

C 型肝炎治療研究現況與進展

楊偉磊¹ 許清曉²

¹ 慈濟醫學暨人文社會學院公共衛生學系

² 行政院衛生署花蓮醫院病理科

前言

醫學界長久以來對於經血液傳染之肝炎病原體一直無法完全分離與鑑定。雖然早在1960年代就已分離出B型肝炎病毒，自1970年代開始實施輸血品之B型肝炎篩檢，仍有75%的輸血後肝炎病例無法歸因為何種病毒所引起。因此Feinstone等學者於1975年提出「非A非B型肝炎」或「輸血後肝炎」(non-A, non-B hepatitis or post-transfusion hepatitis)後，遂引起了醫學界研究非A非B型肝炎之熱潮。1989年美國Chiron公司的兩位華裔研究人員於感染非A非B型肝炎黑猩猩的血清中，分離出新型態之病毒基因，同時也發展出新型肝炎抗體檢定。被鑑定出來的新型肝炎病毒則定名為「C型肝炎」病毒(hepatitis C virus, HCV)。

從C型肝炎被發現至今，據估計美國有近4百萬人，歐洲超過5百萬人，全球約有1億7000萬人遭受HCV感染。在感染急性C型肝炎後，其中70%病患將發展成慢性肝炎，經15至20年以上追蹤期，約有20-30%

C型肝炎病患將演變為肝硬化(liver cirrhosis)。肝硬化患者又將以每年5%比例轉變成肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)。這一連串病程演進比例與慢性B型肝炎比較起來實是有過之而無不及；同時也可預見未來C型肝炎對人類健康的威脅與嚴重性。因此許多臨床研究者莫不積極投入C型肝炎預防與治療研究。

干擾素(interferon, INF)為目前已被證實並應用於臨床治療C型肝炎最具效果的藥物。其標準療法為每次施以三百萬單位(million unit, MU)干擾素 α -2b之皮下注射，一星期施打三次，持續六個月的療程。干擾素 α -2b雖為現行治療C型肝炎主要方式，但其治療效果仍不甚理想。針對干擾素低治癒率，高治療成本與副作用，研發新藥輔助現行干擾素治療以提昇病患生化反應與持續反應率，或研究療效更佳的治疗方式已成了C型肝炎治療研究新方向。筆者將以文獻探討方式介紹C型肝炎治療研究現況與最新進展。期望能提供給國內治療肝炎疾病的醫師，從事肝炎治療之研究人員及對此方面有興趣的讀者作為

C型肝炎治療與研究之參考。

C 型肝炎研究常見指標名詞闡釋

由於筆者綜合並歸納許多論文之研究成果，各論文發表之研究小組使用不同研究方式與指標作為C型肝炎研究與療效評估，所得到研究結果將略有差異。故在此列出研究中最常用之指標名詞並說明如下：

一、血清肝轉氨酶（alanine aminotransferase, ALT）與生化反應（biochemical response）

ALT為肝細胞所分泌酵素之一，臨床上作為肝功能指標與早期評估C型肝炎治療效果的指標。在病患療程結束時血清ALT恢復至正常值範圍且至少持續6個月才能稱病患對該治療方式具有「生化反應」。

二、血清C型肝炎病毒核酸（HCV RNA）檢測與病毒學反應（virological response）

鑑於血清ALT檢驗無法正確反應C型肝炎治療現況，於是以分子生物學方法發展出聚合酶連鎖反應（polymerase chain reaction, PCR）來針對血清中HCV RNA作檢測與定量，同時也能測出C型肝炎病毒不同亞型的感染。所以此法逐漸取代血清ALT檢驗成為評估C型肝炎治療效果的重要指標。在病患療程結束時以PCR檢測血清HCV RNA結果呈現陰性且至少持續6個月才能稱病患對該治療方式具有「病毒學反應」。

三、療程終點反應（end-of-treatment

response, ETR) 與持續反應（sustained response, SR）

「療程終點反應」被定義為病患在治療結束當時與之後1個月內皆達到並維持「生化反應」（ALT於正常值範圍）與「病毒學反應」（血清HCV RNA檢測為陰性）。「持續反應」則被定義為病患在治療結束後至少6個月內皆持續維持「生化反應」與「病毒學反應」。

四、復發（relapse）

在治療結束當時得到「療程終點反應」之病患經由半年至一年之追蹤後，血清ALT又上昇至正常值一倍半以上的現象稱之為「復發」，此類病患亦可稱為「短期」或「暫時反應者」（short-term, transient responder）。若血清ALT持續維持正常值範圍則稱為「長期」或「持續反應者」（long-term, sustained responder）。

近年C型肝炎治療研究現況與成果

以下介紹之藥物與治療方式作為輔助干擾素治療並增強其療效或是單獨使用治療。所有藥物與治療方式皆正進行人體臨床試驗，除interferon- α 2b合併ribavirin藥物治療外，其他藥物與治療方式皆尚未獲得美國食品與藥品管理局（FDA）核准成為正式治療C型肝炎藥物。

一、Ribavirin

Ribavirin為一種nucleoside類似物，可廣效抑制許多種DNA與RNA

病毒活性，其中也包括黃病毒屬（Flaviviridae）的病毒如 HCV。ribavirin 為口服藥劑，並且有較佳之身體容忍度，因此研究人員嘗試以此藥來治療慢性 C 型肝炎病患。標準的 ribavirin 治療劑量為病患體重 > 75 公斤者，每天給予 1200 mg；< 75 公斤者每天給予 1000 mg。最早報告 ribavirin 治療慢性 C 型肝炎之效果來自瑞典的先驅研究，有 10 位病患接受 12 星期的 ribavirin 治療。在治療期間血清 ALT 都有明顯的下降，但在治療結束後再度復發。以 PCR 測試治療前後病患血清 HCV RNA 濃度，結果並沒有因為病患血清 ALT 恢復正常而使 HCV RNA 檢測轉為陰性。最近三個由隨機、安慰劑（placebo）控制的 ribavirin 治療試驗結果分別從歐洲及美國的研究發表，分別執行 6、9 與 12 個月的 ribavirin 治療並將結果與安慰劑組作比較。三個研究結果有 21-43% 的病患達到生化之療程終點反應，但在安慰劑組僅有很少比例的病患達到生化 ETR。如同前述之先驅研究，各組中沒有病患達到病毒之 ETR。因此 ribavirin 雖能降低病患血清 ALT，但對血清 HCV RNA 濃度並無影響，並於停止治療後肝炎皆會復發。再加上 ribavirin 造成紅血球溶血（hemolysis）的主要副作用，使得 ribavirin 於治療慢性 C 型肝炎上並沒有顯著效益。

二、Interferon 合併 ribavirin 治療

鑑於單獨使用干擾素與 ribavirin

治療慢性 C 型肝炎的成效不彰，因此有學者提出合併此兩種抗病毒藥劑療法，以期提昇病患持續反應率與降低藥物抗性。關於此合併療法很早即有人從事先驅研究，在義大利針對 45 位從未接受過干擾素治療的慢性 C 型肝炎的病患，隨機分成三組：僅接受標準干擾素治療、僅接受標準 ribavirin 治療以及合併兩項標準治療方式。研究結果顯示病患持續反應率在 ribavirin 治療為 0%，干擾素治療為 7%，合併治療為 47%。另外由台大醫學院所進行之研究報告，將 60 名病患隨機分為三組：接受干擾素治療、接受合併療法以及控制組。在治療半年後，觀察患者的血清 ALT 是否恢復正常，以及血液中 HCV 是否已廓清，結果第一、二組的療效，分別是 37% 及 76%，事隔兩年後追蹤，兩組的療效分別是 6% 與 43%。

Interferon 合併 ribavirin 療法於許多先驅研究中顯示相較於僅用 interferon 治療之下，可以大幅提昇病患的療程終點反應率與持續反應率，並且提昇血清 HCV RNA 檢測呈陰性的比例。在最近由法國所發表的大規模臨床研究報告 [1]，篩選出未曾接受過上述兩種藥物治療的慢性 C 型肝炎病患共 832 位。實驗分成三組進行：第一組是使用標準干擾素 α -2b 療法共計 48 週；第二組除使用標準干擾素 α -2b 療法，合併每天服用 ribavirin 共計 48 週；第三組與第二組相同，但只進行 24 週。結果顯示：在療程結束的

24週後追蹤三組病毒學的持續反應率，分別是第一組是19%、第二組是43%、第三組是35%。但是就副作用而退出研究的人數而言，第二組是53人，第三組是22人。另外McHutchison等人[2]所報告之臨床研究，912位患者隨機分為四組：單獨接受標準干擾素 α -2b療法，療程24週與48週；再合併使用ribavirin，療程24週與48週。在療程結束後24週進行追蹤，病毒學的持續反應率在合併ribavirin 24週療程組是31%，48週療程組是38%；干擾素24週療程組是6%，48週療程組是13%。Davis等人[3]所報告之研究則是針對先前接受干擾素治療後再度復發的345位病患，將病患隨機分為兩組：第一組接受標準干擾素 α -2b合併ribavirin治療6個月；第二組接受標準干擾素 α -2b與安慰劑治療。在療程結束後，血清HCV RNA呈陰性的病患比例在第一組是82%，第二組是47%。療程結束6個月後進行追蹤，在第一組是49%，在第二組是5%。

由以上大規模臨床研究結果證實干擾素 α -2b合併ribavirin療法的確可以大幅提昇慢性C型肝炎病患治癒率與降低肝炎復發率。雖然有些報告也指出合併療法的副作用比例也較單獨使用干擾素治療來得高，但其療效卻相當值得期待。因此合併療法已於1998年通過FDA審核，成為治療慢性C型肝炎之另一種選擇。

三、Interferon之二次療法

許多慢性C型肝炎病患雖然在干擾素療程結束後產生療程終點反應，但其中卻有很大比例的病患在療程結束6-12月後肝炎將再度復發。此一現象給研究者的啟示為應試著對肝炎復發或干擾素治療呈現部份反應或無反應者再進行第二次干擾素治療；可使用與首次治療相同之療程，或使用較高的劑量或延長療程等。因此研究者將藉由上述研究方式評估二次干擾素治療效果。

歸納許多研究結果可分析出，影響二次干擾素治療效果至少牽涉到兩項重要之因素：即病患於首次治療後對干擾素的生化反應狀況以及血液中HCV RNA的濃度。有些研究發現，於首次治療後對干擾素產生反應但之後又復發的病患，再接受同樣療程之二次治療後產生療程終點反應率為79-85%；而首次治療後對干擾素無反應之病患則為14-30%[4]。在病患生化持續反應方面，再接受同樣療程之二次治療後所產生持續反應率（15%）與首次干擾素治療後產生持續反應率相似；但若增加劑量（ > 3 MU）或延長療程（12個月）則持續反應率明顯上昇至29%或43%。而另外四篇同樣研究首次接受標準干擾素治療後對干擾素無反應之病患，再接受修改之二次治療如延長療程（6-12個月）或增加劑量（3-10 MU）實驗，持續生化反應率仍只有0-14%[5]。由此可推論二次干擾素治療對於首次干擾素治療後產生反應但又復發之病患具有較

佳的治療效果，且若增加干擾素劑量或延長療程，則可大幅提昇病患持續生化反應率，而達到最終之治療目的。雖然二次干擾素治療對於首次干擾素治療後產生反應但又復發之病患具有較佳的治療效果，但治療結束六個月後復發率仍是居高不下。針對此現象有一些研究調查指出二次干擾素治療之持續反應率與病患於首次干擾素治療後血液中 HCV RNA 濃度有相當大的關連。這些研究以 PCR 來測量病患接受首次干擾素治療後血液中是否能檢測出 HCV RNA，用以成為病患接受二次治療後持續反應率之預測值。合併各研究結果分析顯示 145 位於首次干擾素治療後血液 HCV RNA 檢測為陰性的病患，其於二次治療之持續反應率為 56%，對照 206 位於首次干擾素治療後血清 ALT 達到正常值但 HCV RNA 檢測為陽性的病患，二次治療持續反應率僅 2.9% [5]。顯示首次干擾素治療後血液 HCV RNA 檢測為陰性的病患，接受二次治療後持續反應率遠比 HCV RNA 檢測為陽性的病患來得好。同時也證實病患血液中 HCV RNA 濃度的確可以作為預測病患接受干擾素治療效果之指標。

因此在首次干擾素治療後產生療程終點反應且血液 HCV RNA 檢測為陰性，但治療結束後又復發的病患應該再接受延長干擾素療程或增加治療劑量之二次治療，以提高病患之持續反應率。反之首次干擾素治療後無生化反應或血液 HCV RNA 檢測為陽性

之病患，不建議再接受二次治療。不過延長干擾素療程或增加治療劑量同時也意味著藥物副作用與治療成本的增加，因此必須再經由相關之成本效果分析研究來證實干擾素之二次治療是否符合治療慢性 C 型肝炎之效益。

四降鐵療法 (iron reduction)

在研究體內鐵含量與病毒性肝炎之關係時，Blumberg 等人首先提出鐵於病毒性肝炎進程的調節角色。在一個針對 67 位罹患 B 型肝炎的血液透析病人的長期研究中，有 33 位發展成慢性肝炎的病人其血清中鐵離子濃度遠較 34 位自行痊癒的病人來得高。另一個研究則指出從美國 80 個病毒性肝炎病患中分析其體內鐵含量，其中各有 36% 與 30% 的病患血清中鐵與鐵蛋白 (ferritin) 濃度比正常人高；而 18% 病患的輸鐵蛋白 (transferrin) 飽和度也較正常人為高。故可推論慢性病毒性肝炎的患者體內含有高價的鐵、鐵蛋白濃度與輸鐵蛋白飽和度。但體內高價鐵含量是否為導致肝炎的因素抑或嚴重的肝炎造成體內鐵累積的因果關係與機制至今仍不明。

Van Thiel 等人在研究 79 位病毒性肝炎病患的報告中首先指出在血液與肝臟含有高價鐵與人體對干擾素治療反應減少有關連性 [6]。分析另外 12 個研究報告共 643 位病患，測量接受干擾素治療後體內鐵含量與對干擾素的反應的綜和結果，可歸納整理出以下重點：(1) 有 8 篇研究指出在干擾素療程結束後血清 ALT 有反應的病

患，其血清鐵蛋白濃度較不完全或無反應者低；(2)有10篇研究針對病患肝臟中鐵濃度進行測量，其中有9篇研究報告對干擾素有反應者其平均值有較低的傾向，當中6篇具有統計意義[7]。因此可推論在干擾素療程結束後血清ALT有反應的病患，其血清中鐵蛋白濃度與肝臟中鐵濃度皆比不完全或無反應者來得低。這個現象同時也意味可能從檢測C型肝炎病患體內鐵含量來預期病患接受干擾素治療的效果。

以上研究結果初步證實在干擾素治療尚未開始或進行期間施行降鐵治療將提昇干擾素療程結束後病患反應率。學者建議以減少體內鐵含量的方法來作為干擾素輔助治療，以期提高病患對於干擾素的生化反應率。目前降鐵治療的方法有以靜脈切開術(phlebotomy)進行放血，或服用deferoxamine以減少體內鐵含量。但降鐵療法是否就此可以改善肝炎病患肝臟的組織病理狀態，減少血清中HCV RNA的濃度或增加病患持續反應率都還停留在未知的階段。因此降鐵療法作為C型肝炎輔助治療的效果還有待未來進一步的臨床研究來證實。

五 抗氧化劑與氫硫基供給物 (antioxidants and sulfhydryl donors)

(一) N-acetyl cysteine

因為鐵的氧化活性會造成病毒性肝炎病患肝細胞內氧化壓力 (oxidative stress) 增加的不良影響，將引起肝臟內部纖維化 (intrahepatic fibro-

genesis) 反應，因此可預料抗氧化劑或氫硫基供給物將對病毒性肝炎的治療有所幫助。在14位對單獨使用干擾素 α 治療無反應的病患，給予口服的N-acetyl cysteine (一種氫硫基供給物) 600 mg 每天服用三次併用干擾素治療後，結果顯示不但可降低病患血清ALT，更可於合併治療後5-6月維持於正常範圍內，同時也減少血液中HCV RNA的濃度。但單獨使用N-acetyl cysteine 治療另外10位病患的結果並未對病患血清ALT值造成任何影響[8]。

(二) α -tocopherol

α -tocopherol (vitamin E) 為一種抗氧化劑。最近的一個先驅研究報告6位患有慢性C型肝炎並對干擾素 α 無反應的病患服用 α -tocopherol 補充錠 (1,200 IU/天)，將可減少肝細胞的氧化壓力以及阻斷纖維化的發生。但對病患肝臟的發炎反應與血清中HCV RNA濃度沒有影響。

結論以上之先驅研究，發現此類藥物與干擾素合併使用後皆展現出顯著的治療效果，但若單獨使用則完全沒有療效。所以此類藥物應朝向干擾素治療輔助藥物研究，繼續進行更大規模臨床研究。

六 中藥

(一) 小柴胡湯

在中國傳統草藥對於疾病治療以及病人身體調養功效逐漸受到醫界重視的今日，亦有學者提出以中藥來治療慢性C型肝炎。從中醫藥觀點，小

柴胡湯是常用來治療肝炎的方劑之一。相關研究證實小柴胡湯可促進 B cell 成熟、抗體產生以及強化 T cell 的功能；對多種肝損傷動物模型則可抗肝臟纖維化，防止膽汁鬱積。

對於加味小柴胡湯治療 C 型肝炎之臨床療效評估中，將 60 位病患隨機分為三組：加味小柴胡湯組（12 g，每日 3 次，持續 6 個月）、干擾素組（標準療法）與安慰劑組（劑量用法同小柴胡湯組）。療程結束後，分別測量病患血清 ALT 與 AST，發現恢復正常值之病患數在干擾素組有 11 例（50%），加味小柴胡湯組有 8 例（40%）。測量血清 HCV RNA 濃度結果為干擾素組有 6 例（30%）轉為陰性；加味小柴胡湯組則全部維持陽性 [9]。小柴胡湯治療疾病的機轉在於調控並提昇病患之免疫能力，並非如干擾素之抗病毒作用，因此對於降低病患血清 ALT 與 AST 的能力則不如干擾素，且其對於血清 HCV RNA 濃度之降低沒有影響。但小柴胡湯治療並不會產生如干擾素的副作用，以及價格較干擾素低廉等優點，使得小柴胡湯療法仍有繼續研究發展的潛力。

(二) 干擾素合併中藥療法

由於中藥具有調控並提昇病患之免疫能力，在中醫界亦有嘗試中藥加上干擾素治療，以期能增加 C 型肝炎病患對干擾素反應率及減少副作用。最近的先驅研究報告，將 12 例病患隨機分成三組：干擾素組（標準療法）、中藥組（調整之小柴胡湯處方，連續

服用 6 個月）、干擾素併用中藥組。初步結果顯示單以中藥治療並不能降低病患血清 ALT 與 HCV RNA 濃度。比較單以干擾素治療與併用中藥治療效果，亦發現中藥並無增進病患對干擾素反應率，但有改善干擾素所造成的副作用 [10]。此研究之受試病患數過少，研究結果僅作參考並不足作任何結論，需進一步研究證實干擾素合併中藥療效。

七、其他藥物

熊膽酸（ursodiol；ursodeoxycholic acid）熊膽酸為一種自熊膽囊中分離之疏水性膽酸，被製成藥物以溶解膽固醇性膽結石（cholesterol gallstones）與治療原發性膽汁鬱積性肝硬化（primary biliary cirrhosis）。近年來更發現熊膽酸可降低 C 型肝炎血清 ALT，不過並沒有抗病毒的效果。回顧最近有關評估熊膽酸合併干擾素 α 治療 C 型肝炎小型先驅研究，其中一篇研究報告以干擾素 α （6 百萬單位，每星期 3 次，持續 6 個月）加上熊膽酸（10 mg/kg/d，持續 9 個月）治療可以延遲肝炎復發的可能性與 / 或減緩慢性 C 型肝炎嚴重程度，但對於血清中 HCV RNA 濃度改變則無影響。另一個研究則發現在干擾素療法中佐以熊膽酸，可減少維持病患生化反應所需干擾素 α 的使用劑量。

熊膽酸雖然在輔助治療 C 型肝炎上具有無毒、無副作用等優點，但其價格昂貴及仍不清楚終止用藥時機的情況下，除非後續研究能證明熊膽酸

的明確療法與療效，否則此藥將難以被廣泛使用。

C 型肝炎治療研究之新方向

以下所介紹此類最新研發藥物應用到不少治療疾病的新理論：如調控人體免疫系統之細胞激素（cytokine），對抗愛滋病毒（HIV）新藥蛋白酶抑制劑（protease inhibitors），乃至於核酸疫苗（nucleic acid vaccines）等。許多藥物目前尚於實驗室研發階段，已進入人體臨床試驗藥物也尚未獲得FDA 核准成為正式治療C型肝炎藥物。

一、細胞激素與免疫調控物（cytokines and immunomodulators）

(一) GM-CSF (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor)

GM-CSF 為細胞激素的一種，為一廣效性可促進體內許多種免疫細胞的成熟，尤其以嗜中性白血球增加 (neutrophilia) 最為明顯。研究報告針對 10 位之前接受干擾素治療但未有反應的病患再給予 GM-CSF (125 μ g/m²/d) 合併治療後，有 8 位病患血清 ALT 獲得改善，其中有 3 位恢復至正常值。雖然初步研究證實合併使用 GM-CSF 於干擾素治療具有療效並可預防由干擾素所引起的中性球減少症 (neutropenia)，但價格昂貴與具有毒性使得 GM-CSF 並不適用於臨床治療。

(二) 胸腺素 (Thymosin α -1, TA-1)

胸腺素是一種由 28 個氨基酸

(amino acid) 所組成的 polypeptide，由胸腺所分泌，具有免疫調控的功能。最近研究報告有 11 位之前未接受過任何治療的病患與 4 位對干擾素治療未有反應病患共 15 位接受 TA-1 (1 mg, 每星期兩次) 加上標準干擾素療法。其中分別有 7 位 (47%) 在治療開始 6 個月後與 11 位 (73%) 在 12 個月後血清中無法測出 HCV RNA。在治療結束後 6 個月追蹤期有 6 位病患 (40%) 血清中仍無法測出 HCV RNA。另一個針對 110 位病患的臨床研究將病患隨機分成三組：標準干擾素療法與 TA-1 (1.6 mg, 每星期兩次)、標準干擾素療法與安慰劑。在 6 個月的療程結束後，接受合併治療組有 42% 病患；標準干擾素治療組有 17% 病患；安慰劑組僅 3% 的病患最後兩個月血清 ALT 達到正常狀態 [11]。

以上研究顯示 TA-1 對於治療 C 型肝炎有明顯的療效，但僅限於與干擾素合併使用。此類新型藥物值得臨床研究人員繼續努力進行更長遠之臨床研究以證實其輔助干擾素療效。

(三) Interleukin-12 (IL-12)

Interleukin-12 是一種 heterodimeric cytokine，由抗原呈現細胞 (antigen-presenting cell, APC) 包括單核球 (monocytes)、巨噬細胞 (macrophage) 等所分泌。IL-12 擁有多種對於 T 細胞、自然殺手細胞 (NK cell) 與輔助性 T 細胞 (T helper cell) 的免疫調控功能。由於 IL-12 的增強免

疫力與抗病毒感染的能力，使它具有治療慢性病毒性肝炎的潛力。但目前研究仍於動物實驗階段，需要進行臨床研究才能確定應用於人體治療效果，而且治療高劑量與長期治療可能帶來的副作用更需要審慎評估。

二、抗病毒藥劑 (antiviral agents)

(一) Amantadine

Amantadine 是一種可有效預防 A 型流行性感冒病毒 (influenza virus A) 感染的藥物。有報告指出在 22 個已對標準干擾素療程無反應病患使用該藥物後，可使血清 ALT 與 HCV RNA 濃度降低。在 20 位病患中有 6 位 (30%) 病患在達成完整療程 (100 mg amantadine, 每天兩次, 持續 6 個月) 後血清 ALT 回復至正常值; 6 位病患 HCV RNA 檢測呈陰性, 11 位病患 HCV RNA 濃度也降低 50% 以上 [7]。由以上先驅研究可看出 amantadine 在治療慢性 C 型肝炎上可能的潛力, 不過也仍須大規模的臨床研究以證實其療效。

(二) 蛋白酶抑制劑 (protease inhibitors)

此類藥物設計靈感來自對抗人類免疫不全病毒 (human immunodeficiency virus, HIV) 感染之藥物研發原理。此類藥物主要目的為抑制 HCV 病毒中負責於病毒基因組解碼並轉譯成病毒複製繁殖必要物質的蛋白酶 (protease) 及以 RNA 為複製基礎之 RNA 聚合酶 (RNA-dependent RNA polymerase) [7]。雖然目前仍於實驗室研發階段, 但由此類藥物於治療 HIV 感

染的成效可預期於治療 HCV 感染所擁有的巨大潛力。期待此類新型的治療方式能突破目前於 C 型肝炎治療所面臨的困境。

與 HIV 感染的治療類似, 對於 C 型肝炎治療也需合併使用多種能有效對抗病毒感染的藥物, 以降低病毒突變產生抗藥性之機率。

三、核酸疫苗 (nucleic acid vaccines)

藉由疫苗接種使人體獲取對抗病原體之主動免疫反應, 一直是疾病預防中最有效的方法。如何發展更安全、有效的疫苗也一直是預防醫學研究者努力方向。拜醫學科技進步之賜, 各種不同於傳統疫苗製作理論之新型疫苗正被積極研發, 其中又以核酸疫苗最具有潛力。

核酸疫苗原理為將病毒製造結構蛋白 (structure protein) 的基因片段分離, 經由選殖 (cloning) 至適當之載體 (vector) 後, 將攜帶病毒基因片段之載體置入人體內如肌肉細胞等標的組織內。載體所攜帶之病毒基因片段於標的細胞中藉由基因表現製造出病毒之結構蛋白並以此為抗原, 可持續穩定地誘發人體產生強大的免疫反應, 進而達到預防疾病的目的。但與傳統疫苗最大之差異處, 核酸疫苗兼具有治療疾病潛力才是受到大家矚目的主因。核酸疫苗研發目前仍於實驗室動物實驗階段: Inchauspe 等人將 HCV 中負責製造 nucleocapsid 與 envelope E2 等結構蛋白基因選殖至細菌質體 (plasmid) 中, 將質體注射進入

老鼠體內，觀察老鼠體內免疫反應之變化。結果老鼠體內可測得高濃度對抗HCV之專一性抗體（specific anti-HCV antibody）與顯著的細胞免疫（cellular immunity）反應[12]。

C型肝炎疫苗的研發與問世一直是醫學界與公共衛生界所引頸企盼。尤其目前C型肝炎傳染途徑尚未明確，在完全沒有預防感染疫苗與治療特效藥的情況下，疫苗研發需求與呼聲將日益高漲。相信核酸疫苗的研發將能解決C型肝炎預防與治療的問題，免除C型肝炎對人類健康的威脅。

結 語

隨著人類醫療科技日新月異，過去被醫界公認為無藥可醫的病毒性肝炎，藉由臨床研究人員不斷努力，使得對於慢性病毒性肝炎的治療露出一線曙光。回顧過去有關於C型肝炎研究，干擾素的發明的確為C型肝炎治療之重大突破，並開啟治療病毒性肝炎新紀元。但目前干擾素治療也僅能治癒少部份肝炎病患，顯示醫學界仍需有很大的努力空間。從治療藥物有效性、安全性之研究趨勢來看，研發更有效、更安全、治療成本更低廉之新型藥物已是勢在必行。

目前C型肝炎治療研究重心在於輔助干擾素治療並增強其療效、減低副作用。其中研究抗病毒藥物ribavirin與干擾素 α -2b合併治療效果最令人矚目。經過長期臨床研究，對

慢性C型肝炎病患施以合併治療後經過1-2年的追蹤，約有40%的病患可以治癒，相較於單獨使用干擾素 α -2b治療僅有約15%的治癒率大幅提昇了一倍以上。於是合併治療（商品名rebetron，內含干擾素Intron A注射劑與ribavirin口服膠囊）於1998年獲得FDA核准成為治療C型肝炎之另一種選擇藥物。其他如干擾素二次療法、降鐵療法、抗氧化劑與氫硫基供給物等藥物與治療方式雖也於輔助干擾素治療之臨床研究中展現出不錯的療效，但論及臨床研究時間、規模與實際療效皆不如合併治療。這些藥物與治療方式仍需繼續深入研究。

無論是干擾素治療或與ribavirin合併治療，目前所面臨最大問題皆為病患治癒後高復發率。以兩種療法所治癒的病患，在停藥後1-2年，肝炎復發率竟高達50%，單獨以干擾素治療復發率更高。因為復發問題存在，使兩種療法治癒率一直無法提昇。許多研究將導致高復發率原因指向病患血液中HCV殘留，HCV RNA濃度愈高復發機率愈大。這也顯示出以往治療研究僅將病患血清生化值變化作為評估肝炎病患治癒指標的錯誤。今後治療方向將以盡力清除肝炎病患體內之肝炎病毒為最終治療目標。

因此，病毒性肝炎全新治療模式的研究正在積極進行當中。其中以蛋白酶抑制劑與核酸疫苗的治療潛力最令人矚目。前者治療模式源自於愛滋病治療，從對愛滋病的療效來看，應

用於C型肝炎治療上預期將會有不錯的效果。而後者屬於嶄新的研究領域，挾著顛覆傳統疫苗製作理論，加上既能預防又能治療疾病的強大威力，相信正是人類所期盼治療C型肝炎終極武器。

展望未來治療C型肝炎的趨勢，新世代治療藥物如細胞激素與蛋白酶抑制劑將躍昇為臨床研究主流，但目前大多仍於實驗室研究階段；等到研發成功藥品上市至少也需數年的時間，對於干擾素與合併療法無效的大部份病患而言實在是緩不濟急。所以現階段輔助干擾素治療之藥物研究仍有繼續進行的必要，以提昇干擾素治療率，降低副作用、治療成本與肝炎復發率為今後研發之目標。在以藥物治療病毒性肝炎之運用上，合併多種藥物治療已成了目前與未來之趨勢，以預防病毒變種與產生抗藥性。但合併治療同時也將帶來副作用風險與治療成本增加等問題。因此進行C型肝炎疫苗研發，相信才是解決C型肝炎預防與治療之最終方案，也是醫療衛生界人士、病患與社會大眾所至為期盼。

參考文獻

1. Poynard T, Marcellin P, Lee S-S, et al: Randomised trial of interferon- α 2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon- α 2b plus placebo for 48 weeks

- for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. *Lancet* 1998; 32: 1426-32.
2. McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, et al: Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998; 339: 1485-92.
3. Davis GL, Esteban-Mur R, Rustgi V, et al: Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin for the treatment of relapse of chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998; 339: 1493-9.
4. Lindsay KL: Therapy of hepatitis C: overview. *Hepatology* 1997; 26 (suppl. 1): 71-7S.
5. Alberti A, Chemello L, Noventa F, et al: Therapy of hepatitis C: re-treatment with alpha interferon. *Hepatology* 1997; 26 (suppl 1): 137-42S.
6. Van Thiel DH, Friedlander L, Fagiouli S, et al: Response to interferon α therapy is influenced by the iron content of the liver. *J Hepatol* 1994; 20: 410-5.
7. Bonkovsky HL: Therapy of hepatitis C: other options. *Hepatology* 1997; 26 (suppl 1): 143-51S.
8. Belouqui O, Prieto J, Suarez M, et al: N-acetyl cysteine enhances the response to interferon- α in chronic hepatitis C: a pilot study. *J Interferon Res* 1993; 13: 279-82.
9. 鄭庚申、李采娟、李純青等：加味小柴胡湯對慢性C型肝炎之臨床療效評估。中國醫藥學院雜誌 1997; 6: 171-8。
10. 鄭庚申、黃進明、李純青等：中藥及干擾素治療C型肝炎之評估。中國醫藥雜誌 1997; 2: 33-6。
11. Sherman KE, Sjogren MH, Creager RL, et al: Thymosin alpha-1 + interferon combination therapy for chronic hepatitis C: results of a randomized controlled trial. *Hepatology* 1996; 24: 402A.
12. Inchauspe G, Major ME, Nakano I, et al: Immune responses against hepatitis C virus structural proteins following genetic immunisation. *Developments in Biological Standardization* 1998; 92: 163-8.