

# 丹梔逍遙散對於慢性 B 型肝炎的治療效果及 對拉美芙錠的助益之研究

## Therapeutic effects of Kami-Shoyo-San on chronic hepatitis B: used alone or in combination with Lamivudine

國立台灣大學

許 金 川

### 摘 要

本研究是在慢性 B 型肝炎可引起肝硬化、肝癌並死亡。在台灣其罹患率甚高，約佔一般人口的百分之十五到二十。雖然民國七十三年後台灣開始全面接種 B 型肝炎疫苗，因此降低了新生代的帶原率，但是對於已經帶原或已經是慢性 B 型肝炎者則沒有幫助。所以慢性 B 型肝炎的治療至今仍舊是非常重要的課題。現今被證實較有效的藥物是干擾素及拉美芙錠，但是兩者都有各自的缺點，效果也都還不完善。本研究的目的就是想探討拉美芙錠並用中藥（丹梔逍遙散）時是否可加強其效果或是降低其缺點。

本計畫至 89 年 12 月 15 日止，計收錄病人 45 人，其中 A 組（單獨中藥組）11 人，B 組（單獨西藥組）12 人，C 組（中藥加西藥組）11 人，D 組（安慰劑組）11 人。其中 A 組已完成三個月以上治療者四人，有一人 HBV DNA 轉陰性。且該患者肝功能業已降至正常。B 組已完成三個月以上治療者三人，HBV DNA 轉陰性者兩人，全組中有兩人肝功能降至正常。C 組完成三個月以上治療者三人，且全部 HBV DNA 都轉為陰性，而治療者中只要治療一個月以上，肝

功能檢查都能恢復正常。D 組完成三個月以上者有兩人，有一人 HBV DNA 變成陰性，全組中目前有三人肝功能正常。

此研究尚未有足夠的病例可供分析，但是初步看起來似乎中藥加西藥組(C 組)有最不錯的結果。希望這樣的治療能對慢性 B 型肝炎的病人有所幫助。

關鍵詞：慢性 B 型肝炎

National Taiwan University

Jin-Chuan Sheu

### Abstract

Chronic HBV infection may lead to cirrhosis, liver cancer and death. The prevalence in Taiwan is very high, ~ 15 % to 20 % in general population. Although nationwide vaccination program was launched in 1984, which reduced remarkably the carrier rate in new generation in Taiwan, this program was without help to those already suffering from this disease. Thus, it is still an important health issue in Taiwan how to effectively and safely treat patients with chronic hepatitis B. Currently, the most effective therapeutic drugs to chronic hepatitis B are Interferons and Lamivudine. Both drugs have their own drawbacks. Their efficacy is also still not satisfactory. The primary goals of this study are to investigate whether combinatory use of a Chinese herb (Kami-Shoyo San) may increase the efficacy or reduce the drawbacks of Lamivudine therapy.

During this year (2000), 45 patients were enrolled. These patients were randomly assigned to four groups. Eleven patients were included in group A (herb alone), 12 patients in group B (Lamivudine alone), 11 patients in group C (herb plus Lamivudine), and 11 patients in group D (placebo).

Among these patients, some have been treated for more than three months. The

results on these patients are summarized below. One out of 4 in group A, 2 out of 3 in group B, 3 out of 3 in group C, and 1 out of 2 in group D became HBV DNA negative and serum ALT normal. All the 11 patients in group C became ALT normal as long as the treatment was continued for more than 1 month.

Although at present there are not enough cases for analysis, current preliminary results highly suggested that combinatory therapy (Kami-Shoyo San plus Lamivudine) held the greatest promise for the effective treatment of chronic hepatitis B. We hope this novel combinatory therapy may contribute a lot to the treatment of chronic hepatitis B in the long run.

Keywords : chronic hepatitis B

## 壹、前言

慢性 B 型肝炎的治療在最近十年來有相當的進展。目前效果最好的是 Lamivudine , Lamivudine 已獲美國 FDA 通過,我國衛生署也已核准上市。每日口服 Lamivudine 100mg 連續一年有 41%~72%慢性 B 型肝炎患者之血清 ALT 值會恢復正常。但只有 16%~17%患者有血清 e 抗原陰轉,其副作用甚少,但抗藥性 B 型肝炎病毒產生率每年約為 16%~32% ,此則頗為棘手。

在台灣其實有不少人,轉向中醫求診,其療效如何最近也有一些報導,因此本研究重點乃將目前治療 B 型肝炎中最有效的西藥 Lamivudine ,再加上由中醫辨證分型取最多症狀的一些族群約略的與 B 型肝炎做統合。病患除了有對照組,以中藥治療及以西藥治療外,還多了一組同時使用中藥及西藥,除可比較中藥與西藥的療效外,還可藉此評估兩者共用是否有加乘的效果,並加以分析及討論。

## 貳、材料與方法

### 一、病人

年齡在 16 歲與 70 歲之間,性別不拘,血清 B 型肝炎表面抗原陽性反應達

6 個月以上，肝功能在正常值 2 倍與 10 倍之間。願填寫同意書的病人皆可參加，且 HBV DNA 要陽性。其他如懷疑有肝癌，血清 HCV Ab 陽性，有肝性腦病變，食道靜脈瘤出血、腹水或六個月內曾接受過肝炎治療（如干擾素，Lamivudine 等），使用免疫調節劑等，T-Bil > 2.5 mg/dl，PT 延長 3 秒以上，alb < 3.5g/dl，ANA >1:160 以上，Creatinine 高於正常上限兩倍以上，有其他重大疾病者（如惡性腫瘤，嚴重心肺疾病，不易控制的糖尿病、酗酒……）或已懷孕婦女或進行其他物之臨床試驗者均排除在外。總計在這期間共收錄 45 位病人，男性 32 人，女性 13 人。

## 二、研究設計與步驟

病人共分四組，A 組服用丹梔逍遙散（一次 4g，一天三次），B 組服用 Lamivudine（一天 100 mg），C 組服用丹梔逍遙散加 Lamivudine（用法同 A、B 組，但需相隔半小時），D 組服用澱粉（一次一粒，一天三次）。治療時間為十二個月。病人定期回門診追蹤檢查肝功能，病毒標記，及 HBV DNA。

## 三、療效評估

以 HBV DNA 定量及肝功能指標做為療效參考，並追蹤 B 型肝炎抗原抗體。另外加測 CBC 做為有無副作用的參考。試驗期間並記錄藥物不良反應及不良事件。

## 參、結果

本計劃至 89 年 12 月 15 日止，記收錄病人 45 人，其中 A 組（中藥組）11 人，B 組（西藥組）12 人，C 組（中藥加西藥組）11 人，D 組（安慰劑組）11 人。

病人的 Demographic data 請詳見表一。但中醫辨證分型因無法完全符合，故期中報告時則已修正不納入 Inclusion criteria。計畫原訂收案 120 人，但至 12 月份時收案人數尚不足，希望在接下來的兩個月內收齊。

A 組已完成三個月以上治療者四人，有一人 HBV DNA 轉陰性。且該患者肝功能業已降至正常。

B 組已完成三個月以上治療者三人，HBV DNA 轉陰性者兩人，全組中有兩人肝功能降至正常。

C 組完成三個月以上治療者三人，且全部 HBV DNA 都是陰性，而治療者中只要治療一個月以上，肝功能都降到正常。

D 組完成三個月以上者有兩人，有一人 HBV DNA 變成陰性，全組中目前有三人肝功能正常。

## 肆、討論

本計劃 A 組病人為使用丹梔逍遙散病人，目前治療人數雖不多，但以現在看來，效果似乎不如預期，至於是本身藥物對 B 型肝炎無太大療效或未完全照中醫的辨症分型將在最後會有分析。

至於 B 組病人，有部分病人（ $2/3$ ）HBV DNA 在治療三個月後，已經降至正常，但肝功能仍還有一些是不正常的，因此結果如何，必須等結案才見分曉。

在 C 組部分，是本研究中最好的，不僅肝功能全部都已恢復正常，且 HBV DNA 也都轉為陰性，期待最後真能有好成果。

D 組病人中也有 1 位病人（ $1/2$ ）HBV DNA 在治療後出現 $<0.5\text{pg/ml}$ 的情形，肝功能也正常，至於原因可能得後續追蹤及最後結案再判斷。

## 伍、結論及建議

因目前研究尚未完成，且所有病人都還未進行到二分之一，因此無法太早論斷，但目前為止，以中藥加西藥治療效果似乎不錯，不僅肝功能降至正常，且 HBV DNA 追蹤結果也都變成陰性，因此以中藥加西藥是否真的能提昇療效是我們所期待的。

本計畫已執行一年，進度上已有落後，但是初步成果仍令人鼓舞。盼望 貴委員會能繼續提供協助以利計畫的執行。

## 陸、參考文獻

1. Lai CL, Chien RN, Leung NWY, et al. A one-year trial of lamivudine for chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 1998; 339: 61-68.
2. Tipples GA, Ma MM, Fischer KP, et al. Mutation in HBV RNA-dependent DNA polymerase confers resistance to lamivudine in vivo. *Hepatology* 1996; 24: 714-717.
3. Dienstag JL, Schiff ER, Wright TL, et al. Lamivudine as initial treatment for chronic hepatitis B in the United States. *N Engl J Med* 1999;341:1256-1263
4. Chien RN, Liaw YF, Arkins M. Pretherapy alanine transaminase level as a determinant for hepatitis B e antigen seroconversion during lamivudine therapy in patients with chronic hepatitis B. Asian Hepatitis Lamivudine Trial Group. *Hepatology* 1999;30:770-774
5. 東漢張仲景著 金匱要略 清吳謙等編醫宗金鑑 卷二十二金匱要略注 p.688-689 立得出版社
6. 明薛己著薛氏醫案 P201 (北京) 中國醫藥出版社 1997
7. 陳明豐中西醫結合治療慢性 B 型肝炎一九九九年國際中醫藥學術研討會會序及論文集 p.39-45
8. 李純青等以加小柴胡及干擾素治療慢性 C 型肝炎之臨床療效評估一九九九年國際中醫藥學術研討會會序及論文集 p.109-116
9. 危北海主編中醫脾胃學說 p368-378 北京出版社 1993

表一 治療個案的資料表

組別	編號	HBV DNA pg/ml	檢驗日期	GPT	HbeAg/HBeAb
A	01	87.08.02=1040.708(+) 89.11.14=735.583(+)	89.08.16 89.09.13 89.10.04 89.11.02 89.12.06 90.01.03 90.01.31 90.02.26	 94 99 104 116 66 75 73	(+)/(-)
A	03	89.09.11=4955.622(+) 90.02.15=173.682(+)	89.09.19 89.10.24 89.11.21 89.12.19 90.01.16 90.02.13	 40 51 60 76 162	(-)/
A	04	89.09.11=701.670(+) 89.12.30=15.302(+)	89.09.19 89.10.17 89.11.14 90.12.12 90.01.09 90.02.06	 120 113 84 43 30	(-)/
A	05	89.07.05=606.971(+) 89.11.27=0.537(+)	89.07.11 89.08.22 89.09.19 89.11.16 89.12.13 90.01.10 90.02.12	 37 36 26 50 27 22	(+)/(-)
A	08	89.12.08=5899.85(+)	89.12.13 90.01.10 90.02.07	 75 29	(+)/

組別	編號	HBV DNA pg/ml	檢驗日期	GPT	HbeAg/HBeAb
A	09	89.11.01=4409.237(+) 90.02.15=3588.894(+)	89.11.06 89.12.04 90.01.02 90.01.31 90.02.28	69 60 75 82	(+)/
A	10	89.07.05=703.137(+) 89.10.20=609.407(+)	89.05.01 89.08.08 89.09.06 89.10.05 89.11.08 89.12.05 90.01.03 90.02.06	51 65 85 53 47 54 48	(+)/(-)
A	11	89.11.01=1262.222(+) 90.03.06=128.858(+)	89.11.13 89.12.04 90.01.08 90.02.05	285 156 167	(+)/
A	13	89.07.05=16.897(+) 89.11.01=<0.5(-)	89.07.25 89.08.22 89.09.18 89.10.16 89.11.13 89.12.04 90.01.08 90.02.05	39 12 33 29 29 29 35	(-)/(-)
A	14	89.11.01=466.217(+) 90.02.15=657.873(+)	89.11.08 89.12.06 90.01.03 90.01.31 90.02.28	151 37 70 124	(+)/
A	16	89.11.24=3139.04(+)	89.11.17 89.11.20	136	(+)/



組別	編號	HBV DNA pg/ml	檢驗日期	GPT	HbeAg/HBeAb
			90.01.12 90.02.09	59 52	
B	21	89.07.05=>6000(+) 89.10.20=32.730(+)	89.07.12 89.08.09 89.09.05 89.10.04 89.11.06 89.12.06 90.01.03 90.02.05	118 133 113 70 54 72 74	(+)/(-)
B	23	89.07.05=631.803(+) 89.10.20=<0.5(-)	89.06.12 89.08.09 89.09.06 89.10.04 89.11.08 89.12.06 90.01.03 90.01.31 90.02.28	115 34 35 23 21 24 29 23	(+)/(-)
B	24	89.08.02=5240.06(+) 90.03.06=0.547(+)	89.11.22 89.12.20 90.01.17 90.02.14	75 51 38	(+)/
B	25	89.09.11=426.587(+) 90.03.06=<0.5(-)	89.07.27 89.10.18 89.11.14 89.12.14 90.01.10 90.02.06	39 32 22 18 17	(-)/
B	27	89.11.01=0.896(+) 90.03.06=9.410(+)	89.11.08 89.12.12 90.01.09 90.02.06	26 79 135	(-)/

組別	編號	HBV DNA pg/ml	檢驗日期	GPT	HbeAg/HBeAb
B	28	89.08.02=3763.741(+) 89.12.08=25.211(+)	89.08.30 89.09.27 89.10.25 89.11.22 89.12.10 90.01.17 90.02.14	68 61 47 38 44 40	(+)/(-)
B	29	89.10.20=41.878(+) 90.02.15=56.207(+)	89.11.15 89.12.13 90.01.03 90.01.31 90.02.28	45 37 200 36	(-)/
B	32	89.11.01=699.114(+) 90.02.15=24.346(+)	89.11.08 89.12.06 90.01.03 90.01.31 90.02.28	87 28 30 19	(+)/
B	33	89.07.05=7.827(+0 89.11.01=<0.5(-)	89.07.26 89.08.22 89.09.20 89.10.18 89.11.15 89.12.13 90.01.10 90.02.07	30 30 35 27 30 25 18	(-)/(-)
B	34	89.11.01=61.231(+) 90.02.15=47.692(+)	89.11.07 89.12.05 90.01.02 90.01.31 90.02.27	108 113 113 107	(-)/
B	35	89.07.05=>6000(+) 89.10.20=<0.5(-)	89.07.11 89.08.08	68	(+)/(-)

組別	編號	HBV DNA pg/ml	檢驗日期	GPT	HbeAg/HBeAb
		90.03.06=<0.5(-)	89.09.05 89.10.04 89.10.31 89.11.28 89.12.26 90.01.22 90.02.21	20 24 19 27 25 24 21	
B	37	89.10.23=19.868(+)	89.10.23 89.12.22 90.01.19 90.02.16	318 47 54 44	(+)/(-)
C	41	89.07.05=2.121(+) 89.11.14=<0.5(-)	89.08.09 89.09.06 89.10.04 89.11.08 89.12.06 90.01.03 90.01.31 90.02.28	27 27 38 25 30 30 59 24	(+)/
C	42	89.07.09=260(+) 90.03.06=<0.5(-)	89.11.14 89.12.12 90.01.09 90.02.06	51 51 41	(-)/
C	43	89.08.02=721.847(+) 89.11.4=<0.5(-)	89.08.09 89.09.06 89.10.04 89.11.08 89.12.06 89.01.03 90.01.31 90.02.28	34 33 27 20 19 19 14	(+)/(-)
C	44	89.07.05=2.291(+) 89.10.20=0.5(-)	89.07.17 89.08.07	108	(-)/(-)

組別	編號	HBV DNA pg/ml	檢驗日期	GPT	HbeAg/HBeAb
		90.03.06=<0.5(-)	89.09.06 89.10.04 89.11.02 89.11.29 89.12.27 90.01.15 90.02.19	96 56 39 31 23 27 21	
C	47	89.07.05=32.126(+) 89.11.01=<0.5(-)	89.07.26 89.08.24 89.09.20 89.10.18 89.11.15 89.12.13 90.01.10 90.02.07	68 48 25 22 20 19 21	(+)/(-)
C	50	89.11.01=53.550(+) 90.03.06=<0.5(-)	89.11.13 89.12.12 90.01.09 90.02.07	71 84 18	(+)/
C	51	89.11.01=2697.526(+) 90.02.15=30.443(+)	89.11.06 89.12.04 90.01.02 90.01.31 90.02.28	360 202 42 37	/(+)
C	52	89.07.05=1982.723(+) 89.10.20=<0.5(-) 90.03.06=<0.5(-)	89.07.11 89.08.09 89.09.06 89.10.04 89.11.02 89.11.29 89.12.26 90.01.22 90.02.21	19 13 19 14 13 11 11 10	(+)/(-)

組別	編號	HBV DNA pg/ml	檢驗日期	GPT	HbeAg/HBeAb
C	53	89.11.01=>6000(+) 90.02.15=34.466(+)	89.11.06 89.12.04 90.01.02 90.01.31 90.02.28	328 313 54 25	(+)/
C	58	89.11.03=2398.374(+)	89.10.27 89.10.31 89.12.22 90.01.19 90.02.26	158  187 170 47	(+)/
C	59	89.11.17=37.083	89.11.04 89.11.06 90.01.05 90.02.02. 90.03.02	119  69 56 54	(+)/
D	63	89.07.05=1643.980(+) 89.10.20=601.501(+) 90.03.06=788.150(+)	89.05.02 89.08.08 89.09.05 89.10.03 89.10.31 89.11.28 89.12.26 90.01.22 90.02.20	227 242 163 99 60 43 61 140	(+)/(-)
D	64	89.08.02=>6000(+) 90.03.06=384.478(+)	89.11.21 89.12.20 90.01.17 90.02.14	107 103 87	(-)/
D	65	89.07.05=33.116(+) 89.11.01<0.5(-)	89.07.19 89.08.16 89.09.13 89.10.18	21 19 17	(+)/(-)

組別	編號	HBV DNA pg/ml	檢驗日期	GPT	HbeAg/HBeAb
			89.11.16 89.12.10 90.01.18 90.02.14	15 17 19 16	
D	68	89.09.11=0.511(+) 89.12.30=<0.5(-)	89.09.25 89.10.23 89.11.20 89.12.12 90.01.08 90.02.05	 32 34 32 29 32	(-)/
D	69	89.10.02=7.220(+) 90.02.15=12.804(+)	89.10.18 89.11.15 89.12.13 90.01.10 90.02.07	 46 31 34 38	(+)/
D	71	89.10.20=842(+) 90.03.06=245.838(+)	89.11.15 89.12.13 90.01.09 90.02.12	 174 167 108	(-)/
D	73	89.07.05=201.650(+) 89.10.20=128.817(+) 90.03.06=<0.5(-)	89.05.08 89.08.16 89.09.13 89.10.02 89.11.06 89.12.04 90.01.02 90.01.31 90.02.26	 84 95 78 78 111 159 239 168	(+)(-)
D	74	89.08.02=1.795(+)	89.09.05 89.10.04 89.10.31	15 27 20	
D	75	89.11.01=13.088(+)	89.11.07		(-)/(+)

組別	編號	HBV DNA pg/ml	檢驗日期	GPT	HbeAg/HBeAb
		90.02.15=38.842(+)	89.12.05 90.01.02 90.01.31 90.02.28	117 92 93 79	
D	77	89.07.05=1782.155(+) 89.11.27=17.572(+)	89.06.19 89.08.22 89.09.19 89.10.16 89.11.13 89.12.04 90.01.08 90.02.05	 83 71 86 74 102 157 122	(+)/(-)
D	78	89.11.07=2.42(+)	89.06.26 89.11.25 90.01.05 90.02.02 90.03.02	 252 24 24 25	(-)/