

臨床流病研究設計



謝佳容助理教授
慈濟大學公共衛生學系

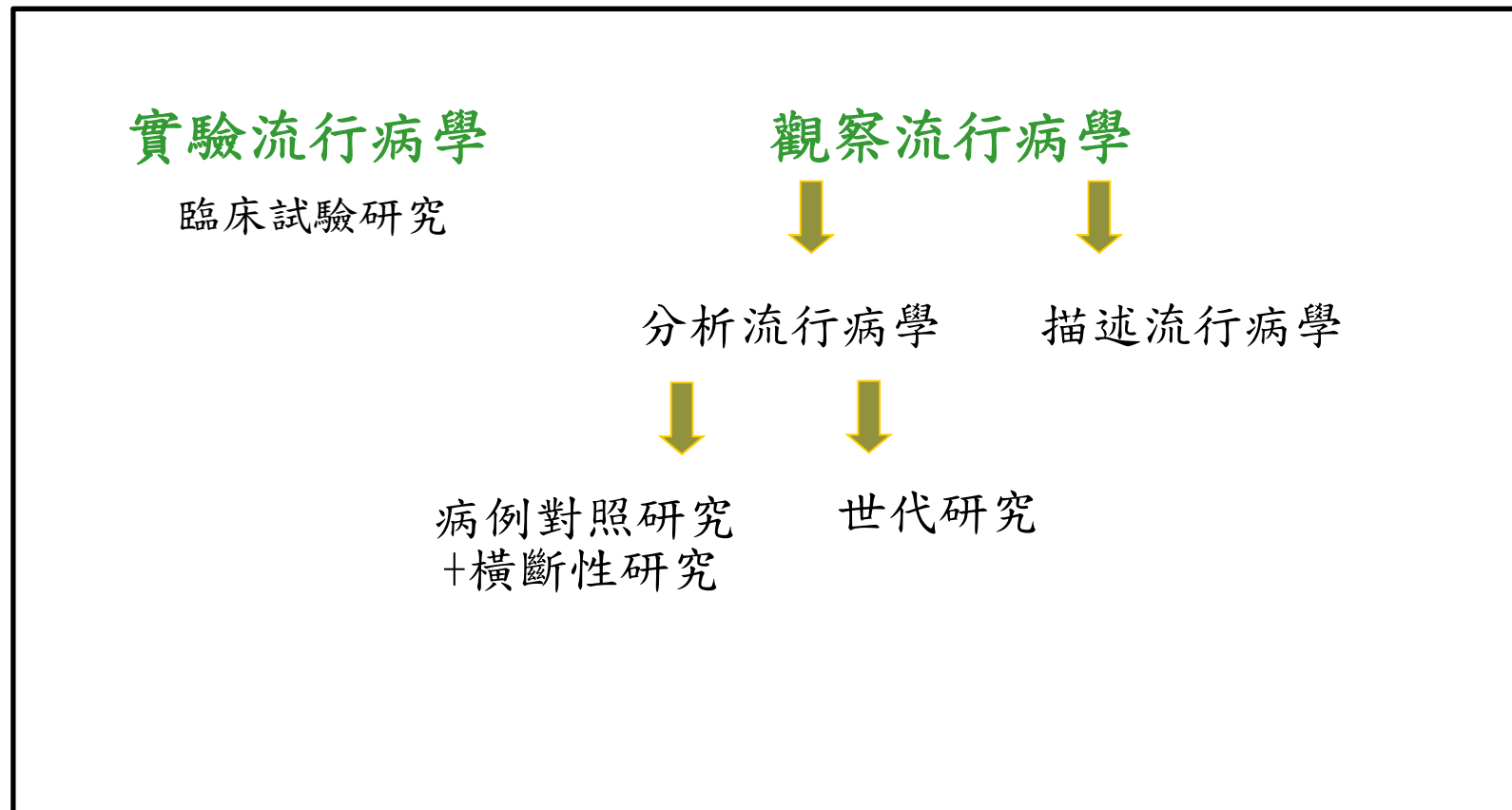
流行病學的定義

- Epidemiology，源自於希臘字，代表研究發生在人當中之事情的學問。
- MacMahon在1970年對流行病學所下的定義
 - 流行病學是研究人類疾病頻率的分佈及其決定因素的學問。

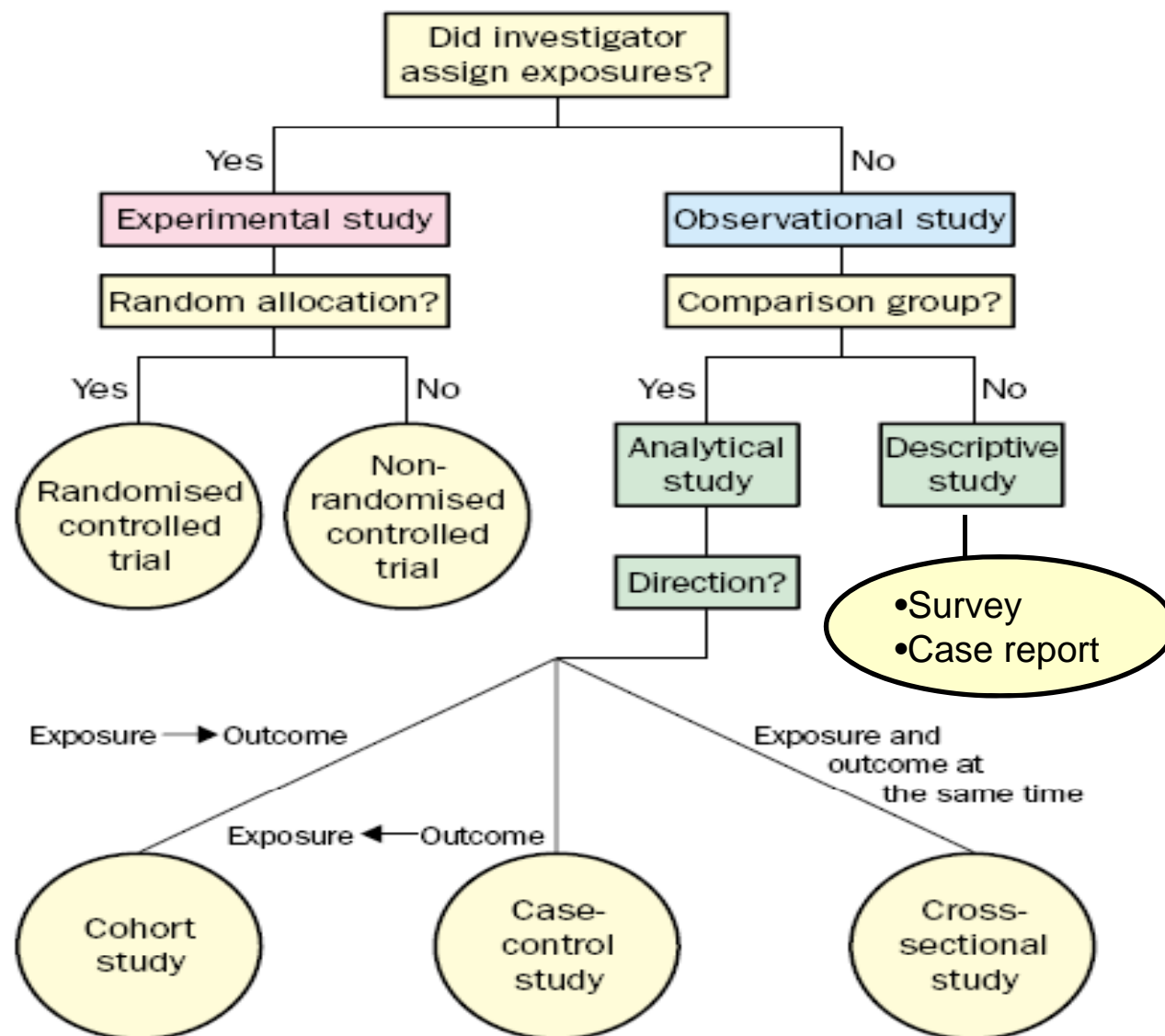
流行病學研究設計



流行病學研究設計



流行病學研究設計



Main type of epidemiology studies

<i>Type of study</i>	<i>Characteristics</i>
Experimental	Studies <u>preventions and treatments for diseases</u> ; investigator actively manipulates which groups receive the agent under study.
Observational	Studies causes, preventions, and treatments for diseases; investigator passively observes as nature takes its course.
Cohort	Typically examines multiple health effects of an exposure; subjects are defined according to their exposure levels and followed for disease occurrence.
Case-control	Typically examines multiple exposures in relation to a disease; subjects are defined as cases and controls, and exposure histories are compared.
Cross-sectional	Typically examines relationship between exposure and disease prevalence in a defined population at a single point in time.
Ecological	Examines relationship between exposure and disease with population-level rather than individual-level data.

流行病學研究

■ 描述流行病學

- 目的在研究與健康有關之狀態和事件的分布情形
- 做統計上的推估(statistical inference)

■ 分析流行病學

- 目的在於研究與健康有關之狀態和事件的決定因素，以及控制的方法
- 通常是分析不同變項之間的關係，尤其是因果關係的推估（causal inference）

■ 實驗流行病學

- 透過適切的研究設計，進行於防性或治療性的醫護介入，以降低或避免疾病的發生或惡化

流行病學研究

- 描述流行病學
 - 假說的研擬與篩選
- 分析流行病學
 - 假說的辨明與修訂
- 實驗流行病學
 - 假說的實證與確立

Epidemiology is the study of the

distribution

and

determinants

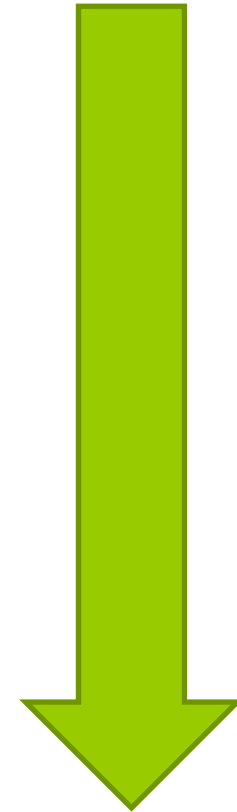
of disease frequency in human population

Descriptive studies

Causal studies

- Case report
- Case series
- Ecological studies
- Cross-sectional studies
- Case-control studies
- Cohort studies
- Randomized Controlled trials

建立假說



探討因果關係

生態研究(ecological study)

- 指研究的最小分析單位為一群人的暴露與疾病，而沒有這群人當中每一個人的暴露與疾病相關資料。
- 例如探討30個國家的平均脂肪攝取量與這30個國家癌症死亡率間的相關性。

描述性流行病學

(Descriptive Epidemiology)



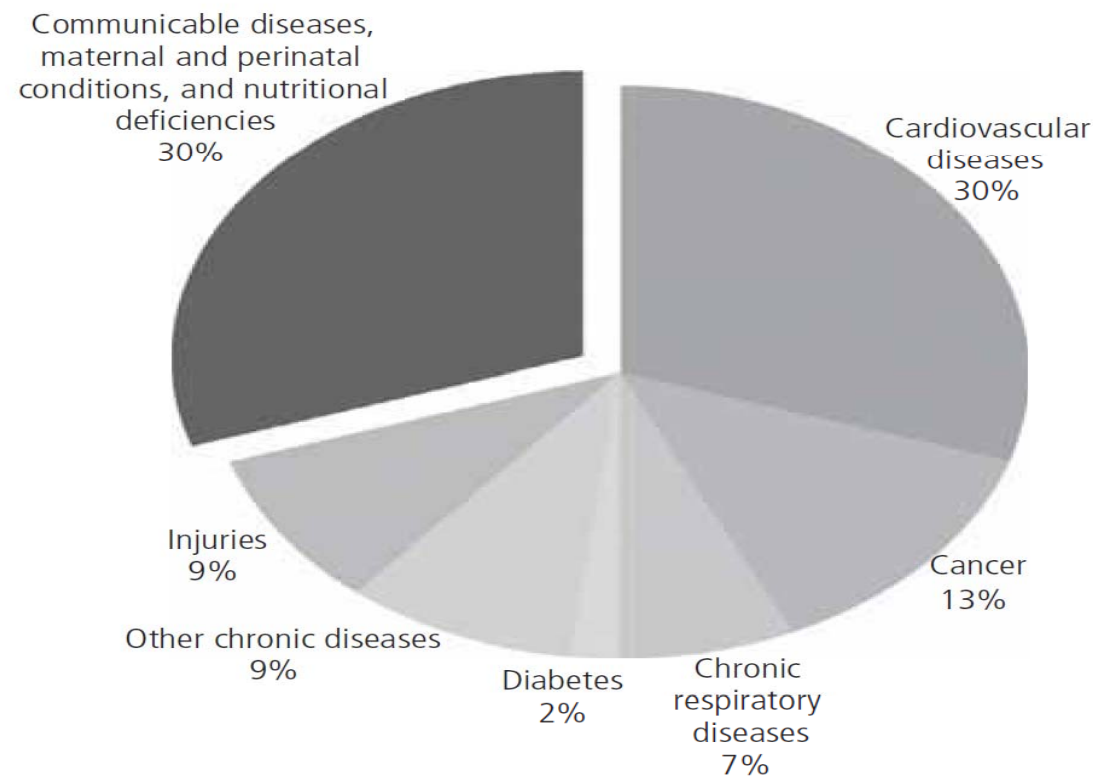
Cross-sectional studies,
Ecological, Case report, Case series

描述性流行病學 (Descriptive Epidemiology)

- 研究特定族群之健康事件或健康狀態之規模及人、時、地分佈狀況，並將成果用於控制健康事件或健康狀態的學問。

How big?

Main causes of death worldwide, all ages, 2005



WHO, 2006

Who, where, and when?

- 描述性流行病學可從人、時、地三方面因素來做說明

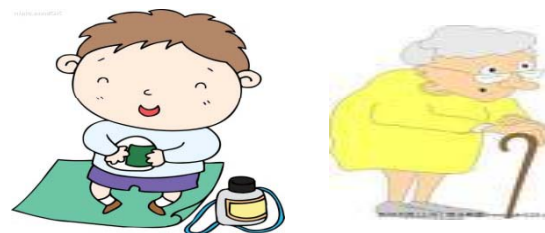
Who?

Where?

When?

PPT Sheet

Person:



Place:



Time:



描述流行病學在科學研究及公共衛生行政上的應用

□ Generating hypothesis about causal relationship

- 經由上述時間、空間、個案特徵綜合分析所產生的是科學假說，而不是結論，需要進一步建立適當的對照組，並且同時進行實驗室檢查，來檢驗假說是否正確。

□ Assisting public health planning and evaluation

- 瞭解國民的健康狀況、主要的疾病型態，來規劃衛生行政及研究經費投入的優先次序。
- 評估預防接種、醫療服務、及防疫工作的成效與品質。

描述性流行病學之優缺點

□ 優點

- 快速
- 經濟
- 提供預防保健、衛生政策之參考
- 產生相關，提供假說之擬定

□ 缺點

- 無法辯證因果關係
- 無法預測疾病之發生及辨認危險因子

分析流行病學



Cross-sectional studies, case-control
study, cohort study

Cross-sectional study



橫斷法 (Cross-sectional study)

- 暴露與疾病的資料是同時收集的，沒有經過時間流動。
- 又稱為疾病頻率調查研究或盛行率研究
- 適用於
 - 疾病的調查
 - 暴露至發病時間很短的爆發流行調查，如食物中毒、傳染病
- 不適用於
 - 罕見疾病
 - 稀有暴露

橫斷法 (Cross-sectional study)

□ 優點

- 快速，通常只需調查一次
- 經濟
- 提供預防保健、衛生政策之參考
- 產生相關(association)，提供假說之擬定

□ 缺點

- 因果時序性不明(因果同一時間調查)
- 不適於稀有疾病之探討
- 無法預測疾病之發生及辨認病因

Case-Control Study



回溯法(Retrospective) (Case-control study)

- 以有病的人為對象，選取一組沒病的為對照組，比較兩組在暴露經驗上有無不同。
- 用來發掘可能和疾病有關的各種因素，以便建立初步的流行病學假說，需要對大量疑似病因做廣泛的比較。
- 適用於
 - 稀有疾病
 - 常見暴露
 - 病因未明者

Case-control study研究的優缺點

□ 優點

- 病例容易取得，適合於稀有疾病研究
- 時間短、經濟
- 樣本較少(較橫斷性研究或長期追蹤研究樣本少)

□ 缺點

- 容易產生記憶偏差(recall bias)
- 來自不同醫院或醫師的病例，診斷標準可能不同
- 時序性推論較不確定
- 容易產生selection bias
- Limited to a single outcome

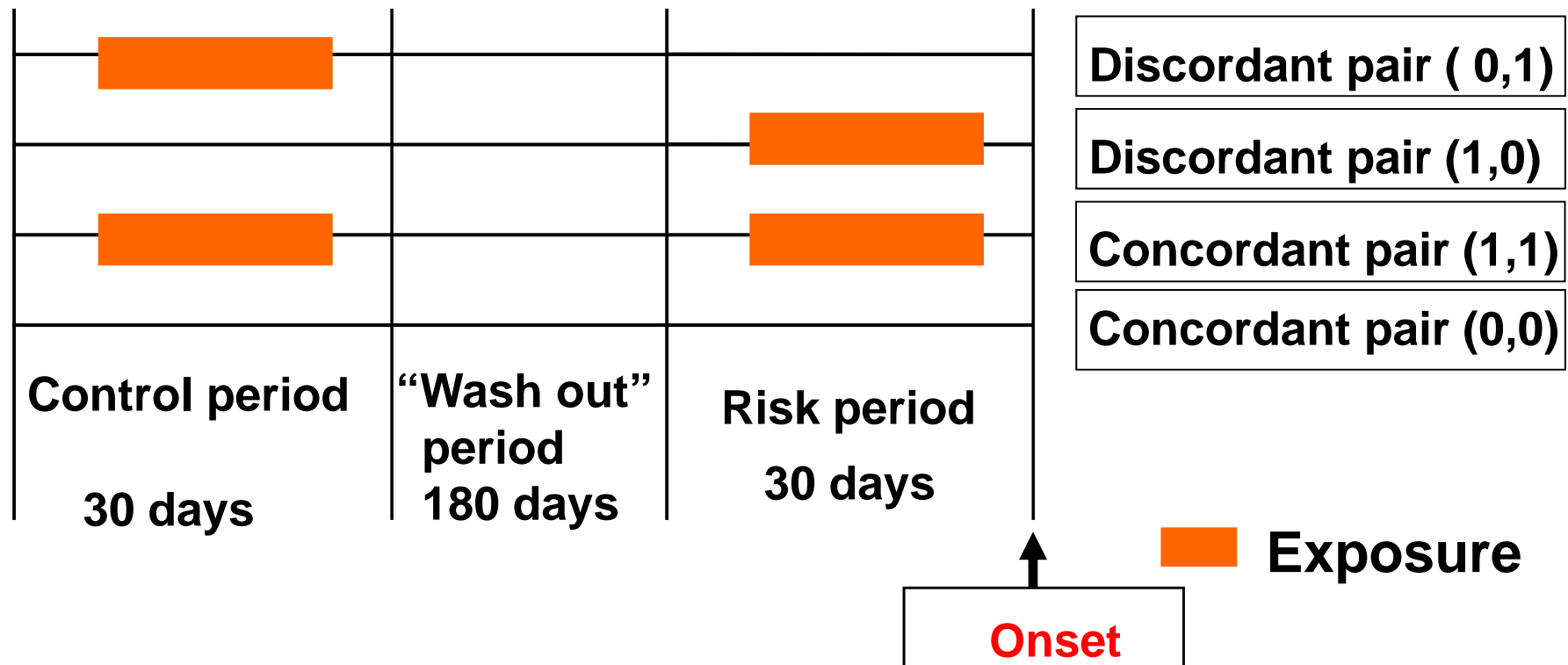
Variants of study design

- Case-crossover study (病例交叉研究法)
- Cohort-based case-control study
 - Nested case-control study (重疊病例对照研究法)

Case-crossover study (病例交叉研究法)

- 僅需收集病例個案資料：病例本身就是自己的對照。
 - 控制一些可能與健康事件有關，但(短時間內)不會隨時間而改變的因素。
- 利用回溯方式，比較作用時間(within effect-period / risk period)與非作用時間內(outside effect-period / control period)，個案暴露因子是否有差異。
- 適用於探討暴露因子存在的時間很短暫，且暴露因子的作用在短時間即發生的急性發作健康事件 (acute event)。
 - Ex. 開車使用行動電話與車禍的相關性
 - Ex. 空氣污染與心肌梗塞的相關性

Case crossover design



Guidelines of case-crossover

- ❑ 1. Acute cases are needed
- ❑ 2. Crossover in exposure status
- ❑ 3. Brief and transient exposures

Nested case-control study (重疊病例對照研究法)

- 結合世代研究與病例對照研究法，兼具兩者的優點。
- 選擇世代→收集基線暴露資料→進行追蹤，累積病例數→由未發病的世代成員中隨機選取對照個案。
- 病例個案
 - 世代追蹤過程中新發病者
- 對照個案
 - 於病例發生的時間點上尚未有疾病，但未來有發病危險性的人。
- 具time-matching特性

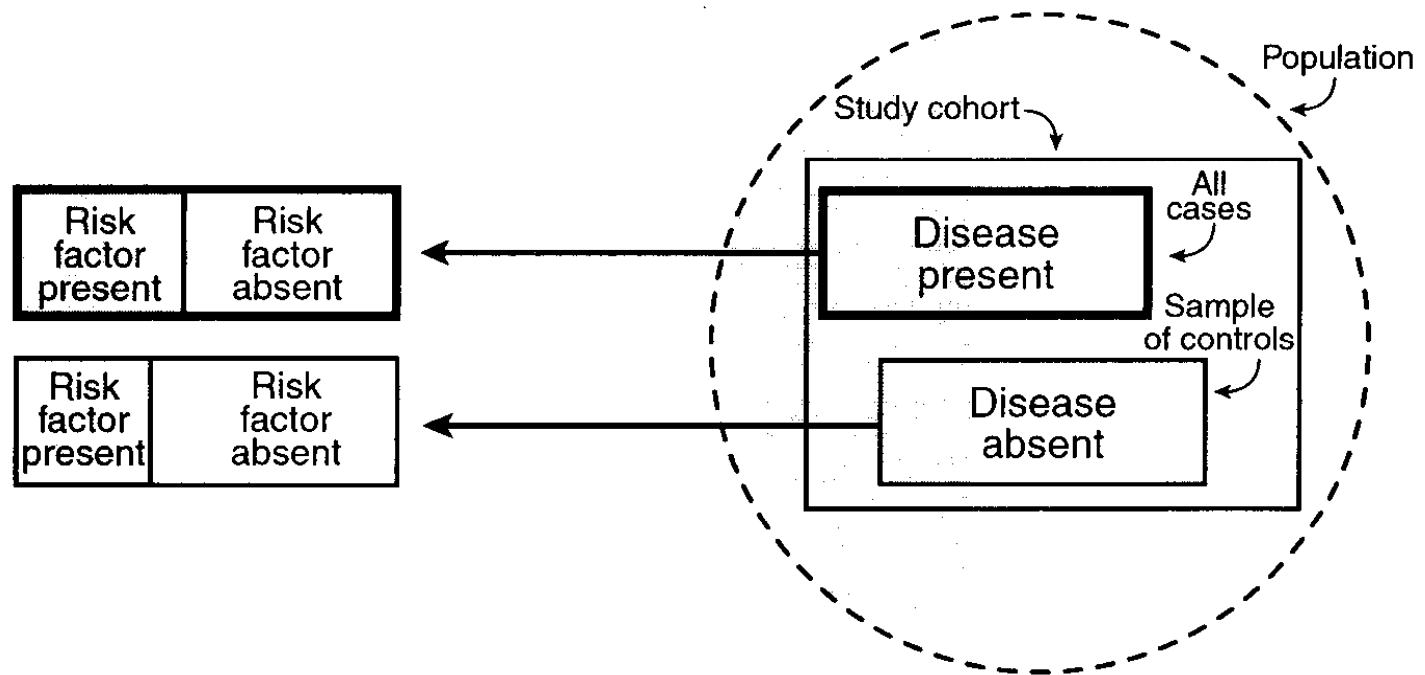
Nested Case-Control (重疊病例對照研究法)

- 需像世代研究一樣選擇世代，蒐集初次暴露資料，但是所蒐集的暴露資料不像傳統世代研究，立即經過進一步處理或分析。
- 等待追蹤一段時間後，有足夠的病例數發生後，由未發病的世代成員選取一個隨機樣本做為對照組。

Nested Case-Control (重疊病例對照研究法)

MEASUREMENTS IN THE PRESENT OF
SPECIMENS FROM THE PAST

THE PRESENT



Nested case-control study (重疊病例對照研究法)

□ 優點

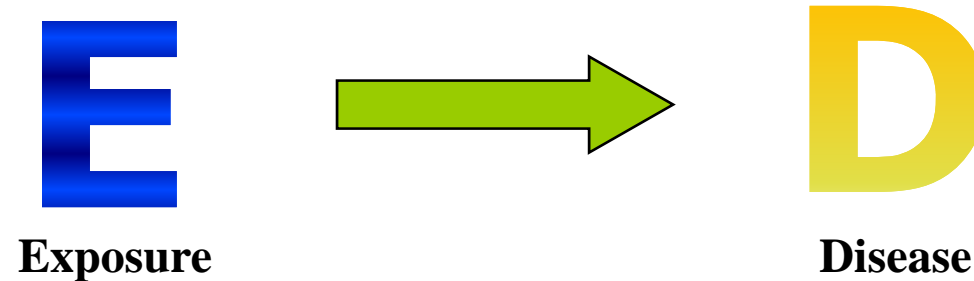
- 暴露測量不受疾病狀態影響
- 減少選樣偏差
- 與世代研究比較，可節省人力與經費
- 與病例對照研究比較，因果時序性較佳

□ 缺點

- 仍須進行追蹤以等待病例產生
- 無法直接估計相對危險性
- 應用於生物標記研究
- 需有較大的檢體儲存空間

Cohort Studies

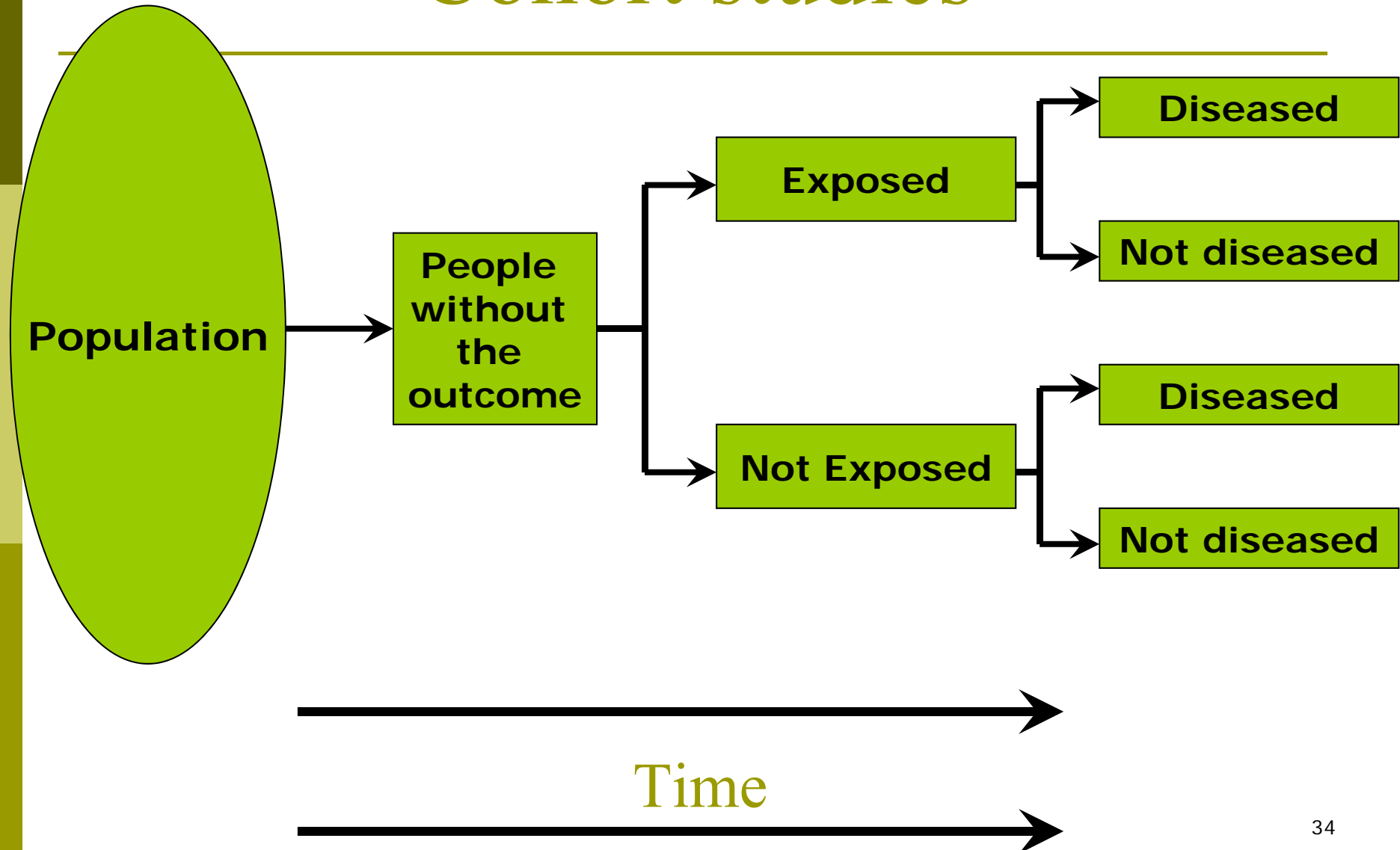
Best observational design to establish association



追蹤法(Prospective) (Cohort study)

- 以健康人(指沒有觀察疾病的人)為對象，依其暴露經驗分為暴露組與非暴露組，追蹤一段長時間，看兩組的得病率是否不同。
- 適用於
 - 罕見暴露
 - 常見疾病
 - 病因已很明白者

Cohort studies



Cohort study

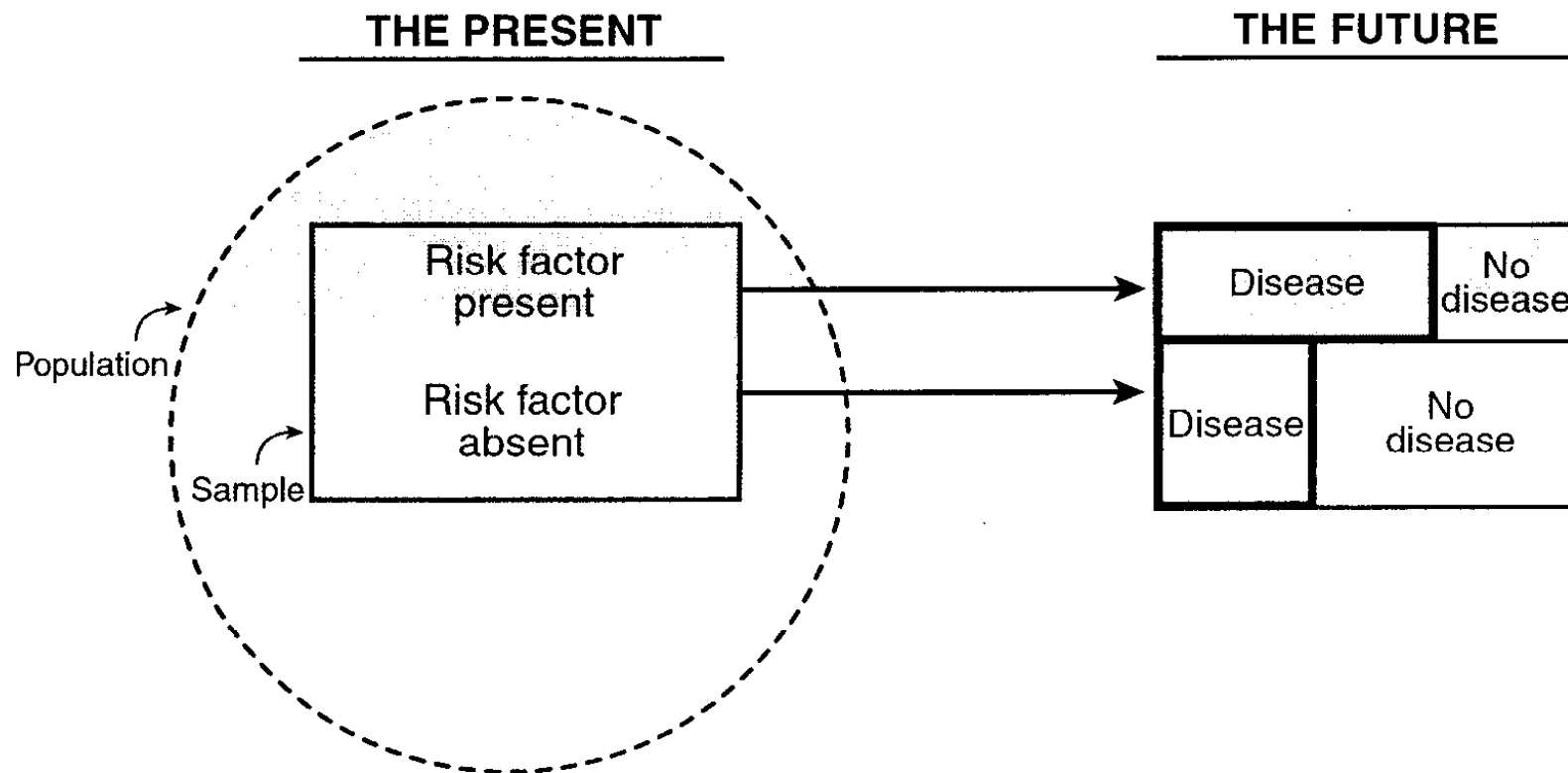
- ❑ An epidemiology investigation that track people **forward** in time from exposure to outcome.
- ❑ Subjects **initially without disease** are classified by their exposure status and followed over time to determine the **incidence**.
- ❑ Usually the incidence of two cohorts, an “**exposed**” cohort and an “**unexposed**” cohort, are compared.

Types of cohort studies (1)

- 依據研究開始時間與疾病發生時間的先後順序來區分
- Prospective (前瞻式) cohort study
 - 又可稱為concurrent / longitudinal cohort study
 - 研究開始時疾病尚未發生

Prospective Cohort Studies

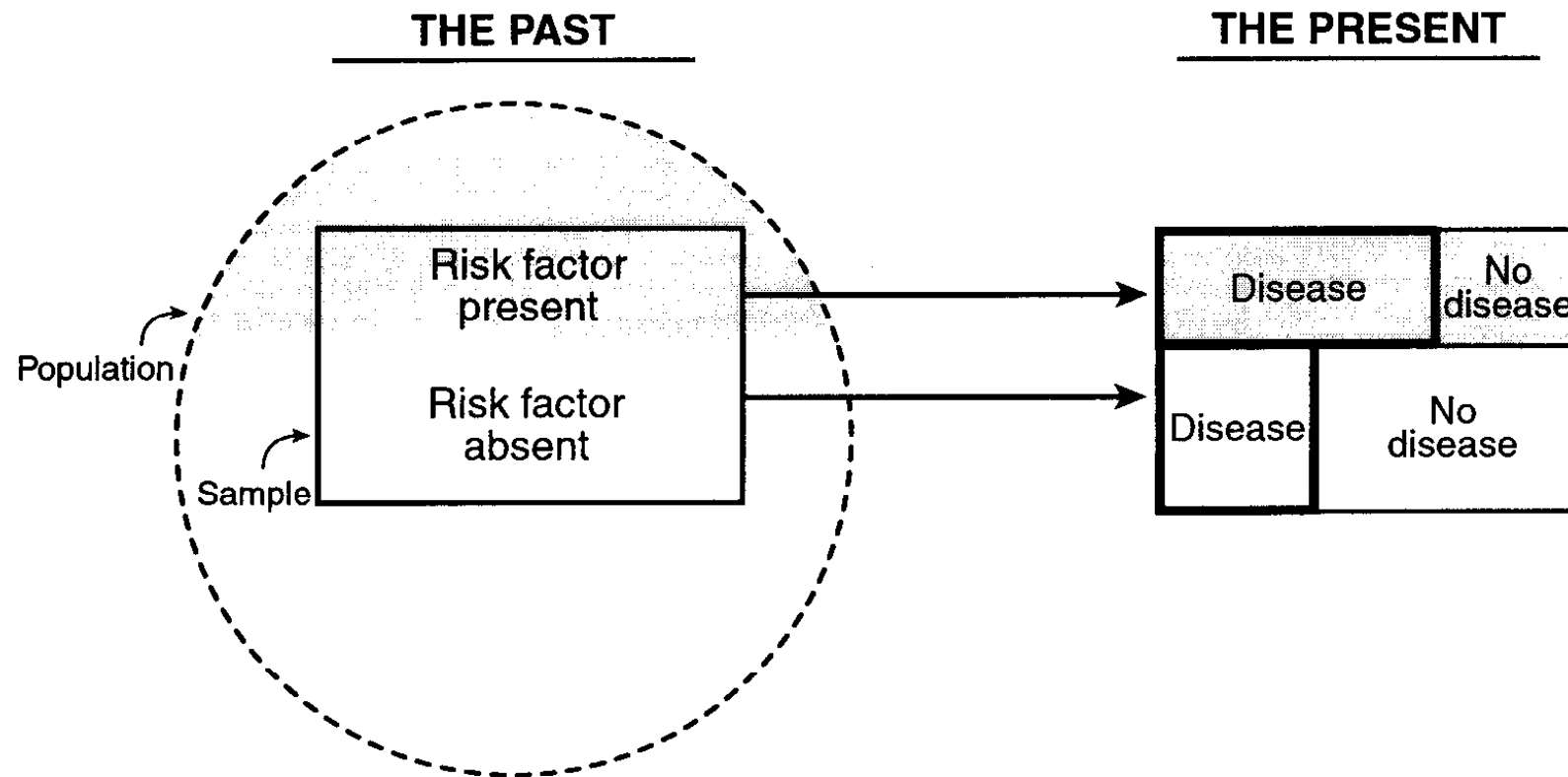
- 以健康人為對象，暴露經驗與研究同時開始，分暴露組與非暴露組，比較兩組的發病率。

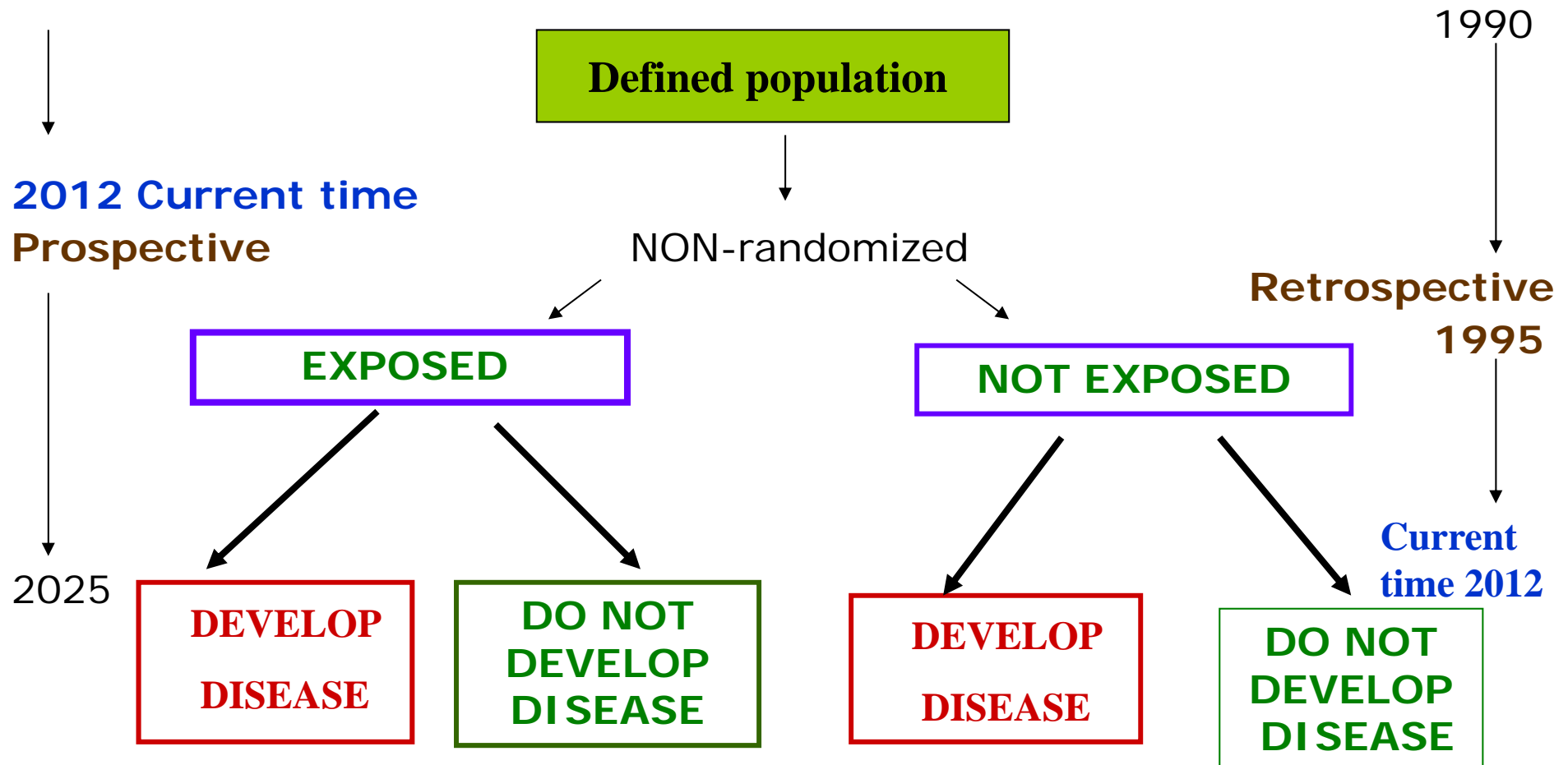


Types of cohort studies (2)

- Retrospective (回溯式) cohort study
 - Non-concurrent / historical cohort study
 - 研究開始時，已有暴露資料且已知疾病狀態

Retrospective Cohort Studies





Designs of a COHORT Study

Prospective vs. Retrospective Cohort Studies

□ Prospective cohort study

- Allow **systemic collection of exposure data**, biomarkers, and systemic outcome evaluation
- Expensive, a long time may be needed to obtain the results

□ Retrospective cohort study

- Must be backed up by **comprehensive existing database** on exposure and outcome
- If feasible, it is cheaper and less time to get the results

Cohort Studies之優缺點

□ 優點

- 可以辯證因果(時序性清楚)
- 可評估疾病危險性，計算發生率
- 可以減少訊息誤差，也不會有回憶偏差
- 可探討多種疾病

□ 缺點

- 費時、費錢
- 容易產生個案漏失
- 追蹤分母大
- 不適用於稀有疾病

Cohort study VS. Case control study

□ Cohort study

- Exposure group

Non-exposure group

- Compare if the incidence rates are different between these two groups
- Move from cause to effect

□ Case control study

- Case group

Control group (non-disease)

- Compare if the exposure are different between these two groups
- Move from effect to potential cause

實驗流行病學 (Experiment study)



實驗流行病學 (Experiment study)

- 驗證因果關係時，以人為方式操控因於隨機分配之各組，而觀察果之不同。
- 採用人體試驗方式，隨機將研究對象分派成實驗組或對照組，並以嚴格的實驗設計監督整個研究過程。
- 測試疾病病因之實驗需考量倫理問題較不可行，故常以加入有利的因素或去除有害的因素來評估是否可降低或避免疾病發生率。

Types of Experimental Studies

□ Types

■ Community (Cluster) trials (社區試驗)

- Participants are communities (clusters) as a whole

■ Field trials (田野試驗)

- Participants are non-clinical subjects

■ Clinical trials (臨床試驗)

- Participants are patients

實驗流行病學避免偏差的方法

□ 隨機分派(Randomization)

- 自願者被分派在實驗組或對照組完全是隨機的

□ 盲目程序(Blind or masking procedure)-避免霍桑效應

- Single blind: 被實驗者
- Double blind: 實驗者與被實驗者
- Triple blind: 實驗者、被實驗者與分析者

實驗性研究與觀察性研究的互補關係

□ 實驗性研究

■ 優點：

- 能夠在實驗情境之下確立因果關係
- 對預防或治療措施的效果獲得不偏估計

■ 缺點：

- 倫理因素限制
- 簡化的實驗情境往往與複雜的真實情況不盡然相同

□ 觀察性研究

■ 優點：

- 各種情境皆可應用，沒有倫理因素的限制
- 研究複雜的真實情況

■ 缺點：

- 不易完全確立因果關係
- 對預防或治療措施的效果評估有可能受到研究者無法掌握之因素的干擾。

Biases (偏差)



偏差的種類

□ 偏差主要有三大類型

- 選擇性偏差 (Selection bias)
- 觀察性偏差 (Observation bias, information bias, measurement bias)
- 干擾性偏差 (Confounding)

1. Selection bias (選樣偏差)

- 研究個案的選擇並非是隨機的，亦即任何個體被選為研究對象的機率並非相等。此種偏差只見於研究設計中，故必須事先防止，無法事後於資料分析時進行控制。
- 研究對象選取不適當所造成。
- 暴露組和非暴露組除了暴露因子之外，其他重要因子的分布亦有所不同所產生的偏差(缺乏可比較性)。
 - 如世代研究法中，自願者及失去追蹤者。

1. Selection bias (選樣偏差)

□ Self-selection bias (自我選擇偏差)

- 又可稱為non-response bias
- Ex. 篩檢與疾病發生之間的關係
 - 接受篩檢者，對於「健康」的意識較高(低發生率)
 - 接受篩檢者擔心自己得到癌症(如有家族史)，所以接受篩檢(高發生率)

□ Loss to follow-up

- 罹病者因某些因素特別容易發生loss to follow-up的情況
- 漏失者和未漏失者的發病情況有所不同時
 - Ex. 靜脈毒癮者(IV drug user)和男同性戀者AIDS發生率比較

2.Information Bias (觀察性偏差)

- 危險因子暴露資料或是疾病診斷錯誤造成的偏差
- 暴露組和非暴露組所取得之研究資料的品質和內容有所差異時，即可能造成研究結果有所偏差。

- Recall bias (回憶偏差)

- Ex. 工人若知道所接觸的暴露具有危險性，就可能傾向告知更多與暴露有關的資訊
- 但此類型偏差較常見於病例對照研究

2.Information Bias (觀察性偏差)

- Interviewer/observer bias (訪員/觀察者偏差)
 - 對於研究的假說、exposure status的了解，可能造成後續對研究個案追蹤的努力程度有所不同
 - Ex. 訪員對有危險因子暴露的研究個案，訪問時特別仔細；或是進行追蹤時特別用心。
- Detection bias (診察偏差)
 - 判定outcome的人，若知道該研究個案危險因子暴露情況的影響，則可能會影響outcome的正確性。

2.Information Bias (觀察性偏差)

- Misclassification / Measurement error (錯誤分組與測量誤差)
 - Non-differential misclassification (無差別性的錯誤分組)
 - 錯誤分組的情況在各組之間是相似的
 - 疾病的錯誤分組與暴露無關
 - Differential misclassification (有差別性的錯誤分組)
 - 錯誤分組的情況在各組之間有所不同
 - 疾病的錯誤分組在暴露與非暴露組之間是有差異的
 - Ex. 醫師在診斷個案有無皮膚癌時，對有砷暴露的個案較為小心仔細。此時發生錯誤診斷的情況會較低。

3.Confounding Bias (干擾性偏差)

- 指外在因子的影響所造成。
- 任何暴露以外的致因，若不平均地分佈在兩組就會發生誤差，且它可以部分或全部解釋我們所得到的因果關係。

干擾因子的特性

- ❑ 1) Associated with **disease** (as a cause or a proxy for a cause but NOT as an effect of the disease)
- ❑ 2) Associated with **exposure** (must be imbalanced across exposure categories)

Control for confounding

□ In design stage

- 1) 隨機分派 (Randomization) (experimental study)
- 2) 限制法 (Restriction)
- 3) 配對法 (Matching)

□ In data analysis stage

- 1) 分層分析 (Stratification)
- 2) 數學模式建立法 (如 Regression models)
- 3) 標準化 (Standardization)

判定因果關係的標準-

Austin Bradford Hill (1965)

- 1. Temporality (時序性) (為唯一的必要基準)
 - 因一定要在果之前，且期間間隔一定要大於疾病的潛伏期
- 2. Consistency (一致性)
 - 在不同的時間、空間以及不同的研究方法等情況下，都達到一致的結果。
- 3. Coherence (合理性)
 - 提出的先假說最好與現存的已被高度證實的定理或是假說不相衝突。
- 4. Strength (強度)
 - 暴露組的發生率與非暴露組的發生率之比值大小，如相對危險性(RR)、危險對比值(OR)，而非p值大小。

判定因果關係的標準-

Austin Bradford Hill (1965)

- 5. Biological gradient (生物劑量效應)或劑量反應關係
 - 生物的反應若能隨著刺激因素的增大而增大的話，那麼它們之間的因果關係的可能性就隨之提高。
- 6. Biologic Plausibility (合理解釋)
 - 該因果關係在生物學上是可能發生的，即在動物實驗或in vitro實現可以找到贊同的證據。
- 7. Experimental evidence (實驗證據)
 - 常常是缺乏的
- 8. Analogy (類同)
 - 是否有其他類似的因子會產生相似的反應
- 9. Specificity (特異性)
 - 相關的特定程度，相關愈特定的，因果關係就越明顯。最好是一個因造成一個果。

Thank you!

