

膀胱癌之描述性流行病學、危險因子及遺傳易感受性

許鈴宜¹ 陳建仁^{1,*}

LING-I HSU¹, CHIEN-JEN CHEN^{1,*}

¹ 國立台灣大學流行病學研究所，台北市仁愛路一段一號

Graduate Institute of Epidemiology, College of Public Health, National Taiwan University, No. 1, Jen-Ai Road, section 1, Taipei, Taiwan, R.O.C.

* 通訊作者Correspondence author. E-Mail:d4842001@ms.cc.ntu.edu.tw

本文綜述近年來膀胱癌的描述性流行病學特徵、危險因子、個人易感受性之文獻，並回顧台灣往年的研究成果。比較全世界各國之膀胱癌發生率，發現歐洲及北美洲為膀胱癌的高發生地區。膀胱癌好發於男性，發病年齡多在65歲以上。根據歐美的研究，膀胱癌的主要危險因子為抽菸及職業暴露，其可歸因百分比在男性分別可達50%及35%。進一步分析香菸成分及職業暴露資料，咸認芳香胺類是膀胱癌的主要致癌物。此外，游離輻射、服用止痛藥、無機砷及有機氯暴露、住血吸蟲感染、膀胱發炎既往史、飲食因素等，也是重要的致病因子。個人遺傳易感受性的研究中，最常被探討的氮-乙酰轉移酵素(N-acetyltransferase, NAT)與麩胺硫轉移酵素(glutathione S-transferase, GST)之遺傳多形性與膀胱癌的相關性，前者並未有一致的結果，而後者則多數的證據支持有顯著正相關。台灣雖屬膀胱癌低發生地區，但高發生鄉鎮市區明顯集中於西南沿海，尤其以烏腳病盛行區的北門、學甲、布袋、義竹最高。一系列流行病學調查顯示，當地高砷飲用井水與膀胱癌的發生率有顯著相關。截至目前，砷引起膀胱癌的致病機轉、分子遺傳模式、以及個人易感受性與環境暴露間的交互作用等，仍有待闡明。未來需要進行更多分子及遺傳流行病學研究，來闡明台灣一特別是烏腳病盛行地區膀胱癌發生的機轉。(中華衛誌1999;18(6):387-412)

關鍵詞：膀胱癌、描述性流行病學、危險因子、遺傳易感受性。

Descriptive epidemiology, risk factors and genetic susceptibility of urinary bladder cancer

This review focuses on the descriptive epidemiology, risk factors, and genetic susceptibility of urinary bladder cancer, including the recent studies in Taiwan. International comparison has shown Europe and North American are the high-incidence areas of bladder cancer. In these countries, the major risk factors of bladder cancer are cigarette smoking and occupational exposure with attributable risk percentages in males of 50% and 35% respectively. It has been well recognized that aromatic amines are the main urinary bladder carcinogens from tobacco smoke and occupational exposure. Ionic radiation, analgesics, arsenic exposure, drinking water containing chlorinated byproducts, *S. haematobium* infection, urinary infection, and dietary factors are also attributable to an increased risk of urinary bladder cancer. Recent studies on individual susceptibility showed inconsistent association with urinary bladder cancer for N-acetyl transferase (NAT), but positive association was observed between glutathione S-transferase(GST) and bladder cancer. The incidence of bladder cancer is comparatively low in Taiwan, but areas with unexpected high incidence are clustered in southwestern Taiwan, especially in the endemic area of blackfoot disease(BFD) in Paimen, Hsuechia, Putai and Ichu. Several epidemiological investigations showed an increased incidence of bladder cancer associated with the long-term consumption of high-arsenic drinking water. However, the mechanism of arsenic-induced urinary bladder carcinogenesis, as well as the interaction between individual susceptibility and environmental exposure remain unclear. Further genetic and molecular epidemiological studies are essential for the elucidation of the carcinogenesis of urinary bladder cancer in the BFD area. (*Chin J Public Health (Taipei)*: 1999;18(6):387-412)

Key words: Bladder cancer, descriptive epidemiology, risk factors, genetic susceptibility.

前言

膀胱癌好發於歐美國家高年齡層的族群，隨著都市化和工業化的進展，膀胱癌發生率有逐年上升的趨勢。膀胱癌的主要危險因子為抽菸及職業暴露，其組織類型則以移行上皮細胞癌為主，其次為鱗狀上皮細胞癌、腺癌等，所佔的比例小於10%。本文將綜述膀胱癌的描述性流行病學特徵、主要危險因子、個人遺傳易感受性方面研究結果等，並介紹台灣目前之研究現況及未來方向。

膀胱癌之描述性流行病學特徵

發生率之國際比較

根據1996年發布之五大洲癌症發生率資料，膀胱癌的發生在國際間呈現相當大的地理差異，高低相差可達十倍[1]。北美及歐洲國家，如丹麥、義大利、法國、英國等，均屬於膀胱癌高發生地區(每十萬人年發生率男性為26-34人，女性為5-7人)；而亞、非洲國家，如阿爾及利亞、甘比亞、韓國、越南等，則為膀胱癌低發生地區(每十萬人年發生率男性為2-3人；女性為<1人)。不過非洲少數住血吸蟲盛行國家如辛巴威，其膀胱癌發生率顯著高於非洲其他非住血吸蟲盛行地區，尤其女性的發生率更高居全世界女性膀胱癌發生之首位(每十萬人年發生率男性為13.2人；女性為12.5人)。在種族差異方面，依據1977至1983年美國SEER(Surveillance Epidemiology and End Results)資料顯示，膀胱癌的發生率仍以白種人最高(每十萬人年發生率男性為32人，女性8人)；其次為黑種人(男性15人，女性6人)、華人(男性15人，女性4人)、猶太人(男性13人，女性4人)、夏威夷人(男性12人，女性6人)、日本人(男性12人，女性5人)、菲律賓人(男性5人，女性3人)、最低為美國印地安人(男性3人，女性0.2人)[2]。而根據五大洲1988年至1992年的癌症發生率資料顯示種族發生率的高低與上述資料相似

[1]。若以美國洛杉磯地區為例，其發生率依序為非希伯來之白人、黑人、希伯來人、華人、日本人、菲律賓人、韓國人，不過夏威夷人的發生率則顯著下降(每十萬人年發生率男性3.9人，女性3.2人)。而有研究顯示這些差異與不同種族間的抽菸及職業暴露情形不同有顯著相關[3]。以華人的移民研究來看，高度工業化及西方社會的生活方式也會影響膀胱癌的發生，例如五大洲癌症發生率資料顯示世界各地華人膀胱癌的發生率高低依序為香港(每十萬人年發生率男性14.5人，女性4.3人)、夏威夷(男性9.6人，女性2.7人)、舊金山(男性9.1人，女性3.0人)、新加坡(男性7.7人，女性2.0人)、洛杉磯(男性7.4人，女性2.1人)、上海(男性6.9人，女性1.8人)、天津(男性6.3人，女性2.0人)、祁東(男性4.0人，女性0.7人)。而香港華人的膀胱癌高發生率除了與高度之工商生活型態有關外，是否尚有其他特殊危險因子存在，目前並無相關文獻報告，仍須進一步探討。以美國的資料來看，男性膀胱癌的發生數佔所有癌症發生數之7%，死亡數佔所有癌症死亡數之2%；女性膀胱癌的發生數佔所有癌症發生數之3%，死亡數佔所有癌症死亡數之1%[4]。歐洲方面，男性膀胱癌的發生亦佔所有癌症發生的7%，在所有癌症中排名第四[5]。而屬於住血吸蟲盛行區的埃及首都開羅之癌症登記資料顯示，男性膀胱癌的發生數佔所有癌症發生數的比例高達29%；女性膀胱癌的發生數佔所有癌症發生數之11%[6]。就不同的年齡來看，膀胱癌的發生率及死亡率，均隨年齡增加而增加。30歲以下的男性及40歲以下的女性其發生率皆低於十萬分之一，而50歲以上的發生率則急遽增加[6]。大約有三分之二的膀胱癌病人在65歲以上發病，其發生率在男女分別可達十萬分之107.9及25.6。而在埃及和中東等住血吸蟲盛行區，膀胱癌的好發年齡為40至49歲之間，比其他地區的好發年齡大幅降低[7]。在性別比方面，膀胱癌較好發於男性，男女發生率之性別比約為2-4倍。而Anton-Culver等人在調整種族、抽菸狀況、職業及年齡後，男女性別比可高達5.9[8]。而在住血吸蟲盛行區，男女發生之性別比在辛巴

投稿日期：88年6月23日

接受日期：88年12月10日

感接近1[1]，在埃及則由1962年至1967年的7.8：1降至1987年至1992年的4.9：1，而研究認為此性別比例的下降與女性罹患住血吸蟲的比例升高有明顯相關[9]。

長期趨勢

依據五大洲癌症登記一至七版所載1960年至1992年的資料顯示北美洲、歐洲大部分國家、亞洲如印度、日本等，男女性膀胱癌發生率的長期趨勢是逐年上升的[1,10-16]。少數國家如挪威、美國康乃狄克州的統計資料則顯示這些地區的男女膀胱癌發生率上升趨勢已經減緩，甚至稍微下降[1,17]。華人的統計資料方面，只有少數發表顯示新加坡的華人族群在1968年至1982年間，男性的發生率有2.3%的增加，女性則維持穩定狀態[18]。整體而言，在美、加、歐、日地區，自1960年至1992年間，男女性的膀胱癌發生率約呈現1.5-2倍的成長，比較例外的是紐西蘭的非毛利族群，其膀胱癌發生率自1960年至1992年間均呈現穩定的情況，沒有緩慢上升的現象。在死亡率方面，根據美國的資料比較1969-1971與1988-1990兩時期的膀胱癌死亡率，發現前後兩個時期呈現18-24%的下降[19]。加拿大的男女死亡率亦呈現緩慢下降的趨勢[6]。歐洲方面，根據La Vecchia等人收集1955年至1989年的資料顯示奧地利、德國、英國、北歐的芬蘭、冰島、瑞典等國家，男性膀胱癌的死亡率有逐年下降的趨勢，而東歐及南歐大部分國家則呈現緩慢上升的趨勢；女性方面的死亡率變化則較小，大致呈現穩定的狀態[20]。在亞洲方面，日本男性膀胱癌的死亡率在1958年至1975年之間是呈現上升的趨勢，而1975年以後則逐漸下降；女性方面則是自1958年以後持續下降的趨勢[6]。膀胱癌發生率的逐年上升，除了和全球工業化或生活型態改變可能有關以外，也可能是診斷技術進步及診斷標準改變所造成。例如荷蘭的調查發現自1975年至1989年間男女膀胱癌發生率的大幅成長，主要導因於分類系統的改變，使得原本歸類為乳頭瘤(papilloma)的個案改歸類成非侵犯性pTa腫瘤[21]。至於死亡率的下降，則可能導因於早

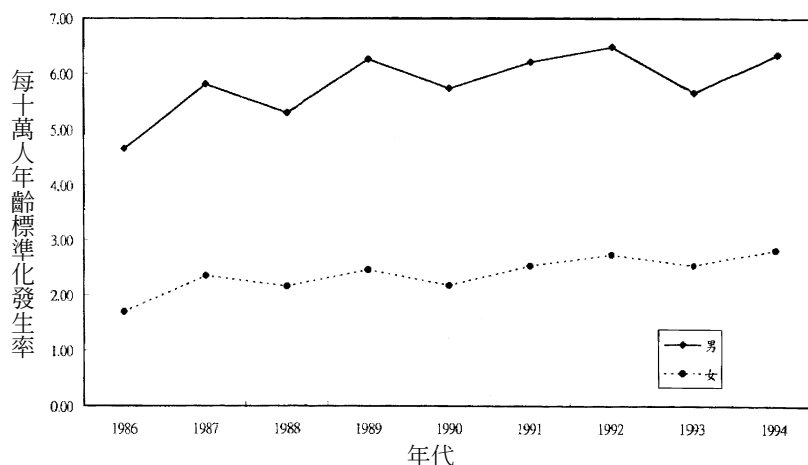
期發現診斷及治療成效進步。

病理類型

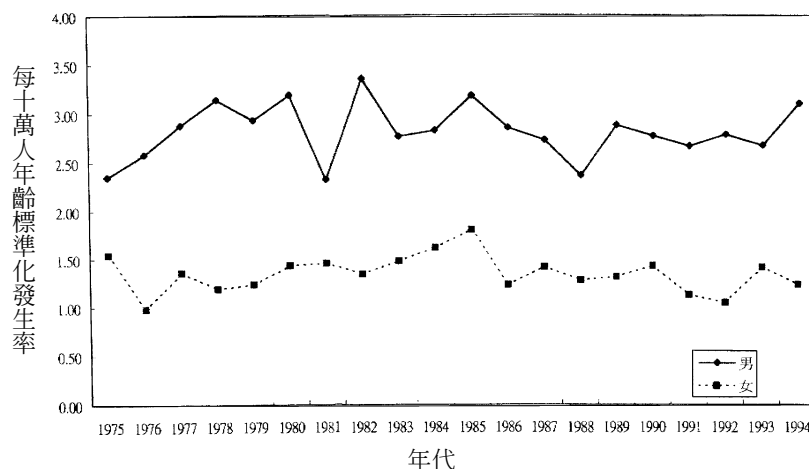
依據歐美國家的統計，約有90%以上的膀胱癌為移行上皮細胞癌(transitional cell carcinoma, TCC)，其次為鱗狀細胞癌(squamous cell carcinoma)占5%；腺細胞癌(adenocarcinoma)及未分化癌則各占1%[22]。只有在特殊區域，如埃及和部分中東地區的住血吸蟲(*Schistosoma haematobium*)感染所誘發的膀胱癌有較高的比例為鱗狀細胞癌，比例可高達三分之二[23,24]。新診斷的膀胱癌個案，以表淺性非侵襲性的居多，其中又分兩類：乳頭狀突起(papillary form)及表皮狀原位癌(carcinoma in situ)，其中以原位癌較易持續惡化為侵襲癌[25]。膀胱癌好發於側壁(lateral)，約佔40%，其餘的輸尿管口、前側壁(anterior)、後側壁(posterior)、三角區(trigone)、頂部(dome)、頸部(neck)則各佔17%、3%、11%、13%、9%和7%[4]。在五年存活率方面，早期診斷的病患，五年存活率高，隨著診斷期數越高、分化越差，則存活率越下降。依據統計，以手術治療為例，五年存活率在Ta, T1期為76-88%，T2期為50-80%，T3期為17-42%，T4期則降至0-27%[26]。而以接受放射性治療的個案為例，五年存活率比手術治療略為較低，在Ta, T1期約為66-80%，T2期為27-58%，T3期為20-38%，T4期則為8-23%[27]。

台灣的之流行病學特徵

和世界各國比較，台灣屬於膀胱癌低發生率地區。根據民國八十四年之癌症登記資料顯示，台灣膀胱癌之年齡標準化每十萬人年發生率，男性為6.6人，佔男性癌症好發部位的第八位；女性為2.7人，佔女性癌症好發部位的第十四位，而男女發生率性別比為2.4[28]。依據1986年至1994年的趨勢來看，膀胱癌的年齡標準化發生率在男女皆呈緩慢上升的現象(圖一)。在1994年，台灣膀胱癌之年齡標準化每十萬人口死亡率，男性為3.1，女性為1.2[29]。依據1975年至1994年的



圖一 台灣男女性1986-1994年膀胱癌年齡標準化每十萬人口發生率



圖二 台灣1975-1994年男女性膀胱癌年齡標準化每十萬人口死亡率

死亡診斷資料顯示，年齡標準化死亡率在男女皆無顯著變化，大致呈現穩定狀態(圖二)。以鄉鎮別發生率來看，都市化程度越高之鄉鎮，膀胱癌發生率越高[30]。江等以1981年至1985年之全國癌症登記資料評估膀胱癌發生率，發現烏腳病盛行區膀胱癌的每十萬人口發生率為男性26人，女性21人，不僅遠超出全台灣之膀胱癌發生率，甚至高於西方國家，女性發生率尤其顯著偏高[31]。男女性別比則接近1:1，與其他地區膀胱癌好發於男性的情形不同。根據衛生署發行之1982年至1991年台灣鄉鎮市區別年齡標準化膀胱

癌死亡率地圖來看，不論在男性或女性，死亡率最高的地區均集中在台灣西南沿海的嘉義縣布袋、義竹及台南縣北門、學甲，死亡率高達每十萬人口40以上[32]；死亡率次高的區域亦集中在最高區域的周邊鄉鎮，如嘉義縣六腳、東石，台南縣後壁、新營、鹽水、永康等，死亡率為每十萬人口24-39人。除此之外，台灣大部分地區的膀胱癌死亡率均相當低。

台灣地區的膀胱癌個案之診斷，經組織病理，細胞學及屍體解剖而證實之確診率為92-94%左右(民國八十年至八十四年之癌症

登記資料)。台灣的膀胱癌病理類型仍以移行上皮細胞癌為主，在男性約占91.8%，女性占88.8%，其次為腺癌及鱗狀細胞癌，在男性約各占1%，在女性各占2%左右。膀胱癌之治療方式以手術治療為主，占50%以上，手術合併化學藥物治療也約占14%左右。而只採用放射線或化學藥物治療的比例則低於10%。值得注意的是也有約30%的患者只接受支持性的治療或未接受任何治療。台灣膀胱癌的發生，男女均在50歲以後急遽升高，至75歲左右達到高峰，然後下降，死亡率的年齡曲線則和發生率的曲線類似。至於烏腳病盛行區的膀胱癌，其病理型態分布尚未有完整的調查，有報告指出該地區幾乎不存在鱗狀細胞癌[33]。該地區膀胱癌的好發年齡和其他地區一樣，仍集中在六十歲以上。根據最近一篇死亡率調查報告指出，烏腳病地區的全癌症死亡人數已有下降的情形[34]。比較1970年以來歷年的死亡率，全台灣地區四十歲以上人口的全癌症及內臟癌(包括肺癌、肝癌、膀胱癌及腎臟癌)的死亡率皆有緩慢上升的趨勢，但烏腳病地區則持平或緩慢下降，只有男性內臟癌死亡率稍微有點上升，但並無統計顯著意義。根據該調查的討論認為烏腳病地區死亡率下降的現象主要是導因於民國七十年以後當地居民的飲用水已全面改為自來水，而不再飲用當地的地下水有關。

膀胱癌的危險因子

抽菸

在西方國家，抽菸是膀胱癌的最重要危險因子，在北美及歐洲，50%的男性膀胱癌及25%的女性膀胱癌是由抽菸所引起[35-38]。在黑人族群中，抽菸的可歸因百分比亦達43%[39]。膀胱癌和抽菸習慣的相關研究相當多，至少有30個以上的病例對照研究及10個世代追蹤研究發現二者之間有相關[19]。抽菸者罹患膀胱癌的危險性是未抽菸者的2-3倍，而且抽菸量與膀胱癌之間具有劑量效應關係。每天抽的包數越多、年數越久，罹患膀胱癌的危險性亦越高。停止抽菸

習慣會使得罹患膀胱癌的危險性下降30-60%[40]。雖然少數研究發現戒菸者與未戒菸者的膀胱癌危險性無顯著差異[41-43]，抽菸會引起膀胱癌的假說已相當確立。

香菸濾嘴的使用以及菸煙吸入的深度，也可能影響罹患膀胱癌的危險性。有研究指出不使用濾嘴的膀胱癌危險性比使用者高約35-50%[38,44]，而煙吸入較深者則危險性亦會升高約30-40%[45]。一般認為香菸濾嘴可減少抽菸者的化學致癌物暴露量，不過真正的作用仍有待詳細評估。抽不同種類的菸草所作的香菸，罹患膀胱癌的危險性也不同。抽深色菸草(black tobacco)者的危險性，為抽淺色菸草(blond tobacco)者的2-3倍[46-49]。抽深色菸草者，其血液中的4-胺基雙苯-血紅素鍵結物(4-aminobiphenyl-hemoglobin adduct)的濃度明顯高於抽淺色菸草者[50]。目前認為深色菸草的芳香胺類含量明顯較高，使得深色菸草的膀胱致癌性也相對提高。

職業暴露

自1950年代開始，為數眾多的調查結果顯示膀胱癌與許多職業暴露有顯著的相關，其中包括染料業、芳香胺製造業、皮革業、油漆業、橡膠／輪胎製造業、卡車司機、鋁製業等。從事這些職業者，大多長時間暴露在芳香胺、多環芳香烴等化學物質，因此上述化學物質被認為是膀胱癌化過程之重要危險因子。在英國的染料工人研究中發現，工作者長期暴露於2-萘胺(2-naphthylamine)及聯苯胺(benzidine)兩種芳香胺中，其膀胱癌的相對危險性可達10-50倍[51,52]。義大利的世代追蹤研究顯示，暴露染料時間的長短與膀胱癌死亡率之間，呈現劑量效應關係，而且開始暴露年齡和罹患膀胱癌危險性成反比[53,54]。針對芳香胺製造廠工人所作的研究顯示，暴露於2-萘胺、4-胺基雙苯、聯苯胺、聯苯胺衍生物、次甲基雙苯胺(4,4'-methylene-dianiline, MDA)、次甲基雙苯氯胺(4,4'-methylene-bis(2-chloroaniline), MBOCA)及4-COT(4-chloro-o-toluidine)等芳香胺類，皆會提高罹患膀胱癌的危險性[55,56]。此外，經常接觸染劑的和服彩繪師、染衣服工人、染

釣餌漁夫、橡膠製造工人等，皆有較高的膀胱癌危險性[51,57-60]。

而台灣在這方面的研究，主要是由北醫公衛系葉等人從事長期的世代追蹤，針對不同染料暴露及膀胱癌的發生率作分析，結果發現酸性染料(含聯苯胺為主)製造員的膀胱癌發生率並未顯著升高，但非酸性染料廠(含直接染料類為主)及染整製衣廠的男性膀胱癌間接標準化發生率均顯著偏高(SIR分別為545及1111)[61]。不過由於染廠員工配合調查的意願不高，因此在個人暴露量的偵測及其他危險因子的資料收集皆有困難，無法作進一步的因果相關推論及干擾因子的調整。此外，染整製衣廠因地緣上靠近烏腳病盛行地區(位於台南官田)，因此高膀胱癌發生率是與染劑暴露亦或砷暴露相關，尚待進一步釐清。在這次的結果中並未觀察到聯苯胺暴露的員工有較高的膀胱癌發生率，可能因為尚存在其他的干擾因子而未作調整，以及整個追蹤的年數太短的關係。

在製鋁工人的研究中，發現從事鋁冶煉或在鍋爐室工作的工人，罹患膀胱癌的危險性會增高[62-66]，具有隨工作年數的加長，危險性也增加的劑量效應關係[65]。測量工人的苯及其他物質暴露量，亦發現與膀胱癌危險性有顯著的劑量效應關係[67]。這些結果均顯示工廠所使用的苯類溶劑，或燃燒煤、瀝青所釋放的揮發物質(含有2-萘胺及其他未知物)與膀胱癌化有關。在油漆工人的研究中，也發現長期從事油漆業者，因為油漆中含有多種揮發溶劑及聯苯胺、多氯雙苯等，因此罹患膀胱癌的危險性亦會增高[67-69]。

在不同種族及不同發病年齡族群中，膀胱癌與職業暴露的相關程度不同。同樣從事染料業、皮革業、墨水業、油漆業之工人，在黑人族群之罹患膀胱癌危險性並無顯著增加，但在白人則有明顯上升[39]。這現象顯示不同種族對於所暴露的化學物質，在吸收、代謝、解毒的功能上可能有所差異。不論男女，發病年齡小於65歲者，職業暴露與膀胱癌的相關性高；但發病年齡大於65歲者，職業的影響則僅限於女性[70]。這顯示

來自製造工廠的化學致癌物質，其暴露方式、暴露頻率或化學物質本身的致癌性，會比其他環境暴露更會加速膀胱癌化過程。

染髮劑

依據IARC(International Agency for Research on Cancer)公佈的致癌物名單中，染髮劑中的染劑被視為致突變物[71]。而從事燙染髮的人員似乎也有較高的膀胱癌危險性[72]。但是，隨後大規模的流行病學調查結果卻無法證實此二者間的關聯性[73,74]。而台灣這方面的研究結果，早期是由中山醫學院李等針對台灣常使用的染髮劑進行分析，發現其中2-nitro-*p*-phenylenediamine(2-NPPD)的成分具有高度致突變性[75]。不過近年來在南北兩大醫學中心所進行的個案對照組研究中發現染髮劑的使用反而會降低膀胱癌的危險性(OR: 0.61)[76]。至於體外實驗及流行病學研究的結果差異，可能與染髮劑在體內實際的代謝過程，染劑經頭皮吸收到達目標器官的實際濃度以及個人營養或其他暴露情況等皆有關係。依據目前的研究結果，在IARC的名單中，也只將染髮劑列為「有限證據(limited)」之致癌物，而我們亦認為在欠缺進一步的證據前，暫時不必要在染髮劑上加註任何警語。

咖啡

最早發現喝咖啡與膀胱癌有關的研究，是1970年代在美國麻塞諸塞州所進行的病例對照研究，經常飲用咖啡者罹患膀胱癌的危險對比值，在男女性各為1.3及2.5[77]。同時期的另一病例對照研究則發現，男性白人及黑人飲用咖啡者，罹患膀胱癌危險性偏高，但在女性白人則兩者間無顯著相關[78]。隨後的多項研究，呈現相當不一致的結果。有些研究發現飲用咖啡的危險性僅存在於男性[79-81]，有些研究發現危險性僅存在於女性[82-83]，有些研究則在男女皆未有顯著相關[70,84-86]。對於研究結果如此不一致，一般認為咖啡因並非強致癌物，而且有飲用咖啡習慣者，也較易有抽菸的習慣，所以飲用咖

啡會罹患膀胱癌之危險性，可能是抽菸習慣殘留的干擾作用(residual confounding)[86-88]。不過在Ciccone的研究卻又發現，男性不抽菸者罹患膀胱癌之危險性，隨飲用咖啡量的增加而增加，但在抽菸者則未觀察到劑量效應關係[89]。抽菸與咖啡之間似乎存在有交互作用，但其機制還須進一步探討。

人工甘味劑

人工甘味劑可能會引起膀胱癌，最早是在動物實驗觀察到的，高劑量的糖精(saccharin)暴露會引發老鼠的膀胱腫瘤[90]。不過在英國、丹麥的流行病學調查[91,92]以及針對長期使用糖精的糖尿病患所進行的研究[93,94]，皆未發現糖精的使用會增加膀胱癌之危險性。絕大多數的病例對照研究亦未觀察到兩者間的顯著相關[95-98]。以不抽菸且無職業暴露者來分析，則罹患膀胱癌的危險性，會隨著人工甘味劑使用量之增加而上升[99]。目前咸認人工甘味劑對人類縱使有致癌性，也是相當微弱，以至於多數流行病學調查未能觀察到顯著相關。

營養攝取

有些研究發現維他命A的攝取，可能會減少膀胱癌危險性[81,100-102]，但也有些研究未觀察到相關[103]。視黃醇(retinol)、視黃醇結合蛋白、類胡蘿蔔素等之血清濃度，未被發現與膀胱癌危險性有顯著相關[103-105]。美國華盛頓郡的重疊病例對照研究發現，膀胱癌病例之血清硒(selenium)濃度低於健康對照[105]，且達統計顯著意義($p<0.03$)。

多食用蔬菜水果者罹患下泌尿道癌症之危險性，比少食用者為低[81,106-107]，在台灣烏腳病地區所作的研究結果也是如此[108]，不過並非所有研究都有一致的發現[109]。至於高膽固醇、高脂肪、油炸食物等的攝取，也與膀胱癌的危險性有關[102,106,109]。有些研究探討飲食是否會造成尿液pH值的變化，或是促進尿路結石的形成，然後再進一步促使膀胱細胞癌化。Cohen等發現膀胱的酸性環境，會造成葡萄糖醛

酸化物(N-glucuronides)酸解成為反應力較強的N-hydroxyamine而侵襲DNA[110]。降低pH值會使許多化學物質，由非離子化狀態轉變為離子化狀態，因而提高致癌性。許多營養素容易造成尿路結石，如鈣質、抗壞血酸、甘胺酸、尿素、尿酸等[111]。當這些成分超過正常的劑量範圍，就會直接或間接造成結石或加速細胞增生[110-113]。結石造成的機械作用會使細胞損傷而增加癌化機會。上述的觀察仍停留在動物實驗階段，但由此可知飲食習慣會經由複雜的生理機轉而與膀胱癌的發生有密切相關。

服用藥物

服用含有phenacetin的止痛劑與下泌尿道癌，如腎盂癌、輸尿管癌、膀胱癌等之發生有相關[114]，各研究的結果相當一致。在荷蘭的研究發現，一生當中服用止痛劑大於2公斤以上，則罹患膀胱癌的危險性為未使用者的4倍左右[115]。在澳洲的女性白人研究也顯示，止痛劑累積服用量大於1公斤，則危險性可達2倍[116,117]。在美國對20歲至44歲女性的所作研究也發現，一年使用止痛劑超過30天以上的人，罹患膀胱癌的危險性可高達6.5倍[118]。綜合這些結果顯示，止痛劑與罹患膀胱癌危險性有相當強的相關。某些抗癌藥物如環磷醯胺(cyclophosphamide)及chlornaphazine，可能與膀胱癌的發生有關。丹麥的研究顯示，服用環磷醯胺治療的非何杰氏淋巴瘤病患，罹患膀胱癌危險性高達7倍[119]，而美國的數據亦顯示，接受該化學治療的非何杰氏淋巴瘤病患，罹患膀胱癌的危險性也略為增加(觀察值/預測值=1.7)[120]。雖然目前調查的結果相當一致，但服用環磷醯胺治療其他部位癌症的病患並未有膀胱癌危險性增加的報告。

泌尿道疾病

相當多研究的結果支持膀胱感染與膀胱癌的相關性[121-125]，而且不論男女皆然。Kantor等人對2983名膀胱癌病例及5781健康對照所作的病例對照研究發現，至少有3

次膀胱感染史的人，罹患膀胱癌的危險性可達2.0倍[122]。鱗狀上皮細胞癌與感染的相關性，比移行上皮癌來得高，由於埃及的膀胱癌多與住血吸蟲感染有關，該地區的鱗狀上皮細胞癌所佔比例，比世界其他地區高很多。經由多項流行病學調查研究，埃及住血吸蟲與膀胱鱗狀上皮細胞癌的關係已相當確立。其危險性對比值範圍在4.5至23.5之間[126]。不過在猴子實驗卻反而發現住血吸蟲感染會導致移行上皮細胞癌而非鱗狀上皮細胞癌[127]，可見住血吸蟲感染所引發的膀胱腫瘤病理類型，有明顯的物種差異。

尿液滯留

尿液滯留被認為是膀胱癌的危險因子之一，一般認為尿液中含有人體直接暴露或代謝衍生的致癌物，如果尿液在膀胱滯留，則膀胱壁之細胞暴露在致癌物的時間會加長，因而有較多機會引發突變[128]。另外的研究觀察也支持這一假說，膀胱頂部(dome)暴露尿液時間較少，這部位的腫瘤也較少發[128]。在以色列膀胱癌高發生的地區，其居民排尿次數也比低發生地區居民偏低[129]。狗及老鼠的實驗則發現，尿液本身的確含有致癌物質，會促進膀胱腫瘤之形成[130-132]。雖然上述之證據皆支持尿液滯留會誘發膀胱癌的危險性，但至今未有完整的調查正確評估其相對危險性的大小。

游離輻射

研究接受輻射治療病人的膀胱癌發生狀況發現，游離輻射會增加膀胱癌的危險性。子宮出血病患在接受骨盆腔輻射治療後，罹患膀胱癌的危險性提高到2-4倍[133]。接受高劑量輻射治療的子宮頸癌病患，罹患膀胱癌的危險性可達4倍[134]。服用放射性碘131治療甲狀腺腫的病患，罹患膀胱癌之危險性可達3倍左右[124]。追蹤日本長崎及廣島兩地受到原子彈輻射暴露的倖存者，發現輻射暴露量與膀胱癌死亡率之間，有顯著的劑量效應關係[135]，這些研究結果一致支持游離輻射與膀胱癌之相關。對核電廠工人所作的調

查，未發現核能輻射與膀胱癌的一致相關性，英國的資料顯示有相關，但美國的資料則無相關[136-138]。這差異是否與其他干擾因子或防護措施不同有關，還需進一步的調查。

飲用水的氯化副產物

美國的生態研究顯示，自來水的氯化副產物，如三鹵甲烷等，與罹患膀胱癌之危險性有關[139-143]。在四項病例對照研究中，經由詳細測量飲水暴露量，並調整抽菸及職業暴露等干擾因子，發現暴露於氯化副產物所造成的膀胱癌危險性介於1.5到2倍之間[144-148]。在美國愛荷華州對1123名膀胱癌新發病例及1983名健康對照所進行的研究發現，飲用氯處理之自來水的期間越長，罹患膀胱癌之相對危險性也越高(飲用年數為0,1-19,20-39,40-59,60+年者，相對危險性分別為1.0, 1.0, 1.1, 1.2, 1.5)[149]。分析個人平均暴露量及總暴露量與疾病的相關，發現在抽菸男性有明顯的劑量效應關係，但在未抽菸男性及女性則未觀察到此關係。在男性中，飲水氯化副產物的暴露與抽菸之間存在有交互作用，但在女性則無此作用。目前尚未有類似的研究結果發表，因此此二個因子之交互作用仍待進一步確立。

目前在台灣的生態研究發現飲用氯處理之自來水會增加數種內臟癌的死亡率[150]。該調查中比較都市化程度及社經地位分布相近的「飲水加氯」及「不加氯」之行政區各14個，分析1982年至1991年之各癌症年齡標準化死亡率，結果發現「加氯組」比上「不加氯組」之標準化死亡率比值顯著大於1的癌症有膀胱癌(男：1.86，女：3.92)，腎臟癌(男：2.51，女：2.20)，肺癌(男：1.60，女：1.95)及直腸癌(男：1.42，女：1.42)。這是首篇在台灣地區探討氯處理之飲用水與癌症相關的文章，在研究中並未對抽菸、飲食等干擾因子作調整，且因實驗設計的限制，對於二者間之因果關係尚無法作任何推論。但對於探討台灣地區膀胱癌致癌因子，以及進一步研究此二者之間的相關，仍具參考價值。

表一 台灣砷與膀胱癌相關之流行病學研究

發表年代 (文獻編號)	作者	研究 設計	追蹤年數	研究族群	結 果
1985 (151)	Chen et al.	生態 研究	1968至1982年	烏腳病盛行地區居民癌症別 死亡率分析。	SMR 男 女 膀胱癌 11.0 20.1 腎癌 7.7 11.2 癌症別死亡率與烏腳病盛行狀況 呈劑量效應關係。
1986 (152)	Chen et al.	病例 對照 研究	—	69名膀胱癌病人 76名肺癌病人 65名肝癌病人 368名配對社區對照	調整年齡、性別、抽菸、喝酒、 素食習慣、蔬菜攝食頻率及攝食 發酵食品頻率等作用後，膀胱 癌、肺癌、及肝癌之盛行相對危 險性，在飲用深井水40年以上者 分別為4.1，3.0及2.0。
1988 (153)	Chen et al.	生態 研究	1973至1986年 ，觀察899811 人年	烏腳病盛行地區所有癌症死 亡個案計1031名。	將井水含砷濃度(mg/L)分成<0.30、 0.30-0.59及≥0.60三組，不論性 別，膀胱癌及腎癌等癌症之年齡 性別標準化死亡率與井水含砷濃 度呈顯著劑量效應。
1989 (154)	Wu et al.	生態 研究	1973至1986年 ，觀察898806 人年	烏腳病盛行地區四鄉鎮42村 里年齡20歲以上之死亡個案 。	將井水含砷濃度(mg/L)分成<0.30、 0.30-0.59及≥0.60三組，不論性 別，全癌症、膀胱癌、腎癌、皮 膚癌、肺癌與井水含砷濃度呈顯 著劑量效應關係。
1990 (155)	Chen et al.	生態 研究	1972至1983年	台灣地區314鄉鎮之各種癌症 死亡率，及1974至1976年所 測台灣83656口井水含砷濃度 。	井水砷濃度與肝癌、鼻咽癌、肺 癌、皮膚癌、膀胱癌及腎癌之標 準化死亡率顯著相關；井水砷濃 度每增加0.1ppm，上述癌症每十 萬人死亡率之增加，男性為6.8， 0.7，5.3，0.9，3.9及1.1；女性為 2.0，0.4，5.3，1.0，4.2及1.7。
1995 (156)	Chiou et al.	世代 追蹤 研究	LMN世代： 1989-1995年 BFD世代： 1985-1995年	LMN世代：嘉義縣布袋鎮好 美、復興、新民三里居民共 1546名。BFD世代：布袋、 義竹、學甲及北門居民共257 名烏腳病人及753名對照，合 計1010人。	以Cox氏比例危害模式分析，在 調整年齡、性別、抽菸及烏腳病 史作用後，累積砷暴露量達20mg/ L-年以上者，膀胱癌相對危險性 為3.6，且呈劑量效應關係。
1997 (157)	Guo et al.	生態 研究	1980-1987年癌 症登記資料	臺灣243個鄉鎮地區，其中6 個位於烏腳病盛行區。	含高濃度砷井水(>0.64ppm)的比 例與膀胱、腎臟、尿道的移行細 胞癌及膀胱腺癌的發生有顯著正 相關，但與鱗狀細胞癌及腎細胞 癌無關。含濃度為0.33-0.64ppm 的砷井水比例只與男性腎臟移行 細胞癌的發生有顯著正相關。含 濃度低於0.33-0.64ppm的砷井水 比例與泌尿道癌症的發生無顯著 相關。

無機砷暴露

台灣西南沿海地區是昔日烏腳病之高盛行區，此病的發生，懷疑與當地居民飲用的深井水中含有高量之無機砷有關。自民國70年政府完成當地的自來水供水設施之後，烏腳病已幾乎銷聲匿跡。不過隨後的流行病學調查，卻發現該地區的惡性腫瘤發生高於台灣其他地區。陳等之生態研究發現該烏腳病盛行區有多種癌症的間接標準化死亡比(standardized mortality ratio, SMR)明顯高於台灣地區一般人口(SMR=100)，包括膀胱癌、腎臟癌、皮膚癌、肺癌、肝癌等[151]。其中以膀胱癌之SMR值最高，男性為1100，女性為2009。而數個生態相關、病例對照及七年世代追蹤的結果皆一致顯示該地區膀胱癌的死亡率或發生率與居民飲用砷井水的年數、濃度及總累積砷暴露量均有顯著地相關[152-157]，並呈現劑量效應關係[157]。此外，最近郭等人所進行的生態研究亦顯示地區的高含砷井水(>0.64ppm)比例與膀胱、腎臟、尿道之移行上皮細胞癌以及膀胱的腺癌有顯著正相關，但和膀胱的鱗狀細胞癌及腎細胞癌等則無相關[158]，顯示砷所引起的泌尿系統腫瘤有細胞型態的特殊性。另一方面，井水中的藍綠色螢光物質亦被懷疑與當地的腫瘤發生有關[159,160]。在一項流病調查中就發現該地區的井水螢光強度與膀胱癌之年平均發病率有顯著相關，其相關係數達0.42[161]。而螢光物質所含的辟瘟酸酯，在動物模式中發現可誘導膀胱癌、輸尿管癌、肝癌、皮膚癌等，屬於化學致癌物質[162]。不過截至目前為止，深井水中的螢光物質或辟瘟酸酯的濃度，並未做全面性的普查，也未做嚴密的測試定量。此外亦欠缺流行病學數據來驗證井水中螢光物質等的濃度與膀胱癌之間有任何顯著相關，更遑論劑量效應關係。國內有關無機砷暴露與膀胱癌的相關研究，詳見表一。

至於在國外的研究方面，其所觀察結果多與國內的研究結果一致。例如在英國南部對曾服用法洛氏液(砷酸鉀純溶液)的病患進行追蹤，經過長達四十多年的觀察發現膀胱癌是唯一顯著偏高的內臟腫瘤(SMR=310)

[163]。日本兩個砷污染地區、阿根廷與智利，也都發現砷暴露與膀胱癌之間的顯著相關[164-167]，尤其在Tsuda的研究中，砷暴露大於1ppm以上者其SMR可達3120[164]。目前，對於無機砷可引起內臟癌，尤其是膀胱癌，已多無爭議，未來的目標則是致力於無機砷致癌作用曲線、飲水中的安全限量及其致癌機制等方面深入探討。目前在台灣東北部宜蘭部分村落，當地區民仍使用濃度不等的含砷井水，而由北醫及台大合作的大規模流行病學調查，除了初步已發現該地區膀胱癌的發生率有顯著升高[168]，也由於該地區有較完整之井水砷濃度資料及個人暴露量之評估，未來期望能利用這些資料來完成無機砷致癌作用曲線之繪製。

膀胱癌與個人遺傳易感受性

人體無時無刻會由食物、飲水、空氣等途徑，接觸到環境中的毒性物質。這些物質經過腸胃道、呼吸道及皮膚的吸收之後，會在某些特定的器官累積，而脂溶性高的毒性物則會經過生物轉化(biotransformation)作用，變成水溶性再排出體外。生物轉化作用可分為兩個階段，各有不同的代謝酵素參與。第一階段(phase I)主要是進行氧化、還原、水解作用，使毒性分子具有-OH、-NH₂、-SH、-COOH等官能基，此階段的酵素主要是細胞色素P₄₅₀(cytochrome P₄₅₀, CYP)系統。第二階段(phase II)主要進行接合反應(conjugation)，將內生性分子如glutathione等接合在活化的毒性物以增加其水溶性，此階段酵素包括麩胺硫轉移酵素(glutathione S-transferase, GST)、氮-乙醯轉移酵素(N-acetyl transferase, NAT)、葡萄糖醛酸酵素(glucuronidase)等。一般說來，外來毒性物質經此二階段作用，便可達成減毒效果並利於排除，但有些前致癌物卻會經過此代謝作用，活化成帶正電而可攻擊DNA的致癌物。在族群調查中發現這些代謝毒物的能力，有相當大的個體差異性。進一步分析結果發現個人先天遺傳而來的代謝酵素多種對偶基因中，有的代謝能力高，有的則較低，這種基因多

表二 膀胱癌與氮—乙醯轉移酵素(NAT)基因多形性之相關研究

發表年代 (文獻編號)	國家	作者	個案選取	表現型/ 基因型	結 果
1986 (176)	日本	Sone et al.	57名化學廠工人 42名自發性病例 20名職業相關病 例 25名對照	表現型	NAT慢代謝型的比例分別如下： 化學廠工人：18% 自發性膀胱癌患：7% 職業暴露相關之膀胱癌患：10% 25名對照：4% NAT代謝型與罹患膀胱癌危險性無顯著關係
1989 (177)	日本	Horai et al.	51名病例 203名健康對照	表現型	NAT慢代謝型在病例及對照中的比例各為5.9%及 6.4%，無統計顯著差異。
1993 (182)	美國	Hayes et al.	38名病例 43名對照 皆有BZ暴露	基因型 及 表現型	NAT2慢表現型： OR=0.3 (95%CI：0.1-0.3) NAT2慢代謝基因型： OR=0.5 (95%CI：0.1-1.8)
1994 (178)	韓國	Lee et al.	100名病例 84名對照	表現型	NAT、CYP1A2、CYP2D6代謝型與膀胱癌危險性 無顯著相關。 經年齡、性別、抽菸等干擾因子調整後，僅 CYP1A2 與膀胱癌有關。
1994 (185)	美國	Vineis et al.	97名健康志願者	基因型 及 表現型	尿液中尼古丁代謝總量低的組別中，NAT2 慢代謝 型者具高量4-ABP鍵結物之 OR=17.5(95%CI：2.0- 153.0)尿液中尼古丁代謝總量高的組別中，NAT2 慢代謝型者具高量4-ABP鍵結物之 OR=2.3(95% CI：0.7-7.0)
1995 (174)	日本	Ishizu et al.	71名病例 91名健康對照	表現型	NAT慢代謝型在病例組的分布： 28.2%；在對照組的分布：14.3%，具統計顯著差 異。
1995 (189)	美國	Badawi et al.	26個癌症組織	基因型 及 表現型	DNA 鍵結物在NAT1快代謝表現型的量提高為 2 倍。比較NAT1*10異合子的基因組合及 NAT1*4同 合子組合之DNA鍵結物量，前者為後者的2倍。
1995 (184)	英國	Risch et al.	189名病例 59名健康對照	基因型	有職業暴露及抽菸之病例，其NAT2慢代謝型的比 例高於對照。
1996 (187)	美國	Rothman et al.	33名BZ暴露工人 15名未暴露工人	基因型 及 表現型	NAT2的表現型與膀胱脫落細胞乙醯化代謝物的量 有關(p=0.03)，但 NAT2 及 NAT1 之基因型與脫落 細胞中的乙醯化代謝物及鍵結物的量無顯著相關
1996 (179)	德國	Golka et al.	196名病例	表現型	與歐洲一般族群比較起來，病例的NAT2 慢代謝型 比例無顯著差別(55%)。不過有工業暴露的人 NAT2 慢代謝型比例稍微偏高，比例為65%。
1996 (186)	義大利	Gabbani et al.	46名煉焦廠工人	基因型	尿液致突變力陽性反應者，同時具GSTM1無效基 因型及NAT2慢代謝型之比例為64%；尿液致突變 力陰性者具上述基因組合的比例為29% (p<0.05)。 抽菸者中，具GSTM1無效基因及NAT2慢代謝型組 合者及其他基因型組合者其尿液致突變力比例分別 為75%及29% (p<0.05)。

1996 (175)	德國	Brockmöller et al.	374名病例 373名對照	基因型	NAT2 慢代謝型 OR=1.32 (95%CI : 1.0-1.8) 在未抽菸組中，NAT2 慢代謝型 OR=0.8 (95%CI : 0.4-1.5) 在中度抽菸組中，NAT2 慢代謝型 OR=1.8 (95%CI : 0.8-3.7) 在高量抽菸組中，NAT2 慢代謝型 OR=2.7 (95%CI : 1.0-7.4)
1997 (180)	丹麥	Okkels et al.	病例254名 對照242名	基因型	NAT2慢代謝型之膀胱癌相對危險性 OR=1.2 (95%CI : 0.9-1.6)。 在抽菸組中，NAT2慢代謝型之OR 為1.4 (95%CI : 1.0-1.8)。不論在抽菸組或未抽菸組， NAT1、GSTM1無效基因型分布與膀胱癌危險性無 顯著相關。
1998 (188)	義大利	Martone et al.	45個膀胱癌組織	基因型	組織上的4-ABP-DNA鍵結物的量與 GSTM1、NAT2 之基因型無關
1998 (181)	美國	Taylor et al.	230名病例 203名對照	基因型	NAT2基因頻率在病例及對照中無顯著不同。以不 抽菸為對照，膀胱癌相對危險性在抽菸者中，不具 NAT1*10、NAT1*10 異合子組合、NAT1*10 同型 合子組合分別為2.4、3.6、5.9，且達統計顯著。具 有NAT2慢代謝基因型與NAT1快代謝基因型組合 者，膀胱癌相對危險性亦增高(OR=12.7，95%CI : 4.9-33.0)

4-ABP : 4-Aminobiphenyl ; BZ : benzidine ; NAT : N-acetyltransferase

形性的現象，會影響其代謝酵素功能的高低，進一步影響個人解毒代謝的速率。目前，在肺癌、肝癌、大腸直腸癌及膀胱癌等的研究中，已發現有些代謝酵素的表現型及基因型與個人罹癌易感受性有關[169-171]。

膀胱癌易感受性與代謝酵素的相關，以第二階段酵素NAT的研究較多，因為膀胱主要的致癌物如芳香胺類等，多是由NAT來代謝。從我們所整理的各國研究中發現膀胱癌與NAT的相關，仍呈現相當不一致性。有些研究顯示NAT2慢代謝型與罹患膀胱癌有相關[172-175]，但也有些研究發現兩者間無顯著相關[176-181]，而僅有一個研究發現NAT2慢代謝型與膀胱癌危險性呈負相關[182]。而1998年Brockmöller等人結合18個研究結果，評估出NAT2慢代謝型者罹患膀胱癌的危險性約為1.3倍左右[183]。若考慮有抽菸或職業暴

露者，則NAT2慢代謝型與膀胱癌的相關則較顯著[175,179,180-4]。至於在NAT2慢代謝型與DNA鍵結產生量及尿液致突變力的相關方面，結果亦相當分歧，有二個研究呈現正相關[185,186]，但其他研究則無關[187,188]。不過我們可以發現目前這方面的研究樣本數皆偏低，且多數未對個人的環境暴露量作調整。未來必須針對這兩點研究限制加以改進，才能得到較確切的結果。至於在NAT1方面，由於NAT1的基因多形性被發現得較晚，此方面的研究報告較少。有一研究發現具有NAT1快代謝基因型或表現型者，DNA鍵結物的量明顯偏高[189]，具有NAT1快代謝之野生型同合子(NAT1*10/NAT1*10)的抽菸者罹患膀胱癌的危險性為不具任何NAT1*10抽菸者的2.4倍，且有明顯的基因劑量效應關係存在[181]。不過仍有些研究並未有類似的發

表三 膀胱癌與麩氨硫轉移酵素(GST)基因多形性之相關研究

發表年代 (文獻編號)	國家	作者	個案選取	表現型/ 基因型	結 果
1993 (191)	美國	Bell et al.	229名病例 211名對照	基因型	GSTM1無效基因型者之膀胱癌相對危險性為1.7 (95%CI : 1.2-2.5)。
1993 (192)	美國	Daly et al.	53名病例 52名醫院對照 58名健康對照	基因型	GSTM1無效基因型者之膀胱癌相對危險性分別為1.4(95%CI : 1.1-1.8)(醫院對照)及3.8(95%CI : 1.5-9.3)(健康對照)。
1993 (193)	西班牙	Lafuente et al.	75名病例 75名對照	表現型	可測得GSTM1表現的比例在病例及對照分別為33.3%及54.6%(p<0.01)
1993 (194)	英國	Zhong et al.	97名病例 225名對照	基因型	GSTM1無效基因型與膀胱癌無顯著相關
1994 (195)	德國	Brockmöller et al.	296名病例 400名對照	基因型	GSTM1無效基因型者之膀胱癌相對危險性為1.4 (95%CI : 1.0-2.0)。
1994 (196)	美國	Lin et al.	89名病例 479名對照	基因型	GSTM1無效基因型者之膀胱癌相對危險性為1.4(95%CI : 0.9-2.1)。
1995 (197)	日本	Katoh et al.	83名病例 101名對照	基因型	GSTM1無效基因型者之膀胱癌相對危險性為2.2 (95%CI : 1.2-3.9)。
1996 (198)	丹麥	Okkels et al.	234名病例 202名醫院對照	基因型	GSTM1無效基因型者之膀胱癌相對危險性為1.33 (95%CI : 0.9-1.9)。
1996 (175)	德國	Brockmöller et al.	374名病例 373名對照	基因型	GSTM1 無效基因型 OR=1.6 (95%CI : 1.1-2.3)
1996 (200)	埃及	Anwar et al.	22名鱗狀上皮 細胞癌病例 21名健康對照	基因型	GSTM1無效基因型 OR=17.5 , (95%CI : 1.6-30.6) CYP2D6快速代謝型之OR=2.4 (95%CI : 0.02-9.9) CYP2D6 與 GSTM1 之間有交互作用存在 具GST P1b同型合子的膀胱癌危險性 : 3.6 (1.4-9.2)。
1997 (200)	英國	Harries et al.	71名病例 155名社區對照	基因型	

GST: glutathione S-transferase

現[187]。此外，有報告指出NAT1與NAT2之間有基因間的交互作用存在，同時具有NAT1快代謝型及NAT2慢代謝型者其危險對比值大幅升高[181]。有關NAT與膀胱癌的相關研究整理如表二。

麩胺硫轉移酵素GST是人體負責代謝異物的第二階段酵素，其功用主要是將glutathione接上異物，以增加其親水性而有助於排出體外。自從1990年代發現此酵素後，陸續發現許多同功酵素(isozyme)，例如GSTM1、GSTT1、GST Pi等[190]。GST可代

謝的異物很廣泛，包括工業污染物、殺蟲劑、藥物等，各種同功酵素在不同組織的表現並不同。膀胱是以GST Pi為主要表現型，其主要的表現部位為膀胱的上皮及肌肉層。在探討GST基因多型性與膀胱癌易感受性方面的研究，九個研究中有六個研究結果顯示GSTM1無效基因型與膀胱癌危險性呈顯著正相關[175,191-198]。而Brockmöller等人整合這些研究並調整年齡、性別、抽菸及職業暴露後，GSTM1無效基因型者罹患膀胱癌危險性為有效基因型者的1.6倍[183]。此外，鱗狀

細胞癌比例高的埃及地區，其GSTM1無效基因型的膀胱癌危險性更高達17.5[199]。綜合這些研究結果，雖然不可避免地可能有發表偏差(publication bias)的存在[183]，多數的證據仍支持具GSTM1無效基因型者會增加膀胱癌的危險性。GST與膀胱癌的研究如表三所示。

Harries等則發現GST的另一同功酵素GST Pi的特定基因型GST P1b與膀胱癌及睪丸癌有高度相關，危險對比值分別達3.6及3.3[200]。目前已知GST P1b與受質作用的親和性及反應最大效率皆比野生型的GST P1a來得低[201]，又因GST酵素家族中，以GST Pi為膀胱組織最主要表現的類型，因此GST Pi酵素極有可能在膀胱致癌物質的代謝過程中扮演重要的角色。因為此方面的研究為數甚少，GST Pi基因多形性與膀胱癌的相關，尚待進一步闡明。至於其他的代謝酵素與膀胱癌的相關研究，則相當零星且結果呈現不一致。例如在細胞色素P450酵素系統方面，Wolf等發現CYP2D6的慢代謝基因型與膀胱癌危險性有關[202]，Branch等人和埃及的研究卻發現CYP2D6快代謝型會增加膀胱癌的侵襲性或危險性[203,199]，而其他研究則未發現顯著相關[178]。同樣地，CYP1A的研究結果亦相當分歧[178,204]。倒是最近有報告指出，在具有環境暴露者當中，同時具有GSTM1無效基因型及CYP1A高活性型(易被誘發表現)的尿液中的有毒代謝物含量會顯著升高[205]。目前為止，Brockmüller等人對不同的代謝酵素與膀胱癌的相關，進行最完整的研究，結果發現在CYP1A1、2E1、2D6、2C19、GSTM1、T1、NAT2及環氧基水解酵素(epoxide hydrolase)之中，以NAT2慢代謝型、GSTM1無效基因型及CYP2C19快代謝型和膀胱癌地相關較為顯著(危險對比值分別為1.3,1.6,2.7)[175]。

在上述文獻探討中，我們可發現研究結果差異相當大，造成這現象的可能原因如下：(1)當我們在檢測代謝酵素基因型或表現型時，得到的資料可能不能真正反應目標器官的代謝情形，例如大部分的代謝酵素在肝臟表現，因此我們所測得之表現型則不能反

應目標器官的代謝能力。若我們直接檢測酵素的基因型，但酵素的表現還受到器官微環境(如PH值、營養素是否缺乏等)影響，因此基因型與表現型之間的相關程度會因此而降低。(2)不同的外來物代謝途徑可能有所不同，例如芳香胺類、芳香烴類與NAT反應的親和性及速率可能就有所差別，而最終產物的DNA攻擊性可能也大不相同。人體的外來暴露多混合不同的化學物質，經代謝作用後整體的毒性是升高或降低，很難去評估。(3)未適當地評估個人暴露量。酵素的代謝作用應有一個上限值，若環境暴露過多而超過上限值，則酵素的解毒作用便無法發揮。以上所陳述的幾點，都是在探討代謝酵素基因多形性與個人易感受性時所無法避免的限制。目前只能先從適度測量暴露、控制各種干擾因子，以及累積大量的資料來獲得初步的結論。

台灣地區的研究概況

台灣的膀胱癌發生因高度集中於烏腳病盛行區及其週邊地區，因此大部分的調查皆針對此一地區來進行，而台灣其他地區的膀胱癌致癌因子及癌化機轉反而較少去探討。近日，才有少數幾篇報告是針對南北兩個醫學中心所收集的資料來進行膀胱癌的個案對照研究[76,206]。針對臺大醫院的74位病例及184位對照所進行的飲食習慣、家族病史、抽菸、喝酒、職業暴露等危險因子的調查，發現只有抽菸和燻烤食物與膀胱癌有顯著相關(OR值分別為2.1及9.8)。若結合臺大醫院及高雄醫學院附設醫院共313位病例及346位對照進行類似的分析，則發現抽菸、攝取糖精、醃製食物、曾居住於烏腳病地區、個人膀胱發炎史及家族泌尿系統癌症的疾病史等，為顯著的膀胱癌致癌因子，而這些發現也與國外的研究結果具有相當的一致性。此外，在職業的分析方面，發現漁塢工作者、勞工及高危險職業(包括橡膠、印刷、工廠技工、油漆等)等中下勞動階級者，其膀胱癌危險性顯著較高。不過，該分析中也意外發現使用染髮劑罹患此癌症的危險性反而顯著降低

(OR:0.6)。雖然在前面章節探討危險因子時曾經敘述染髮劑與膀胱癌的相關尚未確立，但發現有顯著保護作用者，這是第一篇報告。在台灣地區，染髮劑的使用可能與較好的經濟能力以及較注意健康保養的因子有關，導致我們觀察到有保護作用。至於這些因子間作用的相互釐清，還需進一步分析研究。此外，在前述章節中也提到在台灣地區，飲水加氯可能與膀胱癌的發生有關。

至於烏腳病地區的調查，我們已在無機砷暴露一節中加以探討過，詳細的研究見表一。除了飲用含砷井水是相當確立的致癌因子外，其他的致癌因子例如抽菸、喝酒、染劑暴露等，似乎沒有明顯的相關性。不過當地的飲食及營養狀況，似乎扮演部分的角色，例如蔬菜的攝取、喝茶習慣、食用乾蕃薯簽及發酵食物等，就分別在不同的調查中被發現到與膀胱癌有相關，而前二者屬於保護作用，後二者屬於危險因子[108,207]。因為當地居民的飲食狀況已經比往年改善很多，而從事飲食問卷又容易有「回憶偏差」，因此對於飲食因子的與膀胱癌相關的探討，存在有相當大的限制性，也因此在不同的研究間容易出現不一致的情形。

此外，台灣地區亦有少數研究探討個人代謝酵素基因多形性與膀胱癌之間的相關。例如，在臺大醫院進行的分析便發現具有NAT2慢代謝基因型或NAT1快代謝基因型者，罹患膀胱癌的危險性並未較高。但若考慮抽菸的情形，則發現具有該基因型又抽菸者，其罹患膀胱癌之OR值為2.34($p < 0.05$)，且隨著抽菸量及年數越高，有明顯的劑量效應關係[208]。此結果顯示NAT1/NAT2基因型對於抽菸導致膀胱癌的危險性具有修飾的作用(modification)。此外，在染廠員工的調查方面，則並未發現NAT對膀胱癌有顯著的修飾作用[61]。可能原因，除了前一章所討論的限制性外，累積的膀胱癌個案太少也使得分析結果不易顯著。

台灣膀胱癌的癌化機轉研究相當少，且多針對西南沿海烏腳病盛行地區。最近探討膀胱癌病人之砷暴露是否影響腫瘤臨床表徵及基因突變的研究[209]，發現砷暴露組的腫

瘤惡化程度明顯高於非砷暴露組($p=0.04$)；但在發病年齡、性別、腫瘤大小、腫瘤形狀、單/多發性、臨床期數等，皆無明顯不同。致癌基因c-erbB-2的表現在砷暴露組的陽性率，高於非砷暴露組(61.4% vs. 49.1%)，但未達統計顯著水準。另一項西南沿海地區的膀胱癌研究，是以13名膀胱癌病例的腫瘤組織作p53抑癌基因的突變圖譜，結果發現8名病例(62%)有p53突變[210]。在10個點突變當中，有9個是轉移(90%)突變，其中有2個是175譯碼子的CGC→CAC點突變。譯碼子175的點突變常見於大腸癌[211]，美國、丹麥、日本的膀胱癌研究中並未在此位置觀察到變異[212-215]，但是有些研究發現譯碼子175的轉移突變與發炎性試劑如phenacetin所引起的膀胱癌有關[216]。此研究並未與來自台灣其他地區的膀胱癌病例作比較，也未嚴格定義病例的居住史或暴露史，再加上病例數少且非同一組織型態，很難比較此"烏腳病地區族群"膀胱癌的p53突變圖譜，是否與台灣其他地區的膀胱癌有明顯不同。美國、丹麥、日本的膀胱癌組織之點突變多為G:C→C:G，且好發在譯碼子280，和烏腳病地區的點突變位置明顯不同，顯示台灣烏腳病地區膀胱癌的癌化機轉可能與上述國家並不相同。另有一研究針對上泌尿道移行細胞腫瘤(腎盂癌及輸尿管癌)的調查發現，來自烏腳病盛行區的病患其腫瘤組織為非雙套(non-diploid pattern)的比例占79%，而來自其他地區病患的比例只占22%，檢定p值小於0.01，具統計顯著差異[217]。此結果顯示烏腳病地區上泌尿道移行細胞腫瘤的染色體套數變異顯著大於其他地區。不過，因該研究樣本數小，且未做年齡、性別、腫瘤級數與期數等之調整，尚須進一步收集資料以確認以上之觀察。有關烏腳病地區及台灣一般地區的膀胱癌致癌機轉的探討，國內的研究仍在起步的階段。未來必須整合全台灣的膀胱癌研究，在個案的收集、經費、實驗技術等方面作一結合，才有希望對本土的膀胱癌有突破性的了解。

未來展望

由於都市化、工業化、人口老化等現

象，膀胱癌的發生率將會逐漸增加，除了繼續進行危險因子的探討之外，也應開展膀胱癌的篩檢工作，以期早期診斷、早期治療，並且宣導戒菸以降低膀胱癌發生的危險性。台灣膀胱癌的盛行區，仍集中在西南沿海的烏腳病地區，但該地區膀胱癌的發生機轉、臨床表徵、基因異常等，尚待完整收集當地地下泌尿道癌症病例的暴露資料、病理變化、生物檢體、危險因子等資料加以探討，再利用比較基因雜交法(comparative genomic hybridization, CGH)、螢光染色體雜交法(fluorescent *in situ* hybridization, FISH)、微陣列法(microarray)等技術，以研究當地膀胱癌化過程中的染色體變異及突變基因產物表現量。此外，亦應探討致癌物代謝酵素、DNA修復酵素、細胞週期調控酵素、細胞凋亡酵素之基因多形性與膀胱癌的關係，特別是這些基因多形性與烏腳病盛行地區的膀胱癌之相關。此外，台灣一般地區的膀胱癌發生亦有緩慢上升的現象。除了應持續探討危險因子外，對於臨床治療技術之提升，預後因子之研究，衛教宣導方面，也應積極開展。

參考文獻

1. Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Raymond L and Young J. 1996. Cancer incidence in Five Continents, Vol. VII. IARC Publ. No.143. Lyon: International Agency for Research on Cancer.
2. Horm JW, Devesa SS, Burhansstipanov L. Cancer incidence, survival and mortality among social and ethnic minority groups in the United States. In: Schottenfeld D, Fraumeni JF eds. Cancer Epidemiology and Prevention. 2nd Ed. New York: Oxford University press, 1996;192-235.
3. Anton CH, Lee FA, Taylor TH. Occupation and bladder cancer risk. Am J Epidemiol 1992;**136**:89-94.
4. Silverman DT, Hartge P, Morrison AS, Devesa SS. Epidemiology of bladder cancer. Hematol/Oncol Clin North Am 1992;**6**:1-

- 30.
5. Black RJ, Bray F, Ferlay J, Parkin DM. Cancer incidence and mortality in the European Union: cancer registry data and estimates of national incidence for 1990. European J Cancer 1997;**33**:1075-7.
6. Napalkov P, Maisonneuve P, Boyle P. Epidemiology of bladder cancer. In: Pagano F, Fair WR. Superficial bladder cancer. ISIS Medical Medica, Oxford Press 1997;1-23.
7. Mostafa MH, Sheweita SA, O'Connor PJ. Relationship between schistosomiasis and bladder cancer. Clin Microbiol Review 1999;**12**:97-111.
8. Anton Culver H, Lee Feldstein A, Taylor TH. Occupation and bladder cancer risk. Am J Epidemiol 1992;**136**:89-94.
9. Koraitim MM, Metwalli NE, Atta MA, El-Sadr AA. Changing age incidence and pathological types of schistosoma-associated bladder carcinoma. J Urol 1995;**154**:1714-6.
10. Doll R, Payne P, Waterhouse J. 1966. Cancer incidence in Five Continents, Vol. I. IARC Publ. Lyon: International Agency for Research on Cancer.
11. Doll R, Muir CS, Waterhouse J. 1970. Cancer incidence in Five Continents, Vol. II. IARC Publ. Lyon: International Agency for Research on Cancer.
12. Waterhouse J, Muir CS, Correa P and Powell J. 1976. Cancer incidence in Five Continents, Vol. III. IARC Publ. No.15. Lyon: International Agency for Research on Cancer.
13. Waterhouse J, Muir CS, Shanmugaratnam K, Powell J. 1982. Cancer incidence in Five Continents, Vol. IV. IARC Publ. No.42. Lyon: International Agency for Research on Cancer.
14. Muir CS, Waterhouse J, Mack T, Powell J, Whelan S. 1987. Cancer incidence in Five Continents, Vol. V. IARC Publ. No.88. Lyon: International Agency for Research on

- Cancer.
15. Parkin DM, Muir CS, Whelan S, Gao YT, Ferlay J and Powell J. 1992. Cancer incidence in Five Continents, Vol. VI. IARC Publ. No.120. Lyon: International Agency for Research on Cancer.
 16. Coleman MP, Esteve J, Damiecki P, Arslan A, Reuad H eds. Trends in cancer incidence and mortality. IARC Scientific Publication 121, Lyon 1993;543-76.
 17. Zheng T-Z, Holford TR, Chen Y-T et al. Time trend and age-period-cohort effect on incidence of bladder cancer in Connecticut, 1935-1992. *Int J Cancer* 1996;**68**:172-6.
 18. Lee HP. Monitoring cancer incidence and risk factors in Singapore. *Ann Acad Med Singapore* 1990;**19**:133-8.
 19. Silverman DT, Morris AS, Devesa SS. Bladder Cancer. In Schottenfeld D and Fraumeni JF eds. *Cancer Epidemiology and Prevention*. 2nd Ed. New York: Oxford University Press 1996;1156-80.
 20. La Vecchia C, Lucchini F, Negri E, Bpyle P, Maisoneuve P and Levi F. Trends of cancer mortality in Europe, 1955-1989:IV, Urinary tract, eye, brain and nerves, and thyroid. *Eur J Cancer* 1992;**28A**:1210-81.
 21. Kiemeny LA, Coebergh JW, Koper NP. Bladder cancer incidence and survival in the southeastern part of the Netherlands, 1975-1989. *Eur J Cancer* 1994;**30A**:1134-7.
 22. Rubben H, Lutzeyer W, Wallace DMA. The epidemiology and etiology of bladder cancer. *Bladder Cancer*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 1985.
 23. Badawi AF, Mostafa MH, Probert A, O'Conner PJ. Role of schistosomiasis in human bladder cancer: evidence of association, aetiological factors, and basic mechanisms of carcinogenesis. *Eur J Cancer Prev* 1995;**4**:45-59.
 24. Tawfik HN. Carcinoma of the urinary bladder associated with schistosomiasis in Egypt: The possible causal relationship. In: Miller RW, Watanabe S, Fraumeni JF eds. *Unusual occurrences as clues to cancer etiology*. Tokyo, Japan Scientific Societies Press 1988;197-209.
 25. Lamm DL. Carcinoma *in situ*. *Urol Clin North Am* 1992;**19**:499-508.
 26. Lerner SP, Skinner DG. Radical cystectomy for bladder cancer. In: Vogelzang NJ, Scardino PT, Shipley WU, Coffey DS. *Comprehensive textbook of genitourinary oncology*. Williams & Wilkins, A Waverly Company, 1996;442-63.
 27. Kryger JV, Messing E. Bladder cancer screening. *Semin Oncol* 1996;**23**:585-97.
 28. 行政院衛生署：中華民國八十四年癌症登記報告。台北：行政院衛生署，1997。
 29. 行政院衛生署：中華民國八十四年全國死亡檔報告。台北：行政院衛生署，1997。
 30. 藍祚運：台灣常見癌症之發生率之描述研究。台北：台大公衛所碩士論文，1992。
 31. Chiang HS, Guo HR, Hong CL, Lin SM, Lee EF. The incidence of bladder cancer in the blackfoot disease endemic area in Taiwan. *Br J Urol* 1993;**71**:274-8.
 32. 行政院衛生署：中華民國癌症死亡率分布地圖集 民國七十一年至八十年。台北：行政院衛生署，1996;p.82-3。
 33. 葉惠敏：國人常見七種癌症之發生率及病理類型分布之國際比較與流行病學特徵。台北：台大公衛所碩士論文，1987。
 34. Tsai SM, Wang TN, Ko YC. Cancer mortality trends in a blackfoot disease endemic community of Taiwan following water source replacement. *J Toxicol Environ Health Part A* 1998;**55**:389-404.
 35. Rebelako A, Trichopoulos D, Tzonou A, Zavitrans X. Tobacco smoking, coffee drinking, and occupation as risk factors for bladder cancer in Greece. *J Nat Cancer Inst* 1985;**75**:455-61.
 36. Chyou PH, Nomura AMY, Stemmermann

- GN. A prospective study of diet, smoking, and lower urinary tract cancer. *Ann Epidemiol* 1993;**3**:211-6.
37. D'Avenzo B, La Vecchia C, Negri E, Declari A. Attributable risks for bladder cancer in Northern Italy. *Ann Epidemiol* 1995;**5**:427-31.
38. Hartge P, Silverman D, Hoover R et al. Changing cigarette habits and bladder cancer risk: A case-control study. *J Natl Cancer Inst* 1987;**78**:1119-25.
39. Schairer C, Hartge P, Hoover RN et al. Racial differences in bladder cancer risk. A case-control study. *Am J Epidemiol* 1988;**128**:1027-37.
40. International Agency for Research on Cancer. Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans. Tobacco Smoking, Vol 38. Lyon, International Agency for Research on Cancer 1986.
41. Catwright RA, Adib R, Appleyard I. Cigarette smoking and bladder cancer: An epidemiological inquiry in West Yorkshire. *J Epidemiol Comm Health* 1983;**37**:256-63.
42. D'Avanzo B, Negri E, La Vecchia C. Cigarette smoking and bladder cancer. *Eur J Cancer* 1990;**26**:714-18.
43. Wynder EL, Stellman SD. Comparative epidemiology of tobacco-related cancers. *Cancer Res* 1977;**37**:4608-22.
44. Wynder EL, Goldsmith R. The epidemiology of bladder cancer. A second look. *Cancer* 1977;**40**:1246-68.
45. Morrison AS, Buring JE, Verhoek WG. An international study of smoking and bladder cancer. *J Urol* 1984;**131**:650-4.
46. Clavel J, Cordier S, Boccon-Gibod L et al. Tobacco and bladder cancer in males: Increased risk for inhalers and smokers of black tobacco. *Int J Cancer* 1989;**44**:605-10.
47. Vineis P, Esteve J, Hartge P et al. Effects of timing and type of tobacco in cigarette-induced bladder cancer. *Cancer Res* 1988;**48**:3849-52.
48. De Stefani E, Correa P, Fierro L et al. Black tobacco, mate, and bladder cancer. *Cancer* 1991;**67**:536-40.
49. Vineis P, Esteve J, Terracini B. Bladder cancer and smoking in males. Types of cigarettes, age at start, effect of stopping and interaction with occupation. *Int J Cancer* 1984;**34**:165-70.
50. Bryant MS, Vineis P, Skipper PL et al. Hemoglobin adducts of aromatic amines. Associations with smoking status and type of tobacco. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988;**85**:9788-91.
51. Case RAM, Hosker ME. Tumour of the urinary bladder as an occupational disease in the rubber industry in England and Wales. *Br J Prev Soc Med* 1954;**8**:39-50.
52. Case RAM, Hosker ME, McDonald DB et al. Tumours of the urinary bladder in workmen engaged in the manufacture and use of certain dyestuff intermediates in the British chemical industry. *Br J Ind Med* 1954;**11**:75-104.
53. Decarli A, Peto J, Piolatto G et al. Bladder cancer mortality of workers exposed to aromatic amines: Analysis of models of carcinogenesis. *Br J Cancer* 1985;**51**:707-12.
54. Rubino GF, Scansetti G, Piolatto G et al. The carcinogenic effect of aromatic amines: An epidemiological study on the role of o-toluidine and 4,4'-methylene bis (2-methylaniline) in inducing bladder cancer in man. *Environ Res* 1982;**27**:241-54.
55. International Agency for Research on Cancer. Overall Evaluations of Carcinogenicity. An Updating of IARC Monographs Volumes 1 to 42(Suppl 7). Lyon, International Agency for Research on Cancer, 1987.
56. Vineis P, Pirastu R. Aromatic amines and cancer. *Cancer Cause Control* 1997;**8**:346-55.

57. Yoshida O, Harada T, Miyagawa M et al. Bladder cancer in workers in the dyeing industry. *Igaku No Ayumi (Jpn)* 1971;**79**:421
58. Sole G, Sorahan T. Coarse fishing and risk of urothelial cancer. *Lancet* 1985;**1**: 1477-9.
59. Negri E, Piolatto G, Pira E et al. Cancer mortality in a northern Italian cohort of rubber workers. *Br J Ind Med* 1989;**46**:624-8.
60. Risch HA, Burch JD, Miller AB et al. Occupational factors and the incidence of cancer of the bladder in Canada. *Br J Ind Med* 1988;**45**:361-7.
61. 葉錦瑩：染料製造業員工職業流行病學研究。台北：台大流行病學研究所博士論文，1999。
62. Gibbs GW. Mortality of aluminum reduction plant workers, 1950 through 1957. *J Occup Med* 1985;**27**:761-70.
63. Rockette HE, Arena VC. Mortality studies of aluminum reduction plant workers: Potroom and carbon department. *J Occup Med* 1983;**25**:549-57.
64. Theriault G, DeGuire L, Cordier S. Reducing aluminum: An occupation possibly associated with bladder cancer. *Can Med Assoc J* 1981;**124**:419-25.
65. Theriault G, Tremblay C, Cordier S et al. Bladder cancer in the aluminum industry. *Lancet* 1984;**1**:947-50.
66. Spinelli JJ, Band PR, Svirchev LM. Mortality and cancer incidence in aluminum reduction plant workers. *J Occup Med* 1991;**33**:1150-5.
67. Armstrong BG, Tremblay CG, Cyr D et al. Estimating the relationship between exposure to tar volatiles and the incidence of bladder cancer in aluminum smelter workers. *Scand J Work Environ Health* 1986;**12**:486-93.
68. Miller BA, Silverman DT, Hoover RN et al. Cancer risk among artistic painters. *Am J Ind Med* 1986;**9**:281-7.
69. Jensen OM, Wahrendorf J, Knudsen JB et al. The Copenhagen case-referent study on bladder cancer. Risks among drivers, painters and certain other occupations. *Scand J Work Environ Health* 1987;**13**:129-34.
70. Rebelakos A, Trichopoulos D, Tzonou A et al. Tobacco smoking, coffee drinking, and occupation as risk factors for bladder cancer in Greece. *J Natl Cancer Inst* 1985;**75**:455-61.
71. International Agency for Research on Cancer. Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Occupational exposures of hairdressers and barbers and personal use of hair colourants, some hair dyes, cosmetic colourants, industrial dye-stuffs and aromatic amines. Vol. 57. Lyon, Internal Agency for Research on Cancer, 1993.
72. Anthony HM, Thomas GM. Tumors of the urinary bladder: an analysis of the occupations of 1030 patients in Leeds, England. *J Natl Cancer Inst* 1970;**45**:879-95.
73. La Vecchia C, Tavani A. Epidemiological evidence on hair dyes and the risk of cancer in humans. *Eur J Cancer Prev* 1995;**4**:31-43.
74. Hartge P, Hoover R, Altman R. Use of hair dyes and risk of bladder cancer. *Cancer Res* 1982;**42**:4784-7.
75. Lee H, Hao NJ, Shiow SJ, Chou MY, Chou MC, Lin JY. Mutagenicity of commercial hair dyes used in Taiwan. *J Chinese Oncol Soc* 1984;**5**:26-34.
76. Chen CN, Chen PC, Hsieh FY, Chen HW, Liu CH, Cheng TJ et al. Analysis of environmental and occupational risk factors in bladder cancer. *Epidemiol Bulletin* 1999;**15**:35-49.
77. Cole P. Coffee drinking and cancer of the lower urinary tract. *Lancet* 1971;**1**:1335-7.
78. Fraumeni JF, Scotto J, Dunham LF. Coffee drinking and bladder cancer. *Lancet* 1971;

- 2:1204.
79. Wynder EL, Augustine A, Kabat G et al. Effect of the type of cigarette smoked on bladder cancer risk. *Cancer* 1988;**61**:622-7.
80. Howe GR, Burch JD, Miller AB et al. Tobacco use, occupation, coffee, various nutrients, and bladder cancer. *J Natl Cancer Inst* 1980;**64**:701-13.
81. Mettlin C, Graham S. Dietary risk factors in human bladder cancer. *Am J Epidemiol* 1979;**110**:255-63.
82. Miller CT, Neutel CI, Nair RC et al. Relative importance of risk factors in bladder carcinogenesis. *J Chron Dis* 1978;**31**:51-6.
83. Morgan RW, Jain MG. Bladder cancer: Smoking, beverages and artificial sweeteners. *Can Med Assoc J* 1974;**111**:1067-70.
84. Jensen OM, Wahrendorf J, Knudsen JB et al. The Copenhagen case-control study of bladder cancer. II. Effect of coffee and other beverages. *Int J Cancer* 1986;**37**:651-7.
85. Kabat GC, Dieck GS, Wynder EL. Bladder cancer in nonsmokers. *Cancer* 1986;**57**:362-7.
86. Morrison AS, Buring JE, Verhoek WG et al. Coffee drinking and cancer of the lower urinary tract. *J Natl Cancer Inst* 1982;**68**:91-4.
87. Hartge P, Hoover R, West DW, Lyon JL. Coffee drinking and risk of bladder cancer. *J Natl Cancer Inst* 1983;**70**:1021-6.
88. Morrison AS. Control of cigarette smoking in evaluating the association of coffee drinking and bladder cancer. In: MacMahon B, Sugimura T eds. *Coffee and Health*, Banbury Report 17. Cold Spring Harbor, NY, Cold Spring Harbor Laboratory, 1984; 127-36.
89. Ciccone G, Vineis P. Coffee drinking and bladder cancer. *Cancer Letters* 1988;**41**:45-52.
90. US Congress, Office of Technology Assessment. *Cancer Testing Technology and Saccharin*. Washington, DC, US Govt Printing Office 1977.
91. Armstrong B, Doll R. Bladder cancer mortality in England and Wales in relation to cigarette smoking and saccharin consumption. *Br J Prev Soc Med* 1974;**28**:233-40.
92. Jensen OM, Kamby C. Intra-uterine exposure to saccharin and risk of bladder cancer in man. *Int J Cancer* 1982;**29**:507-9.
93. Armstrong B, Doll R. Bladder cancer mortality in diabetics in relation to saccharin consumption and smoking habits. *Br J Prev Soc Med* 1975;**29**:73-81.
94. Kessler II. Cancer mortality among diabetics. *J Natl Cancer Inst* 1970;**44**:673-86.
95. Jensen OM, Knudsen JB, Sorensen BL et al. Artificial sweeteners and absence of bladder cancer risk in Copenhagen. *Int J Cancer* 1983;**32**:577-82.
96. Kessler II, Clark JP. Saccharin, cyclamate, and human bladder cancer. *J Am Med Assoc* 1978;**240**:349-55.
97. Morrison AS, Buring JE. Artificial sweeteners and cancer of the lower urinary tract. *N Engl J Med* 1980;**302**:537-41.
98. Wynder EL, Stellman SD. Artificial sweetener use and bladder cancer: A case-control study. *Science* 1980;**207**:1214-6.
99. Hoover RN, Strasser PH, Child M et al. Artificial sweeteners and human bladder cancer. *Lancet* 1980;**1**:837-40.
100. La Vecchia C, Negri E, Decarli A et al. Dietary factors in the risk of bladder cancer. *Nutr Cancer* 1989;**12**:93-101.
101. Slattery ML, Schumacher MC, West DW et al. Smoking and bladder cancer: The modifying effect of cigarettes on other factors. *Cancer* 1988;**61**:402-8.
102. Steineck G, Hagman U, Gerhardsson M et al. Vitamin A supplements, fried foods, fat and urothelial cancer. A case-referent study in Stockholm in 1985-87. *Int J Cancer* 1990;**45**:1006-11.
103. Tayler HA, Notley RG, Schweitzer FAW

- et al. Vitamin A status and bladder cancer. *Eur J Surg Oncol* 1986;**12**:35-41.
104. Nomura AMY, Stemmermann GN, Heibrun LK et al. Serum vitamin levels and the risk of cancer of specific sites in men of Japanese ancestry in Hawaii. *Cancer Res* 1985;**45**:2369-72.
 105. Helzlsouer KJ, Comstock GW, Morris JS. Selenium, lycopene, α -tocopherol, β -carotene, retinol, and subsequent bladder cancer. *Cancer Res* 1989;**49**:6144-8.
 106. Claude J, Kunze E, Frentzel-Beyme R et al. Life-style and occupational risk factors in cancer of the lower urinary tract. *Am J Epidemiol* 1986;**124**:578-89.
 107. Mills PK, Beeson L, Phillips TL et al. Bladder cancer in a low risk population: Results from the Adventist Health Study. *Am J Epidemiol* 1991;**133**:230-9.
 108. 陳建仁、吳新英、莊雅倩、游山林、孫金財、林東明：烏腳病盛行地區之癌症流行病學研究。台北：烏腳病研究報告 1983；**21**：8-38。
 109. Steineck G, Norell SE, Geychting M. Diet, tobacco and urothelial cancer. A 14-year follow-up of 16,477 subjects. *Acta Oncol* 1988;**27**:323-7.
 110. Cohen SM. The role of urinary physiology and chemistry in bladder carcinogenesis. *Food Chem Toxicol* 1995;**33**:715-30.
 111. Clayson DB, Fishbein L, Cohen SM. The effect of stones and other physical factors on the induction of rodent bladder cancer. *Food Chem Toxicol* 1995;**33**:771-84.
 112. Cohen SM, Ellwein LM. Genetic errors, cell proliferation, and carcinogenesis. *Perspectives. Cancer Res* 1991;**51**:6493-505.
 113. Ogasawara H, Imaida K, Ishiwata H, Toyoda K. Urinary bladder carcinogenesis induced by melamine in F-344 male rats: correlation between carcinogenicity and urolith formation. *Carcinogenesis* 1995;**16**:2773-7.
 114. International Agency for Research on Cancer. Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans. Some Pharmaceutical Drugs, Vol 24. Lyon, International Agency for Research on Cancer 1980.
 115. Fokkens W. Phenacetin abuse related to bladder cancer. *Environ Res* 1979;**20**:192-8.
 116. McCredie M, Stewart JH, Ford JM et al. Phenacetin-containing analgesics and cancer of the bladder or renal pelvis in women. *Br J Urol* 1983;**55**:220-4.
 117. McCredie M, Stewart JH. Does paracetamol cause urothelial cancer or renal papillary necrosis? *Nephron* 1988;**49**:296-300.
 118. Piper JM, Tonascia J, Matanoski GM. Heavy phenacetin use and bladder cancer in women aged 20 to 49 years. *N Engl J Med* 1985;**313**:292-5.
 119. Pederson-Bjergaard J, Ersboll J, Hansen VI et al. Carcinoma of the urinary bladder after treatment with cyclophosphamide for non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1988;**318**:1028-32.
 120. Travis LB, Curtis RE, Boice JD Jr et al. Bladder cancer after chemotherapy for non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1989;**321**:544-5.
 121. Dunham LJ, Tabson AS, Stewart HL et al. Rates, interview, and pathology study of cancer of the urinary bladder in New Orleans, Louisiana. *J Natl Cancer Inst* 1968;**41**:683-709.
 122. Kantor AF, Hartge P, Hoover RN et al. Urinary tract infection and risk of bladder cancer. *Am J Epidemiol* 1984;**119**:510-5.
 123. La Vecchia C, Negri E, D'Avanzo B et al. Genital and urinary tract diseases and bladder cancer. *Cancer Res* 1991;**51**:629-31.
 124. Piper HM, Matanoski GM, Tonascia J. Bladder cancer in young women. *Am J Epidemiol* 1986;**123**:1033-42.
 125. Wynder EL, Onderdonk J, Mantel N. An epidemiological investigation of cancer of the bladder. *Cancer* 1963;**16**:1388-407.

126. Vizcaino AP, Parkin DM Boffetta P. Bladder cancer epidemiology and risk factors in Bulawayo, Zimbabwe. *Cancer Cause Control* 1994;**5**:517-22.
127. Kuntz RE, Cheever AW, Myers BJ. Proliferative epithelial lesions of the urinary bladder of nonhuman primates infected with *Schistosoma Haematobium*. *J Natl Cancer Inst* 1972;**48**:223-35.
128. Parkash O, Kiesswetter H. The role of urine in the etiology of cancer of the urinary bladder. *Urol Int* 1976;**31**:343-8.
129. Braver DJ, Modan M, Chetrit A et al. Drinking, micturition habits, and urine concentration as potential risk factors in urinary bladder cancer. *J Natl Cancer Inst* 1987;**78**:437-40.
130. McDonald DF, Lund RR. The role of the urine in vesical neoplasm. 1. Experimental confirmation of the urogenous theory of pathogenesis. *J Urol* 1954;**71**:560-70.
131. Oyasu R, Hirao Y, Izumi K: Enhancement by urine of urinary bladder carcinogenesis. *Cancer Res* 1981;**41**:478-81.
132. Rowland RG, Henneberry MO, Oyasu R et al. Effects of urine and continued exposure to carcinogen on progression of early neoplastic urinary bladder lesions. *Cancer Res* 1980;**40**:4524-7.
133. Inskip PD, Monson RR, Wagoner JK et al. Cancer mortality following radiotherapy for uterine bleeding. *Radiat Res* 1990;**123**:331-4.
134. Boice JD, Engholm G, Kleinerman RA et al. Radiation dose and second cancer risk in patients treated for cancer of the cervix. *Radiat Res* 1988;**116**:3-55.
135. National Academy of Sciences. Health Risks of Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation (BEIR V). Washington, National Academy Press 1990.
136. Inskip H, Beral V, Fraser P et al. Further assessment of the effects of occupational radiation exposure in the United Kingdom Atomic Energy Authority mortality study. *Br J Ind Med* 1987;**44**:149-60.
137. Gilbert ES, Fry SA, Wiggs LD. Analyses of combined mortality data on workers at the Hanford Site, Oak Ridge National Laboratory, and Rocky Flats Nuclear Weapons Plant. *Radia Res* 1989;**120**:19-35.
138. Smith PG, Douglas AJ. Mortality of workers at the Sellafield plant of British Nuclear Fuels. *Br Med J* 1986;**293**:845-54.
139. Cantor KP, Hoover R, Mason TJ, McCabe LJ. Associations of cancer mortality with halomethanes in drinking water. *J Natl Cancer Inst* 1978;**61**:979-85.
140. Page T, Harris RH, Epstein SS. Drinking water and cancer mortality in Louisiana. *Science* 1976;**193**:55-7.
141. Derouen TA, Diem JE. Relationships between cancer mortality in Louisiana drinking water source and other possible causative agents. In: Hiatt HH, Watson JD, Winsten JA eds. *Origins of human cancer. Book A. Incidence of cancer in Humans*. Cold Spring Harbor, New York: Cold Spring Harbor Laboratory. 1977;331-45.
142. Zieler S, Danley RA, Feingold L. Type of disinfectant in drinking water and patterns of mortality in Massachusetts. *Environ Health Perspect* 1986;**69**:275-9.
143. Salg J. Cancer mortality rates and drinking water in 346 counties of the Ohio River Valley Basin. Chapel Hill, NC: University of North Carolina 1977.
144. Cantor KP, Hoover R, Hartage P, Mason TJ. Bladder cancer, drinking water source, and tap water consumption: a case-control study. *J Natl Cancer Inst* 1987;**79**:1269-79.
145. McGeehin MA, Reif JS, Becher J, Mangione EJ. A case-control study of bladder cancer and water disinfection methods in Colorado. *Am J Epidemiol* 1993;**138**:492-501.
146. King WD, Marrett LD. Case-control study of bladder cancer and chlorination by-product

- ucts in treated water. *Cancer Cause Control* 1996;**7**:596-604.
147. Freedman DM, Cantor KP, Lee NL, Chen LS. Bladder cancer and drinking water: a population-based case-control study in Washington County, Maryland (United States). *Cancer Cause Control* 1997;**8**:738-44.
 148. Wilkins JR, Comstock GW. Source of drinking water at home and site-specific cancer incidence in Washington County, Maryland. *Am J Epidemiol* 1981;**114**:178-90.
 149. Cantor KP, Lynch CF, Hildesheim ME. Drinking water source and chlorination byproducts. I. Risk of bladder cancer. *Epidemiology* 1998;**9**:21-8.
 150. Yang CY, Chiu HF, Chen MF and Tsai SS. Chlorination of drinking water and cancer mortality in Taiwan. *Environ Res* 1998;**78**:1-6.
 151. Chen CJ, Chuang YC, Lin TM, Wu HY. Malignant neoplasm among residents of a blackfoot disease-endemic area in Taiwan: High-arsenic artesian well water and cancers. *Cancer Res* 1985;**45**:5895-9.
 152. Chen CJ, Chuang YC, You SL, Wu HY. A retrospective study on malignant neoplasms of bladder, lung, and liver in blackfoot disease endemic area in Taiwan. *Br J Cancer* 1986;**53**:399-405.
 153. Chen CJ, Wu MM, Kuo TL. Arsenic and cancers. *Lancet* 1988;**20**:414-5.
 154. Wu MM, Kuo TL, Hwang YH, Chen CJ. Dose-response relation between arsenic concentration in well water and mortality from cancers and vascular diseases. *Am J Epidemiol* 1989;**130**:1123-32.
 155. Chen CJ and Wang CJ. Ecological correlation between arsenic level in well water and age-adjusted mortality from malignant neoplasms. *Cancer Res* 1990;**50**:5470-4.
 156. Chen CJ, Chen CW, Wu MM, Kuo TL. Cancer potential in liver, lung, bladder and kidney due to ingested inorganic arsenic in drinking water. *Br J Cancer* 1992;**66**:888-92.
 157. Chiou HY, Hsueh YM, Liaw KF et al. Incidence of internal cancers and ingested inorganic arsenic. A seven-year follow-up study in Taiwan. *Cancer Res* 1995;**55**:1296-300.
 158. Guo HR, Chiang HS, Hu H, Lipsitz SR, Monson RR. Arsenic in drinking water and incidence of urinary cancers. *Epidemiol* 1997;**8**:545-50.
 159. 呂鋒洲：烏腳病地區飲水中之螢光物質之研究與烏腳病致病原因之再探討。台北：烏腳病之研究報告 1978;**6**:1-27。
 160. 呂鋒洲、林信德、許隆隆、林國煌：烏腳病地區地下飲用水中螢光物質之再探討。台北：烏腳病研究報告 1982;**12**:1-15。
 161. 呂鋒洲、郭浩然、江漢聲、洪清霖：烏腳病地區膀胱癌流行病學調查報告第五報--螢光強度與膀胱癌發病率的關係。中華癌醫學誌 1986；**2**：14-23。
 162. 呂鋒洲、沈佩明：烏腳病患區某一井水中的化學致癌物質：辟瘟酸酯。台灣醫誌 1987；**86**：732-42。
 163. Cuzick J, Sasieni P, Evans S. Ingested arsenic, keratoses and bladder cancer. *Am J Epidemiol* 1992;**136**:417-21.
 164. Tsuda T, Babazono A, Yamamoto E et al. Ingested arsenic and internal cancer: Historical cohort study followed for 33 years. *Am J Epidemiol* 1995;**141**:198-209.
 165. Tsuda T, Nagira T, Yamamoto M et al. An Epidemiological study on cancer in certified arsenic poisoning patients in Toroku. *Ind Health* 1990;**28**:53-62.
 166. Hopenhayn-Rich C, Biggs ML, Fuchs A et al. Bladder cancer mortality associated with arsenic in drinking water in Argentina. *Epidemiology* 1996;**7**:117-24.
 167. Smith AH, Goycolea M, Haque R et al. Marked increase in bladder and lung cancer mortality in a region of Northern Chile

- due to arsenic in drinking water. *Am J Epidemiol* 1998;**147**:660-9.
168. Chiou HY, Hsu YH, Wei ML, Tseng CH, Chen CJ. Incidence of transitional cell carcinoma and arsenic in drinking water: a follow-up study of 8102 residents in an arseniasis-endemic area in Northeastern Taiwan. *Am J Epidemiol* (in revised).
169. Sekido Y, Fong KM, Minna JD. Progress in understanding the molecular pathogenesis of human lung cancer. *Biochimica et Biophysica Acta* 1998;**1378**:F21-59.
170. Feigelson HS, Ross RK, Yu MC, Coetzee GA, Reichardt JK, Henderson BE. Genetic susceptibility to cancer from exogenous and endogenous exposures. *J Cell Biochem* 1996;**25s**:15-22.
171. Badawi AF, Stern SJ, Lang NP, Kadlubar FF. Cytochrome P-450 and acetyltransferase expression as biomarkers of carcinogen-DNA adduct levels and human cancer. *Prog Clin Biol Res* 1996;**395**:109-40.
172. Lower GM, Nilsson T, Nelson CE et al. N-acetyltransferase phenotype and risk in urinary bladder: approaches in molecular epidemiology. Preliminary results in Sweden and Denmark. *Environ Health Perspect* 1979;**29**:21-79.
173. Beland FA, Beranek DT, Dooley KL et al. Arylamine-DNA adducts *in vivo* and *in vitro*: Their role in bacterial mutagenesis and urinary bladder carcinogenesis. *Environ Health Perspect* 1983;**49**:125-34.
174. Ishizu S, Hashida C, Hanaoka T et al. N-acetyltransferase activity in the urine in Japanese subjects: comparison in health persons and bladder cancer patients. *Jpn J Cancer Res* 1995;**86**:1179-81.
175. Brockmöller J, Cascorbi I, Kerb R et al. Combined analysis of inherited polymorphisms in arylamine N-acetyltransferase 2, glutathione S-transferases M1 and T1, microsomal epoxide hydrolase, and cytochrome P450 enzymes as modulator of bladder cancer risk. *Cancer Res* 1996;**56**:3915-25.
176. Sone M. Determination of N-acetyltransferase phenotype in urothelial cancer patients and healthy controls. *Acta Urologica Japonica* 1986;**32**:1085-92.
177. Horai Y, Fujita K, Ishizaki T. Genetically determines N-acetylation and oxidation capacities in Japanese patients with non-occupational urinary bladder cancer. *Eur J Clin Pharmacol* 1989;**37**:581-7.
178. Lee SW, Jang IJ, Shin SG et al. CYP1A2 activity as a risk factor for bladder cancer. *J Korean Med Sci* 1994;**9**:482-9.
179. Golka K, Prior V, Blaszkewicz M. Occupational history and genetic N-acetyltransferase polymorphism in urothelial cancer patients of Leverkusen, Germany. *Scand J Work Environ Health* 1996;**22**:332-8.
180. Okkels H, Sigsgaard T, Wolf H, Autrup H. Arylamine N-acetyltransferase 1 (NAT1) and 2 (NAT2) polymorphisms in susceptibility to bladder cancer. The influence of smoking. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 1997;**6**:225-31.
181. Taylor JA, Umbach DM, Stephens E et al. The role of N-acetylation polymorphisms in smoking-associated bladder cancer. Evidence of a gene-gene-exposure three-way interaction. *Cancer Res* 1998;**58**:3603-10.
182. Hayes RB, Bi W, Rothman N, Broly F. N-acetylation phenotype and genotype and risk of bladder cancer in benzidine-exposed workers. *Carcinogenesis* 1993;**14**:675-8.
183. Brockmöller J, Cascorbi I, Kerb R, Sachse C, Roots I. Polymorphisms in xenobiotic conjugation and disease predisposition. *Toxicol Lett* 1998;**102-103**:173-83.
184. Risch A, Wallace DM, Bathers S. Slow N-acetylation genotype is a susceptibility factor in occupational and smoking-related bladder cancer. *Hum Mol Genet* 1995;**4**:231-6.

185. Vineis P, Bartsch H, Caporaso N. Genetically based N-acetyltransferase metabolic polymorphism and low-level environmental exposure to carcinogens. *Nature* 1994;**369**:154-6.
186. Gabbani G, Hou SM, Nardini B, Marchioro M. GSTM1 and NAT2 genotypes and urinary mutagens in coke oven workers. *Carcinogenesis* 1996;**17**:1677-81.
187. Rothman N, Bhatnagar VK, Hayes RB. The impact of interindividual variation in NAT2 activity on benzidine urinary metabolites and urothelial DNA adducts in exposed workers. *Proc Natl Acad Sci* 1996;**93**:5084-89.
188. Martone T, Airoidi L, Magagnotti C et al. 4-Aminobiphenyl-DNA adducts and p53 mutations in bladder cancer. *Int J Cancer* 1998;**75**:512-16.
189. Badawi AF, Hirvonen A, Bell DA et al. Role of aromatic amine acetyltransferase, NAT1 and NAT2, in carcinogen-DNA adduct formation in the human urinary bladder. *Cancer Res* 1995;**55**:5230-7.
190. Soma Y, Satoh K, Sato K. Purification and subunit-structural and immunological characterization of five glutathione S-transferase in human liver, and the acidic form as a hepatic tumour marker. *Biochem Biophys Acta* 1986;**869**:247-58.
191. Bell DA, Taylor JA, Paulson DF, Robertson CN, Mohler JL, Lucier GW. Genetic risk and carcinogen exposure: a common inherited defect of the carcinogen metabolism gene glutathione S-transferase M1 (GSTM1) that increases susceptibility to bladder cancer. *J Natl Cancer Inst* 1993;**85**:1159-64.
192. Daly AK, Thomas DJ, Cooper J, Pearson WR, Neal DE, Idle JR. Homozygous deletion of gene for glutathione S-transferase M1 in bladder cancer. *Br Med J* 1993;**307**: 481-2.
193. Lafuente A, Pujol F, Carretero P, Villa JP, Cuchi A. Human glutathione S-transferase mu (GST mu) deficiency as a marker for the susceptibility to bladder and larynx cancer among smokers. *Cancer Lett* 1993;**68**:49-54.
194. Zhong S, Wyllie AH, Barnes D, Wolf CR, Spurr NK. Relationship between the GSTM1 genetic polymorphism and susceptibility to bladder, breast and colon cancer. *Carcinogenesis* 1993;**14**:1821-4.
195. Brockmöller J, Kerb R, Drakoulis N, Saffeldt B, Roots I. Glutathione S-transferase M1 and its variants A and B as host factors of bladder cancer susceptibility: a case-control study. *Cancer Res* 1994; **54**:4103-11.
196. Lin HJ, Han CY, Bernstein DA, Hsiao W, Lin BK, Hardy S. Ethnic distribution of the glutathione transferase Mu 1-1 (GSTM1) null genotype in 1473 individuals and application to bladder cancer susceptibility. *Carcinogenesis* 1994;**15**:1077-81.
197. Katoh T, Inatomi H, Nagaoka A, Sugita A. Cytochrome P4501A1 gene polymorphism and homozygous deletion of the glutathione S-transferase M1 gene in urothelial cancer patients. *Carcinogenesis* 1995;**16**:655-7.
198. Okkels H, Sigsgaard T, Wolf H, Autrup H. Glutathione S-transferase mu as a risk factor in bladder tumours. *Pharmacogenetics* 1996;**6**:251-6.
199. Anwar WA, Abdel-Rathman SZ, El-Zein RA et al. Genetic polymorphism of GSTM1, CYP2E1, and CYP2D6 in Egyptian bladder cancer patients. *Carcinogenesis* 1996; **17**:1923-9.
200. Harries LW, Stubbins MJ, Forman D et al. Identification of genetic polymorphism at the glutathione S-transferase Pi locus and association with susceptibility to bladder, testicular and prostate cancer. *Carcinogenesis* 1997;**18**:641-4.
201. Ali-Osman F, Akande O, Antoun G et al. Molecular cloning, characterization, and ex-

- pression in *Escherichia coli* of full-length cDNAs of three human glutathione S-transferase Pi gene variants. *J Biol Chem* 1997; **272**:10004-12.
202. Wolf CR, Smith CA, Gough AC et al. Relationship between the debrisoquine hydroxylase polymorphisms and cancer susceptibility. *Carcinogenesis* 1992; **13**:1035-8.
203. Branch RA, Chern HD, Adedoyin A et al. The procarcinogen hypothesis for bladder cancer: activities of individual drug metabolizing enzymes as risk factors. *Pharmacogenetics* 1995; **5**:s97.
204. Murray GI, Taylor VE, McKay JA et al. Expression of xenobiotic metabolizing enzymes in tumours of the urinary bladder. *Int J Exp Pathol* 1995; **76**:271-6.
205. Warholm M, Alexandrie AK, Carstensen U. Biomarkers in relation to PAH exposure in aluminium smelter workers. *Toxicol Lett* 1998; **95**:187.
206. 謝芳宜：乙醯轉移酵素之基因多形性及其他危險因子與泌尿上皮癌相關性之病例對照研究。台北：台大公衛所碩士論文，1997。
207. 江漢聲、鍾啓榮、吳建志、陳慧敏、洪清霖：臺灣烏腳病地區膀胱癌致病因子的回溯比較和臺灣區膀胱癌病人的對照分析。中華癌醫會誌 1993；**9**：4-10。
208. Hsieh FI, Pu YS, Chern HD, Hsu LI, Chiou HY, Chen CJ. Genetic polymorphisms of N-acetyltransferase 1 and 2 and risk of cigarette smoking-related bladder cancer. *Br J Cancer* 1999 (In press).
209. Chow NH, Guo YL, Lin JSN et al. Clinicopathological features of bladder cancer associated with chronic exposure to arsenic. *Br J Cancer* 1997; **75**:1708-10.
210. Shibata A, Ohneseit PF, Tsai YC et al. Mutational spectrum in the p53 gene in bladder tumors from the endemic area of black foot disease in Taiwan. *Carcinogenesis* 1994; **15**:1085-7.
211. Fearon ER, Jones PA. Progressing toward a molecular description of colorectal cancer development. *FASEB J* 1992; **6**:2783-90.
212. Fujimoto K, Yamada Y, Okajima E et al. Frequent association of p53 gene mutation in invasive bladder cancer. *Cancer Res* 1992; **52**:1393-8.
213. Sidransky D, Eschenbach AV, Tsai YC et al. Identification of p53 gene mutations in bladder cancers and urine samples. *Science* 1991; **252**:706-9.
214. Spruck CH, Rideout WM, Olumi AF et al. Distinct pattern of p53 mutations in bladder cancer. Relationship to tobacco usage. *Cancer Res* 1993; **53**:1162-6.
215. Habuchi T, Takahashi R, Yamada H et al. Influence of cigarette smoking and schistosomiasis on p53 gene mutation in urothelial cancer. *Cancer Res* 1993; **53**:3795-9.
216. Peterson I, Ohgaki H, Ludeke BI et al. p53 mutation in phenacetin-associated human urothelial carcinomas. *Carcinogenesis* 1993; **14**:2119-22.
217. Chiang PH, Huang MS, Tsai CJ, Tsai EM, Huang CH, Chiang CP. Transitional cell carcinoma of the renal pelvis and ureter in Taiwan. *Cancer* 1993; **71**:3988-92.