

計畫編號：MOHW103-CDC-C-114-123105

行政院衛生署疾病管制局 103 年度科技研究發展計畫

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

## 研究報告

執行機構：國立台灣大學

計畫主持人：陳定信、張美惠、陳慧玲

研究人員：高嘉宏、陳培哲、劉俊人、劉振驊、楊宏志、

曾岱宗、蘇東弘、李建南、許宏遠

執行期間：103 年 1 月 1 日至 103 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

計畫編號：MOHW103-CDC-C-114-123105

衛生福利部疾病管制署 103 年委託科技研究計畫

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

子計畫 1：孕婦篩檢及治療 B 肝以阻斷高危險母嬰傳染

研究報告

執行機構：國立臺灣大學

計畫主持人：張美惠

研究人員：陳慧玲、李建南

執行期間：103 年 1 月 1 日至 103 年 12 月 31 日

\*本研究報告僅供參考，不代表本署意見，如對外研究成果應事先徵  
求本署同意\*

封面

目錄

摘要

(1)中文摘要 ..... 第 3 頁

(2)英文摘要 ..... 第 5 頁

本文

(一) 前言 ..... 第 7 頁

(二) 材料與方法 ..... 第 9 頁

(三) 結果..... 第 12 頁

(四) 討論 ..... 第 16 頁

(五) 結論與建議 ..... 第 17 頁

(六) 計畫重要研究成果及具體建議 ..... 第 18 頁

(七) 參考文獻 ..... 第 19 頁

(八) 圖、表..... 第 22 頁

附錄：本期發表論文目錄、調查問卷..... 第 頁

## (1) 中文摘要：

我國自 1984 年開始實施全國新生兒 B 型肝炎疫苗接種計畫，使 B 型肝炎帶原率由 15-20%，降至 <1%。然而接種疫苗後仍感染 B 型肝炎，甚或發生肝癌，猛暴性肝炎之病例仍有所見。近年我們探討疫苗接種後兒童發生 B 型肝炎病毒感染，絕大多數為 B 型肝炎帶原母親之子女；尤其母親為 e 抗原陽性個案，其子女帶原率近 10%，為了進一步降低 B 型肝炎帶原率，針對高危險群做 B 肝防治乃必要之措施。

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

本研究延續 99-101 年衛署計畫”孕婦於懷孕期間採取降低母體血液 HBV 等預防措施對於降低垂直感染風險之效果與可行性評估研究”；該計畫已詳細評估孕產婦對於藥物治療之接受度，並於 100 年起進行前瞻性本國多中心臨床試驗，利用抗病毒藥物 TDF (孕期 category B) 來降低母親病毒量。目前國內共有 12 家醫學中心共同參與合作，由各中心的婦產科醫師與兒科醫師共同執行此臨床試驗，但仍有因孕婦 B 肝血清標記依舊型孕婦手冊建議，檢驗時間太晚(超過 30 週)、病毒量檢測不符合收案標準(<8.0 log<sub>10</sub> copie/mL, or 7.5 log<sub>10</sub> IU/mL)或其他因素，故未進入收案。各中心篩選高濃度 B 肝帶原孕婦均持續進行中，順利運作。

統計自 2011 年 1 月至 2014 年 10 月，我們已收案 142 名，其中有 74 名加入服藥組；68 名參加對照組。兩組母親血中病毒量在進入本研究時並無統計差別：分別為 8.18±0.47 log<sub>10</sub> IU/ml 及 8.22±0.39 log<sub>10</sub> IU/ml(平均值±標準差)，而服藥組在接受治療後 4 週、8 週，明顯的病毒量下降到 4.96±0.78 log<sub>10</sub> IU/ml 和 4.29±0.93 log<sub>10</sub> IU/ml。至於沒有服藥僅接受追蹤之對照組個案血中病毒量，在追蹤 4 週、8 週之病毒量為 8.19±0.42 log<sub>10</sub> IU/mL 和 8.10±0.56 log<sub>10</sub> IU/mL，和進入本研究時

的  $8.22 \pm 0.39 \log_{10} \text{ IU / mL}$  相比，並沒有差異。顯示孕婦在使用惠立妥後可有效的降低生產時 B 肝病毒量。

現 127 名個案已生產，所生子女共 132 名(含 5 對雙胞胎)，分析個案所生子女之 B 型肝炎血清標記，在服藥組 71 名子女中，已追蹤至 6 個月者共 65 名(含四對雙胞胎)，僅 1 人感染；對照組的 61 名子女，目前已有 56 名完成 6 個月大的追蹤(含一對雙胞胎)，並有 6 人感染，兩組相比有明顯差異( $P=0.0481$ )。本團隊會在嬰幼兒 6 個月大、12 個月大時持續追蹤，確認他們是否已慢性感染，以及是否已具有保護力之抗體。

關鍵詞：B 型肝炎，母子傳染，抗病毒藥物，B 型肝炎 e 抗原，孕婦

(2)英文摘要：

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

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

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

maternal viral load at delivery.

Up to now, there are 12 collaborative medical centers that have started recruiting cases. From January 2011 to October 2014, we have enrolled 142 participants, 74 joined the treatment group and 68 joined the control group. At baseline, the treatment and control group had mean±standard viral load of  $8.18\pm 0.47$  log<sub>10</sub> IU/ml and  $8.22\pm 0.39$  log<sub>10</sub> IU/ml, respectively. In the treatment group, the HBV viral load decreased to  $4.96\pm 0.78$  and  $4.29\pm 0.93$  log<sub>10</sub> IU/ml after 4 weeks and 8 weeks of treatment, respectively. In the control group, there had been no significant changes in the HBV viral load at 4 weeks and 8 weeks during follow up :  $8.19\pm 0.42$  log<sub>10</sub> IU/ml and  $8.10\pm 0.56$  log<sub>10</sub> IU/mL, respectively. The results showed efficacy in reducing HBV viral load at the time of delivery in high risk mothers.

Among all the participants, 127 have given birth to their children, whose number at total is 132 (M: F=73:59), including 5 pairs of twins. 65/71 in the treatment group (M: F=39:26) and 56/61 in the control group (M: F=30:26) have completed 6 months of follow-up. One of the treatment group (1/65) and 6 of the control group children (6/56) (M: F=6:0) were tested positive for HBsAg at 6 months. All infants will be followed-up at 6 and 12 months after delivery to determine the outcome to see if they have the protective antibody.

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

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

## (一)前言：

我國自 1984 年開始實施全國新生兒 B 型肝炎疫苗接種計畫，使 B 型肝炎帶原率由 10-20%，降至 <1%。然而接種疫苗後仍感染 B 型肝炎，甚或發生肝癌，猛暴性肝炎之病例仍有所見(Chen HL 1996)，表示現行疫苗政策仍未能完全阻絕母子 B 型肝炎感染。近年我們探討疫苗接種後兒童發生 B 型肝炎感染，多為 B 型肝炎母親之子女，這些已接受疫苗世代在兒童青少年期發生肝癌機率，已下降至原來的三分之一，但仍有 30-40% 無法被現行 B 肝預防注射所預防(Chang MH 2009)。尤其母親為 e 抗原陽性個案(佔孕婦人口 2~4%)，所生子女帶原率近 10%；高病毒量者更有可達 20% 以上之感染率，相當於每年全國仍有 850-2000 名新增 B 肝帶原人口。目前的疫苗政策下，雖然 HBsAg 及 HBeAg 雙陽性母親之子女，在出生 24 小時內已接受 HBIG 施打，加上 0, 1, 6 個月三劑的疫苗，子女感染率已從 90% 降至 10%；然而疫苗的效果在此達到瓶頸，目前並無確實有效的方式預防這 10% 的子女受到感染，且一般民眾均以為已經接種疫苗就不會成為帶原者，因此為了進一步降低 B 型肝炎帶原率，針對高危險群做進一步 B 肝防治乃必要之措施。

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

國外針對降低母親病毒量曾有小規模研究，發現孕婦產前使用 lamivudine(孕期 category C)可降低子女帶原率；過去兩個研究顯示，在懷孕後期使用 lamivudine 可降低嬰兒感染率，自 28-39% 降至 12-18% (Zonneveld 2003, Xu WM 2009)，越早使用則效果可能越佳，然而在孕



婦使用抗病毒藥物，對於母親及胎兒之安全性，降低感染率之效益仍不明確，lamivudine 所產生之抗藥性問題，對於母親之長期追蹤效果如何亦有疑慮，因此孕婦使用抗病毒藥物尚未被認可為一標準可行之療法。近年新抗病毒藥物陸續發展，如能選用對母親及胎兒安全有效，並確實達到降低母子感染率之藥物，是將來確實可行之降低 B 肝感染方法。目前被界定於懷孕分級 B (動物實驗無致畸胎危險，但人類研究不足) 之藥物有 telbivudine 及 tenofovir；比懷孕分級 C (在動物可能有致畸胎危險，但人類研究不足) 藥物如 lamivudine, adefovir, entecavir 等較為安全 (Fontana RJ 2009)。因此本研究擬採用 Category B 作為懷孕母親使用藥物。

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

## (二)材料與方法：

本研究為一延續性本國多中心研究。我們在 12 家合作醫院篩檢年齡 20-40 歲，懷孕 20-32 週且為 B 型肝炎雙陽性 HBeAg(+)/HBeAg(+) 之健康孕婦。

### (A)試驗主要納入條件：

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

- 1.慢性 B 型肝炎帶原者
- 2.B 型肝炎病毒 e 抗原(HBeAg)陽性
- 3.血清病毒量大於  $10^8$  copies/mL
- 4.懷孕 30-32 週且無其他健康問題之孕婦

### (B)主要排除條件：

1. 孕婦有重大器官疾病：包括腎功能不全、洗腎患者、心臟病、惡性腫瘤、肝硬化、參加檢驗時肝功能異常(高於肝功能標準值 5 倍以上)等
2. 孕婦合併有人類免疫缺乏病毒(HIV)、C 型肝炎病毒(HCV)感染者
3. 孕婦正接受任何具有抗 B 肝病毒活性之藥物或任何型式之藥物治療者
4. 孕婦經婦產科超音波篩檢出先天性胎兒異常者
5. 孕婦經羊膜穿刺診斷出胎兒患有唐氏症或其它染色體異常者

### (C)孕婦個案：

- 1.符合收案條件且個案簽署同意書後，為其抽血檢測病毒量濃度，病毒量大於  $10^8$  copies/mL 者，由個案自行選擇參加服藥組治療，或對照組僅接受抽血觀察。
- 2.治療藥物療程：服藥者自懷孕 30-32 週(第三孕期)起投與每日 Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) 300mg/tab 治療，一天一顆，至產後一個月止；服藥期間約 12 週左右。

3. 追蹤時程：無論服藥組或對照組(孕婦不接受藥物治療)，同樣在收案時，與收案後每四週、生產時、產後一個月、產後二個月、產後四個月以及產後六個月接受例行性追蹤。
4. 血清學之檢驗：血清中 HBsAg、HBeAg、anti-HBe 等的檢驗都是使用亞培的試驗套組 (Abbott Laboratories, Abbott Park, IL, USA)。正式收案前的篩檢將檢驗 HBsAg、HBeAg，生產時及產後一個月，檢驗 HBeAg、anti-HBe，在最後一次追蹤(產後六個月)增加  $\alpha$ -fetoprotein (甲型胎兒蛋白) 檢測。
5. 本研究在孕婦服用惠立妥藥物前登錄初次產檢之全血計數，以及進行抽血 5~8mL 追蹤其肝腎肌肉功能指數 AST、ALT、creatinine(Cr)、creatinine kinase (CK)，B 型肝炎病毒量，之後每次追蹤亦會檢測 AST、ALT、Cr、CK，及 B 型肝炎病毒量。
6. 服藥組之停藥條件：若 creatinine (Cr,肌酸酐)大於 1.5mg/dL 以上，需測量 creatinine clearance(CCr,肌酸酐廓清率)，若 CCr(肌酸酐廓清率)小於 50mL/min 或 Cr(肌酸酐)大於 2.0mg/dL 則停止藥物投與。
7. 繼續治療：若孕婦在進入本研究中，或在本研究於產後六個月內的追蹤期間(包括服藥中、停藥後)，ALT > 80 IU/L (大於兩倍正常值)，我們將協助轉介至肝膽腸胃科或經評估過後轉介健保 B 型肝炎試辦計畫進行更進一步的治療。
8. 參與本研究的母親在產後都會轉介至肝膽科繼續追蹤；經篩檢後無法參與者(病毒量 $<10^8$  copies/mL)或是無意願參與之雙陽孕婦，我們給予 B 型肝炎定期追蹤的觀念與衛教，希望他們能到肝膽科追蹤。

#### (D) 個案所生之子女：

1. 本研究所收案母親，均為 B 肝 s 及 e 抗原雙陽性之帶原者，因此子女在出生後均接受例行之 B 型肝炎免疫球蛋白(HBIG)注射以及接種三劑 B 型肝炎疫苗。並在出生 0, 6 及 12 個月抽血 3~5mL

檢驗 B 型肝炎標記，確定新生兒是否受到感染，以及是否產生保護性抗體。

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

### (三)結果：

#### (A)協調與規劃國內醫學中心參與高危險群孕婦臨床藥物試驗

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

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

- 1.目前國內共有 14 家醫學中心參與本研究計畫，由各中心的婦產科醫師與兒科醫師共同參與，12 家執行收案。各中心篩選高濃度 B 肝帶原孕婦均持續進行中，順利運作。
- 2.從 2011 年 1 月至 2014 年 10 月，各合作醫院篩檢出的 B 肝 s 及 e 抗原雙陽孕婦共有 650 名。已有 287 名孕婦接受 B 型肝炎病毒量檢測，通過檢測標準且願意加入研究者共 142 名；其中 74 名(52%)服藥組，68(48%)名對照組(不服藥但接受追蹤)，其中服藥組有一名個案於產後六個月失去聯繫因此排除該名個案；控制組有一名個案於產後兩個月失去聯繫因此排除該名個案。以下母嬰之初步統計分析，均以追蹤至產後 6 個月之母嬰為主：服藥組母親 62 名，子女 65 名，控制組母親 56 名，子女 56 名。
- 3.比較兩組個案在進入研究的病毒量，服藥組  $\text{Log}_{10}$  平均值 $\pm$  S.D. 為  $8.18\pm 0.47 \log_{10} \text{IU/mL}$ ，對照組  $8.22\pm 0.39 \log_{10} \text{IU/mL}$ ，並無統計上的差異。服藥組個案(N=62)在開始服藥後的第四週，病毒量平均與標準差為  $4.96\pm 0.78 \log_{10} \text{IU/mL}$ ，服藥八週明顯降為  $4.29\pm 0.93 \log_{10} \text{IU/mL}$ ，其中生產時 HBV DNA  $\geq 10^6 \text{IU/mL}$  的個案之比率為 1.6%(1/62)；至於對照組(N=56)在進入本研究後的八週內三次追蹤，因無抗病毒藥物抑制，所以沒有任何變化，分別為 8.22

$\pm 0.39$ 、 $8.19 \pm 0.42$  及  $8.1 \pm 0.56 \log_{10} \text{IU/mL}$ ，其中生產時 HBV DNA  $\geq 10^6 \text{IU/mL}$  的個案之比率為 98%(55/56)

4.目前加入研究之個案共 142 名；其中服藥組完成追蹤至產後六個月之母親有 62 名；對照組完成追蹤至產後六個月之母親有 56 名。分析服藥組及對照組 ALT 的比較，產前兩組無明顯差異，產後一個月服藥組及對照組的平均 ALT 為  $29.29 \pm 24.6$  及  $66.86 \pm 145.21$  ( $p=0.0609$ )，產後兩個月服藥組及對照組的平均 ALT 為  $43.21 \pm 45.26$  及  $85.32 \pm 113.84$  ( $p=0.0117$ )，顯示統計上有顯著差異。分析服藥組及對照組 ALT 異常程度的比較，服藥組與對照組從進入研究到產後一個月間，ALT>2 倍的人數分別是 6 人(9.23%)與 7 人(12.5%) ( $P=0.5626$ )，ALT>5 倍的人數分別是 0 人(0%)與 5 人(8.93%) ( $P=0.0192$ )，產後 2 個月到 6 個月間，服藥組(已停藥)與對照組 ALT>2 倍的人數分別是 19 人(29.23%)與 15 人(26.79%) ( $P=0.7654$ )，ALT>5 倍的人數分別是 2 人(3.08%)與 7 人(12.5%) ( $P=0.0794$ )，顯示在服藥組在服藥期間及停藥後，ALT 能獲得較良好的控制。

5.目前 127 名個案已生產，所生子女共 132 名(含 5 對雙胞胎) (M:F=73:59)；分析個案所生子女之 B 型肝炎血清標記，服藥組完成六個月追蹤之子女共 65 名(M:F=39:26) (含 4 對雙胞胎)，檢驗 HBsAg 有一人為陽性(1/65)；對照組完成六個月追蹤之子女共 56 名(M:F=30:26)，檢驗 HBsAg 共 6 名為陽性(6/56) (M:F=6:0)，所有寶寶仍需於 12 個月時確認是否為慢性帶原。透過回歸分析顯示，母親生產時的 HBV DNA 與寶寶出生帶原率的關係呈現正相關 (OR=1.69, 95%CI=0.98-2.91)。本團隊會在嬰幼兒 6 個月大、12 個月大時持續追蹤，確認他們是否已慢性感染，以及在施打免疫球蛋白與接受 B 型肝炎疫苗注射後，他們是否已具有保護力之抗體。

6.服藥組完成六個月追蹤之子女共 65 名，檢驗 HBsAg 有一人為陽性(1/65)，顯示服藥並未能百分之百預防母嬰傳染，分析其失敗可能原因，該名母親於懷孕期間有做羊膜穿刺(服藥組 65 位個案中，

共 16 名有做羊膜穿刺；控制組 56 名個案中，共 11 名做羊膜穿刺， $P=0.5124$ )，生產方式為自然產，從服藥後到生產，病毒量從原本的  $8.26 \log_{10} \text{ IU/mL}$  降至  $4.24 \log_{10} \text{ IU/mL}$ ，顯示服藥效果良好，寶寶出生時 HBsAg 檢驗結果為陽性(S/N 25.6)，HBV DNA 為  $350 \text{ IU/mL}$ ，推測應為子宮內感染所造成。

7. 服藥組個案無發生重大不良反應，多數個案耐受性良好。7 名個案在開始服用藥物後分別有短暫發生頭暈或噁心嘔吐等副作用，5 名自行緩解，另 2 名服用止吐藥後，減輕其症狀，均不影響個案繼續服用 TDF 藥物，目前都已順產。
8. 參與本研究的 142 名個案中，127 名已順利生產，共 132 名新生兒(含 5 對雙胞胎)。新生兒出生之 apgar score 均正常，無重大先天異常，一名服藥組嬰兒有輕微異常(minor congenital anomaly: 多指症)。服藥組及控制組早產(Gestational age < 37 weeks) 的比例無差異( $p=0.45$ )；。其餘新生兒追蹤至今健康情形良好。

### (C) 主動加強宣導 e 抗原陽性高危險群孕婦相關知識：

1. 疫苗政策實施至今，仍有約 10% 的 B 型肝炎慢性感染(帶原)無法被 B 型肝炎預防注射所預防。根據本團隊另前瞻性追蹤研究，已發現 e 抗原陽性母親，且病毒量達  $10^8 \text{ copies/mL}$  以上者，子女感染率最高。因此高危險群非常需要瞭解如何預防母嬰傳染。
2. 製作衛教單張，向 B 肝帶原者宣導，B 型肝炎病毒感染可造成急性或慢性肝炎，肝硬化及肝癌。B 型肝炎病毒初次感染在我國及其他好發地區，多發生於嬰兒及兒童早期。母嬰傳染是最重要的傳染途徑。新生兒時期因母嬰傳染而得到 B 型肝炎者，比水平傳染者更容易在日後變成慢性肝病或肝癌。
3. 參與兒童肝膽疾病防治基金會的媽媽教室活動，也在母嬰育兒雜誌宣導孕婦都應了解自己是否為帶原者，並且清楚知道寶寶出生後應接種的 B 肝疫苗，以維護他們的健康。
4. 持續 B 型肝炎母嬰諮詢專線運作，由 B 肝護理師提供家長進一步

瞭解 B 型肝炎母嬰傳染的知識，若家中已有 B 型肝炎帶原母親所生的嬰幼兒，護理師會告知應於嬰幼兒 12 至 18 個月大時，先帶孩子抽血檢驗 HBsAg 與 Anti-HBs，以了解孩子是否感染或在施打疫苗後，獲得有保護力的抗體。



#### (四)討論：

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

本案為一開放性研究，組別的選擇，在於病患本身與家人討論後的結果，並非由研究團隊安排服藥與否。目前兩組收案比例為 74：68(服藥組 v.s.對照組)，但接受檢測病毒量的雙陽母親約收案的三倍左右，顯示國人對於孕婦參與臨床試驗的態度仍趨保守。服藥組個案在生產時(服藥八週)病毒量明顯下降，從  $8.18 \log_{10}$  IU/mL 降至  $4.29 \log_{10}$  IU/mL。而未服藥的對照組個案，正如研究前預測，病毒量在生產前後並無改變。不過，B 肝帶原孕婦在產後可能因賀爾蒙變化，引發肝功能異常，我們也監測到部分孕婦有 ALT 升高，少數超過正常值五倍以上，均在後續密切追蹤同時予以記錄。

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

## (五)結論與建議：

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

在第三孕期服用 B 肝抗病毒藥物，確實能快速又有效降低母親的病毒量，並且能降低出生時嬰兒血清中的病毒量以及帶原率，同時也較能控制母親的 ALT，目前初步成果顯示：高病毒量( $>8 \log_{10}$  copies/mL)服藥母親所生子女感染風險可降至 5% 以下，顯示短期的 TDF 治療對母親及寶寶均是有益的，未來我們將會納入更多的個案數，以利確認此法能有效達到降低高危險族群母嬰傳染，這需要更長期的研究追蹤。對於未來 B 肝高危險群的預防措施，做出指標的成果，進一步成為 B 肝防治政策。

今年度新版孕婦手冊建議在懷孕 12 週前檢測 B 肝血清標記，有利於 B 肝母親所生的早產兒出生後的 B 肝防治；且對於一般的 B 肝孕婦來說，提早知道自己是雙陽性，就可以選擇使用抗病毒藥物以減低寶寶感染的機率。因此期望各院能配合提早篩檢 B 肝血清標記，以利我們提早篩檢出 B 肝抗原雙陽性孕婦。

## (六)計畫重要研究成果及具體建議：

- 1.目前進入臨床研究服藥之孕婦，在生產時(約服藥八週)病毒量平均降低為 4.29 log<sub>10</sub> IU/mL，且並無明顯不良副作用，僅 1 人退出試驗，顯示此藥物之接受度頗佳，且控制病毒量之效果良好，初步可看到新生兒感染率明顯下降。目前收案人數符合預期，顯示研究達成預期收案數之可行性高。
- 2.參與本研究之孕婦及所生子女，特別是受感染的新生兒，都應繼續追蹤，獲得良好的監測，以確保他們在日後能及時接受及適當的治療。
- 3.今年衛服部所修改的新版孕婦手冊，已將原本建議在第五次產檢(妊娠 32 週前後)檢驗 B 型肝炎血清標記改為建議於第一孕期(妊娠 12 週前)檢測，如各院能順利執行，將 B 肝檢驗提前至第一次產檢，則雙陽孕婦便有充裕時間接受病毒量檢測；提早瞭解母親的帶原情況，也可讓早產兒獲益(即時施打 HBIG)，維護新生國民健康。

(七)參考文獻：

1. Ann Soderstrom, Gunnar Norkrans and Magnus Lindh. Hepatitis B Virus DNA during Pregnancy and Post Partum: Aspects on Vertical Transmission. *Scand J Infect Dis* 2003; 35: 814-19.
2. Brown R, Goodwin D, Peschell K, Zhang S, Fagan E. Tenofovir Disoproxil Fumarate-containing regimens in pregnancy: report from the antiretroviral pregnancy registry. *Hepatology* 2009; 50(4) suppl 497A
3. Chang MH, Chen DS, Hsu HC, Hsu HY, Lee CY, et al. Maternal transmission of hepatitis B virus in childhood hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1989; 64:2377-80.
4. Chen HL, Chang MH, Ni YH, Hsu HY, Lee PI, Lee CY, Chen DS. Seroepidemiology of hepatitis B virus infection in children: Ten years of mass vaccination in Taiwan. *JAMA* 1996;11;276:1802-3.
5. Hsu HY, Chang MH, Ni YH, Lin HH, Wang SM, Chen DS. Surface gene mutants of hepatitis B virus in infants who develop acute or chronic infections despite immunoprophylaxis. *Hepatology* 1997;26:786-91.
6. Hsu HY, Chang MH, Ni YH, Chen HL. Survey of hepatitis B surface variant infection in children 15 years after a nationwide vaccination programme in Taiwan. *Gut*. 2004; 53:1499-503.
7. Lo KJ, Tsai YT, Lee SD, et al. Immunoprophylaxis of infection with hepatitis B virus in infants born to hepatitis B surface antigen-positive carrier mothers. *J Infect Dis* 1985; 152: 817-22.
8. Lin HH, Lee TY, Chen DS, Sung JL, Ohto H, Etoh T, Kawana T, Mizuno M. Transplacental leakage of HBeAg-positive maternal Blood as the most likely route in causing intrauterine infection with hepatitis B virus. *J of Pediatr* 1987; 111:877-81.
9. Lai CL, Gane E, Liaw YF, Hsu CW, Thongsawat S, Wang Y, Chen Y, Heathcote EJ, Rasenack J, Bzowej N, Naoumov NV, Di Bisceglie AM, Zeuzem S, Moon YM, Goodman Z, Chao G. Tenofovir versus lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *The N Engl J Med* 2007;357:2576-88.
10. Liaw YF, Edward Gane, Nancy Leung, Stefan Zeuzem, Wang YM. 2-Year GLOBE Trial Results: Tenofovir is superior to Lamivudine in

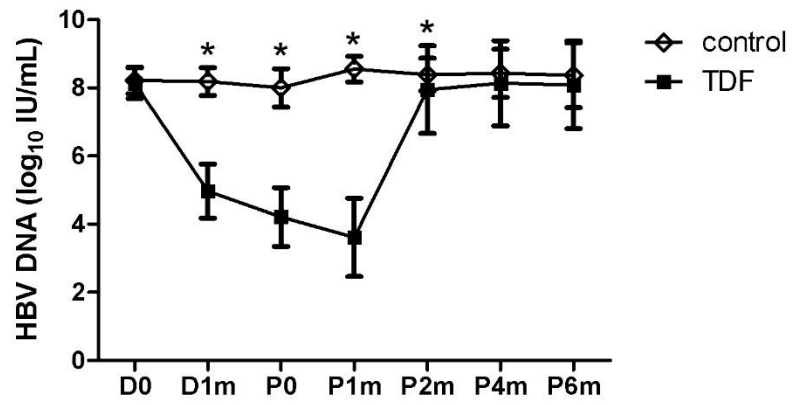
patients with chronic Hepatitis B. *Gastroenterology* 2009;136:486-95.

11. Lee PI, Chang LY, Lee CY, Huang LM, Chang MH. Detection of hepatitis B surface gene mutation in carrier children with or without immunoprophylaxis at birth. *J infect Dis* 1997;176:427-30.
12. Lee WM. Hepatitis B virus infection. *N Engl J Med* 1997; 337: 1733-45.
13. M. van Zonneveld, A. B. van Nunen, H. G. M. Nisters, R. A. de Man, S. W. Schalm, H. L. A. Janssen. Lamivudine treatment during pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus infection. *J Viral Hepatitis* 2003;10:294-7.
14. Ni YH, Huang LM, Chang MH, Yen CJ, Lu CY, You SL, Kao JH, Lin YC, Chen HL, Hsu HY, Chen DS. Two decades of universal hepatitis B vaccination in taiwan: impact and implication for future strategies. *Gastroenterology* 2007;132:1287-93.
15. R. de1 Canho, P.M. Grosheide, J.A. Mazel\_t, R.A. Heijtkink, et al. Ten-year neonatal hepatitis B vaccination program, the Netherlands, 1982-1992: protective efficacy and long-term immunogenicity. 1997; 15:1624-30.
16. Stefan Zeuzem, Edward Gane, Yun-Fan Liaw, et al. Baseline characteristics and early on-treatment response predict the outcomes of 2 years of Tenofovir treatment of chronic hepatitis B. *J. Hepatology* 2009; 51:11-20.
17. Stevens CE, Neurath RA, Beasley RP, Szmuness W. HBeAg and anti-HBe detection by radioimmunoassay: correlation with vertical transmission of hepatitis B virus in Taiwan. *J Med Virol* 1979; 3: 237-41.
18. Tang JR, Hsu HY, Lin HH, Ni YH, Chang MH. Hepatitis B surface antigenemia at Birth: a long-term follow-up study. *J Pediatr* 1998; 133:374-77.
19. Watts DH, Covington DL, Beckerman K. Assessing the risk of birth defects associated with antiretroviral exposure during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191:985-99.
20. WM Xu, YT Cui, L Wang , H Yang , ZQ Liang , XM Li, SL Zhang , FY Qiao , F Campbell , CN Chang , Gardner S, and Atkins M. Lamivudine in late pregnancy to prevent perinatal transmission of

- hepatitis B virus infection: a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J of viral hepatitis* 2009; 16:94-103.
21. M. van Zonneveld, A. B. van Nunen, H. G. M. Nisters, R. A. de Man, S. W. Schalm, H. L. A. Janssen. Lamivudine treatment during pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus infection. *J Viral Hepatitis* 2003;10:294-7.
  22. Shi ZJ, Yang YB, Ma L, Li XM, Schreiber A. Lamivudine in late pregnancy to interrupt in utero transmission of hepatitis B virus, a systemic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2010;116:147-59.
  23. Lin K, Vickery J. Screening for hepatitis B virus infection in pregnant women: evidence for the U.S. preventive services task force reaffirmation recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2009;150:874-6.
  24. Jonas MM. Hepatitis B and pregnancy: an underestimated issue. *Liver International.* 2009;29:133-9.
  25. Bzowej NH. Hepatitis B therapy in pregnancy. *Curr Hepatitis Rep;* 2010;9:197-204.
  26. Han GR, Cao MK, Zhao W, Jiang HX, Wang CM, Bai SF, Yue X, Wang GJ, Tang X, Fang ZX. A prospective and open-label study for the efficacy and safety of telbivudine in pregnancy for the prevention of perinatal transmission of hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2011 Dec;55(6):1215-21. Epub 2011 Apr 15.
  27. S Fontana RJ . Side effects of long-term oral antiviral therapy for hepatitis B. *Hepatology.* 2009; 49(5 Suppl):S185-95.
  28. Chen HL, Lin LH, Hu FC, Lee JT, Lin WT, Yang YJ, Huang FC, Wu SF, Chen SC, Wen WH, Chu CH, Ni YH, Hsu HY, Tsai PL, Chiang CL, Shyu MK, Lee PI, Chang FY, Chang MH. Effects of maternal screening and universal immunization to prevent mother-to-infant transmission of HBV. *Gastroenterology.* 2012 Apr;142(4):773-781.
  29. Wen WH, Chang MH, Zhao LL, Ni YH, Hsu HY, Wu JF, Chen PJ, Chen DS, Chen HL. Mother-to-infant transmission of hepatitis B virus infection: Significance of maternal viral load and strategies for intervention. *J Hepatol.* 2013;59:24-30.

(八)圖表：

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



計畫編號：MOHW103-CDC-C-114-123105

衛生福利部疾病管制署 103 年委託科技研究計畫

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

子計畫 2：B 型肝炎病毒子宮內母子感染之危險因子探討

## 研究報告

執行機構：小兒部

計畫主持人：陳慧玲

研究人員：張美惠/李建南/許宏遠

執行期間：103 年 1 月 1 日至 103 年 12 月 31 日

\*本研究報告僅供參考，不代表本署意見，如對外研究成果應事先徵求本署同意\*



封面

目錄

摘要

(1)中文摘要 ..... 第 3 頁

(2)英文摘要 ..... 第 5 頁

本文

(九) 前言 ..... 第 7 頁

(十) 材料與方法 ..... 第 8 頁

(十一) 結果..... 第 11

頁

(十二) 討論 ..... 第 13

頁

(十三) 結論與建議 ..... 第 14

頁

(十四) 計畫重要研究成果及具體建議 ..... 第 15

頁

(十五) 參考文獻 ..... 第 16

頁

(十六) 圖、表..... 第 20 頁



### (1)中文摘要：

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

過去研究顯示，母子感染可能在嬰兒期發生嚴重度不等的肝炎，這些病例過去可能被忽視，而帶原母親中，哪些是造成疫苗失敗感染的更高危險群，也亟待釐清；本研究為由台大醫院與新店耕莘、新店慈濟、台北馬偕、新光醫院等，共八家醫院進行合作之三年性前瞻性研究，目前為第二年研究，已有 185 名帶原母親同意為參與研究，並留存生產後 24 小時內血液檢體，其中 88 名為 HBeAg(+) 帶原母親，97 名為 HBeAg(-) 帶原母親。所有母親及嬰幼兒資料均已建檔，母親平均生產年齡為 34.43 歲，而 185 位帶原母親中，有十二位肝功能異常。所生子女中有 155 位年滿 4~6 個月者，109 位已完成 4~6 個月追蹤，其中有 7 位呈 HBsAg 陽性，均為母親 HBeAg 陽性，帶原率粗估為 12.2%(7/57)，這 7 位 HBsAg 陽性子女中，有 2 位出生時呈 HBsAg 陰性，5 位呈 HBsAg 陽性。

第二部份將待釐清子宮劇烈收縮、早期出血、羊膜穿刺、母體 B 肝病毒量及胎盤 B 肝陽性率等是否為子宮內感染之高等危險因子；並了解 HBIG 注射時間的早晚，對於 HBsAg 及 HBeAg 雙陽性母親的嬰兒是否成為帶原者的影響；胎盤檢體收集經個案同意後保存，目前已收取 13 名母親之胎盤檢體，HBeAg(+)母親 6 名，HBeAg(-)母親 5 名，非帶原對照組 2 名。

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

中文關鍵詞：B 型肝炎病毒，嬰兒，病毒量，母子感染，子宮內感染

(2)英文摘要：

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

Previous studies has shown that infants born to HBV carrier mothers may have abnormal liver functions and found that maternal high viral load is most likely the cause to breakthrough infection of infant received vaccination. For those infants infected, asymptomatic hepatitis occurred during the first year of life, which could be overlooked without prospective study. The present study is a multi-centered, three-year prospective study. In this year (the second year); a total of 185 mother-infant pairs has been recruited from 8 collaborating hospitals, including 88 prenatal HBeAg-positive mothers and 97 HBeAg-negative mothers. The mean age of maternal age was 34.43 years. 12 of the 98 mothers had elevated serum aminotransferase levels. Among the 185 children born to the HBsAg-positive mothers, 109 were followed more than 4-6 months after birth. Seven of them were HBsAg-positive. All the mothers were tested HBeAg-positive. Children's HBsAg-positive rate was 12.2%(7/57) at 6-12months of age. Two of this 7 HBsAg-positive children were

HBsAg-negative at birth. The other 5 HBsAg -positive children were HBsAg- positive at birth

The second part is to clarify whether severe contraction of the uterus, amniocentesis, maternal hepatitis B viral load are higher risk factors of intrauterine infection. And understand whether HBIG injection timing affects mother-to-infant transmission. We have collected 13 placenta samples from carrier and non carrier mothers, 6 from HBeAg(+), 5 from HBeAg(-) and 2 from HBsAg(-) mother.

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

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

## (一)前言：

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

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

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

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

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

## (二)材料與方法：

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

### 1. 研究對象：

以跨院合作之方式，針對 B 肝帶原母親及其所生子女，共收案 300 組 B 肝帶原母親及嬰兒，包括 150~200 組 HBsAg/HBeAg 雙陽性，及 150 組 HBsAg 陽性/HBeAg 陰性母子作為對照，收案人數可能會因結果呈現，而再做調整

### 2. 進行步驟：

1). 研擬與其他合作醫院之合作研究進行方案，包括篩檢方式，收案流程，步驟，配合人員，資料收集，及後續追蹤細節等，並包含倫委會



之撰寫，及申請審核流程。(第一年)

2). 收集個案：(第一~三年)

A). 於本院及國內合作醫院進行，收集於本院及其他合作醫院懷孕婦女於產前檢查，檢驗結果為 B 型肝炎 HBsAg 帶原者，或在嬰兒室或新生兒病房出生之新生兒及母親，於產前或產後由研究人員說明研究內容，進行衛教，並詢問是否有加入研究之意願，如獲得同意，則簽署同意書，母親為 HBsAg(+)/HBeAg(+)雙陽性帶原及 HBsAg(+)/HBeAg(-)單陽性帶原者，以約 1:1 比例收案。

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

C). 所有母親及嬰幼兒資料建檔，參與研究之產婦在嬰兒出生後，立即登錄于檔案中，以便後續追蹤，並同時登記母親之生產之方法、生產年齡、及生產數；出生嬰兒部分則登記其出生體重及出生週數，性別，出生前後異常，是否早產及原因等變項。

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

3.追蹤及抽血時程：

- A). 參與研究之母親，在周產期及產後六個月抽取 5~8CC 全血並分離血清，檢測 B 型肝炎標記 HBsAg, Anti- HBs, Anti HBe, HBeAg, Anti- HBe, 轉氨酵素 AST/ALT。
- B). 所生子女在出生時，6 個月及 12 個月抽取 3~5CC 全血並分離血清，檢測 B 型肝炎標記，轉氨酵素。
- C). 子女 6 及 12 個月若發現 HBsAg 為陽性，轉介至兒童肝膽胃腸科醫師追蹤，並做需要之進一步檢查。

#### **4.病毒學檢測 (第二至三年):**

- A). B 型肝炎病毒量及基因型:將帶原母親及嬰幼兒之病毒 DNA 進行分析，了解帶原母親之病毒 DNA 檢測是否發生變異。
- B). B 型肝炎病毒表面抗原基因定序及突變檢測 (第二至三年) 收集 10 組被感染母子及 10 名母親進行 B 型肝炎病毒表面抗原 a determinant 基因，進行定序及面抗原突變檢測。

#### **5.病理學及分子生物學檢驗 (第一~三年):**

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

B 肝病毒侵入。

#### **6.統計分析 (第三年):**

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

### (三)結果：

本計畫為三年計畫，今年為第二年，計畫執行順利，以下為第二年研究成果：

1. 目前收案共有 185 位母親簽署同意書加入本研究之追蹤；至今已收案且進行抽血之母親為 185 位，而這 185 位母親及嬰幼兒資料均已建檔。185 位帶原母親中 HBsAg(+)/HBeAg(+)有 88 名，e 抗原陽性母親佔收案比率為 48%，產後 24 小時內平均病毒量濃度為  $6.81 \pm 2.26 \log_{10}$  IU/mL；HBsAg(+)/HBeAg(-)者有 97 名，e 抗原陰性母親佔收案比率為 52%，產後 24 小時內平均病毒量濃度為  $2.40 \pm 1.87 \log_{10}$  IU/mL。這 185 位中，約有 47% (87/185)選擇剖腹產。HBeAg(+)母親中，剖腹產率 41% (36/88)，而 HBeAg(-)母親為 53% (51/97)；185 位中，產檢過程有 47.6% (88/185)母親接受羊膜穿刺檢查(詳見表一)。母親平均生產年齡為 34.43 歲，目前並無胎兒出生異常現象發生。

2. 新生兒出生第一天抽血，呈 HBsAg(+)共 13 人，13 位新生兒中有 10 位母親為 HBeAg(+)，3 位為 HBeAg(-)。這 13 位新生兒，其中有 5 人在 4-6 個月或 12 個月追蹤呈 HBsAg(+)，確定感染，其母親皆為 HBeAg positive；3 人在 4-6 個月或 12 個月追蹤呈 HBsAg(-)，確定無感染，其母親皆為 HBeAg negative；1 人因 4-6 個月或 12 個月皆未回來追蹤，

故無法確定是否有感染，而 4 人尚未到 6 個月追蹤時間，待 6 個月追蹤才可確認是否感染。

3 除上述確定感染的 5 人外，另有 2 位出生時 HBsAg 呈陰性，但 4-6 個月追蹤呈 HBsAg(+), 所以目前已有 7 名小孩確定感染。故統計已完成 4-6 個月追蹤共有 109 組母子，57 組母親為 HBeAg(+), 其所生子女有 7 位為 HBsAg 陽性，帶原率粗估為 12.2%(7/57)；52 組母親為 HBeAg(-), 而 e 抗原陰性母親所生子女目前沒有發現帶原者，(詳見表二)。

4. 為了解 HBIG 注射時間的早晚，對於 HBsAg 及 HBeAg 雙陽性母親的嬰兒是否成為帶原者的影響，統計這 185 位新生兒，其中 HBIG 注射時間  $\leq 2$  hour 施打 HBIG 共有 42 位；有 136 位介於 2-12hour 施打 HBIG；2 位介於 12-24hour 施打 HBIG；有 5 位沒有施打 HBIG。(詳見表三)。

5 為了增加個案數，我們增加分析過去回溯研究之 HBsAg(+)/HBeAg(+) 所生子女，HBIG 施打時間與兒童呈 HBsAg(+)-之關係 (詳見表四)。

6. 參與研究之 185 位 B 肝帶原母親，目前已完成 185 支產後第一天血液轉氨酵素檢測，其中發現有 12 位母親其轉氨酵素(ALT)偏高，其中有 7 位超過標準值兩倍內( $<80$  IU/L)，另 5 位母親是超過正常值兩倍以

上(>80 IU/L)，我們已建議帶原母親至內科門診就診。

7. 檢測 B 肝帶原之母親所生子女之轉氨酵素，辨別是否有發生嬰兒期急性肝炎或肝功能異常之情況。在 109 位已完成 6 個月 ALT 檢測的孩子中，有 5 位孩子之 ALT 超過標準值；這 5 位孩子，其中有 3 位為 HBsAg(+)，ALT data 分別: 69 IU/L、87 IU/L 及 250IU/L，已轉介至兒科門診持續追蹤。

7. 目前已收集 13 組胎盤檢體，HBeAg(+)母親 6 名，HBeAg(-)母親 5 名，非帶原對照組 2 名。(1)免疫組織化學染色分析，目前已分析 5 組，HBeAg(-)：HBeAg(+)為 2:3。其中 1 組 HBeAg(+)胎盤，免疫組織化學染色結果為 HBsAg positive，但這組母子在 6 個月未回診追蹤，目前無法確認所生子女是否有被感染情形；另 1 組免疫組織化學染色結果為 HBsAg negative，其子女 6 個月追蹤為 HBsAg 陽性；其他個案待爾後收集更多檢體後將作分析。(2) 胎盤組織抽取 DNA 進行 HBV PCR 分析，目前已檢測 7 組，HBeAg(+)母親 4 名，HBeAg(-)2 名及非帶原對照 1 名；其中 2 名 HBeAg(+)且小孩有帶原的母親，胎盤 HBV PCR 呈現陽性(++); 另 2 名 HBeAg(+)且小孩未感染的母親，其胎盤 HBV PCR 呈現陽性(+); 2 名 HBeAg(-)母親及 control 胎盤 HBV PCR 呈現陰性。

8. 為了解出生時子女病毒量與感染之關係，我們增加檢測出生時子女

的病毒量，分析帶原母親 HBeAg(+)所生子女 24 小時內病毒量與 6 個月回診追蹤結果，呈 HBsAg(+)之關係(詳見圖五)，發現新生兒 24 小時內病毒量值越大，爾後 6 個月追蹤被感染機率越高，故檢驗新生兒 24 小時內病毒量值是否可為追蹤新生兒之後被感染的發生率，並針對此相關因素在未來做更詳細的分析與探討。

#### (四)討論：

本研究收案的 185 個孩子中，有 7 位新生兒 6 個月回診追蹤 B 型肝炎表面抗原呈陽性，這 7 位 HBsAg(+) 新生兒，其母親皆為 HBeAg(+) 帶原，在出生時有 3 位 HBsAg(+) 其母親有做羊膜及絨毛膜穿刺，另 4 位則否，釐清子宮劇烈收縮、早期出血、羊膜及絨毛膜穿刺、母體 B 肝病毒量等是否為子宮內感染之高等危險因子，也是未來需要努力的目標。

由於 2014/5/9 開始，汰換 B-marker 檢驗儀器關係，發現目前使用儀器敏感度高(HBsAg $\geq$ 0.05 IU/ml 即為 Positive)，故常有 HBsAg titer 介於臨界值，導致新生兒第一天抽血呈 HBsAg(+) 人數增加。自從更換新儀器，送驗新生兒出生後第一天抽血，有 6 支呈 HBsAg(+)，再次複驗有 2 支呈 HBsAg(-)，約有 30%(2/6) 的偽陽性，所以在新生兒第一天血液檢驗，目前採取 HBsAg(+), 低濃度陽性之 HBsAg 檢體( $\leq$ 0.05~1.00 IU/ml) 便會重新送驗；爾後若能配合檢驗病毒量值，將會在未來追蹤新生兒是否感染做更詳細的分析。

統計目前資料，7 位新生兒 6 個月追蹤呈 HBsAg(+) 中，有 5 位新生兒剛出生呈 HBsAg(+), 其後 6 個月追蹤仍呈 HBsAg(+), 而這 5 位中，依照出生時 HBsAg titer 來看，有 3 位 HBsAg titer 又相對高，分別為 28.08(S/N)、96.7(S/N)、389.9(S/N)，可能是子宮內感染個案；另兩位出生時為低濃度 HBsAg 陽性。因此子宮內感染之定義在現階段的檢驗



工具下，可能需要重新定義。

目前是否能避免子宮內感染仍未明，若能在本研究完整執行後，詳細分析子宮內感染的狀況，及可能之風險因子，將有助未來防疫政策找出合適的方法，以減低與消除之，可望突破 B 肝防治之瓶頸。

### (五)結論與建議：

雖然傳統的 B 肝疫苗及免疫球蛋白預防母子傳染雖然相當成功，但仍是無法有效預防子宮內感染。統計目前資料，帶原兒童中，約 1/3 ~ 1/2 可能屬於子宮內感染，目前是否能避免子宮內感染仍未明，若能在本研究完整執行後，詳細分析子宮內感染的狀況，及可能之風險因子，將有助未來防疫政策找出合適的方法，以減低與消除之，可望突破 B 肝防治之瓶頸。

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 29 % (46/155) 的流失率；因此研擬增加追蹤率之方案，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，目前回診率已稍有提昇，也是未來一年需要努力的目標。

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。



#### (六)計畫重要研究成果及具體建議：

研究中了解，雖然我國 B 肝帶原率高，目前政府推廣 HBeAg(+) 帶原母親其所生子女回診追蹤，但追蹤率仍偏低，若能落實各醫療院所推行 B 型肝炎相關知識之衛教，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。

(七)參考文獻：

1. Acharya SK, Dasarathy S, Kumer TJ, Sushma S, Prasanna KS, Tandon A, Sreenivas V, et al. Fulminant hepatitis in a tropical population: clinical course, cause, and early predictors of outcome. *Hepatology* 1996;23:1448-55.
2. Ann Soderstrom, Gunnar Norkrans and Magnus Lindh. Hepatitis B Virus DNA during Pregnancy and Post Partum: Aspects on Vertical Transmission. *Scand J Infect Dis* 2003; 35: 814-19.
3. Beasley RP, Hwang LY, Lee GC, et al. Prevention of perinatally transmitted hepatitis B virus infections with hepatitis B virus infections with hepatitis B immune globulin and hepatitis B vaccine. *Lancet* 1983; 2: 1099-102.
4. Beath SV, Boxall EH, Watson RM, Tarlow MJ, Kelly DA. Fulminant hepatitis B in infants Born to anti-HBe hepatitis B carrier mothers. *BMJ* 1992;304:1169-70.
5. Chang MH, Chen DS, Hsu HC, Hsu HY, Lee CY, et al. Merternal transmission of hepatitis B virus in childhood hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1989; 64:2377-80.
6. Chang MH, Lee CY, Chen DS, Hsu HC, Lai MY. Fulminant hepatitis in children in Taiwan: the important role of hepatitis B virus. *J Pediatr* 1987;111:34-9.
7. Chen HL, Chang CJ, Kong MS, Huang FC, Lee HC, Lin CC, Liu CC, Lee IH, Wu TC, Wu SF, Ni YH, Hsu HY, Chen DS. Fulminant

- hepatic failure in children in endemic areas of HBV infection: 15 years after universal hepatitis B vaccination. *Hepatology* 2004;39:58-63.
8. Chen HL, Lin LH, Hu FC, Lee JT, Lin WT, Yang YJ, Huang FC, Wu SF, Chen SC, Wen WH, Chu CH, Ni YH, Hsu HY, Tsai PL, Chiang CL, Shyu MK, Lee PI, Chang FY, Chang MH. Effects of maternal screening and universal immunization to prevent mother-to-infant transmission of HBV. *Gastroenterology*. 2012;142:773-781.
  9. Han GR, Cao MK, Zhao W, Jiang HX, Wang CM, Bai SF, Yue X, Wang GJ, Tang X, Fang ZX. A prospective and open-label study for the efficacy and safety of telbivudine in pregnancy for the prevention of perinatal transmission of hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2011;55:1215-21
  10. Hsu HY, Chang MH, Ni YH, Chen HL. Survey of hepatitis B surface variant infection in children 15 years after a nationwide vaccination programme in Taiwan. *Gut*. 2004;53:1499-503.
  11. Hsu HY, Chang MH, Ni YH, Lin HH, Wang SM, Chen DS. Surface gene mutants of hepatitis B virus in infants who develop acute or chronic infections despite immunoprophylaxis. *Hepatology* 1997;26:786-91.
  12. Hsu HY, Chang MH, Ho HN, Hsieh RP, Lee SD, Chen DS, et al. Association of HLA-DR14-DR52 with low responsiveness to hepatitis B vaccine in Chinese residents in Taiwan. *Vaccine* 1993;11:1437-40.

13. Lee PI, Chang LY, Lee CY, Huang LM, Chang MH. Detection of hepatitis B surface gene mutation in carrier children with or without immunoprophylaxis at Birth. *J infect Dis* 1997;176:427-30
14. Lee WM. Hepatitis B virus infection. *N Engl J Med* 1997; 337: 1733-45.
15. Lin HH, Kao JH, Hsu HY, Mizokami M, Hirano K, Chen DS. Least microtransfusion from mother to fetus in elective cesarean delivery. *OBstet Gynecol.* 1996;87:244-8.
16. Lo KJ, Tsai YT, Lee SD, et al. Immunoprophylaxis of infection with hepatitis B virus in infants Born to hepatitis B surface antigen-positive carrier mothers. *J Infect Dis* 1985; 152: 817-22.
17. Lok AS. Chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2002; 346: 1682-3.
18. M.van Zonneveld, A. B. van Nunen, H. G. M.Nisters, R. A. de Man, S. W. Schalm, H. L. A. Janssen. Lamivudine treatment during pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus infection. *J Viral Hepatitis* 2003;10:294-7.
19. Mandelbaum B, Brough AJ. Hepatitis following multiple intrauterine transfusions. Report of a case. *OBstet Gynecol.* 1967;30:188-91.
20. Ni YH, Chang MH, Wu JF, Hsu HY, Chen HL, Chen DS. Minimization of hepatitis B infection By a 25-year universal vaccination program. *J Hepatol.* 2012;57:730-5.
21. Poovorawan Y, Chongsrisawat V, Theamboonlers A, Vimalkeij L, Yano M. Is there evidence for intrauterine HBV infection in newborns

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

22. Rosh JR, Schwersenz AH, Groisman G, Benkov KJ, LeLeiko NS. Fatal fulminant hepatitis B in an infant despite appropriate prophylaxis. Arch Pediatr Adolesc Med 1994;148:1349-51.
23. Stevens CE, Neurath RA, Beasley RP, Szmuness W. HBeAg and anti-HBe detection By radioimmunoassay: correlation with vertical transmission of hepatitis B virus in Taiwan. J Med Virol 1979; 3: 237-41.
24. Tang JR, Hsu HY, Lin HH, Ni YH, Chang MH. Hepatitis B surface antigenemia at Birth: A long-term follow up study. J Pediatr 1998;133:374-7.
25. Tsai TY, Lo KJ, Lee SD, et al. Immunoprophylaxis against hepatitis B virus infection: a controlled trial in infants Born to HBeAg-negative HBsAg carrier mothers in Taiwan. Chin J Gastroenterol 1984; 1: 181-5.
26. Vanclaire H, Cornu C, Sokal EM. Fulminant hepatitis B in an infant Born to a hepatitis Be-antiBody positive, DNA-negative mother. Arch Dis Child 1991;66:983-5. Yang YJ, Liu CC, Chen TJ, Lee MF, Chen SH, Shih HH, Chang MH. Role of hepaitits B immunogloBulin in infants Born to hepatitis B e antigen-negative carrier mothers in Taiwan. Pediatr Infec Dis J 2003; 22: 584-8. 55:
27. WM Xu, YT Cui, L Wang , H Yang , ZQ Liang , XM Li, SL Zhang , FY Qiao , F CampBell , CN Chang , Gardner S, and Atkins M.



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

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

(八)圖表：

表一 HBsAg(+)帶原母親生產方式及羊膜穿刺統計表

Maternal HBeAg status	C/S (%)	Amniocentesis (%)
HBeAg(+)	41% (36/88)	33% (41/88)
HBeAg(-)	53% (47/97)	48% (47/97)

表二：HBsAg(+)帶原母親所生子女帶原比率

Maternal HBeAg status	*Children (N)	* Children HBsAg(+) (N)	Children HBsAg(+) rate (%)
HBeAg(+)	57	7	12.3

HBeAg(-)	52	0	0
Total	109	7	6.4

\*6 month F/U

表三：HBsAg(+)帶原母親所生子女施打 HBIG 統計表

Maternal HBeAg status	No HBIG (HBsAg+/ total No)	HBIG time	HBIG time	HBIG time
		$\leq 2$ hour (HBsAg+/ total No)	2-12 hour (HBsAg+/ total No)	12-24 hour (HBsAg+/ total No)
	0/0	3/34	4/52	0/2

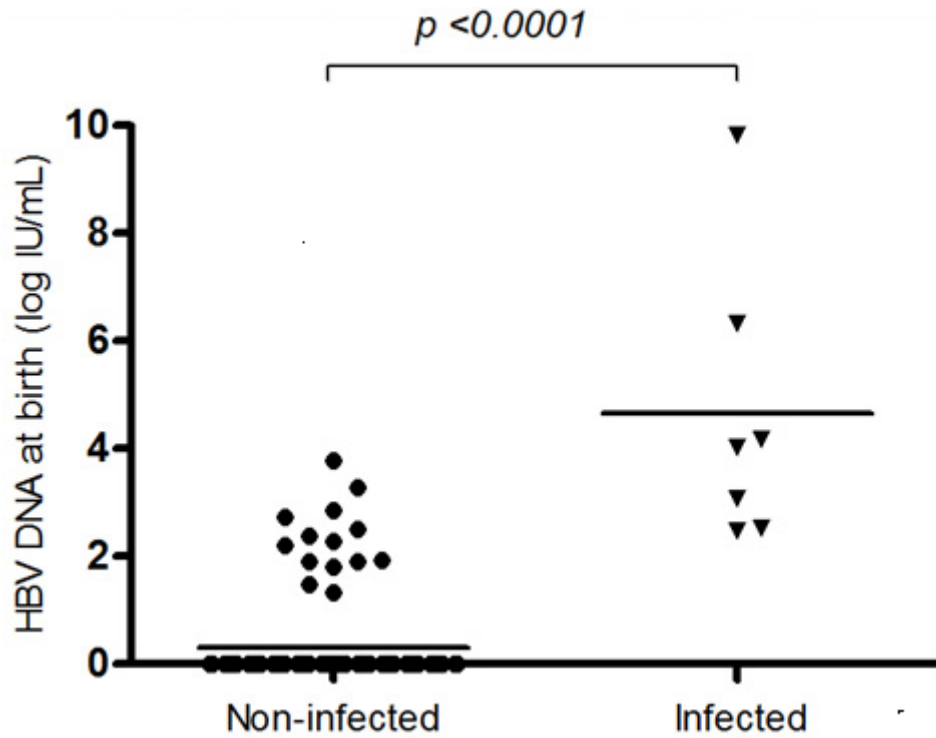
HBeAg(+)

HBeAg(-)	0/5	0/8	0/84	0/0
Total	0/5	3/42	0/136	0/2

表四:HBeAg(+)帶原母親所生子女，HBIG 施打時間與兒童呈 HBsAg(+)  
之關係

	小孩 HBsAg negative	小孩 HBsAg positive	total		
≤2 hour	345	30 (感染率 8%)	375	X <sup>2</sup> =3.3574	P=0.0669
>2-24 hour	163	24 (感染率 12.8 %)	187		
total	508	54	562		

圖五：HBeAg(+)帶原母親所生子女出生時病毒量與6個月回診追蹤呈HBsAg(+)之關係



計畫編號：MOHW103-CDC-C-114-123105

## 衛生福利部疾病管制署 103 年委託科技研究計畫

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

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

### 研究報告

執行機構：國立台灣大學

計畫主持人：陳定信

研究人員：高嘉宏、陳培哲、劉俊人、劉振驊、楊宏志、  
曾岱宗、蘇東弘

執行期間： 103 年 1 月 1 日至 103 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 6 頁

本文

(十七) 前言 ..... 第 9 頁

(十八) 材料與方法 ..... 第 15 頁

(十九) 結果..... 第 18 頁

(二十) 討論 ..... 第 27 頁

(二十一) 結論與建議 ..... 第 32 頁

(二十二) 計畫重要研究成果及具體建議 ..... 第 34 頁

(二十三) 參考文獻 ..... 第 35 頁

(二十四) 圖、表..... 第 38 頁

附錄：本期發表論文目錄..... 第 61 頁

## 中文摘要

### 第一部份：

背景：對於慢性 B 型肝炎患者，高病毒量代表著肝硬化及肝癌風險的增加，而對於低病毒量之患者(HBV DNA level <2000 IU/mL)，我們已經證實，血清中 B 型肝炎表面抗原濃度越高，發生慢性肝炎，慢性肝炎急性發作，肝硬化及肝癌的風險越大，但對於中病毒量的患者 (HBV DNA level between 2000 and 20,000 IU/mL)，表面抗原濃度是否可以評估預後的能力，目前仍缺乏相關的研究。

方法：我們總共納入 521 位慢性 B 型肝炎 e 抗原陰性患者，病毒量介於 2000-20,000 IU/mL 的患者，其追蹤年限平均為  $14.9 \pm 4.3$  年，我們將患者的表面抗原濃度，和日後發生病毒複製的再活化（在追蹤第三年發生病毒量大於 20,000 IU/mL），慢性肝炎，慢性肝炎急性發作及肝硬化的關係，作進一步的分析。

結果：在 521 位患者中，表面抗原濃度被證實為發生各式併發症的預測因子。多變項分析顯示，表面抗原濃度  $\geq 1000$  IU/mL 的患者，相對於  $<100$  IU/mL 的患者，發生肝癌的風險比為 8.9 (95%信賴區間為 1.2-68.9)，另外若將病患局限在 ALT 指數小於 40 U/L 的患者，表面抗原濃度  $\geq 1000$  IU/mL，相對於表面抗原濃度  $<1000$  IU/mL，有較高的風險產生慢性肝炎，慢性肝炎急性發作，以及肝硬化。



結論：對於 e 抗原陰性且中病毒量之患者，表面抗原濃度越高，其疾病進展的風險越大，若中病毒量合併表面抗原濃度 <1000 IU/mL 及 ALT <40 U/L，則可以區分出一群相對低風險的患者。

## 第二部分：

背景：目前健保署對於慢性 B 型肝炎的患者，給付 3 年的口服藥物治療。停用這些藥物之後，常見到 B 型肝炎復發。因此如何預測停藥後病毒復發的風險是臨床上很重要的課題。

方法：我們總共納入 186 位 e 抗原陽性及 147 位 e 抗原陰性患者接受平均 3 年的抗病毒藥物後停藥的患者，自停藥後至追蹤的截止日平均追蹤了 11-17 個月。我們納入開始用藥前及停藥時的因子並分析與停藥後臨床復發的原因。

結果：對於 e 抗原陽性的患者，其中有 43% 於停藥後約 10 個月復發。探討導致後續復發的原因中，停藥前達到 e 抗原消失可以降低 66% 停藥後復發的風險。在停藥前有達到 e 抗原消失的患者中，年齡較輕、停藥時的 ALT 值較低以及延長 e 抗原消失後鞏固治療的期間，可以降低停藥後復發的風險。在 e 抗原陰性的患者，其中有 27% 於停藥後 10 個月復發。達到亞太肝病醫學會建議的停藥標準，可以降低停藥後復發的風險。

結論：使用抗病毒藥物治療後，對於 e 抗原陽性患者若能達到 e 抗原消失，對於抗原陰性患者若能達到亞太肝病醫學會建議的停藥標準後再停藥，可以減少停藥後的臨床復發。

第三部分：

背景：從台灣以社區健康民眾為主 REVEAL-HCV 研究中，發現較高的 C 型肝炎病毒量、ALT 值及基因型第一型的感染與肝癌的發生有關。

然而在醫院進行慢性 C 型肝炎自然病史的追蹤觀察，目前仍闕如。

方法：我們總共收集台大醫院 1155 名未接受過抗病毒藥物治療的慢性 C 型肝炎患者，並長期追蹤，以探討其病毒及宿主因子對於肝硬化、肝癌及死亡的進展。

結果：我們發現開始追蹤時的越高的年齡，ALT、C 型肝炎病毒量、甲型胎兒蛋白及肝纖維化指標(APRI)可以預測後續的肝硬化及肝癌發生。

開始追蹤時的越高的年齡，GGT 值及肝纖維化指標可以預測後續的死亡。

結論：C 型肝炎患者較高的年齡，肝纖維化指標，會有較高的風險導致將來的肝硬化、肝癌及死亡。

關鍵詞：B 型肝炎表面抗原，e 抗原陰性 B 型肝炎，病毒復發，肝硬化，肝癌

英文摘要：

### Part 1

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

**Methods:** A total of 521 Taiwanese hepatitis B e antigen (HBeAg)-negative HBV carriers with serum HBV DNA level between 2000-20,000 IU/mL at baseline (Intermediate viral load) were followed for a mean duration of  $14.9 \pm 4.3$  years. Patients were categorized based on their HBsAg levels, and the relationships between HBsAg level and development of HBV reactivation (HBV DNA  $>2000$  IU/mL at year 3 for follow-up), HBeAg-negative hepatitis, hepatitis flare, and cirrhosis were investigated.

**Results:** Of the 521 patients with low viral loads, a higher HBsAg level has been shown as an independent risk for every endpoint. Compared to patients with HBsAg level  $<100$  IU/mL, HBsAg level  $\geq 1000$  IU/mL was

associated with a higher risk of HCC with hazard ratio of 8.9 (95% confidence interval: 1.2-68.9). If we further focused on patients with intermediate viral load plus ALT level < 40 U/L , serum HBsAg level  $\geq$  1000 IU/mL was shown to be persistently associated with higher risk of HBeAg-negative hepatitis, hepatitis flare, and cirrhosis.

Conclusions: In HBeAg-negative patients with intermediate viral load, a higher HBsAg level can predict disease progression, even focusing on ALT <40 U/L patients. HBsAg level should be incorporated into risk predictor in HBV carriers with intermediate viral loads.

## Part 2

Background: After discontinuation of 3-year treatment of anti-HBV agents, clinical relapse is frequently seen. It is important to find clinical predictors for clinical relapse after discontinuation of treatment.

Methods: We totally enrolled 186 HBeAg-positive and 147 HBeAg-negative patients discontinued entecavir after 3-year treatment with a follow-up of 11-17 months. The baseline and end-of-treatment factors were analyzed to find the predictors for clinical relapse.

Results: Among HBeAg-positive patients, 43% patients experienced clinical relapse about 10 months after therapy. Achieving HBeAg loss before end-of-treatment (EOT) may reduce 66% of risk to develop clinical relapse after EOT. In patients with HBeAg-loss before EOT, younger age, lower ALT level and prolonged consolidation treatment after HBeAg-loss may reduce the risk of clinical relapse. In HBeAg-negative patients, 27% developed clinical relapse about 10 months off therapy. Achieving the

APASL guideline to discontinuation of antiviral therapy may reduce the risk for clinical relapse.

Conclusion: After antiviral therapy, achieving HBeAg loss for HBeAg-positive patients, and meeting the APASL guideline to stop therapy in HBeAg-negative patients may reduce the risk of clinical relapse off therapy.

### Part 3

Background: In a community-based cohort study (REVEAL-HCV), the higher HCV RNA load, higher ALT levels as well as genotype 1 infection were associated with HCC development. However, hospital-based natural history cohort study is still lacking.

Method: We totally enrolled 1155 chronic hepatitis C patients without treatment during the follow-up period with longterm follow-up. The virological and host factors associated with the progression of cirrhosis, HCC and death were investigated.

Results: We found older age, greater ALT, HCV viral load, alpha-fetoprotein and aspartate-platelet ratio index (APRI) predict the development of liver cirrhosis and HCC. In addition, older age, greater GGT and APRI predicts all-cause mortality.

Conclusion: Older age and greater APRI predicts a greater risk for liver cirrhosis, HCC and all-cause mortality.

Keyword : HBsAg, HBeAg-negative hepatitis, cirrhosis, HBV reactivation, hepatocellular carcinoma

前言：

## 第一部分

慢性肝炎危害國民健康眾所皆知。過去研究已知我國肝炎之主要致病原為 B 型肝炎病毒，其長期感染後，會產生如肝硬化和肝細胞癌等後遺症，目前仍是國人健康的大敵。而其最重要的感染途徑乃由母親傳給新生兒之周產期傳染，故我國政府自民國 73 年起展開全面性的 B 型肝炎疫苗預防接種，至今已屆滿 25 年且有相當理想的效果。然而仍約有 6% 因故未能接種疫苗或 10% e 抗原陽性或是高病毒量孕婦之新生兒，因疫苗/免疫球蛋白接種無效而可能變為慢性帶原者，再加上原有約 300 萬的成人 B 型肝炎帶原者，故往後三十年間，故往後三十年間，慢性 B 型肝炎病毒感染之後遺症如肝硬化和肝細胞癌仍舊是國人健康的大敵。

在亞洲，大部分的慢性 B 型肝炎感染的患者，都是在周產期或 2 歲之前得到感染。<sup>1</sup> 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。<sup>2</sup> 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 (< 2000IU/ml)，ALT 數值正常，在肝臟中，病毒的複製會被抑制，同時肝臟細胞也不再遭到破壞。由於病毒的複製僅被抑制，但未被清除，故病人血清中的表面抗原仍為陽性。這群病人在長期追蹤後，每年有 1-2%的會發生表面抗原血清轉換。<sup>3, 4</sup> 然而有部分不活動帶原者，會以每年 2.2-3.3%的機會，<sup>5, 6</sup> 產生 B 型肝炎病毒的再活化，也就是進入再活化期(reactivation phase)，或是 e 抗原陰性慢性 B 型肝炎：這些病人的臨床表徵包括血清中病毒量上升 (>2000IU/ml)、ALT 數值上升，以及肝臟細胞再次受到免疫系統的破壞。

從過去台灣的一項以社區為主的世代研究(REVEAL-HBV)指出，在大於 30 歲得患者，e 抗原陽性以及血清中病毒量大於 2000 IU/mL 的病患，日後產生肝癌的危險性相對較高<sup>7</sup>；而我們研究團隊，在過去 3 年的研究中，利用 2688 位在台大醫院長期追蹤病患，所建立起的以

醫院為主的世代研究(ERADICATE-B)中指出，除了 e 抗原及血清中的病毒量以外，血清中的表面抗原濃度，能對於所謂低病毒量的患者，更進一步細分肝癌的風險，也就是說對於血清中病毒量 $<2000$  IU/mL 的患者，血清中表面抗原濃度 $<1000$  IU/mL，會較表面抗原濃度大於 $1000$  IU/mL 的患者，長期追蹤後，發生病毒複製再活化，肝炎，肝硬化，及肝癌的風險更低。<sup>8</sup>

而在今年的計畫，我們將目標轉移到中病毒量的患者(病毒量介於 $2000-20,000$  IU/mL)，在過去的研究中，這些病患肝癌風險，會有些許的上升，但不若病毒量大於 $20,000$  IU/mL 之患者，其風險大幅的提升，因此，我們將探討，是否能利用表面抗原，將這群中病毒量的患者，作更精細的風險區分，因此我們將針對不同的預後指標，包括肝癌，肝硬化，B 型肝炎急性發作，慢性肝炎，以及病毒複製之再復發，利用表面抗原的定量，作更進一步的分析。

## 第二部分

根據2012年亞太肝病醫學會的治療準則，對於e抗原陽性的慢性B型肝炎患者，建議治療至e抗原血清轉換後12個月且B型肝炎病毒量未檢出時可以停藥。對於e抗原陰性的慢性B型肝炎患者，建議治療至B型肝炎病毒量未檢出連續三次，每次間隔6個月時，則可以停藥。<sup>9</sup>



歐洲肝病醫學會對於e抗原陽性患者的治療期間有相同的建議，對於e抗原陰性的患者，則是建議要治療到表面抗原血清轉換後，產生了保護性的表面抗體時才建議停藥。<sup>10</sup>由於醫療資源有限，我們健保給付採取定時給付的方式，對於非肝硬化患者目前一律給予36個月的給付。當給付結束後，若尚未達到亞太肝病醫學會或是歐洲肝病醫學會治療準則建議治療終點的患者，臨床醫師可以建議患者改為自費繼續治療，達到建議的治療目標才停藥。只可惜許多B型肝炎患者經濟能力不佳，無法支付每個月三至六千元的藥物費用，而中斷治療，因此可能導致病毒復發，產生抗藥性，增加治療複雜度。

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

者佔47%。<sup>12</sup>在多變項的分析中曾有干安能抗藥性、病毒抑制較慢、及停藥時較高的HBsAg值，可以預測停藥後復發的情形。在11位停藥時HBsAg<100 IU/mL的患者中，僅有1位產生停藥後復發的情形。<sup>12</sup>從前面的研究顯示，僅僅依照亞太肝病醫學會的治療準則即停藥，似乎仍有一定比例的患者會產生停藥後復發。

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

### 第三部分

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

從最近一個台灣一項以社區為主的世代研究（REVEAL-HCV），

中，在 1991 至 2006 年間收集了 925 位 30-65 歲的成年人並長期追蹤。檢驗他們進入研究時的肝功能，病毒量及病毒基因型，並連結他們罹患肝癌臨床資料。此研究發現，總共追蹤了 8476 人年後，總共有 55 名患者產生肝癌，因此肝癌的發生率約為 650/100,000 人年。肝癌的累積發生率隨著 C 型肝炎的病毒量上升而增加，從 1.1%(病毒量陰性)到 6.4%(低病毒量)及 14.7% (高病毒量) ( $P < .001$ )。相同的，肝癌的累積發生率隨著肝功能上升而增加，從 1.7%(ALT < 15 U/L)到 4.2% (15-45 U/L)到 13.8% (曾 > 45 U/L)。病毒基因型第一型的患者其肝癌的累積發生率(12.6%)也較非第一型者顯著上升 (4.5%,  $P < .001$ )。這個研究指出病毒量、肝功能及病毒基因型是影響肝癌產生很重要的因子。<sup>13</sup> 由於這是個社區為主的世代研究，受試者多為健康的民眾。然而關於慢性 C 型肝炎自然病史的追蹤觀察，在醫院進行以病人為主的世代研究，目前仍闕如。我們相信醫院患者的肝功能異常比例較高，且有較多的共病情形，應該會有較高肝癌發生的情形。

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

材料與方法：

1. 病毒複製再活化，慢性肝炎，慢性肝炎急性發作的診斷標準

由於經費因素，無法每年檢測病毒複量，因此我們定義在追蹤第三年時，病毒量大於 2000 IU/mL 為病毒複製的再活化，慢性肝炎的定義為 ALT 值上升大於兩倍的正常值的上限同時合併血清中病毒量大於 2000 IU/mL。慢性肝炎急性發作的定義為 ALT 值上升大於 5 倍的正常值的上限同時合併血清中病毒量大於 2000 IU/mL。以上因 B 型肝炎病毒感染所造成的肝炎診斷，除了上述的必備條件之外，還需要排除合併酒精性肝炎、自體免疫性肝炎，以及其他病毒性肝炎的證據。

2. 關於停藥後的追蹤，使用存活分析，追蹤的截止日為 1. 患者

有臨床復發，2. 患者最後回診日，或 3. 2014 年 9 月 15 日，並以上述日期最早者為最後追蹤日。臨床復發的定義為 ALT 值上升大於兩倍的正常值的上限同時合併血清中病毒量大於 2000 IU/mL。

3. 亞太肝病醫學會的停藥標準：

(1) E 抗原陽性的患者：e 抗原消失後再接受一年抗病毒藥物的鞏固治療

(2) E 抗原陰性的患者：治療後 HBV DNA 連續三次(中間間隔 6

個月)檢測不到 (HBV DNA < 60 IU/mL)。

#### 4. 血清學的檢驗

血清中 HBsAg, anti-HBs, HBeAg, anti-HBe, anti-HCV 等檢驗，都是使用亞培的試劑 (Abbott Laboratories, North Chicago, IL, USA)。

#### 5. 血清中 B 型肝炎病毒量之定量以及基因型的檢測

利用 real-time PCR 為基礎的方法，定量血清中之病毒量及基因型。簡言之，藉由試劑先抽出血清中的 DNA(QIAamp DNA Blood Mini Kit; Qiagen Inc., Valencia, CA)，接著用 real-time PCR 的方式來作定量，接著再利用 melting curve 的分析，來決定病毒之基因型。病毒定量的範圍，從 100 到  $10^{11}$  copies/ml。

18

#### 6. 血清中 B 型肝炎表面抗原濃度的定量

血清中 B 型肝炎表面抗原濃度的定量，會使用亞培的 Architect HBsAg QT (Abbott Laboratories, Abbott Park, IL, USA)，並依據相關使用說明，完成表面抗原的定量。<sup>19, 20</sup>

#### 7. 血清中 C 型肝炎病毒定量及基因型的檢測

我們將利用之前已經建立的方法，以 QIAamp RNA Blood Mini Kit 萃取血清中的 C 型肝炎病毒，並利用 LightCycler (Roche

Diagnostics Applied Science, Penzberg, Germany) 進行 realtime PCR

已定量 C 型肝炎病毒，並進行病毒分型。

#### 6. 分析方法：

對於連續變項，會用平均值及標準差來表示。對於分類變項 (categorical variable) 會用百分比來表示。資料的分析，將會依其性質，使用 Chi-square test, Fisher's exact test, Student t test, 及 one-way ANOVA 來計算。吾人使用 logrank 試驗比較不同存活曲線，有關存活以及產生肝硬化、肝癌及死亡的分析，將會利用 Cox-regression model 進行臨床復發相關因子的預測分析。所有的比較，以 P 值小於 0.05 作為有意義的差別。統計軟體將使用 STATA software (version 8.2; Stata Corp, College Station, TX) 分析。

結果：

### 第一部分

表 1 總結在 ERADICATE-B 世代研究中的 521 位慢性 B 型肝炎患者且病毒量介於 2000-20,000 IU/mL 的基本資料。為了能更貼近臨床上實際的應用，我們將更集中分析其中 465 位在納入研究時 ALT <40 U/L 的患者，以及 415 位在納入研究後一年內，ALT 皆 <40 U/L 的患者，這群病人平均追蹤年限約為 13-16 年，而無論在哪一個次族群，病人都是以男性及感染病毒基因型 B 型為主。

### 追蹤結果

#### 利用表面抗原濃度，來區分發生中病毒量之患者肝癌之風險

若分析表面抗原濃度和肝癌的累積發生率，吾人發現表面抗原濃度越高，肝癌的發生率則有增加的趨勢( $P=.075$ ) (圖 1A)，在調整完性別，年齡，及 ALT 數值之後，相較於表面抗原 <100 IU/mL 的患者，表面抗原介於 100-1000 的患者，其風險比為 6.2 (95% 信賴區間：0.8-48.9,  $P=.082$ )；而表面抗原  $\geq 1000$  IU/mL 的患者，其風險比為 13.1 (95% 信賴區間：1.7-100.9,  $P=.013$ ) (圖 1B)； $P$  for trend 則為 0.002。

#### 利用表面抗原濃度，來區分發生 465 位中病毒量且納入研究時 ALT <40 U/L 之患者，疾病進展之風險

我們將這些病患，區分為表面抗原 $<1000$  IU/mL 以及 $\geq 1000$  IU/mL 的患者，我們發現高表面抗原的患者，無論使用任何一個預後指標，其風險皆有明顯的增加（圖 2A-2C），以肝硬化而言，利用多變項分析之後，高表面抗原相較於低表面抗原的患者，其 hazard ratio 為 2.74 (95%信賴區間:1.88-3.99)。

利用表面抗原濃度，來區分發生 415 位中病毒量且納入研究後一年內，ALT 皆 $<40$  U/L 的患者，其疾病進展之風險

在臨床上，對於中病毒量的患者，即使第一次檢驗時 ALT 數值正常，醫師通常建議患者，3-4 個月追蹤一次指數，若指數皆為正常，我們可以將追蹤年限延長至 6 個月或是更久，所以我們進一步分析中病毒量且納入研究後一年內，ALT 皆 $<40$  U/L 的患者，探討表面抗原是否有其角色，我們一樣將表面抗原 1000 IU/mL 作為切點，發現即使在這個特殊族群，無論使用任何一個預後指標，高表面抗原之患者，其風險皆有明顯的增加（圖 3A-3C），以肝硬化而言利用多變項分析之後，高表面抗原相較於低表面抗原的患者，其 hazard ratio 為 2.74 (95%信賴區間:1.88-3.99)。

追蹤第三年之病毒複製上升(viral load surge)

病毒複製的上升是日後產生慢性肝炎的主因。因此我們假設，血清中



的表面抗原濃度和產生病毒複製的上升有關。然而以現階段的研究人力及經費，無法檢測每一支庫存血清的病毒濃度，故我們僅對在追蹤第三年時仍有保存的 425 支血清作病毒量的檢測，並分析和納入研究時表面抗原的關係。從圖 4 中可知，在追蹤第三年時表面抗原大於 1000 IU/mL 的患者，無論是分析中病毒量且納入研究 ALT<40 U/L 之患者 (11.8% versus 3.2%,  $P<.001$ )或是中病毒量且納入研究後一年內，ALT 皆<40 U/L 的患者 (12.2% versus 3.0%,  $P=.002$ )，都比表面抗原濃度小於 1000 IU/mL 的患者，產生病毒複製上升(也就是血清中病毒量大於 20,000 IU/mL)的機會來的高。

#### 探討表面抗原濃度，對於定義 inactive carrier 的幫助

以現在的治療準則而言，要用 2000 IU/mL 或是 20,000 IU/mL 定義安全的病毒量，目前仍然莫衷一是，所以我們決定將低病毒量及中病毒量的患者，追蹤一年 ALT 值皆<40 U/L 的患者合併來看，並利用病毒量 2000 IU/mL 及表面抗原 1000 IU/mL 來區分發生發生 e 抗原陰性之慢性肝炎的風險 (ALT>80 U/L 合併病毒量大於 2000 IU/mL)。從圖 5 可見，兩組表面抗原<1000 IU/mL 的患者，風險相當且皆低於兩組表面抗原>1000 IU/mL 的患者，所以對於病毒量<20,000 IU/mL 且表面抗原<1000 IU/mL 之患者，3 年內及 5 年內發生 e 抗原陰性之慢性

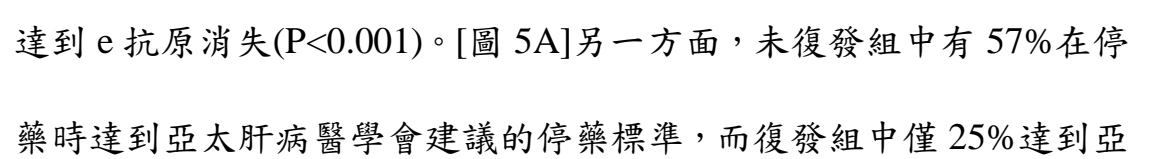
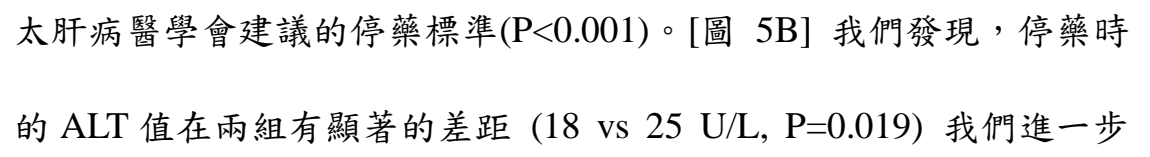
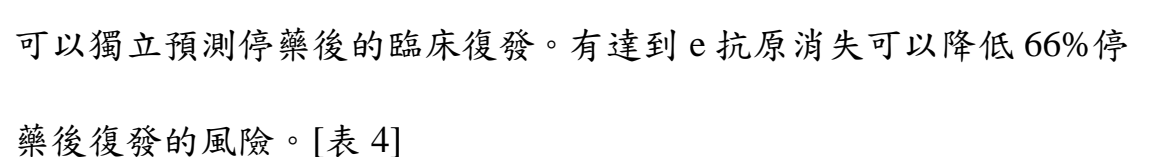
肝炎的風險為 1.9%及 3.8%，換言之，我們可以利用這個這兩個條件來定義 3 年或 5 年內的 minimal risk carrier，更甚可以考慮將這群病患拉長追蹤的年限。而 3 年或 5 年之後可以考慮重新檢測病毒量及表面抗原濃度，再次評估病毒的活性。

## 第二部分

至今，我們總共納入 186 位 e 抗原陽性接受 entecavir 治療後停藥的患者進入追蹤。病人的基本資料詳列於表 2，其平均年齡為 42 歲，男性為 68%，治療前的 ALT 平均為 376 U/L，有 10 位(5%)患者的 ALT 小於 40 U/L。治療前的 HBVDNA 平均為 7.00 log IU/mL，他們平均接受 2.9 年的 entecavir 治療，從停藥後到追蹤的截止日(2014 年 9 月 15 日)平均追蹤時間為 17 個月。

總共有 97 位(52%)患者在停藥前有達到 e 抗原消失的目標，這 97 位有 e 抗原消失的患者平均經過 16.5 個月的治療才達到 e 抗原消失。而 e 抗原消失後平均再接受了 18 個月的鞏固治療，共有 82 位(85%)達到亞太肝病醫學會建議的停藥標準。

停藥後，共有 80 位 (43%) 患者臨床復發 (ALT 值上升大於兩倍的正常值的上限同時合併血清中病毒量大於 2000 IU/mL)。平均停藥後到復發的時間為 10 個月。表 3 比較復發者與未復發者的臨床因

子，兩者的年齡、性別、治療前的 ALT，HBV DNA，治療一年內達到 HBV DNA < 60 IU/mL 的比率(共有 106 位患者於治療一年有檢測 HBVDNA)，及 entecavir 的治療時間都無統計上顯著的差異。其中，未復發組中有 67% 在治療中達到 e 抗原消失，而復發組中僅 26 位(33%) 達到 e 抗原消失(P<0.001)。另一方面，未復發組中有 57% 在停藥時達到亞太肝病醫學會建議的停藥標準，而復發組中僅 25% 達到亞太肝病醫學會建議的停藥標準(P<0.001)。我們發現，停藥時的 ALT 值在兩組有顯著的差距 (18 vs 25 U/L, P=0.019) 我們進一步進行存活分析，利用 cox proportional hazard model，探討年齡、性別、治療前 ALT、治療前病毒量、entecavir 治療期間，是否於治療中達到 e 抗原消失及停藥時 ALT 等因子，以預測臨床的復發。吾人發現治療中達到 e 抗原消失 (HR: 0.34, 95% CI: 0.20 – 0.58, P=<0.001) 是最重要可以獨立預測停藥後的臨床復發。有達到 e 抗原消失可以降低 66% 停藥後復發的風險。[表 4]

由於 e 抗原消失是個最重要可以停藥的指標，因此我們重新分析患者中於停藥時有達到 e 抗原消失的 97 位患者[表 5]並分為未復發及復發兩組。兩組的年齡、性別、治療前的 ALT，HBV DNA，治療一年內達到 HBV DNA < 60 IU/mL 的比率(共有 59 位患者於治療一年有檢測 HBVDNA)，entecavir 的治療時間，開始治療至 e 抗原消失的期

間，是否達到亞太肝病醫學會建議的停藥標準，及 e 抗原消失後鞏固治療的期間都無統計上顯著的差異。但是停藥時的 ALT 值在兩組中有顯著差異(18 vs 25 U/L, P=0.019)。我們進一步進行存活分析，利用 cox proportional hazard model，探討年齡、性別、治療前 ALT、治療前病毒量、entecavir 治療期間，停藥後鞏固治療的期間及停藥時的 ALT，以預測臨床的復發。吾人發現年齡(HR: 1.04, 95% CI: 1.00 – 1.08, P=0.035)及停藥前鞏固治療的期間(HR: 0.94, 95% CI: 0.89 – 0.99, P=0.011)及停藥時的 ALT 值(HR: 1.05, 95% CI: 1.02-1.09, P=0.002)可以預測停藥後的臨床復發。每延長一個月的鞏固治療期間，可以降低 6% 停藥後的臨床復發[表 6]。

對於 e 抗原陰性的患者，總共納入了 147 名完成治療後停藥的病人。平均停藥的年齡為 55 歲，男性佔 69 %。他們平均接受 3 年的 entecavir 治療，他們接受治療前的 ALT 平均為 353 U/L，HBV DNA 為 5.96 log<sub>10</sub> IU/mL。當治療中 HBVDNA 小於 60 IU/mL 後，患者平均又接受了 24 個月的鞏固治療。停藥時，這些病人當中，共有 43 位(77%) 符合亞太肝病醫學會的停藥標準。停藥後，到 103 年 9 月中，平均已追蹤 11 個月(範圍是 0-52 個月)，共有 50 位(34%) 患者臨床復發。平均停藥後到復發的時間為 10 個月。[表 8] 我們將治療前的患者年齡、性別、ALT、HBV DNA、HBV DNA<60IU/mL 後鞏固治療的時

間、藥物治療的期間、停藥時是否符合亞太肝病醫學會的停藥標準及停藥時的 ALT 值當作治療相關的參數進行單變項分析，發現未符合亞太肝病醫學會停藥標準的患者在復發組顯著的增加( $P=0.025$ )。而復發組的患者似乎年齡較長( $57$  vs  $54$ ,  $P=0.076$ )，且治療前的 HBV DNA 較高( $6.27$  vs  $5.79$   $\log_{10}$  IU/mL,  $P=0.059$ )。[表 8] 若考慮停藥後追蹤的時間因素，進行年齡、性別、治療前 HBVDNA、停藥時 ALT、符合亞太肝病醫學會停藥標準及 HBV DNA $<60$ IU/mL 後鞏固治療的時間的多變項分析(Cox regression model)，則我們發現年齡較長(HR:1.03,  $P=0.059$ , 95% CI= 0.999-1.05)、治療前 HBVDNA 較高 (HR:1.25,  $P=0.063$ , 95% CI= 0.99-1.58) 及符合亞太肝病醫學會停藥標準 (HR:0.53,  $P=0.077$ , 95% CI= 0.26-1.07) 似乎可以預測停藥後的臨床復發，但統計學上都未達到顯著的意義。[表 9]

若我們將有符合亞太肝病醫學會停藥標準的 113 位患者進行次族群分析，比較後續無及有臨床復發的患者，則可以發現復發組的患者似乎年齡較長( $57$  vs  $53$ ,  $P=0.081$ )，且治療前的 HBV DNA 較高( $6.24$  vs  $5.71$   $\log_{10}$  IU/mL,  $P=0.072$ )。若考慮停藥後追蹤的時間因素，進行年齡、性別、治療前 HBVDNA、停藥時 ALT 及 HBV DNA $<60$ IU/mL 後鞏固治療的時間的多變項分析(Cox regression model)，則我們發現治療前 HBVDNA 較高 (HR:1.37,  $P=0.058$ , 95% CI= 0.99-1.89) 似乎可

以預測停藥後的臨床復發，但統計學上未達到顯著的意義。

### 第三部分

慢性 C 型肝炎患者接受長期追蹤的基本資料詳列於表 10，圖 6。目前用收納了 1155 名未接受抗病毒藥物治療的慢性 C 型肝炎患者，平均年齡為 53 歲，男性占 41%，其中 7% 患者有肝硬化。在有檢測 HCV 病毒量的患者中，平均的病毒量為  $4.7 \log_{10}$  IU/mL，有 21% 患者的 HCV RNA 偵測不到。而 C 型肝炎病毒的基因型 1 約佔 46%，其餘基因型佔 21%，另有 21% 的患者因病毒過低檢測不出病毒基因型。這些患者平均追蹤了 12.5 年。

若依照開始追蹤時的 ALT 值分為 ( $<40$ ,  $40-80$ ,  $>200$ ) 幾組來比較，則可以發現越高的 ALT 值，可以預測將來產生肝硬化、肝癌或是死亡的風險。(圖 7A, 7B, 7C)。

依照病毒量，我們分成未檢出、並依照中位數取低病毒量 (HCV RNA  $<60,200$  IU/mL) 及高病毒量 (HCV RNA  $> 60,200$  IU/mL) 幾組。發現病毒量未檢出的那組，有最低產生肝硬化或肝癌的風險。另一方面，產生肝硬化、肝癌或死亡風險最高的一組，是低病毒量的那組。[圖 8A, 8B, 8C] 對於 HCV RNA 陰性者肝病仍有進展的情形，可能代表 C 型肝炎病毒自發性清除，之前的感染已導致肝臟損傷，因此仍有疾病

進展的風險。另一方面，有些病毒的檢測是利用儲存的檢體檢測，可能造成 RNA 降解而導致 HCV RNA 陰性。

我們利用 APRI 值來估計患者肝纖維化的程度，且發現越高 APRI 的患者，有較高產生肝硬化、肝癌及死亡的風險。(logrank  $P < 0.001$ ) [圖 9A, 9B, 9C]

我們接著進行多變項分析，依據追蹤開始的年齡、性別、ALT、T-bil、GGT、AFP、HCV RNA、HCV genotype 及 AST to Platelet Ratio Index (APRI) 做為幾個指標使用 cox proportional hazard model，觀察後續產生肝硬化(會扣除原先已肝硬化的患者)、肝癌及死亡的情形。

我們排除掉肝硬化的患者，分析導致後續肝硬化的因子。結果發現年齡(HR: 1.05, 95%信賴區間: 1.032-1.064)、HCV RNA 低病毒量(HR: 2.26, 95%信賴區間: 1.368-3.723)、HCV RNA 高病毒量(HR: 3.05, 95%信賴區間: 1.779-5.211)、AFP > 20 (HR: 3.04, 95%信賴區間: 2.154-4.288) 及 APRI (HR: 3.66, 95%信賴區間: 2.356-5.697) 可以預測肝硬化的產生。

[表 11]

我們發現表 12 中，男性 (HR: 1.44, 95%信賴區間: 1.017-2.041)、年齡(HR: 1.07, 95%信賴區間: 1.049-1.087)、HCV RNA 低病毒量(HR: 1.85, 95%信賴區間: 1.045-3.271)、HCV RNA 高病毒量(HR: 2.25, 95%信賴區間: 1.202-4.222)、AFP > 20 (HR: 2.13, 95%信賴區間: 1.436-3.148)

及 APRI (HR: 3.04, 95%信賴區間: 1.823-5.067)可以預測肝癌的產生。

最後，我們探討導致慢性 C 型肝炎患者死亡的原因。發現年齡(HR: 1.11, 95%信賴區間: 1.069-1.144)、GGT(HR: 1.01, 95%信賴區間: 1.002-1.007)、及 APRI (HR: 2.89, 95%信賴區間: 1.214-6.865)可以後續的死亡。[表 13]



## 討論：

### 第一部份

對於慢性 B 型肝炎患者來說，肝病三部曲：慢性肝炎，肝硬化，及肝癌是臨床醫師在治療病患，最常遇到的問題。在這個世代研究中，我們首先在前兩年的研究中，發現在病毒量小於 2000 IU/mL 的 e 抗原陰性的患者，表面抗原濃度大於 1000 IU/mL 是預測慢性肝炎，慢性肝炎急性發作，肝硬化及肝癌發生的唯一病毒因子。而在今年的計畫中，我們更進一步對於這些中病毒濃度患者(HBV DNA: 2000-20,000 IU/mL)，探討血清中表面抗原濃度和病毒複製上升，慢性肝炎及慢性肝炎急性發作，肝硬化及肝癌的關係，我們發現，表面抗原濃度大於 1000 IU/mL，仍然具有較高的風險，產生上述之併發症。

從過去包括陳建仁教授研究所帶領的 REVEAL-HBV 研究，以及高嘉宏教授所帶領的 ERADICATE-B 的研究中可以得知，表面抗原濃度越低，是預後較佳的指標。最好的例子就是表面抗原濃度越低，清除表面抗原的機會越高。而從今年研究的資料顯示，對於感染病毒基因型 B 或 C 的 B 型肝炎帶原患者，若病毒濃度界於 2000-20,000 IU/mL，表面抗原濃度，仍然具有預測預後的角色。而這項研究的重要性，在於能夠重新定義所謂的不活動性帶原者(inactive carrier state)，並利用這項定義，可以來評估最具經濟效益的方法，去追蹤病患。由於目前

病毒量及表面抗原健保皆不給付，一般慢性 B 型肝炎患者的追蹤，只要肝指數未達兩倍以上的上升(ALT> 80 U/L)，我們都只是建議半年追蹤一次，換句話說，由於低風險的病患佔了約四分之一的比例，所以我們花費了及大的醫療成本，去追蹤極低風險的病患，若能有效的找出這群病患，將追蹤的頻率拉長至一年或更久，而把省下的醫療成本，轉換成每三年一次的病毒量及表面抗原的檢測，以及對於高風險之患者，提供更頻繁的追蹤，以及更廣泛的治療，我想這更能夠有效的分配醫療資源，同時提供病患更多的醫療資訊及更多個人化的醫療。

## 第二部分

本研究發現抗毒藥物停藥後復發的比率很高，整體來說在 e 抗原陽性的患者約為 43%，我們在單變項及多變項分析中，發現停藥前是否達到 e 抗原消失，是否有達到亞太醫學會建議的停藥條件(e 抗原消失後再接受鞏固治療 1 年)，及停藥時的 ALT 值，是決定後續是否會臨床復發最重要的因素。

接受 entecavir 的治療三年後，有 52% 的患者可以達到 e 抗原消失的初步目標。這些病人中則只有 27% 後來會臨床復發。進一步分析這些患者停藥後臨床復發的危險因子，則發現年齡較長、停藥時 ALT 越高及越短的鞏固治療時間，可以預測停藥後的臨床復發。

在 e 抗原陰性的患者，停藥後臨床復發的比率約為 34% (n=50)。而復發的時間約在停藥後 10 個月。分析預測停藥後復發的因子，只有是否符合亞太肝病醫學會建議的停藥標準是最重要的因子 (P=0.025)。而針對符合停藥標準而停藥的患者，似乎停藥時的年紀越輕、治療前的病毒量越低，則停藥後較不容易復發。HBVDNA <60 IU/mL 後鞏固治療的時間長短，並無法預測停藥後的復發。這樣的訊息提供治療的醫師在調整停藥後追蹤頻率的依據，開始密集追蹤的時間應該自停藥後 6 個月開始，而這也符合目前健保給付第二次復發療程的規定：停藥後 6 個月後的病毒復發可以再次治療。若我們重新定義 ALT 的理想值為男性小於 30，女性小於 19，則利用這個新的定義來區分停藥後復發的風險。若停藥後 ALT(男性小於 30, 女性小於 19)，復發機率為 22%，若停藥後 ALT(男性大或等於 30, 女性大或等於 19)，復發機率為 53%(P=0.012)。這可以提供臨床的參考。

最近長庚醫院的研究指出，對於符合亞太醫學會停藥標準的 e 抗原陰性患者中(n=95)，在接受約 2 年的 entecavir 治療後，約有 45.3% 的病人會有臨床的復發，且大約在停藥後的 8 個月復發。其中治療前較低的病毒量可以預測停藥後持續的病毒反應，對於無肝硬化的患者，給予大於 64 週的鞏固治療可以減少復發的情形。<sup>22</sup> 比較起長庚的資料，我們患者復發的比率 (34%) 低於長庚醫院的報告，且復發的時間也

晚於長庚醫院的資料，原因可能是因為我們患者中有肝硬化的比例極低，而長庚醫院研究的族群有 41% 患者有肝硬化。目前針對肝硬化的患者，建議要長期治療，而不需要停藥。另一方面，我們患者平均接受 3 年的 entecavir 治療，且鞏固治療的時間長達 24 個月（約 76 週）這樣的期間長於長庚醫院平均約 15 個月的鞏固治療。然而，與長庚醫院報告相同的是，治療前較低的病毒量，停藥後較不易復發。不過停藥時的相關指標（包括 HBsAg 定量）關於停藥後復發的影響，目前仍不清楚，需要更多案例才能分析。

從我們研究中可以發現，e 抗原陽性患者復發的比率較高，但若排除掉未達停藥標準的患者，則實際復發的比率約為 27%。就現行健保給付的條件看起來僅有約 5 成的患者能在 3 年治療期間中達到 e 抗原消失，建議調整抗病毒藥物給付的時間，只要達到亞太肝病醫學會的停藥標準即可停藥（不需藥治療到 3 年），但是若未達到 e 抗原消失的患者則繼續延長治療，這樣可以減少停藥後的復發。

對於 e 抗原陰性的患者，我們的研究確認了達到亞太亞太醫學會停藥標準再停藥是很重要的關鍵，但是否延長鞏固治療的時間會有更好的效果仍待第三年研究的觀察。

### 第三部分

在我們這個長期追蹤未接受抗病毒藥物治療的世代中，我們發現開始追蹤時的年齡越長，C 型肝炎病毒量越高，甲型胎兒蛋白(AFP)越高及肝纖維化指標(APRI)越高可以預測後續的肝硬化及肝癌發生。開始追蹤時的年齡越長，GGT 值越高及肝纖維化指標(APRI)越高可以預測後續的死亡。這樣的發現與 REVEAL-HCV 研究(以社區為主的追蹤族群) 相符合。然而，我們發現似乎 C 型肝炎病毒量與後續肝硬化、肝癌的發生，需要校正過肝纖維化指標後，才会有隨肝病毒增加導致風險增加的劑量效應。我們並沒有發現 C 型肝炎病毒基因型對於肝硬化、肝癌或死亡的預測角色。我們到目前為止的研究，闡述高病毒量及高肝功能指數的風險，這與 REVEAL-HCV 及 REVEAL-HBV 研究的發現相符合，且我們是利用醫院病人為主的世代，可以進一步驗證。這樣的發現，可以鼓勵患者積極接受治療，以降低病毒量及肝功能，另一方面可提供健保署等相關醫療政策機關做為參考。

## 結論與建議：

### 第一部份

從去年的研究，我們發現，表面抗原濃度 1000 IU/mL 可以將病毒量小於 2000 IU/mL 病患，區分高低兩個族群，從今年的研究中，我們發現病毒量介於 2000-20,000 IU/mL 的患者，也可以利用表面抗原，來作進一步風險的區分。因此我們若將至四組病患合併來看，表面抗原大於 1000 IU/mL 的兩組，和表面抗原小於 1000 IU/mL 的兩組，都各自相當接近。所以可以合理得將病毒量小於 20,000 IU/mL 的患者，視為一個整體，而利用表面抗原 1000 IU/mL 當作切點，而表面抗原 <1000 IU/mL 的患者，則可以合理的診斷為 inactive carrier，甚至在未來，若這相結果，被有效的驗證，則將可以利用成本效益分析，評估是否將病毒量及表面抗原的檢測，作為健保每三至五年給付一次的項目，而被診斷為 inactive carrier 的患者，將可以延長其追蹤的年限，以合理的分配健保的資源。

### 第二部分

對於目前健保的三年給付抗病毒藥物的方式，停藥後約有 27-43% 的患者於停藥後約 10 個月復發，這提供了臨床醫師於停藥後追蹤的依據。對於 e 抗原陽性的患者，治療達到 e 抗原消失為預測停藥後復

發最重要的指標，而 e 抗原消失後，延長鞏固治療的時間且達到較低的停藥時 ALT 值可以減低後續復發的風險。對於 e 抗原陰性的患者，停藥前達到亞太肝病醫學會建議的停藥標準則可以降低後續的復發。然而，並沒有其他生化或病毒因子可以預測後續的復發。目前仍需要更長的觀察時間來確認。

### 第三部分

目前的研究中發現開始追蹤時較高的年齡、病毒量、肝功能、甲型胎兒蛋白及肝纖維化指標，會導致將來較高比率的肝硬化、肝癌。開始追蹤時較高的年齡、GGT 及肝纖維化指標，可以預測死亡。

## 計畫重要研究成果及具體建議：

在這一年的計畫中，我們分析了 e 抗原陰性且病毒量介於 2000-20,000 IU/mL 的患者，其病毒複至上升，慢性肝炎及慢性肝炎急性發作的風險，發現若表面抗原濃度 <1000 IU/mL，日後發生併發症的機會，都較表面抗原濃度 >1000 IU/mL 為低，換言之，對於這群患者，我們應可考慮延長其追蹤年限，從半年增加到一年，減少相關醫療支出。而對於慢性 B 型肝炎患者的篩檢，則可以考慮使用加入表面抗原的定量，若患者 e 抗原陰性，肝指數追蹤一年皆為正常，超音波無肝硬化的證據，且病毒量 <20,000 IU/mL 且表面抗原數值 <1000 IU/mL，則可以考慮直接視為 inactive carrier。

慢性 B 型肝炎抗病毒藥物使用三年停藥後，有 27-43% 的患者會在停藥後 10 個月經歷肝炎臨床復發，這提供臨床醫師重要的追蹤參考。由於 e 抗原的消失可以減少停藥後的復發，因此建議調整口服抗病毒藥物給付時程，延長治療至 e 抗原消失。對於 e 抗原陰性的患者，達到亞太醫學會建議的停藥標準可以減少停藥後的復發，因此建議調整口服抗病毒藥物給付時程，延長治療至肝病毒量檢測不到後，至少再鞏固治療一年以上。在停藥後仍要持續追蹤病毒量及肝功能的值，以及時給予肝炎復發時救援性的治療。

慢性 C 型肝炎患者的病毒量及肝功能，胎兒蛋白及肝纖維化指標



會影響將來肝病的惡化（肝硬化、肝癌及死亡），且肝纖維化指標是一個容易且非侵入性的臨床指標，可以作為決定及建議患者開始治療之用。

參考文獻：

1. Stevens CE, Beasley RP, Tsui J, Lee WC. Vertical transmission of hepatitis B antigen in Taiwan. *N Engl J Med* 1975;292:771-4.
2. Chen DS. Natural history of chronic hepatitis B virus infection: new light on an old story. *J Gastroenterol Hepatol* 1993;8:470-5.
3. Liaw YF, Chu CM. Hepatitis B virus infection. *Lancet* 2009;373:582-92.
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;45:1187-92.
5. Chu CM, Hung SJ, Lin J, Tai DI, Liaw YF. Natural history of hepatitis B e antigen to antibody seroconversion in patients with normal serum aminotransferase levels. *Am J Med* 2004;116:829-34.
6. Hsu YS, Chien RN, Yeh CT, Sheen IS, Chiou HY, Chu CM, et al. Long-term outcome after spontaneous HBeAg seroconversion in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2002;35:1522-7.
7. Chen HL, Chang MH, Ni YH, Hsu HY, Lee PI, Lee CY, et al. Seroepidemiology of hepatitis B virus infection in children: Ten years of mass vaccination in Taiwan. *Jama* 1996;276:906-8.
8. Tseng TC, Liu CJ, Yang HC, Su TH, Wang CC, Chen CL, et al. High levels of hepatitis B surface antigen increase risk of hepatocellular carcinoma in patients with low HBV load. *Gastroenterology* 2012;142:1140-9 e3; quiz e13-4.
9. Liaw YF, Kao JH, Piratvisuth T, Chan HLY, Chien RN, Liu CJ, et

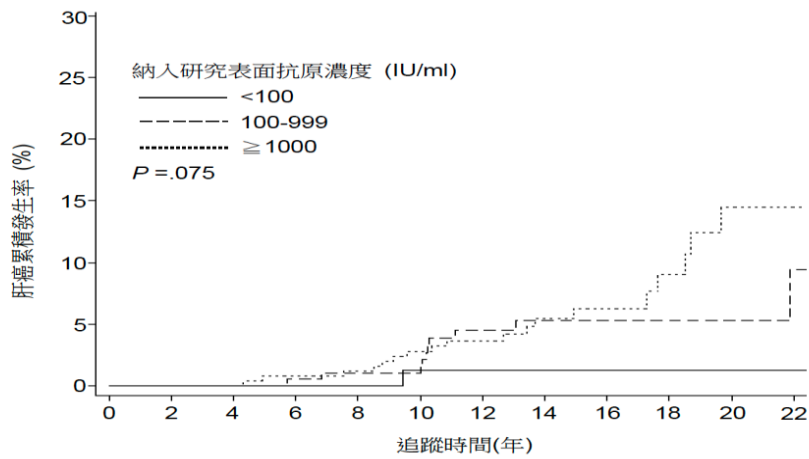
- al. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2012 update. *Hepatology International* 2012;6:531-61.
10. European Association For The Study Of The L. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2012;57:167-85.
  11. Chaung KT, Ha NB, Trinh HN, Garcia RT, Nguyen HA, Nguyen KK, et al. High frequency of recurrent viremia after hepatitis B e antigen seroconversion and consolidation therapy. *J Clin Gastroenterol* 2012;46:865-70.
  12. Liang Y, Jiang J, Su M, Liu Z, Guo W, Huang X, et al. Predictors of relapse in chronic hepatitis B after discontinuation of anti-viral therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:344-52.
  13. Lee MH, Yang HI, Lu SN, Jen CL, Yeh SH, Liu CJ, et al. Hepatitis C virus seromarkers and subsequent risk of hepatocellular carcinoma: long-term predictors from a community-based cohort study. *J Clin Oncol* 2010;28:4587-93.
  14. Ge D, Fellay J, Thompson AJ, Simon JS, Shianna KV, Urban TJ, et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature* 2009;461:399-401.
  15. Suppiah V, Moldovan M, Ahlenstiel G, Berg T, Weltman M, Abate ML, et al. IL28B is associated with response to chronic hepatitis C interferon-alpha and ribavirin therapy. *Nat Genet* 2009;41:1100-4.
  16. Tanaka Y, Nishida N, Sugiyama M, Kurosaki M, Matsuura K, Sakamoto N, et al. Genome-wide association of IL28B with response to pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for

- chronic hepatitis C. *Nat Genet* 2009;41:1105-9.
17. Thomas DL, Thio CL, Martin MP, Qi Y, Ge D, O'Huigin C, et al. Genetic variation in IL28B and spontaneous clearance of hepatitis C virus. *Nature* 2009;461:798-801.
  18. Yeh SH, Tsai CY, Kao JH, Liu CJ, Kuo TJ, Lin MW, et al. Quantification and genotyping of hepatitis B virus in a single reaction by real-time PCR and melting curve analysis. *J Hepatol* 2004;41:659-66.
  19. Tseng TC, Liu CJ, Su TH, Wang CC, Chen CL, Chen PJ, et al. Serum hepatitis B surface antigen levels predict surface antigen loss in hepatitis B e antigen seroconverters. *Gastroenterology* 2011;141:517-25, 25 e1-2.
  20. Su TH, Hsu CS, Chen CL, Liu CH, Huang YW, Tseng TC, et al. Serum hepatitis B surface antigen concentration correlates with HBV DNA level in patients with chronic hepatitis B. *Antivir Ther* 2010;15:1133-9.
  22. Jeng WJ, Sheen IS, Chen YC, Hsu CW, Chien RN, Chu CM, et al. Off-therapy durability of response to entecavir therapy in hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B patients. *Hepatology* 2013;58:1888-96.

圖表：

圖 1 在 521 位 e 抗原陰性合併病毒量介於 2000-20,000 IU/mL 之患者中, (A) 表面抗原濃度和肝癌之累積發生率有正相關，且 (B) 肝癌之風險比也會隨表面抗原濃度增加而增加。

**A**



暴露於風險的人數(Number at risk)

納入研究之血清中表面抗原濃度 (IU/ml)

<100	77	77	77	77	77	74	67	44	25	11	8	6
100-999	191	191	191	190	188	179	140	97	71	48	30	22
≥1000	253	253	253	251	249	232	202	147	98	61	39	25

**B**

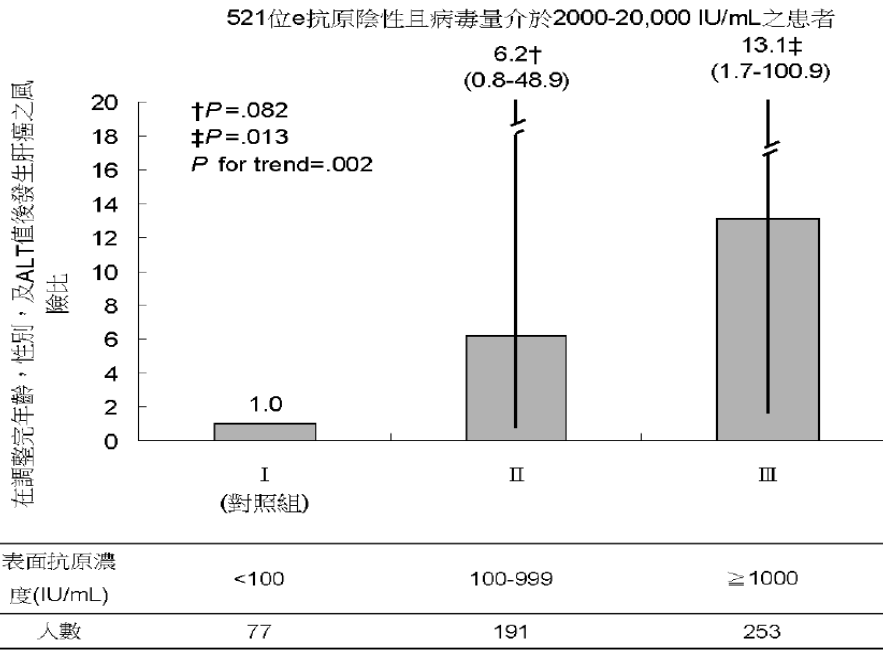
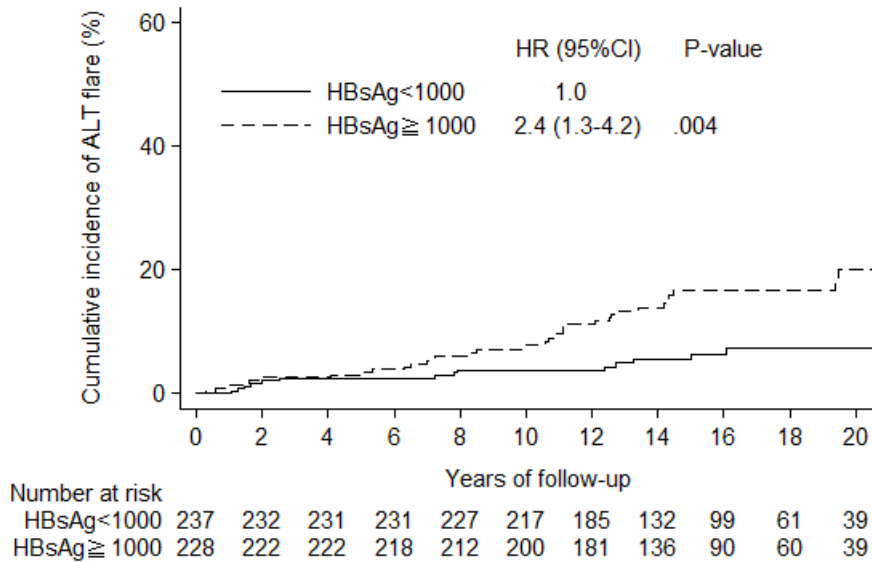
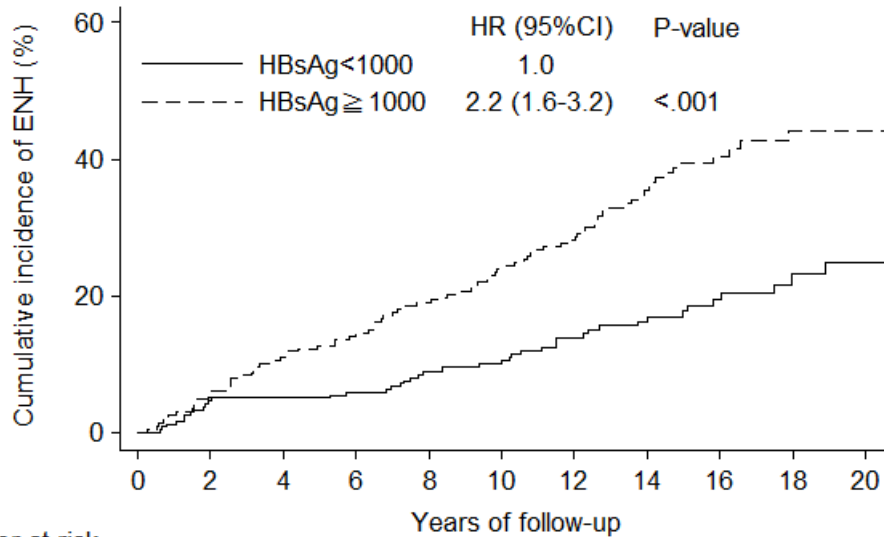


圖 2 利用表面抗原濃度，可以區分發生 465 位中病毒量且納入研究時 ALT<40 U/L 之患者，發生 (A) e 抗原陰性之慢性肝炎，(B) 慢性肝炎急性發作，(C) 肝硬化之風險

A

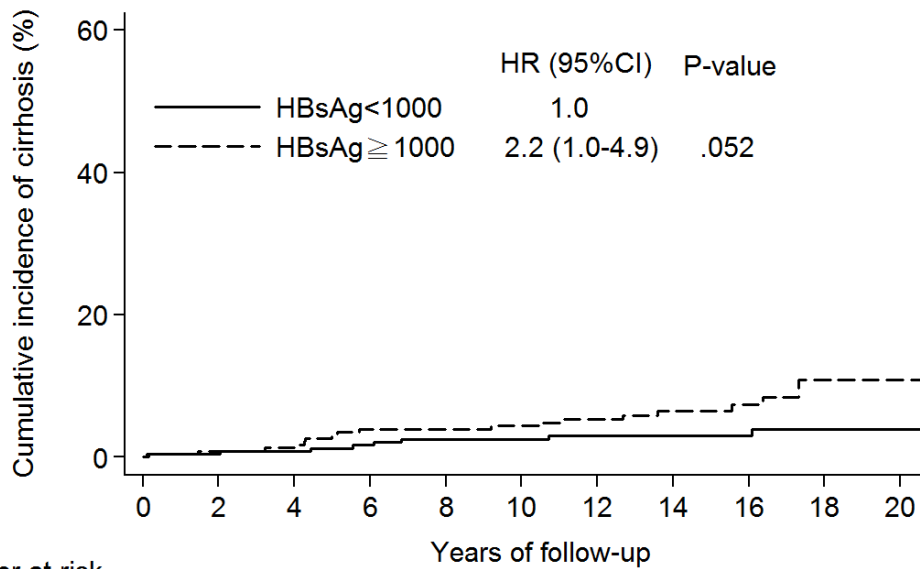


B



Number at risk		0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20
HBsAg < 1000	237	226	225	223	215	204	165	120	88	51	32	
HBsAg ≥ 1000	228	215	203	195	183	165	145	104	63	34	23	

C

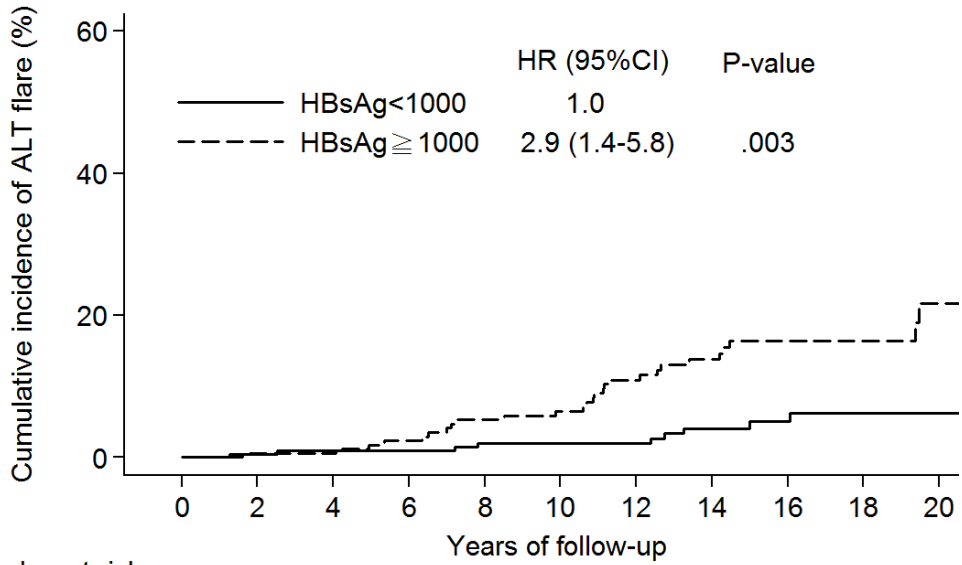


Number at risk		0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20
HBsAg < 1000	237	236	235	233	230	220	186	133	101	62	41	
HBsAg ≥ 1000	228	226	225	219	218	206	189	144	98	63	44	

圖 3 利用表面抗原濃度，可以區分發生 415 位中病毒量且納入研究  
後一年內，ALT 皆 <40 U/L 的患者，發生 (A) e 抗原陰性之慢性肝  
炎，(B) 慢性肝炎急性發作，(C) 肝硬化之風險

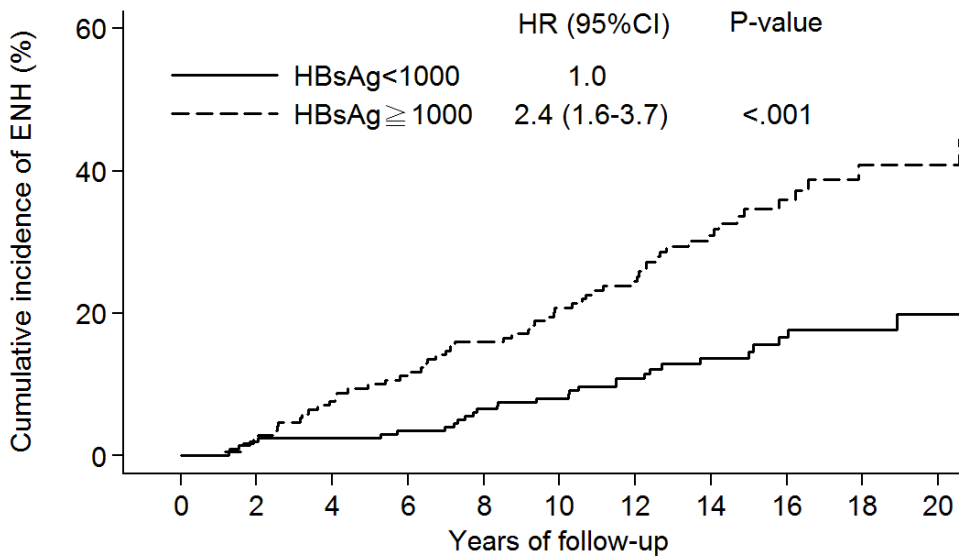
A





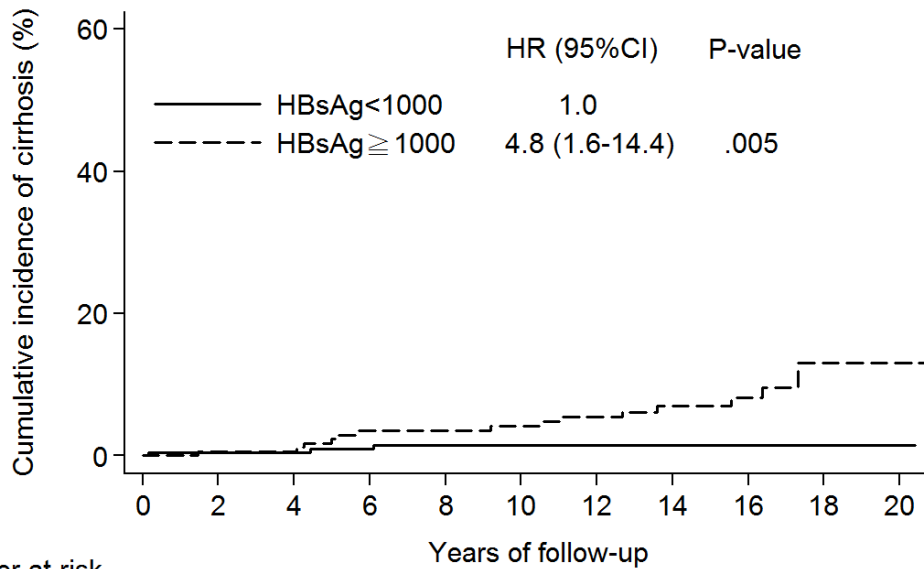
Number at risk		0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20
HBsAg < 1000	198	197	196	196	193	184	157	111	83	49	27	
HBsAg ≥ 1000	169	168	168	165	160	152	135	104	66	42	24	

B



Number at risk		0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20
HBsAg < 1000	198	194	193	191	184	174	143	104	76	44	25	
HBsAg ≥ 1000	169	165	156	150	142	130	114	85	52	27	17	

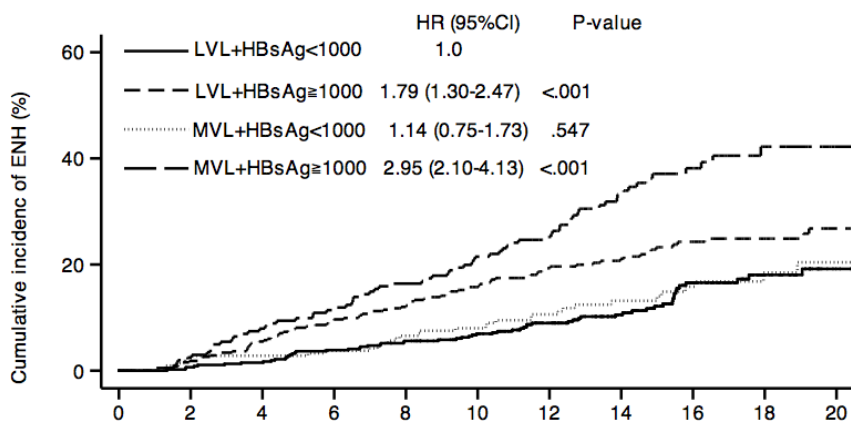
C



Number at risk	Years of follow-up										
HBsAg < 1000	198	197	197	196	194	185	158	112	84	50	29
HBsAg ≥ 1000	169	168	168	163	163	154	140	110	72	44	28

圖 4 利用表面抗原濃度及病毒量，可以劃分病毒量小於 20,000 IU/mL

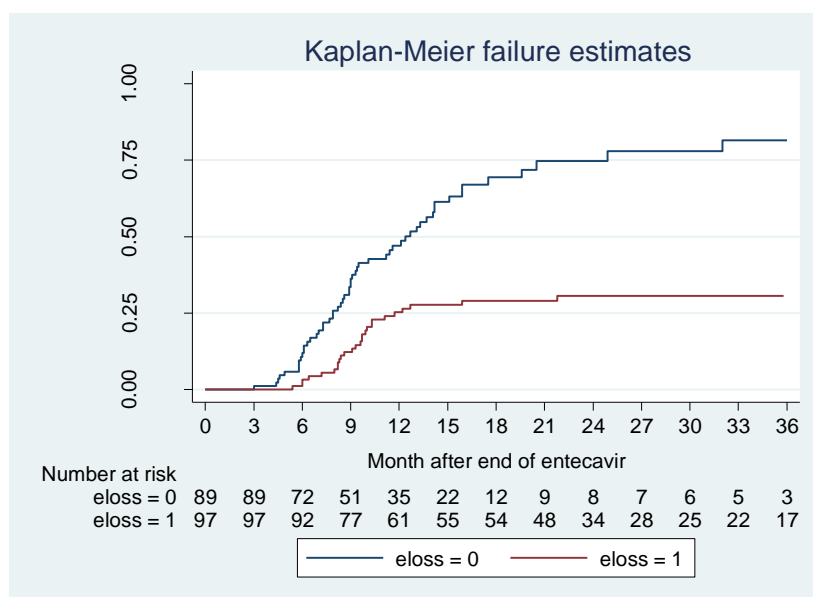
患者，發生 e 抗原陰性之慢性肝炎的風險



Number at risk	Years of follow-up										
LVL+HBsAg < 1000	465	462	458	447	436	403	329	252	151	90	54
LVL+HBsAg ≥ 1000	383	376	362	346	335	299	249	197	135	103	62
MVL+HBsAg < 1000	213	208	207	205	198	188	155	114	85	49	30
MVL+HBsAg ≥ 1000	202	197	186	178	167	152	134	97	59	32	21

圖 5 預測 e 抗原陽性患者停藥後復發的風險 (A)是否達到 e 抗原消失 (logrank test,  $p < 0.001$ ) (B)是否達到亞太肝病醫學會建議的停藥標準 (logrank test,  $p < 0.001$ )

A



B

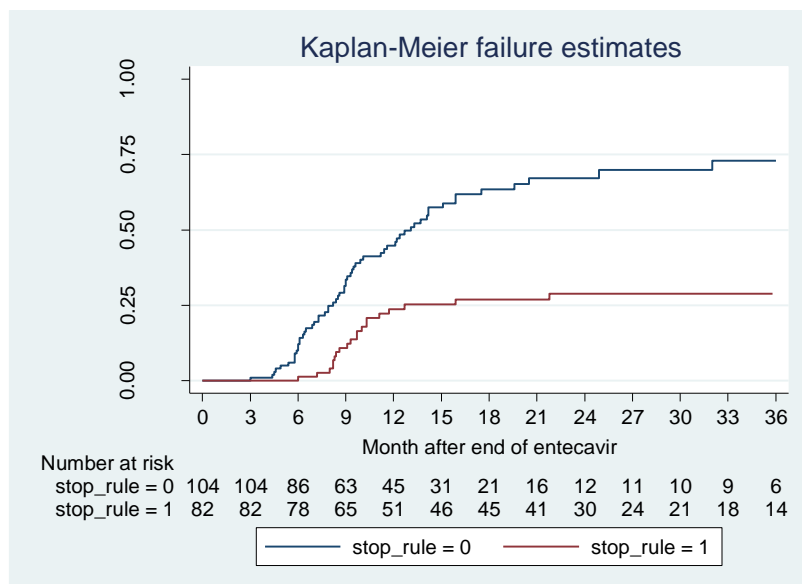


圖 6 ERADICATE-C 世代族群研究，病患納入的流程圖

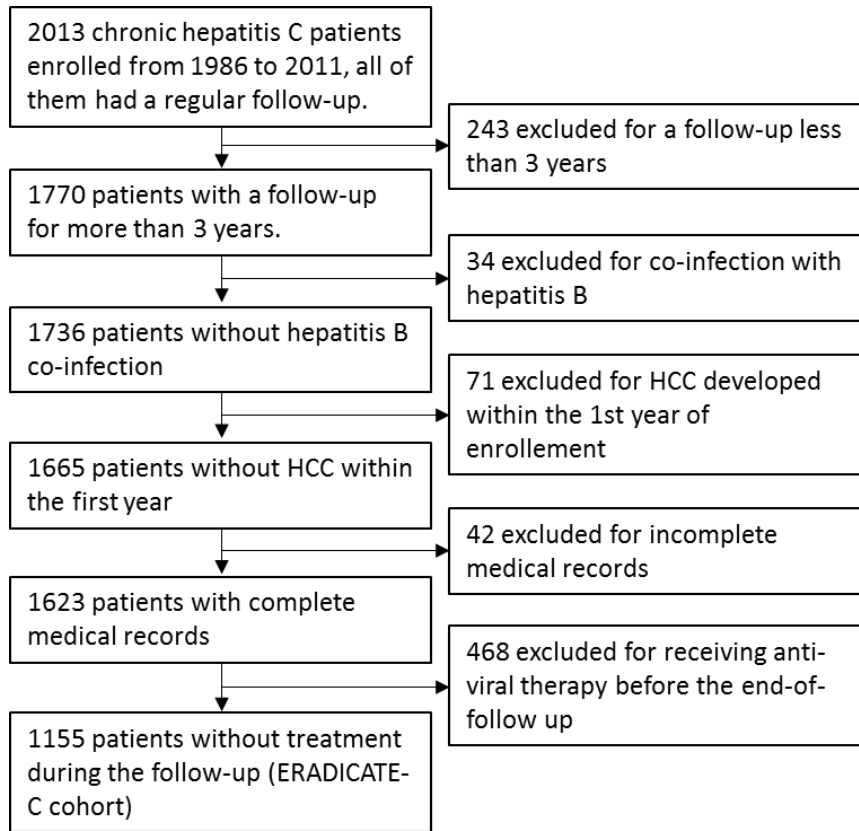
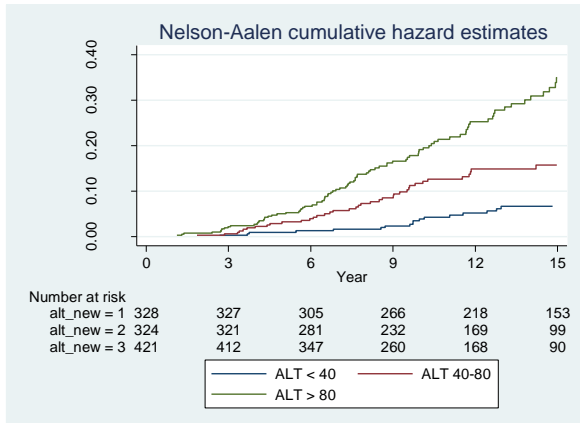
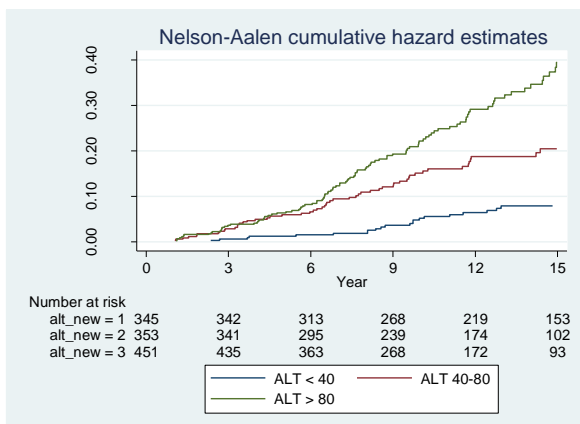


圖 7 C 型肝炎患者的 ALT 與產生(A)肝硬化(logrank test,  $p < 0.01$ )、  
(B)肝癌(logrank test,  $p < 0.01$ )及(C)死亡(logrank test  $P = 0.046$ )的風險

A



B



C

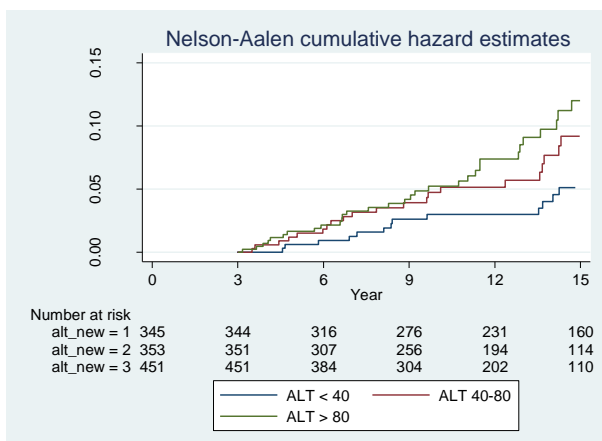
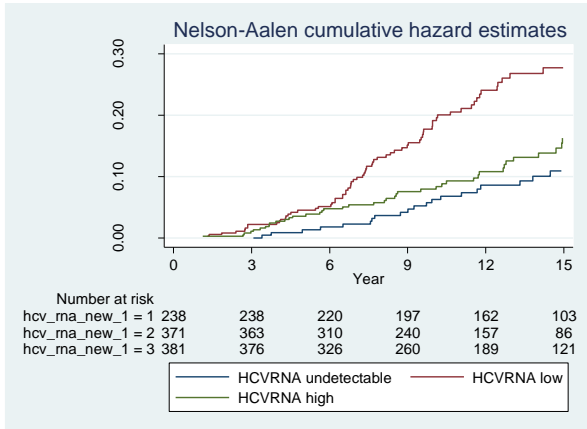


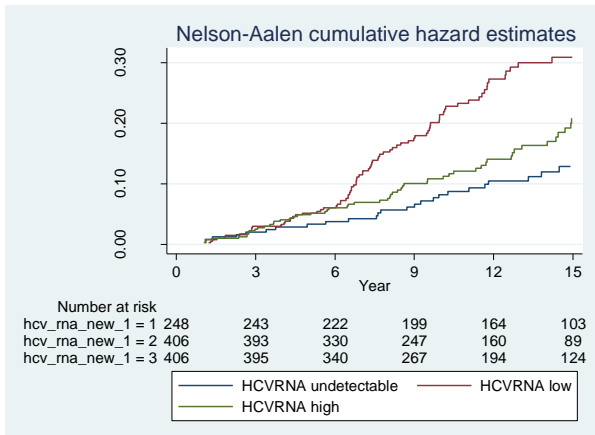


圖 8 C型肝炎的HCVRNA與產生(A)肝硬化(logrank test  $P < .001$ )、(B)肝癌(logrank test  $P < .001$ )及(C)死亡(logrank test  $P = 0.0098$ )的風險

A



B



C

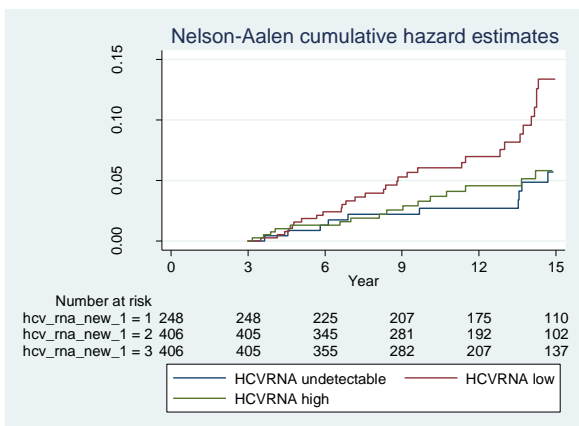
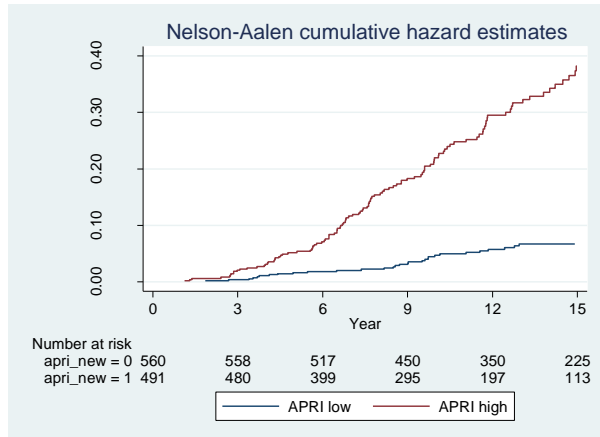
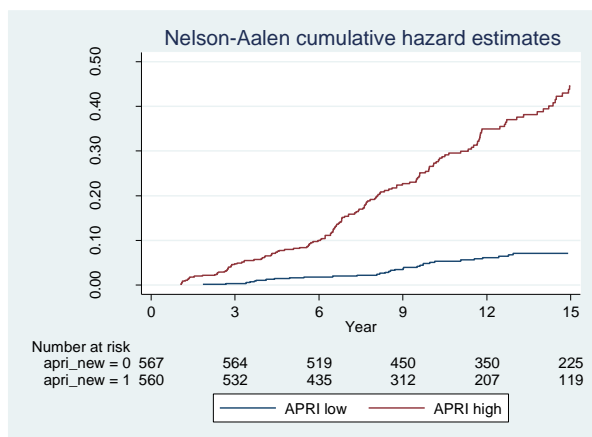


圖9 C型肝炎患者的APRI與產生(A)肝硬化(logrank test  $P < .001$ )、(B)肝癌(logrank test  $P < .001$ )及(C)死亡(logrank test  $P < .001$ )的風險

A



B



C

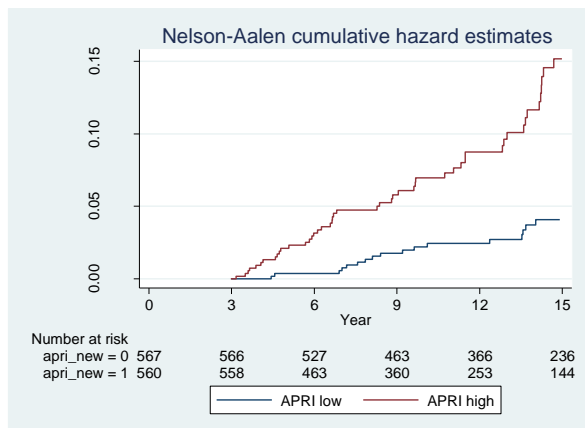




表 1. Baseline characteristics of patients with HBV DNA of 2000-20,000 IU/mL plus normal ALT levels at baseline and lasting for 1 year.

	Normal ALT level at baseline (N=465)	Persistent normal ALT level for 1 year (N=367)
Sex – no. (%)		
Female	183 (39.4)	160 (43.6)
Male	282 (60.7)	207 (56.4)
Age at enrollment		
Mean ± SD	42.5±10.2	43.0±10.0
Serum ALT Level (U/L)		
Mean ± SD	19.6±8.3	18.7±7.5
Serum Log <sub>10</sub> HBV DNA Level (IU/mL) Mean ± SD	3.8±0.3	3.7±0.3
Serum Log <sub>10</sub> HBsAg Level (IU/mL) Mean ± SD	2.9±0.7	2.8±0.7
HBV Genotype – no. (%)		
B	407 (87.5)	322 (87.7)
C	58 (12.5)	45 (12.3)

**NOTE.**

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

表 2 E 抗原陽性停藥患者於用藥前的基本資料

Parameters	Values
N	186
Age, year, mean(SD)	42 (11)
Male, n(%)	126 (68)
Baseline ALT (U/L)	376 (682)
<80, n (%)	30 (16)
80-200, n (%)	60 (32)
200-400, n (%)	49 (26)
>=400, n (%)	47 (25)
Baseline HBV DNA, log IU/mL, mean(SD)	7.00 (1.43)
Treatment duration, yr, mean(SD)	2.9 (0.6)
E loss, n (%)	97 (52)
Time to e loss, month, mean(SD)	16.5 (10.0)
<12 month, n (%)	38 (39)
12-24 month, n (%)	40 (41)
>=24 month, n (%)	19 (20)
Consolidation period, month	18 (8) n=97
Meet APASL stop rule, n	82 (85) n=97
End-of-treatment ALT (U/L)	22 (16)
Follow-up after EOT, month	17 (12)

Data are expressed as mean(SD) or n (%) accordingly

表 3 e 抗原陽性患者於停藥後 B 型肝炎臨床復發及未復發者的治療

前參數比較

	No relapse	Relapse	P value
n	106	80	
Age (year)	41 (12)	44 (10)	.059
Male, n(%)	68 (64)	58 (73)	.228
Baseline ALT (U/L)	407 (855)	335 (340)	.480
Baseline HBV DNA (log IU/mL)	7.04 (1.30)	6.96 (1.59)	.713
1 <sup>st</sup> year DNA, n=106			.872
<60 IU/mL, n	49	40	
>60 IU/mL, n	9	8	
Eloss during treatment	71 (67)	26 (33)	<.001
ETV duration (yr)	2.9 (0.7)	2.8 (0.5)	.766
STOP_rule (APASL guideline)			<.001
Meet	60 (57)	20 (25)	
Not meet	46 (43)	60 (75)	
End-of-treatment ALT, U/L	20 (13)	25 (19)	.044
Time to EOF/relapse (mo)	22 (13)	10 (5)	

Data are expressed as mean(SD) or n (%) accordingly

表4 e抗原陽性患者於停藥後預測B型肝炎臨床復發的因子

Parameters	HR	P value	95% CI
Age (1 year increment)	1.01	0.346	0.99-1.03
Male (vs female)	1.28	0.376	0.74-2.22
Baseline ALT (1 U/L increment)	1.00	0.960	1.00-1.00
Log HBVDNA (1 log 10 IU/mL increment)	1.06	0.442	0.91-1.25
ETV duration (1 year increment)	1.08	0.693	0.74-1.58
HBeAg loss (vs no loss)	0.34	<0.001	0.20-0.58
End-of-treatment ALT (1 U/L increment)	1.01	0.087	1.00-1.03

表 5 E 抗原陽性患者於停藥前達到 e 抗原消失後，於停藥候臨床復發  
與未復發者之比較)

	No relapse	Relapse	P value
n	71	26	
Age (year)	39 (12)	41 (8)	.422
Male, n(%)	47 (66)	22 (85)	.076
Baseline ALT (U/L)	523 (1018)	527 (381)	.985
Baseline HBV DNA (log IU/mL)	7.13 (1.19)	7.24 (1.26)	.696
1 <sup>st</sup> year DNA, n=59			.771
<60 IU/mL, n (%)	40 (91)	14 (93)	
>60 IU/mL, n (%)	4 (9)	1 (7)	
Time to DNA neg, month	9 (5), n=44	10 (5), n=15	.426
Time to e loss, month	16 (10)	18 (9)	.327
ETV duration (yr)	2.8 (0.7)	2.8 (0.6)	.907
STOP_rule (APASL guideline)			.210
Meet	62 (87)	20 (77)	
Not meet	9 (13)	6 (23)	
End-of-treatment ALT, U/L	18 (9)	25 (17)	.019
Consolidation duration, month	19 (8)	16 (9)	.208
Time to EOF/relapse, month	25 (12)	10 (3)	

Data are expressed as mean(SD) or n (%) accordingly

表 6 E 抗原陽性患者於停藥前達到 e 抗原消失者，後預測停藥後 B 型

肝炎臨床復發的因子

Parameters	HR	P value	95% CI
Age (1 year increment)	1.04	0.035	1.00-1.08
Male (vs female)	2.44	0.170	0.68-8.75
Baseline ALT (1 U/L increment)	1.00	0.923	1.00-1.00
Log HBV DNA (1 log IU/mL increment)	1.16	0.416	0.81-1.64
ETV duration (1 year increment)	1.00	0.992	0.56-1.81
Consolidation period (1 month increment)	0.94	0.011	0.89-0.99
End-of-treatment ALT (1 U/L increment)	1.05	0.002	1.02-1.09

表 7 E 抗原陰性停藥患者於用藥前的基本資料

Parameters	Value
N	147
Age, year, mean(SD)	55 (11)
Male, n(%)	101 (69)
Baseline ALT (U/L)	353 (681)
<80, n (%)	25 (17)
80-200, n (%)	67 (46)
200-400, n (%)	25 (17)
>=400, n (%)	30 (20)
Baseline HBV DNA, log IU/mL, mean(SD)	5.96 (1.46)
Treatment duration, yr, mean(SD)	3.0 (0.4)
Consolidation period after DNA<60, month	24 (9) n=140
Meet APASL stop rule, n	113 (77) n=147
End-of-treatment ALT (U/L)	24 (14)
Follw-up after EOT, month	11 (8)

Data are expressed as mean(SD) or n (%) accordingly

表 8 e 抗原陰性患者中對於停藥後未復發及復發者的治療前參數比較

	No relapse	Relapse	P value
n	97	50	
Age (year)	54 (11)	57 (11)	.076
Male, n(%)	63 (65)	38 (76)	.171
Baseline ALT (U/L)	394 (800)	272 (347)	.302
Baseline HBV DNA (log IU/mL)	5.79 (1.43)	6.27 (1.49)	.059
ETV duration (yr)	3.0 (0.4)	3.0 (0.4)	.647
Consolidation after DNA<60 IU/mL, month	24.2 (9.0)	23.0 (10.3)	.506
STOP_rule (APASL guideline)			.025
Meet	80 (82)	33 (66)	
Not meet	17 (18)	17 (34)	
End-of-treatment ALT, U/L	24 (14)	23 (12)	.879
Time to EOF/relapse (mo)	11.6 (9.6)	10.2 (5.8)	.350

Data are expressed as mean(SD) or n (%) accordingly



表 9 e 抗原陰性患者預測停藥後 B 型肝炎臨床復發的因子

Parameters	HR	P value	95% CI
Age (1 year increment)	1.03	0.059	0.999-1.05
Male (vs female)	1.77	0.115	0.87-3.58
Baseline HBV DNA (1 log IU/mL increment)	1.25	0.063	0.99-1.58
End-of-treatment ALT (1 U/L increment)	1.01	0.438	0.99-1.03
APASL stop rule (positive vs negative)	0.53	0.077	0.26-1.07
Consolidation period (1 month increment)	1.02	0.185	0.99-1.05

表 10 慢性 C 型肝炎患者接受長期治療的基本資料

Parameters	Value
N	1155
Age, year (SD)	53 (13)
Male, n(%)	477 (41)
Alb, g/dL (SD)	4.2 (0.4)
T-Bil, mg/dL (SD)	0.9 (0.8)
AST, U/L (SD)	74 (88)
ALT	
<40 U/L, n(%)	345 (30)
40-80 U/L, n(%)	355 (31)
>80 U/L, n(%)	455 (39)
GGT, U/L (SD)	59 (75)
PLT, k/uL (SD)	177 (70)
AFP	
<20 ng/mL, n(%)	1021 (88)
>20 ng/mL, n(%)	128 (11)
HCV RNA	
Undetectable, n(%)	248 (21)
< 60,200 IU/mL	409 (35)
> 60,200 IU/mL	409 (35)
HCV genotype	
Undetectable, n(%)	248 (21)
1	529 (46)
Non-1	246 (21)
FU duration, year	12.5 (5.0)
Liver cirrhosis, n(%)	77 (7)

Data are expressed as mean (SD) or number (percentage).

表 11 預測慢性 C 型肝炎患者進展成肝硬化的臨床因子

Parameter	HR	P value	95% CI	CI
Male (vs. female)	0.75	0.059	0.550	1.011
Age (1 year increment)	1.05	<.001	1.032	1.064
ALT < 40	1.00			
40-80	1.45	0.182	0.842	2.483
≥80	1.30	0.363	0.736	2.309
T-Bil (1mg/dL increment)	0.92	0.529	0.712	1.191
GGT (1U/L increment)	1.00	0.062	1.000	1.004
HCV RNA undetectable	1.00			
low	2.26	0.001	1.368	3.723
high	3.05	<.001	1.779	5.211
HCV genotype undetected	1.00			
1	0.71	0.132	0.457	1.108
non-1	0.68	0.115	0.417	1.100
AFP < 20	1.00			
≥20	3.04	<.001	2.154	4.288
APRI	3.66	<.001	2.356	5.697

表 12 預測慢性 C 型肝炎患者進展成肝癌的臨床因子

Parameter	HR	P value	95% CI
Male (vs. female)	1.44	0.040	1.017 2.041
Age (1 year increment)	1.07	<.001	1.049 1.087
ALT < 40	1.00		
40-80	1.32	0.362	0.727 2.396
≥80	1.17	0.620	0.623 2.213
T-Bil (1mg/dL increment)	0.87	0.384	0.635 1.191
GGT (1U/L increment)	1.00	0.167	0.999 1.004
HCV RNA undetectable	1.00		
low	1.85	0.035	1.045 3.271
high	2.25	0.011	1.202 4.222
HCV genotype undetected	1.00		
1	0.88	0.623	0.525 1.472
non-1	0.78	0.396	0.444 1.379
AFP < 20	1.00		
≥20	2.13	<0.001	1.436 3.148
APRI	3.04	<.0001	1.823 5.067

表 13 預測慢性 C 型肝炎患者進展成死亡的臨床因子

Parameter	HR	P value	95% CI	CI
Male (vs. female)	0.95	0.861	0.511	1.753
Age (1 year increment)	1.11	<.001	1.069	1.144
ALT < 40	1.00			
40-80	0.62	0.315	0.249	1.567
≥80	0.50	0.180	0.183	1.376
T-Bil (1mg/dL increment)	0.87	0.634	0.479	1.566
GGT (1U/L increment)	1.01	0.001	1.002	1.007
HCV RNA undetectable	1.00			
low	1.91	0.175	0.749	4.875
high	1.96	0.232	0.651	5.88
HCV genotype undetected	1.00			
1	0.80	0.602	0.346	1.851
non-1	0.58	0.273	0.221	1.533
AFP < 20	1.00			
≥20	1.94	0.061	0.971	3.873
APRI	2.89	0.016	1.214	6.865

附錄：

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

Tseng TC, Liu CJ, Yang WT, Chen CL, Yang HC, Su TH, Wang CC, Kuo SF, Liu CH, Chen PJ, Chen DS, Kao JH.

Hepatitis B surface antigen level complements viral load in predicting viral reactivation in spontaneous HBeAg seroconverters  
*J Gastroenterol Hepatol*. 2014 29(6):1242-9