

計畫編號：MOHW108-CDC-C-114-113101

衛生福利部疾病管制署 108 年委託科技研究計畫

總計畫：母嬰B肝感染綜合預防對策之執行與監測、疫苗世代的B型肝炎帶原率之評估及探討透析患者B、C型肝炎流行病學及感染風險因子與治療情形

108 年 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：李建南、許宏遠、高嘉宏、陳培哲、劉俊人、
劉振驊、楊宏志、曾岱宗、蘇東弘、林水龍、
賴台軒

研究經費：新臺幣伍佰壹拾萬伍仟元整

執行期間：108 年 1 月 1 日至 108 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：MOHW108-CDC-C-114-113101

衛生福利部疾病管制署 108 年委託科技研究計畫

計畫名稱：子計畫 1-孕婦篩檢及治療 B 肝以阻斷高危險母嬰
傳染

年度研究報告

執行機構：國立台灣大學

計畫主持人：張美惠

研究人員：陳慧玲、李建南

執行期間：自 108 年 01 月 01 日 至 108 年 12 月 31 日

研究經費：新臺幣 189.4 萬元整

本研究報告僅供參考，不代表本署意見，如對媒體發布研究成果應事先徵求本署同意

封面

目錄

摘要

(1)中文摘要 第 3 頁

(2)英文摘要 第 5 頁

本文

(一) 前言 第 7 頁

(二) 材料與方法 第 9 頁

(三) 結果..... 第 16 頁

(四) 討論 第 23 頁

(五) 結論與建議 第 24 頁

(六) 計畫重要研究成果及具體建議 第 25 頁

(七) 參考文獻 第 26 頁

(八) 圖、表..... 第 30 頁

附錄：本期發表論文目錄、調查問卷..... 第 31 頁

經費支用情形..... 第 32 頁

中文摘要：

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

我們過去執行的衛福部疾管署研究，發現母親高病毒量是母子傳染主因，並已執行多中心臨床研究，證實母親於第三孕期使用抗病毒藥物 (tenofovir disoproxil fumarate, TDF) 治療，可降低子女帶原率，odd's ratio 為 0.1。在過去五年內，陸續有各國的研究證實孕婦服用病毒藥物，可降低子女 B 肝感染率，對於母胎之安全性均高，台灣健保署已於 107 年核定孕婦抗病毒藥物療程的健保給付。

本研究目的，在以多中心合作之方式，持續進行台灣預防母嬰 B 肝感染研究群的高危險孕婦篩檢，並選用更安全的抗病毒藥物韋立得 Tenofovir alafenamide (TAF)，進行臨床試驗。TAF 與 TDF 在體內同樣轉換為有效抗病毒成份 tenofovir，其降低 B 肝病毒量之效果兩者相當，但 TAF 對於腎臟及骨骼的安全性更高。

本研究第一部份已收案 21 名 B 肝雙陽性且病毒量大於 10^6 IU/mL 之孕婦，其中 20 人於懷孕 26-32 週投以 TAF 25mg 治療，並於產後 2 週停藥，另 1 名不接受藥物治療為對照組，兩組母親及所生子女都將進行定期抽血追蹤至產後一年以上；第二部份追蹤之子女共有 135 名，皆為曾

經參與過孕期投以 tenofovir 治療或對照組的母子追蹤之子女，追蹤期間為母親產後 2-6 年(小孩 2-6 歲)，檢測子女之 B 肝標記、骨質代謝標記、骨密度檢查(DEXA)，並記錄身高體重等成長發育狀況，追蹤兩組成長並無顯著區別，我們將持續收案及檢測，以了解孕婦於孕期使用 tenofovir 治療的安全性及影響。

本研究之結果將對防治高危險群母親之 B 型肝炎嬰兒提供確實可行之方法，並最佳化療程，利於擴大實施，對於我國根除 B 型肝炎之目標，為重要之指標研究。

關鍵詞：B 型肝炎，母子傳染，抗病毒藥物，B 型肝炎 e 抗原，孕婦

英文摘要：

Since the implementation of universal vaccination in 1984, the chronic HBV carrier rate in our general population reduced from 15-20%, down to < 1% in the post-vaccination population. However, even receiving complete HBV immunization, cases of chronic HBV carrier still exist. In previous studies, we have shown the children born to HBsAg and HBeAg positive mothers have high rates of HBsAg positivity (approximately 10%). To further reduce the HBV infection in our people, strategies in reducing infection rate in this high risk group are mandatory.

Evidences have shown that short-term antiviral therapy (lamivudine, telbivudine, and tenofovir) for pregnant women is effective to further reduce 90% of children with vaccine failure. In the past years, we have established the Taiwan Study Group for the Prevention of Mother-to-infant transmission of HBV (The PreMIT group), and published the efficacy and safety of using tenofovir disoproxil fumarate (TDF) in pregnant mothers during last trimester to prevent children's HBV infection. This preventive strategy has been recommended in the guidelines of international societies for liver diseases. In 2018, the maternal antiviral treatment has been incorporated into the reimbursement of National Health Insurance system in Taiwan.

The current study is to continue our clinical trial in using Tenofovir alafenamide fumarate (TAF) to reduce mother-to-infant transmission. TAF, a novel prodrug of tenofovir with 89% lower plasma concentration compared to TDF, demonstrated similar high rates of virologic suppression, and has better renal and bone safety profiles.

The study is conducted as two parts in 2019-2021. Currently, in part one, 21 pregnant women with high HBV viral load ($>10^6$ IU/mL), are recruited in the study,

including 20 subjects treated with TAF 25 mg daily starting from 26-32 weeks of gestation (2rd to 3rd trimester) and continued to 2 weeks after delivery, and 1 pregnant women are enrolled as controls with no drug given to the mother. Maternal viral loads and ALT levels are tested before TAF treatment, 1 month after treatment, at the time of delivery, and during 1,2,4,6 to 12 months after delivery. HBV DNA and HBsAg are tested in the children at day 0 and at 6 months, and 1 year after birth. In part two, a total of 135 children whose mothers have received TDF or control from 30 weeks of gestation to 4 weeks postpartum, are invited to join this followed-up study at 2- 6 years after delivery of the child to date. HBV markers, bone markers and bone mineral density (DEXA), body weight, body length are tested in children. We compare the differences between TDF and control group for long-term safety and effect of short-term TDF treatment in pregnant women upon mothers and children. Our results showed no significant differences between two groups in terms of children's growth and bone metabolisms.

The results of the present study will provide optimized and applicable methods for reducing the rates of reduction mother-to-infant transmission. The results will be important in the effort toward eradication of HBV infection in our country and in the world.

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

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

我們過去執行的衛福部疾管署研究，發現母親高病毒量是母子傳染主因，並已執行多中心臨床研究，證實母親於第三孕期使用抗病毒藥物 (tenofovir disoproxil fumarate, TDF) 治療，可降低子女帶原率，odds ratio 為 0.1。在過去五年內，陸續有各國的研究證實孕婦服用病毒藥物，可降低子女 B 肝感染率，對於母胎之安全性均高，台灣健保署已於 107 年核定孕婦抗病毒藥物療程的健保給付。然而，母嬰 B 肝感染之預防，包含孕婦篩檢，病毒量檢測，母親藥物療程，母子產後追蹤之綜合預防方式，需要內科肝膽科、婦產科、兒科醫師的合作，在執行面上仍未能廣泛的實施，許多醫護人員及民眾，對於此療程之執行方式及母嬰安全性，仍有疑慮，如何有效的推廣行此綜合預防對策，並制定最佳療程，維護母子的健康，乃目前亟需著重之處。

本研究目的，在以多中心合作之方式，持續進行台灣預防母嬰 B 肝感染研究群的高危險孕產婦篩檢，並選用更安全的抗病毒藥物韋立得 Tenofovir alafenamide (TAF)，進行臨床試驗。TAF 與 TDF 在體內同樣轉

換為有效抗病毒成份 tenofovir，其降低 B 肝病毒量之效果兩者相當，但 TAF 對於腎臟及骨骼的安全性更高。本研究將進行多中心臨床試驗，將在懷孕 20-32 週篩檢 B 型肝炎帶原孕婦，病毒量大於 10^6 IU/mL 者，自懷孕 26-30 週(第二~三孕期)起投與每日 TAF 25 mg 治療，至生產完 0-2 週止；另有不接受藥物治療者為對照組；所生之子女均接受例行之 HBIG 及三劑 B 型肝炎疫苗，以評估降低母嬰傳染率之效果及安全性。並將追蹤使用 TDF 或未服藥之個案，了解此綜合預防對策之執行效果及實際執行之困難點。

本研究之結果將對防治高危險群母親之 B 型肝炎嬰兒提供確實可行之方法，並最佳化療程，利於擴大實施，對於我國根除 B 型肝炎之目標，為重要之指標研究。

材料與方法：

本研究將分兩部分進行：

第一部份：

(一)研究對象：

在本研究之多中心合作團隊對 B 型肝炎孕婦進行篩檢，若為 HBeAg 陽性並且高病毒量($>10^6$ IU/mL)的 20-45 歲母親，視其意願予以分組。總共收案 60-80 名，願意服藥者參加 ”服藥組”(投藥 TAF 治療)，其他為 ”對照組”(無藥物治療)進入臨床試驗。

(二)實施方法：

I.進行多中心、有對照組之開放性藥品臨床試驗。

1. 與合作醫院共同篩檢年齡在 20-45 歲之 B 型肝炎帶原孕婦。

主要納入條件：受試者必須於妊娠時期接受 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 10^6 IU/mL
- 4).懷孕 20-32 週且無其他健康問題之孕婦。

主要排除條件：若有下列任何情況者，不能參與本研究

- 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、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(例如已加入健保 B.C 肝治療計畫)。

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

2. 預估每年會有 20-30 名 HBeAg 陽性且高病毒量(大於 10^6 IU/mL)帶原孕婦可加入本計畫，其中願意服藥個案，自懷孕 26-32 週起(第二至三孕期)投與 TAF 25 mg/tab 治療(每日一顆，至生產後 2 週止)；其他孕婦不願意接受藥物治療者為對照組，預計治療組與對照組之比例為 6:1。在進入計畫前之篩選，包括肝腎與肌肉功能檢測(AST、ALT，creatinine、creatinine kinase)、電解質(磷離子 Phosphorus)、B 型肝炎標記(HBsAg、HBeAg)、B 型肝炎病毒量、C 型肝炎病毒抗體(Anti-HCV)，及排除條件如前述。但無論投藥組或對照組所生之子女均接受例行 HBIG 注射及三劑 B 型肝炎疫苗。

3. 參與研究之個案孕婦，將在服用藥物 TAF 前登錄初次產檢之血液檢驗數值，也分別在服藥前、服藥後一個月、生產、產後一個月、產後兩個月、產後四個月、產後六個月與產後一年進行抽血追蹤，基本項目如肝腎肌肉功能指數、電解質磷離子，

及 B 型肝炎病毒量。然而會因應不同時期需求而追加檢驗項目，如：服藥前、產後一個月與六個月加驗電解質(鈣離子 Calcium)；在生產、產後一個月、產後六個月與產後一年加驗 B 型肝炎標記(HBeAg、Anti-HBe)；且在產後六個月與一年檢驗 α -fetoprotein(甲型胎兒蛋白)數值。

4. 病毒學檢測(real-time PCR): 利用即時聚合酶連鎖反應(real-time PCR)，使用 LightCycler hybridization probes assay system 方法，可測定在母親懷孕期的 B 型肝炎病毒量。我們並將針對已感染之母子進行 B 型肝炎病毒基因型及表面抗原突變之偵測，以釐清感染之高風險因子。
5. 停藥條件: 若 creatinine (Cr,肌酸酐)大於 1.5mg/dL 以上，需測量 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。
6. 繼續治療計畫：

服藥組：若產婦在進入本研究中，或在本研究於產後六個月內的追蹤期間(服藥中、停藥後)，ALT > 80 IU/L (>兩倍正常值)，本團隊會密切追蹤並協助轉介至肝膽腸胃科或經評估過後轉介至「全民健康保險加強慢性 B 型及 C 型肝炎治療計畫」進行更進一步的治療。

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

過後轉介至「全民健康保險加強慢性 B 型及 C 型肝炎治療計畫」進行更進一步的治療。

7. 參與試驗之帶原母親與其所生子女，均記錄於個案資料表。在臨床上母子之任何不良反應(包括服藥後副作用、孕期所出現之不適情況或胎兒異常狀況)，以及出生嬰兒之先天異常，疾病等狀況亦將追蹤記錄。

II. 持續與國內醫學中心合作臨床試驗，並依研究倫理相關規定辦理。

1. 已經收案的孕產婦，為能強化持續參加研究的穩定度，我們會主動，定期電訪或訪視個案，除告知須回院檢驗時間，將個案現況作紀錄並建檔；同時與合作醫院試驗主持人保持聯繫，以便及時掌握個案狀況，並溝通試驗相關事宜。
2. 為增加婦產科醫師對阻斷 B 型肝炎母子傳染之認識，我們將與多家醫院合作，舉辦研究團隊及相關醫護人員的說明會，宣導計畫目的與內容，並確認執行流程品質。
3. 對於執行臨床試驗計畫，各院均有相關規定，我們將配合完成研究倫理委員會各項審查文件。

資料分析

- (1) 母親部份: 分析母親肝功能異常，病毒量變化，e 抗原陰轉率，後續使用抗病毒藥物情況，並與歷史資料分析比較使用 TAF 母親與使用 TDF 及控制組母親的差異。
- (2) 子女部份: 追蹤出生的先天異常，早產，兒童之身高、體

重生長狀況(Z score)，子女在 0、6、12 個月的 B 肝感染狀況，B 肝抗體，生化檢驗值，以確認母親在孕期服用抗病毒藥物 TAF 對預防子女 B 肝感染之有效性。

- (3) 子女帶原率：分析本計畫之子女在經過出生時 B 型肝炎免疫球蛋白(HBIG)與嬰兒期三劑 B 肝預防注射疫苗的施打後，服藥組與對照組之子女帶原率。

第二部份：

(一)研究對象：

預計收案 30 對母子，母親(1)曾於懷孕期間服用抗病毒藥物(TAF 或 TDF)以減低 B 型肝炎母嬰傳染之相關研究的服藥組或對照組(無藥物治療)，或(2)未使用藥物，或(3)曾使用健保抗病毒藥物以預防母子感染者均可，進行追蹤研究。

(二)實施方法：

1. 產後 6-12 個月以上，經過說明並同意參與追蹤研究的母親與其子女，填妥同意書後，將受邀回門診。
2. 母親的追蹤項目如下：
 - (1)抽血 8-10mL，檢驗 AST、ALT、Creatinine、Ck、Ca、P、HBeAg、Anti-HBe、(HBeAg conversion rates)、AFP 以及 HBV viral loads。
 - (2)記錄母親是否再度懷孕產子，並追蹤下一胎情形。
 - (3)記錄母親是否有因為肝功能的異常而使用 B 型肝炎抗病毒藥物治療。

3. 子女的追蹤項目如下:

- (1)記錄身高體重，評估生長發育情況。
 - (2)抽血 5-8mL，檢驗 HBsAg、Anti-HBs、Anti-HBc 以及 AST、ALT、Cr、Ca、P、bone alkaline phosphatase (BAP) isoenzyme 和 25-vitamine-D levels，並於該孩童檢驗 HBsAg 結果為陽性時，加驗 HBV viral load。
 - (3)於父母親同意後並且子女能配合的前提下，進行骨質密度檢查(DEXA)。
- 4.母親與子女於追蹤期間有任何生病或是住院情況都將被記錄和追蹤。

(三)資料分析

- (1)母親部份: 分析母親 e 抗原陰轉率，肝功能異常，病毒量變化，後續使用抗病毒藥物情況，以及下一胎懷孕生產狀況。
- (2)子女部份: 追蹤兒童之身高、體重生長狀況(Z score)，水平感染率，B 肝抗體持續狀況，生化檢驗值，以及骨質密度之監測，以確認母親在孕期服用抗病毒藥物之母親與子女長期安全性。

第三部份:實施衛教計畫

(一)實施方法:

1. 製做衛教資料單張與 B 肝孕婦母嬰傳染防治之流程建議
2. 將舉辦 10 場醫護說明會對各大合作醫院醫療人員進行 B 肝孕婦防治宣導

3. 反映臨床實際執行之狀況與瞭解施行政策的困難點

結果：

第一部分 針對 HBeAg 陽性孕婦進行 B 型肝炎抗病毒藥物 Tenofovir Alafenamide 臨床試驗

1. 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

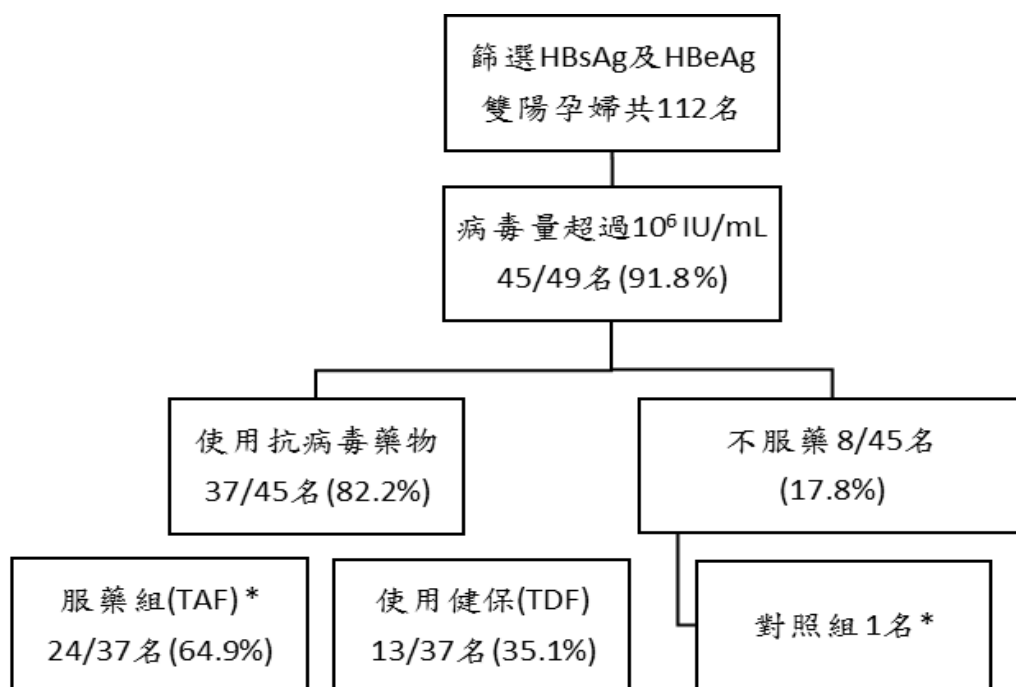
本團隊已完成 16 家合作醫院人體試驗委員會審查並開始執行本研究計畫。同時，各醫院篩選表面抗原(HBsAg)及 e 抗原(HBeAg)雙陽性且高病毒量之孕婦均持續進行中。

本團隊於各院舉辦說明會共 10 場，包含國泰總院、慈濟醫院、台北長庚、林口長庚、台安醫院、新光醫院、亞東醫院及淡水馬偕醫院等，致力於推廣 TAF(韋立得)研究與現今 B 型肝炎防治對策。

現今孕婦手冊中已將 B 肝血清標記檢測(HBsAg、HBeAg)於第一孕期檢測，且在 2018 年 2 月 TDF(惠立妥)正式由健保給予給付 B 型肝炎高病毒量之孕婦。根據國際成人慢性肝炎之報告顯示，TAF 之長期安全性、骨密度及腎功能監測較 TDF 呈現更高之安全性，且於 2019 年 5 月我國健保可以給付 TAF 於成人 B 型肝炎患者。因此，本團隊將進行 TAF 研究，希望藉由此安全性更高的藥物，減少因母子垂直傳染造成的 B 肝帶原者。

2. 收案概況(如圖)

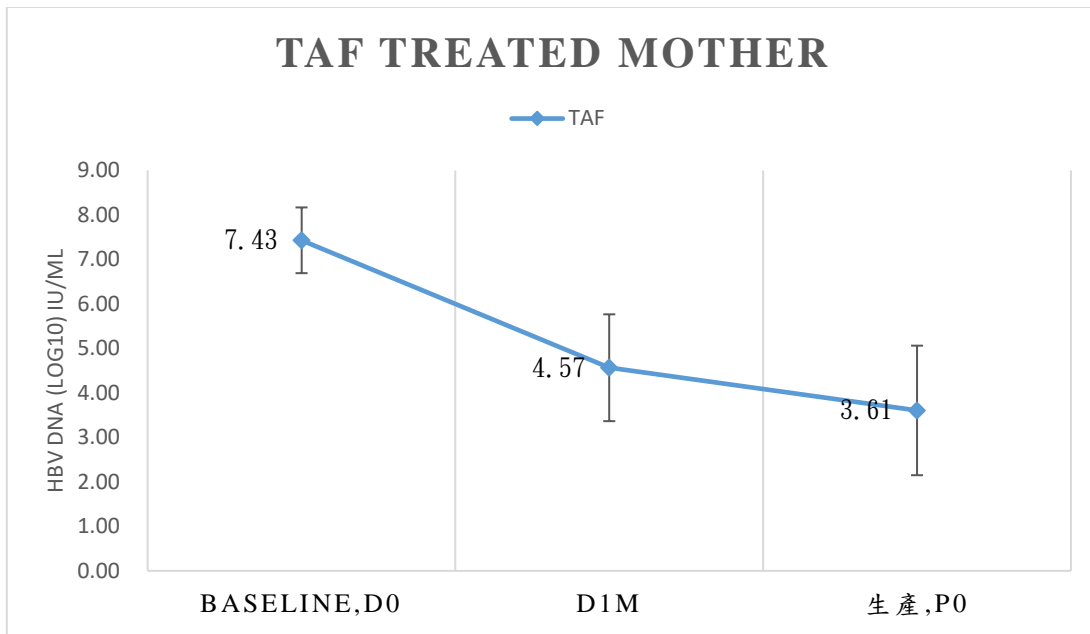
本研究自 2018 年 2 月起，即於各合作醫院篩檢 HBsAg(+)及 HBeAg(+)孕婦共 112 名，願意接受病毒量檢查者有 45 名，其中，病毒量超過 10^6 IU/ml 者有 41 名。我們於 2019 年起開始收案，高病毒量孕婦中，願意服用短期抗病毒藥物者有 33 名，其中有 13 名服用健保 TDF，20 名加入服藥組(TAF)；不願意服藥者共 8 名，其中有 1 名加入對照組。



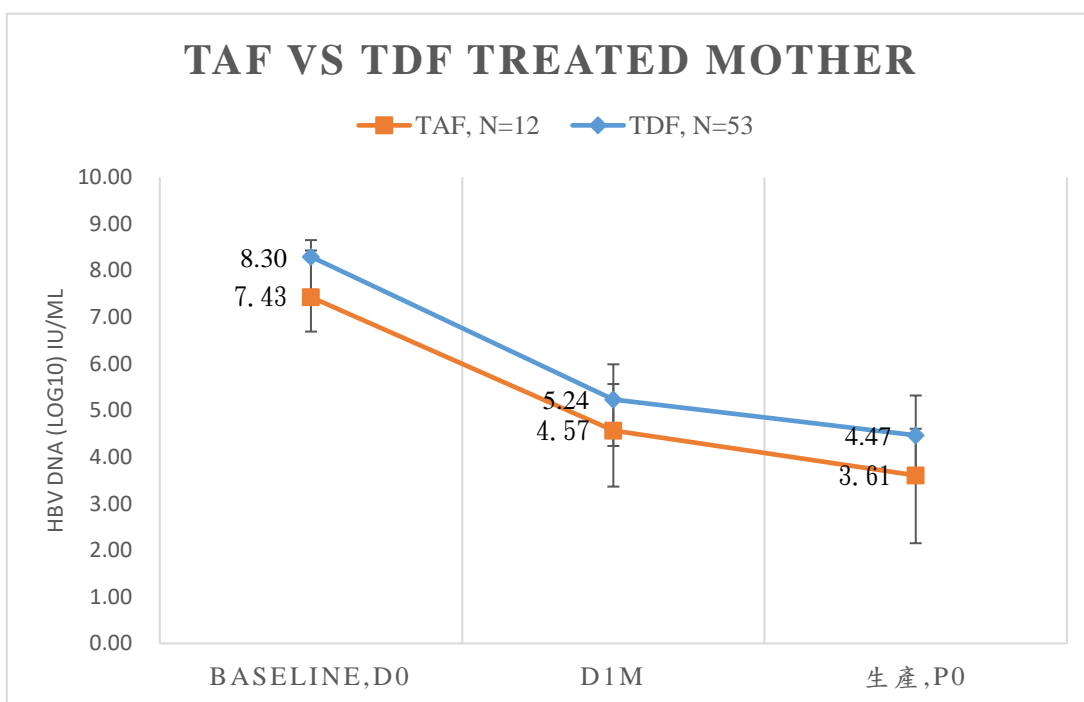
*為加入本研究計劃並追蹤中之個案。

3. 病毒量分析

(1) 目前已生產個案共有 13 名，含服藥組 12 名與對照組 1 名。對照組 Base Line(D0)和生產(P0)的病毒量，分別為 8.17 Log₁₀ IU/ml 和 8.16 Log₁₀ IU/ml；服藥組(N=12)在開始服用 TAF(D0)到生產(P0)為止，服藥平均天數為 69.5±9.9(52-82)天，病毒量平均下降 3.82±0.88 Log₁₀ IU/ml，且所有個案於生產時病毒量皆小於 10⁶ IU/ml。服藥組於各階段之病毒量，請參考下圖：



(2) 將本期與前期 (105-107 年)投以 TDF 之服藥組個案分析，使用 TDF(N=53)個案開始服用 TAF(D0)到生產(P0)為止，服藥平均天數為 $64.02 \pm 7.85(44-76)$ 天(P=0.05)，病毒量下降 $3.83 \pm 0.82 \text{ Log}_{10} \text{ IU/ml}$ (P=0.98)，TAF 組與 TDF 組比較，統計無顯著差異。TAF 組與 TDF 組於各階段之病毒量，請參考下圖表：



HBV viral load(IU/ml)	TAF, N=12	TDF, N=53
Baseline,D0	7.43 ± 0.74	8.30 ± 0.36
D1M	4.57 ± 1.20	5.24 ± 0.75
生產,P0	3.61 ± 0.88	4.47 ± 0.85

4. 子女 HBV 感染狀況

分析已追蹤至生產日個案所生子女 13 名，對照組 1 名與服藥組 11 名，皆是 37 週~40 週之足月兒，無先天異常。個案子女足 6 個月者共 4 名，包含服藥組 3 名與對照組 1 名，皆 HBsAg 皆陰性；所有個案子女皆未足 12 個月，需持續追蹤。

5. 母親服藥安全性及肝功能追蹤

追蹤至產後六個月母親共有 3 名，皆為服藥組(稱為 TAF 組)，結合前期研究(102-104 年與 105-107 年)之對照組與使用 TDF 之服藥組(稱 TDF 組)，一同分析比較。產後一個月至產後六個月(P1-P6M)之 Peak ALT 之異常人數及百分比如下表。

ALT (U/L) 人數(%)	Control, N=99	TDF (產後 2 週停藥), N=43	TDF (產後 4 週停藥), N=103	TAF, N=3
40-80 U/L	21(21.2)	15(34.9)	23(22.3)	1(33.3)
80-200 U/L	19(19.2)	4(9.3)	27(26.2)	0(0)
>200 U/L	11(11.1)	2(4.7)	2(1.9)	1(33.3)
Total	51(51.5)	21(48.8)	52(50.5)	2(66.7)

(1)分析 TAF 組 vs. TDF 組(產後 2 週停藥)以及 TAF 組 vs. TDF 組(產後 4 週停藥)之 ALT 總異常人數比例，統計皆無顯著意義(P 值皆為

=1.00)。

(2)TAF 組有 2 名於產後追蹤期間 ALT 異常，1 名於產後 6 個月自然恢復，1 名協助轉至成人肝膽科接受 TAF 治療。

(3)本團隊對於所有個案皆密切追蹤，並將持續收案、增加個案數分析。

第二部分 對照組及服藥組的子女長期追蹤狀況

分析自 105 年以後加入 TDF 長期追蹤臨床試驗之個案，參加追蹤之子女共有 135 名，包含對照組 60 名(含雙胞胎 2 組)，服藥組 75 名(含雙胞胎 3 組)；其中慢性 B 型肝炎病毒感染(HBsAg 陽性)的兒童，對照組 6/60(10.0%)名，服藥組 1/75 名(1.3%)。

每位個案回診 1-3 次，共有 277 次回診紀錄，包含對照組 123 人次與服藥組 154 人次。平均子女追蹤年齡(對照組 $4.20 \pm 1.36(1.92\sim 7.00)$ 歲 vs.服藥組 $3.84 \pm 1.25(1.54\sim 6.89)$ 歲)，與男女比(對照組 75:48 vs.服藥組為 82:72)。

(1)評估兒童生長狀況，身高、體重使用 z 分數計算，結果如下：

a. 孩童身高 z 分數平均結果：對照組為 0.26 ± 0.99 ，服藥組為 0.17 ± 1.03 ，兩組無顯著差異($P=0.47$)。

b. 孩童體重 z 分數平均結果：對照組為 0.19 ± 0.95 ，服藥組為 0.26 ± 0.90 ，兩組無顯著差異($P=0.51$)。

(2)血中鈣(Ca)以及磷(P)的數值評估，於統計上皆無顯著差異。

	Control , N=123	Tenofovir, N=154	P 值	Reference(Child)
P(mg/dl)	5.25 ± 0.53	5.29 ± 0.60	0.57	3.0-6.0 mg/dL
Ca(mmol/L)	2.58 ± 0.16	2.6 ± 0.20	0.31	2.1-2.7 mmol/dL

(3) 分析對照組與服藥組之平均 25-vitamine-D levels、bone alkaline phosphatase (BAP) isoenzyme 皆屬正常範圍，於統計上皆無顯著差異。

	Control , N=118*	Tenofovir; N=146*	P 值	Reference(Child)
BAP(ug/L)	63.2 ± 18.4	63.7 ± 19.7	0.83	Male:31.3-103.5ug/L Female:32.9-108.6 ug/L
Vit.D(ng/mL)	32.8± 8.7	33.8 ± 8.6	0.38	Deficient : <12.0 ng/mL Insufficient : 12.0-20.0 ng/mL Sufficient : 20.0-100.0 ng/ml

*服藥組有 8 名與對照組有 5 名孩童因檢體量不足未驗 BAP 與 25-vitamine-D levels。

(4) 肝功能評估：

- a. 平均 ALT (U/L)：對照組孩童平均 ALT 為 12.14 ± 5.87 U/L，服藥組孩童為 11.73 ± 4.14 U/L，統計上無顯著差異(P=0.50)。
- b. ALT 異常(ALT > 40 U/L)人數比例：對照組有 2/123 名(ALT=46 U/L, 42 U/L，1.6%)，服藥組為 0/154 名(0.0%)，統計上無顯著差異(P=0.20)。
- c. Anti-HBs 陽性率(≥ 10 mIU/mL)：排除慢性 B 型肝炎感染(HBsAg 陽性)的兒童 7 名(對照組 6 名，服藥組 1 名)資料，分析各年齡層之 Anti-HBs 陽性率(如下表)，統計上無顯著差異。

Anti-HBs 陽性率	Control, N=109		Tenofovir, N=151		P 值
	人數	百分比%	人數	百分比%	
≥5 歲 (N=55)	27/29	93.1	26/28	92.9	1.00
4-5 歲 (N=74)	29/33	87.9	38/47	80.9	0.54
3-4 歲 (N=58)	21/23	91.3	34/38	89.5	1.00
<3 歲 (N=56)	23/24	95.8	37/38	97.4	1.00
Total	100/109	91.7	135/151	89.4	0.67

(5) 本團隊將持續進行 TAF 與 TDF 之長期追蹤，持續收案並增加個案數分析。

討論：

1. 研究成果顯示，對於高病毒量的懷孕婦女投以短期的 TAF 治療，能有效降低生產時的病毒量。服藥組於生產時病毒量明顯下降，平均下降 3.83 ± 0.82 Log_{10} IU/ml，而未服藥的對照組個案病毒量在生產前後並無變化。
2. 對照組和服藥組的部份母親於產後一至六個月肝功能皆可能會上升，於產後皆需密切追蹤。
3. 由成人 B 型肝炎病患之研究顯示，TAF 比 TDF 呈現之安全性更高，團隊積極於各合作醫院舉辦說明會，藉由直接對婦產科與孕婦宣導，可有效介紹 TAF，使病人選擇安全性更高的藥物，減少因母子垂直傳染造成的 B 肝帶原者。根據研究成果，目前願意使用抗病毒藥物療程的高病毒量孕婦比例為 33/41(80.5%)，有意願服藥且加入我們研究比例為 20/33(60.6%)，收案人數符合預期且收案比例為 1：20(對照組：服藥組)，孕婦加入服藥組意願明顯較高。
4. 因應 HBsAg 與 HBeAg 雙陽孕婦比例逐年下降，本團隊已完成 16 家合作醫院人體試驗委員會審查並開始執行本研究計畫。同時，各醫院篩選表面抗原 (HBsAg) 及 e 抗原 (HBeAg) 雙陽性且高病毒量之孕婦均持續進行中。
5. 目前追蹤參加 102-104 年計畫之小孩後續成長發展(包含骨骼與腎臟方面)的安全性及健康狀況，追蹤 2-6 歲兒童，顯示服藥組與對照組所生之子女成長發育及血液檢驗結果並無顯著差異。我們亦發現少數孩童之保護性抗體 (Anti-HBs Ab) 為陰性，皆已轉介補打疫苗。

結論與建議：

1. 對於高病毒量($\geq 6 \log \text{ IU/mL}$)的懷孕婦女投以短期的 TAF 治療，能有效降低生產時的病毒量。
2. 對照組和服藥組的部份母親於產後一至六個月肝功能發炎指數皆可能會上升，需密切追蹤。
3. 於追蹤於 102-107 年「孕婦篩檢及治療 B 肝以阻斷高危險母嬰傳染」計畫之小孩後續成長發展，根據研究結果呈現其所生子女成長發育及血液檢驗結果較未服藥者之子女無差異。
4. 本案以預防角度降低 B 型肝炎病毒母嬰傳染的發生率及肝病死亡率，提升整體國人健康，對於未來 B 肝感染之高危險群的預防措施，做出指標的成果，相關實證結果有利後續政策持續推動時之參採依據

計畫重要研究成果及具體建議：

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

參考文獻：

1. Chen HL, Chang MH, Ni YH, Hsu HY, Lee PI, Lee CY, Chen DS. Seroepidemiology of hepatitis B virus infection in children: Ten years of mass vaccination in Taiwan. [JAMA 1996;11;276:1802-3.](#)
2. 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.
3. Chang MH, You SL, Chen CJ, Liu CJ, Lee CM, Lin SM, Chu HC, et al. Decreased incidence of hepatocellular carcinoma in hepatitis B vaccinees: a 20-year follow-up study. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:1348-1355.
4. Chen, H.L., L.H. Lin, F.C. Hu, et al., Effects of maternal screening and universal immunization to prevent mother-to-infant transmission of HBV. *Gastroenterology* 2012;142:773-781 e772.
5. Kubo, A., L. Shlager, A.R. Marks, et al., Prevention of vertical transmission of hepatitis B: an observational study. *Ann Intern Med* 2014;160:828-835.
6. Wen, W.H., M.H. Chang, L.L. Zhao, et al., Mother-to-infant transmission of hepatitis B virus infection: significance of maternal viral load and strategies for intervention. *J Hepatol* 2013;59:24-30.
7. 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.
8. Hsu HY, Chang MH, Liaw SH, Ni YH, Chen HL. Changes of

hepatitis B surface antigen variants in carrier children before and after universal vaccination in Taiwan. *Hepatology* 1999; 30:1312–1317

9. Hsu HY, Chang MH, Ni YH, Chen HL. Survey of hepatitis B surface variant infection in children 15 years after a nationwide vaccination programme in Taiwan. *Gut*. 2004; 53:1499-503.
10. 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.
11. Zonneveld M. van, A. B. van Nunen, H. G. M. Nisters, R. A. de Man, S. W. Schalm, H. L. A. Janssen. Lamivudine treatment during pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus infection. *J Viral Hepatitis* 2003;10:294-7.
12. Xu, W.M., Y.T. Cui, L. Wang, et al., Lamivudine in late pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus infection: a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Viral Hepat* 2009;16:94-103.
13. Patton, H. and T.T. Tran, Management of hepatitis B during pregnancy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014; 11: 402-409.
14. Bzowej, N.H., Hepatitis B Therapy in Pregnancy. *Curr Hepat Rep* 2010;9:197-204.
15. Pan, C.Q. and H.M. Lee, Antiviral therapy for chronic hepatitis B in pregnancy. *Semin Liver Dis* 2013;33:138-146.
16. Han, G.R., M.K. Cao, W. Zhao, et al., A prospective and open-label

- study for the efficacy and safety of telbivudine in pregnancy for the prevention of perinatal transmission of hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2011;55:1215-1221.
- 17.Greenup, A.J., P.K. Tan, V. Nguyen, et al., Efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate in pregnancy to prevent perinatal transmission of Hepatitis B Virus. *J Hepatol* 2014; 61: 502-507.
 - 18.Pan, C.Q., L.J. Mi, C. Bunchorntavakul, et al., Tenofovir disoproxil fumarate for prevention of vertical transmission of hepatitis B virus infection by highly viremic pregnant women: a case series. *Dig Dis Sci* 2012;57:2423-2429.
 - 19.Chen HL, Lee CN., Chang CH, et al. Efficacy of Maternal Tenofovir Disoproxil Fumarate in Interrupting Mother-to-Infant Transmission of Hepatitis B Virus. *Hepatology* 2015;62(2):375-86
 - 20.Zhang, H., C.Q. Pan, Q. Pang, et al., Telbivudine or lamivudine use in late pregnancy safely reduces perinatal transmission of hepatitis B virus in real-life practice. *Hepatology* 2014;60:468-476.
 - 21.Nguyen, V., P.K. Tan, A.J. Greenup, et al., Anti-viral therapy for prevention of perinatal HBV transmission: extending therapy beyond birth does not protect against post-partum flare. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;
 - 22.Gallant JE, Staszewski S, Pozniak AL, et al. Efficacy and safety of tenofovir DF vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naive patients: a 3-year randomized trial. *JAMA*. 2004;292:191-201.
 - 23.Chen JZ, Liao ZW, Huang FL, Su RK, Wang WB, Cheng XY, Chen JQ, et al. Efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate in

preventing vertical transmission of hepatitis B in pregnancies with high viral load. *Sci Rep* 2017;7:4132.

24. Brown RS, Jr., McMahon BJ, Lok AS, Wong JB, Ahmed AT, Mouchli MA, Wang Z, et al. Antiviral therapy in chronic hepatitis B viral infection during pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2016;63:319-333.
25. Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, Brown RS, Jr., et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology* 2018;67:1560-1599.
26. Antiretroviral Pregnancy Registry Steering Committee. Antiretroviral Pregnancy Registry International Interim Report for 1 January 1989 through 31 January 2017. Wilmington, NC: Registry Coordinating Center; 2017. Available from URL: www.APRegistry.com.

圖表：無。

附錄：無。

經費支用情形

項 目	本年度核定金額	支 用 狀 況
人事費	\$1,189,326 元	經費於計畫結束時會全數用完
業務費	\$457,595 元	經費於計畫結束時會全數用完
管理費	\$247,043 元	經費於計畫結束時會全數用完
總計	\$1,894,000 元	

計畫編號：MOHW108-CDC-C-114-113101

衛生福利部疾病管制署 108 年委託科技研究計畫

計畫名稱：子計畫 2:疫苗世代的 B 型肝炎帶原率之評估

108 年度 研究報告

執行機構：台大醫院 小兒部

計畫主持人：陳慧玲

研究人員：張美惠/許宏遠/楊慧茹

執行期間：108 年 1 月 1 日至 108 年 12 月 31 日

研究經費：新臺幣 1,000,000 萬元整

本研究報告僅供參考，不代表本署意見，如對媒體發布研究成果應事先徵求本署同意

封面

目錄

摘要

(1)中文摘要 第 3 頁

(2)英文摘要 第 5 頁

本文

(九) 前言 第 7 頁

(十) 材料與方法 第 10 頁

(十一) 結果..... 第 12 頁

(十二) 討論 第 15 頁

(十三) 結論與建議 第 16 頁

(十四) 計畫重要研究成果及具體建議 第 17 頁

(十五) 參考文獻 第 18 頁

附錄：

經費支用情形..... 第 22 頁

中文摘要：

衛生福利部於 2018 年癌症統計結果顯示，肝癌高居台灣十大癌症死亡率的第二名，其中 60%-70%的肝癌是由 B 型肝炎(簡稱 B 肝)病毒感染所引起，自 1984 年起我國已全面施行新生兒 B 肝預防疫苗注射，使 B 肝帶原率從 10%-20%降至 1%，也因 B 型肝炎帶原率下降，連帶使 B 型肝炎相關的兒童肝癌之盛行率也一起下降。在疫苗施打前、疫苗施打後 5 年、10 年、15 年、20 年、25 年、30 年，我們均曾在台北地區作 B 型肝炎帶原率的調查研究，為台灣及世界之肝炎防治提供了關鍵性的資料。本研究目標，將作疫苗實施後 35 年的國人 B 型肝炎血清流行病學調查，目地在繼續監控 B 型肝炎的流行狀況，同時了解疫苗實施 35 年後之預防成效。

本次研究計畫以跨院多中心合作共預計收集大約 3000 位健康無癌症的個案，年齡層從 0-40 歲(每一年齡層約 60-100 人)，收案涵蓋北中南東部地區，徵得其本人或家長同意後抽血檢查 B 型肝炎表面抗原，依不同年齡層分組得出 B 型肝炎表面抗原盛行率以及自然感染率，並同時回顧過去的研究材料，比較疫苗施種前、施種後 5 年、10 年、15 年、20 年、25 年、30 年、以及 35 年之血清流行病學變化，由於目前台灣孕產婦平均年齡為 31 歲，因此此次調查將涵蓋疫苗世代之孕產婦所生之下一代兒童。

本研究目前第一年收案共 1062 個案，HBsAg(+)者佔 39 位(3.67%)，執行順利，分析確認感染的個案中，於疫苗世代 1984 年後出生且 HBsAg(+)者共 6 人，帶原率為 0.75%(6/800)，這也表示在 1984 年開始施行 B 肝疫苗預防注射後，新一代出生因接受疫苗注射使帶原率已逐漸降低，但此疫苗世代中確認感染的 6 人中，其中有 3 人的母親為 B 肝帶原者，也表示仍有部分的孩子在接受預防注射後，仍受 B 型肝炎病毒感染，為了解預防接種失敗的原因，需待三年收案人數更多後，經研究完整分析後才能作出結論。

台灣之疫苗世代已進入生育年齡，孕產婦之 B 肝帶原率，已經由原來的 10-20%，降至 10% 以下，此次之調查，除了預期疫苗世代帶原率下降之外，涵蓋疫苗世代孕產婦所生之下一代，B 肝帶原率將又有大幅度的變動，因此 B 肝之帶原率之調查將具世代變化之重大意義，也將為未來的疫苗政策提供重要資料，藉由此計畫以完整瞭解我國全面 B 型肝炎預防注射之政策成效，及瞭解國人 B 型肝炎血清流行病學概況。

關鍵詞：B 型肝炎、B 肝表面抗原、血清流行病學

英文摘要：

Hepatocellular carcinoma has remained the second top cause for cancer mortality in Taiwan in 2018. More than two third of liver cancer was associated with hepatitis B virus (HBV) infection. The hepatitis B surface antigen (HBsAg) carrier rate has been 15-20% in the general population before the implementation of universal hepatitis B immunization program in 1984. To monitor the impact of the universal HBV vaccination, we have conducted seroepidemiologic studies in 1984, 1989, 1994, 1999, 2004, 2009, and 2014 i.e. before, 5, 10, 15, 20, 25, and 30 years after the vaccination program in the same areas of Taipei City. The data is the major research evidences supporting the efficacy of hepatitis control and prevention and has been the world's leading group in HBV prevention.

The current study will evaluate the population impact of the HBV mass vaccination program 35 years after its initiation. Seroprevalence of HBsAg positivity will be analyzed aged 0-40 years in the greater Taipei metropolitan area, the same area where the baseline and previous follow-up seroepidemiologic studies were done. We plan to enroll 3000 subjects < 40 years of age, about 60-100 subjects at each age. They will be recruited from the poster advertisement, newspaper propaganda, school screening, and well-baby clinics. The subjects will sign an informed consent by themselves or by their parents or guardians. This study will be approved by IRB of National Taiwan University Hospital.

In the first year of project, we have enrolled 1062 cases. Among them 39(3.67%) were HBsAg(+). The HBsAg(+) is 0.75% (6/800) for those who born after 1984, the vaccinated cohort. Three of the 6 infected children had maternal history of HBsAg infection, indicating that children with vaccine failure still occurred. In the following years of projects, we will enrolled more cases to delineate seroepidemiology of our current population, as well as to explore the factors for HBV infection children and adults.

Universal vaccination decreased the HBV carrier rate and infection rate significantly. The immunized cohort has become the major population for pregnant women. We expect there will be major changes of seroepidemiology for HBV infection in our population. The data obtained from the current study is expected to provide important information for the screening and vaccination strategy for the future generation.

Keyword : HBsAg 、 Hepatitis B 、 seroepidemiology 、 vaccination

(一) 前言：

台灣實施新生兒 B 型肝炎預防注射超過 30 年，已有廣大成效(1-3)，台灣及世界各國在實施疫苗注射後，有效的將國民之慢性 B 肝帶原率由 10-20% 降到 1% 以下，且降低了急性肝炎及肝癌的發生率(1,3-6)，可是仍有部分 B 型肝炎病毒的母子傳染無法被防堵。根據過去研究發現，縱使出生後 24 小時內施打 B 型肝炎免疫球蛋白 (HBIG)，加上三劑 B 肝疫苗，仍有約 10% 的 HBsAg 及 HBeAg 雙陽性所生子女得到慢性 B 肝感染(7-8)，這些 B 肝帶原嬰幼兒，仍受到未來慢性肝炎、猛爆性肝炎(9)、肝硬化及肝癌之威脅(10)，造成國民健康及公共衛生的一大難題。

過去研究更發現，B 肝帶原母親之高病毒濃度是其孩子在接受預防注射後仍感染 B 肝病毒的重要危險因子(11-13)，近年除了 B 肝疫苗之外，台灣及各國也開始執行孕婦服用抗病毒藥物以降低子女帶原率(14)，台灣並於 2018 年開始納入健保給付，進一步可能降低下一代的 B 肝帶原人數，然實際對於兒童帶原率的影響效果仍未知。

過去本研究團隊已施行過在疫苗全面施打前(1984 年)、施打 5 年後、10 年後、15 年後、20 年後、25 年及 30 年後皆在大台北地區做了血清流行病學的調查。這些調查充分顯示兒童 B 型肝炎帶原的盛行率，逐步減少。1994 年的調查顯示，台北地區 12 歲以下兒童 B 型肝炎帶原已降到 1.3%，2009 年的調查更顯示，台北地區 15 歲以下兒童 B 型肝炎帶原已降到 0.6%，比起未實施疫苗接種前，同一地區同一年齡層的兒童帶原高達 9.8% 而言，實在是進步了許多(2-3,15-18)。事實上，B 型肝炎接種不僅降低出生嬰兒之 B 型肝炎帶原感染，連帶因整個 B 型肝炎帶原嬰兒之減少，使水平傳染的來源也一起受影響而減少。在肝癌的流行病學研究也發現，實施 B 型肝炎疫苗全面接種後兒童肝癌的盛行率確實降低了(19)。這是世界上首例報告利用疫苗來抑制癌症的

發生，也是台灣全民努力於 B 型肝炎防疫的疾病防治典範。

因台灣是最早實施 B 型肝炎疫苗全面接種的國家，所以在長期追蹤 B 型肝炎疫苗防疫效果上，具有先天領先優勢。唯有透過長期的追蹤調查，才能充分了解 B 型肝炎在台灣究竟是否可以根除，同時也才可以預估肝炎流行之趨勢。根據 2017 年資料，台灣孕產婦平均年齡為 31.97 歲，孕產婦之 B 肝帶原率，已經由原來的 10-20%，降至 10% 以下，並繼續下降中，此次之調查，除了預期疫苗世代帶原率下降之外，涵蓋疫苗世代孕產婦所生之下一代，B 肝帶原率將又有大幅度的變動，全面疫苗施打如何影響到第三代的帶原率進一步下降，是很重要且令人期待的資訊。因此本次 B 肝之帶原率之調查將具世代變化之重大意義，也將為未來的疫苗政策提供重要資料。

隨著疫苗長期實施，B 型肝炎病毒學的變化，令人關注，我們發現，疫苗接種世代，仍然感染 B 肝之帶原者，基因型 C 的比例增加了(20)。再者，B 型肝炎突變株的出現，也令人關心是否影響到疫苗效果，B 型肝炎表面抗原若在 a determinant (胺基酸 121-149) 發生突變，已被證實會影響疫苗的效果。過去我們的研究顯示，在 1984 年尚未全面實施 B 型肝炎疫苗注射時，a determinant 的突變率約為百分之七點八 (8/103)，而 1999 年為百分之二十三點一 (3/13) (T131I, G145R)；而且在比較有打疫苗及沒有打疫苗的兩群當中，發現有打疫苗的一組其突變率較高 (15/46 vs 15/153; p=0.001) (21-23)。B 型肝炎表面抗原在 a determinant 之位置隨年代之演變而有所不同，例如 T126A 在疫苗施打前 1984 年就已經出現，而 G145R 在 1984 年沒有，但在 1989 年至 1999 年均出現，可能和 escape mutant 有關，而 T131I, P120Q 等許多新突變在 1989 年以後零星出現，其意義未明，受感染之嬰兒，可能在出生時體內即有數量不等的病毒，與疫苗產生交互作用，其持續感染與表面抗原突變的關係，值得探討。

此外，施打疫苗後之兒童，雖然大多為表面抗原（HBsAg）陰性，然而少數可能有隱匿性感染之可能性，隱匿性 B 型肝炎病毒感染（occult HBV infection, 簡稱 OBI）之定義為表面抗原（HBsAg）陰性但 HBV DNA 在肝組織中持續存在（HBV DNA 在血清中可有可無）。研究顯示 OBI 與 covalently closed circular DNA（即 cccDNA）持續存在肝細胞之細胞核中有關。OBI 可分為血清學陽性（anti-HBc 陽性）及血清學陰性（anti-HBc 陰性）兩種。至於其他的 HBV 血清標記包括 anti-HBs 及 anti-HBe 在 OBI 時也經常呈現陽性。由於肝組織檢測 HBV DNA 常不可行，因此以聚合酶連鎖反應法（PCR）來偵測血清中 HBV DNA 或以市售的技術檢測血漿中的 HBV DNA 都成為敏感地偵測 OBI 病例常用之方法(24-25)。

本研究目的，在瞭解我國全面 B 型肝炎預防注射之政策下，B 型肝炎病毒感染在一般兒童、青少年、以及年輕成人的流行狀況及 B 型肝炎血清流行病學概況；並篩選出仍然帶原的兒童，了解預防接種失敗的原因為何，以及長期的疫苗注射政策下，可能產生的病毒突變或隱匿性感染問題，本研究之成果可供下一代 B 肝疫苗政策之參考。

(二)材料與方法：

本計畫以作疫苗實施後 35 年的血清流行病學調查，目地在繼續監控 B 型肝炎的流行狀況，同時了解疫苗實施 35 年後之成效，以為世人防治 B 型肝炎之參考。

研究對象：

計劃以跨院多中心合作，共預計收集 3000 名健康無症狀 0-40 歲受試者，其中 0-6 歲收案範圍涵蓋北中南東部地區。大約每一年齡層收 60-100 人，男女比例大約 1:1。個案收集來源包括(1)健兒門診自願參加之個案 (2) 6 家幼稚園及附設托兒所 (3)三所以上的小學 (4)三所以上國中 (5)三所以上高中 (6) 大學學生；包括大學部及研究所 (7)大學新進教職員工參加體檢且有意願者 (8) 成人部分以社區、公司行號、公務單位等招募有意願者。

進行步驟：

1. 研擬與其他合作醫院之研究進行方案，包括篩檢方式、收案流程、步驟、配合人員、資料收集，及後續追蹤細節等，並包含倫委會之撰寫，及申請審核流程。(第一年)
2. 收集個案:(第一~三年)
 - A. 先發說明書到各校及各合作醫療單位，講解後獲得同意，發公文及同意書到各校。
 - B. 獲得同意並簽署同意書後收案抽血。
 - C. 如係各校為單位，則約定時間到各校抽血。
 - D. 將所有受試者資料完成建檔。

追蹤及抽血時程：

1. 參與的受試者，抽取 5~8 ml 全血並分離血清，檢測 B 型肝炎表面抗原。
2. 受試者填寫問卷，關於父母帶原情形，本人及家族肝臟疾病，並回溯 B 肝疫苗史。

3. 若發現 HBsAg 為陽性，了解其疫苗接種記錄，並轉介至肝膽胃腸科醫師追蹤，做進一步檢查。
4. HBsAg 為陽性者，邀請其母親加入研究，抽血檢測病毒突變株及基因型。

病毒學檢測(第二至三年):

1. 潛隱性感染:為了解 HBsAg 陰性個案體內是否仍有微量 B 肝病毒感染但不易測得，我們將隨機篩選 300 例 HBsAg 陰性個案，進行聚合酶連鎖反應偵測潛隱感染 Polymerase chain reaction(PCR)，偵測 3 個 B 型肝炎基因位置 (含 pre - S, S and precore/core genes)，若有 2 個位置以上呈陽性則定義為潛隱性感染。
2. B 型肝炎病毒表面抗原基因定序及突變檢測:篩選出受試者為 B 型肝炎表面抗原陽性者進行 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，找出主要及次要病毒株。將病毒 DNA 從血清中萃取出來後，先進行聚合酶連鎖反應，放大表面抗原，再以定序找出表面抗原突變點位，以檢測母親與子女是否有突變發生。並測定病毒基因型變化。

統計分析(第二~三年):

分析不同年齡層與不同性別之間 B 型肝炎表面抗原陽性率之差異，統計採用 X^2 test 加上 Yate's Correction。P 值若小於 0.05 則判斷為有意義的差別。

(三)結果：

本計畫為三年計畫，計畫執行順利，以下為第一年期末研究成果：

1).各家醫院之倫委會申請及合作事項協調

本研究由台大醫院與彰化基督教醫院、成大醫院、花蓮慈濟醫院共四家醫院進行合作，由各中心的兒科醫師共同執行此臨床試驗，邀請北、中、南、東 0-40 歲民眾，有意願參加計畫之個案，由研究人員說明研究內容並詢問是否有加入研究之意願，如獲得同意，則同時簽署同意書，抽血進行 B 肝表面抗原(HBsAg)帶原調查。

目前台大醫院、成大醫院、花蓮慈濟醫院已通過倫委會之審核，執行計畫中；彰化基督教醫院倫委會案件複審中。

2).收案情況

目前已有 1062 人健康受試者同意參與本研究，由北中南小學、中學、大學新生健檢、社區、公司行號、公務單位等招募。計畫執行至今，已完成 1062 人受試者之 B 型肝炎表面抗原血清標記檢測。

表一、各區域收案情形

	北部	中部	南部	東部
預計收案數(人)	1750	500	500	250
總收案數(人)	771	102	185	4

3).檢驗資料分析

今年度共分析 1062 人 B 肝血清標記，HBsAg(+)者佔 39 人(3.67%)，皆已建議至肝膽胃腸科持續追蹤。

1984 年後出生共有 800 人，其中 HBsAg(+)者共 6 人(0.75%)，此 6 人皆不清楚是否接種過 B 肝疫苗，待明年分析時，請疾管署協助詳查 B 肝疫苗接種史。此疫苗世代中確認 HBsAg(+)6 人裡，其中 3 人的母親為 B 肝帶原者，1 人父親為 B 肝帶原者，另 1 人姐姐為 B 肝帶原者，另外 1 人表示不清楚。

1984 年前出生共有 262 人，其中 HBsAg(+)者共 33 人(12.59%)，其中有 11 人的母親也為 B 肝帶原者，有 17 人表示家中也有 B 肝帶原者(父親或兄弟姊妹)。

表二、各年齡層 B 型肝炎表面抗原帶原率

年齡 (歲)	預計收案人數	已收案人數 (M:F)	HBsAg(+)	帶原率 (%)
0~5	500	8 (3:5)	0	0.00
6~10	388	104 (47:57)	0	0.00
11~15	352	210 (112:98)	1	0.47
16~20	352	52 (20:32)	0	0.00
21~25	352	91 (36:55)	1	1.09
26~30	352	166 (92:74)	1	0.60
31~35	352	183 (88:95)	6	3.28
36~40	352	248 (132:116)	30	12.09
	3000	1062 (530:532)	39	3.67

*M: male; F: female

表三、依出生年分類 B 型肝炎表面抗原帶原率

出生年	已收案人數 (M:F)	HBsAg(+)	帶原率 (%)
1978/1/1-1983/12/31	262 (139:123)	33	12.59
1984/1/1-1993/12/31	345 (177:168)	4	1.16
1994/1/1-2003/12/31	148 (62:86)	1	0.68
2004/1/1-2018/12/31	307 (152:155)	1	0.33
	1062 (530:532)	39	3.67

*M: male; F: female

(四)討論：

本研究目前第一年收案共 1062 個案，HBsAg(+)者佔 39 位(3.67%)，執行順利，分析確認感染的個案中，於疫苗世代 1984 年後出生且 HBsAg(+)者共 6 人，帶原率為 0.75%(6/800)，這也表示在 1984 年開始施行 B 肝疫苗預防注射後，新一代出生因接受疫苗注射使帶原率已逐漸降低，但此疫苗世代中確認感染的 6 人中，其中有 3 人的母親為 B 肝帶原者，也表示仍有部分的孩子在接受預防注射後，仍受 B 型肝炎病毒感染，為了解預防接種失敗的原因，需待三年收案人數更多後，經研究完整分析後才能作出結論。另非疫苗世代於 1984 年前出生，HBsAg(+)者共 33 人，帶原率為 12.59%(33/262)；預計於計畫第 2-3 年邀請 HBsAg(+)的家人參加本計畫，進一步分析家庭成員 B 型肝炎帶原情形。

預期成果：待三年計畫結束，能夠瞭解我國全面 B 型肝炎預防注射之政策下，B 型肝炎病毒感染的流行狀況及 B 型肝炎血清流行病學概況；並了解預防接種失敗的原因為何，以及長期的疫苗注射政策下，可能產生的病毒突變或隱匿性感染問題。

(五)結論與建議：

1. 利用本研究提供正確的資訊，透過學校、社區、公司行號的推廣，傳達正確 B 型肝炎相關知識給周遭朋友或親屬。
2. 本案包括主持人，研究助理，相關之合作醫院之臨床醫護人員；都在參與本研究過程接受更多的 B 肝知識，及累積研究經驗，對本國之醫療研究水準提昇有一定之貢獻。

(六)計畫重要研究成果及具體建議：

計畫執行尚順利，目前實施 B 肝疫苗注射已超過 35 年，雖然已將降低疫苗世代帶原率，但仍有部分接種失敗，此次調查已涵蓋疫苗世代孕產婦所生之下一代，B 肝帶原率將又有大幅度的變動，全面的疫苗施打如何影響到第三代帶原率，對於本次 B 肝帶原率之調查及未來疫苗政策具有非常重大之意義，需 3 年計畫完整結果統計分析後，提出具體建議。

(七)參考文獻：

1. Chen DS. Hepatitis B vaccination: The key towards elimination and eradication of hepatitis B. *J Hepatol* 2009;50:805-16.
2. Chen HL, Chang MH, Ni YH, Hsu HY, Lee PI, Lee CY, and Chen DS. Seroepidemiology of hepatitis B virus infection in children. *JAMA* 1996;276:906-8.
3. Ni YH, Chang MH, Wu JF, Hsu HY, Chen HL, Chen DS. Minimization of hepatitis B infection by a 25-year universal vaccination program. *J Hepatol* 2012;57:730-5.
4. Centers for Disease Control. Implementation of newborn hepatitis B vaccination--worldwide, 2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2008;57:1249-52.
5. Del Canho R, Grosheide PM, Mazel JA, Heijntink RA, Hop WC, Gerards LJ, et al. Ten-year neonatal hepatitis B vaccination program, The Netherlands, 1982-1992: protective efficacy and long-term immunogenicity. *Vaccine* 1997;15:1624-30.
6. McMahon BJ, Bulkow LR, Singleton RJ, Williams J, Snowball M, Homan C, et al. Elimination of hepatocellular carcinoma and acute hepatitis B in children 25 years after a hepatitis B newborn and catch-up immunization program. *Hepatology* 2011;54:801-7.
7. Chen HL, Lin LH, Hu FC, Lee JT, Lin WT, Yang YJ, et al. Effects of Maternal Screening and Universal Immunization to Prevent Mother-to-Infant Transmission of HBV. *Gastroenterology* 2012;142:773-781 e2.
8. Wen WH, Chen HL, Ni YH, Hsu HY, Kao JH, Hu FC, et al. Secular trend of the viral genotype distribution in children with chronic hepatitis B virus infection after universal infant immunization. *Hepatology* 2011;53:429-36.
9. Tseng YR, Wu JF, Kong MS, Hu FC, Yang YJ, Yeung CY, Huang FC, Huang IF,

- Ni YH, Hsu HY, Chang MH, Chen HL. Infantile hepatitis B in immunized children: risk for fulminant hepatitis and long-term outcomes. *PLoS One*. 2014;9(11):e111825.
10. Chang MH, Chen CJ, Lai MS, et al. Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. *N Engl J Med* 1997;336:1855-9.
 11. Singh AE, Plitt SS, Osiowy C, Surynicz K, Kouadjo E, Preiksaitis J, et al. Factors associated with vaccine failure and vertical transmission of hepatitis B among a cohort of Canadian mothers and infants. *J Viral Hepat* 2011;18:468-73.
 12. Wiseman E, Fraser MA, Holden S, Glass A, Kidson BL, Heron LG, et al. Perinatal transmission of hepatitis B virus: an Australian experience. *Med J Aust* 2009;190:489-92.
 13. Wen WH, Chang MH, Zhao LL, Ni YH, Hsu HY, Wu JF, et al. Mother-to-infant transmission of hepatitis B virus infection: Significance of maternal viral load and strategies for intervention. *J Hepatol* 2013;59:24-30.
 14. Chen HL, Lee CN, Chang CH, Ni YH, Shyu MK, Chen SM, Hu JJ, Lin HH, Zhao LL, Mu SC, Lai MW, Lee CL, Lin HM, Tsai MS, Hsu JJ, Chen DS, Arnold Chan K, Chang MH; Taiwan Study Group for the Prevention of Mother-to-Infant Transmission of HBV (PreMIT study). Efficacy of maternal tenofovir disoproxil fumarate in interrupting mother-to-infant transmission of hepatitis B virus. *Hepatology*. 2015 Aug;62(2):375-86.
 15. Hsu HY, Chang MH, Chen DS, Lee CY, and Sung JL. Baseline seroepidemiology of hepatitis B virus infection in children in Taipei, 1984: A study just before mass hepatitis B vaccination program in Taiwan. *J Med Virol* 1986;18:301-7.
 16. Tsen YJ, Chang MH, Hsu HY, Lee CY, Sung JL, and Chen DS.

- Seroprevalence of hepatitis B virus infection in children in Taipei, 1989: Five years after a mass hepatitis B vaccination program. *J Med Virol* 1991;34:96-9.
17. Ni YH, Chang MH, Huang LM, Chen HL, Hsu HY, Chiu TY, Tsai KS, Chen DS. Hepatitis B virus infection in children and adolescents in a hyperendemic area: 15 years after mass hepatitis B vaccination. *Annals of Internal Medicine* 2001;135:796-800.
 18. 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.
 19. Chang MH, You SL, Chen CJ, Liu CJ, Lee CM, Lin SM, et al. Decreased incidence of hepatocellular carcinoma in hepatitis B vaccinees: a 20-year follow-up study. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:1348-1355.
 20. Wen WH, Chen HL, Ni YH, Hsu HY, Kao JH, Hu FC, Chang MH. Secular trend of viral genotype distribution in children with chronic hepatitis B virus infection after universal infant immunization. *Hepatology*. 2011;53(2):429-36.
 21. 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.
 22. 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.
 23. Hsu HY, Chang MH, Ni YH, Chiang CL, Chen HL, Wu JF, et al. No increase in prevalence of hepatitis B surface antigen mutant in a population of children and adolescents who were fully covered by universal infant immunization. *The Journal of infectious diseases*. 2010. 201(8):1192-200.
 24. Hsu HY, Chang MH, Ni YH, Chiang CL, Wu JF, Chen HL. Universal infant

- immunization and occult hepatitis B virus infection in children and adolescents: a population-based study. *Hepatology*. 2015 Apr;61(4):1183-91. doi: 10.1002/hep.27650. Epub 2015 Feb 10.
25. Raimondo, G., J.P. Allain, M.R. Brunetto, et al., Statements from the Taormina expert meeting on occult hepatitis B virus infection. *J Hepatol*, 2008. 49(4): p. 652-7.
26. Wen WH, Huang CW, Chie WC, Yeung CY, Zhao LL, Lin WT, Wu JF, Ni YH, Hsu HY, Chang MH, Lin LH, Chen HL*. Quantitative Maternal Hepatitis B Surface Antigen Predicts Maternally Transmitted Hepatitis B Virus Infection. *Hepatology*. 2016;64(5):1451-61.
27. Tai CS, Wu JF, Chen HL, Ni YH, Hsu HY, Chang MH. The impact of Hepatitis B vaccine failure on long-term natural course of chronic Hepatitis B virus infection in Hepatitis B e antigen–seropositive children. *J Infect Dis*. 2017;216(6):662-9.

附錄：

經費支用情形

項 目	本年度核定金額	支 用 狀 況
人事費	\$617,231 元	計畫結束經費將會全數用完。
業務費	\$252,334 元	計畫結束經費將會全數用完。
管理費	\$130,435 元	計畫結束經費將會全數用完。
總計	\$1,000,000 元	

計畫編號：MOHW108-CDC-C-114-113101

衛生福利部疾病管制署 108 年委託科技研究計畫

計畫名稱：子計畫 3-B 型及 C 型肝炎病毒對血液透析患者相關影響因素之研究

108 年 度 研 究 報 告

執行機構：國立臺灣大學

計畫主持人：陳定信

研究人員：高嘉宏、陳培哲、劉俊人、劉振驊、楊宏志、
曾岱宗、蘇東弘、林水龍、賴台軒

執行期間：108 年 01 月 01 日至 108 年 12 月 31 日

研究經費：新臺幣貳佰貳拾壹萬壹仟元整

本研究報告僅供參考，不代表本署意見，如對媒體發布研究成果應事先徵求本署同意

封面

目錄

摘要

(1)中文摘要 第 3 頁

(2)英文摘要 第 4 頁

本文

(十六) 前言 第 5 頁

(十七) 材料與方法 第 7 頁

(十八) 結果..... 第 8 頁

(十九) 討論 第 10 頁

(二十) 結論與建議 第 12 頁

(二十一) 計畫重要研究成果及具體建議 第 13
頁

(二十二) 參考文獻 第 14
頁

(二十三) 圖、表..... 第 15
頁

附錄：本期發表論文目錄、調查問卷..... 第 17 頁

經費支用情形..... 第 18 頁

中文摘要：

慢性肝炎危害國民健康眾所皆知，其中尤以 B 型及 C 型肝炎最為人所知。過去的研究顯示，這些病毒的重要傳染途徑包括輸血、醫療行為或注射。而對於洗腎患者，由於醫護人員會時常接觸到病人的血液，因此不只醫護人員會暴露在感染 B、C 型肝炎病毒的高風險，對於其他非慢性肝炎的洗腎患者，若是醫護人員沒有嚴謹的無菌操作，則有可能造成急性 B 型或是 C 型肝炎的感染。因此目前的血液透析中心，都會有針對慢性 B 型及 C 型肝炎的患者，有專門的機器和區域來進行血液透析。然而過去相關的發生率，由於缺乏一個很嚴謹的調查，所以並沒有很確切的證據來支持這樣的作法。此外，當藥物已經可以有效的治癒洗腎患者的 C 型肝炎感染，讓病患在隔離區接受血液透析，或是要移至非感染區接受血液透析，目前並沒有實質的證據，哪一種作法會影響急性 C 型肝炎的發生率是，也因此是此項研究計畫的重點之一。

我們將利用一個前瞻性的研究，來試著回答這幾項重要的問題。我們會納入從醫學中心，地區醫院，區域醫院，以及洗腎中心合併慢性 B 型或 C 型的洗腎患者，並分析相關病毒因子。對於非慢性肝炎的患者，我們將每年檢測其血清中的 anti-HCV, HBsAg, anti-HBs, 以及 anti-HBc, 來評估急性 B 型和 C 型肝炎的發生率。此外，當 C 型肝炎病毒被清除 24 週後，我們會將病患挪至一般區接受血液透析，也將藉此探討是否會影響一般區急性 C 型肝炎的發生率。而對於慢性 B 型肝炎的患者，我們也希望藉由控制病毒的複製來探討是否能降低急性 B 型肝炎的發生率。

對於控制病毒傳染最好的方法，就是清除病毒。在這項研究中，我們希望藉由相關的治療，來降低急性 B 型或 C 型肝炎的發生，進而鼓勵病患接受抗病毒藥物的治療。

關鍵詞：血液透析，B 型肝炎，C 型肝炎

英文摘要：

The transmission routes for viral hepatitis B and C include blood transfusion, medical procedures or injection. Thus nosocomial infection of HBV or HCV is not uncommon in hemodialysis patients, who may expose to the contaminated medical instruments easily and frequently. In addition to the adherence to strict infection-control procedures, there exist several strategies to reduce the nosocomial transmission of HBV or HCV in the hemodialysis units in Taiwan. For example, it is advised to use isolation of HBV or HCV-infected patients and dedicated dialysis machines for them. However, the evidence to support these strategies remains limited. Furthermore, when chronic hepatitis C patients achieving sustained virological response (SVR12 or 24), the optimal management of these IgG-HCV-positive patients with undetectable virus is still a challenge.

In this proposal, we are going to address these important issues by conducting a prospective cohort study. Hemodialysis patients from medical centers, regional hospitals, district hospitals, and clinics will be enrolled, and their viral profiles will be evaluated. Serum anti-HCV, HBsAg, anti-HBs, and anti-HBc will be determined annually in dialysis patients without chronic viral hepatitis infection, whereas seroconversion of these biomarkers will be defined as acute C and acute B, respectively. We will further explore (1) whether anti-HCV seroconversion rate is affected after the implantation of reimbursed HCV treatment and (2) moving HCV-cured patients from the isolated area and dedicated machines to the clean area with shared machines. In the meantime, we will examine the actual incidence rates of acute hepatitis B and whether it is affected by the introduction of antiviral treatment.

The most effective way to lower nosocomial infection of HBV or HCV is to eliminate the transmission source. In this proposal, we will explore the viral profiles of hemodialysis patients with chronic HBV/HCV first. We aim to lower the risks of acute hepatitis B and C by treating patients with chronic HBV/HCV infection, which benefits not only patients themselves but also others in the same hemodialysis unit. With these data, we can encourage more patients to receive antiviral treatment and then control HBV or HCV infection in hemodialysis patients.

keywords : hemodialysis, HBV , HCV

前言：

慢性肝炎危害國民健康眾所皆知。過去研究已知我國肝炎之主要致病原為 B 型肝炎病毒及 C 型肝炎病毒，從肝病防治學術基金會在 2007 年的調查報告指出，自願參與篩檢肝炎篩檢的 18 歲以上的成年人中，B 型肝炎帶原率為 17.3%，而 C 型肝炎的陽性率為 4.4%¹，因此估計起來，目前台灣仍約有 300 萬名慢性 B 型肝炎帶原者及 80 萬名慢性 C 型肝炎感染者。

B 型及 C 型肝炎傳染的重要途徑包括輸血、醫療行為或注射²。而對於洗腎患者，由於醫護人員會時常接觸到病人的血液，因此不只醫護人員會暴露在感染 B、C 型肝炎病毒的高風險中，對於其他非慢性肝炎的洗腎患者，若是醫護人員沒有嚴謹的無菌操作，則有可能造成急性 B 型或是 C 型肝炎的感染³。因此目前的血液透析中心，都會有針對慢性 B 型及 C 型肝炎的患者，有專門的機器和區域來進行血液透析。然而過去相關的發生率，由於缺乏一個很嚴謹的調查，所以並沒有很確切的證據來支持這樣的作法。

對於所有病毒的感染，最好的預防方式，就是清除病毒。在過去由於長效型干擾素合併雷巴威林的治療對於洗腎的患者的副作用⁴，所以大部分的慢性 C 型肝炎合併血液透析的患者，並無法接受 C 型肝炎的治療。而近年來由於針對 C 型肝炎治療的 direct antiviral agent (DAA) 出現，能夠有效的治癒洗腎患者的 C 型肝炎感染⁵⁻⁷，但當這些病患在治療後第 24 週達到 sustained viral response (SVR 24) 後，是否要持續讓病患在隔離區接受血液透析，或是要移至非感染區接受血液透析，目前並沒有實質的證據，哪一種作法會影響急性 C 型肝炎的發生率是，也因此是此項研究計畫的重點之一。而對於 B 型肝炎，接受 B 型疫苗注射則是最佳的預防方法。然而對於接受血液透析，接受疫苗注射後產生抗體的比例，卻遠低於一般民眾⁸。因此有超過 1 半以上的患者無法藉由主動免疫來預防感染，而 B 型肝炎不同於 C 型肝炎，目前並無藥物可以治癒，因此只能藉由 nucleos(t)ide analogue (NA)，來抑制病毒的複製，並進而減低血液中的病毒量，不過過去並沒有相關研究，探討血液透析患者的病毒量，此外由於血液透析的患者，AST/ALT 指數較正常患者的指數為低⁹，所以根據目前的治療指引，大部分的病患都無法符合治療條件而接受治療。因此在接受血液

透析的患者中，急性 B 型肝炎的發生率，則是另一項重點。

本研究的目的是瞭解在接受血液透析的患者中，慢性 B 或 C 型肝炎的帶原盛行率，治療的情形以及急性 B、C 型肝炎的發生率。建立此一流行病學的調查後，以瞭解血液透析患者實際暴露的風險。另一方面，探討血液透析病患在醫療院所中急性 B、C 型肝炎感染的可能原因，以採取預防的措施。最後是針對 C 型肝炎的血液透析患者，在成功清除病毒之後，並將這些病患移動至非感染區接受血液透析，並在長期追蹤後，是否會影響非感染區急性 C 型肝炎的發生率。

材料與方法：

我們和台大醫院（醫學中心），北護分院，以及三處血液透析中心（X 安，X 原，X 守診所）進行一項前瞻性的研究，我們將納入這些接受血液透析患者，同時合併慢性 B 型肝炎（HBsAg 陽性持續超過半年以上）或是慢性 C 型肝炎患者（anti-HCV 陽性超過半年以上），採集病患的血液，檢測其病毒量，病毒基因型，並保存其相關血液檢體。並根據病患目前的肝功能指數以及肝臟纖維化的嚴重度，建議給予病患相對應的抗病毒藥物治療。

對於慢性 C 型肝炎的患者，若接受抗病毒藥物的治療，我們會在完治後，是治療完 12 週，24 週接受病毒量的檢測，若病患治療不成功，我們將檢測其病毒基因型及病毒序列，來判斷病患的病毒株，是否和治療前是否為相同病毒，若是則可以推論為單純的治療失敗，若否，則懷疑病患是否在這段期間為得到新的 HCV 感染。若病患達到 SVR24 後，將病患洗腎的區域，移至非感染區，同時將在 12 個月，24 個月，持續監測其 HCV RNA，若是有檢測到 HCV RNA，將和原始的病毒株比對，來判斷是否為治療失敗後的病毒復發或是得到新的病毒感染。另外我們將根據各個血液透析中心的醫療常規，每年持續監測其非 C 型肝炎感染患者 Anti-HCV 的狀態，若是病患有 anti-HCV 的持續陽轉（連續兩次陽轉，且間隔六個月）我們將檢測其病毒及相關的臨床指標，來判斷是否為急性 C 型肝炎患者。

對於慢性 B 型肝炎患者，我們將依據其病毒及肝臟因子，來建議病患是否接受抗病毒藥物的治療，由於目前慢性 B 型肝炎患者，並沒有治癒的方式，所以將依照現行血液透析中心常規，進行分區洗腎。而對於在非感染區接受血液透析的患者，我們將也將依據血液透析中心的常規，每年進行 HBsAg 及 anti-HBs 的監測，除此之外，我們將多進行一項 anti-HBc 的檢測，並針對一開始三者皆為陰性的患者，若病患沒有接受疫苗注射，同時其中若有兩項指標的持續陽轉（連續兩次陽轉，且間隔六個月），或是有肝臟指數的異常，同時 IgM anti-HBc 為陽性，我們將認定為急性 B 型肝炎的發生。

對於發生急性 B 型肝炎或是急性 C 型肝炎的患者，我們將依據其病毒的來源，

來分析其和血液接觸的相關危險因子，包括接受輸血，透析中心中的相關無菌消毒行為，或是是否有接受毒品注射等行為，來釐清其感染途徑。

結果：

本研究主要是探討在接受血液透析的患者，產生急性 B 型及 C 型肝炎感染的風險，我們目前已經和台大醫院總院的血液透析中心，以及三個私人的血液透析診所合作，蒐集共計 347 位患者相關的資料，表一及表二為血液透析診所及台大醫院過去這 3-5 年產生急性 B 型及 C 型肝炎感染的通報案例，初步來看，每年發生的機率皆 <1%，不過由於是回溯性的研究資料，同時對於急性感染的定義較不明確，所以不確定其正確性。

前瞻性收案

三家血液透析診所

為了做一項比較完整的前瞻性研究，目前已經完成了三家血液透析診所病患的蒐集共計 347 位，B 型肝炎及血清資料如表三所示，其中 HBsAg (+)/Anti-HBs 陰性的 25 位患者中，其病毒量 >2000 IU/mL 為 8 位，已經有 2 位患者因為高病毒量而開始接受口服抗病毒治療。至於病毒量 <2000 IU/mL 的患者，有 2 位是在納入研究前已經開始接受治療（表四）。

至於 HBsAg(-)/Anti-HBs(-)皆為陰性的 88 位患者，我們已完成 anti-HBc 檢測，其報告資料如表五，其中三者皆為陰性的患者有 34 位，我們也調查其施打意願，其中有 6 位願意自費施打，其餘患者皆無意願，這群患者也是我們未來作為追蹤發生急性 B 型肝炎的目標族群。

在慢性 C 型肝炎部分，表六則為 347 位接受血液透析患者 anti-HCV 的分布情形，在 32 位 anti-HCV 陽性患者（9.2%），進一步檢測 C 肝病毒量及基因型（其中 3 位患者因故過世，未送檢），表七顯示共有 29 位送檢患者中有 17 位 C 肝病毒量可以偵測的到，全部檢測 C 肝病毒基因型的分布如表八。17 位帶有 C 肝病毒的慢性 C 肝患者，其中有二位已經接受 C 型肝炎藥物治療並達到 SVR12，而另有一位在接受治療中，其餘 14 位帶有 C 肝病毒的慢性 C 肝患者，因個人考量尚無意願接受治療，這群患者是我們未來要努力的部分。

臺大醫院總院血液透析中心

在臺大醫院總院洗腎室的 173 名患者中，共有 12 位 HBsAg 陽性(6.9%)的患者，7 位為 anti-HCV 陽性(4%)的患者。跟所有慢性 B、C 肝的患者說明檢測病毒量的研究案後，僅有 12 位願意接受測試病毒量。[表九]特別的是，有一位患者為 HBV/HIV 共同感染者，一位為 HBV/HCV/HIV 共同感染者，一位為 HBV/HCV 共同感染者。其中

兩位有 HIV 帶原的患者，都正在接受 Genvoya 的抗病毒藥物治療中，這兩位的 HIV 及 HBV 病毒量都控制得很好(undetectable)，但其中一位(No. 02)共同感染的 HCV 則尚未治療(genotype 1a+2, HCV RNA: 44300 IU/mL)。其中一位 HBV/HCV 共同感染的患者，接受 entecavir 治療半年，其病毒量從>170,000,000 IU/mL 已經降到最近的 7790 IU/mL。B 型肝炎單一感染的 5 名患者中，2 位接受 entecavir 的患者，其病毒量都是未檢出。4 位 C 型肝炎單一感染的患者，其中 3 位有接受直接抗病毒藥物治療，目前有 2 位都已經達到 SVR12，另一位治療結束待檢驗停藥後是否達到 SVR。其他的洗腎患者正在檢測 anti-HBc 及 anti-HBs，結果會在下一次的期中報告報告。

討論：

從目前的收案中，不論是在洗腎診所或是在台大醫院總院洗腎中心的患者，近年來 HBsAg 陰轉陽或是 anti-HCV 陰轉陽的比例都非常低 (0.4-0.7%)，且因為都是回溯性收案的緣故，每年僅測一次 HBsAg 或 anti-HCV，非常難確定急性 B 或 C 型肝炎感染的原因及時機。這些患者每周都會有 2-3 次接受醫療處置，且會有血液的暴露，因此在洗腎過程中感染病毒仍是最可能的傳染途徑。所以要如何降低這些特殊族群的感染途徑成為另一個重要的防疫問題。

接受血液透析患者的慢性 B 型肝炎表面抗原帶原率約為 7%，而慢性 C 型肝炎抗體的帶原率為 (4-9%)。與目前台灣慢性病毒性肝炎的流行病學資料比起來，洗腎患者的 B 型肝炎表面抗原帶原率較低，但慢性 C 型肝炎的帶原率則較高。

針對 B 型肝炎病毒傳染的防治，對於沒有抗體的患者，給予 B 型肝炎疫苗注射是最容易的方式。從我們的資料顯示，約 39% 的洗腎患者為 HBsAg/anti-HBc/anti-HBs negative，依照目前的治療準則會建議他們接受 B 型肝炎疫苗注射。雖然慢性腎病患者在預防注射後的抗體陽性率較低，較不易產生保護性抗體，實際的數據則需要前瞻性的追蹤。且可能仍需定期追蹤抗體的效力，部分抗體保護力不足的患者可能需要追加疫苗。¹⁰ 對於已經是慢性帶原者的患者，給予抗病毒藥物治療以降低病毒量，成為最佳的防疫措施。依照我們目前的資料，慢性 B 型肝炎的洗腎患者接受 entecavir 的抗病毒藥物治療(每周一顆)，可以非常有效的降低病毒量。依照目前的統計約有 9 萬名洗腎人口，推算起來約有 6300 名慢性 B 型肝炎的患者，若使用 Entecavir，則每周一顆的藥費每年約需要 8400 元。這些費用可以讓洗腎患者的血清病毒量降低至測不到的程度，可以降低醫源性的 B 型肝炎病毒感染。但要如何說服患者接受自費治療則需要臨床醫師的努力。

針對 C 型肝炎病毒傳染的防治，目前最有效的方式就是給予口服直接抗病毒藥物治療。從我們的資料顯示，接受治療的患者治癒率都極佳，與目前臨床試驗所報告的一致。推算起來，洗腎人口中約有 4000-8000 名慢性 C 型肝炎的患者，其中約 1/3 的患者測得到 HCV RNA 需要接受治療(約 1300-2600 人)，約需要 6.5 億元的經費就可以將他們的 C 型肝炎完全根除，可以大幅降低醫源性 C 型肝炎病毒感染。由於慢性 C 型肝炎的治療已經是國家型的衛生醫療計畫，因此如何鼓勵患者檢測 C 型肝炎病毒及鼓勵他們接受健保給付的抗病毒藥物治療則是臨床醫師要努力的方向。

今年執行研究收案時，發現很有趣的現象。這些洗腎的患者可能由於必須經常性的接受醫療處置，他們對於治療他們的肝炎缺乏動機，好幾位患者拒絕免費檢測病毒數量。同時也有不少患者不願意接受 B 型肝炎疫苗預防接種，這讓醫療介入產

生困難。由於他們經常接觸的是腎臟科醫師，因此將來可能由腎臟科醫師來鼓勵他們接受肝病的治療或接受疫苗可能會更有效。

目前 B 型肝炎表面抗原陽性的患者與 C 型肝炎抗體陽性的患者都是在血液透析的隔離區洗腎。待其 C 型肝炎治癒後，是否可以轉到一般區域洗腎則是將來需要觀察的重點。

結論與建議：

從我們今年的研究發現，慢性 B 型肝炎表面抗原帶原率約為 7%，而慢性 C 型肝炎抗體的帶原率為(4-9%)。與目前台灣慢性病毒性肝炎的流行病學資料比起來，洗腎患者的 B 型肝炎表面抗原帶原率較低，但慢性 C 型肝炎的帶原率則較高。慢性 B 型肝炎的洗腎患者接受 entecavir 的抗病毒藥物治療(每周一顆)，可以非常有效的降低病毒量。

這些資訊會分享給腎臟科醫師，也希望在新的一年度的計畫中，與腎臟科醫師合作，鼓勵患者積極接受治療，至少利用健保給付的 C 型肝炎治療藥物治癒 C 型肝炎帶原的洗腎患者，可以先減少 C 型肝炎的傳染。另一方面，積極鼓勵沒有感染 B 型肝炎的患者接受 HBV 預防注射及觀察其效果。

計畫重要研究成果及具體建議：

1. 洗腎患者中，慢性 B 型肝炎表面抗原帶原率約為 7%，而慢性 C 型肝炎抗體的帶原率為 4-9%。
2. 慢性 B 型肝炎感染的洗腎患者接受 entecavir 的抗病毒藥物治療(每周一顆)，可以非常有效的降低病毒量。
3. 慢性 C 型肝炎感染的洗腎患者接受口服直接抗病毒藥物治療，治癒率都極佳(100%)。
4. 建議加入腎臟科醫師一起衛教患者接受肝炎的診療，鼓勵帶有病毒的患者接受藥物治療，未感染且無抗體的患者積極接受疫苗預防注射。

參考文獻：

1. Chen CH, Yang PM, Huang GT, Lee HS, Sung JL, Sheu JC. Estimation of seroprevalence of hepatitis B virus and hepatitis C virus in Taiwan from a large-scale survey of free hepatitis screening participants. *Journal of the Formosan Medical Association = Taiwan yi zhi* 2007;106:148-55.
2. Kao JH, Chen DS. Global control of hepatitis B virus infection. *The Lancet infectious diseases* 2002;2:395-403.
3. Kidney Disease: Improving Global O. KDIGO clinical practice guidelines for the prevention, diagnosis, evaluation, and treatment of hepatitis C in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2008:S1-99.
4. Liu CH, Huang CF, Liu CJ, Dai CY, Liang CC, Huang JF, Hung PH, Tsai HB, Tsai MK, Chen SI, Lin JW, Yang SS, et al. Pegylated interferon-alpha2a with or without low-dose ribavirin for treatment-naive patients with hepatitis C virus genotype 1 receiving hemodialysis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2013;159:729-38.
5. Alric L, Ollivier-Hourmand I, Berard E, Hillaire S, Guillaume M, Vallet-Pichard A, Bernard-Chabert B, Loustaud-Ratti V, Bourliere M, de Ledinghen V, Fouchard-Hubert I, Canva V, et al. Grazoprevir plus elbasvir in HCV genotype-1 or -4 infected patients with stage 4/5 severe chronic kidney disease is safe and effective. *Kidney Int* 2018;94:206-13.
6. Gane E, Lawitz E, Pugatch D, Papatheodoridis G, Brau N, Brown A, Pol S, Leroy V, Persico M, Moreno C, Colombo M, Yoshida EM, et al. Glecaprevir and Pibrentasvir in Patients with HCV and Severe Renal Impairment. *N Engl J Med* 2017;377:1448-55.
7. Kumada H, Watanabe T, Suzuki F, Ikeda K, Sato K, Toyoda H, Atsukawa M, Ido A, Takaki A, Enomoto N, Kato K, Alves K, et al. Efficacy and safety of glecaprevir/pibrentasvir in HCV-infected Japanese patients with prior DAA experience, severe renal impairment, or genotype 3 infection. *J Gastroenterol* 2018;53:566-75.
8. Eleftheriadis T, Pissas G, Antoniadi G, Liakopoulos V, Stefanidis I. Factors affecting effectiveness of vaccination against hepatitis B virus in hemodialysis patients. *World J Gastroenterol* 2014;20:12018-25.
9. Wolf PL, Williams D, Coplon N, Coulson AS. Low aspartate transaminase activity in serum of patients undergoing chronic hemodialysis. *Clin Chem* 1972;18:567-8.
10. Su TH, Chen PJ. Emerging hepatitis B virus infection in vaccinated populations: a rising concern? *Emerging microbes & infections* 2012;1:e27.

圖表：

表一：三家血液透析診所過去三年其慢性 B 型，C 型肝炎的患者，以及每年急性 B 型，C 型肝炎的發生率

3 家血液透析診所					
年份	總人數	HBsAg 陽性人數	Anti-HCV 陽性人數	HBsAg 陰轉陽	Anti-HCV 陰轉陽
2016	260	20	16	0	0
2017	300	25	18	1(0.36%)	0
2018	340	30	20	0	0

表二：台大醫院過去三年其慢性 B 型，C 型肝炎的患者，以及每年急性 B 型，C 型肝炎的發生率

血液透析中心(台大醫院)					
年份	總人數	HBsAg 陽性人數	Anti-HCV 陽性人數	HBsAg 陰轉陽	Anti-HCV 陰轉陽
2014	181	17	9	0	0
2015	167	16	9	1 (0.67%)	0
2016	161	15	11	0	0
2017	158	13	9	0	1 (0.67%)
2018	150	12	8	0	0

表三：血液透析診所，HBsAg 以及 anti-HBs 陽性的比例

	人數	百分比
HBsAg(+)/anti-HBs(-)	25	7.2%
HBsAg(-)/anti-HBs(+)	234	67.4%
HBsAg(-)/anti-HBs(-)	88	25.4%

表四：血液透析診所，25 位慢性 B 型肝炎患者，其病毒量的分布以及治療狀況

	人數	治療現況
HBV 病毒量>2000 IU/mL	8	願意並接受抗病毒藥物治療 2 位
HBV 病毒量<2000 IU/mL	17	2 位納入前已經接受抗病毒藥物治療

表五：血液透析診所，HBsAg(-)/Anti-HBs(-)皆為陰性患者，anti-HBc 檢測結果

HBsAg(-)/anti-HBs(-)	人數	百分比
anti-HBc(+)	54	61.4%
anti-HBc(-)	34	38.6%

表六：血液透析診所，anti-HCV 的分布情形

Item(總人數 347)	人數	百分比
anti-HCV(+)	32	9.2%
anti-HCV(-)	315	90.8%

表七：血液透析診所，29 位 anti-HCV 陽性的患者，陽性病毒量以及治療的情形

Item	人數	治療現況
Detectable HCV RNA	17 (58.7%)	2 位完成 DAA treatment, SVR12(+) 一位正在接受 DAA 治療中
Undetectable HCV RNA	12 (41.3%)	

*註: 32 位 anti-HCV 陽性患者，其中 3 位患者因故過世，未送檢

表八：血液透析診所，病毒基因性的分布

Genotype	人數
第 1 型	10 (58.8%)
第 2 型	5 (29.4%)
第 6 型	2 (11.8%)

表九：臺大醫院血液透析患者慢性 B 型及 C 型肝炎帶原及接受治療的情形

No.	Age	Sex	Diagnosis	HBV DNA (IU/mL)	HCV RNA (IU/mL)	Genotype	Treatment
01	47	M	HBV+HIV	undetectable			HIV on Genvoya
02	60	M	HBV+HCV+HIV	undetectable	443000	1a+2	HIV on Genvoya
03	61	M	HBV+HCV	7790	undetectable		ETV since 2019/03/13
04	83	F	HBV	8460			Nil
05	65	M	HBV	16100			Nil
06	62	M	HBV	1650000			Nil
07	71	F	HBV	<6			ETV
08	52	M	HBV	Undetectable			ETV
09	74	M	HCV		undetectable		Zepatier, SVR12+
10	55	M	HCV		16500000	1b	Nil
11	88	F	HCV		undetectable		Maviret week12
12	61	F	HCV		undetectable		Zepatier, SVR12+

ETV: entecavir

附錄：

本期發表論文目錄

序號	計畫產出名 稱	產出形式	SCI*
1	Tseng TC , Liu CJ, Hong CM, Su TH, Yang WT , Chen CL, Yang HC, Kuo Stephanie FT ,Liu CH, Chen PJ, Chen DS, Kao JH. High Level of Hepatitis B Core-related Antigen Associated With Increased Risk of Hepatocellular Carcinoma in Patients with Chronic HBV Infection of Intermediate Viral Load. GASTROENTEROLOGY. 2019 (Accepted)	期刊	SCI 19.233
2	Su TH, Peng CY, Tseng TC, Yang HC, Liu CJ, Liu CH, Chen PJ, Chen DS, Kao JH. Serum Mac-2-binding protein glycosylation isomer at virological remission predicts hepatocellular carcinoma and death in chronic hepatitis B related cirrhosis. J Infect Dis. 2019 Oct 1. pii: jiz496. doi: 10.1093/infdis/jiz496. [Epub ahead of print]	期刊	SCI 5.045
3	Liu CH, Shih YL, Yang SS, Lin CL, Fang YJ, Cheng PN, Chen CY, Peng CY, Hsieh TY, Chiu YC, Su TH, Liu CJ, Yang HC, Chen PJ, Chen DS, Kao JH. Paritaprevir/ritonavir, ombitasvir plus dasabuvir for East Asian non-cirrhotic hepatitis C virus genotype 1b patients receiving hemodialysis. J Gastroenterol Hepatol. 2019 Apr 1. doi: 10.1111/jgh.14672. [Epub ahead of print]	期刊	SCI 3.632
4	Su TH, Liao SH, Hong CM, Liu CJ, Tseng TC, Liu CH, Yang HC, Chen PJ, Chen DS, Chen CL, Adhoute X, Bourlière M, Kao JH. NIACE score refines the overall survival of hepatocellular carcinoma by Barcelona clinic liver cancer staging. J Gastroenterol Hepatol. 2019 May 7. doi: 10.1111/jgh.14705. [Epub ahead of print]	期刊	SCI 3.632
5			

