

計畫編號：DOH98-DC-1101

行政院衛生署疾病管制局 98 年度科技研究發展計畫

高危險嬰幼兒 B 型肝炎血清標記篩檢

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：倪衍玄、文萬欣、林文騰、林隆煌、方麗容、

曾兆麟、楊俊仁、陳善銘、韓若蘭

執行期間：98 年 4 月 1 日至 100 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

目錄

目錄.....	2
圖目錄.....	3
表目錄.....	3
摘要.....	4
Abstract.....	7
前言.....	9
材料與方法.....	18
研究成果.....	19
結論與建議.....	22
參考文獻.....	23

圖目錄

圖一 北、中、南各地區收案比率	29
圖二 受試者男女比例	29
圖三 受試者年齡分布圖	30
圖四 B型肝炎母親所生子女施打 HBIG 的嬰幼兒人數	30
圖五 225 位 HBsAg(-)受試者之 Anti-HBs 濃度(mIU/mL)	31
圖六 原發性 B 肝疫苗無(或低)免疫反應的比例	31

表目錄

表一 B型肝炎母親所生子女分析	32
-----------------	----

摘要

實施二十四年全國性 B 型肝炎預防注射之政策成功地降低了我國學齡兒童 B 型肝炎病毒感染率與帶原率至 0.8%，但是 B 型肝炎在台灣尚未徹底根除主因在母子傳染；在全國性 B 型肝炎預防注射實施之後，每年仍有大約 2000 名嬰幼兒變成新 B 型肝炎帶原者，也仍有些兒童發生肝癌，這是我們絕對不能忽視的問題。肝炎防治應從小做起，這些帶原者應及早被發現，及早追蹤，一旦需要，應早日治療。所有帶原的母親所生的新生兒應在疫苗注射完成之後一段時間篩檢 B 肝標記，以期及早發現帶原者，並在適當時機予以治療，防止肝炎、肝硬化、甚至肝癌之產生；並了解疫苗注射之初級抗體成效。這是美國疾病管制局(CDC)行之有年的建議，但是從來未曾真正的進入大規模實證。這個大規模的全國篩檢計畫正是本計畫未來的長程目標。在大規模篩檢之前，應先進行前驅研究。

我們計畫對母親為 B 型肝炎表面抗原陽性的高危險群嬰幼兒，在接受 B 型肝炎預防注射之後，約在十二至十八個月大時，利用其他疫苗注射或是健檢的機會在長同意下採血，測試是否有 B 型肝炎表面抗原或抗體，並且登錄所有 B 型肝炎表面抗原陽性的嬰幼兒，以便未來長期追蹤與治療。由一較小規模的前驅研究開始，以期逐步擴展到全國篩檢。本研究確有其重要性，但執行時，必須盡力克服困難

使父母同意讓高危險群嬰幼兒抽血。

為了解決抽血的困難，將同時採大約 50 μ l 血作一種新試劑測驗。該新試劑外觀類似一般市售的驗孕試紙，滴入一滴血液之後，即會在試紙上呈色，以判斷是 B 型肝炎表面抗原陽性或陰性。這種方法用血量少，結果當場可知，但因是新產品，精確度與敏感度仍未獲得公認。我們計畫與傳統方法比對，測試了解其精確度與敏感度，並了解有無任何實施上的困難，如果此法可行，將會對未來全國嬰幼兒甚至成人 B 肝標記篩檢計畫提供革命性的方便性。

本計畫完成後,將可獲得下列資料及成效：

一、我國 B 型肝炎疫苗防治計畫，高危險嬰兒—即 B 型肝炎帶原的母親所生的新生兒 B 型肝炎預防注射成功與失敗比率及抗體產生的情形。

二、登錄新產生的 B 型肝炎帶原的嬰幼兒資料庫；這些人是未來需要追蹤治療的對象。

三、了解使用新開發的 B 型肝炎表面抗體及抗原簡易試紙快速偵測的可行性。

四、了解嬰幼兒原發性 B 肝疫苗無免疫反應的比例。

五、建立北中南東種子教師醫療團隊，未來可將本計劃推廣至全國。

關鍵詞：B 型肝炎預防注射，B 型肝炎表面抗原，B 型肝炎表面抗體，
血清標記篩檢

Abstract

The universal vaccination program for infants had been performed for more than 24 years in Taiwan. This program successfully lowered down the hepatitis B surface antigen (HBsAg) carrier rate from 15% to 0.8% in children and adolescents. However, hepatitis B virus (HBV) infection was not completely eradicated by this universal vaccination program, still approximately 2000 neonates became chronic HBsAg carrier annually. The main event for the failure to block HBV acquisition is the perinatal transmission. Perhaps due to a very high maternal viral load, the current prophylaxis policy cannot prevent every high-risk infant from becoming a carrier. These young carriers still run a certain risk to progress to liver cirrhosis and even hepatocellular carcinoma. Therefore, we need an screening system to find out these young carriers and start follow-up and intervention as early as possible. Actually, this is the recommendation from CDC, USA, however, such a policy was never done in a large-scale, nationwide fashion. Our goal is to achieve a nationwide infant HBsAg screening program in the future.

The pilot study will be to screen the high-risk infants who are born to the HBsAg seropositive mothers. These infants will be screened for HBsAg and antibody to surface antigen (anti-HBs) at 12-18 months of age when they visit their pediatricians for routine vaccination. All those infants with positive HBsAg will be registered in a data base and regularly followed-up.

Blood sampling for young infants is not an easy job. To overcome this difficulty, we plan to develop a test card method to detect HBsAg. The

application of the newly developed HBsAg test card basically is similar to the other rapid test. Just a single droplet of blood (roughly 50 μ l) is necessary for the test card and the result can be read instantly. The diagnostic accuracy of this new test needs to be verified. We will check its sensitivity and specificity by the gold standard of the conventional EIA test. If this new test kit works well, we may change to this simple screen method and solve the blood sampling difficulty of the young infants. Meanwhile, this method is also potentially applicable for the adult population.

We expect the following will be accomplished by this project:

1. To learn the national HBV vaccine failure rate in infancy.
2. To establish and register the data base of the chronic HBsAg carrier infants who acquire HBV infection in early infancy, most likely through perinatal transmission. We will regularly follow up these infants and they will become an important cohort for future chronic HBV infection study.
3. To verify the sensitivity and specificity of the new HBsAg test card.
4. To learn the immune response to current HBV vaccine in high risk infants.
5. To prepare for the nationwide HBsAg screening program.

Key words : Hepatitis B surface antigen, universal vaccination, serum marker screening

前言

我國國民好發肝炎、肝硬化及肝癌，B 型肝炎病毒感染是其最重要的病因。B 型肝炎病毒不但是成人慢性肝病及肝癌的主因，也在兒童造成急慢性肝炎、肝硬化及肝細胞癌。母子傳染及兒童早期受水平感染，是 B 型肝炎無法被清除的重要因素。新生兒，幼稚園兒童及大學生在感染之後變成慢性帶原者之比率，依序為 90%，25%[1]及 3%[2]左右，顯示新生兒及幼兒感染比成人更容易變成慢性帶原者。我們過去的研究亦顯示由帶原母親所生的帶原兒童清除 s 抗原及 e 抗原之機會遠小於非帶原母親所生的帶原兒童[3-5]。帶原母親所生的嬰兒可能在子宮內時，其 T 細胞已受經胎盤傳送過來的母親之 B 型肝炎病毒 e 抗原的影響，以致出生之後一直對 B 型肝炎病毒產生免疫耐受性而無法清除它[6]。經母親所傳染的兒童，有部分無法產生核心抗體，可能亦是這些兒童對 B 型肝炎病毒之 e 抗原及核心抗原產生免疫耐受性的表現[7]。由我們過去的研究顯示兒童感染 B 型肝炎病毒之後，雖然沒有症狀，但其組織學變化很早就已經開始了[8]，所以 B 型肝炎之預防工作，應由出生時做起。

除了母子傳染是我國人 B 型肝炎感染最重要的原因；兒童早期經由家庭成員或注射傳染則是最重要的水平傳染的途徑[9]。我們在 1984 年全民預防注射之前，曾於台北市兒童作 B 型肝炎病毒之流行

病學研究，其結果顯示在兩歲及兩歲以後，B 型肝炎帶原率即一直保持在 10%，不再上昇，亦即雖然感染率隨年齡之增加而上昇，但慢性帶原率一直保持恆定。因此更加強了 B 型肝炎之有效預防應由出生時作起的理論基礎。

在 B 型肝炎疫苗問世之後，台灣地區有幾個前驅研究（pilot study）比較了 B 型肝炎疫苗注射合併（或不合併）B 型肝炎免疫球蛋白（HBIG），對 B 型肝炎表面抗原陽性，e 抗原陽性或 e 抗原陰性的母親所產下的嬰兒防堵感染的效果。結果發現，對 e 抗原陽性的母親所產下的嬰兒來說，合併 B 型肝炎免疫球蛋白及疫苗的使用可以使感染率下降到 10% 以下[2, 10]；而對 e 抗原陰性的母親所產下的嬰兒來說，單獨使用 B 型肝炎疫苗和使用疫苗再加上免疫球蛋白，兩組嬰兒產生表面抗體（antibody to hepatitis B surface antigen, anti-HBs）的比例並無差異[11]。從此之後，即確立了台灣地區新生兒接種 B 型肝炎疫苗的策略：高危險之新生兒，即母親為 B 型肝炎表面抗原及 e 抗原陽性者，在出生後接受 B 型肝炎免疫球蛋白及疫苗的注射；其他非高危險之新生兒，則只需在出生後接受 B 型肝炎疫苗注射即可。自 1984 年 7 月 1 日起我國施行全民 B 型肝炎預注射之政策[12]；在 1984 年 7 月至 1986 年 6 月間施行 B 型肝炎預防注射於帶原母親之新生嬰兒，自 1986 年 7 月起，所有新嬰兒均接受免費 B 型肝炎預防注

射，在 1987 年 7 月至 1988 年 6 月間學齡前兒童接受此注射，在 1988 年 7 月至 1989 年間小學生接受此注射，在 1989 年 7 月至 1990 年 6 月，中學生自費接受此注射，在 1990 年 7 月至 1992 年 6 月間成人自費接受此預防注射。2004 年我們的調查研究顯示 6 歲以下兒童接受 3 劑以上 B 型肝炎預防注射率為 97%。

此 B 型肝炎預防注射之政策成功地降低了我國兒童 B 型肝炎病毒感染率與帶原率。我們在台北市兒童每隔五年作一次系列性之血清流行病學研究顯示，0-14 歲兒童之 B 型肝炎帶原率由 1984 年全民 B 型肝炎預防注射之 9.8% 逐漸下降至 2004 年之 0.6% [13-17]。此全民 B 型肝炎預防注射之政策是相當成功的。台灣兒童肝癌發生率的下降，這是世界首先證明疫苗預防注射可以防止癌症產生的劃時代記錄 [18]。這段肝癌聖戰的貢獻，常被國際文獻拿來作全球肝癌防治的榜樣 [19]。

實施二十年之後，整體而言，成效斐然，由我們過去在台北市的二十年長期追蹤 [15]，以及在全國各地連續三年追蹤國小一年級學生的結果得知，施行全民 B 型肝炎預防注射，產生重要的保護效果，調查結果顯示，全國兒童平均帶原率大約是 0.8%，而台灣各地區帶原者比例雖有不同，但其實統計上沒差異，表示台灣地區 B 型肝炎預防注射深入基層，已經完全達到先進國家的水準。但是畢竟尚未達

到完全根除之終極目標，究竟還有那些問題需要克服，方能臻於完美，使 B 型肝炎在台灣徹底根除？

B 型肝炎主要有兩項傳染途徑：一是母子傳染；另一是血液、體液之水平傳染。我們數次大規模流行病學調查的結果發現：母子傳染是實施全國性 B 型肝炎預防注射二十四年之後，仍有新的 B 型肝炎帶原者產生的主要傳染途徑。這些疫苗注射失敗的嬰兒，他們絕大多數來自 B 型肝炎帶原的母親，母親的病毒太多太強，無法以疫苗注射阻止嬰兒受到感染，這是造成失敗的主因。亦即在 7234 位小於 15 歲的兒童篩檢發現有 40 位帶原者，其中大約九成母親是帶原者，這和我們先前的研究獲致相同的結論[14,15]。這些在全國性 B 型肝炎預防注射實施之後才出生的孩子，基本上疫苗與 HBIG 注射的涵蓋率都是照規定進行，所以並不是防疫上未接受預防注射的問題。未來的問題在於如何徹底根除母子傳染。帶原母親血中病毒濃度太高，導致疫苗與 HBIG 注射等預防措施也無法阻止嬰兒變成帶原者[18,19]，其次，我們過去已知大約 2.4% 的高危險嬰兒會有子宮內感染的現象[20]，極可能是未來亟待解決，又很不容易解決的部份。

但是無論如何，在全國性 B 型肝炎預防注射實施之後，仍有兒童變成 B 型肝炎帶原者此一事實，我們絕對不能忽視。這些人應該要及早發現他們自己是帶原者，及早開始接受追蹤，一旦需要治療也

可以早日開始治療。目前的證據已顯示若能有效及早治療慢性 B 型肝炎患者，有助於減少肝硬化、肝癌的發生[21]。對於男性患者而言，慢性 B 型肝炎導致肝硬化、肝癌的機會是遠遠大於女性，特別是三十歲以上尚未產生 e 抗原陰轉，病毒濃度仍然很高的男性患者而言，更有很大的機會變成肝癌[22]。對於女性慢性 B 型肝炎患者而言，除了本身仍有導致肝硬化、肝癌的機會，更重要的是她們可能會傳染給下一代。即使在疫苗加上免疫球蛋白的時代，仍然有一小部分的嬰兒會被傳染而變成帶原者。我們在前一段文章中已討論到帶原母親血中病毒濃度太高、子宮內感染的現象等亟待解決，又很不容易解決的問題。目前確實有人常是在懷孕末期給予懷孕母親抗病毒藥物，試圖降低母親病毒濃度，從而減少感染的機會[25]。初步的成果看來，效果並非百分之百，而且給予孕婦藥物，總是有相當的顧慮，特別是這些抗病毒藥物也歸類為 B 或 C 類藥物，意即不是絕對不具畸胎致病性，所以這種做法也不理想。但是其實最好的情況是若能在懷孕之前就先處理，使得孕婦體內病毒濃度降很低，甚至測不到，那麼就有很好的機會完全阻斷 B 型肝炎。可是欲達成此一目標，必須有幾個先決條件：一、及早篩檢：在生育年齡之前，先找出所有的 B 型肝炎帶原者；二、及早治療。現在新藥開發方興未艾，相信這部分的目標應可以在不久的將來達成。三、高危險群嬰兒的篩檢：帶原的母親所生

的新生兒應在一歲前後篩檢疫苗注射是否成功。這是美國疾病管制局(CDC)行之有年的建議[27]，但是我國迄今未實施，也是本計畫實施的主軸。其實上述三點基本上是一個良性循環；及早篩檢、及早治療、可以降低下一代新的帶原母親之傳染性，最後加上高危險群嬰兒的篩檢，可以把最後的預防失敗變成慢性 B 型肝炎患者找出，找到這些漏網之魚的慢性 B 型肝炎患者，又回到及早篩檢、及早治療的循環。每經過一個世代循環，一定就減少很多母子傳染的危險性，相信如此的作法終於能將 B 型肝炎在台灣降至最低程度。

本計畫將著重在上述循環的第三部分，即高危險群嬰兒的篩檢。這是美國疾病管制局(CDC)推行有年的建議，但是從來未曾真正的進入大規模實證。過去大多數兒童 B 型肝炎預防注射後長程縱向式之追蹤研究，則多選定少數帶原母親之兒童為特定研究對象[26-29]。這種研究確有其需要，可以提供有關高危險群兒童接受 B 型肝炎預防注射之保護效果的初步資料。可是這些研究都有其侷限性，也不是大規模的作篩檢，所以與未來我們希望達成的目標並不完全相符，這也就是為何我們提出本研究的動機，我們希望的是高危險群兒童接受 B 型肝炎預防注射三劑(0,1,6 個月)之後，在九至十二個月時，利用其他疫苗注射或是健檢的機會採血，測試是否有 B 型肝炎表面抗原或抗體，並且登錄所有 B 型肝炎表面抗原陽性的嬰幼兒，以便未來長期

追蹤與治療。

現有的研究大部分顯示，B 型肝炎疫苗的保護效力可以維持 10 到 15 年以上，與血清疫苗比較，B 肝之基因工程疫苗亦獲得很好的保護效益[30-42]。理論上只要免疫記憶存在，抗體濃度的下降甚或消失，並不代表免疫力的消失[43]。然而不管是血清疫苗或基因工程疫苗，均會發生對疫苗無反應或失敗者。我們曾對疫苗無反應者研究其 HLA，發現某些特定 HLA(HLADR14-DR52)與疫苗無反應者有關[44]。將對血清疫苗低反應者追加注射三劑基因工程疫苗，其抗體反應幾乎達百分之百[45]。然而一般人口中兒童接受預防注射後效果如何？抗體陰性者每年受 B 型肝炎病毒新感染情況如何？新感染之後變慢性帶原之情形如何？抗體陰性者再注射一劑 B 型肝炎疫苗後會有何反應？這些問題在我們每日之醫療工作中常會被問及，但卻無很好的社區性研究資料可提供答案，目前的答案主要來自少數個案觀察之結果，以及選擇性的對帶原母親之孩子或非帶原母親的孩子分別追蹤所得之資料。我們實在需要一個大規模之研究，以提供正確之資料。但這樣大規模的研究之執行有其不易之處，一般父母不容易同意長程讓健康兒童抽血，因此若我們可以完成樣本數相當大之本研究，尤其顯示確有其重要性，故必須盡力克服此困難。

事實上，本計畫為了希望解決抽血的困難，也希望藉這個機會，

同時採一滴血液(大約 50 μ l)作一種新試劑測驗。該新試劑基本上外觀類似一般市售的驗孕試紙，需滴入約 50 μ l 的血液之後，即會在試紙上呈色，即可判斷是陽性或陰性。可以用來檢測 B 型肝炎表面抗體及抗原。這種方法的優點是，(i)用血量少，採取嬰兒腳跟血即可，不必靜脈抽血。(ii)結果判斷快速，當場便可知道。(iii)技術操作非常簡單方便，門診護士即可執行。缺點是(i)新產品，過去無經驗，其精確度與敏感度仍未獲得公認，(ii)價格目前亦未知。我們計畫由研發廠商免費供應試劑，與傳統方法比對，測試了解其精確度與敏感度，並且實際執行看有無任何實施上的困難，之後再決定今後是否可採用此法。如果此法可行，將會對未來實施全國嬰幼兒甚至成人篩檢計畫提供很大的幫助，因為以後抽血不再是問題，也不必運送血液標本到實驗室，直接當場得到結果，將使得 B 型肝炎表面抗體及抗原的偵測在任何地方均可隨時進行，未來若要實施任何大規模的篩檢，將是一個非常好用的利器。

未來我們若能逐步由種子醫院，逐漸拓展到全國，本計畫若能實施，則將可獲得下列數項成果：

- 一、目前的 B 型肝炎疫苗防治計畫，高危險嬰兒—即 B 型肝炎帶原的母親所生的新生兒的成功與失敗比率。
- 二、登錄全國新產生的 B 型肝炎帶原的嬰幼兒；這些人就是慢性

三、發現對疫苗無反應(non-responder)或低反應(hypo-responder)

的人。決定原發性無反應(primary non-responder)的人在一般嬰幼兒中的比例。

四、了解使用 B 型肝炎表面抗體及抗原簡易試紙快速偵測的可行性，如果可行，對未來若要實施任何大規模的篩檢，將有革命性的方便性。

本計畫將可對兒童 B 肝預防失敗所產生之帶原者予以最適當的照護與治療。目前在診治預防注射失敗的肝癌與肝硬化的兒童時，均很遺憾沒有能早期把他們篩檢出來，給他們最好的治療，這些帶原兒童變成肝癌及肝硬化的成人，更是國人健康的大問題。在未來有更好的病毒治療方法開發，慢性 B 型肝炎帶原者的處理即可能產生革命性的變化：這個病變成是兒童期應處理的疾病，而由於處置得宜，將不會有肝硬化、肝癌等成人時期產生的併發症，一如我們前述的良性循環治療，母子傳染將減至最低的程度，B 型肝炎也將成功地被控制。

材料與方法

研究對象為在本院及北、中、南合作醫院出生，所有高危險群嬰兒(即 B 型肝炎表面抗原陽性帶原的母親所生的新生兒)皆為高危險群嬰兒，經家長同意參與本研究計畫。通知其在 12-18 個月大時注射疫苗時同時來抽血檢驗 B 肝標記，並請各單位嬰兒室護理人員在出院衛教中說明嬰兒在一歲左右利用回醫院打預防針時抽血檢驗的重要性。

每位參加的高危險群嬰兒抽血檢驗 B 型肝炎表面抗原及表面抗體、抗體濃度，並將結果通知家長。檢驗結果 B 型肝炎表面抗原陽性者，列入長期追蹤，偵測其 B 型肝炎血清標記及肝功能，同時測定其病毒濃度。若 B 型肝炎表面抗原及抗體皆陰性者，檢查其 B 肝預防注射記錄並建議再追加 B 肝疫苗注射一劑。若同意追加疫苗，一個月後再抽血觀察其 anti-HBs 之反應，來推測其是不反應者或是反應者。

第二部分同時對家長同意多採一滴血液(大約 50 μ l)之嬰兒作 B 型肝炎表面抗原新試劑測驗並與傳統 EIA 法比較。

研究成果

本計畫為三年計畫，今年度為第一年計畫，目前執行順利。

第一部分

本年度預計收案 250 位 B 型肝炎表面抗原陽性(包括 e 抗原陽性及 e 抗原陰性)的母親所生的新生兒，至 10/27 日合計目前有 230 位個案，至目標達成率為 92%(230/250)。

目前全國多中心合作醫療院所包括北部台大、國泰、恩主公、台安、婦幼、馬偕；中部中山醫學大學附設醫院以及南部成大醫院；北中南部各地收案比例為 95.22%、0.43%、3.91%(圖一)。

現階段我們收集了母親為 HBsAg(+)/HBeAg(+)所生子女共 50 位(表一)，母親為 HBsAg(+)/HBeAg(-)所生子女則收案 180 人，男女性別比例相當(圖二)，平均年齡為 14.1 ± 2.2 個月(圖三)；其中有 45 位幼兒有自費接種 HBIG，另外 135 位則沒有自費施打 HBIG 疫苗，

至 98 年 10 月 27 日已收案母親為 B 型肝炎帶原之 12-18 個月嬰幼兒共 230 名(表一)，共篩檢出 5 名嬰幼兒 B 型肝炎表面抗原陽性。

我們收案 HBsAg(+)/HBeAg(+)母親所生 50 名子女全數均有施打 HBIG，有 5 位(5/50，10%)呈表面抗原陽性反應，45 位(45/50，90%)子女呈表面抗體陽性反應。

同時分析所有 HBsAg(+)/HBeAg(-)之母親所生子女的

HBV-marker 結果，全部 180 名個案(180/180，100%)呈表面抗原陰性反應，當中有 45 名 (25%) 未自費注射 HBIG，另外 135 名(75%)自費注射 HBIG (圖四)。

225 位 HBsAg(-)受試者抗體濃度如圖五所示，共有十位(10/225，4.4%)之 B 型肝炎表面抗原與抗體皆為陰性(圖六)，與家長聯繫可以再追加疫苗注射，如家長同意追加疫苗，一個月後再抽血觀察其 anti-HBs 之反應，持續追蹤後續狀況以推測其是對疫苗無反應(non-responder)或低反應(hypo-responder)的人。分析 B 型肝炎表面抗原與抗體皆為陰性的 10 人，皆為 HBsAg(+)/HBeAg(-)之母親所生子女，其中 7 位有施打 HBIG，另 3 位則無施打 HBIG。

研究至今篩檢出五名嬰幼兒 B 型肝炎表面抗原陽性者，則將於六個月後再做一次檢驗，確認是否為慢性 B 型肝炎帶原者，並追蹤其肝指數；回診確認為慢性 B 型肝炎帶原者，則會安排追蹤及相關檢查治療(依台灣消化醫學會制定之「病毒性肝炎的治療準則」辦理)。

第二部份:開發新的 B 型肝炎標記微量周邊採血檢驗法。

1.針對 199 位個案進行 HBsAg 簡易試紙偵測，其中 HBsAg 陽性個案四位，試紙檢測結果 HBsAg 呈陽性；對 195 位 HBsAg 陰性個案作偵測，195 位 HBsAg 簡易試紙結果均為陰性，準確率 100%。

2.針對 HBsAg 陽性個案四位，其 EIA 之 anti-HBs 為陰性，試紙檢測結果四位均呈陰性；EIA 檢測 44 位血清 HBsAg 陰性個案中，血清檢測 anti-HBs 結果為有 44 位陽性，試紙檢測陽性者亦 44 位，敏感性達 100%。

目前顯示試紙結果良好，但因測驗受試者數目仍少，有待進一步確認其準確度。

結論與建議

初步的成果看來，篩檢出五名嬰幼兒 B 型肝炎表面抗原陽性者均

為 e 抗原陽性母親所生子女，發現母親為 B 型肝炎 e 抗原陽性者其所生嬰兒帶原率(10%)的確遠高於 e 抗原陰性的母親所產下的嬰兒。未來將積極推廣、擴大收案數，第二年計畫全部收案數將為四百名高危險嬰幼兒，尤針對 HBeAg(+)母親所生嬰幼兒族群說明此研究之目的及方法，相信對於篩檢高危險群嬰兒可有更進一步助益。

新試劑檢測與傳統 EIA 法比較：一般而言新試劑 Sensitivity level 是 $10^4 \sim 10^5$ copies/mL，研究中五位 B 型肝炎表面抗原陽性者其 HBV viral titer 為 $10^7 \sim 10^9$ copies/mL，所以針對嬰幼兒而言檢驗試劑篩檢的可行性非常高；但 B 型肝炎表面抗原、抗體新試劑微量測驗將來必須考慮其精確度與敏感度，我們會以第一年實際執行狀況與傳統方法比對，也實際執行看有無任何實施上的困難，之後再決定是否可將此法擴大。

參考文獻

1. Beasley RP, Hwang LY, Lin CC, Leu ML, Stevens CE, Smuness W, Chen KP. Incidence of hepatitis B virus infections in preschool children in Taiwan. *J Infect Dis* 1982;146:198-204.
2. Beasley RP, Hwang LY, Lin CC, Ko YC, Twu SJ. Incidence of hepatitis among students at university in Taiwan. *Am J Epidemiol* 1983; 117:213-222.
3. Chang MH, Sung JL, Lee CY, Chen JS, Hsu HY, Lee PI, Chen DS. Factors affecting the clearance of hepatitis B e antigen in hepatitis B surface antigen carrier children. *J Pediatr* 1989;115:385-90.
4. Chang MH, Hsu HY, Hsu HC, Ni YH, Chen JS, Chen DS. The significance of spontaneous HBeAg seroconversion in childhood : with special emphasis on the clearance of HBeAg before three years of age. *Hepatology* 1995;22:1387-92,
5. Hsu HY, Chang MH, Lee CY, Chen JS, Hsu HC, Chen DS et al. Spontaneous loss of hepatitis B surface antigen in children with chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology* 1992;15:382-6,
6. Hsu HY, Chang MH, Hsieh KH, et al. Cellular immune response to hepatitis B core antigen in maternal-infant transmission of hepatitis B virus. *Hepatology* 1992;15:770-6.
7. Ni YH, Hsu HY, Chang MH, Lee CY, Chen DS. The absence or delayed appearance of hepatitis B core antibody in chronic hepatitis B surface antigen carrier children, *J Hepatol* 1993;17:150-4.
8. Chang MH, Hwang LY, Hsu HC, Lee CY, Beasley RP. Prospective study of asymptomatic HBsAg carrier children infected in the perinatal period : Clinical and liver histologic studies. *Hepatology* 1988;8:374-7.
9. Hsu SC, Chang MH, Ni YH, Hsu HY, Lee CY. Horizontal transmission of hepatitis

- B virus in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993;16:66-9.
10. 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.
 11. 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.
 12. Chen DS, Hsu NHM, Sung JL, et al. A mass vaccination program in Taiwan against hepatitis B virus infection in infants of hepatitis B surface antigen- carrier mothers. *JAMA* 1987;257:2597-603.
 13. Hsu HY, Chena MH, Chen DS, et al. Baseline seroepidemiology of hepatitis B virus infection in children in Taipei: A study just before mass hepatitis B vaccination program in Taiwan. *J Med Virol* 1986;18:301-7.
 14. Tsen YJ, Chang MH, Hsu HY, Lee CY, Sung JL, Chen DS. Seroepidemiology of hepatitis B virus infection in Taipei, 1989-Five years after a mass hepatitis B virus vaccination program. *J Med Virol* 1991;34:96-9.
 15. Chen HL, Chang MH, Hsu HY, Ni YH, Lee PI, Lee CY, Chen DS. Seroepidemiology of hepatitis B virus in children : Ten years after a mass hepatitis B vaccination program in Taiwan. *JAMA* 1996;276:906-8.
 16. Ni YH, Chang MH, Huang LM, et al. Hepatitis B virus infection in children and adolescents in a hyperendemic area : 15 years after universal hepatitis B vaccination. *Ann Intern Med* 2001;135:796-800.
 17. 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.

18. Chang MH, Chen CJ, Lai MS, Hsu HM, Wu TC, Kong MS, Liang DC, Shau WY, Chen DS. Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. *N Engl J Med* 1997;336:1855–9.
19. Kane MA. Global control of primary hepatocellular carcinoma with hepatitis B vaccine: the contributions of research in Taiwan. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003;12:2-3.
20. Lin HH, Chang MH, Chen DS, Sung JL, Hong KH, Young YC, Yang KH, Lee TY. Early predictor of the efficacy of immunoprophylaxis against perinatal hepatitis B transmission: analysis of prophylaxis failure. *Vaccine* 1991;9:457–460.
21. Wang Z, Zhang J, Yang H, Li X, Wen S, Guo Y, Sun J, Hou J. Quantitative analysis of HBV DNA level and HBeAg titer in hepatitis B surface antigen-positive mothers and their babies: HBeAg passage through the placenta and the rate of decay in babies. *J Med Virol* 2003;71:360–366.
22. 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;133:374–377.
23. Lin SM, Yu ML, Lee CM, Chien RN, Sheen IS, Chu CM, Liaw YF. Interferon therapy in HBeAg positive chronic hepatitis reduces progression to cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2007;46:45-52.
24. Chen CJ, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Lu SN, Huang GT, Iloeje UH; REVEAL-HBV Study Group. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA* 2006;295:65-73.
25. van Zonneveld M, van Nunen AB, Niesters HG, de Man RA, Schalm SW, Janssen HL. Lamivudine treatment during pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus infection. *J Viral Hepat* 2003;10:294-7.
26. d'Antiga L, Aw M, Atkins M, Moorat A, Vergani D, Mieli-Vergani G. Combined lamivudine/interferon- α treatment in 'immunotolerant' children perinatally

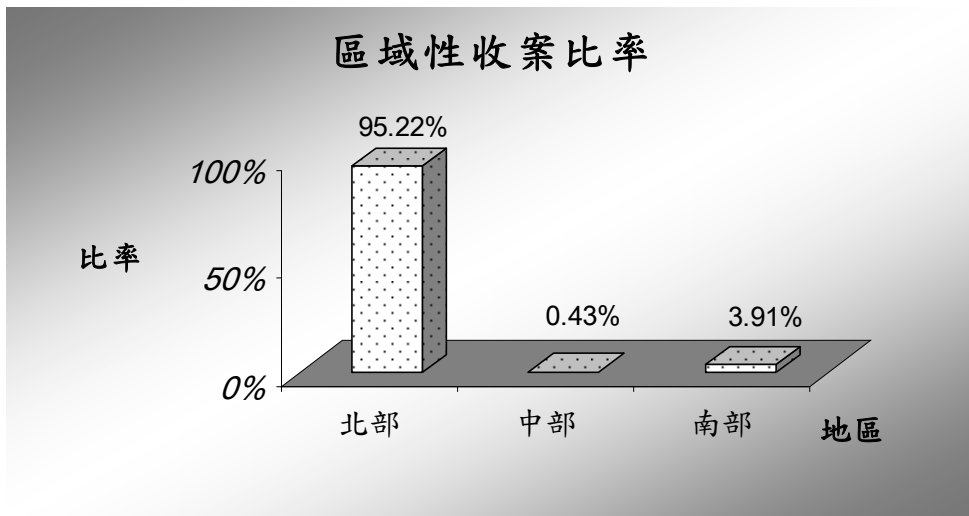
- infected with hepatitis B: a pilot study. *J Pediatr* 2006;148:228-33.
27. Centers for Disease Control and Prevention. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States. *Morb Mortal Wkly Rep* 2005;54(RR16):1–23.
 28. Lee PI, Lee CY, Huang LM, Chang MH, Long-term efficacy of recombinant hepatitis B vaccine and risk of natural infection in infants born to mothers with hepatitis B e antigen. *J Pediatr* 1995;126:716-21.
 29. Poovorawan Y, Sanpavat S, Pongpunglert W, et al. Long term efficacy of hepatitis B vaccine in infants born to hepatitis B e antigen-positive mothers. *Pediatr Infect Dis J* 1992;11:816-21.
 30. Delage G, Remy-Prince S, Montplaisir S. Combined active-passive immunization against the hepatitis B virus : five-year follow-up of children born to hepatitis B surface antigen-positive mothers. *Pediatr Infect Dis J* 1993;12:126-30.
 31. Lo KJ, Lee SD, Tsai YT, Wu TC, Chang CY, Yeh CL. Long term immunogenicity and efficacy of hepatitis B vaccine in infants born to HBeAg-positive HBsAg-carrier mothers. *Hepatology* 1988;8:1647-50.
 32. Da Villa G, Peluso F, Picciotto L, Bencivenga M, Elia S, Pelliccia MG. Persistence of anti-HBs in children vaccination against viral hepatitis B in the first year of life: follow-up at 5 and 10 years. *Vaccine* 1996;14:1503-5.
 33. Resti M, Azzari C, Mannelli F, Rossi ME, Lionetti P, Vierucci A. Ten-year follow-up study of neonatal hepatitis B immunization: are booster injections indicated? *Vaccine* 1997;15:1338-4.
 34. Wainwright RB, Bulkow LR, Parkinson AJ, Zanis C, McMahon BJ. Protection provided by hepatitis B vaccine in a Yupik Eskimo population—Results of a 10-Year Study. *J Infect Dis* 1997;175:674-7.
 35. Fujisawa T, Onoue M, Inui A, Kosugi T. Serial changes in titers of antibody to

- hepatitis B surface antigen after immunization of infants born to mothers with hepatitis B e antigen. *J Pediatr Gastroenterol & Nutr* 1996;23:270-4.
36. Coursaget P, Leboulleux D, Soumare M, le Cann P, Yvonnet B, Chiron JP, Coll-Seck AM, et al. Twelve-year follow-up study of hepatitis B immunization of Senegalese infants. *J Hepatol* 1994;21:250-4.
 37. Banatvala JE, Van Damme P. Hepatitis B vaccine – do we need booster? *J Viral Hepatitis* 2003;10:1-6.
 38. Lin YC, Chang MH, Ni YH, Hsu HY, Chen DS. Long-term immunogenicity and efficacy of universal hepatitis B virus vaccination in Taiwan. *J Infect Dis* 2003; 187:134-8.
 39. Young BWY, Lee SS, Lim WL, Yeoh EK. The long-term efficacy of plasma-derived hepatitis B vaccine in babies born to carrier mothers. *J Viral Hepatitis* 2003; 187: 23-30.
 40. European consensus group on hepatitis B immunity. Are booster immunizations needed for lifelong hepatitis B immunity? *Lancet* 2000;355:561-65.
 41. Coursaget P, Yvonnet B, Chotard J, Sarr M, Vincelot P, N'doye R, Diop-Mar I, et al. Seven-year study of hepatitis B vaccine efficacy in infants from an endemic area (Senegal). *Lancet* 1986;2:1143-5.
 42. Hadler SC, Francis DP, Maynard JE, Thompson SE, Judson FN, Echenberg DF, Ostrow DG, et al. Long-term immunogenicity and efficacy of hepatitis B vaccine in homosexual men. *N Engl J Med* 1986;315:209-14.
 43. Shih HH, Chang MH, Hsu HY, Lee PI, Ni YH, Chen DS. Long-term immune response of universal hepatitis B vaccination in infancy: a community-based study in Taiwan. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18:427-32.
 44. Lin YC, Chang MH, Ni YH, Hsu HY, Chen DS. Long-term immunogenicity and efficacy of universal hepatitis B virus vaccination in Taiwan. *J Infect Dis* 2003;

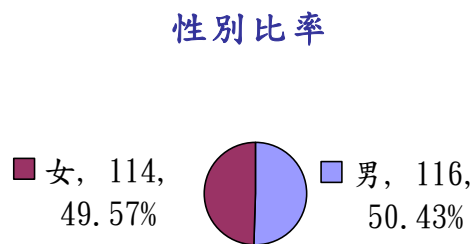
187:134-8.

45. Huang LM, Chiang BL, Lee CY, Lee PI, Chi WK, Chang MH. Long-term response to hepatitis B vaccination and response to booster in children born to mothers with hepatitis B e antigen. *Hepatology* 1999;29:954-9.
46. Hsu HY, Chang MH, Ho HN, et al . Association of HLA-DR14-DR52 with low responsiveness to hepatitis B vaccine in Chinese residents in Taiwan. *Vaccine* 1993;11:1437-40.
47. Cheng KF, Chang MH, Lee CY, et al. Response to supplementary vaccination with recombinant or plasma hepatitis B vaccine in healthy non-responding children. *Vaccine* 1994;12:899-902.
48. Chen SM, Chang MH, Du JC, Lin CC, Chen AC, Lee HC, Lau BH, Yang YJ, Wu TC, Chu CH, Lai MW, Chen HL; Taiwan Infant Stool Color Card Study Group. Screening for biliary atresia by infant stool color card in Taiwan. *Pediatrics* 2006;117:1147-54.
49. Hsiao CH, Chang MH, Chen HL, Lee HC, Wu TC, Lin CC, Yang YJ, Chen AC, Tiao MM, Lau BH, Chu CH, Lai MW; Taiwan Infant Stool Color Card Study Group. Universal screening for biliary atresia using an infant stool color card in Taiwan. *Hepatology* 2008;47:1233-40.
50. Keating GM, Noble S. Recombinant hepatitis B vaccine (Engerix-B): a review of its immunogenicity and protective efficacy against hepatitis B. *Drugs*. 2003;63:1021-51

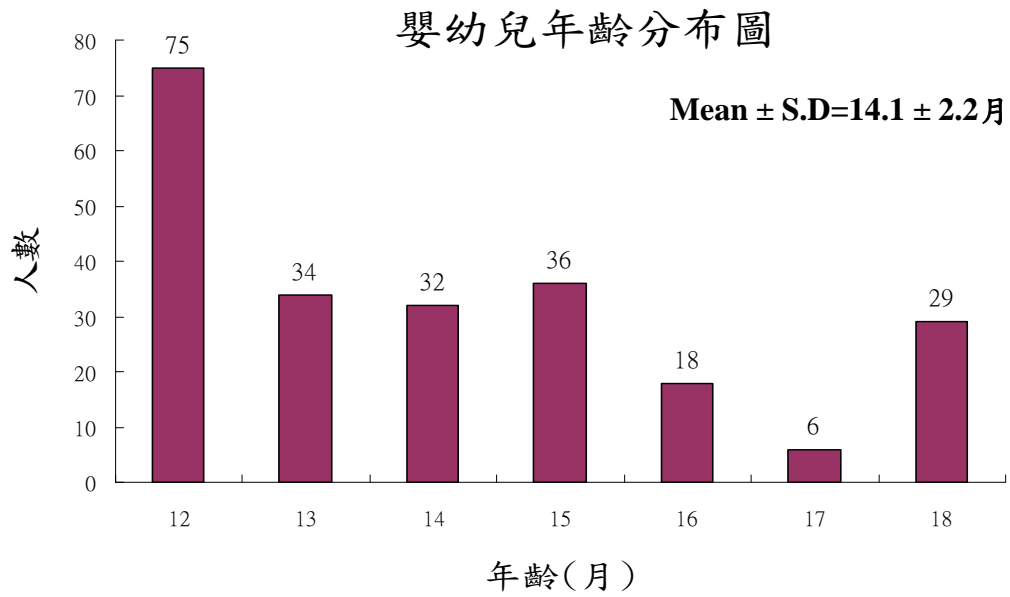
圖一：北、中、南各地區收案比率(總個案數= 230)



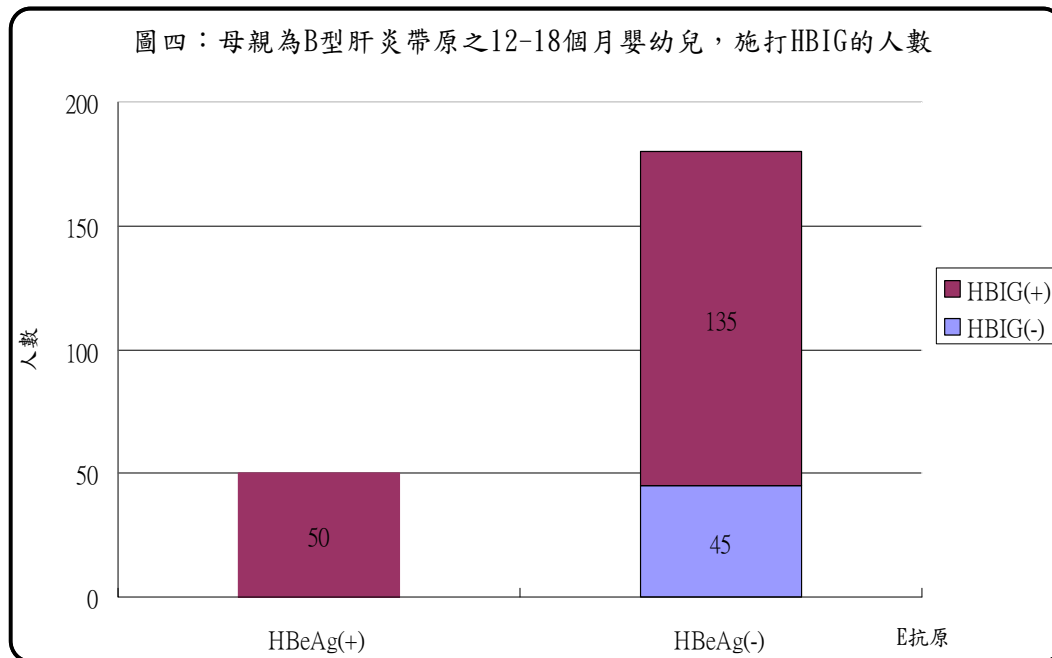
圖二：受試者男女比例



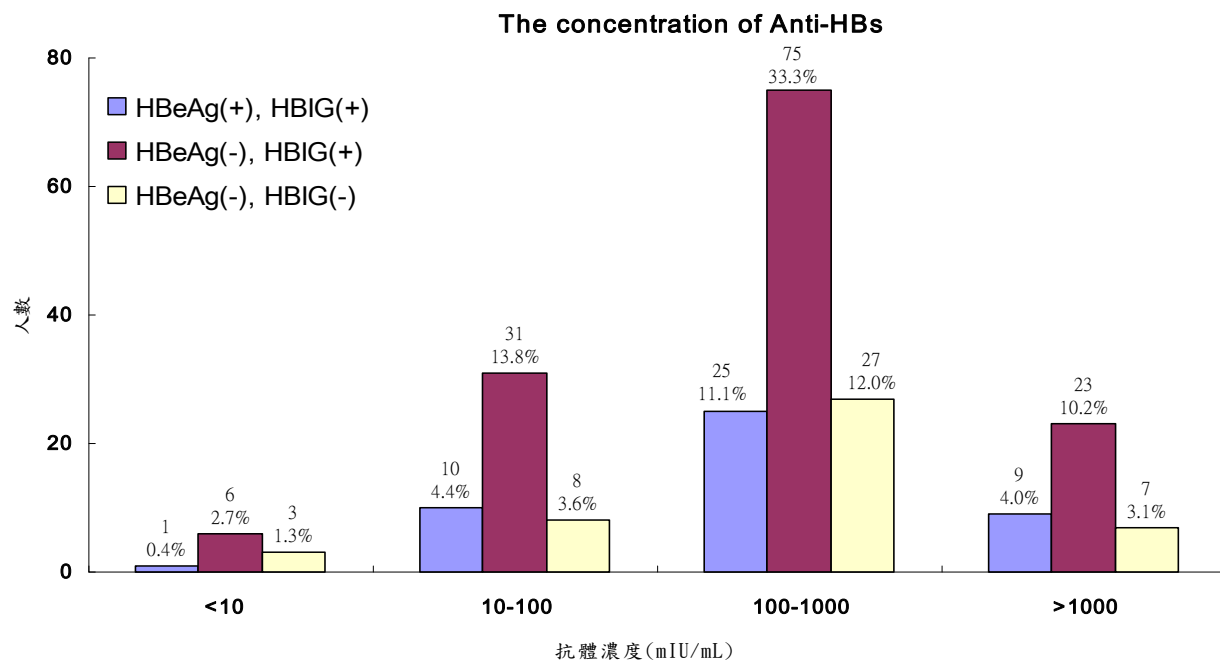
圖三：受試者年齡分布圖



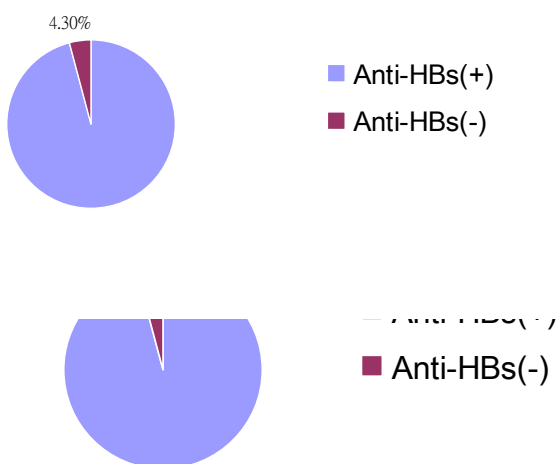
圖四：B型肝炎母親所生子女施打HBIG的嬰幼兒人數



圖五：225 位 HBsAg(-)受試者之 Anti-HBs 濃度(mIU/mL)



1 原發性B肝疫苗無(或低)免疫反應的比例



表一：B 型肝炎母親所生子女分析

	Mother			
	HBeAg(+)	HBeAg(-)		
Children	HBIG(+)	HBIG(-)	HBIG(+)	Total
	50	45	135	230