

什麼是慢性 B 型肝炎？

慢性 B 型肝炎（Chronic hepatitis B）是指持續被 B 型肝炎病毒（Hepatitis B virus, HBV）感染，導致肝臟慢性發炎的疾病。分為 B 型肝炎病毒 e 抗原陽性（HBeAg +）或 e 抗原陰性（HBeAg -）之慢性 B 型肝炎。B 型肝炎病毒表面抗原陽性（HBsAg +）持續大於 6 個月以上，為 B 型肝炎帶原者¹。全球約 3 億 5 千萬人感染慢性 B 型肝炎¹，在臺灣 1984 年以前出生之成人帶原者約佔 15~20 %²。B 型肝炎帶原者有較高的風險發展為肝硬化（liver cirrhosis）、肝代償不全（hepatic decompensation）或肝癌（hepatocellular carcinoma）¹。

慢性 B 型肝炎的藥物治療

慢性 B 型肝炎的藥物治療分為兩大類：**注射型干擾素（Interferon）**和**核酸類口服抗病毒藥物（Nucleoside or nucleotide analogs）**。根據臺灣全民健康保險給付規定，表一所列之情況可給予藥物治療（詳細給付規定請參閱健保局網站）。

表一：臺灣全民健康保險藥品給付規定—民國 102 年版 ⁸	
HBsAg + 且已發生肝代償不全者	<ul style="list-style-type: none">限用口服抗病毒藥物（lamivudine, entecavir, telbivudine 或 tenofovir）治療，療程 12~36 個月。HBsAg 陽性者若治療療程 36 個月內有 e 抗原轉陰者，則自轉陰時間算起可再給付最多 12 個月治療。（例如陳先生 100.1.1 收案，依健保給付可以用到 103.12.31，若 HBeAg 陽性轉陰日是 101.1.1 則只能用 101.12.31，若轉陰日是 103.12.31，則可用到 104.12.30）
慢性 B 型肝炎病毒帶原者 HBsAg +	限用口服抗病毒藥物（lamivudine, entecavir, telbivudine 或 tenofovir） <ol style="list-style-type: none">接受非肝臟之器官移植後，B 型肝炎發作者，經照會消化系專科醫師同意後，可長期使用。接受癌症化學療法中，B 型肝炎發作者，經照會消化

	<p>系專科醫師同意後，可長期使用。</p> <p>(3) 接受肝臟移植術後者，可預防性使用</p> <p>(4) 接受癌症化學治療者，經照會消化系專科醫師同意後，可於化學療法前 1 週開始給付使用，直至化學療法結束後 6 個月，用以預防 B 型肝炎發作使用</p> <p>(5) 肝硬化病患需同時符合二項條件，可長期使用 I.HBsAg + 且血清 HBV DNA $\geq 2,000$ IU/mL 者</p> <p>II.診斷標準： 肝組織切片或超音波診斷為肝硬化併食道或胃靜脈曲張，或超音波診斷為肝硬化併脾腫大</p>
<p>HBsAg + >6 個月及 HBeAg + >3 個月</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 干擾素療程為 6 個月 • 口服藥物療程為 12 至 36 個月。若治療療程 36 個月內有 e 抗原轉陰者，則可再給付最多 12 個月治療 <p>(1) ALT $\geq 5X^*$</p> <p>(2) $2X \leq \text{ALT} < 5X^*$，且血清 HBV DNA $\geq 20,000$ IU/mL，或經由肝組織切片證實 HBcAg 陽性者</p>
<p>HBsAg + >6 個月及 HBeAg - >3 個月</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 干擾素療程為 12 個月 • 口服藥物療程為 12 至 36 個月 <p>(1) ALT $\geq 2X^*$，半年有 2 次以上（每次間隔 3 個月），且血清 HBV DNA $\geq 2,000$ IU/mL，或經由肝組織切片證實 HBcAg 陽性者</p>

*ALT $\geq 5X$ ：ALT 大於或等於正常值上限 5 倍以上

$2X \leq \text{ALT} < 5X$ ：ALT 介於正常值上限 2 至 5 倍之間

ALT $\geq 2X$ ：ALT 大於或等於正常值上限 2 倍以上

■ 干擾素 (Interferon)

干擾素具有抗病毒、抑制增殖 (antiproliferative)，以及免疫調節 (immunomodulatory) 的作用³。美國核准使用的干擾素包含 interferon- α 2b (IFN- α 2b, Intron A[®]) 以及長效型的干擾素 pegylated interferon- α 2a (PegIFN- α 2a, Pegasys[®])。臺灣亦核准 interferon- α 2a (IFN- α 2a, Roferon-A[®]) 用於治療慢性 B 型肝炎^{1,3,5}。另外一些研究指出 pegylated interferon- α 2b (PegIFN- α 2b, PEG-Intron[○]R) 也具有治療慢性 B 型肝炎的效果⁷。

相較於口服抗病毒藥物，干擾素療程期間較為確定且療效持續性較佳，不易產生抗藥性^{1,3,7}。但干擾素不適用於肝硬化及肝代償不全的病人^{1,3}。使用初期易發生類似感冒症狀 (influenza-like illness)，長期使用可能有骨髓抑制的副作用¹。干擾素建議劑量請參考表二。

表二：干擾素建議劑量 ^{1,3,4,7}		
學名	商品名	劑量
IFN- α 2a	Roferon-A [®]	每週 3 次，每次 4.5 MIU。
IFN- α 2b	Intron A [®]	1. 每日 5 MIU。 2. 每週 3 次，每次 10 MIU。 (亞洲人 5~6MIU)
PegIFN- α 2a	Pegasys [®]	每週 180 mcg

■ 核酸類口服抗病毒藥物 (Nucleoside or nucleotide analogs)

臺灣與美國核准的口服藥物共有 5 種：lamivudine (干安能, Zeffix[®])、adefovir dipivoxil (干適能, Hepsera[®])、entecavir (貝樂克, Baraclude[®])、telbivudine (喜必福, Sebivo[®])、tenofovir (惠立妥, Viread[®])^{1,5}。此類藥物具有抑制病毒複製的作用，需治療至少 1 年以上¹。

干安能 lamivudine

干安能為美國第一個核准用於治療慢性 B 型肝炎的口服藥物。此藥耐受性良好，常見副作用為頭痛、疲勞、噁心嘔吐、腸胃不適等。但抗藥性較高，治療一年的抗藥性率為 14~32%，治療五年則提高至 60~70%。每日建議劑量 100 mg^{1,3,5}。

干適能 adefovir dipivoxil

干適能抗藥性較低，治療 1 年並無發現產生抗藥性者，而治療 5 年的抗藥性率約 29%，對干安能產生抗藥性之病毒也有抑制效果。研究中發現，原先使用干安能產生抗藥性者，再加上干適能做合併性治療，其效果比改單用干適能更好。故干適能目前主要與干安能合併使用於對干安能產生抗藥性者，每日建議劑量 10 mg（表三）。干適能的主要副作用與干安能類似，但高劑量（30 mg）時可能產生腎毒性，使用期間應監測腎功能^{1,3,5}。

貝樂克 entecavir

研究指出貝樂克相較於干安能與干適能，抑制病毒效果更佳，且對干安能產生抗藥性者亦有較好的效果。抗藥性也較低，治療 5 年的抗藥性率約 1%。屬於 American Association for the Study of Liver Diseases（AASLD）建議初期治療慢性 B 型肝炎的選擇之一。對於初次治療者每日建議劑量 0.5mg；對干安能產生抗藥性而改用貝樂克者，每日建議劑量 1.0 mg（表三）。但由於貝樂克的抗藥性逐漸增加，目前不建議選擇貝樂克治療對干安能產生抗藥性者。貝樂克的安全性與干安能類似，耐受性佳^{1,3,5}。

喜必福 telbivudine

喜必福的抗病毒力雖比干安能來得好，亦可作為初期治療的選擇，但易發生抗藥性，治療兩年抗藥性率約 25%，且有較高的機會與干安能發生交互抗藥性（cross-resistant），因此喜必福的治療地位較受到限制。每日建議劑量 600 mg。常見副作用與干安能類似，亦可能發生肌肉病變（myopathy）或週邊神經病變（peripheral neuropathy）的副作用^{1,3,5}。

惠立妥 tenofovir

惠立妥相較於干適能，有較好的抗病毒效果，且對干安能、喜必福或貝樂克產生抗藥性者也有效。治療 1 年尚無發現產生抗藥性者，部分研究指出，治療 4 年亦無發現產生抗藥性者。屬於 AASLD 建議初期治療慢性 B 型肝炎的選擇之一。每日建議劑量 300 mg。過去曾有報導發生范可尼氏症候群（Fanconi syndrome）或腎衰竭的副作用，使用時應監測腎功能。

^{1,3,5,6}

表三：臺灣全民健康保險藥品給付規定二 民國 102 年版⁸

口服抗病毒藥物 adefovir dipivoxil（如 Hepsera Tablets 10mg）；entecavir（如 Baraclude

1.0mg) 給付規定：

1. 經使用 lamivudine 100mg、entecavir 0.5mg、telbivudine 治療或預防 B 型肝炎發作出現抗藥株（指於治療中一旦 HBV DNA 從治療期間之最低值上升超過一個對數值（1 log IU/mL），以下條件擇一給付：
 - (1) 得以原治療藥物再加上 adefovir 進行合併救援治療 3 年
 - (2) 改用 entecavir 1.0mg（僅限 lamivudine 產生抗藥性者）單一藥物治療 3 年
 - (3) 以 Interferon alpha-2a 或 interferon alpha-2b 或 peginterferon alfa-2a 治療 1 年
2. 停藥後復發，得以合併療法再治療 1 次，療程為 3 年；或以干擾素再治療 1 年
3. 慢性 B 型肝炎 HBsAg 帶原者：
 - (1) 肝硬化之病患
 - (2) 接受非肝臟之器官移植後發作或接受肝臟移植，須持續接受免疫抑制劑時

上述病人 (1) (2) 長期使用 lamivudine 100mg、entecavir 0.5mg、telbivudine，以治療或預防 B 型肝炎發作，若出現抗藥性病毒株者，治療藥物及療程之規定如上述第 1 項

參考文獻：

1. AASLD guideline. Chronic Hepatitis B: Update 2009. Anna S. F. Lok and Brian J. McMahon. Hepatology, 50 (3), 2009
2. 臺灣疾病管制局網站[2012. 12 cited]
3. Curtis D. Holt. Chapter 73. Viral Hepatitis. In: Mary Anne Koda-Kimble, et al. Applied therapeutics 9th ed, p73-20- 30
4. Micromedex 2.0. www.thomsonreuters.com. Copyright © 1974-2012 Thomson Reuters. [2012. 12 cited]
5. 臺大藥劑部網站[2012. 12 cited]
6. Tenofovir disoproxil fumarate in the treatment of adults with chronic HBV infection who do not have HIV infection. UPTODATE. [2012. 12 cited]
7. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2008 update. Yun-Fan Liaw

A Nancy Leung A Jia-Horng Kao, et al. Hepatol Int 2:263 – 283, 2008

8. 行政院衛生署中央健康保險局網站[2012. 12 cited]

藥劑部藥師 吳家瑋

NTUHF