

鼻咽癌多重危險因子之世代追蹤研究

林宇旋¹ 陳建仁²

本研究以台灣地區六個鄉鎮之9775名男性為對象，採世代追蹤研究法探討鼻咽癌與多重危險因子相關。研究對象於收案時，均利用結構式問卷收集其人口學基本特徵與各項危險因子暴露資料，並採集血液檢體進行EB病毒抗體測定。在平均8.1年追蹤期間，共發現13名鼻咽癌新病例，以Cox氏比例危害模式與多變項對數迴歸分析結果如下：EB病毒VCA/IgA抗體效價大於1:10或DNase抗體高於2.0單位者，罹患鼻咽癌之相對危險性顯著偏高。無論被診斷出鼻咽癌的時間是在追蹤兩年內或兩年後，抗體效價高者，皆具有顯著偏高之鼻咽癌危險性。在調整年齡與病毒抗體效價後，攝取豆類發酵食物、鼻竇炎病史和鼻咽癌家族史，皆與鼻咽癌的發生有關。EB病毒DNase抗體效價偏高與抽菸、攝取豆類發酵食物間則有顯著交互作用。(中華衛誌 1997; 16(6): 466-477)

關鍵詞：鼻咽癌，世代追蹤研究，危險因子。

前言

鼻咽癌之發生率在世界地理和種族的分布上有極大的差異[1,2]，以往之研究結果顯示，其病因大致可歸類為環境暴露、病毒感染以及遺傳感受性等因素[1,3]。近三十年來，從流行病學、基礎醫學與臨床醫學等不同領域，多項與鼻咽癌發生有關之可能危險因子陸續被提出[1,4]，研究方向也逐漸朝向多重危險因子致病模式之探討，然而其詳細致病機轉以及因果關係的時序性，仍有待進一步的研究確立。

過去針對鼻咽癌病因所進行之分析流行病學研究，係以病例對照研究為主[1]，本研

究則採用世代追蹤研究法，探討鼻咽癌之發生與EB病毒感染、生活飲食習慣、個人和家族疾病既往史的關係，以提供鼻咽癌預防或早期診斷、篩檢之參考。

材料和方法

一、研究地區與研究世代的選取

本研究世代建立於民國七十三年至七十五年間，研究地區的選取，是依據1968～1976年台灣地區鄉鎮別癌症死亡率[5]，選擇其中六個鼻咽癌年齡標準化死亡率較高的鄉鎮為研究地區，包括宜蘭縣的員山鄉、屏東縣的竹田、車城鄉，以及新竹縣的新埔鎮、關西鎮和橫山鄉。在居民的組成上，新埔、關西、橫山和竹田為客家人聚集的鄉鎮，員山和車城則為福建人聚集的鄉鎮。

研究對象為居住在上述研究地區的男性自願者，符合年齡在三十歲以上、願意配合各項檢查、問卷訪視與逐年追蹤等條件，並於訪視人員的見證下，徵得其口頭上同意，研究對象總數共計9775名。

¹ 台灣省家庭計畫研究所

² 台大公共衛生學院流行病學研究所

聯絡人：陳建仁

聯絡地址：台北市仁愛路一段一號1547室

聯絡電話：(02)397-0800轉8359

傳真：(02)351-1955

投稿日期：85年4月9日

接受日期：86年9月12日



二、暴露資料的收集

所有的研究對象在收案時，均由當地衛生所受過專業訓練的公共衛生護士，利用經預試評估過的結構式問卷進行個人訪視，收集項目包括研究對象的社會人口學基本資料(包括：年齡、教育程度、氏族)、抽煙習慣、飲酒習慣、特定食物項目(如：醃製類食物、豆類發酵類食物、黃綠色蔬菜等)之食用頻率、素食習慣、喝茶習慣，以及個人鼻竇炎病史和家族疾病史。

每名研究對象另利用拋棄式針頭與真空採血管，抽取10ml靜脈血，在採取當天即完成血清分離，儲存於-30℃中直到進行分析。分析的項目為EB病毒VCA/IgA抗體和EB病毒DNase抗體。

三、研究世代的追蹤方式

為充分掌握本研究世代歷年鼻咽癌發生與研究對象存活情形，所採用的追蹤方式包括家戶訪視、電話追蹤、死亡診斷書查閱以及電腦檔案資料檢索等。

研究世代自建立後至民國81年間，每年皆由訪視人員進行電話或家戶訪視，以瞭解研究對象之健康情形或死亡原因，歷年之訪視完成率約在85%以上，未完成訪視的主要理由為世代成員自研究地區遷出，然而這些因遷出而失去追蹤者，其存活狀況或癌症發生情形，仍可由全國死亡檔或癌症發生登記檔的檢索獲得。對於追蹤訪視所獲得的死亡資料，亦透過戶政事務所取得其死亡診斷書，以進一步確認死亡原因和死亡日期。除此之外，為重複判定研究世代癌症發生與死因資料的正確性，並提高世代追蹤之完整性，另利用研究對象身分證字號，與全國死亡檔和癌症發生登記檔進行資料連鎖，而本項分析所使用之資料，係已完成民國82年以前癌症登記檔和全國死亡檔之資料比對。

四、追蹤時間的計算

有關鼻咽癌之界定，是以國際疾病、傷害及死因分類第九版，分類號碼147為依據。每名研究對象從收案日起，至死亡或被診斷

出鼻咽癌的日期為追蹤時間，凡是在追蹤期間內未發生鼻咽癌，也未因其他原因死亡的研究對象，則一律以民國82年12月31日為追蹤之終點。由於少數發生鼻咽癌的個案缺乏完整的診斷日期資料，追蹤終點是以死亡診斷書和全國死亡檔中，死於鼻咽癌的日期代替。

五、統計分析方法

為瞭解研究世代與同年代台灣地區鼻咽癌死亡率之差異，本研究採用間接標準化的方法，計算各年齡層期望死亡數，以及研究世代與全台灣地區之標準化死亡比。在相對危險性的估計方面，首先，將各危險因子依暴露程度分為2至4組，比較各危險因子分組於追蹤期間內之鼻咽癌發生率；其次，利用Cox氏比例危害模式(Cox's proportional hazard model)與多變項對數迴歸模式(multiple logistic regression model)進行分析，估計調整其他危險因子作用後之相對危險性、95%信賴區間，與各危險因子間之交互作用。

研究結果

一、研究世代追蹤情形

原收案之9775名自願者，扣除經確認在收案之前曾被診斷出鼻咽癌的7名參加者，共有9768名無鼻咽癌既往史的健康男性進入研究世代，至民國82年年底，每人平均追蹤時間為8.1年。藉由個案訪視與資料檢索等追蹤方法，共發現13名鼻咽癌新發生病例，其中9例於追蹤期間內死亡。以台灣地區同時期鼻咽癌平均死亡率為基準，按研究世代之年齡分布，期望死亡數亦為9.0人，標準化死亡比(SMR)為1.0(95%信賴區間0.3~1.9)，故研究世代與臺灣地區鼻咽癌之死亡率並無顯著差異。

二、研究世代人口學基本特徵

在氏族的分布上以客家人居多，佔世代總人數之三分之二；教育程度以國小為主，佔55.4%，其次為國中以上，佔31.6%，未受

正式教育者佔10.9%，其餘2%左右教育程度不詳；在年齡組成上，除2名研究對象年齡未知外，19.5%的研究對象年齡在40歲以下，40～49歲和50～59歲分別佔24.4%和28.0%，其他28.1%年齡在60或60歲以上；各鄉鎮所佔比率大約在16%上下。

三、單變項分析

表一 各項危險因子與鼻咽癌之單變項分析

變項別	研究對象 人數	追蹤 人年數	鼻咽癌		相對 危險性	95%信賴區間
			發生數	年發生率#		
年齡：						
<50	4,283	36,223.2	2	5.5	1.00	
50～59	2,734	22,486.7	5	22.2	4.00	(0.8～20.6)*
≥60	2,749	20,485.6	6	29.3	5.09	(1.0～25.2)**
未知	2	16.6	0	0.0	-	
EB病毒VCA/IgA抗體效價						
陰性	9,598	77,931.8	5	6.4	1.0	
1:10	87	660.6	2	302.7	46.9	(9.1～241.9)***
1:40	20	128.5	2	1556.0	232.0	(44.8～1200.1)***
≥1:160	6	16.2	4	24616.7	2789.2	(723.7～10749.9)***
未知	57	475.0	0	0.0	-	
EB病毒DNase抗體效價(中和單位)						
<2	8,547	69,566.5	3	4.3	1.0	
2～3.99	826	6,614.8	1	15.1	3.9	(0.4～33.6)
4～5.99	217	1,678.0	3	178.8	40.6	(8.2～201.0)***
≥6	122	887.6	6	676.0	152.0	(38.0～608.1)***
未知	56	465.2	0	0.0	-	
累積抽菸量(包×年數)						
0	3,373	27,636.4	3	10.9	1.0	
1～25	3,466	28,473.7	2	7.0	0.6	(0.1～3.9)
>25	2,574	20,279.2	7	34.5	3.1	(0.8～12.0)*
未知	355	2,822.8	1	35.4	-	
豆類發酵食物(餐／週)						
<2	7,114	57,249.5	6	10.5	1.0	
2～5	2,002	16,479.5	5	30.3	2.9	(0.9～9.6)*
≥6	411	3,451.8	2	57.9	5.7	(1.1～28.2)**
鼻咽癌家族史：						
無	9,613	77,980.5	12	15.4	1.0	
有	68	561.7	1	178.0	11.6	(1.5～89.1)**
未知	87	670.0	0	0.0	-	
鼻竇炎病史：						
無	9,266	75,003.4	11	14.7	1.0	
有	424	3,555.6	2	56.2	3.9	(0.9～17.7)*
未知	78	653.2	0	0.0	-	

#每十萬人年

* 0.05<p<0.1

**0.001<p<0.05

***p<0.001

表一為危險因子之單變項分析結果。在基本人口學特徵方面，鼻咽癌發生率隨年齡增加而增加，60歲以上受訪者發生率顯著高於50歲以下者，其相對危險性為5.1(95%信賴區間：1.0～25.2)；不同氏族間以客家人鼻咽癌發生率較高，但未達統計顯著意義；而教育程度與鼻咽癌的發生並無明顯的相關。

在生活習慣方面，抽菸者之危險性較高，每日平均抽菸量較高、抽菸年數較長、或累積抽菸量在25包*年以上者，相對危險性也較高，但差異並不顯著。喝酒與否，以及每日平均酒量的多寡，亦與鼻咽癌的發生無顯著相關。

從飲食習慣之單變項分析結果顯示，隨著豆類發酵食物攝取頻率的增加，發生鼻咽癌之相對危險性也隨之增加，每週攝取5餐以上者，具有顯著偏高之危險性；其他飲食項目，如醃製類食物、肝臟類食物以及黃綠色蔬菜之相對危險性，均未達統計上顯著水準。

至於個人鼻竇炎病史和鼻咽癌家族史，有鼻咽癌家族史之相對危險性為11.6(95%信賴區間：1.5~89.1)，顯著高於無鼻咽癌家族史者；曾經得過鼻竇炎者也具有較高之危險性。

由EB病毒抗體與鼻咽癌關係之單變項分析結果，鼻咽癌發生率隨EB病毒VCA/IgA抗體效價上升而遞增，相對於抗體效價低於1:10者，抗體效價為1:10、1:40與高於1:160之相對危險性分別為46.9(95%信賴區間：9.1~241.9)、232.0(95%信賴區間：44.8~1200.1)與2789.2(95%信賴區間：723.7~10749.8)；另外，EB病毒DNase抗體中和單位越大，鼻咽癌的發生率也越高，相對於抗體中和單位小於2者，中和單位在2~3.9、4~5.9、以及6以上之相對危險性分別為3.9(95%信賴區間：0.4~33.6)、40.6(95%信賴區間：8.2~201.0)和152.0(95%信賴區間：38.0~608.1)。兩種抗體效價與鼻咽癌發生危險性之線性趨勢檢定結果，均達到統計上顯著水準。

四、多變項分析

表二為EB病毒VCA/IgA抗體或DNase抗體，與其他各項危險因子之多變項分析結果。由於兩抗體彼此之間相關性極高，故分別進行分析，而模式中所選用之變項組合，係基於各危險因子相對危險性統計上顯著意義、模式適合度以及兩模式在比較上之考慮。

由模式(一)所呈現的危險因子與鼻咽癌發生之相對危險性，EB病毒VCA/IgA抗體效價在1:10及1:40以上之危險性顯著高於抗體效價低於1:10，相對危險性分別為40.6(95%信賴區間：7.5~220.1)和726.7(95%信賴區間：177.9~2967.7)；豆類發酵食物攝取頻率每週在2-5餐及5餐以上之危險性，顯著高於每週攝取頻率低於2餐者，相對危險性分別為3.4(95%信賴區間：1.0~11.5)和12.7(95%信賴區間：2.2~72.3)；曾患過鼻竇炎危險性亦顯著偏高，相對危險性為7.0(95%信賴區間：1.2~40.5)，而EB病毒抗體效價高低、豆類發酵食物攝取頻率高低相對危險性之線性趨勢，具統計上顯著意義。在調整年齡、EB病毒抗體效價、豆類發酵食物攝取以及個人鼻竇炎疾病史等危險因素後，有鼻咽癌家族史者之相對危險性亦較高，但未達統計上顯著意義。

模式(二)的分析結果為EB病毒DNase抗體與其他危險因子之相對危險性，曾患過鼻竇炎、或有鼻咽癌家族史發病之可能性較高，但未達到統計上顯著意義。在豆類發酵食物攝食方面，危險性隨著攝取頻率越高而顯著增加(線性趨勢檢定 $P<0.05$)，每週攝取2-5餐及5餐以上之危險性分別為每週攝取兩餐以下之2.9倍(95%信賴區間：0.9~9.6)和7.2倍(95%信賴區間：1.4~37.5)。相對危險性也隨著EB病毒DNase抗體中和活性越大而顯著上升(線性趨勢檢定 $P<0.001$)，中和單位在4~5.9以及6以上，發生鼻咽癌之可能性顯著高於中和單位在2以下，相對危險性分別為34.1(95%信賴區間：6.8~171.0)和113.6(95%信賴區間：27.7~465.9)，中和單位在2~3.9之相對危險性為3.4(95%信賴區間：0.4~32.9)，不具統計上顯著意義。

五、分層分析

將研究對象依年齡分層之分析，在調整鼻竇炎既往史與豆類發酵食物攝取的作用後，年齡低於60歲的研究對象，其EB病毒VCA/IgA抗體大於1:40之相對危險性較高；DNase中和活性大於4單位之相對危險性，也以年齡低於60歲之研究對象較高。

表二 EB病毒抗體及其他危險因子對鼻咽癌相對危險性之多變項分析

變項	模式(一) RR 95%CI	模式(二) RR 95%CI
年齡		
<50	1.0	1.0
≥50	2.2(0.4~11.2)	3.5(0.7~16.8)
鼻咽癌家族史		
無	1.0	1.0
有	11.1(0.9~132.9)*	7.4(0.9~61.6)*
鼻竇炎病史		
無	1.0	1.0
有	7.0(1.2~40.5)**	3.6(0.7~17.4)
發酵食物(餐/週)	#	
<2	1.0	1.0
2~5	3.4(1.0~11.5)**	2.9(0.9~9.6)*
>5	12.7(2.2~72.3)**	7.2(1.4~37.5)***
EB病毒VCA/IgA抗體	#	
<1:10	1.0	
1:10	40.6(7.5~220.1)***	
≥1:40	726.7(177.9~2967.7)***	
EB 病毒DNase抗體		#
<2		1.0
2~3.9		3.4(0.4~32.9)
4~5.9		34.1(6.8~171.0)***
≥6		113.6(27.7~465.9)***

*0.05<p<0.1 ** 0.001<p<0.05 *** p<0.001 # 線性趨勢檢定 p<0.05

表三為將研究世代鼻咽癌新發個案依診斷時間分層，並納入收案之前已被診斷為鼻咽癌的7名參加者做比較，利用多變項對數迴歸模式，估計EB病毒抗體相對危險性之分析結果。在調整年齡和發酵食物的作用後，不論診斷時間為何，EB病毒抗體效價高均具有顯著偏高之危險性，而相對危險性以追蹤兩年內發病的研究對象最高，其次為篩檢前以發病者，追蹤兩年後才發病的研究對象，其相對危險性雖不及前兩組高，但統計檢定結果已達顯著水準。

六、危險因子交互作用

表四為調整年齡的作用之後，EB病毒抗體與累積抽菸量、豆類發酵食物攝取情形之交互作用分析結果。若以相乘模式(multiplicative model)衡量各危險因子間的交互

作用，則EB病毒DNase抗體，分別和累積抽菸量及豆類發酵食物攝取頻率具有協同作用存在。而EB病毒VCA/IgA抗體與累積抽菸量或豆類發酵食物攝取頻率之間，或兩種EB病毒抗體之間則無明顯交互作用。

討 論

本研究係一針對9768名研究對象進行完整追蹤之世代研究，相對於以往有關鼻咽癌之病例對照研究，其最大優點在於可避免回憶偏差及和疾病造成之錯誤分組。由於所有危險因子暴露情形，均為研究對象發生鼻咽癌前所收集，可以減少病例組和對照組對於危險因子暴露回憶情形不一、或病例組可能在鼻咽癌發生後才改變其暴露習慣所造成的偏差，亦可避免病例組之EB病毒抗體效價於鼻咽癌發生後升高，而影響相對危險性之估

計。不論EB病毒抗體陰性或陽性之研究對象，皆以相同的方式進行追蹤，因此可比較兩者在追蹤期間內鼻咽癌發生率之差異，有別於以往在中國大陸高發生率地區，僅針對陽性個案進行追蹤，無法估計相對危險性之限制[6,7,8]。

文獻上探討鼻咽癌危險因子之世代追蹤研究，除了在高發生率地區對陽性個案進行的追蹤研究之外[6,7,8]，還有一篇以美國退伍軍人為對象之回溯性世代研究[9]，然而其研究對象限於特定團體，且僅以死亡病例之抽菸量差異進行單變項分析，因此無法控制干擾因子，危險因子與預後因子(prognostic factor)容易混淆，外在效度亦不足。由於本研究係針對高危險地區之健康自願者進行追蹤，所有鼻咽癌盛行病例均已事先去除，並利用多變項模式或分層分析控制其他危險因

子作用，可避免上述研究之缺點。

在研究結果方面，由基本人口學特徵之單變項分析結果，客家人或年齡較高在追蹤期間內之鼻咽癌發生率較高，此與過去在描述流行病學的觀察結論類似[11,12]。

過去對於抽菸與鼻咽癌關係的結論相當分歧，本研究雖然在單變項分析發現相對危險性隨抽菸年數或平均抽菸量增加而增加，但在調整其他危險因子作用之後，抽菸與鼻咽癌的發生並無顯著相關存在，是否由於抽菸在本研究世代並非主要危險因子、或是抽菸須與其他危險因子共同作用，有賴更多的研究證實；喝酒與鼻咽癌無顯著相關，則和以往大多數病例對照研究結果相同[3,13,14]。

文獻上有關飲食習慣之研究結果認為，食用經發酵、醃製等處理保存的食物，會增加罹患鼻咽癌的危險性[15-18]，而新鮮蔬果

表三 依診斷時間分層之相對危險性比較

被診斷為鼻咽癌時間	相對危險性	95%信賴區間
篩檢前：		
EB病毒VCA/IgA抗體效價		
< 1:10	1.0	
1:10	34.3	(3.4~342.1)**
≥ 1:40	282.9	(41.6~1925.5)***
EB病毒Dnase抗體中和單位		
< 4		1.0
≥ 4	133.9	(15.3~1172.0)***
追蹤兩年內：		
EB病毒VCA/IgA抗體效價		
< 1:10	1.0	
1:10	61.8	(5.4~712.4)***
≥ 1:40	1083.6	(165.0~7115.2)***
EB病毒Dnase抗體中和單位		
< 4	1.0	
≥ 4	177.1	(20.9~1498.2)***
追蹤兩年後：		
EB病毒VCA/IgA抗體效價		
< 1:10	1.0	
1:10	32.3	(3.2~326.1)**
≥ 1:40	166.3	(15.0~1840.4)***
EB病毒Dnase抗體中和單位		
< 4	1.0	
≥ 4	39.2	(6.4~242.3)

** 0.001<p<0.05 *** p<0.001

表四 危險因子之交互作用

變數一	變數二	相對危險性 ^b	95%信賴區間
累積抽煙量(包*年數)	EB病毒VCA/IgA抗體		
≤25	<1:10	1.0	
>25	<1:10	9.7	(1.0~90.5)**
≤25	≥1:10	488.6	(54.0~4417.3)***
>25	≥1:10	399.0	(38.2~4169.9)***
累積抽煙量(包*年數)	EB病毒DNase抗體		
≤25	<2	1.0	#
>25	<2	2.3	(0.1~37.4)
≤25	≥2	33.0	(3.7~295.8)**
>25	≥2	79.8	(9.1~696.0)***
豆類發酵食物(餐/週)	EB病毒VCA/IgA抗體		
<2	<1:10	1.0	#
≥2	<1:10	4.4	(0.7~26.6)
<2	≥1:10	172.4	(31.1~954.8)***
≥2	≥1:10	510.2	(91.7~2838.4)***
豆類發酵食物(餐/週)	EB病毒Dnase抗體		
<2	<2	1.0	#
≥2	<2	1.5	(0.1~16.3)
<2	≥2	13.6	(2.5~74.2)**
≥2	≥2	65.7	(13.3~326.1)***
EB病毒Dnase抗體	EB病毒VCA/IgA抗體		
<2	<1:10	1.0	#
≥2	<1:10	29.9	(3.3~268.2)**
<2	≥1:10	259.0	(23.2~2893.2)***
≥2	≥1:10	1073.7	(127.2~9062.7)***

a: 十萬分之一

*** p<0.001

線性趨勢檢定 p<0.05

b: 調整年齡作用

** 0.001<p<0.05

類的攝食具有保護作用[16,17],由以上之分析結果除了豆類發酵食物之外,並未發現其他食物項目與鼻咽癌的發生有顯著相關,個案數太少為可能原因之一,研究世代成員在飲食情況過於類似,亦可能為相對危險性不顯著之原因。以往對於鼻咽癌相關飲食項目致癌性的分析,鹹魚是其中常被提出探討的主題[3,15-17],但相對危險性在不同食用年齡的差距,以及不同地區研究結果的異同,尚待對所含的致癌物質及其作用方式做完整的探討,對於豆類發酵食物,同樣有待進一步研究。

無論在單變項或多變項分析,有鼻咽癌家族史發生鼻咽癌之相對危險性較高,此與以往研究結果一致[3,13,19],家族聚集情形在

本研究鼻咽癌新發病例所佔比率約為7.7%,目前對鼻咽癌家族聚集原因的解釋傾向於遺傳因素與環境因素共同作用結果,但這方面的猜測仍有賴遺傳流行病學方法的進一步證實,例如以鼻咽癌多發家族(multiplex family)成員為研究對象,利用統計方法調整發病年齡和各主要環境暴露的影響後,估計遺傳因子作用程度,或逐一比較家族成員中之發病者和非發病者,在目前已能分辨基因位置上是否有差異,以進一步探討遺傳因素在致病過程中所扮演之角色。

由EB病毒抗體與抽菸和豆類發酵食物之交互作用分析,顯示EB病毒DNase抗體與抽菸或豆類發酵食物間有明顯的交互作用存在,然而EB病毒VCA/IgA抗體與其他危險因

子間則無相同情形，這項差異可能來自於兩種不同抗體所代表的疾病意義不同，但目前這方面的瞭解仍相當有限，另外，從EB病毒VCA/IgA抗體陰性的研究對象中，抽菸者具有顯著偏高危險性之分析結果，可能反映出抽菸在EB病毒VCA/IgA抗體陰性人口之重要程度，但同樣需要其他相關研究驗證。雖然EB病毒感染在一般人口相當常見，但特定抗體會持續維持在高效價者並發生鼻咽癌者畢竟只佔少數，過去對EB病毒與其他危險因子交互作用之研究結果，Lin在1979年發表的研究結果，曾提出EB病毒和抽菸以及藥物使用，對於鼻咽癌的發生具有協同作用[20]，Hildesheim在1992年發表的研究亦指出EB病毒和草藥使用具有交互作用存在[21]，從遺傳因素方面的研究則顯示HLA基因的不同，可能導致對EB病毒感染免疫反應的差異[22]，因此鼻咽癌的發生是否需再配合其他化學致癌物的作用或遺傳上的易感性，有待對各危險因子在致病過程中相對作用時間先後，以及重要性之深入研究。

在某些地區，鼻咽癌之年齡別發生率呈雙峰曲線[23,24]，除了50~60歲以上的發生率最高之外，還有一個較次要的高峰出現在15~19歲之間，因而有不同年齡鼻咽癌之病因不同的推測。其他相關研究證據包括隨EB病毒初次感染年齡不同，在不同地區所造成的相關疾病種類不同[25]，以及過去研究曾發現的年齡與抽菸之間的顯著交互作用[13]。由本研究依年齡之分層分析結果，在調整其他危險因子作用後，不論EB病毒VCA/IgA抗體或DNase抗體，相對危險性均以60歲以下年齡組較高，顯示EB病毒抗體高低與年齡較低鼻咽癌病患之相關性較強，在高年齡組，相對危險性雖較低年齡組低，但統計檢定結果仍達統計顯著意義。

EB病毒抗體陽性發生鼻咽癌之危險性顯著偏高，而且隨著抗體效價的升高而呈現明顯的劑量效應關係，然而這項分析結果與過去病例對照研究最大的不同，在於所有鼻咽癌病人的抗體效價，皆為其在臨床上被診斷為鼻咽癌前的測定結果，即使無法完全避免鼻咽癌早期發展對病毒效價的影響，仍可做

為高危險群界定或早期篩檢之參考。由於以往病例對照研究結果最大的問題，即在於無法判定EB病毒抗體效價高低是否來自於疾病本身的影響，然而由本研究依不同診斷時間分層結果，追蹤兩年被診斷為鼻咽癌者，EB病毒抗體效價高之相對危險性固然較高，但即使在追蹤兩年後被診斷出，EB病毒抗體效價較高同樣具有顯著偏高之危險性。

另外，對於鼻咽癌的早期診斷方面，EB病毒VCA/IgA和DNase抗體效價高者，在追蹤期間具有顯著偏高之鼻咽癌發生率，而13名鼻咽癌新發病例中，只有1名新發病例之兩種抗體檢驗結果皆為陰性，基於這項研究結果，推斷EB病毒VCA/IgA和DNase抗體的測定，應可做為鼻咽癌早期篩檢的有利工具。由於鼻咽癌的發生率在一般族群並不高，若進一步考慮成本效益以及執行上的難易度，建議採用平行檢定的方式進行篩檢，並針對篩檢陽性者作長期追蹤。

另一方面，本研究之研究結果顯示，EB病毒抗體效價越高，在追蹤期間內發生鼻咽癌的可能性顯著偏高，其中又以年齡低於60歲者相對危險性較高；在調整EB病毒抗體的影響之後，豆類發酵食物攝取頻率較高會增加罹患鼻咽癌之危險性，而具有鼻咽癌家族史、或個人鼻竇炎疾病史，發生鼻咽癌的可能性也較高。由於抽菸、豆類發酵食物攝取和EB病毒DNase抗體具有協同作用，因此從疾病預防的角度，DNase陽性者應避免抽菸或食用豆類發酵食物，以免增加罹患鼻咽癌之危險性。

本研究之分析結果，雖已提供EB病毒感染在鼻咽癌致病過程時序上的進一步證據，但由於所測量之兩種抗體為EB病毒處於活化狀態下所產生，只有一次測量結果似乎難以考慮其變動情形，然而從以往其他研究結果，Chen等人發現鼻咽癌高發地區不僅一般人口之DNase抗體陽性率高於低發地區，兩地區一般人口EB病毒DNase抗體陽性率的比值也近似於兩地鼻咽癌發生率之比值[10]；另外由中國大陸對VCA/IgA抗體陽性個案之追蹤結果，亦顯示這兩項指標具有相當之參考價值[6-8]。

鼻咽癌病例數太少為本研究最大限制，雖然鼻咽癌為台灣地區常見癌症之一，就其發生率來說仍屬稀有疾病，因此，即使在研究設計上選定高發生率地區之成年男性為研究世代，在經過將近十年的追蹤後，亦只能觀察到13名新發病例。目前套裝軟體所採用的信賴區間估計方法，係所謂的大樣本信賴區間(asymptotic confidence interval)，必須在符合大樣本理論的前題之下，才能對信賴區間做較正確的估計，本研究因為病例數太少，可能造成95%信賴區間估計不準確，但其相對危險性之估計仍有相當之參考價值；由於病例數有限，可同時進行多變項分析的危險因子數目也有限，但是從另一個角度，由於EB病毒抗體陽性發生鼻咽癌之相對危險性相當高，相對而言只需較少的病例數即可達到一定的統計檢定力(power)，因此可以推論EB病毒VCA/IgA抗體效價大於1:10或DNase抗體高於2.0單位者，罹患鼻咽癌之危險性較高。

追蹤方式的完整性為本研究一項須考慮的因素，雖然追蹤的不完整可能造成疾病結果判斷敏感度的不足，但因台灣地區對鼻咽癌的診斷具有一定水準，對疾病判斷之精確度相當高，因此相對危險性應不致被過分低估。除此之外，由於鼻咽癌早期症狀不明顯，各新發病例在診斷時的疾病嚴重度不同，可能造成追蹤時間分層的錯誤分組，但這種情況的發生應為隨機的，因此應不致造成相對危險性比較的偏差。

本研究雖已提供EB病毒與鼻咽癌發生在時序上的進一步證據，但目前對於EB病毒在致病過程中所扮演的角色並不清楚，尋求EB病毒與鼻咽癌因果相關之證據或否認，為將來可努力的方向之一。所採用的兩種EB病毒感染標記為VCA/IgA和DNase抗體，事實上，EB病毒感染後在人體中可檢測出的病毒抗原、抗體種類很多，其他各種感染標記和鼻咽癌的關係如何，可作為未來研究探討的主題之一。由於EB病毒抗體效價高只佔EB病毒感染患者的一小部分，往後可利用同一研究對象重複測量的方式，瞭解EB病毒抗體在不同感染者陽性、陰性變化情形，及其影響因

素，並探討抗體效價變化，和鼻咽癌的發生之相關。而在預後的評估上，目前已知鼻咽癌病人的VCA/IgA抗體效價不下降或是升高，代表預後不好或是再發[26]，但是目前對於造成抗體升降的詳細機制並不十分清楚，這也是未來藉以瞭解EB病毒抗體變動的研究重點。另一方面，造成抗體效價在不同感染者間高低的不同，是否和病毒株的變異有關，目前並未有完整的研究，藉著PCR技術的進步，日後的研究可測量鼻咽癌病例和對照組之間，EB病毒的變異情形、以及病毒株的變異與鼻咽癌之關係。

目前對飲食習慣和其他環境暴露的測量方式，是以傳統問卷詢問暴露經驗為主，不論是病例對照或世代追蹤的研究設計，均難免受個人主觀判斷及記憶之影響，而暴露程度即使相同，也無法考慮個體間代謝能力或感受性之差異，因此未來可利用分子流行病學方法，對體內致癌物濃度，或生物有效劑量作分析，例如直接測定經代謝活化的致癌性中間產物與DNA鍵結情形；或直接針對化學致癌物代謝相關基因進行分析，例如比較細胞色素p450、或GST等已知與化學致癌物代謝活化有關基因，其基因型鼻咽癌病例組和健康對照組之間的分布是否有差異。另外再配合其他環境測定或分子生物學方法，對不同暴露項目相關之致癌物質作更特定之分析，並利用試管內實驗或動物實驗建立其作用機轉。

其他癌症對於多步驟的致病模式已有越來越深入的研究，但有關鼻咽癌這方面的研究卻相當有限，除了利用流行病學方法繼續針對各重要危險因子間交互作用作進一步探討之外，對危險因交互作用的合理解釋，同樣是可以努力的方向。

參考文獻

1. Hildesheim A and Levine PH. Etiology of nasopharyngeal carcinoma: a review. *Epidemiol Rev* 1993; **15**:466-485.
2. Waterhouse J, Muir C, Correa P and Powell J. Cancer incidence in five continents, Vol

- III. Lyon, France: International Agency for Cancer Research on Cancer, 1976. (IARC scientific publication no. 15)
3. Chen CJ, Wang YF, Shieh T, Chen JY and Liu MY. Multifactorial etiologt of nasopharyngeal carcionma: Epstein-Barr virus, familial tendency and environmental cofactors. *Head and Neck Oncology Research* 1987; 469-476.
4. Tam JS, Murray HGS. Nasopharyngeal Carcinoma and Epstein-Barr virus—associated serologic markers. *Ear, Nose, Throat J* 1990; **69**:261-267.
5. Chen KP, Wu HY, Yeh CC and Cheng YJ. Color atlas of cancer mortality by administrative and other classified districts in Taiwan area: 1968-1976. National Science Council, Republic of China, 1979.
6. Zeng Y, Zhong JM, Li LY, Wang PZ et al. Follow-up studies on Epstein-Barr virus IgA/VCA antibody-positive persons in Zangwu County, China. *Intervirolgy* 1983; **20**:190-194.
7. Zeng Y, Zhang LG, Wu YC et al. Prospective studies on nasopharyngeal carcinoma in Epstein-Barr virus IgA/VCA antibody-positive persons in Wuzhou City, China. *Int J Cancer* 1985; **36**:545-547.
8. Zong YS, Jonathan STS, Qu XT et al. Immunoglobulin A against viral capsid antigen of Epstein-Barr virus and indirect mirror examination of the nasopharynx in the detection of asymptomatic nasopharyngeal carcinoma. *Cancer* 1992; **69**:3-7.
9. Chow WH, McLaughlin JK, Hrubec Z, Nam JM and Blot WJ. Tobacco use and nasopharyngeal carcinoma in a cohort of US veterans. *Int J Cancer* 1993; **55**:538-540.
10. Chen JY, Chen CJ, Liu MY et al. Antibodies to Epstein-Barr virus-specific DNase in patients with nasopharyngeal carcinoma and control groups. *J Med Virol* 1987; **23**:11-21.
11. Wang YF, Tsai SF, Hsu KH et al. Epidemiologic characteristics of malignant neoplasms in Taiwan: V. Nasopharyngeal carcinoma. *J Natl Public Health Asso (ROC)* 1989; **9**:46-57.
12. Chen CJ, Chen JY, Hsu MM, SHIEH T, Tu SM and Yang CS. Epidemiological characteristics and early detection of nasopharyngeal carcinoma in Taiwan. *Head and Neck Oncology Research* 1987; 505-513.
13. Chen CJ, Liang KY, Chang YS et al. Multiple risk factors of nasopharyngeal carcinoma: Epstein-Barr virus, malarial infection, cigarette smoking and familial tendency. *Anticancer Res* 1990; **10**:547-554.
14. Lin TM, Chen KP, Hsu MM et al. Restrospective study on nasopharyngeal carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 1973; **51**:1403-1408.
15. Yu MC, Ho JHC, Lai SH, and Henderson BE. Cantonese-style salted fish as a cause of nasopharyngeal carcinoma: report of a case-control study in Hong Kong. *Cancer Res* 1986; **46**:956-961.
16. Yu MC, Huang TB and Henderson BE. Diet and nasopharyngeal carcinoma: a case-control study in Guangzhou, China. *Int J Cancer* 1989; **43**:1077-1082.
17. Zheng YM, Tuppinn P, Hubert A et al. Environmental and dietary risk factors for nasopharyngeal : a case-control study in Zangwu County, Guangxi, China. *Br J Cancer* 1994; **69**:508-514.
18. Yu MC, Mo CC, Chong WX, et al. Preserved foods and nasopharyngeal carcinoma: a case-control study in Guangxi, China. *Int J Cancer* 1988; **48**:1954-1959.



19. Yu MC, Garabrant DH, Huang TB, and Henderson BE. Occupational and non-dietary risk factors for nasopharyngeal in Guangzhou, China. *Int J Cancer* 1990; **45**: 1033-1039.
20. Chen CJ, You SL, Pan WH, Chang AS, Wang WC, Sun CA, et al: Seroepidemiology of Epstein-Barr virus and Cytomegalovirus infection among preschool and school children in Taiwan. *Chinese J Microbiol Immunol* **24**:150-158, 1991.
21. Lin TM, Yang CS, Tu SM, Chen CJ, Kuo KC, and Hirayama T. Interaction of factors associated with cancer of the nasopharynx. *Cancer* 1979; **44**:1419-1423.
22. Hildesheim A, West S, DeVeyra E et al. Herbal medicine use, Epstein-Barr virus, and risk of nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Res* 1992; **52**:3048-3051.
23. Burt RD, Vaughan TL, Nisperos B, Swanson M, and Berwick M. A protective association between the HLA-A2 antigen and nasopharyngeal carcinoma in US Caucasians. *Int J Cancer* 1994; **56**:465-467.
24. Malik M, Banatrala J, Hutt MSR, Abu-Sin AY. EBV antibodies in Sudanese patients with nasopharyngeal carcinoma: a preliminary report. *J Natl Cancer Inst* 1979; **62**: 221-224.
25. Balakrishnan V. An additional younger-age peak for cancer of nasopharynx. *Int J Cancer* 1975; **15**:651-657.
26. Hsu MM, Chen JY, Chen CJ. A prospective study of antibodies to Epstein-Barr virus DNase and viral capsid antigen for prognostication of patients with nasopharyngeal carcinoma. *J Formosan Med Assoc* 1988; **87**: 984-8.

A COHORT STUDY ON MULTIPLE RISK FACTORS OF NASOPHARYNGEAL CARCINOMA

YU-HSUAN LIN¹, CHIEN-JEN CHEN²

In order to explore multiple risk factors of nasopharyngeal carcinoma (NPC), a total of 9775 male adult residents in six townships were studied. Sociodemographic characteristics, history of cigarettes smoking and alcohol drinking, dietary habits, personal history of sinusitis and family history of NPC were collected by well-trained interviewers with structured questionnaires at the recruitment. Blood samples were also obtained and tested for immunoglobulin A antibodies against viral capsid antigen (anti-EBV VCA/IgA) of Epstein-Barr virus (EBV) and antibodies to EBV-specific DNase (anti-EBV DNase).

A total of 13 new NPC cases occurred during an average follow-up period of 8.1 years. Cox's proportional hazard models and multiple logistic regression models were used to analyze multiple risk factors for NPC. The multivariate-adjusted relative risk of developing NPC for anti-EBV VCA/IgA was 40.6

(95%CI 7.5-220.1) for a titer equal to 1:10, and 726.7 (95%CI 177.9-2967.7) for a titer greater than or equal to 1:40. The multivariate-adjusted relative risk for anti-EBV DNase was 3.4 (95%CI 0.4-32.9) for a level of 2.0-3.9 units, 34.1 (95%CI 6.8-171.1) for 4.0-5.9 units, and 113.6 (95%CI 27.7-465.9) for 6.0 or more units. Stratification analysis of NPC cases diagnosed within and after first two years of follow-up, the significantly high relative risks associated with elevated EBV antibodies remained. After adjustment for age and anti-EBV antibody level, consumption of fermented soy bean products, family history of NPC, and personal history of sinusitis were also associated with the development of NPC. Interactions were found between seropositivity of anti-EBV DNase and cigarette smoking and fermented soy bean products consumption. (*Chin J Public Health. (Taipei): 1997; 16(6): 466-477*)

Key words: nasopharyngeal carcinoma, cohort study, risk factors.

¹ Taiwan Provincial Institute of Family Planning, Taichung, Taiwan.

² Institute of Epidemiology, College of Public Health, National Taiwan University, Taipei, Taiwan.