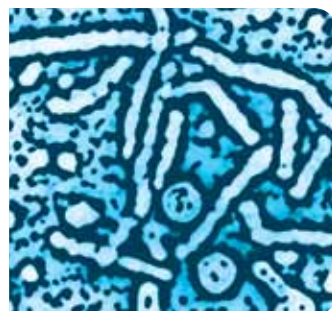




## B 型肝炎

文薜帷<sup>1</sup> 黃一城<sup>2</sup> 黃煜庭<sup>3</sup> 陳詩典<sup>4</sup> 廖曜磐<sup>5</sup>



### 病毒學

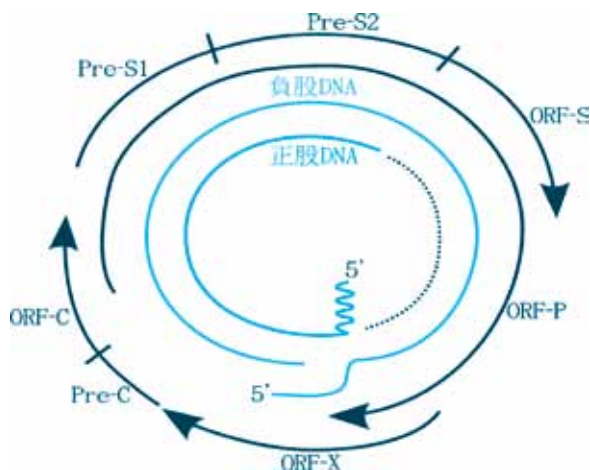
B 型肝炎病毒為一不完全雙股 DNA (partially-double stranded DNA) 病毒，屬於 Hepadnaviridae。B 肝病毒約由 3,200 個鹼基對組成，含有四個部份序列重疊的基因 (或稱開放閱讀架構, open reading frame)。其中 ORF-S (即 S 基因) 的產物是病毒外套膜，也就是表面抗原 (surface antigen)；C 基因則負責製造核心抗原 (core antigen, 即 nucleocapsid) 及 pre-core antigen (即 e 抗原)；P 基因為病毒的 DNA 聚合酶 (DNA polymerase) 提供編碼，而 X 基因則負責兩種與病毒複製有關的控制蛋白質之製造。病毒進入肝細胞之後，會進入細胞核，在其內形成 cccDNA (covalently closed-circular DNA) 之結構，該結構可進一步形成 minichromosome，由此轉錄出 RNA。RNA 則轉譯出各種蛋白質如表面抗原

(surface antigen, 即 HBsAg)、核心抗原 (core antigen, HBcAg)。雖然 B 肝病毒為 DNA 病毒，但並不直接由 DNA 進行複製，而是以 RNA 為模板，透過反轉錄酶 (reverse transcriptase) 的作用，再逆轉錄出 DNA，以形成新的病毒。B 型肝炎病毒基因構造可參考圖 1，生活史可參考圖 2。由於 B 肝病毒的反轉錄酶缺乏防錯機制，所以容易發生突變。臨床上重要的突變整理如表二。

### 感染病程

B 肝病毒的潛伏期為 1 至 4 個月。受到

圖 1 B 型肝炎基因結構



資料來源：自參考資料 3

1 佛教慈濟綜合醫院台中分院家庭醫學科

2 桃園縣桃園市衛生所

3 嘉義市王國哲診所

4 署立彰化醫院內科

5 署立彰化醫院家庭醫學科

關鍵詞: hepatitis B infection, occult hepatitis B infection, hepatitis B treatment, natural history of hepatitis B

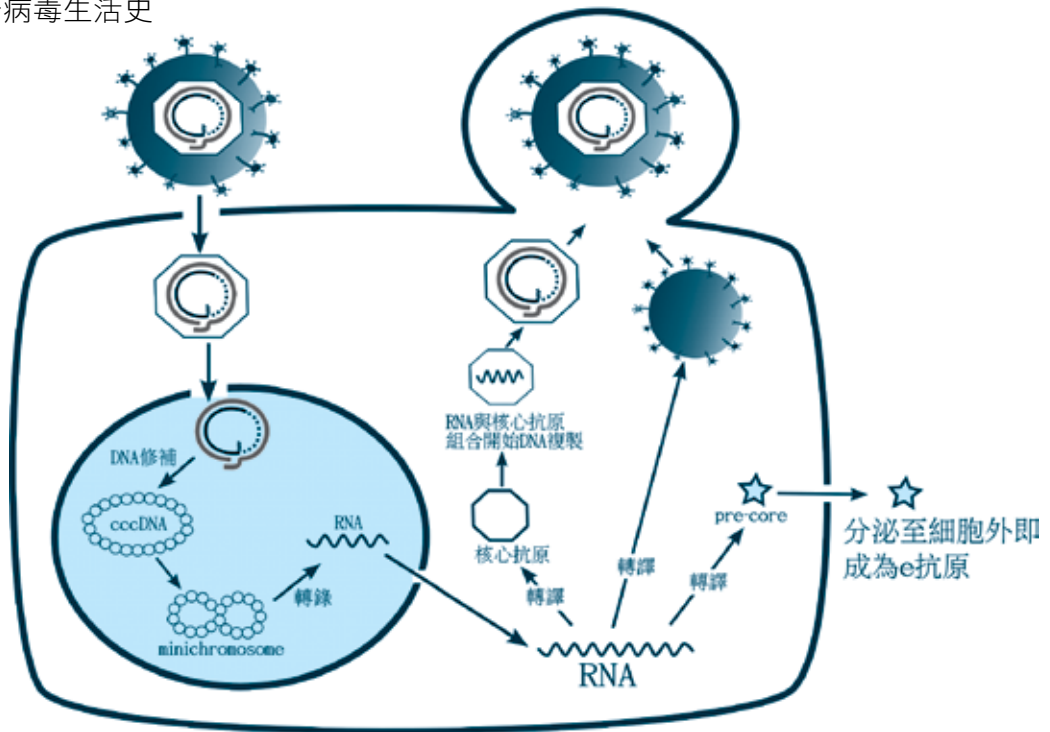


表一 特定辭彙縮寫定義

AASLD: American Association for the Study of Liver Disease
APASL: Asian Pacific Association for the Study of the Liver
EASL: European Association for the Study of the Liver
CHB: chronic hepatitis B
ALT: alanine aminotransferase, 即 GPT (glutamic pyruvic transaminase)
HBV DNA 濃度: 以 IU/mL來表示。通常 1 IU/mL 相當於 5 copies/mL。
NUC、NA: nucleos(t)ide analogue, 為抗病毒藥物的核苷酸類似物
HBsAg: surface antigen, B型肝炎病毒之表面抗原
HBeAg: early antigen, B型肝炎病毒之e抗原
HBcAg: core antigen, B型肝炎病毒之核心抗原
慢性B型肝炎(chronic hepatitis B)
1. HBsAg 持續存在超過6個月 (APASL guideline即參考資料6 僅列此項)
2. 血清中 HBV DNA $>2 \times 10^4$ IU/mL ( $10^5$ copies/mL)。若為e抗原陰性之慢性肝炎, 則 HBV DNA 常在 $2 \times 10^3$ IU/mL 至 $2 \times 10^4$ IU/mL 之間( $10^4$ 至 $10^5$ copies/mL)
3. ALT, AST持續或間歇性升高
4. 肝臟組織切片顯示慢性發炎合併中度至重度的necroinflammation
非活性帶原者期(inactive HBsAg carrier state)
1. HBsAg 持續存在超過6個月
2. HBeAg陰性, anti-HBe 陽性
3. 血清 HBV DNA $< 2 \times 10^3$ IU/mL
4. ALT, AST 持續在正常範圍內
5. 肝臟切片沒有明顯之發炎
B型肝炎痊癒(Resolved hepatitis B)
1. 已知先前曾有急性或慢性B型肝炎感染 (或者抽血檢查發現 anti-HBc為陽性, 而 anti-HBs 可有可無)
2. HBsAg: 陰性
3. 血清中測不到 HBV DNA (使用敏感的PCR仍可能測得微量的 HBV DNA)
4. ALT 正常
隱伏性B肝感染(occult HBV infection)
1. B肝病毒的基因長期存在於肝臟組織內
2. 表面抗原(HBsAg) 為陰性, anti-HBs 可有可無
3. 血清中的 HBV DNA $< 200$ IU/mL
肝功能代償不全(hepatic decompensation)
明顯的肝功能失調, 其表現為膽紅素(bilirubin)上升及凝血酶原時間(prothrombin time)延長或者出現併發症如腹水。
肝炎發作(hepatitis flare)
血清ALT數值在10倍正常值上限 (ULN: upper limit of normal reference) 以上且在基礎值(baseline value)兩倍以上(AASLD)
血清ALT數值在5倍正常值上限 (ULN: upper limit of normal reference) 以上(APASL)



圖2 B肝病毒生活史



資料來源：參考資料3-4

表二 常見的B型肝炎病毒突變

突變	在病毒基因的位置	造成突變的危險因子	臨床意義
YMDD及其他	P(polymerase) 基因	使用nucleoside analogues治療(亦可自然發生，但罕見)	造成藥物治療失敗
Precore 或 core	C(core) 基因	常見於亞洲及南歐	病毒無法分泌e抗原，而病人仍有肝臟疾病惡化的風險
Vaccine escape	S(surface) 基因的'a' 決定區	接受B肝疫苗或免疫球蛋白注射	S抗原基因突變，致市面上的检测方法無法測出，接受疫苗注射產生的抗體亦無法中和此種突變的表面抗原，導致肝癌的罹患危險性增加，延長B肝感染病程

(資料來源: 參考資料2, 7)

感染之後，臨床表現多樣，從症狀不明顯的無症狀肝炎(subclinical hepatitis)至猛暴性肝炎(fulminant hepatitis)皆有可能發生。急性肝炎之後，血中的ALT(alanine aminotransferase)會在1至4個月之內降至

正常範圍。若在6個月之後仍未回到正常值且表面抗原仍為陽性(HBsAg(+))，則代表病人已進展為慢性肝炎。長久以來，急性B型肝炎痊癒(resolved infection)後的患者，被認為體內不會有病毒存在。然



而，透過靈敏的分子生物檢測，發現極少數這樣的病人，血液或組織中仍可能存有微量的B肝病毒DNA，代表體內有隱伏性B肝感染(occult HBV infection)。其臨床意義在於當此類患者接受器官移植或化學治療，導致免疫力受到強烈抑制時，B肝病毒將有可能再度活化。

B型肝炎感染是否會進展為慢性與病人的年紀有關。周產期感染(perinatal infection)有90%會進展成慢性肝炎，1-5歲的幼兒感染則有20-50%的機會，而成年人感染則不到5%(請參考圖3)。在亞洲國家，周產期經由母親傳給新生兒的垂直感染，是一個重要的感染途徑。在臺灣的帶原者之中，有40~50%是來自周產期的感染。根據以前在臺灣地區的統計，e抗原陽性母親所生之高危險嬰兒，如果未曾接種疫苗，其帶原比率在86%至96%之間；e抗原陰性母親所生之嬰兒，如果未曾接種疫苗，則有大約10%的帶原比率。水平傳染則以注射及家庭中的傳染為重要途徑。

慢性B型肝炎的病程，依病毒本身與肝細胞及免疫系統的交互作用，可大致區分為5個階段(請參考圖4)，但其臨床進展未必遵循以下之順序。

第一階段是免疫耐受期(immune tolerant phase)，成人的慢性感染此期通常很短或不存在；相反的，周產期或兒童期感染的患者則有很長的免疫耐受期。此一時期的特徵是體內HBV DNA的數量很高，但是血中ALT則為正常或輕微上升，代

表肝臟發炎的情況很輕微。此一時期肝臟沒有纖維化或程度輕微，而e抗原陰轉的比率極低。在基因轉殖鼠的研究發現，e抗原可能是導致免疫耐受的原因。

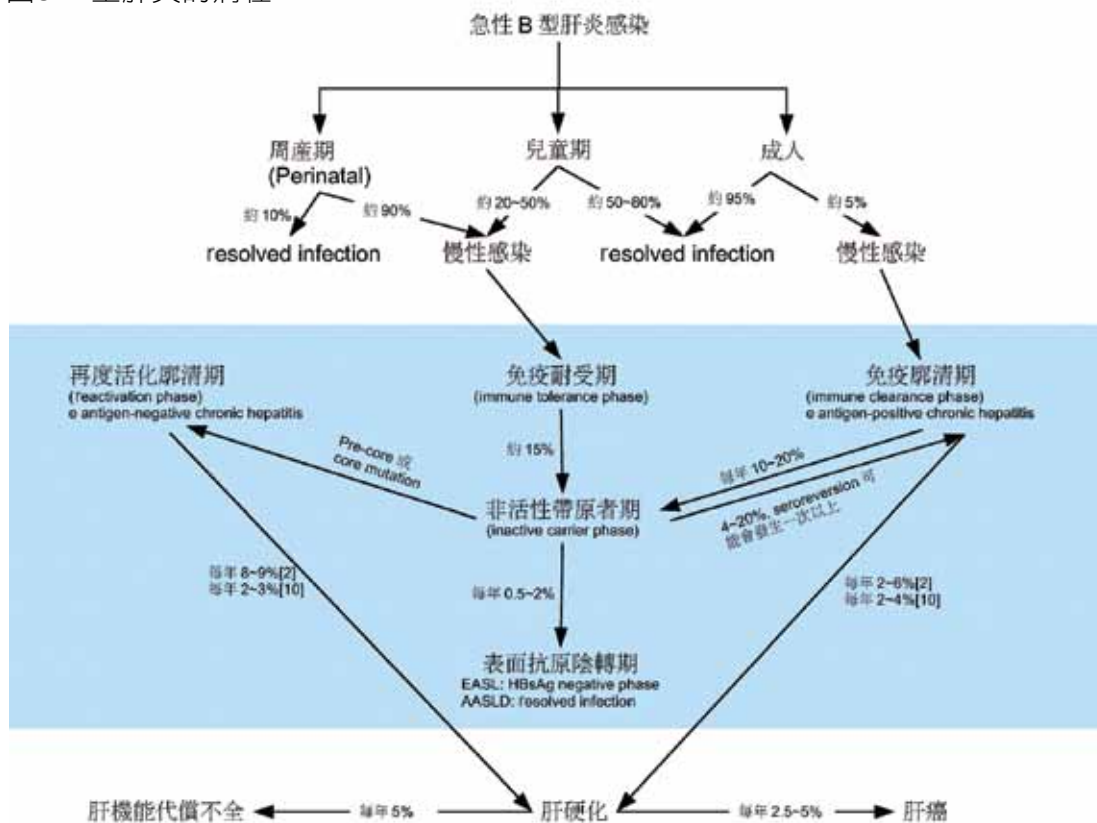
第二個階段是免疫廓清期(immune clearance phase)。此一時期免疫系統開始攻擊受到感染的肝細胞，造成肝臟發炎、纖維化甚至肝硬化。體內e抗原仍為陽性，而HBV DNA的數量則開始下降。

第三個階段為非活性帶原者期(inactive HBV carrier state, residual inactive phase)。此一時期的特徵是e抗原陰轉，體內產生e抗體，病毒的數量下降，肝臟組織學上沒有發炎現象或甚輕微，ALT數值正常。

有部份情況可能會進入第四階段，部份非活性帶原者期的病人會有急性肝炎復發的現象，而其復發的形式則有兩種：e抗原陽轉(seroconversion, 即恢復為HBeAg-positive chronic hepatitis)或e抗原保持陰性(HBeAg-negative chronic hepatitis)。造成e抗原陰性之慢性肝炎(HBeAg negative chronic hepatitis)最主要的原因在於B肝病毒突變，可發生於precore或basal core promoter (BCP)處，導致e抗原完全不製造或分泌減少。此一階段(第四階段)的特徵在於肝炎之復發為間歇性，因此血液中HBV DNA及ALT高低起伏不定。有時候要區分此一階段的病人與處於非活性帶原者期的病人(inactive HBV carrier state)很困難，但在臨床上此一區分卻很重要。因為非活性



圖3 B型肝炎的病程



註：有色區域內即慢性B型肝炎的五個階段

資料來源：參考資料2,10

表三 周產期感染的慢性B型肝炎病程

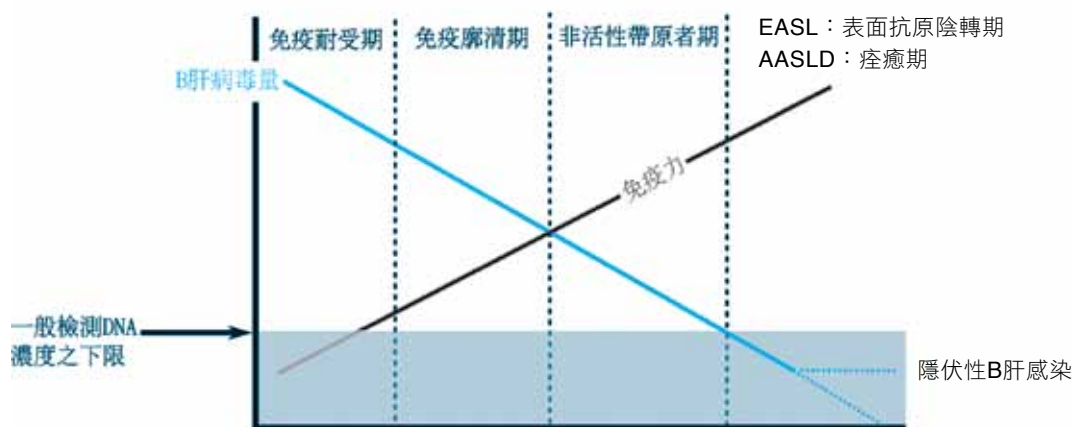
	免疫耐受期	免疫廓清期	非活性帶原者期	再度活化廓清期(reactive immune clearance phase) 即HBeAg-negative CHB
年齡	<20-25	20-40	>35-40	>35-40
HBeAg	陽性	陽性	陰性	陰性
HBV DNA(IU/mL)	>2x10 <sup>6-7</sup>	>2x10 <sup>4-5</sup>	<2x10 <sup>3</sup>	>2x10 <sup>3-4</sup>
ALT	正常	升高	正常	升高
肝臟組織壞死發炎 (necroinflammation)	無或輕微	中重度	無或輕微	中重度
發展為肝硬化之比率	少	2-4% / 年	少	2-3% / 年
HBsAg 清除率	無	無	1-2 % / 年	無

資料來源：參考資料10



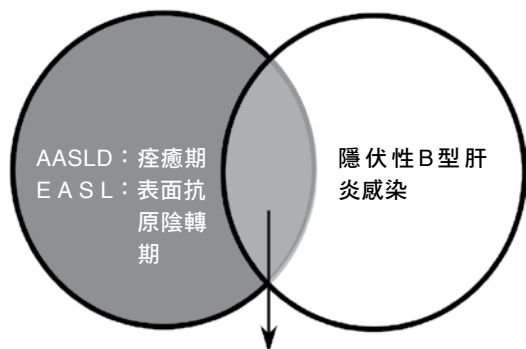


圖4 慢性B型肝炎的病程分期



備註：為了方便繪製及了解，此圖並未列入reactivation phase (e antigen-negative chronic hepatitis)

圖5 Resolved HBV infection, HBsAg-negative phase, 與 occult hepatitis B infection 的關係圖



表面抗原(S抗原)消失的原因，不是因為其他病毒感染，而是因宿主免疫力增強造成B肝病毒活性受到控制。

帶原者期的病人肝臟沒有發炎，預後良好，少有併發症；而e抗原陰性之慢性肝炎患者肝臟纖維化、肝硬化的風險則很高。

處於非活性帶原者期的病人，每年約有1.2%發生表面抗原陰轉(即S抗原消失)，此即第五階段：表面抗原陰轉期(HBsAg-negative phase)，或可稱為痊癒

期(AASLD, 請見表一)。按照表一的定義，此一時期若列入慢性B型肝炎之病程，勢必與其定義有所衝突，因此許多資料並不將此一階段列入慢性B型肝炎的病程變化之中。表面抗原陰轉期的病人，體內的病毒活性被進一步抑制，血液中的病毒量往往測不到。但是，有些病人的肝臟仍有B肝病毒DNA存在，屬於隱伏性B型肝炎感染(occult HBV infection，定義請見表一)。請參見圖4及圖5。

綜合來說，若病人在比較年輕時便進展至此一階段，沒有肝硬化，而且其表面抗原消失不是因為其他病毒抑制B肝病毒的活性而來，則預後通常不錯；但若是在45歲以後才如此，則仍要小心肝硬化及肝癌的併發症。

B型肝炎的病程變化以及各階段比較，請參考圖3及表三。

## 治療



根據台灣的REVEAL-HBV研究，B肝病毒的DNA濃度與病人肝癌的累進發生率(cumulative incidence)明顯相關。在排除了性別、年紀、吸菸、飲酒、e抗原的狀態、ALT的濃度、肝硬化與否等因素的影響之後，此一正比(dose-response)的相關性仍然存在。事實上，病毒的複製乃是肝臟傷害及病程進展的關鍵。抑制病毒複製，進而預防病人肝硬化、肝衰竭以及肝癌，乃是治療的目標。在治療B型肝炎的病人時，治療後第24週的DNA濃度，是評估治療效果的良好指標之一。利用該時間點的病毒DNA濃度，決定後續的治療方式，以求達到較好的治療效果，此即B肝治療的roadmap concept。

由圖3及表三可知慢性B型肝炎的患者中，處於免疫廓清期及e抗原陰性之慢性肝炎此二時期的病人，體內的病毒活性高，而且亦有發展成肝硬化的風險，因此適合治療。以下綜合亞太地區的APASL、美國的AASLD以及歐洲的EASL之治療建議整理如表四。

目前B肝的治療藥物有干擾素以及核苷酸類似物(nucleos(t)ide analogue)。干擾素又可區分為傳統干擾素以及長效干擾素(pegylated interferon)，其好處在於治療的時間明確、理論上不會有抗藥性產生。就治療效果而言，使用干擾素及核苷酸類似物治療一段時間之後，干擾素效果能夠持續(sustained response)的比率似乎較高；而肝硬化的病人對干擾素的反應又較

好。AASLD則指出干擾素的效果在某些特定病人較好(ALT較高(在2倍正常值上限以上)，病毒DNA濃度較低者)。干擾素的缺點則在於需皮下注射，副作用明顯(類流感症狀、疲倦感、憂鬱、中性球及血小板減少、甲狀腺功能亢進或低下)，懷孕、自體免疫疾病、代償不全的肝硬化病人為使用禁忌。核苷酸類似物的優點在於可口服使用，副作用相對輕微，而缺點則在於抗藥性的產生與治療時間不明確。EASL建議若選擇口服藥物時，應以entecavir及tenofovir為首選。因為這兩個藥物最不容易產生抗藥性。目前的B型肝炎藥物整理如表五。

### 結語

本文係介紹B型肝炎為主，並未考慮B肝病毒與其他病毒共同感染的問題。對於基層醫師來說，慢性B型肝炎感染患者相當常見，應了解病人目前的分期，以便適時轉介至醫療院所接受治療。目前網路上亦有工具可以計算日後肝癌發生機率，如此或可強化病人的治療動機(B型肝炎醫療策進會網站)。針對有吸菸或酗酒習慣的患者，應囑其立即戒除，以免病況惡化；日常生活中也應避免食入黃麴毒素(aflatoxin)含量較高的食物。慢性B型肝炎患者應接受A肝疫苗注射，而所有慢性肝病的患者均應接受流感疫苗以及肺炎鏈球菌疫苗之注射。



表四 B型肝炎的治療準則

	APASL	AASLD	EASL	健保規範 #
免疫廓清期 (1)HBeAg(+) (2)HBV DNA ≥2x10 <sup>4</sup> IU/mL (3)ALT升高	ALT在2倍正常值上限以內： 追蹤，40歲以上考慮肝切片，視切片結果決定治療與否。 ALT 2倍至5倍正常值上限： 持續3-6個月以上，或有肝功能代償不全之疑慮，考慮治療。 ALT在5倍正常值上限以上： 治療。	ALT在 2倍正常值上限以內： 目前治療的效果很差，故以追蹤為主。40歲以上，肝指數持續異常，或家族有肝癌病史者，應考慮肝切片以決定是否治療。 ALT在2倍正常值上限以上： 追蹤3-6個月，若e抗原未陰轉則治療；治療前先做肝切片；但若有肝功能代償不全之疑慮，應立即治療。	輕度肝炎(ALT在 2倍正常值上限以內，切片也是輕度者)可能不必治療	HBeAg (+) 超過3個月，ALT值介於正常值上限2至5倍之間，且血清HBV DNA ≥2x10 <sup>4</sup> IU/mL或經由肝組織切片證實HBcAg陽性  HBeAg (+) 超過3個月，且ALT值大於(或等於)正常值上限5倍以上
再度活化廓清期 即” HBeAg-negative CHB” (1)HBeAg(-) (2)HBV DNA ≥2x10 <sup>3</sup> IU/mL (3)ALT升高	ALT在2倍正常值上限以內： 追蹤，40歲以上考慮肝切片，視切片結果決定治療與否。 ALT在2倍正常值上限以上： 持續3-6個月以上，或有肝功能代償不全之疑慮，考慮治療。	ALT在2倍正常值上限以內： 考慮肝切片，視切片結果決定治療與否。 ALT在2倍正常值上限以上： 考慮治療。	輕度肝炎(ALT在 2倍正常值上限以內，切片也是輕度者)可能不必治療。	HBsAg (+) 超過六個月及HBeAg (-) 超過三個月，ALT值半年有兩次以上(每次間隔3個月)大於或等於正常值上限2倍以上且HBV DNA ≥2x10 <sup>3</sup> IU/mL者或經由肝組織切片證實HBcAg陽性。
代償性肝硬化	HBV DNA <2x10 <sup>3</sup> IU/mL： 追蹤 HBV DNA ≥2x10 <sup>3</sup> IU/mL： 治療	HBV DNA 測不到：觀察 HBV DNA <2x10 <sup>3</sup> IU/mL： 若ALT升高則治療 HBV DNA ≥2x10 <sup>3</sup> IU/mL： 治療	只要測得到HBV DNA 即應考慮治療	肝硬化病患，HBsAg (+)且血清HBV DNA ≥2x10 <sup>3</sup> IU/mL者，可長期使用
代償不全之肝硬化	治療，並考慮肝臟移植	治療，並考慮肝臟移植	立即治療	同上

# 限用於參加「全民健康保險加強慢性B型及C型肝炎治療試辦計畫」之慢性病毒性B型肝炎患者。





表五 B肝的藥物治療

	干擾素		核苷酸類似物(Nucleos(t)ide analogues, NUC 或 NA)				
			L-nucleoside		acyclic nucleoside phosphonate		deoxy-guanosine analogues
	interferon $\alpha$ -2b (Intron-A)	pegylated interferon $\alpha$ -2a (Pegasys)	lamivudine (Zeffix)	telbivudine (Sebivo)	adefovir (Hepsera)	tenofovir (Viread)	entecavir (Baraclude)
簡寫			LAM	LdT	ADV	TDF	ETV
中文名稱	傳統干擾素	長效干擾素	干安能	喜必福	干適能	泰諾福韋	貝樂克
使用方式	皮下注射	皮下注射	口服	口服	口服	口服	口服
副作用	如內文	如內文	輕微	輕微	可能有腎毒性	可能有腎毒性 腎毒性較 adefovir 低	輕微
抗藥性	無	無	約20%: 1年 約70%: 5年	約25%: 2年	0%: 1年 29%: 5年	96週療程之後 未見抗藥性	<1%: 2年 1.2%: 5年
是否需依腎功能調整劑量	目前資料有限	目前資料有限	是	是	是	是	是
懷孕等級	C	C	C	B	C	B	C
慢性肝炎 HBeAg(+)及 HBeAg(-)	可用，ALT在5倍以上不建議使用，因為干擾素不能立竿見影，病程有進一步惡化至肝代償不全的可能	可用，應比傳統干擾素優先考慮 ALT在5倍以上不建議使用，因為干擾素不能立竿見影，病程有進一步惡化至肝代償不全的可能	可用，但不建議用，因為易有抗藥性	可用，但不建議用，因為易有抗藥性	可用，但不建議用，因為抗病毒效力不強且易有抗藥性，ALT在5倍以上不建議使用	應比其他核苷酸類似物優先考慮	應比其他核苷酸類似物優先考慮
代償性肝硬化	可用，但會增加敗血症及肝機能代償不全的風險	可用，但會增加敗血症及肝機能代償不全的風險	可用，但不建議用，因為易有抗藥性 若要使用則應併用adefovir或tenofovir	可用，但不建議用，因為易有抗藥性	可用，但不建議用，因為抗病毒效力不強且易有抗藥性	在NUC中應優先考慮	在NUC中應優先考慮
代償不全肝硬化	不能使用	不能使用	應併同adefovir或tenofovir使用 此類病人腎功能易受影響，併用藥物時，需密切留意腎功能	應併同adefovir或tenofovir使用 此類病人腎功能易受影響，併用藥物時，需密切留意腎功能	與lamivudine或telbivudine合併使用	與lamivudine或telbivudine合併使用；亦可單獨使用，但單獨使用時，安全性及效果的資料仍少	可使用。但單獨使用時，安全性及效果的資料仍少

資料來源：參考資料5, 6, 9, 17, 18)



## 參考資料

- 1 Kao JH: Diagnosis of hepatitis B virus infection through serological and virological markers. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2008; 2:553-62.
- 2 Elgouhari HM, Abu-Rajab Tamimi TI, Carey WD. Hepatitis B virus infection: understanding its epidemiology, course, and diagnosis. *Cleve Clin J Med.* 2008; 75:881-9.
- 3 Perrillo R, Nair S: Hepatitis B. In: Boyer TD, Wright TL, Manns MP ed. *Zakim and Boyer's Hepatology: A textbook of liver disease.* 5th ed. Philadelphia:Saunders Elsevier, 2006:635-63.
- 4 Raimondo G et al: Occult hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2007; 46:160-70.
- 5 Lok AS, McMahon BJ, Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology.* 2009; 50: 661-2. AASLD practice guideline 全文可見AASLD網站: <http://www.aasld.org/>
- 6 Liaw YF, Leung N, Kao JH et al: Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: A 2008 update. *Hepatol Int* 2008; 2:263-83.
- 7 Raimondo G, Allain JP, Brunetto MR et al. Statements from the Taormina expert meeting on occult hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2008; 49:652-7.
- 8 李秉穎：B型肝炎。李慶雲教授主編、中華民國小兒科醫學會協辦，預防接種及重要感染症手冊。第二版。台北：行政院衛生署疾病管制局，2001：94-103。
- 9 European Association For The Study Of The Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B. *J Hepatol.* 2009; 50:227-42.
- 10 Liaw YF: Natural history of chronic hepatitis B virus infection and long-term outcome under treatment. *Liver Int.* 2009; 29:100-7.
- 11 Chen YC, Sheen IS, Chu CM et al: Prognosis following spontaneous HBsAg seroclearance in chronic hepatitis B patients with or without concurrent infection. *Gastroenterology.* 2002; 123:1084-9.
- 12 Huo TI, Wu JC, Lee PC et al: Sero-clearance of hepatitis B surface antigen in chronic carriers does not necessarily imply a good prognosis. *Hepatology.* 1998; 28:231-6.
- 13 Fattovich G, Bortolotti F, Donato F: Natural history of chronic hepatitis B: special emphasis on disease progression and prognostic factors. *J Hepatol.* 2008; 48:335-52.
- 14 Chen CJ, Yang HI, Su J et al: Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA* 2006; 295:65-73.
- 15 Gane EJ: The Roadmap concept: using early on-treatment virologic response to optimize long-term outcomes for patients with chronic hepatitis B. *Hepatol Int* 2008; 2:304-7.
- 16 全民健保藥品給付規定：第8章及第10章。
- 17 Elgouhari HM, Abu-Rajab Tamimi TI, Carey W. Hepatitis B: a strategy for evaluation and management. *Cleve Clin J Med.* 2009;76:19-35.
- 18 譚健民：慢性B型肝炎治療的今日觀由2009年EASL肝病世界年會談起。台灣醫界。2009; 52:507-13.
- 19 B型肝炎醫療策進會台灣分會網站：<http://www.act-hbv.tw/html/page-06-1.htm>