

■ 醫學專欄

潛在性B型肝炎

高雄榮民總醫院 胃腸科 蔡維倫醫師

歷史回顧及定義：

B型肝炎表面抗原一般被認為是診斷B型肝炎感染最重要的血清標記，B型肝炎抗核心抗體(HBc-IgG)則代表過去曾經有過B型肝炎的感染。1978年，Hoffnagle等學者發現接受表面抗原陰性，但抗核心抗體IgG陽性之血液輸血病患，會產生临床上明顯的B型肝炎感染。這是早期發現潛在性B型肝炎存在的證據。潛在性B型肝炎的定義是在B型肝炎表面抗原陰性的病患的肝組織或血清中，經較敏感的nested PCR的方法檢測，可發現有B型肝炎病毒DNA之存在。

該如何診斷？

潛在性B型肝炎之B型肝炎DNA量均較低，血液中約 10^{2-3} copies/ml，肝臟中約0.01-0.1 copies per liver cell，肝臟中發現DNA的機會較血清中高。嚴

格的潛在性B型肝炎的診斷必須要至少從不同DNA片斷之兩組Primers為陽性。

潛在性B型肝炎的盛行率？

在B型肝炎的流行區，潛在性B型肝炎在捐血者的盛行率約7-19%，但在非B型肝炎的流行區，潛在性B型肝炎的盛行率約0-9%，B型肝炎血清標記(HBc IgG)陽性者，潛在性B型肝炎的盛行率較高，在C型肝炎、慢性肝炎、肝硬化、肝癌之病患，潛在性B型肝炎的盛行率也較高。

潛在性B型肝炎的臨床相關性：

(1) 潛在性B型肝炎的傳染

潛在性B型肝炎可能是輸血造成B型肝炎感染的原因，潛在性B型肝炎也可能在器官移植造成B型肝炎的感染，潛在性B型肝炎在腎臟或心臟

移植區或感染機會較少，但在肝臟移植時，約有17-94%之表面抗原陰性/HBc-IgG陽性之捐肝者，會將B型肝炎傳染到受贈者。在B型肝炎血清學標記均為陰性者，造成B型肝炎傳染的機會則相當低。

(II) 潛在性B型肝炎和慢性肝病的關係

潛在性B型肝炎的致病角色目前仍不甚清楚，經急性肝炎而自己緩解之病患，B型肝炎病毒可能會在體內持續存在數十年，病患可能會有正常之肝功能也無臨床上明顯之肝病，而肝臟之病理組織可能會有輕微的壞死發炎變化。潛在性B型肝炎在肝硬化及肝癌病患較肝臟只有輕微發生之病患常見。合併B型及C型肝炎感染會造成更嚴重的肝臟發炎，並加速肝硬化的產生，且這兩種病毒的產生肝癌的能力會有加成及協同的效應。

因B型及C型肝炎之傳染途徑相似，C型肝炎併潛在性B型肝炎之比率也很高，約為10-87%。B型肝炎DNA的陽性率再HBC-IgG陽性較陰性者高，在與C型肝炎相關之慢性肝病的陽性也高於與C型肝炎無相關者，潛在性B型肝炎對慢性C型肝炎之影響，目前仍有爭議。在一些研究發現，在慢性C型肝炎可能會有較高的ALT，及較嚴重的組織學活動性。潛在性B型肝炎會加速慢性C型肝炎病

患肝病之進展，產生肝硬化的機會也會增加，潛在性B型肝炎是否會影響C型肝炎病患接受抗病毒藥物治療之反應，目前仍有爭議，不過，根據高雄榮總的研究，合併潛在性B型肝炎感染者，並不影響C型肝炎病患接受抗病毒藥物治療(Pegylated interferon+ribavirin)之持續性病毒學反應(Sustained virologic response)。潛在性B型肝炎對慢性C型肝炎之預後影響可能需要更多的前瞻性研究，以提供更多的紀錄。過去有一些報告發現潛在性B型肝炎和一些原因不明的慢性肝病的肝纖維化或肝硬化的程度有關。明顯的B型肝炎的感染可在一些病患身上以持續一般相當長的時間，在這段過程中對肝臟已經造成了一些傷害，慢慢表面抗原消失後，慢性肝病後仍然不會太好。

(III) 潛在性B型肝炎和肝癌的關係

約有5-60%的肝癌合併潛在性B型肝炎感染，過去有較多的研究發現潛在性B型肝炎是肝癌產生的危險因素，不管病患之前是否合併C型肝炎感染，酗酒或其他原因不明的慢性肝病。和潛在性B型肝炎之慢性C型肝炎病患產生肝癌之時間可能會提前，甚至在肝硬化發生之前便有肝癌的產生，除了C型肝炎的活動性外，B型肝炎病毒的嵌入也是重要的原因。高雄榮總的研究也發現，合併C型肝炎之

肝癌病患181人中，以nested PCR方法檢測血清檢體，合併潛在性B型肝炎感染者，有37人(20.4%)，可見在C型肝炎之肝癌病患中，潛在性B型肝炎感染之重要性並不容忽視。

結論：

潛在性B型肝炎的重要性有時會受到輕忽，在一些B型肝炎表面抗原陰性的慢性肝病、肝硬化或肝癌的病患體內，常會有潛在性B型肝炎的存在。潛在性B型肝炎在臨床上的重要性，仍有待更多的前瞻性及長期追蹤的研究給予我們更進一步的了解。

References:

1. Brechot C, Thiers V, Kremsdorf D, Nalpas B, Pol S, Paterlini-Brechot P. Persistent hepatitis B virus infection in subjects without surface antigen: clinical significant or purely "occult" ? *Hepatology* 2001;34:194-203.
2. Raimondo G, Pollicino T, Cacciola I, Squadrito G.. Occult hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2007;46:160-70
3. Hollinger FB, Sood G. Occult hepatitis B virus infection: a covert operation. *J Viral Hepat.* 2010 Jan;17(1):1-15.
4. Cacciola I, Pollicino T, Squadrito G, Cerenzia G, Orlando ME, Raimondo G.. occult hepatitis B virus infection in patients with chronic hepatitis C liver disease. *N Engl J Med* 1999;341:22-6
5. Kao JH. Chen PJ. Lai MY. Chen DS. Occult hepatitis B virus infection and clinical outcomes of patients with chronic hepatitis C. *J Clin Microbiol* 2002;40:4068-71.
6. Marrero JA, Lok ASF. Occult hepatitis B virus infection in patients with hepatocellular carcinoma: innocent bystander, cofactor, or culprit? *Gastroenterology* 2004;126:347-50.