

## 研究背景

### PHC

- 常見於中國、亞洲、非洲；美國、歐洲少見
- 很多可能的病因學因素：但分布不夠廣泛，抑或沒有與PHC相同的地域分布，且只能解釋小部分病例
- 黃麴毒素和HBV(Hepatitis B virus)廣泛分布，為可能主要病原

### 早期研究

- 病例對照研究：PHC與HBV弱相關
- 偵測HBsAg的科技敏感度提高：顯示其出現在PHC病患血清的頻率顯著高於控制組
- 流行病學研究：HBsAg帶原者的地理頻率和PHC盛行率強相關

### 1974年研究環境

- 當時的研究者對HBV和PHC的可能關連有低接受度與低意識

## 研究目的

- 前瞻性地確定HBsAg帶原者中PHC的發生率和相對風險
- 確定HBsAg帶原者狀態是否為PHC發展的先決條件
- 假設：HBV是PHC的病因學主要因素

# 研究設計-Prospective cohort study

## 個案來源與樣本數

共22707位台灣男性政府公務員(全年齡)

21227人

GECC

常規免費身體檢查、  
其他診所(牙科、耳  
鼻喉科、眼科)

1480人

CVDS

10年前(40-59歲時)  
自GECC招募，用於  
心血管疾病危險因  
素的前瞻性研究(比  
GECC組老)

## PHC疾病診斷

共41位PHC死亡病例

由組織學、AFP上升、肝掃描、血管造影、臨床  
表現診斷

- 19位(46.3%)組織學確診
- 19位血清AFP上升&肝臟掃描或血管造影確診
- 1位肝臟掃描確診，但未測量AFP
- 2位血清AFP上升&臨床表現確診
- > 組織學確診病例和未確診病例的臨床表現、肝掃描和血管造影模式無差異

## 追蹤-主動監測

- 每月取得健保局的最近死亡與新取消健保的退休雇員的清單，並使用電腦比對驗證研究族群
- 使用信件或電話聯絡新的取消健保的退休雇員，以了解健康狀況 -> 0.3%失聯
- 共追蹤75000人年，3.3年/人

## 測量-ALT, AFP, HBV markers

- 全體檢測ALT, AFP, HBsAg
- 3661人檢測anti-HBs：1020名CVDS組HBsAg陰性者+以年齡、省籍與GECC組HBsAg陽性者配對的陰性者
- 615人檢測anti-HBc：anti-HBs陰性者

# 研究結果

\* 100000人發生率

Table1: 死因別死亡數 | 以HBsAg狀態分層

HBsAg	死因			風險族群	PHC死亡發生率*
	PHC	肝硬化	其他		
陽性	40	17	48	3454	1158
陰性	1	2	199	19253	5
總共	41	19	247	22707	181

Table 1

- 共307例死亡：41例死於PHC；19例死於肝硬化 (共19.5%)
- PHC：HBsAg陽性者中，死於PHC比例極高(RR=223)
- 肝硬化：HBsAg陽性者中，死於肝硬化比例也高(RR=47.4)
- PHC+肝硬化：105例HBsAg陽性死亡案例中造成57例(54.3%)；202例HBsAg陰性死亡案例中造成3例(1.48%)。RR=36.55
- HBV marker：3個死於PHC+肝硬化的HBsAg陰性者，一個為anti-HBs-陽性，其餘為只有anti-HBc陽性，所以就算有其他HBV marker陽性的HBsAg陰性者，死於PHC或肝硬化的機率還是遠低於HBsAg陽性者 (p<0.00001)

死因 RR

PHC	223
肝硬化	47.4
PHC+肝硬化	35.55

HBV markers陽性者比例

HBV markers	陽性
HBsAg	3454(15.2%)
Anti-HBs	15570(68.6%)
Anti-HBc	2248(9.9%)
陰性	1272(5.6%)

Table 2: 死因比死亡數 | 以肝硬化史&HBsAg狀態分層

肝硬化史	HBsAg	死因			風險族群	PHC發生率*
		PHC	肝硬化	其他		
有	陽性	5	7	0	40	12500
	陰性	0	0	0	30	0
無	陽性	35	10	48	3414	1025
	陰性	1	2	199	19223	5
總共		41	19	247	22707	181

Table 2

- 有肝硬化史的病患會增加罹患PHC風險

此外，有肝炎史的1257人，390名(31%)HBsAg陽性，其中8人死於PHC(2.1%)，867名陰性者0人死於PHC

Table 4: PHC發生率 | 以年齡分層

年齡	總案例數	HBsAg陽性		PHC發生率/100000人		
		病例數	%	PHC死亡數	總共	HBsAg陽性
20-29	647	130	21.1	0	0	0
30-39	1814	398	21.9	1	55	251
40-49	8338	1415	17.0	4+1	60	283
50-59	9949	1303	13.1	28	281	2249
60-69	1920	206	10.7	7	364	3398
>70	39	2	5.1	0	0	0
總共	22707	3454	15.2	40+1	181	1158

Table 3

- PHC總發生率：181/100000
- HBsAg陽性者的PHC發生率：1158/100000
- PHC與HBsAg發生率均隨年齡上升而增加

## 結論

- HBsAg帶原是罹患PHC風險因子。RR=223, 95%CI=(28, 1479)
- 有肝硬化史增加罹患PHC風險 (與HBsAg陽性正向交互)
- 年齡的上升增加罹患PHC風險 (與HBsAg陽性正向交互)

## 偏差來源與影響

## 選樣偏差

- Loss to Follow-up -> 錯估風險
- 樣本為公務員的健康工人效應 -> 低估風險

## 測量偏差

不同的暴露資料測量與蒐集方式 -> 低估風險

## 干擾作用

可能存在其他未知的干擾因子 -> 錯估風險

## 重要推論

- 雖然此研究沒有證明HBV是PHC病因，其可能只是其他病原學媒介的輔因子，或僅是個風險因子。但極高的RR，顯示**HBV與PHC**的致病過程有極大關連，不僅是個風險因子。

## 調查建議

- 進行肝硬化在**PHC**的病因學研究，以了解肝硬化在其中的發病機制中起什麼作用
- 進行前瞻性世代研究時取樣外推至其他族群，例如不同地域、種族、性別，以了解其他族群HBV帶原者與台灣華裔男性罹患**PHC**的風險是否相同
- 進行**HBV**發展為**PHC**的世代研究，以進一步確認哪些因素決定哪些HBV感染者會發展為**PHC**

## 研究對公衛的意義

- 建立有史以來病毒與人類腫瘤之間的強力的關聯
- 找出**PHC**明確的預防方向

## 預防醫學與疾病控制建議

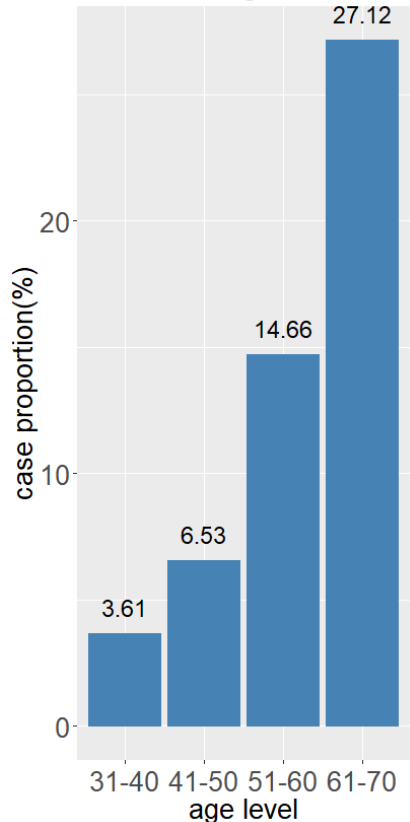
- 擴大甲種胎兒蛋白及腹部超音波追蹤檢查，定期篩檢**B型肝炎**
  - 未帶原者接受**B型肝炎疫苗**注射
  - 針對帶原者進行**早期治療**
- 進行**衛教**，加強民眾對肝炎及肝癌防治認知，使其能夠配合定期追蹤或接受治療

# 年齡、性別、突變歷程 與 患病比例

卡方檢定

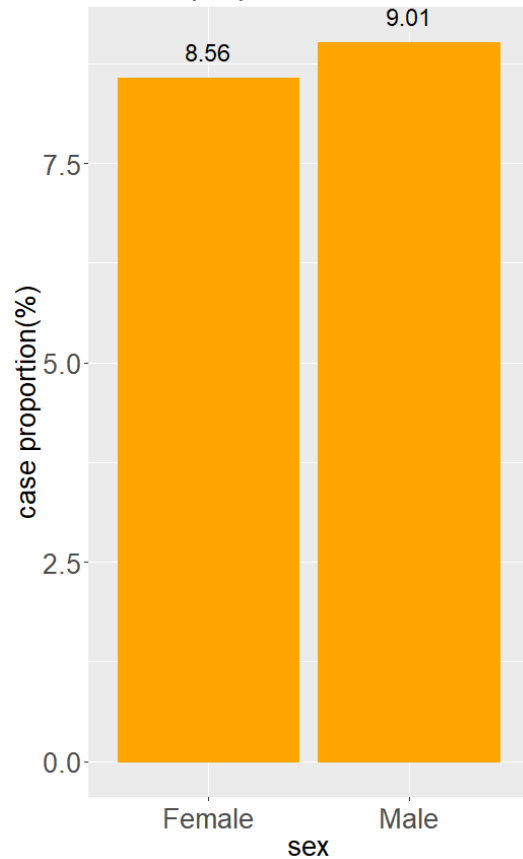
$p < .0001$

Case proportion of each age level



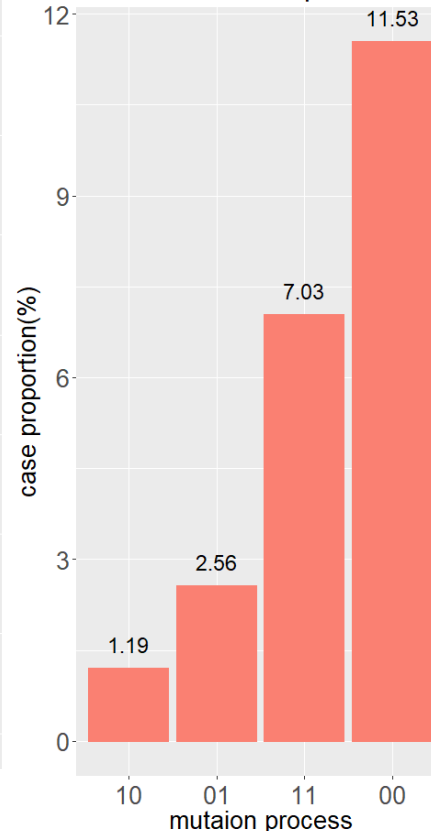
$p = 0.8938$

Case proportion of each sex



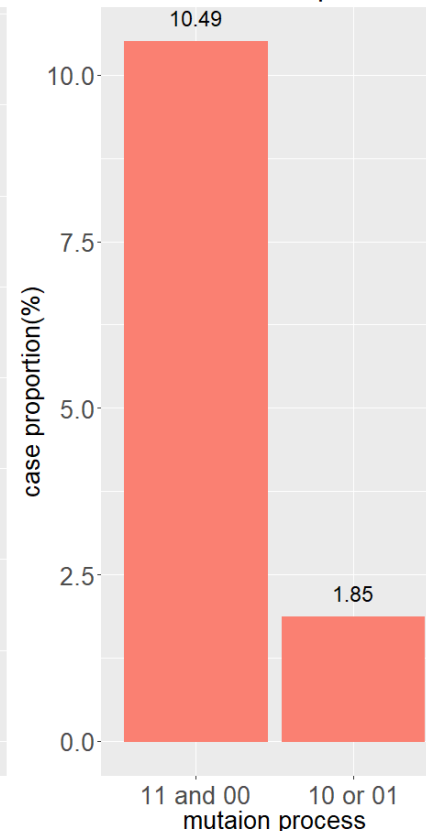
$p = 0.0010$

Case proportion of each mutation process



$p = 0.0002$

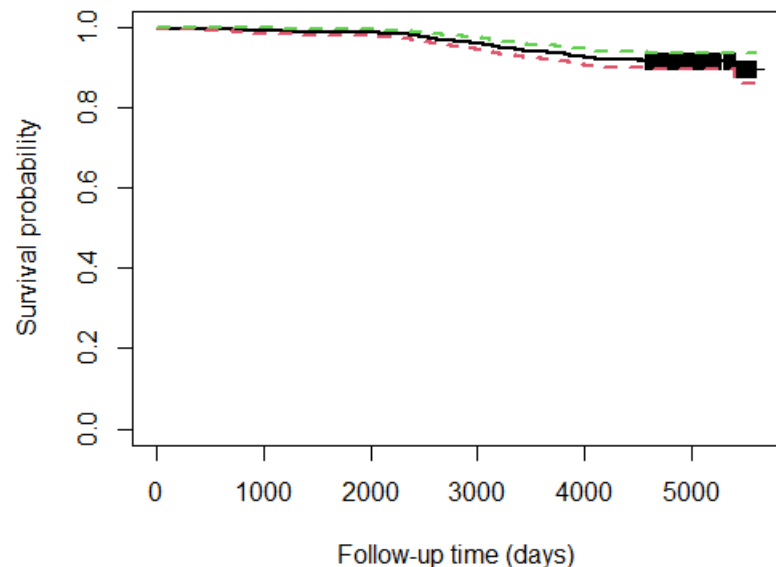
Case proportion of each mutation process



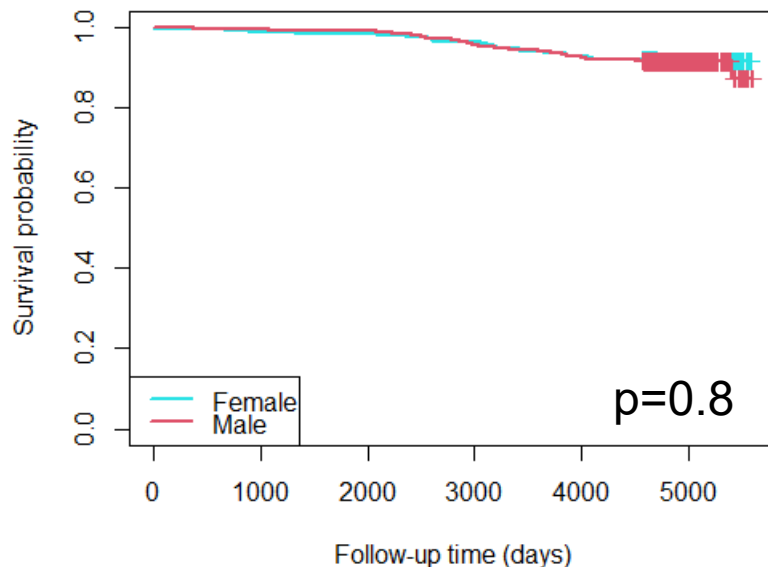
資料處理

- 刪除研究前 (INTERVIEW1)就發病 (DTIME)的個案
- 若發病時間位於兩次病毒測量之間，則以第一次測量(INTERVIEW1)決定(可能為00或11)
- Mutation process
  - 11:mutation
  - 00:wildtype
  - 10: mutation to wildtype
  - 01: wildtype to mutation

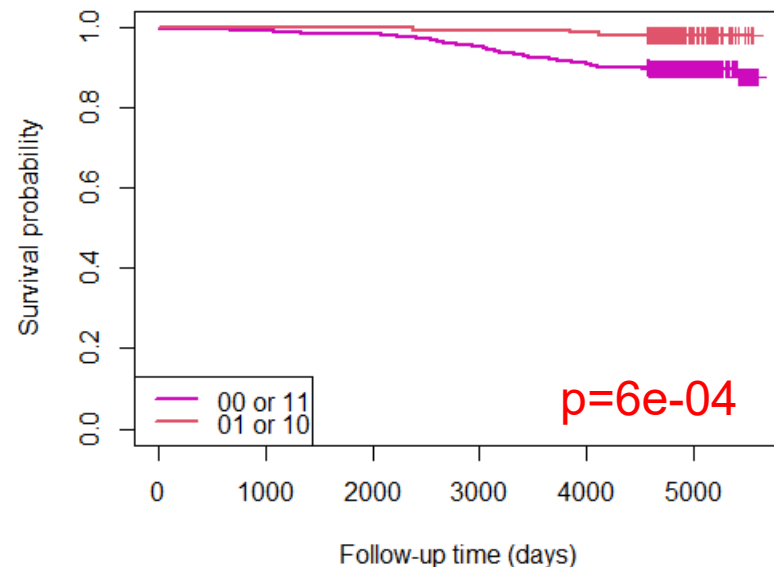
Survival curves



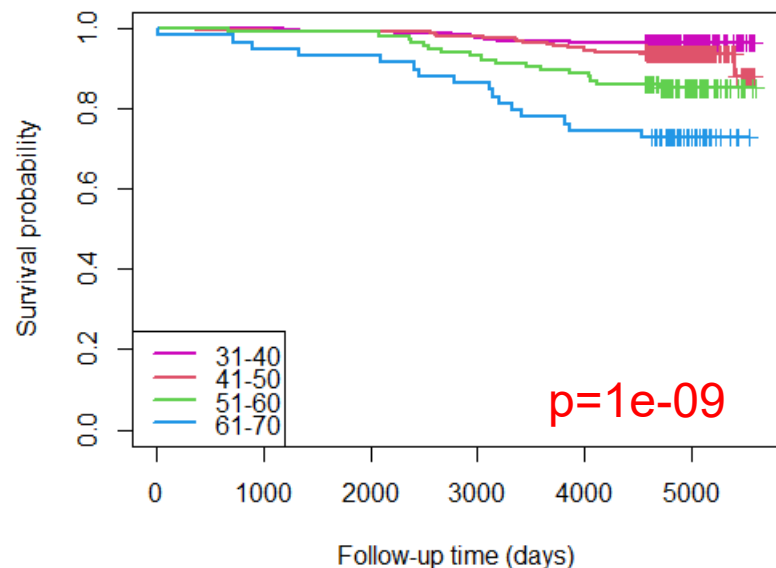
Survival curves stratified by sex



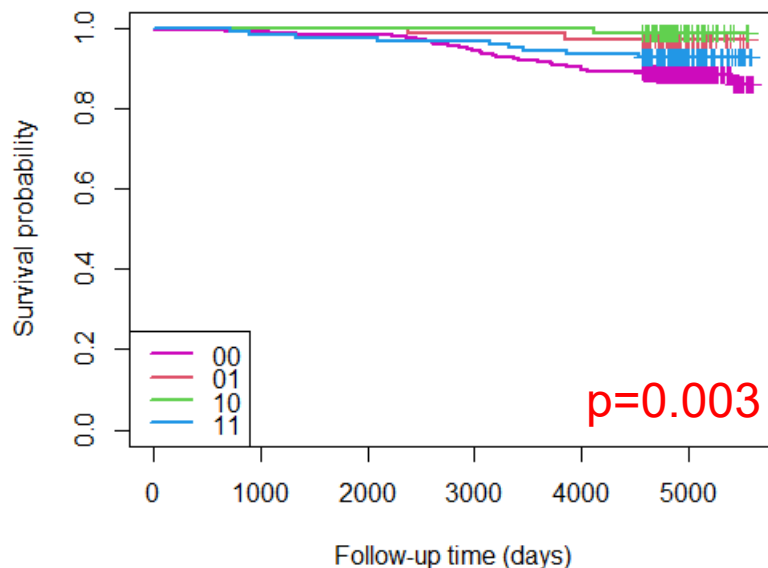
Survival curves stratified by mutation process



Survival curves stratified by age



Survival curves stratified by mutation process



## 存活曲線

- 年齡愈大，風險愈大
- 突變歷程：[Wildtype to mutation(01)或mutation->wildtype(10)] 相較於 [wildtype to wildtype(00)或mutation to mutation(11)] 風險較大
- 性別無顯著影響

以年齡分層

31-50y	患病	未患病	51-70y	患病	未患病
Female (0)	10	264	Female (0)	20	67
Male (1)	18	248	Male (1)	13	75
Adj-RR	1.854 (p=0.1027)		Adj-RR	0.6426 (p=0.166)	
Mantel-Haenszel RR		1.0466	95%CI	0.6134 1.7857	
M-H test of Homogeneity of RR			p-value	0.08	

以性別分層

Female (0)	患病	未患病	Male (1)	患病	未患病
31-50y	10	264	31-50y	18	248
51-70y	20	67	51-70y	13	75
Adj-RR	6.2989 (p=1.307e-08)		Adj-RR	2.1831 (p=0.02146)	
Mantel-Haenszel RR		4.1861	95%CI	2.4538 7.1416	
M-H test of Homogeneity of RR			p-value	0.08	

以突變分層

11 or 00	患病	未患病	01 or 10	患病	未患病
Female (0)	28	245	Female (0)	2	86
Male (1)	30	250	Male (1)	1	73
Adj-RR	1.0446		Adj-RR	0.5946 (p=0.6658)	
Mantel-Haenszel RR		1.0194	95%CI	0.6002 1.7314	
M-H test of Homogeneity of RR			p-value	0.69	

31-50y	患病	未患病	51-70y	患病	未患病
11 or 00	27	389	11 or 00	31	106
01 or 10	1	123	01 or 10	2	36
Adj-RR	0.1242 (p=0.01231)		Adj-RR	0.2326 (p=0.01577)	
Mantel-Haenszel RR		0.1542	95%CI	0.0468 0.5079	
M-H test of Homogeneity of RR			p-value	0.02	

Female (0)	患病	未患病	Male (1)	患病	未患病
11 or 00	28	245	11 or 00	30	250
01 or 10	2	86	01 or 10	1	73
Adj-RR	0.2216 (p=0.01847)		Adj-RR	0.1261 (p=0.01139)	
Mantel-Haenszel RR		0.1605	95%CI	0.0495 0.5205	
M-H test of Homogeneity of RR			p-value	0.69	

11 or 00	患病	未患病	01 or 10	患病	未患病
31-50y	27	389	31-50y	1	123
51-70y	31	106	51-70y	2	36
Adj-RR	3.4863 (p=9.2e-08)		Adj-RR	6.5263 (p=0.07551)	
Mantel-Haenszel RR		4.3213	95%CI	2.5083 7.4449	
M-H test of Homogeneity of RR			p-value	0.02	

分層分析

- 年齡與突變歷程有正向交互作用
- 無干擾作用

變項	描述	Crude-RR	95% C.I.
年齡(歲)	51+	3.636735	2.264 5.841
性別	Male	1.053766	0.652 1.703
突變歷程	10或01	0.1765645	0.056 0.556

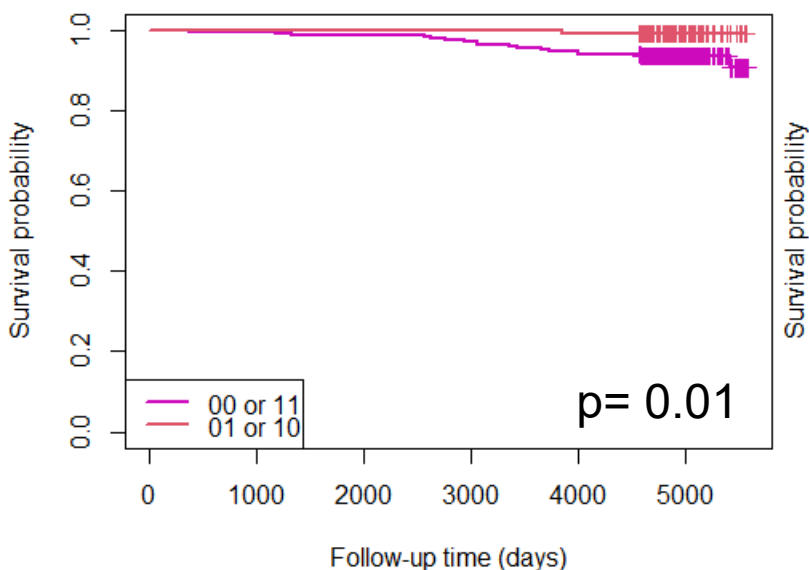


# 存活曲線分層分析

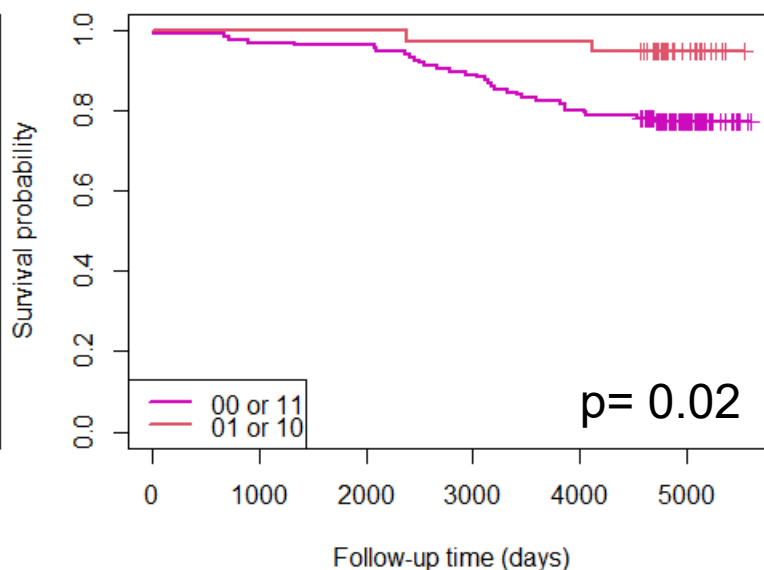
## 年齡x突變歷程

- 年齡與突變歷程有交互作用
- 隨著年齡上升，突變歷程始終保持為wildtype或mutation疾病風險增加。可由存活曲線愈低觀察到。
- 但突變歷程為wildtype轉換為mutation或反之者，也隨年齡增加而減少相對保護

Survival curves stratified by mutation process for age 31-50



Survival curves stratified by mutation process for age 51-70



## Cox PH model

$$\log( HR(x) ) = \log( h(t|x)h_0(t) )$$
$$= \text{年齡} + \text{突變歷程}(4) + \text{年齡} * \text{突變歷程}(4)$$

變項	RR	P-value
年齡(歲)	1.0740	<.0001
突變歷程00	Ref.	-
突變歷程01	2.6694	0.7947
突變歷程10	0.0006	0.3656
突變歷程11	0.0006	0.0271
年齡*突變歷程01	0.9484	0.5112
年齡*突變歷程10	1.0949	0.5096
年齡*突變歷程11	1.1286	0.0326

$$\log( HR(x) ) = \log( h(t|x)h_0(t) )$$
$$= \text{年齡} + \text{突變歷程}(4 \text{ levels})$$

變項	RR	P-value
年齡(歲)	1.0877	<.0001
突變歷程00	Ref.	-
突變歷程01	0.2076	0.0293
突變歷程10	0.0931	0.0188
突變歷程11	0.5262	0.0773

## 總結

- 性別：對**LOSO**疾病發生無顯著影響
- 年齡：上升為**LOSO**疾病的風險因子
- **MaMa**病毒突變歷程：若為**wildtype to mutation**、**mutation to wildtype**、或**mutation to mutation**，為**LOSO**疾病保護因子
- 交互作用
  - 年齡與**MaMa**病毒具有正向交互作用，隨年齡增加，上述病毒突變歷程的保護效力降低
  - 以存活分析發現，**MaMa**病毒突變歷程若為保持**wildtype**或**mutation**，隨年齡增加而風險增加
- 年齡與**MaMa**病毒突變歷程共同影響疾病發生，且年齡影響較大

影響疾病發生的因子主要為年齡，其次為病毒突變  
故高危險族群為「年齡大且病毒突變歷程保持**wildtype**」者