

負責事項	宋侑橋	梁嫻芳	廖家緯	陳亞善	章佳佳	陳思帆
Concept development & Literature Review	5	5	5	5	4	5
電腦程式撰寫及分析 Computer program and analysis	3	4	4	3	3	4
解釋結果 Interpretation of results	3	4	4	5	3	4
製作圖表 Prepare tables and figures	3	5	4	4	3	4
文字撰寫 Text writing	4	4	4	4	4	4
Powerpoint file	4	5	4	4	5	4
Critical comments & revisions	5	5	5	5	3	5

## CASE3

### 一、資料處理

#### 1. Kappa table

- 利用Kappa分析，檢視兩次測量值間的落差。若兩者間的差異只是因為信校度的問題，則以只要有一次測量結果為突變即為突變，若著實為突變歷程發生變化，則分成四組去深入探討。
- 結果：一致性中偏低，若非測驗工具信效度極低，則為病毒之變異性極高。

Kappa值=0.4456		第二次檢測 MUT 2		
		沒變異	變異	total
第一次檢測 MUT 1	沒變異	424	79	503
	變異	85	127	212
	total	509	206	715

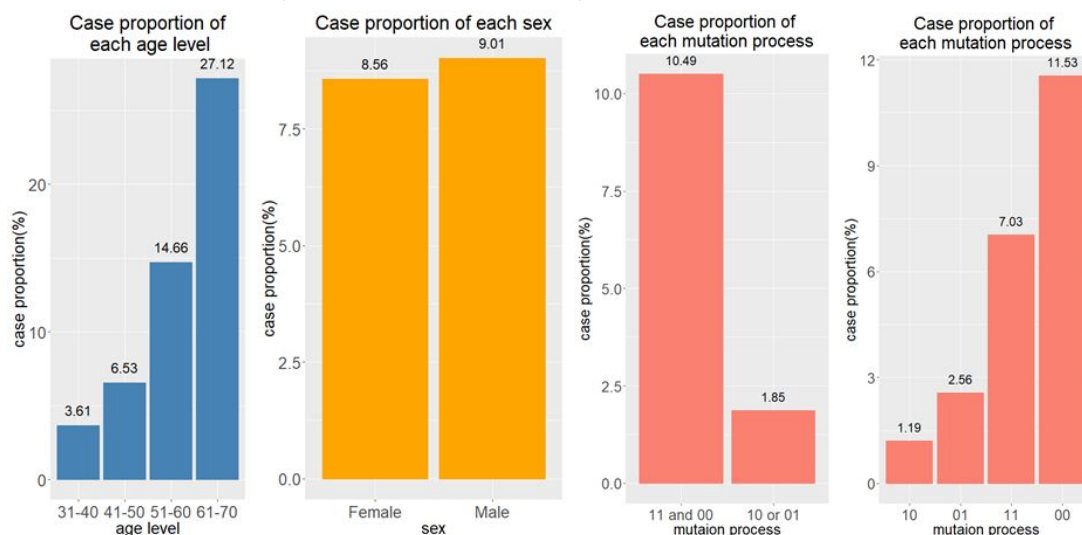
#### 2. 處理

- 刪除研究開始前(INTERVIEW1)就發病的個案
- 若發病時間位於兩次病毒測量之間，則以第一次測量(INTERVIEW1)決定為00或11
- Mutation process (INTERVIEW1 & INTERVIEW2)
  - 11: mutation to mutation
  - 00: wildtype to wildtype
  - 10: mutation to wildtype
  - 01: wildtype to mutation

### 二、相對風險

#### 1. 患病比例(如下圖)

- 年齡：換病比例隨年齡增加而顯著增加
- 性別：不同性別間患病比例無顯著差異
- 病毒突變歷程(11或00、10或01)：不同病毒突變歷程間患病比例有顯著差異
- 病毒突變歷程(四組：11、01、11、00)：10患病比例最低，00最高



卡方檢定

$p < .0001$

$p = 0.8938$

$p = 0.0010$

$p = 0.0002$

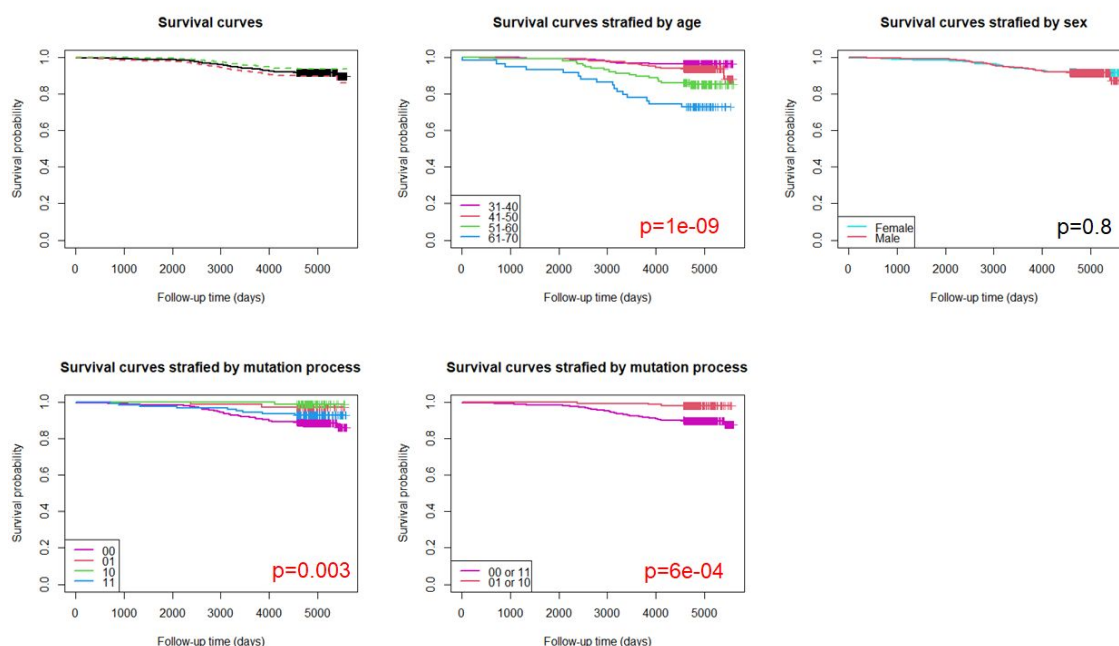
## 2. 病毒突變歷程之相對風險探討

- 以各組間的相對風險而言，若測量到一次突變就當作有突變而分為同一組的話(兩組：00；10與11與01)，會混淆掉其中01、10與11的相對風險差異。(黃框)
- 若直接以第二次測量結果分組(兩組：00與10；01與11)也不恰當，因第一次測有突變而第二次測沒突變的相對風險很低(10：相對風險0.103)，與一直都無突變的相對風險差異很大。(紅框)

狀態變化	發生率(千人年)	相對風險(以0-0為基礎)
00	8.6	1
01	2	0.2207
10	0.84	0.103
11	5.3	0.616

## 三、存活曲線(下圖)：分別以不同變項分層

- 年齡：隨著時間增加每條線分得越開(曲線下面積差異大)，年齡愈高存活率愈低
- 病毒突變歷程：依序為10、01、11相較於00風險較小
- 性別無顯著影響
- 疾病盛行率約為8%



## 四、Cox PH model

而在Cox PH model中，先分別做有含考慮年齡分組與突變歷程和突變狀態的model，發現都沒有顯著，因此又各自做了不考慮的模型，結果如下：

	Mut=1	Mut=2	Mut=3	Mut=1	Mut=2	Mut=3	Mut=1	Mut=2	Mut=3
	Agegp=2	Agegp=2	Agegp=2	Agegp=3	Agegp=3	Agegp=3	Agegp=4	Agegp=4	Agegp=4
p-value	0.9945	0.9997	0.9915	0.9941	0.993	0.5733	0.9997	0.9997	0.1679

年齡分組與突變歷程有無之交互作用無顯著

年齡分組與突變有無之交互作用無顯著

參數	參數估計	HR	p-value	95%CI
Muttype	-0.98936	0.37	0.0021	0.198 - 0.699
Agegp=2	0.68686	1.987	0.0908	0.897 - 4.406
Agegp=3	1.23211	3.428	0.0028	1.526 - 7.702
Agegp=4	1.96597	7.142	<0.0001	3.146 - 16.211

上圖年齡組別除了第二組不顯著外，其他都呈顯著，且HR也隨之升高；有突變相對於沒突變其HR<1顯示突變為保護因子

參數	參數估計	HR	p-value	95%CI	
Mut=1	-1.46933	0.230	0.0420	0.156	0.948
Mut=2	-2.10651	0.122	0.0372	0.017	0.882
Mut=3	-0.53528	0.586	0.1404	0.287	1.193
Agegp=2	1.67121	1.957	0.0986	0.882	4.339
Agegp=3	1.21212	3.361	0.0033	1.496	7.552
Agegp=4	1.3742	6.941	<0.0001	3.056	15.764

在左表mut變項中，00組為基準，mut1為01，mut2為10，mut3為11，而顯著只有mut1、mut2，顯示有無突變歷程有顯著差異，且有突變為保護因子

	Muttype=1 Agegp=2	Muttype=1 Agegp=3	Muttype=1 Agegp=4
p-value	0.5747	0.6859	0.1213

但由於從存活曲線之圖上似乎可看出突變歷程與年齡具交互作用，因此決定兩者可能有交互作用之關聯，隨著年齡上升，突變狀態始終保持wildtype或mutation的疾病風險增加，突變歷程為wildtype轉換為mutation或反之者，也隨年齡增加而減少相對保護。

## 五、總結

根據分析結果，研究中每人體內皆有此種病毒，但此疾病盛行率約8%左右，顯示出MaMa virus致病性不高，而年齡、病毒變異的有無、突變歷程對疾病的發生有統計顯著差異，但性別則無。

關於影響疾病的因子，年齡對疾病為危險因子，疾病發生率會隨年齡增長而增加；而病毒的變異有無和突變歷程有無則為保護因子，其關係為有突變(11, 10, 01)就保護，但是有突變歷程(10, 01)就更保護，並且依照存活曲線來看，年齡與突變歷程、有無突變有正向的加乘效果。

## 六、討論

### 討論病毒變異與疾病的相關

#### 1. 變異有無造成之致病性差異—例：禽流感、流感

- 病毒突變一直存在，但在適者生存的自然法則下，有些突變也會在競爭中被淘汰。比如有的病毒變異後反而傳染性和致病性降低，或更難逃避人體免疫力的抵抗。不過變異後的病毒究竟是降低還是增強了傳染性，需要經過科學、嚴謹的實驗驗證和流行病學調查才能確定。
- 禽流感原為在鳥禽中傳染之疾病，但經變異後又機率傳播於其他物種，致病性提高。
- 在流感的一些研究中指出，病毒之致病能力、受體專一性抗原性可能因糖基的變異而有不同的結果。

#### 2. 突變變化有無造成之致病性差異—病毒間的競爭或類似疫苗的概念

- 推測一：其作用為當體內曾存在一種類型之病毒，會讓另一種病毒之致病能力降低，一些現有的例子如普通感冒和流感不會同時發作的研究，與HGV、HIV病毒間的關係
- 推測二：得過致病例較輕微的病毒，在得到另一個病毒的時候會有類似免疫的效果，像是牛痘與天花的關係

#### 3. 其他原因—測量工具信效度問題

除了以上兩個猜測，也有可能如一開始推測過的測驗方法信效度的問題，也就是測量病毒種類之工具不是非常好而導致兩次測量結果相異程度大，kappa分析結果為0.4多，

處於0.4-0.7的中庸程度，但又偏低(離0.4的邊界值很近)，不過我們經過分析後還是認為這個結果是由於病毒變異度大的可能性較高，因而在一開始先排除了信效度這個可能。

## CASE 2

### 1. 研究背景與目的

- **背景**：在先前的研究已有發現，PHC在亞洲的盛行率較歐美多，且已有病例對照研究指出PHC和HBC有弱相關性，此研究即是在為了進一步探討以上兩個問題的背景之下的產物，加上HBsAG檢測工具的敏感度提高，科技的進步使得此研究有被執行的可行性。
- **目的**：透過前瞻性的世代追蹤研究，估計HBsAG帶原者中，PHC的發生率與相對危險性，探討HBsAG是否為PHC的重要致病因子。

### 2. (a) 研究設計 - 個案來源

個案之來源有兩個，分別是從政府職員的診療中心（GECC）及心血管疾病研究（CVDS）中選樣，表1呈顯了兩者之異同。

選樣時間	1975/11/3~1978/1/30	
樣本性別年齡	男性、所有年齡	
樣本來源	CECC	CVDS
樣本數	21227	1480
選樣方法	在例行性的健康檢查或其他診間中招募人員	十年前為了一個心血管疾病研究而招募的人員，這十年皆有持續在追蹤

表1：不同個案來源之選樣時間、樣本性別年齡、樣本數及選樣方法

### (b) 研究結果 - 診斷手法

- **PHC診斷**：透過健保系統對於健康狀況的監測得到相關數據，針對退出健保的人會額外進行追蹤。
- **死因診斷**：以醫院開立的死因為依據，診斷方法包括組織學診斷、血清學診斷、肝臟掃描、血管攝影等。
- **實驗室診斷**：全部的人都有測HBsAG、alanine aminotransferase、AFP。部分人測anti-HBs、anti-HBc。

### 3. 研究結果

- 文章中表一是以HBsAg狀態分層看各死因的死亡數。在HBsAg陽性者中，死於PHC比例極高，RR為223，95%CI=(28, 1479)；死於肝硬化比例也高，RR為47.4。105例HBsAg陽性死亡案例中，死於PHC與肝硬化有57例；202例HBsAg陰性死亡案例中，死於PHC與肝硬化共3例，RR為36.55。
- 表二將各死因之死亡數以肝硬化史及HBsAg狀態分層，有肝硬化病史並為HBsAg陽性的男性共40名，其中5名死於PHC、7名死於肝硬化（共30%）；但有肝硬化病史而HBsAg為陰性男性，則沒有一例死亡。因此可得出有肝硬化史的病患會增加罹患PHC的風險。

- 表三是將 PHC發生率以年齡分層，不論是全體，或僅HBsAg陽性者的PHC發生率均隨年齡上升而增加，故年齡的上升增加罹患PHC風險。
- 表四是分析PHC發生率與追蹤時間，可以看到隨時間變化，HBsAg陽性者的PHC發病率幾乎是相近的。推論出HBsAg陽性者會有一定的PHC發病率，並且B肝感染與PHC具有相關性。

#### 4. 偏差的來源及影響

##### (1) 選樣偏差

- 研究對象只取公務員，公務員通常具有較高的學歷、較好的經濟能力足以負擔醫療保健，也可能有較好的生活條件和健康狀況，因此有可能低估危險因素對疾病的影響。
- 本研究的受試者皆為台灣男性，缺乏不同性別和地區的比較性。
- 一些樣本來自另一個心血管疾病前瞻性研究，這些人可能為心血管疾病危險因子之持有者，造成這些人可能死於心血管疾病病程為本實驗之 censor

##### (2) 測量偏差

- 不同的暴露資料測量與蒐集方式 -> 低估風險
- 因疾病偵測技術的誤差造成錯誤分組，而高估或低估HBV與PHC的關係。
- 研究觀察時間長，易產生Loss to follow-up。失去和未失去追蹤者若有差異，則研究的結果可能會是此差異所造成的，而非暴露因子與疾病之間真正相關性。

關於黃麴毒素是否PHC的干擾因子，由於台灣HBV發生的主要因為先天性的母子垂直感染，後天攝取黃麴毒素不會影響到HBV的發生，在此推論下，黃麴毒素不會是PHC的干擾因子。

#### 5. 對於公衛的意義

- 此研究發現了HBsAg對於肝疾病的重要性，我們可以透過檢測病人是否帶有HBsAg，來提早因應，針對肝病進行早期的介入及治療，降低其致死率。
- 根據研究結果來看，HBsAg攜帶者的PHC風險遠高於非攜帶者，支持HBV在PHC中為主要病因的假設。
- 這項研究利用前瞻性研究來確定HBsAg攜帶者狀態是否為PHC發展的先決條件，還有分析HBsAg攜帶者中PHC的發生率和相對風險，且得出PHC與年齡成正比之關係。
- 疾病可能具有多種病因，因此在這種情況下，我們不能僅僅假設HBV是PHC的主要原因。

#### 6. 未來調查的建議

- 釐清HBV和PHC之間的關聯性後，就能經過檢驗找到罹患PHC的高危險群，或許可以對他們進行監測以研究PHC發展的自然史、進行更深入的調查蒐集相關的致病原因，也可以提早進行預防工作。
- 進行前瞻性世代研究時取樣外推至其他族群，例如不同地域、種族、性別，以了解其他族群HBV帶原者與台灣華裔男性罹患PHC的風險是否相同
- 進行HBV發展為PHC的世代研究，以進一步確認哪些因素決定哪些HBV感染者會發展為PHC
- 以衛教加強民眾對肝炎及肝癌防治認知，使其能配合定期追蹤或接受治療。