

計畫編號：DOH96-DC-1018

行政院衛生署疾病管制局九十六~九十八年度委託研究計畫

總計畫：肝炎防治政策評估

全程計畫執行總報告

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98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 9 頁
(二) 結論與建議	第 19 頁
(三) 參考文獻	第 21 頁
三、附錄：本期發表論文目錄	第 30 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

本期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

本計劃已經完成兩年的計畫，並無第三年，故第三的總結報告與第二年的報告一致。在前兩年的計畫中，我們進行了 933 位國中的學生的研究。在 849 位個案有疫苗接種的紀錄可查的個案中，有 834(98.2%)位個案在嬰幼兒期接受過完整的 B 肝疫苗(至少三劑)。在這些個案中，HBsAg 的陽性率是 0.2%。Anti-HBc 的陽性率是 1.7%。Anti-HBs 的陽性率是 27.1%。有 72.3%的個案既沒有 B 肝帶原也沒有 B 肝抗體。

有 524 位不具 B 肝抗原，也不具抗體的個案接受追加注射 B 肝疫苗。結果顯示，只有 74%(388/524)的個案在追加一劑 B 肝疫苗以後，出現 ≥ 10 mIU/mL 的 anti-HBs，顯示部份個案的 B 肝免疫記憶已經減弱或消失。在追加注射第二劑以後，有 94.3%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」。

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 歲時已經漸漸失去 B 肝的免疫記憶。但是第二年的追蹤並沒有發現新增的 B 肝帶原者，暫時沒有全面追加注射的必要。我們主張 B 肝感染的高危險群個案應該接受 B 肝抗體檢驗，抗體低於 1.0 mIU/mL 應該接受追加注射。抗體介於 1.0 與 10 mIU/mL 之間者，則視其遭 B 肝病毒感染的風險而決定給與追加注射或持續追蹤。需要追加注射者，一劑追加注射就已足夠。

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。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。本研究共收案母親為 B 型肝炎帶原之 0-10 歲兒童共 2356 名，HBsAg(+)/HBeAg(-) 母親所生子女共 1773 名個案，其中 1050 名未自費注射 HBIG 個案，3 名(3/1050, 0.29%) 個案被檢驗出 HBsAg(+); 另外 723 名(40.8%)自費注射 HBIG 者，有 2 名(2/723, 0.28%)

個案成被檢驗出 HBsAg(+). 另檢測 2~10 歲兒童 Anti-HBc 陽性率(因兩歲以下可能來自母親核心抗體)後發現, 在 HBsAg 陰性個案中, 有施打 HBIG 與無施打 HBIG 的個案數分別有 4 位(4/503, 0.80%)及 15 位(15/952, 1.58%, $p=0.21$)。此結果顯示, 有施打 HBIG 之子女, 其感染率(Anti-HBc 陽性率)可能有較低的趨勢, 但可能因陽性率偏低, 未達顯著意義。分析各年齡層未帶原兒童之保護性抗體陽性率及濃度, 發現隨著年齡漸長, 不論是否施打 HBIG 其陽性率及抗體濃度均有降低之趨勢, 但兩組無統計上的顯著差異。猛爆性肝炎發生率, 在 e 抗原陰性母親且未打 HBIG 組為 1/1050 (0.09%), 在 e 抗原陰性母親且自費施打 HBIG 組, 並無個案有猛暴性肝炎病史(0/723, 0%, $p=0.59$), 但本研究方法無法正確計算若有發生猛爆性肝炎但死亡之個案。我們同時收集 e 抗原陽性的母親所生子女, 目前有 583 名個案, HBsAg 陽性者有 54 名(54/583, 9.26%), 目前均在合作醫院之專科醫師追蹤中。其中 Anti-HBc(+)者有 120 名(120/583, 20.58%)。我們進一步進行病毒學分析母子帶原個案之基因型及亞型, 其結果顯示所有帶原兒童個案與母親有相同的基因型及亞型, 表示帶原個案之感染皆來自於母親的垂直傳染。第二部份前瞻性研究: 共有 150 組母子配對個案加入研究, 發現帶原孕婦之 HBV DNA 陽性率為 76.3%, 目前追蹤之 HBeAg 陽性母親所生子女中, 有六位嬰兒(6/50, 12.0%)在 4~6 個月大時為 HBsAg(+), 其中有二位嬰兒發生肝功能上升狀況, 病人並無明顯症狀, 可見若非進行前瞻性研究, 許多潛在性的嬰兒感染及肝炎個案可能會被忽略, 目前仍定期追蹤其健康狀況; 母親為 HBsAg(+)/HBeAg(-)目前尚未有嬰兒發生感染。第三部分為醫療院所問卷調查, 目前由醫療院所回覆問卷中, 目前 100%院所都有提供自費施打 HBIG, 一般民眾對於自費施打 HBIG 之接受度高, 但普遍反應自費施打費用過高, 目前各醫療院所皆未發生有產生副作用之個案。本研究結論, HBeAg 陰性母親所生子女之慢性帶原率遠低於 HBeAg 陽性母親所生子女(0.29 vs. 9.26%)。施打 HBIG 並未明顯降低 HBeAg 陰性母親之子女慢性帶原率, 至於 HBIG 是否可早期感染之預防, 進而可能預防嬰兒期急性或猛暴性肝炎之效果仍待其他研究釐清; HBIG 的施打並未如先前國外報導會降低 Anti-HBs 效價, 因此施打 HBIG 並未有負面之效果。另外在 HBeAg 陽性所生子女雖施打三劑疫苗加上 HBIG, 帶原率仍接近 10%, 且在嬰兒期可能產生肝炎現象, 值得進一步注意, 對於帶原個案應進行長期追蹤, 以早期發現相關併發症。

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 治療

B型肝炎

2007

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;220:1098-103)。
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)。
11. 對 HBV/HIV 共同感染且接受 HAART 治療者，HDV 感染並不會影響臨床、病毒學和免疫反應，但 HDV 感染確會增加 HBV/HIV 共同感染者肝炎發作、肝硬化、肝衰竭和死亡之風險 (Clin Infect Dis 2007;44:988-95)。

2008

1. 收集 253 例 e 抗原陽性，ALT> 5 倍正常值上限，接受 12-18 個月干安能治療的慢性 B 肝患者在治療結束後，有 33.6% 的病人，出現 e 抗原的血清轉換 (HBeAg seroconversion)，而其中治療前 ALT>10 倍正常值上限的患者，在治療第三個月和治療第六個月，比治療前 ALT5-10 倍正常值上限的患者，有較高 e 抗原的血清轉換率 (Liver Int. 2008 ;28:1034-41)。
2. 收集小於 60 歲接受健檢之參與者共 507 人(243 位男性、264 位女性、平均年齡 46.6 歲)，所有參與者沒有 C 型肝炎抗體、且沒有酗酒病史 (一週飲用酒精量少於 140 克)。其中 50 位 B 型肝炎表面抗原陽性者、視為 B 型肝炎帶原者，457 位 B 型肝炎表面抗原陰性者視為非 B 型肝炎帶原者，兩組比較發現 B 型肝炎帶原與脂肪肝和胰島素抗性之發生沒有顯著相關(J Gastroenterol Hepatol 2008;23:779-82)。

2009

1. 收集 280 位慢性 B 型肝炎患者，分析各種臨床、血清學及病毒學資料，也定量血清中脂締素蛋白質的濃度，結果顯示脂締素濃度與慢性 B 型肝炎進展有影響 (Hepatol Int 2009 ;3:364-70.)。
2. 收集 70 位 HBeAg 陽性之慢性 B 型肝炎患者，比較其臨床、病毒學和組織學特色，來探討這些病毒因子在自然病程之不同時期對核心抗原之可能影響。此外也進行體外引入突變法 (*in vitro* mutagenesis) 以及短暫轉染法 (transient transfection) 分析病毒基因型和核心驅動子 T1762/A1764 突變對 Huh-7 細胞內核心抗原表現型態及數量的影響。研究結果顯示核心驅動子突變影響病毒核心的表現 (J Infect Dis 2009;199:742-9)。
3. 收集 116 例 e 抗原陽性之慢性 B 型肝炎患者，治療前 ALT 大於 5 倍正常值上限，並接受 12 到 18 個月的干安能治療，結果發現治療前有 precore stop codon 突變(G1896A) 的患者，在治療結束有較高的 e 抗原陰轉率 (Antivir Ther 2009;14(2):203-10)。
4. 收集 204 位(男性 131 位及女性 73 位)經追蹤一年以上之慢性 B 型肝炎表面抗原帶原者，第一組為 50 位未曾有肝炎發作(ALT 超過兩倍)者，第二組為 154 位有肝炎發作者。HLA-DRB1 基因型以聚合酶連鎖反應-序列特異性寡核酸探針雜交方法檢定之。B 型肝炎病毒基因型以即時聚合酶連鎖反應及融化曲線分析方法測定之。結果發現 HLA-DRB1*1101 與男性 B 型肝炎帶原者中較輕微之肝臟發炎有關 (Journal of Medical Virology 2009;81:588-593)。
5. 收集 304 位 HBsAg 和 anti-HCV 均呈陰性之靜脈藥癮者，以 PCR 法偵測血中 HBV DNA，結果顯示 125 (41%) 為 HBV DNA 陽性，其中基因型 B 55 例(44%)，基因型 C

C型肝炎

2007

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)。

2008

1. 收集 50 位未曾接受過干擾素治療之慢性 C 型肝炎透析患者，以 1:1 之比例隨機接受 24 週傳統型干擾素 α -2a 或是長效型干擾素 α -2a 治療。主要治療療效目標為持續性病毒反應(SVR)，主要治療安全目標為治療副作用所引起的退出率。結果發現長效型干擾素治療比傳統型干擾素有較高之持續性病毒反應且副作用所引起的退出率之比率亦較低。因此慢性 C 型肝炎透析患者以長效型干擾素 α -2a 治療不論在療效及安全性上均較傳統型干擾素 α -2a 為佳(Gut 2008;57:525-30)。
2. 探討台灣 C 肝患者之代謝指標及脂肪激素之變化。本研究發現慢性 C 肝患者的血清中脂肪和膽固醇濃度會受到年齡、性別、血清中脂締素濃度以及 ALT 值所影響，因此值得進一步研究以了解 C 型肝炎病毒感染與血清中脂肪和膽固醇代謝途徑的可能交互作用 (Hepatology International 2008;2:250-257.)。

2009

1. 收集 35 例慢性血液透析 C 型肝炎帶原者經長效或傳統型干擾素治療後復發者再次以長效型干擾素合併低劑量雷巴威林治療之臨床試驗。結果重新治療的持續性病毒反應為 60%，其中基因型第一型之持續性病毒反應為 52%，基因型第二型之持續性病毒反應為 80% (Gut 2009;58:314-6)。
2. 收集 321 位台灣慢性 C 型肝炎患者，其中 161 位 B 型肝炎表面抗原(HBsAg)呈陽性，為雙重感染組；另外 160 位 B 型肝炎表面抗原為陰性，為對照組。研究顯示同時感染 B 型肝炎病毒與 C 型肝炎病毒患者，以長效型干擾素合併雷巴威林治療，是安全且有效的治療策略，並可獲致和單獨感染 C 型肝炎病毒患者相當的治療效果 (Gastroenterology 2009;136:496-504)。
3. 共收集 145 位接受為期 24 或 48 週長效型干擾素與雷巴威林合併治療之慢性 C 肝患者，利用統計學上單變相與多變相的分析方法，比較患者治療期間的早期病毒動力

學變化以及對抗病毒治療的反應與各個臨床指標與代謝指標上的相關性。研究顯示 C 肝患者治療前的病毒基因型、病毒量、BMI、高密度脂蛋白(HDL)濃度及肝功能(ALT)與治療後的早期病毒動力學有關 (Antivir Ther 2009;14:45-54)。

4. 共收錄 531 位慢性 C 肝第一或第二型病毒感染的患者，利用統計學上單變項與多變項的分析方法，比較 C 肝病毒第一或第二型患者的各個臨床代謝指標與 C 肝病毒量的相關性。研究發現在 C 肝病毒第二型感染的患者中，宿主脂肪指標與 C 肝病毒量間存在著一個比例性的關係 (Am J Gastroenterol 2009;104:598-604)。

二、 本文

(一) 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

3-1. 13-14 歲健康國中生 B 肝帶原率只有 0.3%，B 肝抗體的陽性率約 27.3%

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，三所國中之間的結果相似，三名帶原者皆集中於重慶國中，中正與長安國中沒有任何帶原者。其他主要結果包括：

- (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) 27.3% 的個案體內具有 B 型肝炎保護抗體(anti-HB \geq 10 mIU/mL)。
- (d) 71.9% (70.6-76.5%) 國中生沒有 B 型肝炎抗原，也不具 B 型肝炎保護抗體。

僅有的三位 B 肝帶原者的母親也都是 B 肝帶原者，其中兩位在問卷中表示曾於嬰兒期接受完整三劑 B 肝疫苗，兩位中的一位表示曾接受 B 肝免疫球蛋白，第三位表示完全不記得。在 NIIS 的紀錄當中，表示打過疫苗但沒有打過免疫球蛋白的個案拒絕提供身分證字號，故無法追查紀錄；表示打過疫苗也打過免疫球蛋白的個案，與記錄所示相符。表示不記得的個案其實紀錄顯示已經打過三劑疫苗，也打過免疫球蛋白。

3-2. 男生與女生沒有明顯差異

若將男女生的結果分開分析(Table 2)，顯示男生與女生的 B 肝抗原抗體檢驗結果類似，各項 B 型肝炎相關的抗原抗體的檢驗結果之間沒有明顯差異。

3-3. 1993-1994 年台北市 B 肝疫苗的接種率

接下來，我們根據疾病管制局的 NIIS 系統，挑出有完整 B 肝疫苗接種紀錄可查的個案資料進行分析。在所有 933 名研究個案中，有 B 肝疫苗紀錄可查的有 849 位，佔 91.0%。有紀錄可查者當中，98.2% (834/849) 接受過至少 3 劑 B 型肝炎疫苗，顯示 1993-1994 年台北市新生兒第二代 B 型肝炎疫苗接種率很高。未打超過 3 劑的個案只有 1.8% (15/849)，其中 3 位只打過一劑，12 位打過兩劑。當然，這樣的數字有可能有所高估，因為這僅只代表有紀錄可查的個案，我們無法排除紀錄不完整的個案，也是接種較不完整的個案。

3-4. 確定接種過完整 B 肝疫苗個案到了 13-14 歲有 72.3% 測不到具有保護力的抗體

有疫苗接種紀錄確認嬰兒期接受過至少三劑 B 肝疫苗者的檢驗結果如 Table 3 所示，其中男生與女生之間也沒有明顯的差異。這部份的結果與所有受試者的檢驗結果(Table 1) 類似：

- (a) 96 年台北市國中生中，有紀錄確定嬰兒期接受過完整 B 型肝炎疫苗注射者，B 型肝炎病毒帶原率為 0.2%。
- (b) 1.4%曾發生 B 型肝炎病毒自然感染(anti-HBc 陽性)。
- (c) 27.1%體內具有有保護力的 B 肝抗體(anti-HBs>10 mIU/mL)。
- (d) 72.3%不具 B 型肝炎保護抗體(anti-HBs <10 mIU/mL)

根據 NIIS 的資料，本研究所有個案中，嬰幼兒時期曾經接受 B 型肝炎免疫球蛋白(HBIG) 的個案約有 40(4.6%)位(Table 5)。40 位個案中就有兩位 B 肝帶原者，帶原率大約是 5%。anti-HBc 的陽性率更高達 25%，HBsAg 與 anti-HBc 兩者皆高於整體個案的平均值。B 肝抗體效價的幾何平均值(GMT)，有打 HBIG 者(9.57 mIU/mL)也是高於沒有打的個案 (2.59 mIU/mL)。事實上，總共三位帶原者中，有兩位(66.7%)曾接受 B 型肝炎免疫球蛋白。這些結果顯示高危險性母親的母子垂直感染的預防，還是最重要的工作。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)。

3-5. 大約 26%B 肝抗原抗體皆呈陰性的個案對追加注射一劑 B 肝疫苗沒有反應

在 Table 1 中可以看到，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% 呈現陰性(<10 mIU/mL)。這些抗體小於 10 mIU/mL 的人，在接受一劑追加以後，只有 73.5% (424/577)產生大於 10 mIU/mL 的抗體，另外 26.5%的個案並未出現明顯的 booster response。可見，最多有 26.5%的個案，已經 B 肝疫苗的保護力已經減弱或喪失。這部分個案，繼續接受第二劑追加以後，有 94.2%的人產生大於 10 mIU/mL 的抗體。顯示大部份的個案可以產生抗體，並非所謂的 B 肝疫苗不反應者(non-responser)。到了追加第三劑以後，幾乎所有的個案都產生 B 肝的保護性抗體，只有一名個案追加完三劑仍不產生保護性抗體。

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(Table 1)，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。

在性別的差異上，Table 2 顯示的是男生與女生分開分析的結果。對於追加注射的反應，男女生之間沒有明顯的差異。

若只分析確定於嬰兒時期接受過至少三劑 B 肝疫苗的個案，對 B 肝疫苗追加注射的反應，結果如 Table 3 所示。74.0% (388/524) 不具 B 肝抗原與保護性抗體的個案，在接受一劑追加以後產生具有保護力的抗體(≥ 10 mIU/mL)。針對不產生抗體的個案，給予第二劑追加，結果 94.3% 的個案對第二劑追加注射產生抗體反應。追加三劑以後，只有一位個案不產生明顯的抗體反應。這些結果與全體個案的結果類似。

對於紀錄顯示，未於嬰兒時期接受完整三劑 B 肝疫苗的個案只有 15 位，15 名個案中並沒有任何人是 B 肝病毒的帶原者(Table 4)。2 位個案(13.3%)的 anti-HBc 呈現陽性，顯示可能曾遭 B 型肝炎病毒感染。有 33.3% 個案擁有具保護力的 B 肝抗體，此比例略高於有完整接種紀錄的個案(27.1%)。不具抗原抗體的個案在接受一劑 B 肝疫苗追加注射以後，有一半(3/6)產生具保護力的抗體。另一半不產生抗體的個案，在接受第二劑追加注射以後，通通產生抗體。

確定嬰兒期有接受完整 B 肝疫苗接種的個案，在接受追加注射後的反應(Table 3)，與紀錄顯示沒有接受完整 B 肝疫苗注射的個案，在追加注射以後的反應 (Table 4) 比較，兩者之間並無明顯差異。這樣的結果，有兩種可能的解釋。第一，有接受過完整疫苗注射的個案，其免疫記憶已經消退至與沒有完整注射者同樣的水準，所以兩組個案之間，對追加注射的反應，看不出明顯差異。第二種解釋是，紀錄的完整性不足，紀錄顯示沒有接受完整嬰兒期 B 肝疫苗注射的個案，其實是有打過，只是疫苗紀錄不完整。若果真如此，則當年的 B 肝疫苗的接種率則高於 98%。

3-6. 曾接受 B 型肝炎免疫球蛋白者 B 肝抗體濃度較高，對追加注射反應也較好

是否曾接受過 B 肝免疫球蛋白，會影響對追加注射的反應。我們的結果顯示，有接受過 B 肝免疫球蛋白的個案，在接受一劑 B 肝疫苗追加注射以後，有 89.5% 產生具有保護力的抗體，這個比例高於沒有接受 B 肝免疫球蛋白的個案，他們在追加注射 B 肝疫苗後，只有 73.4% 的個案產生具有保護力的抗體(Table 5)。

接著對追加注射後，B 肝抗體反應的高度進一步分析。我們只針對 anti-HBs 濃度低於 10 mIU/mL 的個案進行追加注射，根據追加注射以前的 anti-HBs 抗體濃度高低，分成 1.0-9.9, 0.2-0.9, 與 ≤ 0.1 三組，比較其追加注射以後 anti-HBs 抗體的陽性率與效價高

低。結果如 Table 6 與 Figure 2 顯示：追加注射前抗體濃度越低者，追加注射後的 anti-HBs 的陽性率也比較低，抗體效價的幾何平均值也比較低。追加注射前 anti-HBs 小於等於 0.1 mIU/mL 的個案，在接受一劑追加注射以後，只有 40.7% (67/113) 的個案產生具有保護力 (>10 mIU/mL) 的抗體。相對的，追加注射前 anti-HBs 抗體介於 1.0 與 9.9 的個案，在接受一劑追加注射以後，有高達 86.6% (291/336) 的個案產生具有保護力 (>10 mIU/mL) 的抗體，兩者之間有顯著的差異。兩組的 anti-HBs GMT 分別為 4.28 mIU/mL 與 65.30 mIU/mL，也相差很多。

3-7. 第一年抗體濃度低者，第二年 B 肝抗體濃度下降程度較明顯

在沒有追加注射的個案中，可以看到 B 肝抗體的濃度在第二年中比第一年下降。抗體下降的情形於 Table 7 中表示。沒有追加注射的個案 (N=310)，anti-HBs 的幾何平均濃度由第一年的 13.65 mIU/mL 降到第二年的 11.56 mIU/mL，平均值仍大於具有保護力的界線 (10 mIU/mL)。有追加注射的個案，其抗體的幾何平均值則由 1.09 mIU/mL 上升到 246.60 mIU/mL (Table 7)。

若依第一年的 anti-HBs 濃度分組分析第二年當中抗體下降的情形，可以得到以下的結果：第一年抗體濃度小於 10 mIU/mL 者，第二年下降的幅度達到 58%，第一年抗體濃度大於十者，第二年下降幅度是 77%-78% (Figure 3)。

3-8. 第二年沒有新的 B 肝帶原者

第一年接受檢驗的 933 研究個案中，有 839 位願意於第二年繼續接受檢驗。首先，第二年的抗原抗體檢驗結果發現，無論在第一年有或沒有接受追加注射，第二年沒有任何一位新的帶原者。第一年的三位帶原者，只有一位於第二年接受檢驗，其 anti-HBs 仍是陽性，證明其為慢性帶原者。

第二年中，有三位新的 anti-HBc 陽性個案，可見 B 肝在這個族群的自然感染率大約是千分之三點六。這三位個案在第一年 anti-HBc 都是陰性，有一位的 anti-HBs 是陽性。其他兩位 anti-HBs 為陰性者都接受 B 肝疫苗追加注射，一位追加一劑以後 anti-HBs 變成陽性 (28.1 mIU/mL)，一位於追加第二劑以後變成陽性 (28.7 mIU/mL)。這三位個案在第二年的 anti-HBs 都是陽性，HBsAg 都是陰性。最可能的解釋是這三位個案在這一年中曾遭 B 肝病毒感染，但是體內的 B 肝抗體發揮保護力，成功地阻止了 B 肝感染。

第一年有 4 位個案的檢驗結果呈現 HBsAg (-), anti-HBs (-), anti-HBc (+)。表示曾經遭 B 肝病毒感染，但是沒有變成帶原，也沒有產生抗體。經過一年的時間，這些個案的情形

是：有一位個案轉變成完全陰性 HBsAg (-), anti-HBs (-), anti-HBc (-)，有兩位個案維持原來 HBsAg (-), anti-HBs (-), anti-HBc (+)。還有一位個案接受一劑追加，成功產生抗體 (>1000 mIU/mL)，變成 HBsAg (-), anti-HBs (+), anti-HBc (-)。

3-9. 第二年抗體始失去保護力者，經一劑追加注射可以重新產生保護力

有 19 位個案在第一年具有保護性 B 肝抗體，但是到了第二年 B 肝抗體變成不具保護力 (<10 mIU/mL)。這些個案在第一年的抗體濃度都偏低，大部份都介於 10-15 mIU/mL 之間，只有一位個案的 anti-HBs 是 28.2 mIU/mL。這 19 位個案中有 15 位於第二年接受一劑 B 肝疫苗追加，全部產生具有保護力的抗體。這 15 位個案的抗體幾何平均濃度變化為：(第一年)12.32 mIU/ml → (第二年)5.93 mIU/mL → (第二年追加注射後)231.85 mIU/mL。

3-10. 追加注射 7 天後沒有抗體反應者，到第 28 天也會有抗體反應

在第二年的追蹤當中，有 26 位 anti-HBs 呈現陰性，而且第一年未接受追加注射的個案，接受了一劑 B 肝疫苗的追加注射，並在追加注射後 7 天與 28 天分別接受 B 肝抗體檢驗。結果如 Table 8 所示。有三名個案(11.5%)再追加注射後七天，沒有產生具有保護力的 B 肝抗體。但是到了第 28 天，就已經具有保護性 B 肝抗體。對於在第七天就已經具有保護性抗體的個案，到了第 28 天抗體的濃度也有明顯上升，抗體濃度由七天的 74.51 mIU/mL 升到 28 天的 538.55 mIU/mL。

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：從 96 年 1 月初至 98 年 10 月底已收案母親為 B 型肝炎帶原之 0-10 歲兒童共 2356 名，分析所有 HBV-marker(B 型肝炎表面抗原、表面抗體及核心抗體)。HBsAg(+)/HBeAg(-)母親所生子女共 1773 名個案，其中 1050 名未自費注射 HBIG 個案，3 名(3/1050, 0.29%)個案被檢驗出 HBsAg(+); 另外 723 名(40.8%)自費注射 HBIG 者，有 2 名(2/723, 0.28%)個案成被檢驗出 HBsAg(+)

由於 e 抗原陰性母親所生子女可能在嬰兒期發生急性或猛爆性肝炎而痊癒或死亡，並不會變成慢性帶原，無法在此研究中看出實際數字，因此我們分析核心抗體陽性率，檢測 2~10 歲兒童 Anti-HBc 陽性率(因兩歲以下可能來自母親核心抗體)後發現，在 HBsAg 陰性個案中，有施打 HBIG 與無施打 HBIG 的個案數分別有 4 位(4/503, 0.80%)及 15 位(15/952, 1.58%)， $p=0.21$ 。此結果顯示，有施打 HBIG 之子女，其感染率(Anti-HBc

陽性率)可能有較低的趨勢，但可能因陽性率低，未達顯著意義。我們同時也分析 0-10 歲所有 HBsAg(-)/anti-HBc(+)個案之 HBV DNA，均為陰性，因此並無潛在感染(occult infection)之情況。另外分析未帶原兒童之 Anti-HBs 陽性率及濃度，以各年齡層分析 Anti-HBs 後發現隨著年齡漸長，不論是否施打 HBIG 其陽性率也有降低之趨勢，但兩組無統計上的顯著差異，其抗體濃度隨年紀增加有下降的趨勢，施打 HBIG 組及未施打 HBIG 組其平均抗體濃度亦無統計上的顯著差異。而猛爆性肝炎發生率，在 e 抗原陰性母親且未打 HBIG 組為 1/1050 (0.09%)，有一名個案在出生後五個月發生猛爆性肝炎，目前為帶原者，且持續追蹤中。在 e 抗原陰性母親且自費施打 HBIG 組，並無個案有猛爆性肝炎病史(0/723, 0%)， $p = 0.59$ ，但本研究方法無法正確計算若有發生猛爆性肝炎但死亡之個案。

我們同時收集 e 抗原陽性的母親所生子女 583 名個案，HBsAg 陽性者有 54 名 (54/583, 9.26%)，目前均在合作醫院之專科醫師追蹤中。其中 Anti-HBc(+)者有 120 名 (120/583, 20.58%)，包括 54 名帶原者。

本研究中所檢出之帶原兒童共 59 名，皆檢驗其肝功能；HBsAg(+)/HBeAg(-)母親所生子女皆未發生肝功能異常的個案(0/5, 0%)，而 HBsAg(+)/HBeAg(+)母親所生子女有五位為肝功能異常(5/54, 9.26%)；目前這些帶原個案由小兒消化專科醫師每半年固定追蹤後續健康狀況。

第二部份前瞻性研究：共有 150 組母子配對個案同意加入研究，追蹤調查帶原母親病毒量變化及記錄所生子女疫苗注射狀況，並抽血檢驗，包括肝功能及 B 肝標記檢測。其中有 67%為 HBsAg(+)/HBeAg(-)的母親，其中 75%母親所生子女在出生 24 小時內自費接種 HBIG，另外 25%母親所生子女未自費接種 HBIG。並於本年度開始進行即時定量 PCR 的方法測定母親懷孕期間的病毒量。帶原孕婦之 HBV DNA 陽性率為 76.3%(100/131)，目前發現 HBeAg 陽性母親所生子女中，有六位嬰兒(6/50, 12.0%)在 4~6 個月大時為 HBsAg(+), 其中有二位嬰兒發生肝功能上升狀況，病人並無明顯症狀，可見若非進行前瞻性研究，許多潛在性的嬰兒感染及肝炎個案可能會被忽略，目前仍定期追蹤其健康狀況；母親為 HBsAg(+)/HBeAg(-)目前尚未有嬰兒發生感染(0/81, 0%)。我們進一步進行病毒學分析，20 對母子帶原個案之基因型及亞型，及表面病毒突變，其結果顯示所有帶原兒童個案與母親有相同的基因型及亞型，表示帶原個案之感染皆來自於母親的垂直傳染，65%的母或子具有表面抗原突變，其中 3 種由母傳給子女的突變型，9 種只發生在子女的新突變型，另外分析前核心抗原突變，在發生猛爆性肝炎之母及子均無發現。

第三部分為醫療院所問卷調查，目前由醫療院所回覆問卷中，目前 100%院所都有提供自費施打 HBIG，半數以上的醫療院所是 2000 年後才提供自費施打之服務，一般民眾對於自費施打 HBIG 之接受度高，但普遍反應自費施打費用過高，各家醫療院所之自費金額也有很大的差異由 2690-5500 元不等；目前各醫療院所皆未發生有產生副作用之個案。

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

B型肝炎

2007

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;220:1098-103)。
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)。
11. 對 HBV/HIV 共同感染且接受 HAART 治療者，HDV 感染並不會影響臨床、病毒學和免疫反應，但 HDV 感染確會增加 HBV/HIV 共同感染者肝炎發作、肝硬化、肝衰竭和死亡之風險 (Clin Infect Dis 2007;44:988-95)。

2008

1. 收集 253 例 e 抗原陽性，ALT> 5 倍正常值上限，接受 12-18 個月干安能治療的慢性 B 肝患者在治療結束後，有 33.6% 的病人，出現 e 抗原的血清轉換 (HBeAg seroconversion)，而其中治療前 ALT>10 倍正常值上限的患者，在治療第三個月和治療第六個月，比治療前 ALT5-10 倍正常值上限的患者，有較高 e 抗原的血清轉換率 (Liver Int. 2008 ;28:1034-41)。
2. 收集小於 60 歲接受健檢之參與者共 507 人(243 位男性、264 位女性、平均年齡 46.6 歲)，所有參與者沒有 C 型肝炎抗體、且沒有酗酒病史(一週飲用酒精量少於 140 克)。其中 50 位 B 型肝炎表面抗原陽性者、視為 B 型肝炎帶原者，457 位 B 型肝炎表面抗原陰性者視為非 B 型肝炎帶原者，兩組比較發現 B 型肝炎帶原與脂肪肝和胰島素抗性之發生沒有顯著相關(J Gastroenterol Hepatol 2008;23:779-82)。

2009

1. 收集 280 位慢性 B 型肝炎患者，分析各種臨床、血清學及病毒學資料，也定量血清中脂締素蛋白質的濃度，結果顯示脂締素濃度與慢性 B 型肝炎進展有影響 (Hepatol Int 2009 ;3:364-70)。
2. 收集 70 位 HBeAg 陽性之慢性 B 型肝炎患者，比較其臨床、病毒學和組織學特色，來探討這些病毒因子在自然病程之不同時期對核心抗原之可能影響。此外也進行體外引入突變法 (*in vitro* mutagenesis) 以及短暫轉染法 (transient transfection) 分析病毒基因型和核心驅動子 T1762/A1764 突變對 Huh-7 細胞內核心抗原表現型態及數量的影響。研究結果顯示核心驅動子突變影響病毒核心的表現 (J Infect Dis 2009;199:742-9)。
3. 收集 116 例 e 抗原陽性之慢性 B 型肝炎患者，治療前 ALT 大於 5 倍正常值上限，並接受 12 到 18 個月的干安能治療，結果發現治療前有 precore stop codon 突變(G1896A) 的患者，在治療結束有較高的 e 抗原陰轉率 (Antivir Ther 2009;14(2):203-10)。

4. 收集 204 位(男性 131 位及女性 73 位)經追蹤一年以上之慢性 B 型肝炎表面抗原帶原者，第一組為 50 位未曾有肝炎發作(ALT 超過兩倍)者，第二組為 154 位有肝炎發作者。HLA-DRB1 基因型以聚合酶連鎖反應-序列特異性寡核酸探針雜交方法檢定之。B 型肝炎病毒基因型以即時聚合酶連鎖反應及融化曲線分析方法測定之。結果發現 HLA-DRB1*1101 與男性 B 型肝炎帶原者中較輕微之肝臟發炎有關 (Journal of Medical Virology 2009;81:588-593)。
5. 收集 304 位 HBsAg 和 anti-HCV 均呈陰性之靜脈藥癮者，以 PCR 法偵測血中 HBV DNA，結果顯示 125 (41%)為 HBV DNA 陽性，其中基因型 B 55 例(44%)，基因型 C 29 例(23%)，混合 B 和 C 型 41 例(33%)，平均病毒量為 104 copies/ml，因此台灣靜脈藥癮者中有相當比例為潛伏性 B 肝帶原者，值得注意。此外，初步研究結果顯示潛伏性 B 肝感染並不影響慢性 C 型肝炎之病程和合併治療之成效。

C型肝炎

2007

3. 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)。

2008

1. 收集 50 位未曾接受過干擾素治療之慢性 C 型肝炎透析患者，以 1:1 之比例隨機接受 24 週傳統型干擾素 α -2a 或是長效型干擾素 α -2a 治療。主要治療療效目標為持續性病毒反應(SVR)，主要治療安全目標為治療副作用所引起的退出率。結果發現長效型干擾素治療比傳統型干擾素有較高之持續性病毒反應且副作用所引起的退出率之比率亦較低。因此慢性 C 型肝炎透析患者以長效型干擾素 α -2a 治療不論在療效及安全性上均較傳統型干擾素 α -2a 為佳(Gut 2008;57:525-30)。
2. 探討台灣 C 肝患者之代謝指標及脂肪激素之變化。本研究發現慢性 C 肝患者的血清中脂肪和膽固醇濃度會受到年齡、性別、血清中脂締素濃度以及 ALT 值所影響，因此值得進一步研究以了解 C 型肝炎病毒感染與血清中脂肪和膽固醇代謝途徑的可能交互作用 (Hepatology International 2008;2:250-257.)。

2009

1. 收集 35 例慢性血液透析 C 型肝炎帶原者經長效或傳統型干擾素治療後復發者再次以長效型干擾素合併低劑量雷巴威林治療之臨床試驗。結果重新治療的持續性病毒反應為 60%，其中基因型第一型之持續性病毒反應為 52%，基因型第二型之持續性病

毒反應為 80% (Gut 2009;58:314-6)。

2. 收集 321 位台灣慢性 C 型肝炎患者，其中 161 位 B 型肝炎表面抗原(HBsAg)呈陽性，為雙重感染組；另外 160 位 B 型肝炎表面抗原為陰性，為對照組。研究顯示同時感染 B 型肝炎病毒與 C 型肝炎病毒患者，以長效型干擾素合併雷巴威林治療，是安全且有效的治療策略，並可獲致和單獨感染 C 型肝炎病毒患者相當的治療效果 (Gastroenterology 2009;136:496-504)。
3. 共收集 145 位接受為期 24 或 48 週長效型干擾素與雷巴威林合併治療之慢性 C 肝患者，利用統計學上單變相與多變相的分析方法，比較患者治療期間的早期病毒動力學變化以及對抗病毒治療的反應與各個臨床指標與代謝指標上的相關性。研究顯示 C 肝患者治療前的病毒基因型、病毒量、BMI、高密度脂蛋白(HDL)濃度及肝功能(ALT)與治療後的早期病毒動力學有關 (Antivir Ther 2009;14:45-54)。
4. 共收錄 531 位慢性 C 肝第一或第二型病毒感染的患者，利用統計學上單變項與多變項的分析方法，比較 C 肝病毒第一或第二型患者的各個臨床代謝指標與 C 肝病毒量的相關性。研究發現在 C 肝病毒第二型感染的患者中，宿主脂肪指標與 C 肝病毒量間存在著一個比例性的關係 (Am J Gastroenterol 2009;104:598-604)。

(二) 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

本研究計劃的結果顯示，台北市在 1993-1994 年間的 B 肝疫苗接種率高達 98%。B 肝疫苗的成效很高，到 13-14 歲左右仍能有效預防 B 型肝炎感染。但是，第二代 B 肝疫苗所誘發的免疫力會隨時間逐漸減弱，並不能維持永遠。部分個案的免疫記憶甚至會消失，導致保護出現缺口。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 13.9% 已經減弱或消失。這些個案對 B 肝抗原或許不是完全沒有反應，但是反應較慢，保護力較不可靠。也有可能隨著時間，進一步逐漸失去保護力。

然而，以本研究的結果與疾病管制局現有的 B 型肝炎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，顯示國內這個年齡層的 B 型肝炎感染防治，並沒有面臨迫切性的威脅。

本研究認為，目前國內並不需要針對國中生全面追加注射 B 肝疫苗。但是可以考慮對於 B 肝感染的高危險群檢驗 B 肝抗體，對於 B 肝抗體濃度特別低 (<1.0 mIU/mL) 者，給予一劑 B 肝疫苗追加注射。對於 B 肝抗體濃度降到保護效力以下者，卻未達到極低程度 (1-10 mIU/mL) 者，僅給予持續追蹤，並考慮其感染 B 型肝炎的風險，與萬一得到 B 型肝炎後的後果，決定是否追加疫苗。若要追加注射，注射一劑，便已足夠。至於所謂的高危險群，根據專家的意見，至少應包括配偶或同住的家人有 B 型肝炎帶原者、具有肝臟疾病者、免疫力不全者、工作上具有感染 B 型肝炎風險者例如醫療從業人員。

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。這個問題在國中階段，仍不嚴重。但是，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，假以時日仍有可能面臨 B 型肝炎感染的風險。衛生主管機關應該持續注意此議題，尤其對於 B 肝感染的高危險群，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。

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

本研究共篩檢出 59 名帶原兒童，共 5 名肝功能異常兒童，本研究中所檢出之帶原兒童共 59 名，皆檢驗其肝功能；HBsAg(+)/HBeAg(-) 母親所生子女皆未發生肝功能異常的個案 (0/5, 0%)，而 HBsAg(+)/HBeAg(+) 母親所生子女有五位為肝功能異常 (5/54, 9.26%)；目前這些帶原個案由小兒消化專科醫師每半年固定追蹤後續健康狀況。對於後

續施打 HBIG 與否，雖然對於 HBeAg(-) mother 所生子女之影響包括 HBsAg 陽性率上並無統計上的差異，但有施打 HBIG 之子女，其感染率(Anti-HBc 陽性率)可能有較低的趨勢，但可能因陽性率低，未達顯著意義，雖然目前收集到的資料顯示 HBeAg 陰性母親所生子女之慢性帶原率遠低於 HBeAg 陽性母親所生子女(0.29 vs. 9.26%)，但有無施打 HBIG 並未明顯降低 HBeAg 陰性母親之子女慢性帶原率，雖然對於早期感染可能有保護的效果，進而可能預防嬰兒期急性或猛暴性肝炎，目前我們須要面對的議題可能需要更多更深入的研究來探討在接受正規的 B 型肝炎疫苗接種後仍引起帶原的相關因子。

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，本期計畫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。許多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。未來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

(三) 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.]
 27. Zanetti AR, Mariano A, Romanò L, D'Amelio R, Chironna M, Coppola RC, Cuccia M, Mangione R, Marrone F, Negrone FS, Parlato A, Zamparo E, Zotti C, Stroffolini T, Mele A; Study Group. Long-term immunogenicity of hepatitis B vaccination and policy for booster: an Italian multicentre study. *Lancet*. 2005;15-21;366(9494):1379-84.

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. Merternal 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:

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.

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, 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. 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*

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.
107. Yu ML, Dai CY, Huang JF, et al. Rapid virological response and treatment duration for chronic hepatitis C genotype 1 patients: a randomized trial. *Hepatology* 2008;47:1884-93.

三、附錄：

本期發表論文目錄

序號	計畫產出名	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	Liu CH, Liang CC, Lin JW, Chen SI, Tsai HB, Chang CS, Hung PH, Liu CJ, Lai MY, Chen JH, Chen PJ, Kao JH, Chen DS. Pegylated Interferon Alfa-2a versus Standard Interferon Alfa-2a for Treatment-Naive Dialysis Patients with Chronic Hepatitis C: A Randomized Study. Gut 2008;57:525-30.	期刊	✓
13	Wang CC, Hsu CS, Liu CJ, Kao JH, Chen DS. Association of chronic hepatitis B virus infection with insulin resistance and hepatic steatosis. J Gastroenterol Hepatol 2008;23:779-82.	期刊	✓

14	Kao JH, Chen DS. Critical analysis of the immune tolerance phase of chronic HBV infection: natural history and diagnosis. <i>Current Hepatitis Report</i> 2008.	期刊	
15	Hsu CS, Kao JH. Insulin resistance, adipocytokines and HCV infection: a missing link? <i>Hepatology</i> 2008;47:760-1.	期刊	√
16	Lin CL, Kao JH. Hepatitis B viral factors and clinical outcomes of chronic hepatitis B. <i>J Biomed Sci</i> 2008;15:137-45.	期刊	√
17	Kao JH, Chen DS. HBV genotypes: epidemiology and implications regarding natural history: An update. <i>Current Hepatitis B Report</i> 2008.	期刊	
18	Lin CL, Kao JH. Combination of hepatitis B viral factors and advanced liver disease in HBeAg-negative patients: the more, the worse? <i>Gastroenterology</i> 2008;134:1270-1.	期刊	√
19	Tseng TC, Kao JH. HBV genotype and clinical outcome of chronic hepatitis B: facts and puzzles. <i>Gastroenterology</i> 2008;134:1272-3.	期刊	√
20	Liu CJ, Kao JH. Core promoter mutations of hepatitis B virus and hepatocellular carcinoma: the story beyond A1762T/G1764A mutations. <i>J Gastroenterol Hepatol</i> 2008;23:347-50.	期刊	√
21	Hsu CS, Liu CH, Liu CJ, Chen CL, Lai MY, Chen PJ, Chen DS, Kao JH. Metabolic Profiles in Patients with Chronic Hepatitis C: A Case-Control Study. <i>Hepatology International</i> 2008;2: 250-7.	期刊	
22	Tseng TC, Liu CJ, Wang CC, Chen PJ, Lai MY, Kao JH, Chen DS. Higher alanine aminotransferase level correlates with earlier hepatitis B e antigen seroconversion in lamivudine-treated chronic hepatitis B patients. <i>Liver Int</i> 2008;28:1034-41.	期刊	√
23	Huang YW, Lin CL, Chen PJ, Lai MY, Kao JH, Chen DS. Hepatitis B viral genotype in Taiwanese patients with acute hepatitis B. <i>Hepato-Gastroenterology</i> 2008;55:633-5.	期刊	√
24	Kao JH. Diagnosis of Hepatitis B virus infection through serological and virological markers. <i>Expert Review of Gastroenterology and Hepatology</i> 2008;2:553-62.	期刊	
25	Liu CJ, Kao JH. Genetic variability of hepatitis B virus and response to antiviral therapy. <i>Antiviral Therapy</i> 2008;13:613-24.	期刊	√
26	Liu CH, Liu CJ, Lin CL, Liang CC, Hsu SJ, Yang SS, Hsu CS, Tseng TC, Wang CC, Lai MY, Chen JH, Chen PJ, Chen DS, Kao JH. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for treatment-naïve Asian patients with hepatitis C virus genotype 1 infection: a multicenter, randomized controlled trial. <i>Clin Infect Dis</i> 2008; 47:1260–9.	期刊	√
27	Liu CJ, Chen PJ, Lai MY, Liu CH, Chen CL, Kao JH, Chen DS. High serum adiponectin correlates with advanced liver disease in patients with chronic hepatitis B virus infection. <i>Hepatology</i> 2009;3:364-70.	期刊	√

28	Tseng TC, Liu CJ, Wang CC, Chen PJ, Lai MY, Chen DS, Kao JH. Association of baseline viral factors with response to lamivudine therapy in chronic hepatitis B patients with high serum alanine aminotransferase levels. <i>Antivir Ther</i> 2009;14:203-10.	期刊	✓
29	Hsu CS, Liu CH, Liu CJ, Chen CL, Lai MY, Chen PJ, Chen DS, Kao JH. Factors affecting early viral load decline of Asian chronic hepatitis C patients receiving pegylated interferon plus ribavirin therapy. <i>Antivir Ther</i> 2009;14:45-54.	期刊	✓
30	Hsu CS, Liu CH, Liu CJ, Wang CC, Chen CL, Lai MY, Chen PJ, Chen DS, Kao JH. Association of lipid profiles with hepatitis C viral load in chronic hepatitis C patients with genotype 1 or 2 infection. <i>Am J Gastroenterol</i> 2009;104:598-604.	期刊	✓
31	Huang YW, Hu CY, Chen CL, Liao YT, Liu CJ, Lai MY, Chen PJ, Yang SS, Hu JT, Chen DS, Kao JH. Human leukocyte antigen-DRB1*1101 correlates with less severe hepatitis in Taiwanese male carriers of hepatitis B virus. <i>J Med Virol</i> 2009;81:588-93.	期刊	✓
32	Liu CJ, Jeng YM, Chen CL, Cheng HR, Chen PJ, Chen TC, Liu CH, Lai MY, Chen DS, Kao JH. Hepatitis B virus basal core promoter mutation and DNA load correlate with expression of hepatitis B core antigen in patients with chronic hepatitis B. <i>J Infect Dis</i> 2009;199:742-9.	期刊	✓
33	Liu CH, Liang CC, Liu CJ, Tsai HB, Hung PH, Hsu SJ, Chen SI, Lin JW, Lai MY, Chen JH, Chen PJ, Chen DS, Kao JH. Pegylated interferon alpha-2a plus low-dose ribavirin for the retreatment of dialysis chronic hepatitis C patients who relapsed from prior interferon monotherapy. <i>Gut</i> 2009;58:314-6.	期刊	✓
34	Liu CJ, Chuang WL, Lee CM, Yu ML, Lu SN, Wu SS, Liao LY, Chen CL, Kuo HT, Chao YC, Tung SY, Yang SS, Kao JH, Liu CH, Su WW, Lin CL, Jeng YM, Chen PJ, Chen DS. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for the treatment of dual chronic infection with hepatitis B and C viruses. <i>Gastroenterology</i> 2009;136:496-504.	期刊	✓

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