

計畫編號：DOH94-DC-1044

行政院衛生署疾病管制局九十四年度委託研究計畫

慢性 B, C, D 及新型病毒性肝炎之研究：
分子流行病學, 致病機轉, 自然病史與治療

委 託 研 究 成 果 報 告

執行機構：國立台灣大學醫學院肝炎研究中心

研究主持人：陳定信 教授

研究人員：高嘉宏 教授等

執行期間：94 年 1 月 1 日至 94 年 12 月 31 日

* 本研究報告僅供參考，不代表衛生署疾病管制局意見 *

一、提要與年度成果報告摘要.....	第 2 頁
二、本文	
(一) 前言	第 7 頁
(二) 材料與方法	第 14 頁
(三) 成果報告.....	第 19 頁
(四) 結論與建議	第 21 頁
(五) 參考文獻	第 22 頁
三、附錄：本期發表論文目錄	第 32 頁

報告內容：

一、提要

慢性肝炎危害國民健康眾所皆知。台灣地區之慢性肝炎主要經由肝炎病毒感染所造成。過去研究已知我國病毒性肝炎之主要致病原為 B 型肝炎病毒，而其最重要的感染途徑乃由母親傳給新生兒之周產期傳染，故我國政府自民國 73 年起展開全面性的 B 型肝炎疫苗預防接種，至今已屆滿 20 年且有相當理想的效果。然而仍約有 6% 因故未能接種疫苗或接種無效而可能變為慢性帶原者，再加上原有約 300 萬的 B 型肝炎帶原者，故往後數十年間，慢性 B 型肝炎病毒感染之後遺症如肝硬化和肝細胞癌仍舊是國人健康的大敵。此外，C 型肝炎病毒的發現也使吾人瞭解大多數慢性非 A 非 B 型肝炎乃由其造成，同時受感染患者也有日漸增加之趨勢。慢性 C 型肝炎患者約有 20% 最後會演變成肝硬化，故亦為我國民重要之健康問題。1996 年以後，G 型肝炎病毒、TT 病毒和 SEN 病毒的發現，也使吾人亟欲探討這些新型肝炎病毒在我國之盛行率及對台灣慢性肝病所扮演的角色。

本計畫擬於五年間探究慢性 B 型、C 型和 D 型的分子流行病學，致病機轉，自然病史和治療方法。其重點如下：(1) 不同基因型 B 型肝炎病毒感染之自然病史；(2) B 型肝炎病毒基因型和肝硬化患者肝細胞癌年發生率之關係；(3) B 型肝炎病毒基因型和 B 型肝炎肝細胞癌患者臨床病理特徵之探討；(4) B 型肝炎病毒基因型和 B 型肝炎肝細胞癌患者外科手術後預後之探討；(5) B 型肝炎病毒基因型和常見變異型病毒株對慢性 B 型肝炎患者接受抗病毒療法成效之影響；(6) 慢性 B 型肝炎之新治療；(7) B 型肝炎疫苗接種成效之探討；(8) D 型肝炎病毒感染之血清流行病學演變和對 HIV 感染者肝病預後之影響；(9) 無症狀 C 型肝炎病毒感染者之自然病史；(10) 潛伏性 B 型肝炎病毒感染在靜脈藥癮者之盛行率及其與慢性 C 型肝炎自然病程和合

併治療成效之相關性；(11)慢性 C 型肝炎病毒感染與代謝症候群之相關性研究；(12)非酒精性脂肪肝病對慢性肝炎之影響；(13)慢性 C 型肝炎之新治療。

藉由這些研究，我們希望達成下列目的：(1)瞭解 B 型肝炎病毒基因型對慢性 B 型肝炎自然病史中各個層面的影響；(2)進一步明瞭第二代基因工程 B 型肝炎疫苗之接種效益，並探討疫苗接種後對肝臟疾病如肝硬化和肝癌發生的可能影響；(3)瞭解無症狀 C 型肝炎帶原者之自然病史及潛伏性 B 型肝炎病毒感染對慢性 C 型肝炎自然病程和合併治療成效之影響。此外亦將探討非酒精性脂肪肝病對慢性肝炎病程與治療之影響和慢性 C 型肝炎病毒感染與代謝症候群之相關性；(4)瞭解 D 型肝炎病毒在 B 型肝炎帶原靜脈藥癮者中盛行率之下降趨勢和對 HIV 感染者肝病預後之影響；(5)判定病毒性肝炎新藥物之效果。

本年度之研究成果報告摘要如下：

I. B 型肝炎

1. 收集 10 例 B 型肝炎和 11 例 C 型肝炎患者,均接受 24 週之干擾素治療,結果發現脂締素(adiponectin)在干擾素治療後呈現下降趨勢,但胰島素抗性(IR)反而有所改善。這項觀察提供未來大規模研究的重要基礎(Liver Int 2005;25:752-9)。
2. 綜論亞太地區肝癌演變之趨勢,強調對 B 型和 C 型肝炎預防及治療之重要性(Liver Int 2005;25:696-703)。
3. 收集 174 位 HBe 抗原陰性之 B 肝帶原者,結果發現年齡和核心啟動子突變與肝硬化及肝癌發生有密切相關(Liver Int 2005;25:564-70)。
4. 自 1988 到 1992,收集 4841 位大於 30 歲之男性 B 肝帶原者,結果發現長期追蹤後,B 型肝炎病毒基因型 C 和高病毒濃度與肝癌發生有密切關係(J Natl Cancer Inst 2005;97:265-72)。
5. 評論 B 型肝炎病毒基因型和 B 肝預後之相關性(Hepatology 2005;41:216)。
6. 收集追蹤 15 年之 460 位 B 肝帶原孩童和 26 位 B 肝相關肝癌之患童,分析 B 型肝炎病毒基因型之分布比例,發現兒童肝癌仍以基因型 B 為主,而感染基因型 C 者較不易清除 HBe 抗原(Gastroenterology 2004;127:1733-8)。
7. 評論 B 肝疫苗追加接種之需要性(Lancet 2005:1337-8)。
8. 評論台灣 B 型肝炎病毒基因型 C 亞型之概況(J Infect Dis 2005;192:1308-9)。

II. C 型肝炎

1. 收集 95 例接受抗病毒治療之慢性 C 型肝炎患者,發現脂締素與病毒因

子較有關係，而與組織學變化較不相關(J Hepatol 2005;43:235-42)。

2. 報告一例急性 C 型肝炎患者，接受長效型干擾素和雷巴威林合併治療共 6 個月後，成功清除 C 型肝炎病毒(JFMA 2005;104:354-8)。
3. 收集 95 例接受抗病毒治療之慢性 C 型肝炎患者，結果發現代謝症候群和脂肪肝會影響抗病毒療法之成效(Antiviral Therapy 2005;10:405-15)。

二、本文

(一) 前言

慢性肝炎、肝硬化及肝細胞癌(簡稱肝癌)在台灣地區極為猖獗(1-8)，且預後不良,後二者更為我國人主要死亡原因之一(7-10)。迄今對這些疾病尚無絕對有效的治療方法，成為臨床醫學上的難點。由過去的研究已經得知在台灣所發生的這三種疾病，主要是由 B 型及 C 型肝炎病毒的慢性感染所引起的(8-15)。

台灣居民 B 型肝炎病毒感染率頗高，一般而言至少百分之八十以上(6)。在二十歲左右血清 B 型肝炎核心抗體(anti-HBc)陽性率已高達百分之七十以上(6,8)。感染後病毒持續存留於體內的人(所謂 B 型肝炎帶原者)比例頗高,在中年以前約達百分之十五~二十，比歐美地區約高出一百倍(6,8)。我國自民國 73 年起全面對 B 型肝炎帶原母親之新生兒施行 B 型肝炎疫苗注射(16)，相當有效，然而仍有百分之六左右未能接受注射或預防失敗(17)，加上原有的三百萬帶原者,因此慢性 B 型肝炎病毒感染之後遺症仍為國人重要且特殊的健康問題(18,19)。目前已知的感染途徑是病毒經由傷口或輸血侵入人體，但事實上大部份的人並不自知有上述情形而仍被感染。其發生的原因，至今尚未明白。另外已廣為人知的是新生兒在其出生前後，由其帶有 B 型肝炎病毒之母親得到感染，受染之新生兒以後大都成為慢性帶原者，這是我國 B 型肝炎帶原者比例持續偏高的主因之一(20)。我國的無症狀 B 型肝炎帶原者中,同時血清含有 e 抗原者比歐美人士高出許多，約達百分之三十至四十左右，這些血清 e 抗原陽性者之肝臟較易發生病變，且其體內所含 B 型肝炎病毒較多，感染他人之力量自然較強(7,20)，這也是我國人 B 型肝炎帶原者比例較高之另一主因，同時也可能是國人 B 型肝炎帶原者易引發種種慢性肝病之原因(7,9)。慢性帶原者有的會發病，有的則否,其

確實機轉不甚明瞭，且發病者之盛行率與肝病之程度皆有所不同，相當複雜，再加上帶原時間及發病病程往往很長，過去許多研究已窺知部分過程(9,18,21)，但不明瞭之處仍多(22)。由於近年來分子病毒學技術已臻成熟，可以解決以前的研究所留下未能突破的問題。在上期的計劃中，我們利用 PCR-RFLP 法來決定 B 型肝炎病毒之基因型以研究 B 型肝炎病毒基因型在我國之分子流行病學及其與慢性 B 型肝炎病情演進之相關，並獲致不錯之成果(23-31)。簡言之，在病毒演化的過程中，由於自身複製時缺乏校正功能或受外在環境如宿主免疫力影響，常會導致基因體的變化，形成變異株。當病毒變異株伴隨有生物功能的改變時，則可稱為突變株。日積月累，突變的核酸逐漸增多，病毒基因分型的觀念於焉產生。依 B 型肝炎病毒基因體全長核酸序列的異質性可區分出不同的基因型，目前已有 8 種 B 型肝炎病毒基因型被鑑別出來，分別為基因型 A~H(32-34)。目前已知基因型 A 主要分佈於歐美國家和非洲；基因型 B 和 C 主要存在於東南亞和遠東地區；基因型 D 的分布則較為廣泛，可出現於地中海沿岸、近東、中東和南亞如印度；基因型 E 則出現於撒哈拉沙漠以南靠西之非洲；基因型 F 和 H 較常出現於中南美洲；基因型 G 則僅在美國、法國和德國被發現(35)。由於基因型 B 和 C 大多分佈在 B 型肝炎盛行的亞洲，因此某些基因型是否較易藉由垂直傳染散播而造成高盛行率便是未來值得探討的課題。對 B 型肝炎病毒血清型或基因型的研究，亦可間接闡明病毒的傳染途徑或感染源。我們曾鑑別 100 例 B 型肝炎無症狀帶原者和 170 例慢性肝炎和肝細胞癌患者之 B 型肝炎病毒基因型，發現台灣以基因型 B 和 C 最為常見(23)。與年齡相配對的無症狀帶原者相較之下，基因型 C 在肝硬化和年齡大於 50 歲的肝細胞癌患者較為盛行，而年齡小於 35 歲的非肝硬化肝細胞癌患者則以基因型 B 感染較多。後續來自中國、日本和西方國家之報告也證實 B 型肝炎病毒

基因型與臨床病程和預後有關(36,37,84,87)。而由干擾素或拉美芙錠治療慢性 B 型肝炎的反應上來看，病毒基因型也與療效有關。我們曾分析接受干擾素治療的慢性 B 型肝炎患者，發現治療成功者中，基因型 B 佔 76%，基因型 C 佔 24%，而治療失敗者中，基因型 B 佔了 46%，基因型 C 則佔 54%，因此可見 B 型肝炎病毒基因型 C 對干擾素的治療反應較差(29)。長效型干擾素似乎亦有類似趨勢(95,96)就拉美芙錠治療慢性 B 型肝炎的療效而言，多數研究亦發現基因型 B 和 C 感染者有類似的持久反應率(B 型肝炎 e 抗原消失和肝功能正常)和抗藥性突變率(30,97,98)。由於目前的資料多顯示不同的 B 型肝炎病毒基因型確有不同的臨床和病毒學特性，如致病力或對抗病毒藥物的治療反應等(24,85,86,88,89)。但未來則需要大規模的前瞻性研究以及和國外不同 B 型肝炎病毒基因型的對照研究來加以驗證 B 型肝炎病毒基因型的生物學特性和臨床意義。若是 B 型肝炎病毒基因型的臨床重要性可被廣泛確認，則 B 型肝炎病毒定型應列入 B 型肝炎帶原者之常規評估檢查中，而治療時亦需依基因型之不同而選擇不同的藥物或療程(99,100)。在本期的計劃，我們將繼續探討 B 型肝炎病毒基因型對慢性 B 型肝炎自然病史中各個層面的影響。藉由進一步的瞭解，期望能提供準確的資料以強化 B 型肝炎的防治方法。

另外，我國 B 型肝炎防治自民國 71 年起推展，其中高危險群新生兒之預防注射於民國 73 年展開，而於 75 年擴展至全部新生兒(16,35)。近 20 年來，我國肝炎防治已獲得很大的正面效果(35)，本研究小組先前曾調查其演變，由中正區小兒之帶原率自 1984 年之 10%(38)降至 1999 年之 0.7%(39)即顯而易見。本期計劃將繼續探討兒童和青少年帶原率下降之況。

至於 B 型肝炎預防接種全面展開之後，對國內 B 型肝炎的流行病學也

勢必有所影響，例如兒童肝癌之發生率已有顯著的下降(40)，但青少年和年輕成人肝癌的年發生率是否亦隨而下降。本研究擬對此加以探討，其結果亦必能對將來之防治決策提供寶貴的資料。

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

C 型肝炎病毒自 1989 發現迄今，已屆 16 週年(51)。如同 B 型肝炎病毒感染一般，C 型肝炎病毒感染亦是一個全球性的健康課題，據世界衛生組織評估，全世界約有 1 億 7 千萬人為 C 型肝炎病毒帶原者，C 型肝炎病毒感染在歐美國家遠較 B 型肝炎病毒感染來得重要，是其慢性肝病和肝臟移植的最主要原因(52)。臨床流行病學的研究已急性 C 型肝炎病毒感染至少會有一半以上會變成慢性肝炎，其中 20%左右會導致肝硬化，而肝硬化患者每年有 3-5%會發生肝癌。在台灣，C 型肝炎亦相當普遍。過去的研究已顯示我國 B 型肝炎表面抗原陰性之慢性肝炎、肝硬化以及肝癌患者中約

百分之七十與 C 型肝炎有關(53)。C 型肝炎病毒感染後最顯著的特點是慢性率極高，可達 85%。許多研究均指出病毒因素可能是高慢性率的重要原因(52)。除了造成高慢性率外，這些突變會逐漸累積，久而久之便形成亞型病毒，即有不同的基因型和基因亞型存在。由世界各地 C 型肝炎病毒基因型分佈的情形，可以瞭解 C 型肝炎病毒的傳播途徑和演化情形。目前 C 型肝炎病毒有 6 種主要基因型和 50 種以上的次要基因亞型(52)。基因型 1、2 和 3 廣泛分佈於全球包括美洲、歐洲和日本，其中基因亞型 1a 主要在西歐和北美，而亞型 1b 常見於日本、台灣、南歐和東歐。基因型 4 主要存在於非洲，其中 4a 為埃及之主要基因亞型。基因型 5 存在於南非而基因型 6 多發現於東南亞如香港和越南。台灣地區之 C 型肝炎病毒基因型分佈近似於日本，以亞型 1b 為主，但依地域不同而有所差異，約佔全部 C 型肝炎病毒之 45-71%(54,55)。

由輸血後肝炎之發生以及捐血者之 C 型肝炎抗體及肝功能檢查,顯示 C 型肝炎病毒亦可能潛伏於人體而無症狀,即所謂無症狀帶原者,這些人之是否發病不明,其自然經過有待探討並施以長期之追蹤。而慢性 C 型肝炎患者之臨床病程,尤其是與其演變成肝硬化有關之因子,如病毒基因型和病毒濃度,則必須再加深入探討(55-59)。在上一期的計劃中，我們發現無症狀 C 型肝炎病毒感染的捐血者，在經過 8 年的追蹤後，僅有 3 成維持正常之肝功能。因為 C 型肝炎慢性感染者的病程很長，因此，在本期計劃，我們將繼續對這些患者加以長期追蹤，相信惟有明瞭這些因子,才可設法加以控制病情以避免肝硬化之發生。

B 型肝炎病毒和 C 型肝炎病毒均可經由血液和體液傳染，因此在 B 型肝炎病毒和 C 型肝炎病毒的高盛行區及高危險族群中常可見到兩種病毒同

時感染一位患者的情形。一般而言，C 型肝炎病毒感染可用偵測 C 型肝炎病毒抗體和病毒基因體來診斷，而 B 型肝炎病毒感染多以血清中有無 B 型肝炎病毒表面抗原存在來確定。然而近來有一些研究指出 B 型肝炎病毒 (HBV DNA) 仍可在 B 型肝炎病毒表面抗原陰性的肝病患者體內找到，稱為”潛伏性 B 型肝炎病毒感染” (occult HBV infection)(60)。雖然造成 B 型肝炎病毒表面抗原陰性現象的確切機轉仍未明瞭，但有學者認為可能和 B 型肝炎病毒基因體上 S 基因核酸序列的突變，缺失和重安排有關(60)。此外，有部分研究認為”潛伏性 B 型肝炎病毒感染”較常在慢性 C 型肝炎患者中發現，同時此種感染似乎會加重慢性 C 型肝炎的臨床進程，甚至肝癌的發生及影響抗病毒治療的成效(61)。儘管”潛伏性 B 型肝炎病毒感染”有其臨床上的重要性，台灣地區的相關研究仍嫌不足。因此在本期計劃我們將研究”潛伏性 HBV 感染”在靜脈藥癮者之盛行率和對慢性 C 型肝炎臨床病理進程和抗病毒治療成效之影響。這些研究成果將使我們瞭解台灣慢性 C 型肝炎患者中”潛伏性 HBV 感染”之盛行率及其臨床重要性，對未來處理此類患者時將有莫大之助益。

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

非酒精性脂肪肝病 (Non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) 廣義地涵蓋了病理學上單純脂肪變性 (simple steatosis)、非酒精性脂性肝炎 (nonalcoholic steatohepatitis, NASH)、纖維化甚至於肝硬化等不同嚴重程度的肝傷害，臨床上卻無酗酒的病史。近年來，非酒精性脂肪肝病逐漸受到重視，其重要性在於一般人口中極為盛行，並被認為有機會進展至末期肝疾病(90, 91)。非酒精性脂肪肝病和脂性肝炎的自然病史所知有限，原因在於多數研究屬回溯性、常欠缺完整臨床和病理資料、以及常著重於少數特殊個案，有關非酒精性脂肪肝病的長期追蹤報告甚少。在台灣，近年來隨著經濟的發展以及飲食文化的西方化，肥胖、糖尿病以及高血脂症的人口越來越多。根據台灣過去的調查顯示國內成人中脂肪肝的盛行率高達 26-37%，教育部在民國 91 年針對中小學學童的普查結果也顯示 20%的學童有體重過重的現象，當中 21%出現肝功能異常現象。由此可見非酒精性脂肪肝病在國內也是極盛行且值得大家重視的問題(92-94)。另一方面，在慢性 B 型肝炎及 C 型肝炎盛行的台灣，單純脂肪變性是否仍為一良性的病灶？在病理上如何確定非酒精性脂肪肝病與慢性病毒性肝炎並存？非酒精性脂肪肝病對慢性病毒性肝炎的自然病程、預後、以及抗病毒治療有何影響？這些議題都值得加以釐清(101,102)。

目前被認可的慢性 C 型肝炎治療藥物為干擾素或干擾素合併抗病毒藥物 ribavirin，其中干擾素有傳統型干擾素(3 百萬單位皮下或肌肉注射每週三劑)，也有長效型干擾素(每週皮下或肌肉注射)，而 ribavirin 依病人體重每日口服 800-1200mg (至少 10.6 mg/kg)(69,69a)。由過去的臨床使用經驗已經知道大約有 40-60%的慢性 C 型肝炎患者對干擾素合併 ribavirin 的治療無法達到清除 C 型肝炎病毒的目的，臨床上可將這些復發者或無反應者統稱為

「抗藥」。現在比較明瞭的是病毒基因型 1 和治療前病毒濃度較高(即 > 80 萬 IU/ml)者，對於干擾素或干擾素合併 ribavirin 治療之病毒持久反應(SVR)較差(70,71)。雖然衛生署疾病管制局已於民國 92 年 10 月 1 日開始推行「全民健康保險加強慢性 B 型和 C 型肝炎治療試辦計畫」以控制我國常見的病毒性肝炎，但因已知成效仍有改善空間，所以在本期計劃中，吾人將繼續進行相關新藥的臨床試驗，並改良現有之治療方式，以使治療成效更加提昇。

(二) 材料與方法

I. B 型肝炎

1. 不同 B 型肝炎病毒基因型和病毒變異株之自然病史

- (1) 預計收集 200 例在本院長期追蹤之 HBe 抗原陽性之帶原者，以可區分 A 到 G 型之特定基因型之 PCR 引子(Type-specific primers)測定其 B 型肝炎病毒基因型(23)，並探討 B 型肝炎病毒基因型和病毒變異株對 HBe 抗原年陰轉率(annual HBeAg seroconversion rate)之影響。此外將分析其他因素如性別、年齡、血清 ALT 值、HBV DNA 值和肝組織學活性對 HBe 抗原陰轉之影響。目前已收集 100 例。
- (2) 預計收集 500 例接受長期肝癌追蹤篩檢之社區男性 B 型肝炎帶原者作病例對照研究，分析 B 型肝炎病毒基因型與病毒變異株和肝癌發生之相關性。此部分計劃將與公衛學院陳建仁教授合作。目前已收集 300 例。
- (3) 預計收集過去 20 年內曾在本院婦產科生產之 B 型肝炎帶原孕婦約 3000 例，探討女性帶原者之肝細胞癌發生率是否同男性帶原者一樣，會受 HBe 抗原陽性和高 HBV DNA 值之影響，對此將向衛生署癌症登記中心調閱相關資料並建檔備查。此外亦將選擇約 500 例女性帶原者作病例對照研究，探討 B 型肝炎病毒基因型對女性肝細胞癌發生之影響。目前仍在建檔並作初步分析。

2. B 型肝炎病毒基因型與病毒變異株和肝硬化患者肝細胞癌年發生率之關係

預計收集 200 例在本院長期追蹤之 B 型肝炎肝硬化患者，每 4~6 個月定期接受甲型胎兒蛋白(AFP)和腹部超音波檢查以早期發現小型肝癌並計算其年發生率。此外，將測定其 B 型肝炎病毒基因型、病毒變異株、HBe 抗原和 HBV DNA 數值以探討這些因素與肝細胞癌發生之相關性。目前已

收集 100 例。

3. B 型肝炎病毒基因型和 B 型肝炎肝細胞癌患者臨床病理特徵之探討

預計收集 200 例曾在本院接受外科手術治療之 B 型肝炎肝細胞癌患者，測定其 B 型肝炎病毒基因型，並探討不同基因型病毒對此類患者臨床和病理特徵之影響。預計觀察之項目包括性別、年齡、家族史、Child 分類、肝功能數值、甲型胎兒蛋白數值、腫瘤大小、腫瘤數目、組織學分級、包膜、血管侵犯、衛星腫瘤和肝硬化等。目前已收集 150 例。

4. B 型肝炎病毒基因型和 B 型肝炎肝細胞癌患者外科手術後預後之探討

預計收集 200 例曾在本院接受外科手術治療並長期追蹤之 B 型肝炎肝細胞癌患者，探討 B 型肝炎病毒基因型和其他相關因子對其預後如肝癌復發(recurrence)和存活(survival)之影響。目前已收集 100 例。

5. B 型肝炎病毒基因型和常見病毒變異株對慢性 B 型肝炎患者接受抗病毒療法成效之影響

(1) Ribavirin 在 C 型肝炎之治療上已經證實可增加人體 TH 細胞之免疫力，或許亦能促進 B 型肝炎病毒之清除。已收集 100 例接受干擾素合併 ribavirin 治療之 HBe 抗原陽性 B 型肝炎患者，分析 B 型肝炎病毒基因型 血清 ALT 值 血清 HBV DNA 值和肝組織學活性對長期治療成效(血清 HBe 抗原陰轉和血清 ALT 值正常)之影響。目前已收集 80 例。此外，對 B 和 C 共同感染者使用合併治療之效果已有初步結果(Hepatology 2003;37:568)，目前正進行較大規模之對照組臨床試驗。

(2) 預計收集接受干安能(Zeffix, 即 Lamivudine)治療之 HBe 抗原陽性和 HBe 抗原陰性慢性 B 型肝炎患者各 50 例，分析 B 型肝炎病毒基因型、常見

病毒變異株如前核心突變和核心啟動突變子，血清 ALT 值、血清 HBV DNA 值和肝組織學活性對長期治療成效(血清 HBe 抗原陰轉或血清 HBV DNA 消失和血清 ALT 值正常)與持久性(durability)之影響。目前已收集 40 例。

6. 慢性 B 型肝炎之新治療

陸續將有新型的抗 B 型肝炎病毒藥物如長效型干擾素單獨治療、長效干擾素合併干安能、干適能(Adefovir dipivoxil)和其他新型抗病毒藥物在本院進行臨床試驗，期望能找出最符合成本效益的治療法。藥物部分將由合作藥廠資助，其餘特殊實驗室檢查將由本計畫之經費加以執行。

7. B 型肝炎疫苗接種成效之探討

- (1) 為了解第二代 B 型肝炎疫苗之長期效益，每五年調查一次，因此已於民國 94 年間對台北市中正區 20 歲以下之 1500 名兒童青少年施行血清流行病學調查。
- (2) 為明瞭 B 型肝炎疫苗接種對青少年和年輕成人肝細胞癌發生率的影響，將調查各大醫學中心此類病例自 1984 年後的發生情況。此外，亦將向衛生署癌症登記中心調閱相關資料，並以發生率相當的其他腫瘤作為對照組。目前正積極進行並分析初步成效中。

II. D 型肝炎

1. D 型肝炎病毒感染之血清流行病學和對 HIV 感染者肝病預後之影響

- (1) 為瞭解 B 型肝炎帶原靜脈藥癮者中 D 型肝炎病毒感染盛行率之下降趨勢，將每五年調一次，因此將於民國 95 年間針對靜脈藥癮受刑者施行血清流行病學調查。

- (2) 此外將與本院感染科醫師合作,針對 40 例 HIV/HBV/HDV 感染者和 100 例 HIV/HBV 感染者探究 HDV 外加感染對此類患者長期肝病預後之影響。

III.C 型肝炎

1. 無症狀 C 型肝炎病毒感染者之自然病史

延續上一期之計劃針對 500 例 C 型肝炎抗體陽性的無症狀自願捐血者定期追蹤其肝功能、病毒標記及肝炎發作的變化情形。特別著重於肝炎發作的年發生率及演變為肝硬化和肝細胞癌的比例,必要時勸其接受肝生檢及治療。目前持續追蹤中,初步報告已發表(Liver Int 2003;23:148)。

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

- (1) 預計收案 300 例 HBsAg 和 anti-HCV 均陰性之靜脈藥癮者,探討潛伏性 B 型肝炎在此特殊族群之盛行率。

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

- (3) 預計收集 150 例接受干擾素和 ribavirin 合併治療之慢性 C 型肝炎患者,分析潛伏性 B 型肝炎病毒感染對長期療效之影響。目前已收集 50 例。

3. 慢性 C 型肝炎病毒感染與代謝症候群之相關性研究

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

4. 非酒精性脂肪肝病對慢性肝炎之影響：

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

5. 慢性 C 型肝炎之新治療

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

(三) 94 年度研究成果報告

I. B 型肝炎

1. 收集 10 例 B 型肝炎和 11 例 C 型肝炎患者,均接受 24 週之干擾素治療,結果發現脂締素(adiponectin)在干擾素治療後呈現下降趨勢,但胰島素抗性(IR)反而有所改善。這項觀察提供未來大規模研究的重要基礎(Liver Int 2005;25:752-9)。
2. 綜論亞太地區肝癌演變之趨勢,強調對 B 型和 C 型肝炎預防及治療之重要性(Liver Int 2005;25:696-703)。
3. 收集 174 位 HBe 抗原陰性之 B 肝帶原者,結果發現年齡和核心啟動子突變與肝硬化及肝癌發生有密切相關(Liver Int 2005;25:564-70)。
4. 自 1988 到 1992,收集 4841 位大於 30 歲之男性 B 肝帶原者,結果發現長期追蹤後,B 型肝炎病毒基因型 C 和高病毒濃度與肝癌發生有密切關係(J Natl Cancer Inst 2005;97:265-72)。
5. 評論 B 型肝炎病毒基因型和 B 肝預後之相關性(Hepatology 2005;41:216)。
6. 收集追蹤 15 年之 460 位 B 肝帶原孩童和 26 位 B 肝相關肝癌之患童,分析 B 型肝炎病毒基因型之分布比例,發現兒童肝癌仍以基因型 B 為主,而感染基因型 C 者較不易清除 HBe 抗原(Gastroenterology 2004;127:1733-8)。
7. 評論 B 肝疫苗追加接種之需要性(Lancet 2005:1337-8)。
8. 評論台灣 B 型肝炎病毒基因型 C 亞型之概況(J Infect Dis 2005;192:1308-9)。

II. C 型肝炎

1. 收集 95 例接受抗病毒治療之慢性 C 型肝炎患者,發現脂締素與病毒因

子較有關係，而與組織學變化較不相關(J Hepatol 2005;43:235-42)。

2. 報告一例急性 C 型肝炎患者，接受長效型干擾素和雷巴威林合併治療共 6 個月後，成功清除 C 型肝炎病毒(JFMA 2005;104:354-8)。
3. 收集 95 例接受抗病毒治療之慢性 C 型肝炎患者，結果發現代謝症候群和脂肪肝會影響抗病毒療法之成效(Antiviral Therapy 2005;10:405-15)。

（四） 結論與建議

對肝炎病毒感染眾多的相關問題，本年度研究提供了臨床以及病毒學上不少重要的資料，見諸於前項報告。多數結果已為著名學術雜誌接受刊載，並陸續提供政策制定單位參考。目前除了研究仍要繼續加強以外，對防治計畫的執行也一定要持續下去以竟全功，而使國人早日擺脫 B 型和 C 型肝炎的陰影。希望有關單位能繼續在此方面多予支持。

(五) 參考文獻

1. Sung JL, Chen DS. Hepatitis B surface antigen and antibody in liver disease in Taiwan. Proc. 5th Asian-Pacific Congress of Gastroenterology, Singapore, 1976;99:265-9.
2. Sung JL, Liaw YF, Shih PL, et al. Studies on carriers of hepatitis B antigen. Proc Internatl Symposium on Hepatitis, Taipei. 1974;99:85-91.
3. Sung JL, Shih PL, Liaw YF, et al. A survey and follow-up study of anicteric hepatitis, other asymptomatic liver disease and hepatitis B surface antigen carriers. J Formosan Med Assoc 1979;78:452-9.
4. Wu JS, Chen CH, Chiang YH, et al. Hepatitis B virus infection in Taiwan. J Formosan Med Assoc 1980;79:760-7.
5. Chen DS, Sung JL. Hepatitis B virus infection and chronic liver disease in Taiwan. Acta Hepato-Gastroenterol 1978;25:423-30.
6. Chen DS, Sung JL, Lai MY. A seroepidemiologic study of hepatitis B virus infection in Taiwan. J Formosan Med Assoc 1978;77:908-18.
7. Chen DS, Sung JL, Lai MY. Hepatitis B e antigen and antibody in chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. Acta Hepato-Gastroenterol 1981;28:288-91.
8. Sung JL. Hepatitis B virus infection and its sequelae in Taiwan. Proc. Natl Sci Counc B, ROC. 1981;5:385-9.
9. Liaw YF, Chu CM, Su IJ, et al. Clinical and histological events preceding HBeAg seroconversion in chronic type B hepatitis. Gastroenterology 1983;84:216-9.
10. Lo KJ, Tong MJ, Chien MC, et al. The natural course of HBsAg-positive chronic active hepatitis in Taiwan. J Infect Dis 1982;146:205-10.
11. Su IJ, Lai MY, Hsu HC, et al. Diverse virologic, histologic and prognostic implications of seroconversion from HBeAg to anti-HBe in chronic hepatitis B virus infection. J Hepatol 1986;3:182-9.
12. Chen DS, Kuo G, Sung JL, et al. Hepatitis C virus infection in an area hyperendemic for hepatitis B and chronic liver disease: the Taiwan experience. J Infect Dis 1990;162:817-22.
13. Wang JT, Wand TH, Lin JT, et al. HCV RNA in saliva of patients with

- posttransfusion hepatitis C infection. *Lancet* 1991;337:48.
14. Chen PJ, Lin MH, Tai KF, et al. The Taiwanese hepatitis C virus genome: sequence determination and mapping the 5' termini of viral genomic and antigenomic RNA. *Virology* 1992;188:102-13.15.
 15. Lee SD, Chan CY, Wang YC, et al. Seroepidemiology of hepatitis C virus infection in Taiwan. *Hepatology* 1991;13:830-33.
 16. Chen DS, Hsu HM, Sung JL, et al. A mass vaccination program in Taiwan against HBV infection in infants of HBsAg carrier mothers. *JAMA* 1987;257:2597-603.
 17. Hsu HM, Chen DS, Chuang CH, et al. Efficacy of a mass hepatitis B vaccination program in Taiwan. *JAMA* 1988,260:2231-5.
 18. Yang PM, Chen DS, Lai MY, et al. Clinicopathological studies of asymptomatic HBsAg carriers: with special emphasis on the carriers older than 40 years. *Hepatogastroenterology* 1987;34:251-4.
 19. Beasley RP. Hepatitis B virus: the major etiology of hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1988;61:1942-56.
 20. Lo KJ, Lee SD, Tsai YT, et al. Long-term immunogenicity and efficacy of hepatitis B vaccine in infants born to HBeAg-positive HBsAg-carrier mothers. *Hepatology* 1988;8:1647-50.
 21. Liaw YF, Pao CC, Chu CM, et al. Changes of serum HBV DNA in two types of clinical events preceding spontaneous HBeAg seroconversion in chronic type B hepatitis. *Hepatology* 1987;7:1-3.
 22. Tsai SL, Yang PM, Lai MY, et al. Natural history of HBsAg-positive cirrhosis in Taiwan: a clinicopathologic study. *J Gastroenterol Hepatol* 1988;3:583-92.
 23. Kao JH, Chen PJ, Lai MY, Chen DS. Hepatitis B genotypes correlate with clinical outcomes in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2000; 118: 554-9.
 24. Kao JH. Hepatitis B viral genotypes: clinical relevance and molecular characteristics. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17:643-50.
 25. Liu CJ, Kao JH, Chen PJ, Lai MY, Chen DS. Molecular epidemiology of hepatitis B viral serotypes and genotypes in Taiwan. *J Biomed Sci* 2002;9:166-70.

26. Kao JH, Chen DS. Hepatitis B virus genotypes and hepatocellular carcinoma in Japan-Reply. *Gastroenterology* 2001;120:1564-5.
27. Kao JH, Chen PJ, Lai MY, Chen DS. Genotypes and clinical phenotypes of hepatitis B virus in patients with chronic hepatitis B virus Infection. *J Clin Microbiol* 2002;40:1207-9.
28. Kao JH, Chen PJ, Lai MY, Chen DS. Clinical and virological aspects of hepatitis B genotypes B and C-infected blood donors. *J Clin Microbiol* 2002;40:22-5.
29. Kao JH, Wu NH, Chen PJ, Lai MY, Chen DS. Hepatitis B genotypes and the response to interferon therapy. *J Hepatol* 2000;33:998-1002.
30. Kao JH, Liu CJ, Chen DS. Hepatitis B viral genotypes and lamivudine resistance *J Hepatol* 2002;36:303-4.
31. Kao JH. Clinical relevance of hepatitis B viral genotypes: a case of de'ja' vu? *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17:113-5.
32. Magnius LO, Norder H. Subtypes, genotypes and molecular epidemiology of the hepatitis B virus as reflected by sequence variability of the S-gene. *Intervirology* 1995;38:24-34.
33. Norder H, Courouce AM, Magnius LO. Complete genomes, phylogenetic relatedness, and structural proteins of six strains of the hepatitis B virus, four of which represent two new genotypes. *Virology* 1994;198:489-503.
34. Stuyver L, De Gendt S, Van Geyt C, et al. A new genotype of hepatitis B virus: complete genome and phylogenetic relatedness. *J Gen Virol* 2000;81:67-74.
35. Kao JH, Chen DS. Global control of hepatitis B virus infection. *Lancet Infectious Dis* 2002;2:395-403.
36. Ding X, Mizokami M, Yao G, et al. Hepatitis B virus genotype distribution among Chronic hepatitis B virus carriers in Shanghai, China. *Intervirology* 2001;44:43-7.
37. Fujie H, Moriya K, Shintani Y, Yotsuyanagi H, Iino S, Koike K. Hepatocellular B virus genotypes and hepatocellular carcinoma in Japan. *Gastroenterology* 2001;120:1564-5.
38. Hsu HY, Chang MH, Chen DS, et al. Baseline seroepidemiology of hepatitis

- B virus infection in children in Taipei, 1984: a study just before mass hepatitis B vaccination program. *J Med Virol* 1986;18:301-7.
39. Ni YH, Chang MH, Huang LM, Chen HL, Hsu HY, Chiu TY, Tsai KS, Chen DS. Hepatitis B Virus Infection in Children and Adolescents in a Hyperendemic Area: 15 Years after Mass Hepatitis B Vaccination. *Ann Intern Med* 2001;135:796-800.
 40. Chang MH, Chen CJ, Lai MS, Hsu HM, Wu TC, Kong MS, et al. Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. Taiwan Childhood Hepatoma Study Group. *N Engl J Med* 1997;336:1855-59.
 41. Lai MMC. The molecular biology of hepatitis delta virus. *Ann Rev Biochem* 1995;64:259-286.
 42. Govindarajan S, De Cock KM, Redeker AG. Natural course of delta superinfection in chronic hepatitis B virus-infected patients: histologic study with multiple liver biopsies. *Hepatology* 1986;6:640-4.
 43. Govindarajan S, Chin KP, Redeker AG et al. Fulminant B viral hepatitis: role of delta antigen. *Gastroenterology* 1984;86:1417-20.
 44. Hadler SC, De Monzon M, Ponzetto A, et al. Delta virus infection and severe hepatitis. An epidemic in the Yucpa Indians of Venezuela. *Ann. Intern. Med.* 1984;100:339-44.
 45. Chen DS, Lai MY, Sung JL. Delta agent infection in patients with chronic liver diseases and hepatocellular carcinoma--an infrequent finding in Taiwan. *Hepatology* 1984;4:502-3.
 46. Chen PJ, Chen DS, Chen CR, et al. Delta infection in asymptomatic carriers of hepatitis B surface antigen: low prevalence of delta activity and effective suppression of hepatitis B virus replication. *Hepatology* 1988;8:1121-4.
 47. Hsu HM, Wang YF, Lo SH, et al. Hepatitis D virus infection among intravenous drug abusers in Taiwan: analysis of risk factors and liver function tests. *J Med Virol* 1990;31:76-81.
 48. Gaeta GB, Stroffolini T, Chiaramonte M, et al. Chronic hepatitis D: a vanishing disease? An Italian multicenter study. *Hepatology* 2000;32:824-827.

49. Huo TI, Wu JC, Lin RY, et al. Decreasing hepatitis D virus infection in Taiwan: an analysis of contributory factors. *J Gastroenterol Hepatol* 1997;12:747-51.
50. Kao JH, Chen PJ, Lai MY, Chen DS. Hepatitis D viral genotypes in intravenous drug users in Taiwan: decreasing prevalence and no preference for hepatitis B viral genotypes. *J Clin Microbiol* 2002;40:3047-9.
51. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a cDNA derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science* 1989;244: 359-62.
52. Farci P, Purcell RH. Clinical significance of hepatitis C virus genotypes and quasispecies. *Semin Liver Dis* 2000;20:103-26.
53. Kao JH, Tsai SL, Yang PM, et al. A clinicopathologic study of chronic non-A,non-B(type C) hepatitis in Taiwan: comparison between posttransfusion and sporadic patients. *J Hepatol* 1994;21:244-9.
54. Wu JS, Lee HF, Hsiao HL, et al. Genotype distribution of hepatitis C virus infection in Taiwan. *J Med Virol* 1994;44:74-9.
55. Kao JH, Chen PJ, Lai MY, Yang PM, Sheu JC, Wang TH, Chen DS. Genotypes of hepatitis C virus in Taiwan and the progression of liver disease. *J Clin Gastroenterol* 1995;21:233-7.
56. Kao JH, Chen PJ, Lai MY, et al. Superinfection of heterologous hepatitis C virus in a patient with chronic type C hepatitis. *Gastroenterology* 1993;105:583-7.
57. Kao JH, Chen PJ, Lai MY, et al. Mixed infections of hepatitis C virus as a factor in acute exacerbation of chronic type C hepatitis. *J Infect Dis* 1994;170:1128-33.
58. Kao JH, Chen PJ, Lai MY, et al. Quasispecies of hepatitis C virus and genetic drift of the hypervariable region in chronic type C hepatitis. *J Infect Dis* 1995;172:261-4.
59. Kao JH, Lai MY, Chen PJ, et al. Clinical significance of serum hepatitis C virus titers in patients with chronic type C hepatitis. *Am J Gastroenterol* 1996;91:506-1.
60. Bréchet, C., V. Thiers, D. Kremsdorf, B. Nalpas, S. Pol, and P. Paterlini-Brechot. 2001. Persistent hepatitis B virus: clinically significant or

- purely occult? *Hepatology* 34:194-203.
61. Cacciola I, Pollicino T, Squadrito G, et al. Occult hepatitis B virus infection in patients with chronic hepatitis C liver disease. *N Engl J Med* 1999;341:22-26.
 62. Mehta SH, Brancati FL, Sulkowski MS, Strathdee SA, Szklo M, Thomas DL. Prevalence of type 2 diabetes mellitus among persons with hepatitis C virus infection in the United States. *Ann Intern Med* 2000;133:592-9.
 63. Caronia S, Taylor K, Pagliaro L, Carr C, Palazzo U, Petrik J, O'Rahilly S, Shore S, Tom BD, Alexander GJ. Further evidence for an association between non-insulin-dependent diabetes mellitus and chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology* 1999;30:1059-63.
 64. Petit JM, Bour JB, Galland-Jos C, Minello A, Verges B, Guiguet M, Brun JM, Hillon P. Risk factors for diabetes mellitus and early insulin resistance in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2001;35:279-83.
 65. Akbar DH, Siddique AM, Ahmed MM. Prevalence of Type-2 diabetes in patients with hepatitis C and B virus infection in Jeddah, Saudi Arabia. *Med Princ Pract* 2002;11:82-5.
 66. Custro N, Carroccio A, Ganci A, Scafidi V, Campagna P, Di Prima L, Montalto G. Glycemic homeostasis in chronic viral hepatitis and liver cirrhosis. *Diabetes Metab* 2001;27:476-81.
 67. Ryu JK, Lee SB, Hong SJ, Lee S. Association of chronic hepatitis C virus infection and diabetes mellitus in Korean patients. *Korean J Intern Med* 2001;16:18-23.
 68. Okan V, Araz M, Aktaran S, Karsligil T, Meram I, Bayraktaroglu Z, Demirci F. Increased frequency of HCV but not HBV infection in type 2 diabetic patients in Turkey. *Int J Clin Pract* 2002;56:175-7.
 69. Lai MY, Kao JH, Yang PM, et al. Long-term efficacy of ribavirin plus interferon α in the treatment of chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 1996;111:1307-12.
 - 69a. McHutchison JG. Hepatitis C advances in antiviral therapy: What is accepted treatment now? *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17:431-41.
 70. McHutchinson JG, Gordon S, Schiff ER, Shiffman ML, Lee WM, Rustgi

- VK, Goodman Z, Ling MH, Cort S, Albrecht JK. Interferon alfa-2b monotherapy versus interferon alfa 2b plus ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C: results of a US multi-center randomized controlled trial. *N Engl J Med* 1998;339:1485-92.
71. Poynard T, Marcellin P, Lee SS, Niederau C, Minuk GS, Ideo G, Bain V, Heathcote J, Zeuzem S, Trepo C, Albrecht J. Randomised trial of interferon alpha2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alpha2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. International Hepatitis Interventional Therapy Group. *Lancet* 1998;352:1426-32.
 72. Alter HJ. Transfusion transmitted hepatitis C and non-A, non-B, non-C. *Vox Sang* 1994;67:19-24.
 73. Simons JN, Leary TP, Dawson GJ, et al. Isolation of novel virus-like sequences associated with human hepatitis. *Nature Medicine* 1995;1:564-9.
 74. Linnen J, Wages J, Zhang-Keck ZY, et al. Molecular cloning and disease association of hepatitis G virus: a transfusion-transmissible agent. *Science* 1996;271:505-8.
 75. Nishizawa T, Okamoto H, Konishi K, Yoshizawa H, Miyakawa Y, Mayumi M. A novel DNA virus (TTV) associated with elevated transaminase levels in posttransfusion hepatitis of unknown etiology. *Biochem Biophys Res Commun* 1997;241:92-7.
 76. Kao JH, Chen PJ, Lai MY, et al. GB virus-C/hepatitis G virus infection in an area endemic for viral hepatitis, chronic liver disease, and liver cancer. *Gastroenterology* 1997;112:1265-70.
 77. Kao JH, Chen W, Hsiang SC, Chen PJ, Lai MY, Chen DS. Prevalence and implication of TT virus infection: minimal role in patients with non-A~E hepatitis in Taiwan. *J Med Virol* 1999;59:307-12.
 78. Mushahwar IK. Recently discovered blood-borne viruses: are they hepatitis viruses or merely endosymbionts? *J Med Virol* 2000;62:399-404.
 79. Tanaka Y, Primi D, Wang RYH, et al. Genomic and molecular evolutionary analysis of a newly identified infectious agent (SEN virus) and its relationship to the TT virus family. *J Infect Dis* 2001;183:359-67.
 80. Umemura T, Yeo AE, Sottini A, et al. SEN virus infection and its

- relationship to transfusion-associated hepatitis. *Hepatology* 2001;33:1303-11.
81. Kao JH, Chen W, Chen PJ, Lai MY, Chen DS. Prevalence and implication of a newly identified infectious agent (SEN virus) in Taiwan. *J Infect Dis* 2002;185:389-92.
 82. Rigas B, Hasan I, Rehman R, Donahue P, Wittkowski KM, Lebovics E. Effect on treatment outcome of coinfection with SEN viruses in patients with hepatitis C. *Lancet* 2001;358:1961-2.
 83. Liaw YF. Role of hepatitis C virus in dual and triple hepatitis virus infection. *Hepatology* 1995;22:1101-8.
 84. Sanchez-Tapias JM, Costa J, Mas A, Bruguera M, Rodes J. Influence of hepatitis B virus genotype on the long-term outcome of chronic hepatitis B in western patients. *Gastroenterology* 2002;123:1848-1856.
 85. Wai CT, Chu CJ, Hussain M, Lok AS. HBV genotype B is associated with better response to interferon therapy in HBeAg(+) chronic hepatitis than genotype C. *Hepatology* 2002;36:1425-1430.
 86. Akuta N, Suzuki F, Kobayashi M, Tsubota A, Suzuki Y, Hosaka T, Someya T, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Kumada H. The influence of hepatitis B virus genotype on the development of lamivudine resistance during long-term treatment. *J Hepatol* 2003;38:315-321.
 87. Sumi H, Yokosuka O, Seki N, Arai M, Imazeki F, Kurihara T, Kanda T, Fukai K, Kato M, Saisho H. Influence of hepatitis B virus genotypes on the progression of chronic type B liver disease. *Hepatology* 2003;37:19-26.
 88. Sugauchi F, Orito E, Ichida T, Kato H, Sakugawa H, Kakumu S, Ishida T, Chutaputti A, Lai CL, Gish RG, Ueda R, Miyakawa Y, Mizokami M. Epidemiologic and virologic characteristics of hepatitis B virus genotype B having the recombination with genotype C. *Gastroenterology* 2003;124:925-32.
 89. Yuen MF, Sablon E, Yuan HJ, Wong DK, Hui CK, Wong BC, Chan AO, Lai CL. Significance of hepatitis B genotype in acute exacerbation, HBeAg seroconversion, cirrhosis-related complications, and hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2003;37:562-7.
 90. Angulo P: Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 346:1221, 2002.

91. Bugianesi E et al: Expanding the natural history of nonalcoholic steatohepatitis: from cryptogenic cirrhosis to hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 123:134, 2002.
92. Chang HY et al: Prevalence of dyslipidemia and mean blood lipid values in Taiwan: results from the Nutrition and Health Survey in Taiwan (NAHSIT, 1993-1996). *Chin J Physiol.* 45:187, 2002.
93. Lin YC et al: Prevalence of overweight and obesity and its associated factors: findings from National Nutrition and Health Survey in Taiwan, 1993-1996. *Prev Med* 37: 233, 2003.
94. Wei JN et al: National surveillance for type II diabetes mellitus in Taiwanese children. *JAMA* 90:1345, 2003.
95. Cooksley WG, Piratvisuth T, Lee SD, Mahachai V, Chao YC, Tanwandee T, et al. Peginterferon alpha-2a (40 kDa): an advance in the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *J Viral Hepat* 2003;10:298-305.
96. Janssen HL, van Zonneveld M, Senturk H, Zeuzem S, Akarca US, Cakaloglu Y, et al. Pegylated interferon alfa-2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomised trial. *Lancet* 2005;365:123-9.
97. Yuen MF, Wong DK, Sablon E, Yuan HJ, Sum SM, Hui CK, et al. Hepatitis B virus genotypes B and C do not affect the antiviral response to lamivudine. *Antiviral Therapy* 2003;8:531-4.
98. Chan HL, Wong ML, Hui AY, Chim AM, Tse AM, Hung LC, et al. Hepatitis B virus genotype has no impact on hepatitis B e antigen seroconversion after lamivudine treatment. *World J Gastroenterol* 2003;9:2695-7.
99. Kao JH, Chen DS. HBV genotypes: epidemiology and implications regarding natural history. *Current Hepatitis Report* (in press).
100. Liu CJ, Kao JH, Chen DS, Therapeutic implications of hepatitis B virus genotypes. *Liver International* (in press) (Correspondence author).
101. Liu CJ, Jeng YM, Chen PJ, Lai MY, Yang HC, Huang WL, Kao JH, Chen DS. Influence of metabolic syndrome, viral genotype and antiviral therapy

on superimposed fatty liver disease in chronic hepatitis C. *Antiviral Therapy* 2005;10:405-415.

- 102.Liu CJ, Chen PJ, Jeng YM, Huang WL, Yang WS, Lai MY, Kao JH, Chen DS. Serum adiponectin correlates with viral characteristics but not histologic features in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2005;43:235-242.

三、附錄：

本期發表論文目錄

序號	計畫產出名稱	產出形式	SCI*
1	Kao JH, Chen DS. Hepatitis B vaccination: to boost or not to boost? Lancet. 2005 Oct 15-21;366(9494):1337-8.	期刊	✓
2	Liu CJ, Kao JH. Subgenotypes of hepatitis B virus genotype C in Taiwan. J Infect Dis. 2005 Oct 1;192(7):1308-9.	期刊	✓
3	Lu JY, Chuang LM, Yang WS, Tai TY, Lai MY, Chen PJ, Kao JH, Lee CZ, Lee HS. Adiponectin levels among patients with chronic hepatitis B and C infections and in response to IFN-alpha therapy. Liver Int. 2005 Aug;25(4):752-9.	期刊	✓
4	Kao JH, Chen DS. Changing disease burden of hepatocellular carcinoma in the Far East and Southeast Asia. Liver Int. 2005 Aug;25(4):696-703.	期刊	✓
5	Liu CJ, Chen PJ, Jeng YM, Huang WL, Yang WS, Lai MY, Kao JH, Chen DS. Serum adiponectin correlates with viral characteristics but not histologic features in patients with chronic hepatitis C. J Hepatol. 2005 Aug;43(2):235-42.	期刊	✓
6	Hsieh TH, Kao JH, Lai MY, Chen PJ, Chen DS. Successful treatment with peginterferon and ribavirin in a patient with acute hepatitis C evolving into chronicity. J Formos Med Assoc. 2005 May;104(5):354-8.	期刊	✓

7	Liu CJ, Jeng YM, Chen PJ, Lai MY, Yang HC, Huang WL, Kao JH, Chen DS. Influence of metabolic syndrome, viral genotype and antiviral therapy on superimposed fatty liver disease in chronic hepatitis C. <i>Antivir Ther.</i> 2005;10(3):405-15.	期刊	✓
8	Lin CL, Liao LY, Wang CS, Chen PJ, Lai MY, Chen DS, Kao JH. Basal core-promoter mutant of hepatitis B virus and progression of liver disease in hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. <i>Liver Int.</i> 2005 Jun;25(3):564-70.	期刊	✓
9	Yu MW, Yeh SH, Chen PJ, Liaw YF, Lin CL, Liu CJ, Shih WL, Kao JH, Chen DS, Chen CJ. Hepatitis B virus genotype and DNA level and hepatocellular carcinoma: a prospective study in men. <i>J Natl Cancer Inst.</i> 2005 Feb 16;97(4):265-72.	期刊	✓
10	Kao JH, Chen DS. HBV genotypes and outcome of HBV infection. <i>Hepatology.</i> 2005 Jan;41(1):216.	期刊	✓
11	Ni YH, Chang MH, Wang KJ, Hsu HY, Chen HL, Kao JH, Yeh SH, Jeng YM, Tsai KS, Chen DS. Clinical relevance of hepatitis B virus genotype in children with chronic infection and hepatocellular carcinoma. <i>Gastroenterology.</i> 2004 Dec;127(6):1733-8.	期刊	✓

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