

# 與肝炎奮戰——台灣肝炎防治的回顧與展望

國立台灣大學醫學院院長 陳定信院士

台灣人常患肝病是從日治時代就已經知道的事實，當時台北帝大病理解剖的結果顯示出台灣人罹患肝細胞癌的比例遠高於日本人，然而由於缺乏特異性的標誌，其原因不明。二十世紀上半期基於當時科技發展的限制，很多臨床研究都集中於肝功能檢查方面，有不少學者熱衷於血中生化學的變化，離體在血中加入各種不同的化學藥品，利用其所產生的變化而來判定肝臟的病變，對病因學上則無法突破，只有由流行病學的研究得知肝炎是有傳染性的。

1965年 Blumberg 等發現澳洲抗原，以後證實它就是 B 型肝炎病毒(HBV)的表面抗原(HBsAg)，對肝病病因的確定有很大的貢獻，開啓了病毒性肝炎研究嶄新的一頁。台灣 HBV 的流行情況也由 1968 年 Blumberg 等及 1971 年施、張及宋用當時唯一，但極不敏感的方法發現台灣人帶原比例偏高(13~20%)，其後許多學者用敏感的方確認一般人口帶原率約 18%，其餘的人大都帶有抗體，感染率在成人高達 70~90%；更重要的是發現台灣的慢性肝病及肝細胞癌，有 80~90%肇因於 HBV 的慢性感染，又知道這些慢性感染約半數源於其帶原母親的週產期感染。由於國人十大死因中有兩項（肝細胞癌及慢性肝病）與肝病有關，可見 HBV 對國人健康為害之大。因此，學界呼籲須要對 B 型肝炎積極進行防治，而後引起政府的重視，在 1981 年 8 月於行政院院會通過「B 型肝炎防治計畫」，在各部會積極配合下，全面推行；國科會負責相關基礎科技研究，教育部負責人才培育，衛生署負責推動實際防治措施，終於在 1984 年 7 月 1 日開始了帶原母親新生兒大規模 B 型肝炎預防注射，迄今已將近 23 年。其間，台大小兒科由 1984 年起，每 5 年於城中/中正區施行一次血清流行病學調查，發現兒童之 HBsAg 帶原率急速下降，最近的調查(2004 年)已降到 0.6%以下；更重要的是發現台灣兒童肝細胞癌的發生率也減少了 75%以上。可以預見此一效果會逐次展延到其他年齡層；預計在 2004~2014 年新生代台灣人慢性 B 型肝炎患者會減少 85%，隨後，到公元 2030~2040 年，因 B 型肝炎引起的肝硬化及肝細胞癌也會減少 85%！預期 1984 年以後出生的台灣人的下一代，HBsAg 帶原率會低於 0.1%，明顯擺脫 B 型肝炎的陰影。

由於 HBV 的頑強，治療方面的進展有限，一籌莫展，直到 1980~1990 年代，結合分子生物學與細胞生物學的科技開發出治療 B 型肝炎病毒的藥物，目前可用於有效治療

慢性 B 型肝炎的有兩大類藥物：干擾素  $\alpha$  及各種核苷酸類似物，兩者各有千秋，前者副作用較多，但療程確定，且停藥後效果仍存，後者副作用少，但易有抗藥性，仍積極改良中。

雖然 B 型肝炎及相關肝病的控制已可預期，但國人的末期肝病在廿一世紀中葉前仍然不會減少太多，因為台灣仍有兩百多萬的 HBsAg 帶原者，而且第二號殺手，C 型肝炎病毒(HCV)，的感染仍然嚴重，在雲嘉某些地區的調查，某些村莊的成人竟有高達 70% 的感染盛行率！由於 C 型肝炎疫苗的開發困難，切斷 HCV 感染途徑是最有效的預防措施。台灣在 1992 年 7 月起對血源篩檢 C 型肝炎抗體，自此，因輸血引起的 C 型肝炎幾乎完全消失，估計因為此項篩檢已預防了二、三十年後，每年 1,000 例左右的肝硬化及肝細胞癌的發生。另外對於已經患有慢性 C 型肝炎者，則有台大內科開發出的新療法（ribavirin 合併干擾素  $\alpha$ ）可以治癒 60~90% 的病例，對 C 型肝炎的控制貢獻很大，初步研究顯示，也可以減少肝細胞癌的發生，可惜費用昂貴，所幸衛生署健保局已於 2003 年 10 月開始給予給付。估計到廿一世紀中葉，台灣一般人口中的 HCV 感染率可降到 0.1% 左右。

雖然對 B 型肝炎及 C 型肝炎的防治相當成功，但仍有不少問題存在，有待我們進一步探討，例如為何越小感染 B 型肝炎成為慢性感染的機會就越大？C 型肝炎則相反？為何慢性感染會引發纖維化乃至肝硬化？能不能阻止其發生？為何肝硬化以後就容易發生肝癌？肝癌一旦發生，經過有效的治療後再發率何以仍然居高不下？已感染 B 型或 C 型肝炎的人，有沒有方法可以預防肝癌的發生？化學預防(chemoprevention)可行嗎？帶原者和環境因子的互動對肝病發生的影響又如何？.....這些都很值得深入的去加以研究。以前我們已在台大醫院設立了土撥鼠(*Marmota monax*)的動物模式，最近又成功的建立了小鼠 HBV 感染的動物模式，都會有助於這些相關研究的進行。

在本世紀中葉以後，由於廿世紀末對各型病毒性肝炎防治的奏效，台灣人主要的肝病將不再由肝炎病毒所引起，由於人口的老化及各種藥物的開發及使用，屆時國人的肝病將以藥物及化學物品所引起的為主，同時因為生活的富裕與營養過剩，大家又不喜歡運動，運動不足，預期由於肥胖等新陳代謝疾病所引起的肝病也將成為要角之一，而酒精性肝病也會增加。在肝臟惡性腫瘤方面，肝細胞癌將會大幅的減少，會少於轉移性肝癌以及膽道系統的癌症。在研究方面，結構生物學和基因體醫學相關知識的開拓，輔以已知的科技，將會進一步找出對慢性肝病及肝細胞癌的診斷、治療和預防更為有效的方法。

