

國立臺灣大學流行病學與預防醫學研究所生物統計組

碩士論文

Graduate Institute of Epidemiology and Preventive Medicine

College of Public Health

National Taiwan University

Master Thesis

危險分數分層導向之肝癌超音波篩檢效益評估

The Efficacy of Risk-score Based Approach for
Screening for Hepatocellular Carcinoma with Ultrasound



陳宏賓

Hung-Pin Chen

指導教授：陳秀熙 博士

Supervisor: Hsiu-Hsi Chen, Ph.D.

中華民國 100 年 6 月

June, 2011

國立臺灣大學碩士學位論文
口試委員會審定書

危險分數分層導向之肝癌超音波篩檢效益評估
**The Efficacy of Risk-score Based Approach for
Screening for Hepatocellular Carcinoma with
Ultrasound**

本論文係 陳宏賓 君 (學號 P98842004) 在國立臺灣大學流行病學與預防醫學研究所生統組完成之碩士學位論文，於民國 100 年 6 月 29 日承下列考試委員審查通過及口試及格，特此證明。

口試委員：

陳 秀 熙 (簽名)
(指導教授)

張淑惠

戴政

誌謝

經過二年時光，來到了畢業的季節。來到生物統計組，才知學問之浩瀚。

在此感謝生物統計組戴政教授、張淑惠教授與指導教授陳秀熙教授，以引導思考教學、教導自我解決問題，期許皆能成為獨立思考解決問題之研究生。在過去的教育學習中，很少聽到引導思考的方式，並於課堂反覆提醒，需探討了解問題的本質以及所需解決問題並進一步完成有益國家民眾的研究。陳秀熙老師常提到研究所二年並非看現今如何，而是在十年後，能夠開花結果。學術研究的目的是希望對人類有更多貢獻。二年過去了，覺得收穫不僅是學業上知識，更多的收穫是自我思考、學習的態度。

再者，要感謝嚴明芳老師，不斷地協助教導撰寫論文，論文著墨點以及如何展現一篇論文應有學術價值。而順利完成論文，亦有許多收穫。

另外，要感謝彰化縣衛生局葉彥伯局長，經由葉局長的推薦才得以有機會在台大學術殿堂學習更高的層次。

最後，這二年的時間，特別要感謝家人，太太秀玲和二位小孩。上課期間無論刮風下雨高鐵專車接送，並在精神上支持，使得二年學業得以順利完成。

中文摘要

背景：肝癌是目前台灣地區惡性腫瘤死亡的第一位，就發生率而言亦為好發腫瘤之一，肝癌的篩檢為目前防治肝癌的必要手段。本論文主要目的在早期評估以危險分數為導向的肝癌社區到點超音波篩檢計畫之效益。

材料和方法：本研究的對象取自2005至2010年間參加彰化縣社區整合式篩檢且年齡介於45-69歲間共計41412人。利用已發展的危險分數公式將參加者區別為極高危險群、高危險群、中危險群和低危險群。個案中符合HBsAg(+)、Anti-HCV(+)、異常AFP中的其中一項，利用危險分數計算公式，並以危險分數的中位數區隔為極高危險群及高危險群。其他三項指標皆陰性者，亦利用危險分數計算公式得到其危險分數，再以前1/4及後3/4區分為中危險群和低危險群。並由衛生局主導，依危險分數作為優先性，並邀請個案至衛生所接受肝癌超音波檢查。利用比例風險回歸模型評估超音波篩檢偵測、兩階段篩檢偵測及臨床症狀偵測三類個案之風險，並調整前導期偏差。利用盛行池概念計算不同危險分層個案之平均滯留期，並推估不同危險分層在不同篩檢間隔之下的篩檢效益。

結果：本計畫經由超音波篩檢偵測之確診肝癌共19位。在極高危險群有16位肝癌，偵測率為千分之5.3 (=16/3013)；在高危險群為千分之0.7 (=2/2732)；在中間危險群為千分之0.4 (=1/2819)，而在低危險群中接受超音波檢查之426人並沒有發現肝癌個案。19位肝癌中，腫瘤大小小於3公分為8位，佔42.11%；3-5公分為9位，佔47.37%；大於5公分為2位，佔10.53%。超音波偵測、兩階段篩檢偵測及臨床偵測個案的之危險比，分別為0.15 (95% CI: 0.04-0.59)及0.41 (95% CI: 0.21-0.78)，前導期偏差調整後危險比分別提高為0.31 (95% CI:0.12-0.84)及0.63 (95% CI:

0.37-1.08)。極高危險群、高危險群、中危險群之平均滯留期為 1.10年、1.27年、3.55年。

就極高危險群而言，每季篩檢一次約可減少61%肝癌死亡，每半年一次篩檢其篩檢效益約為54%，若為每年，則可減少約51%，此效益隨著篩檢間隔變長而變小，若為每六年一次篩檢，則僅約減少14%肝癌死亡。在其他危險分層亦可見相似情況。若以高危險群每半年篩檢一次，即目前台灣地區全民健康保險的策略為基準，欲避免一個肝癌死亡需進行37,547次腹部超音波篩檢，此效益類推至中危險群可建議此類族群的篩檢間隔約介於4-6年，但對低危險群而言，就算六年一次篩檢，所需使用的超音波檢查資源亦高於高危險群每半年篩檢一次的結果。

結論：以社區為基礎、危險分數為導向的腹部超音波篩檢計畫可以找到較多小型肝癌，並得到較佳的存活狀況。依據危險分數決定優先性的邀約及以衛生所為定點提供的到點篩檢服務可增加民眾參與率，並提高篩檢產出。本計劃的結果有助於未來危險分層篩檢之政策推行。

關鍵字：肝癌、腹部超音波、社區整合式篩檢

ABSTRACT

Background: Community-based ultrasound screening for HCC is one of approaches to the prevention of hepatocellular carcinoma (HCC) for adults aged 30 years or older who had not the chance of receiving vaccination against hepatitis B virus infection. We aimed to evaluate the mass screening for HCC with ultrasound in Changhua, Taiwan, one of areas with higher incidence of HCC.

Method: A total of 41412 residents aged 45-69 years attending the ChangHua Community-based Integrated Screening (CHCIS) constituted our study population. All participants were invited to screen in the light of four risk groups: extremely high (EH), high (H), intermediate (IM), and low (L). EH and H were classified by the median of risk score among those with positive HbsAg or anti-HCV or elevated alpha-fetoprotein level. IM and L were classified by the third quartile of the risk score among those with neither positive of the three markers. Participants were invited to an out-reaching screening program for HCC with ultrasound.

We compared survival curves for those detected by ultrasound screening (ultrasound-detected), detected by two-stage method (two-stage screen-detected), and those diagnosed due to the appearance of clinical symptoms (clinically-detected). Proportional hazards regression model was used to assess the hazard ratios of risk for death from HCC by detection modes. We also calculated the adjusted hazard ratio considering lead-time bias. Prevalence pool was used to estimate the mean sojourn time (MST) in the four risk groups. Efficacy in terms of number-needed-to-screening (NNS) to avoid one interval cancer and NNS to avoid one HCC death was reported.

Results: A total of 19 HCC were confirmed after ultrasound screening. Among them, 42.11% (n=8) had tumor size less than 3 cm, 47.3% (n=9) in 3-5 cm, and 10.53% (n=2) cases had tumor larger than 5 cm.

Among the 19 ultrasound-detected cases (median follow-up time: 21.6 months), 2 (10.53%) died from HCC at 24 and 25 months. There were 24 two-stage screen-detected cases (median follow-up time: 37.3 months), of which 9 (37.5%) died from HCC. Another 1165 clinically-detected were also identified, of which 798 (68.5%) died from HCC in a median follow-up time of 15.3 months. Compared with clinically-detected cases, the hazard ratios of HCC death were 0.15 (95% CI: 0.04-0.59) and 0.41 (95% CI: 0.21-0.78) for ultrasound-detected and two-stage screen-detected, respectively. The corresponding figures for lead-time bias adjusted hazard ratio was 0.31 (95% CI: 0.12-0.84) and 0.63 (95% CI 0.37-1.08), respectively. The mean sojourn time (MST) for EH, H, and IM were estimated as 1.10, 1.7, and 3.55 years, respectively.

Three-monthly ultrasound screening could reduce 61% mortality from HCC for the EH group. The efficacy was reduced to 54% for 6-monthly screening, and 51% for 1-yearly screening. It was further reduced when the interscreening interval was further lengthened. Applying the current policy from the government, half-yearly ultrasound check-up for hepatitis B or C virus infection, it requires 4,383 and 37,547 ultrasounds to avoid one HCC death for EH and H groups.

Conclusion: Ultrasound screening can detect small hepatocellular carcinoma with favor survival even after adjustment for lead-time bias. The out-reaching can also enhance yield of screening, even for those without positive for HBsAg or anti-HCV. The results of this program facilitate the policy for risk-stratification tailored screening in the future.

目錄

口試委員會審定書.....	i
誌謝.....	ii
中文摘要.....	iii
ABSTRACT.....	v
目錄.....	viii
表目錄.....	ix
圖目錄.....	x
第一章 前言.....	1
1.1 研究背景.....	1
1.2 研究動機與目的.....	2
第二章 文獻回顧.....	3
2.1 肝癌流行病學.....	3
2.2 肝癌危險因子.....	4
2.3 肝癌的預防.....	10
第三章 材料與方法.....	16
3.1 社區肝癌防治.....	16
3.2 危險分數分層.....	18
3.3 以危險分數設定優先順序之篩檢邀約.....	19
3.4 篩檢效益之推估.....	20
3.5 統計分析方法.....	22

第四章	結果	23
4.1	超音波結果.....	23
4.2	不同危險分層之平均滯留時間 (MST).....	25
4.3	不同偵測模式存活比較.....	25
4.4	社區肝癌超音波篩檢效益.....	26
第五章	討論	28
5.1	以危險分數為導向的腹部超音波篩檢計畫.....	28
5.2	危險分數預測模式.....	29
5.3	平均滯留期的估計.....	30
5.4	篩檢效益推估.....	31
5.5	研究限制.....	32
5.6	結論.....	32
參考文獻	33



表目錄

表 一 依性別、年齡組和診斷期間之肝癌個案數和死亡人數分佈.....	42
表 二 各國針對 B、C 肝炎和肝硬化族群肝癌篩檢	43
表 三 各國針對社區肝癌篩檢.....	45
表 四 以 2005-2009 年參加彰化縣整合式篩檢個案計算危險分數	47
表 五 各危險群超音波異常率.....	47
表 六 各危險群超音波各異常之比例.....	47
表 七 不同危險分層下之肝癌確診個數及其偵測率.....	48
表 八 肝癌診斷之腫瘤分佈.....	48
表 九 19 位超音波肝癌診斷之描述.....	49
表 十 肝癌偵測模式存活分析.....	51
表 十一 超音波偵測、兩階段篩檢偵測與及臨床偵測之危險比.....	51
表 十二 不同危險分層在假設族群各為 10,000 人之下，模擬接受不同間隔超音 波篩檢之下，肝癌個案於臨床症前期及篩檢間隔個案數、肝癌死亡數 及相對於不篩之危險對比值.....	52
表 十三 不同危險分層在假設族群各為 10,000 人之下，模擬接受不同間隔超音 波篩檢之下，肝癌個案於臨床症前期及篩檢間隔個案數、肝癌死亡數 及相對於不篩檢之危險對比值.....	54

圖目錄

圖 一 肝癌全國與彰化縣年齡標準化發生率.....	39
圖 二 肝癌全國與彰化縣標準化死亡率.....	39
圖 三 肝癌超音波流程圖.....	40
圖 四 不同偵測模式個案之肝癌存活曲線.....	41



第一章 前言

1.1 研究背景

肝癌是目前台灣地區惡性腫瘤死亡的第一位，就發生率而言亦為好發腫瘤之一，因此肝癌的防治一直是台灣重要的公共衛生課題。雖然 1984 年台灣開始推行全國性的新生兒 B 型肝炎疫苗接種，也已經見到 1984 年後出生世代之肝癌發生率降低的效益，但對於 1984 年之前出生的世代，尤其是目前肝癌好發年齡的族群，卻無法藉由此初段預防的手段達到控制肝癌的效果，因此，肝癌的篩檢仍是目前必要的手段，過去的研究也已證實以甲型胎兒蛋白(alphafetoprotein, AFP)和腹部超音波做為肝癌篩檢的工具能有效降低肝癌死亡率。

彰化縣自 2005 年起針對全縣 26 鄉鎮民眾每年辦理衛生局主導的社區整合式篩檢(彰化縣萬人健檢活動)，結合癌症及慢性病篩檢項目。肝癌篩檢即為其中一個項目，在活動初期，以兩階段方式進行，即先對民眾抽血，第二階段再針對 B、C 型肝炎陽性以及甲型胎兒蛋白(AFP)異常民眾，轉介至醫院接受腹部超音波檢查，其中第二階段回醫院就診的方式亦為目前大部份肝癌篩檢的作法¹⁻³。然而，這樣的模式面臨兩項困難，第一，由於至醫院檢查需花更多路程與就醫等待時間而影響民眾轉介就診意願，彰化縣衛生局曾對轄區醫院診所 B、C 型肝炎民眾就醫狀況進行調查，B、C 型肝炎陽性族群因諸多因素而影響定期回診，即使主動連絡回診，亦多理由為時間不易安排、等待時間過長、距離太遠等而未能返診，回診率僅達 20%-30%左右。第二，兩階段篩檢方式僅服務 B、C 型肝炎陽性或 AFP 異常的民眾，目前已有研究指出，除了 B、C 型肝炎之外，其他如血小板低下、糖尿病等亦為導致肝癌發生的危險因子之一，以公共衛生的角度而言，應該發展以族群為基礎且能更有效率應用資源的肝癌防治方法。

有鑑於此，彰化縣自 2008 年 10 月開始，利用過去基隆市闔家歡篩檢的資料所發展出肝癌危險分數預測模式，針對自 2005 年開始已參加整合式篩檢的民眾，計算其肝癌發生危險分數，並以此分數為基礎，配合目前全民健康保險的政策，將社區民眾依危險性分為四個族群，以此設定邀約優先性，並由衛生局主導安排腸胃專科醫師深入社區，按既定排程針對特定邀約民眾安排腹部超音波篩檢，邀約優先性的設定及深入社區則期望能提高篩檢效率及增加民眾參與率。

1.2 研究動機與目的

彰化縣社區整合式篩檢涵蓋全縣 26 鄉鎮社區民眾，但過去兩階段篩檢並轉介異常個案至醫院的模式效率並不好。若能採用超音波到點服務，如同將醫院醫師及儀器移至各社區進行篩檢，則可提升社區民眾就醫之可近性，並透過衛生所與民眾的互動以提高民眾參與率。透過危險分數分層設定邀約優先性，則預期可使社區肝癌超音波篩檢更有效率，而這樣的篩檢介入方式，也希望找到較多早期肝癌個案，並有較佳的存活率。由於以 Risk-Score based 超音波篩檢為世界第一，因此需要對此計劃評估以做為政策參考。

因此，本論文的研究目的為：

1. 比較以危險分數為導向的超音波偵測肝癌個案與兩階段篩檢偵測肝癌個案相較於臨床症狀偵測個案之存活差異。
2. 估計不同危險分層個案於臨床症前期的平均滯留期長短。
3. 推估不同危險分層個案在不同篩檢間隔之下的社區肝癌超音波篩檢對肝癌死亡減少的效益。

第二章 文獻回顧

2.1 肝癌流行病學

就肝癌的流行病學特徵而言，肝癌發生率在不同性別及國家地區上有所不同，影響肝癌發生的危險因子也隨著地區不同而不同。就全球地理分布差異性來說，肝癌主要盛行於東南亞與非洲南部地區(Parkin, 2001)。Parkin 於 2002 年利用 IARC Globocan 2002 資料庫進行分析，並比較各國肝癌年齡標準化發生率，結果在各國家中男性肝癌發生率均較女性高，如中國大陸男性的每十萬人 37.9 例、中非 27.8 例、日本 23.1 例、東非 21.1 例、南歐洲 15.3 例、東歐 5.3 例、最低則為南美洲的 3.7 例。女性肝癌發生率在中國大陸為每十萬人 14.2 例，中非 13.4 例，日本 7.6 例，東非 8.6 例，南歐洲 4.0 例，東歐 2.4 例，南美洲則為 2.8 例等。各國肝癌發生的性別比，男性相對於女性介於南歐洲的 3.8 倍至南美洲 1.3 倍之間⁴。肝癌的型態別隨著成因不同而有所差異，如台灣及中國的肝癌多為肝細胞癌，其成因可能是主要多為 HBV、HCV 感染個案，飲食中含有黃麴毒素等因素有關⁵。泰國肝癌發生率在其國內也有很大差異，例如孔傲地區是以肝吸蟲感染所造成膽管癌發生率為最高⁶。

根據台灣地區衛生署統計年報指出，肝癌發生率為十大癌症發生率的第三位，其中男性為第一位、女性為第四位。2007 年台灣肝癌發生率，男性每 10 萬人口 52.8 例，平均發生年齡為 61 歲，女性每 10 萬人口 20.5 例，平均發生年齡為 67 歲。彰化地區男性肝癌發生率則較台灣地區高，達每 10 萬人口 156.1 例，並且逐年上升(圖一)。

臨床觀點而言，肝癌屬於存活率較差之癌症，其主要原因通常是臨床症狀發

現時，多為晚期，因此治療效果通常不佳。Parkin 利用 IARC Globocan 2002 資料庫比較各國肝癌五年存活率，結果顯示已開發國家男性 5 年存活率為 6%，其中美國 20%、東歐及西歐幾乎為 0%、日本 9%。開發中國家之肝癌五年存活率其男性為 5%，其中南美洲幾近 0%、印度 4%、泰國 3%、撒哈拉以南與非洲 2%。已開發國家女性 5 年存活率為 0%，其中美國 0%、東歐及西歐幾乎為 0%、日本 12%。開發中國家女性 5 年存活率為 3%，其中南美洲幾近 0%、印度 9%、泰國 3%、撒哈拉以南與非洲 1%。上述統計顯示肝癌五年存活率甚差且各國差異不大，而影響肝癌存活情形主要關鍵在於是否能早期診斷並接受治療⁴。

根據彰化縣生命統計年報顯示肝癌死亡率逐年上升，1992 年之後，彰化縣肝癌死亡率高於全國，於 2007 年彰化縣男性肝癌死亡率攀升至每十萬人 45.2 例，同時期全國肝癌死亡率為每十萬人 40.9 例(圖二)。以不同年代分析肝癌致死率可知，彰化縣於 1985-1989、1990-1994、1995-1999、2000-2004 及 2005-2007 之肝癌致死率各為 64.8%、73.3%、73.1%、69.8%、57.8%，有逐年降低的趨勢(表一)。

2.2 肝癌危險因子

目前肝癌已知危險因子最主要的是慢性 B 型肝炎病毒與 C 型肝炎病毒感染，因此，在許多國家的肝癌防治策略均以 B 型肝炎或 C 型肝炎病毒感染個案為目標族群，然而這樣的方式仍有可能遺漏掉非經由此途徑的肝癌個案(即稱為非 B 非 C 型肝炎)，例如由非酒精性脂肪肝(non-alcoholic fatty liver, NAFLE or NASH)引起的肝硬化個案亦與肝癌發生相關⁷，而成人常見的代謝症候群即與 NAFLE 相關⁸。除此之外，其它與肝癌相關的危險因素包括年齡、性別、種族、肝功能指數 AST(aspartate transaminase)及 ALT(alanine transaminase)、肝硬化、肥胖、糖尿

病、抽菸、喝酒、黃麴毒素(Aflatoxin B₁)、血小板低下等。站在預防醫學的角度，以族群為主的防治策略亦應考慮上述所謂非 B 非 C 型肝癌。因此利用危險分層區分所有社區民眾罹患肝癌的危險性，再依此建立篩檢服務的優先性可增加篩檢執行的效率，然而欲建立有效的危險分數預測模式則需要對肝癌危險因子有詳盡了解。以下針對肝癌的重要危險因子逐一探討。

B 型肝炎病毒

B 型肝炎帶原者比起未感染者會增加 5 至 15 倍發生肝癌的風險。在亞洲地區，B 型肝炎帶原者之肝癌發生率為 0.4%至 0.6%之間⁹。B 型肝炎病毒感染主要來自於母親的垂直傳染。臺灣於 1984 年開始實施新生兒 B 型肝炎疫苗接種計劃，對於此世代的個案其兒童肝癌發生率亦已見下降 (Chang, 1997)。然而 1984 年之前出生且未接種疫苗的族群仍存在高風險因子之中。過去 Sun 等人在台灣地區針對 B 肝表面抗原陽性與 B 肝表面抗原陰性各 2,443 人與 9,525 人，結果發現 B 肝表面抗原陽性肝癌發生率為每十萬人年 403.2 例，陰性為每十萬人年 25.1 例，B 肝表面抗原陽性相對於陰性之危險比為 16.1 (95% CI 10.1, 25.7)¹⁰。

C 型肝炎病毒

C 型肝炎病毒感染主要來自於未經篩檢的輸血、注射毒品，共用血液污染之針頭、不安全的注射治療。慢性 C 型肝炎病毒感染將增加肝癌發生風險。Sun 等人以抗 C 型肝炎病毒陽性與抗 C 型肝炎病毒陰性各 553 人與 11,345 人，分別追蹤 49,951 人年與 104,037 人年，結果抗 C 型肝炎病毒陽性肝癌發生率為每十萬人年 320.3 例，抗 C 型肝炎病毒陰性者則每十萬人年 88.4 例。抗 C 型肝炎病毒陽性相對於抗 C 型肝炎病毒陰性之危險比為 3.6 (95% CI 2.1, 6.2)¹⁰。

肝癌自然病程中，肝癌主要因 B、C 型肝炎病毒感染造成。B 型肝炎的感染大多於周產期或 2 歲之前，而有 90% 成為 B 型肝炎帶原者，即所謂的母親垂直感染。C 型肝炎多數為成年後感染，例如牙醫治療、打針、開刀或輸血等。一旦 B、C 型肝炎感染後，病毒隨著時間逐漸產生發炎反應，造成肝臟慢性發炎、纖維化、肝硬化，並增加肝細胞死亡和再生，而進展為增生和結節病灶。估計進展期間約 20-80 年轉變為肝癌¹¹。

年齡

肝癌發生率隨著年齡增加而上升，約在 60-69 歲達肝癌發生率高峰。Sun 等人利用前瞻性研究針對台灣 1990-2001 年，合計 12,008 名男性肝癌患者，分析年齡與肝癌發生率的相關。結果顯示若以 30-39 歲年齡層為基準，40-49、50-59 及 60-64 歲其危險比分別為 4.2 (95% CI 1.9-9.2)、6.5 (95% CI 3.1-13.6) 及 5.2 (95% CI 2.3-11.7)⁵。Jan 等人針對臺灣 1985-1998 年肝癌發生情形進行分析，結果發現肝癌發生率隨著年齡增加而上升。40-49 歲男性肝癌發生在男性全年齡層中佔 12.1%，60-69 歲佔 24.1%。40-49 歲女性肝癌發生在女性全年齡層中佔 2.1%，60-69 歲佔 8.5%¹²。

性別

男性發生肝癌的風險高於女性。北美男性比女性肝癌發生率危險比為 5.4 比 1。Sherman 等人針對北美城市人口，1069 人 B 型肝炎帶原者追蹤，男性肝癌發生率為 657/100,000，女性發生率為 122/100,000²。Ming 等人調查 1994-2000 年中國啟東市 181 位肝癌患者，男性佔 80%、女性佔 20%，男性比女性危險比為 4 比 1¹³。Okuda 等人研究日本 1963-1983 年肝癌發生變化，1983 年日本男性

肝癌發生率比女性為 4 比 1，男性發生率為 35.6/100,000，女性為 8.9/100,000¹⁴。

種族

即使居住在同一地區，不同種族存在不同的肝癌發生風險。McGlynn 比較 1988-1992 年居住相同區域中不同種族之肝癌發生率。居住於洛杉磯男性白人肝癌發生率為每十萬人 2.9 例、日本人 5.83 例、中國人 16.14 例、韓國人 23.9 例。居住於新加坡男性肝癌發生率，印度人每十萬人 6.3 例、馬來人 11.6 例、中國人 22.1 例¹⁵。

肝功能指數 AST (aspartate transaminase)

AST 異常會增加肝癌發生風險。Chen 等人以社區為基礎找到的肝癌高危險群之肝癌追蹤研究中，AST 異常發生肝癌相對於正常之危險比 2.29 (95% CI 1.15-4.58)，在肝硬化的族群中，AST 異常相對於正常之危險比為 3.39 (95% CI 2.30-5.00)¹⁶。

肝功能指數 ALT (alanine transaminase)

臨床測量之 ALT 的指數可視為肝臟發炎的指標，其發炎現象也會影響肝癌的發生。Sun 等人在台灣地區，追蹤 417 位男性 C 型肝炎病毒，進行以 ALT 比較肝癌發生危險性分析，共分為三組：ALT 持續正常，ALT 間歇性地升高，ALT 持續升高，結果顯示以 ALT 持續正常為基準，ALT 間歇性地升高與持續升高二組，其罹患肝癌相對危險值分別為 6.1 倍(95% CI 1.6- 22.4)及 16.0 倍(95% CI 3.5-74.2)¹⁰。Chen 等人以 6 項危險因子(HbsAg、anti-HCV、AFP \geq 20 ng/mL、AST \geq 40 IU/L、ALT \geq 45 IU/L、HCC 家族史)定義高危險群的追蹤報告中發現，

ALT 異常相對於正常者其發生肝癌之危險比為 1.05 (95% CI 0.49-2.22)¹⁶。

肝硬化

一般研究顯示肝硬化會提高肝癌的風險。Chen 等人以台灣 7 鄉鎮社區民眾 16,652 人為基礎的研究中，以六項指標(HBsAg、Anti-HCV、AFP \geq 20 ng/mL, AST \geq 40 IU/L, ALT \geq 45 IU/L, HCC 家族史)其中一項為陽性者定義為高危險群並轉介接受追蹤，並以肝硬化分組，結果顯示有肝硬化者發生肝癌相對於非肝硬化之危險比高達 19.82 倍 (95% CI 11.95-32.86)¹⁶。

肥胖

近幾年研究指出，肝癌會隨肥胖而增加風險，且肥胖於男性影響程度比女性高。Calle 等人針對美國成人進行前瞻性研究，自 1982 年起，共計追蹤 16 年，並以身體質量指數(Body Mass Index, BMI) 評估 BMI 對於各項癌症危險比，若以 BMI 18.5-24.9 kg/m² 為基礎值，BMI 介於 25.0-29.9、30.0-34.9 及 35.0-39.9 kg/m² 三組民眾之男性肝癌發生危險對比值為 1.13 (95% CI 0.94-1.34)、1.90 (95% CI 1.46-2.47)及 4.52 (95% CI 2.94-6.94);在女性則分別為 1.02 (95% CI 0.80-1.31)、1.40 (95% CI 0.97-2.00)及 1.68 (95% CI 0.93-3.05)¹⁷。

糖尿病

近年來，不論我國或西方國家許多研究紛紛指出糖尿病患者會增加罹患肝癌的風險。Adami 以 1965-1983 年瑞典住院登記資料中的糖尿病患者為研究族群，並追蹤至 1989 年，結果發現男性伴隨糖尿病標準化肝癌發病率為 4.7 (95% CI 4.2-5.2)，在女性為 3.4 (95% CI 2.9-3.9)¹⁸。Lagiou 以醫院為基礎的 case-control 研

究報告顯示糖尿病個案罹患肝癌之風險為 1.83 (95% CI 1.18-2.84)¹⁹。

台灣地區 Lai 等人利用 1999-2003 年參加基隆社區整合式篩檢個案進行肝癌研究，除了血糖及肝癌篩檢之主動偵測外，並進行全國健保檔及癌症登記檔連結，長期追蹤資料顯示，調整其他相關因子後，有糖尿病者其罹患肝癌危險性顯著高於無糖尿病者(OR 1.84, 95% CI 1.10–3.07)²⁰。Chen 等人亦利用台灣地區肝癌高危險 7 鄉鎮資料進行長期世代追蹤分析，結果發現糖尿病者其罹患肝癌危險性顯著高於非糖尿病者(RR 2.88, 95% CI 0.89–9.29)²¹。台灣地區東部研究亦指出糖尿病會增加感染 C 型肝炎風險(OR 1.53, 95% CI 1.18–1.98)而影響肝癌發生²²。另外，Tung 利用台南地區社區篩檢資料進行病例對照研究，其結果顯示糖尿病患者肝癌發生率並無顯著較高(OR 1.0, 95% CI 0.4–2.5)²³。

抽菸、喝酒、嚼檳榔

不論有無 B、C 型肝炎，抽菸、喝酒皆會導致肝癌發生率升高。Kuper 於 1995-1998 年間以教學醫院病患為研究對象，以問卷行為調查與生化檢查的方式比較抽菸和喝酒對於肝癌發生的影響。結果以無抽菸習慣者為比較組，發現曾抽菸每日大於 2 包與少於 2 包兩組之危險比各為 1.5 (95% CI 0.7-3.0)及 1.6 (95% CI 0.9-2.9);每週喝酒大於 40 杯相對於少於 40 杯或不喝酒者其危險比為 1.4 (95% CI 0.9-2.1)。而在 B、C 肝炎族群中，同時抽菸每日大於 2 包且每週喝酒大於 40 杯肝癌之危險比為 9.6 (95% CI 3.4-27.5);非 B、C 肝炎族群中，抽菸每日大於 2 包且每週喝酒大於 40 杯者肝癌之危險比為 10.9 (95% CI 3.5-33.8)²⁴。2009 年 Wu 等人利用基隆社區篩檢資料進行抽菸、喝酒、嚼檳榔與肝癌之危險性分析，結果調整 B 型肝炎、C 型肝炎、抽菸、喝酒等相關因素後，嚼檳榔顆數越多則罹

患肝癌危險性顯著提高(HR 4.83, 95% CI 2.54–9.18 for betel chewed>20 portions/d vs betel chewed=Nil)²⁵。

黃麴毒素(Aflatoxin B₁, AFB₁)

AFB₁ 會使在肝腫瘤的 p53 腫瘤抑制基因突變，進而影響肝癌的發生。檢測人體內 AFB₁-DNA 合成物可得知體內黃麴毒素的程度。Lunn 藉由檢測 AFB₁-DNA 評估黃麴毒素影響肝癌發生的程度，結果發現測得 AFB₁-DNA 相較未測得 AFB₁-DNA 之肝癌危險比為 17.4 (95% CI 3.4-90.3)，進而若測得 AFB₁-DNA 同時與 HBsAg 陽性的情形下，相較兩者皆為陰性之危險比增加為 67.6 (95% CI, 12.2-373.2)²⁶。

血小板低下

血小板低下可做為肝硬化的指標。肝硬化會明顯增加肝癌發生，因此，肝癌篩檢族群若以肝硬化為肝癌篩檢族群則能夠使篩檢更有效益。Lu 等人以臺灣台南社區二階段篩檢，以血小板<150,000 危險指標，結果顯示以血小板為指標可有效偵測肝癌患者 (Detect Rate=0.78)²⁷。

2.3 肝癌的預防

從預防醫學的角度而言，針對肝癌防治策略可分為初段預防—避免危險因子暴露、次段預防—早期偵測疾病並早期治療及末段預防—減少殘障與避免死亡而論：

2.3.1 初段預防

初段預防為避免危險因子或加強特殊防護，如疫苗接種。B 型肝炎疫苗接種為肝癌防制實際且有效的方式。1984 年，臺灣實施 B 型肝炎疫苗接種計劃，使出生的新生兒皆能獲得 B 肝疫苗的接種。Chang 等人評估台灣地區 B 型肝炎疫苗接種計劃的成效，結果顯示 1983-2004 出生世代中，施打 B 型肝炎疫苗族群比未施打族群肝癌發生的相對風險為 0.31 (95% CI 0.24-0.41)²⁸。慢性 C 型肝炎可由 Alfa-聚乙二醇干擾素和 Ribavirin 治療，可有效降低 HCV RNA 程度或使 HCV RNA 在治療後轉陰性²⁹。C 型肝炎病毒主要是經由共用針頭被污染的血液製劑傳染，其傳染途徑亦類似 B 型肝炎病毒，因此亦可藉由衛生教育宣導降低針頭共用進而減少 C 型肝炎傳染。輸血前，血液製劑檢驗 C 型肝炎病毒也能降低因輸血所造成的傳染。



2.3.2 次段預防

次段預防主要為癌症的早期發現，並早期介入治療。若能夠在臨床症前期，即肝癌腫瘤發生且未至臨床期(發生臨床症狀)時，篩檢出肝癌腫瘤，便能夠提升肝癌手術成功率，提高存活率。部份肝癌腫瘤小於 3 公分但不能以手術治療時，則經皮酒精注射與射頻消融皆是可行的治療方式，也能達到治療的效果³⁰。因此隨著醫療科技進步，肝癌治療方法也有相當突破，目前評估小型肝癌再加上這些治療方法都可獲得相當不錯的成效。

為能夠達到早期發現、早期治療的目的，臨床上常用 AFP 和腹部超音波為篩檢工具。以超音波為篩檢工具的篩檢效益評估開始於 1980 年代³¹，早期利用超音波檢查，單獨使用超音波檢查能夠比用 AFP 為診斷工具更具成效³²。過去

針對 B、C 型肝癌或肝硬化個案的臨床監測及其預防肝癌發生或死亡的成效列於表二，以社區為基礎的肝癌篩檢及成效則於表三。本論文將各研究的結果描述如下：

Yang 等人針對 1992-1994 年中國大陸 35-55 歲 B 型肝炎或慢性肝病者，以隨機分組的方式進行篩檢介入，篩檢組以超音波與 AFP 追蹤。結果顯示篩檢組腫瘤可切除率為 70.6%，控制組為 0.0%。比較兩組之 1、2 年存活率，在篩檢組為 88.1%、77.5%，於控制組則為 0%、0%³。

Mcmahon 等人於 1982-1998 年期間，針對美國阿拉斯加 1,487 名 B 型肝炎帶原者，每隔 6 個月追蹤 AFP。研究結果顯示 5 和 10 年肝癌存活率分別為 42% 和 30%³³。

1988-2001 年期間 Trevisani 等人於義大利利用回顧性研究，針對 1,277 名罹患肝病且年齡大於 70 歲者共計 363 人，依其診斷方式分為定期篩檢、因伺機性篩檢發現肝癌與臨床症狀偵測肝癌共三組，定期篩檢組比臨床症狀偵測組風險比為 0.18(95% CI 0.09-0.37)與定期篩檢組比伺機性篩檢組風險比 0.29(95% CI 0.17-0.49)³⁴。

Cottone 等人於 1985-1992 年於義大利研究顯示，針對 Child'A 肝硬化的 147 名個案，以 AFP 與腹部超音波進行每 6 個月一次追蹤，該研究結果顯示非肝腫瘤 8 年累積存活率為 69%；若以 AFP 50 ng/ml 為分界時，AFP<50 ng/ml 之 8 年累積存活率為 74%，AFP>50 ng/ml 之 8 年累積存活率為 37.5%³⁵。

Yu 等人評估定期利用腹部超音波追蹤是否有助提高肝癌的存活率，針對 1996 年至 1997 年間在醫院符合 20-70 歲肝癌病患共 680 名，以病歷審查方式，以 1 年、2 年、3 年存活率比較定期超音波追蹤與因肝癌臨床症狀而診斷之差異，

並以診斷時之腫瘤大小為第二項早期診斷的指標。結果顯示，以 1 年、2 年、3 年存活時間比較：篩檢組(包括定期超音波檢查與一次篩檢)比未篩檢組之危險比為 0.329 (95% CI 0.207-0.521)、0.332 (95% CI 0.207-0.533)、0.370 (95% CI 0.225-0.608)。以診斷時腫瘤大小 5 公分進行比較，篩檢組比未篩檢組之危險比為 0.190(0.117-0.307)³⁶。該結果顯示篩檢能有效增加存活時間，也能早期檢查較小的腫瘤。

Chen 等人針對台灣 1991-1998 年以 6 項指標(HBsAg、Anti-HCV、AFP \geq 20 ng/mL, AST \geq 40 IU/L,ALT \geq 45 IU/L,HCC 家族史)任一陽性即轉介腹部超音波檢查，其結果顯示腹部超音波篩檢對高危險群可有效降低 24%死亡率。肝硬化個案 6 個月和 1 年預測肝癌發生率分別為 20%和 29%¹⁶。

Chen 等人以二階段篩檢模式在台灣進行大型社區篩檢，針對年齡層為 30-69 歲民眾，共計 23,654 人進行篩檢。第一階段篩檢模式，以五項肝癌危險因子進行評估，其中任一危險因子為陽性者，則列為肝癌高危險族群，五項肝癌因子包括 HBsAg 陽性、Anti-HCV 陽性、天門冬氨酸轉氨酶(ALT \geq 60)過高、丙胺酸轉氨酶 ALT \geq 60 過高與 AFP \geq 20 ng/ml。第二階段肝癌高危險族群轉介至醫院進行超音波檢查。超音波檢查陰性個案每年檢查，超音波檢查異常發現如肝纖維化者，每 3-6 月定期追蹤，而疑似肝癌患者則進一步確診。肝癌偵測率為 0.34%³⁷。腫瘤大小 <3 公分有 33 例 (63.5%)、3-5 公分有 11 例 (21.1%)、5 公分有 8 例 (15.4%)。

Zhang 等人於 1997-1998 年間，以隨機對照研究方式針對 18,816 位，年齡 35-59 歲 B 型肝炎帶原者進行定期篩檢組與未篩檢組之存活比較。篩檢組以每隔 6 個月利用 AFP 加上腹部超音波進行追蹤。結果顯示，肝癌篩檢組參與率為 58.2%。

肝癌腫瘤可切除率篩檢組高於控制組，分別為 46.5%與 7.5%。篩檢組 1、3、5 年存活率為 65.9%、52.6%、46.4%，控制組存活率較差，1、3、5 年存活率僅 31.2%、7.2%、0，篩檢組存活率顯著高於控制組³⁸。

Chen 等人在中國於 1989-1995 年間針對社區 30-69 歲且 HBsAg 陽性民眾進行篩檢成效評估，人數總計 581 人，以隨機分派方式分為篩檢組與未篩檢組，篩檢組以 AFP \geq 20 ng/ml 為篩檢工具，並利用卜瓦松回歸模型進行分析。結果顯示，篩檢組相對於對照組之相對危險值為 0.83 (95%CI 0.68-1.03)，兩組之存活率並無顯著的差異¹。

Sherman 等人針對北美城市，1069 位 B 型肝炎帶原者進行每隔 6 個月 AFP 或超音波進行追蹤。結果以 AFP \geq 20 為診斷之敏感度為 64.3%，以超音波為診斷之敏感度為 71.4%²。



2.3.3 末段預防

一旦診斷結果已至末期而不能手術時，如主要肝門靜脈受侵犯或全身轉移時，則以放射治療、緩和療法或全身化學治療等方式進行治療。

根據以上諸多研究顯示，許多危險因子會增加肝癌發生風險，包括主要危險影響因子為慢性 B 型肝炎病毒與 C 型肝炎病毒感染。其它危險因子如年齡、性別、種族、AST、ALT、肝硬化、肥胖、糖尿病、抽菸、喝酒、嚼檳榔與黃麴毒素等。而影響肝癌發生危險因子甚多，若能依國家地區選擇合適的危險因子應是合理的做法。

台灣地區為肝癌高發生率、高死亡率國家，而且近年來台灣地區肝癌發生率

逐年上升。主要因素仍來自於母子 B 型肝炎病毒垂直感染與歷年漸升的 C 型肝炎病毒感染，因此，B、C 肝炎為主要高危險篩檢族群。而非 B、C 肝炎族群，如非酒精性脂肪肝亦影響肝癌發生，針對非經 B、C 肝炎傳染途徑族群仍是必需考量列為篩檢對象。

台灣於民國八十五年開始實施「全民健康保險成人預防保健服務」提供包括肝功能指數 AST、ALT、血糖值、血小板等檢驗。之後衛生局主導以社區民眾為篩檢族群之整合性社區健康篩檢，逐漸在各縣市推動。而基隆市社區整合性健康篩檢於民國 89 年加入肝癌篩檢，包括 B 型肝炎、C 型肝炎陽性 AST、ALT 異常或 AFP ≥ 20 ng/mL 異常民眾轉介至醫院檢查。而以危險因子如 HBsAg、Anti-HCV、AFP ≥ 20 ng/mL, AST ≥ 40 IU/L, ALT ≥ 45 IU/L, HCC 家族史為肝癌高危險族群並進行篩檢的方式已被視為可有效降低肝癌死亡的有效益方式(Chen et al., 2002)。在社區二階段的篩檢模式下(Chen, 2004)，藉由生化標記來定位高危險族群為方便可行方式。然而對社區族群而言，以生化標記轉介疑似肝癌患者，人數必然可觀，進而影響民眾就醫意願。因此，就醫之方便性與意願則需列為考量因素。

彰化地區相對台灣地區具更高肝癌發生率，藉由多危險因子模式能提高篩檢成效。而同時篩檢非 B、C 肝炎的族群應能更符合社區篩檢目的。因此，彰化縣肝癌超音波計劃便是利用台灣基隆市社區整合式篩檢資料，藉由社區篩檢結果與觀察肝癌發生估計之多危險因子影響肝癌發生風險所架構肝癌危險分數分層模式，並以參加彰化縣參加整合式社區篩檢民眾計算各危險分層之危險分數，以做為肝癌超音波目標族群，並藉由超音波檢查至社區到點篩檢方式，以期達到社區篩檢並評估各分層篩檢效益。

第三章 材料與方法

3.1 社區肝癌防治

3.1.1 兩階段肝癌篩檢

為了達到疾病的早期發現，早期介入治療，彰化縣衛生局於 2005 年起針對彰化縣社區民眾定期舉辦整合式社區到點篩檢服務(命名為「彰化縣萬人健檢活動」ChangHua Community-based Integrated Screening, CHCIS)。該篩檢活動以基隆市闔家歡篩檢模式為藍本³⁷，以成人健康檢查項目為基礎，結合五項癌症篩檢，包括子宮頸抹片篩檢、口腔癌篩檢、大腸癌篩檢、乳癌篩檢、肝癌篩檢及包括高血壓、高血糖及高血脂等慢性病之篩檢服務。於 2005 年計畫初始，採用兩階段肝癌篩檢模式，為了找出肝癌高危險族群-B、C 肝炎民眾以及早期發現疑似肝癌患者，除了原有成人預防保健檢驗項目外，另將 α 胎兒蛋白(AFP)、HBsAg、Anti-HCV 列為檢查項目，以上任一項陽性者，則鼓勵民眾至醫療院所接受腹部超音波檢查。

3.1.2 以危險分層為導向之超音波篩檢

於 2008 年 10 月開始，則針對 45-69 歲民眾採用危險分數分層導向之肝癌超音波篩檢計畫，計畫初期以 2005-2008 年參與社區整合式篩檢民眾為篩檢名冊，計算危險分數並進行邀約。2009 年 2 月起配合同年度之社區整合式篩檢，依危險分數分層，進行當年度危險分層肝癌超音波邀約。截至 2010 年年底，符合肝癌超音波篩檢邀約民眾共計 41,212 人。

為確保操作超音波檢查品質，超音波儀器操作皆由消化專科醫師親自執行。並於篩檢計劃前，彰化縣衛生局與醫師公會協助安排消化內科專科醫師與轄區內 26 鄉鎮衛生所醫師教育訓練以增進肝癌超音波計畫的了解。訂定肝癌超音波檢查、生化檢驗與後續追蹤標準流程並統一超音波檢查表單。為確保超音波儀器品質，超音波儀器使用 TOSHIBA 580，如遇 TOSHIBA 580 調度困難時，則以同一規格之儀器替代。由衛生局與彰化縣醫師公會協調整合彰化縣消化內科醫師以到點服務方式至衛生所，進行腹部超音波檢查。為使各衛生所由為消化內科專科醫師服務，由轄區內診所先行協調支援時段，其餘則由彰化基督教醫院、彰化秀傳醫院、署立彰化醫院消化內科專科醫師支援。考量超音波儀器的系統穩定，由彰化醫師公會於超音波檢查時段協助儀器運送至縣內 26 鄉鎮衛生所。

邀約名冊由衛生局依危險分數分層選取，由衛生所邀約名冊內民眾。為使檢查具良好品質。每一衛生所每一場次檢查人數為 20-25 人，民眾以間隔 10 分鐘邀約，以減少民眾等待時間。邀約名單發放後，各衛生所於 2 週前進行分時段邀約，並於 2-3 天前再進行邀約民眾確認，若民眾因故不克前來則進行邀約名單調整。

超音波每場次約三小時。由衛生所醫師與公衛護士進行理學檢查、生化檢驗與衛教。消化內科專科醫師專責於腹部超音波檢查並逐一填寫超音波表單。填寫品質部份，由衛生局隨機抽樣，委由資深消化內科醫師進行品質審查。

超音波檢查疑似肝癌個案則轉診至醫院，由醫院安排電腦斷層(CT)、核磁共振成像(MRI)或病理切片進行確診。確診相關報告由各鄉鎮衛生所行文至醫院取得。所有轉診個案由公衛護士追蹤結果。每場次檢查完畢後，由衛生局彙整資料。

超音波異常需定期回診，肝硬化回診間隔為 3-6 個月、非肝硬化回診間隔則

為 1 年。經超音波檢查異常者，建議民眾依間隔回診時間自行前往醫院檢查並由公衛護士追蹤回診情形。未能返回醫院定期就醫者則由公衛護士邀約至衛生所複診，檢測內容依照醫院臨床模式進行（包括 B 型肝炎 E 抗原陽性以及 AFP 間隔 6 個月即需再次檢驗）。超音波檢查將疑似肝癌、血管瘤(Hemangioma)、結節(Nodular)、肝硬化(Cirrhosis) 列入超音波異常發現。(圖 三)

3.2 危險分數分層

危險分數計算公式源由臺灣基隆社區整合式篩檢資料。利用該篩檢計劃找出肝癌個案以及其後續發生肝癌個案，以羅吉斯迴歸模式(Logistic Regression Model)分析各項肝癌危險因子，求得年齡、性別、AST 異常、ALT 異常、HBsAg 陽性、Anti-HCV 陽性、糖尿病、血小板異常等因素與肝癌發生危險比值之關係。

彰化縣肝癌超音波篩檢計劃基於篩檢效益，主要篩檢邀約對象為

1. HBsAg、Anti-HCV、AFP \geq 20，任一陽性結果。
2. HBsAg、Anti-HCV、AFP 皆陰性，危險分數者高者。

依此方式，不論 HBsAg、Anti-HCV、AFP \geq 20 是否為異常個案，危險分數高即會列入邀約對象。因此可將本危險分數計算公式分為二族群，Group A 與 Group B，不同分組之肝癌危險分數計算公式如下：

Group A：HBsAg、Anti-HCV 或 AFP \geq 20 任一結果為陽性族群，危險分數之計算決定因素包括 Age、Gender、AFP、AST 與 Platelet，其計算公式如下：

$$ScoreA = -9.1904 + 0.0474 \times Age + 1.2878 \times Male + 2.8922 \times AFP + 1.1934 \times (AST \geq 45) + 1.3033 \times (Platelet < 150K)$$

Group B：HBsAg、Anti-HCV 或 AFP $<$ 20 皆為陰性族群，危險分數之計算決定因

素包括 Age、Gender、DM、ALT 與 Platelet，其計算公式如下：

$$ScoreB = -11.7821 + 0.0358 \times Age + 1.3580 \times Male + 1.4340 \times DM + 1.3124 \times (ALT \geq 45) + 2.0298(Platelet < 150K)$$

3.3 以危險分數設定優先順序之篩檢邀約

肝癌超音波篩檢開始於 2008 年 10 月，為計算危險分數分佈以 2005-2007 年參加彰化縣整合式篩檢年齡層 45-69 歲民眾資料，分別依組別代入計算公式，可得危險分數結果。

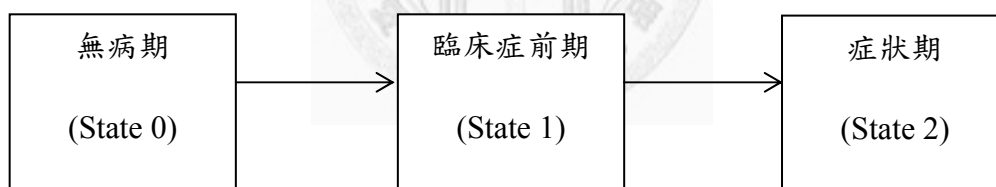
Score A 總數為 4121 人，平均值-5.78，標準差 1.10，Q3: -5.19，Q2: -6.07，Q1: -6.59。Score B 總數為 17814 人，平均為-9.05，標準差為 1.03，Q3 :-8.35，Q2: -9.49, Q1: -9.85。資料顯示 Score A 在 Q2 以上及 Score B 為在 Q3 以上者為 2 組內各別較高危險族群，將資料分為 4 組危險族群：極高危險群(Extremely high risk group, EH)、高危險群(High risk group, H)、中間危險群(Intermediate risk group, IU)和低危險群(Low risk group, L)。(表四)

Group A：Score A 之數值經高至低排序，將前 50%定義為極高危險群，後 50%為高危險群。Group B：Score B 數值亦由高至低排序，將前 25%為中間危險群，後 75%訂為低危險群。

2005-2010 年參加彰化整合式篩檢且年齡介於 45-69 歲者計 41212 人，經危險分數以分層計算，各危險族群分數高至低排序。每個月衛生局依各危險群分數高至低抽取，並由衛生所進行邀約。2008 年 10 月至 2009 年 2 月，符合名單中每鄉鎮各抽取 300 人分五次發放。2009 年 2 月至 2009 年 3 月每鄉鎮各抽取 90 人分二次發放。至 2009 年 3 月完成 2005 年至 2008 年邀約名單。2009 年 3 月之後，配合整合式篩檢活動，依整合式篩檢結果進行極高危險群、高危險群邀約。

3.4 篩檢效益之推估

本論文利用盛行池(Prevalence Pool)概念以 P/I 比值求算平均滯留期 (Mean Sojourn Time, MST)³⁹，其中 P 為不同危險分層下肝癌臨床症前可偵測期 (Preclinical screen-detected, PCDP) 的盛行率，I 則為各分層下個案的肝癌基礎發生率。本研究利用篩檢計畫中接受腹部超音波的個案在不同危險分層下之肝癌偵測率做為肝癌於 PCDP 的盛行率，並以基礎發生率，即本腹部超音波篩檢計畫之前 (2007 年) 之肝癌發生率做為 PCDP 的發生率 (以 $\lambda_{1,g}$ 表示，其中 g 為 1-4，分別代表 E-H, H, I-M, 及 L 四個危險分層)。假設個案由臨床症前期至症狀期的轉移率不隨時間而異，則平均滯留期的倒數即為臨床症前期至症狀期的轉移率 (以 $\lambda_{2,g}$ 表示)。我們以一個三階段馬可夫鏈模式建構肝癌由無病期，至臨床症前期，再至症狀期的疾病自然史如下，



據此，可推導在某段期間(t)內，不同階段之間的轉移機率矩陣如下：

$$P = \begin{matrix} & \begin{matrix} 0 & 1 & 2 \end{matrix} \\ \begin{matrix} 0 \\ 1 \\ 2 \end{matrix} & \begin{pmatrix} P_{00}(t) & P_{01}(t) & P_{02}(t) \\ 0 & P_{11}(t) & P_{12}(t) \\ 0 & 0 & 1 \end{pmatrix} \end{matrix}$$

其中 $P_{ij}(t)$ 表示在 t 時間內，個案由狀態 i 轉移至狀態 j 的機率。

其推導方法請參見其他癌症疾病自然史評估及成效估計文獻，如乳癌、大腸直腸癌等⁴⁰⁻⁴²。

為了得到腹部超音波篩檢可能得到的效益，我們利用電腦模擬的方式，模擬四個危險分層各 10,000 人，由 57 歲開始，於 12 年期間接受不同篩檢間隔(包括 1 年, 2 年, 3 年 4 年, 6 年)以及不篩檢的情況之下，肝癌個案於臨床症前期及篩檢間隔個案數、肝癌死亡數及相對於不篩檢之危險對比值。

以 6 年一次篩檢為例，個案於 12 年期間將在第 0 年(計畫起始)、第 6 年及第 12 年，共接受 3 次篩檢。在篩檢計畫起始之時，必須排除在此之前已經發展為臨床症狀的個案，因此第 0 年的篩檢偵測個案及無病個案各為

$$N_1 = 10,000 \times \frac{P_{01}(A=57)}{P_{00}(A=57) + P_{01}(A=57)} \text{ 及}$$

$$N_0 = 10,000 \times \frac{P_{00}(A=57)}{P_{00}(A=57) + P_{01}(A=57)}。$$

其中 N_0 個無病個案在第六年時為無病及篩檢偵測的比例分別為 $P_{00}(6)$ 及 $P_{01}(6)$ ，另外 $P_{02}(6)$ 比例的個案則為第 0 年至第 6 年間的篩檢間隔個案。第 12 年時各個狀態的人數則由第 6 年時的無病個案依相同原則推估。最後，再以 12 年內篩檢偵測個案(臨床症前期)及篩檢間隔個案(症狀期)，利用本研所得到的篩檢偵測個案的肝癌死亡率及臨床偵測個案的肝癌死亡率推估各個危險分層之下，不同篩檢間隔所得到的肝癌死亡數。

為了能使不同篩檢間隔之下個案數平衡(Balance)，我們對於不篩檢組於第 12 年依據 Split-Stop 篩檢設計提供一次篩檢⁴³。由於肝癌死亡的追蹤亦至第 12 年為止，因此上述不篩檢組個案於第 12 年所做的篩檢在未來可能死於肝癌的可能並不會被納入，因此 Split-Stop 篩檢設計仍能代表相對應於不篩檢狀況之下的比較。

最後，可計算不同篩檢間隔之下篩檢間隔個案佔所有肝癌個案的比例及不同

篩檢間隔之下相對於不篩檢死於肝癌的相對危險性(Relative Risk, RR)。

為了政策面參考，我們亦計算每個危險分層在不同篩檢間隔之下，每避免一個篩檢間隔個案所需的篩檢總次數，及每避免一個肝癌死亡所需的篩檢總次數。

3.5 統計分析方法

本研究比較不同偵測模式的肝癌個案之存活情況，其中偵測模式分為由以危險分層為導向之超音波篩檢偵測(以下簡稱超音波偵測)、兩階段肝癌篩檢偵測及因臨床症狀偵測三類。利用比例風險回歸模型(Proportional hazards regression) 評估不同偵測模式下的風險比(Hazard Ratio)及其 95%信賴區間，並調整前導期偏差

44。



第四章 結果

4.1 超音波結果

由 2008 年 10 月至 2010 年 12 月底，符合篩檢邀約的個案共有 41,212 人，其中依危險分層優先且進行邀約者計有 10,552 名(25.5%)，已邀約個案中，極高危險群有 3,457 人，佔該危險分層的 90.2%；高危險群已邀 3,175 人，佔 86.2%；中危險群已邀 3,337 人，佔 36.9%；低危險群已邀 583 人，佔 2.3%。邀約個案中，四個危險分層中各有 3013，2732，2819 及 426 人參與篩檢，共計 8909 名。參與率於極高危險群為 87.2%，高危險群為 86.0%，中危險群為 84.5%，低危險群為 73.1%。整體參與率達 85.2%。

4.1.1 超音波異常發現

超音波異常發現包括疑似肝癌、血管瘤、肝結節、肝硬化四項。各危險群分層超音波異常結果，極高危險群 3013 人，異常 244 人，異常率為 8.1%。高危險群異常率為 4.0%，中危險群異常率為 3.2%，低危險群異常率為 3.5%。異常結果依分層分析，疑似肝癌於極高危險群、高危險群、中危險群、低危險群各為 25、9、2、0 人。肝結節於極高危險群、高危險群、中危險群、低危險群為 78、59、46、10 人。肝硬化則各為 46、31、30、3 人。(表 五、表 六)

4.1.2 危險分層肝癌偵測率

自 2008 年 10 月肝癌超音波篩檢計劃推行至 2010 年 12 月止，共找到 19 位肝癌個案。極高危險群有 16 位肝癌，偵測率為千分之 5.3 (=16/3013)；在高危險

群為千分之 0.7 (=2/2732)；在中危險群為千分之 0.4 (=1/2819)，而在低危險群中接受超音波檢查 426 人並沒有發現肝癌個案。(表 七)。

4.1.3 腫瘤大小分佈

肝癌超音波篩檢計劃而發現的 19 位肝癌中，腫瘤大小小於 3 公分為 8 位，佔 42.11%；3-5 公分為 9 位，佔 47.37%；大於 5 公分為 2 位，佔 10.53%。(表 八)。

4.1.4 超音波診斷肝癌分析

19 位肝癌民眾，分佈於各鄉鎮，經確診後，紀錄出生年、性別，危險分層、各項生化指標，以及定期追蹤個案情形。至 2010 年底止，19 位肝癌病患中(中位追蹤時間為 21.6 個月)，共有二位(10.53%)死於肝癌。

第一位 編號 3 號，58 歲男性，2008 年 10 月經超音波篩檢診斷，在入院時 AFP 為 3.88ng/ml, AST: 46、ALT:48。腹部超音波顯示一 3.5x2.5 公分腫瘤在肝區域五，合併肝硬化，病患於 2008 年 12 月進行射頻消融治療合併純酒精治療(Radiofrequency Ablation with PEI)，存活時間為 24 個月。

第二位 編號 6 號，63 歲男性，2008 年 10 月經超音波篩檢確診。手術前 AFP 高達 2662 ng/ml，AST：351 IU/L、ALT：354 IU/L，由於 HBeAg(+)且 HBV DNA PCR 大於 1.10E+08。基於安全考量先進行 Anti-HBV therapy (包括 Lamivudine 和 Entecavir 治療 2 個月)。2009 年 2 月進行右肝葉切除手術。病理報告顯示已侵犯至下腔靜脈與右肝靜脈。手術後一個月 AFP 仍高達 930.8 ng/ml，存活時間 25 個月。(表 九)

4.2 不同危險分層之平均滯留時間 (MST)

先得到 2007 年肝癌基礎發生率，參與受試者之肝癌發生率在極高危險、高危險群、中危險群、低危險群之肝癌發生率，分別為 481.9/100,000、55.2/100,000、11.3/100,000、4.1/100,000。以各分層發生率推估全體 41412 人之發生率為 54.0/100,000。相較於 2007 年彰化縣 40-69 歲居民整體肝癌發生率(64.2/100,000)略低。

Mean Sojourn time 的計算，由 P/I 得知，P 值在極高危險群、高危險群、中危險群各為 0.0053、0.0007、0.0004。因此，極高危險群、高危險群、中危險群之 Mean Sojourn time 為 1.10 年、1.27 年、3.55 年。在愈高危險群中 Mean Sojourn time 的時間愈短。

4.3 不同偵測模式存活比較

在整合式社區篩檢後而於超音波檢查前，有 24 位確診為肝癌(中位追蹤時間為 37.3 個月)，其中 9 位(37.5%)死於肝癌。未參與社區整合式篩檢之彰化縣居民因臨床症狀而診斷為肝癌共 1165 人，中位追蹤時間為 15.3 月，798 人(68.5%)死於肝癌。我們將這三組區分為：超音波偵測、兩階段篩檢偵測、臨床偵測。(表十)

依據不同偵測模式繪出的存活曲線如圖四，超音波偵測、兩階段篩檢偵測及臨床偵測個案的一年存活率分別為 100%、79.2%和 55.0%，二年存活率分別為 89.5%、67.7%和 41.5%。依年齡和性別調整後，超音波偵測及兩階段篩檢偵測相對於臨床偵測之危險比，分別為 0.15 (95% CI: 0.04-0.59)及 0.41 (95% CI: 0.21-0.78)。(表十一)

極高危險群、高危險群、中危險群之 Mean Sojourn time 分別為 1.10 年、1.27

年、3.55 年。由於 Mean sojourn time (MST) 為臨床症前期至症狀期轉移速率的倒數，因此，可知該轉移速率在極高危險群為 0.91、高危險群為 0.79、中危險群為 0.28，進一步修正因 lead-time 所造成的前導期偏差，結果發現兩階段篩檢偵測與超音波篩檢偵測相對於臨床偵測的調整後危險比分別提高為 0.63(95% CI 0.37-1.08)及 0.31 (95% CI 0.12-0.84)。(表 十一)

4.4 社區肝癌超音波篩檢效益

表十二為不同危險分層之下，各模擬 10,000 人的族群，在 12 年期間應用不同篩檢間隔，其肝癌個案數、篩檢間隔個案所佔比例及肝癌死亡數之推估。在 12 年間極高危險群、高危險群、中危險群及低危險群各累積發生 612、73、17.5 及 6.3 例肝癌，在各分層之下，若僅第 12 年提供篩檢，則四組的篩檢間隔個案各有 91%、90.5%、77.2%及 77.2%，肝癌死亡數則預計各有 101、12、2.4 及 0.9 例。隨著篩檢間隔的縮短，不同危險分層之下其篩檢間隔個案的比例愈少。就極高危險群而言，每季篩檢一次約可減少 61%肝癌死亡，每半年一次篩檢其篩檢效益約為 54%，若為每年，則可減少約 51%，此效益隨著篩檢間隔變長而變小，若為每六年一次篩檢，則僅約減少 14%肝癌死亡。在其他危險分層亦可見相似情況。

表十三則顯示不同危險分層在不同篩檢政策下所需執行的腹部超音波數，結果發現在極高危險群中，若為每季篩檢一次，則為了避免一個篩檢間隔個案需執行 943 次腹部超音波篩檢，為避免一個死亡需有 7716 次篩檢，前者隨著篩檢間隔拉長而減少，但若結果為避免一個肝癌死亡，則發現其需求在篩檢間隔為 3 年時最低，但若再把間隔延長，則減少的篩檢數與避免的肝癌死亡無法權衡，因此

需要的超音波數又再增加。有趣的是，對於極高危險群的個案，就算篩檢間隔拉長至 6 年，其在避免一個篩檢間隔個案或避免一個死亡所需的腹部超音波數均較其他危險層為低，顯見此類族群接受篩檢的效益很強。

若以高危險群每半年篩檢一次，即目前台灣地區全民健康保險的策略為基準，欲避免一個肝癌死亡需進行 37,547 次腹部超音波篩檢，此效益類推至中危險群可建議此類族群的篩檢間隔約介於 4-6 年，但對低危險群而言，就算六年一次篩檢，所需使用的超音波檢查資源亦高於高危險群每半年篩檢一次的結果。



第五章 討論

5.1 以危險分數為導向的腹部超音波篩檢計畫

本研究分析彰化縣以危險分數為導向的腹部超音波篩檢計畫，該計畫為全世界第一個以族群為基礎的肝癌篩檢設計，由 2007 年 10 月至 2010 年 12 月為止共計篩檢 8909 人，找出確診肝癌共 19 位，腫瘤大小分布在小於等於 3 公分為 42.11%，大於 5 公分的個案則約有 10.53%，小型肝癌胞癌的分佈佔多數。相較於菲律賓 2008 年聖托馬斯大學所收集的臨床個案，其結果發現在超音波診斷時 74% 的病人腫瘤已大於 5 公分⁴⁵。另在一篇台灣肝癌患者長期趨勢的分析上，肝癌診斷年在 1998-2001 年間，腫瘤大小分佈為 ≤ 3 公分: 31.6%; 大於 3 公分且小於等於 5 公分: 25.3%; 大於 5 公分: 43.1%⁴⁶。分層社區篩檢能夠較有效益早期發現肝癌個案，優於過去的篩檢方式。

就不同偵測模式個案的存活狀況比較方面，本研究發現社區到點腹部超音波篩檢偵測個案與兩階段篩檢偵測個案，其相對於臨床偵測個案死於肝癌的危險對比值分別為 0.15 (95% CI 0.04-0.62) 及 0.42 (95% CI 0.22-0.80)。若進一步調整前導期偏差後，則兩者相對於臨床偵測個案的危險對比值分別為 0.31 (95% CI 0.12-0.84) 及 0.63 (95% CI 0.37-1.08)，超音波篩檢偵測個案的存活狀況明顯優於臨床偵測個案，然而在社區整合式篩檢利用兩階段方法找出的肝癌個案相較於臨床偵測個案在存活率上尚未達統計上顯著差異。俞等人過去曾利用以醫院為基礎的病例對照研究法探討超音波定期追蹤(包括定期監測與隨機監測)相較於未接受超音波檢查的個案之效益評估，結果發現其肝癌死亡的危險對比值為 0.33 (CI 0.21-0.52)³⁶，顯示針對高危險群個案的定期監測能夠有效降低肝癌的死亡風險，其結果與本研究結果相似，顯見以腹部超音波進行的社區到點篩檢服務在降低肝

癌死亡的效果近似於高危險群個案至醫院定期監測的效果。

本論文評估之社區肝癌篩檢計畫中乃以原有的社區整合式篩檢(彰化縣萬人健檢)為平台，結合腸胃專科醫師，至衛生所進行定點肝癌超音波檢查，而以危險分數分層為基礎，由衛生局主導邀約名單的優先性，並由衛生所公共衛生護士進行邀約，期望能夠提升社區民眾參與篩檢的意願。事實上，在各危險分層下，各分層之邀約皆有相當高之參與率，極高危險群、高危險群、中危險群、低危險群各為 87.2%、86.0%、84.5%、73.1，整體參與率達 85.2%。顯示以衛生所為主體進行超音波的邀約，無論肝癌高危險或低危險分層的民眾，接受篩檢的參與率皆高。推論可能的因素，包括衛生所和社區民眾有較好的互動。並且於各鄉鎮之衛生所直接進行超音波檢查，民眾有其就醫方便性。

5.2 危險分數預測模式

危險分數分層針對多危險因子方式，希望能找到偵測肝癌更具效率的方式。現今肝癌的危險因子已非常明確，如 HBsAg、Anti-HCV、AFP \geq 20 ng/mL、年齡、性別、AST \geq 40 IU/L、ALT \geq 45 IU/L 等(Chen et al.,2002)以及糖尿病和血小板低下(Adami et al.,2002)，因此利用危險分數的計算進一步區分邀約優先性為一合適的做法。此種方式有別於過去僅針對 B、C 型肝炎陽性族群追蹤(Yang et al.,1997) 或是社區篩檢中所採取的兩階段篩檢僅針對第一階段陽性進行轉介追蹤的方式(Chen et al.,2002)更為有效率。

本計畫乃利用過去 Chen 等人以基隆地區二階段社區篩檢的資料粹煉的危險因子模式為基礎，並換算為危險分數，因此該模式適用於臺灣地區的社區民眾。模式中所用的危險因子是以全民健康保險局所提供成人健康檢查為基礎，加入

HBsAg、Anti-HCV、AFP 項目(其中前兩項將在今年九月納入成人健康檢查項目)，因此在利用既有資源的情況下，又可增加成人健康保險資源的應用性，且適合用於台灣地區每一角落。

彰化縣為肝癌高發生率地區，應用危險分數方式希望更有篩檢效益，本計劃利用基隆地區的二階段社區肝癌篩檢結果，應用於彰化社區篩檢民眾 41412 人，但考量效益因素，各分層邀約以極高危險群、高危險群為主要邀約對象，極高危險群、高危險群、中危險群、低危險群的涵蓋率分別為 90.2%、86.2%、36.9%、2.3%，整體的涵蓋率為 25.5%。以結果而言，中危險群肝癌偵測率為千分之 0.4 (=1/2819)，低危險篩檢 426 人並沒有發現肝癌個案，此兩族群或許可增加篩檢人數或是延長觀察的時間。但仍提供非 B、C 肝炎族群，需要腹部超音波檢查的資訊。

5.3 平均滯留期的估計

本論文利用盛行池的概念，以不同危險分層的肝癌偵測率做為盛行率的估計，以超音波篩檢之前的肝癌發生率做為基礎發生率，並據此估計不同危險分層個案之平均滯留期。結果顯示極高危險群個案的平均滯留期為 1.10 年、高危險群個案為 1.27 年、中危險群個案則為 3.55 年。相較於過去陳等人(2002)利用臺灣社區兩階段篩檢(即針對 B 型肝炎表面抗原或 C 型肝炎抗體陽性、AFP, ALT, 或 AST 異常個案，或是具有肝癌家族病史者轉介至醫院接受腹部超音波)的研究，發現此類案若合併有肝硬化者其肝癌臨床症前期平均滯留期為 1.57 年(95% CI: 0.94-4.68)，非肝硬化者之平均滯留期則為 2.66 年(95% CI: 1.68-6.37)，其估計結果似乎略長於本研究結果，這可能與該研究同時考慮敏感度有關。一般而言，敏

感度與平均滯留期兩者的估計值呈負相關((Davidov & Zelen, 2004; Day & Walter, 1984; Straatman, Petronella, & Verbeek, 1997)，故而在未考慮敏感度的情況之下(即假設敏感度為 100%時)，所估計出來的平均滯留期會低估。本研究中，由於篩檢計畫追蹤時間尚短，尚未有篩檢間隔個案，因此無法敏感度估計敏感度，僅能假設其為 100%，故而平均滯留期較其他研究略短。但若假設本研究族群的敏感度與陳等人研究相同(87.45%-89.70%)，則對極高危險族群而言，其平均滯留期約為 1.23-1.40 年，高危險群為 1.42-1.62 年，中危險群則約為 3.96-4.53 年。

5.4 篩檢效益推估

本研究利用不同危險分層的疾病進展參數推估在 12 年期間應用不同篩檢間隔的篩檢效益。結果發現隨著篩檢間隔的縮短，不同危險分層之下其篩檢間隔個案的比例愈少。就極高危險群而言，每季篩檢一次約可減少 61%肝癌死亡，每半年一次篩檢其篩檢效益約為 54%，若為每年，則可減少約 51%，此效益隨著篩檢間隔變長而變小，若為每六年一次篩檢，則僅約減少 14%肝癌死亡。在其他危險分層亦可見相似情況。若以高危險群每半年篩檢一次，即目前台灣地區全民健康保險的策略為基準，欲避免一個肝癌死亡需進行 37,547 次腹部超音波篩檢，此效益類推至中危險群可建議此類族群的篩檢間隔約介於 4-6 年，但對低危險群而言，就算六年一次篩檢，所需使用的超音波檢查資源亦高於高危險群每半年篩檢一次的結果，而對極高危險群，就算間隔為每季一次篩檢，其所需的超音波檢查數亦小於其他組別各種篩檢間隔。

5.5 研究限制

本研究有幾點研究限制述明如下：

第一，如同前述，本研究由於計畫執行期間尚短，尚未有篩檢間隔個案或接受重覆篩檢個案，因此無法同時估計疾病發生率、臨床症前期滯留期及敏感度。在本論文中，目前仰賴本腹部超音波篩檢計畫執行前一年(2007年)的肝癌發生率做為基礎發生率，並假設此發生率即為臨床症前期肝癌發生率，雖然此發生率非當代肝癌發生率，但由於本研究使用資料年度並不長(2008年10月至2010年12月)，因此我們相信年代趨勢的影響並不大。

第二，對於不同危險分層個案平均滯留期的估計，由於低危險群未有篩檢偵測個案而無法估計。在利用電腦模擬進行篩檢效益推估時，我們假設低危險群個案的平均滯留期等同於中危險群個案。若此假設不成立，並相信低危險群個案的平均滯留期應較中危險群個案略長，則所推估出來對於低危險群個案欲達與高危險群個案每半年篩檢一次的效益相當的篩檢間隔應可更長。

5.6 結論

本研究評估以社區為基礎、危險分數為導向的腹部超音波篩檢計畫可以找到較多小型肝癌，並得到較佳的存活狀況。依據危險分數決定優先性的邀約及以衛生所為定點提供的到點篩檢服務可增加民眾參與率，並提高篩檢產出。此外，本計畫是以族群為基礎的篩檢計畫，涵蓋非B、C型肝炎陽性之族群，本論文利用各個危險分層的疾病進展參數推估適合各個危險分層下的篩檢策略對效益的影響，期望未來可做為篩檢政策施行的參考。

參考文獻

1. Chen J-G, Parkin DM, Chen Q-G, Lu J-H, Shen Q-J, Zhang B-C, et al. Screening for liver cancer: results of a randomised controlled trial in Qidong, China. *J Med Screen* 2003;10(4):204-09.
2. Sherman M, Peltekian KM, Lee C. Screening for hepatocellular carcinoma in chronic carriers of hepatitis B virus: Incidence and prevalence of hepatocellular carcinoma in a North American urban population. *Hepatology* 1995;22(2):432-38.
3. Yang B, Zhang B, Xu Y, Wang W, Shen Y, Zhang A, et al. Prospective study of early detection for primary liver cancer. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology* 1997;123(6):357-60.
4. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA: a cancer journal for clinicians* 2005;55(2):74-108.
5. Sun Z, Lu P, Gail MH, Pee D, Zhang Q, Ming L, et al. Increased risk of hepatocellular carcinoma in male hepatitis B surface antigen carriers with chronic hepatitis who have detectable urinary aflatoxin metabolite M1. *Hepatology* 1999;30(2):379-83.
6. Kullavanijaya P, Tangkijvanich P, Poovorawan Y. Current status of infection-related gastrointestinal and hepatobiliary diseases in Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1999;30(1):96-105.
7. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. 2002.
8. FAN JGAO, Zhu J, LI XJ, Chen L, LU YSAN, Li L, et al. Fatty liver and the metabolic syndrome among Shanghai adults. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2005;20(12):1825-32.
9. El-Serag HB, Rudolph KL. Hepatocellular Carcinoma: Epidemiology and

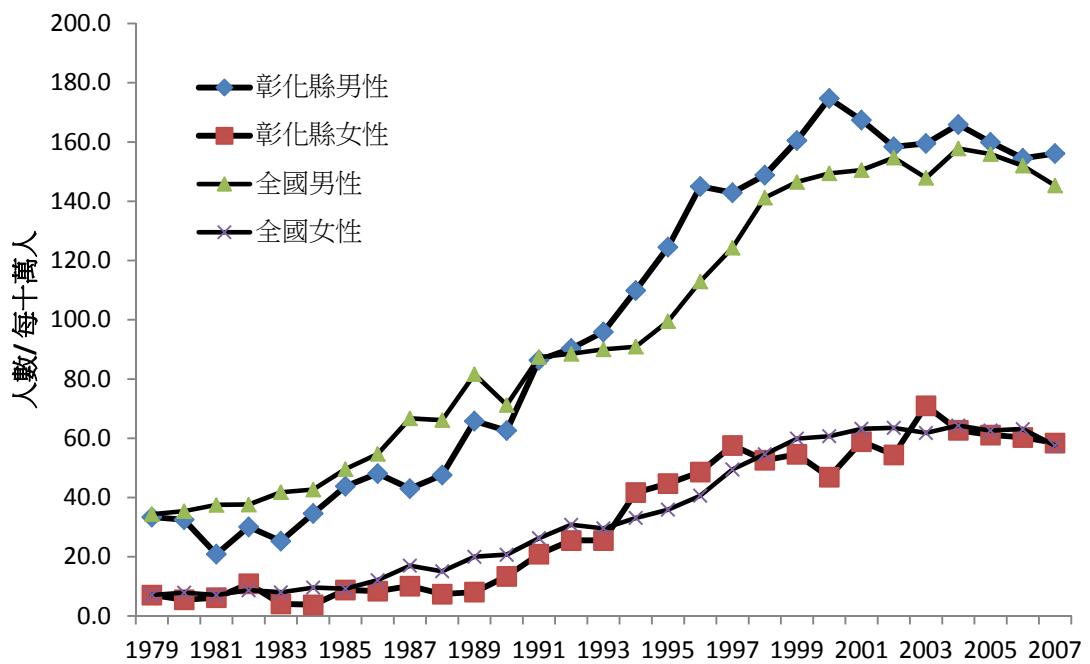
- Molecular Carcinogenesis. *Gastroenterology* 2007;132(7):2557-76.
10. Sun C-A, Wu D-M, Lin C-C, Lu S-N, You S-L, Wang L-Y, et al. Incidence and Cofactors of Hepatitis C Virus-related Hepatocellular Carcinoma: A Prospective Study of 12,008 Men in Taiwan. *American Journal of Epidemiology* 2003;157(8):674-82.
 11. 林. 肝癌的流行病學. *中華民國癌症醫學會雜誌* 2008;24(5):277.
 12. Jan C-F, Chen C-J, Chen H-H. Causes of increased mortality from hepatocellular carcinoma in high incidence country: Taiwan experience. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2005;20(4):521-26.
 13. Ming L, Thorgeirsson SS, Gail MH, Lu P, Harris CC, Wang N, et al. Dominant role of hepatitis B virus and cofactor role of aflatoxin in hepatocarcinogenesis in Qidong, China. *Hepatology* 2002;36(5):1214-20.
 14. Okuda K, Fujimoto I, Hanai A, Urano Y. Changing incidence of hepatocellular carcinoma in Japan. *Cancer Research* 1987;47(18):4967.
 15. McGlynn KA, London WT. Epidemiology and natural history of hepatocellular carcinoma. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 2005;19(1):3-23.
 16. Chen TH-H, Chen C-J, Yen M-F, Lu S-N, Sun C-A, Huang G-T, et al. Ultrasound screening and risk factors for death from hepatocellular carcinoma in a high risk group in Taiwan. *International Journal of Cancer* 2002;98(2):257-61.
 17. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of US adults. *N Engl J Med* 2003;348(17):1625-38.
 18. Adami H-O, Chow W-H, Nyrén O, Berne C, Linet MS, Ekblom A, et al. Excess Risk of Primary Liver Cancer in Patients With Diabetes Mellitus. *Journal of*

- the National Cancer Institute* 1996;88(20):1472-77.
19. Lagiou P. Role of diabetes mellitus in the etiology of hepatocellular carcinoma.
Journal of the National Cancer Institute 2000;92(13):1096.
20. Lai M-S, Hsieh M-S, Chiu Y-H, Chen TH-H. Type 2 diabetes and hepatocellular carcinoma: A cohort study in high prevalence area of hepatitis virus infection.
Hepatology 2006;43(6):1295-302.
21. Chen C-L, Yang H-I, Yang W-S, Liu C-J, Chen P-J, You S-L, et al. Metabolic Factors and Risk of Hepatocellular Carcinoma by Chronic Hepatitis B/C Infection: A Follow-up Study in Taiwan. *Gastroenterology* 2008;135(1):111-21.
22. Huang J-F, Dai C-Y, Hwang S-J, Ho C-K, Hsiao P-J, Hsieh M-Y, et al. Hepatitis C Viremia Increases the Association With Type 2 Diabetes Mellitus in a Hepatitis B and C Endemic Area: An Epidemiological Link With Virological Implication. *Am J Gastroenterol* 2007;102(6):1237-43.
23. Tung H-D, Wang J-H, Tseng P-L, Hung C-H, Kee K-M, Chen C-H, et al. Neither Diabetes Mellitus nor Overweight Is a Risk Factor for Hepatocellular Carcinoma in a Dual HBV and HCV Endemic Area: Community Cross-Sectional and Case-Control Studies. *Am J Gastroenterol* 2010;105(3):624-31.
24. Kuper H, Tzonou A, Kaklamani E, Hsieh C-C, Lagiou P, Adami H-O, et al. Tobacco smoking, alcohol consumption and their interaction in the causation of hepatocellular carcinoma. *International Journal of Cancer* 2000;85(4):498-502.
25. Wu GHM, Boucher BJ, Chiu YH, Liao CS, Chen THH. Impact of chewing betel-nut (*Areca catechu*) on liver cirrhosis and hepatocellular

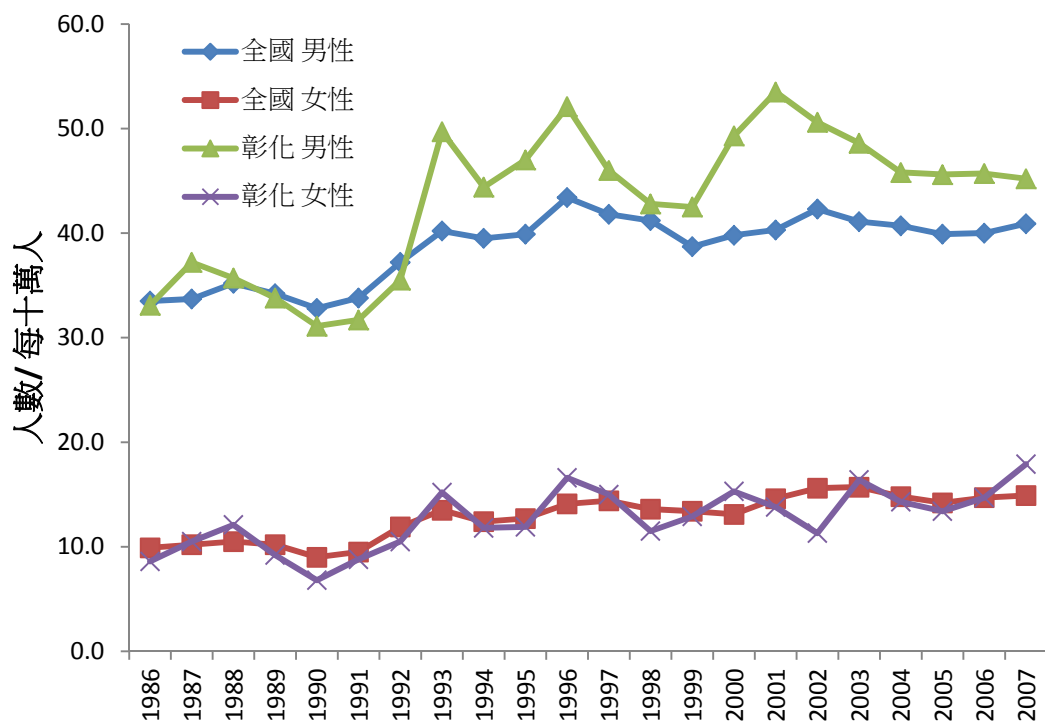
- carcinoma: a population-based study from an area with a high prevalence of hepatitis B and C infections. *Public health nutrition* 2009;12(01):129-35.
26. Lunn RM, Zhang Y-J, Wang L-Y, Chen C-J, Lee P-H, Lee C-S, et al. p53 Mutations, Chronic Hepatitis B Virus Infection, and Aflatoxin Exposure in Hepatocellular Carcinoma in Taiwan. *Cancer Research* 1997;57(16):3471-77.
27. Lu S-N, Wang J-H, Chen P-F, Tung H-D, Tseng P-L, Hung C-H, et al. Community-Based Mass Ultrasonographic Screening of Hepatocellular Carcinoma among Thrombocytopenic Adults. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* 2008;17(7):1813-21.
28. Chang M-H, You S-L, Chen C-J, Liu C-J, Lee C-M, Lin S-M, et al. Decreased Incidence of Hepatocellular Carcinoma in Hepatitis B Vaccinees: A 20-Year Follow-up Study. *Journal of the National Cancer Institute* 2009.
29. Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: An update. *Hepatology* 2009;49(4):1335-74.
30. Ryder SD. Guidelines for the diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma (HCC) in adults. *Gut* 2003;52(suppl 3):iii1-iii8.
31. Takashima T, Matsui O, Suzuki M, Ida M. Diagnosis and screening of small hepatocellular carcinomas. Comparison of radionuclide imaging, ultrasound, computed tomography, hepatic angiography, and alpha 1-fetoprotein assay. *Radiology* 1982;145(3):635-38.
32. Sheu J-C, Sung J-L, Chen D-S, Lai M-Y, Wang T-H, Yu J-Y, et al. Early detection of hepatocellular carcinoma by real-time ultrasonography. A prospective study. *Cancer* 1985;56(3):660-66.
33. McMahon BJ, Bulkow L, Harpster A, Snowball M, Lanier A, Sacco F, et al. Screening for Hepatocellular Carcinoma in Alaska Natives Infected With

- Chronic Hepatitis B: A 16-Year Population-Based Study. *Hepatology* 2000;32(4):842-46.
34. Trevisani F, Cantarini MC, Labate AMM, De Notariis S, Rapaccini G, Farinati F, et al. Surveillance for Hepatocellular Carcinoma in Elderly Italian Patients With Cirrhosis: Effects on Cancer Staging and Patient Survival. *Am J Gastroenterol* 2004;99(8):1470-76.
35. Cottone M, Turri M, Caltagirone M, Parisi P, Orlando A, Fiorentino G, et al. Screening for hepatocellular carcinoma in patients with Child's A cirrhosis: an 8-year prospective study by ultrasound and alphafetoprotein. *Journal of Hepatology* 1994;21(6):1029-34.
36. Yu EW-R, Chie W-C, Chen TH-H. Does Screening or Surveillance for Primary Hepatocellular Carcinoma with Ultrasonography Improve the Prognosis of Patients? *The Cancer Journal* 2004;10(5):317-25.
37. Chen TH-H, Chiu Y-H, Luh D-L, Yen M-F, Wu H-M, Chen L-S, et al. Community-based multiple screening model. *Cancer* 2004;100(8):1734-43.
38. Zhang B-H, Yang B-H, Tang Z-Y. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology* 2004;130(7):417-22.
39. Rothman KJ, Greenland S, Lash TL. *Modern epidemiology*: Lippincott Williams & Wilkins, 2008.
40. Chen H, Duffy S, Tabar L. A Markov chain method to estimate the tumour progression rate from preclinical to clinical phase, sensitivity and positive predictive value for mammography in breast cancer screening. *Journal of the Royal Statistical Society. Series D (The Statistician)* 1996;45(3):307-17.
41. Chen TH-H, Yen M-F, Lai M-S, Koong S-L, Wang C-Y, Wong J-M, et al.

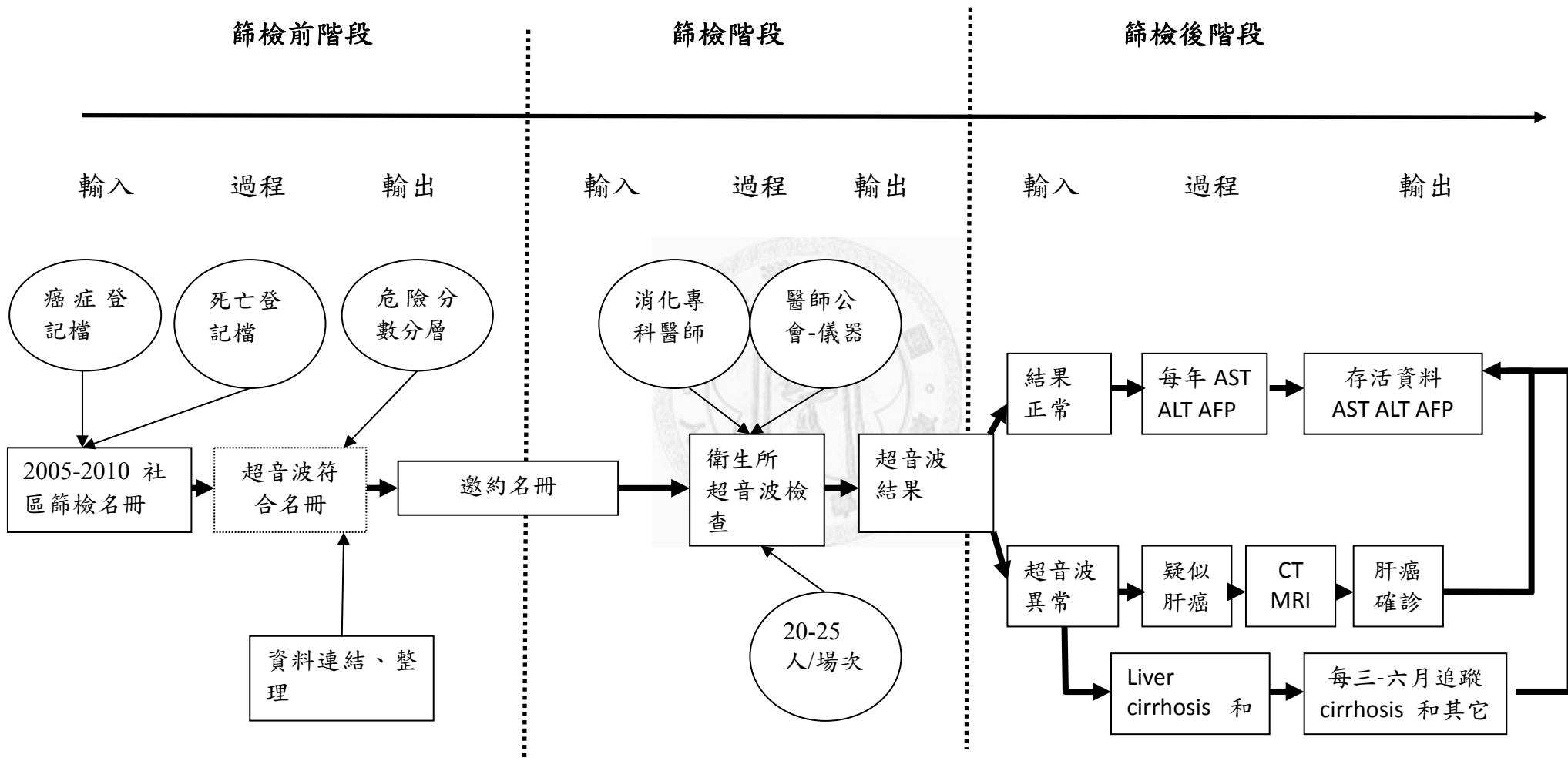
- Evaluation of a selective screening for colorectal carcinoma. *Cancer* 1999;86(7):1116-28.
42. Chen THH, Kuo H, Yen M, Lai M, Tabar L, Duffy S. Estimation of sojourn time in chronic disease screening without data on interval cases. *Biometrics* 2000;56(1):167-72.
43. Etzioni RD, Connor RJ, Prorok PC, Self SG. Design and analysis of cancer screening trials. *Statistical Methods in Medical Research* 1995;4(1):3.
44. Chen L-S, Yen AM-F, Duffy SW, Tabar L, Lin W-C, Chen H-H. Computer-aided System of Evaluation for Population-based All-in-One Service Screening (CASE-PASS): From Study Design to Outcome Analysis with Bias Adjustment. *Annals of Epidemiology* 2010;20(10):786-96.
45. Yuen M-F, Hou J-L, Chutaputti A. Hepatocellular carcinoma in the Asia pacific region. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2009;24(3):346-53.
46. Chen C-H, Su W-W, Yang S-S, Chang T-T, Cheng K-S, Lin HH, et al. Long-term trends and geographic variations in the survival of patients with hepatocellular carcinoma: Analysis of 11 312 patients in Taiwan. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2006;21(10):1561-66.



圖一 肝癌全國與彰化縣年齡標準化發生率



圖二 肝癌全國與彰化縣標準化死亡率



圖三 肝癌超音波流程圖

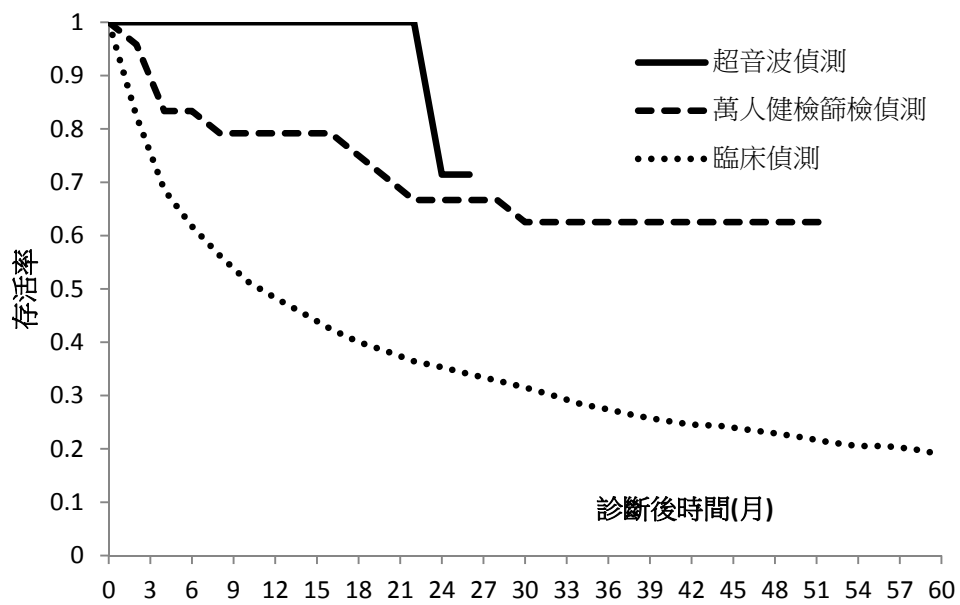


圖 四 不同偵測模式個案之肝癌存活曲線



表一 依性別、年齡組和診斷期間之肝癌個案數和死亡人數分佈

	個案數	肝癌 死亡	追蹤時間 (年)		致死率 (%)	P-值
			平均	標準差		
總計	9138	6244	1.87	2.81	68.3%	
性別						<.0001
Male	6798	4817	1.81	2.79	70.9%	
Female	2340	1427	2.03	2.88	61.0%	
年齡						0.2091
<30	562	397	2.15	3.77	70.6%	
40-49	1085	733	2.11	3.28	67.6%	
50-59	2036	1364	2.17	3.19	67.0%	
60-69	2666	1808	1.91	2.60	67.8%	
70+	2789	1942	1.45	2.16	69.6%	
年代區間						<.0001
1985-1989	495	321	1.48	3.98	64.8%	
1990-1994	1234	905	1.57	3.43	73.3%	
1995-1999	2411	1762	2.02	3.24	73.1%	
2000-2004	3053	2131	2.14	2.55	69.8%	
2005-2007	1945	1125	1.54	1.44	57.8%	

* 以彰化縣癌症登記資料與死因資料進行分析，依性別、年齡、年代區間，比較肝癌死亡、追蹤時間以及致死率。

** 癌症登記資料 1985 年前資料並不完整，因此計算時間由 1985 至 2007 年。

表二 各國針對 B、C 肝炎和肝硬化族群肝癌篩檢

作者 研究方式	國家 期間	人口族群	篩檢方式	結果描述
Yang et al. 1997 ³ 隨機對照研究	中國 1992-1994	35-55 歲, B 型肝炎或 慢性肝病, 隨機分組 篩檢組: 8,109 人 控制組: 9,711 人	篩檢組: AFP+US 每 6 個月 控制組: 無	切除率: 篩檢組: 70.6% 控制組: 0% 1、2 年存活率: 篩檢組: 88.1%、77.5% 控 制組: 0
Mcmahon et al. 2000 ³³ 世代研究	美國 阿拉斯 加 1982-1998	1,487 人, B 型肝炎帶 原者	AFP: 每隔 6 月	5 和 10 年肝癌存活率為 42% 和 30% 肝癌的每年發生率 1.9/1000, (男性: 2.4 女 性 1.3)。
Trevisani et al. 2004 ³⁴ 回顧性研究	義大利 1988-2001	1,277 人, 符合肝病 >70 歲 363 人	組 1: 以 AFP 和 US 篩檢 6-12 月 組 2: 伺機性篩檢 組 3: 臨床症狀	定期篩檢組相較臨床症狀組與伺機性篩檢 組相對風險分別為 0.18(95% CI 0.09-0.37)、0.29(95% CI 0.17-0.49) Child-Pugh grade A: 在組 1: 76.8%, 組 2: 68.7%, 組 3: 42.4%
Cottone et al. 1994 ³⁵ 世代研究	義大利 1985-1992	147 人, Child's A 肝 硬化	AFP 和 US 每 6 月 篩檢	非肝腫瘤 8 年累積存活率: 69% 以 AFP 區別二組, 累積存活率: AFP<50 ng/ml 74%, AFP>50 ng/ml 為 37.5%

表 二 各國針對 B、C 肝炎和肝硬化族群肝癌篩檢(續)

作者 研究方式	國家 期間	人口族群	篩檢方式	結果描述
Yu et al. 2004 ³⁶ 回顧性研究	臺灣 1996-1997	20-70 歲肝癌，醫學中心 680 人	組 1：定期超音波追蹤 組 2：臨床症狀	以 1 年、2 年、3 年存活率比較： 篩檢組比未篩檢組之危險比為 0.329 (95% CI 0.207-0.521)、0.332 (95% CI 0.207-0.533)、0.370 (95% CI 0.225-0.608) 診斷時腫瘤大小以 5 公分比較： 篩檢組比未篩檢組之危險比為 0.190(95% CI 0.117-0.307)



表 三 各國針對社區肝癌篩檢

作者 研究方式	國家 期間	人口族群	篩檢方式	結果描述
Chen et al. 2002 ¹⁶ 前瞻性世代研究	台灣，7 鄉鎮 1991-1998	16,652 人 6 項指標任一陽性 HbsAg、anti-HCV、 AFP>20 ng/mL, AST> 40 IU/L, ALT 45 IU/L, HCC 家族史	二階段篩檢 診斷為血管瘤，假性腫 瘤，AFP>20 ng/mL 及 肝硬化 3 月 US 檢查 早期肝硬化：間隔 6 月 US 無肝疾病者：間隔 1 年篩 檢	US 篩檢對高危險群降低死亡率 24%。平均滯留時間 (MST) 肝硬 化：1.57 年，非肝硬化：2.66 年。 肝硬化預計肝癌發生率在 6 個月 和 1 年，分別為 20% 和 29% 七年累計發生率：肝硬化：20%、 血管瘤和偽腫瘤：1.7%、肝正常 0.6%。
Chen et al. 2004 ³⁷ 前瞻性世代研究	台灣 1999-2001	30-79 歲，23,654 人 5 項指標任一陽性 HbsAg、anti-HCV、 AFP>20 ng/mL, AST> 40 IU/L, ALT 40 IU/L	二階段篩檢 符合 5 項指標任一陽性 :US 3-6 月。其它：每年	陽性率：20.4%(符合五項指標陽性 之一)、77.7%(接受腹部超音波者) 偵測率：0.34% 腫瘤特性： <3cm: 33 (63.5%)、3-5 cm: 11 (21.1%)、>5 cm: 8 (15.4%)

HBsAg: hepatitis B surface antigen、anti-HCV : antibody for hepatitis C、AFP : alpha-fetoprotein、AST : aspartate transaminase、ALT : alanine transaminase

表 三 各國針對社區肝癌篩檢 (續)

作者 研究方式	國家 期間	人口族群	篩檢方式	結果描述
Zhang et al. 2004 ³⁸ 隨機對照研究	中國 1997-1998	35-59 歲，18,816 位 B 肝炎患者 篩檢組: 9,373 控制組：9,443	篩檢組: AFP+US 每 6 個月 控制組:無	篩檢組:參與率 58.2% 切除率：篩檢組:46.5%、控制組:7.5% 1-, 3-, 5 年存活率，篩檢組：65.9%，52.6 %， 46.4%，控制組：31.2%，7.2%，0。
Chen et al. 2003 ¹ 隨機對照研究	中國 1989-1995	30-69 歲，5,581 位 B 肝炎患者 篩檢組(AFP> 20 mg/l): 3,712 控制組：1,869	篩檢組:每 6 個 月追蹤 AFP 篩檢組: 無	接受篩檢者，敏感度: 80.0%,特異度：80.9% 1、3、5 年相對存活率： 篩檢組：23.7%、7.0%、4.0% 控制組：9.7%,4.0%, 4.1%
Sherman et al. 1995 ² 前瞻性世代研究	加拿大 1989-1994	1,069, B 型肝炎帶 原者	AFP 或 AFP+US 每隔 6 月	肝癌盛行率 281/100,000，年發生率 470/100,000 男性發生率 657/100,000，女性發生率 122/100,000 AFP 敏感度:64.3%,特異度：91.4% US 敏感度:71.4%;特異度：93.8%

HBsAg: hepatitis B surface antigen、anti-HCV: antibody for hepatitis C、AFP: alpha-fetoprotein、AST: aspartate transaminase、ALT: alanine transaminase

表 四 以 2005-2009 年參加彰化縣整合式篩檢個案計算危險分數

	人數	平均值	標準差	Q3	Q2	Q1
Score A	4121	-5.78	1.10	-5.19	-6.07	-6.59
Score B	17814	-9.05	1.03	-8.35	-9.49	-9.85

表 五 各危險群超音波異常率

危險分層	人數	肝超音波異常	異常率
極高危險群	3013	244	8.1%
高危險群	2732	108	4.0%
中危險群	2819	89	3.2%
低危險群	426	15	3.5%

超音波檢查結果異常發現包括 疑似肝癌、血管瘤、肝結節、肝硬化

表 六 各危險群超音波各異常之比例

危險分層	疑似肝癌	血管瘤	肝結節	肝硬化	總計
極高危險群	25	95	78	46	244
高危險群	9	9	59	31	108
中危險群	2	11	46	30	89
低危險群	0	2	10	3	15

超音波檢查結果異常發現包括 疑似肝癌、血管瘤、肝結節、肝硬化

表 七 不同危險分層下之肝癌確診個數及其偵測率

危險分層	人數	肝癌	偵測率
極高危險群	3013	16	5.3/1000
高危險群	2732	2	0.7/1000
中危險群	2819	1	0.4/1000
低危險群	426	0	0

表 八 肝癌診斷之腫瘤分佈

腫瘤大小	小於或等於 3 公分	大於 3 公分且 小於或等於 5 公分	大於 5 公分
人數	8	9	2
百分率	42.11%	47.37%	10.53%

表 九 19 位超音波肝癌診斷之描述

編號	出生年	性別	DM	AST	ALT	Platelet	AFP	Area	HBV	HCV	危險分層	超音波檢查日期	最大腫瘤 (cm)	超音波腫瘤描述	治療方式
1	1956	F	+	12	18	228	0.61	秀水鄉	+	-	H	2009/07/14	2.4	tumor 2.4cm S2	?
2	1943	M	-	41	51	199	4.83	南西北區	-	+	E-H	2009/03/23	3.5	3.46*3.50cm at S6 .	Surgery
3	1950	M	-	41	40	93	9.05	員林鎮	+	-	E-H	2008/10/31	3.5	3.5*2.65*3.0cm , S4L , mild liver cirrhosis LN	RFA+PEI
4	1940	M	-	72	56	109	15.71	二水鄉	-	+	E-H	2008/10/28	3.3	3.3 cm S5,liver cirrhosis	TAE
5	1950	M	-	31	30	229	3.66	芳苑鄉	+	-	E-H	2008/10/22	3.4	3.4*2.8 in S6	Surgery.
6	1945	M	-	78	102	126	6.49	田尾鄉	+	-	E-H	2008/10/16	3.5	3.5*2.6cm in S7	Surgery
7	1956	F	-	27	23	118	37.78	和美鎮	+	-	E-H	2009/05/06	5.4	4*5.4 cm in S5	Surgery
8	1951	F	-	38	74	114	4.65	埔鹽鄉	-	+	E-H	2008/10/23	1.8	2 tumor,1.8x1.3cm 1.3x0.8cm	Surgery
9	1951	F	+	119	118	139	6.25	員林鎮	-	-	I-M	2009/03/27	1.8	Hyperechoic tumor 1.8 cm in S7 .	Surgery
10	1948	F	-	72	49	75	5.86	線西鄉	-	+	E-H	2008/10/21	2.5	size 2.5*1.56cm at s4area	TAE
11	1943	F	+	29	29	169	4.22	二水鄉	+	-	E-H	2009/03/24	3.7	2.24*3.7cm in S7-8 , Heterogeneous tumor .	Surgery

表 九 19 位超音波肝癌診斷之描述 (續)

編號	出生年	性別	DM	AST	ALT	Platelet	AFP	Area	HBV	HCV	危險分層	超音波檢查日期	最大腫瘤 (cm)	超音波腫瘤描述	治療方式
12	1944	F	+	46	26	208	3.69	竹塘鄉	-	+	E-H	2009/12/18	2.8	2.8cm , L't lobe	Surgery
13	1959	F	-	38	41	227	2.05	二林鎮	+	-	H	2008/12/25	1.8	1.8cm S5	?
14	1953	M	-	20	19	135	1541.6	田中鎮	+	-	E-H	2010/06/28	5.5	5.5x3.6cm S5	Surgery
15	1945	M	-	25	23	302	5.46	秀水鄉	-	+	E-H	2010/08/20	2.5	2.5x2.0cm S6	Surgery
16	1942	F	-	72	73	199	6.64	埔心鄉	-	+	E-H	2010/04/16	3	3cm size at S7	?
17	1965	M	-	43	47	267	1.95	二水鄉	+	-	E-H	2010/09/28	3	3*2cm s7-8	surgery
18	1944	M	-	26	20	156	42.59	田中鎮	+	-	E-H	2009/10/26	3.1	Seg6 , 3.1*2.5 cm .	surgery
19	1951	M	-	179	190	145	40.25	花壇鄉	+	-	E-H	2009/05/13	1.5	hypoechoic tumor 1.5 cm in S6 .	surgery

治療方式: ? 為追蹤過程由於原診斷醫院未任何處置時，病患即未回醫院治療。

E-H：極高危險群；H：高危險群,I-M：中危險群

表 十 肝癌偵測模式存活分析

偵測模式	肝癌人數	中位追蹤時間	死亡人數(%)
超音波偵測	19	20.1 月	2(10.5%)
兩階段篩檢偵測	24	37.3 月	9(37.5%)
臨床偵測	1165	15.3 月	798(68.5%)

表 十一 超音波偵測、兩階段篩檢偵測與及臨床偵測之危險比

	aHR ₁ (95% CI)	aHR ₂ (95% CI)
超音波篩檢偵測	0.15 (0.04-0.59)	0.31 (0.12-0.84)
兩階段篩檢偵測	0.41 (0.21-0.78)	0.63 (0.37-1.08)

aHR₁ : adjusted hazard ratio, 調整年齡和性別

aHR₂ : adjusted hazard ratio, 調整年齡、性別和前導期偏差

表 十二 不同危險分層在假設族群各為 10,000 人之下，模擬接受不同間隔超音波篩檢之下，肝癌個案於臨床症前期及篩檢間隔個案數、

肝癌死亡數及相對於不篩之危險對比值

危險分層	篩檢間隔	HCC 個案數			% IC	HCC 死亡數			RR
		PCDP	IC	小計		PCDP	IC	小計	
EH	0.25	552.94	58.99	611.93	9.6%	29.54	10.42	39.96	0.39
	0.5	502.08	109.85	611.93	18.0%	26.75	19.40	46.15	0.46
	1	419.95	191.98	611.93	31.4%	15.48	33.92	49.40	0.49
	2	310.12	301.81	611.93	49.3%	11.20	53.34	64.54	0.64
	3	243.94	367.99	611.93	60.1%	8.70	65.09	73.79	0.73
	4	201.90	410.03	611.93	67.0%	7.16	72.60	79.76	0.79
	6	154.07	457.87	611.93	74.8%	5.44	81.32	86.76	0.86
	12	50.02	561.91	611.93	91.8%	0.00	101.42	101.42	
H	0.25	66.91	6.10	73.01	8.4%	3.58	1.07	4.65	0.39
	0.5	61.55	11.47	73.01	15.7%	3.28	2.01	5.29	0.44
	1	52.66	20.36	73.01	27.9%	1.94	3.57	5.51	0.46
	2	40.19	32.82	73.01	45.0%	1.45	5.76	7.20	0.60
	3	32.27	40.75	73.01	55.8%	1.14	7.15	8.30	0.70
	4	27.02	46.00	73.01	63.0%	0.95	8.09	9.04	0.76
	6	20.81	52.21	73.01	71.5%	0.72	9.22	9.94	0.83
	12	6.95	66.06	73.01	90.5%	0.00	11.92	11.92	

表 十二 (續)

危險分層	篩檢間隔	HCC 個案數			% IC	HCC 死亡數			RR
		PCDP	IC	小計		PCDP	IC	小計	
IM	1	15.78	1.74	17.52	9.9%	0.65	0.30	0.96	0.39
	2	14.33	3.19	17.52	18.2%	0.58	0.56	1.13	0.46
	3	13.12	4.40	17.52	25.1%	0.51	0.77	1.29	0.53
	4	12.11	5.41	17.52	30.9%	0.46	0.95	1.42	0.58
	6	10.52	7.00	17.52	40.0%	0.39	1.24	1.62	0.67
	12	3.99	13.53	17.52	77.2%	0.00	2.44	2.44	
L	1	5.70	0.63	6.33	9.9%	0.24	0.11	0.35	0.39
	2	5.18	1.15	6.33	18.2%	0.21	0.20	0.41	0.46
	3	4.74	1.59	6.33	25.1%	0.19	0.28	0.46	0.53
	4	4.37	1.96	6.33	30.9%	0.17	0.34	0.51	0.58
	6	3.80	2.53	6.33	40.0%	0.14	0.45	0.59	0.67
	12	1.44	4.89	6.33	77.2%	0.00	0.88	0.88	

* PCDP: preclinical detectable phase, 疾病的臨床症前可偵測期，可由超音波篩檢偵測。

** IC : interval cancer, 篩檢間隔個案，代表篩檢間隔中所發生癌症。

表 十三 不同危險分層在假設族群各為 10,000 人之下，模擬接受不同間隔超音波篩檢之下，肝癌個案於臨床症前期及篩檢間隔個案數、

肝癌死亡數及相對於不篩檢之危險對比值

危險分層	篩檢間隔	IC	HCC 死亡數	超音波篩檢 次數	每避免一個 IC 所需超音波次數	每避免一個肝癌死亡 所需超音波次數
EH	0.25	58.99	39.96	474192	943	7,716
	0.5	109.85	46.15	242236	536	4,383
	1	191.98	49.40	126258	341	2,427
	2	301.81	64.54	68269	262	1,851
	3	367.99	73.79	48940	252	1,772
	4	410.03	79.76	39275	259	1,814
	6	457.87	86.76	29610	285	2,020
	12	561.91	101.42	0		
H	0.25	6.10	4.65	488111	8,141	67,073
	0.5	11.47	5.29	249072	4,562	37,547
	1	20.36	5.51	129552	2,835	20,200
	2	32.82	7.20	69793	2,100	14,788
	3	40.75	8.30	49873	1,970	13,758
	4	46.00	9.04	39913	1,990	13,826
	6	52.21	9.94	29953	2,162	15,113
	12	66.06	11.92	0		

表 十三 (續)

危險分層	篩檢間隔	IC	HCC 死亡數	超音波篩檢 次數	每避免一個 IC 所需超音波次數	每避免一個肝癌死亡 所需超音波次數
IM	1	1.74	0.96	129878	11,018	87,434
	2	3.19	1.13	69942	6,764	53,494
	3	4.40	1.29	49964	5,473	43,223
	4	5.41	1.42	39974	4,928	38,958
	6	7.00	1.62	29985	4,596	36,719
	12	13.53	2.44	0		
L	1	0.63	0.35	129956	30,518	242,166
	2	1.15	0.41	69979	18,735	148,154
	3	1.59	0.46	49987	15,158	119,700
	4	1.96	0.51	39991	13,648	107,882
	6	2.53	0.59	29995	12,728	101,677
	12	4.89	0.88	0		