

# 慢性 C 型肝炎標準照顧在臨床上的療效： 南台灣醫學中心某醫師的經驗

陳朝棟<sup>1</sup> 郭垣宏<sup>2</sup> 黃志芳<sup>1</sup> 盧勝男<sup>2,3</sup>

長庚醫療財團法人高雄長庚紀念醫院 <sup>1</sup> 家庭醫學科 <sup>2</sup> 肝膽腸胃科  
<sup>3</sup> 長庚大學醫學院醫學系暨臨床醫學研究所

## 摘要

慢性 C 型肝炎在台灣的盛行率約 4.4%，高盛行率地區可達 24~90%。以長效型干擾素 (peginterferon alpha 2a/2b) 合併抗病毒藥物雷巴威林 (ribavirin) 來治療，已是目前的標準照顧 (standard of care; SOC)。目的：從一般內科醫師的觀點，我們必須了解慢性 C 型肝炎的 SOC 是一種高成功率與低中斷治療率 (low withdraw rate) 的處置，臨床上能夠依照治療指引轉介符合治療標準的病例給肝膽腸胃科醫師予以積極的處理。我們採回溯性方法從 94 年 1 月 1 日至 98 年 10 月 31 日之間，在台灣南部某醫學中心由盧醫師以 SOC，共治療 222 位慢性 C 型肝炎病患，排除了非屬第一型或第二型基因型的 12 例，與在治療結束後仍未做 HCV RNA 檢測而無法評估其持續性病毒反應 (sustained virological response; SVR) 的 8 例後，以百分比來做統計分析。實際接受 SOC 的病患是 202 例，其中有 12 例 (6%) 因無法忍受治療的副作用而退出，最終有 190 例接受 SOC。其中未曾治療過的病人有 157 例，有接受干擾素治療過再次接受 SOC 有 33 例，而基因型第一型中未曾治療過的病人，經接受 SOC 而有 SVR 者是 43 例 (56%)，有接受干擾素治療過再次接受 SOC 而有 SVR 者是 15 例 (48%)。在第二型的病人的結果依次是 70 例 (88%) 與 2 例 (100%)。從臨床的研究中，在這真實世界裡，標準照顧對慢性 C 型肝炎病患是有效的治療。一般內科醫師應轉介符合標準照顧的慢性 C 型肝炎病患給肝膽腸胃科醫師，以降低慢性 C 型肝炎患者發展成肝硬化與肝癌的危險。

關鍵詞：Chronic C hepatitis  
Standard of care  
Sustained virological response  
雷巴威林 (Ribavirin)  
長效型干擾素 (Peginterferon)

## 前言

慢性 C 型肝炎感染是世界性的公共衛生問題，全球的感染率約是 3% 左右<sup>1</sup>。若被 C 型肝炎病毒感染後有 80% 左右的病人會轉變成慢性感染者，並且大多數的慢性 C 型肝炎病患並沒有明顯的臨床症狀，但有將近 20% 的病患在往後的 20 年內會逐漸惡化而造成肝硬化<sup>2,3</sup>。而肝硬化病患在往後的十年內有 20% 以上會導致肝癌發生，每位肝硬化的病患一年發生肝癌的比率則有 1% 到 4%<sup>4,5</sup>。在臨床上以長效型干擾素 (peginterferon alpha 2a 或 2b) 合併口服抗病毒藥物雷巴威林 (ribavirin) 來治療慢性 C 型肝炎的病人，已是目前的標準照顧 (Standard Of Care; SOC)<sup>6,7</sup>，我們在健保局民國 92 年 10 月開始施行的慢性 C 型肝炎治療試辦計畫以來 (註解一)，並且在臨床實證裡對慢性 C 型肝炎的治療結果得知，台灣基因型第一型的持續病毒反應 (Sustained Virological Response; SVR) (註解二) 約 77% (76-80%)<sup>8,9</sup>，基因型第二型的 SVR 約 84%-95%<sup>8,10</sup>。所以本篇研究希望以我們在臨床上對慢性 C 型肝炎 SOC 的實際經驗中，讓一

般內科醫師能夠瞭解現在慢性 C 型肝炎的治療現況，並在新版的治療指引 (註解三；圖一) 下將來能與肝膽腸胃科醫師相互配合，更積極主動的轉介符合治療的病人來接受 SOC 與個別化的治療，讓更多的慢性 C 型肝炎病患能得到更完善的處置，使得慢性 C 型肝炎發展至肝硬化與肝癌的態勢，能夠更早得到控制。

## 方法與材料

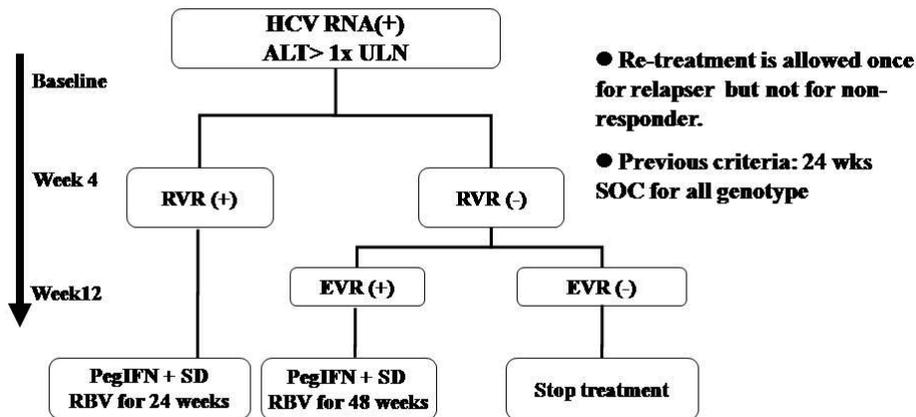
### 研究對象

從 94 年 1 月 1 日開始至 98 年 10 月 31 日為止，在南部某醫學中心，共有 1,672 位慢性 C 型肝炎的病人接受干擾素加雷巴威林之 SOC。其中有 222 例由盧醫師診治，以做為本研究的對象。排除了非屬於第一型或第二型基因型的 12 例，與未追蹤滿六個月無法評估其是否有達到 SVR 的 8 例病患，其餘 202 例納入後續分析。

### 研究方法

我們採回溯性方法，收集本院肝膽腸胃科的慢性 C 型肝炎病患，依健保局 92 年 10 月開始施行的慢性 C 型肝炎治療試辦計畫與台灣肝

## Reimbursement Criteria of HCV Therapy (Taiwan National Health Insurance)



**Abbreviations:** SOC: standard of care; RVR: rapid virological response; EVR: early virological response; PegIFN: peginterferon; SD RBV: standard dose of ribavirin.

圖一：全民健保免疫製劑藥品給付規定慢性 C 型肝炎 (2009/11/01 修訂版)。  
Yu ML & Chuang WL. J Gastroenterol Hepatol 2009; 24:336-45.

臟研究學會的慢性 C 型肝炎治療準則來做臨床處置，並將這些病人分成未曾接受治療者與接受過非 SOC 干擾素治療失敗者兩組，每組各又細分成基因型 1 與基因型 2，結果依百分比來做統計分析。

### 結果

共 202 例接受 SOC，有 12 例 (6%) 因為無法忍受治療的副作用而退出治療，而屬首次治療者有 157 例 (78%)，有接受非標準治療失敗，而再次接受治療者有 33 例 (16%)，一共有 190 例接受完整的 SOC (圖二)。其中，再次接受治療的 33 人，其首次治療皆屬於非 SOC 治療，包括有短效 IFN + ribavirin 複合治療 27 人、長效 pegIFN 單一治療 1 人、與長效 pegIFN + ribavirin 複合治療 5 人 (治療時間全部小於 24 週)。

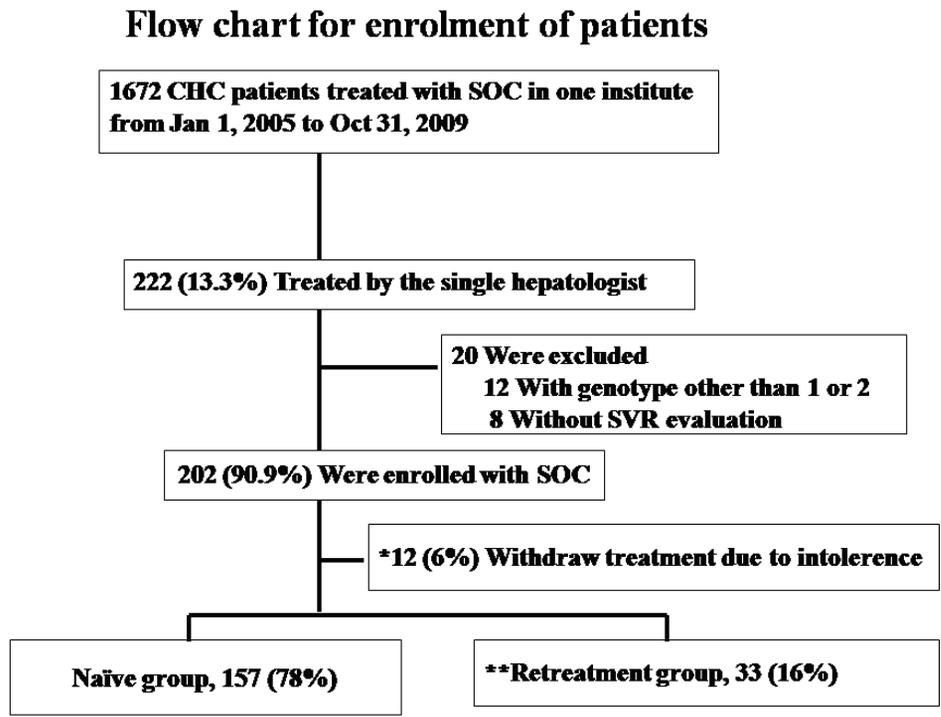
在首次接受治療的病人有基因型第一型 77 例 (49%)，將這些病人依 SOC 接受 16-48 週治療，而有 SVR 是 43 例 (56%)，而在基因型第二型 80 例 (51%) 中，有 SVR 則是高達 70 例 (88%)。

再次接受治療的病人 33 例中，多數為基因型第一型有 31 例 (94%)，接受 SOC 16-48 週治療，有 SVR 者只有 15 例 (48%)，而在基因型為第二型的 2 例 (6%)，接受 SOC 16-48 週治療後，2 例 (100%) 皆有 SVR (圖三)。

若依照我們的治療結果可知，有 12 例 (6%) 因為無法忍受治療的副作用而退出治療，而未曾接受 SOC 的病人在基因型第一型是 77 例比第二型 80 例是 1:1.04，而基因型第一型中未曾治療過的病人，經接受 SOC 而有 SVR 是 43 例 (56%)，有治療過再接受 SOC 而有 SVR 者是 15 例 (48%)。在第二型的病人中未曾治療過，經接受 SOC 而有 SVR 者是 70 例 (88%)，有治療過再接受 SOC 而有 SVR 者是 2 例 (100%)。

### 討論

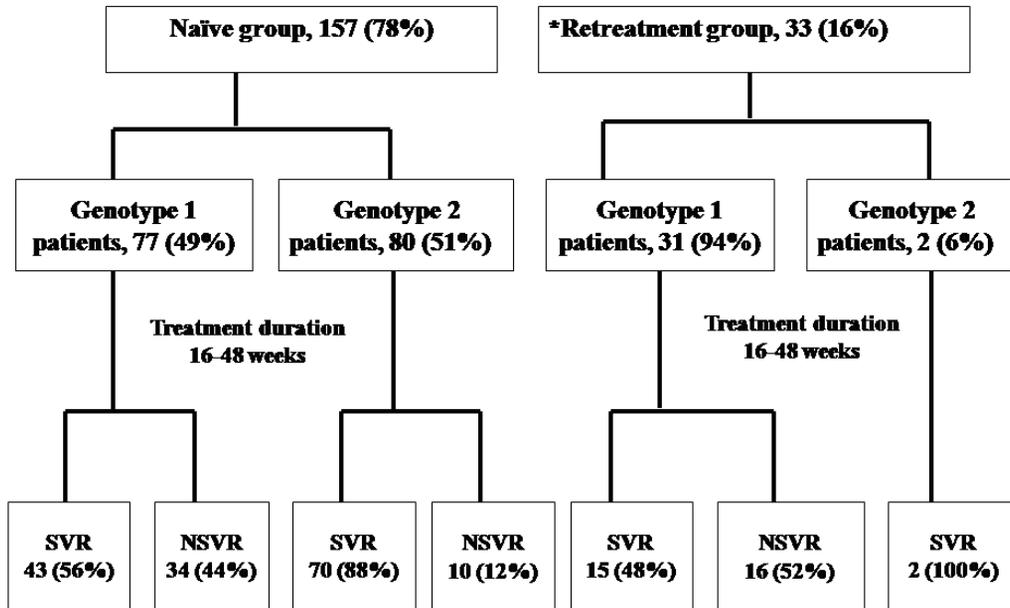
我們知道全世界慢性 C 型肝炎的感染人口在全世界大約有壹億七千萬人左右，每年約有三四百萬的新感染病例，並且每年約有二十八萬人會因為慢性 C 型肝炎的相關疾病而導致死亡<sup>(11)</sup>。在台灣慢性 C 型肝炎的盛行率約是



**Abbreviations:** CHC: chronic hepatitis virus C; SOC: standard of care; SVR: sustained virological response;  
 \* Treatment duration shorter than 16 weeks; \*\* Represent those patients who failed before with interferon plus ribavirin.

圖二：納入研究收案流程圖。

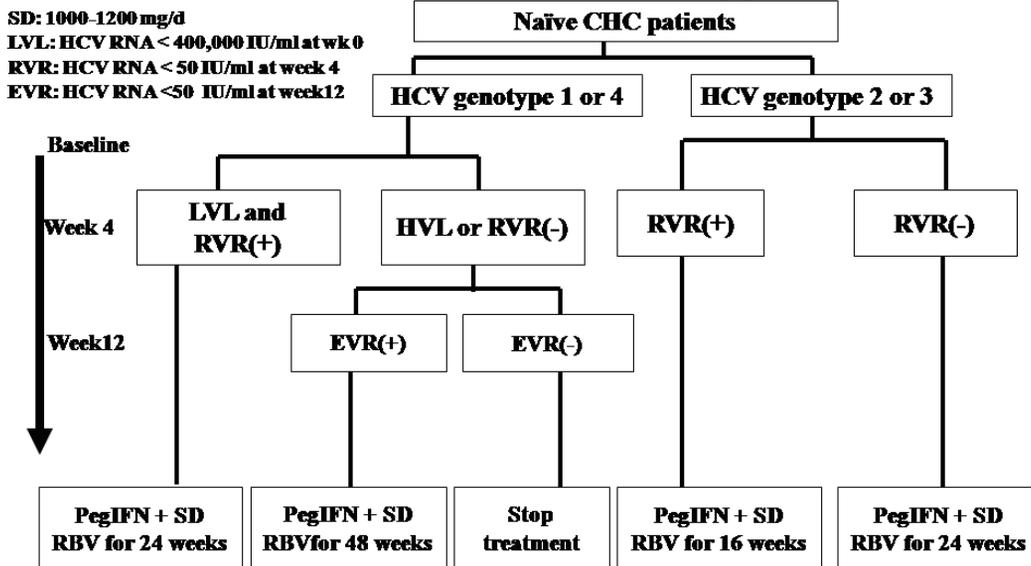
### Flow chart of SVR achievement rates of enrolled patients based on treatment model and genotype



**Abbreviations:** SVR: sustained virological response; NSVR: non sustained virological response ;  
 \*Represent those patients who failed before with interferon plus ribavirin.

圖三：依據治療模式及基因型不同個案的持續性病毒反應分布圖。

### Roadmap for Individualized HCV Therapy



**Abbreviations:** CHC: chronic hepatitis virus C; LVL: low viral load; HVL: high viral load; RVR: rapid virological response; EVR: early virological response; PegIFN: peginterferon; SD RBV: standard dose of ribavirin. .

圖四：慢性 C 型肝炎個人化治療路徑圖。

Yu ML & Chuang WL. J Gastroenterol Hepatol 2009;24:336-45.

4.4%<sup>12</sup>，並且在高危險族群的人，如藥物成癮者，其感染率可高達 66.4%-89.8%<sup>13,14</sup>。而國內某些高盛行率地區，其 C 型肝炎的病毒抗體陽性率可達 24~90%<sup>15,16</sup>。

而目前 C 型肝炎的基因型表現上有 6 個主要型態 (分別是 1、2、3、4、5、6) 與超過 50 多種的亞型，這些分類能讓我們瞭解到慢性 C 型肝炎的分佈情況與個別化治療的處置依據<sup>6,17</sup>。在基因型 1a、1b、2a、2b 和 3a 是全世界 C 型肝炎的主要病毒基因型，尤其是基因型 1b 在全世界最普遍，且在亞太地區如日本、南韓、中國與臺灣亦是主要的病毒基因型。而基因型 2a 與 2b 在日本<sup>17</sup>、南臺灣<sup>18</sup>、與南韓<sup>19</sup>亦是很普遍的。依照流行病學的研究中可發現臺灣的主要病毒基因型是 1b 與 2a 型，在南臺灣基因型 1b 與 2a 是 50-60% 與 30-40%<sup>20</sup>；在北臺灣是 60-70% 與 10-15%<sup>18,21</sup>。在臨床上的治療亦會因基因型不同而有處置的差別與治療結果的不同。所以我們會採取個別化的治療方式 (註解三；圖四)，若是基因型 1 或 4，在第 4 週檢測有 RVR 與 LVL (low virus load；低病毒量：RNA 的量 <400,000 IU/mL)，接受 SOC 24 週，但是 RVR 陰性或 HVL (high virus load；高病毒量：RNA 的量 >400,000 IU/mL) 者，在第 12 週檢測有 EVR 者，接受 SOC 48 週。若仍未能有 EVR 者應中止治療。若是基因型是 2 或 3 在第 4 週檢測有 RVR 者接受 SOC 16 週，但是 RVR 陰性者接受 SOC 24 週。而治療的結果在以白人為主的實驗報告中，基因型第 1 型的結果約是 50% (42%-52%)，基因型第 2 或 3 型約是 80% (76%-84%)<sup>22,23</sup>。在亞洲地區亦是基因型第 2 或 3 型的治療結果比基因型第 1 型好，在台灣基因型第 1 型約是 77% (76-80%)，基因型第 2 或 3 型約是 84%-95%。

而 SVR 是我們對慢性 C 型肝炎的治療目標，因為它會使肝臟持續性纖維化逆轉，肝硬化、肝癌與肝相關性疾病發生率下降<sup>24</sup>。而且被認為是慢性 C 型肝炎被根除的依據<sup>25</sup>。要達到此一目標，我們會採用的治療藥物是長效型干擾素 (peginterferon alpha 2a/2b) 合併口服抗病毒藥物雷巴威林 (ribavirin) 來治療慢性 C 型肝炎病

患。在早期的大型隨機實驗裡發現它的治療效果比傳統短效型干擾素合併口服抗病毒藥物雷巴威林或單一長效型干擾素更顯著，且在 48 週的 SVR 可達 54 至 56%<sup>23,26</sup>。所以現在已是亞洲-太平洋肝臟研究協會 (APASL) 推薦為所有慢性 C 型肝炎病人的治療處方。在台灣有一個多中心的隨機實驗中亦發現，在 24 週的 SVR 可達 67%<sup>27,28</sup>，並且在 48 週的治療病患中發現它有更好的效果 (是 82% 對 68%, P=0.03)。所以健保局已同意給付任何基因型的 C 型肝炎病患，希望對慢性 C 型肝炎病患的照顧更積極與完善。並且經由實證醫學的結果在 98 年 11 月修訂新的版本，希望對慢性 C 型肝炎的治療能夠更符合個別化治療，與治療花費的減少、副作用的降低及病人醫囑性增加。

所以若是一般內科醫師能知道現行的慢性 C 肝治療指引，瞭解到 SOC 是一種高成功率與低中斷治療率 (我們的實驗結果約 6%) 的臨床處置，未來能夠與肝膽腸胃科的醫師相互配合，更主動積極轉介符合治療的病人來接受治療，除了在臨床上能達到分工的目的外，亦能找尋更多適當的慢性 C 肝病患來接受治療，以減少慢性 C 型肝炎發展至肝硬化與肝癌的危機，讓它的嚴重度與致死率能更進一步減低，讓慢性 C 型肝炎的病患健康能得到更完善的照顧。

## 參考文獻

1. Lavanchy D. The global burden of hepatitis C. *Liver Int* 2009; 29: 74-81.
2. Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINVIR, and DOSVIRC groups. *Lancet* 1997; 349: 825-32.
3. Freeman AJ, Dore GJ, Law MG, et al. Estimating progression to cirrhosis in chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2001; 34: 809-16.
4. Seeff LB. Natural history of hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36: S35-46.
5. Ueno Y, Sollano JD, Farrell GC. Prevention of hepatocellular carcinoma complicating chronic hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24: 531-6.
6. McCaughan GW, Omata M. the Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL) Hepatitis C Working Party. Asian Pacific Association of the Study of the Liver consensus statements on the diagnosis, management and treatment of hepatitis C virus infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22:

- 615-33.
7. Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. Diagnosis, management, and treatment of Hepatitis C: an Update. *Hepatology* 2009; 49: 1335-74.
  8. Lin CJ, Chuang WL, Lee CM, et al. Peginterferon Alfa-2a plus ribavirin for the treatment of dural chronic infection with hepatitis B and C viruses. *Gastroenterology* 2009; 136: 496-504.
  9. Yu ML, Dai CY, Lin ZY, et al. A randomized trial of 24-vs 48-week courses of PEG interferon alpha-2b plus ribavirin for genotype-1b- infected chronic hepatitis C patients: a pilot study in Taiwan. *Liver Int* 2006; 26: 73-81.
  10. Yu ML, Dai CY, Huang JF, et al. A randomized study of peginterferon and ribavirin for 16 versus 24 weeks in patients with genotype 2 chronic hepatitis C. *Gut* 2007; 56: 553-9.
  11. National Institutes of Health consensus development conference statement management of hepatitis C: 2002-June 10-12, 2002. *Hepatology* 2002; 36: S3-20.
  12. Chen CH, Yang PM, Huang GT, et al. Estimation of seroprevalence of hepatitis B virus and hepatitis C virus in Taiwan from a large-scale survey of free hepatitis screening participants. *J Formos Med Assoc* 2007; 106:148-55.
  13. Chang CJ, Ko YC, Lin HW. Seroepidemiology of Hepatitis C virus infection among drug abusers in southern Taiwan. *J Formos Med Assoc* 1998; 97: 826-9.
  14. Kuan FL, Chen YP, Shin WL, et al. Descriptive epidemiology of hepatitis C virus among male heroin abusers *J Formos Med Assoc* 2006; 99: 348-51.
  15. Lu SN, Chen PY, Chen HC, et al. Different viral etiology of hepatocellular carcinoma between two hepatitis B and C endemic townships in Taiwan. *J Gastroenterol Hepatol* 1997; 12: 547-50.
  16. Tsai MC, Kee KM, Chen YD, et al. Excess mortality of hepatocellular carcinoma and morbidity of liver cirrhosis and hepatitis in HCV-endemic areas in an HBV-endemic country: Geographic variations among 502 villages in southern Taiwan. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 92-8.
  17. Simmonads P, Bukh J, Combet C, et al. Consensus proposals for a unified system of nomenclature of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology* 2005; 42: 962-73.
  18. Yu ML, Chuang WL, Chen SC, et al. Changing prevalence of hepatitis C virus genotypes: molecular epidemiology and clinical implications in the hepatitis C virus hyperendemic areas and a tertiary referral center in Taiwan. *J Med Virol* 2001; 65: 58-65.
  19. Suh DJ, Jeong SH. Current status of hepatitis C virus infection in Korea. *Intervirology* 2006; 49: 70-5.
  20. Lee CM, Lu SN, Hung CH, et al. Hepatitis C virus genotypes in southern Taiwan: prevalence and clinical implications. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2006; 100: 767-74.
  21. Kao JH, Chen PJ, Lai MY, et al. Genotypes of hepatitis C virus in Taiwan and the progression of liver disease. *J Clin Gastroenterol* 1995; 21: 233-7.
  22. Ferenci P, Laferl H, Scherzer TM, et al. Peginterferon alfa-2a and ribavirin for 24 weeks in hepatitis C type 1 and 4 patients with rapid virological response. *Gastroenterology* 2008; 135: 451-8.
  23. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, et al. Peginterferon alfa-2a and ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002; 347: 975-82.
  24. Yu ML, Huang CF, Dai CY, et al. Long-term effects of interferon-based therapy for chronic hepatitis C. *Oncology* 2007; 72:16-23.
  25. Maylin S, Martinot-Peignoux M, Moucari R, et al. Eradication of hepatitis C. *Gastroenterology* 2008; 135: 821-9.
  26. 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 randomized trial. *Lancet* 2001; 358: 958-65.
  27. Yu ML, Dai CY, Huang JF, et al. Rapid virological response and treatment duration for chronic hepatitis C genotype 1 patients: a randomized trial. *Hepatology* 2008; 47: 1884-93.
  28. Liu CH, Liu CJ, Lin CL, et al. Pegylated interferon-alpha-2a plus ribavirin for treatment-naive Asian patients with hepatitis C virus genotype 1 infection: a multicenter, randomized controlled trial. *Clin Infect Dis* 2008; 15; 47: 1260-9.
- (註解一) 健保局於民國 92 年 10 月開始施行慢性 C 型肝炎治療試辦計畫：祇要是慢性 C 型肝炎的病人六個月內連續兩次、間隔三個月以上、肝功能超過正常值上限兩倍，且肝臟的病理切片報告證實有纖維化，即可接受六個月的長效型干擾素 (peginterferon alpha 2a/2b) 合併抗病毒藥物雷巴威林 (ribavirin) 治療。
- (註解二) 持續性病毒反應 (Sustained Virological Response ; SVR) 定義是：接受抗病毒治療，若停藥時血中 C 型肝炎 RNA 陰性 (<50 IU/ml)，並在停藥 24 週後再次檢測血中 C 型肝炎 RNA 仍為陰性者。
- (註解三) 98 年 11 月的更新修訂版：1. 放寬治療限制，若檢測 C 型肝炎 RNA 與 ANTI-HCV 皆為陽性，且肝功能異常 (不需要肝臟穿刺)，即可接受標準照顧的抗病毒治療，並依照病毒在第四週有否迅速病毒反應 (rapid virological response; RVR) 與第十二週的早期病毒反應 (early virological response; EVR)，而採取 24 週或 48 週的不同的治療療程 (圖一)。並且第一次藥物治療 24 週後復發者，可以給予第二次治療，治療時間不能超過 48 週，但是無反應者則不能再次接受標準照顧。2. RVR (rapid virological response; 快速病毒反應) 的定義：在 4 週治療後無法測出 C 型肝炎之 RNA 陽性者。3. EVR (early virological response ; 早期病毒反應) 的定義：12 週治療後無法測出 C 型肝炎之 RNA 陽性者。

# Treatment Effects of Standard of Care for Chronic Hepatitis C in Real World: A Personal Experience of A Hepatologist in A Medical Center in Southern Taiwan

Chao-Tung Chen<sup>1</sup>, Yuan-Hung Kuo<sup>2</sup>, Chih-Fang Huang<sup>1</sup>, and Sheng-Nan Lu<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>*Department of Family Medicine,*

<sup>2</sup>*Division of Hepatogastroenterology, Department of Internal Medicine,*

*Chang Gung Memorial Hospital-Kaohsiung Medical Center, Kaohsiung, Taiwan;*

<sup>3</sup>*School of Medicine, College of Medicine, Chang Gung University, Taoyuan, Taiwan*

In Taiwan, prevalence of chronic hepatitis C virus (HCV) infection was 4.4%. But it could be 24% to 90% in some endemic areas. Combination therapy of peginterferon alpha 2a/2b plus ribavirin is the current standard of care (SOC) for patients with chronic HCV (CHC). Objectives: From the viewpoint of General Medicine (GM) physicians, we should recognize that SOC for CHC patients was a therapy with high sustained virological response (SVR) rate and low withdraw rate. To elucidate the therapeutic benefit of SOC in real world, the experience for CHC treatment by a hepatologist was analyzed. From Jan 2005 to October 2009, 222 CHC patients underwent SOC by a hepatologist in a medical center in southern Taiwan were studied. Those who infected with genotypes other than genotype 1(G1) or genotype 2(G2) (n=12) or not tested for HCV RNA after end of treatment (n=8) were excluded. We enrolled 202 cases into analysis. Twelve (6%) patients quitted therapy for intolerable side effects. Among the 190 patients with completed treatment, 157 cases were naïve patients and 33 cases were retirement patients. The sustain virological response (SVR) rate was 56% and 88% for G1 and G2 naïve patients, and 48% and 100% for retreatment patients, respectively. This clinical observation showed that the SOC for CHC patients was effective method in real world. The General Medicine physicians should transfer CHC patients who meet criteria of SOC to hepatologist for decreasing the risk of development of liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma in CHC patients. (J Intern Med Taiwan 2011; 22: 192-198)