

計畫編號：MOHW106-CDC-C-114-123111

衛生福利部疾病管制署 106 年委託科技研究計畫

**總計畫：**特殊族群流行病學、孕婦 B 型肝炎 S 抗原濃度檢驗  
應用與孕婦抗病毒藥物治療之母嬰安全性評估

**計畫名稱：**子計畫 1-1 孕婦抗病毒藥物治療之母嬰安全性評  
估

106 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：106 年 1 月 1 日至 106 年 12 月 31 日

\*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 8 頁

(二) 材料與方法 ..... 第 10 頁

(三) 結果..... 第 17 頁

(四) 討論 ..... 第 26 頁

(五) 結論與建議 ..... 第 28 頁

(六) 計畫重要研究成果及具體建議 ..... 第 29 頁

(七) 參考文獻 ..... 第 30 頁

(八) 圖、表..... 第 34 頁

附錄：本期發表論文目錄、調查問卷..... 第 35 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 10-20%，降至 $\leq 1\%$ 。然而接種疫苗後新生兒仍會感染 B 型肝炎，進而產生肝癌，而目前仍有 30-40% 的肝癌無法被現行 B 肝預防注射所預防。近年我們探討疫苗接種後感染 B 型肝炎的兒童，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，使用抗病毒藥物降低生產時母體病毒量，為世界各國正積極研究發展的最新防治措施。

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”以及 102-104 年”孕婦篩檢及治療 B 肝以阻斷高危險母嬰傳染”，本計畫追蹤孕婦於懷孕期間短期服用 TDF 對母親及子女所造成的長期影響，包括其子女的骨骼生長發育、B 型肝炎抗體的濃度以及發生水平傳染的機率；母親 B 肝病程的發展包括肝功能及 e 抗原的變化、是否接受抗病毒藥物治療以及下一胎懷孕狀況等。同時，本計劃於 105 年起持續收案高病毒量 B 肝孕婦服用 TDF，並增加開始投藥以及停藥時機之彈性，以提高個案參與意願。

本研究第一部份已收案 98 對曾經參與過孕期投以 TDF 治療或對照組的母子進行追蹤，追蹤期間為產後 2-5 年(小孩 2-5 歲)，檢測母親肝功能、B 肝標記、病毒量；子女的部份將會進行抽血，檢測 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 TDF 治療的安全性及影響；第二部份已收案 35 名 B 肝雙陽性且病毒量大於  $10^6$  IU/mL 之孕婦，其中 26 人於懷孕 26-30 週投以 TDF 300mg 治療，並於產後 0-2 週停藥，另外 9 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。

本研究之結果將評估孕婦於產前短期給予抗病毒藥物預防高危險群母嬰B肝病毒傳染之措施，對於母親及子女之長期安全性，結果將作為評估擴大實施之可能性，以預防角度降低B型肝炎發生率及肝病死亡率，提升整體國人健康。

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 hepatitis B virus (HBV) carrier rate in our general population reduced from 10-20%, down to < 1% in the post-vaccination population. However, even receiving complete immunoprophylaxis, cases of chronic HBV infection and even hepatocellular carcinoma still occur. Approximately 30-40% of chronic HBV infections cannot be prevented by vaccination. In recent years we have studied the children born to HBV carrier mothers, and found that HBV infection often occurred in children born to hepatitis B e antigen (HBeAg) positive mothers. In this population the hepatitis B surface antigen (HBsAg) carrier rate in children is as high as 10%. To further reduce the HBV infection in our population, treatment with antiviral agents in highly viremic mothers may decrease infants HBV infection rate, and is currently under investigation in many countries.

We have conducted a multicenter trial with 12 medical centers during 2011-2015, using tenofovir disoproxil fumarate (TDF, pregnancy category B) treatment in pregnant women with HBsAg and HBeAg positive and HBV DNA  $\geq 7.5$  log IU/mL in third trimester to reduce mother-to-infant transmission rate. The results indicated that pregnant women received TDF treatment in short-term can effectively reduce the rate of mother-to-infant HBV transmission, but the long-term safety of children and mother has not been investigated. Also, the optimal timing for pregnant women to start TDF therapy and when to stop TDF after they give birth to babies remains uncertain.

The aims of this study are to follow-up the growth and bone development of the children of high risk pregnant women who have received TDF or control group during pregnancy, to monitor the rates of horizontal and occult HBV infection, and

vaccine-induced antibody (anti-HBs) titers of children, and to follow-up the long-term outcome (disease flare, antiviral therapy, and subsequent pregnancy) of the high risk mothers after TDF treatment or control group. In addition, we have continued to conduct clinical trial of TDF therapy during pregnancy. We provided flexible range of time to start and stop the TDF therapy, and may reflect the real-world practice in the future.

The current study is conducted as two parts in 2015-2018. Part one, a total of 98 mother-infant pairs 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- 5 years after delivery of the child to date. Maternal viral loads, HBV markers and ALT levels are tested during this study. 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. In part two, 35 pregnant women with high HBV viral load ( $>10^6$  IU/mL), are recruited in the study, including 26 subjects treated with TDF 300 mg daily starting from 26-30 weeks of gestation (2<sup>rd</sup> to 3<sup>rd</sup> trimester) and continued to 0-2 weeks after delivery, and 9 pregnant women are enrolled as controls with no drug given to the mother. Maternal viral loads and ALT levels are tested before TDF 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.

The results of this study will provide important knowledge on the long-term safety of maternal TDF exposure during 3<sup>rd</sup> trimester of pregnancy for both children and mothers. This information is essential for future wide-application of

perinatal maternal TDF treatment for prevention of mother-to-infant HBV infection.

Keyword : Hepatitis B virus, mother-infant transmission, antiviral therapy, HBeAg, pregnant women

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 $\leq 1\%$ 。然而接種疫苗後仍感染 B 型肝炎，甚或產生肝癌，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，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(佔孕婦人口 2~4%)，其子女帶原率近 10%；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。為了進一步降低 B 型肝炎帶原率，用抗病毒藥物降低生產時母體病毒量，世界各國正積極研究發展的最新防治措施。

國外針對降低母親病毒量之研究指出孕婦產前使用 Lamivudine(孕期 category C)、Telbivudine 或 Tenofovir disoproxil fumarate (TDF, category B) 可降低子女帶原率。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)。因此本研究採用 Category B 作為懷孕母親使用藥物。我們於 100-104 年與國內 14 家醫學中心合作研究，讓 B 肝雙陽性(HBsAg 及 HBeAg 均為陽性)且高病毒量(大於  $10^8$  IU/mL)之孕婦於第三孕期起服用抗病毒藥物 TDF 以降低子女傳染率，並追蹤 B 肝帶原母親在孕期及產後之 B 型肝炎狀況，評估此預防措施對於孕婦及子女之安全性及有效性。目前研究成果顯示，孕婦短期的服用 TDF 確實能有效降低母嬰傳染機率，但在擴大實施前，需先確認



此做法對於母子長期的安全性，另外，對於何時開始投藥為佳以及適當的停藥時機也尚未有定論。

本計畫為延續 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”以及 102-104 年”孕婦篩檢及治療 B 肝以阻斷高危險母嬰傳染”之新增三年性計畫，目的在於追蹤孕婦於懷孕期間短期服用 TDF，對母親及子女所造成的長期影響，包括其子女的骨骼生長發育、B 型肝炎抗體的濃度以及發生水平傳染的機率；母親 B 肝病程的發展包括肝功能及 e 抗原的變化、是否接受抗病毒藥物治療以及下一胎懷孕狀況等。此外本計劃將持續收案高病毒量 B 肝孕婦服用 TDF，並比過去增加提早於孕期開始投藥以及提早停藥的時機之彈性，以提高個案參與意願，並追蹤其結果。

本研究之結果將評估孕婦於產前短期給予抗病毒藥物預防高危險群母嬰 B 肝病毒傳染之措施，對於母親及子女之長期安全性，結果將作為評估擴大實施之可能性，以預防角度降低 B 型肝炎發生率及肝病死亡率，提升整體國人健康。

## 材料與方法：

本研究為一延續性本國多中心研究。本研究第一部份對曾經參與過孕期投以 TDF 治療或對照組的母子進行追蹤，追蹤期間為產後 2-5 年(小孩 2-5 歲)，檢測母親肝功能、B 肝標記、病毒量；子女的部分將會進行抽血，檢測 B 肝標記、骨質代謝標記，視情況允許安排骨密度檢查(DEXA)，並記錄身高體重等成長發育狀況；第二部份，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(+)且病毒量大於  $10^6$  IU/mL 之健康孕婦，願意接受藥物者為”服藥組”，比過去提早於懷孕 26-30 週投以 TDF 300mg 治療，並提早於產後 0-2 週停藥，而相同狀況但不接受藥物治療之孕婦為”對照組”，兩組母親及所生子女都將進行定期抽血追蹤，母親將追蹤肝、腎功能以及病毒量至產後一年，子女將追蹤確認有無感染以及肝功能至一歲，並確認有無產生保護性抗體。

### 第一部份：

#### (一)研究對象：

預計收案 80-100 對母子，其母親曾經參與孕婦於懷於期間服用惠立妥 (Tenofovir; TDF)以減低 B 型肝炎母嬰傳染之相關研究的服藥組(投藥治療 Tenofovir)或對照組(無藥物治療)，母親與子女將一同進入為期三年的追蹤研究。

#### (二)實施方法：

1. 於 2015-2018 年，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，將回門診總共 3 次，每年回診一次(每次回診時間距離上一次回診

間隔 6-18 個月)，母親追蹤時程介於產後 2-5 年，子女追蹤時程介於出生 2-5 歲。

2. 每次回診時，母親的追蹤項目如下：

(1) 抽血 8-10mL，檢驗 AST、ALT、Creatinine、Ca、HBeAg、Anti-HBe、(HBeAg conversion rates)、AFP 以及 HBV viral load。

(2) 記錄母親是否再度懷孕產子，下一胎追蹤情形。

(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. 每次回診時，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 AST、ALT、Cr、Ca、HBsAg、Anti-HBs、Anti-HBc 以及 bone alkaline phosphatase (BAP) isoenzyme 和 25-vitamine-D levels。

(3) 於父母親同意後並且子女能配合的前提下，選擇其中 1 至 2 次回診進行骨質密度檢查(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

服藥組及對照組進行比較分析：

(1) 母親部份：比較兩組 e 抗原陰轉率(HBeAg seroconversion)，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：比較兩組兒童之身高、體重生長狀況(Z score)，水平感染率，B 肝抗體持續狀況，生化檢驗值比較，以及骨質密度比較。

## 第二部份:

### (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)母親，視其意願予以分組。總共收案 40-60 名，願意服藥者參加”服藥組”(投藥 Tenofovir Disoproxil Fumarate 治療)，其他為”對照組”(無藥物治療)。

### (二)實施方法:

#### 1. 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 20-40 歲，B 型肝炎帶原孕婦。

**主要納入條件：**受試者必須於妊娠第一孕期接受 HBsAg 及 HBeAg 篩檢且符合以下條件方能參與本研究

- i. 慢性 B 型肝炎帶原者
- ii. B 型肝炎病毒 e 抗原(HBeAg)陽性
- iii. 血清病毒量大於  $10^6$  IU/mL
- iv. 懷孕 26-30 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

- i. 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
- ii. 孕婦合併有人類免疫缺乏病毒(HIV)、C 型肝炎病毒(HCV)感

染者

- iii. 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
- iv. 孕婦經婦產科超音波篩檢出先天性胎兒異常者
- v. 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 15-20 名 HBeAg 陽性且高病毒量(大於  $10^6$  IU/mL)帶原孕婦可加入計劃，其中願意服藥個案，自懷孕 26-30 週起(第二孕期)投與 Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) 300mg/tab 治療(每日一顆，至生產後 0-2 週止)；不接受藥物治療者為對照組。在進入計畫前之篩選，包括肝腎與肌肉功能檢測(AST、ALT, creatinine、creatine kinase)，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) 我們將在孕婦服用藥物 Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF)前，服用藥物後一個月，生產當天，產後一個月(停止服用藥物)、產後兩個月(停止服用藥物後一個月)、產後四個月(停止服用藥物後三個月)及產後六個月(停止服用藥物後五個月及十二個月)接進行抽血 5~8mL 追蹤其 B 型肝炎病毒量與 AST、ALT，creatinine，creatine kinase，phosphorous，以監測母親 B 型肝炎之發炎狀況以及腎與肌肉功能；在開始服藥時，產後一個月及產後六個月加驗 calcium。產後三個月及產後五個月則進行電訪，詢問母親的健康狀況及安全之照護。對照組個案的追蹤時程與服藥組相同。所生之子女將在產後 24 小時內，6 個月及 12 個月抽血檢驗 B 型肝炎標記 HBsAg，

確定新生兒是否受到感染，以及是否產生保護性抗體。出生時的檢測可以釐清是否為子宮內感染；而在 6 個月大檢測為陽性者，則可藉由 12 個月大確認是否真為 B 肝帶原或已痊癒，因此三次抽血都有其必要性。

(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 creatine 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 則停止藥物投予。

(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)，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。

**對照組**：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)，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。

(7) 參與試驗之帶原母親與其所生子女，均紀錄於個案資料表。在個案

加入計劃後的每次訪視，抽血檢驗結果或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，疾病等狀況都將追蹤記錄。

## **2. 持續與國內醫學中心合作臨床藥物試驗(Tenofovir Disoproxil Fumarate , TDF) ，並依研究倫理相關規定辦理。**

(1) 已經收案的孕婦，為能強化他們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，我們將再次與多家醫院合作，視需要舉辦說明會，加強宣導計畫目的與內容，以期獲得更多醫師支持。

(3) 對於執行臨床試驗計劃，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。

## **3. 維持 B 型肝炎母嬰感染諮詢中心專線運作**

於 102-104 年度計劃本團隊已成立 B 肝母嬰感染諮詢專線。目前運作順利，均由計劃內 B 肝護理師回答相關問題。主要的諮詢問題如：小朋友打過 B 型肝炎疫苗，是不是就不會被感染？B 肝母親是否可以哺餵母乳？小朋友怎麼樣才不會被感染 B 肝？小朋友打疫苗有產生抗體是不是一輩子有效？以上問題顯示國人對於 B 型肝炎的認知尚有待衛教之處，因此透過諮詢專線可以正確且完整給予家長解答。此外，護理師也會給予 B 肝母親們衛教，

告知定期追蹤檢查之重要性，在 B 型肝炎防治的角色中，我們也盡一份心力。



結果：

## 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

目前國內共有 7 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，各中心篩選 B 肝雙陽性且高病毒量之孕婦均持續進行中。現今孕婦手冊中已將 B 肝血清標記檢測(HBsAg、HBeAg)提前至第一孕期檢測，更有利於提早發現個案並進行抽血篩檢病毒量。

## 2. 第一部份：服藥組及對照組的母親與子女長期追蹤狀況

從 2016 年 1 月起，共有 98 對母親與子女一同進入長期追蹤研究，母親為曾參與「孕婦於懷孕期間服用惠立妥(Tenofovir;TDF)以減低 B 型肝炎母嬰傳染」之對照組及服藥組，其中對照組有 42 對母子回診追蹤(含 2 對雙胞胎，子女 44 名)，服藥組有 56 對母子回診追蹤(含 3 對雙胞胎，子女 59 名)。

其中有 32 組母子進行第二次回診之個案(對照組 14 組，服藥組 18 組)，於本次結果一同合併並分析，共有 130 對母子(人次)回診，對照組有 56 對母子回診追蹤(含 2 對雙胞胎，子女 58 名)，服藥組有 74 對母子回診追蹤(含 3 對雙胞胎，子女 77 名)，平均子女追蹤年齡對照組為  $3.86 \pm 1.17$  歲，服藥組為  $3.51 \pm 1.03$  歲( $P=0.07$ )。

### 母親長期追蹤之結果

- (1) 母親 HBV 病毒量統計：對照組平均病毒量為  $7.13 \pm 2.16$  Log IU/mL，服藥組平均病毒量為  $6.95 \pm 2.43$  Log IU/mL，於統計上並無顯著差異( $P=0.69$ )。
- (2) e 抗原陰轉率：對照組中有 8/42 名(19.0%)e 抗原陰轉，服藥組中有 13/56 名(23.2%)e 抗原陰轉，於統計上並無顯著差異( $P=0.80$ )。

(3) 肝功能追蹤：對照組平均 ALT 為  $30.45 \pm 43.50$  U/L，服藥組為  $23.91 \pm 15.67$  U/L，於統計上並無顯著差異( $P=0.24$ )。ALT 之異常人數及百分比如下表：

ALT (U/L)	Control, N=56		TDF, N=74	
	人數	百分比	人數	百分比
40-80 U/L	7	12.5%	6	8.1%
80-200 U/L	2	3.6%	1	1.4%
>200 U/L	1	1.8%	0	0.0%
Total	10	17.9%	7	9.5%

比較對照組與服藥組 ALT 總異常人數，統計並無顯著意義( $P=0.19$ )。

本團隊會協助 ALT 異常個案轉介至成人肝膽腸胃科接受追蹤，且會持續追蹤個案之情形。

### 子女長期追蹤之結果

子女已完成檢測可分析資料為 135 位，包含對照組 58 名(含雙胞胎 2 組)，服藥組 77 名(含雙胞胎 3 組)；包含慢性 B 型肝炎感染(HBsAg 陽性)的兒童共有 6/44 名(13.6%)，服藥組 1/59 名(1.7%)。比較對照組與服藥組之兒童年齡分布(對照組為  $3.86 \pm 1.17$  歲，服藥組為  $3.51 \pm 1.03$  歲， $P=0.07$ )、男女比(對照組男女比為 37：21，服藥組男女比為 39：38， $P=0.16$ )皆無顯著差異。

(1) 評估兒童生長狀況，身高、體重使用 z 分數及生長曲線百分位數值計算，結果如下：

a. 孩童身高 z 分數平均結果：對照組為  $0.32 \pm 1.00$ ，服藥組為  $0.18 \pm 1.14$ ，

兩組無顯著差異(P=0.51)。

- b. 孩童體重 z 分數平均結果：對照組為  $0.23 \pm 0.92$ ，服藥組為  $0.29 \pm 0.89$ ，兩組無顯著差異(P=0.75)。
- c. 對照組身高異常(正常值 3%~97%)之比例為 6.9%(4/58)，服藥組為 5.2%(4/77)，於統計上無顯著差異(P=0.72)。  
對照組體重異常(正常值 3%~97%)之比例為 5.2%(3/58)，服藥組為 5.2%(4/77)，於統計上無顯著差異(P=1.00)。
- d. 服藥組有 1 名 3.51 歲男童，身高百分比位小於 3 個百分位，體重位於 5 個百分位數，個案於台大新竹分院小兒科診治追蹤中。服藥組有 2 名孩童(3.12 歲女童、2.38 歲男童)身高與體重百分比皆大於 97%，於台大小兒科門診持續追蹤。

(2) 血中 25-vitamine-D levels、bone alkaline phosphatase (BAP) isoenzyme、鈣(Ca)以及磷(P)的數值評估：

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

	Control , N=58	TDF; N=77	P 值
P(mg/dl)	$5.17 \pm 0.68$	$5.16 \pm 0.68$	0.89
Ca(mmol/L)	$2.56 \pm 0.18$	$2.68 \pm 0.55$	0.12
BAP(ug/L)	$64.03 \pm 20.47$	$65.54 \pm 20.50$	0.69
Vit.D(ng/mL)	$33.29 \pm 8.28$	$33.69 \pm 9.96$	0.81

b. 分析孩童 25-vitamine-D level :

根據營養性佝僂病全球共識(Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets., 2016)與美國科學院醫學所(IOM)對孩童 25-vitamine-D level 定義，維他命 D 充足(sufficiency)為 20-100 ng/mL(50-250nmol/L)，不足(insufficient)為 12-20 ng/mL(30-50nmol/L)，缺乏(deficient)為<12ng/mL (<30nmol/L)。

參加試驗之孩童 25-OH Vitamin D 皆大於 12.0 ng/dl，無維生素 D 缺乏。參加試驗之孩童 25-vitamine-D level 不足(12.0-20.0 ng/ml)比例，對照組有 2/58(3.4%)名，服藥組有 6/77(7.8%)名，於統計上無顯著差異(P=0.47)。

(3) 肝功能評估：

- a. 平均 ALT (U/L)：對照組孩童平均 ALT 為  $12.97 \pm 7.30$  U/L，服藥組孩童為  $11.70 \pm 4.40$  U/L，兩組比較統計上無顯著差異(P=0.22)。
- b. ALT 異常(ALT > 40 U/L)人數比例：對照組有 1/58 名(ALT=46 U/L，1.7%)，服藥組為 0/77 名(0.0%)，兩組比較統計上無顯著差異(P=0.43)。
- c. Anti-HBs 陽性率( $\geq 10$ mIU/mL)：排除慢性 B 型肝炎感染(HBsAg 陽性)的兒童 5 名(對照組 4 名，服藥組 1 名)資料，可分析 Anti-HBs 陽性率之孩童回診紀錄共有 126 名，對照組 50 名，服藥組 76 名。分析各年齡層之 Anti-HBs 陽性率(如下表)，對照組與服藥組並無顯著差異。

Anti-HBs 陽性率	Control,N=50		TDF,N=76		P 值
	人數	百分比	人數	百分比	
≥5 歲	8/8	100.0%	7/8	87.5%	1.00
4-5 歲	15/18	83.3%	19/23	82.6%	1.00
3-4 歲	9/10	90.0%	19/21	90.5%	1.00
<3 歲	13/14	92.9%	23/24	95.8%	1.00
Total	45/50	90.0%	68/76	89.5%	1.00

(4) 骨質密度檢查：

參與長期追蹤的兒童共進行 59 次骨密度檢查，檢查部位為 Hip(Left)與 Lumbar Spine。對照組有 26 次，服藥組 33 次(含 1 對雙胞胎)；

比較對照組與服藥組之兒童年齡分布(對照組  $4.36 \pm 0.87$  歲，服藥組為  $3.93 \pm 0.80$  歲， $P=0.06$ )與男女比(對照組男女比 16:10，服藥組男女比 14:19， $P=0.19$ )，皆無顯著意義。

將孩童根據年齡分為滿 2-3 歲，4-5 歲，進行分析：

孩童平均骨質密度之 Hip(Left)分析：對照組與服藥組於統計上並無顯著差異。

Dexa-Hip(left) (g/cm <sup>2</sup> )	Control, N=26	TDF, N=33	P value
4-5 歲	$0.577 \pm 0.042$ (n=21)	$0.560 \pm 0.077$ (n=19)	0.41
2-3 歲	$0.492 \pm 0.072$ (n=5)	$0.487 \pm 0.059$ (n=14)	0.89

另本研究也收集孩童 Lumbar Spine 之骨質密度，由於兒童 DEXA 之分析特性與成人不同，需請影像科專家重新設計兒童適合之分析方式，預計於計畫第三年報告結果。

### 3. 第二部份：

#### 針對 HBeAg 陽性孕婦進行 B 型肝炎抗病毒藥物 Tenofovir(TDF) 臨床試驗

- (1) 從 2016 年 1 月起，各合作醫院篩檢出的 B 肝 s 及 e 抗原雙陽孕婦共有 128 名，無法聯繫及不符合收案條件者共 80 名，有 48 名接受 B 型肝炎病毒量檢測，其中有 42 名(87.5%)病毒量超過  $10^6$  IU/mL，已有 35 名符合收案條件且願意加入，對照組有 9 名，服藥組有 26 名。
- (2) 病毒量(Base Line,D0)檢測值：對照組為  $7.98 \pm 0.50$  Log IU/mL(7.10~8.54 Log IU/mL)，服藥組平均為  $8.42 \pm 0.27$  Log IU/mL (7.95~8.95 Log IU/mL)，兩者比較有顯著差異(P=0.004)。但考量對照組個案數少，本團隊會將持續收案、增加個案數再分析。
- (3) 分析已生產之個案 29 名，對照組個案 8 名和服藥組個案 21 名的病毒量平均值如下：

HBV viral load (log IU/ml)	Control N=8	TDF N=21
服藥前(Base Line, D0)	$7.98 \pm 0.50$	$8.42 \pm 0.27$
服藥後四週(D1m)	$8.03 \pm 0.51$	$5.13 \pm 0.86$
服藥後八週(Labor Day,P0)	$8.08 \pm 0.55$	$4.47 \pm 0.92$

對照組 Base Line 的病毒量和接受追蹤後八週(P0)的病毒量平均差為-0.11

$\pm 0.36$  Log IU/mL；服藥組個案在開始服用 TDF 到生產為止，病毒量平均下降  $3.95 \pm 0.92$  Log IU/mL。

### 子女 HBV 感染狀況

分析已追蹤至生產日個案所生子女 31 名，對照組 9 名(含 1 對雙胞胎)、服藥組 22 名(含 1 對雙胞胎)；皆是 37 週~40 週之足月兒，且健康情形良好。

- (1) 完成 6 個月追蹤的嬰兒共 23 名，對照組有 1/7 名 HBsAg 陽性，服藥組有 0/16 名 HBsAg 陽性。結合一期研究(102-104 年)收案之個案分析，子女 6 個月大時，控制組 HBsAg 陽性率為 12.12%(12/99)，服藥組 HBsAg 陽性率為 1.63%(2/123)，兩者具有顯著差異(P=0.002)。
- (2) 完成 12 個月追蹤之子女共 13 名，對照組 1 名與服藥組 12 名，且皆為 HBsAg 陰性。結合一期研究個案分析，子女 12 個月大時，控制組 HBsAg 陽性率為 10.75%(10/93)，服藥組 HBsAg 陽性率為 1.68%(2/119)，兩者具有顯著差異(P=0.006)。

### 母親服藥安全性及肝功能追蹤

分析母親肝功能：已追蹤至產後六個月母親共有 25 名，對照組母親 6 名，服藥組母親 19 名。

- (1) 分析對照組和服藥組產前平均 ALT，於統計上並無顯著差異。
- (2) 分析產後一個月至產後六個月(P1M-P6M)之 ALT 異常人數，分析如下：
  - a. P1 至 P6M Peak ALT 之異常人數及百分比：

ALT (U/L)	Control, N=6		TDF, N=19	
	人數	百分比	人數	百分比
ALT 40-80 U/L	2	33.3%	6	31.6%
ALT 80-200 U/L	2	33.3%	3	15.8%
ALT>200 U/L	0	0.0%	2	10.5%
Total	4	66.7%	11	57.9%

比較對照組與服藥組 ALT 總異常人數比例，統計並無顯著意義 (P=1.00)。且服藥組異常個案有 9/11 名(81.8%)於追蹤期間 ALT 自然恢復正常值(ALT<40 U/L)。

- b. 服藥組 19 名中，提早於生產當天停藥個案有 3 名，生產後 7 天停藥個案有 3 名，生產後 14 天停藥個案 13 名，結合一期研究(102-104 年)於產後 30 天停藥個案 103 名，依照停藥時間分組並分析 P1M-P6M Peak ALT 之異常人數及百分比如下表：

停藥時間/人數 ALT (U/L)	生產當天 停藥 N=3	產後 7 天 停藥 N=3	產後 14 天 停藥 N=13	產後 30 天 停藥 N=103
ALT 40-80 U/L	0	0	6	23
ALT 80-200 U/L	2	0	1	27
ALT>200 U/L	1	0	1	2
Total	3 (100.0%)	0 (0.0%)	8 (61.5%)	52(50.5%)

比較產後 30 天與產後 14 天停藥，統計並無顯著意義(P=0.56)。



本團隊對於所有 ALT 異常個案將密切追蹤並協助個案轉至成人肝膽科，並將持續收案、增加個案數分析。

- c. 其餘個案發生不良反應事件。服藥組 1 名個案在開始服用藥物後有短暫發生噁心嘔吐感副作用，經研究醫師評估後，使用胃腸藥物(Nacid、Prometin)治療，2 週後，不良反應已解除，繼續完成服藥療程。

討論：

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。於 102-104 年”孕婦篩檢及治療 B 肝以阻斷高危險母嬰傳染”計畫中，發現部份高病毒量的母親不願意服用 TDF 治療的原因是產後一個月的投藥期間不能餵母乳，故本計畫縮短產後服藥的時間以提高個案參與率(放寬至孕期 26~30 週開始服藥，產後兩週停止服藥)。目前兩組收案比例為 26:9(服藥組:對照組)，服藥組個案在生產時病毒量明顯下降，平均下降  $3.95 \pm 0.92$  log IU/mL，而未服藥的對照組個案病毒量在生產前後並無改變。本案之結果，發現高病毒量的懷孕婦女投以短期的 TDF 治療，能有效降低生產時的病毒量，同時也能降低孩童 HBsAg 陽性率。

個案服用 TDF 縮短至產後 2 週內，個案接受治療的意願提高；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，我們也監測到部分母親於產後一至六個月肝功能上升，與第一期計畫服藥至產後 30 天的個案比較肝功能異常進行比較(產後一至六個月肝功能異常人數百分比:產後 2 週 61.5%，產後 30 天 50.5%， $P=0.56$ )，並無顯著差異，對於母親產後肝功能之影響需密切追蹤。本案對母親會持續進行安全性評估，並鼓勵母子一併進行長期追蹤，而成果將作為推廣擴大本研究之依據。

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，初步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明顯差異。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。

於後續追蹤時，我們亦收集母親之資訊，少部份母親於 102-104 年計劃停

止後(及生產後一年停止追蹤)，就並未再接受過 B 肝追蹤，因此本團隊也肩負國內 B 肝衛教之重任，有義務向 B 肝病患之家庭做衛教推廣。

## 結論與建議：

於追蹤於 102-104 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，目前顯示服藥組與對照組並未有明顯差別，我們需要更多個案數，以確認孕婦於懷孕期間短期服用 TDF，對母親及子女所造成的長期影響。

針對 HBsAg 陽性孕婦進行 B 行肝炎抗病毒藥物試驗初步成果顯示：高病毒量服藥母親所生子女感染風險可大幅下降，顯示短期的 TDF 治療對母親及子女是有益的。且目前收案兩組比例為 26：9(服藥組:對照組)，服藥組意願明顯上升，我們將持續增加個案數觀察整體趨勢。追蹤個案產後之安全性評估，部分母親於產後一至六個月肝功能上升，對於母親產後肝功能之影響需持續密切追蹤，並鼓勵母子一併進行長期追蹤，而成果將作為推廣擴大本研究之依據。

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，預期對於未來 B 肝感染之高危險群的預防措施，做出指標的成果，進一步將可成為 B 肝防治政策。因此為確認此法能有效達到降低高危險族群母嬰傳染，我們需要更長期的研究追蹤。

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  $4.47 \pm 0.92 \log \text{ IU/mL}$ ，無明顯不良副作用，顯示此藥物之接受度頗佳，且控制病毒量之效果良好。而收案人數符合預期，顯示研究達成預期收案數之可行性高。
2. 有部份高病毒量的母親不願意服用 TDF 治療的原因是產後一個月的投藥期間不能餵母乳，本計畫縮短產後服藥的時間以提高個案參與率，並且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，此更動明顯增加高病毒量母親願意服用 TDF 治療的意願。本案對於提前停藥之母親會進行安全性評估，並鼓勵母子一併進行長期追蹤，而成果將作為推廣擴大本研究之依據。
3. 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。

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. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. S Fontana RJ . Side effects of long-term oral antiviral therapy for hepatitis B. *Hepatology*. 2009; 49(5 Suppl):S185-95.

8. Patton, H. and T.T. Tran, Management of hepatitis B during pregnancy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014; 11: 402-409.
9. Bzowej, N.H., Hepatitis B Therapy in Pregnancy. *Curr Hepat Rep* 2010;9:197-204.
10. Pan, C.Q. and H.M. Lee, Antiviral therapy for chronic hepatitis B in pregnancy. *Semin Liver Dis* 2013;33:138-146.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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.

17. 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.
18. 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
19. 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.
20. Yu, M.M., Q. Jiang, Y. Ji, et al., Comparison of telbivudine versus lamivudine in interrupting perinatal transmission of hepatitis B virus. *J Clin Virol* 2014;61:55-60.
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. Viganò A, Zuccotti GV, Puzzovio M, et al. Tenofovir disoproxil fumarate and bone mineral density: a 60-month longitudinal study in a cohort of HIV-infected



youths. *Antivir Ther.* 2010;15:1053-8.

圖表：無

附錄：無

計畫編號：MOHW106-CDC-C-114-123111

衛生福利部疾病管制署 106 年委託科技研究計畫

總計畫：特殊族群流行病學、孕婦 B 型肝炎 S 抗原濃度檢驗應用與孕婦抗病毒藥物治療之母嬰安全性評估

計畫名稱：子計畫 2-評估孕婦 B 型肝炎篩檢以 B 肝表面抗原定量分析，作為預測病毒量濃度與 e 抗原定性檢驗之可行性

106 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：106 年 1 月 1 日至 106 年 12 月 31 日

\*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 9 頁

(十一) 結果..... 第 12 頁

(十二) 討論 ..... 第 20 頁

(十三) 結論與建議 ..... 第 22 頁

(十四) 計畫重要研究成果及具體建議 ..... 第 23 頁

(十五) 參考文獻 ..... 第 24 頁

附錄：本期發表論文目錄.....第 27 頁

共 27 頁

(1)中文摘要：

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%，但在過去研究中發現，仍有少數兒童接受預防注射卻仍感染到 B 肝病毒。母親的高濃度病毒量是母子傳染及小孩接受預防注射後卻仍感染到 B 肝病毒的重要危險因子，B 肝表面抗原定量是近年來逐漸普及的檢驗方法，其費用遠低於 B 肝病毒濃度之定量。在 e 抗原陽性的病人所測得之 B 肝表面抗原定量(HBsAg)較高，因而 B 肝表面抗原定量(HBsAg)有可能可以取代病毒量，成為找出高傳染風險的 B 肝帶原孕婦之較經濟的檢驗方式。本研究目的是探討：母親生產時的血清 B 肝表面抗原定量(HBsAg)與 e 抗原陽性及病毒量之間的關係，以及可否作為預測其小孩得到 B 肝病毒感染的指標。

本研究為三年期計畫，今年為第二年，母親於產前或生產當時抽血檢驗 B 型肝炎表面抗原濃度、病毒濃度；其子女於出生時、4-6 個月大及 12-18 個月大時，抽血檢驗 B 肝表面抗原，了解是否受到 B 肝病毒感染；並利用過去已執行計畫之既存檢體，對 B 肝帶原母親血清進行表面抗原濃度測定及統計分析。

第一、二年收案共有 155 組，其中出生後已完成 6 個月追蹤共有 89 組，並利用過去 B 肝母子前瞻研究既有之檢體共分析 400 名母親的 B 肝表面抗原定量濃度，其中 e 抗原陽性母親有 159 名，e 抗陰性母親共 241 名，分析後了解 B 肝表面抗原濃度可區分 e 抗原陽性與 e 抗原陰性( $P < 0.0001$ )；其中 e 抗原陽性母親，B 肝表面抗原濃度與病毒量成正相關性，估計高病毒量母親的表面抗原定量濃度皆在 3.5-4.0 Log IU/mL 以上。我們並以 qHBsAg 2000 IU/mL、

3000 IU/mL、10000 IU/mL 作為 cut-off，分別分析其預測母親 HBeAg 陽性，及病毒量高於 6.0 log IU/mL 之不同之敏感度及特異度。

未來研究之結果可應用於 B 肝帶原孕婦之產檢，找出病毒量較高、較容易傳染之孕婦。若能有檢驗費用較病毒定量低，而和病毒濃度同樣具有預測 B 型肝炎病毒母子傳染效果的檢驗法，可進一步降低我國 B 肝病毒母子傳染及 B 肝病毒感染相關疾病。

關鍵詞：B 型肝炎、B 肝表面抗原定量、母子傳染、周產期傳染、病毒量





(2)英文摘要：

Since 1984, Taiwan has implemented the universal neonatal HBV immunization program, and the prevalence rates of chronic HBV infection has decreased from 10-20% down to 1% in the immunized population. Immunoprophylaxis reduces but does not completely eradicate HBV transmission. Mother-to-infant HBV transmission causes the majority of cases with immunoprophylactic failure. High maternal viral load is the most important risk factor related to mother-to-infant HBV transmission and immunoprophylactic failure. Hepatitis B surface antigen (HBsAg) quantification becomes commonly available recently, and the cost is much less than HBV viral load quantification. Therefore HBsAg has the potential to replace HBV viral load, serving as important marker to identify high risk HBV pregnant women for mother-to-infant transmissions.

The purpose of this study is to assess the roles of hepatitis B surface antigen quantitation (HBsAg) levels in pregnant mothers in comparison to HBV viral loads and HBeAg positivity, as well as its feasibility of wide application. In addition, we will also test that whether maternal HBsAg levels can serve as a predictor of their children with risk of HBV infection.

This is a 3-year project. In this second year, we have recruited 155 mother-infant pairs with positive maternal HBsAg, and 89 pairs followed-up to 6 months after birth. Maternal blood samples were collected prior to or at delivery. Infants were tested for HBsAg at 0, 4-6 months and at 12-18 months of age. We have also performed quantitative HBsAg (qHBsAg) levels from stored serum samples of 400 mother-infant pairs from previous studies. The results showed that the qHBsAg levels can distinguish mothers with HBeAg positivity and negativity ( $P < 0.0001$ ). Of mothers with HBeAg positivity, those with high viral load above 6

$\text{Log}_{10}\text{IU/mL}$  tended to have qHBsAg levels above 3.5-4.0 Log IU/mL.

HBV infection is an important issue relating to public health. The prevailing hepatitis B vaccination cannot completely block the mother-to-infant transmission of HBV, especially mothers with HBeAg positivity and high viral load. Further completion of this project will facilitate our understanding of the prenatal screening and intervention protocol for HBsAg-positive pregnant women in the future. The results will be useful to further decrease maternally transmitted HBV infection and diseases related to HBV infection.

keywords : HBsAg, HBV DNA, Hepatitis B, Mother-to-infant HBV transmission

(一)前言：

台灣實施新生兒 B 型肝炎預防注射超過二十年，已有廣大成效[1,2,3]，台灣及世界各國在實施疫苗注射後，B 肝病毒之帶原率及相關疾病發生率均顯著下降[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]。我們更進一步發現，B 肝帶原母親之病毒濃度量高於  $10^7$ - $10^8$  copies/mL 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 [11-14]。

雖然懷孕時期用藥對母親及胎兒健康之影響仍有部分疑慮，但我們團隊及國際其他團隊已發表高病毒濃度的 B 型肝炎帶原孕婦服用抗病毒藥物之療效，把母親體內之 B 型肝炎病毒量降低來減少母子傳染，預防感染成效令人滿意[15-20]。因此，為了減少 B 肝病毒的母子傳染，有學者建議：在未來 B 肝帶原孕婦產檢應增加 B 肝病毒濃度定量檢驗，找出高病毒濃度的 B 肝帶原孕婦來予以進一步治療[21-23]。但 B 型肝炎病毒濃度檢驗費用昂貴，替所有 B 肝帶原的孕婦將增加一筆可觀的產檢費用支出，且許多 B 型肝炎高流行地區常是資源有限之國家，B 肝病毒量檢驗的成本和實用性將會有所限制。

B 型肝炎表面抗原定量是近年來非常普遍的檢驗方法，其檢驗費用低於 B 肝病毒量濃度之測量。相對於以往臨床醫師只根據 B 肝表面抗原的定性（陽性或陰性）來判別病人是否受到 B 肝病毒感染，B 肝表面抗原之定量可用於協助臨床醫師區分慢性 B 型肝炎患者是處於病程中的哪一個時期、預測慢性 B

型肝炎患者使用抗病毒藥物之效果、甚至可以預測病人日後是否可清除 B 型肝炎病毒，及日後是否可能發生肝癌[24-29]。因此，B 型肝炎表面抗原定量是否可作為預測 e 抗原陽性及病毒量高低，已成為未來臨床研究之重點[30-32]。

通常 B 肝帶原高病毒量之母親其 B 肝表面抗原定量也較高[33]，故推測高 B 肝表面抗原定量的母親，可能有更高的風險，將 B 型肝炎病毒傳染給孩子。

本研究的目的是了解 B 肝帶原母親之表面抗原定量、e 抗原陽性及病毒量濃度間的關係，並研究以母親 B 肝表面抗原定量(HBsAg)預測子女 B 肝周產期感染及子宮內感染的有效性。未來研究預期結果將作為新一代 B 肝防疫政策之規劃重點參考，可應用於 B 肝帶原孕婦之產檢，找出病毒量較高、較容易傳染之孕婦先予以進一步治療。若能有方法較普遍、費用較低但和病毒濃度同樣具有預測 B 型肝炎病毒母子傳染效果之檢驗方式，可進一步降低我國 B 肝病毒母子傳染及 B 肝病毒感染相關疾病，讓 B 肝之預防，從出生前即開始，保護下一代免受 B 肝感染之威脅。

## (二)材料與方法：

## 研究目的:

評估孕婦之 B 型肝炎篩檢以 B 肝表面抗原定量(quantitative HBsAg levels) 分析，作為預測母親病毒量濃度與 e 抗原定性檢驗之可行性，並研究以母親 B 肝表面抗原定量預測子女 B 肝周產期感染及子宮內感染的有效性。

## 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 200 組 B 肝帶原母親及嬰兒，同時也納入「B 型肝炎病毒子宮內母子感染之危險因子探討」計劃中 200 組母親之血清測定表面抗原定量，將母親及子女各項 B 肝的實驗室檢驗報告共同分析。

## 進行步驟:

1. 研擬與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:(第一~二年)

A). 於本院及國內各合作醫院進行，收集本院及其他合作醫院懷孕婦女於產前檢查時，檢驗結果為 B 型肝炎 HBsAg 呈陽性帶原者，需排除在懷孕期間接受抗病毒藥物治療及人類免疫缺陷病毒 (Human Immunodeficiency Virus, HIV) 陽性者。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，則簽署同意書收案。

B). 依病歷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). 母親及嬰幼兒資料建檔，參與研究之產婦在嬰兒出生後，立即登錄於檔案中，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，出生前後異常及原因等變項。

### 追蹤及抽血時程(第一至第三年)

1. 參與研究之母親，在產後 1 天內、產後 4-6 個月及產後 12-18 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 HBc、HBeAg、Anti- HBe，轉氨酵素 AST/ALT，於產後 4-6 個月及產後 12-18 個月時加驗胎兒蛋白(AFP,  $\alpha$ -Fetoprotein)，病毒量之檢測則是在產前或產後 1 天內，及產後 4-6 個月進行。
2. B 型肝炎表面抗原定量: ARCHITECT HBsAg assay, a chemiluminescent microparticle immunoassay (Abbott).
3. 所生子女在出生 1 天內抽取 3~5CC 全血並分離血清，檢測 B 型肝炎標記 HBsAg，出生 4-6 個月大及 12-18 個月大時檢測 B 型肝炎標記 HBsAg、Anti-HBs 及轉氨酵素 AST/ALT。
4. 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。
5. 若子女已完成最後一次抽血追蹤，其 HBsAg、Anti-HBs 檢驗結果皆呈陰性，則依疾管署建議需再給予一劑 B 型肝炎預防疫苗。
6. B 型肝炎病毒量：Abbott RealTime HBV assay (Abbott Molecular Inc., Des

Plaines, IL, USA). The lower and upper limits of quantification are 15 IU/mL (51.2 copies/mL) and 109 IU/mL ( $3.4 \times 10^9$  copies/mL), respectively.

### 統計分析 (第三年)

由以上資料進行母親之 B 型肝炎表面抗原濃度、e 抗原陽性及母親病毒濃度分析，使用相關性分析，單變項及多變項分析，探討未來是否能以母親 B 肝表面抗原定量來評估其病毒量高低及 e 抗原陽性之可行性，並可否作為預測其子女感染到 B 肝病毒的指標。

### (三)結果：

本計畫為三年計畫，今年為第二年，計畫執行順利，以下為第二年期末研究

成果：

1. 新收案之 B 肝母子追蹤:

**A). 合作醫院之倫委會申請及撰寫**

合作的醫院倫委會皆已通過，目前依各家醫院規定，每年均繳交持續審查或進度報告、主持人資格文件更新報告之填寫及送件。

**B). B 肝母子收案進度:**

a. 目前共收案 155 位母親簽署同意書，同意母親及子女加入本研究之追蹤，已收案且進行抽血之母親為 155 位、子女共 162 位；其所生子女資料已建檔，其中 74 位為剖腹生產，另外 88 位母親為自然生產。母親平均生產年齡為 36.7 歲。

b. 所生子女平均出生週數:38 週；平均出生體重 3003 公克，其中男性:78 名，女性:84 名。

**C). 周產期母親 e 抗原和 B 型肝炎病毒濃度量，以及子女感染之關係**

a. 在 155 位帶原母親中 HBsAg(+)/HBeAg(+) 有 48 名，e 抗原陽性母親占收案比率為 30%，母親產後 24 小時內平均病毒量濃度為  $8.39 \pm 1.00 \log_{10}$  IU/mL；HBsAg(+)/HBeAg(-) 母親有 107 名，產後 24 小時內平均病毒量濃度為  $5.20 \pm 1.50 \log_{10}$  IU/mL。

b. 已完成追蹤至 6 個月大共有 89 名子女，其中有 30 名為 HBeAg(+) 帶原母親所生，子女 6 個月大 HBsAg 陽性者 3/30 名，其母親平均病毒量為  $8.26 \log_{10}$  IU/mL，另 59 名為 HBeAg(-) 帶原母親所生子女，子女 6 個月大所檢驗的 HBsAg 皆呈陰性，其母親平均病毒量為  $4.24 \log_{10}$  IU/mL。

c. 已完成追蹤至 12 個月大共有 37 名子女，其中有 10 名為 HBeAg(+) 帶原母親所生，子女 12 個月大 HBsAg 陽性者 1/10 名，其母親病毒量為



8.16 log<sub>10</sub> IU/mL，已轉介至小兒腸胃科門診做長期追蹤，另 27 名為 HBeAg(-)帶原母親所生子女，子女 12 個月大所檢驗的 HBsAg 皆呈陰性。

d. 連同前三年計畫「B 型肝炎病毒子宮內母子感染之危險因子探討」及新收案之 HBeAg(+)母親共 213 位將剖腹產與自然產分開計算(表一)。

(表一)

	Infant HBsAg(+)	Infant HBsAg(-)
剖腹產	5	92
自然產	13	103
Total	18	195

*P=0.12*

另篩選 HBeAg(+)且 HBV DNA > 6.0 log IU/mL 之母親共 157 位(表二)。

(表二)

	Infant HBsAg(+)	Infant HBsAg(-)
剖腹產	4	62
自然產	13	78
Total	17	140

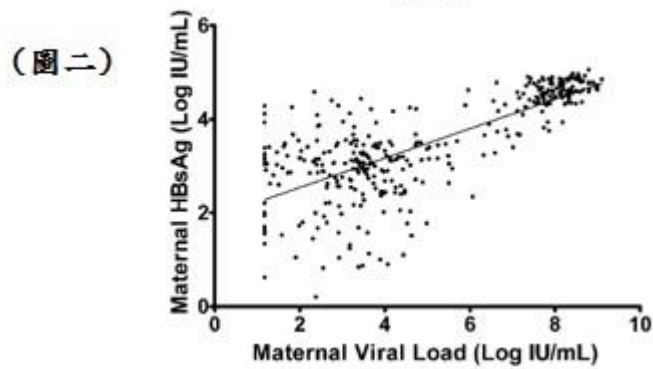
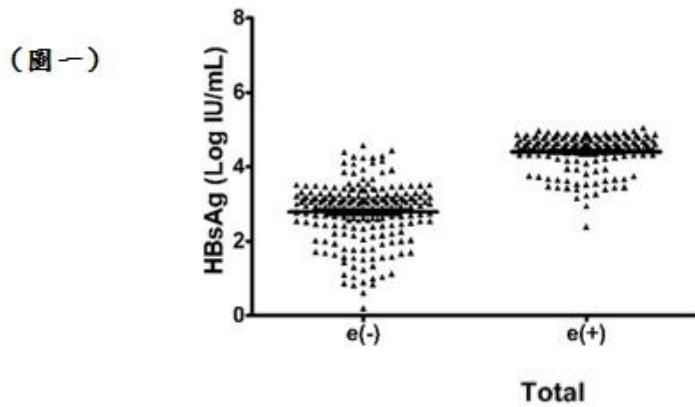
*P=0.10*

## 2. 使用既有檢體進行 B 型肝炎表面抗原定量分析

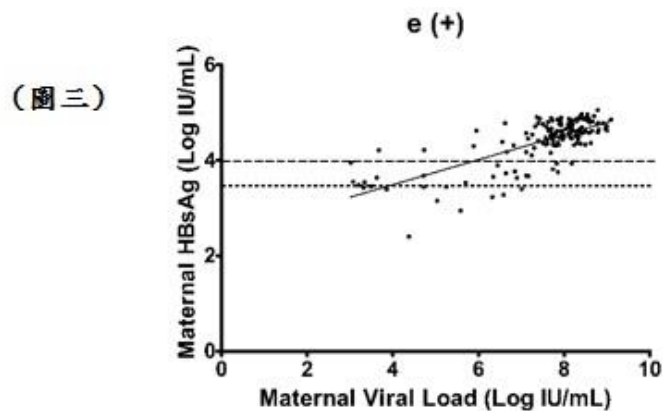
將過去 B 肝母子前瞻研究既有之檢體，測定 B 型肝炎表面抗原定量與 B 型肝炎病毒量定量兩者進行分析，確認其檢驗定量的品質。預計分析 400 支檢體，目前已完成 400 支。

A) 利用 400 名個案之產後三天內血清進行 B 型肝炎表面抗原及 B 型肝炎病毒量進行分析，發現 e 抗原陽性母親之表面抗原濃度高於 e 抗原陰性母親 ( $p < 0.0001$ )，其分佈大致可分為兩群(圖一)。高病毒量個案(HBV

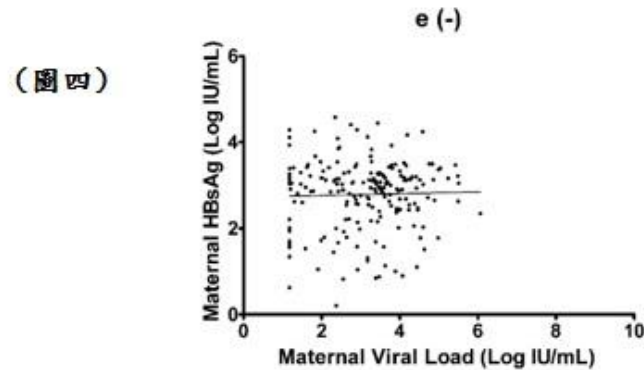
viral load >6 log IU/mL 者)，表面抗原定量濃度亦較高(圖二)



B)將其中 159 名 e 抗原陽性個案產後三天之血清進行 B 型肝炎表面抗原及 B 型肝炎病毒量分析，e 抗原陽性的母親之 HBV viral load 及 HBsAg 定量濃度均高；HBsAg 定量濃度高於 3.5-4.0 Log IU/mL 者，母親 HBV viral load 多高於 6.0 log IU/mL。



C)其中 241 名 e 抗原陰性個案產後三天之血清進行 B 型肝炎表面抗原及 B 型肝炎病毒量分析，e 抗原陰性的母親之 HBV viral load 約在 <5 log IU/mL，HBsAg 定量濃度大多數 <4.0 Log IU/mL。



D)依委員建議，為了便於臨床醫師運用，因此利用 qHBsAg 2000 IU/mL、3000 IU/mL、10000 IU/mL(相對於 qHBsAg 3.3 log IU/mL、3.47 log IU/mL、4.0 log IU/mL)分析作為預測 HBeAg(+)之 cut off level 之可能性(表三、表四、表五)。

a. 以 qHBsAg 2000 IU/mL 作為預測 HBeAg(+)之 cut off level(表三)，e 抗原陽性母親之 qHBsAg  $\geq 2000$  佔 96.8%(154/159)，e 抗原陰性母親 qHBsAg <2000 佔 53.9%(130/241)，由 qHBsAg  $\geq 2000$  IU/mL 預測母親 HBeAg 陽性之敏感度為 96.8%，特異度為 53.9%，陽性預測值為 58.1%，陰性預測值為 96.3%。

(表三)

	HBeAg(+)	HBeAg(-)
qHBsAg $\geq 2000$	154	111

qHBsAg <2000	5	130
Total	159	241

b. 以 qHBsAg 3000 IU/mL 作為預測 HBeAg(+)之 cut off level(表四)，e 抗原陽性母親之 qHBsAg  $\geq 3000$  佔 95.6%(152/159)，e 抗原陰性母親 qHBsAg <2000 佔 60.6%(146/241)，由 qHBsAg  $\geq 3000$  IU/mL 預測母親 HBeAg 陽性之敏感度為 95.5%，特異度為 60.6%，陽性預測值為 61.5%，**陰性預測值為 95.4%**。

(表四)

	HBeAg(+)	HBeAg(-)
qHBsAg $\geq 3000$	152	95
qHBsAg <3000	7	146
Total	159	241

c. 以 qHBsAg 10000 IU/mL 作為預測 HBeAg(+)之 cut off level(表五)，e 抗原陽性母親之 qHBsAg  $\geq 10000$  佔 93.1%(148/159)，e 抗原陰性母親 qHBsAg <2000 佔 77.2%(186/241)，由 qHBsAg  $\geq 10000$  IU/mL 預測母親 HBeAg 陽性之敏感度為 93.1%，特異度為 77.2%，陽性預測值為 72.9%，**陰性預測值為 94.4%**。

(表五)

	HBeAg(+)	HBeAg(-)
qHBsAg $\geq 10000$	148	55
qHBsAg <10000	11	186

Total	159	241
-------	-----	-----

E)由於目前孕婦治療的建議病毒量主要為 $>6.0 \log \text{ IU/mL}$ ，因此我們分析利用 qHBsAg 2000 IU/mL、3000 IU/mL、10000 IU/mL 作為預測母親的病毒量 $>6.0 \log \text{ IU/mL}$ 的敏感度及特異性(表六、表七、表八)。

a. 以 qHBsAg 2000 IU/mL 作為預測母親的病毒量 $>6.0 \log \text{ IU/mL}$ (表六)，病毒量 $\geq 6.0 \log \text{ IU/mL}$  母親，qHBsAg  $\geq 2000$  者佔 97.8%(136/139)， $<6.0 \log \text{ IU/mL}$  之母親 qHBsAg  $<2000$  者佔 70.1%(183/261)，由 qHBsAg  $\geq 2000 \text{ IU/mL}$  預測母親的病毒量 $>6.0 \log \text{ IU/mL}$  之敏感度為 97.8%，特異度為 70.1%，陽性預測值為 63.6%，陰性預測值為 98.4%。

(表六)

	HBV DNA $\geq 6.0$ log IU/mL	HBV DNA $<6.0$ log IU/mL
qHBsAg $\geq 2000$	136	78
qHBsAg $<2000$	3	183
Total	139	261

b. 以 qHBsAg 3000 IU/mL 作為預測母親的病毒量 $>6.0 \log \text{ IU/mL}$ (表七)，病毒量 $\geq 6.0 \log \text{ IU/mL}$  母親，qHBsAg  $\geq 3000$  者佔 97.8%(136/139)， $<6.0 \log \text{ IU/mL}$  之母親 qHBsAg  $<3000$  者佔 70.1%(183/261)，由 qHBsAg  $\geq 3000 \text{ IU/mL}$  預測母親的病毒量 $>6.0 \log \text{ IU/mL}$  之敏感度為 97.1%，特異度為 79.3%，陽性預測值為 71.4%，陰性預測值為 98.1%。

(表七)

	HBV DNA $\geq 6.0$	HBV DNA $<6.0$
--	--------------------	----------------

	log IU/mL	log IU/mL
qHBsAg $\geq$ 3000	135	54
qHBsAg < 3000	4	207
Total	139	261

c. 以 qHBsAg 10000 IU/mL 作為預測母親的病毒量  $>6.0$  log IU/mL (表八)，病毒量  $\geq 6.0$  log IU/mL 母親，qHBsAg  $\geq 10000$  者佔 97.8% (136/139)， $<6.0$  log IU/mL 之母親 qHBsAg  $<10000$  者佔 70.1% (183/261)，由 qHBsAg  $\geq 10000$  IU/mL 預測母親的病毒量  $>6.0$  log IU/mL 之敏感度為 88.5%，特異度為 92.7%，陽性預測值為 86.6%，陰性預測值為 93.8%。

(表八)

	HBV DNA $\geq 6.0$ log IU/mL	HBV DNA $< 6.0$ log IU/mL
qHBsAg $\geq 10000$	123	19
qHBsAg $< 10000$	16	242
Total	139	261

F) 以 qHBsAg 3000 IU/mL 作為預測 HBeAg(+) 之母親 HBV DNA  $> 6.0$  log IU/mL (表九)，qHBsAg  $\geq 3000$  者且病毒量  $\geq 6.0$  log IU/mL 母親佔 97.8% (134/137)，qHBsAg  $< 3000$  者且病毒量  $< 6.0$  log IU/mL 母親佔 45.5% (10/22)，以 qHBsAg 3000 IU/mL 作為預測 HBeAg(+) 之母親 HBV DNA  $> 6.0$  log IU/mL 之敏感度為 97.8%，特異度為 45.5%，陽性預測值為 91.8%，陰性預測值 76.9%。

(表九)

	HBV DNA $\geq 6.0$	HBV DNA $< 6.0$
	log IU/mL	log IU/mL
qHBsAg $\geq 3000$	134	12
qHBsAg $< 3000$	3	10
Total	137	22

### 3. B 型肝炎表面抗原定量的經費需求

本計畫檢測 qHBsAg 每一位檢體皆需 1-2 次稀釋後才能上機檢驗出精確數值，本計畫上機成本費用為 120-240 元/人，人工稀釋費用未列入計算，HBV DNA 檢驗成本費用 1300 元/次，為了解若擴大實施 qHBsAg 孕婦篩檢的經費需求，與 HBV DNA 檢測之經費差異，我們調查了 8 家合作醫學中心/醫院之檢驗費用，HBV viral load 與 qHBsAg 價格，HBV viral load 健保價為 2000 元，8 家醫院經調查皆有檢驗此項目，自費價介於 2000~3000 元之間；而 HBsAg 因健保只有給付定性(陽性與陰性)檢測，HBsAg 定性 160 元、HBeAg 定性 250 元，合作醫院中僅 4 家有提供 qHBsAg 檢驗，自費價位落於 208-800 元之間，但大部分醫院仍無法檢測出所有濃度。

#### (四)討論：

自 1984 年開始施行 B 肝疫苗預防注射後，帶原的母親個案越趨減少，又有部分因家屬不捨小孩抽血，且認為多施打 B 肝疫苗及免疫球蛋白(HBIG)後被感染機率並不高，增加了收案的困難度。本研究目前收案共 155 組個案，執行尚稱順利，子女需追蹤 6 個月以上才能確定是否感染，追蹤 12 個月以上

才能確定是否慢性帶原，也因此本研究之進行刻不容緩。

今年我們積極增加利用既有檢體之個案數共 400 支檢體進行 B 型肝炎表面抗原定量測定並分析，發現 e 抗原陽性的母親在 B 型肝炎表面抗原定量濃度預測病毒量的相關性較高，過去研究發現母親病毒量  $>6.0 \log \text{IU/mL}$  者，具母子傳染高風險，本研究也初步發現這些高病毒量母親，B 型肝炎表面抗原定量亦偏高： $>3.5-4.0 \log \text{IU/mL}$ ，若孕婦篩檢包含 HBsAg 及 HBeAg 項目，可考慮僅針對 e 抗原陽性的母親測量 B 型肝炎表面抗原定量濃度，所以我們以 qHBsAg 2000 IU/mL、3000 IU/mL、10000 IU/mL 相對於 qHBsAg 3.3 log IU/mL、3.47 log IU/mL、4.0 log IU/mL 分析其不同之敏感度及特異度。然而若以此 cut-off 篩檢，將流失表面抗原定量濃度  $<2000-10000$ ，但 HBV DNA  $> 6.0 \text{IU/mL}$  之部份個案，這群母親是否仍會感染小孩，仍待第三年進一步探討。

目前篩檢到的小孩 HBsAg 帶原之母親，其 qHBsAg 均  $\geq 4.0 \log \text{IU/mL}$ ，因此若以 qHBsAg  $\geq 3.5 \log \text{IU/mL}$  母親為產前孕婦治療對象，可能預防接種後之 B 肝母子感染，作為高危險孕婦篩檢之方法。

預期成果：待三年計畫結束，我們預期本研究之成果將可了解母親孕期的血清 B 肝表面抗原定量(qHBsAg)：(1)是否可預測母親 e 抗原陽性/陰性；(2)是否與母親病毒量呈正相關(含 e 抗原陽性及陰性母親)；(3)是否可作為預測其小孩得到 B 肝病毒感染的指標；(4)是否可作為孕婦服藥治療以預防母子感染之指標。



(五)結論與建議：

本研究第一、二年主要利用既有檢體了解母親的 B 型肝炎表面抗原定量與母親 e 抗原陽性，及母親病毒量之相關關係，其結果顯示表面抗原定量作為孕婦篩檢之可能性頗高，對於未來是否能作為預測小孩有無感染，以及孕婦服藥治療的指標，值得繼續分析與探討。

(六)計畫重要研究成果及具體建議：

目前收案執行尚順利，但需 3 年計畫完整結果統計分析後，提出具體建議，HBeAg 陽性母親實為高感染族群，在收案同時發現很多 B 型肝炎帶原者產婦及其家屬缺乏 B 型肝炎相關知識，若能再落實各醫療院所推行 B 型肝炎

相關知識之衛教，傳達正確 B 型肝炎相關知識給每個人，讓國人注重高危險兒童 B 肝篩檢，能讓下一代遠離 B 肝之疾病威脅。

(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 CY, Chen HL, Chou HC, Tsao PN, Hsieh WS, Chang MH. Weight-based policy of hepatitis B vaccination in very low birth weight

- infants in Taiwan: a retrospective cross-sectional study. *PLoS One*. 2014;17;9(3): e92271
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. 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.
  11. Singh AE, Plitt SS, Osioy 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. Zou H, Chen Y, Duan Z, Zhang H, Pan C. Virologic factors associated with failure to passive-active immunoprophylaxis in infants born to HBsAg-positive mothers. *J Viral Hepat* 2012;19:e18-25.
  15. Chen HL, Lee CN, Chang CH, Ni YH, Shyu MK, Chen SM, et al. Efficacy of maternal tenofovir disoproxil fumarate in interrupting mother-to-infant transmission of hepatitis B virus. *Hepatology* 2015; 62:375-86.
  16. Greenup AJ, Tan PK, Nguyen V, Glass A, Davison S, Chatterjee U, et al. Efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate in pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus. *J Hepatol* 2014;61:502-7.
  17. Han G-R, Cao M-K, Zhao W, Jiang H-X, Wang C-M, Bai S-F, 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. *Journal of Hepatology* 2011;55:1215-1221.
  18. Pan CQ, Han GR, Jiang HX, Zhao W, Cao MK, Wang CM, et al. Telbivudine Prevents Vertical Transmission From HBeAg-Positive Women With Chronic Hepatitis B. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:520-6.
  19. Xu WM, Cui YT, Wang L, Yang H, Liang ZQ, Li XM, 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.
  20. Zhang H, Pan CQ, Pang Q, Tian R, Yan M, Liu X. Telbivudine or lamivudine use in late pregnancy safely reduces perinatal transmission of hepatitis B virus in real-life practice. *Hepatology* 2014;60:468-76.
  21. Bzowej NH. Optimal Management of the Hepatitis B Patient Who Desires Pregnancy or Is Pregnant. *Curr Hepat Rep* 2012;11:82-89.
  22. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2012;57:167-85.
  23. Pan CQ, Duan ZP, Bhamidimarri KR, Zou HB, Liang XF, Li J, et al. An algorithm for risk assessment and intervention of mother to child transmission of hepatitis B virus. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:452-9.
  24. Bayliss J, Nguyen T, Lesmana CR, Bowden S, Revill P. Advances in the molecular diagnosis of hepatitis B infection: providing insight into the next generation of disease. *Semin Liver Dis* 2013;33:113-21.
  25. Liu J, Yang HI, Lee MH, Batrla-Utermann R, Jen CL, Lu SN, et al. Distinct seromarkers predict different milestones of chronic hepatitis B progression.

- Hepatology 2014;60:77-86.
26. 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;141:517-525.e2.
  27. Tseng TC, Liu CJ, Yang HC, Su TH, Wang CC, Chen CL, et al. Determinants of spontaneous surface antigen loss in hepatitis B e antigen-negative patients with a low viral load. *Hepatology* 2012;55:68-76.
  28. 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;142:1140-1149 e3; quiz e13-4.
  29. Tseng TC, Kao JH. Clinical utility of quantitative HBsAg in natural history and nucleos(t)ide analogue treatment of chronic hepatitis B: new trick of old dog. *J Gastroenterol* 2013;48:13-21.
  30. Chan HL, Wong VW, Wong GL, Tse CH, Chan HY, Sung JJ. A longitudinal study on the natural history of serum hepatitis B surface antigen changes in chronic hepatitis B. *Hepatology* 2010;52:1232-41.
  31. Nguyen T, Thompson AJ, Bowden S, Croagh C, Bell S, Desmond PV, et al. Hepatitis B surface antigen levels during the natural history of chronic hepatitis B: a perspective on Asia. *J Hepatol* 2010;52:508-13.
  32. Thompson AJ, Nguyen T, Iser D, Ayres A, Jackson K, Littlejohn M, et al. Serum hepatitis B surface antigen and hepatitis B e antigen titers: disease phase influences correlation with viral load and intrahepatic hepatitis B virus markers. *Hepatology* 2010;51:1933-44.
  33. Sun KX, Li J, Zhu FC, Liu JX, Li RC, Zhai XJ, et al. A predictive value of quantitative HBsAg for serum HBV DNA level among HBeAg-positive pregnant women. *Vaccine* 2012;30:5335-40.

附錄(發表論文)：

1. 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 Nov;64(5):1451-1461.

計畫編號：MOHW106-CDC-C-114-123111

衛生福利部疾病管制署 106 年委託科技研究計畫

總計畫：特殊族群流行病學、孕婦 B 型肝炎 S 抗原濃度檢驗應用與孕婦抗病毒藥物治療之母嬰安全性評估

計畫名稱：子計畫-3：急性病毒性肝炎對於慢性 B 型肝炎患者的流行病學、臨床重要性及預後之探討

106 年度研究報告

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：106 年 1 月 1 日至 106 年 12 月 31 日

\*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

(十六)

言 ..... 第 7 頁

(十七)

料與方法 ..... 第 11 頁

(十八)

果..... 第 13 頁

(十九)

論 ..... 第 16 頁

(二十)

論與建議 ..... 第 19 頁

(二十一)

畫重要研究成果及具體建議 ..... 第 20 頁

(二十二)

考文獻 ..... 第 21 頁

前

材

結

討

結

計

參



(二十三)

圖

、表.....第 24 頁

附錄：本期發表論文目錄、調查問卷.....第 28 頁

中文摘要：

第一部份：

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。醫院中的醫護人員常暴露在感染慢性 B、C 型肝炎病毒的高風險中。醫護人員接受疫苗注射且使用標準防護的措施是預防肝炎病毒傳染最重要的原則。目前台灣醫護人員慢性 B 或 C 型肝炎的帶原盛行率以及急性 B、C 型肝炎的發生率仍不清楚。本研究向臺大醫院安全衛生室及感控中心申請全院醫師、護理人員、醫技人員及醫療廢棄物清理人員等同仁 B 或 C 型肝炎帶原資料，尖銳物品扎傷事件及急性 B、C 型肝炎感染的比率，藉此建立醫護人員慢性 B 或 C 型肝炎患者及具有 B 型肝炎抗體保護力的流行病學資料，以瞭解醫護人員實際暴露在病毒性肝炎的風險，及慢性 B 型肝炎感染且從事易接觸傳染的侵入性醫療處置的醫護人員的比率，以提供醫院安衛室進一步追蹤。另外也要探討針扎事件後感

染急性 B、C 型肝炎的比率，及醫護人員在醫院中感染急性 B 及 C 型肝炎且在院內通報個案之發生率及危險因子。

本年度的研究主題在於探討醫療人員尖銳物品扎傷事件後感染急性 B、C 型肝炎的比率。探討醫院更換安全針具及工作環境改善後，是否有減少尖銳物品扎傷事件及醫護人員感染急性 B 或 C 型肝炎的發生率

第二部分：

急性 A 型肝炎及急性 E 型肝炎是兩種藉由糞口傳染的疾病，同時急性肝炎可能會造成大量肝臟的破壞，而產生黃疸甚至肝衰竭。然而大部分的臨床表現資料，都是從沒有 B 型肝炎感染的病人取得，但這些急性肝炎病毒感染，是否會影響慢性 B 型肝炎帶原者的預後，如肝癌或是肝硬化的產生，則不得而知。從這三年的計畫中，我們將探討利用橫斷面的研究，探討急性 A 型肝炎急性 D 型肝炎對於慢性 B 型肝炎患者的影響。以及利用一個長期追蹤的世代研究，來探討及急性 E 型肝炎對於慢性 B 型肝炎患者短期和長期的影響。在前兩年的研究中，我們分別探討 150 位慢性 B 型肝炎患者沒有肝硬化以及 150 位有肝硬化的患者，分析 IgG-HAV 及 IgG-HDV 的陽性率在兩個族群的差異，從目前的結果來看，在 IgG-HAV 的部份達到統計上顯著差異，有肝硬化的族群 IgG-HAV 感染的比例較沒有肝硬化的族群來得高，(82.67% vs. 68.83%,  $P=0.005$ )，而在 IgG-HDV 的部份並未看到明顯差異。而對於 HEV 的探討，我們蒐集了一個 2123 位長期追蹤的慢性 B 型肝炎患者，他們納入研究時的 IgG-HEV 皆為陰性，在追蹤了平均 12.08 年後，其中有 46 位患者，產生了 IgG-HEV 的血清轉換，所以 HEV 感染的年發生率約為每年 0.18%，而更重要的是，我們有 4 位患者在感染 HEV 之前，已經出現肝硬化，而在感染後的 3 年內，有 3 位患者，因肝

臟衰竭而死亡，死亡率高達 75% 的死亡率。這份計畫將有助於我們將了解急性 A 型肝炎，急性 D 型肝炎及急性 E 型肝炎對於慢性 B 型肝炎患者的影響。讓我們了解相關流行病學及臨床資訊，並進一步告訴我們對於慢性 B 型肝炎患者若已經合併肝硬化的患者，則需要更加防範 HEV 的感染。

關鍵詞：醫護人員、A 型肝炎、B 型肝炎、C 型肝炎、D 型肝炎、E 型肝炎、  
尖銳物品扎傷

英文摘要：

Part 1:

The transmission routes for viral hepatitis B and C include blood transfusion, medical procedures or injection. The healthcare providers (HCP) expose to high risk for viral hepatitis B and C transmission. HBV vaccination and standard precaution procedures are two important ways to block the transmission of viral hepatitis. Currently, the prevalence of chronic hepatitis B or C carrier and the incidence of acute hepatitis B and C infection in HCPs in Taiwan remain largely unknown. In this study, we aim to collect the HBV or HCV infection profiles from the Occupational Safety & Health Office from all HCPs at the National Taiwan University Hospital (NTUH). The events of sharp injury and acute hepatitis B and C infection reported by NTUH will be collected. We can subsequently establish the epidemiological data of the chronic HBV or HCV infection and the prevalence of anti-HBs positivity in HCPs of NTUH. We will also investigate the rate of HCPs who performs the exposure-prone invasive procedures. In addition, the rate of acute HBV or HCV infection after sharp injury will be investigated. Finally, the incidence and risk for HCPs to get acute HBV and HCV infection will be further evaluated.

In the project this year, we plan to investigate the percentage of HCPs to infection acute hepatitis B or C after sharp injuries and explore the reduction of sharp injuries after introduction of safety needles and working environmental improvement.

Part 2:

Acute hepatitis A and acute hepatitis E are 2 kinds of acute viral hepatitis with fecal-oral transmission. Both of them may cause massive hepatic necrosis with

jaundice or even liver failure. However, most of the data are from patients without chronic viral hepatitis. Little is known about whether the superinfection of HAV, HDV, HEV on top of chronic HBV infection will increase the long-term risks of liver cirrhosis or even HCC in HBV carriers.

In this 3-year project, we are going to focus on the impact of other viral hepatitis infection, including HAV, HDV, and HEV on the short-term and long-term outcomes of patients with chronic HBV infection.

We explored how the superinfection of 3 hepatotropic viruses affects HBV carriers. In the first 2 years, we used a cross-sectional study to compare the prevalence rates of IgG-HAV and IgG-HDV between 150 non-cirrhotic HBV carrier and 150 cirrhotic HBV carriers. We found the IgG-HDV prevalence rates were comparable between these 2 groups. However, there is a higher IgG-HAV prevalence rate in patients with cirrhosis than those without (82.67% vs. 68.83%,  $P=0.005$ ) In terms of HEV, we conducted a cohort study, which enrolled 2123 HBV carriers receiving a long-term follow-up in our hospital. All of these patients were negative for IgG-HEV. After a mean follow-up period of 12.08 years, 46 patients developed IgG-HEV seroconversion and the annual incidence rate was 0.18%. More importantly, 4 patients developed cirrhosis before HEV infection and 3 of them developed liver-related death within 3 years after IgG-HEV seroconversion. The mortality rate is 75%.

With this project, we will be able to understand more about whether the superinfection of HAV, HDV or HEV plays a role in affecting the short-term and long-term outcomes of HBV carriers. These data will surely provide meaningful epidemiological and clinical information to improve the prevention and management of HBV carriers with HAV, HDV or HEV superinfection in Taiwan.

Keywords: Healthcare provider, hepatitis A, hepatitis B, hepatitis C, hepatitis E, sharp injury

前言：

第一部份：

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 30 年且有相當理想的效果。(1)然而四十歲以上的成年人仍有很高比率的慢性 B 型肝炎帶原情形。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%。(2)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 型肝炎疫苗的保護力約 10-15 年，之後有部分青少年民眾的保護力會減弱，且增加 B 型肝炎病毒再感染的風險，(3)因此對於 B 型肝炎感染高風險的民眾，建議要定期檢測疫苗的保護力。(4)

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。(5)因此醫院中的醫護人員常暴露在感染慢性 B、C 型肝炎病毒的高風險中。醫院中慢性 B、C 型肝炎可能的傳染途徑包括病人傳給病人，(6)病人傳給醫護人員及醫護人員傳給病人等三種情形。經由針扎傳染病毒性肝炎的比率，B 型肝炎約為 6-37%，C 型肝炎病毒約為 1-2%。(7)使用標準防護的措施 (standard precaution) 則是預防肝炎病毒傳染最重要的原則，包括使用安全針具，實行安全工作規範 (針頭不回套、使用尖銳針頭回收容器、避免不必要的抽血等) 以及進行侵入式處置時戴雙層手套等等。(8)目前美國勞動部職業安全衛生署、美國疾病管制局及美國肝病醫學會的醫療準則建議醫護人員若沒有 B 型肝炎感染則建議應該施打 B 型肝炎疫苗，且要定時檢測 B 型肝炎抗體的濃度以維持足夠的保護力。(4) 由

於 B 型肝炎全面疫苗接種的實施，急性 B 型肝炎感染的個案顯著的減少。最近的研究指出，美國醫護人員得到急性 B 型肝炎的人數從 1983 年的約 10000 人，減少到 2002 年約 400 人，更減少到 2009 年約 100 人。(8)

另一方面，醫護人員本身的 B 型或是 C 型肝炎帶原情形，亦可能影響其本身健康情形及病患的接受醫療處置的安全。(9)以前的研究指出，感染 B 型肝炎的醫護人員仍有些微風險會將 B 型肝炎病毒傳染給病人，例如外科手術或是牙科治療。(10, 11)為了病人安全的考量以減少醫護人員將 B 型肝炎傳染給病人 (health-care provider-to-patient transmission of HBV)，美國疾病管制局在 1991 年的建議中，對於 e 抗原陽性的醫護人員，建議在進行易接觸傳染的侵入性醫療處置 (exposure-prone invasive procedures) 前，必需先諮詢感控專家，以瞭解可以進行這些醫療處置的時機。後來在 2012 年的建議中，進一步建議可以檢測 HBV DNA 的量，而不再需要以 e 抗原的狀態來評估感染性。歐洲國家 2003 年的準則以及美國 SHEA (Society for Healthcare Epidemiology of America) 準則建議若醫護人員 HBV DNA 高於 2000 IU/mL 時，則進行易接觸傳染的侵入性醫療處置要特別注意標準防護。(12, 13) 美國疾病管制局 2012 年的準則中建議安全的 HBV DNA 的標準為 1000 IU/mL 以下。(7)英國的準則甚至建議安全的 HBV DNA 標準為 200 IU/mL 以下。B 型肝炎帶原者的醫護人員也被建議需要定期追蹤血清中的 HBV 病毒量，以瞭解是否會增加傳染的風險；另外正接受抗病毒藥物的醫護人員也可藉此瞭解是否有抗藥性的病毒株產生。(7)由於從醫護人員傳染給病人的風險極低，目前的準則並不要求感染 B 型肝炎的醫護人員或醫學生主動告知被照顧的病人。(7)

醫護人員傳染病人 C 型肝炎的比率則更為罕見，一份英國的研究指出，5868 個受檢的病人檢體中，約有 15 位 (0.26%) 患者可能遭受醫護人員傳染 C 型肝炎。



(13) 目前建議若醫護人員 HCV RNA 高於 10,000 copies/mL 時，則進行易接觸傳染的侵入性醫療處置要特別注意標準防護。(13) 另外針對帶有慢性 B、C 型肝炎的醫護人員且需要進行易接觸傳染的侵入性醫療處置者，目前建議應該每 6 個月追蹤檢驗血清中的病毒量以瞭解傳染的風險。(13) 另外建議醫療院所應該成立專家諮詢委員會 (Expert Review Panel)，以定期追蹤這些肝炎帶原醫師的臨床資料及檢驗值。

本研究的目的是瞭解高感染 B、C 型肝炎風險的醫護人員族群中，慢性 B 或 C 型肝炎的帶原盛行率以及急性 B、C 型肝炎的發生率。建立此一流行病學的調查後，這些資料可以跟一般民眾的盛行率及發生率進行比較。以瞭解醫護人員實際暴露的風險。瞭解慢性 B 型肝炎感染且從事易接觸傳染的侵入性醫療處置的醫護人員的比率，提供醫院安衛室進一步追蹤。也要探討由於尖銳物品扎傷事件 (sharps injury) 導致醫護人員感染急性 B 或 C 型肝炎之發生率，及後續成為慢性帶原者的比率。另一方面，探討醫護人員在醫院中急性 B、C 型肝炎感染的可能原因，以採取預防的措施。

## 第二部分：

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，至今已有相當理想的效果。(14)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，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。(15)

在亞洲，除了慢性 B 型，C 型，及 D 型肝炎之外，急性 A 型及 E 型肝炎，仍然是很重要的疾病，尤其是 E 型肝炎，由於缺乏有效的疫苗注射，更可能是個嚴重的問題。

在過去，急性 A 型肝炎對於慢性 B 型肝炎患者的影響，曾經有過相關的報告。最著名的為 1988 年上海急性 A 型肝炎的大流行，(16)估計有 310,000 人受到感染，其中有超過 8000 名患者需要住院，大部分的病患年紀都介於 20-40 歲，同時有 8.8% 的病患為慢性 B 型肝炎患者。在最後的死亡率分析發現，慢性 B 型肝炎患者為一般非慢性 B 型肝炎的 5.6 倍(0.05% versus 0.009%)。但是這些急性感染對慢性 B 型肝炎患者長期預後的影響，仍然缺乏相關資料。而至於急性 E 行肝炎在台灣慢性 B 型肝炎患者的盛行率及對於慢性 B 型肝炎的影響，更是缺乏相關的研究。

材料與方法：

### 第一部分

特定目標：申請台大醫院安全衛生室的資料，以瞭解台大醫院最近幾年由於尖銳物品扎傷事件導致醫護人員（包括醫師、護理人員、醫技人員及醫療廢棄物清理人員）感染急性 B 或 C 型肝炎之發生率，及後續成為慢性帶原者的比率。

進行步驟：

1. 我們將向醫院安全衛生室申請台大醫院近幾年來有通報尖銳物品扎傷事件的案件數
2. 依照這些尖銳物品扎傷案件後續追蹤的情形，向醫院安全衛生室申請這些尖銳物品扎傷案件醫護人員後續感染急性 B 或 C 型肝炎的發生率，以及後續成為慢性帶原者的比率。
3. 探討醫院更換安全針具及工作環境改善後，是否有減少尖銳物品扎傷事件及醫護人員感染急性 B 或 C 型肝炎的發生率。

### 第二部分

106 年計畫：探討 150 位肝硬化的慢性 B 型肝炎患者發生過急性 A 型肝炎，急性 D 型肝炎或的比例，以及利用一個慢性 B 型肝炎的族群，來探討急性 E 行肝炎的發生率：

這一年內，我們將納入 150 位肝硬化的慢性 B 型肝炎患者，檢測 IgG-HAV 以及 IgG-HDV 的血清陽性率，來分析發生過急性 A 型肝炎及急性 D 型肝炎的比例，對比於第一年的資料，我們可以了解急性 A 型肝炎及急性 D 型肝炎的感染，對於慢性 B 型肝炎患者產生肝硬化的影響。此外，我們預計蒐集完成一個 2123 名慢性 B 型肝炎患者族群，在納入研究時，IgG-HEV 為陰性，在平均追蹤 12

年後，去估算 IgG-HEV 血清轉換率，藉以推算急性 E 型肝炎的發生率，並探討對於慢性 B 型肝炎患者的影響。

### 1. 肝硬化和肝癌的診斷標準

肝硬化的診斷標準，是藉由超音波，肝纖維震波檢定儀器(Fibroscan)或是病理切片診斷。而肝癌的診斷，將依據 2005 美國肝病學會的診斷標準(17)

### 2. 血清學的檢驗

我們將在相關檢體中，分析 IgG-HAV，IgG-HDV (General Biological, Hsinchu, Taiwan)，IgM-HEV 以及 IgG-HEV(Wantai, Beijing)。另外，對於慢性 B 型肝炎患者，我們也將檢測其 HBV-DNA 及 HBsAg (Abbott, Chicago). (18, 19)

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。有關存活以及產生肝硬化和肝癌的分析，將會利用 Cox-regression model。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 13; Stata Corp, College Station, TX)分析。

結果：

第一部份：

我們已經向台大醫院申請 2010 年起至 2016 年底向醫院安全衛生室通報尖銳物品扎傷事件的案件。分別是 308、316、309、299、309、262 及 291 件。尖銳物品扎傷事件發生率分別是 3.78%、3.90%、3.57%、3.18%、3.17%、2.62% 及 2.82%。進一步追蹤這些通報事件後個案的肝炎感染狀況，歷年皆無因為尖銳物品扎傷後感染成為急性 B 型及 C 型肝炎的個案。同時這些被尖銳物品扎傷的個案也沒有成為慢性 B 型或是 C 型肝炎帶原者。由這些結果可以看出，歷年來尖銳物品扎傷案件數並沒有顯著的改變，由於扎傷後續的處理流程符合規範，因此沒有員工因為扎傷後而感染急性或慢性 B 或 C 型肝炎。[表一]

我們進一步探討針具傷害 (needle stick injury) 的比率，自 2010 年起至 2016 年底的發生率分別是 3.29%、3.22%、3.01%、2.51%、2.52%、2.18% 及 2.17%。[表二]我們有興趣了解醫院更換安全針具及工作環境改善後，是否有減少針具扎傷事件比率。臺大醫院於 2011 年 6 月開始推動安全針具，於 2016 年全面推動。我們發現針扎的總件數從 2010 年 268 件，逐漸下降至 2016 年 223 件，且發生率從 3.29% 顯著下降至 2.17% ( $P < 0.001$ )。

第二部份的研究分成兩部分：首先是探討急性 E 型肝炎的感染對於慢性 B 型肝炎之患者之影響。根據第一年利用 ERADICATE-B cohort study 追蹤結束時的血清檢驗，我們發現約 19.9% 的患者 IgG-HEV 為陽性 (N=515)，顯示 HEV 的感染率並不低。而在今年前半年的研究，我們分析了這些病患在納入研究時 IgG-HEV，其中有 469 位患者在納入研究時 IgG-HEV 已經為陽性，而剩下的 46 患者，則是在追蹤的過程中，發生 HEV 的急性感染。

我們接著分析這 46 位患者的序列檢體的 IgG-HEV，找出 IgG-HEV 由陰轉陽的時間點，用來估計急性 E 型肝炎發生的時間，並利用病例回顧，分析急性 E 型肝炎發生後是否會有相關症狀以及對肝臟的影響。表三為發生急性 E 型肝炎時的臨床資料，表四為發生短期和長期肝臟相關事件的比例，我們發現有 4 位慢性 B 型肝炎患者，在感染之前已有肝硬化的出現，我們將其中一位患者，IgG-HEV 由陰轉陽前後 ALT 及 BIL 變化，做成圖一，發現病患在肝指數異常之後一個月左右，IgG-HEV 由陰轉陽，之後病患就因為肝臟衰竭死亡。我們發現 4 位肝硬化的患者，在感染急性 E 型肝炎後，一年內的死亡率為 50%，三年內的死亡率為 75%（圖二），相較於非肝硬化之慢性 B 型肝炎患者，死亡率明顯高出許多（ $P=0.002$ ）。說明了急性 E 型肝炎的感染，對於肝硬化的患者，有明顯的影響。

另外，我們也探討在納入研究的族群中，HEV 的暴露與預後的關係。若以納入研究時開始追蹤，把 HEV 暴露的有無當作一個變數，有及沒有 HEV 感染的死亡率為每 100 人年分別為 0.42 (0.14-1.30) 與 0.10 (0.07-0.14)，在調整完年齡，性別，ALT，HBV DNA，HBeAg 之後，HEV 的感染和肝臟相關死亡的風險是沒有感染的 4.39 倍（95%信賴區間為 1.33-14.46）， $P\text{-value}=0.015$ 。若是 HEV 的感染和全死因死亡的風險是沒有感染的 2.44 倍（95%信賴區間為 0.91-6.52）， $P\text{-value}=0.076$ 。

由於 IgG-HEV 是相當穩定的指標，所以流行病學的研究通常以 IgG-HEV 的血清轉換可作為急性 E 型肝炎感染的診斷標準，但對於臨床醫師而言，IgM-HEV 及 HEV-Ag 則是急性 E 型肝炎常用的診斷標準。在我們 46 位 IgG-HEV 血清轉換的患者中，在病患 IgG-HEV 呈陽性之前的血清，IgM-HEV 的陽性率為 0，而 HEV-Ag 的陽性率為 22.6%。

此外，根據委員建議探討 B 型肝炎感染 HEV 的資料，進行配對之病例對照研究，分析其可能之暴露感染的風險因子，但從病患之居住地及職業別進行探討之結果皆未達到統計上的顯著差異（表六、表七）。

另一部分則是利用橫斷性的研究，探討 IgG-HAV 以及 IgG-HDV 在慢性 B 型肝炎合併肝硬化及沒有合併肝硬化的患者中，有無比例上的差別(表此五)。以 IgG-HDV 而言，陽性率分別為(4.7% Vs. 2.0%)，由於 exposure 的比例很低，所以並沒有達到明顯的差異，但以 IgG-HAV 來看，肝硬化的患者陽性率較高(82.67% vs. 68.83%,  $P=0.005$ )，在調整完年紀和性別以後，IgG-HAV 仍然和 cirrhosis 的發生，有顯著的相關性 (odds ratio: 6.4, 95%CI: 3.2-12.8,  $P<0.001$ )，不過比較可惜的是，我們並沒有蒐集病患是否有接受 A 型肝炎疫苗注射的病史，所以 IgG-HAV 是由疫苗注射所致或是感染所致，我們無法得到確認。

討論：

## 第一部份

台灣是 B、C 型肝炎高盛行的國家，尖銳物品扎傷是醫護人員常見的工作傷害，也可能因工作而增加感染 B、C 型肝炎病毒、愛滋病毒、梅毒等傳染病的風險。其中，醫院護理人員有最高的風險被尖銳物品扎傷，從一份台灣 104 家醫院的 19386 位醫院護理人員的問卷調查中，前一年發生過尖銳物品扎傷及針具扎傷的比率分別是 38.8% 及 22.4%。(20) 較長的工時及慢性疲勞為尖銳物品扎傷最主要的原因。勞動部勞動及職業安全衛生研究所自 2004 年開始推動針扎防護通報系統(Exposure Prevention Information Network)，且 2011 年成為勞動部指定的通報系統。根據針扎防護通報系統的統計，在 2011 年估計約有 7000-8000 次的針扎事件，最常見的原因是拋棄式注射器所導致的。(21) 目前醫療法第 56 條規定：「醫療機構應依其提供服務之性質，具備適當之醫療場所及安全設施。醫療機構對於所屬醫事人員執行直接接觸病人體液或血液之醫療處置時，應自中華民國 101 年起，五年內按比例逐步完成全面提供安全針具。」，以期提升醫護工作環境的安全，同時增強台灣醫療品質在國際上的形象。

從我們的資料可以發現，在臺大醫院每年因尖銳物品扎傷事件數顯著的減少（從 2010 年 308 件減為 2016 年 291 件，減少 25%， $P < 0.001$ ）。這代表醫院人員的宣導、教育及安全防護發揮效果，因此尖銳物品扎傷事件持續極顯著的減少。同時，這些尖銳物品扎傷事件之後的追蹤，沒有因為尖銳物品扎傷事件而導致急、慢性 B 型及 C 型肝炎的患者，代表扎傷後的處理流程符合規範，且可能也代表醫護人員在工作前接受 B 型肝炎疫苗注射的重要性。



由於針具上更有可能攜帶慢性 B 或 C 型肝炎患者的病毒，因此針具扎傷的事件對於醫療人員是更大的威脅。我們很有興趣了解經過宣導及開始使用安全針具之後，針具扎傷的事件是否有顯著的減少。臺大醫院於 2011 年 6 月開始推動安全針具，於 2016 年全面推動使用。我們發現針扎的總件數從 2010 年 268 件，逐漸下降至 2016 年 223 件，且發生率從 3.29% 顯著下降至 2.17% (減少 34%， $P < 0.001$ )。相較於尖銳物品扎傷事件，針具扎傷事件多降低 9%，顯示出安全針具的使用，一方面可以直接減少直接接觸血液或體液的機會，另一方面也提醒使用者要更注意針具扎傷的危險。

依據行政院主計總處國情統計通報指出，2016 年底執業醫事人員數達 28.9 萬人(其中護理人員 15.4 萬人，醫師 6.5 萬人)。若依照本研究 2016 年的報告數據，HBsAg 陽性的患者佔 8% (507/6368)，anti-HCV 陽性的患者為 0.7% (14/2041)，因此推算起來，護理人員及醫師 (以 22 萬人來算) 約共有 17,600 位 HBsAg 陽性帶原者，1,540 位慢性 C 型肝炎帶原者。由於 anti-HCV 不是醫護人員必要的檢查，因此建議全面篩檢 anti-HCV，共約需要 5 千 5 百萬元。(220,000 x 250=5,5000,000)。若需要治療的 B 型肝炎病毒量定在 2,000 IU/mL 以上，則約有 30% (n=5280) 患者需要長期抗病毒藥物治療，他們需要接受每月約 5000 元的藥費，平均治療 20 年，及接受每年一次的病毒檢驗。估計起來慢性 B 型肝炎患者約需要 66 億元(每年約 3.3 億元)。但這樣的估計未考慮治療後導致 B 型肝炎治癒的情形(約每年 1-2%)及每年新進員工慢性 B 型肝炎帶原者的診療費用。但依據本研究 2016 年的報告數據，小於 31 歲員工的 HBsAg 帶原率很低(1.6%)，因此應該影響不大。另外，C 型肝炎口服藥物的療程約 25 萬元及治療結束後 12 周測量治療後的效果。慢性 C 型肝炎患者的診療費用約需要 1.2 億元。(假設治療成功率為 100%，沒有治療失敗需要

再治療的患者，也沒有新感染的患者)[見表三] 由於很困難發現及證實由具有傳染力之慢性 B、C 型肝炎感染之醫護人員傳染給病人的比率，所以無法估計這樣全面治療的效益。但是這樣符合目前的準則，且對於病患安全性有最好的保障。

第二部份的研究，主要在探討急性 E 型肝炎的感染，對於慢性 B 型肝炎患者的預後，除了肝硬化的患者，大部分的病患在感染 HEV 後，並沒有對長期預後造成影響。但若是感染前已有肝硬化的患者，則死亡率則大為提升，但在這項研究中，肝硬化的患者 1 年內死亡率高達 50%，遠高於 HEV 的感染對孕婦造成的 20-30% 的死亡率，表示這群患者，需要特別注意飲食衛生。不過由於僅有 4 位肝硬化的患者產生 IgG-HEV 的血清轉換，人數較少，需要更多的研究來確認。

在本項研究中，我們希望用 IgM-HEV 和 HEV-Ag 來確診急性 E 型肝炎的感染時間，不過由於這是一個 retrospective longitudinal study, 並非前瞻的蒐集血清，所以對於僅在急性期出現的指標，如 IgM-HEV 和 HEV-Ag 等的陽性率就不高。變成無法很精確的找出急性 E 型肝炎感染的時間點。

對於 IgG-HDV 及 IgG-HAV 而言，由於 IgG-HDV 的個數少，所以無法有確切的結論。而以 IgG-HAV 而言，我們發現肝硬化的患者，的確 IgG-HAV 的比例較高，但由於我們沒有蒐集病患是否有接受 A 型肝炎疫苗注射的病史，再加上是橫斷性的研究，所以很難說明因果關係。假設病患不會因為肝臟纖維化程度較低，而比較容易接受 A 肝疫苗，那我們可以大膽推論，A 型肝炎的感染，的確有可能造成肝硬化的發生。

## 結論與建議：

### 第一部份

從今年的研究中，我們知道台大醫院員工尖銳物品扎傷事件的發生率每年約 3%，且逐年有顯著的減少。目前並沒有員工因為扎傷事件感染後續急性或慢性病毒性肝炎。另一方面，使用安全針具約可以多降低 9% 的扎傷風險。由於尖銳物品扎傷事件對於醫護人員是潛在的威脅，因此建議各醫療院所持續推動醫護人員教育及尖銳物品扎傷預防及標準化處理措施。另外也建議推動使用安全針具，並需要持續觀察針扎事件的發生率。

### 第二部份

急性 A 型及 E 型肝炎在台灣並非低風險的感染症，而從結果來看，慢性 B 型肝炎患者，若感染了急性 A 型及 E 型肝炎，會有較高的風險產生肝臟不良預後。由於兩種病毒皆為糞口傳染，所以藉由乾淨的飲食來預防急性 A 型及 E 型肝炎絕對有其重要性。而對於沒有 A 型肝炎抗體的慢性 B 型肝炎病患，可以考慮接種疫苗。而對於慢性 B 型肝炎合併肝硬化的患者，由於急性 E 型肝炎所伴隨的死亡率相當高，但目前國內並沒有有效的疫苗，因此對於這一些高風險的患者，預防急性 E 型肝炎感染更為重要。

計畫重要研究成果及具體建議：

### 第一部份

1. 尖銳物品扎傷事件對於醫護人員是潛在的威脅，因此建議各醫療院所持續推動醫護人員教育及尖銳物品扎傷預防及標準化處理措施。
2. 建議推動使用安全針具
3. 需要持續觀察針扎事件的發生率

### 第二部分

1. 由於慢性 B 型肝炎合併肝硬化的患者，急性 E 型肝炎所伴隨的死亡率相當高，所以除了藉由清潔飲食來避免 E 型肝炎的感染以外，未來若是有考慮 HEV 疫苗注射，肝硬化的患者將是優先考慮的族群。
2. 對於慢性 B 型肝炎的患者，若是沒有 A 型肝炎抗體，仍應考慮施打 A 型肝炎疫苗，避免因為急性 A 型肝炎感染所導致肝臟的不良預後。

參考文獻：

1. Chen DS. Fighting against viral hepatitis: lessons from Taiwan. *Hepatology* 2011;54:381-392.
2. 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. *J Formos Med Assoc* 2007;106:148-155.
3. Su TH, Chen PJ. Emerging hepatitis B virus infection in vaccinated populations: a rising concern? *Emerg Microbes Infect* 2012;1:e27.
4. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology* 2009;50:661-662.
5. Kao JH, Chen DS. Global control of hepatitis B virus infection. *Lancet Infect Dis* 2002;2:395-403.
6. Redd JT, Baumbach J, Kohn W, Nainan O, Khristova M, Williams I. Patient-to-patient transmission of hepatitis B virus associated with oral surgery. *J Infect Dis* 2007;195:1311-1314.
7. Henderson DK. Managing occupational risks for hepatitis C transmission in the health care setting. *Clin Microbiol Rev* 2003;16:546-568.
8. Centers for Disease C, Prevention. Updated CDC recommendations for the management of hepatitis B virus-infected health-care providers and students. *MMWR Recomm Rep* 2012;61:1-12.
9. Kao JH, Heptonstall J, Chen DS. Molecular methods of measurement of hepatitis B virus, hepatitis C virus, and human immunodeficiency virus infection: implications for occupational health practice. *Occup Environ Med* 1999;56:730-734.

10. Harpaz R, Von Seidlein L, Averhoff FM, Tormey MP, Sinha SD, Kotsopoulou K, et al. Transmission of hepatitis B virus to multiple patients from a surgeon without evidence of inadequate infection control. *N Engl J Med* 1996;334:549-554.
11. Lewis JD, Enfield KB, Sifri CD. Hepatitis B in healthcare workers: Transmission events and guidance for management. *World J Hepatol* 2015;7:488-497.
12. Gunson RN, Shouval D, Roggendorf M, Zaaijer H, Nicholas H, Holzmann H, et al. Hepatitis B virus (HBV) and hepatitis C virus (HCV) infections in health care workers (HCWs): guidelines for prevention of transmission of HBV and HCV from HCW to patients. *J Clin Virol* 2003;27:213-230.
13. Henderson DK, Dembry L, Fishman NO, Grady C, Lundstrom T, Palmore TN, et al. SHEA guideline for management of healthcare workers who are infected with hepatitis B virus, hepatitis C virus, and/or human immunodeficiency virus. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010;31:203-232.
14. Kao JH, Chen DS. Universal hepatitis B vaccination: killing 2 birds with 1 stone. *Am J Med* 2008;121:1029-1031.
15. Liaw YF, Chu CM. Hepatitis B virus infection. *Lancet* 2009;373:582-592.
16. Cooksley WG. What did we learn from the Shanghai hepatitis A epidemic? *J Viral Hepat* 2000;7 Suppl 1:1-3.
17. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology* 2011;53:1020-1022.
18. 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;15:1133-1139.
19. 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;41:659-666.

20. Lo W-Y, Chiou S-T, Huang N and Chien L-Y. Long work hours and chronic insomnia are associated with needlestick and sharps injuries among hospital nurses in Taiwan: A national survey. *International Journal of Nursing Studies*;64:130-136

21. Wu HC, Ho JJ, Lin MH, Chen CJ, Guo YL and Shiao JSC. Incidence of percutaneous injury in Taiwan healthcare workers. *Epidemiology and Infection* 2015;143:3308-3315

圖表：

表一 臺大醫院 2010-2016 年尖銳物品扎傷事件數、發生率及後續追蹤情形

		2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
針具傷害	已沾血液或體液針扎	265	257	256	235	243	214	220
	未沾血液或體液針扎	3	4	5	1	2	4	3
非針扎非切割傷而接觸病人血液或體液		23	34	26	26	37	25	35
切割傷(可能具感染性者)		13	17	20	31	19	15	25
其他		4	4	2	6	8	4	8
總件數		308	316	309	299	309	262	291
全院人數(包含實習、代訓人員)		8144	8104	8660	9406	9739	9983	10286
尖銳物品扎傷事件發生率(%)		3.78	3.90	3.57	3.18	3.17	2.62	2.82
急性 B 型肝炎		0	0	0	0	0	0	0
急性 C 型肝炎		0	0	0	0	0	0	0
慢性 B 型肝炎		0	0	0	0	0	0	0
慢性 C 型肝炎		0	0	0	0	0	0	0

表二 臺大醫院 2010-2016 年針具扎傷事件數及發生率

	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
針具傷害	268	261	261	236	245	218	223
全院人數(包含實習、代訓人員)	8144	8104	8660	9406	9739	9983	10286
發生率(%)	3.29	3.22	3.01	2.51	2.52	2.18	2.17



表三 醫師及護理人員全面診療慢性 B 及 C 型肝炎所需費用的估計

	慢性 B 型肝炎	慢性 C 型肝炎
人數	17,600	1,540
病毒量檢測(篩檢)	2000 x 17600 = 35,200,000	3000 x 1540=4,620,000
小計	35,200,000	4,620,000
活動性肝炎者 (30%)	5280	462
藥物治療費用(人)	5000x12 x 20=1,200,000 (每月 5000，共 20 年)	250,000 (每人每療程)
病毒檢測費用(人)	2,000x 20=40,000 (每年 1 次，共 20 年)	3000 (治療結束後測)
小計	6,547,200,000	116,886,000
總計	6,582,400,000	121,506,000

Table 3. Characteristics of 46 IgG-HEV seroconverters

Variable	Number (%)
Age, Mean±SD	50.59±10.89
Sex	
Female	25 (54.35)
Male	21 (45.65)
Cirrhosis, Yes	4 (8.70)
IgM-positive (%)	0 (0)
HEVAg-positive (%)	7 (22.58)

\* IgM-HEV 45 名檢測、HEVAg 31 名檢測

Table 4. Short-term and longterm prognosis after HEV infection

Short-term outcome (< 1 year)	Number	Long-term outcome (>1 year)	Number
ALT>80 U/L	7	Cirrhosis	4
Admission	2	HCC	4

Liver-related death	2	Liver-related death	1
---------------------	---	---------------------	---

Table 5. Characteristics of HBV carriers with and without liver cirrhosis

	Non-cirrhosis	Cirrhosis	P-value
Age, Mean±SD	54.04±11.26	49.23±11.14	<0.001
Sex, N (%)			
Female	59 (38.31)	38 (25.33)	0.015
Male	95 (61.69)	112 (74.67)	
ALT (U/L), Mean±SD	23.32±17.18	78.66±95.95	<0.001
Log <sub>10</sub> HBV DNA (IU/mL), Mean±SD	1.80±0.73	5.37±1.67	<0.001
IgG-HAV Positive, N (%)	106 (68.83)	124 (82.67)	0.005
IgG-HDV Positive, N (%)	3 (1.95)	7 (4.67)	0.214

Table6. Residence between HEV exposure and non-exposure

N(%)	HEV negative	HEV positive
北北基	41 (51.25)	39 (48.75)
桃竹苗	4 (40)	6 (60)
台南、台東	1 (50)	1 (50)

P=0.868

Table7. Occupation between HEV exposure and non-exposure

N(%)	HEV negative	HEV positive
軍公教	10 (83.33)	2 (16.67)
工	6 (42.86)	8 (57.14)
商	13 (46.43)	15 (53.57)
家管	6 (60)	4 (40)
其他	10 (40)	15 (60)

\*排除不詳共 3 名

P=0.125

Figure1. ALT and BIL kinetic in a cirrhotic CHB patients with HEV superinfection

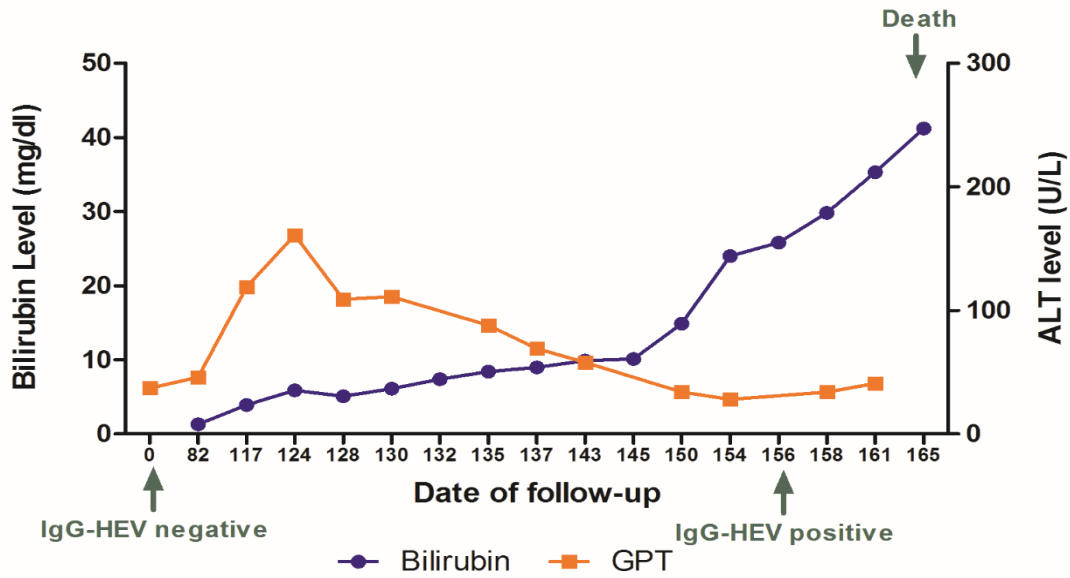
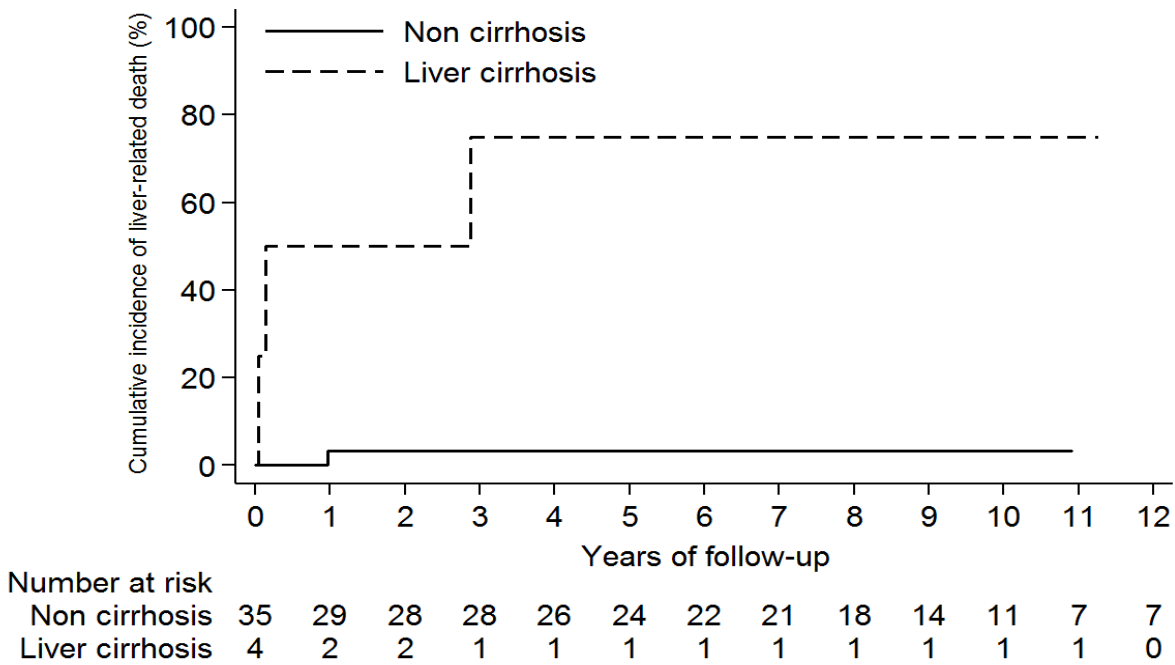


Figure2 Cumulative incidence of liver related death in 46 HEV superinfected HBV carriers with and without liver cirrhosis before infection



附錄：

1. Fibrosis-4 Index Helps Identify HBV Carriers With the Lowest Risk of Hepatocellular Carcinoma. Tseng TC, Liu CJ, Su TH, Yang WT, Chen CL, Yang HC, Wang CC, Kuo SF, Liu CH, Chen PJ, Chen DS, Kao JH. *Am J Gastroenterol.* 2017;112(10):1564-1574.
2. Elimination of Hepatitis B: Is It a Mission Possible? Tseng TC, Kao JH. *BMC Medicine.* 2017;15(1):53.