

計畫編號：DOH101-DC-1013

行政院衛生署疾病管制局 101 年度科技研究發展計畫

計畫名稱：B 型肝炎防治政策研究邁向消除 B 型肝炎：進一步降低幼兒 B 型肝炎帶原率及 B 型肝炎患者之病程進展和抗病毒療效研究

子計畫 1：孕婦於懷孕期間採取降低母體血液 HBV 等預防措施對於降低垂直感染風險之效果與可行性評估

研究報告

執行機構：國立臺灣大學

總主持人：陳定信

子計畫主持人：張美惠

研究人員：陳慧玲、李建南

執行期間：101 年 1 月 1 日至 101 年 12 月 31 日

* 本研究報告僅供參考，不代表本署意見，如對外研究成果應事先徵求本署同意*

封面

目錄

摘要

(1)中文摘要 第 3 頁

(2)英文摘要 第 5 頁

本文

(一) 前言 第 7 頁

(二) 材料與方法 第 9 頁

(三) 結果..... 第 12 頁

(四) 討論 第 15 頁

(五) 結論與建議 第 16 頁

(六) 計畫重要研究成果及具體建議 第 17 頁

(七) 參考文獻 第 18 頁

(八) 圖、表..... 第 21 頁

附錄：本期發表論文目錄、調查問卷..... 第 頁

中文摘要：

我國自 1984 年開始實施全國新生兒 B 型肝炎疫苗接種計畫，使 B 型肝炎帶原率由 15-20%，降至 <1%。然而接種疫苗後仍感染 B 型肝炎，甚或發生肝癌，猛暴性肝炎之病例仍有所見。近年我們探討疫苗接種後兒童發生 B 型肝炎病毒感染，絕大多數為 B 型肝炎帶原母親之子女；尤其母親為 e 抗原陽性個案，其子女帶原率近 10%，為了進一步降低 B 型肝炎帶原率，針對高危險群做 B 肝防治乃必要之措施。

過去之針對降低母親病毒量曾有小規模研究，發現孕婦產前使用 lamivudine (category C) 可降低子女帶原率；然而在孕婦使用抗病毒藥物，對於母胎之安全性，降低感染率之效益仍不明確，近年新抗病毒藥物陸續發展，選用對母親及胎兒安全有效，能達到降低母子感染率之藥物，是將來確實可行之降低 B 肝感染方法。本研究目的，在評估孕產婦對於藥物治療之接受度；發展高危險群母親之快速篩檢方法；並進行臨床試驗，利用抗病毒藥物來降低母親病毒量，評估降低母子傳染率之效果。

本研究為三年之前瞻性，本國多中心研究。本年度為第三年計畫，執行重點在持續進行 B 型肝炎抗病毒藥物 Tenofovir(惠立妥)之臨床試驗。目前國內共有 14 家醫學中心共同參與合作，由各中心的婦產科醫師與兒科醫師共同執行此臨床試驗，配合執行收案醫院有 12 家，但仍有因孕婦 B 肝血清標記依現行孕婦手冊建議，檢驗時間太晚(超過 30 周)、病毒量檢測不符合收案標準(<10⁸ copies/ml)或其他因素，故未進入收案。各中心篩選高濃度 B 肝帶原孕婦均持續進行中，順利運作。

統計自 2011 年 1 月至 2012 年 10 月，我們已收案 41 名，其中有

22 名加入服藥組；19 名參加對照組。兩組母親血中病毒量在進入本研究時並無統計差別：分別為 $8.53 \pm 0.26 \log_{10} \text{ copies/ml}$ 及 $8.53 \pm 0.23 \log_{10} \text{ copies/ml}$ (平均值 \pm 標準差)，而服藥組在接受治療後 4 週，8 週，明顯的病毒量下降到 $5.59 \pm 0.67 \log_{10} \text{ copies/ml}$ 和 $4.89 \pm 0.85 \log_{10} \text{ copies/ml}$ 。至於沒有服藥僅接受追蹤之對照組個案血中病毒量，在追蹤 4 週，8 週之病毒量為 $8.50 \pm 0.34 \log_{10} \text{ copies/mL}$ ， $8.49 \pm 0.41 \log_{10} \text{ copies/mL}$ ，和進入研究時的 $8.53 \pm 0.23 \log_{10} \text{ copies/mL}$ 相比，如預期的沒有差異性。顯示孕婦在使用惠立妥後可有效的降低生產時 B 肝病毒量。

已出生之 37 名新生兒在出生第一天檢測，其中服藥組 1 名(1/20)及對照組 3 名(3/17)呈現表面抗原陽性。本計畫會在嬰幼兒 6 個月大、12 個月大時持續追蹤，確認他們是否確實已感染，以及在施打免疫球蛋白與接受 B 型肝炎疫苗後，他們是否已具有保護力之抗體。本研究之結果將對防治高危險群母親之 B 型肝炎嬰兒提供確實可行之方法，對於我國根除 B 型肝炎之目標，為重要之指標研究。

關鍵詞：B 型肝炎，母子傳染，抗病毒藥物，B 型肝炎 e 抗原，孕婦

英文摘要：

Since the implementation of universal vaccination in 1984, the chronic HBV carrier rate in our general population reduced from 15-20%, down to < 1% in the post-vaccination population. However, even receiving full vaccine protection, cases of chronic HBV carrier, even hepatocellular carcinoma and fulminant hepatitis still exist. In recent years we have studied the children born to HBV carrier mothers, and found that HBV infection often occurred in children born to HBeAg positive mothers. In this population the HBsAg carrier rate is as high as 10%. To further reduce the HBV infection in our people, strategies in reducing infection rate in this high risk group are mandatory.

Previous studies have suggested many causes of vaccine failure, including intrauterine infection, high maternal viral load, host HLA typing, mutations of surface antigen, etc. Small scale studies using lamivudine treatment in pregnant woman in the third trimester has proved effective in reducing children infection rate. However, larger scale studies on the efficacy and safety to mother and fetus is lacking. Recently there are emerging new antiviral drugs; these drugs are promising to be used in pregnant woman. The aims of the present study are to evaluate the acceptance of pregnant women in receiving antiviral drugs in Taiwan; and to conduct a clinical trial in using category B drug to reduce mother-to-infant transmission.

This is a three-year study. In the third year, we continued a clinical trial using antiviral drug tenofovir (category B) in the third trimester of pregnancy to reduce maternal viral load at delivery. We have recruited 14 collaborative hospitals, and 12 had started recruiting cases. Among the 41 pregnant women who had participating the study, 22 joined the treatment group, and 19 joined the control group. At baseline, the treatment and

control group had mean±standard viral load of 8.53±0.26 log₁₀ copies/ml and 8.53±0.23 log₁₀ copies/ml, respectively. In the treatment group, the HBV viral load decreased to 4.89±0.85 log₁₀ copies/ml after 8 weeks of treatment. In the control group, there had been no significant changes in the HBV viral load at baseline and at delivery: 8.53±0.23 log₁₀ copies/ml and 8.49±0.41 log₁₀ copies/mL, respectively. The results showed efficacy in reducing HBV viral load at the time of delivery in high risk mothers.

Among the 37 infants that were born, 1/20 of the treatment group and 3/17 of the control group showed positive HBsAg at birth. These infants will be followed-up at 6 and 12 months after delivery to determine the outcome.

The results of the present study will provide potentially applicable methods for reducing HBV carrier rate in high risk mothers. The results will be important in the effort toward eradication of HBV infection in our country.

Keyword : hepatitis B virus, mother-infant transmission, nucleoside analog, HBeAg, pregnant women

前言：

我國自 1984 年開始實施全國新生兒 B 型肝炎疫苗接種計畫，使 B 型肝炎帶原率由 10-20%，降至 <1%。然而接種疫苗後仍感染 B 型肝炎，甚或發生肝癌，猛暴性肝炎之病例仍有所見(Chen HL 1996)，表示現行疫苗政策仍未能完全阻絕母子 B 型肝炎感染。近年我們探討疫苗接種後兒童發生 B 型肝炎感染，多為 B 型肝炎母親之子女，這些已接受疫苗世代在兒童青少年期發生肝癌機率，已下降至原來的三分之一，但仍有 30-40% 無法被現行 B 肝預防注射所預防(Chang MH 2009)。尤其母親為 e 抗原陽性個案(佔孕婦人口 2~4%)，所生子女帶原率近 10%；高病毒量者更有可達 20% 以上之感染率，相當於每年全國仍有 850-2000 名新增 B 肝帶原人口。目前的疫苗政策下，雖然 HBsAg 及 HBeAg 雙陽性母親之子女，在出生 24 小時內已接受 HBIG 施打，加上 0, 1, 6 個月三劑的疫苗，子女感染率已從 90% 降至 10%；然而疫苗的效果在此達到瓶頸，目前並無確實有效的方式預防這 10% 的子女受到感染，且一般民眾均以為已經接種疫苗就不會成為帶原者，因此為了進一步降低 B 型肝炎帶原率，針對高危險群做進一步 B 肝防治乃必要之措施。

過去研究施打疫苗後仍發生 B 型肝炎病毒感染之原因，包括子宮內感染，母親高病毒量，宿主 HLA typing，病毒突變株等因素。子宮內感染率在我們過去的研究約僅占 2.4% (Tang JR 1998)。一般認為，B 型肝炎母子傳染主要發生在生產前後，可能與新生兒接觸到母血及產道分泌物有關，B 肝病毒被發現在絨毛微血管內皮細胞及胎盤之 trophoblast，因此胎盤屏障的破壞也是胎內感染之原因，此外早期子宮收縮，或出血等造成母子血液混和之機會，也和母子病毒傳染有關 (Lin HH 1987)。

國外針對降低母親病毒量曾有小規模研究，發現孕婦產前使用 lamivudine(category C)可降低子女帶原率；過去兩個研究顯示，在懷孕後期使用 lamivudine 可降低嬰兒感染率，自 28-39% 降至 12-18% (Zonneveld 2003,Xu WM 2009)，越早使用則效果可能越佳，然而在孕婦使用抗病毒藥物，對於母親及胎兒之安全性，降低感染率之效益仍不明確，lamivudine 所產生之抗藥性問題，對於母親之長期追蹤效果如何亦有疑慮，因此孕婦使用抗病毒藥物尚未被認可為一標準可行之療法。近年新抗病毒藥物陸續發展，如能選用對母親及胎兒安全有效，並確實達到降低母子感染率之藥物，是將來確實可行之降低 B 肝感染方法。目前被界定於懷孕分級 B (動物實驗無致畸胎危險，但人類研究不足)之藥物有 telbivudine 及 tenofovir；比懷孕分級 C(在動物可能有致畸胎危險，但人類研究不足)藥物如 lamivudine, adefovir, entecavir 等較為安全(Fontana RJ 2009)。因此本研究擬採用 Category B 作為懷孕母親使用藥物。

母子傳染之高危險群 B 肝帶原母親，除了 HBeAg 陽性之外，高病毒量也是一個重要的因素，根據本團隊最新之研究結果，母親病毒量 $> 10^8$ copies/mL 者，子女感染機率接近 20%，且因國人對於臨床試驗仍有疑慮；因此我們將試驗對象集中在最高危險群，以達成最大之治療效益與最小之風險。本研究在評估孕婦在第三孕期使用 B 肝抗病毒藥物以降低母子傳染之效果，並追蹤 B 肝帶原母親在孕期及產後之 B 型肝炎相關健康狀況，期能對於我國之 B 肝防治，作一突破之貢獻。

材料與方法：

本研究為一前瞻性，本國多中心研究。我們在合作醫院篩檢年齡 20-40 歲，懷孕 20-32 週且為 B 型肝炎雙陽性 HBeAg(+)/HBeAg(+)
之健康孕婦。

試驗主要納入條件：

受試者必須於妊娠 30 週之前接受 B 型肝炎病毒表面抗原(HBsAg)及 HBeAg 篩檢且符合以下條件方能參與本研究：

- 1.慢性 B 型肝炎帶原者
- 2.B 型肝炎病毒 e 抗原(HBeAg)陽性
- 3.血清病毒量大於 10^8 copies/mL
- 4.懷孕 30-32 週之無其他健康問題之孕婦

主要排除條件：

1. 孕婦有重大器官疾病：包括腎功能不全、洗腎患者、心臟病、惡性腫瘤、肝硬化、參加檢驗時肝功能異常(高於肝功能標準值 5 倍以上)等
2. 孕婦合併有人類免疫缺乏病毒(HIV)、C 型肝炎病毒(HCV)感染者
3. 孕婦正接受任何具有抗 B 肝病毒活性之藥物或任何型式之藥物治療者
4. 孕婦經婦產科超音波篩檢出先天性胎兒異常者
5. 孕婦經羊膜穿刺診斷出胎兒患有唐氏症或其它染色體異常者

(一) 孕婦個案：

- 1.符合收案條件且個案簽署同意書後，為其抽血檢測病毒量濃度，病

毒量大於 10^8 copies/mL 者，由個案自行選擇參加服藥組治療，或對照組僅接受抽血觀察。

2. 治療藥物療程：服藥者自懷孕 30-32 周(第三孕期)起投與每日 Tenofovir Disoproxil Fumarate [惠立妥(Viread)] 300mg/tab 治療，一天一顆，至產後一個月止；服藥期間約 12 周左右。
3. 追蹤時程：無論服藥組或對照組(孕婦不接受藥物治療)，同樣在收案時，與收案後每四週、生產時、產後一個月、產後二個月、產後四個月以及產後六個月接受例行性追蹤。
4. 血清學之檢驗：血清中 HBsAg、HBeAg、anti-HBe 等的檢驗都是使用亞培的試驗套組 (Abbott Laboratories, Abbott Park, IL, USA)。正式收案前的篩檢將檢驗 HBsAg、HBeAg，生產時及產後一個月，檢驗 HBeAg、anti-HBe，在最後一次追蹤(產後六個月)增加 α -fetoprotein (甲型胎兒蛋白) 檢測。
5. 本研究在孕婦服用惠立妥藥物前登錄初次產檢之全血計數，以及進行抽血 5~8mL 追蹤其肝腎肌肉功能指數 AST、ALT、creatinine(Cr)、creatinine kinase (CK)，B 型肝炎病毒量，之後每次追蹤亦會檢測 AST、ALT、Cr、CK，及 B 型肝炎病毒量。
6. 服藥組之停藥條件：若 creatinine (Cr,肌酸酐)大於 1.5mg/dL 以上，需測量 creatinine clearance(CCr,肌酸酐廓清率)，若 CCr(肌酸酐廓清率)小於 50mL/min 或 Cr(肌酸酐)大於 2.0mg/dL 則停止藥物投與。
7. 繼續治療：若孕婦在進入本研究中，或在本研究於產後六個月內的追蹤期間(包括服藥中、停藥後)，ALT > 80 IU/L (大於兩倍正常值)，我們將協助轉介至肝膽腸胃科或經評估過後轉介健保 B 型肝炎試辦計畫進行更進一步的治療。

8.參與本研究的母親在產後都會轉介至肝膽科繼續追蹤；經篩檢後無法參與者(病毒量 $<10^8$ copies/mL)或是無意願參與之雙陽孕婦，我們給予 B 型肝炎定期追蹤的觀念與衛教，希望他們能到肝膽科追蹤。

(二) 個案所生之子女:

- 1.本研究所收案母親，均為 B 肝雙陽性之帶原者，因此子女在出生後均接受例行之 B 型肝炎免疫球蛋白(HBIG)注射以及接種三劑 B 型肝炎疫苗。並在出生 0, 6 及 12 個月抽血 3~5mL 檢驗 B 型肝炎標記，確定新生兒是否受到感染，以及是否產生保護性抗體。
- 2.若經抽血檢驗新生兒確定受到感染，成為新的 B 肝帶原者，為維護新生兒健康，我們將協助轉介至兒童肝膽腸胃科追蹤。

結果：

子計畫一：孕婦於懷孕期間採取降低母體血液 HBV 等預防措施對於降低垂直感染風險之效果與可行性評估

(一) 協調與規劃國內醫學中心參與高危險群孕婦臨床藥物試驗

本研究為本國多中心之藥品臨床試驗。由計劃主持人規劃至各院舉辦計劃說明會，將需配合事項以及收案流程做詳細說明。在合作醫院協助下，目前已舉辦共 20 場說明會。主要向婦產科醫師宣導孕婦 B 肝血清標記檢測(HBsAg、HBeAg)應提前至 24 週檢測，以利家長選擇是否服用藥物預防新生兒感染 B 型肝炎。對於藥物

(二) B 型肝炎抗病毒藥物 Tenofovir Disoproxil Fumarate 惠立妥臨床試驗

- 1.目前國內共有 14 家醫學中心參與本研究計畫，由各中心的婦產科醫師與兒科醫師共同參與，12 家執行收案。各中心篩選高濃度 B 肝帶原孕婦均持續進行中，順利運作。
- 2.從 2011 年 1 月至 2012 年 10 月，各合作醫院篩檢出的 B 肝雙陽孕婦共有 302 名。已有 126 名孕婦接受 B 型肝炎病毒量檢測，通過檢測且願意加入研究者共 41 名；其中 22 名(54%)服藥組，19(46%)名對照組(不服藥但接受追蹤)。
- 3.比較兩組個案在進入研究的病毒量，服藥組 Log10 平均值± S.D.為 $8.53 \pm 0.26 \log_{10} \text{ copies/mL}$ ，對照組 $8.53 \pm 0.23 \log_{10} \text{ copies/mL}$ ，並無統計上的差異。服藥組個案(N=22)在開始服藥後的第四週，病毒量平均與標準差為 $5.59 \pm 0.67 \log_{10} \text{ copies/mL}$ ，服藥八週明顯降為

- 4.89±0.85 log₁₀ copies/mL；至於對照組(N=19)在進入本研究後的八週內三次追蹤，正如原先預期因無抗病毒藥物抑制，所以沒有任何變化，分別為 8.53±0.23, 8.50±0.34, 8.49±0.41 log₁₀ copies/mL.
- 4.目前已完成追蹤(至產後六個月)的母親有 23 名，服藥組的 11 名個案，在追蹤期間有 2 名在產後兩個月(停藥 1 個月) ALT> 80 IU/L (197 IU/L, 201 IU/L 都大於兩倍正常值)，經過後續追蹤，均恢復正常。對照組母親有 1 名生產當次抽血檢測 ALT:96 IU/L,產後 1 個月,2 個月更分別高達 261 以及 375 IU/L (超過正常值 5 倍)，病毒量維持 8.86~9.10 log₁₀ copies/ mL. 此個案已轉介肝膽腸胃科追蹤。
- 5.分析個案所生子女在出生 0-3 天之 B 型肝炎血清標記。在 20 名服藥組子代中(含一對雙胞胎)，僅 1 名(1/20)在出生時驗出 HBsAg 為陽性，待後續追蹤確認有無感染；對照組的 17 名子代，在出生當次抽血檢測 HBsAg 呈陽性者有 3 名(3/17)，目前已有兩名已完成 6 個月大的追蹤，為其檢測 HBsAg 與 HBeAg，均呈陽性反應，待 12 個月大再追蹤，確認已慢性感染 B 型肝炎病毒。其中 1 名因肝功能異常，已轉介小兒肝膽科醫師照護。出生時表面抗原陽性者，代表可能有子宮內感染，本團隊會在嬰幼兒 6 個月大、12 個月大時持續追蹤，確認他們是否已慢性感染，以及在施打免疫球蛋白與接受 B 型肝炎疫苗注射後，他們是否已具有保護力之抗體。
- 6.服藥組個案無發生重大不良反應，多數個案耐受性良好。4 名個案在開始服用藥物後分別有短暫發生頭暈或噁心嘔吐等副作用，3 名自行緩解，有 1 名服用止吐藥後，減輕其症狀，均不影響個案繼續服用 TDF 藥物，目前都已順產。
- 7.參與本研究的 36 名個案已順利生產，共 37 名新生兒。1 名懷有雙胞胎服藥組母親，在懷孕 32 週時提前生產，雖服藥期間僅 2 週，

但新生兒出生檢測 HBsAg 均為陰性。其他新生兒都是 37 周~40 周所生之足月兒；另有 1 名妊娠高血壓母親，新生兒出生有暫時呼吸窘迫問題，目前已追蹤至六個月大，僅新生兒篩檢發現為蠶豆症 (G6PD deficiency)。其餘新生兒追蹤至今健康情形良好，無先天性異常。

(三). 主動加強宣導 e 抗原陽性高危險群孕婦相關知識：

1. 疫苗政策實施至今，仍有約 10% 的 B 型肝炎慢性感染(帶原)無法被 B 型肝炎預防注射所預防。根據本團隊另一研究(子計畫二)，已發現 e 抗原陽性母親，且病毒量達 10^8 copies/mL 以上者，子女感染率接近 20%。因此高危險群非常需要瞭解如何預防母嬰傳染。
2. 製作衛教單張，向 B 肝帶原者宣導，B 型肝炎病毒感染可造成急性或慢性肝炎，肝硬化及肝癌。B 型肝炎病毒初次感染在我國及其他好發地區，多發生於嬰兒及兒童早期。母嬰傳染是最重要的傳染途徑。新生兒時期因母嬰傳染而得到 B 型肝炎者，比水平傳染者更容易在日後變成慢性肝病或肝癌。
3. 參與兒童肝膽疾病防治基金會的媽媽教室活動，也在母嬰育兒雜誌宣導孕婦都應了解自己是否為帶原者，並且清楚知道寶寶出生後應接種的 B 肝疫苗，以維護他們的健康。
4. 持續 B 型肝炎母嬰諮詢專線運作，由 B 肝護理師提供家長進一步瞭解 B 型肝炎母嬰傳染的知識，若家中已有 B 型肝炎帶原母親所生的嬰幼兒，護理師會告知應於嬰幼兒 12 至 18 個月大時，先帶孩子抽血檢驗 HBsAg 與 Anti-HBs，以了解孩子是否感染或在施打疫苗後，獲得有保護力的抗體。

討論

在國內新生兒全面接種 B 型肝炎疫苗至今，我國 B 型肝炎帶原率由 15-20%，降至 <1%。但母親若為 e 抗原陽性個案，其子女帶原率近 10%，而本計劃之另一子計劃發現:e 抗原陽性且病毒量大於 10^8 copies/mL 之帶原母親，子女感染率接近 20%。因此針對高危險群為首要預防措施的目標，是新的趨勢，也是新一代防治重點。

本案為一開放性研究，組別的選擇，在於病患本身與家人討論後的結果，並非由研究團隊安排服藥與否。目前兩組收案比例為 22:19(服藥組 v.s.對照組)，但接受檢測病毒量的雙陽母親約收案的三倍左右，顯示國人對於臨床試驗的態度仍趨保守。服藥組個案在生產時(服藥八週)病毒量明顯下降，從 $8.53 \log_{10}$ copies/mL 降至 $4.89 \log_{10}$ copies/mL。而未服藥的對照組個案，正如研究前預測，病毒量在生產前後並無改變。不過，B 肝帶原孕婦在產後可能因賀爾蒙變化，引發肝功能異常，我們也監測到部分孕婦有 ALT 升高，少數超過正常值五倍以上，均在後續密切追蹤同時予以記錄。

本案接觸的 B 型肝炎帶原孕婦，少部分是因產檢有檢測 B 型肝炎血清標記，才知道自己是 B 肝帶原者。即便多數知道自己為帶原者，也並不清楚 e 抗原陽性代表的意義，更了解自己的 B 型肝炎對寶寶是否有影響(是否傳染)，通常他們也沒有定期追蹤檢查。因此藉由研究篩檢前置作業，本團隊也肩負國內 B 肝衛教之重任，有義務向 B 肝病患之家庭做衛教推廣。

結論與建議：

和歐美國家相較，國人對於臨床試驗有諸多疑慮與考量，尤其本計劃為孕婦服藥試驗。雖我們已考量到 1.Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) 惠立妥(category B)是衛生署核可之慢性 B 肝治療藥物 2.在愛滋病孕婦使用之經驗超過 1000 例，安全性比其他抗病毒藥物高 3. 試驗對象集中在最高危險群(母親病毒量大於 10^8 copies/mL, 子女感染機率~ 20%者)，減少受試者人數，但國人對於參與藥物臨床試驗接受度仍不高。根據統計，近 3 成符合收案者是因沒有意願而無法進入研究。

在第三孕期服用 B 肝抗病毒藥物，確實能有效降低母親的病毒量，目前初步成果顯示：高病毒量(>8 log₁₀ copies/mL)服藥母親所生子女感染風險可降至 5% 以下，但是我們需要有更多的個案數，才能確認此法能有效達到降低高危險族群母嬰傳染，這需要更長期的研究追蹤。我們正努力進行收案，102 年度在收案達統計意義時，會公布研究結果，對於未來 B 肝高危險群的預防措施，做出指標的成果，將來才能進一步成為 B 肝防治政策。

目前政府建議在懷孕 32 周前後檢測 B 肝血清標記，其實是不利於 B 肝母親所生的早產兒出生後的 B 肝防治；且對於一般的 B 肝孕婦來說，太晚知道自己是雙陽性，就無法選擇使用抗病毒藥物以減低寶寶感染的機率。因此我們舉辦多場計畫執行說明會，與各院婦產科醫師溝通提早篩檢重要性，同時非常感謝疾管局長官協助，多數合作醫院能配合提早為孕婦進行 B 型肝炎血清標記篩檢。

計畫重要研究成果及具體建議：

1. 目前進入臨床研究服藥之孕婦，在生產時(約服藥八週)病毒量平均降低為 4.89 log 10 copies/mL，且並無明顯不良副作用，無人退出試驗，顯示此藥物之接受度頗佳，且控制病毒量之效果良好，初步可看到新生兒感染率明顯下降。目前收案人數符合預期，顯示研究達成預期收案數之可行性高。
2. 參與本研究之孕婦及所生子女，特別是受感染的新生兒，都應繼續追蹤，獲得良好的監測，以確保他們在日後能及時接受及適當的治療。
3. 目前孕婦手冊，建議在第五次產檢(妊娠 32 週前後)檢驗 B 型肝炎血清標記，如能由衛生署指示本計劃所有合作醫院將檢驗提前至第三次產檢(20-24 周)，則雙陽孕婦便有充裕時間接受病毒量檢測；而提早瞭解母親的帶原情況，也可讓早產兒獲益(即時施打 HBIG)，維護新生國民健康。
4. 依樣本數估計， $\alpha=0.05$, one-sided test 分析，服藥及控制組各需 30-50 名, power 83.92%~96.30%。為能擴大收案範圍，我們極力積極爭取與北區各醫學中心合作，在推展計畫上，這都是要有相當的人力才能完成。非常感謝衛生署繼續支持我們計劃執行，在獲得足夠的收案人數及相關數據後，本研究之結果將對防治高危險群母親之 B 型肝炎嬰兒提供確實可行之方法，並評估此方法擴大實施之可能性；對於我國根除 B 型肝炎之目標，為重要之指標研究。

參考文獻：

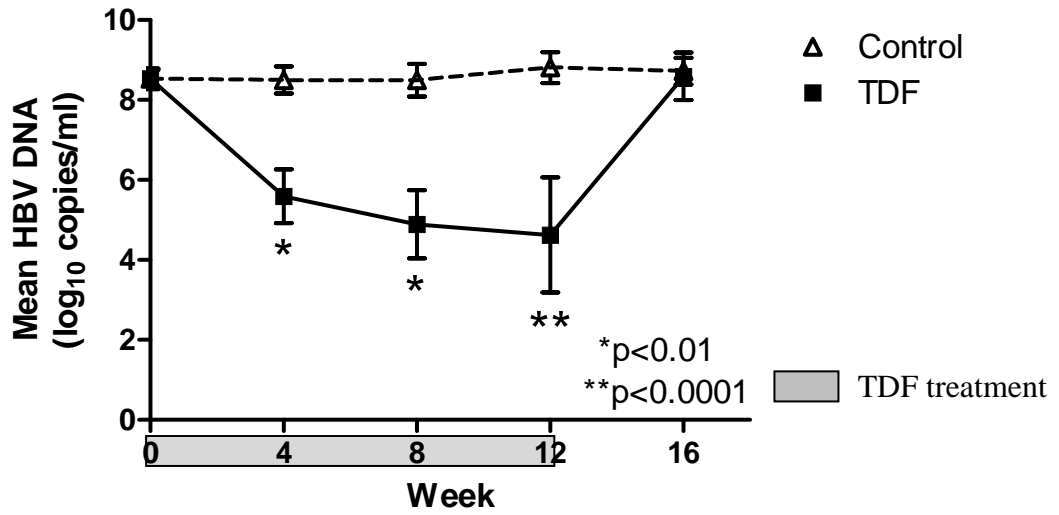
1. Ann Soderstrom, Gunnar Norkrans and Magnus Lindh. Hepatitis B Virus DNA during Pregnancy and Post Partum: Aspects on Vertical Transmission. *Scand J Infect Dis* 2003; 35: 814-19.
2. Brown R, Goodwin D, Peschell K, Zhang S, Fagan E. Tenofovir Disoproxil Fumarate-containing regimens in pregnancy: report from the antiretroviral pregnancy registry. *Hepatology* 2009; 50(4) suppl 497A
3. Chang MH, Chen DS, Hsu HC, Hsu HY, Lee CY, et al. Maternal transmission of hepatitis B virus in childhood hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1989; 64:2377-80.
4. 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;11;276:1802-3.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. Lin HH, Lee TY, Chen DS, Sung JL, Ohto H, Etoh T, Kawana T, Mizuno M. Transplacental leakage of HBeAg-positive maternal Blood as the most likely route in causing intrauterine infection with hepatitis B virus. *J of Pediatr* 1987; 111:877-81.
9. Lai CL, Gane E, Liaw YF, Hsu CW, Thongsawat S, Wang Y, Chen Y, Heathcote EJ, Rasenack J, Bzowej N, Naoumov NV, Di Bisceglie AM, Zeuzem S, Moon YM, Goodman Z, Chao G. Tenofovir versus lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *The N Engl J Med* 2007;357:2576-88.
10. Liaw YF, Edward Gane, Nancy Leung, Stefan Zeuzem, Wang YM. 2-Year GLOBE Trial Results: Tenofovir is superior to Lamivudine in patients with chronic Hepatitis B. *Gastroenterology* 2009;136:486-95.

11. 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.
12. Lee WM. Hepatitis B virus infection. *N Engl J Med* 1997; 337: 1733-45.
13. M. van Zonneveld, A. B. van Nunen, H. G. M. Nisters, R. A. de Man, S. W. Schalm, H. L. A. Janssen. Lamivudine treatment during pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus infection. *J Viral Hepatitis* 2003;10:294-7.
14. 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;132:1287-93.
15. R. de1 Canho, P.M. Grosheide, J.A. Mazel_t, R.A. Heijtkink, et al. Ten-year neonatal hepatitis B vaccination program, the Netherlands, 1982-1992: protective efficacy and long-term immunogenicity. 1997; 15:1624-30.
16. Stefan Zeuzem, Edward Gane, Yun-Fan Liaw, et al. Baseline characteristics and early on-treatment response predict the outcomes of 2 years of Tenofovir treatment of chronic hepatitis B. *J. Hepatology* 2009; 51:11-20.
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; 133:374-77.
19. Watts DH, Covington DL, Beckerman K. Assessing the risk of birth defects associated with antiretroviral exposure during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191:985-99.
20. WM Xu, YT Cui, L Wang , H Yang , ZQ Liang , XM Li, SL Zhang , FY Qiao , F Campbell , CN Chang , Gardner S, and Atkins M. Lamivudine in late pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus infection: a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J of viral hepatitis* 2009; 16:94-103.

21. M. van Zonneveld, A. B. van Nunen, H. G. M. Nisters, R. A. de Man, S. W. Schalm, H. L. A. Janssen. Lamivudine treatment during pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus infection. *J Viral Hepatitis* 2003;10:294-7.
22. Shi ZJ, Yang YB, Ma L, Li XM, Schreiber A. Lamivudine in late pregnancy to interrupt in utero transmission of hepatitis B virus, a systemic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2010;116:147-59.
23. Lin K, Vickery J. Screening for hepatitis B virus infection in pregnant women: evidence for the U.S. preventive services task force reaffirmation recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2009;150:874-6.
24. Jonas MM. Hepatitis B and pregnancy: an underestimated issue. *Liver International.* 2009;29:133-9.
25. Bzowej NH. Hepatitis B therapy in pregnancy. *Curr Hepatitis Rep;* 2010;9:197-204.
26. Han GR, Cao MK, Zhao W, Jiang HX, Wang CM, Bai SF, Yue X, Wang GJ, Tang X, Fang ZX. A prospective and open-label study for the efficacy and safety of telbivudine in pregnancy for the prevention of perinatal transmission of hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2011 Dec;55(6):1215-21. Epub 2011 Apr 15.
27. Fontana RJ. Side effects of long-term oral antiviral therapy for hepatitis B. *Hepatology.* 2009; 49(5 Suppl):S185-95.
28. Chen HL, Lin LH, Hu FC, Lee JT, Lin WT, Yang YJ, Huang FC, Wu SF, Chen SC, Wen WH, Chu CH, Ni YH, Hsu HY, Tsai PL, Chiang CL, Shyu MK, Lee PI, Chang FY, Chang MH. Effects of maternal screening and universal immunization to prevent mother-to-infant transmission of HBV. *Gastroenterology.* 2012 Apr;142(4):773-781.

圖表：

HBV kinetics in patients treated with Tenofovir versus Control (from Baseline to postpartum 8 wks)



計畫編號：DOH101-DC-1013

行政院衛生署疾病管制局 101 年度科技研究發展計畫

計畫名稱：B 型肝炎防治政策研究邁向消除 B 型肝炎：進一步降低幼兒 B 型肝炎帶原率及 B 型肝炎患者之病程進展和抗病毒療效研究

子計畫 2：B 型肝炎預防接種計畫實施後，幼兒依然帶原之原因與實務可行之解決方法探討

研究報告

執行機構：臺大醫院小兒部

總計畫主持人：陳定信

子計畫主持人：陳慧玲

研究人員：王怡婷

執行期間：101 年 1 月 1 日至 101 年 12 月 31 日

本研究報告僅供參考，不代表本署意見，如對外研究成果應事先徵求本署同意

封面

目錄

摘要

(1)中文摘要 第 3 頁

(2)英文摘要 第 5 頁

本文

(一) 前言 第 7 頁

(二) 材料與方法 第 8 頁

(三) 結果..... 第 11 頁

(四) 討論 第 14 頁

(五) 結論與建議 第 16 頁

(六) 計畫重要研究成果及具體建議 第 17 頁

(七) 參考文獻 第 18 頁

(八) 圖、表..... 第 21 頁

中文摘要：

依據過去研究顯示，目前之 B 型肝炎疫苗政策下，仍有約 10% 的 HBsAg (+)/HBeAg (+) 母親所生小孩成為慢性 B 型肝炎帶原；另外 HBsAg (+)/HBeAg (-) 母親所生小孩，感染率雖低於 1%，然而可能造成嬰兒急性及致死之猛暴性肝炎；在目前疫苗政策下，為了進一步減少 B 型肝炎感染率及疾病，針對此一特殊族群周產期感染之危險因子做詳細的了解，是未來預防及治療的重要參考資料。

過去研究顯示，母子感染可能在嬰兒期發生嚴重度不等的肝炎，這些病例過去可能被忽視，而帶原母親中，哪些是造成疫苗失敗感染的更高危險群，也亟待釐清；本前瞻性研究為在台大醫院、新店耕莘醫院、新店慈濟醫院，及台北馬偕醫院合作之三年性前瞻性研究，目前為第三年研究，已有 600 名帶原母親同意參與研究，母親平均生產年齡為 33.6 歲。已完成 575 位母親在週產期採取的檢體分析：全部 575 位母親檢體中，138 (24%) 位為 HBeAg (+) 帶原母親，437 (76%) 位為 HBeAg (-) 帶原母親；檢驗產前檢驗 e 抗原陽性母親 (n=132) 的 HBV DNA 濃度明顯比 e 抗原陰性母親 (n=427) 的 HBV DNA 濃度來得高 (7.0 ± 1.6 versus $3.7 \pm 0.7 \log_{10}$ copies/ml, $P < 0.0001$)，其餘 16 名母親的 HBV DNA 濃度驗不出來。456 名子女產後 4-18 個月間已完成檢驗 B 型肝炎病毒血清學標記，其中有 12 位孩子的 B 型肝炎表面抗原呈陽性。在 e 抗原陽性母親的孩子中，發生 B 型肝炎病毒突破性母子傳染的機率為 9.0% (12/132)。而在病毒濃度量 $8 \log_{10}$ copies/ml 以上的母親共 35 位，她們的孩子中發生 B 型肝炎病毒突破性母子傳染的機率則高達 17.1% (6/35)。

第二部份以回溯性方式分析過去造成母子傳染而引起嬰兒急性或

猛暴性肝炎之嬰兒病例，目前已收集北中南六家醫學中心病例共 41 名，其中 21(51.2%)名有猛爆性肝炎，20(48.8%)名產生急性肝炎，95%(36/38)媽媽是 B 肝帶原者；其中患者是猛爆性肝炎的母親有 10%(2/20)為 e 抗原陽性，患者是急性肝炎的母親中有 61%(11/18)為 e 抗原陽性。這些嬰兒患有急性或猛爆性肝炎者，有 27%的機率成為慢性帶原者。多變數分析發現，母親為 e 抗原陰性及發病年齡<7 個月，為發生猛爆性肝炎的危險因子。第三部分根據衛生署 1980 至 2011 年之資料庫，比較一歲以下之嬰兒肝炎死亡率，初步統計死亡率逐年下降。

本計畫之成果，以長期前瞻性的研究，以及過去所收集珍貴病例之資料，經由病毒學及統計學分析提供正確資訊，將可提出達到實務可行之預防方法建議。

關鍵詞：B 型肝炎病毒，嬰兒，猛暴性肝炎，病毒量，母子感染

英文摘要：

Previous studies have shown that under our universal vaccination program for hepatitis B virus (HBV) infection, about 10% of children born to HBsAg (+)/HBeAg(+) mothers still became HBsAg positive carrier; on the other hand, children born to HBsAg (+)/HBeAg(-) mothers had much lower rate of infection below 1%. However, cases of acute and fulminant hepatitis may occur in infants born to HBsAg (+)/HBeAg(-) mothers. The efficacy of current vaccination program has reached its limitation. To further reduce the mother-to-infant transmission of HBV, careful investigation of this high risk group is mandatory.

The present study is a multi-centered, three-year prospective study. In this year (the third year); a total of 600 mother-infant pairs has been recruited from 3 collaborating hospitals. Among them, samples of 575 mothers and 456 children have completed for HBV markers analysis. The mean age of maternal age was 33.6 years. Of the 575 mothers, 132(23.6%) were HBeAg(+) , and 427(76.3%) were HBeAg(-). The infection rate of children born to HBeAg-positive mothers were 9.0% (12/132). Among those with maternal viral load above 8 log₁₀ copies/ml, 17.1% (6/35) children were positive for HBsAg.

Because the cases number of infantile acute/fulminant hepatitis in prospective study may be small. We further conducted a retrospective study aiming to analyze infantile patients with acute/fulminant hepatitis B in the past 20 years. We have recruited 41 patients from 6 collaborating studies, including 21(51.2%) with fulminant hepatitis, and 20(48.8%) with acute hepatitis. Multivariate analysis revealed that maternal HBeAg negativity, and onset age below 7 months were risk factors of developing fulminant

hepatitis. A preliminary analysis according to mortality registry revealed that from 1980 to 2011, the infant mortality rates due to hepatitis have decreased. These data will be further analyzed for confirmation.

These data are very important to develop further strategies in interrupting all mother-to-infant infection. The results will provide solid base for our further strategies in further reducing HBV infection rate in our population.

Keyword: hepatitis B virus, infant, fulminant hepatic failure, viral load, mother-to-infant transmission

前言：

依據過去研究顯示，目前之 B 型肝炎疫苗政策下，仍有約 10% 的 HBsAg (+)/HBeAg (+) 母親所生小孩成為慢性 B 型肝炎帶原；另外 HBsAg (+)/HBeAg (-) 母親所生小孩，感染率雖低於 1%，然而可能造成嬰兒急性及致死之猛暴性肝炎；在目前疫苗政策下，為了進一步減少 B 型肝炎感染率及疾病，針對此一特殊族群周產期感染之危險因子做詳細的了解，是未來預防及治療的重要參考資料。

近年小型研究顯示，母子感染可能在嬰兒期發生嚴重度不等的肝炎，這些病例過去可能被忽視，而帶原母親中，哪些是造成疫苗失敗感染的更高危險群，也亟待釐清；對於懷孕母親，以及生育年齡之婦女之健康管理及照顧也是很重要的資訊。因此需要一個較大規模，長期前瞻性的研究來提供正確資訊，以期達到疾病之預防及治療的最大效益。

本研究為三年之前瞻性研究，為本國多中心之合作計畫，預計收集 600 對母子血清；為了解母親之病毒濃度以及母親在周產期時產生 e 抗原陰轉 (HBeAg seroconversion) 對出生嬰兒的影響，我們將抽取母親在周產期及產後 4~6 個月內血清，檢測 HBeAg，anti-HBe，轉氨酶素，我們亦統計分析侷限於 HBeAg (+) 母子之危險因子，發現母親高病毒量為唯一統計有意義之因子 (adjusted OR for each \log_{10} IU/mL increase, 2.78; 95% CI, 1.12 to 6.90; $P = 0.027$)，也同時檢測病毒量；嬰兒在出生後 3 天內，4~6 個月，及 12~18 個月分別抽血，測定轉氨酶素及 HBsAg，anti-HBs titer，及 anti-HBc；同時為探討宿主因素是否影響感染率。我們將利用即時定量 PCR 的方法測定母親懷孕期間的病毒量，並比較嬰兒感染者與未感染者之母親病毒量之差異；若嬰

兒受到感染，則將測定嬰兒與母親的病毒量、基因型、以及母子的表面抗原”a determinant”突變；嬰兒若有肝功能上升，則需每 1~3 個月追蹤其肝功能及 B 型肝炎表面抗原及 e 抗原狀態。以上之資料以統計分析，找出母子傳染之高危險群。

第二部份將以回溯性方式分析過去造成母子傳染而引起嬰兒急性或猛暴性肝炎之嬰兒病例，分析其臨床因子及預後，以及分析已留存之母子配對血清，測定其病毒量，基因型及危險因子，以釐清嬰兒感染 B 型肝炎並早期發病之最高危險族群之發病因子，進一步探討控制感染之對策。

本計畫第三部分將統計全國性急性及猛暴性肝炎及嬰兒肝炎死亡率之統計調查，利用衛生署之資料庫，比較全國不同年代之死亡統計，有關一歲以下急性 B 型肝炎個案數，以及因肝炎而死亡之嬰兒死亡率，以了解我國嬰兒肝炎所造成之影響長期影響及趨勢。

本計畫之成果，以長期前瞻性的研究，以及過去所收集珍貴病例之血清資料，經由病毒學及統計學分析提供正確資訊，將可提出達到實務可行之預防方法建議。

材料與方法：

I. 前瞻性母子研究(第一~三年)

以前瞻性研究追蹤調查 B 型肝炎帶原母親與帶原子女之間可能相關危險因子及進一步探討作為預防及治療之方法。

研究對象:收集台大及合作醫院出生，母親為 HBsAg(+)所生之子女，母親為育齡(20~50 歲)之婦女，及其所生 0-2 歲嬰幼童。

進行步驟：

1. 研擬與其他合作醫院之研究進行方案，包括收案流程，步驟，個案數，及後續追蹤細節等，並包含倫委會之撰寫，及申請審核流程。(第一年)

2. 收集個案:(第一~三年)

1).周產期母親 B 型肝炎病毒量及標記之測定

1.於本院及國內 3-5 家合作醫院進行，收集於本院及其他合作醫院收集懷孕婦女或新生兒之母親，為 B 型肝炎帶原者，由研究人員說明研究內容並詢問是否有加入研究之意願，如獲得同意，則同時簽署同意書

2.登記母親懷孕產檢時的帶原狀況，分別為 HBeAg(+)或 HBeAg(-)。收集其血液 5~8CC，除了以 Real-time PCR 檢測 HBV DNA 濃度及 HBV genotype 外，同時也檢測母親相關臨床資料包括轉氨酵素(ALT, AST)，D-bilirubin， T-bilirubin 等做為未來分析統計之參考數據。

3.所有母親及嬰幼兒資料建檔，參與研究之產婦在嬰兒出生後，立即登錄于檔案中，以便後續追蹤，並同時登記母親之生產之方法、生產年齡、及生產數；出生嬰兒部分則登記其出生體重及週數，性別，出生前後異常狀況等變項

2).B 肝標記及肝功能

1.參與研究之母親，在懷孕後期或產後一個月內抽取 5~8CC 全血並分離血清，檢測 HBsAg 及 HBeAg 及轉氨酵素

2.另外其所生子女在出生後，4~6 個月及 12~18 個月間抽血 3~5CC，測定 HBsAg，Anti-HBs，Anti-HBc，若發現 HBsAg 為陽性，則加驗 HBeAg 及 Anti-HBe，並登記於檔案中，在三個月後再進行複檢，

以確認嬰兒的帶原狀況。

3.同時檢測母親及所生子女之轉氨酵素辨別是否有發生急性肝炎或肝功能異常之情況

II. 第二部份: 以回溯性方式分析過去造成母子傳染而引起嬰兒急性或猛暴性肝炎之嬰兒病例。以跨院合作方式, 收集過去已發生之嬰兒急性及猛暴性病例; 分析其臨床因子及預後, 以及分析已留存之母子配對血清, 測定其病毒量, 基因型及危險因子, 以釐清嬰兒感染 B 型肝炎並早期發病之最高危險族群之發病因子, 進一步探討控制感染之對策。

III. 第三部分: 全國性急性及猛暴性肝炎及嬰兒肝炎死亡率之統計調查

將猛爆性肝炎定義為: 在症狀發生 4 周內發生重症急性肝炎伴隨嚴重肝功能損傷及腦心智病變之個案, 利用衛生署資料庫, 比較 1994~2009 之死亡統計, 有關一歲以下急性肝炎個案數, 及因肝炎死亡之死亡率, 以了解我國嬰兒肝炎所造成之長期影響及趨勢

結果：

本計畫為三年計畫，今年為第三年，計畫執行順利，以下為第三年研究成果：

1. 目前已進行收案之醫療院所包括台大醫院、新店耕莘、新店慈濟、台北馬偕醫院。目前前瞻性收案共有 600 位母親簽署同意書加入本研究之追蹤，已有 600 名帶原母親同意參與本研究，其中 250 位為剖腹生產，另外 350 位母親為自然生產，母親平均生產年齡為 33.6 歲。目前並無胎兒出生異常現象發生。已完成 575 位母親在週產期採取的檢體分析：全部 575 位母親檢體中，138 (24%) 位為 HBeAg(+) 帶原母親，437 (76%) 位為 HBeAg(-) 帶原母親；檢驗產前檢驗 e 抗原陽性母親 (n=132) 的 HBV DNA 濃度明顯比 e 抗原陰性母親 (n=427) 的 HBV DNA 濃度來得高 (7.0 ± 1.6 versus $3.7 \pm 0.7 \log_{10}$ copies/ml, $P < 0.0001$)，其餘 16 名母親的 HBV DNA 濃度驗不出來。456 名子女已完成產後 4-18 個月間檢驗 B 型肝炎病毒血清學標記，母親均為 e 抗原陽性的孩子中，有 12 (9.0%) 位孩子受 B 型肝炎病毒突破性母子傳染，B 型肝炎表面抗原呈陽性，這 12 個孩子均按照規定接種 B 型肝炎免疫球蛋白及疫苗，小孩的 B 肝病毒基因型和和其母親的病毒基因型都一樣。
2. 肝功能檢驗：參與研究之 B 肝帶原母親，目前已完成 562 支產前血液其轉氨酵素，其中發現有 49 支檢體其轉氨酵素(ALT)偏高，已建議帶原母親至內科門診就診。同時我們也檢測 B 肝帶原之母親所生子女之轉氨酵素，辨別是否有發生急性肝炎或肝功能異常之情況，在 409 個檢驗轉氨酵素的孩子中，有 4 位孩子之轉氨酵

- 素超過標準值 2 倍以上；有 1 位小朋友之轉氨酵素(ALT)超過標準值三倍以上，目前仍進行追蹤，但肝功能異常之小孩均無感染 B 肝之狀況發生。
3. 根據所有個案中資料已收集完整的 306 組案例，再更深入去做統計分析：包括 B 肝 e 抗原陰性的母親 225 位，B 肝 e 抗原陽性的母親 81 位，受 B 肝病毒感染的小孩 10 位。故在 B 肝帶原母親所生的孩子中，發生 B 型肝炎病毒突破性母子傳染的機率為 3.3% (10/306)；在 B 肝 e 抗原陽性母親的孩子中，發生 B 型肝炎病毒突破性母子傳染的機率為 12.3% (10/81)。且測得 HBV DNA 濃度的 225 位 e 抗原陰性母親，和 81 位 e 抗原陽性母親及其受感染的小孩 B 肝病毒濃度分布，e 抗原陽性母親其 B 肝病毒濃度明顯比較高 (2.7 ± 1.4 versus $7.4 \pm 1.9 \log_{10}$ copies/ml, $P < 0.0001$)，其小孩被受 B 肝病毒感染的母親，其病毒濃度多分布在 $6 \log_{10}$ copies/ml 以上 (圖 1、表 1)，其母子的病毒基因型都一樣，已感染之 10 對母子測定 B 肝表面抗原突變，10 名母親中僅有一名具突變株，為 P142L,G145R 突變，推測是注射疫苗後致病毒突變增加情形 (表 2)。
 4. 分析 B 肝 e 抗原陰性的 225 位母親，和 B 肝 e 抗原陽性的 81 位母親可能相關危險因子中，e 抗原陽性母親的孩子發生 B 型肝炎病毒突破性母子傳染的機率為 12.3% (10/81)，母親 B 肝病毒濃度和小孩受病毒感染呈正相關，懷孕週數和小孩受感染也呈相關；其他因子如母親生產時年齡、母親的 B 型肝炎病毒基因型、是否為剖腹方式出生、小孩的性別、任何母子出血的原因、B 肝疫苗注射時間(第一、二、三劑)、小孩前六個月餵食母乳或配方奶等項目，

- 感染 B 肝病毒的小孩和未感染的小孩之間並無相關 (表 3)。
5. 台灣多中心之急性及猛爆性嬰兒 B 型肝炎病歷個案分析：以回溯性方式分析過去因母嬰傳染而引起嬰兒急性或猛暴性肝炎之嬰兒病例，目前已收集台灣六所醫學中心病例 41 名，年代為 1986-2006；臨床資料包括母親年齡，母親及子女 B 肝標記，並通知檢驗室結果，後續追蹤及預後情形。41 名個案中，21(51.2%) 名有猛爆性肝炎，20(48.8%) 名產生急性肝炎，95%(36/38) 媽媽是 B 肝帶原者，其中 13 名患者母親為 e 抗原陽性，18 名母親為 e 抗原陰性。這些嬰兒患有急性或猛爆性肝炎者，有 27% 的機率成為慢性帶原者。多變數分析發現，母親為 e 抗原陰性及發病年齡 < 7 個月，為發生猛爆性肝炎的危險因子。嬰兒猛爆性肝炎及急性肝炎存活在幼兒期會發展為慢性帶原者，且多數在早期(小於三歲) 會呈現 e 陰轉之現象。(表 4、圖 2)
 6. 根據衛生署 1980 至 2011 年之資料庫，初步統計一歲以下之嬰兒因急性肝炎而死亡率，擷取資料包含登錄病因為急性與亞急性肝壞死(ICD 碼 570/K720)、急性肝炎(ICD 碼 570A)者，發現死亡率逐漸下降：於 1980~1984，1985~1989，1990~1994，1995~2000，2001~2005，2006-2011 之每十萬出生嬰兒之死亡率分別為：4.60，2.36，1.11，0.33，0.17，0.41，雖然此數據有可能低估實際因肝炎死亡數據，未來將持續比對相關資料以及不同年代編碼方式，再作進一步確認。

討論：

本研究進行順利，分析目前之前瞻性母子傳染個案中，仍發現 HBeAg(+)相較於 HBeAg(-)帶原母親有較高的感染率(約 9.0~12.3%)，然因本前瞻性研究個案數仍太少，並需追蹤 6 個月以上才能確定是否慢性帶原；另外 HBeAg(+)母親之病毒濃度與出生嬰兒的影響的確有很大影響，母發現病毒量大於 10^8 copies/mL 之母親，子女感染率達 17.1% (6/35)，顯示針對高病毒濃度母親採取進一步措施，降低子女感染率將是未來努力的方向。另外我們也同時分析轉氨酵素在不同病毒量的族群中是否呈現正相關，但在目前的分析中並無明顯的差異。

本研究在三年中收了 600 位個案，其中 HBeAg(+)的母親約莫收案的 2 成，顯見現在 HBeAg(+)母親所占所有 B 肝帶原母親比例漸減，在 1984 年開始施行 B 肝疫苗預防注射後，新一代出生曾接受疫苗注射後的母親，帶原的個案降低很多，也因此本研究之進行刻不容緩。

在追蹤過程中流失的個案也是本研究中需注意的部分，本案之追蹤時間達 4-18 個月，600 個案件中，約 16% (96 個)的流失率，其中有 90 (93.8%)個不願意小孩抽血，2 (2.1%)個在國外居住，2 (2.1%)個聯絡不到，1 (1%)個自行在他院檢查，1 (1%)個小孩往生；目前回診率已稍有提昇，較去年多 4%的回診率。

由於前瞻性收案不易收集感染且重症個案，本研究以多中心，回溯性分析嬰兒急性及猛暴性感染患者，發現即使按時施打疫苗，仍有嬰兒罹患 B 肝重症之個案，此族群多為母親為 e 抗原陰性個案，即使存活，仍有部份病人成為慢型帶原，為將來肝硬化及肝癌高危險患者。B 肝 e 抗原陰性母親所生小孩雖帶原率低，但可能產生嬰兒期猛暴性肝炎重症病例，考量建議此一族群出生時加打 B 免疫球蛋白。

結論與建議：

1. HBeAg 陽性，高病毒量母親之子女接受疫苗後仍感染之機率仍高；值得進一步探討分析，並研擬對策。

2. 此研究中了解，雖我國 B 肝帶原率高，且已有許多機構及單位進行民眾衛教，但一般民眾及帶原母親之 B 肝相關知識仍不足；尤其針對母子感染的部份，有待我們繼續努力。本研究也同時提供正確的資訊，讓家屬或母親本身成為一名衛教種子，傳達正確 B 型肝炎相關知識給周遭朋友或親屬。

3. 本案之前瞻性研究追蹤雖屬不易，但研究團隊中參與之人員，包括主持人，研究助理，相關之合作醫院婦兒科臨床醫護人員；都在參與本研究過程接受更多的 B 肝知識，及累積前瞻性研究經驗，對本國之醫療研究水準提昇有一定之貢獻。

4. e 抗原陽性或 e 抗原陰性的媽媽所生的孩子，可能在嬰兒期罹患急性或猛爆性肝炎重症。部分的猛爆性肝炎及急性肝炎存者在幼兒期會發展為慢性帶原者，但在幼兒期會呈現 e 抗陰轉，其後續併發症值得重視。

5. B 肝 e 抗原陰性母親所生小孩雖帶原率低，但可能產生嬰兒期猛暴性肝炎重症病例，考量建議此一族群出生時加打 B 免疫球蛋白。

6. HBeAg 陽性母親傳染給新生兒之機會較大，尤其是病毒量 $>10^{6\sim8}$ copies/mL。

計畫重要研究成果及具體建議：

本研究中發現，在 HBeAg(+)且病毒量為 10^8 copies/mL 以上的帶原母親，子女雖接受三劑 B 肝疫苗及 HBIG；仍達 9~12.3% 以上的感染率，此一高病毒量族群實為我們之後追蹤重點族群，並需研擬對策。B 肝 e 抗原陰性母親所生小孩雖帶原率低，但可能產生嬰兒期猛暴性肝炎重症病例，考量建議此一族群出生時加打 B 免疫球蛋白。

參考文獻：

1. Acharya SK, Dasarathy S, Kumer TJ, Sushma S, Prasanna KS, Tandon A, Sreenivas V, et al. Fulminant hepatitis in a tropical population: clinical course, cause, and early predictors of outcome. *Hepatology* 1996;23:1448-55.
2. Beasley RP, Hwang LY, Lee GC, et al. Prevention of perinatally transmitted hepatitis B virus infections with hepatitis B 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: the important role of hepatitis B virus. *J Pediatr* 1987;111:34-9.
8. Chen HL, Chang CJ, Kong MS, Huang FC, Lee HC, Lin CC, Liu CC, Lee IH, Wu TC, Wu SF, Ni YH, Hsu HY, Chen DS. Fulminant hepatic

- failure in children in endemic areas of HBV infection: 15 years after universal hepatitis B vaccination. *Hepatology* 2004;39:58-63.
9. Hsu HY, Chang MH, Ni YH, Chen HL. Survey of hepatitis B surface variant infection in children 15 years after a nationwide vaccination programme in Taiwan. *Gut*. 2004;53:1499-503.
 10. Hsu HY, Chang MH, Ni YH, Lin HH, Wang SM, Chen DS. Surface gene mutants of hepatitis B virus in infants who develop acute or chronic infections despite immunoprophylaxis. *Hepatology* 1997;26:786-91.
 11. Hsu HY, Chang MH, Ho HN, Hsieh RP, Lee SD, Chen DS, et al. Association of HLA-DR14-DR52 with low responsiveness to hepatitis B vaccine in Chinese residents in Taiwan. *Vaccine* 1993;11:1437-40.
 12. Lee PI, Chang LY, Lee CY, Huang LM, Chang MH. Detection of hepatitis B surface gene mutation in carrier children with or without immunoprophylaxis at birth. *J infect Dis* 1997;176:427-30.
 13. Lee WM. Hepatitis B virus infection. *N Engl J Med* 1997; 337: 1733-45.
 14. Lo KJ, Tsai YT, Lee SD, et al. Immunoprophylaxis of infection with hepatitis B virus in infants born to hepatitis B surface antigen-positive carrier mothers. *J Infect Dis* 1985; 152: 817-22.
 15. Lok AS. Chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2002; 346: 1682-3.
 16. Rosh JR, Schwersenz AH, Groisman G, Benkov KJ, LeLeiko NS. Fatal fulminant hepatitis B in an infant despite appropriate prophylaxis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1994;148:1349-51.
 17. Stevens CE, Neurath RA, Beasley RP, Szmuness W. HBeAg and anti-HBe detection by radioimmunoassay: correlation with vertical transmission of hepatitis B virus in Taiwan. *J Med Virol* 1979; 3:

237-41.

18. Tang JR, Hsu HY, Lin HH, Ni YH, Chang MH. Hepatitis B surface antigenemia at birth: A long-term follow up study. *J Pediatr* 1998;133:374-7.
19. Tsai TY, Lo KJ, Lee SD, et al. Immunoprophylaxis against hepatitis B virus infection: a controlled trial in infants born to HBeAg-negative HBsAg carrier mothers in Taiwan. *Chin J Gastroenterol* 1984; 1: 181-5.
20. Vanclaire H, Cornu C, Sokal EM. Fulminant hepatitis B in an infant born to a hepatitis Be-antibody positive, DNA-negative mother. *Arch Dis Child* 1991;66:983-5.
21. Yang YJ, Liu CC, Chen TJ, Lee MF, Chen SH, Shih HH, Chang MH. Role of hepatitis B immunoglobulin in infants born to hepatitis B e antigen-negative carrier mothers in Taiwan. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 584-8.

圖 1 B 型肝炎病毒突破性母子傳染的發生率

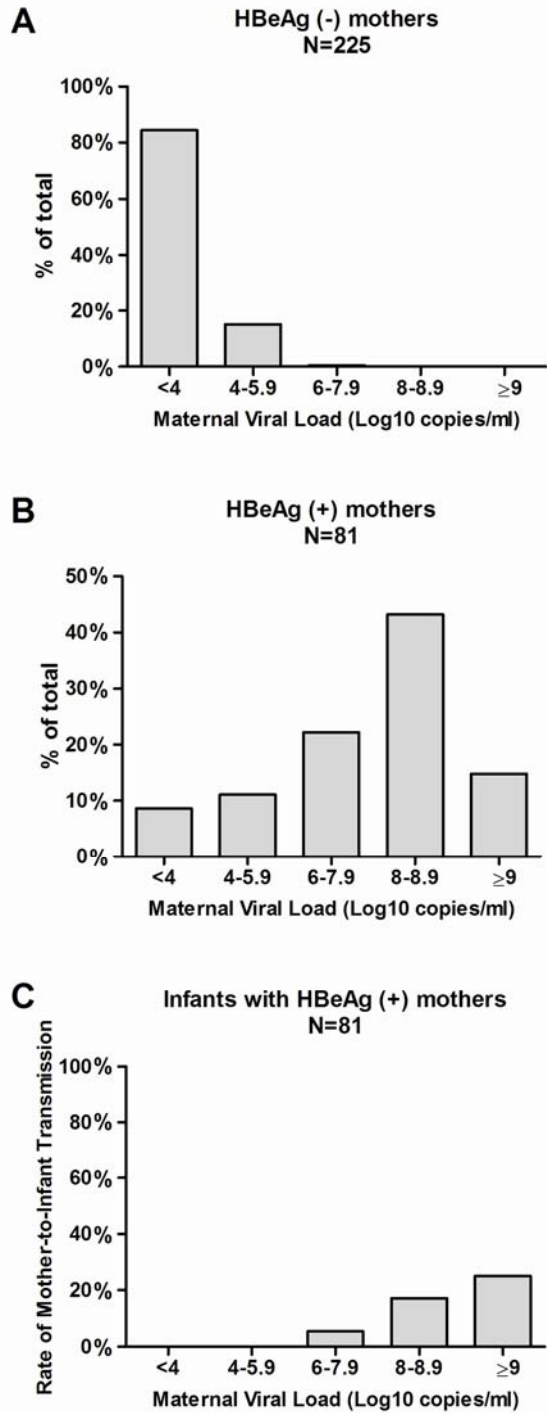


圖 1. (A) B 型肝炎 e 抗原陰性的母親病毒量的分佈圖；(B) B 型肝炎 e 抗原陽性的母親病毒量的分佈圖；(C) e 抗原陽性母親其病毒量與子女感染率估計。

圖 2 嬰兒猛暴及急性 B 型肝炎之個案及預後(FH: fulminant hepatitis; NFH: non-fulminant hepatitis)

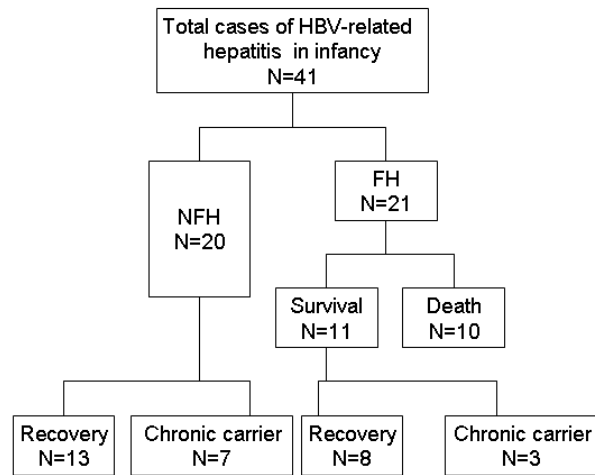


表 1. B 型肝炎 e 抗原陽性母親的特性

	Deliveries of HBeAg (-) mothers (N=225)	Deliveries of HBeAg (+) mothers (N=81)	<i>P</i>
Age at delivery (yr)			< 0.0001
Mean ± SD	33.9 ± 4.0	31.0 ± 4.9	
Maternal ALT, N (%) *			0.373
≤ ULN (40 U/L)	199 (90.5%)	67 (85.9%)	
1-2 × ULN	17 (7.7%)	8 (10.3%)	
2-5 × ULN	3 (1.4%)	1 (1.3%)	
> 5 × ULN	1 (0.5%)	2 (2.6%)	
Maternal viral load (log ₁₀ copies/mL) †			< 0.0001
Mean ± SD	2.7 ± 1.4	7.4 ± 1.9	
Maternal HBV genotype, N (%) ‡			0.395
B	66 (76.7)	62 (79.5)	
C	18 (20.9)	16 (20.5)	
B+C	2 (2.3)	0	

*This category excludes 5 HBeAg-negative mothers and 3 HBeAg-positive mothers with missing data.

† For statistical comparisons, we assigned a value of 51.2 copies/mL, the detection limit of the quantification assay, to 22 samples with detectable HBV DNA levels lower than 51.2 copies/mL. A value of 0 copies/mL was assigned to 30 samples with undetectable HBV DNA.

‡ This category excludes 5 HBeAg-negative mothers with insufficient samples for HBV genotyping. This category also excludes 134 HBeAg-negative and 3 HBeAg-positive mothers whose viral load was below 1000 copies/mL and the HBV genotype could not be reliably determined.

表 2. 被 B 型肝炎病毒傳染的小孩與母親之表面抗原突變分析

Mother	PCR(+)	Subtype	a-determinant mutant (a.a.110-160)	Children	PCR(+)	Subtype	a-determinant mutant (a.a.110-160)
M1	+	adr	wild-type	C1	+	adr	wild-type
M2	+	adw	wild-type	C2	+	adw	P142L,G145R
M3	+	adw	wild-type	C3	+	adw	wild-type
M4	+	adw	wild-type	C4	+	adw	wild-type
M5	+	adw	wild-type	C5	+	adw	wild-type
M6	+	adr	wild-type	C6	+	adr	G145R
M7	-		ND	C7	+	adw	wild-type
M8	+	adw	Q129H, 140S	C8	+	adw	Q129H, 140S
M9	+	adw	wild-type	C9	+	adw	wild-type
M10	+	adw	wild-type	C10	+	adw	wild-type

ND: not detected due to negative PCR

表 3. B 型肝炎帶原母親的小孩發生突破性母子傳染的危險因子

Variable	Median (range) or category	No.	Infected	Odds ratio (95% confidence interval)	<i>P</i>
Maternal age (per 1-yr increase)	33.4 (19.5-44.8)	306	10 (3.3%)	0.95 (0.83-1.09)	0.489
Maternal HBeAg *	Positive	81	10 (12.3)	–	
	Negative	225	0		
Maternal viral load (per log ₁₀ -copy/mL increase)	3.3 (0-9.5)	306	10 (3.3%)	2.54 (1.42-4.55)	0.002
Maternal HBV genotype	B	128	8 (6.3%)	1 (baseline)	
	C	34	2 (5.9%)	0.94 (0.19-4.63)	0.937
	B+C	2	0	–	
	Not known †	142	0	–	
Type of birth	Vaginal	173	7 (4.1%)	1 (baseline)	
	Cesarean section	133	3 (2.3%)	0.55 (0.14-2.16)	0.389
Presence of any factor related to maternal-fetal hemorrhage ‡	No	137	5 (3.7%)	1 (baseline)	
	Yes	166	5 (3.0%)	0.82 (0.23-2.89)	0.758
	Not known	3	0		
Gestational age (per 1-wk increase)	39.0 (31.3-42.0)	305	10 (3.3%)	0.68 (0.50-0.93)	0.017
	Not known	1	0		

Infant gender	Male	168	3 (1.8%)	1 (baseline)	
	Female	138	7 (5.1%)	2.94 (0.75-11.59)	0.124
Birth weight (per 1-kg increase)	3.1 (1.8-4.6)	305	10 (3.3%)	0.21 (0.05-0.87)	0.031
	Not known	1			
Time of 1 st HBV vaccine	≤ 7 day	285	9 (3.2%)	1 (baseline)	
	> 7 day	21	1 (4.8%)	1.53 (0.18-12.71)	0.692
Time of 2 nd HBV vaccine	≤ 1.5 month	285	9 (3.2%)	1 (baseline)	
	> 1.5 month	21	1 (4.8%)	1.53 (0.18-12.71)	0.692
Time of 3 rd HBV vaccine *	≤ 7 months	287	10 (3.5%)	–	
	> 7 months	19	0		
Feeding practice §	Breast milk	131	6 (4.6%)	1 (baseline)	
	Formula	39	1 (2.6%)	0.55 (0.06-4.70)	0.583
	Both breast milk & formula	133	3 (2.3%)	0.48 (0.12-1.96)	0.308
	Not known	3	0	–	

* The odds ratio and 95% confidence interval were not available because of separation, a condition in which the independent variables perfectly predicted the outcome variable.

† The group with unknown HBV genotype consists of 5 mothers with insufficient samples for genotyping, and 137 mothers whose viral load was below 1000 copies/mL and the genotype could not be reliably determined.

‡ Factors related to maternal-fetal hemorrhage include threatened abortion, threatened preterm labor, chorionic villus sampling,

amniocentesis, forceps/vacuum delivery, and emergent Cesarean section after any period of labor.
§ This category states the feeding practice during the first 6 months.

表 4 臨床研究 41 名患有急性及猛爆性肝炎嬰兒分析

	NFH group (n=20)	FH group (n=21)	<i>p</i> -value
Demographic data			
Sex (M/F)	15/5	17/4	0.71
Age of onset (m)	5.6 (2.0-11.7)	3 (1.2-6.4)	0.001
Maternal HBV status			
Maternal HBsAg (+)	16/18 (89%)	20/20 (100%)	0.218
Maternal HBeAg (+)	11/18 (61%)	2/20 (10%)	0.001
Vaccination status			
HBIG (+)	10/18 (56%)	2/20 (10%)	0.003
HBV vaccine			0.09
Compliance	14/17 (82.3%)	20 (100%)	
Non-compliance	3/17 (17.7%)	0	
Clinical data			
HBeAg (+) at admission	10/17 (59%)	3/18 (17%)	0.01
Initial ALT (IU/L)	758(79-3020)	1688 (286-4191)	0.002
Initial total bilirubin (mg/dl)	3.4(0.2-11.5)	10.3 (4.4-15)	<0.001
Initial INR (s)	1.40 (0.9-1.9)	5.6 (1.1->10)	<0.001
Peak ALT level (IU/L)	821(129-3020)	1716(326-4289)	0.001
Peak total bilirubin (mg/dl)	4.2 (0.4-14.6)	24.8 (7.6-53.5)	<0.001
Survival	20	11	<0.001

(Abbreviations: FH: fulminant hepatitis, NFH: non-fulminant hepatitis, HBsAg, hepatitis B surface antigen; HBeAg, hepatitis B e antigen, HBV, hepatitis B virus; HBIG, hepatitis B immunoglobulin; ALT, alanine aminotransferase ; INR, international normalized ratio.

計畫編號：DOH101-DC-1013

行政院衛生署疾病管制局 101 年度科技研究發展計畫

計畫名稱：B 型肝炎防治政策研究邁向消除 B 型肝炎：進一步降低幼兒 B 型肝炎帶原率及 B 型肝炎患者之病程進展和抗病毒療效研究

子計畫 3：慢性 B 肝患者感染危險因子和自然病程進展病毒及宿主因子之研究

研究報告

執行機構：臺大醫院肝炎研究中心

總計畫主持人：陳定信

子計畫主持人：陳定信

研究人員：高嘉宏、陳培哲、劉俊人、劉振驊、增岱宗

執行期間：101 年 01 月 01 日至 101 年 12 月 31 日

本研究報告僅供參考，不代表本署意見，如對外研究成果應事先徵求本署同意

封面

目錄

摘要

(1)中文摘要 第 3 頁

(2)英文摘要 第 4 頁

本文

(一) 前言 第 6 頁

(二) 材料與方法 第 8 頁

(三) 結果..... 第 9 頁

(四) 討論 第 13 頁

(五) 結論與建議 第 16 頁

(六) 計畫重要研究成果及具體建議 第 16 頁

(七) 參考文獻 第 17 頁

(八) 圖、表..... 第 21 頁

附錄：本期發表論文目錄..... 第 33 頁

中文摘要：

標題：對於慢性 B 型肝炎合併低病毒量的患者而言，血清中表面抗原濃度越高，日後產生肝癌的危險越大

背景及目的：慢性 B 型肝炎，是產生肝癌的重要危險因子。從過去的研究中已知，病人表面抗原的濃度越低，日後清除表面抗原的機會越高，相反地，是否表面抗原濃度越高，日後產生肝癌的機會也越大，目前仍不清楚。

方法：我們於台大醫院，追蹤了 2688 位表面抗原陽性的患者，其平均年限為 14.7 年，同時這些患者，於納入追蹤時，並沒有肝硬化的證據。除了分析已知的肝癌危險因子之外，我們將利用這個族群，進一步探討表面抗原濃度和肝癌的關係。

結果：在追蹤的病人中，有 191 位產生肝癌，平均肝癌發生率為 0.5%。分析中指出，在納入追蹤時的表面抗原濃度和 B 型肝炎病毒量，都被證實和肝癌的發生呈正相關。但比較這兩項因子，B 型肝炎病毒量，對於預測 10 年和 15 年肝癌發生的能力，都較表面抗原為佳。然而，若將分析的族群，局限於病毒量小於 2000 IU/mL 的 e 抗原陰性之患者，則影響肝癌發生的因素包括性別，年齡，ALT 的濃度，以及表面抗原的濃度，而非 B 型肝炎病毒量。多變項的分析指出，相較於表面抗原濃度 < 1000 IU/mL 而言，表面抗原濃度 \geq 1000 IU/mL，產生肝癌的風險比 (hazard ratio) 為 13.7 (95% 信賴區間為 4.8-39.3)。

結論：對於感染病毒基因型為 B 或 C 的慢性 B 型肝炎患者而言，產生肝癌的決定性因子包括性別，年齡，e 抗原的狀態，B 型肝炎病毒基因型，以及 ALT 和 B 型肝炎病毒量。但對於 e 抗原因性患者合併低病毒量的患者而言，肝癌的決定因子是年齡，表面抗原以及 ALT 的濃度，而非 B 型肝炎病毒量。

關鍵詞：慢性 B 型肝炎，肝癌，病毒量

英文摘要：

Title: High Levels of Hepatitis B Surface Antigen Increase Risk of Hepatocellular Carcinoma in Patients with Low HBV Load

Background & Aims: Patients with chronic hepatitis B virus (HBV) infection have a high risk for developing hepatocellular carcinoma (HCC). Patients with lower levels of hepatitis B surface antigen (HBsAg) have higher chances of losing HBsAg than those with high levels. However, little is known about whether higher levels of HBsAg increase the risk for HCC.

Methods: We followed 2688 Taiwanese HBsAg-positive patients without evidence of cirrhosis for a mean time period of 14.7 years. In addition to known risk factors of HCC, we investigated association between levels of HBsAg and the development of HCC.

Results: Of the patients followed, 191 developed HCC, with an average annual incidence rate of 0.5%. Baseline levels of HBsAg and HBV were associated with the development of HCC, and risk increased with level. Compared to HBsAg level, by receiver operating characteristic curve analysis, HBV DNA level better predicted the development of HCC over 10-year and 15-year periods (both $P < .001$). However, when we evaluated hepatitis B e antigen (HBeAg)-negative patients with levels of HBV DNA < 2000 IU/mL, factors that determined HCC risk included sex, age, and levels of alanine aminotransferase (ALT) and HBsAg (≥ 1000 IU/mL), but not level of HBV DNA. Multivariate analysis showed that the adjusted hazard ratio for HCC in patients with levels of HBsAg ≥ 1000 vs < 1000 IU/mL was 13.7 (95% confidence interval, 4.8–39.3).

Conclusions: Among patients infected with HBV genotypes B or C, determinants of HCC risk include their sex, age, HBeAg status, HBV genotype and levels of ALT and HBV DNA, but not level of HBsAg. Among HBeAg-negative patients

with low viral loads, HCC risk is determined by levels of HBsAg and ALT and age, but not HBV DNA.

Keyword : Chronic hepatitis B; HBV-DNA, HCC

前言：

慢性 B 型肝炎感染，對全球，尤其是亞洲地區而言，是一項相當重要的衛生議題[1]。從慢性 B 型肝炎患者的自然病史來看，長期肝臟的發炎，會導致肝臟纖維化，併發肝硬化及肝癌。而其中肝臟細胞破壞的嚴重度，又和發生在免疫廓清期(immune clearance phase)及再活化期(reactivation phase)中的慢性 B 型肝炎發作的頻率和程度有關。而如何使病人儘早成功的產生 e 抗原血清轉換(HBeAg seroconversion)來結束免疫廓清期，並減少病毒再活化(reactivation)的機會，便成為現今肝臟學界所努力的目標。

在亞洲，大部分的慢性 B 型肝炎感染的患者，都是在 2 歲之前得到感染[2]。其自然病史的分期，可以依據病毒和宿主之間的交互作用，分為三期[3]。第一個時期是免疫耐受期：大部分的孩童及年輕人皆屬於這個時期，其臨床表現為血清中 e 抗原呈陽性且病毒量高 ($>2 \times 10^7$ IU/ml)，但 ALT 數值卻是正常或是輕微的上升，肝臟中病毒大量的複製，但宿主對 B 型肝炎病毒的免疫反應，卻相當有限，顧名思義為免疫耐受期。到了 20 至 40 多歲間，會進入第二個時期，稱之為免疫廓清期：之前沒有症狀的帶原者，會開始有一些急性發作的症狀，同時血清中的 ALT 也會反覆的上升，在肝臟中，肝細胞會因為宿主免疫反應而遭破壞，在經過一段時期肝臟反覆的發炎之後，病人的 e 抗原會被清除，e 抗體會出現，吾人稱之為 e 抗原的血清轉換，同時病人血清中的病毒量也會隨之下降。之後的病人會進入第三個時期，稱之為低複製期(low replication)或不活動帶原狀態(inactive carrier state)，在這個時期，血清中的病毒量通常較低 (< 2000 IU/ml)，ALT 數值正常，在肝臟中，病毒的複製會被抑制，同時肝臟細胞也不再遭到破壞。由於病毒的複製僅被抑制，但未被清除，故病人血清中的表面抗原仍為陽性。這群病人在長期追蹤後，每年有 1-2%的會發生表面抗原血清轉換[4]。然而有部分不活動帶原者，會以每年 2.2-3.3%的機會[5, 6]，產生 B

型肝炎病毒的再活化，也就是進入再活化期(reactivation phase)：這些病人的臨床表徵包括血清中病毒量上升 (>2000IU/ml)、ALT 數值上升，以及肝臟細胞再次受到免疫系統的破壞。由過去的研究可知，病毒基因型 C 感染，男性大於 40 歲才產生 e 抗原血清轉換，以及在免疫廓清期中 ALT 值大於 5 倍正常值，都是 B 肝病毒再活化的危險因子[7]。

一項針對台灣慢性 B 型肝炎患者大規模長期追蹤流行性病學的研究 (簡稱為 REVEAL-HBV) 指出，對於 3582 位年紀為 30 到 65 歲的慢性 B 型肝炎的患者 (其中 85% 為 e 抗原陰性)[8, 9]，在平均追蹤了 11 年之後，病人納入研究時血清中 B 型肝炎病毒量越高，產生肝硬化及肝癌的機率越大，兩者之間存有劑量效應(dose response)的關係[8, 9]。而其他相關的研究也同樣證明 B 型肝炎病毒量對於自然病史進展的影響[10]。

我們在第一年的研究中指出，e 抗原血清轉換後一年之病毒量，和日後產生慢性 B 型肝炎急性發作有關，病毒量越高，危險性越大[11]。然而，但在這個族群中，由於產生肝癌的病患過少，所以無法顯現病毒量和肝癌的關係。我們在第二年，針對慢性 B 型肝炎 e 抗原陰性患者，展開大規模的研究，也證實 B 型肝炎病毒量越高，日後產生肝癌的風險性也越大，且肝癌的風險性，在病毒量大於 2000 IU/mL 時候開始增加，然而對於 e 抗原陰性且病毒量小於 2000 IU/mL 的患者，目前並無有效的病毒因子，可以區分肝癌風險的高低，從我們過去的研究發現，表面抗原濃度越低的患者，日後的預後越佳，所以我們將利用第三年的計畫，探討血清表面抗原濃度，是否能成為慢性肝炎，尤其是低病毒量之患者，預測肝癌風險的指標。

材料與方法：

從 1985-2000，我們納入 2688 慢性 B 型肝炎患者(如圖 1)，這些病患，納入研究時的年紀都大於 28 歲，最少都有追蹤 3 年，同時，這些病人，在開始追蹤時，沒有任何肝硬化的證據，在追蹤過程中，沒有接受任何的抗病毒藥物的治療，這些篩選的條件，是為了讓此自然病史的研究，能符合現今治療的準則，並更貼切臨床醫師所希望瞭解的問題。

這些患者每 3-6 個月都會有規則回診，同時有肝功能指數及超音波的追蹤，同時這些病人的剩餘血清，也會保存在-20°C 的冰箱中。

同時肝癌的診斷標準為組織學的確證或是影像學的證據再輔以胎兒蛋白指數大於 200 ng/mL[12]。

在蒐集完病人的臨床資料的同時，我們利用 Abbott RealTime HBV assay, 0.2 ml protocol (Abbott Laboratories, Abbott Park, IL, USA) 來定量納入研究時的病毒量，而 Abbott Architect HBsAg QT (Abbott Laboratories, Abbott Park, IL, USA) 則被用來定量表面抗原的濃度。而 B 型肝炎病毒基因型，則利用 PCR 合併 melting curve 的分析來偵測[13]。我們分析所有變數和日後產生的肝癌的關係。在統計分析上，我們使用 Kaplan-Meier method 和 Cox proportional hazards model 來作相關的存活分析。

結果：

病人的基本資料

表 1 總結在 ERADICATE-B 世代研究中的 2688 位慢性 B 型肝炎患者的基本資料。其中 1634 位患者(60.8%) 為男性; 783 位患者之 (29.1%) ALT 數值 ≥ 40 U/L; 523 位患者呈現(19.5%) e 抗原陽性; 754 位患者的 (28.1%) B 型肝炎病毒量 $\geq 200,000$ IU/mL; 373 位患者的(13.9%) 表面抗原濃度 $\geq 10,000$ IU/mL。對於病毒量 ≥ 2000 IU/mL 或是 e 抗原陽性的患者，進一步分析其 B 型肝炎病毒基因型，結果為 1308 位患者 (80.7%) 感染病毒基因型 B 型。

追蹤結果

這個世代研究共有 39427.2 的追蹤人年，平均追蹤年限為 14.7 ± 4.3 years (中位數: 13.9 年; 範圍: 2.5-25.8 年)。在整個追蹤的期間中，有 191 位患者發生肝癌，即肝癌發生率為每 1000 人年中 4.2 人。而肝癌發生的平均時間為 11.0 ± 4.5 年 (中位數: 10.2 年; 範圍: 2.5-24.5 年)。此外，有 294 位患者在追蹤期間內發生肝硬化。而在產生肝癌的患者中，有 151 位(79.1%) 在診斷肝癌之前已經被診斷為肝硬化。

不同變數所相對應的肝癌累積發生率

我們首先分析 e 抗原、ALT、血清中病毒量，及表面抗原濃度和肝癌發生的關係。(圖 2A 到 2D)。我們發現 e 抗原陽性、ALT 偏高，及病毒量濃度增加，都和肝癌的發生有關。當病患血清中病毒量 ≥ 2000 IU/mL，肝癌的危險性開始增加(表 2)。同時，表面抗原的濃度和發生肝癌的風險，也呈現劑量效應關係 ($P=.001$)；即表面抗原濃度越高，肝癌發生的機率越大。此外，其他的危險因子，包括年齡、男性、病毒基因型 C 型的感染等，也都和肝癌的發生有關 (表 2)。

比較各個危險因子對發生肝癌的預測能力

因為 ALT、B 型肝炎病毒量及表面抗原濃度，都是和肝癌發生相關的連續變項，所以我們利用 ROC 曲線分析來比較哪一個因子為較佳的預測因子。因為每位病患追蹤的年限不同，所以我們僅納入追蹤滿 10 年及 15 年的患者作次族群的分析。理由是在這個族群中，從納入研究到產生肝癌的平均時間為 11.0 年，而整個世代追蹤的平均人年為 14.7 年。因此當我們分別納入追蹤 10 年以上的病人(2491 患者中有 90 位產生肝癌)及追蹤 15 年以上的病人 (1219 患者中有 154 位產生肝癌)來探討這三個連續變項，將有助於評估預測肝癌發生的能力。在追蹤 10 年的次族群分析中，預測肝癌發生的 AUROC 分別為 ALT 的 0.75 (95% 信賴區間：0.70-0.79)，病毒量的 0.70 (95% 信賴區間：0.65-0.75)，以及血清中表面抗原的 0.58 (95%信賴區間：0.52-0.64)。ROC 曲線分析顯示 ALT 及病毒量都優於血清中表面抗原濃度(圖 3A)。而在追蹤 15 年的次族群分析中，預測肝癌發生的 AUROC 分別為 ALT 的 0.76 (95% 信賴區間：0.73-0.80)，病毒量的 0.69 (95%信賴區間：0.64-0.73)，以及血清中表面抗原的 0.55 (95%信賴區間：0.51-0.60)。ROC 曲線分析顯示 ALT 及病毒量的數值也都優於血清中表面抗原濃度(圖 3B)。

在 e 抗原陰性的患者中，表面抗原濃度在低病毒量的族群，對於肝癌發生其預測能力。

為了分析表面抗原濃度，在低病毒量的患者和發生肝癌的關係，我們把病毒量小於 2000 IU/mL 的 1068 位 e 抗原陰性的患者區分為表面抗原濃度小於和大於 10 IU/mL (圖 4A)、小於和大於 100 IU/mL (圖 4B)，以及小於和大於 1000 IU/mL(圖 4C)等三種分法，並利用 Kaplan-Meier 的曲線分析來探討不同的表面抗原濃度的切點及相對預測肝癌發生的能力。而結果就如同圖 7B 所顯示，肝癌的累積發生率，只有在利用表面抗原濃度 1000 IU/mL 作為切點來分析，才有統計上顯著的差異：10 年的肝癌累積發生率為小於 1000 IU/mL 的 0.2%，以

及大於 1000 IU/mL 的 2.2%。為了更進一步確認表面抗原濃度和發生肝癌的相關性，我們利用 Cox proportional hazards regression model 來作存活分析。結果發現在病毒量小於 2000IU/mL 的次族群中，年紀較大、男性，以及 ALT 數值異常，都是產生肝癌的獨立因子(表 3)。在單變相分析中，表面抗原濃度大於 1000 IU/mL 的肝癌風險比為 5.4 (95% 信賴區間: 2.1-14.2)，而在多變項分析中，表面抗原濃度大於 1000 IU/mL 的肝癌風險比為 13.7 (95% 信賴區間: 4.8-39.3) (表 3)。

在 e 抗原陰性的患者中，表面抗原濃度在低病毒量的族群，對於肝硬化發生的影響

從 Kaplan-Meier 曲線分析發現，表面抗原濃度大於 1000 IU/mL 的患者，產生及肝硬化(圖 5， $P=0.017$)的風險較高。在調整年齡、性別、ALT 值，及血清中病毒量後，表面抗原濃度大於 1000 IU/mL 仍然是產生肝硬化之獨立危險因子(風險比：4.1, 95% 信賴區間：2.0-8.3, 表 4)。從上述的分析中發現，在 e 抗原陰性且低病毒量的患者中，年紀較大，男性，ALT 值異常，及表面抗原濃度大於 1000 IU/mL，都是肝硬化及肝癌共同危險因子。

在 e 抗原陰性且低病毒量的族群的患者中，肝硬化的發生對於產生肝癌的影響

在低病毒量的族群中，有 29 位病患產生肝癌，其中 24 位患者在納入研究時表面抗原濃度大於 1000 IU/mL，其中 16 位患者在診斷肝癌時有肝硬化的診斷 (66.7%)，而在表面抗原濃度小於 1000IU/mL 的患者，有 5 位患者產生肝癌，其中有 4 位在診斷肝癌時有肝硬化 (80%)。

問卷調查相關分析

我們回溯性完成了 1139 位患者相關之問卷分析，其中有 106 位肝癌患者，1033 位非肝癌患者，我們分析了酗酒史及家族性肝癌病史 (如圖 5)，發現有酗酒

的患者，日後產生肝癌的風險較高，但家族史則不影響，可是由於資料的搜集是回溯性質，所以可能會存在回憶偏差（recall bias），這是判讀這些數據需要注意的事項。

討論：

對於慢性 B 型肝炎患者來說，肝癌是很重要且可能導致病患死亡的併發症。故對於臨床醫師而言，尋找肝癌的危險因子是一項刻不容緩的職責[14]。在這個世代研究中，我們發現年齡、男性、ALT 值的上升、病毒基因型 C 型、e 抗原陽性，以及病毒量較高等，都和肝癌的發生有關。這個結果和過去的研究不謀而合[9, 15-19]，所以也間接驗證了這個以醫院門診為主的世代研究的可信度。此外，本研究還進一步探討表面抗原的角色。從結果顯示，表面抗原濃度越高，肝癌發生的機會越大。然而和病毒量相比，血清表面抗原的預測能力並不如檢測血清病毒量。但若進行次族群的分析，探討病毒量小於 2000 IU/mL 的 e 抗原陰性的患者，則發現表面抗原濃度大於 1000 IU/mL 是預測肝癌發生的唯一病毒因子。以上這些結果可知，雖然在可預測肝癌的檢驗指標中，血清表面抗原並無法取代血清病毒量的角色，但對於低病毒濃度患者，血清表面抗原可以彌補單獨檢測病毒量之不足。

從過去的研究得知，表面抗原濃度和病毒量之間有正相關[20-22]。這個相關性在 e 抗原陽性的患者最高、e 抗原陰性的患者次之，而在低病毒量的患者為最低。在這個研究中也有類似的結論。然而，為何在低病毒量的患者卻仍然有偏高的表面抗原濃度，仍是個有趣的議題。從過去的研究中得知，B 型肝炎的病毒序列在複製及感染的過程中，會有部份或是全長的序列鑲嵌到宿主的體染色體中[21, 23]。因此血清中表面抗原濃度的來源（如圖 9）除了來自 covalently closed circular DNA (cccDNA) 之外，也有可能來自體染色體中鑲嵌的病毒序列。換言之，對於低病毒量之患者來說，若血清表面抗原濃度偏高，有可能表示其肝細胞中體染色體被病毒基因序列嵌入的情形較嚴重。而一旦體染色體的序列被病毒基因序列所影響，癌化的機率就自然增加[24]。此外，也有過去的研究顯示，血清表面抗原的濃度是肝細胞中 cccDNA 濃度的指標[25]。所以表

面抗原濃度越高，有可能表示 cccDNA 的濃度越高，因此日後這些病人發生病毒複製的活化、慢性肝炎及肝硬化的機率也會隨之增加。也就是說這些低病毒量且高表面抗原濃度的患者，他們日後若發生肝癌，其病理生理學的進程也是遵循著慢性肝炎、肝硬化，及肝癌的肝病三部曲來進行。因為第一個假說牽涉肝細胞內的病理變化，需要大量的肝臟組織的檢體資料。相對來說第二個假說可以藉由蒐集在世代研究中的血清檢體及臨床資料先證實其相關性。所以在未來的研究中，我們將探討表面抗原濃度，在低病毒量的患者(病毒量小於 2000 IU/mL)，和日後產生慢性肝炎(ALT 值大於 2 倍的正常值)、慢性肝炎急性發作(ALT 大於 5 倍的正常值)，以及肝硬化的關係。

從過去的研究中也可以得知，表面抗原濃度越低，是預後較佳的指標。最好的例子就是表面抗原濃度越低，清除表面抗原的機會越高 [26-28]。從最近的一項世代研究中指出，不活動性帶原者與非 B 非 C 型肝炎的患者相比，兩者的 10 年肝癌累積發生率分別為 0.6% and 0.2% [29]。在本研究中，病毒量 <2000 IU/mL 合併表面抗原濃度 <1000 IU/mL 之患者，10 年的肝癌發生率非常接近非 B 非 C 型肝炎患者的 0.2%。這些的資料顯示，對於感染病毒基因型 B 或 C 的 B 型肝炎帶原患者，病毒濃度 <2000 IU/mL 合併表面抗原濃度 <1000 IU/mL，可以用來當作發生肝癌風險低的預測指標。另外從義大利的一項研究感染病毒基因型 D 型之慢性 B 型肝炎帶原者中發現，使用表面抗原濃度小於 1000 IU/mL，可以用來預測未來三年中持續的低病毒狀態[30]。這個研究更加強了低表面抗原濃度，可以反應宿主對病毒的免疫控制，並進而降低肝癌之風險。綜合以上的證據，我們認為表面抗原濃度低於 1000 IU/mL 可以視為微風險之慢性 B 型肝炎帶原者的條件。

這個研究的發現，可以有以下的臨床重要性：第一，從 REVEAL-HBV 研究所衍生出來的肝癌風險之預測公式 [19, 31]，可以進一步的納入表面抗原濃

度，讓預測肝癌風險的指標能更趨精準。第二，目前對於 e 抗原陰性的患者，若使用口服抗病毒之藥物治療，停藥後大部分的病毒量都是低於可偵測的範圍 [32]。然而若予以停藥後，病毒複製的再活化以及合併的肝炎發作屢見不鮮。因此，我們認為對於使用口服抗病毒藥物的患者，目前仍缺乏一項可靠的指標來預測停藥後的反應。依據現今的各大治療準則，都是建議 e 抗原陰性的患者，需要治療到表面抗原消失為止 [33, 34]，只是對於大部分藉由母體垂直感染的亞洲患者而言，若依照此建議幾乎等同於終身服藥，故此建議在臨床操作上的幫助不大。因此我們希望，若是表面抗原 <1000 IU/mL 可以當作定義低風險患者的指標，未來可以將表面抗原的 <1000 IU/mL 當作是口服抗病毒藥物治療的終點。也就是對於接受口服抗病毒藥物治療的慢性 B 型肝炎患者，我們需要治療到病患血清中表面抗原濃度小於 1000 IU/mL 才能停藥。若在未來的研究中，這項原則能夠有效得證實其角色，我們將可以免除患者需要終身服藥的可能性。

在這個納入 2688 位，感染病毒基因型 B 或是 C 的世代研究中，我們發現影響肝癌發生的決定性因子，包括年齡、性別、e 抗原、B 型肝炎病毒基因型、ALT 的數值、血清中病毒量及表面抗原的濃度等。而對於 e 抗原陰性且低病毒量的患者，表面抗原濃度 <1000 IU/mL，則相對產生肝癌的風險較低。因此，我們可以利用病毒量 <2000 IU/mL 合併表面抗原濃度 <1000 IU/mL，來定義一群微風險(minimal risk)的慢性 B 型肝炎帶原者。

結論與建議：

在這個納入 2688 位，感染病毒基因型 B 或是 C 的世代研究中，我們發現影響肝癌發生的決定性因子，包括年齡、性別、e 抗原、B 型肝炎病毒基因型、ALT 的數值、血清中病毒量及表面抗原的濃度等。而對於 e 抗原陰性且低病毒量的患者，表面抗原濃度 <1000 IU/mL，則相對產生肝癌的風險較低。因此，我們可以利用病毒量 <2000 IU/mL 合併表面抗原濃度 <1000 IU/mL，來定義一群微風險(minimal risk)的慢性 B 型肝炎帶原者。而在未來，若這個原則能被廣為證實，我們將可以延長符合這個準則患的其追蹤時間，從齊頭式的 3-6 個月延長到 1 年或 1 年以上，以達到個人化的醫療。

計畫重要研究成果及具體建議：

在第一年的計畫中，我們分析了病毒量對於產生 e 抗原血清轉換之患者的影響，若患者在 e 抗原血清轉換一年後，病毒量越高，其日後產生慢性肝炎急性發作以及肝硬化的危險性越高，雖然慢性肝炎及肝硬化，都是肝癌的危險因子，但在這個族群中，由於產生肝癌的病患過少，所以無法顯現病毒量和肝癌的關係。因此在第二年，我們針對慢性 B 型肝炎 e 抗原陰性患者，展開大規模的研究，由於追蹤的患者較多，年限較長，我們發現，除了男性，較大的年紀，以及較高的 ALT 數值之外，血清中病毒量的濃度越高，日後產生肝癌的機會越大。目前發現，病毒量大於 2000 IU/mL，危險開始增加；而在第三年的計畫中，我們發現，對於病毒量小於 2000 IU/mL 的患者，可以藉由檢測其血清表面抗原濃度，若其濃度小於 1000 IU/mL，則肝癌的風險又更為減少，且和一般非 B 非 C 型之患者風險相當，換言之，對於低病毒量且低表面抗原濃度的患者，我們應可建議延長其追蹤年限，從半年增加到一年，如此可減少醫療支出，並達到個人化的醫療。

參考文獻：

1. Kao JH, Chen DS. Global control of hepatitis B virus infection. *Lancet Infect Dis* 2002; 2:395-403
2. Stevens CE, Beasley RP, Tsui J and Lee WC. Vertical transmission of hepatitis B antigen in Taiwan. *N Engl J Med* 1975; 292:771-4
3. Chen DS. Natural history of chronic hepatitis B virus infection: new light on an old story. *J Gastroenterol Hepatol* 1993; 8:470-5
4. Chu CM, Liaw YF. HBsAg seroclearance in asymptomatic carriers of high endemic areas: appreciably high rates during a long-term follow-up. *Hepatology* 2007; 45:1187-92
5. Chu CM, Hung SJ, Lin J, Tai DI and Liaw YF. Natural history of hepatitis B e antigen to antibody seroconversion in patients with normal serum aminotransferase levels. *Am J Med* 2004; 116:829-34
6. Hsu YS, Chien RN, Yeh CT, et al. Long-term outcome after spontaneous HBeAg seroconversion in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2002; 35:1522-7
7. Chu CM, Liaw YF. Predictive factors for reactivation of hepatitis B following hepatitis B e antigen seroconversion in chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2007; 133:1458-65
8. Iloeje UH, Yang HI, Su J, et al. Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load. *Gastroenterology* 2006; 130:678-86
9. 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
10. Yu MW, Yeh SH, Chen PJ, et al. Hepatitis B virus genotype and DNA level and hepatocellular carcinoma: a prospective study in men. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97:265-72
11. Tseng TC, Liu CJ, Chen CL, et al. Serum HBV DNA Levels Correlate with

Long-term Adverse Outcomes in Spontaneous Hepatitis B e Antigen Seroconverters.
J Infect Dis (accepted);

12. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005; 42:1208-36

13. Yeh SH, Tsai CY, Kao JH, et al. Quantification and genotyping of hepatitis B virus in a single reaction by real-time PCR and melting curve analysis. *J Hepatol* 2004; 41:659-66

14. Liaw YF, Chu CM. Hepatitis B virus infection. *Lancet* 2009; 373:582-92

15. Yang HI, Lu SN, Liaw YF, et al. Hepatitis B e antigen and the risk of hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2002; 347:168-74

16. Kao JH, Chen PJ, Lai MY and Chen DS. Hepatitis B genotypes correlate with clinical outcomes in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2000; 118:554-9

17. Yang HI, Yeh SH, Chen PJ, et al. Associations between hepatitis B virus genotype and mutants and the risk of hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100:1134-43

18. Wong VW, Chan SL, Mo F, et al. Clinical scoring system to predict hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B carriers. *J Clin Oncol* 2010; 28:1660-5

19. Yang HI, Sherman M, Su J, et al. Nomograms for risk of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B virus infection. *J Clin Oncol* 2010; 28:2437-44

20. Thompson AJ, Nguyen T, Iser D, et al. Serum hepatitis B surface antigen and hepatitis B e antigen titers: disease phase influences correlation with viral load and intrahepatic hepatitis B virus markers. *Hepatology* 2010; 51:1933-44

21. Nguyen T, Thompson AJ, Bowden S, et al. Hepatitis B surface antigen levels during the natural history of chronic hepatitis B: a perspective on Asia. *J Hepatol*

2010; 52:508-13

22. Jaroszewicz J, Calle Serrano B, Wursthorn K, et al. Hepatitis B surface antigen (HBsAg) levels in the natural history of hepatitis B virus (HBV)-infection: a European perspective. *J Hepatol* 2010; 52:514-22

23. Brunetto MR. A new role for an old marker, HBsAg. *J Hepatol* 2010; 52:475-7

24. Kao JH, Chen PJ and Chen DS. Recent advances in the research of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma: epidemiologic and molecular biological aspects. *Adv Cancer Res* 2010; 108:21-72

25. Chan HL, Wong VW, Tse AM, et al. Serum hepatitis B surface antigen quantitation can reflect hepatitis B virus in the liver and predict treatment response. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5:1462-8

26. Tseng TC, Liu CJ, Su TH, et al. Serum Hepatitis B Surface Antigen Levels Predict Surface Antigen Loss in Hepatitis B e Antigen Seroconverters. *Gastroenterology* 2011; 141:517-525 e2

27. Lik-Yuen Chan H, Lai-Hung Wong G, Tse CH, Chan HY and Wai-Sun Wong V. Viral Determinants of Hepatitis B Surface Antigen Seroclearance in Hepatitis B e Antigen-Negative Chronic Hepatitis B Patients. *J Infect Dis* 2011; 204:408-14

28. Tseng TC, Liu CJ, Yang HC, et al. Determinants of spontaneous surface antigen loss in hepatitis B e antigen-negative patients with a low viral load. *Hepatology* 2012; 55:68-76

29. Chen JD, Yang HI, Iloeje UH, et al. Carriers of inactive hepatitis B virus are still at risk for hepatocellular carcinoma and liver-related death. *Gastroenterology* 2010; 138:1747-54

30. Brunetto MR, Oliveri F, Colombatto P, et al. Hepatitis B surface antigen serum levels help to distinguish active from inactive hepatitis B virus genotype D carriers. *Gastroenterology* 2010; 139:483-90

31. Yang HI, Yuen MF, Chan HL, et al. Risk estimation for hepatocellular

carcinoma in chronic hepatitis B (REACH-B): development and validation of a predictive score. *Lancet Oncol* 2011; 12:568-74

32. Liu CJ, Huang WL, Chen PJ, Lai MY, Kao JH and Chen DS. End-of-treatment virologic response does not predict relapse after lamivudine treatment for chronic hepatitis B. *World J Gastroenterol* 2004; 10:3574-8

33. European Association For The Study Of The L. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2012; 57:167-85

34. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology* 2009; 50:661-2

圖表：

Figure1

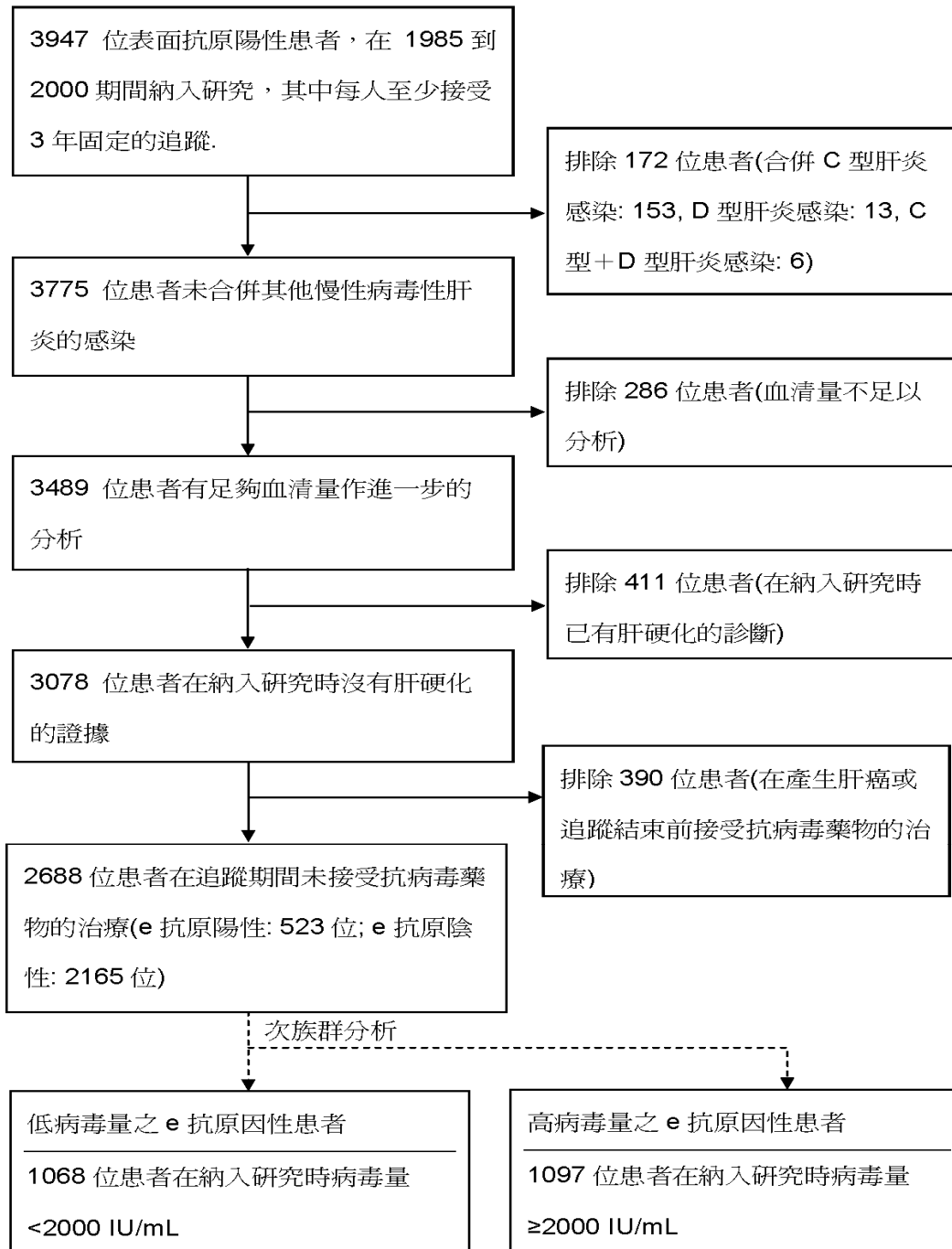
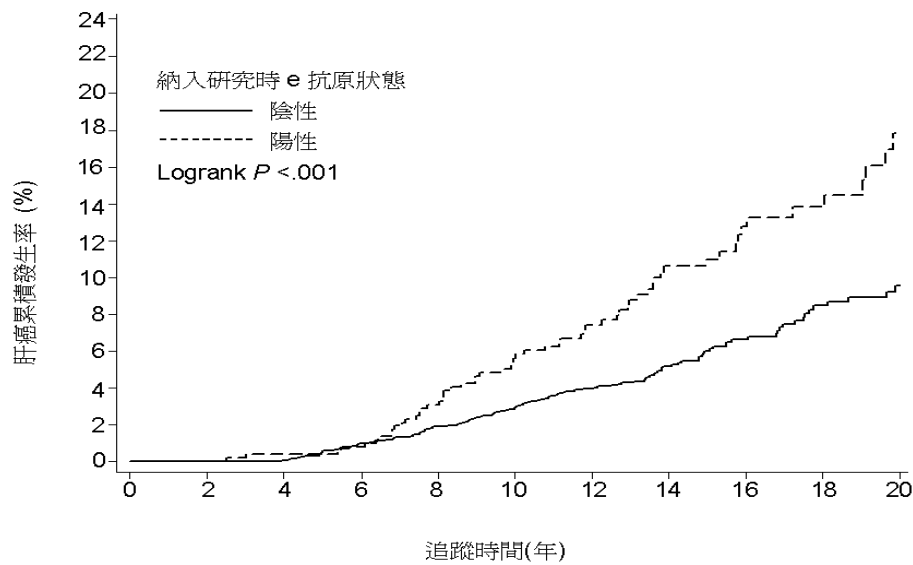


Figure2A

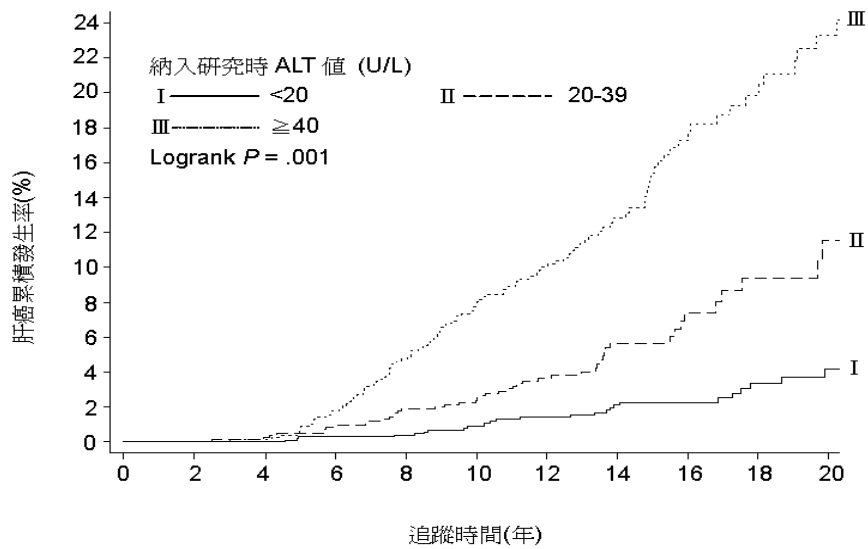


暴露於風險的人數 (number at risk)

納入研究時 e 抗原狀態

陰性	2165	2165	2164	2142	2106	1938	1516	1050	649	421	291
陽性	523	523	521	519	504	463	376	274	187	132	91

Figure2B

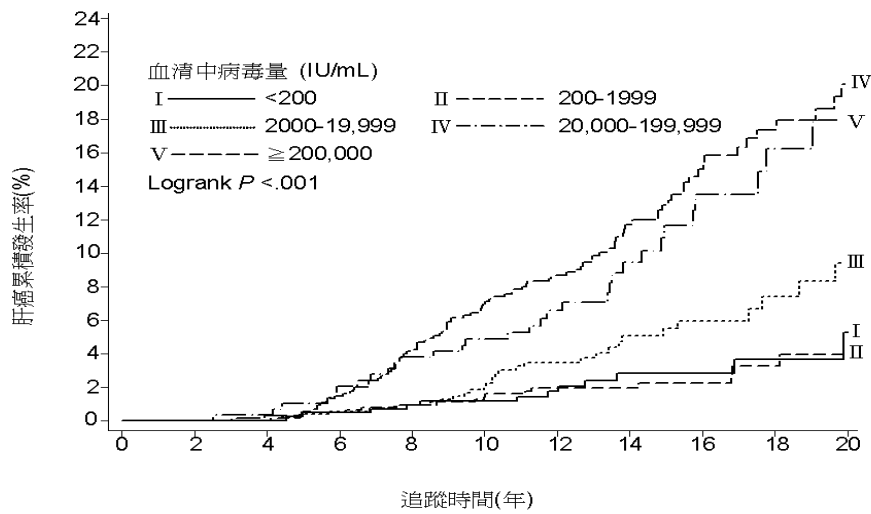


暴露於風險的人數 (number at risk)

納入研究時 ALT 值 (U/L)

<20	1051	1051	1051	1047	1040	974	813	646	453	307	212
20-39	854	854	852	846	826	755	563	357	198	114	79
≥40	783	783	782	768	744	672	516	321	185	132	91

Figure2C

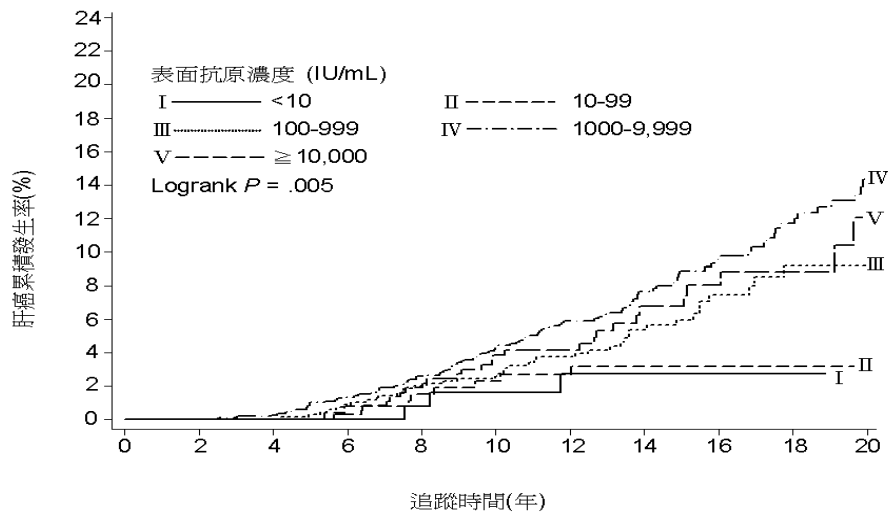


暴露於風險的人數 (number at risk)

納入研究時血清中病毒量 (IU/mL)

<200	438	438	438	435	428	394	307	221	137	91	60
200-1999	649	649	649	645	638	595	487	354	228	146	98
2000-19999	555	555	555	552	546	500	386	265	173	114	80
20000-199999	292	292	291	286	278	255	190	141	90	59	40
≥200000	754	754	752	743	720	657	522	343	208	143	104

Figure2D



暴露於風險的人數 (number at risk)

納入研究時表面抗原濃度 (IU/mL)

<10	129	129	129	129	126	113	85	56	21	9	7
10-99	268	268	268	265	262	248	192	128	76	54	37
100-999	703	703	703	697	684	631	484	353	220	135	92
1000-9999	1215	1215	1212	1198	1175	1080	868	603	400	281	196
≥10000	373	373	373	372	363	329	263	184	119	74	50

Figure3A

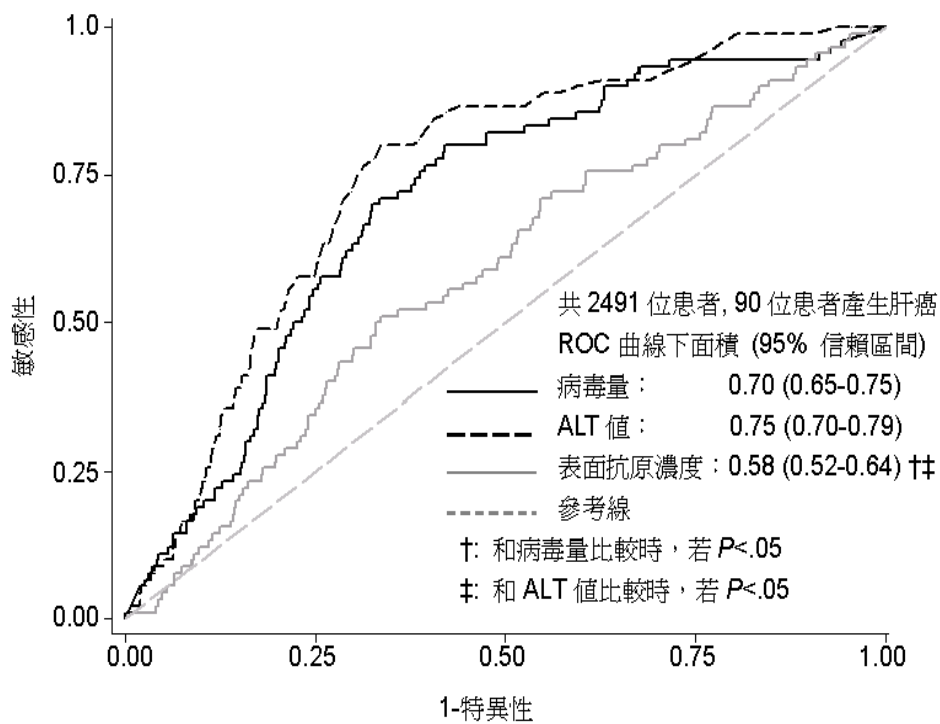


Figure3B

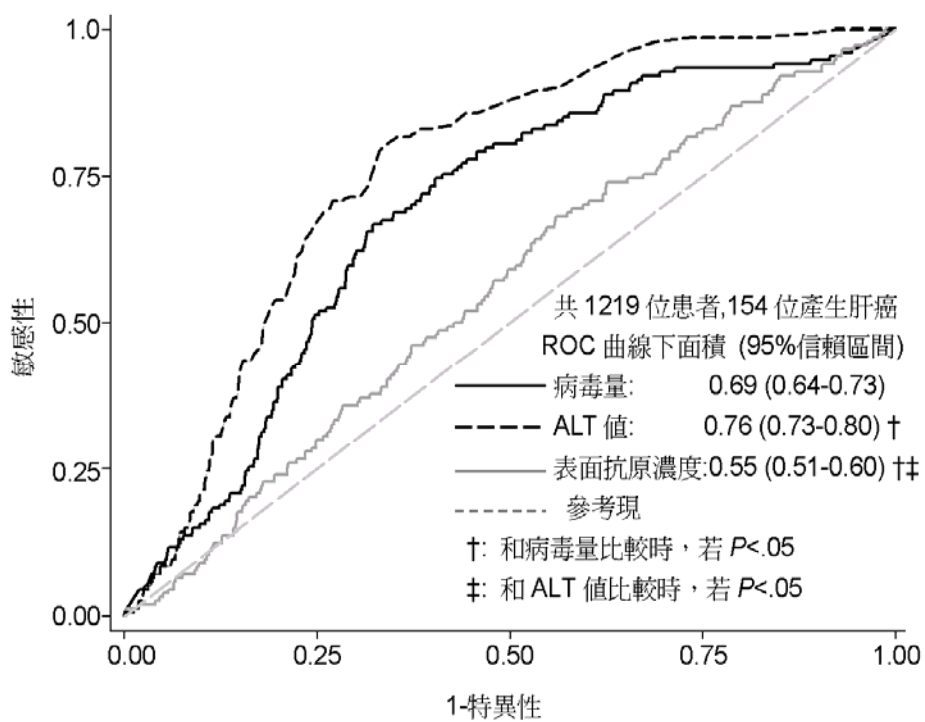
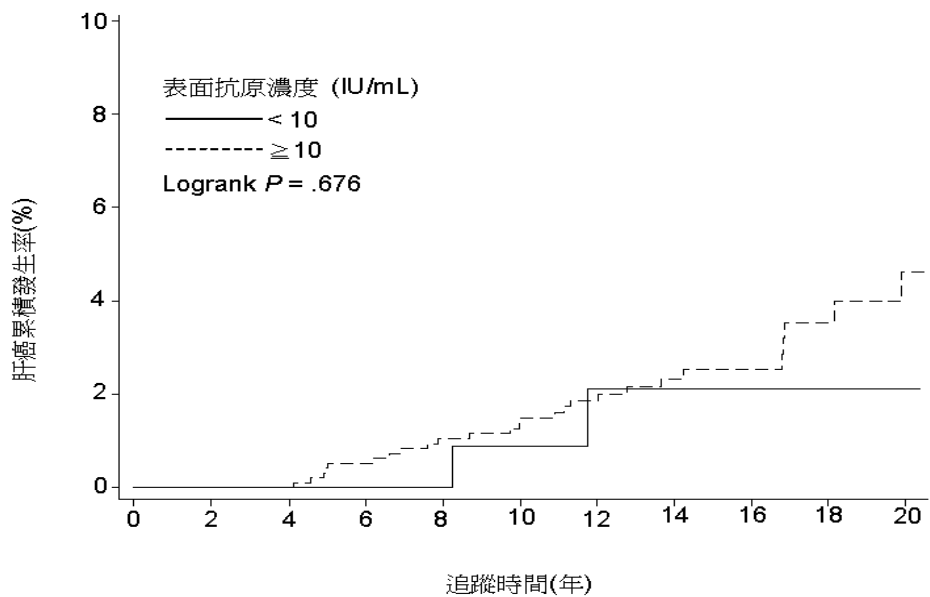


Figure4A

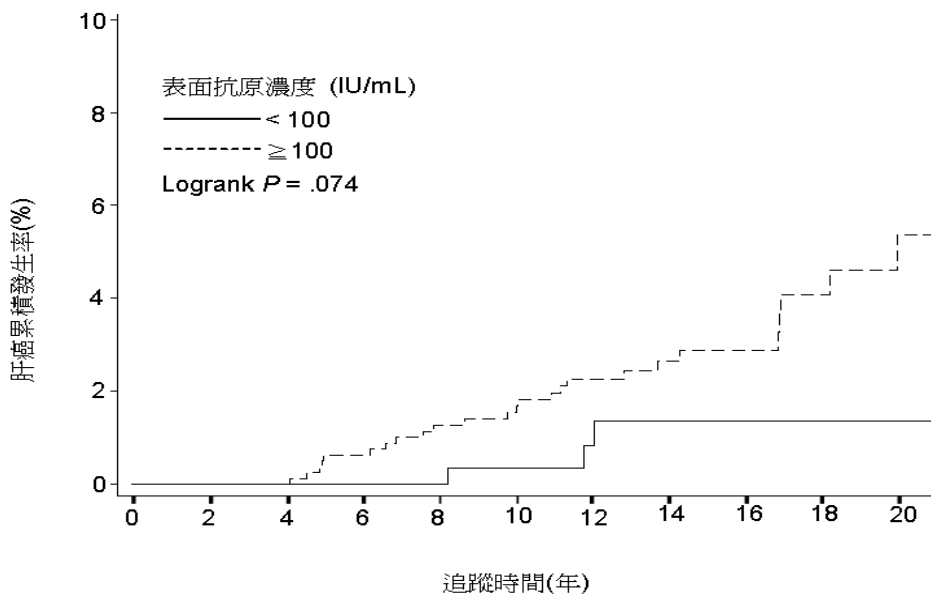


暴露於風險的人數 (number at risk)

納入研究時表面抗原濃度 (IU/mL)

< 10	117	117	117	117	115	102	77	52	21	9	6
≥ 10	951	951	951	944	932	871	705	514	336	221	147

Figure4B

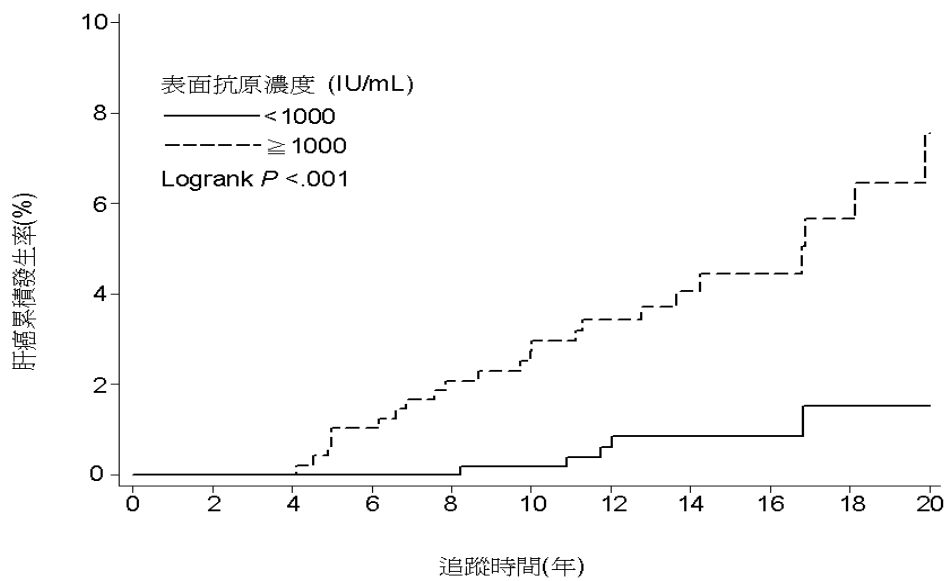


暴露於風險的人數 (number at risk)

納入研究時表面抗原濃度 (IU/mL)

< 100	284	284	284	284	280	260	199	135	71	46	32
≥ 100	784	784	784	778	767	713	583	431	286	184	122

Figure4C



暴露於風險的人數 (number at risk)

納入研究時表面抗原濃度 (IU/mL)

	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20
<1000	585	585	585	584	578	536	418	306	180	108	72
≥ 1000	483	483	483	477	469	437	364	260	177	122	82

Figure5

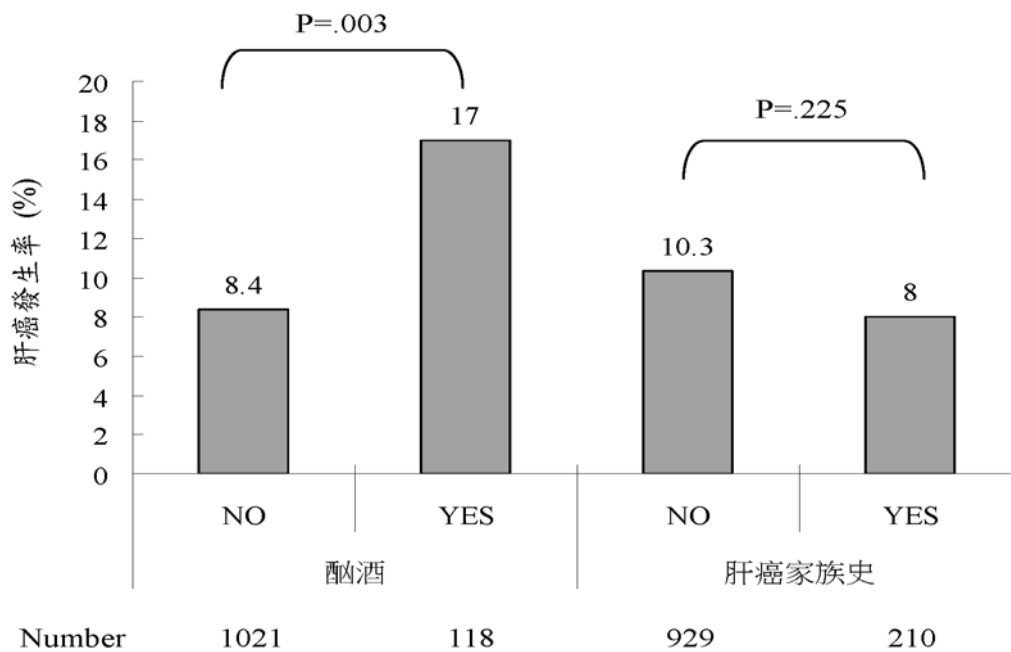


Table 1 2688 慢性 B 型肝炎患者的納入研究時的基本資料

	病人數(%)
性別	
女性	1054 (39.2)
男性	1634 (60.8)
納入研究時的年紀	
28-39	1407 (52.3)
40-49	763 (28.4)
50-59	369 (13.7)
≥ 60	149 (5.5)
血清中 ALT 值 (U/L)	
<20	1051(39.1)
20-39	854 (31.8)
≥40	783 (29.1)
血清中 e 抗原	
陰性	2165 (80.5)
陽性	523 (19.5)
血清中病毒量 (IU/mL)	
<15	150 (5.6)
15-199	288 (10.7)
200-1999	649 (24.1)
2000-19,999	555 (20.7)
20,000-199,999	292 (10.9)
≥200,000	754 (28.1)

血清中表面抗原濃度	
(IU/mL)	129 (4.8)
<10	268 (10.0)
10-99	703 (26.2)
100-999	1215 (45.2)
1000-9999	373 (13.9)
≥10,000	
病毒基因型†	
B	1308 (80.7)
C	312 (19.3)

† 僅偵測 e 抗原陽性或是病毒量 ≥ 2000 IU/mL 患者之病毒基因型。

Table 2.單變項分析 2688 位慢性 B 型肝炎患者產生肝癌的因子

	病人數	追蹤人年	產生肝癌人數	年發生率 (每 100,000 人年)	風險比 (95%信賴區間)	P 值
性別						
女性	1054	15440.3	37	239.6	1.0	
男性	1634	23986.8	154	642.0	2.7 (1.9-3.8)	<.001
納入研究時的年紀						
28-39	1407	21236.5	62	292.0	1.0	
40-49	763	11152.4	54	484.2	1.7 (1.2-2.5)	.004
50-59	369	5164.7	43	832.6	3.0 (2.1-4.5)	<.001
≥ 60	149	1873.5	32	1708.0	6.9 (4.5-10.6)	<.001
血清中 ALT 值 (U/L)						
<20	1051	16611.0	27	162.5	1.0	
20-39	854	11908.6	49	411.5	2.8 (1.8-4.5)	<.001
≥40	783	10907.6	115	1054.3	7.2 (4.7-11.0)	<.001
血清中 e 抗原						
陰性	2165	31588.6	127	402.0	1.0	
陽性	523	7838.6	64	816.5	2.0 (1.5-2.7)	<.001
血清中病毒量 (IU/mL)						
<200	438	6454.6	12	185.9	1.0	
200-1999	649	9780.3	17	173.8	0.9 (0.4-1.9)	.824

2000-19,999	555	8141.4	30	368.5	2.0 (1.0-3.9)	.044
20,000-199,999	292	4223.6	32	757.6	4.1 (2.1-8.0)	<.001
≥200,000	754	10827.1	100	923.6	5.1 (2.8-9.2)	<.001
血清中表面抗原						
濃度 (IU/mL)						
<10	129	1735.8	3	172.8	1.0	
10-99	268	3916.0	8	204.3	1.1 (0.3-4.2)	.881
100-999	703	10269.6	43	418.7	2.3 (0.7-7.3)	.171
1000-9999	1215	18077.3	108	597.4	3.2 (1.0-10.0)	.048
≥10,000	373	5428.5	29	534.2	2.9 (0.9-9.5)	.080
病毒基因型†						
B	1308	19154.7	93	485.5	1.0	
C	312	4327.1	69	1594.6	3.4 (2.5-4.6)	<.001

†僅偵測 e 抗原陽性或是病毒量 ≥2000 IU/mL 患者之病毒基因型

Table 3. 單變項及多變項分析 1068 位 e 抗原陰性且合併病毒量小於 2000 IU/mL 的患者產生肝癌的因子

	病人 數	追蹤人 年	年發生率 (每 100,000 人年)	風險比 (95%信賴區 間)	P 值	多變項調整之 風險比(95% 信賴區間)	P 值
性別							
女性	468	6956.7	86.3	1.0		1.0	
男性	600	8988.6	255.9	3.0 (1.2-7.3)	.018	2.2 (0.9-5.9)	.099
納入研究時的 年紀							
28-39	565	8590.2	81.5	1.0		1.0	
40-49	317	4819.3	186.8	2.3 (0.9-6.2)	.097	3.5 (1.3-9.4)	.014
50-59	132	1821.6	384.3	5.1(1.8-14.8)	.002	11.8(3.9-35.5)	<.001
≥ 60	54	714.2	840.1	11.7 (3.9-35.3)	<.001	38.5 (11.2-132.1)	<.001
血清中 ALT 值 (U/L)							
<20	582	9143.0	65.6	1.0		1.0	
20-39	328	4629.3	172.8	3.0 (1.0-8.6)	.046	2.2 (0.7-6.9)	.187
≥40	158	2173.1	690.3	11.7 (4.5-30.3)	<.001	11.8 (4.3-32.7)	<.001
血清中病毒量 (IU/mL)							
<200	438	6454.6	185.9	1.0		1.0	
200-1999	630	9490.7	179.1	1.0 (0.5-2.0)	.898	0.9 (0.4-1.9)	.691

血清中表面抗							
原濃度(IU/mL)							
<1000	585	8585.1	58.2	1.0		1.0	
≥1000	483	7360.2	326.1	5.4 (2.1-14.2)	.001	13.0 (4.6-37.0)	<.001

附錄：(計畫產出名稱)

1. Tseng TC, Liu CJ, Yang HC, Su TH, Wang CC, Chen CL, Kuo SF, Liu CH, Chen PJ, Chen DS, Kao JH: High levels of hepatitis B surface antigen increase risk of hepatocellular carcinoma in patients with low HBV load. *Gastroenterology* 142:1140-1149 e3, 2012

2. Tseng TC, Liu CJ, Yang HC, Su TH, Wang CC, Chen CL, Fang-Tzu Kuo S, Liu CH, Chen PJ, Chen DS, Kao JH: Determinants of spontaneous surface antigen loss in hepatitis B e antigen-negative patients with a low viral load. **Hepatology** 55:68-76, 2012

計畫編號：DOH101-DC-1013

行政院衛生署疾病管制局 101 年度科技研究發展計畫

計畫名稱：B 型肝炎防治政策研究邁向消除 B 型肝炎：進一步降低幼兒 B 型肝炎帶原率及 B 型肝炎患者之病程進展和抗病毒療效研究

子計畫 4：健保給付慢性 B 型肝炎治療藥物之療效和效益評估

研究報告

執行機構：台大醫院

總計畫主持人：陳定信

子計畫主持人：高嘉宏

研究人員：陳培哲、劉俊人、劉振驊、陳祈玲、蘇東弘

執行期間：101 年 1 月 1 日至 101 年 12 月 31 日

*本研究報告僅供參考，不代表本署意見，如對外研究成果應事先徵求本署同意

封面

目錄

摘要

(1)中文摘要 第 3 頁

(2)英文摘要 第 4 頁

本文

(一) 前言 第 6 頁

(二) 材料與方法 第 14 頁

(三) 結果..... 第 20 頁

(四) 討論 第 28 頁

(五) 結論與建議 第 31 頁

(六) 計畫重要研究成果及具體建議 第 32 頁

(七) 參考文獻 第 33 頁

(八) 圖、表..... 第 37 頁

附錄：本期發表論文目錄..... 第 63 頁

中文摘要：

台灣之慢性肝炎主要由 B 型肝炎病毒感染所造成。目前在台灣，除了有短、長效型兩種干擾素之外，也有另外 4 種核苷(酸)類似物 (nucleos(t)ide analog)，包括干安能(lamivudine)，干適能 (adefovir dipivoxil)，貝樂克 (entecavir) 以及喜必福 (telbivudine)。本計畫擬探究慢性 B 型肝炎患者，接受長效型干擾素、貝樂克及喜必福等藥物治療，其短期及長期追蹤的效果和效益評估。

我們經過三年的研究，在 e 抗原陽性患者方面，總共收納了 228 位接受長效型干擾素、170 位接受貝樂克、53 位接受喜必福治療。在 e 抗原陰性患者方面，總共收納了 71 位接受長效型干擾素、148 位接受貝樂克及 91 位接受喜必福治療。我們發現 e 抗原陽性之慢性 B 型肝炎患者接受半年的長效型干擾素、及 3 年貝樂克或喜必福治療，於第 3 年結束時，可以分別達到 55%、85%及 69%肝功能正常化；44% (病毒量低於 2000 IU/mL)、93%及 60%病毒量未檢出；48%、67%及 66%e 抗原陰轉的累積發生率，及 39%、43%及 35%的 e 抗原血清轉換累積發生率。長效型干擾素治療 3 年約有 3%表面抗原消失率。口服藥抗藥性的比率在喜必福約為 37%，在貝樂克約為 1.6%。另外，B 型肝炎病毒的核心啟動子突變，及宿主白血球抗原 rs3077 G/G 基因型可以預測接受長效型干擾素治療後較早的 e 抗原血清轉換。

在 e 抗原陰性之慢性 B 型肝炎患者接受一年的長效型干擾素、及 3 年貝樂克及喜必福治療，於第 3 年結束時，可以分別達到 73%、88%及 74%肝功能正常化；64% (病毒量低於 2000 IU/mL)、94%及 82%病毒量未檢出。長效型干擾素治療 3 年約有 13%表面抗原消失率及 4%的表面抗原轉換率。口服藥抗藥性的比率在喜必福約為 24%，在貝樂克為 0%。

經過成本效益的分析，我們發現在 e 抗原陽性的患者，長效型干擾素對於肝功能正常化、e 抗原陰轉及 e 抗體血清轉換的本益比最佳，而貝樂克則是在病毒量未檢出的本益比最佳。將干擾素治療當作基準，分別計算使用貝樂克或是喜必福相較於干擾素治療的邊際成本效益比：貝樂克在肝功能正常化、病毒量未檢出的邊際成本效益較喜必福為高且在 e 抗原消失的邊際成本效益比與喜必福相似。對於 e 抗原陰性的患者，我們發現長效型干擾素治療在在肝功能正常化及病毒量未檢出兩項中的本益比均較貝樂克或喜必福為差。經過邊際成本效益比的計算，在肝功能正常化的部分，貝樂克比喜必福有成本效益。而在病毒量未檢出的部分，則是喜必福較優。但整體考量目前治療準則、長期使用藥物之病毒抗藥性及追蹤檢驗的長期支出，口服藥仍是貝樂克較有長期的成本效益。

關鍵詞：慢性 B 型肝炎治療、長效型干擾素、貝樂克、喜必福、成本效益分析

英文摘要：

The major cause of chronic hepatitis in Taiwan is hepatitis B infection. Currently, there are conventional and pegylated interferon, lamivudine, adefovir, entecavir and telbivudine available for therapy. This project is to investigate the short term and long term benefits for patients receiving pegylated interferon, entecavir and telbivudine treatment.

After 3 years' study, for HBeAg-positive carriers, we enrolled 228 patients receiving pegylated interferon, 170 receiving entecavir and 53 receiving telbivudine therapy. Among HBeAg-negative carriers, we enrolled 71, 148 and 91 to receive pegylated interferon, entecavir and telbivudine therapy, respectively. Among HBeAg-positive patients, after receiving 0.5-year pegylated interferon and 3-year entecavir/telbivudine therapy, at the end of the 3rd year, we found the ALT normalization rate was 55%, 85% and 69% respectively, the HBV-DNA-negativity rate was 44% (HBV-DNA < 2000 IU/mL), 93% and 60% (HBV-DNA < 60 IU/mL) respectively. The cumulative incidence rate was 48%, 67% and 66% respectively in HBeAg loss and 39%, 43% and 35% for HBeAg seroconversion. There are 3% HBsAg loss rate in those receiving pegylated interferon therapy. The drug resistance rate was 37% and 1.6 % in patients receiving telbivudine and entecavir, respectively. Basal core promoter mutation and the rs3077 G/G genotype (HLA DPA1 region) may predict earlier e antigen seroconversion among patients receiving pegylated interferon therapy.

Among HBeAg-negative patients, after receiving 1-year pegylated interferon and 3-year entecavir/telbivudine therapy, at the end of the 3rd year, we found the ALT normalization rate was 73%, 88% and 74% respectively, the HBV-DNA-negativity rate was 64% (HBV-DNA < 2000 IU/mL), 94% and 82% (HBV-DNA < 60 IU/mL) respectively. There are 13% HBsAg loss and 4% HBsAg seroconversion rate in those receiving pegylated interferon therapy. The drug resistance rate was 24% in patients receiving telbivudine and none in entecavir therapy.

After cost-effective analysis, we found among HBeAg-positive carriers, pegylated interferon therapy had the best cost-effectiveness (C/E) ratio for ALT normalization, HBeAg loss and seroconversion. Entecavir had the best C/E ratio in HBV-DNA negativity. Taking pegylated interferon for reference, entecavir has a lower incremental cost-effectiveness ratio (ICER) in ALT normalization and HBV_DNA negativity, and similar ICER in HBeAg loss compared with telbivudine. For HBeAg-negative carriers, we found the C/E ratio in pegylated interferon is inferior to entecavir and telbivudine in terms of ALT normalization and HBV-DNA negativity. Compared with telbivudine, entecavir has a lower ICER in ALT normalization but higher ICER in HBV-DNA negativity. However, considering current treatment guideline, long-term drug resistance and the expenses during follow-up visits, entecavir has a better long-term cost-effectiveness in oral anti-HBV

therapy.

Keyword : Chronic hepatitis B treatment, pegylated interferon, entecavir, telbivudine, cost effectiveness analysis

前言：

台灣之慢性肝炎主要由 B 型肝炎病毒感染所造成，根據 2007 年最新的統計，在台灣 20 歲以上成年人 B 型肝炎表面抗原的陽性率為 17.3%，亦即約有 300 萬人為 B 型肝炎的帶原者。病毒性肝炎會逐漸演變成肝硬化及肝細胞癌，根據衛生署 2006 年的資料統計，肝硬化是國人十大死因的第七位，每年約 5000 人死亡；肝細胞癌是國人十大癌症死因的第二位，每年約有 8000 人死亡。如何預防及治療慢性 B 型肝炎以減少肝硬化及肝癌的發生，是國人非常關心的健康課題。

隨著 B 型肝炎病毒自然病程的認識，我們已經逐漸瞭解其預防及治療的方式。在台灣，B 型肝炎最重要的感染途徑是由母親傳給新生兒之周產期傳染，故我國政府自民國 73 年起展開全面性的 B 型肝炎疫苗預防接種，至今已屆滿 29 年且有相當理想的效果：將兒童的 B 型肝炎帶原率由 10% 降至 1% 以下，同時也大幅降低新生兒猛爆性肝炎及兒童肝癌的發生率。(1) 另一方面，由於醫療及衛生教育的進步，現在已經全面篩檢輸血血品中的肝炎病毒，倡導安全性行為，普及使用可拋式針頭，因此目前成年人感染 B 型肝炎的比率也逐年下降。然而仍約有 6% 因故未能接種疫苗或 10% e 抗原陽性或是高病毒量孕婦之新生兒，因疫苗/免疫球蛋白接種無效而可能變為慢性帶原者，再加上原有約 300 萬的成人 B 型肝炎帶原者，故往後三十年間，慢性 B 型肝炎病毒感染及相關併發症仍舊是國人健康的大敵。

依照病人 e 抗原的有無、血清病毒量的高低及肝功能的變化，臨床上可以將慢性 B 型肝炎感染分成四個階段：免疫耐受期 (Immune tolerance phase)、免疫清除期 (Immune clearance phase)、不活動帶原期 (Inactive carrier state) 及 e 抗原陰性慢性 B 型肝炎 (HBeAg-negative chronic hepatitis B)。慢性 B 型肝炎病毒感染者平均約有三分之一會處在慢性肝炎的階段，其相較於不活動期的帶原者有更高的機會進展至肝硬化 (每年約 2-10%)，隨之而來的是肝細胞癌 (每年 2-8%) 和肝衰竭 (每年 3-5%) 的發生。(2) 究竟哪些因子會加速肝硬化或是肝癌的發生？一項針對台灣慢性 B 型肝炎患者大規模長期追蹤的 REVEAL-HBV 研究指出，對於 3,582 位年紀為 30 到 65 歲的慢性 B 型肝炎的患者長期追蹤 11 年之後，病人初始時血清中 B 型肝炎病毒量越高，產生肝硬化及肝癌的機率越大。(3, 4) 從慢性 B 型肝炎患者的自然病史來看，長期肝臟的發炎，會導致肝臟纖維化，併發肝硬化及肝癌。而其中肝臟細胞破壞的嚴重度，又和發生在免疫廓清期 (immune clearance phase) 及再活化期 (reactivation phase) 中的慢性 B 型肝炎急性發作 (acute exacerbation) 的頻率和程度有關。而如何使病人藉由治療，儘早產生 e 抗原血清轉換 (HBeAg seroconversion) 來結束免疫廓清期，並減少病毒再活化 (reactivation) 的機會，便成為目前治療所努力的目標。因此，對於所有

慢性 B 型的病人應積極適時的給予抗病毒藥物治療降低病毒量，以期遏止肝硬化或是肝癌等併發症的發生。

慢性 B 型肝炎的治療，在最近的 10 年內，進展相當迅速。美國肝病學會在 2007 年提出慢性 B 型肝炎的治療準則，其中建議根據病人的 e 抗原狀態、血清病毒量、ALT 值及肝臟切片的活性作為治療的參考。(5)治療的短期目標包括：ALT 的正常化（生化學目標），e 抗原的陰轉或 e 抗體的出現、血清病毒量的下降（病毒學目標）及肝臟組織中肝炎活性或纖維化的改善（組織學目標）；而中期目標是表面抗原清除並產生表面抗體；長期目標是減少肝硬化、肝癌的生成，降低死亡率。幾個大型臨床試驗指出，抗病毒藥物或是干擾素的治療可以獲得不錯的短期效果，然而這些治療是否可以達到終極的長期目標，包括降低肝硬化、肝癌的發生及死亡率則仍不是很清楚。(6)由於肝炎進展至肝癌需要數十年的時間，這些問題的解答仍待更多、更長期對於治療患者的追蹤研究。

目前在台灣，除了有短、長效型兩種干擾素之外，也有另外 4 種核苷(酸)類似物（nucleos(t)ide analog），包括干安能(lamivudine)，干適能（adefovir dipivoxil），貝樂克（entecavir）以及喜必福（telbivudine）。我國健保體系自民國 92 年 10 月 1 日起施行「慢性 B、C 型肝炎藥物給付試辦計畫」，針對符合治療標準者逐步放寬治療給付的時程，增加治療的藥物及適應症，給予 12 至 36 個月的藥物治療，迄今已許多患者接受治療。對於 e 抗原陽性的患者，吾人希望藉由治療，達到 e 抗原血清轉換，以長期降低病毒的複製；對於 e 抗原陰性的患者，吾人希望藉由治療達到長期病毒消失；同時藉由治療，達成減少肝硬化、肝癌及死亡的最終目標。而現在許多治療 B 型肝炎的藥物，有很多全球臨床試驗的結果，但在國內，由於 B 型肝炎傳染途徑，以及病毒基因型或人種和國外的不同，所以治療的療效和成本效益，可能和國外的報告不盡相同。由於長效型干擾素、貝樂克及喜必福是較新上市的藥品，因此一定需要有國內的資料來評估，以作為日後治療政策調整的參考。因此本研究的目的，是為了瞭解各個健保給付的藥物之療效和成本效益，以及病毒和宿主因子對於療效的影響，試著找出最適合治療的患者與藥物的組合以及治療的時程，以調整「慢性 B、C 型肝炎藥物給付試辦計畫」的治療準則，嘉惠更多需要治療的患者。

目前各種抗病毒藥物的作用機轉及療效已有很多的研究報告。這裡僅針對本研究所要探討的幾種藥物：長效型干擾素、貝樂克及喜必福深入分析。

1. 長效型干擾素

干擾素除了抗病毒作用外，同時有免疫調控（immunomodulatory）的機轉。目前 Pegylated interferon- α 2a (PegIFN- α 2a) 於台灣被核准使用於慢性 B 型肝炎的治療，每週 180 微克（mcg）皮下注射一次，療程為 24 到

48週。對於e抗原陽性的患者，在一個第三期臨床試驗中，總共有814名病人分別單獨使用PegIFN- α 2a、干安能，或是合併PegIFN- α 2a及干安能治療48週，評估治療結束後6個月的效果，發現單獨使用PegIFN- α 2a的效果比單獨使用干安能或是合併療法的效果更好：ALT正常率41%，e抗原轉換率32%，32%患者HBV DNA低於 10^5 copies/mL，14%患者病毒量低於400 copies/mL及約3%的表面抗原陰轉率。(7)整體來說，對於接受干擾素治療的患者，約有三至四成的病人能達到生化學及病毒學的治療目標。相較於其他的口服類核苷（酸）藥物，干擾素有較好的治療後持續性（off-treatment durability），在治療後追蹤4到8年，有八成的病人能維持治療反應。(5)長效型干擾素治療，有機會可以達到表面抗原消失的中期目標。在分析一群接受PegIFN- α 2b干擾素治療的e抗原陽性的慢性B型肝炎患者，對於其中64位干擾素反應者（interferon responder），於治療結束後追蹤發現分別有81%及30%的e抗原及表面抗原消失率。(8)

另一個對於386位B型肝炎e抗原陰性患者治療的臨床試驗，分別單獨使用PegIFN- α 2a、干安能，或是合併PegIFN- α 2a及干安能治療48週，評估治療停止後6個月的效果，發現干擾素單獨治療組有21%可以於治療結束時降低表面抗原小於100 IU/mL。治療結束時的表面抗原與治療後的病毒量或是將來的表面抗原清除非常相關。(9)

2. 貝樂克

貝樂克在2005年經美國食品藥物管理局通過。其作用機轉是藉由抑制B型肝炎病毒聚合酶三種活性：（1）鹼基引發（Priming）（2）反轉錄複製HBV負股（Reverse transcription）（3）HBV正股DNA的合成來抑制B型肝炎病毒的複製。可用於治療野生型或是對干安能有抗藥性的B型肝炎病毒株。

在一個715名e抗原陽性患者的大型臨床試驗中，比較貝樂克及干安能治療一年的效果，發現在肝臟組織學進步（72% vs 62%， $p=0.009$ ）、病毒量消失（67% vs 36%， $p<0.001$ ）、及ALT正常化（68% vs 60%， $p=0.02$ ）的這幾個項目中，貝樂克都顯著優於干安能。在接受48週的藥物治療後檢測病毒量降低的程度，在貝樂克為 $6.9 \log_{10}$ copies/mL，而干安能為 $5.4 \log_{10}$ copies/mL（ $p<0.001$ ）。e抗原轉換的比率，貝樂克為21%，干安能為18%（ $p=0.33$ ）。(10)而當貝樂克治療延長至兩年時，其降低ALT、病毒量及e抗原陰轉的比率也隨之升高。(11)長期使用貝樂克的安全性很高，在另一個臨床研究中（ $n=673$ ），發現使用五年的貝樂克產生抗藥性的比率極低，只有1%左右，而且都是發生於帶有干安能抗藥性病毒的病人身上。(12)

當貝樂克用於e抗原陰性的病人時（ $n=648$ ），相較於干安能治療，不論是組織學的進步（70% vs 61%， $p<0.05$ ），病毒量降低（90% vs 72%， $p<0.05$ ），或是ALT正常化（78% vs 71%， $p<0.05$ ），在統計上都有顯著的差距。(13)

3. 喜必福

喜必福在2006年經美國食品藥物管理局通過。其作用機轉是藉由抑制DNA聚合酶來抑制HBV的複製，只對野生型病毒有效。對於e抗原陽性的病人時，使用喜必福相較於干適能而言，在第24週有較高比例達到血清中病毒量消失（39% vs 12%， $p=0.001$ ），在第52週時血清中平均病毒量值亦較低（ $3.01 \log_{10}$ vs $4.00 \log_{10}$ copies/mL， $p=0.004$ ）。但對於ALT正常化、e抗原消失或是轉換則沒有顯著的差別。(14)在另一個比較使用喜必福與干安能治療慢性B型肝炎患者的多中心臨床試驗，其中e抗原陽性的患者，在治療52週後，發現不論是病毒量降至低於 10^5 copies/mL（75.3% vs 67%， $p=0.005$ ）、組織學上的改善（64.7% vs 56.3%， $p=0.01$ ）及血清中病毒量消失（60% vs 40.4%， $p<0.001$ ），喜必福均有較佳的效果。對於e抗原陰性的病人，在治療52週後，使用喜必福相較於干安能而言，只在血清中病毒量消失有較佳的結果（88.3% vs 71.4%），但對於ALT正常化或是肝臟組織學的改善並沒有顯著的差別。於一個大規模的GLOBE試驗，比較使用喜必福及干安能兩年的結果，發現不論是e抗原陽性或是陰性的病人，喜必福都比干安能有較高的病毒量消失率及較低的抗藥性。(15)

接著要探討各種影響療效的B型肝炎病毒因子，包括血清中病毒量、病毒基因型、前核心子（precore stop codon）和核心啟動子（basal core promoter）的突變株，表面抗原定量等。這些因子對於B型肝炎患者接受治療時，e抗原血清轉換，及血清轉換後，是否發生病毒再活化的情形均可能有影響。過去研究指出，接受傳統型干擾素治療的e抗原陽性患者，若病毒量小於200pg/ml（約 5×10^7 copies/ml），則反應較佳。(16)而對於使用長效型干擾素治療的患者，在治療48週的情形下，若治療前病毒量小於 10^9 copies/ml，則e抗原血清轉換率可達50%。(16)對於口服藥物，大多研究顯示治療前病毒量的高低，和治療成效無關。(5)不過治療中病毒量的變化，卻和治療效果有關。香港一項針對干安能治療e抗原陽性患者的研究指出，若是病毒量能在治療第四週即降至低於2000 IU/ml，則可以有效的預測病人在使用干安能5年後，保有理想反應(ideal response)（包括e抗原陰轉、血清中病毒量小於400 IU/ml、ALT正常，以及無干安能抗藥病毒株出現）。(17)類似情形亦可在使用喜必福（telbivudine）的病人身上觀察到：對於e抗原陽性的患者，若在治療後第6個月可以達到血清中病毒量低於60 IU/ml，則在治療2年後，有49%患者可達到e抗原陰轉，85%病人ALT正常化，86%達到持續性病毒抑制，以及98%病人無抗藥病毒株。因此治療中病毒量的變化，的確和e抗原血清轉換有關。

依照B型肝炎病毒全長基因體核苷酸序列的差別，目前已經訂定出8種不同的基因型，除了分佈的地區不同，也影響不同的預後及治療效果。吾人和REVEAL-HBV研究均指出，病毒基因型C感染者產生肝癌

的相對危險性，較基因型 B 高。(18, 19)而病毒基因型 B 感染者，比起病毒基因型 C 感染者，有較早且較高的機會產生 e 抗原陰轉。(20-22) 另一項長期追蹤的研究中指出，病毒基因型 C 感染者相較於病毒基因型 B 感染者，有較高的機會進入再活化期。(23)不同基因型對於治療的影響，也一直是我們有興趣的課題。B 型肝炎病毒基因型會影響傳統干擾素的療效，例如基因型 A 或 B 的慢性 B 型肝炎患者，相較於基因型 D 或 C 的患者，接受干擾素治療的效果較好，但對於類核苷(酸)藥物而言，則不具明顯影響。(24)對於接受干安能治療的 e 抗原陽性患者，病毒基因型 B 及 C 的 e 抗原轉換率相差不多(25, 26)。不過若是針對干安能治療後達到 e 抗原血清陰轉患者的持久率(durability)，在治療結束停藥追蹤 12 個月後，病毒基因型 B 較基因型 C 感染者少產生病毒再活化或復發。(27)

由於 B 型肝炎病毒之反轉錄酶在複製時所產生的高錯誤率，B 型肝炎病毒在複製過程中，會產生某些突變，而其中包括前核心子 (precore stop codon, G1896A) 突變，使病毒無法製造 e 抗原；另外核心啟動子 (basal core promoter, A1762T/ G1764A) 兩個核苷酸的點突變，則會使 e 抗原的製造降低約 70%。REVEAL-HBV 研究指出，前核心子突變株，所產生肝癌的危險性，比起野生株 (wild type) 來的低；核心啟動子突變株，所產生肝癌的危險性，則比起野生株來的高。可見這兩種的突變株，對於 B 型肝炎的自然病史，均扮演重要的角色。前核心子及核心啟動子突變株對於傳統型及長效型干擾素治療 e 抗原陽性患者的影響，目前尚無定論，原因可能包括過去研究之療程長短不同、治療前 ALT 數值高低不同、對於治療成功定義不同，以及前核心子及核心啟動子突變盛行率較低(約 10-30%)。但大部分研究認為前核心子的突變株，相對於野生型(wild type)，對於傳統型干擾素治療 e 抗原陽性的患者，可能會有類似或是較佳的 e 抗原血清清除或是陰轉率。(28)至於核心啟動子突變株也和前核心子突變株相似，比起野生型，對於傳統型干擾素治療 e 抗原陽性的患者，可能會有類似或是較佳的 e 抗原血清清除或是陰轉的反應。(28) 而若以接受干安能治療的 e 抗原陽性患者為例，治療前前核心子及核心啟動子突變株的角色，同樣沒有定論。但我們的研究指出，以 12-18 個月的干安能治療 116 位 e 抗原陽性，ALT 大於 5 倍正常值高限以上患者，治療前具前核心子突變株相較於野生型者，其治療結束時 e 抗原消失的比例為 76.9%及 50% ($P=0.015$)，而核心啟動子突變株存在與否對於 e 抗原消失率則沒有明顯的差異。(26)但這項觀察的結果，是否可以推廣到其他口服藥物，以及治療前 ALT 數值較低患者，則有待進一步的確認。

B 型肝炎表面抗原是診斷、追蹤及治療的指標。自從表面抗原可以定量之後，這個指標就開始被廣泛探討其於臨床上的應用。(29)治療前較低的表面抗原濃度、治療中表面抗原濃度較早、較快降低及下降幅度

越大，或是治療結束時表面抗原濃度越低，均被發現可以預測長效型干擾素治療後持續病毒反應及表面抗原陰轉。(9, 30-35) 一個香港的研究指出，使用長效型干擾素及干安能合併治療時，治療前的表面抗原濃度低於10,000 IU/mL 或是治療結束時的表面抗原濃度低於1,500 IU/mL 可以預測治療結束後一年 B 型肝炎病毒量小於 10,000 copies/mL。(31) 另一個研究發現當 e 抗原陰性的患者接受長效型干擾素治療時，治療中第12週的血清表面抗原濃度下降超過0.5 log 或是治療中第24週的血清表面抗原濃度下降超過1 log，可以預測持續病毒反應。(34)而這些 e 抗原陰性的患者接受長效型干擾素治療結束時(48週)的表面抗原濃度下降超過1 log 及表面抗原濃度低於10 IU/mL 與治療結束3年後表面抗原清除的情形高度相關。(9)

接下來要討論宿主因子對於療效的影響。人類白血球抗原(human leukocyte antigen, HLA)是一個重要的宿主基因因子，可以透過呈現抗原給 T-淋巴球來調節免疫反應。(36)慢性 B 型肝炎患者的急性發作，被認為與人類白血球抗原第一型所調控的 T-淋巴球影響的免疫反應所造成。HLA-DRB1 被認為與急性 B 型肝炎感染後，與病毒的清除或續存有關。(37)最近的研究指出，帶有 HLA-DRB1*1101 的台灣男性，可能與臨床上較輕微的慢性 B 型肝炎有關。(37)另外一個日本的研究指出，HLA-DPA1 和 HLA-DPB1 變異的情形可以造成慢性 B 型肝炎的長期感染或是病毒清除。(38)然而，人類白血球抗原特定單模式種(haplotype)對於慢性 B 型肝炎接受治療效果的影響目前仍有很多不清楚的地方。從國外 C 型肝炎患者接受長效型干擾素的研究發現，IL-28B 核苷酸多變性(SNP, single nucleotide polymorphism)於各個種族分佈不同，也導致非洲、歐美與亞洲人不同的干擾素治療效果。(39)因此，我們也會在同樣是接受長效型干擾素治療的 B 型肝炎病人族群，探求這個 SNP 在台灣人分佈的情形以及對於治療的影響。

最後是 B 型肝炎患者接受不同藥物治療的成本效益分析 (Cost-effectiveness analysis, CEA)。由於目前各種抗病毒藥物的治療成本均不低，究竟哪一種抗病毒藥物進行治療時成本效益最高即成為重要課題。在最近有一個由健保資料庫中，分析「慢性 B、C 型肝炎藥物給付試辦計畫」的成本效益研究。總共 1479 人完成干安能治療完成並追蹤 6 個月，統計發現，e 抗原陽性患者其 HBeAg 的清除率約在 50%左右，而 e 抗體出現的比率約有 38%。利用馬可夫模式分析成本效益及邊際成本效益比 (incremental cost-effectiveness ratio, ICER)，進一步發現慢性 B 型肝炎以 lamivudine 治療的差異成本效性比為 225,880 NTD/QALY。參考美國、加拿大、英國、澳洲等地相關研究、及世界衛生組織所提出(發展中國家)三倍 GDP 的建議，於臺灣地區慢性 B 型肝炎患者使用 lamivudine 治療，應可以算是相當具有成本效益。隨著長效型干擾素、貝樂克及喜必福上市後，這些藥物的治療成本更高，因此除了瞭解各種

藥物的療效外，也需要儘速瞭解各種治療的成本效益。

為了能夠更全面的評估台灣北，中，南各地治療的效果，我們將聯合包括台大醫院，台大醫院雲林分院、臺北市立聯合醫院仁愛院區、慈濟醫院台北分院、國泰醫院、台中榮民總醫院，以及高雄醫學大學附設醫院，一起完成病人的蒐集和分析，以下是就各個目標予以詳述：

1. e 抗原陽性患者接受長效型干擾素(Pegylated interferon- α 2a)治療，產生 e 抗原血清轉換以及表面抗原消失之發生率以及病毒和宿主因子的影響

對於 e 抗原陽性的患者，接受一年的長效型干擾素已被證實能增加 e 抗原血清轉換率，(7)而在歐美 B 型肝炎病毒以基因型 A 為主的族群中發現，在接受一年的治療，之後三年的追蹤後，有 11% 的病人會產生表面抗原消失。(8)我國從民國 94 年將長效型干擾素納入健保給付。不過目前對於 e 抗原陽性的患者，只有給付半年，因此，療程略短的治療，對於以 B 型肝炎病毒基因型 B 和 C 為主的我國，治療的療效如何，以及治療前和治療中，是否有任何的預測因子，值得進一步探討。我們將聯合 7 家醫院，預計納入 100-150 位病人，同時完整的蒐集治療前，治療 3 個月，治療結束，治療結束後 6 個月，以及最後一次追蹤的血清。吾人將探討半年長效型干擾素的治療，對於 e 抗原陽性患者產生 e 抗原血清轉換以及表面抗原消失之發生率，同時將分析治療前病毒基因型和突變株對於治療是否有預測的效果。

2. e 抗原陰性患者接受長效型干擾素治療，產生表面抗原消失之病毒和宿主因子

長效型干擾素對於 e 抗原陰性的患者，同樣有治療的效果，從過去國外的研究中指出，有 21% 的病人接受 48 週的長效型干擾素治療後三年內，達到表面抗原降低的效果。(9)同時治療中表面抗原的減少的幅度，也能預測治療結束後 24 週，病毒學的反應。(34)因此吾人將收集 50-100 位 e 抗原陰性的患者，接受 48 週長效型干擾素治療，同時蒐集治療前，治療 3 個月，6 個月，治療結束，以治療結束 6 個月的血清，藉此探討，長效型干擾素在台灣對於 e 抗原陰性的患者治療的療效，以及治療前和治療中，病毒量，病毒基因型及突變株，對療效的影響，以期能找到一群對長效型干擾素反應最佳之 e 抗原陰性的患者。

3. e 抗原陽性及陰性患者接受貝樂克(Entecavir)治療療效之病毒和宿主因子的探討

從過去的研究中指出，使用貝樂克治療的 e 抗原陽性患者，第一年和第二年的 e 抗原血清轉換率分別為 21%(10)和 31%(11)。台灣從民國 97 年開始將貝樂克納入健保的用藥，因此，吾人預計將納入 100-150 位 e 抗原陽性病人，探討治療結束時的 e 抗原血清轉換率，以及治療前的

病毒量，病毒基因型和變異株，以及治療 6 個月的病毒量，對於治療結束時的成功率，以及抗藥性的預測效果。

另一方面，由於 e 抗原陰性患者產生肝炎病毒再活化，導致 e 抗原陰性的肝炎發作比率漸高，且隨著有效的疫苗欲 B 型肝炎預防接種之後，e 抗原陽性的帶原者逐漸減少，因此，我們也預計收集 100-150 位 e 抗原陰性的患者，探討接受貝樂克治療後的療效。

4. e 抗原陽性及陰性患者接受喜必福(telbivudine)治療，產生 e 抗原血清轉換之病毒和宿主因子的探討

從過去的研究中指出，使用喜必福治療的 e 抗原陽性患者，第一年和第二年的 e 抗原血清轉換率分別為 23%(40) 和 29.6%(15)。台灣從民國 97 年開始將喜必福納入健保的用藥，因此，吾人預計將納入 50-100 位 e 抗原陽性病人，探討治療結束時的 e 抗原血清轉換率，以及治療前的病毒量，病毒基因型和變異株，以及治療 6 個月的病毒量，對於治療結束時的成功率，以及抗藥性的預測效果。另一方面，我們也預計收集 50-100 位 e 抗原陰性的患者，探討接受喜必福治療後的療效。

5. 長效型干擾素、貝樂克及喜必福治療的成本效益分析

吾人希望藉由此次治療追蹤研究，收集各種治療方式的醫療及追蹤成本，比較其治療效果，進行成本效益(cost-effectiveness ratio)及邊際成本效益比 (incremental cost-effectiveness ratio, ICER) 之分析，以期能找到最經濟有效的治療組合。

本子計畫主要在探討慢性 B 型肝炎患者接受各種抗病毒藥物時影響療效的藥物、病毒及宿主因子及成本效益，期能發現最適合治療的組合，調整「慢性 B、C 型肝炎藥物給付試辦計畫」所給付的對象及時程，以最經濟的效果，達到最高的療效。從防疫的角度來看，當吾人可用更有效的策略控制及治療慢性 B 型肝炎帶原者時，則其相關的水平及垂直傳染皆可能因而減低，因此新感染的患者預期會逐年減少。

材料與方法：

一、受試者選擇

(一) 納入條件

年齡於 18 歲以上，於台大醫院，國泰醫院，臺北市立聯合醫院仁愛院區，亞東醫院，慈濟醫院台北分院，台中榮總，以及高雄醫學大學附設醫院等醫院追蹤及治療的慢性 B 型肝炎患者。其中，

1. 慢性 B 型肝炎患者定義：表面抗原陽性超過 6 個月。

2. e 抗原陽性患者定義：e 抗原陽性超過 6 個月

3. e 抗原陰性患者定義：e 抗原陰性超過 6 個月

這些患者每 3-6 個月會回到上述醫院定期接受肝功能檢驗及腹部超音波檢查。且於開始接受抗病毒藥物治療後，願意接受定期回診、抽血及提供相關資料以供研究分析。此追蹤至少至治療中止後 1 年。我們將收集相關病史並將這些血液檢體冰存在 -20°C 的冰箱，提供後續血清學及病毒學相關分析。

(二) 排除條件

年紀小於 18 歲、合併慢性 C 型肝炎病毒或後天免疫不全病毒感染、每日飲酒超過 20 公克的習慣性飲酒者、自體免疫性肝炎、代償不良之肝硬化、癌症患者、已接受過器官移植者、接受免疫抑制劑者、控制不良的自體免疫疾病、心臟病、肺臟病、神經疾病、精神病及糖尿病、毒癮患者、婦女於受試其間不願意接受避孕者。於長效型干擾素受試者，血紅素少於 10g/dL 或具有血紅素異常疾病、嗜中性白血球少於 1,500/ μL 、血小板少於 90,000/ μL

二、研究方法

這是一個回溯性及前瞻性的研究，我們自 2009 年底開始，聯合台大醫院，台大醫院雲林分院、國泰醫院、臺北市立聯合醫院仁愛院區、慈濟醫院台北分院、台中榮民總醫院以及高雄醫學大學附設醫院等醫院開始收集接受抗病毒藥物治療及追蹤的慢性 B 型肝炎患者進入這個研究。醫師會記錄治療中的肝功能及 B 型肝炎相關的血清或病毒指標，各種與治療相關的副作用、病毒抗藥性，並依據亞太肝病醫學會 (The Asian Pacific Association for the Study of the Liver) 建議的治療準則，進行常規的臨床處置。若是停藥後，亦繼續追蹤患者之臨床資料。患者回診檢驗時，經患者同意留存的剩餘檢體，我們會進行 B 型肝炎相關的分子生物學檢驗。最後，治療的效果及藥物成本會進行成本效益的分析。詳細的研究進行步驟如下。

(一) 抗病毒藥物治療

患者接受抗病毒藥物的治療，是依據目前健保「全民健康保險加強慢性 B、C 型肝炎治療試辦計畫」的規定為主，配合肝膽胃腸科醫師臨床判斷為輔，決定患者開始接受抗病毒藥物的治療。主要開始治療的時機是依據亞太肝病醫學會（The Asian Pacific Association for the Study of the Liver）建議的治療準則：

1. 開始治療的條件

(1).e 抗原陽性患者：

A. ALT 大於正常值 5 倍以上

B. ALT 介於正常值 2-5 倍之間，且 HBV DNA>20000 IU/mL

(2).e 抗原陰性患者：

半年內相隔三個月，有兩次 ALT 大或等於正常值 2 倍，且 HBV DNA>2000 IU/mL

(3).不論 e 抗原，若發生肝臟代償不全的現象（如：Bil(T)>2mg/dL，或 PT 延長>3sec）

(4).肝硬化的患者：

A. 血清 HBV DNA>2000 IU/mL

B. 超音波診斷為肝硬化並食道或胃靜脈曲張，或超音波診斷為肝硬化併脾腫大

2. 治療藥物療程

(1)長效型干擾素：Pegylated interferon- α 2a (Pegasys, Roche) 180ug weekly
e 抗原陽性患者：治療 6 個月，e 抗原陰性患者：治療 12 個月

藥物調整

A、當 absolute neutrophil count (ANC) <750/ μ L 或 platelet <50,000/ μ L 時，peginterferon alfa-2a 減量為每週 90 μ g 注射一次。

B、當 ANC <500/ μ L 或 platelet <30,000/ μ L 時，peginterferon alfa-2a 暫時中止治療。

C、當 ANC >750/ μ L 或 platelet >50,000/ μ L 時，重新開始 peginterferon alfa-2a 治療，劑量為每週 90 μ g 注射一次。

D、當嚴重或危及生命之副作用發生時，中止治療。

E、當一般副作用發生時，由治療醫師視評估臨床病患調整治療藥物劑量。

(2)貝樂克：Entecavir (*Baraclude, BMS*) 0.5mg daily

治療時間12-36個月

藥物調整

A. 當一般副作用發生時，由治療醫師視評估臨床病患調整治療藥物劑量。

B. 當產生抗藥性時，目前建議合併干擾素治療

(3)喜必福：Telbivudine (*Sebivo, Novartis*) 600mg daily

治療時間 12-36 個月

藥物調整

- A. 當受試者於治療中肝功能突然上升，且經過鑑定為喜必福抗藥株時，則要同時加上干適能10mg daily合併治療。
 - B. 受試者於治療中肌酸激酶有不正常的上升，由治療醫師視評估臨床病患調整治療藥物劑量或終止治療。
 - C. 當產生抗藥性時，目前建議可以合併干適能治療或是轉換為貝樂克（1mg）治療
- (4).對於肝硬化的患者，給予長期治療

3. 治療目標

- (1). e 抗原陽性患者：自 e 抗原轉陰後，血清中 HBV DNA 消失開始，需要另外間隔六個月以上，第二次檢測血清中 HBV DNA 仍消失，即可停藥。
- (2). e 抗原陰性患者：自血清中 HBV DNA 消失開始，需要另外檢測間隔六個月以上兩次 HBV DNA 均消失，即可停藥。
- (3). 病毒量消失的標準，口服抗病毒藥（貝樂克、喜必福）是 60 IU/mL，而長效型干擾素的治療標準為 2,000 IU/mL。

4. 抗藥性定義

- (1). 若患者均按時服藥，治療中血清的 B 型肝炎病毒量從最低點上升超過 10 倍
- (2). 檢測病毒的基因體，定序常見的抗藥性位點

(二) 臨床檢查及檢驗

我們依據醫療常規，會於每 3-6 個月追蹤患者的肝功能，及施行腹部超音波檢查。若患者同意，我們會同時收集治療前、治療後第 3 個月、6 個月、及往後每 6 個月的血清檢體，並冰存於-20°C 的冰箱。於治療前收集患者的全血檢體，抽取 genomic DNA，並冰存於-20°C 的冰箱。

(三) B 型肝炎血清學的檢驗

血清中 HBsAg、anti-HBs、HBeAg、anti-HBe 等的檢驗，都是使用亞培的試驗套組 (Abbott Laboratories, Abbott Park, IL, USA)。

1. 檢驗治療前，及治療後每 6 個月的 HBeAg 及 anti-HBe
2. 檢驗治療前，及治療後第 12 個月、24 個月、36 個月的 HBsAg
3. 若 HBsAg 陰轉，再加驗 anti-HBs

(四) B 型肝炎病毒分子生物學檢驗

1. 血清中 B 型肝炎病毒量之定量以及基因型的檢測
藉由 QIAamp DNA Blood Mini Kit (Qiagen Inc., Valencia, CA)

先抽出血清中的 HBV DNA，接著用 real-time PCR 的方式來作定量，並且以 melting curve 的分析，來決定病毒之基因型。病毒定量的範圍，從 $20-10^{10}$ IU/mL。(41)

- (1). 檢驗治療前，及治療後第 6 個月、12 個月、18 個月（或治療結束）及治療後 6 個月的 HBV DNA。
- (2). 檢驗治療前的病毒基因型

2. Precore stop codon (1896), basal core promoter (1762/1764) 之序列檢測

Precore stop codon 和 basal core promoter 的序列，會利用之前已經建立的方法，先完成 nested PCR 之後再予以直接定序。(42)

3. 單核苷酸多形性檢測

利用已從周邊白血球細胞萃取出來的基因體 DNA，藉由 Applied Biosystems 檢驗平台的 TaqMan® SNP Genotyping 檢驗套組，我們會進行白血球抗原(HLA)-DP (rs3077 and rs9277535)、HLA-DQ (rs2856718 and rs7453920) 等位點的基因多形性檢驗，以尋找與治療有關的宿主因子。

三、統計考慮

(一) 統計方法

描述性統計的值將以平均值（標準差）及百分比來表示。連續性變項間的比較將使用 Student's T 或是 One-way ANOVA 檢驗，而類別變項間的檢驗將使用卡方檢定。病毒抗藥性、e 抗原消失或是 e 抗原血清轉換的累積發生率將利用存活分析的方式進行。P 值為雙尾檢定，且小於 0.05 代表有統計學上顯著的差距。所有的統計分析將由 Stata software (8.2, StataCorp., College Station, TX, USA) 進行。

(二) 成本效果分析

本研究利用成本效性研究(Cost-effectiveness analysis, CEA)為分析方法進行決策分析。與一般決策分析方法之步驟相同，第一步建立研究架構；第二步藉由本追蹤性研究中收集所需參數、進一步以數量化方式彙整出各參數之最佳估計值。再配合藥物價格，實際抗藥性、換藥的情形畫出決策樹狀圖，並計算本益比(cost-effectiveness ratio)及邊際成本效益比 (incremental cost-effectiveness ratio, ICER)，以期能找到最經濟有效的治療組合。

成本效果分析圖見圖十二。若是新治療較舊治療來的有效，且費用較便宜，則其落在成本效果分析圖的第四象限，則此一新的治療很有

成本效益。另一種情形，若新治療的成本較高，且效果較差，則落在成本效果分析圖的第二象限，最沒有成本效益，則我們必需拒絕新的治療方式。在二、四象限間有一個灰色地帶 (area of uncertainty)，若落在這個區域，則必須權衡成本跟效果，以選擇是否採用新的治療。

本研究採健保支出之觀點，只考量藥物費用相關成本。對於臨床常規檢驗、檢查 (腹部超音波) 及門診費用，或是隱性成本 (患者看診之交通費、無法工作減少的收入等) 均未估算在內。雖然目前的治療準則中，建議 e 抗原消失及陰轉，或是病毒檢測不到為治療目標，在增加一定時間 (約一年) 的鞏固治療之後，可以建議停藥。但是根據長庚醫院最近的研究，即使符合亞太肝病醫學會目前建議的停藥標準 (e 抗原陰性患者達到病毒量偵測不到後，再給予一年及以上的鞏固治療)，使用貝樂克停藥後再復發的比率約為 45.4%，且復發的時間點通常是停藥後 6-9 個月。在我們目前收錄的患者世代中，正開始面臨停藥追蹤的階段，以自己初步的觀察中，停藥後復發的比率隨著停藥越久而逐漸增加，目前確實的數據仍在觀察記錄中。停藥的復發目前依據健保給付的規定，可以重新再給予 3 年的抗藥株治療，如此會大幅增加藥物費用支出。重新治療的成本與最後的疾病狀態以及品質調整生命年數 (Quality-adjusted life-year, QALY)，目前的觀察資料仍不充足，仍待我們進一步的收集。因此本研究暫不使用馬可夫模式估計慢性 B 型肝炎後續疾病進程，及長期治療效果。且目前對於肝硬化的患者，健保給付口服藥長期 (可以終生) 治療。為避免高估藥品的成本效益，因此，本研究選用成本效果分析的目標，為目前治療所建議停藥的短期臨床效果目標，包括治療三年停藥時肝功能正常化、病毒量未檢出、e 抗原消失或是 e 抗原血清轉換。藥物費用長效型干擾素每天藥價為 600 元 (每週一劑，4200 元)，貝樂克 (0.5mg) 為 165 元，喜必福為 119 元，干適能為 187 元。關於接受長效型干擾素或是口服藥治療時的肝功能、病毒量、腹部超音波檢驗及門診回診的費用列於下。使用喜必福時，因為需監測第 3 個月的病毒量，因此會多一次檢測 HBV 病毒量的支出 2,000 元。由於喜必福治療時較常有病毒復發或是抗藥性的情形，因此假設需多 2 次門診回診及檢驗費用，並加驗一次 HBV 病毒量的費用支出為 5620 元。

費用項目	單價	長效型干擾素		口服藥	
		治療	追蹤	治療	追蹤
門診費	660	每月一次	每 3 月一次	每 3 月一次	每 3 月一次
全血球計數 (CBC+D/C)	270	每月一次	每 3 月一次	每 3 月一次	每 3 月一次
肝功能檢查 (AST/ALT)	100	每月一次	每 3 月一次	每 3 月一次	每 3 月一次
腎功能檢查 (BUN/Cre)	80			每 3 月一次	每 3 月一次
甲種胎兒蛋白 (AFP)	200	每 6 月一次	每 6 月一次	每 6 月一次	每 6 月一次
HBsAg/HBeAg	500	每 3 月一次	每 3 月一次	每 3 月一次	每 3 月一次
HBV 病毒量	2000	每 6 月一次	每 12 月一次	每 6 月一次	每 6 月一次
追蹤性超音波	643	每 6 月一次	每 6 月一次	每 6 月一次	每 6 月一次
每年費用		20,046	9,806	12,126	12,126

由於目前健保給付的時程為三年，因此我們就以治療三年的肝功能正常化、病毒量偵測不到、e 抗原消失或是 e 抗原血清轉換做為治療的效果，並估計三年藥物、門診及檢驗費用的總支出以進行成本效果分析。我們首先會進行本益比的分析，再來，利用長效型干擾素治療當作基準，分別計算貝樂克及喜必福相較於干擾素的邊際成本效益比，以間接比較貝樂克及喜必福間的成本效益。

本益比（代表每達到一單位效益所需的成本）：

$$\frac{\text{成本}}{\text{效益}}$$

邊際成本效益比（代表與治療 B 相比，治療 A 每增加一單位效益所需額外增加的成本）：

$$\frac{\text{成本 A} - \text{成本 B}}{\text{效益 A} - \text{效益 B}}$$

結果：

一、長效型干擾素治療

(一) e 抗原陽性患者接受長效型干擾素治療 [表一、二]

我們聯合台大醫院，台大醫院雲林分院、國泰醫院、臺北市立聯合醫院仁愛院區、慈濟醫院台北分院、台中榮民總醫院以及高雄醫學大學附設醫院等醫院總共收集了 228 符合受試條件的患者。其中男性 167 位 (73%)，平均年齡 35 歲。他們接受了平均 30 週的治療，且 80% 的病人接受了約 6 個月 (≤ 36 週) 的治療，而 20% 的患者接受了約 12 個月的治療 (>36 週)。患者治療前 ALT 值 44% 為正常值的 2-5 倍，44% ALT 超過正常值 5 倍以上。患者平均病毒量為 6.54 log IU/mL，且 90% 的患者之血清病毒量高於 20,000 IU/mL。而 B 型肝炎病毒基因型，66% 為基因型 B，34% 為基因型 C。其中平均的 B 型肝炎表面抗原為 4.01 log IU/mL。[表一]

這些患者接受平均 30 週的治療之後，肝功能回復正常 (<40 IU/mL) 的比率為 27.7%，且逐漸上升至 37.9% (停藥後 6 個月) 及 55.1% (約停藥後 1.5 年)。[圖一] 在治療結束時約有 41.1% 的患者病毒量低於 2,000 IU/mL，停藥後 6 個月是 34.7%，而停藥後 1.5 年上升至 44.3%。[圖二] e 抗原消失的比率，從停藥時的 23%，逐漸上升至 34.3% (停藥後 6 個月) 及 47.7% (停藥後 1.5 年)。[圖三] 相似的，e 抗原陰轉且 e 抗體出現的比率亦由停藥時的 21.1%，逐步上升至 29.5% (停藥後 6 個月) 及 38.6% (停藥後 1.5 年)。[圖四] 另外，約有 2% 的患者達到表面抗原消失，且逐漸上升至 3% (停藥後 1.5 年)。[圖五]

(二) e 抗原陰性患者接受長效型干擾素治療 [表三、四、五]

在台大醫院總共收案了 71 位 e 抗原陰性的患者，接受了平均約 52 週的長效型干擾素的治療。其中中男性共 61 位 (86%)，平均年齡為 46 歲。治療前未接受過抗病毒藥物治療者為 50 位 (70%)。患者治療前肝功能 (ALT) 的平均值為 144 IU/L，41 位患者 (58%) 的 ALT 值為正常值的 2-5 倍，14 位患者的 ALT 值為正常值的 5 倍以上 (20%)。在治療前患者 HBsAg 平均值為 3.01 log₁₀ IU/mL (n=47)，平均病毒量為 5.65 log₁₀ IU/mL，76% (n=45) 為基因型 B。在治療前，共有 4 位患者 (6%) 為肝硬化。

分析接受治療時的療效，於 61 位接受 12 個月干擾素治療的患者，於治療第 12 個月結束時，其 HBsAg 平均值為 1.22 log₁₀ IU/mL (n=27)，平均病毒量為 2.22 log₁₀ IU/mL (n=44)。此時，有 39% 患者的肝功能回復正常，84% 患者的病毒量低於 2,000 IU/mL。於我們的患者當中，有 6 位患者接受超過 24 個月的干擾素治療，於治療第 24 個月結束時，我們發現這些患者的 HBsAg 平均值為 1.09 log₁₀ IU/mL (n=5)，平均病毒量為

1.37 \log_{10} IU/mL。此時，有 50% 患者的肝功能回復正常，83% 患者的病毒量低於 2,000 IU/mL。另外值得一提的是，總共有 2 位患者接受了 36 個月的長效型干擾素的治療，此時平均 HBsAg 為 -0.16 \log_{10} IU/mL，病毒量為 0.78 \log_{10} IU/mL。這 2 位患者的肝功能均回復正常，且病毒量均低於 2,000 IU/mL。至此時，共有 9 位患者產生表面抗原消失（累積發生率 13.4%），3 位患者產生表面抗原血清轉換（累積發生率 4.3%）。

若分析停藥時及停藥後干擾素的效果，於停藥時平均的 HBsAg 為 1.11 \log_{10} IU/mL (n=22)，病毒量為 2.32 \log_{10} IU/mL (n=35)。肝功能回復正常的比率為 35.9%，而病毒量低於 2000 IU/mL 的比率為 82.9%。分析 54 位於停藥後 12 個月時，平均的 HBsAg 為 1.16 \log_{10} IU/mL (n=22)，病毒量為 3.37 \log_{10} IU/mL (n=33)。肝功能回復正常的比率為 62.9%，而病毒量低於 2,000 IU/mL 的比率為 57.6%。分析 33 位於停藥後 24 個月的患者，平均的 HBsAg 為 0.79 \log_{10} IU/mL (n=18)，病毒量為 2.82 \log_{10} IU/mL (n=28)。肝功能回復正常的比率為 72.7%，而病毒量低於 2,000 IU/mL 的比率為 64.3% (n=28)。分析 16 位於停藥後 36 個月的患者，平均的 HBsAg 為 0.42 \log_{10} IU/mL (n=8)，病毒量為 1.84 \log_{10} IU/mL (n=3)。肝功能回復正常的比率為 81.3%，而病毒量低於 2000 IU/mL 的比率為 66.7% (n=3)。[圖七、八]

進一步分析表面抗原消失及表面抗原轉換的累積發生率。總共追蹤 72,759 個人日中，於 1 年、2 年及 3 年的表面抗原消失累積發生率分別為 7.2%，7.2% 及 13.4%。[圖七]另一方面，在追蹤 77, 181 個人日中，於 1 年、2 年及 3 年的表面抗原轉換發生率分別為 2.8%，4.3% 及 4.3%。[圖九]

(三) e 抗原陽性患者接受口服貝樂克治療 [表六、七]

總共收案 170 位 e 抗原陽性接受貝樂克治療的患者，其中男性 115 位(68%)，平均年齡為 42 歲。其中未接受過抗病毒藥物治療者為 128 位 (75%)。治療前肝功能(ALT)的平均值為 401 IU/L，而 53 位患者(31%)的 ALT 值為正常值的 2-5 倍，84 位患者的 ALT 值為正常值的 5 倍以上 (49%)。在治療前患者 HBsAg 平均值為 3.82 \log_{10} IU/mL (n=101)，平均病毒量為 7.03 \log_{10} IU/mL，50%(n=100)為基因型 B。在治療前，共有 25 位患者 (15%) 為肝硬化。平均接受治療的時間為 33 個月，其中 53 位 (31%) 接受三年以上的治療。

分析接受治療的療效，94% 患者於 6 個月後可以達到病毒量低於 2,000 IU/mL 的效果。治療後 1 年、2 年及 3 年的 HBsAg 分別為 3.38、3.34、3.34 \log_{10} IU/mL。而治療後 1 年、2 年 3 年及 4 年的病毒量分別為 1.61、1.28、1.17 及 1.43 \log_{10} IU/mL。另外分別有 82.2%、85.6%、85.2% 及 85.7% 患者分別在接受一年、二年、三年、四年的治療後達到 ALT 回復正常。[圖一]而病毒學的反應上，接受一年、二年、三年、四年的治

療後，分別有 70.1%、85.3%、93.1%及 90.0%達到 HBV DNA 低於 60 IU/mL。[圖二]

進一步分析 e 抗原消失、e 抗原轉換及藥物抗藥性的累積發生率。我們發現在追蹤 121,710 人日後，於 1 年、2 年、3 年及 4 年的 e 抗原消失累積發生率分別為 26.9%、53.0%、66.9、82%。[圖三]另一方面，在追蹤 140,010 個人日中，於 1 年、2 年、3 年及 4 年的 e 抗原轉換累積發生率分別為 16.7%、35.2%、43.1%及 50.4%。[圖四] 另一方面，在追蹤 170,550 人日後，於 1 年、2 年、3 年及 4 年的藥物抗藥性累積發生率分別為 0%、1.6%、1.6%及 4.3%。[圖六]

(四) e 抗原陰性患者接受口服貝樂克治療 [表六、七]

總共收案 148 位 e 抗原陰性接受貝樂克治療的患者，其中男性 108 位(73%)，平均年齡為 54 歲。其中未接受過抗病毒藥物治療者為 110 位 (74%)。治療前肝功能(ALT)的平均值為 261 IU/L，而 53 位患者(36%)的 ALT 值為正常值的 2-5 倍，50 位患者的 ALT 值為正常值的 5 倍以上 (34%)。在治療前患者 HBsAg 平均值為 3.13 log₁₀ IU/mL (n=68)，平均病毒量為 5.76 log₁₀ IU/mL，64%(n=93)為基因型 B。在治療前，共有 40 位患者(27%)為肝硬化。平均接受治療的時間為 29 個月，其中 35 位(24%)接受三年以上的治療。

分析接受治療的療效，96%患者於 6 個月後可以達到病毒量低於 2,000 IU/mL 的效果。治療後 1 年、2 年及 3 年的 HBsAg 分別為 2.69、2.41、2.62、2.32 log₁₀ IU/mL。而治療後 1 年、2 年 3 年及 4 年的病毒量分別為 1.31、1.05、1.09 及 1.04 log₁₀ IU/mL。另外共有 84.7%、89.1%、87.5%及 94.1%患者分別在接受一年、二年、三年、四年的治療後達到 ALT 回復正常。[圖七]而病毒學的反應上，接受一年、二年、三年、四年的治療後，分別有 90.4%、100%、94.4%及 100%達到 HBV DNA 低於 60 IU/mL。[圖八]

進一步分析藥物抗藥性的累積發生率。我們發現在追蹤 130,470 人日後，於 1 年、2 年、3 年及 4 年的藥物抗藥性累積發生率分別均為 0%，並沒有發現任何有抗藥性的患者出現。[圖十一]

(五) e 抗原陽性患者接受口服喜必福治療 [表八、九]

總共收案 53 位 e 抗原陽性接受喜必福治療的患者，其中男性 37 位 (70%)，平均年齡為 40 歲。其中未接受過抗病毒藥物治療者為 43 位 (81%)。治療前肝功能(ALT)的平均值為 282 IU/L，而 15 位患者(28%)的 ALT 值為正常值的 2-5 倍，23 位患者的 ALT 值為正常值的 5 倍以上 (43%)。在治療前患者 HBsAg 平均值為 3.55 log₁₀ IU/mL (n=26)，平均病毒量為 6.47 log₁₀ IU/mL，53%(n=19)為基因型 B。在治療前，共有 9 位患者 (17%)為肝硬化。平均接受治療的時間為 24 個月，其中 8 位(15%)

接受三年以上的治療。

分析接受治療的療效，83%患者於 6 個月後可以達到病毒量低於 2,000 IU/mL 的效果。治療後 1 年、2 年及 3 年的 HBsAg 分別為 3.61、3.69、3.22 \log_{10} IU/mL。而治療後 1 年、2 年及 3 年的病毒量分別為 1.99、1.61 及 2.25 \log_{10} IU/mL。另外共有 79%、90%及 69%患者分別在接受一年、二年、三年的治療後達到 ALT 回復正常。[圖一]而病毒學的反應上，接受一年、二年、三年的治療後，分別有 51%、67%、60%達到 HBV DNA 低於 60 IU/mL。[圖二]

進一步分析 e 抗原消失、e 抗原轉換及藥物抗藥性的累積發生率。我們發現在追蹤 30,420 人日後，於 1 年、2 年及 3 年的 e 抗原消失累積發生率分別為 24.1%、44.9%、66.0%。[圖三]另一方面，在追蹤 32,550 個人日中，於 1 年、2 年及 3 年的 e 抗原轉換累積發生率分別為 16.9%、29.5%、35.3%。[圖四] 另一方面，在追蹤 38,550 人日後，於 1 年、2 年、3 年的藥物抗藥性累積發生率分別為 8.1%、27.2%、37.2%。[圖六]

(六) e 抗原陰性患者接受口服喜必福治療 [表八、九]

總共收案 91 位 e 抗原陰性接受喜必福治療的患者，其中男性 64 位 (70%)，平均年齡為 54 歲。其中未接受過抗病毒藥物治療者為 82 位 (90%)。治療前肝功能(ALT)的平均值為 185 IU/L，而 32 位患者(35%)的 ALT 值為正常值的 2-5 倍，20 位患者的 ALT 值為正常值的 5 倍以上 (22%)。在治療前患者 HBsAg 平均值為 2.95 \log_{10} IU/mL (n=76)，平均病毒量為 5.04 \log_{10} IU/mL，76%(n=41)為基因型 B。在治療前，共有 37 位患者 (41%) 為肝硬化。平均接受治療的時間為 27 個月，其中 13 位 (14%) 接受三年以上的治療。

分析接受治療的療效，93%患者於 6 個月後可以達到病毒量低於 2,000 IU/mL 的效果。治療後 1 年、2 年及 3 年的 HBsAg 分別為 2.97、2.85、2.75 \log_{10} IU/mL。而治療後 1 年、2 年及 3 年的病毒量分別為 1.37、1.68、1.61 \log_{10} IU/mL。另外共有 75%、76%、74 患者分別在接受一年、二年、三年的治療後達到 ALT 回復正常。[圖七]而病毒學的反應上，接受一年、二年、三年的治療後，分別有 82%、81%、82%達到 HBV DNA 低於 60 IU/mL。[圖八]

進一步分析藥物抗藥性的累積發生率。我們發現在追蹤 72,210 人日後，於 1 年、2 年、3 年的藥物抗藥性累積發生率分別為 1.2%、8.7%、23.7%。[圖十一]

(七) e 抗原陽性患者接受口服喜必福治療，考慮後續因為治療效果或抗藥性因素換藥繼續治療之實際情形 [表十、十一]

由於喜必福治療之抗病毒反應較貝樂克稍差，且偶有肌肉酸痛及肌酸激酶上升的副作用，在加上長期使用之後，抗藥性會逐年增加，因此

臨床醫師在治療半年之後，有時會考慮臨床需要，而進行更換或調整口服藥物的情形。許多臨床試驗均將這樣的患者進行意向分析(Intention-to-treat)，且這樣的分析，才能真實的反應出治療的實際情形。因此，我們也將使用喜必福治療的患者，依照其治療後續調整的情形，分為 1. 單一治療、2. 喜必福合併干適能治療，及 3. 更換為貝樂克治療三個分組進行分析。患者的基本資料見表十。三組患者的年齡、性別、病毒基因型、是否接受過治療、肝硬化比率、治療前的肝功能皆沒有差別。而三組接受喜必福單一治療的期間分別為 29、19 及 12 個月，而後兩組的患者分別繼續合併干適能或是更改為貝樂克的治療。治療前的病毒量分別為 5.92、6.85 及、8.38 \log_{10} IU/mL，則有統計學上顯著的差別(P=.004)。探討換藥的原因，產生抗藥性的患者，多是在平均治療 1.5 年的時候發生(n=13)，之後多是加上干適能合併治療，然而，病毒反應較差或是產生副作用(肌酸肌酶上升)的患者(n=7)，多在平均治療一年時換藥為貝樂克 0.5mg 的治療。

進一步分析三組接受治療中的效果，我們發現在治療一年後，三組病毒量低於 60IU/mL 的比率分別是 97%、42%、86%，有統計學上顯著的差別。然而隨著後續的用藥調整(合併干適能或是更換為貝樂克)，在第二年三組病毒量低於 60IU/mL 的比率分別是 96%、82%及 100%，則在統計學上則沒有差別。

進一步分析 e 抗原消失、e 抗原轉換及藥物抗藥性的累積發生率。我們發現在追蹤 30,417 人日後，三組於 1 年的 e 抗原消失累積發生率分別為 31.9%、0%、14.3%。2 年的 e 抗原消失累積發生率分別為 50.5%、16.7%、84.3%。另一方面，在追蹤 32,537 個人日中，三組於 1 年的 e 抗原轉換累積發生率分別為 20.0%、0%、14.3%。2 年的 e 抗原轉換累積發生率分別為 36.7%、0%、39.3%。

(八) e 抗原陰性患者接受口服喜必福治療，考慮後續因為治療效果或抗藥性因素換藥繼續治療之實際情形 [表十二、十三]

我們也將 e 抗原陰性使用喜必福治療的患者，依照其治療後續調整的情形，分為 1. 單一治療、2. 喜必福合併干適能治療，及 3. 更換為貝樂克治療三個分組進行分析。患者的基本資料見表十二。三組患者的年齡、性別、病毒基因型、是否接受過治療、肝硬化比率、治療前的肝功能及病毒量皆沒有統計學上顯著的差別。而三組接受喜必福單一治療的期間分別為 28、23 及 17 個月，而後兩組的患者分別繼續合併干適能或是更改為貝樂克的治療。治療前的病毒量三組分別為 4.88、5.33 及、6.11 \log_{10} IU/mL(P=.071)。探討換藥的原因，產生抗藥性的患者(n=9)，多是在平均治療 2 年的時候發生，之後多是加上干適能合併治療，然而，病毒反應較差或是產生副作用(肌酸肌酶上升)的患者(n=8)，多在平均治療 1.5 年時換藥為貝樂克 0.5mg 的治療。

進一步分析三組接受治療中的效果，我們發現在治療一年後，三組病毒量低於 60IU/mL 的比率分別是 100%、67%、86%($P=.001$)，有統計學上顯著的差別。然而隨著後續的用藥調整（合併干適能或是更換為貝樂克），在第二年三組病毒量低於 60IU/mL 的比率分別是 95%、67%及 63% ($P=.005$)，在統計學上亦有顯著的差異。

(九) 影響長效型干擾素治療療效的病毒及宿主因子

於這些患者當中的 115 為個案，因為有留存較完整的血清檢體，因此我們在這個次族群當中進行病毒因子的分析。在這 115 位個案中，男性 84 位(73%)，平均年齡 36 歲。治療前 ALT 值 56%為正常值的 2-5 倍，44% ALT 超過正常值 5 倍以上。患者平均病毒量為 6.5 log IU/mL。而 B 型肝炎病毒基因型，63%為基因型 B，37%為基因型 C。關於前核心子的病毒序列分析，26%患者有 G1896A 突變。而核心啟動子的核酸序列分析發現 38%有 A1762T/G1764A 突變。在人類白血球抗原基因基因型檢測部分，我們檢測 rs3077 (HLA-DPA1)、rs9277535 (HLA-DPB1)及 rs8099917(IL28B)三個位點的單一核苷酸多形性(Single nucleotide polymorphism)，結果請見表十四。

於接受 6 個月後的長效型干擾素治療後，e 抗原消失及血清轉換的比率分別為 30.4%及 26.1%。其中有 2 位 (1.7%) 病人在治療 6 個月後達到表面抗原清除的情形。為了尋找預測 e 抗原血清轉換的病毒及宿主因素，從單一變項分析中，我們可以發現治療前之核心啟動子突變 (A1762T/G1764A) (40.9% vs. 17.4%, $P=.005$) 及 rs3077 G/G 基因型(位於 HLA-DPA1 區域，35.3% vs. 12.8%, $P=0.007$)可以預測較高的 HBeAg 血清轉換速率。[表十五]

(十) 比較使用貝樂克及喜必福治療患者的基本資料

為了要進行兩者口服藥物治療效果的比較，我們必須先瞭解服用兩種藥物患者治療前的基本資料比較。[表十六、十七]對於 e 抗原陽性的患者，使用貝樂克及喜必福患者的治療前基本資料包括：年紀、性別、基因型、是否曾接受干安能及其他藥物治療、肝硬化比例、肝功能及表面抗原濃度均相當，但是接受貝樂克治療的患者有較高的病毒量 7.03 log₁₀ IU/mL(vs. 6.47 log₁₀ IU/mL, $P=.022$)。

對於 e 抗原陰性的患者，使用貝樂克及喜必福患者的治療前基本資料包括：年紀、性別、基因型、肝功能及表面抗原濃度均相當，但是接受貝樂克治療的患者有較多人接受過之前的抗病毒藥物治療 (26% vs. 10%, $P=.003$)，較低的比例有肝硬化 (27 vs. 41%)，且有較高的病毒量 5.76 log₁₀ IU/mL(vs. 5.04 log₁₀ IU/mL, $P<.001$)。

整體來說，使用貝樂克治療患者治療前的病毒量顯著較高，因此在比較此兩種藥物時會有選擇偏差 (selection bias)，是我們分析時所必

須注意的。

(十一) e 抗原陽性患者接受長效型干擾素、貝樂克及喜必福治療之成本效果分析（考慮意向分析（Intention-to-treat）後調整藥物及藥價的情形）[圖十三]

由於使用貝樂克的患者僅有極少數的患者經歷抗藥性（三年累積發生率 1.6%），因此這裡將貝樂克的使用假設都是單一治療。長效型干擾素目前健保給付為 6 個月，之後就進入追蹤期。而使用喜必福治療的患者，由我們的資料顯示，平均 1 年的時間左右約有 13% 的病人會因為病毒反應較慢或是副作用的緣故換藥成貝樂克(0.5mg)的治療。另外有 25% 的病人約在 1.5 年的時候會產生抗藥性，從此會轉換為喜必福及干適能合併治療。剩下的患者（佔原來的 62%）會繼續使用喜必福單一治療。由於目前口服藥健保給付的期限是 3 年，因此我們這裡利用實際的情形，估計治療 3 年的成本效用。使用長效型干擾素 24 週的總藥費為 100,800 元，從治療至追蹤至 3 年醫療成本估計為 34,538 元，因此總費用估計為 135,338 元。貝樂克單一治療的藥費為 180,675 元，從治療至追蹤至 3 年醫療成本估計為 36,378 元，因此總費用估計為 217,053 元。喜必福 3 年單一治療的藥費為 130,305 元，但考慮換藥成貝樂克或是加上干適能合併治療藥費增加的情形，再考慮接受各種治療的比率，計算出接受喜必福治療至 3 年總共使用的藥物費用平均為 159,853 元，從治療至追蹤至 3 年醫療成本估計為 40,514 元，因此總費用估計為 200,367 元。[表十八]而效用的估計，則是分別以用藥 3 年結束時的肝功能正常、病毒量未檢出（長效型干擾素病毒量的標準為 2000 IU/mL，而貝樂克、喜必福的病毒量標準為 60 IU/mL）、e 抗原消失及 e 抗原血清轉換為目標。其相關的比率詳列於表十八。

利用成本除以效果可以計算出本益比（C/E ratio），代表每達到一個單位效果所需的藥物費用。[表十九]我們發現，長效型干擾素對於肝功能正常化、e 抗原消失及 e 抗原血清轉換的本益比最佳，而貝樂克則是在病毒量未檢出的本益比最佳。

將干擾素治療當作基準，分別計算使用貝樂克或是喜必福相較於干擾素治療的邊際成本效益比(ICER)。越低的邊際成本效益比則代表增加每單位效益所需的成本比較低，是比較好的治療選擇。我們可以發現貝樂克在肝功能正常化、病毒量未檢出的邊際成本效益比較喜必福為佳。而兩者在 e 抗原消失有相近的邊際成本效益比。然而對於 e 抗原血清轉換的部分，每多增加 1% 的血清轉換，貝樂克需要多花 18,159 元。而喜必福由於 e 抗原血清轉換的比率較干擾素為低但費用較高，因此計算出來為負值。[表二十]

(十二) e 抗原陰性患者接受長效型干擾素、貝樂克及喜必福治療之成本

效益分析（考慮意向分析後調整藥物及藥價的情形）[圖十四]

e 抗原陰性使用貝樂克的患者，均未有抗藥性的記錄，因此這裡仍將貝樂克的使用設為單一治療。長效型干擾素目前健保給付為 48 週，之後就進入追蹤期。而使用喜必福治療的患者，由我們的資料顯示，平均 1.5 年的時間左右約有 9% 的病人會因為病毒反應較慢或是副作用的緣故換藥成貝樂克(0.5mg)的治療。另外有 10% 的病人約在 2 年的時候會產生抗藥性，從此會轉換為喜必福及干適能合併治療。剩下的患者（佔原來的 81%）會繼續使用喜必福單一治療。由於目前口服藥健保給付的期限是 3 年，因此我們這裡利用實際的情形，估計治療 3 年的成本效用。使用長效型干擾素 48 週的總藥費為 201,600 元，從治療至追蹤至 3 年醫療成本估計為 39,658 元，因此總費用估計為 241,258 元。貝樂克單一治療的藥費為 180,675 元，從治療至追蹤至 3 年醫療成本估計為 36,378 元，因此總費用估計為 217,053 元。喜必福治療至 3 年總共使用的費用平均為 139,270 元，從治療至追蹤至 3 年醫療成本估計為 39,102 元，因此總費用估計為 174,440 元。[表二十一]而效用的估計，則是分別以用藥 3 年結束時的肝功能正常、及病毒量未檢出為目標，詳列於表二十一。

在本益比的估計中，我們發現長效型干擾素在肝功能正常化及病毒量未檢出兩項中的本益比均較貝樂克或喜必福為差。[表二十二]

經過邊際成本效益比的計算，在肝功能正常化的部分，由於貝樂克的費用較干擾素低，且效益較高，因此計算出來的之邊際成本效益比為 -1,635，比喜必福更有成本效益。而在病毒量未檢出的部分，則是喜必福的邊際成本效益比 -2,631 比貝樂克低。[表二十三]

討論：

藉由觀察台灣慢性 B 型肝炎患者接受口服抗病毒藥物或是長效型干擾素治療的過程與結果，我們可以得到國人接受 B 型肝炎藥物治療的療效和成本效益之估算。研究的結果與國外的研究報告相比較，可作為日後治療政策調整的參考。

e 抗原陽性的 B 型肝炎患者，一般都屬於在自然史中的免疫清除期階段，因此患者較為年輕、高病毒量且高 ALT 值。雖然開始治療的生化學或病毒學反應較慢，但達到 e 抗原血清轉換這個最重要的治療目標後，一般認為會有較佳的長期效益。相較而言，e 抗原陰性的患者，由於發炎的時間較久，治療反應差，且常常在停藥之後會有復發的現象。其最重要的治療目標是持續 B 型肝炎病毒未檢出。

從本研究中發現，e 抗原陽性的 B 型肝炎患者接受長效型干擾素治療半年後，約有 30-50% 的患者可以達到 e 抗原消失或血清轉換，甚至還有表面抗原清除的情形。這樣的結果與國外患者接受一年長效型干擾素的大規模研究結果相符合。(7)然而最近的研究 (Neptune study) 顯示，e 抗原陽性的患者，接受一年的長效型干擾素之治療效果較半年治療的效果更佳。(43)在我們一些繼續自費干擾素治療的患者中，發現治療越久，效果越好，甚至有表面抗原消失的患者。比較干擾素及口服藥，長效型干擾素對於 e 抗體血清轉換這個重要的治療里程碑有最佳的本益比，或許健保局可以考慮延長 e 抗原陽性患者治療的時程為一年，以符合目前的醫療準則。另一方面，我們比較了許多因素來預測 e 抗原陰轉率。結果發現，治療前的核心啟動子突變(A1762T/G1764A)及 rs3077 G/G 基因型(位於 HLA-DPA1 區域)可以預測較高的 HBeAg 血清陰轉率。這提供了 B 型肝炎分子病毒學研究的基礎，也可作為將來個人化醫療的參考。

在 e 抗原陰性的患者使用長效型干擾素治療方面，我們同樣的發現，治療越久的效果越好，有兩位治療到三年的患者，其血清的表面抗原平均為 0.7 IU/mL，病毒量均小於 6 IU/mL。而停藥後仍可以觀察到持續的效果，病毒量、表面抗原量均逐步下降，表面抗原消失的比率亦逐漸增加。僅有少數患者因為肝炎復發，而需要第二次的口服藥物治療。

本研究發現，口服貝樂克以治療慢性 B 型肝炎的療效很好。在接受一年的藥物治療後，超過八成的患者經治療後達到 ALT 正常化及 HBV DNA 降低於 60 IU/mL，另外 e 抗原消失的比率約為 25%。這樣的結果與先前一項大規模的臨床試驗結果相符合，(10)且在兩年的治療後，療效更好，而抗藥株出現的比率很低。我們這個研究最大的優點是追蹤時間長達四年，這些服用藥物達四年的患者，肝功能正常化的比率為 86%，且有 90% 的患者的病毒量低於 60 IU/mL。累積的 e 抗原消失率為 82%，e 抗原血清轉換率為 50.4%，不過，我們觀察到 4% 的抗藥性累積

發生率。

對於 e 抗原陰性接受貝樂克的患者中，他們的平均年齡及肝硬化的比率均較高，但是治療前的病毒量較低。接受治療後的生化學反應（ALT 正常化）與 e 抗原陽性者相當，且病毒學反應更好。服用藥物達四年的患者，肝功能正常化的比率為 94%，且 100% 的患者的病毒量低於 60 IU/mL。這些患者並未產生抗藥性。

本研究亦收集了 53 位 e 抗原陽性的慢性 B 型肝炎患者接受喜必福治療。由於這個藥物上市較晚，因此治療的時間較短，且由於臨床效果稍差，因此收集到的個案也較少。我們發現在使用喜必福治療一年之後，約八成的患者經治療後達到 ALT 正常化，但病毒量低於 60 IU/mL 的比率僅為 51%。另外 e 抗原消失的比率約為 24%。與之前的研究相比較，我們患者病毒量降低的情形較低。(15) 本研究追蹤到治療三年的患者，發現其肝功能正常化的比率為 69%，且 60% 的患者可達到病毒量未檢出的水準。然而，我們同樣觀察到抗藥性逐漸出現的情形，抗藥性的累積發生率從第一年的 8%，上升到第二年的 27% 及第三年的 37%。對於 e 抗原陰性接受喜必福的患者中，他們的平均年齡及肝硬化的比率一樣較高，但是治療前的病毒量較低。接受治療後的生化學反應（ALT 正常化）與 e 抗原陽性者相當，且病毒學反應更好。抗藥性出現的比率會隨著用藥而增加。長期抗藥性的追蹤，是將來觀察的一個重點。

本研究另一個重點即是探討治療的成本效益分析。由於目前健保放寬口服藥物治療至 3 年，且干安能、喜必福、貝樂克、惠立妥及長效型干擾素都可當作第一線用藥。究竟怎麼樣的治療會最有成本效益，值得我們深入研究。在我們實際觀察的患者族群中，考慮喜必福抗藥性或病毒反應稍低的情形，以及探討各種藥物實際的費用，進行成本效益分析。結果發現，在 e 抗原陽性的患者中，長效型干擾素的費用最低（使用 24 週）且於肝功能正常、e 抗原消失及 e 抗體出現有最好的本益比。若要比較兩種口服藥的成本效益（以干擾素做為基準），我們發現，在肝功能正常化、病毒量未檢出的部分則是貝樂克有最佳的成本效益。而在 e 抗原消失則兩者成本效益相似。而對於 e 抗原陰性患者部分，在肝功能正常化及病毒量未檢出兩方面，使用長效型干擾素的本益比均較口服藥為差。若比較兩種口服藥，我們發現喜必福在病毒量未檢出，貝樂克在肝功能正常化的部分有較好的成本效益。但整體考量目前治療準則、長期使用藥物之病毒抗藥性及追蹤檢驗的長期支出，口服藥仍是貝樂克較有長期的成本效益。

本研究的限制在於許多患者並沒有血清檢體可以做大規模的病毒學或是宿主因子分析。由於是臨床上實際觀察的（real-life）研究，很多檢驗值均缺失（missing）導致分析上的困難。另外，在 e 抗原陽性患者接受長效型干擾素療效的估計上，由於無法利用存活分析的方式估計累積發生率，再加上停藥後僅追蹤到平均 1.5 年，我們藉此推估至治療後 3

年的數據，可能會低估其效果，且我們目前在這群患者健保給付的治療僅有 6 個月，可能整體預期治療的療效也會被低估。另一方面，我們的模型中沒有考慮使用干擾素後復發患者的再治療，因此可能會高估了干擾素的成本效益。我們推估 e 抗原消失、e 抗原血清轉換、表面抗原消失及表面抗原血清轉換的方式為存活分析，並估計其累積發生率。這種估計方式在後期患者減少時會高估其數值，因此我們在判讀數據時必須加以考慮。另外，在成本效益分析中，我們試者比較兩個口服藥的效果，發現這兩種藥物用藥的族群其實有基本上的差異：使用貝樂克的患者病毒量均較高，而使用喜必福的患者肝硬化較多。這也反映出醫師開藥會依據患者的嚴重程度而選擇抗病毒效力較強且抗藥性較低的藥物。因此，在考慮成本效益上，必須同時考慮患者的疾病嚴重度。另一方面，由於非隨機的臨床試驗，在成本效益的估計上，由於使用貝樂克患者的病毒量較高，可能會低估了貝樂克的成本效益。

再者，我們僅估計到治療 3 年的情形，然而我們後續的臨床觀察中，不論是 e 抗原陽性或是陰性的患者，在口服藥停藥後均有接近 50% 的患者會經歷停藥後復發，而需要再治療的情形。因此長期的治療成本，尚無法在本研究中精準的估計出來，更需要進一步研究這些停藥後復發患者的治療狀況。在我們 3 年的研究，發現開始使用喜必福，即使後來有部分患者因為抗藥性的產生而加上干適能導致藥費增加，但 3 年整體的成本效益仍很好。然而，當有抗藥性產生，則進入第二次抗藥性治療的療程，健保又再給付 3 年的治療費用，這部分的治療成本可能被低估。另外，值得一提的是，雖然喜必福抗藥性多，若利用 road map 的治療準則，對於 e 抗原陰性且病毒量低的患者，若開始使用喜必福治療的病毒反應很好，則繼續使用；但將病毒反應不良的患者提早更換為抗病毒能力較強的貝樂克使用，則整體的效益還不錯。也許這是在醫療費用高漲的時代的另一種選擇。然而，這樣的患者比例不高，且是否會導致貝樂克的抗藥性目前仍不清楚，仍待更多患者治療的長期觀察。

結論與建議：

國人使用 B 型肝炎抗病毒藥物或是長效型干擾素的治療效果與全球大規模的臨床試驗結果相當，因此應該鼓勵符合治療準則的患者早期積極接受治療。部分的病毒或宿主的因子可以預測治療的預後，但仍須更多的研究樣本以佐證。

1. 對於 e 抗原陽性的患者，使用長效型干擾素治療對於 e 抗原血清轉換有最佳的成本效益。

雖然使用干擾素對於肝功能恢復正常、病毒量降低的能力較差，但其導致 e 抗原及表面抗原消失的能力優於口服抗病毒藥物。干擾素的固定療程及無抗藥性的特點，且停藥後復發的情形不如口服藥普遍，值得讓醫師積極做為患者治療第一線的選擇。

2. 整體考量目前治療準則、長期使用藥物之病毒抗藥性及追蹤檢驗的長期支出，口服藥仍是貝樂克較有長期的成本效益。

長期使用口服抗病毒藥物的重要議題為抗藥性的監測，尤其是接受喜必福治療的患者更要特別注意。但即使有抗藥性的產生，對於低病毒量的患者，短期（三年）的治療，使用喜必福治療仍有不錯的成本效益，但長期的成本效益評估仍要持續進行。然而，由於抗病毒力較弱且有較高抗藥性的問題，目前較不建議用為第一線用藥，目前建議第一線使用有較強抗病毒能力且低抗藥性的藥物，如貝樂克。

3. 不論是 e 抗原陽性或陰性的患者，停藥後的病毒復發的情形均不少見，因此停藥後需要持續的追蹤治療。

計畫重要研究成果及具體建議：

- (1) 國人使用口服抗病毒藥物或是長效型干擾素的治療效果與全球大規模的臨床試驗結果相當。
- (2) 對於 e 抗原陽性的患者，使用干擾素治療，長期對於 e 抗原血清轉換有很好的療效。其較低復發，不產生抗藥性的情形，且有機會清除表面抗原的療效，值得鼓勵為第一線的治療。
- (3) 整體考量目前治療準則、長期使用藥物之病毒抗藥性及追蹤檢驗的長期支出，口服藥仍是貝樂克較有長期的成本效益。
- (4) 對於 e 抗原陽性的患者，僅使用半年的干擾素治療似乎不足，應考慮延長為一年
- (5) 使用口服藥物治療，停藥後的復發情形不少見，因此停藥後的追蹤非常重要。

2. 計畫對民眾具教育宣導之成果

- (1) 長效型干擾素的治療於停藥後持續、沒有抗藥性且有機會清除表面抗原的效果值得考慮為第一線治療
- (2) 接受 B 型肝炎抗病毒藥物的短期效果很好，早期積極接受治療可以有較好的療效。

3. 計畫對醫藥衛生政策之具體建議

- (1) 持續對於慢性 B 型肝炎患者宣導早期積極接受治療的好處
- (2) 繼續推動慢性 B 型肝炎治療試辦計畫，且考慮延長長效型干擾素對於 e 抗原陽性患者的藥物給付期限
- (3) 使用干擾素治療，長期對於 e 抗原血清轉換有很好的療效。其較低復發，不產生抗藥性的情形，且有機會清除表面抗原的療效，值得鼓勵為第一線的治療。
- (4) 整體考量目前治療準則、長期使用藥物之病毒抗藥性及追蹤檢驗的長期支出，口服藥仍是貝樂克較有長期的成本效益。
- (5) 健保給付 3 年口服藥治療的患者，逐漸面臨要停藥的階段，停藥後復發的情形並不少見，因此應持續追蹤停藥後復發的狀況。

參考文獻：

1. Ni YH, Huang LM, Chang MH, Yen CJ, Lu CY, You SL, Kao JH, et al. Two decades of universal hepatitis B vaccination in taiwan: impact and implication for future strategies. *Gastroenterology* 2007;132:1287-1293.
2. Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology* 2004;127:S35-50.
3. Chen CJ, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Lu SN, et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA* 2006;295:65-73.
4. Iloeje UH, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Chen CJ, et al. Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load. *Gastroenterology* 2006;130:678-686.
5. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007;45:507-539.
6. Sorrell MF, Belongia EA, Costa J, Gareen IF, Grem JL, Inadomi JM, Kern ER, et al. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: management of hepatitis B. *Ann Intern Med* 2009;150:104-110.
7. Lau GK, Piratvisuth T, Luo KX, Marcellin P, Thongsawat S, Cooksley G, et al. Peginterferon Alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2005;352:2682-2695.
8. Buster EH, Flink HJ, Cakaloglu Y, Simon K, Trojan J, Tabak F, So TM, et al. Sustained HBeAg and HBsAg loss after long-term follow-up of HBeAg-positive patients treated with peginterferon alpha-2b. *Gastroenterology* 2008;135:459-467.
9. Brunetto MR, Moriconi F, Bonino F, Lau GK, Farci P, Yurdaydin C, Piratvisuth T, et al. Hepatitis B virus surface antigen levels: a guide to sustained response to peginterferon alfa-2a in HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Hepatology* 2009;49:1141-1150.
10. Chang TT, Gish RG, de Man R, Gadano A, Sollano J, Chao YC, Lok AS, et al. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2006;354:1001-1010.
11. Gish RG, Lok AS, Chang TT, de Man RA, Gadano A, Sollano J, Han KH, et al. Entecavir therapy for up to 96 weeks in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2007;133:1437-1444.
12. Tenney DJ, Rose RE, Baldick CJ, Pokornowski KA, Eggers BJ, Fang J, Wichroski MJ, et al. Long-term monitoring shows hepatitis B virus resistance to entecavir in nucleoside-naive patients is rare through 5 years of therapy. *Hepatology* 2009;49:1503-1514.
13. Lai CL, Shouval D, Lok AS, Chang TT, Cheinquer H, Goodman Z, DeHertogh D, et al. Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2006;354:1011-1020.
14. Chan HL, Heathcote EJ, Marcellin P, Lai CL, Cho M, Moon YM, Chao

- YC, et al. Treatment of hepatitis B e antigen positive chronic hepatitis with telbivudine or adefovir: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;147:745-754.
15. Liaw YF, Gane E, Leung N, Zeuzem S, Wang Y, Lai CL, Heathcote EJ, et al. 2-Year GLOBE trial results: telbivudine is superior to lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2009;136:486-495.
 16. Kao JH. Appropriate use of interferon for treatment of chronic hepatitis B. *Hepatol Res* 2007;37:S47-S54.
 17. Yuen MF, Fong DY, Wong DK, Yuen JC, Fung J, Lai CL. Hepatitis B virus DNA levels at week 4 of lamivudine treatment predict the 5-year ideal response. *Hepatology* 2007;46:1695-1703.
 18. Kao JH, Chen PJ, Lai MY, Chen DS. Hepatitis B genotypes correlate with clinical outcomes in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2000;118:554-559.
 19. Yang HI, Yeh SH, Chen PJ, Iloeje UH, Jen CL, Su J, Wang LY, et al. Associations between hepatitis B virus genotype and mutants and the risk of hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:1134-1143.
 20. Chu CM, Liaw YF. Genotype C hepatitis B virus infection is associated with a higher risk of reactivation of hepatitis B and progression to cirrhosis than genotype B: a longitudinal study of hepatitis B e antigen-positive patients with normal aminotransferase levels at baseline. *J Hepatol* 2005;43:411-417.
 21. Kao JH, Chen PJ, Lai MY, Chen DS. Hepatitis B virus genotypes and spontaneous hepatitis B e antigen seroconversion in Taiwanese hepatitis B carriers. *J Med Virol* 2004;72:363-369.
 22. 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;122:1756-1762.
 23. Chu CM, Liaw YF. Predictive factors for reactivation of hepatitis B following hepatitis B e antigen seroconversion in chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2007;133:1458-1465.
 24. Liu CJ, Kao JH, Chen DS. Therapeutic implications of hepatitis B virus genotypes. *Liver Int* 2005;25:1097-1107.
 25. 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. *Antivir Ther* 2003;8:531-534.
 26. Tseng TC, Liu CJ, Wang CC, Chen PJ, Lai MY, Kao JH, Chen DS. A higher alanine aminotransferase level correlates with earlier hepatitis B e antigen seroconversion in lamivudine-treated chronic hepatitis B patients. *Liver Int* 2008;28:1034-1041.
 27. Chien RN, Yeh CT, Tsai SL, Chu CM, Liaw YF. Determinants for sustained HBeAg response to lamivudine therapy. *Hepatology* 2003;38:1267-1273.
 28. Liu CJ, Kao JH. Genetic variability of hepatitis B virus and response to

- antiviral therapy. *Antivir Ther* 2008;13:613-624.
29. Su TH, Hsu CS, Chen CL, Liu CH, Huang YW, Tseng TC, Liu CJ, et al. Serum hepatitis B surface antigen concentration correlates with HBV DNA level in patients with chronic hepatitis B. *Antivir Ther* 2010;15:1133-1139.
 30. Manesis EK, Hadziyannis ES, Angelopoulou OP, Hadziyannis SJ. Prediction of treatment-related HBsAg loss in HBeAg-negative chronic hepatitis B: a clue from serum HBsAg levels. *Antivir Ther* 2007;12:73-82.
 31. Chan HL, Wong VW, Tse AM, Tse CH, Chim AM, Chan HY, Wong GL, et al. Serum hepatitis B surface antigen quantitation can reflect hepatitis B virus in the liver and predict treatment response. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:1462-1468.
 32. Brunetto M, Cavallone D, Moriconi F, Colombatto P, Moscato G, Maina A, Oliveri F, et al. Kinetics of HBsAg decline during and following treatment of CHB: early and rapid HBsAg decline during peginterferon alfa-2a is predictive of HBsAg clearance [Abstract 917]. *Hepatology* 2008;48 (Suppl):717A-718A.
 33. Marcellin P, Brunetto M, Bonino F, Hadziyannis J, Kapprell H-P, McCloud P, Batrla R. In patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B, HBsAg serum level early during treatment with peginterferon alfa-2a predict HBsAg clearance up to 4 years post-treatment [Abstract 919]. *Hepatology* 2008;48 (Suppl):718A-719A.
 34. Moucari R, Mackiewicz V, Lada O, Ripault MP, Castelnau C, Martinot-Peignoux M, Dauvergne A, et al. Early serum HBsAg drop: a strong predictor of sustained virological response to pegylated interferon alfa-2a in HBeAg-negative patients. *Hepatology* 2009;49:1151-1157.
 35. Lau G, Marcellin P, Brunetto M, Piratvisuth T, Kapprell H-P, Button P, Batrla R. On-treatment HBsAg decline during peginterferon alfa-2a (40kD) + lamivudine in patients with HBeAg-positive CHB as a potential predictor of durable off-treatment response [Abstract 910]. *Hepatology* 2008;48 (Suppl):714A.
 36. Benichou G, Takizawa PA, Ho PT, Killion CC, Olson CA, McMillan M, Sercarz EE. Immunogenicity and tolerogenicity of self-major histocompatibility complex peptides. *J Exp Med* 1990;172:1341-1346.
 37. Huang YW, Hu CY, Chen CL, Liao YT, Liu CJ, Lai MY, Chen PJ, et al. Human leukocyte antigen-DRB1*1101 correlates with less severe hepatitis in Taiwanese male carriers of hepatitis B virus. *J Med Virol* 2009;81:588-593.
 38. Kamatani Y, Wattanapokayakit S, Ochi H, Kawaguchi T, Takahashi A, Hosono N, Kubo M, et al. A genome-wide association study identifies variants in the HLA-DP locus associated with chronic hepatitis B in Asians. *Nat Genet* 2009.
 39. Ge D, Fellay J, Thompson AJ, Simon JS, Shianna KV, Urban TJ, Heinzen EL, et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature* 2009.

40. Lai CL, Gane E, Liaw YF, Hsu CW, Thongsawat S, Wang Y, Chen Y, et al. Telbivudine versus lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2007;357:2576-2588.
41. Yeh SH, Tsai CY, Kao JH, Liu CJ, Kuo TJ, Lin MW, Huang WL, et al. Quantification and genotyping of hepatitis B virus in a single reaction by real-time PCR and melting curve analysis. *J Hepatol* 2004;41:659-666.
42. 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. *Antivir Ther* 2009;14:203-210.
43. Liaw YF, Jia JD, Chan HL, Han KH, Tanwandee T, Chuang WL, Tan DM, et al. Shorter durations and lower doses of peginterferon alfa-2a are associated with inferior hepatitis B e antigen seroconversion rates in hepatitis B virus genotypes B or C. *Hepatology* 2011;54:1591-1599.

圖表：

表一. 228 位 e 抗原陽性慢性 B 型肝炎患者接受長效型干擾素治療之基本臨床資料

Variables	HBeAg neg pts N=228	
Age	35 (9)	
Male, n(%)	167 (73)	
Genotype B n=155	103 (66)	
Treatment naïve, n(%)	172 (76)	
LC, n(%)	12 (5)	
Treatment duration, wk	30.0 (11.9)	
6M, n(range)	183 (10-36)	
12M, n(range)	45 (36-127)	
ALT (U/L)	234 (149)	
ALT <2X, n(%)	28 (12)	
ALT 2-5X, n(%)	99 (44)	
ALT >5X, n(%)	100 (44)	
HBsAg (log ₁₀ IU/mL) n=119	4.01 (0.92)	
<100, n(%)	4 (3)	
100-999, n(%)	9 (8)	
1,000-9,999, n(%)	34 (29)	
>10,000, n(%)	72 (61)	
HBV DNA (log ₁₀ IU/mL) n=200	6.54 (1.61)	
<2,000, n(%)	13 (7)	
2,000-19,999, n(%)	5 (3)	
20,000-199,999, n(%)	23 (12)	
200,000-1,999,999, n(%)	28 (14)	
2,000,000-19,999,999, n(%)	61 (31)	
Data >20,000,000, n(%)	70 (35)	are

expressed as mean(standard deviation) or number (percentage) accordingly.

表二. 228 位 e 抗原陽性慢性 B 型肝炎患者接受長效型干擾素治療，停藥後之療效

Parameters	Value
At EOT	N=228
ALT (U/L)	85 (72)
HBsAg (log ₁₀ IU/mL)	3.04 (1.29)
HBV DNA (log ₁₀ IU/mL)	4.21 (2.18)
ALT normalization, n(%)	62 (27.7)
DNA<2000 IU/mL, n(%) n=185	76 (41.1)
E loss, n(%)	47 (23.0)
E seroconversion, n(%)	43 (21.1)
S loss/seroconversion, n(%)	2 (2)
At EOT M6	
ALT (U/L)	113 (177)
HBsAg (log ₁₀ IU/mL)	2.77 (1.38)
HBV DNA (log ₁₀ IU/mL)	4.73 (2.33)
ALT normalization, n(%) n=211	80 (37.9)
DNA<2000 IU/mL, n(%) n=183	64 (34.7)
E loss, n(%)	72 (34.3)
E seroconversion, n(%)	62 (29.5)
S loss/seroconversion, n(%)	3 (3)
At EOF	
Duration after DC IFN, wk	76 (30)
ALT (U/L) n=69	54 (45)
HBsAg (log ₁₀ IU/mL)	3.17 (0.93)
HBV DNA (log ₁₀ IU/mL)	4.28 (2.35)
ALT normalization, n(%)	38 (55.1)
DNA<2000 IU/mL, n(%) n=70	31 (44.3)
E loss, n(%)	21 (47.7)
E seroconversion, n(%)	17 (38.6)
S loss/seroconversion, n(%)	3 (3)

Data are expressed as mean(standard

deviation) or number (percentage) accordingly.

EOT: end-of-treatment

EOF: end-of-followup

表三 71 位 e 抗原陰性慢性 B 型肝炎患者接受長效型干擾素治療之基本臨床資料

Variables	HBeAg neg pts N=71
Age	46(9)
Male, n(%)	61(86)
Genotype B/B+C/C, n=45	34/2/9
Treatment naïve, n(%)	50(70)
LC, n(%)	4(6)
Treatment duration, wk	52 (27)
6M (range), n	10 (14-31)
12M or more (range), n	61 (41-165)
ALT (U/L)	144 (104)
ALT <2X, n(%)	16 (23)
ALT 2-5X, n(%)	41 (58)
ALT >5X, n(%)	14 (20)
HBsAg (log ₁₀ IU/mL) n=47	3.01 (0.84)
<100	5
100-999	15
1,000-9,999	23
>10,000	4
HBV DNA (log ₁₀ IU/mL)	5.65 (1.38)
<2,000	2
2,000-19,999	8
20,000-199,999	18
200,000-1,999,999	19
2,000,000-19,999,999	16
Data	>20,000,000
	8

are

expressed as mean(standard deviation) or number (percentage) accordingly.

表四.71 位 e 抗原陰性慢性 B 型肝炎患者接受長效型干擾素治療，治療中之療效

Parameters	Value	
At 6M	N=67	
ALT (U/L)	127 (121)	
HBsAg (log ₁₀ IU/mL)	1.26 (1.46) n=17	
HBV DNA (log ₁₀ IU/mL)	2.66 (2.02) n=47	
ALT normalization, n(%)	15 (22)	
DNA<2000 IU/mL, n(%)	33 (70)	
At 12M	N=61	
ALT (U/L)	93 (119)	
HBsAg (log ₁₀ IU/mL)	1.22 (1.78) n=27	
HBV DNA (log ₁₀ IU/mL)	2.22 (1.80) n=44	
ALT normalization, n(%)	24 (39)	
DNA<2000 IU/mL, n(%)	37 (84)	
At 24M	N=6	
ALT (U/L)	81 (90)	
HBsAg (log ₁₀ IU/mL)	1.09 (1.09) n=5	
HBV DNA (log ₁₀ IU/mL)	1.37 (1.15)	
ALT normalization, n(%)	3 (50)	
DNA<2000 IU/mL, n(%)	5 (83)	
At 36M	N=2	
ALT (U/L)	31 (8.5)	
HBsAg (log ₁₀ IU/mL)	-0.16 (1.26)	
HBV DNA (log ₁₀ IU/mL)	0.78 (0)	
ALT normalization, n(%)	2 (100)	
DNA<2000 IU/mL, n(%)	2 (100)	

mean(standard deviation) or number (percentage) accordingly.

Data are expressed as

表五.71 位 e 抗原陰性慢性 B 型肝炎患者接受長效型干擾素治療，停藥後之療效

Parameters	Value
At EOT	N=64
ALT (U/L)	120 (153)
HBsAg (log ₁₀ IU/mL)	1.11 (1.84) n=22
HBV DNA (log ₁₀ IU/mL)	2.32 (1.87) n=35
ALT normalization, n(%)	23 (35.9)
DNA<2000 IU/mL, n(%)	29 (82.9)
Cumulative S loss, n(%)	5(7.2)
Cumulative S seroconversion, n(%)	2 (2.8)
At EOT 12M	N=54
ALT (U/L)	78 (215)
HBsAg (log ₁₀ IU/mL)	1.16 (1.77) n=22
HBV DNA (log ₁₀ IU/mL)	3.37 (2.09) n=33
ALT normalization, n(%)	34 (62.9)
DNA<2000 IU/mL, n(%)	19 (57.6)
Cumulative S loss, n(%)	5 (7.2)
Cumulative S seroconversion, n(%)	3(4.3)
At EOT 24M	N=33
ALT (U/L)	47 (82)
HBsAg (log ₁₀ IU/mL)	0.79 (1.98) n=18
HBV DNA (log ₁₀ IU/mL)	2.82 (1.36) n=28
ALT normalization, n(%)	24 (72.7)
DNA<2000 IU/mL, n(%)	18 (64.3)
Cumulative S loss, n(%)	9 (13.4)
Cumulative S seroconversion, n(%)	3 (4.3)
At EOT 36M	N=16
ALT (U/L)	38 (36)
HBsAg (log ₁₀ IU/mL)	0.42 (1.38) n=8
HBV DNA (log ₁₀ IU/mL)	1.84 (1.46) n=3
ALT normalization, n(%)	13 (81.3)
DNA<2000 IU/mL, n(%)	2 (66.7)

Data are expressed as

mean(standard deviation) or number (percentage) accordingly.
EOT: end-of-treatment

表六 170 位 e 抗原陽性及 148 位 e 抗原陰性慢性 B 型肝炎患者接受貝樂克治療之基本臨床資料

Data are expressed as mean(standard deviation) or number (percentage) accordingly.

Variables	HBeAg pos N=170	HBeAg neg N=148
Age	42 (11)	54 (13)
Male, n(%)	115 (68)	108 (73)
Genotype B, n(%)	50 (50) n=100	64 (69) n=93
Treatment naïve, n(%)	128 (75)	110 (74)
Lamivudine exposure	22 (13)	27 (18)
LC, n(%)	25 (15)	40 (27)
Treatment duration, months	33 (14)	29 (13)
<12M, n	5 (3)	3 (2)
12-24M, n	52 (31)	65 (44)
24-36M, n	60 (35)	45 (30)
>36M, n	53 (31)	35 (24)
ALT (U/L)	401 (519)	261 (341)
ALT <2X, n(%)	33(19)	45 (30)
ALT 2-5X, n(%)	53 (31)	53 (36)
ALT >5X, n(%)	84 (49)	50 (34)
HBsAg (log ₁₀ IU/mL)	3.82 (0.93) n=101	3.13 (0.68) n=68
<100	5 (3)	2 (1)
100-999	12 (7)	21 (14)
1,000-9,999	39 (23)	40 (27)
>10,000	114 (67)	85 (57)
HBV DNA (log ₁₀ IU/mL)	7.03 (1.38) n=163	5.76 (1.42) n=146
<2,000	0 (0)	4 (3)
2,000-19,999	6 (4)	23 (16)
20,000-199,999	14 (8)	25 (17)
200,000-1,999,999	28 (16)	44 (30)
2,000,000-19,999,999	34 (20)	27 (18)
>20,000,000	88 (52)	25 (17)

表七 170 位 e 抗原陽性及 148 位 e 抗原陰性慢性 B 型肝炎患者接受貝樂克治療中之療效分析

Data are expressed as mean(standard deviation) or number (percentage) accordingly.

	HBeAg pos N=170	HBeAg neg N=148
At 6M		
DNA < 2000 IU/mL at 6M	106 (94) n=113	80 (96) n=83
At 12M	N=163	N=144
ALT (U/L)	31 (24)	29 (21)
HBsAg (log ₁₀ IU/mL)	3.38 (0.68)n=38	2.69 (0.79) n=37
HBV DNA (log ₁₀ IU/mL)	1.61 (1.01) n=117	1.31 (0.77) n=94
ALT normalization, n(%)	134 (82.2)	122 (84.7)
DNA <60 IU/mL, n(%)	82 (70.1)	85 (90.4)
Cumulative e loss	40 (26.9)	-
Cumulative ESC, n(%)	26 (16.7)	-
Cumulative resistance, n(%)	0 (0)	0 (0)
At 24M	N=132	N=92
ALT (U/L)	26 (15)	28 (17)
HBsAg (log ₁₀ IU/mL)	3.34 (0.51) n=33	2.41 (0.71) n=16
HBV DNA (log ₁₀ IU/mL)	1.28 (0.60) n=102	1.05 (0.17) n=71
ALT normalization, n(%)	113 (85.6)	82 (89.1)
DNA < 60 IU/mL, n(%)	87 (85.3)	71 (100.0)
Cumulative Eloss, n(%)	65 (53.0)	-
Cumulative ESC, n(%)	47 (35.2)	-
Cumulative resistance, n(%)	2 (1.6)	0
At 36M	N=81	N=48
ALT (U/L)	34 (72)	25 (12)
HBsAg (log ₁₀ IU/mL)	3.34 (0.50) n=34	2.62 (0.80) n=9
HBV DNA (log ₁₀ IU/mL)	1.17 (0.60) n=72	1.09 (0.31) n=36
ALT normalization, n(%)	69 (85.2)	42 (87.5)
DNA <60 IU/mL, n(%)	67 (93.1)	36 (94.4)
Cumulative e loss	72 (66.9)	-
Cumulative ESC, n(%)	52 (43.1)	-
Cumulative resistance, n(%)	2 (1.6)	0
At 48M	N=21	N=17
ALT (U/L)	32 (44)	24 (11)
HBsAg (log ₁₀ IU/mL)	-	2.32 (.) n=1
HBV DNA (log ₁₀ IU/mL)	1.43 (1.40) n=20	1.04 (0.17) n=14
ALT normalization, n(%)	18 (85.7)	16 (94.1)
DNA <60 IU/mL, n(%)	18 (90.0)	14 (100.0)
Cumulative e loss	76 (82)	-
Cumulative ESC, n(%)	55 (50.4)	-
Cumulative resistance, n	3 (4.3)	0

表八 53 位 e 抗原陽性及 91 位 e 抗原陰性慢性 B 型肝炎患者接受喜必福治療之基本臨床資料

Data are expressed as mean(standard deviation) or number (percentage) accordingly.

Parameters	HBeAg pos N=53	HBeAg neg N=91
Age	40 (10)	54 (12)
Male, n(%)	37 (70)	64 (70)
Genotype B, n(%)	10 (53) n=19	31 (76) n=41
Treatment naïve, n(%)	43 (81)	82 (90)
LC, n(%)	9 (17)	37 (41)
Treatment duration, months	24.2 (10.7)	26.5 (9.1)
<12M, n	7 (13)	9 (10)
12-24M, n	17 (32)	27 (30)
24-36M, n	21 (40)	42 (46)
>36M, n	8 (15)	13 (14)
ALT (U/L)	282 (313)	185 (295)
ALT <2X, n(%)	15 (28)	39 (43)
ALT 2-5X, n(%)	15 (28)	32 (35)
ALT >5X, n(%)	23 (43)	20 (22)
HBsAg (log ₁₀ IU/mL)	3.55 (0.72) n=26	2.95 (0.84) n=76
<100	1 (4)	7 (9)
100-999	4 (15)	23 (30)
1,000-9,999	12 (46)	44(58)
>10,000	9 (35)	2 (3)
HBV DNA (log ₁₀ IU/mL)	6.47 (1.89)	5.04 (1.50)
<2,000	3 (6)	7 (8)
2,000-19,999	7 (13)	18 (20)
20,000-199,999	2 (4)	28 (31)
200,000-1,999,999	9 (17)	20 (22)
2,000,000-19,999,999	10 (19)	11 (12)
>20,000,000	22 (42)	7 (8)

表九 53 位 e 抗原陽性及 91 位 e 抗原陰性慢性 B 型肝炎患者接受喜必福治療之療效分析

Data are expressed as mean(standard deviation) or number (percentage) accordingly.

Parameters	HBeAg pos N=53	HBeAg neg N=91
At 6M		
DNA < 2000 IU/mL at 6M	40 (83) n=48	71 (93) n=76
At 12M	n=47	N=85
ALT (U/L)	31 (21)	38 (30)
HBsAg (log ₁₀ IU/mL)	3.61 (0.43) n=14	2.97 (0.95) n=50
HBV DNA (log ₁₀ IU/mL)	1.99 (1.12) n=43	1.37 (0.97) n=74
ALT normalization, n(%)	37 (79)	64 (75)
DNA <60 IU/mL, n(%)	22 (51) n=43	61 (82) n=74
Cumulative e loss	11 (24.1)	-
Cumulative ESC, n(%)	8 (16.9)	-
Cumulative resistance, n(%)	4 (8.1)	1 (1.2)
Change medicine, n	6	3
At 24M	N=30	N=68
ALT (U/L)	27 (21)	44 (58)
HBsAg (log ₁₀ IU/mL)	3.69 (0.37) n=9	2.85 (1.08) n=21
HBV DNA (log ₁₀ IU/mL)	1.61 (1.02) n=27	1.68 (1.64)
ALT normalization, n(%)	27 (90)	51 (76)
DNA < 60 IU/mL, n(%)	18 (67) n=27	51 (81) n=63
Cumulative Eloss, n(%)	17 (44.9)	-
Cumulative ESC, n(%)	12 (29.5)	-
Cumulative resistance, n(%)	11 (27.2)	6 (8.7)
Change medicine, n	12	10
At 36M	N=13	N=27
ALT (U/L)	39 (29)	41 (51)
HBsAg (log ₁₀ IU/mL)	3.22 (0.47)	2.75 (0.53)
HBV DNA (log ₁₀ IU/mL)	2.25 (1.85)	1.61 (1.39)
ALT normalization, n(%)	9 (69) n=13	20 (74) n=27
DNA <60 IU/mL, n(%)	6 (60) n=10	18 (82) n=22
Cumulative e loss	19 (66.0)	-
Cumulative ESC, n(%)	13 (35.3)	-
Cumulative resistance, n(%)	12 (37.2)	10 (23.7)
Change medicine, n	1	4

表十 53 位 e 抗原陽性慢性 B 型肝炎患者接受喜必福治療，之基本臨床資料（依據實際治療情形之意向分析）

Data are expressed as mean(standard deviation) or number (percentage) accordingly.

Parameters	Monotherapy N=33	LdT/ADV N=13	ETV N=7	P
Age	38 (11)	45 (6)	39 (7)	.124
Male, n(%)	23 (70)	8 (62)	6 (86)	.532
Genotype B, n(%)	7 (64)	3(38)	NA	.370
Treatment naïve, n(%)	25 (76)	11 (85)	7 (100)	.242
LC, n(%)	6 (18)	4 (31)	0 (0)	.297
Telbivudine treatment duration, months	29 (8)	19 (11)	12(4)	<.001
ALT (U/L)	314 (351)	189 (151)	305 (347)	.478
HBsAg (log ₁₀ IU/mL)	3.52 (0.65)	3.60 (0.85)	NA	.789
HBV DNA (log ₁₀ IU/mL)	5.92 (1.95)	6.85 (1.44)	8.38 (0.56)	.004

表十一 53 位 e 抗原陽性慢性 B 型肝炎患者接受喜必福治療之療效分析（依據實際治療情形之意向分析）

Data are expressed as mean(standard deviation) or number (percentage) accordingly.

Parameters	Monotherapy N=33	LdT/ADV N=13	ETV N=7	P
At 12M				
ALT (U/L)	34 (28)	42 (28)	29 (19)	.505
HBV DNA (log ₁₀ IU/mL)	1.57 (0.90)	3.81 (1.82)	2.36 (0.57)	.075
ALT normalization, n(%)	26 (78.8)	8 (61.5)	5 (71.4)	.487
DNA <60 IU/mL, n(%)	28 (96.6)	5 (41.7)	6 (85.7)	<.001
Cumulative e loss	9 (31.9)	0 (0)	1 (14.3)	-
Cumulative ESC, n(%)	6 (20.0)	0 (0)	1 (14.3)	-
At 24M				
ALT (U/L)	34 (38)	54 (98)	19	.637
HBV DNA (log ₁₀ IU/mL)	1.32 (0.68)	2.86 (1.06)	1.46	.185
ALT normalization, n(%)	21 (84.0)	10 (90.9)	1 (100.0)	1.00
DNA < 60 IU/mL, n(%)	24 (96.0)	9 (81.8)	1 (100.0)	.279
Cumulative Eloss, n(%)	13 (50.5)	1 (16.7)	3 (84.3)	-
Cumulative ESC, n(%)	10 (36.7)	0 (0)	2 (39.3)	-
At 36M				
ALT (U/L)	48 (34)	22 (8)	NA	-
HBV DNA (log ₁₀ IU/mL)	1.73 (1.56)	2.70 (1.48)	NA	-
ALT normalization, n(%)	7 (58)	8 (100)		-
DNA <60 IU/mL, n(%)	7 (88)	6 (75)	NA	-
Cumulative e loss	15 (74.2)	1 (16.7)	NA	-
Cumulative ESC, n(%)	10 (36.7)	0 (0)	NA	-
Cumulative resistance, n(%)				-

表十二 91 位 e 抗原陰性慢性 B 型肝炎患者接受喜必福治療，之基本臨床資料，依據實際治療情形之意向分析

Data are expressed as mean(standard deviation) or number (percentage) accordingly.

Parameters	Monotherapy N=74	LdT/ADV N=9	ETV N=8	P
Age	53 (12)	54 (9)	57 (11)	.723
Male, n(%)	50 (68)	7 (78)	7 (88)	.568
Genotype B, n(%)	23 (72)	5 (83)	3 (100)	.831
Telbivudine treatment naïve, n(%)	66 (89)	8 (89)	8 (100)	1.00
LC, n(%)	32 (43)	5 (56)	3 (38)	.728
Telbivudine treatment duration, months	28(9)	23 (8)	17 (7)	.002
ALT (U/L)	183 (312)	165 (236)	231 (196)	.888
HBsAg (log ₁₀ IU/mL)	2.99 (0.74)	3.03 (0.61)	3.28 (0.52)	.729
HBV DNA (log ₁₀ IU/mL)	4.88 (1.52)	5.33 (0.95)	6.11 (1.44)	.071

表十三 91 位 e 抗原陰性慢性 B 型肝炎患者接受喜必福治療之療效，依據實際治療情形之意向分析

Data are expressed as mean(standard deviation) or number (percentage) accordingly.

Parameters	Monotherapy N=74	LdT/ADV N=9	ETV N=8	P
At 12M	N=70	N=9	N=8	
ALT (U/L)	36 (23)	62 (66)	29 (6)	.033
HBV DNA (log ₁₀ IU/mL)	1.11 (0.33)	2.81 (2.04)	2.50 (1.78)	.023
ALT normalization, n(%)	53 (75.7)	5 (55.6)	8 (100.0)	.083
DNA <60 IU/mL, n(%)	60 (100.0)	6 (66.7)	6 (85.7)	.001
At 24M	N=59	N=9	N=8	
ALT (U/L)	38 (44)	89 (107)	26 (6)	.020
HBV DNA (log ₁₀ IU/mL)	1.35 (1.10)	3.56 (2.63)	2.74 (2.18)	.042
ALT normalization, n(%)	47 (79.7)	3 (33.3)	8 (100.0)	.004
DNA < 60 IU/mL, n(%)	52 (94.6)	6 (66.7)	5 (62.5)	.005
At 36M	N=25	N=6	N=3	
ALT (U/L)	42 (53)	37 (19)	45 (39)	-
HBV DNA (log ₁₀ IU/mL)	1.32 (1.07)	2.45 (1.65)	1.62 (0.89)	-
ALT normalization, n(%)	19 (76.0)	3 (50.0)	2 (66.7)	-
DNA <60 IU/mL, n(%)	19 (95.0)	4 (66.7)	3 (100.0)	-

表十四 115 位 e 抗原陽性慢性 B 型肝炎患者接受長效型干擾素治療，進行病毒及宿主因子次族群分析之基本臨床資料

Characteristics	Values
n	115
Gender – Male: Female	84: 31
Age	33.9 (15-64)
BL ALT level – no. (%)	
2-5x ULN (80-200 U/L)	64 (56%)
> 5x ULN (>200 U/L)	51 (44%)
Treatment duration – no. (%)	
6 months	107 (93%)
12 months	8 (7%)
Treatment naive – no. (%)	97 (84%)
Genotype B:C	72 :43
Precore stop codon – no. (%)	
Wild-type	85 (74%)
G1896A mutation	30 (26%)
Basal core promoter – no. (%)	
Wild-type	71 (62%)
A1762T/G1764A mutation	44 (38%)
Serum HBV DNA (log IU/mL)	6.9 (2.7-8.9)
rs8099917 – no. (%) [#]	
G/G	1 (0.9%)
G/T	11 (9.6%)
T/T	103 (89.6%)
rs3077 – no. (%)	
A/A	6 (5.2%)
G/A	41 (35.7%)
G/G	68 (59.1%)
rs9277535 – no. (%) [#]	
A/A	10 (9.0%)
G/A	43 (37.4%)
G/G	61 (53.0%)

Data are expressed as median (range) or number (percentage).

表十五 預測 115 位 e 抗原陽性慢性 B 型肝炎患者接受長效型干擾素治療療效之因子分析

	Non-responder (N=85)	Responder (N=30)	P
Sex – no. (%)			0.662
Female	22 (71.0)	9 (29.0)	
Male	63 (75.0)	21 (25.0)	
Age (years)			0.703
Mean ± SD	35.7±9.5	36.5±12.0	
Baseline ALT – no. (%)			0.469
2-5x ULN (80-200 U/L)	49 (76.6)	15 (23.4)	
>5x ULN (>200 U/L)	36 (70.6)	15 (29.4)	
Treatment duration			0.942
6 months	79 (73.8)	28 (26.2)	
12 months	6 (75.0)	2 (25.0)	
Prior use of lamivudine			0.859
No	72 (74.2)	25 (25.8)	
Yes	13 (72.2)	5 (27.8)	
Genotype – no. (%)			0.731
B	54 (75.0)	18 (25.0)	
C	31 (72.1)	12 (27.9)	
Precore stop codon – no. (%)			0.125
Wild-type	66 (77.7)	19 (22.4)	
G1896A mutation	19 (63.3)	11 (36.7)	
Basal core promoter – no. (%)			0.004
Wild-type	59 (83.1)	12 (16.9)	
A1762T/G1764A mutation	26 (59.1)	18 (40.9)	
Baseline HBV-DNA – no. (%)			0.086
< 2x10 ⁶ IU/mL	25 (64.1)	14 (35.9)	
≥ 2x10 ⁶ IU/mL	60 (79.0)	16 (21.1)	
rs8099917 – no. (%)			0.928
Non-T/T (G/G & G/T)	9 (75.0)	3 (25.0)	
T/T	76 (73.8)	27 (26.2)	
rs3077 – no. (%)			0.007
Non-G/G (A/A & G/A)	41 (87.2)	6 (12.8)	
G/G	44 (64.7)	24 (35.3)	
rs9277535 – no. (%)			0.092
Non-G/G (A/A & G/A)	43 (81.1)	10 (18.9)	
G/G	41 (67.2)	20 (32.8)	

Data are expressed as median (range) or number (percentage).

表十六 比較 e 抗原陽性患者接受貝樂克及喜必福治療前的基本資料

Data are expressed as median (range) or number (percentage).

Variables	ETV N=170	LdT N=53	P value
Age	42 (11)	40 (10)	.264
Male, n(%)	115 (68)	37 (70)	.768
Genotype B, n(%)	50 (50)	10 (53)	.896
Treatment naïve, n(%)	128 (75)	43 (81)	.380
Lamivudine exposure	22 (13)	4 (8)	.285
LC, n(%)	25 (15)	9 (17)	.687
Treatment duration, months	33 (14)	24 (11)	<.001
ALT (U/L)	401 (519)	282 (313)	.117
HBsAg (log ₁₀ IU/mL)	3.82 (0.93)	3.55 (0.72)	.176
HBV DNA (log ₁₀ IU/mL)	7.03 (1.38)	6.47 (1.89)	.022

表十七 比較 e 抗原陰性患者接受貝樂克及喜必福治療前的基本資料

Data are expressed as median (range) or number (percentage).

Variables	ETV N=148	LdT N=91	P value
Age	54 (13)	54 (12)	.887
Male, n(%)	108 (73)	64 (70)	.659
Genotype B, n(%)	64 (69)	31 (76)	.440
Treatment naïve, n(%)	110 (74)	82 (90)	.003
Lamivudine exposure	27 (18)	9 (10)	.080
LC, n(%)	40 (27)	37 (41)	.029
Treatment duration, months	29 (13)	26 (9)	.096
ALT (U/L)	261 (341)	185 (295)	.081
HBsAg (log ₁₀ IU/mL)	3.13 (0.68)	2.95 (0.84)	.163
HBV DNA (log ₁₀ IU/mL)	5.76 (1.42)	5.04 (1.50)	<.001

表十八 e 抗原陽性患者接受長效型干擾素、貝樂克及喜必福治療之藥價花費、及療效比較(考慮意向分析後調整藥物及藥價的情形)

Efficacy	3 year cost (NTD)	ALT normalization rate	DNA negativity rate	HBeAg loss rate	HBeAg seroconversion rate
Pegylated interferon	135,338	55.1	44.3	47.7	38.6
Entecavir	217,053	85.2	93.1	66.9	43.1
Telbivudine	200,367	75	81.3	66.1	35.4

表十九 e 抗原陽性患者接受長效型干擾素、貝樂克及喜必福治療之成本效益比(C/E ratio) (考慮意向分析後調整藥物及藥價的情形)

C/E ratio	ALT normalization	DNA negativity	HBeAg loss	HBeAg seroconversion
Pegylated interferon	2,456	3,055	2,837	3,506
Entecavir	2,548	2,331	3,244	5,036
Telbivudine	2,672	2,465	3,031	5,660

C/E ratio: cost/effectiveness

表二十 e 抗原陽性患者接受長效型干擾素、貝樂克及喜必福治療之邊際成本效益比 (incremental cost-effectiveness ratio, ICER) (考慮意向分析後調整藥物及藥價的情形)

ICER	ALT normalization	DNA negativity	HBeAg loss	HBeAg seroconversion
Pegylated interferon	ref	ref	ref	ref
Entecavir	2,715	1,674	4,256	18,159
Telbivudine	3,268	1,758	3,534	-20,322

ICER: Incremental cost-effectiveness ratio

Pegylated interferon serves as the reference group

表二十一 e 抗原陰性患者接受長效型干擾素、貝樂克及喜必福治療之藥價花費、及療效比較 (考慮意向分析後調整藥物及藥價的情形)

Efficacy	3 year cost (NTD)	ALT normalization rate	DNA negativity rate
Pegylated interferon	241,258	72.7	64.3
Entecavir	217,053	87.5	94.4
Telbivudine	174,440	70.6	89.7

表二十二 e 抗原陰性患者接受長效型干擾素、貝樂克及喜必福治療之成本效益比 (C/E ratio) (考慮意向分析後調整藥物及藥價的情形)

C/E ratio	ALT normalization	DNA negativity
Pegylated interferon	3,752	3,319
Entecavir	2,481	2,299
Telbivudine	2,471	1,945

C/E ratio: cost/effectiveness

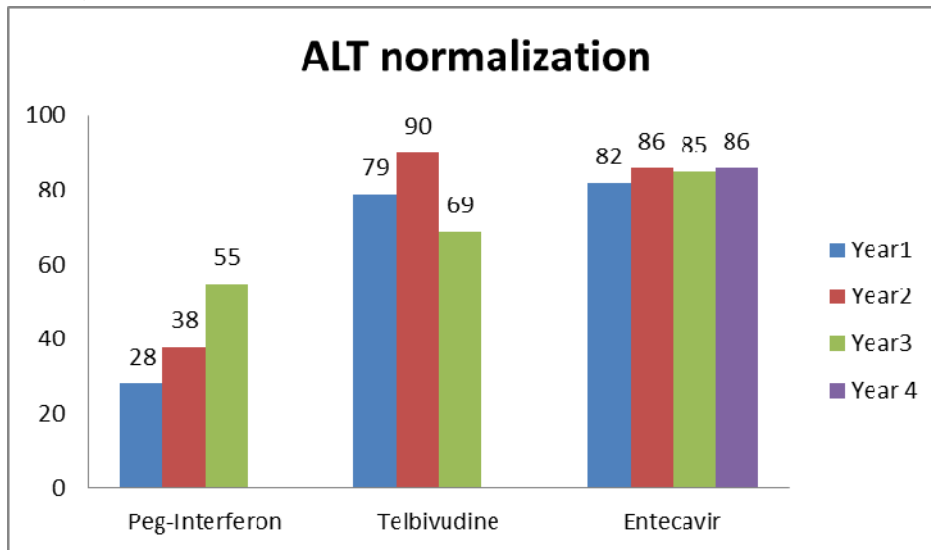
表二十三 e 抗原陰性患者接受長效型干擾素、貝樂克及喜必福治療之邊際成本效益比 (incremental cost-effectiveness ratio, ICER) (考慮意向分析後調整藥物及藥價的情形)

C/E ratio	ALT normalization	DNA negativity
Pegylated interferon	ref	ref
Entecavir	-1,635	-804
Telbivudine	31,818	-2,631

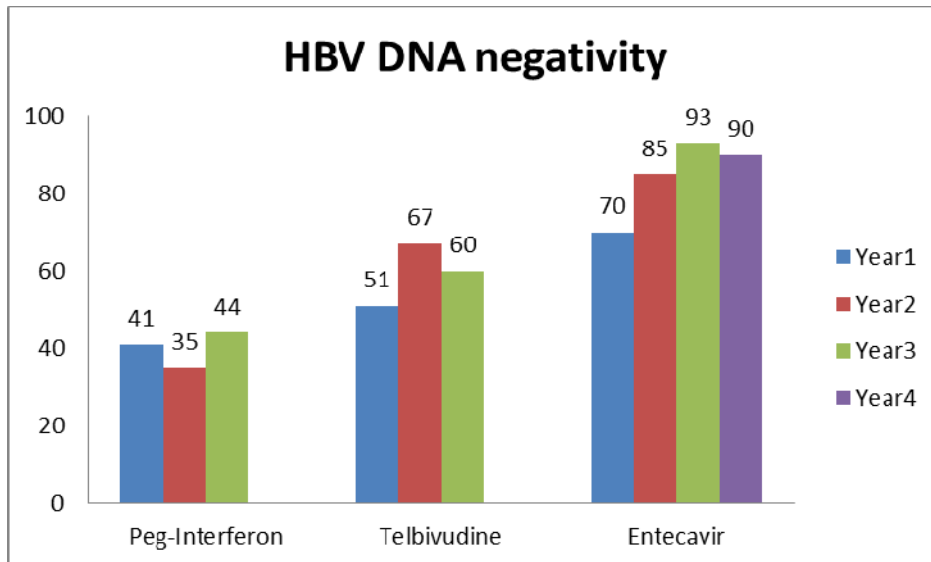
ICER: Incremental cost-effectiveness ratio

Pegylated interferon serves as the reference group

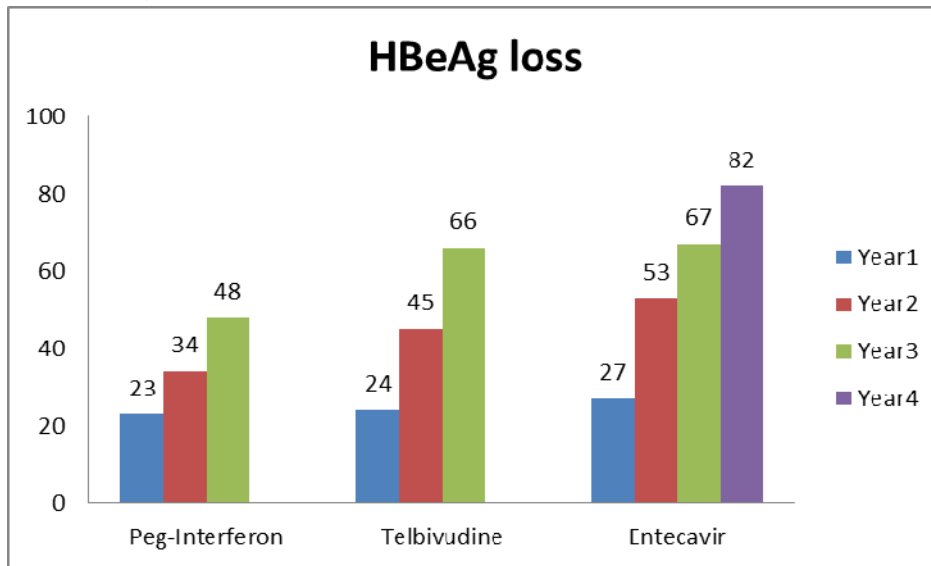
圖一 e 抗原陽性患者，接受長效型干擾素、貝樂克及喜必福治療導致肝功能正常化的比率



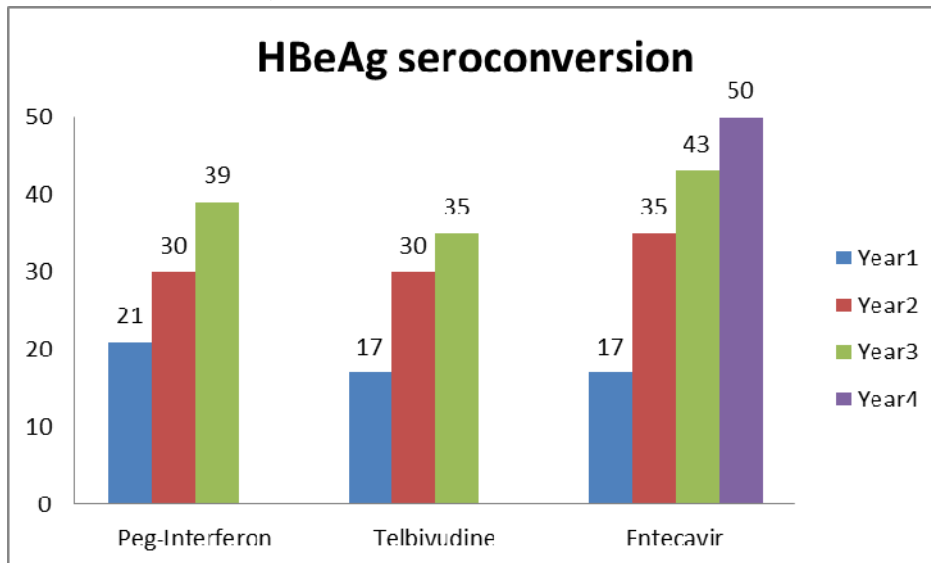
圖二 e 抗原陽性患者，接受長效型干擾素、貝樂克及喜必福治療導致病毒量未檢出的比率



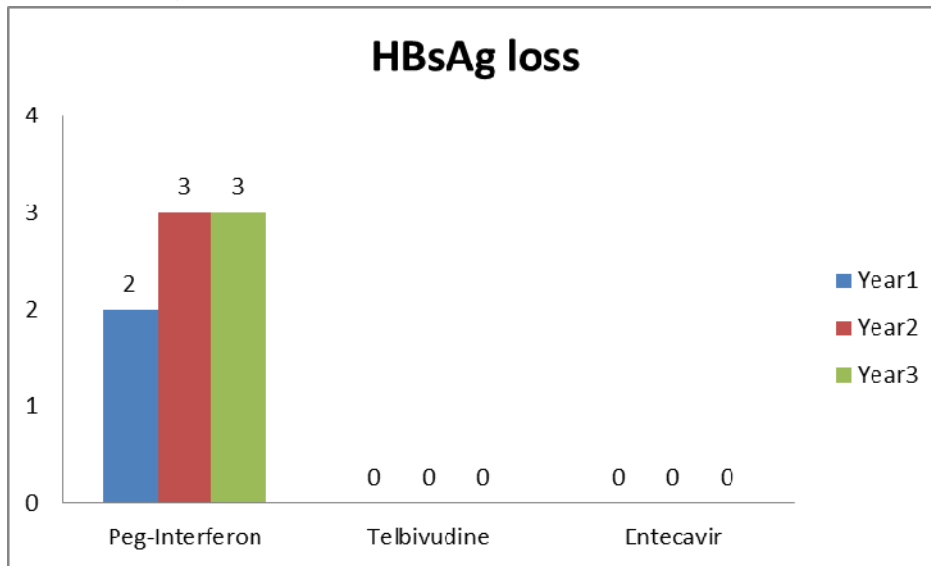
圖三 e 抗原陽性患者，接受長效型干擾素、貝樂克及喜必福治療導致 e 抗原轉陰的累積發生率



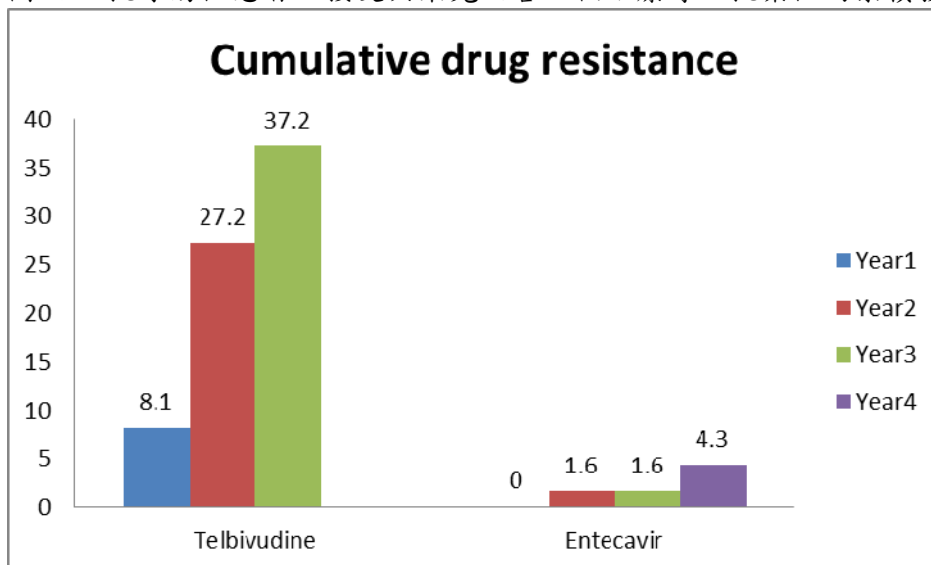
圖四 e 抗原陽性患者，接受使用長效型干擾素、貝樂克及喜必福治療導致 e 抗原血清轉換的累積發生率



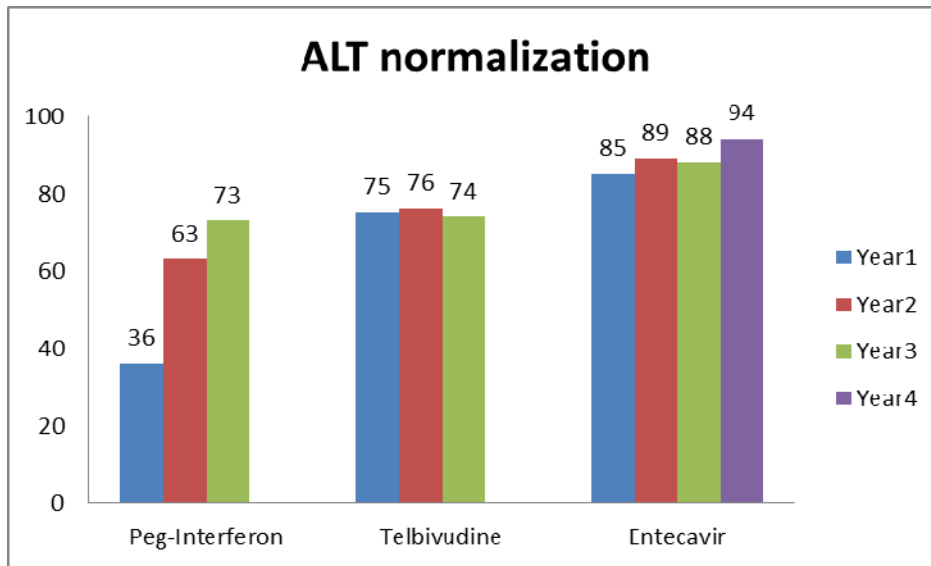
圖五 e 抗原陽性患者，接受長效型干擾素、貝樂克及喜必福治療導致表面抗原消失的累積發生率



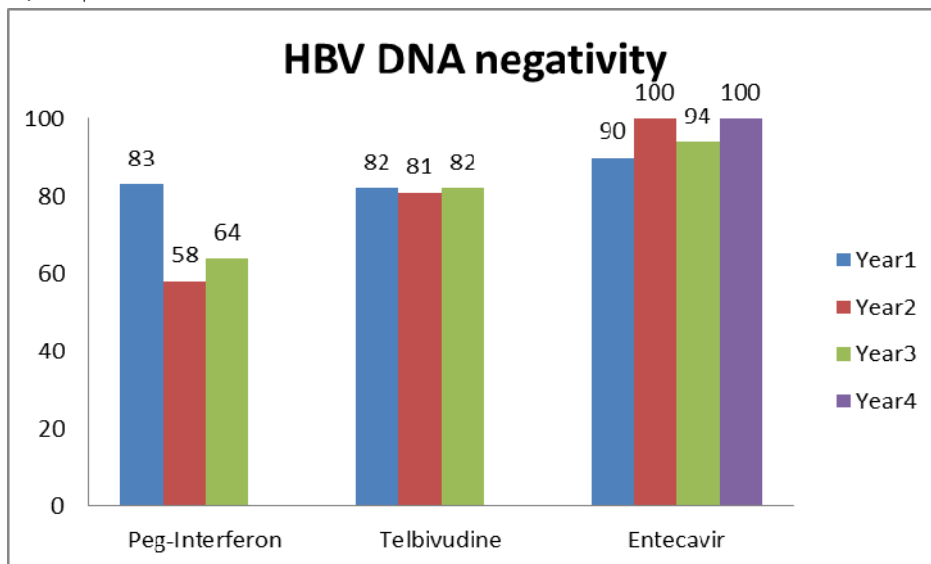
圖六 e 抗原陽性患者，接受貝樂克及喜必福治療導致抗藥性的累積發生率



圖七 e 抗原陰性患者，接受長效型干擾素、貝樂克及喜必福治療導致肝功能正常化的比率

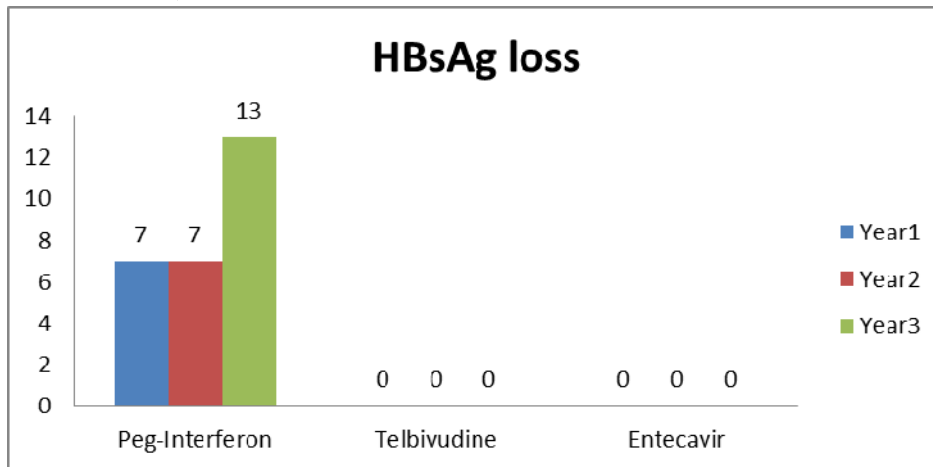


圖八 e 抗原陰性患者，接受長效型干擾素、貝樂克及喜必福治療導致病毒量未檢出的比率

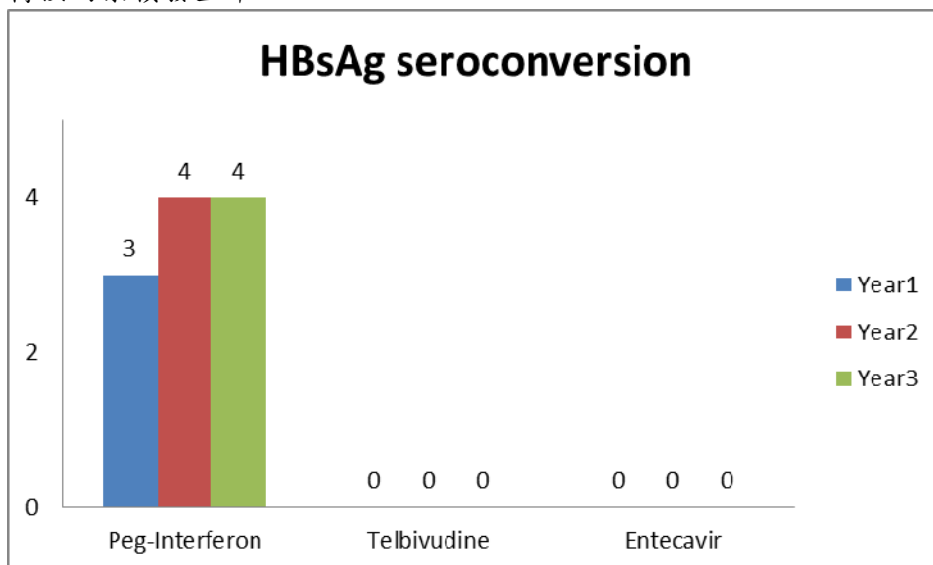


Ps. HBV DNA < 2000 IU/mL in pegylated interferon group

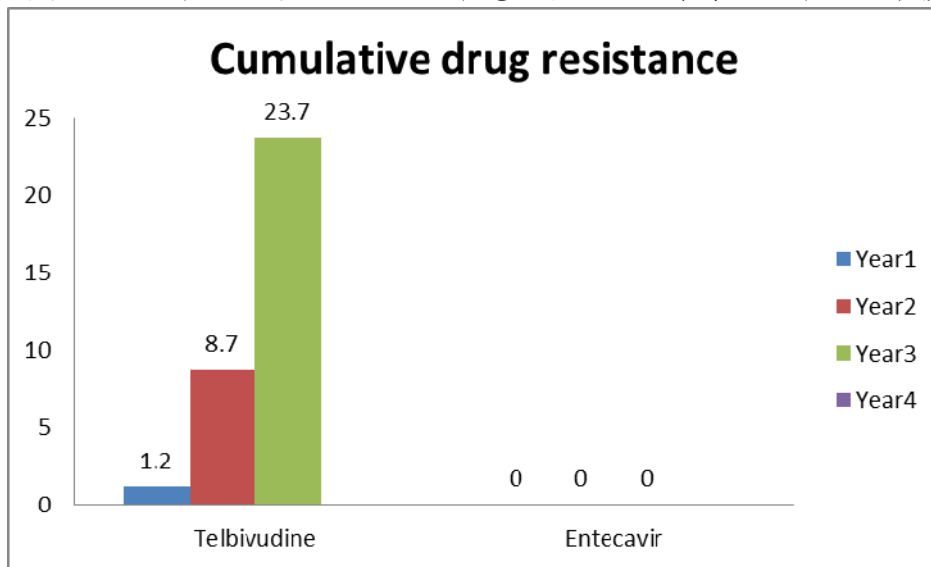
圖九 e 抗原陰性患者，接受長效型干擾素、貝樂克及喜必福治療導致表面抗原消失的累積發生率



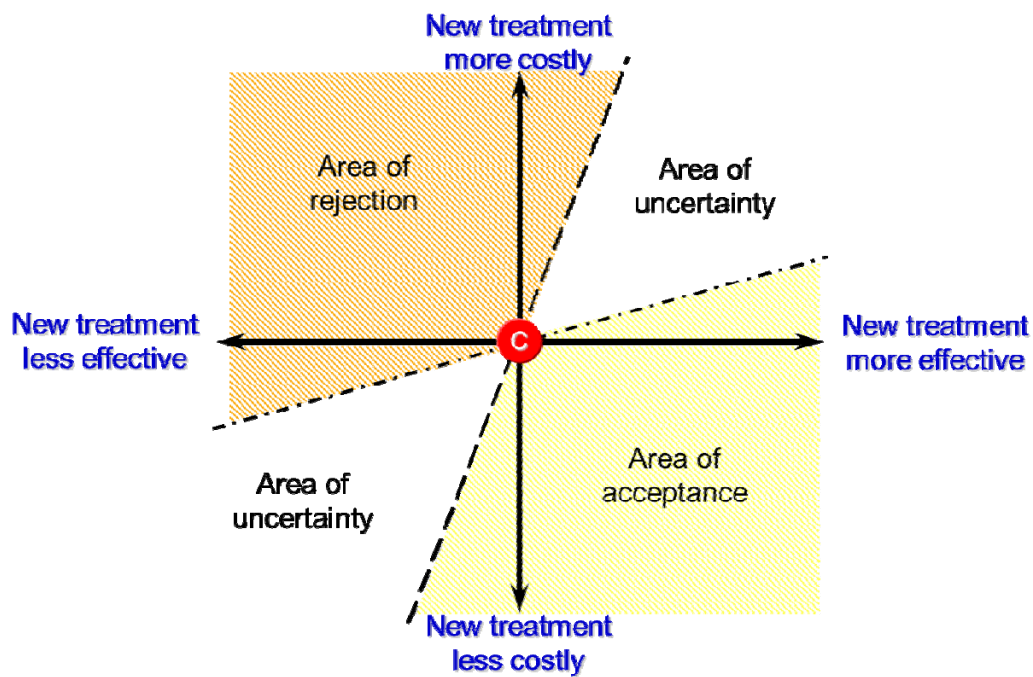
圖十 e 抗原陰性患者，接受長效型干擾素、貝樂克及喜必福治療導致表面抗原血清轉換的累積發生率



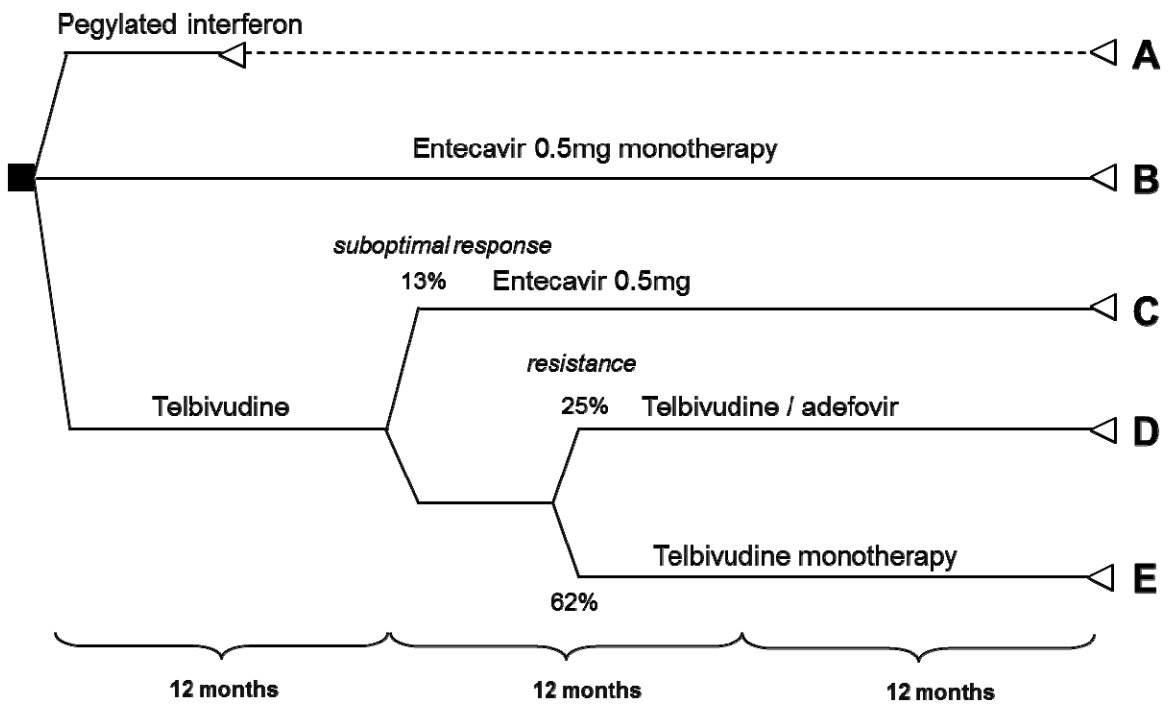
圖十一 e 抗原陰性患者，接受貝樂克及喜必福治療導致抗藥性的累積發生率



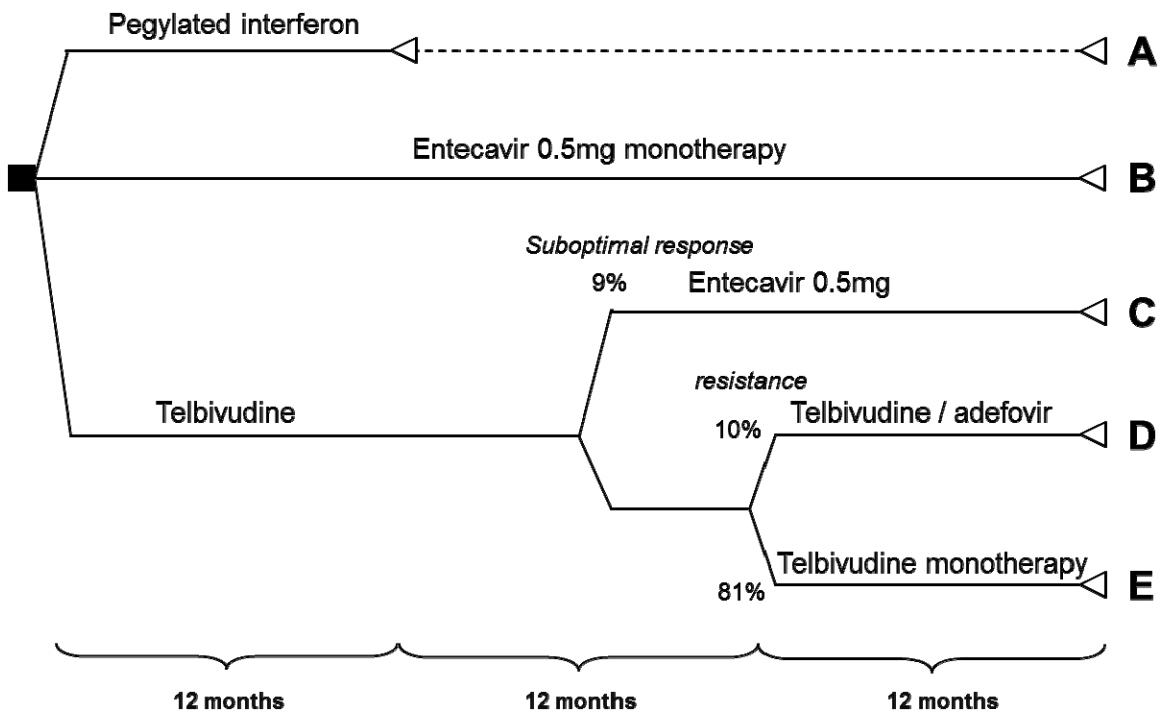
圖十二 成本效益圖



圖十三 e 抗原陽性患者接受長效型干擾素、貝樂克、喜必福治療之實際情形



圖十四 e 抗原陰性患者接受長效型干擾素、貝樂克、喜必福治療之實際情形



附錄：

1. 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. *Antivir Ther* 2009;14:203-210.
2. Wang CC, Tseng KC, Peng CY, Hsieh TY, Lin CL, Su TH, Tseng TC, et al.
Viral load and ALT correlate with serologic response in chronic hepatitis B patients treated with entecavir. *J Gastroenterol Hepatol* 2012.