

計畫編號：DOH90-DC-1052

行政院衛生署疾病管制局九十年度委託研究計畫

慢性 B,C 及 G 型病毒性肝炎之研究：
分子流行病學,致病機轉,自然病史與治療

委託研究成果報告

執行機構：國立台灣大學醫學院肝炎研究中心

研究主持人：陳定信 教授

研究人員：高嘉宏 副教授

執行期間：90 年 1 月 1 日至 90 年 12 月 31 日

* 本研究報告僅供參考，不代表衛生署疾病管制局意見 *

一、提要.....	第 3 頁
二、本文	
(一) 前言	第 7 頁
(二) 材料與方法	第 10 頁
(三) 結果	第 16 頁
(四) 討論	第 21 頁
(五) 結論與建議	第 25 頁
(六) 參考文獻	第 26 頁
三、附錄：本期發表論文目錄	第 29 頁

報告內容：

一、提要

慢性肝炎危害國民健康眾所皆知。台灣地區之慢性肝炎主要經由肝炎病毒感染所造成。過去許多研究已知台灣病毒性肝炎之主要致病原為 B 型肝炎病毒,而其最重要的傳染途徑乃由母親傳給新生兒,故我國政府已自民國 73 年起展開全面性的 B 型肝炎疫苗預防接種,至今已達相當理想的效果。然而仍約有 6% 因未能接種疫苗或接種無效而可能變為慢性帶原者,再加上原有約 300 萬的 B 型肝炎帶原者,故往後數十年間,慢性 B 型肝炎病毒感染之後遺症如肝硬化和肝細胞癌仍舊是國人健康的大敵。此外, C 型肝炎病毒的發現也使吾人瞭解大多數慢性非 A 非 B 型肝炎乃由其造成,同時受感染患者也有日漸增加之趨勢。慢性 C 型肝炎患者約有 20 至 40% 最後會演變成肝硬化,故亦為我國民重要之健康問題。1996 年, G 型肝炎病毒的發現也使吾人亟欲探討此種新型肝炎病毒對台灣地區慢性肝病所飾演的角色。因此,吾人應努力針對病毒性肝炎所造成之問題,應用新的技術來作長期的系列深入研究。

本研究擬於五年間探究慢性 B 型, C 型和 G 型病毒性肝炎感染的分子流行病學, 致病機轉, 自然病史和治療方法。其重點如下：

B 型肝炎病毒之分子流行病學(基因型分布), B 型肝炎病毒基因型與病情演變之關係, B 型肝炎疫苗接種長期成效之深入探討, 散在性 C 型和 G 型肝炎之受染途徑, 無症狀 C 型肝炎病毒感染病情之演變, C 型肝炎病毒基因型及病毒濃度和病情演變之關係, B 型, C 型, D 型和 G 型肝炎病毒之相互作用, 慢性病毒性肝炎之治療, B 型肝炎帶原者接觸傷肝化學物質之影響, G 型肝炎病毒重覆感染對 B 型或 C 型肝炎帶原者病情演變之影響, G 型肝炎病毒基因型對病情演變之影響, G 型肝炎病毒和非肝臟疾病之關係。

第四年(九十年度)之研究成果報告摘要如下：

(1)台灣 B 型肝炎病毒之分子流行病學

a.收集 B 型肝炎表面抗原陽性患者,並以新近發展之 PCR-RFLP 法進行 B 型肝炎病毒基因型之確定。此法可將 B 型肝炎病毒分成 A,B,C,D,E,F 等六型。結果顯示台灣地區之 B 型肝炎病毒基因型以 B 型為主,約佔 52%,而 C 型次之,約佔 32%,此部分之論文已經發表 (Gastroenterology 2000; 118 : 554-9)。進一步發現台灣北,中,南部 B 型肝炎病毒各基因型的分佈情況相似,並無地理位置之差異。

b.收集家庭成員中有二人以上為 B 型肝炎帶原者之家族,並進行病毒基因型之判定,以瞭解家庭內之傳染途徑,初步結果顯示除母子間的垂直傳染外,父子間水平傳染亦扮演重要角色。核酸序列之分析亦已加以證實。

(2) B 型肝炎病毒基因型與病情演變之關係

收集組織學證實之 B 型肝炎表面抗原陽性之慢性持續性肝炎患者 40 例,慢性活動性肝炎患者 38 例,肝硬化患者 35 例,肝細胞癌患者 50 例,並進行 PCR-RFLP 之基因型判定,以瞭解病毒基因型對病情演變之影響。研究結果顯示 B 型 HBV 在各階段病程之分布相近,但 C 型 HBV 似有隨病程加重而增加比例的傾向。此外某些 B 型 HBV 似乎與年輕型之肝細胞癌有關 (Gastroenterology 2000; 118 : 554-9)。

(3)探討散在性 C 型與 G 型肝炎之受染途徑

a.收集僅有 1 人感染 HCV 之夫妻,進行每年之問卷詢問和血清病毒標記(anti-HCV 和 HCV RNA)與肝功能測試。長期追蹤結果顯示配偶間相互感染 HCV 的年發生率極低,僅有 0.23% (J Gastroenterol Hepatol 2000; 15 : 391-5)。

b.收集 C 型和 G 型肝炎病毒共同感染之指標病例,其配偶之血清用 RT-PCR 測 GBV-C/HGV RNA。結果顯示 GBV-C/HGV 亦會造成配偶間感染,且傳染效率與 HCV 相當 (J Biomed Sci 1999; 6 : 220-5)。

(4)無症狀 C 型肝炎病毒感染者之病情演變

無症狀 C 型肝炎病人已有 350 例左右,經過 8 年的追蹤,為分析相關臨床因素,目前已輸入病人資料,進行系統化的分析,得出感染、傳播以及發病之重要成因,以助於預防及治療,目前正進行 HCV 基因型測定及其他相關病毒學測試。

(5)C 型肝炎病毒基因型及病毒濃度與病情演變之關係

收集確知病毒基因型和病毒濃度的慢性 C 型肝炎患者,其中 1b 型 50 例,2a 型 30 例,2b 型 20 例,而病毒濃度介於 10^3 - 10^6 之間。目前正持續觀察不同基因型之長期病情變化及與病毒濃度改變之關係。

(6)探討 B 型,C 型,D 型和 G 型肝炎病毒之相互作用

收集 115 例 B 型肝炎帶原者,其中 6 例為 anti-HCV 陽性,11 例為 GBV-C/HGV

RNA 陽性,4 例為 anti-HCV 和 GBV-C/HGV RNA 陽性。以 bDNA 法定量不同族群中 HBV DNA 的量以瞭解 C 型和 G 型肝炎病毒重覆感染對 B 型肝炎病毒複製之影響。結果顯示 GBV-C/HGV 並不會影響 HBV 的病毒濃度 (Arch Virol 1998; 143:797-802)。

(7)慢性病毒性肝炎之治療

a.以干擾素 α 合併 Ribavirin 治療先前干擾素治療失敗的慢性 C 型肝炎病人,治療 24 週後,停藥繼續追蹤已達二年以上。結果顯示 relapser group 的反應比 non-responder group 要好。在停藥 48 週時,ALT normalization 及 HCV RNA 陰性之 sustained responder 比例分別為 67% 和 45%,結論是以干擾素與 ribavirin 之合併治療對先前干擾素治療失敗的病人給予 reteratment 效果亦相當卓著。

b.新計劃中將用 pegylated IFN(長效干擾素)治療慢性 C 型肝炎病人。一組為 PEG-IFN 治療 48 週,一週一次,皮下注射;對照組為干擾素 6Mu 治療 12 週,然後 3Mu 治療 36 週,一週三次,皮下注射。

c.以不同劑量及時程的干擾素+ribavirin 治療先前干擾素失敗之 C 型肝炎病人的隨機臨床試驗已經完成,結果顯示成效亦相當不錯(J Formosan Med Assoc 2001 ; 100 : 662-667)。

(8)B 型肝炎帶原者接觸傷肝化學物質之影響

對台灣五家氯乙烯單體(VCM)製造廠共 251 名現職男性員工,已完成抽血檢驗肝功能及肝炎病毒標記,並施以腹部超音波檢查,目前已將其各項檢驗及檢查結果加以分析,再配合其工作中暴露於氯乙烯單體之情況,期能瞭解 B 型肝炎帶原者接觸傷肝化學物質是否會影響其肝病狀態。

(9)G 型肝炎病毒對 B 型或 C 型肝炎帶原者病情演變之影響

收集 80 例健康成年人,80 例無症狀 B 肝帶原者,80 例慢性 B 型肝炎及肝細胞癌患者和 70 例慢性 C 型肝炎患者。以 RT-PCR 法偵測血清中之 GBV-C/HGV RNA 並分析 G 型肝炎病毒共同感染對 B 型和 C 型肝炎臨床病程之影響。結果顯示 G 型肝炎病毒感染在慢性 C 型肝炎患者之盛行率為 10%,較 B 型肝炎表面抗原陽性患者之 3%和健康成年人之 1%為高,且對病情影響不大。

(10)G 型肝炎病毒基因型與病情演變之關係

已知 G 型肝炎病毒可分為三種主要基因型,即 G1,G2 和 G3 型。其中 G1 型分布在非洲,G2 型分布在歐美而 G3 型分布在亞洲。應用 PCR-RFLP 法對本地之 BV-C/HGV RNA 陽性患者進行基因型判定。結果顯示本地之 G 型肝炎病毒以 G3 型為主,約佔 92%,其次為 G2,而基因型與病情演變無關。

(11)G 型肝炎病毒感染與非肝臟疾病之關係

收集各種自体免疫疾病者,並以 RT-PCR 法偵測 GBV-C/HGV RNA 存在之情形。結果顯示,8 例(5.7%)為病毒 RNA 陽性,與一般人口之帶原率相近。

(12) B 型肝炎疫苗接種成效之探討

已有 1916 名學童在去年度抽血檢查 (配合每五年一次之長期追蹤調查) B 型肝炎疫苗接種成效之探討,結果發現 HBsAg 陽性者在 15 歲以下之 1357 人中有 9 人 (0.7%),15 歲以上之 559 人中有 39 人 (7.0%) 有 anti-HBs 抗體者分別為 1028 人 (76%) 及 395 人 (71%),血清陰性者分別為 22%及 21%(Ann Intern Med 2001;135:796-800)。

(13)新型肝炎病毒

1997 年日本研究者宣稱他們自輸血後非 A~E 型肝炎患者體內找到一種新的病毒,命名為 TT 病毒(TTV)。病毒學上,TTV 是單股的環形 DNA 病毒,基因體大小約 3.7kb,分類上可能是 Circoviridae 的一支,目前有關於 TTV 的致病性仍未明瞭,但已有研究者認為它和 GBV-C/HGV 一樣,雖會經由輸血而傳染,但臨床上並不會造成肝炎。吾人已對此病毒作臨床和分子生物學研究,目前認為 TTV 亦和 HGV 相似,可能不是一種致病原 (J Med Virol 1999; 59 : 307-12; J Med Virol 2000; 60 : 378-92)。

中文關鍵詞(至少三個) : B 型肝炎、C 型肝炎、G 型肝炎、分子流行病學、致病機轉、自然病史、治療

二、本文

(一)前言

慢性肝炎、肝硬化及肝細胞癌(簡稱肝癌)在台灣地區極為猖獗(1-11),且預後不良,後二者更為我國人主要死亡原因之一(10-13)。迄今對這些疾病尚無有效的治療方法,成為醫學上之難點。由過去的研究已經得知在台灣所發生的這三種疾病,主要是由 B 型及 C 型肝炎病毒的感染所引起的(13-19)。

台灣居民 B 型肝炎病毒感染率頗高,一般而言至少百分之八十以上(5)。在二十歲左右血清 anti-HBc 陽性率已高達百分之七十以上(5,11)。感染後病毒持續存留於體內的人(所謂 B 型肝炎帶原者)比例頗高,在中年以前約達百分之七十七 十八,比歐美地區約高出一百倍(5,11)。我國自民國 73 年起全面對 B 型肝炎帶原母親之新生兒施行免疫注射(20),相當有效(21),然而仍有百分之六左右未能接受注射或預防失敗,加上原有的三百萬帶原者,因此慢性 B 型肝炎病毒感染後之遺症仍為國人重要且特殊的健康問題(11,13,22,23)。目前已知的感染途徑是病毒經由傷口或輸血侵入人體,但事實上大部份的人並不自知有上述情形而仍被感染。其自然發生的原因,至今尚未明白,另外已廣為人知的是新生兒在其出生前後,由其帶有 B 型肝炎病毒之母親得到感染,受染之新生兒以後大都成為慢性帶原者,這是使我國 B 型肝炎帶原者比例持續偏高的主因之一(6,11,24)。我國的無症狀 B 型肝炎帶原者中,同時血清含有 e 抗原,比歐美人士高出許多,約達百分之三十至四十左右,這些血清 e 抗原陽性者之肝臟較易發生病變,且其體內所含 B 型肝炎病毒特多,感染他人之力量較強(24),這也是我國人 B 型肝炎帶原者比例特高之另一主因,同時也可能是國人 B 型肝炎帶原者易引發種種慢性肝病之原因(11)。慢性帶原者有的會發病,有的則否,其確實機轉不甚明瞭,且發病者之盛行率與肝病之程度皆有所不同,相當複雜,再加上帶原時間及發病病程往往很長,過去許多研究已窺知部分過程(14,25),但不明瞭之處仍多(26),由於近年來分子病毒學技術已臻成熟,可以解決以前的研究所留下未能突破的問題,因此有必要利用過去已探討之案例,加上新計劃中將收集之基因型在台灣地區的分佈流行病學及其與慢性 B 型肝炎病情演

進之相關。藉由對此進一步的瞭解,期望能提供準確的資料以強化 B 型肝炎的防治政策。

另外,我國 B 型肝炎防治自民國 71 年起推展,其中高危險群新生兒之預防注射於民國 73 年展開,而於 75 年擴展至全部新生兒(20),對我國肝炎防治已獲得很大的正面效果(21),本研究小組前曾調查其演變,由城中區小兒之帶原率自 1984 年之 10%(27)降至 1994 年之 1% 以下即顯而易見。自 1992 年起即以第二代之合成 B 型肝炎疫苗取代第一代之血漿疫苗進行預防接種,然而其保護效益是否和第一代疫苗相當,仍未有任何追蹤之資料。

至於 B 型肝炎預防接種全面展開之後,對國內 B 型肝炎的流行病學也必有影響,例如年輕國人肝癌的年發生率是否下降等。本研究擬對此加以探討,其結果亦必能對將來之防治決策提供寶貴的資料。

此外自從 C 型肝炎病毒之免疫測試劑問世之後(28,29), C 型肝炎病毒已被發現為非 A 非 B 型肝炎之主要致病因子(29)。臨床及流行病學之研究已知急性非 A 非 B 型病毒感染至少有一半會變成慢性肝炎,其中 20-40% 左右會導致肝硬化,部分肝癌患者被認為與非 A 非 B 型肝炎病毒有密切的關係。C 型肝炎病毒散佈全世界,在台灣,C 型肝炎亦相當普遍(15,19)。過去的研究已顯示 B 型肝炎表面抗原陰性之慢性肝炎、肝硬化以及肝癌患者在台灣約百分之七十與 C 型肝炎有關。

C 型肝炎病毒之傳染途徑一般被認為與体液接觸有關,如輸血或經由傷口感染;但有一半至 2/3 之慢性 C 型肝炎患者從未有過上述經驗,其真正受染之原因不明,而這些病例正是流行病學上最難掌握的。因此,瞭解其輸血以外之傳染途徑非常重要(16)。我們過去的研究顯示配偶間相互傳染可能是 C 型肝炎病毒家族內感染最重要的途徑(30,31),然而其年發生率如何? 有何相關因素? 皆不甚明白。基於 C 型肝炎疫苗開發成功的機會可能不大,此一研究若可界定感染途徑,則可加以截斷,防止其傳播,亦不失為公共衛生上重要的措施。

由輸血後肝炎之發生以及捐血者之 anti-HCV 及肝功能檢查,顯示 C 型肝炎病毒亦可能潛伏於人體而無症狀,即所謂無症狀帶原者,這些人之是否發病不明,其自然經過有待探討並施以長期之追蹤。而慢性 C 型肝炎患者之臨床病程,尤其是與其演變成肝硬化有關之因子,如病毒基因型和病毒濃度,則必須再加深入探討(32-39)。惟有明瞭這些因子,才可設法加以控制以避免肝硬化之發生。

G 型肝炎病毒是新近發現的正單股 RNA 病毒(40-46),初步的流行學資料顯示它是經由體液傳染的病毒,亦會造成持續感染與慢性肝炎(41)。然而這個新型肝炎病毒在台灣地區的存在情形及其臨床意義仍有待探討。目前對此病毒之診斷僅能依賴分子生物學之方法,初步雖有 anti-E₂ 之抗体可用於偵測感染,但研究資料仍然很少。由於 G 型肝炎病毒在許多病毒特性上類似於 C 型肝炎病毒,因此可採取過去對 C 型肝炎的研究模式,針對其受染途徑,基因型對自然病史的影響和與其他非肝臟疾病的關係作系列的深入探討,以決定其是否有致病性。此外,對台灣地區為數眾多的 B 型或 C 型肝炎帶原者,若重覆感染 G 型肝炎病毒時會不會加重原有之病情或影響其自然病程呢? 對此應詳加研究以作為制定將來肝炎防治政策時之重要參考。

(二)材料與方法

1. B 型肝炎病毒之分子流行病學

B 型肝炎病毒至少可分成 4 種血清型(serotype),即 adr,adw,ayr 和 ayw 等。過去我們以血清學方式研究台灣地區 B 型肝炎帶原者血清型分布的結果顯示以 adw 型者最多,而 adr 次之。此外,血清型分布與地理位置相關,如南方人多為 adw 型而北方人多為 adr 型。然而血清型分類法仍屬簡略,無法詳細區別病毒的些微差異。近來藉由分子生物科技的快速進展,已有數種方法可以對 B 型肝炎病毒作精密的基因分型(genotype)。在本計劃中:(1)將針對台灣北、中、南部 B 型肝炎帶原者,以基因定型法(PCR genotyping) 研究台灣地區 B 型肝炎病毒各基因型的分布情況,並探討基因型與地理位置之相關及各種基因定型法之優劣。

(2)擬收集家族成員中有二人以上為 B 型肝炎帶原者之血清,分析其 B 型肝炎毒基因型,以瞭解各基因型之傳染途徑(垂直傳染和水平傳染)和致病性有無不同。必要時亦可比對病毒變異區之核酸序列,以期確切掌握受染途徑並提供預防之道。因此吾人將 (1)自北部,中部和南部捐血中心收集 B 型肝炎表面抗原陽性自願捐血者各 100 200 例,測定 B 型肝炎病毒之基因型並與血中 ALT 值對照。

(2)收集 50 個家族成員中有兩人以上為 B 型肝炎帶原者之家族,除進行成員之血清篩檢和肝功能檢測外,並以 PCR 定型法決定帶原成員之基因型。

此外可分析比對不同成員間 B 型肝炎病毒變異較大之 pre-S 基因核酸序列,必要時亦勸其接受肝生檢以明瞭肝臟組織病理變化之情形。

2. B 型肝炎病毒基因型與病情演變之關係

日本學者雖有初步相關研究(溝上,1996, personal communication),但不明之處仍多,因此我們將承續前 5 年之計劃,於前已收集之眾多慢性肝炎患者定期施以肝功能及血中各種 B 型肝炎標記之檢查,已能瞭解其自然臨床病理病程。再利用基因定型法探討 B 型肝炎病毒基因型對病情演變之影響,找出是否有致病性較強之 B 型肝炎病毒,以期對此類病毒感染者較早施以治療,可避免肝硬化和肝細胞癌的發生。吾人將對台大醫

院過去至少 2263 例經肝生檢確定為慢性肝病病例(含輕微變化者 181 例,慢性持續肝炎 563 例,慢性活動性肝炎 489 例,活動性肝硬化 68 例和肝硬化 962 例),以 PCR 定型法檢驗 B 型肝炎帶原者血清中之 B 型肝炎病毒基因型,除追蹤其肝功能和超音波外,並於適當時機鼓勵病人接受追蹤肝生檢。

為了進行第 1 及第 2 項研究,我們已參考文獻,設立基因型之檢驗法,目前已建立了初步的方法可資使用。

3. B 型肝炎疫苗接種成效之探討

自從 1984 年開始 B 型肝炎血漿疫苗(第一代疫苗)接種後,目前已知其預防功效頗佳。

(1)1992 年起, B 型肝炎疫苗接種改用第二代疫苗,但其長期成效是否與第一代疫苗相當,甚或優於第一代疫苗仍未有足夠之資料。因此我們擬對此問題加以探討,預定進行與以前相同之血清流行病學研究,以明瞭我國 B 型肝炎防治之長期效益與控制情況。

(2)過去之研究顯示年輕人之慢性肝病與 B 型肝炎病毒感染密切相關,而在全國性 B 型肝炎疫苗接種多年後,年輕人肝病的發生率是否降低呢?這些研究之結果可提供疫苗接種可否預防癌症發生的初步證據。由於兒童肝細胞癌的類似研究已由小兒科專家順利進行中,我們將針對年青成人方面加以探討。

因此(1)為了解第二代 B 型肝炎疫苗之長期效益,每五年調查一次,因此將於民國 87-88 年間對台北市中正區 15 歲以下之兒童施行血清流行病學調查,約包括 1000 名兒童。(2)為明瞭 B 型肝炎疫苗接種對年輕成人肝細胞癌發生率的影響,將調查各大醫學中心此類病例自 1984 年後的發生情況。此外,亦將向衛生署癌症登記中心調閱相關資料,並以發生率相當的其他腫瘤作為對照組。

4. 探討散在性 C 型與 G 型肝炎之受染途徑

(1)我們過去之研究已証實配偶間相互感染是 C 型肝炎病毒家族內感染的最重要途徑,然而其傳染效率,亦即年發生率(annual incidence)仍待探討。由於 C 型肝炎的低感

染力,因此須要長期研究,本計劃擬長期追蹤 100 對僅有一人感染 C 型肝炎的夫妻,每年予以詳細問卷調查並收集其血清以測試肝功能和 C 型肝炎病毒標記(anti-HCV 和 HCV RNA)。這些研究成果可提供配偶間相互感染的年發生率和相關危險因子,並作為預防散在性 C 型肝炎的重要參考。

(2) G 型肝炎病毒是一種新發現的經皮(parenteral)傳染病毒,確可經由輸血傳染,但對於散在性 G 型肝炎的傳染途徑仍未明瞭,這些病例形成 G 型肝炎病毒散佈上之死角,也造成流行病學研究上之困擾。因此我們擬採用 C 型肝炎病毒家族內感染之研究模式,對指標病例(index case)之家族成員進行問卷調查和血清收集,測試肝功能和 G 型肝炎病毒 RNA,以探究 G 型肝炎病毒在家族內的感染途徑。除了斷面性(cross-section)研究外,亦將進行前瞻性追蹤研究以明瞭其年發生率和相關危險因素。因此吾人將 (1) 預計收集 100 對配偶中僅有 1 人感染 C 型肝炎的夫妻,並予以長期追蹤,每年收集血清以測試肝功能和 C 型肝炎病毒血清標記,並詳細作問卷調查。對抗体陽轉之配偶,將分析比對兩者間病毒高度變異區(HVR-1)的核酸序列,以確定感染源並追蹤可能的傳染途徑。

(2)沿用過去 C 型肝炎病毒家族內感染研究之模式,對約 50 名 G 型肝炎指標病例之家族成員進行問卷調查和血清收集,測試肝功能和 G 型肝炎病毒 RNA。此外亦將進行前瞻性的長期追蹤研究,以期了解 G 型肝炎之家族內感染發生之可能。

5.無症狀 C 型肝炎病毒感染者之病情演變

承接過去之研究,繼續長期追蹤無症狀因捐血而發現 C 型肝炎抗体陽性者之肝功能及 C 型肝炎抗体,必要時勸其接受肝生檢。此外將以病毒基因型和感染方式(輸血後及散在性感染)將病患分組,以瞭解病毒基因型與受染方式對病情轉變的長期影響。此結果將提供此種 C 型肝炎感染者之自然經過,也將有助於決定選擇何種病患需早期接受治療。因此吾人將對 500 例 Anti-HCV 陽性的無症狀自願捐血者定期追蹤其肝功能、病毒標記及肝炎發作的變化情形。特別著重於肝炎發作的年發生率及演變為肝

硬化甚至肝細胞癌的比例。必要時施以超音波檢查或勸其接受肝生檢。

6. C 型肝炎病毒基因型及病毒濃度與病情演變之關係

利用 PCR 定型法知定量法決定慢性 C 型肝炎患者體內之病毒基因型與濃度,並分析它們與病情演變之相關。同時亦可長期觀察不同基因型病毒重覆感染或病毒濃度改變和慢性肝炎急性發作之因果關係。由於慢性 C 型肝炎之病程轉變(evolution)很慢,故須長程追蹤。因此吾人將針對 100 例 Anti-HCV 陽性之慢性肝炎患者,利用 PCR 定型法和定量法予以長期追蹤,研究病毒基因型和濃度高低對慢性 C 型肝炎急性發作和自然病史演變之相關。必要時將勸說病人接受追蹤肝生檢以確實掌握組織病理學之變化。此外,若病人接受干擾素或其他治療時,亦可研究基因型和病毒濃度對治療成效之影響。

7.探討 B 型,C 型,D 型和 G 型肝炎病毒之相互作用

過去之研究已知 C 型和 D 型肝炎病毒會抑制 B 型肝炎毒之複製,尤其在急性期,我們將持續探討多重病毒重覆感染時病毒間之相互作用及對長期病情之影響。因此吾人將收集 100 例有多重病毒感染可能性的 HBsAg 陽性之靜脈藥癮者,利用 PCR 法偵測體內各種病毒如 HBV DNA、HCV RNA、HDV RNA 和 HGV RNA 的情況,並配合臨床病情以研究多種病毒之相互作用及其與病情之相關。

8.慢性病毒性肝炎之治療

擬用新藥來治療慢性 B 型,C 型和 G 型肝炎。慢性 C 型肝炎方面,干擾素合併 Ribavirin 已証實比單獨使用干預素效果為佳,我們擬再改良現有之治療方式或合併其他可能有效之藥物。對治療成功例將長期追蹤其效果之持續情形,對治療失敗者將探討其可能之相關因素,並嘗試其他療法。另外仍將尋找新型的抗病毒藥物或免疫調節法來治療慢性肝炎,期能阻遏病情之進展。對此吾人將從事(1) -干擾素對慢性 B 型

肝炎的長期效果正在評估中,未來將可考慮採用新型的抗病毒藥物或合併療法以治療慢性 B 型肝炎並評估其療效。(2)慢性 C 型肝炎對合併療法(Ribavirin +干擾素)的反應遠較單獨使用干擾素為佳,未來將改良現有之治療方法或合併新發展之可能藥物並觀察其成效。(3)擬回溯分析曾接受干擾素或合併治療的 B+G 型或 C+G 型的肝炎患者,以期瞭解 G 型肝炎病毒對常用抗肝炎病毒藥物的反應,若 G 型肝炎病毒感染之致病性被証實,再據以進行前瞻性的隨機對照臨床試驗。

9.B 型肝炎帶原者接觸傷肝化學物質之影響

台灣為 B 型肝炎盛行地區,各行業都有相當比例的慢性 B 型肝炎帶原者。若職業上所接觸者為潛在性會傷肝之化學物質,有可能使其肝病較從無接觸之帶原者為重。因此我們打算對職業上暴露於傷肝化學物質之工作者,觀察其肝臟狀態,企圖了解傷肝化學物質之長期接觸是否會加重 B 型肝炎帶原者之病情。此項研究將對這類職業從事者之肝臟保健方面提供重要的資料。因此吾人將對二 三家皮革工廠之員工(約 500-700 人),不論有無接觸 Dimethyl formamide(DMF),抽血檢驗肝功能,B 型和 C 型肝炎病毒標記並施以腹部超音波掃描。再就其結果加以分析,比較帶原者和非帶原者有無差別。DMF 大量接觸已知能導致急性肝炎,我們企圖了解長期小量接觸之影響。

10.G 型肝炎病毒對 B 型或 C 型肝炎帶原者病情演變之影響

G 型肝炎病毒和 B 型或 C 型肝炎病毒的傳染途徑類似,因此 B 型或 C 型肝炎帶原者有較高機會發生 G 型肝炎病毒的混合感染(mixed infection)。我們將研究 G 型肝炎病毒次加感染於 B 型或 C 型肝炎帶原者時,會不會加重原有之病情及對長期病程的影響。因此吾人將收集慢性 B 型和 C 型肝炎患者各 200 例,以 PCR 法偵測 G 型肝炎病毒 RNA 之存在,除探知 B 型和 C 型肝炎帶原者重覆感染 G 型肝炎病毒之盛行率外,亦將分析 G 型肝炎重覆感染後對原有慢性肝炎病情之影響,如肝功能指數和肝組織病理變化等。

11. G 型肝炎病毒基因型與病情演變之關係

G 型肝炎病毒和 C 型肝炎病毒相同,均為正單股之 RNA 病毒。目前已証實 C 型肝炎病毒可分為九種主要和三十種次要基因型,我們的初步研究結果亦顯示 G 型肝炎病毒亦有分成不同基因型的可能。因此我們擬發展區別 G 型肝炎病毒基因型的簡便方法,並探討不同基因型對病情演變的影響。因此吾人將發展區別 G 型肝炎病毒基因型的簡易方法,並據此對 50 例單純 G 型肝炎病毒感染者研究不同病毒基因型對其肝功能指數,組織病理變化和自然病史演變之影響。

12.G 型肝炎病毒與非肝臟疾病之關係

許多肝炎病毒感染時會出現肝外表現(extrahepatic manifestation),如自体免疫現象和血球數降低等。本研究擬探討新發現之 G 型肝炎病毒和其他非肝臟疾病如自体免疫疾病,神經系統疾病,血液疾病...等之關係,以期進一步探討此病毒可能之臨床重要性。因此吾人將收集自体免疫疾病患者 200 例,血液疾病和神經性病患者各 100 例,利用 PCR 法偵測 G 型肝炎病毒 RNA 以探討 G 型肝炎病毒和非肝臟疾病之相關性。

(三)結果

(1)台灣 B 型肝炎病毒之分子流行病學

a.收集 B 型肝炎表面抗原陽性患者,並以新近發展之 PCR-RFLP 法進行 B 型肝炎病毒基因型之確定。此法可將 B 型肝炎病毒分成 A,B,C,D,E,F 等六型。由 80 例 B 型肝炎表面抗原陽性之健康帶原者之結果顯示台灣地區之 B 型肝炎病毒基因型以 B 型為主,約佔 52%,而 C 型次之,約佔 32%。此部份之論文已發表 (Gastroenterology 2000; 118 : 554-9)。

b.收集 30 個家庭成員中有二人以上為 B 型肝炎帶原者之家族,並進行病毒基因型之判定,以瞭解家庭內之傳染途徑,初步結果顯示除母子間的垂直傳染外,父子間水平

傳染亦扮演重要角色，核酸序列之分析，亦加以證實。

(2) B 型肝炎病毒基因型與病情演變之關係

收集組織學證實之 B 型肝炎表面抗原陽性之慢性持續性肝炎患者 40 例,慢性活動性肝炎患者 38 例,肝硬化患者 35 例,肝細胞癌患者 50 例,並進行 PCR-RFLP 之基因型判定,以瞭解病毒基因型對病情演變之影響。結果顯示 B 型 HBV 在各階段病程之分布相近,但 C 型 HBV 似有隨病程加重而增加比例的傾向。此外某些 B 型 HBV 似乎與年輕型之肝細胞癌有關,此部份之論文已發表 (Gastroenterology 2000; 118 : 554-9)。

(3)探討散在性 C 型與 G 型肝炎之受染途徑

a.收集僅有 1 人感染 HCV 之夫妻,共 80 對進行每年之問卷詢問和血清病毒標記 (anti-HCV 和 HCV RNA)與肝功能測試。追蹤結果顯示配偶間相互感染 HCV 的年發生率極低,僅有 0.23%,此部份之論文已發表 (J Gastroenterol Hepatol 2000; 15 : 391-5)。

b.總共收集 100 例 C 型肝炎抗体陽性之指標病患(其中 12 例有 G 型肝炎病毒共同感染)及其配偶,偵測他們體內之 C 型和 G 型肝炎抗体及 C 型和 G 型肝炎病毒 RNA。對指標病例及其配偶均為 G 型肝炎病毒 RNA 陽性者,則分析病毒外套區之核酸序列並作種系分析(phylogenetic analysis)以確定其演化上之相關。研究結果顯示,100 位配偶中 14 位(14%)為 C 型肝炎抗体陽性。而 12 位 C 型和 G 型肝炎病毒共同感染指標病例的配偶中,5 位(42%)有 G 型肝炎病毒感染之證據,其中 3 位體內有病毒 RNA 而 2 位有病毒抗体。進一步的核酸序列比對和種系分析顯示指標病例和配偶之病毒株十分接近。這些結果表示,與 C 型肝炎病毒比較,G 型肝炎病毒感染者之配偶較易得到 G 型肝炎病毒感染。因此當 G 型肝炎病毒被證實有致病性時,患者之配偶應採取預防性之措施,本論文已發表 (J Biomed Sci 1999; 6: 200-5)。

(4)無症狀 C 型肝炎病毒感染者之病情演變

無症狀 C 型肝炎病人已有 350 例左右,經過 7 年的追蹤,為分析相關臨床因素,目前正輸入病人資料,進行系統化的分析,得出感染、傳播以及發病之重要成因,以助於預防及治療,未來將進行 HCV 基因型測定及其他相關病毒學測試。

(5)C 型肝炎病毒基因型及病毒濃度與病情演變之關係

收集確知病毒基因型和病毒濃度的慢性 C 型肝炎患者 100 例,其中 1b 型 50 例,2a 型 30 例,2b 型 20 例,而病毒濃度介於 10^3 - 10^6 之間。目前正持續觀察不同基因型之長期病情變化及與病毒濃度改變之關係。

(6)探討 B 型,C 型,D 型和 G 型肝炎病毒之相互作用

共收集 115 例 B 肝帶原者(6 例有 C 型肝炎病毒重覆感染, 11 例有 G 型肝炎病毒重覆感染, 4 例有 C 型和 G 型肝炎病毒重覆感染)和 55 例 C 肝帶原者(18 例有 G 型肝炎病毒重覆感染),分別定量其血清 B 型或 C 型肝炎病毒濃度。結果顯示 B 型和 G 型肝炎病毒共同感染者之血清 B 型肝炎病毒濃度與單獨 B 型肝炎病毒感染者相當,而三重(B,C 和 G)病毒感染者則有較低之病毒濃度。C 型和 G 型肝炎病毒共同感染者之 C 型肝炎病毒濃度亦類似於單獨 C 型肝炎病毒感染者。因此本研究暗示 G 型肝炎病毒重覆感染並不會影響 B 肝或 C 肝帶原者體內之病毒濃度,亦即沒有病毒互相干擾現象存在,此部分之論文已發表 (Arch Virol 1998; 143: 797-802)。

(7)慢性病毒性肝炎之治療

a.以干擾素 α 合併 Ribavirin 治療先前干擾素治療失敗的慢性 C 型肝炎病人,治療 24 週後,停藥繼續追蹤已達二年以上。結果顯示 relapser group 的反應比 non-responder group 要好。在停藥 48 週時,ALT normalization 及 HCV RNA 陰性之 sustained responder

比例分別為 67% 和 45%,結論是以干擾素與 ribavirin 之合併治療對先前干擾素治療失敗的病人給予 reteratment 效果亦相當卓著。

b.新計劃中將用 pegylated IFN(長效干擾素)治療慢性 C 型肝炎病人。一組為 PEG-IFN 治療 48 週,一週一次,皮下注射;對照組為干擾素 6MU 治療 12 週,然後 3MU 治療 36 週,一週三次,皮下注射。

c.以不同劑量及時程的干擾素+ribavirin 治療先前干擾素失敗之 C 型肝炎病人的隨機試驗已經完成,結果顯示成效亦相當不錯,此部份之論文已發表 (J Formosan Med Assoc 2001 ; 100 : 662-667)。

(8)B 型肝炎帶原者接觸傷肝化學物質之影響

對台灣五家氯乙烯單體(VCM)製造廠共 251 名現職男性員工,已完成抽血檢驗肝功能及肝炎病毒標記,並施以腹部超音波檢查,目前已將其各項檢驗及檢查結果加以分析,再配合其工作中暴露於氯乙烯單體之情況,期能瞭解 B 型肝炎帶原者接觸傷肝化學物質是否會影響其肝病狀態。

(9)G 型肝炎病毒對 B 型或 C 型肝炎帶原者病情演變之影響

已收集 80 例健康成年人,80 例無症狀 B 肝帶原者,80 例慢性 B 型肝炎及肝細胞癌患者和 70 例慢性 C 型肝炎患者。以 RT-PCR 法偵測血清中之 GBV-C/HGV RNA 並分析 G 型肝炎病毒共同感染對 B 型和 C 型肝炎臨床病程之影響。

研究結果顯示 GBV-C/HGV 感染在慢性 C 型肝炎患者之盛行率為 10% ,較 HBsAg 陽性患者之 3.2%和健康成年人之 1%為高。HBsAg 陽性患者之 GBV-C/HGV RNA 陽性率隨年齡增長和病程進展而增加,由無症狀帶原者之 1%上升到肝細胞癌患者之 10%。在慢性 C 型肝炎患者方面,GBV-C/HGV 共同感染者和單獨 C 型肝炎病毒感染者在年齡分布、血清 ALT 值和 HCV 基因型分布上並無顯著差異。因此吾人認為台灣地區慢性 C 型肝炎患者比 B 型肝炎患者有較高的 G 型肝炎病毒共同感染

率,而 G 型肝炎病毒共同感染並不會加重慢性 B 型和 C 型肝炎患者之短期臨床病程。至於對慢性 B 型和 C 型肝炎自然病史之影響尚待長期的追蹤研究,本論文已發表。

(10)G 型肝炎病毒基因型與病情演變之關係

目前已知 G 型肝炎病毒可分為三種主要基因型,即 G1,G2 和 G3 型。其中 G1 型分布在非洲,G2 型分布在歐美而 G3 型分布在亞洲。應用 PCR-RFLP 法對本地之 GBV-C/HGV RNA 陽性患者共 80 例進行基因型判定。初步結果顯示本地之 G 型肝炎病毒以 G3 型為主,約佔 92%,其次為 G2,而基因型似與病情演變無關。

(11)G 型肝炎病毒感染與非肝臟疾病之關係

收集 140 例各種自体免疫疾病者,並以 RT-PCR 法偵測 GBV-C/HGV RNA 存在之情形。初步結果顯示,8 例(5.7%)為病毒 RNA 陽性,與一般人口之帶原率相近。

(12)B 型肝炎疫苗接種成效之探討

已有 1916 名學童在去年度抽血檢查(配合每五年一次之長期追蹤調查)B 型肝炎疫苗接種成效之探討,結果發現 HBsAg 陽性者在 15 歲以下之 1357 人中有 9 人(0.7%),15 歲以上之 559 人中則有 39 人(7.0%),有 anti-HBs 抗體者則分別為 1028 人(76%)及 395 人(71%),血清陰性者分別為 22%及 21%,此部分之論文已經發表(Ann Intern Med 2001 ; 135 : 796-800)。此外,最近之分析亦顯示全面性 B 型肝炎接種可減少嬰兒猛暴性肝炎之死亡率(J Pediatr 2001 ; 139 : 349-352)

(四)討論

本研究承續了以前的研究結果，除了用傳統上的臨床研究方法，也應用目前最為強而有力的分子生物學方法來探討肝炎病毒慢性感染時相當複雜的臨床經過、病情演變以及對其可能機轉及治療，經由系列的研究，目前已有不少結論，並已適時提供國內醫療行政單位作政策決定時技術上的參考，各種結果也發表於國際上著名學術刊物，對科研作出一點貢獻(參閱本年度已發表論文目錄)。

藉由 B 型肝炎病毒核 酸序列的種系分析(phylogenetic analysis)可將全世界各地分離出之 B 型肝炎病毒株分為 A~F 等六型。其中 A 型多分布於歐洲，B 和 C 型多在亞洲，D 型多在地中海沿岸，E 型則在南非，而 F 型在美洲為多。台灣地區乃是 B 型肝炎的盛行區，過去的血清定型法(serotyping)檢查顯示以 adw 和 adr 為主，但是和臨床病程及預後似乎關連不大。台灣為肝炎盛行區，但在 B 型肝炎病毒之基因型分布未曾有系所探討。吾人近來參酌文獻報告，自行發展一種分類 B 型肝炎病毒基因型的 PCR-RFLP 法，可在短時間內對大量檢體進行基因型之確認。研究結果指出在 HBsAg 陽性之健康帶原者中，以 B 型為主，佔 50%，而 C 型次之，佔 30%，其他基因型如 A、D、F 則較少見，至於 E 型則並未發現。過去文獻雖曾報告亞洲地區(特

別是東南亞)之 B 型肝炎病毒以 B 型和 C 型為主，但病例數均很少，不具代表性。本研究則以大規模的篩檢，證實上述看法，同時也建立本土 B 型肝炎病毒的分子流行病學資料。利用此項 PCR-RFLP 技術，吾人重新審視 B 型肝炎病毒的家族內感染。過去文獻均較重視母子間的垂直感染，但本研究則指出除了垂直傳染外，父子間的水平傳染亦扮演某種角色。至於對父母基因型均相同的家族，吾人將針對 B 型肝炎病毒變異較大之基因，加以增幅放大，進行核 酸序列比對和種系分析，查明何種途徑較為重要。這些結果將有助於 B 型肝炎的防治，並點出全面性 B 型肝炎疫苗接種的重要性。

另一個有趣的問題是，除了單純的流行病學研究外，B 型肝炎病毒的基因型分布是否有任何的臨床意義，亦即病毒基因型不同是否會影響到患者的臨床表現，諸如急性發作的次數，進展成肝硬化甚至肝癌的機會或者對抗病毒治療的反應等。為回答這些問題，吾人首先探討不同病理階段慢性 B 型肝炎患者的基因型分布。初步結果顯示基因型分布的確有所不同，特別是 C 型 B 型肝炎病毒似有隨病程加重而增加比例的傾向，而某些 B 型 B 型肝炎病毒似乎與年輕型之肝細胞癌有關。對此吾人將要收集更多的病例來加以確認，並進行長期的前瞻性追蹤研究。而在對干擾素的治療反應上，吾人亦有初步結果顯示不同基因型確有不同的治療反應。

在 C 型與 G 型肝炎病毒受染途徑的研究上，長期的配偶追蹤研究發現 C 型肝炎病毒的配偶間傳染的年發生率並不高，大約只有 0.23%。這些結果顯示對單一配偶之夫妻並不需特別擔心相互傳染的問題，只要遵守“避免体液交換”的原則便可。然而每年的 C 型肝炎抗体與肝功能檢查仍屬必要。吾人之研究亦明確指出 G 型肝炎病毒在配偶間相互傳染的可能性，因此預防措施依然應嚴格遵守。

無症狀 C 型肝炎帶原者和不同基因型病毒感染者的臨床病情演變是十分重要的問題。吾人之結果顯示無症狀 C 型肝炎帶原者長期追蹤後，仍有部分會有慢性肝炎的跡象，亦即肝功能持續或間歇性上昇。這些患者的預後如何及是否應接受抗病毒

治療仍有爭議。至於不同基因型和病情的演變，早期研究指出 1b 型病毒似乎和肝硬化和肝癌的發生較為相關，但近期研究則有不同的看法，因此亟需對此再作探討。利用本研究所收集的各種不同基因型感染者進行前瞻式的研究將可提供重要的資料。

許多肝炎病毒有相同的傳染途徑，因此臨床上常見有多重肝炎病毒感染之病例。過去的臨床和病毒學研究顯示在多重肝炎病毒感染時，會出現病毒互干擾(viral interference)之現象，例如 D 型或 C 型肝炎病毒重覆感染時會壓抑 B 型肝炎病毒之複製而造成 B 型肝炎病毒濃度降低。新發現的 G 型肝炎病毒是否亦有此現象呢？吾人之研究結果指出 G 型肝炎重覆感染並不會影響 B 型或 C 型肝炎帶原者体内的 B 型或 C 型肝炎病毒濃度。這些數據指出它們之間並沒有病毒互相干擾的現象，同時也支持臨床上 G 型肝炎病毒重覆感染並不會加重慢性 B 型或 C 型肝炎病程的觀察。

當前對慢性 C 型肝炎的治療仍以單獨使用干擾素(Interferon,IFN)為主，治療目標在於清除患者体内病毒和遏止肝臟發炎甚至預防或減少肝硬化及肝細胞癌的發生。然而由大規模的統合分析(meta-analysis)來看，最符合經濟效益的療程為干擾素每週三次，每次 3 百萬單位，為期至少 12 個月。此時之持久反應率(sustained response,SR)可達 28%~38%。然而劑量增加雖能使持久反應改善，但患者的經濟負擔和干擾素的副作用亦相對增加，用藥的順從率也會降低，因此亟需更有效且符合經濟效益的其他療法如併用干擾素和口服抗病毒藥物等。依據吾人早期之研究結果，對慢性 C 型肝炎患者併用干擾素 3 百萬單位，每週三次和口服 ribavirin 每天 1200mg 為期 6 個月之治癒率為 43%，遠較單獨使用干擾素之 6% 為高。為再增加有效率，吾人嘗試將前 12 週之干擾素劑量提高至 6 百萬單位再併用口服 ribavirin 每天 1200mg 為期 6 個月，則治癒率可增加到 53%，亦比單獨使用較高劑量干擾素之 27% 為佳。針對干擾素治療失則的慢性 C 型肝炎患者，則以較高劑量干擾素(前 12 週接受干擾素 6 百萬單位，每週 3 次，再接著 12 週干擾素 3 百萬單位，每週 3 次)和口服 ribavirin 每天

1200mg 共 24 週加以治療。持久反應率為 55%，其中復發者(relapser)為 76%而無效者(non-responder)為 45%。這些研究成果陸續受到國外研究者的確認，而美國 FDA 亦已審核通過慢性 C 型肝炎的合併療法，因此合併療法目前已成為慢性 C 型肝炎的主流療法。但由於仍有近一半的病人沒有療效，如何改進此療法及發展其他治療方法也是值得考慮的問題。

吾人研究 B 型肝炎帶原者是否較易受到傷肝化學物質的影響，目前正進行檢查結果之分析。這些結果將有助於建立 B 型肝炎帶原者在特定工作環境下的容許度標準，同時亦可瞭解 B 型肝炎病毒對代謝化學物質基因的作用。

目前有越來越多的證據顯示 G 型肝炎病毒可能只是一種過客病毒(passenger virus)，它並不會造成明顯的疾病，也不會導致肝炎。吾人的臨床研究結果雖然也支持上述說法，但是仍不敢遽下論斷。對此吾人將密切長期追蹤有 G 型肝炎感染病毒之患者，嘗試找出此病毒與人類疾病之相關。

病毒性肝炎的研究日新月異，從傳統的 A 型及 B 型肝炎病毒，到 1980 年代的 D 型肝炎病毒，以 90 年代的 C 型及 E 型肝炎病毒，見證了生物科技的快速進步，這些積極的研究也表示肝炎在健康問題上吃重的角色。從 A 型到 E 型五種肝炎病毒，可說是已涵蓋了大多數病毒性肝炎的病因，因此 G 型肝炎病毒發現的後續影響，推測並不會像發現 B 型和 C 型肝炎病毒那麼深遠。然而這個新病毒的臨床意義或許不大，但其發現與隨後的防治將使人類的健康更有保障。1997 年日本研究者宣稱他們自輸血後非 A~E 型肝炎患者體內找到一種新的病毒，命名為 TT 病毒(TTV)(49)。病毒學上，TTV 是單股的環形 DNA 病毒，基因體大小約 3.7kb，分類上可能是 Gircoviridae 的一支，目前有關於 TTV 的致病性仍未明瞭，但已有研究者認為它和 GBV-C/HGV 一樣，雖會經由輸血而傳染，但臨床上並不會造成肝炎。吾人已對此病毒作臨床和分子生物學研究，目前認為 TTV 亦和 HGV 相似，可能不是一種致病原 (J Med Virol 1999; 59 : 307-12; J Med Virol 2000; 60 : 378-92)。至於最近才由義大利科學家所發表

SEN 病毒在台灣地區的盛行率和臨床重要性仍有待下一年度計劃之探討。

(五)結論與建議

對肝炎病毒感染眾多的相關問題，本研究提供了臨床以及生物學上不少重要的資料，見諸於前項討論。有些結果皆頗成熟，已為著名學術雜誌接受刊載，並陸續提供政策制定單位參考，惟部份結果仍屬初步或正在進行中，待繼續努力後結論將會更為確實。目前除了研究仍要繼續加強以外，對防治計畫的執行也一定要持續下去以竟全功，而使國人早日擺脫 B 型和 C 型肝炎的陰影。由於過去對 B 型肝炎已建立研究的基礎，使我們除了能貢獻於 B 型肝炎防治之外，對於 C 型肝炎和近來才發現的 G 型肝炎、TT 病毒和 SEN 病毒的研究也因而有了很好的出發點，這方面的研究進展速度較諸 B 型肝炎早期時的研究實不可同日而語，可見研究工作有其互通及聯貫性，希望有關單位能繼續在此方面多予支持。

(六)參考文獻

- 1.Sung JL,Chen DS. Hepatitis B surface antigen and antibody in liver disease in Taiwan.Proc. 5th Asian-Pacific Congress of Gastroenterology, Singapore, 1976,99.265-9.
- 2.Sung JL, Chen DS. Hepatitis B surface antigen in saliva, urine, and ascites. Hepato-Gastroenterol 1983;30:59.
- 3.Sung JL, Liaw YF, Shih PL, et al. Studies on carriers of hepatitis B antigen. Proc. Internatl. Symposium on Hepatitis, Taipei,1974,99.85-91.
- 4.Sung JK, Shih PL, Liaw YF, et al. A survey and follow-up study of anicteric hepatitis, other asymptomatic liver disease and hepatitis B surface antigen carriers. J Formosan Med Assoc 1979;78:452-9.
- 5.Wu JS, Chen CH, Chiang YH, et al. Hepatitis B virus infection in Taiwan . J Formosan Med Assoc 1980; 79:760-7.
- 6.Wu TC, Hsieh KS, Shiao IS, et al. Seroepidemiology of hepatitis B in children. J Formosan Med Assoc 1979;78:890(Abstract).
- 7.Chen DS, Sung JL. Vertical and intrafamilial transmission of hepatitis B virus. Proc. 5th Asian-Pacific Congress of Gastroenterology, Singapore, 1976,pp. 68-72.
- 8.Chen DS, Sung JL. Hepatitis B virus infection and chronic liver disease in Taiwan. Acta Hepato-Gastroenterol 1978;25:423-30.
- 9.Chen DS, Sung JL, Lai MY. A sero-epidemiologic study of hepatitis B virus infection in Taiwan. J Formosan Med Assoc 1978;77:908-18.
- 10.Chen DS, Sung JL, Lai MY. Hepatitis B e antigen and antibody in chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. Acta Hepato-Gastroenterol 1981;28:288-91.
- 11.Sung JL. Hepatitis B virus infection and its sequelae in Taiwan. Proc. Natl. Sci. Council. B,ROC. 1981;5:385-9.

- 12.Liaw YF, Chu CM, Su IJ, et al. Clinical and histological events preceeding HBeAg seroconversion in chronic type B hepatitis. *Gastroenterology* 1983;84:216-9.
- 13.Lo KJ, Tong MJ, Chien MC, et al. The natural course of HBsAg-positive chronic active hepatitis in Taiwan. *J Infect Dis* 1982;146:205-10.
- 14.Su IJ, Lai MY, Hsu HC, et al. Diverse virologic, histologic and prognostic implications of seroconversion from HBeAg to anti-HBe in chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 1986;3:182-9.
- 15.Chen DS, Kuo G, Sung JL, et al. Hepatitis C virus infection in an area hyperendemic for hepatitis B and chronic liver disease: the Taiwan experience. *J Infect Dis* 1990;162:817-22.
- 16.Wang JT, Wand TH, Lin JT, et al. HCV RNA in saliva of patients with posttransfusion hepatitis C infection. *Lancet* 1991;337:48.

- 17.Chen PJ, Lin MH, Ti SJ, et al. Isolation of a cDNA fragment of HCV in Taiwan revealed singificant sequence variation compared with other isolates. *Hepatology* 1991;14:73-8.
- 18.Chen PJ, Lin MH, Tai KF, et al. The Taiwanese hepatitis C virus genome:sequence determination and mapping the 5' termini of viral genomic and antigenomic RNA. *Virology* 1992;188:102-13.
- 19.Lee SD,Chan CY, Wang YC, et al. Seroepidemiology of hepatitis C virus infection in Taiwan. *Hepatology* 1991;13:830-33.
- 20.Chen DS, Hsu HM, Sung JL, et al. A mass vaccination program in Taiwan against HBV infection in infants of HBsAg carrier mothers. *JAMA* 1987;257:2597-2603.
- 21.Hsu HM, Chen DS, Chuang CH, et al. Efficacy of a mass hepatitis B vaccination program in Taiwan. *JAMA* 1988,260:2231-5.
- 22.Yan PM, Chen DS, Lai MY, et al. Clinicopathological studies of asymptomatic HBsAg carriers: with special emphasis on the carriers older than 40 years. *Hepatogastroenterology* 1987;34:251-4.
- 23.Beasley RP. Hepatitis B virus: the major etiology of hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1988;61:1942-56.
- 24.Lo KJ, Lee SD, Tsai YT,et al. Long-term immunogenecity and efficacy of hepatitis B vaccine in infants born to HBeAg-positive HBsAg-carrier mothers. *Hepatology* 1988;8:1647-50.
- 25.Liaw YF, Pao CC, Chu CM,et al. Changes of serum HBV DNA in two types of clinical events preceeding spontaneous HBeAg seroconversion in chronic type B hepatitis. *Hepatology* 1987;7:1-3.
- 26.Tsai SL, Yang PM, Lai MY, et al. Natural history of HBsAg-positive chrrhosis in

- Taiwan: a clinicopathologic study. *J Gastroenterol Hepatol* 1988;3:583-92.
- 27.Hsu HY, Chang MH, Chen DS, et al. Baseline seroepidemiology of hepatitis B virus infection in children in Taipei, 1984: a study just before mass hepatitis B vaccination program. *J Med Virol* 1986;18:301-7.
- 28.Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, et al. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A,non-B viral hepatitis genome. *Science* 1989;244:359-62.
- 29.Kuo G, Choo QL, Alter HJ, et al. An assay for circulating antibodies to a major etiologic virus of human non-A, non-B hepatitis. *Science* 1989;244:362-4.
- 30.Kao JH, Chen PJ, Yang PM, et al. Intrafamilial transmission of hepatitis C virus: the important role of infections between spouses. *J Infect Dis* 1992;166:900-3.
- 31.Kao JH, Chen PJ, Lai MY, et al. Sexual transmission of hepatitis C virus. *Lancet* 1993;342-626.
- 32.Kao JH, Chen PJ, Lai MY, et al. Superinfection of heterologous hepatitis C virus in a patient with chronic type C hepatitis. *Gastroenterology* 1993;105:583-7.
- 33.Kao JH, Tsai SL, Yang PM, et al. A clinicopathologic study of chronic non-A,non-B(type C) hepatitis in Taiwan: comparison between posttransfusion and sporadic patients. *J Hepatol* 1994;21:244-9.
- 34.Kao JH, Chen PJ, Lai MY, et al. Mixed infections of hepatitis C virus as a factor in acute exacerbation of chronic type C hepatitis. *J Infect Dis* 1994;170:1128-33.
- 35.Kao JH, Chen PJ, Lai MY, et al. Quasispecies of hepatitis C virus and genetic drift of the hypervariable region in chronic type C hepatitis. *J Infect Dis* 1995;172:261-4.
- 36.Wu JS, Lee HF, Hsiau HL, et al. Genotype distribution of hepatitis C virus infection in Taiwan. *J Med Virol* 1994;44:74-9.
- 37.Kao JH, Yang PM, Lai MY, et al. Evaluation of third-generation hepatitis C antibody assay in chronic hepatitis C and chronic non-B,non-C hepatitis. *Viral Immunology* 1995;8:135-9.
- 38.Kao JH, Lai MY, Hwang YT, et al. Chronic hepatitis C without detectable anti-hepatitis C antibodies by second generation assay: a clinicopathologic study. *Dig Dis Sci* 1996;41,161-5.
- 39.Kao JH, Lai MY, Chen PJ, et al. Clinical significance of serum hepatitis C virus titers in patients with chronic type C hepatitis. *Am J Gastroenterol* 1996;91:506-1.
- 40.Simons JN, Leary TP, Dawson GJ, et al. Isolation of novel virus-like sequences associated with human hepatitis. *Nature Medicine* 1995;1:564-9.
- 41.Linnen J, Wages J Zhang-Keck ZY, et al. Molecular cloning and disease association of hepatitis G virus: a transfusion-transmissible agent. *Science* 1996;271:505-8.
- 42.Leary TP, Muerhoff AS, Simons JN, et al. Sequence and genomic organization of

- GBV-C: a novel member of the Flaviviridae associated with human non-A-E hepatitis. *J Med Virol* 1996;48:60-7.
- 43.Zuckerman AJ. Alphabet of hepatitis viruses. *Lancet* 1996;347:558.
- 44.Yoshiba M, Okamoto H, Mishiro S. Detection of the GBV-C hepatitis virus genome in serum from patients with fulminant hepatitis of unknown aetiology. *Lancet* 1995; 346:1131-2.
- 45.Kao JH, Chen PJ, Chen DS. GBV-C in the aetiology of fulminant hepatitis. *Lancet* 1996;347:120.
- 46.Lin HH, Kao JH, Chen PJ et al. Mechanism of vertical transmission of hepatitis G. *Lancet* 1996;347:1116.
- 47.Sung JL. Clustering of different subtypes of hepatitis B surface antigen in families of patients with chronic liver disease. *Am J Gastroenterol* 1978;69:559-64.
- 48.Chen DS, Sung JL. Studies on the subtypes of hepatitis B surface antigen : Demonstration of vertical and intrafamilial transmission of hepatitis B virus. *J Formosan Med Assoc* 1978;77:263-71.
- 49.Nishizawa T, Okamoto H, Konishi K, et al. A novel DNA virus (TTV) associated with elevated transaminase levels in posttransfusion hepatitis of unknown aetiology. *Biochem Biophys Res Commun* 1997;241:92-7.
50. Okamoto H, Nishizawa T, Kato N, Ukita M, Ikeda H, Iizuka H, Miyakawa Y, Mayumi, M. Molecular cloning and characterization of a novel DNA virus (TTV) associated with posttransfusion hepatitis of unknown etiology. *Hepatology* 1998;10:1-16.
- 51.Naoumov NV, Petrova EP, Thomas MG, Williams R. Presence of a newly described human DNA virus (TTV) in patients with liver disease. *Lancet* 1998;352:195-7.
- 52.Simmonds P, Davidson F, Lycett C, Prescott LE, MacDonald DM, Ellender J, Yap PL, Ludlam CA, Haydon GH, Gillon J, Jarvis L M. Detection of a novel DNA virus (TTV) in blood donors and blood donors and blood products. *Lancet* 1998;352:191-5.
- 53.Charlton M, Adjei P, Poterucha J, Zein N, Moore B, Therneau T, Krom R, Wiesner R. TT-virus infection in North American blood donors, patients with fulminant hepatic failure, and cryptogenic cirrhosis. *Hepatology* 1998;28:839-42.
- 54.Prati D, Lin YH, De Mattei C, Liu JK, Farma E, Ramaswamy L, Zanella A, Lee H, Rebulli P, Allain JP, Sirchia G, Chen B. A prospective study on TT virus infection in transfusion-dependent patients with beta-thalassemia. *Blood* 1999;93:1502-5.
- 55.Mushahwar IK, Erker JC, Muerhoff AS, Leary TP, Simons JN, Birkenmeyer LG, Chalmers ML, Pilot-Matias TJ, Dexai SM. Molecular and biophysical characterization of TT virus: Evidence for a new virus family infecting humans. *PNAS USA* 1999;96:3177-82.
- 56.Zuckerman AJ. The acronym TTV. Transfusion transmitted virus. *Lancet* 1999;353:932.

