

※注意：請於答案卷上依序作答，並註明作答之題號。(皆作答於「非選擇題作答區」)

1. 有一位研究人員想要評估健檢時醫師提供給病人戒菸的建議，是否有助於病人戒菸。因此，他發展出一套健檢時給有抽菸者關於抽菸的健康危害說明與戒菸建議。若該研究人員想要進行一項臨床試驗，評估 2 個月後病人是否抽菸量減少或戒菸成功，請問在設計上要注意那些事情？(10%)
2. 研究人員針對 10,000 名沒有罹患心血管疾病的 30-50 歲男性，每年都予以調查是否有人被診斷出有心血管疾病。這些男性在基線時的抽菸習慣被分成：1) 目前有抽菸者、2) 已戒菸者、以及 3) 未曾抽菸者。在經過 10 年的追蹤後，得到下列初步資料：

抽菸狀態	心血管疾病患者數目	追蹤人年
目前有抽菸	150	3,000,000
已戒菸	80	2,000,000
未曾抽菸	40	4,000,000
全部	270	10,000,000

請問：

- a) 可以計算那一種效應指標 (effect measure) 來顯示抽菸與心血管疾病的關係？請把實際數值計算出來，並根據這些數值寫出這兩者的關係。(5%)
- b) 如果想要進一步評估「有無規則運動」對於抽菸與心血管疾病的關係，到底是干擾因子或修飾因子，請問概念上可以如何做？(5%)

第 3-7 題為配合題 (單選，每題 2 分) 請由 A 至 F 六種指標中選擇最適合應用在以下說明狀況的指標：

- A. 發生率 (incidence)
 - B. 盛行率 (prevalence)
 - C. 相對危險性 (relative risk)
 - D. 相差危險性 (attributable risk)
 - E. 標準死亡比 (standardized mortality ratio)
 - F. Proportionate mortality ratio
3. 必須由世代研究 (cohort study) 獲得的指標 (2%)
 4. 可反映暴露於危險因子與疾病相關的強度 (strength of association) (2%)
 5. 如想評估肥胖和抽煙對癌症發生的相對重要性，以作為未來擬定減肥或戒煙計劃來預防癌症之優先順序的參考，最好能夠使用以上何種指標？(2%)
 6. 分母包含有病和無病之研究個案的指標 (2%)
 7. 可用以比較兩族群健康狀況時調整年齡結構差異 (2%)

第 8-12 題為選擇題 (單選，每題 2 分)

8. 對 1000 名肺癌病例以微陣列 (microarray) 分析其基因表現，並追蹤這群病例五年的存活狀況，所獲資料可利用以下何種指標評估基因表現應用在對病例五年存活狀況之預測的準確程度 (predictive accuracy)：(2%)
 - (A) 相對危險性 (relative risk)
 - (B) 敏感度 (sensitivity)
 - (C) 累積危險性 (cumulative risk)

見背面

- (D) 陽性預測值 (positive predictive value)
(E) Kappa statistic
9. 對台北居民進行家戶隨機抽樣，共抽取 1000 戶，對每戶二十歲以上的成年人測量血壓，並利用結構式問卷調查過去五年飲食習慣，及分析飲食習慣和高血壓的關係，此研究設計為：(2%)
(A) 病例對照研究 (case-control study)
(B) 社區試驗 (community trial)
(C) 橫斷式研究 (cross-sectional study)
(D) 前瞻研究 (prospective study)
(E) 重疊病例對照研究 (nested case-control study)
10. 某研究想要瞭解 C 型肝炎病毒 (hepatitis C virus; HCV) 對發生肝癌的影響，利用 C 型肝炎血清標記在社區篩檢十萬名成年男性以後，區分出 6000 名 HCV 感染和 94000 名無感染者，對 HCV 感染者進行每半年臨床檢查，而對無感染者則每兩年檢查一次，此研究結果在推論上最容易產生以下何種偏差：(2%)
(A) 干擾作用 (confounding effect)
(B) 選擇偏差 (selection bias)
(C) 時序偏差 (temporal bias)
(D) 回溯偏差 (recall bias)
(E) 生態謬誤 (ecological fallacy)
11. 甲和乙兩種診斷方法比較，甲法之 Receiver Operating Characteristic (ROC) 曲線下的面積較大表示：(2%)
(A) 甲法的準確度較低
(B) 甲法的準確度較高
(C) 甲法的信度 (Reliability) 或測量變異度較低
(D) 甲法的信度 (Reliability) 或測量變異度較高
(E) 甲法的診斷最佳截斷點 (cutoff point) 較高
12. 某研究想要瞭解 premature death (定義為 65 歲前死亡) 的風險，那麼應使用以下何種型態的流行病學指標評估：(2%)
(A) 死亡率 (mortality)
(B) 致死率 (fatality)
(C) 終身盛行率 (lifetime prevalence)
(D) 累積危險性 (cumulative risk)
(E) 發生密度 (incidence density)

第 13 題為情境題：

13. 2002 年台灣爆發近六十年最嚴重的一次登革熱/登革出血熱 (Dengue Fever/Dengue Hemorrhagic Fever) 大規模流行，重症病例數創歷年新高。下表摘錄該疫情的流行病學調查與血清學診斷數據，請你根據提供的表格，簡述該疫情的流行病學報告與觀察。(20%)

接次頁

表 1 2002 年登革熱與登革出血熱的性別、年齡與發病週別

2002	DF(n=5039)	DHF(n=422)	p-value
性別			
女	2761 (54.79%)	199 (47.16%)	0.002*
男	2278 (45.21%)	223 (52.84%)	
年齡			
0~20	470 (9.34%)	23 (5.45%)	<0.0001*
20~40	1206 (23.97%)	68 (16.11%)	
40~60	2039 (40.53%)	189 (44.79%)	
>60	1316 (26.16%)	142 (33.65%)	
發病週			
14~26	113 (2.26%)	21 (4.98%)	<0.0001*
27~35	1626 (32.46%)	99 (23.46%)	
36~44	2361 (47.14%)	199 (47.16%)	
45~53	909 (18.15%)	103 (24.41%)	

DF登革熱；DHF登革出血熱

表 2 血清學診斷初次感染/二次感染與登革出血熱的關係

	DF	n=1299	DHF	n=136	p-value
初次感染	151	(94.38%)	9	(5.63%)	0.08
二次感染	1148	(90.03%)	127	(9.96%)	

DF登革熱；DHF登革出血熱

表 3 病患自我表述初次感染/二次感染與登革出血熱的關係

		DF(n=2433)	DHF(n=257)	p-value
無登革病史	No	2140 (91.06%)	210 (8.94%)	0.005*
有登革病史	Yes	293 (86.18%)	47 (13.82%)	

DF登革熱；DHF登革出血熱

(資料來源：吳民惠、黃高彬、蔡季君、吳宗樹、黃彥彰、金傳春 (2005)，2001-2003 年台灣登革熱／登革出血熱的流行病學探討，台灣公共衛生雜誌 24(5): 452-459.)

第 14-18 題背景說明：

七價肺炎雙球菌結合疫苗 (7-valent pneumococcal conjugated vaccine) (簡稱 PCV7) 於 2000 年在美國獲得上市許可，經逐年推廣，到 2006 年時，PCV7 在全美國年齡 19-35 個月孩童的覆蓋率 (coverage) 已達 68%-87%。請先閱讀下列期刊論文摘要及圖表後，再作答

Hsu HE, Shutt KA, Moore MR, Beall BW, Bennett NM, Craig AS, et al. Effect of pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal meningitis. N Engl J Med 2009; 360: 244-56.

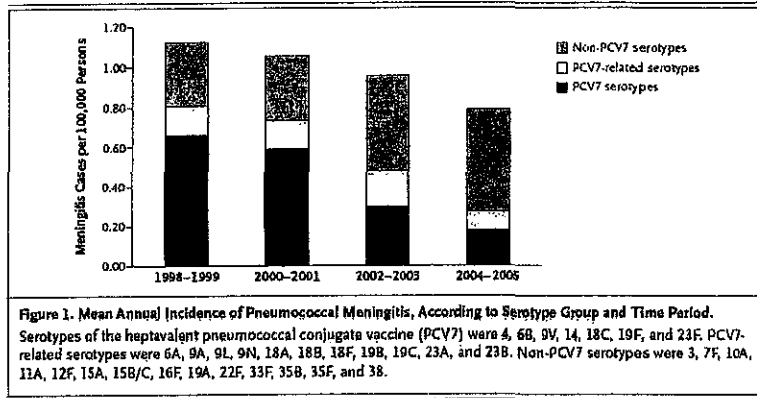
Abstract

Background: Invasive pneumococcal disease declined among children and adults after the introduction of the pediatric heptavalent pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) in 2000, but its effect on pneumococcal meningitis is unclear.

Methods: We examined trends in pneumococcal meningitis from 1998 through 2005 using active, population-based surveillance data from eight sites in the United States. Isolates were grouped into PCV7 serotypes (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, and 23F), PCV7-related serotypes (6A, 9A, 9L, 9N, 18A, 18B, 18F, 19B, 19C, 23A, and 23B), and non-PCV7 serotypes (all others). Changes in the incidence of pneumococcal meningitis were assessed against baseline values from 1998-1999.

Results: We identified 1379 cases of pneumococcal meningitis. The incidence declined from 1.13 cases to 0.79 case per 100,000 persons between 1998-1999 and 2004-2005 (a 30.1% decline, $P < 0.001$). Among persons younger than 2 years of age and those 65 years of age or older, the incidence decreased during the study period by 64.0% and 54.0%, respectively ($P < 0.001$ for both groups). Rates of PCV7-serotype meningitis declined from 0.66 case to 0.18 case (a 73.3% decline, $P < 0.001$) among patients of all ages. Although rates of PCV7-related-serotype disease decreased by 32.1% ($P = 0.08$), rates of non-PCV7-serotype disease increased from 0.32 to 0.51 (an increase of 60.5%, $P < 0.001$). The percentages of cases from non-PCV7 serotypes 19A, 22F, and 35B each increased significantly during the study period. On average, 27.8% of isolates were nonsusceptible to penicillin, but fewer isolates were nonsusceptible to chloramphenicol (5.7%), meropenem (16.6%), and cefotaxime (11.8%). The proportion of penicillin nonsusceptible isolates decreased between 1998 and 2003 (from 32.0% to 19.4%, $P = 0.01$) but increased between 2003 and 2005 (from 19.4% to 30.1%, $P = 0.03$).

見背面



(資料來源：New England Journal of Medicine 2009; 360:244-56)

第 14-18 題為單選題，請選出一個最適當的答案，每題 2 分

14. 本研究屬於何種研究設計：(2%)
- (A) 病例世代研究 (Case-Cohort study)
 - (B) 世代研究 (Cohort study)
 - (C) 病例對照研究 (Case-Control study)
 - (D) 生態性研究 (Ecological study)
15. 關於從 1998 到 2005 年期間肺炎雙球菌腦膜炎 (meningitis) 發生率變化的趨勢，何者為非？(2%)
- (A) 腦膜炎發生率整體呈現顯著下降
 - (B) 在小於兩歲與大於 65 歲的年齡層，腦膜炎發生率呈現顯著下降
 - (C) PCV7-serotype 腦膜炎發生率呈現顯著下降
 - (D) Non-PCV7-serotype 腦膜炎發生率也呈現顯著下降
16. 何種因素可能會影響本研究的信效度？(2%)
- (A) 肺炎雙球菌腦膜炎個案的通報率
 - (B) 肺炎雙球菌腦膜炎個案診斷的正確性
 - (C) 肺炎雙球菌腦膜炎個案通報定義的改變
 - (D) 以上皆是
17. 下列何者不是支持「推廣 PCV7」與「肺炎雙球菌腦膜炎發生率下降」兩件事之間存在因果關係的有力證據？(2%)
- (A) 「推廣 PCV7」與「腦膜炎發生率下降」兩件事之間的時序性 (Temporality)。
 - (B) 研究設計為疫情監測 (Surveillance)。
 - (C) PCV7-serotype 腦膜炎發生率呈現顯著下降。
 - (D) 沒有其他合理的解釋 (Lack of alternative explanation)。
18. 從 Figure 1 及研究摘要中呈現的數據可獲得何種結論？(2%)
- (A) 繼續推廣七價肺炎雙球菌結合疫苗可以根除肺炎雙球菌腦膜炎。
 - (B) 七價肺炎雙球菌結合疫苗可以防止肺炎雙球菌產生抗藥性。

- (C) 引入七價肺炎雙球菌結合疫苗之後，肺炎雙球菌腦膜炎發生率已顯著降低，但是 Non-PCV7-serotype 腦膜炎及抗藥性個案的增加是一項隱憂。
- (D) 應該停止推廣 7 價肺炎雙球菌結合疫苗。

第 19-23 題背景說明：

抗精神病藥物 (Antipsychotic drugs) 除了可用來控制精神分裂症 (Schizophrenia) 的症狀之外，也被廣泛用於老年失智症及其他疾病。由於傳統型 (Typical) 抗精神病藥物有引發心律不整使人猝死的風險，近年來越來越多醫師處方非傳統型 (Atypical) 抗精神病藥物。請先閱讀下列期刊論文摘要及圖表後，再作答

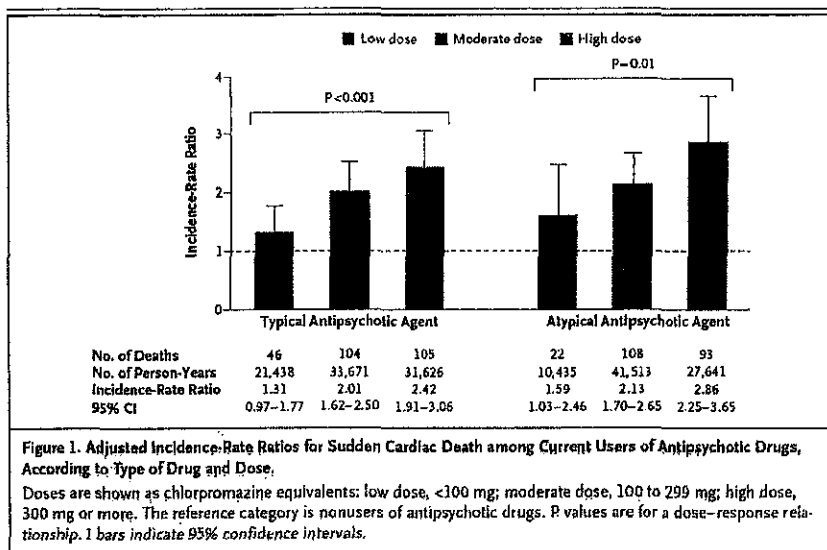
Ray WA, Chung CP, Murray KT, Hall K, Stein CM, et al. Atypical antipsychotic drugs and the risk of sudden cardiac death. *N Engl J Med* 2009;360: 225-35.

Abstract

Background: Users of typical antipsychotic drugs have an increased risk of serious ventricular arrhythmias and sudden cardiac death. However, less is known regarding the cardiac safety of the atypical antipsychotic drugs, which have largely replaced the older agents in clinical practice.

Methods: We calculated the adjusted incidence of sudden cardiac death among current users of antipsychotic drugs in a retrospective cohort study of Medicaid enrollees in Tennessee. The primary analysis included 44,218 and 46,089 baseline users of single typical and atypical drugs, respectively, and 186,600 matched nonusers of antipsychotic drugs. To assess residual confounding related to factors associated with the use of antipsychotic drugs, we performed a secondary analysis of users of antipsychotic drugs who had no baseline diagnosis of schizophrenia or related psychoses and with whom nonusers were matched according to propensity score (i.e., the predicted probability that they would be users of antipsychotic drugs).

Results: Current users of typical and of atypical antipsychotic drugs had higher rates of sudden cardiac death than did nonusers of antipsychotic drugs, with adjusted incidence rate ratios of 1.99 (95% confidence interval [CI], 1.68 to 2.34) and 2.26 (95% CI, 1.88 to 2.72), respectively. The incidence-rate ratio for users of atypical antipsychotic drugs as compared with users of typical antipsychotic drugs was 1.14 (95% CI, 0.93 to 1.39). Former users of antipsychotic drugs had no significantly increased risk (incidence rate ratio, 1.13; 95% CI, 0.98 to 1.30). For both classes of drugs, the risk for current users increased significantly with an increasing dose. Among users of typical antipsychotic drugs, the incidence-rate ratios increased from 1.31 (95% CI, 0.97 to 1.77) for those taking low doses to 2.42 (95% CI, 1.91 to 3.06) for those taking high doses ($P < 0.001$). Among users of atypical agents, the incidence-rate ratios increased from 1.59 (95% CI, 1.03 to 2.46) for those taking low doses to 2.86 (95% CI, 2.25 to 3.65) for those taking high doses ($P = 0.01$). The findings were similar in the cohort that was matched for propensity score.



(資料來源：New England Journal of Medicine 2009; 360: 225-35)

見背面

第 19-23 題為單選題，請選出一個最適當的答案，每題 2 分

19. 本研究屬於何種研究設計：(2%)
- (A) 病例世代研究 (Case-Cohort study)
 - (B) 世代研究 (Cohort study)，使用內部比較組 (internal comparison group)
 - (C) 世代研究 (Cohort study)，使用外部比較組 (external comparison group)
 - (D) 生態性研究 (Ecological study)
20. 發生率比 (Incidence rate ratio) 如何判讀？(2%)
- (A) Incidence rate ratio 等於 0 時表示兩組發生率沒有差異
 - (B) Incidence rate ratio 等於 1 時表示兩組發生率沒有差異
 - (C) Incidence rate ratio 等於 1 時表示兩組發生率有差異
 - (D) 以上皆非
21. 何種因素可能會對本研究造成干擾作用？(2%)
- (A) 精神分裂症患者原本就比一般民眾容易發生心律不整而猝死
 - (B) 各組受訪者患有心血管疾病的比率在開始服藥之前就有顯著差異
 - (C) 與需要服用抗精神病藥物的民眾相比，不需要服用抗精神病藥物的民眾較有保健常識，能夠藉由運動與飲食降低心臟病的風險
 - (D) 以上皆是
22. Figure 1 顯示傳統型抗精神病藥物 (Typical antipsychotic drugs) 與非傳統型抗精神病藥物 (Atypical antipsychotic drugs) 服藥之劑量與死亡機率皆呈現劑量反應關係 (dose-response relationship)。下列何者為是？(2%)
- (A) 劑量反應關係 (dose-response relationship) P 值極低 (<0.001)，因此確立了服用這兩種藥物與死亡率增加之間的因果關係 (causation)。
 - (B) 低劑量 (low dose) 傳統型抗精神病藥物組的發生率比 (Incidence rate ratio) 95% 信賴區間 (95%CI) 為 0.97-1.77，此數據顯示若僅服用低劑量的傳統型抗精神病藥物並不會增加死亡的風險。
 - (C) 高劑量 (high dose) 非傳統型抗精神病藥物組發生率比 (Incidence rate ratio) 高達 2.86，因此這一組 93 件死亡案例皆可歸因 (attributable) 於藥物副作用。
 - (D) 服用這兩種藥物與死亡率增加之間是否有因果關係 (causation) 不能僅以劑量反應關係 (dose-response relationship) 作判斷，還必須釐清此相關性並非由干擾作用 (confounding) 所造成。
23. 從上述研究摘要與圖表數據可獲得何種結論？(2%)
- (A) 聯邦食品與藥物管理局 (Food and Drug Administration) 需考慮撤銷非傳統型抗精神病藥物的上市許可證。
 - (B) 認為非傳統型抗精神病藥物心因性猝死 (sudden cardiac death) 風險較低的想法可能並不正確。
 - (C) 低劑量 (low dose) 傳統型抗精神病藥物是安全的。
 - (D) 以上皆是

第 24–29 題為多重選擇題：Multiple Choices (9 points in total, each one 1.5 points)

Please use the following infectious diseases or agents to answer the questions and write the numbers in the answer sheet.

- | | | |
|--------------------------|------------------------------------|---------------------------|
| (1) Poliovirus | (6) Chikungunya | (11) dengue |
| (2) Measles | (7) AIDS | (12) SARS-coronavirus |
| (3) Hepatitis A | (8) Mumps | (13) malaria |
| (4) Tuberculosis | (9) <i>Streptococcus</i> infection | (14) hepatitis B carriers |
| (5) Avian influenza H5N1 | (10) Human influenza H3N2 | (15) Rubella |

24. Zoonotic infection in epidemiology (1.5%)
25. Human diseases with high asymptomatic ratios (1.5%)
26. Highly communicable (1.5%)
27. Co-infection with high case fatality rate (1.5%)
28. Vector-borne infectious diseases (1.5%)
29. Infectious diseases affecting next generation if mothers are infected (1.5%)

第 30 題為思考題

30. Thinking Questions (11%)

衛生署 2009 年 2 月 10 日公布兩例感染 A 型 H1N1 流感病毒的流感重症確定病例，其中一名家住台北縣的卅歲診所護士，發病到死亡只有短短六天，為今年第二例死亡病例。患者本月二日因發燒、咳嗽、喉嚨痛及肌肉痠痛，曾到診所就醫，不料，病情急轉直下，四日出現喘氣、呼吸困難，送醫急救時，已無心跳。診斷發現，患者因病毒侵襲出現心肌炎，這類情況相當少見。另一名重症患者為台北縣五歲女童，幸而病情已好轉。除了新增兩例重症個案，宜蘭縣一家醫院還爆發群聚感染，通報病例多達十三人，疾管局在三人檢體中發現 A 型流感病毒。

Based on above news, what are **three major hypotheses** you would like to propose? Which **epidemiologic study design** are you going to use? How are you going to **analyze the data** to help to improve future public health policies? Finally, **how will you solve this problem** from epidemiology to health policies if you were director of the Centers for Disease Control in Taiwan (Taiwan-CDC)? (11%)