

# 台灣地區注射藥癮者間C型肝炎基因型之流行病學變化

李元民<sup>1</sup> 吳坤駿<sup>2</sup> 蔡坤霖<sup>3</sup>

聖保祿醫院 <sup>1</sup>臨床檢驗科 <sup>2</sup>胃腸肝膽科  
<sup>3</sup>中台醫護技術學院 醫學檢驗生物技術系

## 摘要

C型肝炎病毒 (HCV)和愛滋病毒(HIV-1)，兩者間有相似的病毒傳播途徑。先前的研究中顯示，台灣2004年到2005年間於愛滋病感染之注射藥癮者間爆發了愛滋病病毒株CRF07\_BC的感染疫情。CRF07\_BC病毒株首次發現於中國雲南和新疆的注射藥癮者，同時也藉著運毒路線散播到其他國家也傳到了台灣。藉由愛滋病毒CRF07\_BC病毒株感染途徑，台灣愛滋病感染之注射藥癮者間新基因亞型C型肝炎病毒於流行病學上也產生了很大的變化。研究顯示，目前C型肝炎病毒 1a, 3a和 6a基因亞型於注射藥癮者間佔有很高的比例。未來，臨床醫師及衛生防疫人員將面對及注意新基因亞型C型肝炎病毒株的散播及感染。

關鍵詞：C型肝炎病毒基因型 (Hepatitis C genotypes)  
注射藥癮者 (Intravenous drug users)

## 前言

C型肝炎病毒 (HCV) 是一正鏈的單鏈RNA病毒，其基因約為9,400核苷酸。C型肝炎病毒主要是藉由體液而感染他人，而感染後通常會發展成慢性肝炎，部分的人也會發展成肝硬化和肝細胞癌 (HCC)。

目前C型肝炎病毒株基因分型的標準方法是以適當的基因序列 (如core/E1或NS5B基因) 編碼藉以分型。從世界各地發現的不同C型肝炎病毒株進行分類，主要可分為6個主要基因型及和許多的亞型<sup>1</sup>。

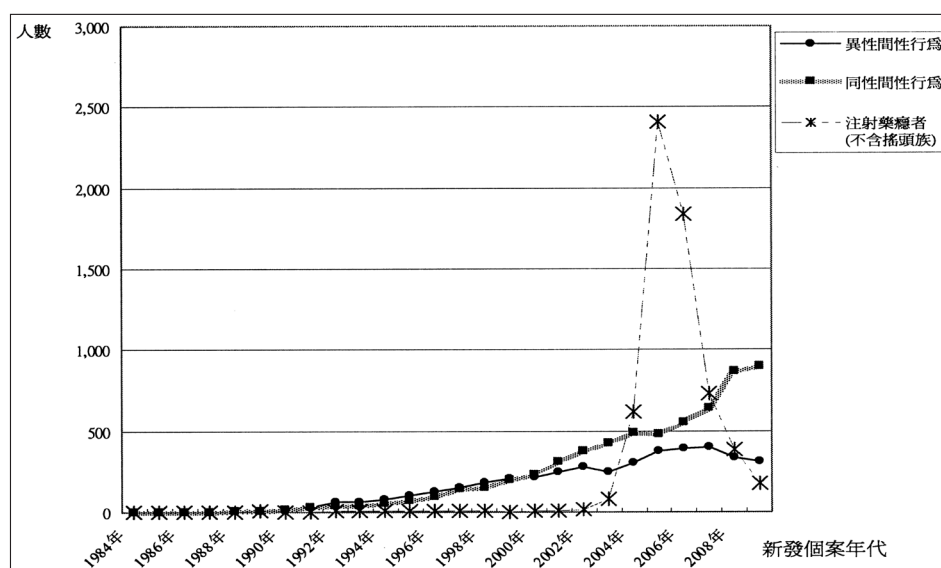
近幾年來從疾病管理局的愛滋病患統計分析中可發現從2002年起，台灣注射藥癮者感染HIV的人數有急遽增加的趨勢。在研究分析中也證實HIV\_07BC病毒株在注射藥癮者間流傳開來，而引起了疫情的爆發<sup>2</sup>。但由於台灣地區注

射藥癮者使用毒品行為是違法的，因此要找出注射藥癮者，以進行注射藥癮者感染愛滋病或相關的研究與治療是非常困難。因應愛滋病感染人數的增加，疾管局開始實施針頭交換計畫及美沙酮治療的煙毒減害計畫以控制注射藥癮者之愛滋病患的增加。

由於注射藥癮者通常屬經濟弱勢的族群，或是染上了毒癮後其經濟狀況也會受到影響。因此通常在實施藥物注射時會藉由針具或稀釋液共用行為，以取得針具中殘存的藥物。同時許多血液相關疾病也會藉此行為散播傳染，而造成公共衛生的一大隱憂。

## 台灣C型肝炎病毒流行病學

回顧近幾年來捐血中心的年報顯示，臺灣約有1~1.5%的捐血者，血液中具有C型肝炎病



圖一：台灣地區本國籍感染人類免疫缺乏病毒者危險因子統計表。

毒抗體，但在臺灣仍有些地區C型肝炎病毒抗體則有很高的盛行率，成人甚至有高達百分之十五以上者<sup>3</sup>。臺灣南部某些縣市：如高雄梓官、馬沙溝，以及嘉義部分鄉鎮人口中C型肝炎抗體陽性率 (Anti-HCV seropositive rate)曾高達40%以上。這些高流行地區的主要原因，可能是與早期鄉下地區醫療器械消毒不完全以及該地區盛行的打針文化有關<sup>4,5</sup>。但隨著時代的進步，拋棄式針具的使用和血液篩檢的進步，目前藉由輸血後感染C型肝炎病毒的風險已經大大的下降了。美國紅十字會於2003年之研究顯示，經由目前的血品篩檢方式後，藉由血品輸注而可能感染HCV的機率也下降到為1,935,000分之一<sup>6</sup>。針對台灣地區一般居民的C型肝炎病毒基因型研究顯示，HCV基因型主要以 subtype 1b 為主而 subtype 2a 次之，若以注射藥癮者為對象時其C型肝炎病毒基因型和一般區民相似並無顯著差異<sup>7</sup>。

### 愛滋病毒患者間危險因子的衝擊

根據疾病管制局的登錄資料觀察，2002年注射藥癮者佔 HIV-1 感染個案的1.7% (13/772)，2003佔 HIV-1 感染個案的 8.1% (70/862)，2004佔 HIV-1 感染個案的41.3% (628/1520)，2005佔 HIV-1 感染個案的72.4% (2461/3399)，到了2006

年才開始下降到 68.6% (2017/2974)，到了2009年下降至10.7% (177/1648)。取樣1984到2009年本國籍感染愛滋病毒之危險因子中同性戀性行爲、異性戀性行和注射藥癮者個案數變化，也可清楚觀察到從2002年起，台灣注射藥癮者感染 HIV 的人數有急遽增加的趨勢，然而經由疾病管制局一系列愛滋減害計畫及針具交換措施後，感染愛滋病毒的注射藥癮者人數才獲得控制 (圖一)。

不同的病毒基因型可能會在不同地區或不同的族群間流行著，因此病毒基因型可應用於疫情爆發之流行病學調查研究<sup>8</sup>。陳等人在北台灣、中台灣和南台灣3個看守所取樣151位從2003年到2004年新感染之愛滋病個案，研究中顯示注射藥癮者中96%感染HIV CRF07\_BC，4%感染HIV subtype B，以HIV病毒序列進行基因演化樹研究也顯示和大陸發現的HIV CRF07\_BC有叢集現象，顯示其有親緣關係<sup>9</sup>。這一波 HIV\_07BC病毒株於在注射藥癮者間引起的疫情的同時，藉由針具共用引起的其他血液感染疾病也藉此而散播開來。

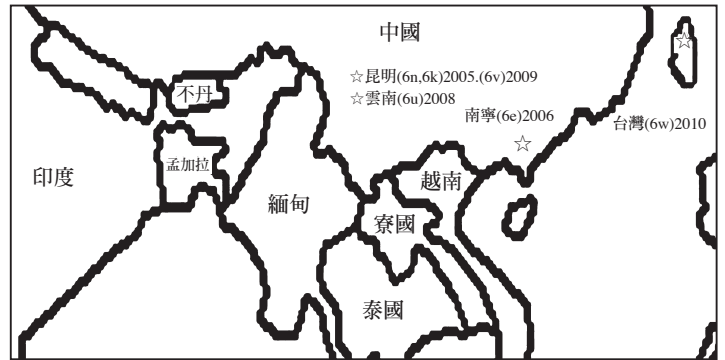
Tee 等，以東南亞地區 (含大陸、孟買、印度和台灣) 所發現的HIV CRF07\_BC和CRF08\_BC之基因序列以生物演化時鐘進行分析，根據結果推估CRF07\_BC和CRF08\_BC都有相同

的發源，其傳播情形為1970年印度的subtype C於1980年傳入雲南，而在雲南靜脈毒癮者間出現了BC的組合，而產生之CRF07\_BC和CRF08\_BC也依照運毒路線而散播出來。1990年演化出之CRF08\_BC分別於1995年散播到遼寧省和廣西省的百色市 (Baise city) (緊鄰運毒中心泰國金三角)，1997傳入廣西省賓陽縣 (Binyang county) 並於1996 to 1999 間於靜脈毒癮者間廣泛流傳並於1999年傳到廣西憑祥市 (Pingxiang) 靜脈毒癮者間。CRF07\_BC演化時間較慢約為1993年，但確有效率的以四條路線散播到新疆、遼寧、福建和廣東。而台灣的CRF07\_BC來源即是源至福建和廣東<sup>10,11</sup>。Beyrer等以病毒序列進行基因型分析，配合流行病學的調查也印證了相同的推估與的發現<sup>12</sup>。

## 注射藥癮者之C型肝炎病毒基因型變化

近來台灣地區感染愛滋病毒感染之注射藥癮者的研究顯示，C型肝炎病毒基因型在流行病學上有顯著的變化。劉等人從4家醫院收集到1993-2006間感染愛滋病毒之2750名個案，其中994位 (33%) 為注射藥癮者。經取樣分析了243位個案之C型肝炎病毒基因型，結果顯示 subtype 6a、3a、及1a的感染率明顯增加分別為23.5%、20.2%和29.2%，甚至發現了 subtype 6g (1.6%)和6k (2.9%)等亞型<sup>13</sup>。相較於吾等收集於2004-2005年間，來自北、中、南台灣6家監所，共591位愛滋病感染之注射藥癮者個案，研究顯示80%的個案感染的C型肝炎病毒株屬於單一型別，其中又以 subtype 1b (24%)最為常見，其次為 subtype 6a及 subtype 1a。而有12%的藥癮者感染二重亞型，甚至有2例個案證實感染三重亞型。藉由基因演化樹分析，也說明了3a、6a及6n等型別的菌株和中國大陸、泰國的病毒株具有親源性。另外，我們也試著針對2例特定個案進行病毒株全長序列分析，發現此兩例病毒株和中國廣東省的病毒株6r有89.4%至90.2%的同源性。因此，我們將此新發現的病毒株正式命名為 subtype 6w<sup>14</sup>。

隨著亞洲運毒路徑散播出了愛滋病毒的同



圖二：發現於注射藥癮之罕見C型肝炎亞型地理位置圖。注射藥癮間C型肝炎罕見亞型發現相關地理位置 (☆) 及文章發表年代。

時，也散播出其他血液感染疾病。研究顯示亞洲國家注射藥癮者的愛滋病毒基因型及C型肝炎基因型的散播途徑間，有許多關聯性存在。於中國南方之注射藥癮者，其感染之C型肝炎亞型和感染之愛滋病毒基因型有著相同感染來源，其主要經由泰國金三角以運毒路徑而傳入中國南方，因而在近幾年有許多發源於越南、泰國、緬甸的C型肝炎基因型及一些罕見的6亞型也逐漸的在中國南方的注射藥癮者中出現，如：6c、6k、6l、6n、6p、6q、6t、6u和6v等亞型，皆可能經由運毒路徑散播於中國雲南、四川、廣西、廣東和台灣而被發現<sup>15-18</sup>(圖二)。

## 治療

目前C型肝炎並無有效性的疫苗發展成功，所幸已有良好的治療方法，當利用長效型干擾素(Interferon)加上抗病毒用藥雷巴威林(Ribavirin)治療，有高達六成患者的C肝病毒可被消滅。而C型肝炎病毒基因型1病毒株於抗病毒干擾素治療時，反應較C型肝炎病毒基因型2或3C病毒株不具敏感性，而需要延長療程或更積極的治療<sup>19,20</sup>，因此病毒基因型鑑定成爲提供臨床使用干擾素治療的重要指標。

## 結論

肝癌是台灣常見的癌症，其主要的發生原因是B型肝炎及C型肝炎病毒的感染。但經由

1984年起政府機構對初生嬰兒實施B型肝炎的全面疫苗防制後，B型肝炎病毒的盛行率也降到0.7%，繼之而起的C型肝炎病毒問題，就是我們未來必須面對的。由於國內注射藥癮者可能藉由針具的共用、性行為及其他醫療器械的污染而造成罕見的C型肝炎病毒株散播，更可能對國內醫療體系造成更大的威脅。未來臨床醫師對病患感染之C型肝炎病毒株的基因型變化應特別注意。

## 參考文獻

1. Simmonds P, Bukh J, Combet C, et al. Consensus proposals for a unified system of nomenclature of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology* 2005; 42: 962-73.
2. Chen YM, Kuo SH. HIV-1 in Taiwan. *Lancet* 2007; 369: 623-5.
3. Chen CH, Yang PM, Huang GT, et al. Estimation of seroprevalence of hepatitis B virus and hepatitis C virus in Taiwan from a large-scale survey of free hepatitis screening participants. *J Formos Med Assoc* 2007; 106: 148-55.
4. Yu ML, Chuang WL, Chen SC, et al. Changing prevalence of hepatitis C virus genotypes: molecular epidemiology and clinical implications in the hepatitis C virus hyperendemic areas and a tertiary referral center in Taiwan. *J Med Virol* 2001; 65: 58-65.
5. Wu JS, Lu CF, Liu WT, et al. Prevalence of antibodies to hepatitis C virus (anti-HCV) in different populations in Taiwan. *Chinese J Microbiol and Immunol* 1991; 24: 55-60.
6. Pomper GJ, Wu Y, Snyder EL. Risks of transfusion-transmitted infections: 2003. *Curr Opin Hematol* 2003; 10: 412-8.
7. Yu ML, Chuang WL. Treatment of chronic hepatitis C in Asia: when East meets West. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24: 336-45.
8. Simmonds P. Viral heterogeneity of the hepatitis C virus. *J Hepatol* 1999; 31(Suppl 1): 54-60.
9. Chen YM, Lan YC, Lai SF, et al. HIV-1 CRF07\_BC infections, injecting drug users, Taiwan. *Emerg Infect Dis* 2006; 12: 703-5.
10. Tee KK, Pybus OG, Liao H, et al. Chronology of the HIV-1 CRF07\_BC expansion in East Asia. *AIDS* 2008; 22: 156-8.
11. Tee KK, Pybus OG, Li XJ, et al. Temporal and spatial dynamics of human immunodeficiency virus type 1 circulating recombinant forms 08\_BC and 07\_BC in Asia. *J Virol* 2008; 82: 9206-15.
12. Beyrer C, Razak MH, Lisam K, Chen J, Lui W, Yu XF. Overland heroin trafficking routes and HIV-1 spread in south and south-east Asia. *AIDS* 2000; 14: 75-83.
13. Liu JY, Lin HH, Liu YC, et al. Extremely high prevalence and genetic diversity of hepatitis C virus infection among HIV-infected injection drug users in Taiwan. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 1761-8.
14. Lee YM, Lin HJ, Chen YJ, et al. Molecular epidemiology of HCV genotypes among injection drug users in Taiwan: Full-length sequences of two new subtype 6w strains and a recombinant form\_2b6w. *J Med Virol* 2010; 82: 57-68.
15. Lu L, Nakano T, Li C, et al. Hepatitis C virus complete genome sequences identified from China representing subtypes 6k and 6n and a novel, as yet unassigned subtype within genotype 6. *J Gen Virol* 2006; 87: 629-34.
16. Lu L, Li C, Fu Y, et al. Complete genomes of hepatitis C virus (HCV) subtypes 6c, 6l, 6o, 6p and 6q: completion of a full panel of genomes for HCV genotype 6. *J Gen Virol* 2007; 88: 1519-25.
17. Xia X, Lu L, Tee KK, et al. The unique HCV genotype distribution and the discovery of a novel subtype 6u among IDUs co-infected with HIV-1 in Yunnan, China. *J Med Virol* 2008; 80: 1142-52.
18. Wang Y, Xia X, Li C, et al. A new HCV genotype 6 subtype designated 6v was confirmed with three complete genome sequences. *J Clin Virol* 2009; 44: 195-9.
19. Yamada G, Iino S, Okuno T, et al. Virological response in patients with hepatitis C virus genotype 1b and a high viral load: impact of peginterferon-alpha-2a plus ribavirin dose reductions and host-related factors. *Clin Drug Investig* 2008; 28: 9-16.
20. Takada A, Tsutsumi M, Okanoue T, et al. Distribution of the different subtypes of hepatitis C virus in Japan and the effects of interferon: a nationwide survey. *J Gastroenterol Hepatol* 1996; 11: 201-7.

# The Changing Epidemiology of Hepatitis C Virus Genotypes Among Injecting Drug Users In Taiwan

Yuan-Ming Lee<sup>1</sup>, Kueen-Jiunn Wu<sup>2</sup>, and Kueen-Lin Tsai<sup>3</sup>

*<sup>1</sup>Department of Clinical Laboratory, <sup>2</sup>Department of Gastroenterology, St. Paul's Hospital, Tao-Yuan, Taiwan;*

*<sup>3</sup>Department of Medical Laboratory Science and Biotechnology, School of Central Taiwan University of Science and Technology*

HCV is important as a co-infection in people infected with human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1), since both viruses share similar transmission routes. In previous studies, an HIV outbreak during which a recombinant form, (CRF) 07\_BC, was spread among intravenous drug users (IDUs) in Taiwan between 2004 and 2005 was reported. The CRF07\_BC infection strain was first found among intravenous drug users in Yunnan and Xinchiang, China. Simultaneously, these HCV genotypes may have been transmitted to Taiwan through the same route as that implicated for the transmission of HIV CRF07\_BC infection to Taiwan. In summary, the genotypes 1a, 3a, and 6a, as a result of the impact of IDUs behavior and their drug trafficking route. In the future, public health workers should be aware of the challenge of new subtypes HCV infection. ( J Intern Med Taiwan 2010; 21: 172-176 )