

烏脚病地區膀胱癌流行病學調查報告

第七報—台灣烏脚病流行區膀胱癌高罹病率及致病因子探討

江漢聲* 洪清霖** 郭浩然**
李豐*** 陳定堯****

摘 要

為探討台灣烏脚病流行區膀胱癌的高發率，本研究設計了一套膀胱癌流行病學的篩選流程。從一九八三年八月至一九八七年二月共有四組，一千七百零一位居民接受問卷、尿液分析、從其中所選出三百零四位居民做尿液細胞學的檢查，最後結果可從下列幾個項目來估分析比較：細胞學檢查的陽性率、膀胱癌的罹患率和居民家居的膀胱癌罹患率。

四年的調查研究顯示尿液細胞學在流行病學調查結果有很高的準確性，並能有“臨床前診斷”的病例發現。四組病人的比較分析的結果證明烏脚病流行區膀胱癌罹患率要比對照組（台灣其他井水高含砷區：嘉義太保、雲林褒忠，高很多；然而，在烏脚病流行區的鄰近地區（將軍鄉），亦有散在的膀胱癌病例發現。

基於在烏脚病流行區內無論是烏脚病或是一般居民都有膀胱癌的高罹患率，在該地區內可能有膀胱癌的環境致癌因子，然而，根據我們的比較分析，顯示，以往被認為是烏脚病主因的井水高含砷，並不能被證明和膀胱癌的高罹患率有絕對的關係。

區就以“烏脚病流行區”而知名⁽¹⁾。

而近二十年來，醫學界又陸續發現這些地區的居民也有相當多的膀胱癌、腎盂癌等尿路上皮癌的病例，並從各種統計上得到以下的證據：

1. 民國六十八年一月，台大公衛研究所發

前 言

“烏脚病”是台灣西南沿海流行的一種末梢血管痙攣病，這六十多年來在嘉義縣布袋鎮、台南縣學甲鎮、北門鄉發現許多病例，這些地

*台北醫學院泌尿科

**台北醫學院公共衛生學科

***台大醫學院病理科

****台北醫學院病理科

民國七十六年二月十日受理

本研究承徐千田防癌基金會，陶聲洋防癌基金會贊助

表的資料指出，烏脚病流行區（布袋、學甲、北門）的膀胱癌死亡率，無論男女，都要比台灣一般地區高，並且統計學上的意義⁽²⁾。

2. 根據台灣南部臨床泌尿外科醫師的報告，在民國六十四年至六十九年間，六所大型醫院共發現三百九十一例尿上皮癌，地理分布以學甲、北門、布袋為最多⁽³⁾。

3. 腎盂癌是尿路上皮癌之一，世界各地的統計除東歐南斯拉夫等區域性腎炎流行區之外，一般來說，腎盂癌僅佔腎臟腫瘤的百分之七至八而已，而台灣南部卻有不尋常的高發率。高雄醫學院在民國五十九年至六十四年間的三十三例腎腫瘤中有十九例腎盂腫瘤（百分之五十七點六），台南醫院在同期內有二十例腎臟腫瘤，腎盂癌有二十五例（佔百分之八十三點三⁽⁴⁾）。

4. 從膀胱癌的其他尿路上皮癌的住院病例分析，長庚醫院從民國六十九年一月至七十三年六月共有三百一十四例尿路上皮癌病例開刀，其中來自烏脚病流行區的有八十六例；如果以該院住院病人所來自地區分布比例計算，烏脚病流行區的尿路上皮癌發生的相對危險率 (Relative Risk) 高達四十點八七倍⁽⁵⁾。

5. 最近發表的台灣地區癌症死亡率統計分析（從一九六八年至一九八二年），發現在烏脚病流行區各種癌症死亡率較台灣一般地區都要明顯地高，其中膀胱癌、腎臟癌、皮膚癌、肝癌、大腸癌的 Standardized Mortality Ratio (SMR) 在男人分別為 1100, 772, 534, 320, 170 和 160，在女人分別是 2009, 1119, 652, 413, 229 和 168⁽⁶⁾。

雖然以上的證據顯示在該地區有許多膀胱癌的病例，但從未有人實地在該地區進行膀胱癌高發率調查。本研究是以台北醫學院流行病學調查團的學生組隊，每年寒暑假實地至烏脚病流行區、研究對照組地區做醫療服務和公衛調查，利用一套自行設計的篩檢流程來發現膀胱癌病例，並和對照組的結果做一比較研究，探討烏脚病流行區的膀胱癌是否有較高的罹病

率，是否有地域特性。(Area Specificity)。

材料與方法

一、材料

本研究取樣共分為四組，A 組為疾病組，以烏脚病流行區已知的烏脚病患者為基礎，在同樣性別、同樣年齡層以一比一到三比一的比率在不同地區取樣為對照組 B 組、C 組和 D 組，詳細取樣方法說明如下：

A 組：從台大公共衛生研究所檔案中選取登記有案的二百四十六名烏脚病患者，包括北門鄉七十四名、學甲鎮九十六名、布袋鎮六十二名，另外在北門烏脚病防治中心和芥菜總會烏脚病患者有十四名。

B 組：以二比一的比率在烏脚病流行區（北門、學甲、布袋）取四百四十四名居民，這些居民確無烏脚病的病史。

C 組：以一比一的比率在烏脚病流行區的鄰近區（將軍鄉）取二百八十六名居民調查分析。

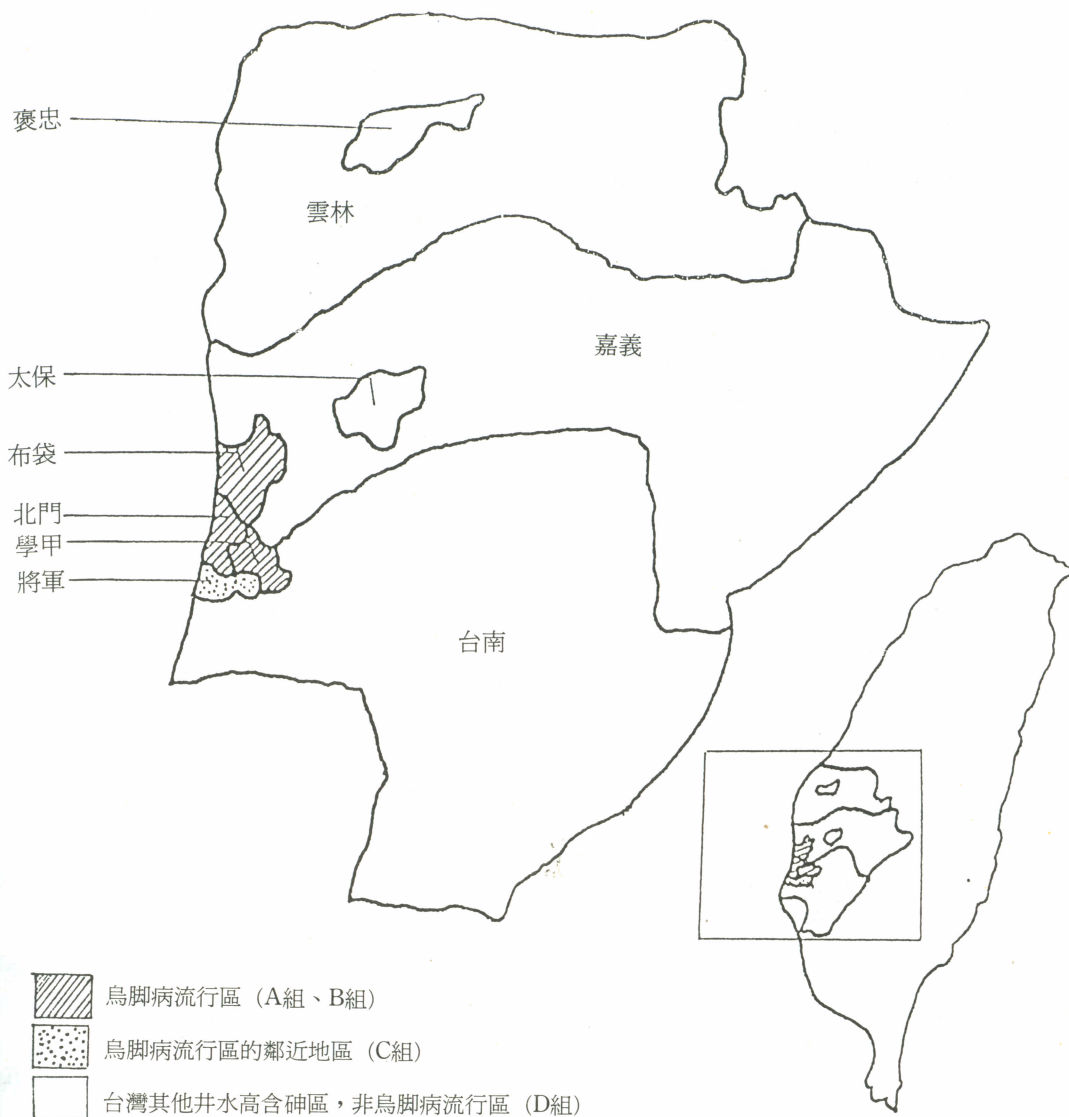
D 組：以三比一的比率在台灣其他井水高含砷區（嘉義縣太保鄉的雲林縣褒忠鄉）取七百三十一名居民進行調查分析。根據台灣省衛生處的調查⁽⁷⁾，這兩個鄉井水含砷量高，但和烏脚病流行區並沒有任何地理水源關係。

取樣四組的地理分佈詳見圖一。

二、方法

對於膀胱癌流行病學調查方法，文獻上尚無詳細討論，本研究自行設計一套完整的篩檢流程（圖二），並且在以往研究報告中確實證明這套流程可找出已開刀的病例，同樣藉尿液細胞學的篩檢更可發現新病例⁽⁸⁾。

問卷的重點有二，一是有關膀胱癌因子的探討，諸如職業暴露、飲水種類和時間、抽煙程度、化學物質污染等等、做為將來回溯分析膀胱癌高危險因子的根據；二是從既往病史和家族病史中找出膀胱癌有關資料再進步的問卷



圖一 研究取樣各組在台灣的地理分布圖

紀錄，其中所發現已開刀的膀胱癌病例均追查其病理診斷為依據。

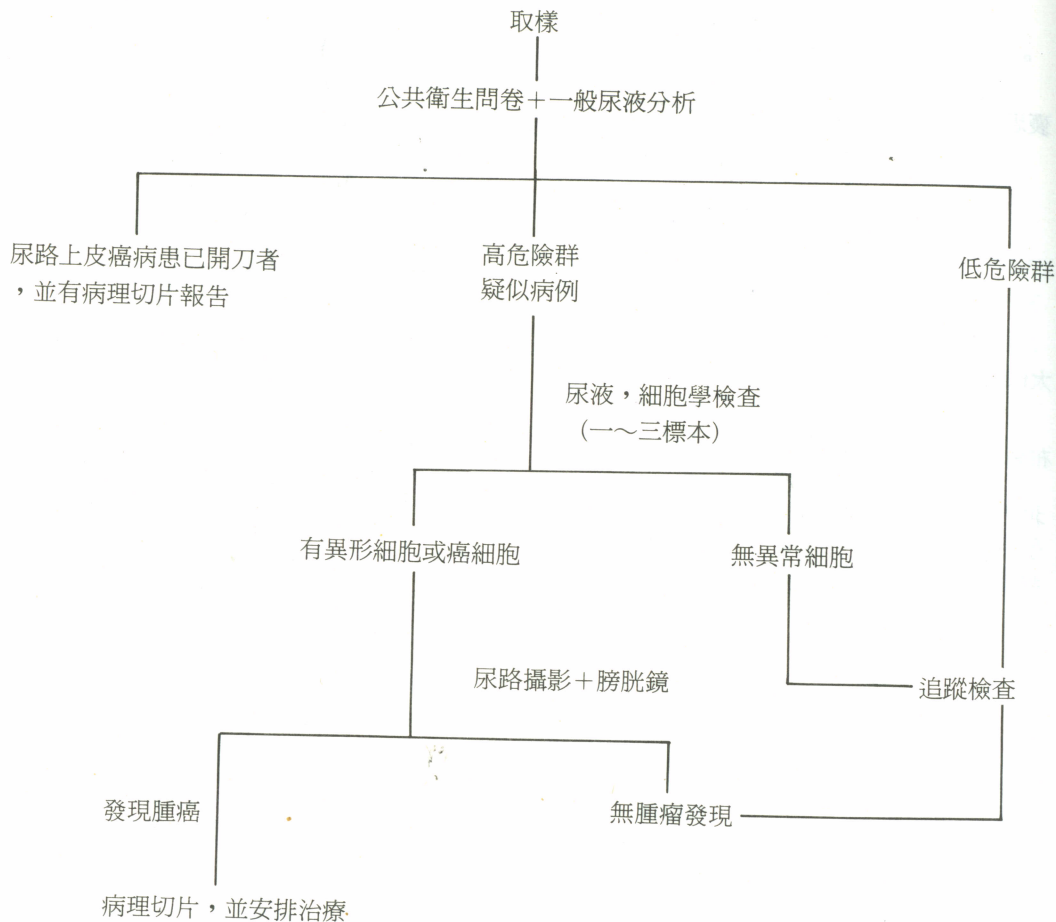
問卷和一般尿液分析的結果加以整理，並以篩選標準篩選出病例做尿液的細胞學檢查。尿液細胞學檢查的標準本取樣、保存、製作、閱片和診斷均由經驗豐富的細胞病理學技術員醫師設計和操作，方法和結果在前報中均有詳述^(8,9,10)。

如果尿液細胞學檢查中診斷有膀胱癌細胞

(Cancer cell) 或異生性細胞變化 (Atypia) 的病例則繼續追蹤，並在六個月後做膀胱鏡檢查，如果發現癌組織則做病理切片，取下標本經福馬林固定，送往台北醫學院病理科製片診斷。

結 果

從民國七十二年八月到民國七十六年二月

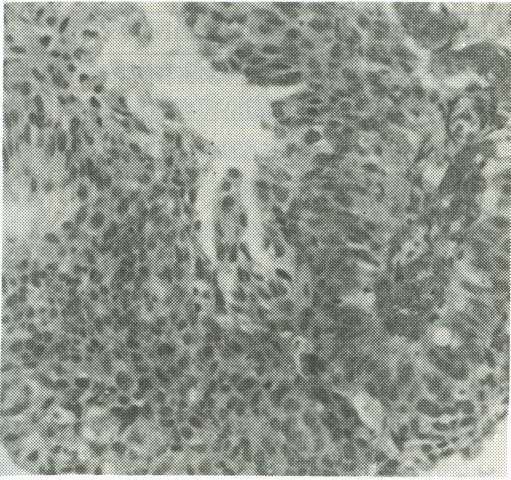


*篩選標準包括：①在公衛問卷中，既往病史有尿路上皮癌或疑似患者（如膀胱炎，膀胱結石，腎炎等，患者；或在症狀調查中曾有血尿，解出不明物體，排尿痛，腰疼等資料的患者。
②在公衛問卷中，家族病史曾有親友或共同居住者患膀胱癌的患者。
③在尿液分析中有血尿（高倍鏡下紅血球多於五個或尿路發炎（高倍鏡下紅血球多於五個），或尿路發炎（高鏡下白血球多於五個）的患者。

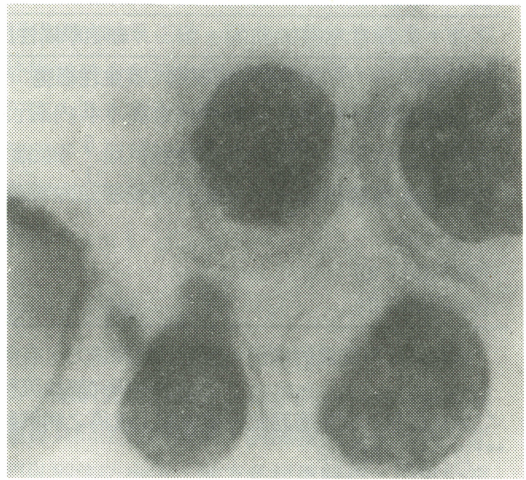
圖二、膀胱癌流行病學調查篩檢流程

共有一千七百零七位居民接受我們的調查，其中十一位在問卷中就發現是已開過刀的膀胱癌病例；有三百零四位被篩選出來做尿液細胞檢查（A組六十七位，B組一百零七位，C組四十一位，D組八十九位），其中二十五位尿液細胞學檢查有所發現（十三位有異生性細胞變化，十二位有癌細胞），雖然這二十五位病人我們都通知來做膀胱鏡檢查，但祇有十位病人前來受檢。（圖二）

膀胱鏡檢查的結果，在四位尿液細胞學有異生性細胞變化的病人全是慢性炎症反應；而在六位尿液細胞學有癌細胞發現的病人，四位在膀胱鏡中發現癌組織而且經切片證實。（圖二，圖四）就全部篩檢過程中十二位尿液細胞學檢查發現癌細胞的病人來統計，有六位未接受膀胱鏡檢查，但在追蹤問卷中有四位最後發展成膀胱癌，兩位失去追蹤，所以整個尿液細胞學診斷膀胱癌經病理組織確定的正確率高達百



圖三 一位七十一歲的女性本身並無症狀，在最初尿液檢查發現，有顯微鏡下血尿，尿液細胞學檢查發現有癌細胞 (C 84-1763, $\times 1000$)



圖四 在圖三所示病例的膀胱鏡檢查發現有膀胱癌組織，病理切片證實為乳頭性移行上皮癌 (TMCH 85-130, $\times 400$)

分之八十，也就是這種診斷的 Specificity 是百分之八十。

所有調查結果可分成三項來做比較研究：

(1) 尿液細胞學檢查陽性病例 (包括有異生性細胞變化或癌細胞者)

(2) 所有經病理切片組織學診斷為膀胱癌的病例 (包括以往開過刀有切片病例和調查篩檢中新發現的病例)

(3) 在家族病史中發現共同居住者有膀胱癌的病例。

這三項結果可以表示每一組的膀胱癌罹病率，並可在各組之間進行統計學的分析比較 (表一)。所有的結果可簡述如下：

(1) 就烏脚病流行區烏脚病患 (A 組) 的膀胱癌罹病率和該流行區一般居民 (B 組) 比較，在尿液細胞學陽性率、病理診斷癌症病例、家族有癌症病例數三項，均無太大差異 ((A) : (B) 則 $P > 0.05$)

(2) 如果將烏脚病流行區各種居民 (包括烏脚病患的一般居民，即 A 組加上 B 組) 和烏脚病流行區鄰近的將軍鄉居民 (C 組) 做一比較，可發現在細胞學陽性率、家族中癌症率這二項

有差異 ($[(A)+(B) : (C)]$ 則 $P < 0.05$)，病理診斷癌症率則差異不大 ($P > 0.05$)，但是從統計學的進一步分析可證明就整體來說，烏脚病流行區各種居民的膀胱罹病率要高於鄰近將軍鄉的居民⁽¹¹⁾。

(3) 如果將烏脚病流行區各種居民 (A 組加上 B 組) 和台灣其他井水高含砷區的太保鄉和褒忠鄉 (D 組) 做一比較，可發現在二項比較中都有很大的差異 ($[(A)+(B) : (D)]$ 則 $P < 0.05$)。

討 論

調查膀胱癌在流行區的高發率可用一套篩檢流程，從取樣的問卷分析中就可輕易地找出已開刀過的膀胱癌病例或家族有膀胱癌的病例，並可從就診的醫院得到病理報告做依據，而尿液細胞學的篩檢可進一步去發現新的病例。一九六九年 Koss 應用尿液細胞學的檢查曝露於 Para-aminodiphenol 工人的長期篩檢來防治膀胱癌⁽¹²⁾。；一九八三年日本 Matsushima 更發表尿液細胞學用來長期追蹤

表一 四組取樣篩檢所得各項結果和罹患率，並在各組之間比較分析

細胞學陽性反應						
組	取樣數	癌細胞	異生性細胞	共	病理切片膀胱癌*	家族有膀胱癌病患**
A	246	5	6	11 (4.5 %)***	2 (0.8 %)	8 (3.3 %)
B	444	6	5	11 (2.5 %)	11 (2.5 %)	9 (2 %)
C	286	1	1	2 (0.7 %)	1 (0.35%)	1 (0.35%)
D	731	0	1	1 (0.13%)	0 (0 %)	
(A) : (B)				P+ > 0.05	P > 0.05	P > 0.05
[(A)+(B)] : (C)				P < 0.05	P < 0.05	P < 0.05
[(A)+(B)] : (D)				P < 0.05	P < 0.05	P < 0.05

*病理切片膀胱癌的病例包括(1)已經開過刀，有切片報告的病例
(2)在本研究篩檢流程中細胞學檢查出而切片證實的新診斷病例

**取樣居民的家族有膀胱癌或尿路上皮癌之病例數

***百分比表罹患率

+ Chi-Square Test

表二 研究地區的井水含砷量，烏脚病患報告數和膀胱癌病例報告數一覽表

地區 (研究分組)	井水含砷量*		烏脚病患** 報告數	膀胱癌病例報告數					
	>0.05 ppm	>0.35 ppm		1979	1980	1981	1982	1983	Total
北門 (A, B)	81%	62% ¹²	320	0	3	8	3	6	20
學甲 (A, B)	27%	7%	312	2	7	5	3	5	22
布袋 (A, B)	58%	8%	299	2	7	5	15	10	39
將軍 (C)	24%	0%	15	0	1	1	2	1	5
太保 (D)	45%	6%	0	0	0	0	0	0	0
褒忠 (D)	54%	0%	0	0	0	0	0	0	0

*羅美棧：台灣地區井水含砷量研究報告

**北門烏脚病防治所烏脚病患報告數 1 至 1976 年六月

***衛生署歷年膀胱癌病例報告數

染料工人的膀胱癌極具有診斷價值⁽¹³⁾，以他十五年的經驗認為在長期追蹤病人，尿液學要比膀胱鏡更早診斷出膀胱癌。尿液細胞學用在流行學調查膀胱癌的早見於埃及的血吸蟲感染流行區⁽¹⁴⁾，然而並無詳細討論。我們在臨床上運用尿液細胞診治膀胱癌已有多年，並有很準確度的敏感度 (Specificity and Sensitivity)^(15,16)，所以嘗試在流行病學的調查篩檢中應用，在五年的經驗中可以確定尿液細胞學的可靠性，並且在本研究中有新病例的篩檢診斷出來。

在所有結果的比較分析中 (表一)，我們分

成三項來比較討論。病理切片診斷應是最可靠的一項，但是並非所有細胞學篩檢陽性的病都願意接受膀胱鏡檢查，所以我們必須參照尿液細胞學陽性率的比較；此外，家族或共同居住者患有尿路上皮癌的罹患率也可得知該地區膀胱癌高發與否。在三項結果的比較來看，烏脚病流行區 (A 組, B 組) 要比台灣其他地區 (C 組) 有明顯的膀胱癌高發率，具有統計學上的意義；事實上我們問卷研究中，流行區居民對膀胱癌或尿路上皮癌所知甚詳，並隨時能指出親友或鄰居曾經罹患這類癌症，而一般非流行區居民對這種台灣不是很常見的膀胱癌則很

陌生。

至於烏脚病流行區的鄰近地區將軍鄉 (C組)，雖僅一水之隔，然而也沒有膀胱癌的高發生率。值得注意的是在這鄰近地區仍有膀胱癌的散在病例，無論是細胞學陽性率、病理診所病例、家族癌症率都有發現 (表一)，這個事實可進一步由衛生署的每年癌症報告數確認，將軍鄉從一九八〇年到一九八三年均有膀胱癌病例報告，而台灣其他地區的太保鄉、褒忠鄉則沒有病例：(表二)

從烏脚病流行區內無論是烏脚病者 (A組) 或是一般居民 (B組) 都有膀胱癌的高發率 ((A):(B)則 $P > 0.05$) 這個事實看來，我們可以推測在流行區內可能有某種致癌的高危險因子存在，使得該地區所有居民都曝露在膀胱癌高發危險之中；這個理論也可由長庚醫院的住院病例分析中得到佐證。長庚醫院在三百一十八名尿路上皮癌的病人中有一百零四名是來自烏脚病流行區，兩百一十四名來自台灣其他地區，在一百零四名流行區病人中男女比例是一點零九，而在兩百一十四名一般地區病人中男女比例是四點二七⁽⁵⁾；在世界各地膀胱癌發生率都是男多於女兩倍半以上，正如台灣一般地區膀胱癌病人男女的比例，祇有在流行區是男女一樣多，這也證明了在烏脚病流行區內有一種致癌的高危險因子存在，使區內所有居民不分男女都曝露在膀胱癌的高發危險之中。

在本研究的比較分析中，對照組的取樣是針對台灣其他井水高含砷區來做調查研究，這是因為以往的研究一直強調流行區的井水高含砷是導致烏脚病的各種癌症的主因，最近發表的有關烏脚病流行區各種癌症高死亡率有直接的關係⁽⁶⁾⁽¹⁸⁾。我們選擇了嘉義縣的太保鄉和雲林縣的褒忠鄉，這兩鄉的井水含砷量也很高⁽⁷⁾ (表二)，問卷中居民也使用井水，然而在同樣的調查篩檢流程中發現這對照組兩鄉的膀胱癌發病率很低；如果我們找出烏脚病的病例報告數 (烏脚病防治所資料) 和歷年膀胱癌病例報告數 (衛生署資料) 來查證，發現這兩鄉根本

就沒有過烏脚病例和膀胱癌例報告 (表二)，證明我們的結果正確。因此，井水含砷高，並不能斷言就會引發烏脚病或膀胱癌，在烏脚病流行區內井水高含砷是導致烏脚病和膀胱癌的一個因子，但可能尚有其他危險因子存在，促使烏脚病或膀胱癌的高發，必須再做更進一步的探討。

誌 謝

本研究為歷屆台北醫學院流行病學調查團團員共同工作的成果，其間台大公衛學科、北門烏脚病防治所、地方各村里幹事，提供所需資料和協助使研究工作得順利進行，特此申謝；又對省立台南醫院許健吉醫師提供膀胱鏡檢的切片設備，高雄醫學院泌尿科和葉明道泌尿科診所提供病例追蹤，我們亦深表感謝。

參考文獻

1. Tseng WP, Chen WY, Sung JL, et al: A clinical study of blackfoot disease in Taiwan. *Memoirs of the College of Medicine of the National Taiwan Univesity*. 7; 1-18, 1967.
2. Chen KP, Wu, HY, Yeh CC: Color atlas of cancer mortality by administrative and other classified districts in Taiwan area: 1968-1976 Special publication of National Science Council, Taiwan. No 2, 1979.
3. Chiang CP, Huang CH, Lai DC, et al: Geographic distribution of urothelial tumor in the south of Taiwan. *J Formosan Med Assoc* 79; 919, 1980.
4. Hsieh YF, Ling GC, YB, et al: Incidence of tumor for the renal pelvis in Taiwan. *J Formosan Med Assoc* 78; 749-53, 1979.
5. Su IJ, Chen WJ, Huang MH, et al: High risk for the renal pelvis in Taiwan. *J*

- Formosan Med Assoc 78 ; 749-53, 1979.
6. Chen CJ, Chuang YC, Lin TM, et al : Malignant neoplasms among residents of a blackfoot diseases endemic area in Taiwan : High arsenic artesian well water and cancer. *Cancer Res* 45 ; 5895-9, 1985.
 7. Report on the investigation of arsenic content of well water in the province of Taiwan. (1975) (In Chinese)
 8. Chiang HS, Yeh CY, Hong CL, et al : Report on endemic survey of bladder cancer in blackfoot disease area : 2. Epidemiology study of bladder cancer : Evaluation of methodology. *Bull Chinese Oncol Soc* 5 (4) : 13-9, 1984.
 9. Lee EF, Chiang H : Report on endemic survey in blackfoot disease area : 1. urine cytology study in blackfoot disease patients. *Bull Chinese Oncol Soc* 4 (4) ; 27-32, 1983.
 10. Lee EF, Chiang HS, Hong CL, et al : Report on endemic survey in blackfoot disease area : 3. Urine cytology study in non-blackfoot disease patients. *Bull Chinese Oncol Soc* 5(4) ; 20-5, 1984.
 11. Chiang HS, Hong CL, Lee EF, et al : Report on endemic survey in blackfoot disease area : 4. High prevalence of bladder cancer in endemic area of blackfoot disease. *J Chinese Oncol Soc* 2(1) ; 11-20, 1986.
 12. Koss LG, Melamed MR, Kelly RE : Further cytologic and histologic studies of bladder lesions in workers exposed to para-aminodiphenyl : progress report. *J Natl Cancer Inst* 43 ; 233-43, 1969.
 13. Matsushima M : The diagnostic value of urine cytology in dyestuff workers. In : G.R. Prout and H. Tazaki epidemiology new concepts of bladder cancer. Medical Research Center Co. (Japan) 177-83.
 14. EL-Bolkainy MN, Choneim MA, ElMorsej BA, et al : Carcinoma of bilharzial bladder : diagnostic value of urine cytology. *Urology* 3 ; 319-23, 1974.
 15. Chiang HS, Lee EF, Law HS et al : Intravesical thio-TEPA in the prophylactic use for recurrence of superficial bladder cancer, 7 year result. *J Surg Assoc ROC* 17 ; 309-19, 1984.
 16. Chiang HS, Lee EF, Chiang WH : Clinical application of urinary cytology. *J Surg Assoc ROC* 13 ; 300-12, 1981.
 17. Lbnahim AS, Elsebai I : epidemiology of bladder cancer. In : Elsebai I : epidemiology bladder cancer. CRC Press 18-37, 1983.
 18. Chen CJ, Chuang YC, Lin TM, et al : Retrospective study on malignant neoplasms of bladder, lung and liver in blackfoot disease endemic area in Taiwan. *Br J Cancer* 53 ; 399-4.5, 1986.

Report on Endemic Survey of Bladder Cancer in Black Foot Disease Area

7. Comparative Study of the High Prevalence and Etiological Factor of Bladder Cancer in the Black-Foot Disease Endemic Area of Taiwan

HAN-SUN CHIANG*, CHIANG-LIN HONG**, HOW-RAN GUO**,
EVELYN-FUNG LEE*** and TING-YUO CHEN****

ABSTRACT

A stepwise screening program was designed for the epidemiological survey of bladder cancer in the endemic area of blackfoot disease (BFD). Four groups totally 1701 residents were screened by a detailed questionnaire, urinalysis and of these 304 cases received a urinary cytology examination. Final results could be compared of the following categories: a positive rate of cytological examination, prevalence of diagnosed bladder cancer and the prevalence of bladder cancer found in the families of sampled residents. In the results of a 4-year-investigation, the high prevalence of bladder cancer in the BFD endemic area was markedly noted when compared with that of the control groups. However, some sporadic cases of bladder cancer were noted in the region neighboring the endemic areas. Based on the results that all the residents including BFD patients and non-BFD residents in the BFD endemic area were equally affected by a high prevalence of bladder cancer, a common environmental factor or some common factors could exist. However, the high arsenic content of the endemic well water, which had long been regarded as the major determinant of BFD, could not be supported to have a relationship with the high prevalence of bladder cancer in our comparative study.

Department of Urology*, Public Health** and Pathology**** Taipei Medical College

Department of Pathology***, National Taiwan University Hospital

Received for Publication: February 10, 1988.