

## 土壤重金屬鎳含量與口腔癌發生率之 空間相關性探討

### The Investigation of Spatial Correlation between Soil Nickel Content and the Incidence of Oral Cancer

國立台灣大學  
生物環境系統  
工程學系  
博士候選人

江季亭

Chi-Ting Chiang

國立台灣大學  
生物環境系統  
工程學系  
碩士班研究生

林恕德

Shu-De Lin

彰化基督教醫院  
內科部  
過敏免疫風濕科  
醫師

蘇哲俊

Che-Chun Su

彰化基督教醫院  
牙科部  
口腔外科  
醫師

蔡國陽

Kuo-Yang Tsai

國立彰化師範大學  
數學系  
教授

連怡斌

Ie-Bin Lian

國立台灣大學  
職業醫學與公業衛生研究所  
副教授

黃耀輝

Yaw-Huei Hwang

國立台灣大學  
生物環境系統工程學系  
教授

張尊國\*

Tsun-Kuo Chang

#### 摘要

探討環境因子和疾病發生之間的關係在公共衛生研究上是一項重要的議題。疾病群聚地圖廣泛地用來協助研究者解釋疾病的成因。台灣地區口腔癌發生率居高不下且增加速度居全部癌症之冠。過去研究均已證實嚼食檳榔和抽菸之人類不良健康行為與口腔癌發生有關；但就台灣地區來看，卻可能有另一項導致口腔癌的致病因子存在例如環境污染，且在口腔癌發生的過程中同樣扮演著重要的角色。因此，本研究除了考慮嚼食檳榔及抽菸兩項致病因子外，還加入土壤重金屬含量之環境因子來解釋台灣地區口腔癌發生之現象，因為土壤與人都是環境污染的承受體。以全域型空間自相關分析(Moran's I)結果得知口腔癌發生率具有明顯的空間聚集特性，然後利用區域型空間聚集分析(LISA)發現口腔癌發生熱區聚集於台灣中部的彰化縣、雲林縣及東部的花蓮縣、台東縣。進一步探討環境因子與口腔癌發生率的關係，透過

\*通訊作者，國立台灣大學生物環境系統工程學系教授，10617 台北市大安區羅斯福路四段1號，tknchang@ntu.edu.tw

空間誤差迴歸模式分析結果顯示土壤重金屬鎳與口腔癌發生有顯著相關，且能夠有效地解釋口腔癌發生的空間聚集現象。彰化縣農地土壤重金屬污染嚴重，同屬口腔癌發生之熱區。所以本研究再針對彰化縣進行更細部的探究，透過地理資訊系統 (geographic information system, GIS) 套疊土壤重金屬鎳含量與口腔癌病患居住地，套疊結果則更加佐證土壤重金屬鎳含量與口腔癌發生之關係密切。

**關鍵詞：**重金屬，口腔癌發生率，空間分析，LISA，GIS。

## ABSTRACT

Investigating relationships between environmental factors and occurrences of diseases is an important topic in public health research. Generally, clustering maps of disease-specific rate often facilitates researchers to interpret causative relationship. Oral cancer is one of the fastest growing malignancies in Taiwan. The association between oral cancer and betel quid chewing (BQC) and cigarette smoking (CS) has clearly been demonstrated, but another etiologic factor such as anthropogenic pollution may play an important role in Taiwan. Therefore, in this study, we took the contents of soil heavy metals as another important environmental factor to explain the characteristic of oral cancer occurrence in Taiwan. The incidence of oral cancer was strongly clustered in space by means of the global spatial autocorrelation. Then using the local indicator of spatial association (LISA) further showed that the “hot spots” of oral cancer were located in Changhua and Yunlin Counties of central Taiwan and Hualien and Taitung Counties of eastern Taiwan. The results of spatial error model revealed that there was significant correlation between soil nickel content and the incidence of oral cancer. In addition, Changhua County, one of the “hot spots” of oral cancer in Taiwan, is suffering from serious soil heavy metal pollution, and was therefore taken for further investigation. After overlaying the kriging estimated values of soil nickel content and the positions in space of oral cancer patients, the results proved that the soil nickel content was closely related to the incidence of oral cancer.

**Keywords:** Heavy metal, Incidence of oral cancer, Spatial analysis, LISA, GIS.

## 一、前言

在自然界中土壤是各種生物及人類賴以維生、棲息及活動的場所，由於土壤對可分解性之有機物具有強大的分解及涵容能力，故往往成爲人類發展活動所產生之污染物的最終歸宿，但對於不可分解之重金屬污染物在經由多樣且廣泛的途徑進入土壤後，在土壤中因無法分解，造成污染物的蓄積。當環境長期受到污染衝擊時，人類生活其中是暴露到污染物的承受者，污染物會透過飲水、呼吸、食物等直接或間接的途徑進入

人體；相同地，土壤也是扮演接受污染物的一個巨大受體，接受來自落塵、灌溉、掩埋、棄置等途徑蓄積污染物。因此，可藉由測量土壤中重金屬之含量，作爲反映人類在生活環境中，可能暴露及承受之污染物量多寡的一個指標。

台灣地區由於田區間常混有工廠，工廠常需借用灌溉渠道排放廢水，造成灌溉用水長期受工業廢水污染，導致農地土壤中累積大量的重金屬，最終造成農地土壤污染，其中又以重金屬鎘、鉻、銅、鋅、鉛污染物爲主。根據由環保署針對台灣地區農地土壤重金屬含量調查計畫結

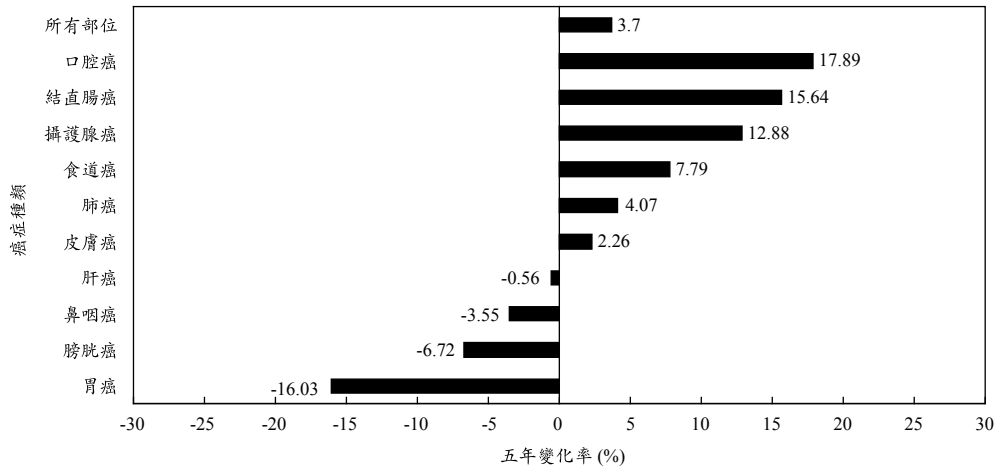


圖 1 台灣地區男性癌症年齡標準化發生率 5 年(2001–2005 年)變化率之前十名

果顯示，農地土壤超過土壤污染管制標準者的農地面積總計 252.45 公頃，其中以彰化縣 184 公頃為首，且集中在彰化縣北部之彰化市、和美鎮及鹿港鎮一帶，顯示彰化地區農地土壤中重金屬含量偏高主要是由人類污染活動所造成。此外，統計台灣地區土壤污染之案例數，發現土壤重金屬污染主要污染途徑為工廠廢水排放污染灌溉用水，在經引灌至農田中所造成的，因而引發如鎘米事件。然而，有些地區之土壤中重金屬含量環境背景值偏高則是由於天然土壤母質特性所致，如台灣花東縱谷地區多為蛇紋岩母質化育之土壤，其土壤具有高鉻、鎳等重金屬含量之特性(Hseu, 2006)。Hseu *et al.* (2007) 指出蛇紋岩於風化過程中，可能將礦物中的含有重金屬鉻和鎳釋放至環境，造成生態環境及人體健康之危害。

世界衛生組織下的國際癌症研究署(International Agency for Research on Cancer, IARC) 將致癌物質分為 Group 1、Group 2A、Group 2B、Group 3 和 Group 4 共五類。砷及砷化合物、鎳化合物、鎘和鎘化合物以及六價鉻(VI)化合物皆被歸類於 Group 1，表示已有足夠的流行病學證據證實這些物質具有人類致癌性。Taubes (1995) 提出人類所有癌症的 70%–90% 是由外界因子所造成。Perera (1996) 評估如果沒有環境因子(如空氣、水、食物和藥物中的化學污染物、輻射線、飲食的成份)的影響，癌症發生率會急遽下降約

80%–90%。加上大量流行病學研究的發現，許多微量元素是導致癌症發生的潛在危險因子，且有些金屬元素已證實會促進癌症的發生，而土壤則是這些元素的重要載體。因此，當土壤遭受到金屬的污染後，很有可能也會透過食物鏈進入人體內，最後造成疾病的發生，嚴重危害人類健康。此外，研究指出受到工業和農業廢棄物污染的環境，其癌症發生率高，如在東土耳其地區發現土壤重金屬與高胃腸癌(gastrointestinal cancer)的發生有關(Türkdoğan *et al.*, 2003)；而位於南非 Transkei 食道癌高風險區，農地土壤中錳和鎳含量偏高(Rheeder *et al.*, 1994)。雖然造成和誘發癌症的原因繁多且環境條件極為複雜，但土壤中致癌化學元素的累積則是一個重要條件。因此，探討土壤中化學元素的含量與各種癌症的關係，便具有非常重要的意義和價值。

檳榔證實會增加罹患口腔、咽喉及食道癌的風險，已被 IARC 歸類為 Group 1 人類致癌物質(Wen *et al.*, 2005)。Ko *et al.* (1995) 研究發現有抽菸、喝酒及吃檳榔習慣者，口腔癌罹患率為一般人的 123 倍。根據衛生署國民健康局「2004–2005 年癌症登記報告」顯示，男性全癌症增加 3.7%，女性則增加 2.1%，且男性癌症發生為女性的 1.34 倍；其中，男性食道癌為女性 15 倍，口腔癌為女性的 10 倍。由圖 1 可知 2001–2005 年癌症標準化發生率 5 年變化，男性

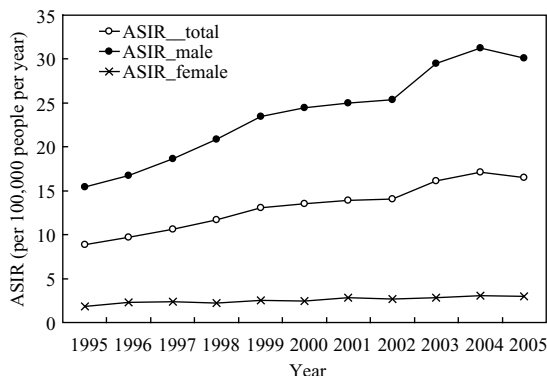


圖 2 口腔癌年齡標準化發生率 1995-2005 年期間之變化情形

增加幅度最高為口腔癌(18%)，結直腸癌次之(16%)。近年，台灣地區口腔惡性腫瘤的發生率持續增加中，特別好發於男性，見圖 2 所示。於 1991 年更躍居男性十大癌症發生率的第 5 名，且超越鼻咽癌，成為台灣最常見的頭頸部癌症。口腔癌也成為台灣地區發生率成長最快速的癌症之一。在 2000 年時，台灣地區男性口腔癌發生率為 26.98 人/10<sup>5</sup> 人，而彰化縣男性口腔癌發生率更高達 45.07 人/10<sup>5</sup> 人，皆較全球平均值 10.25 人/10<sup>5</sup> 人高(Su *et al.*, 2007)。Su *et al.* (2008) 研究指出彰化縣男性口腔癌發生率自 1982–2001 年間增加了 6.3 倍，而嚼食檳榔之風險因子卻無法充分解釋此現象，因此推論受到其它環境因子影響所造成。

關於環境污染的人體暴露及其潛在人類健康危害，至今仍未建立起完善的資料採集系統和有效的流行病學調查方法，但此議題卻是未來環境健康研究的發展方向。但在建立環境污染對人體健康所造成的危害影響時，卻往往需仰賴醫學或流行病學研究所獲得的臨床及實驗數據後，才能夠充分地證實環境因子與人體健康之間的關係，卻忽略了在醫學與流行病學領域外所進行的初步研究，即是找出可能引起疾病發生之環境污染因子之不可或缺的首要環節。

空間統計是以地理關聯性為理論基礎的統計分析，即將空間相依的觀念納入考慮，探討資料點在空間上的相關程度。近幾年來，空間分析

技術發展蓬勃且趨於成熟，使得利用空間統計方法探索資料空間特性之研究遽增(Chang *et al.*, 1999; Jacquez *et al.*, 2005; Oliver *et al.*, 1992; Sanchez *et al.*, 2005; Vieira *et al.*, 2002)。傳統的人口出生議題也始終受到學者的關切，如 Guilamoto and Rajan (2002) 從空間的角度探究印度於 1951–1991 年期間各地區出生率的變異；Kishor (1993) 研究印度女性嬰兒死亡率的空間變異。由此可知，地理資訊系統(GIS)已廣泛運用於醫學或流行病學相關研究中，常透過疾病地圖來探究可能的致病因子，將空間資料視覺化呈現以觀察空間型態(spatial pattern)分佈特性並瞭解疾病發生聚集的空間變化(Goovaerts and Jacquez, 2005; Graham *et al.*, 2004; Wheeler, 2007)；雖藉由疾病地圖能夠淺顯易懂地表達資料的空間特徵，但視覺上的判斷往往因精確度不夠而欠缺說服力。因此，透過空間迴歸模型將可能的致病因子納入適當的迴歸模式中，更能夠確切的掌握因子間的相關性並強化解釋力(Nakaya *et al.*, 2005; Wakefield, 2007)。

本研究的主要目的：(1)應用空間誤差迴歸模型，探討造成台灣地區高口腔癌發生之原因。考慮的因子除了嚼食檳榔及抽菸之健康行為影響因子外，另外也將環境影響因子納入，即農地土壤中，砷、鎘、鉻、銅、汞、鎳、鉛和鋅八種重金屬含量，以在健康行為因子及若干的土壤重金屬指標中找出可能導致口腔癌的相關致病因子；(2)將研究地區縮小至口腔癌高發區－彰化縣，針對可能導致口腔癌發生的環境因子(土壤重金屬濃度分佈)，與口腔癌患者居住地分佈套疊，進一步討論環境因子與口腔癌發生之關聯性。研究流程如圖 3 所示。

## 二、材 料

### 2.1 口腔癌資料

台灣地區衛生署(Department of Health of the Republic of China, ROCDOH)自 1979 年開始著手建立全國長期完整且正確的癌症資料庫，提供癌症相關流行病學之研究資料。本研究資料由 ROCDOH 提供，包含自 1982–2002 年，登記診斷為罹患口腔惡性腫瘤之病患資料共計 22083 筆，

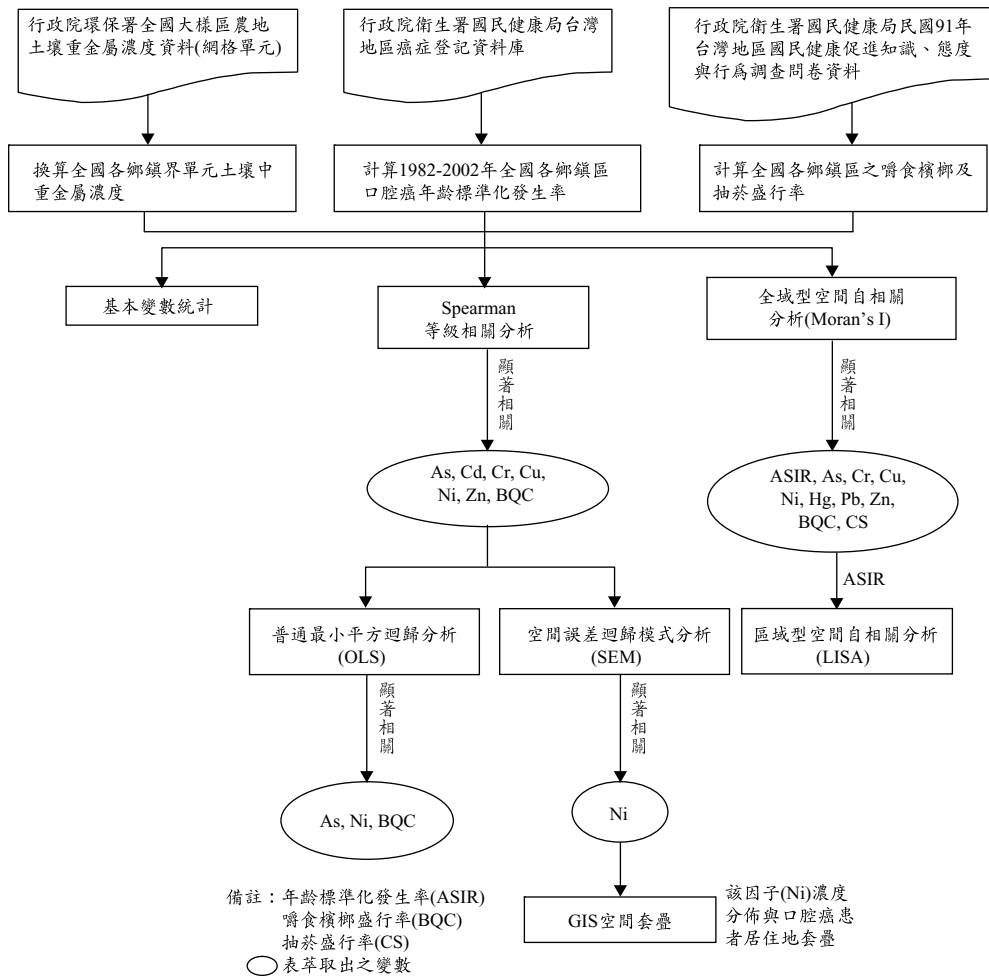


圖 3 研究流程圖

且病人的分類是以居住地之鄉鎮區域(戶籍代碼)為基礎。年齡標準化發生率(age-standardized incidence rate, ASIR)係使用由內政部戶政司(Department of Household Registration Affairs, Ministry of the Interior)取得 2002 年台灣地區各鄉鎮五歲年齡人口結構分佈，並以 2000 年世界衛生組織(World Health Organization, WHO)所公佈之世界標準人口年齡結構為基準調整計算獲得，共計 347 個鄉鎮具有口腔癌發生率值。

## 2.2 人類健康行為相關因子

以 ROCDOH 於 2002 年施行的「民國 91 年台灣地區國民健康促進知識、態度與行為調查問

卷」之統計資料為主，取得嚼食檳榔及抽菸盛行率。此問卷調查對象包括 13086 個男性和 12473 個女性。

## 2.3 土壤重金屬濃度資料

以台灣地區環保署(Environmental Protection Administration of the Republic of China, ROCEPA)於 1983-1986 年期間，針對全國性農地土壤重金屬含量所進行的污染調查報告為依據，採樣單位網格面積為 1600 公頃，調查面積共計 116 萬餘公頃。以鄉鎮區(戶籍代碼)為單位，利用 Eq. (1) 將網格資料轉化為以鄉鎮為單位之八種土壤重金屬砷(As)、鎘(Cd)、鉻(Cr)、銅(Cu)、汞(Hg)、

表 1 台灣地區表土重金屬含量表(毫克/公斤, mgkg<sup>-1</sup>)

重金屬	最小值	5%	10%	25%	中位數	75%	90%	95%	最大值	平均值	標準差
As	0.85	1.42	2.18	3.46	5.72	7.47	8.43	9.36	10.82	5.51	2.43
Cd	0.00	0.01	0.02	0.05	0.09	0.16	0.25	0.34	12.91	0.18	0.79
Cr	0.00	0.00	0.01	0.14	0.34	1.42	4.53	8.04	16.63	1.45	2.64
Cu	1.65	2.70	3.32	4.19	6.82	9.64	15.06	20.14	142.30	9.01	11.35
Hg	0.04	0.06	0.07	0.11	0.15	0.22	0.32	0.37	0.93	0.18	0.12
Ni	0.14	0.52	1.02	1.44	2.07	3.53	6.32	8.71	16.52	2.98	2.60
Pb	2.26	4.45	5.36	6.73	8.62	10.70	14.02	16.01	28.94	9.16	3.59
Zn	1.87	6.13	6.99	8.61	10.47	14.40	21.29	36.49	120.06	14.11	13.49

備註：1. As, Hg 為王水萃取全量；Cd, Cr, Cu, Ni, Pb, Zn 為 0.1 N HCl 萃取量

2. n = 277

鎳(Ni)、鉛(Pb)和鋅(Zn)之平均濃度值，共計 277 個鄉鎮具有土壤重金屬濃度值。表 1 為台灣地區八種土壤重金屬平均濃度統計數值，分別為 As 5.51 mg/kg，Cd 0.18 mg/kg，Cr 1.45 mg/kg，Cu 9.01 mg/kg，Hg 0.18 mg/kg，Ni 2.98 mg/kg，Pb 9.16 mg/kg 和 Zn 14.11 mg/kg，其中 As 與 Hg 為王水消化之全量，Cd, Cr, Cu, Ni, Pb 與 Zn 為 0.1N HCl 萃取量。

$$C_{avg} = \left( \sum_{n=i}^n C_i \times A_i \right) / \sum_{n=i}^n A_i \dots\dots\dots (1)$$

$C_{avg}$  表鄉鎮單位之土壤重金屬平均濃度； $C_i$  表與鄉鎮交疊網格  $i$  之重金屬濃度(mg/kg)； $A_i$  表與鄉鎮交疊網格  $i$  之面積(m<sup>2</sup>)。

於 1987–1990 年期間，針對全國性農地土壤重金屬含量偏高地區，再以 100 公頃或 25 公頃為一採樣單位網格進行土壤調查，調查面積共計 30 萬餘公頃。由於此階段屬較為細密的土壤調查，土壤採樣位置分佈零散，因此本研究擷取出在彰化地區較為方正且連續的 100 公頃採樣網格資料，所在位置見圖 8，並利用克利金法推估土壤重金屬鎳濃度之分佈情形。

#### 2.4 彰化地區口腔癌病患居住地資料

彰化基督教醫院 (Changhua Christian Hospital, CCH) 是彰化縣唯一之醫學中心，近期已成為口腔癌主要的轉診及治療中心。因此，於 2008 年 4–9 月期間，在 CCH 針對居住於彰化縣之口腔癌患者進行問卷調查，所蒐集到個案數共

計 117 個人，其中包括 109 個男性和 8 個女性。

### 三、方法

有關研究方法架構與流程見圖 3。首先將換算後得到的全國各鄉鎮界單元之土壤重金屬濃度、嚼食檳榔盛行率及抽菸盛行率，利用 Spearman 等級相關分析檢視該些變數與口腔癌發生率之間是否有關；然後，以全域型(global)空間自相關分析(Moran's I)判斷各變數是否存在空間自相關性，並以區域型(local)空間聚集分析找出口腔癌高風險之聚集位置。接著將與口腔癌發生率有顯著相關之變數作為解釋變數，口腔癌發生率為被解釋變數，利用空間迴歸模式分析萃取出影響口腔癌發生的主要因子；最後套疊該因子濃度分佈與口腔癌患者居住地位來佐證分析結果。

#### 3.1 研究區域

台灣本島中央高山峻嶺，由於地形關係，人口分佈多集中於西部平原地區。此外，經由 Eq. (1) 計算求得具有土壤重金屬濃度值之鄉鎮大部分位在沿海平原地區，至於台灣本島中央地帶則因受限於地形條件導致土壤採樣資料不足，無法求得鄉鎮之土壤重金屬濃度值，且多屬人口密度稀少之鄉鎮；因此，本研究以台灣地區本島之 277 個鄉鎮具有土壤重金屬濃度資料為研究區域，其人口數於 2000 年時約佔全台灣總人口數的 87.37%；彰化縣位於台灣西部正中央，共計有 26 個鄉鎮區，如圖 4 所示，由於早期眾多的工廠分

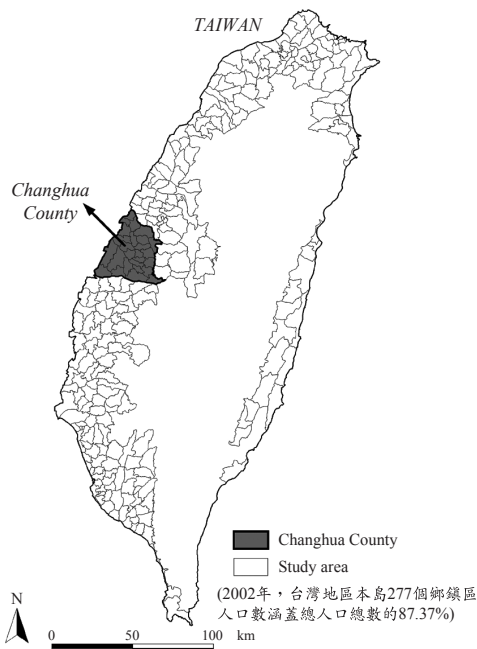


圖 4 研究區域

散於各處農地，未有妥善集中設置管理，排放的污水沿著溝渠四處流散，造成農地土壤受重金屬污染嚴重。

### 3.2 Spearman 等級相關分析

等級相關是由 Spearman (1904) 提出，是一種最早且最著名的無母數統計方法。此方法主要是要來測試兩變數之間關係的方向和強度，即判斷任何一組資料數據對另一組資料數據是否有影響。產生的統計量稱為 Spearman 等級相關係數，代表真實變數以測量其排序之間等級的一致性，其等級相關係數  $r_s$  通常以 Eq. (2) 表示。Spearman 等級相關係數  $r_s$  統計量的變化範圍為  $-1 \leq r_s \leq 1$ 。

$$r_s = 1 - \frac{6 \sum_{i=1}^n d_i^2}{n(n^2 - 1)} \dots\dots\dots (2)$$

$r_s$  表等級相關係數； $n$  表量測值個數(每一個量測值包含量兩個變數)； $d_i$  表第  $i$  個量測值之兩變數間的等級差。

### 3.3 空間聚集分析

繪製疾病地圖是瞭解疾病發生於空間上是否存在特殊分佈的首要步驟。所謂的空間自相關 (spatial autocorrelation) 是研究空間中，某空間單元與其相鄰單元間，針對某一特徵值，透過統計方法，就其潛在的空間相依性 (spatial dependency) 予以定量，描述這些空間單元在空間上分佈的特性，以鑑別空間聚集的情形 (Kitron and Kazmierczak, 1997; Rosenberg *et al.*, 1999)。因此，將空間關係予以量化即為空間自相關分析之重點。理論上，探討空間中是否存在空間自相關特性，是藉由「空間中無自相關性」之虛無假設 (null hypothesis,  $H_0$ ) 的統計顯著性檢定方法，驗證觀測值的空間分佈是否為隨機分佈。疾病發生的聚集分析，即其空間關聯性 (spatial association)，大致可分為全域型 (global) 和區域型 (local) 之聚集兩大類型。全域型目的是描述某現象整體的分佈情形，判斷此現象在空間上是否有聚集特性存在，雖可代表空間分佈的關聯性之方向與程度，但並無法明確顯示出聚集地位置。全域型空間自相關常用的指標 Moran's I ( $I$ ) 統計值之計算公式如下 Eq. (3) 所示，其值介於 -1 和 1 之間，值愈接近 1 表示正向空間自相關程度愈強。根據 Anselin (1995) 所提出的區域型空間自相關指標 (local indicators of spatial association, LISA) 方法，是藉由度量區域內空間單元對整體研究範圍空間之相關影響程度，影響程度大者代表區域內的空間單元的特例 (outliers)，即為空間聚集地區。關於區域型空間自相關指標 Local Moran's I ( $I_i$ ) 統計值是源自於全域型 Moran's I，其公式以 Eq. (4) 表示；且  $n$  個區域型空間自相關值 ( $I_i$ ) 的累加總和等於全域型空間自我相關 Moran's I 值。

$$I = \frac{n}{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2} \times \frac{\sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^n W_{ij} (x_i - \bar{x})(x_j - \bar{x})}{\sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^n W_{ij}} \dots (3)$$

$$I_i = \frac{x_i - \bar{x}}{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2} \times \sum_{j=1}^n W_{ij} (x_i - \bar{x})(x_j - \bar{x}) \dots\dots (4)$$

其中  $n$  為地區個數， $x_i$  和  $x_j$  分別為地區  $i$  和地區  $j$  的觀測值， $\bar{x}$  為該變數在全部地區中的平均值， $W_{ij}$  為地區  $i$  和地區  $j$  的空間相鄰權重係數(若地區  $i$  和地區  $j$  相鄰， $W_{ij} = 1$ ；若不相鄰， $W_{ij} = 0$ ；若以距離為地區相鄰之依據，則相鄰權重係數定義為  $W_{ij} = 1/d_{ij}$ ，其中  $d_{ij}$  表地區  $i$  和地區  $j$  間的距離)。

當檢定達顯著水準，有顯著的正向區域空間自相關時，代表某地區被變數值相似的地區所包圍，具有空間聚集現象。當該地區與鄰區的觀測值皆高時，稱為熱區(hot spot)，以 High-High 表示；當該地區與鄰區的觀測值皆低時，稱為冷區(cold spot)，以 Low-Low 表示。

### 3.4 空間迴歸分析

欲瞭解環境因子與癌症發生之間的關係一般常用傳統的迴歸方法(如邏輯式迴歸)進行分析，以初步獲得導致癌症發生的可能影響因子。然而，利用傳統的迴歸模型欲解釋反應變數與解釋變數之間的關係，當某些變數之間的關係會隨著空間而有所不同時，便無法充分反映空間相依性所造成的影響；因此，必須將空間自相關的影響納入迴歸模型中，同時考慮數值和空間的關係，即為空間計量(spatial econometrics)中的空間迴歸分析。空間迴歸模型最早是由 Whittle (1954) 所提出，基本公式為 Eq. (5)。其中  $Y_i$  表在位置  $i$  的變數值， $J(i) = \{i, i_2, \dots, i_m\}$ ，且  $j \in J(i)$ ， $Y_j$  表  $J(i)$  位置(除了位置  $i$  以外，即  $i \neq j$ )的變數值與  $Y_i$  之間的影響， $\rho$  為空間自迴歸係數(spatial autoregressive coefficient)， $W_{ij}$  為空間權重矩陣(spatial weight matrix)， $\varepsilon$  為誤差項向量。Anselin (1988) 指出空間相依的型態可分為兩種不同的方法，一種是以空間延遲相依變數( $WY$ )的形式加入一個外生變數(exogenous variable)的空間延遲模型(spatial lag model, SLM)，另一種則是將空間相依性反映在誤差項( $E[\varepsilon_i \cdot \varepsilon_j] \neq 0$ )的空間誤差模型(spatial error model, SEM)。由於某地區癌症的發生率高低，並非受鄰近地區之發生率的空間相互影響所造成，而是受到鄰近地區之相近且未考慮的因子影響所造成。本研究主要是探討癌症發生之空間相關性，考慮各影響因子在空間的相

依性，因此迴歸模型以空間誤差迴歸模型來進行分析較為合宜。

$$Y_i = \rho W_{ij} Y_j + \varepsilon \quad \dots\dots\dots(5)$$

### 空間誤差模型(SEM)

此情況下表示原本應該呈現隨機的誤差項，具有空間自相關，導致相鄰的地區所要探討的  $y$  變數彼此相似，稱為空間誤差效應(spatial error effect)，即為空間干擾(spatial disturbance)。此干擾來自於在決定解釋變數( $X$ )時，仍有遺漏的變數，或是因為分析的空間單位不適當所造成。因此，空間誤差模型之概念在於空間相依性是來自於誤差項，以及與誤差項相關之遺漏變數所造成的偏誤，即在迴歸模型中多加一個誤差項與空間相鄰矩陣之乘積於誤差項，代表誤差項是具有空間自相關而非單純的白噪音(white noise)。空間誤差模型公式以 Eq. (6) 表示，其中  $\lambda$  表空間誤差係數， $\beta$  表迴歸係數， $W\varepsilon$  為相鄰誤差項的加權平均， $\mu$  為獨立且均等分佈的誤差項。

$$\begin{cases} \varepsilon = \lambda W \varepsilon + \mu \\ y = \beta X + (1 - \lambda W)^{-1} \mu \end{cases} \quad \dots\dots\dots(6)$$

## 四、結果與討論

### 4.1 土壤重金屬濃度與口腔癌發生率之關係

以鄉鎮為單位，按其土壤重金屬濃度由低至高排序，然後將這些單位均分成十組後，即每一組別為「十等分組別」(decile groups)；第一組佔了整體的十分之一，且重金屬濃度為最低，依此類推，第十組則為濃度最高。同時計算各分組內各單位所對應到之口腔癌發生率的平均值及標準誤(standard error, SE)，如圖 5 和圖 6 所示，觀察土壤中重金屬濃度與口腔癌發生率之間的變化趨勢。由圖 5 和圖 6 發現全國和男性的趨勢大致相同，就土壤重金屬鎳而言，見圖 5(f)和圖 6(f)所示，雖然在第九組和第十組之間，口腔癌發生率為下降趨勢；但就整體來看，當重金屬鎳濃度升高時，口腔癌發生率也呈現逐漸上升的情形，推知口腔癌的發生與土壤中重金屬鎳濃度有一



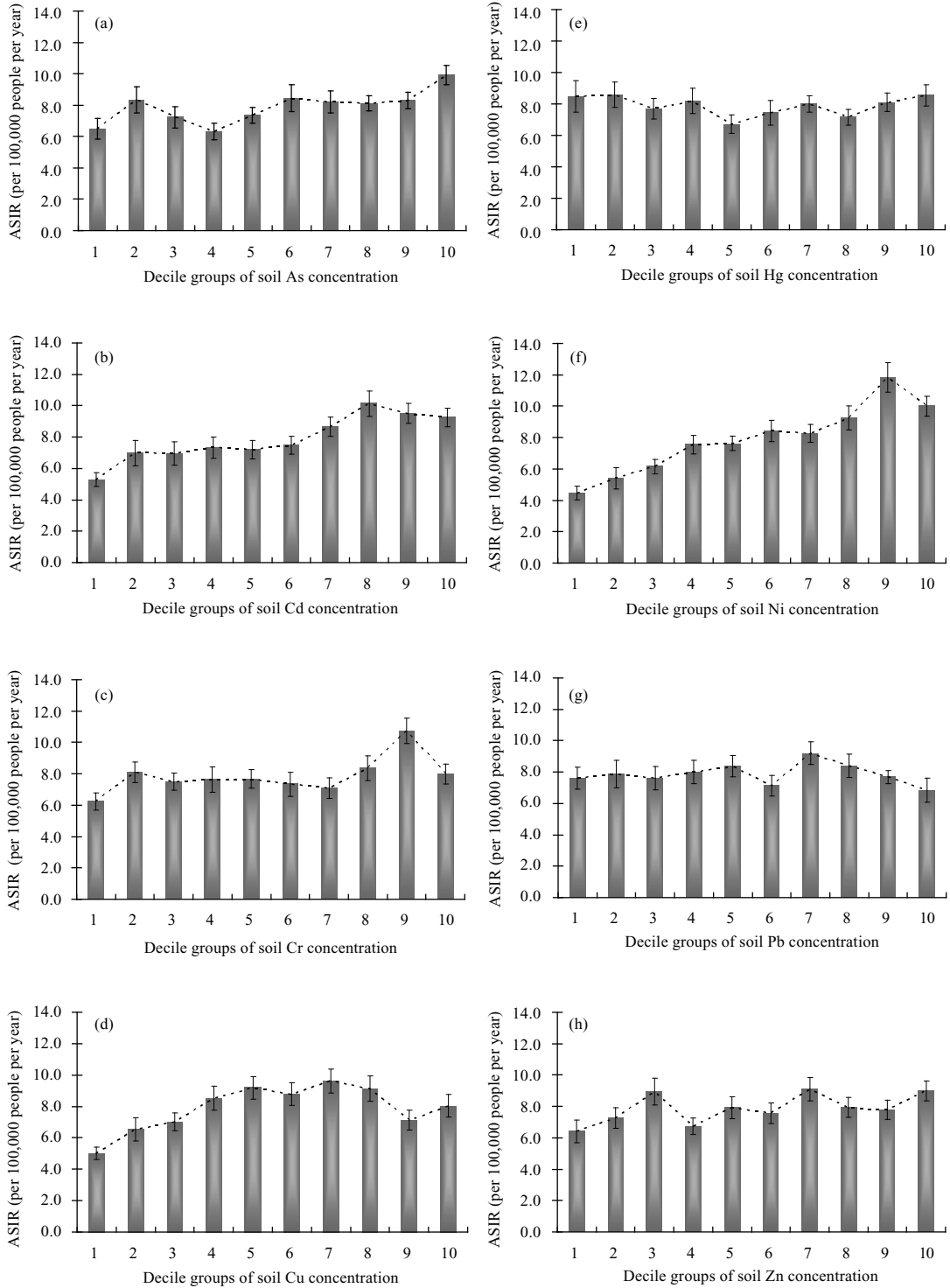


圖 5 各重金屬濃度十等分組之台灣地區全部人口口腔癌 ASIR 平均值之變化(a) As, (b) Cd, (c) Cr, (d) Cu, (e) Hg, (f) Ni, (f) Pb, (h) Zn. (error bars 代表上下各一個標準誤；dash line 代表各組 ASIR 平均值之變動情形)

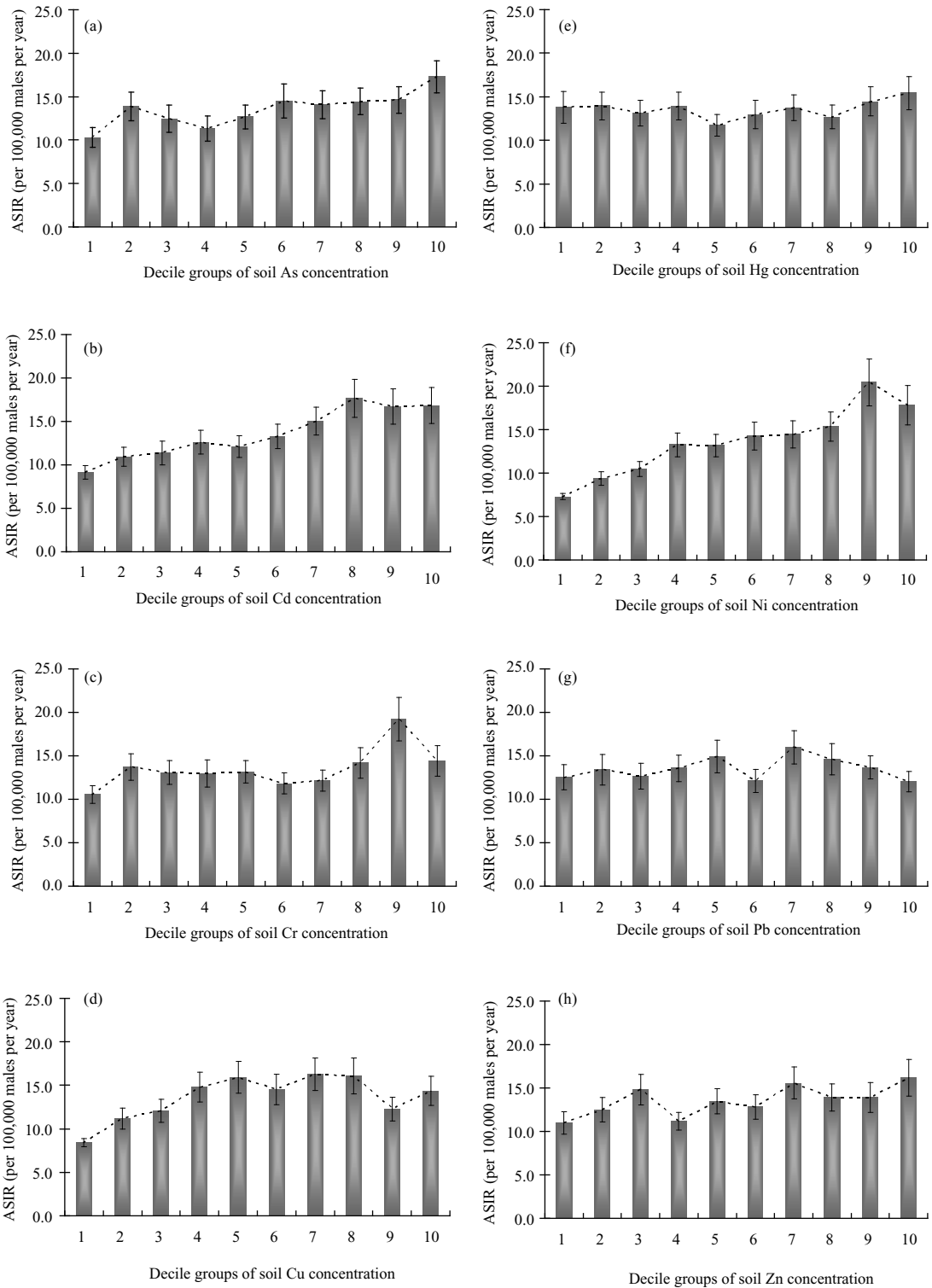


圖 6 各重金屬濃度十等分組之台灣地區男性口腔癌 ASIR 平均值之變化(a) As, (b) Cd, (c) Cr, (d) Cu, (e) Hg, (f) Ni, (f) Pb, (h) Zn. (error bars 代表上下各一個標準誤；dash line 代表各組 ASIR 平均值之變動情形)

表 2 口腔癌年齡標準化發生率(ASIR)與土壤重金屬濃度之 Spearman 等級相關分析結果

口腔癌發生率	重金屬	等級相關係數	P-value
台灣地區全部人口	As	0.272*	<0.001
	Cd	0.427*	<0.001
	Cr	0.202*	0.001
	Cu	0.235*	<0.001
	Hg	0.041	0.497
	Ni	0.582*	<0.001
	Pb	0.049	0.421
	Zn	0.190*	0.001
	台灣地區男性	As	0.287*
Cd		0.457*	<0.001
Cr		0.228*	<0.001
Cu		0.251*	<0.001
Hg		0.080	0.185
Ni		0.590*	<0.001
Pb		0.072	0.231
Zn		0.217*	<0.001

\*達顯著相關(p < 0.05)

表 3 口腔癌年齡標準化發生率(ASIR)與嚼食檳榔及抽菸盛行率之 Spearman 等級相關分析結果

盛行率	口腔癌發生率	等級相關係數	P-value
嚼食檳榔(BQC)	台灣地區全部人口	0.381*	<0.001
	台灣地區男性	0.311*	<0.001
抽菸(CS)	台灣地區全部人口	0.016	0.791
	台灣地區男性	0.049	0.418

\*達顯著相關(p < 0.05)

定的關係存在。此外，土壤重金屬鎘與鎳也有類似的情況發生，見圖 5(b)和圖 6(b)，只是趨勢並非那麼鮮明，而其它重金屬則無此現象出現。

#### 4.2 Spearman 等級相關分析結果

Peng *et al.* (2007) 探討中國濟南都會區天氣變數對日本腦炎傳播的影響，先利用 Spearman 等級相關分析判斷天氣變數與日本腦炎發生率之間的相關性，再以 Poisson 迴歸分析建立天氣變數與日本腦炎發生率的關係。因此，本研究同樣先利用 Spearman 等級相關分析衡量口腔癌發生率與欲探討變數兩兩之間的互相關聯程度，判斷變數與口腔癌發生率間具有統計關係後，再納

表 4 各相關變數之空間聚集分析統計值

變數		Moran's I
重金屬	As	0.686*
	Cd	0.004
	Cr	0.589*
	Cu	0.111*
	Hg	0.301*
	Ni	0.423*
	Pb	0.273*
	Zn	0.202*
	嚼食檳榔盛行率	台灣地區全部人口
台灣地區男性		0.408*
抽菸盛行率	台灣地區全部人口	0.255*
	台灣地區男性	0.134*
口腔癌發生率	台灣地區全部人口	0.683*
	台灣地區男性	0.662*

\*達顯著相關(p < 0.05)

入迴歸分析模式中。由表 2 全國口腔癌發生率及男性口腔癌發生率與土壤八種重金屬濃度之相關性分析結果可知，無論是就全國或男性口腔癌發生率來看，都和土壤重金屬砷、鎘、鉻、銅、鎳和鋅濃度具顯著相關(p < 0.05)；其中口腔癌發生率又和重金屬鎳之間的相關係數最高，而與重金屬汞和鉛無顯著相關(p > 0.05)。表 3 為口腔癌發生率與嚼食檳榔及抽菸盛行率之間的相關性分析，發現嚼食檳榔盛行率與全國及男性口腔癌發生率具有顯著相關(p < 0.05)；而抽菸盛行率則皆與口腔癌發生率無顯著相關(p > 0.05)。

#### 4.3 空間聚集分析結果

##### 4.3.1 全域型

以全域型空間自相關分析探討各變數是否具有空間聚集特性。各變數全域型空間自相關分析結果以統計量 Moran's I 表示並整理於表 4。八種土壤重金屬變數除了鎘之外，皆具有正向的空間自相關性(p < 0.05)，顯示空間上有聚集分佈的現象，其中又以砷的 Moran's I 值 0.686 為最大，鎳 0.423 次之。在嚼食檳榔及抽菸盛行率方面，無論是全國或男性都具正向的空間自相關性(p < 0.05)。全國和男性口腔癌發生率也都具有正向的空間自相關性(p < 0.05)。

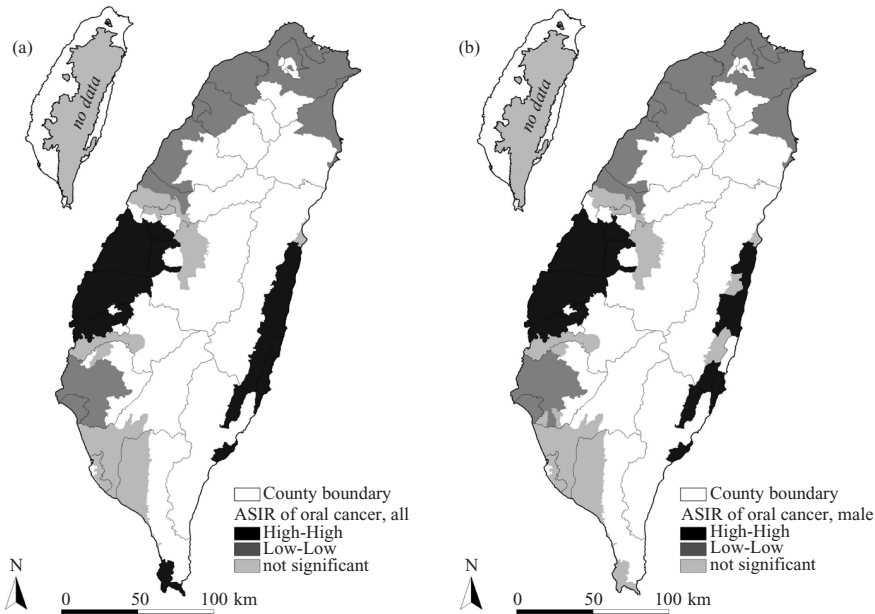


圖 7 口腔癌 ASIR 的 LISA 空間聚集分佈：(a)台灣地區全部人口，(b)男性(在 2002 年，台灣地區本島之 277 鄉鎮區人口數涵蓋台灣總人口總數的 87.37%)

#### 4.3.2 區域型

利用區域型空間自相關指標 LISA 進行聚集分析，判斷口腔癌發生的熱區和冷區聚集之分佈位置，並以 LISA 聚集圖呈現，見圖 7。由圖 7(a) 全國口腔癌發生率 LISA 聚集圖發現口腔癌發生熱區(High-High)集中於西部地區的彰化縣和雲林縣，以及東部地區之鄉鎮；口腔癌發生之冷區(Low-Low)則多集中於北部地區。男性口腔癌發生之聚集情況大致與全國一致，如圖 7(b)所示。由此可知，中台灣及東台灣地區明顯為口腔癌高發生之聚集區。許多醫學及流行病學研究顯示，喝酒、抽菸和嚼食檳榔之行為都是導致口腔癌的危險因子(Ko *et al.*, 1995)；但會造成口腔癌發生產生如此明顯的群聚現象，顯然不單只是受到上述行為方面之危險因子影響所造成的，而推論應有其它外來因子的加入，誘發多個致癌因子交互作用後而促成口腔癌的發生，使得該地區成為口腔癌之高發區。

綜合以上結果可知，全國和男性口腔癌發生率具有空間自相關性，而重金屬砷、鎘、鉻、銅、鎳、鋅以及嚼食檳榔盛行率皆與口腔癌發生率具

顯著相關，雖然土壤重金屬鎘濃度變化與口腔癌發生率之關係與重金屬鎳具有相同的現象(見圖 5 和圖 6)，但重金屬鎘並無空間自相關性存在。因此本研究則選取土壤中重金屬砷、鎘、鉻、銅、鎳、鋅濃度以及嚼食檳榔盛行率，作為可能導致口腔癌發生的影響因子(解釋變數)，納入空間迴歸過程中，以探討空間自相關特性對口腔癌發生的影響，並瞭解空間迴歸是否能解釋口腔癌發生的空間聚集現象。由於人類癌症的發生是多因素錯綜複雜交織作用的結果，所以地區癌症發生的高低，可能是鄰近地區受到相近且未考慮的因子影響所造成；因此，應考慮因子的空間相依性(反映在誤差項)，以空間誤差迴歸模式所獲得的估計結果較為正確。

#### 4.4 空間迴歸分析結果

最後利用空間迴歸分析方法進一步探討在空間特性下各變數間與口腔癌發生之相關性。分別利用普通最小平方法(ordinary least squares regression, OLS)之迴歸分析與空間誤差模式(spatial error model)迴歸分析探討環境因子(土壤

表 5 口腔癌年齡標準化發生率(ASIR)之普通最小平方法(OLS)迴歸分析與空間誤差模式迴歸分析結果

解釋變數	OLS 迴歸分析				空間誤差模式迴歸分析			
	迴歸係數	S.E.	z-value	P-value	迴歸係數	S.E.	z-value	P-value
<b>(a)全部人口</b>								
Intercept	2.413*	0.638	3.783	<0.001	6.368*	1.657	3.844	<0.001
As	0.210*	0.076	2.754	0.006	0.104	0.088	1.180	0.238
Cd	0.385	0.228	1.686	0.093	-0.032	0.149	-0.216	0.829
Cr	-0.187	0.115	-1.632	0.104	-0.012	0.121	-0.100	0.920
Cu	0.006	0.031	0.189	0.850	-0.028	0.022	-1.292	0.196
Ni	0.743*	0.111	6.667	<0.001	0.176*	0.089	1.973	0.048
Zn	-0.036	0.033	-1.106	0.270	0.014	0.022	0.637	0.524
BQC	0.184*	0.027	6.852	<0.001	0.019	0.024	0.806	0.420
Lambda ( $\lambda$ )					0.928*	0.025	37.829	<0.001
Moran's I (error)	0.359*		22.332	<0.001				
R <sup>2</sup>	0.378				0.724			
Adjusted R <sup>2</sup>	0.360							
LIK <sup>a</sup>	-675.023				-577.105			
AIC <sup>b</sup>	1368.050				1170.210			
SC <sup>c</sup>	1400.660				1199.203			
<b>(b)男性</b>								
Intercept	5.321*	1.065	4.996	<0.001	10.371*	2.834	3.659	<0.001
As	0.429*	0.136	3.152	0.002	0.278	0.155	1.791	0.073
Cd	0.737	0.405	1.819	0.070	0.029	0.264	0.111	0.911
Cr	-0.249	0.203	-1.228	0.221	0.029	0.212	0.138	0.890
Cu	-0.016	0.056	-0.284	0.777	-0.041	0.038	-1.073	0.283
Ni	1.388*	0.194	7.141	<0.001	0.353*	0.158	2.232	0.026
Zn	-0.063	0.058	-1.080	0.281	0.009	0.039	0.232	0.816
BQC	0.127*	0.031	4.164	<0.001	0.006	0.025	0.240	0.810
Lambda ( $\lambda$ )					0.926*	0.025	36.781	<0.001
Moran's I (error)	0.387*		22.800	<0.001				
R <sup>2</sup>	0.335				0.710			
Adjusted R <sup>2</sup>	0.318							
LIK <sup>a</sup>	-835.635				-735.043			
AIC <sup>b</sup>	1687.270				1486.090			
SC <sup>c</sup>	1716.260				1515.078			

<sup>a</sup> Log Likelihood.

<sup>b</sup> Akaike Information Criterion.

<sup>c</sup> Schwarz Criterion.

\* 達顯著相關 ( $p < 0.05$ ).

重金屬濃度)和人類建康行為因子(嚼食檳榔盛行率)對口腔癌發生之影響，並比較此兩種迴歸方法結果之差異，見表 5。就全國口腔癌發生而言，以 OLS 迴歸分析結果得知土壤重金屬砷、鎳和嚼食檳榔盛行率之迴歸係數依序為 0.210、0.743、0.184，且皆達顯著水準。由殘差項的空

間自相關檢定的結果顯示，Moran's I 值為 0.359 且顯著，證實的確具有空間自相關的現象存在，若使用 OLS 迴歸分析則會產生估計偏差。空間誤差迴歸分析結果發現只有土壤重金屬鎳顯著，迴歸係數為 0.176，而嚼食檳榔盛行率卻呈現不顯著。男性口腔癌發生之迴歸結果與全國情

形類似，土壤重金屬砷、鎳和嚼食檳榔盛行率在 OLS 迴歸分析結果同樣呈現顯著，迴歸係數則為 0.429、1.388、0.127。殘差項的空間自相關檢定結果也顯示具有空間自相關的現象；只有土壤重金屬鎳在空間誤差迴歸分析結果中呈現顯著，迴歸係數為 0.353 且較全國高。比較表 5 中空間誤差迴歸模式之整體適合度的檢定數值可瞭解，無論是全國或男性口腔癌發生的空間誤差迴歸之解釋變異量及配適度皆提高。全國口腔癌發生迴歸結果， $R^2$  由 37.8% 升高到 72.4%；男性則由 33.5% 升高到 71.0%。概似函數取  $\log$  值 (log-likelihood, LIK)，其值愈大表概似程度愈高，迴歸方程式愈佳。全國口腔癌發生經空間迴歸後，LIK 值從 -675 升高至 -577；男性從 -836 升高至 -735。AIC 準則(Akaike Info Criterion)和 SC 準則(Schwarz Criterion)都是比較不同迴歸方程式優劣的重要指標，值愈小表迴歸方程式愈佳。全國 AIC 值從 1368 降至 1170，男性從 1687 降至 1486；全國 SC 值從 1400 降至 1199，男性從 1716 降至 1515。

由此可知，以全台灣為尺度，假設每一鄉鎮區的土壤重金屬砷和鎳濃度以及嚼食檳榔盛行率為均質狀態來研究影響口腔癌發生之因子，可知這些影響因子程度高的鄉鎮區，口腔癌發生率也較高，且推斷在重金屬鎳污染地區可能具有口腔癌發生高風險之疑慮。此結果提供我們進一步去探討居住於高污染地區周遭之居民，是否存在危害健康的風險，值得更深入的追蹤及研究。

#### 4.5 土壤重金屬鎳濃度與口腔癌患者居住地套疊

由圖 7 LISA 聚集圖得知彰化地區為口腔癌發生之熱區；且透過先前的空間迴歸結果可知，口腔癌發生與土壤重金屬鎳有顯著關係，見圖 5 和圖 6。因此，以彰化地區之 100 公頃網格單元之土壤採樣調查為分析資料，利用一般克利金方法推估土壤重金屬鎳濃度分佈情形，並將口腔癌病患居住地予以定位，套疊結果如圖 8 所示。雖然口腔癌病患只來自彰化基督教醫院，因其為彰化縣唯一之醫學中心，由於口腔癌屬極惡性之腫瘤，罹患口腔癌之患者雖分佈於彰化縣各處，但

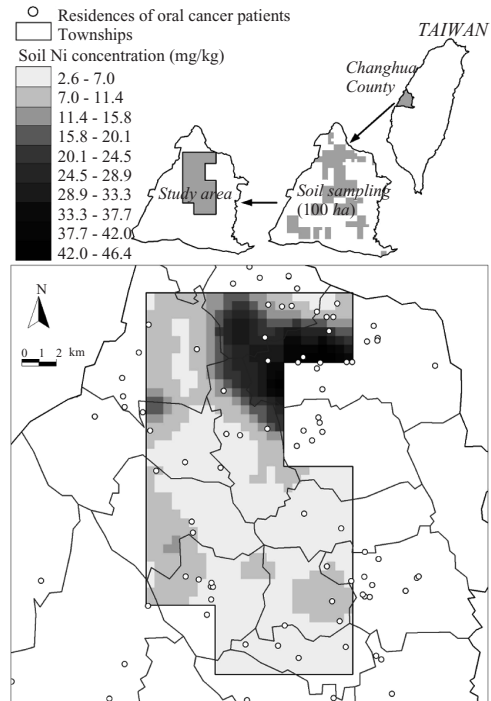


圖 8 土壤中重金屬鎳濃度之克利金推估值與口腔癌病患居住地之套疊

病患為求妥善且完備的醫療治療，絕大部分會選擇在彰化基督教醫院就診。由圖 8 可發現土壤重金屬鎳濃度較高之地區，其四周發生口腔癌的病患也有較多的趨勢。而研究地區右上方由於為彰化市區，無農地土壤調查資料，但推論市區因為工廠繁多，且市區周遭的農地土壤因承受工廠所排放含重金屬鎳之廢水，其中重金屬鎳主要污染來源之工業別，如金屬工業、電鍍業及化學產品製造業，造成此地區土壤重金屬鎳含量偏高。居住於該處之居民因吸入含鎳微粒或食用該污染農地所種植之作物，而對當地居民的健康造成重大影響。

## 五、結 論

本研究分析獲得台灣地區全部人口及男性口腔癌具有空間聚集特徵，且更能確切指出口腔癌發生之聚集區，進而針對熱區做更詳細的原因調查及醫療資源的分配。另外，研究結果顯示在口腔癌與相關因素分析時，必須考慮因子具有空

間關聯性之影響，而空間迴歸模式之分析較 OLS 迴歸分析的解釋力高且配適度佳，並證實將空間觀點納入疾病發生之研究意義。以 OLS 迴歸分析結果得知，土壤重金屬砷、鎳濃度及嚼食檳榔盛行率對口腔癌發生有顯著影響。但經空間誤差模式迴歸分析後，則只剩下土壤重金屬鎳濃度與口腔癌發生具顯著影響，此結果可能是嚼食檳榔雖可導致口腔癌，但由於檳榔運輸方便，食用者分散各處因而與口腔癌發生並無強烈的空間相關。反觀土壤中重金屬鎳濃度高之地區，顯示出該地區環境長期承受之重金屬鎳累積量偏高，而居住其間的人亦承受到相同的環境條件所影響，使得口腔癌發生與土壤重金屬鎳濃度具空間相關特性。針對高口腔癌發生率之花東地區，由於當地屬於蛇紋岩母質所化育之土壤，在自然的環境背景下即具有顯著較高之重金屬鎳含量。而就口腔癌發生率較高之中台灣彰化地區而言，人類污染活動為當地土壤重金屬鎳濃度高之主因，導致土壤鎳濃度較高之地區，其口腔癌發生個數也較多且呈現地區性之聚集，映證上述空間迴歸之結果。因此土壤重金屬含量可作為居住其周遭居民暴露重金屬風險之指標；而無論居住於因人為污染或天然背景所造成的土壤重金屬鎳含量高之地區，即台灣中部及花東地區，其口腔癌罹患率亦明顯高於其他地區，更確認重金屬鎳對於口腔癌之發生影響極大，值得重視並後續追蹤研究。

## 參考文獻

1. Anselin, L. (Editor), *Spatial Econometrics: Methods and Models*, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, 1988.
2. Anselin, L., "Local Indicators of Spatial Association-LISA," *Geographical Analysis*, **27**(2), 93-115, 1995.
3. Peng, B., Zhang, Y. and Parton, K. A., "Weather Variables and Japanese Encephalitis in the Metropolitan Area of Jinan City, China," *Journal of Infection*, **55**, 551-556, 2007.
4. Chang, T. K., Shyu, G. S., Lin, Y. P. and Chang, N. C., "Geostatistical, Analysis of Soil Arsenic Content in Taiwan," *Journal of Environmental Science and Health Part a-Toxic/Hazardous Substances & Environmental Engineering*, **34**(7), 1485-1501, 1999.
5. Goovaerts, P. and Jacquez, G. M., "Detection of Temporal Changes in The Spatial Distribution of Cancer Rates Using Local Moran's I and Geostatistically Simulated Spatial Neutral Models," *Journal of Geographical Systems*, **7**, 137-159, 2005.
6. Graham, A. J., Atkinson, P. M. and Danson, F. M., "Spatial Analysis for Epidemiology," *Acta Tropica*, **91**(3), 219-225, 2004.
7. Guilamoto, C. Z. and Rajan, S. I., "Spatial Patterns of Fertility Transition in Indian Districts," *Population and Development Review*, **27**(4), 713-738, 2002.
8. Hseu, Z. Y., "Concentration and Distribution of Chromium and Nickel Fractions along a Serpentinic Toposequence," *Soil Science*, **171**(4), 341-353, 2006.
9. Hseu, Z. Y., Tsai, H., Hsi, H. C. and Chen, Y. C., "Weathering Sequences of Clay Minerals in Soils along a Serpentinic Toposequence," *Clay and Clay Minerals*, **55**(4), 389-401, 2007.
10. Jacquez, G. M., Kaufmann, A., Meliker, J., Goovaerts, P., AvRuskin, G. and Nriagu, J., "Global, Local and Focused Geographic Clustering for Case-Control Data with Residential Histories," *Environmental Health: A Global Access Science Source*, **4**(4), 1-19, 2005.
11. Kishor, S., "May God Give Sons to All, Gender and Child Mortality in India," *American Sociological Review*, **58**, 247-265, 1993.
12. Kitron, U. and Kazmierczak, J. J., "Spatial Analysis of The Distribution of Lyme Disease in Wisconsin," *American Journal of Epidemiology*, **145**(6), 558-566, 1997.
13. Ko, Y. C., Huang, Y. L., Lee, C. H., Chen, M. J.,

- Lin, L. M. and Tsai, C. C., "Betel Quid Chewing, Cigarette-Smoking and Alcohol- Consumption Related to Oral-Cancer in Taiwan," *Journal of Oral Pathology & Medicine*, **24(10)**, 450-453, 1995.
14. Nakaya, T., Fotheringham, A. S., Brunson, C. and Charlton, M., "Geographically Weighted Poisson Regression for Disease Association Mapping." *Statistics in Medicine*, **24(17)**, 2695-2717, 2005.
15. Oliver, M. A., Muir, K. R., Webster, R., Parkes, S. E., Cameron, A. H., Stevens, M. C. G. and Mann, J. R., "A Geostatistical Approach to The Analysis of Pattern in Rare Disease." *Journal of Public Health Medicine*, **14(3)**, 280-289, 1992.
16. Perera, F. P., "Molecular Epidemiology: Insights into Cancer Susceptibility, Risk Assessment, and Prevention," *Journal of the National Cancer Institute*, **88(8)**, 496-509, 1996.
17. Rheeder, J. P., Marasas, W. F., Farina, M. P., Thompson, G. R. and Nelson, P. E., "Soil Fertility Factors in Relation to Oesophageal Cancer Risk Areas in Transkei, Southern Africa," *European Journal of Cancer Prevention*, **3(1)**, 49-56, 1994.
18. Rosenberg, M. S., Sokal, R. R., Oden, N. L. and DiGiovanni, D., 1999. "Spatial Autocorrelation of Cancer in Western Europe," *European Journal of Epidemiology*, **15(1)**, 15-22, 1999.
19. Sanchez, J., Stryhn, H., Flensburg, A., Ersboll, A. K. and Dohoo, I., "Temporal and Spatial Analysis of The 1999 Outbreak of Acute Clinical Infectious Bursal Disease in Broiler Flocks in Denmark." *Preventive Veterinary Medicine*, **71(3-4)**, 209-223, 2005.
20. Spearman, C., "The proof and Measurement of Association between Two Things," *American Journal of Psychology*, **15**, 72-101, 1904.
21. Su, C. C., Chung, J. A., Hsu, Y. Y., Huang, S. J. and Lian, I. B., "Age at Diagnosis and Prognosis of Oral Cancer in Relation to The Patient's Residential Area: Experience from A Medical Center in Taiwan," *Oral Oncology*, **44(11)**, 1032-1038, 2008.
22. Su, C. C., Yang, H. F., Huang, S. J. and Lian, I. B., "Distinctive Features of Oral Cancer in Changhua County: High Incidence, Buccal Mucosa Preponderance, and A Close Relation to Betel Quid Chewing Habit," *Journal of the Formosan Medical Association*, **106(3)**, 225-233, 2007.
23. Türkdöğän, M. K., Kilicel, F., Kara, K., Tuncer, I. and Uygan, I., "Heavy Metals in Soil, Vegetables and Fruits in The Endemic Upper Gastrointestinal Cancer Region of Turkey," *Environmental Toxicology and Pharmacology*, **13(3)**, 175-179, 2003.
24. Taubes, G., "Epidemiology Faces Its Limits," *Science*, **269(5221)**, 164-169, 1995.
25. Vieira, V., Webster, T., Aschengrau, A. and Ozonoff, D., "A Method for Spatial Analysis of Risk in A Population-Based Case-Control Study," *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, **205(1-2)**, 115-120, 2002.
26. Wakefield, J., "Disease Mapping and Spatial Regression with Count Data." *Biostatistics*, **8(2)**, 158-183, 2007.
27. Wen, C. P., Tsai, S. P., Cheng, T. Y., Chen, C. J., Levy, D. T., Yang, H. J. and Eriksen, M. P., "Uncovering The Relation Between Betel Quid Chewing and Cigarette Smoking in Taiwan," *Tobacco Control*, **14**, I16-I22, 2005.
28. Wheeler, D. C., "Comparison of Spatial Clustering and Cluster Detection Techniques for Childhood Leukemia Incidence in Ohio, 1996-2003," *International Journal of Health Geographics*, **6(13)**, 1-16, 2007.
29. Whittle, P., "On Stationary Processes in The Plane," *Biometrika*, **41(3-4)**, 434-449, 1954.

收稿日期：民國 98 年 3 月 30 日  
 修正日期：民國 98 年 4 月 23 日  
 接受日期：民國 98 年 4 月 28 日