

B型肝炎表面抗原帶原者肝硬化之多重危險因子研究

王姿乃^{1,2} 于明暉¹ 廖運範³

林燈寅³ 陳建仁^{1,4}

台灣地區是B型肝炎病毒(HBV)的盛行地區，全人口當中有85%-90%曾經被感染，15%-20%成為HBV表面抗原(HBsAg)帶原者。雖然HBV被認為是台灣地區肝硬化最重要的危險因子，但是HBV並非肝硬化唯一的危險因子。本研究係以92名HBsAg陽性之肝硬化病例，與322名按性別、年齡配對選出之HBsAg陽性之健康帶原者為研究對象，以探討肝硬化的多重危險因子。研究結果顯示HBV e抗原(HBeAg)帶原狀況與肝硬化有密切相關，危險對比值達8.7倍。至於喝酒累積暴露量偏高、喝酒年數在20年以上、每月攝食3次以上醃製食品、有抽煙習慣、D型肝炎病毒抗體(anti-HDV)陽性者皆有偏高的危險性。進一步分析HBeAg與其他危險因子之交互作用，結果顯示HBeAg與抽煙、喝酒、anti-HDV、醃製食品攝食頻率，皆有協同作用存在。(中華衛誌 1994；13(3)：258-268)

關鍵詞：肝硬化，B型肝炎表面抗原，B型肝炎e抗原，流行病學，多重危險因子

前 言

肝硬化位居臺灣地區十大死因之第六位[1]。台灣地區亦屬B型肝炎病毒(HBV)高度感染地區，有85%-90%曾經被感染，15%-20%成為HBV表面抗原(HBsAg)帶原者。雖然至目前為止，HBV被認為是臺灣地區慢性肝病最重要的危險因子[2,3]，但是HBV並非肝硬化唯一的危險因子，肝硬化的發生可能牽涉了多重危險因子與HBV的交互作用。這些危險因子包括酗酒、抽煙、個人可

感受性、遺傳基因、營養攝取、D型肝炎病毒和C型肝炎病毒。由於帶原者絕大多數無法根治，而慢性帶原者每年的HBsAg轉陰率只有1% [4]，所以了解其他危險因子在HBsAg帶原者發生肝硬化的過程中所扮演的角色，是目前公共衛生上重要課題。本研究乃以HBsAg陽性肝硬化病患為病例組，HBsAg陽性之無症狀帶原者為對照組，探討同為HBsAg帶原者，為何有人會發生肝硬化，有人則否。本研究目的包括：1) 瞭解肝硬化在不同教育程度、職業、氏族團體等人口學上的特性，2) 研究各種肝炎病毒標記與肝硬化的關係，3) 探討抽煙、喝酒及飲食習慣等因子與肝硬化的相關，4) 評估HBV e抗原(HBeAg)帶原狀況與喝酒、抽煙、D型肝炎病毒抗體(anti-HDV)陽性、及醃製食品攝食頻率對於導致肝硬化的交互作用。

¹ 台大醫學院公共衛生研究所

² 高雄醫學院公衛系

³ 長庚紀念醫院肝病中心

⁴ 中央研究院生物醫學科學研究所

材料與方法

研究設計與研究對象的選取

本研究的肝硬化病例，是選取自長庚醫院肝病中心B型肝炎病毒帶原者門診之肝硬化病例。收案時間由民國77年8月至81年1月止，凡年齡在三十歲以上，HBsAg陽性且連續數次腹部超音波檢查呈現肝硬化影像者便納入為病例組，總共有92名肝硬化病例，其中6人有活體切片、3人有肝臟電腦斷層掃描、5人有血管攝影加以確診，並且排除疑似肝癌病例。腹部超音波的診斷是以肝實質(parenchymal texture)、肝表面(surface)、肝血管(intrahepatic vessel)、脾臟大小(spleen size index)來判定，分別依嚴重狀況評定1至3分，並定總和8分為判斷標準，若總分大於或等於8分者即定義為肝硬化病例。此方法之敏感度為71.4%、特異性為94.1%、陽性預測值為90.9% [5]。對照組亦選取自長庚醫院肝病中心的B型肝炎病毒帶原者門診，他們在歷年的血清常規檢查中，麥氨基丙酮酸氨基轉移酶(SGOT)均小於35 IU/L而麥氨基草酸氨基轉移酶(SGPT)均小於40 IU/L，並且經多次超音波檢查未曾懷疑罹患肝硬化。為了增加病例組與對照組之可比性，乃按性別、年齡集團匹配的方式，隨機選出對照組，共選取322 HBsAg陽性無症狀帶原者作為對照研究對象。

資料收集

肝硬化的臨床資料，包括超音波檢查以及肝功能和肝疾病之血清指標，如：麥氨基丙酮酸氨基轉移酶(SGOT)、麥氨基草酸氨基轉移酶(SGPT)、膽血素(bilirubin)、白蛋白(albumin)、胎兒甲蛋白(AFP)等，皆摘錄自醫院病歷所記載之常規肝病追蹤檢查結果。每名研究對象均以修定過結構式問卷，於研究對象到長庚醫院接受診察時，進行標準化訪視並採集血液。

調查問卷內容包括基本人口學特徵、飲酒、抽煙習慣、食物攝食及家族之肝病史。至於血清HBsAg、HBV e抗原(HBeAg)、HBeAg抗體(anti-HBe)、anti-HDV等肝炎病

毒感染標記，皆是以放射免疫分析法，利用商用試劑(Abbott Laboratory, North Chicago, USA)檢驗。

統計分析

本研究是採用SAS 6.03及PECAN軟體進行統計分析。不同組別之類別變項分佈的差異係以卡方檢定考驗其統計顯著性。若有任何一細格(cell)的期望值小於5，則以費雪確率檢定(Fisher's exact test)估計虛無假設下的雙尾機率。各危險因子與肝硬化的關係，均採匹配方式進行分析，並以匹配對比值(matched odds ratio)表示各危險因子之相對危險性。至於多變項調整後的對比值及其95%信賴區間，則是以條件對數複迴歸模式(conditional logistic regression model) [6]計算，並利用迴歸係數標準誤進行Z檢定以考驗對比值之統計顯著性考驗。為了瞭解HBeAg陽性狀態與其他危險因子是否存在協同作用，乃進一步進行HBeAg與抽煙、喝酒、anti-HDV、醃製食品之交互作用分析。交互作用的對比值與其統計顯著性考驗的分析方法，和單變項或多變項分析方法相同。

結 果

表1是肝硬化病例組與對照組之人口學比較。由於本研究之對照組是以性別、年齡與病例組作集團匹配，所以兩組之性別、年齡之分佈相近，年齡皆集中在40-59歲，佔70%，性比例則為5:1。兩組籍貫之分佈相近，有70%的肝硬化病人為台籍。病例組的教育程度也與對照組相近；約有50%的病例和對照從事體力勞動工作。若以Chi-square或Fisher's exact test檢定兩組的人口學特徵，其P值皆大於0.05，未達統計顯著意義。顯示人口學變項不是使B型肝炎表面抗原帶原者產生肝硬化的危險因子。

表2是肝炎病毒標記與肝硬化的關係，本研究所有對象皆為HBsAg陽性帶原者，病例組有41%之HBeAg為陽性(病歷記錄顯示

表一、92名肝硬化病例及其322名集團匹配對照之人口學特徵

變項	分組	病例	對照	P
		NO. (%)	NO. (%)	
年齡(歲)	<40	18 (19.6)	72 (22.4)	0.60
	40-49	33 (35.9)	132 (41.0)	
	50-59	33 (35.9)	95 (29.5)	
	60+	8 (8.7)	23 (7.1)	
性別	男	78 (84.8)	266 (82.6)	0.62
	女	14 (15.2)	56 (17.4)	
種族	閩南	59 (67.8)	208 (65.0)	0.71
	客家	18 (20.7)	61 (19.1)	
	其他	10 (11.5)	51 (15.9)	
教育程度	小學以下	38 (43.7)	119 (37.0)	0.45
	中學	28 (32.2)	125 (38.8)	
	大專以上	21 (24.1)	78 (24.2)	
職業	專業／管理	11 (12.6)	43 (13.5)	0.37
	佐理／買賣	23 (26.4)	109 (34.2)	
	藍領階級	43 (49.4)	146 (45.8)	
	軍人	3 (3.4)	9 (2.8)	
	家管／無	7 (8.0)	12 (3.8)	

表二、肝硬化病例與其配對對照之各種肝炎病毒標記陽性率的比較

變項	病例	對照	配對 對比值 (95% CI)	HBeAg調整a 對比值 (95% CI)
	NO. (%)	NO. (%)		
HBeAg				
陰性	49 (59.0)	276 (92.3)	1.0	
陽性	34 (41.0)	23 (7.7)	8.7** (4.7-18.0)	—
HBeAg				
持續陰性	47 (58.0)	278 (92.4)	1.0	
持續陽性	20 (24.7)	15 (5.0)	9.6** (4.0-22.7)	
抗原陰轉	14 (17.3)	8 (2.7)	8.5** (3.4-23.3)	—
Anti-HDV				
陰性	79 (93.0)	223 (97.4)	1.0	
陽性	6 (7.1)	6 (2.6)	2.5 (0.8-8.0)	5.5+ (0.8-35.6)

a：由條件對數複迴歸模式計算之HBeAg調整化對比值；CI: 95%信賴區間

+: 0.05 < P < 0.1 **: P < 0.01

第一次診斷發現肝硬化之前，有血清HBeAg陽性出現)，顯著高於對照組(7.7%)，對比值為8.7 (95%信賴區間為4.0-18.0)。若再細分HBeAg之變動情形，發現e抗原持續陽性者之危險性高於e抗原持續陰性者，對比值為9.6 (95%信賴區間為4.0-22.7)；若有轉陰的情形，其對比值為8.5，仍顯著高於e抗原持續陰性者。肝硬化組之anti-HBe陽性率(66.7%)，顯著低於對照組(87.0%)，對比值為0.3 (95%信賴區間為0.1-0.5)，表示anti-HBe陽性者較陰性者能避免肝硬化的發生。即使細分其變化情形仍有相同的發現。而肝硬化病例中有7.1% anti-HDV陽性，對照組只有2.6%，對比值為2.5 (95%信賴區間為

0.8-8.0)；再進一步調整HBeAg之後，對比值高達5.5 (95%信賴區間為0.8-35.6)，但因anti-HDV陽性的人數太少，所以沒有達到統計顯著意義($0.1 < P < 0.05$)。

表3是抽煙習慣與肝硬化之關係。未調整HBeAg時，抽煙習慣之有無、每日抽煙枝數、抽煙年數與抽煙之累積暴露量與肝硬化無關；但若調整HBeAg之後，抽煙習慣之危險對比值為2.2 (95%信賴區間為1.0-4.5)，一天抽1-10枝者與不抽煙者比較，對比值達3.0 (95%信賴區間為1.2-7.8)，抽煙年數為1-19年者，其對比值3.0 (95%信賴區間為1.1-7.9)，抽煙20年以上者危險性也較偏高；抽煙累積暴露在調整HBeAg前後之危險性，雖

表三、抽煙習慣對肝硬化之配對對比值及HBeAg調整化對比值

變項	病例		配對 對比值 (95% CI)	HBeAg調整 對比值 (95% CI)
	NO. (%)	NO. (%)		
抽煙習慣				
無	51 (56.7)	206 (64.0)	1.0	1.0
有	39 (43.3)	116 (36.0)	1.3 (0.8-2.1)	2.2* (1.0-4.5)
量(支／天)				
不抽	51 (56.7)	206 (64.4)	1.0	1.0
1-10	13 (14.4)	48 (15.0)	1.1 (0.5-2.2)	3.0* (1.2-7.8)
>10	26 (28.9)	66 (20.6)	1.4 (0.8-2.5)	1.8 (0.8-3.9)
年數				
不抽	51 (56.7)	206 (64.4)	1.0	1.0
1-19	17 (18.9)	55 (17.1)	1.3 (0.7-2.7)	3.0* (1.1-7.9)
>=20	22 (24.4)	61 (18.9)	1.2 (0.7-2.2)	1.6 (0.6-4.1)
吸氣程度				
不抽	51 (58.0)	206 (62.4)	1.0	1.0
淺中	21 (23.9)	93 (29.0)	0.8 (0.5-1.5)	1.3 (0.6-3.3)
深	16 (18.1)	22 (6.9)	2.8* (1.3-5.9)	4.0** (1.5-11.0)
累積暴露量(包年)				
<10	65 (72.2)	241 (75.3)	1.0	1.0
10-21	7 (7.8)	44 (13.8)	0.6 (0.2-1.2)	0.6 (0.2-1.8)
>21	18 (20.0)	35 (10.9)	1.5 (0.9-3.3)	1.7 (0.7-4.5)

a : 包年 = (支／天 ÷ 20) × 年數 *: $P < 0.05$ **: $P < 0.01$

皆未達顯著意義，但包年數大於21包年者，有偏高之危險性，對比值為1.7 (95%信賴區間為0.7-4.5)。若吸煙深達肺部則有顯著偏高的危險性，調整HBeAg前後，對比值由2.8升高至4.0。

表4是喝酒與肝硬化的關係。喝酒習慣及每次飲酒之純酒精消耗量，在調整HBeAg前後，皆與肝硬化的發生無顯著相關，在調整HBeAg之前，喝酒達20年以上者有顯著偏高的危險性，對比值為2.5 (95%信賴區間為1.0-5.9)。喝酒累積暴露量(喝酒毫升量*各種酒之酒精百分比*酒精密度*喝酒年數)對比值顯著偏高達2.9 (95% CI: 1.0-8.8)；在調整HBeAg之後，喝酒年數及喝酒累積暴露量之對比值則未達顯著意義。

表5是食物攝取頻率與肝硬化之匹配對比值。調整HBeAg前後，醃製食品對肝硬化之危險性，不論在20歲之前或20歲以後都有

顯著偏高的危險對比值，分別為2.0、2.3；在調整HBeAg之後，危險對比值仍有偏高，但無顯著統計相關存在。

表6是HBeAg分別與喝酒、抽煙、anti-HDV、醃製食品攝食頻率對肝硬化發生之交互作用。HBeAg與喝酒、抽煙、anti-HDV及醃製食品之攝取皆有顯著協同作用。若以HBeAg陰性且不喝酒者為參考組，而喝酒但HBeAg陰性者、不喝酒但HBeAg陽性者、喝酒且HBeAg陽性者之對比值分別為0.7、8.3、13.9。若以HBeAg陰性且不抽煙者為參考組，而抽煙但HBeAg陰性者、不抽煙但HBeAg陽性者、抽煙且HBeAg陽性者之對比值分別為1.5、6.2、68.9。若以HBeAg陰性且anti-HDV也陰性者為參考組，而anti-HDV陽性但HBeAg陰性者、anti-HDV陰性但HBeAg陽性者、anti-HDV陽性且HBeAg陽性者之對比值分別為5.9、29.2、∞。若以

表四、喝酒習慣對肝硬化之配對對比值及HBeAg調整化對比值

變項	病例		配對 對比值 (95% CI)	HBeAg調整 對比值 (95% CI)
	NO. (%)	NO. (%)		
喝酒習慣				
無	72 (80.0)	282 (87.6)	1.0	1.0
有	18 (20.0)	40 (12.4)	1.6 (0.8-3.0)	1.0 (0.4-2.3)
純酒精量(克／天)				
<20	78 (88.6)	291 (90.9)	1.0	1.0
20-60	3 (3.4)	18 (5.6)	0.6 (0.2-1.9)	0.9 (0.2-3.7)
>60	7 (8.0)	11 (3.4)	1.8 (0.7-4.8)	0.7 (0.2-3.3)
年數				
不喝	72 (80.0)	282 (87.6)	1.0	1.0
1-19年	6 (6.7)	23 (7.1)	1.0 (0.4-2.6)	0.7 (0.2-2.3)
>=20	12 (13.3)	17 (5.3)	2.5* (1.0-5.9)	1.4 (0.4-4.2)
累積暴露量(克一年) a				
<360	77 (87.5)	297 (92.8)	1.0	1.0
360-1080	3 (3.4)	15 (4.7)	0.7 (0.2-2.7)	0.6 (0.1-3.0)
>=1080	8 (9.1)	8 (2.5)	2.9++ (1.0-8.8)	3.0 (0.5-16.9)

a：克年 = 純酒精克數純酒精克數 = 喝酒毫升量 × 各種酒之酒精百分比 × 酒精密度 × 年數

++: 0.05 < P<0.06 *: P<0.05

表五、醃製食物攝取頻率對肝硬化之配對對比值及HBeAg調整化對比值

變項	病例	對照	配對 對比值 (95% CI)	HBeAg調整 對比值 (95% CI)
	NO. (%)	NO. (%)		
20歲以前(次／月)				
<=2	39 (47.6)	185 (63.1)	1.0	1.0
>=3	43 (52.4)	108 (36.9)	2.0* (1.2-3.3)	1.6 (0.8-2.9)
20歲以後(次／月)				
<=2	48 (58.5)	226 (77.4)	1.0	1.0
>=3	34 (41.5)	66 (22.6)	2.3* (1.3-4.0)	1.8 (0.8-3.7)

*: P<0.05

表六、HBeAg帶原狀況與抽煙、喝酒、Anti-HDV及醃製食品攝食頻率對發生肝硬化之交互作用

變項	病例	對照	配對 對比值a (95% CI)
	NO. (%)	NO. (%)	
喝酒/HBeAg			
不喝酒/陰性	39 (48.2)	177 (80.8)	1.0
喝酒/陰性	9 (11.1)	29 (13.2)	0.7 (0.3-2.0)
不喝酒/陽性	28 (34.6)	9 (4.1)	8.3** (2.7-18.8)
喝酒/陽性	5 (6.2)	4 (1.8)	13.9** (2.4-81.7)
抽煙/HBeAg			
不抽煙/陰性	28 (34.6)	125 (54.6)	1.0
抽煙/陰性	20 (24.7)	81 (35.4)	1.5 (0.7-3.2)
不抽煙/陽性	17 (21.0)	18 (7.9)	6.2** (2.4-16.0)
抽煙/陽性	16 (20.0)	5 (2.2)	68.9** (8.2-577.7))
Anti-HDV/HBeAg			
陰性/陰性	40 (51.3)	149 (89.8)	1.0
陽性/陰性	4 (5.1)	3 (1.8)	5.9
陰性/陽性	32 (41.0)	14 (8.4)	29.2**
陽性/陽性	2 (2.6)	0 (0.0)	∞
醃製食品/HBeAg (餐/月)			
<=2/陰性	29 (39.7)	151 (71.9)	1.0
>=3/陰性	14 (19.2)	40 (19.0)	1.8 (0.7-23.1)
<=2/陽性	15 (20.5)	14 (6.7)	8.9** (3.0-23.1)
>=3/陽性	15 (20.5)	5 (2.4)	12.6** (4.2-48.5)

a : 由Conditional logistic regression model所計算出配對對比值

**: P<0.01

HBeAg陰性且醃製食品每月攝食在二餐及以下者為參考組而醃製食品每月攝食在三餐及以上但HBeAg陰性者，HBeAg陽性但醃製食品每月攝食在二餐及以下者、HBeAg陽性且醃製食品每月攝食在三餐及以上者之對比值為1.8、8.9、12.6。

討 論

慢性B型肝炎病毒感染自然史可分為高度複製期，低度複製期，非複製期三階段。在感染初期HBeAg多為陽性，至非複製期HBeAg大多陰轉(seroconversion)且產生anti-HBe [7]。而此時會有組織學的改變，可能有慢性持續性肝炎，甚至肝硬化的發生，而影響疾病發生的主要因素，與HBeAg轉陰以前，肝臟壞死(hepatic necrosis)的程度、形態、時間、頻率有關[7]。

本研究中肝硬化病例之HBeAg陽性率為41%，比對照組顯著偏高。廖等對684位慢性B型肝炎病人作長期追蹤研究發現，肝硬化年發生率是2.1%，且HBeAg陽性者之肝硬化年發生率稍高於anti-HBe陽性者(2.4%對1.3%; P>0.05)；但若有HBeAg活化，特別有HBeAg再度出現，更傾向有肝硬化的發生[3]。若考慮HBeAg變動情形，本研究中發現HBeAg轉陰之後，也仍有較高發生肝硬化的危險性。此結果與Realdi [8]及廖[9]等認為，隨HBeAg之轉陰會降低HBV複製能力，也有較高發生肝硬化的危險性相似。可能的解釋是，決定HBV帶原者的肝細胞傷害嚴重度與宿主免疫反應(host immune response)有關，不完全是病毒複製本身的關係[10]。

HDV之盛行率及重要性有地域性的差異，而陳等[11]和Govindarajan [12]在臺灣所作的研究中，均未發現HDV感染對慢性肝病或肝癌的重要性。在本研究中也因感染HDV個案過少，而無法達到顯著意義，但若將anti-HDV與HBeAg作交互作用分析，對照組沒有anti-HDV與HBeAg同時為陽性者，危險性為無限大。Smedile也發現血中有HBV複製標記者，可使HDV由感染細胞

分泌及釋放出來以增加致病力，而產生嚴重肝疾病[13]。Cole也認為HDV對肝臟造成傷害與HBV複製(replication)有關[14]，即HBeAg陽性者，再受HDV之附加感染(superinfection)，會加速肝病之惡化。

香煙中含有多種化學物質，肝臟也是代謝化學物質的場所。抽煙對人體具非特異性作用(non-specific effects)，除了香煙內含有多種成份之外，也與其他環境暴露、過去疾病史、個人內在可感受性(intrinsic susceptibility)有關[15]。在本研究中調整HBeAg之後，發現有抽煙習慣者、每日抽煙數1-10枝者、抽煙年數達1-19年者、吸入深達肺部者，皆比不抽煙者有顯著較高的危險對比值。並且若將HBeAg與抽煙作交互作用分析，發現抽煙與HBeAg有顯著累乘性的協同作用存在，對比值高達68.9。在動物實驗中，Wehner也發現受香煙暴露之大鼠(hamsters)有顯著較高發生肝臟變性和壞死的危險性[16]。在美國20萬保險人的大型研究中，發現抽煙引起肝硬化死亡的人數是不抽煙或偶爾抽煙者的2.95倍；若將抽煙量分為10枝以下、10-20枝、20枝以上，則相對危險比值分別為3.00、3.14、4.17 [17]。在一長期追蹤研究中亦指出抽煙與酒精性肝硬化(Alcoholic cirrhosis)有關[18]。

本研究中，喝酒習慣與肝硬化無顯著相關存在，但喝酒年數長達20年以上者、喝酒之累積暴露量大於1080克年者，則皆有顯著較高的危險對比值；但在調整HBeAg之後則無顯著相關。這樣的結果與西方國家將喝酒視為肝硬化之主要病因[19,20,21]不同。其可能的解釋，是因為國內真正酗酒人口較少，所以由酗酒而導致肝硬化的病例較少。並且在西方國家也公認每日飲酒達60克之慢性酒精濫用，是肝臟傷害及肝硬化之主要原因[22]，而本研究中，肝硬化病例每日飲酒達60 gm只佔8%。但有趣的是若將喝酒與HBeAg作交互作用分析，則發現HBeAg陽性又喝酒者，有顯著較高累乘性協同作用存在。義大利的研究也發現飲酒少於80克對HBsAg陰性者不具傷害性，但卻會使HBsAg陽性之無症狀帶原者發生肝功能不正常

[23]。Nishiguhi也曾提出酒精對肝臟之獨立作用，多發生酒精性肝炎及纖維化(fibrosis)而少有肝硬化等嚴重肝疾病的發生[24]。試管內實驗也發現受HBsAg感染之酒精性肝病、肝硬化病例血清較健康對照，有顯著較高淋巴球轉形(lymphocytic transformation)的情形[25]，所以作者認為HBV是使酒精性肝病發展為酒精性肝硬化的一危險因子。

飲食因素與肝硬化的關係，過去鮮有流行病學研究加以探討，僅有研究懷疑印度兒童之肝硬化的發生是因營養不良與黃麴毒素嚴重污染有關[26,27]。本研究中發現醃製食品每月攝取3餐以上者，則有顯著較高的危險性，若調整HBeAg顯著性消失；但將醃製食品之攝取與HBeAg作交互作用分析，則發現HBeAg與每月攝取醃製食品3餐以上有顯著之加成性協同作用，在本研究中之醃製食品包括有鹹魚、鹹肉、泡菜、此類食品中是否含有與肝硬化有關的有害物質，仍有待於進一步探討。

本研究之肝硬化病例，乃是利用腹部超音波作為診斷工具，邱等[5]曾進行前瞻性研究探討此改良式超音波之積分法，共31位病人依腹腔鏡診視方法與切片診斷之後，再以超音波掃描肝實質、肝表面、脾臟大小、肝內血管，並依嚴重程度給分，定積分8分為判讀之cut-off value，為早期肝硬化之預估，其敏感度為71.4%，特異度為94.1%。而本研究中無法取得肝硬化病人之肝組織，所以無法求其敏感度，但也因本研究僅將超音波作為診斷工具，並非研究此方法之準確性，因此本研究不再探討。Taylor等[28]曾指出利用超音波掃描肝硬化時，以肝內脂肪、纖維化、壞死等嚴重度加以計分，其敏感度高達95%、特異度94%，而被認為是用來診斷肝疾病有用的方法。臺大[29]也曾對超音波掃描肝表面來探討診斷肝硬化之準確性，其敏感度73.3%、特異度98.9%，與本研究方法相近。在其他國家利用超音波來診斷肝疾病，則因肝硬化與脂肪肝之分類不具特異性[30,31]，或偵測率(detection rate)由21%至80% [31,32,33]，變異性大，所以尚有爭議。但由於本研究之其敏感度為71.4%

，特異度為94.1%，雖有疾病診斷上的偏差，但這種無誤差性分組錯誤(non-differential misclassification)僅會造成危險性的低估。由於本研究個案皆來自於長庚醫院肝病中心的B型肝炎帶原者門診，所以本研究中所收集的肝硬化病例可能大多為早期且症狀較輕的肝硬化病人，因為較為嚴重肝疾患者，大多轉介至肝膽科接受治療。本研究之92名肝硬化病例中，有17人為代償性功能異常之肝硬化，其中8 (8.7%)人有腹水、4 (4.4%)人有肝性腦症、11 (12.0%)人有食道靜脈曲張出血、5 (5.4%)人有黃疸(bilirubin > 2.92 mg/dl)，較一般肝硬化病例研究的肝硬化病人來的早期，所以可能會造成危險因子的低估。

本研究在問卷中也加入心臟病、高血壓、瘧疾等虛擬變項(dummy variable)，其盛行率與一般民眾並無差異。由於本研究對象皆來自長庚醫院之健康帶原者門診，並非有肝病才就醫之肝膽科病人，所以特性應與一般民眾相近。並且本研究之對照組之抽菸率為36%與一般民眾相同，喝酒率12.4%尚比一般民眾低。在飲酒消耗量上則詳問其喝酒種類、飲酒毫升量，並依酒精濃度及各種酒之酒精百分比化為純酒精量，酒精含量表因考慮論文篇幅不再備載，可參考文獻[34]。

抽菸對肝硬化之危險對比值在調整HBeAg之後雖達顯著差異，但抽菸量每天大於10支、年數20年以上者危險性卻分別小於每天小於10支、年數20年以下者。這可能是因抽菸與肺癌、心臟血管疾病有關，所以抽菸越久、量越多者，易死於與抽菸有關之競爭死因，所以使對比值降低。在交互作用的分析中，發現HBeAg與抽煙、喝酒、醃製食品之攝食有顯著協同作用存在，顯示抽煙、喝酒、醃製食品對肝硬化發生的作用，可能要在HBV存在下，更容易顯現出來，這或許可以用來說明在歐美某些地區有很高的抽煙、喝酒比率，但肝硬化發生率卻不高的情形。

本病例對照研究結果，支持多重危險因子和發生肝硬化有關的假說。但在目前大多數動物實驗都是對單一因子做研究，在流行

病學的研究上，對於各危險因子間交互作用的探討也相當有限。由於在病例對照研究，研究個案之環境暴露因子及飲食習慣等資料的收集，可能會受到疾病狀況影響，而使相對危險性估計值產生偏差。未來若以重疊病例對照研究(nested case-control study)方法，並利用生物標誌(marker)加以研究，將可以避免時序性不明的問題，且有助於對肝硬化多重危險因子致病機轉的瞭解。

參考文獻

1. Health Statistics 2. Vital Statistics 1990. Report of China Department of China Department of Health Executive Yuan 1991.
2. Lin TM, Tsu WT, Chen CJ. Mortality of hepatoma and cirrhosis of liver Taiwan. Br. J. Cancer 1986; **54**: 969-976.
3. Liaw YF, Tai DI, Chu CM, Chen TJ. Development of cirrhosis in patients with chronic type B hepatitis: A prospective study. Hepatology 1988; **8**: 493-496.
4. Sung JL. Hepatitis B virus infection and its sequelae in Taiwan. Proc Natl Sci Counc B ROC 1981; **5**: 385-399.
5. Chiu CT, Chang-Chien HU, Lin DY, Chen IH, Chu CM, Liaw YF. Ultrasonographic diagnosis of early cirrhosis by modified score system. Chinese J Gastroenterol 1987; **4**(1): 46.
6. Breslow NE, Day NE. Statistical methods in cancer research. I. The analysis of case-control studies. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 1980; 248-279.
7. Chu CM, Peter Karayannis, Martin JF Fowler, Monjardino J, Liaw YF, Thomas HC. Natural history of chronic hepatitis B virus infection in Taiwan: Study of hepatitis B virus DNA in serum. Hepatology 1985; **5**: 431-434.
8. Realdi G, Alberti A, Rugge M, et al. Seroconversion from hepatitis B e antigen to anti-HBe in chronic hepatitis B virus infection. Gastroenterology 1980; **79**: 195-199.
9. Liaw YF, Chu CM, Lin DY, Sheen IS, Yang CY, Huang MJ. Agespecific prevalence and significance of hepatitis B e antigen in Taiwan: A comparison among asymptomatic carriers, chronic hepatitis, liver cirrhosis, and hepatocellular carcinoma. J Med Virol 1984; **13**: 385-391.
10. Dudley FJ, Fox RA, Sherlock S. Cellular immunity and hepatitis B associated Australian antigen in liver disease. Lancet 1972; **1**: 723-726.
11. Chen DS, Lia MY, Sung JL. Delta agent infection in patients with Chronic Liver Diseases and Hepatocellular Carcinomaan infrequent finding in Taiwan. Hepatology 1984; **4**: 502-503.
12. Govindarajan S, Lee SD, Tong MJ, Tsai YT, Lo KJ. Prevalence of Delta agent among Chinese in Taiwan and Los Angeles. J Med Virol 1984; **14**: 33-37.
13. Smedile A, Rosina F, Saracco G, et al. Hepatitis B Virus Replication Modulates Pathogenesis of Hepatitis D Virus in Chronic Hepatitis D. Hepatology 1991; **13**: 413-416.
14. Cole SM, Gowans EJ, Macnaughton TB, Hall PDLM, Burrell CJ. Direct Evidence for Cytotoxicity associated with Expression of Hepatitis Delta Virus antigen. hepatology 1991; **13**: 845-851.
15. Cohen BH. Hypothesis: Is pulmonary dysfunction the common denominator for the multiple effects of cigarette smoking? Lancet 1978; **2**: 1024-1027.
16. Wehner AP, Busch RH, Olson RJ. Effect of diethylnitrosamineand cigarette smoke on hamster. J Natl Cancer Inst 1976; **56**: 749-56.
17. Dorn HF. Tobacco consumption and mortality from cancer and other diseases. Public Health Report 1959; **74**: 581-93.
18. Klatsky AL, Armstrong MA. Alcohol, Smoking, Coffee, and Cirrhosis. Am J Epi 1992; **136**: 1248-1257.
19. Saunders JB, Walters JRF, Davies P, Paton A. A 20-year prospective study of cirrhosis. Br Med J 1981; **282**: 263-266.
20. Almdal TP, Sorensen TIA, et al. Incidence of parenchymal liver diseases in Denmark, 1981 to 1985: Analysis of hospitalization registry data. Hepatology 1991; **13**: 650-655.
21. Halliday ML, Coates RA, Rankin JG. Changing trend of cirrhosis mortality in Ontario, Canada, 1911-1986. Int J Epi 1991; **20**: 199-208.
22. Editorials. Hepatitis B and C virus and alcohol induced liver injury. Hepatology 1991; **14**: 730-733.
23. Villa E, Barchi T, Grisendi A, Bellentani S, et al. Susceptibility of chronic symptomless HBsAg carriers to ethanolinduced hepatic damage. Lancet 1982; 1243-1245.
24. Nishiguchi S, Kuroki T, Yabusako T, Seki S, et al. Detection of hepatitis C virus antibodies and hepatitis C virus RNA in patients with alcoholic liver disease. Hepatology 1991; **14**: 985-989.
25. Pettigrew NM, Russell RI, Goudie RB, Chauhuri AKR. Evidence for a role of hepatitis virus B in chronic alcoholic liver disease. Lancet 1972; 724-5.

26. Robinson P. Infantile cirrhosis of the liver in India with special reference to probable aflatoxin etiology. *Clin Pediatr* 1967; **16**: 57-62.
27. Amla I, Kamala CS, Gopalakrishna CS, Jayaraj AP, Sreenivasamurthy V, Parpia HAB. Cirrhosis in children from peanut meal contaminated by aflatoxin. *Am J Clin Nutri* 1971; **24**: 609-614.
28. Taylor KJW, Gorelick FS, Rosenfield AT, et al. Ultrasonography of alcoholic liver disease with histological correlation. *Radiology* 1981; **141**: 157-161.
29. Yang PM, Shen JC, Huang GT, Lai MY, et al. Ultrasonographic appraisal of the surface changes of the liver. *Chinese J Gastroenterol* 1986; **3**: 105-113.
30. Joseph AEA, Dewbury KC, McGuire PG. Ultra-sound in the detection of chronic liver disease (the "bright liver"). *Br J Radiol* 1979; **52**: 184-88.
31. Gosink BB, Lemon SK, Scheible W, et al. Accuracy of ultrasonography in diagnosis of hepatocellular disease. *AJR* 1979; **133**: 19-23.
32. Standford NL, Walsh P, Matis C, et al. Is ultrasonography useful in the assessment of diffuse parenchymal liver disease? *Gastroenterology* 1985; **89**: 186-191.
33. Debongnie JC, Pauls C, Fieve M, et al. Prospective evaluation of the diagnosis accuracy of liver ultrasonography *Gut*. 1981; **22**: 130-35.
34. 王姿乃：B型肝炎表面抗原帶原者肝硬化之多重危險因子研究。國立臺灣大學公共衛生研究所碩士論文，1992。

MULTIFACTORIAL STUDY OF LIVER CIRRHOSIS AMONG HBSAG POSITIVE CARRIERS

TSU-NAI WANG^{1,2}, MING-WHEI YU¹, YUN-FAN LIAW³,
DENG-YN LIN³, CHIEN-JEN CHEN^{1,4}

Independent and interactive effects related to the development of liver cirrhosis (LC) were assessed using a hospital-based case-control study for hepatitis B virus, hepatitis D virus, alcohol drinking, cigarette smoking and pickled food consumption. All of the 92 liver cirrhosis patients tested HBsAg positive were serially recruited from the HBV carriers clinic of the Chang-Gung Memorial hospital. The HBsAg positive but healthy controls who were matched one to three or four with liver cirrhosis cases on age, sex were selected from the same clinic. Liver cirrhosis risk factors were obtained from the study subjects through standardized interviews according to a structured questionnaire. The carrier status of

HBsAg, HBeAg, anti-HBe and antibody of hepatitis D virus were determined by radioimmunoassay. A positive significant association with HBsAg positive liver cirrhosis was observed for the carrier status of HBeAg with an matched odds ratio of 8.7. Liver cirrhosis was with positive relationships to cumulative alcohol consumption, duration of alcohol drinking, pickled food consumption, cigarette smoking and anti-HDV. The data analyzed by conditional multiple logistic regression analysis showed significant interactive effects of HBeAg on habitual alcohol drinking, cigarette smoking, anti-HDV and pickled food consumption. (*CJPH (Taipei)*: 1994; 13(3): 258-268)

Key words: *Liver cirrhosis; HBsAg; HBeAg; Epidemiology; Multifactorial*

¹ Department of Public Health, College of Medice, National Taiwan University and Department of Internal Medicine, National Taiwan University Hospital, Taipei, Taiwan, R.O.C.

² Department of Public Health, Kaohsiung Medical College.

³ Liver Unit, Chang Gung Memorial Hospital, Tainan, Taiwan, R.O.C.

⁴ Institute of Biomedical Sciences, Academia Sinica, Narkang, Taipei, Taiwan, R.O.C.