

惠 文 設 計 印 刷 TEL:02-23315866 FAX:02-23317018	99年	一校 <input checked="" type="checkbox"/> 二校 <input type="checkbox"/> 三校 <input type="checkbox"/> ()校 <input type="checkbox"/>	簽章：	#571
	3月	須再校對 <input type="checkbox"/>		
	23日	即可印刷 <input type="checkbox"/>		
		抽印本數量： 本		
	請仔細校對，印刷成品若有誤自行負責			

腎移植後B型肝炎的臨床處置

張智銘 王舒民 劉耀隆 黃秋錦

中國醫藥大學附設醫院腎臟科暨腎臟醫學中心

B型肝炎在台灣是普及率相當高的疾病，因此腎移植病患合併B型肝炎的問題在台灣較為常見。雖然隨著疫苗政策的推廣，B型肝炎罹患率已逐漸下降。但以現階段接受腎臟移植手術的病患群來說仍然是個重要的課題。由於使用長期抗排斥藥的結果，B型肝炎再活化引起的肝臟疾病，對於腎移植患者是個顯著的預後不良因子，甚至提高死亡的風險。而由於抗病毒藥物的使用，使得B型肝炎病患依舊有接受腎移植的機會。本篇主要闡述，藉由兩種預防策略來避免B型肝炎病毒的再活化，包括預防性策略(prophylactic)及先發制性策略(preemptive)。而透過移植術前的評估，術後病患的檢測，及比較各種抗病毒藥物的作用，可以選擇適當且經濟的方式達到有效控制B型肝炎的目標。

前言

在腎移植術後病患的照顧上，B型肝炎一直是一項非常重要的課題。根據疾病管制局的統計資料，在台灣地區，40歲以上的人約有80%為已感染B型肝炎[1]。在如此高的盛行率之下，同時患有B型肝炎及接受腎移植的病患比例便大為增加。由於長期接受抗排斥藥物的治療，腎移植病患的免疫力受到抑制，這使得B型肝炎病毒再活化(reactivation)的機會比一般人高。雖然，隨著B型肝炎疫苗的普及，B型肝炎盛行率也逐漸下降[1]，但不論是腎移植的受贈者(recipient)或是捐贈者(donor)患有B型肝炎，其預後及存活率都比未感染者差。在腎移植後病患的B型肝炎治療策略，主要是術前的檢測，及預防病毒再活化。檢測方面包括B

型肝炎表面抗原(HBsAg)，B型肝炎病毒DNA量(HBV DNA)，及B型肝炎e抗原(HBeAg)。而預防及治療的方面，則以抗病毒藥物的使用為主，目前有五種藥物：lamivudine，adefovir，entecavir，telbivudine，tenofovir。針對長期使用的效果及抗藥性發生機率，也有明顯的差別。本篇則是針對腎移植病患B型肝炎的流行病學、特性、臨床表現、診斷、預防及臨床處置做一些論述。

流行病學

台灣地區成人估計有250~300萬B型肝炎帶原者(帶原率約為15~20%)，而全世界估計20億人曾被感染，3億五千萬人終身帶原[1]。在高盛行率的地區，腎移植病患同時患有B型肝炎的比例也較高，約有10~15% [2]。

B型肝炎的盛行率目前是呈現下降的趨勢，主要是來自於疫苗的使用及各血液透析單位針對病毒傳播的嚴格控管。台灣地區於73年

通訊作者：黃秋錦 副院長
地址：台中市北區育德路2號
中國醫藥大學附設醫院 腎臟科
電話：(04) 22052121-2902
Email：cch@mail.cmuh.org.tw

7月起實施B型肝炎疫苗預防注射計畫，在此大規模疫苗接種之後，B型肝炎罹患率已逐年下降。

B型肝炎簡介

致病原為B型肝炎病毒，42 nm大之雙股去氧核糖核酸(DNA)病毒；由27 nm大小之核心(HBcAg)，外包一層脂蛋白外套，外套上包含有B型肝炎表面抗原(HBsAg)。於出生時感染者，90%發展為慢性帶原；1~5歲感染者，20~50%發展為慢性帶原；成年感染者僅1~10%發展為慢性帶原。

其傳染方式主要是藉由體液或血液，經生產、性行為、輸血、注射等途徑傳染，分為垂直傳染及水平傳染。前者指帶原的母親在生產前後將B型肝炎病毒傳染給新生兒，台灣的帶原者主要經由此途徑感染；後者則是含有病毒的血液或體液透過皮膚或黏膜進入體內而感

染。從出現第一個臨床症狀前數週到整個急性期，及慢性帶原期皆具有傳染性。

一般人感染後多無症狀。少部分的人會有全身無力、食慾不振、疲倦、黃疸、茶色尿、噁心、嘔吐。慢性帶原者常無症狀或僅出現容易疲累的情形，並容易形成肝硬化或肝癌。成人B型肝炎疾病自然史如圖1所示。

臨床表現及診斷

以過去的統計資料來說，腎移植病患合併B型肝炎會有較差的存活率[3]。而B型肝炎表面抗原(HBsAg)陽性，意味著較高的死亡率及移植失敗率(allograft loss)。在這些病患當中，以肝臟疾病的發生為其失敗的主因。但是，這些統計資料大部分來自於抗病毒藥物普及之前。而在目前抗病毒藥物的使用情形之下，雖然還沒有足夠的證據證實此類型病患的預後已獲得改善，但可以明顯地觀察到整體預後已經

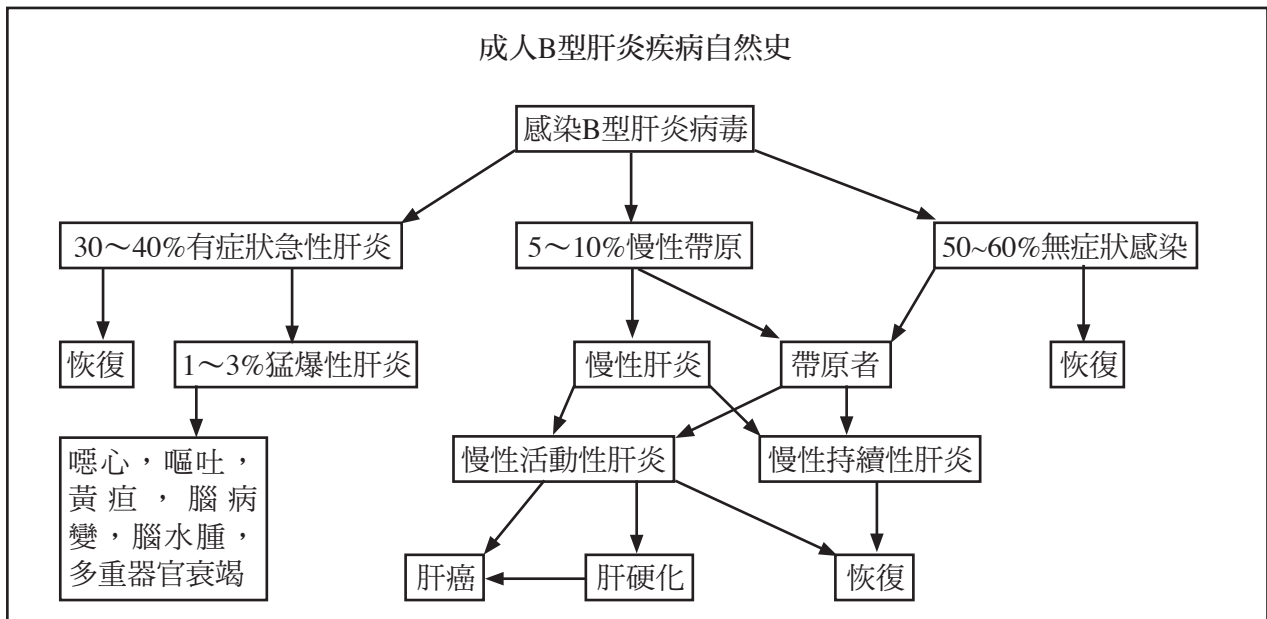


圖1. 本圖改編自台灣疾病管制局 全球資訊網

逐漸提升[4]。因此B型肝炎的病患依舊可以接受腎臟移植。

在診斷方面，主要是考量B型肝炎的再活化(reactivation)。較為常用的檢測項目為HBsAg、HBV DNA、及HBeAg。而在感染B型肝炎的腎移植病患，HBsAg通常呈現陽性，因此主要以HBV DNA及HBeAg為判斷的依據。意即在HBV DNA和HBeAg陽性的病患，會有死亡率增加的情形[5]。除此之外，捐贈者本身也具有重要的影響力。B型肝炎表面抗原陽性的捐贈者會使受贈者更容易感染B型肝炎[6]。

預防勝於治療

由於B型肝炎與腎移植病患的存活率息息相關，因此預防腎移植病人受到感染更顯重要。這可以藉由積極使用B型肝炎疫苗、減少透析病人的輸血、嚴格執行血液透析單位的隔離措施，及預防性抗病毒藥物的使用來達成此一目標。對於接種B型肝炎疫苗的病患，應每年追蹤Anti-HBs的濃度，確認病患是否還有足夠的免疫效力。

而針對即將接受腎移植的B型肝炎病患，則是以預防病毒的再活化為主。目前有兩種預防的策略分述如下：

一、預防性療法(prophylactic strategy)：

其策略是針對有B型肝炎再活化的高風險病患，於接受移植之前，或移植之後立即使用抗病毒的藥物。這樣的方式已經普遍使用於接受化學治療或骨髓移植的病患。但對於腎移植的病患，此作法的開立時機則有待商榷。例如：該常規使用在B型肝炎表面抗原(HBsAg)陽性的病患，或只需用在HBV DNA陽性的病患。其中高風險的界定目前尚未有定論。

除此之外，預防性抗病毒藥物的使用時間，也還未有足夠的資料來制定。有些專家依

經驗建議至少需維持使用於腎移植術後的1~2年。而之後隨著抗排斥藥物劑量的減少，針對某些術前HBV DNA或HBeAg陰性的患者，則可以考慮停止抗病毒藥物的使用。

二、先發制性療法(preemptive strategy)：

其策略的核心在於，腎移植術後較為密集且規律的追蹤HBV DNA titer。一旦HBV DNA從陰性轉為陽性，或是有濃度增加的情形，再開始使用抗病毒藥物。此一療法較為經濟，但受限於檢測的技術，並非適用於所有地區或病患。

上述兩種預防的策略，分別只有少數的研究顯示，對於預防病毒再活化確有其效果[7-10]。而針對兩種策略的效果孰優孰劣則缺乏足夠的資料可以評斷。儘管如此，有研究指出，無論是預防性療法(prophylactic)或先發制性療法(preemptive)，都優於在發現病人有肝失能(hepatic dysfunction)或肝指數(AST/ALT)上升後才開始使用抗病毒藥物[2,11]。

在兩種方式的選擇上，有幾項因素可供參考。首先是術前HBV DNA的檢測，由於HBV DNA陽性具有顯著提高再活化的風險，因此建議使用預防性策略。而DNA陰性則建議使用先發制性策略，此舉可減少因抗病毒藥物過度使用而造成的抗藥性。但採取先發制性策略，在術後一年的期間內，應至少每三個月追蹤HBV DNA，之後也需每半年追蹤一次。一旦HBV DNA由陰轉陽，或是濃度逐漸增加，則須開始使用抗病毒藥物。而換句話說，若病患或所在的區域院所無法做到定期HBV DNA的追蹤，則應直接採取預防性策略。

以腎移植的病患來說，由於長期使用抗排斥藥物，當B型肝炎再活化時，較常出現HBV DNA的異常，而此時aminotransferases可能尚未出現變化。因此就長期追蹤的檢測項目來

說，HBV DNA或肝生檢，會比ALT/AST更加適當。

抗病毒藥物

目前抗B型肝炎病毒藥物使用在腎移植病患的資料仍未齊全。而在其他器官移植的病患使用經驗來說，被核可使用的為干擾素，及下列五種藥物：lamivudine, adefovir, entecavir, telbivudine及tenofovir。分述如下：

一、interferon (干擾素)

干擾素對於服用抗排斥藥物的病患效果不佳，甚至可能造成急性排斥(acute allograft rejection) [12,13]，因此不建議使用於腎移植的病患。

二、lamivudine (干安能)：

有證據顯示，lamivudine對於腎移植合併B型肝炎的患者的確有其療效[14-16]。在一個184位病人的研究中顯示，服用lamivudine之後可以觀察到，HBV DNA清除的病患比例為91%，而HBeAg清除的比例為27%。雖然目前以lamivudine最為廣泛地被使用，但同時也發現lamivudine令人詬病的缺點，即是容易產生抗藥性[17]。上述的研究中顯示有18%的比例出現抗藥性，且抗藥性和使用時間有正相關性。另一個研究則顯示，使用lamivudine 24~69週，將近有60%的抗藥性產生[18,19]。

三、adefovir (干適能)：

針對腎移植的病患，adefovir使用的經驗及資料相對缺乏。有一個小型的研究指出針對已經產生肝安能(lamivudine)抗藥性的病患，在使用adefovir一年之後，仍然可以有效降低HBV DNA的濃度。但它同時也有腎臟毒性的缺點，可能導致腎功能下降，及腎小管的異

常。因此在腎功能異常的病患則需調整劑量，矛盾的是此舉將有可能使得抗病毒藥物的效果同時減弱。除此之外，即使adefovir可有效用於lamivudine resistant的病患，已有臨床試驗觀察到，在adefovir使用五年後仍有一定比例的抗藥性出現。

四、entecavir (貝樂克)

有一個小型的研究指出，針對lamivudine及adefovir抗藥性的病患，服用entecavir之後，有50%的病患，其血漿中HBV DNA濃度顯著下降[17]。除此之外，對於lamivudine及telbivudine都無效的病患，entecavir仍可展現其療效。除上述優異的表現之外，entecavir對於尚未服用lamivudine，也未有lamivudine抗藥性的病患來說，會有更佳的療效。因此對於即將開始接受抗病毒藥物的病患，entecavir有最佳的效果，及最低的抗藥性(使用五年約1%)。

五、telbivudine (喜必福)、tenofovir (泰諾福韋)

此兩種藥物在腎移植病患的使用資料相當不足。telbivudine和tenofovir兩藥與entecavir有類似的效價。而tenofovir及adefovir皆較常使用於lamivudine抗藥性的病患，並且採取與lamivudine合併使用的方式，而非替換掉lamivudine。

總結與建議

隨著B型肝炎疫苗的普及，本土B型肝炎的病患雖已逐漸減少，但腎移植合併有B型肝炎的病患仍佔有一定的比例。且B型肝炎的再活化和移植失敗及死亡息息相關，所幸抗病毒藥物的使用，B型肝炎並非腎移植的禁忌症。

術前的評估包括HBsAg、HBV DNA及HBeAg。而預防再活化的策略可分為預防性和先發制性，可依照術前檢測的結果、病患本身

的狀況及當地醫療院所的特性來做選擇。要採先發制性的預防策略，首重長期且規律監測病毒活化狀況，包括HBV DNA數量、HBeAg及肝生檢。

目前有五種經過認可的抗B型肝炎病毒藥物，其中以entecavir擁有較高的效價、最低的抗藥性及較低的腎毒性，因此建議當作起始治療時的藥物。而干擾素和急性排斥的產生有關，因此不建議使用。對於已產生lamivudine抗藥性的病患，則建議合併使用adefovir或tenofovir。

參考文獻

1. <http://www.cdc.gov.tw/> 台灣 疾病管制局全球資訊網
2. Han DJ, Kim TH, Park SK, et al: Results on preemptive or prophylactic treatment of lamivudine in HBsAg (+) renal allograft recipients: comparison with salvage treatment after hepatic dysfunction with HBV recurrence. *Transplantation* 2001; 71: 387.
3. Fabrizi F, Martin P, Dixit V, et al: HBsAg seropositive status and survival after renal transplantation: Meta-analysis of observational studies. *Am J Transplant* 2005; 5: 2913.
4. Green M, Avery RK, Preiksaitis J: Guidelines for the prevention and management of infectious complications of solid organ transplantation. *Am J Transplant* 2004; 4(Suppl 10): 51.
5. Fairley CK, Mijch A, Gust ID, et al: The increased risk of fatal liver disease in renal transplant patients who are hepatitis Be antigen and/or HBV DNA positive. *Transplantation* 1991; 52: 497.
6. Wachs ME, Amend WJ, Ascher NL, et al: *Transplantation* 1995; 59: 230.
7. Chan TM, Fang GX, Tang CS, et al: Preemptive lamivudine therapy based on HBV DNA level in HBsAg-positive kidney allograft recipients. *Hepatology* 2002; 36: 1246.
8. Perrillo R: Acute flares in chronic hepatitis B: the natural and unnatural history of an immunologically mediated liver disease. *Gastroenterology* 2001; 120: 1009.
9. Park SK, Yang WS, Lee YS, et al: Outcome of renal transplantation in hepatitis B surface antigen-positive patients after introduction of lamivudine. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 2222.
10. Lewandowska D, Durlík M, Kukula K, et al: Treatment of chronic hepatitis B with lamivudine in renal allograft recipients. *Transplant Proc* 2000; 32: 1369.
11. Filik L, Karakayali H, Moray G, et al: Lamivudine therapy in kidney allograft recipients who are seropositive for hepatitis B surface antigen. *Transplant Proc* 2006; 38: 496.
12. Rostaing L, Modesto A, Baron E, et al: Acute renal failure in kidney transplant patients treated with interferon alpha 2b for chronic hepatitis C. *Nephron* 1996; 74: 512.
13. Durlík M, Gaciong Z, Rowinska D, et al: Long-term results of treatment of chronic hepatitis B, C and D with interferon-alpha in renal allograft recipients. *Transpl Int* 1998; 11 Suppl 1: S135.
14. Rostaing L, Henry S, Cisterne J-M, et al: Efficacy and safety of lamivudine on replication of recurrent hepatitis B after cadaveric renal transplantation. *Transplantation* 1997; 64: 1624.
15. Chan TM, Wu PC, Li FK, et al: Treatment of fibrosing cholestatic hepatitis with lamivudine. *Gastroenterology* 1998; 115: 177.
16. Kletzmayr J, Watschinger B, Muller C, et al: Twelve months of lamivudine treatment for chronic hepatitis B virus infection in renal transplant recipients. *Transplantation* 2000; 70: 1404.
17. Chan TM, Tse KC, Tang CS, et al: Prospective study on lamivudine-resistant hepatitis B in renal allograft recipients. *Am J Transplant* 2004; 4: 1103.
18. Kamar N, Sandres-Saune K, Ribes D, et al: Effects of long-term lamivudine therapy in renal-transplant patients. *J Clin Virol* 2004; 31: 298.
19. Kamar N, Milioto O, Alric L, et al: Entecavir therapy for adefovir-resistant hepatitis B virus infection in kidney and liver allograft recipients. *Transplantation* 2008; 86: 611.