

# C 型肝炎病毒感染之流行病學及臨床處置

楊宏志

臺大醫院 內科部胃腸肝膽科  
臺大醫學院微生物學科暨研究所

## 摘 要

C 型肝炎病毒感染是全球重要的公衛問題，全世界約有 1 億 8 千萬人受到 C 型肝炎病毒感染。根據 2015 年世界衛生組織 (WHO) 估計，慢性 C 型肝炎全球盛行率約是百分之一，約有患者 7 千 1 百萬人，其中大多數在亞洲。C 型肝炎主要經由體液或血液傳染，目前仍無疫苗，但是透過公共衛生方法可以有效降低 C 型肝炎病毒之傳播。現今全口服抗病毒藥物的發明，已經徹底改變 C 型肝炎病毒的治療方式，過去標準治療使用長效型干擾素與口服雷巴威林，雖然效果不錯，但副作用大，病人接受度低。全口服抗病毒藥物效果極佳且安全性更高，病人接受度大，適合全面用於治療 C 型肝炎病患。2016 年世界衛生大會宣示要在 2030 年前消除具公共衛生威脅性的病毒性肝炎，台灣則提出更具雄心的目標，要在 2025 年消滅 C 型肝炎。這將會是 C 型肝炎防治上的里程碑，使人類社會不再受到 C 型肝炎病毒的侵害。

關鍵詞：C 型肝炎病毒 (Hepatitis C virus)  
慢性 C 型肝炎 (Chronic hepatitis C)  
長效型干擾素 (Pegylated interferon)  
全口服抗病毒藥物 (Direct antiviral agent)

## C 型肝炎之流行病學 - 全球與台灣之盛行率

C 型肝炎病毒感染是全球重要的公衛問題。研究估計全球有超過 1 億 8 千 4 百萬人曾經感染過 C 型肝炎 (根據 C 型肝炎抗體陽性率估算)<sup>1</sup>。根據 WHO (世界衛生組織) 在 2015 年的統計，全球的盛行率約在 1% 左右，全球約有 7 千 1 百萬人罹患慢性 C 型肝炎，39 萬 9 千人死於肝硬化或肝癌<sup>2</sup>。慢性 C 型肝炎患者，亞洲佔了大多數。C 型肝炎在台灣的盛行率，會因為年齡、地區、與不同年代的調查而有所不

同，綜合而論台灣的 C 型肝炎抗體 (anti-HCV) 陽性率約在 4.4%，高於全球平均，也在亞洲中屬於較高的盛行率。根據最新估計，台灣慢性 C 型肝炎人數約 40 萬人<sup>3</sup>。

C 型肝炎病毒根據基因序列間的差異性，分為主要六種基因型 (1 到 6 型)，各別基因型又可分為不同亞型。全球慢性 C 型肝炎感染者，最多是基因型第一型與第三型<sup>2</sup>。而台灣最常見的慢性 C 型肝炎基因型主要是 1b (45.5%) 與 2a (39.5%)，不同的基因型，除了序列不一樣外，對藥物的治療反應及疾病的嚴重度，包括肝癌發生率也有所不同。

## C 型肝炎自然史

急性 C 型肝炎感染後，約有一成五到四成五的病人會自發性地清除體內病毒而痊癒，但有五成五到八成五的病人會轉為慢性 C 型肝炎。兩者的血液中都產生 C 型肝炎病毒的抗體 anti-HCV，但差別在於前者體內測不到病毒，後者體內病毒長存，絕大多數不會自動消失，除非經過成功治療根除病毒。慢性 C 型肝炎病毒感染會造成肝臟細胞受損，長期肝臟發炎，造成肝臟纖維化，最終導致肝硬化<sup>4</sup>。根據統計，感染 C 型肝炎超過 20 年，約有 15%-30% 的病人會有肝硬化，若肝硬化失去代償，則會發生腹水，門脈高壓導致食道或胃靜脈曲張甚至出血，與肝腦病變等併發症，並增加肝癌發生的風險。肝硬化的病人，每年約有 1%-3% 的機率會發生肝癌<sup>5</sup>。

慢性 C 型肝炎除了發生肝臟相關疾病外，也會造成肝外的併發症。先前研究台灣社區慢性 C 型肝炎患者之長期世代追蹤，發現慢性 C 型肝炎有較高之肝外併發症發生的風險 (風險係數：1.35)，包括循環疾病、慢性腎病與食道癌等<sup>6</sup>。此外，慢性 C 型肝炎也會增加淋巴腫瘤的風險 (風險係數：2.3)<sup>7</sup>、糖尿病與脂肪代謝異常的比例也升高。由於慢性 C 型肝炎患者有顯著較高的肝臟相關疾病或肝外併發症之風險，所以需要定期追蹤。

## C 型肝炎之傳播途徑與預防

C 型肝炎主要是經由血液或體液傳染，目前 C 型肝炎並無疫苗，所以預防之道必須透過其他公衛手段去阻止傳播途徑。透過血液篩檢，現在已經大幅降低經由輸血傳染 C 型肝炎的風險，但其他途徑，包括因為不安全的醫療注射或侵入性醫療行為造成之傳染，在 2010 年時估計造成約 31,5000 人感染 C 型肝炎。靜脈成癮藥物注射也是傳染 C 型肝炎的主要途徑之一，這可透過避免共用針頭來預防。此外，C 型肝炎也會透過母嬰垂直感染，估計約有 4-8% 的 anti-HCV 陽性母親生出的小孩受到感染。C 型肝炎雖然也會透過性行為來傳播，但是在一般

性行為發生的機率低，但在 HIV 陽性病人中風險較高<sup>8</sup>。

## C 型肝炎之治療

C 型肝炎的治療，目的在降低肝臟疾病及其併發症，如肝硬化與肝癌，與肝外併發疾病之風險。C 型肝炎的治療，過去主要是以長效型干擾素 (pegylated interferon) 與口服雷巴威林 (ribavirin) 為主，但自從全口服抗病毒藥物 (direct antiviral agent, DAA) 推出以來，其超高的治療成功率 (> 95%)、低副作用與高安全性，已經徹底改變 C 型肝炎治療方式，成為最新的 C 型肝炎治療標準，自此 C 型肝炎的治療進入一個全新的世紀。由於本輯中會有另篇專文詳細介紹 C 型肝炎的治療方式，所以本文僅概述 C 型肝炎治療如下：

### 一、干擾素與雷巴威林

台灣是領先全球最早進行合併干擾素與雷巴威林治療慢性 C 型肝炎的臨床試驗，證明合併治療可顯著提高干擾素治療 C 型肝炎成功的機會。而合併長效型干擾素與口服雷巴威林，在過去有很長一段時間是 C 型肝炎的標準治療，會根據病人的基因型與治療初期是否有快速病毒學反應 (治療 4 週時，病毒核酸檢驗測不到 C 型肝炎病毒) 來決定治療時間。基因型 1 或 4 型，建議治療時間為 48 週，基因型 2 或 3 型則治療 24 週。治療成功是指達到持續性病毒反應 (sustained virological response)，定義為在停藥後 24 週核酸檢測仍測不到 C 型肝炎病毒。西方人基因型第一型治療成功率約在 3 到 5 成，基因型第二型治療成功率約在 7 到 8 成；但亞洲人治療成功率較西方人為高，基因型第一型可達到 7 成的治療成功率，而基因型第二型可高達 9 成。

治療的副作用不少，包括發燒、肌肉痠痛、掉髮、貧血、白血球低下、甚至造成憂鬱症等，有不少病人因為缺乏病識感或是擔心干擾素合併治療的副作用拒絕接受治療，先前研究指出，台灣 anti-HCV 陽性患者中，有 74.4% 帶有 C 型肝炎病毒，只有 36.2% 的人有病識感，

表一：C 型肝炎根除後 ( 達到持久性病毒反應 ) 臨床預後之改善

效果	所需時間，年 *	評估方法	臨床結果
肝臟相關疾病之改善			
纖維化減少	2-4	肝臟切片或肝硬度超音波檢查	改善肝纖維化
肝硬化改善	3-5	肝臟切片或肝硬度超音波檢查	改善肝纖維化及併發症減少
失償性肝硬化改善	1-2	MELD 分數或 Child-Pugh 分數	MELD 分數或 Child-Pugh 分數降低
肝癌發生率	2-10	肝癌追蹤	肝癌發生率降低
肝臟相關死亡率	2-10	臨床追蹤	肝臟相關死亡率
肝外疾病之改善			
胰島素耐受與糖尿病	1-10	血糖控制與糖尿病發生率及其併發症	降低糖尿病發生率及其併發症
心血管疾病	>5	心血管疾病發生率之追蹤	心血管疾病發生率降低
冷球蛋白腎病	0.5-5	腎病及腎功能追蹤與血管炎之檢查	腎病與血管炎改善
淋巴瘤	0.5 - >10	非何金杰氏淋巴瘤發生率及復發率	非何金杰氏淋巴瘤發生率及復發率降低
全原因死亡率	2-10	臨床追蹤	全原因死亡率降低

\* 所需時間係指從 C 型肝炎根除後到出現臨床結果改善之時間。

14.3% 的人有機會接受抗病毒治療，但最後只有 10.1% 的病人真正接受治療<sup>9</sup>。換言之，大多數慢性 C 型肝炎病人並未能接受抗病毒治療，這巨大的落差不利於推動 C 型肝炎防治。

## 二、直接口服抗病毒藥物

最新的直接口服抗病毒藥物，治療 C 型肝炎的成功率相當高且非常安全，並有全基因型藥物，已經徹底改變現今 C 型肝炎的治療<sup>10-12</sup>。目前台灣衛生署核可且健保給付之口服抗病毒藥物，包括夏奉寧 (Harvoni)、賀肝樂 (Zepatier)、艾百樂 (Maviret)、宜譜莎 (Epclusa) (後兩者屬全基因型) 等。關於藥物治療細節，因另有專文介紹，於此不再贅述。

## 根治 C 型肝炎與臨床預後之改善及追蹤

研究顯示 C 型肝炎根治之後，可以顯著降低病患死亡風險，以及降低肝臟衰竭與需要肝臟移植的風險<sup>13</sup>，並減少肝癌的發生<sup>14-16</sup>。此外，根治 C 型肝炎也會降低肝外併發症的風險，包括心血管疾病<sup>17</sup>、淋巴瘤之復發等<sup>18</sup>。可參見表一。

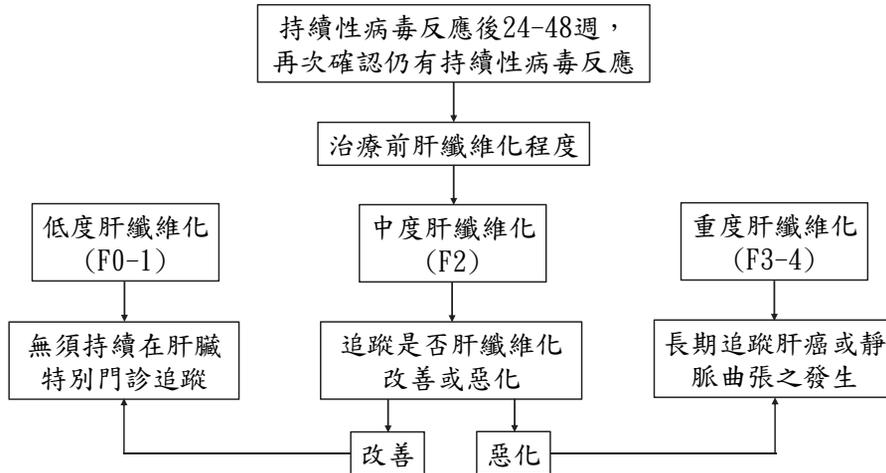
慢性 C 型肝炎治癒後，可根據抗病毒治療前的肝纖維化情況，擬定追蹤計畫，若病人有

重度肝纖維化或肝硬化 (F3-4)，建議仍需定期追蹤肝癌發生及食道或胃靜脈曲張之風險；若是病人無明顯纖維化 (F0-1)，則無須持續在肝臟專科門診追蹤；若是介於兩者之間中度肝纖維化 (F2)，則建議追蹤一段時間觀察肝纖維化是否改善或惡化，再決定是否持續追蹤<sup>19</sup>。可參考圖一之建議追蹤流程。

## 台灣根除 C 型肝炎之願景

隨著口服抗病毒藥物引進台灣，提升了 C 型肝炎治療之成效，使台灣 C 型肝炎防治又邁進了一大步<sup>20</sup>。在 2016 年第 69 屆世界衛生大會 (WHA) 提出要在 2030 年前消除具公共衛生威脅性的病毒性肝炎 (to eliminate viral hepatitis as a public health threat by 2030) 的重大目標，且要達成三項指標「慢性 B、C 型肝炎新感染者減少 90%、死亡人數減少 65%、80% 應治療之慢性 B、C 型肝炎病人得到應有之治療」<sup>8</sup>，目的是要能夠達到停止病毒性肝炎傳染，且讓所有病毒性肝炎病人皆能獲得理想之治療。

台灣十大死因中，慢性肝病及肝硬化雖然已經從 2004 年之第 7 位，降至 2017 年之第 10 位，但目前肝癌仍高居癌症死因之第 2 位，每年因慢性肝病、肝硬化或肝癌而死亡的人數約有 1 萬 3,000 人。台灣因應 WHO 在 2030 年消



圖一：C 型肝炎根治後之追蹤建議 (參照註 19 修改製圖)。

滅 C 肝的目標，政府提出更具雄心之計畫，希望能於 2025 年達到根除 C 型肝炎之目標，超前 WHO 設定的目標 5 年。衛福部並於 2018 年提出「國家消除 C 肝政策綱領 (Taiwan Hepatitis C Policy Guideline 2018-2025)」做為相關政策施行之依據<sup>3</sup>。

## 結 論

慢性 C 型肝炎長期以來，在台灣是僅次於慢性 B 型肝炎造成肝硬化、肝臟衰竭與肝癌的主因，成為台灣公衛上沉重的負擔。過去長效型干擾素合併雷巴威林的治療已經大幅改善病人的預後，而現今之全新口服抗病毒藥物，不僅大幅提高病人治療成效，且安全性極佳。未來若要根除 C 型肝炎，最大的挑戰應該是找出所有 C 肝病人並加以成功治療。雖然目前未能發展有效之疫苗，但透過積極阻斷 C 型肝炎感染途徑，治癒所有慢性 C 型肝炎患者，台灣最終將能達到 2025 年消滅 C 型肝炎之目標。

## 參考文獻

1. Thrift AP, El-Serag HB, Kanwal F. Global epidemiology and burden of HCV infection and HCV-related disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2017; 14(2): 122-32.
2. Blach S, Zeuzem S, Manns M, et al. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: A modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017; 2: 161-76.
3. 陳時中、陳定信、薛瑞元暨國家消除C肝政策綱領編輯團隊。「2025-國家消除C肝政策綱領白皮書」Taiwan Hepatitis C Policy Guideline 2018-2025。衛生福利部。2019年5月。
4. Negro F. Natural history of hepatic and extrahepatic hepatitis C virus diseases and impact of interferon-free HCV therapy. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2020; 10 (6).
5. El-Serag HB. Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2012; 142(6): 1264-73. e1261.
6. Lee MH, Yang HI, Lu SN, et al. Chronic hepatitis C virus infection increases mortality from hepatic and extrahepatic diseases: a community-based long-term prospective study. *J Infect Dis* 2012; 206(4): 469-77.
7. Su TH, Liu CJ, Tseng TC, et al. Hepatitis C viral infection increases the risk of lymphoid-neoplasms: A population-based cohort study. *Hepatology* 2016; 63(3): 721-30.
8. Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic hepatitis C virus infection. Geneva: World Health Organization; 2018. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
9. Yu ML, Yeh ML, Tsai PC, et al. Huge gap between clinical efficacy and community effectiveness in the treatment of chronic hepatitis C: A nationwide survey in Taiwan. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94(13): e690.
10. Omata M, Kanda T, Wei L, et al. APASL consensus statements and recommendations for hepatitis C prevention, epidemiology, and laboratory testing. *Hepatol Int* 2016; 10(5): 681-701.
11. Ghany MG, Morgan TR, AASLD-IDSA Hepatitis C Guidance Panel. Hepatitis C guidance 2019 update: American Association for the Study of Liver Diseases-Infectious Diseases Society of America recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2020; 71(2): 686-721.
12. European Association for the Study of the Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2018. *J Hepatol* 2018; 69: 461-511.

13. Belli LS, Berenguer M, Cortesi PA, et al. Delisting of liver transplant candidates with chronic hepatitis C after viral eradication: A European study. *J Hepatol* 2016; 65(3): 524-31.
14. Kanwal F, Kramer J, Asch SM, Chayanupatkul M, Cao Y, El-Serag HB. Risk of hepatocellular cancer in HCV patients treated with direct-acting antiviral agents. *Gastroenterology* 2017; 153(4): 996-1005. e1001.
15. Ioannou GN, Feld JJ. What are the benefits of a sustained virologic response to direct-acting antiviral therapy for hepatitis C virus infection? *Gastroenterology* 2019; 156(2): 446-60. e442.
16. Hsu SJ, Yang SS, Kao JH. Risk of hepatocellular carcinoma development after hepatitis C virus eradicated by direct-acting antivirals: Fact or fiction? *J Formos Med Assoc* 2020; 119: 3-11.
17. Nahon P, Bourcier V, Layese R, et al. Eradication of hepatitis C virus infection in patients with cirrhosis reduces risk of liver and non-liver complications. *Gastroenterology* 2017; 152(1): 142-56. e142.
18. Persico M, Aglitti A, Caruso R, et al. Efficacy and safety of new direct antiviral agents in hepatitis C virus-infected patients with diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Hepatology* 2018; 67(1): 48-55.
19. Terrault NA, Hassanein TI. Management of the patient with SVR. *J Hepatol* 2016; 65(1): S120-S129.
20. Kao JH. Hepatitis C virus infection in Taiwan: Past, present, and future. *J Formos Med Assoc* 2016; 115(2): 65-6.

## Epidemiology and Management of HCV Infection

Hung-Chih Yang

*Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Internal Medicine,  
National Taiwan University Hospital;  
Department of Microbiology, National Taiwan University College of Medicine*

Hepatitis C virus (HCV) infection is an important issue of global public health. Approximately 180 million individuals have been infected by HCV. Estimated by WHO in 2015, around 71 million patients were chronically infected by HCV, and most of them lived in Asia. The incidence of chronic hepatitis C (CHC) was about 1%. Hepatitis C is transmitted primarily via body fluid or blood. Development of all-oral direct antiviral agents (DAAs) has caused a paradigm shift for treatment of CHC. In the past, the standard care of CHC was the combination of pegylated interferon plus ribavirin, which had a higher risk of adverse effects and less tolerable, although it was quite effective. DAAs are more effective and safer, so are more welcome and suitable for treatment of CHC patients. In 2016, WHA advocated "to eliminate viral hepatitis as a public health threat by 2030". Taiwan's government has set a more ambitious goal, aiming to eliminate hepatitis C by 2025. This achievement will be a milestone for management and prevention of CHC, making human society free from the threat of HCV infection forever. (*J Intern Med Taiwan* 2020; 31: 145-149)