

計畫編號：MOHW109-CDC-C-315-114302

衛生福利部疾病管制署 109 年署內科技研究計畫

計畫名稱：強化我國急性肝炎基因監測資料庫

109 年 度 研 究 報 告

執行機構：疾病管制署檢驗及疫苗研製中心

計畫主持人：楊志元

研究人員：黃偉倫

執行期間：109 年 1 月 1 日至 109 年 12 月 31 日

研究經費：新臺幣 165 萬元 5 仟元整

本研究報告僅供參考，不代表本署意見，如對媒體發布研究成果應事先徵求本署同意

目 錄

	頁 碼
壹、 中文摘要	3
貳、 英文摘要	4
參、 本文	
1. 前言	5
2. 材料與方法	13
3. 結果	17
4. 討論	22
5. 結論與建議	27
6. 重要研究成果及具體建議	27
7. 參考文獻	29
8. 圖、表	32

壹、 中文摘要

關鍵詞：病毒性肝炎、A 型肝炎、C 型肝炎、E 型肝炎、E 型肝炎分生

試劑、演化樹分析

病毒性肝炎由肝炎病毒所引起，[BCD 型肝炎](#)並且會進一步造成肝硬化及肝癌，每年約有 13,000 例個案因肝炎相關疾病死亡，對國人健康造成極大威脅。

本年度並無 HAV 群聚事件通報，由於年初新冠肺炎疫情影響多數法定傳染病通報，本年通報累積病例數較往年降低。

分析 212 件急性 C 型肝炎基因型，主要為 2a 基因型(27%)，其次 1b 基因型(25%)，急性 C 型肝炎基因型與性別及 HIV 等危險因子分析，44.3%為 HIV 個案，全數為男性(100%)，相關危險因子以男男間不安全性行為 94.7%最高。男男間不安全性行為以基因型 2a 最多，次為 1a 基因型。本年共分析 5 案血液透析室之疑似 HCV 群聚事件，確認 3 案具高度關連性，2 案具關連性的基因型為 1b，另 1 案為基因型 6。

一項符合歐盟認證之 HEV 核酸檢測試劑(Altona RealStar HEV RT-PCR Kit 2.0)，以現有 HEV IgM 抗體陽性判定結果為黃金標準下，敏感度為 87.5%，專一性為 99.2%，陽性預測值 93.3%，陰性預測值為 98.4%。

本計畫強化急性 A、C 及 E 型肝炎基因資料庫，以分子生物學方法輔助分析個案病毒基因序列之關聯性，進一步了解可能造成群聚感染之途徑，提供更多資訊給一線防疫人員，做為疫情防治政策之依據。

貳、 英文摘要

keywords : viral hepatitis, hepatitis A virus, hepatitis C virus, hepatitis E virus, HEV RT-PCR kit, phylogenetic analysis

Viral hepatitis [B, C, D](#) refers to hepatitis caused by hepatitis viruses, which may progress to cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Liver disease causes about 13,000 deaths in Taiwan in every year.

There was no notification of HAV cluster events this year. Since the COVID-19 epidemic affected most notifications of notifiable diseases at the beginning of the year, the cumulative number of reported cases this year was lower than in previous years.

212 acute hepatitis C genotypes was analysed, mainly 2a genotype (27%), followed by 1b genotype (25%). Analysis of acute hepatitis C genotypes and gender, HIV and other risk factors, 44.3% were HIV cases and all were men (100%). The highest percentage of related risk factor was 94.7% among unsafe sex between men. Among those cases, genotype 2a is the most, followed by genotype 1a. A total of 5 cases of suspected HCV clustering events in the hemodialysis room were analyzed in this year, and it was confirmed that 3 cases were highly related, 2 cases were related to genotype 1b, and the other case was genotype 6.

A CE-IVD HEV nucleic acid detection kit (Altona RealStar HEV RT-PCR Kit 2.0) was evaluated, based on the existing HEV IgM antibody positive result as the gold standard, the sensitivity is 87.5%, the specificity is 99.2%, and the positive prediction value is 93.3%, and the negative predictive value is 98.4%.

This project strengthens the acute hepatitis A, C, and E gene database, and uses molecular biology methods to assist in analyzing the correlation of gene sequences in individual cases. To further understand the possible ways of cluster

infection, and to provide more information as the basis of the epidemic prevention policy.

參、 本文

1. 前言

病毒性肝炎由肝炎病毒所引起，傳染途徑可分成二類，一類是透過糞口傳播，如：A型及E型肝炎病毒，藉由食用、飲用受病毒污染的食物^{1,2}、或與感染者密切接觸而感染，主要引起急性病毒性肝炎；另一類由體液或血液傳染，如：B、C及D型肝炎病毒，可經由不安全性行為、共用沾血之個人器具（如刮鬍刀、牙刷等）、接觸污染針具、注射器等方式而遭受感染。病毒性肝炎在2015年造成全球134萬人死亡，而B型肝炎及C型肝炎病毒帶原者達到3.25億人³。在台灣所有急性肝炎有97.6%屬於A、B、C型肝炎，疾病管制署統計2014年成人B型肝炎帶原率估計約為15%，約250萬人；C型肝炎感染率約4.2%，約40至70萬人，另外每年約有13,000人死於肝炎相關疾病，顯見肝炎疾病對國人健康的威脅不容小覷。透過分生親緣性比對方法可輔助判定群聚事件之關聯性，進一步了解群聚感染之途徑，做為疫情防治政策之依據，抑止疫情擴散並預防再次爆發類似群聚事件。利用所得到的病毒序列建立國內肝炎病毒基因資料庫供比對分析，可在群聚事件後監控肝炎病毒流行病毒株之變異情形，了解其散佈趨勢。

【急性A型肝炎】

A型肝炎病毒（Hepatitis A Virus, HAV）目前有七種基因型¹，I到III型可感染人類，其中 Genotype I 可以再次分型為 I-A 與 I-B，為造成全球超過 90% 感染之主要型別。HAV 可能引發急性肝炎但不會演變為慢性肝炎，病毒進入人體後有二至六星期的潛伏期，於腸道複製後透過血液傳到肝臟⁴，發病前一至兩周時即開始由患者糞便排出大量病毒，甚至在痊癒後一周仍具感染力；患者多數會痊癒並產生抗體，10~15% 的病人在急性發病後 6 個月內有可能症狀復發。A 型肝炎的致死率約 0.3%，造成死亡的

情形多半為猛爆型肝炎，通常發生於老年人或慢性肝病患（包括慢性 B 型、C 型肝炎病毒感染者）。受污染之水源是感染 HAV 的途徑之一⁴，國內於 2014 年 10 月發生一起因馬蹄蛤污染所引起的急性病毒性 A 型肝炎群聚事件，造成當月本土確定病例達 30 人。除此之外，因為口肛直接或間接接觸為急性 A 型肝炎感染的重要途徑，男性間性行為族群（men who have sex with men, MSM）在已開發國家亦為感染 HAV 的高危險群^{5,6}，美國科羅拉多州公共健康和環境部門（Colorado Department of Public Health and Environment, CDPHE）分析該州 2017 年至 7 月止，43 例 A 型肝炎確定病例中就有 15 例屬於該族群；在台灣，2012~2016 年間的 2088 位愛滋病毒（Human Immunodeficiency Virus, HIV）感染者中有 90.2% 屬於 MSM 族群，而整體的 HAV 血清陽性率為 34.3%，遠高於老年及非 MSM 族群⁷。

疾病管制署監測資料顯示國內急性病毒性 A 型肝炎疫情自 2015 年 6 月起上升（圖一），於 2016 年 5-8 月個案數達高峰，綜合研判為 MSM 相關群聚事件⁸，確定病例合併 HIV 感染者的個案數異常增加，經序列分析皆屬於基因型 IA-1，年齡集中於 18 至 39 歲並以男性為多，地理分布上自北部地區漸往中南部主要城市擴散，2018 年起發病人數已趨緩，至今僅有零星個案發生。疾病管制署因應疫情實施「擴大 A 型肝炎公費疫苗接種試辦計畫」，新增 A 型肝炎公費疫苗接種對象，病患之家庭成員、同住者及性伴侶，經疫調懷疑有共同感染源者，應於可傳染期最後一次接觸後 14 天內完成第 1 劑公費 A 型肝炎疫苗接種，以預防可能感染及傳播。一般接種一劑疫苗後，約有 95% 以上的民眾可產生保護抗體，按期完成兩劑疫苗接種，則產生的免疫力可維持 20 年以上。過去因受限於疫苗基金財源有限，政府僅能優先提供山地鄉等 A 肝高風險地區幼童接種 A 肝疫苗，實

施多年成效顯著，2018年1月16日起，更針對106年1月1日（含）以後出生，年滿12個月以上的幼童，讓A肝疫苗順利納入幼兒常規疫苗接種項目。然而目前國內年輕族群多不具A肝抗體，加上國際間交流頻繁，民眾往來A肝盛行地區頻率增加，使得國內潛藏爆發A肝流行之風險。2018年研究計畫發現，該年3月2例個案參加旅行團，前往摩洛哥旅遊，於4月分別發病後，由於A型肝炎的潛伏期約為15至50天，平均為28至30天。其中1例個案由於具多重時間旅遊史，因此在疫情調查研判感染地區時，初判為其他地區感染。因2案例均有摩洛哥旅遊史，且序列經比對後完全一致(100%)，基因型屬於較不常見之IA-others，基因定序結果與歐洲地中海區域國家發表之序列結果（義大利、西班牙等國）具高度相關，上述國家並與旅遊地北非摩洛哥具相當之地緣關係，綜合實驗室基因分型結果及個案旅遊史，研判2例個案應屬於一起旅行團境外移入急性A型肝炎群聚感染事件，此事件藉由分子親緣比對結果，可協助公衛端研判個案之基因型別及判定群聚事件之關聯性。

由於病例趨勢指出個案數已趨緩回歸歷年值，顯示「擴大A型肝炎公費疫苗接種試辦計畫」計畫執行成效顯著。但2018-2019年急性A型肝炎境外移入個案開始有增加的趨勢，推測有可能是外籍移工或國人出國旅行遭受感染所致，因此針對境外移入個案須持續進行HAV基因資料庫建置與強化作業。

【急性C型肝炎】

C型肝炎病毒(Hepatitis C Virus, HCV)及B型肝炎病毒(Hepatitis B Virus, HBV)對全球健康上的影響甚鉅，根據世界衛生組織(World Health Organization, WHO)報告³，B、C型肝炎占病毒性肝炎死亡人口的96%。HCV具有高度變異性之病毒基因，大致可分成1~7基因型(genotype)^{9,10}，各基因型

中核酸序列的差異在30~35%以上，每種基因型可再區分a、b、c、d等數種亞型(subtype)，各亞型之間核酸的差異約在20~25%¹¹⁻¹³，在台灣以基因型1b感染最廣泛，佔50~70%，而1b基因亞型的感染患者通常病況較嚴重，容易演變為肝癌^{14,15}。C型肝炎病毒RNA不會進入宿主細胞核中，因此不會直接傷害基因，但肝細胞再經由反覆破壞及修復後基因會產生變異，感染後有高機率會演變為慢性肝炎並可能形成肝癌，至2015年全球有7100萬人為慢性C型肝炎患者，此外，亦有可能造成人體除肝以外的病變，如：代謝性疾病、心血管、腎、中樞神經系統等相關疾病¹⁶。目前由於抗HCV新藥成功開發¹⁷，HCV的感染是可以被治癒的，然而其病毒很容易產生變異，粗估HCV感染個案每天約產生 10^{12} 病毒顆粒，而其RNA polymerase 錯誤率約 2.5×10^{-5} pre nt/cycle¹⁸，因此並無有效疫苗能加以預防，為我國民重要之健康問題。2016年肝病防治學術基金會公佈最新調查指出，國內C型肝炎盛行率約4.2%¹⁹。WHO統計¹⁷全球每年死於HCV感染相關之併發症如肝硬化、肝癌、肝功能失調(Liver Failure)仍有70萬人，且持續增加中；但由於多數感染者並無自覺症狀，因此不清楚自己是否感染HCV。

由於感染途徑相同，因此患者也可能同時感染HBV及HCV²⁰，慢性B型肝炎患者因肝病死亡率與慢性C型肝炎患者相比約為兩倍²¹，但HBV主要經由母嬰垂直感染^{22,23}，而HCV亦可能經由母嬰垂直感染、性接觸或其它因素(如：刺青、穿耳洞等)²⁴感染，

我國自2010年起至2013年，每年急性C型肝炎法定通報確診個案數均小於50例(圖二)，過程中分別於2010年3月、2012年6月及2014年3月修正病例定義，由於急性C型肝炎主要傳染途徑仍是經由醫療照顧相關之血液暴露(如：不安全的針具使用²⁵、洗腎透析或輸血感染等)及靜脈藥癮者針頭、針具或稀釋液共用造成感染，因此C型肝炎較容易延燒成大規模的群聚感染。

2017年初，桃園市楊梅區一診所因重複使用針具抽取藥物進行針劑注射而暴發群聚事件，經病毒基因型鑑定及親緣性分析，其中3例(基因型1b)親緣性分析具高度關聯性。由於加強落實醫院感染管制措施通報及近年急性C型肝炎合併HIV感染等因素，近5年急性C型肝炎通報個案出現上升的趨勢(圖二)。

以往我國急性C型肝炎個案通報後，並未強制要求送回血清檢體以建置基因資料庫，一旦透析機構出現疑似HCV群聚事件，僅能針對當下通報個案進行調查，無法進行回溯性研判。疾管署相關HCV基因資料庫僅侷限部分群聚事件調查案的血清基因型及零星送驗確診個案之基因型，無法代表我國全人口之急性C型肝炎基因型資料庫，因此，於衛福部肝癌及肝炎防治會中討論，針對公衛端釐清HCV群聚事件的需求，建議針對所有通報急性C型肝炎個案進行血清檢體後送，以建置我國完整的急性C型肝炎基因分型資料庫，協助防治政策之遂行。疾管署遂於2019年9月1日起，函請地方政府衛生局配合，將確定HCV個案病例血清剩餘檢體後送回昆陽實驗室，進行急性C型肝炎基因資料庫之建置作業。

【急性E型肝炎】

E型肝炎病毒為一種球形、無套膜、單股RNA病毒，平均潛伏期從26~42天。感染急性期的初期可在患者糞便中發現32至34 nm大小類似病毒狀的粒子。根據資料顯示E型肝炎病毒至少有四種以上的基因型，中國大陸東南的廣州和台灣分離出的屬於第四基因型，2016年Nakano等人針對總數102名個案血清(47 Japanese, 40 Chinese, 1 Indian, 8 Indonesian, 1 Korean, 1 Taiwanese, 2 Danish and 2 Italian)，研究E型肝炎病毒基因 open reading frame 2 (核酸序列412 nt)，以Bayesian inference分析，此例1990年採檢的台灣個案屬第四基因型，親緣分析結果此例台灣個案與中國個案屬同一分群

之分支，推測此例台灣個案應可能由中國傳入，同樣的結果也發現在一例 1987 年採檢的第四基因型韓國個案，亦可能有中國傳入。顯見急性 E 型肝炎的傳播具高度地緣關係²⁶。

E 型肝炎流行病學特徵及臨床病程與 A 型肝炎類似，主要經糞口途徑傳染，藉受污染的水傳播最常見，另人與人之間的糞口途徑感染亦可能發生，最近研究顯示 E 型肝炎可能為人畜共通傳染病²⁷。E 型肝炎侵襲以年輕人及中年人最高，通常男性感染率較高。兒童及老年人發生 E 型肝炎的情形較不常見，除孕婦外，其他人口感染 E 型肝炎的致死率與 A 型肝炎類似，懷孕第三期的孕婦感染 E 型肝炎時，其致死率有報告達 20%。E 型肝炎病毒流行區通常發生於環境衛生較差的開發中國家包括印度、尼泊爾、緬甸、蘇聯、阿爾及利亞、巴基斯坦、利比亞、索馬利亞、墨西哥及中國大陸。另根據國外研究資料顯示，在豬血及豬糞中可以分離出基因序列相當近似人類 E 型肝炎病毒的病毒，顯示豬隻所攜帶的 HEV 可能會經過接觸或食用到未煮熟的內臟而傳播給人。此外近幾年世界各國捐血中心紛紛針對捐血個案進行捐血血袋的 HEV 病毒核酸檢測，以杜絕因輸血感染 HEV 的事件。

目前全球疫苗發展除 2012 年中國正式核准 E 肝疫苗上市，但實際保護效價尚不清楚。我國自 2010 年起迄今，每年急性 E 型肝炎法定通報個案數皆小於 20 例(圖三)，HEV 感染途徑與急性 A 型肝炎類似，由於主要宿主為豬，屬我國畜產主要產業及國民飲食主要選項，因此藉由畜產或環境鏈有機會接觸感染。我國現今尚無符合藥政許可之急性 E 型肝炎診斷試劑，包括抗體及分生檢測，究其因有可能是個案數限制商用試劑進口及申請藥證的意願。為因應世界潮流趨勢，自 2019 年開始，急性 E 型肝炎陽性確診定義之實驗室檢驗條件除 IgM 陽性外，新增 E 型肝炎 RNA 核酸陽

性定義，以往實驗室僅針對 IgM 陽性檢體進行病毒核酸純化後執行基因分型實驗，尚無法了解原始檢體 HEV 的病毒含量。故因應日後急性 E 型肝炎分子診斷，本計畫以一項尚未取得藥證之 HEV 分子檢測商品進行核酸檢測之可行性評估。

2. 材料與方法

檢體收集

收集國內病毒性肝炎(含 A、C、E)通報之陽性或疑似檢體，A 型肝炎檢體包含血清及糞便。

(一) 糞便檢體處理：

將糞便以 1:10 之比例加入 PBS 強力震盪成懸浮液，於 4°C，3000×g 離心 15 分鐘，收集上清液分裝至冷凍小管中，保存於-70°C。

核酸萃取

(一) A 型肝炎病毒 RNA 萃取

使用 TANBead 自動核酸萃取儀器純化病毒 RNA。取處理過之血清及糞便檢體上清液 200μL，利用 TANBead Viral Auto Kit (Cat. No. 635A46) 萃取病毒 RNA，最後萃取出 100μL RNA，置於-80°C 待用，所製備的病毒 RNA 可用於反轉錄聚合酵素鏈鎖反應(RT-PCR, Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction)。

(二) C、E 型肝炎病毒 RNA 萃取

使用 Qiagen®QIAamp Viral RNA mini Kit (Cat. No. 52906)，取血清 140uL 加入 560 μL lysis buffer 於室溫下作用 10 分鐘，再加入 560 uL 絕對酒精混合完全，上述混合液再通過 spin column，column 以 wash buffer 清洗兩次以後，用 elution buffer 將 RNA 溶出。製備的病毒 RNA 可用於反轉錄聚合酵素鏈鎖反應(RT-PCR)。

肝炎病毒基因片段分析

(一) 病毒基因片段 PCR 增幅

1. 引子選擇

(1) HAV

forward	HA021	5'-ATTGCAAATTAYAAYCAYTCTGATG-3'
reverse	HA022	5'-TTRTCATCYTTCATTTCTGTCC-3'
nest forward	HA023	5'-CATTCTGATGAATAYTTGTC-3'
nest reverse	HA024	5'-CATTTCTGTCCATTTYTCATC-3'

(2) HCV :

forward	C/E2 F1	5'-GCCGACCTCATGGGGTACAT-3'
reverse	C/E2 R1	5'-ARTTBTYDGTRCANGGRTARTGCCA-3'
nest forward	C/E2 F1	5'-GCCGACCTCATGGGGTACAT-3'
	C/E2 F2	5'-CCYGGTTGCTCYTTYTCTATCTT-3'
nest reverse	C/E2 R3	5'-TTCATCATCATRTCCANGCCAT-3'
	C/E2 R2	5'-GTNADCCANGGNCCNGMNCRCRCA-3'

(3) HEV

forward	HEV-F1	5'- GGBGTBGCNGAGGAGGAGGC-3'
reverse	HEV-R2	5'- TGYTGGTTRTCRTARTCCTG-3'
nest forward	HEV-F2	5'- TAYCGHAAAYCAAGGHTGGCG-3'
nest reverse	HEV-R1	5'- CGACGAAATYAATTCTGTCTCG-3'

2. 反轉錄聚合酵素鏈鎖反應(RT-PCR)

使用 Invitrogen OneStep RT-PCR Kit 進行 RNA 反轉錄聚合酶連鎖反應。

	HAV	HCV	HEV
sample viral RNA	2.5µL	5µL	5µL
2x RT-PCR Buffer	12.5µL	10µL	10µL
RT-PCR Enzyme Mix	1µL	0.4µL	0.4µL
forward primer 10µM	1µL	0.6µL	0.6µL

reverse primer 10 μ M	1 μ L	0.6 μ L	0.6 μ L
ddH ₂ O	7 μ L	3.4 μ L	3.4 μ L
RT-PCR 流程	50°C 30min →94°C 2min →以 94°C 30sec 53°C 30sec 72°C 1min 反應 35 次 →72°C 7min	55°C 20min →94°C 2min →以 94°C 15sec 55°C 30sec 68°C 90sec 反應 45 次 →68°C 5min	55°C 30min →95°C 15min →以 95°C 30sec 55°C 30sec 72°C 60sec 反應 45 次 →72°C 10min

3. 巢式聚合酶連鎖反應(Nest PCR)

使用 Takara Kit，以 RT-PCR 反應得到之 cDNA 作為模板(template)，進行 RNA 反轉錄聚合酶連鎖反應。

	HAV	HCV	HEV
sample cDNA	0.5 μ L	2 μ L	2 μ L
2x PCR Master Mix	12.5 μ L	10 μ L	10 μ L
forward primer 10 μ M	1 μ L	0.6 μ L	0.6 μ L
reverse primer 10 μ M	1 μ L	0.6 μ L	0.6 μ L
ddH ₂ O	10 μ L	6.8 μ L	6.8 μ L
Nest PCR 流程	94°C 2min →以 94°C 30sec 53°C 30sec 72°C 1min 反應 35 次 →72°C 7min	94°C 1min →以 98°C 10sec 55°C 30sec 72°C 10sec 反應 45 次 →72°C 5min	95°C 15min →以 95°C 30sec 55°C 30sec 72°C 60sec 反應 45 次 →72°C 10min

(二) 基因定序

將 Nest-PCR 的產物以洋菜膠電泳分析，預期可見到的基因片段，再作定序分析。使用 NCBI 核酸比對網站

(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/BLAST/>) 比對定序的結果以判斷病毒亞

型。

病毒親緣性分析及演化樹建立

Maximum likelihood 和 Bayesian inference 是目前譜系分析 (phylogenetic analyses) 常用的兩種方法。但是由於兩者使用的觀念或多或少都牽涉到機率與統計的範疇，Maximum likelihood 用的是統計方法計算譜系樹的 likelihood，搜尋最佳譜系樹；Bayesian inference 則是應用 Bayes' Theorem 來計算譜系樹為真的機率 (probability)。Likelihood：用已知的 (實驗) 資料作出 (影響實驗結果的) 參數的函數，藉以求取參數的數值。Probability：用已知的 (影響實驗結果的) 參數作出 (能夠預測實驗結果的) 函數，藉以預測實驗的結果。

將定序得到的病毒基因片段以 Sequencher 軟體進行 assemble 組合成可進行分析之序列資料。再以 MEGA 7.0 軟體進行序列對比。先前計畫已證實 Maximum likelihood 和 Bayesian inference 在分析上可得到一致的結果，本年度以 Maximum likelihood 分析法呈現親緣關係。

3. 結果

以下分別就 HAV、HCV 及 HEV 3 種急性肝炎進行分析:

1. HAV 分生親緣性分析 (Maximum likelihood 分析法)

本年度並無 HAV 群聚事件通報，由於年初新冠肺炎疫情影響多數法定傳染病通報，本年 1-10 月通報累積病例數為 65 例，較去年同期 86 例降低(表一)，依此趨勢，本年度累積確定病例預期將低於 100 例。

2019 至 2020 年 10 月底核酸陽性個案可分析 VP1-2A 基因型別(表二)，2019 年共 37 例，15 例(41%)為本土個案，22 例(59%)屬境外個案。2020 年共 15 例，9 例(60%)為本土個案，6 例(40%)屬境外個案。2020 年與 2019 年不同，本土個案數超越境外個案。

2019 年總體基因型結果顯示，主要為 IA-others 佔 46%，其次為 IA-2 佔 19%。2020 年則相反，以 IA-2 佔 60%為主，其次為 IA-others 佔 20%。2019 年本土個案主要以 IA-others 為主，佔本土個案 47%，境外個案亦是以 IA-others 為主，佔境外個案 45%。2020 年本土個案主要以 IA-2 為主，佔本土個案 56%，境外個案亦是以 IA-2 為主，佔境外個案 67%(表二)。

2020 年 6 例境外個案中，境外感染地區分屬 3 個國家，以印尼 4 例(66.7%)為主，基因型別為 IA-2，另菲律賓及摩洛哥各僅 1 例個案。本年度 1 例基因型 IA-1 本土個案為在我國工作的泰籍勞工，與 2016 年 MSM HAV(+)序列相似度為 99.79%，該例個案疫調無同性伴侶及行為史，為本年度首例與 MSM HAV(+)之基因序列具同源關係。

2. HCV 分生親緣性分析 (Maximum likelihood 分析法)

2.1 強化我國急性肝炎基因資料庫

本次分析以 2019 年 9 月 1 日起至 2020 年 10 月 14 日止共 585 例 C 肝抗體陽性檢體進行分析，扣除不符合急性 C 型肝炎定義 123 件及 61 件不足量檢體。401 件檢體先進行 HCV RNA 純化及核酸檢測，其中 284 件(70.8%, 284/401)為 HCV 核酸陽性，117 件(29.2%, 117/401)為 HCV 核酸陰性。核酸陽性檢體中，212 件具足量核酸獲得基因分型結果(圖四)。

212 件急性 C 型肝炎基因型如圖五，主要為 2a 基因型 58 件(27%)，其次 1b 基因型 52 件(25%)，基因型 6 (包含 6/6a/6e)有 38 件(18%)。1a 基因型 35 件(16%)，基因型 3 (包含 3/3a)有 16 件(8%)，2b 基因型 13 件(6%)。

急性 C 型肝炎基因型與性別及 HIV 等危險因子之相關性如表三，總數 212 件基因型中，HIV 個案 94 例(44.3%)，非 HIV 個案 118 例(55.7%)。在 94 例 HIV 個案中，全數為男性(100%)，相關危險因子以男男間不安全性行為 89 例(94.7%)最高，異性間不安全性行為及注射藥癮者各僅 3 及 2 例。合併 HIV 感染危險因子，基因型以 2a (29.8%)最多，次為 1a (21.3%)基因型、1b (18.1%)基因型、6/6a/6e (17%)基因型及 3/3a (13.8%)基因型。單一危險因子結果，男男間不安全性行為同樣以基因型 2a 最多，次為 1a 基因型。在 118 例非 HIV 個案中，女性 48 例(40.7%)，男性則為 70 例(59.3%)。女性基因型以 2a (35.4%)最多，次為 1b (27.1%)基因型；男性基因型以 1b (31.4%)最多，次為 6/6a/6e (21.4%)基因型。

2.2 進行急性 C 型肝炎疑似群聚事件分析

截至本年度10月底止，以肝炎病毒分生檢測及親緣性分析法，共針對5件血液透析室HCV疑似群聚事件進行分析(表四)。檢體均使用 Abbott RealTime HCV kit 偵測檢體有無HCV RNA，檢測敏感度為 12 IU/mL，Linear Dynamic Range為 $12 - 10^8$ IU/ml，陽性結果檢體進行基因分型試驗，親緣性分析採用Maximum likelihood 方法，分析方法以75株HCV參考病毒株序列搭配案件核酸序列目標基因C/E1/E2進行分析。

【案一】

台北市某醫院通報 6 例 HCV 個案於一年內抗體陽轉，送驗血清分析結果顯示 6 例個案核酸檢測均為陰性結果，並未顯示具 HCV 群聚感染現象。

【案二】

花蓮縣某醫院通報 16 例 HCV 個案於一年內抗體陽轉，送驗血清分析結果顯示 6 例個案 HCV 核酸檢測陰性，7 例個案核酸檢測陽性，其中 2 例核酸陽性值過低，無法進一步分析基因型。5 例個案可進一步分析基因型結果，3 例為基因型 1b，其中 2 例基因型 1b 序列相似度 99.55%，具高度關聯；其餘 2 例個案 1 例為基因型 6，另 1 例為基因型 6a。

【案三】

桃園市某醫院於一年內於不同月份通報總計 7 例 HCV 個案於一年內抗體陽轉，送驗血清分析結果顯示 1 例個案 HCV 核酸檢測陰性，6 例個案核酸檢測陽性，其中 1 例核酸陽性值過低，無法進一步分析基因

型。5例個案可進一步分析基因型結果，3例為基因型1b，彼此間序列相似度最低為97.23%，3例具高度關聯；另2例個案為基因型2a，彼此間序列相似度為84.12%。

【案四】

屏東縣某醫院通報6例HCV個案(含2019年1例)於一年內抗體陽轉，送驗血清分析結果顯示1例個案HCV核酸檢測陰性，5例個案可進一步分析基因型結果，2例為基因型6，彼此間序列相似度為99.03%，2例具高度關聯；另3例個案分別為基因型1a、1b及2a。

【案五】

基隆市某醫院通報3例HCV個案於一年內抗體陽轉，送驗血清分析結果顯示3例個案核酸檢測陽性，其中1例核酸陽性值過低，無法進一步分析基因型。另1例檢體溶血現象，基因型分析異常。本次分析僅1例個案為基因型2a，其餘兩例HCV核酸陽性個案無法進一步進行關聯性分析。

3. HEV 分生親緣性分析

本年度並無HEV群聚事件通報，截至10月底止，今年送驗急性HEV個案檢體檢測結果。急性HEV IgM陽性共8例，扣除1例血清檢體不足，其餘7例進行核酸基因型別分析，以國際間通用之基因分型片段(open reading frame 2, ORF2)進行親緣性分析(圖六)，搭配參考序列建置4種基因型資料庫。除1例為PCR陰性結果，共獲得6例序列結果，6例均為基因型G4且為本主個案。

4. 尚未取得藥證之 HEV 分生檢測試劑可行性評估

計畫以專案進口方式，採購一項符合歐盟認證之 HEV 核酸檢測試劑(Altona[®] RealStar[®] HEV RT-PCR Kit 2.0)，以現有 HEV IgM 抗體陽性判定結果為黃金標準下，評估此核酸檢測工具未來適用之可行性。

計畫扣除血清量不足 200uL 的檢體，選取 2019-2020 年 143 件疑似急性 E 型肝炎送驗個案足量血清檢體，取 200uL 經由 QiaAmp 核酸純化獲得 50 uL 純化 RNA，依試劑仿單取 25uL 檢體 RNA 進行 real time PCR 反應，反應過程帶有陽性及陰性對照組，同時於預混配製液帶內在對照組，以確認不因純化最終產物所含抑制物影響結果。**表五**為 143 件檢體中，16 件血清檢測 IgM 陽性檢體中，14 件經核酸檢測為陽性。127 件血清檢測 IgM 陰性檢體中，1 件經核酸檢測為陽性。若以現有 HEV IgM 抗體陽性判定結果為黃金標準下，此項 HEV 分生檢測之敏感度為 87.5%，專一性為 99.2%，陽性預測值 93.3%，陰性預測值為 98.4%。14 件陽性結果的 Ct value 範圍落在 24.7-37.8，依試劑提供陽性對照組線性範圍，陽性結果換算國際單位範圍約為 2×10^3 - 2.201×10^6 IU/mL。

4. 討論

本計畫研究目標為強化國內 A、C、E 型肝炎感染個案之病毒基因資料庫供比對分析，監控 A、C、E 型肝炎病毒流行病毒株之基因型別趨勢。輔助判定群聚事件之關聯性。同時評估一項尚未取得藥證許可之 HEV 分生試劑之可行性評估。

【HAV 分生親緣性分析】

本年度急性 A 型肝炎基因分型分析結果中，有 2 項重要結果可提供公衛端參考。

其一為本年 2 月 1 例境外英國籍個案通報急性 A 型肝炎，基因型屬 IA-2 基因型(東南亞/印尼常見型別)，疫調資料原註記為本土個案，但本實驗室檢視疫調資料發現該外籍人士於我國住所為短期旅店，研判發病時間應不在我國感染，經回饋區管中心請再次進行疫調後，確認該英國籍個案於入境台灣前，發病前之潛伏期間曾在印尼旅遊，證實個案所感染之 HAV 基因型確屬印尼當地型別，區管中心遂將此個案由本土個案轉歸類為境外移入個案，此結果證實建立我國 HAV 基因資料庫之重要性，可協助釐清個案是否為本土或境外個案，同時推測其感染源。

其二為 2 例同樣歸類為本土個案，屬泰國籍移工，2 人已來台工作超過 2 年，發病潛伏期內並無出國紀錄，2 人發病期間隔 7 天，然 2 人基因型屬 IA-2 基因型(東南亞常見型別)，來台任職同一勞務公司，2 人所感染之 HAV 基因型相似度為 99.79%，具高度關聯性。由於該 2 個案發病離抵台工作時間已超過發病潛伏期，推測 2 者可能在台遭受第 3 者傳播感染，2 人應有共同感染源，此項發現可提供區管中心進

行後續調查作為。

造成 2016 年急性 A 型肝炎大流行之 IA-1 基因型，本年度僅 1 例本土外籍移工個案，2019-2020 近 2 年資料顯示，本土 IA-1 基因型個案數大幅下降，現階段 IA-1 基因型尚無再次盛行的趨勢(表六)。

依統計結果，2019 年我國急性 HAV 個案本土及境外個案基因型別原以 IA-others 為主，然本年度本土及境外個案基因型別則以 IA-2 為主。推測應為本年度受新冠疫情影響，國人國際旅行自第 2 季起幾乎完全中斷，另通報外籍移工感染急性 A 型肝炎個案於第一季為 7 例，第二季到第三季僅 1 例個案通報，推測應是國際旅遊中斷致本年度急性 A 型肝炎確診數下降所致。因此，急性 A 型肝炎的基因型資料是否會因日後開放國際旅遊而有變化，後續值得持續關注。

【HCV 分生親緣性分析】

2019 年衛福部肝癌及肝炎防治會中討論決定，為因應公衛端釐清 HCV 群聚事件的需求，自 2019 年 9 月 1 日起，針對所有通報急性 C 型肝炎個案須進行血清檢體後送作業，以建置完整的急性 C 型肝炎基因分型資料庫，協助防治政策之遂行。

就現有基因資料庫顯示，2019 年作者另項研究報告指出，2018-2019 年我國急性 C 型肝炎洗腎透析室疑似 HCV 感染，主要以基因型 1b 為主，依次為基因型 2a，2b，1a，且首次在洗腎透析室發現基因型 6。基因型 6 在我國是以往並不常見的型別，2019 年作者進行捐血中心 20 件檢體抽樣調查時亦獲得相類似的結果，該研究發現一般捐血族群之 6a 基因型(6/20, 30%)快速增加，與基因型 1b 同為最多的基因型別。此項結果與本計畫分析 212 例個案相類似，6/6a/6e 個案數增加已

成為僅次於基因型 2a 及 1b，成為我國目前第 3 大急性 C 型肝炎基因型。Chen 等人於 2020 年在南台灣的研究也發現類似的結果，在 1147 位病例中，18.3%為基因型 6²⁸，在前人的研究，一般都認為在台灣基因型 6 只出現在 IDU 及 HIV 的個案。Ju 等人於 2015 年發表的研究²⁹，分析在 2011-2012 年中國南部 970 位慢性 C 型肝炎核酸陽性個案，基因亞型以 1b (71.96%)及 2a (19.9%)最多，依序為 3a (3.2%)、6a (2.16%)、3b (1.96%)、6n (0.41%)及 1a (0.41%)。分析危險因子基因型 1 及 2 與輸血有關連，基因型 3 及 6 則與藥癮相關。雖然結果顯示基因亞型 1b 及 2a 仍是最多數的型別，但基因型 3 及 6 則已逐漸擴大到中國南部及西部。此外 2017 年 Yuan 等人的另一項研究進一步證實基因亞型 6a (20.2%)已成為廣州市慢性 HCV 個案第二大基因亞型，僅次於 1b (61.7%)³⁰。

然而根據我們的結果，基因型 6 除了出現在 HIV 群體外，非 HIV 感染之急性 HCV 族群中，女性及男性亦有發現。基因型 6 初步並未與注射藥癮因子相關。至於我國 2a 及 6 基因型增加是否已代表我國急性 C 型肝炎基因型發生轉變，將待更多的分型數據後討論。

值得注意的是總數 16 例基因型 3/3a(表三)，在此次 212 例分析個案中，HIV 個案就多達 13 例(13/16, 81.3%)，且集中在男男間不安全性行為者達 12 例 (12/13, 92.3%)，12 例個案居住地分屬台中(8 例,1 例序列片段短無法納入親緣性分析)、高雄(2 例)、彰化(1 例)、新北市(1 例)，此現象值得持續關注此基因型是否有固定的傳播形式。

本年確認 3 案屬於血液透析室之 HCV 群聚事件，其餘 2 案送驗檢體研判並無關聯性或無法研判。依結果，2 案具高度關聯皆與基因型 1b 相關，另 1 案則與基因型 6 相關(表四)。近 3 年我國急性 C 型肝炎洗腎

透析室疑似 HCV 感染，主要仍以基因型 1b 為主，然此次分析中血液透析機構首次發現基因型 6 的群聚事件，值得持續監測此基因型之趨勢。

【尚未取得藥證之 HEV 分生檢測試劑可行性評估】

根據疾病管制署的傳染病通報統計資料顯示，我國臨床 E 型肝炎在 2017 年之通報率為十萬分之 0.05，相較於其他國家並不算高；已發表之本土研究指出，台灣農村地區人口 HEV 抗體陽性率 12%，養豬戶 (OR 3.46) 及高年齡層族群 (OR 1.07) 更顯著，抗體結果顯示我國 HEV 感染仍有一定比例。

2019 年 6 月以前我國急性病毒性 E 型肝炎檢驗條件為血清學 E 型肝炎 IgM 抗體檢測陽性，然而鄰近國家如日本，其檢驗條件除抗體檢測外，另採用 PCR 檢測血液中的病毒 RNA 陽性定義，本署為因應世界趨勢，於 2019 年 7 月修正定義，加列 E 型肝炎病毒核酸 (RNA) 檢測陽性為檢驗條件。由於我國現今尚無符合藥政許可之核酸診斷試劑，因此本計畫以一項符合歐盟認證之 HEV 核酸檢測試劑 (Altona[®] RealStar[®] HEV RT-PCR Kit 2.0)，以現有 IgM 抗體陽性判定結果為黃金標準下，選取 143 件疑似急性 E 型肝炎送驗個案血清檢體，純化檢體 RNA 進行 real time PCR 反應，評估結果初步顯示檢測之敏感度為 87.5%，專一性為 99.2%，陽性預測值 93.3%，陰性預測值為 98.4%。除敏感度結果略低外，專一性、陽性預測值及陰性預測值均符合預期。相關文獻亦指出 Altona[®] RealStar[®] HEV RT-PCR Kit 前一代 1.0 版的試劑，其偵測極限約在 20-100 IU/mL，較目前所有商用試劑 (Ceeram kit 或 AmpliCube HEV 2.0) 為佳³¹⁻³²。

導致核酸偵測較低敏感度之原因可能為送驗急性 E 型肝炎個案血

清之時間點，由於 HEV RNA 於感染後 2.5 週出現，至第 6 週消失。此時個案仍處於急性期，因此部分個案於急性期第 6-8.5 週 IgM 仍為陽性，但無法檢測到病毒 RNA 核酸屬合理現象³³(圖七)。因此個案若能於發病初期，迅速排除其他急性肝炎，進行 HEV 核酸檢測，應有機會在抗體上升初期檢測到 HEV 核酸。有些研究也指出在感染後 3-5 個月仍有可能檢測出 HEV IgM³⁴⁻³⁵，因此無法確定釐清此時 IgM 是否仍代表為急性期感染。此外 IgM 的 EIA 檢測仍需產生足量的抗體才能被偵測到。因此，在目前大量運用分子檢測傳染病病原體的趨勢上，使用此歐盟許可的商用試劑，輔以偵測抗體的方法，可協助釐清 HEV 抗體檢測是否為急性期感染的疑慮。

【HEV 分生親緣性分析】

急性病毒性 E 型肝炎部分，Genotype 1、2 主要是侷限於人類宿主，常見於落後或開發中國家的大規模群聚，主要感染途徑為飲用污染水源，導致引發人與人之間群聚感染事件，在開發中或已開發國家的散發型個案中較常出現。Genotype 3、4 除人類感染外，相類似之序列也出現在家畜相關製品(如肉、內臟、奶製品)。Genotype 4 常見於我國和中國大陸，近年歐洲等已開發國家主要傳播型別為 Genotype 3，2019 年以前我國每年仍有零星 Genotype 3 個案之偶發事件，本年度首次未發現 Genotype 3。

由於 HEV 屬於人畜共通傳播疾病，特別是食用肉品之安全性引發導致。此外，生食或加熱不全之生鮮貝類亦是感染的途徑之一。由於畜養的豬隻於屠宰後，仍有肉品檢測出 HEV 核酸陽性反應，因應此一現象，2015 年起日本全國已全面禁止販賣生食用之豬肉產品，以杜絕因食

用未加熱完全之豬肉產品，感染急性E型肝炎之疑慮，由於國人並未如日本一般有生食豬肉的習慣，但仍須具備相當的風險觀念。

5. 結論與建議

本計畫持續強化我國急性 A、C、E 型肝炎病毒基因資料庫，可因應特殊疫情之發生，藉由分子親緣比對，進行疑似個案之基因型別確認及群聚事件之研判。本署權責組協助於 108 年 9 月 1 日發文，請各醫療院所將通報急性病毒性 C 型肝炎個案抗體陽性剩餘血清送回本署實驗室，以建置 HCV 基因資料庫。推行一年至今，約有 21% 送回剩餘 HCV 檢體並不符合急性 C 型肝炎定義，此部分導致實驗室人力及資源耗損，將待盤點後將與權責組進一步討論因應對策。急性 E 型肝炎部分，大量運用分子檢測傳染病病原體的趨勢上，使用一項歐盟許可的商用試劑 Altona[®] RealStar[®] HEV RT-PCR Kit，輔以偵測抗體的方法，初步結果顯示敏感度及專一性令人滿意，同時可協助釐清 HEV 抗體檢測是否為急性期感染的疑慮。

6. 重要研究成果及具體建議

本年度受新冠疫情影響，國人國際旅行自第 2 季起幾乎完全中斷，急性 A 型肝炎的基因型資料是否會因日後開放國際旅遊而有變化，後續值得持續關注。

急性 C 型肝炎基因資料庫建置中，6/6a/6e 個案數增加已成為僅次於基因型 2a 及 1b，成為我國目前第 3 大急性 C 型肝炎基因型。值得注意的是總數 16 例基因型 3/3a，在此次 212 例分析個案中，HIV 個案就多達 13 例(13/16, 81.3%)，且集中在男男間不安全性行為者達 12 例(12/13, 92.3%)，此現象值得持續關注此基因型是否有固定的傳播形式。本年度血液透析機構首次發現基因型 6 的群聚事件，值得持續監測此基因型之趨勢。

一項歐盟許可的商用試劑 Altona[®] RealStar[®] HEV RT-PCR Kit，輔以偵測抗體的方法，獲得可接受的敏感度及專一性，同時可協助釐清 HEV 抗體檢測是否為急性期感染的疑慮。Genotype 4 常見於我國和中國大陸的 HEV 個案，2019 年以前我國每年仍有零星 Genotype 3 個案之偶發事件，本年度首次未發現 Genotype 3。

具體建議為配置固定人力持續建置肝炎資料庫，以因應特定事件之調查。並逐年完善資料庫之完整性與代表性。

7. 參考文獻

1. Sanchez G, Bosch A, Pinto RM. Hepatitis A virus detection in food: current and future prospects. *Lett Appl Microbiol.* 2007;45(1):1-5.
2. Ishii K, Kiyohara T, Yoshizaki S, et al. Epidemiological and genetic analysis of a 2014 outbreak of hepatitis A in Japan. *Vaccine.* 2015;33(45):6029-6036.
3. WHO. Global Hepatitis Report. 2017. 2017.
4. Sinclair RG, Jones EL, Gerba CP. Viruses in recreational water-borne disease outbreaks: a review. *J Appl Microbiol.* 2009;107(6):1769-1780.
5. Ali H, Regan DG, Guy RJ, et al. Increasing hepatitis A immunity in men who have sex with men in Sydney, 1996-2012. *Vaccine.* 2015;33(38):4745-4747.
6. WHO. Hepatitis A. 2017.
7. Chen GJ, Lin KY, Sun HY, et al. Incidence of acute hepatitis A among HIV-positive patients during an outbreak among MSM in Taiwan: Impact of HAV vaccination. *Liver Int.* 2017.
8. Chen NY, Liu ZH, Shie SS, Chen TH, Wu TS. Clinical characteristics of acute hepatitis A outbreak in Taiwan, 2015-2016: observations from a tertiary medical center. *BMC Infect Dis.* 2017;17(1):441.
9. Simmonds P, Alberti A, Alter HJ, et al. A proposed system for the nomenclature of hepatitis C viral genotypes. *Hepatology.* 1994;19(5):1321-1324.
10. Preciado MV, Valva P, Escobar-Gutierrez A, et al. Hepatitis C virus molecular evolution: transmission, disease progression and antiviral therapy. *World J Gastroenterol.* 2014;20(43):15992-16013.
11. Simmonds P. Genetic diversity and evolution of hepatitis C virus--15 years on. *J Gen Virol.* 2004;85(Pt 11):3173-3188.
12. Zein NN. Clinical significance of hepatitis C virus genotypes. *Clin Microbiol Rev.* 2000;13(2):223-235.
13. Smith DB, Bukh J, Kuiken C, et al. Expanded classification of hepatitis C virus into 7 genotypes and 67 subtypes: updated criteria and genotype assignment web resource. *Hepatology.* 2014;59(1):318-327.
14. Lee CM, Hung CH, Lu SN, et al. Viral etiology of hepatocellular carcinoma and HCV genotypes in Taiwan. *Intervirology.* 2006;49(1-2):76-81.

15. Lee CM, Lu SN, Hung CH, et al. Hepatitis C virus genotypes in southern Taiwan: prevalence and clinical implications. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2006;100(8):767-774.
16. Cacoub P, Comarmond C, Domont F, Savey L, Desbois AC, Saadoun D. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection. *Ther Adv Infect Dis.* 2016;3(1):3-14.
17. Organization WH. Hepatitis C. 2017; <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/>.
18. Ribeiro RM, Li H, Wang S, et al. Quantifying the diversification of hepatitis C virus (HCV) during primary infection: estimates of the in vivo mutation rate. *PLoS Pathog.* 2012;8(8):e1002881.
19. 肝病防治學術基金會. 2016; <http://www.liver.org.tw/>.
20. Tyson GL, Kramer JR, Duan Z, Davila JA, Richardson PA, El-Serag HB. Prevalence and predictors of hepatitis B virus coinfection in a United States cohort of hepatitis C virus-infected patients. *Hepatology.* 2013;58(2):538-545.
21. Falade-Nwulia O, Seaberg EC, Rinaldo CR, Badri S, Witt M, Thio CL. Comparative risk of liver-related mortality from chronic hepatitis B versus chronic hepatitis C virus infection. *Clin Infect Dis.* 2012;55(4):507-513.
22. Wait S, Chen DS. Towards the eradication of hepatitis B in Taiwan. *Kaohsiung J Med Sci.* 2012;28(1):1-9.
23. Chang MH, Chen CJ, Lai MS, et al. Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. Taiwan Childhood Hepatoma Study Group. *N Engl J Med.* 1997;336(26):1855-1859.
24. Webster DP, Klenerman P, Collier J, Jeffery KJ. Development of novel treatments for hepatitis C. *Lancet Infect Dis.* 2009;9(2):108-117.
25. Comstock RD, Mallonee S, Fox JL, et al. A large nosocomial outbreak of hepatitis C and hepatitis B among patients receiving pain remediation treatments. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2004;25(7):576-583.
26. Nakano T, Takahashi K, Takahashi M, Nishigaki Y, Watanabe N, Ishida S, Fujimoto S, Kato H, Okano H, Takei Y, Ayada M, Tomita E, Arai M, Okamoto H, Mishiro S. Investigating the origin and global dispersal history of hepatitis E virus genotype 4 using phylogeographical analysis. *Liver Int.* 2016;36(1):31-41.

27. Wilhelm BJ, Rajić A, Greig J, Waddell L, Trottier G, Houde A, Harris J, Borden LN, Price C. A systematic review/meta-analysis of primary research investigating swine, pork or pork products as a source of zoonotic hepatitis E virus. *Epidemiol Infect.* 2011;139(8):1127-44.
28. Chen JJ, Tung HD, Lee PL, Kuo HT, Sheu MJ, Cheng CT, Chuang TW, Kao HJ, Lu NM, Wu LC, Lee C. Chen JJ, et al. High prevalence of genotype 6 hepatitis C virus infection in Southern Taiwan using Abbott genotype assays. *J Formos Med Assoc.* 2020;119(1 Pt 3):413-419.
29. Ju W, Yang S, Feng S, Wang Q, Liu S, Xing H, Xie W, Zhu L, Cheng J. Ju W, et al. Hepatitis C virus genotype and subtype distribution in Chinese chronic hepatitis C patients: nationwide spread of HCV genotypes 3 and 6. *Virol J.* 2015;25;12:109.
30. Yuan G, Liu J, Hu C, Huang H, Qi M, Wu T, Liang W, Li YP, Zhang YY, Zhou Y. Yuan G, et al. Genotype Distribution and Molecular Epidemiology of Hepatitis C Virus in Guangzhou, China: Predominance of Genotype 1b and Increasing Incidence of Genotype 6a. *Cell Physiol Biochem.* 2017;43(2):775-787.
31. Altona diagnostic. 2016. RealStar® HEV RT-PCR Kit 1.0. www.altona-diagnostics.com/tl_files/website/downloads/RealStar%20AE%20HEV%20RT-PCR%20Kit%201.0_CE_RevS01_WEB.pdf.
32. Baylis SA, Blümel J, Mizusawa S, Matsubayashi K, Sakata H et al. International standard to harmonize assays for detection of hepatitis E virus RNA. 2013.
33. Pérez-Gracia MT, García M, Suay B, Mateos-Lindemann ML. Pérez-Gracia MT, et al. Current Knowledge on Hepatitis E. *J Clin Transl Hepatol.* 2015 Jun 28;3(2):117-26.
34. Chandnani M, Kaur M, Ramadhas A, Tumarinson T. A case report about the most common yet most forgotten hepatitis E. *Am J Case Rep* 2016;17:584–586.
35. Dawson GJ, Mushahwar IK, Chau KH, Gitnick GL. Detection of long-lasting antibody to hepatitis E virus in a US traveller to Pakistan. *Lancet* 1992;340:426–427.

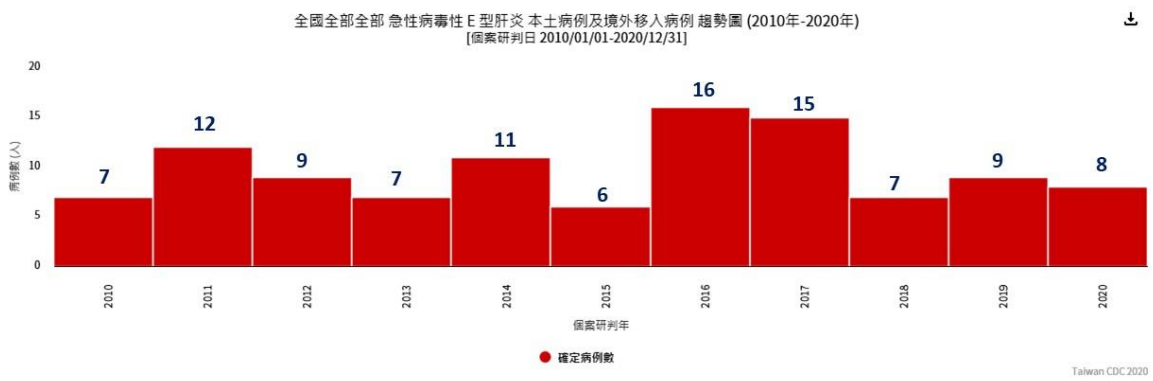
8. 圖、表



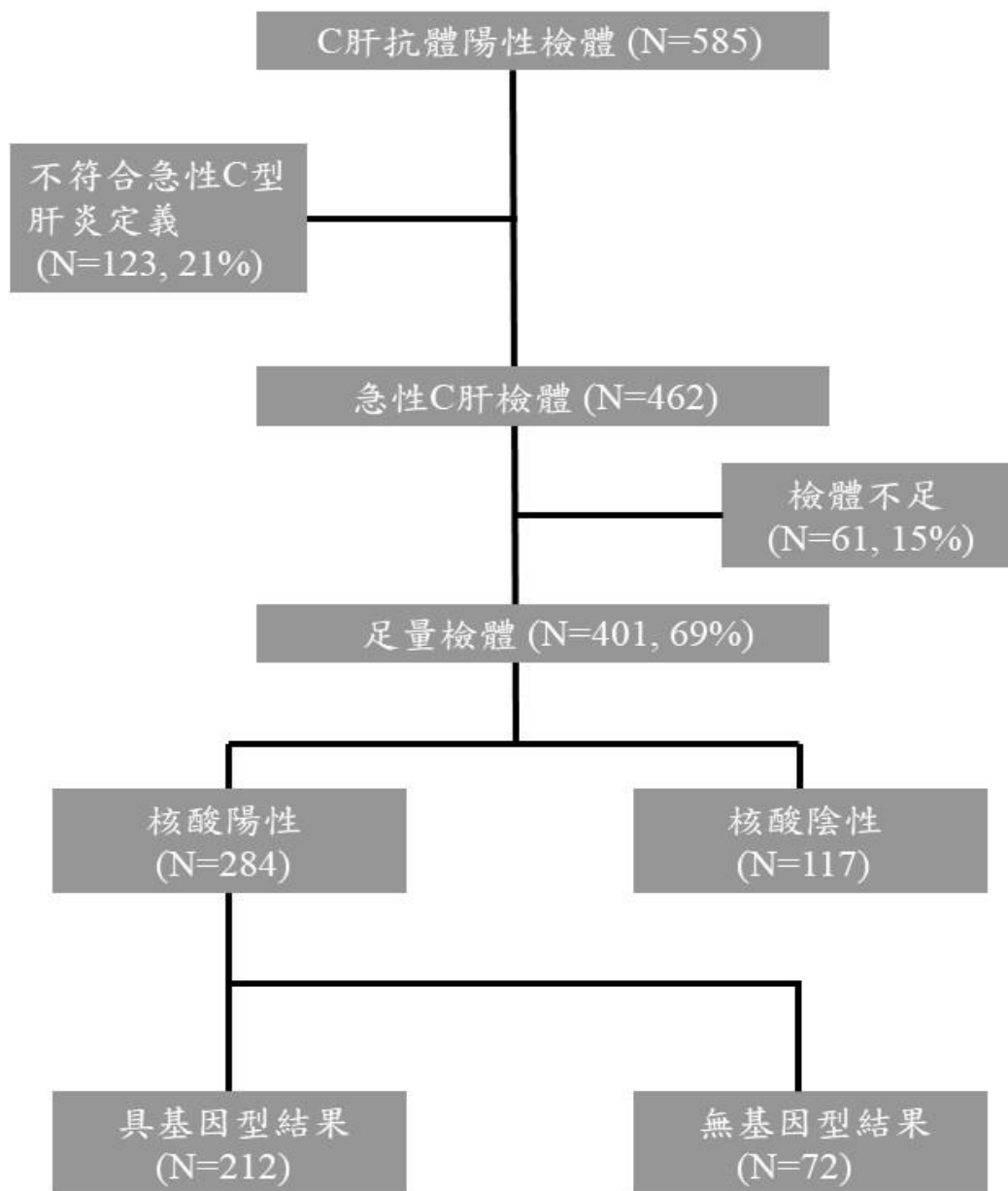
圖一 台灣急性 A 型肝炎本土及境外移入病例趨勢(2010-2020/10)



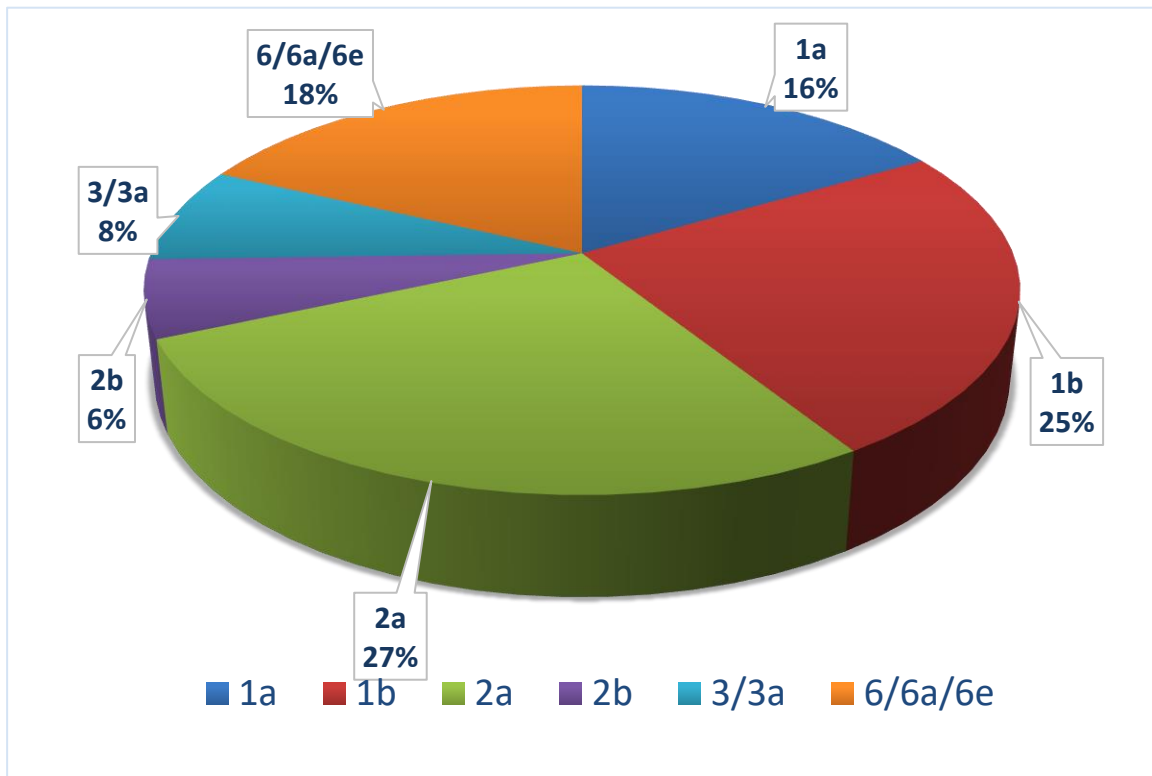
圖二 台灣急性 C 型肝炎本土及境外移入病例趨勢(2010-2020/10)



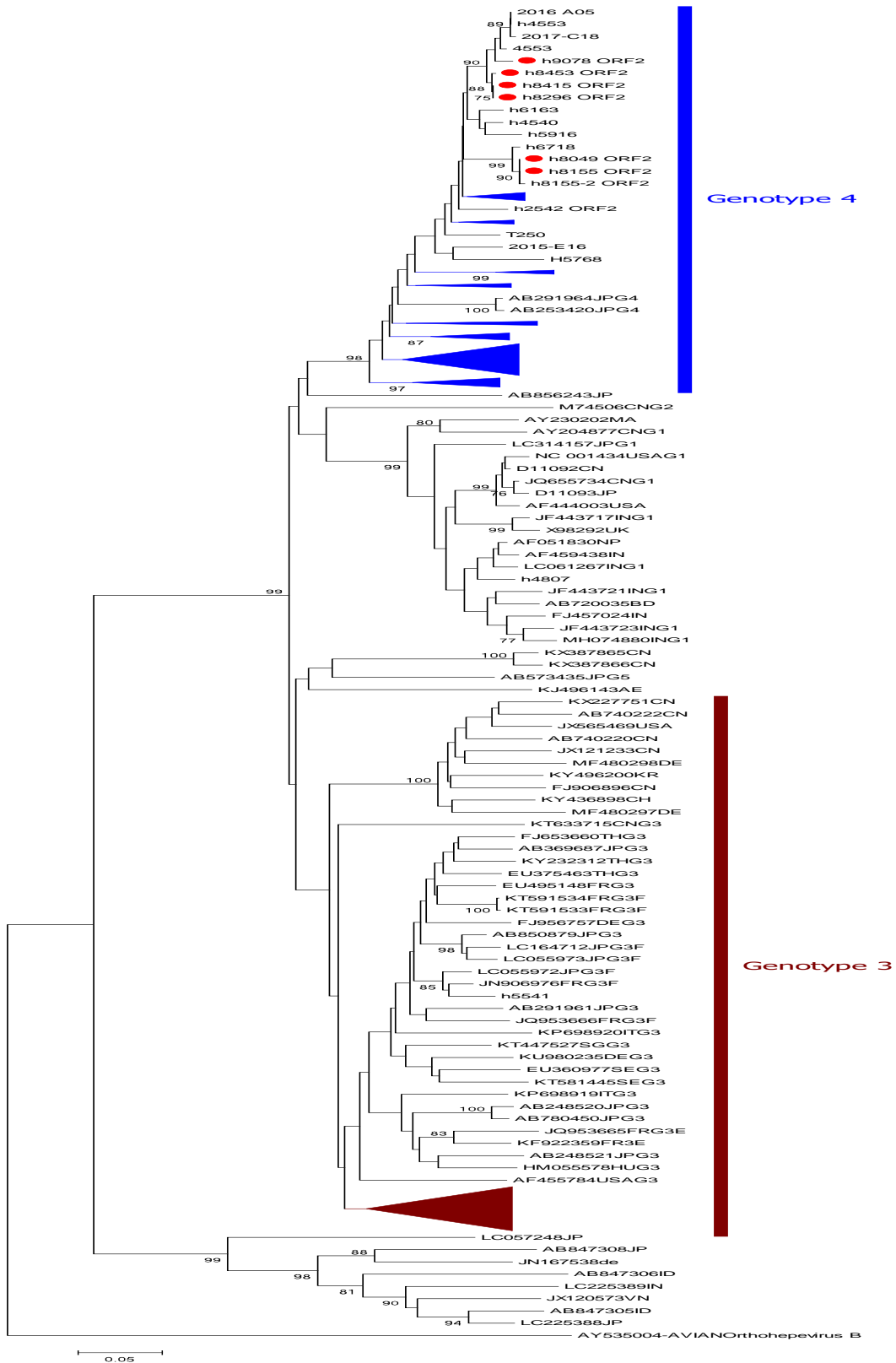
圖三 台灣急性E型肝炎本土及境外移入病例趨勢 (2010-2020/10)



圖四 急性 C 型肝炎剩餘檢體分析流程 (2019/9-2020/10)

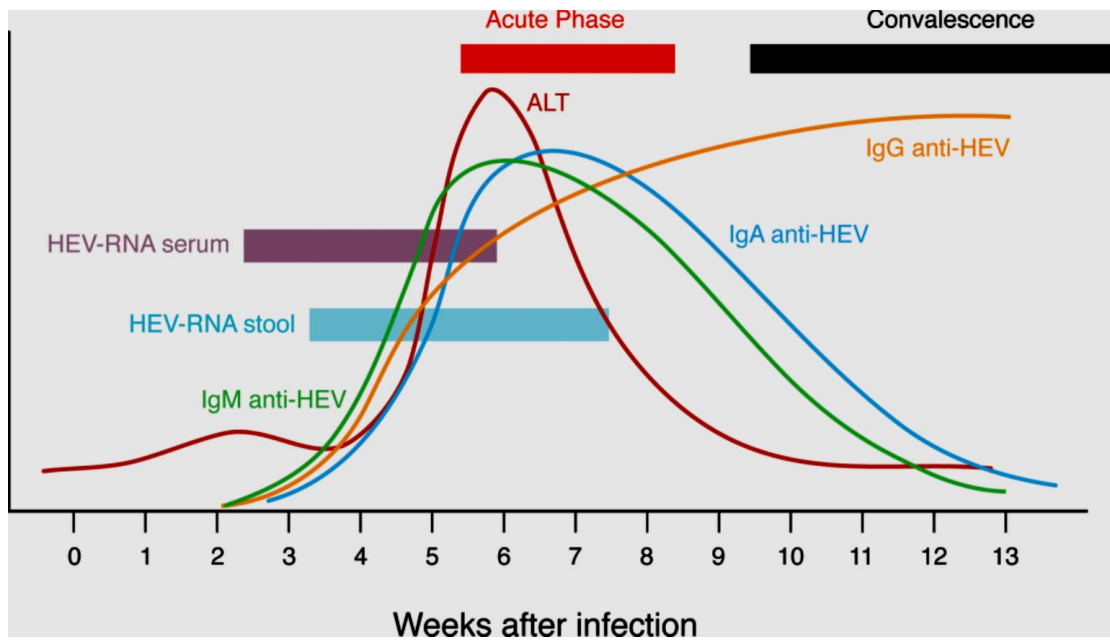


圖五 212 件急性 C 型肝炎基因型(2019/9-2020/10)



圖六 Maximum likelihood 分析法分析 HEV open reading frame 2(ORF2)

● 為本年度個案



圖七 急性病毒性 E 型肝炎感染後主要致病期程(病毒/抗體/發病)
 (Pérez-Gracia M.T. et al 2015 *J Clin Transl Hepatol*)

表一：2015-2020/10 年全國急性病毒性A型肝炎(本土及境外)累積確定病例同期比較趨勢表

月	01	02	03	04	05	06	07	08	09	10	11	12
2015	12	17	23	28	36	45	59	72	100	120	140	171
2016	36	71	154	238	381	518	661	772	864	957	1051	1133
2017	65	127	181	218	253	281	296	314	326	335	357	368
2018	6	11	19	29	39	44	56	64	67	72	80	88
2019	6	15	27	35	41	50	56	69	73	86	96	107
2020	11	18	26	27	32	41	49	58	65	65		

表二：2019-2020/10 年急性 A 型肝炎可分析基因型結果

基因型	年份		本土個案	境外個案	境外感染地區
	(2019 N=37)	(2020 N=15)			
IA-1	2019		1	2	柬埔寨(1)、日本(1)
	2020/10		1	0	
IA-2	2019		2	5	印尼(5)
	2020/10		5	4	印尼(4)
IA-3	2019		0	0	
	2020/10		0	0	
IA-4	2019		1	5	馬來西亞(2)、菲律賓(3)
	2020/10		1	1	菲律賓(1)
IA-others	2019		7	10	法國(1)、摩洛哥(1)、 加拿大(1)、日本(1)、 中國(2)、韓國(4)
	2020/10		2	1	摩洛哥(1)
IIIA	2019		4	0	
	2020/10		0	0	

表三：2019/9-2020/10 年急性 C 型肝炎基因型與性別及 HIV 等危險因子之相關性

HIV 個案		HIV 感染危險因子	性別	1a	1b	2a	2b	3/3a	6/6a/6e	總計
急性病毒性 C 型肝炎	是	男男間不安全性行為	男性	18	17	26		12*	16	89
		注射藥癮者	男性			1		1		2
		異性間不安全性行為	男性	2		1				3
	否	-	女性	4	13	17	6	1	7	48
			男性	11	22	13	7	2	15	70
總計				35	52	58	13	16	38	212

*12 例個案居住地分屬台中(8 例,1 例序列片段短無法納入親緣性分析)、高雄(2 例)、彰化(1 例)、新北市(1 例)

表四：2020 年我國醫療機構洗腎透析室疑似 HCV 群聚事件調查分析

案別	地區	疑似 HCV 群聚案由	個案數	分析結果
1	台北區	台北市醫院洗腎透析室	6	無關聯
2	東區	花蓮縣醫院洗腎透析室	16	2 例基因型 1b 高度關聯
3	北區	桃園縣大園某醫院洗腎透析室	7	3 例基因型 1b 高度關聯(109 年 7 月、9 月報告)
4	高屏區	屏東縣醫院洗腎透析室	6	2 例基因型 6 高度關聯
5	台北區	基隆市醫院洗腎透析室	3	核酸量過低無法研判

表五：尚未取得藥證之急性 E 型肝炎商用試劑評估

Assay	HEV IgM EIA		Sensitivity (%)	Specificity (%)	Predictive value (%)	
	Positive	Negative			Positive	Negative
Real time PCR						
Positive	14	1	87.5	99.2	93.3	98.4
Negative	2	126				

表六：與 MSM 個案 HAV 基因序列具同源親緣性分析(2015-2020/10)

年份	男性	女性
2015	90	0
2016	508	43
2017	183	25
2018	11	1
2019	1	0
2020/10	1	0

109 年度科技研究計畫期末執行進度審查意見回復表

計畫名稱：強化我國急性肝炎基因監測資料庫

計畫主持人：楊志元

填報日期：109 年 12 月 18 日

*修正處請在報告中以紅字標示

序號	審查意見	辦理情形說明	修正處 頁碼
1	急性 A 型肝炎監測結果顯示，2019 年病毒基因型別以 IA-others 為主，2020 年則以 IA-2 為主，推測 2020 年係受武漢肺炎疫情影響，國際交流中斷致病例數下降，後續如開放國際旅遊，值得進一步觀察變化。	謝謝委員意見	
2	急性 C 型肝炎監測結果顯示，近 3 年血液透析單位疑似群聚案件之病毒基因型別以 1b 為主，2020 年首次發現基因型別 6 之事件，值得持續監測變化趨勢。	謝謝委員意見	
3	目前國內尚無取得許可證之 E 型肝炎核酸檢驗試劑，本計畫檢測採用歐盟認證之試劑，初步評估結果顯示敏感度 87.5%、專一性 99.2%、陽性預測值 93.3%、陰性預測值為 98.4%。該核酸檢驗試劑輔以抗體檢驗結果，可協助釐清個案	謝謝委員意見	

序號	審查意見	辦理情形說明	修正處 頁碼
	是否屬於急性期感染。		
4	持續我國 A、C、E 型肝炎基因資料庫之建置，可協助釐清為本土或境外移入之感染源，並可因應特殊或群聚疫情發生作為研判參據。另可依據國際疫情變化，取樣分析我國臨床檢體，評估風險並作為政策參考。	謝謝委員意見	
5	建立 A、C、E 型肝炎病毒基因關聯性分析方法及病毒基因序列資料庫，於疑似群聚事件發生後，可即時確認該群聚感染發生之可能性與相關性。	謝謝委員意見	
6	中文摘要第一行語意易引起誤解，建議應改為：....所引起， <u>BCD 型肝炎</u> 並且會....。	謝謝委員意見並修正	3
7	慢性 C 型肝炎基因資料庫也應建立，建議 C 型肝炎治療前可以送血清至疾管署分析，或可以商借各醫學中心留存之檢體或基因序列資料，以建立全國資料庫。	謝謝委員意見	

序號	審查意見	辦理情形說明	修正處 頁碼
8	對於急性肝炎之疫調，基因分析是很好的輔助工具，建議疾管署可配置固定人力建置病毒基因資料庫，幫助肝炎流病調查及防治。由於基因分析很重要，疾管署可研議要求第一線醫師提供檢體(急性通報時，慢性治療前...其他傳染病也可以比照)，建置基因資料庫，但預期數量將很大，人力方面可能需補強。	謝謝委員意見	
9	鼓勵再努力將研究成果，發表至期刊。	謝謝委員意見	

備註：如有修正期末報告內容，請註明頁碼，並務必於 109 年 12 月 23 日前至 GRB 系統完成資料抽換。

衛生福利部疾病管制署委託/署內科技研究計畫
109 年度計畫重要研究成果及具體建議
(本資料須另附乙份於成果報告中)

計畫名稱： 強化我國急性肝炎基因監測資料庫

主持人： 楊志元

計畫編號： MOHW109-CDC-C-315-114302

1.計畫之新發現或新發明

急性 C 型肝炎基因資料庫建置中，6/6a/6e 個案數增加已成為僅次於基因型 2a 及 1b，成為我國目前第 3 大急性 C 型肝炎基因型。值得注意的是總數 16 例基因型 3/3a，在此次 212 例分析個案中，HIV 個案就多達 13 例(13/16, 81.3%)，且集中在男男間不安全性行為者達 12 例 (12/13, 92.3%)，此現象值得持續關注此基因型是否有固定的傳播形式。

2.計畫對民眾具教育宣導之成果

藉由基因資料庫之建置，可使民眾了解防疫單位對於發生傳染病群聚事件時，配合疫情調查的科學研判作為。

3.計畫對醫藥衛生政策之具體建議

各種肝炎的傳染型態有所改變，需要持續做分生監測，才能有效瞭解傳染途徑。多年來已經可看見對施政效益的幫助。