

出國報告（出國類別：研究）

赴泰國參加第 21 屆亞太肝臟醫學會
研習

服務機關：行政院衛生署疾病管制局

姓名職稱：劉成娟技士

派赴國家：泰國曼谷

出國期間：2011/2/17-2011/2/21

報告日期：2011/5/10

摘要

「亞太肝臟醫學會」(APASL)於 1978 年在新加坡成立，為提升肝臟醫學的研究與教學為目的之重要國際組織。參與人數逐年增加，本年度更高達 4,600 餘人與會，高達 88 國家參與，確實是一個重要國際會議。參加研習主要目的係瞭解肝炎疫苗新知、慢性肝病預防、管理及治療(含抗藥性)及吸收各國肝炎政策，俾利我國政策制定之參考。另外，因台灣 2012 年將舉辦 APASL 會議，台灣消化系醫學已邀請本局局長與張美惠教授參與並負責 2 項疫苗研討會主題。此次研習讓我吸取國外研討會舉辦的經驗及肝炎領域重量級人物之瞭解，俾利本局辦理 2012APASL 之疫苗主題選擇、規劃及建議報告專家等事宜。APASL 研習與本局業務相關重點，業已說明及整理於報告中，簡單摘要幾項研究如下：

(一)疫苗預防:

- 1.目前經彙整文獻顯示 B 型肝炎疫苗及疫苗失敗原因等問題:(1)HB vaccine 完成率未達 100%。(2)許多流行國家沒有 HBIG 政策(3)HB vaccine 及 HBIG 品質問題(4)疫苗儲存及冷用冷藏問題(5)接種疫苗後不反應者(Non responders)未追蹤(6)母親高病毒量高之垂直傳播問題。
- 2.強調 B 肝第 1 劑 24 小時接種重要性並提出許多流行國家無法提供好的完成率，主要是缺乏完整之健康照護系統。

(二)各國肝炎流行病學:我國急性 A 肝確定病例每年約 150-250 人，韓國確高達 7,000 -18,000 人， 2005 年開始上升，2006 年-2008 年急速上升，為我國急性 A 肝確定病例 20-70 倍(韓國人口為我國 2 倍)。

(三)治療：(與本局相關治療重點為孕婦抗病毒藥劑)孕婦肝炎治療:近日最新研究孕期第 20-37 周使用抗病毒藥劑 Telebivudine 並服用 4 周後，幼兒 B 型肝炎帶原率自 13%降低至 2.1 並具統計上顯著差異 (P=0.004)，在小孩及母親身上無不安全報告發生。該研究結果顯示孕婦第三產程使用 B 型肝炎抗病毒藥劑，確實降低幼兒帶原率。另外，2011 參與 APASL 研習後，本人初步建議如下，期望相關單位可研議辦理。

(一) 2012年APASL疫苗主題初步意見:

本局協助2012年APASL初步建議可考量主題為(1)A型肝炎預防及影響(2)E型肝炎疫苗發展新興知識。建議E肝專家包括R Scott(Nepal)及中國大陸J Shih(Xiamen,China)。第二項主題則建議B型及C型肝炎評論及挑戰相關議題。其中B型肝炎主題考量(1)孕婦第3產程服用抗病毒藥劑包括tenofovir、telbivudine等,降低幼兒帶原感染(2)青少年追加疫苗及e陽母親所生幼兒其接種完3劑後無抗體等處理等相關研究及建議。(3)如何朝向消除B型肝炎策略及挑戰。建議專家包括Yang Poovorawan(Thailand)及Nancy W. Y. Leung(The Chinese University of Hong Kong)、Dr. Beasley等人。

(二)疫苗:目前本局刻正發函修改我國B型肝炎第1劑接種時程為24小時內,以符合國際期待,應朝向提及疫苗完成率及準時接種,即提高幼兒疫苗依接種時程完成率並儘速出生24小時內接種B型肝炎疫苗。

(三)實驗室:臨近國家急性A肝有一些流行事件,我國應研議加強急性A、E型肝炎分型之監測計畫,以協助研判散發型個案間之關係或建立E型肝炎人畜傳播之證據。

(四)治療:

- 1.目前「全民健康保險加強慢性B型及C型肝炎治療試辦計畫」在小兒劑量Lamivudine未有廠商申請,使幼兒亦受到全民健康保險治療試辦計畫照顧,該部份建議健保局研議或可至「肝癌及肝炎防治委員會」討論。
- 2.目前我國「加強全民健康保險慢性B型及C型肝炎治療試辦計畫」所給付的對象幾乎均依國際共識標準執行,但在國際肝炎治療停藥之理想目標(如APASL,EASL,AASLD)與目前「加強全民健康保險慢性B型及C型肝炎治療試辦計畫」之用藥給付期程仍有差異。

(五)政策:我國肝癌長期趨勢在過去10年由上升轉成持平,其原因為何?而臨近國家已逐漸下降,值得政府醒思策略應如何執行。另外,台灣預防成就值得驕傲,但署內肝炎、肝癌及治療分工、經費及對於已感染者篩檢策略及相關研究尚有很大努力及整合空間。

目次

摘要	P. 1-2
目次	P. 3
本文	
一、目的	P. 4
二、過程	P. 5-37
三、心得及建議	P. 38-44
附錄一、亞太地區重要專家彙整名單	P.45-48
附錄二、研習會議行程簡表	P.49
附錄三、詳細節目表	P.50-58

一、目的：

「亞太肝臟醫學會」於 1978 年 8 月成立，促進在亞太地區的肝臟的科學改進和教育目的，在肝臟領域包括訊息的交換和共識的發展，也是亞洲區重要國際組織。成員絕大多數是西太平洋國家的科學家與臨床醫師，所討論的議題及結論常為全球專家學者寶貴的參考依據。APASL 參與人數逐年增加，例如 2009 年韓國舉辦時參與人數約 2,730 人，2010 大陸北京舉辦時已達 4,000 餘人，2011 年泰國舉辦時更高達 4,600 餘人約 88 國家參與共襄盛舉，確實是一個重要國際會議，分享各國防治及治療等相關經驗。

本次研習目的包括：(一)參加研討會以瞭解肝炎疫苗新知、慢性肝病預防、管理、治療(含抗藥性)及吸收各國肝炎政策，俾利我國政策制定之參考。(二)參與 2011 年 APASL，以吸取經驗，俾利本局協助辦理 2012 年 APASL 之疫苗主題選擇及規劃。(三)建立與國際經驗交流之管道。

二、過程：

此次 3 日之會議研習，並無特殊單位之參訪，為純學術交流與醫療知識之更新與精進。本研討會係透過研究講演及討論過程，提供各國經驗分享。

此次會議個人收獲不少，會議重點包括：(1) 朝向消除 B 型肝炎作為及亞洲國家疫苗及治療策略 (2) 慢性肝病管理之新趨勢及臨床治療共識 (本次會議的重點) (3) 抗病毒藥劑造成治療抗藥性比率等議題。(4) 亞洲區國家肝炎流行病學及肝炎基因型等資訊 (5) 其他病毒性肝炎如肥胖及代謝性肝炎 (6) 肝癌及肝移植等。

前項內容相當豐富，惟場次相當多，各場次詳細內容見附錄二及三。會中有 1,700 餘篇海報 (poster)，資訊相當豐富，本人也就本局業務進行選擇相關內容聽取簡報及收集資訊，期望對我們國家政策有所參考。簡要整理研習會議與本局有關重點如下：

(一) B 型肝炎預防：

1. 在 B 型肝炎疫苗及 B 型肝炎免疫球蛋白 (HBIG) 政策部分：

B 型肝炎疫苗及 HBIG 政策全球大致上分為 4 種型態，(1) 美國政策係針對 B 型肝炎表面抗原陽性【HBsAg(+)] 母親所生新生兒於 12 小時內接種 HBIG，新生兒亦接種 3 劑 B 型肝炎疫苗；(2) B 型肝炎 e 抗原陽性【HBeAg(+)] 母親所生新生兒於 24 小時內接種 HBIG，新生兒亦接種 3 劑 B 型肝炎疫苗例如台灣；(3) B 型肝炎 e 抗原陽性【HBeAg(+)] 母親所生新生兒於 24 小時內接種 HBIG，新生兒亦接種 2 劑 B 型肝炎免疫球蛋白例如日本 (1995 年前)；(4) 不論母親 B 型肝炎表面抗原或 e 抗原檢查結果，則新生兒僅接種 B 型肝炎疫苗 (未接種 HBIG) 如泰國如下表。

Table 2

Four different strategies of universal hepatitis B immunization in infants.^a

Maternal screening	Infants receive		Efficacy	Cost	Example
	Vaccine	HBIG			
Yes (HBsAg and then HBeAg)	Yes	HBeAg-positive mothers' infants only	Higher	Higher	Taiwan
Yes (HBsAg only)	Yes	All HBsAg-positive mothers' infants	Highest	Highest	US
Yes (HBeAg only)	Yes	HBeAg-positive mothers' infants only (2 doses)	High	Highest	Japan ^b
No	Yes	No	Modest	Low	Thailand

HBsAg: hepatitis B surface antigen.

HBeAg: hepatitis B e antigen.

HBIG: hepatitis B immune globulin.

^a Modified from Chang [12].^b Before 1995.

Source: Journal of Hepatology 50 (2009) 805 - 816

另外，我國曾檢討是否朝向美國政策邁進即擴大 B 型肝炎表面抗原陽性

【HBsAg(+)] 母親所生新生兒皆需接種 B 型肝炎免疫球蛋白(HBIG)，經我國 96-98 年研究結果顯示，B 型肝炎表面抗原陽性【HBsAg(+)] 所生新生兒計 1,050 名未自費注射 HBIG 個案，其幼兒有 3 名(3/1050, 0.29%)個案被檢驗出 HBsAg(+); 另外，B 型肝炎表面抗原陽性【HBsAg(+)] 所生新生兒計 723 名自費注射 HBIG 者，其幼兒有 2 名(2/723, 0.28%)個案成被檢驗出 HBsAg(+), 研究結果顯示 HBsAg(+)] 母親所生之新生兒有無自費接種及有自費接種 B 型肝炎免疫球蛋白(HBIG)，其帶原率無統計上顯著差異，故研究資料顯示不建議朝向美國政策邁進。

2. 各國 B 型肝炎疫苗接種成效:

各國疫苗接種成效，例如(1)中國大陸，施行疫苗前帶原率為 14.6%，施行疫苗後帶原率為 1.4%，疫苗接種效益達 90.4%；(2)印尼(Lombok)施行疫苗前帶原率為 6.2%，施行疫苗後帶原率為 1.4%，疫苗接種效益達 61.1%；(3)日本施行疫苗前帶原率為 0.9%，施行疫苗後帶原率為 0.03%，疫苗接種效益達 90%；(4)韓國施行疫苗前帶原率為 7.5%，施行疫苗後帶原率為 0.38%，疫苗接種效益達 95%；(5)泰國施行疫苗前帶原率為 4.3%，施行疫苗後帶原率為 0.7%，疫苗接種效益達 83.7%；(6)美國(Alaska)施行疫苗前帶原率為 16%，施行疫苗後帶原率為 0%，疫苗接種效益達 100%；(7)我國台北及台中施行疫

苗前帶原率為 10%及 14%，施行疫苗後帶原率為 0.7%及 1.2%，疫苗接種效益分別達 93%及 91.4%，花蓮疫苗接種效益達 79.6%。詳細資料如下圖，顯示我國疫苗接種前 B 型肝炎帶原率高於許多國家，多數國家推動疫苗接種成效高達 80-100%之效益。(中國大陸係 2002 年 B 肝疫苗納入 EPI，而泰國 B 肝疫苗政策，1988 年執行 2 個省，1990 年超過 10 個省，為 1992 年納入 EPI，我國確實較各國早將 B 肝疫苗納入 EPI)。

Table 3
Effectiveness of protecting from HBsAg carriage after hepatitis B immunization.^a

Country	HBsAg (%)		Efficacy (%)
	Before	After	
China, rural	14.6	1.4	90.4
China (Shanghai)	11	0.63	94.3
Egypt (Alexandria)	2.2	0.8	63.6
Gambia	12	0.9	92.5
Indonesia (Lombok)	6.2	1.4	61.1
Italy (Afragola)	13.4	0.9	93.3
Japan (Iwate)	0.9	0.03	96.7
(Shizuoka)	0.3	0.03	90.0
Korea	7.5	0.38	94.9
Malaysia	2.5	0.4	84.0
Micronesia	12	2.9	75.8
Polynesia	6.5	0.7	89.2
Saipan	9	0.5	94.4
Samoa	7	0.5	92.9
Saudi Arabia	6.7	0.3	95.5
Senegal	19	2	89.5
Singapore	4.1	0	100
South Africa	12.8	3.0	76.6
Taiwan (Taipei)	10	0.7	93.0
(Hualien)	9.3	1.9	79.6
(Taichung)	14	1.2	91.4
Thailand	4.3	0.7	83.7
US (Alaska)	16	0	100

^a Reference list will be provided on request.

Source: Journal of Hepatology 50 (2009) 805 - 816

3. 國際 B 型肝炎目標及方向:

WHA(63.18)在 2010 年 5 月 21 日曾要針對肝炎政策討論，表示國際間很重視肝炎議題，訂每年 7 月 28 日訂為” WORLD HEPATITIS DAY” ，亦訂出全球預防接種策略及控制病毒性肝炎，其重點包括(1)改善監測(2)強化實驗室量能(3)經由 WHO 整合或合併政策(4)強化健康照護系統(5)提供預防、診斷及治療技能對抗肝炎等措施。

我國高嘉宏教授亦於 APASL 會中提出未來全球 B 型肝炎感染控制之里程碑，其中 2010 年對慢性 B 型肝炎個案以合併治療方式，2020 年對慢性 B 型肝炎個案治癒，2050 年全球控制 B 型肝炎感染為目標，如下圖。

Table 3. Milestones and future prospects in global control of HBV infection*

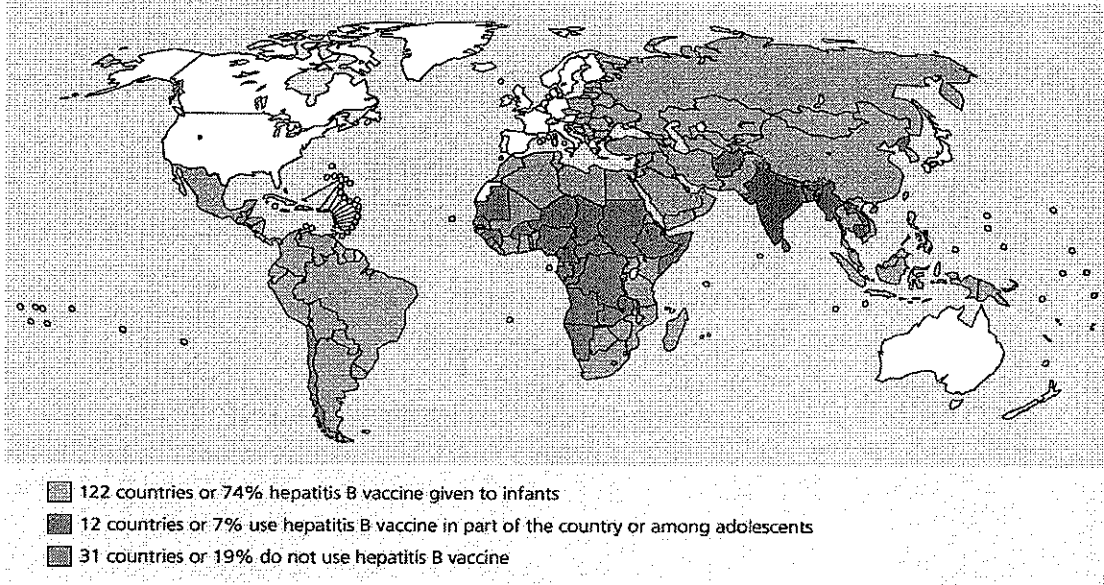
Year	Milestone and perspective
1960s	Discovery of Australia antigen
1970s	Serological assays for HBV markers
1980s	Hepatitis B vaccine available Interferon approved for treatment of chronic hepatitis B Quantitative assay for HBV DNA
1990s	PCR assay for detection of HBV DNA Lamivudine approved for treatment of chronic hepatitis B
2000s	Novel antiviral agents (pegylated interferon, nucleoside analogues or therapeutic vaccine)
2010s	Combination therapy for chronic hepatitis B
2020s	Cure for chronic hepatitis B
2050s	Global control of hepatitis B virus infection

*Modified from Lok.²⁸

Source: The Lancet Infection Disease Vol July 2002

WHO 2003 年資料顯示，在國際上各國有 122 國家(74%)有 B 型肝炎疫苗接推動，31 國家(19%)未推動 B 型肝炎疫苗如下圖。我國應該清處瞭解各國趨勢及全球目標後，研訂我國肝炎控制之目標。

Figure 3. 134 developing countries and economies in transition use hepatitis B vaccine in their national immunization systems as at December 2003



Source: WHO/UNICEF Joint Reporting Form, 2004. Data collected from 192 WHO Member States, as at 20 September 2004.

Source: APASL, 2011 報告

2. 如何預防高病毒帶原母親傳播 B 型肝炎給新生兒(How to prevent HBV infection in infants born to high viremic carrier mothers?)

香港的一位 Nancy Leung 教授報告主題為如何預防新生兒來自高病毒帶原母親而感染 B 型肝炎，會中提到重點包括(1)孕婦第三產程使用 B 型肝炎抗病毒藥劑以降低新生兒 B 型肝炎的感染，在過去兩個小型研究顯示於懷孕後期使用 lamivudine 可降低嬰兒感染率，研究結果顯示懷孕第三期服抗病毒藥劑母親，幼兒帶原率自 28-39% 降至 12-18%(服藥後;Zonneveld 2003, Xu WM 2009)。另外，AASLD(The American Association for the Study of Liver Diseases) 2010 會議中曾報告孕期第 20-37 周使用抗病毒藥劑 Telebivudine 並服用 4 周後，幼兒 B 型肝炎帶原率自 13%降低至 2.1%並具統計上顯著差異(P=0.004)，在小孩及母親身上無不安全報告發生。該研究結果顯示孕婦第三孕期使用 B 型肝炎抗病毒藥劑，確實降低幼兒帶原率。(2)亞洲地區慢性 B 型肝炎(CHB)發生主要係母子垂直感染，而新生兒子宮感染傳播相較垂直傳播低。此報告亦提及預防注射計畫可降低 B 肝感染，並強調台灣 B 肝疫苗成功經驗及降低兒童肝癌發生，並點出許多流行國家無法提供好的完成率，主要是缺乏完整之健

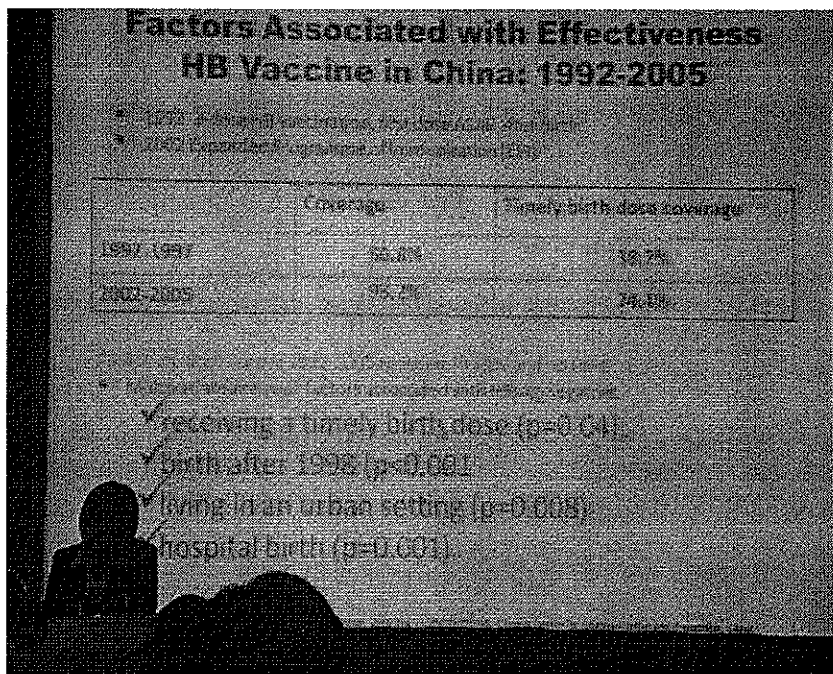
康照護系統，例如中國大陸幼兒依規定時程準時接種疫苗完成率仍有待提升之處。(3)高危險幼兒即使接種 HBIG 及 B 肝疫苗仍有疫苗失效之問題，並說明施打疫苗後仍發生 B 型肝炎感染之原因，包括子宮內感染，母親高病毒量，宿主 HLA typing，病毒突變株等因素。如何降低疫苗失敗率，防堵無效之個案發生並朝向消除 B 型肝炎目標，將是各國的重大挑戰。

綜上，本 APASL 會議提及各國目前面臨解決及改善問題。我國 96-98 年委外研究顯示，HBeAg 陰性母親所生子女之慢性帶原率遠低於 HBeAg 陽性母親所生子女(0.29 vs. 9.26%)，但 HBeAg 陽性母親所生子女仍有 10%帶原率是我們無法解決問題，故 99-101 年我國亦委託 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，其中一項自計畫係針對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，該研究將使用剛上市抗病毒藥劑 tenofovir，該藥物在懷孕分期係 category B，是較 lamivudine 更安全更好，在各國報告中亦尚未見相關研究結果，也是台灣研究重要挑戰及里程碑。

報告者 REVIEW 文章指出疫苗失敗原因包括疫苗有效性無法達 100%、HBIG 昂貴，許多流行國家未執行、疫苗及 HBIG 品質(含儲存政策)、疫苗機種未反應的幼兒未追蹤、母親病毒量高，前項因素值得各國檢討。報告亦指出美國預防幼兒 B 肝垂直傳播之醫院政策漏洞問題，研究指出在 HBsAg(+)母親中(N=18)，62.1%新生兒於 12 小時內接種 B 肝疫苗，19%幼兒出院前未接種 HBIG，13.7%未接種 B 肝疫苗；母親不知帶原情況中(N=320)，20.1%在醫院未接種 B 肝疫苗(52.4%在出生 24 小時內接種)；HBsAg 陰性者(N=4,424)計 69.1%在出生 24 小時內接種 B 肝疫苗，30.9%在醫院未接種 B 肝疫苗。至於幼兒疫苗依接種時程完成，一直是本局努力方向，B 型肝炎疫苗 on schedule rate 不低，例如第 3 劑 B 型肝炎疫苗 9 個月皆完成比率達 92%，但第 1 劑 B 肝疫苗準時率，仍待分析，且我國目前政策第 1 劑為 2-5 天(ACIP2010 年近日決議修正第 1 劑 B 肝疫苗於出生 24 小時內接種，刻正發函執行中)，與別

國 24 小時內不同。在我國預防接種資訊系統(NIIS)，有催預注等功能，衛生單位會利用各種宣導來提升家長準時接種之行爲。

另外，報告者說明大陸係 2002 年將 B 肝疫苗納入 EPI(我國係 1986 年)，1992-1997 年大陸 B 肝完成率約 60.8%，出生第一劑準時接種僅約 38.7%，2002-2005 年完成率約 93.2%，出生第 1 劑準時接種約 74.4%(詳如下圖)。中國大陸研究指出，在多變項分析中，HBsAg 陰性與出生準時接種、1998 年以後出生、出生在都市及在醫院生等因子有統計顯著差異，故出生後準時接種 B 肝疫苗，在中國大陸仍有努力之空間。另外，相信我國將比中國大陸 13 億人口更容易執行準時接種任務，我國更應與其他各國看齊，加強督導第 1 劑 B 肝疫苗於 24 小時內完成。另在大陸台商幼兒接種完成率之準時，則是我們更要努力之空間。

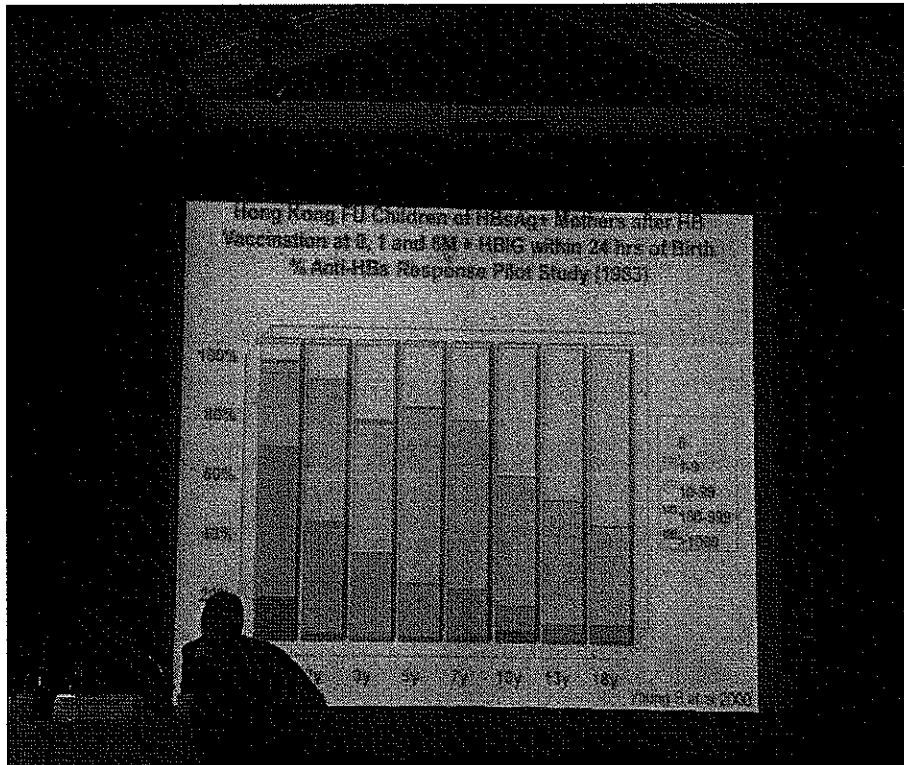


3. B 型肝炎青少年期是否追加 1 劑疫苗議題：

亞洲國家對於 B 型肝炎疫苗接種保護期，仍有討論，有研究認為 B 型肝炎疫苗引起的 B 型肝炎抗體(anti-HBs)的水準超時可能下降。不過，免疫的記憶免疫注射之後無限期保持完整。對於 anti-HBs 有抗體下降的人仍然防止慢性病之發生。

報告這亦有報告香港接種疫苗長期追蹤結果，10 歲時約

50%<10MIU，16 歲約 38%<10MIU，詳如下圖，與我國黃立民等研究顯示 B 型肝炎抗體消失與年齡別結果相似。



Source: APASL, 2011 報告

就我國近年研究顯示台北市國中生 13-14 歲，接受過基因型 (recombinant hepatitis B vaccine) B 肝疫苗世代計 72.0% 國中生 B 型肝炎保護抗體測不到即 anti-HB <10 mIU/mL，但再接受 1 劑 B 型肝炎疫苗追加以後，有 72.9% (396/543) 產生大於 10 mIU/mL 的抗體；到了追加注射後 28 天，絕大部份都會產生 B 肝抗體。打兩劑 B 型肝炎疫苗以後，有 94% 的人產生大於 10 mIU/mL 的抗體，顯示大部份的人依然保有部份免疫記憶。需要追加注射者，1 劑便已足夠。會議報告亦認為絕大部分國民暫時沒有 B 肝感染的威脅，但長期而言是否有風險，衛生主管機關仍需關注此議題。

(二) 肝炎治療及療效 (含小兒及成人)：

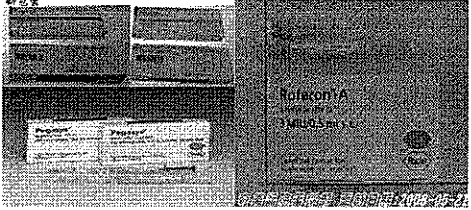
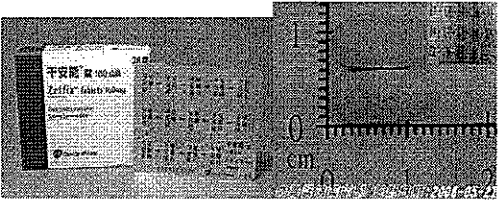
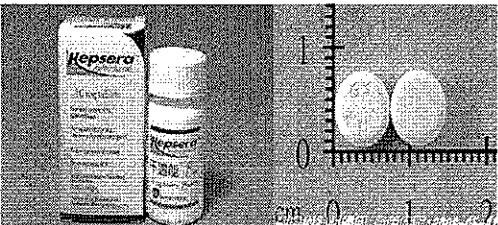
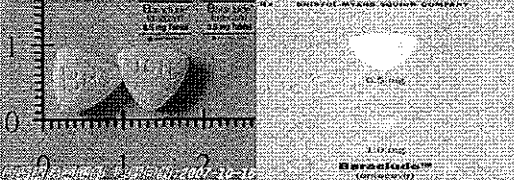
1. 肝炎抗病毒藥劑及全民健康保險慢性 B 型肝炎給付藥物給付適

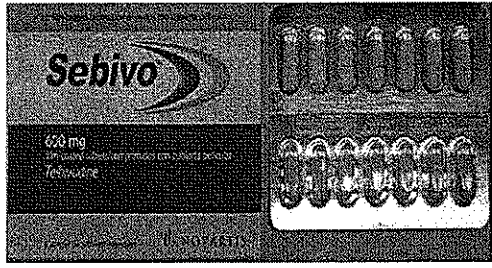
應症

因本局業務對肝炎抗病毒藥劑了解較少，但「肝癌及肝炎防治委員會」經常討論該類主題，因治療藥物係本次會議之主軸，故本人整理彙整下列藥物簡介：

(1)B 型肝炎治療藥物及核准上市年代包括：1992 年 Interferon (IFN) ;1998 年 Lamivudine (LAM);2002 年 Adefovir dipivoxil (ADV);2004 年 Pegylated IFN alfa-2a ;2005 年 Entecavir (ETV);2006 年 Telbivudine(2008 年我國藥委會通過)。

(2)本人彙整全民健康保險慢性 B 型肝炎給付藥物如下：

藥物別	廠別	藥物圖樣
pegylated IFN alfa-2a	羅氏	
Lamivudine(干安能)	GSK	
Adefovir (肝適能)	GSK	
Entecavir (BARACLUDE)	BRISTOL(必治妥)	

Telbivudine (Sebivo)	NOVARTIS	
-------------------------	----------	--

(3)全民健康保險慢性 B 型肝炎給付藥物給付適應症，詳如下圖。

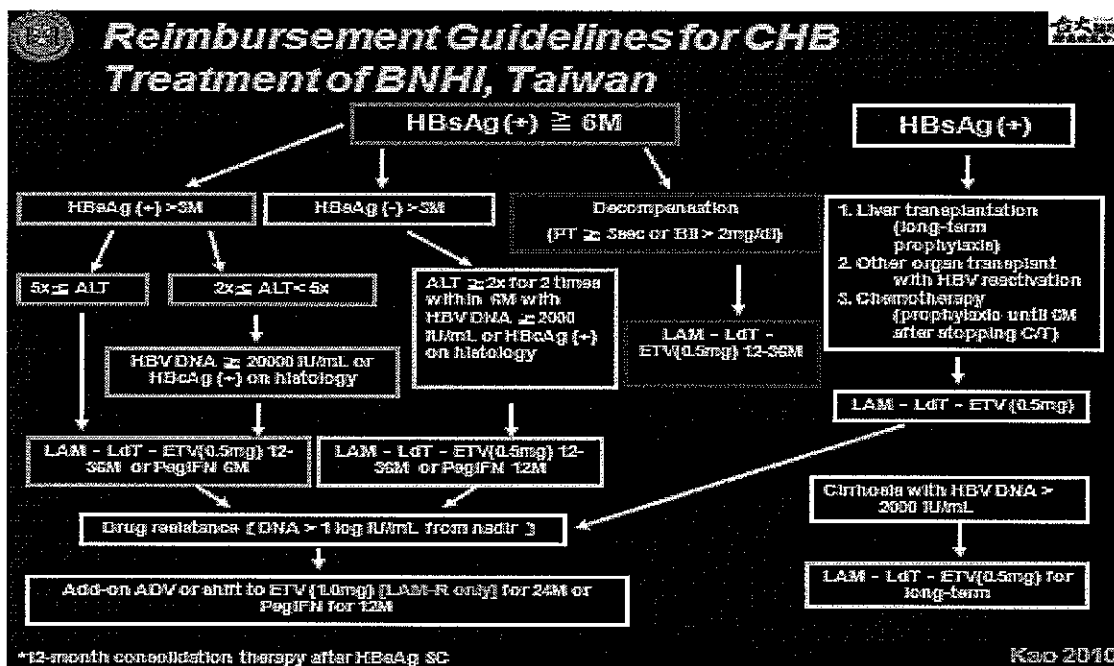
第一群：HBsAg (+)之肝代償不全者。

第二群：HBsAg (+)接受器官移植後有 B 型肝炎發作患者，或因接受肝臟移植者採預防性使用。

第三群：HBsAg (+)超過六個月及 HBeAg (+)超過三個月且 ALT 值大於(或等於)正常值上限五倍以上(ALT>5X)。

第四群：HBsAg (+)超過六個月及 HBeAg (+)超過三個月，其 ALT 值介於正常值上限二倍到五倍之間(2X<ALT<5X)，但經由肝組織切片證實 HBcAg 陽性並有慢性肝炎變化或 HBV DNA >20,000IU/ml。

第五群：HBsAg (+)超過六個月及 HBeAg (-)超過三個月，其 ALT 值介於正常值上限二倍到五倍之間(2X<ALT<5X)，但經由肝組織切片證實 HBcAg 陽性並有慢性肝炎變化或 HBV DNA >2,000IU/ml。



Source: 台大高嘉宏教授 APASL, 2011 報告

(4) C型肝炎治療及全民健康保險慢性C型肝炎給付藥物給付適應症：一般C型肝炎患者係以Peg-interferon及Ribavirin治療，全民健康保險治療試辦計畫給付適應症為Anti-HCV陽性且ALT值半年有二次以上(每次間隔三個月)之結果值大於(或等於)正常值上限二倍以上(ALT>2X)，經由肝組織切片證實纖維化(>F1程度)及肝炎變化，且無肝功能代償不全者。

2. 小兒慢性肝炎(Chronic Viral hepatitis in Children)

我國張美惠教授報告B、C型肝炎感染是小孩慢性肝炎的兩個主要原因，長期可能造成健康衝擊。張美惠教授長期研究顯示慢性B型肝炎感染與宿主基因免疫(基因演化及多變性)及荷爾蒙有關。另外，C型肝炎感染約55-80%變成慢性肝炎，進一步進展成肝臟疾病。小孩C型肝炎係以interferone加上RIBAVIRIN治療，目前亦有許多臨床實驗進行，相信不久將來，將會有比成人更好的治療方法呈現在小孩身上。然C型肝炎病毒效價(HCV RNA TITRE)及genotype 1b是高危險因子，該群高危險群可能造成較嚴重肝臟疾病且有較差治療反應。

另外，有報告資料顯示，小孩抗病毒用藥包括Interferone用於1-2歲，Lamivudine 3歲可使用，adefovir使用12歲及12歲以上，Entecavir使

用 16 歲及 16 歲以上。經治中央健保局目前「全民健康保險加強慢性 B 型及 C 型肝炎治療試辦計畫」雖未限制小兒對象，但目前健保核定 Lamivudine 係 18 歲以上使用；雖小兒 Lamivudine 有通過 TFDA 執照，但未向健保申請，亦即小兒之 Lamivudine 用藥是暫沒有健保給付。雖小兒肝功能異常符合的條件應不多，未來，建議將可至「肝癌及肝炎防治委員會」討論，幼兒 Lamivudine 給付，俾利小孩慢性肝炎者，如符合治療條件，亦受到全民健康保險之照顧。

2. B 肝患者 Peg-interferon alfa-2a 治療:

一般較佳反應者(super responder)治療 24 周，並應接受 HBsAg 或 HBV DNA 測試，若 24 周治療後仍為無反應者，則建議變其他藥物或加入他抗病毒藥物治療；若為較慢反應者(slow responder)則需治療 48 周。有一研究報告 Peg-interferon 與 LAMIVUDINE 併用，在 72 周測血液反應，約 28% e 抗原消失(HBeAg loss)及 HBV DNA $<10^4$ ，5% HBsAg 消失。若以 Peg-interferon 單獨治療，計 18% e 抗原消失(HBeAg loss)及 HBV DNA $<10^4$ ，其中約 2% HBsAg 消失。

3. B 肝患者 Entecavir 治療:

5 年長期追蹤藥物效益資料顯示 HBeAg 陽性病人經 Entecavir 治療達成 HBV DNA <300 copies/ml 結果如下:第 1 年 55%;第 2 年 83%;第 3 年 89%;第 4 年 91%;第 5 年 94%。

4. C 型肝炎患者治療:

(1) Boceprevir Combined with Peg-interferon Alfa-2b/Ribavirin for Treatment-Experienced Patient with HCV Genotype-1

一般 C 型肝炎患者係以 Peg-interferon 及 Ribavirin 治療，一般治療效果顯示治療前 ALT ≥ 40 者，約 66.8%在治療結束時其 ALT 下降到正常值以下。本次會議有一篇研究報告為雙盲、隨機及 placebo-control 研究，共計 403 位 HCV Genotype-1 個案，研究結果顯示以 Boceprevir 合併 Peg-interferon

及 Ribavirin 治療，治療效果即 SVR(sustained virological response)相當好，在治療組(Boceprevir 合併 Peg-interferon 及 Ribavirin 治療)及控制組【(Peg-interferon 及 Ribavirin 治療，治療 48W(N=80)】檢定治療效果具統計上顯著差異(P<0.0001)。如下圖：

	Arm 1 (control) P/R for 48 weeks* (N = 80)	Arm 2 P/R 4 weeks lead- in BOC RGT*† (N = 162)	Arm 3 P/R 4 weeks lead-in then P/R/BOC for 44 weeks* (N = 161)
End of therapy response, n (%)	25 (31)	114 (70)	124 (77)
Relapse, n/N (%)	8/25 (32)	17/111(15)	14/121(12)
SVR (all), n (%)	17 (21)	95 (59)	107 (67)
Previous non- responders, n/N (%)	2/29 (7)	23/57 (40)	30/58 (52)
Previous relapser, n/N (%)	15/51 (29)	72/105 (69)	77/103 (75)
<1-log ₁₀ viral load decline at week 4, n/N (%)	0/12 (0)	15/46 (33)	15/44 (34)

Source: APASL, 2011 報告

(2) Telaprevir in Combined with Peg-interferon Alfa-2a/Ribavirin in Genotype-1 HCV Treatment-Naïve Patient:Final Results of phase 3 ADVANCE study

會中另一篇 C 型肝炎患者研究為 phase 3 advance study，係有 3 組對象並為 double-blind(雙盲)、隨機(randomized)及 placebo-control 研究，控制組使用 Peg-interferon 及 Ribavirin 治療，其中第一組 arm-a，使用 8 周 Telaprevir 及合併 Peg-interferon 及 Ribavirin(T8PR)並追蹤接受 24 周 Peg-interferon 及 Ribavirin 治療；第二組 arm-b，使用 12 周 Telaprevir 及合併 Peg-interferon 及 Ribavirin(T12PR)並追蹤接受 24w 的 Peg-interferon 及 Ribavirin 治療；第三組控制組使用 48 周

Peg-interferon 及 Ribavirin(PR)，結果顯示 T8PR、T12PR 及 control 組(PR) 其治療效果即 SVR(sustained virological response)分別為 69%、75%及 44%，相較控制組而言，加入 Telaprevir 治療效果具統計上顯著差異 (P<0.0001)。如下圖：

	T8PR (N = 364)	T12PR (N = 363)	PR (N = 361)
Patients achieving RVR, n (%)	242 (66)	246 (68)	34 (9)
Patients with HCV RNA undetectable at end of treatment (EOT), n (%)	295 (81)	314 (87)	229 (63)
Patients achieving SVR, n (%)	250 (69)*	271 (75)*	158 (44)
Difference in SVR Rates, TVR arms vs. control, % (95% CI)	25 (18-32)	31 (24-38)	N/A
Patients with relapse [∞] , n (%)	28 (9)	27 (9)	64 (28)

* P < 0.0001, [∞] Denominator is number of patients with HCV RNA undetectable at EOT

Source: APASL, 2011 報告

綜合上述 2 項研究顯示，目前一般 C 型肝炎患者係以 Peg-interferon 及 Ribavirin 治療，國際上有部分研究持續發展一些合併其他抗病毒藥劑，提高治療效果。

4. 病人治療考量因素及慢性 B 型肝炎病患何時停止抗病毒藥劑治療時機

(1) 治療考量因素包括 A. 抗藥性(Resistance)、B. 成效(Efficacy)、C. 安全(Safety)及堅持或忠誠(Adherence)。

(2) 慢性 B 型肝炎病患何時停止抗病毒藥劑治療時機：

2009 年 AASLD(The American Association for the Study of Liver Diseases)建議 e 抗原陰轉(HBeAg seroconversion)可停藥；2008 年 APASL 建議 e 抗原陰轉(HBeAg seroconversion)及測不到 HBV DNA；

EASL2009 則建議 HBsAg loss 且 e 抗原陰轉(HBeAg seroconversion)及測不到 HBV DNA 情況可停藥。就目前研究，治療 HBeAg 陰性個案，治療 HBsAg loss 機率確實不高，該部分仍有待研究發展。

5. 孕婦懷孕期間治療：

孕期 B 型肝炎治療，一般第 3 個孕程 36w 開始給予 Lamivudine。而國際上孕期建議 B 型肝炎抗病毒藥物包括 Telebivudine 或 tenofovir(孕婦用藥安全分類 category B)，category C 藥物包括 Lamivudine、Adefovir、Entecavir 及 interferon。另孕婦肝病 10.5%死亡率係因食道靜脈曲張及肝衰竭而死亡。孕婦第 2 個孕程之肝硬化，其主要危險為食道靜脈曲張，若有食道靜脈曲張則可考量使用 b-blocker 藥物，抑制食道靜脈曲張。

另外，孕婦垂直傳播 C 型肝炎約 5%，哺育母乳並不會增加 C 型肝炎傳播，生產方式也不會增加垂直傳播。孕婦 C 型肝炎治療則建議延至生產後再治療。綜上有關肝炎治療研究，應考量病人治療可能持續病毒反應、副作用及抗藥性問題，選擇更適合病人治療效果及成本效益等治療方法及藥物。

前項所提肝炎國際共識治療停藥之理想目標與目前「加強全民健康保險慢性 B 型及 C 型肝炎治療試辦計畫」之用藥給付期程仍有差異，中央健保局可能有財政及藥物療效等方面考量，故未完全符合前項國際建議之停藥標準。

6. B 型肝炎抗病毒藥物抗藥性：

B 型肝炎抗病毒藥物抗藥性如為 HBeAg(+)個案，第一年治療其抗藥性達 11-14%，至第 5 年可能高達 60%以上；Adefovir 第一年治療無抗藥性，至第 5 年可能達 20%；Entecavir 第一年治療無抗藥性，至第 5 年僅 1.2%，相關研究結果，可供「B 型及 C 型肝炎治療試辦計畫」政策制定參考。

	Lamivudine		Adefovir		Entecavir		Telbivudine		Tenofovir		Pegylated interferon alfa-2a	
	e+	e-	e+	e-	e+	e-	e+	e-	e+	e-	e+	e-
Dose/route	10 mg/ day orally	10 mg/ day orally	10 mg/ day orally	10 mg/ day orally	0.5 mg/ day orally	0.5 mg/ day orally	600 mg/ day orally	600 mg/ day orally	300 mg/ day orally	300 mg/ day orally	180 µg/week subcutaneous	180 µg/week subcutaneous
Cost (US\$/year per person)*	2482	2482	6647	6647	8694	8694	5924	5924	5811	5811	18480	18480
HBV-DNA (PCR)												
Log reduction at year 1†	5.4	4.5	3.6 (1.4)	3.7 (1.4)	6.0	5.0	5.7	4.4	6.5	4.5	4.5	4.1
Undetectable at year 1†	40%	72%	21% (0%)	61% (0%)	67%	90%	60%	88%	76%	93%	25%	63%
HBsAg seroconversion at year 1†	20%	-	12% (6%)	-	21%	-	23%	-	21%	-	32%	-
Drug resistance												
Year 1	11-14%	6-27%	0%	0%	0%	0%	5%	2%	0	0	0	0
Year 2	40%	26-54%	-	3%	0%	0%	25%	11%	0	0	-	-
Year 3	56%	57%	-	11%	-1%	-1%	-	-	-	-	-	-
Year 5	69%	65%	20%	29%	12%	12%	-	-	-	-	-	-
Other side-effects	Negligible	Negligible	Creatinine increase	Creatinine increase	Negligible	Negligible	Increase in CK	Increase in CK	Negligible	Negligible	Various, unpleasant	Various, unpleasant
<small>CK=creatinine; e=hepatitis B e antigen; -=not applicable. *From Hoonjagje and colleagues.††Data in brackets refer to untreated controls.</small>												
<small>Table: Comparison of the drugs used in treatment-naïve patients with chronic hepatitis B</small>												

Source: Lancet 2009;373:582-92 Yun-Fan Liaw

(三) 韓國肝病治療保險政策：

研究指出韓國 B 型肝炎照顧患者，抽血每年約 25 美元，肝硬化代償不全患者 (Decompensated cirrhosis) 每年 2 次入院 (每次 4 天)，約花 8,500 美元 (range 750-14,000 US\$)，肝移植約 90,000 美元 (range 34,000-90,000 US\$)，每年維持成本約 8,500 美元 (range 7,600-18,000 US\$)。韓國肝病患者抗病毒用藥醫療給付，部分保險給付，部分則由病人自付。

韓國 1998 年即給付 Lamivudine 1 年；2008 年 Lamivudine 未定義給付期程，而 ETV (Entecavir)、Adefovir 及 CLV (Clevudine) 均給付 3 年，長短效干擾素給付 6 個月；2010 年 10 月保險給付抗病毒藥劑，Lamivudine、ETV (Entecavir)、Adefovir、CLV (Clevudine) 等均未定義給付期程，而 LdT 給付 2 年，長短效干擾素則給付 6 個月，顯示韓國抗病毒用藥期程，逐步放寬。

韓國人口約 4 千 5 百萬人，B 型肝炎盛行率 4% (不到我國一半盛行率，我國成人 15% 盛行率)，4% 帶原者中約 30% 需要治療，計約

540,000 人需治療。每年 Entecavir 須花費 1.2billion/年及 LdT/Lamivudine 花費約 9 億 7 千萬/年。Entecavir 更具成本效益 (ICER ratio 為 18K/QALY)。初步可見韓國肝病患者照顧，相當不錯。

(四)急性肝炎的發生與流行病學監測

(1)急性肝炎的確定病例發生率與流行病學監測，公衛部門的確扮演重要的角色，30-40%急性肝炎亦有可能成爲慢性肝炎及1-3%導致猛爆性肝炎，但本次會議僅海報有一些發表，會報報主題則較少提及，顯見各國仍以慢性肝病治療及管理爲主軸，亦可能係APASL爲醫學研討會故重視肝病臨床探討。而預防重於治療，除了A肝與B肝目前有疫苗能有效防治外，持續監測急性肝炎、找出危險族群予與衛教與防治，仍是疾管局對全民的職責。

(2)懷孕期第3期得急性B型肝炎(AHB)比非懷孕期約增加10%垂直傳播機會。

(五)各國肝炎流行病學彙整：

1. A cross sectional mult-centerepidemiological study in asian children and adolescents with chronic hepatitis B(Taiwan,張美惠教授發表)

(1)樣本及研究方法:396 位亞洲兒科病人，來自國家包括大陸、香港、印度、菲律賓、新加坡、泰國及台灣，其中 233 位約佔 60%來自大陸。研究方法以填問卷及抽血結果之分析，詳如下表。

Results

- All of the 396 enrolled Asian patients completed the questionnaires as well as study and are included in this interim analysis. Majority [233 (59%)] of the enrolled patients were from China and for overall cohort most patients were in the age-group of 13-<18 years. Patient disposition, demographic and background characteristics are shown in Table 1 and 2 respectively.

Table 1. Patient disposition by region, country and age group (Enrolled patients)

Region	Country	Age group, n			Total, n
		2-6 years	7-12 years	13-<18 years	
Asian countries	China	33	66	134	233
	Hong Kong	4	5	18	27
	India	4	14	20	38
	Philippines	0	2	4	6
	Singapore	7	4	7	18
	Thailand	1	6	8	15
	Taiwan	13	22	24	59
Total		62	119	215	396

Source: Taiwan, 張美惠教授 APASL 海報發表

(2) 2-6 歲佔 15.6%(62/396), 7-12 歲佔 30%(119/396), 13-18 歲(不含 18 歲) 佔 54.3%(215/396)。慢性肝病患者有 46.5%(184/396) 接種 B 型肝炎疫苗 (41.4% 未接種 B 型肝炎疫苗)。有接種 HBIG 僅佔 16.4%(65/396); 未接種 HBIG 高達 64.9%(257/396), 詳如下表。

Table 2. Baseline demographic and clinical characteristics of enrolled patients

Characteristics	N=396
Mean age in years (SD)	12.1 (4.3)
2-6 years, n (%)	62 (15.7%)
7-12 years, n (%)	119 (30.1%)
13-<18 years, n (%)	215 (54.3%)
Sex, n (%)	
Male	257 (64.9%)
Female	139 (35.1%)
Asian, n (%)	396 (100%)
Chinese	335 (84.6%)
Indian	39 (9.8%)
Other	22 (5.6%)
BMI in kg/m ² , mean (SD)	18.7 (3.3)*
Vaccinated for HBV, n (%)	
Yes	184 (46.5%)
No	164 (41.4%)
Unknown	48 (12.1%)
Mean age at vaccination in years	0.9*
HBIG treatment, n (%)	
Yes	65 (16.4%)
No	257 (64.9%)
Unknown	74 (18.7%)
Mean age at treatment in years	0.5*

*n=395; †157, ‡48

Source: Taiwan, 張美惠教授 APASL 海報發表

(3)垂直傳播佔 50% (199/396)；家庭接觸 5.6%(22/396)；其他 3.5%(14/396)。

Table 3. Cause of infection described by vaccination for HBV and HBIG (Enrolled Patients)

Cause of infection	Vaccinated for HBV, n				HBIG treatment, n			
	Yes	No	Unknown	Total (%) ^a	Yes	No	Unknown	Total (%) ^a
MCT ^b	130	58	11	199 (50.3%)	83	105	31	199 (50.3%)
Family contact	5	11	6	22 (5.6%)	0	18	4	22 (5.6%)
Other	3	6	5	14 (3.5%)	1	9	4	14 (3.5%)
Unknown	46	89	26	161 (40.7%)	1	125	35	161 (40.7%)
Total	194	164	48	396 (100%)	85	257	74	396 (100%)

^amother-to-child transmission; ^bcalculated with respect to all enrolled patients

Source: Taiwan, 張美惠教授 APASL 海報發表

(4) HBsAg 陽性佔 91% (359/396)，HBeAg 陽性佔 63%(251/396)，知道 HBV DNA 結果 253 位佔 64%，計 64%(162 位) HBV DNA 大於 10^5 ，25%病人肝功能異常 (ALT>57 IU/ML)，23-26%開始治療但有 53-58%未有治療計畫。

該篇結論小兒 B 型肝炎感染主要來自亞洲區，為母子垂直傳播，多數診斷病人未接受治療。本篇研究讓我國應研議注重兒童肝病治療並加強宣導治療資訊。另外，該議題亦可於肝癌及肝炎防治委員會中充份討論，俾利提升肝病兒童照顧。

3. A 型肝炎流行病學報告：

日本及韓國急性 A 型肝炎 (Surveillance of HAV infection in Japan and Korea):

1987 年日本每十萬人口發生率約 2.4，1990 為高峰每十萬人口發生率高達 8，1991 年以後又開始下降，1995-1996 年每十萬人口發生率約 2，自 1999-2003 年每十萬人口發生率約 <1 (1999 年監測系統有所改變)。2000-2002 急性 A 型肝炎約 300-400 位，2004-2008 年較低約 100 左右 (除 2006 年以外)，詳如下圖 1。另日本 2003

年研究調查顯示，44 歲以下 A 型肝炎抗體(anti- HVA IgG)盛行率達 5%以下，45-49 歲約 10%，50-54 歲約 21%，60-64 歲約達 70%，≥ 65 歲則約 84%(如下圖 2)。該研究報告 2010 年有聚集流行，一週 38 個案，基因型別 1A 有 43 個案；基因型別 1B 有 1 個；基因型別 3A(16 個)，並分析 HAV-1A 有 2 個基因 clusters (與日本及菲律賓相似)及 HAV-3A 分型(與韓國近年分離相似)，該研究結論日本 2010 年有 2 種 genotype 由境外移入如下列圖 3。

另外，韓國 2004 年僅 2,081 例 A 型肝炎個案，2006-2008 急速成長，分別為 2,333 例(2006 年)、7,895 例(2007 年)、18,671 例(2008 年)，韓國 A 肝病例 2005 年開始上升，2006 年-2008 年急速上升，韓國為我國急性 A 肝確定病例 20-70 倍。

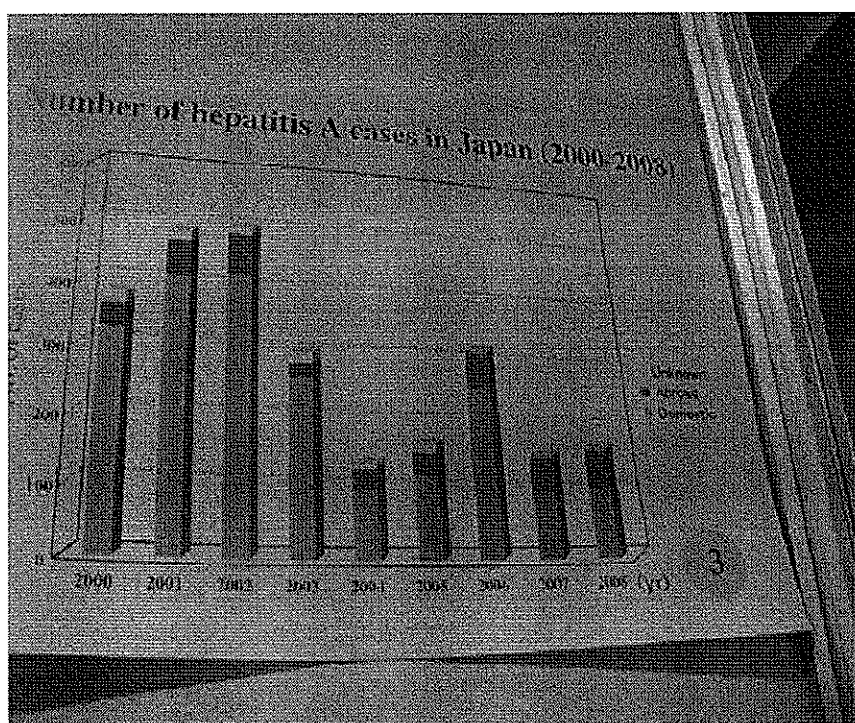


圖 1 日本依年代別 A 型肝炎病例數分布

Source: APASL, 2011 報告

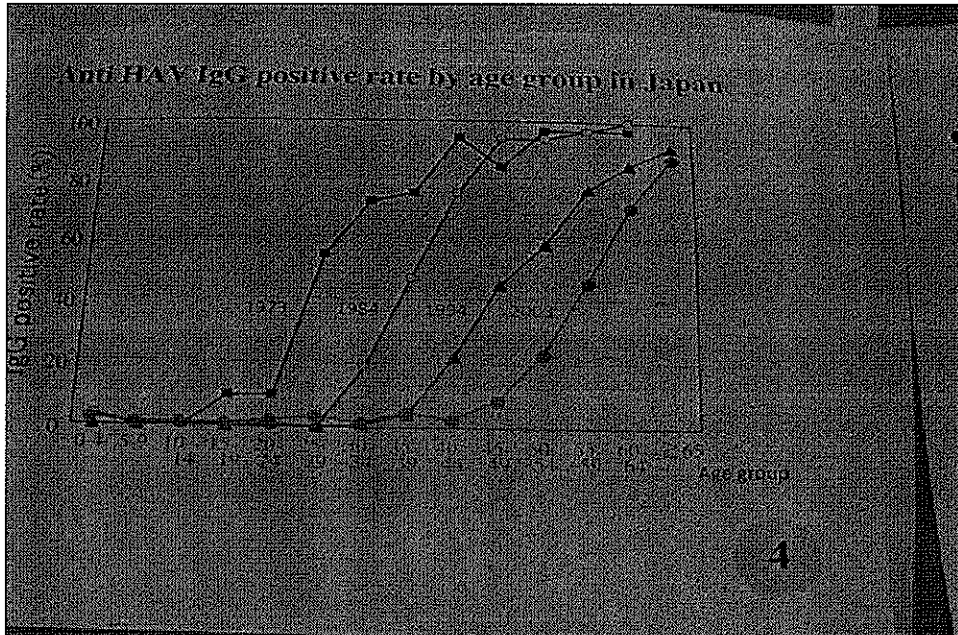


圖 2 日本依年齡層 A 型肝炎抗體(anti- HVA IgG)盛行率分布
Source: APASL,2011 報告

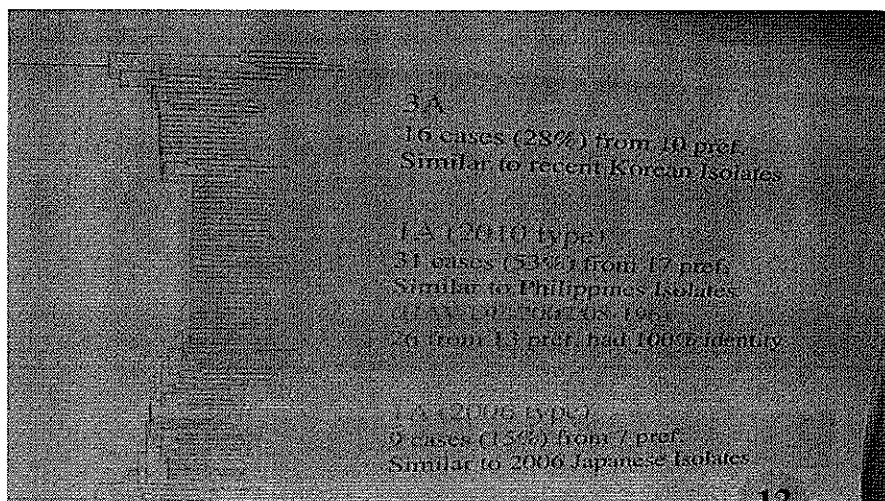
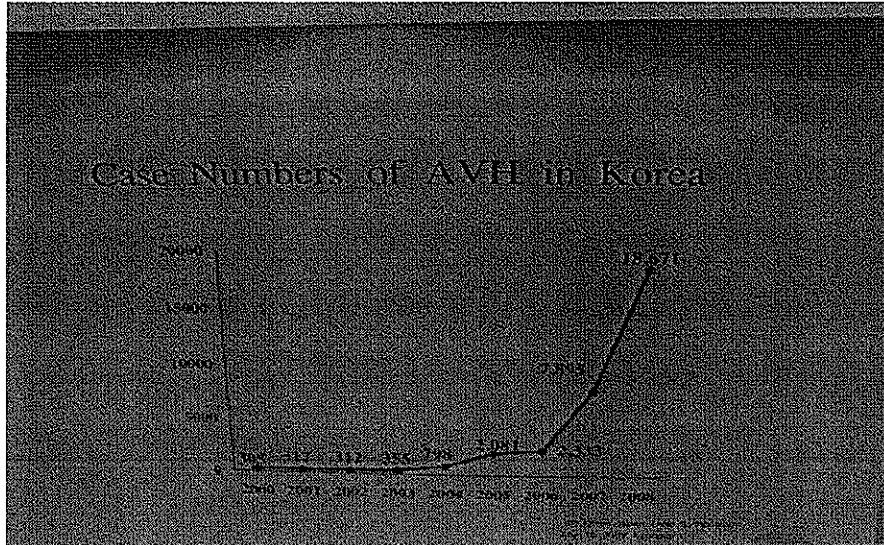


圖 3 日本 A 肝分型比較(含韓國及菲律賓等分型)
Source: APASL,2011 報告



Source: APASL, 2011 報告

圖 4 韓國依年代別(2000-2008 年)A 型肝炎個案分布

綜上，我國目前急性 A 型肝炎每十萬人口 0.71-1.31，故近年發生率我國與日本相似。但 20 歲以上年齡層我國及日本 A 型肝炎抗體比率似乎差異較大。我國台北地區 1-20 歲住民之 A 型肝炎抗體盛行率介於 1%和 4.8%之間，20-30 歲者之盛行率為 40%，31-50 歲者為 80%，大於 50 歲者為 90%(黃立民等, 89 年)，而日本 44 歲以下 A 型肝炎抗體盛行率達 5%以下，45-49 歲也僅約 10%。

而韓國人口為我國 2 倍，但急性 A 肝確定病例我國每年約 150-250 人，韓國確高達 7,000-18,000 人，雖文章中表示韓國 2010 年有大型爆發流行，在未爆發流行時約為我國 20 餘倍。另外，我國也應努力建立分型並與周邊亞洲及中國大陸國家比較，將更能確認我國境外移入個案及各項 A 型肝炎分型所佔之比率。

4. B 型或 C 型肝炎帶原流行病學：

- (1) 印度一般族群 B 型肝炎帶原約 1.1-12.2%【西印度 B 型肝炎帶原約 1.4-5.9%；印度部落(tribal population)B 肝帶原約 5.1-37%，西印度部落帶原則約 8.9%】。小孩 B 肝帶原約

2.1%-7.2%;0.6-12.3%B 肝帶原在孕婦族群(西印度孕婦族群則為 0.6-5%)。(3)捐血者約 0.6-6.3%B 肝帶原。B 型肝炎感染者中，34-45%為急性肝病，慢性肝病則佔 46-68%【(在慢性肝炎個案中，16-31%為肝硬化，61-80%則為肝癌(Hepatocellular carcinoma)】。文章亦比較現在印度研究顯示一般族群約 0.76 為 B 型肝炎帶原，捐血者約 1.18% B 肝帶原。

另外，印度一般族群 C 型肝炎感染約 0.12-1.5%，捐血者約 0.25-1.8%C 型肝炎感染。C 型肝炎感染者中，4.9-12%為急性肝病；慢性肝病則佔 10-16%；11-28%為肝硬化；2-15%則為肝癌(Hepatocellular carcinoma)。然而現在印度研究顯示一般族群約 0.42%C 型肝炎感染，捐血者約 0.38%C 型肝炎感染。

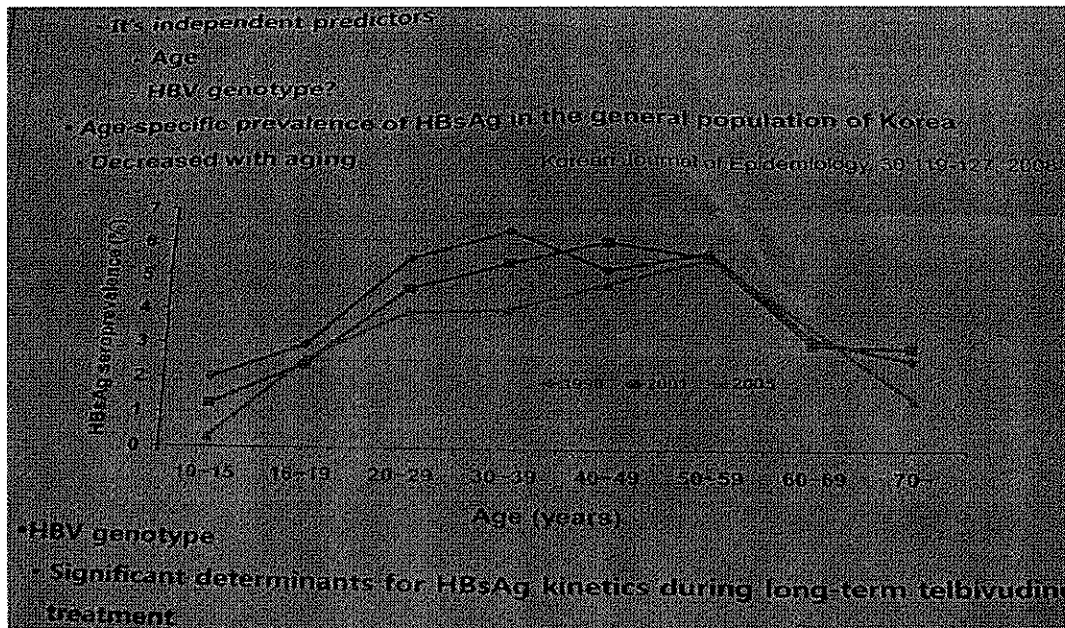
綜上，印度近年一般族群 B 型肝炎帶原明顯下降。另外，我國一般族群帶原率約 15-20%，六歲兒童疫苗接種前帶原率為 10.5%，現在下降至 08%。C 型肝炎 15 歲以上全國感染平均值約 3.87%，可能較印度高，但詳細比較需嚴謹比對抽樣的樣本及相關資料，初步彙整我國及印度盛行率比較如下圖。

	印度		台灣	
	B 肝帶原	C 肝	B 肝	C 肝
一般族群	1.1-12.2%【印度部落 B 肝帶原約 5.1-37%】	0.12-1.5%(現在約 0.42%)	15-20%	15 歲以上 3.87%
小孩	2.1%-7.2%		10.5%降至 0.8%	
孕婦族群	0.6-12.3%		10-16%	

捐血者	0.6-6.3%	0.25-1.8%(現在約0.38%)	2.36%(99年首捐) N=167,412人次	0.5% (99年首捐) N=167,412人次
自然史	-B肝感染者中，34-45%為急性肝病，慢性肝病則佔46-68%。 -估計有三千四百萬的B型肝炎帶原者。	C型肝炎感染者中，4.9-12%為急性肝病；慢性肝病則佔10-16%；11-28%為肝硬化；2-15%則為肝癌。	超過80%HCC及慢性肝病與B型肝炎感染有關	-AHC感染至少50%以上會變成慢肝，其中約20%會導致硬化，而肝硬化患者每年有3-5%會發生肝癌 -B肝抗原陰性之慢性肝炎、肝硬化以及肝癌患者中約70%與C肝有關 -多集中在中南部沿海地區和部份原住民社區

圖：我國與印度 B、C 型肝炎流行病學比較

(2) 韓國各年齡層帶原率 1998、2001 及 2005 年調查顯示 10-70 歲以上帶原率約 0.3%-6.5%，其中 1998 年以 30-39 歲為最高點約 6.5%，2005 年則以 50-59 歲最高點約 5.5%，詳如下圖。



Source: APASL, 2011 報告

(3) B 型肝炎流行病學：(含基因型別)

基因型 C 與基因型 B 比較，B 型肝炎基因型 C 的 HBeAg 陽性較多，免疫清除期較長，嚴重的慢性肝炎急發性作較常見，血中 B 型肝炎病毒量高，抗病毒藥劑反應差，臨床癒後較不好(係指變成肝硬化及肝癌之情形)。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。台灣 B 型肝炎以基因型 B 及 C 型為主，genotype A 分布於美國、歐洲中西部，中非；genotype B 為台灣、日本、中國、印尼及越南；genotype C 分布於東亞、韓國、台灣、日本、中國及及越南；genotype D 分布於印度；genotype E 分布於西非；genotype F 分布於中南美洲；genotype G 分布於法國及美國，詳如下圖。

我國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。就 Lamivudine 治療慢性 B 型肝炎的療效而言，亦發現基因型 B 感染者有較高的持久反應率(B 型肝炎 e 抗原消失和肝功能正常)和較低的抗藥性突變率。

**Geographic distribution of HBV genotypes and serotypes**

Clinical and virological differences between genotype B and genotype C

	Genotype C	Genotype B
Positivity of HBeAg	More	Less
Immune clearance phase	Longer	Shorter
Severity of acute exacerbations	More	Less
Histological activity	Higher	Lower
Serum HBV DNA level	Higher	Lower
Frequency of precore stop codon	Less	More
Mutation		
Frequency of basal core promoter mutation	More	Less
Response to antiviral treatment	Worse	Better
Clinical outcome (cirrhosis and liver cancer)	Worse	Better (Japan, China), variable (Taiwan)

THE LANCET Infection Disease vol2 , July 2002, Pages 395-403 (Jia-Horng Kao and Professor Ding-Shinn Chen)

Taiwan CDC

Table 1. Geographic distribution of HBV genotypes and serotypes¹⁶⁻¹⁹

Genotype	Serotype	Areas of predominance
A	<i>adw2, ayw1</i>	Northwestern Europe, USA, central Africa
B	<i>adw2, ayw1</i>	Taiwan, Japan, Indonesia, China, Vietnam
C	<i>adw2, adrq+, adrq-, ayr</i>	East Asia, Taiwan, Korea, China, Japan, Polynesia, Vietnam
D	<i>ayw2, ayw3</i>	Mediterranean area, India
E	<i>ayw4</i>	West Africa
F	<i>adw4q-, adw2, ayw4</i>	Central and South America, Polynesia
G	<i>adw2</i>	France, USA
?	<i>ayr</i>	Borneo

Source: The Lancet Infection Disease vol2 , July 2002, Pages 395-403 (Jia-Horng Kao and Professor Ding-Shinn Chen)

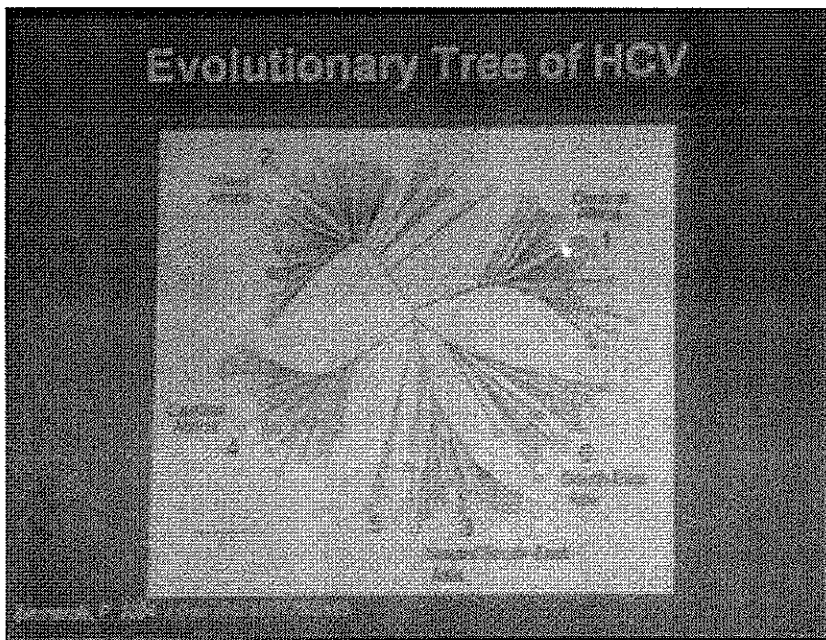
(4) C 型肝炎流行病學：(含基因型別)

全世界約有 1 億 7 千萬人為 C 型肝炎病毒帶原者，其中歐洲約 9 百萬、中東 2 千 1 百萬、西太平洋 6 千 2 百萬、東南亞 3 千 2 百萬、

非洲 3 千 2 百萬、北美及南美 1 千 3 百萬、澳洲 20 萬，每年有 3-4 百萬的新個案發生。

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。臨床流行病學的研究已顯示急性 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% 左右會導致硬化，而肝硬化患者每年有 3-5% 會發生肝癌。在台灣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 70% 與 C 型肝炎有關。

基因型分布 (1) 類型 1a · 1b · 2b 和 3b 是美洲 · 歐洲和西方國家的主要類型；(2) 類型 1b · 2a 和 2b 為日本和台灣的主要類型；(3) 1b 多流行日本、香港、中國大陸、台灣、印尼和義大利；(4) 類型 4 為中東 · 中非和北非的主要類型，其中 4a 為埃及之主要基因型；(5) 類型 5 為南非的類型 (6) 類型 6 多發現於東南亞地區如香港和越南。詳如下圖。



Source: APASL, 2011 報告

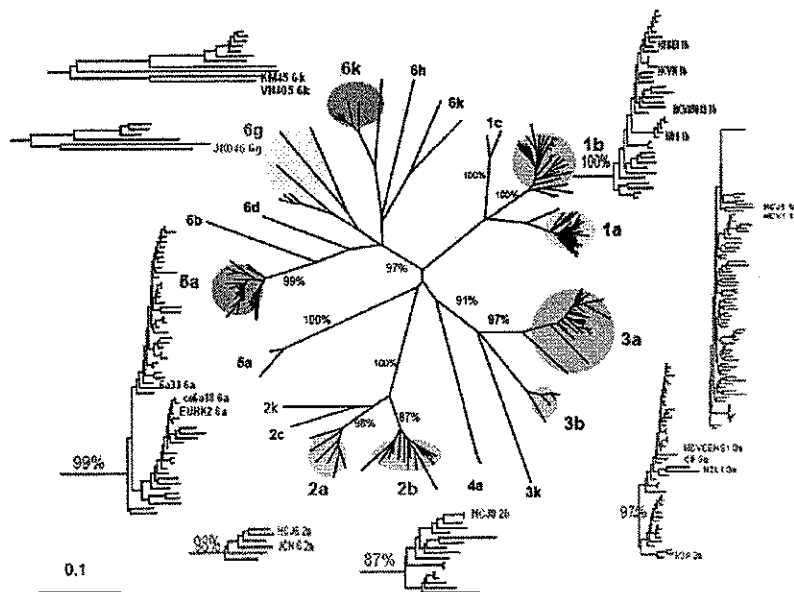


Figure 2. Phylogenetic analysis based on hepatitis C virus (HCV) NS5B sequences in samples from the study population (n = 243). The horizontal branch was drawn in accordance with the relative genetic distances. A number of commonly used reference NS5B sequences for classifying HCV genotypes were also included and are indicated by their accession numbers.

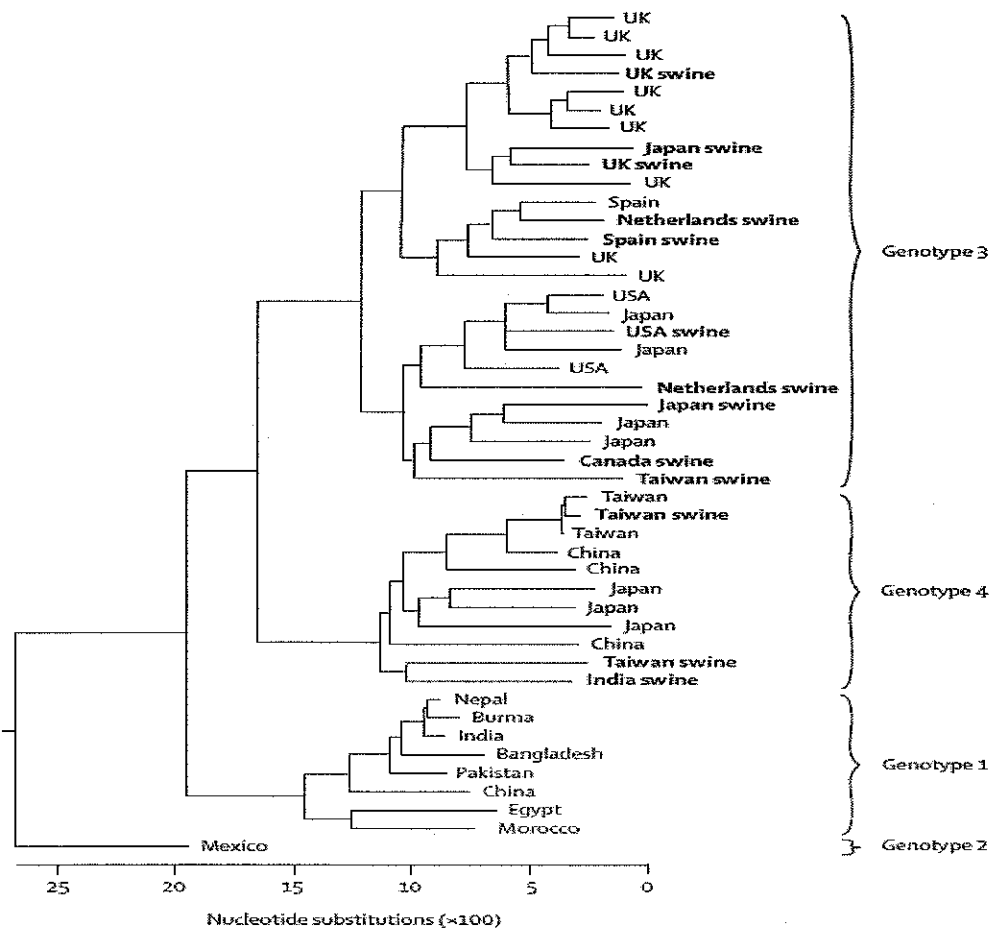
台灣地區最常見的 C 肝基因型為 1b 型，約佔慢性 C 型肝炎患者的 66~71% 及肝癌患者的 83%，其次為 2a 型（20%）和 2b 型（10%）。近年本局 95 年臺灣地區監所收容人感染 HIV-1、HCV、HBV 之分子流行病學研究(DOH95-DC-1109)發現新的 HCV 亞型包括 3a, 3b, 4, 5a, 6a, 6r，顯示已有新型別移入。

5.E 型肝炎流行病學報告(epidemiology of Hepatitis E:Current Status)

亞洲的中國大陸、印度、巴基斯坦、俄羅斯中亞的共和國、尼泊爾、印尼、緬甸、黎巴嫩等，非洲的阿爾及利亞、蘇丹、索馬力亞、查德與肯亞等，及中南美洲的墨西哥等開發中國家均是流行區。E 型肝炎基因型共 4 種，第 1, 2, 4 基因型盛行於發展中國家，其中第 1 型發生於尼泊爾、印度、巴基斯坦、埃及、中國大陸，第 3 型則盛行於歐美國家及日本，而台灣則盛行以第 4 型為主(台灣病人與豬隻的 E 型肝炎病毒感染主要為第四型，和中國大陸南部省分的 E 型肝炎病毒近似)，如

下圖。在流行國家急性肝炎個案中有 50%係來自於急性 E 型肝炎。主要是糞口傳播，少見人與人接觸傳播，但母子傳播曾被報告。有研究顯示 E 型肝炎約 76%發生於 15-45 歲，15 歲以下佔 15%。第 1 及第 2 型基因型之侵襲以年輕成人為主，孕婦死亡率高。

我國急性 E 型肝炎佔所有急性肝炎比率約計 2%，與流行國家急性 E 型肝炎佔 50%大不相同，我國一年約 20 例以下急性 E 型肝炎個案，每十萬人口發生率約 0.004-0.09 例，年齡分佈以年老>50 歲個案為多，未見孕婦急性 E 型肝炎死亡個案。



Source: APASL2011 會議資料

本次會議亦有一篇韓國報告該國第 1 位由人畜感染第 4 基因型個 E 型肝炎個案並證實與野生公豬相關，主要是喝野生公豬之膽汁而得病。另一篇 Prevalence of Hepatitis E in Immigrants: a

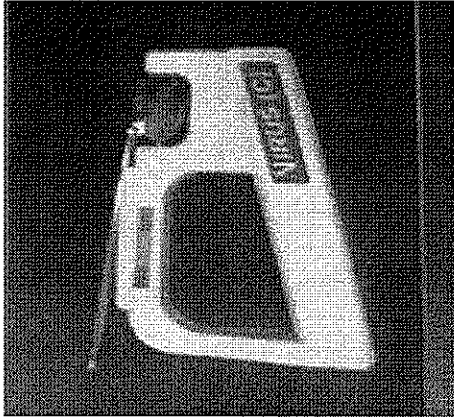
Seroepidemiological Survey in the Area Foggia(Southern Italy)，本篇主要係描述移民個案，有較高 E 型肝炎之流行。本篇針對 412 位無症狀移民至南義大利 Foggia，其移民地方主要來自非洲撒哈拉沙漠，研究顯示 21.8%(90/412)測到 anti-HEV IgG(表示曾感染)，若用西方墨點方測試，anti-HEV IgG 盛行率約 20.1%。另外，在 IgG 陽性個案中，發現 12%(11/90)anti-HEV IgM 陽性(表示 12%為 E 型肝炎急性期)，11 位 anti-HEV IgM 陽性者有 7 位 ALT 上升(佔 63%ALT 上升)，顯示南印度 E 型肝炎流行仍高度循環於移民之族群中。另一篇研究(Clinical and Epidemiological Features of Sporadic Case of Severe Hepatitis E in Nanjing Region,China)描述 2000-2008 年大陸南京地區散發嚴重 E 型肝炎個案計 45 位，38 位男性，7 位女性，年齡 35-72 歲，31 位(68.9%)恢復，14 位(31.1%)死亡。一年中有兩個高峰期，一個是 2-5 月，一個高峰為 7-11 月。嚴重 E 型肝炎個案存活率，在發病的早、中、晚期，分別為 91.3%、66.7%及 20%。42%病人有合併其他肝炎感染，故南京嚴重 E 型肝炎個案以年老多並有高的死亡率，影響存活率因子包括年齡、疾病發生期別、super/co-infection 其它肝炎病毒。

綜上，我國實驗室目前未見急性 E 肝之分型相關資料，由本篇可見我國應研議加強急性 E 型肝炎分型之監測計畫。另外，我國多為大陸境外移入個案，對於大陸地區流行我國應該有所掌握，且大陸地區嚴重 E 型肝炎個案死亡率亦相當高。然而，我國收集臨近國家 E 型肝炎流病學資料不多，本次會議有許多海報發表，值得我們好好建立國際資料。

(六)檢驗設備：

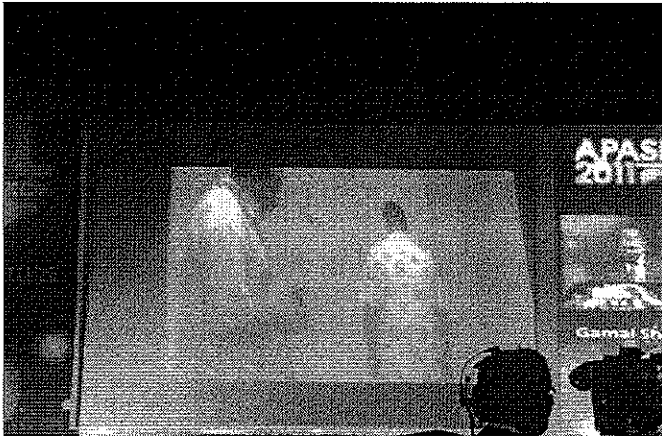
有一篇報告係偵測 HCV DNA，為非侵入性的儀器稱為 C-FAST，原理係以波長斷定 HCV DNA 基因型別，其敏感度 100%，準確性 97.3%，

PPV89.3%，NPV100%，以前從未聽過此種儀器，相當神奇。未來如有可能上市取得許可證後，將可研議應用於社區篩檢之可行性。本篇亦於18 Dec,2010日本舉辦The 7th APASL,Single Topic Conference “Hepatitis C Virus” 曾報告。經與我國高嘉宏專家討論，該研究可能需更進一步瞭解其嚴謹度。



Source: APASL,2011 報告

檢測病毒 C-FAST (rapid non-invasive screening device (C-FAST) for hepatitis C virus)



檢測病毒方法：病人來回走動即可檢測 HCV

Source: APASL,2011 報告

(七)肝癌：

1. 臨近國家肝癌流行病學簡要說明如下：(1)日本肝癌第三大死亡原因，年齡標準化死率上升 1995 年後開始下降，2003 年針對一般族群大規模篩檢。(2)韓國肝癌：男性佔發生第 4 名

(CI=45.2/10 萬)，女性發生則為第 2 名(CI=15.4/10 萬)，近 10 年男性及女性發生率及死亡率有逐漸降低，主要危險因子 B 型肝炎。2003 年展開肝癌篩檢計畫(免費)，涵蓋率達全國近半人口，1 階段為找出高危險群並執行 HBsAg 及 anti-HCV test，第 2 階段為超音波及胎兒蛋白。2 階段推動篩檢方式，與我國篩檢方式相同。(3)泰國肝癌：肝惡性腫瘤男性常見，女性排名第 3 名。而泰國東北地區膽管癌最盛行，其原因為泰國肝吸蟲，與臨近亞洲國家因肝炎造成之原因不同。

2. 另本次會議有 1 篇 Recent trends in HCC(hepatocellular carcinoma 肝癌) practice in Taiwan，台灣每年約有 8,000 新診斷 HCC 個案，每年約 7,000 死亡，在台灣慢性肝炎係造成 HCC 主要原因，先前研究顯示男性 67% HCC 與 HBV 感染有關，55% 女性 HCC 與 C 型肝炎感染有關，自 1981-2001 年 HCC 之盛行率增加，可能來自於 C 型肝炎感染。1986 至 2002 年有研究指出，HCC 生存延長之改善之原因係來自早期診斷 HCC 及病患照顧及早期篩檢及治療對早期診斷之貢獻。本篇全球 HCC BRIDGE study 多區域、縱向追蹤世代研究(longitudinal cohort study)，台灣共計 769 個案(N=769)來自 2008 年 1 月至 2009 年 12 月台大醫院醫療記錄。研究結果顯示 HCC 主要危險因子 62% 與 HBV 感染有關，但仍有 32% 與 HCV 感染有關。HCC 在女性部分卻是 HCV 高於 HBV(49% vs 41%)。53% 個案(n=400)經由監測而來，診斷方法包括(1)切片(biopsy) 佔 61%，(2)超音波佔 83%(3)CT 佔 97%(4)MRI 佔 45%(5)甲胎兒蛋白(AFP>20ng/ML)佔 96%。比較未經監測(without surveillance) 及經監測(surveillance)之病人診斷肝癌(HCC)兩組，其接受治療比率有顯著差異(68% vs 56%，p<0.001)。

另 1 篇 Treatment patterns for HCC in China，在 2008 年估計有 401,000 新發生並被診斷肝癌(HCC)，約計 371,000 死於肝癌。

多數亞洲區國家約 70-80%肝癌主要因 HBV 感染，中國大陸 HBV 主要造成肝癌優勢原因之一，部分來自黃麴毒素。

以 meta-analysis(分析法)顯示 1984 自 2002 年造成肝癌危險度 (OR)，其中 HBV OR 為 11.34，HCV OR 為 4.28，有家族史 OR 為 3.49(可能與未診斷 HBV 有關)，有酒精使用 OR 為 1.88，黃麴毒素 OR 為 1.8，故仍以 HBV 感染為主要原因。中國大陸計 12 區域參與 HCC BRIDGE 研究。本篇研究計 772 位研究者，78%為 HBV 感染，肝癌來自 HCV 感染，極為少許。診斷方法包括超音波佔 53%，CT 佔 47%，MRI 佔 5%，甲胎兒蛋白(AFP>20ng/ML)佔 55%。

3. 會中由陳培哲教授報告目前台灣發展肝癌危險評分表，其評分表以危險因子包括性別、年齡、ALT、HBeAg 及 HBV DNA 等，並利用 Multivariate Cox proportional Hazards model 及現有資料庫資料，驗證危險因子預測準確性良好。

三、心得及建議：

(一)心得：

- 1.此次會議有一主題為如何預防新生兒來自高病毒帶原母親，也是我國目前政策所關心 HBeAg 陽性母親所生子女約有 10%帶原機會應如何處置，防堵疫苗無效之個案發生並朝向消除 B 型肝炎目標，將是本署肝炎預防接種的重大挑戰。我國自 99 年至 101 年首度委外「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」。該研究使用抗病毒藥劑為衛生署剛上市核可之 Tenofovir 藥物，其在懷孕安全性等級為 category B，故安全性更高於 category C(如 LAMIVUDIE)，故前項計畫將針對部份 HBeAg 陽性孕婦於第 3 孕期進行抗病毒藥物 tenofovir 臨床試驗，國際上尙未第 3 孕期使用 tenofovir 臨床試驗結果分享，期望後續能有更進一步國人研究結果並發表於知名的國際期刊。
- 2.研討會場地規劃相當好並有相當多人力服務會員，在會場入口處有各演講廳演講畫面播放，可以很快掌握各演講廳重點。第一天開幕非常熱鬧及特別，與我國辦理國際研討會有所不同，2011 年會議，泰國結合城市行銷，包括泰舞及敲鑼等，非常壯麗，多數人對泰國此次辦理會議非常肯定，亦有許多值得本國 2012 年舉辦 APASL 會議時學習的地方。2011 年會議第 2-3 天開始有泰式按摩及賣泰國風俗的禮物，雖於一般國際會議中很少見，但本人仍然佩服泰國人推動觀光之精神，精彩圖片如下。本次參加 APASL 會議計 4,600 餘人，每年持續增加，亞洲區各國國家參與相當踴躍，特別是大陸及印度等國家參加人數眾多，APASL 會議值得衛生署持續派人相關業務單位同仁與會，以提升各單位對肝炎國際觀及新資訊吸取，運用於政策上，才能持續保持我國肝炎方面防治成果。
- 3.我國許多學者都於此次 APASL 會議報告或擔任各單元主持人

包括高嘉宏教授兼所長、陳定信院士、廖運範院士、陳培哲院士、陳建仁院士、劉俊人副教授及盧勝男醫師等，顯見台灣在亞洲區實力，非常值得肯定及驕傲。

4. 本次與會資料相當多無法一一整理，出國內容摘要，儘量一併整理各國資料並與國內相比，雖有些雜亂，但期望一併建立各國資料，俾利未來政策使用。

圖 1 會議熱鬧開幕儀式

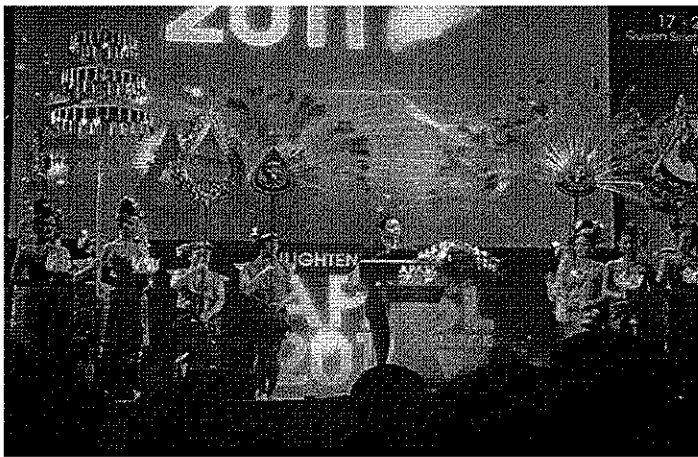
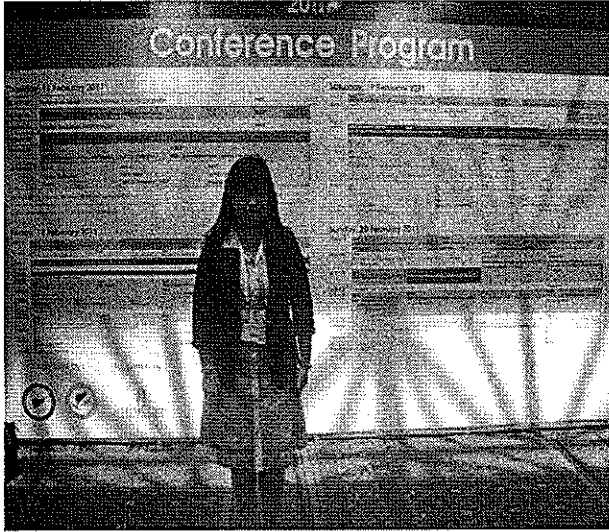


圖 2 會場

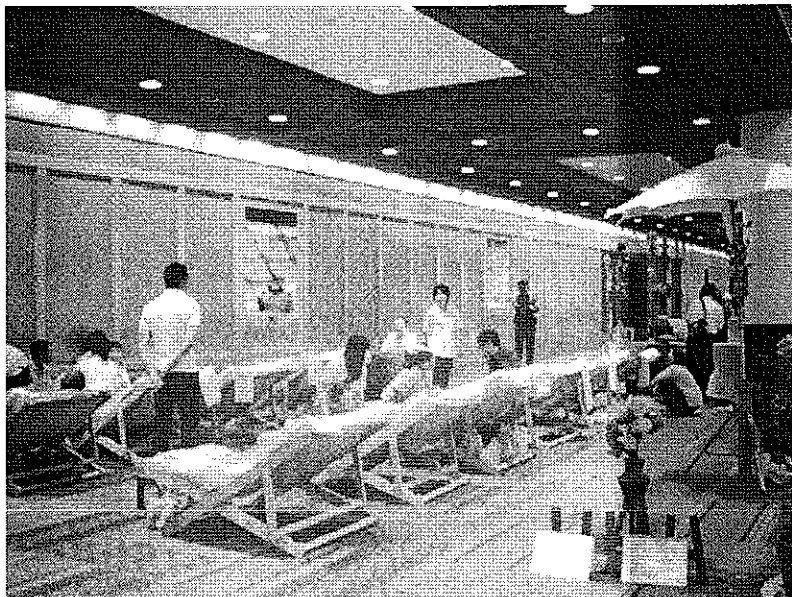


圖 3 會場 Conference Program 及 Poster 展示區



在 Poster 展示區與許須美長官留影

圖 4 會場結合國際行銷將泰式按摩及飾品買賣



(二)本人初步建議，建請參考及相關單位研議。

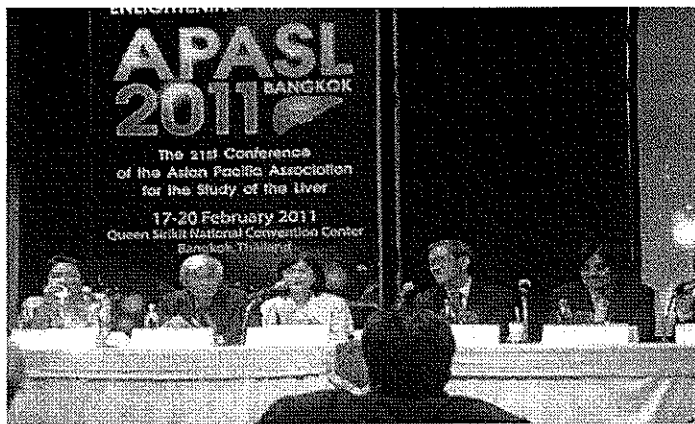
1. 本局協助 2012 年 APASL 會議舉辦事宜初步建議：

- (1) 2012 年 APASL 在台灣舉辦，我國在 B 型肝炎防治上為領頭的地位，值得將台灣經驗分享給各國，提高國際能見度。在 2012 年 APASL 籌備會議初步建議疫苗部分建議可分二大主題。一項為 A 型及 E 型肝炎，另一項則為 B 型及 C 型肝炎。本人初步建議可考量主題為(1)A 型肝炎預防及影響(2)E 型肝炎疫苗發展新興知識。因 E 型疫苗研究目前已進入 phase 3 臨床研究階段，其專家包括 R.Scott(formerly WARUN, Nepal)，其於 New England Journal 發表臨床實驗結果。另中國大陸 J Shih(Xiamen,China)針對 E 型肝炎疫苗疫苗效益及安全有相關研究，惟該部分係國際較新興研究，2011 年會議未提，僅有一些 E 型肝炎流行病學海報資料張貼，未有專門主題討論，故 2012 台灣舉辦時，將可考量商請該等專家來台灣講演 E 型肝炎疫苗新興發展。在 A 型肝炎部分，近年我國研究不多，僅 1999 年黃立民及 2003 年疾病管制局自行研究(許須美等人)，故該部分建議邀請黃立民參加。
- (2)第二項主題則建議B型及C型肝炎評論及挑戰相關議題。在B型肝炎部分建議可進行下列分項主題探討。(1)孕婦第3產程服用抗病毒藥劑包括tenofovir、telbivudine或lamivudine等，俾利降低幼兒帶原感染，該議題為目前新興議題(2)青少年追加疫苗及e陽母親所生幼兒其接種完3劑後無抗體等處理等相關研究及建議。(3)HBIG防治政策之檢討方向探討(4)如何朝向消除B型肝炎策略及挑戰。2011年APASL在B型肝炎疫苗專家，包括Yang Poovorawan(Thailand)及Nancy W. Y. Leung(The Chinese University of Hong Kong)，……等人，未來我國APASL，2012年時將可考量邀請與會，亦可邀請Dr.

Beasley或美國CDC病毒組長官或Professor Michael B. Fallon。

下圖為2011年APASL小兒肝炎專家(左一：Nancy W. Y. Leung；左二：Yang Poovorawan(Thailand)；左三：我國張美惠教授)，當然我國張美惠教授、陳定信教授及李慶雲等人亦可考量為2012APASL會議重要主持人或報告人。

小兒肝炎專家圖



2. 疫苗：

- (1) 幼兒疫苗依接種時程完成及儘速出生 24 小時內接種 B 型肝炎疫苗，亦為國際上推動疫苗建議，也是本局努力方向。雖我國 B 型肝炎疫苗準時接種比率(on schedule rate)相當高(第 3 劑 B 型肝炎於 9 個月完成率高達約 92%)，且在我國預防接種資訊系統(NIIS)，均有催預注等功能，並利用各種宣導來提升家長準時接種之行爲。會議中並提及中國大陸準時接種率仍有待努力，相信我國將比中國大陸 13 億人口更容易提升準時接種完成率。至於在大陸台商幼兒接種完成率是否準時，則是我們更要努力之空間。另外，本年度 ACIP 會議也已討論第一劑 B 型肝炎疫苗推動時程，也決議將原第一劑 2-5 天改爲 2 出生後 24 小時內，以朝向國際建議邁進。
- (2) 因前項提及疫苗完成率及準時接種爲大家關注議題，故使我聯想到我國山地鄉 A 型肝炎疫苗接種完成率一直不甚理想，且 12 個山地鄉縣市執行完成率差益甚大(全國平均約 68%)，雖本局一直瞭解山地鄉外移人口等問題，導

致完成率不甚理想，但值得我們研議採取相關策略，俾利提升 A 型肝炎完成率。

(3)亞洲國家對於 B 型肝炎疫苗接種保護期，仍有討論，有研究指出 B 型肝炎疫苗接種時間長，則 B 型肝炎抗體(anti-HBs)的水準超時，可能下降於保護效價以下(<10MIU/ML)。不過，免疫的記憶免疫注射之後無限期保持完整。對於 anti-HBs 抗體下降的人，仍然防止慢性病之發生。有關接種 3 劑 B 型肝炎疫苗後，於青少年期抗體消失者，雖國際未建議全面接種第 4 劑疫苗，但長期而言，是否有風險，仍需衛生主管機關關注此議題。

3.實驗室:我國應研議加強急性 A、E 型肝炎分型之監測計畫，以協助研判散發型個案間之關係或建立 E 型肝炎人畜傳播之證據。

4.治療：

(1)目前「全民健康保險加強慢性 B 型及 C 型肝炎治療試辦計畫」在小兒部分 Lamivudine 是沒有給付，雖小兒肝功能異常符合的條件應不多，未來，建議將可至「肝癌及肝炎防治委員會」討論，幼兒 Lamivudine 給付，俾利讓小孩慢性肝炎者，如符合治療條件，亦受到全民健康保險之照顧。

(2)國際肝炎治療停藥之理想目標(如 APASL, EASL, AASLD)與目前「加強全民健康保險慢性 B 型及 C 型肝炎治療試辦計畫」之用藥給付期程仍有差異。例如韓國 2010 年 10 月保險給付抗病毒藥劑，Lamivudine、ETV(Entecavir)、Adefovir 等均未定義給付期程，雖我國中央健保局可能有財政及藥物療效等方面考量，未完全符合 APASL、EASL 等或臨近亞洲肝病患者受到較好照顧國家，故建議再研議國際之停藥標準，做出最符合成本效益之停藥標準。

5.政策：




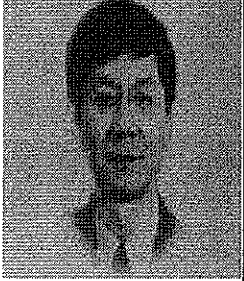
(1)許多先進國家包括美國等推動慢性肝炎管理已多年，台灣在此部分分工上一一直仍有推動及努力空間，如何將肝病十年減半策



略定訂並有足夠人力及經費協助，確實為政府應努力之方向。

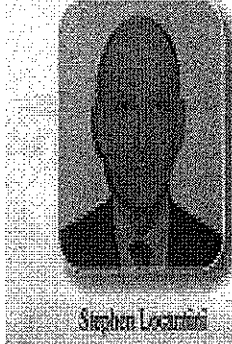
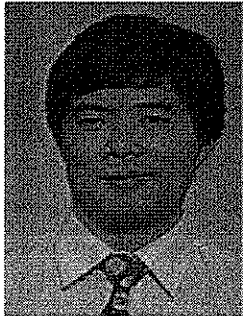

- (2)我國肝癌長期趨勢在過去 10 年由上升轉成持平，其原因為何，是因早期得病已達發病及死亡年齡，是 B 肝及 C 肝分別造成肝癌貢獻各為多少，且肝癌仍位居男性癌症死因第 1 位，女性第 2 位，而臨近國家已逐漸下降，值得政府醒思策略應如何執行。
- (3)肝炎治療、肝癌及肥胖造成 NAFLD(非酒精性脂肪肝)等議題，在研討會有許多報告，值得衛生署持續派人相關業務單位同仁(如中央健康保險局、國民健康局等)與會，以提升各單位對肝炎、肝癌國際觀及新資訊吸取，運用於政策上，才能持續保持我國肝炎方面防治成果。

附錄一：亞太地區重要專家彙整名單

- 各國重要肝炎及肝癌專家(APASL 受邀貴賓、APASL Advisors 或主講者)

國家別/ 地區別	專家名	服務機構(學 校)	其他(曾任重 要職位)	照片
日本 (Japan) /Kyoto	Dr. M Omata	President of Yamanashi Central and Kita Hospitals.	President of the 17 th APASL meeting in Japan.	
香港 (Hong Kong)	(1)Dr. Ching-Lung Lai (2)Nancy W. Y. Leung	(1)Chief of the Gastroenterol ogy and Hepatology Division at the Department of Medicine, Univ ersity of Hong Kong. (2)The Chinese University of Hong Kong	Chair professor of Medicine and Hepatology	 
中國大 陸 (China) /Beijin g	Dr. JD Jia	President of the 20 th APASL meeting in Bangkok		

泰國 (Thailand)	(1) Dr. T Piratvisuth	-President of the 21 ^h APASL meeting in Bangkok. -Vice-Dean AND associate Professor of Medicine at Prince of Songkla University, Hat Yai, Thailand	- President of Liver Society of Thailand	
	(2) Yang Poovorawan	(2) Faculty of Medicine, Chulalongkorn University	(2) Pediatric hepatology Virology	
澳大利亞 (Australia)	(1) Dr. Lawrie Powell	Director, RBWH Centre for the Advancement of Clinical Research		

	(2) DR. stephen locamini	(2)Head of Research & Molecular Development at the Victorian Infectious Disease Reference Laboratory, Australia		 Stephen Locamini
新加坡 (Singapore)	Dr. Seng Gee Lim	Associate Professor, Department of Medicine, Yong Loo Lin School of Medicine, National University of Singapore		
美國 USA/ Texas	Professor Michael B. Fallon	Professor of Medicine, Dan and Lillie Sterling Professor of Gastroenterology	Director, Division of Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, University of Texas Health Science Center Houston	

■ 亞太地區小兒肝膽科專家



亞太地區小兒肝膽科專家留影(亞太地區負責疫苗或小兒主題之專家)

● 近年 APASL Annual Meetings 主席

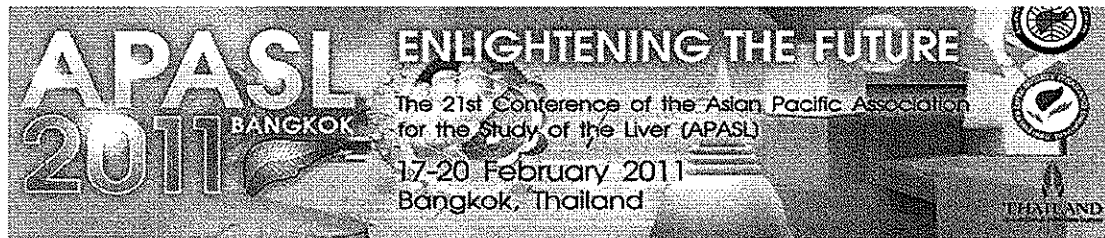
1996 (10th)	Rawalpindi	Dr. SJ Zuberi
1998 (11th)	Perth	Dr. W Reed
2000 (12th)	Fukuoka	Dr. M Yano
2002 (13th)	Taipei	Dr. Yun-Fan Liaw(廖運範)
2004 (14th)	New Delhi	Dr. SK Sarin
2005 (15th)	Bali	Dr. L Lesmana
2006 (16th)	Manila	Dr. J Sollano
2007 (17th)	Kyoto	Dr. M Omata
2008 (18th)	Seoul	Dr. DJ Suh
2009 (19th)	Hong Kong	Dr. GKK Lau
2010 (20th)	Beijing	Dr. JD Jia
2011 (21st)	Thailand	Dr. T Piratvisuth
2012 (22nd)	Taipei	Dr. JH Kao(高嘉宏)

附錄二、研習會議行程簡表

赴泰國曼谷參加公元 2011 年 APASL 亞太肝臟醫學會行程表

日期	工作 日誌	地 點	行 程 內 容
100/02/17	啓程	台北 →曼谷	路程及抵達
100/02/18	報到	曼谷	報到
100/02/18-20	會議	曼谷	國際會議
100/02/21~	返程	曼谷→台北	路程

附錄三 會議 AGENDA



Friday, 18 Feb 2011

07:00-07:50	Early Morning Workshop 01: How to better characterize liver nodules in cirrhosis with new contrast imaging study?	Early Morning Workshop 02: Tips to achieve maximal virological response from CHB treatment	Early Morning Workshop 03: How to manage difficult-to-treat autoimmune hepatitis and overlapping syndrome?	
08:00-09:00	Concurrent Symposium: From liver injury to hepatic fibrosis and portal hypertension	Concurrent Symposium: Controversy and hot topics in hepatitis B immunology	Concurrent Symposium: Modern care for patients with non-alcoholic fatty liver diseases	Concurrent Symposium: Evidence-base medicine in the practice of hepatology
09:00-09:30	Opening Prayer, Ecumenical prayer, Opening of the 21st APASL Conference, Opening of the International Hepatology			
09:30-10:00	Opening Ceremony			
10:00-10:30	Plenary Lecture: Enlightening the future: the control and individualized treatment of chronic hepatitis B			
10:30-11:00	Coffee Break			
10:30-17:00	Poster Viewing and Visit to the Exhibition			
11:00-12:00	Plenary Session 01: Hepatitis B	Plenary Session 02: Hepatitis C	Plenary Session 03: Molecular and Cellular Biology	Plenary Session 04: Others
12:30-14:00	Satellite Symposium - BMS		Satellite Symposium - Novartis	
14:00-15:00	Free Communication 01: Hepatitis B	Free Communication 02: Hepatocellular Carcinoma	Free Communication 03: Basic Science	Free Communication 04: Miscellaneous
14:30-15:00	Coffee Break			
15:00-16:00	15:00-17:00 APASL-AASLD Joint Symposium: Difference in perspectives of liver diseases between Asia-Pacific and Western region	15:00-17:15 APASL-EASL Joint Symposium: New era of diagnosis and management of hepatocellular carcinoma	Concurrent Symposium: Drug resistance in chronic hepatitis B - what's new?	Concurrent Symposium: Hepatocarcinogenesis - genetic pathway, current and future therapy
16:00-17:15			Concurrent Symposium: Hot topics of HBsAg titer in the Asia-Pacific and Europe - An old test revisited	Concurrent Symposium: Metabolic liver diseases in Asia-Pacific region
17:45-19:15	Satellite Symposium - Roche		Satellite Symposium - GSK	
19:30-22:30	Faculty Dinner (by invitation only)			

Saturday, 19 Feb 2011

07:00-07:50	Early Morning Workshop: ACE Inhibitor resistance in CHB: how to prevent and manage?		Early Morning Workshop: The Screening for HCV: what's the best strategy and how?		Early Morning Workshop: The Impact of immunosuppression in liver transplantation	
08:00-09:30	Concurrent Symposium: Personalized medicine for HCV treatment	Concurrent Symposium: Autoimmune liver diseases - non bench to bed side	Concurrent Symposium: General Hepatology Session	Concurrent Symposium: Expert recommendations for HAE/DHA/SH concerning the Eastern and Western Hemis	Concurrent Symposium: Compensy in liver transplantation	APASL International Ascler Club Joint Symposium
09:30-10:00	Coffee Break					
09:30-17:00	Poster Viewing and Visit to the Exhibition					
10:00-10:30	Chairman Lecture: Eliminating the impact of HCV in SBE: a new era of science?	Keynote Lecture 01: Stem cells in liver regeneration	Keynote Lecture 02: Biomarkers in liver transplantation: the A to Z	State-of-the-Art Lecture 01: Current concepts: acute kidney injury, refractory ascites and hyponatremia - to meet the challenge of treating severe complications in cirrhosis		
10:30-11:30	Free Communication 05: Hepatitis C	Free Communication 06: Portal Hypertension	Free Communication 07: Metabolic and Genetic Disease	Free Communication 08: Liver Transplantation and Miscellaneous	Poster Tour of Distinguished & Selected Posters	
11:30-13:00	Satellite Symposium - Gilead			Satellite Symposium - MSD		
13:00-15:00	Emerging Trends Symposium: Emerging trends in the management of liver diseases	Case discussion (CHB & CHC)	Concurrent Symposium: HBe seroconversion - A critical milestone in the clinical course of chronic hepatitis B	Concurrent Symposium: Cutting-edge diagnostic tools in the assessment of hepatic fibrosis, cirrhosis and portal hypertension	Concurrent Symposium: New guidelines in the year 2010 for portal hypertension	
15:00-16:30	Coffee Break					
16:30-17:00	Concurrent Symposium: Controversies in the management of portal hypertension	Concurrent Symposium: Advances in HCV surveillance, diagnosis, staging and treatment	Concurrent Symposium: Emerging hepatitis E and hepatitis B virus infection in special situations	Concurrent Symposium: Hot topics in pediatric liver diseases	Concurrent Symposium: Bridging pre-clinical research and a successful academic career	
17:30-19:00	Satellite Symposium - BMS		Satellite Symposium - Bayer Healthcare		Satellite Symposium - Merz	
19:00-22:00	Conference Dinner					

Sunday, 20 Feb 2011

07:00-07:50	Early Morning Workshop 07: Fibrosis assessment in chronic liver diseases - are we close to the gold standard?	Early Morning Workshop 08: Host genetic and viral response in chronic hepatitis C treatment	Early Morning Workshop 09: The role of angiogenesis in liver cancer and its therapeutic implication	
08:00-09:30	Concurrent Symposium: Large HCC and downstaging - a difficult but challenging task	Concurrent Symposium: Uncommon hepatitis C virus genotypes	07:45-10:00: APASL-Asiahep Joint Symposium	Cost-effectiveness of CHB Rx
09:30-10:00	State of the Art Lecture 02: Angiogenesis in liver diseases	Keynote Lecture 03: Genotypic and genetic diversity of hepatitis B virus		
10:00-10:30	Coffee Break			
10:00-12:30	Poster Viewing and Visit to the Exhibition			
10:30-11:00	State of the Art Lecture 03: Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension: Modern concept of pathogenesis	Special Lecture 03: Risk prediction of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B	Special Lecture 04: The changing trend of global burden of chronic liver diseases	Special Lecture 05: Treatment monitoring of liver cancer by imaging techniques
11:00-11:30	General business meeting			
11:30-13:00	Satellite Symposium - Janssen-Cilag			
13:00-14:00	Editor-in-chiefs' choices of hot topics			
14:00-14:30	Presidential Session and Awarding			
14:30-15:00	Closing Ceremony			

附錄四、詳細節目表

Friday, February 18,

2011

07:00 - Hall G	■ Early-Morning Workshop:	<u>EM01: How to better characterize liver nodules in cirrhosis with new contrast imaging study?</u>
07:50		
07:00 - Hall H	■ Early-Morning Workshop:	<u>EM02: Tips to achieve maximal virological response from CHC treatment</u>
07:50		
07:00 - Hall I	■ Early-Morning Workshop:	<u>EM03: How to manage difficult-to-treat autoimmune hepatitis and overlapping syndrome?</u>
07:50		
08:00 - Hall A & B	■ Concurrent Symposium:	<u>CO1: From liver injury to hepatic fibrosis and portal hypertension</u>
09:00		
08:00 - Hall C	■ Concurrent Symposium:	<u>CO2: Controversy and hot topics in hepatitis B immunology</u>
09:00		
08:00 - Hall D	■ Concurrent Symposium:	<u>CO3: Modern care for patients with non-alcoholic fatty liver diseases</u>
09:00		
08:00 - Hall E	■ Concurrent Symposium:	<u>CO4: Evidence-base medicine in the practice of hepatology</u>
09:00		
09:00 - Hall A & B	■ Okuda Oration:	<u>Pathological diagnosis of early stage hepatocellular carcinoma - Arriving at international consensus</u>
09:30		
09:00 - Poster Area	■ Poster Session:	Poster Session
09:00		
09:30 - Hall A & B	Opening Ceremony:	
10:00		
10:00 - Hall A & B	■ Presidential Lecture:	<u>Enlightening the future: the coming era of individualized treatment of chronic hepatitis B</u>
10:30		
11:00 - Hall A	■ Plenary Session:	<u>PS01: Hepatitis B</u>
12:00		
11:00 - Hall B	■ Plenary Session:	<u>PS02: Hepatitis C</u>
12:00		
11:00 - Hall C	■ Plenary Session:	<u>PS03: Molecular and Cellular Biology</u>
12:00		
11:00 - Hall D	■ Plenary Session:	<u>PS04: Others</u>
12:00		
12:30 - Hall A	■ Satellite Symposium:	<u>SS05: Satellite Symposium - BMS</u>

14:00			
12:30 - Hall B	☞ Satellite Symposium:	SS06: Satellite Symposium - Novartis	
14:00			
14:00 - Hall E	☞ Free Paper Presentation:	<u>FC01: Hepatitis B</u>	
15:00			
14:00 - Hall F	☞ Free Paper Presentation:	<u>FC02: Hepatocellular Carcinoma</u>	
15:00			
14:00 - Hall H	☞ Free Paper Presentation:	<u>FC04: Miscellaneous</u>	
15:00			
14:00 - Hall I	☞ Free Paper Presentation:	<u>FC03: Basic Science</u>	
15:00			
14:00 - Poster Area	Poster Tour 01:	<u>Poster tour of distinguished and selected posters</u>	
15:00			
15:00 - Hall A	☞ Joint Symposium:	<u>APASL-AASLD Joint Symposium: Difference in perspectives of liver diseases between Asia-Pacific and Western region</u>	
17:15			
15:00 - Hall B	☞ Joint Symposium:	<u>APASL-EASL Joint Symposium: New era of diagnosis and management of hepatocellular carcinoma</u>	
17:00			
15:00 - Hall C	☞ Concurrent Symposium:	<u>CO5: Drug resistance in chronic hepatitis B - what's new?</u>	
16:00			
15:00 - Hall D	☞ Concurrent Symposium:	<u>CO6: Hepatocarcinogenesis - genetic pathway, current and future therapy</u>	
16:00			
16:00 - Hall C	☞ Concurrent Symposium:	<u>CO7: Hot topics of HBsAg titer in the Asia-Pacifics and Europe - 'An old test revisit'</u>	
17:00			
16:00 - Hall D	☞ Concurrent Symposium:	<u>CO8: Metabolic liver diseases in Asia-Pacific</u>	
17:00			
17:45 - Hall A	☞ Satellite Symposium:	SS07: Satellite Symposium - Roche	
19:15			
17:45 - Hall B	☞ Satellite Symposium:	SS08: Satellite Symposium - GSK	
19:15			
19:15 - Four Seasons	☞ Social Event:	Faculty Dinner	
22:00	Hotel Bangkok		

Saturday, February

19, 2011

07:00 - Hall G	☞ Early-Morning Workshop:	<u>EM04: Antiviral resistance in CHB: How to prevent and manage?</u>
----------------	---------------------------	--

07:50			
07:00 - Hall H	■ Early-Morning Workshop:	<u>EM05: Screening for HCC — What is the best strategy and tool?</u>	
07:50			
07:00 - Hall I	■ Early-Morning Workshop:	<u>EM06: Individualized immunosuppression in liver transplantation</u>	
07:50			
08:00 - Hall A	■ Concurrent Symposium:	<u>C09: Personalized medicine for HCV treatment</u>	
09:20			
08:00 - Hall B	■ Concurrent Symposium:	<u>C10: Autoimmune liver diseases — from bench to bed-side</u>	
09:20			
08:00 - Hall C	■ Concurrent Symposium:	<u>C11: General hepatology session</u>	
09:20			
08:00 - Hall D	■ Concurrent Symposium:	<u>C12: Expert Recommendations for NAFDL/NASH: Confronting the Eastern and Western Views</u>	
09:20			
08:00 - Hall E	■ Concurrent Symposium:	<u>C13: Controversy in liver transplantation</u>	
09:20			
08:00 - Hall F	■ Joint Symposium:	<u>APASL-International Ascites Club Joint Symposium: Hyponatremia: pathophysiology and management</u>	
09:30			
09:00 - Poster Area	■ Poster Session:	Poster Session	
09:00			
10:00 - Hall A	■ Chainuvti Lecture:	<u>Eliminating the chance of HCC in CHB patients: Fact or fiction?</u>	
10:30			
10:00 - Hall B	■ Keynote Lecture:	<u>KL01: Stem cells in liver carcinogenesis</u>	
10:30			
10:00 - Hall C	■ Keynote Lecture:	<u>KL02: Future perspective of liver transplantation in Asia-Pacific</u>	
10:30			
10:00 - Hall D	■ State-of-the-Art Lecture:	<u>SA01: Current concepts: acute kidney injury, refractory ascites and hyponatremia - to meet the challenge of treating severe complications in cirrhosis</u>	
10:30			
10:30 - Hall E	■ Free Paper Presentation:	<u>FC05: Hepatitis C</u>	
11:30			
10:30 - Hall F	■ Free Paper Presentation:	<u>FC06: Portal Hypertension</u>	
11:30			
10:30 - Hall H	■ Free Paper Presentation:	<u>FC07: Metabolic and Genetic Disease</u>	
11:30			
10:30 - Hall I	■ Free Paper Presentation:	<u>FC08: Liver transplantation & Miscellaneous</u>	

11:30			
10:30 -	Poster Area	Poster Tour 02:	<u>Poster tour of distinguished and selected posters</u>
11:30			
11:30 -	Hall A	Satellite Symposium:	SS10: Satellite Symposium - MSD
13:00			
11:30 -	Hall B	Satellite Symposium:	SS09: Satellite Symposium - Gilead
13:00			
13:00 -	Hall A	Emerging Trends Symposium:	<u>Emerging trends in the management of liver diseases</u>
15:05			
13:00 -	Hall B	Case Discussion:	<u>Case Discussion (CHB & CHC)</u>
15:00			
13:00 -	Hall C	Concurrent Symposium:	<u>C14: HBe seroconversion - A critical milestone in the clinical course of chronic hepatitis B</u>
14:20			
13:00 -	Hall D	Concurrent Symposium:	<u>C15: Cutting-edge diagnostic tools in the assessment of hepatic fibrosis and portal hypertension</u>
14:30			
13:00 -	Hall E	Concurrent Symposium:	<u>C23: New guidelines in the year 2010 for portal hypertension</u>
15:00			
15:30 -	Hall A	Concurrent Symposium:	<u>C16: Controversies in the management of portal hypertension</u>
16:50			
15:30 -	Hall B	Concurrent Symposium:	<u>C17: Advances in HCC surveillance, diagnosis, staging and treatment</u>
16:50			
15:30 -	Hall C	Concurrent Symposium:	<u>C18: Emerging hepatitis B and hepatitis E virus infection in special situations</u>
16:50			
15:30 -	Hall D	Concurrent Symposium:	<u>C19: Hot topics in pediatric liver diseases</u>
16:50			
15:30 -	Hall E	Concurrent Symposium:	<u>C20: Bridging productive research and a successful academic career</u>
16:50			
17:30 -	Hall A	Satellite Symposium:	SS11: Satellite Symposium - BMS
19:00			
17:30 -	Hall C	Satellite Symposium:	SS12: Satellite Symposium - Bayer HealthCare
19:00			
17:30 -	Hall D	Satellite Symposium:	SS13: Satellite Symposium - Merz Pharmaceuticals
19:00			
19:00 -	Royal Navy	Social Event:	Conference Dinner
22:00	Hall		

Sunday, February 20,

2011

07:00 - Hall G	Early-Morning Workshop:	<u>EM07: Fibrosis assessment in chronic liver diseases - are we close to the gold standard?</u>
07:50		
07:00 - Hall H	Early-Morning Workshop:	<u>EM08: Host genetic and viral response in chronic hepatitis C treatment</u>
07:50		
07:00 - Hall I	Early-Morning Workshop:	<u>EM09: The role of angiogenesis in liver cancer and its therapeutic implication</u>
07:50		
07:45 - Hall C	Joint Symposium:	<u>APASL-AsiaHep Joint Symposium: Issues in the treatment of chronic viral hepatitis</u>
10:00		
08:00 - Hall A	Concurrent Symposium:	<u>C21: Large HCC and downstaging - a difficult but challenging task</u>
09:20		
08:00 - Hall B	Concurrent Symposium:	<u>C22: Uncommon hepatitis C virus genotypes</u>
09:00		
08:00 - Hall D	Cost-effectiveness Workshop:	<u>Consensus parameters for cost effective studies in hepatitis B treatment</u>
10:00		
09:00 - Poster Area	Poster Session:	Poster Session
09:00		
09:30 - Hall A	State-of-the-Art Lecture:	<u>SA02: Angiogenesis in liver diseases</u>
10:00		
09:30 - Hall B	Keynote Lecture:	<u>KL03: Geographic and genetic diversity of hepatitis B virus</u>
10:00		
10:30 - Hall A	State-of-the-Art Lecture:	<u>SA03: Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension: Modern concept of pathogenesis</u>
11:00		
10:30 - Hall B	Special Lecture:	<u>S03: Risk prediction of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B</u>
11:00		
10:30 - Hall C	Special Lecture:	<u>S04: The changing trend of global burden of chronic liver diseases</u>
11:00		
10:30 - Hall D	Special Lecture:	<u>S05: Treatment Monitoring of Liver Cancer by Imaging Techniques</u>
11:00		
11:00 - Hall A	General Business Meeting:	
11:30		
11:30 - Hall D	Satellite Symposium:	SS14: Satellite Symposium - Janssen-Cilag
13:00		

13:00 - Hall A The Highlight of Hepatology: Editor-in-chiefs' choices of hot topics
14:00
14:00 - Hall A Presidential Session and Awarding:
14:30
14:30 - Hall A Closing Ceremony:
15:00

