

# H5N1定義和診斷

皆為臨床症狀 + 實驗室檢驗證明

## 1997 (Hong Kong)

發燒 & [咳嗽 or 喉嚨痛]

&

病毒培養呈現陽性 or 血清抗體檢測上升四倍

## 2008 (China)

疑似肺炎或流感症狀 (發燒38°C & [咳嗽 or 喉嚨痛])

&

病毒分離 or RT-PCR or 血清抗體檢測上升四倍

## 研究動機與目的

香港的爆發引起人們對大流行可能性的關注  
→ 找出H5N1的危險因子

為了指導預防工作  
→ 確認H5N1的危險因子是什麼

第二篇是以第一篇為基礎做進一步研究

# 研究設計 - 病例對照研究

## 1997 (Hong Kong)

- 15名病例個案 (來自住院病患)
- 各 $\geq 2$ 名對照組，共41名 (來自附近公寓)
- \* 配對：性別、年齡( $<18$ 歲 $\pm 1$ 歲;  $\geq 18$ 歲 $\pm 5$ 歲)
- \* 家庭主婦配4名對照組

人口學特徵

日常活動

旅遊經歷

購物習慣

罹病前一週造訪  
活體家禽場所

飲食習慣

準備家禽相關食物

暴露其他動物

接觸其他呼吸道患者

樣  
本  
數  
與  
來  
源

暴  
露  
測  
量

## 2008 (China)

- 28名病例個案 (來自2005/10-2008/7監測)
- 各5名對照組，共134名 (農村: 來自同村；城市: 來自附近公寓)
- \* 配對：性別、年齡(同左)、地點(城市、農村)

人口學特徵

用藥情形

畜養家禽

家禽疫苗施打率

接觸禽鳥類型及方式

飲食型態

接觸其他呼吸道  
患者或H5N1確  
診病例

## 研究結果 - 1997 (Hong Kong)

危險因子	OR	95%CI	P-value
暴露零售活體禽類市場	4.5	1.2, 21.7	0.045
室內遊樂場	0.0	0.0, 0.5	0.013

- 患者暴露零售活體禽類市場的OR為對照組的4.5倍
- 患者暴露室內遊樂場的OR為對照組的0.0倍

## 研究結果 - 2008 (China)

- 危險因子
- 直/間接接觸病/死禽
  - 造訪濕禽市場
  - 患有基礎疾病

單變項分析危險因子	OR	95%CI	P-value
直接接觸病/死禽	34.7	4.3, 276.9	.001
造訪濕禽市場	3.1	1.2, 7.9	.019
患有基礎疾病	5.2	1.3, 19.9	.018
家禽職業暴露	13.1	1.4, 125.4	.026
後院飼養家禽	4.5	1.1, 17.5	.031
後院室內家禽籠子	9.7	1.8, 53.3	.009
飼養水禽	6.4	1.6, 26.3	.010
後院家禽H5疫苗接種<80%	7.1	1.6, 31.6	.010
家戶水禽H5疫苗接種<80%	8.4	1.6, 45.1	.013

單變項分析危險因子	OR	95%CI	P-value
直接接觸健康家禽	3.3	1.0, 10.4	.043
間接接觸病/死禽	11.3	2.2, 58.5	.004
造訪濕禽市場並目擊宰殺	5.0	1.7, 14.9	.004
病發前兩周造訪濕禽市場6-10次	7.6	1.1, 53.7	.043
病發前兩周造訪濕禽市場>10次	5.8	1.2, 28.6	.031
多變量分析危險因子	OR	95%CI	P-value
直接接觸病/死禽	506.6	15.7, 16319.6	.001
間接接觸病/死禽	56.9	4.3, 745.6	.002
造訪濕禽市場	15.4	3.0, 80.2	.001

# 研究結果 - 2008 (China)

## 農村

不識字 ( $p=.006$ )

家庭年收入 < 2000RMB ( $p < .001$ )

缺乏室內水源 ( $p < .001$ )

後院飼養家禽 ( $p < .001$ )

接觸病/死禽 ( $p=.001$ )

家中飼養動物 ( $p=.001$ )

僅限 農村 的 分析	單變項分析危險因子	OR	95%CI	P-value
	直接接觸病/死禽	29.8	3.7, 241.5	.0001
	間接接觸	11.3	2.2, 58.5	.004
	多變量分析危險因子	OR	95%CI	P-value
	直接接觸病/死禽	67.3	5.8, 783.8	.001
	間接接觸	25.4	2.4, 274.3	.008

## 城市

高教育水準

高家庭年收入

造訪濕禽市場 ( $p=.002$ )

## 結果整理

- 共同危險因子：直/間接接觸病/死禽、造訪濕禽市場、患有基礎疾病
- 人口學特徵與暴露差異
  - 農村：缺乏室內水源；後院飼養家禽、家中飼養動物、接觸病/死禽
  - 城市：高教育水準、高家庭年收入；造訪濕禽市場

→ 疾病的公共教育和介入措施應針對不同環境

# 偏差來源及影響

## 1997 (Hong Kong)

- 樣本數過少  
→ 檢定力不足 → 限制展現顯著的能力
- 病例更多訪談代理人  
→ 不了解病例暴露史，有差異性的錯誤分類 → 低估暴露的風險
- 香港媒體猜測禽類市場是根源  
→ 可能使病例組有回憶偏差 → 高估暴露影響(但其還推測食用新鮮家禽或在餐館食用家禽等是感染源，但這些接觸與疾病無顯著相關)

## 2008 (China)

- 病例組  
→ 回憶偏差 → 高估暴露的風險
- 病例組：更多訪談代理人  
→ 有差異性的錯誤分類 → 低估暴露的風險
- 對照組：病例發生時未收集其暴露  
→ 回憶偏差、無差異性的錯誤分類 → 高估或低估暴露的風險
- 病例數量：鄉村 > 都市  
→ 城市患者檢定力不足 → 無法準確評估其危險因子

都有回憶偏差、選樣偏差與錯誤分類

# 10年前 vs. 10年後

## 1997 (Hong Kong)

- 危險因子：**直接暴露活體家禽**
- 間接證據表明雞與人之間的感染的關聯，但尚無直接將兩者聯繫的流行病學證據。仍不確定感染H5N1病毒的確切傳播途徑

\* **強調監控新興流感病毒的必要性**

## 2008 (China)

- 危險因子：直**間接接觸**病/死禽、造訪濕禽市場、患有基礎疾病等
- **城鄉差距**：疾病的公共教育和介入措施應針對不同環境 (城市：**造訪濕禽市場**，農村：**後院飼養家禽**)

\* **衛教建議(避免接觸病/死禽)與介入方向(H5疫苗)**

## 研究對公衛的意義

研究確認危險因子



推估潛在傳染途徑



提供預防、監控與介入方向



避免大規模感染發生，提升健康福祉

## 調查建議

- 增加研究樣本數(eg.城市)
- 擴大研究地域範圍
- 對更多不同族群進行配對
- 配對病例與對照組由代理人回答之比例
- 研究H5疫苗有效性與接種率
- 針對高危險族群進行 cohort study
- 注意病毒是否突變
- 考量潛伏期影響

# 食道癌-病例对照研究

## Crude odds ratio

level	coding(年)	Age OR	95%C.I.	P-value
1(REF)	25-34	1	-	-
2	35-44	5.564	0.70, 44.50	0.105630
3	45-54	27.600	3.75, 203.34	<b>0.001129</b>
4	55-64	52.650	7.22, 384.04	<b>9.243e-05</b>
5	65-74	59.669	8.11, 438.79	<b>5.903e-05</b>
6	75+	48.225	6.07, 383.04	<b>0.000246</b>

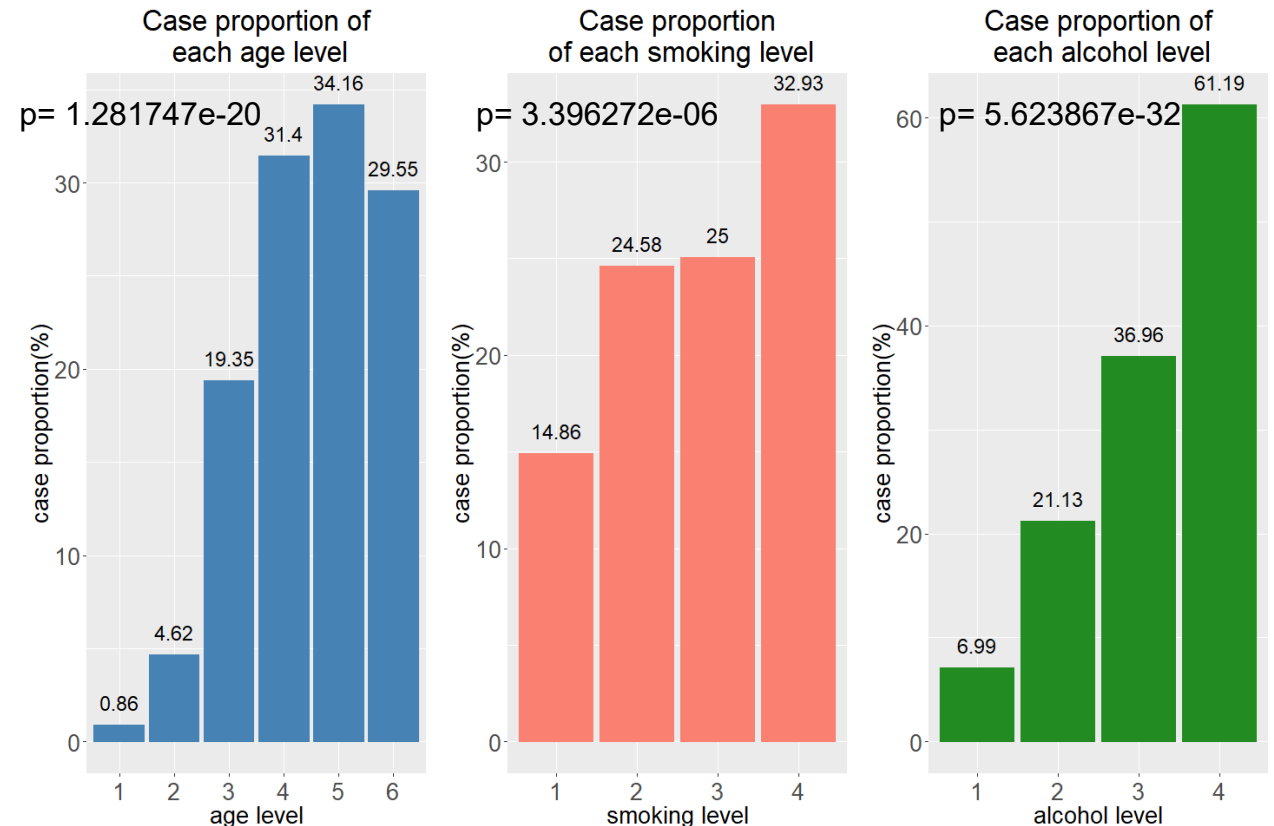
level	coding(克/日)	Smoking OR	95%C.I.	P-value
1(REF)	0-9	1	-	-
2	10-19	1.86733	1.28, 2.74	<b>0.00134</b>
3	20-29	1.91026	1.20, 3.03	<b>0.00599</b>
4	30+	2.81329	1.67, 4.73	<b>9.548e-05</b>

level	coding(克/日)	Alcohol OR	95%C.I.	P-value
1(REF)	0-39	1	-	-
2	40-79	3.565	2.26, 5.62	<b>4.458e-08</b>
3	80-119	7.803	4.68, 13.02	<b>3.593e-15</b>
4	120+	20.989	11.30, 39.00	<b>&lt; 2.2e-16</b>

## Dose-response relationship

- Cochran-Armitage Trend Test

- $H_0$ : No linear trend in binomial proportion of Y(case) across increasing level of X
- For all X(**age**, **smoking**, **alcohol**), p-value<0.0001 under alpha=0.05 reject  $H_0$



# 重新分組

為了進行分層分析並計算Crude-OR，將Age, Smoking, Alcohol變項各分為兩組，選擇OR值最高及p-value較小之分組方式，最終以右表方式分組，OR值均達統計顯著。

變項	New level	描述	Original level	Crude-OR	95% C.I.	P-value
Age (年)	0	25-34	1	1	-	-
	1	35+	2-6	33.772	4.687, 243.363	0.0004775
Smoking (克/日)	0	0-9	1	1	-	-
	1	10+	2-4	2.037	1.480, 2.803	1.263e-05
Alcohol (克/日)	0	0-119	1-3	1	-	-
	1	120+	4	7.661	4.550, 12.897	1.84e-14

## 分層分析 – 確認交互、干擾作用

- 交互作用：**Breslow-Day Test**檢測不同分層間Adj-OR的同質性
  - p-value < 0.05 → 具交互作用。
  - p-value > 0.05 → 無交互作用，以Mantel-Haenszel method估計Adj-OR。
- 干擾作用：比較Crude-OR與Adj-OR(或**Mantel-Haenszel-OR**)
  - 若無交互作用，比較Crude-OR與Mantel-Haenszel-OR若相差>10% → 具干擾作用
  - 若有交互作用：
    - 分層之Adj-OR均大於或小於Crude-OR → 具干擾作用
    - 若Crude-OR介於分層Adj-OR間，比較其與Mantel-Haenszel-OR相差>10% → 具干擾作用



以年齡分層

Age=0	Case=0	Case=1	Age=1	Case=0	Case=1
Smoking=0	70	0→0.5	Smoking=0	377	78
Smoking=1	45	1	Smoking=1	287	117
Adj-OR	3.111 (p=0.997)		Adj-OR	1.970 (p=4.322e-05)	
Mantel-Haenszel OR		1.9935	95%CI	1.4415, 2.7571	
Breslow-Day Test of OR			p-value	0.3772	

以吸菸分層

Smoking=0	Case=0	Case=1	Smoking=1	Case=0	Case=1
Age=0	70	0→0.5	Age=0	45	1
Age=1	377	78	Age=1	287	117
Adj-OR	28.966 (p=0.9826)		Adj-OR	18.345 (p=0.004)	
Mantel-Haenszel OR		34.6516	95%CI	4.6605, 257.6390	
Breslow-Day Test of OR			p-value	0.3645	

以飲酒分層

Alcohol=0	Case=0	Case=1	Alcohol=1	Case=0	Case=1
Age=0	111	0→0.5	Age=0	4	1
Age=1	642	155	Age=1	22	40
Adj-OR	53.598 (p=0.9779)		Adj-OR	7.273 (p=0.084)	
Mantel-Haenszel OR		64.9787	95%CI	5.6159, 751.8300	
Breslow-Day Test of OR			p-value	0.0171	

Age=0	Case=0	Case=1	Age=1	Case=0	Case=1
Alcohol=0	111	0→0.5	Alcohol=0	642	155
Alcohol=1	4	1	Alcohol=1	22	40
Adj-OR	55.5 (0.9977)		Adj-OR	7.530 (5.687e-13)	
Mantel-Haenszel OR		7.7718	95%CI	4.5106, 13.3909	
Breslow-Day Test of OR			p-value	0.0772	

Smoking=0	Case=0	Case=1	Smoking=1	Case=0	Case=1
Alcohol=0	439	62	Alcohol=0	314	93
Alcohol=1	8	16	Alcohol=1	18	25
Adj-OR	14.161 (p=5.186e-09)		Adj-OR	4.689 (p=3.012e-06)	
Mantel-Haenszel OR		6.6077	95%CI	3.9231, 11.1294	
Breslow-Day Test of OR			p-value	0.0453	

Alcohol=0	Case=0	Case=1	Alcohol=1	Case=0	Case=1
Smoking=0	439	62	Smoking=0	8	16
Smoking=1	314	93	Smoking=1	18	25
Adj-OR	2.097 (p=3.824e-05)		Adj-OR	0.694 (p=0.4931)	
Mantel-Haenszel OR		1.8629	95%CI	1.3381, 2.5935	
Breslow-Day Test of OR			p-value	0.0463	

分析

- Smoking & Alcohol 具交互作用，Alcohol對Age可能有交互作用
- Smoking對Alcohol 具干擾作用，Alcohol對Age 具干擾作用

變項	描述	Crude-OR	95% C.I.	P-value
Age(日)	35+	33.772	4.687, 243.363	0.0004775
Smoking(克/日)	10+	2.037	1.480, 2.803	1.263e-05
Alcohol(克/日)	120+	7.661	4.550, 12.897	1.84e-14

# Logistic regression model – 控制干擾作用

- 經分層分析發現「吸菸x飲酒」、「飲酒x年齡」可能具交互作用，但僅前者於Logistic regression達顯著(p=0.04907)，確認飲酒與年齡無交互作用。
- 以原始分組加入「吸菸(共4組)x飲酒(共4組)」交互項：自變項(年齡(2nd組除外)、飲酒、吸菸)與「吸菸4th組x飲酒4th組」交互項(OR=1.052, 95%CI: 1.007, 1.468)，均達統計顯著性

模型

Response: Y: Case  
Predictors:  $X_1 + X_2 + X_3 + X_{2(4)} * X_{3(4)}$   
X1: Age, X2: Smoking, X3: Alcohol  
All P-value < 0.05, except for age(2) & smoking(2,3)

結論

- 食道癌的主要危險因子：年齡、飲酒量
  - 年齡越大，罹患食道癌的危險性越高
  - 每日飲酒量越高，罹患食道癌危險性越高
  - 相較年齡與飲酒量，吸菸危險性較低，但仍有危險性隨每日吸菸量增高的趨勢
- 高吸菸量(>30克/日)與高飲酒量(>120克/日)具有交互作用，罹病風險較低
- 吸菸對飲酒具有干擾作用(未控制時高估OR)
- 飲酒對年齡具有干擾作用(未控制時低估OR)

Model	level	OR	95%CI	P-value	
Intercept	-	-6.601	7.359e-05, 0.007	3.58e-10	***
	Age				
	1	-	-	-	-
	2	5.200	0.908, 98.396	0.12680	
	3	28.931	5.817, 526.627	0.00119	**
	4	58.374	11.906, 1058.267	8.42e-05	***
Smoking	5	98.787	19.612, 1807.63	1.08e-05	***
	6	90.886	15.548, 1745.11	3.65e-05	***
	1	-	-	-	-
	2	1.556	0.990, 2.438	0.05402	.
	3	1.656	0.962, 2.818	0.06517	.
	4	5.498	2.713, 11.133	2.03e-06	***
Alcohol	1	-	-	-	-
	2	4.281	2.650, 7.091	6.35e-09	***
	3	7.413	4.272, 13.122	2.31e-12	***
	4	39.690	1.838, 90.612	< 2e-16	***
SMK(4)*ALC(4)	4x4	0.084	0.018, 0.399	0.00163	**