

職業因素感染 B 型或 C 型肝炎引起之肝癌認定參考指引

勞動部職業安全衛生署

中華民國 107 年 6 月

【本參考指引由勞動部職業安全衛生署委託羅錦泉及葉維中醫師主筆訂定】

一、導論

根據我國衛生福利部統計，每年肝病(包含慢性肝病、肝硬化及肝癌)死亡人數高達13,000人¹，約佔所有死亡人數8%，甚至高過因糖尿病(6%)或高血壓(3%)死亡的比率，嚴重影響國人健康，其中肝癌更是影響國人的重大疾病。二十年來肝癌一直是全國十大癌症死因之前兩名，每年因肝癌而死亡的人數約在5,000至7,000人之間²。造成肝癌的原因很複雜，通常是多種因子共同作用造成的，肝細胞長期暴露於化學致癌物質或肝炎病毒感染，增加了肝細胞的基因突變可能性，隨著慢性肝炎的時間持續和纖維化的嚴重程度增加，造成肝細胞癌化機會也隨之增加。

流行病學和動物實驗相關研究結果已確定，慢性B型肝炎和C型肝炎病毒的感染是形成肝癌最重要的危險因子，B型肝炎陽性帶原者，罹患肝癌的機會比陰性者高98倍，統計數據也發現，在台灣地區肝癌的發生率，在一般群眾每10萬人中有10至30例，但是男性B型肝炎患者則增加至每10萬人中有200至812例，若發展至肝硬化的階段，則年發生率增加至1,000至5,000例³。

肝癌與職業暴露之關係目前仍不是很清楚，大部分的研究報告亦是片斷性的，因常存在著職業暴露外之干擾因子，因此，結論也常常是不一致的。根據IARC的資料(Last update: 16th September 2016)，感染性的致癌物中與肝癌細胞有關的有：B型肝炎和C型肝炎病毒以及肝吸蟲(*Opisthorchis viverrini*、*Clonorchis sinensis*)⁴，本指引係以職業性暴露所造成B型肝炎和C型肝炎病毒感染而導致之肝癌為主。

二、具潛在暴露之職業

工作中會暴露血液、感染性體液的職業，暴露途徑為於意外針扎傷或刺傷時含有病毒的血液或體液透過皮膚或粘膜進入體內而感染，潛在性暴露之職業包括：

- | | |
|--------------|-----------|
| (一)醫療相關人員 | (五)警察 |
| (二)實驗室人員 | (六)精神病院人員 |
| (三)醫療廢棄物處理人員 | (七)刺青師傅等 |
| (四)獄警 | |

三、醫學評估與鑑別診斷

(一)醫學評估：

由於肝臟本身沒有痛覺神經，所以肝癌早期沒有症狀，通常不會痛，但如果肝癌細胞是長在肝臟表面，可能會有脹痛感；當肝腫瘤很大時，會因為肝腫瘤快速生長而可能會有症狀出現；肝癌細胞轉移至身體其他部份也會引起不同的症狀。例如，轉移至骨骼引起疼痛，轉移至腦部引起神經學方面的症狀，轉移至肺部引起咳嗽、呼吸窘迫；肝腫瘤如果破裂出血會引起急性腹痛；肝腫瘤如果剛好長在膽管附近，侵入總肝管或總膽管引起肝內膽管阻塞時，會出現黃疸；肝腫瘤如果長在門脈靜脈附近，很容易進入血管內，導致門脈壓上升，造成下肢水腫、腹水而引起腹脹，或食道靜脈曲張破裂出血，甚至侵入心臟⁵。

肝炎、肝硬化、肝癌常見的理學檢查表徵有：黃疸、淋巴結腫大、貧血、肝臟腫大、脾臟腫大、腹水、下肢水腫、下肢靜脈曲張、手掌紅斑(palmar erythema)、蜘蛛血管瘤(spider angioma)等。血液檢查方面，研究指出以血液中甲型胎兒蛋白超過200 ng/mL用於肝癌細胞診斷時，其敏感度為22.4%，特異度為66~97%，以甲型胎兒蛋白超過400 ng/mL用於肝癌細胞診斷時，敏感度為17.1%而特異度為60~96%。

因為甲型胎兒蛋白用於肝癌細胞的敏感度不足，故2010 AASLD (American Association for the Study of Liver disease)、2012 EASL (European Association for the Study of the Liver)、2016NCCN (National Comprehensive Cancer Network)指引都未使用甲型胎兒蛋白為診斷工具⁶。目前肝癌的診斷主要藉由影像學檢查和病理組織來確認，影像檢查包括超音波掃瞄、電腦斷層、血管攝影、核磁共振檢查，而病理組織診斷即肝腫瘤的切片檢查。

(二)鑑別診斷：

須先確認肝臟腫瘤是原發性肝癌細胞 (primary hepatocellular carcinoma)，即要先排除轉移性肝臟腫瘤，及應排除和病毒性肝炎無關的肝血管肉瘤(liver angiosarcoma)。

顯影劑電腦斷層檢查下，轉移性肝臟腫瘤若來自大腸、胃及胰臟，則相對周邊肝臟組織會較暗(lower attenuation)，若來自乳房、腎臟或甲狀腺的腫瘤，則在動脈相(arterial phase)會呈現顯影強度增強；於核磁共振檢查下，轉移性肝癌則在T1-weighted image 呈現低訊號，而在T2-weighted image 呈現高訊號，故當病人其他非肝臟器官出現惡性腫瘤時，則必須考慮轉移性肝臟腫瘤⁷。

Peterson等學者研究肝臟血管肉瘤病人的電腦斷層動態加強顯影表現，在動脈相(arterial phase)呈現高低顯影錯雜(heterogeneous)，在肝門靜脈相(portal venous phase)呈現跟肝組織等量顯影(iso-dense)但是比血管顯影低的現象，搭配腫瘤具多發性的特點，可以跟其他肝臟腫瘤加以區分^{8,9}，而當影像學無法排除非肝癌細胞且病人無相關禁忌症時，可考慮進行切片檢查。

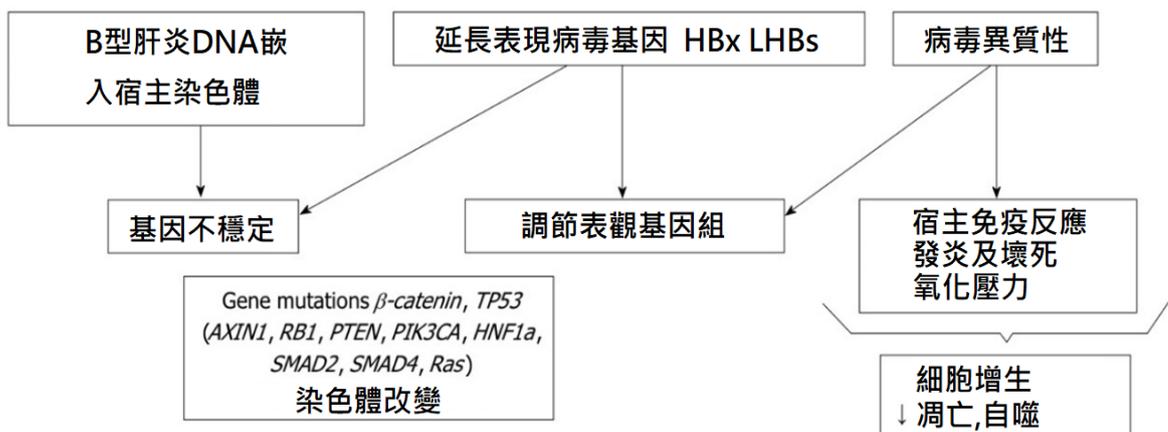
四、流行病學證據

在臺灣慢性B型肝炎及慢性C型肝炎是引起肝癌的主要原因之一，約有70 %罹患肝癌者為B型肝炎引起的，約20 %肝癌是C型肝炎所引起¹⁰，一般成人B肝表面抗原陽性率估計約為15%，C型肝炎抗體陽性率估計約為4~5 %^{11,12}。B型肝炎帶原者如持續有肝炎的發作，有15~20 %會發生肝硬化，而增加肝癌的發生率；而C型肝炎病毒感染至少會有一半以上變成慢性肝炎，其中約20 %會導致肝硬化，而肝硬化者每年有3~5 %會變成肝癌¹⁰，這就是所謂「慢性肝病三部曲：慢性肝炎、肝硬化、肝癌」。

根據EPINet針扎防護通報系統資料統計，自2004年1月1日至2014年12月31日止，累積針扎事件共計14,252件，累積暴露事件共計1,054件，將近半數的針扎及暴露事件來自護理人員，其次則為醫師，針扎主要來自空心針頭及外科器械，最常暴露於體液的部位為眼睛及皮膚¹³。根據一篇針對台灣16家教學醫院8,645位醫療人員的研究調查，醫療人員平均每人每年發生1.3件針扎事件，而員工中沒有抗體或不清楚抗體狀況者約占27.8%¹⁴。

針扎來源若是HBeAg陽性，則感染B型肝炎的機會為22~31%；針扎來源若是HBeAg陰性且HBsAg陽性，則感染B型肝炎的機會為1~6%。暴露後預防(post-exposure prophylaxis)若同時使用HBIG及HBV vaccine，有效率為85~95%，若單獨使用其中之一則有效率僅有70~75%¹⁵。

慢性B型肝炎病毒感染會造成肝臟受傷(necrosis and inflammation)及肝硬化(fibrosis and regeneration)，進一步引起肝細胞癌化¹⁵，疾病生理如(圖一)。



圖一 B型肝炎病毒導致肝細胞癌的病理機轉

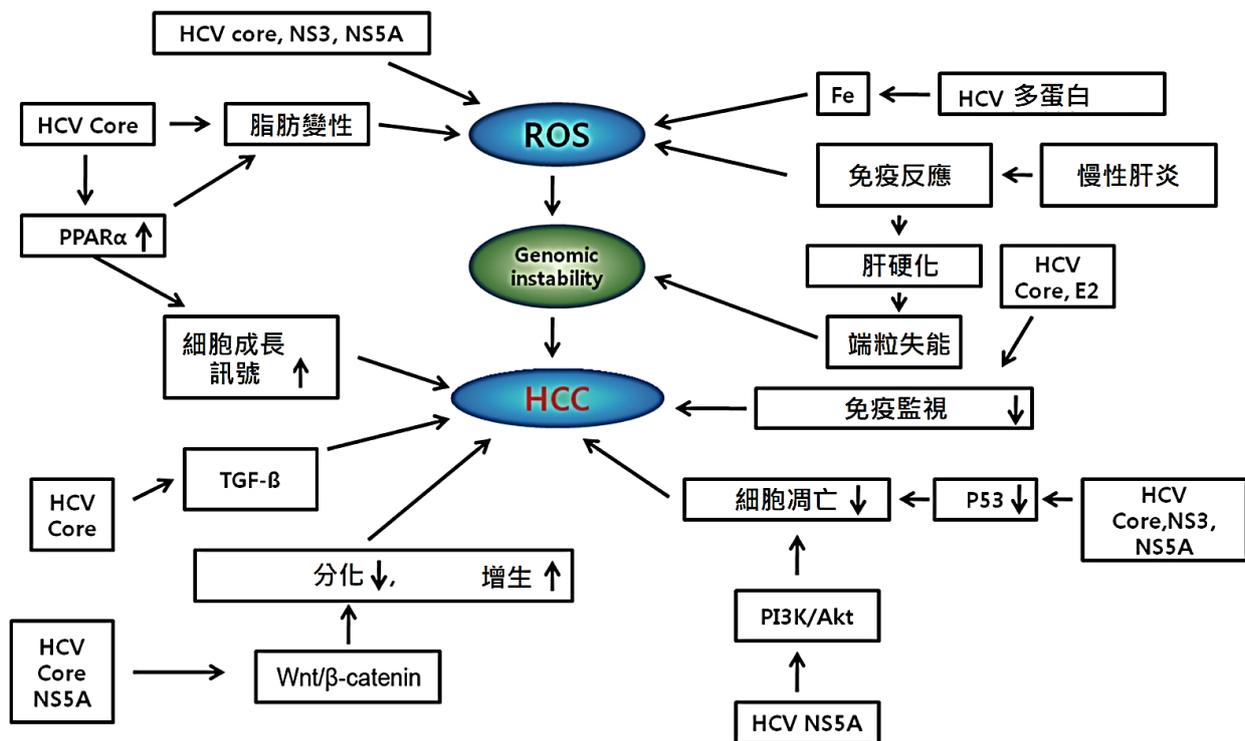
另外B型肝炎病毒會將本身的基因組嵌入宿主肝細胞的基因組，或產生基因毒素HBx protein等來干擾細胞更新進而致癌，故部分病患不需經過肝硬化就可能產生肝細胞癌化¹⁶，也有研究顯示健康的B型肝炎帶原者相較於非帶原者，有較高機會產生肝細胞癌化¹⁷，慢性B型肝炎病毒感染易產生肝癌的風險因子包括¹⁸：

- (一) 男性或年齡超過 50 歲。
- (二) 長時間感染 (長期 HBeAg, HBsAg 陽性)。
- (三) 肝癌家族史。
- (四) 黃麴毒素接觸史。
- (五) 喝酒。
- (六) 吸菸。
- (七) 合併感染 HCV 或合併感染 D 型肝炎病毒 (hepatitis delta virus)。
- (八) 高 HBV 病毒量。
- (九) 肝硬化。
- (十) HBV 基因型 C (genotype C), mutations of pre-S, enhancer-H, core promoter, PC/BCP HBV variants。

我國一般成人 C 型肝炎抗體陽性率估計約為 4~5 %¹²，目前沒有疫苗可以預防，藥物控制只有半數有效。與他人共用污染針具、注射器或接受污染之血液、血液製劑、使用滅菌不完全之器械均有可能感染，而與 C 型肝炎感染者發生性行為、共用沾血之個人器具 (如刮鬍刀、牙刷、指甲剪、刮痧板) 或經由生產亦可能發生感染，母子垂直感染機率約 6 %。

具有感染 C 型肝炎風險的族群如下：過去或現在是靜脈注射藥癮者、接受未經篩檢 anti-HCV 的血液製劑或器官移植者、洗腎患者、醫療工作人員暴露於已知 C 型肝炎病毒感染之針扎者、HIV 感染者、C 型肝炎感染者所生的子女以及 C 型肝炎感染者的性伴侶¹²。

HCV 引發肝細胞癌化的機轉目前尚不清楚，但主要仍認為是經由慢性感染造成肝臟受傷及肝硬化而引起肝細胞癌化，且 C 型肝炎是 RNA 病毒，故無法嵌入宿主肝細胞 DNA，故只有少數患者在沒有肝硬化情形下產生肝癌，目前研究認為和 C 型肝炎病毒產物如 core 及 NS3 等有關¹⁹ (圖二)。



圖二 C型肝炎病毒導致肝細胞癌之病理機轉

五、暴露證據收集方法

由於癌症的潛伏期自數年至數十年不等，且沒有一定的期間，而且癌症的發生過程一般認為是多因性(multifactorial)和多階段性(multistep)，因此，不易認定暴露與疾病發生的因果關係。為此，暴露證據的收集更需完整詳細。列舉於下：

(一)工作暴露史

1. 含有病毒的血液或體液穿透過皮膚或接觸粘膜進入體內血液循環而感染之證據，包括將暴露事件立即回報相關單位，並儘速檢查受扎傷或血液、體液暴觸人員之抗原、抗體(如 anti-HBc、anti-HBs、HBsAg、anti-HCV 及其他有可能經血液傳染之疾病)，同時完成來源者血液相關之抗原、抗體檢驗，並收集來源者當時臨床症狀、過去病史等資料，且需要醫療單位對於事件發生地點、情形及後續之追蹤(建議每2個月進行1次抽血檢驗，持續進行至少1年)和治療等記錄證明資料²⁰。

2. 穿透傷包括針扎或銳物傷害。
3. 工作人員的眼睛、鼻子、嘴巴等黏膜，或受傷破皮的皮膚接觸到患者的血液或其他感染性體液。
4. 感染性體液包括腦髓液、滑膜液、肋膜液、腹膜液、心內膜液、羊水、陰道液、精液及其他帶血體液。

(二)其他相關病史

1. 個人習慣史：尤其是喝酒。
2. 癌症家族史。
3. 疾病史：尤其是肝炎病史(包括病毒性肝炎)和肝硬化病史，若找到隨著時間而疾病進展這方面的訊息，更有助於釐清可能的因果關係。國人常見的糖尿病及脂肪肝也有研究指出會使得肝細胞癌化的機會增加。另外，其他較少見的疾病也與肝癌有關，如：遺傳性血鐵沉積症(hemochromatosis)、 α 1-抗胰蛋白酶缺乏症、自體免疫性肝炎、紫質症、Wilson's disease¹⁸。
4. 詳細症狀史的詢問：癌症發生一般需長時間，期間可能會有相關的症狀產生，需詳細調查。

六、結論

(一)主要認定基準

1. 職業性 B 型病毒和 C 型病毒感染診斷與時序性考量：

建議參考「職業性病毒性肝炎感染之認定參考指引」²¹中 B、C 型肝炎病毒感染進行認定，在暴露前該工作人員無 B、C 型肝炎病毒感染證據(如 HbsAg 陰性且 anti-HBc 陰性；anti-HCV Ab 陰性)，在暴露後，該工作人員出現 B、C 型肝炎病毒感染證據(如 HbsAg 陽性或 anti-HBc 陽性；anti-HCV Ab 陽性；或罹患 B、C 型肝炎病毒所致之急性肝炎、猛爆性肝炎、慢性肝炎、肝硬化、或是肝癌等)，因此在確認感染發生後，若要斷定因果關係，需收集各方面的資料，例如歷年來的體格或體檢報告、就診病歷等，藉以推測是否為職業相關。

2.肝癌細胞診斷可以分為有組織切片(invasive diagnostic criteria)及無組織切片(non-invasive diagnostic criteria)兩種診斷方法：

(1)有組織切片(invasive diagnostic criteria)：

病理組織檢查是確認原發性肝癌細胞的黃金標準，但是有時候礙於腫瘤位置、儀器設備或切片技術的限制，不利於切片檢查，因而尚有非切片的診斷方式。

(2)無組織切片(non-invasive diagnostic criteria)：

NCCN (National Comprehensive Cancer Network) guideline 及 AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases) guideline 為常用的診斷指引，其診斷標準為 hypervascular tumor 在 CT (triple-phase)或 MRI (contrast-enhanced)上呈現出典型的 "early arterial enhancement and venous phase washout" 影像，若加上腫瘤大小大於 1 公分，就可以診斷肝癌細胞。台灣肝癌醫學會 2015 年的肝癌診療共識指引也是利用影像學檢查腫瘤大小及是否有典型的上述之 hypervascular lesion 的影像表現，加上評估是否屬於肝癌的高危險群，來作為肝癌細胞的診斷標準²²。

3.工作暴露史：

(1)含有病毒的血液或體液穿透過皮膚或接觸粘膜進入體內血液循環而感染之證據，包括將暴露事件立即回報相關單位，並儘速檢查受扎傷或血液、體液暴觸人員之抗原、抗體(如 anti-HBc、anti-HBs、HBsAg、anti-HCV 及其他有可能經血液傳染之疾病)，同時完成來源者血液相關之抗原、抗體檢驗，並收集來源者當時的臨床症狀、過去病史等資料，且需要醫療單位對於事件發生地點、情形及後續之追蹤和治療等記錄證明資料。

(2)穿透傷包括針扎或銳物傷害。

(3)工作人員的眼睛、鼻子、嘴巴等黏膜，或受傷破皮的皮膚接觸到患者的血液或其他感染性體液。

(4)感染性體液包括腦髓液、滑膜液、肋膜液、腹膜液、心內膜液、羊水、陰道液、精液及其他帶血體液。

(二) 輔助基準：

1. 疾病的演變過程：

引發肝細胞癌的職業暴露量與累積暴露時間，並無相關研究報告，較有共識的是大部分病毒性肝炎會經過肝硬化進而導致肝癌，但也有較少部分病人會跳過其中肝硬化的過程而直接進展成肝細胞癌。

2. 潛伏期之考慮：

(1)首次暴露於 B 型肝炎或 C 型肝炎病毒而致急性病毒性肝炎其最短誘導期 (minimal induction period) 於 B 型肝炎為 45 天，C 型肝炎為 14 天，其最大潛伏期則均為 180 天^{11,12}。

(2)成人在感染病毒性肝炎後發生肝癌之誘導期(Induction period)目前並無共識(一般 10 至 30 年)，一篇關於 13 位因輸血而感染 C 型肝炎致肝細胞癌的研究，發現從輸血到肝癌的平均時間為 28.3 年(範圍：8 年至 42 年)²³，此外在台灣 B 型肝炎或 C 型肝炎帶原者眾多，是台灣肝癌的發生主因，因此需排除自身疾病所致之肝細胞癌，才能認定職業暴露所致之肝癌。也就是說，若醫學專家會診後認為疾病進展符合職業暴露肝細胞癌發生時程及臨床表現，加上有職業暴露之證據，則才能有機會認定為職業性肝癌。

3. 排除其他致病因素：

參考 ILO 國際勞工組織 List of occupational disease (revised 2010)²⁴ 排除 A、D、E 型病毒性肝炎，或因喝酒、黃麴毒素、藥物及其他職業性化學暴露等可能導致肝細胞癌的因素²⁵。

七、參考文獻

1. 衛生福利部國民健康署肝病簡介網頁(Mar.15,2017)。檢自：
<https://www.hpa.gov.tw/Pages/Detail.aspx?nodeid=616&pid=1128>。
2. 台灣癌症基金會肝癌簡介網頁(Nov.16,2015)。檢自：
<http://www.canceraway.org.tw/page.asp?IDno=2216>。
3. 張俊彥，肝癌的現況、成因與危險因子(Sep.19,2012)，檢自
<http://www.canceraway.org.tw/page.asp?IDno=533>
4. IARC 癌症分類(Jun.28,2017)，檢自
<http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/Table4.pdf>
5. 財團法人肝病防治學術基金會，肝癌對策(Apr.2017)，檢自
<http://www.liver.org.tw/images/pocketbook/HCC/hcc201512.pdf>
6. Song DS, Bae SH. (2012). Changes of guidelines diagnosing hepatocellular carcinoma during the last ten-year period. *Clin Mol Hepatol*, 18(3), 258-67.
7. Ros PR, Davis GL.(1998) The incidental focal liver lesion: photon, proton, or needle? *Hepatology*, 27(5), 1183-90.
8. Peterson MS, Baron RL, Rankin SC. (2000). Hepatic angiosarcoma: findings on multiphasic contrast-enhanced helical CT do not mimic hepatic hemangioma. *AJR Am J Roentgenol*, 175(1), 165-70.
9. 施凱倫、顏旭亨、蘇維文等(2011)。原發性肝臟血管肉瘤－中部某醫學中心十年的經驗。 *內科學誌*，22(6)，423－430
10. 衛福部國健署，肝病防治簡介網頁(Mar.28,2017)，檢自：
<https://www.hpa.gov.tw/Pages/List.aspx?nodeid=207>
11. 衛福部疾管署，急性病毒性 B 型肝炎，檢自：
http://www.cdc.gov.tw/professional/Hepatitis_B_Acute
12. 衛福部疾管署，急性病毒性 C 型肝炎，檢自：
http://www.cdc.gov.tw/professional/Hepatitis_C_Acute
13. 勞動部勞動及職業安全衛生研究所，針扎統計資料(Jan,14.2015)，檢自 http://meeting.ilosh.gov.tw/epinet/DF/針扎統計資料_20150114.pdf
14. Shiao J, Guo L, McLaws ML. (2002) Estimation of the risk of bloodborne pathogens to health care workers after a needlestick injury in Taiwan. *J Infect Control*, 30(1), 15-20.

15. Rapisarda V, Loreto C, Malaguarnera M, (2016) Hepatocellular carcinoma and the risk of occupational exposure. *World J Hepatol*, 8(13), 573-90.
16. Gaddikeri S, McNeeley MF, Wang CL.(2014) Hepatocellular carcinoma in the noncirrhotic liver. *AJR Am J Roentgenol*, 203(1), 34-47.
17. Chen JD, Yang HI, Iloeje UH. (2010) Carriers of inactive hepatitis B virus are still at risk for hepatocellular carcinoma and liver-related death. *Gastroenterology*, 138(5), 1747-54.
18. 劉鐘軒、蔡正中、陳海雄(2013)。肝癌的診斷及治療最新發展。 *內科學誌*，24，85-94。
19. Soung Won Jeong¹, Jae Young Jang¹, Raymond T. Chung (2012) Hepatitis C virus and hepatocarcinogenesis, *Clinical and Molecular Hepatology*, 18, 347-356
20. 衛福部疾管署，扎傷及血液、體液暴觸之感染控制措施指引 (Jul,23.2013)，檢自：
www.cdc.gov.tw/professional/downloadfile.aspx?fid=2B75C1D37849A46F。
21. 勞動部職安署，職業性病毒性肝炎感染之認定參考指引，檢自
<https://www.osha.gov.tw/media/1206/職業性病毒性肝炎感染之認定參考指引.pdf>
22. 台灣肝癌醫學會 2015 肝癌診療共識指引(2015)，檢自
http://www.tlcaweb.org.tw/DB/Upload/News_2015491130449728.pdf
23. Tong MJ, el-Farra NS, Reikes AR. (1995) Clinical outcomes after transfusion-associated hepatitis C. *N Engl J Med*, 332(22), 1463-6.
24. 國際勞工組織 List of occupational disease (revised 2010)，檢自
http://www.ilo.org/safework/info/publications/WCMS_150323/lang--it/index.htm
25. 王榮德、潘致弘(2010)，增列職業性癌症認定基準與實證研究(II)—肝癌與泌尿系統癌症，行政院勞工委員會勞工安全衛生研究所。