

題目：肝細胞癌遺傳流行病學研究

Genetic Epidemiology Study of Hepatocellular Carcinoma

計劃編號：NSC 88-2318-B-002-002

執行期限：八十七年八月一日 至 八十八年七月三十一日

主持人：于明暉

執行機構：台大公共衛生學院

### 中文摘要

利用對4,808名B型肝炎帶原者的世代研究，分析一等親肝細胞癌家族史和B型肝炎帶原者罹患肝細胞癌危險性的關係，同時利用病例對照家族研究設計，比較553名B型肝炎帶原之肝細胞癌指標病例的一等親和4,684名B型肝炎帶原之對照個案的一等親罹患肝細胞癌、肝硬化、和其他癌症的危險性。由世代研究，發現控制多重危險因子之後，一等親肝細胞癌家族史的相對危險性為2.41 (95% 信賴區間：1.47-3.95)。和無家族史的B型肝炎帶原者比較，家中兩名以上一等親罹患肝細胞癌的相對危險性增加為5.55 (95% 信賴區間：2.02-15.26)。利用病例對照家族研究，發現病例親屬具顯著增加的肝細胞癌危險性 (年齡-性別-標準化相對危險性：2.57；95% 信賴區間：2.03-3.25)。雖然病例的雙親和兄弟姊妹均具有增加的肝細胞癌相對危險性，對於兄弟姊妹，更為顯著。50歲以前罹病的病例之親屬罹患肝細胞癌的累積危險性較50歲以後罹病的病例親屬高 (P= 0.0476)，病例家族也具有顯著肝硬化家族聚集的現象，但並未發現其他癌症發生的頻率顯著偏高。

### 英文摘要

The risk of hepatocellular carcinoma (HCC) associated with having a first-degree relative with HCC was evaluated using a cohort study of 4,808 male hepatitis B virus (HBV) carriers. A case-control family study was also conducted on data for first-degree relatives of 553 HBV carrier patients with newly diagnosed HCC and 4,684 HBV carrier controls. By cohort study, HBV carriers with a family history of HCC had a multivariate relative risk of 2.41 (95% confidence interval [CI]: 1.47-3.95)

compared with those without a family history. For two or more affected relatives, the risk increased to 5.55 (95% CI: 2.02-15.26). By case-control family study, first-degree relatives of cases were more likely to have HCC (age-sex-adjusted odds ratio: 2.57; 95% CI: 2.03-3.25) than the same relatives of controls. The excess risk of HCC among relatives of cases were particularly evident in siblings but it was also observed in parents. In cases, cumulative risk of HCC among relatives was greater for cases diagnosed before age 50 (P= 0.0467). Liver cirrhosis was significantly more frequent in relatives of cases than in relatives of controls, whereas there was no excess of other types of cancer in case families.

### 計劃緣由與目的

肝細胞癌是臺灣地區的重要癌症，以往的研究顯示，至少80%的肝細胞癌病例發生可歸因於B型肝炎慢性感染，但是B型肝炎帶原者罹患肝細胞癌的危險性和罹病年齡均具有相當大的變異 (1,2)。本研究小組多年的研究，已經發現許多環境因子，包括：C型肝炎慢性感染、黃麴毒素暴露、抽菸、喝酒、和抗氧化微量元素的攝取，影響B型肝炎帶原者罹患肝細胞癌的危險性 (2-7)。癌症的發展可能受到環境和遺傳的共同影響，近年來本研究室對多種癌症易感性基因多形性進行研究，這些基因大部份和環境中致癌物的代謝有關，其變異型基因在族群中分佈的頻率相當高 (>10%)，但獨立作用很低 (相對危險性不超過2倍)，我們已經發現多種酵素基因多形性和環境中的致癌物，包括：黃麴毒素、抽菸、及喝酒，對罹患肝細胞癌的危險性具有交互作用 (3-7)。

但是肝細胞癌的發生，也可能和某些在

族群中分佈頻率相當低，但具有高穿透性的基因有關。對於低頻率的癌症基因的研究，不易由相關性研究獲得結論，需要透過家族研究，雖然中國大陸和阿拉斯加的研究，利用分離率分析，已經發現某些家族的肝細胞癌符合孟氏基因遺傳模式(8,9)，但有關肝細胞癌家族史和B型肝炎帶原者罹患肝細胞癌的研究尚相當稀少，大部份有病例數太少的限制(10)，另外；目前尚無有關肝細胞癌病例親屬的罹病頻率資料。本研究乃利用龐大的B型肝炎帶原者世代研究和肝細胞癌病例數解決以上問題，進行完整的肝細胞癌家族聚集的分析。

## 結果

### B型肝炎帶原者的世代研究

研究世代包括4,841名男性B型肝炎帶原者，去除33名欠缺一等親罹病資料的個案，共計4,808名男性B型肝炎帶原者進入世代研究分析，經平均8.9年的追蹤，124名個案發生肝細胞癌。一等親的資料包括研究個案父母、兄弟姊妹、和子女的出生年代、存活狀況、和肝細胞癌、肝硬化、及其他癌症的罹病狀況，由於子女罹病人數過少，因此子女資料最後未進入分析。

124名病例中，19名具一等親肝細胞癌家族史。Cox's等比危害迴歸分析顯示，一等親肝細胞癌家族史的相對危險性為2.58(95% 信賴區間：1.58-4.22)。控制進入研究的年齡、家族成員人數、抽菸喝酒習慣、和教育程度後，此相關無明顯的變動(相對危險性為：2.41；95% 信賴區間：1.47-3.95)。和無家族史的B型肝炎帶原者比較，家中一名一等親罹患肝細胞癌的相對危險性為2.09(95% 信賴區間：1.21-3.62)；兩名以上罹病的相對危險性增加為5.55(95% 信賴區間：2.02-15.26)。以Kaplan-Meier方法估計累積危險性至70歲，具一等親家族史的B型肝炎帶原者的累積危險性為23.6%，不具家族史的帶原者只有8.9%。

### 親屬罹病危險性估計

共蒐集33,322名親屬進入分析，他們來自對553名B型肝炎帶原的肝細胞癌指標病例和4,684名B型肝炎帶原的對照個案的家族史問卷訪視資料。利用generalized linear models考慮同一家親屬的相關性，進行病例和對照組親屬罹病危險性的比較。病例親屬具顯著增加的肝細胞癌危險性(年齡-性別-標準化相對危險性：2.57；95% 信賴區間：2.03-3.25)，若親屬型態分開比較，病例親屬的年齡調整後肝細胞癌相對危險性依序為：父親，1.36(95% 信賴區間：0.86-2.11)；母親，2.64(95% 信賴區間：1.60-4.34)；兄弟，3.73(95% 信賴區間：2.64-5.27)；姊妹，4.55(95% 信賴區間：2.22-9.31)。

分析親屬的累積危險性至80歲，發現隨年齡增加，病例和對照組親屬的差異逐漸下降，三十歲以前的相對危險性為6倍，至八十歲，降至1.98倍。對於病例的親屬而言，50歲以前發病者的親屬之累積危險性顯著高於50歲以後發病者的親屬(P=0.0467)。病例的親屬和對照的親屬比較，罹患肝硬化的相對危險性為2.29(95% 信賴區間：1.68-3.11)，但對於其他癌症，不論合起來或以個別型態分析，均未發現兩組親屬具有明顯的差異。

## 討論

本研究發現肝細胞癌具有明顯的家族聚集，雖然家族史的罹病資料係來自問卷訪視，難免會有回溯偏差，但本研究的分析僅限於一等親，應該已經盡可能的減少回溯偏差的影響。我們同時採用世代和病例對照家族研究設計進行家族聚集的分析，世代研究的優點主要在於避免疾病狀態影響家族史的回憶，但在世代研究中，以肝細胞癌家族史的有無進行分析，並未考慮不同家族間家族成員組成和年齡分佈差異所產生的影響。在病例對照家族研究中，我們以每一名親屬為一個分析單位，利用考慮同一家親屬具相關性的對數迴歸模式估計相對危險性指標，控制親屬的年齡、性別之後，我們發現病例的親屬依然具有顯著增高的肝細胞癌危險性，因此世代和

病例對照家族分析的結論在本研究中相當一致。疾病的家族聚集現象可能和共同環境、遺傳基因、或兩者的交互作用有關。在臺灣地區，母子垂直感染是B型肝炎主要的傳染途徑 (11)，本研究為去除B型肝炎慢性感染對肝細胞癌家族聚集所帶來的影響，將研究個案限制為B型肝炎帶原者和他們的父母及兄弟姊妹，雖然本研究並未測量所有家族成員的B型肝炎帶原狀態，但B型肝炎帶原者的母親和兄弟姊妹皆極可能是帶原者 (12)。

除了B型肝炎慢性感染而外，其他可能有家族聚集的環境因子，如：黃麴毒素暴露、抽菸和喝酒習慣，也可能影響肝細胞癌家族聚集的程度。但本研究發現，不僅是病例的男性親屬具有增高的肝細胞癌危險性，抽菸喝酒習慣盛行率相當低的女性病例親屬也具有增高的危險性，同時發現在世代研究中，控制了抽菸喝酒習慣之後，具有一等親肝細胞癌史的B型肝炎帶原者仍然具有2倍左右顯著增高的肝細胞癌危險性，這些觀察結果說明了抽菸喝酒習慣並不能解釋肝細胞癌家族聚集的現象。

在臺灣地區，黃麴毒素的主要暴露來源是攝食花生製品及豆類發酵食品 (4)，如果這樣的飲食習慣具有家族聚集，也可能會影響觀察的肝細胞癌家族聚集的程度，但本研究小組以往的重疊病例對照研究顯示，黃麴毒素暴露的相對危險性介於3-6倍之間 (3,4)，根據電腦模擬研究，即使家族成員暴露的相關係數到達1，暴露因子的相對危險性在10倍以下，理論上不會觀察到家族史的相對危險性到達2倍以上 (13,14)。

和遺傳有關的疾病，通常傾向早年發病，本研究發現對於病例的親屬而言，50歲以前發病者的親屬之累積危險性顯著高於50歲以後發病者的親屬，隨年齡增加，病例和對照組親屬罹患肝細胞癌危險性的差異逐漸下降，隨著年齡增加，可能受到其他環境因子 (如C型肝炎、抽菸喝酒習慣) 的影響，而較不易顯現遺傳的作用。

## 計劃成果自評

本年度目標為分析肝細胞癌家族聚集的程度。研究結果達到原擬定目標。有關肝細胞癌家族聚集的研究相當稀少，本研究結果將適合發表在世界知名的雜誌。同時可作為進一步探討肝細胞癌家族聚集之原因的重要參考資料。

## 參考文獻

1. Yu MW, Tsai SF, Hsu KH, You SL, Lee SS, Lin TM, Chen CJ. Epidemiologic characteristics of malignant neoplasms in Taiwan. II. Liver cancer. *J Natl. Public Health Assoc. (R.O.C.)* 1988;8:125-38.
2. Yu MW, Chen CJ. Hepatitis B and C viruses in the development of hepatocellular carcinoma. *Crit Rev Oncol Hematol* 1994;17:71-91.
3. Chen CJ, Yu MW, Liaw YF, Wang LW, Chiamprasert S, Matin F, Hirvonen A, Bell DA, Santella RM. Chronic hepatitis B carriers with null genotypes of glutathione S-transferase M1 and T1 polymorphisms who are exposed to aflatoxin are at increased risk of hepatocellular carcinoma. *Am J Hum Genet* 1996;59:128-34.
4. Yu MW, Lien JP, Chiu YH, Santella RM, Liaw YF, Chen CJ. Effect of aflatoxin metabolism and DNA adduct formation on hepatocellular carcinoma among chronic hepatitis B carriers in Taiwan. *J Hepatol* 1997;27:320-30.
5. Yu MW, Gladek-Yarborough A, Chiamprasert S, Santella RM, Liaw YF, Chen CJ. Cytochrome P450 2E1 and glutathione S-transferase M1 polymorphisms and susceptibility to hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 1995;109:1266-73.
6. Yu MW, Chiu YH, Chiang YC, Chen CH, Lee TH, Santella RM, Chern HD, Liaw YF, Chen CJ. Plasma carotenoids, glutathione S-transferase M1 and T1 genetic polymorphisms, and risk of hepatocellular carcinoma: independent and interactive effects. *Am J Epidemiol* 1999;149:621-9.
7. Yu MW, Chiu YH, Yang SY, Santella RM, Chern HD, Liaw YF, Chen CJ. Cytochrome P450 1A1 genetic

- polymorphisms and risk of hepatocellular carcinoma among chronic hepatitis B carriers. *Br J Cancer* 1999;80:598-603.
8. Shen FM, Lee MK, Gong HM, Cai XQ, King MC. Complex segregation analysis of primary hepatocellular carcinoma in Chinese families: interaction of inherited susceptibility and hepatitis B viral infection. *Am J Hum Genet* 1991;49:88-93.
  9. Yang P, Buetow KH, Lustbader ED, Lanier AP, McMahan BJ, Alberts S, McGlynn KA. Evidence for a major locus modifying risk for primary hepatocellular carcinoma. *Am J Hum Genet* 1990;47[Suppl]:A25.
  10. Yu MW, Yang SY, Chiu YH, Chiang YC, Liaw YF, Chen CJ. A p53 genetic polymorphism as a modulator of hepatocellular carcinoma risk in relation to chronic liver disease, familial tendency, and cigarette smoking in hepatitis B carriers. *Hepatology* 1999;29:697-702.
  11. Stevens CE, Beasley RP, Tsui J, Lee WC. Vertical transmission of hepatitis B antigen in Taiwan. *N Engl J Med* 1975;292:771-4.
  12. Chen DS, Sung JL. Studies on the subtypes of hepatitis B surface antigen-demonstration of vertical and intrafamilial transmission of hepatitis B virus. *J Formosan Med Assoc* 1978;77:263-71.
  13. Khoury MJ, Beaty TH, Liang KY. Can familial aggregation of disease be explained by familial aggregation of environmental risk factors? *Am J Epidemiol* 1988;127:674-83.
  14. Hopper JL, Carlin JB. Familial aggregation of a disease consequent upon correlation between relatives in a risk factor measured on a continuous scale. *Am J Epidemiol* 1992;136:1138-47.