

COHORT STUDY

第一組

梁嫚芳 宋侑橋 廖家緯 陳亞善 章佳佳 陳思帆

TABLE OF CONTENTS 內容

01

調查背景**&**目的
Study Background
and Aim

02

研究設計
Study Design

03

研究結果
Study Results

04

偏差來源**&** 討論與建議
Describe the topic of
the section

05

MONITORING
Describe the topic of
the section

研究背景與目的

- PHC的盛行率有地區上的差異(亞洲較歐美多)。
- 已有病例對照研究指出, PHC和HBV有弱相關性。
- HBsAG檢測工具的敏感度提高。

=> 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

研究設計一個案來源

| | | |
|--------|----------------------|----------------------------------|
| 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。 |

研究設計－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。

研究結果

Table1: 死因別死亡數 | 以HBsAg狀態分層

| HBsAg | 死因 | | | 風險 族群 | PHC發生率 (每十萬人) |
|-------|-----|-----|-----|----------|------------------|
| | PHC | 肝硬化 | 其他 | | |
| 陽性 | 40 | 17 | 48 | 3454 | 1158 |
| 陰性 | 1 | 2 | 199 | 19253 | 5 |
| 總共 | 41 | 19 | 247 | 22707 | 181 |

共307例死亡：
41例死於PHC；19例死於肝硬化
(共佔所有死亡的19.5%)

- **PHC**: HBsAg陽性者中, 死於PHC比例極高(RR=223)
- **肝硬化**: HBsAg陽性者中, 死於肝硬化比例也高(RR=47.4)
- **PHC+肝硬化**: 105例HBsAg陽性死亡案例中造成57例(54.3%); 202例HBsAg陰性死亡案例中造成3例(1.48%) RR=36.55
- HBV marker: 3個死於PHC+肝硬化的HBsAg陰性者, 1個為anti-HBs-陽性, 其餘為只有anti-HBc陽性。
→即使有其他HBV marker陽性的HBsAg陰性者, 死於PHC或肝硬化的機率還是遠低於HBsAg陽性者 ($p < 0.00001$)

研究結果

Table2: 死因比死亡數 | 以肝硬化史&HBsAg狀態分層

| 肝硬化史 | HBsAg | 死因 | | | 風險族群 | PHC發生率 (每十萬人) |
|------|-------|-----|-----|-----|-------|------------------|
| | | PHC | 肝硬化 | 其他 | | |
| 有 | 陽性 | 5 | 7 | 0 | 40 | 12500 |
| | 陰性 | 0 | 0 | 0 | 30 | 0 |
| 無 | 陽性 | 35 | 10 | 48 | 3414 | 1025 |
| | 陰性 | 1 | 2 | 199 | 19223 | 5 |
| 總共 | | 41 | 19 | 247 | 22707 | 181 |

有肝硬化病史：

- 40名HBsAg陽性男性中，有5名死於PHC、7名死於肝硬化（共30%）
- 30名HBsAg陰性男性中，沒有一例死亡。

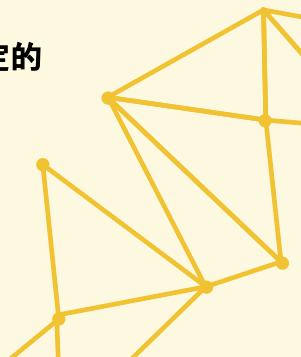
→ 有肝硬化史的病患會增加罹患PHC的風險

Table4: PHC發生率與追蹤時間

| 追蹤年份 | HBsAg 陽性 | | PHC發生率 (每十萬人) |
|------|----------|-------|------------------|
| | 持續追蹤人數 | 死於PHC | |
| 1 | 3454 | 15 | 434 |
| 2 | 3426 | 11 | 321 |
| 3 | 3397 | 7 | 206 |
| 4 | 2275 | 6 | 264 |
| 5 | 309 | 1 | 324 |

分析追蹤時間和發生率，

PHC發病率隨時間變化幾乎是恆定的



研究結果

Table3: PHC發生率 | 以年齡分層

| 年齡 | 總案例數 | HBsAg陽性 | | PHC | PHC發生率 (每十萬人) | |
|-------|-------|---------|------|------|---------------|----------|
| | | 病例數 | % | 死亡數 | 總共 | HBsAg 陽性 |
| 20-29 | 647 | 130 | 21.1 | 0 | 0 | 0 |
| 30-39 | 1814 | 398 | 21.9 | 1 | 55 | 251 |
| 40-49 | 8338 | 1415 | 17.0 | 4+1 | 60 | 283 |
| 50-59 | 9949 | 1303 | 13.1 | 28 | 281 | 2249 |
| 60-69 | 1920 | 206 | 10.7 | 7 | 364 | 3398 |
| >70 | 39 | 2 | 5.1 | 0 | 0 | 0 |
| 總共 | 22707 | 3454 | 15.2 | 40+1 | 181 | 1158 |

- PHC總發生率:181/100000
- HBsAg陽性者的PHC發生率:1158/100000

全體與僅HBsAg陽性者的PHC發生率均隨年齡上升而增加

總結

- HBsAg帶原是罹患PHC風險因子
RR=223, 95%CI=(28, 1479)
- 有肝硬化史增加罹患PHC風險
- 年齡的上升增加罹患PHC風險
- 發病率隨時間變化幾乎是恆定的

POTENTIAL BIAS

- **選樣偏差 Selection bias**

1. 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。
2. 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。
3. 樣本中全為男性，研究中聲稱因男性 PHC 的患病率是女性的三到四倍、男性公務員較多、他們的平均年齡較高、而且他們在政府部門任職的時間更長等理由，但可能造成錯估危險因子的風險
4. 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
5. From the study, it is mentioned that Chinese diet is considered complex, thus food sampling for aflatoxins would be hard to do. Different Chinese men among the 2707 subjects would have different diets.

- **測量偏差 Measurement bias**

1. 不同的暴露資料測量與蒐集方式 -> 低估風險
2. 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。
3. 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。
4. Since the data gathered include the number of anti-HBs and anti-HBc from the sample testing, not being able to test them due to high cost could lead to incomplete research results.

KNOWLEDGE OF PUBLIC HEALTH

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。

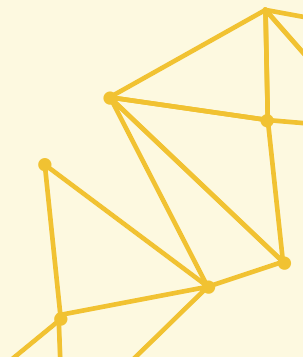
這項研究利用前瞻性研究來確定HBsAg攜帶者狀態是否為PHC發展的先決條件,還有分析HBsAg攜帶者中PHC的發生率和相對風險,且得出PHC與年齡成正比之關係。

A disease could have multiple aetiologies, so in this case, we could not just assume that HBV is the main cause of PHC.



SUGGESTIONS FOR FUTURE STUDIES

1. 既然知道HBsAg會導致肝癌的發生,那我們可以進一步研究去探討這個危險因子是怎麼傳播的,遺傳? 飛沫?水?病媒蚊?體液交換?.....等等, 如此來, 我們可以更往前一步,在人們還沒帶原時就想辦法隔絕掉可能的感染途徑。
2. 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。
3. 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
4. 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
5. 擴大甲種胎兒蛋白及腹部超音波追蹤檢查, 定期篩檢B型肝炎
6. 未帶原者接受B型肝炎疫苗注射
7. 針對帶原者進行早期治療
8. 進行衛教, 加強民眾對肝炎及肝癌防治認知, 使其能夠配合定期追蹤或接受治療
9. 未來若要在做相關研究,我認為應該去研究HBsAg陽性患者如何轉為罹患PHC的病理機制,也可去尋找有哪些地區也有相同問題,做相關研究以達到防治疾病之效果



The background is a light cream color. It features several large, soft-edged, organic shapes in a muted taupe or beige tone, primarily located in the top-left, bottom-right, and left edges. Overlaid on these are intricate, golden-yellow geometric patterns. These patterns consist of interconnected lines forming a series of triangles and polygons, resembling a network or a stylized molecular structure. One such pattern is prominent in the top-right corner, another in the bottom-left, and a third, more fragmented one is visible on the left side.

Mama virus & Loso disease

Kappa table

先利用Kappa分析來檢視兩次測量值間的落差，
如果兩者之間的差異只是因為信校度的問題：只要有測到一次突變就算突變
如果真的是突變歷程發生變化：分成四組去探討

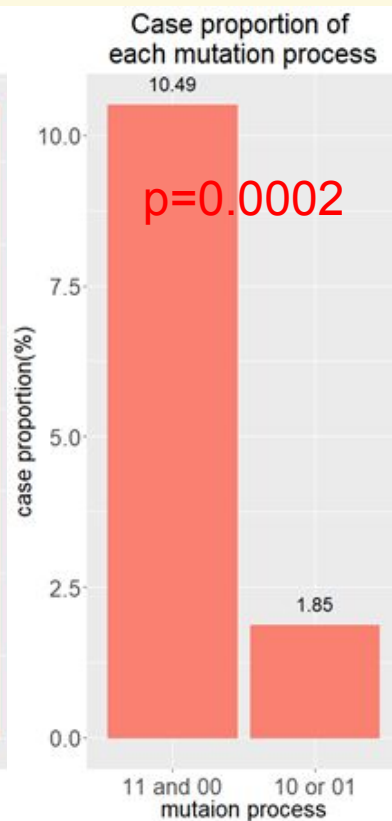
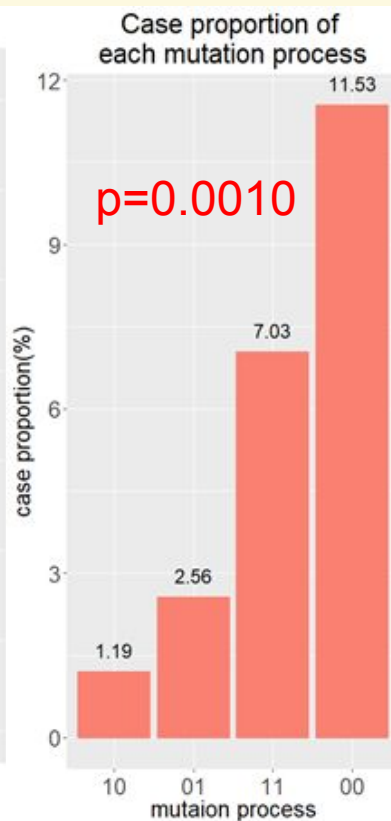
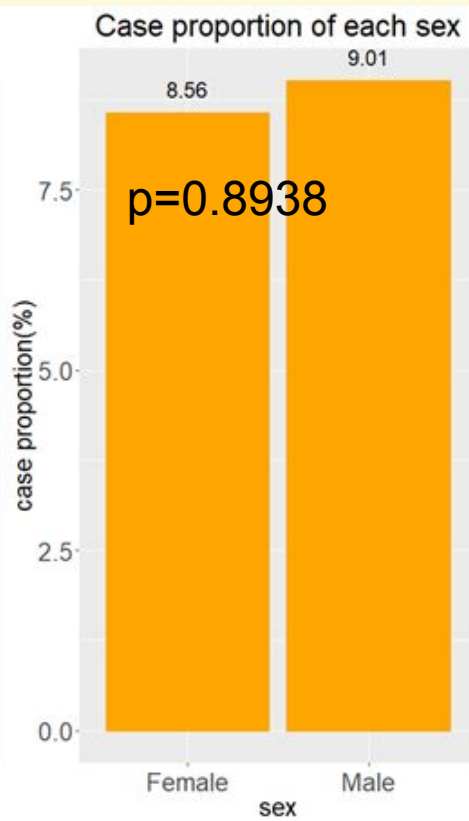
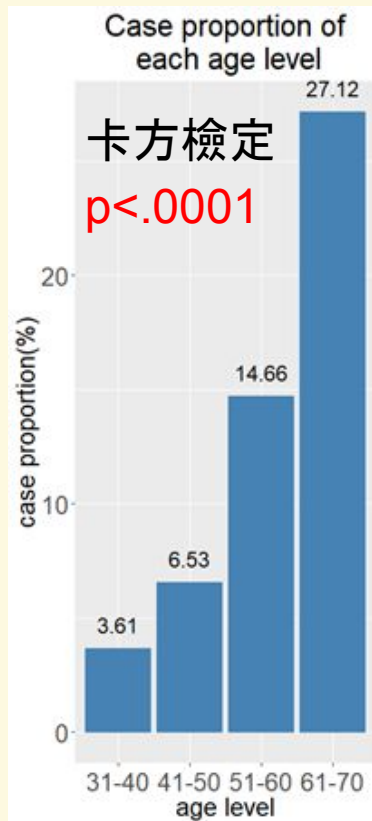
結果：經Kappa分析後，
一致性中偏低，若非測驗
工具信效度極低則為病毒
之變異性極高。
突變歷程分布如右圖

| 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 |

資料處理

- 刪除研究前(INTERVIEW1)就發病(DTIME)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(可能為00或11)
- Mutation process
 - 11: mutation
 - 00: wildtype
 - 10: mutation to wildtype
 - 01: wildtype to mutation

年齡、性別、突變歷程 與 患病比例

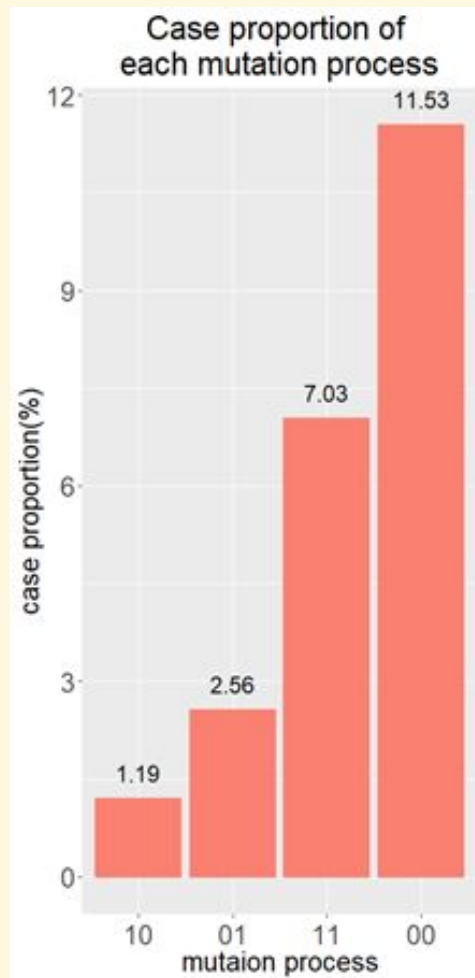


分為四組探討的原因(以相對風險來看)

若只把有1就當突變的話 會混淆掉裡面內部的差異(黃色框)

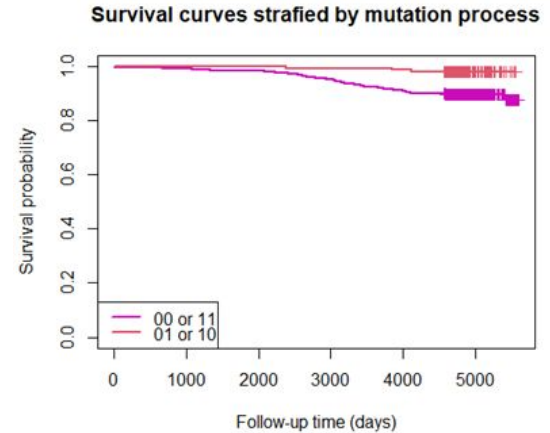
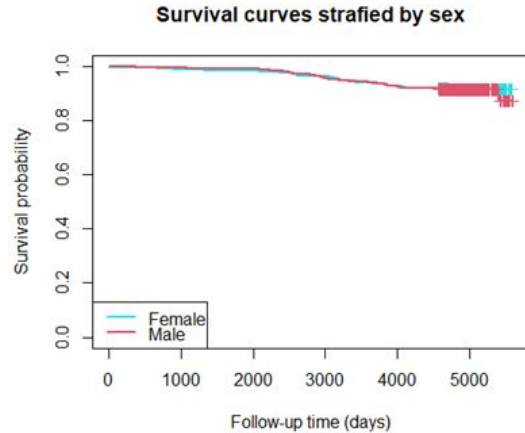
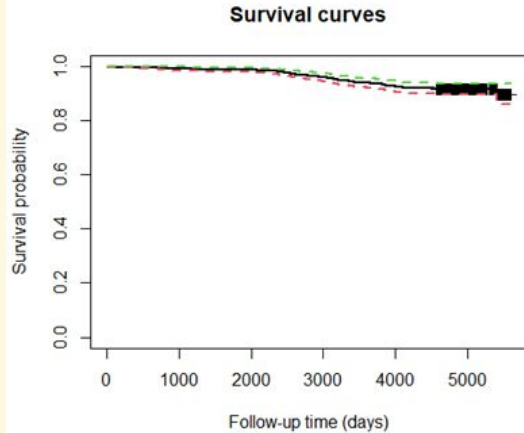
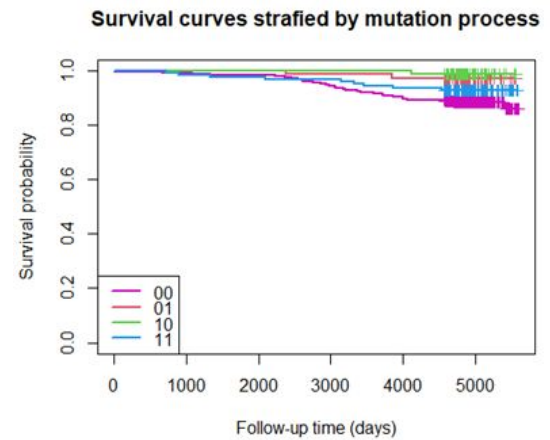
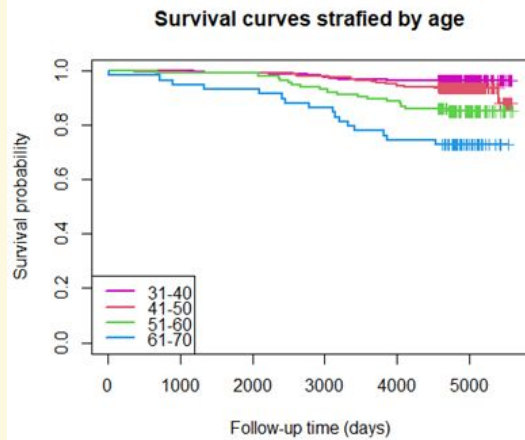
也不能拿第二次測量當突變, 因為10 和00差別很大(紅色框)

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



存活曲線

- 年齡愈大，風險愈大
- 突變歷程: 10, 01, 11 或相較於 00 風險較大
- 性別無顯著影響



以年齡分層

| 31-50y | 患病 | 未患病 | 51-70y | 患病 | 未患病 |
|-------------------------------|------------------|--------|------------|------------------|---------------|
| Female (0) | 10 | 264 | Female (0) | 20 | 67 |
| Male (1) | 18 | 248 | Male (1) | 13 | 75 |
| Adj-RR | 1.854 (p=0.1027) | | Adj-RR | 0.6426 (p=0.166) | |
| Mantel-Haenszel RR | | 1.0466 | 95%CI | | 0.6134 1.7857 |
| M-H test of Homogeneity of RR | | | p-value | | 0.08 |

| 31-50y | 患病 | 未患病 | 51-70y | 患病 | 未患病 |
|-------------------------------|--------------------|--------|----------|--------------------|---------------|
| 11 or 00 | 27 | 389 | 11 or 00 | 31 | 106 |
| 01 or 10 | 1 | 123 | 01 or 10 | 2 | 36 |
| Adj-RR | 0.1242 (p=0.01231) | | Adj-RR | 0.2326 (p=0.01577) | |
| Mantel-Haenszel RR | | 0.1542 | 95%CI | | 0.0468 0.5079 |
| M-H test of Homogeneity of RR | | | p-value | | 0.02 |

以性別分層

| Female (0) | 患病 | 未患病 | Male (1) | 患病 | 未患病 |
|-------------------------------|----------------------|--------|----------|--------------------|---------------|
| 31-50y | 10 | 264 | 31-50y | 18 | 248 |
| 51-70y | 20 | 67 | 51-70y | 13 | 75 |
| Adj-RR | 6.2989 (p=1.307e-08) | | Adj-RR | 2.1831 (p=0.02146) | |
| Mantel-Haenszel RR | | 4.1861 | 95%CI | | 2.4538 7.1416 |
| M-H test of Homogeneity of RR | | | p-value | | 0.08 |

| Female (0) | 患病 | 未患病 | Male (1) | 患病 | 未患病 |
|-------------------------------|--------------------|--------|----------|--------------------|---------------|
| 11 or 00 | 28 | 245 | 11 or 00 | 30 | 250 |
| 01 or 10 | 2 | 86 | 01 or 10 | 1 | 73 |
| Adj-RR | 0.2216 (p=0.01847) | | Adj-RR | 0.1261 (p=0.01139) | |
| Mantel-Haenszel RR | | 0.1605 | 95%CI | | 0.0495 0.5205 |
| M-H test of Homogeneity of RR | | | p-value | | 0.69 |

以突變分層

| 11 or 00 | 患病 | 未患病 | 01 or 10 | 患病 | 未患病 |
|-------------------------------|--------|--------|------------|-------------------|---------------|
| Female (0) | 28 | 245 | Female (0) | 2 | 86 |
| Male (1) | 30 | 250 | Male (1) | 1 | 73 |
| Adj-RR | 1.0446 | | Adj-RR | 0.5946 (p=0.6658) | |
| Mantel-Haenszel RR | | 1.0194 | 95%CI | | 0.6002 1.7314 |
| M-H test of Homogeneity of RR | | | p-value | | 0.69 |

| 11 or 00 | 患病 | 未患病 | 01 or 10 | 患病 | 未患病 |
|-------------------------------|--------------------|--------|----------|--------------------|---------------|
| 31-50y | 27 | 389 | 31-50y | 1 | 123 |
| 51-70y | 31 | 106 | 51-70y | 2 | 36 |
| Adj-RR | 3.4863 (p=9.2e-08) | | Adj-RR | 6.5263 (p=0.07551) | |
| Mantel-Haenszel RR | | 4.3213 | 95%CI | | 2.5083 7.4449 |
| M-H test of Homogeneity of RR | | | p-value | | 0.02 |

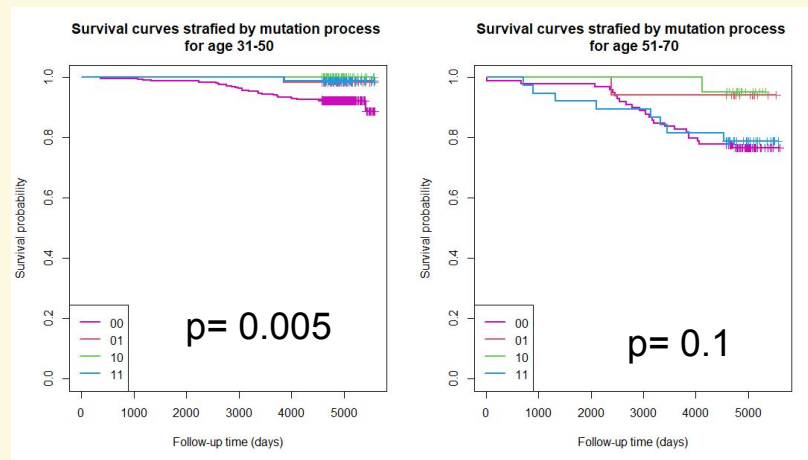
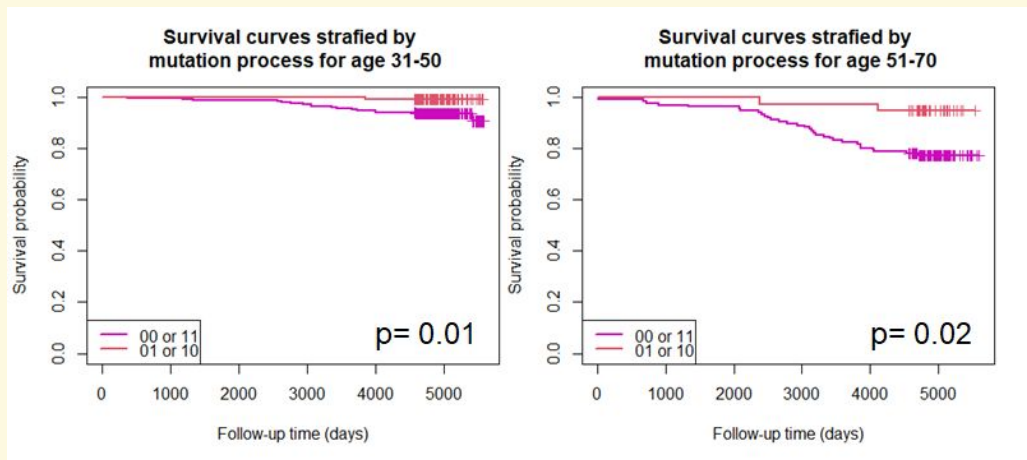
分層分析

- 年齡與突變歷程有正向交互作用
- 無干擾作用

| 變項 | 描述 | Crude-RR | 95% C.I. |
|-------|-------|-----------|-------------|
| 年齡(歲) | 51+ | 3.636735 | 2.264 5.841 |
| 性別 | Male | 1.053766 | 0.652 1.703 |
| 突變歷程 | 10或01 | 0.1765645 | 0.056 0.556 |

存活曲線分層分析-年齡x突變歷程交互作用

- 隨著年齡上升，突變歷程始終保持為wildtype或mutation疾病風險增加。
- 但突變歷程為wildtype轉換為mutation或反之者，也隨年齡增加而減少相對保護



Cox PH model—依照突變有無(有過1則為突變)及年齡分組

| 參數 | 參數估計 | HR | p-value | 95%CI | |
|-------------|----------|-------|---------|-------|--------|
| Muttype | -3.78217 | 0.023 | 0.0039 | 0.002 | 0.298 |
| Age=41~50 | 0.63468 | 1.886 | 0.1193 | 0.849 | 4.192 |
| Age=51~60 | 1.04224 | 2.836 | 0.0125 | 1.251 | 6.427 |
| Age=61~70 | 1.49602 | 4.464 | 0.0013 | 1.795 | 11.099 |
| interaction | 0.95011 | 2.586 | 0.0166 | 1.188 | 5.629 |

Cox PH model—依照突變歷程及年齡分組

| 參數 | 參數估計 | HR | p-value | 95%CI | |
|-------------|----------|-------|---------|-------|--------|
| Mut=11 | -2.58655 | 0.075 | 0.0026 | 0.014 | 0.405 |
| Mut=01 | -4.44959 | 0.012 | 0.0020 | 0.001 | 0.197 |
| Mut=10 | -4.41194 | 0.012 | 0.012 | 0.000 | 0.379 |
| Age=41~50 | 0.64178 | 1.900 | 0.1154 | 0.855 | 4.224 |
| Age=51~60 | 1.05782 | 2.880 | 0.0112 | 1.272 | 6.523 |
| Age=61~70 | 1.45378 | 4.279 | 0.0018 | 1.717 | 10.667 |
| Interaction | 0.41922 | 1.521 | 0.0131 | 1.092 | 2.118 |

總結

- 此疾病盛行率低，且研究中每人體內皆有此種病毒，顯示其致病性不高
- 年齡、病毒的變異有無、突變歷程對疾病的發生有顯著的差異，而性別則無
- 年齡對疾病為危險因子，疾病發生率隨年齡增長而增加；而病毒的變異有無和突變歷程有無則為保護因子
- 年齡與突變歷程、有無突變具交互作用，為正向加乘效果
- 有突變(11, 10, 01)就保護，但是有突變歷程(10, 01)就更保護

討論一病毒變異與疾病的相關



變異有無

體內有變異種病毒期疾病發生率
較低



突變歷程有無

體內病毒種類有變化過其疾病發
生率較低

討論一病毒變異與疾病的相關

變異有無造成之致病性差異一例：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。“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，但經變異後也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

討論一病毒變異與疾病的相關

突變歷程有無造成之致病性差異—病毒間的競爭或類似疫苗的概念

- 推測一為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，一些現有的例子有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
- 推測二為得過致病例較輕微的病毒，在得另一個病毒的時候會有類似免疫的效果，例如牛痘與天花的關係

討論一病毒變異與疾病的相關

其他原因一測量工具信效度問題

除了以上兩個猜測，也有可能如一開始也有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)，不過我們依舊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