IgG-HEV 血清轉換，我們發現在一年內的死亡率為有及沒有 HEV 感染的死亡率分別為 30% (95% CI: 11%-67%) Vs. 0%，在 5 年內的死亡率為 40% (95% CI: 17%-75%) Vs. 3% (95% CI: 2%-6%)。驗證了急性 E 型肝炎感染的死亡率，在慢性 B 型肝炎合併肝硬化的患者，的確會明顯的增加。

在這份計畫提供了急性 A 型肝炎，急性 D 型肝炎及急性 E 型肝炎對於慢性 B 型肝炎患者的影響。讓我們了解相關流行病學及臨床資訊，對於慢性 B 型肝炎患者若已經合併肝硬化的患者，則相關的證據顯示，更需要更加防範 HEV 的感染來減少死亡率。

關鍵詞：醫護人員、A 型肝炎、B 型肝炎、C 型肝炎、D 型肝炎、E 型肝炎、尖銳物品扎傷

英文摘要：

Part 1:

The transmission routes for viral hepatitis B and C include blood transfusion, medical procedures or injection. The healthcare providers (HCP) expose to high risk for viral hepatitis B and C transmission. Currently, the prevalence of chronic hepatitis B or C carrier and the incidence of acute hepatitis B and C infection in HCPs in Taiwan remain largely unknown. In this study, we aim to collect the HBV or HCV infection profiles from the Occupational Safety & Health Office from all HCPs at the National Taiwan University Hospital (NTUH). The events of sharp injury and acute hepatitis B and C infection reported by NTUH will be collected. In addition, the rate of acute HBV or HCV infection after sharp injury will be investigated. Finally, the incidence and risk for HCPs to get acute HBV and HCV infection will be further evaluated.

In the project this year, we plan to investigate the incidence of HCPs to acquire acute hepatitis B or C. We inquired the Occupational Safety & Health Office for the notified cases of acute hepatitis B or C of HCPs at NTUH during 2011-2016. There is no case of acute hepatitis B or C from the medical staffs. This results showed that the safety measures of hospital medical staff were in compliance with the regulations, so no employees were infected with acute hepatitis B or C. We need to keep track of the notified cases of HCPs and continue to promote the safety precaution.

Part 2:

Acute hepatitis A and acute hepatitis E are 2 types of acute viral hepatitis with fecal-oral transmission. Both of them may cause massive hepatic

necrosis with jaundice or even liver failure. However, most of the data are from patients without chronic viral hepatitis. Little is known about whether the superinfection of HAV, HDV, HEV on top of chronic HBV infection increases the long-term risks of liver cirrhosis or even HCC in HBV carriers. In this 3-year project, we focused on the impact of other viral hepatitis infection, including HAV, HDV, and HEV on the short-term and long-term outcomes of patients with chronic HBV infection.

We explored how the superinfection of 3 hepatotropic viruses affects HBV carriers. In the first 2 years, we used a cross-sectional study to compare the prevalence rates of IgG-HAV and IgG-HDV between 154 non-cirrhotic and 150 cirrhotic HBV carriers. We found the IgG-HDV prevalence rates were comparable between these 2 groups. However, there was a higher IgG-HAV prevalence rate in patients with cirrhosis than those without (82.67% vs. 68.83%, $P=0.005$). In the third year, we determined the IgG-HAV and IgG-HDV sero-prevalence rates in 160 CHB patients with HCC. The sero-prevalence rate of IgG-HAV, but not IgG-HDV, was consistently higher in the HCC group than inactive carrier patients. The adjusted odds ratio of developing cirrhosis/HCC in HBV carrier was 10.20 (95% CI: 5.37-19.39) when comparing IgG-HAV-positive patients to the IgG-HAV-negative patients.

In terms of HEV, we have conducted a cohort study with 2123 HBV carriers receiving a long-term follow-up at our hospital. All of these patients were negative for IgG-HEV. After a mean follow-up period of 12.08 years, 46 patients developed IgG-HEV seroconversion and the annual incidence rate was 0.18%. More importantly, 4 patients developed cirrhosis before HEV infection and 3 of them developed liver-related death within 3 years after

IgG-HEV seroconversion. The mortality rate was up to 75%. To validate these findings, we enrolled another 414 CHB patients with compensated liver cirrhosis at baseline. Among them, 10 patients developed IgG-HEV seroconversion during the follow-up. We found the 1-year liver-related mortality rates were 30% (95% CI: 11%-67%) and 0% in those with and without HEV infection, respectively, validating our findings in the first 2 years.

With this project, we understood more about whether the superinfection of HAV, HDV or HEV plays a role in affecting the short-term and long-term outcomes of HBV carriers. These data definitely provided paramount epidemiological and clinical information to improve the prevention and management of HBV carriers with HAV, HDV or HEV superinfection in Taiwan.

Keywords: Healthcare provider, hepatitis A, hepatitis B, hepatitis C, hepatitis E, sharp injury

前言：

第一部份：

慢性肝炎危害國民健康眾所皆知。過去研究已知我國肝炎之主要致病原為 B 型肝炎病毒，其長期感染後，會產生如肝硬化和肝細胞癌等後遺症，目前仍是國人健康的大敵。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 30 年且有相當理想的效果。(1)然而四十歲以上的成年人仍有很高比率的慢性 B 型肝炎帶原情形。從肝病防治學術基金會在 2007 年的調查報告指出，自願參與篩檢肝炎篩檢的 18 歲以上的成年人中，B 型肝炎帶原率為 17.3%，而 C 型肝炎的陽性率為 4.4%。(2)因此估計起來，目前台灣仍約有 300 萬名慢性 B 型肝炎帶原者及 80 萬名慢性 C 型肝炎感染者。B 型肝炎疫苗的保護力約 10-15 年，之後有部分青少年民眾的保護力會減弱，且增加 B 型肝炎病毒再感染的風險，(3)因此對於 B 型肝炎感染高風險的民眾，建議要定期檢測疫苗的保護力。(4)

B 型及 C 型肝炎傳染的重要途徑包括輸血、醫療行為或注射。(5)因此醫院中的醫護人員常暴露在感染慢性 B、C 型肝炎病毒的高風險中。醫院中慢性 B、C 型肝炎可能的傳染途徑包括病人傳給病人，(6)病人傳給醫護人員及醫護人員傳給病人等三種情形。經由針扎傳染病毒性肝炎的比率，B 型肝炎約為 6-37%，C 型肝炎病毒約為 1-2%。(7) 使用標準防護的措施 (standard precaution) 則是預防肝炎病毒傳染最重要的原則，包括使用安全針具，實行安全工作規範 (針頭不回套、使用尖銳針頭回收容器、避免不必要的抽血等) 以及進行侵入式處置時戴雙層手套等等。

(8)目前美國勞動部職業安全衛生署、美國疾病管制局及美國肝病醫學會的醫療準則建議醫護人員若沒有B型肝炎感染則建議應該施打B型肝炎疫苗，且要定時檢測B型肝炎抗體的濃度以維持足夠的保護力。(4)由於B型肝炎全面疫苗接種的實施，急性B型肝炎感染的個案顯著的減少。最近的研究指出，美國醫護人員得到急性B型肝炎的人數從1983年的約10000人，減少到2002年約400人，更減少到2009年約100人。

(8)

另一方面，醫護人員本身的B型或是C型肝炎帶原情形，亦可能影響其本身健康情形及病患的接受醫療處置的安全。(9)以前的研究指出，感染B型肝炎的醫護人員仍有些微風險會將B型肝炎病毒傳染給病人，例如外科手術或是牙科治療。(10, 11)為了病人安全的考量以減少醫護人員將B型肝炎傳染給病人 (health-care provider-to-patient transmission of HBV)，美國疾病管制局在1991年的建議中，對於e抗原陽性的醫護人員，建議在進行易接觸傳染的侵入性醫療處置 (exposure-prone invasive procedures) 前，必需先諮詢感控專家，以瞭解可以進行這些醫療處置的時機。後來在2012年的建議中，進一步建議可以檢測HBV DNA的量，而不再需要以e抗原的狀態來評估感染性。歐洲國家2003年的準則以及美國SHEA (Society for Healthcare Epidemiology of America) 準則建議若醫護人員HBV DNA高於2000 IU/mL時，則進行易接觸傳染的侵入性醫療處置要特別注意標準防護。(12, 13) 美國疾病管制局2012年的準則中建議安全的HBV DNA的標準為1000 IU/mL以下。(7)英國的準則甚至建議安全的HBV DNA標準為200 IU/mL以下。B型肝炎帶原者的醫護人員也被建議需要定期追蹤血清中的HBV病毒量，以瞭解是否會增加傳染的風險；另外正接受抗病毒藥物的醫護人員也可藉此瞭

解是否有抗藥性的病毒株產生。(7)由於從醫護人員傳染給病人的風險極低，目前的準則並不要求感染 B 型肝炎的醫護人員或醫學生主動告知被照顧的病人。(7)

醫護人員傳染病人 C 型肝炎的比率則更為罕見，一份英國的研究指出，5868 個受檢的病人檢體中，約有 15 位 (0.26%) 患者可能遭受醫護人員傳染 C 型肝炎。(13) 目前建議若醫護人員 HCV RNA 高於 10,000 copies/mL 時，則進行易接觸傳染的侵入性醫療處置要特別注意標準防護。(13) 另外針對帶有慢性 B、C 型肝炎的醫護人員且需要進行易接觸傳染的侵入性醫療處置者，目前建議應該每 6 個月追蹤檢驗血清中的病毒量以瞭解傳染的風險。(13) 另外建議醫療院所應該成立專家諮詢委員會 (Expert Review Panel)，以定期追蹤這些肝炎帶原醫師的臨床資料及檢驗值。

本研究的目的是瞭解高感染 B、C 型肝炎風險的醫護人員族群中，慢性 B 或 C 型肝炎的帶原盛行率以及急性 B、C 型肝炎的發生率。建立此一流行病學的調查後，這些資料可以跟一般民眾的盛行率及發生率進行比較。以瞭解醫護人員實際暴露的風險。瞭解慢性 B 型肝炎感染且從事易接觸傳染的侵入性醫療處置的醫護人員的比率，提供醫院安衛室進一步追蹤。也要探討由於尖銳物品扎傷事件 (sharps injury) 導致醫護人員感染急性 B 或 C 型肝炎之發生率，及後續成為慢性帶原者的比率。另一方面，探討醫護人員在醫院中急性 B、C 型肝炎感染的可能原因，以採取預防的措施。

第二部分：

慢性肝炎危害國民健康眾所皆知。過去研究已知我國肝炎之主要致病原

為 B 型肝炎病毒，其長期感染後，會產生如肝硬化和肝細胞癌等後遺症，目前仍是國人健康的大敵。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，至今已有相當理想的效果。(14)然而仍約有 6% 因故未能接種疫苗或 10% e 抗原陽性或是高病毒量孕婦之新生兒，因疫苗/免疫球蛋白接種無效而可能變為慢性帶原者，再加上原有約 300 萬的成人 B 型肝炎帶原者，故往後三十年間，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。(15)

在亞洲，除了慢性 B 型，C 型，及 D 型肝炎之外，急性 A 型及 E 型肝炎，仍然是很重要的疾病，尤其是 E 型肝炎，由於缺乏有效的疫苗注射，更可能是個嚴重的問題。

在過去，急性 A 型肝炎對於慢性 B 型肝炎患者的影響，曾經有過相關的報告。最著名的為 1988 年上海急性 A 型肝炎的大流行，(16)估計有 310,000 人受到感染，其中有超過 8000 名患者需要住院，大部分的病患年紀都介於 20-40 歲，同時有 8.8% 的病患為慢性 B 型肝炎患者。在最後的死亡率分析發現，慢性 B 型肝炎患者為一般非慢性 B 型肝炎的 5.6 倍(0.05% versus 0.009%)。但是這些急性感染對慢性 B 型肝炎患者長期預後的影響，仍然缺乏相關資料。而至於急性 E 行肝炎在台灣慢性 B 型肝炎患者的盛行率及對於慢性 B 型肝炎的影響，更是缺乏相關的研究。

材料與方法：

第一部分

107 年計畫：

特定目標：申請台大醫院（包括台大醫院雲林、新竹及金山分院）感控中心以及安全衛生室的資料，瞭解台大醫院醫護同仁（包括醫師、護理人員、醫技人員及醫療廢棄物清理人員）近幾年感染急性 B 及 C 型肝炎且在院內通報個案之發生率及危險因子。

進行步驟：

1. 我們將向台大醫院感控中心及安全衛生室申請台大醫院醫護同仁近幾年感染急性 B 及 C 型肝炎且在院內通報個案之發生率。
2. 我們將回顧這些感染急性 B、C 型肝炎同仁的病歷資料，以瞭解可能的感染危險因子。

第二部分

106 年計畫：探討 150 位慢性 B 型肝炎合併肝癌患者發生過急性 A 型肝炎，急性 D 型肝炎或的比例，以及利用一個慢性 B 型肝炎合併肝硬化的族群，來探討急性 E 行肝炎的發生率：

這一年內，我們將納入 150 位慢性 B 型肝炎合併肝癌患者，檢測 IgG-HAV 以及 IgG-HDV 的血清陽性率，來分析發生過急性 A 型肝炎及急性 D 型肝炎的比例，對比於第一年的資料，我們可以了解急性 A 型肝炎及急性 D 型肝炎的感染，對於慢性 B 型肝炎患者產生肝硬化的影響。此外，我

們預計蒐集完成一個 2123 名慢性 B 型肝炎患者族群，在納入研究時，IgG-HEV 為陰性，在平均追蹤 12 年後，去估算 IgG-HEV 血清轉換率，藉以推算急性 E 型肝炎的發生率，並探討對於慢性 B 型肝炎患者的影響。

1. 肝硬化和肝癌的診斷標準

肝硬化的診斷標準，是藉由超音波，肝纖維震波檢定儀器(Fibroscan)或是病理切片診斷。而肝癌的診斷，將依據 2005 美國肝病學會的診斷標準(17)

2. 血清學的檢驗

我們將在相關檢體中，分析 IgG-HAV，IgG-HDV (General Biological, Hsinchu, Taiwan)，IgM-HEV 以及 IgG-HEV(Wantai, Beijing)。另外，對於慢性 B 型肝炎患者，我們也將檢測其 HBV-DNA (Abbott, Chicago). (18, 19)

3 HEV RNA 的檢測

抽取 50microL 的血清中的 RNA，並反轉錄成 cDNA，之後利用 real-time PCR 的方式，來定量 HEV ORF3 的部份，primer 的設計 JVHEVF: 5'-GGTGGTTTCTGGGGTGAC -3' and JVHEVR: 5'-AGGGGTTGGTTGGATGAA -3'，利用 SYBR-green 以及 melting curve analysis, 來判讀定量的結果。

分析方法：

對於連續變項，會用平均值及標準差來表示。對於分類變項(categorical variable)會用百分比來表示。資料的分析，將會依其性質，使用 Chi-square test, Fisher's exact test, Student t test, 及 one-way ANOVA 來計算。有關存活以及產生肝硬化和肝癌的分析，將會利用 Cox-regression model。所有的比較，以 P 值小於 0.05 作為有意義的差別。統計軟體將使用 STATA

software (version 13; Stata Corp, College Station, TX)分析。

結果：

第一部分

我們已經向台大醫院申請 2011 年起至 2016 年底向台大醫院感控室通報的台大醫院醫護同仁感染急性 B 及 C 型肝炎且在院內通報個案資料，目前均無人感染急性 B 及 C 型肝炎。

第二部分

第二部分的研究分成兩部分：首先是探討急性 E 型肝炎的感染對於慢性 B 型肝炎合併肝硬化之患者之影響。我們蒐集了 414 位納入研究時已有肝硬化的慢性 B 型肝炎患者，其中有 10 位患者在追蹤期間產生 IgG-HEV seroconversion，他們的納入研究時的相關資料如表 1。

若我們利用 IgG-HEV 血清轉換的時間當作感染時間來探討 HEV 的感染是否會和肝臟相關的死亡有關 (figure 1)，從初步的觀察來看，HEV 感染的確會在慢性 B 型肝炎合併肝硬化的患者，造成較高的死亡率。在一年內的死亡率為有及沒有 HEV 感染的死亡率分別為 30% (95% CI: 11%-67%) Vs. 0%，在 5 年內的死亡率為 40% (95% CI: 17%-75%) Vs. 3% (95% CI: 2%-6%)。

若我們將 HEV exposure 當作 time-dependent variable，也就是將 HEV seroconversion 之後的時間，當作 exposure to HEV infection 的時間，HEV seroconversion 之前的時間，當作 non-exposure，我們發現肝硬化的患者在感染 HEV 後，產生肝臟相關死亡的風險為 non-exposure to HEV infection 的 HR=7.32 (95% CI: 2.79-19.18) (表 2)

我們進一步將前三年所有 IgG-HEV seroconversion 的檢體，作進一步的

HEV RNA 的檢測，由於檢體保存在-20 度的冰箱超過 10 年，所以可能因為 RNA 的 degradation，並沒有在血清中檢測出 HEV RNA。

另外一個部分，是利用橫斷性的研究，探討在慢性 B 型肝炎的患者中，IgG-HAV 以及 IgG-HDV 在不活動性帶原者，肝硬化的患者，以及肝癌患者的比例（表 3、表 4），我們發現 IgG-HAV 陽性率，在肝硬化和肝癌患者，都高於不活動性帶原者，而在表 5 中顯示，IgG-HAV 陽性的患者，想較於陰性的患者，發生肝硬化或肝癌的 adjusted OR 為 10.20 (95 %CI: 5.37-19.39)，但 IgG-HDV 的陽性率，則在各組間都未達顯著的差異。

討論：

第一部份

台灣是 B、C 型肝炎高盛行的國家，尖銳物品扎傷是醫護人員常見的工作傷害，也可能因工作而增加感染 B、C 型肝炎病毒、愛滋病毒、梅毒等傳染病的風險。其中，醫院護理人員有最高的風險被尖銳物品扎傷，從一份台灣 104 家醫院的 19386 位醫院護理人員的問卷調查中，前一年發生過尖銳物品扎傷及針具扎傷的比率分別是 38.8% 及 22.4%。(20)較長的工時及慢性疲勞為尖銳物品扎傷最主要的原因。勞動部勞動及職業安全衛生研究所自 2004 年開始推動針扎防護通報系統 (Exposure Prevention Information Network)，且 2011 年成為勞動部指定的通報系統。根據針扎防護通報系統的統計，在 2011 年估計約有 7000-8000 次的針扎事件，最常見的原因是拋棄式注射器所導致的。(21)目前醫療法第 56 條規定：「醫療機構應依其提供服務之性質，具備適當之醫療場所及安全設施。醫療機構對於所屬醫事人員執行直接接觸病人體液或血液之醫療處置時，應自中華民國 101 年起，五年內按比例逐步完成全面提供安全針具。」，以期提升醫護工作環境的安全，同時增強台灣醫療品質在國際上的形象。

從我們第一年的研究結果指出，在未全面接種 B 型肝炎疫苗世代的員工族群，其 B 型肝炎帶原率為 11.4%，而 75.21% 已經有抗體保護力。出生於全面接種 B 型肝炎疫苗世代的員工族群，其 B 型肝炎的帶原率大幅降低為 1.6%，且有抗體的比率則大幅增加為 93.0%，代表疫苗接種的效益及對醫療人員特殊工作性質的重要性。而第二年的研究，則發現臺大醫院每年因尖銳物品扎傷事件數顯著的減少（從 2010 年 308 件減為 2016

年 291 件，減少 25%， $P < 0.001$)。這代表醫院人員的宣導、教育及安全防護發揮效果，因此尖銳物品扎傷事件持續極顯著的減少。同時，這些尖銳物品扎傷事件之後的追蹤，沒有因為尖銳物品扎傷事件而導致急、慢性 B 型及 C 型肝炎的患者，代表扎傷後的處理流程符合規範，且可能也代表醫護人員在工作前接受 B 型肝炎疫苗注射的重要性。臺大醫院於 2011 年 6 月開始推動安全針具，於 2016 年全面推動使用。我們發現針扎的總件數從 2010 年 268 件，逐漸下降至 2016 年 223 件，且發生率從 3.29% 顯著下降至 2.17% (減少 34%， $P < 0.001$)。相較於尖銳物品扎傷事件，針具扎傷事件多降低 9%，顯示出安全針具的使用，一方面可以直接減少直接接觸血液或體液的機會，另一方面也提醒使用者要更注意針具扎傷的危險。

由於急性 B 或 C 型肝炎的傳染途徑非常清楚，因此很容易加強預防措施。雖然 C 型肝炎沒有預防性疫苗注射，但這幾年並沒有醫護人員向台大醫院通報感染急性 B 或 C 型肝炎。研究結果顯示，醫院醫護人員的工作安全措施均符合規範，因此沒有員工感染急性 B 或 C 型肝炎。宜持續追蹤員工通報的資料及繼續加強安全宣導。

我們研究方法的限制是無法得知是否有感染急性 B 或 C 型肝炎的醫護人員去其他醫院就診，且在該院通報急性 B 或 C 型肝炎。然而，通常本院醫護人員會就近在本院接受診療，因此這樣的機會應該可以忽略。

第二部份的研究，主要在探討急性 E 型肝炎的感染，對於慢性 B 型肝炎合併肝硬化患者的預後，在前兩年的研究中，發現 4 位肝硬化的患者，其感染急性 E 型肝炎 1 年內死亡率高達 50%，但由於樣本數過少，所以無法有肯定的結論，而在今年的研究中，我們共有 10 位肝硬化的患者，

其發生急性 E 型肝炎 1 年內的死亡率為 30%，2 年內為 50%，遠高於沒有 HEV 感染的患者，表示這群患者，需要特別注意飲食衛生。在台灣未來若有疫苗的核可，將可以考慮作為首批施打的對象。

在本項研究中，我們用 IgG-HEV 血清轉換的時間點當作感染的時間，由於目前台灣並沒有 HEV 疫苗，所以 IgG-HEV 的產生都是感染所致，再加上 IgG-HEV 是相當穩定的指標，不受檢體儲存的影響，所以適合這種長期追蹤的世代研究。但我們也同時用 IgM-HEV, HEVAg, 以及 HEV RNA 去確認我們的資料，不過並沒有得到一個很好的結果。

對於 IgG-HDV 及 IgG-HAV 而言，由於 IgG-HDV 的個數少，所以從目前的結果來看，並無法看到 IgG-HDV 和疾病進展的關係。對於 IgG-HAV 而言，我們發現肝硬化/肝癌的患者，的確 IgG-HAV 的陽性率較高，但由於我們並沒有完整蒐集病患是否有接受 A 型肝炎疫苗注射的病史，再加上是橫斷性的研究，所以很難說明因果關係。依據目前的證據，我們僅能推論 A 型肝炎的感染有可能增加慢性 B 型肝炎患者肝硬化或肝癌發生的風險。

結論與建議：

第一部份

從今年的研究結果顯示，2011 年起至 2016 年底沒有台大醫院醫護同仁感染急性 B 及 C 型肝炎且在院內通報。醫院醫護人員的工作安全措施均符合規範，因此沒有員工感染急性 B 或 C 型肝炎。宜持續追蹤員工通報的資料及繼續加強安全宣導。

第二部份

急性 A 型及 E 型肝炎在台灣並非低風險的感染症，而從橫斷性的研究來看，慢性 B 型肝炎患者，若感染了 A 型肝炎，日後發生肝硬化及肝癌的風險會增加。從慢性 B 型肝炎患者所作的世代研究來看，若已經有肝硬化的發生，在感染 E 型肝炎，死亡率會大幅的提升。由於兩種病毒皆為糞口傳染，所以藉由乾淨的飲食來預防急性 A 型及 E 型肝炎絕對有其重要性。而對於沒有 A 型肝炎抗體的慢性 B 型肝炎病患，可以考慮接種疫苗。而對於慢性 B 型肝炎合併肝硬化的患者，由於急性 E 型肝炎所伴隨的死亡率相當高，但目前國內並無有效的疫苗，因此對於這一些高風險的患者，預防急性 E 型肝炎感染更為重要。

計畫重要研究成果及具體建議：

第一部份

1.若醫院醫護人員的工作安全措施均符合規範，則員工感染急性 B 或 C 型肝炎的比例可以降低。醫療院所宜持續追蹤員工的 B 型肝炎感染及免疫力情況，繼續加強安全宣導標準安全防護措施，且持續追蹤員工感染急性 B 或 C 型肝炎的情形。

第二部分

1. 在第一及第二年的研究中，我們發慢性 B 型肝炎患者若在追蹤過程當中，合併急性 E 型肝炎的感染，病患死亡率會增加，其中若病患已經先產生肝硬化，則短期死亡率會明顯增加，而在第三年的研究中，我們特別蒐集了一群在納入研究時，已經有肝硬化的慢性 B 型肝炎患者，我們驗證了急性 E 型肝炎的感染，對於慢性 B 型肝炎合併肝硬化的患者，在產生急性 E 型肝炎的感染後，短期死亡率會大幅增加。

2. A 型肝炎感染和慢性 B 型肝炎患者疾病的進展可能有關，所以對於沒有免疫力的患者，仍應考慮施打 A 型肝炎疫苗，避免因為急性 A 型肝炎感染所導致肝臟的不良預後。

參考文獻：

1. Chen DS. Fighting against viral hepatitis: lessons from Taiwan. *Hepatology* 2011;54:381-392.
2. Chen CH, Yang PM, Huang GT, Lee HS, Sung JL, Sheu JC. Estimation of seroprevalence of hepatitis B virus and hepatitis C virus in Taiwan from a large-scale survey of free hepatitis screening participants. *J Formos Med Assoc* 2007;106:148-155.
3. Su TH, Chen PJ. Emerging hepatitis B virus infection in vaccinated populations: a rising concern? *Emerg Microbes Infect* 2012;1:e27.
4. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology* 2009;50:661-662.
5. Kao JH, Chen DS. Global control of hepatitis B virus infection. *Lancet Infect Dis* 2002;2:395-403.
6. Redd JT, Baumbach J, Kohn W, Nainan O, Khristova M, Williams I. Patient-to-patient transmission of hepatitis B virus associated with oral surgery. *J Infect Dis* 2007;195:1311-1314.
7. Henderson DK. Managing occupational risks for hepatitis C transmission in the health care setting. *Clin Microbiol Rev* 2003;16:546-568.
8. Centers for Disease C, Prevention. Updated CDC recommendations for the management of hepatitis B virus-infected health-care providers and students. *MMWR Recomm Rep* 2012;61:1-12.
9. Kao JH, Heptonstall J, Chen DS. Molecular methods of measurement of hepatitis B virus, hepatitis C virus, and human immunodeficiency virus infection: implications for occupational health practice. *Occup Environ Med* 1999;56:730-734.

10. Harpaz R, Von Seidlein L, Averhoff FM, Tormey MP, Sinha SD, Kotsopoulou K, et al. Transmission of hepatitis B virus to multiple patients from a surgeon without evidence of inadequate infection control. *N Engl J Med* 1996;334:549-554.
11. Lewis JD, Enfield KB, Sifri CD. Hepatitis B in healthcare workers: Transmission events and guidance for management. *World J Hepatol* 2015;7:488-497.
12. Gunson RN, Shouval D, Roggendorf M, Zaaier H, Nicholas H, Holzmann H, et al. Hepatitis B virus (HBV) and hepatitis C virus (HCV) infections in health care workers (HCWs): guidelines for prevention of transmission of HBV and HCV from HCW to patients. *J Clin Virol* 2003;27:213-230.
13. Henderson DK, Dembry L, Fishman NO, Grady C, Lundstrom T, Palmore TN, et al. SHEA guideline for management of healthcare workers who are infected with hepatitis B virus, hepatitis C virus, and/or human immunodeficiency virus. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010;31:203-232.
14. Kao JH, Chen DS. Universal hepatitis B vaccination: killing 2 birds with 1 stone. *Am J Med* 2008;121:1029-1031.
15. Liaw YF, Chu CM. Hepatitis B virus infection. *Lancet* 2009;373:582-592.
16. Cooksley WG. What did we learn from the Shanghai hepatitis A epidemic? *J Viral Hepat* 2000;7 Suppl 1:1-3.
17. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology* 2011;53:1020-1022.
18. Su TH, Hsu CS, Chen CL, Liu CH, Huang YW, Tseng TC, et al. Serum hepatitis B surface antigen concentration correlates with HBV DNA

level in patients with chronic hepatitis B. *Antivir Ther* 2010;15:1133-1139.

19. Yeh SH, Tsai CY, Kao JH, Liu CJ, Kuo TJ, Lin MW, et al. Quantification and genotyping of hepatitis B virus in a single reaction by real-time PCR and melting curve analysis. *J Hepatol* 2004;41:659-666.
20. Lo W-Y, Chiou S-T, Huang N and Chien L-Y. Long work hours and chronic insomnia are associated with needlestick and sharps injuries among hospital nurses in Taiwan: A national survey. *International Journal of Nursing Studies*;64:130-136
21. Wu HC, Ho JJ, Lin MH, Chen CJ, Guo YL and Shiao JSC. Incidence of percutaneous injury in Taiwan healthcare workers. *Epidemiology and Infection* 2015;143:3308-3315

圖表：

Table 1 Baseline characteristics of 414 CHB patients with liver cirrhosis

	ALL (N=414)	HEV-Negative (N=404)	HEV-Positive (N=10)
Age, Mean±SD	46.85±11.31	46.77±11.29	50.00±12.56
Sex, N (%)			
Female	99 (23.91)	99 (24.50)	0 (0)
Male	315 (76.09)	305 (75.50)	10 (100)
PLT, Mean±SD	144.23±57.76	144.56±58.23	131.2±33.78
Albumin, Mean±SD	4.22±0.37	4.22±0.37	4.07±0.38
T-Bil , Mean±SD	0.95±0.41	0.95±0.41	1.00±0.36
PT, Mean±SD	13.17±1.27	13.17±1.28	13.04±0.94
Log ₁₀ HBV DNA, Mean±SD	5.13±1.63	5.11±1.64	5.97±1.21

Table 2 Uni-variable and multivariable analysis of factors associated with liver-related death in CH-B patients with liver cirrhosis.

	Crude HR (95% CI)	Adjusted HR (95% CI)
Age, Mean±SD	1.06 (1.04-1.08) ^c	1.04 (1.02-1.06) ^c
Sex, N (%)		
Female	1.0	1.0
Male	1.69 (0.91-3.12)	1.84 (0.97-3.51)
PLT, Mean±SD	0.99 (0.99-1.00) ^c	1.00 (0.99-1.00)
Albumin, Mean±SD	0.18 (0.10-0.31) ^c	0.30 (0.16-0.57) ^c
T-Bil , Mean±SD	1.30 (0.88-1.93)	0.85 (0.44-1.62)
PT, Mean±SD	1.33 (1.14-1.54) ^c	1.16 (0.97-1.38)
Log ₁₀ HBV DNA, Mean±SD	1.01 (0.88-1.16)	0.99 (0.86-1.13)
HEV exposure	7.32 (2.79-19.18) ^c	5.23 (1.91-14.32) ^b

a P<0.05, b P<0.01, c P<0.001

Table 3 Comparison of age, sex, ALT, sero-prevalence rates of IgG-HAV and IgG-HDV

among inactive HBV carriers, HBV-related liver cirrhosis, and HBV-related HCC

	Inactive carrier N=154	Cirrhosis N=150	HCC N=160	P-value
Age, Mean±SD	54.04±11.26	49.23±11.14	54.85±11.90	<0.001
Sex, N (%)				
Female		38 (25.33)	28 (17.50)	<0.001
Male	59 (38.31)	112 (74.67)	132 (82.50)	
	95 (61.69)			
ALT (U/L), Mean±SD	23.32±17.18	78.66±95.95	83.63±120.27	<0.001
IgG-HAV Positive, N (%)	106 (68.83)	124 (82.67)	159 (99.38)	<0.001
IgG-HDV Positive, N (%)	3 (1.95)	7 (4.67)	6 (3.75)	0.416

Table 4 Comparison of age, sex, ALT, sero-prevalence rates of IgG-HAV and IgG-HDV between inactive HBV carriers and patients with HBV-related liver cirrhosis/HCC.

	Inactive carrier	Cirrhosis/HCC	P-value
Age, Mean±SD	54.04±11.26	52.13±11.86	0.098
Sex, N (%)			
Female		66 (21.29)	<0.001
Male	59 (38.31)	244 (78.71)	
	95 (61.69)		
ALT (U/L), Mean±SD	23.32±17.18	81.23±109.08	<0.001
IgG-HAV Positive, N (%)	106 (68.83)	283 (91.29)	<0.001
IgG-HDV Positive, N (%)	3 (1.95)	13 (4.19)	0.22

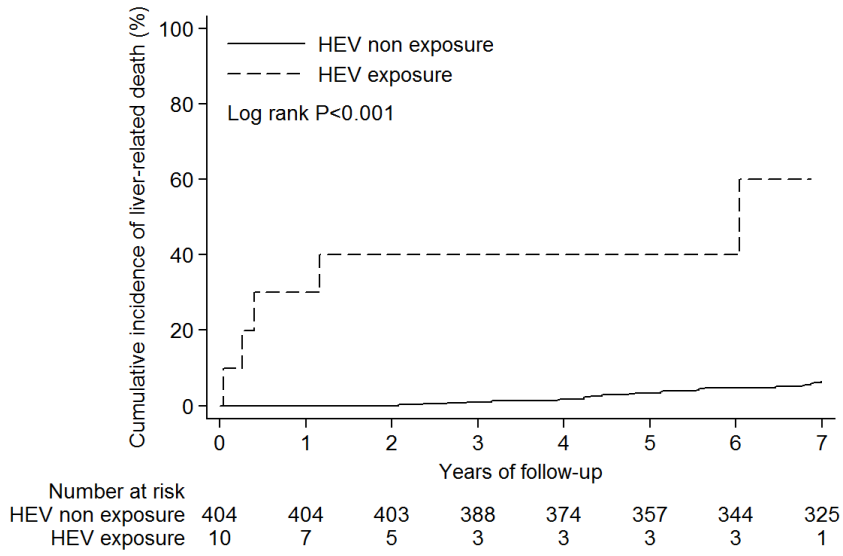
Table 5 Crude and adjusted odds ratio (OR) of HAV and HDV exposure

	Crude OR (95% CI)	Adjusted OR I (95% CI)*	Adjusted OR II (95% CI)*
HAV exposure	4.75 (2.82-8.00) ^a	10.20 (5.37-19.39) ^a	—
HDV exposure	2.20 (0.62-7.85)	—	1.95 (0.54-7.03)

^a P <0.001

* Adjusted by age and sex

Figure 1 Cumulative incidence of liver-related death in patients with and without HEV infection



附錄：

- 1 Tseng TC, Liu CJ, Su TH, et al. Fibrosis-4 index predicts cirrhosis risk and liver-related mortality in 2075 patients with chronic HBV infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2018;47:1480-1489.
- 2 Su TH, Yang HC, Tseng TC, Liou JM, Liu CH, Chen CL, Chen PJ, Chen DS, Liu CJ, Kao JH. Distinct Relapse Rates and Risk Predictors After Discontinuing Tenofovir and Entecavir Therapy. *J Infect Dis.* 2018 Mar 28;217(8):1193-1201

