專　欄

DOI: 10.6526/ICJ.2016.204

淺談因應口服新藥改善台灣地區C型肝炎病毒感染

吳明憲[1]　王俊雄[2]　余冠儀[1]

[1]國家衛生研究院　感染症及疫苗研究所
[2]台南市立醫院　內科暨胃腸肝膽科

前　言

根據世界衛生組織統計，全世界每年仍有超過1億8500萬的人被C型肝炎病毒（HCV）感染，造成約35萬人死亡[1]。C型肝炎是台灣地區肝病猖獗僅次於B型肝炎的第二號殺手，在台灣成年人口中約有4％是慢性C型肝炎患者，感染人 超過 60 萬人，不容小覷[2]。從1989年發現C肝病毒開始，經過26年相關領域的努力後，抗病毒藥物以驚人的速度開發並應用於臨床C型肝炎患者，也使病毒感染近來已成為一種可治癒的疾病。2014年通過美國FDA認證的兩種抗C型肝炎病毒藥物Viekira Pak與複合藥物(Ledipasvir 90mg/Sofosbuvir 400mg)對於基因型第一型的C型肝炎病毒感染的治癒率高達90％，並且復發的情形並不顯著，也實現了美國肝臟醫學會期許2015年，不再讓慢性C肝患者施打干擾素(interferon)，降低治療後副作用的目標。因此能否藉新型抗病毒藥物的使用加上公共醫療衛生教育的普及化，一舉降低C肝病毒的感染率，將是防範C肝病毒的遠程目標。但是要真正的根除C型肝炎病毒，除了對C型肝炎病毒特性的持續研究外、民眾對於病毒性肝炎感染的警覺性、回診治療的配合以及政府醫療政策上的制定皆相當重要。以下我們就不同層面探討因應新藥使用後防範與治療C型肝炎病毒感染的方式。

臨床抗C型肝炎病毒藥物與疫苗的研發

一、合理的藥物治療費用

目前口服型抗C型肝炎病毒藥物的研發持續進展中[3，4]，Gliead公司2013年發表了獲得美國FDA認證的抗C肝病毒藥品Sofosbuvir能夠

抑制病毒RNA聚合酶NS5B活性，只要再結合其它抗C肝病毒的處理後就能有效抑制第一型C型肝炎病毒(治癒率達90％)[5]，而典型的干擾素加上雷巴胺治療，對於第一型C型與第四型肝炎治療率約45-70％[1]。2014年，該公司再獲得美國FDA認證的第二種抗C型肝炎藥品Ledipasvir 90mg/Sofosbuvir 400mg(HarvoniR)，抗病毒效果亦非常卓越，對第一型C型肝炎治癒率可超過90％。該藥品為口服型的複合式藥品，包含病毒蛋白酶NS5A抑制劑(ledipasvir)與病毒RNA聚和酶NS5B抑制劑(sofosbuvir)[6，7]，最重要的是無需搭配干擾素治療，大幅減少了治療的副作用。但不論上述哪種藥品，民眾皆得面對藥價昂貴的問題。每天治療費用折合台幣約3萬多元，需連續治療8-12周，治療費用相當可觀[8]。相較之下，台灣健保局從2003年10月開始將干擾素及ribavirin等藥物列入C型肝炎的治療補助，大幅降低肝炎病患的醫療負擔，提供C型肝炎病毒患者一個友善的醫療環境。因此健保醫療若能納入對新型C型肝炎藥物治療補助，預估可有效提升民眾服藥的意願，幫助控制病毒感染。

二、加強C型肝炎疫苗研發

2015年巴黎舉辦第22屆C型肝炎病毒的國際年會，巴黎大學教授Jean-Michael Pawlotsky於會議中指出，接受直接型抗C型肝炎病毒藥物(direct-acting anti-viral, DAA)治療後預估將會有5～10%的病患會有抗藥物性病毒株的產生，而且不會有SVR反應，因此未來對抗C肝病毒的相關議題還應著重於病人服用藥物後病毒產生抗藥性。為了避免抗藥性病毒株的快速產生，疫苗開發將是另一個對抗病毒感染的重要防疫方式。由於C型肝炎為RNA病毒且具有許多亞型，病毒複雜性相當高，疫苗製備不易；此外疫苗研發後，除了靈長類的動物平台之外，尚無其它合適的動物平台測試疫苗效果，因此C型肝炎病毒仍無有效的疫苗可用。表一為目前相關的疫苗正進入臨床測試，預防性疫苗著重於讓宿主產生能夠偵測特定病毒蛋白的抗體，將病毒破壞並且控制病毒傳播，若是研發成功則能應用於第一線的臨床醫療人員身上。而治療性的疫苗著重在促進人體免疫T細胞的增

表一　臨床試驗中的抗C型肝炎病毒疫苗

	臨床第一期測試
預防性疫苗	Ad3NSmut; MVA-NSmut (臨床測試ID:NCT01436357)
治療性疫苗	DNA載體表現病毒NS3/4a (臨床測試ID:NCT01335711)
	AdCh3Nmut+MVA NS2,3,5b(臨床測試ID:NCT01296451)

加，由於T細胞會攻擊受到病毒感染的肝細胞，優點是可以加速清除被感染的肝細胞，缺點則是治療性疫苗可能會加速肝臟發炎的現象，因此在治療型疫苗研發方面仍需持續注意疫苗注射後的病患安全性[9，10，11]。

改善民眾與醫療人員對於C型肝炎的警覺性與提供正確病毒教育

一、提昇對於C型肝炎病毒傳播的公共衛生認知

雖然病毒性肝炎已經為耳熟能詳的肝臟疾病，但是持續加強民眾與醫療人員對於病毒性肝炎的公衛認知仍然相當重要。由於C型肝炎病毒的傳染途徑主要藉由血液傳染，舉凡會導致血液接觸的活動與人員都要加強宣導；此外以下人員更容易受到感染:(1)靜脈藥癮者。(2)接受未經篩檢anti-HCV 的血液、血液製劑或器官移植者。(3)洗腎者。(4)經常接觸病患血液之臨床醫療者。(5)愛滋病毒(HIV)感染者。(6)喜好刺青或穿耳洞者。甚至要求相關業者參加病毒性肝炎相關的公共衛生教育，強化防治病毒肝炎的意識。對於醫療人員則同樣經常性舉辦講習會或是教育訓練課程，加強醫師和相關臨床醫療人員對C型肝炎的認識和了解，提昇醫療人員處理病患檢體的警覺心[1，12]。

二、加強C型肝炎患者的篩檢意願

C型肝炎病毒感染初期症狀很輕微，包括輕微腹部不適、發燒、厭食等，因此多數患者沒有發覺本身已經罹患C型肝炎。此外C型肝炎由於垂直感染的機會不大，因此二十歲以下的人很少感染C型肝炎，在台灣二十歲以後感染的人隨著年齡而增加。在所有肝炎疾患中，B型肝炎佔70％以上，C型肝炎佔20-25％，急性C型肝炎有50％～80％會變成慢性C型肝炎，而慢性C型肝炎有20～40％會發展成肝硬化，肝硬化後每年2～5％會發生肝癌，因此及早發現進行治療是避免肝臟疾病惡化的最好方式[1，2]。目前病毒的診斷是利用患者血液檢測病毒核酸或是病毒抗體的存在，即能快速篩出病患是否受到感染。在台灣，較多比例的C型肝炎人口為年長者，對於病毒感染的篩檢方式可能並不清楚。因此政府應訓練專業的醫療人員，舉辦社區常態性或是鼓勵性的公共衛生教育課程，提醒民眾定時進行C型肝炎病毒篩檢，將可以提升年長者對於病毒感染的警覺性，有效找出檢查C型肝炎的隱性患者，預防性控制病毒感染[12]。

三、加強公共衛生監督

C型肝炎的公共衛生監督部分，目前台灣有針對急性C型肝炎進行通報，但由於多數病患並非急性症狀，因此C型肝炎病例數處於低估的狀態[13]。由於南台灣地區的C型肝炎有區域特性，首先政府應先加強隱性患者篩檢，依據疾病管制署「B、C

型肝炎篩檢資訊整合平台系統」之社區整篩資料，顯示雲林縣、嘉義縣、嘉義市及台南市等衛生局，近年持續辦理C型肝炎篩檢活動，提醒民眾對自身感染狀況的認知，並避免傳染他人。醫院除了以電子化整合病人臨床醫療紀錄與實驗室的檢體檢查結果，避免患者資料缺失所導致的誤診情形；此外對於處高危險群人員進行諮商與衛生教育介入，以及受感染者進行治療及追蹤，提昇病患回診接受治療意願。再者應加強各城鄉社區性的病患資料收集，以協助衛生署在評估不同城鄉C型肝炎病患健康的差異性，適時協助民眾的需求[12，13]。

結　論

C型肝炎病毒感染後，整體上約有50％的C型肝炎病毒感染個體被診斷發現，僅有30％的患者正接受治療。因此，大規模篩選隱性患者，尋找和治療確診病患已經被認定是降低C型肝炎病毒感染率的重要策略，因為治療是控制C型肝炎病毒發病率的最佳方式。美國、澳大利亞和蘇格蘭政府已經開始進行大規模C型肝炎病毒社區篩檢行動，並努力提高社會大眾對C型肝炎的認識。由於歐美政府政策方向的制訂，西方國家C型肝炎病毒感染和相關的肝臟疾病在不久的將來會顯著減少。台灣或許能將大規模社區篩查行動當成未來C型肝炎政策制定的參考依據，由於早期發現病毒感染後進行治療將可大幅降低因病毒感染而導致的肝臟相關疾病，例如纖維化，肝硬化和肝癌。雖然在短期內可能增加政府公共衛生的花費，但長遠而言將會減少病毒感染率與減低病毒感染造成的肝臟疾病而導致的健康醫療負擔。藉由新型抗病毒口服藥物的臨床應用，加上未來疫苗的研發成功，除了能夠減少抗藥性病毒株的產生，亦可有效降低感染人數，減少能夠傳播病毒的宿主；加上目前血液篩檢技術的改善，削減了輸血感染機率，因此未來全球根除C型肝炎將是指日可待。

參考文獻

1. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C Infection(2014, April). Available www.who.int/hiv/pub/hepatitis/hepatitis-c-guidelines/en/
2. 行政院衛生福利部疾病管制署傳染病統計暨監視年報，2014.
3. Man Tsuey Tse: All-oral HCV therapies near approval. Nature Reviews Drug Discovery 2013;12,409–11.
4. Kohli A, Shaffer A, Sherman A, et al: Treatment of hepatitis C: a system review. JAMA 2014;312: 631-40
5. Charlton M, Gane E, Manns MP, et al: Sofosbuvir and ribavirin for treatment of compensated recurrent hepatitis C virus infection after liver transplantation. Gastroenterology 2015, 108-17
6. Pawlotsky JM: NS5A inhibitors in the treatment of hepatitis C. J Hepatol 2013, 375– 82.
7. Stedman C: Sofosbuvir, a NS5B polymerase inhibitor in the treatment of hepatitis C: a review of its clinical potential. Therap Adv Gastroenterol 2014:131–40.

8. 中華民國104年2月第六卷第一期。大同藥訊。 出版單位: 高雄市立大同醫院。摘自http://www.kmtth.org.tw/dept/med/News/list.asp?P_classify=m4
9. Man John Law L, Landi A, Magee WC et al: Progress towards a hepatitis C virus vaccine. Emerg Microbes Infect 2013; 2:1-5.
10. Li D, Huang Z, Zhong J(2015 July 2). Hepatitis C virus vaccine development: old challenges and new opportunities. National Science Review Advance Access published
11. Honegger J R, Zhou Y, Walker C M: Will there be a vaccine to prevent HCV Infection. Semin Liver Dis 2014, 79–88.
12. Ward J W, Valdiserri R O, Koh HK: Hepatitis C virus prevention, care and treatment: from policy to practice. Clin Infect Dis 2012;55: 58-63.
13. 張定宗: 南台灣地區 C 型肝炎防治模式之建立與評估。行政院衛生署疾病管制局九十年度委託研究計畫.