

B型以外的病毒性肝炎

張美惠

肝炎病毒是以人體肝細胞為最主要的感染對象之病毒，目前已知有A、B、C、D、E等五型。其中A型及B型肝炎病毒感染好發於兒童時期，C型及D型好發於特殊高危險群，至於E型則好發於青春期及年輕成人。雖然像EB病毒，巨細胞病毒（CMV），登革病毒（Dengue Virus）等也會造成肝炎，但它們往往侵犯全身多種組織，故不列入肝炎病毒中。除了B型肝炎在另一章節中已簡介之外，茲將上述幾種肝炎在兒童期的現況作一簡介：

一、A型肝炎

A型肝炎病毒為一7.5Kb的核糖核酸（RNA）病毒，它的大小為27nm。目前所知A型肝炎病毒基因只產生一種抗原，所以在受感染者之血中亦只測得對此抗原之IgG及IgM抗體。IgM抗體在肝功能異常後一週內達頂點，約八週內降低濃度，IgG抗體則在4至8週出現，可持續數十年。

在衛生環境較差之地區，A型肝炎病毒感染主要發生於兒童時期，在衛生環境較好的地區，則A型肝炎病毒感染主要發生於成人期。最近十餘年來，由於衛生環境的改善，世界上許多地區

的A型肝炎病毒血清流行病學的型態有很大的改變。這些地區包括我國、東南亞、東南歐等地。在這些地區，有愈來愈多的年輕人及兒童沒有感染過A型肝炎病毒。這些人也是未來一旦A型肝炎大流行時的高危險對象。由我們於1984、1989、及1999年在臺北地區所作的血清流行病學研究顯示，與1978年至1981年間的研究報告比較，兒童的A型肝炎病毒抗體血清陽性率有明顯下降的趨勢[2-4]。在1989年時，10歲以前臺灣的兒童幾乎完全沒有A型肝炎的抗體了，但中國大陸及東南亞仍為A型肝炎好發地區[5-7]。其感染途徑為由患者糞便所污染，或海產生吃或半熟即吃均可能受感染。游泳池亦為可能傳染A型肝炎病毒之處。上海地區在1988年的A型肝炎大流行，至少有31萬人得病，50餘人死亡。其感染來源即是雙瓣類的海鮮毛蚶。後來隨著政府1995年以來成功地在臺灣山地區免費對幼童於15個月大時施打A型肝炎疫苗，A型肝炎在臺灣山地區已大為減少了。

A型肝炎病毒潛伏期為2至6星期，其臨床表現以黃疸、發燒、全身倦怠、胃口不佳、深色尿及輕微腹痛等為主要症狀。兒童感染了A型肝炎病毒後出現黃疸等症狀的比例較成人為低，約只為成人的十分之一。造成猛爆性肝炎而死亡者小於0.1%。往往在潛伏期後期及前驅症狀出現時糞便中即排出A型肝炎病毒，但在黃疸出現後，病毒之排泄即急速減少。A型肝炎至今仍只有急性肝炎，未有慢性肝病被報告。

預防A型肝炎最好的方法是疫苗注射。目前已開發成功上市的A型肝炎疫苗為非活化疫苗。此種疫苗在我們及其他學者的臨床試用研究均顯示注射二（0、6）至三劑（0、1、6個月）後，在兒童可以產生百分之百的抗體，而且只有極輕微的副作用，如局部紅腫酸痛，或微燒，倦怠，食慾不振等，對肝功能亦無不良影響。其抗體產生效益非常好，兒童施打一劑A型肝炎疫苗已有95%

可產生抗體，二劑之後百分之百產生抗體[8]。完成預防注射後，抗體可持續大約25年左右[9]。以前建議2歲以前兒童施打本疫苗，目前A型肝炎疫苗已降低使用年齡，建議可用於12個月以上的兒童。目前建議每個孩童施打二劑（相隔6個月）。在泰國A型肝炎流行地區，A型肝炎疫苗確實很有效地預防了A型肝炎[10]。此疫苗將可以取代過去用來作預防的免疫球蛋白。過去對於剛受感染者，可以馬上肌肉注射0.02ml/kg的免疫球蛋白來防止疾病。不過此為被動免疫，保護效益不長久，最好還是以A型肝炎疫苗主動預防，在預定赴流行地區之前二至四週先注射一劑疫苗，在六個月後，再注射一劑以延長保護效益。台灣山地鄉過去一直是A型肝炎流行地區。我國衛生署自1995年以來在山地鄉為15個月大幼童施行全面性A型肝炎預防注射，成效良好，已控制A型肝炎在山地鄉的流行了。以色列是世界目前首先實施全民A型肝炎預防注射的國家，預防成效良好。目前美國等國家也已將A型肝炎疫苗列入所有兒童應注射之疫苗。

二、C型肝炎

（一）病毒簡介：

C型肝炎病毒屬黃熱病毒科，是一個單股RNA病毒，其基因約含9,600個鹼基，外面覆蓋一層脂質外套。它的基因可分為結構區及非結構區基因。結構區基因可製造核心蛋白（core）及外套蛋白（envelope）1及2。非結構區基因可製造NS2，NS3，NS4 A及NS4B，NS5A及NS5B等蛋白，具蛋白酶，RNA聚合酶等之功能性蛋白[11]。

過去經由注射或輸血，有所謂非A非B型肝炎，會引發慢性肝炎，肝硬化，甚至肝炎。自從1989年Chiron公司郭及朱等人，自非

A非B型肝炎患者血液所注射感染之黑猩猩血中發現C型肝炎病毒之序列後，一連串有關C型肝炎的研究便在世界各地展開了。[12]

由於此病毒核酸之表現，可作出C型肝炎抗原，因而製成測試C型肝炎抗體之試劑。接著各地許多學者發表當地C型肝炎病毒核酸之序列，與Chiron公司之原型作比較。我國陳等亦發表臺灣株，與日本學者所報告較相近，可合稱為東方型。由於C型肝炎病毒在病人血清及組織中量很少，不易直接測得，故往往需藉著反轉錄－聚合酶反應（RT-PCR）將之在試管中增多，方能測出其RNA之存在與否。目前血清C型肝炎病毒核酸之定量已成為治療前後評估之重要工具。C型肝炎病毒可分為6個基因型（基因型1至6）[13]，C型肝炎病毒培養困難，使其生活史的了解不易，直至最近終於可以成功的在體外培養及複製[14]。

由於診斷工具之增加，對於C型肝炎之流行病學、傳染途徑、臨床表現、組織學、治療、疫苗之開發，以致病毒構造、產物、特性、免疫及致病機轉方能進一步之探討[15]。

（二）流行病學：

美國、歐洲、日本及臺灣等地成人在不同研究報告中，一般人的C型肝炎抗體盛行率各有不同，但大多在0.5至2.0%之間。世界各地兒童的C型肝炎抗體盛行率則都很低。我們在北市兒童之研究結果亦很低（0.13%）[16]。臺灣南部地區之C型肝炎村感染對象仍以成人為主，但其兒童之C型肝炎病毒感染率仍較其他地區稍高。在埃及等C型肝炎好發區，其兒童的發生率也較世界其他地區為高。兒童主要感染者多為高危險群，以反覆或大量輸血使用血液製品及母嬰傳染為主。

（三）傳染途徑：

輸血及注射血液製品，是C型肝炎病毒重要傳染途徑，約佔

患者之一半。其他傳染途徑包括注射、性傳染、家庭內的密切接觸、母子感染等，均為可能之傳染途徑。但與B型肝炎之母子感染比較，C型肝炎在周產期感染的比率低很多。

母親為慢性C型肝炎病毒感染的嬰兒是C型肝炎病毒感染之高危險群，其母親血中C型肝炎病毒濃度是決定傳染至嬰兒與否最重要的因素。若母親非愛滋病毒感染者，則傳給嬰兒之機會平均約5%[21]；若母親合併愛滋病毒感染，則嬰兒受感染的機率更高（約5至36%，平均16%）。母乳哺育並非感染C型肝炎病毒的重要途徑，母乳中雖可出現C型肝炎病毒，但其濃度遠低於血中病毒濃度，目前並未有經母乳傳染C型肝炎病毒之個案報告。臺灣地區母親為藥癮者有增加趨勢，其嬰兒感染C型肝炎病毒（合併或未合併愛滋病）之狀況得注意。

臺灣地中海貧血兒童在1992年全面篩檢血液C肝抗體前，接近一半兒童受C型肝炎病毒感染，開心手術兒童約5%受感染[17]。在血液篩檢C肝抗體標記之後，已幾乎未再有受感染者。然而母嬰傳染則在血液全面篩檢C肝抗體之後仍存在，我們過去在臺灣的研究顯示母嬰傳染的數據高至15%[18]，全世界的C型肝炎孕婦所生嬰兒感染率平均為5%[19]。

（四）各種肝病之C型肝炎病毒抗體盛行率：

成人慢性非A非B肝炎之C型肝炎抗體陽性率為60～90%，急性非A非B型肝炎之C型肝炎抗體陽性率則為15～50%，肝細胞癌患者陽性率：美國7.1%，日本77.5%，臺灣10～20%。我國慢性非A非B型肝炎患童75%為C型肝炎抗體陽性，急性非A非B型肝炎則29%陽性。新生兒肝炎患者之C型肝炎抗體陽性率極低，其他各種肝病包括B型肝炎及肝細胞癌等患者之抗體陽性率亦很低，接近0%[16]。

（五）病理變化：

兒童感染C型肝炎病毒者其肝細胞呈現廣泛性但多為較輕之病變，如脂肪變化，出現嗜酸性體，或巨細胞變化。其間質則出現淋巴濾泡，膽道炎性病變亦常見。但仍有重症者，可表現肝硬化現象。

（六）病毒基因在兒童C型肝炎病程中之變化：

兒童C型肝炎病毒基因型之分佈，與成人相似。在西方國家常見Ia，Ib，或其混合存在，在亞洲國家的兒童則最常見Ib型。C型肝炎病毒在人體內之核酸變異率相當高。C型肝炎病毒慢性感染的母親體內常見多種相近基因但不同序列之混合病毒群（quasispecies），我們比較受感染之嬰兒與其母親的C型肝炎病毒時，發現其嬰兒的病毒傾向於以母體中多種序列中之單一基因序列為主體[21]。隨著嬰兒年齡增長，其病毒核酸變異有逐漸增加的趨勢。

感染C型肝炎病毒之地中海貧血病童在接受骨髓移植後，因為免疫抑制劑的作用，其體內病毒基因變異率低。隨著病人免疫力之回復，病毒之變異率又逐漸增加[22]。

（七）兒童C型肝炎之自然史

經由長程追蹤之後發現C型肝炎病毒感染後在兒童變慢性感染比率約為60～80%[20]。我們長程追蹤42名慢性感染C肝病毒兒童約10.1年，發現血中C型肝炎病毒濃度小於 4.5×10^4 IU/ML 者較易在追蹤中清除C型肝炎病毒。[23]

（八）治療：

以三百萬單位劑量干擾素 α 治療兒童慢性非A非B型肝炎六個月，肝功能獲緩解及C肝病毒清除率約為36%至68%[24,25]。再繼續追蹤6至24個月，仍保持肝功能正常及C肝病毒清除率者約

爲36%至56%。以傳統干擾素合併Ribavirin治療兒童C型肝炎之經驗仍有限，但效果初步看來還不錯[26]。共118名兒童因C型肝炎接受此治療，有46%兒童達到持續性病毒反應（SVR），其中基因型二及三型者達到84%之SVR，而基因型一型者則只有36%之SVR。長效型干擾素（peginterferon α -2b）合併Ribavirin在62名2至17歲之兒童及青少年共使用48週，在基因型第二及第三型100%均SVR，在第一型基因型病人則47.8%達到SVR[27]。目前開發中的小分子藥物（例如蛋白酶抑制劑或聚合酶抑制劑等），加入干擾素及Ribavirin之合併治療，可提升C型肝炎病毒第一型基因之治療效果[28,29]。

（九）預防：

血液全面性篩檢C型肝炎抗體已很有效地減少兒童輸血後的C型肝炎病毒感染及肝炎，我們的研究顯示，過去開心手術兒童，輸血後C型肝炎病毒感染率爲5%，在臺灣血液全面篩檢C肝抗體之後，幾乎變成0%[17]。血液篩檢亦很有效地預防了血友病，地中海貧血，及其他反覆輸血之兒童感染C型肝炎病毒的機會。但對於母嬰感染及其他途徑的感染仍須仰賴有效的C肝疫苗來預防。目前已有C型肝炎疫苗正進行臨床試驗中[30]，第一個進入臨床試驗的C肝疫苗是以基因重組蛋白（C肝病毒外套蛋白E1及E2）爲基礎所作的疫苗。也有以類病毒顆粒或DNA爲基礎的C肝疫苗，仍在研發中。

三、D型肝炎

D型肝炎病毒爲一有缺陷的RNA病毒，其基因爲1.7Kb之單股環狀RNA，它的傳染需B型肝炎病毒之協助，所以它的感染只發生於B型肝炎帶原者，或與B型肝炎病毒同時感染。我國兒童感

染D型肝炎者極少，過去我們曾檢驗150名肝功能正常之B型肝炎帶原兒童，結果血清D型肝炎抗體陽性率為0[31]。在十年的研究中，29名急性肝炎兒童中3名（10.3%）D型肝炎抗體陽性，68名慢性B型肝炎兒童中，只1名（1.5%）D型肝炎抗體陽性。義大利為D型肝炎好發地區，在義大利兒童則較常見慢性B型肝炎兒童因重複感染了D型肝炎而使病情惡化。隨著全面性B肝預防注射在嬰兒之推展，D型肝炎在兒童已很少見。D型肝炎目前主要經由藥癮及性傳染之途徑。

四、E型肝炎

此病毒為一正性RNA病毒，它的大小約30nm。好發於中亞，非洲及南美等地的年輕人。兒童病例較少被報告，多為青少年。它會引起急性及猛爆性肝炎，孕婦得此病毒感染尤其易生猛爆性肝炎，它的傳染途徑為糞口傳染，潛伏期15至64天。

五、其他肝病須與肝炎病毒作鑑別診斷者

在診斷兒童病毒肝炎的同時，應小心排除新陳代謝肝病及藥物性或中毒性肝炎之可能性，以防誤診。另外，像EB病毒，巨細胞病毒（CMV）等喜歡同時感染兒童的肝臟及身體其他系統之病毒，亦必須列入鑑別診斷中。尤其巨細胞病毒在新生兒肝炎扮演了重要的角色[32]。在登革熱流行地區，登革熱病毒亦可造成肝炎，甚至猛爆性肝炎，值得注意。

六、結論

由以上簡介看來，隨著分子生物學的進步，以前的非A非B肝炎病毒現在已知的有C型及E型肝炎病毒，但仍有少數為非A，非B，非C，非D，非E病毒，等待未來的研究進一步找出新病毒。由

我們過去及其他學者研究顯示，GB病毒及TT病毒在急慢性非A至E型肝炎，並未扮演重要角色[33,34]。但目前未明之肝炎病毒很顯然對於兒童肝炎的病因所佔比率並不高。目前我國兒童仍以A，B，C型肝炎為主，尤其B型肝炎，至今仍是兒童肝炎之主因。

【作者簡介】

張美惠

◎現職

臺灣大學醫學院小兒科特聘教授

臺灣大學醫學院附設醫院肝炎研究中心主任

◎學歷

臺灣大學醫學院醫學系畢業（1967～1974）

臺灣大學醫學院附設醫院小兒科住院醫師及
總住院醫師（1974～1977）

臺灣大學醫學院附設醫院小兒科住總住院醫
師（1977～1978）

臺灣大學醫學院附設醫院內科胃腸科研修醫
師（1977-1979）

美國加州大學小兒胃腸科研修醫師（1981年
1月至12月）

◎經歷

臺灣大學醫學院附設醫院小兒科主治醫師
（1978～迄今）

臺灣大學醫學院小兒科講師（1979～1985）

臺灣大學醫學院小兒科副教授（1985～
1990）



臺灣大學醫學院附設醫院小兒部胃腸肝膽科主任（1985～迄今）

臺灣大學醫學院小兒科教授（1990～迄今）

臺灣大學醫學院小兒科主任及附設醫院小兒部主任（1996～2003）

美國國家衛生院（NIH）國家癌症院（NCI）實驗癌症成因研究室訪問教授（2004）

臺灣大學醫學院小兒科特聘教授（2008～迄今）

臺灣大學醫學院附設醫院肝炎研究中心主任（2009～迄今）

【參考文獻】

1. Melnick JL. History and epidemiology of hepatitis A virus. J Infect Dis 1995; 171 (Suppl 1) : S2-8.
2. Hsu HY, Chang MH, Chen DS, Lee CY, Sung JL. Changing seroepidemiology of hepatitis A virus infection in Taiwan. J Med Virol 1985; 17: 297-301.
3. Tzen KT, Chang MH, Tsen YJ, Lee CY, Chen DS. Hepatitis A virus infection in Taipei city in 1989. J Formosan Med Assoc 1991; 90: 138-40.
4. Tseng HY, Lu CY, Lee CY, et al. Hepatitis A virus infection in Taiwan 1999. J Formosan Med Assoc 2001; 100:604-7.
5. Yao G. Clinical spectrum and natural history of viral hepatitis A in the 1988 Shanghai epidemic. In Viral Hepatitis and Liver disease, ed. FB Holinger, SM Lemon and H Margolis, Williams and Wilkins, Baltimore, 1991, pp 76-8.
6. Yap I, Guan R. Hepatitis A seroepidemiology in Singapore : a changing pattern. Transaction of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene. 1993; 87: 22-3.
7. Wu JS, Lu CF, Wu LZ, et al. Changing seroepidemiology of hepatitis A virus infection between two regions in Taiwan differing in socioeconomic status. J Formosan Med Assoc 1993; 92: 812-5.
8. Hong YC, Chang MH, Lee CY, Safary A, Andre FE, Chen DS. Safety and immunogenicity of hepatitis A vaccine in healthy children. Pediatr Infect Dis J 1993; 12: 359-62.
9. Fan PC, Chang MH, Lee PI, Safary A, Lee CY. Follow-up immunogenicity of an inactivated hepatitis A virus vaccine in healthy children : results after 5 years.

Vaccine 1998; 16: 232-5.

10. Innis BL, Snitbhan R, Kunasol P, et al. Protection against hepatitis A by an inactivated vaccine. JAMA 1994; 271 : 1328-34.
11. Major ME, Feinstone SM. The molecular virology of hepatitis C. Hepatology 1997; 25 : 1527–1538.
12. Kuo G, Choo QL, Alter HJ, et al. An Assay for Circulating Antibodies to a major etiologic virus of human non-A, Non-B hepatitis. Science, 244 ; 362-4.
13. Robertson B, Myers G., Howard C, et al. Classification, nomenclature, and database development for hepatitis C virus (HCV) and related viruses: proposals for standardization. International Committee on Virus Taxonomy. Arch Virol 1998; 143 : 2493–2503.
14. Lindenbach BD, Evans MJ, Syder AJ, et al. Complete replication of hepatitis C virus in cell culture. Science 2005; 309 : 623-6.
15. Erensoy S. Diagnosis of hepatitis C virus (HCV) infection and laboratory monitoring of its therapy. Journal of Clinical Virology 21 (2001) 271–281.
16. Chang MH, Lee CY, Chen DS. Minimal role of hepatitis C virus infection in childhood liver diseases in an area hyperendemic for hepatitis B infection. J Med Virol 1993; 40: 322-5.
17. Ni YH, Chang MH, Lee CY, et al. Post-transfusion hepatitis C virus infection in children. J Pediatr 1994; 124: 709-13.
18. Ni YH, Lin HH, Chen PJ, Hsu HY, Chen DS, Chang MH. Temporal profile of hepatitis C virus antibody and genome in infants born to mothers infected with hepatitis C virus but without human immunodeficiency virus coinfection. J Hepatol 1994; 20: 641-5.
19. Chang MH. Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. Clin Invest Med 1996; 19: 368-72.
20. Chang MH, Ni YH, Hwang LH, et al. Long-term clinical and virologic outcome of primary hepatitis C virus infection in children: a prospective study. Pediatr Infect Dis J 1994; 13: 769-73.
21. Ni YH, Chang MH, Chen PJ, Lin HH, Hsu HY. Evolution of hepatitis C virus quasiespecies in mothers and infants infected through mother-to-infant transmission. J Hepatol 1997; 26: 967-74.

22. Ni YH, Chang MH, Lin KH, Chen PJ, Lin DT, Hsu HY, Chen DS. Hepatitis C virus infection in thalassemic children : The clinical and molecular studies. *Pediatr Research* 1996; 39: 323-8.
23. Chen ST, Ni YH, Chen PJ, et al. *J Viral Hepatitis* 2009; 16: 796–801.
24. Bortolotti F, Giacchino R, Vajro P, et al. Recombinant interferon-alpha therapy in children with chronic C. *Hepatology* 1995; 22: 1623-7.
25. Chang MH. Treatment of chronic hepatitis C virus infection in children. *Bailliere's Clinical Gastroenterology* 2000; 14: 341-350.
26. Gonzalez-Peralta RP, Kelly DA, Haber B, et al. Interferon alfa-2b in combination with ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in children: Efficacy, safety, and pharmacokinetics. *Hepatology* 2005;42:1010-8.
27. Wirth S, Pieper-Boustani H, Lang T, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin treatment in children and adolescents with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2005;41:1013-8.
28. Mc Hutchison JG, Manns MP, Muir AF, et al. Telaprevir for previously treated chronic HCV infection. *N Engl J Med* 2010;362:1292-303.
29. Kwo PY, La witz EJ, Mc Cone J, et al. Efficacy of boceprevir, an NS3 protease inhibitor, in combination with peginterferon alfa-2b and ribavirin in treatment-naïve patients with genotype 1 hepatitis C infection (SPRINT-1) : an open-label, randomized, multicentre phase 2 trial. *Lancet* 2010;376:705-16.
30. Mc Neil C. Hepatitis C vaccine approaches phase II trial. *JNCI* 2006;98:301-2.
31. Hsu HY, Chang MH, Chen DS, Lee CY. Hepatitis D virus infection in children with acute or chronic hepatitis B virus infection in Taiwan. *J Pediatr* 1988; 112: 888-92.
32. Chang MH, Huang ES, Kao CL, Hsu HY, Lee CY. Polymerase chain reaction to detect human cytomegalovirus in the liver of neonatal hepatitis infants. *Gastroenterology* 1992; 103: 1022-5.
33. Lai MW, Chang MH, Hsu HY. Non-A, non-B, non-C hepatitis, its significance in pediatric patients and the role of GB virus-C. *J Pediatr* 1997; 31: 536-40.
34. Chen HL, Chang MH, Lin HH, Ni YH, Hsu HY, Wang JT, Chen DS. Antibodies to E2 protein of GB virus C/ hepatitis GB virus in children : different responses by the age of infection. *J Pediatr* 1998; 133: 382-5.