

計畫編號：DOH99-DC-1001

行政院衛生署疾病管制局 99 年度科技研究發展計畫

計畫名稱：B 型肝炎防治政策研究邁向消除 B 型肝炎：進一步降低幼兒 B 型肝炎帶原率及 B 型肝炎患者之病程進展和抗病毒療效研究

研究報告

執行機構：國立臺灣大學

計畫主持人：陳定信

研究人員：張美惠、陳慧玲、高嘉宏

執行期間：99 年 1 月 1 日至 99 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 9 頁

本文

(一) 前言 第 16 頁

(二) 材料與方法 第 25 頁

(三) 結果..... 第 32 頁

(四) 討論 第 41 頁

(五) 結論與建議 第 46 頁

(六) 計畫重要研究成果及具體建議 第 49 頁

(七) 參考文獻 第 52 頁

(八) 圖、表..... 第 58 頁

附錄：本期發表論文目錄、調查問卷..... 第 73 頁

子計畫一：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

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%，相當於每年全國仍有 400 名新增 B 肝帶原人口，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，發現使用孕婦產前使用 lamivudine (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。本研究目的，在評估孕產婦對於藥物治療之接受度；發展高危險群母親之快速篩檢方法；並進行臨床試驗，利用抗病毒藥物來降低母親病毒量，評估降低母子傳染率之效果，並追蹤 B 肝帶原母親在孕期及產後之 B 型肝炎狀況。

本研究為三年之前瞻性，本國多中心研究，包括生產年齡及孕婦之 B 肝帶原者問卷調查，孕產婦及生育年齡女性對於以藥物降低母子傳染之接受度，以及利用 HBsAg 及 HBeAg 效價預測母親病毒量。在 B 型肝炎帶原女性在孕期服用抗病毒藥物降低垂直感染風險之問卷調查部分，經問卷調查 100 名之生產年齡及孕婦之 B 肝帶原者，了解孕產婦及生育年齡女性對於以藥物降低母子傳染之接受度，研究結果發現受訪的 100 名個案中，有 38 位(38%)受訪者表示若服藥可以有效的將病毒量降低，願意服用藥物降低小朋友可能感染的機會，有 62 名(62%)受訪個案不願意服藥，大部分個案的意見為不確定藥物毒性是否對其胎兒有副作用以及可能會影響胎

兒安全等因素而拒絕；在所生子女已成為 B 型肝炎帶原者的 14 名受訪個案中，有 8 名(57.1%)受訪者願意讓在未來再度懷孕時服用藥物減少下一胎母嬰傳染，以避免新生兒成為 B 型肝炎帶原者，顯示過去子女是否感染 B 肝增加其下一胎使用預防措施之意願。

第二部分在帶原母親 HBsAg 和 HBeAg 效價與病毒量之關係的部分上，經分析 180 名帶原之懷孕或產後母親之 HBV 病毒量，HBsAg, and HBeAg 效價，發現 HBsAg 效價及病毒量並無明顯之相關性；而在 57 名 HBeAg 陽性的母親中，HBV 病毒量則與 HBeAg 之效價成明顯相關，顯示後續可進一步研擬以 HBeAg 效價大規模篩檢高病毒量孕婦。

第三部分之藥物試驗計畫，本計畫原擬使用 telbivudine (category B) 治療，但目前有衛署即將核可之 Tenofovir (category B) 藥物，其在人體使用之經驗更多，安全性更高；因此第二年度開始之藥物試驗擬採用 Tenofovir；本案已送台大倫委會審查中；合作醫院已有兩家陸續送審倫委會審查，並繼續接洽其他醫院中，預計於 100 年正式收案。

本研究之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，並評估此方法擴大實施之可能性；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

子計畫二：B型肝炎預防接種計畫實施後，幼兒依然帶原之原因與實務可行之解決方法探討

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；本前瞻性研究為在台大醫院院及新店耕莘，新店慈濟醫院合作之三年性前瞻性研究，目前為第一年研究，已有 210 名帶原母親同意為參與研究，其中有 192 位母親留存生產前後血液檢體，其中 60 名為 HBeAg(+) 帶原母親，132 名為 HBeAg(-) 帶原母親。所有母親及嬰幼兒資料建檔。母親平均生產年齡為 32 歲。192 位帶原母親中，有三位肝功能異常。所生子女中有 123 位年滿 4~6 個月者，其中有 5 位 HBsAg 陽性，均為母親 HBeAg 陽性；估計母親 HBeAg 陽性者子女感染率為 12%，將追蹤六個月之後才能確定是否慢性帶原。

第二部份將以回溯性方式分析過去造成母子傳染而引起嬰兒急性或猛暴性肝炎之嬰兒病例，目前已收集北中南六家醫學中心病例共 41 名，正進行分析其臨床因子及預後，並將分析收集留存之母子配對血清 15 對，測定其病毒量，基因型及危險因子，以釐清嬰兒感染 B 型肝炎並早期發病之最高危險族群之發病因子。

本計畫之成果，以長期前瞻性的研究，以及過去所收集珍貴病例之血清資料，經由病毒學及統計學分析提供正確資訊，將可提出達到實務可行之預防方法建議。

關鍵詞：B型肝炎病毒，嬰兒，猛暴性肝炎，病毒量，母子感染

子計畫三：慢性 B 肝患者感染危險因子和自然病程進展病毒及宿主因子之研究

標題：慢性 B 型肝炎患者，於 e 抗原血清轉換後一年之病毒量，和病患預

後之相關性

背景：慢性B型肝炎患者，血清中病毒量的高低，對於日後肝癌的發生，扮演了重要的角色，然而對於產生e抗原血清轉換的患者，血清轉換後病毒量的高低，是否影響其預後，則尚未有完整的探討。

方法：為了進一步瞭解病毒量的角色，我們納入了390位慢性B型肝炎產生e抗原血清轉換的患者，同時檢測了e抗原血清轉換一年後，患者血清之病毒量，並探討和患者預後的關係。

結果：在平均6.8年的追蹤當中，e抗原陰性之慢性肝炎的年發生率為4.4%，e抗原陰性之慢性肝炎急性發作之年發生率為1.9%，肝硬化之年發生率為0.9%，而肝癌之年發生率為0.2%，在多變項分析中，血清中病毒量為e抗原陰性之慢性肝炎的危險因子，相較於病毒量小於200 IU/mL的患者，病毒量 $2000 - 2 \times 10^4$ ， $2 \times 10^4 - 2 \times 10^5$ ，以及 $> 2 \times 10^5$ IU/mL的患者，其hazard ratio分別為2.4 (1.3-4.4)，3.6 (1.8-7.2)，以及 5.3 (2.8-10.0)，此外，血清中的病毒量也和更為嚴重或是更為頻繁的肝炎發作，以及肝硬化的產生呈正相關，這些證據都再在證明B型肝炎病毒量對於慢性B型肝炎患者，疾病進展之重要性。

結論：對於產生 e 抗原血清轉換之後的慢性 B 型肝炎患者，並不全然有較佳的預後，而在 e 抗原血清轉換後一年的病毒量，若是大於 2000 IU/mL，則產生 e 抗原陰性之慢性肝炎，慢性肝炎急性發作以及肝硬化的危險就會增加

關鍵詞：慢性B型肝炎，e抗原血清轉換，e抗原陰性之慢性肝炎，慢性肝炎急性發作，肝硬化，病毒基因型。

子計畫四：健保給付慢性B型肝炎治療藥物之療效和效益評估

台灣之慢性肝炎主要經由B型及C型肝炎病毒感染所造成。隨著對B型肝炎自然病程及分子致病機轉的認識，目前疫苗注射已經可以有效預防B型肝炎之傳染。根據最近的統計，目前台灣仍有約300萬成人B型肝炎帶原者，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之大敵。目前慢性B型肝炎之治療以口服藥物及長效型干擾素注射為主，但國人的治療療效相關研究目前仍闕如。

本計畫擬探究慢性B型肝炎患者，接受長效型干擾素、貝樂克及喜必福等藥物治療，其短期及長期追蹤的效果和效益評估。我們將聯合台灣數家醫院一起合作以觀察患者接受長效型干擾素、貝樂克、喜必福治療後，產生e抗原血清轉換、表面抗原消失之發生率以及肝功能恢復正常、病毒清除之反應並探討病毒和宿主因子的影響。另一方面要探討長效型干擾素、貝樂克及喜必福治療的成本效益。

經過一年的研究，我們發現e抗原陽性之慢性B型肝炎患者接受半年的長效型干擾素治療，可以達到約26.1%的e抗原血清轉換率。B型肝炎病毒的核心啟動子突變，及宿主白血球抗原rs3077 G/G基因型可以預測較早的e抗原血清轉換。e抗原陽性之慢性B型肝炎患者接受口服貝樂克長期治療時，有81%的患者經治療後可達到ALT正常化及88%患者之HBV DNA降低

於 200 IU/mL，另外 e 抗原消失的比率約為 34%。e 抗原陽性之患者接受口服喜必福治療時，84% 的患者的肝功能經過一年治療會回復正常值，e 抗原消失的比率為 13%，且 61% 的患者之血清 HBV DNA 值會低於 200 IU/mL。e 抗原陰性之肝炎患者接受一年的長效型干擾素治療，其 ALT 正常化的比率為 22%，HBV DNA <200 IU/mL 的比率為 65%。干擾素停藥後，仍能發揮免疫調控的功能，使得患者 ALT 正常化的比率上升至 48%。

國人使用 B 型肝炎抗病毒藥物或是長效型干擾素的治療效果與全球大規模的臨床試驗結果相當。部分的病毒或宿主的因子可以預測治療的預後，但仍須更多的研究樣本以佐證。長期使用口服抗病毒藥物的重要議題為抗藥性的監測，要定期追蹤。

關鍵詞：慢性B型肝炎治療、長效型干擾素、貝樂克、喜必福、成本效益分析

英文摘要：

1. The effectiveness and feasibility of using antiviral therapy in pregnant women to reduce mother-to-infant transmission of hepatitis B virus

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%. Annually there are 400 new cases of chronic HBV carrier in Taiwan. To further reduce the HBV infection in our people, strategies in reducing infection rate in this high risk group are mandatory.

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 is lacking. 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; to develop a rapid method for screening high-viral load mother; and to conduct a clinical trial in using category B drug to reduce mother-to-infant transmission, and to monitor the hepatitis B viral status and mother hepatitis occurrence.

This is a three-year study. First year we assessed the acceptability of pregnant women and child-bearing age women with positive HBsAg by questionnaire. The results of the present shows that among the 100 eligible women, 38% would accept the antiviral treatment for lowering maternal-infant

transmission rate; and 62% would not take drugs for this purpose, due to safety concerns to the fetus and infant. In 14 mothers whose children had breakthrough infection with HBV despite appropriate immunization, 57% would accept antiviral treatment in the next pregnancy to reduce the mother-to-infant transmission. The results indicated that the outcome of children from previous pregnancy/delivery would affect the acceptability of mothers to participate in the clinical trial.

The second part is to test the correlation of HBsAg and HBeAg titers in HBV viral loads in 180 women in the perinatal period. We found that HBsAg did not correlate well with HBV viral load well. However, among women positive for HBeAg, the HBeAg titer correlated well with HBV viral load. The results imply that further analysis and strategy may be applied to screen women with high viral load in the population in a large-scale.

The third part was to initiate a clinical trial using antiviral drug in the third trimester of pregnancy to reduce maternal viral load at delivery. We have planned to use telbivudine (category B) for the clinical trial. However, recently a new drug soon be approved in Taiwan, tenofovir, is also a category B drug, with more experiences in pregnant women and more solid safety data. Therefore we plan to use tenofovir for the clinical trial to be conducted since the second year. We have contacted potential collaborative studies, and the trail is now under review by the institutional review board in the collaborating hospitals.

The results of the present study will provide potentially applicable methods for reducing HBV carrier rate in 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

2. Breakthrough hepatitis B virus infection in infants born to carrier mother: the risk factor , early prognosis , and strategies to interrupt mother-to-infant transmission

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 carrier mothers may have abnormal liver functions and found that 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 210 mother-infant pairs has been recruited from 3 collaborating hospitals. Among them, 192 mothers had valid serum samples during perinatal period, including 60 prenatal HBeAg-positive mothers and 132 HBeAg-negative mothers. The mean age of maternal age was 32 years. Three of the 192 mothers had elevated serum aminotransferase levels. Among the 123 children born to the HBsAg carrier mothers, 123 were followed more than 4-6 months after birth. Five of them were HBsAg-positive. All the five mothers were tested HBeAg-positive. The estimated infection rate of children born to HBeAg-positive mothers was 12%.

Because the cases number of infantile acute/fulminant hepatitis in prospective study may be small. We further conducted a retrospective study aiming to analyze the clinical data and paired mother-infant sera, of infantile patients with acute/fulminant hepatitis B in the past 20 years. Because these infants had the worst outcome after HBV infection including mortality, we will elucidate the highest risk groups from this part of study. In the second par we have recruited 41 patients from 6 collaborating studies. The clinical and laboratory data are

being collected for further statistical analysis. Among them, 15 mother-infant pairs had available stored serum for viral load analysis in the second year of this study.

These data are very important to develop further strategies in interrupting all mother-to-infant infection. The present project will provide important data from prospective and retrospective studies, and provide 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, fulminant hepatic failure, viral load, mother-to-infant transmission

3. Studies on the transmission routes and the impact of viral and host factors on disease progression in hepatitis B carriers

Title: Serum HBV DNA Level at One Year post Spontaneous Hepatitis B e Antigen Seroconversion Correlates with Long-term Outcomes

Background & Aims: Hepatitis B e antigen (HBeAg) status and serum HBV-DNA levels are major factors affecting the prognosis of adult hepatitis B virus (HBV) carriers; however, the impact of viral load on long-term outcomes after spontaneous HBeAg seroconversion remains unclear.

Methods: A total of 390 HBeAg-positive chronic hepatitis B patients who experienced HBeAg seroconversion during follow-up were enrolled. Serum HBV-DNA level at one year post HBeAg seroconversion was determined and its correlation with long-term adverse outcomes was explored.

Results: In a mean follow-up of 6.8 years, the average annual incidence rate was 4.4%, 1.9%, 0.9% and 0.2% for HBeAg-negative hepatitis, hepatitis flare, liver cirrhosis and HCC development, respectively. Independent from age of HBeAg seroconversion, sex, and HBV genotype, serum HBV-DNA level was

found to be a risk factor for HBeAg-negative hepatitis. Compared to the patients with HBV-DNA level <200 IU/mL, the adjusted hazard ratios (95% confidence interval) were 2.4 (1.3-4.4), 3.6 (1.8-7.2), and 5.3 (2.8-10.0), respectively for serum HBV-DNA level of $2000 - 2 \times 10^4$, $2 \times 10^4 - 2 \times 10^5$, and $\geq 2 \times 10^5$ IU/mL by Cox proportional hazards model. In addition, serum HBV-DNA level was associated with more severe, frequent hepatitis and cirrhosis development in a dose-response relationship, which confirmed its impact on the natural history of HBV.

Conclusions: HBeAg seroconversion may not always confer favorable long-term outcomes. Serum HBV-DNA level ≥ 2000 IU/mL at one year post HBeAg seroconversion correlates with increased risk of HBeAg-negative hepatitis, hepatitis flare and cirrhosis.

Keyword : chronic hepatitis B; HBeAg seroconversion; HBeAg-negative hepatitis; hepatitis flare; cirrhosis; genotype

4. Efficacy and Cost-Effectiveness Analyses of BNHI-reimbursed anti-HBV Treatments

The major causes of chronic hepatitis in Taiwan are hepatitis B (HBV) and hepatitis C (HCV) viral infection. After elucidating the natural course and molecular pathogenesis of HBV infection, it is well known that vaccination is effective to interrupt the transmission of HBV. According to a recent study, it was estimated that there were 3 million adult HBV carriers in Taiwan. These carriers are still at risk of developing HBV-related complications, such as cirrhosis and hepatocellular carcinoma in the coming 30 years. The treatment of chronic hepatitis B is revolutionized in recent 10 years. Currently, pegylated interferon, and four nucleos(t)ide analogues including lamivudine, adefovir

dipivoxil, entecavir and telbivudine are approved for the treatment of chronic hepatitis B. However, local data about the effectiveness of therapies are still lacking.

This study aimed to investigate the short-term and long-term therapeutic effects and cost-effectiveness of anti-HBV treatments, including pegylated interferon, entecavir and telbivudine. We would collaborate with several hospitals in Taiwan to evaluate (1) The viral and host factors associated with HBeAg and HBsAg seroconversion of HBeAg-positive chronic hepatitis B patients with pegylated interferon, entecavir and telbivudine; (2) The viral and host factors associated with HBsAg seroconversion of HBeAg-negative chronic hepatitis B patients with pegylated interferon; (3) The cost effectiveness of pegylated interferon, entecavir and telbivudine therapy.

In the first year of this three-year study, we found that among e antigen-positive patient groups receiving 6-month pegylated interferon therapy, the e antigen seroconversion rate was 26.1%. Basal core promoter mutation and the rs3077 G/G genotype (HLA DPA1 region) may predict earlier e antigen seroconversion. Among patients receiving entecavir treatment for one year, 81% and 88% of patients may achieve ALT normalization and serum HBV DNA level less than 200 IU/mL, respectively. The e antigen loss rate was 34%. For patients receiving one-year telbivudine treatment, the ratio of ALT normalization and HBV DNA level less than 200 IU/mL were 84% and 61%, respectively. The e antigen loss rate was 13%. For e antigen-negative patients receiving one-year pegylated interferon treatment, 22% of patients would have ALT normalization and 65% achieve DNA level less than 200 IU/mL. The ALT normalization ratio increased to 48% after discontinuation of therapy.

With these data, we conclude that the therapeutic efficacy of oral anti-HBV agents and pegylated interferon therapy are similar to the results of

large global clinical trials. Some of the viral and host factors may predict the treatment response; however, more samples are needed for further validation. In addition, it is important to monitor drug resistance during long-term oral anti-HBV therapy..

Keyword : Chronic hepatitis B treatment, pegylated interferon, entecavir, telbivudine, cost effectiveness analysis

前言：

子計畫一：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

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(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，尤其母親為 e 抗原陽性個案，其子女帶原率近 10%，相當於每年全國仍有 400 名新增 B 肝帶原人口(衛生署計畫 DOH 98-DC-10181)。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。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。

過去之研究施打疫苗後仍發生 B 型肝炎感染之原因，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，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。

國外針對降低母親病毒量曾有小規模研究，發現使用孕婦產前使用 lamivudine(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，對於母胎之安全性，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，本研究將以問卷調查及臨床試驗方式，研擬降低高病毒量母親之產前B肝病毒量，以降低母子傳染率之對策，另外為節省將來全面篩檢高母親病毒量之花費，因此本計畫亦將分析簡易快速篩檢方法，分別利用HBsAg或HBeAg之效價，與病毒量做一比較，以為將來大量篩檢高病毒母親做一更經濟之選擇。

本研究之結果，除了可評估台灣孕產婦對於藥物治療之接受度及疑問，推廣B肝母子感染衛教知識，也為臨床試驗提供重要基礎資料，並進行臨床試驗，評估降低母子傳染率之效果，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。

子計畫二：B型肝炎預防接種計畫實施後，幼兒依然帶原之原因與實務可行之解決方法探討

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。

近年小型研究顯示，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；對於懷孕母親，以及生育年齡之婦女之健康管理及照顧也是很重要的資訊。因此需要一個較大規模，長期前瞻性的研究來提供正確資訊，以期達到疾病之預防及治療的最大效益。

本研究為三年之前瞻性研究，為本國多中心之合作計畫，預計收集 600 對母子血清；為了解母親之病毒濃度以及母親在周產期時產生 e 抗原陰轉 (HBeAg seroconversion) 對出生嬰兒的影響，我們將抽取母親在周產期及產後 4~6 個月內血清，檢測 HBeAg，anti-HBe，轉氨酵素，及病毒量；嬰兒在出生後 3 天內，4~6 個月分別抽血，測定轉氨酵素及 HBsAg，anti-HBs titer，及 anti-HBc；同時為探討宿主因素是否影響感染率。我們將利用即時定量 PCR 的方法測定母親懷孕期間的病毒量，並比較嬰兒感染者與未感染者之母親病毒量之差異；若嬰兒受到感染，則將測定嬰兒與母親的病毒量、基因型、以

及母子的表面抗原”a determinant”突變；嬰兒若有肝功能上升，則需每 1~3 個月追蹤其肝功能及 B 型肝炎表面抗原及 e 抗原狀態。以上之資料以統計分析，找出母子傳染之高危險群。

第二部份將以回溯性方式分析過去造成母子傳染而引起嬰兒急性或猛暴性肝炎之嬰兒病例，分析其臨床因子及預後，以及分析已留存之母子配對血清，測定其病毒量，基因型及危險因子，以釐清嬰兒感染 B 型肝炎並早期發病之最高危險族群之發病因子，進一步探討控制感染之對策。

本計畫第三部分將統計全國性急性及猛暴性肝炎及嬰兒肝炎死亡率之統計調查，利用衛生署之資料庫，比較全國 1994，1999，2004，及 2009 之死亡統計，有關一歲以下急性 B 型肝炎個案數，以及因肝炎而死亡之嬰兒死亡率，以了解我國嬰兒肝炎所造成之影響長期影響及趨勢。

本計畫之成果，以長期前瞻性的研究，以及過去所收集珍貴病例之血清資料，經由病毒學及統計學分析提供正確資訊，將可提出達到實務可行之預防方法建議。

子計畫三：慢性 B 肝患者感染危險因子和自然病程進展病毒及宿主因子之研究

慢性 B 型肝炎感染，對全球，尤其是亞洲地區而言，是一項相當重要的衛生議題¹。從慢性 B 型肝炎患者的自然病史來看，長期肝臟的發炎，會導致肝臟纖維化，併發肝硬化及肝癌。而其中肝臟細胞破壞的嚴重度，又和發生在免疫廓清期(immune clearance phase)及再活化期(reactivation phase)中的慢性 B 型肝炎發作的頻率和程度有關。而如何使病人儘早成功的產生 e

抗原血清轉換 (HBeAg seroconversion)來結束免疫廓清期，並減少病毒再活化(reactivation)的機會，便成為現今肝臟學界所努力的目標。

在亞洲，大部分的慢性 B 型肝炎感染的患者，都是在 2 歲之前得到感染。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。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 ($>2 \times 10^7$ 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 (<2000 IU/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⁴。然而有部分不活動帶原者，會以每年 2.2-3.3%的機會，產生 B 型肝炎病毒的再活化，也就是進入再活化期(reactivation phase)：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。由過去的研究可知，病毒基因型 C 感染，男性大於 40 歲才產生 e 抗原血清轉換，以及在免疫廓清期中 ALT 值大於 5 倍正常值，都是 B 型肝炎再活化的危險因子。

一項針對台灣慢性 B 型肝炎患者大規模長期追蹤流行性病學的研究 (簡稱為 REVEAL-HBV) 指出，對於 3582 位年紀為 30 到 65 歲的慢性 B 型肝炎的患者(其中 85%為 e 抗原陰性)，在平均追蹤了 11 年之後，病人納入研究時血清中 B 型肝炎病毒量越高，產生肝硬化及肝癌的機率越大，兩者之間存有劑量效應(dose response)的關係。而其他相關的研究也同樣證明 B 型肝炎病毒量對於自然病史進展的影響。

而對於已產生 e 抗原血清轉換的帶原者，血清中病毒是否影響患者進入再活化期，並沒有相關的資料。但有類似研究指出，對於 74 位 e 抗原陰性的 B 型肝炎帶原者，血清中病毒量若小於 10^4 copies/ml，在一年的追蹤後，ALT 的數值大多不會上升。因此，血清中病毒量可能是病人是否進入再活化期的重要指標，則是本研究的目標。

子計畫四：健保給付慢性 B 型肝炎治療藥物之療效和效益評估

慢性 B 型肝炎感染，對全球，尤其是台灣而言，是一項相當重要的衛生議題[1]。從慢性 B 型肝炎患者的自然病史來看，長期肝臟的發炎，會導致肝臟纖維化，併發肝硬化及肝癌。而其中肝臟細胞破壞的嚴重度，又和發生在免疫廓清期(immune clearance phase)及再活化期(reactivation

phase)中的慢性 B 型肝炎急性發作 (acute exacerbation) 的頻率和程度有關。而如何使病人藉由治療，儘早產生 e 抗原血清轉換 (HBeAg seroconversion)來結束免疫廓清期，並減少病毒再活化(reactivation)的機會，便成為目前治療所努力的目標。而現在許多治療 B 型肝炎的藥物，有很多全球臨床試驗的結果，但在國內，由於 B 型肝炎傳染途徑，以及病毒基因型或人種和國外的不同，所以治療的療效和成本效益，可能和國外的報告不盡相同。因此，一定需要有國內的資料來評估，以作為日後治療政策調整的參考。為了能夠更全面的評估台灣北，中，南各地治療的效果，我們將聯合包括台大醫院，國泰醫院，臺北市立聯合醫院仁愛院區，亞東醫院，慈濟醫院台北分院，台中榮總，以及高雄醫學大學附設醫院，來一起完成病人的蒐集和分析，以下是就各個目標與以詳述：

1. e 抗原陽性患者接受長效型干擾素(Pegylated interferon- α 2a)治療，產生 e 抗原血清轉換以及表面抗原消失之發生率以及病毒和宿主因子的影響

對於 e 抗原陽性的患者，接受一年的長效型干擾素已被證實能增加 e 抗原血清轉換率[2]，而在歐美 B 型肝炎病毒以基因型 A 為主的族群中發現，在接受一年的治療，之後三年的追蹤後，有 11%的病人會產生表面抗原消失[3]。我國從民國 94 年將長效型干擾素納入健保給付。不過目前對於 e 抗原陽性的患者，只有給付半年，因此，療程略短的治療，對於以 B 型肝炎病毒基因型 B 和 C 為主的我國，治療的療效如何，以及治療前和治療中，是否有任何的預測因子，值得進一步探討。我們將聯合 7 家醫院，預計納入 100-150

位病人，同時完整的蒐集治療前，治療 3 個月，治療結束，治療結束後 6 個月，以及最後一次追蹤的血清。吾人將探討半年長效型干擾素的治療，對於 e 抗原陽性患者產生 e 抗原血清轉換以及表面抗原消失之發生率，同時將分析治療前病毒基因型和突變株對於治療是否有預測的效果。

2. e 抗原陽性患者接受貝樂克(Entecavir)治療，產生 e 抗原血清轉換之病毒和宿主因子的探討

從過去的研究中指出，使用貝樂克治療的 e 抗原陽性患者，第一年和第二年的 e 抗原血清轉換率分別為 21% [4]和 31%[5]。台灣從民國 97 年開始將貝樂克納入健保的用藥，因此，吾人預計將納入 100-150 位 e 抗原陽性病人，探討治療結束時的 e 抗原血清轉換率，以及治療前的病毒量，病毒基因型和變異株，以及治療 6 個月的病毒量，對於治療結束時的成功率，以及抗藥性的預測效果。

3. e 抗原陽性患者接受喜必福(telbivudine)治療，產生 e 抗原血清轉換之病毒和宿主因子的探討

從過去的研究中指出，使用喜必福治療的 e 抗原陽性患者，第一年和第二年的 e 抗原血清轉換率分別為 23%[6] 和 29.6%[7]。台灣從民國 97 年開始將喜必福納入健保的用藥，因此，吾人預計將納入 100-150 位 e 抗原陽性病人，探討治療結束時的 e 抗原血清轉換率，以及治療前的病毒量，病毒基因型和變異株，以及治療 6 個月的病毒量，對於治療結束時的成功率，以及抗藥性的預測效果。

4. e 抗原陰性患者接受長效型干擾素治療，產生表面抗原消失之病毒和宿主因子

長效型干擾素對於 e 抗原陰性的患者，同樣有治療的效果，從過去國外的研究中指出，有 21% 的病人接受 48 週的長效型干擾素治療後三年內，達到表面抗原降低的效果[8]。同時治療中表面抗原的減少的幅度，也能預測治療結束後 24 週，病毒學的反應[9]。因此吾人將收集 50-100 位 e 抗原陰性的患者，接受 48 週長效型干擾素治療，同時蒐集治療前，治療 3 個月，6 個月，治療結束，以治療結束 6 個月的血清，藉此探討，長效型干擾素在台灣對於 e 抗原陰性的患者治療的療效，以及治療前和治療中，病毒量，病毒基因型及突變株，對療效的影響，以期能找到一群對長效型干擾素反應最佳之 e 抗原陰性的患者。

5. 長效型干擾素、貝樂克及喜必福治療的成本效益分析

從之前一項「慢性 B、C 型肝炎藥物給付試辦計畫」的成本效益研究中發現，以干安能治療慢性 B 型肝炎患者 18 個月的差異成本效性比為 225,880 NTD/QALY，相較於歐美國家的數據，這項健保給付的治療相當具有成本效益。而隨著長效型干擾素、貝樂克及喜必福上市後，這些藥物的治療成本更高，因此需要儘速瞭解各種治療的成本效益。吾人希望藉由此次治療追蹤研究，收集各種治療方式的醫療及追蹤成本，比照其治療效果，利用已建立的馬可夫模式分析成本效益及邊際成本效益比（incremental cost-effectiveness ratio, ICER），以期能找到最經濟有效的治療組合。

材料與方法：

子計畫一：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

I. B 型肝炎帶原女性在孕期服用抗病毒藥物降低垂直感染風險之問卷調查：以問卷調查方式訪問 100 名，20-50 歲之 B 型肝炎帶原女性(包含育齡婦女、孕婦以及產婦)。

(1)自行設計問卷，評估國內 B 型肝炎帶原女性對於在孕期服用抗病毒藥物降低母子垂直感染機率的接受度。經實際問卷調查後，初步了解帶原婦女對於 B 肝母子垂直感染之認知及對第三孕期藥物治療的接受度。

(2)問卷調查對象為年齡層在 20-50 歲間之 B 型肝炎帶原育齡婦女、孕婦以及產婦。問卷內容包括：受試者年齡、懷孕胎數/週數、前一胎是否感染 B 肝；生產方式、是否曾肝功能異常，是否使用過 B 肝藥物(種類)；家族是否有帶原者，家族中是否有人併發肝細胞瘤或肝纖維化？對於懷孕第三期使用抗病毒藥物之接受可能度。若不接受其原因為何？其他疑問？若已生產者加上：生產方式，是否早產，是否安胎，是否產前出血，是否接受羊膜穿刺，是否染色體或先天異常，產前檢查是否異常？同一名母親有兩名以上子女者，需要收集其子女之 B 型肝炎疫苗紀錄及相關資料。

II. 分析 100 名帶原母親 HBsAg 和 HBeAg 效價與病毒量之關係：

測定並分析一百名孕婦之病毒量與 HBsAg，HBeAg titer 之關係

由台大婦產科生產之母親選取 100 名帶原母親，收集其血液檢體，HBsAg、HBeAg 使用兩種 EIA 定量分析(Abbott Laboratories, Chicago, IL.)；另作病毒量(viral load)測定，結果登錄於資料檔案中。

III. 協調國內醫學中心加入高危險群孕婦臨床藥物試驗。

(1)與國內有意願參與本臨床藥物試驗數家醫學中心(約 5~10 家)，共同推

展高危險群孕婦服用抗病毒藥物以降低母子垂直感染。本年度將由計劃主持人召開合作醫院之臨床試驗主持人共識會議，經溝通討論擬訂未來計畫實施細節。

(2)進行臨床藥物試驗前置作業，包括準備試驗藥物相關資料、受試者同意書、受試者基本資料表、主持人訓練資格等，向各院倫委會提出申請，可能需要數次修正以符合各院標準。

子計畫二：B型肝炎預防接種計畫實施後，幼兒依然帶原之原因與實務可行之解決方法探討

I. 前瞻性母子研究

以前瞻性研究追蹤調查 B 型肝炎帶原母親與帶原子女之間可能相關危險因子及進一步探討作為預防及治療之方法。

研究對象:收集台大及合作醫院出生，母親為 HBsAg(+)所生之子女，

母親為育齡(20~50 歲)之婦女，及其所生 0-2 歲嬰幼童。

進行步驟：

1.研擬與其他合作醫院之研究進行方案，包括收案流程，步驟，個案數，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)

(1).周產期母親 B 型肝炎病毒量及標記之測定

1.於本院及國內 3-5 家合作醫院進行，收集於本院及其他合作醫院收集懷孕婦女或新生兒之母，為 B 型肝炎帶原者，由研究人員說明研究內容並詢問是否有加入研究之意願，如獲得同意，則同時簽署同意書

2.登記母親懷孕產檢時的帶原狀況，分別為 HBeAg(+)或 HBeAg(-)。收

集其血液 5~8CC，除了以 Real-time PCR 檢測 HBV DNA 濃度及 HBV genotype 外，同時也檢測母親相關臨床資料包括轉氨酵素(ALT, AST)，D-bilirubin， T-bilirubin 等做為未來分析統計之參考數據。

3.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週數，性別，出生前後異常狀況等變項

(2).B 肝標記及肝功能

1.參與研究之母親，在懷孕後期或產後一個月內抽取 5~8CC 全血並分離血清，檢測 HBsAg 及 HBeAg 及轉氨酵素

2.另外其所生子女在出生後，4~6 個月及 12~18 個月間抽血 3~5CC，測定 HBsAg，Anti-HBs，Anti-HBc，若發現 HBsAg 為陽性，則加驗 HBeAg 及 Anti-HBe，並登記於檔案中，在三個月後再進行複檢，以確認嬰兒的帶原狀況。

3.同時檢測母親及所生子女之轉氨酵素辨別是否有發生急性肝炎或肝功能異常之情況

II. 第二部份: 以回溯性方式分析過去造成母子傳染而引起嬰兒急性或猛暴性肝炎之嬰兒病例。以跨院合作方式，收集過去已發生之嬰兒急性及猛暴性病例；分析其臨床因子及預後，以及分析已留存之母子配對血清，測定其病毒量，基因型及危險因子，以釐清嬰兒感染 B 型肝炎並早期發病之最高

危險族群之發病因子，進一步探討控制感染之對策。

子計畫三：慢性 B 肝患者感染危險因子和自然病程進展病毒及宿主因子之研究

從 1985-2004 共納入 1278 位 e 抗原陽性的，並長期在台大醫院追蹤的患者，其中有 490 位患者有產生 e 抗原血清轉換，在排除 e 抗原血清逆轉 (HBeAg seroreversion) 的病患 19 位，在 e 抗原血清轉換後一年內，發生 e 抗原陰性之慢型肝炎的病患 26 位，或已診斷有肝硬化的病患 33 位，以及肝癌的病患 3 位，總共剩餘 409 位患者，在排除未規則追蹤或是有足夠血清的患者後，共有 390 位 e 抗原血清轉換的患者，納入追蹤(如圖 1)。

這些患者每 3-6 個月都會有規則回診，同時有肝功能指數及超音波的追蹤，同時這些病人的剩餘血清，也會保存在 -20°C 。

我們利用 4 項指標，來評估病人的預後，包括 e 抗原陰性之慢性肝炎 (HBeAg-negative hepatitis B)，其診斷標準為 ALT 指數大於 80 U/L(正常值高限的兩倍)合併病毒量大於 2000IU/mL；慢性 B 型肝炎急性發作 (HBeAg-negative hepatitis flare)，其診斷標準為 ALT 指數大於 200 U/L(正常值高限的五倍)合併病毒量大於 2000IU/mL；肝硬化，其診斷標準為連續兩次超音波判讀為肝硬化，或是有組織學的確證；以及肝癌，其診斷標準為組織學的確證或是影像學的證據再輔以胎兒蛋白指數大於 200 ng/mL。

在蒐集完病人的臨床資料後，吾人將 e 抗原血清轉換後一年的血清，作 B 型肝炎病毒之定量，並且和日後之預後，包括 e 抗原陰性之慢性肝炎 (HBeAg-negative hepatitis B)，慢性 B 型肝炎急性發作 (HBeAg-negative

hepatitis flare), 肝硬化，以及肝癌作進一步的分析。

在統計分析上，我們使用 Kaplan-Meier method 和 Cox proportional hazards model 來作相關的存活分析。

子計畫四：健保給付慢性 B 型肝炎治療藥物之療效和效益評估

本計畫項下之研究，將同步進行，於三年內完成。

1. 受試者選擇

納入條件

年齡介於 18 以上，於台大醫院，國泰醫院，臺北市立聯合醫院仁愛院區，亞東醫院，慈濟醫院台北分院，台中榮總，以及高雄醫學大學附設醫院等醫院追蹤及治療的慢性 B 型肝炎患者。這些患者從未接受過 B 型肝炎抗病毒藥物的治療。其中，

A. 慢性 B 型肝炎患者定義：表面抗原陽性超過 6 個月。

B. e 抗原陽性患者定義：e 抗原陽性超過 6 個月

C. e 抗原陰性患者定義：e 抗原陰性超過 6 個月

這些患者每 3-6 個月會回到上述醫院定期接受肝功能檢驗及腹部超音波檢查。且於開始接受抗病毒藥物治療後，願意接受定期回診、抽血及提供相關資料以供研究分析。此追蹤至少至治療中止後 1 年。我們將收集相關病史並將這些血液檢體冰存在 -20°C 的冰箱，提供後續血清學及病毒學相關分析。

排除條件

年紀小於 18 歲、合併慢性 C 型肝炎病毒或後天免疫不全病毒感染、每日飲酒超過 20 公克的習慣性飲酒者、自體免疫性肝炎、代償不良之肝硬化、癌症患者、已接受過器官移植者、接受免疫抑制劑者、控制不良的自體免疫疾病、心臟病、肺臟病、神經疾病、精神病及糖尿病、毒癮患者、婦女於受試其間不願意接受避孕者。

1. 開始治療的條件

(1). e 抗原陽性患者：

A. ALT 大於正常值 2 倍以上

B. ALT 介於正常值 2-5 倍之間，且 HBV DNA>20000IU/mL

(2). e 抗原陰性患者：

半年內相隔三個月間，有兩次 ALT 大於或等於正常值 2 倍以上，且 HBV DNA>2000IU/mL

(3). 不論 e 抗原，若發生肝臟代償不全的現象（如：Bil(T)>2mg/dL，或 PT 延長>3sec）

2. 治療藥物療程

(1). 長效型干擾素：Pegylated interferon- α 2a (Pegasys, Roche) 180ug weekly e 抗原陽性患者：治療 6 個月，e 抗原陰性患者：治療 12 個月

(2). 貝樂克：Entecavir (*Baraclude*, BMS) 0.5mg daily 治療時間 12-36 個月

(3). 喜必福：Telbivudine (*Sebivo*, Novartis) 600mg daily 治療時間 12-36 個月

3. 治療目標

- A. e抗原陽性患者：自e抗原轉陰後，血清中HBV DNA消失開始，需要另外間隔六個月以上，第二次檢測血清中HBV DNA仍消失，即可停藥。
- B. e抗原陰性患者：自血清中HBV DNA消失開始，需要另外檢測間隔六個月以上兩次HBV DNA均消失，即可停藥。

4. 檢體收集

- A. 收集治療前、治療後第3個月、6個月、12個月、18個月（或治療結束）及治療後6個月、12個月的血清檢體，並冰存於-20°C的冰箱。
- B. 於治療前收集患者的全血檢體，抽取 genomic DNA，並冰存於-20°C的冰箱。

5. 血清學的檢驗

血清中 HBsAg、anti-HBs、HBeAg、anti-HBe 等的檢驗，都是使用亞培的試驗套組 (Abbott Laboratories, Abbott Park, IL, USA)。

- A. 檢驗治療前，及治療後每6個月的 HBeAg 及 anti-HBe
- B. 檢驗治療前，及治療後第3個月、6個月、12個月、18個月（或治療結束）及治療後6個月、12個月的 HBsAg
- C. 若 HBsAg 陰轉，再加驗 anti-HBs

6. 血清中 B 型肝炎病毒量之定量以及基因型的檢測

藉由 QIAamp DNA Blood Mini Kit (Qiagen Inc., Valencia, CA) 先抽出血清中的 HBV DNA，接著用 real-time PCR 的方式來作定量，並且以

melting curve 的分析，來決定病毒之基因型。病毒定量的範圍，從 20-10¹⁰ IU/mL。[10]

A. 檢驗治療前，及治療後第 3 個月、6 個月、12 個月、18 個月（或治療結束）及治療後 6 個月的 HBV DNA。

B. 檢驗治療前的病毒基因型

7. 決定 precore stop codon (1896), basal core promoter (1762/1764) 之序列以及 pre-S deletion 偵測的方式

Pcore stop codon 和 basal core promoter 的序列，會利用之前已經建立的方法，先完成 nested PCR 之後再予以直接定序。[11] 至於 pre-S deletion 偵測的方式，則是先將 pre-S 區段的基因，利用 PCR 予以擴增，[11] 再將 PCR 的產物，於 3% 瓊膠進行電泳分析，完整而沒有 deletion 的 PCR 產物的大小為 564 鹼基，若有 deletion，則會在電泳圖中，出現在小於 564 鹼基的位置。

結果：

子計畫一：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

1.B 型肝炎帶原女性在孕期服用抗病毒藥物降低垂直感染風險之問卷調查

研究結果發現已訪問 100 名個案，其中 90 名已婚，10 名個案未婚；90 名已婚個案中：7 名尚未有子女，41 名有 1 位小孩，38 名有 2 位小孩，4 名有 3 個小孩；未婚個案中：1 名有 2 個小孩，9 名無小孩。

在 100 位受訪個案中，有 38 位(38%)受訪者表示若服藥可以有效的將病毒量降低，願意服用藥物降低小朋友可能感染的機會，有 62 名(62%)

受訪個案不願意服藥，大部分個案的意見為不確定藥物毒性是否對其胎兒有副作用以及可能會影響胎兒安全等因素而拒絕。(表一，表二)

在 38 位願意服藥的受訪者中有 8 位(21.1%)受訪者其所生子女也是 B 型肝炎帶原者；在所生子女成為 B 型肝炎帶原者的 14 名受訪個案中，有 8 名受訪者願意讓在未來再度懷孕時服用藥物減少母嬰傳染，以避免新生兒成為 B 型肝炎帶原者，約佔 14 名受訪者中的百分之六十(57.1%)。

我們經評估國內 B 型肝炎帶原女性對於在孕期服用抗病毒藥物降低母子垂直感染機率的接受度。經實際問卷調查後，了解帶原婦女對於 B 肝母子垂直感染之認知及對第三孕期藥物治療的接受度約有百分之四十的受訪者可以接受服藥，但仍有百分之六十的受訪者仍有許多關於藥物在胎兒安全性上的考量而拒絕於孕期服用藥物。其中前胎次所生子女若為帶原者則增加孕婦於懷孕時服用藥物的意願，達百分之六十；若與先前所生子女非 B 型肝炎帶原者族群相比，同意比率約增加近一倍 (32.8% vs. 57.1%)。

由本研究結果可知，在 B 型肝炎帶原者中的育齡婦女族群中，先前所生子女是否為 B 肝帶原者影響後續懷孕時服藥的意願，此外，在孕期服藥來減少母嬰傳染對於本族群而言仍有諸多疑慮與考量，此為本研究在未來推展時所需克服的瓶頸。

2. 分析 100 名帶原母親 HBsAg 和 HBeAg 效價與病毒量之關係

在帶原母親 HBsAg 和 HBeAg 效價與病毒量之關係部分上，經分析 180 名帶原之懷孕或產後母親之 HBV 病毒量, HBsAg, and HBeAg 效價，發現 HBsAg 效價及病毒量並無明顯之相關性(圖一)；而在 57 名 HBeAg 陽性的母親中, HBV 病毒量則與 HBeAg 之效價成明顯相關 (圖二)；母親 HBeAg 效價大於 200 (S/CO)者，與高病毒量 ($> 10^6$ copies/mL)有很大的相關性(表三)，其預測高病毒量敏感度(sensitivity)達 100%；專一性(specificity) 達 89%。

3. 協調國內醫學中心加入高危險群孕婦臨床藥物試驗

原先之計畫預定使用 telbivudine (category B)治療，但目前有衛署即將核可之 Tenofovir (category B)藥物，其在人體使用之經驗更多，安全性更高；自 1989 年一月至 2008 年七月者，共有 1056 名孕婦(942 活產)使用 tenofovir 之經驗，其子女之先天性畸形比例並未增加，是 category B 藥物使用在孕婦經驗最多者。因此第二年度開始之藥物試驗擬改採用 Tenofovir；本案已送台大倫委會審查中；合作醫院已有兩家陸續送審倫委會審查，並繼續接洽其他醫院中。

本研究之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，並評估此方法擴大實施之可能性；對於我國根除 B 型肝炎之目標，為重要之指標研究。

子計畫二：B型肝炎預防接種計畫實施後，幼兒依然帶原之原因與實務可行之解決方法探討

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.完成前瞻性母子病毒檢測之多中心臨床試驗協調，設計及倫委會申請，
- 2.目前已完成申請之醫療院所包括台大醫院、新店耕莘及新店慈濟醫院，

並已進行收案；未來將與台北馬偕醫院及恩主公醫院合作，已進行倫委會申請中。

- 3.目前前瞻性收案共有 210 位母親簽署同意書加入本研究之追蹤，從 99 年 1 月初至 10 月底已收案且進行抽血之母親為 192 位，其中 18 位母親因血液不足或檢體品質不良而無法檢測；210 位母親及嬰幼兒資料建檔，其中 92 位為剖腹生產，另外 118 位母親選擇為自然生產。母親平均生產年齡為 32.30 歲。目前並無胎兒出生異常現象發生。210 位帶原母親中 HBsAg(+)/HBeAg(+)有 69 名， HBsAg(+)/HBeAg(-)者有 141 名；e 抗

原陽性母親佔收案比率為 32.8%，平均病毒量濃度 Log₁₀

[HBV viral load copies/mL] 為 6.76 ± 2.19 ；e 抗原陰性母親之平均病毒量為 3.48 ± 1.01 。210 位個案中，有一位嬰兒因嬰兒猝死症不幸往生，共有 123 位年滿 4~6 個月母子配對並完成抽血檢驗，另有 45 位時間未滿 4~6 個月的抽血時間，還有 41 位個案(19.5%)因為家屬後續不同意，或捨不得小孩抽血，或遷往他處等原因而無法持續追蹤。追蹤 4~6 個月後共有 123 組母子抽血進行檢測後之結果，41 組為 HBeAg(+) 母親，其所生子女有 5 位為 HBsAg 陽性，5/41 (12.2%)；e 抗原陰性母親所生子女目前沒有發現帶原者 0/82 (0.0%) (表一)。在 123 位滿 4~6 個月母子配對中，若依 HBeAg(+) 母親病毒量高低，發現 10^8 以上有 4 位嬰兒為 HBsAg(+) 反應，另一位為 10^6 (表二)。HBeAg(-) 母親目前所生子女並無任何感染狀況發生(表三)。所有的收案子女在抽血檢驗後已將報告寄給父母，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。帶原母親在產前之轉氨酵素的檢測中，有三位母親之 AST 及 ALT 超過標準值 3 倍以上，且皆為 HBeAg(+)，我們已通知母親至專科醫師進行後續追蹤或治療，目前這三位母親所生子女並無發生感染之情況發生。另外分析 HBeAg(+) 母親 AST 及 ALT 平均值分別為 31.6 ± 30.4 及 29.3 ± 43.9 ；HBeAg(-) 母親 AST 及 ALT 平均值分別為 27.3 ± 15.7 ， 24.8 ± 33.2 ，且統計上兩組之間 AST 及 ALT 並無顯著性差異，分別為 $p = 0.947$ ， $p = 0.884$ 。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，但仍須在未來兩年間再詳細分析病毒量之高低與感染率的相關性。

在台灣多中心之急性急猛爆性 B 行肝炎病歷個案並測定血清病毒濃度的收集結果。以回溯性方式分析過去造成母子傳染而引起嬰兒急性或猛暴性肝炎之嬰兒病例，目前已收集台灣六所醫學中心病例 41 名，年代為 1986-2006；臨床資料包括母親年齡，母親及子女 B 肝標記，病童之檢驗室結果，後續追蹤及預後情形，以及疫苗接種狀況，將於第二年度利用統計方法分析其臨床因子及預後；同時並檢測及分析已留存之 15 對母子配對血清，測定其病毒量，基因型及危險因子，以釐清嬰兒感染 B 型肝炎並早期發病之最高危險族群之發病因子。

子計畫三：慢性 B 肝患者感染危險因子和自然病程進展病毒及宿主因子之研究

病人的臨床資料，簡述於表 1。以病毒量而言，有 139 (35.6%) 位患者病毒量小於 200 IU/mL，100 (25.6%) 位患者病毒量介於 200-2000 IU/mL，63 (16.2%) 位患者病毒量介於 2000-20,000 IU/mL，30 (7.7%) 位患者病毒量介於 20,000-200,000 IU/mL，58 位患者病毒量大於 200,000 IU/mL。

在所有的追蹤中，有 116 位患者產生 e 抗原陰性之慢性肝炎，56 位患者產生慢性 B 型肝炎急性發作，28 位患者產生肝硬化，以及 8 位患者產生肝癌。

在單變項分析中，我們發現限除了 e 抗原血清轉換的年紀越年輕，男

性，以及基因型 B 型的病毒感染之外，B 型肝炎病毒的病毒量越高，產生 e 抗原陰性之慢性肝炎（如圖 2A），慢性 B 型肝炎急性發作（如圖 2B）以及肝硬化（如圖 2C）的危險性越高。而和肝癌的關係，則因為病例數較少的關係，並未發現有顯著的相關（如圖 2D）。

在多變項的分析中，吾人一樣發現，隨著病毒量的增加，產生 e 抗原陰性之慢性肝炎，慢性 B 型肝炎急性發作以及肝硬化也隨之增加，同時，病患之病毒量若大於 2000IU/mL，各項併發症之危險性也隨之增加，這樣的發現，也再一次證明，除了已經發現的變數之外，慢性 B 型肝炎之病毒量，為慢性 B 型肝炎之相關併發症之獨立危險因子。

子計畫四：健保給付慢性 B 型肝炎治療藥物之療效和效益評估

1. 計畫執行進度

- (1) 完成 115 名 e 抗原陽性患者接受長效型干擾素治療的 baseline 臨床資料及血清收集。並完成上述收案患者治療前血清 HBV 病毒量、病毒基因型、病毒前核心子、核心啟動子的去氧核糖核酸序列檢測。
- (2) 完成 124 名 e 抗原陽性患者接受貝樂克治療的 baseline 臨床資料及血清收集。並完成上述收案患者 baseline 血清 HBV 病毒量、及部分患者 B 型肝炎病毒基因型、病毒前核心子、核心啟動子及 pre-S 區域的去氧核糖核酸序列檢測
- (3) 完成 36 名 e 抗原陽性患者接受喜必福治療的 baseline 臨床資料及血清收集。並完成上述收案患者 baseline 血清 HBV 病毒量、及部分患者 B 型

肝炎病毒基因型、病毒前核心子、核心啟動子及 pre-S 區域的去氧核糖核酸序列檢測

- (4) 完成 52 名 e 抗原陰性患者接受長效型干擾素治療的 baseline 臨床資料及血清收集。

2. 初步成果

- (1) e 抗原陽性患者接受長效型干擾素治療

總共收案 115 位個案中，男性 84 位(73%)，平均年齡 36 歲。治療前 ALT 值 56%為正常值的 2-5 倍，44% ALT 超過正常值 5 倍以上。患者平均病毒量為 6.5 log IU/mL。而 B 型肝炎病毒基因型，63%為基因型 B，37%為基因型 C。關於前核心子的病毒序列分析，26%患者有 G1896A 突變。而核心啟動子的核酸序列分析發現 38%有 A1762T/G1764A 突變。在人類白血球抗原基因基因型檢測部分，我們檢測 rs3077 (HLA-DPA1)、rs9277535 (HLA-DPB1)及 rs8099917(IL28B)三個位點的單一核苷酸多形性(Single nucleotide polymorphism)，結果請見表一。

於接受 6 個月後的長效型干擾素治療後，e 抗原消失及血清轉換的比率分別為 30.4%及 26.1%。其中有 2 位 (1.7%) 病人在治療 6 個月後達到表面抗原清除的情形。為了尋找預測 e 抗原血清轉換的病毒及宿主因素，從單一變項分析中，我們可以發現治療前之核心啟動子突變 (A1762T/G1764A) (40.9% vs. 17.4%, $P = .005$) 及 rs3077 G/G 基因型(位於 HLA-DPA1 區域，35.3% vs. 12.8%, $P = 0.007$)可以預測較高的 HBeAg

血清轉換速率。[表二]

(2) e 抗原陽性患者接受口服貝樂克治療

目前總共收案 124 位個案中，男性 86 位(69%)，年齡中位數為 43 歲。其中使用貝樂克前未接受過抗病毒藥物治療者為 105 位 (85%)。治療前肝功能(ALT)的中位數為 198 IU/L，而 35 位患者的 ALT 值為正常值的 2-5 倍，60 位患者的 ALT 值為正常值的 5 倍以上。共 58 位患者有 HBsAg 定量的資料，其中 95%以上的 HBsAg 高於 250 IU/mL，患者平均病毒量為 7.28log IU/mL。在治療前，124 位患者中有 20 位為肝硬化，8 位為肝癌患者。在 24 位存有血清的患者，分析治療前的病毒序列，可以發現 33%有前核心子(pre core)突變，57%有核心啟動子(basal core promoter)突變，38%有 pre S 區域缺失。依照治療的時間，共有 83 位(67%) 患者接受貝樂克治療超過一年以上。[表三]

於所有接受治療的患者中，共有 83 位治療超過一年。其中共有 64 位 (81%) 經治療後達到 ALT 正常化。同時 28 位 (34%) 經治療後達到 e 抗原消失，50 位(88%)於治療後達到 HBV DNA 低於 200IU/mL，30 位(53%) 達到 HBV DNA 測量不到。接受治療滿兩年的 42 位患者中，貝樂克的治療效果(e 抗原消失、ALT 正常化及 HBV DNA 低於 200IU/mL 或測量不到) 依然優異。直至今年十月追蹤截止，共有 30 位患者經過治療後達到 e 抗原消失，e 抗原消失時間的中位數為 261 天。至目前為止，並未產生貝樂克的抗藥性。[表四]

共有 25 位患者有血清可供分析治療前的病毒序列。我們發現 32% 患者有 pre core 突變、54% 患者有 basal core 突變，且 36% 患者有 pre S 區域缺失。經分析這些病毒序列突變的情形（野生型比較突變型）與治療後一年 ALT 正常化、e 抗原消失或 HBV DNA 低於 200 IU/mL 之相關性，發現統計學上並沒有顯著的差距。

(3) e 抗原陽性患者接受口服喜必福治療

總共收案 35 位個案中，男性 25 位 (71%)，平均年齡中位數為 44 歲。治療前肝功能 (ALT) 的平均值中位數為 82 IU/L。90% 患者的 HBsAg 高於 250 IU/mL，患者平均病毒量為 6.62 log IU/mL。於存有血清的患者，分析治療前的病毒序列，可以發現 38% 有前核心子 (pre core) 突變，54% 有核心啟動子 (basal core promoter) 突變，20% 有 pre S 區域缺失。[表五] 經分析這些病毒序列突變的情形 (野生型比較突變型) 與治療後一年 ALT 正常化、e 抗原消失或 HBV DNA 低於 200 IU/mL 之相關性，發現統計學上並沒有顯著的差距。開始治療時，有 4 位患者因為先前正接受其他的抗病毒藥物，之後改用喜必福，因此當時的血清病毒量為測量不到。由於喜必福開始健保給付的時間較晚，因此有 40% 的患者用藥的時間少於一年。治療一年之後，我們追蹤發現有兩位患者達到 e 抗原消失 (13%)。84% 的患者的肝功能經過一年治療會回復正常值，且 61% 的患者之血清 HBV DNA 值會低於 200 IU/mL。[表六] 其中有兩位患者 (13%)，分別在使用半年及一年的時間即產生喜必福的抗藥株，因此之

後即加干適能合併治療。

(4) e 抗原陰性患者接受長效型干擾素治療

總共收案 52 位個案中，男性 43 位(84%)，平均年齡中位數為 48 歲。治療前肝功能(ALT)的平均值中位數為 114 IU/L。患者平均病毒量為 5.73 log IU/mL。於存有血清的患者，分析治療前的病毒序列，可以發現 78 有前核心子 (pre core) 突變，63%有核心啟動子 (basal core promoter) 突變。[表七]

經分析這些病毒序列突變的情形 (野生型比較突變型) 與治療後一年 ALT 正常化、e 抗原消失或 HBV DNA 低於 200 IU/mL 之相關性，發現統計學上並沒有顯著的差距。治療一年之後，我們追蹤發現 22% 的患者的肝功能經過一年治療會回復正常值，且 65% 的患者之血清 HBV DNA 值會低於 200 IU/mL。[表八] 我們知道干擾素治療的效果較能持久，因此同時分析了治療完 6 個月的資料。我們發現，停藥後半年，ALT 正常的比率上升至 48%，但 HBV DNA 值低於 200 IU/mL 的比率略降為 50%，且 HBV DNA 測不到的比率大幅降低至 9%。

討論

子計畫一：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

經評估國內 B 型肝炎帶原女性對於在孕期服用抗病毒藥物降低母子垂直感染機率的接受度。經實際問卷調查後，了解帶原婦女對於 B 肝母子垂直感染之認知及對第三孕期藥物治療的接受度約有百分之四十的受訪者可以

接受服藥，但仍有百分之六十的受訪者仍有許多關於藥物在胎兒安全性上的考量而拒絕於孕期服用藥物。其中前胎次所生子女若為帶原者則增加孕婦於懷孕時服用藥物的意願，達百分之六十；若與先前所生子女非 B 型肝炎帶原者族群相比，同意比率約增加近一倍 (32.8% vs. 57.1%)。

由本研究結果可知，在 B 型肝炎帶原者中的育齡婦女族群中，先前所生子女是否為 B 肝帶原者影響後續懷孕時服藥的意願，此外，在孕期服藥來減少母嬰傳染對於本族群而言仍有諸多疑慮與考量，此為本研究在未來推展時所需克服的瓶頸。

在帶原母親 HBsAg 和 HBeAg 效價與病毒量之關係部分上，經分析 180 名帶原之懷孕或產後母親之 HBV 病毒量，HBsAg, and HBeAg 效價，發現 HBsAg 效價及病毒量並無明顯之相關性；而在 57 明 HBeAg 陽性的母親中，HBV 病毒量則與 HBeAg 之效價成明顯相關；母親 HBeAg 效價大於 200 者，與高病毒量 ($> 10^6$ copies/mL) 有很大的相關性，其預測高病毒量敏感度 (sensitivity) 達 100%；專一性 (specificity) 達 89%。將來在擴大應用方面，由於各醫院所採用的 HBV 檢驗試劑廠牌及方法皆不同，因此可能需依照實際狀況而擬定快篩方法。

原先之計畫預定使用 telbivudine (category B) 治療，但目前有衛署即將核可之 Tenofovir (category B) 藥物，其在孕婦使用之經驗已超過 1000 名，安全性更高；因此第二年度開始之藥物試驗擬採用 Tenofovir；且由於懷孕母親及家屬對於藥物試驗之疑慮甚高，因此根據最新之研究結果，將來對於試驗對象將集中在最高危險群(母親病毒量 $> 10^8$ copies/mL，子女感染機率 $> 20\%$ 者)，並減少受試者人數，以期達到初步試驗目的：降低高危險群母子傳染。

子計畫二：B 型肝炎預防接種計畫實施後，幼兒依然帶原之原因與實務可行之解決方法探討

本研究進度目前順利，分析目前之前瞻性母子傳染個案中，仍發現

HBeAg(+)相較於 HBeAg(-)帶原母親有較高的感染率(約 12.2%)，略高於本研究團隊過去所作之前瞻性研究(9.3%)，然因本前瞻性研究個案數仍太少，並需追蹤 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；另外追蹤 4~6 個月後分析 HBeAg(+)母親之病毒濃度與出生嬰兒的影響的確有很大影響，5 名受感染子女當中，母親病毒量均大於 10^6 copies/mL；發現病毒量大於 10^8 copies/mL 之母親，子女感染率達 20% 以上，顯示針對高病毒濃度母親採取進一步措施，降低子女感染率將是未來努力的方向。另外我們也同時分析轉氨酵素在不同病毒量的族群中是否呈現正相關，但在目前的分析中並無明顯的差異。

本研究在一年中收了 210 位個案，其中 HBeAg(+)的母親約莫收案的 3 成，顯見現在 HBeAg(+)母親所占所有 B 肝帶原母親比例漸減，在 1984 年開始施行 B 肝疫苗預防注射後，新一代出生曾接受疫苗注射後的母親，帶原的個案降低很多，也因此本研究之進行刻不容緩。

在追蹤過程中流失的個案也是本研究中需注意的部分，因本案之追蹤達 12-18 個月時間，且在 4-6 個月追蹤即有約 20% 的流失率；因此將增加收案醫院，並研擬增加追蹤率之方案，包括設計較簡便的方式讓家屬記得回診檢查，增加聯絡方式以避免失聯狀況；也必須提高母親及家屬的衛教，對於本研究的了解，知道按時追蹤是對母子均為有利的事情，才能進而增加回診率，這也是未來兩年需要努力的目標。

另外與其他醫療院所之協調及申請倫委會之過程需時較長，將於明年加強協同醫院收案進度。

子計畫三：慢性 B 肝患者感染危險因子和自然病程進展病毒及宿主因子之研究

從 B 型肝炎的自然病史來看，e 抗原血清轉換是一項重要的里程碑，然而隨著吾人對自然病史的進一步瞭解，e 抗原血清轉換後，B 型肝炎病毒是否

再活化，對預後亦有莫大影響。B 型肝炎各式病毒因子，如血清病毒量、病毒基因型，已知對肝癌發生有重大影響。但若從自然病史中更仔細推敲，這些病毒因子之所以會影響預後，是否和更長時間或是更嚴重的肝細胞破壞有關，則有待進一步的研究，但從本研究中可知，B 型肝炎病毒，的確扮演了影響病患，從慢性肝炎進展到肝硬化的一項重要角色。

既然 B 型肝炎病毒對於慢性肝炎的發生，影響極大，對於臨床醫師而言，若發現 e 抗原血清轉換的病人，B 型肝炎病毒的濃度高於 2000 IU/mL，則應該讓病人瞭解到，日後發生慢性肝炎，甚至肝硬化的機率，會有明顯的增加，而對於有嚴重肝纖維化，或是肝硬化之患者，應考慮提早對病人予以治療。

子計畫四：健保給付慢性 B 型肝炎治療藥物之療效和效益評估

藉由觀察台灣慢性 B 型肝炎患者接受口服抗病毒藥物或是長效型干擾素治療的過程與結果，我們可以得到國人接受 B 型肝炎藥物治療的療效和成本效益之估算。研究的結果與國外的研究報告相比較，可作為日後治療政策調整的參考。

e 抗原陽性的 B 型肝炎患者，一般都屬於在自然史中的免疫清除期階段，因此患者較為年輕、高病毒量且高 ALT 值。但因此，其治療效果較 e 抗原陰性之患者好。相較而言，e 抗原陰性的患者，由於發炎的時間較久，治療反應差，且常常在停藥之後會有復發的現象。從本研究中發現，e 抗原陽性的 B 型肝炎患者接受長效型干擾素治療半年後，約有三成的患者可以達到 e 抗原消失或血清轉換，甚至還有表面抗原清除的情形。這樣的結

果與國外患者接受一年長效型干擾素的大規模研究結果相符合[2]。然而是否國人長效型干擾素治療的時間延長成一年會有更好的療效仍待大規模的臨床研究來證實。另一方面，我們比較了許多因素來預測 e 抗原陰轉率。結果發現，治療前的核心啟動子突變(A1762T/G1764A)及 rs3077 G/G 基因型(位於 HLA-DPA1 區域)可以預測較高的 HBeAg 血清陰轉率。這提供了 B 型肝炎分子病毒學研究的基礎，也可作為將來個人化醫療的參考。

本研究發現，口服貝樂克以治療慢性 B 型肝炎的療效很好。在接受一年的藥物治療後，約有八成的患者經治療後達到 ALT 正常化及 HBV DNA 降低於 200IU/mL，另外 e 抗原消失的比率約為三成。這樣的結果與先前一項大規模的臨床試驗結果相符合[4]，且在兩年的治療後，療效依舊，且未發現抗藥性的出現。我們同時探討病毒因子（pre core、basal core promoter 突變及 pre S 缺失）是否可以預測治療的預後。然而由於留存的血清較少，因此統計起來並未發現特別有預測性的因子。往後要更進一步的收案及分析這些病毒因子對治療預後的影響。

本研究亦收集了 35 位 e 抗原陽性的慢性 B 型肝炎患者接受喜必福治療。由於這個藥物上市較晚，因此治療的時間較短，收集的個案也較少。我們發現在使用喜必福治療一年之後，有兩位患者達到 e 抗原消失（13%）。84% 的患者的肝功能回復正常值，且 61% 的患者之血清 HBV DNA 值會低於 200 IU/mL。與之前的研究相比較[6]，我們患者 e 抗原消失的比率偏低。推測可能的原因為供分析的樣本較少，且幾位患者之前正接受他種抗病毒的藥

物治療，因而降低了喜必福可能的療效。另一方面，治療一年的時間，我們發現有兩位患者產生喜必福的抗藥性，而必須再加上干適能一同合併治療。長期抗藥性的追蹤，是將來觀察的一個重點。

最後是探討 e 抗原陰性患者接受長效型干擾素的治療結果。我們發現們追蹤發現 22% 的患者的肝功能經過一年治療會回復正常值，且由於干擾素有免疫調節及持續治療的效果，即使於停藥之後半年，ALT 回復正常的比率仍繼續上升至 48%。另一方面，治療一年後，65% 的患者之血清 HBV DNA 值會低於 200 IU/mL。與 e 抗原陽性患者不同之處，我們並沒有發現 basal core promoter 突變可以預測較好的療效。

本研究目前遭遇困難在於收案的樣本數不如預期。目前接受 B 型肝炎治療的患者中，僅約 1/3 為 e 抗原陽性，因此收集 e 抗原陽性患者逐漸困難。另外部分收案患者缺乏治療前血清檢體供 B 肝病毒學分析及相關血清學檢驗。將來可能會同時納入 e 抗原陰性接受治療的患者進入研究中，一起分析成本效益。同時從目前收案的患者中，盡量收集完整檢體以供後續分析。

若有患者經治療後可以達到表面抗原消失的目標，則將會特別收集其全血檢體做宿主基因體（白血球抗原）的分析。

結論與建議：

子計畫一：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
我們經評估國內 B 型肝炎帶原女性對於在孕期服用抗病毒藥物降低母子垂直感染機率的接受度。經實際問卷調查後，了解帶原婦女對於 B 肝母子

垂直感染之認知及對第三孕期藥物治療的接受度約有百分之四十的受訪者可以接受服藥，其中前胎次所生子女若為帶原者則增加孕婦於懷孕時服用藥物的意願。約仍有百分之六十的受訪者仍有許多關於藥物在胎兒安全性上的考量而拒絕於孕期服用藥物，因此，由研究結果可知，在 B 型肝炎帶原者中的育齡婦女族群，其對於孕期服藥來減少母嬰傳染仍有諸多疑慮與考量。

在協調國內醫學中心加入高危險群孕婦臨床藥物試驗的部分，因目前有衛署即將核可之 Tenofovir (category B) 藥物，其在人體使用之經驗更多，安全性更高；因此第二年度開始之藥物試驗擬採用 Tenofovir。且由於懷孕母親及家屬對於藥物試驗之疑慮甚高，因此根據最新之研究結果，將來對於試驗對象將集中在最高危險群(母親病毒量 $> 10^8$ copies/mL, 子女感染機率 $> 20\%$ 者)，並減少受試者人數，以期達到初步試驗目的：降低高危險群母子傳染。

子計畫二：B型肝炎預防接種計畫實施後，幼兒依然帶原之原因與實務可行之解決方法探討

1. HBeAg 陽性，高病毒量母親之子女接受疫苗後仍感染之機率仍高；值得進一步探討分析，並研擬對策。
2. 本研究涉及多中心， 前瞻性合作研究，目前僅由一名助理負責，頗具困難度，但其研究結果非常重要；針對與其他醫療院所合作事宜，將盡量進行人力協調及收案之工作，血液的收集及後續追蹤也是重點內容，必須有完整的配套追蹤及完善的連絡網路，才能避免流失個案。
3. 在前瞻性收案過程中，能讓母親完全的了解研究計劃的內容及項目，時間及檢測的內容才能得到親屬支持，進而才能配合長期追蹤，因此在收案前詳細的說明是避免失敗的不二法門，藉由此研究，也擴大對 B 肝帶原族群及一般民眾(非帶原者)之衛教及政策之宣導。
4. 此研究中了解，雖我國 B 肝帶原率高，且已有許多機構及單位進行民眾衛教，但一般民眾及帶原母親之 B 肝相關知識仍不足；尤其針對母

子感染的部份，有待我們繼續努力。本研究也同時提供正確的資訊，讓家屬或母親本身成為一名衛教種子，傳達正確 B 型肝炎相關知識給周遭朋友或親屬。

5. 本案之前瞻性研究追蹤雖屬不易，但研究團隊中參與之人員，包括主持人，研究助理，相關之合作醫院婦兒科臨床醫護人員；都在參與本研究過程接受更多的 B 肝知識，及累積前瞻性研究經驗，對本國之醫療研究水準提昇有一定之貢獻。
6. 本研究將採納審查委員之意見探討母親不同生產方式(ex:自然產及剖腹產)對子女 HBsAg 陽性率之影響。

子計畫三：慢性 B 肝患者感染危險因子和自然病程進展病毒及宿主因子之研究

對於慢性 B 型肝炎患者，e 抗原的血清轉換，並不保證臨床上有絕佳的預後，而對於預後的預估，除了已知的男性，e 抗原血清轉換的年紀，病毒基因型 C 的病毒感染之外，e 抗原血清轉換後一年的病毒量越高，日後發生 e 抗原陰性的慢性肝炎，慢性肝炎急性發作，以及肝硬化的危險性，都會隨之增加。

子計畫四：健保給付慢性 B 型肝炎治療藥物之療效和效益評估

國人使用 B 型肝炎抗病毒藥物或是長效型干擾素的治療效果與全球大規模的臨床試驗結果相當，因此應該鼓勵符合治療準則的患者早期積極接受治療。部分的病毒或宿主的因子可以預測治療的預後，但仍須更多的研究樣本

以佐證。長期使用口服抗病毒藥物的重要議題為抗藥性的監測，尤其是接受喜必福治療的患者更要特別注意。

計畫重要研究成果及具體建議：

子計畫一：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

1. 由研究結果可知，在 B 型肝炎帶原者中的育齡婦女族群，其對於孕期服藥來減少母嬰傳染仍有諸多疑慮與考量；對於第二年~第三年之研究對象及個案數，應修正為最高傳染率個案(母親病毒量 $> 10^8$ copies/mL) 優先為試驗對象。試驗之人數需降低，年限需延長。
2. 原先之計畫預定使用 telbivudine (category B) 治療，但目前有衛署即核可之 Tenofovir (category B) 藥物，其在人體使用之經驗更多，安全性更高；因此第二年度開始之藥物試驗擬採用 Tenofovir。
3. 經分析帶原之懷孕或產後母親之 HBV 病毒量, HBsAg, and HBeAg 效價，初步發現 HBeAg 陽性的母親中, HBV 病毒量則與 HBeAg 之效價成明顯相關；值得進一步研究，作為將來大規模篩檢之參考。
4. 本案於台大醫院倫理委員會審查中，現為修改後通過。倫理委員會相關申請正在進行之合作醫院有：馬偕紀念醫院、恩主公醫院、耕莘醫院、國泰醫院、亞東醫院、台北長庚醫院、新店慈濟醫院。
5. 本研究擬對 e 抗原陽性高危險群孕婦加強宣導：
 - (1) 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。根據本團隊另一研究(子計畫二)，已發現 e 抗原陽性母親，且病毒量達 10^8 copies/mL 以上者，子女感染率高達 28%，因此針對此高危險群收案可增加參加意願。
 - (2) 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。

6. 擬查詢孕婦 B 型肝炎 e 抗原陽性登錄資料以增加個案收案來源。

子計畫二：B 型肝炎預防接種計畫實施後，幼兒依然帶原之原因與實務可行之解決方法探討

本研究中發現，在 HBeAg(+) 且病毒量為 10^8 copies/mL 以上的帶原母親，子女雖接受三劑 B 肝疫苗及 HBIG；仍達 20% 以上的感染率，此一高病毒量族群實為我們之後追蹤重點族群，並針對此一族群的相關因素在未來做更詳細的分析與探討，以及研擬對策。

另針對子計畫二 B 型肝炎預防接種計畫實施後，幼兒依然帶原之原因與實務可行之解決方法探討，可供貴局採行或參考之部分所提之意見 3: HBeAg(-) 之母親可等同 HBsAg(-) 母親看待。

本計畫並未在期末報告或口頭報告上有論述此項看法，根據本研究團隊已完成之衛署研究計畫：“母親為 HBsAg(+), HBeAg (-) 之幼兒出生時有無 HBIG 對於兒童長期帶原與疫苗效益的影響(96-98 年)”，HBsAg(+)/HBeAg(-) 母親所生子女仍有 0.3% 帶原率，且可能發生嬰兒猛暴性肝炎，其罹病危險仍存在，不能等同 HBsAg(-) 母親所生子女，是否請貴局修正內容

子計畫三：慢性 B 肝患者感染危險因子和自然病程進展病毒及宿主因子之研究

對於慢性 B 型肝炎患者，產生 e 抗原血清轉換的病人，若 B 型肝炎病毒的濃度高於 2000 IU/mL，日後發生慢性肝炎，甚至肝硬化的危險，則會有明顯的增加，所以應該給予密切的追蹤，而對於有嚴重肝纖維化，或是肝硬化之患者，應可以考慮提早對病人予以治療。

子計畫四：健保給付慢性 B 型肝炎治療藥物之療效和效益評估

1. e 抗原陽性之慢性 B 型肝炎患者接受半年的長效型干擾素治療，可以達到約三成的 e 抗原血清轉換率。B 型肝炎病毒的核心啟動子突變，及宿主白血球抗原 rs3077 G/G 基因型可以預測較早的 e 抗原血清轉換。將來可以考慮依此結果最為個人化醫療之參考。
2. e 抗原陽性之慢性 B 型肝炎患者接受口服貝樂克長期治療時，有八成的患者經治療後可達到 ALT 正常化及 HBV DNA 降低於 200IU/mL，另外 e 抗原消失的比率約為三成。治療兩年時的抗藥性比率很低。因此可以鼓勵病人積極接受治療。
3. e 抗原陽性之慢性 B 型肝炎患者接受口服喜必福治療時，84%的患者的肝功能經過一年治療會回復正常值，且 61%的患者之血清 HBV DNA 值會低於 200 IU/mL。然而長期治療超過一年以上即要注意抗藥性的產生。
4. e 抗原陰性之慢性 B 型肝炎患者接受一年的長效型干擾素治療，其 ALT 正常化的比率約為二成，較 e 抗原陽性的患者為低。但停藥後，仍能發揮免疫調控的功能，使得 ALT 正常化的比率上升。對於 e 抗原陰性患者有最佳成本效益的治療方式仍待更大規模的研究。

參考文獻：

子計畫一：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

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. 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.
3. Chang MH, Hsu HY, Ni YH, Tsai KS, Lee PI, Chen PJ, Hsu YL, Chen DS. Precore stop codon mutation in chronic hepatitis B virus infection in children: its relation to Hepatitis B e seroconversion and maternal hepatitis B surface antigen. *J Hepatol* 1998;28:915-922.
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. 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.
10. Lee WM. Hepatitis B virus infection. *N Engl J Med* 1997; 337: 1733-45.
11. 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.
12. 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.
13. R. de1 Canho, P.M. Grosheide, J.A. Mazel_t, R.A. Heijtkink, et al. Ten-year neonatal hepatitis B vaccination program, the Netherlands, 1982-1992: protective efficacy and long-term immunogenicity. 1997; 15:1624-30.
 14. 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.
 15. 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.
 16. 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.
 17. 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.
 18. Yen YH, Lu SN, Chen CH, Wang JH, Wu CM, Hung CH, Tseng PL, Hu TH, Changchien CS, CMLee. Changes in serum hepatitis B e antigen(HBeAg) levels associated with the emergence of YMDD mutants in HBeAg non-seroconverted patients during lamivudine therapy. *Liver Int.* 2007; 27:1349-55.
 19. 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.
 20. Shi ZJ, Yang YB, Ma L, Li XM, Schreiber A. Lamivudine in late pregnancy to interrupt in utero transmission of hepatitis B virus. *Obstet Gynecol.* 2010;116:147-59.
 21. Jonas MM. Hepatitis B and pregnancy: an underestimated issue. *Liver International.* 2009;29:133-9.

子計畫二：B型肝炎預防接種計畫實施後，幼兒依然帶原之原因與實務可行之解決方法探討

1. Acharya SK, Dasarathy S, Kumer TJ, Sushma S, Prasanna KS, Tandon A, Sreenivas V, et al. Fulminant hepatitis in a tropical population: clinical course, cause, and early predictors of outcome. *Hepatology* 1996;23:1448-55.
2. Beasley RP, Hwang LY, Lee GC, et al. Prevention of perinatally transmitted hepatitis B virus infections with hepatitis B immune globulin and hepatitis B vaccine. *Lancet* 1983; 2: 1099-102.
3. Beath SV, Boxall EH, Watson RM, Tarlow MJ, Kelly DA. Fulminant hepatitis B in infants born to anti-HBe hepatitis B carrier mothers. *BMJ* 1992;304:1169-70.
4. Boxall EH, Sira JA, EL-Shuhkri N, Kelly DA. Long-term persistence of immunity to hepatitis B after vaccination during infancy in a country where endemicity is low. *J Inf Dis* 2004;190:1264-9.
5. Chang MH, Chen DS, Hsu HC, Hsu HY, Lee CY, et al. Merteral transmission of hepatitis B virus in childhood hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1989; 64:2377-80.
6. Chang MH, Hsu HY, Ni YH, Tsai KS, Lee PI, Chen PJ, Hsu YL, Chen DS. Precore stop codon mutation in chronic hepatitis B virus infection in children: its relation to Hepatitis B e seroconversion and maternal hepatitis B surface antigen. *J Hepatol* 1998;28:915-922.
7. Chang MH, Lee CY, Chen DS, Hsu HC, Lai MY. Fulminant hepatitis in children in Taiwan: the important role of hepatitis B virus. *J Pediatr* 1987;111:34-9.
8. Chen HL, Chang CJ, Kong MS, Huang FC, Lee HC, Lin CC, Liu CC, Lee IH, Wu TC, Wu SF, Ni YH, Hsu HY, Chen DS. Fulminant hepatic failure in children in endemic areas of HBV infection: 15 years after universal hepatitis B vaccination. *Hepatology* 2004;39:58-63.
9. Hsu HY, Chang MH, Ni YH, Chen HL. Survey of hepatitis B surface variant infection in children 15 years after a nationwide vaccination programme in Taiwan. *Gut*. 2004;53:1499-503.
10. Hsu HY, Chang MH, Ni YH, Lin HH, Wang SM, Chen DS. Surface gene mutants of hepatitis B virus in infants who develop acute or chronic infections despite immunoprophylaxis. *Hepatology* 1997;26:786-91.
11. Hsu HY, Chang MH, Ho HN, Hsieh RP, Lee SD, Chen DS, et al. Association of HLA-DR14-DR52 with low responsiveness to hepatitis B vaccine in Chinese residents in Taiwan. *Vaccine* 1993;11:1437-40.
12. Lee PI, Chang LY, Lee CY, Huang LM, Chang MH. Detection of hepatitis B surface gene mutation in carrier children with or without immunoprophylaxis at birth. *J infect Dis* 1997;176:427-30.
13. Lee WM. Hepatitis B virus infection. *N Engl J Med* 1997; 337: 1733-45.
14. Lo KJ, Tsai YT, Lee SD, et al. Immunoprophylaxis of infection with hepatitis B

virus in infants born to hepatitis B surface antigen-positive carrier mothers. *J Infect Dis* 1985; 152: 817-22.

15. Lok AS. Chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2002; 346: 1682-3.
16. Rosh JR, Schwersenz AH, Groisman G, Benkov KJ, LeLeiko NS. Fatal fulminant hepatitis B in an infant despite appropriate prophylaxis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1994;148:1349-51.
17. Stevens CE, Neurath RA, Beasley RP, Szmuness W. HBeAg and anti-HBe detection by radioimmunoassay: correlation with vertical transmission of hepatitis B virus in Taiwan. *J Med Virol* 1979; 3: 237-41.
18. Tang JR, Hsu HY, Lin HH, Ni YH, Chang MH. Hepatitis B surface antigenemia at birth: A long-term follow up study. *J Pediatr* 1998;133:374-7.
19. Tsai TY, Lo KJ, Lee SD, et al. Immunoprophylaxis against hepatitis B virus infection: a controlled trial in infants born to HBeAg-negative HBsAg carrier mothers in Taiwan. *Chin J Gastroenterol* 1984; 1: 181-5.
20. Vanclaire H, Cornu C, Sokal EM. Fulminant hepatitis B in an infant born to a hepatitis Be-antibody positive, DNA-negative mother. *Arch Dis Child* 1991;66:983-5.
21. Yang YJ, Liu CC, Chen TJ, Lee MF, Chen SH, Shih HH, Chang MH. Role of hepatitis B immunoglobulin in infants born to hepatitis B e antigen-negative carrier mothers in Taiwan. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 584-8.

子計畫三：慢性 B 肝患者感染危險因子和自然病程進展病毒及宿主因子之研究

1. Kao JH, Chen DS. Global control of hepatitis B virus infection. *Lancet Infect Dis* 2002;2:395-403.
2. Stevens CE, Beasley RP, Tsui J, et al. Vertical transmission of hepatitis B antigen in Taiwan. *N Engl J Med* 1975;292:771-774.
3. Chen DS. Natural history of chronic hepatitis B virus infection: new light on an old story. *J Gastroenterol Hepatol* 1993;8:470-475.
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, et al. 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, et al. Long-term outcome after spontaneous HBeAg seroconversion in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2002;35:1522-1527.
7. Chu CM, Liaw YF. Predictive factors for reactivation of hepatitis B following hepatitis B e antigen seroconversion in chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2007;133:1458-1465.
8. Iloeje UH, Yang HI, Su J, et al. Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load. *Gastroenterology* 2006;130:678-686.
9. Chen CJ, Yang HI, Su J, et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA* 2006;295:65-73.
10. Yu MW, Yeh SH, Chen PJ, et al. Hepatitis B virus genotype and DNA level and hepatocellular carcinoma: a prospective study in men. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:265-272.
11. Feld JJ, Ayers M, El-Ashry D, et al. Hepatitis B virus DNA prediction rules for hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007;46:1057-1070.
12. Lin DY, Sheen IS, Chiu CT, et al. Ultrasonographic changes of early liver cirrhosis in chronic hepatitis B: a longitudinal study. *J Clin Ultrasound* 1993;21:303-308.
13. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005;42:1208-1236.
14. Yeh SH, Tsai CY, Kao JH, 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.

子計畫四：健保給付慢性 B 型肝炎治療藥物之療效和效益評估

1. Kao JH, Chen DS. Global control of hepatitis B virus infection. *Lancet Infect Dis* **2002**;2:395-403
2. Lau GK, Piratvisuth T, Luo KX, et al. Peginterferon Alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* **2005**;352:2682-95
3. Buster EH, Flink HJ, Cakaloglu Y, et al. Sustained HBeAg and HBsAg loss after long-term follow-up of HBeAg-positive patients treated with peginterferon alpha-2b. *Gastroenterology* **2008**;135:459-67
4. Chang TT, Gish RG, de Man R, et al. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* **2006**;354:1001-10
5. Gish RG, Lok AS, Chang TT, et al. Entecavir therapy for up to 96 weeks in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Gastroenterology* **2007**;133:1437-44
6. Lai CL, Gane E, Liaw YF, et al. Telbivudine versus lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *N Engl J Med* **2007**;357:2576-88
7. Liaw YF, Gane E, Leung N, et al. 2-Year GLOBE trial results: telbivudine is superior to lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* **2009**;136:486-95
8. Brunetto MR, Moriconi F, Bonino F, 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**;49:1141-50
9. Moucari R, Mackiewicz V, Lada O, et al. Early serum HBsAg drop: a strong predictor of sustained virological response to pegylated interferon alfa-2a in HBeAg-negative patients. *Hepatology* **2009**;49:1151-7
10. Yeh SH, Tsai CY, Kao JH, et al. Quantification and genotyping of hepatitis B virus in a single reaction by real-time PCR and melting curve analysis. *J Hepatol* **2004**;41:659-66
11. Tseng TC, Liu CJ, Wang CC, et al. Association of baseline viral factors with response to lamivudine therapy in chronic hepatitis B patients with high serum alanine aminotransferase levels. *Antivir Ther* **2009**;14:203-10

圖表：

子計畫一：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

表一：B 型肝炎帶原母親服藥意願

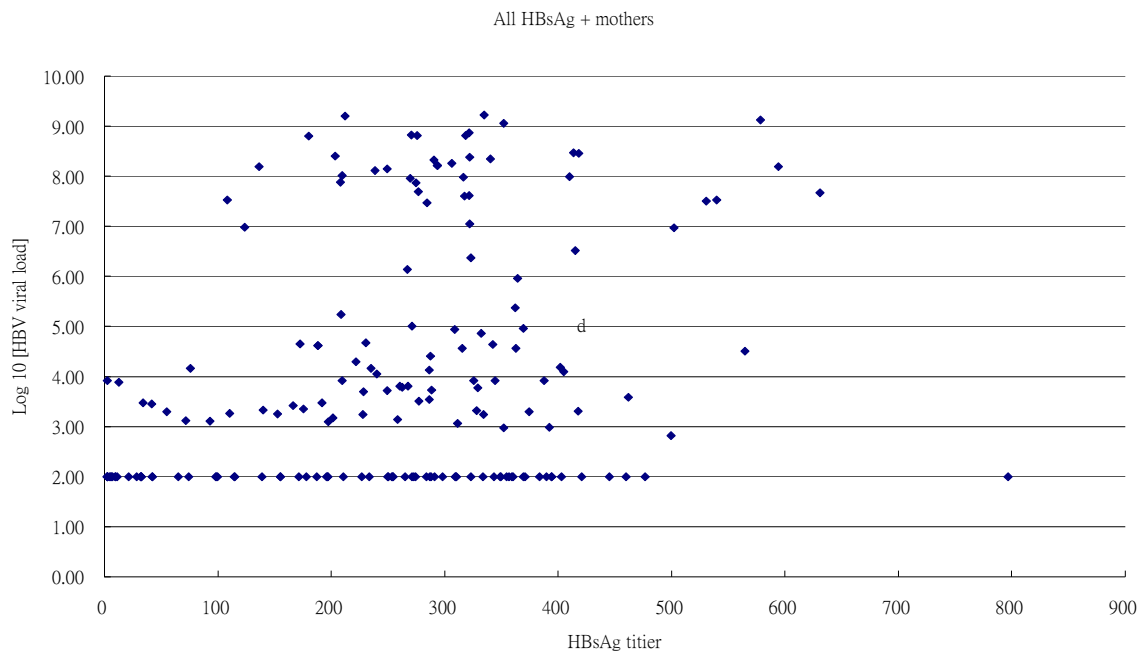
總受訪有效問卷(n=100)		
	有小孩(n=78)	沒小孩(n=22)
願意服藥	29 (37.2%)	9 (40.9%)
不願意服藥	49 (62.8%)	13 (50.1%)

表二：前胎次所生子女是否為 B 肝帶原者的母親服藥意願

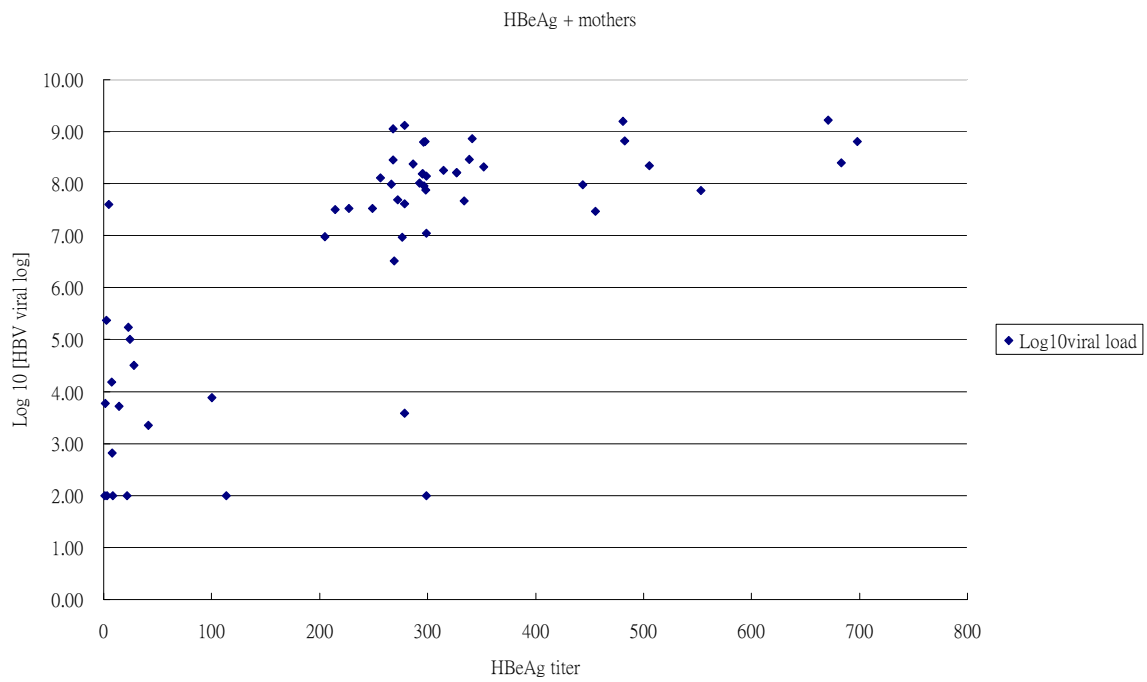
有小孩 (n=78)		
	孩子為帶原者(n=14)	孩子非帶原者(n=64)
願意服藥	8 (57.1%)	21 (32.8%)
不願意服藥	6 (42.9%)	43 (67.2%)

表三：HBV 病毒量與 HBeAg 之效價之相關性

	HBV viral load > 10 ⁶ copies/mL	HBV viral load > 10 ⁶ copies/mL	Total
HBeAg titer < 200 (S/CO)	16 (100%)	0 (0%)	16
HBeAg titer >200 (S/CO)	2 (5%)	39 (95%)	41



圖一：Poor correlation found between HBsAg titer and HBV viral load



圖二：Good correlation found between HBeAg titer and HBV viral load in HBeAg positive mothers

子計畫二：B型肝炎預防接種計畫實施後，幼兒依然帶原之原因與實務可行之解決方法探討

表一：HBsAg(+)母親所生子女 HBV 感染比率 (出生後 4-6 個月)

	Mother (N)	Children positive for HBsAg (N)	Children HBsAg positive rate (%)
HBeAg(+)	41	5	12.2
HBeAg(-)	82	0	0
total	123	5	4.07

表二：HBeAg(+)母親之病毒量所生子女 HBsAg 陽性率 (出生後 4-6 個月; N=38)

	mother	children	Carrier rate %
$\geq 10^8$	14	4	28.6
$10^6 \sim 10^8$	8	1	12.5
$10^4 \sim 10^6$	4	0	0
$\leq 10^4$	12	0	0
total	38	5	13.2

表三：HBeAg(-)母親之病毒量與所生子女之帶原比率(N=76)

	mother	children	Carrier rate %
$\geq 10^8$	1	0	0
$10^6 \sim 10^8$	0	0	0
$10^4 \sim 10^6$	10	0	0
$\leq 10^4$	65	0	0
total	76	0	0

子計畫三：慢性 B 肝患者感染危險因子和自然病程進展病毒及宿主因子之研究

圖 1：納入病人之流程圖

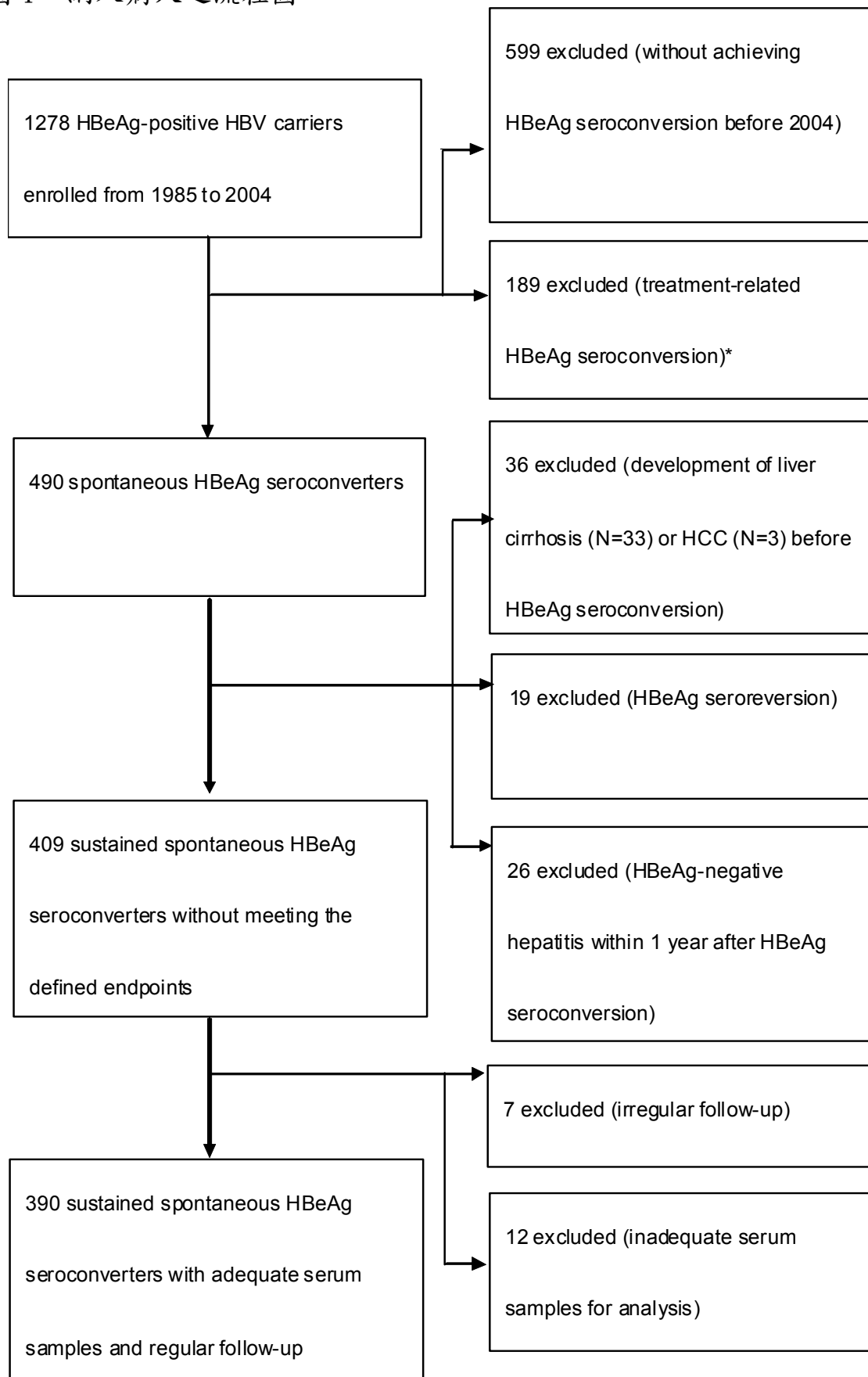
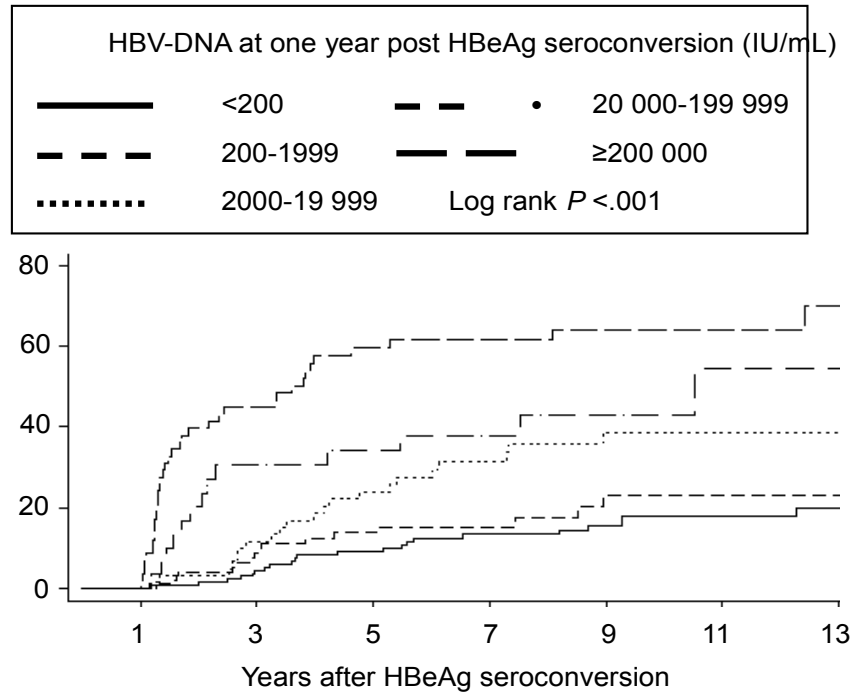


圖 2A 血清中之病毒量和產生 e 抗原陰性之慢性肝炎的關係

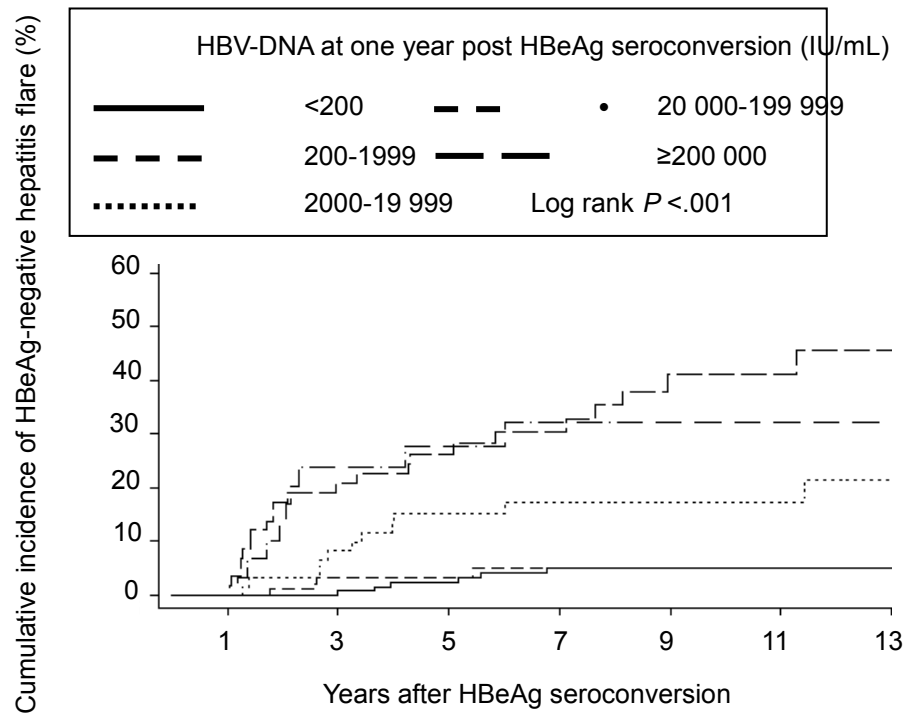


Number at risk

Serum HBV-DNA level at one year post HBeAg seroconversion (IU/mL)

<200	139	127	113	89	71	52	35
200-1,999	100	77	58	37	27	19	13
2,000-19,999	63	52	42	30	22	17	11
20,000-199,999	30	19	18	12	6	4	4
≥200,000	58	32	20	18	12	10	5

圖 2B 血清中之病毒量和產生慢性肝炎急性發作的關係

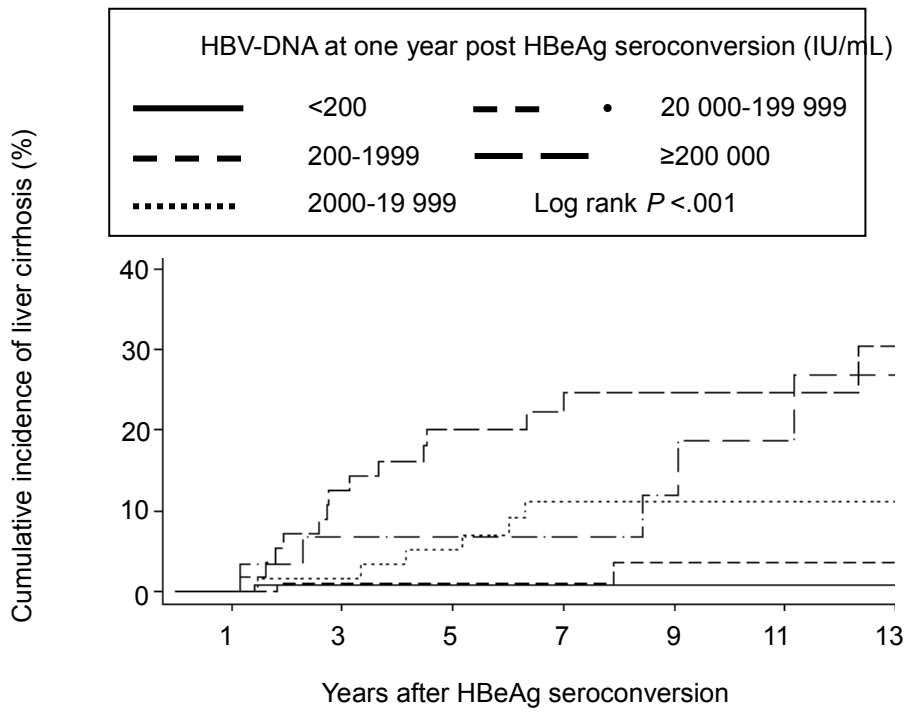


Number at risk

Serum HBV-DNA level at one year post HBeAg seroconversion (IU/mL)

<200	139	131	119	95	77	55	38
200-1,999	100	82	65	42	33	22	15
2,000-19,999	63	54	47	36	27	20	13
20,000-199,999	30	21	18	12	7	6	5
≥200,000	58	45	37	30	19	15	8

圖 2C 血清中之病毒量和產生肝硬化的關係

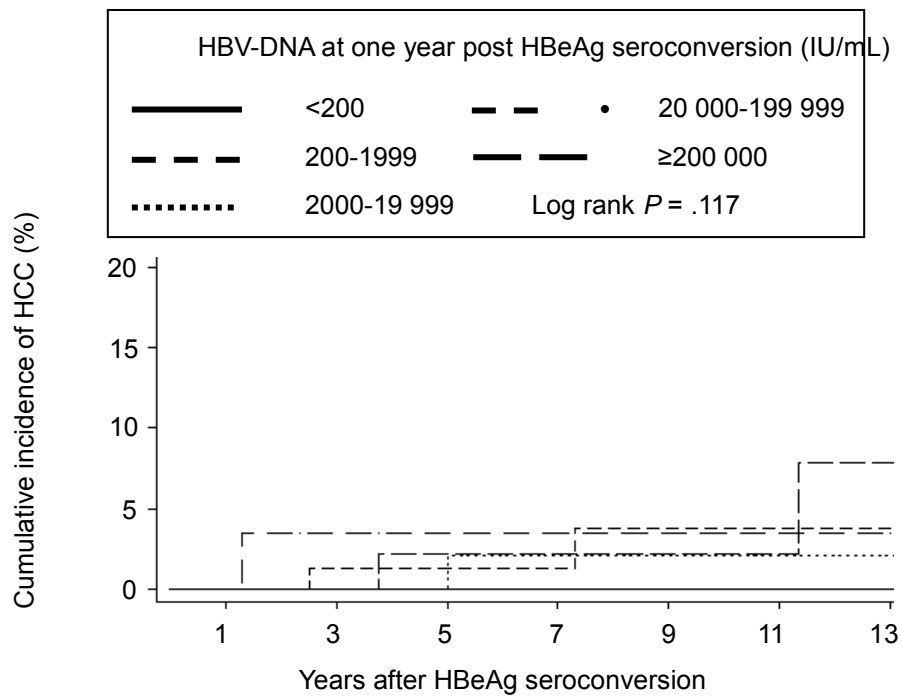


Number at risk

Serum HBV-DNA level at one year post HBeAg seroconversion (IU/mL)

Serum HBV-DNA level at one year post HBeAg seroconversion (IU/mL)	1	3	5	7	9	11	13
<200	139	133	122	100	79	57	39
200-1,999	100	83	66	43	32	23	16
2,000-19,999	63	56	52	38	28	21	13
20,000-199,999	30	27	24	19	13	10	8
≥200,000	58	49	39	30	21	18	12

圖 2D 血清中之病毒量和肝癌發生的關係



Number at risk

Serum HBV-DNA level at one year post HBeAg seroconversion (IU/mL)

Serum HBV-DNA level at one year post HBeAg seroconversion (IU/mL)	0	1	3	5	7	9	11	13
<200	139	134	123	101	80	58	39	
200-1,999	100	84	66	43	32	23	16	
2,000-19,999	63	57	54	42	31	23	15	
20,000-199,999	30	27	24	19	14	12	11	
≥200,000	58	55	46	38	28	24	15	

表1. 研究族群之基本資料

	No. (%) of patients
Gender	
Female	126 (32.3)
Male	264 (67.7)
Age at HBeAg SC (years)	
<30	243 (62.3)
30-39	95 (24.4)
≥ 40	52 (13.3)
Serum ALT at 1 year post HBeAg SC (U/L)	
≤ 40	331 (84.9)
>40	59 (15.1)
Serum HBV-DNA at 1 year post HBeAg SC (IU/mL)	
<20	120 (30.8)
20-1,99	19 (4.8)
200-1,999	100 (25.6)
2,000-19,999	63 (16.2)
20,000-199,999	30 (7.7)
$\geq 200,000$	58 (14.9)
HBV Genotype	
B	300 (76.9)
C	71 (18.2)
B+C	1 (0.3)
Undetermined*	18 (4.6)

子計畫四：健保給付慢性 B 型肝炎治療藥物之療效和效益評估

圖表：

Table 1. Characteristics of HBeAg-positive patients receiving PEG-IFN

Characteristics	Values
n	115
Gender – Male: Female	84: 31
Age	33.9 (15-64)
BL ALT level – no. (%)	
2-5x ULN (80-200 U/L)	64 (56%)
> 5x ULN (>200 U/L)	51 (44%)
Treatment duration – no. (%)	
6 months	107 (93%)
12 months	8 (7%)
Treatment naive – no. (%)	97 (84%)
Genotype B:C	72 :43
Precore stop codon – no. (%)	
Wild-type	85 (74%)
G1896A mutation	30 (26%)
Basal core promoter – no. (%)	
Wild-type	71 (62%)
A1762T/G1764A mutation	44 (38%)
Serum HBV DNA (log IU/mL)	6.9 (2.7-8.9)
rs8099917 – no. (%) [#]	
G/G	1 (0.9%)
G/T	11 (9.6%)
T/T	103 (89.6%)
rs3077 – no. (%)	
A/A	6 (5.2%)
G/A	41 (35.7%)
G/G	68 (59.1%)
rs9277535 – no. (%) [#]	
A/A	10 (9.0%)
G/A	43 (37.4%)
G/G	61 (53.0%)

Data are expressed as median (range) or number (percentage).

Table 2. factors predicting HBeAg seroconversion at 6 months off therapy

	Non-responder (N=85)	Responder (N=30)	P
Sex – no. (%)			0.662
Female	22 (71.0)	9 (29.0)	
Male	63 (75.0)	21 (25.0)	
Age (years)			0.703
Mean ± SD	35.7±9.5	36.5±12.0	
Baseline ALT – no. (%)			0.469
2-5x ULN (80-200 U/L)	49 (76.6)	15 (23.4)	
>5x ULN (>200 U/L)	36 (70.6)	15 (29.4)	
Treatment duration			0.942
6 months	79 (73.8)	28 (26.2)	
12 months	6 (75.0)	2 (25.0)	
Prior use of lamivudine			0.859
No	72 (74.2)	25 (25.8)	
Yes	13 (72.2)	5 (27.8)	
Genotype – no. (%)			0.731
B	54 (75.0)	18 (25.0)	
C	31 (72.1)	12 (27.9)	
Precore stop codon – no. (%)			0.125
Wild-type	66 (77.7)	19 (22.4)	
G1896A mutation	19 (63.3)	11 (36.7)	
Basal core promoter – no. (%)			0.004
Wild-type	59 (83.1)	12 (16.9)	
A1762T/G1764A mutation	26 (59.1)	18 (40.9)	
Baseline HBV-DNA – no. (%)			0.086
< 2x10 ⁶ IU/mL	25 (64.1)	14 (35.9)	
≥ 2x10 ⁶ IU/mL	60 (79.0)	16 (21.1)	
rs8099917 – no. (%)			0.928
Non-T/T (G/G & G/T)	9 (75.0)	3 (25.0)	
T/T	76 (73.8)	27 (26.2)	
rs3077 – no. (%)			0.007
Non-G/G (A/A & G/A)	41 (87.2)	6 (12.8)	
G/G	44 (64.7)	24 (35.3)	
rs9277535 – no. (%)			0.092
Non-G/G (A/A & G/A)	43 (81.1)	10 (18.9)	
G/G	41 (67.2)	20 (32.8)	

Data are expressed as median (range) or number (percentage).

Table3 Characteristics of 124 HBeAg-positive patients receiving entecavir

Baseline characteristics	Values
n	124
Gender -Male:Female	86:38
Age –years (range)	42 (19-77)
Treatment naïve-No.	105 (85%)
Baseline ALT (U/L)-No.	198 (18-2787)
ALT 80-200 U/L-No.	35 (28%)
ALT >200 U/L-No.	60 (48%)
Genotype-B:B+C:C (n=23)	7:1:15
Baseline HBsAg>250 (IU/mL)-No. (n=58)	55 (95%)
Baseline HBV DNA-Log IU/mL (range)	7.28 (2.97-9.93)
Baseline Liver status-CH:LC:HCC	96:20:8
Pre Core mutation-No. (n=25)	8 (32%)
Basal core promoter mutation –No. (n=24)	13 (54%)
PreS deletion – No. (n=25)	9 (36%)
Treatment duration < 1 year –No.	41 (33%)
1-2 years – No.	41 (33%)
2-3 years – No.	34 (27%)
> 3 years – No.	8 (6%)

Data are expressed as median (range) or number (percentage).

Table 4. Therapeutic outcomes of patients receiving entecavir

Therapeutic outcomes	Values
eAg loss duration-days(range)	261 (12-916)
eAg loss	
Treatment duration >1 year-No. (n=83)	28 (34%)
Treatment duration >2 year-No. (n=83)	14 (33%)
ALT normalization	
Treatment duration >1 year-No. (n=79)	64 (81%)
Treatment duration >2 year-No. (n=31)	24 (77%)
HBV DNA < 200IU/mL	
Treatment duration >1 year-No. (n=57)	50 (88%)
Treatment duration >2 year-No. (n=25)	21 (84%)
HBV DNA undetectability	
Treatment duration >1 year-No. (n=57)	30 (53%)
Treatment duration >2 year-No. (n=25)	14 (56%)

Data are expressed as number (percentage).

Table5 Characteristics of 35 HBeAg-positive patients receiving telbivudine

Baseline characteristics	Values
N	35
Gender -Male:Female	25:10
Age –years (range)	44 (26-63)
Treatment naïve-No.	24 (66%)
Baseline ALT (U/L)-No.	82 (15-961)
ALT 80-200 U/L-No.	10 (29%)
ALT >200 U/L-No.	8 (23%)
Genotype-B:B+C:C (n=16)	9:1:6
Baseline HBsAg>250 (IU/mL)-No. (n=20)	18/20
Baseline HBV DNA-Log IU/mL (range)	6.62 (0.7-8.31)
Baseline Liver status-CH:LC:HCC	23:9:3
Pre Core mutation-No. (n=24)	9 (38%)
Basal core promoter mutation –No. (n=26)	14 (54%)
PreS deletion – No. (n=30)	6 (20%)
Treatment duration < 1 year –No.	15 (40%)
1-2 years – No.	19 (60%)
>2 years –No.	1 (3%)

Data are expressed as median (range) or number (percentage).

Table 6. Therapeutic outcomes of patients receiving telbivudine

Therapeutic outcomes	Values
eAg loss duration-days(range)	154
eAg loss	
Treatment duration >1 year-No. (n=16)	2 (13%)
ALT normalization	
Treatment duration >1 year-No. (n=19)	16 (84%)
HBV DNA < 200IU/mL at 6 months	
Treatment duration >6 months-No. (n=18)	11 (61%)
HBV DNA undetectability	
Treatment duration >1 year-No. (n=18)	4 (22%)

Data are expressed as number (percentage).

Table 7. Characteristics of 52 HBeAg-negative patients receiving Pegylated interferon

Baseline characteristics	Values
N	52
Gender -Male:Female	43:9
Age –years (range)	48 (22-66)
Treatment naïve-No.	30 (58%)
Baseline ALT (U/L)-No.	114 (35-596)
ALT 80-200 U/L-No.	26 (50%)
ALT >200 U/L-No.	11 (21%)
Genotype-B:B+C:C (n=23)	31:3:8
Baseline HBV DNA-Log IU/mL (range)	5.73 (1.3-8.88)
Pre Core mutation-No. (n=41)	32 (78%)
Basal core promoter mutation –No. (n=40)	25 (63%)
Treatment duration –Months	12 (3.8-25)

Data are expressed as median (range) or number (percentage).

Table 8. Therapeutic outcomes of 52 HBeAg-negative patients receiving Pegylated interferon

Therapeutic outcomes	Values
EOT ALT normalization (n=50)	11 (22%)
EOT HBV DNA < 200IU/mL (n=34)	22 (65%)
EOT HBV DNA undetectability (n=34)	17 (50%)
EOF ALT normalization (n=31)	15(48%)
EOF HBV DNA < 200IU/mL (n=44)	22 (50%)
EOF HBV DNA undetectability (n=44)	4 (9%)

Data are expressed as number (percentage).

EOT: End-of-treatment. EOF:End-of-followup (6 months after discontinuation of therapy)

附錄：

99年度計畫著作一覽表

計畫名稱：B型肝炎防治政策研究邁向消除B型肝炎：進一步降低幼兒B型肝炎帶原率及B型肝炎患者之病程進展和抗病毒療效研究

子計畫四：健保給付慢性 B 型肝炎治療藥物之療效和效益評估

主 持 人：陳定信 計畫編號：DOH99-DC-1001

列出貴計畫於本年度中所有計畫產出於下表，包含已發表或已被接受發表之文獻、已取得或被接受之專利、擬投稿之手稿（manuscript）以及專著等。「計畫產出名稱」欄位請依「臺灣醫誌」參考文獻方式撰寫；「產出形式」欄位則填寫該產出為期刊、專利、手稿或專著等，舉例如下：

序號	計 畫 產 出 名 稱	產 出 形 式	SCI*
1	Impact of Host and Viral Factors on Sustained HBeAg Seroconversion in HBeAg-Positive Chronic Hepatitis B Patients Treated with Peginterferon Alfa-2a	Antiviral Therapy (in press)	4.32
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			

*SCI: Science Citation Index，若發表之期刊為 SCI 所包含者，請填寫其影響係數（Impact Factor）。

子計畫一：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

施測問卷

服用 B 型肝炎藥物治療以降低所生子女帶原率之接受度問卷調查

您好：我們是臺大醫院 B 型肝炎研究團隊（小兒部 腸胃科研究室），一直在為台灣 B 型肝炎相關疾病努力，期望您的回答可以讓我們國家未來的主人翁獲得最好的照顧及最細心的保護

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，仍有所見，近年我們探討疫苗接種後發生 B 型肝炎感染之嬰幼兒，絕大多數母親為 B 型肝炎帶原者；尤其母親為 e 抗原陽性個案，其子女帶原率近 10%，其中高病毒量母親之子女可能帶原之機會較高，我們將來期望發展高危險群母親之快速篩檢方法，並進行臨床試驗，利用抗病毒藥物來降低母親病毒量，以期降低母子傳染率，使下一代子女免除 B 肝帶原之負擔。

因此，本問卷之目的，在於**評估孕產婦或育齡婦女對於服用 B 型肝炎藥物治療以降低所生子女帶原率之接受度**，做為未來推行孕婦藥物治療之重要參考依據

△ 基本資料：

姓名：_____ 出生年月日：_____ 身分證字號：_____

電話：_____

婚姻狀態： 已婚 未婚

△ 疾病史：

是否為 B 型肝炎帶原者： 是 否 不知道

您是否定期追蹤： 是，_____ 醫院 _____ 醫師

您多久固定追蹤一次：_____ 個月，包括： 抽血檢查 腹部超音波檢查 都有

您的母親是否為 B 型肝炎帶原者： 是 否 不知道

您的家人是否有 B 型肝炎： 是 否 不知道

您的家人是否有 B 型肝炎相關併發症：

肝硬化 肝癌 其他：_____ 否/不知道

△ 用藥史：

是否使用過 B 型肝炎藥物：是，藥品名：_____ 否

是否使用慢性病藥物(如：糖尿病、高血壓)：是，藥品名：_____ 否

△ 懷孕史：從未懷孕 懷孕中，_____週數，預產期：_____ 已有子女

是否曾產前出血：是 否

是否接受過安胎：是，_____週數 否

是否接受過羊膜穿刺：是 否

是否發生過胎兒染色體或先天異常：是 否

產前檢查是否過發生異常：是，_____ 否

△ 生產史：

生產次數：_____，_____男，_____女；流產次數：_____

生產方式：自然產 剖腹產 兩者都有

早產經驗：有，_____週數 無

子女是否感染 B 型肝炎：是，_____位感染 B 型肝炎 否

☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆

B 型肝炎抗病毒藥物：

有關 B 型肝炎抗病毒藥物，目前衛生署核准使用在慢性 B 型肝炎的口服藥物有干安能(Lamivudine)、干適能(Adefovir)、貝樂克(Entecavir)和喜必福(Telbivudine)。此類口服藥物種藥品對於長期使用的 B 肝患者有較小的副作用，過去這類藥物使用在孕婦的經驗，均無明顯副作用產生。而目前孕婦藥物使用之安全性分為五級，喜必福(telbivudine)為 B 級藥物 (動物實驗顯示對胎兒沒有危險性，但未對孕婦做過對照組研究)，是目前口服抗病毒藥物中，對孕婦及胎兒安全性較高的藥物。懷孕第三期(28 周後)胎兒之器官發展均大致完成，使用藥物之影響對於胎兒比第一及第二期為小。因此：

▲若您現在為孕婦，是否可以接受懷孕第三期後服用此類 B 型肝炎抗病毒藥物，以預防胎兒感染 B 型肝炎：是 否，理由：_____

▲若將來有臨床研究，可提供孕婦使用在 B 型肝炎抗病毒藥物上，您(不管您現在是否懷孕)是否考慮參加此計畫，在懷孕後期服用藥物以降低病毒傳染力：

是，理由_____

否，理由_____

謝謝您的細心回答，若您有相關問題，歡迎您隨時打

電話詢問：02-23123456#71702/71703 蔡沛霖

子計畫三：慢性 B 肝患者感染危險因子和自然病程進展病毒及宿主因子之研究

個案編號：□□□□□-□□□□□

想請教您的背景資料

1. 您目前身高多少公分？ □□□公分
2. 您目前體重多少公斤？ □□□公斤
3. 請問您在10年之前平常維持的體重是多少公斤(或是健康時的體重)？ □□□公斤
 - 3-1. 您這輩子最重時的體重是多少公斤？ □□□公斤
4. 您的父親籍貫屬於哪裡？
 1. 原住民
 2. 本省人（河洛人，講台語）
 3. 客家人
 4. 外省人
 5. 其他（請註明） _____
 9. 不詳
5. 您的母親籍貫屬於哪裡？
 1. 原住民
 2. 本省人（河洛人，會講台語）
 3. 客家人
 4. 外省人
 5. 其他（請註明） _____
 9. 不詳

想請教您家族疾病史

6. 請問您或家人是否有人罹患以下幾項疾病？若沒有，請填 0。若有，請填寫第一次診斷確定的年齡。（兄弟姊妹子女欄請填總人數及發病人數）

	本人	父親	母親	配偶	兄		弟		姊		妹		子		女	
	年齡	存/歿 年齡	存/歿 年齡	存/歿 年齡	總 人 數	發 病 人 數	總 人 數	發 病 人 數	總 人 數	發 病 人 數	總 人 數	發 病 人 數	總 人 數	發 病 人 數	總 人 數	發 病 人 數
慢性 B 型肝炎																
慢性 C 型肝炎																
肝 硬 化																
肝 癌																

親戚

	父親的親戚								母親的親戚									
	爺爺		奶奶		伯伯		叔叔		姑姑		外公		外婆		舅舅		阿姨	
	存 / 歿	存 / 歿	總	發	總	發	總	發	存 / 歿	存 / 歿	總	發	總	發	總	發		
年齡	年齡	人數	病人數	人數	病人數	人數	病人數	年齡	年齡	人數	病人數	人數	病人數	人數	病人數			
慢性 B 型肝炎																		
慢性 C 型肝炎																		
肝 硬 化																		
肝 癌																		

想請教您有關喝酒的問題

7. 您是否曾經持續每月至少喝酒一次（如啤酒、米酒等）超過六個月以上？
1. 是（您幾歲開始有喝酒習慣？ 歲）
2. 否（若答否，請跳答第 13 題）
8. 現在是否已戒酒超過六個月？
1. 是（您幾歲戒除喝酒的習慣？ 歲）
2. 否
9. 您持續地喝酒習慣共持續幾年？ 年（若曾戒過酒請扣除其戒酒時間）
10. 在您有喝酒習慣的期間內，您平常喝什麼酒？
1. 啤酒
2. 穀酒（米酒、紹興、黃酒等）
3. 烈酒（竹葉青、高粱、約翰走路、其他洋酒等）
4. 水果酒（葡萄酒、烏梅酒等）
5. 補藥酒
6. 混合酒
7. 其他：_____
11. 在第10題中，平均來說，您通常每天、每星期或每個月喝多少酒？
請在下列合適框內打勾(單選)。
1. 每天 _____
2. 每星期 _____ | — (次數)
3. 每月 _____

12. 在第11題中，您通常一次喝多少量的酒？

1. 瓶裝(600c. c.) _____
2. 罐裝(375c. c.) _____
3. 杯(200c. c.) _____ | — (數目)
4. 小杯(25c. c.) _____ | _____
5. 其他 (請註明) _____

想請教您過去病史

13. 請問您曾被西醫診斷糖尿病而且建議治療嗎？

1. 是(診斷醫院 _____ ; 診斷時年齡歲)
2. 否(若答否,請跳答第 16 題)
9. 不知

14. 請問您是否有在接受糖尿病的治療？

1. 是;開始治療時年齡歲
2. 否(若答否,請跳答第 16 題)
9. 不知

15. 正在接受糖尿病的哪一種治療？

1. 食物控制
2. 斷斷續續吃西藥
3. 規則吃西藥
4. 斷斷續續打針
5. 規則打針
5. 只吃中草藥
9. 不知

想請教您有關吸菸的問題

21. 您是否曾經有規律地吸菸超過六個月以上？

1. 是 (您幾歲開始有吸菸習慣？ 歲)
2. 否 (若答否,請跳答第 25 題)

22. 現在是否已戒菸超過六個月？

1. 是 (您幾歲戒除吸菸的習慣？ 歲)
2. 否

23. 您有規律地吸菸習慣共持續幾年？ 年 (若曾戒過菸請扣除其戒菸時間)

24. 在您有吸菸習慣的期間內，您平均一天吸幾支菸？ 支數/天 (一包菸20支)