

# 無機砷與皮膚癌相關性之追蹤研究

薛玉梅<sup>1</sup> 邱弘毅<sup>2</sup> 陳淑媛<sup>3</sup> 徐玫平<sup>3</sup>  
林莉如<sup>3</sup> 洪申發<sup>3</sup> 廖崑富<sup>3</sup> 黃雅莉<sup>1</sup>  
吳文玲<sup>1</sup> 呂嵐欽<sup>1</sup> 陳建仁<sup>1</sup>

爲了評估台灣慢性砷中毒地區居民皮膚癌的盛行率、發生率 and 多重危險因子，自 1988 年 9 月至 1989 年 3 月，總共檢查 1571 名 30 歲以上的居民爲研究對象。經由公共衛生護士利用結構性問卷進行訪視後，1081 名受訪居民包括 468 名男性和 613 名女性參與健康檢查，到診率 68.6 %。結果顯示皮膚癌的盛行率高達 6.1 %，不論男性或女性，皮膚癌盛行率均隨年齡增加而增加。皮膚癌盛行率和慢性砷暴露指標，包括居住盛行地區年數、飲用高砷深井水年數、飲用水平均砷濃度(ppm)和累積砷暴露(ppm-year)之間，均有顯著劑量效應關係。慢性 B 型肝炎表面抗原帶原而且肝臟功能不良者有較高的皮膚癌盛行率。以食用乾蕃薯爲主食的年數爲指標的營養不良狀態，以及在鹽田工作的既往史，也與砷皮膚癌的高盛行率有顯著相關。

在繼續追蹤 2239 人年期間，發現新發生的皮膚癌病例 33 人，年發生率爲十萬分之 1473.9。皮膚癌發生率隨年齡增加而增加，而且男性發生率比女性偏高。皮膚癌累積發生率和居住盛行地區年數、飲用高砷深井水年數、飲用水平均砷濃度(ppm)、和累積砷暴露(ppm-year)之間，均有顯著的劑量效應關係。另外也發現停止飲用高砷深井水年數越久，皮膚癌發生的危險性越低；停止砷暴露年齡越年輕，危險性越低。因此砷與皮膚癌的發生率有劑量效應關係。

本研究定期追蹤合併三個研究世代，台灣省衛生處登記經醫師確診之烏腳病患 249 人及其對照 761 人；高雄醫學院皮膚科陳國薰醫師確診之皮膚癌患者 252 人及其對照 246 人；以及布袋鎮烏腳病高盛行率之居民 1571 人。利用每年的健康檢查、家庭訪視、戶籍檔案檢索、全國死亡資料檔連鎖，和醫院病歷查對來蒐集研究對象的內臟癌發生與死亡資料。截至 1993 年 1 月爲止，發現 36 名膀胱癌、34 名肺癌、23 名肝癌、9 名腎癌和 5 名結腸癌個案。經過年齡、性別、抽煙和飲用深井水等多變項調整後，皮膚癌和烏腳病患者以及同時罹患皮膚癌和烏腳病的患者，罹患內臟癌及膀胱癌的危險性，顯著高於健康者。皮膚癌與抽煙有交互作用，有皮膚癌且抽煙者，發生肺癌相對危險性顯著高於健康者。

本研究以追蹤第四年新發生的皮膚癌的 21 名病例，以及 72 名年齡性別配對之非皮膚癌居民，進行重疊病例對照研究。結果發現，隨著飲用深井水年數的增加或累積砷暴露的增加，發生皮膚癌的危險性也隨著增加。 $\beta$ 胡蘿蔔素與皮膚癌發生之間呈負向劑量效應關係。血清中 $\beta$ 胡蘿蔔素在控制累積砷暴露、膽固醇、三酸甘油酯、抽煙和喝酒等變項，皮膚癌的發生隨血清中 $\beta$ 胡蘿蔔素增加而顯著下降。皮膚癌發生危險性隨血清中砷的增加而增加。在本追蹤研究中，目前並沒有發現血清中砷和鋅與皮膚癌的發生之間有負相關存在。此外，隨著尿液二甲基砷酸較低且單甲基砷酸較低者，尿液二甲基砷酸較高且單甲基砷酸較低者，尿液二甲基砷酸較低且單甲基砷酸較高者，皮膚癌的發生有增加的趨勢。

關鍵詞：無機砷，皮膚癌， $\beta$ 胡蘿蔔素

<sup>1</sup> 台北醫學院公共衛生學科

<sup>2</sup> 台北醫學院公共衛生研究所

<sup>3</sup> 國立台灣大學公共衛生學院流行病學研究所

聯絡人：薛玉梅

聯絡地址：台北市吳興街 250 號台北醫學院公共衛生學科

收稿日期：85 年 3 月

接受日期：85 年 6 月

## 前言

無機砷已被公認為肺癌與皮膚癌的致癌物[1,2]。砷引起皮膚癌的主要暴露途徑為醫藥暴露[3,4]、環境暴露[5-9]和職業暴露[10-13]。臺灣西南沿海地區盛行之烏腳病為末梢血管病變[14]，其發生和飲用當地高含砷深井水有關，兩者之間呈劑量效應關係[15]。該地區居民的皮膚癌、皮膚角化症、皮膚色素沉著症的盛行率分別高達千分之 10.6，71.0，183.5，且其盛行率與飲用深井水的砷濃度呈劑量效應關係[6]。皮膚癌的盛行狀況與飲用水砷含量之間，亦呈劑量效應關係[6,16-20]。另外，在全臺灣 314 個鄉鎮市區中，井水砷含量與年齡調整化皮膚癌死亡率之間，有顯著的生態相關[21]。以往台灣的環境砷暴露和皮膚癌盛行率之間的相關，均是以鄉鎮或村里為單位的生態研究。這可能會有生態誤謬的偏差存在。

自 1900-1910 年間，烏腳病盛行地區開始使用深井水；而自 1960 年起，該地區部份村里開始裝設自來水。但是直至 1970 年，該地區並未全面換裝自來水設備。本研究目的在於評估烏腳病盛行地區的居民，終止飲用高砷深井水 20-35 年後的皮膚癌盛行率。儘管大部分的盛行地區居民均飲用高砷深井水，但只有少數人罹患皮膚癌[6]。同樣暴露於高砷深井水，但是不同患者的皮膚癌發病年齡卻不相同。個人易感性的差異，顯示皮膚癌的發生或許仍和許多其他共同因子(cofactor)有關。因此，本研究亦以個人層次同時探討慢性砷暴露以外的皮膚癌多重危險因子。為了更正確估計慢性砷暴露與皮膚癌的相對危險性，必需評估長期砷暴露的居民中皮膚癌的發生率，並闡明慢性砷暴露與皮膚癌的相關性。

臨床醫師很早就注意到系統性的皮膚症狀。自 1959 年 Graham 和 Helwing 提出波文氏病(Bowen's disease)與內臟癌的關係後[22]，有許多報告也相繼提出[23-27]。另外皮膚的原位鱗狀細胞癌，或波文氏病也被認為可預測內臟癌的發生[28-29]。但有些研究卻發現波

文氏病與內臟癌之間並無顯著的相關性[30-31]。在過去研究中發現，烏腳病盛行地區的居民除皮膚癌死亡率顯著偏高外，肺癌、肝癌、膀胱癌和腎癌的死亡率亦顯著偏高，而且其標準死亡比(SMR)與烏腳病的盛行率呈劑量效應關係，也與飲用深井水有關[17]。到底砷引起的皮膚癌與內臟癌之間有何關係存在，值得深入探討。本研究乃以烏腳病盛行地區所建立之世代進行追蹤研究，探討當地皮膚癌與內臟癌發生之相關性。

$\beta$ 胡蘿蔔素是一種植物來源的類胡蘿蔔素(carotenoid)，具有維生素 A 前驅物 (retinol) 的活性，被認為是對抗癌症的可能預防物質[32,33]。 $\beta$ 胡蘿蔔素 (及其他的 carotenoids) 也許在減少癌症發生扮演著重要角色[32]。以往血清  $\beta$ 胡蘿蔔素和癌症相關的重疊病例對照研究，結果相當不一致。有些研究結果指出兩者間有顯著負相關存在[34-36]，但也有些研究結果發現血清  $\beta$ 胡蘿蔔素濃度和癌症發生無關[37,38]。對於血清  $\beta$ 胡蘿蔔素和砷誘導皮膚癌的關係，迄今尚無文獻報告。硒是人類和其他動物的飲食中必需的微量元素[39]。硒在 glutathione peroxidase (GSH-PX) 酵素活性中扮演關鍵性的角色，它可保護細胞膜和含脂質的細胞器避免內生性的過氧化物之過氧化作用所造成的傷害[40]。最近的研究指出，硒的補充可以抑制化學致癌物對皮膚、肝臟、結腸和乳腺的致癌作用，也可抑制病毒對小白鼠乳腺的致腫瘤作用(tumorigenesis)[41-43]。硒的抑制作用的機轉尚未完全明瞭，但是它可能是藉著減輕經由 GSH-PX 的誘導和脂質過氧化作用調節所造成的氧化的傷害，改變致癌物的代謝和快速分裂細胞的毒性等，這些都是與硒有關的抗癌作用之可能的機制。血漿中硒元素濃度偏低與黑色素皮膚癌的發生有關[44]。在動物實驗中硒會抑制裸鼠因紫外線照射(UV-Irridation)所引起的皮膚癌[45,46]。對於血清硒和砷誘導皮膚癌的關係，迄今尚未有文獻報告。本研究乃利用烏腳病盛行地區的布袋鎮好美、復興、新民三里長期追蹤的世代為對象，以重疊病例對照研究法進行血清  $\beta$ 胡蘿蔔素、砷、硒、鋅

含量和皮膚癌相關性的探討。

## 材料與方法

### 1. 研究地區

本研究係選擇臺灣西南沿海之布袋鎮的好美、復興、新民三里作為研究地區，該三里居民大約佔烏腳盛行地區人數的 5%。該三里為烏腳病盛行率最高的地區，好美里為千分之 13.6，復興里為千分之 9.6，新民里為千分之 10.3[14]。該地區居民使用深井水超過 50 年，而其深井水的平均砷含量為 0.70 ~ 0.93 ppm[47]。在 1960 年，臺灣省政府開始在該地區裝設自來水，但其普及率在 1970 年仍然很低。雖然目前深井水已不再被飲用，但是仍被用來作為養魚和農業灌溉之用。

### 2. 研究對象

在台灣地區所有出生、死亡、結婚、離婚、教育程度和職業資料均須向戶政事務所登記，上述資料每年均由戶政事務所人員進行複查。本研究自布袋鎮戶政事務所抄錄三個里的所有成人的口學資料，在研究地區設籍且年齡 30 歲以上的居民總共 2258 人，其中有 1571 名每週居住在研究地區至少 5 天。在經由公共衛生護士利用結構式問卷訪視這 1571 名居民後，並通知他們參加免費健康檢查。接受訪視的居民當中，總共 1081 人包括男性 468 人，女性 613 人接受了健康檢查，到檢率為 68.9%。受檢人中有 66 人被診斷為皮膚癌，盛行率為 6.1%，1015 人並未罹患皮膚癌。未接受健康檢查者之口學特徵，與接受檢查者相似。由表一可見半數以上的居民年齡在 40-59 歲；一半居住在復興里，另一半居住在好美和新民兩里。大部分的研究對象是漁民、鹽民、或農民。大部分的研究對象已婚，而且教育程度為小學或不識字。總共有 654 人，其中包括男性 275 人，女性 379 人，從 1989 年九月至 1992 年 12 月追蹤期間，定期接受皮膚檢查，追蹤率為 64.4%。接受檢查者與未接受檢查者，其基線資料是相似的。在 2239 人年的追蹤期間，有 33 人為新發生之

皮膚癌病患，年發生率為十萬分之 1473.9。

表一 烏腳病高盛行里 1081 名居民的社會人口學特性

社會人口學特性	人數	百分比
性別		
男性	468	43.3
女性	613	56.7
年齡 (歲)		
≤ 39	262	24.2
40-59	619	57.3
≥ 60	200	18.5
居民里別		
好美	212	19.6
復興	610	56.4
新民	259	24.0
職業史		
漁業與鹽田工作與農業	5	0.5
漁業與鹽田工作	32	3.0
漁業與農業	81	7.5
鹽田工作與農業	13	1.2
漁業	514	47.5
鹽田工作	61	5.6
農業	47	4.3
其他	328	30.3
婚姻狀況 <sup>a</sup>		
單身	18	1.7
已婚	905	84.0
鰥寡/離婚	154	14.3
教育程度 <sup>a</sup>		
未就學	365	33.8
小學	509	47.1
中學以上	206	19.1

a 婚姻狀況不詳者 4 人

教育程度不詳者 1 人

本研究為了解皮膚癌病患是否容易罹患內臟癌係以三個不同的研究所收案的個案：計有在臺灣省衛生處登記經醫師確診之烏腳病患者 249 人，及其對照 761 人；經高雄醫學院皮膚科陳國熏醫師確診之皮膚癌病患 252 人。

人及其對照 246 人；以及布袋鎮烏腳病高盛行村里居民 1571 人。前兩個研究世代之烏腳病患者及其對照與皮膚癌病患及其對照係選取自臺南縣北門鄉、學甲鎮及嘉義縣布袋鎮、義竹鄉等四鄉鎮三十歲以上居民。此四鄉鎮烏腳病病患約佔全部烏腳病病患之 72%，四鄉鎮之烏腳病每千人口盛行率分別為 5.57，3.87，2.02 及 0.64[14]。由於當地的淺井水(深度 6 至 8 公尺)鹽份含量很高，所以當地居民已改飲深井水(深度 100 至 300 公尺)達 50 年之久。烏腳病盛行地區深井水含砷量為 0.35-1.14 mg/L，平均值為 0.78mg/L，而淺井水含砷量為無法偵測至 0.30 mg/L，平均值為 0.04 mg/L [15]。第三個研究世代之布袋鎮烏腳病高盛行村里居民係來自布袋鎮好美、復興、新民三里三十歲以上居民。此三個研究世代係自 1985 年 4 月起，追蹤至 1992 年 6 月，共追蹤約達 7 年。追蹤期間烏腳病患及其對照又發生 8 個烏腳病患，因此烏腳病患共 257 人而對照為 753 人。布袋鎮烏腳病高盛行村里居民 1571 人當中，有烏腳病患 11 人，及皮膚癌病患 53 人。三個研究世代共有烏腳病患 268 人，皮膚癌病患 306 人，以及健康對照 2413 人。

本研究合併三個研究世代之個案予以定期追蹤。追蹤方法係利用每年的健康檢查，家庭訪視，戶籍檔案檢索，全國死亡資料檔連鎖、和醫院病歷查對來蒐集研究對象的內臟癌發生與死亡資料。戶籍檔案檢索係於 1992 年 8 月，至北門、學甲、布袋、義竹四鄉鎮之戶政事務所謄錄所有研究對象的存活、遷移狀況。死亡研究對象則影印其死亡診斷書，以獲得其死亡日期和死因等資料。全國死亡資料連鎖係根據研究對象之身份証字號、性別與出生年月日進行比對檢索。死亡原因均依照第九版國際疾病傷害及死因分類表 (International Classification of Diseases, Injuries and Causes of Death, 9th edition ICD-9) 譯碼，其中 162.0-162.9 為氣管及支氣管及肺之惡性腫瘤，188.0-188.9 為膀胱癌，155 為本研究的肝癌，189.0 為腎臟癌，151.0 為胃癌，185 為攝護腺癌，153 為結腸癌。由

於膀胱癌之存活率高，為避免相對危險性之低估，本研究與台大、高醫、成大等教學醫院泌尿科合作獲得膀胱癌患者名單，總共 31 名。其中 10 名 (32%) 也出現在戶政事務所抄錄所得的膀胱癌死亡名單當中，另外 11 名，包括成大查詢發現的五名，以及高醫查詢發現的五名存活個案，其中一名個案於基線訪視前已罹患膀胱癌，並非新發現病例。在九名存活個案當中，僅六名曾經接受本研究的問卷訪視。本研究的追蹤世代中發現膀胱癌 36 人，肺癌 34 人，肝癌 23 人，腎臟癌 9 人，結腸癌 5 人，無攝護腺癌，所以內臟癌總共 106 人(其中有一人同時患膀胱癌和腎臟癌)。

對於烏腳病病患及其健康對照世代以及皮膚癌病患及其健康對照世代而言，開始追蹤日期定義為接受初次問卷訪視日期；對於烏腳病高盛行里居民則定義抄錄個案姓名、住址名冊日期為開始追蹤日期。未遷移或死亡者，烏腳病高盛行里居民以 1993 年 1 月 31 日為結束追蹤日期，烏腳病病患和皮膚癌病患以 1992 年 6 月 30 日為結束追蹤日期。遷移者以其遷移日期為結束追蹤日期，死亡者以其死亡日期為結束追蹤日期。失去追蹤者則以開始追蹤日期和該世代結束追蹤日期之中點為其結束追蹤日期。本研究定義之砷暴露指標是指飲用深井水的年數。飲用深井水年數係指飲用深井水年數之總和，若有河水、湖水等和深井水混合使用時，則其深井水之飲用年數為混合使用年數之一半。

### 3.問卷訪視

本研究所有研究對象的訪視工作，係由布袋鎮衛生所公共衛生護士及駐在研究地區之專任研究助理來進行。她們經由標準化的訪視訓練，利用結構式問卷進行訪視。問卷內容包括社會人口學資料、烏腳病盛行地區居住史、深井水飲用史、抽煙喝酒及飲食頻率等生活習慣、個人及家族疾病史等。本研究利用詳細居住史和飲用深井水年數，來計算每名研究對象的飲用水平均砷濃度與累積砷暴露量。烏腳病盛行地區每一村里的深井水之砷濃度，係得自 1960 年所做的研究報告



[22]。爲了確保慢性砷暴露和皮膚癌發生之間的因果時序性，故使用 1960 年測定的砷濃度進行估計。在臺灣省環境衛生實驗所所作的兩個調查報告中，烏腳病盛行地區的深井水含砷量是相當穩定的[47]。飲用水中平均砷濃度是以下列公式計算： $\Sigma(\text{研究對象居住在各村里的年數}) \times (\text{該村里深井水平均砷濃度}) / \Sigma(\text{研究對象居住在各村里的年數})$ 。換句話說，它是研究對象居住在不同村里的年數和該村里深井水砷濃度的乘積和，除以研究對象居住在各村里的年數和所得到的商。累積砷暴露 ppm-year 則指研究對象居住在各村里的年數和該村里深井水砷濃度的乘積和。只要研究對象所居住過的任何一個村里的井水砷濃度未明的話，該研究對象的累積砷暴露即視爲未明。

本研究是以烏腳病高盛行地區的布袋鎮好美、復興、新民三里之居民爲研究對象。自民國 78 年 1 至 2 月起進行訪視及健康檢查，並採取儲存血液及尿液。其後約每隔 12 ~ 18 個月作追蹤訪視及健康檢查，並採存血清及尿液。本研究係以第四年新發生的皮膚癌病患 21 名爲病例，隨機選取年齡性別配對之非皮膚癌居民 72 名爲對照，進行重疊病例對照研究。

#### 4. 生物檢體的收集，檢驗，血清維生素與微量元素之測定

收集自研究個案的禁食血液檢體，當日經離心分裝後，儲存於  $-70^{\circ}\text{C}$ ，直到進行實驗分析時，才取出使用。本研究收集研究對象的空腹血液來檢驗血清中的 B 型肝炎表面抗原(HBsAg) 和 ALT (alanine transaminase) 濃度等項目。B 型肝炎表面抗原的定量方法是採用 Abbott 試劑進行放射線免疫法測定。血清 ALT 濃度則是利用商用試劑以血清自動分析儀定量。每次檢驗中，均以高濃度和低濃度的標準對照溶液來評估再現性。血清維生素 A、 $\beta$ -胡蘿蔔素、 $\alpha$ -維生素 E 的測定，是採高效率液相層析法 (high performance liquid chromatography HPLC) 進行。利用中子活化法來分析血清的硒、鋅、砷含量。

#### 5. 皮膚癌的診斷

研究對象之皮膚砷病變，包括色素沉著症、角化症和癌症，則是經由受過良好訓練之高雄醫學院皮膚科醫師進行臨床診斷。所有研究對象均作全身皮膚檢查，只有嚴重的病灶才作活體生檢。所有經臨床診斷的皮膚癌，均納入資料分析中。高雄醫學院皮膚科曾針對皮膚癌的臨床診斷，進一步以病理切片來確診。結果發現病理切片的確診率，在波文氏病(Bowen's disease) 有 90%，而基底細胞癌(basal cell carcinoma) 和鱗狀細胞癌(squamous cell carcinoma) 則有 91.3%。幾乎所有皮膚癌病人都沒有接受經常性的藥物治療，而這些皮膚癌病患罹患之皮膚癌，有可能在受檢之前即已存在多年[6]。在此研究地方的研究對象臨床診斷爲皮膚癌者，大多爲波文氏症。自 1989 年九月至 1992 年十二月追蹤期間，總共有 33 人被診斷爲新發生皮膚癌。其中大部份爲波文氏症。烏腳病高盛行里居民世代和皮膚癌病患及健康對照世代均經由高雄醫學院皮膚科醫師進行皮膚科檢查，以判定受檢個案是否有皮膚科疾病，並且詳細記錄其病灶位置及型態。烏腳病病患及健康對照世代是由受過訓練之衛生所烏腳病防治人員判斷受訪者是否有皮膚角化症、色素沉著症或皮膚癌。

#### 6 資料分析

本研究是採用 SAS 6.04 版及 PECAN 軟體進行資料處理。本研究之慢性砷暴露係以四個指標來表示，亦即烏腳病盛行地區居住年數、飲用深井水年數、飲用水平均砷濃度、和累積砷暴露。在皮膚癌盛行率和各種危險因子之間的相關性單變項分析中，均分別計算年齡性別調整化危險對比值和其 95% 的信賴區間。相關的統計顯著性檢定是用 Mantel-Haenszel 卡方檢定法進行。爲控制各變項之影響，進一步針對各種危險因子進行對數複迴歸分析，並且估計多變項調整危險對比值及其 95% 信賴區間。多變項調整危險對比值的統計顯著性檢定，除迴歸係數的顯著性檢定進行外，並且進行趨勢顯著性檢

定。追蹤研究是以 Cox 氏比例危害迴歸模式 (Cox's proportional hazards regression model) 估計。在單變項分析中與皮膚癌發生率有顯著相關的危險因子，以相同模式進行多變項調整相對危險性和其 95% 信賴區間估計。重疊病例對照研究是以條件對數複迴歸模式 (conditional logistic regression model) 計算，並由此模式計算獲得的迴歸係數標準誤，進行 Z 檢定，判定危險對比值是否有統計顯著意義。以 Cox 比例危害模式 (Cox's proportional hazard model) 分析皮膚癌病患是否有偏高之罹患內臟癌之危險性。

## 結 果

表二 顯示皮膚癌盛行率與烏腳病盛行地區居住年數、飲用深井水年數、飲用水平均砷濃度、和累積砷暴露量的劑量效應關係。

以居住烏腳病盛行地區 35 年以下為對照群 (危險對比值=1)，在烏腳病盛行地區居住 36-49 年和 50 年以上者，其年齡性別調整化危險對比值，分別為 5.22 和 8.54 倍。以飲用深井水年數 13 年以下為對照群，飲用深井水 14-25 和 26 年以上者，其年齡性別調整化危險對比值，分別為 5.08 和 6.35 倍。皮膚癌盛行率與飲用水平均砷濃度之間，呈現顯著的劑量效應關係。以不曾暴露於高砷深井水者為對照群，飲用水平均砷濃度在 0.1-0.71 和 0.71ppm 以上者，其年齡性別調整危險對比值，分別為 3.45 和 5.04。皮膚癌盛行率與累積砷暴露量之間，也呈現顯著的劑量效應關係。以累積砷暴露量在 4 ppm-years 以下為對照組，累積砷暴露量為 5-24 和 25 ppm-years 以上者，其年齡性別調整化危險對比值，分別為 8.90 和 13.74 倍。

表二 烏腳病高盛行里 1081 名居民皮膚癌的盛行率與慢性砷暴露的劑量效應相關

變 項	皮 膚 癌			年齡性別調整化相對危險性 (95% 信賴區間)	趨勢檢定 之 P 值
	人數	病例人數	盛行率		
烏腳病高盛行地區 <sup>a</sup>					
居住年數					
≤ 35	296	2	0.68	1.00	<0.05
36-49	354	11	3.11	5.22(1.06-25.8)*	
≥ 50	427	53	12.41	8.54(1.96-37.24)*	
飲用深井水年數 <sup>a</sup>					
≤ 13	315	2	0.63	1.00	<0.05
14-25	365	12	3.29	5.08(1.03-24.98)*	
≥ 26	397	52	13.10	6.35(1.44-27.94)*	
平均砷濃度 (ppm) <sup>b</sup>					
0	168	2	1.19	1.00	<0.05
0.1-0.71	374	20	5.35	3.45(0.70-17.0)	
>0.71	279	30	10.75	5.04(1.07-23.8)*	
累積砷暴露 (ppm-年) <sup>b</sup>					
≤ 4	200	1	0.50	1.00	<0.05
5-24	482	22	4.56	8.90(1.07-73.75)*	
≥ 25	134	28	20.90	13.74(1.69-111.64)*	

a 烏腳病高盛行地區居住年數與飲用深井水年數無資料者 4 人

b 平均砷濃度無資料者 260 人，累積砷暴露無資料者 265 人

\* p<0.05.

Taiwan Public Health Association  
台灣公共衛生學會

表三說明多變項對數複迴歸分析結果。年齡每增加一歲，皮膚癌發生的危險對比值增加 1.12 倍。男性的皮膚癌盛行率幾乎是女性的兩倍。累積砷暴露與皮膚癌盛行率呈正相關，而且有劑量效應關係。慢性 B 型肝炎

表面抗原帶原且肝功能異常者，有顯著偏高的皮膚癌危險性，而曾經在鹽田工作者，皮膚癌盛行率也顯著偏高。食用曬乾蕃薯籤為主食的年數，與皮膚癌盛行率有正相關，而且呈現劑量效應關係。

表三 烏腳病高盛行里 1081 名居民皮膚癌之危險因子複迴歸分析

變 項	分 組	多變項調整化相對危險性 (95% 信賴區間)
年齡	每增加一歲	1.12 (1.08-1.17)*
性別	女	1.00 (referent)
	男	2.01 (1.08-3.75)*
累積砷暴露 (ppm-年)	≤ 4	1.00 (referent)
	5-24	6.69 (0.76-59.17) <sup>a</sup>
	≥ 25	9.05 (1.06-77.27)*
慢性 B 型肝炎和肝臟功能狀態		
正常肝功能且非帶原狀態		1.00 (referent)
正常肝功能且帶原狀態		0.95 (0.52-2.16)
不正常肝功能且非帶原狀態		2.73 (0.69-10.88)
不正常肝功能且帶原狀態		6.61 (1.75-25.03)*
鹽田工作	無	1.00 (referent)
	有	2.06 (1.01-4.18)*
食用曬乾蕃薯籤年數	≤ 9	5.46 (0.65-45.92) <sup>a</sup>
	10-19	8.54 (1.08-67.54)*
	≥ 20	

<sup>a</sup> 0.05 < p < 0.1.

\* p < 0.05.

表四顯示調整年齡、性別和教育程度後砷暴露指標和皮膚癌發生率之間呈現劑量效應關係。以居住烏腳病盛行地區 33 年以下為對照群 (相對危險性=1)，在烏腳病盛行地區居住 34-43 年，44-53 年和 53 年以上者，其皮膚癌發生多變項調整化相對危險性，分別為 5.01，4.90 和 6.75 倍。以沒有飲用深井水者

為對照群，飲用深井水 1-15，16-25 和 25 年以上者，其多變項調整化相對危險性，分別為 1.21，3.89 和 8.93 倍。皮膚發生率與飲用水平均砷濃度之間，呈現顯著的劑量效應關係。以不曾暴露於高砷深井水者為對照群，飲用水平均砷濃度在 0.01-0.70 和 0.70 ppm 以上者，其多變項調整相對危險性分別為 3.30

和 8.69。飲用水平均砷濃度未知者其相對危險性為 4.75。皮膚癌發生率與累積砷暴露量之間，也呈現顯著的劑量效應關係。以不曾暴露於高砷深井水者為對照群，累積砷暴露量為 0.1-10.6，10.7-17.7 和 17.7 ppm-years 以上者，其多變項調整化相對危險性，分別為 2.82，2.61 和 7.58 倍。

表五 為烏腳病病患、皮膚癌病患及健康對照的年齡、性別與教育程度分佈。其中男性與女性各半。55 歲以下者與 55 歲以上者各半，但是烏腳病病患、皮膚癌病患 55 歲以上者佔三分之二。大部分研究對象的教育程度為小學(47.0%)或是不識字(40.5%)。

表四 烏腳病盛行里 654 名追蹤世代皮膚癌發生率與慢性砷暴露指標的劑量效應關係

砷暴露指標	皮 膚 癌			年齡性別調整化 相對危險性 (95% 信賴區間)	多變項標準化# 相對危險性 (95% 信賴區間)
	人數	病例數	累 積 發生率(%)		
烏腳病盛行地區					
居住年數					
≤ 33	159	1	0.63	1.00 <sup>##</sup>	1.00 <sup>##</sup>
34-43	145	4	2.76	6.83(0.73-64.20)	5.01(0.52-48.07)
44-53	182	8	4.40	7.31(0.90-59.67)	4.90(0.58-41.62)
> 53	168	20	11.90	10.07(1.31-77.20)*	6.75(0.85-53.69) <sup>+</sup>
飲用深井水年數					
0	114	1	0.88	1.00 <sup>##</sup>	1.00 <sup>##</sup>
01-15	134	1	0.75	1.24(0.08-19.95)	1.21(0.38-19.72)
16-25	195	8	4.10	5.33(0.65-43.61)	3.89(0.47-32.09)
> 25	211	23	10.90	12.27(1.49-101.14)*	8.93(1.09-72.92)*
平均砷濃度(ppm)					
0	114	1	0.88	1.00 <sup>##</sup>	1.00 <sup>##</sup>
0.01-0.70	231	12	5.19	4.54(0.59-35.11)	3.30(0.38-19.72)
> 0.71	152	13	8.55	10.26(1.33-79.32)*	8.69(1.08-65.50)*
未知	157	7	4.46	4.94(0.59-41.59)	4.75(0.56-40.35)
累積砷暴露(ppm-年)					
0	114	1	0.88	1.00 <sup>##</sup>	1.00 <sup>##</sup>
0.1-10.6	116	2	1.72	2.96(0.26-33.27)	2.82(0.25-31.87)
10.7-17.7	123	5	4.07	3.75(0.45-32.37)*	2.61(0.30-22.90)
> 17.7	144	18	12.50	10.32(1.31-81.29)*	7.58(0.95-60.33) <sup>+</sup>
未知	159	7	4.40	5.73(0.67-49.35)	5.14(0.59-44.41)

# 利用 Cox's 比例危害模式分析(Cox's proportion hazard model analysis)，調整之危險因子包括年齡、性別、教育程度。

## 趨勢檢定 P<0.01。

\* P<0.05。

+ 0.05<P<0.10。

Taiwan Public Health Association  
台灣公共衛生學會



表五 烏腳病盛行地區長期追蹤世代的年齡、性別與教育程度分佈

	烏腳病患		皮膚癌病例		烏腳病患且 為皮膚癌病例		健康對照		總 數	
	人數	百分比	人數	百分比	人數	百分比	人數	百分比	人數	百分比
年齡(歲)										
≤ 40	4	1.6	1	0.4	0	0.0	454	15.3	459	15.5
40-54	73	29.8	44	15.6	2	8.7	819	33.9	938	31.7
55-69	118	48.2	168	59.4	13	56.5	897	37.2	1196	40.4
70+	50	20.4	70	24.7	8	34.8	243	10.1	371	12.5
性 別										
男	114	46.5	206	72.8	17	73.9	1156	47.9	1493	50.4
女	131	53.5	77	27.2	6	26.1	1257	52.1	1471	49.6
教育程度*										
不識字	130	53.1	158	55.8	9	39.1	904	37.5	1201	40.5
小學	107	43.6	109	38.5	13	56.5	1165	48.3	1394	47.0
中學或以上	8	3.3	13	4.6	1	4.3	338	14.0	360	12.1

+ 烏腳病與皮膚癌狀態不明者 1 人

\* 皮膚癌病例有 3 人，健康對照有 6 人無教育程度資料

表六為內臟癌危險因子之多變項複迴歸分析結果。年齡每增加一歲內臟癌的多變項調整後之相對危險性增加 1.04 倍。男性罹患內臟癌的危險性遠高於女性，約達兩倍。飲用深井水年數與內臟癌的相對危險性並無顯著關係。模式 1 中皮膚癌患者和烏腳病患者其發生內臟癌之相對危險性，在調整年齡、性別後，顯著高於健康者，其相對危險性分別為 2.72 倍和 2.66 倍。同時罹患皮膚癌和烏腳病的患者，其年齡性別調整化相對危險性為 5.83 倍。模式二中，皮膚癌患者和烏腳病患者其發生內臟癌之相對危險性，在調整年齡、性別、飲用深井水年數後顯著高於健康者，其相對危險性分別為 2.72 倍和 2.58 倍。同時罹患皮膚癌和烏腳病的患者，其年齡性別飲用深井水年數調整化相對危險性為 5.42 倍。模式三中，再加入有無抽煙的變項，皮膚癌患者及烏腳病患其內臟癌發生之相對危險性顯著高於健康者，其年齡、性別、飲用深井水年數和抽煙調整化相對危險性分別為 2.90 與 2.62。同時罹患皮膚癌和烏腳病的患者，其年齡性別飲用深井水年數和抽煙調整化相

對危險性為 5.59 倍。抽煙者其多變項調整化相對危險性為非抽煙者的 1.43 倍，但未達統計上顯著標準。

表七為皮膚癌發生與血清中  $\beta$  胡蘿蔔素相關性之多重危險因子條件對數複迴歸模式之分析結果。血清中  $\beta$  胡蘿蔔素用連續變項分析，在模式 I 控制累積砷暴露變項，模式 II 控制累積砷暴露變項，膽固醇，三酸甘油酯，抽煙，喝酒等變項，模式 III 中在控制累積砷暴露變項，膽固醇，三酸甘油酯，抽煙，喝酒及維生素 A 與  $\alpha$  維生素 E 等變項後，皮膚癌的發生隨血清中  $\beta$  胡蘿蔔素增加而顯著下降。血清中  $\beta$  胡蘿蔔素用三分位分成三組後，在模式 I，II，III 中顯示  $\beta$  胡蘿蔔素與皮膚癌發生之間呈負向劑量效應關係，而  $\beta$  胡蘿蔔素大於 0.17  $\mu\text{g/ml}$ ，皮膚癌的發生的危險性顯著地下降。

表八為新發皮膚癌病例與其配對健康對照血清及尿液中金屬含量。皮膚癌患者血清中的砷、硒、鋅、含量均比對照組高但未達顯著標準。而皮膚癌患者尿液中的砷、硒、鋅、含量均比對照組低但未達顯著標準。

表六 烏腳病盛行地區長期追蹤世代內臟癌危險因子之多變項複迴歸分析

變 項 組 別	模式一	模式二	模式三
	相對危險性 (95%信賴區間)	相對危險性 (95% 信賴區間)	相對危險性 (95% 信賴區間)
年 齡 每增加一歲	1.04(1.02-1.06)*	1.04(1.02-1.06)*	1.04(1.02-1.06)*
性 別 男	1.00	1.00	1.00
	女	0.47(0.31-0.71)*	0.58(0.34-0.98)
飲用深井水 年數	≤ 9	1.00	1.00
	10-22	1.45(0.76-2.77)	1.47(0.77-2.78)
	23-33	1.02(0.55-1.89)	1.01(0.55-1.88)
	> 33	1.32(0.75-2.33)	1.33(0.75-2.35)
抽煙 無			1.00
	有		1.43(0.88-2.33)
無皮膚癌且無烏腳病	1.00	1.00	1.00
有皮膚癌但無烏腳病	2.72(1.55-4.75)*	2.72(1.55-4.78)*	2.90(1.64-5.13)*
無皮膚癌但有烏腳病	2.66(1.62-4.37)*	2.58(1.56-4.25)*	2.62(1.58-4.32)*
有皮膚癌且有烏腳病	5.83(2.49-13.68)*	5.42(2.28-12.89)*	5.59(2.35-13.31)*

ps: 內臟癌包括膀胱癌, 肺癌, 肝癌, 腎臟癌, 結腸癌, 胃癌, 攝護腺癌。

\* P<0.5

表七 新發生皮膚癌與血清胡蘿蔔素相關性之多重危險因子之條件對數複迴歸模式分析

	模式一	模式二	模式三
	OR (95%信賴區間)	OR (95%信賴區間)	OR (95%信賴區間)
連續變項分析			
β 胡蘿蔔素 (每增加一個單位)	0.45(0.24-0.87)**	0.27(0.10-0.72)**	0.28(0.10-0.79)*
分組變項分析			
β 胡蘿蔔素 (μg/ml)			
≤ 0.13	1.00	1.00	1.00
0.14-0.17	0.45(0.11-1.81)	0.43(0.11-1.73)	0.31(0.03-2.91)
> 0.17	0.080(0.01-0.67)*	0.05(0.01-0.52)*	0.03(0.001-0.80)*

\*P<0.05

\*\*P<0.01

模式一:調整累積砷暴露變項。

模式二:調整累積砷暴露變項,膽固醇,三酸甘油酯,抽煙,喝酒等變項。

模式三:調整累積砷暴露變項,膽固醇,三酸甘油酯,抽煙,喝酒,維生素 A, α 維生素 E 等變項。

Taiwan Public Health Association  
台灣公共衛生學會

表八 皮膚癌患者與配對健康對照血清中之金屬含量

金屬 ( $\mu\text{l/dl}$ )		皮膚癌患者 (人數=19)	健康對照 (人數=60)
血清	砷	$0.35 \pm 0.11^*$	$0.18 \pm 0.05$
	硒	$15.83 \pm 0.87$	$15.08 \pm 0.64$
	鋅	$38.88 \pm 5.06^*$	$33.32 \pm 3.04$

\*  $p < 0.05$ 

## 討 論

本論文以個人層次探討砷與皮膚癌的相關性。研究結果顯示，無論皮膚砷癌的盛行率或發生率均與慢性砷暴露指標，即居住年數、飲用深井水年數、飲水平均砷濃度與累積砷暴露有關。而且皮膚砷癌的盛行率或發生率均與飲用深井水年數、飲水平均砷濃度與累積砷暴露呈劑量效應關係。此與以往的生態研究結果是一致的。由此更能肯定皮膚癌與深井水中砷含量的相關性。

皮膚癌的發展過程是多階段而且需要許多的危險因子的介入，如表十。本研究除了發現皮膚砷癌的盛行率或發生率均與慢性砷暴露指標有關外，皮膚砷癌的盛行率或發生率均隨年齡的增加而增加。顯示年老者有較高的累積砷暴露外，似乎老化現象對皮膚癌有較高的易感性。本研究亦發現男性比女性有較高的皮膚癌盛行率或發生率。此或許是男性比女性飲用較多的深井水，也可能是男性對皮膚癌易感性比女性高。慢性 B 型肝炎表面抗原帶原而且肝臟功能不良者有較高的皮膚癌盛行率。此危險因子為首次報告，因此未來尚待進一步深入探討。以食用乾蕃薯籤主食的年數為指標的營養不良狀態，以及在鹽田工作的既往史，也與砷皮膚癌的高盛行率有顯著相關。由於斷代研究缺乏時序性的辨明，有待追蹤研究辨明這些危險因子與皮膚癌的因果關係。

皮膚癌可作為砷中毒指標，而且其致死率低，為了解皮膚癌和內臟癌之間的關係，

本論文合併三個研究世代，定期追蹤。結果發現皮膚癌患者內臟癌發生率顯著比非皮膚癌患者高。此表示皮膚癌患者除反映砷暴露量高低之外，可能反映這些人的肝臟功能較差或是砷甲基化有關的酵素有問題，繼而導致無機砷甲基化的能力較低，而對砷之致病感受性較高，才使得他們容易罹患內臟癌，其作用機制有待更進一步探討。

以食用乾蕃薯籤主食的年數為指標的營養不良狀態，與砷皮膚癌的高盛行率有顯著相關。而營養狀態不良，可能影響砷的甲基化代謝，進而導致皮膚癌。為了解營養狀態與皮膚癌的關係，本論文利用血清維生素的生物標記探討其與皮膚癌的關係。在血清  $\beta$  胡蘿蔔素和皮膚癌的重疊病例對照研究中，發現血清  $\beta$  胡蘿蔔素偏低和皮膚癌有關。由於新發生皮膚癌患者僅 21 人，未來有必要追蹤更多發生病例重覆此項研究。要闡明  $\beta$  胡蘿蔔素對皮膚癌發生的重要性，將來必須作介入研究更加以深入探討。

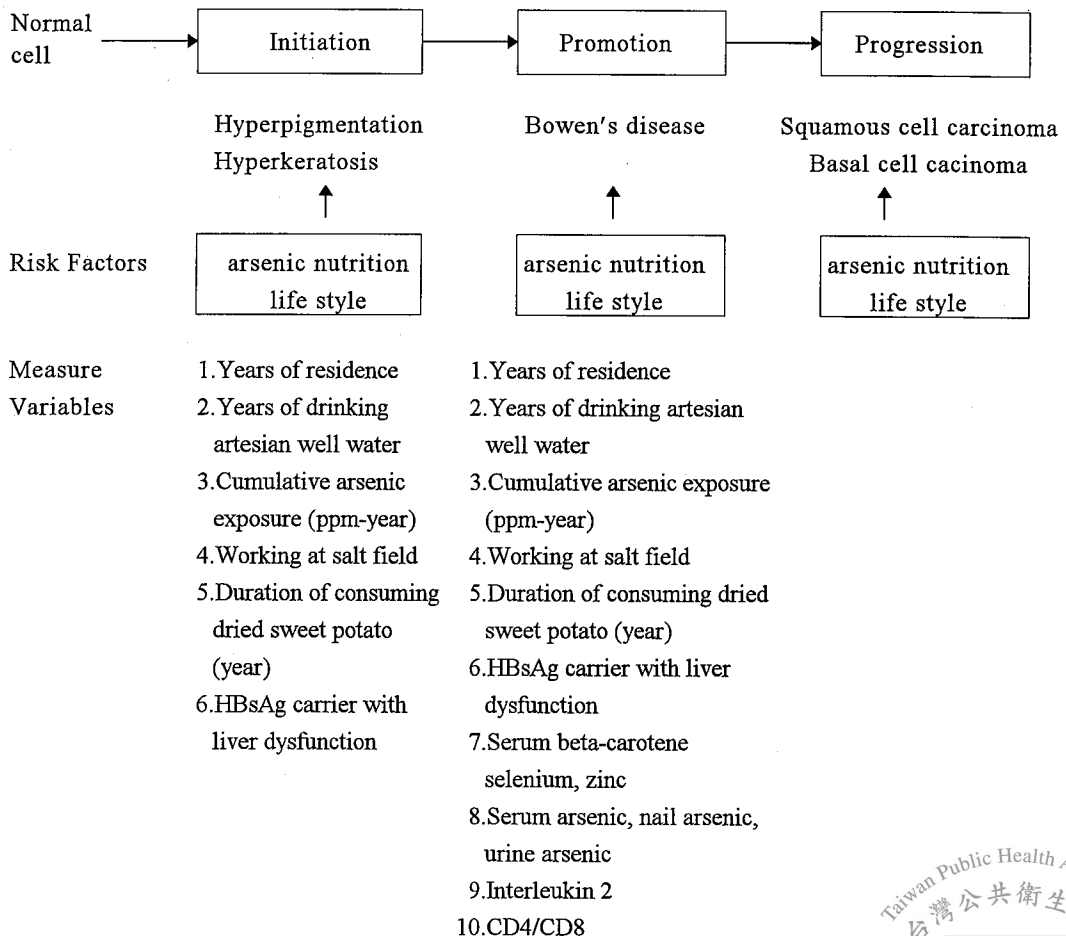
本研究發現隨著飲用深井水年數和累積砷暴露的增加，皮膚癌發生的危險對比值顯著增加。當地居民自從 1960 年代開始陸續停止飲用深井水。但是本研究發現隨著血清中砷含量的增加，皮膚癌的危險對比值增加。特別是血清中砷含量  $0.16 \mu\text{g/dl}$  以上者，皮膚癌的危險對比值顯著增加。似乎砷在長期連續暴露之後，未完全代謝排泄出體外而累積在體內，雖然停止飲用深井水約 30 年左右，在血清中砷仍顯示出與皮膚癌發生有很強的相關。此現象有待繼續探討。在本追蹤研究

中，並沒有發現血清中硒與皮膚肿瘤的發生之間有逆相關存在。這或許是因為目前的皮膚肿瘤的病例太少，要證實硒的影響，其檢力不夠大的原因。硒可能是經由 selenoenzyme glutathion peroxidase 抑制氧化的壓力(oxidative stress)而具有抗癌作用[40]。而 DNA 的氧化的傷害可能與致癌過程的啓始期和促進期或擴張期有關係[49]。因為我們的研究追蹤期間尚短，在測量基線的血清中硒含量到皮膚到皮膚肿瘤被診斷之間的時間太短，所觀察到的血清中硒含量與皮膚肿瘤發生的相關性，也許只顯示硒對皮膚肿瘤發生的後期產生影響。然而硒是否會對皮膚肿瘤發生的前

期有影響，得需要更長時間的追蹤才能獲得証實。

本研究之結果，支持多重危險因子和發生皮膚癌有關的假說。但癌症的發展過程是相當複雜，而且是多種危險因子的總和效應的結果。大多數動物實驗都是針對單一危險因子作研究，而流行病學研究中，對於多種危險因子的交互作用的探討，是相當有限。因此，發展適當的動物或流行病學模式，對於闡明癌症的多種危險因子的交互作用是非常重要的。未來利用生物標記將有助於了解皮膚癌的多階段多因子的致癌機轉。

表九 皮膚癌多階段致癌過程與可能的危險因子

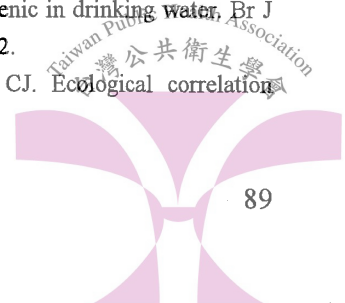


## 誌 謝

感謝行政院國家科學委員會補助 NSC-82-0412-B-038-022 , NSC-83-0412-B038-006-M19 , NSC-84-2331-B-038-010-M19 , NSC-85-2331-B-038-024 等計畫, 謹此致謝。

## 參考文獻

1. World Health Organization. IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemical to humans: Some metal and metallic compounds. Lyon. International Agency for Research on Cancer, 1980.
2. International Agency for Research on cancer monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans overall evaluations of carcinogenicity: an updating of IARC Monographs Volumes 1 to 42, 1987; Suppl 7.
3. Frost DV. Arsenicals in biology: retrospect and prospect. Federation Proceedings 1967; 26:194-208.
4. Sommers SC and McManus RG. Multiple arsenic cancers of skin and internal organs. Cancer 1953; 6:347-59.
5. Neubauer O. Arsenic cancer: a review. Br J Cancer 1947; 1:192-251.
6. Tseng WP, Chu HM, How SW, Fong JM, Lin CS and Yeh S. Prevalence of skin cancer in an endemic area of chronic arsenicism in Taiwan. Journal of the National Cancer Institute 1968; 40:453-63.
7. Yeh S, How SW and Lin CS. Arsenical cancer of skin. Cancer 1968; 21:312-29.
8. Yen S. Skin cancer in chronic arsenicism. Human Pathology 1973; 4:469-85.
9. Cebrían ME, Albores A, Aguilar M. and Blakely E. Chronic arsenic poisoning in the north of Mexico. Human Toxicol 1983; 2:121-33.
10. Brown SM and Rabinowitz AD. The precursors of cutaneous squamous cell carcinoma. Int J Dermatol 1979; 18:1-16.
11. Roth F. Concerning the delayed effects of the chronic arsenism of the Moselle wine growers. Deutsche Medizinische Wochenschrift 1957; 82: 211-7.
12. Nelson WC, Lykins MH, Mackey J, Newill VA, Finklea JF and Hammer DI. Mortality among Orchard workers exposed to lead arsenate spray: a cohort study. J Chronic Dis 1973; 26:105-18.
13. Lee Feldstein A. Cumulative exposure to arsenic and its relationship to respiratory cancer among copper smelter employees. J Occup Med 1986; 28: 296-302.
14. Wu HY, Chen KP, Tseng WP and Hsu CL. Epidemiologic studies on black-foot disease: I. Prevalence and incidence of the disease by age, sex, year occupation and geographical distribution. Mem College Med Natl Taiwan Univ 1961; 7:33-50.
15. Chen KP and Wu HY. Epidemiologic studies on black-foot disease: 2. study of source of drinking water in relation to disease. J Formosan Med Assoc 1962; 61:611-7.
16. Tseng WP. Effects and dose-response relationships of skin cancer and black-foot disease with arsenic. Environ Health Perspect 1977; 19:109-19.
17. Chen CJ, Chaung YC, Lin TM and Wu HY. Malignant neoplasms among residents of a black-foot disease endemic area in Taiwan: High-arsenic artesian well water and cancers. Cancer Res 1985; 45:5895-9.
18. Chen CJ, Kuo TL and Wu MM. Arsenic and cancers. Lancet 1988; 2:414-5.
19. Wu MM, Kuo TL, Hwang YH and Chen CJ. Dose-response relation between arsenic concentration in well water and mortality from cancer and vascular disease. Am J Epidemiol 1989; 130:1123-32.
20. Chen CJ, Chen CW, Wu MM and 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.
21. 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.
22. Graham JH and Helwig EB. Bowen's disease and its relationship to systemic cancer. *Arch Dermatol* 1959;80:133-59.
  23. Graham JH and Helwig EB. Bowen's disease and its relationship to systemic cancer. *Arch Dermatol* 1961;83:738-58.
  24. Peterka ES, Lynch FW and Goltz RW. An Association between Bowen's disease and internal cancer. *Arch Dermatol* 1961;84:623-9.
  25. Hugo NE and Conway H. Bowen's disease. Its malignant potential and relationship to systemic cancer. *Plast Reconstr Surg* 1967;39:190-4.
  26. Callen JP and Headington J. Bowen's and non-Bowen's squamous intraepidermal neoplasia of the skin: relationship to internal malignancy. *Arch Dermatol* 1980;116:422-6.
  27. Miki Y, Kawatsu T, Matsuda K, Machino H and Kubo K. Cutaneous and Pulmonary cancers associated with Bowen's disease. *J Am Acad Dermatol* 1982;6:26-31.
  28. Haynes HA and Fitzpatrick TB. Cutaneous manifestations of internal malignancy. In: Petersdorf RG., Adams RD., Braunwald E. et al; des. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. New York, NY:McGraw-Hill International Book Co; 1983:829-35.
  29. Johnson ML. Cutaneous manifestation of internal malignancy. In: Wyngaarden JB., Smith LJ JR., eds. *Cecil Textbook of Medicine*, Edition 16. Philadelphia, Pa:WB Saunders Co;1982:1029-32.
  30. Andersen SLC, Nielsen A and Reymann F. Relationship between Bowen disease and internal malignant tumors. *Arch Dermatol* 1973;108:367-70.
  31. Chute CG, Chuang TY, Bergstralh EJ and Su W-PD. The subsequent risk of internal cancer with Bowen's Disease. A Population-Based Study. *J AMA* 1991;266(6):816-9.
  32. Peto R, Doll R, Buckley JD, Sporn MB. Can Dietary  $\beta$ -carotene materially reduce human cancer rates? *Nature* 1981; 290: 201-8
  33. Hennekens CH, Mayrent SL, Willett W. Vitamine A carotenoids and ritinoids. *Cancer* 1986; 58 (Suppl 8): 1837-41
  34. Comstock GW, Bush TL, Helzlsouer K. Serum retinal, beta-carotene, vitamin E, and Selenium As related to Subsequent cancer of specific sites. *Am J Epidemiol* 1992; 135: 115-21.
  35. Zheng W, Blot WJ, Diamond EL, Norkus EP, Spate V, Morris JS, and George W. Comstock. Serum micronutrients and the subsequent risk of Oral and pharygeal cancer. *Cancer Res* 1993; 53: 795-8.
  36. Comstock GW, Helzlsouer KJ, Bush TL. Prediagnostic serum levels of carotenoids and vitamin E as related to subsequent cancer in Washington county, Maryland. *Am J Clin Nutr* 1991; 53: 260s-4s.
  37. Knekt P, Aromaa A, Maatela J, Aaran R-K, Nikkari T, Hakama M, Hakulinen J, Peto R, Teppo L. Serum vitamin A and subsequent risk of cancer: Cancer incidence follow-up of the Finnish mobile clinic health examination survey. *Am J Epidemiol* 1990;132:857-70.
  38. Hsing AW, Comstock GW, Abbey H, Polk BF. Serologic Precursors of Cancer. Retinol, Carotenoids, and Tocopherol and risk of Prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 1990;82:941-6.
  39. Food and Nutrition Board Committee on Dietary Allowance, Selenium. In: Recommended dietary allowances. 9th ed, Washington, DC: National Academy of science, 1980:162-4.
  40. Rotruck JT, Pope AL, Ganther HE, Swanson AB, Hafeman DG, Hoekstra WG. Selenium: biochemical role as a component of glutathione peroxidase. *Science* 1973; 179:588-90.
  41. IP C. The chemopreventive role of selenium in carcinogenesis. *J Am Coll Toxicol* 1986; 5:7-20.
  42. Medina D. Mechanisms of selenium inhibition of tumor genesis. *J Am Coll Toxicol* 1986; 5:217-27
  43. Perchellet JP, Abney NL, Thomas RM, Guislain

- YL, Perchellet EM. Effects of combined treatments with selenium glutathione and Vitamin E on glutathione peroxidase activity, Ornithione decarboxylase induction, and complete and multistage carcinogenesis in mouse skin. *Cancer Res* 1987; 47:477-81.
- 44.Reinhold U, Biltz H, Bayer W, Schmidt H. Serum selenium levels in patients with malignant melanoma. *Acta Derm Venerol (Stockh)* 1989; 69:132-6.
- 45.Barbara C Pence, Erica Delver, Dale M Dunn. Effects of dietary selenium on UVB-induced skin carcinogenesis and epidermal antioxidant status. *J Invest Dermatol* 1994; 102:759-61.
- 46.Burke KE, Combs Jr GF, Gross EG, Bhuyan KC, Libdeh HA. The effects of topical and oral L-Seleno-methionine on pigmentation and skin cancer induced by ultraviolet irradiation. *Nutr Cancer* 1992; 17:123-7.
- 47.Kuo TL. Arsenic content of artesian well water in endemic area of chronic arsenic poisoning. Reports, Institute of pathology, National Taiwan University 1964; 20: 7-13.
- 48.Lo MC, Hsen YC and Lin BK. Arsenic content of underground water in Taiwan: second report. Taichung, Taiwan: Taiwan Provincial Institute of Environment Sanitation, 1977.
- 49.Cerutti PA. Prooxidant stress and tumor promotion. *Science* 1985; 227:375-81.