

病毒性肝炎合併脂肪肝： 雙重肝病的交互影響與挑戰

黃上秦^{1,2,3,4} 高嘉宏^{2,3,4}

¹ 國立台灣大學醫學院附設醫院北護分院 胃腸肝膽內科

² 國立台灣大學醫學院附設醫院 內科部胃腸肝膽科

³ 國立台灣大學醫學院附設醫院 肝炎研究中心

⁴ 國立台灣大學醫學院 臨床醫學研究所

摘要

慢性B型及C型肝炎病毒感染是我國當前慢性肝病的主要成因，而脂肪肝病的盛行率亦逐步上升，因此病毒性肝炎合併脂肪肝是常見臨床情境。脂肪肝對於這兩種病毒性肝炎，存在截然不同之影響。脂肪肝可能會抑制B肝病毒活性，加速人體肅清病毒表面抗原，甚至減少B肝患者發生肝硬化及肝癌的風險，與此同時，脂肪肝伴隨的代謝異常卻會增加肝硬化及肝癌風險；而C肝病毒感染則會促進脂肪肝病形成，而後者又會對前者病程造成不良影響。本綜論將深入探討病毒性肝炎與脂肪肝的交互作用，以期能採取最佳臨床策略應對此一挑戰。

關鍵字：慢性B型肝炎 (chronic hepatitis B, CHB)
慢性C型肝炎 (chronic hepatitis C, CHC)
脂肪肝病 (steatotic liver disease, SLD)
代謝異常 (metabolic dysfunction)
代謝症候群 (metabolic syndrome)
肝癌 (hepatocellular carcinoma, HCC)

前言

慢性肝病會導致肝硬化及肝癌形成，而肝癌高居我國十大癌症死因第二位。目前台灣最主要的慢性肝病成因，包含B型肝炎病毒感染以及C型肝炎病毒感染，此外脂肪肝病的盛行率亦逐年上升，約影響三分之一的國人。因此，病毒性肝炎病人同時合併脂肪肝是常見的

臨床情境，而這兩種疾病之間存在錯縱複雜的交互影響。本綜論將針對脂肪肝病新定義，以及其對於病毒性肝炎之影響進行深入探討與總結，以期能提供臨床建議，改善慢性肝病患者長期預後。

脂肪肝病新定義

脂肪肝 (fatty liver) 此一概念最早於 1836

年由Addison所提出¹，專指肝細胞中有異常之脂肪油滴堆積，又稱脂肪變性(fatty degeneration)。後經一百多年醫學演進，至1980年代，非酒精性脂肪肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)及非酒精性脂肪肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)之概念開始被使用，用以包含並非由酒精攝取所導致之脂肪肝病^{2,3}。此疾病診斷需要排除病患有過量酒精攝取、使用會導致肝脂肪變性之藥物，或同時存在其他慢性肝病之病人。往後四十年間，非酒精性脂肪肝病被廣泛應用於臨床與研究領域。然而，學界亦存在對於此定義之疑慮，最主要論點集中在其命名及定義不夠精確，提出應改以疾病本質，也就是代謝性異常(metabolic dysfunction)作為核心，但並未達成有效共識⁴。

直至2020年，具有變革性的新定義一代謝

異常脂肪肝病(metabolic dysfunction-associated fatty liver disease, MAFLD)一由Eslam等學者以專家共識的形式正式提出⁵。一改過去非酒精性脂肪肝病需要排除諸多情況，此新定義並無排除條件，改以正向要件(positive criteria)，只需要符合以下兩個條件即可確立診斷，包含(1)存在脂肪肝(hepatic steatosis)：透過病理、影像、或是生物指標診斷皆可，(2)存在代謝異常(metabolic dysfunctions)：包含糖尿病、體重過重，或是其他代謝危險因子至少兩項(表一)。

此新定義有兩大明顯的優勢：不需要排除酒精、藥物攝取或是其他慢性肝病，使得臨床使用更容易且廣泛，例如病毒性肝炎病人亦適用；更側重疾病的本質，也就是系統性的代謝異常。此新定義提出後，世界各地皆有使用真實世界病人資料比較新舊定義差異之研究，大

表一：脂肪肝病新定義之比較(MAFLD及MASLD)

中文名稱	代謝異常脂肪肝病	
英文名稱	Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease (MAFLD) ⁵	Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) ⁷
提出年度	2020	2023
必備條件一	存在脂肪肝	
必備條件二 (右側至少一項)	1. 糖尿病 2. 體重過重(亞洲人 BMI $\geq 23 \text{ kg/m}^2$) 3. 兩項或以上代謝危險因子，包含： (1) 糖尿病前期 (2) 腰圍過寬 (3) 血壓 $\geq 130/85 \text{ mmHg}$ 或正在接受藥物治療 (4) 三酸甘油酯 $\geq 150 \text{ mg/dl}$ 或正在接受藥物治療 (5) 高密度膽固醇過低(男性 $< 40 \text{ mg/dl}$ ，女性 $< 50 \text{ mg/dl}$)，或正在接受藥物治療 (6) High-sensitivity CRP 數值 $> 2 \text{ mg/L}$ (7) 胰島素抵抗指數(HOMA-IR) ≥ 2.5	1. 糖尿病 或 空腹血糖 $\geq 100 \text{ mg/dL}$ 或兩小時飯後血糖 $\geq 140 \text{ mg/dL}$ 或糖化血色素(HbA1c) $\geq 5.7\%$ 或正在接受藥物治療 2. 體重過重(亞洲人 BMI $\geq 23 \text{ kg/m}^2$) 或腰圍過寬 3. 血壓 $\geq 130/85 \text{ mmHg}$ 或正在接受藥物治療 4. 三酸甘油酯 $\geq 150 \text{ mg/dl}$ 或正在接受藥物治療 5. 高密度膽固醇過低(男性 $< 40 \text{ mg/dl}$ ，女性 $< 50 \text{ mg/dl}$)，或正在接受藥物治療
排除條件	無	有以下情況，歸類為其他種類之脂肪肝病： 1. 平均每日酒精攝取量大於 20g(女性)或 30g(男性) 2. 藥物導致之脂肪肝 3. 相關單基因疾病(如威爾森氏症) 4. 其他會導致脂肪肝之疾病(如慢性C型肝炎)

多支持新定義之使用。例如本團隊利用台大醫院十餘年間經病理切片診斷之脂肪肝資料庫，證實新定義 (MAFLD) 比舊定義 (NAFLD)，更能涵蓋肝臟疾病嚴重程度較高之病人⁶。至2023年，美國肝臟醫學會 (AASLD) 與歐洲肝臟醫學會 (EASL) 聯合提出另一概念相似的定義——代謝異常脂肪肝病 (metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, MASLD)⁷。與 MAFLD 僅有一字之差，MASLD 一樣是使用 (1) 脂肪肝，加上 (2) 代謝異常來確立診斷（表一）。此定義與 MAFLD 主要不同在於：改掉英文單字“fatty”潛在的污名化爭議（然而中文世界不存在此問題⁸）；簡化代謝異常的項目；增設了一些排除條件，把慢性 C 肝、酒精性肝病等會導致脂肪肝的肝病獨立出來；新增代謝異常與中度酒精使用兩種情境重疊的診斷 (MetALD)⁷。兩種新定義 (MAFLD 與 MASLD) 應以何者為正統，目前學界尚未形成共識，有鑑於其兩大診斷要件（脂肪肝與代謝異常）本質上概念相近，因此無論採用何者定義，不影響探討此疾病與病毒性肝炎之交互影響，後文將以代謝異常脂肪肝病 (MAFLD/MASLD) 稱呼之。

脂肪肝病的雙面鏡：與 B 肝病毒錯綜複雜的關係

本國是慢性 B 型肝炎 (chronic hepatitis B, CHB) 盛行地區，而在 B 肝病人族群中，脂肪肝病的盛行率日益上升，根據近年發表的統合分析，已超過三成 B 肝病人同時合併脂肪肝^{9,10}。有鑑於此，清楚了解代謝異常脂肪肝病對於 B 肝病人的影響是迫在眉睫的臨床議題，有助於訂定個別化的臨床處置策略。為了更詳盡探討其影響影響，我們依疾病定義，將其拆為脂肪肝及代謝異常，分開探討其效應。

肝脂肪抑制 B 肝病毒活性

依據目前已發表之臨床研究，肝脂肪與 B 型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 的病毒存在相反之關係。一份來自南韓研究團隊的世代研究顯示，慢性 B 肝感染者相較於未感染者，其

新發生脂肪肝病的機會下降了 17%¹¹。反之，如果慢性 B 型肝炎病人合併有脂肪肝的話，其病毒活性也會下降。例如依據香港大學在 B 肝病人的橫斷研究顯示，脂肪肝病人相比於無脂肪肝者，血清病毒量 (HBV DNA) 顯著較低，且隨著脂肪肝嚴重程度上升，病毒量隨之下降¹²。相同團隊亦在另一納入 330 名 B 肝病人的研究中發現，脂肪肝病人相較無脂肪肝者，三年期間發生 B 肝病毒表面抗原肅清 (HBsAg seroclearance) 的機會顯著較高¹³。本團隊基於台大醫院資料的研究有相同發現，在 4084 名長期追蹤的 B 肝病人中，合併脂肪肝病者有顯著較高的 B 肝表面抗原肅清機會，且存在劑量依存效應 (dose-dependent effect)，甚至後續發生保護性抗體陽轉 (HBsAg seroconversion) 的機率亦較高¹⁴。其他來自國際團隊共同合作之研究亦得出脂肪肝會促進 B 肝表面抗原肅清之結論^{15,16}。相較於以上明確之臨床觀察結果，此現象的背後機轉，目前尚不明朗。在小鼠實驗中，由飲食所誘發之脂肪肝確實會抑制 B 肝病毒之複製¹⁷。而另一細胞實驗則顯示，脂肪肝可能是透過未知機轉誘發肝細胞內質網壓力 (endoplasmic reticulum stress, ER stress)，進而阻止病毒從細胞釋出¹⁸。然而脂肪肝抑制 B 肝病毒活性的確切機轉，仍有待更進一步的基礎研究去證實。

肝脂肪可能減少 B 肝病人罹患肝硬化及肝癌風險

脂肪肝病在一般族群中，是已知的肝硬化及肝癌危險因子；然而，其對於 B 肝病人發生肝硬化和肝癌的影響，卻存在很大的爭議（表二）¹⁹。有些研究顯示，脂肪肝病或脂肪肝炎 (steatohepatitis) 會增加此族群的肝硬化及肝癌風險²⁰⁻²⁴；然而亦有不少研究顯示，脂肪肝會減少 B 肝病人此類不良預後的機會^{15,16,25-30}。在我國一份納入 2903 名男性 B 肝病人的前瞻性世代研究中，脂肪肝會減少 76% 的肝癌風險²⁵。分別在香港和南韓利用肝纖維化掃描 (FibroScan) 定量肝脂肪的兩個世代研究中，皆顯示較高的肝脂肪比例與較低的肝癌風險相關^{26,27}。在另

表二：探討脂肪肝病對於慢性 B 肝病人罹患肝癌風險影響之研究（節選近年發表）

作者	研究納入族群	脂肪肝診斷方式	是否將脂肪肝與其他代謝異常因子獨立分析或校正	結論
Lee 等 ⁷⁰	回溯性納入 321 名接受肝臟切片之 B 肝患者	病理組織學	是	脂肪肝會增加肝癌風險，但若校正其他代謝異常因子後，以上影響會消失
Oh 等 ²⁷	回溯性納入 1823 名服用口服抗病毒藥物之 B 肝患者	肝臟纖維化掃描 (FibroScan)	是	在肝臟硬度超過 10 kPa 之患者，脂肪肝是肝癌的保護因子
Mak 等 ²⁶	前瞻性納入 2403 名 B 肝患者	肝臟纖維化掃描 (FibroScan)	否	脂肪肝是肝癌的保護因子
Li 等 ¹⁵	回溯性納入 6786 名 B 肝患者	超音波、電腦斷層	是	在接受抗病毒藥物的患者中，脂肪肝是肝癌的保護因子
Yun 等 ²³	回溯性納入南韓健保資料庫中 197346 名 B 肝患者	脂肪肝間接指標 (Fatty Liver Index)	否	代謝異常脂肪肝病 (MAFLD) 是肝癌的危險因子
van Kleef 等 ²¹	回溯性納入 1076 名接受肝臟切片之 B 肝患者	病理組織學	否	代謝異常脂肪肝病 (MAFLD) 是肝癌的危險因子，但在合併 MAFLD 患者中，脂肪肝炎 (steatohepatitis) 本身不會增加風險。
Hsueh 等 ²⁸	前瞻性納入 2385 名男性 B 肝患者	超音波	是	脂肪肝是肝癌的保護因子
Huang 等 ²⁹	回溯性納入 10546 名未接受口服抗病毒藥物之 B 肝患者	超音波	是	脂肪肝是肝癌的保護因子
Wong 等 ¹⁶	以個別病患資料統合分析 (individual patient data meta-analysis) 之方式納入 10301 名 B 肝患者	超音波、電腦斷層、核磁共振掃描、肝臟纖維化掃描 (FibroScan)、病理組織學	是	脂肪肝是肝癌的保護因子
Lee 等 ²⁴	前瞻性納入 336866 名健檢受檢者，其中包含 50379 名 B 肝患者	超音波	否	在曾經接受抗病毒藥物之 B 肝患者中，代謝異常脂肪肝病 (MASLD) 是肝癌的危險因子

外兩份本團隊納入台大醫院一萬餘名 B 肝病人的世代研究中，肝脂肪是肝癌的獨立保護因子²⁹，也會減少五年內發生肝硬化及其併發症的機會³⁰。近期發表的一份個別病患資料統合分析 (individual patient data meta-analysis) 亦支持以上結果¹⁶。由此可見，不同研究得到了相反的結果（表二），推測可能的原因有如下兩點。

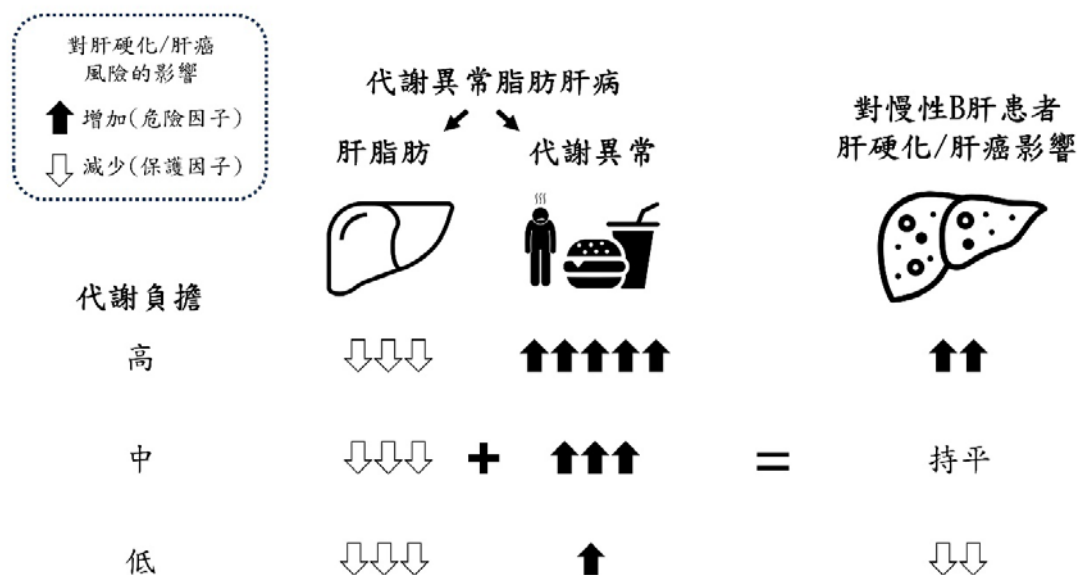
第一，不同研究納入的 B 肝病人存在很大的異質性，診斷脂肪肝的方法也會影響納入患者疾病的嚴重程度，例如基於肝臟切片作為診斷標準的研究，勢必比以常規超音波診斷的研究，納入更高疾病嚴重度的患者（必須具備某些臨床適應症，此類病人才會接受切片），導致潛在的選擇偏誤 (selection bias)³¹。根據一份統合

分析的次族群分析結果，經切片診斷的脂肪肝會增加 B 肝病人的肝癌風險，但經影像學（如超音波）診斷的患者則沒有此現象³²，此發現支持以上推論。第二，代謝異常脂肪肝病包含兩個要素，除了肝脂肪，另一個就是代謝異常（如糖尿病或肥胖等），而後者是已經證實的不良預後危險因子。即使都有脂肪肝病，不同的病人可能存在不同嚴重程度的代謝異常 (various metabolic burden)，這也會導致前述肝脂肪的保護力被不同程度地抵銷，使得最終效應不一樣（圖一）^{33,34}。因此代謝異常是此類患者重要臨床議題，將於次段落接續討論。

系統性的代謝異常是 B 肝患者不良預後因子

脂肪肝通常伴隨著系統性的代謝異常 (metabolic dysfunctions)，如糖尿病、體重過重、高血壓等。如同其對於普通族群的影響，此類代謝異常疾病已在諸多文獻中證實是 B 肝病人的不良預後危險因子^{29,30,35-42}，當中又以糖尿病的危害最甚⁴³。依據近年一份前瞻性世代研究，除了發現糖尿病會惡化慢性 B 肝病人肝纖維化以及肝癌風險，血糖相關指標，如糖尿病患病時間長短、糖化血色素的數值以及控制

達標的時間比例等，皆會影響預後⁴²。此外，在一份基於南韓健保資料庫之世代研究，以及本團隊的兩份世代研究中，依據 B 肝病人存在的代謝異常數量所計算出的代謝負擔 (metabolic burden)，與肝硬化和肝癌風險有正相關，且存在累加的效應^{29,30,41}。在這些代謝異常中，以糖尿病影響最大，而體重過重以及高血壓，亦會增加不良肝臟事件風險^{29,30}。在另一份基於接受肝臟切片之 B 肝患者的跨國世代研究中，亦同樣發現高血壓、糖尿病、血脂異常、體重過重會增加不良肝臟事件風險，而同時罹患多重代謝異常疾病的病人，有最高的風險⁴⁴。然而，值得注意的是，在大部分的研究中，血脂異常似乎不會增加肝臟相關不良風險，甚至在多數研究中顯示其可能為肝癌的保護因子^{45,46}，雖然因果關係以及其機轉未明。控制膽固醇之 Statin 類藥物，在有些研究中被認為有可能有潛在減少肝癌風險的效應，然而依據一份大型研究之結果，若校正總膽固醇數值後，Statins 的保護力就會消失，因此真正與較低肝癌風險相關的可能是血脂異常⁴⁵。除了對肝臟的影響之外，代謝異常也會增加心血管疾病以及癌症死亡⁴⁷。綜合以上所述，雖然脂肪肝與代謝異常高度相關，但兩者對於慢性 B 肝病人預後的影



圖一：代謝異常脂肪肝病對於慢性 B 肝存在複雜影響，使得預後大相逕庭。對 B 肝族群的肝硬化 / 肝癌風險來說，肝脂肪是保護因子，代謝異常是危險因子，因此不同程度的代謝負擔 (metabolic burden) 會導致兩者合起來後的效應不同。

響並不相同。從全人醫療的觀點出發，臨床醫師應積極監測以及治療 B 肝病人的代謝異常疾病，以改善其預後。

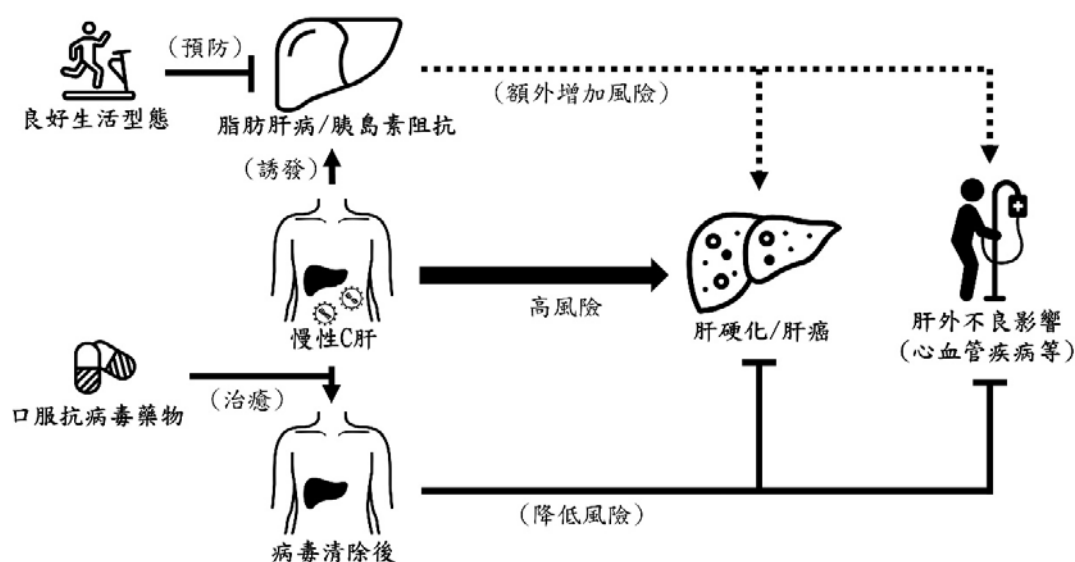
相生的危害：脂肪肝病與慢性 C 肝

慢性 C 型肝炎 (chronic hepatitis C, CHC) 是本國肝硬化及肝癌另一個主要原因，然隨著近年全基因型口服直接抗病毒藥物 (direct-acting antiviral agents, DAAs) 問世，由於治療成功率極高，感染者已迅速減少⁴⁸。不同於慢性 B 肝與脂肪肝的相反關係，慢性 C 肝會誘發脂肪肝產生，而脂肪肝病本身又會對慢性 C 肝病人預後造成不良影響 (圖二)。以下將分別討論之。

慢性 C 肝誘發脂肪肝及胰島素阻抗

在 C 型肝炎諸多肝外表現 (extrahepatic manifestations) 中，胰島素阻抗是重要的系統性影響之一，而其正也是脂肪肝病的核心元素⁴⁹。C 型肝炎病毒感染會直接導致肝細胞出現脂肪堆積現象⁵⁰，而病毒經藥物治療肅清後，脂肪肝的程度也會隨之改善^{51,52}。在近期一份台灣的多中心前瞻性研究中，C 肝病人合併代謝異常脂肪肝病的盛行率高達 45%，而經口服抗病毒藥物治療成功後，盛行率下降

到 36%；進一步的分析發現，若在治療前就合併有糖尿病之患者，在消除病毒之後，其脂肪肝較不容易消失⁵²。除了脂肪肝，C 肝族群中亦觀察到有較高的代謝症候群 (metabolic syndrome) 比例，經抗病毒藥物治療成功後，胰島素阻抗程度亦呈現下降趨勢^{53,54}。值得注意的是，C 肝病毒對於血脂肪的影響卻不一樣；慢性 C 肝會使得血中高密度及低密度膽固醇濃度下降，而病毒經成功治療後，膽固醇濃度會上升⁵⁵⁻⁵⁷。血脂異常與心血管疾病息息相關，慢性 C 肝已知會增加罹患心血管疾病的風險，而經過口服抗病毒藥物治療成功後，無論是短期的頸動脈粥狀硬化程度，或是長期的缺血性腦中風及缺血性心臟病風險，都呈現明顯改善的趨勢⁵⁸⁻⁶⁰。因此即使消除 C 肝會導致膽固醇濃度上升，以心血管預後角度來看，依舊存在明顯好處。相同地，在治療前腎功能不佳的病人，C 肝治療成功後亦觀察到腎功能進步⁶¹。C 肝病毒影響宿主肝臟脂肪堆積的確切原因，依現有證據，是多重機轉的共同效應，包含 Akt/SREBP 路徑、PPAR-alpha 路徑、粒線體功能改變等⁵²。有鑑於慢性 C 肝感染以及其治療完成會改變脂肪肝及代謝異常程度，而此兩者又對患者預後存在顯著影響，因此病人在 C 肝治療



圖二：代謝異常脂肪肝病與慢性 C 肝會相互影響，導致感染者不良預後。慢性 C 肝會誘發脂肪肝形成，而脂肪肝病會進一步增加肝癌和肝硬化的風險。經口服抗病毒藥物治療成功後，可以減少脂肪肝盛行率，以及降低不良預後的風險。

前後應考慮監測這些代謝指標。

脂肪肝及代謝異常惡化慢性 C 肝患者預後

諸多文獻證據皆一致地發現，C 肝患者的脂肪肝以及伴隨的代謝異常因子，如同在一般族群一樣，會對長期預後造成不良的影響⁶²⁻⁶⁵。在一份納入 515 名完成抗病毒藥物治療的 C 肝病人世代研究中，有脂肪肝相比於無脂肪肝患者，在後續追蹤過程中出現肝癌或是全因死亡的機會高達 7.5 倍⁶³。而在代謝異常因子中，糖尿病的不良影響最甚。在一份納入 565 名慢性 C 肝合併肝硬化病人之世代研究中，抗病毒藥物治療成功後，糖尿病會增加 2.5 倍新發生肝癌，以及 4.1 倍肝癌復發的風險⁶⁴。相同的，在另一份大型世代研究中亦發現，糖尿病會增加 C 肝完治後的肝硬化、肝失代償 (decompensation)、肝癌以及死亡的風險⁶⁵。在一份納入 2055 位患者的多中心世代研究中，肥胖被證實會增加大約 2.5 倍 C 肝治療完成後發生肝癌的機會⁶⁶。近期一份台灣多中心世代研究，納入 1598 名接受口服抗病毒藥物治療成功之 C 肝患者，分析後續發生肝癌之危險因子。研究結果顯示，有代謝異常脂肪肝病的病人，其新發肝癌之風險大約翻倍；進一步用中介分析 (mediation analysis) 去探究代謝異常脂肪肝病的診斷要件和肝癌之關係，發現代謝異常（包含糖尿病、高血壓、血脂異常、體重過重、腰圍過寬）是透過脂肪肝作為中介因子 (mediator)，而促成肝癌的發生；相反地，脂肪肝並不是透過代謝異常作為中介因子進而導致肝癌形成；在多變項分析中，脂肪肝的對肝癌風險的影響也明顯大於其他代謝異常因子⁶⁷。綜合以上證據，代謝異常脂肪肝病對於慢性 C 肝的影響，不像對慢性 B 肝一樣錯綜複雜，而是接近其對於普通族群的影響，因此積極追蹤並且校正脂肪肝，控制血糖以及其他代謝異常因子，是改善病患預後的關鍵。

臨床照護建議

有鑑於病毒性肝炎合併脂肪肝在臨床實務

上的高盛行率，針對慢性 B 肝以及 C 肝病人的初次評估與後續追蹤中，脂肪肝和代謝異常因子應列入定期監測的項目，以利於風險分級。此外，無論單從肝病、抑或全人醫療角度出發，臨床醫師都應積極協助病人認知其代謝異常狀況，並且共同擬定積極校正之治療策略，預防疾病進展。在 B 肝族群中，雖然單純的脂肪肝可能與較低的肝硬化和肝癌風險相關，然而脂肪肝往往共伴其他有害的代謝因子，不僅會抵消掉脂肪肝可能的保護力，脂肪肝本身以及這些代謝因子亦會增加心血管疾病和肝外癌症的機會，因此仍應積極處置。另一方面，針對病毒性肝炎合併脂肪肝，醫療院所應建立跨團隊共同照護流程，包含納入肝膽腸胃科和新陳代謝科醫師、個案管理師、營養師等，以期有效協助病人控制脂肪肝和代謝異常，最終改善長期預後。

當今挑戰與未來展望

歸功於國家推行三十餘年的新生兒全面施打 B 肝疫苗政策，以及近年極高治療成功率的口服抗 C 肝藥物問世，現今慢性病毒性肝炎的盛行率逐年下降；然而這不代表我們已滿足於當前的防治成果，相反地，隨著代謝異常脂肪肝病在此類患者中逐漸普遍，新的挑戰相應而生。對於慢性 B 肝族群，雖然諸多證據已顯示脂肪肝和代謝異常對於病人預後有顯著影響，但它們依舊不是此族群常規會被篩檢及監測的項目，在眾多常用的風險指標分數 (risk scores) 中，脂肪肝甚至沒有被選入。此外，我們需要進一步了解脂肪肝抑制 B 肝病毒的確切機轉，才能建立最適當的臨床對策。針對慢性 C 肝族群，依照目前準則，經治療成功肅清病毒者，若無肝纖維化則不需要定期追蹤。然而，此類病人若合併代謝異常脂肪肝病，其將來發生肝硬化及肝癌的風險依舊不容忽視，若僅以纖維化程度為單一指標判斷追蹤與否，其適切性有待釐清。

為了因應代謝異常脂肪肝病所帶來的挑戰，我們需要更多的研究證據以及學界共識。基礎研究部分，脂肪肝與 B 肝病毒的交互作用

機轉應被釐清，因為這可能提供將來研發 B 肝治癒藥物的潛在標的。臨床部分，在病毒性肝炎病人中，由於已有明確資料顯示代謝負擔 (metabolic burden) 對於不良預後的風險加成效應，應考慮將其列為常規評估和追蹤指標，並且以此做為風險分級 (risk stratification) 以及追蹤頻率的依據之一^{68,69}。此外，從國家政策、各別院所，乃至病人端，都需要有對代謝異常脂肪肝病的全面認識以及應對策略，才能扭轉其持續上升的盛行率與危害。

結語

脂肪肝病的概念已提出近兩百年，而在近五年內，國際學界對疾病定義的重大變革，象徵著我們對抗脂肪肝病的進程，即將進入下一個篇章。由於代謝異常脂肪肝病對病毒性肝炎的自然病程有顯著影響，臨床醫師應對其投入更多重視，期許經過前述努力，我們可以共同打造沒有肝病的美麗島。

參考文獻

- Addison T. Observations on fatty degeneration of the liver. *Guys Hosp Rep* 1836;1:485.
- Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* 1980;55(7):434-8.
- Schaffner F, Thaler H. Nonalcoholic fatty liver disease. *Prog Liver Dis* 1986;8:283-98.
- Fouad Y, Waked I, Bollipo S, Goma A, Ajlouni Y, Attia D. What's in a name? Renaming 'NAFLD' to 'MAFLD'. *Liver Int* 2020;40:1254-1261.
- Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J Hepatol* 2020;73(1):202-9.
- Huang SC, Su HJ, Kao JH, et al. Clinical and Histologic Features of Patients with Biopsy-Proven Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease. *Gut Liver* 2021;15(3):451-8.
- Rinella ME, Lazarus JV, Ratzliff V, et al. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Hepatology* 2023;78(6):1966-86.
- Miao L, Ye S, Zheng MH; Global Chinese Fatty Liver Collaborative, Global Obesity Collaborative. "Fatty" or "steatotic": Position statement from a linguistic perspective by the Chinese-speaking community. *J Hepatol* 2025;82(2):e102-4.
- Zheng Q, Zou B, Wu Y, et al. Systematic review with meta-analysis: prevalence of hepatic steatosis, fibrosis and associated factors in chronic hepatitis B. *Aliment Pharmacol Ther* 2021;54(9):1100-9.
- Jiang D, Chen C, Liu X, et al. Concurrence and impact of hepatic steatosis on chronic hepatitis B patients: a systematic review and meta-analysis. *Ann Transl Med* 2021;9(23):1718.
- Joo EJ, Chang Y, Yeom JS, Ryu S. Hepatitis B virus infection and decreased risk of nonalcoholic fatty liver disease: A cohort study. *Hepatology* 2017;65(3):828-35.
- Hui RWH, Seto WK, Cheung KS, et al. Inverse relationship between hepatic steatosis and hepatitis B viremia: Results of a large case-control study. *J Viral Hepat* 2018;25(1):97-104.
- Mak LY, Hui RW, Fung J, et al. Diverse effects of hepatic steatosis on fibrosis progression and functional cure in virologically quiescent chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2020;73(4):800-6.
- Huang SC, Su TH, Tseng TC, et al. Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease Facilitates Hepatitis B Surface Antigen Seroclearance and Seroconversion. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2024;22(3):581-90.
- Li J, Yang HI, Yeh ML, et al. Association Between Fatty Liver and Cirrhosis, Hepatocellular Carcinoma, and Hepatitis B Surface Antigen Seroclearance in Chronic Hepatitis B. *J Infect Dis* 2021;224(2):294-302.
- Wong YJ, Nguyen VH, Yang HI, et al. Impact of fatty liver on long-term outcomes in chronic hepatitis B: a systematic review and matched analysis of individual patient data meta-analysis. *Clin Mol Hepatol* 2023;29(3):705-20.
- Hu D, Wang H, Wang H, et al. Non-alcoholic hepatic steatosis attenuates hepatitis B virus replication in an HBV-immunocompetent mouse model. *Hepatol Int* 2018;12(5):438-46.
- Liu Q, Mu M, Chen H, et al. Hepatocyte steatosis inhibits hepatitis B virus secretion via induction of endoplasmic reticulum stress. *Mol Cell Biochem* 2022;477(11):2481-91.
- Huang SC, Kao JH. Letter: hepatic steatosis and fibrosis in chronic hepatitis B-the chicken-and-egg conundrum. *Aliment Pharmacol Ther* 2022;55(1):143-4.
- Seto WK, Hui RWH, Mak LY, et al. Association Between Hepatic Steatosis, Measured by Controlled Attenuation Parameter, and Fibrosis Burden in Chronic Hepatitis B. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018;16(4):575-83.
- van Kleef LA, Choi HSJ, Brouwer WP, et al. Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease increases risk of adverse outcomes in patients with chronic hepatitis B. *JHEP Rep* 2021;3(5):100350.
- Choi HSJ, Brouwer WP, Zanjir WMR, et al. Nonalcoholic Steatohepatitis Is Associated With Liver-Related Outcomes and All-Cause Mortality in Chronic Hepatitis B. *Hepatology* 2020;71(2):539-48.
- Yun B, Ahn SH, Oh J, et al. Effect of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease on liver cancer risk in a population with chronic hepatitis B virus infection: A nationwide study. *Hepatol Res* 2022;52(12):975-84.
- Lee MH, Chen YT, Huang YH, Yoon JH, Kim BK. Chronic Viral Hepatitis B and C Outweigh MASLD in the Associated Risk of Cirrhosis and HCC. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2024;22(6):1275-85.
- Yu MW, Shih WL, Lin CL, et al. Body-mass index and progression of hepatitis B: a population-based cohort study in

- men. *J Clin Oncol* 2008;26(34):5576-82.
26. Mak LY, Hui RW, Fung J, et al. Reduced hepatic steatosis is associated with higher risk of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B infection. *Hepatol Int* 2021;15(4):901-11.
27. Oh JH, Lee HW, Sinn DH, et al. Controlled attenuation parameter value and the risk of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B patients under antiviral therapy. *Hepatol Int* 2021;15(4):892-900.
28. Hsueh RC, Wu WJ, Lin CL, et al. Impact of PNPLA3 p.I148M and Hepatic Steatosis on Long-Term Outcomes for Hepatocellular Carcinoma and HBsAg Seroclearance in Chronic Hepatitis B. *J Hepatocell Carcinoma* 2022;9:301-13.
29. Huang SC, Su TH, Tseng TC, et al. Distinct effects of hepatic steatosis and metabolic dysfunction on the risk of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B. *Hepatol Int* 2023;17(5):1139-49.
30. Huang SC, Su TH, Tseng TC, et al. Pre-existing and new-onset metabolic dysfunctions increase cirrhosis and its complication risks in chronic hepatitis B. *Am J Gastroenterol* 2024.
31. Huang SC, Su TH, Kao JH. Response to the letter of HEPI-D-24-00252. *Hepatol Int* 2024;18(4):1340-1.
32. Mao X, Cheung KS, Peng C, et al. Steatosis, HBV-related HCC, cirrhosis, and HBsAg seroclearance: A systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2023;77(5):1735-45.
33. Huang SC, Liu CJ, Kao JH. Impact of metabolic disorders on chronic hepatitis B. *Clin Liver Dis (Hoboken)* 2024;23(1):e0130.
34. Huang SC, Su TH, Kao JH. Reply. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2024;22(9):1957.
35. Huang YW, Wang TC, Lin SC, et al. Increased risk of cirrhosis and its decompensation in chronic hepatitis B patients with newly diagnosed diabetes: a nationwide cohort study. *Clin Infect Dis* 2013;57(12):1695-702.
36. Wong GL, Chan HL, Yu Z, et al. Coincidental metabolic syndrome increases the risk of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis B—a prospective cohort study with paired transient elastography examinations. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39(8):883-93.
37. Fu SC, Huang YW, Wang TC, Hu JT, Chen DS, Yang SS. Increased risk of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B patients with new onset diabetes: a nationwide cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;41(11):1200-9.
38. Hsiang JC, Gane EJ, Bai WW, Gerred SJ. Type 2 diabetes: a risk factor for liver mortality and complications in hepatitis B cirrhosis patients. *J Gastroenterol Hepatol* 2015;30(3):591-9.
39. Hsu YC, Yip TC, Ho HJ, et al. Development of a scoring system to predict hepatocellular carcinoma in Asians on antivirals for chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2018;69(2):278-85.
40. Kim K, Choi S, Park SM. Association of fasting serum glucose level and type 2 diabetes with hepatocellular carcinoma in men with chronic hepatitis B infection: A large cohort study. *Eur J Cancer* 2018;102:103-13.
41. Lee YB, Moon H, Lee JH, et al. Association of Metabolic Risk Factors With Risks of Cancer and All-Cause Mortality in Patients With Chronic Hepatitis B. *Hepatology* 2021;73(6):2266-77.
42. Mak LY, Hui RW, Lee CH, et al. Glycemic burden and the risk of adverse hepatic outcomes in patients with chronic hepatitis B with type 2 diabetes. *Hepatology* 2023;77(2):606-18.
43. Huang SC, Kao JH. The interplay between chronic hepatitis B and diabetes mellitus: A narrative and concise review. *Kaohsiung J Med Sci* 2024;40(1):6-10.
44. Patmore LA, Katwaroe WK, van der Spek D, et al. Association Between the Presence of Metabolic Comorbidities and Liver-Related Events in Patients With Chronic Hepatitis B. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2023;21(12):3089-96.
45. Yi SW, Kim SH, Han KJ, Yi JJ, Ohrr H. Higher cholesterol levels, not statin use, are associated with a lower risk of hepatocellular carcinoma. *Br J Cancer* 2020;122(5):630-3.
46. Shin HS, Jun BG, Yi SW. Impact of diabetes, obesity, and dyslipidemia on the risk of hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver diseases. *Clin Mol Hepatol* 2022;28(4):773-89.
47. Chan KE, Ng CH, Fu CE, et al. The Spectrum and Impact of Metabolic Dysfunction in MAFLD: A Longitudinal Cohort Analysis of 32,683 Overweight and Obese Individuals. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2023;21(10):2560-9.
48. Huang SC, Kao JH. Strategies for hepatitis C virus treatment failure. *J Formos Med Assoc* 2022;121(5):876-8.
49. Cacoub P, Saadoun D. Extrahepatic Manifestations of Chronic HCV Infection. *N Engl J Med* 2021;384(11):1038-52.
50. Asselah T, Rubbia-Brandt L, Marcellin P, Negro F. Steatosis in chronic hepatitis C: why does it really matter? *Gut* 2006;55(1):123-30.
51. Tada T, Kumada T, Toyoda H, et al. Viral eradication reduces both liver stiffness and steatosis in patients with chronic hepatitis C virus infection who received direct-acting antiviral therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2018;47(7):1012-22.
52. Liu CH, Chang YP, Fang YJ, et al. Dynamic change of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease in patients with hepatitis C virus infection after achieving sustained virologic response with direct-acting antivirals. *J Gastroenterol* 2024;59(7):609-20.
53. Kuo YH, Kee KM, Wang JH, et al. Association between chronic viral hepatitis and metabolic syndrome in southern Taiwan: a large population-based study. *Aliment Pharmacol Ther* 2018;48(9):993-1002.
54. Wang CC, Cheng PN, Kao JH. Systematic review: chronic viral hepatitis and metabolic derangement. *Aliment Pharmacol Ther* 2020;51(2):216-30.
55. Negro F, Sanyal AJ. Hepatitis C virus, steatosis and lipid abnormalities: clinical and pathogenic data. *Liver Int* 2009;29 Suppl 2:26-37.
56. Li JH, Lao XQ, Tillmann HL, et al. Interferon-lambda genotype and low serum low-density lipoprotein cholesterol levels in patients with chronic hepatitis C infection. *Hepatology* 2010;51(6):1904-11.
57. Sun HY, Cheng PN, Tseng CY, Tsai WJ, Chiu YC, Young KC. Favouring modulation of circulating lipoproteins and lipid loading capacity by direct antiviral agents grazoprevir/elbasvir or ledipasvir/sofosbuvir treatment against chronic

- HCV infection. *Gut* 2018;67(7):1342-50.
58. Petta S, Adinolfi LE, Fracanzani AL, et al. Hepatitis C virus eradication by direct-acting antiviral agents improves carotid atherosclerosis in patients with severe liver fibrosis. *J Hepatol* 2018;69(1):18-24.
 59. Butt AA, Yan P, Shuaib A, Abou-Samra AB, Shaikh OS, Freiberg MS. Direct-Acting Antiviral Therapy for HCV Infection Is Associated With a Reduced Risk of Cardiovascular Disease Events. *Gastroenterology* 2019;156(4):987-96.
 60. Adinolfi LE, Petta S, Fracanzani AL, et al. Impact of hepatitis C virus clearance by direct-acting antiviral treatment on the incidence of major cardiovascular events: A prospective multicentre study. *Atherosclerosis* 2020;296:40-7.
 61. Huang CF, Tseng KC, Cheng PN, et al. Impact of Sofosbuvir-Based Direct-Acting Antivirals on Renal Function in Chronic Hepatitis C Patients With Impaired Renal Function: A Large Cohort Study From the Nationwide HCV Registry Program (TACR). *Clin Gastroenterol Hepatol* 2022;20(5):1151-62.
 62. van der Meer AJ, Feld JJ, Hofer H, et al. Risk of cirrhosis-related complications in patients with advanced fibrosis following hepatitis C virus eradication. *J Hepatol* 2017;66(3):485-93.
 63. Peleg N, Issachar A, Sneh Arbib O, et al. Liver steatosis is a major predictor of poor outcomes in chronic hepatitis C patients with sustained virological response. *J Viral Hepat* 2019;26(11):1257-65.
 64. Degasperi E, D'Ambrosio R, Iavarone M, et al. Factors Associated With Increased Risk of De Novo or Recurrent Hepatocellular Carcinoma in Patients With Cirrhosis Treated With Direct-Acting Antivirals for HCV Infection. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019;17(6):1183-91.
 65. Benhammou JN, Moon AM, Pisegna JR, et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease Risk Factors Affect Liver-Related Outcomes After Direct-Acting Antiviral Treatment for Hepatitis C. *Dig Dis Sci* 2021;66(7):2394-406.
 66. Minami T, Tateishi R, Fujiwara N, et al. Impact of Obesity and Heavy Alcohol Consumption on Hepatocellular Carcinoma Development after HCV Eradication with Antivirals. *Liver Cancer* 2021;10(4):309-19.
 67. Liu CH, Cheng PN, Fang YJ, et al. Risk of de novo HCC in patients with MASLD following direct-acting antiviral-induced cure of HCV infection. *J Hepatol* 2024;3:S0168-8278(24)02578-9.
 68. Huang SC, Kao JH. Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease and chronic hepatitis B. *J Formos Med Assoc* 2022;121(11):2148-51.
 69. Huang SC, Liu CJ. Chronic hepatitis B with concurrent metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: Challenges and perspectives. *Clin Mol Hepatol* 2023;29(2):320-31.
 70. Lee YB, Ha Y, Chon YE, et al. Association between hepatic steatosis and the development of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B. *Clin Mol Hepatol* 2019;25(1):52-64.

Viral Hepatitis with Steatotic Liver Disease: Interactions and Clinical Challenges

Shang-Chin Huang^{1,2,3,4}, Jia-Horng Kao^{2,3,4}

¹Department of Internal Medicine,

National Taiwan University Hospital Bei-Hu Branch, Taipei, Taiwan

²Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Internal Medicine,

National Taiwan University Hospital, Taipei, Taiwan

³Hepatitis Research Center, National Taiwan University Hospital, Taipei, Taiwan

⁴Graduate Institute of Clinical Medicine,

National Taiwan University College of Medicine, Taipei, Taiwan

Chronic hepatitis B (HBV) and hepatitis C virus (HCV) infections are the leading causes of chronic liver diseases. Concurrently, the prevalence of steatotic liver disease (SLD) is rising, resulting in a substantial number of patients with coexisting viral hepatitis and SLD. SLD exhibits divergent effects on these two types of viral hepatitis. While SLD may suppress HBV activity, potentially accelerating hepatitis B surface antigen seroclearance and reducing the risks of cirrhosis and hepatocellular carcinoma, the SLD-related metabolic dysfunctions may conversely increase these risks. In contrast, HCV infection tends to promote the development of SLD, which can subsequently worsen the course of HCV-related liver disease. This review aims to explore the complex interactions between viral hepatitis and SLD, providing insights into optimizing clinical management strategies for these patients.