

行政院國家科學委員會專題研究計畫 成果報告

臺灣井水砷暴露地區居民改用自來水後各種肺癌組織病理
型態發生率分析以及癌症發生率電子地圖的更新
研究成果報告(精簡版)

計畫類別：個別型
計畫編號：NSC 96-2314-B-040-018-
執行期間：96年08月01日至97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：劉丁松
碩士班研究生-兼任助理人員：楊金峰
大專生-兼任助理人員：羅韻茹

處理方式：本計畫可公開查詢

中華民國 97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

臺灣井水砷暴露地區居民改用自來水後各種肺癌組織病理型態發生率分析以
及癌症發生率電子地圖的更新

計畫類別： 個別型計畫 整合型計畫

計畫編號：NSC 96-2314-B-040-018

執行期間：2007年08月01日至2008年07月31日

計畫主持人：廖勇柏

共同主持人：廖勇柏

計畫參與人員：楊金峰、劉丁松、羅韻茹

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

本成果報告包括以下應繳交之附件：

- 赴國外出差或研習心得報告一份
- 赴大陸地區出差或研習心得報告一份
- 出席國際學術會議心得報告及發表之論文各一份
- 國際合作研究計畫國外研究報告書一份

處理方式：除產學合作研究計畫、提升產業技術及人才培育研究計畫、
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

執行單位：中山醫學大學公共衛生學系

中華民國 97 年 10 月 31 日

研究計畫中文摘要：

背景：無機砷是人類內臟癌的致癌物質，也會與人類其他多種疾病產生相關性。由臺灣癌症電子地圖看出臺灣在西南沿海鄉鎮有很高的肺癌發生率聚集現象，此現象已被發現和砷暴露有關。臺灣東北與西南高砷暴露地區的居民所飲用的地下水的歷史不同，適合利用砷污染地區居民改用自來水後的各種肺癌組織病理型態疾病發生率變化，來探討因砷所引起的肺癌其病理組織型態特異度問題。因此本計畫的目的即在探討臺灣井水含砷暴露地區居民改用自來水後各種肺癌組織病理型態發生率的關係。

方法：本研究將臺灣各鄉鎮分成西南高砷地區、東北高砷地區、蘭陽盆地以及扣除前三個地區的臺灣其他地區。並分析 1995-1998 年以及 1999-2002 年男女性各種肺癌組織病理型態的直接年齡標準化發生率值以及兩個年代的增加率。

結果：從 1983-2002 年西南高砷地區無論是男性或女性其鱗狀細胞癌的發生率皆高於臺灣其他地區，而肺腺癌則與臺灣其他地區的發生率相似。所有研究地區的肺腺癌發生率從 1995-1998 年到 1999-2002 年這兩個年代皆有上升的趨勢。其中，西南高砷地區女性肺腺癌每十萬人口發生率從 6.53 上升到 12.37 其增加率(89.43%)最高。而鱗狀細胞癌除了在臺灣其他地區男性的部份有上升的趨勢之外，在西南高砷地區、東北高砷地區以及蘭陽盆地地區無論男性或是女性其發生率皆呈現下降的趨勢，其中又以西南高砷地區女性鱗狀細胞癌的下降率(-20.97%)最高(每十萬人口發生率 8.68 下降至 6.86)。

結論：西南高砷地區相較於臺灣其他地區有相似的肺腺癌發生率，但卻有較高的鱗狀細胞癌發生率。西南高砷地區鱗狀細胞癌發生率有隨著年代下降的趨勢。

關鍵詞：肺腺癌、鱗狀細胞癌、發生率、砷

研究計畫英文摘要(Abstract) :

Background: Arsenic has been documented as a human carcinogen. The strikingly high mortality rate of lung cancer cluster in southwestern coastal townships in Taiwan from the electric atlas of Taiwan. Lung cancer has predominance and is closely related to arsenic exposure. The different histories of exposure to arsenic in drinking water between southwestern and northeastern exposed areas in Taiwan provided a natural experiment for evaluating whether lung cancer associated with arsenic ingestion had cell type specificity. The purpose of this study aimed to compare the secular change of incidence from lung cancer among residents in southwestern and northeastern exposed and unexposed areas in Taiwan.

Method: We used age-adjusted incidence rate to evaluate the occurrence of adenocarcinoma and squamous cell carcinoma in the southwestern area, northeastern areas, lanyang basin and other areas in Taiwan from 1983 to 2002. And the percentage changes in age-adjusted incidence rate in adenocarcinoma and squamous cell carcinoma from 1995-1998 to 1999-2002 were calculated.

Results: The southwestern areas had higher ASIR of squamous cell carcinoma than other areas in Taiwan but similar ASIR for adenocarcinoma in both men and women from 1983 to 2002. We observed there was the highest increasing rate(89.43%) for female adenocarcinoma (ASIR from 6.53 to 12.37 per 100,000 person-years) and the highest decreasing rate(-20.97%) for female squamous cell carcinoma (ASIR from 8.68 to 6.86 per 100,000 person-years) in southwestern areas from 1995 to 2002.

Conclusion: The southwestern areas had similar ASIR of adenocarcinoma with other areas in Taiwan but had higher ASIR of squamous cell carcinoma than other study areas. The ASIR of squamous cell carcinoma had decreasing trend in southwestern areas from 1995 to 2002.

Keywords: lung cancer, adenocarcinoma, squamous cell carcinoma, incidence rate, arsenic

一、前言

無機砷是人類內臟癌的致癌物質，也會與人類其他多種疾病產生相關性。包括皮膚癌、肺癌、膀胱癌、腎癌、肝癌、前列腺癌[1-15]，血管性疾病(心臟血管疾病、腦血管疾病及微循環障礙等)[1, 16-22]及非血管性疾病(如糖尿病、高血壓等)[23, 24]。國際癌症研究中心(IARC)，更確認無機砷會增加人類罹患皮膚癌及肺癌的危險性。可見無機砷會引起多種疾病，已獲國內外研究一致的支持。

臺灣地區除了西南沿海的北門、學甲、布袋及義竹四鄉鎮含砷量相當高外，位於台灣東北宜蘭縣的礁溪、壯圍、冬山及五結是台灣另一個地下水含砷量差異性極大的地區。西南沿海砷暴露地區的居民，從1910早期至1970年代後期使用高砷污染之井水，而上述東北砷暴露地區的居民則從1940年代後期到1990年代後期使用受砷污染之井水。

由台灣癌症電子地圖看出台灣在西南沿海鄉鎮有很高的肺癌發生率聚集現象，此現象已被發現和砷暴露有關。由於在臺灣西南及東北兩個地下水砷暴露地區的居民所飲用的地下水的歷史不同，加上全國癌症登記檔已可提供至2002年，因此藉由砷污染地區居民改用自來水後的各種肺癌組織病理型態疾病發生率變化，有助於探討因砷所引起的肺癌其病理組織型態特異度問題。

二、研究目的

本研究目的是藉由砷污染地區居民改用自來水後的各種肺癌組織病理型態疾病發生率變化，探討因砷所引起的肺癌其病理組織型態特異度問題。

三、文獻探討

主持人2004年國科會計畫曾比較砷暴露地區(包括西南烏腳病地區(北門、學甲、布袋及義竹)及東北蘭陽盆地(包括礁溪、壯圍、五結及冬山))及台灣非砷暴露地區在最近三十年來(1973-2002)各種疾病死亡率的變化情形，並透過APC模式的分析，以了解調整年齡及世代效應後，西南烏腳病地區在1960年代左右開始改用自來水，而東北蘭陽盆地仍持續喝地下含砷井水至1997年才改用自來水的情形下，疾病死亡率的變化情形。結果發現西南烏腳病地區肺癌死亡率增加率有下降趨勢，而東北蘭陽盆地肺癌死亡率增加率仍持續上升。周等人[25]也對西南烏腳病地區進行類似的肺癌死亡率分析，亦得出相似的結果，亦即砷與肺癌死亡率間存在reversibility的關係，更強化了砷與肺癌間之因果關係。郭等人[26]則對上述這些西南高砷暴露地區，對全國癌症登記檔

分析至 1999 年，進行肺癌組織病理型態發生率的分析，結果發現砷攝取可能與鱗狀細胞癌和小細胞癌較有關係。

國內外有很多有關砷與癌症的流行病學研究，例如在台灣西南沿海所做的生態相關及世代研究發現，內部癌症特別是肺癌、膀胱癌及腎臟癌與飲水中砷濃度有很強的關係[3, 5, 27]，在東北宜蘭地區則有邱等人的研究[28]。在國外，在日本及英格蘭的世代研究[9, 13]、阿根廷及智利生態相關研究[29-31]，以及美國、芬蘭的病例對照研究[32-33]都發現無機砷與肺癌及尿道癌症間有顯著相關性。上述研究大多集中在砷暴露與癌症間的研究，鮮少討論到停止飲用砷污染地下水，改飲自來水後的效應，國內蔡等人[34-35]曾經對砷暴露居民改用自來水後的死亡率進行生態相關研究，但其未將臺灣另一高砷暴露地區納入考慮。廖 2004 年國科會計畫雖將臺灣東北高砷暴露地區納入考慮，但並未分析發生率資料。國內郭[26]雖然對砷暴露與肺癌組織病理型態進行分析，但其並未將臺灣東北高砷暴露地區納入考慮，年代也只分析到 1999 年，未對年代變化進行比較。因此至目前為止，國外並無此天然實驗地區，而國內亦尚未有針對這兩個天然實驗地區進行肺癌組織病理型態發生率變化與砷暴露的相關性探討

四、研究方法

由於台灣西南高砷地區及東北高砷暴露地區居民使用受砷污染的地下井水的濃度與歷史均不同，因此，本研究將台灣鄉鎮分成兩個砷暴露地區及一個非砷暴露地區，分別是(一)西南高砷井水地區(包括台南縣的北門、學甲，嘉義縣的布袋及義竹等 4 鄉鎮)，(二)東北高砷地區:指宜蘭縣的礁溪、壯圍、五結及冬山鄉等 4 鄉鎮。(三)台灣其他地區扣除(一)~(二)之鄉鎮後之其他所有鄉鎮組成為一區。

先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[37]資料進行整理與建檔，以直接年齡標準化[39]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 1983-1986, 1987-1990, 1991-1994, 1995-1998, 1999-2002 年代。

五、結果與討論

表一為 1983-1986、1987-1990、1991-1994、1995-1998、1999-2002 年男女性肺癌組織病理型態直接年齡標準化發生率。研究結果顯示，西南高砷地區無論是男性或女性其鱗狀細胞癌的發生率皆高於臺灣其他地區，而肺腺癌則與臺灣其他地區的發生率相似。由於行政院衛生署為規劃癌症防治工作，於 1995 年將癌症登記列入醫學中心之醫院評鑑項目，因此 1995 年以前的癌症發生個案數有低

估的現象。表二則是 1995-1998 及 1999-2002 年男女性肺癌組織病理型態直接年齡標準化發生率及增加率。所有研究地區的肺腺癌發生率從 1995-1998 年到 1999-2002 年這兩個年代皆有上升的趨勢。其中，西南高砷地區女性肺腺癌每十萬人口發生率從 6.53 上升到 12.37 其增加率(89.43%)最高。而鱗狀細胞癌除了在臺灣其他地區男性的部份有上升的趨勢之外，在西南高砷地區、東北高砷地區以及蘭陽盆地地區無論男性或是女性其發生率皆呈現下降的趨勢，其中又以西南高砷地區女性鱗狀細胞癌的下降率(-20.97%)最高(每十萬人口發生率 8.68 下降至 6.86)。根據郭等人[26]對西南高砷暴露地區進行肺癌組織病理型態發生率的分析，結果發現砷攝取可能與鱗狀細胞癌較有關係。而西南高砷地區自 1970 年代停止飲用含砷井水，本研究亦發現該地區鱗狀細胞癌的發生率有下降的趨勢。結論：西南高砷地區相較於臺灣其他地區有相似的肺腺癌發生率，但卻有較高的鱗狀細胞癌發生率。西南高砷地區鱗狀細胞癌發生率有隨著年代下降的趨勢。

六、參考文獻

1. Tseng WP, Chu HM, How SW, et al. Prevalence of skin cancer in an endemic area of chronic arsenicism in Taiwan. *J Natl Cancer Inst* 1968; 40: 453-463.
2. Tseng WP. Effects and dose-response relationships of skin cancer and blackfoot disease with arsenic. *Environ Health Perspect* 1977; 19: 109-19.
3. Chen CJ, Chuang YC, Lin TM, et al. Malignant neoplasms among residents of a blackfoot disease endemic area in Taiwan : high arsenic artesian well water and cancers . *Cancer Res* 1985; 45 : 5895-5899.
4. Chen CJ, Chuang YC, You SL, et al. 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.
5. Chen CJ, Wu MM and Kuo TL. Arsenic and cancers. *Lancet* 1988; 20: 414-415.
6. Hsueh YM, Cheng GS, Wu MM, et al. Multiple risk factors associated with arsenic-induced skin cancer: effects of chronic liver diseases and malnutrition al status. *Br. J. Cancer* 1995; 71: 109-114.
7. Tseng WP. Effects and dose-response relationships of skin cancer and blackfoot disease with arsenic. *Environ Health Perspect* 1977; 19: 109-19.
8. 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.
9. Tsuda T, Babazono A, Yamamoto E, et al. Ingested arsenic and internal cancer : A historical cohort study followed for 33 years. *Am J Epidemiol* 1995; 141: 198-209.
 10. Bates MN, Smith AH and Hopenhayn-Rich C. Arsenic ingestion and internal cancer: A review. *Am J Epidemiol* 1992; 135: 462-476.
 11. Bates MN, Smith AH and Canter KP. Case-control study of bladder cancer and arsenic in drinking water. *Am J Epidemiol* 1995; 141: 525-530.
 12. Cebrian ME, Albores A, Aguilar M, et al. Chronic arsenic poisoning in the north of Mexico. *Human Toxicol* 1983; 2: 121-133.
 13. Cuzick J, Sasieni P and Evans S. Ingested arsenic, kertoses, and bladder cancer. *Am J Epidemiol* 1992; 136: 417-421.
 14. Guo HR, Chiang H, Hu H, et al. Arsenic in drinking water and incidence of urinary cancers. *Epidemiology* 1997; 8: 545-50.
 15. 郭浩然 飲水中含砷量與膀胱癌死亡率的劑量效應關係 *中華衛誌* 1999; 18: 134-9。
 16. Chen KP and Wu UY. Epidemiologic studies on blackfoot disease. 2. A study of source of drinking water in relation to the disease. *J Formosan Med* 1962; 61: 611-618.
 17. Tseng WP. Blackfoot disease in Taiwan, A 30-year follow-up study. *Angiology* 1988; 6: 547-558.
 18. Chen CJ, Wu MM, Lee SS, et al. Atherogenicity and carcinogenicity of high-arsenic artesian well water: multiple risk factors and related malignant neoplasms of blackfoot disease. *Artherosclerosis* 1980; 8: 452-460.
 19. Chen CJ, Lin LJ, Hsueh YM, et al. Ischemic heart disease induced by ingested inorganic arsenic. In: *Arsenic exposure and health*. Chappell WR, Abernathy CO, Cothorn CR (eds), pp. 83-90, Science and technology Letter, Northwood, 1994.
 20. Chen CJ, Chiou HY, Chiang MH, et al. Dose-response relationship between ischemic heart disease mortality and long-term arsenic exposure. *Arterioscler Thromb Vascular Biol* 1996; 16: 504-510.
 21. Engel RR and Smith AH. Arsenic in drinking water and mortality from vascular disease: An ecologic analysis in 30 countries in the United States. *Arch of Environ Health* 1994; 49: 418-427.
 22. Tseng CH, Chong CK, Chen CJ, et al. Abnormal peripheral microcirculation in seemingly normal subjects living in blackfoot-disease-hyperendemic villages in Taiwan. In *J Microcirc*

- 1995; 15:21-27.
23. Lai MS, Hsueh YM, Chen CJ, et al. Ingested inorganic arsenic and prevalence of diabetes mellitus. *Am J Epidemiol* 1994; 139: 1-9.
 24. Chen CJ, Hsueh YM, Lai MS, et al. Increased prevalence of hypertension and long-term arsenic exposure. *Hypertension* 1995; 25: 53-60.
 25. Chiu HF, HO SC, Yang CY. Lung cancer mortality reduction after installation of tap-water supply system in an arseniasis-endemic area in Southwestern Taiwan. *Lung Cancer* 2004; 46: 265-270.
 26. Guo HR, Wang NS, Hu H, Monson RR. Cell type specificity of lung cancer associated with arsenic ingestion. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 2004; 13(4): 638-643.
 27. 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.
 28. Chiou HY, Chiou ST, Hsu YH, et al. 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* 2001; 153: 411-8.
 29. 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.
 30. Hopenhayn-Rich C, Biggs ML, Smith AH. Lung and kidney cancer mortality associated with arsenic in drinking water in Cordoba, Argentina. *Int J Epidemiol* 1998; 27: 561-9.
 31. Smith AL, Mario G, Retina H, et al. Marked increase in bladder and lung cancer mortality in a region of north Chile due arsenic in drinking water. *Am J Epidemiol* 1998; 147: 660-9.
 32. Bates MN, Smith AH, Cantor KP. Case-control study of bladder cancer and arsenic in drinking water. *Am J Epidemiol* 1995; 141: 523-30.
 33. Kurttio P, Pukkala E, Kahelin H, et al. Arsenic concentrations in well water and risk of bladder and kidney cancer in Finland. *Environ Health Perspect* 1999; 107: 705-10.
 34. Tsai SM, Wang TN, Ko YC. Cancer mortality trends in a blackfoot disease endemic community of Taiwan following water source replacement. *Journal of Toxicology and Environmental Health* 1998; 55: 389-404.
 35. Tsai SM, Wang TN, Ko YC. Mortality for certain diseases in areas with high levels of arsenic in drinking water. *Archives of Environmental Health* 1999; 54: 186-193.

表一、1983-1986、1987-1990、1991-1994、1995-1998、1999-2002 年男女性肺癌組織病理型態直接年齡標準化發生率

	1983-1986			1987-1990			1991-1994			1995-1998			1999-2002		
	SCC	AC	SCC/AC	SCC	AC	SCC/AC	SCC	AC	SCC/AC	SCC	AC	SCC/AC	SCC	AC	SCC/AC
<i>male</i>															
Taiwan	6.04	5.48	1.10	6.32	4.98	1.27	7.98	7.03	1.14	9.27	9.29	1.00	10.58	12.40	0.85
BFD	8.12	7.51	1.08	16.56	5.65	2.93	16.96	12.51	1.36	20.45	9.19	2.23	19.36	17.00	1.14
NorthEast	7.36	3.18	2.31	12.94	5.00	2.59	14.88	4.91	3.03	20.75	10.39	2.00	18.16	10.68	1.70
LanyangBasin	8.27	5.55	1.49	9.88	5.17	1.91	9.81	6.67	1.47	15.02	8.46	1.78	14.51	12.79	1.13
<i>female</i>															
Taiwan	1.30	3.25	0.40	1.34	3.69	0.36	1.59	5.47	0.29	1.87	7.63	0.25	1.86	10.44	0.18
BFD	5.03	1.70	2.96	6.02	3.88	1.55	7.49	6.57	1.14	8.68	6.53	1.33	6.86	12.37	0.55
NorthEast	2.94	0.40	7.35	1.08	3.18	0.34	1.37	5.39	0.25	2.69	9.25	0.29	2.48	10.26	0.24
LanyangBasin	1.32	2.33	0.57	1.65	5.22	0.32	1.25	4.94	0.25	2.27	7.40	0.31	1.90	9.14	0.21

表二、1995-1998 及 1999-2002 年男女性肺癌組織病理型態直接年齡標準化發生率及增加率

	1995-1998			1999-2002			increase rate (%)		
	SCC	AC	SCC/AC	SCC	AC	SCC/AC	SCC	AC	SCC/AC
<i>male</i>									
Taiwan	9.27	9.29	1.00	10.58	12.40	0.85	14.13	33.48	-14.49
BFD	20.45	9.19	2.23	19.36	17.00	1.14	-5.33	84.98	-48.82
NorthEast	20.75	10.39	2.00	18.16	10.68	1.70	-12.48	2.79	-14.86
LanyangBasin	15.02	8.46	1.78	14.51	12.79	1.13	-3.40	51.18	-36.10
<i>female</i>									
Taiwan	1.87	7.63	0.25	1.86	10.44	0.18	-0.53	36.83	-27.31
BFD	8.68	6.53	1.33	6.86	12.37	0.55	-20.97	89.43	-58.28
NorthEast	2.69	9.25	0.29	2.48	10.26	0.24	-7.81	10.92	-16.88
LanyangBasin	2.27	7.40	0.31	1.90	9.14	0.21	-16.30	23.51	-32.23

七、計畫成果自評

(一)相符程度：

研究內容與原計畫第一年相符程度高。然而，1995 年以前癌症發生資料有低估現象，結果較難與近年進行比較。因此，本研究結果主要以 1995-1998 以及 1999-2002 兩個年代進行比較。

(二)主要發現：

- 1、含砷地區肺鱗狀細胞癌發生率隨著年代而下降，而台灣地區男性卻在增加，女性只有微量下降，顯示砷與肺鱗狀細胞癌有高度相關性。
- 2、烏腳病地區肺腺癌發生率較台灣地區快速上升，值得進一步研究。