

肺結核與肺癌：病例對照研究

李龍騰^{1,2} 陳建仁² 索任³ 陸坤泰⁴ 林瑞雄²

肺癌是中外各國均極重視且致死率甚高的一種癌症。有關肺癌發生的危險因子之研究甚多，尤其是吸菸與二手菸暴露之影響，被探討最多。肺結核與肺癌間的關係也在一百多年前即開始被關心，但是，仍然沒有確定之結論。本研究以台北市三家大型醫療機構之肺癌住院病患 287 人為病例組，以年齡、性別及居住地為配對條件，在該醫院內科、家醫科及社區各選取 548 人及 542 人為對照組，進行病例對照研究結果發現，和醫院對照組及社區對照組比較，男性有肺結核病史者發生肺癌的危險性分別是無肺結核病史者 21.04 倍(95%信賴區間= 3.86-114.59) 和 9.49 倍(95%信賴區間= 3.70-24.31)；和社區對照組比較，女性有肺結核病史者發生肺癌的危險性是無肺結核病史者的 42.09 倍(95%信賴區間= 3.63-487.85)，顯示肺結核和肺癌間具有顯著的關係。在控制吸菸等之影響後，其效應仍很顯著。

未來的研究方向，將是探討肺結核病在肺癌形成的過程所扮演的角色，以期改善這兩種疾病的防治。

關鍵詞：肺結核，肺癌，病例對照研究
(台灣醫學 1997;2: 176-84)

數十年來，不管是歐美國家或臺灣地區，肺癌病人均有顯著增加。自 1982 年起，癌症即成爲國人十大死因之首位，近年來肺癌更爲臺灣地區男性癌症死亡中僅次於肝癌之第二大癌症死因，也是女性癌症死亡之首位。已被證實或懷疑可能造成肺癌發生的危險因子有吸菸[1,2]、二手菸[3,4]、維生素 A 攝取不足[5]、職業性肺癌致癌原的暴露[6]、室內外的空氣污染[7,8]、肺病史[9,10]。

文獻上最早提出肺結核與肺癌有關的是 Rokitansky[11]，他在 1885 年從屍體解剖研究中，發現肺結核病常侵犯的部位很少發生肺癌，而發生肺癌的部位也很少併發肺結核病。但是 Wolf[12]在解剖研究中卻發現 31 位肺癌患者有 13 位(41.9%)同時具有肺結核病，因此認爲結核病患較容易罹患肺癌，Seafarh 和

Drymalski[13]也曾有相似的發現。Bender[14]認爲，以前會以爲結核病可以預防癌症，是因爲結核病是一種年輕人的疾病，而癌症是年紀較老才容易得的疾病，大部分結核病病患在未到達所謂癌症年齡時早已死亡，因此，才會以爲肺結核病灶中很少有癌症發生。事實上，在探討結核病與肺癌間的關係時，除了應該考慮到吸菸的影響以外，也應考慮到維生素攝取和卡介苗注射的影響。Ziegler[15]發現，維生素 A 具有預防肺癌發生之可能；Comstock 等[16]則發現，使用卡介苗注射可以減少血癌等之發生。

本研究的目的是在於探討調整這些因素之後，肺結核與肺癌之間是否有顯著的關係，以提供此兩種疾病防治上的參考。

1.國立台灣大學醫學院附設醫院家庭醫學部 2.台大公共衛生學院流行病學研究所
3.台灣省慢性病防治局 4.國立台灣大學醫學院附設醫院內科部

受文日期 民國 85 年 12 月 13 日 接受刊載 民國 86 年 3 月 11 日

通訊作者聯絡處：李龍騰醫師，台北市中山南路 7 號，國立台灣大學醫學院附設醫院家庭醫學部

材料與方法

研究對象

病例組的選取：本研究病例組取自台大醫院、台北榮民總醫院及台灣省慢性病防治局1993年住院治療，且經病理學或/和細胞學檢查證實的原發肺癌病人。

醫院對照的選取：對照於每名病例，依病例之年齡(相差5歲以內)、性別與籍貫(分為閩南、客家、山地、兩廣、福建及海南島等)為配對條件，在病例組所在醫院之內科及家醫科，以1名病例選取2名對照的方式選取醫院對照組，其排除條件為不具有肺癌病史者。

社區對照組的選取：對照於每名病例，依上述醫院對照之相同條件，在每名病例居住地附近(原則上以附近10戶以內)選取2名社區對照組，其排除條件也是不具有肺癌病史者。

研究工具

對每名被選取之研究對象，以自擬之結構

式問卷由同一訪員進行訪視，以獲得(1)基本資料：性別、居住地址、出生年月日、族群、教育程度、婚姻狀況、職業及職位；(2)生活飲食習慣：包括(A)吸菸習慣(指每日至少吸一支以上，連續6個月以上者)、吸菸年數及每日吸菸量；(B)喝酒習慣(指每星期至少喝一次以上，至少連續喝6個月以上)及喝酒量；(C)吃煙薰食物習慣；(D)吃維生素習慣(含所吃的維生素種類、劑量及服用年數)；(3)職業及二手菸暴露史：包括採礦業、瀝青工作、從事化學品相關工作、游離輻射工作，同時也詢問受訪者家庭及工作場所二手菸暴露情況；(4)家族病史：包括配偶、父母、祖父母、兄弟姊妹、子女等罹患慢性支氣管炎、肺結核、肺癌及其他癌症之病史；(5)個人病史：包括個人是否曾經或目前罹患慢性支氣管炎、肺結核(含有無用中、西藥治療，藥物名稱、劑量及治療期限，且有醫療院所、衛生單位或慢性病防治局之資料可查者)及肺癌等病史；(6)卡介苗接種史：詢問受訪者是否接受過卡介苗接種(含幾歲時接種及有無

表一：病例組與對照組之基本資料分佈

變項	醫 院				社 區 對照組	
	病例組 男	女	對照組 男	女	男	女
年齡(歲)						
<30	0	1	0	2	0	2
30-39	8	6	10	7	10	9
40-49	15	8	24	20	32	17
50-59	33	22	67	45	60	48
60-69	74	21	155	46	150	46
≥ 70	79	20	142	30	140	28
籍貫						
閩南	115	53	230	100	230	100
客家	10	11	12	20	12	22
兩廣福建或海南	14	4	28	8	28	8
其他省籍	70	10	128	2	122	20
教育程度						
小學以下	117	51	181	71	172	76
國初中	39	10	55	28	61	22
高中職	21	12	60	27	48	27
大專以上	32	5	102	24	111	25

表二：各危險/保護因子對肺癌發生之危險對比值單變項分析，以醫院病例為對照組

變項	男		女	
	危險對比值	95 %信賴區間	危險對比值	95 %信賴區間
吸菸習慣				
無	1.00	(參考組)	1.00	(參考組)
有	9.86	(7.18-12.48)	5.33	(1.42-20.10)
已戒菸	5.14	(2.42-7.86)	4.00	(0.73-21.84)
吸菸年包數				
每增一年包	1.062	(1.05-1.08)	1.051	(1.01-1.10)
所增危險性				
喝酒習慣				
無	1.00	(參考組)	-	
有	2.03	(1.06-3.89)	-	
已戒酒	15.81	(7.88-31.74)	-	
礦工史				
無	1.00	(參考組)	-	
有	14.00	(3.18-61.60)	-	
二手菸暴露史				
無	1.00	(參考組)	1.00	(參考組)
輕	19.42	(9.05-41.66)	6.56	(2.15-20.04)
中	12.28	(4.87-30.95)	1.08	(0.44-2.65)
重	18.54	(8.42-40.83)	3.56	(1.51-8.42)
吃煙薰食物習慣				
從來不吃	1.00	(參考組)	1.00	(參考組)
偶而吃	8.20	(1.61-41.47)	1.94	(0.41-9.06)
常常吃	3.12	(0.62-16.36)	1.12	(0.24-5.22)
服用維生素習慣				
無	1.00	(參考組)	1.00	(參考組)
有	0.59	(0.38-0.92)	0.32	(0.15-0.68)
慢性支氣管炎病史				
無	1.00	(參考組)	1.00	(參考組)
有	1.61	(0.83-3.13)	2.00	(0.75-5.33)
肺結核病史				
無	1.00	(參考組)	1.00	(參考組)
有	6.60	(3.71-11.75)	4.50	(1.39-14.61)
rifampin 服用史				
無	1.00	(參考組)	-	
有	7.95	(3.16-20.00)	-	
isoniazid 服用史				
無	1.00	(參考組)	-	
有	10.63	(4.09-27.60)	-	
ethambutol 服用史				
無	1.00	(參考組)	-	
有	7.31	(3.17-16.85)	-	
卡介苗接種史				
無	1.00	(參考組)	1.00	(參考組)
有	0.55	(0.34-0.88)	0.58	(0.28-1.23)

表三：各危險/保護因子對肺癌發生之危險對比值單變項分析，以社區居民為對照組

變項	男		女	
	危險對比值	95 %信賴區間	危險對比值	95 %信賴區間
吸菸習慣				
無	1.00	(參考組)	1.00	(參考組)
有	11.13	(6.03-20.56)	4.88	(1.28-18.60)
已戒菸	6.39	(3.27-12.47)	4.00	(0.73-21.84)
吸菸年包數				
每增一年包	1.053	(1.05-1.07)	1.093	(1.02-1.17)
所增危險性				
喝酒習慣				
無	1.00	(參考組)	-	
有	1.62	(0.90-2.91)	-	
已戒酒	10.99	(5.95-20.32)	-	
礦工史				
無	1.00	(參考組)	-	
有	26.00	(3.48-198.80)	-	
二手菸暴露史				
無	1.00	(參考組)	1.00	(參考組)
輕	13.58	(6.74-27.40)	5.24	(1.90-14.49)
中	5.57	(2.64-11.73)	1.61	(0.62-4.18)
重	12.48	(6.25-24.92)	1.23	(3.44-7.49)
吃煙薰食物習慣				
從來不吃	1.00	(參考組)	1.00	(參考組)
偶而吃	3.72	(1.24-11.12)	8.47	(0.86-83.95)
常常吃	1.05	(0.34-3.29)	3.98	(0.40-39.46)
服用維生素習慣				
無	1.00	(參考組)	1.00	(參考組)
有	0.63	(0.40-0.98)	0.26	(0.11-0.61)
慢性支氣管炎病史				
無	1.00	(參考組)	1.00	(參考組)
有	1.13	(0.57-2.21)	8.00	(1.70-37.67)
肺結核病史				
無	1.00	(參考組)	1.00	(參考組)
有	6.87	(3.80-12.44)	18.00	(2.28-142.10)
rifampin 服用史				
無	1.00	(參考組)	-	
有	5.79	(2.55-13.14)	-	
isoniazid 服用史				
無	1.00	(參考組)	-	
有	5.13	(2.47-10.63)	-	
ethambutol 服用史				
無	1.00	(參考組)	-	
有	6.48	(2.94-14.28)	-	
卡介苗接種史				
無	1.00	(參考組)	1.00	(參考組)
有	0.55	(0.33-0.94)	0.65	(0.37-1.17)

表四：肺癌各危險/保護因子多變項條件邏輯式迴歸分析，以醫院病例為對照組

變項	男			女		
	危險對比值	95 %信賴區間	P 值	危險對比值	95 %信賴區間	P 值
吸菸習慣						
無	1.00	(參考組)		1.00	(參考組)	
每增一年包 所增危險性	1.05	(1.03-1.07)	<0.001	1.04	(1.00-1.08)	0.076
喝酒習慣						
無	1.00	(參考組)		-		
有	0.85	(0.29-2.25)	0.778	-		
已戒酒	7.00	(2.08-21.48)	<0.001	-		
礦工史						
無	1.00	(參考組)		-		
有	15.03	(1.43-284.29)	0.072	-		
二手菸暴露史						
無	1.00	(參考組)		1.00	(參考組)	
輕	16.24	(5.49-48.13)	<0.001	5.27	(1.66-16.72)	0.005

接種疤痕)，並由訪員檢視接種疤痕。

本研究對於肺結核病史之診斷標準係以受訪者所述診治單位有記錄可查者為限，其診斷標準為經痰抹片或培養證實有肺結核菌感染，或胸部 X 光攝影檢查高度懷疑為肺結核病者。

統計分析

本研究經收集整理後，以統計套裝軟體 EGRET(PECAN)[17]計算每一危險因子的配對勝算比(matched odds ratio)及其顯著水平，再以條件對數迴歸分析(conditional logistic regression analysis)估算與檢定單一危險因子在不同暴露量的危險對比值，並比較各危險/保護因子在調整其他因素之影響下，對於肺癌發生的危險對比值及其 95 %信賴區間。

結 果

單變項分析

287 位病例組，548 位醫院對照組及 542 位社區對照組基本資料的比較，如表一所示，大多數(68 %)病例組為 60 歲以上，男女性別比為 2.7 比 1，58.5 %屬閩南人，58.5 %教育程度屬小學以下。

和醫院對照組比較如表二所示，有吸菸習慣、喝酒習慣、二手菸暴露史、吃煙薰食物習慣、肺結核病史、抗結核菌藥使用史者發生肺癌的危險性顯著高於對照組；有服用維生素習慣及卡介苗接種史者，發生肺癌的危險性顯著低於對照組。和社區對照組比較，如表三所示，也有相同的分析結果，已戒酒者發生肺癌的危險性顯著高於對照組。

多變項分析

以前進逐步迴歸方式進行變項選擇，並以概似比例檢定(likelihood ratio test)進行點估計的統計顯著考驗法。經複迴歸分析後發現，如表四所示，和醫院對照組比較，男性部份的吸菸年包數、飲酒習慣、二手菸暴露史和肺結核病史等與肺癌有顯著相關，與醫院對照比較，女性部份只有二手菸暴露史具有顯著相關，如表四所示。和社區對照組比較，男性部份有教育程度、吸菸年包數、維生素攝取習慣、二手菸暴露史和肺結核病史等與肺癌發生有顯著相關，如表五所示。和社區對照組比較，女性部份只有二手菸暴露史、肺結核病史、維生素攝取習慣和吃煙薰食物習慣等與肺癌發生有顯著相關。

表五：肺癌各危險/保護因子多變項條件邏輯式迴歸分析，以社區居民為對照組

變項	男			女		
	危險對比值	95 %信賴區間	P 值	危險對比值	95 %信賴區間	P 值
吸菸習慣						
無	1.00	(參考組)	-	-	-	-
每增一年包 所增危險性	1.04	(1.02-1.05)	<0.001	-	-	-
喝酒習慣						
無	1.00	(參考組)	-	-	-	-
有	0.85	(0.29-2.25)	0.762	-	-	-
已戒酒	7.00	(3.21-20.00)	<0.001	-	-	-
二手菸暴露史						
無	1.00	(參考組)	-	1.00	(參考組)	-
輕	17.74	(5.84-53.91)	<0.001	7.41	(2.10-26.19)	0.002
中	1.85	(0.62-5.05)	0.270	1.39	(0.45-4.31)	0.568
重	5.11	(1.84-14.16)	< 0.001	42.09	(參考組)	-
肺結核病史						
無	1.00	(參考組)	-	1.00	(參考組)	-
有	9.49	(3.21-20.00)	< 0.001	42.09	(3.63-487.85)	0.003
教育程度						
不識字	1.00	(參考組)	-	-	-	-
識字小學	0.94	(0.33-2.69)	0.912	-	-	-
國初中	0.23	(0.07-0.74)	0.013	-	-	-
高中職	0.22	(0.05-0.87)	0.031	-	-	-
專科	0.37	(0.08-1.68)	0.195	-	-	-
大學	0.34	(0.10-1.19)	0.092	-	-	-
研究所以上	0.08	(0.01-1.18)	0.067	-	-	-
服用維生素習慣						
無	1.00	(參考組)	-	1.00	(參考組)	-
有	0.36	(0.15-0.86)	0.022	0.21	(0.08-0.56)	0.002
吃煙薰食物習慣						
從來不吃	-	-	-	1.00	(參考組)	-
偶而吃	-	-	-	3.35	(1.35-8.33)	0.009
常常吃	-	-	-	6.05	(0.30-121.30)	0.056

討 論

結核病與肺癌間的關係已被探討了一百餘年，但其結果仍不甚一致，Hinds 等[18]研究發現，不吸菸的婦女而有結核病史者發生肺癌的危險性是無結核病史者的 8.2 倍(95 %信賴區間=1.3-54.4)，但對吸菸者不具顯著效應，此與本研究結果不同。本研究在控制吸菸的影響之後，有肺結核病史者，發生肺癌的危險性顯著

比對照組高，女性部份的 95 %信賴區間加大的原因可能是因為個案數較少所致。這種結果和葛等[19]在臺灣所做的研究結果相似。

本研究結果如表二到表五所示，男性已戒酒者發生肺癌的危險性顯著高於仍有喝酒習慣者，其原因可能是因為病人被告知罹患肺癌之後立即戒酒所致。至於教育程度愈高，有發生肺癌的危險性愈小的現象(如表五所示)，其原因須進一步探討。

Comstock 等[16]在喬治亞洲和阿拉巴馬州

所做的研究發現，卡介苗沒有預防癌症發生的作用，但本研究結果卻發現與社區或醫院對照比較，不管男性或女性，有卡介苗接種史者，都比較不會發生肺癌。Mckneally 等[20]也發現，使用卡介苗輔佐治療可以減少肺癌的再發生率。是否因結核菌感染反而引發卡介苗注射效應造成過度的免疫性變化，值得進一步研究。

根據這些結果，吾人可以肯定，在防治肺癌方面，同時強調戒菸與重視結核病的防治是很重要的。

本研究最大的限制，是使用病例對照研究法難免有回憶性偏誤發生，加上肺結核病史並無法完全取得確定診斷的依據，可能會有高估或低估肺結核效應的情形發生。又因為肺癌診斷部份，未將細胞形態列入分析，無法比較各項變因對於不同細胞形態的肺癌的影響，這些都是值得進一步分析研究的課題。

致 謝

本研究計畫經費乃行政院國家科學委員會的補助，醫院個案收集承蒙榮民總醫院家庭醫學部蔡世滋主任、臺灣省慢性病防治局陳黛娜小姐、臺大醫院內科十四A病房護理長及全體護理同仁與家庭醫學部林月女小姐等之協助，特此致謝。

參考文獻

1. Doll R, Peto R: The causes of cancer: qualitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today. *J Natl Cancer Inst* 1981;66: 1191-308.
2. Shopland DR, Eyre HJ, Pechacek TF: Smoking-attributable cancer mortality in 1991: is lung cancer now the leading causes of death among smokers in the United States? *J Natl Cancer Inst* 1991;83: 1142-8.
3. Liu ZY: Smoking and lung cancer in China: combined analysis of eight case-control studies. *Int J Epidemiol* 1992;21: 197-201.
4. Correa P, Pickle LW, Fontham E, et al: Passive smoking and lung cancer. *Lancet* 1983;2: 595-7.
5. Ziegler RG: Vegetables, fruits, and carotenoids and the risk of cancers. *Am J Clin Nutr* 1991;53: S251-9.
6. Carr DT, Holoye PY: Bronchogenic carcinoma. In: Murray JP and Nadel JA (eds). *Textbook of Respiratory Medicine*. Philadelphia, WB Saunders Company 1988, pp 1174-250.
7. Liu Q, Sasco AJ, Riboli E, Hu MX: Indoor air pollution and lung cancer in Guangzhou, People's Republic of China. *Am J Epidemiol* 1993;137: 145-54.
8. Gustavsson P, Plato N, Lidstrom EB, Hogstedt C: Lung cancer and exposure to diesel exhaust among bus garage workers. *Scand J Work Environ Health* 1990;16: 348-54.
9. Nomura A, Stemmermann GN, Chyou PH, et al: Prospective study of pulmonary function and lung cancer. *Am Rev Respir Dis* 1991;144: 307-11.
10. Koo LC, Ho JHC, Lee N: An analysis of some risk factors for lung cancer in Hong Kong. *Int J Cancer* 1985;35: 149-55.
11. Pearl R. Cancer and tuberculosis. *Am J Hyg* 1929;9: 97-159.
12. Nuessle WF: Association of bronchogenic carcinoma and active pulmonary tuberculosis. *Dis Chest* 1953;23: 207-16
13. Drymalski GW, Sweany HC: The significance of pulmonary tuberculosis when associated with bronchogenic carcinoma. *Am Rev Tuberc* 1948;58: 203-6.
14. Bender F: Pulmonary carcinoma associated with active pulmonary tuberculosis. *Dis Chest* 1956;30: 207-16.
15. Ziegler RG: Vegetables, fruits, and carotenoids and the risk of cancers. *Am J Clin*

- Nutr 1991;53: S251-9.
16. Comstock GW, Martinez I, Livesay VT: Efficacy of BCG vaccination in the prevention of cancer. *J Natl Cancer Inst* 1975;54: 835-9.
17. Breslow NE, Day NE: *Statistical Methods in Cancer Research: Vol I: The Analysis of Case-Control Study*. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1980.
18. Hinds MW, Cohen HI, Kolonel LN: Tuberculosis and lung cancer risk in nonsmoking women. *Am Rev Respir Dis* 1982;125: 776-8.
19. 葛魯蘋 劉紹興 沈建業等: 肺癌的危險因子探討, 台灣醫誌, 1992;91: S222-31.
20. Mckneally MF, Maver C, Liningor L, et al.: Four-year follow-up on the Albany experience with intrapleural BCG in lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1981;81: 485-92.

Pulmonary Tuberculosis and Lung Cancer : A Case-Control Study

Long-Teng Lee^{1,2} Chien-Jen Chen² Jen Suo³
Kwen-Tay Luh⁴ Ruey-Shiung Lin²

Abstract: Lung cancer is an important disease with a very high fatality rate in many countries. There have been many investigations on the risk factors of lung cancer. The effects of active and passive cigarette smoking are of most concern. The association between pulmonary tuberculosis and lung cancer has been discussed since more than 100 years ago, but remains controversial. The purpose of this study was to evaluate the relationship of pulmonary tuberculosis and lung cancer. We recruited 287 lung cancer inpatients from three different hospitals in Taipei City as a case group, 584 inpatients from the Departments of Internal Medicine and Family Medicine of the study hospitals and 542 residents from the community as hospital controls and community controls, respectively. Cases and controls were matched for age, sex, and residential area. The results showed that males who had a history of pulmonary tuberculosis had 21.0 and 9.5 times the risk of lung cancer of those who had never been affected with pulmonary tuberculosis from the hospital and community samples, respectively. Females who had a history of pulmonary tuberculosis had 42.1 times the risk of lung cancer of those without it as compared to the community controls. The effect of tuberculosis on lung cancer remained statistically significant after adjustment for cigarette smoking and other factors, including drinking habit, vitamine intake, and intake of smoked foods. The further investigation should focus on the role of pulmonary tuberculosis in the development of lung cancer.

Key words: pulmonary tuberculosis, lung cancer, case-control study

(Full text in Chinese: Formosan J Med 1997;2: 176-84)

-
1. Department of Family Medicine, National Taiwan University Hospital
 2. Institute of Epidemiology, College of Public Health, National Taiwan University
 3. Taiwan Provincial Chronic Disease Control Bureau
 4. Department of Internal Medicine, National Taiwan University Hospital
- Address Correspondence to: Dr. Long-Teng Lee, Department of Family Medicine, National Taiwan University Hospital, No.7, Chung-Shan S. Road, Taipei, Taiwan, ROC