計畫編號：DOH102-DC-1101

行政院衛生署疾病管制局 102 年度科技研究發展計畫

總計畫：降低病毒性 B 型肝炎垂直傳播風險、B 型及 C 型肝炎感染及分子流行病學、致病機轉與治療相關研究

子計畫 1：孕婦篩檢及治療 B 肝以阻斷高危險母嬰傳染

研 究 報 告

執行機構：國立臺灣大學

計畫主持人：張美惠

研究人員：陳慧玲、李建南

執行期間： 102 年 1 月 1 日至 102 年 12 月 31 日

＊本研究報告僅供參考，不代表本署意見，如對外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 7 頁

(二) 材料與方法 .....第 9 頁

(三) 結果..... 第 12 頁

(四) 討論 ..... 第 15 頁

(五) 結論與建議 ..... 第 16 頁

(六) 計畫重要研究成果及具體建議 ..... 第 17 頁

(七) 參考文獻 ..... 第 18 頁

(八) 圖、表.....第 21 頁

附錄：本期發表論文目錄、調查問卷.....第　頁

子計畫一：孕婦篩檢及治療Ｂ肝以阻斷高危險母嬰傳染

(1)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%。然而接種疫苗後仍感染 B 型肝炎，甚或發生肝癌，猛暴性肝炎之病例仍有所見。近年我們探討疫苗接種後兒童發生 B 型肝炎病毒感染，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，其子女帶原率近 10%，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。

過去之針對降低母親病毒量曾有小規模研究，發現孕婦產前使用 lamivudine (孕期 category C)可降低子女帶原率；然而在孕婦使用抗病毒藥物，對於母胎之安全性，降低感染率之效益仍不明確，近年新抗病毒藥物陸續發展，選用對母親及胎兒安全有效，能達到降低母子感染率之藥物，是將來確實可行之降低Ｂ肝感染方法。

本研究延續 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”；該計畫已詳細評估孕產婦對於藥物治療之接受度，並於 100 年起進行前瞻性本國多中心臨床試驗，利用抗病毒藥物 TDF (孕期 category B)來降低母親病毒量。目前國內共有 12 家醫學中心共同參與合作，由各中心的婦產科醫師與兒科醫師共同執行此臨床試驗，但仍有因孕婦Ｂ肝血清標記依現行孕婦手冊建議，檢驗時間太晚(超過 30 週)、病毒量檢測不符合收案標準(<10^8 copies/ml)或其他因素，故未進入收案。各中心篩選高濃度Ｂ肝帶原孕婦均持續進行中，順利運作。

統計自 2011 年 1 月至 2013 年 10 月，我們已收案 77 名，其中有 40 名加入服藥組；37 名參加對照組。兩組母親血中病毒量在進入本研究時並無統計差別：分別為 8.49±0.39 log10 copies/ml 及 8.66±0.41 log10 copies/ml(平均值±標準差)，而服藥組在接受治療後 4 週、8 週，

明顯的病毒量下降到 5.41±0.71 log10 copies/ml 和 4.75±0.95 log10 copies/ml。至於沒有服藥僅接受追蹤之對照組個案血中病毒量，在追蹤 4 週、8 週之病毒量為 8.58±0.43 log10 copies/mL 和 8.55±0.45 log10 copies/mL，和進入研究時的 8.66±0.41 log10 copies/mL 相比，如預期的沒有差異性。顯示孕婦在使用惠立妥後可有效的降低生產時 B 肝病毒量。

現 76 名個案已生產，所生子女共 79 名(含 3 對雙胞胎)，分析個案所生子女之 B 型肝炎血清標記，在服藥組 43 名子女中(含 3 對雙胞胎)，已追蹤至 6 個月者共 39 名，皆無人感染；對照組的 36 名子女，目前已有 30 名完成 6 個月大的追蹤，其中有 3 人發現 HBsAg 陽性。本團隊會在嬰幼兒 6 個月大、12 個月大時持續追蹤，確認他們是否已慢性感染，以及在施打免疫球蛋白與接受 B 型肝炎疫苗注射後，他們是否已具有保護力之抗體。

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

(2)英文摘要：

Since the implementation of universal vaccination in 1984, the chronic HBV carrier rate in our general population reduced from 15-20%, down to < 1% in the post-vaccination population. However, even receiving full vaccine protection, cases of chronic HBV carrier, even hepatocellular carcinoma and fulminant hepatitis still exist. In recent years we have studied the children born to HBV carrier mothers, and found that HBV infection often occurred in children born to HBeAg positive mothers. In this population the HBsAg carrier rate is as high as 10%. To further reduce the HBV infection in our people, it is mandatory to do the HBV prevention to people in high risk.

Previous studies have suggested many causes of vaccine failure, including intrauterine infection, high maternal viral load, host HLA typing, mutations of surface antigen, etc. Small scale studies using lamivudine treatment in pregnant woman in the third trimester has proved effective in reducing children infection rate. However, larger scale studies on the efficacy and safety to mother and fetus as well as the efficiency of lowering the rate of infection are still at a vague level. Recently there are emerging new antiviral drugs; these drugs are promising to be used in pregnant woman. The aims of the present study are to evaluate the acceptance of pregnant women in receiving antiviral drugs in Taiwan; and to conduct a clinical trial in using category B drug to reduce mother-to-infant transmission.

This is a continuous project of DOH during 2010-2012 entitled "The effectiveness and feasibility of using antiviral therapy in pregnant women to reduce mother-to-infant transmission of hepatitis B." The project has detailed evaluation for the acceptance of pregnant women to antiviral drugs, and proceeded prospective clinical trial in many medical centers in Taiwan since 2011.We used antiviral drug Tenofovir disoproxil fumarate (TDF, pregnancy category B) in the third trimester of pregnancy to reduce

maternal viral load at delivery.

Up to now, there are 12 collaborative medical centers that have started recruiting cases. From January 2011 to October 2013, we have enrolled 77 participants, 40 joined the treatment group and 37 joined the control group. At baseline, the treatment and control group had mean± standard viral load of 8.49±0.39 log10 copies/ml and 8.66±0.41 log10 copies/ml, respectively. In the treatment group, the HBV viral load decreased to 5.41±0.71 and 4.75±0.95 log10 copies/ml after 4 weeks and 8 weeks of treatment, respectively. In the control group, there had been no significant changes in the HBV viral load at 4 weeks and 8 weeks during follow up : 8.66±0.41 log10 copies/ml and 8.55±0.45 log10 copies/mL, respectively. The results showed efficacy in reducing HBV viral load at the time of delivery in high risk mothers.

Among all the participants, 76 have given birth to their children, whose number at total is 79 (M: F=48:31), including 3 pairs of twins. 39/43 in the treatment group (M: F=26:17) and 30/36 in the control group (M: F=22:14) have completed 6 months of follow-up. None of the treatment group (0/39) and 3 of the control group children (3/30) (M: F=3:0) were tested positive for HBsAg at 6 months. All infants will be followed-up at 6 and 12 months after delivery to determine the outcome to see if they have the protective antibody.

The results of the present study will provide potentially applicable methods for reducing HBV carrier rate in infants of high risk mothers. The results will be important in the effort toward eradication of HBV infection in our country.

Keyword：hepatitis B virus, mother-infant transmission, nucleoside analog, HBeAg, pregnant women

子計畫一：孕婦篩檢及治療Ｂ肝以阻斷高危險母嬰傳染

(一)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<1%。然而接種疫苗後仍感染 B 型肝炎，甚或發生肝癌，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，多為 B 型肝炎母親之子女，這些已接受疫苗世代在兒童青少年期發生肝癌機率,已下降至原來的三分之一，但仍有 30-40%無法被現行 B 肝預防注射所預防(Chang MH 2009)。尤其母親為 e 抗原陽性個案(佔孕婦人口 2~4%)，所生子女帶原率近 10%；高病毒量者更有可達 20%以上之感染率，相當於每年全國仍有 850-2000 名新增 B 肝帶原人口。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,且一般民眾均以為已經接種疫苗就不會成為帶原者，因此為了進一步降低 B 型肝炎帶原率，針對高危險群做進一步 B 肝防治乃必要之措施。

過去研究施打疫苗後仍發生 B 型肝炎病毒感染之原因，包括子宮內感染，母親高病毒量，宿主 HLA typing，病毒突變株等因素。子宮內感染率在我們過去的研究約僅占 2.4% (Tang JR 1998)。一般認為，B 型肝炎母子傳染主要發生在生產前後,可能與新生兒接觸到母血及產道分泌物有關，B 肝病毒被發現在絨毛微血管內皮細胞及胎盤之 trophoblast，因此胎盤屏障的破壞也是胎內感染之原因，此外早期子宮收縮，或出血等造成母子血液混和之機會，也和母子病毒傳染有關(Lin HH 1987)。

國外針對降低母親病毒量曾有小規模研究，發現孕婦產前使用

lamivudine(孕期 category C)可降低子女帶原率；過去兩個研究顯示，在懷孕後期使用 lamivudine 可降低嬰兒感染率，自 28-39% 降至 12-18% (Zonneveld 2003,Xu WM 2009)，越早使用則效果可能越佳，然而在孕婦使用抗病毒藥物，對於母親及胎兒之安全性，降低感染率之效益仍不明確，lamivudine 所產生之抗藥性問題，對於母親之長期追蹤效果如何亦有疑慮，因此孕婦使用抗病毒藥物尚未被認可為一標準可行之療法。近年新抗病毒藥物陸續發展，如能選用對母親及胎兒安全有效，並確實達到降低母子感染率之藥物，是將來確實可行之降低Ｂ肝感染方法。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)。因此本研究擬採用 Category B 作為懷孕母親使用藥物。

母子傳染之高危險群 B 肝帶原母親，除了 HBeAg 陽性之外，高病毒量也是一個重要的因素，根據本團隊最新之研究結果，母親病毒量 $> 10^8$ copies/mL 者，子女感染機率最高，且因國人對於臨床試驗仍有疑慮; 因此我們將試驗對象集中在最高危險群，以達成最大之治療效益與最小之風險。本研究在評估孕婦在第三孕期使用 B 肝抗病毒藥物以降低母子傳染之效果，並追蹤 B 肝帶原母親在孕期及產後之 B 型肝炎相關健康狀況，期能對於我國之 B 肝防治，作一突破之貢獻。

(二)材料與方法：

本研究為一延續性本國多中心研究。我們在合作醫院篩檢年齡 20-40 歲，懷孕 20-32 週且為 B 型肝炎雙陽性 HBeAg(+)/HBeAg(+) 之健康孕婦。

(A)試驗主要納入條件：

受試者必須於妊娠 30 週之前接受 B 型肝炎病毒表面抗原(HBsAg) 及 HBeAg 篩檢且符合以下條件方能參與本研究：

1.慢性 B 型肝炎帶原者

2.B 型肝炎病毒 e 抗原(HBeAg)陽性

3.血清病毒量大於 10^8 copies/mL

4.懷孕 30-32 週之無其他健康問題之孕婦

(B)主要排除條件：

1. 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、參加檢驗時肝功能異常(高於肝功能標準值 5 倍以上)等
2. 孕婦合併有人類免疫缺乏病毒(HIV)、C 型肝炎病毒(HCV)感染者
3. 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
4. 孕婦經婦產科超音波篩檢出先天性胎兒異常者
5. 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

(C)孕婦個案：

1.符合收案條件且個案簽署同意書後，為其抽血檢測病毒量濃度，病毒量大於 10^8 copies/mL 者，由個案自行選擇參加服藥組治療，或對照組僅接受抽血觀察。

2.治療藥物療程：服藥者自懷孕 30-32 週(第三孕期) 起投與每日 Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) 300mg/tab 治療，一天一顆，至產後一個月止； 服藥期間約 12 週左右。

3.追蹤時程：無論服藥組或對照組(孕婦不接受藥物治療)，同樣在收案時，與收案後每四週、生產時、產後一個月、產後二個月、產後四個月以及產後六個月接受例行性追蹤。

4.血清學之檢驗： 血清中 HBsAg、HBeAg、anti-HBe 等的檢驗都是使用亞培的試驗套組 (Abbott Laboratories，Abbott Park，IL，USA)。正式收案前的篩檢將檢驗 HBsAg、HBeAg，生產時及產後一個月，檢驗 HBeAg、anti-HBe，在最後一次追蹤(產後六個月) 增加 α-fetoprotein（甲型胎兒蛋白）檢測。

5.本研究在孕婦服用惠立妥藥物前登錄初次產檢之全血計數，以及進行抽血 5~8mL 追蹤其肝腎肌肉功能指數 AST、ALT、creatinine(Cr)、creatine kinase (CK)，B 型肝炎病毒量，之後每次追蹤亦會檢測 AST、ALT、Cr、CK，及 B 型肝炎病毒量。

6.服藥組之停藥條件：若 creatinine (Cr,肌酸酐)大於 1.5mg/dL 以上，需測量 creatinine 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 則停止藥物投與。

7.繼續治療：若孕婦在進入本研究中，或在本研究於產後六個月內的追蹤期間(包括服藥中、停藥後)，ALT > 80 IU/L (大於兩倍正常值)，我們將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。

8.參與本研究的母親在產後都會轉介至肝膽科繼續追蹤；經篩檢後無法參與者(病毒量<10^8 copies/mL)或是無意願參與之雙陽孕婦，我們給予 B 型肝炎定期追蹤的觀念與衛教，希望他們能到肝膽科追蹤。

(D) 個案所生之子女：

1.本研究所收案母親，均為 B 肝雙陽性之帶原者，因此子女在出生後均接受例行之 B 型肝炎免疫球蛋白(HBIG)注射以及接種三劑 B 型肝炎疫苗。並在出生 0，6 及 12 個月抽血 3~5mL 檢驗 B 型肝炎標記，確定新生兒是否受到感染，以及是否產生保護性抗體。

2.若經抽血檢驗新生兒確定受到感染，成為新的 B 肝帶原者，為維護新生兒健康，我們將協助轉介至兒童肝膽腸胃科追蹤。

(三)結果：

(A)協調與規劃國內醫學中心參與高危險群孕婦臨床藥物試驗

本研究為本國多中心之藥品臨床試驗。由計劃主持人規劃至各院舉辦計劃說明會，將需配合事項以及收案流程做詳細說明。在合作醫院協助下，目前已舉辦共 20 場說明會。主要向婦產科醫師宣導孕婦 B 肝血清標記檢測(HBsAg、HBeAg)應提前至 24 週檢測，以利家長選擇是否服用藥物預防新生兒感染 B 型肝炎。

(B) B 型肝炎抗病毒藥物 Tenofovir Disoproxil Fumarate(TDF,惠立妥)臨床試驗

1.目前國內共有 14 家醫學中心參與本研究計畫，由各中心的婦產科醫師與兒科醫師共同參與，12 家執行收案。各中心篩選高濃度 B 肝帶原孕婦均持續進行中，順利運作。

2.從 2011 年 1 月至 2013 年 10 月，各合作醫院篩檢出的 B 肝雙陽孕婦共有 449 名。已有 211 名孕婦接受 B 型肝炎病毒量檢測，通過檢測且願意加入研究者共 77 名；其中 40 名(52%)服藥組，37(48%)名對照組(不服藥但接受追蹤)。

3.比較兩組個案在進入研究的病毒量，服藥組 Log10 平均值± S.D. 為 8.49±0.39 log10 copies/mL，對照組 8.66±0.41 log 10 copies/mL，並無統計上的差異。服藥組個案(N=40)在開始服藥後的第四週，病毒量平均與標準差為 5.41±0.71 log10 copies/mL，服藥八週明顯降為 4.75±0.95 log10 copies/mL，其中生產時 HBV DNA≧ 10^6copies/mL 的個案之比率為 12.5%(5/40) ；至於對照組(N=37)在進入本研究後的八週內三次追蹤，正如原先預期因無抗病毒藥物抑制，所以沒有任何變化，分別為 8.66±0.41、8.58±0.43 及

8.55±0.45 log10 copies/mL.

4.目前加入研究之個案共 77 名，其中 76 名已順利生產；其中服藥組共 40 名個案已順利生產，完成追蹤至產後六個月之母親有 36 名；其中有 13 名個案在產後兩個月(停藥 1 個月) 肝功能異常：ALT> 80 IU/L(81~210 IU/L)，經後續追蹤至產後六個月，9 名已自行恢復正常，仍有 4 名 ALT> 80 IU/L(81~202 IU/L)，現已協助轉介至成人肝膽腸胃科持續追蹤；對照組共 36 名個案已順利生產，完成追蹤至產後六個月之母親有 30 名。產後共有 8 名個案 ALT> 80 IU/L (81~455 U/L)，經後續追蹤至產後六個月，5 名已自行恢復正常，仍有 3 名 ALT> 80 IU/L(81~283 IU/L)，現已協助轉介至成人肝膽腸胃科接受追蹤。

5.目前 76 名個案已生產，所生子女共 79 名(含 3 對雙胞胎) (M:F=48:31)；分析個案所生子女之 B 型肝炎血清標記，在服藥組 43 名子代中(含 3 對雙胞胎) (M:F=26:17)，完成六個月追蹤之子女共 39 名，檢驗 HBsAg 皆為陰性(0/39)；對照組的 36 名子代中(M:F=22:14)，完成六個月追蹤之子女共 30 名，檢驗 HBsAg 共 3 名為陽性(3/30) (M:F=3:0)，需於 12 個月時確認是否為慢性帶原。本團隊會在嬰幼兒 6 個月大、12 個月大時持續追蹤，確認他們是否已慢性感染，以及在施打免疫球蛋白與接受 B 型肝炎疫苗注射後，他們是否已具有保護力之抗體。

6.服藥組個案無發生重大不良反應，多數個案耐受性良好。4 名個案在開始服用藥物後分別有短暫發生頭暈或噁心嘔吐等副作用，3 名自行緩解，另 1 名服用止吐藥後，減輕其症狀，均不影響個案繼續服用 TDF 藥物，目前都已順產。

7.參與本研究的 77 名個案中，76 名已順利生產，共 79 名新生兒(含 3 對雙胞胎)。5 名服藥組個案在懷孕 30~36 週時提前生產，雖服藥期間減短，但其新生兒出生檢測 HBsAg 均為陰性。其他新生兒都是 37 週~40 週所生之足月兒；有 1 名妊娠高血壓母親，新生兒出生有暫時呼吸窘迫問題，目前已追蹤至六個月大，僅新生兒篩檢發現為蠶豆症 (G6PD deficiency)。其餘新生兒追蹤

至今健康情形良好，無先天性異常。

(C)主動加強宣導ｅ抗原陽性高危險群孕婦相關知識：

1.疫苗政策實施至今，仍有約 10%的 B 型肝炎慢性感染(帶原)無法被B型肝炎預防注射所預防。根據本團隊另前瞻性追蹤研究，已發現ｅ抗原陽性母親，且病毒量達 10^8 copies/mL 以上者，子女感染率最高。因此高危險群非常需要瞭解如何預防母嬰傳染。

2.製作衛教單張，向 B 肝帶原者宣導，B 型肝炎病毒感染可造成急性或慢性肝炎，肝硬化及肝癌。B 型肝炎病毒初次感染在我國及其他好發地區，多發生於嬰兒及兒童早期。母嬰傳染是最重要的傳染途徑。新生兒時期因母嬰傳染而得到B型肝炎者，比水平傳染者更容易在日後變成慢性肝病或肝癌。

3.參與兒童肝膽疾病防治基金會的媽媽教室活動，也在母嬰育兒雜誌宣導孕婦都應了解自己是否為帶原者，並且清楚知道寶寶出生後應接種的 B 肝疫苗，以維護他們的健康。

4.持續 B 型肝炎母嬰諮詢專線運作，由 B 肝護理師提供家長進一步瞭解 B 型肝炎母嬰傳染的知識，若家中已有 B 型肝炎帶原母親所生的嬰幼兒，護理師會告知應於嬰幼兒 12 至 18 個月大時，先帶孩子抽血檢驗 HBsAg 與 Anti-HBs，以了解孩子是否感染或在施打疫苗後，獲得有保護力的抗體。

(四)討論：

在國內新生兒全面接種 B 型肝炎疫苗至今，我國 B 型肝炎帶原率由 15-20%，降至<1%。但母親若為 e 抗原陽性個案，其子女帶原率近 10%，而本計劃之另一子計劃發現：e 抗原陽性且病毒量大於 10^8 copies/mL 之帶原母親，子女感染率最高。因此針對高危險群為首要預防措施的目標，是新的趨勢，也是新一代防治重點。

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服藥與否。目前兩組收案比例為 40：37(服藥組 v.s.對照組)，但接受檢測病毒量的雙陽母親約收案的三倍左右，顯示國人對於臨床試驗的態度仍趨保守。服藥組個案在生產時(服藥八週)病毒量明顯下降，從 8.49 log10 copies/mL 降至 4.75 log10 copies/mL。而未服藥的對照組個案，正如研究前預測，病毒量在生產前後並無改變。不過，B 肝帶原孕婦在產後可能因賀爾蒙變化，引發肝功能異常，我們也監測到部分孕婦有 ALT 升高，少數超過正常值五倍以上，均在後續密切追蹤同時予以記錄。

本案接觸的 B 型肝炎帶原孕婦，少部分是因產檢有檢測 B 型肝炎血清標記，才知道自己是 B 肝帶原者。即便多數知道自己為帶原者，也並不清楚 e 抗原陽性代表的意義，更不了解自己的 B 型肝炎對寶寶是否有影響(是否傳染)，通常他們也沒有定期追蹤檢查。因此藉由研究篩檢前置作業，本團隊也肩負國內 B 肝衛教之重任，有義務向 B 肝病患之家庭做衛教推廣。

(五)結論與建議：

和歐美國家相較，國人對於臨床試驗有諸多疑慮與考量，尤其本計劃為孕婦服藥試驗。雖我們已考量到(1)Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF，惠立妥)(孕期用藥 B 類)是衛生署核可之慢性 B 肝治療藥物。(2)在愛滋病孕婦使用之經驗超過 1000 例，安全性良好。(3)試驗對象集中在最高危險群(母親病毒量大於 10^8 copies/mL)，減少受試者人數，但國人對於參與藥物臨床試驗接受度仍不高。根據統計，近 3 成符合收案者是因沒有意願而無法進入研究。

在第三孕期服用 B 肝抗病毒藥物,確實能有效降低母親的病毒量,目前初步成果顯示： 高病毒量(>8 log 10 copies/mL)服藥母親所生子女感染風險可降至 5%以下，但是我們需要有更多的個案數，才能確認此法能有效達到降低高危險族群母嬰傳染,這需要更長期的研究追蹤。對於未來 B 肝高危險群的預防措施，做出指標的成果，進一步成為 B 肝防治政策。

目前孕婦手冊建議在懷孕 32 週前後檢測 B 肝血清標記，其實是不利於 B 肝母親所生的早產兒出生後的 B 肝防治;且對於一般的 B 肝孕婦來說，太晚知道自己是雙陽性，就無法選擇使用抗病毒藥物以減低寶寶感染的機率。因此我們舉辦多場計畫執行說明會，與各院婦產科醫師溝通提早篩檢重要性，同時非常感謝疾管局長官協助，多數合作醫院能配合提早為孕婦進行 B 型肝炎血清標記篩檢。國健局也承諾將在 103 年將孕婦手冊中產檢驗 B 肝血清標記時間移至第一孕期(懷孕 12-17 週)，將以利我們提早篩檢出 B 肝抗原雙陽性孕婦。

(六)計畫重要研究成果及具體建議：

1.目前進入臨床研究服藥之孕婦，在生產時(約服藥八週)病毒量平均降低為 4.75 log 10 copies/mL，且並無明顯不良副作用，無人退出試驗，顯示此藥物之接受度頗佳，且控制病毒量之效果良好，初步可看到新生兒感染率明顯下降。目前收案人數符合預期，顯示研究達成預期收案數之可行性高。

2.參與本研究之孕婦及所生子女，特別是受感染的新生兒，都應繼續追蹤，獲得良好的監測，以確保他們在日後能及時接受及適當的治療。

3.目前孕婦手冊，建議在第五次產檢(妊娠 32 週前後)檢驗 B 型肝炎血清標記，如能順利執行由衛服部所修改之孕婦手冊，於 103 年將 B 肝檢驗提前至第一次產檢，則雙陽孕婦便有充裕時間接受病毒量檢測；提早瞭解母親的帶原情況，也可讓早產兒獲益(即時施打 HBIG)，維護新生國民健康。

(七)參考文獻：

1. Ann Soderstrom, Gunnar Norkrans and Magnus Lindh. Hepatitis B Virus DNA during Pregnancy and Post Partum: Aspects on Vertical Transmission. Scand J Infect Dis 2003; 35: 814-19.
2. Brown R, Goodwin D, Peschell K, Zhang S, Fagan E. Tenofovir Dsoproxil Fumarate-containing regimens in pregnancy: report from the antiretroviral pregnancy registry. Hepatology 2009; 50(4) suppl 497A
3. Chang MH, Chen DS, Hsu HC, Hsu HY, Lee CY, et al. Merternal transmission of hepatitis B virus in childhood hepatocellular carcinoma. Cancer 1989; 64:2377-80.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. Lai CL, Gane E, Liaw YF, Hsu CW, Thongsawat S, Wang Y, Chen Y, Heathcote EJ, Rasenack J, Bzowej N, Naoumov NV, Di Bisceglie AM, Zeuzem S, Moon YM, Goodman Z, Chao G. Tenofovir versus lamivudine in patients with chronic hepatitis

B.The N Engl J Med 2007;357:2576-88.

10.Liaw YF, Edward Gane, Nancy Leung, Stefan Zeuzem, Wang YM. 2-Year GLOBE Trial Results:Tenofovir is superior to Lamivudine in patients with chronic Hepatitis B. Gastroenterology 2009;136:486-95.

11.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.

12.Lee WM. Hepatitis B virus infection. N Engl J Med 1997; 337: 1733-45.

13.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.

14.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.

15.R. de1 Canho, P.M. Grosheide, J.A. Mazel_t, R.A. Heijtink, et al. Ten-year neonatal hepatitis B vaccination program, the Netherlands, 1982-1992: protective efficacy and long-term immunogenicity. 1997; 15:1624-30.

16.Stefan Zeuzem, Edward Gane, Yun-Fan Liaw, et al. Baseline characteristics and early on-treatment response predict the outcomes of 2 years of Tenofovir treatment of chronic hepatitis B. J. Hepatology2009; 51:11-20.

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; 133:374-77.

19.Watts DH, Covington DL, Beckerman K. Assessing the risk of birth defects associated with antiretroviral exposure during

pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2004; 191:985-99.

20. WM Xu, YT Cui, L Wang , H Yang , ZQ Liang , XM Li, SL Zhang , FY Qiao , F Campbell , CN Chang , Gardner S, and Atkins M. Lamivudine in late pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus infection: a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled study. J of viral hepatitis 2009; 16:94-103.

21. 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.

22. Shi ZJ, Yang YB, Ma L, Li XM, Schreiber A. Lamivudine in late pregnancy to interrupt in utero transmission of hepatitis B virus, a systemic review and meta-analysis. Obstet Gynecol. 2010;116:147-59.

23. Lin K, Vickery J. Screening for hepatitis B virus infection in pregnant women: evidence for the U.S. preventive services task force reaffirmation recommendation statement. Ann Intern Med. 2009;150:874-6.

24. Jonas MM. Hepatitis B and pregnancy: an underestimated issue. Liver International. 2009;29:133-9.

25. Bzowej NH. Hepatitis B therapy in pregnancy. Curr Hepatitis Rep; 2010;9:197-204.

26. Han GR, Cao MK, Zhao W, Jiang HX, Wang CM, Bai SF, Yue X, Wang GJ, Tang X,Fang ZX. 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 Dec;55(6):1215-21. Epub 2011 Apr 15.

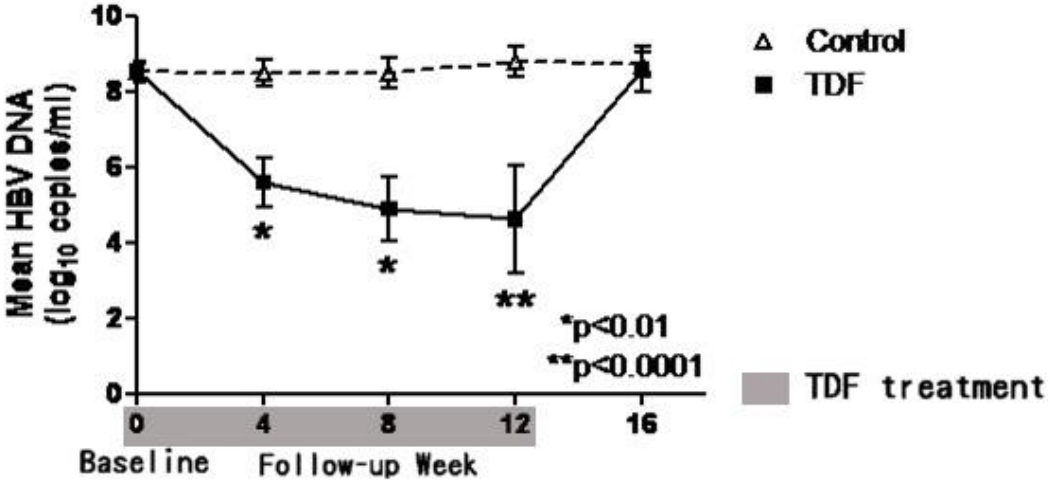
27. S Fontana RJ . Side effects of long-term oral antiviral therapy for hepatitis B. Hepatology. 2009; 49(5 Suppl):S185-95.

28. Chen HL, Lin LH, Hu FC, Lee JT, Lin WT, Yang YJ, Huang FC, Wu SF, Chen SC, Wen WH, Chu CH, Ni YH, Hsu HY, Tsai PL, Chiang CL, Shyu MK, Lee PI, Chang FY, Chang MH. Effects of maternal screening and universal immunization to prevent mother-to-infant transmission of HBV. Gastroenterology. 2012 Apr;142(4):773-781.

29. Wen WH, Chang MH, Zhao LL, Ni YH, Hsu HY, Wu JF, Chen PJ, Chen DS, Chen HL. Mother-to-infant transmission of hepatitis B virus infection: Significance of maternal viral load and strategies for intervention. J Hepatol. 2013;59:24-30.

(八)圖表：

HBV kinetics in patients treated with Tenofovir versus Control (from Baseline to postpartum 8 wks)



計畫編號：DOH102-DC-1101

行政院衛生署疾病管制局 102 年度科技研究發展計畫

總計畫：降低病毒性 B 型肝炎垂直傳播風險、B 型及 C 型肝炎感染及分子流行病學、致病機轉與治療相關研究

子計畫 2： B 型肝炎病毒子宮內母子感染之危險因子探討

研 究 報 告

執行機構：小兒部

計畫主持人：陳慧玲

研究人員：張美惠/李建南/許宏遠

執行期間： 102 年 1 月 1 日至 102 年 12 月 31 日

＊本研究報告僅供參考，不代表本署意見，如對外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 8 頁

(十一) 結果..... 第 11 頁

(十二) 討論 ..... 第 12 頁

(十三) 結論與建議 ..... 第 13 頁

(十四) 計畫重要研究成果及具體建議 ..... 第 14 頁

(十五) 參考文獻 ..... 第 15 頁

(十六) 圖、表.....第 19 頁

(1)中文摘要：

依據過去研究顯示，目前之 B 型肝炎疫苗政策下，仍有約 10%的 HBsAg (+) / HBeAg(+)母親所生小孩成為慢性 B 型肝炎帶原; 另外 HBsAg (+) / HBeAg(-)母親所生小孩，感染率雖低於 1%，然而可能造成嬰兒急性及致死之猛暴性肝炎；在目前疫苗政策下，為了進一步減少 B 型肝炎感染率及疾病，針對此一特殊族群周產期感染之危險因子做詳細的了解，是未來預防及治療的重要參考資料。

過去研究顯示，母子感染可能在嬰兒期發生嚴重度不等的肝炎，這些病例過去可能被忽視，而帶原母親中，哪些是造成疫苗失敗感染的更高危險群，也亟待釐清; 本研究為由台大醫院與新店耕莘、台北國泰、新光共四家醫院進行合作之三年性前瞻性研究，目前為第一年研究，已有 98 名帶原母親同意為參與研究並留存生產後 24 小時內血液檢體，其中 47 名為 HBeAg(+)帶原母親，51 名為 HBeAg(-)帶原母親。所有母親及嬰幼兒資料均已建檔，母親平均生產年齡為 34.1 歲，而 98 位帶原母親中，有八位肝功能異常。所生子女中有 41 位年滿 4~6 個月者，其中有 2 位 HBsAg 陽性，均為母親 HBeAg 陽性，將追蹤六個月之後才能確定是否慢性帶原。

第二部份將待釐清子宮劇烈收縮、早期出血、羊膜及絨毛膜穿刺、

母體 B 肝病毒量等是否為子宮內感染之高等危險因子；並了解以及 HBIG 注射時間的早晚，對於 HBsAg 及 HBeAg 雙陽性母親的嬰兒是否成為帶原者的影響，而胎盤檢查項為 HBsAg 染色及 HBV 分子生物檢查，胎盤檢體預計經個案同意後保存，每例雙陽帶原母親皆有詢問是否同意胎盤採集，目前已收取 6 名帶原母親之胎盤檢體，HBeAg(+)及 HBeAg(-)母親各 3 名，此部分結果待第 2、3 年分析。

本計畫之成果，以長期前瞻性的研究，收集病例之血清資料，經由病毒學及統計學分析提供正確資訊，將可提出實務可行之 B 肝防治建議。

中文關鍵詞：B 型肝炎病毒, 嬰兒, 病毒量, 母子感染, 子宮內感染

(2)英文摘要：

Previous studies have shown that under our universal vaccination program for hepatitis B virus (HBV) infection, about 10% of children born to HBsAg (+)/HBeAg(+) mothers still became HBsAg positive carrier; on the other hand, children born to HBsAg (+)/HBeAg(-) mothers had much lower rate of infection below 1%. However, cases of acute and fulminant hepatitis may occur in infants born to HBsAg (+)/HBeAg(-) mothers. The efficacy of current vaccination program has reached its limitation. To further reduce the mother-to-infant transmission of HBV, careful investigation of this high risk group is mandatory.

Previous studies has shown that infants born to HBV carier mothers may have abnormal liver functions and found that maternal high viral load is most likely the cause to breakthrough infection of infant received vaccination. For those infants infected, asymptomatic hepatitis occurred during the first year of life, which could be overlooked without prospective study. The present study is a multi-centered, three-year prospective study. In this year (the first year); a total of 98 mother-infant pairs has been recruited from 4 collaborating hospitals, including 47 prenatal HBeAg-positive mothers and 51 HBeAg-negative mothers. The mean age of maternal age was 34.1 years. Eight of the 98 mothers had elevated serum aminotransferase levels. Among the 98 children born to the HBsAg-positive mothers, 41 were followed more than 4-6 months after birth. Two of them were HBsAg-positive. Both the two mothers were tested HBeAg-positive.

The second part is to clarify whether severe contraction of the uterus, amniocentesis, invasive procedure of chorion, maternal hepatitis B viral load are higher risk factors of intrauterine infection. And understand whether HBIG injection timing affects mother-to-infant transmission.We have collected 6 placenta samples from carrier mothers, 3 from HBeAg(+) and 3 from HBeAg(-) mother for further analysis.

The present project will provide important data from prospective study, and obtain extensive and detailed clinical and virological data about high-risk group mother-to-infant transmission of HBV. The results will provide solid base for our further strategies in further reducing HBV infection rate in our population.

Keyword: hepatitis B virus, infant,viral load, mother-to-infant transmission, intrauterine infection

(一)前言：

本研究之目的,在了解 B 肝帶原母親的嬰兒發生子宮內感染的比率，B 肝帶原母親所生的新生兒其胎盤是否已受 B 型肝炎病毒侵入；並了解子宮劇烈收縮、早期出血、羊膜及絨毛膜穿刺、母體 B 肝病毒量等是否為子宮內感染之高等危險因子，並了解 HBIG 注射時間的早晚，對於 HBsAg 及 HBeAg 雙陽性母親的嬰兒是否成為帶原者的影響。

子宮內感染是指新生兒出生時 24 小時內抽周邊血液呈現 HBsAg 陽性，而且在追蹤 6 個月以上仍呈現 HBsAg 陽性，子宮內感染可能是目前 B 肝疫苗預防失敗的關鍵因素，傳統的 B 肝疫苗及免疫球蛋白預防母子傳染雖然相當成功，但無法有效預防子宮內感染，所以了解子宮內感染的狀況以及可能的風險因子,有助未來防疫政策找出合適的方法，以減低與消除它。

本計畫採跨院合作之方式，針對 B 肝帶原母親所生子女，預計收案 300 組 B 肝帶原母親及嬰兒，包括 150~200 組 HBsAg/HBeAg 雙陽性，及 150 組 HBsAg 陽性/HBeAg 陰性母子作為對照，母親於生產時測定病毒量及基因型，子女於出生時、6 及 12 個月抽血檢查，推估有 13~18 位帶原者被發現，並收集 18 個個案之胎盤檢體，所收集之胎盤將進行病理學及分子生物學檢驗，探討胎盤上是否有 B 肝病毒侵入；

感染之母子將進行 B 型肝炎病毒突變檢測，以釐清突變對於子宮內感染的影響。並分析嬰兒出生後施打 HBIG 的時間，是否與感染相關。

此研究將了解子宮內感染對於 B 肝雙陽母親子女感染之重要性，對於 B 肝防疫失敗之影響，預期將可得知 B 肝疫苗失敗之最關鍵因子，成果將可作為新一代 B 肝防疫政策之規劃重點參考，讓國人能從小即遠離 B 肝病毒。

(二)材料與方法：

本研究以前瞻性研究，追蹤調查 B 型肝炎帶原母親所生嬰兒，發生子宮內感染的比率，及造成子宮內感染的相關危險因子探討，今年為計畫第一年。

1. 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 300 組 B 肝帶原母親及嬰兒，包括 150~200 組 HBsAg/HBeAg 雙陽性，及 150 組 HBsAg 陽性/HBeAg 陰性母子作為對照，收案人數可能會因結果呈現，而再做調整

2.進行步驟：

1). 研擬與其他合作醫院之合作研究進行方案，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：(第一~三年)

A). 於本院及國內合作醫院進行，收集於本院及其他合作醫院懷孕婦女於產前檢查，檢驗結果為 B 型肝炎 HBsAg 帶原者，或在嬰兒室或新生兒病房出生之新生兒及母親，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，母親為 HBsAg(+) / HBeAg(+)雙陽性帶原及 HBsAg(+) / HBeAg(-)單陽性帶原者，以約 1:1 比例收案。

B). 依病例資料登記母親產前的帶原狀況，過去病史，及懷孕期間及生產時是否有子宮劇烈收縮、早期出血、使用安胎藥物或其他藥物、妊娠毒血、羊膜及絨毛膜穿刺或其他胎兒異常情形。

C). 所有母親及嬰幼兒資料建檔，參與研究之產婦在嬰兒出生後，立即登錄于檔案中，以便後續追蹤，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，是否早產及原因等變項。

D). 依衛生署規定及醫院常規，注射 HBIG 注射及肝疫苗，並登錄嬰兒室實際注射日期時間。

3.追蹤及抽血時程：

A). 參與研究之母親，在周產期及產後六個月抽取 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。

B). 所生子女在出生時，6 個月及 12 個月抽取 3~5CC 全血並分離血清，檢測 B 型肝炎標記，轉氨酵素。

C). 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。

4.病毒學檢測 (第二至三年)：

A). B 型肝炎病毒量及基因型：將帶原母親及嬰幼兒之病毒 DNA 進行分析，了解帶原母親之病毒 DNA 檢測是否發生變異。

B). B 型肝炎病毒表面抗原基因定序及突變檢測 (第二至三年) 收集 10 組被感染母子及 10 名母親進行 B 型肝炎病毒表面抗原 a determinant 基因，進行定序及面抗原突變檢測。

5.病理學及分子生物學檢驗 (第一~三年)：

收集 18 個個案之胎盤檢體，每個檢體採樣 8-10 份樣本,總數約為 180 份胎盤樣本，樣本分別以福馬林固定及凍存。由病理科醫師檢查是否有胎盤及血管病變。凍存之檢體以分子生物學方式探討胎盤上是否有

B 肝病毒侵入。

6.統計分析 (第三年)：

由以上資料進行B型肝炎病毒子宮內母子感染之關係及造成子宮內感染的可能危險因子分析，使用單變項及多變項分析，以找出最重要因子，並特別分析施打 HBIG 時間的不同是否會造成不同的子女帶原率。

(三)結果：

本計畫為三年計畫，今年為第一年，計畫執行順利，以下為第一年研究成果：

1. 採跨院之合作研究進行方案，包括倫委會之撰寫及多中心臨床試驗協調，目前合作之醫療院所包括台大醫院、新店耕莘、台北國泰、新光醫院，並已進行收案。

2. 目前收案共有 98 位母親簽署同意書加入本研究之追蹤，從 102 年 2 月至 10 月 15 日已收案且進行抽血之母親為 98 位；98 位母親及嬰幼兒資料已建檔，其中 48 位為剖腹生產，有 27 位為 HBsAg(+) / HBeAg(+)，21 位為 HBsAg(+) / HBeAg(-)；另外 50 位母親選擇為自然生產，有 20 位為 HBsAg(+) / HBeAg(+)，30 位為 HBsAg(+) / HBeAg(-)。母親平均生產年齡為 34.1 歲。目前並無胎兒出生異常現象發生。98 位帶原母親中 HBsAg(+) / HBeAg(+)有 47 名，e 抗原陽性母親佔收案比率為 48%，產後 24 小時內平均病毒量濃度為 7.55±1.62 log10 copies/mL；HBsAg(+) / HBeAg(-)者有 51 名，e 抗原陰性母親佔收案比率為 52%，產後 24 小時內平均病毒量濃度為 3.44±1.20 log10 copies/mL。

3. 追蹤 6 個月後共有 41 組母子抽血進行檢測後之結果，22 組母親為 HBeAg(+)，其所生子女有 2 位為 HBsAg 陽性，帶原率粗估為 9.1%(2/22)；

19 組母親為 HBeAg(-)，而 e 抗原陰性母親所生子女目前沒有發現帶原者 (表一)。

4. HBeAg(+)母親其所生子女 6 個月追蹤，有 2 位為 HBsAg 陽性，其中有一位出生時為 HBsAg 陰性，這 2 位母親皆為自然生產，而其母親產後 24 小時內的病毒量為 10^9 copies/mL 以上；另一位為 10^7 copies/mL 以上，其新生兒出已將報告寄給父母，並給予適當建議。若確定為帶原者，則進行門診持續追蹤，並進一步的檢測其肝功能指數，以確認個案的健康狀況。

(四)討論：

以目前資料顯示，HBeAg(+)母親所生子女較有可能發生感染的情況，仍須在未來兩年間再詳細分析病毒量之高低與子宮內感染率的相關性；目前共有 41 位年滿 4~6 個月母子配對並完成抽血檢驗，另有 26 位時間未滿 4~6 個月持續追蹤，另部分家屬因捨不得小孩抽血，或遷往他處等原因而無法持續追蹤，將繼續持續連絡及衛教子女追蹤之重要性。

自 1984 年開始施行 B 肝疫苗預防注射後，帶原的個案越來越少，同時增加了收案的困難度。本研究目前第一年收案 98 位個案，執行尚稱順利，子女需追蹤 6 個月以上才能確定是否慢性帶原，需待三年研究完畢才能作出結論，也因此本研究之進行刻不容緩。

追蹤過程中流失的個案也是本研究中需注意的部分，除了檢討長

期追蹤過程中是否有較簡便的方式讓家屬記得回診檢查外，也必須提高母親對於本研究的了解，將提高母親及家屬的衛教，知道追蹤是對母子均為有利的事情，才能進而降低流失率，這也是未來需要努力的目標。

(五)結論與建議：

本研究收案的 98 個孩子中，有 2 位新生兒 6 個月回診追蹤 B 型肝炎表面抗原仍呈陽性，這 2 位 HBsAg(+)新生兒，其母親皆為 HBeAg(+)帶原，在出生時有一位 HBsAg(+)其母親有做羊膜及絨毛膜穿刺，另一位則否，需釐清子宮劇烈收縮、早期出血、羊膜及絨毛膜穿刺、母體 B 肝病毒量等是否為子宮內感染之高等危險因子，並針對此相關因素在未來做更詳細的分析與探討。

(六)計畫重要研究成果及具體建議：

目前收案過程尚順利，但需要 3 年計劃完整結果統計後，提出具體建議，而 HBeAg(+)母親實為高感染率族群，目前政府推廣 HBeAg(+)帶原母親其所生子女回診追蹤，但追蹤率仍偏低，若能落實各醫療院所推行 B 型肝炎相關知識之衛教，讓家屬及母親成為一名衛教種子，傳達正確 B 型肝炎相關知識給周遭朋友或親屬，讓國人注重高危險兒童 B 肝篩檢，讓下一代遠離 B 肝之疾病威脅。

(七)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. Ann Soderstrom, Gunnar Norkrans and Magnus Lindh. Hepatitis B Virus DNA during Pregnancy and Post Partum: Aspects on Vertical Transmission. Scand J Infect Dis 2003; 35: 814-19.
3. 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.
4. 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.
5. Chang MH, Chen DS, Hsu HC, Hsu HY, Lee CY, et al. Merternal transmission of hepatitis B virus in childhood hepatocellular carcinoma. Cancer 1989; 64:2377-80.
6. 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.
7. 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 infiction: 15 years after universal hepatitis B vaccination. Hepatology 2004;39:58-63.

8. Chen HL, Lin LH, Hu FC, Lee JT, Lin WT, Yang YJ, Huang FC, Wu SF, Chen SC, Wen WH, Chu CH, Ni YH, Hsu HY, Tsai PL, Chiang CL, Shyu MK, Lee PI, Chang FY, Chang MH. Effects of maternal screening and universal immunization to prevent mother-to-infant transmission of HBV. Gastroenterology. 2012;142:773-781.

9. Han GR, Cao MK, Zhao W, Jiang HX, Wang CM, Bai SF, Yue X, Wang GJ, Tang X,Fang ZX. 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;55:1215-21

10. 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.

11. 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.

12. 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.

13. 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

14. Lee WM. Hepatitis B virus infection. N Engl J Med 1997; 337: 1733-45.

15. Lin HH, Kao JH, Hsu HY, Mizokami M, Hirano K, Chen DS. Least microtransfusion from mother to fetus in elective cesarean delivery. OBstet Gynecol. 1996;87:244-8.

16.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.

17. Lok AS. Chronic hepatitis B. N Engl J Med 2002; 346: 1682-3.

18. 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.

19. MandelBaum B, Brough AJ. Hepatitis following multiple intrauterine transfusions. Report of a case. OBstet Gynecol. 1967;30:188-91.

20. 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.

21. Poovorawan Y, Chongsrisawat V, TheamBoonlers A, Vimolkej L, Yano M. Is there evidence for intrauterine HBV infection in newBorns

of hepatitis B carrier mothers? Southeast Asian J Trop Med PuBlic Health. 1997;28:365-9

22. 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.

23. 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.

24. 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.

25. 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 Gasteroenterol 1984; 1: 181-5.

26. 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. Yang YJ, Liu CC, Chen TJ, Lee MF, Chen SH, Shih HH, Chang MH. Role of hepaitits B immunogloBulin in infants Born to hepatitis B e antigen-negative carrier mothers in Taiwan. Pediatr Infec Dis J 2003; 22: 584-8. 55:

27. WM Xu, YT Cui, L Wang , H Yang , ZQ Liang , XM Li, SL Zhang , FY Qiao , F CampBell , CN Chang , Gardner S, and Atkins M.

Lamivudine in late pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus infection: a multicentre, randomized, douBle-Blind, placeBo-controlled study. J of viral hepatitis 2009; 16:94-103.

28. Wen WH, Chang MH, Zhao LL, Ni YH, Hsu HY, Wu JF, Chen PJ, Chen DS, Chen HL. Mother-to-infant transmission of hepatitis B virus infection: Significance of maternal viral load and strategies for intervention. J Hepatol. 2013;59:24-30.

(八)圖表：

表一：HBsAg(+)母親所生子女帶原比率

Maternal HBeAg status	Children (N)	Children HBsAg(+) (N)	Children HBsAg(+) rate (%)
HBeAg(+)	22	2	9.1
HBeAg(-)	19	0	0
Total	41	2	4.9

計畫編號：DOH102-DC-1101

行政院衛生署疾病管制局 102 年度科技研究發展計畫

總計畫：降低病毒性B型肝炎垂直傳播風險、B型及C型肝炎感染及分子流行病學、致病機轉與治療相關研究

子計畫：3-慢性 B 型及 C 型肝炎患者感染危險因子和自然病程進展及治療療效之病毒及宿主因子之研究-著重世代研究

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： 102 年 1 月 1 日至 102 年 12 月 31 日

＊本研究報告僅供參考，不代表本署意見，如對外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

(十七) 前言 ..... 第 8 頁

(十八) 材料與方法 .....第 14 頁

(十九) 結果..... 第 16 頁

(二十) 討論 ..... 第 21 頁

(二十一) 結論與建議 ..... 第 24 頁

(二十二) 計畫重要研究成果及具體建議 ..... 第 25 頁

(二十三) 參考文獻 ..... 第 26 頁

(二十四) 圖、表.....第 29 頁

附錄：本期發表論文目錄.....第 43 頁

中文摘要

第一部份：

背景：對於慢性 B 型肝炎患者，高病毒量代表著肝硬化及肝癌風險的增加，而對於低病毒量之患者，血清中 B 型肝炎表面抗原濃度越高，發生肝癌的風險越大，但對於表面抗原濃度，是否可以預測慢性肝炎或肝硬化的發生，目前仍缺乏相關的研究。

方法：我們總共納入 1068 位慢性 B 型肝炎 e 抗原陰性，且病毒量小於 2000 IU/mL 的患者，其追蹤年限平均為 13.0 年，我們將患者的表面抗原濃度，和日後發生病毒複製的再活化（在追蹤第三年發生病毒量大於 2000 IU/mL），慢性肝炎，慢性肝炎急性發作及肝硬化的關係，作進一步的分析。

結果: 在 1068 位患者中，慢性肝炎的年發生率為 2.0%。表面抗原濃度被證實為發生慢性肝炎的預測因子。多變項分析顯示，表面抗原濃度≧1000 IU/mL 的患者，相對於小於 1000 IU/mL 的患者，發生慢性肝炎的風險比為 1.5 (95%信賴區間為 1.2-1.9)，我們同時也發現表面抗原濃度和慢性肝炎急性發作以及肝硬化有正相關。此外，表面抗原濃度≧1000 IU/mL 的患者，相對於小於 1000 IU/mL 的患者，發生的病毒複製的再活化的風險約為 1.7 倍。而對於低病毒量的患者，其表面抗原濃度小於 1000 IU/mL 且 ALT<40 U/L，則發生慢性肝炎的年發生率為將從 2%降為 1.1%。

結論: 對於 e 抗原陰性且低病毒量之患者，表面抗原濃度越高，其疾病進展的風險越大，若低病毒量合併表面抗原濃度<1000 IU/mL 及 ALT<40 U/L，則可以區分出一群微風險的慢性 B 型肝炎患者。

第二部分：

背景：目前「慢性 B、C 型肝炎藥物給付試辦計畫」對於 B 型肝炎的患者，給付 3 年的口服藥物治療。停用這些藥物之後，常見到 B 型肝炎病毒復發，甚至導致肝衰竭的情形。因此如何預測停藥後病毒復發的風險是臨床上很重要的一個課題。

方法：我們擬收集 200 位使用 B 型肝炎口服藥物後停藥的患者，於停藥時及停藥後停藥後第 1、3、6、9 及 12 個月和臨床復發時檢測 B 型肝炎病毒量以瞭解病毒復發的情形，另外檢測停藥時的病毒及宿主因子，

希望藉由這些病毒及宿主因子來瞭解影響停藥後引起病毒復發的因素。
結果：至 102 年 10 月止，從病歷回溯研究中，我們總共納入了 153 位服用 entecavir 後停藥的患者，其中 e 抗原陽性共 70 位，e 抗原陰性共 83 位。在 e 抗原陰性的患者，其中有 16%於停藥後約 12 個月復發。對於 e 抗原陽性的患者，其中有 27%於停藥後約 8 個月復發。
結論：使用抗病毒藥物 entecavir 治療 3 年後，約有 16-27%會在停藥後 8-12 個月復發，這提供了臨床上觀察復發及再治療的時機。
第三部分：
背景：台灣一項以社區為主的世代研究（REVEAL-HCV），發現在 925 位大於 30 歲以上的成年人中，較高的 C 型肝炎病毒量、較高的肝功能(ALT 值)以及基因型第一型的感染與肝癌的發生有關。由於這是個社區健康民眾為主的世代研究，然而在醫院進行慢性 C 型肝炎自然病史的追蹤觀察，目前仍闕如。
方法：我們擬於三年內建立醫院為主的慢性 C 型肝炎患者世代，收集 300 名未接受過抗病毒藥物治療的慢性 C 型肝炎患者，檢測及探討其病毒及宿主因子對於肝硬化及肝癌的進展。
結果：至 102 年 10 月止，我們已經收集了 672 位患者進入研究，平均追蹤了 11 年。初步統計分析，發現進入研究時較高的病毒量(n=266)，會有較高的風險導致肝硬化、肝癌及死亡。開始追蹤時的肝功能越高，也有較高的風險會導致將來的肝硬化、肝癌及死亡。但並沒有發現 C 型肝炎的基因型會與肝硬化、肝癌或死亡有關。
結論：從初步的資料分析，C 型肝炎的病毒量及肝功能越高，會有較高的風險導致將來的肝硬化、肝癌及死亡。

關鍵詞：B 型肝炎，表面抗原，慢性肝炎，肝硬化，病毒復發

英文摘要：

Background & Aims: Chronic hepatitis B patients with high viral loads are at increased risk of cirrhosis and hepatocellular carcinoma (HCC). In those with low viral loads, higher hepatitis B surface antigen (HBsAg) levels have been shown to predict HCC development. However, little is known about the difference in risk for other hepatitis B virus (HBV)-related adverse outcomes with varying HBsAg levels.

Methods: A total of 1068 Taiwanese hepatitis B e antigen (HBeAg)-negative HBV carriers with serum HBV DNA level <2000 IU/mL at baseline were followed for a mean duration of 13.0 years. Patients were categorized based on their HBsAg levels, and the relationships between HBsAg level and development of HBV reactivation (HBV DNA >2000 IU/mL at year 3 for follow-up)，HBeAg-negative hepatitis, hepatitis flare, and cirrhosis were investigated.

Results: Of the 1068 patients with low viral loads, 280 developed HBeAg-negative hepatitis with an annual incidence rate of 2.0%. HBsAg level, but not HBV DNA level, was found to be a risk factor for HBeAg-negative hepatitis. Multivariate analysis showed that the adjusted hazard ratio in patients with HBsAg level ≧1000 versus <1000 IU/mL was 1.5 (95% confidence interval, 1.2-1.9). The positive correlation was present when evaluating other endpoints, including hepatitis flare and cirrhosis, and remained consistent when the study population was restricted to those with normal alanine aminotransferase (ALT) level at baseline. In addition, the HBV reactivation rates were 18.3% and 10.5% in HBsAg level≧1000 and <1000 IU/mL, respectively (*P*<.001). The annual incidence rate of HBeAg-negative hepatitis was lowered to 1.1% in those with low levels of HBV DNA, HBsAg, and ALT.

Conclusions: In HBeAg-negative patients with low viral loads and genotype B or C virus infection, a higher HBsAg level can predict disease progression. HBsAg <1000 IU/mL in combination with low levels of HBV DNA and ALT help define minimal-risk HBV carriers.

Keyword：Hepatitis B virus, HBsAg, HBeAg-negative hepatitis , cirrhosis, HBV reactivation

Part 2

Background: According to current reimbursement guideline for chronic

hepatitis B, a 3-year reimbursement plan was initiated since 2009. After discontinuation of anti-HBV agents, clinical relapse is frequently seen and even resulted into liver failure. Therefore, it is important to find clinical predictors for viral relapse after discontinuation of treatment.

Methods: We plan to collect 200 HBV patients to stop the anti-HBV therapy and quantify the viral loads serially to investigate the frequency of viral relapse. In addition, the associated virological and host factors will also be investigated to find the predictors for viral relapse.

Results: Till October 2013, from retrospective chart review, we included 153 patients completed entecavir treatment (HBeAg-positive: 70 and HBeAg-negative: 83). Among HBeAg-negative patients, 16% patients experienced clinical relapse about 12 months after therapy. In HBeAg-positive patients, about 27% of them had virological relapse about 8 months off therapy. The predictors for virological relapse are under investigation.

Conclusion: After 3 year entecavir therapy, about 16-27% of patients will experience viral relapse about 8-12 months off therapy. This finding provides important timing to observe the viral relapse for re-treatment strategy.

Part 3

Background: In a community-based cohort study (REVEAL-HCV), among 925 chronic hepatitis C carriers older than 30 years, the higher HCV RNA load, higher ALT levels as well as genotype 1 infection were associated with HCC development. This cohort focused on health volunteer; however, hospital-based natural history cohort study is still lacking.

Method: We plan to establish a hospital-based cohort of chronic hepatitis C patients including 300 treatment-naïve HCV carriers. We would like to investigate the virological and host factors associated with the progression of cirrhosis and HCC.

Results: Till October 2013, we enrolled 672 patients with a mean follow-up of 11 years. The preliminary analysis showed greater HCV RNA load (n=266) associated with a greater risk of the development of liver cirrhosis, HCC and all-cause mortality. The higher baseline ALT level also caused higher risk of liver cirrhosis, HCC and all-cause mortality. However, there was no association between HCV genotypes and these advanced disease

conditions.
Conclusion: from preliminary analysis, the higher HCV RNA and ALT levels will associated with a greater risk of liver cirrhosis, HCC and all-cause mortality.

Keyword: hepatitis B, hepatitis B surface antigen, chronic hepatitis, liver cirrhosis, viral relapse

前言：

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 25 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 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，故往後三十年間，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。

在亞洲，大部分的慢性 B 型肝炎感染的患者，都是在周產期或 2 歲之前得到感染[1]。其自然病史的分期，可以依據病毒和宿主之間的交互作用，分為三期[2]（如圖一）。第一個時期是免疫耐受期：大部分的孩童及年輕人皆屬於這個時期，其臨床表現為血清中 e 抗原呈陽性且病毒量高($>2\times10^7$IU/ml)，但 ALT 數值卻是正常或是輕微的上升，肝臟中病毒大量的複製，但宿主對 B 型肝炎病毒的免疫反應，卻相當有限，顧名思義為免疫耐受期。到了 20 至 40 多歲間，會進入第二個時期，稱之為免疫廓清期：之前沒有症狀的帶原者，會開始有一些急性發作的症狀，同時血清中的 ALT 也會反覆的上升，在肝臟中，肝細胞會因為宿主免疫反應而遭破壞，在經過一段時期肝臟反覆的發炎之後，病人的 e 抗原會被清除，e 抗體會出現，吾人稱之為 e 抗原的血清轉換，同時病人血清中的病毒量也會隨之下降。之後的病人會進入第三個時期，稱之為低複製期(low replication)或不活動帶原狀態（inactive carrier state），在這個時期，血清中的病毒量通常較低 (< 2000IU/ml)，ALT 數值正常，在肝臟中，病毒的複製會被抑制，同時肝臟細胞也不再遭到破壞。由於病毒的複製僅被抑制，但未被清除，故病人血清中的表面抗原仍為陽性。這群病人在長期追蹤後，每年有 1-2%的會發生表面抗原血清轉換 [3, 4]。然而有部分不活動帶原者，會以每年 2.2-3.3%的機會[5, 6]，產生 B 型肝炎病毒的再活化，也就是進入再活化期(reactivation phase)，或是 e 抗原陰性慢性 B 型肝炎：這些病人的臨床表徵包括血清中病毒量上升（>2000IU/ml）、ALT 數值

上升，以及肝臟細胞再次受到免疫系統的破壞。從過去台灣的一項以社區為主的世代研究(REVEAL-HBV)指出，在大於 30 歲得患者，e 抗原陽性以及血清中病毒量大於 2000 IU/mL 的病患，日後產生肝癌的危險性相對較高[7];而我們研究團隊，在過去 3 年的研究中，利用 2688 位在台大醫院長期追蹤病患，所建立起的以醫院為主的世代研究(ERADICATE-B)中指出，除了 e 抗原及血清中的病毒量以外，血清中的表面抗原濃度，能對於所謂低病毒量的患者，更進一步細分肝癌的風險，也就是說對於血清中病毒量<2000 IU/mL 的患者，血清中表面抗原濃度<1000 IU/mL，會較表面抗原濃度大於 1000 IU/mL 的患者，15 年後發生肝癌的風險更低 [8]。此外，若以肝硬化為目標，我們發現同樣的趨勢，在低病毒量的族群當中，血清中表面抗原濃度<1000 IU/mL，會較表面抗原濃度大於 1000 IU/mL 的患者，具有較低之肝硬化的風險。因此，合併血清中的病毒量及表面抗原濃度，能更進一步區分出一群所謂肝癌及肝硬化微風險的患者（minimal-risk for cirrhosis and HCC）”。

由於慢性肝炎，肝硬化及肝癌，為我們所熟知的慢性肝炎三部曲，同時病毒複製的再活化，更是慢性 B 型肝炎疾病進展的動力，既然我們已經發現表面抗原濃度對於低病毒量的 B 型肝炎帶原者，能進一步區分其肝硬化及肝癌的風險，我們在第一年的計畫中，蒐集這 1068 位 e 抗原陰性且低病毒量的患者，是否產生慢性肝炎及肝硬化的紀錄，同時並檢測病人追蹤三年後的 B 型肝炎病毒量，我們將接者分析表面抗原的濃度，和日後發生病毒複製再活化，慢性肝炎以及肝硬化等併發症的關係。

第二部分

慢性 B 型肝炎的治療，在最近的 10 年內，進展相當迅速。亞太及歐洲肝病醫學會在 2012 年提出慢性 B 型肝炎的治療準則，建議根據病人的 e 抗原狀態、血清病毒量、ALT 值及肝臟切片的活性作為治療的參考。[9]治療的短期目標包括：ALT 的正常化（生化學目標），e 抗原的陰轉或 e 抗體的出現、血清病毒量的下降（病毒學目標）及肝臟組織中肝炎活性或纖維化的改善（組織學目標）；而中期目標是表面抗原清除並產生表面抗體；長期目標是減少肝硬化、肝癌的生成，降低死亡率。幾個大型臨床試驗指出，抗病毒藥物或是干擾素的治療可以獲得不錯的短期效果，然而這些治療是否可以達到終極的長期目

標，包括降低肝硬化、肝癌的發生及死亡率則仍不是很清楚。[10]由於肝炎進展至肝癌需要數十年的時間，這些問題的解答仍待更多、更長期對於治療患者的追蹤研究。

目前在台灣，除了有短、長效型兩種干擾素之外，也有另外5種核苷(酸)類似物（nucleos(t)ide analog），包括干安能(lamivudine)、干適能（adefovir dipivoxil）、貝樂克（entecavir）、喜必福（telbivudine）以及惠立妥(tenofovir disoproxil fumarate)。我國健保體系自民國92年10月1日起施行「慢性B、C型肝炎藥物給付試辦計畫」，針對符合治療標準者給予12至18個月的藥物治療，自民國97年8月1日起給付貝樂克及喜必福，自民國98年11月1日起更擴大藥物治療給付的時間至36個月。

根據今年亞太肝病醫學會的治療準則，對於e抗原陽性的慢性B型肝炎患者，建議治療至e抗原血清轉換後12個月且B型肝炎病毒量未檢出時可以停藥。對於e抗原陰性的慢性B型肝炎患者，建議治療至B型肝炎病毒量未檢出連續三次，每次間隔6個月時，則可以停藥。而歐洲肝病醫學會對於e抗原陽性患者的治療期間有相同的建議，對於e抗原陰性的患者，則是建議要治療到表面抗原血清轉換後，產生了保護性的表面抗體時才建議停藥。[9]由於醫療資源有限，我們健保給付採取定時給付的方式，對於非肝硬化患者目前一律給予36個月的給付。當給付結束後，若尚未達到亞太肝病醫學會或是歐洲肝病醫學會治療準則建議治療終點的患者，臨床醫師可以建議患者改為自費繼續治療，達到建議的治療目標才停藥。只可惜許多B型肝炎患者經濟能力不佳，無法支付每個月三至六千元的藥物費用，而中斷治療，因此可能導致病毒復發，產生抗藥性，增加治療複雜度。

對於口服抗病毒藥物停藥後的研究，目前仍然不多。最近一個觀察88位e抗原陽性患者接接受口服抗病毒藥物（包括干安能、干適能、貝樂克、惠立妥及合併治療）達到e抗原血清轉換的患者，發現即使在e抗原血清轉換後再接受平均1年的鞏固療法，在後來的追蹤時間，仍有90%的患者經歷病毒復發的情形，其中38%的患者肝功能轉為異常。因此，E抗原血清轉換似乎不是個非常持久的治療終點，停藥後仍然要仔細監測病毒或是肝炎復發的情形。[11]在另一個研究中，84位接受干安能、干適能及貝樂克後達到治療目標而停藥後的患者，其中37位患者（44%）平均於停藥後4.3個月產生病毒復發，而停藥後一年中產生病毒復發的比率，在e抗原陽性患者佔42%，在e抗原陰性的患者佔47%。[12]在多變項的分析中曾有干安能抗藥性、病毒抑制較慢、及停藥時較高的HBsAg值，可以預測停藥後復發的情形。在11位

停藥時HBsAg<100 IU/mL的患者中，僅有1位產生停藥後復發的情形。[12]從前面的研究顯示，僅僅依照亞太肝病醫學會的治療準則即停藥，似乎仍有一定比例的患者會產生停藥後復發，而停藥時的HBsAg值似乎可以做為預測復發的指標。

B 型肝炎表面抗原是診斷、追蹤及治療的指標。自從表面抗原可以定量之後，這個指標就開始被廣泛探討其於臨床上的應用。接受長效型干擾素治療前較低的表面抗原濃度、治療中表面抗原濃度較早、較快降低及下降幅度越大，或是治療結束時表面抗原濃度越低，均被發現可以預測治療後持續病毒反應及表面抗原陰轉。一個香港的研究指出，使用長效型干擾素及干安能合併治療時，治療前的表面抗原濃度低於 10,000 IU/mL 或是治療結束時的表面抗原濃度低於 1,500 IU/mL 可以預測治療結束後一年 B 型肝炎病毒量小於 10,000 copies/mL。[13]另一個研究發現當 e 抗原陰性的患者接受長效型干擾素治療時，治療中第 12 週的血清表面抗原濃度下降超過 0.5 log 或是治療中第 24 週的血清表面抗原濃度下降超過 1 log，可以預測持續病毒反應。[14]而這些 e 抗原陰性的患者接受長效型干擾素治療結束時（48 週）的表面抗原濃度下降超過 1 log 及表面抗原濃度低於 10 IU/mL 與治療結束 3 年後表面抗原清除的情形高度相關。[15]

B型肝炎的核心抗體(anti-HBc)是診斷B型肝炎感染最傳統的指標，藉由一個新發展的檢測方式，目前可以量化患者血清中的核心抗體。這些核心抗體，目前被認為與抗B型肝炎宿主的免疫力有關。最近的研究指出，慢性B型肝炎患者血清中的anti-HBc濃度較過去帶原者（past HBV infection）高，且anti-HBc的值亦會隨著ALT而上升。在兩群接受干適能及長效型干擾素治療的e抗原陽性患者中，發現可以達到e抗原血清陰轉的患者，其治療前的anti-HBc值會較高。因此，治療前的anti-HBc直可以代表宿主對抗B型肝炎病毒的免疫指標。[16]

健保局目前的「慢性B、C型肝炎藥物給付試辦計畫」給付3年的口服藥物治療。這些患者停藥後，常常會經歷肝炎重新復發，需要再次治療。因此如何預測停藥後病毒復發的風險是臨床上很重要的一個課題。由於停藥時病毒常常是未檢出的情形，因此吾人必須利用一些新的病毒血清標記（如HBsAg及anti-HBc），來做為預測停藥後B型肝炎復發的參考。另一方面，治療前相關的病毒因子，包括血清中病毒量、病毒基因型、表面抗原、e抗原、核心抗原濃度及病毒突變株，是否也會影響停藥後的復發，也是臨床上很重要的問題，找出影響停藥後復發的因素，以延長復發風險較高患者治療的時間已減少復發，能更有效的控制慢性B型肝炎及相關的併發症。

本子計畫主要在探討慢性 B 型肝炎患者接受各種抗病毒藥物時影響停藥後復發的因子(包括治療前及停藥時)。從防疫的角度來看，當吾人可用更有效的策略控制及治療慢性 B 型肝炎帶原者時，則其相關的水平及垂直傳染皆可能因而減低，因此新感染的患者預期會逐年減少。

第三部分

全世界約有 1 億 7 千萬人感染 C 型肝炎病毒。根據 2007 年最新的統計，在台灣 20 歲以上的成人 C 型肝炎帶原率為 4.4%，亦即約有四十萬人為 C 型肝炎的帶原者，其中隨年齡增長而 HCV 之盛行率也越高。感染 C 型肝炎病毒之後約有 80%的患者會成為慢性帶原者，其中 20%會進展為肝硬化。因此，除了慢性 B 型肝炎之外，慢性 C 型肝炎對於國人的健康、生活及社會經濟亦有很大的影響。

從最近一個台灣一項以社區為主的世代研究（REVEAL-HCV），中，在 1991 至 2006 年間收集了 925 位 30-65 歲的成年人並長期追蹤。檢驗他們進入研究時的肝功能，病毒量及病毒基因型，並連結他們罹患肝癌臨床資料。此研究發現，總共追蹤了 8476 人年後，總共有 55 名患者產生肝癌，因此肝癌的發生率約為 650/100,000 人年。肝癌的累積發生率隨著 C 型肝炎的病毒量上升而增加，從 1.1%(病毒量陰性)到 6.4%(低病毒量)及 14.7% (高病毒量)（P<.001）。相同的，肝癌的累積發生率隨著肝功能上升而增加，從 1.7%(ALT<15 U/L)到 4.2% (15-45 U/L)到 13.8% (曾>45 U/L)。病毒基因型第一型的患者其肝癌的累積發生率(12.6%)也較非第一型者顯著上升（4.5%, P<.001）。這個研究指出病毒量、肝功能及病毒基因型是影響肝癌產生很重要的因子。[17]由於這是個社區為主的世代研究，受試者多為健康的民眾。然而關於慢性 C 型肝炎自然病史的追蹤觀察，在醫院進行以病人為主的世代研究，目前仍闕如。我們相信醫院患者的肝功能異常比例較高，且有較多的共病情形，應該會有較高肝癌發生的情形。

另一方面，近年來，對於宿主因子影響慢性 C 型肝炎最重要的發現就是 IL28B 基因多形性。IL28B（rs8099917 或 rs12979860）的基因多形性顯著的影響了 C 型肝炎病毒自然清除，以及影響了長效型干擾素的療效。[18-21]這個基因多形性也說明了世界不同人種對於慢性 C 型肝炎治療效果的差異。然而此一宿主因子是否影響疾病的進展至肝硬化或肝癌目前仍不清楚。

因此本子計畫希望能建立一個以醫院患者為主的慢性 C 型肝炎長期追蹤世代，並探討病毒及宿主因子對於疾病進展的影響。

第四部分

由於急性 B 型、C 型肝炎主要經由血清接觸傳染，傳統上包括刺青、紋眉、使用不潔針頭注射、危險性行為、輸血等途徑。隨著醫療進步及民眾知識水準越來越高，是否目前的急性病毒性肝炎的感染仍循以上途徑目前並不清楚。因此我們計畫藉由回溯病歷的方式，檢視台大醫院過去 20 年來診斷急性 B 型及 C 型肝炎患者之病歷及向疾病管制局之通報資料，以統計及建立病毒性肝炎感染之危險因子。

材料與方法：

1. 病毒複製再活化，慢性肝炎，慢性肝炎急性發作的診斷標準
   由於經費因素，無法每年檢測病毒複量，因此我們定義在追蹤第三年時，病毒量大於 2000 IU/mL 為病毒複製的再活化，慢性肝炎的定義為 ALT 值上升大於兩倍的正常值的上限同時合併血清中病毒量大於 2000 IU/mL。慢性肝炎急性發作的定義為 ALT 值上升大於 5 倍的正常值的上限同時合併血清中病毒量大於 2000 IU/mL。以上因 B 型肝炎病毒感染所造成的肝炎診斷，除了上述的必備條件之外，還需要排除合併酒精性肝炎、自體免疫性肝炎，以及其他病毒性肝炎的證據。
2. 血清學的檢驗
   血清中 HBsAg, anti-HBs, HBeAg, anti-HBe, anti-HCV 等檢驗，都是使用亞培的試劑 (Abbott Laboratories, North Chicago, IL, USA)。血清中的 anti-HBc 的檢驗，是利用廈門大學開發出來的檢驗試劑。
3. 血清中 B 型肝炎病毒量之定量以及基因型的檢測
   利用 real-time PCR 為基礎的方法，定量血清中之病毒量及基因型。簡言之，藉由試劑先抽出血清中的 DNA(QIAamp DNA Blood Mini Kit; Qiagen Inc., Valencia, CA)，接著用 real-time PCR 的方式來作定量，接著再利用 melting curve 的分析，來決定病毒之基因型。病毒定量的範圍，從 100 到 10^{11} copies/ml。[22]
4. 血清中 B 型肝炎表面抗原濃度的定量
   血清中 B 型肝炎表面抗原濃度的定量，會使用亞培的 Architect HBsAg QT (Abbott Laboratories, Abbott Park, IL, USA)，並依據相關使用說明，完成表面抗原的定量。[23, 24]
5. 血清中 C 型肝炎病毒定量及基因型的檢測
   我們將利用之前已經建立的方法，以 QIAamp RNA Blood Mini Kit 萃取血清中的 C 型肝炎病毒，並利用 LightCycler (Roche Diagnostics Applied Science, Penzberg, Germany)進行 realtime PCR 已定量 C 型肝炎病毒，並進行病毒分型。
6. 檢驗 IL28B 基因多形性

   我們將利用之前已經建立的方法，依照 ABI TaqMan allelic discrimination kit 進行基因多形性的檢測。[25]

7. 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 8.2; Stata Corp, College Station, TX)分析。

結果：

第一部分

病人的基本資料

表 1 總結在 ERADICATE-B 世代研究中的 1068 位慢性 B 型肝炎患者且病毒量<2000 IU/mL 的基本資料 。其中 600 位患者(56.2%) 為男性; 910 位患者之(85.2%) ALT 數值 <40 U/L; 523 位患者呈現(19.5%) e 抗原陽性; 754 位患者的 (28.1%) B 型肝炎病毒量 ≧200,000 IU/mL; 585 位患者的(54.8%) 表面抗原濃度 <1000 IU/mL。

追蹤結果

這個世代研究共有 13904.4 的追蹤人年，平均追蹤年限為 13.0 ± 5.7 years (中位數: 13.3 年; 範圍: 0.4-26.4 年)。在整個追蹤的期間中，有 280 位患者發生 e 抗原陰性之慢性肝炎，發生率為約每年 2.0%，有 98 位患者發生慢性肝炎急性發作，發生率為每年 0.6%。而在 980 位有追蹤第三年的病毒量的患者中，有 138 位產生病毒複製再活化 (14.1%)。

利用 Youden index 分析不同表面抗原濃度預測慢性肝炎發生的優劣

為了找出最適當的表面抗原濃度,我們利用 ROC 曲線及 Youden index 分析不同表面抗原濃度預測慢性肝炎發生的優劣，我們分析了 718 位追蹤滿 14 年的患者，其中有 243 位產生 e 抗原陰性之慢性肝炎，在計算了各個切點的 sensitivity 以及 specificity 之後，利用 Youden index 來決定最佳的切點 (如表 2)。其理想值為 993.5 IU/mL, 也相當接近 1000 IU/mL.為了方便應用起見，我們決定使用 1000 IU/mL 當作切點來分析。

在 e 抗原陰性的患者中，表面抗原濃度在低病毒量的族群，和 e 抗原陰性之慢性肝炎及慢性肝炎急性發作的關係

從圖 2A 中可見,表面抗原濃度≧1000 IU/mL 的患者,相對於小於 1000 IU/mL 的患者，發生慢性肝炎的風險較高，其多變項調整後的風險比為 1.5 (95%信賴區間為 1.2-1.9),我們同時也發現表面抗原濃度和慢性肝炎急性發作有關（如圖 2B）,對於表面抗原濃度≧1000 IU/mL 的患者,其產生慢性肝炎急性發作的風險為小於 1000 IU/mL 的 2.3 倍(95% 信賴區間為 1.5-3.5)。

在 e 抗原陰性的患者中，表面抗原濃度在低病毒量的族群，和發生病

毒複製再活化的關係

對於低病毒量的患者，病毒複製的再活化(HBV reactivation)是日後產生慢性肝炎的主因。因此我們假設，血清中的表面抗原濃度和產生病毒複製再活化有正相關。然而以現階段的研究人力及經費，吾人無法檢測每一支庫存血清的病毒濃度，故我們僅對在追蹤第三年時仍有保存的 980 支血清作病毒量的檢測，並分析和納入研究時表面抗原的關係。從圖 3 中可知，在追蹤第三年時表面抗原大於 1000 IU/mL 的患者，無論是分析全部 980 位患者(18.3% versus 10.5%, P<.001)或是作 ALT 值<40 U/L 的次族群分析 (17.2% versus 9.9%, P=.002)，都比表面抗原濃度小於 1000 IU/mL 的患者，產生病毒複製的再活化(也就是血清中病毒量大於 2000 IU/mL)的機會來的高。

血清中病毒量、表面抗原濃度，及 ALT 值的波動對於日後發生慢性肝炎的影響

為了瞭解血清中病毒量、表面抗原濃度，及 ALT 值的波動對於日後之慢性肝炎風險的影響，我們將研究中追蹤第三年時能取得病毒量及表面抗原濃度資訊，且前三年沒有發生慢性肝炎的患者作而在納入研究時 ALT 值<40 U/L 的 797 位患者，作進一步的分析。目的是為透過這兩項分析來探討相關因子的變化對於日後發生慢性肝炎的影響。從表 3 中可見，在單變相分析中，相對於那些具有持續低病毒量、低表面抗原濃度，或是正常 ALT 值的病患，只要有其中一項變數是持續高或是異常者，慢性肝炎的風險性都會顯著的上升。舉例而言，在納入研究及追蹤第三年時，表面抗原濃度在兩個時間點都大於 1000 IU/mL 的患者，相對於表面抗原濃度都小於 1000 IU/mL 的患者其風險比為 2.0 (95%信賴區間：1.4-2.9) 。此外，若病患的病毒量增加為大於 2000 IU/mL，其發生慢性肝炎的風險比也會增加為 2.7 (95%信賴區間：1.8-4.1)。多變項分析也顯示，病毒量增加、ALT 值上升、表面抗原濃度持續異常，以及 ALT 值持續異常的患者，都是日後產生 e 抗原陰性慢性肝炎的獨立危險因子。

如何在篩檢上應用表面抗原定量

在臨床上，檢測病毒量是評估病毒活性作有效的指標，但由於病毒量變化幅度大，同時檢測昂貴（一次約 2000 元），因此應用上可能會有成本效益上的考量，因此若能使用較便宜表面抗原的定量來取代病毒量，則不失為極具臨床價值的應用。我們分析了 ERADCICATE-B 研究中，所有 e 抗原陰性且 ALT 於納入研究時<40 U/L 的患者（臨床上

初次診斷為不活動性帶原者），共 1686 位，我們發現病毒量>20,000 IU/mL（高病毒量的患者）仍有 19.4%（圖 4A），若進一步分組探討表面抗原和病毒量的關係，我們發現在表面抗原<100 IU/mL 的族群（約戰這個族群中的 20%），僅有 5.6%的病患其病毒量>20,000 IU/mL(圖 4B)，比例相當低，由於現階段若使用半定量之亞培試劑（一次約 160 元），在表面抗原<250 IU/mL 之時會有定量數值的顯示，因此若運用於篩檢，不失為有效的工具。

第二部分

病人的基本資料詳列於表 4。對於 e 抗原陰性的患者，總共納入了 83 名完成 3 年治療後停藥的病人。對於 e 抗原陽性的患者，總共納入了 70 名完成 3 年治療後停藥的病人。

在 e 抗原陰性的 83 名患者中，平均停藥的年齡為 50 歲，男性佔 72 %。治療前有 2 位患者為肝硬化。在接受治療前已有 15 位（18%）曾接受過其他的抗病毒藥物治療。他們平均接受 3 年的 entecavir 治療，關於是否達到亞太肝病醫學會的停藥標準：共有 43 位（52%）符合、4 位不符合（5%）而 36 位（43%）因為資料不足無法判斷。他們接受治療前的 ALT 平均為 367 IU/mL，HBV DNA 為 5.04 $\log_{10}$ IU/mL。接受治療的原因大部分是因為慢性肝炎發作，少部分（7 位, 8%）為嚴重肝炎發作及肝功能失償（decompensation）。停藥後，到 102 年 10 月初，平均已追蹤 13 個月（範圍是 0-48 個月），共有 13 位（16%）患者臨床復發（ALT 值上升大於兩倍的正常值的上限同時合併血清中病毒量大於 2000 IU/mL）。平均停藥後到復發的時間為 12 個月。

在 e 抗原陽性的 70 名患者中，平均停藥的年齡為 40 歲，男性佔 61 %。在接受治療前已有 9 位（13%）曾接受過其他的抗病毒藥物治療。他們平均接受 2.8 年的 entecavir 治療，關於是否達到亞太肝病醫學會的停藥標準：共有 37 位（53%）符合、32 位不符合（46%）而 1 位（1%）因為資料不足無法判斷。他們接受治療前的 ALT 平均為 392 IU/mL，HBV DNA 為 6.88 $\log_{10}$ IU/mL。接受治療的原因大部分是因為慢性肝炎發作，少部分（2 位,3%）為嚴重肝炎發作及肝功能失償（decompensation）。停藥後，到 102 年 10 月初，平均已追蹤 13 個月（範圍是 0-37 個月），共有 19 位（27%）患者臨床復發（ALT 值上升大於兩倍的正常值的上限同時合併血清中病毒量大於 2000 IU/mL）。平均停藥後到復發的時間為 8 個月。但若考慮未符合停藥標準（如 e 抗原持續陽性）即停藥時，則該 12 位患者應屬於停藥後的肝炎（Withdraw hepatitis）。

我們將治療前的患者年齡、性別、肝功能、病毒量、治療後至病毒消失的時間、病毒消失後鞏固治療的時間、藥物治療的期間、停藥時是否符合亞太肝病醫學會的停藥標準當作治療前或治療中的參數進行單變項分析，發現這些參數在未復發及復發者間均無顯著的差異。若考慮停藥時的肝功能、病毒量、B 型肝炎表面抗原量及停藥後 3 個月的肝功能等停藥後的參數作分析，發現未復發組及復發組間仍沒有統計學上的差異。[表 5, 6]

第三部分

慢性 C 型肝炎患者接受長期追蹤的基本資料詳列於表 7。目前用收納了 672 名未接受抗病毒藥物治療的慢性 C 型肝炎患者，平均年齡為 55 歲，男性占 37%，其中 26%的患者有糖尿病，7%患者有肝硬化。在有檢測 HCV 病毒量的 284 位患者中，平均的病毒量為 4.5 $\log_{10}$ IU/mL。而 C 型肝炎病毒的基因型 1 約佔 63%。這些患者平均追蹤了 11 年。

若我們只分析無肝硬化的患者，並追蹤其後續產生新的肝硬化、肝癌及死亡的情形。則總共有 171 位（27%）患者於追蹤中產生新的肝硬化，109 位（18%）患者產生了肝癌，另外共有 47 位（10%）患者死亡。我們進行存活分析，依據追蹤開始的肝功能、病毒量及病毒基因型做為 3 個指標，觀察後續產生死亡、肝癌及死亡的情形。總共追蹤了 7019 人年。依據依照病毒量，我們分成<10, 10-10,000, 10,000-1,000,000, > 1,000,000 IU/mL 幾個組別，發現隨著病毒量的增加，有較多的患者產生肝硬化（圖 6A, Log rank test P<.001），而病毒量 10,000-1,000,000 及> 1,000,000 IU/mL 兩組產生肝硬化的風險相同。而產生肝癌的風險如圖 6B，我們發現越高的病毒量，有趨勢會產生較多的肝癌(Log rank test P=.028)，但 10,000-1,000,000 組中產生肝癌的風險較> 1,000,000 IU/mL 組來的高。死亡（all-cause mortality）的風險如圖 6C。同樣的，我們發現越高的病毒量，有趨勢會導致較多的死亡(log rank test P=.110)，但 10,000-1,000,000 組中死亡的風險較> 1,000,000 IU/mL 組來的高。

若依照病毒基因型來區別產生肝硬化、肝癌及死亡的風險，則發現基因型 1 或 2 對於產生肝硬化、肝癌及死亡均無顯著的預測價值（log rank test all P>.05）。

若依照開始追蹤時的 ALT 值分為（<40, 41-80, 81-200, >200）幾組來比較，則可以發現月高的 ALT 值，可以預測將來產生肝硬化、肝癌或是死亡的風險。（圖 8ABC）。

我們試者進行多變量分析，利用 Cox regression model 尋求預測各種 outcome 的臨床參數，但因為患者檢測病毒量的人數過少，因此統計的檢力不足，只有看到年齡越大可以預測肝硬化及肝癌發生（$p<.001$）。

討論：

第一部份

對於慢性 B 型肝炎患者來說，肝病三部曲：慢性肝炎，肝硬化，及肝癌是臨床醫師在治療病患，最常遇到的問題[26]。在這個世代研究中，我們首先在前一期的研究中，發現在病毒量小於 2000 IU/mL 的 e 抗原陰性的患者，表面抗原濃度大於 1000 IU/mL 是預測肝硬化及肝癌發生的唯一病毒因子[8, 27]。而在今年的計畫中，我們更進一步對於這些低病毒濃度患者，探討血清中表面抗原濃度和病毒複製再活化，慢性肝炎及慢性肝炎急性發作的關係，我們發現，表面抗原濃度大於 1000 IU/mL，仍然具有較高的風險，產生病毒複製再活化，慢性肝炎及慢性肝炎急性發作。

從過去的研究中也可以得知，表面抗原濃度越低，是預後較佳的指標。最好的例子就是表面抗原濃度越低，清除表面抗原的機會越高[23, 28]。而從目前研究的資料顯示，對於感染病毒基因型 B 或 C 的 B 型肝炎帶原患者，若病毒濃度<2000 IU/mL 合併表面抗原濃度<1000 IU/mL，則產生 e 抗原陰性之慢性肝炎的機會從每年 2%下降到每年 1.1%（圖 5），因此可以用來當作發生疾病進展微風險的預測指標。另外從義大利的一項研究感染病毒基因型 D 型之慢性 B 型肝炎帶原者中發現，使用表面抗原濃度小於 1000 IU/mL，可以用來預測未來三年中持續的低病毒狀態[29]。這個研究更加強了低表面抗原濃度，可以反應宿主對病毒的免疫控制，並進而降低慢性肝炎，肝硬化，及肝癌之風險。綜合以上的證據，我們認為表面抗原濃度低於 1000 IU/mL 可以視為微風險之慢性 B 型肝炎帶原者的條件。

不活動性帶原者狀態(inactive carrier state)嚴謹的操作型定義都是合併 ALT 值正常及病毒量小於 2000 IU/mL[30]，然而，利用這項定義，要找出所謂的不活動性帶原者，有其操作上的困難。因為實務上，不活動性帶原者需要每 3-6 個月就要抽一次血，且每一次抽血的結果都要符合不活動性帶原者的定義並且長期維持這個結果的患者，才能稱之為不活動性帶原者。無法使用單一次的數值，就認定患者為不活動性帶原者。此外，即使病患長期的維持不活動性帶原者的狀態，目前也無法保證病患就能免除於肝硬化或是肝癌的風險。所以我們決定使用微風險之帶原者來稱呼 e 抗原陰性的患者合併有病毒量<2000 IU/mL 合併表面抗原濃度<1000 IU/mL。若表面抗原濃度的角色能夠被廣為驗證，它將在未來提供處理或是治療慢性 B 型肝炎患者更多的訊息，以微風險的患者為例，我們建議其追蹤的年限，可以從現行齊頭式的 3-6 個月，增加至 12 個月。假使有更多的證據能支持這個概念，

相信將能提供給病患更多個人化的醫療。

另外對於篩檢慢性B型肝炎患者,傳統上若e抗原陰性且ALT<40 U/L，我們會認為是低風險的患者，然而仍有約 20%的病患病毒量>20,000 IU/mL，不過若加上表面抗原<100 IU/mL 的條件，僅有 5.6%的病患其病毒量>20,000 IU/mL，比例相對減少，由於現階段若使用亞培試劑定性（或半定量）的試劑，在表面抗原<250 IU/mL 之時會有定量數值的顯示，因此若運用於篩檢，不失為有效的工具。

對於病毒量介於 2000-20000 IU/mL (中病毒量)的患者，以及>20000 IU/mL (高病毒量)的患者，目前仍在分析表面抗原濃度和預後的關係。但初步看來，表面抗原濃度在中病毒量的患者仍有其角色，但對於高病毒量的患者，就沒有幫助，我們將會在明年完成相關的分析。

第二部分

本研究發現抗毒藥物停藥後復發的的比率不低，在e抗原陽性的患者約為27%，在e抗原陰性的患者，約為16%。而復發的時間約在停藥後8-12個月。這樣的訊息提供治療的醫師在調整停藥後追蹤頻率的依據，開始密集追蹤的時間應該自停藥後6個月開始，而這也符合目前健保給付第二次復發療程的規定：停藥後6個月後的病毒復發可以再次治療。

最近長庚醫院的研究指出，對於符合亞太醫學會停藥標準的e抗原陰性患者中(n=95)，在接受約2年的entecavir治療後，約有45.3%的病人會有臨床的復發，且大約在停藥後的8個月復發。其中治療前較低的病毒量可以預測停藥後持續的病毒反應，對於無肝硬化的患者，給予大於64週的鞏固治療可以減少復發的情形。[31]比較起長庚的資料，我們患者復發的比率（16%）遠低於長庚醫院的報告，且復發的時間也晚於長庚醫院的資料，原因可能是因為我們患者中只有2%有肝硬化，而長庚醫院研究的族群有41%患者有肝硬化。目前針對肝硬化的患者，建議要長期治療，而不需要停藥。另一方面，我們患者平均接受3年的entecavir治療，且鞏固治療的時間長達19個月（約76週）這樣的期間長於長庚醫院平均約15個月的鞏固治療。然而，與長庚醫院報告相同的是,似乎停藥時的相關指標(包括HBsAg定量）都不能預測停藥後的復發。B型肝炎口服藥物治療停藥後復發之因素為何？就目前的資料尚未釐清，需要更多案例才能分析。

從我們研究中可以發現，e抗原陽性患者復發的比率較高，但若排除掉未達停藥標準的患者,則實際復發的比率約為19%。有趣的是，是否達到亞太肝病醫學會建議的停藥標準，並不會預測是否復發，需

要更多的患者資料以確認這樣的發現。另一方面，就現行健保給付的條件看起來僅有約5成的患者能在3年治療期間中達到亞太肝病醫學會的停藥標準，是否延長給付的時間會減少停藥後的復發需要更多的患者及更久的觀察時間來驗證。

第三部分

在我們這個長期追蹤未接受抗病毒藥物治療的世代中，我們發現開始追蹤時的病毒量及肝功能可以預測將來產生肝硬化、肝癌及死亡的風險。這樣的發現與 REVEAL-HCV 研究相符合。然而，我們發現似乎病毒量最高及肝功能最高的那一群病人，其風險並不是最高，相關的因素更待進一步的探討。由於我們收集的患者資料中，目前仍有很多患者缺乏病毒量的資料，因此相關的統計分析檢力不足，需要再第二年的研究中，針對就有儲存的檢體重新檢測病毒量，以進行進一步的分析。

我們到目前為止的研究，闡述高病毒量及高肝功能指數的風險，這與 REVEAL-HCV 及 REVEAL-HBV 研究的發現相符合，且我們是利用醫院病人為主的世代，可以進一步驗證。這樣的發現，可以鼓勵患者積極接收治療，以降低病毒量及肝功能，另一方面可提供健保屬等相關醫療政策機關做為參考。

結論與建議：

第一部份

對於 e 抗原陰性且病毒量<2000 IU/mL 的患者，其長期預後仍有很大的差異，從今年的研究中發現，我們可以利用病毒量<2000 IU/mL 合併表面抗原濃度<1000 IU/mL，來定義一群微風險(minimal risk)的慢性 B 型肝炎帶原者。這些病患產生病毒複製再活化，慢性肝炎及慢性肝炎急性發作的風險都較低。在未來，若這個原則能被廣為證實，我們可以將符合這個準則的患者，延長其追蹤的時間，從齊頭式的 3-6 個月延長到 1 年或 1 年以上，已達到個人化的醫療，另外半定量的表面抗原檢測，則可以則可以考慮在篩檢時，那入這相檢驗，約能直接找到 20%的微風險之慢性 B 型肝炎帶原者。B 型肝炎口服藥物治療停藥後復發之因素為何？就目前的資料尚未釐清，需要更多案例才能分析。

第二部分

對於目前健保的三年給付抗病毒藥物的方式，停藥後約有 16-27%的患者於停藥後 8-12 個月復發，且延長鞏固治療的時間似乎可以降低復發的比率。這提供了臨床醫師於停藥後追蹤的依據，而更多的患者及更長的觀察時間仍需要做進一步的研究。

第三部分

目前的研究中發現開始追蹤時較高的病毒量及肝功能，會導致將來較高比率的肝硬化、肝癌及死亡的發生。然而尚有許多病毒量的資料缺乏，因次在第二年的研究中要繼續探討各種病毒因子對於預後的影響。C 型肝炎尤其病毒量高且 ALT 異常者，是肝硬化肝癌之超高危險群，應鼓勵病人接受治療。

計畫重要研究成果及具體建議：

在這一年的計畫中，我們分析了 e 抗原陰性且病毒量<2000 IU/mL 的患者，其病毒複製再活化，慢性肝炎及慢性肝炎急性發作的風險，發現若表面抗原濃度<1000 IU/mL，日後發生併發症的機會，都較表面抗原濃度>1000 IU/mL 為低，以慢性肝炎為例，風險從每年 2%下降至 1.1%，換言之，對於低病毒量且低表面抗原濃度的患者，我們應可考慮延長其追蹤年限，從半年增加到一年，可減少相關醫療支出。而對於慢性 B 型肝炎患者的篩檢，則可以考慮使用加入表面抗原的定量，若患者 e 抗原陰性，肝指數正常，超音波無肝硬化的證據，且表面抗原數值<100 IU/mL，則可以考慮直接視為微風險的患者。

慢性 B 型肝炎抗病毒藥物使用三年停藥後，有 16-27%的患者會在停藥後 8-12 個月經歷肝炎復發，這提供臨床醫師重要的追蹤參考。在停藥後仍要持續追蹤病毒量及肝功能的值，以及時給予肝炎復發時救援性的治療。

慢性 C 型肝炎患者的病毒量及肝功能都會影響將來肝病的惡化（肝硬化、肝癌及死亡），因此，需要鼓勵患者積極接受治療及追蹤。

參考文獻：

[1] Stevens CE, Beasley RP, Tsui J, Lee WC. Vertical transmission of hepatitis B antigen in Taiwan. N Engl J Med 1975;292:771-774.

[2] Chen DS. Natural history of chronic hepatitis B virus infection: new light on an old story. J Gastroenterol Hepatol 1993;8:470-475.

[3] Liaw YF, Chu CM. Hepatitis B virus infection. Lancet 2009;373:582-592.

[4] Chu CM, Liaw YF. HBsAg seroclearance in asymptomatic carriers of high endemic areas: appreciably high rates during a long-term follow-up. Hepatology 2007;45:1187-1192.

[5] Chu CM, Hung SJ, Lin J, Tai DI, Liaw YF. Natural history of hepatitis B e antigen to antibody seroconversion in patients with normal serum aminotransferase levels. Am J Med 2004;116:829-834.

[6] Hsu YS, Chien RN, Yeh CT, Sheen IS, Chiou HY, Chu CM, et al. Long-term outcome after spontaneous HBeAg seroconversion in patients with chronic hepatitis B. Hepatology 2002;35:1522-1527.

[7] Chen HL, Chang MH, Ni YH, Hsu HY, Lee PI, Lee CY, et al. Seroepidemiology of hepatitis B virus infection in children: Ten years of mass vaccination in Taiwan. Jama 1996;276:906-908.

[8] 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 e1143; quiz e1113-1144.

[9] European Association For The Study Of The L. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. J Hepatol 2012;57:167-185.

[10]Sorrell MF, Belongia EA, Costa J, Gareen IF, Grem JL, Inadomi JM, et al. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: management of hepatitis B. Ann Intern Med 2009;150:104-110.

[11]Chaung KT, Ha NB, Trinh HN, Garcia RT, Nguyen HA, Nguyen KK, et al. High frequency of recurrent viremia after hepatitis B e antigen seroconversion and consolidation therapy. J Clin Gastroenterol 2012;46:865-870.

[12]Liang Y, Jiang J, Su M, Liu Z, Guo W, Huang X, et al. Predictors of relapse in chronic hepatitis B after discontinuation of anti-viral therapy.

Aliment Pharmacol Ther 2011;34:344-352.
[13]Chan HL, Wong VW, Tse AM, Tse CH, Chim AM, Chan HY, et al. Serum hepatitis B surface antigen quantitation can reflect hepatitis B virus in the liver and predict treatment response. Clin Gastroenterol Hepatol 2007;5:1462-1468.
[14]Moucari R, Mackiewicz V, Lada O, Ripault MP, Castelnau C, Martinot-Peignoux M, et al. Early serum HBsAg drop: a strong predictor of sustained virological response to pegylated interferon alfa-2a in HBeAg-negative patients. Hepatology 2009;49:1151-1157.
[15]Brunetto MR, Moriconi F, Bonino F, Lau GK, Farci P, Yurdaydin C, et al. Hepatitis B virus surface antigen levels: a guide to sustained response to peginterferon alfa-2a in HBeAg-negative chronic hepatitis B. Hepatology 2009;49:1141-1150.
[16]Yuan Q, Song LW, Liu CJ, Li Z, Liu PG, Huang CH, et al. Quantitative hepatitis B core antibody level may help predict treatment response in chronic hepatitis B patients. Gut 2012.
[17]Lee MH, Yang HI, Lu SN, Jen CL, Yeh SH, Liu CJ, et al. Hepatitis C virus seromarkers and subsequent risk of hepatocellular carcinoma: long-term predictors from a community-based cohort study. J Clin Oncol 2010;28:4587-4593.
[18]Ge D, Fellay J, Thompson AJ, Simon JS, Shianna KV, Urban TJ, et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. Nature 2009;461:399-401.
[19]Suppiah V, Moldovan M, Ahlenstiel G, Berg T, Weltman M, Abate ML, et al. IL28B is associated with response to chronic hepatitis C interferon-alpha and ribavirin therapy. Nat Genet 2009;41:1100-1104.
[20]Tanaka Y, Nishida N, Sugiyama M, Kurosaki M, Matsuura K, Sakamoto N, et al. Genome-wide association of IL28B with response to pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. Nat Genet 2009;41:1105-1109.
[21]Thomas DL, Thio CL, Martin MP, Qi Y, Ge D, O'Huigin C, et al. Genetic variation in IL28B and spontaneous clearance of hepatitis C virus. Nature 2009;461:798-801.
[22]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.

[23]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, 525 e511-512.
[24]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.
[25]Su TH, Liu CH, Liu CJ, Chen CL, Ting TT, Tseng TC, et al. Serum microRNA-122 level correlates with virologic responses to pegylated interferon therapy in chronic hepatitis C. Proc Natl Acad Sci U S A 2013;110:7844-7849.
[26]Chen DS. Fighting against viral hepatitis: lessons from Taiwan. Hepatology 2011;54:381-392.
[27]Tseng TC, Liu CJ, Yang HC, Su TH, Wang CC, Chen CL, et al. Serum hepatitis B surface antigen levels help predict disease progression in patients with low hepatitis B virus loads. Hepatology 2013;57:441-450.
[28]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.
[29]Brunetto MR, Oliveri F, Colombatto P, Moriconi F, Ciccorossi P, Coco B, et al. Hepatitis B surface antigen serum levels help to distinguish active from inactive hepatitis B virus genotype D carriers. Gastroenterology 2010;139:483-490.
[30]Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. Hepatology 2009;50:661-662.
[31]Jeng WJ, Sheen IS, Chen YC, Hsu CW, Chien RN, Chu CM, et al. Off therapy durability of response to Entecavir therapy in hepatitis B e antigen negative chronic hepatitis B patients. Hepatology 2013.

圖表：

表 1. 1068 e 抗原陰性且病毒量<2000 IU/mL 患者的基本資料

	No. (%) of patients
Gender	
Female	468 (43.8)
Male	600 (56.2)
Age at enrolment	
28-39	565 (52.9)
40-49	317 (29.7)
50-59	132 (12.4)
≧ 60	54 (5.1)
Serum ALT level (U/L)	
<20	582 (54.5)
20-39	328 (30.7)
≧ 40	158 (14.8)
Serum HBV DNA level (IU/mL)	
<200	438 (41.0)
200-1999	630 (59.0)
Serum HBsAg level (IU/mL)	
<10	117 (11.0)
10-99	167 (15.6)
100-999	301 (28.2)
1000-9999	453 (42.4)
≧ 10,000	30 (2.8)
HBV genotype†	
B	515 (81.7)
	105 (16.7)
	10 (1.6)

C	
Undetermined	

NOTE.

ALT, alanine aminotransferase; HBeAg, hepatitis B e antigen; HBV, hepatitis B virus

表 2 在 718 位追蹤滿 14 年的 e 抗原陰性的患者中，利用不同的切點，來計算相對應的 Sensitivities, specificities 以及 Youden indexes

HBsAg level (IU/mL)	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Youden index †
>10	91.8	9.7	0.015
>100	78.2	24.4	0.026
>500	65.4	43.4	0.088
>950	55.6	54.3	0.099
>993.5	54.7	55.6	0.103
>1000	54.3	55.8	0.101
>1050	52.3	57.1	0.094
>2000	39.2	70.0	0.092
>5000	13.6	90.7	0.043
>10000	3.7	97.9	0.016

† Youden index = sensitivity + specificity - 1

表 3 利用納入研究及追蹤 3 年時的血清中病毒量，表面抗原濃度以及 ALT 值，分析產生慢性肝炎的風險

納入研究時病毒量<2000 IU/mL 合併 ALT<40 U/L 之患者，共 797 位				
		年發生率(每 100,000 人年)	風險比(95% 信賴區間)	多變項調整之風險比(95%信賴區間)
血清中病毒量 (IU/mL)				
納入研究時	追蹤第三年			
<2000	<2000	961.9	1.0	1.0
<2000	≧2000	2548.3	2.7 ‡ (1.8-4.1)	2.2 ‡(1.5-3.4)
血清中表面抗原濃度 (IU/mL)				
納入研究時	追蹤第三年			
<1000	<1000	806.3	1.0	1.0
<1000	≧1000	1353.2	1.7 † (1.0-2.8)	1.6 (0.9-2.7)
≧1000	<1000	829.5	1.0 (0.3-3.3)	0.8 (0.2-2.7)
≧1000	≧1000	1599.3	2.0 ‡ (1.4-2.9)	1.9 † (1.3-2.8)
血清中 ALT 值 (U/L)				
納入研究時	追蹤第三年			
<40	<40	937.6	1.0	1.0
<40	≧40	4177.9	5.1 ‡ (3.4-7.6)	3.8 ‡ (2.4-6.0)

§納入多變項分析的因子:年齡，性別，病毒量，表面抗原濃度，及 ALT 值的變化. † P<.05, ‡ P<.001

表 4 e 抗原陽性及陰性停藥患者於用藥前的基本資料

	HBeAg neg	HBeAg pos
N	83	70
Age (year)	50 (11)	40 (11)
Male, n(%)	60 (72)	43 (61)
Liver cirrhosis, n(%)	2 (2)	0 (0)
Treatment experienced, n(%)	15 (18)	9 (13)
Alb (g/dL)	4.5 (0.4)	4.4 (0.4)
ALT (U/L)	367 (821)	392 (457)
AST (U/L)	220 (582)	203 (236)
Cre (mg/dL)	1.0 (0.2)	1.0 (0.6)
PLT (k/uL)	203 (62)	188 (61)
T-Bil (mg/dL)	1.6 (1.9)	1.3 (1.7)
HBV DNA (log IU/mL)	5.04 (2.10)	6.88 (1.63)

表5　e抗原陰性患者中對於停藥後未復發及復發者，治療前、治療中及停藥後參數的比較

	No relapse	Relapse	P value
n	70	13	
Age (year)	49 (11)	52 (12)	.431
Male, n(%)	50 (71)	10 (77)	.487
Treatment experienced, n(%)	15 (21)	0 (0)	.059
Alb (g/dL)	4.5 (0.4)	4.3 (0.3)	.0504
ALT (U/L)	377 (885)	313 (310)	.797
AST (U/L)	220 (621)	218 (315)	.988
Cre (mg/dL)	1.0 (0.2)	1.0 (0.2)	.492
PLT (k/uL)	192 (63)	162 (37)	.104
T-Bil (mg/dL)	1.5 (1.7)	2.2 (2.8)	.200
HBV DNA (log IU/mL)	5.02 (2.0)	5.12 (2.47)	.878
Time to DNA negative (mo)	18 (12)	17 (10)	.786
Consolidation to DNA negative (mo)	19 (11)	20 (12)	.772
ETV duration (yr)	3.02 (0.64)	3.03 (0.76)	.974
STOP_rule (APASL guideline)			.676
Meet	36 (51)	7 (54)	
Not meet	4 (6)	0 (0)	
Unknown	30 (43)	6 (46)	
停藥時			
ALT (U/L)	23 (14)	25 (11)	.638
AST (U/L)	25 (13)	25 (8)	.874
AFP (ng/mL)	3.4 (1.8)	3.1 (1.3)	.535
HBV DNA (log IU/mL)	1.2 (0.4)	1.1 (0.1)	.363
HBsAg > 250 IU/mL, n(%)	26 (63)	6 (86)	.398
停藥 3month			
ALT (U/L)	24 (16)	26 (14)	.618
AST (U/L)	24 (10)	23 (7)	.632
AFP (ng/mL)	3.2 (1.9)	3.0 (1.4)	.753
Time to relapse (mo)	NA	12.3 (8.0)	.690

表 6　e 抗原陽性患者中對於停藥後未復發及復發者的治療前、治療中及停藥後參數的比較

	No relapse	Relapse	P value
n	51	19	
Age (year)	39 (11)	41 (12)	.523
Male, n(%)	32 (63)	11 (58)	.711
Treatment experienced, n(%)	8 (16)	1 (5)	.427
Alb (g/dL)			
ALT (U/L)	397 (492)	380 (356)	.894
AST (U/L)	204 (36)	201 (41)	.959
Cre (mg/dL)	1.0 (0.1)	0.9 (0.0)	.312

PLT (k/uL)	210 (62)	197 (59)	.444
T-Bil (mg/dL)	1.3 (0.3)	1.4 (0.3)	.797
HBV DNA (log IU/mL)	6.82 (0.29)	7.07 (0.51)	.678
Time to DNA negative (mo)	22 (9)	24 (10)	.480
Consolidation to DNA negative (mo)	13 (12)	12 (10)	.926
ETV duration (yr)	2.78 (0.71)	3.02 (0.48)	.174
STOP_rule (APASL guideline)			.185
Meet	30 (59)	7 (37)	
Not meet	20 (39)	12 (63)	
Unknown	1 (2)	0 (0)	
停藥時			
ALT (U/L)	20 (12)	19 (16)	.851
AST (U/L)	23 (10)	21 (8)	.424
AFP (ng/mL)	3.2 (1.3)	3.2 (1.5)	.941
HBV DNA (log IU/mL)	1.15 (0.25)	1.41 (1.04)	.127
HBsAg > 250 IU/mL, n(%)	11 (65)	5 (100)	.266
停藥 3month			
ALT (U/L)	20 (11)	28 (36)	.202
AST (U/L)	20 (7)	25 (18)	.175
AFP (ng/mL)	2.9 (1.1)	2.9 (1.3)	.984
Time to relapse (mo)	NA	8.4 (2.5)	

表7 慢性C型肝炎患者接受長期治療的基本資料

Parameters	Value
N	672
Age (year)	55 (13)
BMI (kg/m2)	23.7 (2.5)
Male, n(%)	248 (37)
Smoking, n(%) (n=552)	92 (17)
Alcohol, n(%) (n=555)	55 (10)
DM, n(%) (n=598)	158 (26)
Alb (g/dL)	4.2 (0.4)
T-Bil (mg/dL)	0.9 (0.7)
AST (U/L)	79 (96)
ALT (U/L)	105 (155)
<=40	218 (32)
41-80	180 (27)
81-200	199 (30)
>200	75 (11)
PLT (k/uL)	175 (73)
HCVRNA (IU/mL) (n=284)	4.5 (2.2)
10-99, n(%)	64 (23)
100-999, n(%)	13 (5)
1,000-9,999, n(%)	14 (5)
10,000-99,999, n(%)	41 (14)
100,000-999,999, n(%)	65 (23)
1,000,000-9,999,999, n(%)	69 (24)
>=10,000,000, n(%)	18 (6)
HCV genotype 1 vs non-1 (n=307)	192 (63)
FU duration (year)	11.0 (4.8)
Liver cirrhosis, n(%)	50 (7)

圖1 ERADICATE-B世代族群研究，病患納入的流程圖

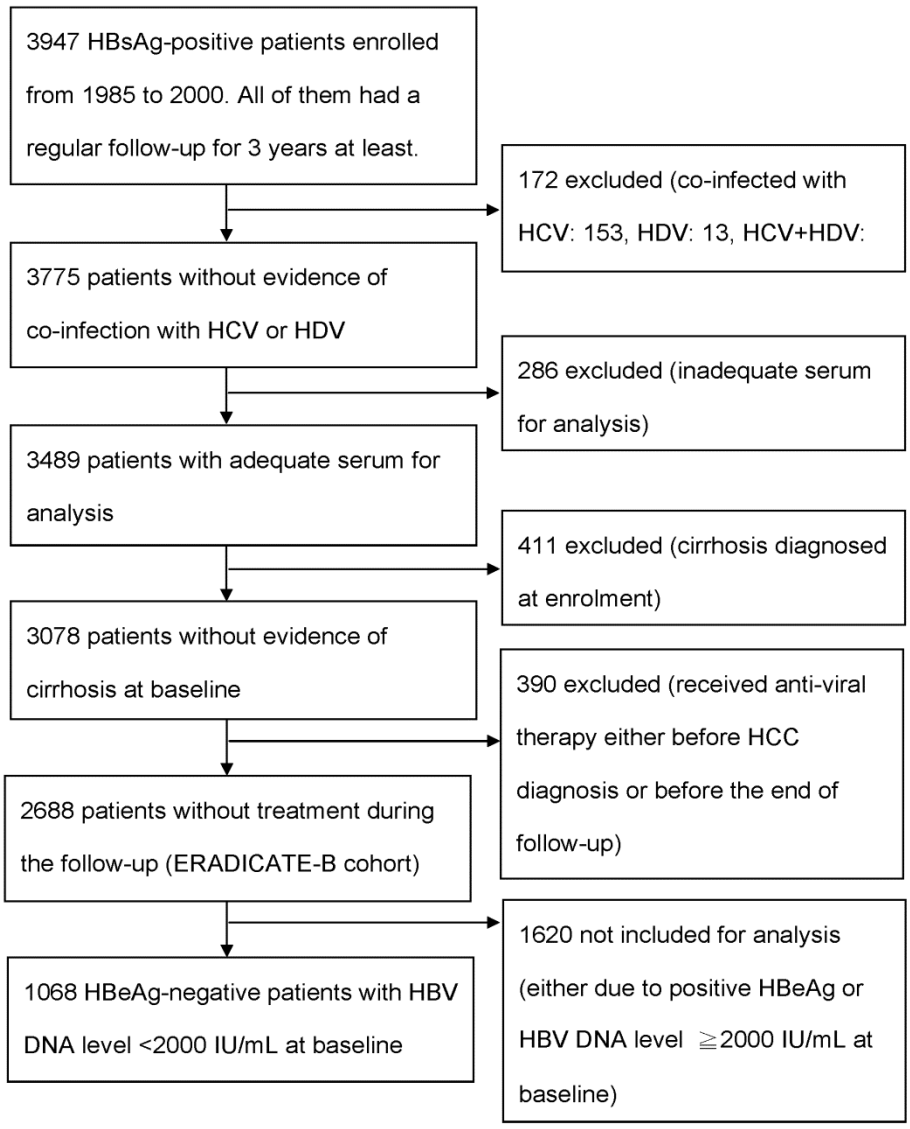
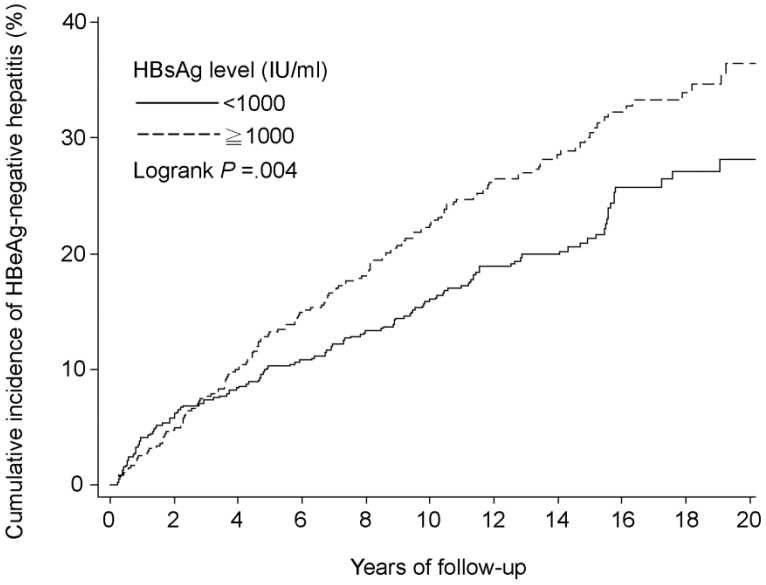


圖2A 表面抗原濃度越高，產生e抗原陰性之慢性肝炎的風險越大

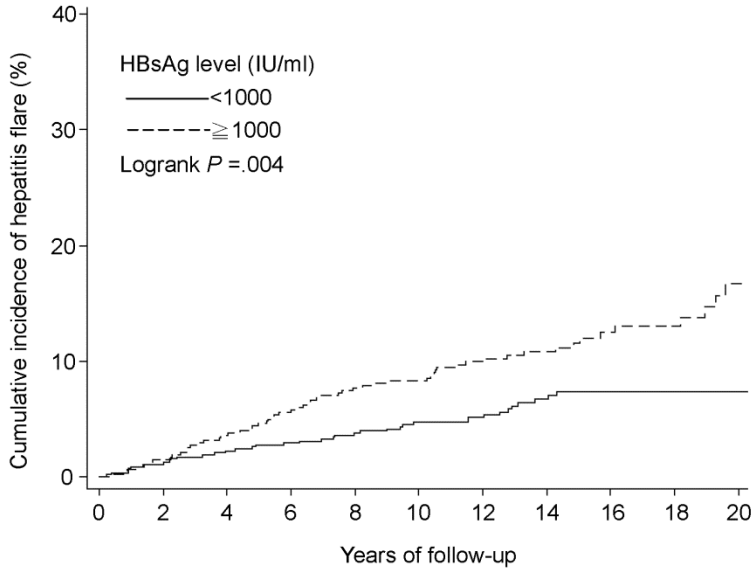


Number at risk

Serum HBsAg levels at baseline (IU/ml)

<1000	585	551	536	521	503	454	357	265	146	90	58
≧1000	483	460	435	410	394	350	288	210	132	100	57

圖2B 表面抗原濃度越高，產生e慢性肝炎急性發作的風險越大



Number at risk

Serum HBsAg levels at baseline (IU/ml)

<1000	585	579	572	567	559	514	414	300	174	106	70
≧1000	483	476	466	453	441	412	351	258	165	121	71

圖 3 表面抗原濃度大於 1000 IU/m 的患者，在追蹤第三年發生時，發生病毒複製再活化(病毒量大於 2000 IU/mL)的危險較高

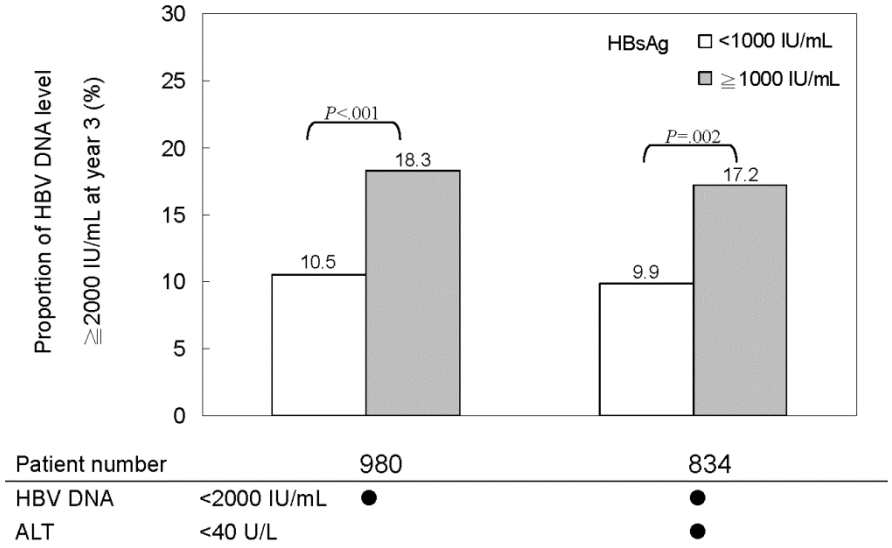


圖 4A 在 1686 e 抗原陰性且 ALT 值 <40 U/L 的患者中，病毒量的分佈

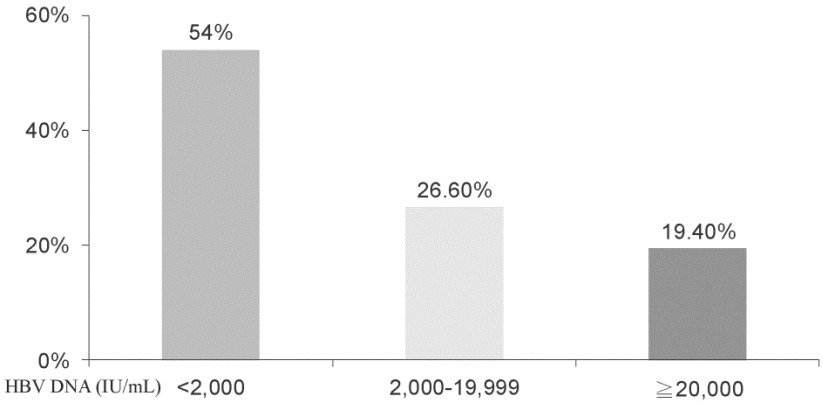


圖 4B 病毒量在不同範圍之表面抗原濃度中的分布

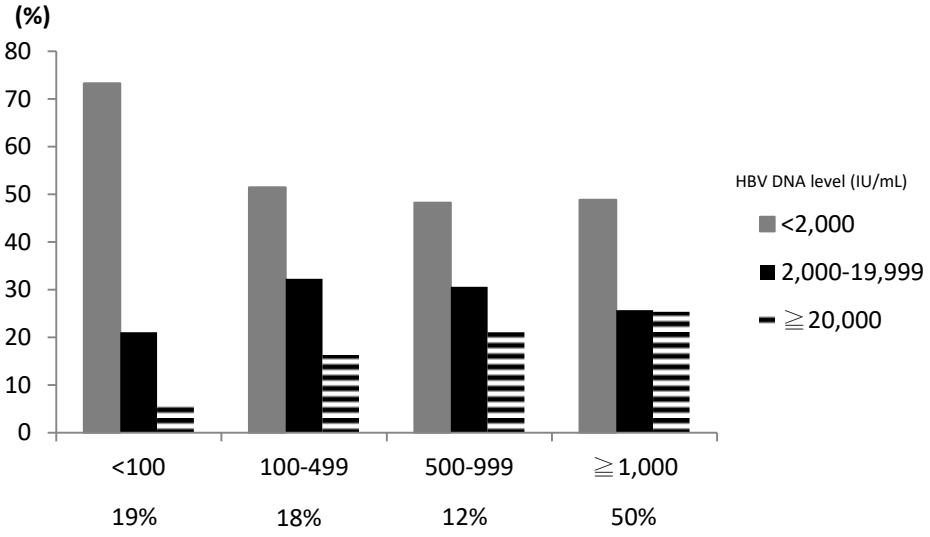


圖 5 利用血清中病毒量，ALT 值及表面抗原濃度，來分組表示相對應之 e 抗原陰性慢性肝炎的發生率

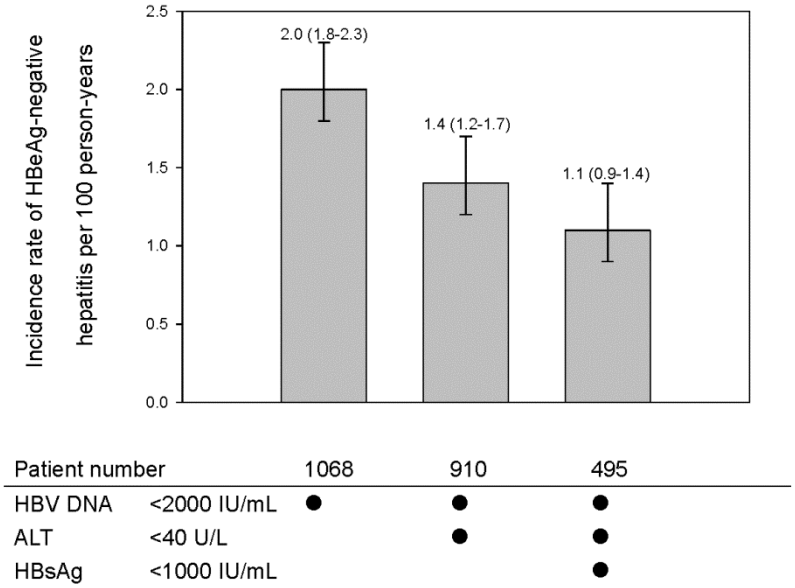


圖 6A C 型肝炎的病毒量越高，則產生肝硬化的風險越高 (log rank test P<.001)

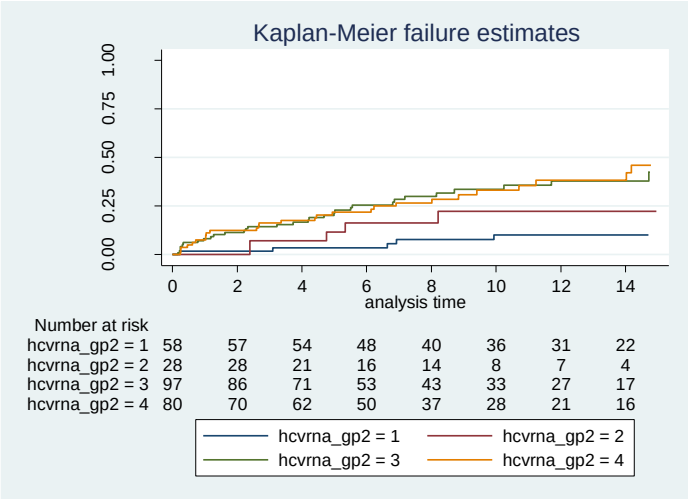


圖 6B C 型肝炎的病毒量越高，則產生肝癌的風險越高(log rank test p=.028)

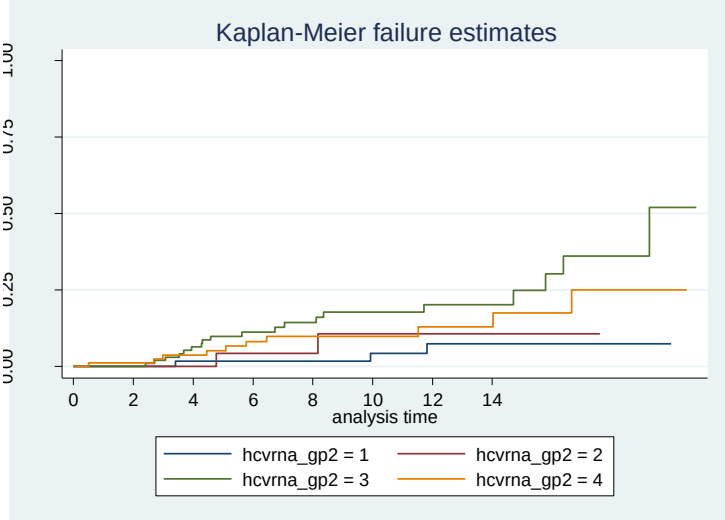


圖 6C C 型肝炎的病毒量與死亡的關係 (log rank test p=.110)

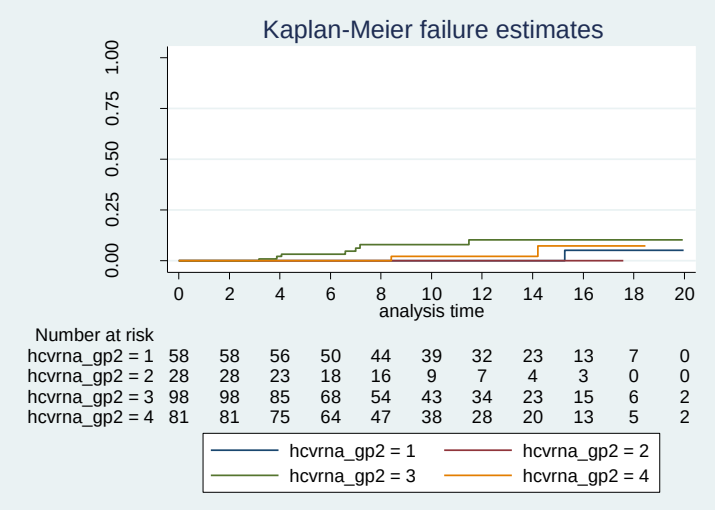


圖 7A C 型肝炎病毒基因型與肝硬化的關係(log rank test P=.590)

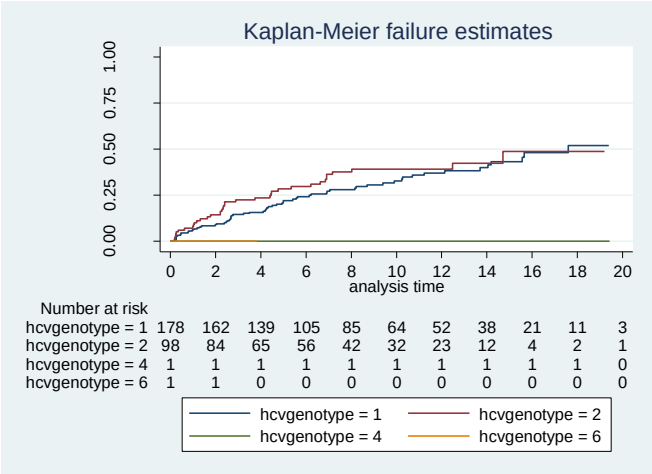


圖 7B C 型肝炎病毒基因型與肝癌的關係(log rank test P=.773)

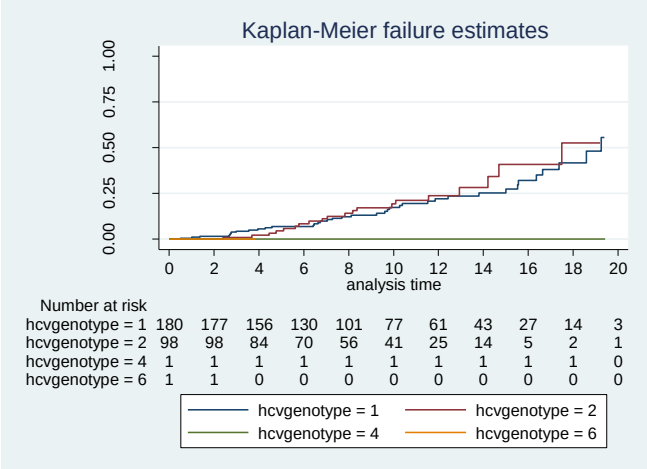


圖 7C C 型肝炎病毒基因型與死亡的關係 (log rank test P=.763)

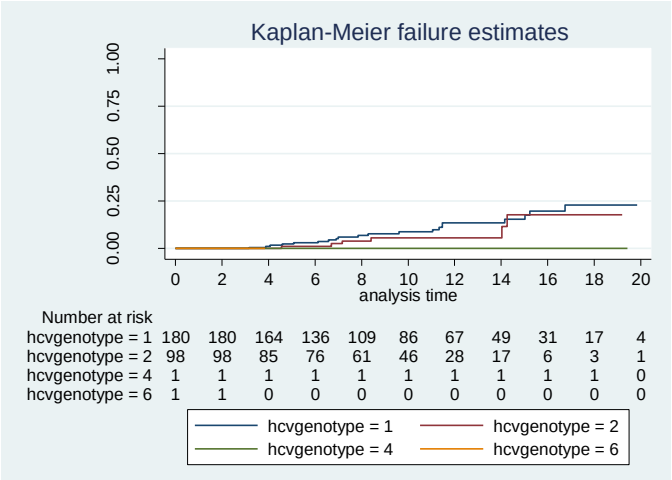


圖 8A 患者 ALT 越高，則產生肝硬化的風險越高 (log rank test P<.001)

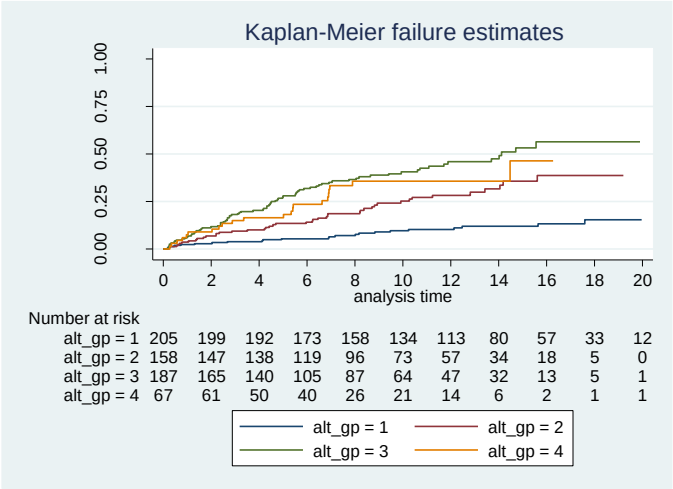


圖 8 患者 ALT 越高，則產生肝癌的風險越高 (log rank test P <.001)

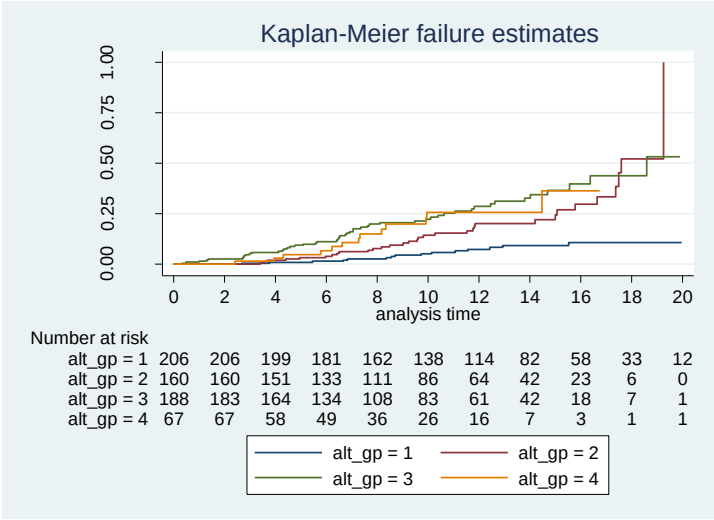
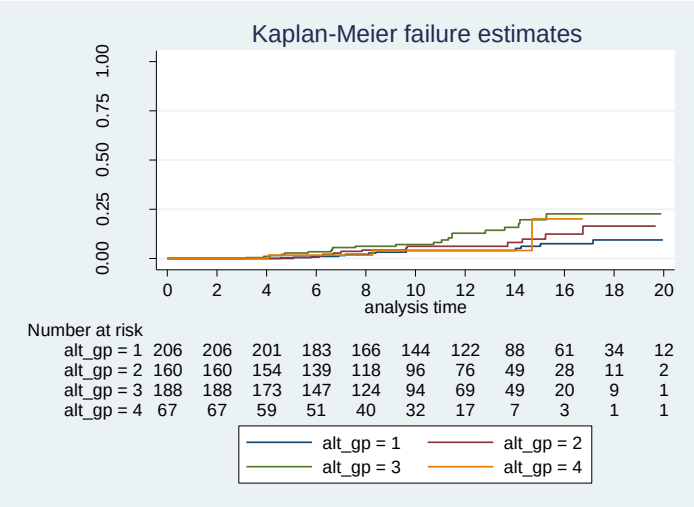


圖 8C 患者 ALT 越高，則產生死亡的風險越高 (log rank test p=.02)



附錄：

Tseng TC, Liu CJ, Yang HC, Su TH, Wang CC, Chen CL, Hsu CA, Kuo SF, Liu CH, Chen PJ, Chen DS, Kao JH. Serum hepatitis B surface antigen levels help predict disease progression in patients with low hepatitis B virus loads. Hepatology. 2013 57(2):441-50.