計畫編號：DOH94-DC-2007

行政院衛生署疾病管制局九十四年度科技研究發展計畫

研 究 報 告

計劃名稱：「全民健康保險加強慢性B型及C型肝炎治療試辦計畫」之醫院檢驗品質監控

執行機構： 行政院衛生署疾病管制局

計畫主持人：楊志元 研究員

研究人員： 楊志元、陳豪勇、林思鳳、狄家溧

執行期間： 94 年 1 月 1 日至 94 年 12 月 31 日

目　　錄

	頁　　碼
封面	
目錄	
壹、 綜合資料	
貳、 計畫摘要	
中文摘要	1~2
英文摘要	3
參、 計畫內容	
一、研究簡介	4~5
二、材料方法	6~12
三、結　　果	13~14
四、討　　論	15~18
五、表　　圖	19~26
六、參考文獻	27~29

中文摘要：

關鍵詞：B 型肝炎、C 型肝炎、試辦計畫、血清學試驗、 能力試驗、品質管制

台灣地區是病毒性肝炎之盛行區，除了 B 型肝炎有極高的帶原率外，C 型肝炎亦居肝病猖獗的第二號兇手。自九十二年十月中央健保局所實施之「全民健康保險加強慢性 B 型及 C 型肝炎治療試辦計劃」，該計畫內容為配合行政院衛生署加強肝炎防治第五期計畫之推動，由健保局給付病患之藥物治療包括免疫調節劑 Inteferon 及抗病毒劑 lamivudine(14, 19)，防止慢性 B、C 型肝炎引起之肝硬化及肝細胞癌，並於九十四年五月放寬地區醫院及基層診所可加入該計劃，以落實全民健康保險及提昇照護品質。本計畫之目的為針對上述試辦計畫規定所涵蓋適應症範圍登記參與之一百三十三所醫事機構，結合疾病管制局網頁之個案通報及登錄系統，舉辦 B 型及 C 型肝炎病毒標幟檢驗能力試驗，檢測項目包含 B 型肝炎病毒表面抗原（HBsAg)、B 型肝炎病毒 e 抗原（HBeAg)、B 型肝炎病毒抗 e 抗原抗體（Anti-HBe）及抗 C 型肝炎病毒抗體（Anti-HCV)，綜合分析能力試驗之結果以建立一品質管制作業監控系統。此系統用於評估目前國內二種重要傳染性病毒性肝炎之常規檢驗是否符合其準確度及可信度，以提昇醫院檢驗品質。

關於病毒量及亞型檢驗之分析結果顯示(表六、七)，在本次研究裡 HBV genotype B 佔了 16 件(16/57)，genotype C 佔了 9 件(9/57)，在對 HBV 的治療評估中，治療效果效果較佳的有 10 件(10/57)，治療較差的有 39(39/57)，治療效果較差的病人中的病毒 genotype B 有 11 件(11/39)、genotype C 有 9(9/39)件。在 C 型肝炎中病患中 1b 有 37 件

(37/82)，2a 的有 17 件(17/82)，2b 的 1 件(1/82)，3b 的 2 件(2/82)，在治療方面，治療效果較佳的有 51 件(51/82)，治療較差的有 24 件(24/82)，在治療效果較差的病人中 1b 有 22 件(22/24)，2a 有 2 件(2/24)。

英文摘要：

This study is planned to investigate the quality control for medical labs of hospitals in the Chronic hepatitis B and C project from Bureau of National health Insurance (BNHI) in Taiwan. It is one of sub-projects of the fifth five-year-plan of Hepatitis Control Program started in 2003 and will last until the end of 2007. So, this study was started from 2003, Oct. by Bureau of National health Insurance (BNHI) and Center for Disease Control (CDC).

The purpose of this study project is to do regular professional testing among the 133 project hospitals and medical labs. This regular professional testing includes the quality control of hepatitis B surface antigen (HBsAg), hepatitis B eantigen (HBeAg), anti hepatitis B e antigen (anti-HBe), and hepatitis C (anti-HCV) detection results. According to the regular testing result, we build up a quality control monitoring system of hepatitis B and C for these 133 hospitals and medical labs. This professional testing not only uses for quality control monitoring system, but also enhances the regular testing capability in hospitals.

Among HBV patients, we have identified 16 genotype B and 9 genotype C cases. After IFN treatment, there are 10 SVR (sustain virology responders) patients, and 39 NR (non-responders) patients. In the NR patients, there are 11 genotype B and 9 genotype C cases. In HCV patients, we have found 37 of 1b, 17 of 2a, 1of 2b, 2 of 3b. After treatment with IFN, there are 51 SVR and 24 NR in our patients. In the NR patients, there are 22 of 1b, 2 of 2a.

簡　介 (Introduction) :

B 型肝炎

B 型肝炎病毒為一種 DNA 病毒，其遺傳因子為一種不完全雙股環狀 DNA，包含長鏈負股及短鏈正股之去氧核糖核酸所組成(5)。在病毒顆粒組成方面包含的抗原結構有表面抗原（HBsAg)、 核心抗原（HBcAg)、e 抗原（HBeAg)。HBsAg 為病毒外殼（viral capsid）上抗原之一，屬於外層的表面抗原； HBcAg 即為內部整個病毒顆粒（viron)，包括環狀 DNA、聚合酵素及 nucleocapsid。HBeAg 為位於 nucleocapsid 上之一種醣蛋白，與病毒顆粒釋出肝細胞有關，若於血清中測到此抗原常表示具感染力。在電子顯微鏡下可觀察到的病毒形狀有小球型顆粒、管狀顆粒及 Dane particle，其中又以 Dane particle 為完整的病毒顆粒形式。此外，表面抗原中又可分為四種亞型（subtype）adr、adw、ayr、ayw。各種型別的分布具有地域性(11)，台灣以 adw 型較多。當人體發生感染時，血清中 HBsAg 及 HBeAg 開始升高，當其檢測值到達高峰時，肝功能指標 AST 及 ALT 值伴隨上升，並有症狀開始出現。當病毒複製最活躍，同時血清中 HBeAg 上升達頂峰代表此時感染力最強(11)。B 型肝炎病毒表面抗原（HBsAg）除了為急性期最早指標外亦為慢性期病患是否成為帶原者之依據(4)；若血清中 HBsAg 呈陰性反應，且 Anti-HBs 呈陽性反應，代表此個體具有對 B 型肝炎病毒感染之免疫能力。Anti-HBc 陽性者，表示曾受到 B 型肝炎病毒感染，在急性感染時會出現，而感染過後持續存在不會消失。e 抗原代表之病毒在體內是否大量製造，若血清中 e 抗原意義呈現陽性反應，表示此時體內病毒的複製相當活躍，在此期間個體具有高傳染性，也可能引發肝炎等症狀。其次若血中 HBeAg 呈陰性而 Anti-HBe 呈現陽性反應，則為 e 抗原陰轉病毒活動性減低，傳染性也較低，但仍具傳染性，一般仍建議定期追蹤(6)。

C 型肝炎

C 型肝炎病毒為一種具有外套膜之單股正股 RNA 病毒屬於黃熱病毒屬（Flaviviridae)。可經由體液、血液或其製劑、針頭、注射器、血液透析等醫療器械所散播(10, 15)。感染後發病與 A、B 型肝炎比較情況類似但較為輕微。急性感染時有約 25% 之病患有黃疸症狀亦有發展成猛暴型肝炎之情況，而多數臨床表現為輕微症狀。據估計，台灣地區約有百分之二至四的人口約 30 萬人感染 C 型肝炎。值得注意的是患者易發展成慢性肝炎，亦容易演變成肝硬化及肝細胞癌。感染後個體所產生的抗體沒有保護效果，目前也未有疫苗問世。過去台灣約有 69% 輸血後肝炎被診斷為 C 型肝炎，自 1992 年起台灣地區已全面篩檢捐血者之抗 C 型肝炎抗體後經由此途徑感染的情況已大幅降低(22)。在血清學檢測方面目前所檢驗的項目抗 C 型肝炎病毒抗體（Anti-HCV）用於診斷及血袋之篩檢(13)。急性期症狀及黃疸出現時會伴隨 ALT 升高，肝炎表徵出現之後，體內抗體效價隨之上升始可測得，而於慢性期血清中亦可測得抗體。

材料與方法 (Materials and Methods) :

能力試驗

檢體來源

行文向財團法人台灣血液基金會台北捐血中心申請購買不適輸血用(B 型肝炎表面抗原陽性與 C 型肝炎病毒抗體陽性或血漿重量不足但檢驗正常）之血漿。經財團法人台灣血液基金會台北捐血中心核准以研究用血供應合約書簽訂合約，台北捐血中心開始備留不合格血漿，待所需數量齊全時，通知本局領取不適輸血用之血漿。收集之血漿先核對品項資料再分類並予以編號後，血漿解凍處理並一一分裝置入 200mL 已編號檢體瓶保存，並各抽取 4 mL 已編號血漿檢體進行篩檢。

檢體製備

由台北捐血中心領取之不適輸血用血漿，編號各抽取 4 ml 血漿檢體先以相對離心力 10000 xg 離心 10 分鐘，再採用本局常規檢驗所使用亞培(Abbott)公司所生產之全自動肝炎病毒檢驗試劑套組包括:B 型肝炎病毒表面抗原試劑 Abbott Axsym HBsAg（V2)；B 型肝炎病毒表面抗體試劑 Abbott AxSYM AUSAB ；B 型肝炎病毒核心抗體試劑 Abbott AxSYM CORE；B 型肝炎病毒 e 抗原蛋白質試劑 Abbott AxSYM HBeAg 2.0；B 型肝炎病毒 e 抗體蛋白質試劑 Abbott AxSYM Anti-HBe 2.0；C 型肝炎病毒抗體試劑 Abbott AxSYM HCV version 3.0，利用微粒子酵素免疫分析法（Microparticle Enzyme Immunoassay MEIA）之原理及 Abbott AxSYM 全自動免疫酵素分析儀依照疾病管制局標準操作程序進行進行病毒性肝炎標幟檢驗篩檢分析。依據檢驗結果，設定各組盲測樣品條件（HBsAg 強陽性、HBsAg 中陽性、HBsAg 陰性、Anti-HCV 陽性、Anti-HCV 陰性、HBeAg 陽性、HBeAg 陰性、Anti-HBeAg 陽性、Anti-HBeAg 陰性）以製備樣品血

清，每組各混合約 500 mL 於無菌 1 L 離心瓶中均勻混合。步驟如下：

（1）依血漿容量加入 10×（2.77% $CaCl_2$）氯化鈣【0.1 mL $CaCl_2$（2.77% /DW）/0.9mL 血漿】除去鈣離子

（2）放置 37 ℃恒溫箱 2 小時、再放置 4 ℃冰箱過夜

（3）取各組血漿樣品離心瓶以 3000 x g 離心 15 分鐘

（4）以紗布、濾紙過濾於另一無菌 1L 三角瓶

（5）每組抽取 3mL 進行檢測(HBsAg、HBeAg、Anti-HBeAg、Anti-HCV)

（6）配製 1% 硫柳汞（Thimerosol）（1 g 加 DW 至 100 mL）無菌過濾避光保存。

（7）final stock 0.01% 硫柳汞（Thimerosol）（1mL 加 100 mL 血漿）依各組離心過濾後之容量添加

（8）放置混攪器 STIR 上加入磁棒攪拌 2~3 小時或 4℃冰箱中攪拌過夜

（9）每組以抽取 3 mL 分 3 支檢體進行檢測，測試符合設定條件再進行五組盲測樣品分裝

<u>樣品包裝和標記</u>

1. 測試之冷凍小瓶需為 1.5 mL 無菌，瓶蓋內含壓圈，以防檢體瓶中內容物溢出，導致污染。
2. 印製本次品管測試檢體編號標籤，標籤需有防水處理，粘貼於檢體瓶上再以透明膠帶粘貼以防止標籤脫落。
3. 測試組共分五組，以亂數抽選已編號之冷凍小瓶，分別放置各組之檢體盒，紀錄各組測試冷凍小瓶的號碼。
4. 進行各組分裝，每支盲測樣品量取 1.2 mL 分裝於已貼標籤編號冷凍小瓶。
5. 將已加入檢測物之測試冷凍小瓶，每組以亂數抽取一支檢體，共

計五支測試檢體，放入夾鏈袋保存，再放入內含泡棉之防震信封袋，並將測試說明書與各項肝炎標幟檢測結果報告單一併放入信封袋，紀錄其組別編號、受測醫院名稱。

樣品運輸與分送

1. 印製本次品管測試之各受測醫院檢測單實驗室名稱、醫院地址及注意事項之標籤並黏貼於防震信封袋。
2. 以限時掛號常溫方式郵寄運送，登錄各受測醫院限時掛號編號，以利查詢檢體送抵時程及樣品遺失處理。

穩定性測試

為求測試檢體之均勻性一致，擬定每組檢體各抽樣三支作均勻性測試，測試結果一致無虞，於寄送各醫療單位受測檢體時程，相同時間再一次抽樣每組三支檢體置放室溫三天後進行檢測，以了解運送過程中時間穩定性及檢體運送穩定性，評估受測檢體品質。

檢測試驗

以受測單位平日常規處理方式進行檢驗，(須為衛生署核准上市，能測出≦1 ng/mL HBsAg 之檢驗試劑組)，並需以分析儀器判讀檢驗結果，陽性反應再次複檢確認。本局採用市售經衛生署或國際〈FDA、CE〉認可核准之檢驗試劑，同時以三家不同廠牌（亞培 Axsym、亞培 Murex、普生）之檢驗試劑，利用微粒子酵素免疫分析法(MEIA) 及酵素免疫分析法(ELISA)進行檢測。

結果統計與判定

依受測單位回覆之各組檢體正確被檢出之百分率計算。此試驗為定性試驗，依據各組檢體被正確檢出之比例，即統計各受測實驗室之檢驗結果一致率超過（含）百分之八十五以上時，方據此判定該檢體之檢驗結果。如果該組成績未達百分之八十五不列入計算，因各廠牌檢驗試劑靈敏度差異造成不符合的結果。

輔導改善措施

對於檢測成績不合格之受測單位經以電話方式溝通討論實驗狀況後，準備盲測檢體再次郵寄至不合格之受測單位作為複測。如複測成績符合，則表示符合測試合格單位。若複測成績仍不符合，擬由疾病管制局研檢中心會同專家及當地衛生局承辦人員實地訪查，並準備品管測試檢體當場實際操作，並討論缺失事宜，實驗室負責人應檢討改進方法並記錄之。

核酸試驗

檢體來源

利用登錄於疾病管制局「全民健康保險加強慢性B型及C型肝炎治療試辦計畫個案通報及登錄系統」之參與試辦計畫患者，我們將收集其基本資料及血清，預計選取57名慢性B型肝炎患者及82名慢性C型肝炎患者進行病毒量及亞型檢驗分析。

檢驗方法

1. HBV DNA 定量定性利用已上市通過國際(CE 或 FDA)核准認證之 Abbott 公司分子診斷試劑套組進行即時（real-time）PCR assay。
2. HCV RNA 定量定性或決定基因型：利用已上市通過國際(CE 或 FDA)核准認證之 Abbott 公司分子診斷試劑套組進行即時（real-time）PCR assay 加以定量和定型。

HBV DNA 的萃取

HBV 使用 QIAGEN 公司的 QIAamp DNA Mini kit 進行 DNA 的純化。吸取檢體 200 ul 於 1.5mL 離心管，再加入 200μL Buffer AL 均勻混合 10 秒，置於 56℃作用 10 分鐘，再加入 200 ul 絕對酒精混合完全(vortexing)，上述混合液再通過 QIAamp spin column，column 以 Buffer AW1 及 AW2 清洗兩次以後，用 200uL Buffer AE 將 DNA 溶出。製備的病毒 DNA 可用於聚合酵素鏈鎖反應（Polymerase Chain Reaction）。

HBV 即時定量 PCR 試驗（HBV real-time PCR）

以亞培 HBV PCR kit 進行即時定量反應(Real-time PCR)，每個反應需 HBV Master 30μL 加入 2μL Internal control 混合均勻後取出

30μL 放置於 ABI 96 孔反應盤上，再加入 20μL 的 DNA sample 總共體積量 50μL 於每個試孔，再將待測 ABI 96 孔反應盤，以 stage 1：95℃ 10min；stage 2 95℃ 15s 、60℃ 1min 45cycle ，用 ABI 7900 或 7000 進行即時定量反應，反應約 2 個小時。

HCV RNA 萃取

HCV 使用亞培〈 Abbott〉m1000 自動萃取 RNA 儀器，進行 RNA 的純化。其流程如下：

1. 稀釋檢體：吸取 100μL 的待測血清，加入 500μL 的 PBS 使其總體積達 600μL。
2. virus lysis：m1000 機器手臂吸取其每一支待測檢體 200μl 加入 4ml mLysis buffer 及 100μL mMicroparticle buffer ，一起放置到反應管中， incubation 50℃ 20mins，使得 RNA 從細胞中被 lysis 出來，而被吸附到磁珠上。
3. 1st sample wash：將反應管放置於磁座上，磁座使得磁珠（microparticle）聚集到管壁邊，機器手臂以 DiTi tip 吸取廢液再把反應管移出磁座，以 0.7mL 的 mWash 1 buffer 清洗一次後，移除廢液後再以 mWash 1 buffer 重覆步驟清洗一次。
4. 2nd sample wash：以 0.7mL mwash 2 buffer 同 1st sample wash 的步驟。
5. RNA elution：將反應管放置於磁座上，機器用 DiTi tip 吸取廢液後，將反應管移出磁座，加入 25μL mElution buffer 混合均勻，在 75℃ 20min incubation，再加入 63μL mwash 2 buffer 混合均勻，將反應管移置於磁座上，磁座使得 microparticle 聚集到管壁邊，機器用 DiTi tip 吸取 88μL 的 RNA extration buffer 到收集管中。

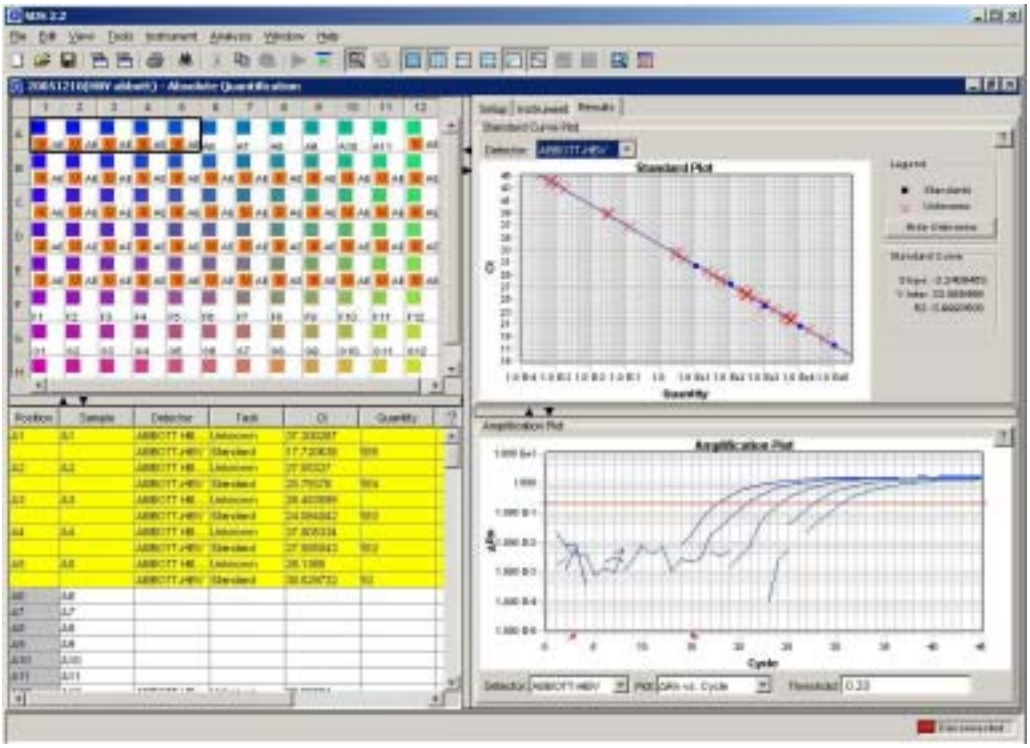
HCV 即時定量 PCR 試驗（ HCV real-time PCR ）

HCV 使用亞培〈 Abbott〉m2000 自動即時定量 PCR 試驗儀器，檢驗流程如下：

配製反應混合液：

1. 配製 24 支反應將需 271μL reagent 1 及 949μL reagent 2 一起加入 reagent 3 的試劑管中。
2. 混合均勻後從 reagent 3 試劑管中吸取每個反應需 50μL reagent mix 加 50μl 待測 RNA sample 總合 100μL 體積量，共可做 24 個反應。
3. 加到 ABI 96 孔反應盤中，選擇亞培 m2000 中的 HCV 0.2mL V1.5 的 protocol 上機，約 3 個小時後即可完成整個反應。

ABI 7900 HBV real-time PCR 分析圖表



結 果 (Result) :

<u>能力試驗(professional Test)</u>

自九十二年十月起實施「全民健保加強慢性 B 型及 C 型肝炎治療試辦計劃」，登錄參加之醫院由原先 93 家，基於加強偏遠地區醫療服務後擴大至基層醫療診所符合消化系醫師資格即可加入此計劃，截至目前參加此試辦計劃之醫療院所合計 138 家；其中醫學中心佔 17 家、區域醫院佔 68 家、地區醫院佔 30 家、診所佔 23 家。依據本次調查回覆分析，實際執行檢驗業務者佔 96 家（76.8%)、部分檢驗項目委外代檢者佔 14 家（10.1%)、無實驗室設備需委外代檢者佔 28 家（20.3%)；其中接受委外代檢單位以檢驗所居多，代檢醫院則以聯合轄區內之醫院集中送至特定醫院進行檢驗，例如：台北市、台中縣市。

本次能力試驗寄發各受測單位 B 型、C 型肝炎模擬測試檢體已區分 A、B、C、D、E 五組，每組檢體號碼皆採亂數排列。依據受測單位各組檢體被正確檢出之比例，即各受測實驗室之檢驗結果一致率超過（含）85% 以上時，方據此判定該檢體之檢驗結果。由本次參加受測單位回覆之檢驗報告統計分析比對精確度測試性一致比率，以 HBsAg 項目達到 100% 最為理想，而 HBeAg 項目亦有 93%～100% 以上的精確度；Anti-HBe 項目亦有 95%～100% 以上的精確度，但其中之 E 組因檢驗試劑各廠牌靈敏度不同造成不符合的結果；Anti-HCV 項目達到 99%～100%之但 A 組則因未達 85% 故不列入成績計算，其餘組別皆有良好檢測成績，詳見（附表一)。 針對檢測結果不一致之受測單位（ 31 家）分別再寄出盲測檢體進行第二次測試，複測成績一致性達 100% 。

本次能力試驗之檢驗方法與試劑分析中，檢驗方法包含 EIA、MEIA、CMIA、CIA、ECLIA 等，其中以化學冷光分析法（CIA 法）靈敏度達 100% 最為理想，微粒子酵素免疫分析法（MEIA 法）使用家數佔 57% 最多，但表現未達 100%，可能需要加強自動化儀器平日的保樣、校正及品質測試，詳見（附表二~五）。

病毒量及亞型檢驗分析

關於病毒量及亞型檢驗之分析結果顯示(表六、七)，台灣 B 型肝炎以 B、C 亞型居多，C 型肝炎亞型以 1b 大約佔 80％，2a 大約佔 10-15% ，詳細的分析表在(表六、七)，在 B 型肝炎病患中對干擾素效果較佳的有 10 件(10/57)，治療較差的有 39(39/57)，有 8 件是治療各療程都是檢測不到病毒 DNA，所以無法判定是否具有療效，在對干擾素治療反應較差方面，其中 genotype B 有 11 件(11/39)、genotype C 有 9(9/39)件，其他的為 PCR 沒有檢測出來所以無法得知；在 C 型肝炎中病患中對干擾素效果較佳的有 51 件(51/82)，治療較差的有 24 件(24/82)，有 7 件是治療各療程都是檢測不到病毒 RNA 所以無法判定是否具有療效，在治療效果較差的病人中 1b 有 22 件(22/24)，2a 有 2 件(2/24)，其他的因為 RT-PCR 沒有檢測出所以無法知道其亞型。

討論:

實驗室主要由檢驗體液所得檢驗結果可提供為醫師對治療患者診斷之參考，醫檢師與醫師的配合及對患者提供正確診斷數據以利治療，可使病人就醫安全更盡確實。而隨著生物科技迅速發展，當更新檢驗方法廣泛應用於檢驗室，檢驗結果的可靠性也愈加重要，相對地檢驗室的之品質管制更應是臨床醫學最重要之課題。檢驗室良好的品質管制應包括檢體採集及發送報告的過程要適當無誤差、每次檢測皆以陽性及陰性對照血清分析值檢視誤差、實驗室儀器設備定期進行定期維護保養、參加品質管制計畫等等。

本次能力試驗事前曾寄出測試通知單請受測單位回覆參加意願表，部分單位需書面及電話聯繫催收，但仍屬自願性回覆。經統計某些部分醫院分工較細，B 肝與 C 肝分屬二個不同實驗室部門（例如：核子醫學科、病理檢驗科等）；基層診所及部分醫院因無實驗室設備或未執行與肝炎檢驗相關業務者則需委託代檢該項檢驗業務。依據回收之意願表顯示，本次能力試驗寄發模擬檢體予受測單位合計 128 家，另因多家受測單位未執行檢驗業務，但其委託檢驗之代檢單位相同，則勿須再寄多份測試檢體，以避免重複測試增加其工作量，造成不必要的浪費。

藉由本次能力試驗之檢驗方法與試劑分析中，檢驗方法中包含 PA 、EIA、MEIA、CMIA、CIA、ECLIA 等，其中以化學冷光分析法（CIA 法）檢測結果一致性達 100% ,精密度最為理想；在檢測 Anti-HCV 項目微粒子酵素免疫分析法（MEIA 法）使用家數佔 57% （72/125）最多，但檢測結果一致性比率差異大，綜合判斷實驗室方面可能需要加強檢驗人員對使用自動化儀器平日的維護保樣、校正及品質測試，詳見（附表二~五）。

辦理本次檢驗品質能力試驗，部分受測單位尚有缺失，如測試通知單寄出後遲遲未見回覆參加意見表，經過電話跟催聯繫，或者表示未收到測試通知單，再者完全不清楚測試通知單涵義。或已接到 B 型、C 型肝炎模擬測試檢體，竟將其當成一般文件放置辦公室擺放室溫時間超過兩週，也有受測單位未仔細看清檢體標籤，將 B 型、C 型肝炎模擬測試檢體檢測項目互調，顯示醫療單位內部聯繫尚需多加強，及如何避免實驗室檢驗人員人為疏失造成檢驗偏差。

本次參加受測單位回覆之文件資料顯示，受測單位使用之檢驗試劑皆是經衛生署核可之試劑，且都配合使用全自動分析儀器或已呈色判讀分析之儀器，而非以目測法判讀結果，顯示國內醫療檢驗單位之軟硬體設備充足，且對檢驗品質的監控也更加重視，希望更多的單位能加入我們的品管監測，共同提昇國內實驗室檢驗品質。

B 型肝炎分為 A~H 型而在臺灣中以基因型 B 及 C 最常見，在本計畫中基因型 B 佔 64% ，基因型 C 佔 36% ，HBV 在干擾素治療中治癒率約為 31% 在治療反應較差的病人中，基因型 B 佔了 28.2% ，基因型 C 佔了 23.07% ，兩者的比率相當接近。

C 型肝炎病毒基因型分布也有區域性之差異，基因型 1、2、3 及其亞型分布在世界各地，第四型分布於整個非洲，第五型分布於南非，第六型分布於亞洲。台灣地區最常見的 HCV 基因型為 1b 型，約佔慢性 C 型肝炎患者的 66-71 % 及肝癌患者的 83 %，其次為 2a 型（20 %）和 2b 型（10 %），在我們本次計劃中，前兩個多的是 1b 及 2a，1b 約佔了 61.76% ，2a 佔了 35.29% 與 HCV 在全球的分怖的比例類似，而 HCV 在干擾素的治療方面治癒

率約為 70.75% ，在不易治癒的病人中，1b 的比率相當的高，這方面也與期刊上所報告的是相同的。

本次計劃中抽樣之肝炎治療檢體乃為利用登錄於疾病管制局「全民健康保險加強慢性 B 型及 C 型肝炎治療試辦計畫個案通報及登錄系統」之參與試辦計畫患者，經由病毒量及亞型檢驗之分析結果顯示，某些病患治療前病毒量非常低微幾乎檢測不出，但是經抗病毒藥物治療完成後六個月卻檢測出高濃度病毒量，究竟病患之抗藥性產生亦或參與之試辦醫院收集之病患檢體因採檢登記之人為疏失造成。

因此醫療品質監控，首重於提昇醫學檢驗品質，加強各醫事機構的醫療水準，使國人享有良好的醫療服務品質。也可提供估國內醫事主管機關醫院評鑑參考。

圖表:

附表一

九十四年度各醫療院所精確度測試結果總表

組別 / 檢驗項目	A組	B組	C組	D組	E組
HBsAg	+	+	-	+	-
HBeAg	-	-	-	+	-
Anti-HBe	+	+	-	-	+
Anti-HCV	-	+	-	+	-

九十四年度各醫療院所精確度測試結果一致性比率總表

組別 / 檢驗項目	A組	B組	C組	D組	E組
HBsAg	100%	100%	100%	100%	100%
HBeAg	97%	93%	100%	100%	99%
Anti-HBe	100%	100%	95%	100%	86%
Anti-HCV	83%	99%	99%	99%	100%

*一致性比率低於85%則不列入計算

附表二　九十四年度各醫療院所及代檢單位 HBsAg 檢驗之檢驗方法及試劑分析

製造廠商與檢驗方法	A 結果				B 結果				C 結果				D 結果				E 結果			
	陰性		陽性		陰性		陽性		陰性		陽性		陰性		陽性		陰性		陽性	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
BIO-RAD EIA	-	-	2	100	-	-	2	100	2	100	-	-	-	-	2	100	2	100	-	-
DADE Behring EIA	-	-	4	100	-	-	4	100	4	100	-	-	-	-	4	100	4	100	-	-
Johnson-Johnson CIA	-	-	14	100	-	-	14	100	14	100	-	-	-	-	14	100	14	100	-	-
Roche ECLIA	-	-	10	100	-	-	10	100	10	100	-	-	-	-	10	100	10	100	-	-
亞培																				
(AxSYM) MEIA	-	-	67	100	-	-	67	100	67	100	-	-	-	-	67	100	67	100	-	-
(Architect) CMIA	-	-	7	100	-	-	7	100	7	100	-	-	-	-	7	100	7	100	-	-
(Murex) EIA	-	-	4	100	-	-	4	100	4	100	-	-	-	-	4	100	4	100	-	-
(IMx) EIA	-	-	2	100	-	-	2	100	2	100	-	-	-	-	2	100	2	100	-	-
普生																				
EIA	-	-	2	100	-	-	2	100	2	100	-	-	-	-	2	100	2	100	-	-
RIA	-	-	13	100	-	-	13	100	13	100	-	-	-	-	13	100	13	100	-	-
總計	0	0.0	125	100.0	0	0.0	125	100.0	125	100.0	0	0.0	0	0.0	125	100.0	125	100.0	0	0.0

NOTE：1. 本次能力試驗檢體取自於捐血中心，為捐血者之血漿

2. HBsAg 試劑、檢驗方法不同所造成的差異僅供各實驗室參考

3. N 代表參與此次能力試驗之醫療院所及代驗單位之家數

附表三　九十四年度各醫療院所及代檢單位HBeAg檢驗之檢驗方法及試劑分析

製造廠商與檢驗方法	A 結果				B 結果				C 結果				D 結果				E 結果			
	陰性		陽性		陰性		陽性		陰性		陽性		陰性		陽性		陰性		陽性	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
DADE Behring EIA	3	100	-	-	3	100	-	-	3	100	-	-	-	-	3	100	3	100	-	-
Johnson-Johnson CIA	12	100	-	-	12	100	-	-	12	100	-	-	-	-	12	100	12	100	-	-
Roche ECLIA	17	100	-	-	17	100	-	-	17	100	-	-	-	-	17	100	17	100	-	-
亞培 (AxSYM) MEIA	69	94.4	3	4.2	64	86.1	8	11.1	72	100	-	-	-	-	72	100	71	95.8	1	1.4
普生 EIA	4	100	-	-	4	100	-	-	4	100	-	-	-	-	4	100	4	100	-	-
普生 RIA	11	100	-	-	11	100	-	-	11	100	-	-	-	-	11	100	11	100	-	-
總計	116	97.48	3	2.52	111	93.28	8	6.72	119	100.0	0	0.0	0	0.0	119	100.0	118	99.16	1	0.84

NOTE：1. 本次能力試驗檢體取自於捐血中心，為捐血者之血漿

2. HBeAg 試劑、檢驗方法不同所造成的差異僅供各實驗室參考

3. N 代表參與此次能力試驗之醫療院所及代驗單位之家數

附表四　九十四年度各醫療院所及代檢單位 Anti-HBe 檢驗之檢驗方法及試劑分析

製造廠商與檢驗方法	A 結果				B 結果				C 結果				D 結果				E 結果			
	陰性		陽性		陰性		陽性		陰性		陽性		陰性		陽性		陰性		陽性	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
DADE Behring EIA	-	-	2	100	-	-	2	100	2	100	-	-	2	100	-	-	-	-	2	100
Johnson-Johnson CIA	-	-	10	100	-	-	10	100	10	100	-	-	10	100	-	-	-	-	10	100
Roche ECLIA	-	-	15	100	-	-	15	100	11	73.3	4	26.7	15	100	-	-	-	-	15	100
亞培 (AxSYM) MEIA	-	-	66	100	-	-	66	100	65	98.5	1	1.5	66	100	-	-	-	-	66	100
普生 EIA	-	-	4	100	-	-	4	100	4	100	-	-	4	100	-	-	4	100	-	-
普生 RIA	-	-	11	100	-	-	11	100	11	100	-	-	11	100	-	-	11	100	-	-
總計	0	0.0	108	100.0	0	0.0	108	100.0	103	95.37	5	4.63	108	100.0	0	0.0	15	13.89	93	86.11

NOTE：1. 本次能力試驗檢體取自於捐血中心，為捐血者之血漿

2. Anti-HBe 試劑、檢驗方法不同所造成的差異僅供各實驗室參考

3. N 代表參與此次能力試驗之醫療院所及代驗單位之家數

附表五　九十四年度各醫療院所及代檢單位 Anti-HCV 檢驗之檢驗方法及試劑分析

製造廠商與檢驗方法	A 結果				B 結果				C 結果				D 結果				E 結果			
	陰性		陽性		陰性		陽性		陰性		陽性		陰性		陽性		陰性		陽性	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Johnson-Johnson CIA	20	100	-	-	-	-	20	100	20	100	-	-	-	-	20	100	20	100	-	-
Roche ECLIA	5	100	-	-	-	-	5	100	5	100	-	-	-	-	5	100	5	100	-	-
UBI EIA	3	100	-	-	-	-	3	100	3	100	-	-	-	-	3	100	3	100	-	-
台富 PA	2	100	-	-	-	-	2	100	2	100	-	-	1	50	1	50	2	100	-	-
亞培																				
(AxSYM) MEIA	51	71.8	20	28.2	1	1.4	70	98.6	70	98.6	1	1.4	-	-	71	100	71	100	-	-
(Architect) CMIA	5	100	-	-	-	-	5	100	5	100	-	-	-	-	5	100	5	100	-	-
(Murex) EIA	6	100	-	-	-	-	6	100	6	100	-	-	-	-	6	100	6	100	-	-
(IMx) EIA	1	50	1	50	-	-	2	100	2	100	-	-	-	-	2	100	2	100	-	-
普生																				
EIA	5	100	-	-	-	-	5	100	5	100	-	-	-	-	5	100	5	100	-	-
RIA	6	100	-	-	-	-	6	100	6	100	-	-	-	-	6	100	6	100	-	-
總計	104	83.20	21	16.80	1	0.80	124	99.20	124	99.20	1	0.80	1	0.80	124	99.20	125	100.0	0	0.00

NOTE：1. 本次能力試驗檢體取自於捐血中心，為捐血者之血漿

2. Anti-HCV 試劑、檢驗方法不同所造成的差異僅供各實驗室參考

3. N 代表參與此次能力試驗之醫療院所及代驗單位之家數

附表六

HBV 血清來自於「全民健康保險加強慢性 B 型及 C 型肝炎治療試辦計畫」中的完成治療三階段的病患，完成 57 個病患病毒量、基因型之分析。

HBV 對干擾素治療效果較差

治療前(IU/ml)	治療後(IU/ml)	治療結束後 6 個月(IU/ml)	人數
10^{-2}~10^{7}	Undet.	10^{-1}~10^{7}	13
Undet.	Undet.	1~10^{7}	10
10^{-1}~10^{6}	1~10^{6}	10^{-1}~10^{6}	16

HBV 對干擾素治療效果較佳

治療前(IU/ml)	治療後(IU/ml)	治療結束後 6 個月(IU/ml)	人數
Undet.	10^{3}~10^{5}	Undet.	3
10^{3}~10^{5}	10^{1}~10^{4}	Undet.	2
10^{3}~10^{6}	Undet.	Undet.	5

無法分類的

治療前(IU/ml)	治療後(IU/ml)	治療結束後 6 個月(IU/ml)	人數
Undet.	Undet.	Undet.	8

HBV Genotype

Genotype	人數
B	16
C	9
NA	1
PCR(-)	31

NA:表定序不成功。
PCR(-):表示 PCR 後沒有產物。

附表七

HCV 血清來自於「全民健康保險加強慢性 B 型及 C 型肝炎治療試辦計畫」中的完成治療三階段的病患，完成 82 個病患病毒量、基因型之分析。

HCV 對干擾素治療效果較差

治療前(IU/ml)	治療後(IU/ml)	治療結束後 6 個月(IU/ml)	人數
10^2~10^6	Undet.~200	10^2~10^6	7
＞10^6	Undet.~200	10^2~10^6	12
＞10^6	＞10^5	＞10^6	4
Undet.	Undet.	＞10^6	1

HCV 對干擾素治療效果較佳

治療前(IU/ml)	治療後(IU/ml)	治療結束後 6 個月(IU/ml)	人數
10^2~10^6	Undet.~200	Undet.	29
＞10^6	Undet.~200	Undet	22

無法分類的

治療前(IU/ml)	治療後(IU/ml)	治療結束後6個月(IU/ml)	人數
Undet.	Undet.	Undet.	7

HCV Genotype

Genotype	人數
1b	37
2a	17
2b	1
3b	2
NA	3
PCR(-)	22

NA:表定序不成功。

PCR(-):表示PCR後沒有產物。

參考文獻：

1. **Chen, D. S.** 2000. Public health measures to control hepatitis B virus infection in the developing countries of the Asia-Pacific region. J Gastroenterol Hepatol **15 Suppl:**E7-10.
2. **Chen, D. S.** 1996. Viral hepatitis in East Asia. J Formos Med Assoc **95:**6-12.
3. **Chen, D. S.** 2003. Viral hepatitis: from A to E, and beyond? J Formos Med Assoc **102:**671-9.
4. **Ganem, D.** 1982. Persistent infection of humans with hepatitis B virus: mechanisms and consequences. Rev Infect Dis **4:**1026-47.
5. **Ganem, D., and A. M. Prince.** 2004. Hepatitis B virus infection--natural history and clinical consequences. N Engl J Med **350:**1118-29.
6. **Gauthier, J., E. J. Bourne, M. W. Lutz, L. M. Crowther, J. L. Dienstag, N. A. Brown, and L. D. Condreay.** 1999. Quantitation of hepatitis B viremia and emergence of YMDD variants in patients with chronic hepatitis B treated with lamivudine. J Infect Dis **180:**1757-62.
7. **Kao, J. H., and D. S. Chen.** 2002. Global control of hepatitis B virus infection. Lancet Infect Dis **2:**395-403.
8. **Kao, J. H., P. J. Chen, M. Y. Lai, and D. S. Chen.** 2002. Clinical and virological aspects of blood donors infected with hepatitis B virus genotypes B and C. J Clin Microbiol **40:**22-5.
9. **Kao, J. H., P. J. Chen, M. Y. Lai, and D. S. Chen.** 2000. Hepatitis B genotypes correlate with clinical outcomes in patients with chronic hepatitis B. Gastroenterology **118:**554-9.
10. **Kew, M., G. Francois, D. Lavanchy, H. Margolis, P. Van Damme, P. Grob, J. Hallauer, D. Shouval, G. Leroux-Roels, and A. Meheus.** 2004. Prevention of hepatitis C virus infection. J Viral Hepat **11:**198-205.
11. **Lavanchy, D.** 2004. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. J Viral Hepat **11:**97-107.
12. **Lee, S. D., C. Y. Chan, Y. J. Wang, J. C. Wu, K. H. Lai, Y. T. Tsai, and K. J. Lo.** 1991. Seroepidemiology of hepatitis C virus infection in Taiwan. Hepatology **13:**830-3.
13. **Lee, S. D., S. J. Hwang, R. H. Lu, K. H. Lai, Y. T. Tsai, and K. J. Lo.** 1991.

Antibodies to hepatitis C virus in prospectively followed patients with posttransfusion hepatitis. J Infect Dis **163:**1354-7.

14. **Lin, S. M., I. S. Sheen, R. N. Chien, C. M. Chu, and Y. F. Liaw.** 1999. Long-term beneficial effect of interferon therapy in patients with chronic hepatitis B virus infection. Hepatology **29:**971-5.
15. **Lu, A., A. Wang, and R. Sheng.** 1997. [Hepatitis C virus infection among long-term hemodialysis patients]. Zhonghua Nei Ke Za Zhi **36:**402-5.
16. **Margolis, H. S., P. J. Coleman, R. E. Brown, E. E. Mast, S. H. Sheingold, and J. A. Arevalo.** 1995. Prevention of hepatitis B virus transmission by immunization. An economic analysis of current recommendations. Jama **274:**1201-8.
17. **Okamoto, H., F. Tsuda, H. Sakugawa, R. I. Sastrosoewignjo, M. Imai, Y. Miyakawa, and M. Mayumi.** 1988. Typing hepatitis B virus by homology in nucleotide sequence: comparison of surface antigen subtypes. J Gen Virol **69 (Pt 10):**2575-83.
18. **Orito, E., T. Ichida, H. Sakugawa, M. Sata, N. Horiike, K. Hino, K. Okita, T. Okanoue, S. Iino, E. Tanaka, K. Suzuki, H. Watanabe, S. Hige, and M. Mizokami.** 2001. Geographic distribution of hepatitis B virus (HBV) genotype in patients with chronic HBV infection in Japan. Hepatology **34:**590-4.
19. **Schalm, S. W.** 2003. Combination therapy for chronic hepatitis B. J Hepatol **39 Suppl 1:**S146-50.
20. **Smith, D. B., M. Basaras, S. Frost, D. Haydon, N. Cuceanu, L. Prescott, C. Kamenka, D. Millband, M. A. Sathar, and P. Simmonds.** 2000. Phylogenetic analysis of GBV-C/hepatitis G virus. J Gen Virol **81:**769-80.
21. **Stuyver, L., S. De Gendt, C. Van Geyt, F. Zoulim, M. Fried, R. F. Schinazi, and R. Rossau.** 2000. A new genotype of hepatitis B virus: complete genome and phylogenetic relatedness. J Gen Virol **81:**67-74.
22. **Sun, C. A., H. C. Chen, C. F. Lu, S. L. You, Y. C. Mau, M. S. Ho, S. H. Lin, and C. J. Chen.** 1999. Transmission of hepatitis C virus in Taiwan: prevalence and risk factors based on a nationwide survey. J Med Virol **59:**290-6.
23. Alberti A. Can serum HBV-DNA be used as a primary end point to assess efficacy of new treatments for chronic hepatitis B? Hepatology 2003;38:18-20.
24. Carman W, Thomas HC, Domingo E. Viral genetic variation: hepatitis B virus as a clinical example. Lancet 1993;341:349-353.

25. Chen DS. From hepatitis to hepatoma: lessons from type B viral hepatitis. Science 1993;262:369-70.
26. Chisari FV, Ferrari C. Hepatitis B immunopathogenesis. Annu. Rev. Immunol. 1995;13:29-60.
27. Chu CJ, Hussain M, Lok AS. Hepatitis B virus genotype B is associated with earlier HBeAg seroconversion compared with hepatitis B virus genotype C. Gastroenterology 2002;122:1756-62.
28. Chu CJ, Hussain M, Lok ASF. Quantitative serum HBV DNA levels during different stages of chronic hepatitis B infection. Hepatology 2002;36:1408-15.
29. Kao JH, Tsai SL, Chen PJ, 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.
30. Kao JH, Chen DS. Overview of Hepatitis B and C Viruses. In: Goedert JJ, ed. Infectious Causes of Cancer: Targets for Intervention. Totowa: Humana Press Inc., 2000;313-30.
31. Hwa-Liaw SE,Ho MF,Liu CB et al.：External quality survey of urinalysis in Taiwan
32. 高全良、謝榮峰、盧志尉、林克亮、孫光蕙、王傳亨、劉武哲、高照材：八十七年度台灣地區臨床血清免疫品管執行結果與探討。生檢雜誌.1998；10：S47-S52
33. 高全良、謝榮峰、盧志尉、林克亮、孫光蕙、劉武哲、黃慶三：八十八年度台灣地區臨床血清免疫品管執行結果與探討。生物醫學暨檢驗雜誌.1999；11：153-162
34. 中華民國醫事檢驗學會：行政院衛生署九十一年度委託計劃臨床檢驗品質保證研究：精確度測試成果報告。2002
35. 中華民國醫事檢驗學會：行政院衛生署九十二年度委託計劃臨床檢驗品質保證研究：精確度測試成果報告。2003
36. 中華民國醫事檢驗學會：行政院衛生署九十三年度委託計劃臨床檢驗品質保證研究：精確度測試成果報告。2004