

因果模型與病因探索

— 充滿新奇的流行病學旅程

文・圖／陳建仁

探討人類疾病的病因一直是所有健康科學家的智慧之旅，「醫學之父」Hippocrates，從空氣、水和地方三方面去探討人類疾病的病因，強調環境因子對人類疾病的重要性。「現代流行病學之父」John Snow，在19世紀中葉對倫敦的霍亂流行進行深入探討，發現一家自來水公司所供應的水會導致霍亂，按照他的建議更換水源後，就不再發生霍亂流行。Robert Koch在19世紀末期創立細菌學說，他提出建立傳染病原是疾病病因的準則，該準則包括（1）可以從罹病的動物體內找到病原，（2）該病原可以在體外培養，（3）培養出的病原可以使得被感染的健康動物體發病，而且在其體內也可以發現該病原。Koch準則強調一對一的因果關係，也就是傳染病原是疾病發生的必要且充分因子；但他也發現不是所有的傳染病原都可以完全符合他的準則。到了20世紀中期，Hill在《新英格蘭醫學期刊》發表〈觀察與實驗〉一文，提出判定病因與疾病因果關係的準則。他認為設計良好的觀察研究和實驗研究一樣重要，他所提出的因果關係的判定準則，包括相關的強度、時序性、一致性、生物贊同性等，對於慢性疾病的病因探討與預防對策具有啟發性貢獻。

致病模式

許多流行病學家提出不同的致病模式來說明疾病的發生。傳統的「三角致病模式」指出，人類的疾病是由宿主、病原與環境等三大因素所引起。人類疾病的病原繁多，包括物理性、化學性、生物性、行為社會性病原等。與人類疾病有關的宿主特性，包括了遺傳基因、社經地位、性別、種族、年齡、營養、免疫力、健康行為等。病原與宿主則在環境中發生互動，如住家環境、飲水供應、廢棄物處理、病媒管制、職場環境、教育體系、健康照護體系、社會安全體系，乃至於整個生態體系，都會影響人類疾病的產生。

在1959年，Dawber等人主張慢性病不是由單一病因所造成，而是許多複雜的病因共同作用所產生，像冠狀動脈心臟病的病因就包括了高血壓、糖尿病、高血脂、肥胖、抽菸等。當時所提出的「網狀致病模式」，強調特定疾病的每一病因，都只是眾多病因之一，換句話說，它既不是必要的，也不是充分的唯一病因。MacMahon在1978年曾經以梅毒病人接受注射藥物發生黃疸為例，利用網絡圖來說明得到B型肝炎病毒感染的複雜性，也說明疾病的預防對策的多元化。

Mausner在1974年提出「輪狀致病模式」來強調

宿主與環境互動對疾病發生的重要性，它把三角模式中的病原與環境因素，整合成物理化學環境、生物環境和社會環境，也特別強調宿主遺傳基因的重要。以嚴重急性呼吸道徵候群（SARS）為例，生物環境就是冠狀病毒，社會環境就是醫院診所，SARS病毒透過醫院感染導致流行的發生，物理化學環境的重要性低於前兩者。對於憂鬱症而言，宿主特質和社會環境就遠比生物環境、物理化學環境重要。

Rothman在1976年提出「餅狀致病模式」來說明特定疾病的發生，往往是由很多組成病因共同造成。相同疾病在不同族群或地區，導致疾病發生的組成病因可能不完全一致。舉例來說，在甲族群要有A、B、C、D、E五個組成因子存在才會發病，乙族群要有A、B、F、G、H五個組成因子存在才會發病，丙族群要有A、C、G、H、I、J六個組成因子存在才會發病。在三個族群都必需存在的A組成因子，即為必要因子，人類乳突狀病毒對於子宮頸癌的發生就是很好的例子。女性會得到子宮頸癌，一定是受到乳突病毒感染，但除了乳突病毒以外，還要有其他輔助病因才會導致疾病發生。在臺灣，感染乳突狀病毒的高危險群婦女約有10%，而罹患子宮頸癌的婦女不到1%，關鍵在於有無做子宮頸抹片以早期發現癌前病變，若能早期發現並適切治療，就不會發生子宮頸癌。

傳統的流行病學研究設計，在於探討病因暴露和疾病發生的關聯性。先蒐集有無暴露於危險因子的資料，再追蹤比較暴露組與未暴露組未來發病率的差異，就是世代追蹤研究。先蒐集有無發生疾病的資料，再回溯比較病例組與健康對照組以往危險因子暴露率的差異，就是病例對照研究。我們往往會發現危險因子暴露與疾病發生的相關性，包括相關強度、劑量效應關係等，在很多研究中並不一致。其中最主要的原因之一，就是在因果關係的探

討中忽略了時間因素，特別是未能分辨早期生物效應以及臨床前病變。將時間因素引進到致病模式相當重要，舉例來說，SARS病毒被一名健康人吸到肺部後，進入肺泡細胞繁殖再散播給其他肺泡細胞，引發肺臟及全身免疫風暴，導致呼吸道徵候的發生。發病後，病毒可能會在透過密切接觸傳染給家人或醫護人員，甚至於共同搭乘電梯的陌生人，引發全球大流行。就疾病的致病模式來看，這疾病的侵襲目標是從分子、細胞、組織、器官系統、個人、家庭、社會、國家和全世界，它的影響對象由小到大、越演越烈，像螺旋一樣地擴展。在這疫病演進的過程當中，個人的基因、行為、物理化學環境、生物環境、社會環境，都會導致SARS不斷蔓延。在不同的擴散階段，宿主因素、物理化學環境、生物環境、社會環境的相對重要性並不相同。在個人和家庭層次，免疫力和健康行為相當重要；在社會層次，院內感染管控和密切接觸者自我健康管理最為重要；在國家層次，阻絕境外和邊境檢疫最為重要。我在1992年將時間因素納入疾病的致病模式，建立「螺旋致病模式」，由於它可以描述各種疾病隨時間演進的多階段多因子致病機轉，因此也稱之為「演化螺旋致病模式」，以下分別以烏腳病、鼻咽癌和肝細胞癌來作說明。

烏腳病

烏腳病是臺灣西南沿海特有的地方性疾病，罹病者的腳部因乾性壞疽變黑，進一步會自然脫落，少數病患連手指也會發生壞疽，由於發生在腳部的病變較多而稱之為「烏腳病」。談到烏腳病一定要談到臺大公衛所的陳拱北教授，他在1911年出生，1977年過世，1970年應哈佛大學邀請擔任Cutter預防醫學講座，這是哈佛大學歷史最悠久也最著名的公共衛生與預防醫學講座。陳教授與臺大研究團



烏腳病是早期臺灣西南沿海特有的地方性疾病，罹病者的腳部因乾性壞疽變黑，進一步會自然脫落，而得名。

隊發現，飲用含砷深井水是烏腳病的主因。烏腳病患者在發病初期，先有手腳冰冷或麻木的感覺，然後慢慢皮膚呈現紫色。陳教授認為在這個階段最重要的因子就是飲水砷暴露；它就是烏腳病的宿因（predisposing factor）。但是，並非所有飲水砷暴露的人都會產生烏腳病，顯然宿主的易感受特質也很重要。烏腳病演進到四肢末梢壞死的中期，除了患部變黑外，還有伴隨劇烈疼痛，像狗咬、火燒或針刺一般。陳拱北教授指出，這可能是因天氣寒冷而四肢缺血，或是患部因外傷傷口潰瘍所誘發；寒冷或受傷可稱為促進因子（promoting factor）。如果四肢照護良好，未受凍或外傷，就可避免病灶惡化成壞疽。在烏腳病末期，四肢壞疽會自然脫落，有時需要手術切除。在進展到患肢壞疽之前，如果病人可以得到完善的醫療照護，像是血管手術或藥物治療就不致於惡化到此一階段；不足的醫療照顧可稱為沉澱因素（precipitating factor）。烏腳病盛行地區會有這樣慘痛的狀況發生，就是因為當地使用深井水，以及貧窮、醫療照護不佳所導致。烏腳病的發生，是屬於多階段多因子的致病機制，不同的演變過程由不同的危險因子所推進。

什麼是烏腳病的主因？如何透過管制它來避

免烏腳病的發生呢？曾文賓教授在烏腳病地區進行4萬人的研究訪查，詳細檢查四肢的罹病狀況，結果發現飲水砷含量和烏腳病盛行率呈現劑量效應關係。也就是飲水砷含量越高，得到烏腳病的風險就越高，而且在各年齡層都有這種現象。他也觀察研究對象的皮膚病變，是否有皮膚色素沉著症、掌蹠角化症、波文氏症（Bowen's disease，一種上皮內癌）和皮膚癌。他發現隨著飲水砷含量的增加，罹患皮膚病變的風險也隨之增加，而且在各年齡層都有這種現象。曾文賓教授的研究受到美國環保署的重視，這是臺灣的流行病學研究對全球公共衛生的貢獻。

1982年我從美國Johns Hopkins大學得到博士學位返回臺大任教，當時的公共衛生研究所所長吳新英教授撥給我5萬元，讓我做與烏腳病有關的任何研究。我就帶領一批公衛系學生到烏腳病地區做調查，結果發現飲水砷含量偏高，除了增加罹患皮膚癌的風險外，也會增加罹患肝癌、肺癌、膀胱癌、腎盂癌、前列腺癌的風險，且都呈現劑量效應的關係。後來與哈佛大學合作進行飲水砷含量的罹癌風險評估，美國環保署和世界衛生組織引用評估結



陳拱北教授發現飲用水含砷是烏腳病的主因。圖為陳拱北教授（右2）視察烏腳病地區飲用水問題。（翻攝自《臺灣地區公共衛生發展史照片選集》，衛生署1995年出版。）



陳建仁教授研究發現飲水砷含量偏高，除了增加罹患皮膚癌的風險外，也會增加罹患肝癌、肺癌、膀胱癌、腎盂癌、前列腺癌等癌症風險。少數病患連手指也會壞死。

果，決定飲用水的最高污染量應降到10 ppb。這個例子說明，好的流行病學研究成果，可以轉化成預防醫學的應用指標。我們的研究能對全人類的健康有更好的保障，實在讓我們感到無比的喜樂！我們研究團隊也進一步發現飲水砷暴露會引起糖尿病、高血壓、缺血性心臟病、腦梗塞、微循環障礙、頸動脈粥狀硬化、周圍神經病變、發展遲滯、白內障、眼翳、陽痿等，而且都呈現劑量效應關係。

砷引起的健康效應呈現明顯的時間依賴性（time-dependence）。在開始暴露於飲用水的砷以後，最早出現皮膚色素沉著症和掌蹠角化症，接著出現波文氏症，然後才出現皮膚的鱗狀細胞癌和基底細胞癌、烏腳病、糖尿病和高血壓，而內臟癌、缺血性心臟病和腦梗塞的發生則需要更長的時間。因此在探討砷的健康危害時，時間因素相當重要，在剛剛開始砷暴露的族群，是不會觀察到烏腳病、內臟癌、缺血性心臟病、腦梗塞等晚期病變。但是宿主因素，包括無機砷代謝能力、微量營養素攝取、個人健康行為等，都會影響砷中毒引發健康危害的劑量效應關係與疾病發展速率。因此少數人在低劑量暴露下就會發病，也有些人發病的進程早而

迅速。

鼻咽癌

鼻咽癌是華人好發的癌症，在新加坡、舊金山、洛杉磯、夏威夷的華人，都比其他族裔有顯著偏高的鼻咽癌發生率。臺大公衛所的林東明教授的研究，發現鼻咽癌病患的Epstein-Barr病毒（EBV）抗體價特別高。EBV是感染很普遍的病毒，將近九成的青少年都得到過感染，但是罹患鼻咽癌的機率卻不到千分之一。EBV病毒會引起非洲人好發的Burkitt氏淋巴瘤，也會引起歐美白人好發的傳染性單核細胞過多症，但只會在華人引起鼻咽癌，為什麼會有如此明顯的種族差異？當年林教授指導我進行橫斷病例對照研究，比較鼻咽癌病人和健康對照組的EBV病毒抗體標記，結果發現呈抗EBV VCA IgA抗體陽性者，罹患鼻咽癌的風險是陰性者的58倍。但是該研究無法回答抗EBV VCA IgA抗體是在得鼻咽癌之前就增高，還是得到鼻咽癌之後才增高。

唯有長期追蹤研究才能夠回答這種因果時序

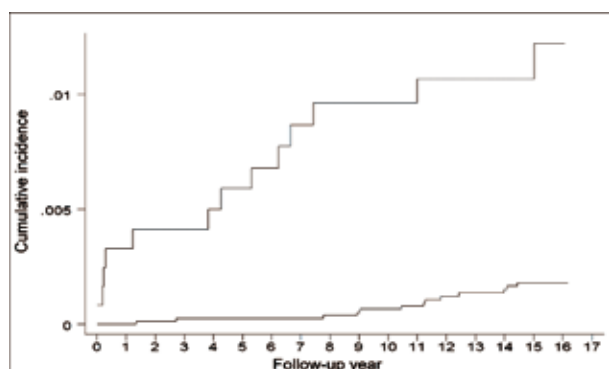


華人好發鼻咽癌。圖為鼻咽所在相關位置。

性的問題，臺大流行病學研究所博士班的簡吟曲同學，以第一作者身分在《新英格蘭醫學雜誌》發表臺灣六鄉鎮一萬名研究對象的16年追蹤研究。結果

發現抗EBV VCA IgA抗體陽性者，發生鼻咽癌的風險是陰性者的22倍。此結果證實抗EBV VCA IgA抗體是在鼻咽癌發生之前就已經增高，因此EBV VCA IgA抗體價升高是因，鼻咽癌是果！更有趣的是，如果鼻咽癌是在收案後的5年內發生，其相對危險性高達56倍；如果鼻咽癌是在收案後的5年之後才發生，危險性就降為14倍。臺大流行病學研究所博士班的徐婉倫同學最近發表的相同世代後續追蹤論文指出，在收案後的一年內發病的鼻咽癌病人，百分之百的收案時檢體呈現EBV VCA IgA抗體陽性；1-5年後發病者的抗體陽性率降為40%，6-10年為14%，11-15年為10%，>15年為0%。由此可見，EBV VCA IgA抗體陽性是導致鼻咽癌發生的晚期危險因子。

我們的研究發現，飲食中的硝酸鹽與亞硝氨的



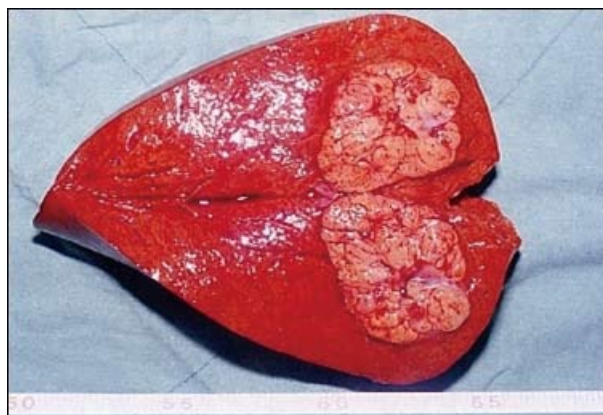
鼻咽癌累積發生率與抗EBV抗體關係。研究發現抗EBV VCA IgA抗體陽性者，發生鼻咽癌的風險高於陰性者甚多，證實抗EBV VCA IgA抗體升高是因。

暴露與鼻咽癌的發生有關，斷奶期的暴露有3倍的罹癌風險，3-10歲的暴露有2倍的風險，但是青春期以後的暴露就無風險。越早的硝酸鹽與亞硝氨的暴露，有越高的罹患鼻咽癌的風險，顯示硝酸鹽與亞硝氨是導致鼻咽癌發生的早期危險因子。

肝細胞癌

就全球的肝癌發生率而言，在東南亞和撒哈拉沙漠以南的非洲有偏高的發生率，這和B型肝炎病毒慢性感染（B型肝炎病毒表面抗原HBsAg）陽性率的全球地理分布十分相近。早在1971年的橫斷病例對照研究就已經發現，HBsAg帶原者罹患肝細胞癌的風險，是非帶原者的23倍。但是B型肝炎病毒會引起肝細胞癌的最強有力的證據，來自曾在美國西雅圖Washington大學服務，爾後在臺北美國海軍第二醫學研究所進行研究的Palmer R. Beasley教授所作的長期追蹤研究。當時他追蹤2萬多名在公保門診接受健檢者，發現在追蹤滿5年時，HBsAg帶原者罹患肝細胞癌的風險，是非帶原者的232倍；但追蹤到第15年時，相對危險性降為103倍。HBsAg帶原者罹患肝細胞癌相對危險性，會因檢測HBsAg與發生肝細胞癌的時間差距而異，顯示有time-dependence的現象存在。由於Beasley 教授的傑出研究貢獻，他在2004年應哈佛大學邀請擔任Cutter預防醫學講座。

利用橫斷病例系列研究來估計B型肝炎病毒e



B型肝炎病毒是導致肝細胞癌之元凶。

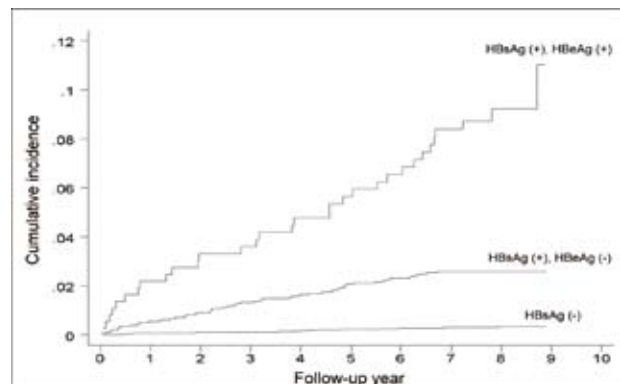
抗原（HBeAg）的盛行率，發現在慢性肝炎患者是57%，肝硬化患者是29%，但肝細胞癌患者只有19%，似乎HBeAg陰性者比較會發生肝細胞癌。由於

肝細胞癌發生率會隨年齡增加而上升，HBsAg盛行率則隨年齡增加而下降，兩者間的負相關可能是年齡的干擾作用所致。我們綜合很多橫斷病例對照研究結果加以分析，發現經過年齡配對之後，HBsAg陽性的HBsAg帶原者罹患肝細胞癌的風險，是HBsAg陰性帶原者的4倍，和病例系列研究結果大不相同。為什麼呢？因為得病例系列研究中，慢性肝炎患者的平均年齡是30多歲，肝硬化患者是40多歲，肝細胞癌患者是50多歲，彼此間的HBsAg盛行率是不宜比較的。但是橫斷病例對照研究，無法判定HBsAg陽性狀態與肝細胞癌的因果時序正確性。臺大流行病學研究所博士班楊懷壹同學，以第一作者身分在《新英格蘭醫學雜誌》發表臺灣七鄉鎮市一萬名研究對象的9年追蹤研究。結果發現「HBsAg陽性而HBsAg陰性者」以及「HBsAg陽性而HBsAg陽性者」罹患肝細胞癌的風險，分別是「HBsAg和HBsAg皆陰性者」的10倍和60倍。由於HBsAg陽性是B型肝炎病毒大量複製的生物標記，所以該研究結果顯示病毒量高的帶原者，罹患肝細胞癌的風險也高。我們進一步針對HBsAg陰性的肝細胞癌病例組，和年齡性別配對的健康對照組，進行血清HBV DNA濃度的檢測，結果發現血清病毒量越高者，罹患肝細胞癌的風險也越高。

我們對七鄉鎮市的3,653名HBsAg帶原者，進行血清病毒量與罹患肝細胞癌風險的分析。經13年的追蹤發現，收案時的血清病毒量與罹患肝細胞癌的風險，呈現明顯的劑量效應關係。這樣的劑量效應關係在「收案時HBsAg陰性、肝功能正常而未罹患肝硬化」的研究對象更加明顯。進一步檢測收案時病毒量在10,000 copies/mL以上的研究對象，在最後一次追蹤時的血清病毒量。結果發現最後一次追蹤的血清病毒量下降者，罹患肝細胞癌的風險降低；最後一次追蹤的血清病毒量上升者，罹患肝細

胞癌的風險也增加。我們在分析血清病毒量與罹患肝硬化風險的研究，也得到類似的劑量效應關係。*Gastroenterology*期刊的社論，除了肯定我們研究的重要性，也以「病毒複製乘上時間等於麻煩」作為標題，強調長期追蹤的重要。

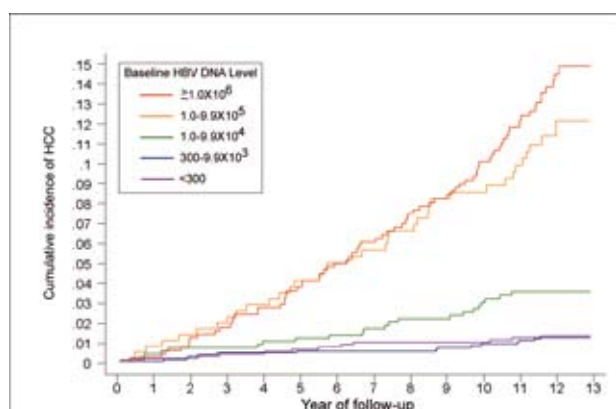
長期追蹤研究可以辨明各危險因子，在不同致病時段的重要性。不同肝細胞癌的風險預測因子，會因距離發病時間的遠近，而相對危險性會有高低不同。肝功能異常（ALT增高）在HBsAg帶原者罹患肝細胞癌的各階段都有作用。 α 胎兒蛋白只有在很接近肝細胞癌發生時才會升高，屬於晚期風險預測因子。HBsAg在接近肝細胞癌發生時會陰轉，屬於早期風險預測因子。HBV DNA濃度預測肝細胞癌的相對危險性，越接近發病時間越低，換言之，HBV DNA濃度對肝細胞癌的早期風險預測比晚期風險預測重要。就B型肝炎病毒的pre-S突變而言，越接近肝癌發生時間，突變率越高，相對危險性也越高，剛好與HBV DNA濃度相反。也就是說，越接近肝細胞癌發生時間，pre-S的風險預測重要性才會出現。至於黃麴毒素對於肝細胞癌的作用，也是越接近肝細胞癌發生的時間，相對危險性也越高。似乎黃麴毒素在肝臟因肝硬化而進行



血清病毒量與罹患肝細胞癌的風險，呈現明顯的劑量效應關係。血清病毒量下降者，罹患肝細胞癌的風險降低；反之升高者，罹癌風險也增加。圖為肝細胞癌累積發生率與B肝病毒表面抗原（HBsAg）及B肝病毒e抗原（HBeAg）血清標誌。

作代償性增生時，才會大量與肝細胞的DNA形成鍵結物，造成P53抑癌基因的突變而致癌。基因甲基化（DNA methylation為甲基移轉酶媒介的化學修飾作用，能在不改變DNA序列的前提下，改變遺傳表現。）和肝細胞癌的關係也有類似的現象，越接近肝細胞癌發生時間，P15和P16基因的甲基化比率越高；但是抑癌基因RASSF1A的甲基化比率，卻不會因距離肝細胞癌發生時間的遠近而異。RASSF1A甲基化是很早期就發生時，P15與P16甲基化則要等到接近肝癌發生時才會出現。

以「演化螺旋模式」從分子、細胞、組織、器



HBV DNA濃度對肝細胞癌的早期風險預測比晚期風險預測重要。圖為肝細胞癌累積發生率與HBV DNA血清濃度關係圖。

官、系統到個體的每個致病階段而論，在慢性B型肝炎發生肝細胞癌的演進過程，從B型肝炎病毒的DNA、受感染的肝細胞內的病毒複製、肝組織的發炎反應與纖維化、肝硬化、肝細胞癌到肝衰竭的各個階段，都有不同的危險因子。如果我們能瞭解不同階段的危險因子，就可以採取預防或控制。如B型肝炎疫苗可以預防B型肝炎病毒的DNA進入宿主肝細胞， α 干擾素可以抑制B型肝炎病毒的複製，使用

抗病毒藥物可以控制慢性肝炎，腹部超音波掃描可以早期發現肝硬化與肝癌，手術與栓塞可以治療早期肝癌，肝臟移植可以避免肝衰竭導致的死亡等。演化螺旋模式的每一階段，都有宿主與環境致病因子交互作用於其中，各階段的危險因子可能不同，相同的危險因子的相對危險性也可能不同。舉例來說，從感染B型肝炎病毒進入慢性肝炎、肝硬化、肝細胞癌到肝衰竭的每一階段，HBV DNA濃度都扮演重要角色，但是越到後期相對危險性越低。HBsAg陽性狀態在早期比較重要，酗酒在中期比較重要，而黃麴毒素則在晚期比較重要。合併「輪狀致病模式」和「螺旋致病模式」可以闡明在不同疾病演進階段，各類宿主與環境致病因子的相對重要性。在感染B型肝炎病毒之初，宿主基因可能遠比宿主行為、物理化學環境、生物環境和社會環境重要；在肝病發展階段，可能宿主基因、宿主行為、物理化學環境、生物環境和社會環境都很重要；在末期肝病階段，可能經濟能力、醫療照護、全民健保等社會環境最為重要。

「演化螺旋模式」也可以用來描述像SARS這種急性傳染病，從分子、個體、社會到全球的大流行，只是它的時間軸是以日作單位，而B型肝炎的時間軸是以年作單位。當SARS由個人擴展到社會層面時，院內感染管控和社區散播圍堵最重要，再擴展到國際層面時，機場檢疫管控和國際疫情透明最重要。從「演化螺旋模式」來看，我們要很謙虛地尊重不同領域的研究，我是一個分子流行病學家，我很尊重社會流行病學家，因為他們觀察的對象是一個家庭、一個醫院、一個社區或一個國家；而我的觀察的對象是一個分子、一個細胞、一個器官或一個個體。流行病學的學生在理論學習和實務操作

時，應該要養成這種宏觀的思維。

「演化螺旋模式」的概念讓我們從微觀到巨觀，發現不同階段可以採取有效的預防措施，避免個人和全世界受到疾病的危害，增進人類的健康福祉。

結語

我在2008年也應哈佛大學邀請擔任Cutter預防醫學講座，這項榮譽應該歸於天主賜給我的研究團隊和合作伙伴！（整理自2009.3.12「公共衛生論壇」／臺大公共衛生學系主辦；本專題策畫／流行病學研究所蕭朱杏教授）

Q&A：臺灣與非洲的肝癌是否不同？

臺灣的B型肝炎病毒大多屬於垂直感染，也就是在周產期由母親傳染給小孩。非洲的B型肝炎病毒大都屬於水平感染。這可能是B型肝炎病毒的基因型不同，導致傳染途徑也不一樣。不同基因型的B型肝炎病毒，導致肝細胞癌的風險可能不同。宿主特性也可能有影響，于明暉教授的研究發現肝細胞癌有明顯的家族聚集現象，這可能和宿主與B型肝炎病毒的基因體特性都有關。B型肝炎病毒在宿主體內不斷演化而成的不同突變種，引發肝細胞癌的風險可能也不相同。更有趣的問題是，突變種怎麼演化而來？在宿主的什麼情況下會出現？會不會與免疫基因有關？我們的猜測是，在B型肝炎演進的不同階段，有不同的宿主基因在作用，也導致病毒基因的變異，兩者的互動導致罹患肝細胞癌風險的差異。如果應用螺旋模式來分段探索，也許可以找出答案。



陳建仁小檔案

1973臺大動物系畢，1977公衛所畢，1983年獲美國Johns Hopkins大學博士學位。返母校任教，積極從事流行病學研究，建立長期追蹤研究世代，設置分子及基因體流行病學實驗室。26年來，其研究團隊在臺灣24個鄉鎮市，針對慢性砷中毒健康危害與人類常見癌症，進行4萬餘名居民的長期世代追蹤研究，迄今已發表495篇學術期刊論文、35篇學術研討會專書論文、4本專業書籍、17篇專書專章。

陳教授對慢性砷中毒的研究成就斐然，已被公認為環境流行病學的經典著作，被SCI期刊引用超過五千次。陳教授與其研究團隊不僅發現慢性砷中毒會導致許多癌症及慢性病，更建立飲水含砷濃度與疾病劑量效應關係，並據此訂定最新的飲水含砷最高容許量，為北美、歐盟及許多亞洲國家採用。其研究確保飲用水安全並維護人類的健康，嘉惠開發中國家上億貧苦民眾，對於保障全球的公共衛生貢獻卓著。

此外，陳教授對人類常見癌症，包括肝細胞癌、鼻咽癌、子宮頸癌、肺癌、胃癌及口腔癌的重要危險因子的探索，家族聚集傾向的分析，基因及環境因子之交互作用的評估，都利用長期世代追蹤研究獲得原創性發現，被SCI期刊引用超過六千次。其中最著名者包括闡明B型肝炎病毒複製量與罹患肝細胞癌風險的劑量效應關係、確證B型肝炎預防接種降低兒童肝細胞癌的功効、確定Epstein-Barr病毒抗體陽性與鼻咽癌的因果時序性、釐清誘發子宮頸癌的人類乳突病毒型別、辨明人類常見癌症的易罹癌基因多形性、建立化學致癌物及其鍵結物的分子定量等，對於人類常見癌症的預防及早期發現貢獻至鉅。