鼻咽癌和 EBV 抗體關係之研究調查

民國 54 年 Old 發現鼻咽癌病人血清中含高價的 EBV 抗體後，學者們陸續發現許多和 EBV 有關的抗原如 VCA(viral capsid antigen)、EA(early antigen)、MA(membrane antigen 、EBNA(EBV -induced nuclear antigen)及 soluble autigen 等，其中和鼻咽癌免疫反應較有關係的抗體是 EBV VCA 抗體及 EBV DNase 抗體，具有很高的敏感性及特異性 。我國是鼻咽癌好發地區，依據衛生署 73 年癌症登記報告的保守估計男性年發生率 7 . 2 / 100 , 000 ，佔男性癌症之第五位；女性年發生率 3 . 3 / 100 , 000 佔女性癌症之第七位，對國人健康影響甚鉅，故期利用病例對照研究法和血清抗體的分析來探病討 EBV 和鼻咽癌的關係。 病例組的選取是以台大醫院耳鼻喉科特別門診的鼻咽癌病患爲研究對象，且必須符合下列兩個條件一一(l)病理切片證實爲鼻咽癌患者，(2)病例必須居住於大台北地區，以利社區對照的家訪。爲增加病例組及對照組間的可比較性，故採用社區對照：對照個案必須和配對病例居住於同一磷里內，性別相同且年齡相差在 5 歲以門。我們依病例組留下的住址至各戶政事務所，由戶籍登記名冊找尋適當的配對者，一般可在同一鄰內選擇合于條件的對照者且離病例住處最近的六位爲候選受訪者，實際訪視時則以年齡和病例最爲接近的爲第一優先訪視對象。若有拒訪情形則依年齡相近程度依次遞補。

自民國 74 年 10 月至 76 年 5 月共訪得配對病例及對照 347 對，其年齡及性別分佈如表 1 ，病例組平均年齡 44 .92 土 11 .75 歲，對照組平均年齡 45 . 12 土 12 . 02 歲，無統計上顯著差異。其中男性個案 238 對，女性個案 109 對。

表 1 347 對鼻咽癌病例組和健康對照組之年齡及性別分佈

變項名稱	組別	病例組 人數	病例組 %	對照組 人數	對照組 %
年齡（歲）	＜30	22	(6.3)	22	(6.3)
	30 － 39	71	(20.5)	72	(20.7)
	40 － 49	96	(27.7)	95	(27.4)
	50 － 59	97	(28.0)	97	(28.0)
	60 ＋	61	(17.6)	61	(17.6)
性別	男	238	(68.6)	238	(68.6)
	女	109	(31.4)	109	(31.4)

病例及對照均採血 5 －10cc，血液樣本離心後，儘速進行抗體檢驗，檢驗方法如下：(l)EBV VCA -IgA 抗體的測定一一以 P3HR1 爲標的細胞，經低溫提引出 VCA 抗原。稀釋後之血清加于標的細胞(37。C，30 分鐘)再以鄰酚緩衝液洗滌 15 分鐘，乾燥後以二次抗體作用後於螢光顯微鏡下觀察，以能染出 1 %標的細胞的稀擇倍數爲其抗體力價，(2)EBV DNase 抗體的測定--ESV DNase 抗原是由 P3 HR1 ：細胞經 IUDR 提引製備。DNase 活性之測定以 C -Ecoli DNA 爲基質，加入 DNase 經 37。C 孵育一小時後，再以 TCA 停止反應，繼以 3000 rpm 離心 15 分鐘，測定上清液之放射活性，則可推知酶的活性。若於反應中加入血清則可測知是否有抗體存在及其強度。 l 單位之 DNase 活性是指在 37。C 10 分鐘內能鉤將 1 微克之雙鏈 DNA 轉換成酸性可溶物質。l 毫克之血清能中和 l 單位之 DNase 是爲 1 單位之 EBV DNase 抗體。

因此 238 對男性個案及 109 對女性個案 EBV 抗體之配對分析結果如表 2 。

表 2 347 對鼻咽癌病例組和健康社區對照組男、女分別之 EBV VCA 抗體及 EBV DNase 抗體檢驗結果之比較

性別	變項名稱	對照組別	病例組別			對比值	95%信賴區間
男	EBV VCA 抗體		＜10	≥10			
	(力價)	＜10	86	147		1.00	
		≥10	1	4		147.00	(20.57－1050.54)
	EBV DNase 抗體		＜1	1	≥2		
	(單位 unit)	＜1	48	56	108	1.00	
		1	3	5	12	13.26	(5.16－34.06)
		≥2	2	0	4	126.58	(27.75－577.40)
女	EBV VCA 抗體		＜10	≥10			
	(力價)	＜10	46	63		1.00	
		≥10	0	0		127.00	(7.86－2052.75)
	EBV DNase 抗體		＜1	1	≥2		
	(單位 unit)	＜1	28	21	48	1.00	
		1	2	4	1	15.96	(3.18－80.06)
		≥2	0	1	4	73.58	(9.00－601.56)

EBV VCA-IgA 抗體若以 1 : 10 爲分界點，男性組抗體力價若大於等於 10 其相對危險性爲 147 倍，女性組爲 127 倍。對鼻咽癌而言其診斷之敏感性男性組爲 63 . 45 % ，女性組爲 57 . 80 % ；特異性在男性組達 97 . 90 % ，女性組達 100 %。EBV DNase 抗體若以小於 1 個單位爲基準，則抗體力價等於 1 個單位者其罹思鼻咽癌的相對危險性男性有 13 . 26 倍，女性有 15 . 96 倍；若 EBV DNase 抗體大於等於 2 單位則危險性在男性組高達 126 . 58 倍，女性組亦達 73 . 58 倍。若以大於等於 1 單位爲分界點，則其敏感度在男性組爲 77 . 70 % ，女性組爲 72 . 50 % ；特異性男性組爲 89 . 00 爲，女性組爲 88 . 99 % "

本研究結果無論 EBV VCA –IgA 抗體或 EBV DNase 抗體在病例組和對照組間均具有極顯著的差異(McNemar ' s test , P < 0 . 001)，且抗體越高相對危險性越大(Mantel - Henszel linea trend , P < 0 . 001)。雖然以目前的研究尚不足以推論 EBV 是鼻咽癌的致病因素，但由 EBV 抗體和鼻咽癌顯著的關係，可利用於高危險族群(鼻咽癌罹患率高者)進行篩檢，特別是 EBV DNase 抗體之敏感性高，司以之爲第一次檢驗工具，其中陽性者再以特異性高之 EBv VCA -IgA 抗體進行第二次篩檢，可節省許多的物力和人力。

報告者：衛生署防疫處王玉芬醫官；台大醫學院公共衛生研究所陳建仁教授、張衍心小

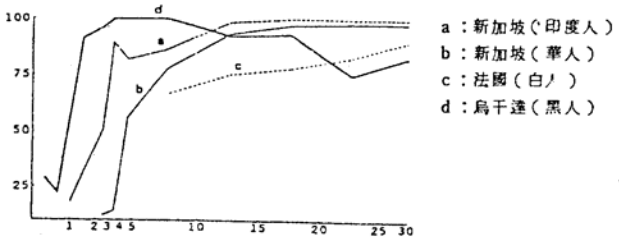
姐；台大醫學院微生物學科陳振陽教授、劉玫英講師；台大醫院耳鼻喉科謝地教授、徐茂銘教授。

編者註：鼻咽癌在歐美的白人社會裡相當罕見，但是中國人無論是在國內或是國外都有非常高的發生率，因此和肝癌併稱爲“中國癌”。由於種族上的差異極大，因此許多學者致力於遺傳因素的探討，如鼻咽癌有較高的家庭聚集現象、HLA 一 A2 、BW46 及 B17 的抗原出現率較高，但目前尚未發現和鼻咽癌有關的基因。也有人提出中國人特有生活習慣的影響所致，如產煙燃料的使用以及香港船族所食用之特製鹹魚，因曾分離出 Nitrosamine ，而被認爲具有致癌性，然而並非各地吃鹹魚者均易罹患鼻咽癌，且不常吃鹹魚的地區也有罹患率相當高者。

鼻咽癌病患之 EBV VCA -IgG 抗體較其他癌症患者及正常人高，最早被 Old 于 1966 年發現，後來在亞洲、非洲及歐美的學者也有同樣的研究結果，因此 Lanoir 和 De -The 提出 EBV 和鼻咽癌可能之關係如下：(1)EBV 直接惑染上皮細胞，使之發生變性。但以目前實驗室的研究結果顯示鼻咽上皮細胞無注被 EBV 直接感染造成變性。(2)正常鼻咽上皮細胞不受 EBV 的感染，但鼻咽細胞已發生惡性變化後，EBV 便有機會感染這些細胞，加速癌症的惡化，所以 EBV 只是鼻咽癌的促進因子，並非直接的致病因子。(3)正常的鼻咽細胞雖不受 EBV 的感染，但帶有 EBV 的淋巴細胞卻能和鼻咽上皮細胞融合，產生融合細胞或造成轉移感染，而使上皮細胞產生變性。由於 EBV 主要是藉著唾液爲傳染途徑，因此幾乎每個人都曾感染過，但各地區第一次感染的年齡有所不同(圖 l)，烏干達代表非洲 Burkitts Ly - mPhoma 高發生率地區，其 EBV 第一次惑染的年齡也最早，新加坡代表鼻咽癌高發生率地區，其 EBV 第一次感染年齡則介於黑人和白人之間，法國則代表感染性單核血球病多的地區，但其第一次感染年齡則最晚，由於這三種疾病均和 EBV 有關，但在不同種族疾病的表現卻又差異極大，可能是不同種族對 EBV 免疫反應不同所引起的結果，或是有三種不同的 E BV 亞型而造成不同的疾病，有待進一步研究證明。

雖然目前尚無決證實 EBV 和鼻咽癌的致病關係，但我們利用 EBV VCA -IgA 抗體及 E BV DNase 抗體對鼻咽懸病人的特異性及敏感性，可做爲早期診斷的工具。大陸的廣西自民

圖 1 國際間各年齡層 EBV 感染率(Anti VAC≧1:10)



國 70 年每年均於高危險地區以 EBV VCA -IgA 抗體進行全面篩檢，VCA 一 IgA 抗體陽性率(21 : 10)0 , 2 %，其中 16 . 2 %爲鼻咽癌患者，經 2 ~ 3 年之追綜後仍不斷獷現新病例，且新病例 90 形均屬第 I 、II 期鼻咽癌。台灣地區於民國 72 年至 75 年間在達仁、車城、關西、員山、新埔等鼻咽癌高發生率地區以 EBV DNase 抗體檢驗對 20 至 70 歲民眾進行篩檢 7 , EBV DNase 抗體陽性率(指大於等於 2 單位者)11 . 92 %(1176 / 9569), 829 名抗體陽性個案經耳鼻喉科醫師診查後發現 11 名早期之鼻咽癌病人，因此 EBV DN ase 抗體診斷率爲 1 . 32 %，可做爲早期鼻咽癌篩檢的依據。

EBV DNase 抗體除了做爲早期診斷鼻咽癌的工具外，臨床上可應用於鼻咽癌病人治療後之預側指標。若病人初期治療後血清中 EBV DNase 抗體超過 6 個單位或 EBV VCA - IgA 抗

體超過 1 ： 40 者，應密切注意是否有局部再發及遠隔轉移的現象，對這些病人或許隨即追加化學治療，以避免復發的情形產生，可提高鼻咽癌病人的存活率。

參考文獻：

1. Pearson GR : Epstein -Barr Virus : inlnlunology . In : De –The G(eds): Viral Oncology · Raven Press , New York , 1980 · PP . 739 -763 .
2. Hsu MM , Chen JY , Liu MY , Lynn TC , Tu SM , Yang CS : Antibody to EBV- specific DNase in sera of nasopharyngeal carcinoma and other mine most co -mmon cancer patients in Taiwain . Chinese J Microbiol Immunol 17 : 131 -137 ， 1984 .
3.Chen , J . Y , Liu , M . Y etal : Antibody to EBV-specific DNase in patients nith NPC . Chinese J . Microbiol and Immunol . 15 : 255 -261 , 1982 .
4 . L anoir M , De –The G : EBV epithelial cell interaction and its implication in the etiology of nasopharyngeal carcinoma · In De-The G , Ito Y(eds): Nas - opharyngeal carcinoma : Etiology and control IARC Sci Publ .
5 De-The G , Day NE , Geser A , Ho JHC , Lavoue HE , Simon MJ , Sohier R , Tu – kei P : Epidemiology of ESV : Preliminary analysis of an international stud ,in : Oncogenesis and Herpesviruses II PP3-16 , IARC Sci Publ No 11 , vol 2 , IARC , Lyon , France . 1975 .
6 . Zeng Y , Zhang LG , Wu YC , Huang YS et al : Prospective studies on nasopha- ryngeal carcinoma in EBV IgA / VCA antibody -positive persons in Wuzhon city , China . Int J Cancer 36 : 545-547 , 1985 .
7 . Jen-Yang Chen , Chien -Jen Chen etal : Antibod to EBV-specific DNase in pa-tients with NPC and control groups · J Med Viro 23 : 11 -21 , 1987 .
8.台大醫院耳鼻喉科徐茂銘主任提供。