

## 家族性與散發性鼻咽癌病例之人類組織適合 抗原類型及子染色體交換頻數之研究

吳賢邦 1、黃士真 2、張衍 1、謝地 3、徐茂銘 3、謝榮峰 4、溫五男 5、陳建仁 1

- 1.國立台灣大學公共衛生研究所
- 2.中央研究院生物醫學研究所
- 3.台大醫院耳鼻喉科
- 4.台大醫院實驗診斷科
- 5.國立台灣大學生化學科

鼻咽癌在中國人的發生率較世界許多其他種族高出甚多，這項差異引起了許多流行病學家的興趣，曾有許多的危險因子被提出，如 EB 病毒、抽煙、含有亞硝基膠的廣東鹹魚、職業暴露、遺傳因子、鼻腔部的疾病史等，但是迄今仍未能有研究證實這些危險因子與鼻咽癌因果關係的時序性，其中最常被人提出的 EB 病毒，也有許多現象不能解釋，例如男女性患鼻咽癌的比例是 2 — 3 比 1，但是女性受 EB 病毒感染的情形卻大致相同，於是 Silnons 等人 1 就提出了人體組織適合抗原(HLA)與鼻咽癌的發生有關的假說，於是就有許多同類型的研究在不同地區及種族進行，但是結果並不一致。

另一方面，有許多研究指出同樣 EB 病毒有關的巴氏淋巴瘤(Burkitt ' s lymphoma)的患者體內的染色體在第 8 與第 14 之間有染色體交換的現象，於是同樣是與 EB 病毒有關的鼻咽癌，其患者的染色體是否也有交換的情形，因為我們在台灣發現鼻咽癌有家族聚集的現象，同時在世界各地也都有家族聚集的鼻咽癌病例報告，因此遺傳因子很可能在鼻咽癌的致病機轉中扮演重要角色，因此吾人在台大醫院耳鼻喉科的協助下，找尋有鼻咽癌家族聚集的病例進行研究，而本研究的主要目的是了解鼻咽癌與人體組織適合抗原(HLA)及子染色體交換(SCE)之間的可能關係，並比較 HLA 在病例組與對照組之間的分佈情形。於是我們由台大耳鼻喉科找出鼻咽癌家族聚集的病例，並以年齡、性別配對方式匹配散發性鼻咽癌病例及健康對照，所有的鼻咽癌病例都是病理學上證實，另外在台大醫院挑選 171 名健康人做 H LA 的測定以做為鼻咽癌病例之對照組。

本研究共收集了 29 名鼻咽癌病例，15 名男性 5 名女性，年齡均大於 30 歲，其中 10 名

為家族聚集病例,另外 10 名為散發性病例,這 20 名鼻咽癌病例與 171 名健康對照做 HLA 之比較,由表 1 可知 HLA — A2 在病例組(80%)比對照組(40.4%)為高,對比值 OR = 5.91(95%信賴區間=2.1 — 16.6,  $p=0.0017$ ),由表 2 可知 HLA — B16 在病例組(25%)比對照組(5.3%)為高,對比值 OR = 6.00(95%信賴區間=2.0 — 18.0,  $p=0.082$ ),而 HLA — C 在病例組與對照組之間並無顯著差異,由表 3 可知 HLA — DRI 在病例組(18%)比對照組(3%)為高,對比值 = 6.89(95%信賴區間=1.26 — 37.5,  $p=0.025$ ),而鼻咽癌家族聚集病例與散發性病例之間的比較,在 HLA — A, B, C, DR 均無顯著差異,再進一步對 HLA — AZB16 單基因型做進一步分析,表 4 顯示 HLA — A2(+)/B16(+)與 HLA — AZ(-)/B16(-)比較有最高的對比值 OR = 15.5(95%信賴區間=4.5 — 52.8),子染色體交換(SCE)的結果在病例組與對照組的比較,雖然病例組比對照組有較高的子染色體交換頻數,但兩組之間並無統計上顯著差異。不論在新加坡、馬來西亞、香港或是在加州,都發現在中國人的鼻咽癌病例有特定的 HLA 標誌〔2-4〕,在新加坡是 HLA — A2 BW46 及 A19 B17,而在歐美白人則沒有上述的結果。雖然許多的研究顯示 HLA 與鼻咽癌有關,但是並不明瞭真正的關係,目前較被接受的假說是 HLA 本身並非致癌基因,而是非常靠近某一“疾病易感基因”,而使得 HLA 與疾病產生了相關(5)。但是此一假說仍需要更多的證據去證明,雖然家族聚集病例的 HLA 基因資料有助於我們更進一步了解該假說,但是本研究的樣本數較少無法得到定論,但是目前的結果顯示值得收集更多的家族聚集病例的資料,以便做更進一步的分析。而就子染色體交換頻數而言,雖然鼻咽癌病例的子染色體交換頻數高於配對的對照組,但是並未達到統計上顯著意義,因此更進一步的探討染色體斷裂等染色體基因型態的變化是值得的。雖然本研究的樣本數較少,但仍然得到 HLA 與鼻咽癌之間的顯著關係,同時也支持了基因在鼻咽癌致病機轉中佔一重要地位的假說。

註:本文係 76 年 9 月 27 日中華民國公共衛生學會七十七年度會員大會及學術演講會報告內容摘要。

表 1 20 名鼻咽癌病例組與 171 名健康對照組在 HLA — A 分佈

Antigen	鼻咽癌病例組 ( N = 20 )	對照組 ( N = 171 )	對比值 ( 95 % 信賴區間 ) ( OR )
A 1	0.05	0.05	1.07 ( 0.13 — 9.1 )
A 2	0.60	0.40	5.91 ( 2.10 — 16.6 )
A 3	—	0.01	—
A 9	0.30	0.37	0.72 ( 0.26 — 2.0 )
A 10	0.10	0.05	2.00 ( 0.41 — 9.7 )
A 11	0.25	0.52	0.31 ( 0.11 — 0.8 )
A 19	0.25	0.16	1.70 ( 0.58 — 5.0 )
A 28	—	0.01	—
A blank	0.05	0.20	

表2 20名鼻咽癌病例組與17名健康對照組在HLA—B分佈

Antigen	鼻咽癌病例組 (N = 20)	對照組 (N = 171)	對比值 (95%信賴區間) (OR)
B5	0.15	0.13	1.20 (0.32 - 4.4)
B7	0.05	0.02	2.95 (0.32 - 27.0)
B8	—	0.01	—
B12	0.05	0.006	8.95 (0.86 - 93.5)
B13	0.15	0.14	1.08 (0.29 - 4.0)
B14	—	—	—
B15	0.15	0.14	1.08 (0.29 - 4.0)
B16	0.25	0.05	6.00 (2.0 - 18.0)
B17	0.20	0.23	0.85 (0.27 - 2.7)
B27/47	—	0.02	—
B37	—	0.05	—
B40	0.35	0.47	0.61 (0.23 - 1.6)
BW21	—	—	—
BW22	—	0.16	—
BW35	0.05	0.03	1.75 (0.20 - 15.4)
BW46	0.10	0.15	0.62 (0.14 - 2.8)
BW48	0.05	0.04	1.45 (0.17 - 12.6)
B blank	0.34	0.26	

表3 11名鼻咽癌病例組與96名健康對照組在HLA—DR分佈

Antigen	鼻咽癌病例組 (N = 11)	對照組 (N = 96)	對比值 (95%信賴區間) (OR)
DR1	0.18	0.03	6.89 (1.26 - 37.5)
DR2	0.36	0.24	1.81 (0.49 - 6.7)
DR3	0.09	0.31	0.22 (0.03 - 1.5)
DR4	0.18	0.33	0.44 (0.09 - 2.1)
DR5	0.18	0.15	1.30 (0.25 - 6.7)
DR6	0.09	0.07	1.27 (0.14 - 11.5)
DR7	—	0.62	—
DR8	0.09	0.06	1.50 (0.16 - 13.7)
DR9	0.09	0.14	0.64 (0.08 - 5.4)
DR10	—	0.02	—
DR blank	0.54	0.43	

表4 20名鼻咽癌病例組與171名健康對照組在HLA—AZ B16基因型的分佈

HLA—A2	HLA—B16	病例組	對照組	對比值OR (95%信賴區間)
—	—	4	99	1.0
—	+	0	1	—
+	—	11	63	4.3 (1.4 - 13.1)
+	+	5	8	15.5 (4.5 - 52.8)