

比較病患和醫師對氫離子幫浦阻斷劑治療胃酸逆流效果評估之差異

Comparing the assessments of treatment response to proton pump inhibitors for Laryngo-Pharyngeal reflux disease between patients and clinicians

國立臺灣大學公共衛生學系 梁嫚芳 B07801003

一. 研究背景與動機

胃酸逆流疾病因為現代生活型態的改變，盛行率有增加的趨勢。除典型胃食道逆流 (GERD; Gastro-Esophageal Reflux Disease) 外，咽喉部胃酸逆流 (LPR; Laryngo-Pharyngeal Reflux) 也可能造成各種惱人的慢性咽喉症狀。Belafsky 等人將各種慢性咽喉症狀臚列並設計成問卷，稱為逆流症狀指數 (RSI: Reflux Symptoms Index)，總分大於等於 13 分者可能症狀為胃酸逆流所引起，因此使用氫離子幫浦阻斷劑 (PPI; Proton Pump Inhibitor) 治療可能會有效果。Belafsky 等人也將纖維內視鏡檢查在咽喉部可能觀測到的徵象歸納為 8 項指標，並予以評分，稱之為逆流徵象分數 (RFS: Reflux Finding Score)，RFS 大於 7 者可能為有 LPR 的病人。然而此指數在臨床上的運用並無明確共識，因此需要進一步研究分析。

LPR 可能造成的各種咽喉症狀並無專一性，目前廣為大家接受之佐證診斷方式包括 (1) 食道鏡檢查胃酸逆流性食道炎的有無，但檢查的敏感度不高。(2) 24 小時胃酸逆流監測 (24 hr -pH monitoring)，雖然是目前最嚴格的診斷標準，但因為這是 24 小時侵入性檢查，且敏感度不高因此臨床上病人接受度並不高。此外 24 小時胃酸逆流監測陽性者是否以 PPI 治療就會成功，仍存有爭議。(3) 直接以治療胃酸逆流藥物如氫離子幫浦阻斷劑 (PPI; Proton Pump Inhibitor) 治療二到三個月並觀察治療反應，這是一般國際上 (包括美國) 常用的「治療嘗試 (therapeutic trial)」診斷方式，也就是把對 PPI 治療有反應的患者診斷為胃酸逆流。(4) 將纖維內視鏡檢查在咽喉部可能觀測到的徵象歸納為 8 項指標，並予以評分，稱之為逆流徵象分數 (RFS: Reflux Finding Score)。對於臨床上疑似逆流引起的慢性咽喉症狀患者，Belafsky 等人所述 RFS 大於 7 者對 PPI 治療有反應是否在台灣民眾也適用。未來可能為有 LPR 的病人是否能以侵入性較小的喉纖維內視鏡檢查，幫助預測以 PPI 治療慢性咽喉症狀的效果值得進一步研究。

二. 資料來源與介紹

自 2012 年至 2016 年，收集未曾接受胃酸抑制治療，並以軟式喉內視鏡排除上消化呼吸道有明顯異常、抽菸及喝酒習慣及有過敏性鼻炎、氣喘、慢性鼻竇炎、扁桃腺炎等有過敏及慢性發炎疾病之患者，或有相關疾病可以解釋慢性咽喉症狀的病人。最後留下疑似因胃酸逆流所引起 ($RSI \geq 13$) 者，選擇 $RSI \geq 13$ 為實驗對象是因為 Belafsky 等人建立症狀指數時，發現總分大於等於 13 分者可能症狀為胃酸逆流所引起，並且所有患者皆已排除其他可能之致病因。將經常規問診紀錄年齡、性別、身體質量指數 (BMI)、逆流症狀指數總分及喉纖維內視鏡檢查等臨床資料。喉纖維內視鏡檢查等臨床資料儲存

於醫院影像儲存系統中。請所有病人以 PPIs (40mg/day) 治療 2 個月，治療第二個月結束後再次追蹤紀錄 RSI，最後有 74 名患者有完整的 RSI 可供分析，定義 RSI 變化百分比大於 50% 者為 LPR 確診患者。將儲存於醫院影像儲存系統中的喉纖維內視鏡檢查資料調出，由兩位主治醫師 Dr. Wang 及 Dr. Lin 分別將纖維內視鏡檢查結果依照 Belafsky 等人所建立 RFS 8 項指標分別評分。剔除遺失醫師 1 與醫師 2 之 RFS 後測之 4 筆資料，最後有 70 名患者有完整的逆流徵象分數(RFS: Reflux Finding Score)可供分析。

表格 1 胃酸逆流症狀(RSI)指數問卷

胃酸逆流症狀指數問卷	
1	聲音沙啞或嗓音有問題
2	想清喉嚨的症狀
3	喉部有過多黏液或鼻涕倒流
4	吞嚥食物、液體或藥丸時有困難
5	在用餐後或平躺時有咳嗽現象
6	呼吸困難或陣發性的噎到感
7	嚴重惱人的咳嗽
8	喉嚨有東西卡住或腫塊的感覺
9	胸口灼熱、疼痛、消化不良或胃酸跑上來的感覺
10	總分

註：0 分(沒有症狀)、1 分(很輕微)、2 分(輕微)、3 分(中等)、4 分(嚴重)、5 分(很嚴重)

表格 2 逆流徵象分數(RFS)

逆流徵象分數(RFS)		
徵象	代號	分數
Subglottic edema	SE	0: absent; 2: present
Ventricular	V	2: partial; 4: complete
Erythema/hyperemia	E.H	2: arytenoids only; 4: diffuse
Vocal fold edema	VFE	1: mild; 2: moderate; 3: severe; 4: polypoid
Diffuse laryngeal edema	DLE	1: mild; 2: moderate; 3: severe; 4: obstructing
Posterior commissure hypertrophy	PCH	1: mild; 2: moderate; 3: severe; 4: obstructing
Granuloma/granulation tissue	G.GT	0: absent; 2: present
Thick endolaryngeal mucus	TEM	0: absent; 2: present

三. 研究方法

- (一) 比較前後測差異：應用描述性統計描述病患 RSI、RFS 數值以及異常比例，以 t 檢定分析此兩指標之前後測差異。視覺化呈現個子指標分數，後以 t 檢定分析前後測差異。
- (二) 比較 RFS 醫師間評分：繪製散布圖觀察兩醫師評分分布，計算相關係數了解相關性，計算 ICC 了解觀察者間信度，繪製 Bland-Altman plot 觀察評分分布，以配對 t 檢定分析 RFS 子指標之兩醫師評分差異。
- (三) 比較 RFS 與 RSI 評分：繪製散布圖觀察 RFS 與 RSI 評分分布，計算 RFS 與 RSI 相關係數了解相關性。
- (四) 分析影響療效之變項：應用描述性統計描述病患性別、BMI、年齡分布，以 t 檢定、相關係數、線性迴歸等方法分析影響療效之變項

四. 研究成果與討論

(一) 比較前後測差異

由於有 4 名患者遺漏 RFS 後測資料，因此於分析 RFS 值時共納入 70 筆樣本。以 t 檢定分析 RSI 與 RFS 總分之前後測差異。表格 3 顯示 RSI 總分與兩醫師評分之 RFS 總分之前測平均值均統計顯著地大於後測。RSI、RFS 正常個案數於後測均大於前測。RSI 後測異常個案數大幅下降(24.32%)，RFS 則無如此懸殊之差異。

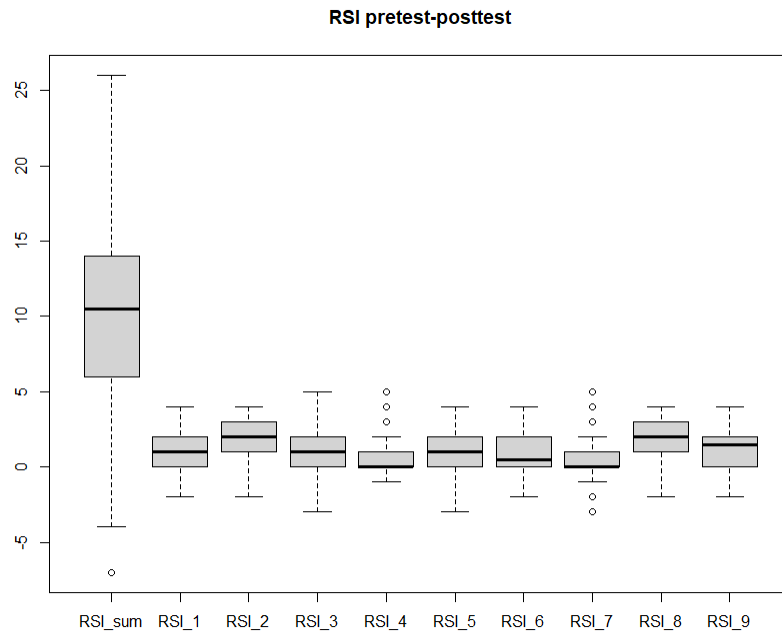
表格 3 RSI 與 RFS 描述性統計與前後測 t 檢定

	Mean (SD)				Sample size (Percentage)				Differences (95% C.I.)	p-value
	Pretest		Posttest		Pretest		Posttest			
RSI	19.22	(5.18)	8.99	(5.69)	74		74		10.23 (8.62, 11.84)	< .001
Normal (<13)	12	(0)	6.41	(3.24)	1	(1.35)	56	(75.68)		
Abnormal (≥13)	19.32	(5.15)	17	(3.91)	73	(98.65)	18	(24.32)		
RFS_rater1	7.9	(2.44)	6.71	(2.14)	70*		70*		1.19 (0.82, 1.55)	< .001
Normal (<7)	4.38	(1.15)	4.4	(1.04)	16	(22.86)	25	(35.71)		
Abnormal (≥7)	8.94	(1.58)	8	(1.37)	54	(77.14)	45	(62.29)		
RFS_rater2	6.33	(1.83)	5.74	(1.63)	70*		70*		0.59 (0.19, 0.98)	.005
Normal (<7)	4.77	(0.65)	4.68	(0.74)	35	(50)	44	(62.86)		
Abnormal (≥7)	7.89	(1.18)	7.54	(1.03)	35	(50)	26	(37.14)		

註：星號(*)處為刪除 4 筆遺漏值後所納入之樣本

RSI 總分前後測差異平均值為 10.23 (SD=6.94)，以盒形圖呈現「前測-後測差異」(以下均稱之為「前後測差異」)，圖 1 顯示其 9 項指標前後測差異中位數皆介於 0 與 2 之間。

圖 1 RSI 總分與 9 項指標之前後測差異盒形圖



兩位醫師評分之 RFS 總分前後測差異平均值分別為 1.53 (SD=2.09)與 0.82 (SD=1.94)，由圖 2 可見其變異。由圖 3 與圖 4 可見 RFS 各項指標前後測差異之中位數均為 0，由於各子指標之前後測差異分布十分離散，因此另以圖 5 與圖 6 之 Beeswarm Plot 呈現其分布頻率。

圖 2 RFS 總分前後測差異之盒形圖(兩位醫師評分)

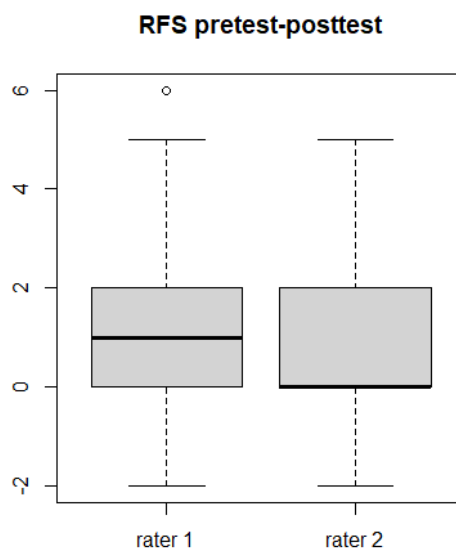


圖 3 醫師 1 評分 RFS 之 8 項指標前後測差異之盒形圖

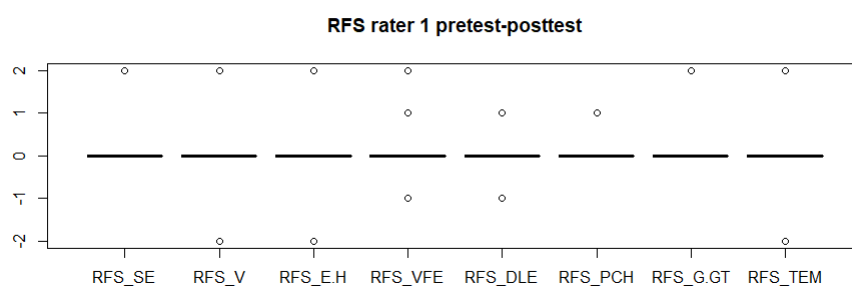


圖 4 醫師 2 評分 RFS 之 8 項指標前後測差異之盒形圖

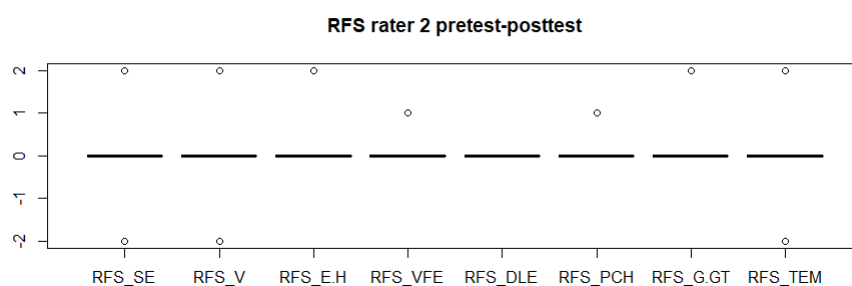


圖 5 醫師 1 評分 RFS 之 8 項指標前後測差異之 Beeswarm Plot

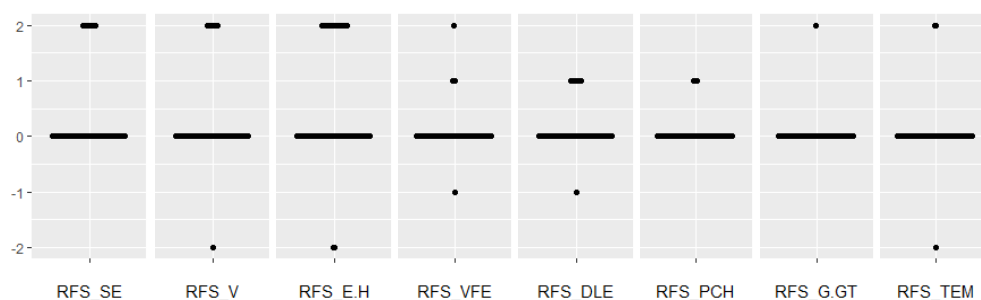
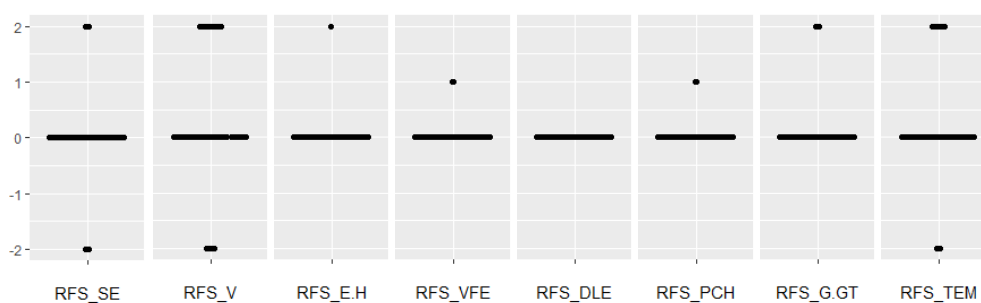


圖 6 醫師 2 評分 RFS 之 8 項指標前後測差異之 Beeswarm Plot



以 t 檢定分析 RSI 與 RFS 各子指標之前後測差異。表格 4 顯示 RSI 各指標前測平均值均統計顯著地大於後測。表格 5 顯示於 t 檢定中 2 子指標 RFS_SE 與 RFS_E.H 於醫師 1 之評分之前測平均值統計顯著地大於後測。而於配對 t 檢定時子指標 SE、V、E.H、DLE 與 PCH 於醫師 1 評分之前測平均值也統計顯

著地大於後測，子指標 RFS_G.GT 於醫師 2 之評分之前測平均值統計顯著地大於後測。

表格 4 t 檢定與配對 t 檢定分析 RSI 各指標前後測差異

	t-test			Paired t-test	
	Pretest mean	Posttest mean	p-value	Mean differences	p-value
RSI_1	2.58	1.35	<.001	1.23	<.001
RSI_2	3.28	1.58	<.001	1.70	<.001
RSI_3	2.54	1.51	<.001	1.03	<.001
RSI_4	1.24	0.64	.002	0.61	<.001
RSI_5	1.50	0.55	<.001	0.95	<.001
RSI_6	1.31	0.50	<.001	0.85	<.001
RSI_7	1.32	0.61	<.001	0.72	<.001
RSI_8	3.32	1.53	<.001	1.80	<.001
RSI_9	2.11	0.76	<.001	1.35	<.001

表格 5 t 檢定與配對 t 檢定分析 RFS 各指標前後測差異

	Doctor 1					Doctor 2				
	t-test		Paired t-test			t-test		Paired t-test		
	Pretest mean	Posttest mean	p-value	Mean of differences	p-value	Pretest mean	Posttest mean	p-value	Mean of differences	p-value
RFS_SE	1.27	0.94	.049	0.29	.001	0.70	0.71	.943	0	1
RFS_V	1.70	1.51	.193	0.2	.019	1.73	1.54	.321	0.2	.128
RFS_E.H	1.22	0.80	.038	0.43	<.001	0.03	0.00	.321	0.03	.321
RFS_VFE	1.09	1.04	.265	0.06	.159	1.05	1.01	.189	0.04	.083
RFS_DLE	1.24	1.16	.217	0.1	.019	1	1	NA	0	NA
RFS_PCH	1.11	1.06	.268	0.06	.045	1.04	1.01	.335	0.03	.159
RFS_G.GT	0.14	0.11	.798	0.03	.321	0.30	0.17	.242	0.14	.024
RFS_TEM	0.11	0.09	.756	0.03	.567	0.41	0.29	.345	0.14	.167

綜合上述，PPI 治療前後測於 RFS 與 RSI 分數都有統計顯著的差異，代表 PPI 對於 LPR 有一定程度的療效，能夠緩解症狀。

(二) 比較醫師間 RFS 評分

觀察兩醫師所評之 RFS 總分相關係數，前測為 0.41 (95% C.I.: 0.19, 0.58)，後測為 0.37 (95% C.I.: 0.15, 0.56)，均屬中度相關，圖 7 可見其散布趨勢，其中綠點為兩醫師均評為正常之個案，藍點為均評為異常之個案。計算兩醫師所評 RFS 總分之 ICC，前測為 0.22 (95% C.I.: 0.00, 0.43)，後測為 0.28 (95% C.I.: 0.05, 0.48)，信度均不佳。

圖 7 兩醫師所評之 RFS 前測與後測散布圖

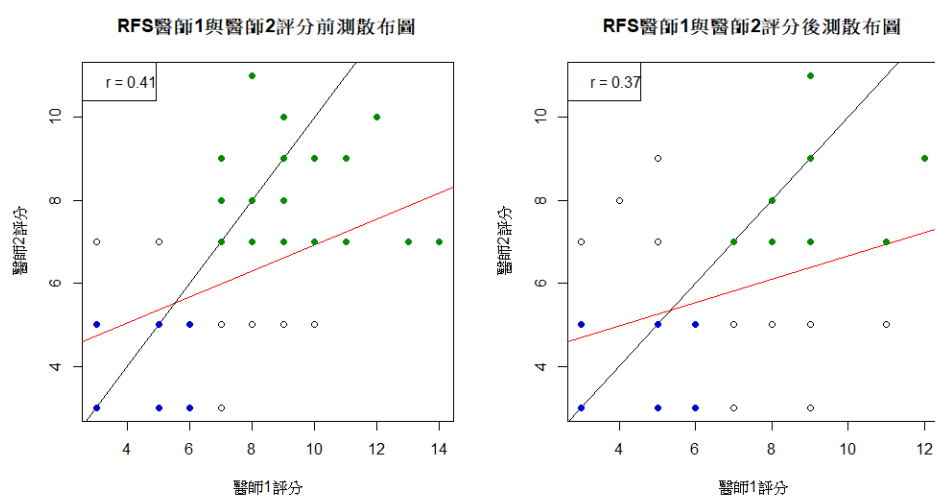
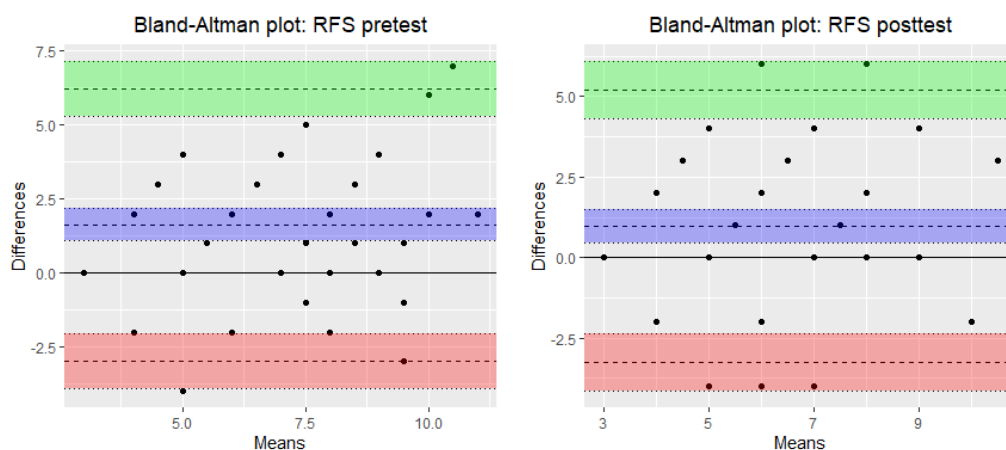


圖 8 為兩醫師所評之 RFS 之 Bland-Altman plot，可見無明顯偏倚。以配對 t 檢定分析兩醫師所評之 RFS 總分，前測平均值差異為 1.62 (95% C.I.: 1.07, 2.16)， $p\text{-value} < 0.001$ ；後測平均值差異為 0.97 (95% C.I.: 0.46, 1.49)， $p\text{-value} < 0.001$ ；前後測差異之平均值差異為 0.6 (95% C.I.: 0.15, 1.05)， $p\text{-value} = 0.009$ ，兩醫師間差異達統計顯著性。

圖 8 兩醫師所評之 RFS 前測與後測 Bland-Altman plot



以配對 t 檢定分析兩醫師所評 RFS 各子指標前後測差異、前測、後測分數，表格 6 顯示兩醫師間子指標 E.H 與 DLE 前後測差異、前測、後測分數間差異均達統計顯著性，子指標 SE、G.GT 前後測差異、前測分數間差異達統計顯著性，子指標 TEM 前測、後測分數間差異達統計顯著性。

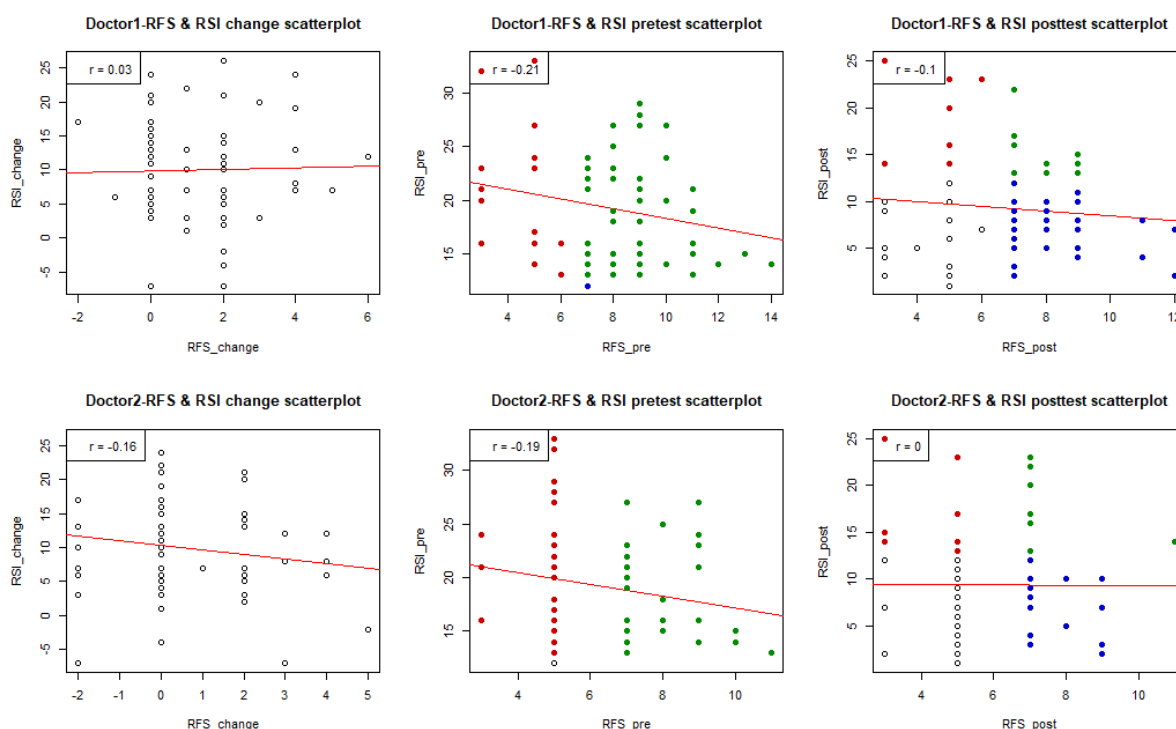
表格 6 配對 t 檢定分析兩醫師所評 RFS 各子指標前後測差異、前測、後測分數

	RFS change (pretest-posttest)		pretest		posttest	
	Mean differences	p-value	Mean differences	p-value	Mean differences	p-value
	(95% C.I.)		(95% C.I.)		(95% C.I.)	
RFS_SE	0.29 (0.05, 0.52)	.017	0.57 (0.31, 0.83)	< .001	0.23 (-0.04, 0.49)	.088
RFS_V	0 (-0.24, 0.24)	1	-0.03 (-0.28, 0.22)	.829	-0.03 (-0.28, 0.22)	.82
RFS_E.H	0.4 (0.16, 0.64)	.001	1.19 (0.90, 1.48)	< .001	0.8 (0.53, 1.07)	< .001
RFS_VFE	0.01 (-0.06, 0.09)	.708	0.04 (0.03, 0.11)	.260	0.03 (-0.01, 0.07)	.159
RFS_DLE	0.1 (0.02, 0.18)	.019	0.24 (0.14, 0.35)	< .001	0.16 (0.07, 0.24)	< .001
RFS_PCH	0.03 (-0.03, 0.09)	.321	0.07 (-0.00, 0.14)	.058	0.04 (-0.01, 0.09)	.083
RFS_G.GT	-0.11 (-0.23, -0.00)	.045	-0.16 (-0.31, -0.01)	.033	-0.06 (-0.17, 0.06)	.321
RFS_TEM	-0.11 (-0.31, 0.08)	.251	-0.3 (-0.46, -0.13)	< .001	-0.2 (-0.37, -0.03)	.019

(三) 比較醫師之 RFS 與病患之 RSI 評分

繪製散布圖觀察 RFS 與 RSI 總分間的相關性，由圖 9 可見均為低相關性，甚至於醫師 1 所評之 RFS 與 RSI 比較時出現負相關趨勢。綠點為 RSI \geq 13 且 RFS \geq 7 之均為異常之個案，紅點為僅 RSI \geq 13 異常個案，藍點為僅 RFS \geq 7 異常個案，白點為 RSI $<$ 13 且 RFS $<$ 7 之完全正常個案。可見於後測時，僅 RFS 異常個案數量大於僅 RSI 異常個案。

圖 9 RFS 與 RSI 總分散布圖



(四) 分析影響療效之變項

由於兩醫師所評之 RFS 之 ICC 不佳，不適合用於臨床評估用途，因此選擇 RSI 作為評估療效之指標，並進一步換算為前後測差異率(變化百分比：Percentage change)作為應變項：

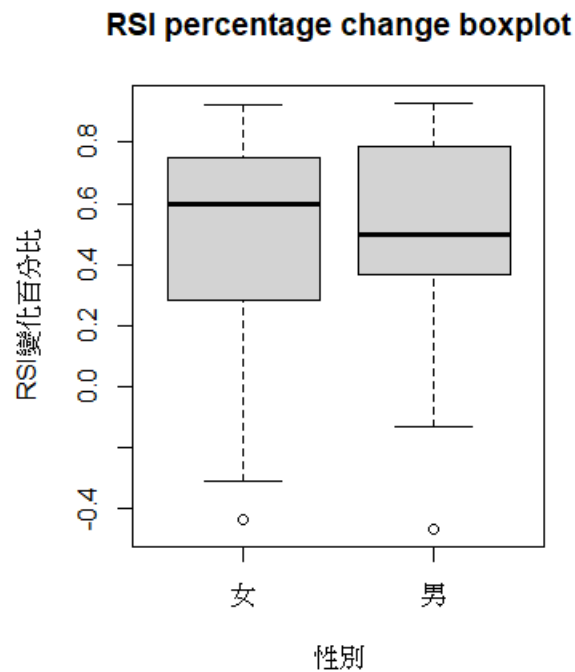
$$\text{RSI Percentage change} = \frac{RSI_{pre} - RSI_{post}}{RSI_{pre}}$$

RSI 變化百分比平均值為 0.51，標準差為 0.32。共納入 73 筆具有完整 RSI 前後測、性別、BMI、年齡資料之患者進行分析。

1. **性別：**樣本中有 48 位女性與 25 位男性，女性平均值為 0.53 (0.31)，男性

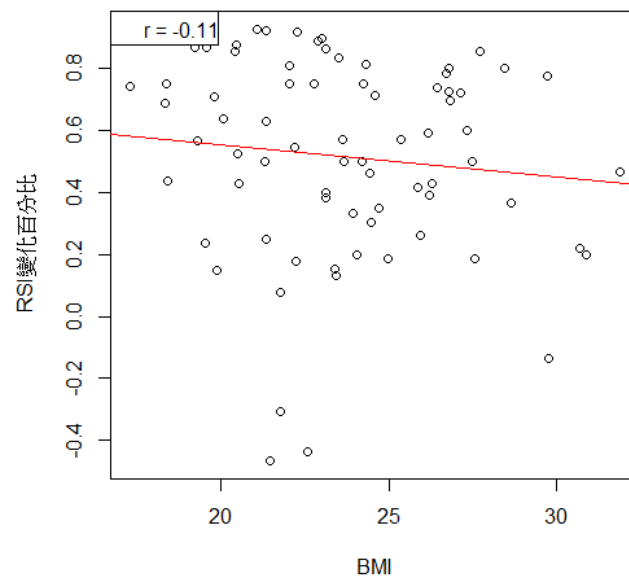
平均值為 0.49 (0.33)，t 檢定之 p-value 為 0.62，不同性別間之 RSI 變化百分比未達統計顯著的差異。

圖 10 性別與 RSI 變化百分比盒形圖



1. **BMI**：平均值為 23.74，標準差為 3.29。與 RSI 變化百分比之相關係數為 -0.11 (-0.33, 0.13)，為弱負相關。

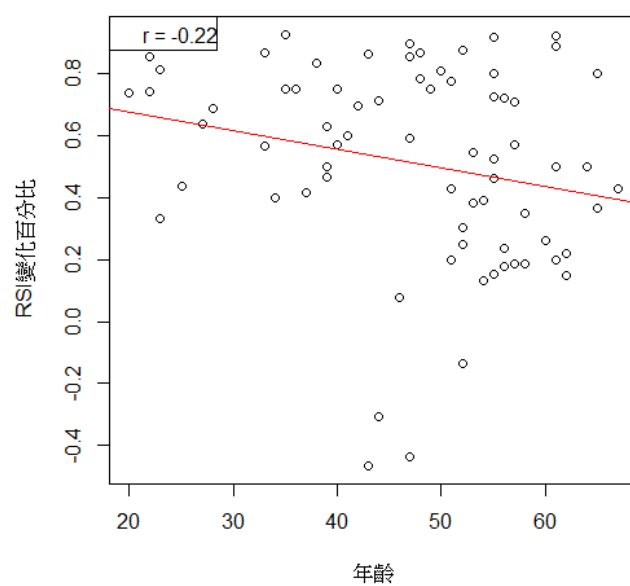
圖 11 BMI 與 RSI 變化百分比散佈圖



2. **年齡**：平均值為 47 歲，標準差為 11.84 歲。與 RSI 變化百分比之相關係數為 -0.22 (-0.43, 0.00)，為弱負相關。線性回歸式為 RSI Percentage change =

$0.8 - 0.006 * \text{年齡}$ (斜率項 p-value = 0.05，調整後 R 平方為 3.7%)，亦即每增加一歲，RSI 變化百分比平均減少 0.6%。

圖 12 年齡與 RSI 變化百分比散布圖



綜合上述，僅有年齡變項與 RSI 變化百分比較為相關，且年齡愈大，RSI 變化百分比愈差，亦即 PPI 療效愈不佳。