

HIV 合併急性 C 型肝炎之流行病學及臨床處置

林冠吟¹ 鄭健禹² 盛望徽^{3,4}

¹ 臺大醫院金山分院 感染科

² 衛生福利部桃園醫院 感染科

³ 臺大醫院 內科部

⁴ 臺大醫學院醫學系

摘 要

C 型肝炎病毒 (hepatitis C virus, HCV) 與愛滋病毒 (human immunodeficiency virus, HIV) 皆藉由血體液傳播，除了過去認為靜脈藥癮者 (injecting drug user, IDU) 藉由污染針具而造成高比例的愛滋病毒感染合併 C 型肝炎，近年來藉由性行為傳播 C 型肝炎的發生率也逐漸上升，尤其是男男間性行為者 (men who have sex with men, MSM)。感染 C 型肝炎的相關危險性行為，包含無套肛交、網路交友、以藥助性、群交等。病患能夠藉由自然清除或是藥物治療清除體內 C 型肝炎病毒，但並無法生成具有保護性的免疫抗體，因此會因為持續進行風險行為而再次感染 (reinfection)。根據分子流病 (molecular epidemiology) 觀察出 C 型肝炎病毒主要基因型別有地域之間的差異，男男間性行為與靜脈藥癮族群或風險行為有可能交互傳播。目前指引建議所有 18 歲以上者皆接受一次的常規檢測，對於具有風險者，則需要增加檢測頻率；如愛滋病毒感染具有風險者，需每年檢測。檢測的流程為先檢測 C 型肝炎抗體 (anti-HCV antibody)，若陽性再檢測病毒核酸 (HCV RNA)；但對於免疫力低下者、六個月內感染者、再次感染者，則要加上 C 型肝炎病毒核酸作為輔助診斷。急性 C 型肝炎的治療與慢性 C 型肝炎一致，使用直接抗病毒藥物 (direct-acting antivirals, DAAs) 8-12 週療程。治療上不須等待觀察患者是否能自然清除，診斷即治療 (test and treat) 的策略不僅符合經濟成本效益 (cost-effectiveness)，也能達成愛滋病感染族群 C 型肝炎微消除 (micro-elimination) 的目標。

關鍵詞： C 型肝炎病毒 (Hepatitis C virus, HCV)
愛滋病毒 (Human immunodeficiency virus, HIV)
分子流病 (Molecular epidemiology)
再次感染 (Reinfection)
直接抗病毒藥物 (Direct-acting antiviral, DAA)
C 型肝炎病毒核酸 (HCV RNA)

前言

WHO 於 2015 年的統計資料顯示，愛滋病與結核病所造成的死亡人數逐年下降，但病毒性肝炎所造成的死亡人數仍逐年上升，由 2000 年 1.10 百萬人上升到 2015 年 1.34 百萬。此高疾病負擔使得 WHO 透過推動多項措施來消除病毒性肝炎，並設定目標於 2030 年達成減少 90% 新感染以及降低 65% 死亡率¹。雖然 C 型肝炎 (hepatitis C virus, HCV) 目前已有直接抗病毒藥物 (direct-acting antivirals, DAAs) 能夠有效治癒，但卻缺乏保護性疫苗，因此 C 型肝炎病毒仍會藉由血體液傳播造成感染人數增加。如靜脈藥癮者 (injecting drug user, IDU) 可能藉由污染針具感染 C 型肝炎病毒，同時也有機會感染愛滋病毒 (human immunodeficiency virus, HIV)；台灣在 2003-2008 年間便曾經發生於靜脈藥癮者的大流行，造成愛滋病毒感染合併 C 型肝炎的人數增加²。C 型肝炎病毒也有可能透過性行為傳播，尤其在愛滋病毒感染之男男間性行為者 (men who have sex with men, MSM)，近年來許多國家皆發現有發生率增加的情形³。愛滋病毒感染者若急性感染 C 型肝炎後，較不易清除 C 型肝炎病毒，且較容易進展至肝硬化，因此相關合併症與死亡率較高⁴。若能了解愛滋病毒合併急性 C 型肝炎之流行病學及臨床處置，將有助於 C 型肝炎預防、早期診斷、與適當治療。

急性 C 型肝炎流行病學

C 型肝炎發生率增加，可透過一項多國收案的大型研究 (CASCADE Collaboration) 得知；此研究於 1990-2014 年間共收案 5941 位愛滋病毒感染之男男間性行為者，發現 C 型肝炎發生率由 1990 年每千人年 0.7 人，上升到 2014 年每千人年 18 人⁵。亞洲地區包含台灣、日本、香港所進行的研究，也有類似發現。台灣一項單中心研究，於 1994-2010 年共收納 892 位愛滋病毒感染者，其中大於八成為男男間性行為者，C 型肝炎發生率由 1994-2000 年每千人年 0 人，上升至 2006-2010 年每千人年 10.13 人，相關因子為近期梅毒感染⁶。台灣疾管署傳染病統計資

料也顯示急性 C 型肝炎通報案例中，合併愛滋病毒感染的比例由 2009 年 0.8% 上升至 2014 年 24.6%，其中 92% 為男男間性行為者，相關因子為近期梅毒感染⁷。這些資料都顯示，C 型肝炎透過危險性行為而傳播，包含無套肛交、網路交友、以藥助性 (chemsex)、群交 (group sex) 等³。

C 型肝炎病毒有六種主要的基因型別，若透過分子流病 (molecular epidemiology) 了解親緣演化分析 (phylogenetic analyses)，會發現 C 型肝炎病毒不僅限於局部地區或特定族群的傳播，也有國際間的傳播網絡，以及男男間性行為者與靜脈藥癮者族群之間的交互傳播。但 C 型肝炎病毒於男男間性行為者間，主要流行型別仍有地域性不同：澳洲為基因型第 1 型及第 3 型，美國為基因型第 1 型，西歐為基因型第 1a 型與第 4 型，亞洲則為基因型第 1b 型與第 3a 型⁸。

流行基因型也會有國家之間的差異。一項研究收納 2010-2016 年間台北、香港、東京三地感染急性 C 型肝炎之愛滋病毒感染者，急性 C 型肝炎定義為一年內感染，而收納病患中九成以上為男男間性行為者。於此研究中，台北有 128 位病患有 C 型肝炎病毒基因型結果，其中以基因型第 2a 型最多 (54.7%)，第 1b 型次之 (26.6%)；香港有 40 位病患有基因型結果，其中以基因型第 3a 型為主 (87.5%)；日本東京有 30 位病患有病毒基因型結果，其中以基因型第 1b 型最多 (63.3%)，第 2a 型次之 (26.7%)。研究中只有觀察到一個基因型第 3a 型於城市之間的群聚，包含 35 位香港病患與 1 位台北病患，因此推測三地之間並無顯著城市間的傳播網絡。香港與日本流行的主要基因型，與當地靜脈藥癮者的基因型並不一致，可見在香港與日本此兩族群的交互傳播不常見；而台北愛滋病毒感染者則有觀察到基因型第 1b 型與第 6a 型的群聚，有可能暗示部分患者可能同時兼具有男男間性行為與靜脈藥癮之風險行為⁹。

C 型肝炎再次感染 (reinfection)

感染 C 型肝炎的病患，能夠藉由自然清除

(spontaneous clearance) 或是藥物治療清除病患體內的 C 型肝炎病毒；然而，病患體內並無法生成具有保護性的免疫抗體。因此就算是 C 型肝炎病毒已被清除的病患，也會因為持續進行風險行為而再次感染 C 型肝炎。在愛滋病毒感染之男男間性行為者間，再次感染 C 型肝炎的發生率約為每百人年 5-10 人¹⁰。一項大型包含 2298 位病患的德國研究，發現再次感染 C 型肝炎的發生率，在男男間性行為者 (每百人年 9.02 人) 明顯高於靜脈藥癮者的發生率 (每百人年 1.14 人)¹¹。值得注意的是，愛滋病毒感染之男男間性行為者發生第一次再次感染 (first reinfection) 且清除 C 型肝炎病毒後，再度發生第二次再次感染 (second reinfection) 的發生率甚至更高，約為每百人年 18.8 人¹²。愛滋病毒感染之男男間性行為者，發生再次感染的相關因子也是危險性行為¹⁰。

台灣一項單中心研究，於 2011-2018 年共收納 219 位愛滋病毒感染近期感染 C 型肝炎者，其中九成為男男間性行為者；在 128 位 C 型肝炎病毒已被清除的病患，有 14.1% 再次感染 C 型肝炎，發生率為每百人年 8.2 人，相關因子為梅毒感染。由於清除 C 型肝炎病毒的病患，C 型肝炎抗體 (anti-HCV antibody) 仍會持續呈現陽性，因此需要以檢測 C 型肝炎病毒核酸 (HCV RNA) 做為診斷工具。此研究也發現再次感染 C 型肝炎，若僅依靠梅毒感染或肝功能異常來決定是否進行 C 型肝炎病毒核酸檢測，則會漏診斷 44.4% 及 33.3% 的再次感染，可見再次感染在診斷上的挑戰，以及高風險族群定期檢測 C 型肝炎病毒核酸的重要性¹³。

急性 C 型肝炎臨床診斷

目前較常使用的 C 型肝炎檢測包含 C 型肝炎抗體與病毒核酸。C 型肝炎抗體若為陽性，臨床上有兩種意義：目前有 C 型肝炎病毒感染 (current HCV infection)、或是已痊癒的 C 型肝炎病毒感染 (past HCV infection)。因此 C 型肝炎抗體陽性者，需要以病毒核酸進一步確定目前是否有 C 型肝炎病毒感染。C 型肝炎病毒核酸在一些特殊的臨床情境，也能提供較佳的診斷：

如 C 型肝炎抗體未能形成 (如免疫力低下或六個月內急性 C 型肝炎感染)，可藉由病毒核酸確認是否已感染 C 型肝炎；已清除 C 型肝炎病毒後再次感染，由於抗體會持續呈現陽性，也可藉由病毒核酸確認是否再次感染⁴。

美國 C 型肝炎指引建議篩檢的頻率與流程，應根據風險高低而有所不同 (表一)。指引建議所有 18 歲以上者皆接受一次的常規檢測，對於具有風險者，則需要增加檢測頻率；如愛滋病毒感染具有風險者，需每年檢測。檢測的流程為先檢測 C 型肝炎抗體，若陽性再檢測 C 型肝炎病毒核酸；但對於前段所提的臨床情境 (免疫力低下者、六個月內感染、再次感染)，則要加上 C 型肝炎病毒核酸作為輔助診斷⁴。國際與台灣愛滋病指引，也將 C 型肝炎檢測列於評估項目；愛滋病毒感染初診斷時需要常規檢測 C 型肝炎，具有持續風險行為時，則需要每年定期檢測 C 型肝炎^{14,15}。

急性 C 型肝炎臨床治療

由於針對慢性 C 型肝炎，使用直接抗病毒

表一：C 型肝炎檢測建議

對象	建議檢測頻率
一般檢測流程 (先檢測 C 型肝炎抗體，若陽性再檢測 C 型肝炎病毒核酸)	
所有 18 歲以上者	一次常規檢測
18 歲以下具有 C 型肝炎感染風險者 *	一次檢測
所有具有 C 型肝炎感染風險 *	定期檢測
所有靜脈違禁藥品使用或 愛滋病毒感染之男男間無套性行為	每年檢測
特殊臨床情境，檢測流程以 C 型肝炎病毒核酸輔助檢測	
1. 疑似急性 C 型肝炎感染 (有暴露風險、臨床症狀、或肝功能上升)	
2. 疑似 C 型肝炎再次感染	
3. 免疫力低下者	

*C 型肝炎感染風險包含：

1. 風險行為：靜脈或鼻吸違禁藥品使用、男男間性行為。
2. 風險暴露：長期洗腎、於無管制場合經皮或靜脈暴露、針扎暴露、母親為 C 型肝炎感染者、輸血或器捐來源者為 C 型肝炎感染者、曾被監禁者。
3. 其他增加風險情況：愛滋病毒感染、接受愛滋病毒暴露前預防性投藥、未明原因的慢性肝病、器官捐贈及接受者。

藥物治療 8-12 週，能達到良好的持續病毒反應 (sustained virologic response, SVR)；因此目前對於急性 C 型肝炎的直接抗病毒藥物療程，國際及台灣指引皆建議與慢性 C 型肝炎一致^{4,16}。不過近年來對於急性 C 型肝炎療程是否能縮短，亦已有多項研究評估 4, 6, 8 週不等的療程，但由於研究收案規模有限，因此目前對於急性 C 型肝炎最適當的療程尚未有定論。

急性 C 型肝炎感染後，有部分病患會自然清除體內病毒；一項系統性回顧顯示，非愛滋病毒感染之靜脈藥癮者清除率為 25.7%，高於愛滋病毒感染之靜脈藥癮者清除率 (16.1%) 與男男間性行為者清除率 (15.4%)¹⁷。儘管有自然清除的可能性，但國際及台灣指引仍皆建議「診斷即治療」(test and treat)，不須等待觀察患者是否能自然清除。這是因為帶有 C 型肝炎病毒的患者，在等待治療期間有傳播病毒的風險，且較容易失去追蹤；而目前的治療藥物是全口服直接抗病毒藥物，效果與安全性相較過去干擾素大為提升，且提早治療能減少進展為慢性併發症^{4,16}。治療急性 C 型肝炎感染的策略，不僅符合經濟成本效益 (cost-effectiveness)¹⁸，也能達成特定族群 (如愛滋病感染者) C 型肝炎微消除 (micro-elimination) 的目標¹⁹。

結語

愛滋病毒與 C 型肝炎病毒有類似的傳播途徑，近年藉由性行為傳播，愛滋病毒感染合併急性 C 型肝炎無論在發生率或是再次感染都逐漸增加。藉由 C 型肝炎抗體與病毒核酸篩檢診斷，加上以直接抗病毒藥物早期治療，才能儘早消除 C 型肝炎。

參考文獻

1. WHO. Global hepatitis report, 2017. Available at: <https://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017/en/>. Accessed 20 June 2020.
2. 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;46:1761-8.
3. Chan DP, Sun HY, Wong HT, Lee SS, Hung CC. Sexually acquired hepatitis C virus infection: a review. *Int J Infect Dis* 2016;49:47-58.
4. AASLD-IDS A HCV Guidance Panel. HCV Guidance: Recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C. 2019. Available at: https://www.hcvguidelines.org/sites/default/files/full-guidance-pdf/200206_HCVGuidance_November_06_2019_a.pdf. Accessed 20 June 2020.
5. van Santen DK, van der Helm JJ, Del Amo J, et al. Lack of decline in hepatitis C virus incidence among HIV-positive men who have sex with men during 1990-2014. *J Hepatol* 2017;67:255-62.
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;50:781-7.
7. Lo YC, Tsai MS, Sun HY, Hung CC, Chuang JH. National trend and characteristics of acute hepatitis C among HIV-Infected individuals: a matched case-control study-Taiwan, 2001-2014. *PLoS One* 2015;10:e0139687.
8. Nijmeijer BM, Koopsen J, Schinkel J, Prins M, Geijtenbeek TB. Sexually transmitted hepatitis C virus infections: current trends, and recent advances in understanding the spread in men who have sex with men. *J Int AIDS Soc* 2019;22 Suppl 6:e25348.
9. Sun HY, Uemura H, Wong NS, et al. Molecular epidemiology of acute HCV infection in HIV-positive patients from Hong Kong, Taipei, Tokyo. *Liver Int.* 2019;39:1044-51.
10. Newsom AM, Matser A, Schinkel J, et al. Incidence of HCV reinfection among HIV-positive MSM and its association with sexual risk behavior: A longitudinal analysis *Clin Infect Dis* 2020. doi: 10.1093/cid/ciaa645.
11. Ingiliz P, Wehmeyer MH, Boesecke C, et al. Reinfection with the hepatitis C virus in men who have sex with men after successful treatment with direct-acting antivirals in Germany: Current incidence rates compared with rates during the interferon era. *Clin Infect Dis* 2019. doi: 10.1093/cid/ciz949.
12. Ingiliz P, Martin TC, Rodger A, et al. HCV reinfection incidence and spontaneous clearance rates in HIV-positive men who have sex with men in Western Europe. *J Hepatol* 2017;66:282-7.
13. 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;39:1860-7.
14. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Available at: <https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/1/adult-and-adolescent-arv/0>. Accessed 20 June 2020.
15. Taiwan AIDS Society. Guidelines for diagnosis and treatment of HIV/AIDS. Available at: <http://www.aids-care.org.tw/journal/treatment.asp>. Accessed 20 June 2020.
16. Yu ML, Chen PJ, Dai CY, et al. 2020 Taiwan consensus statement on the management of hepatitis C: Part (II) special populations. *J Formos Med Assoc* 2020. doi: 10.1016/j.jfma.2020.04.002.
17. Smith DJ, Jordan AE, Frank M, Hagan H. Spontaneous viral clearance of hepatitis C virus (HCV) infection among people who inject drugs (PWID) and HIV-positive men who have

- sex with men (HIV+ MSM): a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis* 2016;16:471.
18. Bethea ED, Chen Q, Hur C, Chung RT, Chhatwal J. Should we treat acute hepatitis C? A decision and cost-effectiveness analysis. *Hepatology* 2018;67:837-46.
19. Garvey LJ, Cooke GS, Smith C, et al. Decline in hepatitis C virus (HCV) incidence in men who have sex with men living with human immunodeficiency virus: Progress to HCV microelimination in the United Kingdom? *Clin Infect Dis* 2020. doi: 10.1093/cid/ciaa021.

Molecular Epidemiology and Management of Acute HCV Infection in HIV Co-infected Patients

Kuan-Yin Lin¹, Chien-Yu Cheng², and Wang-Huei Sheng^{3,4}

¹*Department of Medicine, National Taiwan University Hospital Jin-Shan Branch, New Taipei City, Taiwan;*

²*Department of Internal Medicine, Taoyuan General Hospital, Ministry of Health and Welfare, Taoyuan, Taiwan;*

³*Department of Internal Medicine, National Taiwan University Hospital, Taipei, Taiwan;*

⁴*College of Medicine, National Taiwan University, Taipei, Taiwan*

Hepatitis C virus (HCV) and human immunodeficiency virus (HIV) share the similar bloodborne transmission route. While the majority of patients coinfecting with HIV and HCV are injecting drug users (IDUs), the epidemic of sexually transmitted HCV infection has emerged mainly among men who have sex with men (MSM). Sexually transmitted HCV infection has been linked to high-risk sexual behaviors, such as condomless anal sex, online social networking, chemsex, and group sex. Viral clearance of primary HCV infection may occur spontaneously or after treatment, but it does not confer immunity against subsequent HCV reinfection. Molecular epidemiology has revealed regional differences in major circulating variants, and the complexity of HCV transmission networks between IDU and MSM communities. Current HCV guidelines recommend one-time, routine HCV testing for all individuals aged 18 years and older. Periodic repeat HCV testing should be provided to individuals with at-risk behaviors or exposures. Annual HCV testing is recommended for HIV-positive individuals with ongoing risk. HCV testing should be initiated with anti-HCV antibody, and followed by a confirmatory nucleic acid test for HCV (HCV RNA). For individuals with immunocompromised status, HCV exposure within the past 6 months, and HCV reinfection, testing for HCV RNA should be performed. Patients with acute HCV infection should be treated with the same regimens that are recommended for chronic HCV infection. "Test and treat" strategy, without awaiting spontaneous resolution, has been shown to be cost-effective and lead to micro-elimination. (*J Intern Med Taiwan* 2020; 31: 308-312)