

人類免疫缺乏病毒感染慢性 C 型肝炎 在臺灣之流行病學及臨床處置

黃鈴茹^{1,2} 林錫勳^{3,4}

臺北榮民總醫院¹ 內科部一般內科, 感染科³ 醫研部臨床試驗科
陽明大學² 醫學系⁴ 公衛研究所

摘 要

人類免疫缺乏病毒(human immunodeficiency virus, HIV)與C型肝炎都是重要的公共衛生問題,兩者因為有相同的傳染途徑,所以HIV感染者有較高的比率合併C型肝炎病毒感染。HIV感染者合併C型肝炎比一般C肝患者較早發生代償不全之肝硬化、肝癌、及死亡。HIV感染者的C型肝炎盛行率因危險因子不同而不同,在臺灣整體約18.6%,在注射藥癮者約94%,在男男同性戀族群約為3.5%,在異性戀患者約為10.9%。在注射藥癮者常見基因型與一般族群不同,為1a、6a、3a。直接抗病毒藥物(direct antiviral agents, DAA)在HIV感染者療效與一般族群相當,然而HIV感染者有較高之再感染率,尤其在男男同性戀族群,再感染的發生率為每100追蹤人年有8.2人次感染,危險因子為新近的梅毒感染。定期篩檢、直接抗病毒藥物治療、教育、與特殊族群的減害計畫需同時進行,才能有效防治HIV的C型肝炎。

關鍵詞：人類免疫缺乏病毒 (Human immunodeficiency virus)
慢性 C 型肝炎 (Chronic hepatitis C)
直接抗病毒藥物 (Direct-acting antiviral)

前 言

C型肝炎是目前造成慢性肝炎,肝硬化與肝癌的重要危險因子之一,由於人類免疫缺乏病毒(human immunodeficiency virus, HIV)的感染途徑與C型肝炎相同,因此在HIV感染者的C型肝炎盛行率較一般病人高¹。隨著抗反轉錄病毒藥物的發展,HIV的治療已逐步邁向慢性病控制,而C型肝炎的藥物治療從早期的干擾

素搭配雷巴威林(ribavirin)到現在的全口服直接抗病毒藥物(direct antiviral agents,DAA)使C肝的治癒率大幅提高,DAA藥物的進展也從原先需視HCV基因型選擇不同藥物到目前已有全基因型藥物宜譜莎Eplclusa (Sofosbuvir/velpatasvir)與艾百樂Maviret (Glecaprevir/pibrentasvir)可供臨床使用,因此本文將針對臺灣HIV合併C型肝炎感染的流行病學現況與目前臺灣可使用的全基因型DAA治療作一介紹。

臺灣 C 型肝炎的盛行率

1991 針對臺灣不同族群的 C 型肝炎盛行率研究顯示在一般健康成年捐血者的盛行率為 0.8% (24/2994)，男男同性戀者盛行率為 4.1% (13/318)，HIV 感染者盛行率為 25.4% (16/63)，在注射藥癮者盛行率為 82.2% (578/703)，洗腎患者為 36.5% (23/63)¹。在另外一份流行病學研究中也顯示注射藥癮者、洗腎患者、同性戀 HIV 感染者皆為 C 肝盛行率較高的族群，其盛行率分別為 53%、34.4% 與 15.8%。顯示臺灣 C 型肝炎盛行率較高的族群傳染途徑主要為經由血液相關的傳染，也顯示 HCV 藉由血液傳染比經由性行為傳染來得更有效率²。

在 1996-2005 臺灣曾做過一個大型的 B 型肝炎 (HBV) 與 C 型肝炎盛行率的研究³，由於 1984 年開始實施新生兒 B 型肝炎疫苗注射計畫，此研究排除了 1984 年後出生的民眾，研究族群的居住地涵蓋全台，篩檢人數超過 16 萬名，結果顯示 HBsAg 陽性率為 17.3% (27,210/157,720)，C 型肝炎抗體陽性率為 4.4% (6904/157,720)，不同地區的 C 型肝炎盛行率不同，盛行率最高的三個縣市為苗栗縣、嘉義縣與嘉義市，其粗盛行率分別為 10.5%、10.3% 與 9.8%。研究中指出盛行率較高的原因可能跟當地民眾接受注射醫療行為的頻繁程度或醫療器材消毒不完全有關，研究中也顯示 C 型肝炎的盛行率隨年紀的增加而增高。

2015 年根據三個在臺灣的大型 C 肝盛行率研究推估臺灣民眾 C 型肝炎抗體陽性的盛行率為 3.28%⁴，如果以 7 成 C 型肝炎抗體陽性個案有 C 型肝炎病毒血症來推估，臺灣需要接受藥物治療的 C 型肝炎病人高達 55 萬人。

臺灣 HIV 合併 C 型肝炎感染的盛行率

1991 年 C 型肝炎盛行率的研究中有 63 位 HIV 感染者，其 C 型肝炎抗體陽性率為 25.4%¹，臺大醫院 1994 到 2002 年間有 556 位非血友病 HIV 感染者檢測 C 型肝炎抗體，其陽性率為 9.6%⁵，臺大醫院在 2010 年重新整理其 HIV 感染者顯示年在非藥癮的男男同性戀患者 C 型肝炎的盛行率為 6.5% (102/1576)，非藥癮的

異性戀患者 HCV 的盛行率為 8.6% (36/420)⁶，成功大學在 2000-2005 年所做的回溯性研究中有 448 位 HIV 感染者其 C 型肝炎抗體的陽性率則高達 56.7%⁷，根據不同的風險程度其陽性率不同，最高為注射藥癮者，其陽性率高達 97.9% (238/243)，異性戀者為 10.9% (12/94)，同性戀者為 5.3% (6/113)。另外一個針對注射藥癮患者合併 HIV 感染的回溯性研究指出 C 型肝炎抗體的盛行率由 2002 年的 65.5% 上升到 2006 年的 98.6%，最常見的 C 肝基因型為 1a, 6a, 3a⁸。

2018 年由臺灣愛滋多中心研究團隊 (Taiwan HIV Study Group) 分別收收集了近 8000 人的資料⁹，分析兩個不同世代 (2004-2007 VS 2012-2016) HIV 感染者族群的 C 型肝炎陽性率變化，在 2004-2007 這個世代 C 型肝炎抗體的陽性率為 43.4%，而 2012-2016 年的世代其 C 型肝炎陽性率為 18.6%，雖然 C 型肝炎抗體的陽性率有下降，但仍較一般民眾的盛行率高。如以 HIV 感染風險區別則不同世代 (2004-2007 VS 2012-2016) 的 C 型肝炎抗體陽性率分別為男男同性戀者 5.9% VS 3.5%，異性戀患者 9.4% VS 10.9%，注射藥癮者 96.4% VS 94%。這樣的差異主要是因為在 2003-2005 年因共用針具的關係，使得注射藥癮者 HIV 感染的情況大增，在經過藥癮愛滋減害計畫實施後，注射藥癮者罹患 HIV 感染的數量下降，雖然 HIV 感染者合併 C 肝感染的盛行率有下降的趨勢，但在 HIV 注射藥癮者合併 C 型肝炎的感染率在在各年齡層仍高於七成。這些研究顯示在 HIV 感染者中不同風險族群的 C 型肝炎抗體陽性率不同，最高者為注射藥癮者。

重複 C 型肝炎感染

由於 C 型肝炎沒有有效的疫苗，因此在 HIV 感染者 C 型肝炎感染的風險一直存在，即便病人使用藥物治療達到 C 型肝炎病毒清除，仍有再次感染 C 型肝炎的機會。台大針對 219 位 HIV 合併 C 型肝炎感染者在達到 C 肝病毒清除後 (自發性或接受藥物治療) 的觀察性研究共有 18 位重複感染 C 型肝炎，其再感染的發生率為每 100 追蹤人年有 8.2 人次感染¹⁰，這

18 位病人檢測 C 肝的原因為肝功能指數異常 (7/38.9%)，1 位罹患非梅毒的性病，10 位為每年常規追蹤，而梅毒感染與 C 型肝炎重複感染的相關性較高，因此在 HIV 感染者在 C 型肝炎治療後仍應常規執行性病檢查與 C 型肝炎病毒檢查以期早期發現，早期治療。

C 型肝炎病毒基因型的分布

2008 年針對 HIV 感染者的注射藥癮者的研究顯示在這個族群常見的 C 型肝炎基因型為 1a, 6a 與 3a⁸，與在 2003-2005 年臺灣在注射藥癮者爆發 HIV CRF07_BC 群突發感染有相關。而臺灣在非 HIV 感染者的一般族群 C 型肝炎的基因型以 1b 與 2 型最常見¹¹。

HIV 感染者 C 型肝炎的處置

包括歐洲肝臟研究協會 (The European Association for the Study of the Liver, EASL)¹²、美國肝病研究協會 (American Association for the Study of Liver Diseases, AASLD)¹³ 與世界衛生組織 (World Health Organization, WHO) 建議對所有罹患慢性 C 型肝炎患者都應該進行治療。臺灣在 2003 年 10 月開辦「全民健康保險加強慢性 B、C 型肝炎治療計畫」，提供慢性 C 型肝炎病人干擾素合併雷巴威林治療，雖有 68%-95% 的病人可以達到病毒清除，但因為藥物的副作用明顯，導致慢性 C 型肝炎病人的治療率較低。2013 年 DAA 的問世，其高治癒率與低副作用使慢性 C 型肝炎的治療邁入新的里程碑，然而藥價過高，一般病人無法負擔。健保署自 2017 年開始每年編列藥費預算使國內開始可以大量治療慢性 C 型肝炎病患。2017-2019 年治療的對象主要為已有肝硬化的病人，而臺灣 HIV 感染者往往因尚未進入肝硬化病程而無法接受健保局所提供的 DAA 治療，2020 年開始則是不再限制為有肝硬化的病人，使得 HIV 合併 C 型肝炎感染病人能有較多的機會接受 DAA 治療，而 DAA 的藥物治療範圍也從早期需因 C 型肝炎基因型的不同選擇不同的 DAA 藥物治療到目前已有全基因型藥物治療可以選用，下面就目前健保給付的兩個全基因型藥物做一簡單介紹。

一、宜譜莎 Epclusa (sofosbuvir/velpatasvir)

宜譜莎為 2016 年於美國上市，其主要成分為 sofosbuvir 與 velpatasvir，sofosbuvir 則是一個核苷酸前驅藥物 (nucleotide prodrug)，需經肝臟代謝成活性型態，為 C 型肝炎 NS5B RNA 聚合酶抑制劑。Velpatasvir 為 NS5A 蛋白的抑制劑。在無肝硬化患者或有代償性肝硬化 (Child-Pugh score A) 的病人治療時間為 12 周，如有失代償肝硬化 (Child-Pugh score B or C) 病人則須合併雷巴威林治療 12 周。在 2018 年針對宜譜莎治療慢性 C 型肝炎 (視病人情況合併使用雷巴威林) 的統合分析中¹⁴ 顯示其 12 周的持續病毒反應 (sustained virologic response, SVR) 不論 C 型肝炎基因型為何皆有 95% 以上。而 ASTRAL-5¹⁵ 是的使用在 HIV 病人合併 C 型肝炎感染者的第三期臨床試驗，此試驗總計 106 位病人，整體 12 周的持續病毒反應為 95.3%，C 型肝炎基因型第一型到第四型分佈分別為 74%，10%，11%，5%，其 12 周的持續病毒反應分別為 95%，100%，92% 與 100%，最常見的副作用為頭痛，疲倦與噁心感，因嚴重藥物不良反應而需停藥的情況不常見。

二、艾百樂 Maviret (glecaprevir/pibrentasvir)

艾百樂為 2017 年於歐洲及美國上市，其主要成分為 glecaprevir 與 pibrentasvir。Glecaprevir 為 C 型肝炎 NS3 與 4A 的蛋白酶抑制劑，pibrentasvir 是 NS5A 蛋白的抑制劑。在無肝硬化患者身上治療時間為 8 周，在有代償性肝硬化病人如為基因型第三型需延長治療 12 周，如為其他基因型仍維持 8 周治療，皆不需合併雷巴威林使用，對於腎功能不全以及透析治療之患者不需要調整藥品劑量，在 2019 年一份針對 13 個艾百樂臨床試驗的統合分析 (meta-analysis)¹⁶ 顯示其整體 12 周的持續病毒反應為 97.8% (3004/3082)，次族群分析顯示 C 型肝炎第一型基因，第二型基因與第三型基因其 12 周的持續病毒反應分別為 99.8% (1024/1035)、99.2% (560/568) 與 96.1% (638/671)，第四到第六型基因型的 12 周持續病毒反應合計為 97.9% (233/238)，其中有 186 個個案為 HIV 陽

性病人，其 12 周的持續病毒反應率為 99.4% (183/186)。而在 2020 年針對 12,583 個病人治療的統合分析¹⁷顯示整體 12 周的持續病毒反應為 96.7%，次族群分析顯示 C 型肝炎第一型基因，第二型基因與第三型基因其 12 周的持續病毒反應分別為 95.7%，97.6%，95% 與 99%，較為可惜的是此份統合分析未報告 HIV 陽性病人治療的情況。藥物安全性的部分 2019 年的統合分析顯示因藥物所引起的不良反應率為 1.33%，無個案為藥物所引起的嚴重不良反應，在 2020 年的統合分析顯是最常見的副作用為皮膚癢 (4.7%)，倦怠 (4.2%) 與頭痛 (2.7%)，因為嚴重副作用導致無法完成治療的比率為 0.2%，無病人因治療導致肝功能失償。

結 論

臺灣 HIV 感染者合併慢性 C 型肝炎的盛行率比一般民眾要高，雖然減害計畫使得注射藥癮者 HIV 發生率下降，然而 HIV 感染者的 C 型肝炎盛行率仍比非注射藥癮者高。目前臺灣已有的兩個全基因型 DAA 慢性 C 型肝炎治療藥物宜譜莎與艾百樂，其副作用低，皆能達到有效的治療，然而 HIV 感染者較高的 C 型肝炎再感染率將是未來防治的重點。

參考文獻

1. Wu JS, Lu CF, Liu WT, Lin SY. Prevalence of antibodies to hepatitis C virus (anti-HCV) in different populations in Taiwan. *Zhonghua Minguo wei sheng wu ji mian yi xue za zhi = Chinese journal of microbiology and immunology*. 1991;24(1):55-60.
2. Lee SD, Chan CY, Wang YJ, et al. Seroepidemiology of hepatitis C virus infection in Taiwan. *Hepatology* 1991; 13(5):830-3.
3. Chen CH, Yang PM, Huang GT, Lee HS, Sung JL, Sheu JC. 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(2):148-55.
4. Yu ML, Yeh ML, Tsai PC, Huang CI, 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.
5. Hung CC, Chen MY, Hsieh SM, Hsiao CF, Sheng WH, Chang SC. Impact of chronic hepatitis C infection on outcomes of patients with an advanced stage of HIV-1 infection in an area of low prevalence of co-infection. *Int J STD AIDS* 2005;16(1):42-8.
6. Sun HY, Chang SY, Yang ZY, et al. Recent hepatitis C virus infections in HIV-infected patients in Taiwan: Incidence and risk factors. *J Clin Microbiol* 2012;50(3):781-7.
7. Lee HC, Ko NY, Lee NY, Chang CM, Ko WC. Seroprevalence of viral hepatitis and sexually transmitted disease among adults with recently diagnosed HIV infection in Southern Taiwan, 2000-2005: upsurge in hepatitis C virus infections among injection drug users. *J Formos Med Assoc* 2008;107(5):404-11.
8. Liu JY, Lin HH, Liu YC, et al. Extremely high prevalence and genetic diversity of hepatitis C virus infection among HIV-infected injection drug users in Taiwan. *Clin Infect Dis* 2008;46(11):1761-8.
9. Li CW, Yang CJ, Sun HY, et al. Changing seroprevalence of hepatitis C virus infection among HIV-positive patients in Taiwan. *PLoS One* 2018; 13(3):e0194149.
10. Huang MH, Chang SY, Liu CH, et al. HCV reinfections after viral clearance among HIV-positive patients with recent HCV infection in Taiwan. *Liver Int* 2019;39(10):1860-7.
11. Lim SG, Aghemo A, Chen PJ, et al. Management of hepatitis C virus infection in the Asia-Pacific region: An update. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017;2(1):52-62.
12. European Association for the Study of the Liver. Electronic address eee, European Association for the Study of the L. *EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C* 2018. *J Hepatol* 2018;69(2):461-511.
13. Panel A-IHG. *Hepatitis C Guidance 2018 Update: AASLD-IDSA Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C Virus Infection*. *Clin Infect Dis* 2018;67(10): 1477-92.
14. Ahmed H, Abushouk AI, Attia A, et al. Safety and efficacy of sofosbuvir plus velpatasvir with or without ribavirin for chronic hepatitis C virus infection: A systematic review and meta-analysis. *J Infect Public Health* 2018;11(2):156-64.
15. Wyles D, Brau N, Kottlil S, et al. Sofosbuvir and velpatasvir for the treatment of hepatitis C virus in patients coinfecting with human immunodeficiency virus type 1: An open-label, phase 3 study. *Clin Infect Dis* 2017;65(1):6-12.
16. Wang X, Fan X, Deng H, et al. Efficacy and safety of glecaprevir/pibrentasvir for chronic hepatitis C virus genotypes 1-6 infection: A systematic review and meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents* 2019; 54(6):780-9.
17. Lampertico P, Carrion JA, Curry M, et al. Real-world effectiveness and safety of glecaprevir/pibrentasvir for the treatment of patients with chronic HCV infection: A meta-analysis. *J Hepatol* 2020;72(6):1112-21.

Epidemiology and Management of Chronic HCV and HIV Co-infection in Taiwan

Ling-Ju Huang^{1,2}, and Hsi-Hsun Lin^{3,4}

¹*Division of General Medicine and Infectious Diseases, Department of Medicine,*

³*General Clinical Research Center, Department of Medical Research,
Taipei Veterans General Hospital;*

²*Department of Medicine, ⁴Institute of Public Health, National Yang-Ming University*

Hepatitis C virus (HCV) is a major cause of chronic liver disease, cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Human immunodeficiency virus (HIV) and HCV share the same transmission route, the prevalence of HCV infection in HIV patient is higher than the general population. The overall prevalence of HCV infection among HIV- infected individuals in Taiwan was 18.6%. The HCV seroprevalance among injection drug users, men who have sex with men (MSM) and heterosexuals was 94%, 3.5% and 10.9% respectively. The incidence rate of HCV reinfection among HIV-infected MSM was 8.2 per 100-person-years of follow-up. Sofosbuvir/velpatasvir and Glecaprevir/pibrentasvir are highly effective pangenotypic direct-acting antiviral treatment for HIV/HCV coinfection. (J Intern Med Taiwan 2020; 31: 303-307)