

計畫編號：DOH89-TD-1173

行政院衛生署八十八年下半年及八十九年度

科技研究發展計畫

評估甲基藍(toluidine blue)應用於
口腔癌及口腔癌前病變篩檢之效益

研究報告

執行機構：國立臺灣大學

計畫主持人：韓良俊

研究人員：陳秀熙、江俊斌、王拯宗

執行期間：88年11月01日至89年12月31日

本研究報告僅供參考，不代表本署意見

中文摘要

關鍵詞：口腔癌、口腔癌前病變篩檢、甲基藍、白斑

本研究主要目的是利用一個社區性隨機實驗設計針對抽煙及咀嚼檳榔族群，利用一年一次的橫斷性研究設計，以 toluidine blue 進行口腔癌及口腔癌前病變篩檢以達到以下目的：

- (1)藉由比較甲基藍組與目視組在發現口腔癌及癌前病變比例上是否有差別，評估 toluidine blue 篩檢第一年的成效，其中包括均質性白斑及非均質性白斑在兩組是否不同。
- (2)評估因甲基藍篩檢發現口腔癌及口腔癌前病變個案，進而減少口腔癌及增加人命年所增加的成本。

本研究設計是採用個人為主實驗性隨機試驗設計 (Individualized randomized control)，將樣本依隨機分配 (random assignment) 分成兩組，一組為實驗組，即牙科醫師口腔黏膜檢查加上 toluidine blue 檢驗，另一組為控制組，即僅接受牙醫師口腔黏膜目視檢查 (目視組)。兩組病患若發現有白斑等口腔癌前病變，則接受口腔黏膜切片，進行病理組織檢查。研究時間自 89 年 1 月 1 日正式實施，至 89 年 12 月 12 日 (因報告期限為 12 月 15 日)，共針對上述社區及工作場所進行約 185 場篩檢場次。實驗組與對照組之人數至 89 年 12 月 12 日總共實施 185 場，合計接受篩檢人數共 5947 人，其中實驗組 3021 人，而對照組為 2962 人，若扣除基本資料缺失，實際可用資料為實驗組 3014 人，而對照組則為 2960 人，以此資料做為分析的來源。

在 5974 名個案中總共確定 482 名陽性異常個案，陽性率為 8.06%，其中均質性白斑共 231 人 (薄白斑 225 人、厚白斑 6 人)，盛行率為 3.87%，

非均質性白斑共 32 人，盛行率為 0.54%，口腔黏膜下纖維化（OSF）共 39 人，盛行率為 0.65%。將實驗組及對照組分開來看。以白斑而言，實驗組有 136 人，對照組有 127 人，盛行率分別為 4.51%及 4.29%，並無統計上顯著差異($\chi^2_{(1)}=0.17, P=0.68$)。以均質性白斑而言，實驗組有 117 人，陽性率為 3.88%，對照組有 114 人，陽性率為 3.85%，兩者亦無顯著差異($\chi^2_{(1)}=0.004, P=0.15$)。就非均質性白斑而言，實驗組有 19 人，陽性率為 0.63%，對照組 13 人，陽性率為 0.44%，兩者之差異也未達統計上顯著差異($\chi^2_{(1)}=1.03, P=0.31$)。

電腦模擬結果發現，在實驗組 3014 個案中找到 117 個均質性白斑，19 個非均質性白斑，且經過 10 年追蹤後甲基藍組找到 3.71 個侵襲癌，而對照組找到 6.78 個侵襲癌。早期偵測及避免侵襲癌成本效益分析如下：

1. 每增加偵測一個白斑所須增加成本為 NT180,598。
2. 每增加偵測一個非均質性白斑所增加成本為 NT270,897。
3. 每減少一個口腔侵襲癌所須增加成本為 NT529,440。
4. 每增加一個人命年須花費 NT23,019 元。

本研究首度利用臨床隨機試驗進行評估甲基藍應用於抽煙及嚼食檳榔偵測口腔癌前病變及減少口腔侵襲癌之研究。研究發現使用甲基藍應可以多偵測 5%白斑及 43%非均質性白斑，但統計上皆未達顯著意義。利用電腦模擬之經濟評估得知，每多偵測一個白斑、非均質性白斑，預估減少一個口腔癌及預估增加一個人年命約須成本 NT180,598、NT270,897、NT529,440、及 NT23,019，此結果可以做為口腔癌篩檢政策之參考。不過因為僅是第一年橫斷性研究，其效益結果仍有變數，建議應持續追蹤其結果。

英文摘要

Key word : Toluidine; Oral Screening, Leukoplakia, Pre-cancerous Lesion

Objectives

To assess whether screening for leukoplakia and oral cancer with Toluidine test among subjects with habit of smoking and betel nut chewing is efficacious and cost-effective in detecting leukoplakia, reducing invasive carcinoma and gaining life years.

Methods

A community-based individualized randomized control trial with one arm of dentist check supplement by Toluidine blue test, approximately 3014 subjects, and another arm of dentist check only, approximately 2960 subjects, was conducted between Jan 1th 2000 and Dec 31th 2000 for subjects with the habit of smoking and betel nut chewing. Clinical diagnosis for abnormality, including homogeneous leukoplakia, non-homogeneous leukoplakia, oral submucous fibrosis (OSF), and other lesions, was established after first dental examination for both groups. The experiment group was further supplemented by Toluidine blue test and checked by dentist. Any one of abnormalities were referred to medical center to receive confirmatory diagnosis. Chi-square test was performed to examine the difference of the rate of leukoplakia between the experiment group and the control group. A computer simulation of cost-effectiveness analysis was also performed.

Results

The prevalence rate of leukoplakia in the experiment group (4.51%)

is only slightly higher than that in the control group (4.29%). For homogeneous leukoplakia, the prevalence rate in the experiment group (3.88%) is only slightly higher than that in the control group (3.85%). The prevalence rate of non-homogeneous leukoplakia in the experiment group (0.63%) is higher than that in the control group (0.44%). No statistical significant differences were found in the above comparison. Results of these findings predict 3.71 and 6.78 invasive carcinoma for the experiment group and the control group, respectively. This yields 85.33 additional gains of life years. Analysis of cost-effectiveness show estimates of the incremental cost for detecting additional leukoplakia, non-homogeneous leukoplakia, , reducing one more invasive carcinoma and gaining one extra life year are NT 180,598, NT270,897, NT 529,440, NT 23,019, respectively.

Conclusions

Evaluation of the efficacy of screening for leukoplakia with the supplement of Toluidine blue test was performed by the use of a community-based controlled randomized trial. No statistical significance of detecting more leukoplakia and has been demonstrated so far but Toluidine blue test may be more efficacious in identifying non-homogeneous leukoplakia despite lacking of statistical significance. From economic evaluation, whether Toluidine blue test screening is cost-effective in prevention of invasive carcinoma is worthy of being investigated. This suggests that long-term follow-up is needed.

前 言

1. 口腔癌預防

口腔癌是世界上常見八種癌症之一，其發生之主要危險因子包括咀嚼檳榔、吸菸及喝酒等(IARC1986)，所以口腔癌發生率或死亡率之地理分佈差異，端視上述危險因子之分佈而定，高發生率的國家經常是檳榔、抽菸及酒消耗量較高的地區，如印度。台灣地區近年來檳榔消耗量日益增加，再加上吸菸及喝酒的因素，可預期口腔癌發生率及死亡率必然逐年上升，根據衛生署統計台灣地區男性口腔癌之發生率由民國80年每十萬人10.79人上升至民國84年15.47人，死亡率也由民國60年每十萬人3.56人上升至民國86年7.58人，因此如何預防口腔癌是公共衛生上重要之課題。

目前對於預防口腔癌之策略，主要利用宣導檳榔對健康的危害為主，以使民眾戒除嚼食檳榔的習慣。但民眾常無法感受口腔癌的嚴重性，因此在行為上也無太大改變。一般認為早期發現口腔癌可能相當困難，且其治療效果也相當差。因口腔癌由臨床症前期至臨床期可能發展相當迅速，導致病人求診時，60%病人的腫瘤大小已超過2cm(Silverman等人, 1988, Fries等人, 1980)，或74%病人在第一次求診時其癌細胞已蔓延至頸部淋巴結，只有12%之病人其癌症病人屬於局部腫瘤(localised carcinoma)(Shanta和Kriirshnamurthi等人, 1980)，造成口腔癌存活率低。預防口腔癌，可能需針對口腔癌前病兆(oral premalignancy)－口腔白斑(leukoplakia)著手。透過對檳榔族或高危險群進行口腔白斑的篩檢，並切除被發現的白斑來阻斷其轉變成口腔癌，同時對白斑患者進行戒食檳榔及其他危險因子的衛生教育，所得到的成效也較高。而欲早期發現白斑或阻斷白斑變成口腔癌，就必須對白斑之流行病學特徵及其轉變成口腔癌之自然病史有清楚的

了解，才能設計相關預防及追蹤措施，本研究擬從這幾個層面，提出一針對白斑之長期追蹤計畫，俾能提供做為預防口腔癌政策之參考。

雖然早期發現口腔癌進而早期治療以獲得良好存活率是相當困難，然而若能早期尋找口腔癌前病變中如白斑、紅斑、及口腔下黏膜纖維化進而進行局部治療及戒除相關危險因子，以降低口腔癌發生進而降低其死亡率，可能是未來預防口腔癌之主要方向。

2. 口腔癌篩檢可行性事前評估

早期發現口腔癌前病變進而避免口腔癌發生，在學理上相當明顯。不過，由於疾病全面篩檢仍須考慮其他條件，包括疾病自然病史、篩檢工具敏感度、精確度、民眾參加順從性，及陽性個案追蹤及監視模式是否成功。

由構成篩檢條件來看(Cole,1980)，由於癌前病變盛行率較口腔癌盛行率高，而且如果能將篩檢族群集中在具有危險因子的民眾則盛行率更高，符合篩檢首要條件。

就疾病自然病史而言，是否能夠早期發現口腔癌前病變進而降低口腔癌端視口腔癌前病變之口腔癌惡性轉變速率。自1934年許多追蹤性研究顯示白斑會轉變成惡性腫瘤，其轉變速率由每年0.13%到36.4%不等，以下是這些研究惡性轉變率及觀察時間：8%(5年以上)(Sturgis和Lund 1934)，19.8%(1-15年)(Leonardelli和Talamazzi 1950)，36.4%(4年) (Weisberger 1957)，4%(1-44年)(Einhorn和Wersall 1967)，6.0%(平均3.5年)(Silverman 等人1968)，4.4%(1-9年) (Pindborg 等人1968)，4.8%(1-16年)(Kramer 等人

1970) , 3.6%(4.3年)(Roed-Petersen 1971) , 0.13%(2年)(Silverman 1976) , 6.0%(平均9.8年)(Banoczy 1977) , 12.0%(Maerker和Burkhardt 1978) , 0.3%(平均7年)(Gupta 1980) , 17.5%(平均7.2年)(Silverman等人 1984) , 10.3%(Bouquot等人1988)。一般而言，由口腔癌前病變進展至口腔癌大約5-15年，就學理而言，應相當適合篩檢。值得注意的是，上述白斑惡性轉變率之差異甚大，主要是因追蹤時間、白斑組織型態及地理上的差異而不同。例如Silverman等人針對相同地區在1968年其平均追蹤時間為3.5年之下得到6.0%轉變率，而至1984年平均追蹤時間7.2年之下轉變率增至17.5%，可知隨追蹤時間的增長，白斑轉變為惡性腫瘤的機率會增加。另因部份白斑之診斷是基於臨床診斷而非組織學診斷，造成白斑組織型態在各個研究可能不同，而引起上述轉變率的差異。如Weisberg(1957)和Leonarde和Talamazzi(1950)的研究中得到較高之轉變率，可能因其白斑組織型態為較容易造成惡性轉變的紅白斑(erythroleukoplakia)。對於地理上的差異，可能因為白斑的惡性轉變率會因口腔癌危險因子暴露程度的不同而不同，如吸菸、嚼檳榔及喝酒習性的不同。因此對於白斑轉變成口腔癌，在每個國家皆不同，台灣地區未曾有研究探討白斑與其惡性轉變之關係，不過由暴露於抽煙及檳榔人口來看，其白斑盛行率應相當高，如何早期發現進而治療是值得思索的問題。雖然口腔白斑進展至口腔癌會因地理區域及國家不同而有分別，不過平均說來由白斑至口腔癌轉變約須5-15年(Warnakulasuriya, 1996)。

就口腔癌篩檢工具而言有許多種方法包括牙醫師診斷、toluidine blue 染色診斷、利用基層療照護者:(primary health care worker)等方法。Downer等人(1995)，針對倫敦大都會地區40歲以上533個商業公司職員進行口腔癌篩檢，在533名個案中實際只有53%個案參與，透過一般牙醫師檢查發現陽

性(包括口腔癌、白斑、紅斑、lichen planus、口腔黏膜纖維化等可疑癌前病變)。再進一步做組織切片確診個案,發現敏感度為71%(95%CI:46%-96%)而精確度為99%(95%CI:98%-100%),陽性預測值為86%,其敏應度較低原因,應為事前做篩檢,牙醫師未經過特殊訓練,因此建議若要提高敏感度,應針對實施篩檢的牙醫師完成先前特殊專業訓練。

在印度兩個有組織性的口腔癌篩檢計畫(Warnakulasuriya等人, 1984; Warnakalasuriya 和 Nanayakkara 等人, 1991)透過基層健康照護者(PHCWS)篩檢口腔癌及癌前病變,其敏感度為62%至80%,而陽性及陰性預測值分別為58%及98%,同樣結果見於另一印度研究(Mehta等人1986),不過在另一印度研究(Mathew 等人1995)卻未顯示相同成功結果,因此利用基層健康照護實施口腔癌及癌前病變篩檢仍值得思考。

除了上述兩種方法之外,對於口腔癌及口腔癌前病變篩檢可以用較昂貴的toluidine blue 染色法。自1980年起便有報告指出(Mashberg等人1981; Silverman等人1984; Moyer等人1986; Miller等人1988) toluidine blue 對於上皮惡性變化會呈陽性活體染色反應,可幫助牙醫師正確診斷口腔癌及癌前病變位置,但這些研究均未對此工具報導敏感度及精確度, Warnakulasuriya 和 Johnson(1996)利用含 toluidine簡易試劑(oral scan)針對102位未經診斷口腔黏膜病變(oral mucosa)及145位有口腔黏膜病變患者進行檢查,結果發現對口腔癌而言敏感度為100%,而對上皮病變(epithelial dysplasia)則為79.5%,至於其特異性亦較低為62%,因為非癌性病變發炎容易產生較多假陽性個案。

最近台大韓良俊(1998)等人利用 Ora Scan[®] toluidine blue 針對34位

患者進行染色反應，其結果發現hyperkeratosis, epithelial dysplasia, mild及epithelial dysplasia, moderate to severe 三組染色呈陽性反應率(包含明顯陽性及陽性)均相當高，分別為93.3%,91.3%及91.7%。不過這三組染色呈明顯陽性的反應率，有順著病變往惡性方向發展之程度加大的趨勢。Hyperkeratosis, epithelial dysplasia, mild及epithelial dysplasia, moderate to severe呈明顯陽性的百分率，分別為60%、65.2%、75%，至於其他的病變由於病例數較少，尚需增加病例始能進一步予以評估。

一般而言，若以篩檢 rule in 之原則來看，使用 toluidine blue 可能較其他兩種方法來得好，但是由於toluidine blue 較昂貴，而且容易產生偽陽性，就實施全面篩檢(mass screening)而言，及考量較高偽陽性病例是否可以被早期發現癌前病變，進而降低口腔癌發生及死亡率降低之好處所平衡，值得進一步深入探討。

3. 西方國家口腔癌篩檢

由上述可知，若民眾順從性高，轉介模式成功，則利用toluidine blue 進行口腔癌篩檢，應已符合篩檢條件，值得針對其效應加以評估。西方國家自1970年即有實施口腔黏膜小型篩檢，包括美國的Ross和 Gross(1771)研究，Axell (1976年)瑞典研究，然而因為樣本數太少，僅發現少許口腔癌個案，之後陸續有 Folsom等人(1972)，Bouquot 和Grolin(1986)等研究肯定這種早期全面的篩檢可以找出許多有臨床症狀病變，不過這些研究並未針對結果進行評估。最近在日本(Ikeda 等人1991)及英國(Downer 等人1995；Jullien 等人1995a,b)，均有和其他癌症篩檢相同可接受敏感度及精確度，不過在 Virginin所進行大規模篩檢，其敏感度卻有31%，因為各篩檢

計畫所使用工具不同，因此如何評估不同篩檢工具是值得探討之問題。

由上可知，在西方國家，口腔癌是否須實施大規模篩檢未有定論(Warnakulasuriya & Johnson 1992)，其最主要原因是其發生率較低，而且一般篩檢率均較低。例如在古巴篩檢率僅有12%。

白斑危險因子之文獻回顧

在口腔癌篩檢中除了針對口腔癌篩檢外，主要成功點在於口腔癌前病變篩檢，而口腔癌前病變最主要的是白斑，如何針對白斑進行篩檢是值得深思，然而在此之前必須了解其危險因子。在危險因子方面，IARC(1986)已經確定引起口腔癌危險因子主要包括：咀嚼檳榔、吸菸及喝酒，而且吸菸及喝酒是以協同(synergy)方式對口腔癌作用(Jayant等人1977)。大部份檳榔對口腔癌影響之研究，來自咀嚼檳榔盛行率相當高的印度，其研究顯示咀嚼檳榔得口腔癌是沒有咀嚼檳榔的4倍，惟印度人咀嚼檳榔均會混合菸草及石灰(lime)，故認為其引起口腔癌，是因菸草和石灰的作用，造成頰側細胞變性，且菸草在西方的研究早已證實為引起口腔癌之重要危險因子，因此在印度的研究中，無法單獨探討檳榔對口腔癌的影響。臺灣地區嚼食檳榔的習慣通常沒有摻入菸草，可檢視咀嚼檳榔、吸菸及喝酒之單獨作用及協同作用，Ko等人(1995)在配對病例對照研究中發現，在調整了教育程度和職業，吸菸、嚼食檳榔和口腔癌有強烈相關，為能夠確定這些因子也是造成白斑的危險因子，有必要探討其引起白斑的危險程度。目前針對這類研究比較缺乏，且除吸菸外其他因子亦不清楚，包括：喝酒、慢性機械性刺激(chronic mechanic irritation)、微生物(syphilis及candida albican)及人類乳突狀病毒(human papillomavirus)分述如下：

- (1) 吸菸：許多證據顯示吸菸(菸草)會引起白斑，如：70%到90%白斑病人有吸菸之習慣，而且有78%個案在停止吸菸12個月後白斑會消失(Pindborg 1980, Banoczy 1982, Bouquot 1987, Roed-Petersen 1982);其他研究也有相同結果(Roed-Petersen等人1972, Kulasegaram等人1995, Evstifeeva和Zardze 1992)。Kulasegaram等人利用病例對照研究法，以細胞變異(dysplasia) 診斷為病例，探討吸菸及喝酒引起變異之相關，發現吸菸引起口腔黏膜細胞變異為無吸菸或戒菸超過10年以上者的7倍($p < 0.001$)，並且利用對數迴歸方程式發現其關係呈現劑量—結果(dose-response)之關係，即中度吸菸者引起細胞變異是3.76倍，而重度吸菸則為13.75倍。Evstifeeva和Zaridze(1992)在烏干達之研究發現吸菸是引起白斑之獨立因子，其每年吸菸包數(31-96)是未吸菸之10倍(95%CI: 4.9-20.6)，而吸菸超過43年是未吸菸者之7倍(95%CI: 3.0-14.5)。
- (2) 喝酒：大部份有關喝酒和白斑相關研究均未達統計上的意義，Kulasegaram等人(1995)以自我報告酒精消耗量之方式，發現酒精消耗量和白斑並沒有相關，但和吸菸對於口腔癌有協同作用；Brugere (1986)，Wyner等人(1957)，Blot等人(1988)，Rothman等人(1986)也沒有發現喝酒可引起細胞變異的白斑，惟該研究發現烈酒(spirit)比酒精性飲料容易得到白斑；Blot等人(1988)和Merletti等人(1989)也發現spirit和啤酒比葡萄酒(wine)容易得白斑；Franco等人(1989)和Barra等人(1990)也支持烈酒是引起白斑最重要之危險因子；Mashberg等人(1993)和Poll(1992)則認為不同酒精性飲料引起白斑之危險性並沒有很大之差異；Tatiana(1992)之橫斷性研究亦發現酒精之攝取和口腔癌前病兆並沒

有相關，由此可知酒精消耗量和白斑的關係並不清楚，值得進一步研究。

(3)紫外線照射(Ultraviolet radiation)曾被認為是引起白斑的危險因子，但是僅出現於 actinic cheilitis 或是”farmer lip”。Bouquot 等人(1988)亦證明 2/3 在 lip vermillion 之惡性腫瘤和白斑有關。

(4)慢性機械刺激：一般懷疑外傷(如linea alba)及慢性頰部咬傷會引起磨擦性角質化(frictional keratoses)而引起白色病變，然而至今無研究報導這些白色病變會引起惡性轉變(Bouquot 1994)。

由上述可知吸煙及咀嚼檳榔可能適合於定義引起白斑及口腔癌之危險因子，因此如何透過適當篩檢方法如：toluidine blue 檢驗，針對抽煙及嚼食檳榔族群以早期發現這些高危險的口腔癌前病變如白斑可能是值得考慮。

據此，本研究主要目的是利用一個社區性隨機實驗設計針對抽煙及咀嚼檳榔族群，利用一年一次的橫斷性研究設計，進行 toluidine blue 口腔癌及口腔癌前病變篩檢以達到：

(1)藉由甲基藍組與目視組比較兩組發現口腔癌及癌前病變比例是否有差別，來評估 toluidine blue 篩檢第一年的成效，其中包括均質性及非均質性在兩組是否不同。

(2)評估因甲基藍篩檢發現到口腔癌及口腔癌前病變個案減少口腔癌及增加人年命所增加的成本。

材料與方法

一、實驗設計:

本研究設計是採用個人為主實驗性隨機試驗設計 (Individualized randomised control)，將樣本依隨機分配 (random assignment) 分成兩組，一組為實驗組，即牙科醫師口腔黏膜檢查加上 toluidine blue 檢驗，另一組為控制組，即僅接受牙醫師口腔黏膜目視檢查 (目視組)。兩組病患若發現有口腔癌白斑等癌前病變，則接受口腔黏膜切片，進行病理組織檢查。

二、篩檢對象:

1. 篩檢高危險群之定義

本研究之篩檢對象僅針對社區口腔癌篩檢問卷找出有吸菸及嚼食檳榔習慣者。

2. 篩檢方法之選定

篩檢方法除先受牙醫師目視後，在實驗組為口腔黏膜直接接受 toluidine blue 染色檢查，再目視經染色之口腔黏膜是否有口腔白斑等癌前病變，對照組為口腔黏膜接受牙醫師之目視檢查是否有口腔白斑等癌前病變，所有參與之牙醫師均統一接受口腔黏膜目視檢查之訓練。

三、樣本隨機分配及篩檢執行步驟

為能使研究結果應用於社區，本研究擬選擇臺灣地區某一合作度較高之城市透過與當地衛生局及衛生所合作，針對社區內每個里開設口腔黏膜檢查篩檢站進行口腔癌問卷篩檢，找出有抽菸及嚼食檳榔習慣者，並且以一年一次的橫斷性研究進行問卷訪視，在隨機實驗設計中，以里為單位，

針對問卷篩檢出抽菸及嚼食檳榔者進行隨機分配分為實驗組及對照組，再當場由牙醫師進行目視+甲基藍染色或僅接受目視，一旦疑似為口腔癌前病變或口腔癌，則轉診至醫學中心進行病理切片確定。

四、計畫執行期間及樣本

本隨機分配實驗性計畫自 89 年 1 月 1 日正式實施，至 89 年 12 月 12 日(因報告期限為 12 月 15 日)，共針對上述社區及工作場所進行約 185 場篩檢場次。平均每個場次須要兩位牙醫師進行檢查及三位護理人員進行甲基藍漱口方法隨機分配病人至實驗組與對照組，並向受測者解釋。表一列出所有場次年齡及性別分佈，實驗組與對照組之人數至 89 年 12 月 12 日總共實施 185 場，合計接受篩檢人數共 5947 人，其中實驗組 3021 人，而對照組為 2962 人，若扣除基本資料缺失，實際可用資料為實驗組 3014 人，而對照組則為 2960 人，以此資料做為分析的來源。

五、陽性異常個案定義

本研究實驗組是使用甲基藍加上牙醫師，而對照組是使用牙醫師，在經過檢視後再經由第二階段切片檢查確認，因此在第一階段所找出臨床診斷之陽性異常個案包括：

(1)薄白斑(thin leukoplakia)

(2)厚白斑(thick leukoplakia)

上述(1)+(2)合稱 Homogeneous leukoplakia。

(3)非均質性白斑(non-homogeneous leukoplakia)：包括紅白斑(erythroleukoplakia)及紅白相間斑(speckled leukoplakia)。

(4)口腔黏膜下纖維化(oral submucosa fibrosis, OSF)

(5)口腔癌(oral cancer)

(6)其他：包括扁平苔癬(lichen planus、乳狀突起(pupilloma)等。

六、資料收集

- (1) 問卷：基本上由專任研究助理進行問卷訪視問卷篩檢，問卷內容主要包括基本資料(如年齡、性別、教育程度及社經地位等)、吸菸、嚼食檳榔、喝酒等。
- (2) 臨床資料：主要收集病人轉介追蹤確診後臨床診斷及口腔癌前病變組織病理分級程度。
- (3) 成本：包括篩檢成本、人力成本加上甲基藍成本、治療成本等直接成本。

七、資料效度評估

本研究乃針對社區中有吸煙及嚼食檳榔者為研究對象進行隨機分配，因此除了甲基藍的使用在兩組間有差異之外，其他的人口學因素分佈在兩組間不會有很大差異，為了確保這樣的效度是否達成，本研究將在針對兩組資料進行分析前先測試兩組在所有影響癌症及癌前病變盛行率的其他因素分佈是否相同。

八、篩檢效益之評估

本研究之研究期間僅一年，為能早期呈現篩檢成效，因為 toluidine blue 篩檢相對於目視檢查，應能發現較多的早期口腔癌前病變(如 pre-leukoplakia, homogeneous leukoplakia)，如此可藉由甲基藍組與目視組兩者發現口腔癌及癌前病變頻率是否有差別，來評估 toluidine blue 篩檢的成效。

九、電腦模擬評估經濟效益

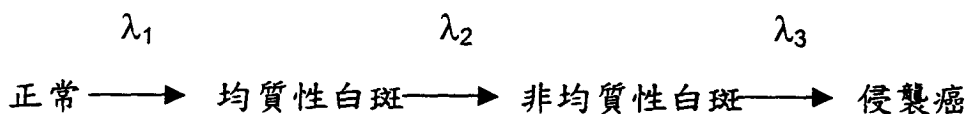
主要是計算甲基藍組可發現較多癌症及癌前病變所需的代價多高，實際算法如下：

假設甲基藍組(A)及目視組(B)所須成本為 C_A 及 C_B ，而兩組發現口腔癌及口腔癌前病變效益 E_A 及 E_B ，則使用增加成本效益比(incremental cost-effectiveness ratio)來計算甲基藍組發現一個癌症或一個癌前病變所須增加成本。

據此，此部份可分兩方面進行：

1. 自然病史評估

假設口腔癌自然病史是以下述方式進行：



根據此模式，得到轉移率矩陣為：

	正常 (0)	均質性白斑 (1)	非均質性白斑 (2)	侵襲癌 (3)
正常	$-\lambda_1$	λ_1	0	0
均質性白斑	0	$-\lambda_2$	λ_2	0
非均質性白斑	0	0	$-\lambda_3$	λ_3
侵襲癌	0	0	0	0

因為本研究計畫是一橫斷性計畫，因此侵襲癌人數相當少。而在估計 λ_3 時根據陳少卿研究得知，由非均質性白斑進入侵襲癌每年轉移率為

0.1105， λ_1 及 λ_2 則由本資料來估計，所估到的轉移率可以代入下列轉移機率得到追蹤後之侵襲癌轉移機率為：

$$\begin{array}{c}
 0 \\
 1 \\
 2 \\
 3
 \end{array}
 \begin{pmatrix}
 P_{00}(t) & P_{01}(t) & P_{02}(t) & P_{03}(t) \\
 0 & P_{11}(t) & P_{12}(t) & P_{13}(t) \\
 0 & 0 & P_{22}(t) & P_{23}(t) \\
 0 & 0 & 0 & 1
 \end{pmatrix}$$

假設均質性白斑之治療效益為 0.9，而非均質性白斑之治療效益為 0.75，如此可估計在實驗組及對照組在追蹤十年之後，所產生之均質性白斑、非均質性白斑及侵襲癌之個案數。

2. 成本部份

表二列出各項篩檢成本及治療所花費人力成本經由換算之花費其中甲基藍為每人每次 NT400 元，共篩檢 3014 人，總花費為 1,205,600 元。兩位護理人員協助甲基藍漱口及隨機分配，每人每場次為 NT1000 元，共 185 場，總花費為 370,000 元；牙醫師每場次成本為 NT4000 元，在篩檢組因為必須目視兩次(甲基藍前後)，因此每場以 1.5 人次計算，如此一來 185 場在篩檢組共花費 1,110,000，對照組則為 740,000。在治療費用方面，白斑為 NT18,500 元，紅斑為 NT40,000 元，口腔癌則為 NT200,000 元，而治療總花費在實驗組為 NT6,535,100，對照組則為 NT4,909,720。

結 果

一、基本特性比較

因為本研究是以個人為主之臨床隨機試驗(individualized randomized trial)，若以研究設計角度來考量，其基本特性、如性別及年齡分佈在實驗組及對照組分佈應該相近，表二列出實驗組與對照組在上述基本特性之分佈，其中男性約佔 89%，女性約佔 11%，兩者比例在實驗組與對照組並無差別($\chi^2_{(1)}=0.002, P=0.96$)，就年齡別而言，實驗組 <30、30-39、40-49、50-59、60-69、70+所佔比例分別為 12.21%、24.66%、27.67%、15.92%、11.88%、7.66%，對照組其比例為 11.71%、22.83%、28.89%、17.21%、12.34%、7.02%，兩者亦無顯著差異($\chi^2_{(5)}=0.5.98, P=0.31$)。

二、異常個案盛行率

在 5974 名個案中總共確定 482 名陽性異常個案，比例為 8.06%，其中均質性白斑共 231 人(薄白斑 225 人、厚白斑 6 人)，盛行率為 3.87%，非均質白斑共 32 人，盛行率為 0.54%，口腔黏膜下纖維化(OSF)共 39 人，盛行率為 0.65%。將實驗組及對照組分開來看，在實驗組中有 261 個陽性異常個案，異常率為 9.48%，在對照組 2960 人中有 221 個陽性異常個案，異常率為 7.47%，兩組差異達統計上邊緣顯著意義($\chi^2=2.87, P=0.09$)。以白斑而言，實驗組有 136 人，對照組有 127 人，而盛行率分別為 4.51%及 4.29%，並無統計上顯著差異($\chi^2_{(1)}=0.17, P=0.68$)。以均質性白斑而言，實驗組有 117 人，陽性率為 3.88%，對照組有 114 人，陽性率為 3.85%，兩者並未有顯著差異($\chi^2_{(1)}=0.004, P=0.15$)。以非均質性白斑而言，實驗組有

19 人，陽性率為 0.63% ，對照組 13 人，陽性率為 0.44% ，兩者之差異也未達統計上顯著差異($\chi^2_{(1)}=1.03$, $P=0.31$)；以口腔黏膜下纖維化(OSF)來看，實驗組有 25 人，陽性率為 9.58%，高於對照組的 14 人，陽性率為 6.33% 兩者之差異達統計上邊緣顯著意義($\chi^2_{(1)}=2.93$, $P=0.087$)。

三、第三階段切片確診個案

因在本報告之前一週，僅有 79 人轉診至醫學中心進行切片確診，因此本次報告在確診個案僅針對 79 個進行分析，表九及表十列出 79 個轉診個案其臨床診斷及病理診斷。就白斑而言，其中實驗組 42 人中有 21 人是白斑(50%)，對照組則 37 人中有 19 人是白斑，就 OSF 而言，實驗組 42 人中有 7 人是 OSF(17%)，37 個對照組 6 人是 OSF(16.1%)，無論是白斑($\chi^2_{(1)}=0.014$, $P=0.905$)或是 OSF($\chi^2_{(1)}=0.003$, $P=0.957$)，均未達統計上顯著意義。

四、電腦模擬

電腦模擬結果發現，在實驗組 3014 名個案中找到 117 個均質性白斑，19 個非均質性白斑，且經過 10 年追蹤後甲基藍組找到 3.71 個侵襲癌，而對照組找到 6.78 個侵襲癌。早期偵測及避免侵襲癌成本效益分析如下：

1.每增加偵測一個白斑所須增加成本為：

$$\text{每增加偵測一個白斑所增加成本} = \frac{6,535,100 - 4,909,720}{9} = \text{NT}180,598$$

2.每增加偵測一個非均質性白斑所增加成本計算如下：

$$\text{每增加偵測一個非均質性白斑所增加成本} = \frac{6,535,100 - 4,909,720}{6} = \text{NT}270,897$$

3. 每減少一個口腔侵襲癌所須增加成本計算如下：

$$\text{每減少一個口腔侵襲癌所增加成本} = \frac{6,535,100 - 4,909,720}{6.78 - 3.71} = \text{NT}529,440$$

假設所有口腔侵襲癌均會死亡(保守估計)，如此甲基藍組可以避免 3.07 個侵襲癌，進而可以避免相同死亡，平均年齡大約是 50 歲，而如果平均餘命大約是 23 年，則可以多獲得 70.61 人命年，如此可計算每增加一個人命年須花費 NT23,019 元。

討 論

本研究是首度利用個人為主臨床隨機試驗之實驗設計，來評估是否在抽煙或嚼食檳榔族群若使用甲基藍篩檢可以有效早期偵測口腔癌前病變，如非均質性白斑(non-homogeneous)及發現一個癌症或一個癌前病變所須增加成本。研究結果發現甲基藍應用於無症狀抽煙或嚼食檳榔個案中相對於僅用牙醫師目測並沒有偵測到較多的白斑個案。在實驗組白斑個案之異常率為 4.51%，僅略高於對照組 4.29%，統計上並未達顯著意義。 $(\chi^2_{(1)}=0.17, P=0.68)$ 。不過似乎能偵測到較多的非均質性白斑(non-homogeneous)個案，實驗組偵測到非均質性白斑異常率為 0.63%，高於對照組的 0.44%，但仍未達統計上顯著意義。

在經濟評估方面，經過電腦模擬發現每增加偵測一個白斑，非均質性白斑及一個口腔癌，及增加一個人命年所須增加成本分別為 NT180,598、NT270,897、NT529,440、及 NT23,019，而如果考慮 5%之折扣率其結果分別為 NT207,060、NT310,591、NT607,017、及 NT26,392。如果以國外乳癌及子宮頸癌增加一個人命年，在符合成本效益原則是在\$20,000 以下之標準來看，甲基藍應用於抽煙或嚼食檳榔高危險群應考慮，不過因為所用的參數僅是橫斷性一年研究資料，其減少口腔癌之效益實在很難完全確定，必須利用長期追蹤的結果才能釐清。

本研究最大的研究限制有二：

1. 截至此成果報告之前僅有 79 為接受確診，因此無法評估 482 名陽性個案在病理學診斷中有多少 dysplasia，如此對於甲基藍在偵測 dysplasia

會由於樣本數太少而造成結果不確定，這些未轉診之個案預定在明年二月底前再做一次社區追蹤，以提高其確診之比例。此外，由於僅有一年研究，對於後續追蹤結果針對均質性及非均質性白斑其癌症惡性之轉變無法有實證結果，雖然本研究利用電腦模擬可得到非均質性白斑及口腔侵襲癌個案數，不過這是在惡性年轉移率為 0.1105 之下，假定能否確定值得進一步探討。

2. 在原來計畫中所估計樣本數為各組 6500 人，但在社區實施這種以個人為主之臨床隨機試驗是相當困難。因此本研究在本報告截止前已盡最大力量得到一半之樣本數，包括實驗組 3014 人及對照組 2960 人，這可以從場次包括 185 場次(表一)卻只能得到一半人數。為了克服此困難，預定繼續執行至明年二月以得到更多的樣本數。

結論與建議

本研究首度利用臨床隨機試驗進行評估甲基藍應用於抽煙及嚼食檳榔偵測口腔癌前病變及減少口腔侵襲癌之研究。研究發現使用甲基藍應可以多偵測 5% 白斑及 43% 非均質性白斑，但統計上皆未達顯著意義。利用電腦模擬之經濟評估得知，每多偵測一個白斑、非均質性白斑，預估減少一個口腔癌及預估增加一個人年命約須成本 NT180,598、NT270,897、NT529,440 及 NT26,392，此結果可以做為口腔癌篩檢政策之參考。不過因為僅是第一年橫斷性研究，其效益結果仍有變數，建議應持續追蹤其結果。

參考文獻

- Axell T. A prevalence study of oral mucosal lesions in an adult Swedish population. *Odontol Rev* 1976, 27: 1-103.
- Banoczy J. Follow-up studies in oral leukoplakia. *J xillofac Surg* 1977;5:69-75
- Banoczy J. Oral leukoplakia. The Hague: Nijhoff, 1982.
- Bouquot JE, Gorlin RJ(1986). Leukoplakia, lichen planus and other oral keratoses in 23,616 white Americans over the age of 35 years. *Oral Surg* 61: 378-81.
- Barra S, Franceschi S, Negri E, Talamini R, La Vecchia C. Type of alcoholic beverage and cancer of the oral cavity, pharynx and oesophagus in an Italian area with high wine consumption. *Int J cancer* 1990; 46: 1017-1020.
- Blot WJ, McLaughlin JK, Winn DM, et al. Smoking and drinking in relation to oral and pharyngeal cancer. *Cancer Res* 1988; 48: 3282-3287.
- Bouquot JE. Epidemiology. In: Gnepp DG (ed). *Pathology of the head and neck*. New York: Churchill-Livingstone, 1987: 263-314.
- Bouquot JE, Weiland LH, Kurland LT. Leukoplakia and carcinoma in situ synchronously associated with invasive oral/oropharyngeal carcinoma in Rochester, Minn., 1935-1984. *Oral Surg* 1988; 65: 199-207.
- Bouquot JE, Whitaker SB. Oral leukoplakia—rationale for diagnosis and prognosis of its clinical subtypes or “phases”. *Quintessence Int* 1994; 25: 133-140.
- Brugere J, Quenel P, Leclerc A, Rodriguez J. Differential effects of

tobacco and alcohol in cancer of the larynx, pharynx and mouth. *Cancer* 1986; 57: 391-395.

Cole P, Morrison AS. Basic issues in population screening for cancer. *J NATL Cancer Inst* 1980; 64: 1263-72.

Downer MC, Evans AW, Hughes Hallett CM, Jullien JA, Speight PM, Zakrzewska JM. Evaluation of screening for oral cancer and precancer in a company headquarters. *Community Dent Oral Epidemiol* 1995; 23: 84-88.

Evstifeeva TV, Zaridze DG. Nass use, cigarette smoking, alcohol consumption and risk of oral and oesophageal precancer. *Oral Oncology, Eur J Cancer* 1992; 28B: 29-35.

Folsom PC, White CP, Bromer L et al (1972). Oral exfoliative cytology. Review of literature and a report of a three year study. *Oral Surg* 33: 61-74.

Franco EL, Kowalski LP, Oliveira BV, et al. Risk factors for oral cancer in Brazil: a case-control study. *Int J Cancer* 1989; 43: 992-1000.

Fries R. Platz H., et al. A retrospective study of carcinomas of the oral cavity: a preliminary report (author's transl). [German] *Wiener Klinische Wochenschrift*. 1980; 92(4):107-13.

Fries R. Platz H., et al. Carcinoma of the oral cavity: on the prognostic significance of the primary tumour site (by organs) in the oral cavity. *Journal of Maxillofacial Surgery*. 1980; 8(1):25-37.

Gupta PC, Mehta FS, Daftary DR et al. Incidence rates of oral cancer and natural history of oral precancerous lesions in a 10 year follow-up study of Indian villagers. *Community Dent Oral Epidemiol*. 1980;8:287-333. IARC (1986)

IARC Monographs on the Evaluation of carcinogenic risk of chemicals to humans. Vol. 38. Tobacco Smoking. Lyon, France.

- Ikeda N, Ishi T, Iida S, Kawai T(1991). Epidemiological study of oral leukoplakia based on mass screening for oral mucosal diseases in a selected Japanese population. *Com Dent Oral Epidemiol* 19: 160-3.
- Jayant K, Balakrishnan V, Sanghvi LD, et al. Quantification of the role of smoking and chewing tobacco in oral pharyngeal and oropharyngeal cancer. *Br J Cancer* 1977; 35: 232-5.
- Jullien JA, Zakrzewska JM, Downer MC, Speight PM(1995a). Attendance and compliance at an oral screening programme in a general medical practice. *Oral Oncol, Eur J Cancer* 31B: 202-6.
- Jullien JA, Downer MC, Zakrzewska JM, Speight PM(1995b). Evaluation of a screening test for the early detection of oral cancer and precancer. *Com Dent Health* 12: 3-7.
- Ko YC, Huang YL, Lee CH, Chen MJ, Lin LM, Tsai CC. Betel quid chewing, cigarette smoking and alcohol consumption related to oral cancer in Taiwan. *J Oral Pathol Med* 1995; 24: 450-3.
- Kramer IRH, Lucas RB, El-Labban, N and Lister L. *Br J Cancer* 1970; 24: 673-686.
- Kulasegaram R, Downer MC, Jullien JA, Zakrzewska JM and Speight PM. Case-control study of oral dysplasia and risk habits among patients of a dental hospital. *Oral Oncol, Eur J Cancer* 1995; 31B: 227-231.
- Leonardelli, G. B., and Talamazzi, F. Leucoplasie delcavo orale e precancerosi, *Nota I. Arth Ital Otol* 61:107, 1950.
- Maerker R, Burkhardt A. Klinik oraler leukoplakien und Prakanzerosen. Retrospektive Studie an 200 Patienten. *Dtsch Z Mund Kiefer GesichtsChir* 1978; 2: 206-211.
- Mashberg A. Reevaluation of toluidine blue application as a diagnostic adjunct in the detection of asymptomatic oral squamous carcinoma, *Cancer* 1981; 46,758-763.

- Mashberg A, Boffetta P, Winkelman R, Garfinkel L. Tobacco smoking, alcohol drinking, and cancer of the oral cavity and oropharynx among US veterans. *Cancer* 1993; 72: 1369-1375.
- Mathew B, Sankaranarayanan R, Wesley R, Joseph A, Krishnan Nair M(1995 a). Evaluation of utilization of health workers for secondary prevention of oral cancer in Kerala,India. *Oral Oncol, Eur j Cancer* 31B: 193-6.
- Mathew B, Sankaranarayanan R, Wesley R, Krishnan Nair M(1995b). Evaluation of mouth self-examination in control of oral cancer. *Br J Cancer* 71: 397-9.
- Mehta FS, Gupta PC, Bhonsle RB et al. Detection of oral cancer using basic health workers in an area of high oral cancer incidence in India. *Cancer Det Prev* 1986;9:219-25.
- Merletti F, Boffetta P, Ciccone G, Mashberg A, Terracini B. Role of tobacco and alcoholic beverages in the etiology of cancer of the oral cavity/ oropharynx in Torino, Italy. *Cancer Res* 1989; 49: 4919-4924.
- Miller, R.L., B.W. Simms and A.R. Gould Toluidine blue staining for detection of oral premalignant lesions and carcinomas, *J. Oral Pathol.*,1988;17, 73-78.
- Moyer, G.N., G.M. Taybos and G.B. Pelleu G.B. Toluidine blue rinse:potential for benign lesions in early detection of oral neoplasms,*J. Oral. Med.*, 1986;41(2),111-113.
- Pindborg JJ, Renstrup G, Jolst O et al. Studies in Oral Leukoplakia : A Preliminary Report on The Period Prevalence of Malignant Transformation in Leukoplakia Based on a Follow-up Study OF 248 Patients. *JADA* 1968;76:767-771.
- Poll A. Recommendations for an operation to improve nasal

- respiration]. [German] *Laryngo- Rhino- Otologie*. 1992; 71(8): 432-3.
- Pindborg JJ. *Oral cancer and precancer*. Bristol, J Wright and Sons, 1980.
- Roed-Petersen B. Cancer development in oral leukoplakia: Follow-up of 331 patients. *J Dent Res* 1971; 50: 711.
- Roed-Petersen B, Gupta PC, Pindborg JJ and Singh B. *Bull. World Health Organ*. 1972; 47: 13-19.
- Roed-Petersen B. Effect on oral leukoplakia of reducing or ceasing tobacco smoking. *Acta Dermatovenereol* 1982; 62: 164-67.
- Ross NM, Gross E (1971). Oral findings based on an automated Multiphasic health screening programme. *J Oral Med* 26: 21-6.
- Shanta V. Krishnamurthi S. Combined bleomycin and radiotherapy in oral cancer. *Clinical Radiology*. 31(5): 617-20, 1980 Sep.
- Silverman S, and Rozen Rd. Observations on the clinical characteristics and natural history of oral leukoplakia. *J Am Dent Assoc* 1968; 76: 772-777.
- Silverman S, Bhargava R, Mani NJ, Smith LW, Malaowalla AM. Malignant transformation and natural history of oral leukoplakia in 57,518 industrial workers in Gujarat. India. *Cancer* 1976; 38: 1790-1795.
- Silverman, S., C. Migliorati and J. Barbosa Toluidine blue staining in the detection of precancerous and malignant lesions, *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.*, 1984; 57, 379-382.
- Silverman S, Gorsky M, Lozada F. Oral Leukoplakia and Malignant Transformation A Follow-Up Study of 257 Patients. *Cancer* 1984; 53: 563-68
- Silverman S. Early diagnosis of oral cancer. *Cancer* 1988, 62, 1796-1799.
- Sturgis, S. H., and Lund, C. C. Leukoplakia buccalis and keratosis labialis. *New Eng J Med* 210: 996 May 10, 1934.

- Warnakulasuriya KAAS, Nanayakkara BG. Reproducibility of an oral cancer and precancer detection program using a primary health care model in Sri Lanka. *Cancer Det Prev* 1991;15:331-4.
- Warnakulasuriya KAAS, Ekanayake ANI, Sivayoham S et al(1984). Utilization of primary health care workers for early detection of oral cancer and precancer cases in Sri Lanka. *Bull World Health Organization* 63:243-50.
- Warnakulasuriya A, Johnson NW. Expression of p53 mutant nuclear phosphoprotein in oral carcinoma and potentially malignant oral lesions. *Journal of Oral Pathology and Medicine* 1992; 21: 404-8.
- Warnakulasuriya KAAS, Johnson NW. Strengths and weaknesses of screening programmes for oral malignancies and potentially malignant lesions. *European Journal of Cancer Prevention* 1996;5:93-98.
- Weisberger D. Precancerous lesions. *J Am Dent Assn* 1957; 54: 507-508.
- Wynder EL, Bross JJ, Feldman RM. A study of the etiologic factors in cancer of the mouth. *Cancer* 1957; 10: 1300-1323.

表一 評估甲基藍應用於口腔癌及口腔癌前病變效益之社區場次原始結果

場次	20歲以下		20-29		30-39		40-49		50-59		60-69		70-79		80-89		合計
	男	女	男	女	男	女	男	女	男	女	男	女	男	女	男	女	
1	0	0	1	0	14	0	16	0	7	0	4	0	0	0	0	0	42
2	0	0	4	0	8	0	17	5	7	0	6	2	9	0	0	0	58
3	0	0	1	1	21	7	22	3	8	8	7	0	5	1	2	0	86
4	0	0	0	1	0	0	1	1	2	2	4	2	2	2	1	0	18
5	1	0	5	2	5	2	9	2	9	3	17	1	3	1	3	0	63
6	1	0	7	2	20	9	26	6	9	1	7	1	5	0	1	0	95
7	0	0	1	0	2	0	2	0	5	0	4	0	0	0	0	0	14
8	0	0	0	0	1	1	3	2	4	0	6	1	3	0	0	0	21
9	0	0	1	0	1	0	5	0	2	0	1	0	0	0	0	0	10
10	0	0	3	1	11	0	27	2	9	0	7	0	3	0	0	0	63
11	0	0	2	0	8	0	10	0	5	0	4	0	0	0	0	0	29
12	0	0	1	2	6	4	12	2	2	3	12	3	7	1	2	0	57
13	0	0	6	0	6	3	3	0	2	1	0	0	0	0	0	0	21
14	2	1	23	1	21	1	15	3	4	0	1	0	0	1	0	0	73
15	0	0	0	1	8	6	7	2	4	0	7	2	7	3	0	0	47
16	0	0	2	0	7	0	9	0	3	2	11	0	4	0	0	1	39
17	0	0	7	1	7	0	3	0	1	0	0	0	0	0	0	0	19
18	0	0	0	0	0	0	3	0	6	1	12	0	5	0	2	0	29
19	9	0	14	3	27	4	25	2	10	7	12	2	7	1	2	0	125
20	0	0	1	0	13	2	14	3	5	1	7	1	0	0	0	0	47

21	0	0	1	0	2	3	2	1	1	0	5	0	7	0	0	0	22
22	0	0	0	2	1	3	2	1	4	0	5	2	1	0	0	0	21
23	0	0	6	0	6	3	5	2	4	1	7	1	1	0	0	0	36
24	0	0	2	2	8	3	5	2	5	1	12	3	7	1	0	0	51
25	0	0	2	0	2	0	6	1	0	0	1	0	1	0	0	0	13
26	0	0	1	0	6	0	16	0	14	0	3	0	0	0	0	0	40
27	0	0	4	0	11	0	15	5	8	2	15	1	0	2	2	0	65
28	0	0	0	0	13	2	6	1	14	1	13	1	19	0	2	0	72
29	0	0	6	0	6	3	11	0	12	0	5	0	2	1	1	0	47
30	0	0	2	0	22	0	19	0	7	1	3	0	2	0	0	1	57
31	0	0	9	0	28	0	12	0	2	0	0	1	0	0	0	0	53
32	3	0	23	0	12	0	7	0	3	0	0	0	0	0	0	0	48
33	0	0	3	0	12	0	3	1	0	1	0	0	0	0	0	0	20
34	0	0	1	0	4	1	7	3	3	4	4	2	7	1	0	0	37
35	0	0	4	3	7	1	7	1	7	2	5	2	2	1	0	0	42
36	1	0	1	2	8	5	13	3	3	0	2	1	3	0	0	0	42
37	1	0	1	2	11	3	8	1	7	1	6	0	4	1	2	0	48
38	0	0	9	0	28	0	12	0	2	0	0	0	1	0	0	0	52
39	0	0	7	0	26	0	17	0	4	1	0	0	0	0	0	0	55
40	0	0	11	0	19	0	15	0	3	0	1	0	0	0	0	0	49
41	0	0	0	2	2	2	3	5	2	1	2	2	5	3	1	0	31
42	0	0	1	0	4	2	3	2	8	3	12	2	7	0	0	0	44
43	0	0	1	0	2	2	6	0	9	3	13	0	5	0	2	0	43
44	0	0	3	1	15	7	8	0	4	2	1	1	3	1	1	0	47

45	0	1	2	1	0	1	4	0	3	2	7	1	2	1	0	0	25
46	0	1	1	2	7	0	4	0	4	0	2	0	0	0	0	0	21
47	0	0	1	1	10	4	16	4	5	3	9	0	5	2	0	0	60
48	1	0	5	0	12	0	21	2	9	1	4	1	1	0	0	1	58
49	0	0	1	0	3	1	1	0	3	0	14	0	7	0	0	0	30
50	0	0	3	3	2	1	8	1	6	1	7	0	4	1	0	0	37
51	0	0	0	2	6	4	10	0	9	0	5	0	3	0	0	0	39
52	0	0	1	1	6	0	10	6	11	1	3	0	0	0	0	0	39
53	0	0	3	1	17	0	19	1	4	1	3	0	1	0	1	0	51
54	0	0	0	1	2	1	1	0	1	1	9	0	6	1	2	0	25
55	0	0	1	0	5	1	5	1	4	0	7	0	4	0	1	0	29
56	0	0	0	0	18	0	63	0	61	2	10	0	0	0	0	0	154
57	0	0	0	0	18	0	78	0	71	1	14	0	0	0	0	0	183
58	0	0	0	1	2	0	5	3	2	0	7	0	5	0	1	0	26
59	0	0	2	0	5	6	10	1	6	0	2	1	3	1	0	0	37
60	0	0	3	0	7	1	8	0	1	0	3	1	1	1	0	0	26
61	0	0	1	0	24	0	85	0	70	0	11	0	0	0	0	0	191
62	0	0	1	2	10	2	17	0	7	2	3	3	4	0	0	0	51
63	0	0	1	0	11	3	9	4	3	0	4	0	0	0	0	0	35
64	0	0	1	0	4	1	5	0	6	1	6	0	4	1	0	0	29
65	0	0	2	1	7	0	10	2	5	2	7	4	1	1	1	0	43
66	0	0	4	4	2	2	6	0	1	1	4	1	8	1	0	0	34
67	0	0	6	2	1	5	10	0	3	2	7	1	12	0	1	0	51
68	0	0	2	0	7	2	4	0	2	1	6	0	2	0	0	0	26

69	0	0	0	1	5	0	3	1	3	1	8	3	2	0	0	0	27
70	0	0	3	0	4	1	5	0	2	0	0	0	4	1	0	0	20
71	0	0	1	1	2	0	3	1	8	2	4	1	5	0	2	1	31
72	0	0	1	1	3	0	4	0	4	0	4	0	3	0	0	0	20
73	0	0	0	1	4	3	4	2	0	0	2	0	2	0	0	0	18
74	0	0	1	0	12	4	11	1	7	0	3	1	0	0	0	0	40
75	0	0	3	0	6	0	11	1	2	2	6	0	2	1	2	1	37
76	0	0	4	0	4	0	2	1	1	0	4	0	6	0	1	0	23
77	0	0	0	2	4	3	6	0	4	0	5	2	2	0	0	0	28
78	0	0	0	0	3	0	2	0	4	0	6	1	5	1	0	0	22
79	0	0	4	2	8	0	5	0	3	0	5	0	3	0	0	0	30
80	0	0	0	0	3	0	8	0	7	0	3	3	1	0	1	0	26
81	0	0	47	0	38	0	15	0	0	0	4	0	0	0	0	0	104
82	0	0	1	0	0	2	11	0	5	0	2	0	5	1	0	0	28
83	0	0	2	1	7	1	0	1	2	1	6	1	4	0	1	0	27
84	0	0	0	0	0	0	2	4	5	4	3	2	5	0	0	0	25
85	0	0	1	1	3	1	5	1	6	0	4	0	4	0	1	0	27
86	0	0	0	0	2	2	4	0	1	1	4	0	7	1	0	0	22
87	0	0	1	0	5	1	5	2	2	1	3	1	2	0	0	0	23
88	0	0	0	0	3	2	5	4	2	1	2	1	4	2	0	0	26
89	0	0	3	0	8	2	9	1	3	0	2	0	2	0	0	0	30
90	0	0	2	2	6	3	5	2	3	1	7	1	7	0	0	0	39
91	0	0	0	0	1	0	0	0	2	1	7	0	1	0	1	0	13
92	0	0	0	0	2	0	2	1	2	1	1	0	1	0	0	0	10

93	0	0	1	0	3	3	1	0	3	1	4	1	0	0	0	0	17
94	0	0	2	0	3	0	4	0	1	1	0	0	0	1	0	0	12
95	0	0	0	0	10	3	6	2	0	0	2	0	4	1	1	0	29
96	0	0	0	0	8	1	6	3	8	4	11	3	3	0	0	0	47
97	0	0	0	0	5	1	7	3	2	1	5	1	0	1	0	1	27
98	0	0	1	1	1	0	6	0	2	1	2	0	0	0	0	0	14
99	0	0	1	0	5	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	9
100	0	0	2	0	3	0	2	0	2	0	1	0	1	0	0	0	11
101	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
102	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
103	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	1	0	1	0	0	0	4
104	0	0	1	0	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	4
105	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
106	0	0	0	0	2	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	3
107	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
108	0	0	1	0	4	0	5	0	0	0	2	1	0	0	0	0	13
109	0	0	0	0	3	0	2	1	0	0	0	0	1	0	0	0	7
110	0	0	0	0	4	3	0	0	1	0	3	1	1	0	0	0	13
111	0	0	0	0	0	0	1	0	1	1	3	1	1	0	0	0	8
112	0	0	0	1	2	2	2	1	2	0	3	0	2	0	0	0	15
113	0	0	1	0	3	0	6	0	6	1	3	0	2	1	0	0	23
114	0	0	0	0	4	0	2	0	0	1	1	1	0	1	0	0	10
115	0	0	1	0	3	3	2	0	1	1	1	1	1	1	0	0	15
116	0	0	0	0	0	0	0	1	2	0	2	1	0	0	1	0	7

117	0	0	0	0	1	0	3	0	3	1	2	0	1	0	0	0	11
118	0	0	0	0	0	1	3	3	2	0	1	2	2	0	1	0	15
119	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	2
120	0	0	1	0	0	0	2	3	1	0	3	0	1	0	0	0	11
121	0	0	0	0	1	0	5	0	1	0	3	0	2	0	0	0	12
122	0	0	0	0	1	0	2	0	2	0	2	0	1	0	0	0	8
123	0	0	0	0	4	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	7
124	0	0	0	1	5	0	3	0	3	0	7	1	2	1	0	0	23
125	0	0	0	0	1	1	1	0	3	0	3	0	2	0	0	0	11
126	0	0	3	0	1	1	2	0	4	0	6	0	4	0	1	0	22
127	0	0	0	0	1	2	2	1	0	1	3	0	1	1	0	0	12
128	0	0	1	0	0	3	6	1	4	2	3	0	1	1	2	0	24
129	0	0	0	0	0	0	3	2	3	0	2	0	1	0	0	0	11
130	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
131	0	0	3	0	1	0	1	1	0	0	10	2	3	1	0	0	22
132	0	0	0	0	1	0	4	2	5	0	0	0	0	1	0	0	13
133	0	0	1	0	1	0	7	0	3	0	0	0	0	0	0	0	12
134	0	0	0	0	0	0	0	2	0	1	2	4	1	2	0	0	13
135	0	0	0	0	0	0	6	0	1	0	0	0	0	0	0	0	7
136	0	0	0	0	1	0	18	0	6	0	0	0	0	0	0	0	26
137	0	0	0	0	1	0	1	0	3	0	0	0	0	0	0	0	5
138	2	0	1	0	4	3	6	2	0	0	0	0	0	0	0	0	18
139	0	0	0	0	2	0	10	0	6	0	0	0	0	0	0	0	18
140	0	0	0	0	2	0	3	0	2	0	0	0	0	0	0	0	7

141	0	0	1	0	1	0	2	0	0	0	3	0	1	0	0	0	8
142	0	0	1	1	7	3	7	0	1	0	1	0	0	0	0	0	22
143	1	0	1	0	1	0	2	1	1	1	1	0	0	1	0	0	10
144	0	0	1	0	0	0	18	0	8	0	3	0	0	0	0	0	30
145	0	0	0	0	1	0	6	3	6	0	0	0	0	0	0	0	16
146	0	0	0	0	10	0	17	0	9	0	0	0	0	0	0	0	36
147	0	0	0	0	4	0	1	0	2	0	0	0	0	0	0	0	7
148	0	0	0	0	1	0	9	0	9	0	0	0	0	0	0	0	19
149	0	0	0	0	5	0	4	0	1	0	0	0	0	0	0	0	10
150	0	0	25	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	37
151	0	0	0	0	2	0	8	0	4	0	0	0	0	0	0	0	14
142	0	0	0	0	2	0	9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	11
153	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	1	0	0	0	3
154	0	0	0	0	0	0	4	0	5	0	0	0	0	0	0	0	7
155	0	0	0	0	0	0	9	0	12	0	0	0	0	0	0	0	21
156	1	0	12	0	15	0	21	0	10	0	4	0	0	0	0	0	63
157	0	0	0	0	1	0	10	0	3	0	1	0	0	0	0	0	15
158	0	0	14	0	17	0	5	0	3	0	0	0	0	0	0	0	39
159	0	0	0	0	2	0	5	0	4	0	1	0	0	0	0	0	12
160	0	0	1	0	18	0	28	3	29	2	2	0	0	0	0	0	93
161	0	0	2	0	2	0	9	0	4	0	0	0	0	0	0	0	17
162	0	0	0	0	1	0	2	0	1	0	0	0	0	0	0	0	4
163	0	0	0	0	2	0	16	0	1	0	2	0	0	0	0	0	21
164	0	0	2	1	7	0	9	0	9	0	1	0	0	0	0	0	29

165	0	0	13	1	9	0	6	3	0	1	0	0	0	0	0	0	33
166	0	0	0	0	1	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3
167	0	0	30	0	13	0	14	0	1	1	0	0	0	0	0	0	59
168	0	0	1	0	6	0	5	0	8	0	1	0	0	0	0	0	21
169	0	0	5	0	19	0	14	0	4	2	1	0	0	0	0	0	45
170	0	0	7	0	16	0	8	0	6	0	2	0	1	0	0	0	40
171	0	0	0	0	4	0	8	0	4	0	0	0	0	0	0	0	16
172	0	0	5	0	4	0	5	0	2	0	2	0	0	0	0	0	18
173	0	0	31	0	31	0	17	0	1	0	0	0	0	0	0	0	80
174	1	0	33	0	44	0	20	0	1	0	1	0	0	0	0	0	100
175	1	0	39	0	54	0	23	0	3	0	1	0	1	0	0	0	122
176	1	0	25	0	33	0	14	0	3	0	1	0	0	0	0	0	77
177	0	0	7	0	9	0	4	1	0	0	0	0	0	0	0	0	21
178	0	0	0	0	7	0	24	0	10	0	1	0	0	0	0	0	42
179	1	0	15	0	8	0	15	0	2	0	1	0	1	0	0	0	43
180	0	0	1	0	6	0	13	0	2	0	0	0	0	0	0	0	22
181	0	0	0	0	2	0	4	4	2	3	7	1	5	0	0	0	28
182	0	0	3	0	8	0	11	0	1	0	0	0	0	0	0	0	23
183	0	0	8	0	15	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	25
184	1	0	1	1	9	0	7	0	2	0	0	0	0	0	0	0	21
185	0	0	5	0	8	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	15
合計	28	3	602	70	1261	169	1540	154	865	119	627	85	336	52	46	6	5989

表二 甲基藍實驗組與對照組成本之分析

成本類別	實驗組(NT)	對照組(NT)
1. 篩檢成本		
(1) 甲基藍	1,205,600	-
(2) 牙醫師人力	1,110,000	740,000
(3) 甲基藍漱口及 隨機分配人力	370,000	-
(4) 護理人員	185,000	185,000
合計	2,870,600	925,000
2. 治療成本		
均質性白斑	2,164,500	2,109,000
非均質性白斑	760,000	520,000
口腔癌	740,000	1,355,720
合計	3,664,500	3,984,720
總計	6,535,100	4,909,720

表三 實驗組與對照組基本特性之分佈

變項	實驗組		對照組		X^2	P-value
	N=3014	(%)	N=2960			
性別						
男	2684	(89.05)	2637	(89.09)	0.002	0.964
女	330	(10.95)	323	(10.91)		
年齡						
30歲以下	354	(11.75)	362	(12.23)	5.984	0.308
30-39歲	688	(22.83)	731	(24.70)		
40-49歲	869	(28.83)	818	(27.64)		
50-59歲	520	(17.25)	470	(15.88)		
60-69歲	371	(12.31)	352	(11.89)		
70歲以上	212	(7.03)	227	(7.67)		

表四 實驗組與對照組陽性個案分類之分佈情形

異常個案類別		實驗組 人數(%)	對照組 人數(%)	合計 人數(%)
均質性白斑	薄白斑(thin leukoplakia)	113 (43.30%)	112 (50.68%)	225 (46.68%)
	厚白斑(thick leukoplakia)	4 (1.53%)	2 (0.90%)	6 (1.24%)
非均質性白斑	Non-homogeneous leukoplakia	19 (7.28%)	13 (5.88%)	32 (6.64%)
口腔黏膜下纖維化	OSF	25 (9.58%)	14 (6.33%)	39 (8.09%)
其他	Others	100 (38.31%)	80 (36.2%)	180 (37.34%)
Total		261 (100%)	221 (100%)	482 (100%)

表五 實驗組與對照組陽性異常盛行率之比較

陽性個案	實驗組	對照組
	人數	人數
是	261	221
否	2753	2739
合計	3014	2960
陽性率(%)	9.48%	7.47%

$$X_{(1)}^2 = 2.87, P=0.09$$

表六 實驗組與對照組白斑盛行率之比較

白斑	實驗組	對照組
	人數	人數
是	136	127
否	2878	2833
合計	3014	2960
盛行率(%)	4.51%	4.29%

$$X_{(1)}^2 = 0.17, P=0.68$$

表七 實驗組與對照組均質性白斑盛行率之比較

均質性白斑	實驗組	對照組
	人數	人數
是	117	114
否	2897	2846
合計	3014	2960
盛行率(%)	3.88%	3.85%

$$X^2_{(1)} = 0.004, P=0.15$$

表八 實驗組與對照組非均質性白斑盛行率之比較

非均質性白	實驗組	對照組
斑	人數	人數
是	19	13
否	2995	2947
合計	3014	2960
盛行率(%)	0.63%	0.44%

$$X^2_{(1)} = 1.03, P=0.31$$

表九 實驗組與對照組口腔黏膜下纖維化 (OSF)

盛行率之比較

OSF	實驗組	對照組
	人數	人數
是	25	14
否	2989	2946
合計	3014	2960
盛行率(%)	0.83%	0.47%

$$X^2_{(1)} = 2.93, P=0.087$$

表十 七十九個確診個案臨床診斷之比較

	實驗組 人數(%)	對照組 人數(%)	X^2	P
1. 白斑				
是	21 (50%)	19 (51.4%)		
否	21 (50%)	18 (48.6%)	0.014	0.905
2. OSF				
是	7 (16.7%)	6 (16.2%)		
否	35 (83.3%)	31 (83.8%)	0.003	0.957
3. 口腔癌				
是	1 (2.3%)	0 (0.0%)		
否	41 (97.7%)	37 (100.0%)		
合計	42 (100.0%)	37 (100.0%)	0.892	0.345

表十一 七十九個確診個案病理診斷之比較

		實驗組	對照組	X^2	P
		人數(%)	人數(%)		
1.Hyperatosis					
	是	7	8		
	否	35	29	0.314	0.575
2.Parakeratosis					
	是	6	9		
	否	36	28	1.289	0.256
3.Acantosis					
	是	8	12		
	否	34	25	1.864	0.172
4.Dysplasic 或 Cancer					
	是	4	4		
	否	39	33	0.328	0.567