

慢性 B 型肝炎患者之診斷、追蹤與治療

楊培銘
台大醫院 內科

在 B 型肝炎疫苗全面推廣（民國 73 年 8 月）之前，台灣地區是全世界 B 型肝炎盛行地區之一，成年人中約 15%~20% 為慢性 B 型肝炎病毒感染者，換言之，全台灣約有三百萬慢性 B 型肝炎病毒感染者。因此，目前執業的醫師，隨時會面對慢性 B 型肝炎病毒感染之患者，其診斷、追蹤與治療之原則當然是必需知道的。

一、診斷之原則

1. 確立診斷：

血中 HBsAg 呈陽性，且持續達六個月以上，即為慢性 B 型肝炎病毒感染。

2. 初步後續檢查：

A. 血液學檢查

- a. 生化學：Albumin, Bilirubin (total), ALT, AST (瞭解肝發炎及肝臟功能之狀態)
- b. 病毒學：HBeAg, Anti-HBe (瞭解 B 型肝炎病毒之複製情況)
必要時，得驗 HBV DNA, Anti-HDV, Anti-HCV
- c. α -fetoprotein (AFP)

B. 超音波檢查 (瞭解肝硬化之有無，肝細胞癌是否出現)

C. 肝生檢 (liver biopsy)

必要時為之，如：排除脂肪肝之可能性，確定肝內纖維化之程度

3. 應注意之各種狀況：

A. 血清 ALT 值之高低

- a. 正常，或雖不正常但在正常值上限 2 倍以內
- b. 在正常值上限之 2~5 倍中
- c. 超過正常值上限 5 倍以上

B. 血清 Bilirubin (total) 之數值

a. 若其數值超過正常值上限，應瞭解：

- (i) 是否為 Gilbert's syndrome 等情況
- (ii) 是否有 hemolysis
- (iii) 是否有 obstructive jaundice 或 cholestasis 之情況

此時，除了重覆檢驗 total bilirubin 之外，必需加測 direct bilirubin, alkaline phosphatase (ALP) 及 γ -glutamyl transpeptidase (γ -GT)。必

要時，再安排腹部超音波檢查以排除 obstructive jaundice 之可能性。

- b. 若懷疑是 hepatic decompensation，則應加測 Prothrombin time (PT)。並注意 Child's score 之狀況(包含血清 Albumin 及 Bilirubin 數值，Prothrombin time，以及臨床上是否出現 hepatic encephalopathy、ascites 及其控制之難易度)。

C. 血清 HBeAg 及 Anti-HBe 之結果

若 HBeAg(-), Anti-HBe(+), 但血清 ALT 值持續或經常超過正常值上限 2 倍以上，則應排除其它肝炎之病因，如：用藥病史、喝酒狀況、抽血檢驗 HBV DNA, Anti-HDV, Anti-HCV 等。

D. 血清 AFP 數值

若 AFP 值異常升高，應瞭解：

- a. ALT 值是否同時明顯升高，若是，其後是否亦同時下降
- b. 安排腹部超音波檢查，排除肝細胞癌或其它肝內惡性腫瘤之可能性
- c. 若非 a 非 b，但 AFP 值持續升高，亦需排除生殖器官惡性腫瘤之可能性。必要時，需安排腹部電腦斷層攝影

E. 腹部超音波檢查之結果

- a. normal
- b. parenchymal liver disease
- c. cirrhosis
- d. fatty liver
- e. hepatic tumor

二、追蹤之規範

1. HBeAg (+)之患者

A. 血清 AST 及 ALT

- a. 若 AST 及 ALT 值正常，每 3 個月追蹤一次
- b. 若 AST 及 ALT 值異常上升，每 1~3 個月追蹤一次

B. 血清 Albumin 及 Bilirubin (total)

視狀況每 1~3 個月追蹤一次

若有 hepatic decompensation 之可能性時，可密切追蹤

C. 血清 AFP 及腹部超音波檢查：

- a. 若有 parenchymal liver disease 或 cirrhosis，每 3~6 個月追蹤一次
- b. 若無 parenchymal liver disease 及 cirrhosis，每 6~12 個月追蹤一次

D. 血清 HBeAg / Anti-HBe 之追蹤檢查時機

- a. 若 HBeAg (+)而 ALT 值持續異常，不必追蹤檢查 HBeAg
 - b. 若 HBeAg (+)而 ALT 值由異常變成正常，則可檢查 HBeAg；若轉變成 HBeAg (-)，則可再驗 Anti-HBe
2. HBeAg (-), Anti-HBe (+)之患者
 - A. 肝功能檢查各項皆正常，且腹部超音波檢查亦正常時
血清 Albumin, Bilirubin (total), AST, ALT, 及 AFP 每 6 個月追蹤一次
腹部超音波檢查每 12 個月追蹤一次
若 ALT 值又異常升高時，應檢驗 HBeAg，必要時可驗 HBV DNA, Anti-HCV, Anti-HDV
 - B. 肝功能檢查各項皆正常，但腹部超音波檢查呈現 parenchymal liver disease 或 cirrhosis 時
血清 Albumin, Bilirubin (total), AST, ALT, AFP，以及腹部超音波檢查每 6 個月追蹤一次。
若 ALT 值又異常升高時，應檢驗 HBeAg，必要時可驗 HBV DNA, Anti-HCV, Anti-HDV
 - C. 血清 ALT 值超過正常上限 2 倍以上，且 HBV DNA (+)時
其追蹤模式同 HBeAg (+)之患者

三、治療之目前共識

1. 何時應考慮治療
 - A. 血清 HBeAg (+)或 HBeAg (-) /HBV DNA (+)，且 ALT 值持續或經常維持在正常上限 2 倍以上
 - B. 排除脂肪肝之可能性（必要時，要行肝生檢）
2. 治療成功之指標
 - A. 血清 HBeAg 陰轉為 Anti-HBe，或 HBV DNA 由 (+) 變成 (-)
 - B. 血清 ALT 值回復正常
 - C. 停藥後，A 和 B 之情形至少維持半年以上
3. 治療藥物之選擇
 - A. 目前較具一定療效且已在台灣上市的藥物為 α -Interferon 及 Lamivudine
 - B. 療效尚未完全確定，亦尚未在台灣上市者為 Thymosin α 1
 - C. Recombinant α 2-Interferon 之使用
 - a. 肌肉注射，每次 500~600 萬單位，每週三次，為期 4~6 個月
 - b. 若治療前之 ALT 值超過正常值上限 3 倍以上，其成功率為 35% 左右
 - D. Lamivudine 之使用
 - a. 口服，每天 100 mg
 - b. 若治療前之 ALT 值超過正常值上限 5 倍以上，連續服藥九個月

後，其血清 HBeAg 陰轉為 Anti-HBe 且 ALT 值回復正常之機率約 64%，惟停藥後半年內，其中有 50% 左右患者之 HBeAg 會再變回陽性，ALT 值又異常升高，故在停藥後半年時所估計之成功率約為 30% 左右

- E. 以目前之資料觀之，Recombinant $\alpha 2$ -Interferon 與 Lamivudine 之治療成功率相差不多。但 Lamivudine 可口服，副作用少，且花費金額較少，故較為病人所接受。若將 Lamivudine 之療程延長至一年或再長一點，其成功率應可再提升
4. 何時停藥
- A. $\alpha 2$ -Interferon 一般療程為 4~6 個月
 - B. Lamivudine 療程至少 9 個月，最好 12 個月
5. 特殊情況用藥
- A. 已出現 hepatic decompensation 時，應儘快使用 Lamivudine，不可用 Interferon
 - B. 器官移植後之慢性 B 型肝炎病毒感染者，若 ALT 值明顯上升，且 HBV DNA 之量又升高時，應儘快用 Lamivudine，不可用 Interferon
 - C. 有自體免疫性甲狀腺疾病或有憂鬱病史者，或是週邊血液中 WBC 及 platelet 數目太低者，應使用 Lamivudine，不可用 Interferon
 - D. 腎功能有缺損者，使用 Lamivudine 時應依其 Ccr 值調整劑量