

# 慢性 C 型肝炎治療之新進展

蔡毓洲 蔡青陽

阮綜合醫療社團法人阮綜合醫院 內科部消化系內科

## 摘要

慢性 C 型肝炎是引起肝病的重要原因。在台灣以長效干擾素 (pegylated interferon) 合併雷巴威林 (ribavirin) 的治療雖有健保給付，但有其禁忌症及副作用，且療效仍未令人十分滿意。近幾年，直接作用抗病毒藥物 (direct-acting antiviral agent, DAA) 的研發不斷進展，全口服免用干擾素的治療藥物已在歐、美、日等國家上市，並顯示其成效良好，但其價格甚高，目前在台灣無健保給付且需專案申請進口。熟悉瞭解這些藥物，並在病患經濟能力許可下，新藥可提供臨床醫師與病患對抗 C 型肝炎一項新的選擇。

關鍵詞：C 型肝炎 (Hepatitis C)

直接作用抗病毒藥物 (Direct-acting antiviral agent, DAA)

免用干擾素療法 (Interferon-free treatment)

## 前言

C 型肝炎與 B 型肝炎同樣是引起肝病的重要原因<sup>1</sup>，在台灣的肝癌病患，約三成有 C 型肝炎病毒 (hepatitis C virus, HCV) 感染<sup>2</sup>，在南台灣的 C 型肝炎流行區更可接近五成<sup>3</sup>。目前 C 型肝炎仍無有效疫苗可以預防，而以長效干擾素 (pegylated interferon) 合併雷巴威林 (ribavirin) 治療，雖已取得一定的成果，但一方面此種療法有其禁忌症及副作用，另一方面對病毒基因型 (genotype) 第 1 型的療效仍未令人十分滿意，使得一定比例的患者仍未能接受治療或治療後又再復發<sup>4</sup>。近 5 年，直接作用抗病毒藥物 (direct-acting antiviral agent, DAA) 的研發不斷進展，將其合併至原有療法，甚或免用干擾素療法 (interferon-free treatment) 之全口服直接

作用抗病毒藥物 (all-oral DAA)，已顯示其成效良好，經適當評估接受完整療程後，即使是病毒基因型第 1 型的患者，仍可達到 90% 以上的持續病毒學反應 (sustained virological response, SVR)，亦即在治療結束 24 週後，血中仍偵測不到 C 型肝炎病毒<sup>5</sup>，而目前也建議治療結束 12 週後，血中若仍測不到病毒，即可判定達到 SVR。本文回顧 C 型肝炎的病毒學與臨床表現，並介紹傳統療法與目前台灣可能取得之直接作用抗病毒藥。

## C 型肝炎病毒

### 一、病毒學簡介

C 型肝炎病毒屬於黃病毒科 (flaviviridae) 之肝炎病毒屬 (hepacivirus)，直徑 55 至 65 nm，是正向單股核糖核酸 (RNA) 病毒，其基因體

(genome) 可轉譯成一條約含 3000 個胺基酸的多蛋白，經進一步處理後，可切割成結構蛋白與非結構蛋白。結構蛋白包括核心蛋白 (C) 和兩個外套糖蛋白 (E1、E2)，非結構蛋白則包括 NS2、NS3、NS4A、NS4B、NS5A、NS5B<sup>1</sup>。C 型肝炎病毒在人體內的製造效率極高，一天可產生  $10^{10}$  至  $10^{12}$  個病毒，複製出的基因體常有突變，因此病人身上的病毒常非單一物種，而是許多不同的混合病毒群 (quasispecies) 的集合，此一現象可能與病毒逃避宿主的免疫反應有關<sup>6</sup>，對治療反應也有一定程度的影響<sup>7</sup>。此外，根據其基因體序列的差異，C 型肝炎病毒可分成 6 種基因型與 50 種以上的亞型，基因型的分佈會因地理位置、感染途徑不同而有所差異，與治療反應也密切相關<sup>1</sup>。

## 二、流行病學

全球人口 C 型肝炎病毒抗體 (anti-HCV) 陽性率約 3%，約 1 億 7 千萬人慢性感染 C 型肝炎病毒<sup>4</sup>。在台灣，C 型肝炎病毒抗體陽性的盛行率在一般人口約為 2-5%<sup>2</sup>，但在南台灣某些地區則可高達 30-60%<sup>8,9</sup>，其病毒基因型的分佈，整體而言，以 1b 型最為重要，約佔 50-70%<sup>10</sup>，但在南部 2a 型也相當重要，某些地區更可高達 64%<sup>11</sup>。病毒的主要傳播途徑是體液傳染，包括輸血、共用針頭、洗腎、性行為、垂直傳染等<sup>1</sup>。

## 臨床病症

### 一、急性感染

約 20% 急性肝炎可歸因於 C 型肝炎病毒感染，大多數急性 C 型肝炎病患並無症狀，10-20% 病患可能出現黃疸，20-30% 則表現非特異性症狀，如疲倦、噁心、嘔吐等，症狀會在感染後 3-12 週之間出現<sup>4</sup>。血清 HCV-RNA 於感染後 1-3 週內開始偵測得到。血清抗體 anti-HCV 則需感染後 2-12 週才出現<sup>4</sup>，有 30% 病患在症狀剛出現時血清抗體仍呈陰性<sup>1</sup>，從感染至 Anti-HCV 可被偵測出之前為俗稱的空窗期。血清丙胺酸轉胺酵素 (alanine aminotransferase, ALT) 在感染後 1 個月達到高

峰，可達正常值 10 倍以上，20% 會超過 1000 U/L<sup>4</sup>。黃疸病人其血清膽紅素 (bilirubin) 通常小於 12 mg/dl 且多於 1 個月內消退，出現嚴重肝衰竭或猛爆性肝炎則屬罕見<sup>4</sup>。

10-50% 急性 C 型肝炎病患屬自限型 (self-limited)，約於 3-4 個月後血清 HCV-RNA 消失，ALT 恢復正常並痊癒，一部份的病患血清抗體也會消失<sup>12</sup>。但也有一部份病人在轉換成慢性感染的過程中 (約感染後 3-6 個月之間)，出現血清 ALT 正常及 HCV-RNA 偵測不到的情形，之後又進展成慢性感染，因此在急性感染後，即使 HCV-RNA 已偵測不到，仍應定期追蹤至 12 個月後<sup>13</sup>。

### 二、慢性感染

約有 55-85% 的急性 C 型肝炎會進展成慢性感染，亦即在感染 6 個月後，血中仍偵測得到 C 型肝炎病毒<sup>1</sup>。研究發現轉變成慢性感染的機率，在年紀小、女性及非黑人的族群其機率較低，而在急性感染時無症狀、免疫不全者 (如被人類免疫不全病毒感染、無丙種球蛋白血症)，其轉變成慢性感染的機率則較高<sup>12</sup>。多數慢性 C 型肝炎病毒感染者會伴隨血清 ALT 值異常，稱為慢性 C 型肝炎，但也有約三成慢性感染的病患雖有肝臟的損傷卻呈現 ALT 正常<sup>4</sup>。

大多數慢性感染的病人沒有症狀，少數表現出疲倦、噁心、食慾差、右上腹痛等非特異性症狀<sup>1</sup>。此外，約有四成慢性感染 C 型肝炎病毒者曾出現至少一項肝外表現，最常見的是冷球蛋白血症 (cryoglobulinemia)，主要症狀為疲倦、關節痛、紫斑，其他如腎絲球炎、周邊神經病變、血管炎、雷諾氏症候群亦不少見<sup>1</sup>。

慢性感染的長期併發症主要是肝硬化與肝癌<sup>1</sup>。一旦進展至肝硬化，就有出現門脈高壓相關併發症的風險，如腹水、腸胃道出血、肝腦病變等，研究顯示尚未出現肝失代償 (decompensation) 前，5 年存活率約 83-91%，如果出現肝失代償則 5 年存活率降至 50%，此外，有肝硬化時，肝癌發生率每年可達 1-4%，病人的預後將嚴重惡化<sup>4</sup>。

## 慢性 C 型肝炎之治療進展

### 一、長效干擾素 (pegylated interferon) 合併雷巴威林 (ribavirin)

長效干擾素合併雷巴威林為台灣目前的主流療法，病患如果符合 ALT 異常、anti-HCV 陽性、血清偵測得到 C 型肝炎病毒之條件，全民健保可給付該項治療費用。其禁忌症包括對此藥物有嚴重的過敏反應，肝硬化併肝失代償者，嚴重性精神病患特別是憂鬱症，不穩定之心臟疾病，控制不良之高血壓、糖尿病、甲狀腺疾病、自體免疫性疾病或腎臟病，異體心、肺、腎移植接受者或其他疾病需長期使用類固醇，難以控制之癌症，治療前絕對中性白血球數小於  $1500/\text{mm}^3$  或血小板數小於  $75000/\text{mm}^3$ ，懷孕中或計劃懷孕者<sup>1,14</sup>。

治療方式及療效方面，在病毒基因型 1b 可使用長效干擾素 alpha-2a 180 微克/週<sup>15</sup> 或長效干擾素 alpha-2b 1.5 微克/公斤/週<sup>16</sup>，合併雷巴威林的劑量依體重計算 75 公斤以下每天 1000 mg，75 公斤以上每天 1200 mg，SVR 約為 30-50%，而台灣的研究發現治療 48 週比 24 週更好，可達近 80%<sup>15,16</sup>，但若是治療前 HCV-RNA 小於 800,000 IU/mL 且在治療第 4 週時血中已測不到病毒，則治療 24 週與 48 週的 SVR 大致相近<sup>15</sup>。在病毒基因型 2 或 3 型可使用與 1b 型同劑量之長效干擾素 alpha-2a 或 alpha-2b，但合併較低劑量每天 800 mg 的雷巴威林即可，SVR 為 80-90% 且治療 24 週與 48 週的效果相近<sup>17</sup>，如果在治療第 4 週時血中已測不到病毒，甚至可考慮縮短療程至 12-16 週<sup>18</sup>。

長效干擾素常見的副作用包括類似感冒之症狀、疲倦、肌肉疼痛、發燒、噁心、腹瀉、食慾減退、失眠、憂鬱症、掉髮、骨髓抑制、甲狀腺機能失調、注射部位發炎等，雷巴威林常見的副作用包括溶血性貧血、噁心、鼻塞、皮膚搔癢等<sup>14</sup>，雖然大多數的副作用可以經過適當處理而緩解，但也可能因副作用而讓病患拒絕治療、中斷治療、或調整劑量而影響療效，若復發而需再次使用長效干擾素合併雷巴威林治療時也可能因之前的副作用而降低其再

治療的意願。

末期腎病的慢性 C 型肝炎且接受血液透析的患者，台灣的研究顯示初次治療以長效干擾素合併低劑量雷巴威林比只用長效干擾素單一治療有較高的 SVR<sup>19</sup>。

### 二、直接作用抗病毒藥物 (DAA)

#### (一) Boceprevir (商品名 Victrelis)

2011 年在美國核准上市，2014 年在台灣核准上市，其作用點在 NS3 蛋白而抑制 C 肝病病毒複製，每顆劑量 200 mg，每次需服用 800 mg，一天 3 次共 12 顆，且需搭配長效干擾素及雷巴威林<sup>20</sup>。

此種三合一療法被核准用來治療 C 型肝炎病毒基因第 1 型之慢性感染，且肝代償良好之成人病患。其療效，對未曾接受長效干擾素合併雷巴威林的首次治療者，SVR 可達約 70-80%<sup>20</sup>；對曾接受長效干擾素合併雷巴威林治療而復發者，再次治療加上此藥，SVR 可由 29% 提高至 75%；之前如對長效干擾素合併雷巴威林治療無反應者，再次治療加上此藥，SVR 可由 7% 提高至 52%<sup>21</sup>。

此種三合一療法除了長效干擾素及雷巴威林原有的副作用外，可能會再增加貧血及味覺障礙等副作用發生的頻率<sup>20,21</sup>，boceprevir 與許多藥物（如  $\alpha$ -1 受體拮抗劑、解痙攣劑、麥角衍生物及降膽固醇藥物等等）有交互作用也需注意。其價格視首次治療或再次治療，療程會有所不同，約需自付新台幣 17-34 萬元不等。

Boceprevir 之後，Telaprevir、Simeprevir、Sofosbuvir 陸續在美國核准上市，但治療 C 肝病病毒基因第 1 型時，仍需搭配長效干擾素及雷巴威林，因此與 boceprevir 一樣，常被歸為第一代的 DAA，且同樣需注意藥物之間的交互作用。

#### (二) Daclatasvir (商品名 Daklinza) 合併

##### Asunaprevir (商品名 Sunvepra)

2014 年在日本核准上市的全口服 DAA，作用點在 NS5A、NS3/4A 蛋白，不需搭配長效干擾素或雷巴威林，但只對 C 肝病病毒基因 1b 型才有效<sup>5</sup>。歐美的 C 肝病病毒有許多為基因 1a 型<sup>1</sup>，因此在歐美進行的臨床試驗反應欠佳，但在亞

洲 C 肝病毒基因多為 1b 型<sup>1</sup>，所以此藥的治療效果比在歐美好<sup>5</sup>。

Daclatasvir 劑量 60 mg 一天一次，Asunaprevir 劑量 100 mg 一天二次，療程 24 週。針對基因 1b 型之療效，首次治療者其 SVR 可達約 90%；如果曾接受長效干擾素合併雷巴威林治療而反應不佳或耐受不良者，SVR 約 77-87%<sup>5</sup>。值得注意的是基因 1b 型 C 肝病毒突變機率可高達 20%，而如果有與抗藥性相關的病毒突變，此藥的 SVR 會大幅降低至約 40%，因此開始此種治療前，應檢測病毒基因有無抗藥性相關的突變<sup>22</sup>。此藥可能之副作用為疲勞及頭痛<sup>5</sup>，完成 24 週療程，約需自付新台幣 100 萬元，目前台灣尚未核准上市，如需使用必須向衛福部申請專案進口。

### (三) Sofosbuvir 合併 Ledipasvir (商品名 Harvoni)

2014 年在美國核准上市的另一種全口服 DAA，作用點在 NS5A 及 NS5B 蛋白，目前研究資料顯示對 C 肝病毒基因 1 至 6 型皆有效果，Harvoni 一錠的成份為 Sofosbuvir 400 mg 加上 ledipasvir 90 mg，每天 1 錠，療程 12 週<sup>23</sup>。

近期在日本的研究顯示，包括首次治療、曾接受長效干擾素併雷巴威林治療失敗或已有肝硬化的 C 肝病毒基因第 1 型病患，接受 Harvoni 治療後的 SVR 可達 98-100%，其常見之副作用為鼻咽炎、頭痛、疲勞<sup>23</sup>。完成 12 週療程，約需自付新台幣 225 萬元，目前台灣尚未核准上市，如需使用必須向衛福部申請專案進口。

### (四) Ombitasvir、Paritaprevir、Ritonavir、Dasabuvir 合併療法 (商品名 Viekira Pak)

2014 年底在美國核准上市的另一種全口服 DAA，作用點在 NS5A、NS5B 及 NS3/4A 蛋白，對 C 肝病毒基因第 1 型有效，Viekira Pak 的成份為 Ombitasvir 12.5mg/Paritaprevir 75mg/Ritonavir 50 mg，每天服用一次口服 2 錠，另一成份為 Dasabuvir 250 mg，每天服用兩次，每次口服 1 錠，兩顆藥同封包裝，都需隨餐服用，如病毒基因為 1a 型或已有肝硬化者，則需再加上雷巴威林<sup>24</sup>。

如依照仿單建議之療程，完成 12 至 24 週

之療程，即使曾接受長效干擾素合併雷巴威林治療，其 SVR 仍可達 95-100%，可能之副作用包括疲勞、頭痛、噁心、腹瀉等<sup>24</sup>。完成 12 週療程，約需自付新台幣 200 萬元，目前台灣尚未核准上市，如需使用亦須向衛福部申請專案進口。另外，2015 年 10 月美國食品藥物管理局因有嚴重肝病者服用 Viekira 後發生肝衰竭死亡之案例，已提出警示並要求廠商需於仿單加註相關警語。

## 結 論

全口服 DAA 的問世使得 C 型肝炎的治療進入一個嶄新的里程，不少新的 DAA 仍在進行臨床試驗，將來病患或許可完全擺脫干擾素的副作用與注射的恐懼與不適，其療效與目前傳統的治療相較，亦顯示有過之而無不及的態勢，在經濟情況許可下，對於曾接受干擾素合併雷巴威林治療而效果不佳或無法忍受其副作用，困難或複雜病例如肝臟移植、肝硬化或合併人類免疫不全病毒感染，確實可以考慮使用。但其價格昂貴，動輒百萬的費用，並非大多數民眾負擔得起，而且不同的 DAA 在人體的代謝、轉換及運輸機轉各有不同，藥物之間的交互作用格外重要，輕者影響療效，重者發生嚴重副作用，因此使用 DAA 前應詳查病人目前所有用藥，並可利用資訊工具比對其藥物是否有交互作用，同時也應確認肝腎功能不全者是否需調整劑量或避免使用。此外，仍有少數治療失敗或復發的情況。如果經濟情況不允許，目前並不鼓勵病患盲目等待或放棄治療，經過適當評估後，仍應儘早接受健保給付的長效干擾素合併雷巴威林治療，或再加上雖需自費但價格已相對便宜的三合一療法。總之，儘早根治 C 型肝炎，避免肝臟演變成肝硬化或出現肝癌等末期肝病，才是治療 C 型肝炎的最重要目標。

## 參考文獻

1. 宋瑞樓、陳定信、廖運範。肝炎、肝硬化與肝癌。一版。台北市：橘井文化，2006；233-66。
2. Lai MY. Combined interferon and ribavirin therapy for chronic hepatitis C in Taiwan. *Intervirolgy* 2006; 49: 91-5.

3. 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.
4. Sleisenger MH, Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ. *Sleisenger & Fordtran's gastrointestinal and liver disease : pathophysiology, diagnosis, management*. 8th ed. Philadelphia: Saunders Co. 2006; 1681-712.
5. Manns M, Pol S, Jacobson IM, et al. All-oral daclatasvir plus asunaprevir for hepatitis C virus genotype 1b: a multinational, phase 3, multicohort study. *Lancet* 2014; 384: 1597-605.
6. Farci P, Shimoda A, Coiana A, et al. The outcome of acute hepatitis C predicted by the evolution of the viral quasispecies. *Science* 2000; 288: 339-44.
7. Pawlotsky JM. Hepatitis C virus genetic variability: pathogenic and clinical implications. *Clin Liver Dis* 2003; 7: 45-66.
8. Chuang WL, Dai CY, Chen SC, et al. Randomized trial of three different regimens for 24 weeks for re-treatment of chronic hepatitis C patients who failed to respond to interferon-alpha monotherapy in Taiwan. *Liver Int* 2004; 24: 595-602.
9. 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: 817-22.
10. Chan CY, Lee SD, Hwang SJ, Lu RH, Lu CL, Lo KJ. Quantitative branched DNA assay and genotyping for hepatitis C virus RNA in Chinese patients with acute and chronic hepatitis C. *J Infect Dis* 1995; 171: 443-6.
11. 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.
12. Thimme R, Oldach D, Chang KM, Steiger C, Ray SC, Chisari FV. Determinants of viral clearance and persistence during acute hepatitis C virus infection. *J Exp Med* 2001; 194: 1395-406.
13. Villano SA, Vlahov D, Nelson KE, Cohn S, Thomas DL. Persistence of viremia and the importance of long-term follow-up after acute hepatitis C infection. *Hepatology* 1999; 29: 908-14.
14. Fried MW. Side effects of therapy of hepatitis C and their management. *Hepatology* 2002; 36 (Suppl 1): S237-44.
15. 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; 47: 1260-9.
16. 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.
17. Hadziyannis SJ, Sette H, Jr., Morgan TR, et al. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004; 140: 346-55.
18. Mangia A, Santoro R, Minerva N, et al. Peginterferon alpha-2b and ribavirin for 12 vs. 24 weeks in HCV genotype 2 or 3. *N Engl J Med* 2005; 352: 2609-17.
19. Liu CH, Liu CJ, Huang CF, et al. Peginterferon alpha-2a with or without low-dose ribavirin for treatment-naive patients with hepatitis C virus genotype 2 receiving haemodialysis: a randomised trial. *Gut* 2015; 64: 303-11.
20. Poordad F, McCone J, Jr., Bacon BR, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 1195-206.
21. Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, et al. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 1207-17.
22. Yoshimi S, Imamura M, Murakami E, et al. Long term persistence of NS5A inhibitor-resistant hepatitis C virus in patients who failed daclatasvir and asunaprevir therapy. *J Med Virol* 2015; 87: 1913-20.
23. Mizokami M, Yokosuka O, Takehara T, et al. Ledipasvir and sofosbuvir fixed-dose combination with and without ribavirin for 12 weeks in treatment-naive and previously treated Japanese patients with genotype 1 hepatitis C: an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Infect Dis* 2015; 15: 645-53.
24. Klibanov OM, Gale SE, Santevecchi B. Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir and dasabuvir tablets for hepatitis C virus genotype 1 infection. *Ann Pharmacother* 2015; 49: 566-81.

# Recent Advances In The Treatment Of Chronic Hepatitis C

Yu-Jou Tsai, and Ching-Yang Tsai

*Division of Hepato-Gastroenterology, Department of Internal Medicine,  
Yuan's General Hospital, Kaohsiung*

Chronic hepatitis C is an important cause of liver disease. Although treatment with pegylated interferon and ribavirin is covered by national health insurance in Taiwan, its contraindications, side effects and limited results make this treatment still unsatisfactory. In recent years, researches of interferon-free treatment with all-oral direct-acting antiviral agents (DAA) for chronic hepatitis C progressed rapidly, revealed good treatment effects and these agents are approved in Europe, United states and Japan. These treatments are expensive, have not been covered by national health insurance, and have not been approved in Taiwan yet. However, after filing special applications, physicians still could consider all-oral DAA to treat patients who indeed require and could afford these new agents in Taiwan. (J Intern Med Taiwan 2016; 27: 13-18)