

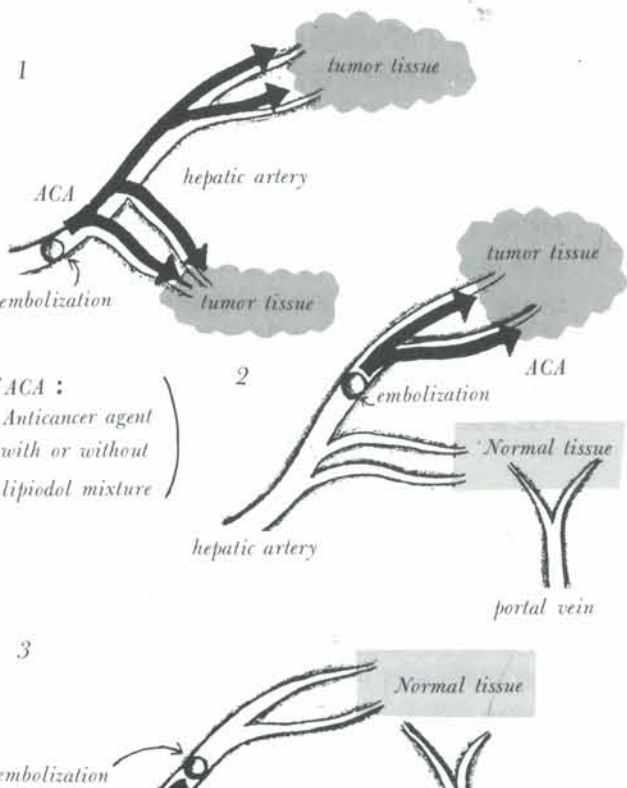
C型肝炎

現況簡介

本文針對自1989年至1990年間
C型肝炎的發展趨向
做一概況性介紹

撰文：謝思民

癌小動脈血流的效果，且可局部使用高濃度的抗癌藥物而不致產生像 Systemic chemotherapy 那樣嚴重的副作用。尤其是將抗癌化學藥物與 Lipiodol 混合劑注入小動脈的方法，因為癌組織中無正常肝組織中有吞噬外來物的細胞 (Kupffer cell)，Lipiodol 在癌組織中不會被吞吃，所以可在供癌小動脈中積存相當長的時間，穩定而長期的在癌組織中釋出高濃度之抗癌藥物。因此不但使癌細胞因血流減少而缺血甚至壞死，也同時以最少副作用的化學治療方法對癌細胞施予高濃度的抗癌藥物。其中幾種常見情形的示意圖如下：



技術發展的方向

Chemoembolization 仍有有待發展的方向。例如 Catheter 若能發展出更細小的管徑，便可更精確地對每一條供癌小動脈進行栓塞及施予抗癌化學治療，否則 Revascularization 終究會發生。另一方面，對於所使用的抗癌藥物的臨床研究也在積極進行。但，遺憾的是，chemoembolization 仍有其限制，如 diffuse type 的肝癌，恐怕不是這種療法的突破就能解決的，而這種型式的肝癌又占多數。所以，對於人類對肝癌的抗爭，石井宏主任語重心長地說：「對付肝癌，恐怕還是得從預防做起。」

Reference:

1. Vincent P. Chuang, M.D., and Sidney Wallace M.D. Hepatic artery embolization in the treatment of hepatic neoplasms. *Radiology* 140:51-58, July 1981
2. Hiraku Yodono, Yoko Saito, Yuko Saikawa. Combination chemoembolization therapy for hepatocellular carcinoma. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 1989 23(Suppl): S42-S44
3. Junji Shibata, M.D., Shigetoshi Fujiyama, M.D., Hepatic Arterial Injection Chemo-therapy with Cisplatin Suspended in an Oily Lymphographic Agent for HCC. *Cancer* 64: 1586-1594, 1989

歷史的回顧

在對B型肝炎的血清檢驗法建立起來後，許多國家都已採用其檢驗法來對捐血者的血液嚴格檢測B型肝炎病毒表面抗原 (HBsAg) 或核心抗原的抗體是否存在及ALT之升高，若結果為陽性則其血液便不被接受。這樣的作法雖然已使輸血後肝炎 (post-transfusion hepatitis, PTH) 減少許多，但接受輸血者中仍有相當的比例得到輸血後肝炎。在這些PTH中，90%以上是Anti HA IgM(一) (血清中沒有對抗A型肝炎病毒的IgM型抗體，意即非A型肝炎) 且HBsAg(一) (血清中無B型肝炎病毒表面抗原的存在，意即非B型肝炎) 故將之稱為非A非B型肝炎 (Non A, Non B Hepatitis, NANBH)。後來得知至少有二種NANBH型肝炎病毒之存在，其中一種經輸血 (非經口) 感染 (C型)，一種經口感染 (E型)，但病毒之分離，確認，卻一直難見突破。

C型肝炎研究上的突破

直至去年(1989)，Qui-Lim Choo, George Kuo及他們的工作伙伴們在四月的Science期刊中發表了這方面的一項突破性研究。他們以含有 non-A, non-B hepatitis 病毒的 plasma 中的核酸為模版，建立起一個 random-primed complementary DNA (cDNA) library，然後以被診斷為 NANBH 的病人的 serum 來對這 cDNA library

NANBH agent 的本質，結果發現這段 RNA 為一至少含有 10000 nucleotides 的 RNA 病毒的一部分，而且與 togaviridae or flaviviridae 很類似，這病毒應就是以前所謂的C型肝炎病毒 (Hepatitis C virus, HCV) 了。

C型肝炎血清學檢測法的發展及其應用

他們並以此 clone (代號5-1-1) 與另外三個 overlapping clones (代號32,36及81) 來製成一 clone (代號100, 即C-100)，再將此 clone 與人類 encode superoxide dismutase 的基因聚合在一起，以基因重組的工程使酵母菌來以此聚合 DNA 來合成一C型肝炎病毒的非結構性蛋白質 (non-structural protein)，稱為C100-3。以此蛋白質為抗原基礎，可藉著ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) 的方法來偵測血液中抗體 (antiHCV Ab) 的存在。於是一套C型肝炎的血清學試驗方法建立起來了，名稱為Ortho Diagnostic System Enzyme-linked immunosorbent assay。

在這 Ortho Diagnostic System Enzyme-linked immunosorbent assay (ortho ELISA) for HCV 的檢測方法建立起來，各國廣為採用後，發現：在對捐血者有進行B型肝炎篩檢的國家，非A非B型肝炎 (NANBH) 可佔輸血後肝炎 (PTH) 的 90% 以上，而這些 NANBH 中以 ortho ELISA 測

性及偽陰性(註1)存在,但我們仍可由此推測在NANB中,C型肝炎是最主要的型式。而且在許多的報告中,酒精性肝硬化的病人,antiHCV Ab(+)的盛行率幾乎皆達六、七成,使一些學者懷疑C型肝炎病毒在酒精性肝硬化的形成中所扮演的角色;尤有甚者,在西班牙及義大利的報告中,Hepatocellular carcinoma (HCC)的病人,其anti HCV Ab陽性率也可高達70%。所以雖然C型肝炎的發生率僅約1%,但C型肝炎的重要性的確不容忽視。

但這項以ELISA測血清中Anti C100-3的試驗,因偽陽性及偽陰性的存在,仍不能像HBsAg對於B型肝炎那樣成為一個確實的指標(marker),也不能做為確定診斷的方法,就像AFP(α -fetoprotein)對於Hepatocellular Carcinoma,只能做為初步診斷及大眾篩檢的方法。雖有些學者提出對此試驗的修正或補救方法(如先以8mole/l urea來wash以去除低附著力且非特異性的抗體),但也似乎未能廣泛接受,因此另有些學者提倡使用PCR (polymerase chain reaction)來直接檢測病人血液中HCV的RNA存在,做為C型肝炎的診斷依據。但PCR到底是一項較複雜的技術,一方面因試劑昂貴而不易普及使用,不能做為大眾篩檢或捐血者篩檢的工具,一方面也不能像HBsAg、HBeAg用來診斷B型肝炎那麼方便,且不易避免污染,所以,依照台大臨床醫學研究所所長陳定信教授的說法,較有價值的發展方向不是使PCR普及化,而是去找到對C型肝炎的篩檢及診斷有效的serum marker。不過在新的marker被發現以前,ortho ELISA仍為最可靠的方法。(註2)

與肝細胞癌的關係

目前一般對肝炎與肝癌間關係的觀念是:急性肝炎本身並沒有導致肝癌的危險性(risk),但若一旦繼續發展為慢性肝炎,則其再轉為肝硬化甚至肝癌的risk就會大大地提高了。報告顯示,在C型肝炎的病程中,急性期過後,有50%以上的病人會繼續發展為慢性肝炎;而相對來說,B型肝炎患者則約只有6%到10%會轉為慢

性。因此,雖然在亞非地區與肝癌的發生最有關連的還是B型肝炎,但就疾病本身的病程來說,罹患C型肝炎恐怕比患B型肝炎有高出很多的致癌危險。

另外,在歐美國家中,在流行病學的統計上與肝癌最有關係的是酒精性肝硬化。而在anti C100-3 Ab的ELISA test發展後,發現在這些酒精性肝硬化的病人中,如上所述有高達六、七成的比例是陽性的。因此,身居歐美國家肝癌主因的酒精性肝硬化的病因恐怕不是如以前所想只是酒精或其代謝物的作用而已,HCV很可能在其中也扮演著一個重要角色。

對於已患有肝癌的病人的血液測試,也發現有高達七成左右的病患是陽性的。這些現象,實在都非常值得更進一步去探究其真正的原因。

未來發展的方向及前景

至於antiHCV Ab對捐血者的篩檢是否應全面進行,因為false positive相當高,所以在各國報告中仍有所爭議。不過因為C型肝炎與肝癌的關係恐怕還會超過目前流行病學統計上的關連性,其真正的致癌危險性還在研究中,所以在肝癌及肝炎高發生率的台灣,衛生署及肝炎防治委員會還是認為應進行輸血全面篩檢,以期杜絕其傳播。Ortho ELISA所需要的試劑,國內並未自己發展,而代理進口的亞培公司對衛生署的開價是每劑二百元,衛生署又覺得太貴,後來決議當亞培肯降至50元一劑時才要進行篩檢。而另一方面,國內也在朝對HCV polypeptide中其他epitope之抗原或抗體實驗的方向進行開發,以期找到像HBV一樣好的markers且大量製造,就可不必仰賴進口且可更準確地檢測HCV的感染了。目前國內已選殖出台灣C型肝炎病毒的部分基因,相信不久的將來,C型肝炎將輕易被我們所診斷及預防。

Reference

1. Harold O. Conn Hepatology Elsewhere. Hepatology Feb. 1990.

2. Editorials. Lancet. June 16. 1990.
3. J.A. Garson..., Detection of hepatitis C viral sequences in blood donations by "nested" polymerase chain reaction and prediction of infectivity. Lancet. June 16. 1990.
4. J.J. Gray..., Differentiation between specific and nonspecific Hepatitis C antibodies in chronic liver disease. Lancet. March 10. 1990.
5. Tatsuo Miyamura..., Detection of antibody against antigen expressed by molecularly cloned Hepatitis C Virus cDNA. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. Feb. 1990.
6. C.L. van der Poel..., The Lancet. March 10. 1990. Infectivity of blood seropositive for Hepatitis C virus antibody.
7. M. Makris..., Hepatitis C antibody and chronic liver disease in Hemophilia. The Lancet. May 12. 1990.
8. J.S. Finlayson, ..., Anti-HCV Screening and plasma fractionation, the case against. The Lancet. May 26. 1990.
9. Bahman Habibi, ..., Screening for Hepatitis C virus Ab in plasma for fractionation. The Lancet. April 7. 1990.
10. Amy J. Weiner..., Detection of Hepatitis C viral sequences in non-A, non-B hepatitis. The Lancet. Jan 6. 1990.
11. Jordi Bruix, ..., Prevalence of antibodies to Hepatitis C Virus in Spanish patients with Hepatocellular Ca and hepatic cirrhosis. The Lancet. Oct 28, 1989.
12. M. Colombo..., Prevalence of antibodies to Hepatitis C virus in Italian Patients with Hepatocellular Carcinoma. The Lancet. Oct. 28. 1989.
13. Qui-Lim Choo, Georgfe Kuo, Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne Non-A, Non-B Viral Hepatitis genome. Science, April, 1989.
4. Editorials. The A to F of viral hepatitis. The Lancet, Nov 10, 1990

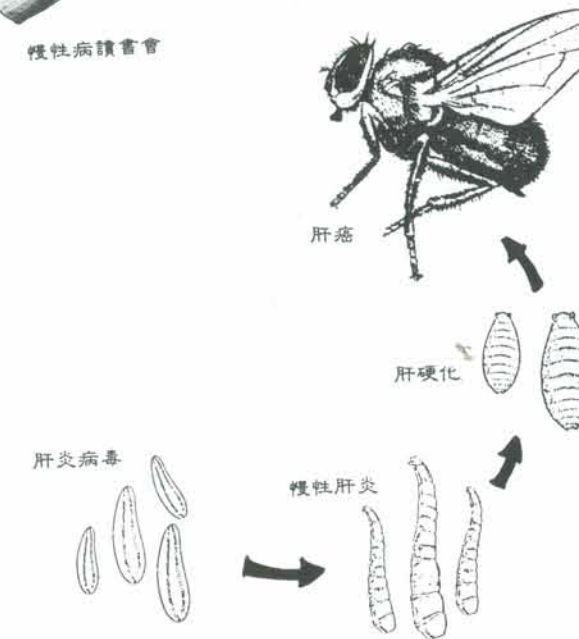
15. 民生報醫藥版:民國79年7月25日及11月29日

註:

1. 有很多原因會造成此項試驗的偽陽性及偽陰性。在偽陽性中最重要的是非特異性抗體的交叉反應(cross reaction of non-specific Ab);而在偽陰性中最重要的是:anti C100-3 Ab在感染HCV後可能長達6個月才出現,所以在6個月內可表現為此項試驗的偽陰性。
2. 其他可測HCV infection的方法還有Neutralization test (Abbot)及recombinant immunoblot assay (RIBA)。雖然可能比ortho ELISA準確,但因不方便,無法普及,故ortho ELISA仍是最重要的方法。



慢性肝病讀書會



性及偽陰性(註1)存在,但我們仍可由此推測在NANB中,C型肝炎是最主要的型式。而且在許多的報告中,酒精性肝硬化的病人,antiHCV Ab(+)的盛行率幾乎皆達六、七成,使一些學者懷疑C型肝炎病毒在酒精性肝硬化的形成中所扮演的角色;尤有甚者,在西班牙及義大利的報告中,Hepatocellular carcinoma (HCC)的病人,其anti HCV Ab陽性率也可高達70%。所以雖然C型肝炎的發生率僅約1%,但C型肝炎的重要性的確不容忽視。

但這項以ELISA測血清中Anti C100-3的試驗,因偽陽性及偽陰性的存在,仍不能像HBsAg對於B型肝炎那樣成為一個確實的指標(marker),也不能做為確定診斷的方法,就像AFP(α -fetoprotein)對於Hepatocellular Carcinoma,只能做為初步診斷及大眾篩檢的方法。雖有些學者提出對此試驗的修正或補救方法(如先以8mole/l urea來wash以去除低附著力且非特異性的抗體),但也似乎未能廣泛接受,因此另有些學者提倡使用PCR(polymerase chain reaction)來直接檢測病人血液中HCV的RNA存在,做為C型肝炎的診斷依據。但PCR到底是一項較複雜的技術,一方面因試劑昂貴而不易普及使用,不能做為大眾篩檢或捐血者篩檢的工具,一方面也不能像HBsAg、HBeAg用來診斷B型肝炎那麼方便,且不易避免污染,所以,依照台大臨床醫學研究所所長陳定信教授的說法,較有價值的發展方向不是使PCR普及化,而是去找到對C型肝炎的篩檢及診斷有效的serum marker。不過在新的marker被發現以前,ortho ELISA仍為最可靠的方法。(註2)

與肝細胞癌的關係

目前一般對肝炎與肝癌間關係的觀念是:急性肝炎本身並沒有導致肝癌的危險性(risk),

性。因此,雖然在亞非地區與肝癌的發生最有關連的還是B型肝炎,但就疾病本身的病程來說,罹患C型肝炎恐怕比患B型肝炎有高出很多的致癌危險。

另外,在歐美國家中,在流行病學的統計上與肝癌最有關係的是酒精性肝硬化。而在anti C100-3 Ab的ELISA test發展後,發現在這些酒精性肝硬化的病人中,如上所述有高達六、七成的比例是陽性的。因此,身居歐美國家肝癌主因的酒精性肝硬化的病因恐怕不是如以前所想只是酒精或其代謝物的作用而已,HCV很可能在其中也扮演著一個重要角色。

對於已患有肝癌的病人的血液測試,也發現有高達七成左右的病患是陽性的。這些現象,實在都非常值得更進一步去探究其真正的原因。

未來發展的方向及前景

至於antiHCV Ab對捐血者的篩檢是否應全面進行,因為false positive相當高,所以在各國報告中仍有所爭議。不過因為C型肝炎與肝癌的關係恐怕還會超過目前流行病學統計上的關連性,其真正的致癌危險性還在研究中,所以在肝癌及肝炎高發生率的台灣,衛生署及肝炎防治委員會還是認為應進行輸血全面篩檢,以期杜絕其傳播。Ortho ELISA所需要的試劑,國內並未自己發展,而代理進口的亞培公司對衛生署的開價是每劑二百元,衛生署又覺得太貴,後來決議當亞培肯降至50元一劑時才要進行篩檢。而另一方面,國內也在朝對HCV polypeptide中其他epitope之抗原或抗體實驗的方向進行開發,以期找到像HBV一樣好的markers且大量製造,就可不必仰賴進口且可更準確地檢測HCV的感染了。目前國內已選殖出台灣C型肝炎病毒的部分基因,相信不久的將來,C型肝炎將輕易被我們所診斷及預防。

- Editorials. Lancet. June 16. 1990.
- J.A. Garson..., Detection of hepatitis C viral sequences in blood donations by "nested" polymerase chain reaction and prediction of infectivity. Lancet. June 16. 1990.
- J.J. Gray..., Differentiation between specific and nonspecific Hepatitis C antibodies in chronic liver disease. Lancet. March 10. 1990.
- Tatsuo Miyamura..., Detection of antibody against antigen expressed by molecularly cloned Hepatitis C Virus cDNA. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. Feb. 1990.
- C.L. van der Poel..., The Lancet. March 10. 1990. Infectivity of blood seropositive for Hepatitis C virus antibody.
- M. Makris..., Hepatitis C antibody and chronic liver disease in Hemophilia. The Lancet. May 12. 1990.
- J.S. Finlayson, ..., Anti-HCV Screening and plasma fractionation, the case against. The Lancet. May 26. 1990.
- Bahman Habibi, ..., Screening for Hepatitis C virus Ab in plasma for fractionation. The Lancet. April 7. 1990.
- Amy J. Weiner..., Detection of Hepatitis C viral sequences in non-A, non-B hepatitis. The Lancet. Jan 6. 1990.
- Jordi Bruix, ..., Prevalence of antibodies to Hepatitis C Virus in Spanish patients with Hepatocellular Ca and hepatic cirrhosis. The Lancet. Oct 28. 1989.
- M. Colombo..., Prevalence of antibodies to Hepatitis C virus in Italian Patients with Hepatocellular Carcinoma. The Lancet. Oct. 28. 1989.
- Qui-Lim Choo, Georgfe Kuo, ... Isolation of a cDNA clone derived from a blood borne

15. 民生報醫藥版:民國79年7月25日及11月29日

註:

- 有很多原因會造成此項試驗的偽陽性及偽陰性。在偽陽性中最重要的是非特異性抗體的交叉反應(cross reaction of non-specific Ab);而在偽陰性中最重要的是:anti C100-3 Ab在感染HCV後可能長達6個月才出現,所以在此6個月內可表現為此項試驗的偽陰性。
- 其他可測HCV infection的方法還有Neutralization test (Abbot)及recombinant immunoblot assay (RIBA)。雖然可能比ortho ELISA準確,但因不方便,無法普及,故ortho ELISA仍是最重要的方法。



慢性肝病書會



肝癌

肝硬化

肝炎病毒

慢性肝炎