

C型肝炎的重要進展

黃武雄醫師
黃武雄診所

“人類對抗 C 型肝炎病毒的歷史，將成為人類醫學史上重要且輝煌的一頁！”

前言

C 型肝炎的發現研究，治療及控制將成為人類醫學史上的重要典範。在短短不到三十年的時間內，從眾多種肝炎中（排除 A 及 B 型肝炎），利用分子生物學及簡易的抗原抗體結合反應，在西元 1989 年的 Science 雜誌中開起了 C 型肝炎發現的歷史新頁。之後的研究更了解：C 型肝炎病毒的特點，不只在於它是種易多變的 RNA 病毒，故至今仍無有效的疫苗問世。更特殊的是，它造成疾病的慢性化及複雜的致病機轉，造就了它的多樣性，也造成了多種器官相關的 C 型肝炎疾病：如淋巴癌、Cryoglobulinemia（冷凝球蛋白血症）、Membrano-Proliferative Glomerulonephritis (MPGN, 膜增生性腎小球腎炎) 等。更嚴重的

情況則是慢性 C 型肝炎演變成的肝硬化及肝癌。但最終也是最特別的卻是：小分子抗病毒藥物的開發竟然讓 C 型肝炎病毒得以被清除根治！這也使得 C 型肝炎將成為繼天花之後第一個被人類滅絕的疾病。因此，C 型肝炎將會是歷史上第一個由人類完全了解其病毒分子生物學，部分的免疫致病機轉及結合小分子抗病毒藥物的開發，完整而正確地根治的第一個疾病。這是結合全球人類智慧及經驗的累積，才得以達到如此快速的成效。

一個影響一億五千萬人口的病毒竟然將在五十年內消失，這樣重大的進步是前所未有的！能有這麼快速的進展也是由於各方面的進步所導致的成果。所以，我從各方面重要的進展切入，讓大家了解 C 型肝炎的部分面貌。

C型肝炎的近年大事演進

1970 年代初，定名了 A 型肝炎和

B 型肝炎。在西元 1975 年，曾假定一種肝炎名稱為” Non-A, Non-B 肝炎”(NANB hepatitis)，是一種經由血液及體液傳染的肝炎。C 型肝炎的發現新頁是在西元 1989 年，由 QL Choo (朱桂林), G Kuo (郭勁宏), M Houghton, D Bradley 四位學者(如圖一)共同具名發表在 Science 期刊。學者們利用肝炎病毒分子 NS4 上的一段 5-1-1 段序列可以 Clone 到 NANB hepatitis 中 92% 患者血清產生抗體反應。之後，它被定名為 C 型肝炎。至此，開啟了 C 型肝炎研究的嶄新時代！全世界的捐血中心自西元 1992 年起可篩選 C 型肝炎病毒，以避免 C 型肝炎的輸血傳染。

在西元 1986 年，第一篇 case report 利用短效(每周三劑)干擾素成功治癒 NANB 肝炎病患，被發表於 NEJM (New England Journal of Medicine)。於西元 1993 年，第一篇合併干擾素及 ribavirin (雷巴威靈) 的新療法，使整體 Sustained Viral response (SVR) 得以提昇近 30% 左右，被發表於胃腸學 (Gastroenterology) 雜誌。這些成果代表了兩個劃時代的治療里程碑的開始。

西元 2011 年第一代 DAA(Direct anti-viral agent) 小分子抗 C 型肝炎病毒藥物 Boceprevir 及 Telaprevir 問世。它們合併舊有的長效型干擾素及雷巴威靈的三合一治療，使整體 Sustained

Viral response (SVR) 可再提昇近 30% 左右。對於第 1b 型 C 肝的 SVR，在歐美國家可達 80-90% 以上。而在西元 2013 年底第二代 DAA 新藥物開發出來，更進入了一個全新的境界：全口服抗病毒用藥問世了。合併 2-3 種強效力之 DAAs 藥物在初次治療之慢性 C 型肝炎病患可達到 95-100% 的 SVR，而且對六型病毒型皆有效。至此，根除 C 型肝炎病毒變得全面有效而且可能。

病毒學及基因演化分析的進展

C 型肝炎病毒屬於黃熱病毒屬 (Flaviviridae)，約於 3500 萬年前演變而來。它是陽性單股 (positive single strand) RNA，是一種易變異病毒。C 型肝炎病毒由大約 9600 base pairs，3200 amino acid，10 個蛋白(如圖二)所組成。它約在 400 年前演化出次分型 (subtype)，大約在 200 年前演化出目前的六型 C 型肝炎病毒。C 型肝炎病毒大約在 100 年前分出 1a,1b 型。C 型肝炎病毒依照肝臟學 (Hepatology) 雜誌的研究文獻及專論建議：目前最好分成七型(各型間之差異須達 30% 以上)。各分型之地理分佈如圖三所列。

C型肝炎的病程及診斷進展

C型肝炎的自然病程如圖四所示。目前常用的診斷檢驗方法主要是利用 Anti - HCV EIA (Enzyme Immunoassay) 3.0 及 HCV RNA 定量檢驗。EIA 1-3.0 的組成及其特徵如圖五 (A, B) 所示。隨著 EIAs 的進展，新一代的 EIA 可以縮短病毒空窗期 (window phase) 的時間，檢驗敏感度則可大幅提升。此外，Anti-HCV EIA3.0 有半定量的臨床特性。根據其數據可預估急性慢性 C 型肝炎治療及預後的情形。例如：C 型肝炎治療若達到 SVR，可觀察到其 Anti-HCV titer 每年平均約可下降 0.1 log，若 C 型肝炎再復發者 (relapser) 其 Anti-HCV titer 則會上升。

C型肝炎的免疫學進展

慢性 C 型肝炎的免疫學相當複雜難懂。單以 HCV 的 NS5A 蛋白為例 (如圖六)，它可 (1) 抑制 PKR，P38 及 ISGs 之於刺激干擾素對抗 C 型肝炎病毒，(2) 可刺激 IL-8 的上升，進而抑制 Type 1 干擾素 Receptor 的作用。在西元 2009 年發現 IL-28B 的 polymorphism 可決定 HCV 干擾素合併雷巴威靈治療的療效，似乎也驗證干擾素 λ / Receptor (?) 在治療方面的

重要性。而新一代的 DAAs 對於 HCV 的作用主要有三項：(1) 強力抑制 C 肝病毒的複製，(2) Restoration of intrinsic anti-viral defenses，(3) 清除病毒對干擾素 receptor 抑制的作用 (Clearance of suppression on interferon receptors)。

C型肝炎的治療進展

自西元 1996 年合併干擾素及雷巴威靈療法問世後，從西元 2002 年起逐漸改以長效型 (每周一劑) 干擾素合併雷巴威靈成為黃金治療標準方法。整體的 SVR 較單用干擾素治療提高約 30% 左右 (如果慢性 C 型肝炎治療後可達到 SVR 的話，五年內的復發率將 < 1% !)。而且可大幅提升病患將來的存活率。達到 SVR 的慢性 C 型肝炎病患約可降低 70% 肝癌罹患率，可降低 90% 相關肝病死亡率及需換肝率；而 C 型肝炎肝硬化患者則可降低 1/4 肝癌機率，降低 1/3 肝相關的死亡率及 1/2 的全體死亡率。是故，合併療法在過去十五年確實也造福不少 C 型肝炎患者。但如此治療最大的缺點在於：干擾素需注射治療，且其副作用相對較大。所幸，自西元 2007 年起，開始發展一系列當時稱為 STAT-C (specifically targeted anti-viral therapy for

hepatitis C) 今稱為 DAA (Direct Acting Agents) 的口服抗 C 型肝炎病毒藥物。第一代 C 型肝炎 DAAs 主要藥物為 Boceprevir 及 Telaprevir 屬於 protease inhibitors，它們於西元 2011 年通過 FDA 的認可。合併干擾素及雷巴威靈 (三合一療法) 在歐美的治療，對於 Naïve 1b HCV 可達 80-90%，整體 SVR 提升了 20-30%。很快地第二代 DAAs 也於 2013 年底問世了。並且全面進入了全口服抗病毒藥物時代。可不再藉助干擾素的幫忙，就可達到 95-100% 的 SVR12 (停藥後第 12 周測試不到病毒量)。目前仍有多種藥物在研發中，將來 C 型肝炎的藥物治療必須要兩種以上的 DAAs 合併治療以避免抗藥性的發生。一顆膠囊中有兩種藥物將成為治療的組成基礎，也將會成為未來藥物搭配的主流。將來也許會有類似幽門桿菌的殺菌治療組合方式應用在 C 型肝炎病毒的清除治療。目前最新的藥物組合可在六週內清除 90% 左右的 C 型肝炎病毒。至西元 2016 年 10 月前，難治性的族群只剩下 Genotype 3 SVR12 及某些肝硬化族群 SVR24 療效仍低於 80%。但在 2016 年底的 AAS

LD 會議中，這問題也被解決了。學者們利用三種最新的 DAAs 治療上述兩族群 12 到 16 周，其 SVR12 已可達到 90% 以上了。

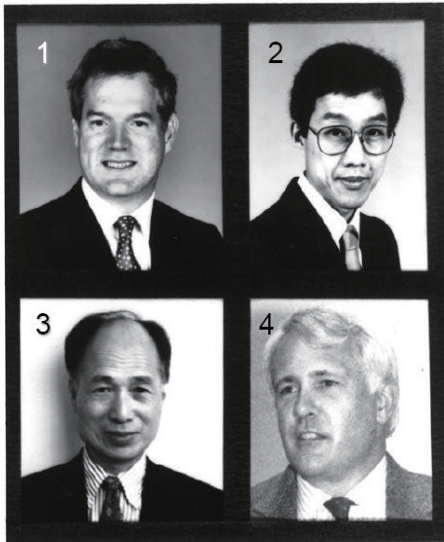
總結

在西元 2015 年以前，全球有一億五千萬人口感染 C 型肝炎。每年有 30 到 50 萬人死於 C 型肝炎及其相關的疾病。但是，在西元 2015 年底全年度接受全口服 C 肝 DAA 抗病毒藥物的總數已超過 60 萬人，成功治癒的人數更是超過了當年度 C 型肝炎的死亡總數。所以預計在西元 2020 年以後全體 C 型肝炎的人數將會下降。WHO 於西元 2016 年提出全球根除 C 肝計畫：希望至 2030 年目標是要減少 90% 感染率，死亡率減少 65%，以及治療涵蓋率要達到 80%。

各位從事 C 型肝炎研究及治療的醫學科學家及臨床醫師們，你們現在正在寫歷史 --- C 型肝炎將在你們的手中逐漸消失。希望大家共同努力讓 C 型肝炎及其病毒能在西元 2060 年前絕跡於這個地球上！

圖一：四位開啓 C 型肝炎時代的學者

Discovery of the Hepatitis C Virus



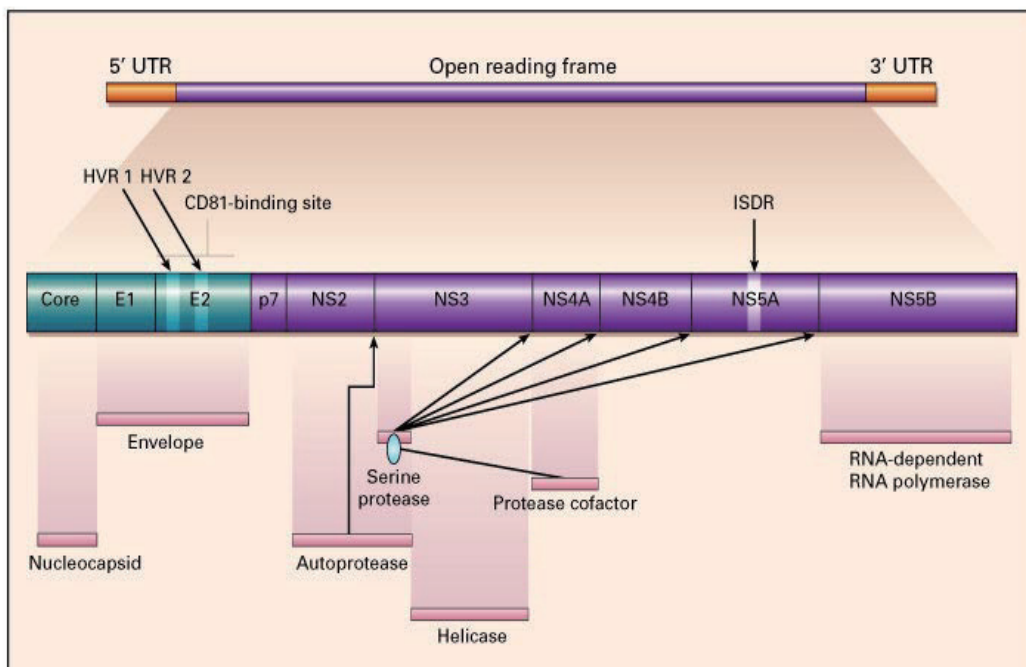
Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome.

Science 1989 – 2016 = 27 years

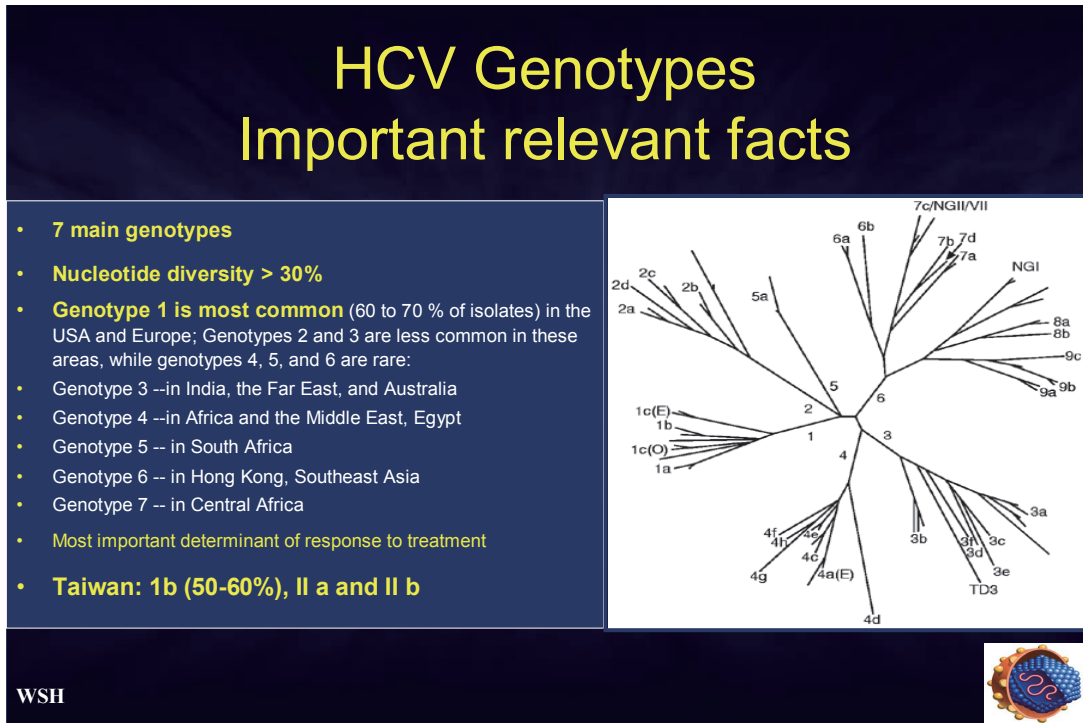
1. M. Houghton
2. Q-L Choo
3. G. Kuo
4. D. Bradley

Source: *Nature Medicine* 6, 1082 - 1086 (2000)

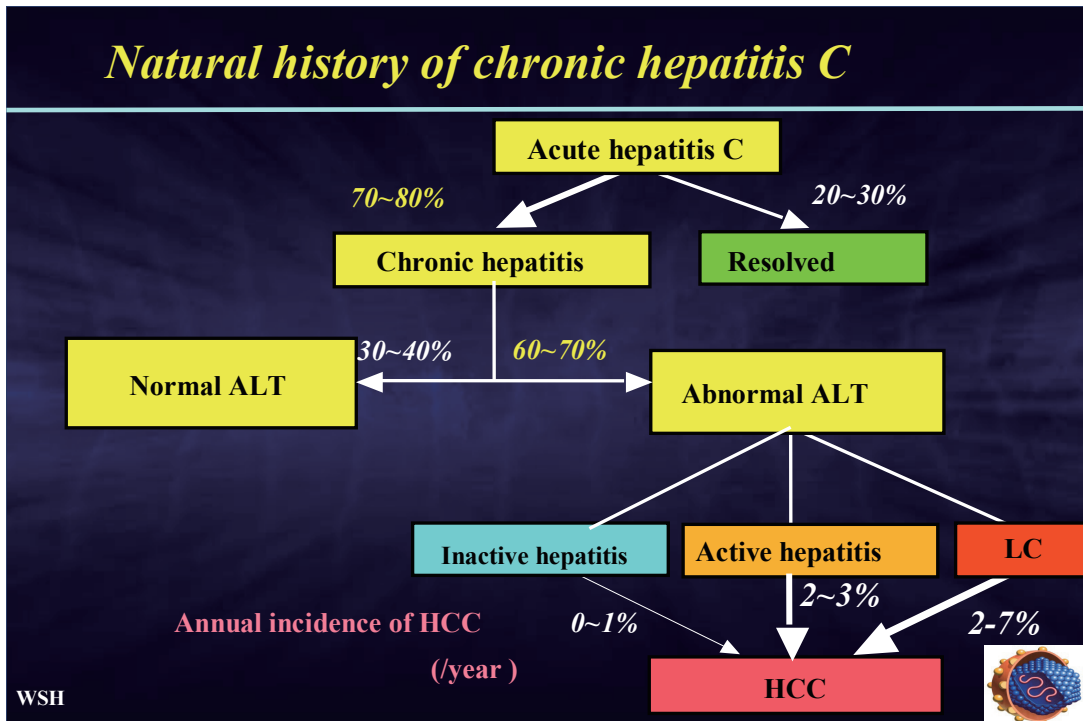
圖二：C 型肝炎病毒的結構及各種蛋白的功能



圖三：C 型肝炎病毒的地理分布

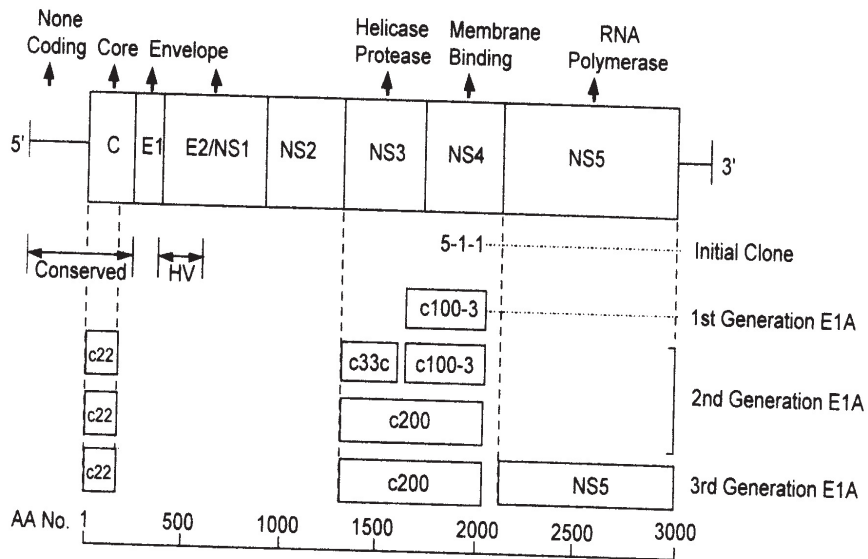


圖四：C 型肝炎的自然病程



圖五 (A,B) : 1-3 代 HCV EIAs 的組成及其特徵

(A) 1-3 代 HCV EIAs 的組成



(B) 1-3 代 HCV EIAs 的特徵

Enzyme Immunoassays (EIAs) for the Diagnosis of HCV Infection

Assay	Sensitivity(%)	Low-risk Groups (%) / Normal LFT	High-risk Groups (%) / Abnormal LFT	Window period (WK)
EIA-1	70-80	30-50	70-85	15
EIA-2	90-95	50-60	90-95	9-10
EIA-3	95-98	25	-	7-8

WSH

圖六：C 型肝炎的部分免疫致病機轉

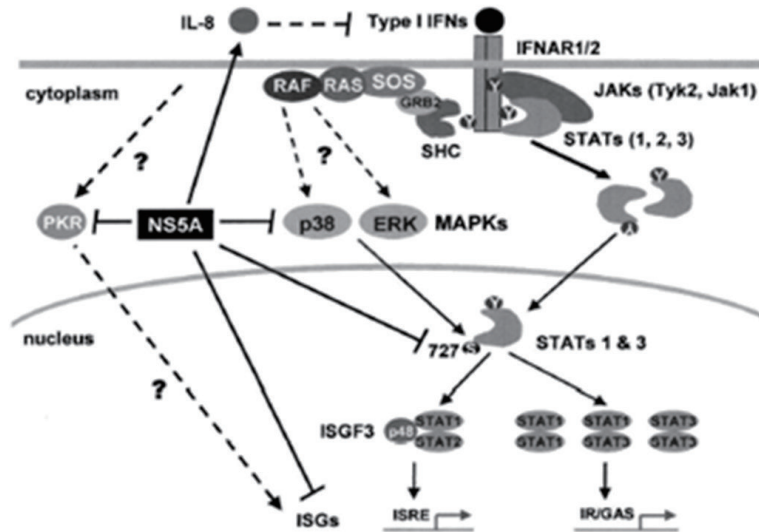


FIG. 3. Perturbation of interferon (IFN) signaling by the NS5A protein of hepatitis C virus (HCV). NS5A down-regulates the expression of numerous interferon stimulated genes (ISGs) through both PKR-independent and -dependent mechanisms. During Type I IFN signaling, NS5A blocks activation of the mitogen-activated protein kinase (MAPK) pathway, results in inhibition of both serine phosphorylation of STAT1/3 and expression of interferon-stimulated responsive elements (ISRE)-dependent reporter gene. NS5A may also perturb IFN signaling through interaction with and inhibition of PKR, although the role of PKR during IFN signaling remains unclear. In addition, NS5A upregulates the expression of interleukin (IL)-8, which can antagonize the antiviral effect of IFN.

取材自 Polyak SJ, Khabar KS, Paschal DM, et al. Hepatitis C virus nonstructural 5A protein induces interleukin-8, leading to partial inhibition of the interferon-induced antiviral response. *J Virol* 2001; 75: 6095-6106.