

行政院國家科學委員會專題研究計畫 成果報告

口腔黏膜下纖維化之流行病學研究(3/3)

計畫類別：個別型計畫

計畫編號：NSC91-2320-B-002-084-

執行期間：91 年 08 月 01 日至 92 年 07 月 31 日

執行單位：國立臺灣大學公共衛生學院流行病學研究所

計畫主持人：陳建仁

報告類型：完整報告

處理方式：本計畫可公開查詢

中 華 民 國 92 年 11 月 17 日

Abstract

Oral submucous fibrosis (OSF) is a chronic disease of oral mucosa, It can involve any part of oral cavity, sometimes, even the pharynx and esophagus. Its main characteristic is the abnormal accumulation of submucous collagen. Eventually, it may lead to oral mucosal stiffness trismus and dysphagia. These will severely impair patients' eating, speaking, assessment of dental treatment, and quality of life. OSF is also an oral premalignancy. According to several long term follow-up studies, 2.3%~33.3% OSF will progress into oral cancer.

The etiology of OSF remains unclear, and there is no effective clinical treatment for OSF. Prevention is more important than treatment for OSF. Most studies suggest betel quid chewing is an important risk factor for OSF, but only a small proportion of betel quid chewers get OSF. This implies that genetic susceptibility may also play an important role in the etiology of OSF.

This project is to examine associations with OSF for genetic polymorphisms of repair gene, collagenase gene and cystatin gene, and to compare risk factors for OSF and oral cancer.

Study subjects were recruited from hospital and communities. A total of 77 oral cancer patients, 167 OSF cases, 111 healthy betel quid chewers was recruited from the dental clinic of NTUH as our hospital subjects. We also recruited 173 healthy betel quid chewers from Makung, Chutung, Potzu, Kaoshu and Sanchi as our community controls. Standardized personal interviews-based on structure questionnaire was carried out to obtain information on risk factors for OSF and oral cancer. Polymerase chain reaction and restriction fragment length polymorphism was used to genotype the genes of collagen and collagenases and repair gene. Multiple logistic regression analysis was used to estimate multivariate-adjusted odds ratios with their 95% confidence intervals of various risk factors.

Among the 12 candidate gene loci, a biallelic promotor-region polymorphism of the TNFA gene at position -308 was found to have association with OSF. As precious study demonstrated the rare allele, TNF*2, having increased promotor function compared with the common allele, TNF*1 and the transcriptional induction of TNF- α in collagenase, we found the *2/*2 genotype is more protective with an odds ratio of 0.4 (95% CI=0.2-0.7). This result is in keeping with a protective role of TNF- α against OSF. Moreover, the association between OSF and TNFA gene mentioned before was found to be independent of oral cancer.

Keywords: oral submucous fibrosis (OSF), association study, oral cancer, risk factors, genetic polymorphisms, genotype frequency

中文摘要

口腔黏膜下纖維化 (oral submucous fibrosis, 以下簡稱 OSF) 是一種慢性的口腔黏膜病變, 可侵犯口腔內任何部位的黏膜, 有時甚至擴張至咽喉或食道, 它的主要特徵是由於口腔黏膜下膠原蛋白的異常堆積, 最終導致病人口腔黏膜僵硬、張口困難及吞嚥困難, 嚴重影響病人的進食、說話及接受牙科醫療照護的便利性, 大大地降低其生活品質。OSF 是口腔癌前病兆的一種, 根據國外之長期追蹤研究統計, OSF 患者有 2.3%~33.3% 會轉變成口腔癌。

由於目前對於 OSF 的病因尚不是很清楚, 因此臨床上採用的治療方法是舒緩、改善症狀或停止惡化, 但無法完全回復黏膜之原貌。一般相信預防 OSF 的發生要比治療 OSF 來得重要。雖然大部分的研究皆建議經由減少不良習慣如嚼食檳榔, 來降低 OSF 的發生, 但是, 只有少數吃檳榔的人會得到 OSF, 其遺傳易感性可能扮演著重要的角色。引起 OSF 的原因相當複雜, 包括: 嚼食檳榔、營養素缺乏、易感性、自體免疫等, 至今尚不清楚。這些疑問皆有賴近一步的疑問來釐清, 並找出確定有效的預測因子來針對高危險群實施有效率的預防介入措施。

本研究之主要目的為探討 OSF 與膠原蛋白基因、代謝膠原蛋白基因及 DNA 修補基因的相關性研究, 其目的為找出與 OSF 相關的對偶基因或基因型, 並估計各種基因型的頻率, 並且探討 OSF 與口腔癌之危險因子, 其目的為了找出 OSF 與口腔癌之間危險因子的差異。

本研究之研究對象分別來自醫院與社區; 醫院部份, 在台大醫院牙科部收集 77 名口腔癌患者、167 名口腔黏膜下纖維化病例及 111 名健康之嚼食檳榔志願者。社區部份, 在馬公、竹東、朴子、高樹、三芝收集 173 名健康之嚼食檳榔志願者, 作為本研究之社區對照。每名研究對象除了以結構式問卷進行標準化訪視獲取其危險因子暴露史外, 並利用聚合酵素連鎖反應和限制片段長度多形性分析, 來測定個人膠原蛋白基因及其代謝基因及 DNA 修補基因之基因多形性。研究結果利用羅吉斯複迴歸分析方法來估計環境及遺傳危險因子引起 OSF 之危險對比值及其 95% 信賴區間, 並進一步探討危險因子間的交互作用。

在 12 個候選基因標記中, 我們發現位於 TNFA 基因促進子區域位置-308 的一個雙對偶基因之多形性與 OSF 有相關性存在。由於過去的研究發現此基因多形性中較稀少的對偶基因 TNF*2 比 TNF*1 有較高的轉錄活性, 且 TNF- α 有誘導 collagenase 轉錄的功能, 而我們的研究*2/*2 基因形有較低之危險對比值 (OR=0.4, 95% 信賴區間=0.2-0.7), 恰可解釋 TNF- α 對 OSF 的保護作用。再者, 本研究發現的 TNFA 基因與 OSF 之間的相關與口腔癌無關。

關鍵詞: 口腔黏膜下纖維化、相關性研究、口腔癌、危險因子、基因多形性、基因形頻率

前言

口腔黏膜下纖維化（OSF）是一種慢性的口腔黏膜病變。可侵犯口腔內任何部位的黏膜，有時甚至擴張至咽喉及食道，它的主要特徵是由於口腔黏膜下的膠原蛋白的異常堆積。病變區早期出現水泡並在固有層與上皮鄰接處有發炎反應，接著發現纖維彈性變化以及上皮萎縮，最終導致病人口腔黏膜僵硬、張口及吞嚥困難⁽¹⁾，嚴重影響病人的進食、說話及接受牙科醫療照護的便利性，大大地降低其生活品質。

OSF 是口腔癌前病兆的一種，OSF 與口腔癌的關係，最早由 Paymaster (1956)提出⁽²⁾，在他的 OSF 病理追蹤研究中，有三分之一的患者，最終發展成為口腔鱗狀細胞癌。Pinborg (1972)歸納出 5 點理由，來支持 OSF 為口腔癌前病兆⁽³⁾，1) 許多 OSF 患者都伴隨有白斑，2) 許多 OSF 患者都出現上皮非典型化，3) 許多口腔癌患者都出現 OSF，4) 許多 OSF 患者在組織病理學檢查都伴隨有癌細胞，5) 許多 OSF 患者最後都演變成口腔癌。根據國外之長期追蹤研究統計，OSF 患者有 2.3%~33.3%會轉變成口腔癌⁽⁴⁾。Murti 等⁽⁵⁾於印度孟買對 66 例 OSF 病例做長期追蹤研究，發現 10 年、15 年及 17 年轉變為口腔癌之機率分別為 2.3%、4.5%及 7.6%，因此目前對於 OSF 為口腔癌前病兆的看法已無爭議。

由於目前對於 OSF 的病因尚不是很清楚，因此臨床上採用的治療方法是舒緩、改善症狀或停止惡化，但無法完全回復黏膜之原貌。一般相信預防 OSF 的發生要比治療 OSF 來得重要。雖然大部分的研究皆建議經由減少不良習慣如嚼食檳榔，來降低 OSF 的發生，但是，只有少數吃檳榔的人會得到 OSF，其遺傳易感性可能扮演著重要的角色。引起 OSF 的原因相當複雜，包括：嚼食檳榔、營養素缺乏、易感性、自體免疫等，至今尚不清楚。這些疑問皆有賴近一步的疑問來釐清，並找出確定有效的預測因子來針對高危險群實施有效率的預防介入措施。

文獻探討

OSF 主要發生於印度、巴基斯坦、東南亞各國、台灣以及南非與歐洲等地的亞洲移民及其後裔^(6, 7, 8)，具有種族性、地域性，且與飲食習慣、風俗文化有密切關係。

根據 Pindborg 等人⁽⁹⁾在印度地區所做的研究發現，OSF 盛行率因區域性差異而不同，約為 0.2%~1.6%。發生率在印度西北部為每十萬人年男性 2.6 人、女性 8.5 人，在印度南部則為每十萬人年男性 9 人、女性 20 人。由國外文獻報告，OSF 患者從 2 歲至 89 歲均有記載，號發於 35~54 歲女性^(5, 8)，女性一般比男性高，一般認為和缺鐵及維他命 B 群缺乏有關，不過真正原因仍不清楚。國內尚未有 OSF 盛行率或發生率的研究，然而，近年台灣地區嚼食檳榔的人口日益增加，且年齡亦有下降的趨勢，國人罹患 OSF 病例有增加之趨勢，其中 20~40 歲的男性為其好發對象^(10, 11, 12)。

關於 OSF 的致病原因，目前仍不清楚，一般認為嚼食檳榔、食用辛辣食物、營養素缺乏、免疫因子為其危險因子，然而，令人不解的是，為何只有少數嚼食檳榔的人才會得 OSF，而且墨西哥和南美洲等民族，嗜時欣辣的飲食習慣較之印度或遠東地區的民族有過之而無不及，卻不見 OSF 的病例報告，對此個體及種族性好發傾向，遺傳基因易感受性

似為最佳的解釋，亦為本研究的方向之一。

由於 OSF 的主要特徵是由於口腔黏膜下膠原蛋白的異常堆積，因此我們必須先對膠原蛋白的基本構造及其代謝有一基本的認識。膠原蛋白是結締組織細胞外基質的主要成份，也是動物體內含量最多的蛋白質⁽¹³⁾，它們會聚集成具有高張力的膠原纖維，維持組織的基本外型。目前已知的膠原蛋白有 13 型，分別散佈在不同的組織器官⁽¹⁴⁾。其中第一型、第二型和第三型的膠原蛋白具有相似的結構，而且是體內最多的膠原蛋白，又稱為間隙膠原蛋白，而其他的膠原蛋白則稱為非間質膠原蛋白。口腔中主要為第一型、第三型和第五型膠原蛋白，食道中主要為第七型膠原蛋白。

膠原蛋白由 3 條 α -chain 的 polypeptide 以左旋性纏繞成 triple helix。每一條 α -chain 大約含有 1050 個氨基酸，不同的 α -chain 以阿拉伯數字表示，不同種類的膠原蛋白以羅馬數字分別之，因此不同種類的膠原蛋白有不同的表示方法，例如：若第一型的膠原蛋白由兩條相同的 α -chain 及另外一條不同的 α -chain 組成，則表示方法為 $[\alpha 1(I) \alpha 2(I)]$ ⁽¹⁵⁾。

分解膠原蛋白的酵素大致可以分為 tissue metalloproteinase(MPs)及特殊發炎細胞所產生的 serine 及 cysteine proteinase 兩大類。她們所扮演的腳色伊細胞生理狀況和組織特殊化學物質，例如：IL-1、histamine 等的存在而不同，結締組織會合成及分泌三種不同的 MPs；它們分別為可分解三種組織間膠原蛋白（第一型、第二型、和第三型的膠原蛋白）的膠原蛋白酶 I (collagenase I)，可分解基底細胞膜膠原蛋白的 proteoglycanase(又可稱為 stromelysin)以及可使第四型膠原蛋白分解及變性的第四型膠原蛋白酶(gelatinase)，而 serine 及 cysteine proteinase 則大多數為 PMN、neutrophile 及 eosinophile 產生。結締組織及巨噬細胞的 MPs 合成及分泌均受調控細胞行為的因子所控制，例如：IL-1、heparin 及 histamine 都能刺激 MPs 產生；而 corticosteroid 則會抑制 MPs 的合成⁽¹⁶⁾。另一方面，目前已發現的 tissue inhibitor of metalloproteinases (TIMPs)家族共有四種，分別為：TIMP-1、TIMP-2、TIMP-3 與 TIMP-4，其中 TIMP-1 與 TIMP-2 有抑制 MPs 的功能，與 MPs 形成平衡狀態以維持細胞外基質的正常生理狀態。目前尚無有關 OSF 與膠原蛋白基因及代謝膠原蛋白有關之基因的相關性研究，本研究利用以發展出 PCR+RFLP 基因多型性測定技術之膠原蛋白基因（如：COL1A1、COL7A1 等）及代謝膠原蛋白有關之基因（如：collagenase gene、CST3 gene）嘗試找出它們與 OSF 之間可能存在之相關。

另外，細胞 DNA 常因為內生性因素，如複製錯誤、代謝產生之反應性氧化物而受到傷害；也會因為外生性因素，如 X 光照射、離子輻射、致癌物質導致缺陷。面對這樣的情況時，身體內自有一套 DNA 修補系統，來修補或移除遭破壞的基因，以維持基因的完整及穩定性，有保護細胞不發生遺傳疾病和癌症的功能^(17,18,19)。

哺乳動物的 DNA 修補系統有下列五的途徑：

(1) 直接損害反轉 (direct reversal repair)：

由單一的酵素，如光分解酵素，對 DNA 進行修補⁽²⁰⁾，將鏈接物連接到 DNA 的化學鍵打斷。

(2) 含氮鹽基切除修復 (base excision repair, BER)

主要針對單一含氮鹽基改變的修復系統，代表酵素為 DNA polymerase β ⁽²⁰⁾。

(3) 錯誤配對修補 (mismatch repair)

主要針對 DNA 複製過程中產生含氮鹽基錯誤配對的修復系統。目前在人類已發現有 hMLH、hPMS、hMSH 等基因屬於此系統。

(4) DNA 雙股斷裂修補 (double-strand break repair, DSB) :

修復 DNA 較大的損害，如雙股 DNA 斷裂。此時無法以其中一股當作模版，可取同源染色體作為模版進行重組。

(5) 核苷酸切除修補 (nucleotide excision repair, NER) :

主要修復紫外線或化學物質造成的大範圍 DNA 損壞。參與作用的基因有 ERCC1、XPA、XPD、XPB 等。

目前的臨床研究已經發現幾種遺傳性疾病和 DNA 修補系統的缺失有關。例如色素沉著症 (Xeroderma pigmentosa, XP)，其患病者的核苷酸切除修補系統 (NER) 有功能障礙，以致於無法修補紫外線照射所造成的傷害⁽²¹⁾，罹患皮膚癌的機率是一般正常人的 2000 倍⁽²²⁾；另外還有非息肉性大腸直腸癌 (Hereditary nonpolyposis colon cancer, HNPCC) 和錯誤配對的修補系統 (mismatch repair) 有關，此類病人罹患其他癌症，如子宮內膜癌、胃癌、泌尿道癌等的危險性比一般人高⁽²³⁾。過去的研究中，測量 DNA 修復能力的方法，是取研究個案的淋巴細胞來測量（先以致癌物質處理細菌 DNA，再以載體植入淋巴細胞，觀察淋巴細胞修復 DNA 的情形），但是此法僅能觀察整體的 DNA 修復能力，無法得知是何種修復機轉發生問題。

基因突變的累積是造成癌症的原因，我們可以從 DNA 修補能力的角度來思考與癌症發生的相關性：DNA 修補系統的缺失將使得基因突變累積的現象無法改善，而提高了致病的危險性。因此本研究選定四個目前已知和 DNA 修補系統有關的基因：ERCC2、hMLH1、XRCC1、hOGG1，探討這些基因的多形性和口腔癌及其前趨症狀 OSF 之間的關係：

(1) ERCC2 :

ERCC2 (excision-repair cross-complementing repair group 2)，又稱 XPD，屬於 NER 系統。XPD 位於人類染色體 19q13.2~13.3 的位置⁽²⁴⁾，約 20kb，可轉譯出 750 個胺基酸。其功能為 5'→3' DNA 解螺旋酵素，使要進行修補的目標 DNA 打開雙股的結構⁽²⁵⁾。又 XPD 為轉錄因子 (transcription factor)，和 BTF2/TFIIH 形成複合物⁽²⁶⁾。

1998 年對於 XPD 的研究發現，在 exon8、exon10、exon23 各有核苷酸的取代⁽²⁷⁾；其中在 exon23 35931 有 A→C 的變異，轉譯的胺基酸位於 751 上，由 Lys 變成 Gln，但至今仍不清楚此胺基酸變異對 XPD 蛋白質的影響。

(2) hMLH1 :

hMLH1 (human mutL homolog 1)，屬 NER 系統，位於人類染色 3p21 的位置。研究發現 HNPCC 和 hMLH1 或是 hMSH2 基因突變有關⁽²⁸⁾，動物實驗中發現缺乏 MLH1 的老鼠會發展成腸癌、淋巴瘤、皮膚癌等⁽²⁹⁾。

和 HNPCC 有關的 hMLH1 突變位置包括：exon15、exon16、exon17 的刪除⁽³⁰⁾，核苷酸 945 上的 C 刪除及胺基酸 77 位置上 Cys→Arg、193 位置 Ser→Pro⁽³¹⁾。另外 Deng 等人研究結腸直腸癌病人細胞，發現在 hMLH1 促進子上的 CpG 位置甲基化，導致 hMLH1

基因無法表現⁽³²⁾。1999 年 Ito 等研究發現，自-184nt 至轉譯起始位置是 hMLH1 基因進行轉譯所必須的區域⁽³³⁾。同時發現在轉譯起始點前-93nt 位置上有 G→A 的變異。

(3) hOGG1：

hOGG1 (human 8-oxoguanine DNA glycosylase 1)，屬於 BER 系統，位於人類染色體 3p26 的位置，共有七個 exons。其主要功能為辨識 8-oxoG 之氧化性傷害，進而啟動整個修補系統⁽³⁴⁾。現在所發現 hOGG1 的多形性中，位於 exon7 codon326 的位置發現 C/G 多形性和 DNA 修補能力有關，其多形性會使氨基酸改變 (serine/cysteine)，Cys326 在 E.coli 突變株的修補能力較 Ser326 差⁽³⁵⁾。

(4) XRCC1：

XRCC1 (X-ray repair cross-complementing 1)，屬於 BER 系統，位於人類染色體 19q13.2 的位置，共由 17 個 exons 組成^(36, 37)。在 BER 機制中，XRCC1 蛋白質會與 polymerase β 、DNA ligase III and PARP (poly(ADP)ribose polymerase) 共同作用⁽³⁸⁾；在基因毒性和 XRCC1 多形性的研究中發現，攜帶 Gln399 對偶基因者，較容易造成因 NNK 誘導的姊妹染色體互換⁽³⁹⁾。基因毒物對於基因體造成之傷害有賴於修補基因之修補，而 Arg399Gln 氨基酸的改變，可能造成 XRCC1 蛋白質表現型的改變，進而導致 DNA 的修補缺失。

研究目的

本研究之主要目的為探討 OSF 與膠原蛋白基因、代謝膠原蛋白基因及 DNA 修補基因的相關性研究，其目的為找出與 OSF 相關的對偶基因或基因型，並估計各種基因型的頻率，並且探討 OSF 與口腔癌之危險因子，其目的為了找出 OSF 與口腔癌之間危險因子的差異。

研究材料及方法

(一) 研究個案

本研究之研究對象為自民國 85 年 1 月 1 日至 88 年 12 月 31 日，四年間臺大醫院牙科部就診病患中之志願者。分組如下：

1. 口腔癌個案組：由就診個案中，經診斷為鱗狀上皮細胞癌之病例作為口腔癌個案組。
2. OSF 個案組：由就診個案中，經診斷為 OSF 者作為 OSF 個案組。
3. 對照個案組：由就診個案中，選取嚼食檳榔且未罹患 OSF 者作為對照組；另外從馬公、竹東、朴子、高樹、三芝收集健康之嚼食檳榔志願者。

(二) 研究設計

病例對照研究：利用病例個案、對照個案以及一般對照個案，比較病例個案與對照個案之基因型頻率是否有差別，並估計各種基因型的頻率。

(三) 資料與生物檢體收集

危險因子之資料收集

每名研究個案均由受過嚴格訓練之訪員，以直接訪視方式，利用結構式問卷來進行標準化訪視。問卷的內容包括：

1. 基本人口學資料：如身分證字號、性別、年齡、住址等。
2. 社經地位資料：教育程度、職業、婚姻狀況、居住史等。
3. 飲食習慣：飲食狀態、素食習慣、吃辣食經驗、礦物質及維他命補充等。
4. 個人及家屬病史：有無 OSF 病史、口腔癌前病變史、口腔癌病史、過敏病史或其他免疫系統病史。
5. 抽菸詳細資料：吸菸年數、開始抽菸年齡、每天幾包與戒斷與否等。
6. 飲酒詳細資料：飲酒種類、喝酒量、喝酒年數、開始喝酒之年齡等。
7. 嚼檳榔詳細資料：包括檳榔種類、日消耗量、年數、開始年齡等。

臨床資料之收集

經由病例回顧收集所需之臨床資料，包括 OSF 病史、口腔癌前病變史、口腔癌病史、過敏病史或其他免疫系統病史等。另一方面每一名研究個案皆由牙醫師針對 OSF、口腔癌前病變或口腔癌進行口腔黏膜病理學檢查。

血液檢體收集

本研究在研究個案進入研究時，先經過個案之同意，利用加有抗凝血劑 EDTA 的真空採血管分兩次採集個案血液共 20 ml。並於 12 小時內以每秒 3000 轉、20 分鐘離心後，依標準分別將白血球、紅血球以及血漿分離，貼好標籤、分裝置入 -70°C 冰箱中儲存。

參、資料處理及分析

所收集的問卷及膠原蛋白基因、代謝膠原蛋白基因、DNA 修補基因之基因多形性等資料，均以 Excel 軟體建檔。以 SAS 統計軟體進行描述性資料分析、危險因子之單變項分析、多變項分析及羅吉斯迴歸（logistic regression）模式分析。交互作用顯著性考驗則以 Mantei-Haenszel 發展的方法分析。

研究結果

研究個案全為男性，其人口學基本資料如表一。研究個案共分為三組，分別為口腔癌病例組，共 77 人，口腔黏膜下纖維化病例組，共 169 人、嚼檳榔的健康對照組，共 284 人。

表二是年齡、氏族及教育程度調整後口腔黏膜下纖維化病例組、口腔癌病例組及對照組抽菸之單變項分析。相對於無抽菸習慣者，抽菸者罹患口腔癌的危險對比值則是 2.5 (95% 信賴區間為 1.0-5.9)，有統計上顯著差異；罹患口腔黏膜下纖維化的危險對比值為 1.5 倍 (95% 信賴區間為 0.8-2.8)，未達到統計上顯著差異。

在每日抽菸量上，相對於無抽菸習慣者，每日抽菸少於 20 支者罹患口腔癌的危險對比值為 3.5 (95%信賴區間為 1.4-9.2)，有統計上顯著差異，而每日抽菸多於 20 支者罹患口腔癌的危險對比值為 2.1 (95%信賴區間為 0.9-5.1)；每天抽菸少於 1 包 (20 支) 者罹患口腔黏膜下纖維化的危險對比值為 1.3 (95%信賴區間為 0.6-2.6)，每日抽菸多於 20 支者罹患口腔黏膜下纖維化的危險對比值為 1.6 (95%信賴區間為 0.8-3.0)，皆未達到統計上顯著差異。

在抽菸年數上，相對於無抽菸習慣者，有抽菸習慣 1-14 年者罹患口腔癌的危險對比值為 1.8 (95%信賴區間為 0.4-8.1)，未達到統計上顯著差異，有抽菸習慣 15-29 年者罹患口腔癌的危險對比值為 2.5 (95%信賴區間為 1.0-6.5) 及有抽菸習慣 30 年以上者罹患口腔癌的危險對比值為 2.5 (95%信賴區間為 1.0-6.4)，兩者皆達到統計上顯著差異；相對於無抽菸習慣者，有抽菸習慣 1-14 年者罹患口腔黏膜下纖維化的危險對比值為 1.8 (95%信賴區間為 0.7-4.2)，有抽菸習慣 15-29 年者罹患口腔黏膜下纖維化的危險對比值為 1.5 (95%信賴區間為 0.8-3.0)，有抽菸習慣 30 年以上者罹患口腔黏膜下纖維化的危險對比值為 1.4 (95%信賴區間為 0.6-2.9)，皆未達到統計上顯著差異。

探討累積抽菸量，相對於無抽菸習慣者，累積抽菸量在 1-19 包 x 年者罹患口腔癌的危險對比值為 3.5 (95%信賴區間為 1.4-9.2)，達到統計上顯著差異，而累積抽菸量在 20-39 包 x 年者罹患口腔癌的危險對比值為 2.2 (95%信賴區間為 0.8-5.6)，累積抽菸量在 40 包 x 年以上者罹患口腔癌的危險對比值為 2.1 (95%信賴區間為 0.8-5.7)，皆未達到統計上顯著差異；相對於無抽菸習慣者，累積抽菸量在 1-19 包 x 年者罹患口腔黏膜下纖維化的危險對比值為 1.3 (95%信賴區間為 0.6-2.8) 及累積抽菸量在 20-39 包 x 年者罹患口腔黏膜下纖維化的危險對比值為 1.2 (95%信賴區間為 0.6-2.5)，兩者皆未達到統計上顯著差異，而累積抽菸量在 40 包 x 年以上者罹患口腔黏膜下纖維化的危險對比值為 2.2 (95%信賴區間為 1.0-4.6)，達到統計上顯著差異。

表三是年齡、氏族及教育程度調整後口腔黏膜下纖維化病例組、口腔癌病例組及對照組喝酒之單變項分析。相對於無喝酒習慣者，罹患口腔癌的危險對比值則是 1.7 (95%信賴區間為 1.0-3.0)，罹患口腔黏膜下纖維化的危險對比值為 1.8 (95%信賴區間為 1.2-2.7)，皆達到統計上顯著差異。

在喝酒年數上，相對於無喝酒習慣者，有喝酒習慣 1-19 年者罹患口腔癌的危險對比值為 1.6 (95%信賴區間為 0.7-3.5)，未達到統計上顯著差異，有喝酒習慣 20 年以上者罹患口腔癌的危險對比值為 1.7 (95%信賴區間為 0.6-3.2)，達到統計上顯著差異；相對於無喝酒習慣者，有喝酒習慣 20 年以上者罹患口腔黏膜下纖維化的危險對比值為 1.8 (95%信賴區間為 1.1-2.9)，兩者皆未達到統計顯著。

表四是年齡、氏族及教育程度調整後口腔黏膜下纖維化病例組、口腔癌病例組及對照組嚼檳榔之單變項分析。在每日嚼檳榔量上，相對於每天嚼檳榔少於 1 包 (10 顆) 者，每天嚼檳榔 10-19 顆者罹患口腔癌的危險對比值為 1.4 (95%信賴區間為 0.7-2.9)，未達到統計上顯著差異，每天嚼檳榔 20-29 顆者罹患口腔癌的危險對比值為 2.6 (95%信賴區間為

1.2-5.8) 及每天嚼檳榔 30 顆以上者罹患口腔癌的危險對比值為 2.9 (95%信賴區間為 1.3-6.8)，兩者皆達到統計上顯著差異；相對於每天嚼檳榔少於 1 包 (10 顆) 者，每天嚼檳榔 10-19 顆者罹患口腔黏膜下纖維化的危險對比值為 2.0 (95%信賴區間為 1.1-3.4)，每天嚼檳榔 20-29 顆者罹患口腔黏膜下纖維化的危險對比值為 4.1 (95%信賴區間為 2.3-7.6)，每天嚼檳榔 30 顆以上者罹患口腔黏膜下纖維化的危險對比值為 6.9 (95%信賴區間為 3.7-12.8)，皆達到統計上顯著差異。

在嚼檳榔年數上，相對於有嚼檳榔習慣少於 10 年者，有嚼檳榔習慣 10-19 年者罹患口腔癌的危險對比值為 0.4 (95%信賴區間為 0.2-0.9)，有嚼檳榔習慣 20-29 年者罹患口腔癌的危險對比值為 0.5 (95%信賴區間為 0.2-1.1)，有嚼檳榔習慣 30 年以上者罹患口腔癌的危險對比值為 1.0 (95%信賴區間為 0.4-2.4)；相對於有嚼檳榔習慣少於 10 年者，有嚼檳榔習慣 10-19 年者罹患口腔黏膜下纖維化的危險對比值為 1.2 (95%信賴區間為 0.7-2.0)，有嚼檳榔習慣 20-29 年者罹患口腔黏膜下纖維化的危險對比值為 1.5 (95%信賴區間為 0.8-2.7)，有嚼檳榔習慣 30 年以上者罹患口腔黏膜下纖維化的危險對比值為 1.6 (95%信賴區間為 0.7-3.0)，皆未達到統計上顯著差異；

探討累積嚼檳榔量，相對於累積嚼檳榔量少於 10 包 x 年者，累積嚼檳榔量 10-19 包 x 年者罹患口腔癌的危險對比值為 1.1 (95%信賴區間為 0.4-2.9)，而累積嚼檳榔量在 20-29 包 x 年者罹患口腔癌的危險對比值為 1.8 (95%信賴區間為 0.6-5.2)，皆未達到統計上顯著差異，累積嚼檳榔量在 30 包 x 年以上者罹患口腔癌的危險對比值為 2.7 (95%信賴區間為 1.4-2.3)，達到統計上顯著差異；相對於累積嚼檳榔量少於 10 包 x 年者，累積嚼檳榔量 10-19 包 x 年者罹患口腔黏膜下纖維化的危險對比值為 1.7 (95%信賴區間為 0.8-3.4)，累積嚼檳榔量在 20-29 包 x 年者罹患口腔黏膜下纖維化的危險對比值為 2.8 (95%信賴區間為 1.3-6.0)，累積嚼檳榔量在 30 包 x 年以上者罹患口腔黏膜下纖維化的危險對比值為 5.4 (95%信賴區間為 3.2-9.2)，皆達到統計上顯著差異。

表五是年齡、氏族及教育程度調整後口腔黏膜下纖維化病例組、口腔癌病例組及對照組飲食習慣之單變項分析。食用辣椒的習慣上，相對於每週少於七次者，每天都吃者罹患口腔癌的危險對比值為 1.2 (95%信賴區間為 0.5-2.9)，罹患口腔黏膜下纖維化的危險對比值為 0.9 (95%信賴區間為 0.5-1.7)，皆未達到統計上顯著差異。而食用辛辣調味料的習慣，相對於每週少於七次者，每天都吃者罹患口腔癌的危險對比值為 0.9 (95%信賴區間為 0.3-2.4)，罹患口腔黏膜下纖維化的危險對比值為 1.0 (95%信賴區間為 0.5-1.9)，皆未達到統計上顯著差異。

在食用新鮮蔬菜的習慣上，相對於每週少於七次者，每天都吃者罹患口腔癌的危險對比值為 0.4 (95%信賴區間為 0.2-0.7)，達到統計上的顯著保護作用，罹患口腔黏膜下纖維化的危險對比值為 0.7 (95%信賴區間為 0.4-1.2)，未達到統計上顯著差異。食用新鮮水果的習慣，相對於每週少於七次者，每天都吃者罹患口腔癌的危險對比值為 0.6 (95%信賴區間為 0.3-1.0)，罹患口腔黏膜下纖維化的危險對比值為 0.7 (95%信賴區間為 0.4-1.0)，皆達到統計上的顯著保護作用。

表六是年齡、氏族及教育程度調整後口腔黏膜下纖維化病例組、口腔癌病例組及對照組過敏或免疫疾病病史、家族史之單變項分析。相對於無過敏或免疫疾病病史者，有病史者罹患口腔癌的危險對比值為 1.0 (95%信賴區間為 0.5-2.2)，罹患口腔黏膜下纖維化的危險對比值則是 0.7 (95%信賴區間為 0.4-1.3)，皆未達到統計上顯著差異。相對於無口腔黏膜下纖維化家族史者，有家族史者罹患口腔癌的危險對比值為 7.9 (95%信賴區間為 0.6-108.7)，罹患口腔黏膜下纖維化的危險對比值則是 0.9 (95%信賴區間為 0.1-14.7)，皆未達到統計上顯著差異。口腔癌家族史部分由於對照組沒有個案有口腔癌家族史，所以無法分析。

表七是各基因的基因型分佈情形及年齡、氏族及教育程度調整後單變項分析。除了 hMLH1 G/G+A/G 基因型的個案相對於 A/A 基因型的個案罹患口腔癌的危險對比值為 1.5 (95%信賴區間為 1.0-2.4)、ERCC2 Gln/Gln+Lys/Gln 基因型的個案相對於 Lys/Lys 基因型的個案罹患口腔癌的危險對比值為 1.7 (95%信賴區間為 1.0-3.1) 以及 TNF- α N 12+22 基因型的個案相對於 11 基因型的個案罹患口腔癌的危險對比值為 0.47 (95%信賴區間為 0.2-0.8)，達到統計顯著外，其他皆未達到顯著。

表八及表九是依據每日嚼檳榔量分為 <20 顆與 $\geq$ 20 顆所作各基因型與口腔癌及口腔黏膜下纖維化之分層分析。結果顯示，各基因型與檳榔分層後於口腔癌並無交互作用，而口腔黏膜下纖維化方面，發現在每天嚼食檳榔 <20 顆的情形下，ERCC2 Gln/Gln+Lys/Gln 基因型的個案相對於 Lys/Lys 基因型的個案罹患口腔黏膜下纖維化的危險對比值為 2.5 (95%信賴區間為 1.1-5.4)，每天嚼食檳榔 $\geq$ 20 顆時，ERCC2 的基因型則沒有顯著的危險性。而 hMLH1G/G+A/G 基因型的個案相對於 A/A 基因型的個案罹患口腔黏膜下纖維化，則在每天嚼食檳榔 $\geq$ 20 顆時，才顯出約為 2 倍的危險性。TNF- α N 12+22 基因型的個案相對於 11 基因型的個案罹患口腔黏膜下纖維化不論在每天嚼食檳榔 <20 顆或 $\geq$ 20 顆都有顯著的保護作用。

進入複迴歸模式後，每日嚼食檳榔量及食用新鮮蔬菜等危險因子對口腔癌仍具有顯著的作用，口腔黏膜下纖維化則與喝酒、每日嚼食檳榔量及 TNF- α N 有顯著相關。

討論

研究限制

本研究主要的限制是病例組人數過少，往往因為信賴區間過大，而無法得到顯著的結果，另外一方面探討基因與口腔癌及OSF的相關性研究中，某些結果雖達到顯著的差異，但若進一步考慮多重比較的問題，往往也無法得到顯著的結果。

另外本研究嚼食檳榔的健康對照組有兩種來源，分別來自醫院及社區，由於社區對照的訪視地點與方式可能和病例組不同，因此在暴露資料可能和病例組有偏差存在。而且對照組的收集並未和病例組進行配對，因此也無法提高統計的效力。

結果討論

由抽煙喝酒及嚼食檳榔的分析當中，可以看出嚼食檳榔是口腔癌及 OSF 最重要的危險因子，而且有劑量效應關係，嚼食檳榔比嚼食年數來的重要。過去雖有研究指出辛辣食物可能導致 OSF，但本研究無論是辣椒或辛辣調味料都未發現與 OSF 與口腔癌有關，在新鮮蔬菜攝取方面亦未發現與 OSF 有關，但與口腔癌有關，而新鮮水果的攝取越多越能減少罹患口腔癌及 OSF 的危險性，由於過去有研究指出維生素缺乏可能是 OSF 的危險因子，因而本研究結果在新鮮蔬菜攝取與新鮮水果攝取的差異可能是由於蔬菜經烹煮過程，大部分維生素可能皆以流失，因此看不出蔬菜攝取頻率與 OSF 的相關。過去亦有學者指出，OSF 可能是一種免疫方面的疾病，但本研究並未發現 OSF 病例組再過敏或其他免一系統疾病的盛行率高於對照組，OSF 與免疫系統之間的相關尚須進一步的研究加以釐清。

在基因標記方面，在各個基因的單變項分析中，只有hMLH1、ERCC2及TNF- α N在OSF病例組與有嚼食檳榔習慣之健康對照組的基因型分布上有顯著差異，但若考慮多重比較的問題，則只剩TNF- α N仍然達到統計上的顯著差異，若進一步考慮每日嚼食檳榔量，則相對於11基因型，11+12基因型的對比值為0.4（95%信賴區間為0.2-0.7），將嚼檳榔量分為兩組（<20顆/天與 $\geq$ 20顆/天）探討OSF與TNF- α N的相關，結果顯示兩組的對比值約為0.3-0.4，且達統計上顯著差異。本研究之基因標記TNF- α N為TNFA基因在促進區（位置-308）的一個據雙對嘔基因的基因多形性，根據Wilson等人對於此基因多形性的對嘔基因功能上的研究發現，2對偶基因的表現活性是1對偶基因的7倍，而已知TNF- α N會透過c-Jun促進collagenase的表現，由此推知具有2對偶基因將加強collagenase的表現，進而促進膠原蛋白的代謝，此一推論正可解釋本研究發現2對偶基因對於OSF的保護作用。

未來方向

由於目前的DNA修補基因多形性並沒有研究證明是否會對基因的表現造成影響，且DNA修補機制並非由單一蛋白質進行，本研究中部份的基因標記多形性與口腔黏膜下纖維化及口腔癌沒有相關，有可能是由於該基因的其他輔助或相關因子的缺失造成；當然也有可能是其他基因標記的多形性才是真正造成影響的因子，所以未來可以嘗試進行更大規模、針對DNA修補機制的其他因子或其他功能基因之研究。

表一、研究個案基本資料分布情形及單變項分析

變項	分組	口腔癌病例	口腔黏膜下纖維化病例	嚼檳榔對照	口腔癌病例 vs 嚼檳榔對照 對比值 (95%信賴區間)	口腔黏膜下纖維化病例 vs 嚼檳榔對照 對比值 (95%信賴區間)
年齡	<40	7 (9.0)	67 (36.6)	55 (19.4)	1.0	1.0
	40~49	26 (33.8)	56 (33.1)	93 (32.7)	2.2+ (0.9-5.4)	0.5* (0.3-0.8)
	50~59	26 (33.8)	34 (20.1)	77 (27.1)	2.7* (1.1-6.5)	0.4** (0.2-0.6)
	>=60	18 (13.4)	12 (7.1)	59 (20.8)	2.4+ (0.9-6.2)	0.2** (0.1-0.3)
	p for trend				0.0891	<0.0001
籍貫	本省	58 (75.3)	142 (84.0)	229 (80.6)	1.0	1.0
	客家	7 (9.1)	15 (8.9)	13 (4.6)	2.1 (0.8-5.6)	1.9 (0.9-4.0)
	外省	12 (15.6)	10 (5.9)	40 (14.1)	1.2 (0.6-2.4)	0.4* (0.2-0.8)
	原住	0	2 (1.2)	2 (0.7)	—	1.6 (0.3-11.6)
教育程度	國小以下	28 (36.4)	53 (31.4)	149 (52.5)	1.0	1.0
	中學	37 (48.1)	99 (58.6)	107 (37.7)	1.8* (1.1-3.2)	2.6** (1.7-3.9)
	大專以上	12 (15.6)	17 (10.1)	28 (9.9)	2.3* (1.0-5.0)	1.7 (0.7-3.4)
	p for trend				0.0129	0.0009
總計		77	169	284		

** p<0.01, * p<0.05

表二、年齡、氏族及教育程度調整後病例及對照組抽菸之單變項分析

變項	分組	口腔癌病例	口腔黏膜下纖維化病例	嚼檳榔對照	口腔癌病例 vs 嚼檳榔對照 對比值 (95%信賴區間)	口腔黏膜下纖維化病例 vs 嚼檳榔對照 對比值 (95%信賴區間)
抽菸	否	8 (10.4)	15 (8.9)	47 (16.6)	1.0	1.0
	是	69 (89.6)	154 (91.1)	237 (83.5)	2.5* (1.0-5.9)	1.5 (0.8-2.8)
抽菸量 (支/天)	0	8 (10.4)	15 (8.9)	47 (16.6)	1.0	1.0
	<20	28 (36.4)	40 (23.7)	70 (24.7)	3.5** (1.4-9.2)	1.3 (0.6-2.6)
	>=20	41 (53.3)	114 (67.5)	167 (58.8)	2.1 (0.9-5.1)	1.6 (0.8-3.0)
	p for trend				0.5256	0.0923
	0	8 (10.4)	15 (8.9)	47 (16.6)	1.0	1.0
抽菸年數	<15	4 (5.2)	41 (24.3)	33 (11.6)	1.8 (0.4-8.1)	1.8 (0.7-4.2)
	15~29	35 (45.4)	82 (48.5)	116 (40.9)	2.5+ (1.0-6.5)	1.5 (0.8-3.0)
	>=30	30 (39.0)	31 (18.3)	88 (31.0)	2.5+ (1.0-6.4)	1.4 (0.6-2.9)
	p for trend				0.0480	0.3910
	0	8 (10.4)	15 (8.9)	47 (16.6)	1.0	1.0
累積抽菸量 (包 x 年)	<20	28 (36.4)	74 (43.8)	90 (31.7)	3.5* (1.3-9.2)	1.3 (0.6-2.8)
	20~39	25 (32.5)	46 (27.2)	88 (31.0)	2.2 (0.8-5.6)	1.2 (0.6-2.5)
	>=40	16 (20.8)	34 (20.1)	59 (20.8)	2.1 (0.8-5.7)	2.2* (1.0-4.6)
	p for trend				0.5565	0.0703

** p<0.01, * p<0.05

表三、年齡、氏族及教育程度調整後病例及對照組喝酒之單變項分析

變項	分組	口腔癌病例	口腔黏膜下 纖維化病例	嚼檳榔對照	口腔癌病例 vs 嚼檳榔對照 對比值 (95%信賴區間)	口腔黏膜下纖維化病例 vs 嚼檳榔對照 對比值 (95%信賴區間)
喝酒	否	26 (33.8)	53 (31.4)	130 (45.8)	1.0	1.0
	是	51 (66.2)	116 (68.6)	154 (54.2)	1.7+ (1.0-3.0)	1.8** (1.2-2.7)
喝酒年數	0	26 (33.8)	53 (31.4)	130 (45.8)	1.0	1.0
	<20	16 (20.8)	58 (34.3)	59 (20.8)	1.6 (0.7-3.5)	1.7* (1.0-3.0)
	>=20	35 (45.4)	58 (34.3)	95 (33.4)	1.7+ (0.9-3.2)	1.8* (1.1-2.9)
	p for trend				0.0767	0.0179

** p<0.01, * p<0.05

表四、年齡、氏族及教育程度調整後病例及對照組嚼檳榔之單變項分析

變項	分組	口腔癌病例	口腔黏膜下纖維化病例	嚼檳榔對照	口腔癌病例 vs 嚼檳榔對照 對比值 (95%信賴區間)	口腔黏膜下纖維化病例 vs 嚼檳榔對照 對比值 (95%信賴區間)
嚼檳榔量 (顆/天)	<10	34 (44.2)	36 (21.4)	142 (50.0)	1.0	1.0
	10~19	16 (20.8)	40 (23.8)	75 (26.4)	1.4 (0.7-2.9)	2.0* (1.1-3.4)
	20~30	14 (18.2)	41 (24.4)	38 (13.4)	2.6* (1.2-5.8)	4.1** (2.3-7.6)
	>=30	13 (16.9)	51 (30.4)	29 (10.2)	2.9* (1.3-6.8)	6.9** (3.7-12.8)
	p for trend				0.0093	<0.0001
嚼檳榔年數	<10	29 (37.7)	48 (28.6)	65 (22.9)	1.0	1.0
	10~19	13 (16.9)	59 (35.1)	86 (30.3)	0.4 (0.2-0.9)	1.2 (0.7-2.0)
	20~29	16 (20.8)	42 (25.0)	78 (27.5)	0.5+ (0.2-1.1)	1.5 (0.8-2.7)
	>=30	19 (24.7)	19 (11.3)	55 (19.4)	1.0 (0.4-2.4)	1.6 (0.7-3.0)
	p for trend				0.7391	0.2263
累積嚼檳榔量 (包 x 年) (10 顆/包)	<10	35 (45.4)	47 (28.0)	148 (52.1)	1.0	1.0
	10~19	7 (9.1)	19 (11.3)	36 (12.7)	1.1 (0.4-2.9)	1.7 (0.8-3.4)
	20~29	6 (7.8)	19 (11.3)	24 (8.5)	1.8 (0.6-5.2)	2.8** (1.3-6.0)
	>=30	29 (37.7)	83 (49.4)	76 (26.8)	2.7** (1.4-5.3)	5.4** (3.2-9.2)
	p for trend				0.0037	<0.0001

** p<0.01, * p<0.05

表五、年齡、氏族及教育程度調整後病例及對照組飲食因子之單變項分析

變項	分組	口腔癌病例	口腔黏膜下纖維化病例	嚼檳榔對照	口腔癌病例 vs 嚼檳榔對照 對比值 (95%信賴區間)	口腔黏膜下纖維化病例 vs 嚼檳榔對照 對比值 (95%信賴區間)
食用辣椒	每週少於七次	70 (90.9)	151 (89.3)	258 (90.8)	1.0	1.0
	每天都吃	7 (9.1)	18 (10.7)	26 (9.2)	1.2 (0.5-2.9)	0.9 (0.5-1.7)
辛辣調味料	每週少於七次	71 (92.2)	147 (87.0)	256 (90.2)	1.0	1.0
	每天都吃	6 (7.8)	22 (13.0)	28 (9.8)	0.9 (0.3-2.4)	1.0 (0.5-1.9)
新鮮蔬菜	每週少於七次	22 (28.6)	41 (24.3)	44 (15.5)	1.0	1.0
	每天都吃	55 (71.4)	128 (75.7)	240 (84.5)	0.4** (0.2-0.7)	0.7 (0.4-1.2)
新鮮水果	每週少於七次	48 (62.3)	115 (68.0)	161 (56.7)	1.0	1.0
	每天都吃	29 (37.7)	54 (32.0)	123 (43.3)	0.6+ (0.3-1.0)	0.7+ (0.4-1.0)

** p<0.01, * p<0.05, +p<0.1

表六、年齡、氏族及教育程度調整後病例及對照組過敏或免疫病史、口腔黏膜下纖維化及口腔癌家族史之單變項分析

變項	分組	口腔癌病例	口腔黏膜下 纖維化病例	嚼檳榔對照	口腔癌病例 vs 嚼檳榔對照 對比值 (95%信賴區間)	口腔黏膜下纖維化病例 vs 嚼檳榔對照 對比值 (95%信賴區間)
過敏或免疫疾病史						
	無	65 (84.4)	144 (85.2)	241 (84.9)	1.0	1.0
	有	12 (15.6)	25 (14.8)	43 (15.1)	1.0 (0.5-2.2)	0.7 (0.4-1.3)
口腔黏膜下纖維化家族史						
	無	75 (97.4)	168 (99.4)	283 (99.7)	1.0	1.0
	有	2 (2.6)	1 (0.6)	1 (0.3)	7.9 (0.6-108.7)	0.9 (0.1-14.7)
口腔癌家族史						
	無	75 (97.4)	166 (98.2)	284 (100.0)	1.0	1.0
	有	2 (2.6)	3 (1.8)	0	—	—

表七、研究個案在各基因之基因型分布情形及年齡、氏族及教育程度調整後的單變項分析

基因	基因型	口腔癌病例	口腔黏膜下 纖維化病例	嚼檳榔對照	口腔癌病例 vs 嚼檳榔對照 對比值 (95%信賴區間)		口腔黏膜下纖維化病例 vs 嚼檳榔對照 對比值 (95%信賴區間)	
XRCC1	Arg/Arg	44 (57.1)	88 (53.0)	160 (57.1)	1.0	1.0	1.0	1.0
	Arg/Gln	26 (33.8)	67 (40.4)	110 (39.3)	1.0 (0.6-1.8)	1.2 (0.7-2.0)	1.1 (0.7-1.7)	1.2 (0.8-1.8)
	Gln/Gln	7 (9.1)	11 (6.6)	10 (3.6)	2.8+ (0.9-8.5)		2.1 (0.8-5.6)	
hMLH1	A/A	30 (39.5)	45 (27.0)	96 (34.5)	1.0	1.0	1.0	1.0
	A/G	33 (43.4)	83 (49.7)	128 (46.0)	1.0 (0.5-1.8)	0.8 (0.6-1.2)	1.5 (0.9-2.4)	1.5+ (1.0-2.4)
	G/G	13 (17.1)	39 (23.4)	54 (19.5)	0.7 (0.3-1.5)		1.6 (0.9-2.9)	
ERCC2	Lys/Lys	64 (84.2)	136 (82.9)	247 (88.2)	1.0	1.0	1.0	1.0
	Lys/Gln	11 (14.5)	24 (14.6)	31 (11.1)	0.9 (0.4-2.0)	1.4 (0.7-3.1)	1.5 (0.8-2.8)	1.7+ (1.0-3.1)
	Gln/Gln	1 (1.3)	4 (2.4)	2 (0.7)	2.2 (0.2-29.3)		6.0+ (1.0-37.5)	
p53	Arg/Arg	20 (26.0)	56 (33.5)	84 (30.2)	1.0	1.0	1.0	1.0
	Arg/Pro	36 (46.8)	73 (43.7)	124 (44.6)	1.3 (0.7-2.4)	1.4 (0.8-2.6)	0.8 (0.5-1.5)	0.9 (0.6-1.3)
	Pro/Pro	21 (27.2)	38 (22.8)	70 (25.2)	1.5 (0.7-3.2)		0.9 (0.5-1.4)	

* p<0.05, + p<0.1

表七、研究個案在各基因之基因型分布情形及年齡、氏族及教育程度調整後的單變項分析（續一）

基因	基因型	口腔癌病例	口腔黏膜下 纖維化病例	嚼檳榔對照	口腔癌病例 vs 嚼檳榔對照 對比值 (95%信賴區間)		口腔黏膜下纖維化病例 vs 嚼檳榔對照 對比值 (95%信賴區間)	
HOGG1								
	Ser/Ser	1 (1.3)	3 (1.8)	2 (1.8)	1.0	1.0	1.0	1.0
	Ser/Cys	9 (11.8)	26 (15.7)	11 (10.1)	3.7 (0.3-52.6)	1.0	1.3 (0.2-9.5)	1.0
	Cys/Cys	66 (86.8)	137 (82.5)	96 (88.1)	2.3 (0.2-27.0)	0.9 (0.3-2.5)	0.8 (0.1-5.3)	0.6 (0.3-1.3)
COL1A2H								
	II	26 (37.1)	54 (34.8)	82 (33.7)	1.0	1.0	1.0	1.0
	HI	28 (40.0)	69 (44.5)	106 (43.6)	0.9 (0.5-1.8)	0.9 (0.5-1.7)	0.9 (0.6-1.5)	1.0 (0.6-1.5)
	HH	16 (22.9)	32 (20.7)	55 (22.6)	1.0 (0.5-2.0)		1.0 (0.5-1.7)	
COL1A2P								
	AA	32 (45.7)	78 (50.3)	111 (45.7)	1.0	1.0	1.0	1.0
	AB	33 (47.1)	54 (34.8)	110 (45.3)	0.9 (0.5-1.7)	0.9 (0.5-1.6)	0.7 (0.4-1.1)	0.8 (0.5-1.2)
	BB	5 (7.1)	23 (14.8)	22 (9.1)	0.9 (0.3-2.6)		1.4 (0.7-2.7)	
Collagenase B								
	AA	31 (44.3)	74 (47.7)	126 (51.9)	1.0	1.0	1.0	1.0
	AT	28 (40.0)	60 (38.7)	94 (38.7)	1.4 (0.7-2.5)	1.4 (0.8-2.6)	1.1 (0.7-1.7)	1.2 (0.8-1.8)
	TT	11 (15.7)	21 (13.6)	23 (9.5)	1.8 (0.7-4.4)		1.6 (0.8-3.2)	

+ p<0.1

表七、研究個案在各基因之基因型分布情形及年齡、氏族及教育程度調整後的單變項分析（續二）

基因	基因型	口腔癌病例	口腔黏膜下纖維化病例	嚼檳榔對照	口腔癌病例 vs 嚼檳榔對照 對比值 (95%信賴區間)		口腔黏膜下纖維化病例 vs 嚼檳榔對照 對比值 (95%信賴區間)	
COL7A1P	AA	11 (15.7)	24 (15.5)	29 (11.9)	1.0	1.0	1.0	1.0
	AB	34 (48.6)	64 (41.3)	118 (48.6)	0.9 (0.4-2.0)	0.9 (0.4-1.9)	0.6 (0.3-1.2)	0.7 (0.4-1.3)
	BB	25 (35.7)	67 (43.2)	96 (39.5)	0.8 (0.4-2.0)		0.8 (0.4-1.5)	
IL-1 β T	11	70 (100.0)	151 (97.4)	234 (96.3)	1.0		1.0	
	12	0	4 (2.6)	9 (3.7)	—		0.7 (0.2-2.3)	
TGF- β 1B	TT	19 (24.7)	49 (29.3)	71 (25.2)	1.0	1.0	1.0	1.0
	TC	42 (54.5)	78 (46.7)	159 (56.4)	1.0 (0.5-1.9)	1.0 (0.5-1.9)	0.8 (0.5-1.2)	0.8 (0.5-1.3)
	CC	16 (20.8)	40 (24.0)	52 (18.4)	1.2 (0.5-2.6)		1.0 (0.6-1.9)	
TNF- α N	11	61 (79.2)	150 (89.8)	231 (81.6)	1.0	1.0	1.0	1.0
	12	15 (19.5)	14 (8.4)	50 (17.7)	1.3 (0.7-2.5)	1.3 (0.7-2.5)	0.4** (0.2-0.7)	0.4** (0.2-0.8)
	22	1 (1.3)	3 (1.8)	2 (0.7)	2.0 (0.2-22.9)		3.0 (0.4-20.8)	

** p<0.01, * p<0.05

表八、各基因型與嚼檳榔量對口腔癌之分層分析

基因	基因型	嚼食檳榔<20 顆/天			嚼食檳榔≥20 顆/天		
		口腔黏膜下 纖維化病例	嚼檳榔對照	對比值 (95%信賴區間)	口腔黏膜下 纖維化病例	嚼檳榔對照	對比值 (95%信賴區間)
XRCC1							
	Arg/Arg	30 (60.0)	122 (56.7)	1.0	14 (51.9)	38 (58.5)	1.0
	Arg/Gln+Gln/Gln	20 (40.0)	3 (43.3)	1.1 (0.6-2.3)	13 (48.2)	27 (41.5)	1.2 (0.5-3.1)
hMLH1							
	A/A	21 (42.9)	74 (34.7)	1.0	9 (33.3)	22 (33.9)	1.0
	A/G+G/G	28 (57.1)	139 (65.3)	0.9 (0.6-1.5)	18 (66.7)	43 (66.2)	0.7 (0.3-1.3)
ERCC2							
	Lys/Lys	41 (83.7)	191 (89.7)	1.0	23 (85.2)	56 (83.6)	1.0
	Lys/Gln+ Gln/Gln	8 (16.3)	22 (10.3)	1.6 (0.6-4.2)	4 (14.8)	11 (16.4)	1.2 (0.3-4.7)
p53							
	Arg/Arg	14 (28.0)	63 (29.7)	1.0	6 (22.2)	21 (31.8)	1.0
	Arg/Pro+ Pro/Pro	36 (72.0)	149 (70.3)	1.4 (0.7-2.9)	21 (77.8)	45 (68.2)	1.6 (0.5-4.8)
HOGG1							
	Ser/Ser+ Ser/Cys	7 (14.3)	8 (10.8)	1.0	3 (11.1)	5 (14.3)	1.0
	Cys/Cys	42 (85.7)	66 (89.2)	0.8 (0.2-3.2)	24 (88.9)	30 (85.7)	1.3 (0.2-7.7)
COL1A2H							
	II	18 (38.3)	66 (35.1)	1.0	8 (34.8)	16 (29.1)	1.0
	HI+ HH	29 (61.7)	122 (64.9)	1.0 (0.5-2.0)	15 (65.2)	39 (70.9)	0.8 (0.2-2.3)

表八、各基因型與嚼檳榔量對口腔癌之分層分析（續一）

基因	基因型	嚼食檳榔<20 顆/天			嚼食檳榔≥20 顆/天		
		口腔黏膜下 纖維化病例	嚼檳榔對照	對比值 (95%信賴區間)	口腔黏膜下 纖維化病例	嚼檳榔對照	對比值 (95%信賴區間)
COL1A2P							
	AA	19 (40.4)	87 (46.3)	1.0	13 (56.5)	24 (43.6)	1.0
	AB+ BB	28 (59.6)	101 (53.7)	1.1 (0.6-2.3)	10 (43.5)	31 (56.4)	0.5 (0.2-1.5)
Collagenase B							
	AA	22 (46.8)	100 (53.2)	1.0	9 (39.1)	26 (47.3)	1.0
	AT+ TT	25 (53.2)	88 (46.8)	1.4 (0.7-2.7)	14 (60.9)	29 (52.7)	1.6 (0.6-4.6)
COL7A1P							
	AA	5 (10.6)	23 (12.2)	1.0	6 (26.1)	6 (10.9)	1.0
	AB+ BB	42 (89.4)	165 (87.8)	1.6 (0.5-5.1)	17 (73.9)	49 (89.1)	0.4 (0.1-1.4)
IL-1 β T							
	11	47 (100.0)	181 (96.3)	1.0	23 (100.0)	53 (96.4)	1.0
	12	0	7 (3.7)	—	0	2 (3.6)	—
TGF- β 1B							
	TT	16 (32.0)	53 (24.5)	1.0	3 (11.1)	18 (27.3)	1.0
	TC+ CC	34 (68.0)	163 (75.5)	0.7 (0.3-1.5)	24 (88.9)	48 (72.7)	2.6 (0.7-10.1)
TNF- α N							
	11	42 (84.0)	181 (83.4)	1.0	19 (70.4)	50 (75.8)	1.0
	12+22	8 (16.0)	36 (16.6)	1.2 (0.5-3.0)	8 (29.6)	16 (24.2)	1.4 (0.5-4.2)

表九、各基因型與嚼檳榔量對 OSF 之分層分析

基因	基因型	嚼食檳榔<20 顆/天			嚼食檳榔≥20 顆/天		
		口腔黏膜下 纖維化病例	嚼檳榔對照	對比值 (95%信賴區間)	口腔黏膜下 纖維化病例	嚼檳榔對照	對比值 (95%信賴區間)
XRCC1							
	Arg/Arg	40 (52.6)	122 (56.7)	1.0	47 (52.8)	38 (58.5)	1.0
	Arg/Gln+Gln/Gln	36 (47.4)	93 (43.3)	1.2 (0.7-2.1)	42 (47.2)	27 (41.5)	1.3 (0.6-2.5)
hMLH1							
	A/A	25 (32.9)	74 (34.7)	1.0	20 (22.2)	22 (33.8)	1.0
	A/G+G/G	51 (67.1)	139 (65.3)	1.1 (0.6-2.0)	70 (77.8)	43 (66.2)	2.0+ (0.9-4.3)
ERCC2							
	Lys/Lys	61 (81.3)	191 (89.7)	1.0	74 (84.1)	56 (83.6)	1.0
	Lys/Gln+ Gln/Gln	14 (18.7)	22 (10.3)	2.5+ (1.1-5.4)	14 (15.6)	11 (16.4)	1.0 (0.4-2.5)
p53							
	Arg/Arg	22 (28.9)	63 (29.7)	1.0	34 (37.8)	21 (31.8)	1.0
	Arg/Pro+ Pro/Pro	54 (71.1)	149 (70.3)	1.1 (0.6-2.1)	56 (62.2)	45 (68.2)	0.8 (0.4-1.6)
HOGG1							
	Ser/Ser+ Ser/Cys	15 (19.7)	8 (10.8)	1.0	14 (15.7)	5 (14.3)	1.0
	Cys/Cys	61 (80.3)	66 (89.2)	0.5 (0.2-1.2)	75 (84.3)	30 (85.7)	1.0 (0.3-3.0)
COL1A2H							
	II	25 (35.7)	66 (35.1)	1.0	29 (34.5)	16 (29.1)	1.0
	HI+ HH	45 (64.3)	122 (64.9)	1.0 (0.5-1.8)	55 (65.5)	39 (70.9)	0.9 (0.4-2.0)

+ p<0.1

表九、各基因型與嚼檳榔量對 OSF 之分層分析（續一）

基因	基因型	嚼食檳榔<20 顆/天			嚼食檳榔≥20 顆/天		
		口腔黏膜下 纖維化病例	嚼檳榔對照	對比值 (95%信賴區間)	口腔黏膜下 纖維化病例	嚼檳榔對照	對比值 (95%信賴區間)
COL1A2P							
	AA	36 (51.4)	87 (46.3)	1.0	42 (50.0)	24 (43.6)	1.0
	AB+ BB	34 (45.6)	101 (53.7)	0.7 (0.4-1.3)	42 (50.0)	31 (56.4)	0.8 (0.4-1.6)
Collagenase B							
	AA	41 (58.6)	100 (53.2)	1.0	32 (38.1)	26 (47.3)	1.0
	AT+ TT	29 (41.4)	88 (46.8)	0.8 (0.5-1.5)	52 (61.9)	29 (52.7)	1.4 (0.7-2.9)
COL7A1P							
	AA	12 (17.1)	23 (12.2)	1.0	12 (14.3)	6 (10.9)	1.0
	AB+ BB	58 (82.9)	165 (87.8)	0.6 (0.3-1.4)	72 (85.7)	49 (89.1)	0.7 (0.2-2.2)
IL-1 β T							
	11	68 (97.1)	181 (96.3)	1.0	82 (97.6)	53 (96.4)	1.0
	12	2 (2.9)	7 (3.7)	0.8 (0.1-4.5)	2 (2.4)	2 (3.6)	0.5 (0.1-3.9)
TGF- β 1B							
	TT	25 (32.9)	53 (24.5)	1.0	23 (25.6)	18 (27.3)	1.0
	TC+ CC	51 (67.1)	163 (75.5)	0.6 (0.3-1.2)	67 (74.4)	48 (72.7)	1.1 (0.5-2.3)
TNF- α N							
	11	70 (92.1)	181 (83.4)	1.0	79 (87.8)	50 (75.8)	1.0
	12+22	6 (7.9)	36 (16.6)	0.3+ (0.1-0.8)	11 (12.2)	16 (24.2)	0.4+ (0.2-1.1)

+ p<0.1

表十、年齡、氏族及教育程度調整後病例及對照組各危險因子之複迴歸分析

變項	分組	口腔癌病例 vs 嚼檳榔對照 對比值 (95%信賴區間)	口腔黏膜下纖維化病例 vs 嚼檳榔對照 對比值 (95%信賴區間)
抽菸	無	1.0	1.0
	有	1.8 (0.7-4.6)	1.1 (0.5-2.2)
喝酒	無	1.0	1.0
	有	1.4 (0.8-2.5)	1.5+ (1.0-2.4)
每日嚼檳榔量 (10 顆/包)	<20	1.0	1.0
	>=20	2.1* (1.1-3.9)	3.8** (2.4-6.0)
新鮮蔬菜	每週少於七次	1.0	1.0
	每天都吃	0.5+ (0.3-1.1)	0.8 (0.5-1.5)
新鮮水果	每週少於七次	1.0	1.0
	每天都吃	0.7 (0.4-1.4)	0.8 (0.5-1.3)
hMLH1	A/A	1.0	0.0
	A/G+G/G	0.9 (0.5-1.6)	1.3 (0.8-2.1)
ERCC2	Lys/Lys	1.0	1.0
	Lys/Gln+ Gln/Gln	1.4 (0.6-3.0)	1.5 (0.8-2.9)
TNF- α N	11	1.0	1.0
	12+22	1.1 (0.5-2.2)	0.4** (0.2-0.7)

** p<0.01, * p<0.05, + p<0.1

參考文獻

- 1 Pindborg J and Sirsat SM. Oral submucous fibrosis. Oral Surg 1966; 22: 764-79.
- 2 Paymaster. Cancer of the buccal mucosa. Cancer 1956; 9:431-5.
- 3 Pindborg J. Is submucous fibrosis precancerous condition in the oral cavity? Int Dent J 1972; 22: 474-80.
- 4 Pindborg J, Bhonsle RB, Gupta PC, et al. Oral submucous fibrosis as a precancerous condition. Scand J Dent Res 1984; 92: 224-9.
- 5 Murti P, Pindborg J, Daftary D, et al. Malignant transformation rate in oral submucous

-
- fibrosis over a 17-year period. *Community Dent Oral Epidemiol* 1985; 13: 340-1
- 6 Lemmer J and Shear M. Oral submucous fibrosis. *Br Dent J* 1967; 122: 343.
 - 7 Simpson W. Submucous fibrosis. *Br J Oral Surg* 1969; 6: 196-200.
 - 8 Laskaris G. Oral submucous fibrosis in a greek female. *Br J Oral Surg* 1981; 19: 197-201.
 - 9 Pindborg J, Murti PR, Gupta PC, and et al. Incidence and early forms of oral submucous fibrosis. *Oral Surg* 1980; 50: 40-4.
 - 10 Shiau YY. And Kwan HW. Submucous fibrosis in Taiwan. *Oral Surg* 1979; 47: 453-7.
 - 11 黃湧澧等人。南台灣口腔黏膜下纖維化（癌前病兆）之研究。中華牙醫學會雜誌 1990; 9; 27。
 - 12 黃萬傳等人。台灣地區檳榔消費行為之探討。中華牙醫學會雜誌 1990; 9; 27。
 - 13 Darnell J. *Molecular cell biology*, 1986.
 - 14 Vuorio E and Crombrughe BD. The family of collagen genes. *Annu Rev Biochem* 1990; 59: 837-72.
 - 15 Uitto MJ, Blumberg B and Shamban A. Biochemistry of collagen in diseases. *Ann of Int Med* 1986; 105: 740-56.
 - 16 Murphy G and Reynold JJ. Current views of collagen degradation. *Bio Assays* 1986; 2: 55-60.
 - 17 Bohr VA. DNA repair fine structure and its relations to genomic instability. *Carcinogenesis (Lond.)* 1995; 16:2885-92.
 - 18 Nishigori C, Fujisawa H, Uyeno K, et al. Xeroderma pigmentosum patients belonging to complementation group F and efficient liquid-holding recovery of ultraviolet damage. *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed* 1991; 8: 146-50.
 - 19 Cleaver JE, Kraemer KH, Xeroderma pigmentosa and Cockayne syndrome. In Scriver CR, Beudet AL, Sly WS, Valle(eds). *The metabolic and molecular basis of inherited disease*. McGraw Hill. New York. 1995; 4303-4419.
 - 20 Woods CH. DNA repair disorders. *Arch Dis Child* 1998; 78:178-184.
 - 21 Myrand SP, Topping RS, States JC, et al. Stable transformation of xeroderma and pigmentosum group A cell with an XPA minigene restores normal DNA repair and mutagenesis of UV-terated plasmids. *Carcinogenesis* 1996; 17:1909-17.
 - 22 Kraemer KH, Slor H. Xeroderma pigmentosum. *Clin Derm* 1985; 3: 33-69.
 - 23 Chung DC, Rustgi AK. Special reports and reviews: DNA mismatch repair and cancer. *Gastroenterology* 1995; 109: 1685-1699.
 - 24 Mohrenweiser HW, Carrano AV, Carrano A, et al. Refined mapping of the three DNA repair genes, ERCC1, ERCC2, and XRCC1, on human chromosome 19. *Cytogenet Cell Genet* 1989; 52: 11-14.
 - 25 Sung P, Bailly V, Weber C, et al. Human Xeroderma pigmentosum group D gene encodes a DNA helicase. *Nature(Lond.)* 199; 365: 825-5.
 - 26 Schaeffer L, Moncollin V, Roy R, et al. ERCC2/DNA repair protein is associated with the class II BTF2/TFIIH transcription factor. *EMBO J* 1994; 13: 2388-92.
 - 27 Shen MR, Jones IM, Mohrenweiser H, et al. Nonconservative amino acid substitution variants exist at polymorphic frequency in DNA repair genes in healthy humans. *Cancer Res* 1998; 58: 604-8.
 - 28 Bronner CE, Baker SM, Morrison PT, et al. hMLH1 is associated with hereiditary non-polyposis colon cancer. *Nature* 1994; 368: 258-61.
 - 29 Prolla TA, Baker S, Harris A, et al. Tumor susceptibility and apontaneous mutation in mice deficient for Mlh1, Pms1 and Pms2 DNA mismatch repair. *Nat Genet* 1998; 18: 276-9.

-
- 30 Plashke J, Bulitta C, Saeger HD, et al. Quantitative difference between aberrant transcripts which occur as common isoforms and due to mutation-based exon skipping of the mismatch repair gene hMLH1. *Clinical Chemistry & Laboratory Medicine* 1999; 37: 883-7.
 - 31 Panariello L, Scarano MI, Capasso L, et al. hMLH1 mutations in hereditary nonpolypoid colorectal cancer kindreds. *Human Mutation* 1998; 12: 216-7.
 - 32 Deng G, Chen A, Hong J, et al. Methylation of CpG in a small region of the hMLH1 promoter invariably correlates with the absence of gene expression. *Cancer Res* 1999; 59: 2029-33.
 - 33 Ito E, Yanagisawa Y, Iwahashi Y, et al. A core promoter and a frequent single-nucleotide polymorphism of the mismatch repair gene hMLH1. *Biochemical and Biophysical research communications* 1999; 256: 448-94.
 - 34 Bruner SD, Norman DPG, Verdine GL, Structural basis for recognition and repair of the endogenous mutagen 8-oxoguanine in DNA. *Nature* 2000; 403(24): 859-66.
 - 35 Kohno T, Shinmura K, Tosaka M, et al. Genetic polymorphisms and alternative splicing of the hOGG1 gene, that is involved in the repair of 8-hydroxyguanine in damaged DNA. *Oncogene* 1998; 16: 3219-25.
 - 36 Mohrenweiser HW, Carrano AV, Fertitta A, et al. Refine mapping of the three DNA repair genes, ERCC1, ERCC2, and XRCC1, on human chromosome 19. *Cytogenetics and Cell Genetics* 1989; 52: 11-4.
 - 37 Lamerdin JE, Montgomery MA, Stilwagen SA, et al. Genomic sequence comparison of the human and mouse XRCC1 DNA repair gene regions. *Genomics* 1995; 25: 547-54.
 - 38 Masson M, Neidergang C, Schreiber V, et al. XRCC1 is specially associated with poly(ADP-ribose)polymerase and negatively regulates its activity following DNA damage. *Molecular & Cell Biology* 1998; 18: 3563-71.
 - 39 Abedl-Rahman SZ and El-Zein RA. The 399Gln polymorphism in the DNA repair gene XRCC1 modulates the genotoxic response induced in human lymphocytes by the tobacco-specific nitrosamine NNK. *Cancer Letters* 2000; 159: 63-71.