

## C 型肝炎的藥物治療

### 前言

C 型肝炎從發現至今已經過了二十多年，剛開始使用單一干擾素治療治癒率不到一成，2000 年後有長效干擾素加上口服抗病毒藥雷巴威林（ribavirin）合併治療，治癒率已經可達五成以上，2013 年開始進入沒有干擾素的全口服藥時代，治癒率更可達到九成以上。

### 簡介

C 型肝炎（hepatitis C）約在西元 1970-1980 年被發現，是一種由病毒引起的傳染性疾病，此病毒於 1988 年找到並命名為 C 型肝炎病毒（HCV）。C 型肝炎在全球盛行率約為 2-4%，在臺灣 C 型肝炎感染者約 40-70 萬人，帶原者約 3-4%，苗栗跟南臺灣（嘉義、高雄）是全臺盛行率較高的地區。C 肝病毒主要有 6 種主基因型（1-6），另有多種亞型（如 1a、1b 等），合併總共超過 50 種基因型，全世界最常見的是 1 型，其中歐美 1a 最常見，亞洲 1b 最常見，在臺灣最常見的主基因型是 1 跟 2，基因型則是 1b 跟 2a。

### 傳染方式

C 型肝炎主要透過血液及體液傳染，常見的傳染途徑為經由輸血、血液透析、濫用注射藥物或毒品。高風險族群包括接受洗腎或輸血的病人、醫護人員、共用針頭行為（針灸、穿耳洞）族群、高危險性行為或有複雜性伴侶的人等等。

### 疾病進程及症狀

C 型肝炎在感染初期不易被診斷，約 20~30% 病患會有疲累、虛弱、沒有食慾或類似感冒的症狀，少數病患可能會發生黃疸，但大多數的病人是沒有症狀的。除非是合併感染 B 及 C 型肝炎的病患，不然猛爆性的肝衰竭在 C 肝急性感染期很少見。

部分病患感染 C 型肝炎在急性期可以自行痊癒，但如果過了六個月經檢查還是有抗體陽性且能測到病毒量，代表為 C 型肝炎慢性感染患者。約 80% 的病人會演變成慢性肝炎，慢性肝炎若無使用藥物治療，會導致肝臟逐漸纖維化，嚴重的纖維化會演變成肝硬化，之後會開始有肝臟相關併發症出現，如食道靜脈曲張、腹水、肝腦病變等，此外也會增加罹患肝癌甚至其他癌症的風險。

肝炎除了影響肝臟，也會影響身體其他系統導致慢性疲倦、認識障礙、糖尿病、腎絲球腎炎、淋巴球病變等等，因此慢性 C 型肝炎的治療是非常重要的，若能治癒 C 型肝炎則相關併發症及死亡率都會大幅下降。

## 診斷

C 型肝炎的診斷主要是依據血液是否偵測到肝炎病毒核糖核酸（HCV RNA）以及 C 型肝炎病毒抗體（Anti-HCV），檢驗病毒所花費的時間會比抗體還要久，一開始通常會先檢測抗體，若結果為陽性就會再檢測病毒量，如果病毒偵測結果是陽性，就確診病人目前有 C 型肝炎感染，若其中一項檢驗結果為陰性則是否有感染要由醫師評估，可能會再做後續的檢驗幫助判斷，若兩者皆為陰性一般不會懷疑有 C 型肝炎感染。

若診斷出有 C 型肝炎，接下來會藉由抽血檢查評估病人肝功能與目前感染的嚴重程度。肝纖維化或肝硬化程度則需要進行肝組織切片或其他影像學檢查如腹部超音波等加以確認，具體需要做哪些檢驗是由醫師評估後判斷。

## 治療目標

治療 C 型肝炎主要目的為避免肝臟相關併發症產生，治療目標為消滅病毒使血清中病毒量能持續低於檢測極限，並達到所謂的「持續性病毒反應（SVR，sustained virologic response）」，例如 SVR12 代表的意思為治療療程結束後過 12 週再去檢驗血清中病毒量，若還是測不到病毒量（低於檢測極限），就代表有達到 SVR。

治療後如果達到 SVR，基本上就算藥物治療成功。有少數達到 SVR 的病人經過幾年追蹤還會再測出病毒量，大部分原因是再次被感染而不是原有的肝炎復發。

## 藥物治療

### 長效干擾素+ribavirin（PEG-IFN+RBV）

干擾素是人體本身可以合成的蛋白質，C 型肝炎病毒入侵到體內後我們身體的免疫系統會製造微量的干擾素，干擾素可以引發後續的免疫反應包含抑制病毒複製、消滅被病毒感染的細胞還有保護未被感染的細胞，但病毒會製造特殊蛋白抑制干擾素生成，因此給予外來的干擾素可以增強抗病毒的作用。Ribavirin 是一種小分子核苷酸衍生物，可以抑制多種病毒，常和抗病毒藥物併用提升抗病毒效果。

干擾素+ribavirin 的療程長度主要依據病毒的基因型決定，如病毒基因型 1 型較棘手可能療程需要一年，而 2 型只需要半年即可，但實際的療程則依據病人服藥後的反應決定。

干擾素+ ribavirin 是過去 C 型肝炎治療的標準，併用治癒率可達五成以上，但有以下缺點導致使用上較受限制：副作用多、療程久、病毒的基因型以及宿主的基因型都會影響治療成功率、不適合用於肝硬化且肝

代償不全的病患。

干擾素雖是人體本來就有的物質，但大量使用還是有副作用，很多病人因無法忍受副作用而中斷療程，主要有以下幾類：

1. 類感冒症狀：最常見，如發燒、疲倦、肌肉痠痛，第一次發生症狀會比較嚴重，隨著療程這些症狀會慢慢減輕。
2. 皮膚：過敏反應、搔癢、掉髮，多於停藥後會消失。
3. 精神：憂鬱、躁動、注意力不集中，多於停藥後會消失。
4. 血液學：血球減少如白血球、血小板減少，要定期抽血檢驗。
5. 其他：可能有眼部、甲狀腺相關副作用。

Ribavirin 要注意血液學相關副作用，如溶血性貧血。

### 直接抗病毒藥物 (DAA, Direct-Acting Antiviral)

DAA 上市後，C 型肝炎治療有了非常大的突破。2011 年，第一代 DAA 上市，原本基因型 1、4 型的 C 型肝炎首次接受治療的病患使用干擾素+ribavirin(PEG-IFN + RBV)只有接近五成的治癒率，使用第一代 DAA + PEG-IFN + RBV 三合一治癒率可達到七成，但只限於基因型 1 型病人。2014 年第二代 DAA 陸續上市，療效方面在基因型 1、4 型病人使用第二代 DAA + PEG-IFN + RBV 治癒率可達八到九成，後來嘗試第二代 DAA 只和 RBV 併用治癒率可達到接近八成，這結果開啟了無干擾素、全口服藥物治療的世代。之後 DAA 開始嘗試各種治療組合（多為兩種不同機轉 DAA，可能再加上 ribavirin），目前 C 型肝炎全口服新藥對於國人常見基因型 1 型的感染，多可達到九成以上的治癒率。

DAA 機轉是針對 C 型肝炎病毒生命週期的特定步驟給予干擾，抑制病毒的複製。目前主要的組合藥物成分有三大類：

1. Nonstructural proteins 3/4A (NS3/4A) protease inhibitors：非結構性蛋白 3/4A 的蛋白酶抑制劑。
2. NS5B polymerase inhibitors (NPIs)：非結構性蛋白 5B 的聚合酶抑制劑。
3. NS5A inhibitors：非結構性蛋白 5A 抑制劑。

DAA 在療效上優於長效干擾素，在過去較難治療的病人族群（如已接受過干擾素卻再次感染或復發病人）也能達到很好的療效，而過去不適用干擾素的病人族群（如肝硬化且代償不全患者）目前也都有 DAA 可

供選擇使用。干擾素在不同基因型病毒的療效差異很大，而 DAA 組合對應不同基因型的療效皆可達到八至九成以上的治癒率。

除了療效較好以外，DAA 的安全性也高於干擾素。根據文獻於基因型 1、4 型病患中有 2.1~13.6% 病患因為干擾素的副作用而中斷治療，但 DAA 組僅有 0.1~1.5%。另外 DAA 療程較短，只需 8~24 週（干擾素療程需要 24~48 週），且全程口服不用打針，部分 DAA 更只要一天服藥一顆就好，大幅增加病人用藥方便性。

C 型肝炎的治療在 DAA 面世後有更多選擇，但其療程藥費昂貴，且在使用上會依病人病情與其他共病而有不同考量，必須經過醫師的專業評估而決定。

### 注意事項

治療開始前，需評估是否同時有 B 型肝炎帶原。治療期間應監測病毒量及肝功能等相關檢驗，通常療程結束後 12 週會監測病毒量以確定治療有達到 SVR。之後再依醫師評估是否需要繼續追蹤病毒量。若治療前肝功能就已經惡化，也有肝硬化及相關併發症產生，就算 C 肝病毒已經被殺光，這些症狀依然會存在，且肝功能可能會繼續惡化。因此 C 肝治癒只代表病毒有被殺光，會減少惡化肝臟功能的危險因子，但肝功能在治療前就有問題的病人在 C 型肝炎治癒後，還是得定期追蹤肝功能。

接受 C 型肝炎治療成功不代表從此就對 C 型肝炎免疫，藥物確實有殺光體內的病毒，但我們人體產生的 HCV 抗體並不具有保護力，因此還是有可能再次感染。建議治癒後的病患避免接觸受汙染針頭風險的行為（如針灸、刺青、穿耳洞等），可降低再次感染的風險。

預防 C 型肝炎感染：目前無疫苗可預防，以下為建議的預防措施：

1. 避免不必要的輸血。
2. 避免接觸受汙染針頭風險的行為（針灸、刺青、穿耳洞等），若有上述行為應使用拋棄式注射針具且應充分消毒滅菌。
3. 不與他人共用刮鬍刀、牙刷、指甲剪等用品，避免因刮破黏膜或皮膚而感染。
4. 避免高危險性行為。

過去無接種過 A 型肝炎（或無抗體）或 B 型肝炎疫苗（未帶原且無抗體）的人，若無經濟上或其他特殊考量，建議施打疫苗，屬於 C 型肝炎感染高風險的族群，除了建議接種疫苗外也建議定期接受 B/C 型肝炎

炎的篩檢。

臺灣常見的 C 型肝炎直接抗病毒藥物組合品項

中文商品名	索華迪膜衣錠	索華迪膜衣錠/坦克干膜衣錠	夏奉寧膜衣錠	易奇瑞膜衣錠/維建樂膜衣錠	坦克干膜衣錠/速威干軟膠囊	賀肝樂膜衣錠
商品名 (學名)	Sovaldi 400 mg/tab (sofosbuvir)	Sovaldi 400 mg/tab (sofosbuvir) Daklinza 60 mg/tab (daclatasvir)	Harvoni tablet (ledipasvir 90 mg & sofosbuvir 400 mg)	Exviera 250 mg/tab (dasabuvir) Viekirax tablet (ombitasvir 12.5 mg/paritaprevir 75 mg/ritonavir 50 mg)	Daklinza 60 mg/tab (daclatasvir) Sunvepra 100 mg/cap (asunaprevir)	Zepatier tablet (elbasvir 50 mg & grazoprevir 100 mg)
衛福部適應症	與其他藥物併用可以治療成人慢性 C 型肝炎	Sovaldi:詳見第一欄 Daklinza: 1.與 sofosbuvir 併用，治療成人慢性 C 型肝炎基因型第 1、2、3 型之感染 2.與 asunaprevir 併用，治療代償性肝病成人慢性 C 型肝炎基因型第 1b 型之感染 3.與 asunaprevir、peginterferon 及 ribavirin 併用，治療代償性肝病成人慢性 C 型肝炎基	適用於治療患有慢性 C 型肝炎病毒基因型 1、4、5 或 6 感染症的患者。	治療成人慢性 C 型肝炎基因型 1、4 之感染。 與 ribavirin 併用，以治療成人慢性 C 型肝炎基因型 1 之感染。	Daklinza:詳見第二欄 Sunvepra 1.與 daclatasvir 併用，治療先前未曾接受治療、不適合接受 interferon 或 ribavirin 治療或先前曾以 interferon 及 ribavirin 治療失敗之代償性肝病成人患者的慢性 C 型肝炎基因型第 1b 型感染症。 2.與 daclatasvir、peginterferon 及 ribavirin 併用，治療先前未曾接受治療或先	治療成人的慢性 C 型肝炎基因型第 1 或第 4 型感染症。

		因型第 1 型之 感染 4.與 peginterferon 及 ribavirin 併 用，治療成人 慢性 C 型肝炎 基因型第 4 型 之感染			前曾以 interferon 及 ribavirin 治療失 敗之代償性肝 病成人患者的 慢性 C 型肝炎 基因型第 1 型 感染症。	
常見副 作用	腹瀉、貧血、 頭痛、失眠、 疲倦	腹瀉、頭痛、 疲倦、噁心	頭痛、疲倦	皮膚反應、噁 心、失眠、疲 倦	頭痛、疲倦、 腹瀉、噁心	頭痛、疲倦、 噁心

藥劑部藥師 林劭諳