

# 慢性 C 型肝炎以干擾素合併 Ribavirin 治療持續病毒反應的預測因子

王元耀 李全謨 盧勝男 洪肇宏 王景弘 董宏達 張簡吉幸

高雄長庚醫院 肝膽胃腸科系

## 摘 要

慢性 C 型肝炎病毒 (HCV) 感染可能逐漸產生較嚴重的疾病如肝硬化及肝癌。目前對於慢性 C 型肝炎標準的治療為並用干擾素及 ribavirin 的合併療法。合併療法的療效雖然較單一療法高，但反應仍不盡理想，且費用所需不菲。因此，治療預後預測因子相對顯得重要。本研究即對治療預後預測因子進行探討。共有 54 位慢性 C 型肝炎病人 (22 位女性，32 位男性；平均年齡  $47.2 \pm 14.2$  歲) 接受為期 24 週的合併療法，使用藥物為干擾素  $\alpha$ -2b，每週皮下注射 3 次，每次 300 萬單位；及每日口服 ribavirin，劑量介於 1000 mg 至 1200 mg 之間。治療結束之後，病人都再追蹤半年以上。治療的目標為在結束治療 24 週後，血清中的 C 型肝炎病毒核糖核酸 (HCV RNA) 仍呈陰性，即所謂的持續反應 (sustained response, SR)。共 47 人完成治療及追蹤。其中 35 人達成 SR。以 Intention-to-treat 模式分析，SR 的比例為 64.8% (35/54)。以 per protocol 模式分析，SR 的比例為 74.5% (35/47)。單變項分析顯示，基因型及治療前之血清 HCV RNA 濃度與治療結果有關。多變項分析顯示，基因型為最有意義的預後預測因子。以 Intention-to-treat 模式分析，非基因型 1 的慢性 C 型肝炎患者達到 SR 的比例為 95.5% (21/22)，而基因型 1 的病人達到 SR 的比例只有 43.8% (14/32)。這結果將有助於我們在未來的治療中，對病人做更好的篩選。

關鍵詞：慢性 C 型肝炎 (Chronic hepatitis C)

干擾素 (Interferon)

Ribavirin (Ribavirin)

預測因子 (Predictive factors)

基因型 (Genotype)

血清 HCV RNA 量 (Serum HCV RNA levels)

## 引言

慢性 C 型肝炎病毒 (HCV) 感染是一個世界性的疾病，全球的盛行率約為百分之三 1。估計全球約有一百七十萬人罹患此病，其中百分之二十至三十的人會逐

漸產生較嚴重的疾病如肝硬化及肝癌 2,3。在台灣，C 型肝炎盛行率約為 1-2% 4，在高危險族群(如常常輸注血液製劑者或藥物成癮者)中，其感染率可能高達 50%以上。而在國內某些高盛行地區，其 C 型肝炎之盛行率在一般成年人中也在 30%以上 5,6。在台灣，癌症高居十大死因之首，其中每年因肝癌死亡的人超過 5000 人，佔因癌症死亡者的第一位或第二位。台灣每年因慢性肝病(慢性肝炎及肝硬化)而死亡的人超過 4000 人，居十大死因之第 6 位。在台灣，肝癌患者中，B 型肝炎約佔 60-80%，C 型肝炎約佔 15-30% 5, 7-9。

在過去，干擾素一直是慢性 C 型肝炎唯一的治療選擇。可是，對於干擾素治療 C 型肝炎持續反應的比率約只有 15 到 20% 10-12。所以干擾素使用劑量、期間及合併藥物便成為研究考量 10,12,13。Ribavirin，是一種核甘酸衍生物，單獨使用能降低慢性 C 型肝炎病人之天門冬酸轉氨基(alanine transaminase, ALT)值，但在停藥後會復發 14。在臨床試驗中，單獨使用其對 C 型肝炎病毒並無抑制作用，但其與干擾素合併治療效果為單一治療的兩倍以上 14-18。因此，自 1990 年代末期起，將 ribavirin 及干擾素一起使用的合併療法逐漸成為慢性 C 型肝炎治療的主流。然而，慢性 C 型肝炎的治療費用相當可觀，故預後預測因子就顯得相對的重要。這篇文章主要就是針對合併療法的預後預測因子做一個探討。

#### 材料及方法

我們回顧介於 1999 年 5 月至 2000 年 2 月在本院接受慢性 C 型肝炎治療的 54 位病人。這些病人的平均年齡為 47.2 ±14.2 歲，22 位女性及 32 位男性。他們在治療前皆有陽性之 C 型肝炎抗體(Ax SYM HCV 3.0; Abbott 掇 Laboratories, Chicago, IL, USA)、陽性血清 C 型肝炎病毒核糖核酸(HCV RNA; Amplicor™; Roche Diagnostics, Branchburg, NJ, USA)及肝功能異常，但並沒有 B 型肝炎、HIV 病毒、酒精濫用、自體免疫性肝炎及其他肝臟疾病。

在治療開始前，病人需檢驗血清 ALT 值、HCV 基因分型(Inno-LiPATM HCV II; Innogenetics N.V., Ghent, Belgium)、血清 HCV RNA 濃度(Quantiplex 3.0, Chiron Corp, Emeryville, CA. USA)及肝臟切片檢查。肝臟的組織學變化由一位資深病理科醫師依據 Knodell Scoring System 的組織活性指標(histological activity index, HAI)來進行分等判讀。

我們給病人施以爲期 24 週的合併療法。干擾素  $\alpha$ -2b (Intron-AR; Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ, USA)的劑量爲每週皮下注射 3 次，每次 300 萬單位。Ribavirin

(Rebetol®; Schering-Plough, Auxerre, France)的劑量則介於 1000mg 至 1200mg 之間，每日口服。在治療結束後，我們繼續追蹤病人 24 週。在治療期及追蹤期，病人每個月都檢測 ALT 值。在治療期的第 12 週、第 24 週及追蹤期的第 24 週，病人需另外接受 HCV RNA 的檢測。

依據血清中 HCV RNA 的有或無，我們將病人的治療結果分爲 3 種情形：即沒有反應(no response, NR)、復發(relapse, R)及持續反應(sustained response, SR)。NR 爲治療第 24 週血清 HCV RNA 持續陽性，代表治療失敗。R 爲治療第

24 週之血清 HCV RNA 為陰性，但追蹤第 24 週之血清 HCV RNA 呈陽性，也是代表治療失敗。而 SR 則是治療第 24 週之血清 HCV RNA 及追蹤第 24 週之血清 HCV RNA 皆呈陰性，代表治療成功。因此，在分組時我們把 NR 及 R 的病人歸為治療失敗的一組，把 SR 的病人歸為治療成功的一組。

此外，我們以 ALT 值  $\leq 40$  IU/L 為正常值，分析病人在接受治療後之生化反應 (biochemical response)。在接受治療後，病人的 ALT 值若  $\leq 40$  IU/L 則被認為是有生化反應。

在統計方面，我們使用單變項及多變項分析來探討各個相關因子 (年齡、性別、基因型、治療前 GPT 值、治療前 HCV RNA 濃度、HAI 發炎指數、HAI 纖維化指數) 與治療結果之關係。P < 0.05 被認為是有統計上的意義。

### 結果

總共有 47 人完成 24 週的合併治療及 24 週以上的追蹤，這其中有 16 位女性及 31 位男性，平均年齡為  $46.4 \pm 13.4$  歲。有 7 位病人未完成治療。這 7 位病人中除了一位是因為經濟因素停止治療之外，其他都是因為治療的副作用而退出治療。在治療結束時，共有 46 位病人偵測不到血清中的 HCV RNA，只有 1 位病人的血清 HCV RNA 呈陽性。在這 46 位治療結束即偵測不到血清 HCV RNA 的病人中，有 35 位在追蹤到第 24 週時血清 HCV RNA 仍呈陰性，但有 11 位病人的血清 HCV RNA 恢復陽性反應。我們把未完成治療的病人歸在 NR 的一組。因此，在所有 54 人中，有 8 人為 NR 的病人，11 人為 R 的病人，35 人為 SR 的病人。故以 Intention-to-treat 模式分析，達到 SR 的比例為 64.8% (35/54)；以 per protocol 模式分析則達到 SR 的比例為 74.5% (35/47)。

以 Intention-to-treat 模式分析時，在治療結束及追蹤到第 24 週時，各有 43 人的 ALT 值  $\leq 40$  IU/L，故其生化反應比例皆為 43/54 (79.6%)。以 per protocol 模式分析時，治療結束時有 42 人 ALT 值  $\leq 40$  IU/L，其生化反應比例為 89.4% (42/47)。而追蹤到第 24 週時，則有 43 人 ALT 值  $\leq 40$  IU/L，其生化反應比例為 (43/47；91.5%)。

在圖表一中，我們列出各個因子與治療結果之相關性。在進行單變項分析之後，可以發現基因型及治療前之血清 HCV RNA 濃度與治療結果有關。再進一步以多變項分析，我們發現非基因型 1 之基因型是與良好預後最有關的因子。

### 討論

干擾素的作用機轉包括抗病毒作用及免疫調節功能。過去研究發現使用干擾素對於慢性 C 型肝炎引起之纖維化之程度有減低之作用，對部份肝硬化病患有改善肝硬化之作用<sup>19</sup>，對於肝癌發生之比率亦有降低之作用<sup>19,20</sup>。故慢性 C 型肝炎需要積極的治療以改善其預後。

干擾素的副作用包括類似感冒的症狀、倦怠、躁動、憂鬱、腹瀉、白血球降低、血小板降低、甲狀腺功能異常等等。而 Ribavirin 的副作用包括虛弱、貧血、腹痛、腹瀉、皮膚紅疹等等。我們的病患有 7 位 (13%) 未完成治療，其中有 6 位是因副作用而停藥：2 位因發燒、畏寒；2 位因皮膚疹及皮膚癢；1 位因發燒、

虛弱；1 位因噁心。國外的研究顯示，未完成合併療法治療的病人介於 0-8% 14,15,21,22，主要是因為上述的各種副作用而退出治療。

在單獨使用干擾素治療慢性 C 型肝炎的時代，有不少研究對預後預測因子進行過探討。一般上認為，好的預後預測因子為：（一）年齡較輕（二）肝臟組織沒有纖維化現象（三）沒有肝硬化（四）肝臟組織鐵含量較低（五）治療前之血清 HCV RNA 濃度較低（六）基因型 2 及基因型 3 1,23,24。

除了以上的因子以外，也有人提出在治療中之血清 HCV RNA 亦可作為治療之預後預測因子 13,25。在接受干擾素治療的第 1 個月或第 3 個月，若血清中偵測不到 HCV RNA，則治療達到 SR 的機率較高。反之，若在治療的第 3 個月及第 6 個月，血清 HCV RNA 皆為陽性時，則病人幾乎百分之百(第 3 個月預測值 78.6%；第 6 個月預測值 78.6%；第 3 個月加第 6 個月預測值 100%) 不會有治療反應 (NR) 25。

在合併療法方面，國外研究顯示其預後預測因子與干擾素單獨治療之預後預測因子類似。好的預後預測因子包括：（一）年齡較輕（二）肝臟組織沒有或只有輕微纖維化（三）沒有肝硬化（四）

治療前之血清 HCV RNA 濃度較低（五）基因型 2 及基因型 3（六）女性（七）體重較輕 1,15,23。但也有作者認為，在與干擾素單獨療法比較時，這些因子相對的顯得較不重要 26。

我們的研究結果與以上這些國外報告相類似。在單變項分析中，較低的治療前血清 HCV RNA 濃度 ( $\leq 300$  萬 copies/ml) 及非基因型 1 為好的預後預測因子。雖然在我們的研究中，其他的相關因子在統計上沒有意義，但治療第 12 週的 HCV RNA 陽性與否的這個因素仍值得一提。我們的病人中，有 2 位在治療第 12 週 HCV RNA 呈陽性，最後都治療失敗（1 位為 NR 的病人；1 位為 R 的病人）。這與國外報告相符合。但因個案數目不夠多，還須待進一步研究。

在多變項分析方面，我們發現非基因型 1 之基因型 (odd ratio:25; 95%信賴區間: 2.9-220.2) 為好的預後預測因子。低治療前之 HCV RNA 濃度 (odd ratio:4.1; 95%信賴區間: 0.99-17.2) 為統計上接近有意義的預後預測因子。非基因型 1 之病人，達到 SR 的比率達 95.5% (21/22)，而基因型 1 的病人達到 SR 的比率只有 43.8% (14/32)。國外的報告顯示，在相同的治療條件下，非基因型 1 的病人達到 SR 的比率約為 61-79%；而基因型 1 的病人 達到 SR 的比率則為

16-34%14,15,21,22,27。相比之下，我們的病人對合併療法的反應似乎較好。在治療前血清 HCV RNA 濃度方面，濃度小於或等於 300 萬 copies/ml 的病人達到 SR 的比率是 77.1% (27/35)；而大於 300 萬 copies/ml 的病人達到 SR 的比率只有 42.1% (8/19)。而在國外，治療前血清 HCV RNA 濃度小於或等於 200 萬 copies/ml 達到 SR 的比率為 42-56%，濃度大於 200 萬 copies/ml 者達到 SR 的比率則介於 27-42%14,15,27。這些結果與我們的報告相似，但我們的病人 SR 比例還是較高些。這些結果的差異，可能是因為我們的個案數較少，還需進一步研究。在統計上，血清 HCV RNA 濃度在單變項分析中原是有意義之項目，而在多變項

分析中則變成接近有意義之項目，其原因是因為在所有 19 位血清 HCV RNA 濃度 >300 萬 copies/ml 的病人中，其中大部分 ( 14/19 ; 73.7% ) 都是基因型 1 的病人。因此，在多變項分析中，治療前血清 HCV RNA 濃度的影響被基因型的影響「稀釋」掉 ( 基因型是最有意義之因子 )，統計上僅呈接近有意義之狀態 (  $P=0.052$ ，接近  $P=0.05$  )。

雖然合併療法比干擾素單獨療法的效果好，但從上述結果與討論，我們可以知道基因型 1 及高治療前血清 HCV RNA 濃度的患者治療反應依然不盡理想。報告指出，將合併療法的時間延長可有效增加 SR 的比例 15。此外，近年來的研究也顯示，有著較長的半衰期及治療活性期的長效干擾素 ( Pegylated interferon ) 並用 ribavirin 可以進一步提昇這些特定病人的 SR 比例，從而達到更好的治療效果 27,28。

慢性 C 型肝炎的治療目前已從干擾素單獨療法進入到 ribavirin 及干擾素之合併療法的時代。我們的研究顯示基因型是有意義之預後預測因子。這將有助於我們在未來的治療中，對病人做更好的篩選。對於預後較差的病患可考慮延長治療時間或使用長效干擾素合併 ribavirin 治療。

致謝

本研究部份由長庚紀念醫院計畫 CMRP 1131 經費支助。

參考文獻

1. Leung NWY. Management of viral hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17: S146-54.
2. Seeff LB, Buskell-Bales Z, Wright EC, et al. Long-term mortality after transfusion-associated non-A non-B hepatitis. *N Engl J Med* 1992; 327: 1906-11.
3. Poynard T, Bedossa P, et al. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *Lancet* 1997; 349: 825-32.
4. Sheu JC, Wang JT, Wang TH, et al. Prevalence of hepatitis C viral infection in a community in Taiwan. Detection by synthetic peptide-based assay and polymerase chain reaction. *J Hepatol* 1993 ; 17: 192-8.
5. Lee SD, Chan CY, Wang YJ, et al. Seroepidemiology of hepatitis C virus infection in Taiwan. *Hepatology* 1991; 13: 830-3.
6. Lu SN, Chue PY, Chen HC, et al. Different viral aetiology of hepatocellular carcinoma between two hepatitis B and C endemic townships in Taiwan. *J Gastroenterol Hepatol* 1997; 12: 547-50.
7. Liaw YF, Chien RN, Sheen IS, Lin DY, Lin HH, Chu CM. Hepatitis C virus infection in patients with chronic liver disease in an endemic area for hepatitis B virus infection. *Gastroenterol Jpn* 1991; 26(suppl): 167-9.
8. Chen DS, Kuo GC, 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: 871-22.

9. Lee CM, Lu, SN, Changchien CS, et al. Age, gender and local geographic variations of viral etiology of hepatocellular carcinoma in a hyperendemic area for hepatitis B virus infection. *Cancer* 1999; 86: 1143-50.
10. Poynard T, Leroy V, Cohard M, et al. Meta-analysis of interferon randomised trials in treatment of viral hepatitis: effects of dose and duration. *Hepatology* 1996; 24: 778-89.
11. Hoofnagle JH, Di Bisceglie AM. The treatment of chronic viral hepatitis. *N Engl J Med* 1997; 336: 347-56.
12. Lin R, Roach E, Zimmerman M, Strasser S, Farrell GC. Interferon alfa-2b for chronic hepatitis C: effects of dose increment and duration of treatment on response rates: results of the first multicentre Australian trial. *J Hepatol* 1995; 23: 487-96.
13. Shiratori Y, Omata M. Predictors of the efficacy of interferon therapy for patients with chronic hepatitis C before and during therapy: how does this modify the treatment course? *J Gastroenterol Hepatol* 2000; 15 : 141-51.
14. Mchutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. Hepatitis Interventional Therapy Group. *N Engl J Med* 1998; 339: 1485-92.
15. Poynard T, Marcellin P, Lee SS, et al. 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 (IHIT). *Lancet* 1998; 352: 1426-32.
16. Reichard O, Norkrans G, Fryden A, Braconier JH, Sonnerborg A, Weiland O. Randomised, double-blind, placebo controlled trial of interferon alfa-2b with and without ribavirin for chronic hepatitis C. The Swedish Study Group. *Lancet* 1998; 351: 83-7.
17. Schalm SW, Hansen BE, Chemello L, et al. Ribavirin enhances the efficacy but not the adverse effects of interferon in chronic hepatitis C. Meta-analysis of individual patients data from European centers. *J Hepatol* 1997; 26: 961-6.
18. Lai MY, Kao JH, Yang PM, et al. Long-term efficacy of ribavirin plus interferon alfa in the treatment of chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 1996; 111: 1307-12.
19. Nishiguchi S, Kuroki T, Nakatani S, et al. Randomized trial of effects of interferon on incidence of hepatocellular carcinoma in chronic active hepatitis C with cirrhosis. *Lancet* 1995; 346: 1051-5.
20. Kuwana K, Ichida T, Kamimura T, et al. Risk factors and the effect of interferon therapy in the development of hepatocellular carcinoma: A multivariate analysis in 343 patients. *J Gastroenterol Hepatol* 1997; 12: 149-55.
21. Chemello L, Cavaletto L, Bernardinello E, Guido M, Pontisso P, Alberti A. The effect of interferon alfa and ribavirin combination therapy in naive patients with

- chronic hepatitis C. *J Hepatol* 1995; 23(suppl): 8-12.
22. Schalm SW, Weiland O, Hansen BE, et al. Interferon-ribavirin for chronic hepatitis C with and without cirrhosis: analysis of individual patient data of six controlled trials. Eurohep Study Group for Viral Hepatitis. *Gastroenterology* 1999; 117: 408-13.
23. McHutchison JG. Hepatitis C advances in antiviral therapy: What is accepted treatment now? *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17: 431-41.
24. Shiratori Y, Yokosuka O, Nakata R, et al. Prospective study of interferon therapy for compensated cirrhotic patients with chronic hepatitis C by monitoring serum hepatitis C RNA. *Hepatology* 1999; 29: 1573-80.
25. Colloredo G, Roffi L, Brunetto MR, et al. Prediction of relapse or sustained response in biochemical responders by serum hepatitis C virus RNA monitoring during interferon therapy. *J Viral Hepatitis* 1999; 6: 373-80.
26. McHutchison JG, Poynard T. Combination therapy with interferon plus ribavirin for the initial treatment of chronic hepatitis C. *Seminars in Liver Disease* 1999; 19: 57-65.
27. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001; 358: 958-65.
28. Linsay KL, Trepo C, Heintges T, et al. A randomized, double-blind trial comparing pegylated interferon alfa-2b to interferon alfa-2b as initial treatment for chronic hepatitis C. *Hepatology* 2001; 34: 395-403.

Predictors of Sustained Virological Response to  
Combination Therapy with Interferon Plus  
Ribavirin for Chronic Hepatitis C

Guan-Yeow Ong, Chuan-Mo Lee, Sheng-Nan Lu, Chao-Hung Hung,  
Jing-Houng Wang, Hung-Da Tung, and Chi-Sin Changchien

Division of Hepatogastroenterology, Department of Internal Medicine,  
Kaohsiung Chang Gung Memorial Hospital, Kaohsiung, Taiwan

Chronic hepatitis C (CHC) infection may lead to liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma in some of these patients over the years. Presently, combination therapy using interferon (IFN) and ribavirin is the standard treatment. Although its response rate is higher than IFN alone, it is expensive and the result is not very satisfactory. As such, the predictive factors for treatment outcome are important. In this study, we

investigated the potential predictive factors for the treatment outcome. A total of 54 patients (22 female patients, 32 male patients; mean age:  $47.2 \pm 14.2$  years) received combination therapy for 24 weeks, then followed up for 24 weeks. During treatment, patients received three million units of interferon $\alpha$ -2b subcutaneously three times a week, and ribavirin orally daily with the dose ranged from 1000 mg to 1200 mg. Forty-seven patients completed treatment and follow-up. The goal of treatment for CHC is to achieve sustained response (SR), which is defined as the absence of hepatitis C viral RNA in the serum 6 months after termination of treatment. The SR rate were 64.8% (35/54) (intension-to-treat) and 74.5% (35/47)(per protocol). Univariate analysis showed that genotype and pre-treatment HCV RNA levels correlated with the treatment outcome. Multivariate analysis showed that the genotype was the most significant predictive factor for treatment outcome. The SR rates for patients with non-genotype 1 infection and genotype 1 infection were 95.5% and 43.8% respectively. This result will help us in better patient selection in the future. ( J Intern Med Taiwan 2003; 14: 118-123 )

表一 各個預後因子與治療結果之相關性

	NR+R (No.)	SR (No.)	P 值
治療前 GPT 值			
$\leq 200$ IU/L	16	22	
$> 200$ IU/L	3	13	0.128
治療前 HCV RNA 濃度			
$\leq 3 \times 10^6$ copies/ml	8	27	
$> 3 \times 10^6$ copies/ml	11	8	0.017
基因型			
第 1 型	18	14	
非第 1 型	1	21	0.000
性別			
男性	11	21	
女性	8	14	1.000
年齡			
$\leq 60$ 歲	14	31	
$> 60$ 歲	5	4	0.251

HAI*發炎指數				
	≤ 9	18	30	
	> 9	1	5	0.408
HAI*纖維化指數				
	0-2	16	29	
	3	3	6	1.000

NR : no response, 沒有反應 ; R : relapse, 復發 ; SR : sustained response, 持續反應

\*HAI : histological activity index 組織活性指標