

以系列體檢資料篩檢出具活動性肝炎帶原者

童維智 盧勝男 吳美慧* 陳建仁*

高雄長庚紀念醫院 胃腸肝膽科系

*台灣大學公共衛生學院 流行病學研究所

摘要

e 抗原的持續存在/或持續肝機能異常可使慢性 B/或 C 型肝炎患者增加發生肝硬化及肝癌的機會。縮短慢性肝炎的活動期以減少肝硬化及肝癌的發生，是對慢性 B 型肝炎帶原者的防治策略。干擾素、拉美芙錠 (Lamivudine)、雷巴比林 (Ribavirin) 等藥陸續上市，使慢性活動性 B 及 C 型肝炎的治療變為可能。本研究用連續兩年社區居民 4,441 人 (年齡 30-64 歲) 的健檢資料，將受檢者分組，通知異常者就診，目的在找出具活動性的肝炎帶原者，及評估效度。有 1,935 人 (43.6%) 志願健檢，HBsAg 帶原率男/女性：17.7%/12.9%；anti-HCV 陽性率：3.9%/2.3%。其中 1,281 位 (66.2%) 接受第二年複檢。為提高篩檢效益，進行先導研究。從較先來接受複檢的 525 人中，通知 HBsAg、anti-HCV、AST 或 ALT 至少一項異常之 140 位 (26.7%) 來門診，其中 86 位到診。結果發現連續兩年或第二年肝機能異常、以及第一年肝機能異常且合併 HBsAg 或 anti-HCV 陽性，有較多人肝機能仍異常，定義為「疑似肝炎具活動性組」。HBsAg 及 anti-HCV 均為陰性而僅第一年肝機能異常以及 HBsAg 或 anti-HCV 陽性而兩年肝機能皆正常，只有少數肝機能仍異常，定義為「稍有異常組」。依先導研究的結果，後續只通知「疑似肝炎具活動性組」就診。1,281 位接受複檢的民眾中，53 名 (4.1%) 屬於「疑似肝炎具活動性組」，其中 38 名到診，21 例 (61.9%) 須再追蹤或治療；210 名屬於「稍有異常組」，其中 66 例到診，僅 7 例 (10.6%) 需進一步處理。篩檢肝炎具活動性之敏感度為 85.1%、陽性預測值為 34.2%。故利用現有體檢資料來篩檢出活動性肝炎，是可行且實用的。

關鍵詞：慢性活動性肝炎 (Chronic active hepatitis)

B 型肝炎表面抗原 (HBsAg)

C 型肝炎抗體 (Anti-HCV)

肝硬化 (Liver cirrhosis)

肝癌 (Hepatocellular carcinoma)

引言

肝癌與肝硬化皆在國人十大死因之列¹，大部分與慢性 B 型或 C 型肝炎有關²⁻⁴，防治 B 型及 C 型肝炎是減少肝病死亡的最好策略。對於未曾感染者，衛生單位已自民國七十三年起主導 B 型肝炎疫苗接種、民國八十一年開始血源之 C 型肝炎抗體篩檢，另外使用拋棄式針頭、成人健檢實施及衛生教育等初段預防工作。

許多對於肝癌的高危險群有效的篩檢模式的實驗性計畫也相繼完成並發表 5-8。並且對於已感染者，基於日後發生肝癌及肝硬化的危險開始防治：自民國九十二年下半年度開始凡是符合健保給付標準者即可免費獲得使用拉美芙錠 (Lamivudine)，干擾素 (Interferon)，或雷巴比林 (Ribavirin)。根據慢性 B 型及 C 型肝炎的自然史 9-10，肝炎活動期長發生肝硬化及肝癌發生的機率較高。近來，干擾素被證實可以治療 B 型及 C 型肝炎並可減少治癒者發生肝癌的機會 11，因此篩檢出具有活動性的肝炎病人，密切追蹤及時治療，成為肝病防治的要點之一。

現今台灣，有相當多人接受各種健康檢查，如個人健康檢查、特殊團體體檢 (如：勞工、公教人員)、服務性體檢 (如：老人)、研究性體檢 (如：社區普查、癌症篩檢)、及最普及的全民健保成人健檢等不勝枚舉。而受檢者在接受檢查之後，大多只接到檢查結果通知單，對於異常發現，很少有被積極主動治療者，對於無症狀的疾病前期異常更不加重視。多次的系列體檢資料更少被利用於合併判讀。

本研究的目的是在於使用兩年體檢的資料庫，將受檢者分組，通知異常個案至肝病預防醫學門診就診，嘗試如何以系列體檢資料來找出肝炎具活動性的高危險群，並評估其效度，同時做運用於全人口的估算。期能以本研究的結果，在肝硬化及肝癌盛行的台灣地區，做為應用已有的系列健康檢查資料進行肝病主動防治的參考模式。

材料與方法

本研究使用「社區性常見癌症早期篩檢研究計劃」的資料庫當中 8,12-13。在某社區設籍之 30 至 64 歲居民共 4,441 人，以兩次郵件及三次電話通知他們免費健康檢查，其中有 1,935 人 (43.6%) 志願接受檢查，其中 1,281 位 (66.2%) 於第二年度再接受複檢。

檢查項目包括：B 型肝炎表面抗原 (HBsAg, EIA, Abbott Lab, IL, USA)、C 型肝炎抗體 (anti-HCV 2.0, EIA, Abbott)、AST 與 ALT (自動生化分析儀, Hitachi Model 736, Japan)。上述四項有任一項異常，則安排上腹部超音波檢查，腹部超音波檢查使用 Toshiba SAL-38B 或 SSA-240A 掃描儀及 3.75 MHz 凸型探頭，由同一位醫師執行。另外亦檢查三酸甘油酯 (TG, triglycerides)。

個案分組：(1) 依受檢者之肝炎標記分為四組：HBsAg 及 anti-HCV 皆陽性者、僅 HBsAg 陽性組、僅 anti-HCV 陽性組以及兩者皆陰性組。

(2) 將肝機能指標 (AST 或 ALT) 異常狀態分成四組：兩年皆異常組、僅第二年異常組、僅第一年異常組以及兩年皆正常組。再依上述兩種分組方式配成十六組。超音波檢查已發現為肝癌病人皆安排轉診治療，發現為肝硬化病人另安排每三個月密切追蹤，兩者皆排除本研究探討範圍之內。

先導研究：為區分各組為肝炎具活動性的不同的機率及需要門診追蹤的必要性，對於較先接受兩次篩檢之 525 位民眾中，除 HBsAg 及 anti-HCV 皆陰性且兩年肝機能皆正常這一組外，其餘皆主動通知來門診。本研究於該社區衛生所開設肝病

預防醫學門診，主動以電話通知個案來就診，通知三次未到診者則視為放棄。後續研究：依先導研究的結果，分辨出真正肝炎具活動性的高危險群，有必要時修飾原先的設計，完成研究。

疑似肝炎具活動性的判定：(1) B 型肝炎者，採用 HBeAg (Abbott, RIA) 及 ALT 為指標，兩者皆為陽性者，認定為有活動性，建議直接受治療；若 HBeAg 及 ALT 兩者皆陰性則認定為非活動性，建議只需每年或兩年追蹤肝功能一次；若 HBeAg 及 ALT 兩者不一致者，為活動性未能判定，則定期追蹤檢查，直到活動性可以判斷。TG>250 mg/dL 以上且 ALT 異常持續在 100 IU/L 以下，則考慮可能為脂肪肝引起 14,19-20。(2) C 型肝炎用系列 ALT 值做指標，ALT 曾異常則稱為有活動性，建議直接受治療；ALT 持續正常者，因無行 HCV-RNA 的檢查，仍建議每半年至一年追蹤肝功能一次。當然脂肪肝引起之異常亦需考慮。(3) 肝機能持續異常，卻不能以 B 型、C 型肝炎、脂肪肝或藥物解釋的個案，則建議轉診至醫學中心，進一步探討病因。

結果

研究社區第一年受檢者之 B 型肝炎帶原率，男、女性分別為 17.7%、12.9%；C 型肝炎抗體陽性率，男、女性分別為 3.9%、2.3%。

先導研究之 525 位民眾中，HBsAg、anti-HCV、AST 或 ALT 至少有一項異常之 140 位 (26.7%) 個案，其中的 86 位到診，其初診結果詳列於表一。

兩年肝機能皆異常、第二年肝機能異常、以及第一年肝機能異常且合併 HBsAg 或 anti-HCV 陽性之 26 位個案，至肝病門診初診，結果發現 20 例到診的個案中，有 13 例 (65.0%) 需接受進一步的追蹤或治療。兩年肝機能皆異常者共 3 人，2 人到診，一例被診斷為非活動性 B 型肝炎合併輸血後活動性 C 型肝炎，建議接受治療。另一例則為非 B 非 C 非脂肪肝之肝機能持續異常，宜進一步探討病因。僅第二年肝機能異常者計 14 例，其中 HBsAg 或 anti-HCV 陽性者 6 例，4 例到診，初診結果發現皆需進一步追蹤或治療；另外有 8 例為 HBsAg 及 anti-HCV 均為陰性，6 例到診，仍有 2 例肝機能異常，須探討病因。僅第一年肝機能異常且 HBsAg 陽性者 9 例，8 例到診，初診結果發現五例需進一步追蹤或治療。

HBsAg 及 anti-HCV 均為陰性而僅第一年肝機能異常以及 HBsAg 或 anti-HCV 陽性而兩年肝機能皆正常之 114 位個案，至肝病門診初診，結果發現 66 例到診的個案中，僅有 7 例 (10.6%) 需接受進一步的追蹤或治療。兩年肝機能皆正常，HBsAg 陽性者 71 例，48 例到診，其中 41 例之 HBeAg(-) 且肝機能正常。anti-HCV 陽性有 13 例，10 例到診，ALT 皆正常。HBsAg 及 anti-HCV 均為陰性而僅第一年肝機能異常者 30 例，8 例到診，初診結果肝機能全數正常。表二列出上述 7 例異常者之追蹤結果，7 例皆為 HBsAg 陽性，僅有 1 例可確診為活動性肝炎、有 2 例正值活動性消失、另 2 例可能仍在免疫耐受期 99。

依據上述的分析，表一前半部的各組定義為「疑似肝炎具活動性組」建議至門診再檢查，表一後半各組定義為「稍有異常組」只需年度追蹤即可，如表三。

依據先導研究的結果來分組，所有接受兩次年度體檢查之 1,281 位居民，共 53

名 (4.1%) 居民被分在「疑似肝炎具活動性組」、210 名 (16.4%) 被分在「稍有異常組」、1,018 名 (79.5%) 被分在「正常組」, 如表四。後續研究只通知 53 位「疑似肝炎具活動性組」的個案至門診檢查, 有 38 位 (71.7%) 到診, 且大部份都接受持續追蹤, 門診的最後結果整理於表五。如表六所示, 55.3% (21/38) 的「疑似肝炎具活動性組」個案須治療或追蹤。而及由先導研究中可得知, 僅 10.6% (7/66) 的「稍有異常組」個案須治療或追蹤。

如圖一所示, 依據上述資料對以十萬 (30 至 64 歲) 人口的假想社區, 估算出需治療者共有 1,663 人 (1.663%), 其中之 1,415 人可被篩檢出來, 本研究篩檢的敏感度為 85.1%。被分類為疑似活動性肝炎組的 4,137 人中, 有 1,415 人必須治療, 陽性預測值為 34.2%。

討論

癌症是我國十大死因的第一位, 而肝癌為我國男性癌症死因中的第一位及女性死因中的第二位。此外, 慢性肝病及肝硬化居十大死因的第六位¹。這些肝病的最主要的禍首是 B 型肝炎病毒, 而 C 型肝炎病毒也是另一個病因²⁻⁴。這些肝炎病毒可引起急性肝炎、慢性肝炎、肝硬化、肝癌等一系列的肝臟病害, 要防治肝病必先對病毒性肝炎的自然史有所了解⁹⁻¹⁰, 針對自然史中的不同時期, 採用適當的防治策略才是最可行的方法。

B 型肝炎病毒是一種 DNA 病毒, 所引起的肝炎反應是由於免疫細胞為清除病毒而破壞已感染病毒之肝細胞而引發的, 稱為免疫仲介性 (immune mediated) 肝炎。慢性 B 型肝炎的自然史可以分為免疫耐受期, 免疫清除期及嵌入期。因垂直感染及幼年感染者而造成的帶原者, 早年病毒活在肝細胞內, 由於未引起免疫反應而未造成肝細胞的破壞, 稱之為免疫耐受期; 約二、三十歲時, 體內免疫細胞嘗試清除病毒而破壞被感染的肝細胞, 引發臨床上所見之肝炎變化, 稱之為免疫清除期; 如果清除成功, 則體內無存活的病毒, 只剩下已嵌入肝細胞內之 HBV-DNA, 此時稱之為嵌入期。如果清除失敗, 則會再度發動清除病毒的工作, 次數越多及每次發作的程度越厲害, 肝臟破壞越嚴重, 甚至變成肝硬化。如果 HBV-DNA 嵌入與致癌基因產生, 再加上肝臟破壞後, 刺激細胞的再生, 可能引起癌變反應^{2,9}。因此, 縮短免疫清除期, 也就是肝炎的活動期, 可以減少肝癌及肝硬化的發生。包括本研究社區在內的長期追蹤研究顯示, 30 歲以上 e 抗原陰性之 B 型肝炎帶原者發生肝癌的機會為非帶原者的 9.6 倍, 而 e 抗原仍為陽性者則高達 60.2 倍⁸。換一句話說, 從 B 型肝炎帶原者中篩檢出活動性肝炎的人, 給予適當的衛教、追蹤、治療, 是既經濟又有效的肝癌及肝硬化初級防治。國人的 B 型肝炎帶原者, 大多是幼年感染⁹, 年齡越小且肝臟破壞越輕微之前, 進入嵌入期的健康帶原者, 日後發生肝癌或肝硬化的機率較低², 在防治上不應該與活動期長發生肝癌或肝硬化機率高個案一視同仁, 而造成醫療資源浪費。三十歲以前發生 HBeAg 陰轉, 且肝機能及超音波皆正常的帶原者, 發生肝癌或肝硬化的危險性應該較低, 本研究發現這種人佔大多數。因此把較危險的人辨識出來是合於成本經濟效益的。本研究結果發現, B 型肝炎帶原者中, 一次以上肝機能

異常的人，大多仍在活動期；連續兩年肝機能正常的人，則大部份為已進入嵌入期，利用系列體檢資料並不難把活動性肝炎的個案找出來。

C 型肝炎病毒是一種 RNA 病毒，他的致病機轉與自然史尚未被完全了解，過去認為是細胞病害性 (cytopathic)，但近來漸被認為與免疫有關 15。C 型肝炎是由體液傳染，輸血為主要傳染途徑之一，感染率隨年齡增加而增加。除曾接受輸血者及某些特定的 C 型盛行肝炎社區外 21-23，國內成人感染率在 3% 以下 16。C 型肝炎病毒感染後，有 60-80% 的病例會變成慢性化 10，持續破壞肝臟，臨床上大部份沒有症狀，抽血檢查會發現 ALT 上昇，但也有肝機能正常，仍會繼續破壞肝臟的病例報告 17。約有一至兩成的感染者，最後走到肝硬化及肝癌的結局 10。防治上亦主張縮短活動期。因為 C 型肝炎的活動性，只能以聚合酶鏈反應的方法來測定 HCV-RNA，因費力費時，並不適合做常規檢查，臨床上只能以 ALT 做為活動性的取代指標，因此對於活動性診斷不及 B 型肝炎正確。本研究的結果發現十名兩年肝機能皆正常之 anti-HCV (第二代試劑) 陽性個案，在門診檢查之 ALT 全數正常，到底多少會持續不活動，仍須靠 HCV-RNA 及長期追蹤才能了解，目前暫時建議每半年至一年追蹤 ALT 及超音波，以了解肝臟發炎及破壞情形，如果兩年以上肝機能皆正常，可以 EIA 再檢查 anti-HCV，視其比色法之透光度 (optic density) 是否下降，而知道有無自然痊癒，當然這種檢驗以第三代可半定量 HCV-RNA 的非構造蛋白的 anti-HCV 試劑比第二代的試劑更好，當 anti-HCV S/CO 值大於 40 時約 90% 有 viremia，S/CO 小於 10 者則血中 HCV-RNA 皆測量不到 18，此方法較相關經濟且快速，在不方便測定 HCV-RNA 時可臨床應用。

除病毒性肝炎外，引起肝機能異常最常見原因是脂肪肝，約有四分之一的成人有超音波可觀查到脂肪肝，通常與肥胖及高三酸甘油酯相關，也常與糖尿病控制不理想、高舒張壓及高尿酸同時存在，ALT 值通常在 100 IU/L 以下，少有起伏 19-20。飲酒史是酒精性肝病以最好的診斷，在台灣的一般社區中，飲酒導致肝機能異常者並不多見，本研究之非 B 非 C 之高危險群中，有三例每日喝 120 克以上的酒精，皆拒絕門診診療。

有一小部份 HBsAg 陽性、HBeAg 陰性、anti-HBe 陽性，但肝機能仍異常者，亦即所謂 anti-HBe 陽性之活動性肝炎也需要考慮，此外還需考慮 C 或 D 型肝炎重複感染，或合併如脂肪肝等其它疾病的狀況。研究中也篩檢出來的非 B、非 C、非脂肪肝、非飲酒之肝機能持續異常的個案。因本研究係以族群做整體的考量，而且門診係開設於當地的基層醫療單位，對於少數較特殊的個案則無法兼顧，僅能得到個案的最可能診斷，這是大規模研究難以避免的限制，對上述個案經追蹤檢查半年，仍無法確定診斷者，則轉介至醫學中心進一步確診。

HBsAg 及 anti-HCV 陽性之活動性個案，宜予訂定適當的追蹤檢查、衛教及治療計劃。在衛教方面，給予健康建議，如：少吃不新鮮或可能發霉的食物 24-25、不亂服藥物、不可飲酒過量及避免傳染他人等。安排追蹤檢查的目的有三：

(一) 確定診斷；(二) 找出適合於治療適應症的病人，及最佳治療時機，建

議病人治療，以縮短活動期；（三）肝癌篩檢。干擾素相較於拉美芙錠（Lamivudine）而言對 B 型肝炎的治療，在劑量的選用與療效的預測比較不好控制，效果也不太滿意²⁶，自從拉美芙錠引進之後，干擾素已暫時退居後線，但是因為拉美芙錠長期使用的抗藥性問題，目前仍有拉美芙錠加上干擾素之合併治療，Emtricitabine (FTC)，adefovir dipivoxil，entecavir，BL-thymidine (L-dT)，DAPD，clevudine (l-FMAU)，thymosin，therapeutic vaccines 及各類中草藥等各種新藥正在臨床試驗中，B 型肝炎治療的前途仍有一線希望²⁷。C 型肝炎慢性化的機率高，自然痊癒率低¹⁰，早期治療的成效好，因此，儘早治療是較好的建議，特別是近來的文獻已證實，干擾素的劑量與治療期間的增加可以明顯改善療效，甚至改善肝臟纖維化程度²⁸⁻³⁰，這個樂觀的結果使得篩檢出活動性 C 型肝炎更加重要。至於肝癌篩檢的工具、高危險群、時間間隔等不在本文中討論。本研究社區之 HBsAg 帶原率與及 anti-HCV 陽性率與台灣地區相當，可做為台灣一般社區成人的參考。因 B 型肝炎與 C 型肝炎感染率的差距很大，台灣地區 B 型肝炎的重要性遠超過 C 型肝炎，如果就經費上的考慮，anti-HCV 檢查，優先性較低，但 HBsAg 的檢查是必需的。目前健保對於已感染者，基於日後發生肝癌及肝硬化的危險已開始防治，自民國九十二年下半年度開始凡是符合健保給付標準者即可免費獲得使用拉美芙錠、干擾素或雷巴比林。就預防醫學角度，建議所有未接種 B 型肝炎疫苗的國民都能接受 HBsAg 及 anti-HBs 的檢查。尚未感染過 B 型肝炎者建議接受 B 型肝炎疫苗接種，而 HBsAg 帶原者在三十歲左右最好做一次 B 型肝炎活動性的評估，篩檢出有必要追蹤治療的病人以進行防治，有利於促進國民健康。因此建議若能將每人終生一次 HBsAg 及 anti-HBs 檢查與三十至三十五歲間的 B 型肝炎帶原者除每半年至一年一次的 ALT 及超音波檢查外，將 HBeAg 納入全民健保的體檢部份，篩檢出 B 型肝炎帶原者中的更高危險群，對國民健康有所幫助。至於對於 C 型肝炎，宣導民國 81 年七月以前曾輸血者、持續肝機能異常者及居住於 C 型肝炎高盛行地區的居民做 C 型肝炎抗體檢查也是必要的。主動找出活動性肝炎，比等候病人求診或肝癌篩檢，更能早期防治肝病死亡。

健康檢查包括醫院健康檢查，工廠員工、公教人員、將校軍官、入伍新兵、入學新生、全民健保成人健檢....等特殊團體體檢，社區老人之社會福利體檢，以及研究計劃下社區健康普查、癌症篩檢等。受檢者在接受檢查之後，大多只接到檢查報告單，而很少有後續行動了。受檢者對於異常發現並不是很了解，也很少主動接受治療或積極遵從醫囑者，尤其對於無症狀的疾病前期異常更少理會。施行檢查的醫院，除發出檢查報告外亦很少有進一步積極追蹤。特殊團體的資料很少被整體分析來找出共同的問題，即使做了資料分析之後，也很少告知受檢者或採取進一步行動。不少單位每年皆做健康檢查，而且項目都相同，但並未參考以往檢查的結果來判讀，因此健康檢查的預防醫學效益難以發揮。衛生署保健處近來推行慢性病防治，著重於有特性相同、求醫方式相同、健康資料完整的社區與工廠，但還沒有成功的案例。就肝病而言，這些體檢資料常包括 HBsAg 及 ALT，但常

不包含 HBeAg 及超音波檢查，理論上每個 HBsAg 陽性的受檢者，都必須進一步檢查 HBeAg 及超音波，決定日後導致肝病相關死亡的危險性，訂定追蹤治療計劃。利用已有的體檢資料來找出最需要追蹤治療的高危險群，主動進行防治可達事半功倍的效果。

本研究提出利用體檢資料來篩檢活動性肝炎病例的方法及實例，第一個好處是省錢，因為體檢的費用已經支付，本研究只是將體檢資料分析後，通知需要門診的個案到診，不必再負擔檢查費用；其次是省時，因為有了兩年以上的肝病資料就等於受檢者已經被長期觀察，對慢性肝炎的診斷幫助很大。先導研究係從活動性肝炎高危險群中，找出更高的危險群，也就是所謂的「疑似肝炎具活動性組」，將原來預定就診的病人從 20.5% 降低至 4.1%，如果要進行主動防治，甚至開設體檢後的短期肝病門診，負荷並不會很大，可行性高；對於必須治療個案之篩檢敏感度為 85.1%，也就是說，只要集中注意其中 4.1% 的少數人，即可找出大多數（85.1%）活動性肝炎的人，僅祇遺漏 14.9% 的需治療的肝炎病例，這些遺漏的個案，大部份仍可從日後的年度體檢的異常發現被納入高危險群。這種篩檢模式，從成本效益與可行性的角度考量，都相當合理。消化器專科醫師的年產量約近百名，但專業生涯很少被有效規劃。如果每一位消化器專科醫師能與幾個機關、工廠或社區契約，利用現有體檢資料進行肝病之主動防治，不但有利於促進全民健康並可增加自己的專業成就感與收入。

本研究以系列體檢資料，來建立主動篩檢活動性肝炎高危險群之的可行模式，期能被廣泛運用。它也可做為防治其他慢性病之參考模式，以促進國人健康。

致謝

本研究使用行政院衛生署資助之「社區性常見癌症早期篩檢研究計劃」（DOH82-HP 110-4M12, DOH83-HO-09-4M2）的健康資料庫，並在「美兆生活事業預防醫學研究獎助金」資助下完成，特此感謝。同時也感謝湖西鄉衛生所及署立澎湖醫院的支援，與林季旻小姐在個案聯繫工作的協助。

參考文獻

1. National Health Administration, Republic of China. Health Statistics 2. Vital Statistics, 2002, Nation Health Administration, Taipei, 2003.
2. Chu CM. Natural history of chronic hepatitis B virus infection in adults with emphasis on the occurrence of cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2000; 15 Suppl: E25-30.
3. Lu SN, Lee CM, Changchien CS, Chen CJ. Excess mortality from hepatocellular carcinoma in an HCV-endemic township of an HBV-endemic country (Taiwan). *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1999; 93: 600-2.
4. Sun CA, Wu DM, Lin CC, et al. Incidence and cofactors of hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma: a prospective study of 12,008 men in Taiwan. *Am J Epidemiol* 2003; 157: 674-82.
5. Wu JC, Lee SD, Hsiao KJ, et al. Mass screening of primary hepatocellular

- carcinoma by alpha-fetoprotein in a rural area of Taiwan--a dried blood spot method. *Liver* 1988; 8: 100-4.
6. Yu MW, Hsu FC, Sheen IS, et al. Prospective study of hepatocellular carcinoma and liver cirrhosis in asymptomatic chronic hepatitis B virus carriers. *Am J Epidemiol* 1997; 145: 1039-47.
7. Liaw YF, Tai DI, Chu CM, et al. Early detection of hepatocellular carcinoma in patients with chronic type B hepatitis. A prospective study. *Gastroenterology* 1986; 90: 263-7.
8. Yang HI, Lu SN, Liaw YF, et al. Hepatitis B e antigen and the risk of hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2002; 347: 168-74.
9. Yuen MF, Lai CL. Natural history of chronic hepatitis B virus infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2000; 15: E20-4.
10. Amarapurkar D. Natural history of hepatitis C virus infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2000; 15: 105-10.
11. Tabor E. Interferon for preventing and treating hepatocellular carcinoma associated with the hepatitis B and C viruses. *Dig Liver Dis* 2003; 35: 297-305.
12. Chen CJ, Lu SN, You SL, et al. Community-based hepatocellular carcinoma screening in seven townships in Taiwan. *J Formos Med Assoc* 1995; 94: S94-102.
13. Chen TH, Chen CJ, Yen MF, et al. Ultrasound screening and risk factors for death from hepatocellular carcinoma in a high risk group in Taiwan. *Int J Cancer* 2002; 98: 257-61.
14. Liu TY, Lu SN, Su WP, et al. Prediction of fatty liver from serum triglyceride levels and body weight indexes. *Gaoxiong Yi Xue Ke Xue Za Zhi* 1990; 6: 289-94.
15. Vertuani S, Bazzaro M, Gualandi G, et al. Effect of interferon-alpha therapy on epitope-specific cytotoxic T lymphocyte responses in hepatitis C virus-infected individuals. *Eur J Immunol* 2002; 32: 144-54.
16. Lin CC, Hwang SJ, Chiou ST, et al. The prevalence and risk factors analysis of serum antibody to hepatitis C virus in the elders in northeast Taiwan. *J Chin Med Assoc* 2003; 66: 103-8.
17. Kyrilagkitsis I, Portmann B, Smith H, O'Grady J, Cramp ME. Liver histology and progression of fibrosis in individuals with chronic hepatitis C and persistently normal ALT. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1588-93.
18. Huang WS, Lu SN, Wang JH, et al. Prediction of viremia for case of hepatitis C virus (HCV) infection using a third-generation anti-HCV enzyme immunoassay test. *Hepatogastroenterology* 2004 (in press).
19. Chang WY, Chen CJ, Lu SN, et al. Relationship between fatty liver, alanine aminotransferase, HBsAg and hepatitis C virus. *J Gastroenterol Hepatol* 1992; 7: 455-8.

20. Lin DY, Sheen IS, Chiu CT, et al. Clinical significance of ultrasonographic fatty liver in asymptomatics: analysis of 1040 check-up subjects. *J Med Ultrasound* 1994; 1: 165-171.
21. Huang JF, Lu SN, Chue PY, et al. Hepatitis C virus infection among teenagers in an endemic township in Taiwan: epidemiological and clinical follow-up studies. *Epidemiol Infect* 2001; 127: 485-92.
22. Yu ML, Chuang WL, Chen SC, et al. Changing prevalence of hepatitis C virus genotypes: molecular epidemiology and clinical implications in the hepatitis C virus hyperendemic areas and a tertiary referral center in Taiwan. *J Med Virol* 2001; 65: 58-65.
23. Lu SN, Wang JH, Kuo YK, et al. Predicting the prevalence of antibody to hepatitis C virus (HCV) in a community by the prevalence of elevated levels of alanine aminotransferase: a method to identify areas endemic for HCV. *Am J Trop Med Hyg* 2002; 67: 145-50.
24. Wang LY, Hatch M, Chen CJ, et al. Aflatoxin exposure and risk of hepatocellular carcinoma in Taiwan. *Int J Cancer* 1996; 67: 620-5.
25. Sun CA, Wu DM, Wang LY, Chen CJ, You SL, Santella RM. Determinants of formation of aflatoxin-albumin adducts: a seven-township study in Taiwan. *Br J Cancer* 2002; 87: 966-70.
26. Lin SM, Sheen IS, Chien RN, Chu CM, Liaw YF. Long-term beneficial effect of interferon therapy in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology* 1999; 29: 971-5.
27. Leung N. Treatment of chronic hepatitis B: case selection and duration of therapy. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17: 409-14.
28. Buti M, Morral S, Sanchez F, Martell M, Stalgis C, Esteban R. High-Dose interferon-alpha 2b plus ribavirin for retreatment of interferon-nonresponsive patients infected with genotype 1 hepatitis C virus. *Dig Dis Sci* 2001; 46: 2396-400.
29. Arif A, Levine RA, Sanderson SO, et al. Regression of fibrosis in chronic hepatitis C after therapy with interferon and ribavirin. *Dig Dis Sci* 2003; 48: 1425-30.
30. Omata M, Yoshida H. Resolution of liver cirrhosis and prevention of hepatocellular carcinoma by interferon therapy against chronic hepatitis C. *Scand J Gastroenterol* 2003; 237: 47-51.

表一：活動性肝炎篩檢先導研究當中，經通知中到診之 86 例初診結果

肝炎狀態		肝功能異常		個案人數		初診結果			
HBsAg	anti-HCV	第一年	第二年	總數	到診	ALT	HBeAg	人數	建議
+	+	+	+	1	1	異常	-	1	治療
+	-	+	+	1	0				
-	+	+	+	0					
-	-	+	+	1	1	異常		1	探討病因
+	+	-	+	1	1	異常	-	1	治療
+	-	-	+	4	3	異常	+	2	治療
							-	1	密切追蹤
-	+	-	+	1	0				
-	-	-	+	8	6	異常		2	探討病因
						正常		4	無
+	+	+	-	0					
+	-	+	-	9	8	異常	+	2	治療
						異常	-	1	密切追蹤
						正常	+	2	密切追蹤
						正常	-	3	年度追蹤
-	+	+	-	0					
-	-	+	-	30	8	正常		8	無
+	+	-	-	0					
+	-	-	-	71	48	異常	+	1	治療
						異常	-	2	密切追蹤
						正常	+	4	密切追蹤
						正常	-	41	年度追蹤
-	+	-	-	13	10	正常		10	年度追蹤

表二：兩年肝機能皆正常且合併 B 型病毒感染者艦中初診結果異常七例之追蹤結果

性別	年齡	初診結果		追蹤結果	最可能之診斷
		HBeAg	ALT		
男	54	+	異常	沒改變	活動性
女	32	+(S/C<2)*	正常	HBeAg(-)	非活動性
女	65	+(S/C<2)	正常	HBeAg(-)	非活動性
男	36	+	正常	沒改變	免疫耐受期
女	45	+	正常	沒改變	免疫耐受期
男	41	-	只比上限值大 1 IU/L		短暫 GPT 上升
女	51	-	異常	GPT 正常	短暫 GPT 上升

*放射免疫分析 (RIA) 之受檢者 (Subject) 與臨界值 (cut off) 之 cpm 比值

表三：活動性肝炎篩檢先導研究當中，通知到診之 86 例初診結果分組

	總人數 (%)	到診人數	初診建議	人數 (%)
疑似肝炎具活動性組 (建議門診檢查)	26 (18.6)	20	須介入	13 (65.0)
			建議治療	6
			密切追蹤	4
			探討病因	3
			不積極追蹤	7 (35.0)
稍有異常組 (只須年度追蹤)	114(81.4)	66	須介入	7 (10.6)
			建議治療	1
			密切追蹤	6
			不積極追蹤	59 (89.4)
合計	140(100)	86	須介入	20 (23.3)
			不積極追蹤	66 (76.7)

表四：接受兩次篩檢居民之 B 型肝炎表面抗原、C 型肝炎抗體及肝機能分佈

肝炎病毒感染		ALT 或 AST 異常									
		兩年		第二年		第一年		皆正常		合計	
HBsAg	anti-HCV	No	(%)	No	(%)	No	(%)	No	(%)	No	(%)
+	+	1*	(0.08)	1*	(0.08)	0*	(0.00)	2+	(0.16)	4	(0.31)
+	-	4*	(0.31)	6*	(0.47)	11*	(0.86)	163+	(12.72)	184	(14.36)
-	+	1*	(0.08)	4*	(0.31)	4*	(0.31)	14+	(1.09)	23	(1.80)
-	-	3*	(0.23)	18*	(1.41)	31	(2.42)	1018	(79.47)	1070	(83.53)
合計		9	(0.70)	29	(2.26)	46	(3.59)	1197	(93.44)	1281	(100.0)

*：11 組為「疑似肝炎具活動性組」計 53 名(4.1%)

＋：4 組為「稍有異常組」計 210 名(16.4%)

表五：活動性肝炎篩檢發現之疑似肝炎具活動性組到診 38 例之門診結果

肝炎狀態		肝功能異常		個案人數		門診結果			
HBsAg	anti-HCV	第一年	第二年	總數	到診	GPT	HBeAg	人數	建議
+	+	+	+	1	1	異常	-	1*	治療
+	+	-	+	1	1	異常	-	1*	治療
+	-	+	+	4	3	異常	+	2*	治療
						正常	-	1	年度追蹤
+	-	-	+	6	4	異常	+	2*	治療
						非肝炎異常	-	1	年度追蹤
						正常	-	1	年度追蹤
+	-	+	-	11	11	異常	+	2*	治療
						正常	+	1*	密切追蹤
						異常	-	1*	密切追蹤
						正常	-	7	年度追蹤
-	+	+	+	1	1	異常	-	1*	治療
-	+	-	+	4	4	異常	-	3*	治療
						正常	-	1*	密切追蹤
-	+	+	-	4	2	異常	-	1*	治療
						正常	-	1*	密切追蹤

-	-	+	+	3	2	異常	1*	探討病因
						正常	1	無
-	-	-	+	18	9	異常	3*	密切追蹤
						非肝炎異常	3	年度追蹤
						正常	3	年度追蹤
總計				53	38		計 21(55.3%)	須介入

*：須介入者含須追蹤、治療或探討病因的個案

表六：依兩次年度體檢肝病相關檢查異常個案分為疑似肝炎具活動性組與稍有異

肝病相關檢查 異常個案分組	個案數 門診/受檢	門診最後判定結果	
		須治療或追蹤	不須積極追蹤
疑似肝炎具活動性組	38/53	21 (55.3%)	17 (44.7%)
稍有異常組	66/210	7 (10.6%)	59 (89.4%)

表七：依據上述資料對以十萬(30--64 歲)人口的社區估計需治療的肝病人數

社區兩年度的健康檢查肝病相關項目

- 正常 (1,018/1,281;79.5%) 79,469
- 異常 (263/1,281;20.5%) 20,531

依異常的情形分類式

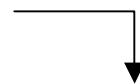
- ◎稍有異常者 (210/263;79.8%) 16,394
- ◎疑似肝炎具活動性者(53/263;20.2%) 4,137

*至肝病預防醫學門診之初診結果

- ※不須積極追蹤 (17/38;44.7%) 1,851
- ※積極追蹤或治療 (21/38;55.3%) 2,286

介入種類

- 須治療 (13/21;61.9%) 1,415*
- 密切追蹤 (7/21;33.3%) 762
- 探討病因 (1/21;4.8%) 109



*若至門診之初診結果

- ※(59/66;89.4%) 14,655
- ※(7/66;10.6%) 1,739

- (1/7;14.3%) 248*
- (6/7;85.7%) 1,491

*需治療者有 1,663 (1,415+248)人，篩檢之敏感度為 85.1% (1,415/1,663)。
陽性預測值為 34.2% (1415/4137)。

圖一：依據上述資料對以十萬(30 至 64 歲)人口的假想社區，估算出需治療者共有 1,663 人(1.663%)，其中之 1,415 人可被篩檢出來，本研究篩檢的敏感度為 85.1%。被分類為疑似活動性肝炎組的 4,137 人中，有 1,415 人必須治療，陽性預測值為 34.2%。

Screening of Chronic Active Hepatitis from Series of Health Examination Database

Wei-Chih Tung, Sheng-Nan Lu, Mei-Huei Wu*, and Chien-Jen Chen*

Division of Hepato-Gastroenterology, Department of Internal Medicine,
Kaohsiung Chang Gung Memorial Hospital

*Institute of Epidemiology, College of Public Health, National Taiwan University

Prolong existing of HBe Ag/or abnormal liver function test increase the risk of developing liver cirrhosis or hepatocellular carcinoma in patient with chronic hepatitis B/or C infection. To decrease the risk of developing he-patocellular carcinoma and liver cirrhosis by shortening the active phase of chronic hepatitis is the policy of treatment for chronic B carrier. Those available on the market like interferon, lamivudine, or ribavirin make it possible to control active viral hepatitis. In order to identify high risk groups of active hepatitis and to evaluate the validity of the screening program, a community-based study was carried out. A total of 1,935(43.6%) volunteers among 4,441 registered residents participated in this study. Similar prevalence rates as general population for HBsAg/anti-HCV were noted. In the 2nd-year examination, 1,281(66.2%) were reexamined. A pilot study was carried out to identify real high risk groups of CAH. From the firstly reexamined 525 subjects, 140 subjects(26.7%) with abnormal on any of HBsAg, anti-HCV, ALT and AST in their serial examinations were referred to a special clinic for liver disease, and 86 of them responded. Subjects, who were positive on either HBsAg or anti-HCV together with any elevation in serum level of AST or ALT, as well as those who were negative on both HBsAg and anti-HCV but with an elevation in serum level of AST or ALT in the second-year examination, were grouped as "candidate of active hepatitis" for most of them still in active status. Subjects, who were positive on either HBsAg or anti-HCV with a normal serum level of transaminases as well as those who were negative on both HBsAg and anti-HCV but with an elevation in serum level of AST or ALT only in the first-year examination, were grouped as "mild abnormal subjects". According to results of the pilot study, only subjects of "candidate of active hepatitis" were recruited to the clinic in later study, 53(4.1%) of all examinees meet the criteria of "candidates for active he-patitis", 38 of them visited our clinic and 21(61.9%)

should be followed or treated. There were 210 "mild abnormal subjects", 66 of them visited our clinic and only 7(10.6%) should be further intervened. The sensitivity of this CAH screening was 85.1%, with a positive predictive value of 34.2%. Under the consideration of cost-benefit ratio and accessibility, this screenig model should be a reasonable and feasible way for community-based control of chronic active hepatitis. (J Intern Med Taiwan 2004; 15: 65-75)