

# 長庚醫院跨林口、基隆院區重磅研究～

## 證明「固定療程 B 肝治療」可以大幅減少肝癌 增加病毒清除 延長生命

◎林口長庚肝病研究中心教授 簡榮南

**台** 灣 B 肝治療再現重大突破！林口長庚及基隆長庚的肝病研究中心跨院合作，針對 1,087 位肝硬化病人進行長達十年的治療追蹤，結果證明固定療程組病人相對於長期服藥組病人，不但肝癌發生率減少 50.3%，病毒的清除率更超過 12.8 倍，肝病死亡風險亦減少 67%。這項成果可望繼續引領 B 肝治療邁入新里程碑，造福更多 B 肝病人。

長庚醫院於 9 月 14 日發表這項全球矚目的固定療程 B 肝治療的研究成果，是目前樣本數最大、追蹤年代最久、最具說服力的研究，近日已獲肝臟學頂尖期刊「肝臟學 (Hepatology)」接受並準備刊登。固定療程 B 肝治療



**現職** 長庚大學醫學院內科教授  
林口長庚胃腸肝膽科教授級主治醫師

**專長** 病毒性肝炎、肝病、胃腸疾病

最早是由在國際 B 肝研究領域有極崇高地位的中研院院士廖運範教授在 2000 年「亞太 B 型肝炎指引」提出，歐美肝病學會 2016 年起跟進，他是本研究的指導作者，當天也特別出席記者會來肯定長庚肝病研究團隊多年來持續不懈的努力，研究團隊成員包括

筆者、鄭文睿教授、陳益程副教授、基隆長庚肝病研究中心林志郎教授。

### ● B 肝抗病毒藥物，確實達到防治成效

台灣自 1986 年率先全球於新生兒全面施打 B 肝疫苗，至今成果斐然，青少年的 B 型肝炎表面抗原 (HBsAg) 帶原率由 10~12% 下降至 0.8%，現況全台感染 B 肝的人數約為 180 萬，其中約有 4 成病人會引起反覆性肝炎發作，有可能需要服用抗病毒藥物治療。

健保自 2003 年起開始有條件給付 B 肝抗病毒藥物，不論是 e 抗原 (HBeAg) 陽性或陰性，只要肝功能 (ALT) 上升至正常值上限的 2 倍以上 ( $>72\text{U/L}$ ) 2 次，2 次追蹤間隔 3 個月，且 B 型肝炎病毒量 (HBV DNA) 需大於 2000 IU/mL，就可開始考慮服用抗病毒藥物。但若追蹤中發生黃疸指數 (total bilirubin)  $>2\text{ mg/dL}$ ，或凝血酶原時間超過正常值 3 秒以上，可及時服用抗病毒藥物治療，不需觀察 3 個月。截至目前為止，B 肝抗病毒藥物治療成績

可觀，國人慢性肝炎及肝硬化死亡率，從 2003 年十大死因第 6 位，降至 2022 年第 11 位，死亡人數也從最高的每年 5,621 人降至 4,107 人，肝癌的死亡人數也由每年 8,479 人下降至 7,781 人，慢慢可看出 B 肝防治的成效。

### ● B 肝屬免疫疾病，有機會產生自發性免疫病毒清除

目前 B 肝的口服抗病毒藥物，僅只抑制病毒繁殖，無法有效清除存在肝細胞核內的病毒基因體 (cccDNA)。反觀宿主的免疫功能，是目前清除 cccDNA 的唯一利器。有趣的是，在健保規範之下的藥物固定療程治療後停藥，若是發生肝炎復發，剛好給宿主一個機會產生自發性免疫病毒清除。

但 B 肝肝炎發作為何需要觀察 3 個月？因 B 肝屬去氧核糖核酸 (DNA) 病毒，本身並無直接致病性，發炎是肇因於宿主的免疫 T 細胞反覆性攻擊帶有 B 肝病毒的肝細胞，引起肝細胞的凋亡及纖維化的結果，屬於免疫疾病，所以當患者發生肝功能 (ALT 或

GPT) 上升，肝臟發炎同時也讓病毒減少，並不急著治療，臨床應觀察 3 個月來判斷宿主有無機會產生自發性免疫病毒清除。這與愛滋病或 C 肝屬於病毒疾病，只要有病毒存在就必須給予抗病毒藥物治療方向有所不同。

### ● B 肝病人不敢停藥，但文獻發表其實風險不大

目前健保對 HBeAg 陰性的患者，提供 3 年的口服抗病毒藥物治療，治療中需驗 3 次 B 肝病毒 (HBV DNA)，每次間隔 6 個月，若均為陰性即可停藥。在 2018 年的研究，同樣也發表在 *Hepatology* 顯示，停藥後 6 年內有 21% 的患者可持續維持肝功能正常及有效抑制病毒，每年有 6.3% 達到 HBsAg 消失，另有 19% 的患者發生病毒復發但肝功能正常，不需治療，每年也有 2.4% 達到 HBsAg 消失。反之，若發生肝功能上升及病毒復發的患者 (約有 22%)，若選擇暫不治療，6 年有 19% 的病人達到 HBsAg 消失，但患者 (約有 39%) 若選擇繼續藥物治療，每年卻僅有 0.2% 的病人達到 HBsAg

消失，值得重視。

臨床上病人通常擔心停藥後一旦肝臟發炎，會發生肝臟代償不全甚或肝衰竭，因此不敢停藥，其實這樣的風險並不大。根據目前國內外的統合性文獻發表，其機率均小於 1%，因而死亡的病例更少，後者更可經由規律且密集的追蹤和及時治療來降低發生率。很清楚地，與長期治療相比較，固定療程有優越的安全性及療效，不過仍有部分學者會因為考慮樣本數不夠大、追蹤年代不夠久，而有所保留。

### ● 長庚跨院區合作，追蹤 10 年顯示固定療程組較優

為了進一步證明固定療程的安全性及療效，以減少醫師及患者的憂心，林口長庚及基隆長庚的肝病研究中心跨院合作，針對 1,087 位服用口服抗病毒藥物的 B 肝相關肝硬化病人進行長期追蹤研究，其中 494 位為固定療程組，593 位為長期服藥組。在平均追蹤 10 年後結果顯示，固定療程組的肝癌發生率比長期服藥組低 (15.7% 比 26.8%)，肝病死亡風險亦減少 67%，同時固定療程

組的病毒清除率也高過長期服藥組 12.8 倍。

### ● 個案分享

53 歲的肖先生是 B 肝帶原者，在 48 歲時因反覆肝炎發作而接受肝臟切片檢查發現有肝硬化，開始接受 3 年口服抗病毒藥物治療，治療過程中病毒抑制效果佳，兩年半時間都穩定處在病毒完全偵測不出的狀態。表面抗原定量也從開始治療時 1358 IU/mL 降到 726 IU/mL，在與醫師討論後進行停藥與密集追蹤，過程中雖曾一度血液中病毒量上升超過 2000 IU/mL，但肝功能僅輕微異常，持續臨床追蹤，表面抗原定量在停藥滿第二年時跌到 100 IU/mL 以下，在停藥第 8 年正式消失並隨後出現抗體。超音波也

從原本肝硬化的表現在停藥第二年後逐漸有改善，第九年時已看不出有肝硬化的跡象，彈性纖維超音波也顯示輕度纖維化（第一級）。

### ● B 肝病人應遵從醫囑，定期追蹤

廖運範院士表示，這項研究結果給了固定療程 B 肝治療重量級的證據，比起長期服用藥物，姑不論金錢的耗用，服藥的不便，光是可大幅減少肝癌，增加病毒清除及增加病人存活，就應相信 B 肝固定療程會給病人帶來最大的好處。廖院士也提醒所有 B 肝患者，應定期追蹤，生活作息宜正常，需服藥治療者，應遵從醫囑服藥，一旦停藥，更應遵從醫囑定期追蹤，如此雖有 B 肝，仍可過著彩色人生。☺



▲ 肝病研究中心團隊（左起）林志郎教授、陳益程副教授、簡榮南教授、廖運範院士、鄭文睿教授