

(一) 選擇題（每題兩分）：本大題請於試卷上「選擇題作答區」依序作答。

- 想瞭解糖尿病患者視網膜病變的發生率(incidence)，應查考何種類型的研究報告？
 - 個案對照研究(case-control study)
 - 世代追蹤研究(cohort study)
 - 橫切面研究(cross-sectional study)
 - 生態型研究(ecological study)
- 各大製藥企業每年都投下鉅資研發新藥，從實證醫學(evidence-based medicine)的觀點，以何種方式評估新藥的臨床療效最為適當？
 - 設計良好的追蹤研究 (follow-up study)
 - 個案對照研究(case-control study)
 - 隨機分派雙盲臨床試驗(randomized double-blinded clinical trials)
 - 基因體學研究(genomic study)
- 世界衛生組織發佈的統計資料顯示：非洲某國 HIV 盛行率(prevalence)最近 5 年逐年上升，造成此現象的可能原因，下列何者為非？
 - HIV 發生率(incidence)增加
 - 境外移入 HIV 個案數增加
 - HIV 患者死亡率(mortality)減少
 - HIV 患者死亡率(mortality)增加
- 台灣兩所大學一年級新生 B 型肝炎帶原率分別為 f_1 及 f_2 。分析大一新生健檢數據時，以虛無假說(null hypothesis)： $f_1=f_2$ 進行統計假說檢定(hypothesis testing)，請問下列何者正確？
 - 若 $P<0.05$ ，則支持假說，認定 f_1 與 f_2 相等
 - 若 $P>0.05$ ，則推翻假說，認定 f_1 與 f_2 不等
 - 若 $P>0.05$ ，則支持假說，認定 f_1 與 f_2 相等
 - 若 $P>0.05$ ，則表示現有樣本數不足以下結論
- 關於愛滋病在人群中傳播的方式，何者為非？
 - 同性戀性行為
 - 異性戀性行為
 - 共用針頭
 - 經由蚊子叮咬而傳染
- 關於愛滋病的防治策略，何者為非？
 - 血庫必須全面篩檢 HIV，但由於空窗期的存在，篩檢過的血品仍有某種程度的風險，因此醫師必須注意避免不必要的輸血治療

- (B) HIV 篩檢應作為產前檢查的項目，萬一產婦發現感染 HIV，可以及時給予抗病毒療法防止嬰兒受到感染
- (C) 政府應以公權力將病患強制隔離
- (D) 減害計畫提供毒癮者一條出路，保護他們免受愛滋傳染，而保護毒癮者就等於保護整個社會
7. 關於「傳染病防治法」規定的第一類傳染病，下列敘述何者為非？
- (A) 必須立即報告，並強制移送指定醫院施行隔離治療
- (B) H5N1 流感屬於第一類傳染病
- (C) H1N1 流感屬於第一類傳染病
- (D) 霍亂屬於第一類傳染病
8. 關於「傳染病防治法」規定的第二類傳染病，下列敘述何者為非？
- (A) 應於一週內向衛生單位主管機關報告
- (B) 腸病毒感染併發重症屬於第二類傳染病
- (C) 痢疾屬於第二類傳染病
- (D) 登革熱屬於第二類傳染病
9. 關於多重抗藥結核菌(MDR-TB)及廣泛抗藥性結核菌(XDR-TB)，下列何者為非？
- (A) 第一線抗結核藥物治療處方不適當或服藥不確實，導致 MDR-TB 問題
- (B) 第二線抗結核藥物治療處方不適當或服藥不確實，導致 XDR-TB 問題
- (C) 防治 MDR-TB 及 XDR-TB 最好的方法為預防其產生
- (D) MDR-TB 及 XDR-TB 仍然可以使用 6 個月短期療法治癒
10. 關於台灣瘧疾防治現況，何者為非？
- (A) 本土瘧疾已於 1965 年經世界衛生組織宣布成功根除
- (B) 每年仍有境外移入個案
- (C) 經過 DDT 噴灑，台灣的瘧蚊已經全部消滅
- (D) 針對境外移入瘧疾，青蒿素組合療法是首選藥物，但不可用於孕婦
11. 關於 A 型流行性感冒病毒的流行病學，何者為非？
- (A) A 型流行性感冒病毒為不斷有抗原漂移(antigenic drift)及抗原重組(antigenic shift)的現象，因此去年已經得過 A 型流行性感冒的民眾，仍然可能再遭今年的病毒株侵襲
- (B) 1918 年的 H1N1 病毒株造成全球大流行，估計 2000 萬人死亡
- (C) 1997 年陸續出現來自禽類的 H5N1 病毒株感染人類病例，但都是禽傳人，到目前為止還沒有人傳人的證據
- (D) 世界各地的養雞場、野生禽類及長程遷移的候鳥都有分離出禽流感病毒的報告

12. 關於流行性感疫苗接種，何者為非？
(A) 疫苗效力強大，接種後具有接近 100%保護力
(B) 65 歲以上民眾宜每年接種
(C) 由於流行病毒株每年不斷改變，去年的疫苗今年不一定適用
(D) 對雞蛋有過敏反應者，不建議接種
13. 關於台灣登革熱疫情的敘述，何者為非？
(A) 台灣每年的登革熱疫情係源自境外傳入而非前一年疫情之延續，來源國包括菲律賓、泰國、印尼、馬來西亞、新加坡、越南、緬甸等地
(B) 機場入境體溫篩檢是及早察覺境外移入登革熱案例予以隔離，以防範引發本地疫情的重要措施
(C) 傳播登革熱的病媒蚊以埃及斑蚊為主，因此登革熱疫情集中在南部
(D) 冬天不會有登革熱病例
14. 關於登革出血熱的敘述，何者為非？
(A) 在台灣，原本就有糖尿病、高血壓等慢性疾病的民眾是高危險群
(B) 登革出血熱主要是年齡 15 歲以下的疾病，在成年人很罕見
(C) 血小板下降低於 100,000/ μ L
(D) 血比容 (hematocrit) 會上升超過其 baseline 20%以上
15. 關於台灣腸病毒 71 型的流行病學，下列何者為非？
(A) 在 1998 年造成大流行，之後每年仍然持續有規模大小不等的流行
(B) 每年第一波從三月開始，到 5-6 月達到高峰；7 月暑假病例數下降，然後 9 月開學季又再上升
(C) 年齡較大的兒童，最容易出現中樞神經系統併發症及後遺症
(D) 家庭內傳播佔有重要角色

(二) 某人分別以病例對照研究和世代研究探討血液 B 型肝炎病毒 (hepatitis B virus; HBV) 感染標記、DNA 修補路徑上 X 基因型和罹患肝癌之危險性的關係。請依序回答下列問題：

- (1) 先採病例對照研究，選取 577 名醫院病例，並由社區選取 401 名年齡、性別頻率匹配 (frequency matching) 的對照個案，所有個案進入研究後，均接受血液檢體採檢，進行 HBV 感染標記和 X 基因型分析，獲得以下結果，經適當分析以下數據，包括考慮獨立與交互作用，以及相關是否是隨機造成的可能性後，HBV 病毒標記、X 基因型和肝癌發病危險性有何關係 (需要以實際計算結果作答)？(12 分)

		病例人數	對照人數
HBV 病毒標記	X 基因型		
陰性	AA	146	112
	Aa	114	70
	aa	19	20
陽性	AA	155	106
	Aa	109	85
	aa	34	8

- (2) 接下來對社區 30 歲以上的民眾進行肝癌篩檢，70%的居民接受篩檢，共計 20000 名，男女各半，篩檢結果發現 20 名肝癌，利用篩檢時所收集的血液檢體進行 HBV 病毒標記和 X 基因型測量，追蹤 15 年以後獲得以下資料：

		總篩檢人數	篩檢發現肝癌病例人數	追蹤期間發現肝癌病例人數	追蹤期間死於肝癌人數	追蹤期間死於其他疾病（非肝癌）人數
HBV 病毒標記	X 基因型					
陰性	AA	8640	0	52	27	648
	Aa	5760	2	41	29	432
	aa	1600	0	14	11	120
陽性	AA	2200	4	66	40	165
	Aa	1520	5	55	44	114
	aa	280	9	37	33	21

- (a) 若要分析 HBV 病毒標記、X 基因型和肝癌發病危險性的關係，將會以表中哪些人進入分析？為何？（3 分）
- (b) 在理想上（雖然有些數據未呈現），若以肝癌自然史為目標，你會進行哪些流行病學指標的分析？請寫出名稱和舉例運算過程，簡單解釋各指標代表何種意義（8 分）
- (c) 經現有數據適當分析後，HBV 病毒標記、X 基因型和肝癌發病危險性有何關係（包括考慮各自獨立作用與兩者間交互作用）？需要以實際計算結果作答。（10 分）
- (3) 請比較病例對照研究和世代研究分析結果的差異，並討論導致差異的種種可能原因（7 分）

(三) 有兩種生物性的交互作用，分別為連合作用(synergism)及拮抗作用(antagonism)，前者由於 A 因子造成 B 因子效應之增強，後者則由於 A 因子造成 B 因子效應之減弱或封鎖。

以下的迴歸模式用來分析抽煙(A 因子)與性別(B 因子)之交互作用與肺癌之關係。

$$\text{Logit}(p) = \alpha_0 + \alpha_1 * (\text{性別}) + \alpha_2 * (\text{抽煙史}) + \alpha_3 * (\text{性別} * \text{抽煙史})$$

p=得病的機率

性別: 1=男, 0=女

抽煙史: 1=有, 0=無

係數: $\alpha_0=0.8$, $\alpha_1=0.3$, $\alpha_2=0.7$, $\alpha_3=1.1$

(1) 本數據顯示抽煙與性別之交互作用為連合作用或拮抗作用? (1 分)

若 α_3 的 chi-square P 值為 0.002，則是否需要進行分層分析探討此交互作用? (請解釋) (2 分)

(2) 請問男性吸煙者得到肺癌的風險(odds ratio)是女性非吸煙者的幾倍? (2 分)

女性吸煙者得到肺癌的風險是女性非吸煙者的幾倍? (2 分)

本研究中，吸煙對於男性或女性得到肺癌的影響較大? (1 分)

(四) 有一個世代追蹤的研究，在西元 1990 年招募了 50,000 名個案，追蹤到西元 2000 年時，共有 250 位新發生的高血壓個案，於是在此研究族群中找了 250 位年齡配對的對照組，來探討 PPAR γ 基因中某一個單核苷酸的多型性與高血壓的關係。以下為帶有不同基因型的個案及對照人數。

基因型	高血壓個案數	對照組個數	Crude OR	Adjusted OR
AA	170	195	1.00	1.00
Aa	60	45		1.20
aa	20	10		3.10
Total	250	250	-	-

A: major allele, a: minor allele, OR=odds ratio

(1) 上述研究屬於哪一種類型的研究? (1 分)

這種類型的研究比起一般的個案對照研究優點為何? (2 分)

(2) 請分別計算帶有 AA 及 Aa 基因型的個案比起帶有 aa 基因型的個案得到高血壓的風險(crude ORs)(2 分)。

AA 或 Aa 基因型足以用來決定高血壓的風險嗎? 請解釋。(2 分)

(3) 在 adjust 高血壓家族史後，高血壓風險(OR)如上表所示，

則高血壓家族史和哪一種基因型較有關？(1 分) 請解釋。(2 分)

(4) Population attributable risk (PAR)是用來決定一個研究族群中百分之多少的得病率是由於某種曝露(例如:帶有某種基因型)所造成。若這個族群中帶有 aa 基因型的機率為 $p=0.04$ ，請計算 PAR，並解釋其涵意？(2 分) PAR 可以應用於哪些方面？(2 分)

(五) 下表顯示一群年齡介於 60-69 歲之男性以 prostate-specific antigen (PSA)篩檢攝護腺癌與其真正患攝護腺癌之關係。

		攝護腺癌	
		Present	Absent
PSA Test	Positive (>4ng/ml)	A	B
	Negative (≤ 4 ng/ml)	C	D

A: 罹患攝護腺癌且 PSA 為陽性者之人數

B: 未罹患攝護腺癌且 PSA 為陽性者之人數

C: 罹患攝護腺癌且 PSA 為陰性者之人數

D: 未罹患攝護腺癌且 PSA 為陰性者之人數

(1) 請用 A, B, C, 及 D 分別表示 sensitivity, false-positive rate 及 negative predictive value。(3 分)

(2) 有一位 A 先生在 1992 年 screening 後發現 PSA(prostate-specific antigen)>4.0 ng/ml，但指診(digital rectal exam)並未發現腫瘤。但 A 先生於 1995 年被診斷出攝護腺癌，並於 2007 年因攝護腺癌過世。請以 A 先生為例來解釋何為 lead time bias? (2 分)

(六) 請問以下之表格中，環境曝露[(1), (2), (3)]或基因效應[(4), (5), (6)]是否可以於不同的研究設計中被估計。(3 分)

研究設計	環境曝露效應	基因效應	環境曝露與基因交互作用之 OR
Case-control study	(1)	(4)	可估計
Case-only study	(2)	(5)	可估計
Case-parent study	(3)	(6)	可估計