

計畫編號：DOH96-DC-1018

行政院衛生署疾病管制局九十六年度委託研究計畫

總計畫：肝炎防治政策評估

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

執行期間：96年1月1日至96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、提要與年度成果報告摘要.....	第 2 頁
二、本文	
(一) 成果報告.....	第 6 頁
(二) 結論與建議	第 10 頁
(三) 參考文獻	第 13 頁
三、附錄：本期發表論文目錄	第 23 頁

報告內容：

一、 提要

慢性肝炎危害台灣國民健康眾所皆知，過去研究已知我國病毒性肝炎之主要致病原為 B 型肝炎病毒，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 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，至今已屆滿 22 年且有相當理想的效果。然而仍約有 6% 因故未能接種疫苗或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，而近年來之研究顯示 C 型肝炎相關肝癌之發生率明顯增加。慢性 C 型肝炎患者約有 20% 最後會演變成肝硬化，1-5 % 演變成肝癌。D 型肝炎病毒只會和 B 型肝炎病毒共同感染宿主或重覆感染 B 型肝炎帶原者，可能會導致 B 型肝炎帶原者發生猛暴性肝炎和肝病嚴重度之進展，故皆為我國民重要之健康問題

本年度之研究成果報告摘要如下：

子計畫 1. 青少年時期再追加一劑 B 型肝炎疫苗之必要性評估

嬰幼兒大規模施打 B 肝疫苗，已經有效地阻斷母子垂直感染，降低 B 型肝炎的帶原率與併發症。但是，對於 B 型肝炎疫苗的保護力可以維持多久，目前仍是依個待解的迷。我們先前的研究曾經發現，第一代(血漿製造) B 型肝炎疫苗的保護力到了施打 15-18 年以後會有所消退，有可能需要追加注射。對於第二代(基因工程) B 型肝炎疫苗的長期保護力，研究卻很有限。執行此計劃就是要了解，第二代 B 型肝炎疫苗所產生的保護力是否可以持續超過 15 年？青少年是否需要追加注射 B 肝疫苗？

本計劃目前進行到第一年。我們已經收集 933 位國中的學生(約 13-14 歲)。目前已經完成的工作包括：(1)確認這些人在嬰兒時期 B 型肝炎疫苗注射的情形、(2)檢驗他們體內 B 型肝炎相關的血清標記(HBsAg, anti-HBs, anti-HBc)、(3)追加注射一劑 B 肝疫苗、(4)部份追加一劑仍無抗體的個案已經追加注射第二劑 B 肝疫苗。

目前的研究結果發現，在 933 位接受檢驗的個案中，有 872 位個案有疫苗接種的紀錄可查。在這 872 位個案中，有 835(95.8%)位個案在嬰幼兒期接受過完整的 B 肝疫苗(至少三劑)。在這些接受過三劑以上的 B 肝疫苗的個案中，HBsAg 的陽性率是 0.2%(0-0.8%)。Anti-HBc 的陽性率是 1.7%。Anti-HBs 的陽性率是 27.9%。有 72%的個案既沒有 B 肝帶原也沒有 B 肝抗體。

我們已經為 543 位不具 B 肝抗原也不具抗體的個案追加注射一劑 B 肝疫苗。結果顯示，72.9%(396/543)的個案在追加一劑 B 肝疫苗以後，出現 ≥ 10 mIU/mL 的 anti-HBs。仍有 27.1%的個案仍然沒有產生 B 肝抗體。目前我們已經對部分個案追加注射第二劑打兩劑以後，在已經完成的個案中，有 94%的人產生大於 10 mIU/mL 的抗體，顯示大部份的人可以對 B 肝疫苗產生抗體，並非真正「不反應者」。我們將依 0-1-6 個月的時程，為不產生抗體的個案完成完整的追加注射。

從目前的結果來看，確實有一部份於嬰兒期完成完整 B 肝疫苗注射的青少年，在 13-14 歲時已經失去 B 肝的保護力。但是因為遭病毒感染的個案很少，B 肝帶原者也沒有增加，暫時沒有追加注射的必要。我們預期本計畫完成以後，還可以了解，在這些不具 B 肝免疫記憶的青少年，追加注射幾劑才可以產生 B 肝抗體。這些資訊是將來制定公共衛生政策上，極為重要的依據。

子計畫 2. 母親為 HBsAg(+), HBeAg (-)之幼兒出生時有無接種 HBIG 對於兒童長期帶原率與疫苗效益之影響

台灣自 1984 年開始實施全面新生兒接種 B 型肝炎疫苗計畫以來，兒童之 B 型肝炎表面

抗原陽性率、猛暴性肝衰竭之發生率及死亡率、以及兒童肝細胞癌之發生率，均有明顯的下降，兒童 B 型肝炎帶原率已降到 1% 以下。然而，在目前的疫苗政策下，e 抗原陰性的帶原母親所生的嬰兒並不接受 B 肝免疫球蛋白(HBIG)的注射，僅接受三劑 B 型肝炎疫苗注射，而其他如美國等國家的政策，則建議所有 B 肝帶原母親所生新生兒均在 24 小時內接受 HBIG，此兩種不同政策的利弊，尚未有足夠的研究做參考。本研究的目的，在了解未打 HBIG 及有打 HBIG 之嬰兒，後續產生 B 肝帶原及自然感染之機率，以及產生 anti-HBs 抗體效價的差異。第一年收案 976 名帶原母親所生子女，在 765 位 HBsAg(+)/HBeAg(-)母親所生子女中，有 4 位(4/765, 0.5%)呈表面抗原陽性反應，460 位(460/765, 60.1%)子女具表面抗體陽性反應，9 位(1.1%)子女具核心抗體陽性反應，有 207 位個案在出生 24 小時內自費施打 HBIG。有自費施打 HBIG 之個案與無自費施打 HBIG 之個案帶原率分別為 0.6%與 0.5%。；在 211 位 HBsAg(+)/HBeAg(+)母親所生子女中，有 19 位(19/211, 9.0%)呈表面抗原陽性反應，107 位(107/211, 50.7%)子女具表面抗體陽性反應，27 位(27/211, 12.7%)子女具核心抗體陽性反應。第二部分為一前瞻性研究，目前共有 45 組母子配對個案參與研究，分別收集生產前及產後六個月的血清，所生子女在出生 6 個月及 12 個月分別抽血，進行帶原率、肝功能異常及病毒量之檢測。所有參與母親皆為 HBsAg(+)/HBeAg(-)或 HBeAg(+)的帶原者。我們將探討施打 HBIG 與否對預後之影響。

本研究之結果將對 e 抗原母親所生之嬰兒，HBIG 施打與否，對於發生 B 肝帶原帶原或自然感染率之影響，並對危險因子有完整及深入的探討。

子計畫 3. 慢性 B, C 及 D 型病毒性肝炎之研究-分子流行病學、治病機轉、自然病史與治療

I. B 型肝炎

1. 收集 183 例 B 肝相關肝癌和 202 例 B 肝帶原者，依年齡分為年輕(≤ 40 歲)和年長(>40 歲)組。結果發現年長型肝癌組有較高之 B 肝病毒量，因此年輕型肝癌之相關致癌病毒因子或許和年長型肝癌有所不同(J Viral Hepat 2007;14:153.60)。
2. 收集於 2004 時為 30 歲以下之新生兒到成年人，共 18779 位，檢測其 B 肝病毒血清標誌。結果發現，B 肝疫苗全面接種後之保護力可持續到 20 年，而且在成年期之前，不需考慮追加接種 B 肝疫苗(Gastroenterology 2007;132:1287-93)。
3. 綜論 B 肝病毒因子與肝癌發生之相關(J Chin Med Assoc 2007;70:141-5)。
4. 收集 414 位 e 抗原陰性且肝功能持續正常之 B 肝帶原者，其中 176 位之 ALT 值為正常值低標($<0.5 \times \text{ULN}$)，而 238 位為正常值高標($0.5-1 \times \text{ULN}$)。結果發現正常值高標之 B 肝帶原者多為男性，年紀較大且血中病毒量較常 $>10^4$ cp/ml。因此肝功能正

5. 評論 B 型肝炎病毒基因型測定和 B 肝個人化治療之可能性(Clin Infect Dis 2007;15:1665-6)。
6. 收集 266 例基因型 B 或 C 感染之 B 肝帶原者，檢測血中 Pre-S 缺損病毒株之情況。結果發現肝癌患者和基因型 C 感染者有較高之 Pre-S 缺損病毒株盛行率(J Gastroenterol Hepatol 2007;220:1098-103)。
7. 綜論如何妥善應用干擾素來治療慢性 B 型肝炎(Hepatology 2007;37:S47-54)。
8. 收集 242 位基因 C 感染之 B 肝帶原者，分析其基因亞型(Ce 或 Cs)，結果發現 HBV/Ce 為本地最多之基因亞型，而且基因亞型與疾病進展無關(Liver Int 2007;27:983-8)。
9. 綜論台灣肝細胞癌之現況與未來發展(Hepatology 2007;37:S101-5)。
10. 收集 304 位無 B 肝和 C 肝感染之靜脈藥癮者，用 PCR 法檢測血中有無 B 肝病毒基因體存在(即潛伏性 B 肝感染)。結果發現 41% 受試者有 HBV DNA 存在，但在 20 位 DNA 陽性者中並未發現有 B 肝表面蛋白胺基酸 145 之突變。因此本地之靜脈藥癮者有較高機會之潛伏性 B 肝感染，值得未來繼續注意(J Med Virol 2007;79:1674-8)。

II. C 型肝炎

1. 評論 16 或 24 週長效型干擾素合併治療對第 2 型或第 3 型 HCV 感染者之療效(NEJM 2007;357:1661)。
2. 探討台灣 C 肝患者之代謝指標及脂肪激素之變化(投稿中)。

二、 成果報告

子計畫 1. 青少年時期再追加一劑 B 型肝炎疫苗之必要性評估

總共收集檢驗了台北市三所國中 933 位 13-14 歲的個案。所有受試者的 B 型肝炎相關抗原抗體如表一所示。主要結果包括：

- (a) 96 年台北市國中生 B 型肝炎病毒帶原率為 0.3% (0-1.2%)。
- (b) 1.7% (1.0-2.7%) 國中生曾發生 B 型肝炎病毒自然感染(anti-HBc 陽性)。
- (c) 71.9% (70.6-76.5%) 國中生不具 B 型肝炎保護抗體(anti-HB \geq 10 mIU/mL)。

在所有受試者當中，93.4% (872/933) 的受試者有疫苗接種紀錄可查。有紀錄可查者當中，95.8% (835/872) 接受過至少 3 劑 B 型肝炎疫苗(表二)，1993-1994 年台北市居民第二代 B 型肝炎疫苗接種率大約是 96%。

有疫苗接種紀錄者的檢驗結果(表三)，與所有受試者的檢驗結果(表一)類似：

- (a) 96 年台北市國中生 B 型肝炎病毒帶原率為 0.2% (0-0.8%)
- (b) 1.7% (1.1-2.6%) 國中生曾發生 B 型肝炎病毒自然感染(anti-HBc 陽性)
- (c) 72.0% (70.4-76.1%) 國中生不具 B 型肝炎保護抗體(anti-HB $<$ 10 mIU/mL)

嬰幼兒時期曾經接受 B 型肝炎免疫球蛋白的個案約有 40(4.6%) 位。這些個案的帶原率大約是 5%，anti-HBc 的陽性率高達 25%，兩者皆高於整體的平均值。事實上，總共四位帶原者中，有兩位(50%)曾接受 B 型肝炎免疫球蛋白。高危險性母親的母子垂直感染的預防，是最重要的工作。不過，如果 B 肝疫苗和 B 肝免疫球蛋白成功地阻斷 B 肝病毒的母子垂直感染以後，這些產生 B 肝抗體的個案比較可以長期維持體內的 B 肝抗體，這可能是因為這些個案，比較多機會受到 B 肝病毒的自然感染(nature booster)。

第二代 B 型肝炎疫苗所誘發之抗體至 13-14 歲時已經有 71.9% 小於 10 mIU/mL。但是 B 肝感染或帶原比例並無上升。

抗體小於 10 mIU/mL 的人，在接受一劑追加以後，有 72.9% (396/543) 產生大於 10 mIU/mL 的抗體；打兩劑以後，有 94% 的人產生大於 10 mIU/mL 的抗體，顯示大部份的人依然保有免疫記憶。

子計畫 2. 母親為 HBsAg(+), HBeAg (-) 之幼兒出生時有無接種 HBIG 對於兒童長期帶原率與疫苗效益之影響

本計畫為三年計畫，今年度為第一年計畫，目前執行順利。第一部分之結果：至 96 年 1 月初至 10 月底已收案進行抽血檢驗之兒童共 976 名；HBsAg(+)/HBeAg(-) 之母親所生子女已檢驗 765 名(表一)，其中 558 名(72.9%)未自費注射 HBIG 之個案中(表二)，有 3 名(3/558, 0.6%)個案被檢驗出 HBsAg(+); 另外 207 名(27.1%)有自費注射 HBIG(表三)，有 1 名(1/207, 0.4%)個案成為帶原者。在 765 位個案中 Anti-HBs 共有 460 位呈陽性反應(460/765, 60.1%)，而 Anti-HBc 呈陽性的個案有 9 名(9/765, 1.1%)，其中包含被感染的三名患者。另外母親為 HBsAg(+)/HBeAg(+))所生之 211 名子女中(表四)，共有 19 名個案成為帶原者，達 9.0%的帶原率，表面抗體呈陽性者有 107 名(107/211, 50.7%)。所有的收案子女在抽血檢驗後已將報告寄給父母，並給予適當建議。若確定為帶原者，則需要進行門診持續追蹤，並進一步的檢測其肝功能指數，以確認個案的健康狀況。目前追蹤的各帶原者中，有一位 2 歲(民國九十四年出生)之兒童有肝功能異常現象，已進一步通知小兒專科醫師門診追蹤。以目前所得之資料進行統計分析後，母親為 HBsAg(-)/HBeAg(+))，以有無自費施打 HBIG 來分析，其結果並未呈現明顯差別，但因兩組間有無施打 HBIG 之年齡分布不同，因此應繼續收案以達兩組年齡層分布及施打比例相符，才能進一步探討並統計出有意義的結果。

第二部份之前瞻性研究收案結果：共有 45 組母子配對個案同意加入研究，追蹤調查疫苗注射狀況，並抽血檢驗，包括肝功能及 B 肝標記檢測。45 名個案中有 38 名為 HBsAg(+)/HBeAg(-)之母親，其中 23 名母親所生子女在出生 24 小時內自費接種 HBIG，另外 15 名母親所生子女未自費接種 HBIG，另外有 7 名為 HBsAg(+)/HBeAg(+))之母親也同時參與本前瞻性研究。目前已檢驗 27 名母親生產前後之血清，並檢驗其肝功能。所生之子女預計在滿六個月及 1~1.5 歲時抽血檢驗。第二年計畫再利用即時定量 PCR 或 HBV DNA 的方法測定母親懷孕期間的病毒量，並比較嬰兒感染者與未感染者之母親病毒量之差異。

第三部分之問卷調查：已在進行收案中，將於第 2、3 年有成果報告

子計畫 3. 慢性 B, C 及 D 型病毒性肝炎之研究-分子流行病學、治病機轉、自然病史與治療

I. B 型肝炎

1. 收集 183 例 B 肝相關肝癌和 202 例 B 肝帶原者，依年齡分為年輕(≤ 40 歲)和年長(> 40 歲)組。結果發現年長型肝癌組有較高之 B 肝病毒量，因此年輕型肝癌之相關致癌病毒因子或許和年長型肝癌有所不同(J Viral Hepat 2007;14:153-60)。
2. 收集於 2004 時為 30 歲以下之新生兒到成年人，共 18779 位，檢測其 B 肝病毒血清標誌。結果發現，B 肝疫苗全面接種後之保護力可持續到 20 年，而且在成年期之前，不需考慮追加接種 B 肝疫苗(Gastroenterology 2007;132:1287-93)。
3. 綜論 B 肝病毒因子與肝癌發生之相關(J Chin Med Assoc 2007;70:141-5)。
4. 收集 414 位 e 抗原陰性且肝功能持續正常之 B 肝帶原者，其中 176 位之 ALT 值為正常值低標($< 0.5 \times \text{ULN}$)，而 238 位為正常值高標($0.5-1 \times \text{ULN}$)。結果發現正常值高標之 B 肝帶原者多為男性，年紀較大且血中病毒量較常 $> 10^4$ cp/ml。因此肝功能正常之 B 肝帶原者亦非單純之族群，具正常值高標者仍有發生進展性肝病之危險存在(Hepatology 2007;45:1193-8)。
5. 評論 B 型肝炎病毒基因型測定和 B 肝個人化治療之可能性(Clin Infect Dis 2007;15:1665-6)。
6. 收集 266 例基因型 B 或 C 感染之 B 肝帶原者，檢測血中 Pre-S 缺損病毒株之情況。結果發現肝癌患者和基因型 C 感染者有較高之 Pre-S 缺損病毒株盛行率(J Gastroenterol Hepatol 2007;22:1098-103)。
7. 綜論如何妥善應用干擾素來治療慢性 B 型肝炎(Hepatol Res 2007;37:S47-54)。
8. 收集 242 位基因 C 感染之 B 肝帶原者，分析其基因亞型(Ce 或 Cs)，結果發現 HBV/Ce 為本地最多之基因亞型，而且基因亞型與疾病進展無關(Liver Int 2007;27:983-8)。
9. 綜論台灣肝細胞癌之現況與未來發展(Hepatol Res 2007;37:S101-5)。
10. 收集 304 位無 B 肝和 C 肝感染之靜脈藥癮者，用 PCR 法檢測血中有無 B 肝病毒基因體存在(即潛伏性 B 肝感染)。結果發現 41% 受試者有 HBV DNA 存在，但在 20 位 DNA 陽性者中並未發現有 B 肝表面蛋白胺基酸 145 之突變。因此本地之靜脈藥癮者有較高機會之潛伏性 B 肝感染，值得未來繼續注意(J Med Virol 2007;79:1674-8)。

II. C 型肝炎

1. 評論 16 或 24 週長效型干擾素合併治療對第 2 型或第 3 型 HCV 感染者之療效(NEJM 2007;357:1661)。
2. 探討台灣 C 肝患者之代謝指標及脂肪激素之變化(投稿中)。

(三) 結論與建議

子計畫 1. 青少年時期再追加一劑 B 型肝炎疫苗之必要性評估

本計劃目前已有的結果顯示，第二代 B 肝疫苗的保護力會隨時間逐漸消失。B 肝疫苗所誘發的免疫力可以維持永遠的觀念並不正確。第二代 B 肝疫苗在嬰幼兒時期所產生的保護力，到了 13-14 歲左右，大約已有 14.5% 已經消失。

現有的流行病學資料看起來，近年 B 型肝炎感染並無明顯增加的現象。但是，隨著時間消逝，失去保護力的個案比例一定會再增加。這個現象不論是第一代或第二代 B 肝疫苗都是一樣。這些接受第二代 B 肝疫苗的個案逐漸長大，逐漸增加性行為或其他可能感染 B 型肝炎的危險行為，就有可能出現較多 B 型肝炎感染的個案。

衛生主管機關應該持續注意此議題，一方面繼續進行 B 肝疫苗長期免疫效力的相關研究，一方面建立 B 型肝炎感染的通報監視系統。

計畫重要研究成果及具體建議

第二代 B 肝疫苗在嬰幼兒時期所產生的保護力，到了 13-14 歲左右，大約已有 14.5% 已經消失。現有的流行病學資料看起來，近年 B 型肝炎感染並無明顯增加的現象。對於 1992 年以後，曾接受完整 B 肝疫苗注射的國人，暫時無追加 B 肝疫苗的必要。但是，衛生主管機關應該持續注意此議題，一方面繼續進行 B 肝疫苗長期免疫效力的相關研究，一方面建立 B 型肝炎感染的通報監視系統。

有關後續 B 肝疫苗長期免疫效力的研究，建議大約每五年進行一次。研究進行時，必須注意個案是否有自行追加注射，而五年後許多個案已經離開學校進入社會，個案的追蹤有較高的難度，相關研究宜交由有經驗的研究單位進行。

子計畫 2. 母親為 HBsAg(+), HBeAg (-) 之幼兒出生時有無接種 HBIG 對於兒童長期帶原率與疫苗效益之影響

第一部分：以 HBsAg(+)/HBeAg(-) 之母親所生子女，有無自費施打 HBIG，目前並無法統計出有意義的數據，因此在第二年的收案中仍然需要在收案年齡分布達到比例相符的階段，再做更深入的統計分析。

目前收案的 976 名個案中，其表面抗體呈陽性比率平均約 55%，表示有 45% 的個案已無有效的抗體可以保護不受病毒的感染。

另一方面在 0~2 歲間，核心抗體呈陽性反應的兒童，建議在一年後再次抽血確認其核心抗體消失與否或持續呈現陽性反應，及抗體效價，以確認個案的健康狀況。

針對受到感染的帶原兒童，建議提供兒童之兄弟姐妹在未來的一段時間內(2~5 年間)，都能夠免費的參與定期的抽血檢查，可以降低父母擔憂帶原兒童傳染給兄弟姐妹的疑慮。

計畫重要研究成果及具體建議

第一年收案之 765 位 HBsAg(+)/HBeAg(-) 母親所生子女中，有 4 位(4/765, 0.5%)呈表面抗原陽性反應，460 位(460/765, 60.1%)子女具表面抗體陽性反應，9 位(1.1%)子女具核心抗體陽性反應，有 207 位個案在出生 24 小時內自費施打 HBIG。有自費施打 HBIG 之個案與無自費施打 HBIG 之個案帶原率分別為 0.6%與 0.5%。

本研究結果，顯示 HBeAg(-) mother 所生之子女，不論有無施打 HBIG，仍比 HBeAg (+) mother 為低，但仍有少數成為帶原者。雖然目前之結果尚無法看出 HBIG 施打與否對於子女帶原率的差別，但是由於 HBIG 之自費施打人數與出生年代有很大關係，將來仍需平衡兩組收案之年齡及施打比

例，才能看出有意義之統計結果。

子計畫 3. 慢性 B, C 及 D 型病毒性肝炎之研究-分子流行病學、治病機轉、自然病史與治療

對肝炎病毒感染眾多的相關問題，本年度研究提供了臨床以及病毒學上不少重要的資料，見諸於前項報告。部分結果已為學術雜誌接受刊載，並陸續提供政策制定單位參考。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。希望有關單位能繼續在此方面多予支持和鼓勵。

(四) 參考文獻

子計畫 1. 青少年時期再追加一劑 B 型肝炎疫苗之必要性評估

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;276:906-8.
2. Chang MH, Chen CJ, Lai MS, Hsu HM, Wu TC, Kong MS, Liang DC, et al. Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. Taiwan Childhood Hepatoma Study Group. *N Engl J Med* 1997;336:1855-9.
3. World Health Organization. Hepatitis B vaccine-making global progress. EPI update 31, 1996. Geneva: World Health Organization.
4. Lee CY, Huang LM, Chang MH, Hsu CY, Wu SJ, Sung JL, Safary A. The protective efficacy of recombinant hepatitis B vaccine in newborn infants of hepatitis B e antigen-positive-hepatitis B surface antigen carrier mothers. *Pediatr Infect Dis J* 1991;10:299-303.
5. Stevens CE, Toy PT, Taylor PE, Lee T, Yip HY. Prospects for control of hepatitis B virus infection: implications of childhood vaccination and long-term protection. *Pediatrics* 1992;90:170-3.
6. Poovorawan Y, Sanpavat S, Pongpunglert W, Chumdermpadetsuk S, Sentrakul P, Vandepapeliere P, Safary A. Long term efficacy of hepatitis B vaccine in infants born to hepatitis B e antigen-positive mothers. *Pediatr Infect Dis J* 1992;11:816-21
7. Resti M, Azzari C, Rossi ME, Adami Lami C, Tucci F, Vierucci A. Five-year follow-up of vaccination against hepatitis B virus in newborns vaccinated with a reduced number of doses. *Vaccine* 1991;9:15-8.
8. Gonzalez ML, Gonzalez JB, Salva F, Lardinois R. A 7-year follow-up of newborns vaccinated against hepatitis B. *Vaccine* 1993;11:1033-6.
9. Ding L, Zhang M, Wang Y, Zhou S, Kong W, Smego RA Jr. A 9-year follow-up study of the immunogenicity and long-term efficacy of plasma-derived hepatitis B vaccine in high-risk Chinese neonates. *Clin Infect Dis* 1993;17:475-9.
10. Beasley RP, Hwang LY, Lee GC, Lan CC, Roan CH, Huang FY, Chen CL. Prevention of perinatally transmitted hepatitis B virus infections with hepatitis B virus infections with hepatitis B immune globulin and hepatitis B vaccine. *Lancet* 1983;2:1099-102.
11. Hsu HM, Lee SC, Wang MC, Lin SF, Chen DS. Efficacy of a mass hepatitis B

- immunization program after switching to recombinant hepatitis B vaccine: a population-based study in Taiwan. *Vaccine* 2001;19:2825-9.
12. Da Villa G, Peluso F, Picciotto L, Bencivenga M, Elia S, Pelliccia MG. Persistence of anti-HBs in children vaccination against viral hepatitis B in the first year of life: follow-up at 5 and 10 years. *Vaccine* 1996;14:1503-5.
 13. Resti M, Azzari C, Mannelli F, Rossi ME, Lionetti P, Vierucci A. Ten-year follow-up study of neonatal hepatitis B immunization: are booster injections indicated? *Vaccine* 1997;15:1338-4.
 14. Wainwright RB, Bulkow LR, Parkinson AJ, Zanis C, McMahon BJ. Protection provided by hepatitis B vaccine in a Yupik Eskimo population—Results of a 10-Year Study. *J Infect Dis* 1997;175:674-7.
 15. Fujisawa T, Onoue M, Inui A, Kosugi T. Serial changes in titers of antibody to hepatitis B surface antigen after immunization of infants born to mothers with hepatitis B e antigen. *J Pediatr Gastroenterol & Nutr* 1996;23:270-4.
 16. Coursaget P, Leboulleux D, Soumare M, le Cann P, Yvonnet B, Chiron JP, Coll-Seck AM, et al. Twelve-year follow-up study of hepatitis B immunization of Senegalese infants. *J Hepatol* 1994;21:250-4.
 17. Huang LM, Chiang BL, Lee CY, Lee PI, Chi WK, Chang MH. Long-term response to hepatitis B vaccination and response to booster in children born to mothers with hepatitis B e antigen. *Hepatology* 1999;29:954-9.
 18. Banatvala JE, Van Damme P. Hepatitis B vaccine – do we need booster? *J Viral Hepatitis* 2003;10:1-6.
 19. Van Hattum J, Maikoe T, Poel J, et al. In vitro anti-HBs production by individual B cells of responders to hepatitis B vaccine who subsequently lost antibody. In: Hollinger FB, Lemon SM, Maccolis HS, editors. *Viral Hepatitis and Liver Disease*. Williams & Wilkins: Baltimore, MD, 1991:774-6.
 20. Lin YC, Chang MH, Ni YH, Hsu HY, Chen DS. Long-term immunogenicity and efficacy of universal hepatitis B virus vaccination in Taiwan. *J Infect Dis* 2003; 187:134-8.
 21. Young BWY, Lee SS, Lim WL, Yeoh EK. The long-term efficacy of plasma-derived hepatitis B vaccine in babies born to carrier mothers. *J Viral Hepatitis* 2003; 187: 23-30.
 22. European consensus group on hepatitis B immunity. Are booster immunizations needed for lifelong hepatitis B immunity? *Lancet* 2000;355:561-65.

23. Coursaget P, Yvonnet B, Chotard J, Sarr M, Vincelot P, N'doye R, Diop-Mar I, et al. Seven-year study of hepatitis B vaccine efficacy in infants from an endemic area (Senegal). *Lancet* 1986;2:1143-5.
24. Hadler SC, Francis DP, Maynard JE, Thompson SE, Judson FN, Echenberg DF, Ostrow DG, et al. Long-term immunogenicity and efficacy of hepatitis B vaccine in homosexual men. *N Engl J Med* 1986;315:209-14.
25. Poovorawan Y, Sanpavat S, Chumdermpadetsuk S, Safary A. Longterm hepatitis B vaccine in infants born to hepatitis B e antigen positive mothers. *Archives of Disease in Childhood* 1997;77:F47-51.
26. Lu CY, Chiang BL, Chi WK, Chang MH, Ni YH, Hsu HM, Twu SJ, Su IJ, Huang LM, Lee CY. Waning immunity to plasma-derived hepatitis B vaccine and the need for boosters 15 years after neonatal vaccination. *Hepatology*. 2004 Dec;40(6):1415-20.

子計畫 2. 母親為 HBsAg(+), HBeAg (-)之幼兒出生時有無接種 HBIG 對於兒童長期帶原率與疫苗效益之影響

1. Acharya SK, Dasarathy S, Kumer TJ, Sushma S, Prasanna KS, Tandon A, Sreenivas V, et al. Fulminant hepatitis in a tropical population: clinical course, cause, and early predictors of outcome. *Hepatology* 1996;23:1448-55.
2. Beasley RP, Hwang LY, Lee GC, et al. Prevention of perinatally transmitted hepatitis B virus infections with hepatitis B immune globulin and hepatitis B vaccine. *Lancet* 1983; 2: 1099-102.
3. Beath SV, Boxall EH, Watson RM, Tarlow MJ, Kelly DA. Fulminant hepatitis B in infants born to anti-HBe hepatitis B carrier mothers. *BMJ* 1992;304:1169-70.
4. Boxall EH, Sira JA, EL-Shuhkri N, Kelly DA. Long-term persistence of immunity to hepatitis B after vaccination during infancy in a country where endemicity is low. *J Inf Dis* 2004;190:1264-9.
5. Chang MH, Chen DS, Hsu HC, Hsu HY, Lee CY, et al. Merteral transmission of hepatitis B virus in childhood hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1989; 64:2377-80.
6. Chang MH, Hsu HY, Ni YH, Tsai KS, Lee PI, Chen PJ, Hsu YL, Chen DS. Precore stop codon mutation in chronic hepatitis B virus infection in children: its relation to Hepatitis B e seroconversion and maternal hepatitis B surface antigen. *J Hepatol* 1998;28:915-922.
7. Chang MH, Lee CY, Chen DS, Hsu HC, Lai MY. Fulminant hepatitis in children in Taiwan: the important role of hepatitis B virus. *J Pediatr* 1987;111:34-9.
8. Chen HL, Chang CJ, Kong MS, Huang FC, Lee HC, Lin CC, Liu CC, Lee IH, Wu TC, Wu SF, Ni YH, Hsu HY, Chen DS. Fulminant hepatic failure in children in endemic areas of HBV infection: 15 years after universal hepatitis B vaccination. *Hepatology* 2004;39:58-63.
9. Hsu HY, Chang MH, Ni YH, Chen HL. Survey of hepatitis B surface variant infection in children 15 years after a nationwide vaccination programme in Taiwan. *Gut*. 2004;53:1499-503.

10. Hsu HY, Chang MH, Ni YH, Lin HH, Wang SM, Chen DS. Surface gene mutants of hepatitis B virus in infants who develop acute or chronic infections despite immunoprophylaxis. *Hepatology* 1997;26:786-91.
11. Hsu HY, Chang MH, Ho HN, Hsieh RP, Lee SD, Chen DS, et al. Association of HLA-DR14-DR52 with low responsiveness to hepatitis B vaccine in Chinese residents in Taiwan. *Vaccine* 1993;11;1437-40.
12. Lee PI, Chang LY, Lee CY, Huang LM, Chang MH. Detection of hepatitis B surface gene mutation in carrier children with or without immunoprophylaxis at birth. *J infect Dis* 1997;176:427-30.
13. Lee WM. Hepatitis B virus infection. *N Engl J Med* 1997; 337: 1733-45.
14. Lo KJ, Tsai YT, Lee SD, et al. Immunoprophylaxis of infection with hepatitis B virus in infants born to hepatitis B surface antigen-positive carrier mothers. *J Infect Dis* 1985; 152: 817-22.
15. Lok AS. Chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2002; 346: 1682-3.
16. Rosh JR, Schwersenz AH, Groisman G, Benkov KJ, LeLeiko NS. Fatal fulminant hepatitis B in an infant despite appropriate prophylaxis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1994;148:1349-51.
17. Stevens CE, Neurath RA, Beasley RP, Szmunness W. HBeAg and anti-HBe detection by radioimmunoassay: correlation with vertical transmission of hepatitis B virus in Taiwan. *J Med Virol* 1979; 3: 237-41.
18. Tang JR, Hsu HY, Lin HH, Ni YH, Chang MH. Hepatitis B surface antigenemia at birth: A long-term follow up study. *J Pediatr* 1998;133:374-7.
19. Tsai TY, Lo KJ, Lee SD, et al. Immunoprophylaxis against hepatitis B virus infection: a controlled trial in infants born to HBeAg-negative HBsAg carrier mothers in Taiwan. *Chin J Gastroenterol* 1984; 1: 181-5.
20. Vanclaire H, Cornu C, Sokal EM. Fulminant hepatitis B in an infant born to a hepatitis Be-antibody positive, DNA-negative mother. *Arch Dis Child* 1991;66:983-5.
21. Yang YJ, Liu CC, Chen TJ, Lee MF, Chen SH, Shih HH, Chang MH. Role of hepatitis B immunoglobulin in infants born to hepatitis B e antigen-negative carrier mothers in Taiwan. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 584-8.

子計畫 3. 慢性 B, C 及 D 型病毒性肝炎之研究-分子流行病學、治病機轉、自然病史與治療

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, Liaw YF, Shih PL, et al. Studies on carriers of hepatitis B antigen. *Proc Internatl Symposium on Hepatitis, Taipei. 1974;99:85-91.*
3. Sung JL, 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.
4. Wu JS, Chen CH, Chiang YH, et al. Hepatitis B virus infection in Taiwan. *J Formosan Med Assoc* 1980;79:760-7.
5. Chen DS, Sung JL. Hepatitis B virus infection and chronic liver disease in Taiwan. *Acta Hepato-Gastroenterol* 1978;25:423-30.
6. Chen DS, Sung JL, Lai MY. A seroepidemiologic study of hepatitis B virus infection in

- Taiwan. *J Formosan Med Assoc* 1978;77:908-18.
7. 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.
 8. Sung JL. Hepatitis B virus infection and its sequelae in Taiwan. *Proc. Natl Sci Counc B, ROC*. 1981;5:385-9.
 9. Liaw YF, Chu CM, Su IJ, et al. Clinical and histological events preceding HBeAg seroconversion in chronic type B hepatitis. *Gastroenterology* 1983;84:216-9.
 10. 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.
 11. 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.
 12. 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.
 13. Wang JT, Wand TH, Lin JT, et al. HCV RNA in saliva of patients with posttransfusion hepatitis C infection. *Lancet* 1991;337:48.
 14. 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;188:102-13.15.
 15. Lee SD, Chan CY, Wang YC, et al. Seroepidemiology of hepatitis C virus infection in Taiwan. *Hepatology* 1991;13:830-33.
 16. 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;257:2597-603.
 17. Hsu HM, Chen DS, Chuang CH, et al. Efficacy of a mass hepatitis B vaccination program in Taiwan. *JAMA* 1988;260:2231-5.
 18. Yang 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.
 19. Beasley RP. Hepatitis B virus: the major etiology of hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1988;61:1942-56.
 20. Lo KJ, Lee SD, Tsai YT, et al. Long-term immunogenicity and efficacy of hepatitis B vaccine in infants born to HBeAg-positive HBsAg-carrier mothers. *Hepatology* 1988;8:1647-50.
 21. Liaw YF, Pao CC, Chu CM, et al. Changes of serum HBV DNA in two types of clinical events preceding spontaneous HBeAg seroconversion in chronic type B hepatitis. *Hepatology* 1987;7:1-3.
 22. Tsai SL, Yang PM, Lai MY, et al. Natural history of HBsAg-positive cirrhosis in Taiwan: a clinicopathologic study. *J Gastroenterol Hepatol* 1988;3:583-92.
 23. Kao JH, Chen PJ, Lai MY, Chen DS. Hepatitis B genotypes correlate with clinical outcomes in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2000; 118: 554-9.
 24. Kao JH. Hepatitis B viral genotypes: clinical relevance and molecular characteristics. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17:643-50.
 25. Liu CJ, Kao JH, Chen PJ, Lai MY, Chen DS. Molecular epidemiology of hepatitis B viral serotypes and genotypes in Taiwan. *J Biomed Sci* 2002;9:166-70.
 26. Kao JH, Chen DS. Hepatitis B virus genotypes and hepatocellular carcinoma in Japan-Reply. *Gastroenterology* 2001;120:1564-5.
 27. Kao JH, Chen PJ, Lai MY, Chen DS. Genotypes and clinical phenotypes of hepatitis B

- virus in patients with chronic hepatitis B virus Infection. *J Clin Microbiol* 2002;40:1207-9.
28. Kao JH, Chen PJ, Lai MY, Chen DS. Clinical and virological aspects of hepatitis B genotypes B and C-infected blood donors. *J Clin Microbiol* 2002;40:22-5.
 29. Kao JH, Wu NH, Chen PJ, Lai MY, Chen DS. Hepatitis B genotypes and the response to interferon therapy. *J Hepatol* 2000;33:998-1002.
 30. Kao JH, Liu CJ, Chen DS. Hepatitis B viral genotypes and lamivudine resistance *J Hepatol* 2002;36:303-4.
 31. Kao JH. Clinical relevance of hepatitis B viral genotypes: a case of de'ja` vu? *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17:113-5.
 32. Magnius LO, Norder H. Subtypes, genotypes and molecular epidemiology of the hepatitis B virus as reflected by sequence variability of the S-gene. *Intervirology* 1995;38:24-34.
 33. Norder H, Courouce AM, Magnius LO. Complete genomes, phylogenetic relatedness, and structural proteins of six strains of the hepatitis B virus, four of which represent two new genotypes. *Virology* 1994;198:489-503.
 34. Stuyver L, De Gendt S, Van Geyt C, et al. A new genotype of hepatitis B virus: complete genome and phylogenetic relatedness. *J Gen Virol* 2000;81:67-74.
 35. Kao JH, Chen DS. Global control of hepatitis B virus infection. *Lancet Infectious Dis* 2002;2:395-403.
 36. Ding X, Mizokami M, Yao G, et al. Hepatitis B virus genotype distribution among Chronic hepatitis B virus carriers in Shanghai, China. *Intervirology* 2001;44:43-7.
 37. Fujie H, Moriya K, Shintani Y, Yotsuyanagi H, Iino S, Koike K. Hepatocellular B virus genotypes and hepatocellular carcinoma in Japan. *Gastroenterology* 2001;120:1564-5.
 38. 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.
 39. Ni YH, Chang MH, Huang LM, Chen HL, Hsu HY, Chiu TY, Tsai KS, Chen DS. Hepatitis B Virus Infection in Children and Adolescents in a Hyperendemic Area: 15 Years after Mass Hepatitis B Vaccination. *Ann Intern Med* 2001;135:796-800.
 40. Chang MH, Chen CJ, Lai MS, Hsu HM, Wu TC, Kong MS, et al. Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. Taiwan Childhood Hepatoma Study Group. *N Engl J Med* 1997;336:1855-59.
 41. Lai MMC. The molecular biology of hepatitis delta virus. *Ann Rev Biochem* 1995;64:259-286.
 42. Govindarajan S, De Cock KM, Redeker AG. Natural course of delta superinfection in chronic hepatitis B virus-infected patients: histologic study with multiple liver biopsies. *Hepatology* 1986;6:640-4.
 43. Govindarajan S, Chin KP, Redeker AG et al. Fulminant B viral hepatitis: role of delta antigen. *Gastroenterology* 1984;86:1417-20.
 44. Hadler SC, De Monzon M, Ponzetto A, et al. Delta virus infection and severe hepatitis. An epidemic in the Yucpa Indians of Venezuela. *Ann. Intern. Med.* 1984;100:339-44.
 45. Chen DS, Lai MY, Sung JL. Delta agent infection in patients with chronic liver diseases and hepatocellular carcinoma--an infrequent finding in Taiwan. *Hepatology* 1984;4:502-3.
 46. Chen PJ, Chen DS, Chen CR, et al. Delta infection in asymptomatic carriers of hepatitis B surface antigen: low prevalence of delta activity and effective suppression of hepatitis B virus replication. *Hepatology* 1988;8:1121-4.

47. Hsu HM, Wang YF, Lo SH, et al. Hepatitis D virus infection among intravenous drug abusers in Taiwan: analysis of risk factors and liver function tests. *J Med Virol* 1990;31:76-81.
48. Gaeta GB, Stroffolini T, Chiaramonte M, et al. Chronic hepatitis D: a vanishing disease? An Italian multicenter study. *Hepatology* 2000;32:824-827.
49. Huo TI, Wu JC, Lin RY, et al. Decreasing hepatitis D virus infection in Taiwan: an analysis of contributory factors. *J Gastroenterol Hepatol* 1997;12:747-51.
50. Kao JH, Chen PJ, Lai MY, Chen DS. Hepatitis D viral genotypes in intravenous drug users in Taiwan: decreasing prevalence and no preference for hepatitis B viral genotypes. *J Clin Microbiol* 2002;40:3047-9.
51. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a cDNA derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science* 1989;244: 359-62.
52. Farci P, Purcell RH. Clinical significance of hepatitis C virus genotypes and quasispecies. *Semin Liver Dis* 2000;20:103-26.
53. 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.
54. Wu JS, Lee HF, Hsiao HL, et al. Genotype distribution of hepatitis C virus infection in Taiwan. *J Med Virol* 1994;44:74-9.
55. Kao JH, Chen PJ, Lai MY, Yang PM, Sheu JC, Wang TH, Chen DS. Genotypes of hepatitis C virus in Taiwan and the progression of liver disease. *J Clin Gastroenterol* 1995;21:233-7.
56. 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.
57. 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.
58. 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.
59. 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.
60. Bréchet, C., V. Thiers, D. Kremsdorf, B. Nalpas, S. Pol, and P. Paterlini-Brechot. 2001. Persistent hepatitis B virus: clinically significant or purely occult? *Hepatology* 34:194-203.
61. Cacciola I, Pollicino T, Squadrito G, et al. Occult hepatitis B virus infection in patients with chronic hepatitis C liver disease. *N Engl J Med* 1999;341:22-26.
62. Mehta SH, Brancati FL, Sulkowski MS, Strathdee SA, Szklo M, Thomas DL. Prevalence of type 2 diabetes mellitus among persons with hepatitis C virus infection in the United States. *Ann Intern Med* 2000;133:592-9.
63. Caronia S, Taylor K, Pagliaro L, Carr C, Palazzo U, Petrik J, O'Rahilly S, Shore S, Tom BD, Alexander GJ. Further evidence for an association between non-insulin-dependent diabetes mellitus and chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology* 1999;30:1059-63.
64. Petit JM, Bour JB, Galland-Jos C, Minello A, Verges B, Guiguet M, Brun JM, Hillon P. Risk factors for diabetes mellitus and early insulin resistance in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2001;35:279-83.
65. Akbar DH, Siddique AM, Ahmed MM. Prevalence of Type-2 diabetes in patients with hepatitis C and B virus infection in Jeddah, Saudi Arabia. *Med Princ Pract* 2002;11:82-5.

66. Custro N, Carroccio A, Ganci A, Scafidi V, Campagna P, Di Prima L, Montalto G. Glycemic homeostasis in chronic viral hepatitis and liver cirrhosis. *Diabetes Metab* 2001;27:476-81.
67. Ryu JK, Lee SB, Hong SJ, Lee S. Association of chronic hepatitis C virus infection and diabetes mellitus in Korean patients. *Korean J Intern Med* 2001;16:18-23.
68. Okan V, Araz M, Aktaran S, Karsligil T, Meram I, Bayraktaroglu Z, Demirci F. Increased frequency of HCV but not HBV infection in type 2 diabetic patients in Turkey. *Int J Clin Pract* 2002;56:175-7.
69. Lai MY, Kao JH, Yang PM, et al. Long-term efficacy of ribavirin plus interferon α in the treatment of chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 1996;111:1307-12.
69. McHutchison JG. Hepatitis C advances in antiviral therapy: What is accepted treatment now? *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17:431-41.
70. McHutchinson JG, Gordon S, Schiff ER, Shiffman ML, Lee WM, Rustgi VK, Goodman Z, Ling MH, Cort S, Albrecht JK. Interferon alfa-2b monotherapy versus interferon alfa 2b plus ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C: results of a US multi-center randomized controlled trial. *N Engl J Med* 1998;339:1485-92.
71. Poynard T, Marcellin P, Lee SS, Niederau C, Minuk GS, Ideo G, Bain V, Heathcote J, Zeuzem S, Trepo C, Albrecht J. Randomised trial of interferon alpha2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alpha2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. International Hepatitis Interventional Therapy Group. *Lancet* 1998;352:1426-32.
72. Alter HJ. Transfusion transmitted hepatitis C and non-A, non-B, non-C. *Vox Sang* 1994;67:19-24.
73. Simons JN, Leary TP, Dawson GJ, et al. Isolation of novel virus-like sequences associated with human hepatitis. *Nature Medicine* 1995;1:564-9.
74. 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.
75. Nishizawa T, Okamoto H, Konishi K, Yoshizawa H, Miyakawa Y, Mayumi M. A novel DNA virus (TTV) associated with elevated transaminase levels in posttransfusion hepatitis of unknown etiology. *Biochem Biophys Res Commun* 1997;241:92-7.
76. Kao JH, Chen PJ, Lai MY, et al. GB virus-C/hepatitis G virus infection in an area endemic for viral hepatitis, chronic liver disease, and liver cancer. *Gastroenterology* 1997;112:1265-70.
77. Kao JH, Chen W, Hsiang SC, Chen PJ, Lai MY, Chen DS. Prevalence and implication of TT virus infection: minimal role in patients with non-A~E hepatitis in Taiwan. *J Med Virol* 1999;59:307-12.
78. Mushahwar IK. Recently discovered blood-borne viruses: are they hepatitis viruses or merely endosymbionts? *J Med Virol* 2000;62:399-404.
79. Tanaka Y, Primi D, Wang RYH, et al. Genomic and molecular evolutionary analysis of a newly identified infectious agent (SEN virus) and its relationship to the TT virus family. *J Infect Dis* 2001;183:359-67.
80. Umemura T, Yeo AE, Sottini A, et al. SEN virus infection and its relationship to transfusion-associated hepatitis. *Hepatology* 2001;33:1303-11.
81. Kao JH, Chen W, Chen PJ, Lai MY, Chen DS. Prevalence and implication of a newly identified infectious agent (SEN virus) in Taiwan. *J Infect Dis* 2002;185:389-92.
82. Rigas B, Hasan I, Rehman R, Donahue P, Wittkowski KM, Lebovics E. Effect on

- treatment outcome of coinfection with SEN viruses in patients with hepatitis C. *Lancet* 2001;358:1961-2.
83. Liaw YF. Role of hepatitis C virus in dual and triple hepatitis virus infection. *Hepatology* 1995;22:1101-8.
 84. Sanchez-Tapias JM, Costa J, Mas A, Bruguera M, Rodes J. Influence of hepatitis B virus genotype on the long-term outcome of chronic hepatitis B in western patients. *Gastroenterology* 2002;123:1848-1856.
 85. Wai CT, Chu CJ, Hussain M, Lok AS. HBV genotype B is associated with better response to interferon therapy in HBeAg(+) chronic hepatitis than genotype C. *Hepatology* 2002;36:1425-1430.
 86. Akuta N, Suzuki F, Kobayashi M, Tsubota A, Suzuki Y, Hosaka T, Someya T, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Kumada H. The influence of hepatitis B virus genotype on the development of lamivudine resistance during long-term treatment. *J Hepatol* 2003;38:315-321.
 87. Sumi H, Yokosuka O, Seki N, Arai M, Imazeki F, Kurihara T, Kanda T, Fukai K, Kato M, Saisho H. Influence of hepatitis B virus genotypes on the progression of chronic type B liver disease. *Hepatology* 2003;37:19-26.
 88. Sugauchi F, Orito E, Ichida T, Kato H, Sakugawa H, Kakumu S, Ishida T, Chutaputti A, Lai CL, Gish RG, Ueda R, Miyakawa Y, Mizokami M. Epidemiologic and virologic characteristics of hepatitis B virus genotype B having the recombination with genotype C. *Gastroenterology* 2003;124:925-32.
 89. Yuen MF, Sablon E, Yuan HJ, Wong DK, Hui CK, Wong BC, Chan AO, Lai CL. Significance of hepatitis B genotype in acute exacerbation, HBeAg seroconversion, cirrhosis-related complications, and hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2003;37:562-7.
 90. Angulo P: Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 346:1221, 2002.
 91. Bugianesi E et al: Expanding the natural history of nonalcoholic steatohepatitis: from cryptogenic cirrhosis to hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 123:134, 2002.
 92. Chang HY et al: Prevalence of dyslipidemia and mean blood lipid values in Taiwan: results from the Nutrition and Health Survey in Taiwan (NAHSIT, 1993-1996). *Chin J Physiol.* 45:187, 2002.
 93. Lin YC et al: Prevalence of overweight and obesity and its associated factors: findings from National Nutrition and Health Survey in Taiwan, 1993-1996. *Prev Med* 37: 233, 2003.
 94. Wei JN et al: National surveillance for type II diabetes mellitus in Taiwanese children. *JAMA* 90:1345, 2003.
 95. Cooksley WG, Piratvisuth T, Lee SD, Mahachai V, Chao YC, Tanwandee T, et al. Peginterferon alpha-2a (40 kDa): an advance in the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *J Viral Hepat* 2003;10:298-305.
 96. Janssen HL, van Zonneveld M, Senturk H, Zeuzem S, Akarca US, Cakaloglu Y, et al. Pegylated interferon alfa-2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomised trial. *Lancet* 2005;365:123-9.
 97. Yuen MF, Wong DK, Sablon E, Yuan HJ, Sum SM, Hui CK, et al. Hepatitis B virus genotypes B and C do not affect the antiviral response to lamivudine. *Antiviral Therapy* 2003;8:531-4.

98. Chan HL, Wong ML, Hui AY, Chim AM, Tse AM, Hung LC, et al. Hepatitis B virus genotype has no impact on hepatitis B e antigen seroconversion after lamivudine treatment. *World J Gastroenterol* 2003;9:2695-7.
99. Kao JH, Chen DS. HBV genotypes: epidemiology and implications regarding natural history. *Current Hepatitis Report* (in press).
100. Liu CJ, Kao JH, Chen DS, Therapeutic implications of hepatitis B virus genotypes. *Liver International* (in press) (Correspondence author).
101. Liu CJ, Jeng YM, Chen PJ, Lai MY, Yang HC, Huang WL, Kao JH, Chen DS. Influence of metabolic syndrome, viral genotype and antiviral therapy on superimposed fatty liver disease in chronic hepatitis C. *Antiviral Therapy* 2005;10:405-415.
102. Liu CJ, Chen PJ, Jeng YM, Huang WL, Yang WS, Lai MY, Kao JH, Chen DS. Serum adiponectin correlates with viral characteristics but not histologic features in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2005;43:235-242.
103. Iloeje UH, Yang HI, Su J, et al. Predicting liver cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load. *Gastroenterology* 2006;130:678-86.
104. Chen CJ, Yang HI, Su J, et al. Risk of Hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA* 2006;295:65-73.
105. Hui CK, Lau GK. Immune system and hepatitis B virus infection. *J Clin Virol.* 2005 Dec;34 Suppl 1:S44-8.
106. Dal Molin G, Ansaldi F, Biagi C et al. Changing molecular epidemiology of hepatitis C virus infection in Northeast Italy. *J Med Virol* 2002;68:352-6.

三、附錄：

本期發表論文目錄

序號	計畫產出名 稱	產出形式	SCI*
1	Liu CH, Chen DS, Kao JH. Peginterferon alfa-2a and ribavirin for 16 or 24 weeks in HCV. N Engl J Med. 2007 Oct 18;357(16):1661.	期刊	✓
2	Lin CL, Liu CJ, Chen PJ, Lai MY, Chen DS, Kao JH. High prevalence of occult hepatitis B virus infection in Taiwanese intravenous drug users. J Med Virol. 2007 Nov;79(11):1674-8.	期刊	✓
3	Chen DS. Hepatocellular carcinoma in Taiwan. Hepatol Res. 2007 Sep;37 Suppl 2:S101-5.	期刊	✓
4	Tseng TC, Liu CJ, Chen PJ, Lai MY, Lin CL, Kao JH, Chen DS. Subgenotypes of hepatitis B virus genotype C do not correlate with disease progression of chronic hepatitis B in Taiwan. Liver Int. 2007 Sep;27(7):983-8.	期刊	✓
5	Kao JH. Appropriate use of interferon for treatment of chronic hepatitis B. Hepatol Res. 2007 Jul;37(s1):S47-S54.	期刊	✓
6	Lin CL, Liu CH, Chen W, Huang WL, Chen PJ, Lai MY, Chen DS, Kao JH. Association of pre-S deletion mutant of hepatitis B virus with risk of hepatocellular carcinoma. J Gastroenterol Hepatol. 2007 Jul;22(7):1098-103.	期刊	✓
7	Lin CL, Kao JH. To genotype or not to genotype: toward an optimal tailoring of treatment of chronic hepatitis B. Clin Infect Dis. 2007 Jun 15;44(12):1665-6.	期刊	✓
8	Lin CL, Liao LY, Liu CJ, Yu MW, Chen PJ, Lai MY, Chen DS, Kao JH. Hepatitis B viral factors in HBeAg-negative carriers with persistently normal serum alanine aminotransferase levels. Hepatology. 2007 May;45(5):1193-8.	期刊	✓

9	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 Apr;132(4):1287-93.	期刊	✓
10	Liu CJ, Kao JH. Hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma: epidemiology and pathogenic role of viral factors. J Chin Med Assoc. 2007 Apr;70(4):141-5.	期刊	
11	Tsai FC, Liu CJ, Chen CL, Chen PJ, Lai MY, Kao JH, Chen DS. Lower serum viral loads in young patients with hepatitis-B-virus-related hepatocellular carcinoma. J Viral Hepat. 2007 Mar;14(3):153-60.	期刊	✓
12	Response to a booster dose of hepatitis B vaccine in adolescents who have received recombinant hepatitis B vaccine in infancy.	期刊 (in manuscript)	

* SCI: Science Citation Index，若發表之期刊為 SCI 所包含者，請打「✓」。

計畫編號：DOH96-DC-1018

行政院衛生署疾病管制局 96 年度科技研究發展計畫

子計畫 1：青少年時期再追加一劑 B 型肝炎疫苗之必要性評估

研究報告

執行機構：臺大醫院小兒部

計畫主持人：黃立民

研究人員：呂俊毅、倪衍玄、江伯倫、陳培哲、李慶雲

執行期間：96 年 1 月 1 日至 96 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

目錄

封面	1
目錄	2
中文摘要	3
英文摘要	4
前言	5-6
材料與方法	7-9
結果	10
討論	11-12
結論與建議	13
參考文獻	14
圖表	19-22

行政院衛生署疾病管制局科技研究發展計畫原始數據資料庫
資料讀我檔案

計畫名稱：青少年時期再追加一劑 B 型肝炎疫苗之必要性評估
計畫編號：DOH96-DC-1018
執行機構：臺大醫院小兒部
計畫主持人：黃立民
計畫主持人服務單位：臺大醫院小兒部
計畫主持人職稱：教授暨主治醫師

研究報告中文摘要：

嬰幼兒大規模施打 B 肝疫苗，已經有效地阻斷母子垂直感染，降低 B 型肝炎的帶原率與併發症。但是，對於 B 型肝炎疫苗的保護力可以維持多久，目前仍是依個待解的迷。我們先前的研究曾經發現，第一代(血漿製造) B 型肝炎疫苗的保護力到了施打 15-18 年以後會有所消退，有可能需要追加注射。對於第二代(基因工程) B 型肝炎疫苗的長期保護力，研究卻很有限。執行此計劃就是要了解，第二代 B 型肝炎疫苗所產生的保護力是否可以持續超過 15 年？青少年是否需要追加注射 B 肝疫苗？

本計劃目前進行到第一年。我們已經收集 933 位國中的學生(約 13-14 歲)。目前已經完成的工作包括：(1)確認這些人在嬰兒時期 B 型肝炎疫苗注射的情形、(2)檢驗他們體內 B 型肝炎相關的血清標記(HBsAg, anti-HBs, anti-HBc)、(3)追加注射一劑 B 肝疫苗、(4)部份追加一劑仍無抗體的個案已經追加注射第二劑 B 肝疫苗。

目前的研究結果發現，在 933 位接受檢驗的個案中，有 872 位個案有疫苗接種的紀錄可查。在這 872 位個案中，有 835(95.8%)位個案在嬰幼兒期接受過完整的 B 肝疫苗(至少三劑)。在這些接受過三劑以上的 B 肝疫苗的個案中，HBsAg 的陽性率是 0.2%(0-0.8%)。Anti-HBc 的陽性率是 1.7%。Anti-HBs 的陽性率是 27.9%。有 72%的個案既沒有 B 肝帶原也沒有 B 肝抗體。

我們已經為 543 位不具 B 肝抗原也不具抗體的個案追加注射一劑 B 肝疫苗。結果顯示，72.9%(396/543)的個案在追加一劑 B 肝疫苗以後，出現 ≥ 10 mIU/mL 的 anti-HBs。仍有 27.1%的個案仍然沒有產生 B 肝抗體。目前我們已經對部分個案追加注射第二劑打兩劑以後，在已經完成的個案中，有 94%的人產生大於 10 mIU/mL 的抗體，顯示大部份的人可以對 B 肝疫苗產生抗體，並非真正「不反應者」。我們將依 0-1-6 個月的時程，為不產生抗體的個案完成完整的追加注射。

從目前的結果來看，確實有一部份於嬰兒期完成完整 B 肝疫苗注射的青少年，在 13-14 歲時已經失去 B 肝的保護力。但是因為遭病毒感染的個案很少，B 肝帶原者也沒有增加，暫時沒有追加注射的必要。我們預期本計畫完成以後，還可以了解，在這些不具 B 肝免疫記憶的青少年，追加注射幾劑才可以產生 B 肝抗體。這些資訊是將來制定公共衛生政策上，極為重要的依據。

中文關鍵詞(至少三個)：B 型肝炎、第二代、疫苗、長期保護力

Research Data Archive, Center for Disease Control, The Executive Yuan, R.O.C.

Readme file

Project Title: Study on the necessity of hepatitis B booster vaccination in adolescents

Project Number:DOH96-DC-1018

Executing Institute: Department of Pediatrics, National Taiwan University Hospital

Principal Investigator(P.I.): Li-Min Huang

P.I. Position Title: Professor and attending physician

P.I. Institute: Department of Pediatrics, National Taiwan University Hospital

Abstract:

Universal hepatitis B vaccination in infancy has proved to be highly efficacious in preventing mother-infant transmission of hepatitis B. However, the duration of protection induced by hepatitis B vaccine remains unknown. Our earlier works have raised the concern that certain percentage of plasma-derived hepatitis B vaccinees would lose their vaccine-conferred protection 15-18 years after the neonatal vaccination. The purpose of this study was to test the reliability of the 2nd generation (recombinant) hepatitis B vaccine 13-14 years after the neonatal vaccination.

Up to the present, we have recruited 933 high school students aged 13-14 years. We have done several things for these students as follows. (1) We have checked their vaccination record from the NIIS. (2) We have tested their hepatitis B seromarkers including HBsAg, anti-HBs, and anti-HBc. (3) For those who were negative for HBsAg, anti-HBs, and anti-HBc, we have given them one dose of hepatitis B vaccine booster.

The current results showed vaccination records were available for 874 (93.7%) out of 933 study subjects. In subjects whose vaccination records were available, the hepatitis B vaccination rate (≥ 3 doses) was 95.8% (835/872). Within subjects with complete neonatal hepatitis B vaccination (at least 3 doses), HBsAg was positive in 0.2% (0-0.8%) subjects. Anti-HBc was positive in 1.7%. Anti-HBs was positive in 27.9%. Totally 72% of all subjects were negative for HBsAg, anti-HBs, and anti-HBc.

We have given a booster dose of hepatitis B vaccine to 543 subjects whose HBsAg, anti-HBs, and anti-HBc were all negative. 72.9% (396/543) of them developed protective anti-HBs (≥ 10 mIU/mL) after the booster. Still, 27.1% of them remained negative for anti-HBs. Considering some of these subjects were actually vaccine non-responders, we calculated 14.5% of the adolescents aged 13-14 years have lost hepatitis B vaccine-conferred protection. For those who remain seronegative, a second booster dose was given. 94% of these developed anti-HBs ≥ 10 mIU/mL.

We concluded here that 14.5% of adolescents who have received recombinant hepatitis B vaccine at infancy would have lost the vaccine-induced protection at aged 13-14 years old. However, as new hepatitis B infection is rare at present, no booster vaccination is needed at present. In the following year, we will continue to give additional doses to those who failed to develop protective anti-HBs according to the standard vaccination schedule (0-1-6 months). We expect to understand how many doses of booster is optimal once booster vaccination is to be given.

Keyword: hepatitis B, vaccine, recombinant, long-term protection,

(1) 前言

B 型肝炎疫苗在台灣自 1984 年開始大規模施打已經超過 20 年，有效地阻斷了母子垂直傳染，10 歲以下兒童 B 型肝炎的帶原率，已經從 9.8% 下降至 1.3%(1)。6 至 9 歲兒童的肝癌發生率，也由每 100,000 人 0.52 例降至 0.13 例(2)。然而，據統計全世界還有 4 到 5 億 B 型肝炎的帶原者(3)。台灣曾經是 B 型肝炎的盛行區，同是也是 B 型肝炎研究的發源地。如何確保 B 型肝炎疫苗的保護效力，進一步阻段 B 型肝炎的傳染，並進一步減少 B 型肝炎的帶原者及其併發症，成為台灣衛生行政與醫療單位的當務之急。

B 型肝炎疫苗，不論是第一代血漿製疫苗或是第二代基因重組疫苗，都已經被證實可以產生很好的免疫力(4-11)。現有的研究大部分顯示，B 型肝炎疫苗的保護效力可以維持 10 到 15 年以上(12-21)。西元 2000 年，歐洲的 European consensus group on hepatitis B immunity 發表一份報告，指出 B 型肝炎疫苗注射後 15 年內並不建議追加注射(22)。然而，也有些研究報告卻有不同的結論，它們認為，B 型肝炎疫苗注射後 10 到 15 年，免疫力便逐漸下降，有失去保護力而發生感染的可能(23-25)。所以，這個問題仍存在相當大的爭議性。

根據我們過去幾年的研究結果顯示，在施打血漿製(Plasma-derived) B 型肝炎疫苗超過 15 年後，很高比例(大約 62.4%)的青少年，已經失去 B 型肝炎的抗體(anti-HBs)。此項比例明顯高於在疫苗注射後十年所做的研究。更令人擔心的是，**沒有抗體的個案**當中有大約 1/3 在接受一劑追加疫苗以後，**仍舊無法出現抗體**。另外 1/3 只會產生低濃度的抗體(anti-HBs 10-100 mIU/mL)。真正具有免疫記憶，而抗體濃度明顯增加的只有站 1/3。除此之外，ELISPOT 的結果也顯示，缺乏抗體反應的個體，也不具有 T 細胞免疫記憶反應。這些結果讓人擔心 B 型肝炎疫苗的保護效力，真的不能維持超過 15 年。相對於我們先前的研究結果，這個比例明顯較高(26)。我們因此擔心，有少部分得青少年在疫苗注射 15 年後，免疫記憶已經逐年消失，終將導致遭 B 型肝炎病毒感染，出現防疫漏洞。

另外，隨著早期接受 B 型肝炎疫苗注射的嬰兒目前已經陸續進入青春期的，他們也

進入另外一個 B 型肝炎傳染的高危險時期，也就是開始進入有性接觸的年齡。性接觸是 B 型肝炎除了母子垂直感染以外另一種重要的傳染途徑。確認這個年紀的青少年仍保有足夠的保護力，對 B 型肝炎的防治，更顯重要。

1992 年以後，所使有的 B 型肝炎疫苗已經由血漿製(plasma-derived)改為基因工程製(recombinant)。今天，已經沒有人使用血漿製的 B 型肝炎疫苗，全世界都是使用基因工程疫苗。有關基因工程疫苗的研究更具必要性。一般認為這兩種 B 肝疫苗的效果是相當的。但是到底是不是如此，基因工程(recombinant)疫苗所提供的保護力可以維持多久，接受 recombinant 疫苗的人是不是需要接受追加注射，這些問題都還沒有確定的答案。

我們在此計畫中針對 1992 年以後出生，完全接受基因工程疫苗的個案檢驗 B 肝相關抗原抗體，進行研究。首先檢驗他們的 B 型肝炎相關抗原抗體。對於抗原抗體全部呈現陰性的個案，給予追加注射，檢驗抗體增加的情形。目的是要了解基因工程疫苗所提供的保護力，是否可以持續超過 14 年。接受基因工程 B 肝疫苗的青少年，是否必須追加注射 B 型肝炎疫苗。對於追加一劑疫苗仍然不會產生抗體的個案，是否可以藉由多追加一劑或者兩劑 B 肝疫苗產生抗體。尋找最佳的追加注射時機與注射方法。

(2) 材料與方法

Study subjects

我們徵求一批大約一千名新的研究對象，他們主要是 1992 年以後出生，接受過三劑基因工程 B 型肝炎疫苗注射的青少年。檢驗他們 B 型肝炎抗原抗體保存的情形。根據先前的研究結果預估，大約會有 300 名受試者的 B 肝抗體已經消失。對這 300 名抗體消失的受試者，分成兩批逐年給他們追加注射，每年追加注射大約 100 名。如此，可以比較兩個年齡追加注射的效果。對於第一年追加注射的個案，可以連續追蹤一到兩年。

History taking, blood sampling and booster vaccination

絕大部分的研究對象在嬰兒期都已經接受三劑 recombinant B 型肝炎疫苗。我們接著藉由詢問及收集預防注射紀錄卡確認預防接種史，並且利用身分證字號等資料至疾病管制局調閱 B 肝疫苗接種紀錄(NIIS)。隨後，採取 10 cc 血液檢體，檢驗 B 型肝炎標記(HBsAg, anti-HBs, anti-HBc)。我們將同時為參加者檢驗肝功能，增加參加者參與此計畫的意願。

我們將針對 anti-HBs 呈陰性者追加注射疫苗，注射一劑 B 型肝炎疫苗注射 (Engerix-B, SmithKline Beecham, Rixensart, Belgium)，一個星期後檢驗 B 型肝炎抗體。如果有追加一劑以後仍然呈現抗體陰性者，給予第二次追加。一個星期後再進行 B 型肝炎抗體(anti-HBs)檢驗，如果有追加兩劑以後仍然呈現抗體陰性者，則於五個月後給予第三劑追加 (依 0-1-6 時程)，然後一個月後再驗抗體。

以上流程摘要如下圖。

HB markers

Radioimmunoassays (Ausab, Ausria II, and Corab, Abbott Laboratories, North Chicago, IL, USA) were used to assay anti-HBs, HBsAg and anti-HBc. Anti-HBs concentrations greater than 10 mIU/mL were considered protective. Concentrations between 10 and

100 mIU/mL were considered low titers.^{21,22,28,29} A carrier was defined as a person who was HBsAg positive for more than 6 months.

Statistics analysis

Student T test will be used to test differences between means of groups of values.

Chi-square test was used to compare frequencies between groups. A p value less than 0.05 was regarded as significant.

前往各國中向 1992 年以後出生的國一新生說明
本計畫相關事宜，徵求 1000 名自願參加者，
收集同意書



詢問病史及收集預防注射紀錄卡確認預防接種史



採取 10ml 血液檢體
檢驗 B 型肝炎標記(HBsAg, anti-HBs, anti-HBc)



對 Anti-HBs (-)呈陰性者進行追加注射



接受一劑 B 型肝炎疫苗追加注射



對抗體仍呈陰性者再繼續追加。
依 0-1-6 個月的時程追加到抗體出現為止，最多三劑
最後檢驗 anti-HBs 抗體

(3) 結果

總共收集檢驗了台北市三所國中 933 位 13-14 歲的個案。所有受試者的 B 型肝炎相關抗原抗體如表一所示。主要結果包括：

- (a) 96 年台北市國中生 B 型肝炎病毒帶原率為 0.3% (0-1.2%)。
- (b) 1.7% (1.0-2.7%) 國中生曾發生 B 型肝炎病毒自然感染(anti-HBc 陽性)。
- (c) 71.9% (70.6-76.5%) 國中生不具 B 型肝炎保護抗體(anti-HB \geq 10 mIU/mL)。

在所有受試者當中，93.4% (872/933) 的受試者有疫苗接種紀錄可查。有紀錄可查者當中，95.8% (835/872) 接受過至少 3 劑 B 型肝炎疫苗(表二)，1993-1994 年台北市居民第二代 B 型肝炎疫苗接種率大約是 96%。

有疫苗接種紀錄者的檢驗結果(表三)，與所有受試者的檢驗結果(表一)類似：

- (a) 96 年台北市國中生 B 型肝炎病毒帶原率為 0.2% (0-0.8%)
- (b) 1.7% (1.1-2.6%) 國中生曾發生 B 型肝炎病毒自然感染(anti-HBc 陽性)
- (c) 72.0% (70.4-76.1%) 國中生不具 B 型肝炎保護抗體(anti-HB $<$ 10 mIU/mL)

嬰幼兒時期曾經接受 B 型肝炎免疫球蛋白的個案約有 40(4.6%) 位。這些個案的帶原率大約是 5%，anti-HBc 的陽性率高達 25%，兩者皆高於整體的平均值。事實上，總共四位帶原者中，有兩位(50%) 曾接受 B 型肝炎免疫球蛋白。高危險性母親的母子垂直感染的預防，是最重要的工作。不過，如果 B 肝疫苗和 B 肝免疫球蛋白成功地阻斷 B 肝病毒的母子垂直感染以後，這些產生 B 肝抗體的個案比較可以長期維持體內的 B 肝抗體，這可能是因為這些個案，比較多機會受到 B 肝病毒的自然感染(nature booster)。

第二代 B 型肝炎疫苗所誘發之抗體至 13-14 歲時已經有 71.9% 小於 10 mIU/mL。抗體小於 10 mIU/mL 的人，在接受一劑追加以後，有 72.9% (396/543) 產生大於 10 mIU/mL 的抗體，另外 27.1% 的個案並未出現 booster response。可見最多有 27.1% 的個案，已經喪失 B 肝疫苗的保護力。但是，打兩劑追加以後，有 94% 的人產生大於 10 mIU/mL 的抗體。顯示部份的個案依然保有部份免疫記憶。

另一方面，B 肝感染或帶原比例在這個年齡層並無上升的趨勢，顯示 B 肝感染在國內這個年齡層，並不是一個迫切的防疫問題。

三所受試國中當中，來自長安國中的研究對象，在追加注射一劑以後的抗體陽性率較其他 2 所國中高(表一與表三)，但若以統計卡方檢定分析之，長安國中(最高)與重慶國中(最低)受試者在接受一劑的陽性率上並無統計上的意義($p=0.067$)，若檢定長安國中與中正國中，則 $P=0.34$ ，一樣未達統計學上有意義的差異。另一方面，長安國中男生約佔 45.4% (74/163)；此比例較重慶國中高(42.0%, 108/257)，卻較中正國中低(54.4%, 266/489)。性別的差異也並不能解釋陽性率的差異。

有關舊有高中生個案之追蹤，已完成 3-4 年完整之追蹤，並對部分高中生於第三年追加注射。在延伸的追蹤當中發現，整體的 B 肝帶原率大約是 1.3%，與第一年與第二年的 1.5% 相當，並無明顯差異。在第三年末第四年初，anti-HBc(+) 約有 3.7%，也是與前兩年相當，並未明顯上升，顯示 B 肝自然感染在此年齡層並不常見，自然感染率不超過千分之三。當中有追加注射與沒有追加注射的個案各出現兩名新的 anti-HBc，都沒有變成帶原者，似乎暗示沒有追加注射的必要性。此外，因為受試者已經從原有學校畢業，沒有學校老師的居中協助，大部分個案不願意繼續接受追蹤，少部分個案選擇自行至醫院追蹤，部分個案甚至自費至醫院接受追加注射。

(4) 討論

第二代 B 肝疫苗的效果依然卓著，相較於台灣大規模 B 肝疫苗注射以前，B 肝帶原率高達 15-20%，或者使用第一代血漿製造 B 肝疫苗時代之 1-2%，毫不遜色。台灣 B 肝疫苗的接種率高達 96% 以上，證明台灣疫苗政策之落實，頗有成效。

雖然具有疫苗接種紀錄的個案只佔有 93.7%，但是這紀錄可能有所低估。因為目前的 NIIS 系統，並不能保證每一個兒童都確實有上傳疫苗注射資料。從我們的結果看起來，有紀錄者的結果與全部個案的結果之間並無明顯差異。可見缺乏疫苗紀錄的個案只佔少數，而且缺乏紀錄的個案中，仍有部份實際上是有接種的。

值得注意的是，這些年齡在 13-14 歲，嬰幼兒時期接受過完整 B 肝疫苗注射的國中生當中，大約有 72% 體內的 B 肝抗體(anti-HBs)低於 10 mIU/mL，也就是不具 B 肝保護效力。類似於我們先前的研究所顯示的結果，這些不具保護抗體的個案，有一部份其實已經喪失了 B 肝疫苗所產生的免疫記憶。這一點可以從接受一劑追加注射的結果得到證實。在接受過一劑 B 肝疫苗追加注射以後，這些不具保護抗體的個案當中，有 27.1% 還是不會產生具有保護力的 B 肝抗體。這些人很顯然已經失去了 B 肝疫苗所誘發的對 B 肝病毒的免疫記憶，所以對於注射進入體內的 B 肝抗原無所反應。

第二代(基因工程)的 B 肝疫苗，具有很好的免疫效果。大約 95-100% 的個案在接受完整的 B 肝疫苗注射以後，可以產生具有保護力的抗體。如果我們用最嚴格的方法，也就是假設我們的個案中，只有 95% 在接受完整的 B 肝疫苗注射以後，產生具保護力的抗體。也就是說，有 5% 的個案在一開始就沒有 B 肝的保護抗體。將這 5% 的個案扣除以後，追加一劑 B 肝疫苗仍不產生抗體的個案，就是真的曾經在接受

B 肝疫苗以後產生保護力，然後消失掉的個案數。算法如下： $72\% \times 27.1\% = 19.5\%$ （追加一劑 B 肝疫苗後，不會產生 B 肝抗體的個案，佔全部個案的比例），這個數字減掉 5%（接受三劑 B 肝疫苗後，不會產生抗體的比例），就是真的曾經產生 B 肝抗體，卻逐漸消失掉的比例（ $19.5\% - 5\% = 14.5\%$ ）。因此，我們的結果顯示，台北市 13-14 歲人口當中的 14.5%，已經失去其因嬰兒期 B 肝疫苗注射而獲得的 B 肝保護力。

本計劃原始構想是逐年為一部分個案追加注射 B 肝疫苗。然後比較每年追加注射者，抗體保護效力保存的情形。可是由於本計劃由原本的三年縮短為兩年以後，兩年的比較因為時間太短變得較無意義。無論如何，本計劃兩年完全完成之後，將可進一步了解保護力消失的個案，必須加注射幾劑才可以產生足夠的保護力。

針對受試者的母親是否有 B 肝帶原，是否影響受試者 anti-HBs、HBsAg 及 anti-HBc 的陽性率，本計劃並未加以分析。主要原因是我們並未檢驗受試者的母親，不能確定受試者母親的 B 肝帶原情形。問卷調查的結果有很大誤差，須進一步求證。

(5) 結論與建議

本計劃目前已有的結果顯示，第二代 B 肝疫苗的保護力會隨時間逐漸消失。B 肝疫苗所誘發的免疫力可以維持永遠的觀念並不正確。第二代 B 肝疫苗在嬰幼兒時期所產生的保護力，到了 13-14 歲左右，大約已有 14.5% 已經消失。

現有的流行病學資料看起來，近年 B 型肝炎感染並無明顯增加的現象。但是，隨著時間消逝，失去保護力的個案比例一定會再增加。這個現象不論是第一代或第二代 B 肝疫苗都是一樣。這些接受第二代 B 肝疫苗的個案逐漸長大，逐漸增加性行為或其他可能感染 B 型肝炎的危險行為，就有可能出現較多 B 型肝炎感染的個案。

衛生主管機關應該持續注意此議題，一方面繼續進行 B 肝疫苗長期免疫效力的相關研究，一方面建立 B 型肝炎感染的通報監視系統。

(6) 計畫重要研究成果及具體建議

第二代 B 肝疫苗在嬰幼兒時期所產生的保護力，到了 13-14 歲左右，大約已有 14.5% 已經消失。現有的流行病學資料看起來，近年 B 型肝炎感染並無明顯增加的現象。對於 1992 年以後，曾接受完整 B 肝疫苗注射的國人，暫時無追加 B 肝疫苗的必要。但是，衛生主管機關應該持續注意此議題，一方面繼續進行 B 肝疫苗長期免疫效力的相關研究，一方面建立 B 型肝炎感染的通報監視系統。

有關後續 B 肝疫苗長期免疫效力的研究，建議大約每五年進行一次。研究進行時，必須注意個案是否有自行追加注射，而五年後許多個案已經離開學校進入社會，個案的追蹤有較高的難度，相關研究宜交由有經驗的研究單位進行。

(7)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;276:906-8.
2. Chang MH, Chen CJ, Lai MS, Hsu HM, Wu TC, Kong MS, Liang DC, et al. Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. Taiwan Childhood Hepatoma Study Group. *N Engl J Med* 1997;336:1855-9.
3. World health Organization. Hepatitis B vaccine-making global progress. EPI update 31, 1996. Geneva: World Health Organization.
4. Lee CY, Huang LM, Chang MH, Hsu CY, Wu SJ, Sung JL, Safary A. The protective efficacy of recombinant hepatitis B vaccine in newborn infants of hepatitis B e antigen-positive-hepatitis B surface antigen carrier mothers. *Pediatr Infect Dis J* 1991;10:299-303.
5. Stevens CE, Toy PT, Taylor PE, Lee T, Yip HY. Prospects for control of hepatitis B virus infection: implications of childhood vaccination and long-term protection. *Pediatrics* 1992;90:170-3.
6. Poovorawan Y, Sanpavat S, Pongpunglert W, Chumdermpadetsuk S, Sentrakul P, Vandepapeliere P, Safary A. Long term efficacy of hepatitis B vaccine in infants born to hepatitis B e antigen-positive mothers. *Pediatr Infect Dis J* 1992;11:816-21
7. Resti M, Azzari C, Rossi ME, Adami Lami C, Tucci F, Vierucci A. Five-year follow-up of vaccination against hepatitis B virus in newborns vaccinated with a reduced number of doses. *Vaccine* 1991;9:15-8.
8. Gonzalez ML, Gonzalez JB, Salva F, Lardinois R. A 7-year follow-up of newborns vaccinated against hepatitis B. *Vaccine* 1993;11:1033-6.
9. Ding L, Zhang M, Wang Y, Zhou S, Kong W, Smego RA Jr. A 9-year follow-up study

- of the immunogenicity and long-term efficacy of plasma-derived hepatitis B vaccine in high-risk Chinese neonates. *Clin Infect Dis* 1993;17:475-9.
10. Beasley RP, Hwang LY, Lee GC, Lan CC, Roan CH, Huang FY, Chen CL. Prevention of perinatally transmitted hepatitis B virus infections with hepatitis B virus infections with hepatitis B immune globulin and hepatitis B vaccine. *Lancet* 1983;2:1099-102.
 11. Hsu HM, Lee SC, Wang MC, Lin SF, Chen DS. Efficacy of a mass hepatitis B immunization program after switching to recombinant hepatitis B vaccine: a population-based study in Taiwan. *Vaccine* 2001;19:2825-9.
 12. Da Villa G, Peluso F, Picciotto L, Bencivenga M, Elia S, Pelliccia MG. Persistence of anti-HBs in children vaccination against viral hepatitis B in the first year of life: follow-up at 5 and 10 years. *Vaccine* 1996;14:1503-5.
 13. Resti M, Azzari C, Mannelli F, Rossi ME, Lionetti P, Vierucci A. Ten-year follow-up study of neonatal hepatitis B immunization: are booster injections indicated? *Vaccine* 1997;15:1338-4.
 14. Wainwright RB, Bulkow LR, Parkinson AJ, Zanis C, McMahon BJ. Protection provided by hepatitis B vaccine in a Yupik Eskimo population—Results of a 10-Year Study. *J Infect Dis* 1997;175:674-7.
 15. Fujisawa T, Onoue M, Inui A, Kosugi T. Serial changes in titers of antibody to hepatitis B surface antigen after immunization of infants born to mothers with hepatitis B e antigen. *J Pediatr Gastroenterol & Nutr* 1996;23:270-4.
 16. Coursaget P, Leboulleux D, Soumare M, le Cann P, Yvonnet B, Chiron JP, Coll-Seck AM, et al. Twelve-year follow-up study of hepatitis B immunization of Senegalese infants. *J Hepatol* 1994;21:250-4.
 17. Huang LM, Chiang BL, Lee CY, Lee PI, Chi WK, Chang MH. Long-term response to hepatitis B vaccination and response to booster in children born to mothers with

- hepatitis B e antigen. *Hepatology* 1999;29:954-9.
18. Banatvala JE, Van Damme P. Hepatitis B vaccine – do we need booster? *J Viral Hepatitis* 2003;10:1-6.
 19. Van Hattum J, Maikoe T, Poel J, et al. In vitro anti-HBs production by individual B cells of responders to hepatitis B vaccine who subsequently lost antibody. In: Hollinger FB, Lemon SM, Maccolis HS, editors. *Viral Hepatitis and Liver Disease*. Williams &Wilkins: Baltimore, MD, 1991:774-6.
 20. Lin YC, Chang MH, Ni YH, Hsu HY, Chen DS. Long-term immunogenicity and efficacy of universal hepatitis B virus vaccination in Taiwan. *J Infect Dis* 2003; 187:134-8.
 21. Young BWY, Lee SS, Lim WL, Yeoh EK. The long-term efficacy of plasma-derived hepatitis B vaccine in babies born to carrier mothers. *J Viral Hepatitis* 2003; 187: 23-30.
 22. European consensus group on hepatitis B immunity. Are booster immunizations needed for lifelong hepatitis B immunity? *Lancet* 2000;355:561-65.
 23. Coursaget P, Yvonnet B, Chotard J, Sarr M, Vincelot P, N'doye R, Diop-Mar I, et al. Seven-year study of hepatitis B vaccine efficacy in infants from an endemic area (Senegal). *Lancet* 1986;2:1143-5.
 24. Hadler SC, Francis DP, Maynard JE, Thompson SE, Judson FN, Echenberg DF, Ostrow DG, et al. Long-term immunogenicity and efficacy of hepatitis B vaccine in homosexual men. *N Engl J Med* 1986;315:209-14.
 25. Poovorawan Y, Sanpavat S, Chumdermpadetsuk S, Safary A. Longterm hepatitis B vaccine in infants born to hepatitis B e antigen positive mothers. *Archives of Disease in Childhood* 1997;77:F47-51.
 26. Lu CY, Chiang BL, Chi WK, Chang MH, Ni YH, Hsu HM, Twu SJ, Su IJ, Huang LM, Lee CY. Waning immunity to plasma-derived hepatitis B vaccine and the need

for boosters 15 years after neonatal vaccination. *Hepatology*. 2004
Dec;40(6):1415-20.

(8)圖、表

Table 1. Pre- and post- booster hepatitis B seromarkers in 13-14 years old children.

		中正	重慶	長安	Total
Pre-booster	Total tested	490	260	183	933
	HBsAg (+)	0 (0.0%)	3 (1.2%)	0 (0.0%)	3 (0.3%)
	anti-HBs (+)	142 (29.0%)	72 (27.7%)	41 (22.4%)	255 (27.3%)
	anti-HBc (+)	5 (1.0%)	7 (2.7%)	4 (2.2%)	16 (1.7%)
	All (-)	346 (70.6%)	185 (71.2%)	140 (76.5%)	671 (71.9%)
Post-booster (1)	Total tested	287	160	126	573
	anti-HBs (+)	206 (71.8%)	101 (63.1%)	115 (91.3%)	422 (73.6%)
Post-booster (2)	Total tested	68	50	NA	118
	anti-HBs (+)	64 (94.1%)	47 (94.0%)	NA	111 (94.1%)

Table 2. Hepatitis B vaccination vaoverage rates.

record available	中正	重慶	長安	Total				
Total	467	252	153	872				
3 doses	442	94.6%	244	96.8%	149	97.4%	835	95.8%

Table 3. Pre- and post- booster hepatitis B seromarkers in 13-14 years old children who were documented to have been completed vaccinated.

		中正	重慶	長安	Total				
Pre-booster	Total tested	442	244	149	835				
	HBsAg (+)	0	0.0%	2	0.8%	0	0.0%	2	0.2%
	anti-HBs (+)	128	29.0%	66	27.0%	33	22.1%	227	27.2%
	anti-HBc (+)	5	1.1%	5	2.0%	3	2.0%	13	1.6%
	All (-)	312	70.6%	176	72.1%	115	77.2%	603	72.2%
Post-booster (1)	Total tested	265	152	105	522				
	anti-HBs (+)	191	72.1%	99	65.1%	97	92.4%	387	74.1%
Post-booster (2)	Total tested	63	45	NA	108				
	anti-HBs (+)	60	95.2%	42	93.3%	NA	NA	102	94.4%

Table 4. Pre-booster hepatitis B seromarkers in children who had received hepatitis B immunoglobulin as a neonate.

		Total (n=40)
Pre-booster	HBsAg (+)	2 (5.0%)
	anti-HBs (+)	17 (42.5%)
	anti-HBc (+)	10 (25.0%)
	All (-)	21 (52.5%)

96 年度計畫重要研究成果及具體建議

(本資料須另附乙份於成果報告中)

計畫名稱：青少年時期再追加一劑B 型肝炎疫苗之必要性評估

主持人：黃立民 計畫編號：DOH96-DC-1018

1. 計畫之新發現或新發明

- (1) 96 年台北市國中生 B 型肝炎病毒帶原率為 0.3% (0-1.2%)
- (2) 1.7% (1.0-2.7%)國中生曾發生 B 型肝炎病毒自然感染(anti-HBc 陽性)
- (3) 71.9% (70.6-76.5%)國中生不具 B 型肝炎保護抗體(anti-HB \geq 10 mIU/mL)
- (4) 在有接種紀錄者當中：
 - (a). 96 年台北市國中生 B 型肝炎病毒帶原率為 0.2% (0-0.8%)
 - (b). 1.7% (1.1-2.6%)國中生曾發生 B 型肝炎病毒自然感染(anti-HBc 陽性)
 - (c). 72.0% (70.4-76.1%)國中生不具 B 型肝炎保護抗體(anti-HB $<$ 10 mIU/mL)
- (5) 第二代 B 型肝炎疫苗所誘發之抗體至 13-14 歲時已經有 71.9% 小於 10 mIU/mL。但是 B 肝感染或帶原比例並無上升。
- (6) 抗體小於 10 mIU/mL 的人，在接受一劑追加以後，有 72.9% (396/543)產生大於 10 mIU/mL 的抗體；打兩劑以後，有 94% 的人產生大於 10 mIU/mL 的抗體，顯示大部份的人依然保有免疫記憶。

2. 計畫對民眾具教育宣導之成果

目前尚未對民眾教育宣導。目前結果顯示 B 肝疫苗的防治效果顯著。等結果完成以後，可以宣導加強民眾對預防接種的信心與配合度。也可以作為民眾是否追加注射 B 型肝炎疫苗的依據。

1. 計畫對醫藥衛生政策之具體建議

- (1) 以現有的結果看來，第二代(基因工程合成)B 型肝炎疫苗保護效力至 13-14 歲仍很可靠，無追加注射之必要性。
- (2) 有相當高比例的個案，B 肝抗體已經降到 10 mIU/mL 以下。部份個案(147/543, 27.1%)在追加一劑以後抗體也不會上升。雖然暫時沒有

防治上的迫切性，但長期而言仍有風險。

- (3) 建議衛生主管機關繼續關注此議題。此計劃只進行第一年，宜繼續完成第二年。

計畫編號：DOH96-DC-1018

行政院衛生署疾病管制局 96 年度科技研究發展計畫

子計畫 2：母親為 HBsAg (+)、HBeAg (-) 之幼兒其出生時有無
接種 HBIG 對於兒童長期帶原率與疫苗效益的影響

研究報告

執行機構：國立台灣大學

計畫主持人：陳慧玲

研究人員：蔡佩伶

執行期間：96 年 1 月 1 日至 96 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

目 錄

封面

目錄

摘要

(1)中文摘要 (1~2)

(2)英文摘要 (3~4)

本文

(1)前言 (5)

(2)材料與方法 (6~7)

(3)結果 (8~9)

(4)討論 (10~12)

(5)結論與建議 (13)

(6)計畫重要研究成果及具體建議 (14)

(7)參考文獻 (15~16)

(8)圖表 (17~18)

共(18)頁

中文摘要：

台灣自 1984 年開始實施全面新生兒接種 B 型肝炎疫苗計畫以來，兒童之 B 型肝炎表面抗原陽性率、猛暴性肝衰竭之發生率及死亡率、以及兒童肝細胞癌之發生率，均有明顯的下降，兒童 B 型肝炎帶原率已降到 1% 以下。然而，在目前的疫苗政策下，e 抗原陰性的帶原母親所生的嬰兒並不接受 B 肝免疫球蛋白(HBIG)的注射，僅接受三劑 B 型肝炎疫苗注射，而其他如美國等國家的政策，則建議所有 B 肝帶原母親所生新生兒均在 24 小時內接受 HBIG，此兩種不同政策的利弊，尚未有足夠的研究做參考。本研究的目的，在了解未打 HBIG 及有打 HBIG 之嬰兒，後續產生 B 肝帶原及自然感染之機率，以及產生 anti-HBs 抗體效價的差異。第一年收案 976 名帶原母親所生子女，在 765 位 HBsAg(+)/HBeAg(-)母親所生子女中，有 4 位(4/765, 0.5%)呈表面抗原陽性反應，460 位(460/765, 60.1%)子女具表面抗體陽性反應，9 位(1.1%)子女具核心抗體陽性反應，有 207 位個案在出生 24 小時內自費施打 HBIG。有自費施打 HBIG 之個案與無自費施打 HBIG 之個案帶原率分別為 0.6% 與 0.5%。；在 211 位 HBsAg(+)/HBeAg(+)母親所生子女中，有 19 位(19/211, 9.0%)呈表面抗原陽性反應，107 位(107/211, 50.7%)子女具表面抗體陽性反應，27 位(27/211, 12.7%)子女具核心抗體陽性反應。第二部分為一前瞻性研究，目前共有 45 組母子配對個案

參與研究，分別收集生產前及產後六個月的血清，所生子女在出生 6 個月及 12 個月分別抽血，進行帶原率、肝功能異常及病毒量之檢測。所有參與母親皆為 HBsAg(+)/HBeAg(-)或 HBeAg(+)的帶原者。我們將探討施打 HBIG 與否對預後之影響。

本研究之結果將對 e 抗原母親所生之嬰兒，HBIG 施打與否，對於發生 B 肝帶原帶原或自然感染率之影響，並對危險因子有完整及深入的探討。

關鍵詞： B型肝炎、疫苗、E抗原、新生兒、B型肝炎免疫球蛋白

Abstract :

A nationwide HBV vaccination program in Taiwan since 1984 has resulted in a significant decrease in the incidence of HBV carrier, hepatocellular carcinoma, and fulminant hepatitis in children. Chronic carriage rate of HBsAg in children has decreased to below 1% in the general population. In our current vaccination program, HBIG is not given to HBeAg negative/HBsAg carrier mother, which is different from some other countries where HBIG is given to all HBsAg carrier mother in addition to 3 doses of HBV vaccines. We have shown that fulminant hepatitis B has developed in a small number of infants born to HBsAg carrier mothers who were most likely to be HBeAg negative but not HBeAg positive. The benefits and risks of the two different vaccination policies have not been well-established. Recently many hospitals in Taiwan had provided choices of self-paid HBIG for infants born to HBsAg positive/HBeAg negative mothers and the impact on the vaccination efficacy has not been evaluated.

The current study aims to investigate the incidence and risk factors of breakthrough infection in HBeAg negative/HBsAg carrier mothers, focusing on the effect of HBIG. The antibody titer responses in infants with or without HBIG will also be evaluated. We will also analyze the current status of self-paid HBIG in hospitals and clinics in Taiwan.

The first part is a cohort study of children aged 0-10 years of HBsAg carrier mother, including children of HBeAg negative mother with or without HBIG, and children of HBeAg positive mothers who had received routine HBV immunization of three doses of HBV vaccine were collected for comparisons. We have collected 976 children aged 0-10 years of HBsAg carrier mothers, including 765 children of HBsAg(+)/HBeAg (-) mothers. Among them, 4 (0.5%) were tested positive for HBsAg, 9 (1.1%) positive for Anti-HBc, and 460 (60.1%) positive for Anti-HBs. Among the 765 children, 207 received self-paid HBIG within 24 hours after birth. The carrier rate were 0.6% and 0.5% in children receiving and not receiving HBIG, respectively. In 211 children of HBsAg (+)/HBeAg (+) children, 19 (9.0%) were tested positive for HBsAg, 27 (12.7%) for Anti-HBc, and 107 (50.7%) for Anti-HBs.

The second part is a prospective study. We have collected 45 mother-infant pairs since birth. Serum samples from mother and infant at age 6 and 12 months will be collected prospectively, including mother of HBsAg(+)/HBeAg (+) or HBeAg (-), receiving or not receiving HBIG. The carrier rate, frequency of liver dysfunction, and viral loads will be tested.

The present study will give important information especially in the outcome of infants born to HBeAg negative/HBsAg carrier mothers, the risk and clinical

significant for breakthrough infection in these children. The results will be useful in the revision of further vaccination programs.

Key words : hepatitis B 、 vaccine 、 newborn 、 hepatitis B immunoglobulin

前言：

台灣自 1984 年開始實施全面新生兒接種 B 型肝炎疫苗計畫以來，兒童之 B 型肝炎表面抗原陽性率、猛暴性肝衰竭之發生率及死亡率、以及兒童肝細胞癌之發生率，均有明顯的下降，兒童 B 型肝炎帶原率已降到 1% 以下。然而，在目前的疫苗政策下，e 抗原陰性的帶原母親所生的嬰兒並不接受 B 肝免疫球蛋白(HBIG)的注射，僅接受三劑 B 型肝炎疫苗注射，而其他如美國等國家的政策，則建議所有 B 肝帶原母親所生新生兒均在 24 小時內接受 HBIG，此兩種不同政策的利弊，尚未有足夠的研究做參考。在我們過去的研究中，發現 HBV 表面抗原陽性，但 e 抗原陰性母親，其新生兒仍偶有發生 B 型肝炎帶原，且比起 e 抗原陽性母親所生子女，更是嬰兒猛暴性肝炎的危險群。由於 e 抗原陰性母親所生下來的新生兒，依規定並不需在出生 24 小時內施打 HBIG，但近年來許多醫院已提供自費 HBIG 的施打，對於 e 抗原陰性母親所生下來的嬰兒預防成效，HBIG 是否影響免疫反應及抗體的長期效果，仍有待評估。

本研究的目的，在了解未打 HBIG 及有打 HBIG 之嬰兒，後續產生 B 肝帶原及自然感染之機率，以及產生 anti-HBs 抗體效價的差異；分析目前全國各地醫院及婦產科自費施打 HBIG 之現況；並進一步評估帶原嬰兒與母親之病毒量、基因型、突變與感染之關係。

材料與方法：

本研究的第一部份，收集台灣北、中、南、東地區各合作醫院出生，母親為 HBsAg (+) 所生的兒童 1000 名，年齡 0~10 歲，其中母親 HBeAg (-) 者 750 名，500 名為未施打 HBIG 者，250 位為出生後自費施打 HBIG 者，另外將收集母親為 HBeAg (+) 所生的兒童 250 名。年齡分佈預計 0~5 歲 400 名，6~10 歲 600 名。受試者來源，為在本院及北、中、南、東合作醫院出生，明確記錄出生時母親 e 抗原及 HBIG 施打狀況者。所有抽取之血清檢測表面抗原 (HBsAg)、表面抗體 (anti-HBs)、抗體濃度，以及核心抗體 (anti-HBc)。

第二部份是一前瞻性的研究，以了解母親之病毒濃度對出生嬰兒的影響；我們預計收取母子配對的血清，每組各 100 對，母親均為 HBsAg (+)/HBeAg (-)，第一組為出生後未接種 HBIG 者，第二組出生後 24 小時內自費接種 HBIG 者。在徵取母親同意書後，抽取母親在懷孕 32 週後血清，以及生產後 2~6 個月之間的血清，檢測 HBeAg、anti-HBe 及轉氨酵素；嬰兒在出生後 4~6 個月及 12~18 個月分別抽血，測定轉氨酵素及 HBsAg、anti-HBs titer 及 anti-HBc。

第三部分為了解目前台灣自費施打 HBIG 的現況。我們預計調查台灣各地區 50 家不同層級之院所，其提供自費施打疫苗之現況，民眾接受度，及是否有不良反應，以訪視及問卷方式，調查 96 年至 98 年之

施打現況。

結果：

本計畫為三年計畫，今年度為第一年計畫，目前執行順利。

第一部分之結果：至 96 年 1 月初至 10 月底已收案進行抽血檢驗之兒童共 976 名；HBsAg(+)/HBeAg(-)之母親所生子女已檢驗 765 名(表一)，其中 558 名(72.9%)未自費注射 HBIG 之個案中(表二)，有 3 名(3/558, 0.6%)個案被檢驗出 HBsAg(+);另外 207 名(27.1%)有自費注射 HBIG(表三)，有 1 名(1/207, 0.4%)個案成為帶原者。

在 765 位個案中 Anti-HBs 共有 460 位呈陽性反應(460/765, 60.1%)，而 Anti-HBc 呈陽性的個案有 9 名(9/765, 1.1%)，其中包含被感染的三名患者。另外母親為 HBsAg(+)/HBeAg(+))所生之 211 名子女中(表四)，共有 19 名個案成為帶原者，達 9.0%的帶原率，表面抗體呈陽性者有 107 名(107/211, 50.7%)。所有的收案子女在抽血檢驗後已將報告寄給父母，並給予適當建議。若確定為帶原者，則需要進行門診持續追蹤，並進一步的檢測其肝功能指數，以確認個案的健康狀況。目前追蹤的各帶原者中，有一位 2 歲(民國九十四年出生)之兒童有肝功能異常現象，已進一步通知小兒專科醫師門診追蹤。

以目前所得之資料進行統計分析後，母親為 **HBsAg(+)/HBeAg(-)**，以有無自費施打 HBIG 來分析，其結果並

未呈現明顯差別，但因兩組間有無施打 HBIG 之年齡分布不同，因此應繼續收案以達兩組年齡層分布及施打比例相符，才能進一步探討並統計出有意義的結果。

第二部份之前瞻性研究收案結果：共有 45 組母子配對個案同意加入研究，追蹤調查疫苗注射狀況，並抽血檢驗，包括肝功能及 B 肝標記檢測。45 名個案中有 38 名為 HBsAg(+)/HBeAg(-)的母親，其中 23 名母親所生子女在出生 24 小時內自費接種 HBIG，另外 15 名母親所生子女未自費接種 HBIG，另外有 7 名為 HBsAg (+)/HBeAg (+)的母親也同時參與本前瞻性研究。目前已檢驗 27 名母親生產前後之血清，並檢驗其肝功能。所生之子女預計在滿六個月及 1~1.5 歲時抽血檢驗。第二年計畫再利用即時定量 PCR 或 HBV DNA 的方法測定母親懷孕期間的病毒量，並比較嬰兒感染者與未感染者之母親病毒量之差異。

第三部分之問卷調查：已在進行收案中，將於第 2、3 年有成果報告

討論：

第一部份：所有 765 名 HBsAg(+)/HBeAg(-)母親所生子女中，將有無自費施打 HBIG 分組後，可以發現 1996~2001 年間自費施打 HBIG 的比例(63/207，30.4%)明顯較 2002~2007 年間自費施打 HBIG 的比例(144/207，69.6%)少，而未接受自費施打 HBIG 的收案比例反之，即 1996~2001 年間未施打 HBIG 的個案有 437 名(437/558，78.3%)，2002~2007 年間未施打 HBIG 的個案僅有 121 名(121/558，21.7%)；可見父母對於自己孩子的健康相當注重，即使自己屬於低傳染力的帶原者，願意自費施打 HBIG 之人數隨年代漸增。

所有 765 名個案中平均帶原率為 0.5%，若將有無自費施打 HBIG 分組後，其帶原率也介在 0.5%~0.6%間，相較之下並無明顯的差異，若深入探討可發現兩組收案年齡分布不相同，因此需要繼續收案，使得年齡分層之比例相符，才能進行統計分析來判別其具有意義的結果。

所有 765 名個案中，年齡層 0~2 歲間之核心抗體檢驗結果，其中有 21 名個案呈陽性反應，以臨床經驗判別為來自母體的核心抗體，而非所生子女被自然感染的結果，因此在附表中並未將 21 名個案列入合計的比例中計算。因此在核心抗體的陽性反應比率為 1.1%。若比較 HBsAg(+)/HBeAg(-)母親所生子女及 HBsAg(+)/HBeAg(+)母親所生子

女之自然感染率，去除 0~2 歲間呈陽性反應不算，可以發現 e 抗原陽性母親所生子女之自然感染率(13%)明顯高於 e 抗原陰性母親所生子女(1.1%)；但仍然需要未來在收案年齡分布達到比例相符的階段，再做更深入的統計分析。

比較 e 抗原陰性母親與 e 抗原陽性母親所生之子女，以目前資料分析後發現，以 e 抗原陽性的母親所生子女之帶原率達 9.0%，較 e 抗原陰性母親所生子女之帶原率(1.1%)高出許多。待第二年收案部分完成後，可以探討 e 抗原陽性母親所生之子女被感染之後帶原的比率與 e 抗原陰性母親所生子女帶原的比率呈現何種相關性。對於受感染之兒童，會通知家屬帶小朋友回來抽血進行肝功能的檢查，若肝功能正常，則書面通知其檢驗結果，若指數異常，則依照小兒專科醫師指示回門診進行追蹤檢查；若家屬配合度不高，會是我們將來需要克服的問題，同時讓家屬了解 B 型肝炎帶原者後續的檢查及照顧。

在協同各醫院合作事宜時，由於每間醫療院所之倫理委員會對於審核的條件不同，某些醫院收案效率低及時間上的消耗，因此台北地區以外之中南部醫院收案進行較慢。所以在第二年的收案上更需加強中南部地區收案，並配合第一年的收案人數做更適當的分配及收案比例，以達之後統計分析上的要求。另外家屬在填寫疫苗注射時間的參

考來源為寶寶疫苗注射卡，但少數家屬已遺失手冊而無法獲得準確的注射時間，因此未來需要查詢衛生署疫苗資料庫來確認疫苗注射記錄。

第二部份：1.在前瞻性母子配對研究收案上，未來是否每對母子都可以配合時間來抽血及檢驗完成完整的配對個案是我們將要積極克服之目標。

第三部份：1.尚在進行中的問卷調查，對於計算每一年度的出生數，是需要相當的時間去統計，因此需要耗費較長時間進行調查。

對於 HBeAg(-)母親所生子女，除了考慮是否感染成為帶原者之外，更有可能發生猛爆性肝炎或急性肝炎的狀況，因此，除考慮 HBIG 的施打效率外，將來必須考慮及性肝炎及猛爆性肝炎之發生狀況。

結論與建議

第一部分：以 HBsAg(+)/HBeAg(-)之母親所生子女，有無自費施打 HBIG，目前並無法統計出有意義的數據，因此在第二年的收案中仍然需要在收案年齡分布達到比例相符的階段，再做更深入的統計分析。目前收案的 976 名個案中，其表面抗體呈陽性比率平均約 55%，表示有 45%的個案已無有效的抗體可以保護不受病毒的感染。

另一方面在 0~2 歲間，核心抗體呈陽性反應的兒童，建議在一年後再次抽血確認其核心抗體消失與否或持續呈現陽性反應，及抗體效價，以確認個案的健康狀況。

針對受到感染的帶原兒童，建議提供兒童之兄弟姐妹在未來的一段時間內(2~5 年間)，都能夠免費的參與定期的抽血檢查，可以降低父母擔憂帶原兒童傳染給兄弟姐妹的疑慮。

計畫重要研究成果及具體建議

第一年收案之 765 位 HBsAg(+)/HBeAg(-) 母親所生子女中，有 4 位(4/765, 0.5%)呈表面抗原陽性反應，460 位(460/765, 60.1%)子女具表面抗體陽性反應，9 位(1.1%)子女具核心抗體陽性反應，有 207 位個案在出生 24 小時內自費施打 HBIG。有自費施打 HBIG 之個案與無自費施打 HBIG 之個案帶原率分別為 0.6% 與 0.5%。

本研究結果，顯示 HBeAg(-) mother 所生之子女，不論有無施打 HBIG, 仍比 HBeAg (+) mother 為低，但仍有少數成為帶原者。雖然目前之結果尚無法看出 HBIG 施打與否對於子女帶原率的差別，但是由於 HBIG 之自費施打人數與出生年代有很大關係，將來仍需平衡兩組收案之年齡及施打比例，才能看出有意義之統計結果。

參考文獻

1. Acharya SK, Dasarathy S, Kumer TJ, Sushma S, Prasanna KS, Tandon A, Sreenivas V, et al. Fulminant hepatitis in a tropical population: clinical course, cause, and early predictors of outcome. *Hepatology* 1996;23:1448-55.
2. Beasley RP, Hwang LY, Lee GC, et al. Prevention of perinatally transmitted hepatitis B virus infections with hepatitis B immune globulin and hepatitis B vaccine. *Lancet* 1983; 2: 1099-102.
3. Beath SV, Boxall EH, Watson RM, Tarlow MJ, Kelly DA. Fulminant hepatitis B in infants born to anti-HBe hepatitis B carrier mothers. *BMJ* 1992;304:1169-70.
4. Boxall EH, Sira JA, EL-Shuhkri N, Kelly DA. Long-term persistence of immunity to hepatitis B after vaccination during infancy in a country where endemicity is low. *J Inf Dis* 2004;190:1264-9.
5. Chang MH, Chen DS, Hsu HC, Hsu HY, Lee CY, et al. Maternal transmission of hepatitis B virus in childhood hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1989; 64:2377-80.
6. Chang MH, Hsu HY, Ni YH, Tsai KS, Lee PI, Chen PJ, Hsu YL, Chen DS. Precore stop codon mutation in chronic hepatitis B virus infection in children: its relation to Hepatitis B e seroconversion and maternal hepatitis B surface antigen. *J Hepatol* 1998;28:915-922.
7. Chang MH, Lee CY, Chen DS, Hsu HC, Lai MY. Fulminant hepatitis in children in Taiwan: the important role of hepatitis B virus. *J Pediatr* 1987;111:34-9.
8. Chen HL, Chang CJ, Kong MS, Huang FC, Lee HC, Lin CC, Liu CC, Lee IH, Wu TC, Wu SF, Ni YH, Hsu HY, Chen DS. Fulminant hepatic failure in children in endemic areas of HBV infection: 15 years after universal hepatitis B vaccination. *Hepatology* 2004;39:58-63.
9. Hsu HY, Chang MH, Ni YH, Chen HL. Survey of hepatitis B surface variant infection in children 15 years after a nationwide vaccination programme in Taiwan. *Gut*. 2004;53:1499-503.
10. Hsu HY, Chang MH, Ni YH, Lin HH, Wang SM, Chen DS. Surface gene mutants of hepatitis B virus in infants who develop acute or chronic infections despite immunoprophylaxis. *Hepatology* 1997;26:786-91.
11. Hsu HY, Chang MH, Ho HN, Hsieh RP, Lee SD, Chen DS, et al. Association of HLA-DR14-DR52 with low responsiveness to hepatitis B vaccine in Chinese residents in Taiwan. *Vaccine* 1993;11:1437-40.
12. Lee PI, Chang LY, Lee CY, Huang LM, Chang MH. Detection of hepatitis B surface gene mutation in carrier children with or without immunoprophylaxis at birth. *J infect Dis* 1997;176:427-30.
13. Lee WM. Hepatitis B virus infection. *N Engl J Med* 1997; 337: 1733-45.

14. Lo KJ, Tsai YT, Lee SD, et al. Immunoprophylaxis of infection with hepatitis B virus in infants born to hepatitis B surface antigen-positive carrier mothers. *J Infect Dis* 1985; 152: 817-22.
15. Lok AS. Chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2002; 346: 1682-3.
16. Rosh JR, Schwersenz AH, Groisman G, Benkov KJ, LeLeiko NS. Fatal fulminant hepatitis B in an infant despite appropriate prophylaxis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1994;148:1349-51.
17. Stevens CE, Neurath RA, Beasley RP, Szmuness W. HBeAg and anti-HBe detection by radioimmunoassay: correlation with vertical transmission of hepatitis B virus in Taiwan. *J Med Virol* 1979; 3: 237-41.
18. Tang JR, Hsu HY, Lin HH, Ni YH, Chang MH. Hepatitis B surface antigenemia at birth: A long-term follow up study. *J Pediatr* 1998;133:374-7.

19. Tsai TY, Lo KJ, Lee SD, et al. Immunoprophylaxis against hepatitis B virus infection: a controlled trial in infants born to HBeAg-negative HBsAg carrier mothers in Taiwan. *Chin J Gastroenterol* 1984; 1: 181-5.
20. Vanclaire H, Cornu C, Sokal EM. Fulminant hepatitis B in an infant born to a hepatitis Be-antibody positive, DNA-negative mother. *Arch Dis Child* 1991;66:983-5.
21. Yang YJ, Liu CC, Chen TJ, Lee MF, Chen SH, Shih HH, Chang MH. Role of hepatitis B immunoglobulin in infants born to hepatitis B e antigen-negative carrier mothers in Taiwan. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 584-8.

圖、表

表一：HBsAg(+)/HBeAg(-)之母親所生子女

年齡 (歲)	收案 數	HBsAg(+)	帶原率 (%)	Anti-HBs	Anti_HBc
9~10	209	1	0.5	78 (37%)	7(3.3%)
7~8	159	1	0.6	86 (54%)	0
5~6	132	1	0.8	89 (67%)	1(0.8%)
3~4	122	1	0.8	77 (63%)	1(0.8%)
0~2	143	0	0	130(91%)	21(15%) *
合計	765	4	0.5	460(60%)	9(1.1%)

*來自母體的核心抗體而非所生子女被自然感染的結果，因此並未將個案列入合計的比例

中計算

表二：HBsAg(+)/HBeAg(-)之母親所生子女，HBIG(-)

年齡 (歲)	收案 數	HBsAg(+)	帶原率 (%)	Anti-HBs	Anti_HBc
9~10	188	1	0.5	71 (38%)	7 (3.7%)
7~8	148	1	0.6	80 (54%)	0
5~6	101	0	0	64 (63%)	1(0.9%)
3~4	69	1	1.4	39 (56%)	1(1.4%)
0~2	52	0	0	47(90%)	2(3.8%) *
合計	558	3	0.5	301(54%)	9(1.1%)

*來自母體的核心抗體而非所生子女被自然感染的結果，因此並未將個案列入合計的比例

中計算

表三：HBsAg(+)/HBeAg(-)之母親所生子女，HBIG(+)

年齡 (歲)	收案 數	HBsAg(+)	帶原 率(%)	Anti-HBs	Anti_HBc
9~10	21	0	0	7 (35%)	0
7~8	11	0	0	6 (54%)	0
5~6	31	1	3.2	25 (81%)	0
3~4	53	0	0	38 (72%)	0
0~2	91	0	0	83(91%)	19(20.8%) *
合計	207	1	0.6	159(77%)	0

*來自母體的核心抗體而非所生子女被自然感染的結果，因此並未將個案列入合計的比例

中計算

表四：HBsAg(+)/HBeAg(+)-之母親所生子女

年齡 (歲)	收案 數	HBsAg(+)	帶原率 (%)	Anti-HBs	Anti_HBc
9~10	75	7	9.3	28 (37%)	12(16%)
7~8	48	3	6.3	26(54%)	6(13%)
5~6	35	3	8.5	22(62%)	3(8.6%)
3~4	37	3	8.1	19(51%)	6(16%)
0~2	16	3	19	12(75%)	6(38%)*
合計	211	19	9.0	107(51%)	27(13%)

*來自母體的核心抗體而非所生子女被自然感染的結果，因此並未將個案列入合計的比例

中計算

計畫編號：DOH96-DC-1018

行政院衛生署疾病管制局九十六年度委託研究計畫

總計畫：肝炎防治政策評估

子計畫 3：慢性 B, C 和 D 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 教授等

執行期間：96 年 1 月 1 日至 96 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

*修正部份劃底線標示

一、提要與年度成果報告摘要.....	第 2 頁
二、本文	
(一) 前言	第 6 頁
(二) 材料與方法	第 12 頁
(三) 成果報告.....	第 16 頁
(四) 結論與建議	第 30 頁
(五) 96 年度預定目標與實際目標達成情形.....	第 30 頁
(六) 97 年度目標.....	第 30 頁
(七) 參考文獻	第 31 頁
三、附錄：本期發表論文目錄	第 39 頁

報告內容：

一、提要

慢性肝炎危害國民健康眾所皆知。台灣之慢性肝炎主要經由肝炎病毒感染所造成。過去研究已知我國病毒性肝炎之主要致病原為 B 型肝炎病毒，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 22 年且有相當理想的效果。然而仍約有 6% 因故未能接種疫苗或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，而近年來之研究顯示 C 型肝炎相關肝癌之發生率明顯增加。慢性 C 型肝炎患者約有 20% 最後會演變成肝硬化，1-5 % 演變成肝癌，故亦為我國民重要之健康問題。

本計畫擬於探究慢性 B 型、C 型和 D 型的分子流行病學，致病機轉，自然病史和治療方法。其重點如下：(1) 不同基因型 B 型肝炎病毒感染之自然病史；(2) B 型肝炎病毒基因型和肝硬化患者肝細胞癌年發生率之關係；(3) B 型肝炎病毒基因型和 B 型肝炎肝細胞癌患者臨床病理特徵之探討；(4) B 型肝炎病毒基因型和 B 型肝炎肝細胞癌患者外科手術後預後之探討；(5) 慢性 B 型肝炎之新治療；(6) D 型肝炎病毒感染對 HIV 感染者肝病預後之影響；(7) 潛伏性 B 型肝炎病毒感染在靜脈藥癮者之盛行率及其與慢性 C 型肝炎自然病程和合併治療成效之相關性；(8) 慢性 C 型肝炎病毒感染與代謝症候群之相關性研究；(9) 非酒精性脂肪肝病對慢性肝炎之影響；(10) 慢性 C 型肝炎之新治療。

藉由這些研究，我們希望達成下列目的：(1) 瞭解 B 型肝炎病毒基因型對慢性 B 型肝炎自然病史中各個層面的影響；(2) 瞭解無症狀 C 型肝炎帶原者之自然病史及潛伏性 B 型肝炎病毒感染對慢性 C 型肝炎自然病程和合併治療成效之影響。此外亦將探討非酒精性脂肪肝病對慢性肝炎病程與治療之影響和慢性 C 型肝炎病毒感染與代謝症候群之相關性；(3) 瞭解 D 型肝炎病毒在 B 型肝炎帶原靜脈藥癮者中，對 HIV 感染者肝病預後之影響；(4)

判定病毒性肝炎新藥物之效果。

以上研究項目均需要長時間收集足夠病例並加以長期追蹤，因之我們擬提出長期計畫。

本年度之研究成果報告摘要如下：

I. B 型肝炎

1. 收集 183 例 B 肝相關肝癌和 202 例 B 肝帶原者，依年齡分為年輕(≤ 40 歲)和年長(>40 歲)組。結果發現年長型肝癌組有較高之 B 肝病毒量，因此年輕型肝癌之相關致癌病毒因子或許和年長型肝癌有所不同(J Viral Hepat 2007;14:153-60)。
2. 收集於 2004 時為 30 歲以下之新生兒到成年人，共 18779 位，檢測其 B 肝病毒血清標誌。結果發現，B 肝疫苗全面接種後之保護力可持續到 20 年，而且在成年期之前，不需考慮追加接種 B 肝疫苗(Gastroenterology 2007;132:1287-93)。
3. 綜論 B 肝病毒因子與肝癌發生之相關(J Chin Med Assoc 2007;70:141-5)。
4. 收集 414 位 e 抗原陰性且肝功能持續正常之 B 肝帶原者，其中 176 位之 ALT 值為正常值低標($<0.5 \times \text{ULN}$)，而 238 位為正常值高標($0.5-1 \times \text{ULN}$)。結果發現正常值高標之 B 肝帶原者多為男性，年紀較大且血中病毒量較常 $>10^4$ cp/ml。因此肝功能正常之 B 肝帶原者亦非單純之族群，具正常值高標者仍有發生進展性肝病之危險存在(Hepatology 2007;45:1193-8)。
5. 評論 B 型肝炎病毒基因型測定和 B 肝個人化治療之可能性(Clin Infect Dis 2007;15:1665-6)。
6. 收集 266 例基因型 B 或 C 感染之 B 肝帶原者，檢測血中 Pre-S 缺損病毒株之情況。結果發現肝癌患者和基因型 C 感染者有較高之 Pre-S 缺損病毒株盛行率(J Gastroenterol Hepatol 2007;22:1098-103)。
7. 綜論如何妥善應用干擾素來治療慢性 B 型肝炎(Hepatol Res

2007;37:S47-54)。

8. 收集 242 位基因 C 感染之 B 肝帶原者，分析其基因亞型(Ce 或 Cs)，結果發現 HBV/Ce 為本地最多之基因亞型，而且基因亞型與疾病進展無關(Liver Int 2007;27:983-8)。
9. 綜論台灣肝細胞癌之現況與未來發展(Hepatol Res 2007;37:S101-5)。
10. 收集 304 位無 B 肝和 C 肝感染之靜脈藥癮者，用 PCR 法檢測血中有無 B 肝病毒基因體存在(即潛伏性 B 肝感染)。結果發現 41% 受試者有 HBV DNA 存在，但在 20 位 DNA 陽性者中並未發現有 B 肝表面蛋白質氨基酸 145 之突變。因此本地之靜脈藥癮者有較高機會之潛伏性 B 肝感染，值得未來繼續注意(J Med Virol 2007;79:1674-8)。

II. C 型肝炎

1. 評論 16 或 24 週長效型干擾素合併治療對第 2 型或第 3 型 HCV 感染者之療效(NEJM 2007;357:1661)。
2. 探討台灣 C 肝患者之代謝指標及脂肪激素之變化(投稿中)。

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(1-8)，且預後不良,後二者更為我國人主要死亡原因之一(7-10)。迄今對這些疾病尚無絕對有效的治療方法，成為臨床醫學上的難點。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 型肝炎病毒的慢性感染所引起的(8-15)。

台灣住民之 B 型肝炎病毒感染率頗高，一般而言至少大於百分之八十(6)。在二十歲左右血清 B 型肝炎核心抗體(anti-HBc)陽性率已高達百分之七十以上(6,8)。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十五~二十，比歐美地區約高出一百倍(6,8)。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 B 型肝炎疫苗注射(16)，相當有效，然而仍有百分之六左右未能接受注射或預防失敗(17)，加上原有的三百萬帶原者,因此慢性 B 型肝炎病毒感染之後遺症仍為國人重要且特殊的健康問題(18,19)。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，這是我國 B 型肝炎帶原者比例持續偏高的主因之一(20)。我國的無症狀 B 型肝炎帶原者中,同時血清含有 e 抗原者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 抗原陽性和高病毒量者之肝臟較易發生病變(103,104)，且較易感染他人(7,20)，這也是我國人 B 型肝炎帶原者比例較高之另一主因，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(7,9)。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(9,18,21)，但不明瞭之處仍多(22)，然而目前學者多認為病毒和宿主經由免疫反應之交互作用乃是導

致肝細胞受損和纖維化進展的主因(105)。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。在上期的計劃中，我們利用 PCR-RFLP 法來決定 B 型肝炎病毒之基因型以研究 B 型肝炎病毒基因型在我國之分子流行病學及其與慢性 B 型肝炎病情演進之相關，並獲致不錯之成果(23-31)。簡言之，在病毒演化的過程中，由於自身複製時缺乏校正功能或受外在環境如宿主免疫力影響，常會導致基因體的變化，形成變異株。當病毒變異株伴隨有生物功能的改變時，則可稱為突變株。日積月累，突變的核酸逐漸增多，病毒基因分型的觀念於焉產生。依 B 型肝炎病毒基因體全長核酸序列的異質性可區分出不同的基因型，目前已有 8 種 B 型肝炎病毒基因型被鑑別出來，分別為基因型 A~H(32-34)。目前已知基因型 A 主要分佈於歐美國家和非洲；基因型 B 和 C 主要存在於東南亞和遠東地區；基因型 D 的分布則較為廣泛，可出現於地中海沿岸，近東，中東和南亞如印度；基因型 E 則出現於撒哈拉沙漠以南靠西之非洲；基因型 F 和 H 較常出現於中南美洲；基因型 G 則僅在美國、法國和德國被發現(35)。由於基因型 B 和 C 大多分佈在 B 型肝炎盛行的亞洲，因此某些基因型是否較易藉由垂直傳染散播而造成高盛行率便是未來值得探討的課題。對 B 型肝炎病毒血清型或基因型的研究，亦可間接闡明病毒的傳染途徑或感染源。我們曾鑑別 100 例 B 型肝炎無症狀帶原者和 170 例慢性肝炎和肝細胞癌患者之 B 型肝炎病毒基因型，發現台灣以基因型 B 和 C 最為常見(23)。與年齡相配對的無症狀帶原者相較之下，基因型 C 在肝硬化和年齡大於 50 歲的肝細胞癌患者較為盛行，而年齡小於 35 歲的非肝硬化肝細胞癌患者則以基因型 B 感染較多。後續來自中國、日本和西方國家之報告也證實 B 型肝炎病毒基因型與臨床病程和預後有關(36,37,84,87)。而由干擾素或拉美芙錠治療慢性 B 型肝炎的反應上來看，病毒基因型也與療效有關。我們曾分析接受干擾素治療的慢性 B 型肝炎患者，發現治療成功者中，基因型 B 佔 76%，基因型 C 佔 24%，而治療失敗者中，基因型 B 佔了 46%，基因型 C 則佔 54%，因此可見 B 型肝炎病毒基因型 C 對干擾素的治療反應較差(29)。長效型干擾素似乎亦有類似趨勢(95,96)就拉美芙錠治療慢性 B 型肝炎的療效而言，多數研究亦發現基因型 B 和 C 感染者有類似的持久反應率(B 型肝

炎 e 抗原消失和肝功能正常)和抗藥性突變率(30,97,98)。由於目前的資料多顯示不同的 B 型肝炎病毒基因型確有不同的臨床和病毒學特性，如致病力或對抗病毒藥物的治療反應等(24,85,86,88,89)。但未來則需要大規模的前瞻性研究以及和國外不同 B 型肝炎病毒基因型的對照研究來加以驗證 B 型肝炎病毒基因型的生物學特性和臨床意義。若是 B 型肝炎病毒基因型的臨床重要性可被廣泛確認，則 B 型肝炎病毒定型應列入 B 型肝炎帶原者之常規評估檢查中，而治療時亦需依基因型之不同而選擇不同的藥物或療程(99,100)。在本期的計劃，我們將繼續探討 B 型肝炎病毒基因型對慢性 B 型肝炎自然病史中各個層面的影響。藉由進一步的瞭解，期望能提供準確的資料以強化 B 型肝炎的防治方法。

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(16,35)。近 22 年來，我國肝炎防治已獲得很大的正面效果(35)，本研究小組先前曾調查其演變，由中正區小兒之帶原率自 1984 年之 10%(38)降至 1999 年之 0.7%(39)即顯而易見。

D 型肝炎病毒(HDV)為一種缺損性的 RNA 病毒，它只會和 B 型肝炎病毒共同感染宿主或重覆感染 B 型肝炎帶原者(41)。過去之文獻指出 D 型肝炎病毒重覆感染可能會導致 B 型肝炎帶原者發生猛暴性肝炎和肝病嚴重度之進展(42-44)。台灣過去之流行病學研究指出在一般的 B 型肝炎帶原者中，D 型肝炎感染的盛行率並不高(45)，然而靜脈藥癮者卻有較高的 D 型肝炎抗體盛行率，可達 85%-91%(46,47)。所幸近來由義大利和台灣的流行病學資料顯示，D 型肝炎感染的盛行率已大幅減少(48,49)，我們最近的報告也指出 368 位 B 型肝炎帶原的靜脈藥癮者中，只有 144(39%)為 D 型肝炎抗體陽性，證實 D 型肝炎病毒感染在此特定族群的盛行率亦大幅減退，粗估每年抗體盛行率約下降 4.7%(50)。我們將在本期計劃中探究 D 型肝炎對 HIV 感染者長期肝病預後之影響。

C 型肝炎病毒自 1989 發現迄今，已屆 18 週年(51)。如同 B 型肝炎病毒

感染一般，C型肝炎病毒感染亦是一個全球性的健康課題，據世界衛生組織評估，全世界約有1億7千萬人為C型肝炎病毒帶原者，C型肝炎病毒感染在歐美國家遠較B型肝炎病毒感染來得重要，是其慢性肝病和肝臟移植的最主要原因(52)。臨床流行病學的研究已急性C型肝炎病毒感染至少會有一半以上會變成慢性肝炎，其中20%左右會導致肝硬化，而肝硬化患者每年有3-5%會發生肝癌。在台灣，C型肝炎亦相當普遍。過去的研究已顯示我國B型肝炎表面抗原陰性之慢性肝炎、肝硬化以及肝癌患者中約百分之七十與C型肝炎有關(53)。C型肝炎病毒感染後最顯著的特點是慢性率極高，可達85%。許多研究均指出病毒因素可能是高慢性率的重要原因(52)。除了造成高慢性率外，這些突變會逐漸累積，久而久之便形成亞型病毒，即有不同的基因型和基因亞型存在。由世界各地C型肝炎病毒基因型分佈的情形，可以瞭解C型肝炎病毒的傳播途徑和演化情形。目前C型肝炎病毒有6種主要基因型和50種以上的次要基因亞型(52)。基因型1、2和3廣泛分佈於全球包括美洲、歐洲和日本，其中基因亞型1a主要在西歐和北美，而亞型1b常見於日本、台灣、南歐和東歐。基因型4主要存在於非洲，其中4a為埃及之主要基因亞型。基因型5存在於南非而基因型6多發現於東南亞如香港和越南。台灣地區之C型肝炎病毒基因型分佈近似於日本，以亞型1b為主，但依地域不同而有所差異，約佔全部C型肝炎病毒之45-71%(54,55)。

B型肝炎病毒和C型肝炎病毒均可經由血液和體液傳染，因此在B型肝炎病毒和C型肝炎病毒的高盛行區及高危險族群中常可見到兩種病毒同時感染一位患者的情形。一般而言，C型肝炎病毒感染可用偵測C型肝炎病毒抗體和病毒基因體來診斷，而B型肝炎病毒感染多以血清中有無B型肝炎病毒表面抗原存在來確定。然而近來有一些研究指出B型肝炎病毒(HBV DNA)仍可在B型肝炎病毒表面抗原陰性的肝病患者體內找到，稱為“潛伏性B型肝炎病毒感染”(occult HBV infection)(60)。雖然造成B型肝炎病毒表面抗原陰性現象的確切機轉仍未明瞭，但有學者認為可能和B型肝炎病毒基因體上S基因核酸序列的突變，缺失和重安排有關(60)。此外，有

部分研究認為”潛伏性 B 型肝炎病毒感染”較常在慢性 C 型肝炎患者中發現，同時此種感染似乎會加重慢性 C 型肝炎的臨床進程，甚至肝癌的發生及影響抗病毒治療的成效(61)。儘管”潛伏性 B 型肝炎病毒感染”有其臨床上的重要性，台灣地區的相關研究仍嫌不足。因此在本期計劃我們將研究”潛伏性 HBV 感染”在靜脈藥癮者(IVDU)之盛行率和對慢性 C 型肝炎臨床病理進程和抗病毒治療成效之影響。這些研究成果將使我們瞭解台灣慢性 C 型肝炎患者中”潛伏性 HBV 感染”之盛行率及其臨床重要性，對未來處理此類患者時將有莫大之助益。

慢性 C 型肝炎病毒感染，除導致慢性肝病外，亦會引起肝外疾病，暗示病毒和宿主免疫系統間存在某些尚未明瞭之互動。最近國外有許多報告指出在 C 型肝炎病帶原者中，第二型糖尿病(NIDDM)的盛行率較一般人口有增加的傾向(62-68)。相對地，糖尿病患者亦較一般人口有較高的 C 型肝炎抗體陽性率(69)。然而此種相關性在台灣地區仍然未明，同時亦有許多疑點尚待釐清。因此在本期計劃中，我們將進行一系列研究以探討本地慢性 C 型肝炎病毒感染和第二型糖尿病之關聯性，並闡明有無其他相關因子共同作用其中，若有可能也將探討有糖尿病之 C 型肝炎患者對治療效果是否不同。

非酒精性脂肪肝病 (Non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) 廣義地涵蓋了病理學上單純脂肪變性 (simple steatosis)、非酒精性脂性肝炎 (nonalcoholic steatohepatitis, NASH)、纖維化甚至於肝硬化等不同嚴重程度的肝傷害，臨床上卻無酗酒的病史。近年來，非酒精性脂肪肝病逐漸受到重視，其重要性在於一般人口中極為盛行，並被認為有機會進展至末期肝疾病(90, 91)。非酒精性脂肪肝病和脂性肝炎的自然病史所知有限，原因在於多數研究屬回溯性、常欠缺完整臨床和病理資料、以及常著重於少數特殊個案，有關非酒精性脂肪肝病的長期追蹤報告甚少。在台灣，近年來隨著經濟的發展以及飲食文化的西方化，肥胖、糖尿病以及高血脂症的人口越來越多。根據台灣過去的調查顯示國內成人中脂肪肝的盛行率高達

26-37%，教育部在民國 91 年針對中小學學童的普查結果也顯示 20%的學童有體重過重的現象，當中 21%出現肝功能異常現象。由此可見非酒精性脂肪肝病在國內也是極盛行且值得大家重視的問題(92-94)。另一方面，在慢性 B 型肝炎及 C 型肝炎盛行的台灣，單純脂肪變性是否仍為一良性的病灶？在病理上如何確定非酒精性脂肪肝病與慢性病毒性肝炎並存？非酒精性脂肪肝病對慢性病毒性肝炎的自然病程、預後、以及抗病毒治療有何影響？這些議題都值得加以釐清(101,102)。

目前被認可的慢性 C 型肝炎治療藥物為干擾素或干擾素合併抗病毒藥物 ribavirin，其中干擾素有傳統型干擾素(3 百萬單位皮下或肌肉注射每週三劑)，也有長效型干擾素(每週皮下或肌肉注射)，而 ribavirin 依病人體重每日口服 800-1200mg (至少 10.6 mg/kg)(69,69a)。由過去的臨床使用經驗已經知道大約有 40-60%的慢性 C 型肝炎患者對干擾素合併 ribavirin 的治療無法達到清除 C 型肝炎病毒的目的，臨床上可將這些復發者或無反應者統稱為「抗藥」。現在比較明瞭的是病毒基因型 1 和治療前病毒濃度較高(即 > 80 萬 IU/ml)者，對於干擾素或干擾素合併 ribavirin 治療之病毒持久反應(SVR)較差(70,71)。雖然衛生署疾病管制局已於民國 92 年 10 月 1 日開始推行「全民健康保險加強慢性 B 型和 C 型肝炎治療試辦計畫」以控制我國常見的病毒性肝炎，但因已知成效仍有改善空間，所以在本期計劃中，吾人將繼續進行相關新藥的臨床試驗，並改良現有之治療方式如個人化療法，以使治療成效更加提昇。

(二) 材料與方法

I. B 型肝炎

1. 不同 B 型肝炎病毒基因型和病毒變異株之自然病史

- (1) 預計收集 200 例在本院長期追蹤之 HBe 抗原陽性之帶原者，以可區分 A 到 G 型之特定基因型之 PCR 引子(Type-specific primers)測定其 B 型肝炎病毒基因型(23)，並探討 B 型肝炎病毒基因型和病毒變異株對 HBe 抗原年陰轉率(annual HBeAg seroconversion rate)之影響。此外將分析其他因素如性別、年齡、血清 ALT 值、HBV DNA 值和肝組織學活性對 HBe 抗原陰轉之影響。目前已收集 150 例，並進行初步分析。
 - (2) 預計收集 500 例接受長期肝癌追蹤篩檢之社區男性 B 型肝炎帶原者作病例對照研究，分析 B 型肝炎病毒基因型與病毒變異株和肝癌發生之相關性。此部分計劃將與公衛學院陳建仁教授合作。目前已收集 400 例，並進行初步分析。
 - (3) 預計收集 400 例於本院長期追蹤之 B 肝帶原者，包括不活動帶原者，慢性肝炎，肝硬化和肝癌患者，分析 HBV 病毒量、基因型和病毒病變株對肝病進展之影響。目前已收集 300 例，並進行初步分析
2. B 型肝炎病毒基因型與病毒變異株和肝硬化患者肝細胞癌年發生率之關係
- 預計收集 200 例在本院長期追蹤之 B 型肝炎肝硬化患者，每 4~6 個月定期接受甲型胎兒蛋白(AFP)和腹部超音波檢查以早期發現小型肝癌並計算其年發生率。此外，將測定其 B 型肝炎病毒基因型、病毒變異株、HBe 抗原和 HBV DNA 數值以探討這些因素與肝細胞癌發生之相關性。目前已收集 150 例，並進行初步分析。
3. B 型肝炎病毒基因型和 B 型肝炎肝細胞癌患者臨床病理特徵之探討
- 預計收集 200 例曾在本院接受外科手術治療之 B 型肝炎肝細胞癌患者，測定其 B 型肝炎病毒基因型，並探討不同基因型病毒對此類患者臨床和病理特徵之影響。預計觀察之項目包括性別、年齡、家族史、Child 分類、肝功能數值、甲型胎兒蛋白數值、腫瘤大小、腫瘤數目、組織學分級、包膜、血管侵犯、衛星腫瘤和肝硬化等。目前已收集 200 例，並進行初步分析。
4. B 型肝炎病毒基因型和 B 型肝炎肝細胞癌患者外科手術或栓塞治療術後

預後之探討

預計收集 200 例曾在本院接受外科手術或栓塞治療術治療並長期追蹤之 B 型肝炎肝細胞癌患者，探討 B 型肝炎病毒基因型和其他相關因子對其預後如肝癌復發(recurrence)和存活(survival)之影響。目前已收集 150 例，並進行初步分析。

5. 慢性 B 型肝炎之新治療

陸續將有新型的抗 B 型肝炎病毒藥物如長效型干擾素合併干適能和其他新型抗病毒藥物在本院進行臨床試驗，期望能找出最符合成本效益的治療法。藥物部分將由合作藥廠資助，其餘特殊實驗室檢查將由本計畫之經費加以執行。若病例數足夠，亦可進行干適能之療效評估。

II. D 型肝炎

1. D 型肝炎病毒感染對 HIV 感染者肝病預後之影響

將與本院感染科醫師合作，針對 40 例 HIV/HBV/HDV 感染者和 100 例 HIV/HBV 感染者探究 HDV 外加感染對此類患者長期肝病預後之影響，目前已收案完成，將進行初步分析。

III. C 型肝炎

1. 潛伏性 B 型肝炎病毒感染(occult HBV infection)在靜脈藥癮者之盛行率及其與慢性 C 型肝炎自然病程和合併治療成效之相關性

(1) 預計收案 300 例 HBsAg 和 anti-HCV 均陰性之靜脈藥癮者，探討潛伏性 B 型肝炎在此特殊族群之盛行率，目前已收案完成，進行分析中。此外，亦可以探討 C 型肝炎在 1DU 族群之盛行率和基因型分布。

(2) 潛伏性 B 型肝炎病毒感染在台灣一般人口之盛行率約 10-15%。預計收集經肝生檢或開刀確定為慢性肝炎、肝硬化和肝細胞癌之 B 型肝炎表面抗原陰性之 C 型肝炎病毒感染患者各 100 例。以 PCR 法檢驗其血清 HBV DNA，若是陽性，則診斷為潛伏性 B 型肝炎病毒感染。將分析潛伏性 B 型肝炎病毒感染對慢性 C 型肝炎病情演變之影響。初步結果已發表(J Clin Microbiol 2002;40:4068)，目前持續追蹤中。

(3) 預計收集 150 例接受長效型干擾素和 ribavirin 合併治療之慢性 C 型肝炎患者，分析潛伏性 B 型肝炎病毒感染對長期療效之影響。目前已收集 100 例。

2. 慢性 C 型肝炎病毒感染與代謝症候群之相關性研究

將與本院新陳代謝科合作，針對長期追蹤之代謝症候群或第二型糖尿病患者，測試其血清 C 型肝炎抗體，並與性別、年齡相符合之一般人口比較兩族群 C 型肝炎抗體之盛行率。對接受 C 型肝炎治療者，將分析其療效是否受糖尿病之影響。目前進行中。

3. 非酒精性脂肪肝病對慢性肝炎之影響：

預計收集 100 例曾接受肝切片之慢性 C 型肝炎患者，探討非酒精性脂肪肝病和新陳代謝症候群在此類患者之盛行率及對病毒因素和往後抗病毒療效之影響，初步成果雖已發表(101)，但將繼續收集更多病例。

4. 慢性 C 型肝炎之新治療

陸續將有新型的抗 C 型肝炎病毒藥物如蛋白酵素、螺旋酵素抑制劑或新一代 ribavirin 問世，本研究小組將積極爭取進行臨床試驗並申請新的子計畫。此外，改良現有之治療方法如個人化療法以增加整體療效亦是努力的目標。此外，對 B 型和 C 型肝炎病毒同時感染之患者，亦將進行大規模臨床試驗以探究合併治療對此類患者與 C 型肝炎病毒單獨感染者在成效上有無差異，並觀察兩種肝炎病毒之間消長的情形(83)。

5. C 型肝炎病毒基因型分布和傳染途徑之演變

國外報告指出近年來 C 肝病毒基因型分布逐漸改變。由早年之基因型 1 為多轉為近年之基因型 2 或 3 為主(106)。此外常見傳染途徑亦隨之不同，由早年之輸血轉為近年之共用針頭。但台灣之相關研究仍有欠缺，值得進一步探討。

(三) 96 年度研究成果報告

I. B 型肝炎

1. 收集 183 例 B 肝相關肝癌和 202 例 B 肝帶原者，依年齡分為年輕(≤ 40 歲)和年長(>40 歲)組。結果發現年長型肝癌組有較高之 B 肝病毒量，因此年輕型肝癌之相關致癌病毒因子或許和年長型肝癌有所不同(J Viral Hepat 2007;14:153.60)。

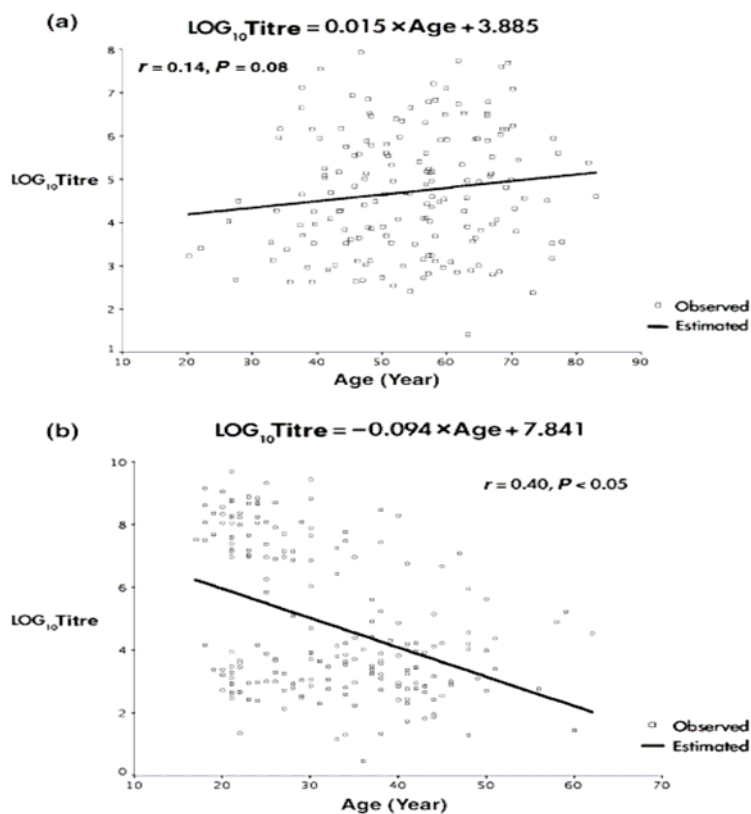
慢性B型肝炎的感染，是造成肝癌的一項重要的因素，而對於慢性B型

肝炎的患者，年紀越大和B型肝炎病毒量越高是已知其中兩項產生肝癌的危險因子。不過在臨床上，觀察到一群年輕的B型肝炎的肝癌患者，他們的臨床表現，和年紀大的B型肝炎的肝癌患者並不相同，而病毒學上的特色，是否也有差異，是本篇研究的主題。

我們回溯性的收集了 183 位肝癌患者以及 202 位的B型肝炎帶原者，以 40 歲為界，將這兩群病人分為年輕和年老兩組，分別比較肝癌和肝炎的患者中，年青和年老的病人，他們病毒學上的特色

我們發現，在肝癌這組病人中，年輕的患者，有明顯較低的ALT數值 (38.7 ± 24.1 vs 58.4 ± 65.4 IU/L, $P=0.006$)，同時也有顯著較低的B型肝炎病毒量 (\log_{10} titre: 4.20 ± 1.33 vs 4.80 ± 1.39 , $P=0.053$)。我們利用邏輯回歸的模式，發現在肝癌的患者中，年齡和B型肝炎病毒量，有正相關的關係，而在肝炎的患者中，年齡和B型肝炎病毒量，卻呈現負相關的關係（如圖一）。而在年輕的肝癌的患者中，基因型B型的患者，肝炎病毒量會比基因型C型的患者來的高 (\log_{10} titre: 4.79 ± 1.34 vs 3.27 ± 0.60 , $P=0.001$)。而在多變項的回歸分析中，年紀大的患者，較高的B型肝炎病毒量和肝癌的發生是有顯著的相關 ($\text{odds ratio} = 1.584$, 95% confidence interval 1.075 –2.333) 而在年紀輕的患者，則看不到這樣的相關性。

在這份研究中，我們發現在年輕的肝癌患者中，並沒有如預期中有較高的病毒量，但因為我們檢測的病毒量，是肝癌發生時的病毒量，所以並不能把它拿來當作是否產生肝癌的因果推論。但整體而論，在B型肝炎的肝癌的患者中，B型肝炎病毒量和年輕病患的相關性，和在年長者身上是不同的。



圖一 血清中的B型肝炎病毒量 (Log10 titer in copies/ml)和年紀的分佈

(a)B型肝炎的肝癌患者 (b)B型肝炎的帶原者

2. 收集於 2004 時為 30 歲以下之新生兒到成年人，共 18779 位，檢測其 B 肝病毒血清標誌。結果發現，B 肝疫苗全面接種後之保護力可持續到 20 年，而且在成年期之前，不需考慮追加接種 B 肝疫苗(Gastroenterology 2007;132:1287-93)。
3. 綜論 B 肝病毒因子與肝癌發生之相關(J Chin Med Assoc 2007;70:141-5)。
4. 收集 414 位 e 抗原陰性且肝功能持續正常之 B 肝帶原者，其中 176 位之 ALT 值為正常值低標(<0.5 x ULN)，而 238 位為正常值高標(0.5-1 x ULN)。結果發現正常值高標之 B 肝帶原者多為男性，年紀較大且血中病毒量較常 $>10^4$ cp/ml。因此肝功能正常之 B 肝帶原者亦非單純之族

群，具正常值高標者仍有發生進展性肝病之危險存在(Hepatology 2007;45:1193-8)。

「周產期」感染B型肝炎病毒的自然病程可分為三個階段：(1)免疫耐受期：感染後持續至青春期，此時病人血清中e抗原陽性，因此血清病毒量很高，肝功能正常或輕微升高。(2)免疫廓清期。經過多次急性發作之後，e抗原消失，e抗體轉換為陽性，此即為e抗原血清轉換(HBeAg seroconversion)。(3)嵌入期。此時病患血清中HBV DNA呈現低濃度的狀態，肝組織不再持續發炎。歷經免疫廓清期，肝功能有多次惡化之後，在嵌入期這個階段，若病患尚未惡化至肝硬化，則其預後較佳，肝組織恢復至不活動肝炎(inactive hepatitis)的狀態。但有些病人已進入肝硬化的階段，甚至血清中HBV DNA仍持續複製，則預後較差。因此e抗原陰性B型肝炎帶原者的臨床表現包括不活動帶原者(inactive carrier)、進行性慢性肝炎(progressive chronic hepatitis)及肝硬化。由於大多數e抗原陰性B型肝炎帶原者沒有明顯的臨床症狀，因此進行性慢性肝炎與不活動帶原者的鑑別診斷必須依賴長期肝功能的追蹤。香港與台灣亦曾對B型肝炎帶原者進行世代研究，發現血清ALT值正常之B型肝炎帶原者，發生肝硬化及肝癌的危險性依然存在。因此，血清ALT值稍高但仍介於正常範圍內(介於正常值 0.5 至 1 倍)之B型肝炎帶原者，其肝病仍有繼續惡化的危險。

本研究收集e抗原陰性肝功能正常B型肝炎帶原者 414 例，以正常值上限之 0.5 倍為界，區分為低正常值帶原者 176 例(42.5%)及高正常值帶原者 238 例(57.5%)兩群病患。高正常值帶原者之年齡(41 vs. 37 歲， $P<0.001$)、血清病毒濃度(5.0 ± 1.5 vs. $4.3\pm 1.4 \log_{10}$ copies/ml， $P<0.001$)及核心啟動子 T1762/A1764 突變之盛行率(36.5% vs. 24.2%)均明顯高於低正常值帶原者(表一)。多變項分析顯示男性、年齡增長以及血清病毒濃度大於 10000

copies/ml 是血清ALT高正常值的相關因子(表二)。進一步分析血清病毒濃度與核前區 1896 和核心啟動子 1762/1764 變異種病毒的相關性，發現核心啟動子 1762/1764 變異種病毒的患者其病毒濃度遠高於野生型病毒的患者。414 例帶原者中 89 例長期追蹤超過一年以上(平均 30 月，範圍 12 至 77 月)，其中 76 例血清HBV DNA之基值為陽性。有 12 例其血清ALT由低正常值(基值)轉變為高正常值(最後一次追蹤)，這些帶原者血清病毒濃度之基值明顯高於另外 15 例肝功能持續維持於低正常值之帶原者(6.39±1.69 vs.5.35±0.86 log₁₀ copies/ml，P=0.049)。

本研究我們發現e抗原陰性肝功能正常B型肝炎帶原者，仍存在使肝病繼續惡化的危險因子，且這些因子與肝功能高正常值之B型肝炎帶原者有關，這些因子可能影響肝功能正常B型肝炎帶原者之長期預後。藉由此項長期研究，吾人希望能早期鑑別不活動帶原者與e抗原陰性B型肝炎患者，並對後者施以適當治療，以減少肝硬化和肝癌之進展及患者之罹病率和死亡率。

表一. 414 位e抗原陰性肝功能正常B肝帶原者臨床及病毒學特徵

	Total	alanine aminotransferase		P value
		low-normal	High-normal	
No	414	176(42.5%)	238(57.5%)	

Gender				0.55
Male	229(55.3%)	94(53.4%)	135(56.7%)	
Female	185(44.7%)	82(46.6%)	103(43.3%)	
Age (years, mean±SD)	39±10	37±10	41±10	<0.001
10-year categories of age				<0.001
<30 years	77(18.6%)	48(27.3%)	29(12.2%)	
30-39 years	134(32.4%)	58(33%)	76(31.9%)	
40-49 years	133(32.1%)	49(27.8%)	84(35.3%)	
≥50 years	70(16.9%)	21(11.9%)	49(20.6%)	
ALT	20±8	13±4	25±6	<0.001
HBV DNA				0.48
Detectable	353(85.3%)	153(86.9%)	200(84%)	
Undetectable	61(14.7%)	23(13.1%)	38(16%)	
Log ₁₀ HBV DNA level**	4.7±1.5	4.3±1.4	5.0±1.5	<0.001
(copies/ml)				0.001 *
<4	122(34.6%)	70(45.8%)	52(26%)	
4-5	100(28.3%)	38(24.8%)	62(31%)	
5-6(<6)	74(21%)	28(18.3%)	46(23%)	
6-7(<7)	37(10.5%)	14(9.2%)	23(11.5%)	
≥7	20(5.7%)	3(2.0%)	17(8.5%)	
Genotype**				1.0
B	276(78.2%)	120(78.4%)	156(78%)	
C	77(21.8%)	33(21.6%)	44(22%)	
Precore 1896**				0.23 [†]
Mutant	252(71.4%)	104(68%)	148(74%)	
Wild	98(27.8%)	48(31.4%)	50(25%)	
NA	3(0.8%)	1(0.6%)	2(1.0%)	
Basal core promoter				0.01 [‡]
1762/1764**				
Mutant	110(28.2%)	37(24.2%)	73(36.5%)	
Wild	192(54.4%)	94(61.4%)	98(49%)	
NA	51(14.4%)	22(14.4%)	29(14.5%)	

* Patients had HBV DNA level less than 4 Log₁₀ or undetectable vs. patients had HBV DNA level greater than 4 Log₁₀

[†] Precore 1896 mutant vs. wild type

[‡] Basal core promoter 1762/1764 mutant vs. wild type

** The percentage was based on those patients with detectable HBV DNA

ALT: alanine aminotransferase

表二. e抗原陰性肝功能高正常值B肝帶原者相關因子之多變項分析

	OR	95% CI	P value
Gender			0.019
Female	1		
Male	1.82	1.10-3.01	

Age			
< 30 years	1		
30-39 years	2.43	1.18-5.03	0.016
40-49 years	4.22	1.99-8.93	<0.001
≥50 years	4.06	1.69-9.78	0.002
HBV DNA level			0.027
< 4 Log ₁₀	1		
≥ 4 Log ₁₀	1.83	1.07-3.13	
Genotype			0.62
B	1		
C	1.17	0.66-2.16	
Precore 1896			0.31
Wild	1		
Mutant	1.33	0.77-2.29	
Basal core promoter 1762/1764			0.20
Wild	1		
Mutant	1.42	0.84-2.40	

OR= odds ratio

CI= confidence interval.

5. 評論 B 型肝炎病毒基因型測定和 B 肝個人化治療之可能性(Clin Infect Dis 2007;15:1665-6)。
6. 收集 266 例基因型 B 或 C 感染之 B 肝帶原者，檢測血中 Pre-S 缺損病毒株之情況。結果發現肝癌患者和基因型 C 感染者有較高之 Pre-S 缺損病毒株盛行率(J Gastroenterol Hepatol 2007;22:1098-103)。

文獻報告指出B型肝炎病毒慢性感染的病程中，病毒會累積pre-S1 基因、pre-S2 基因自然演化所出現的缺失突變，pre-S基因的缺失突變減少S基因的轉錄，然而卻增加 pre-S1 基因的轉錄，過度表現large蛋白，並大量堆積於肝細胞之細胞質中，造成類似人類慢性肝炎所呈現的「毛玻璃」(ground-glass)的變化，而且更進一步產生肝細胞的傷害，導致肝細胞過度增生(hyperplasia)。然而pre-S缺失突變與肝細胞癌(hepatocellular carcinoma)之關係仍不清楚。本研究收集台大醫院B型肝炎病毒慢性感染病患 266 例，包括無症狀帶原者(asymptomatic carrier) 202 例及肝細胞癌病患 80 例，分析兩者

pre-S基因缺失突變種盛行率的差異，並分析基因型B和C之慢性B型肝炎病毒
感染患者pre-S基因缺失突變出現的比例是否不同。以推測pre-S基因缺失
突變是否為肝細胞癌之危險因子。

266位B型肝炎病毒帶原者其pre-S基因缺失突變之盛行率為16.5%。肝細胞
癌患者之男性比例(89%)、平均年齡(55歲)及e抗原陰性的比例(78.2%)均遠
高於無症狀帶原者。病毒基因型B和C之比例，兩者並無差異。但是肝細胞
癌患者pre-S基因缺失突變的盛行率明顯高於無症狀帶原者(29.7% vs.
12.4%，P=0.002)。將B型肝炎病毒基因型B和C分層分析發現，病毒基因
型C病患pre-S基因缺失突變的比例明顯高於基因型B(25.5% vs. 10.9% P=
0.004)。以pre-S基因缺失突變存在與否分層分析，感染pre-S基因缺失突變
者平均年齡(47±13歲 vs 39±17歲，P=0.002)，肝細胞癌的比例(43.2% vs.
20.3%，P=0.002)以及病毒基因型C的比例(59.1% vs 34.2%，P=0.004)均
明顯高於感染pre-S基因野生種的病患。多變項分析顯示肝細胞癌(odds
ratio:3.23，95%信賴區間:1.23-8.48，P=0.02)和病毒基因型C(odds
ratio:3.19，95%信賴區間:1.54-6.62，P=0.002)是pre-S基因缺失突變存在的
相關因子。進一步以多變項分析分析肝細胞癌的危險因子，發現男性、年
齡大於50歲、e抗原陰性及Pre-S基因缺失突變是造成肝細胞癌的危險因
子。(表一)。年齡大於50歲之肝細胞癌患者，不論其病毒基因型為B或C，
Pre-S基因缺失突變的比例與年齡小於50歲之肝細胞癌患者並無差異。然而
小於50歲、基因型C之無症狀帶原者Pre-S基因缺失突變的比例卻遠高於基
因型B之無症狀帶原者(21% vs 3.4%，P=0.001)。而且小於50歲基因型B之
肝細胞癌患者，Pre-S基因缺失突變的比例亦遠高於小於50歲基因型B之無
症狀帶原者(20% vs 3.4%，P=0.04)(圖一)。

根據本研究的發現，病毒基因型C之帶原者，pre-S基因缺失突變的盛行

率較高。pre-S基因缺失突變會影響慢性B型肝炎的自然病程，導致發生肝細胞癌的危險性增加。吾人研究顯示pre-S缺失突變存在導致肝細胞癌的危險性是pre-S野生種病毒的 3.7 倍，其致病機轉值得進一步探討。因此，測定病毒pre-S基因缺失突變有助於推測病患的長期預後。

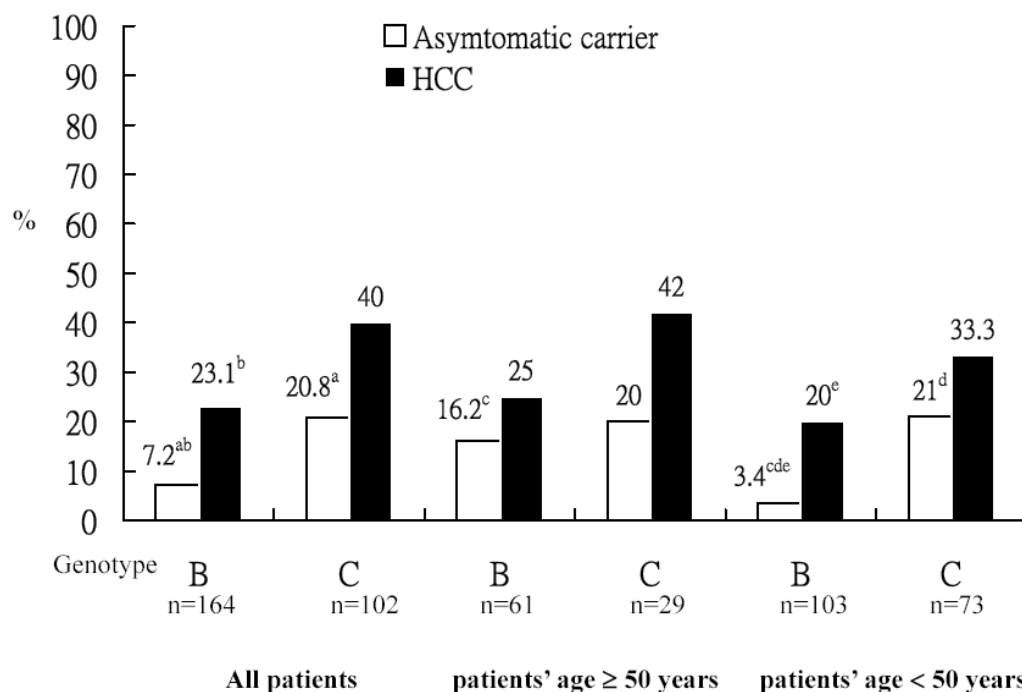
表一. 266 位B型肝炎病毒慢性感染病患發生肝細胞癌危險因子之多變項分析

	OR	95% CI	P value
Gender			0.004
Female	1		
Male	5	1.69-14.29	
Age			<0.001
< 50 years	1		
≥ 50 years	4.66	2.18-9.99	
HBeAg			<0.001
Positive	1		
Negative	16.6	4-100	
Genotype			0.5
B	1		
C	1.32	0.58-3.01	
Pre-S			0.007
Wild	1		
Deletion	3.72	1.44-9.65	

OR= odds ratio

CI= confidence interval.

圖一. 基因型B與C肝炎病毒慢性感染病患pre-S基因缺失突變的盛行率：依年齡 50 歲分層分析，^aP=0.007; ^bP=0.015; ^cP=0.019; ^dP=0.001; ^eP=0.04。



7. 綜論如何妥善應用干擾素來治療慢性 B 型肝炎 (Hepatol Res 2007;37:S47-54)。
8. 收集 242 位基因 C 感染之 B 肝帶原者，分析其基因亞型(Ce 或 Cs)，結果發現 HBV/Ce 為本地最多之基因亞型，而且基因亞型與疾病進展無關(Liver Int 2007;27:983-8)。

B型肝炎病毒的感染，是全球性的健康問題，而其中慢性B型肝炎的患者，隨著時間的進行，會逐漸進展成包括肝硬化和肝癌等末期的肝病變，因此找出會影響病程的預後因子，便成為很重要的課題。在過去的研究中，B型肝炎病毒基因型的不同，扮演了影響疾病進展的一項重要角色，而在基因型A型和B型中，其亞基因型的差別，也被証實會左右疾病的進行。因此，我們這邊所要探討的，是在病毒基因型C型的患者中，亞基因型的不同，是

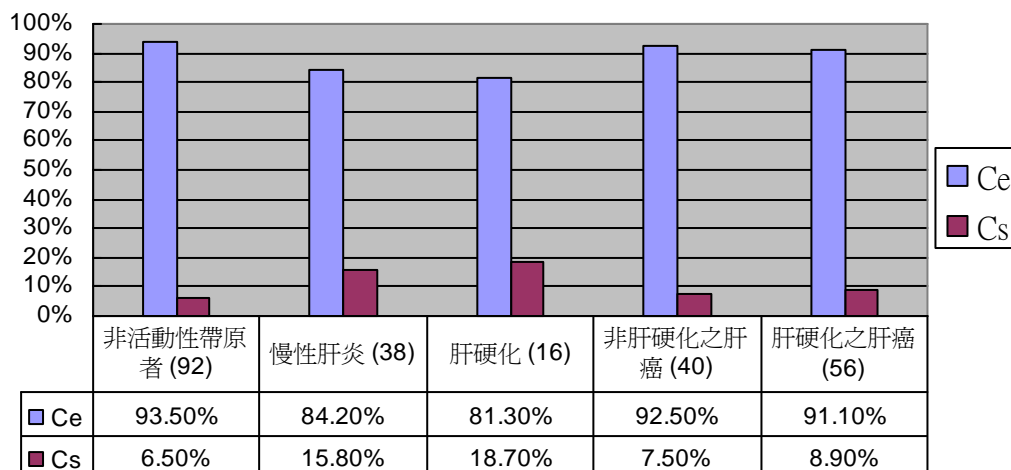
否會改變疾病的進程。

我們根據之前文獻上的研究，利用病毒基因體上第 1858 核苷酸的不同，來決定病毒的基因亞型，若是核苷酸 1858 是C則屬於亞基因型Cs，若是T 則屬於Ce。之後再回溯性蒐集了 242 位，長期在門診固定追蹤的慢性B型肝炎病毒基因型C型的患者，依其肝炎進展的病程，分為非活動性帶原者，慢性肝炎，肝硬化，及有無肝硬化之肝癌等五組，接著比較每一組間，Cs和Ce所佔比例的差別，進而推論基因型C型的亞基因型是否會影響疾病的預後。

在台灣，Cs是基因型C型的主要基因亞型，佔了 90.5%，而在不同的肝臟病程中，Cs佔非活動性帶原者中的 90.5%，佔慢性肝炎 84.2%，佔肝硬化的 81.2%，佔非肝硬化之肝癌的 92.5%，佔肝硬化之肝癌的 91.9%（如圖一）。在組和組之間，並沒有明顯的差距。再利用多變項分析，調整了一些可能影響病程的因子之後，仍然沒有顯著的差別。

在這項回溯性的研究中，雖然有一些病毒因子資料的不齊全，病人人數過少所帶來統計上的些許誤差，但整體而言，病毒基因型C型的亞基因型，和疾病的進展並沒有直接的相關，因此我們推論，病毒基因型C型的亞基因型之差異，可能對台灣慢性B型肝炎的患者，不是影響臨床病程的重要因素。

圖 1. 亞基因型Cs 和Ce在 242 慢性B型肝炎基因型C型的患者中，在不同臨床病程的組別中，所佔的比例。而括弧中的數目是該組的病人數。



9. 綜論台灣肝細胞癌之現況與未來發展(Hepatol Res 2007;37:S101-5)。

10. 收集 304 位無 B 肝和 C 肝感染之靜脈藥癮者，用 PCR 法檢測血中有無 B 肝病毒基因體存在(即潛伏性 B 肝感染)。結果發現 41% 受試者有 HBV DNA 存在，但在 20 位 DNA 陽性者中並未發現有 B 肝表面蛋白胺基酸 145 之突變。因此本地之靜脈藥癮者有較高機會之潛伏性 B 肝感染，值得未來繼續注意(J Med Virol 2007;79:1674-8)。

潛伏性B型肝炎病毒感染(occult hepatitis B virus infection)的定義為病患血清或肝組織可檢驗出B型肝炎病毒DNA，然而其血清之表面抗原(HBsAg)卻為陰性。造成這些病患血清表面抗原陰性的機轉仍不清楚。文獻報告指出B型肝炎病毒S基因的突變，尤其是”a”決定位址(“a” determinant)的突變會造成表面抗原的型變(conformational change)，導致無法以商用檢驗試劑檢測，並且能躲避人體免疫系統的監測，造成持續的潛伏性感染。”a”決定位址最廣為人知的突變是位於codon 145，造成glycine為arginine 所取代。目前，這種能躲避人體免疫系統的監測的突變病毒株之本土盛行率仍不清楚。由於靜脈藥物毒癮者容易感染經血液傳染的病毒，本研究將分析台灣地區靜脈藥物毒癮者其潛伏性B型肝炎病毒感染之盛行率。並分析S基因的

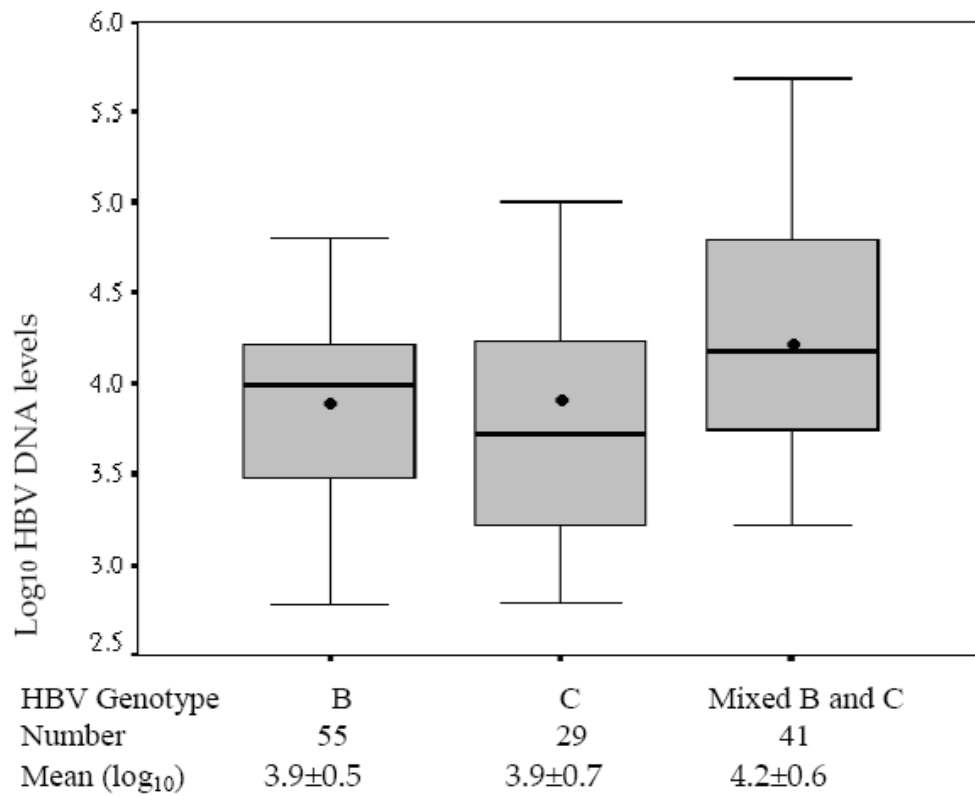
核酸序列，探討這些感染者之病毒”a”決定位址突變的影響。

我們分析 304 例靜脈藥物毒癮者，其血清B型肝炎表面抗原及C型肝炎抗體均為陰性。其中 125 例(41.1%)血清B型肝炎病毒DNA為陽性。潛伏性B型肝炎病毒感染的盛行率與年齡成正相關，分別為 21-30 歲，29%; 31-40 歲，40%; 41-50 歲，56%;50 歲以上 45%，P=0.003。此 125 例潛伏性B型肝炎病毒感染者中，55 例(44%)病毒基因型為B，29 例(23%)為基因型C，41 例(33%)則為基因型B和C之混合感染。125 例潛伏性B型肝炎病毒感染者之病毒濃度平均值為 $4.0 \pm 0.6 \log_{10}$ copies/ml。基因型B和C混合感染者病毒濃度平均值遠高於單獨基因型B和C之感染者(4.2 ± 0.6 vs. 3.9 ± 0.5 及 $3.9 \pm 0.7 \log_{10}$ copies/ml，P=0.01 和 0.05)(圖一)。由此 125 例潛伏性B型肝炎病毒感染者中隨機選取 20 例，包含基因型B9 例、基因型C9 例和基因型B、C混合感染者 2 例，分析S基因部份的胺基酸序列(residue 86~156)，均無codon 145 之突變(圖二)。

由本研究吾人發現台灣地區靜脈藥物毒癮者，潛伏性B型肝炎病毒感染的情形相當常見，其原因可能與靜脈藥物毒癮者經常共用注射針頭，造成血液感染，因此靜脈藥物毒癮的時間愈久，經血液傳染病毒的機會越高，潛伏性B型肝炎病毒感染的盛行率將越高。B型肝炎病毒S基因的突變，導致無法以商用檢驗試劑檢測表面抗原，是潛伏性B型肝炎病毒感染的機轉之一。然而本研究分析S基因部份的胺基酸序列(residue 86~156)，均無codon 145 之突變。吾人推測潛伏性B型肝炎病毒感染者，其血清病毒濃度較低，因此血清表面抗原濃度亦低，可能是造成血清檢測表面抗原陰性的原因。本研究發現基因型B和C混合感染者病毒濃度平均值遠高於單獨基因型B和C之感染者，顯示不同基因型病毒可能對病毒複製有所影響，並進一步影響其預後。因此，需對潛伏性B型肝炎病毒感染者長期追蹤，以了解其自然病

程。

圖一. 125 例潛伏性B型肝炎病毒感染者之病毒濃度與病毒基因型之相關性。黑點代表病毒濃度平均值。基因型B vs. 基因型B和C混合感染, $P=0.01$; 基因型B vs. 基因型B和C混合感染, $P=0.05$.



圖二. 125 例潛伏性B型肝炎病毒感染者中隨機選取 20 例，包含基因型B9 例、基因型C9 例和基因型B、C混合感染者 2 例，分析S基因部份的胺基酸序列(residue 86~156)。BWB8344 為參考序列。參考序列上方的數字代表胺基酸的位置。虛線表示胺基酸與參考序列相同。B型肝炎病毒ayw subtype 其胺基酸 122 為Arginine，而adw subtype 其胺基酸 122 為lysine.

	86	122	145	156	
BWB8344	I L L L C L I F L L V L L D Y Q G M L P V C P L L P G T S T T S T G P C R T C T I P A Q G T S M F P S C C C T K P S D G N C T C I P I P S S W				Genotype B
No 675	-----	-K-	-----	-----	} Genotype B
No 833	-----	-K-	-----	-----	
No 227	-----	-I-S-	-K-	-R--T-----E-T-	
No 494	-----	-I-S-	-K--T-----L-----T-	-----	
No 167	-----	-I-S-	-K--T-----T-----	-----	
NO 207	L-----	-K-	-----	-----	
No 709	-----	-I-S-	-K--T-----T-----	-----	
No 101	L-----	-I-S-	-K-----T-----	-----	
No 750	-----	-K-	-----	-----	
No 931	-----	-K-	-----	-----	
No 415	-----	-K-	-----	-----	} Genotype C
No 454	-----	-K-	-----	-----	
No 459	-----	-K-	-----	-----	
No 630	-----	-K-	-----	-----	
No 292	-----	-I-S-	-K--R--T-----T-----	-----	
No 644	-----	-I-S-	-K--T-----T-----	-----	
No 550	-----	-K-	-----	-----	
No 244	L-----	-K-	-----	-----	
No 626	-----	-K-	-----	-----	} Mixed genotype B and C
No 297	-----	-K-	-----	-----	

II. C 型肝炎

1. 評論 16 或 24 週長效型干擾素合併治療對第 2 型或第 3 型 HCV 感染者之療效(NEJM 2007;357:1661)。
2. 探討台灣 C 肝患者之代謝指標及脂肪激素之變化(投稿中)。

(四) 結論與建議

對肝炎病毒感染眾多的相關問題，本年度研究提供了臨床以及病毒學上不少重要的資料，見諸於前項報告。部分結果已為學術雜誌接受刊載，並陸續提供政策制定單位參考。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。希望有關單位能繼續在此方面多予支持和鼓勵。

(五) 96 年度預定目標與實際目標達成情形

預定發表 2 篇SCI論文，目前已有一篇論文登出，另一篇論文目前已被接受，即將發表。其他另有 9 篇相關論文於本年度刊出。

(六) 97 年度目標

將針對(1) 慢性C型肝炎感染與代謝症候群；(2) 特殊族群如血液透析患者慢性C型肝炎之新治療；(3) C型肝炎病毒分子流行病學及傳染途徑之演變作相關研究。

(七) 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, Liaw YF, Shih PL, et al. Studies on carriers of hepatitis B antigen. Proc Internatl Symposium on Hepatitis, Taipei. 1974;99:85-91.
3. Sung JL, 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.
4. Wu JS, Chen CH, Chiang YH, et al. Hepatitis B virus infection in Taiwan. J Formosan Med Assoc 1980;79:760-7.
5. Chen DS, Sung JL. Hepatitis B virus infection and chronic liver disease in Taiwan. Acta Hepato-Gastroenterol 1978;25:423-30.
6. Chen DS, Sung JL, Lai MY. A seroepidemiologic study of hepatitis B virus infection in Taiwan. J Formosan Med Assoc 1978;77:908-18.
7. 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.
8. Sung JL. Hepatitis B virus infection and its sequelae in Taiwan. Proc. Natl Sci Counc B, ROC. 1981;5:385-9.
9. Liaw YF, Chu CM, Su IJ, et al. Clinical and histological events preceding HBeAg seroconversion in chronic type B hepatitis. Gastroenterology 1983;84:216-9.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. Wang JT, Wand TH, Lin JT, et al. HCV RNA in saliva of patients with posttransfusion hepatitis C infection. Lancet 1991;337:48.
14. 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;188:102-13.15.
15. Lee SD, Chan CY, Wang YC, et al. Seroepidemiology of hepatitis C virus infection in Taiwan. Hepatology 1991;13:830-33.
16. 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;257:2597-603.
17. Hsu HM, Chen DS, Chuang CH, et al. Efficacy of a mass hepatitis B

- vaccination program in Taiwan. *JAMA* 1988;260:2231-5.
18. Yang PM, Chen DS, Lai MY, et al. Clinicopathological studies of asymptomatic HBsAg carriers: with special emphasis on the carriers older than 40 years. *Hepatology* 1987;34:251-4.
 19. Beasley RP. Hepatitis B virus: the major etiology of hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1988;61:1942-56.
 20. Lo KJ, Lee SD, Tsai YT, et al. Long-term immunogenicity and efficacy of hepatitis B vaccine in infants born to HBeAg-positive HBsAg-carrier mothers. *Hepatology* 1988;8:1647-50.
 21. Liaw YF, Pao CC, Chu CM, et al. Changes of serum HBV DNA in two types of clinical events preceding spontaneous HBeAg seroconversion in chronic type B hepatitis. *Hepatology* 1987;7:1-3.
 22. Tsai SL, Yang PM, Lai MY, et al. Natural history of HBsAg-positive cirrhosis in Taiwan: a clinicopathologic study. *J Gastroenterol Hepatol* 1988;3:583-92.
 23. Kao JH, Chen PJ, Lai MY, Chen DS. Hepatitis B genotypes correlate with clinical outcomes in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2000; 118: 554-9.
 24. Kao JH. Hepatitis B viral genotypes: clinical relevance and molecular characteristics. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17:643-50.
 25. Liu CJ, Kao JH, Chen PJ, Lai MY, Chen DS. Molecular epidemiology of hepatitis B viral serotypes and genotypes in Taiwan. *J Biomed Sci* 2002;9:166-70.
 26. Kao JH, Chen DS. Hepatitis B virus genotypes and hepatocellular carcinoma in Japan-Reply. *Gastroenterology* 2001;120:1564-5.
 27. Kao JH, Chen PJ, Lai MY, Chen DS. Genotypes and clinical phenotypes of hepatitis B virus in patients with chronic hepatitis B virus infection. *J Clin Microbiol* 2002;40:1207-9.
 28. Kao JH, Chen PJ, Lai MY, Chen DS. Clinical and virological aspects of hepatitis B genotypes B and C-infected blood donors. *J Clin Microbiol* 2002;40:22-5.
 29. Kao JH, Wu NH, Chen PJ, Lai MY, Chen DS. Hepatitis B genotypes and the response to interferon therapy. *J Hepatol* 2000;33:998-1002.
 30. Kao JH, Liu CJ, Chen DS. Hepatitis B viral genotypes and lamivudine resistance *J Hepatol* 2002;36:303-4.
 31. Kao JH. Clinical relevance of hepatitis B viral genotypes: a case of de'ja` vu? *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17:113-5.
 32. Magnus LO, Norder H. Subtypes, genotypes and molecular epidemiology of the hepatitis B virus as reflected by sequence variability of the S-gene. *Intervirology* 1995;38:24-34.

33. Norder H, Courouce AM, Magnius LO. Complete genomes, phylogenetic relatedness, and structural proteins of six strains of the hepatitis B virus, four of which represent two new genotypes. *Virology* 1994;198:489-503.
34. Stuyver L, De Gendt S, Van Geyt C, et al. A new genotype of hepatitis B virus: complete genome and phylogenetic relatedness. *J Gen Virol* 2000;81:67-74.
35. Kao JH, Chen DS. Global control of hepatitis B virus infection. *Lancet Infectious Dis* 2002;2:395-403.
36. Ding X, Mizokami M, Yao G, et al. Hepatitis B virus genotype distribution among Chronic hepatitis B virus carriers in Shanghai, China. *Intervirology* 2001;44:43-7.
37. Fujie H, Moriya K, Shintani Y, Yotsuyanagi H, Iino S, Koike K. Hepatocellular B virus genotypes and hepatocellular carcinoma in Japan. *Gastroenterology* 2001;120:1564-5.
38. 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.
39. Ni YH, Chang MH, Huang LM, Chen HL, Hsu HY, Chiu TY, Tsai KS, Chen DS. Hepatitis B Virus Infection in Children and Adolescents in a Hyperendemic Area: 15 Years after Mass Hepatitis B Vaccination. *Ann Intern Med* 2001;135:796-800.
40. Chang MH, Chen CJ, Lai MS, Hsu HM, Wu TC, Kong MS, et al. Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. Taiwan Childhood Hepatoma Study Group. *N Engl J Med* 1997;336:1855-59.
41. Lai MMC. The molecular biology of hepatitis delta virus. *Ann Rev Biochem* 1995;64:259-286.
42. Govindarajan S, De Cock KM, Redeker AG. Natural course of delta superinfection in chronic hepatitis B virus-infected patients: histologic study with multiple liver biopsies. *Hepatology* 1986;6:640-4.
43. Govindarajan S, Chin KP, Redeker AG et al. Fulminant B viral hepatitis: role of delta antigen. *Gastroenterology* 1984;86:1417-20.
44. Hadler SC, De Monzon M, Ponzetto A, et al. Delta virus infection and severe hepatitis. An epidemic in the Yucpa Indians of Venezuela. *Ann. Intern. Med.* 1984;100:339-44.
45. Chen DS, Lai MY, Sung JL. Delta agent infection in patients with chronic liver diseases and hepatocellular carcinoma--an infrequent finding in Taiwan. *Hepatology* 1984;4:502-3.
46. Chen PJ, Chen DS, Chen CR, et al. Delta infection in asymptomatic carriers of hepatitis B surface antigen: low prevalence of delta activity and effective suppression of hepatitis B virus replication. *Hepatology* 1988;8:1121-4.

- 47.Hsu HM, Wang YF, Lo SH, et al. Hepatitis D virus infection among intravenous drug abusers in Taiwan: analysis of risk factors and liver function tests. *J Med Virol* 1990;31:76-81.
- 48.Gaeta GB, Stroffolini T, Chiaramonte M, et al. Chronic hepatitis D: a vanishing disease? An Italian multicenter study. *Hepatology* 2000;32:824-827.
- 49.Huo TI, Wu JC, Lin RY, et al. Decreasing hepatitis D virus infection in Taiwan: an analysis of contributory factors. *J Gastroenterol Hepatol* 1997;12:747-51.
- 50.Kao JH, Chen PJ, Lai MY, Chen DS. Hepatitis D viral genotypes in intravenous drug users in Taiwan: decreasing prevalence and no preference for hepatitis B viral genotypes. *J Clin Microbiol* 2002;40:3047-9.
- 51.Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a cDNA derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science* 1989;244: 359-62.
- 52.Farci P, Purcell RH. Clinical significance of hepatitis C virus genotypes and quasispecies. *Semin Liver Dis* 2000;20:103-26.
- 53.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.
- 54.Wu JS, Lee HF, Hsiau HL, et al. Genotype distribution of hepatitis C virus infection in Taiwan. *J Med Virol* 1994;44:74-9.
- 55.Kao JH, Chen PJ, Lai MY, Yang PM, Sheu JC, Wang TH, Chen DS. Genotypes of hepatitis C virus in Taiwan and the progression of liver disease. *J Clin Gastroenterol* 1995;21:233-7.
- 56.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.
- 57.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.
- 58.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.
- 59.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.
- 60.Br  chot, C., V. Thiers, D. Kremsdorf, B. Nalpas, S. Pol, and P. Paterlini-Brechot. 2001. Persistent hepatitis B virus: clinically significant or purely occult? *Hepatology* 34:194-203.
- 61.Cacciola I, Pollicino T, Squadrito G, et al. Occult hepatitis B virus infection

- in patients with chronic hepatitis C liver disease. *N Engl J Med* 1999;341:22-26.
62. Mehta SH, Brancati FL, Sulkowski MS, Strathdee SA, Szklo M, Thomas DL. Prevalence of type 2 diabetes mellitus among persons with hepatitis C virus infection in the United States. *Ann Intern Med* 2000;133:592-9.
 63. Caronia S, Taylor K, Pagliaro L, Carr C, Palazzo U, Petrik J, O'Rahilly S, Shore S, Tom BD, Alexander GJ. Further evidence for an association between non-insulin-dependent diabetes mellitus and chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology* 1999;30:1059-63.
 64. Petit JM, Bour JB, Galland-Jos C, Minello A, Verges B, Guiguet M, Brun JM, Hillon P. Risk factors for diabetes mellitus and early insulin resistance in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2001;35:279-83.
 65. Akbar DH, Siddique AM, Ahmed MM. Prevalence of Type-2 diabetes in patients with hepatitis C and B virus infection in Jeddah, Saudi Arabia. *Med Princ Pract* 2002;11:82-5.
 66. Castro N, Carroccio A, Ganci A, Scafidi V, Campagna P, Di Prima L, Montalto G. Glycemic homeostasis in chronic viral hepatitis and liver cirrhosis. *Diabetes Metab* 2001;27:476-81.
 67. Ryu JK, Lee SB, Hong SJ, Lee S. Association of chronic hepatitis C virus infection and diabetes mellitus in Korean patients. *Korean J Intern Med* 2001;16:18-23.
 68. Okan V, Araz M, Aktaran S, Karsligil T, Meram I, Bayraktaroglu Z, Demirci F. Increased frequency of HCV but not HBV infection in type 2 diabetic patients in Turkey. *Int J Clin Pract* 2002;56:175-7.
 69. Lai MY, Kao JH, Yang PM, et al. Long-term efficacy of ribavirin plus interferon α in the treatment of chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 1996;111:1307-12.
 69. McHutchison JG. Hepatitis C advances in antiviral therapy: What is accepted treatment now? *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17:431-41.
 70. McHutchinson JG, Gordon S, Schiff ER, Shiffman ML, Lee WM, Rustgi VK, Goodman Z, Ling MH, Cort S, Albrecht JK. Interferon alfa-2b monotherapy versus interferon alfa 2b plus ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C: results of a US multi-center randomized controlled trial. *N Engl J Med* 1998;339:1485-92.
 71. Poynard T, Marcellin P, Lee SS, Niederau C, Minuk GS, Ideo G, Bain V, Heathcote J, Zeuzem S, Trepo C, Albrecht J. Randomised trial of interferon alpha2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alpha2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. International Hepatitis Interventional Therapy Group. *Lancet* 1998;352:1426-32.

72. Alter HJ. Transfusion transmitted hepatitis C and non-A, non-B, non-C. *Vox Sang* 1994;67:19-24.
73. Simons JN, Leary TP, Dawson GJ, et al. Isolation of novel virus-like sequences associated with human hepatitis. *Nature Medicine* 1995;1:564-9.
74. 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.
75. Nishizawa T, Okamoto H, Konishi K, Yoshizawa H, Miyakawa Y, Mayumi M. A novel DNA virus (TTV) associated with elevated transaminase levels in posttransfusion hepatitis of unknown etiology. *Biochem Biophys Res Commun* 1997;241:92-7.
76. Kao JH, Chen PJ, Lai MY, et al. GB virus-C/hepatitis G virus infection in an area endemic for viral hepatitis, chronic liver disease, and liver cancer. *Gastroenterology* 1997;112:1265-70.
77. Kao JH, Chen W, Hsiang SC, Chen PJ, Lai MY, Chen DS. Prevalence and implication of TT virus infection: minimal role in patients with non-A~E hepatitis in Taiwan. *J Med Virol* 1999;59:307-12.
78. Mushahwar IK. Recently discovered blood-borne viruses: are they hepatitis viruses or merely endosymbionts? *J Med Virol* 2000;62:399-404.
79. Tanaka Y, Primi D, Wang RYH, et al. Genomic and molecular evolutionary analysis of a newly identified infectious agent (SEN virus) and its relationship to the TT virus family. *J Infect Dis* 2001;183:359-67.
80. Umemura T, Yeo AE, Sottini A, et al. SEN virus infection and its relationship to transfusion-associated hepatitis. *Hepatology* 2001;33:1303-11.
81. Kao JH, Chen W, Chen PJ, Lai MY, Chen DS. Prevalence and implication of a newly identified infectious agent (SEN virus) in Taiwan. *J Infect Dis* 2002;185:389-92.
82. Rigas B, Hasan I, Rehman R, Donahue P, Wittkowski KM, Lebovics E. Effect on treatment outcome of coinfection with SEN viruses in patients with hepatitis C. *Lancet* 2001;358:1961-2.
83. Liaw YF. Role of hepatitis C virus in dual and triple hepatitis virus infection. *Hepatology* 1995;22:1101-8.
84. Sanchez-Tapias JM, Costa J, Mas A, Bruguera M, Rodes J. Influence of hepatitis B virus genotype on the long-term outcome of chronic hepatitis B in western patients. *Gastroenterology* 2002;123:1848-1856.
85. Wai CT, Chu CJ, Hussain M, Lok AS. HBV genotype B is associated with better response to interferon therapy in HBeAg(+) chronic hepatitis than genotype C. *Hepatology* 2002;36:1425-1430.
86. Akuta N, Suzuki F, Kobayashi M, Tsubota A, Suzuki Y, Hosaka T, Someya T, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Kumada H. The influence of hepatitis B virus

- genotype on the development of lamivudine resistance during long-term treatment. *J Hepatol* 2003;38:315-321.
87. Sumi H, Yokosuka O, Seki N, Arai M, Imazeki F, Kurihara T, Kanda T, Fukai K, Kato M, Saisho H. Influence of hepatitis B virus genotypes on the progression of chronic type B liver disease. *Hepatology* 2003;37:19-26.
 88. Sugauchi F, Orito E, Ichida T, Kato H, Sakugawa H, Kakumu S, Ishida T, Chutaputti A, Lai CL, Gish RG, Ueda R, Miyakawa Y, Mizokami M. Epidemiologic and virologic characteristics of hepatitis B virus genotype B having the recombination with genotype C. *Gastroenterology* 2003;124:925-32.
 89. Yuen MF, Sablon E, Yuan HJ, Wong DK, Hui CK, Wong BC, Chan AO, Lai CL. Significance of hepatitis B genotype in acute exacerbation, HBeAg seroconversion, cirrhosis-related complications, and hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2003;37:562-7.
 90. Angulo P: Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 346:1221, 2002.
 91. Bugianesi E et al: Expanding the natural history of nonalcoholic steatohepatitis: from cryptogenic cirrhosis to hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 123:134, 2002.
 92. Chang HY et al: Prevalence of dyslipidemia and mean blood lipid values in Taiwan: results from the Nutrition and Health Survey in Taiwan (NAHSIT, 1993-1996). *Chin J Physiol.* 45:187, 2002.
 93. Lin YC et al: Prevalence of overweight and obesity and its associated factors: findings from National Nutrition and Health Survey in Taiwan, 1993-1996. *Prev Med* 37: 233, 2003.
 94. Wei JN et al: National surveillance for type II diabetes mellitus in Taiwanese children. *JAMA* 90:1345, 2003.
 95. Cooksley WG, Piratvisuth T, Lee SD, Mahachai V, Chao YC, Tanwandee T, et al. Peginterferon alpha-2a (40 kDa): an advance in the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *J Viral Hepat* 2003;10:298-305.
 96. Janssen HL, van Zonneveld M, Senturk H, Zeuzem S, Akarca US, Cakaloglu Y, et al. Pegylated interferon alfa-2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomised trial. *Lancet* 2005;365:123-9.
 97. Yuen MF, Wong DK, Sablon E, Yuan HJ, Sum SM, Hui CK, et al. Hepatitis B virus genotypes B and C do not affect the antiviral response to lamivudine. *Antiviral Therapy* 2003;8:531-4.
 98. Chan HL, Wong ML, Hui AY, Chim AM, Tse AM, Hung LC, et al. Hepatitis B virus genotype has no impact on hepatitis B e antigen seroconversion after lamivudine treatment. *World J Gastroenterol* 2003;9:2695-7.

- 99.Kao JH, Chen DS. HBV genotypes: epidemiology and implications regarding natural history. Current Hepatitis Report (in press).
- 100.Liu CJ, Kao JH, Chen DS, Therapeutic implications of hepatitis B virus genotypes. Liver International (in press) (Correspondence author).
- 101.Liu CJ, Jeng YM, Chen PJ, Lai MY, Yang HC, Huang WL, Kao JH, Chen DS. Influence of metabolic syndrome, viral genotype and antiviral therapy on superimposed fatty liver disease in chronic hepatitis C. Antiviral Therapy 2005;10:405-415.
- 102.Liu CJ, Chen PJ, Jeng YM, Huang WL, Yang WS, Lai MY, Kao JH, Chen DS. Serum adiponectin correlates with viral characteristics but not histologic features in patients with chronic hepatitis C. J Hepatol 2005;43:235-242.
103. Iloeje UH, Yang HI, Su J, et al. Predicting liver cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load. Gastroenterology 2006;130:678-86.
- 104.Chen CJ, Yang HI, Su J, et al. Risk of Hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. JAMA 2006;295:65-73.
105. Hui CK, Lau GK. Immune system and hepatitis B virus infection. J Clin Virol. 2005 Dec;34 Suppl 1:S44-8.
106. Dal Molin G, Ansaldi F, Biagi C et al. Changing molecular epidemiology of hepatitis C virus infection in Northeast Italy. J Med Virol 2002;68:352-6.

三、附錄：

本期發表論文目錄

序號	計畫產出名稱	產出形式	SCI*
1	Liu CH, Chen DS, Kao JH. Peginterferon alfa-2a and ribavirin for 16 or 24 weeks in HCV. N Engl J Med. 2007 Oct 18;357(16):1661.	期刊	✓

2	Lin CL, Liu CJ, Chen PJ, Lai MY, Chen DS, Kao JH. High prevalence of occult hepatitis B virus infection in Taiwanese intravenous drug users. J Med Virol. 2007 Nov;79(11):1674-8.	期刊	√
3	Chen DS. Hepatocellular carcinoma in Taiwan. Hepatol Res. 2007 Sep;37 Suppl 2:S101-5.	期刊	√
4	Tseng TC, Liu CJ, Chen PJ, Lai MY, Lin CL, Kao JH, Chen DS. Subgenotypes of hepatitis B virus genotype C do not correlate with disease progression of chronic hepatitis B in Taiwan. Liver Int. 2007 Sep;27(7):983-8.	期刊	√
5	Kao JH. Appropriate use of interferon for treatment of chronic hepatitis B. Hepatol Res. 2007 Jul;37(s1):S47-S54.	期刊	√
6	Lin CL, Liu CH, Chen W, Huang WL, Chen PJ, Lai MY, Chen DS, Kao JH. Association of pre-S deletion mutant of hepatitis B virus with risk of hepatocellular carcinoma. J Gastroenterol Hepatol. 2007 Jul;22(7):1098-103.	期刊	√
7	Lin CL, Kao JH. To genotype or not to genotype: toward an optimal tailoring of treatment of chronic hepatitis B. Clin Infect Dis. 2007 Jun 15;44(12):1665-6.	期刊	√

8	Lin CL, Liao LY, Liu CJ, Yu MW, Chen PJ, Lai MY, Chen DS, Kao JH. Hepatitis B viral factors in HBeAg-negative carriers with persistently normal serum alanine aminotransferase levels. <i>Hepatology</i> . 2007 May;45(5):1193-8.	期刊	✓
9	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. <i>Gastroenterology</i> . 2007 Apr;132(4):1287-93.	期刊	✓
10	Liu CJ, Kao JH. Hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma: epidemiology and pathogenic role of viral factors. <i>J Chin Med Assoc</i> . 2007 Apr;70(4):141-5.	期刊	
11	Tsai FC, Liu CJ, Chen CL, Chen PJ, Lai MY, Kao JH, Chen DS. Lower serum viral loads in young patients with hepatitis-B-virus-related hepatocellular carcinoma. <i>J Viral Hepat</i> . 2007 Mar;14(3):153-60.	期刊	✓

*SCI: Science Citation Index，若發表之期刊為SCI所包含者，請打「✓」。