



CASE-CONTROL STUDY

第一組

梁嫚芳 宋侑橋 廖家緯 陳亞善 章佳佳 陳思帆

疾病定義和診斷 01

02 研究設計

研究結果 03

04 偏差來源及影響

食道癌-病例對照研究 05

06 CONCLUSIONS

疾病定義與診斷

CASE 1-1 (1997) (Hong Kong)

- 發燒＋咳嗽或喉嚨痛
- 或病毒培養陽性
- 或 H5 特異性抗體上升4倍

CASE 1-2 (2009) (China)

- 發燒＋咳嗽或喉嚨痛
- 病毒培養陽性
- 或 H5 抗體上升4倍
- 或 RT-PCR 陽性



研究動機與目的

- 擔心造成大流行
- 找出感染H5N1的危險因子

- 為提供預防訊息與工作
- 找出感染H5N1的危險因子




研究設計

		CASE 1-1(1997) 總樣本數 56 人	CASE 1-2(2009) 總樣本數 162 人
樣本數、來源	病例	15人 <ul style="list-style-type: none"> 因發熱性呼吸道疾病而住院之病患 	28人 <ul style="list-style-type: none"> 從2005年10月至2008年7月通過中國CDC監測發現的H5N1患者。 農村10人, 城市18人
	對照	41人 <ul style="list-style-type: none"> 招募2名對照。 先從病例住所附近隨機選擇一棟公寓再隨機選擇一層,尋找志願者。 	134人 <ul style="list-style-type: none"> 招募5名對照。 農村自同村、城市自附近公寓隨機抽樣 農村49人, 城市85人
	配對	性別、年齡、地點	性別、年齡、地點
暴露測量		標準化問卷、訪談 <ul style="list-style-type: none"> 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 	標準化問卷、訪談 <ul style="list-style-type: none"> 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—case1-1(1997)

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，推測和在室內活動及社經地位有關。

研究結果—case1-2(2009)

單變項分析危險因子	OR	95%CI	p-value	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	直接接觸健康家禽	3.3	1.0, 10.4	.043
造訪生禽市場	3.1	1.2, 7.9	.019	間接接觸病/死禽	11.3	2.2, 58.5	.004
具潛在醫療狀況	5.2	1.3, 19.9	.018	造訪生禽市場並目擊宰殺	5.0	1.7, 14.9	.004
家禽職業暴露	13.1	1.4, 125.4	.026	病發前兩周造訪生禽市場6-10次	7.6	1.1, 53.7	.043
後院飼養家禽	4.5	1.1, 17.5	.031	病發前兩周造訪生禽市場>10次	5.8	1.2, 28.6	.031
後院室內家禽籠子	9.7	1.8, 53.3	.009	多變項分析危險因子	OR	95%CI	p-value
飼養水禽	6.4	1.6, 26.3	.010	直接接觸病／死禽	506.6	15.7, 16319.6	.001
後院家禽H5疫苗接種<80%	7.1	1.6, 31.6	.010	間接接觸病／死禽	56.9	4.3, 745.6	.002
家戶水禽H5疫苗接種<80%	8.4	1.6, 45.1	.013	造訪生禽市場	15.4	3.0, 80.2	.001

研究結果—case1-2(2009)

農村	都市
不識字 (p=.006)	高教育水準
家庭年收入 < 2000RMB (p<.001)	高家庭年收入
缺乏室內水源 (p<.001)	造訪生禽市場 (p=.002)
後院飼養家禽 (p<.001)	
接觸病/死禽 (p=.001)	
家中飼養動物 (p=.001)	

僅對農村的分析

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
造訪生禽市場	11.3	2.2, 58.5	.004
多變項分析危險因子	OR	95%CI	p-value
直接接觸病／死禽	67.3	5.8, 783.8	.001
造訪生禽市場	25.4	2.4, 274.3	.008

共同危險因子: 直／間接接觸病/死禽、造訪生禽市場

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
- 都市: 高教育水準、高家庭年收入; 造訪生禽市場

→ 疾病的衛教和介入措施應針對不同環境

偏差來源及影響

- 選擇偏差
 - 病例個案與鄰居間在某些暴露因子會有較高的相似性
- 回憶偏差
 - 病例組有較多訪談代理人
- 樣本數太少 → 檢定力不足

CASE 1-1 (1997)

- 媒體的猜測
 - 可能造成特定暴露的回憶偏差, 高估暴露影響
- 使用3種語言進行問卷

CASE 1-2 (2009)

- 此研究回溯時間較久 → 回憶偏差
- 病例數量: 農村 > 都市 → 城市患者檢定力不足
- 對照組: 病例發生時未收集其暴露
 - 回憶偏差、錯誤分類 → 高估或低估暴露的風險
- 不知道疫苗實際的接種率如何

研究之間的差異 differences between the two studies

CASE 1-1

focuses mainly on the association between **infection in poultry and human**, and also the spreading from human to human.

主要關注家禽和人類感染之間的關聯，以及人與人之間的傳播。

CASE 1-2

analyses other risk factors of the disease not only due to exposure of poultry, but also **considering the differences between urban and rural areas**, and exposure to **domestic waterfowls**.

分析了該疾病的其他危險因素，不僅是由於接觸家禽造成的，還考慮了城鄉之間的差異以及接觸水禽的情況。

對於公衛的意義 implication of the study results for public health

- ❖ 了解疾病的危險因子可提供預防、監控與介入疾病的方向。
Knowing the risk factors of diseases can help in determining the right medicine to prevent diseases by targeting the risk factors.
- ❖ 對於不同的環境，健康教育和疾病的預防策略應有所不同。
Health education and disease prevention strategies should be different for different environments. From the study, we can know that in rural and urban areas, the causes of exposure to sick or dead poultry are different.
- ❖ 分析不同類型的家禽和鳥類的暴露情況 → 未來的防治工作更有方向。
Analyzing the exposure of different types of poultry and birds to find out which specific ways of exposure are likely to cause the spread of diseases, so future prevention and control work can be more specialized.

未來調查的建議 Suggestions for future study

- ❖ 增加樣本數量(例:對城市的危險因子再進一步研究)。
- ❖ 研究H5疫苗有效性與接種率。
- ❖ 採用之代理人要設立標準。
 - 配對病例與對照組由代理人回答之比例。
 - 建立監測系統資料庫, 較可避免病患或其代理人忘記暴露情形。
- ❖ 避免媒體過度猜測或報導不實新聞。
- ❖ 分析更多有關疾病傳播的預防和控制方法。

食道癌-病例对照研究

Crude odds ratio

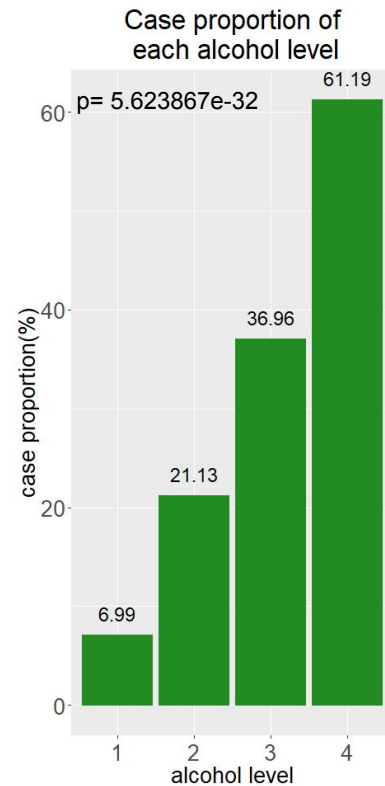
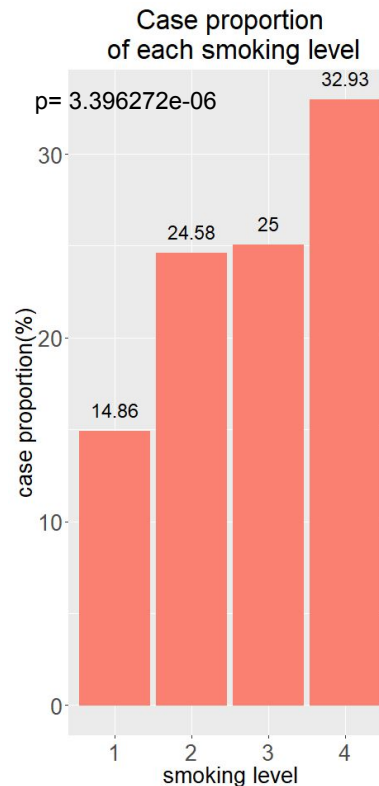
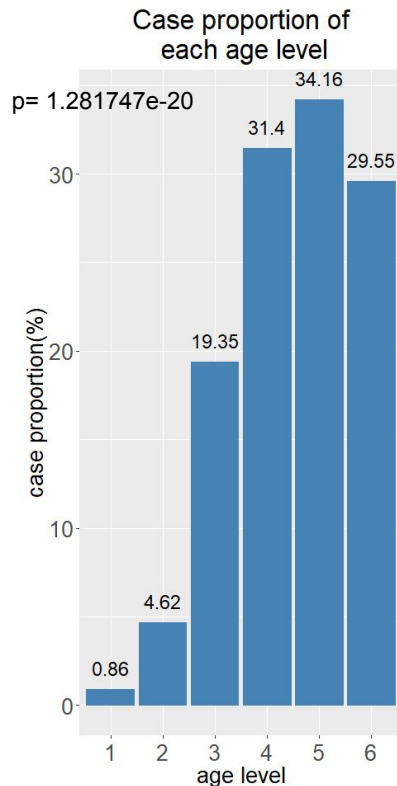
level	coding(年)	Age OR	95%C.I.	P-value
1(REF)	25-34	1	-	-
2	35-44	5.564	0.70, 44.50	0.105630
3	45-54	27.600	3.75, 203.34	0.001129
4	55-64	52.650	7.22, 384.04	9.243e-05
5	65-74	59.669	8.11, 438.79	5.903e-05
6	75+	48.225	6.07, 383.04	0.000246
level	coding(克/日)	Smoking OR	95%C.I.	P-value
1(REF)	0-9	1	-	-
2	10-19	1.86733	1.28, 2.74	0.00134
3	20-29	1.91026	1.20, 3.03	0.00599
4	30+	2.81329	1.67, 4.73	9.548e-05
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	4.458e-08
3	80-119	7.803	4.68, 13.02	3.593e-15
4	120+	20.989	11.30, 39.00	< 2.2e-16

極危險範圍
年齡: 55-74歲
吸菸: 30克以上/日
飲酒: 40克以上/日

劑量－效應關係

- 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), $p\text{-value} < 0.0001$ under $\alpha=0.05$ reject H_0



重新分組

- 將Age, Smoking, Alcohol變項各分為兩組
- 分組方式:選擇OR值最高及p-value較小之類別

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

1. 交互作用: **Breslow-Day Test** 檢測不同分層間Adj-OR的同質性

- $p\text{-value} < 0.05 \rightarrow$ 具交互作用。
- $p\text{-value} > 0.05 \rightarrow$ 無交互作用, 以Mantel-Haenszel method估計Adj-OR。

2. 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 $>10\%$ \rightarrow 具干擾作用
- 若有交互作用:
 - 分層之Adj-OR均大於或小於Crude-OR \rightarrow 具干擾作用
 - 若Crude-OR介於分層Adj-OR間, 比較其與Mantel-Haenszel-OR相差 $>10\%$ \rightarrow 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	

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	

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	

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	

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

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 – 觀察交互作用

- 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($p=0.049$)且 p 值不小，確認飲酒與年齡無顯著交互作用。
- 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

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	
Smoking	3	28.931	5.817, 526.627	0.00119	**
	4	58.374	11.906, 1058.267	8.42e-05	***
	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	.
Alcohol	3	1.656	0.962, 2.818	0.06517	.
	4	5.498	2.713, 11.133	2.03e-06	***
	1	-	-	-	-
	2	4.281	2.650, 7.091	6.35e-09	***
SMK(4)*ALC(4)	3	7.413	4.272, 13.122	2.31e-12	***
	4	39.690	1.838, 90.612	< 2e-16	***
	4x4	0.084	0.018, 0.399	0.00163	**

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)

Smoking & Alcohol 具交互作用

- 表一顯示以吸菸分層時，飲酒對吸菸多者的效果(OR=4.689)較吸菸少者(OR=14.161)低；表二「單獨考慮」各變項的OR也與「一起考慮」不同。
- 解釋：在抽菸較少之情況下，飲酒量對罹患食道癌的風險較抽菸多的情況大；也有可能是同時抽很多煙和喝很多酒的人較有健康問題，導致尚未檢測出食道癌就死亡。

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	

smoke	alcohol	control	case	Odds ratio
0	0	439	1	ref
0	1	8	16	878
1	0	314	93	130.022
1	1	18	25	609.722

Smoking對Alcohol 具干擾作用

Alcohol對Age 具干擾作用

• 解釋:

- 1.喝越多酒的人都有比較大的機率吸更多菸, 因此未控制時可能高估飲酒的風險
- 2.喝酒、年齡相關性不大, 分層後各組風險比差異大, 未控制時可能錯估風險(此處為低估)

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

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
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	

結論

- 食道癌的主要危險因子：**年齡、飲酒量**
 - 年齡越大，每日飲酒量越高，罹患食道癌的危險性越高
 - 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，飲酒對有吸菸者的效果較差
 - 解釋：可能與樣本的特性有關
- 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)
 - 解釋：危險因子之間的相關程度所影響