

計畫編號：DOH92-DC-1016

行政院衛生署疾病管制局九十二年度科技研究發展計畫

全民B型肝炎預防注射後兒童B型肝炎標記之七年縱  
向追蹤研究

計畫名稱

研究報告

執行機構：台大醫學院小兒科

計畫主持人：張美惠

研究人員：

執行期間：92年1月1日至92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\*

## 英文摘要 ABSTRACT

**Background** To evaluate the long-term immunogenicity of hepatitis B virus (HBV) vaccine, we studied the duration of surface antibody (anti-HBs) persistence and the incidence of HBV infection on a large-scale community-based population in Taiwan.

**Methods** We followed 1200 healthy 7-year-old children in Taipei city with a complete HBV immunization in infancy. HBV surface antigen (HBsAg), anti-HBs, HBV core antibody (anti-HBc) were determined annually for 6 consecutive years. A booster vaccination was administered in 200 noncarrier children without protective anti-HBs titers at the age of 7. HBV DNA was tested in serum samples collected at the time of new HBV infection by using PCR method.

**Results** The percentage of protective anti-HBs ( $\geq 10$  S/N) dropped from 58.0% at age 7 to 27.4% at age 13. If those who received booster dose at age 7 were considered as seronegative for anti-HBs throughout the follow-up, then the anti-HBs seropositive rate at age 13 would be 24.4%. Sixty percent of boosted vaccinees showed anamnestic response, but the risk for new HBV infection was not different between boosted and non-boosted groups. Nine vaccinated children had new HBV infections with anti-HBc positivity as the only marker during 6-years' follow up. Eight of them had anti-HBs titers below 100 mIU/mL prior to new HBV infections. None became seropositive for HBsAg. Eight newly infected children were tested for HBV DNA and none was positive.

**Conclusions** The long-term efficacy against chronic HBsAg carriage is maintained. The protection against isolated anti-HBc positive infection is not complete, especially when serum anti-HBs titer falls to low level. Yet routine booster vaccination may not be needed to maintain immune memory and protection

against chronic HBsAg carriage before 14 years of age.

Key words: hepatitis B virus, HBV vaccination, immunogenicity, immune memory

## 中文摘要

[背景] 為評估 B 型肝炎疫苗的長期免疫反應，我們研究在嬰兒期接受 B 肝預防注射政策推行後出生之兒童 B 型肝炎表面抗原、抗體 (anti-HBs) 及核心抗體存在的時間，以台灣大規模社區兒童人口為研究對象。此種社區兒童之長程追蹤研究在國際文獻極為缺乏。

[方法] 我們在台北市追蹤 1200 名在嬰兒時期接種過完整 B 型肝炎疫苗的健康七歲小孩。連續六年，每年檢查一次 B 型肝炎病毒表面抗原 (HBsAg)，表面抗體 (anti-HBs)，B 型肝炎病毒核心抗體 (anti-HBc)。對於 200 名沒有足以保護的 anti-HBs 濃度的學童，在七歲時施予一追加劑疫苗。當懷疑新的 B 型肝炎病毒感染時，以聚合酶鏈反應 (PCR) 將收集的血清標本中測試 HBV DNA。

[結果] 有保護力的 anti-HBs ( $\geq 10$  S/N) 的百分比從七歲時的 58% 降到 13 歲時的 27.4%。若將原本七歲時 anti-HBs 陰性接受追加疫苗者後來的 anti-HBs 均視為陰性，則 13 歲時 anti-HBs 陽性降至 24.4% 被追加疫苗者中百分之六十出現抗體再生作用，但是新感染 B 肝病毒的危險在追加群與非追加群間沒有差異。九名兒童出現新的 B 肝病毒感染，其 anti-HBc 陽性是六年追蹤中唯一 B 肝陽性的標記。其中八人在新 HBV 感染之前的 anti-HBs 濃度降到 100mIU/mL 以下。沒有人的 HBsAg 新變成陽性。八個新近感染的

小孩使用 PCR 檢測血中 HBV DNA，沒有一個是陽性的。

**[結論]** B 肝疫苗在嬰兒期之注射，對抗慢性 HBsAg 帶原的長期預防效力可被維持至 13 歲的。但對於以單獨的 anti-HBc 陽性為 B 型肝炎病毒新感染標記的保護並不完全，特別是當血清 anti-HBs 濃度降到低濃度時。到目前為止，在十四歲之前為了要維持免疫記憶或保護，以免慢性感染 B 型肝炎病毒而例行性地施打追加劑可能是不必要的。

**關鍵字：**B 型肝炎病毒，B 型肝炎疫苗，免疫生成，免疫記憶

## [前言]

台灣是 B 型肝炎病毒(HBV)感染的盛行區。在完成全國施打疫苗計畫前，一般人口的 B 型肝炎表面抗原 (HBsAg) 帶原率達 15-20%。<sup>1,2</sup> 在出生前後經由 HBV e 抗原陽性母親而感染的，佔總 B 型肝炎病毒慢性感染者的 40%到 50%。<sup>3</sup> 為了控制 B 型肝炎，台灣在 1984 年對帶原母親的嬰兒在 1986 年 7 月 1 日時執行了全面性的 B 肝疫苗計畫。<sup>4</sup> 這個計畫的結果，在十年間顯著的降低了兒童 B 型肝炎病毒帶原率，台北市兒童帶原率由百分之十降到現在不到百分之一<sup>5</sup>。這也減少了兒童的肝細胞癌發生率，從每十萬人 0.52 人降到 0.13 人。<sup>6</sup>

B 肝疫苗保護的持久力和追加劑施打的最佳時間仍然未知。很多長期追蹤研究的結果顯示，B 肝疫苗的保護效力以及長期的免疫記憶甚至可以在缺乏具保護濃度的 anti-HBs 下，達到 5-12 年。<sup>7-15</sup> 新的 HBV 的感染很少，而且這些感染最主要的證明只有 B 型肝炎病毒核心抗體陽性，而沒有明顯的肝炎或慢性 HBsAg 帶原。然而，這些追蹤研究大多數是在成人或是母親帶原的高危險群嬰兒以及少數住在高盛行率的人口為背景的研究。長期追蹤應該要繼續監控嬰兒期被施以疫苗注射的社區中的個體，尤其是住在高危險環境中的施打疫苗群以觀察其在成長過程中是否有顯著的 B 型肝炎病毒感染發生。

我們從 1994 年起，在台北執行一個前瞻性的，以表面上看起來正常的社區學童為基礎的追蹤研究。這樣的族群很適合代表居住在 HBV 高盛行率地區的一般兒童人口。我們檢驗了 B 肝疫苗的長期免疫力以及外加追加劑的效果。前兩年追蹤的先期結果已經發表了。<sup>16</sup> 我們現在把觀察範圍擴大到追蹤六年—亦即在嬰兒期施打 B 型肝炎疫苗的 13 年後。

此外，最近的研究顯示 HBV DNA 在 HBsAg 陰性，而 anti-HBc 陽性的慢性肝病病人，經常可以利用聚合 連鎖反應 (PCR) 被偵測到。<sup>17-19</sup> 然而，兒童在施打完整的 B 肝疫苗後，發展出單獨 anti-HBc 血清陽性的 HBV DNA 的狀況還不甚明瞭。在這個研究中，我們評估了這些個案的盛行率以及 HBV DNA 的陽性率。

## [病患與方法]

### 病患

我們從台北市三個區（中正、大安、信義區）的三所國民小學，徵得家長同意，得到 1337 名表面上健康的七歲兒童（696 男孩及 641 女孩）加入了這個研究。所有的受試者都在同一年級，而且接受了同樣的政府規定的 B 型肝炎疫苗注射流程。其參加率為 77%，在三所學校都差不多（分別是 75, 77 和 79%）。所有參與的家長都被要求提供學童過去 B 肝疫苗記錄。

在這 1337 名兒童中，1200 名（89.8%）在嬰兒期接種了三劑或三劑以上的 B 型肝炎疫苗的兒童，是我們樣本的主體。B 型肝炎病毒的狀況在 1200 兒童中的 911 名母親可以獲得；在這之中，151 名母親（12.6%）是 HBsAg 帶原者。

### B 肝疫苗注射流程

依政府規定這個計畫兒童於初生及 1，2 和 12 個月大時，接受 5ug 的血清淬取之 B 型肝炎疫苗（Hevac B, Institut Pasteur, Marnes-la-Conquette, France）共四劑。此外，母親帶有 e 抗原（HBeAg）或母體血清中 HBsAg 濃度的倒數大於 2560 倍的嬰兒，在出生廿四小時內給予注射 0.5ml（145 IU）的 B 型肝炎免疫球蛋白。

### B 肝疫苗追加劑排程

在 504 個非帶原兒童而最初 anti-HBs < 10（S/N 比率）者，有 200 名兒童在七歲的時候接受了一劑 20ug 基因工程疫苗的追加劑（Engerix-B, SmithKline Beecham, Rixensart, Belgium）或 5mg 的 Recombivax-B（Merk, Sharp & Dohme, Westpoint, VA）。這些兒童接著每年追蹤直到 13 歲。每次前來追蹤都會收集一個血液標本。另一些兒童在沒有建議追加的情況下



在七歲之後接種了額外的 HBV 疫苗，共 46 人。

## 實驗室研究

### 1. 免疫血清分析

我們使用放射免疫測定法 (Aussab, Ausria II and Corab, Abbott Laboratories, North Chicago, IL) 分析了血清樣本的 HBsAg, anti-HBs 和 anti-HBc。在新的 anti-HBc 血清陽性轉變血清，以及之前的血清樣本，以酵素免疫測定法重新測定 anti-HBs 的量。在放射免疫測定法，anti-HBs (S/N)  $\geq 10$  被認定為有保護效果，其中 S 為受試樣本，而 N 為陰性對照樣本。而 anti-HBs 陽性的定義為 S/N  $\geq 2.1$ 。酵素免疫測定法中，anti-HBs 濃度  $\geq 10\text{mIU/mL}$  被視為陽性及具保護力。

### 2. 使用 PCR 偵測 HBV DNA

當第一次 anti-HBc 陽性的結果出現，血清被收集來以 PCR 方法測試 HBV DNA。20  $\mu\text{l}$  的血清以 Proteinase K(100ng/ml), 0.25% SDS 和 Tris(pH 8.0) 分解。接著以酚 / 氯仿抽提，並混合酒精以沈澱 DNA，沈澱物以 10:1 的水回溶。HBV DNA 抽取及 PCR 測定的方法先前已經描述。<sup>20</sup> 簡而言之，PCR 使用兩個表面基因序列專一的引子：引子 P7 (21 鹼基 5'GTGGTGGACTTCTCTAATTTT3') 和引子 P8 (20 鹼基

5'CGGTAWAAAGGGACTCAMGA3'), 分別從圖譜位置 256(正向序列) 和 796 (反向序列) 開始, 增幅出一 541 鹼基的片段。進行 30 循環, 1 分鐘 90°C 去活性, 1 分鐘 50°C 黏合, 1 分鐘 72°C 增長。增幅的 DNA 以 洋菜膠體電泳分析, EtBr 染色。所有的實驗都同時有陽性及陰性對照組。

3. 血清氫機轉化酶的定量由自動分析儀測定。

### 定義與統計

在追加劑研究中, 追加劑抗體再生反應是指兒童在七歲的時候缺乏足夠保護濃度的 anti-HBs (S/N <10), 而在施打追加劑後, 能在八歲時產生及維持足夠保護的 anti-HBs 濃度。

參與者的血清測出 HBsAg 陽性、anti-HBc 陽性或兩者都陽性時, 被認為有「新的 B 型肝炎病毒感染」。任何人超過六個月的 HBsAg 陽性, 則被定義為慢性 B 型肝炎病毒感染。

顯著性測試使用卡方分析。P 值 < 0.05 被認為有統計學上的意義。

### [結果]

在 1200 名參與者中, 8 位 (0.7%) 在七歲的時候 HBsAg 陽性, 而且在追蹤過程中持續保持陽性。每個年齡群追蹤的數目分別為: 八歲時 1108 人, 九歲時 1020 人, 十歲時 958 人, 十一歲時 925 人, 十二歲時 914 人,

以及十三歲時 812 人。失去追蹤的人與七歲就一直參與者，在 anti-HBs 狀況 ( $P=0.43$ )，性別 ( $P=0.70$ ) 與母親慢性 B 型肝炎病毒感染狀況 ( $P=0.91$ ) 並無不同。

#### 在六年追蹤之中 Anti-HBs 抗體逐漸衰退的情形

Anti-HBs 陽性的百分比有隨著時間下降的趨勢(圖一)。在最初的 1200 名研究參與者，696 (58%) 有具保護力的 anti-HBs [濃度  $\geq 10$  (S/N)]。200 名兒童失去具保護力的 anti-HBs 在 7 歲時接受了追加劑。在 8 歲的時候，總體 anti-HBs 具保護力的百分比增加到 61.4% (680/1108)。隨後，具保護力的 anti-HBs 比率逐漸降到 13 歲時的 27.4%(225/812)。具保護力的 anti-HBs 年平均消失率( $S/N \geq 10$  到  $S/N \leq 10$ )為 5.1%。若將七歲時 anti-HBs 陰性且追加疫苗的兒童其後來的 anti-HBs 均視為陰性，則在 8 歲時，具保護性 anti-HBs 者降至 50.5%，9 歲時降至 43.4%，10 歲時降至 53.7%，11 歲時降至 58.4%，12 歲時降至 29.1%，13 歲時降至 24.4%，保護性抗體年消失率為 5.6%。(表一)

#### 六年中追加疫苗的抗體再生反應及其保護效果

504 名在 7 歲時沒有保護性 anti-HBs 的兒童，依照有無施打追加劑，分成追加疫苗組與非追加疫苗組 (追加組：200 名兒童，109 男孩及 91 女

孩；非追加組：304 名兒童，174 男孩和 130 女孩)。追加組和非追加組在性別上 ( $P=0.54$ )，與母親 HBV 帶原率 ( $P=0.92$ ) 上沒有差異。

追加組中的 120 名兒童 (60%) 與非追加組中的 24 名 (7.9%) 兒童在一年後產生了 anti-HBs 抗體再生 ( $P<0.01$ )。anti-HBs 的濃度在兩組都慢慢下降，但是在追蹤過程中，追加組，相較於非追加組，仍然維持了顯著較高的濃度。在追蹤的六年中，兩組都沒有新的 HBsAg 陽性感染，在新的 anti-HBc 血清陽轉上也沒有統計學上有意義的差異。

#### 新的 B 型肝炎病毒感染

在追蹤的六年中，9 名打過疫苗的兒童發生 HBV 新感染的血清證據，故記錄為新的 anti-HBc 血清陽轉 (表二)。在他們 anti-HBc 血清陽轉後，並沒有變成 HBsAg 血清陽性。在初發現 anti-HBc 陽性結果時，血清中氨基轉化酶的濃度並沒有上昇。其中 8 位至少連續兩支血清標本的 anti-HBc 陽性，故被確認為 anti-HBc 血清陽轉者。

在初發現 anti-HBc 陽性結果時，8 名兒童的保護性 anti-HBs 濃度很低，或呈現陰性，包含 6 名兒童的 anti-HBs 濃度在 10 到 100mIU/mL 之間，2 名 anti-HBs 的濃度  $<10\text{mIU/mL}$ 。只有一名兒童在新 HBV 感染的一年前 anti-HBs  $>100\text{mIU/mL}$  (159.3mIU/mL)。當新 HBV 感染時，沒有人的 anti-HBs

有超過 4 倍的增加。Anti-HBc 血清陽轉者有較高的母親帶原率 (50.0%)，anti-HBc 陰性的參與者只有 11.6%( $P < 0.001$ )。除了十一歲那年沒有新案例外，新 anti-HBc 陽性產生的時間平均分佈於六年之中。基於 9 個 anti-HBc 陽性感染和 5,737 年-人次的追蹤，這六年研究間的 HBV 新感染率為 1.57 案例/1,000 年-人次。

PCR 被用來測定八名血清陽轉者在第一次 anti-HBc 陽性結果的血清標本的 HBV DNA。沒有一個人的血清標本之 HBV DNA 是陽性的。

### [討論]

我們的資料顯示，很多注射過 B 型疫苗的人無法維持具有保護力的抗體，但是沒有人變成慢性 HBsAg 帶原者。這個現象主要是因為，雖然保護性血清 anti-HBs 已測不到了，保存的 HBsAg 的細胞性免疫記憶仍提供持續性的保護。免疫記憶在本研究的族群中經由疫苗追加劑被證明。200 名追加疫苗的兒童在嬰兒時接受了足夠的基本疫苗注射，但是在 7 歲時失去了完整保護力的抗體 ( $< 10$  S/N)，在 7 歲時他們接受了一劑追加 B 肝疫苗。這些人中有 60%在接受了追加疫苗一年後出現了抗體再生作用，並且維持具保護力抗體的濃度。追加組與無追加組的感染危險率並沒有明顯的差異，也許有以下原因：(1) 因為自然感染的 HBV 機率很低，本研究樣本數目仍不

足，(2) 追蹤期不夠長，尤其是在青春期後，性行為的增加導致感染風險提高，應繼續追蹤，(3) 這些施打追加疫苗的兒童在七歲時的 anti-HBs 濃度很低，他們對於追加疫苗的反應較差。

九名接受疫苗的兒童在六年追蹤中有後期 HBV 新感染，這被其 anti-HBc 陽性結果所確定。這些事件都沒有伴隨著 HBsAg 陽轉。這些結果與其他的 HBV 疫苗追蹤結果一致。<sup>7-15</sup> 有母親資料的 8 個新感染個案中的 4 個兒童，母親為 HBsAg 帶原者，這明顯的高於沒有 anti-HBc 反應的兒童。這暗示了在家裡與帶原者母親的接觸是施打過疫苗的兒童感染 HBV 的主要模式。其餘母親不是帶原者而被感染的人，也許是由於學校裡或環境中有 HBsAg 帶原的玩伴或感染原所傳染的。

在 9 個新感染的兒童中，8 個的 anti-HBs 濃度很低 ( $< 100\text{mIU/mL}$  或測不到)。這個發現指出，對 HBV 的免疫以 anti-HBs  $> 10\text{mIU/mL}$ <sup>23</sup> 為標記，可以免於疫苗施打者成為慢性 HBsAg 帶原者，但是不能完全消除單獨 anti-HBc 血清陽轉之新的 HBV 感染的風險。由於極少兒童其 anti-HBs  $> 100\text{mIU/mL}$  會伴隨著 anti-HBc 陽性的發生，可能高濃度的 anti-HBs 可以預防此種 HBV 感染。

只有 anti-HBc 陽轉而沒有伴隨陽性 HBsAg 通常象徵過去或無症狀的 HBV 感染。最近的研究顯示，HBV DNA 經常能在 anti-HBc 陽性，而 HBsAg

陰性的個體上被偵測出來。<sup>17-19</sup> 這些報導指出單獨的 anti-HBc 血清陽性的角色為潛伏的病毒帶原，而不只是過去曾經感染過。一些研究也揭示了新的 HBV 感染可能發生在 HBsAg 陰性而 anti-HBc 陽性的捐肝者，在肝臟移植時傳染給受肝者。<sup>24-26</sup> 然而，在我們的個案中，曾施打疫苗而有新的 anti-HBc 反應者，在本研究中至少都用 PCR 方法偵測 HBV DNA 結果為陰性。我們的研究結果無法提供施打完整 B 肝疫苗的小孩中，單獨 anti-HBc 陽性者 B 肝病毒存在的顯著角色。然而從這 8 個被感染的兒童看來，血清 HBV DNA 呈陰性，並不能排除在肝臟組織裡有 HBV 病毒在增殖。

B 型肝炎追加疫苗應該只提供給特別容易罹患慢性 B 型肝炎病毒感染或肝臟疾病的疫苗接受者。我們的數據顯示，在國小年齡施打追加疫苗並不會提供對 HBsAg 血清陽性、anti-HBc 血清陽性，或兩者皆陽性的額外保護。此外，如果血清中只有 anti-HBc 陽性標記的新 HBV 感染者，其 HBV DNA 都測不到。在考慮上，不會建議用定期施打追加疫苗，在 14 歲之前維持免疫記憶和對於慢性 HBV 感染的保護。然而，在青春期後藉由性傳遞路徑暴露於 HBV 的機會將會增加。<sup>27</sup> 我們需要更進一步的追蹤研究持續到青春期，來確定這些孩子到青春期以及有性活動之後是否維持對 B 肝病毒之保護力。

## 參考文獻 REFERENCES

1. Beasley RP, Hwang LY, Lin CC, et al. Incidence of hepatitis B virus infections in preschool children in Taiwan. *J Infect Dis* 1982;146:198-204.
2. Hsu HY, Chang MH, Chen DS, Lee CY, Sung JL. Baseline seroepidemiology of hepatitis B virus infection in children in Taipei, 1984: a study just before mass hepatitis B vaccination program in Taiwan. *J Med Virol* 1986;18:301-307.
3. Stevens CE, Beasley RP, Tsui J, Lee WC. Vertical transmission of hepatitis B antigen in Taiwan. *N Engl J Med* 1975;292:771-774.
4. Chen DS, Hsu NH, Sung JL, et al. A mass vaccination program in Taiwan against hepatitis B virus infection in infants of hepatitis B surface antigen-carrier mothers. *JAMA* 1987;257:2597-2603.
5. Ni YH, Chang MH, Huang LM, Chen HL, Hsu HY, Chiu TY, et al. 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.
6. Chang MH, Chen CJ, Lai MS, et al. Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children . *N Engl J Med* 1997;336:1855-1859.



7. Lo KJ, Lee SD, Tai YT, et al. Long-term immunogenicity and efficacy of hepatitis B vaccine in infants born to HBeAg-positive HBsAg-carrier mothers. *Hepatology* 1988;8:1647-1650.
8. Ding L, Zhang M, Wang Y, Zhou S, Kong W. and 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;17:475-479.
9. Coursaget P, Leboulleux D, Soumare M, et al. Twelve-year follow-up study of hepatitis B immunization of Senegalese infants. *J Hepatol* 1994;21:250-254.
10. West DJ, Watson B, Lichtman J, Hesley TM, Hedberg K, Persistence of immunologic memory for twelve years in children given hepatitis B vaccine in infancy. *Pediatr Infect Dis J* 1994;13:745-747.
11. Lee PI, Lee CY, Huang LM, Chang MH. Long-term efficacy of recombinant hepatitis B vaccine and risk of natural infection in infants born to mothers with hepatitis B e antigen. *J Pediatr* 1995;126:716-721.
12. Whittle HC, Maine N, Pilkington J, et al. Long-term efficacy of continuing hepatitis B vaccination in infancy in two Gambian villages. *Lancet* 1995;345:1089-1092.

13. 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;175:674-677.
14. Huang LM, Chiang BL, Lee CY, Lee PI, Chi WK, Chang MH. Long-term  
reponse to hepatitis B vaccination and response to booster in children born to  
mothers with hepatitis B e antigen. *Hepatology* 1999;29:954-959.
15. Liao SS, Li RC, Li H, et al. Long-term efficacy of plasma-derived hepatitis B  
vaccine : a 15-year follow-up study among Chinese children. *Vaccine*  
1999;17:2661-2666.
16. Shih HH, Chang MH, Hsu HY, Lee PI, Ni YH, Chen DS. Long term immune  
response of universal hepatitis B vaccination in infancy : a community-based  
study in Taiwan. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18:427-432.
17. Luo KX, Ahou R, He C, Liang ZS, Jiang S. Hepatitis B virus DNA in sera of  
virus carriers positive exclusively for antibodies to the hepatitis B core  
antigen. *J Med Virol* 1991;35:55-59.
18. Scully LJ, Sung H, Pennie R, Gill P. Detection of hepatitis B virus DNA in  
the serum of Canadian hepatitis B surface antigen negative, anti-HBc  
positive individuals, using the polymerase chain reaction. *J Med Virol*

1994;44:293-297.

19. Marusawa H, Uemoto S, Hijikata M, Ueda Y, Tanaka K, Shimotohno K, Chiba T. Latent hepatitis B virus infection in healthy individuals with antibodies to hepatitis B core antigen. *Hepatology* 2000;31:488-495.
20. Chang MH, Hsu HY, Ni YH, et al. Precore stop codon mutant in chronic hepatitis B virus infection in children : its relation to hepatitis B e seroconversion and maternal hepatitis B surface antigen. *J Hepatol* 1998;28:915-22.
21. Hadler SC, Francis DP, Maynard JE, et al. Long-term immunogenicity and efficacy of hepatitis B vaccine in homosexual men. *N Engl J Med* 1986;315:209-214.
22. Lai CL, Wong BCY, Yeoh EK, Lim WL, Chang WK, Lin HJ. Five-year follow-up of a prospective randomized trial of hepatitis B recombinant DNA yeast vaccine vs. plasma-derived vaccine in children: immunogenicity and anamnestic responses. *Heptology* 1993;18:763-767.
23. CDC. Update on hepatitis B prevention. *MMWR* 1987;36:354-360,366.
24. Chazouilleres O, Mamish D, Kim M, Carey K, Ferrell L, Roberts JP, Ascher NI, Wright TL. "Occult" hepatitis B virus as source of infection in liver

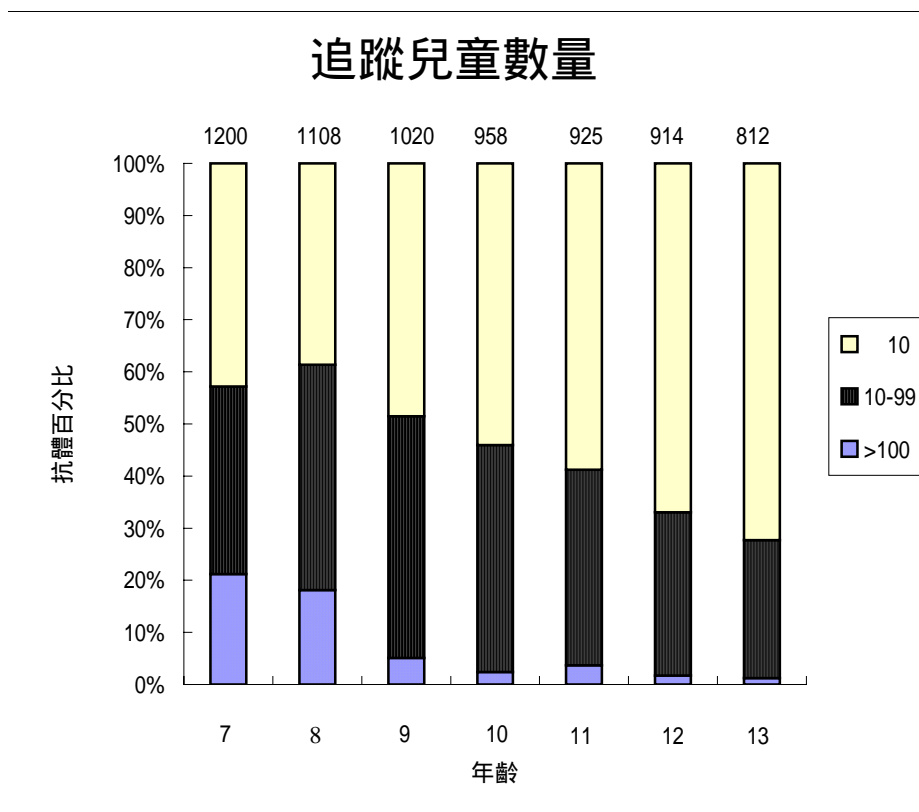
transplant recipients. Lancet 1994;343:142-146.

25. Wachs ME, Amend WJ, Ascher NL, Bretan PN, Emond J, Lake JR, Melzer JS, et al. The risk of transmission of hepatitis B from HBsAg (-), HBcAg (+), HBIgM (-) organ donors. Transplantation 1995;59:230-234.

26. Dickson RC, Everhart JE, Lake JR, Wei Y, Seaberg EC, Wiesner RH, Zetterman RK, et al. Transmission of hepatitis B by transplantation of livers from donors positive for antibody to hepatitis B Core antigen. Gastroenterology 1997;113:1668-1674.

27. Hou MC, Wu Jc, Kuo BIT, et al. Heterosexual transmission as the most common route of acute hepatitis B virus infection among adults in Taiwan : the importance of extending vaccination to susceptible adults. J Infect Dis 1993;167:938-941.

圖 1. 七到十三歲兒童，血清 anti-HBs 的濃度隨年齡遞減，8 歲時的濃度比 7 歲高是因為 200 名參與者在 7 歲時施打追加疫苗造成抗體再生作用。每一年齡之長條圖上方的數字代表追蹤人數，全圖右方的方格及數字代表 anti-HBs 之濃度 S/N 值顯示。



表一. 兒童由 7 至 13 歲追蹤過程中保護性表面抗體(S/N >10)及表面抗原之陽性率

年齡	追蹤人數		%表面抗體(+)		%表面抗原(+)
	總數	嬰兒期曾完成三劑預防注射人數	整體	調整後*	
7	1337	1200	58.0%	58.0%	0.7%
8	1228	1108	61.4%	50.5%	0.6%
9	1134	1020	51.6%	43.4%	0.6%
10	1062	958	46.4%	39.3%	0.6%
11	1025	925	41.6%	35.6%	0.7%
12	1016	914	33.2%	29.1%	0.8%
13	888	812	27.4%	24.4%	0.9%

\*調整後陽性率：將 7 歲時因表面抗體陰性曾接受追加疫苗之 200 名兒童在追蹤時之表面抗體均視為陰性所調整之數據。

表二. 六名曾施打疫苗，而產生 anti-HBc 陽轉為唯一陽性 B 肝標記的後期 HBV 感染者，其血清 anti-HBs 效價與血清中 HBV DNA 之狀態

個案	性別	新 HBV 感染年齡*	Anti-HBs 效價		HBV DNA†	HBsAg 帶 原者 母親
			感染一年前 (mIU/mL)	第一支 anti-HBc 陽 性時血清(mIU/mL)		
1	F	8	27.4	20.4	N	P
2	M	8	159.3	81.0	N	P
3	M	8	11.8	11.9	N	P
4	M	9	15.7	NA	n.a.	Q
5	F	10	34.0	98.9	N	N
6	F	12	<1	<1	N	N
7	M	13	<1	<1	N	N
8	M	13	81.8	89.4	N	N
9	F	13	58.2	27.0	N	P

NOTE. n. a. =無法取得, P=陽性, N=陰性, Q=不明

\* 9 名兒童在追蹤結果時 Anti-HBc 仍維持陽性。除了第 4 個案在 9 歲時 Anti-HBc 血清陽轉後未再追蹤外，皆有連續二支血清樣本的重複。

† 以第一次 anti-HBc 陽性結果時收集的血清測試。