

行政院國家科學委員會專題研究計畫 成果報告

台灣地區肺癌組織病理型態別之時空趨勢分析 研究成果報告(精簡版)

計畫類別：個別型
計畫編號：NSC 98-2314-B-040-019-
執行期間：98年08月01日至99年07月31日
執行單位：中山醫學大學公共衛生學系(所)

計畫主持人：廖勇柏

計畫參與人員：碩士班研究生-兼任助理人員：陳曉筠
碩士班研究生-兼任助理人員：李揚琦
博士班研究生-兼任助理人員：何健章

公開資訊：本計畫可公開查詢

中華民國 99年10月31日

行政院國家科學委員會補助專題研究計畫 成果報告
 期中進度報告

台灣地區肺癌組織病理型態別之時空趨勢分析

計畫類別： 個別型計畫 整合型計畫

計畫編號：NSC 98-2314-B-040-019

執行期間：98年08月01日至99年07月31日

執行機構及系所：中山醫學大學公共衛生學系（所）

計畫主持人：廖勇柏 副教授

共同主持人：

計畫參與人員：何健章、陳曉筠、李揚琦

成果報告類型(依經費核定清單規定繳交)： 精簡報告 完整報告

本計畫除繳交成果報告外，另須繳交以下出國心得報告：

- 赴國外出差或研習心得報告
- 赴大陸地區出差或研習心得報告
- 出席國際學術會議心得報告
- 國際合作研究計畫國外研究報告

處理方式：除列管計畫及下列情形者外，得立即公開查詢

涉及專利或其他智慧財產權， 一年 二年後可公開查詢

中華民國九十九年十月三十一日

前言(含研究目的與文獻探討)

近幾十年來，台灣地區男女性肺癌一直是前兩大癌症死因。根據 Cheng 等人[1]的調查研究結果顯示，男性吸煙盛行率約 46.5%、女性約 4.2%。台灣地區年齡標準化死亡率比值自從 1950 年代開始一直維持在 2 倍左右[2-3]，最新的癌症發生檔報告也顯示男女性肺癌發生率比亦為 2 倍左右[3]。台灣地區的男女吸煙盛行率比值相較於其他歐美國家算是相當高，但男女肺癌死亡率比值卻是相對低[4]。這顯示吸煙行為無法完全解釋台灣地區肺癌發生率之性別差異。究竟是何種原因讓台灣地區的肺癌發生率一直上升？不同的肺癌組織病理型態所隱含的可能是源自不同的暴露因子，又時間趨勢與地理變異的分析在病因學探討中常扮演先驅者角色。Fraumeni[5]在一篇文獻回顧的文章中提到，美國 1950-1969 年[6-8]的癌症地圖顯示男性肺癌在北部都市化地區及南部某些海岸地區，特別是沿著東南部大西洋及墨西哥灣海岸地區有較高死亡率。這種地理上的差異，後來經過一系列的病例對照研究，發現在海岸地區的高肺癌死亡率可能與石棉的暴露有關[9-11]。日本利用時間趨勢的研究發現肺腺癌的發生率上升，而鱗狀細胞癌發生率下降[12-13]；後來經過 Toyoda 等人等研究發現出生世代肺癌發生率與吸煙的盛行率有關，但女性肺腺癌的發生率則與吸煙的盛行率無關[14]。肺腺癌的發生率上升，而鱗狀細胞癌發生率下降的趨勢也發生在西方國家[15-17]。像 2003 年[17]係比較幾個歐洲國家之肺癌各種組織病理型態的時間變化，亦認為肺腺癌比例的增加可能與吸煙習慣改為低焦油濾嘴煙有關。Hatcher 等人[18]2003 年在加拿大所做的文章也發現男女性肺腺癌的發生率均上升，而男性鱗狀細胞癌發生率下降但女性則上升，這種趨勢也被認為與吸煙的方式有關。Zheng 等人[19]利用時間趨勢及 age-period-cohort 模式亦認為吸煙盛行率及吸煙方式的改變與肺癌組織病理型態別發生率的改變一致。Rennert 等人[20]利用時間趨勢提出吸煙方式的改變與肺腺癌的增加有關。上述絕大多数的文獻均只利用時間趨勢或只利用地理變異進行分析。但 2007 年 Chen[21]等人同時進行肺腺癌時間與空間的變異研究，並提出肺腺癌可能與低劑量的空氣污染物 NO_x 有關的假說。因此，本研究目的即希望透過肺癌組織病理型態的時空趨勢分析，希望能提出造成肺癌發生率上升的可能假說。

貳、研究方法

資料來源

利用衛生署國民健康局所提供的全國癌症登記檔以及臺閩地區人口統計[22]資料進行整理與建檔，以直接年齡標準化指標利用 1976 年世界標準人口計算男女性肺癌發生率值、各種肺癌組織病理型態的直接年齡標準化發生率值，年代包括 1991-1995,1996-2000,2001-2005 年代。研究所需的年中人口資料，係摘錄自內政部發行之歷年「臺閩地區人口統計」1991-2005 年年中人口數，按年齡分成 0-4，5-9，10-14，15-19，20-24，25-29，30-34，35-39，40-44，45-49，50-54，55-59，60-64，65-69，70-74，75-79，80-84，及 85 以上，一共有十八組。台灣地區的行政區域劃分曾有變更，因此將現有的 361 鄉鎮市區合併成 355 鄉鎮市區，其中包括台北市 11 區、高雄市 11 區、基隆市 7 區、新竹市 1 區（東區、西區、南區、北區及香山區併成一區），台中市 8 區，台南市 7 區、嘉義市 1 區（東區和西區併成一區），台北縣 29 鄉鎮市，桃園縣 13 鄉鎮市，新竹縣 13 鄉鎮市，宜蘭縣 13 縣鎮市，苗栗縣 18 鄉鎮市，台中縣 21 鄉鎮市，彰化縣 26 鄉鎮市，南投縣 13 鄉鎮市，雲林縣 20 縣鎮市，嘉義縣 18 鄉鎮市，台南縣 31 鄉鎮市，高雄縣 27 鄉鎮市，屏東縣 33 鄉鎮市，澎湖縣 6 鄉鎮市，花蓮縣 13 鄉鎮市，台東縣 16 鄉鎮市。為使台北市行政區域在調整前後的劃分能夠一致，新的松山區和信義區合成一區，以比照舊的松山區，舊的大安區和古亭區合併，以比照新的大安區，舊的雙園區和龍山區合併以比照新的萬華區，舊的城中區、建成區與延平區合併以比照新的中正區，舊的木柵區和景美區合併以比照新的文山區。

年齡標準化發生率及顯著性 P 值

為計算台灣地區男女性之肺腺癌及鱗狀細胞癌鄉鎮市區別之年齡標準發生率，先按下列公式求得部位別癌症發生率：

$$r_{ijkl} = d_{ijkl} / p_{ijk}$$

其中 r_{ijkl} 和 d_{ijkl} 分別為第 l 組織病理別在第 k 鄉鎮市區、第 j 性別及第 i 年齡層的發生率和發生數； p_{ijk} 則為第 k 鄉鎮市區、第 j 性別及第 i 年齡層的人口數。

$$A_{jkl} = \frac{\sum_i r_{ijkl} \times P_i^*}{\sum_i P_i^*}$$

其中 A_{jkl} 是第 j 性別在第 k 鄉鎮市區之第 l 組織病理別的年齡標準化發生率， r_{ijkl} 是第 j 性別在第 k 鄉鎮市區之第 l 組織病理別的第 i 年齡層發生率， P_i^* 是標準人口第 i 層年齡層的人口數。本研究係以 1976 年世界人口作為標準人口，其年齡別人口分佈如下所示：

年齡	人口數
0-4	12,000
5-9	10,000
10-14	9,000
15-19	9,000
20-24	8,000
25-29	8,000
30-34	6,000
35-39	6,000
40-44	6,000
45-49	6,000
50-54	5,000
55-59	4,000
60-64	4,000
65-69	3,000
70-74	2,000
75-79	1,000
80-84	500
85+	500
合計	100,000

除了估計各鄉鎮市區、各性別的肺癌組織癌理型態別年齡標準化發生率外，也估計其標準誤，進而計算出該年齡標準化發生率的 95% 信賴區間，以與台灣地區全人口的年齡標準發生率進行比較。如果某一鄉鎮市區的年齡標準化發生率的 95% 信賴區間為涵蓋全台灣地區一般人口的年齡標準發生率，亦即高於或低於，全台灣地區一般人口。如果某一鄉鎮市區之發生數為零，則以 Poisson 檢定考驗其是否顯著低於全台灣地區之年齡標準化發生率。

彩色地圖之繪製

本研究將上述分析結果繪製成地圖。肺癌組織病理型態別發生率地圖按照不同的分類方式，繪製三種指標的彩色地圖，分別是「年齡標準化發生率等級圖」（年代包括 1991-1995,1996-2000,2001-2005）和「年齡標準化發生率與全人口發生率比較圖」（年代包括 1991-1995,1996-2000,2001-2005）。

「年齡標準化發生率等級圖」係按照各性別肺腺癌與肺鱗狀細胞癌之年齡標準化發生率分成十八等級，分別繪以不同顏色。「年齡標準化發生率與全人口發生率比較圖」係按各鄉鎮市區之各性別、肺腺癌與肺鱗狀細胞癌的年齡標準化發生率，是否顯著高於或低於台灣地區全人口的年齡標準化發生率而分成七級，分別繪以不同顏色，其分組方式如下：

- 1 排名位於各鄉鎮市區的前 10% ，且顯著高於台灣地區全人口
- 2 排名未在各鄉鎮市區的前 10% ，但顯著高於台灣地區全人口
- 3 排名位於各鄉鎮市區的前 10% ，但未顯著高於台灣地區全人口
- 4 排名位於各鄉鎮市區的 10-90% ，與台灣地區全人口無顯著差異
- 5 排名位於各鄉鎮市區的後 10% ，但未顯著低於台灣地區全人口
- 6 排名未在各鄉鎮市區的後 10% ，但顯著低於台灣地區全人口
- 7 排名位於各鄉鎮市區的後 10% ，且顯著低於台灣地區全人口

三種指標的彩色地圖繪製，均是地理資訊系統 ArcView 3.1 軟體[23]，以個人電腦及噴墨印表機繪製而成。

參、結果與討論(含結論與建議)

Fig 1a-Fig 1f 分別為男女性肺鱗狀細胞癌 1991-1995,1996-2000,2001-2005 的「年齡標準化發生率等級圖」，男性比女性高，男性的東北、西南與彰化雲林地區發生率較高。Fig 2a-Fig 2f 則分別為男女性肺腺癌的「年齡標準化發生率等級圖」，腺癌男女性差異沒有鱗狀細胞癌差異大，且腺癌發生率隨年代增加趨勢。

Fig 3a-Fig 3f 分別為男女性肺鱗狀細胞癌 1991-1995,1996-2000,2001-2005 的「年齡標準化發生率與全人口發生率比較圖」，顯著聚集在北部、東北、西南與彰化雲林地區。Fig 4a-Fig 4f 分別為男女性肺腺癌的「年齡標準化發生率與全人口發生率比較圖」，多聚集在北部地區。

由本研究之時空變異分析發現，西南與東北有較高鱗狀細胞癌發生率聚集地方，是否與高砷暴露有關，值得進一步研究。而北部地區的肺腺癌聚集地區也值得更深入的探討是否與空氣污染有關。



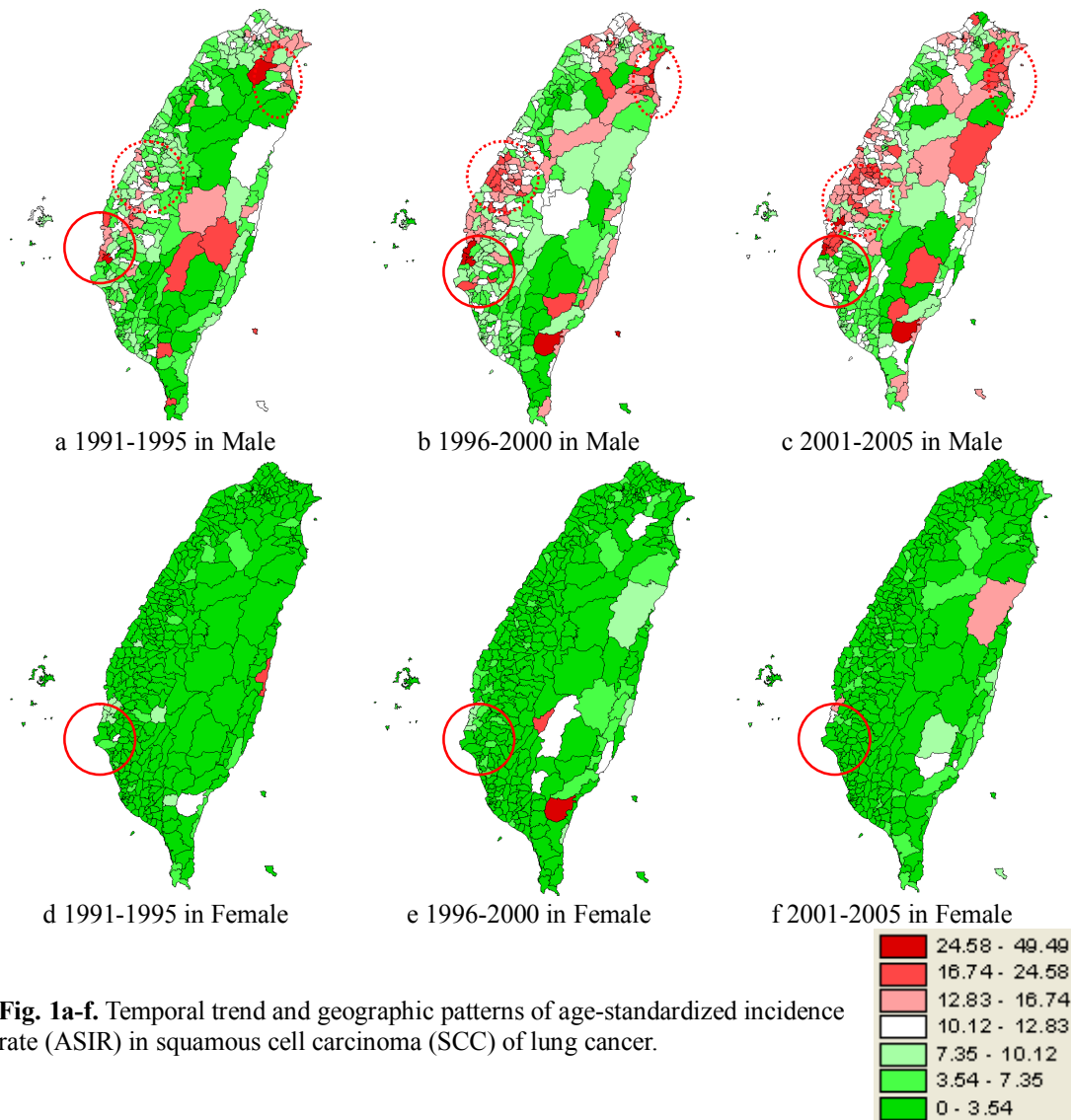


Fig. 1a-f. Temporal trend and geographic patterns of age-standardized incidence rate (ASIR) in squamous cell carcinoma (SCC) of lung cancer.

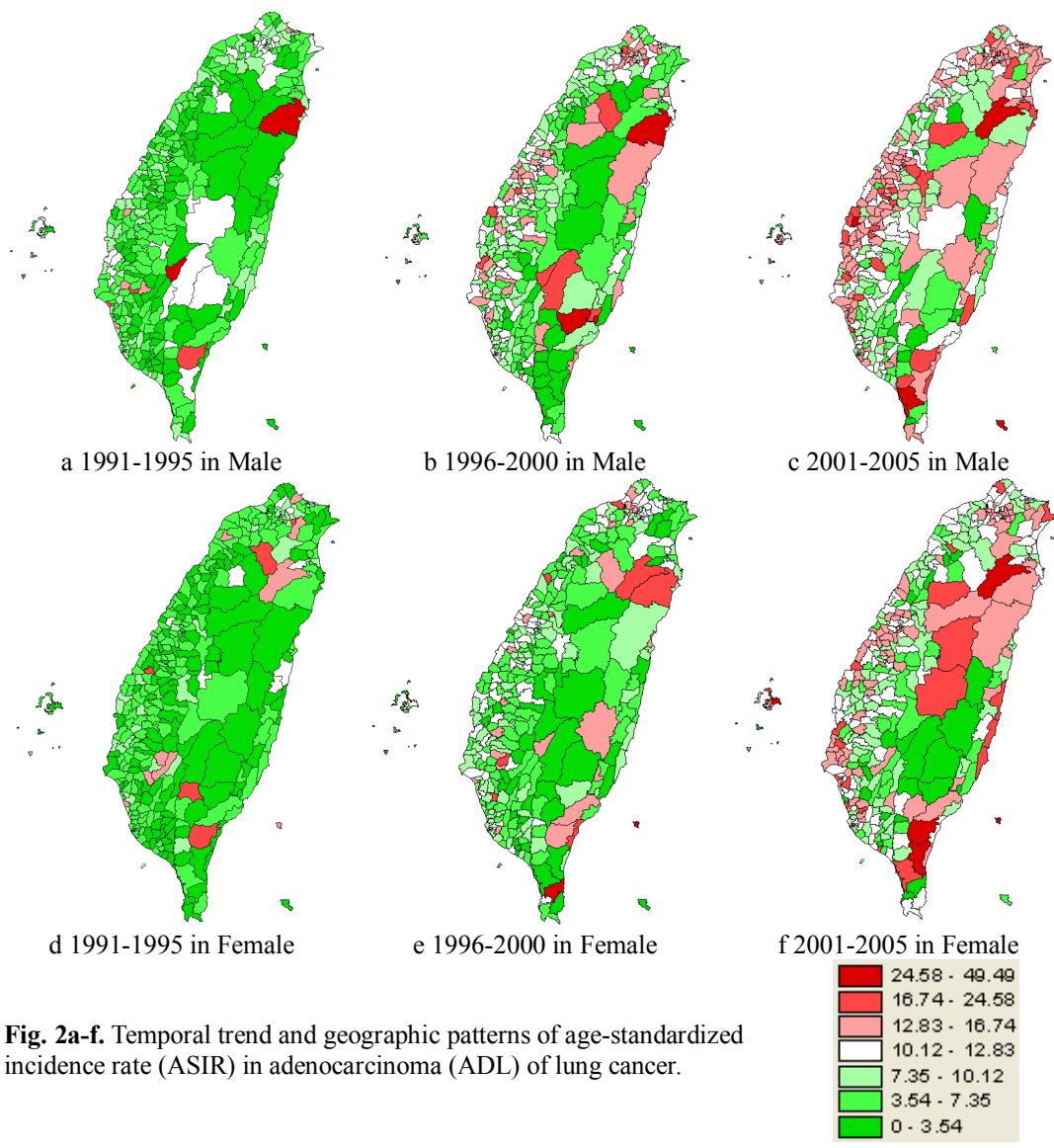


Fig. 2a-f. Temporal trend and geographic patterns of age-standardized incidence rate (ASIR) in adenocarcinoma (ADL) of lung cancer.

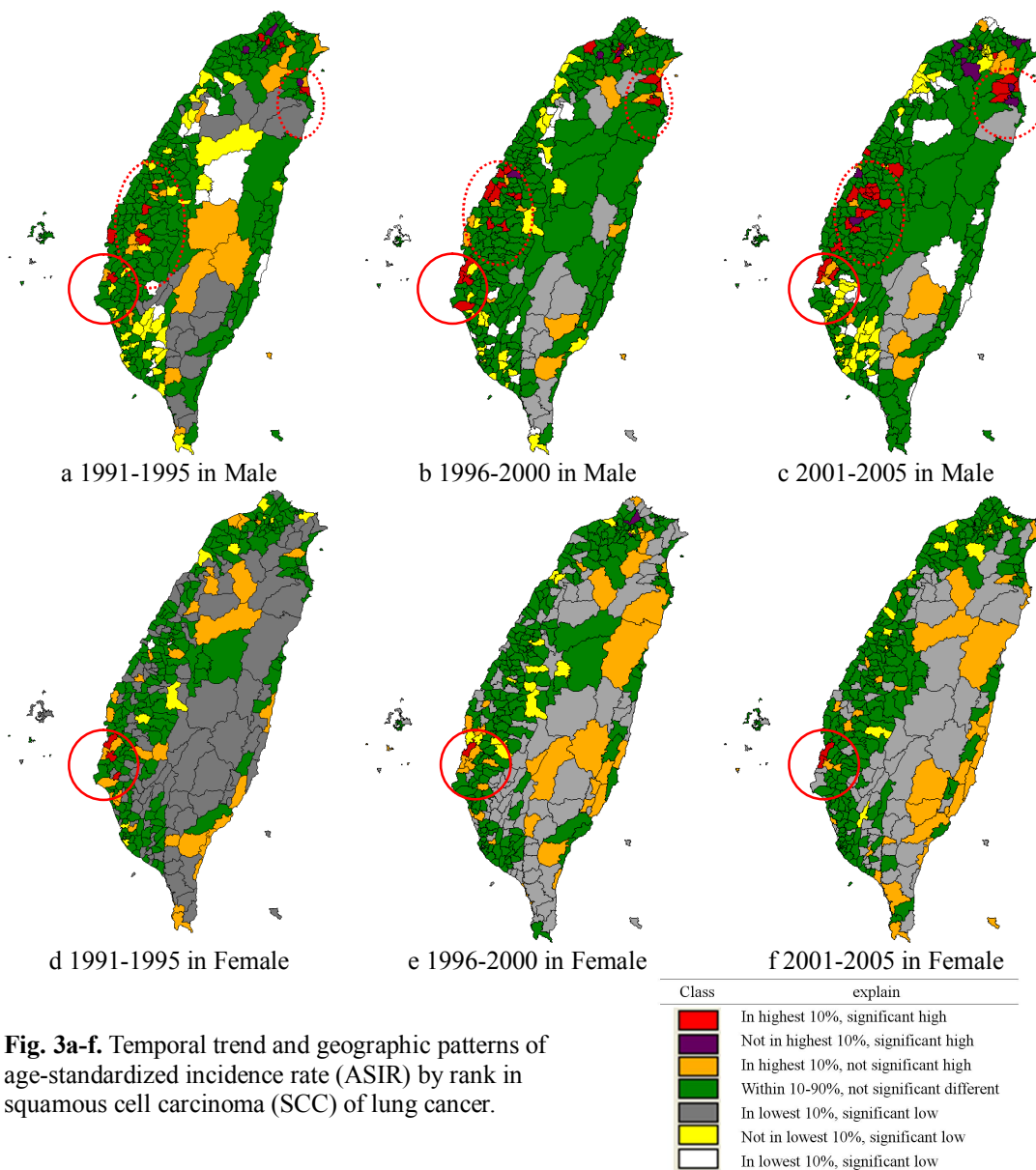


Fig. 3a-f. Temporal trend and geographic patterns of age-standardized incidence rate (ASIR) by rank in squamous cell carcinoma (SCC) of lung cancer.

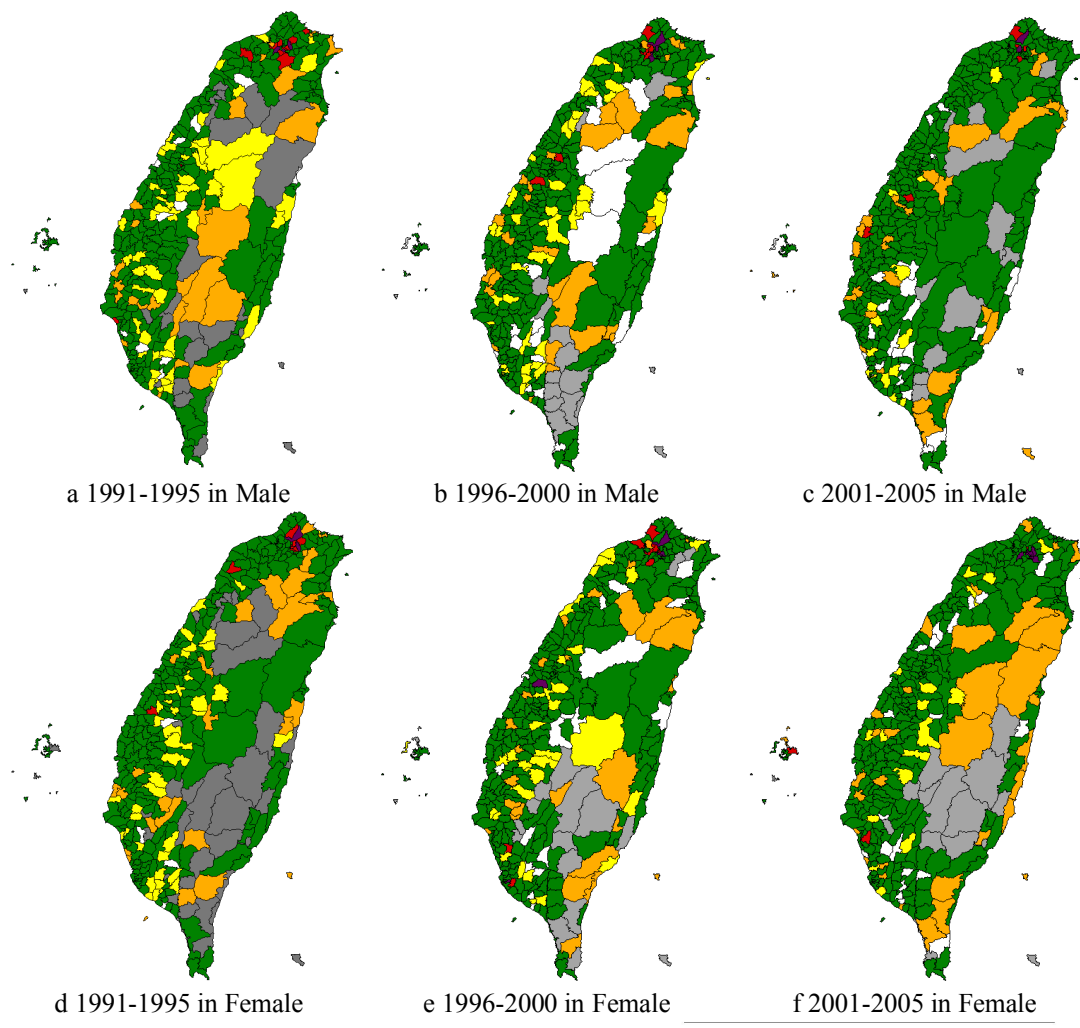


Fig. 4a-f. Temporal trend and geographic patterns of age-standardized incidence rate (ASIR) by rank in adenocarcinoma (ADL) of lung cancer

Class	explain
■	In highest 10%, significant high
■	Not in highest 10%, significant high
■	In highest 10%, not significant high
■	Within 10-90%, not significant different
■	In lowest 10%, significant low
■	Not in lowest 10%, significant low
■	In lowest 10%, significant low

參考文獻

1. Cheng TY, Wen CP, Tsai SP. The current status of smoking behavior in Taiwan: data analysis from National Health Interview Survey in 2001. *Taiwan J Public Health* 2003; 22: 453-64.
2. Chen CJ, Wu HY, Chuang YC, Chang AS, Luh KT, Chao HH, Chen KY, Chen SG, Lai GM, Huang HH, et al. Epidemiologic characteristics and multiple risk factors of lung cancer in Taiwan. *Anticancer Res* 1990; 10(4): 971-6.
3. 行政院衛生署國民健康局：中華民國九十年癌症登記報告。台北，2004。
4. Liaw YP*, Huang YC, Lien GW. The patterns of lung cancer mortality in 23 countries: The application of Age-Period-Cohort model. *BMC Public Health* 2005; 5: 22.
5. Fraumeni JF JR. Etiologic insights from cancer mapping. *Biomedical* 1988; 13-25.
6. Pickle LW, Mason TJ, Howard N, Hoover R, Fraumeni JF Jr. Atlas of U.S. Cancer Mortality among White: 1950-1980. Washington DC: U.S. Government Printing Office [DHHS publication No. (NIH) 87-2900], 1987.
7. Pickle LW, Mason TJ, Howard N, Hoover R, Fraumeni JF Jr. Atlas of U.S. cancer mortality among nonwhites: 1950-1980. Washington (DC): US Govt Print Off: 1990 [DHHS Publ No. (NIH) 90-1582].
8. Devesa SS, Grauman DJ, Blot WJ, Fraumeni JF Jr. Cancer surveillance series: changing geographic patterns of lung cancer mortality in the United States, 1950 through 1994. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 1040-50.
9. Blot WJ, Harrington JM, Toledo A, Hoover R, Heath CW Jr, Fraumeni JF Jr. Lung cancer after employment in shipyards during World War II. *N Engl J Med* 1978; 299: 620-4.
10. Blot WJ, Davies JE, Brown LM, Nordwall CW, Buiatti E NG A, Fraumeni JF Jr. Occupation and the high risk of lung cancer in northeast Florida. *Cancer* 1982; 50: 364-71.
11. Blot WJ, Morris LE, Stroube R, Tagnon I, Fraumeni JF Jr. Lung and laryngeal cancers in relation to shipyard employment in coastal Virginia. *J Natl Cancer Inst* 1980; 65: 571-5.
12. Sobue T, Ajiki W, Tsukuma H, Oshima A, Hanai A, Fujimoto I. Trends of lung cancer incidence by histologic type: a population-based study in Osaka, Japan. *Jpn J Cancer Res* 1999; 90: 6-15.
13. Yoshimi I, Ohshima A, Ajiki W, Tsukuma H, Sobue T. A comparison of trends in the incidence rate of lung cancer by histological type in the Osaka Cancer Registry, Japan and in the Surveillance, Epidemiology and End Results Program, USA. *Jpn J Clin Oncol* 2003; 33: 98-104.
14. Toyoda Y, Nakayama T, Ioka A, Tsukuma H. Trends in lung cancer incidence by histological type in Osaka, Japan. *Jpn J Clin Oncol* 2008; 38: 534-9.
15. Thun MJ, Lally CA, Flannery JT, Calle EE, Flanders WD, Heath CW, Jr. Cigarette smoking and changes in the histopathology of lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 1580-6.
16. Devesa SS, Bray F, Vizcaino AP, Parkin DM. International lung cancer trends by histologic type: male:female differences diminishing and adenocarcinoma rates rising. *Int J Cancer* 2005; 117: 294-9.
17. Janssen-Heijnen ML, Coebergh JW. The changing epidemiology of lung cancer in Europe. *Lung Cancer* 2003; 41(3): 245-58.
18. Hatcher J, Dover DC. Trends in histopathology of lung cancer in Alberta. *Canadian Journal of Public Health*. 2003; 94: 292-6.

19. Zheng T. Holford TR. Boyle P. Chen Y. Ward BA. Flannery J. Mayne ST. Time trend and the age-period-cohort effect on the incidence of histologic types of lung cancer in Connecticut, 1960-1989. *Cancer* 1994; 74(5): 1556-67.
20. Rennert G. Rennert HS. Epstein L. Lung cancer histology and smoking--relationship and time trends among Jewish males in Israel. *Cancer Detect Prev* 1991; 15(2): 99-101.
21. Chen F. Cole P. Bina WF. Time trend and geographic patterns of lung adenocarcinoma in the United States, 1973-2002. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16(12): 2724-9.
22. 內政部：臺閩地區人口統計。台北，1982-1996。
23. Environmental Systems Research Institute. *Using ArcView GIS*, ESRI, New York, 1996.

無衍生研發成果推廣資料

98 年度專題研究計畫研究成果彙整表

計畫主持人：廖勇柏		計畫編號：98-2314-B-040-019-					
計畫名稱：台灣地區肺癌組織病理型態別之時空趨勢分析							
成果項目		量化			單位	備註（質化說明：如數個計畫共同成果、成果列為該期刊之封面故事...等）	
		實際已達成數（被接受或已發表）	預期總達成數（含實際已達成數）	本計畫實際貢獻百分比			
國內	論文著作	期刊論文	0	0	100%	篇	
		研究報告/技術報告	0	0	100%		
		研討會論文	1	1	100%		
		專書	0	0	100%		
	專利	申請中件數	0	0	100%	件	
		已獲得件數	0	0	100%		
	技術移轉	件數	0	0	100%	件	
		權利金	0	0	100%	千元	
	參與計畫人力（本國籍）	碩士生	1	1	100%	人次	
		博士生	1	1	100%		
		博士後研究員	0	0	100%		
		專任助理	0	0	100%		
國外	論文著作	期刊論文	1	1	100%	篇	
		研究報告/技術報告	0	0	100%		
		研討會論文	0	0	100%		
		專書	0	0	100%		章/本
	專利	申請中件數	0	0	100%	件	
		已獲得件數	0	0	100%		
	技術移轉	件數	0	0	100%	件	
		權利金	0	0	100%	千元	
	參與計畫人力（外國籍）	碩士生	2	2	100%	人次	
		博士生	1	1	100%		
		博士後研究員	0	0	100%		
		專任助理	0	0	100%		

<p>其他成果 (無法以量化表達之成果如辦理學術活動、獲得獎項、重要國際合作、研究成果國際影響力及其他協助產業技術發展之具體效益事項等，請以文字敘述填列。)</p>	<p>無</p>
----------------------------------------------------------------------------------------	----------

	成果項目	量化	名稱或內容性質簡述
科 教 處 計 畫 加 填 項 目	測驗工具(含質性與量性)	0	
	課程/模組	0	
	電腦及網路系統或工具	0	
	教材	0	
	舉辦之活動/競賽	0	
	研討會/工作坊	0	
	電子報、網站	0	
	計畫成果推廣之參與(閱聽)人數	0	

國科會補助專題研究計畫成果報告自評表

請就研究內容與原計畫相符程度、達成預期目標情況、研究成果之學術或應用價值（簡要敘述成果所代表之意義、價值、影響或進一步發展之可能性）、是否適合在學術期刊發表或申請專利、主要發現或其他有關價值等，作一綜合評估。

1. 請就研究內容與原計畫相符程度、達成預期目標情況作一綜合評估

達成目標

未達成目標（請說明，以 100 字為限）

實驗失敗

因故實驗中斷

其他原因

說明：

2. 研究成果在學術期刊發表或申請專利等情形：

論文： 已發表 未發表之文稿 撰寫中 無

專利： 已獲得 申請中 無

技轉： 已技轉 洽談中 無

其他：（以 100 字為限）

Liaw YP*, Ting TF, Ho CC, Chiou ZY. Cell type specificity of lung cancer associated with nitric oxide. Sci Total Environ 2010; 408: 4931-4934.

3. 請依學術成就、技術創新、社會影響等方面，評估研究成果之學術或應用價值（簡要敘述成果所代表之意義、價值、影響或進一步發展之可能性）（以 500 字為限）

因本計畫結果所衍生的研究成果提出了一個重要假說，那就是一氧化氮(NO)是肺腺癌的危險因子，並且呈劑量效應關係，這是第一篇利用流行病學資料所得出的假說，這對近年來國內外肺腺癌發生率不斷增加的造成原因，提供一個新的研究方向，對人類肺癌發生的預防有莫大的貢獻。