

# 慢性 B 型肝炎的抗病毒治療

## Antiviral Therapy in Chronic Hepatitis B

長庚紀念醫院 肝病研究中心

簡榮南醫師

核苷酸同質物用來治療慢性 B 型肝炎已有二十年了，在第一代的藥物中，acyclovir、zidovudine、ganciclovir、ribavirin、didanosine 及 zalcitabine 對病毒的抑制作用有限，更有不能忍受的副作用，而 adenine arabinoside (Ara-A) 及水溶性高的衍生物 Ara-AMP 是 HBV DNA 的強力抑制劑，目前認為單獨使用的時間夠長的話可能會有效，可惜 Ara-A 或 Ara-AMP 使用超過一個月，神經肌肉毒性的發生率太高，在美國此藥已禁止於人體使用。在第二代的核苷酸同質物中，fialuridine 是一種強的 HBV DNA 抑制劑，但是在服用超過二個月後，容易有粒腺體功能異常而引起全身多器官嚴重的毒性，目前已經停用。

**Lobucavir** 是 guanosine 的同質物，對很多病毒有抑制作用，在最近的一個 81 位病人的研究報告中，可知在服用 200 至 800mg 的 lobucavir 12 星期後，可以有效的抑制  $10^3 \sim 10^4$  的 HBV DNA，其中在服用 200mg 的這組，68% 的病人血清中 HBV DNA 偵測不到，並有 23% 的病人產生 HBeAg 的陰轉，其療效與劑量成反比，治療中病人可能會有厭食、頭暈及腹痛等不適，然因在動物實驗中，長期服用有用腫瘤的產生，因此已停止了本藥大規模的第三期人體試驗。

**Famciclovir** 是口服型式的 penciclovir，是 acyclic guanine 的衍生物，可以抑制 HBV DNA 聚合酶，初步的研究顯示，每天給予三次 500mg 的 famciclovir，可以有效的抑制 HBV DNA，但僅有少數病人產生 HBeAg 陰轉，若與 lamivudine 相比，famciclovir 的抑制力顯然較差些，而服用 famciclovir 一樣會引起 HBV DNA 聚合酶的胺基酸序列 528 處發生突變，因此此藥的吸引力較差。

**Adefovir** 是 adenine nucleotide 的同質物，有廣泛的病毒抑制作用，研究顯示 adefovir 可當為單一藥物第一線的治療用藥，在二個第二期的人體試驗中，每天給予 30mg 或者更高劑

量的 adefovir，在服用 12 星期後可以降低  $10^4$  HBV DNA，並且有 20 至 27% 的病人產生 HBeAg 陰轉，病人對 adefovir 的耐受性良好，但是在服用每天 30mg 或更高劑量的病人曾有腎臟損傷的報告，宜小心使用，現在此藥正在進行大規模的第三期人體試驗。

**Lamivudine** (2',3'dideoxy-3'-thiacytidine，簡稱 3TC)，是 cytidine 的同質物，原本是用來治療愛滋病，此藥可以很快的抑制 B 型肝炎病毒的繁殖，而且口服方便，沒有副作用。在了解此藥的作用機制之前，應要了解 B 型肝炎病毒在肝細胞之生活史，B 型肝炎病毒的 DNA 是不完整的雙股 DNA (incomplete double strand)，當病毒感染肝細胞後，病毒會從細胞質移到細胞核，在核內病毒會靠自己的酵素 (DNA polymerase) 結合成為完整的共價雙股 DNA，此時合成的新 DNA 稱為 cccDNA，並以此為病毒的複製模板，會經由轉錄 (transcription) 作用製造出 RNA 的中間物，也會經轉譯 (translation) 作用而製造出病毒的蛋白質，如 e 抗原、c 抗原、DNA polymerase、s 抗原等。RNA 中間物會移至細胞質，靠著反轉錄酶 (reverse transcriptase) 作用而成 DNA，病毒在反轉錄完成後會由 negative strand DNA 轉成 positive strand DNA，再經 HBsAg 包裹 (package) 後，從 endoplasmic reticulum 系統脫離肝細胞而完成整個生活史。在形成 positive strand DNA 時，一方面要經由 HBsAg 包裹，而由肝細胞分泌出去，另一方會促進細胞核內 cccDNA 的增殖，只要生活史持續進行，此 cccDNA 會一直被製造，所以我們的治療重點是根除 cccDNA，才是治本的方法。而 lamivudine 即作用在反轉錄酶上，使病毒的反轉錄作用停止，因而在服藥一星期後血清內很快就測不到或僅剩微量的 HBV DNA，但常常肝細胞內的 cccDNA 仍存在，若是病毒轉譯功能也被阻斷的情況下，如病人發生 HBeAg 陽轉陰，我們才能說 cccDNA 已被完全根除，治療才算成功。

在亞洲地區三個國家七個醫學中心針對 358 慢性 B 型肝炎病人的 Lamivudine 治療的研究指出，治療一年可以有 16% 的 HBeAg 及 HBV-DNA 的清除率，16% 的病毒廓清率顯然偏低，我們進一步去探討治療前的各項臨床因子與病毒廓清的關係，發現若是病人治療前的 ALT 值的高低與病毒的清除有很強的相關，治療前之 ALT 值若高於正常值上限的五倍，則病毒的廓清率更可高達 64%，相對於對照組的 16%，有很明顯的差異，有了這樣的發現後，我們便開始對慢性 B 型肝炎合併急性發作的患者展開 lamivudine 治療的實驗研究，初步的結果顯示服用 lamivudine 半年，HBeAg 及 HBV-DNA 的清除率更可高達 70%。這結果給予臨床醫師一

項很大的鼓舞，病人一旦產生 HBeAg 的陰轉，在西方的報告，其停藥後的復發率較低，東方包括韓國及本地的報告，半年內約有 30% 的復發率。

Lamivudine 也可用來治療核前突變種 (precore mutants) 的病人，西方的研究顯示使用 lamivudine 治療 6 個月至 1 年後，可以達到 70% 的 ALT 正常及 HBV DNA 的清除率，但是停藥後半年後療效持續者僅 11%，這關鍵乃在於肝細胞內的 cccDNA 沒有被清除的關係。而我們的研究則選擇治療前 ALT 值高於 200U/L 者，治療 6 個月有 90% 的療效，停藥後半年仍有 67% 的持續療效，顯然治療前血清 ALT 值是關鍵。由於前核突變種的病人沒辦法製造 e 抗原，所以我們沒有辦法似野生種病毒感染一般，臨床上以 HBeAg 的清除來當指標，以檢測 cccDNA 是否被完全清除，但短期服用 lamivudine 在停藥後，還是有可能復發，長期使用又有抗藥性菌株的問題，所以不能一直持續給予 lamivudine，若以野生種的治療經驗來判斷突變種病毒的治療何時該停藥，則可以選擇治療前 ALT 值 > 200U/L 的病人治療，且在治療後第 6 至 9 個月時判斷應否停藥。

### **Lamivudine 的抗藥性**

病毒對於藥物攻擊不會束手就擒，會經由突變而產生具有抗藥性 (resistance) 之變種。病毒在的反轉錄過程會產生反轉錄酶的突變，讓藥失去效力，第一種突變常發生在胺基酸序列 552 處 (YMDD)，由 methionine 變成 valium (YVDD)。此種突變常同時在胺基酸 528 處發生 leucine 變成 methionine 的突變，第二種突變則在胺基酸序列 552 處由 methionine 變成 isoleucine (YIDD)。lamivudine 服用越久則突變率越高，第一年的發生率為 14%，第二年為 38%，第三年則為 53%。突變後新的病毒株有可能會成為毒殺型淋巴球攻擊的目標，臨床上因而產生似急性肝炎的發作，我們對 32 位因服用 lamivudine 治療而產生突變種的病人，在追蹤 18 個月時約有 40% 的病人會產生「急性發作」，雖然在急性發作後的 6 個月會有 75% 的病人 HBeAg 的陽轉陰，可是仍有 15% 的病人會因此而發生肝臟代償失全，其中有一位病人有重度黃疸、二位有凝血酶原時間延長等症狀，但幸好沒有病人發生肝昏迷、腹水、及死亡。一旦病毒產生突變後 (對人體是一項新的挑戰)，人體內毒殺型淋巴球會攻擊病毒，導致急性發作，雖然有 75% 的病人會因而清除突變病毒，但是有 15% 的病人會發生肝臟代償失全，這個代價太高了！所以 lamivudine 的治療絕不能像降高血壓藥物一樣長期服用，因此我們建議

在肝功能高於正常值上限的五倍時開始服用 lamivudine，服用後約 6~9 個月後必須考慮停藥，如此一則可以達到治療目的，另一則可無抗藥之虞。

## **結論**

目前對於慢性 B 型肝炎的抗病毒治療發展相當快速，至目前為止，口服的 lamivudine 對病毒的抑制作用快速而且安全，某些病人還會產生 HBeAg 陰轉，可惜的是長期間使用會有抗藥性之虞。所以治療的療程不宜過久，其他有幾種新的抗病毒藥物則仍在研究階段，另外多種核苷酸同質物的聯合使用，可能可以達到最佳的療效，及延緩抗藥性的產生，唯應等進一步研究結果出爐才可以下定論。