

台灣地區氯乙烯暴露工人之慢性肝臟疾病—病例對照研究

翁瑞宏¹ 陳保中^{1,2} 杜宗禮³ 王榮德^{1,2,4} 鄭尊仁^{1,2}

¹ 台灣大學職業醫學與工業衛生研究所

² 台灣大學職業病環境病防治示範中心

³ 行政院勞工委員會勞工安全衛生研究所

⁴ 台大醫院內科部

摘 要

我們先前的研究顯示作業員工暴露於高濃度的氯乙烯，發生肝癌死亡的危險性較高；不過 B 型肝炎病毒感染 (HBV) 是台灣地區慢性肝臟疾病的主要原因之一，而肝炎病毒感染在氯乙烯暴露所導致的慢性肝臟疾病中所扮演的角色目前仍不清楚。因此本研究利用病例對照研究法，來了解氯乙烯累積暴露增加是否具有較高的慢性肝臟疾病危險性，並且探討氯乙烯暴露與 B 型肝炎病毒感染，是否對氯乙烯工人的慢性肝臟疾病具有交互作用存在。以年齡及工廠別進行配對，共收集 78 名病例組與 216 名對照組氯乙烯暴露工人，所有研究對象皆接受詳細的問卷訪視，內容包括飲酒及吸菸習慣、詳細工作史以及家族疾病史。在控制其他相關因子後，以條件對數複迴歸模式 (conditional logistic regression) 進行配對危險對比值分析，結果顯示 1970 - 1979 年代第一次進廠的工人 (matched odds ratio, $OR_m = 1.07$)，以及 1970 年以前第一次進廠的工人 ($OR_m = 1.09$) 在 HBsAg 陰性之病例對照組中，相較於 1980 年代進廠的工人，並未對慢性肝臟疾病具有統計上的顯著危險性，然而在 HBsAg 陽性之病例對照組中，1970 - 1979 年代第一次進廠的工人相較於 1980 年代進廠的工人，對於慢性肝臟疾病的危險性升至 1.62 倍，而 1970 年以前第一次進廠的工人則更具有統計上的顯著危險性 ($OR_m = 5.14$, 95% C.I. = 2.59 - 7.69)。因此氯乙烯暴露可能會加強 B 型肝炎病毒感染所導致慢性肝臟疾病。

關鍵詞：氯乙烯、B 型肝炎病毒感染、慢性肝臟疾病

民國 89 年 1 月 4 日收稿，90 年 3 月 20 日修訂，90 年 7 月 24 日接受

通訊作者：鄭尊仁，台灣大學職業醫學與工業衛生研究所，台北市仁愛路一段一號，E-mail: tcheng@ha.mc.ntu.edu.tw

緒 言

氯乙烯單體 (Vinyl chloride monomer, VCM) 對人體健康危害主要以肝臟疾病為主，包括慢性肝炎 [1,2]、脾腫大 [3]、肝臟實質病變 [4]、肝硬化 [5,6]、肝癌 [7,8] 與罕見的肝血管肉瘤 (angiosarcoma of the liver, ASL) [9-13]。以氯乙烯所引起的肝血管肉瘤為例，西方國家研究指出其誘導期在 20 - 25 年之間，通常暴露者在潛伏期間並無明顯症狀，但離開暴露後仍有病例出現，若能早期發現，其存活率則可增加。

根據我們先前所進行的氯乙烯世代研究顯示，台灣地區氯乙烯工業已具有四十年以上的歷史，曾經從事氯乙烯相關工作，如聚合、製造與運輸的人數，約有 3000 - 4000 人之間，其中一半以上的員工至少工作十年以上，且長期暴露於氯乙烯者為數不少，相信此族群將會有因氯乙烯暴露所引發的相關慢性疾病病患陸續出現。以往杜宗禮等人 [14] 曾針對氯乙烯工人進行罹病勝算比 (Morbidity Odds Ratio, MOR) 分析，結果顯示氯乙烯工人罹患肝癌的機會為機車製造工人的 6.5 倍及光學儀器工人的 4.5 倍。而我們先前也嘗試針對台灣的氯乙烯工人進行回溯性世代研究，比較全台灣地區男性標準人口，結果顯示在 1970 年以前進廠的男性氯乙烯聚合工人罹患肝癌的標準化死亡比 (Standardized Mortality Ratio, SMR) 為 549.7；然而這些結果都仍無法釐清其他相關干擾因子對於慢性肝臟疾病的作用，因此若能利用病例對照研究法來針對氯乙烯暴露與慢性肝臟疾病之關係，進行因果關係的

判定，相信是一項快速、經濟且能控制許多干擾因子影響的利器。

氯乙烯的致病機轉至今並不明瞭，台灣男性人口中肝癌發生率居所有癌症的第一位，而慢性肝病與肝硬化也位居全死因的第六位，國人具有 B 型肝炎病毒感染的比例約為 15 - 20% [15]，C 型肝炎病毒感染的比例約為 3 - 5% [16]，許多流行病學研究已證實 B 型及 C 型肝炎病毒感染是產生慢性肝臟疾病的主因之一 [15-17]；此外，暴露於砷 [18,19]、黃麴毒素 [20,21] 或者是飲酒 [15] 也都被證實是慢性肝臟疾病的成因。以往研究也指出，氯乙烯暴露者具有較高的肝癌標準化死亡比 [7,8,13]；所以具有肝炎病毒高感染率的我國氯乙烯工人是否有較高的慢性肝臟疾病的發生率，並且其慢性肝臟疾病發生的原因是否單純為肝炎病毒感染、或是單純為氯乙烯暴露，還是兩者具有交互作用存在，是相當重要的問題。利用病例對照研究法加以探討，應可對氯乙烯的致病機轉加以了解，並對氯乙烯暴露引發慢性肝臟疾病的危險性進行評估，以做為勞工安全衛生法規及健康保護規則判定的參考。

所以本研究嘗試利用病例對照研究法來釐清下列假說，以達成勞工健康保護的目的：

高暴露的氯乙烯工人比低暴露的工人，具有較高的慢性肝臟疾病相對危險性。

氯乙烯暴露與肝炎病毒感染對於慢性肝臟疾病具有交互作用存在。

方 法

本研究以病例對照研究法 (case-control study) 進行，研究對象的聯絡、問卷訪視、健康檢查與診斷標準、病例與對照之選擇、暴露劑量的推估及統計分析方法分述如下：

1. 研究對象的聯絡

根據氯乙烯相關工廠所提供的工人身份證字號，再加上我們從 1988 年至 1997 年間所進行的氯乙烯工人健康檢查時，所記錄下的身份證字號，連結內政部戶政資料檔，獲得氯乙烯世代員工之現在通訊地址，並且請訪員前往進行面訪。但是，內政部戶政資料檔並無已經逝世的員工之通訊地址，所以本研究從衛生署死亡登記檔上所登錄的死亡地點，請訪員前往當地戶政事務所影印死亡證明書，由死亡證明書上所記載的住址，再前往該址尋訪死亡者之親人以進行面訪。此外，一部分員工住址是從癌症登記檔上所登錄的醫院代碼，前往申報醫院抄錄氯乙烯工人病歷，並藉由病歷上的住址，再前往該址尋訪死亡者之親人以進行面訪。病歷及死亡證明書的資料，提供本計畫對於病因的確認，以及若干重要資訊如干擾因子的獲取。

2. 問卷訪視

問卷訪視由具受過專業訓練背景的訪員以標準化問卷進行面對面訪談。問卷內容包括：飲食、飲酒及吸菸的習慣，詳細工作史以及個人疾病史、使用藥物史、家族疾病史，並特別針對清槽工作與癌症加以詳細設計調查。其中累積抽煙量是以抽煙包年計算；習慣性飲酒是指每週飲用酒精克數 80 克以上者；

服藥習慣是指具有服用中西藥習慣者；一等親家族史是指受測者之父母、兄弟姊妹與其親生子女具有肝硬化或肝癌者。

3. 健康檢查與診斷標準

研究對象的健康檢查著重在腹部超音波檢查，超音波檢查由腸胃科專科醫師負責操作判讀；診斷標準是參照 Yang 等人之方法 [22]，特別著重在肝左葉的平滑度、肝質地粗糙度及肝門靜脈是否不規則狹窄等觀察。脾腫大是量測脾門至脾臟下緣尖端之直線距離，與另一垂直至脾邊緣之直線，兩者乘積大於 23 來判斷；超音波所用機型為 Toshiba SAL-38B，探頭為 3.75MHz。

血液樣本當日運送至實驗室分離處理，B 型肝炎病毒表面抗原 (HBsAg) 之檢驗分析於台大醫院肝炎中心及本研究室實施，B 型肝炎病毒表面抗原是以 RIA (radioimmunoassay, Abbott laboratories, North Chicago, IL) 或 ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) 方法來偵測。部分病例之 B 型肝炎病毒表面抗原則是由病歷所獲得。

4. 病例與對照之選擇

研究對象病例組之選擇，以我們先前所進行的氯乙烯世代研究中所發現的肝癌 (ICD-9, 155) 男性病患，再加上從 1988 年至 1999 年間所進行的氯乙烯工人超音波健康檢查，所發現的 24 名脾腫大、15 名肝實質病變、22 名肝硬化以及 17 名肝癌男性病患為慢性肝臟疾病病例組，計 78 名。再依 1:4 不平衡配對其年齡 (± 5 歲) 及工廠別，選出 216 名

無慢性肝臟疾病的氯乙烯男性工人為對照組，合計所有研究對象為 294 名。其中 19 名研究對象的健康狀態，是根據其就診醫院之病歷證據加以判定；存活的病例與對照組皆有接受相同的健康檢查，包括超音波診斷。

5. 累積暴露劑量的推估

氯乙烯工人累積暴露劑量，則根據下列四種替代性指標進行評估：(1)過去是否曾經參與清槽工作。(2)過去是否曾經參與氯乙烯高暴露劑量工作分組，例如清槽、加料、與卸料。(3)第一次進廠年代。根據氯乙烯工人罹患肝血管肉瘤的發現，歐美各國多在 1970 年代就將氯乙烯允許暴露標準降低，並且改善其製程；台灣則在 1981 年才將氯乙烯暴露標準降低至 10 ppm，因此在愈早年代進廠的工人，就可能接受到較高的氯乙烯暴露劑量。因此本研究特將氯乙烯工人依其進廠年代，以 1970 年以前、1970-1979 年以及 1980 年以後者分層加以分析。(4) 暴露項目矩陣：現今所測得之現場工作項目暴露劑量，與個人過去工作項目經歷時程乘積累加，得一個人累積暴露劑量。

6. 資料建檔與分析

所收集之問卷資料以及健康檢查之數據，均以 dBASE IV 軟體建檔，再以 SAS 6.11 版統計軟體進行分析 [23]。以 t-test 及 χ^2 -test 檢定 B 型肝炎病毒感染、抽菸習慣、喝酒習慣、服藥習慣以及一等親家族史等干擾因子於病例組及對照組間是否分布不同，同時檢定不同氯乙烯累積暴露指標於病例組及對照組間是

否也分布不同。本研究再以條件對數複迴歸模式 (conditional logistic regression model) 分析不同氯乙烯累積暴露指標與慢性肝臟疾病的危險對比值，以 maximum likelihood 方式呈現配對危險對比值 (matched odds ratio, OR_m)，以及 95% 信賴區間 (95% confidence interval, 95% C.I.)。此外以複迴歸模式 (multiple regression model) 調整飲酒習慣、抽煙習慣、服藥習慣與一等親家族史等干擾因子後，探討氯乙烯累積暴露指標的變化，是否可預測工人之慢性肝臟病變增加趨勢。並以 B 型肝炎病毒感染為依據，進行分層分析，以評估氯乙烯暴露程度與肝炎病毒感染是否對於慢性肝臟疾病具有交互作用。

結 果

病例組平均年齡為 48.1 ± 10.1 歲 (平均值 \pm 標準差, 表 1)，對照組為 49.8 ± 9.3 歲，年齡在兩組間並未具有統計上顯著差異。近一半 (48.7%) 的病例組為 HBsAg 陽性，而對照組 HBsAg 陽性者僅為病例組之半 (24.5%)，兩組間具有統計上顯著差異 ($P < 0.01$, χ^2 -test)。吸煙習慣、習慣性飲酒、習慣性用藥以及一等親家族史在兩組間並未具有統計上顯著差異，然而對照組則較病例組具有較高的累積抽煙量 (7.6 vs. 6.1 包年, $P < 0.01$, t-test)。此外，病例組之氯乙烯工人有四成以上是曾經從事清槽工作 (41.0%)、曾經從事高暴露工作 (44.9%)、以及在 1970 年代以前即進廠工作 (41.0%)；相較於對照組，從事清槽工作 (42.1%) 或曾經從事高暴露工作的比例

表 1 以脾腫大、肝實質病變、肝硬化與肝癌患者為病例組與其配對對照組之特性分布

	病例組 個數 = 78	對照組 個數 = 216	全部 個數 = 294
收案時平均年齡	48.1 ± 10.1	49.8 ± 9.3	49.4 ± 9.6
HBsAg 陽性	38 (48.7%)	53 (24.5%)**	91 (31.0%)
抽菸習慣	27 (34.6%)	75 (34.7%)	102 (34.7%)
累積抽煙量 (包年)	6.1 ± 12.7	7.6 ± 11.8**	7.2 ± 12.0
習慣性飲酒 †	5 (6.4%)	21 (9.7%)	26 (8.8%)
習慣性用藥	25 (32.1%)	59 (27.3%)	84 (28.6%)
一等親家族史 ‡	2 (2.6%)	5 (2.3%)	7 (2.4%)
曾經從事清槽工作	32 (41.0%)	91 (42.1%)	123 (41.8%)
曾經從事高暴露工作 #	35 (44.9%)	113 (52.3%)	148 (50.3%)
第一次進廠年代			
< 1970	32 (41.0%)	70 (32.4%)	102 (34.7%)
1970 - 1980	31 (39.8%)	77 (35.6%)	108 (36.7%)
> 1980	15 (19.2%)	69 (32.0%)	84 (28.6%)
氯乙烯累積暴露劑量			
> 10,000 ppm	27 (34.6%)	71 (32.9%)	98 (33.3%)
1,000 - 10,000 ppm	35 (44.9%)	98 (45.4%)	133 (45.2%)
0 - 1,000 ppm	16 (20.5%)	47 (21.8%)	63 (21.4%)

† 習慣性飲酒指每週平均飲酒酒精克數達 80 克以上者

‡ 一等親家族史指一等親曾經罹患肝硬化或肝癌者

高暴露工作指曾經從事清槽、水柱沖洗、加料與卸料工作者

** P < 0.01

(52.3%)，在兩組間並未具有統計上顯著差異，然而在對照組中 1970 年代以前即進廠工作者為數較少 (32.4%，P = 0.09, χ^2 -test)；而以暴露項目矩陣所求得之氯乙烯累積暴露劑量，在病例組與對照組中的分布並未不同 (P = 0.51)。

進行病例組與對照組間的配對比較 (表 2)，結果顯示 HBsAg 陽性者具有較高的慢性肝臟疾病危險對比值 (OR = 2.77, 95% C.I. = 2.22 - 3.32)，而其他因子除氯乙烯工人在 1970 年代以前進廠外 (粗配對危險對比值 $OR_m = 1.80$, 95% C.I. = 1.04 - 2.56)，並未對慢性肝臟疾病具有顯著較高的危險性。進一步進行 HBsAg 標準化配對危險對比值分析，結果並未

太大改變，氯乙烯工人在 1970 年代以前進廠者其標準化配對危險對比值為 1.70 (95% C.I. = 0.96 - 2.44)，達到統計上邊際顯著性。

分別將四種氯乙烯工人累積暴露劑量指標與其他影響因子，進行對數複迴歸模式 (表 3)。調整其他因子作用後，結果顯示在四種模式中 HBsAg 陽性者，其慢性肝臟疾病危險值為 2.76 至 2.85 (Ps < 0.01)，其他因子則未具有統計上顯著意義；四種氯乙烯工人累積暴露劑量指標，除在 1970 年以前第一次進廠者，具有顯著的危險對比值外 ($OR_m = 3.50$, 95% C.I. = 1.03 - 5.97)，曾經從事清槽工作、曾經從事高暴露工作或個人

表 2 慢性肝病 (脾腫大、肝實質病變、肝硬化與肝癌) 危險性之單因子配對對數迴歸分析結果

	粗配對危險對比值			HBsAg 標準化配對危險對比值		
	OR _m	SE	P 值	OR _m	SE	P 值
HBsAg 陽性	2.77	0.28	<0.01			
抽菸習慣	1.07	0.45	0.82	1.06	0.46	0.85
累積抽煙量 (包年)						
> 20	1.77	0.43	0.08	1.58	0.38	0.17
1 - 20	1.02	0.48	0.92	1.03	0.47	0.89
習慣性飲酒	1.54	0.61	0.65	1.14	0.52	0.80
習慣性用藥	1.37	0.35	0.30	1.44	0.21	0.24
一等親家族史	1.09	0.52	0.91	1.24	0.55	0.82
曾經從事清槽工作	1.02	0.47	0.93	1.01	0.50	0.98
曾經從事高暴露工作	1.32	0.31	0.30	1.28	0.34	0.38
第一次進廠年代						
< 1970	1.80	0.39	0.04	1.70	0.38	0.08
1970 - 1979	1.29	0.36	0.48	1.41	0.46	0.45
氯乙烯累積暴露劑量						
> 10,000 ppm	1.06	0.41	0.74	1.24	0.55	0.80
1,000 - 10,000 ppm	1.11	0.46	0.79	1.00	0.45	0.90

表 3 調整相關干擾因子後[†]，慢性肝病 (脾腫大、肝實質病變、肝硬化與肝癌) 危險性之配對對數複迴歸分析結果

	模式一		模式二		模式三		模式四	
	OR _m	P 值	OR _m	P 值	OR _m	P 值	OR _m	P 值
HBsAg 陽性	2.84	<0.01	2.84	<0.01	2.76	<0.01	2.85	<0.01
曾經從事清槽工作	1.06	0.83						
曾經從事高暴露工作			1.35	0.35				
第一次進廠年代								
> 1970					3.50	0.05		
1970 - 1979					1.52	0.38		
氯乙烯累積暴露劑量								
> 10,000 ppm							1.09	0.68
1,000 - 10,000 ppm							1.08	0.85

[†] 模式中控制的相關因子包括抽菸習慣、習慣性飲酒、習慣性用藥、一等親家族史

累積暴露劑量在 1,000 ppm 以上者，皆未達到統計顯著性。同樣在控制 HBsAg 感染狀態與其他相關因子後，進一步地分析在 1970 年代以前清槽者，則發現其

罹患慢性肝臟疾病的危險性較其他工人高 3.86 倍 (95% C.I. = 0.98 - 15.14)。

當將脾腫大或肝實質病變者自病例組中去除，意即病例組僅為罹患肝硬化

或肝癌之工人，同樣以年齡與工廠別進行之 1:4 配對，則病例組平均年齡為 53.6 ± 8.7 歲 (表 4)，對照組為 54.1 ± 7.9 歲，兩組間並未具有統計上顯著差異。64.1% 的病例組為 HBsAg 陽性，而對照組 HBsAg 陽性者比例僅為 26.0%，兩組間具有統計上顯著差異 (P < 0.01, χ^2 -test)。吸煙習慣、習慣性飲酒、習慣性用藥以及一等親家族史在兩組間並未具有統計上顯著差異，然而對照組則較病例組具有較高的累積抽煙量 (9.6 vs. 6.1 包年, P < 0.01, t-test)。此外，病例組之氯乙烯工人曾經從事清槽工作者佔 61.5%，曾經從事高暴露工作者佔 71.8%，皆較對照組高，且具有統計上顯著性 (Ps < 0.01, χ^2 -test)；然而第一次進廠年代與暴露項目矩陣所求得之氯乙烯累積暴露劑量，在病例組與對照組中的

分布並未不同。

進行病例組與對照組間的配對比較 (表 5)，結果顯示 HBsAg 陽性者具有較高的肝硬化或肝癌危險對比值 (OR = 4.28, 95% C.I. = 3.48 - 5.08)，而氯乙烯工人曾經從事高暴露工作者其粗配對危險對比值為 3.17 (95% C.I. = 2.29 - 4.05)，其他因子並未具有顯著危險性。進一步進行 HBsAg 標準化配對危險對比值分析，結果並未太大改變，氯乙烯工人曾經從事高暴露工作者其標準化配對危險對比值為 2.91 (95% C.I. = 1.99 - 3.83)，而曾經從事清槽工作者其標準化配對危險對比值為 2.27 (95% C.I. = 0.94 - 3.60)。同樣在控制 HBsAg 感染狀態與其他相關因子後，進一步地分析在 1970 年代以前清槽者，則發現其罹患肝硬化或肝癌的危險性較其他工人高

表 4 以肝硬化與肝癌為病例組與其配對對照組之特性分布

	病例組	對照組	全部
	個數 = 39	個數 = 123	個數 = 162
收案時平均年齡	53.6 ± 8.6	54.1 ± 7.8	54.0 ± 7.9
HBsAg 陽性	25 (64.1%)	32 (26.0%)**	57 (35.2%)
抽菸習慣	12 (30.8%)	42 (34.1%)	54 (33.3%)
累積抽煙量 (包年)	6.1 ± 10.8	9.6 ± 14.0**	8.7 ± 13.4
習慣性飲酒	3 (7.7%)	13 (10.6%)	16 (9.9%)
習慣性用藥	11 (28.2%)	37 (30.1%)	48 (29.6%)
一等親家族史	1 (2.6%)	4 (3.3%)	5 (3.1%)
曾經從事清槽工作	24 (61.5%)	44 (35.8%)**	68 (43.3%)
曾經從事高暴露工作	28 (71.8%)	48 (39.0%)**	76 (48.4%)
第一次進廠年代			
<1970	13 (33.3%)	55 (44.7%)	68 (42.0%)
1970 - 1980	18 (46.2%)	54 (43.9%)	72 (44.4%)
> 1980	8 (20.5%)	14 (11.4%)	22 (13.6%)
氯乙烯累積暴露劑量			
> 10,000 ppm	11 (28.2%)	47 (38.2%)	58 (35.8%)
1,000 - 10,000 ppm	17 (43.6%)	54 (43.9%)	71 (43.8%)
0 - 1,000 ppm	11 (28.2%)	22 (17.9%)	33 (20.4%)

** P < 0.01

表 5 慢性肝病 (僅肝硬化與肝癌) 危險性之單因子配對對數迴歸分析結果

	粗配對危險對比值			HBsAg 標準化 配對危險對比值		
	OR _m	SE	P 值	OR _m	SE	P 值
HBsAg 陽性	4.28	0.41	<0.01			
抽菸習慣	1.35	0.41	0.47	0.93	0.42	0.87
累積抽煙量 (包年)						
> 20	1.49	0.46	0.42	1.37	0.48	0.56
1 - 20	1.00	0.45	0.89	1.01	0.46	0.89
習慣性飲酒	1.49	0.56	0.61	1.02	0.51	0.98
習慣性用藥	1.18	0.44	0.69	1.17	0.45	0.73
一等親家族史	1.67	0.70	0.66	1.35	0.58	0.79
曾經從事清槽工作	2.22	0.73	0.20	2.27	0.68	0.07
曾經從事高暴露工作	3.17	0.45	0.01	2.91	0.47	0.02
第一次進廠年代						
< 1970	1.75	0.51	0.24	1.68	0.54	0.34
1970 - 1979	1.23	0.45	0.56	1.20	0.44	0.65
氯乙烯累積暴露劑量						
> 10,000 ppm	1.63	0.46	0.25	1.65	0.47	0.27
1,000 - 10,000 ppm	1.17	0.36	0.53	1.16	0.38	0.58

2.39 倍 (95% C.I. = 1.02 - 5.59)。

分別將四種氯乙烯工人累積暴露劑量指標與其他影響因子，進行對數複迴歸模式分析 (表 6)。在調整其他因子作用後，結果顯示在四種模式中 HBsAg 陽性者，其慢性肝臟疾病危險值為 3.74 至 4.02 ($P_s < 0.01$)，其他因子則未具有統計上顯著意義；四種氯乙烯工人累積暴露劑量指標，除曾經從事高暴露工作，具有顯著的危險對比值外 ($OR = 3.35$ ，95% C.I. = 2.37 - 4.33)，曾經從事清槽工作、第一次進廠年代、或曾經從事高暴露工作或個人累積暴露劑量在 1,000 ppm 以上者，皆未達到統計顯著性。

單獨以脾腫大者為病例組，同樣以年齡與工廠別進行之 1:4 配對，則病例組與對照組中 HBsAg 陽性比例並未具有統計上顯著差異 (20.8% vs. 24.6%， $P =$

0.71)；此外，病例組之氯乙烯工人曾經從事清槽工作者佔 54.2% ($P = 0.11$)，曾經從事高暴露工作者佔 62.5% ($P = 0.27$)，皆較對照組高，但未達統計顯著性；而第一次進廠年代 ($P = 0.93$) 與暴露項目矩陣所求得之氯乙烯累積暴露劑量 ($P = 0.94$)，在病例組與對照組中的分布也並未不同。分別將四種氯乙烯工人累積暴露劑量指標與其他影響因子，進行對數複迴歸模式分析 (表 7)，在調整其他因子作用後，結果顯示在四種模式中 HBsAg 陽性者，其脾腫大相對危險值並未達到統計顯著性，其他因子與脾腫大的相對危險值也未具有統計顯著相關；四種氯乙烯工人累積暴露劑量指標中，曾經從事清槽工作 ($OR_m = 3.44$ ，95% C.I. = 1.02 - 5.84)，與曾經從事高暴露工作 ($OR_m = 4.24$ ，95% C.I. = 1.40 -

表 6 調整相關干擾因子後[†]，慢性肝病 (僅肝硬化與肝癌) 危險性之配對對數複迴歸分析結果

	模式一		模式二		模式三		模式四	
	OR _m	P 值	OR _m	P 值	OR _m	P 值	OR _m	P 值
HBsAg 陽性	3.74	<0.01	3.78	<0.01	4.01	< 0.01	4.02	<0.01
曾經從事清槽工作	2.29	0.08						
曾經從事高暴露工作			3.35	0.02				
第一次進廠年代								
< 1970					1.18	0.90		
1970 - 1979					1.02	0.84		
氯乙烯累積暴露劑量								
> 10,000 ppm							1.15	0.75
1,000 - 10,000 ppm							1.10	0.84

[†] 模式中控制的相關因子包括抽菸習慣、習慣性飲酒、習慣性用藥、一等親家族史

表 7 調整相關干擾因子後[†]，脾腫大危險性之配對對數複迴歸分析結果

	模式一		模式二		模式三		模式四	
	OR _m	P 值	OR _m	P 值	OR _m	P 值	OR _m	P 值
HBsAg 陽性	0.96	0.96	0.91	0.88	0.86	0.80	0.84	0.78
曾經從事清槽工作	3.44	0.04						
曾經從事高暴露工作			4.24	0.04				
第一次進廠年代								
< 1970					1.50	0.73		
1970 - 1979					1.12	0.80		
氯乙烯累積暴露劑量								
> 10,000 ppm							1.15	0.94
1,000 - 10,000 ppm							1.01	0.99

[†] 模式中控制的相關因子包括抽菸習慣、習慣性飲酒、習慣性用藥、一等親家族史

7.08)，具有顯著的危險對比值外，第一次進廠年代、或曾經從事高暴露工作或個人累積暴露劑量在 1,000 ppm 以上者，皆未達到統計顯著性。

再以 HBsAg 感染狀態進行配對，結果得到 HBsAg 陽性之病例對照組共 15 組，HBsAg 陰性之病例對照組共 36 組，分別將 HBsAg 陽性之病例對照組與陰性之病例對照組以配對對數複迴歸模式分析，在調整其他因子作用後，結果顯示 1970 - 1979 年代第一次進廠的工人

(OR_m = 1.07，見表 8)，以及 1970 年以前第一次進廠的工人 (OR_m = 1.09) 在 HBsAg 陰性之病例對照組中，相較於 1980 年代進廠的工人，並未對慢性肝臟疾病具有統計上的顯著危險性，然而在 HBsAg 陽性之病例對照組中，1970 - 1979 年代第一次進廠的工人相較於 1980 年代進廠的工人，對於慢性肝臟疾病的危險性升至 1.62 倍，而 1970 年以前第一次進廠的工人則更具有統計上的顯著危險性 (OR_m = 5.14，95% C.I. = 2.59 -

表 8 HBsAg 配對之慢性肝病相對危險性之配對對數複迴歸分析結果

	HBsAg 陰性			HBsAg 陽性		
	OR _m	SE	P 值	OR _m	SE	P 值
第一次進廠年代						
< 1970	1.09	0.52	0.92	5.14	1.30	0.02
1970 - 1979	1.07	0.53	0.94	1.62	0.60	0.51
≥ 1980	1.0	-	-	1.0	-	-

† 模式中控制的相關因子包括抽菸習慣、習慣性飲酒、習慣性用藥、一等親家族史

7.69)。然而其他暴露指標在不同的 HBsAg 感染狀態中，並未對慢性肝臟疾病具有統計上的顯著變化。

討 論

本研究結果顯示，台灣地區男性氯乙烯工人可能具有較高的慢性肝臟疾病危險性，特別是具有 B 型肝炎病毒感染且早期進廠工作者。

在西方，氯乙烯職業暴露所引起的人類慢性肝臟疾病的報告多集中在肝血管肉瘤的發生 [2-6]，對於慢性肝臟疾病如肝硬化及肝癌的探討一向闕如；並且在氯乙烯相關研究中，也都未對可能的干擾因子的角色加以釐清。在台灣，肝癌是男性癌症死因的首位 [14]，肝硬化也一直在十大死因之中；流行病學的證據指出，B 型肝炎病毒感染是台灣人肝硬化及肝癌的最主要因子，肝細胞癌患者中有 70 - 90% 的比例為 HBsAg 或 anti-HCV 陽性 [15]。本研究中發現，對照組氯乙烯工人的 B 型肝炎病毒感染盛行率 (HBsAg) 為 24.5%，相近於台灣一般男性族群的感染盛行率 (15 - 20%) [16]。然而在病例組中具有 48.7% 的比例為 HBsAg 者，其罹患慢性肝臟疾病的危險性約為 2.8 倍；重要的是，具有 B 型

肝炎病毒感染且在 1970 年以前進廠的工人，其慢性肝臟疾病的危險性增加至 5.1 倍，可能氯乙烯暴露與 B 型肝炎病毒感染對於慢性肝臟疾病具有交互作用存在；但也可能慢性肝臟疾病如肝癌，需要較長的潛伏期，所以早期進廠之工人較易發現其罹患慢性肝臟疾病，而較晚進廠的工人相信日後也可能會陸續慢性肝臟疾病。B 型肝炎病毒感染與化學暴露對於慢性肝臟疾病的關係，在黃麴毒素 [24] 或酒精 [15] 的暴露中，皆已證實具有交互作用存在；而氯乙烯暴露與 B 型肝炎病毒感染，對於慢性肝臟疾病具有交互作用，是從未被報告過的，而 HBV 與氯乙烯暴露對於慢性肝臟疾病產生的機轉角色，目前尚不清楚。動物實驗指出 B 型肝炎病毒感染可能容易使肝組織產生持續性的損害 [25]，可能改變肝毒性物質的代謝與其毒性，造成肝細胞的再生性不正常增生 (regenerative hyperplasia)。

有趣的是，以脾腫大者為病例組進行配對分析，結果發現 B 型肝炎病毒感染並未對脾腫大具有統計上的危險性，這暗示著氯乙烯工人脾腫大與其他慢性肝臟疾病如肝硬化的成因可能有所不同，肝硬化或肝細胞癌的產生與 B 型肝炎病毒感染具有密切相關，而造成脾腫

大的原因可能與 B 型肝炎病毒感染較無相關，而是氯乙烯累積暴露所產生的肝門脈高壓 (portal hypertension) 所致。因此，氯乙烯暴露所造成的慢性肝臟疾病就可能有兩條機制路徑，一是經由肝炎病毒感染造成肝細胞增生，再加上氯乙烯暴露進而產生肝硬化或肝癌，另一為氯乙烯暴露造成肝竇內襯細胞 (sinusoidal lining cell) 的增生 [26]，導致肝門脈高壓 (portal hypertension)，然而這些推論都需要進一步研究來加以證實。

對於個人累積暴露劑量的評估，是職業流行病學研究最為困難的工作，因此本研究對於氯乙烯工人的累積暴露劑量，則根據四種替代性指標進行評估，清槽工作是氯乙烯聚合工作中暴露劑量最高的一種，清槽工作、高暴露工作或在 1970 年以前即進廠工作都是代表個人可能的累積暴露劑量甚高，所以可能與工人的慢性肝臟疾病危險性具有相關性；然而，以暴露項目矩陣所推估得到的個人累積暴露劑量，並未與慢性肝臟疾病危險性具有統計相關，這可能是暴露項目矩陣並無法有效地代表過去的累積暴露劑量。個人暴露的建立並未受到研究對象健康狀態的影響，因此，即使有暴露錯誤分組的存在，應可視是為隨機性的錯誤分組，可能造成結果的低估；但是一個有效的累積劑量推估模式對於慢性疾病的相關性探討實屬重要。

除了 B 型或 C 型肝炎病毒感染外，黃麴毒素暴露、砷暴露、以及習慣性飲酒與抽煙也可能對於慢性肝臟疾病的發生扮演著重要的角色。因此本研究也將氯乙烯工人與台灣的烏腳病世代進行資料連結，結果並未發現本研究對象出現

於烏腳病世代中：此外，本研究也未發現有研究對象曾經居住於澎湖地區，所以本研究假設已排除砷暴露與黃麴毒素暴露之干擾。而在本研究中也未發現習慣性飲酒與慢性肝臟疾病的相關性，這可能是本研究的研究對象之飲酒量，尚未達到可引發慢性肝臟疾病所需的酒精劑量。抽煙與慢性肝臟疾病的關係，在以往的研究中結果並不一致，而本研究中並未發現抽煙對於慢性肝臟疾病，具有顯著的危險性 [27-28]，如同習慣性飲酒，這可能是利用問卷訪視，可能使受訪者產生回憶性偏差，低估其抽煙與飲酒量。

本研究仍有相當的限制，因為對於 C 型肝炎病毒感染的資料並不齊全，所以對於 C 型肝炎病毒感染的結果並未納入本研究的分析當中，但仍不可忽略其影響性。此外本研究的疾病診斷多是利用超音波影像檢查，病例多未進行組織學確定；雖然超音波影像檢查是項快速、準確且不具侵犯性的工具，Yang 等人也認為以超音波影像掃描肝表面來探討肝硬化診斷的準確性 [22]，其敏感度為 79.6%、特異度為 98.3%，但是病例最好能夠進一步以病理診斷再確認。此外，對於以超音波診斷肝實質病變仍有爭議，應配合肝功能檢查與臨床症狀才能加以判定；而血液疾病亦會導致脾腫大。雖然疾病診斷上可能產生偏差，但是這種偏差屬無誤差性錯誤分組 (non-differential misclassification)，僅會造成結果低估。

結論與建議

本研究為行政院勞工委員會勞工安全衛生研究所補助之系列研究，先前我們已經完成氯乙烯作業環境濃度測定，建立了台灣氯乙烯暴露工人研究世代，藉由回溯性世代研究發現氯乙烯暴露工人，相較於台灣一般男性族群有較高的肝癌標準化死亡比。在本病例對照研究中，結果也顯示台灣氯乙烯工人可能具有較高的慢性肝臟疾病相對危險性，不過限於經費及實際困難，有待進一步建立追蹤管道，以釐清氯乙烯、B 型、C 型肝炎及慢性肝臟疾病之相關，以作為將來職業病補償、職業性肝臟疾病預防、健康保護規則、作業環境有害物質暴露標準等法規制定的依據。建議定期追蹤勞工健康，提供患有肝臟疾病的氯乙烯勞工就診管道，安排健檢、提供諮詢、收集檢體、定期分析資料。

誌 謝

感謝衛生署統計小組、保健處、台灣大學公共衛生學院陳建仁教授及內政部戶政資訊小組提供資料與協助。本研究係行政院勞工委員會勞工安全衛生研究所補助經費所進行的研究 (IOSH-M101)，特此致謝。

參考文獻

- [1] Lilis, R., Anderson, H., Nicholson, W.J., et al., 1975; "Prevalence of Disease among Vinyl Chloride and Polyvinyl Chloride Workers," *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 246: 22-41.
- [2] Ho, S.F., Phoon, W.H., Gan, S.L., et al., 1991; "Persistent Liver Dysfunction among Workers at a Vinyl Chloride Monomer Polymerization Plant," *J. Soc. Occup. Med.*, 41: 10-16.
- [3] Smith, P.M., Crossley, I.R., Williams, D.M., et al., 1976; "Portal Hypertension in Vinyl-Chloride Production Workers," *Lancet*, 2(7986): 602-604.
- [4] Williams, D.M.J., Smith, P.M., Taylor, K.J.W., et al., 1976; "Monitoring Liver Disorder in Vinyl Chloride Monomer Workers using Greyscale Ultrasonography," *Br. J. Ind. Med.*, 33: 152-157.
- [5] Popper, H., Thomas, L.B., 1975; "Alterations of Liver and Spleen among Workers Exposed to Vinyl Chloride," *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 246: 172-194.
- [6] Gedigk, P., Muller, R., Bechtelsheimer, H., 1975; "Morphology of Liver Damage among Polyvinyl Chloride Production Workers-A Report on 51 Cases," *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 246: 278-285.
- [7] Jones, R.D., Smith, D.M., Thomas, P.G., 1988; "A Mortality Study of Vinyl Chloride Monomer Worker Employed in the United Kingdom in 1940-1974," *Scan. J. Work Environ. Health*, 14: 153-160.
- [8] Wu, W., Steenland, K., Brown, D., et al., 1989; "Cohort and Case-Control Analyses of Workers Exposed to Vinyl Chloride: An Update," *J. Occup. Med.*, 31: 518-523.

- [9] Creech, J.L., Johnson, M.N., 1974; "Angiosarcoma of Liver in the Manufacture of Polyvinyl Chloride," *J. Occup. Med.*, 16: 150-151.
- [10] Baxter, P.J., Anthony, P.P., Macsween, R.N.M., et al., 1980; "Angiosarcoma of the Liver: Annual Occurrence and Etiology in Great Britain," *Br. J. Ind. Med.*, 37: 213-221.
- [11] Theriault, G., Allard, P., 1981; "Cancer Mortality of a Group of Canadian Workers Exposed to Vinyl Chloride Monomer," *J. Occup. Med.*, 23: 671-676.
- [12] Simonato, L., L'Abbe, K.A., Anderson, A., et al., 1991; "A Collaborative Study of Cancer Incidence and Mortality among Vinyl Chloride Workers," *Scand. J. Work Environ. Health*, 17: 159-169.
- [13] Wong, O., Whorton, M.D., Foliart, D.E., et al., 1991; "An Industry-Wide Epidemiologic Study of Vinyl Chloride Workers, 1942-1982," *Am. J. Ind. Med.*, 20: 317-334.
- [14] Du, C.L., Wang, J.D., 1998; "Increased Morbidity Odds Ratio of Primary Liver Cancer and Cirrhosis of the Liver among Vinyl Chloride Monomer Workers," *Occup. Environ. Med.*, 55: 528-532.
- [15] Chen, C.J., Liang, K.Y., Chang, A.S., et al., 1991; "Effects of Hepatitis B Virus, Alcohol Drinking, Cigarette Smoking and Familial Tendency on Hepatocellular Carcinoma," *Hepatology*, 13: 398-406.
- [16] Yu, M.W., You, S.L., Chang, A.S., et al., 1991; "Association between Hepatitis C Virus Antibodies and Hepatocellular Carcinoma in Taiwan," *Cancer Res.*, 51: 5621-5625.
- [17] Beasley, R.P., 1982; "Hepatitis B Virus as the Etiologic Agent in Hepatocellular Carcinoma: Epidemiologic Consideration," *Hepatology*, 2 (Suppl.): 21s-26s.
- [18] Chen, C.J., Chen, C.W., Wu, M.W., et al., 1992; "Cancer Potential in Liver, Lung, Bladder, and Kidney due to Ingested Inorganic Arsenic in Drinking Water," *Br. J. Cancer*, 66: 888-892.
- [19] Chen, C.J., Wu, M.W., Kuo, T.L., 1988; "Arsenic and Cancers," *Lancet*, 20: 414-415.
- [20] Yeh, F.S., Yu, M.C., Mo, C.C., et al., 1989; "Hepatitis B Virus, Aflatoxins, and Hepatocellular Carcinoma in Southern Guangxi, China," *Cancer Res.*, 49: 2506-2509.
- [21] Chen, C.J., Zhang, Y.J., Lu, S.N., et al., 1992; "Aflatoxin B1 DNA Adducts in Smear Tumor Tissue from Patients with Hepatocellular Carcinoma," *Hepatology*, 156: 1150-1155.
- [22] Yang, P.M., Huang, G.T., Lin, J.T., et al., 1988; "Ultrasonography in the Diagnosis of Benign Diffuse Parenchyma Liver Disease: A Prospective

- Study,” *J. Formosan Med. Assoc.*, 187: 966-976.
- [23] SAS Institute, 1995; “SAS Procedure Guide, Release 6.11,” SAS Institute, Cary, NC.
- [24] Qian, G.S., Ross, R.K., Yu, M.C., et al., 1994; “A Follow-Up Study of Urinary Cancer Markers of Aflatoxin Exposure and Liver Cancer Risk in Shanghai, People’s Republic of China,” *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.*, 3: 3-10.
- [25] Chisari, F.V., Klopchin, K., Moriyama, T., et al., 1989; “Molecular Pathogenesis of Hepato- cellular Carcinoma in Hepatitis B Virus Transgenic Mice,” *Cell*, 59: 1145-1156.
- [26] Berk, P.D., Martin, J.F., Young, R.S., et al., 1976; “Vinyl Chloride- Associated Liver Disease,” *Annals Intern. Med.*, 84: 717-731.
- [27] Lam, K.C., Yu, M.C., Leung, J.W.C., et al., 1982; “Hepatitis B Virus and Cigarette Smoking: Risk Factors for Hepatocellular Carcinoma in Hong Kong,” *Cancer Res.*, 42: 5246-5248.
- [28] Austin, H., Delzell, E., Grufferman, S., et al., 1986; “A Case-Control Study of Hepatocellular Carcinoma and the Hepatitis B Virus, Cigarette Smoking and Alcohol Consumption,” *Cancer Res.*, 46: 962-966.

Chronic Liver Diseases amongst Taiwan Vinyl Chloride Exposed Workers- Case-Control Study

Ruey-Hong Wong¹, Pau-Chung Chen^{1,2}, Chung-Li Du³
Jung-Der Wang^{1,2,4}, Tsun-Jen Cheng^{1,2}

¹ Institute of Occupational Medicine and Industrial Hygiene, College of Public Health, National Taiwan University Taipei, Taiwan

² Center for Research of Environmental and Occupational Disease, College of Public Health Taiwan University, Taipei, Taiwan

³ Institute of Occupational Safety and Health, Council of Labor Affairs, Executive Yuan

⁴ Department of Internal Medicine, National Taiwan University Hospital

Abstract

Our previous study showed that workers exposed to vinyl chloride monomer (VCM) may develop higher risk of liver cancer. Since hepatitis B virus (HBV) infection is the major cause of chronic liver diseases in Taiwan, the role of chronic hepatitis infection in VCM related chronic liver diseases remains unclear. Therefore, we designed a case-control study to investigate whether there is an elevated risk on chronic liver damage in workers with high level of vinyl chloride exposure, and whether there is an interaction between vinyl chloride exposure and HBV infection on chronic liver damage. A total of 78 cases and 216 matched controls were recruited for the analysis. Case-control pairs were matched on age and place of employment. History of alcohol consumption, smoking, detailed occupation, and familial history of liver diseases were obtained by interviewer-administered questionnaires. After adjusting for other confounders, HBsAg negative VCM workers who were first employed during 1970 – 1979

Accepted 24 July 2001

* Correspondence to: Tsun-Jen Cheng, Institute of Occupational Medicine and Industrial Hygiene, College of Public Health, National Taiwan University, No.1 Ren-Ai Rd., Sec 1, Taipei, Taiwan, 10018.

(matched odds ratio, $OR_m = 1.07$); or those were employed prior to 1970 ($OR_m = 1.09$), did not have a higher risk developing chronic liver disease, as compared to those employed after 1980. Further, HBsAg positive VCM workers who were first employed during 1970 – 1979 had a 1.62-fold of risk, whereas HBsAg carriers who were first employed before 1970 had a significantly higher risk ($OR_m = 5.14$, 95% C.I. = 2.59 - 7.69). We concluded that VCM exposure may potentiate the HBV-induced chronic liver diseases.

Keywords: Vinyl chloride, Hepatitis B virus infection, Chronic liver diseases