

國立臺灣大學公共衛生學院流行病學研究所生物醫學統計組
博士論文

Division of Biostatistics
Graduate Institute of Epidemiology
College of Public Health
National Taiwan University
Doctoral Dissertation

族群性篩檢及治療幽門螺旋桿菌感染對於胃癌與胃食道逆流症自然病史之影響與其經濟評估

Effect of Population-Based Screening and Treatment of
Helicobacter pylori Infection on the Natural Course of Gastric
Cancer and Gastroesophageal Reflux Disease and the Economic
Evaluation

李宜家

Yi-Chia Lee

指導教授：陳秀熙教授

Advisor: Professor Tony Hsiu-Hsi Chen

中華民國 99 年 7 月

July, 2010

國立臺灣大學博士學位論文
口試委員會審定書

族群性篩檢及治療幽門螺旋桿菌感染對於胃癌與胃食道
逆流症自然病史之影響與其經濟評估

Effect of Population-Based Screening and Treatment of
Helicobacter pylori Infection on the Natural Course of
Gastric Cancer and Gastroesophageal Reflux Disease and
the Economic Evaluation

本論文係李宜家君（學號 D95842007）在國立臺灣大學公共衛生
學院流行病學研究所生物醫學統計組完成之博士學位論文，於民國 99
年 7 月 22 日承下列考試委員審查通過及口試及格，特此證明

口試委員：

陳秀熙 (簽名)

(指導教授)

胡琮輝

于承平

戴政

劉若輝

張淑惠

鄭宗記

系主任、所長

(簽名)

誌謝

「雖然標題為論文，然而實際上，這應該是一篇報導，裡面說明了許多先進學者對於臺灣胃癌防治的努力，以及今後的期許」，這段話是由我的碩士論文所摘錄，直到如今，我能夠完成博士學位，心中仍然秉持這個原則，學術研究與臨床服務緊密結合，期待五年前撥下的種子，能夠持續的灌溉及收成，為臺灣公共衛生進步出一份心力。

特別感謝陳秀熙教授、戴政教授、張淑惠教授、林肇堂教授、以及吳明賢教授多年來的提攜，馬祖劉增應局長的大力協助，以及嚴明芳老師的指導，我有幸同時獲得生物統計學及臨床醫學之學問，為學術生涯建構穩固之基礎，日後才有機會得以茁壯，也才有能力提攜優秀的後進，教學相長，讓整體一起進步。在此，特別感謝陳老師無私的學術傳承，我深刻體會到他對臺灣學術人才培育深切之期盼，這也是我繼續努力的目標。

最後感謝我的家人，我這些年來從雙親身上獲得了許多力量與經驗，生活上有太太的幫助及三個寶貝兒女帶給我的快樂，人生才会有堅定的信念，向目標持續前進。

李宜家 謹誌於 2010.07.22

中文摘要

幽門螺旋桿菌除菌治療可降低胃黏膜的發炎反應，然而族群性大規模除菌治療對於預防胃癌之效益目前仍然未知，本論文第一章節首先使用干涉時間序列設計量化除菌治療對於對於胃癌自然病史之影響。於 1995–1999、2004、以及 2008 年計劃針對胃癌高風險之馬祖居民施行之大規模內視鏡篩檢及胃黏膜組織切片檢查，並於 2004 及 2008 年全面篩檢及治療幽門螺旋桿菌感染，研究目的為量化預防胃癌及癌前病變之效益。結果顯示除菌治療降低細菌盛行率之效益為 91.4% (95%信賴區間 [CI]: 89.3–93.4%)，細菌再發率為每人年 1% (95%CI: 0.6–1.4%)，在幽門螺旋桿菌除菌治療前，胃萎縮發生率為每人年 8.2% (95%CI: 6–10.3%)，治療後發生率下降至每人年 3.5% (95%CI: 1–6.1%)，相對風險為 0.434 (95%CI: 0.194–0.951)，預防胃萎縮之效益估計為 57% ($P=0.02$)。而腸組織化生於除菌前發生率為每人年 4.7% (95%CI: 3.1–6.2%)，於除菌治療後，其發生率略升為每人年 6.1% (95%CI: 5–7.1%)，相對風險估計為 1.291 (95%CI: 0.881–1.891)，代表此介入無法預防腸組織化生。針對胃癌，除菌治療之前 1999–2003 年之五年平均胃癌發生率每十萬人年 40.3 (95%CI: 20.6–60.0)，於除菌治療之後，2004–2008 年五年平均胃癌發生率為每十萬人年 30.4 (95%CI: 15.0–45.7)，相對風險為 0.753 (95%CI: 0.372–1.524)，介入之效益為 25%，但未達顯著水準 ($P=0.21$)。

我們接著使用卜瓦松迴歸模型調整歷史效應之影響，模型估計歷史效應約貢獻每年 6%之胃萎縮下降趨勢，調整歷史效應後介入預防胃萎縮效果估計為 61%，與先前以發生率比較估計之效益相似。對於腸組織化生，歷史效應約可貢獻每年 6%之下降趨勢，結果仍顯示介入無法預防腸組織化生。我們再使用卜瓦松迴歸模型分析 1995–2008 年胃癌發生率之長期趨勢，歷史效應約可貢獻每年 10%之下降趨勢，介入後 2004–2008 年與介入前 1995–2003 年相較，胃癌發生率下降了 41%，然仍未達統計上之顯著水準 ($P=0.09$)。除菌治療對於逆流性食道炎發生及惡化卻有顯著影響，除菌治療後食道炎發生率每人年為 6% (95%CI: 5.1–6.9%)。本研究結果證實介入對於預防胃萎縮之效果卓越，此模型可外推至其他高風險族群。

根據論文第一章節大規模除菌治療伴隨逆流性食道炎之增加，本論文第二部份使用 2003–2006 年台大醫院健康管理中心內視鏡長期追蹤資料，使用含有隨機效應之馬可夫多階段模型來量化胃食道逆流症自然病史，評估代謝性風險因子對

於其自然病程之影響，立意對此新興疾病設計預防策略。於 2003–2006 年之期間內我們共收集了 3,669 位重複接受上消化道內視鏡篩檢之民眾，我們使用均質性時間連續性之三階段馬可夫模型分析此長期追蹤資料，結果顯示連續三次之篩檢間隔中分別有 12.2%、14.9%及 17.9%之受檢者由正常食道黏膜進展為糜爛性食道炎，而有 42.5%、37.3%及 34.6%由輕度食道炎回復正常，模型推估轉移速率為：正常者每年有 0.151 人次 (95%CI: 0.136–0.165) 於次年產生輕度食道炎，而輕度食道炎患者每年有 0.079 人次 (95%CI: 0.063–0.094) 於次年進展至重度食道炎，而輕度食道炎患者每年也有 0.481 人次 (95%CI: 0.425–0.536) 回復正常；然而，重度食道炎患者若無接受妥善藥物治療，將無回復機會；多變數迴歸模型顯示男性 (相對危險性：4.31)、抽菸 (1.2)、以及代謝症候群 (1.75)，會增加罹患食道炎之風險，而短期之組織胺第二型受器拮抗劑或氫離子幫浦抑制劑治療可增加食道炎回復正常之機會 (0.54)，而有助於食道炎回復正常之歸因比可量化為：27%歸因於短期之藥物治療，而 73%歸因於生活型態之調整，如戒菸、減重等作為。研究顯示胃食道逆流症與一般常見疾病相似，可表現出慢性進展及回復之自然病史，於群體中有一連串不同嚴重程度之臨床症狀，其異質性可由個體間風險因子多寡之不同，導致快慢不同之病程速率來解釋；了解代謝性風險因子之不良影響，對於此病症之預防及內視鏡資源妥善運用具有重要意義。

經由本論文第一部份，我們證實幽門桿菌除菌治療可預防胃萎縮之發生，進而加速胃癌風險之下降，然而有些民眾之胃炎變化卻已無法藉由除菌而改善，因此於論文之第三章節，我們將基於第一章節馬祖地區胃癌防治計畫之實際資料，使用第二章節之馬可夫多階段複迴歸比例風險模型訂定風險分數，建構於本人碩士論文模擬胃癌自然病史發展之馬可夫循環決策樹上，並模擬胃癌新興指標之效應用以克服族群異質性之問題。研究之防治策略包括：(1) 除菌治療作為胃癌初段預防工具、(2) 除菌治療後輔助一次內視鏡篩檢、(3) 除菌治療後視個體之風險分數及其接受篩檢之起始年齡訂定後續內視鏡定期篩檢。成本效益測量指標為多增加一單位之調整品質後存活人年所需要之額外花費，對於不同防治策略之間的相對成本效益比較，我們使用增量成本效果比來定量，我們也針對模型參數之不確定性進行單方向及機率性敏感度分析，每年的折扣率設定為 3%。本研究總共模擬了 60 種情境，以進行各種策略之間比較，針對 30–50 歲之中低風險族群，單一次之除菌治療無論是在台灣或是西方國家對於單位效益願意付出之最高費用之

上限內，都佔有絕對優勢，而加上單一次內視鏡篩檢對此年輕族群並無好處。在於 30-50 歲高風險族群，除菌治療後定期內視鏡篩檢在上限為美金 \$ 18,414 元時，約有 70-80% 之機率可以符合成本效益。而於 50-60 歲之間，單一次的除菌治療效益逐漸下降，而相對地內視鏡檢查的效益開始提升。若是 60-70 歲才開始篩檢之年邁族群，因為此時無症狀之早期胃癌已開始出現，除菌治療後加上單一次的內視鏡篩檢早期胃癌，對於各種風險族群都轉變為最佳預防策略，而對於年邁的高風險族群，定期內視鏡篩檢符合成本效益之機率隨年齡逐漸下降，於 70 歲後才接受篩檢者，因為競爭死因之干擾，後續的定期內視鏡追蹤符合成本效益之機率下降至 9%，而除菌治療加上單一次內視鏡篩檢則提高至 90%。本研究結果可用以發展個人化健康經濟學模型，制定不同風險族群在不同篩檢年齡層之間的最佳胃癌防治策略，並可作為日後基礎科學與統計學上連結之橋樑。

關鍵字：胃癌防治；幽門螺旋桿菌；干涉時間序列實驗設計；胃食道逆流症；馬可夫多階段模型；成本效益分析



英文摘要

Although screening and treatment for *Helicobacter pylori* infection is considered a plausible approach for prevention of gastric cancer, few long-term population-based cohort studies have substantiated its efficacy. Gastric cancer prevention programs were implemented for Taiwanese adults residing on Matsu Island including endoscopic screening in 1996, 1998, 2004, and 2008 and treatment of *Helicobacter pylori* in 2004 and 2008. Main outcome measures were rates of occurrence of premalignant gastric lesions and gastric cancer. The results showed that the annual incidence rate of re-infection/recrudescence was estimated to be 1% (95%CI: 0.6–1.4%) per person-year following treatment. The prevalence of gastric atrophy declined from 60.8% in 2004 to 13.7% in 2008, and the annual incidence declined from 8.2% per person-year between 1996 and 2004 to 3.5% between 2004 and 2008, resulting in an overall efficacy of 57% (95%CI: 5%–81%; $P=0.02$). In contrast, during the same time study period, the prevalence of intestinal metaplasia was 31.3% and 38.9% with incidence rate of 4.7% and 6.1% per person-year, indicating the lack of intervention effectiveness. The average five-year incidence of gastric cancer declined from 40.3 to 30.4 per 100,000 person-years, resulting in an overall efficacy of 25% but not statistically significant ($P=0.21$).

Then, we applied Poisson regression models to estimate the treatment efficacy, making allowance of history effect. The results showed that an annual 6.2% decline was attributed to the history effect for both gastric atrophy and intestinal metaplasia. The efficacy in preventing gastric atrophy was estimated to be 61%, which was consistent with previous estimation based on the incidence rate ratio, while the intervention still failed to prevent intestinal metaplasia. Over the whole study period of 1995–2008, the natural decline of gastric cancer incidence was estimated to be 10% per year. Before and after intervention, the decline of gastric cancer incidence was 41% but not statistically significant ($P=0.09$). The incidence rate of esophagitis was however 6% (95%CI: 5.1–6.9%) following treatment. In conclusion, population-based screening and treatment for *Helicobacter pylori* infection is associated with successful prevention of gastric atrophy at the expense of increased esophagitis. Furthermore, it appears promising for prevention of gastric cancer especially in high-risk populations.

Following the fact that that gastroesophageal reflux disease increased following *Helicobacter pylori* eradication, the second part of the dissertation aimed to quantify the

natural course of gastroesophageal reflux disease and identify the risk factors associated with disease emergence and progression, in order to design the individual-tailored preventive strategies for this modern disease. A hospital database of 3,669 subjects undergoing repeated upper endoscopy was used. The presence and severity of endoscopic esophagitis have been diagnosed according to the Los Angeles classification. Data were analyzed using a three-state continuous time Markov model to estimate transition rates regarding the natural course of the disease. Individual risk score together with the kinetic curve was derived by identifying significant factors responsible for the net force between progression and regression. The results showed that during three consecutive study periods, 12.2%, 14.9%, and 17.9% of subjects, respectively, progressed from non-erosive to erosive disease, whereas 42.5%, 37.3%, and 34.6%, respectively, regressed to the non-erosive stage. The annual transition rate from non-erosive to class A-B disease was 0.151 per person year (95%CI: 0.136–0.165) and from class A-B to C-D was 0.079 per person year (95%CI: 0.063–0.094). The regression rate from class A-B to non-erosive disease was 0.481 per person year (95%CI: 0.425–0.536). Class C-D, however, appeared to be an absorbing state when not properly treated. Being male (relative risk [RR]: 4.31; 95%CI: 3.22–5.75), smoking (RR: 1.20; 95%CI: 1.03–1.39), or metabolic syndrome (RR: 1.75; 95%CI: 1.29–2.38) independently increased the likelihood of progressing from non-erosive to an erosive stage of disease and/or lowered the likelihood of disease regression. The short-term use of acid suppressants (RR: 0.54; 95% CI: 0.39–0.75) raised the likelihood of regression from erosive to non-erosive disease. Short-term treatment effect accounted for 27% disease regression and lifestyle modification was responsible for 73%. We concluded that the intraesophageal damage is a dynamic and migratory process in which the metabolic syndrome is associated with accelerated progression to or attenuated regression from erosive states. The derived risk score can be generalized to the population residing on the Matsu Island for the design of effective prevention and screening strategies for the gastroesophageal reflux disease.

As the first part of dissertation showed that the benefit of screening and treatment for *Helicobacter pylori* infection varied from person to person, we designed individualized prevention strategies and evaluated their cost-effectiveness. Base-case estimates, including parameters of natural history, efficacy of intervention, and relevant cost, were derived from the Matsu Gastric-Cancer Chemoprevention Study. Cost-effectiveness was compared between chemoprevention with and without the adjunct of one-time

endoscopic screening or periodic endoscopic surveillance. Population was stratified by the demographic data, molecular markers, and initial screening age. The main outcome measure was cost per quality-adjusted life-year gained with a 3% annual discount rate. A total of 60 scenarios were evaluated. Regarding the low- and average-risk groups, one-time chemoprevention was the strategy of choice for the adults aged 30–50 years over conventional levels of willingness to pay. During 50–60 years of age, the benefit of chemoprevention declined but the value of additional endoscopy increased. Above 60 years of age, chemoprevention followed by one-time endoscopy became the strategy of choice. Regarding the high-risk group, chemoprevention followed by periodic endoscopic surveillance had the highest probability of being cost-effective; however, the value of surveillance decreased from the age of 70 years due to competing risks. The above findings were robust to the sensitivity analyses. In conclusion, an individual-tailored strategy is cost-effective providing that the endoscopic resource can be properly allocated through risk assessment. Future inputs of basic research are therefore anticipated.

Key words: gastric cancer prevention, *Helicobacter pylori*, interrupted time-series design, gastroesophageal reflux disease, Markov multistate model, cost-effectiveness analysis

目錄

口試委員會審定書	i
誌謝	ii
中文摘要	iii
英文摘要	vi
圖目錄	xiii
表目錄	xiv
第一章 前言	1
第二章 文獻回顧	4
2.1 篩檢及治療幽門螺旋桿菌感染對於胃癌自然病史之影響	5
2.1.1 胃癌之流行病學	5
2.1.2 胃癌多階段多因子之自然病史	7
2.1.3 量化胃癌自然病史	8
2.1.4 幽門螺旋桿菌感染與胃癌風險之相關性	9
2.1.5 治療幽門螺旋桿菌感染以預防胃癌之臨床研究	10
2.1.6 胃癌防治策略之可行性及可能侷限	12
2.2 胃食道逆流症之自然病史與防治之道	14
2.2.1 幽門螺旋桿菌除菌治療與胃食道逆流症之因果關係	14
2.2.2 胃食道逆流症多階段多因子之自然病史	15
2.2.3 量化胃食道逆流疾病之自然病史	16
2.2.4 胃食道逆流疾病防治策略之可行性及可能侷限	18
2.3 胃癌個人化防治策略之經濟面評估	19
2.3.1 胃癌防治策略之人口學指標	19
2.3.2 胃癌防治策略之基因指標	20

2.3.3	胃癌防治策略之基因外指標.....	20
2.3.4	胃癌防治策略之蛋白質體指標.....	21
2.3.5	胃癌個人化防治策略之可行性及可能侷限.....	21
第三章 研究材料與方法.....		25
3.1	篩檢及治療幽門螺旋桿菌感染對於胃癌自然病史之影響.....	26
3.1.1	馬祖胃癌防治計畫之資料型態.....	26
3.1.2	胃癌防治計畫之研究設計.....	27
3.1.3	胃炎雪梨病理分類之一致性.....	27
3.1.4	除菌治療後之細菌再發率.....	28
3.1.5	除菌治療前後胃腸病變盛行率之比較.....	28
3.1.6	個人化因子對於除菌治療效果之影響.....	28
3.1.7	量化除菌治療之長期效益.....	29
3.1.8	調整歷史效應.....	29
3.2	胃食道逆流症之自然病史與防治之道.....	30
3.2.1	健康管理中心之資料型態.....	30
3.2.2	內視鏡胃食道交口處診斷之一致性.....	31
3.2.3	馬可夫多階段模型.....	32
3.2.4	生活型態調整對於食道炎回復之歸因比例.....	32
3.2.5	馬可夫比例風險模型.....	33
3.3	胃癌個人化防治策略之經濟面評估.....	33
3.3.1	胃癌防治效益指標.....	33
3.3.2	胃癌防治成本指標.....	33
3.3.3	馬可夫多階段模型.....	34
3.3.4	胃癌個人化風險公式.....	34
3.3.5	胃癌個人化防治策略之模型架構.....	35

3.3.6 成本效益分析	37
第四章 研究結果	38
4.1 篩檢及治療幽門螺旋桿菌感染對於胃癌自然病史之影響	39
4.1.1 馬祖胃癌防治計畫之敘述性統計	39
4.1.2 除菌治療前後癌前病變之盛行率比較	39
4.1.3 除菌治療前後逆流性食道炎之盛行率比較	39
4.1.4 除菌治療對於降低幽門螺旋桿菌感染之效益	40
4.1.5 除菌治療對於預防癌前病變之效益	40
4.1.6 除菌治療對於預防胃癌之效益	41
4.1.7 調整歷史效應後除菌治療對於癌前病變之淨效益	41
4.1.8 調整歷史效應後除菌治療對於胃癌之淨效益	41
4.2 胃食道逆流症之自然病史與防治之道	42
4.2.1 健康管理中心族群之敘述性統計	42
4.2.2 胃食道逆流症自然病史轉移速率之量化	42
4.2.3 馬可夫多階段動態曲線之建構與模型適合度檢定	43
4.2.4 馬可夫單因子迴歸模型	44
4.2.5 馬可夫複迴歸模型與風險公式之架構	44
4.2.6 馬可夫多階段模型之外推性	45
4.3 胃癌個人化防治策略之經濟面評估	46
4.3.1 基準值分析	46
4.3.2 單方向敏感度分析	47
4.3.3 蒙地卡羅參數模擬散佈圖	47
4.3.4 接受度曲線分析	48
第五章 討論	50
5.1 篩檢及治療幽門螺旋桿菌感染對於胃癌自然病史之影響	51

5.1.1 本研究之主要發現.....	51
5.1.2 本研究結果與電腦模擬性研究之比較.....	51
5.1.3 歷史效應之影響.....	52
5.1.4 幽門螺旋桿菌除菌治療與逆流性食道炎之消長.....	52
5.1.5 本研究實驗設計之優勢及侷限.....	53
5.1.6 本研究之結論.....	54
5.2 胃食道逆流症之自然病史與防治之道.....	55
5.2.1 本研究之主要發現.....	55
5.2.2 胃食道逆流症自然病史.....	55
5.2.3 胃食道逆流症危險因子之探討.....	56
5.2.4 本研究統計方法之優勢及侷限.....	56
5.2.5 本研究之結論.....	57
5.3 胃癌個人化防治策略之經濟面評估.....	57
5.3.1 本研究之主要發現.....	58
5.3.2 風險評估對於健康經濟學模型之貢獻.....	58
5.3.3 年齡分級對於健康經濟學模型之貢獻.....	58
5.3.4 本研究之可能侷限.....	59
5.3.5 本研究之結論.....	59
參考文獻.....	121
附錄.....	135

圖目錄

圖 1	全球胃癌之發生率分布圖.....	60
圖 2	台灣及中國大陸胃癌之發生率趨勢.....	61
圖 3	台灣男女性胃癌年齡別發生率趨勢依出生世代區分.....	62
圖 4	美國胃癌發生率及死亡率及歐洲國家男性胃癌死亡率趨勢.....	63
圖 5	日本及韓國胃癌發生率及死亡率趨勢.....	64
圖 6	胃癌之多階段自然病史.....	65
圖 7	胃食道逆流症之多階段自然病史.....	66
圖 8	亞洲國家食道癌發生率趨勢以食道癌種類及國家區分.....	67
圖 9	馬祖地區胃癌防治計劃之年曆表.....	68
圖 10	胃癌防治計畫之族群異質性.....	69
圖 11	胃癌自然病史.....	70
圖 12	胃癌初段預防介入.....	71
圖 13	胃癌初段與次段預防混合介入.....	72
圖 14	馬祖胃癌發生率趨勢圖以台灣發生率為參考值.....	73
圖 15	胃食道逆流症馬可夫多階段動態曲線.....	74
圖 16	逆流性食道炎危險與保護因子之比較.....	75
圖 17	依風險分數分層之馬可夫多階段動態曲線.....	76
圖 18	胃癌個人化防治策略基準值之比較.....	77
圖 19	胃癌個人化防治策略蒙地卡羅參數模擬之比較.....	80
圖 20	胃癌個人化防治策略接受度曲線分析之比較.....	83
圖 21	幽門螺旋桿菌除菌前後胃幽門部與體部之病理組織變化.....	86

表目錄

表 1	Correa等人於哥倫比亞進行之胃癌自然病史長期研究.....	87
表 2	梁等人於中國大陸進行之胃癌病史長期介入性研究.....	88
表 3	游等人於中國大陸進行之胃癌病史長期介入性研究.....	89
表 4	游等人於中國大陸進行之胃癌病史長期介入性研究.....	90
表 5	幽門螺旋桿菌與胃癌相關性與預防胃癌效果之綜合研究	91
表 6	幽門螺旋桿菌除菌治療為基礎之胃癌防治臨床研究.....	92
表 7	幽門螺旋桿菌感染與胃食道逆流症因果關係之臨床研究	93
表 8	胃食道逆流症自然病史之長期追蹤性研究.....	94
表 9	幽門螺旋桿菌除菌治療為胃癌防治基礎之經濟評估.....	95
表 10	食道炎洛杉磯分類觀察者間與觀察者內Kappa統計值	96
表 11	胃食道逆流症自然病史之長期內視鏡觀測資料型態.....	97
表 12	胃癌個人化防治策略模型參數之基準值及範圍.....	98
表 13	馬祖胃癌防治計劃之人口學資料.....	102
表 14	除菌前後胃癌癌前病變及逆流性食道炎盛行率之比較	103
表 15	除菌前後病理胃炎雪梨分類之比較.....	104
表 16	幽門螺旋桿菌除菌治療預防胃癌與其癌前病變之效益	105
表 17	病理變化為依變數之線性迴歸模型.....	106
表 18	胃癌癌前病變發生率為依變數之卜瓦松迴歸模型.....	107
表 19	馬祖地區胃癌年發生率之長期趨勢.....	108
表 20	胃癌發生率為依變數之卜瓦松迴歸模型.....	109
表 21	台大醫院健康管理中心之資料形態.....	110
表 22	健康管理中心族群之敘述性統計.....	111
表 23	胃食道逆流症自然病史轉移速率之量化.....	112

表 24 馬可夫多階段模型之適合度檢定.....	113
表 25 馬可夫單因子迴歸模型.....	114
表 26 馬可夫複迴歸模型與模型選取.....	115
表 27 包含四個共變項之馬可夫最佳複迴歸模型.....	117
表 28 馬可夫多階段模型之外推性.....	118
表 29 代表性地區或族群之胃癌粗發生率長期趨勢.....	119
表 30 馬祖居民與其台灣移民胃炎雪梨病理分類之比較.....	120



第一章

前言



流行病學以及基礎研究均顯示，幽門螺旋桿菌 (*Helicobacter pylori*) 在胃癌的發生扮演了舉足輕重之角色，依據 Correa 模式，幽門螺旋桿菌感染會導致慢性胃炎，持續發炎會導致胃黏膜萎縮，進而產生腸組織化生，上皮異生，最後產生腸性上皮癌，因此，幽門螺旋桿菌的除菌治療，理論上應可阻斷此一胃癌自然病史，降低胃癌對國人健康之威脅。

然而，儘管許多研究均證實幽門螺旋桿菌之除菌治療可有效降低胃黏膜發炎細胞之浸潤，然而於現實生活中，其預防胃癌之效果評估僅限於收集少數個案之臨床試驗，而針對整個族群主動篩檢無症狀之帶菌者並投以抗生素治療以預防胃癌，目前仍然有許多不解之處。第一、胃癌之自然病史需要數十年的醞釀，其發生率遠較一般慢性疾病來的低，全面性地針對幽門螺旋桿菌帶菌者施行除菌治療，目前仍缺乏科學證據曾成功量化此一介入之長期效果，傳統隨機分派性實驗設計受限於樣本數不足，在漫長的追蹤期間中，實驗組與控制組可能相互交流，對已引發消化性潰瘍者，隨機分派也可能產生倫理上的爭議，幽門螺旋桿菌除菌治療後的再發率目前也未明；第二、幽門螺旋桿菌的全面治療，是否會引發某些新興疾病，例如胃食道逆流症之盛行，目前仍然未知；第三、儘管目前證據仍然不足，然而於實際面上，一般共識咸認為針對高風險族群，應可積極地投以幽門螺旋桿菌除菌治療，用以預防日後胃癌的發生，然而，如何對一般族群進行胃癌風險評估，哪些族群會受惠於幽門螺旋桿菌除菌治療，而哪些族群於成功除菌後仍需定期內視鏡篩檢，目前仍缺乏適當的生化指標或風險公式可以運用，因而這種作法是否能符合成本效益目前亦未知。

為了釐清以上未解之處，本論文針對胃癌高風險之馬祖民眾，施行胃癌防治計劃並收集民眾長達 14 年之長期追蹤資料，用以了解此介入對於胃癌自然病史之影響，釐清本土之成人幽門螺旋桿菌感染率以及除菌後再發率，並以統計模型量化其防治胃癌之長期效益，同時也觀察大規模治療幽門螺旋桿菌感染，是否會引起胃食道逆流症發生率上升，倘若真是如此，我們也先利用另一曾接受積極檢測及治療幽門螺旋桿菌感染之族群，收集台大醫院健康管理中心之將近四年之內視鏡長期追蹤資料，分析其胃食道逆流症之自然病史以及危險因子，為馬祖地區居民可能伴隨除菌治療而醞釀而生的新興食道疾病，預先擬定防治之道。最後，我們將依據個人化胃癌風險因子，進行本胃癌初段預防介入計劃之成本效益評估，以期克服族群異質性的問題，並針對後幽門桿菌時代，探討內視鏡篩檢之角色，

研究結果應可提供本土實際有效之模式，進而推廣至世界其他高風險地區，以期降低胃癌及食道新興疾病對人類健康之威脅。本論文因而可分為以下三大部分：

第一部分：全面篩檢及治療幽門螺旋桿菌感染用以影響胃癌自然病史之效果評估，並同時釐清幽門螺旋桿菌除菌治療與胃食道逆流症發生之因果關係；

第二部分：探討胃食道逆流症之自然病史，為後幽門螺旋桿菌感染時代，針對此新興疾病提供有效防治之道；

第三部分：運用幽門螺旋桿菌除菌治療做為個人化胃癌防治策略之基礎，並針對後幽門螺旋桿菌感染時代，擬定後續內視鏡資源運用策略，進行其經濟面之評估。



第二章 文獻回顧



2.1 篩檢及治療幽門螺旋桿菌感染對於胃癌自然病史之影響

2.1.1 胃癌之流行病學

胃癌目前高居全球癌症發生率之第四位，每年全球大約有 934,000 位胃癌個案 [1]，罹患胃癌有很高的致死率，進行期胃癌預後普遍不良，五年的存活率大約只有 24%，於 2002 年全球約有 700,000 人死於胃癌，其中 2/3 死亡個案發生於開發中國家，甚至有 42% 胃癌死亡個案發生於中國大陸 [2]，因而胃癌對於全球人民之健康，特別是東亞國家，仍為重要之威脅。胃癌發生率的全球分布圖如圖 1 所示，大致上，胃癌男性發生率是女性發生率之兩倍，胃癌高風險國家可定義為男性年齡標準化發生率大於每十萬人 20 人次，其包括遠東地區國家 (例如大陸、日本及韓國)、東歐國家、以及部分的拉丁美洲國家，而胃癌發生率較低國家可定義為男性年齡標準化發生率低於每十萬人 10 人次，這些地區包括北美、印度、菲律賓、部分西歐國家、澳洲及紐西蘭，國與國之間的胃癌發生率高低可以差別多到 10–20 倍，台灣發生率如圖 2 及圖 3 所示，相當接近高風險國家的範疇。

美國於 2006 年約有 64,112 位胃癌患者，美國癌症研究院 (National Cancer Institute) 根據胃癌發生率逐年趨勢 (圖 4)，預測於 2009 年美國可能產生 21,230 位胃癌之新個案，而將有 10,620 患者將死於胃癌 [3]，美國的人種複雜，亞洲及大洋洲人種呈現最高的胃癌發生率，接下來為非裔移民、印第安人、及阿拉斯加原住民，白種人及西裔美國人發生率最低，美國的複雜移民環境正可表現出環境對胃癌發生之重要影響，民眾由胃癌高風險國家 (如日本) 移民至美國，其胃癌發生率也隨之下降，特別是年輕時之居住環境影響最大 [2]，胃癌仍以男性居多，症狀期胃癌之初診年齡約為 65 歲。圖 4 顯示胃癌在歐洲國家的發生率也逐年下降，於 1950 年代，歐洲國家皆可歸類為胃癌高風險國家，其男性年齡標準化死亡率皆高於每十萬人 30 人次，而到目前，除了波羅的海三小國之外，這些國家的死亡率皆已低於每十萬人 10 人次，皆屬於低風險國家之範疇。

東亞之日本、韓國、以及中國大陸皆為聞名的胃癌高風險國家，舉日本為例，1970 年代之男性年齡標準化年發生率可達每十萬人 140 位，之後胃癌發生率雖如圖 5 所示逐年下降，然而，因為人口逐漸老化，罹患胃癌總人數卻有上升的趨勢 [4]，顯示胃癌對於日本仍為公共衛生之最重要議題。日本的移民常常顯示胃癌之發生率較本土人民為低，可再次說明環境因素對於胃癌發生之影響，統計資料顯

示目前日本年輕世代胃癌發生率下降，這可歸因於環境改善、醃製類及過鹹食品之服用減少、胃鏡篩檢及上消化道鋇劑攝影技術進步、以及幽門螺旋桿菌感染率降低。

鄰近的韓國也為胃癌高風險之國家，根據韓國癌症登記，於 1993–1997 年間，胃癌之男性年齡標準化年發生率為每十萬人 68.1 位，而女性發生率為每十萬人 29 位 [5]，男性的最好發年齡介於 75–79 歲，韓國胃癌發生率也逐年下降，男性發生率於 2000 年已降為每十萬人約 30 位，而以出生世代來觀察，整體胃癌發生率的下降主要歸因於 35–64 歲的年齡層之胃癌發生率下降，而大於 65 歲之年長者，其胃癌風險卻無顯著改善，約有 10% 的胃癌患者呈現家族聚集的現象，胃癌之一等親者有常人三倍的胃癌風險。

中國大陸的胃癌患者總數為世界之冠，根據大規模胃癌流行病學調查，於 1990–1992 年間，因胃癌死亡之人數約佔了所有癌症死因的 23.2%，高居癌症死因第一位。而近年來其發生率亦逐漸下降，於 2000 年男性年齡標準化年發生率為每十萬人 41.9 位，死亡率為每十萬人 32.7 位，女性 2000 年年齡標準化發生率為每十萬人 19.5 位，死亡率為每十萬人 15 位，而於 2005 年，胃癌下降為癌症第三名死因，男性年齡標準化發生率下降為每十萬人 37.1 位，死亡率為每十萬人 28.8 位，女性 2005 年年齡標準化發生率為每十萬人 17.4 位，死亡率為每十萬人 13.3 位。下降的因素咸認為與生活環境的改善、電冰箱的普及與富含亞硝酸鹽化合物之醃製食品服用減少相關。但是中國大陸幅員遼闊、貧富不均，導致城鄉胃癌發生率的差別頗大，造成某些鄉下落後、封閉的地區，其胃癌發生率特別之高，這些地區為胃癌病因探討及預防介入之良好研究題材。

台灣胃癌發生率目前為居所有癌症之第七位，圖 2 顯示出台灣胃癌之年齡標準化發生率趨勢 [7]，男性於 2007 年的胃癌發生個案數為 2,311，年齡標準化發生率為每十萬人 17.6 位，女性於 2007 年的胃癌發生個案數為 1,301，年齡標準化發生率為每十萬人 8.9 位，綜合兩者，於 2007 年台灣共有胃癌個案數 3,612，年齡標準化發生率為每十萬人 12.5 位；隨著年齡增長，國人罹患胃癌之風險也愈來愈高，如圖 3 所示，胃癌發生症狀之年齡中位數為 70 歲，胃癌之年死亡率由 1986–2008 年間皆約為每十萬人 10 位，雖然胃癌年齡標準化發生率緩慢下降，然而，早期胃癌診斷率仍低，症狀期胃癌常因年邁、淋巴節或遠處轉移，儘管積極治療，其預後仍然不良，因而胃癌目前仍為台灣民眾健康的一大威脅。馬祖 (Matsu) 地區之

居民與大陸部分胃癌高風險族群相似，其胃癌發生率較高，大約為台灣居民的三倍，馬祖為一相對封閉之族群，離台灣較遠且交通不便，醫療資源不足，馬祖地區居民因而為本論文胃癌防治計劃的目標。

胃癌之流行病學顯示，遠端胃癌之發生率正逐步下降，其原因可能與食物保存方法改善及幽門螺旋桿菌感染降低有關，然而，胃部近端之賁門處胃癌，其發生率卻於西方國家快速上升，這個現象代表隨時代進步，胃癌之臨床表現有所轉變，正以不同之型態繼續危害人類健康，因而仍為公共衛生上非常重要之課題，無論是近端或是遠端胃癌，若已發展為進行期癌症，患者預後不良，需要後續的密切治療，包括手術治療、化學治療、營養支持等，因而導致沉重的醫療經濟負擔，這也是本論文針對預防胃癌進行研究之立意所在。

2.1.2 胃癌多階段多因子之自然病史

胃癌自然病史為長期之多階段步驟，由正常胃黏膜發展至胃癌需要數十年之醞釀，其中包括起初之慢性胃炎 (chronic gastritis)，持續發炎會導致胃黏膜萎縮 (gastric atrophy)，進而產生腸組織化生 (intestinal metaplasia)，上皮異生 (dysplasia)，最後產生腸性上皮癌 (intestinal-type gastric cancer)，這就是所謂的 Correa 模型 [8]。然而，如圖 5 所示，而這些中繼階段常常沒有臨床症狀，而診斷需仰賴內視鏡切片檢查與病理化驗，因此，臨床觀察胃癌的發生史常常僅得到片段且不完整的資訊，而且觀察時間冗長，因而釐清胃癌自然病史極為困難。

文獻上探討胃癌自然病史之研究皆需收集高風險之目標族群，使用內視鏡追蹤及定期病理化驗檢查。Correa 等人 [9-12] 曾於哥倫比亞進行之胃癌自然病史之長期追蹤性研究，此地之胃癌年發生率曾高達每十萬人 160 位，此研究共收集 1,422 位居民追蹤 3-16 年，結果如表 1 所示，發現胃癌自然病史符合 Correa 模型，分組分析亦發現年紀愈高者，其胃癌自然病史進展速率愈快。梁等人 [13-15] 於大陸山東省烟台 (Yantai) 縣收集 587 位高風險居民，進行隨機分派性臨床試驗，一組投予幽門螺旋桿菌除菌治療，另一組為則給予安慰劑，結果如表 2 所示，於一年及五年後之內視鏡病理化驗結果均顯示胃癌進展模式依循 Correa 模型 (圖 6)，而此模型之進展速率受到幽門螺旋桿菌治療而有所影響。

而針對族群性研究，游等人 [16,17] 於大陸山東省臨朐 (Linqu) 縣收集 3,411 位高風險居民，進行隨機分派多因子實驗設計之臨床試驗，其介入包括幽門螺旋

桿菌治療、維他命 C、維他命 E、硒、以及大蒜素的治療，另一組則服用安慰劑，隨機分派後分別於 1994、1999、及 2003 年進行內視鏡檢查，結果如表 3 (1994–1999 年) 及表 4 (1994–2003 年) 所示，胃癌的進展模式仍依循 Correa 模型之進展，惟幽門螺旋桿菌除菌治療會減緩癌前病變之發生速率，似乎可略為降低胃癌的風險，惟未達統計學上顯著之水準。

2.1.3 量化胃癌自然病史

量化胃癌自然病史可做為基礎研究之理論基礎，也可用以模擬篩檢之長期效益，進行成本效益分析，有助於訂定最佳的篩檢間隔及介入之起始年齡。然而，成功量化胃癌自然病史之文獻極少，因為長期追蹤之內視鏡切片檢查為此類研究之資料來源，資料收集因而十分困難。先前提及 Correa 等人 [8] 於哥倫比亞追蹤高風險居民，其資料總共有 7,290 人年數，研究者將病理化驗轉變為二分變項，結果發現有人惡化至較嚴重階段，也有人嚴重度減輕，若將惡化速率與回復速率相減而得到淨速率，基準點為正常胃黏膜或慢性胃炎者，每年將以 3.3% 之淨速率會進展至較嚴重之病理變化，而每年會有 0.9% 的腸組織化生及 0.7% 的上皮異生新個案發生，胃癌的發生率為每十萬人年 160 位，而此過程受到年齡修飾，年齡愈長、速率愈快。葡萄牙學者 [18] 曾回顧性分析 144 位病患追蹤兩年之資料，結果顯示，由胃萎縮之基準點出發，每年有 5% 的患者產生輕度上皮異生，若以腸組織化生為基準點，依其嚴重度不同，每年約有 4–22% 將產生輕度上皮異生，而以輕度上皮異生為基準點，每年約有 7% 的病患會發生重度上皮異生或是腸性上皮癌。

而以上的研究於統計方法學上皆遭遇相似的問題，第一、疾病型態為多階段過程，因而大多研究皆切割資料為多個兩階段模式，計算兩兩之間的轉移速率，然而，這樣的作法可能會遭遇區間設限 (interval censored) 的資料難以處理，轉移速率之間的關聯性無法了解，若以追蹤整個族群為出發點，有些個案於篩檢之前就已罹患胃癌，雖然可以使用癌症登記資料庫得知此類個案之存在，這些左設限 (left censored) 資料仍無法利用，因而喪失原有資料之豐富性。為了處理這些問題，劉等人 [19] 曾針對馬祖族群，亦為本論文之目標族群，以單一前進方向 (progressive) 之馬可夫多階段隨機模型分析 1995–1999 年 2,184 位馬祖居民之內視鏡病理化驗資料，結果發現，以表淺性胃炎為基準點，每年有 6.7% 的人會進展至胃萎縮，而以胃萎縮為基準點，每年會有 27.8% 會產生腸組織化生，以腸組織化生

為基準點，每年會有 22.7% 會產生胃癌，換言之，胃萎縮的平均滯留時間為 3.6 年，而腸組織化生之平均滯留時間為 4.4 年。

荷蘭學者也分析其 1991–2004 年全國病理組織資料庫 [20]，結果發現有 22,365 人 (24%) 診斷為胃萎縮，61,707 人 (67%) 診斷為腸組織化生，7,616 人 (8%) 為輕度至中度上皮異生，562 人 (0.6%) 為重度上皮異生；而分別以胃萎縮、腸組織化生、輕度至中度上皮異生、重度上皮異生為基準點，每年各會有 0.1%、0.25%、0.6%、6% 的病患將產生胃癌；Cox 迴歸模型顯示胃癌危險因子包括基準點組織學之嚴重度、年齡較長、以及男性。

2.1.4 幽門螺旋桿菌感染與胃癌風險之相關性

幽門螺旋桿菌慢性帶原與人體許多疾病相關，包括有慢性胃炎、消化性潰瘍、胃癌、以及胃淋巴瘤，其終生累積風險各約為 100%、15–20%、1.5–2%、以及小於 1% [1]，目前證實幽門螺旋桿菌除菌治療可以有效治療慢性胃炎、消化性潰瘍、以及胃淋巴瘤，因而於西元 2005 年，諾貝爾醫學獎頒給了馬歇爾及華倫這兩位學者，以表彰他們發現幽門螺旋桿菌之貢獻 [21]。若能進一步釐清幽門螺旋桿菌在胃癌自然病史扮演之角色，可以增強我們使用除菌治療來預防胃癌之信心，進而設計臨床試驗去量化其長期效益。

幽門螺旋桿菌與胃癌相關性研究，以及幽門螺旋桿菌除菌治療用以預防胃癌之綜合評估列於表 5，黃等人 [22] 及 Eslick 等人 [23] 曾收集長期追蹤性研究及病例對照性研究，結果均顯示幽門螺旋桿菌與胃癌風險顯著相關，其風險比大約為兩倍，研究結果之異質性主要在於病患胃癌之型態不同，如近端或遠端胃癌，腸性胃癌或是瀰漫性胃癌，以及病患發生症狀之年齡高低。蘇等人 [24] 收集大陸之病例對照性研究，結果顯示幽門螺旋桿菌感染者有三倍胃癌風險。

因為幽門螺旋桿菌可能於疾病後期，即進行期胃癌之胃黏膜重度萎縮環境中自動消失，因此，我們若可以收集早期胃癌病患進行病例對照性研究，或是收集病患罹癌前的血液檢體，檢測其幽門螺旋桿菌抗體，如此得到的結果可更能夠反映幽門螺旋桿菌對於胃癌風險之真正影響。王等人 [25] 曾針對早期胃癌做分析，發現風險比可達 3.8 倍，而 Forman 等人 [26] 發現若使用罹癌前 10 年以上的血液檢體，風險比更可高達 5.9 倍 [27]。

2.1.5 治療幽門螺旋桿菌感染以預防胃癌之臨床研究

在已開發的國家中，幽門螺旋桿菌之感染率大約是 20–40%，而在開發中國家，幽門螺旋桿菌成人感染率可以高達 60–80% [2]，而在台灣的本土研究中顯示，幽門螺旋桿菌成年人感染率於台北約為 58% [28]，台中教師約為 45% [29]，高雄約為 50% [30]，花蓮約為 48% [31]，而我們的馬祖研究族群成人感染率約為 62% [28]，除菌治療目前已是臨床治療慢性胃炎或消化性潰瘍之常規 [32]。除了細菌的盛行率之外，除菌治療後之細菌再發率也是臨床重要之議題，幽門螺旋桿菌之再發 (recurrence) 可導因於再感染 (re-infection) 或是復發 (recrudescence)，後者為治療期間仍有微量細菌存活，但是檢查工具無法測得，而治療停止後細菌再次滋長，除菌前後會是相同的幽門螺旋桿菌菌株；相對的，再感染代表成功除菌治療後感染新的菌株，通常成功除菌治療過後一年之再發大多為細菌再感染。章等人 [33] 曾收集 36 個過去文獻進行綜合分析，結果發現文獻上的成人除菌後再發率分布頗大，從 0–23.4% 都有報告過，其中已開發國家之幽門螺旋桿菌再感染率約為每年 1%，而開發中國家幽門螺旋桿菌再感染率較高，例如孟加拉報告可達每年 23.4%，韓國亦有報告達每年 13.5%，伊朗亦達每年 10.2%，而孩童的感染率亦差異頗大，範圍可達每年 1.9–9.6%，而家庭成員間的互相感染咸公認為細菌再感染的主因；台灣之細菌再發率目前仍然未知。

在胃癌高風險的地區，傳統胃癌篩檢是基於次段預防，先以生化指標檢測出罹患胃癌高風險的群眾，提供第二階段的內視鏡篩檢，舉例來說：使用上消化道攝影，或是血清學檢測胃蛋白酶原的濃度，可以幫助臨床醫師找尋高風險之個案，進而轉介這些人接受第二階段的內視鏡檢查。然而這樣的做法效果有限，除了日本以外 [34,35]，民眾的內視鏡順應性大致不良、內視鏡醫師的人力亦不足、以及生化指標之敏感度及特異度仍欠佳，都導致此防治方法於執行面上窒礙難行 [19]。基於上述研究顯示幽門螺旋桿菌與胃癌風險相關，藉由消弭幽門螺旋桿菌感染來預防胃癌之想法理論上合理，然而實務面上卻令人躊躇，特別是樣本數以及追蹤時間問題，以及傳統隨機分派性試驗目前可能有倫理學之瑕疵，使得以除菌治療為基礎之大規模臨床研究目前文獻數量相當少。過去幽門螺旋桿菌除菌治療之臨床試驗，可就其目標族群不同以及試驗終點定義不同來區分，這些研究陳列於表 6 之中。大部份研究都是以胃癌之前病變作為替代終點，目前只有一個臨床研究曾經針對胃癌發生率降低當作研究終點，王等人 [36] 曾於大陸福建省長樂

(Changle) 縣進行大規模族群性隨機性研究，他們隨機分派了 1,630 位民眾接受除菌治療或是安慰劑，研究者發現經過 7.5 年之後，胃癌的發生在除菌組降低了 37%，然而，這個結果與控制組相較並沒有達到統計學上顯著之水準，惟事後分析發現若排除在除菌前已產生癌前病變的病患，除菌治療仍帶來顯著防癌效果，這結果顯示胃癌自然病史若進展到某一階段，其分子層面的變化可能過於嚴重，此時即使投以藥物治療，也無法改變分子層面之變化，這暗示針對年輕族群及早除菌治療之重要性。

梁等人亦於大陸山東省烟台 (Yantai) 縣收集了 587 位高胃癌風險居民 [12-14] 以進行隨機分派性試驗，經過五年的追蹤，此研究發現受試者有 10 位發生胃癌，而有三位發生上皮異生，迴歸分析發現幽門桿菌是否除菌成功、年齡是否大於 45 歲、男性、是否喝酒、以及是否曾長期飲用井水與腸組織化生之惡化相關，惟胃癌之發生率與除菌成功是否並無顯著相關。游等人 [15,16] 於大陸山東省臨朐 (Linqu) 縣收集 3,411 位高胃癌風險居民接受隨機分派多因子性 (factorial design) 試驗，結果發現經過 7.3 年之後，實驗組之胃癌人數為 19 位而控制組為 27 位，結果顯示除菌治療組胃癌發生率略為降低，但是此效益 (30%) 並無達到統計學上顯著之意義，研究亦顯示使用維他命或大蒜素對於預防胃癌並無明顯效果。郭等人 [37] 於 1997 年起於大陸遼寧省庄河 (Zhuanghe) 地區進行胃癌防治計劃，研究者分派 16 個村莊為實驗組而另外 14 個村莊當做對照組，實驗組給予胃癌初段及次段預防介入，而針對其中高風險之 1,781 位居民，研究者亦特別給予幽門桿菌除菌治療、中藥、以及營養治療，研究經過四年後結果顯示胃癌防治計劃帶來 33% 胃癌風險下降之效益，惟此研究無法量化除菌治療之淨效益。

於西方國家，Correa 等人曾於哥倫比亞進行隨機分派性研究 [9-11]，他們收集 795 位已具癌前病變之受試者，介入包括使用幽門桿菌除菌治療或是抗氧化藥物，於 12 年期間，受試者重複接受四次內視鏡病理化驗，結果發現胃癌發生率於實驗組及對照組並無顯著差異，惟癌前病變之嚴重度於除菌組較為輕微，研究者將病理化驗參數化，使用線性混和 (linear mixed) 模型分析此重複測量資料，結果顯示癌前病變嚴重度之改善與除菌後時間長短之平方顯著相關。

在已開發的國家中因為胃癌發生率較低，因而無法以胃癌或是癌前病變做為實驗終點，研究都侷限於回答幽門螺旋桿菌除菌治療是否可以降低上腹不適 (dyspepsia) 之盛行率，是否可以減少治療此症狀之醫療花費。英國學者 Moayyedi

[38,39] 和 Ford [40] 等人都發現在除菌治療之後，上腹不適所造成的醫療花費顯著降低，且符合成本效益。英國學者 Lane 等人 [41-43] 也證實積極檢測幽門桿菌並投予除菌治療可以降低 30% 治療上腹不適之醫療花費，而此效益於除菌治療後兩年就可以顯現出來。表 6 亦列出馬祖地區本胃癌防治計劃之結果作為比較，其細節將於後續章節詳述 [19,44,45]。

2.1.6 胃癌防治策略之可行性及可能侷限

以整個族群之觀點，大規模除菌治療還存在一些未解之問題，第一點，目前文獻上大規模的族群性介入試驗皆採取隨機分派性試驗，隨機分派之實驗設計固然可以將干擾因素平均分布於實驗組及對照組中，使研究者能夠了解介入的實際效應，然而以整個族群的觀點，族群中只有極少數個案會發生胃癌，先前流行病學調查亦顯示，胃癌主要發生於 60-70 歲之年邁族群，是以傳統隨機分派勢必受限於樣本數不足、以及追蹤時間不夠長之困難 [46]，曾有學者估算若針對高風險日本族群，要達到統計學上有意義之 50% 胃癌預防效益，這樣的研究其實驗組及對照組各需要約 17,265 人，並且需要追蹤 10 年之久 [47]，如此可以了解隨機性分派性試驗於今日社會並不切實際，對照組於現今環境中極有可能會接受機會性除菌治療，這也將會影響實驗之效力，因此我們應考慮使用不同於傳統之實驗設計來處理這個議題。

於台灣張等人 [48] 發表之 B 型肝炎疫苗接種效益研究，有著類似情境可以提供我們做為參考，台灣於 1984 年 7 月開始全民施打 B 型肝炎疫苗，研究者使用干涉時間序列設計 (interrupted time-series design) 用以量化介入效益，結果發現於 6-14 歲之兒童肝細胞癌發生率於 1981-1986、1981-1986、1981-1986 年分別為每十萬兒童 0.70、0.57、以及 0.36 位，有逐年下降之趨勢，研究者使用兒童腦癌之穩定趨勢做為對照組，顯示並非因為時代進步而導致肝細胞癌自然減少，本論文亦將使用此種干涉時間序列實驗設計，用以量化族群性除菌治療之長期效益，並且需要克服胃癌發生率可能自動下降之干擾。

此外，我們也將使用統計方法來處理此種研究設計因觀測時間過長而可能影響其內在效度 (validity) 之問題，其中包括居住環境隨時間改善之歷史 (history) 效應，測量工具標準改變之衡量 (instrumentation) 效應可能導致病理診斷標準改變之問題，以及影響外在效度之議題包括實驗族群遷徙 (outmigration)，如馬祖居

民可能會移民至台灣，研究民眾亦可能逐漸流失 (attrition)，本論文將檢視逐步這些可能發生之問題。

第二點，針對整個族群性實行大規模除菌計畫，勢必將大量使用抗生素治療，然而，大多數無臨床症狀的幽門螺旋桿菌帶原者，其藥物治療順應性較差，藥物若產生些微副作用可能就會影響其藥物順從率，這樣不僅浪費醫療資源，也會加速抗藥性菌株之產生。從預防醫學角度來看，初段預防如疫苗之使用，可以說是最有效控制感染病症的方法，然而，目前我們並沒有疫苗可供預防幽門螺旋桿菌感染，就算成功除菌之後，幽門螺旋桿菌的再發率在開發中國家頗高，這可能經由水源污染及家庭內成員間密切接觸，經由糞口傳染傳播，這都可能造成除菌治療效果下降。然而，於台灣目前尚未有本土研究來了解幽門螺旋桿菌之再發率，本研究將於除菌前後重複測定碳十三呼氣試驗，藉以量化台灣除菌後之成人再發率。

第三點，在已開發的國家中，肥胖症以及代謝症候群之盛行，曾引發學者懷疑幽門螺旋桿菌感染率之下降，是否是現代新興疾病發生之原因 [49]？幽門螺旋桿菌感染在人體造成慢性胃炎，而此發炎反應不僅造成胃局部變化，它也可能間接造成其他器官功能之改變。舉例來說，幽門螺旋桿菌感染導致胃萎縮，造成胃腺體密度減少，進而胃酸分泌降低，而若我們將幽門螺旋桿菌去除，可能會導致胃酸分泌回復並返流食道，而導致胃食道逆流症的發生；此外胃部發炎性反應強度可能與飢餓素 (ghrelin) 之分泌有關 [50]，這可能進而影響胰島素之分泌及改變食慾 [51,52]，最後導致肥胖症之產生 [53]。亦有研究顯示兒童過敏及氣喘與幽門螺旋桿菌感染呈現顯著負相關 [54]，因而對於未成年族群幽門螺旋桿菌檢測及治療仍有所疑慮。然而這些議題仍未有定論，本論文將檢視幽門螺旋桿菌除菌治療與胃食道逆流症之間的關係，此問題目前於台灣仍尚未釐清。

第四點，就經濟層面思考，對整個族群性實行大規模除菌治療勢必花費龐大，若無具體科學證據證實其符合成本效益，此花費對於開發中國家來說為沉重之經濟負擔，亦有學者認為在西方已開發國家中，幽門螺旋桿菌感染率已逐年下降，胃癌的發生率亦將隨之下降，開發中國家應該會循此模式，胃癌實無需積極介入，隨時代進步及機會性的除菌治療就會自動改善，然而，這樣自然下降過程十分緩慢，需要花很長的時間來達到減少胃癌之目標，無積極介入之下，短期內胃癌還是對高風險族群危害頗大，過去文獻雖然曾對少數高風險族群進行研究，然而目

前未曾有對整個族群進行全面之幽門螺旋桿菌檢測及治療，因而，本論文於馬祖地區進行之大規模除菌治療，用以了解其對於胃癌及其癌前病變趨勢之影響，結果將對全球公共衛生有重要之影響。

2.2 胃食道逆流症之自然病史與防治之道

2.2.1 幽門螺旋桿菌除菌治療與胃食道逆流症之因果關係

幽門螺旋桿菌的感染，除了引發胃病與十二指腸潰瘍之外，目前證據顯示細菌之影響可擴展至食道疾病，幽門螺旋桿菌感染可以增加或減少胃酸分泌，也有可能無任何的影響，在臨床上我們可以觀察到三種幽門螺旋桿菌感染後之表徵：第一、慢性全胃炎，通常程度輕微，不會影響胃生理學變化，因此臨床上也沒有顯著之症狀；第二、以胃體部為主之胃炎，它可能導致胃黏膜的退化，胃酸減少，因而增加胃癌風險；第三、以胃幽門部為主之胃炎，它會導致胃酸分泌增加，使得十二指腸潰瘍之風險上升。研究顯示於胃癌高風險族群，如本論文之目標族群，常發生第二型胃炎，進而容易產生胃黏膜萎縮，幽門螺旋桿菌的除菌治療，可能會導致他們胃酸分泌回復，因此有可能會增加胃食道逆流疾病的風險，然而這仍未有定論，即使胃食道逆流風險真的會增加，也少有研究曾經量化其發生速率。

幽門螺旋桿菌除菌治療與胃食道逆流症之相關性研究如表 7 所示 [55-63]，日本 Haruma 等人 [55] 證實於胃萎縮盛行之日本病患，除菌治療可增加胃酸的分泌；日本 Hamada 等人 [56] 進一步追蹤 572 位患者，結果發現除菌治療會增加逆流性食道炎的盛行率。然而 Laine 等人 [57] 曾收集十二指腸潰瘍病患接受除菌治療後是否會引發逆流性食道炎之研究，綜合分析後發現，幽門螺旋桿菌除菌治療並不會增加逆流性食道炎之發生，也不會增加胃酸逆流的症狀。

Cremonini 等人 [58] 亦進行相似的綜合分析，結果發現針對亞洲人種，除菌治療與胃食道逆流症的發生及其症狀惡化有關。Raghunath 等人 [59] 也進行綜合研究，結果發現實驗設計不同是文獻間異質性之所在，除菌治療本身並無顯著影響。而針對土耳其已具胃食道逆流症之病患，Guliter 等人 [60] 發現除菌治療並不會對食道炎的嚴重度造成影響；Ott 等人 [61] 收集巴西上腹不適病患，研究者發現除菌治療也不會導致食道炎發生。Yaghoobi 等人 [62] 收集 12 個臨床研究進行綜合分析，結果發現幽門螺旋桿菌除菌治療對於上腹不適病患，並未造成逆流性

食道炎之增加，而對於消化性潰瘍患者，長期追蹤性研究顯示除菌治療將帶來兩倍之相對危險性，然而此相關性卻無法於隨機分派性研究中證實，因此結果也顯示實驗設計的不同是文獻間異質性之所在，兩者之間關係尚未有定論。

而針對台灣族群，幽門螺旋桿菌大多是 *cagA*、*vacAs1*、以及 *babA2* 等毒性因子都是陽性之菌株 [46]，因此，幽門螺旋桿菌相對致病性相對較高，引發胃黏膜的發炎反應也較強，慢性感染後發生胃萎縮之機率較高。楊等人 [63] 曾收集台灣第三型胃炎病患，結果發現幽門螺旋桿菌除菌治療會增加除菌後身體質量指數，而身體質量指數的增加與逆流性食道炎的風險相關，迴歸分析發現除菌前身體質量指數以及食道裂孔疝氣為逆流性食道炎之危險因子。

由以上文獻回顧我們可以了解，幽門螺旋桿菌除菌治療是否會引發逆流性食道炎及胃食道逆流症狀，目前未有定論，顯然與研究族群及其胃黏膜之發炎型態不同有關，導致東西方研究結果不同，而針對台灣胃癌高風險之第二型胃炎族群，目前尚未有研究結果發表，這也是本論文之研究課題。

2.2.2 胃食道逆流症多階段多因子之自然病史

我們目前對胃癌自然病史可了解大致 Correa 模型，雖然胃與食道緊密連接、關係密不可分，然而，我們對於胃食道逆流症的自然病史了解卻相對有限。目前研究顯示，胃食道逆流症之自然病史模式可能如圖 7 所示，起初病患雖有胃液逆流症狀，但是食道黏膜未產生變化，此起始階段我們稱之為「非糜爛性逆流疾病」，但是因為胃酸長期侵蝕食道黏膜，會產生逐漸產生食道發炎及潰瘍，即所謂的「逆流性食道炎」，逆流性食道炎若無妥善介入，其嚴重度會逐漸加重，將依循內視鏡食道炎洛杉磯分類 [64] A-D 之嚴重度進展，食道黏膜慢性發炎過久，其分子層面也會產生不可逆變化，進而引發腸組織化生，稱為「巴瑞氏食道」(Barrett esophagus)，巴瑞氏食道可能發生上皮異生，胃食道逆流症最嚴重的病程為食道腺癌，食道腺癌與目前台灣較為盛行、與抽菸、飲酒、以及嚼食檳榔相關之食道扁平細胞癌細胞型態不同。

因此，胃食道逆流症的進展與胃癌自然病史有相似之處，雖然我們目前了解幽門螺旋桿菌感染是胃癌的主因，其癌化過程還受到飲食及生活習慣所影響，我們可以藉由發現病程中的危險因子擬定預防胃癌之策略。然而，胃食道逆流症之自然病史目前僅有模糊之架構，其危險或保護因子目前也尚未釐清，目前咸認為

幽門螺旋桿菌可能有保護的效果，而肥胖及代謝疾病可能為導致疾病惡化的因子，目前此議題於西方國家引發非常熱烈之討論。於西方國家中，胃食道逆流症狀、逆流性食道炎、巴瑞氏食道、及食道腺癌之發生率持續上升，這點值得東方國家做為預警，如圖 8 所示 [65-69]，我們列舉台灣、香港、新加坡、日本、以及韓國的食道腺癌及食道扁平細胞癌之年發生率趨勢做比較，除了日本及韓國之外，其他三個研究為全國癌症登記資料，結果顯示食道扁平細胞癌仍佔了大部分，而食道腺癌除了日本有逐漸上升的趨勢之外，大致發生率皆持平，然而日本研究資料來源為大型醫學中心，因而可能有偏差的風險。因此，目前食道腺癌是否於亞洲國家會逐漸上升尚無定論，可是若依胃腺癌於東西方國家多年來的消長趨勢，以及逆流性食道炎盛行率確實於亞洲國家顯著增加之現況來推測 [70,71]，食道腺癌發生率未來有可能於亞洲國家逐漸上升 [72]，日後可能取代胃腺癌而成為最重要議題，特別是當幽門螺旋桿菌除菌治療後，若會導致族群逆流性食道炎發生率增加時，本論文防治胃癌同時，應及早思考如何預防此一新興病症。

2.2.3 量化胃食道逆流疾病之自然病史

胃食道逆流症之診斷可分為症狀或內視鏡導向，因為胃食道逆流症之症狀嚴重度與內視鏡食道炎嚴重度相關性不良 [71]，若以症狀作為導向，此疾病常常反覆發作或緩解，臨床診斷將缺乏客觀標準，是以目前有關胃食道逆流症自然病史之研究皆以內視鏡診斷作為導向，因其診斷有可量化之標準。

回顧過去研究胃食道逆流症自然病史之研究，學界有兩類不同之看法，第一類為類別性學說 (categorical theory) [73,74]，美國學者認為胃食道逆流症可以區分為三種不同類別的疾病型態，包括非糜爛性逆流疾病、糜爛性逆流疾病、以及巴瑞氏食道，這三種疾病將依循不同之自然病史，而其理論根據為臨床觀測中，非糜爛性逆流疾病之患者很少會轉變為糜爛性逆流疾病或產生巴瑞氏食道，並且這三類病患之藥物療效及處理方式有很大不同；然而歐洲學者普遍持有不同看法，而提出了連續性學說 (continuum theory)，其學理依據反而認為在內視鏡長期觀察中，確實可以觀測到非糜爛性逆流疾病之患者會產生食道炎，而藥物療效之不同實導因於疾病病程不同 [75]，胃食道逆流症應該視為慢性疾病之多樣化表現。

文獻上有關胃食道逆流症自然病史之研究陳列於表 8 之中，Manabe 等人 [76] 分析 105 位日本病患其平均追蹤 5.5 年之內視鏡重複觀測資料，結果發現 11 (10.5%)

位病患進展到較嚴重之食道炎，而六成的患者雖然症狀復發，但是內視鏡下疾病嚴重度卻與基準點相似，而約三成病患並無症狀復發。Pace 等人 [77] 分析 33 位患者追蹤 10 年之重複觀測資料，結果發現起始點已發現逆流性食道炎者，其嚴重度會隨時間逐漸增加，若起始點為非糜爛性逆流疾病者，於長期追蹤下仍會有發生逆流性食道炎之機率。Labenz 等人 [78,79] 曾於德國、奧地利、及瑞士收集 3,894 位病患，研究其自然病史，此研究定義三個疾病觀測型態，包括非糜爛性逆流疾病、逆流性食道炎 A-B 級、以及逆流性食道炎 C-D 級，於兩年後之第二次內視鏡追蹤觀測發現基準點為非糜爛性逆流疾病者，有 25% 的患者進展至食道炎 A-B 級，而有 0.6% 之患者進展至食道炎 C-D 級；基準點若為食道炎 A-B 級者，有 1.6% 病患進展至食道炎 C-D 級，而卻有 61% 可回復正常，而基準點若防治具食道炎 C-D 級者，積極藥物治療之下，有 42% 回復為食道炎 A-B 級，而另外有 50% 回復正常。

此研究在第五年的觀察中，如此病程前進、回復之狀況仍然反覆發生，在研究起始點為正常食道者，五年後仍有 71.9% 維持於相同狀況，而各有 22.1%、0.9%、及 5.1% 患者進展至食道炎 A-B 級、C-D 級、巴瑞氏食道。在研究起始點為食道炎 A-B 級者，五年後有 30.8% 仍維持於相同狀況，有 56.9% 回復正常，而各有 0.6% 及 11.7% 患者進展至食道炎 C-D 級及巴瑞氏食道。若基準點已具食道炎 C-D 級者，各有 39% 及 34.7% 之患者回復至正常及食道炎 A-B 級，各有 8% 及 18.3% 之患者維持於 C-D 級或產生巴瑞氏食道，這結果充分表現出其病程惡化、復原反覆發生之複雜動態變化。

美國學者針對胃食道逆流症自然病史，也曾分析於某一醫學中心的 20 年追蹤資料 [80]，研究者共收集了 2,306 位重複接受內視鏡檢查之個案，於平均 7.6 年之內視鏡重複觀測期間，內視鏡追蹤結果與第一次檢查相較顯示有 67% 之病患其食道炎嚴重度與起始點相同，有 21% 病患進步，而有 11% 病患惡化，曾使用非類固醇類止痛藥與食道炎嚴重度惡化風險正相關，而曾使用組織胺第二型受器拮抗劑或質子幫浦抑制劑者，其食道炎嚴重度回復機率較高。

以上的文獻大多以醫院資料為基礎，未必能反映一般民眾之狀況，Ronkainen 等人 [81] 曾對隨機抽樣 1,000 位瑞典民眾邀請接受內視鏡重複觀測，其中有 73% 接受起始點之內視鏡檢查，而經過四年後，有 294 位接受追蹤性內視鏡檢查，結果發現約有 10% 研究起始點無食道炎之民眾，在五年內會產生食道炎。

經過文獻回顧我們發現胃食道逆流症與胃癌自然病史之顯著不同，胃食道逆

流症之自然病史是一個返回 (reversible) 力道強勁的疾病型態，與胃癌之自然病史主要以前進 (progressive) 力道為主之發展史不同，胃食道逆流症容易受到生活型態之改變與藥物之使用而轉變至不同疾病嚴重度型態，目前文獻大致較支持以連續性學說來描述其自然病史 [82]，然而，這個議題於國人仍未有文獻探討。

2.2.4 胃食道逆流疾病防治策略之可行性及可能侷限

胃食道逆流症之臨床處置有許多未解之處 [83]，美國腸胃學醫學會於 2008 年曾提出 12 點有關胃食道逆流症治療之困惑點，需要良好的臨床研究建議適當之臨床處置，其中第二點首先質疑生活型態調整對於治療逆流性食道炎之效益，針對此問題，我們曾分析健康檢查受檢者之橫斷性資料 [84]，使用羅吉斯迴歸模式分析其危險因子，結果發現男性以及身體質量指數較高者，較容易發生胃食道逆流症，而男性、抽菸、以及規律飲酒習慣為巴瑞氏食道之危險因子 [85]，過去我們也曾收集重度肥胖者以進行配對病例對照研究 [86]，結果發現重度肥胖者的胃食道逆流症狀以及逆流性食道炎之盛行率均較高，這些結果顯示生活型態及肥胖程度與胃食道逆流症息息相關。然而，上述因子與逆流性食道炎之因果關係仍受限於橫斷性實驗設計，仍需要縱向之長期研究來釐清危險因子或保護因子與疾病發生或改善之間的時序性，證實生活型態調整足以影響自然病史之進展。這也是本論文為回應幽門螺旋桿菌大規模除菌治療之後，馬祖胃癌研究族群之逆流性食道炎盛行率確實有增加之現象 [45]，因而我們針對此一新興疾病預先擬定預防策略 [82,87]，用以預防日後嚴重食道病症之發生。

美國腸胃學醫學會也於第七點質疑逆流性食道炎是否會隨時間逐漸惡化，特別是非糜爛性逆流疾病患者是否有日後發生逆流性食道炎之風險？如何去釐清類別性學說及連續性學說之間的爭議？若是非糜爛性逆流疾病者真會於日後發生逆流性食道炎，這個現象可否量化？其發生速率為何？是否需要內視鏡的監控以避免嚴重併發症之產生？這個問題顯然反映目前對於疾病自然病史了解之不足。

回顧先前有關逆流性食道炎自然病史之研究，皆侷限於不同時間點間盛行率之比較，於統計分析時將疾病形態縮減為二分變項，進行兩兩比較，用以了解疾病隨時間之變化，並利用羅吉斯迴歸來探討其危險因子，然而，如此分析過程可能會遭遇統計上之困難，首先，研究者會遭遇區間設限 (interval censored) 之資料形態，兩兩分類比較將損失資料所提供之完整資訊；第二、內視鏡食道炎診斷及

嚴重度分期，會遭遇觀察者間信度 (reliability) 未明之挑戰；第三、病患追蹤時間間隔常常不規則，又因為疾病狀況有顯著回復機會，難以引入時間參數來量化其轉移速率，因而無法進行預測；最後、此類機能性疾病容易受到生活型態及藥物影響，於長期追蹤觀察下，其危險因子可能會隨時間改變，一般統計方法不易處理此共變數隨著時間變化 (time-dependent) 之問題，因此難以進行族群風險評估。

以統計方法學之觀點來看，為解決疾病多階段型態、區間設限資料、不規則篩檢間隔、考量重複測量之間相關性、以及共變數將隨時間變化之問題，可考慮採用劉等人 [19] 及陳等人 [88,89] 用以分析癌症自然病史，以及潘等人 [90] 用以分析中風病患復原資料之連續時間性馬可夫多階段模型 (discrete-state continuous-time Markov process) [91,92] 來克服以上統計層面的問題。然而，胃食道逆流症之自然病史無法以單一前進 (progressive) 方向的統計模型來分析，針對此一問題可參考嚴等人 [93] 使用可回復型 (reversible) 馬可夫多階段模型，用以分析肝癌患者接受治療後的腫瘤緩解或復發之資料型態，此統計模型亦可有效處理共變數將隨著時間而變化的問題，我們將於第三章節詳述之。

2.3 胃癌個人化防治策略之經濟面評估

2.3.1 胃癌防治策略之人口學指標

雖然目前了解幽門螺旋桿菌可以造成許多腸胃疾病，包括胃炎、消化性潰瘍、以及胃惡性腫瘤，然而僅有少部份帶菌病患會產生病變，統計資料顯示只有 10–15% 之帶菌者會產生消化性潰瘍，而只有 1–3% 可能產生胃癌 [94]，而如此多樣化之現象引發臨床至今仍懸而未解之重要議題：為何有些幽門螺旋桿菌感染者較容易得到臨床疾病，而有些人卻是健康帶菌者沒有任何的臨床表徵？

胃黏膜對於幽門桿菌感染引發的發炎反應強度其原因極為複雜而未解，這可能導因於病菌毒性因素、宿主先天基因因素、以及兩者之間錯綜複雜之交互作用 [95,96]。El-Omar 等人 [97] 曾發現胃癌病患親屬若感染幽門螺旋桿菌，其胃萎縮之風險較高；台灣許等人 [98] 亦發現胃癌病患親屬若感染幽門螺旋桿菌，其發生癌前病變之風險較高，此外在台灣的幽門螺旋桿菌大多是 *cagA*、*vacAs1*、*babA2* 都是陽性之高致病性菌株 [46]，因此容易罹癌之高風險族群，又容易得到毒性較高之幽門螺旋桿菌，我們理應積極提供除菌治療，以預防日後胃癌及其癌前病變

之發生。

文獻回顧亦暗示除菌治療可能在胃癌較易發生年紀之 10-20 年前實行效果較好 [36]，後幽門桿菌時代之胃癌防治，其重點在於篩選無法受惠於除菌治療之民眾，這些高風險個案應接受定期內視鏡篩檢。王等人 [36] 發現若已產生癌前病變者，其胃癌風險無法藉由除菌治療而降低，吳等人 [99] 曾分析台灣健保資料庫，結果發現消化性潰瘍患者若及早除菌治療其日後罹癌風險較低，我們先前研究針對馬祖居民使用電腦模擬預防介入之長期效益 [126]，結果亦發現若除菌治療若晚於 44 歲給予，其防癌效果可能不及次段預防，由此可以了解年齡可反映個體分子層面的不可逆變化，可能為實用之重要指標，本論文亦將對此指標進行探討。

2.3.2 胃癌防治策略之基因指標

胃癌基因學指標可以分之為兩種型態，第一種型態為個人先天遺傳基因型態，第二種型態為胃黏膜因為後天環境因子影響而產生基因結構上之變化。前者有許多病例對照性研究發現與胃癌風險有關之基因型態 [100]，針對亞洲族群，綜合分析曾顯示與胃癌風險相關之單一核酸基因多型性包括與發炎反應相關的介白質-8、與調節細胞凋零週期相關的 p53 基因、與葉酸代謝相關的 MTHFR 基因、以及與細胞間接合相關的 E-cadherin 基因 [101-105]。

針對第二種型態，若能藉由分析胃黏膜基因結構上之變化，此變化再與日後胃癌風險作連結，我們可使用切片檢體預測日後風險 [106]。吳等人 [107] 曾發現經由免疫化學染色法，p53 基因突變之腫瘤蛋白質可於胃癌病患之胃正常組織中過度表現。梁等人 [108] 也發現，於已產生腸組織化生的胃部黏膜組織容易發生配對錯誤修補基因缺陷，導致基因發生高度微衛星不穩定性。這些胃部黏膜特有的基因層面變化，或許也可以作為日後胃癌風險之指標，惟目前尚未有前瞻性研究驗證其臨床實際效用。

2.3.3 胃癌防治策略之基因外指標

基因甲基化為目前極為熱門的議題 [109]，過度甲基化將導致抑癌基因失去功能，進而引發癌細胞之產生 [110]，因此定量基因外變化或許可以作為胃癌風險之指標。日本 Ushijima 等人 [111] 曾收集胃癌病患之胃部正常組織以及正常人的胃部正常組織，定量分析並比較兩組間之抑癌基因甲基化程度，結果發現在幽門螺

旋桿菌感染之個案，無論是胃癌組還是控制組，其抑癌基因的甲基化均較無帶菌者顯著增加且無法區別，然而，在目前無幽門螺旋桿菌感染之個案，胃癌組正常黏膜之基因甲基化卻顯著高於控制組，顯示胃癌個案之胃部正常組織也已產生某程度上之不可逆基因外變化；研究者進一步收集幽門螺旋桿菌帶菌者，分析其除菌前後的基因甲基化程度，結果發現帶菌者若接受幽門螺旋桿菌除菌之後，其甲基化會顯著下降 [112]。因此，結果顯示抑癌基因甲基化程度與幽門螺旋桿菌感染所導致之慢性發炎相關，而在幽門螺旋桿菌除菌之後的抑癌基因甲基化定量應可反映個體不可逆之基因外變化，此指標或許可以作為胃癌風險評估工具，目前正於臨床研究驗證中。

2.3.4 胃癌防治策略之蛋白質體指標

使用血清蛋白質體來做為胃癌風險之標幟，為臨床使用上最為方便之篩檢方式，傳統胃癌的血清標幟為第一型血清胃蛋白酶原及第二型胃蛋白酶原，它與慢性萎縮性胃炎的嚴重度有相當好之相關性，因而可用以預測胃部組織學變化 [113]。Dinis-Ribeiro 等人 [114] 曾收集 42 個研究進行綜合分析，結果發現以血清第一型胃蛋白酶原比上第二型胃蛋白酶原之比例小於三或是第一型胃蛋白酶原之值小於 50 ng/ml，對於正確篩檢胃癌前病變之敏感度為 65%，特異度為 74–85%，而若以第一型胃蛋白酶原小於 70 ng/ml 作為診斷標準，其敏感度則為 77%，特異度為 73%。因此，目前建議以第一型胃蛋白酶原與第二型胃蛋白酶原之比例小於三並且第一型胃蛋白酶原小於 70 ng/ml 作為胃萎縮之診斷標準，篩檢出來的高風險病患將轉介接受第二階段內視鏡確診。劉等人 [19] 曾對本論文之馬祖族群進行血清胃蛋白酶原為基礎之大規模胃癌次段預防，結果發現此防治方法仍有所侷限，其導因於此標幟之精確度仍不理想、以及內視鏡檢查之順從度不佳。

基礎研究亦曾提出其他血清標幟用以篩檢胃癌，例如吳等人 [115] 曾收集胃癌病患及十二指腸潰瘍患者之血清檢體進行蛋白質體之分析，結果發現幽門螺旋桿菌 GroES 抗原在胃癌患者帶原率 (64.2%) 遠高於十二指腸潰瘍患者 (35.5%)，因而認為此抗原可作為有效的血清標幟，惟目前仍未於臨床研究中驗證其功用。

2.3.5 胃癌個人化防治策略之可行性及可能侷限

預防介入之經濟面評估為不可欠缺的重要問題，回顧過去文獻，經濟面評估

大致可分為兩大類型，第一類型乃藉由回顧過去文獻以收集自然病史參數資料，使用間斷時間型馬可夫鏈 (discrete-time Markov chain) 之概念架構馬可夫循環決策樹 (Markov-cycle tree)，進而使用電腦模擬之方式預測假想世代之疾病自然病史及介入後之變化，進行世代期望值分析 (cohort expected-value analysis) 預測介入之長期效益，並計算增量成本效果比 (incremental cost-effective ratio)，用以比較不同策略之間相對成本效益，並可依據文獻資料，進行參數不確定性 (uncertainty) 之檢視，使用確定性 (deterministic) 之敏感度分析檢視重要因子對決策成本效益之影響，也可藉由引入針對單位效益願意付出之最高費用 (ceiling ratio 或 maximum willingness to pay) 之概念，進行機率性 (probabilistic) 之敏感度分析，將所有參數之不確定性做結合，使用貝氏分析觀念進行馬可夫鏈蒙地卡羅 (Markov Chain Monte Carlo) 模擬，以接受度曲線 (acceptability curve) 來表現積極介入符合成本效益之機率，藉以選擇最佳策略，亦可增加此系統之外推性，此為以整個族群為觀點 (population-level) 之經濟評估方式 [116]。

而第二種類型之成本效果分析乃基於實際執行之臨床試驗，使用研究中個體實際成本效益參數用以進行經濟面評估，Hoch 等人 [117-119] 提出藉由引入單位效益願意付出之最高費用之參數，將成本效益之指標變數由增量成本效果比 (incremental cost-effective ratio) 轉換為淨金錢效益 (net-monetary benefit) 或淨健康效益 (net-health benefit)，如此可將成本效果指標當作依變數，將策略之間的比較視為主要解釋變數，可將整個系統使用單變數迴歸模型分析，也可引入個體間人口學特徵參數作為其他解釋變數，進行多變數迴歸模型分析，檢視影響臨床試驗成本效果之實際決定因子，亦可針對迴歸係數與單位效益願意付出最高費用之間的關係進行敏感度分析，進而架構出接受度曲線 (acceptability curve) 來表現篩檢符合成本效益之機率，這可視為一種個體層面 (individual-level) 之經濟評估方式。

過去針對胃癌預防介入之健康經濟學模式茲陳列於表 9 之中 [120-128]，皆使用幽門螺旋桿菌除菌治療作為胃癌初段預防之介入方式。早期成本效益分析性研究都針對幽門螺旋桿菌盛行率較低、胃癌發生率不高之國家。Parsonnet 等人 [120] 曾經針對美國族群，估計大規模幽門螺旋桿菌篩檢與除菌治療之成本效益，研究者廣泛文獻回顧以建立馬可夫循環決策樹，結果發現若胃癌之死亡率可藉由幽門螺旋桿菌除菌治療而降低 30%，應可符合成本效益，此防治效果對日本移民效果

最佳，她們也發現這樣積極介入之效果在 50-70 歲時施行效果最好，惟此研究未有實際資料證實幽門螺旋桿菌除菌治療預防胃癌之效果。Fendrick 等人 [121] 也曾針對美國族群使用馬可夫循環決策樹來評估檢驗、治療、再檢驗、再治療幽門螺旋桿菌感染之成本效益，結果發現 40 歲起開始積極介入，是最符合成本效益的方式，而再檢驗與再治療的做法仍然可以符合成本效益。因為過去研究顯示表現 cagA 蛋白之幽門螺旋桿菌菌株會增加罹患胃癌風險高達三倍，因此 Harris 等人 [122] 亦針對美國族群模擬全面篩檢幽門螺旋桿菌感染及治療介入預防胃癌之成本效益，結果發現若單針對 cagA 陽性菌株執行除菌計畫，成本效益並無顯著提高。

基於大規模隨機分派性研究 [38-40]，Mason 等人 [123] 曾經針對接受篩檢之英國民眾，架構馬可夫循環決策樹以評估此研究預防胃癌之成本效益，輸入部分研究實際參數後結果發現，即使除菌治療只能降低 10%之胃癌死亡率，仍然可以符合成本效益。Roderick 等人 [124] 也藉由文獻回顧，使用間斷事件型電腦模擬模型 (discrete-event simulation model) 來預測幽門螺旋桿菌除菌預防胃癌之成本效益，結果發現針對英國族群此介入將可符合成本效益，然而介入之增量成本效果比將會受到許多干擾因子影響，其中包括幽門螺旋桿菌除菌治療對於胃癌降低之真正效益、幽門螺旋桿菌感染與消化性潰瘍併發症發生之關連、以及上腹部不適病患接受機會性幽門螺旋桿菌除菌治療的比率所影響。

而針對高風險族群，王等人 [125] 曾使用馬可夫循環決策樹，收集文獻有關參數，針對中國大陸民眾進行馬可夫鏈蒙地卡羅電腦模擬全面檢測並治療幽門螺旋桿菌感染之成本效益，結果發現若介入可以減少 50%胃癌之發生率，將可符合成本效益，而最佳的介入年齡約為 30-40 歲。在台灣我們先前曾使用馬祖當地胃癌防治計劃 30 歲以上成人之實際資料 [44]，使用馬可夫循環決策樹來計算胃癌初段預防 (篩檢並治療幽門螺旋桿菌感染) 與次段預防 (使用胃蛋白酶原檢測) [19] 之相對成本效果 [126]，電腦模擬分析發現若初段預防介入能及早進行，其胃癌防治效益較大，並且將比次段預防更能符合成本效益，而針對部分參數進行敏感度分析，結果顯示影響成本效益之重要因子包括內視鏡對於早期胃癌的偵測度以及幽門螺旋桿菌除菌後之再發率，若內視鏡發現的早期胃癌可達整體之 50%以上，次段預防之成本效益可比擬初段預防介入，而若幽門螺旋桿菌除菌後之再發率高於 2.2%，初段預防之成本效益將不及次段預防，因此，了解幽門螺旋桿菌除菌後之本土再發率為需釐清之重要問題。

謝等人 [127] 曾針對新加坡男性華人進行電腦模擬檢測並治療幽門螺旋桿菌感染之成本效益，其結果與我們先前研究 [126] 相似，惟新加坡人種結構複雜，必須針對男性華人進行篩檢方符合成本效益。葉等人 [128] 曾針對大陸民眾架構自然病史之馬可夫循環決策樹，模擬全面檢測並治療幽門螺旋桿菌感染之成本效益，結果顯示於 20 歲開始全面篩檢效益最佳，並且符合成本效益。

因此，以統計方法學的觀點來看，目前的成本效益分析大多使用馬可夫循環決策樹來分析，這種分析方式可能有其缺陷，第一、因為普遍缺乏實際之臨床資料，特別是針對預防胃癌或其癌前病變之真正效益未知時，必須使用大範圍敏感度分析，是以結果仍可能帶來很大的不確定性。第二、胃癌的自然病史依照先前的文獻回顧，如圖 6 所示，為一多階段、多因子的長期步驟，各個階段之間的轉移將會受到個人及環境因子之複雜影響 [129]，是以使用以族群為觀點的成本效益分析方式，難以探討個體間異質性之議題，也無法分析危險因子之間的交互作用，因而難以實現個人化之預防策略目標 [130,131]。

而相對的，使用實際臨床研究資料進行以迴歸模型分析成本效益的作法，此研究方式呈現之結果，將受限於資料本身之完整性，難以達成預測日後成本效益的目標，因而過於狹隘；此外，相較於馬可夫循環決策樹的作法，對於可能隨時間變化的參數，包括轉移速率及風險因子隨時間之變化，使用迴歸方式分析較為困難，而使用馬可夫循環決策樹來處理此問題，卻是相當直觀而容易解決，這與本論文第二章節的統計層面問題不謀而合。

再就臨床醫學觀點來看，我們過去研究曾顯示，幽門螺旋桿菌預防胃癌之效益與個體篩檢起始年齡相關，此外新興生物標記之開發雖然目前蓬勃發展，然而其可使用性亦然未知，因此建立健康經濟學模型需要考量這些目前臨床重要之議題，以提供臨床醫學進步有幫助之資訊。

因此，本論文將藉由馬祖篩檢計畫之實際資料進行經濟評估，我們首先將進行馬可夫多階段迴歸模型，訂立風險分數，將調整後的轉移速率參數放入馬可夫循環決策樹，模擬以胃癌為試驗終點之結果，用以提供目前統計於個體層面之困難點，克服族群異質性對於本防治計畫成本效益之影響，我們也將模擬新興生物標記對於此健康經濟學模型之應用。

第三章

研究材料與方法



3.1 篩檢及治療幽門螺旋桿菌感染對於胃癌自然病史之影響

3.1.1 馬祖胃癌防治計畫之資料型態

馬祖距離台灣基隆約 100 海浬之遙，非常接近大陸福建省。馬祖居民有非常高之幽門螺旋桿菌感染率及胃癌發生率，臨近福建省亦為胃癌高風險區域 [36]。台灣癌症登記資料顯示，馬祖地區胃癌年齡標準化死亡率為每十萬人口約 31 人，相對於台灣地區胃癌年齡標準化死亡率，馬祖地區大約是台灣地區之三倍 [7]，因此針對馬祖居民採取積極預防介入以降低胃癌風險，為多年來當地非常重要之公共衛生課題。

針對馬祖地區 30 歲以上之居民，過去曾有一連串之胃癌防治計畫 [19,28,132,133]，以圖 9 來說明之，第一階段計畫稱為消化系統篩檢計畫 (Digestive System Cancer Screening Program)，從 1995 年開始施行，計畫主要包括肝癌及胃癌篩檢，針對胃癌篩檢，此計畫先透過幽門螺旋桿菌血清抗體、第一型及第二型胃蛋白酶原檢測，之後再轉介陽性個案接受胃鏡確診，此篩檢計畫亦曾於 1996 及 1998 年施行胃黏膜切片檢查，依 Correa 模型將受檢者之胃炎嚴重程度分類，其過程可詳見馬祖劉增應局長碩士論文 [134]，因為當時除菌治療效益未明，也缺乏可靠抗生素除菌處方，是以並未針對帶菌者投以抗生素治療。於 2002 年起，此計畫擴展其篩檢項目，廣泛涵蓋癌症及慢性病篩檢，進行方法乃依循基隆社區複合式篩檢模型 (Community-based Multiple Screening Model)，詳細登錄馬祖居民健康狀況，並轉介已罹病民眾接受適當之後續醫療照護 [133]。

於 2004-2005 年，因為馬祖地區胃癌發生率仍居高不下，也因為文獻顯示除菌治療可能為胃癌初段預防之可行之道，因此，我們開始進行以幽門桿菌除菌治療為基礎之初段預防介入。此計畫亦使用兩階段篩檢模式，在第一階段中，所有的民眾都將接受幽門螺旋桿菌碳十三吹氣試驗，陽性帶菌個案將接受第二階段之內視鏡檢查、胃黏膜切片檢查、幽門螺旋桿菌之除菌治療、以及後續之碳十三吹氣試驗，若有需要陽性帶菌個案將接受第二線除菌治療，以及第三或第四次之碳十三吹氣試驗，此篩檢計畫也因為與社區複合式篩檢模式相契合，可有效增加病患的順應度、成功轉介率、以及後續回診率，此計畫同時包括馬祖本島居民、及部分移居台北或桃園之台灣移民，本論文為先前 2004 年本人碩士論文「以幽門螺旋桿菌除菌治療為基礎之胃癌初段預防」之延伸及後續成果評估 [135]。

本計劃於 2008–2009 年進行第二次全面幽門螺旋桿菌篩檢及除菌治療，我們同時邀請先前曾接受篩檢計畫之民眾以及新進個案，以增加本計劃受患者之涵蓋度，他們將再次檢測是否為帶菌者，並接受第二階段內視鏡偵測胃癌及癌前病變以及胃粘膜切片檢查。此次篩檢有三大主要目標：第一、量化族群性幽門螺旋桿菌治療預防胃癌及癌前病變之長期效益；第二、量化台灣幽門螺旋桿菌除菌後之成人再發率；第三、檢視及量化幽門螺旋桿菌除菌治療與胃食道逆流症的關係。本研究之參與者皆曾填寫受試者同意書，研究流程也曾經過台大醫院倫理委員會核可（倫理委員會編號：940110），亦登錄於臨床試驗資料庫（ClinicalTrials.gov 編號：NCT00155389）。

3.1.2 胃癌防治計畫之研究設計

本研究採取干涉時間序列實驗設計，可以使用下列簡圖來表示：

○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ × ○ ○ ○ ○ ○ ○ ，

其中○為每年觀察值，×為大規模幽門螺旋桿菌除菌治療之介入 [136]。由於胃癌發生率改變需較長時間之追蹤，因此本研究另以癌前病變做為替代終點，癌前病變則包括胃萎縮及腸組織化生，而其診斷依據為內視鏡切片之組織病理化驗。我們觀察介入前九年（1995–2003 年）與後五年（2004–2008 年）馬祖地區胃癌發生率及癌前病變發生率的長期趨勢，我們首先使用前後比較的方式，了解幽門螺旋桿菌除菌治療之大規模介入，是否能有效影響馬祖地區胃癌發生率及其癌前病變發生率與盛行率；第二、我們將以統計方法調整胃癌病變自然下降的趨勢，用以量化介入之淨效益。全馬祖地區在本研究期間的歷年胃癌新發個案數將經由台灣癌症登記系統 [7] 取得，我們也經由台灣戶籍登錄系統獲得馬祖居民之總人數。

3.1.3 胃炎雪梨病理分類之一致性

本研究使用雪梨 (Sydney) 病理分類系統，將胃幽門及胃體部之切片組織依照五種不同象限之嚴重度來評分 [137]。這五種象限包括有急性多核球浸潤 (acute polymorphonuclear infiltrates)、慢性淋巴球浸潤 (chronic lymphoplasmacytic infiltrates)、胃萎縮、腸組織化生、以及黏膜淋巴組織 (mucosal associated lymphoid tissue)。每個象限都有 0 至 3 分的嚴重度分級，包括有 0：無、1：輕微、2：中度、3：重度，所有的病理組織皆由資深之病理科醫師判讀，病理科醫師並不得知民眾

之臨床基本資料。我們將病理化驗中之最嚴重變化定義組織學上之主診斷，因而受檢民眾可分為具正常黏膜者、具表淺性胃炎者、具胃萎縮者、具腸組織化生者、以及胃癌患者，腸組織化生之診斷將包括上皮異生，因為後者數量極少。

為了避免時間序列實驗設計因為觀測時間過長，而可能影響病理科醫師本身診斷標準改變，因而影響實驗的內在效度，即所謂衡量效應，我們遂於 2009 年隨機挑選 100 片於 2004 年所收集之馬祖居民胃部病理切片，請相同的病理科醫師再次以雪梨分類系統評分，我們使用組織學主診斷來計算病理科醫師診斷之一致性，kappa 統計值 [138] 將用以量化一致性，結果顯示病理科醫師重複測量 kappa 值為 0.64 (95%CI: 0.51–0.77)，代表本研究病理診斷的一致性良好。

3.1.4 除菌治療後之細菌再發率

我們以面談方式了解民眾幽門螺旋桿菌過去之除菌過程，並且根據其目前帶菌狀況、過去服藥順從度、與其多次碳十三呼氣試驗結果，將個案區分為成功除菌者、細菌再發者、抗藥性菌株帶菌者、以及治療順應不良者，我們將使用這些資料，用以計算幽門螺旋桿菌再發率，其計算方式為 2008 年確診為再發之個案數，除以 2004 當年已確定根除者追蹤至今所貢獻之總人年數 [139]。

3.1.5 除菌治療前後胃腸病變盛行率之比較

我們針對組織學主診斷，進行除菌前後盛行率之比較，我們使用配對相依樣本資料之二維表分析檢定 (McNemar test) 來分析，此外，由於組織學雪梨分類分數為序位性變項，我們也對各個病理診斷象限前後之變化進行檢定，使用無母數魏克森符號排序檢定 (Wilcoxon signed ranks test) 分析 [140]。相似地，我們也對胃鏡檢查逆流性食道炎之有無，食道炎洛杉磯分類之嚴重度 [64]，進行前後比較，也以上述的方法進行統計檢定。

3.1.6 個人化因子對於除菌治療效果之影響

因為研究受試者可能因為細菌再發、具抗藥性菌株帶菌、或是其治療順應不良，經 2004 年除菌治療後，於 2008 年仍為幽門螺旋桿菌帶菌者，我們因而可以分析成功除菌治療對胃黏膜病理變化的影響。我們參照先前文獻 Mera 等人 [11] 用以分析胃黏膜組織長期變化之作法，將胃炎雪梨五象限分類數值化，將正常黏

膜者視為 1 分，表淺性胃炎視為 2 分、胃萎縮者為 3 分、及腸組織化生者為 4 分，而針對胃萎縮及腸組織化生之嚴重度予以加權計分，輕度為 0 分，中度加權 0.33 分，重度加權 0.67 分，因而，若受試者為重度腸組織化生者，其分數為 4.67 分，若受試者為中度胃萎縮者，其分數為 3.33 分，如此類推，我們可架構出胃炎雪梨分類之連續性數值資料，我們使用線性迴歸分析，將 2004 年及 2008 年前後的數值相減作為依變數，將成功除菌與否做為主要解釋變項，並引入其他人口學參數作為輔助變數，以進行複迴歸分析，除了了解成功除菌對於胃黏膜組織變化的影響之外，也可以探討是否有輔助變數會影響其效應。

3.1.7 量化除菌治療之長期效益

我們以 2004 年做為預防介入的分水嶺，進行介入前後胃癌及其癌前病變發生率的長期趨勢比較，針對癌前病變之比較，我們曾於 1995–1999、2004、及 2008 年進行全面胃粘膜炎切片檢查，因而得到重複病理觀測值，估計介入對於預防癌前病變之效益，我們將各自計算進行介入前後癌前病變之發生率，癌前病變發生率之計算方法是將該期間的新發生癌前病變個案數分別除以無胃萎縮或無腸組織化生的追蹤人年數，之後，再將介入前後之癌前病變發生率相除，得到相對風險值，預防介入之效益將由以下公式估計： $(1 - \text{相對風險值}) \times 100\%$ 。而針對預防胃癌的長期效益，相似地，我們分別計算介入前五年及介入後五年的胃癌總發生率，我們再將介入前後之胃癌發生率相除，得到相對風險值，進而估計介入之效益。

3.1.8 調整歷史效應

隨著研究長期追蹤之進行，胃癌的發生率可能伴隨大環境的改善而自動下降，針對此「歷史效應」可能會干擾我們估計預防介入之效益，我們因而使用第二種方式來量化介入之淨效益。我們使用介入前的歷史資料，引入以 1995 年為基準點之時間長短作為自變數，此變數將用以模擬歷史效應之影響，因此，我們可建構以胃萎縮及腸組織化生發生率為依變數之兩條卜瓦松迴歸模型 (Poisson regression) 來模擬癌前病變之發生率，並調整歷史效應，其迴歸模型如下所示：

$$\log(\mu) = \log(py) + \alpha + \beta \times \text{calendar year}$$

其中 μ 代表胃萎縮或是腸組織化生之新發生個案數， $\log(py)$ 為涉險個案之人年數取對數值，而 calendar year 可視為歷史效應。我們將使用 1995–2004 年的資料來估

計迴歸係數，進而使用此線性模式以及介入後的涉險個案總人年數來預測若無積極介入，將於 2004–2008 年預期出現的新個案數，最後使用期望值 (E) 及實際觀測值 (O) 之間的差別來估計介入之效益，這可稱之為以「外插」之方式估計介入效益，並調整歷史效應，其公式如下： $(1-O/E) \times 100\%$ 。

而針對胃癌之歷史效應評估，我們也根據台灣癌症登記及馬祖戶籍資料，計算整個研究期間馬祖地區 1995–2008 年之胃癌歷年發生率，我們首先直觀地檢視胃癌發生率趨勢圖是否於介入前後有所改變。其次，我們也建構以胃癌年發生率為依變數之卜瓦松迴歸模型，相同地，引入距離 1995 年基準點之時間長短作為模型自變數用以模擬歷史效應，也於模型中加入一虛擬變量 (dummy variable) 用以標示 1995–2003 年及 2004–2008 年介入前後之歷史，此迴歸模型之數學式如下：

$$\log(\mu) = \log(py) + \alpha + \beta_1 \times \text{calendar year} + \beta_2 \times \text{treatment}$$

於前述模型相似， μ 代表胃癌之新發生個案數， $\log(py)$ 為馬祖地區涉險族群人年數取對數值，而 calendar year 可視為歷史效應， treatment 為標示介入前後歷史之虛擬變量。我們也收集相對應台灣胃癌歷年粗發生率做為對照組，兩者皆受到大環境改善之影響，然而只有馬祖居民有大規模之除菌治療介入，若兩者變化趨勢有顯著差異，也將再次映證預防介入之效應，無法全由歷史效應來解釋，我們也計算兩者間之標準化發生率比 (standardized incidence ratio)。

3.2 胃食道逆流症之自然病史與防治之道

3.2.1 健康管理中心之資料型態

我們收集台大醫院健康管理中心之受檢者，他們大約以每年一次之間隔接受內視鏡篩檢，於 2003 年 6 月至 2006 年 12 月間總共有 19,812 位受檢者接受胃鏡檢查，我們使用其中曾接受兩次或兩次以上胃鏡之受檢者資料進行分析，此研究曾經過台大醫院倫理委員會核可 (委員會編號：20072019R)。

文獻回顧發現胃食道逆流症之自然病史可能跟生活習慣、肥胖、代謝異常、藥物、以及幽門螺旋桿菌感染相關，因此，我們廣泛收集受檢者相關之歷年重複測量篩檢資料。我們首先使用標準之自填問卷記錄受檢者生活習慣，資料包括抽菸、喝酒、過去疾病、過去服用藥物、睡眠品質、以及運動習慣等等，問卷中也詳細詢問受檢者是否有胃食道逆流症狀，其定義為過去三個月內每週有一次以上

令人困擾之火燒心或是胃酸反流症狀，而問卷之內容皆於篩檢當天與醫師面談時再次確認其可靠性。

藥物可能影響胃食道逆流症之病程，本研究仔細紀錄受檢者長期之藥物史，特別是針對組織胺第二型受器拮抗劑或質子幫浦抑制劑，台灣全民健保規定「組織胺第二型受器拮抗劑及氫離子幫浦抑制劑皆為醫師處方用藥，若病患胃鏡診斷具逆流性食道炎者，將可接受四個月內之組織胺第二型受器拮抗劑或氫離子幫浦抑制劑治療」，然而，若病患於內視鏡篩檢間隔期間長期使用組織胺第二型受器拮抗劑或氫離子幫浦抑制劑超過八個月者，其逆流性食道炎將大多處於癒合狀態，我們將這些需要長期治療之少數個案排除於分析之外，此外因為巴瑞氏食道與食道腺癌之樣本過少，這些資料將僅限於敘述性分析 [72,142]，我們無法將此資訊放入模型之中。最後，病患若已接受胃切除手術或是篩檢發現已罹患癌症，我們也排除他們的資料。

面談之後受檢者將接受完整身體檢查及生化檢驗，包括身體質量指數、腹圍、血壓、空腹及飯後兩小時之血糖、總膽固醇、高密度脂蛋白膽固醇、三酸甘油脂、尿酸之測量，我們定義代謝症候群為具以下五項標準至少其中三項者 [141]，五項標準包括：第一、男性腹圍大於 90 公分或是女性腹圍大於 80 公分；第二、三酸甘油脂大於或等於 150 mg/dL；第三、高密度脂蛋白膽固醇低於 40 mg/dL；第四、血壓大於或等於 130/85 mmHg；第五、空腹血糖大於或等於 110 mg/dL。本族群之幽門螺旋桿菌感染並非常規性檢驗，受檢者於內視鏡檢查時若高度懷疑為幽門螺旋桿菌帶菌者，醫師皆積極建議碳十三呼氣試驗確認，陽性者將接受除菌治療，因此，本研究族群大多接受過幽門螺旋桿菌積極篩檢及治療，我們無法深入探討除菌治療對胃食道逆流症自然病史之長期影響。

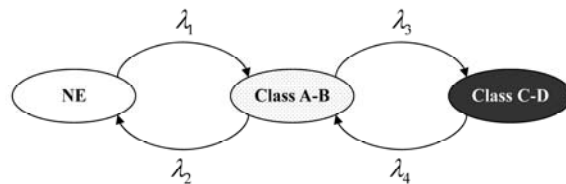
3.2.2 內視鏡胃食道交口處診斷之一致性

在身體檢查及生化檢驗之後，受檢者接受內視鏡檢查，逆流性食道炎之有無及其嚴重度將使用食道炎洛杉磯分類 [64] 來評估，針對內視鏡醫師對於逆流性食道炎判讀之一致性，我們曾收集 230 張內視鏡胃食道交口處影像，邀請健康管理中心內視鏡醫師重複觀測，以評估逆流性食道炎及巴瑞氏食道診斷之一致性 [143,144]，因為食道炎洛杉磯分類為 A-D 級之嚴重度分類，我們使用加權 (weighted) 之 kappa 值來進行統計分析 [138]，其結果列於表 10，若使用正常食道

黏膜 (NE)、食道炎 A-D 之五級嚴重度分類，綜合之觀察者間 kappa 值為 0.45，代表其一致性僅為尚可，而若以正常食道黏膜、A-B 級、以及 C-D 級之三級分類，kappa 值為 0.65，代表一致性良好，因此本研究將使用三級食道炎分類來定義本研究族群之樣本空間，進行自然病史之探討。而針對巴瑞氏食道我們亦曾使用布拉格分類 [145]，使用組內相關係數 (intraclass correlation coefficient) 來進行一致性之分析，結果亦顯示觀察者間診斷巴瑞氏食道之一致性極佳。

3.2.3 馬可夫多階段模型

我們根據過去文獻的觀察，架構馬可夫三階段模型以描述胃食道逆流症的自然病史，如下圖所示：



其中第一階段為正常食道黏膜，第二階段為食道炎 A-B 級、第三階段為 C-D 級。在三種內視鏡食道炎型態之間，我們引入四個轉移速率參數 λ_1 - λ_4 ，用以量化變數隨時間之變化，可用以預測日後疾病狀態，我們預先檢視研究資料型態如表 11 所示，發現食道炎 C-D 級一旦發生，並無返回至食道炎 A-B 級或完全消失之機會，因此 λ_4 可估計為 0。本研究將使用過去文獻的方法 [90-92]，估計時間均質性 (time homogeneous) 的轉移速率 λ_1 - λ_3 。

3.2.4 生活型態調整對於食道炎回復之歸因比例

食道炎 A-B 級回復正常為常見現象，亦即返回速率 λ_2 顯著，因為此回復過程可能受到生活型態調整及藥物治療之影響，我們為釐清生活型態調整之效應，將曾使用過組織胺第二型受器拮抗劑或氫離子幫浦抑制劑之歷史刪去，再次估計食道炎 A-B 級回復正常之轉移參數 λ_2' ，用以反映調整生活型態之淨影響，因此，食道炎回復正常可歸因於生活型態調整之比例將由下式估計： $(\lambda_2' / \lambda_2) \times 100\%$ ，而相對可歸因於短期藥物治療之比例為： $(1 - \lambda_2' / \lambda_2) \times 100\%$ 。

基於先前估計之轉移速率，我們除了可成功將長期資料之變化模型化，也可

以進行日後風險之預測，我們定義隨時間變化之累積風險曲線，稱之為「馬可夫多階段動態曲線」(kinetic curve)，本研究使用將近四年的資料進行參數估計，並使用估計出之轉移速率參數，預測十年內本族群胃食道逆流症相關之內視鏡變化。

3.2.5 馬可夫比例風險模型

危險因子對於轉移速率之影響為臨床特別有興趣的問題，我們使用比例風險模型 (proportional hazards model)，將共變項引入轉移速率函數，進而建構出馬可夫單變項及複迴歸模型估計共變項效應。但於疾病自然病史中，危險因子包括不隨時間改變之人口學變項，以及隨時間改變之生活習慣及生化指標，我們舉表 11 之實際例子來說明情境，曾先生今年 53 歲，他曾於 2003 年 9 月接受內視鏡篩檢，結果並無發現食道炎，他於 2004 年 9 月接受第二次胃鏡篩檢，然而，卻發現產生逆流性食道炎 A 級，經過訪談得知曾先生於第一次篩檢後開始抽菸，後來經過醫師生活指導，他於第二次篩檢後開始戒菸，而於 2005 年 7 月接受第三次胃鏡檢查，結果食道黏膜恢復正常。因此我們於此比例風險模型中引入隨時間改變 (time dependent) 的指標 $X(t)$ ，用以代表內視鏡篩檢間隔 t 期間之生活型態改變及生化指標之變化，如戒菸、戒酒、減重等作為。

3.3 胃癌個人化防治策略之經濟面評估

3.3.1 胃癌防治效益指標

我們使用胃癌調整品質後存活人年 (quality-adjusted life-years) 作為效益的評估指標，因為早期胃癌及進行期胃癌的預後及生活品質差別極大，調整品質後存活人年之加權指數十分重要，本論文參考過去文獻資料 [163,164]，將使用加權指數如下：死亡 0；轉移性胃癌接受化學治療 0.1–0.3；進行期胃癌經全胃切除術 0.4–0.8；早期胃癌接受局部腫瘤切除術 0.80–0.95。

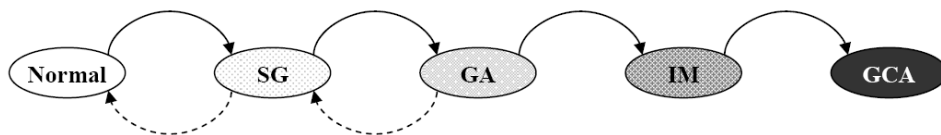
3.3.2 胃癌防治成本指標

我們使用馬祖胃癌防治計劃的實際成本作為研究之基準值，其中主要包括前置作業 (start-up cost) 及計劃運作 (operating expense) 之費用。前置作業進一步包括人力資源之招募、以及篩檢儀器及場地之籌備，人力資源主要包括聯絡人員、

篩檢工作人員、以及安排醫師執行醫療業務；而計劃運作之費用則包括篩檢檢查費用、書信郵電、往返交通費用、以及一般雜支，篩檢檢查費用主要包括碳十三呼氣試驗、內視鏡檢查、病理化驗、以及三合一幽門螺旋桿菌除菌治療，此費用我們參考中央健康保險局之規範。於模型中我們將使用社會觀點 (societal perspective)，因此也包括民眾接受篩檢之間接成本，這部份將由實際資料估計。至於發現胃癌後確診及治療過程之花費，我們則使用台大醫院的統計資料，這些直接與間接成本詳列於表 12 之中 [126]。

3.3.3 馬可夫多階段模型

我們根據哥利亞的胃癌五階段發展模型，使用電腦模擬胃癌之自然病史，根據本論文第一章節結果，其模型架構可如下圖所示：



大致上胃癌之自然病史為一以前進力道為主的過程 (實線部份)，而依本論文第二章節顯示化學預防之介入可以改善慢性胃炎及胃萎縮 (虛線部分)，部分過程可以回復，我們將藉由調整除菌治療後的疾病初期轉移速率參數，以單一前進方向的馬可夫模型來描述此自然病史及介入後的病程。

本電腦模擬自然病史之模型，曾藉由預測之年齡別胃癌死亡率與台灣實際胃癌年齡別死亡率來做比較證實其可靠性，並根據衛生署之生命表統計資料將競爭死因列入模型之中，其詳細內容可參考本人之碩士論文 [135]，我們將部分重要參數之基準值根據 2008 年實際結果 (即論文第一章節) 進行調整 [45]，其中主要包括除菌治療後細菌之再發率以及早期胃癌佔所有內視鏡篩檢胃癌之比例，詳細參數可詳見表 12。

3.3.4 胃癌個人化風險公式

為了實現個人化的胃癌防治方法，我們將根據兩種方式來對族群進行風險分級，其概念如圖 10 所示，在一個廣大族群中，因為個體不同之基因易感受性 (genetic susceptibility)，產生與幽門螺旋桿菌不同強度的交互作用 (host-bacterial

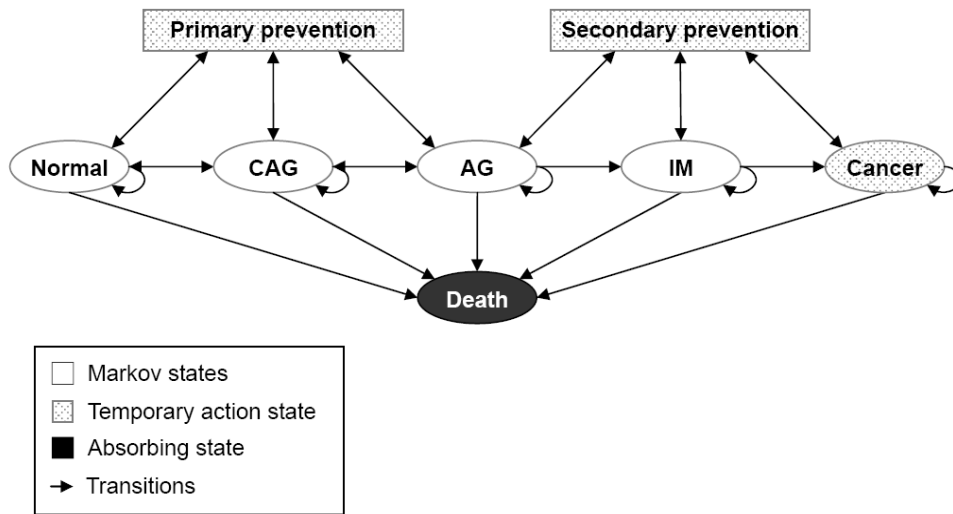
interaction)，其感染幽門螺旋桿菌後之病程進展速率因而有所差異。因此，先前文獻回顧曾經提及個人先天遺傳基因型態，以及胃黏膜因為後天環境因子影響而產生基因結構上之變化，或許可以作為日後我們預測胃癌風險之生物指標，依照此概念，陳等人 [129] 曾使用馬可夫多階段隨機模型分析馬祖胃病長期追蹤資料，估計胃癌發生過程之轉移速率參數，並且使用比例風險模型，估計個人環境因子之影響，並考量因子之間的交互作用，進而建立馬可夫複迴歸模型與擬定個人化風險公式，此公式可用以預測個人日後罹患胃癌之風險，克服族群異質性的問題，進而實現整個族群之風險分級制度。

幽門桿菌感染經模型分析證實作用於此風險模型之初段，於正常黏膜階段引發慢性胃炎，而本研究將特別注重由腸組織化生至胃癌發生之間的轉移過程，因為於馬祖胃癌防治計劃的實際執行過程，除了人口學變項之外，我們也可使用血液檢體分析與胃癌風險相關之單一核酸基因多型性，用以量化個體對於疾病之易感受性，此外我們尚可取得胃黏膜組織進行化驗，理論上可測量分子層面之不可逆變化，用以預測日後胃癌風險，我們將藉由過去病例對照性基礎研究資料，模擬這些新興生物標記對於轉移速率之影響。

此外再如圖 10 所示，民眾也會在不同的年齡開始接受篩檢，因此其病理組織切片下的胃炎變化即使在相同的風險族群中，也會隨著年齡不同而有所差異，就算是低風險族群，若過於年邁才開始接受預防篩檢，其效益勢必大打折扣。因此為實現個人化的胃癌防治策略，我們將同時考量風險公式及篩檢年齡此兩種指標對於成本效益之影響。

3.3.5 胃癌個人化防治策略之模型架構

我們基於前述之自然病史模型，使用馬可夫決策分析模型 (TreeAge Pro 2009；TreeAge Software Inc., Williamstown, MA, USA) 架構決策分析樹狀圖，模擬不同的胃癌防治方法，比較不同策略之間相對成本效益，本研究之決策分析模型架構圖如下所示：



於此模型中，預防介入策略之選擇將決定於個體位於何種中繼階段，若於疾病初期，此時因為幽門螺旋桿菌的效益大，因此應以初段預防為主，然而於疾病後段，因為除菌治療的效益下降，因此除了除菌治療之外，應考慮使用內視鏡篩檢之次段預防為主，如此將可涵蓋族群內各種不同個體之需求，亦即達成「個人化」之意涵。本研究將於第一階段使用馬可夫迴歸模型進行風險分級，調整不同風險族群間自然病史之轉移速率，這些調整後的參數將於第二階段使用馬可夫循環決策樹進行模擬及預測，並考量個體可能在不同篩檢年齡接受篩檢，我們依馬祖計畫之實際情境，將設計以下四種策略，探討其對於防治胃癌之成本效益：

- (1) 完全沒有篩檢，病患將因產生症狀期胃癌而接受進一步確診及治療 (圖 11)。
- (2) 幽門桿菌帶菌者將接受單一次除菌治療 (圖 12)。
- (3) 與本計劃相同，帶菌者將接受單一次除菌治療與單一次內視鏡篩檢 (圖 12)。
- (4) 接續本計劃，帶菌者除了接受單一次除菌治療及單一次內視鏡篩檢之外，還將根據受檢者之風險分級，決定後續內視鏡定期篩檢之必要性，我們將以每五年接受一次內視鏡檢查作為後續內視鏡定期篩檢之代表 (圖 13)。

我們使用前述馬可夫迴歸模型發展之胃癌風險公式 [129] 將族群區分為低風險 (低分數之後 20% 民眾)、中等風險 (中等分數之 50% 平均值民眾)、及高風險族群 (高分數之前 20% 民眾)，此外我們也針對這三種風險族群，依其不同之起始篩檢年齡區分為 30 歲、40 歲、50 歲、60 歲、70 歲之不同年齡族群，因而針對四種策略、三種風險族群、及五種不同起始篩檢年齡，本研究將進行 $4 \times 3 \times 5 = 60$

種不同情境之成本效益分析，立意於克服族群之異質性。此模型之參數基準值及參數範圍表詳列於表 12 之中，此電腦模型模擬民眾從出生到死亡的自然史，馬可夫模型之時間間距為一年，我們使用 80 歲作為篩檢終止之時間。

3.3.6 成本效益分析

我們使用每年 3% 的折扣率針對成本與效益做折價，對於不同防治策略之間相對成本效益，我們使用增量成本效果比，以不同防治策略間的成本差除上效益差來進行做比較，我們也針對不確定之參數進行敏感度分析，並以貝氏模型之概念，設定參數的分布，將所有的參數之不確定性做聯結，使用馬可夫鏈蒙地卡羅之方法模擬 1,000 個人之假想世代，在挽救調整品質後存活人年願意付出最高費用之大範圍內，結果將以接受度曲線來量化策略符合成本效益之機率。本研究將我們將可接受之增量成本效果比之上限訂於美金 \$ 18,414 元，此數值相近於 2010 年台灣平均國民生產毛額，我們同時將美金 \$ 50,000 元作為接受度曲線檢視之上限，這金額將反映英美等先進國家可接受之上限 [120-124]。



第四章

研究結果



4.1 篩檢及治療幽門螺旋桿菌感染對於胃癌自然病史之影響

4.1.1 馬祖胃癌防治計畫之敘述性統計

我們將 2004 年馬祖大規模除菌治療作為本研究之分水嶺，研究前段為 1995–2003 年之胃癌次段預防，研究後段為 2004–2008 年之胃癌初段預防，其歷年篩檢流程可詳見圖 9，其人數可見表 13，民眾第一階段篩檢參與率分別為 61.7%、77.4%、65.9%，幽門螺旋桿菌帶菌率分別為 64.8%、63%、13.4%，其中 2008 年包括 182 位新進個案，而內視鏡之參與率分別為 34.8%、68.2%、71.9%。

於 1995–1999 年之內視鏡篩檢中，我們共篩檢出兩位胃癌個案，而於 2004 年共篩檢出四位，2008 年並未篩檢出胃癌個案。而於 1,762 位曾於 2004 年接受胃鏡切片化驗者，有 1,169 (66.3%) 位民眾於 2008 年接受再次碳十三呼氣檢查，而在這些複檢者中，有 1,056 (90.3%) 位民眾已無幽門螺旋桿菌感染，其中有 841 (71.9%) 位民眾接受進一步面對面會談，了解其藥物順從度，用以估計除菌治療後之再發率，他們也接受再次內視鏡檢查及胃黏膜切片化驗，用以比較除菌前後內視鏡型態學以及病理組織學上之變化。

4.1.2 除菌治療前後癌前病變之盛行率比較

幽門螺旋桿菌除菌治療前後，胃癌前病變盛行率之比較如表 14 所示，針對胃黏膜病理組織學，於除菌前後之胃萎縮盛行率為 60.8% 及 13.7%，有顯著之下降 ($P < 0.001$)，代表大規模除菌治療帶來 77.5% (95%CI: 72.3–83.0%) 降低胃萎縮效益。

然而腸組織化生盛行率分別為 31.3% 及 38.9%，反而有上升的趨勢，而以胃炎雪梨分類序位性分數於各個象限做比較，其結果列於表 15，我們發現急性發炎細胞浸潤、慢性發炎細胞浸潤、胃萎縮、及黏膜相關淋巴組織，無論是胃體部或幽門部，其嚴重度都顯著下降 ($P < 0.0001$)，然而，腸組織化生於胃體部及幽門部之前後比較，其嚴重度卻無顯著變化。

4.1.3 除菌治療前後逆流性食道炎之盛行率比較

除菌治療前後逆流性食道炎盛行率各為 13.6% 及 27.3%，顯示有兩倍之顯著增加 ($P < 0.001$)，而以洛杉磯食道炎序位性分數來比較，也顯示食道炎嚴重度顯著上升 ($P < 0.001$)，結果代表除菌治療對於逆流性食道炎發生及惡化有顯著之影響。使

用新發生之逆流性食道炎個案除以總人年數 (163/2,723)，我們估算逆流性食道炎發生率每人年為 6% (95%CI: 5.1–6.9%)。

4.1.4 除菌治療對於降低幽門螺旋桿菌感染之效益

於 841 位曾接受面談了解藥物順從度、再次內視鏡檢查、以及胃黏膜組織學化驗之民眾，我們發現有 94 位 (11.2%) 仍為帶菌者，其中包括 32 位 (3.8%) 先前曾接受第一線及第二線抗生素治療仍無法成功除菌者，考慮為抗藥性菌株之帶菌者；有 33 位 (3.9%) 經病史詢問證實藥物順應性不良；而有 29 位 (3.5%) 先前曾證實除菌成功，然而於 2008 年複檢時仍為帶菌者，細菌再發考慮為其原因，估算幽門螺旋桿菌於成年人之再發率為每人年 1% (29/2,914, 95%CI: 0.6–1.4%)，綜合來看除菌治療對於降低幽門螺旋桿菌感染之效益估計為 91.4% (95%CI: 89.3–93.4%)。

而以整個族群的觀點來看，在 2004 年幽門螺旋桿菌的盛行率為 63.0%，而於 2008 年下降至 13.4%，其中包括 182 位新進個案，因而估計介入之效果為 78.7% (95%CI: 76.8–80.7%)。

4.1.5 除菌治療對於預防癌前病變之效益

胃萎縮與腸組織化生於除菌前後之發生率比較列於表 16，在除菌治療前，胃萎縮的發生率為每人年 8.2% (95%CI: 6–10.3%)，於除菌治療後，發生率下降為每人年 3.5% (95%CI: 1–6.1%)，相對風險估計為 0.434 (95%CI: 0.194–0.951)，除菌治療預防胃萎縮之效益估計為 57%，達到統計學上顯著水準 ($P=0.02$)。而相對地，腸組織化生於除菌前的發生率為每人年 4.7% (95%CI: 3.1–6.2%)，於除菌治療後，其發生率略升為每人年 6.1% (95%CI: 5–7.1%)，兩者相較，其相對風險為 1.291 (95%CI: 0.881–1.891)，並無達到統計上顯著水準 ($P=0.09$)，預防介入無明顯預防腸組織化生之效益。

我們也檢視個人化因子對於除菌前後胃黏膜組織變化之影響，線性迴歸使用成功除菌與否做為主要解釋變項，年齡、性別、菸酒習慣、糖尿病、以及一等親胃癌之家族史作為輔助變數，使用複迴歸模式分析及後退淘汰法 (backward elimination method) 選擇重要因子，其結果如表 17 所示，成功除菌與否與胃黏膜組織前後變化顯著正相關，而年齡卻呈現負相關，年齡愈大其胃黏膜組織前後變

化愈小，而我們將複迴歸模式引入成功除菌與否、年齡、以及成功除菌與年紀之交互作用項，結果發現交互作用項作用明顯，雖未達到統計上有意義之水準，但暗示年齡可能為除菌治療療效之調控因子 (effect modifier)，年齡愈大，成功除菌所帶來之胃黏膜組織前後變化愈小，結果暗示及早除菌治療之重要性。

4.1.6 除菌治療對於預防胃癌之效益

如表 16 所示，於介入之前，1999–2003 年之五年平均胃癌發生率每十萬人年 40.3 (95%CI: 20.6–60.0)，而介入之後，2004–2008 年之五年平均胃癌發生率為每十萬人年 30.4 (95%CI: 15.0–45.7)，相對風險為 0.753 (95%CI: 0.372–1.524)，估計介入之效益 (efficacy) 為 25%，但未達統計上顯著水準 ($P=0.21$)。

4.1.7 調整歷史效應後除菌治療對於癌前病變之淨效益

前一段的效益評估乃是基於除菌前後之盛行率與發生率之比較，它可能會混雜了歷史效應，為了了解預防介入之淨效應，我們使用卜瓦松迴歸模型預測若無介入時之預期發生個案數，與實際觀測值相較以估計介入之淨效益，並於迴歸模型中調整歷史效應，其結果如表 18 所示，於 2008 年胃萎縮實際觀測值為七位，而調整歷史效應後模型預測之發生個案數為 18 位，介入預防胃萎縮之淨效益估計為 61% ($P<0.01$)，這與先前使用介入前後發生率變化之 57%估計值相似。而腸組織化生於 2008 年實際觀測值為 130 位，調整歷史效應之模型預測值為 134 位，介入仍未有預防腸組織化生之效益，代表追蹤時間可能不足，也可能代表部分民眾其胃炎變化已不可逆，這時可能有其他分子層面之因子來調控。

4.1.8 調整歷史效應後除菌治療對於胃癌之淨效益

馬祖地區歷年胃癌人數、族群總人數、以及以台灣為基準之標準化發生率比陳列於表 19，歷年胃癌粗發生率趨勢如圖 14 實線所示，與台灣歷年胃癌粗發生率之虛線相較，可發現兩者很大的差別，馬祖地區於 2004 年大規模預防介入之前，胃癌發生率甚高，而於 2004 年出現一個高峰，此高峰除了原本依循自然病史，因胃癌症狀就醫之五位病患，也加上我們大規模內視鏡篩檢之四位無症狀早期胃癌個案，之後胃癌發生率顯著下降。我們使用卜瓦松迴歸模型分析胃癌發生率趨勢，其結果如表 20 所示，於放入 calendar year 的單因子卜瓦松迴歸模型，我們發現歷

史效應顯著地降低胃癌的歷年發生率，其貢獻度約為每年下降 10% ($P=0.03$)。而在放入 treatment 的單因子卜瓦松迴歸模型，我們發現在 2004 年介入前後 (1995–2003 年比上 2004–2008 年)，胃癌發生率下降了 41%，此代表預防介入於此 14 年研究期間之總效應，仍未達統計上顯著之水準 ($P=0.089$)。

而再與台灣胃癌發生率趨勢相較，台灣胃癌粗發生率則歷年變動不大，台灣並無大規模預防介入，幽門螺旋桿菌除菌僅限於機會性治療，由此相較，我們可以了解馬祖地區胃癌之發生率下降應無法以大環境改善來解釋，因為大環境的改善也相同發生於台灣，此證實歷史效應之效果有限。

4.2 胃食道逆流症之自然病史與防治之道

4.2.1 健康管理中心族群之敘述性統計

於 2003 年 6 月至 2006 年 12 月間，於 19,812 位受檢者中，我們收集 3,669 位曾經接受過兩次或兩次以上胃鏡檢查者進行研究，基本資料如表 21 所示，平均年齡為 56.3 歲 (標準差：10.5)，67.7% 為男性，平均身體質量指數為 24.1 kg/m^2 (標準差：3)，其中有 11.3% 具典型胃食道逆流症狀，平均使用組織胺第二型受器拮抗劑或氫離子幫浦抑制劑的期間為 2.1 個月 (標準差：0.8)。

我們排除 30 位 (0.15%) 長期使用組織胺第二型受器拮抗劑或氫離子幫浦抑制劑之受檢者，此外，因為巴瑞氏食道個案過少 (0.06%)，我們無法將此疾病列入模型之中；腎功能異常 (定義為肌酸酐大於或等於 2 mg/dL) 之盛行率也過少 (0.35%)，我們無法將其列入危險因子評估之中。

就內視鏡檢查結果來看，重複篩檢族群之基準點食道炎盛行率為 16.4%，這與總族群食道炎盛行率 15.7% 相似，顯示研究族群並非因為食道炎而接受重複內視鏡篩檢，而將食道炎與臨床症狀做比對，10.3% 無食道炎受檢者、15.5% 食道炎 A-B 級患者、以及 35.3% 食道炎 C-D 級者，具有典型之胃食道逆流症狀。

4.2.2 胃食道逆流症自然病史轉移速率之量化

我們將 3,669 位研究個案之歷年篩檢資料列於表 22，並依其內視鏡檢查次數進行盛行率分析，第一次內視鏡檢查與第二次檢查之平均間隔為 528 天 (標準差：210 天)，第二次與第三次間隔為 392 天 (標準差：108 天)，第三次與第四次間隔

為 352 天 (標準差：60 天)，而我們將連續兩次內視鏡檢查間隔時間 (t) 以及內視鏡食道炎診斷 $S = \{1, 2, 3\}$ 之變化標識為 $P_{ij}(t)$ ，此篩檢間隔為本研究主要的分析單位。

在本資料中共有 5,145 個篩檢間隔 $P_{ij}(t)$ ，其中第一次與第二次檢查間隔數為 3,669 次，第二次與第三次為 1,401 次，第三次與第四次為 336 次，於這些連續三次的內視鏡篩檢間隔中，由正常食道黏膜發生逆流性食道炎之比例各為 12.2% (95%CI: 8.9–15.5%)、14.9% (95%CI: 9.0–20.8%)、以及 17.9% (95%CI: 13.2–22.6%)；而由逆流性食道炎 A-B 級進展至 C-D 級之比例各為 5.6% (95%CI: 3.7–7.5%)、7.6% (95%CI: 3.9–11.3%)、以及 15.4% (95%CI: 7.4–23.4%)；而由逆流性食道炎 A-B 級回復至正常之比例各為 42.5% (95%CI: 38.5–46.5%)、37.3% (95%CI: 30.6–44.0%)、以及 34.6% (95%CI: 24.8–44.4%)；由本研究族群中觀察顯示，而若已發展為逆流性食道炎 C-D 級者，若無長期治療，無回復之機會。

我們基於以上 $P_{ij}(t)$ 篩檢間隔之資料，我們使用馬可夫三階段模型估計其轉移參數 λ_1 – λ_3 ，結果如表 23 所示，由正常食道黏膜發生逆流性食道炎 A-B 級之年發生率為 0.151 (95%CI: 0.136–0.165)，由食道炎 A-B 級進展至 C-D 級之年發生率為 0.079 (95%CI: 0.063–0.094)，而由食道炎 A-B 級回復至正常之年發生率為 0.481 (95%CI: 0.425–0.536)。

為了釐清藥物治療及生活型態調整之間的影響，我們將曾經接受過組織胺第二型受器拮抗劑或氫離子幫浦抑制劑篩檢間隔刪去，重新估計出年發生率參數 (λ_1 – λ_3) 分別為 0.139 (95%CI: 0.126–0.152)、0.084 (95%CI: 0.066–0.101)、0.346 (95%CI: 0.294–0.398)，食道炎 A-B 級回復至正常食道黏膜的速率由每年 0.481 降為 0.346，因而估計疾病回復歸因於生活型態調整之比例為 73% (0.35/0.48)，而歸因於短期藥物治療為 27% (1–0.35/0.48)。

4.2.3 馬可夫多階段動態曲線之建構與模型適合度檢定

基於以上轉移速率之估計值，我們可以計算隨時間增加之累積風險，所產生的曲線圖將如圖 15 所示，稱之為「馬可夫多階段動態曲線」，其中圖 15A 代表基準值為正常食道黏膜者之累積風險圖，由上至下，曲線分別代表歷年維持在正常食道黏膜、進展至食道炎 A-B 級、以及進展至食道炎 C-D 級之機率，藉由此曲線我們可預測 10 年之後，將會有 68% 會維持在正常食道黏膜，有 19% 將進展至食道

炎 A-B 級，而有 13% 將進展至食道炎 C-D 級。圖 15B 代表基準值為食道炎 A-B 級之累積風險圖，預測追蹤 10 年之後，將有 60% 回復至正常食道黏膜，有 17% 會停留在食道炎 A-B 級，而有 23% 會進展至食道炎 C-D 級，表 24 顯示估計值與觀察值分布進行卡方檢定，結果並無顯著差異 ($P=0.415$)。

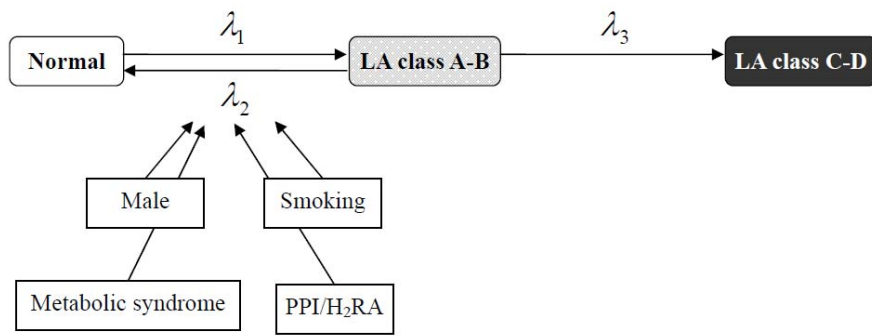
4.2.4 馬可夫單因子迴歸模型

正常食道黏膜及輕度食道炎 A-B 級間之馬可夫單因子迴歸模型列於表 25，因為重度食道炎 C-D 級之個案數較少，是以本研究無法對食道炎 A-B 及 C-D 級之間的危險因子進行評估。各因子之效應比較如圖 16 所示，我們發現男性及肥胖顯著增加正常個案發生食道炎之風險，其相對風險各為 2.36 及 1.28；若個案已於基準點發生食道炎，這兩個危險因子也顯著減少其回復正常之機率，回復之相對風險各為 0.55 及 0.70。抽煙與飲酒顯著增加食道炎之風險，其相對風險各為 2.27 及 1.32。

我們也特別發現許多代謝異常因子，包括高膽固醇、高尿酸、腹圍過大、高血壓、高三酸甘油脂、高密度膽固醇過低、以及符合代謝症候群定義者，其發生逆流性食道炎之風險較高，若已罹患逆流性食道炎 A-B 級，其回復正常之速率也顯著延緩；具典型胃食道逆流症狀者，其發生食道炎風險也較高，相對風險為 1.64，而短期使用組織胺第二型受器拮抗劑或氫離子幫浦抑制劑者，食道炎回復正常機率較高，其回復之相對風險為 2.83。

4.2.5 馬可夫複迴歸模型與風險公式之架構

我們進行模型選取，第一階段估計三個轉移速率但無共變項之馬可夫模型，其對數似然函數作為後續模型選取之基準值，之後我們進行第二階段，針對所有共變項進行馬可夫單變項迴歸分析，我們於單變項迴歸分析過程中發現性別為最重要之速率決定因子，因此我們以包括性別之馬可夫單變項模型為出發點，使用前進選擇法進行模型選取，模型選取過程如表 26 所示，最佳馬可夫複迴歸模型最後包括四個共變項，如下圖所示：



基於此最佳模型，我們可定義個人化風險公式 $S(t)$ 如下所示：

$S(t) = (1.46 \times \text{男性}) + (0.18 \times \text{抽菸}) + (0.56 \times \text{代謝症候群}) - (0.61 \times \text{曾短期使用組織胺第二型受器拮抗劑或氫離子幫浦抑制劑})$

此公式之詳細迴歸係數陳列於表 27 之中，公式中之共變項皆定義為二分變項，基於此公式，我們可計算出 16 種不同高低之風險分數，用以預測民眾食道炎之長期變化，然而為了方便臨床醫師使用，我們將這些分數區分為四大類，其中包括極低風險群（小於 0 分）、低風險群（介於 0–1 分）、中風險群（介於 1–2 分）、以及高風險群（大於 2 分），我們將四分層之動態曲線 (stratified kinetic curves) 表列於圖 17，其中 A 為極低風險群，而 D 為高風險群。

4.2.6 馬可夫多階段模型之外推性

我們將馬可夫多階段模型預測之胃食道逆流疾病狀態轉移史，將與過去文獻做比較，用以驗證本模型之外推性。我們首先與收集 2,306 位病患平均追蹤 7.6 年之重複觀測資料 [80] 做比較，此研究族群有 67% 病患其食道黏膜與基準點相較並沒有變化（模型預測值：67%），有 21% 之族群食道炎改善（預測值：27%），而有 11% 之族群食道炎惡化（預測值：6%），觀測值與預測值相較，顯示於正常食道黏膜與輕度食道炎之間變化，本模型外推性良好。

我們再與收集 3,894 位病患之第二年及第五年之重複觀測資料 [78,79] 做比較，模型預測值與實際觀測值分別陳列於表 28 之中。與第二年的內視鏡重複觀察 [78] 做比較，有 25% 之正常受試者於第二次內視鏡下產生輕度食道炎 A-B 級（預測值：18%），有 0.6% 進展至重度食道炎 C-D 級（預測值：1.5%）；而針對基準點已產生輕度食道炎 A-B 級者，追蹤時有 37% 維持於食道炎 A-B 級不變（預測值：39%），而有 61% 回復至正常食道黏膜（預測值：51%）。

而再與第五年的第三次內視鏡重複觀察 [79] 做比較，有 72% 之正常食道受試者其食道黏膜仍維持正常 (預測值：74%)，有 22% 產生食道炎 A-B 級 (預測值：20%)，而有 6% 產生食道炎 C-D 級或巴瑞氏食道 (預測值：6%)；而針對基準點已產生輕度食道炎 A-B 級者，有 31% 維持於食道炎 A-B 級不變 (預測值：21%)，有 57% 回復至正常食道黏膜 (預測值：63%)，而有 12% 產生食道炎 C-D 級或巴瑞氏食道 (預測值：16%)。

兩者相較，結果顯示本研究對於非糜爛性逆流疾病自然病史之描述特別穩健，其模型外推性最佳，這反映東西方研究族群之不同，本研究族群主要表現出正常食道黏膜與輕度食道炎之間的變化，而西方國家收集之研究族群大多為輕重度食道炎，需要長期藥物治療者比例較高。

4.3 胃癌個人化防治策略之經濟面評估

4.3.1 基準值分析

基準值分析的結果以成本效果平面 (cost-effectiveness plane) 呈現於圖 18，胃癌初段或者是加上次段預防，都會延長調整品質後壽命，然而所需要的花費也較高。我們舉 30 歲開始接受預防介入之一般風險族群來看，三種預防介入相較於無介入之增量成本效果比分別為美金 \$28,118 元、28,935 元、以及 30,756 元。我們比較四種預防策略在不同風險族群及起始篩檢年齡的相對成本效益如下：

針對 30 歲開始接受篩檢之族群，結果發現不論是高風險、中等風險、或是低風險族群，依據延伸性優勢原理 (extended dominance)，都是單一次的除菌治療成本效益最佳，倘若與本馬祖計劃設計相同，於除菌治療後加上單一次內視鏡全面篩檢，所增加之效益有限，因為此時並非胃癌之好發年齡，內視鏡篩檢大多僅呈現表淺性胃炎；若是除菌治療加上後續之定期內視鏡篩檢，儘管雖可增加高風險族群之效益，但是相對地成本也將提高。

若檢視 40 歲開始接受篩檢之族群，其結果與 30 歲之族群類似，單一次除菌治療仍為首選策略，惟此時單一次除菌治療其延伸性優勢較沒先前明顯，各種預防策略相對於無介入之增量成本效果比相似，這顯示部分民眾開始進入胃萎縮階段，除菌治療效益逐漸降低。若針對 50 歲開始篩檢之族群進行分析，這種族群在本馬祖胃癌防治計畫中佔了大多數，我們發現此時無論是高中低風險族群，許多

民眾已開始進入胃萎縮及腸組織化生時期，單一次之除菌治療效益有限，次段預防之重要性逐漸加重。

從 60–70 歲才開始篩檢之年邁族群，除菌治療後加上單一次的內視鏡篩檢，因為將可以篩檢出無症狀之早期胃癌，正如同本計畫第一部分於 2004 年篩檢出四位早期胃癌患者，早期治療可顯著增加他們調整品質後壽命，因而逐漸於成本效益平面上顯現出次段預防之優勢性，後續定期內視鏡篩檢也有相似之優勢。此外就整體胃癌死亡率下降之貢獻度來分析，將計劃執行過程中民眾實際參與率列入考量，年輕者介入胃癌風險下降約可達 5%，而年邁者介入約為 2%。

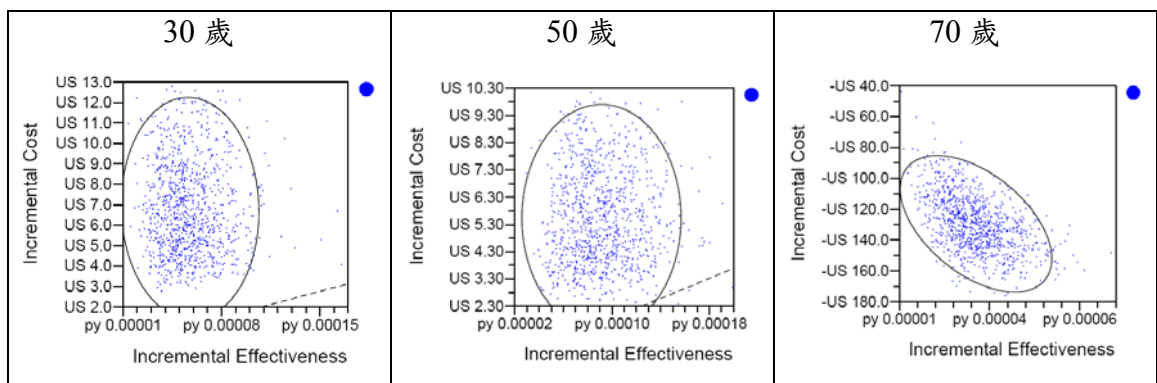
4.3.2 單方向敏感度分析

我們針對模型中參數進行單方向之敏感度分析，於中高低風險族群及不同年齡之分類下進行檢視，結果顯示在高風險族群，若風險公式 [129] 可以篩檢出民眾其日後胃癌風險愈高，內視鏡篩檢的效益將上升，此外預防介入對於胃癌死亡率下降之貢獻度受到民眾參與率而有所影響，除此之外，不同策略間之成本效益不會受到模型參數在合理範圍內的變動所影響。

4.3.3 蒙地卡羅參數模擬散佈圖

進一步探討模型估計值之不確定性，我們使用馬可夫鏈蒙地卡羅方法電腦模擬 1,000 個人之假想世代，在不同風險族群、在不同篩檢年齡下之模擬散佈圖列於 **圖 19**，結果顯示相較於中低風險族群，不同預防策略之相對成本效益於高風險族群之不確定性較為顯著，顯示這一族群之最佳策略可能需要引入單位效益願意付出之最高費用來進行策略間之選擇。

中低風險族群之估計值結果較相似，我們舉例使用 30、50、70 歲之中等風險民眾以機率散佈圖呈現於成本效果平面，來檢視單一次之除菌治療相較於除菌治療後加上一次內視鏡篩檢（即本馬祖計畫之模式）之相對成本效益變化，虛線代表單位效益願意付出之最高費用，本研究設定為 \$ 18,414 美元。



經由上圖之比較，我們可再次驗證先前的基準值研究結果：於 30 歲之年輕世代，散佈點距離上限較遠，表示單一次除菌治療應已足夠，加上內視鏡篩檢顯著增加成本，但是增加的效益卻有限；而對於 50 歲中年世代，蒙地卡羅之模擬點仍大多散佈於第一象限，但是模擬點卻逐漸接近我們設定之單位效益願意付出之最高費用，表示加上內視鏡符合成本效益之機率隨年齡逐漸提高。相對地，到了 70 歲之年邁世代，除菌治療加上一次的內視鏡檢查已成為絕對優勢之策略，其成本較低而效益較佳，這也再次印證以年齡做為風險分級確實為合理之作法。

4.3.4 接受度曲線分析

我們使用接受度曲線來表示機率性敏感度分析之結果，如圖 20 可顯示出在接受之增量成本效果比上限設定為美金\$ 18,414 元或是\$ 50,000 元時，何種預防策略最符合成本效益，及其符合成本效益之機率為何。

我們先就 30-50 歲之族群檢視，針對中等風險及低風險族群，單一次除菌治療無論是在台灣或是西方國家的上限，都佔有絕大優勢，而加上一次的內視鏡篩檢對此族群並無好處。在於高風險族群，除菌治療後加上定期內視鏡篩檢在單位效益願意付出之最高費用為美金\$ 18,414 元上限下，約有 70-80%之機率可以符合成本效益。

因為圖 20 顯示 50-60 歲其最佳策略將有所轉變，我們也檢視 55 歲族群之接受度曲線，用以證實最佳策略的轉變過程，結果發現單一次除菌治療對於中低風險族群仍為最符合成本效益之策略，然而，若我們提高對於中等風險族群可接受之上限至美金\$ 50,000 元，除菌治療後單一次的內視鏡篩檢或是定期內視鏡篩檢，都將有 19%的機率可能符合成本效益。而再對高風險族群進行檢視，發現在美金\$ 18,414 元的上限之下，單一次除菌治療、單一次除菌治療加上單一次內視鏡檢查、

以及除菌治療後加上定期內視鏡追蹤，其符合成本效益的機率各為 19%、15%、以及 66%，證實其最佳策略隨篩檢年齡增長開始有所變動。

到了 60 歲才開始篩檢的壯年族群，因為此時無症狀之早期胃癌已開始出現，幽門螺旋桿菌除菌治療後，加上一次的內視鏡用以篩檢早期胃癌，於低中風險族群都轉變為最佳預防策略，而對於高風險族群，加上一次的內視鏡篩檢與定期內視鏡篩檢符合成本效益的機率相似，各為 47%及 52%，惟定期內視鏡篩檢的機率隨年齡逐漸下降。

而我們再針對 70 歲之年邁族群檢視，無論是高中低風險族群，最佳策略仍為單一次除菌治療加上單一次內視鏡篩檢，對於高風險族群，因為競爭死因的干擾，後續的定期內視鏡追蹤符合成本效益之機率下降至 9%，而單一次內視鏡篩檢機率提高至 90%。因此，對於老年族群而言，於大規模除菌治療及內視鏡篩檢後，後續之定期內視鏡篩檢較不推薦，除非我們提高增量成本效果比之上限值。



第五章

討論



5.1 篩檢及治療幽門螺旋桿菌感染對於胃癌自然病史之影響

5.1.1 本研究之主要發現

本研究基於胃癌之高風險族群，大規模全面施行幽門螺旋桿菌檢測及除菌治療，並長期追蹤此一族群，藉由同時比較盛行率及發生率之變化來量化其臨床效益。本研究最重要的結果發現除菌治療顯著降低胃萎縮之發生率，成功預防此一病變，並如圖 21 所示與病理層面之變化互相呼應，除菌治療可顯著減少發炎細胞之浸潤，可預防胃腺體之破壞及黏膜萎縮之發生，於 2008 年之內視鏡複檢僅有七位胃萎縮新個案之發生，清楚顯示介入之效益。

然而，本研究卻顯示除菌治療並無法預防腸組織化生，也無法降低腸組織化生之嚴重度，此結果與先前王等人 [36] 發現胃黏膜發炎若病程嚴重者將無法受惠於除菌治療之觀點相同，本研究族群於 2004 年診斷為正常胃黏膜或表淺性胃炎、胃萎縮、以及腸組織化生之平均年齡各為 48.8、50.9、55.1 歲，由此可以瞭解除菌時為正常胃黏膜或表淺性胃炎者，亦即較年輕者，將顯著受惠於除菌治療；而民眾若已具胃萎縮者，部份將受惠於除菌治療，其萎縮之胃黏膜可再生，進而降低胃萎縮之嚴重度及盛行率，然而，部份胃萎縮者仍具腸組織化生之風險，這些人年齡較長，他們仍需定期內視鏡篩檢早期胃癌，此階段自然病史進展可能有其他分子層面之因子來調控，或是膽汁逆流之刺激而產生腸組織化生。

文獻上與胃癌風險相關的危險因子，包括民眾是否幽門螺旋桿菌帶菌、年齡、性別、菸酒習慣、糖尿病、以及一等親胃癌之家族史，然而與除菌治療療效相關因子過去未曾報告過，本研究分析個人化因子對於除菌治療後病理變化之影響，迴歸分析發現與是否成功除菌以及除菌時之年齡顯著相關，這與先前結果互相呼應，我們建議幽門螺旋桿菌除菌治療應該及早進行，其日後防癌之效益才大。

5.1.2 本研究結果與電腦模擬性研究之比較

本研究經由時間序列研究設計清楚顯示，影響胃癌自然病史的最佳介入方式為大規模篩檢及治療幽門螺旋桿菌感染，這證實了先前電腦模擬研究之預測結果，本研究也藉由不同篩檢時期之比較，證實胃癌初段預防效果較次段預防為佳，特別是對年輕族群疾病預防之成效卓越 [126,135]，本族群於 1995–1999 年執行之初段預防於實際執行面上僅能篩檢出極少數胃癌個案，這可由馬祖地區居高不下

之胃癌發生率印證。相對地，於 2004–2008 年的大規模化學預防介入，除了除菌治療之外，我們也使用高解析度之電子內視鏡系統進行篩檢，其篩檢能力大為提高，呼應了先前我們電腦模擬研究之結果 [126,135]，於次段預防中，早期胃癌的偵測率扮演著非常重要的角色，因為早期胃癌與症狀期胃癌的患者相較，其預後及醫療資源之消耗差別相當之大，是以先前論文顯示早期胃癌之偵測率大於 50% 時，胃癌次段預防之成本效益就足以與初段預防相較，特別是近年來消化道內視鏡發展快速，早期癌症之偵測，可以藉由擴大內視鏡、染色內視鏡、以及光頻調整之輔助 [148]，醫師更容易發現早期之癌症病灶，這反映了 2004 年大規模內視鏡篩檢發現早期癌之機會大增，導致之後胃癌發生率迅速下降。

本研究也釐清除菌之後之細菌再發率，先前健康經濟學模型顯示 [126]，初段預防雖然佔有顯著優勢，然而，此優勢卻對幽門螺旋桿菌再發之風險非常敏感，幽門螺旋桿菌感染的風險需小於每年 2.2% 方能維持其優勢，而於本研究中，馬祖居民其與台灣居民及大陸人民往來日益頻繁，我們發現再感染率仍僅為每年 1%，代表本介入之成本效益將不受幽門螺旋桿菌再發率影響。

5.1.3 歷史效應之影響

經由本研究之迴歸模型證實，歷史效應確實導致胃癌及其癌前病變之自然下降趨勢，然而，我們觀察世界其他地區胃癌發生率趨勢，如表 29 所示 [149]，此自然的下降趨勢速度大約每年下降 1–2%，若無積極介入，胃癌對於人類健康危害仍然影響長久。此外過去對此議題之研究大多使用隨機分派的方式，因而受限於樣本數不足及追蹤期間過短之困境，即使是合併五個隨機分派性研究之綜合評估 [27]，其估計之 35% 胃癌風險下降之效益，仍然無法達到統計學上顯著之意義。本研究使用干涉時間序列性研究設計，使用迴歸模型量化歷史效應，並證實本介入應可加速胃癌發生率的下降。

5.1.4 幽門螺旋桿菌除菌治療與逆流性食道炎之消長

本研究證實經過大規模幽門螺旋桿菌除菌治療後，馬祖地區逆流性食道炎發生率顯著上升，此原因可能與胃黏膜萎縮狀況改善，胃酸分泌量上升，導致過量胃酸反流到食道之機率提高有關，其食道黏膜變化也與本論文第二部份之健康管理族群相似，呈現動態變化之自然病史。

我們利用本論文之馬可夫多階段模型，使用馬祖族群食道炎變化來進行驗證，結果發現經過大規模除菌治療後，原本食道黏膜正常之民眾中有 21.6% (預測值：20%) 於 2008 年發現產生輕度逆流性食道炎 A-B 級，而有 0.6% (預測值：6%) 之少數病患進展至重度逆流性食道炎 C-D 級，而大部分之民眾 77.8% 其食道黏膜仍處於正常狀況 (預測值：74%)，此再次顯示本模型對於正常食道黏膜與輕度食道炎之間的自然病史描述非常穩健。而針於馬祖族群之逆流性食道炎增加之現象，我們應積極建議民眾戒菸、減重、減少代謝性疾病等作為，若產生症狀可考慮短期藥物治療，以減少日後重度食道炎及其併發症的發生 [82]。

5.1.5 本研究實驗設計之優勢及侷限

本研究有別於過去隨機分派研究設計，使用干涉時間序列設計特別避免隨機分派設計現今倫理層面之爭議，研究結果與日本高風險族群除菌後之長期觀察性研究相似 [150,151]，本大規模介入後胃癌發生率迅速發生顯著之波動，仍與內視鏡篩檢相關，然而本研究發現胃萎縮之發生率及嚴重度均顯著下降且效益卓越，因為黏膜發炎及萎縮為目前各種上皮細胞癌發生之常見步驟 [152]，成功預防胃萎縮應可作為預防癌症長期效應之替代指標。我們舉過去兩個族群性癌症防治計劃為例，瑞典兩郡乳癌防治計劃 (Swedish Two-County Trial) 由 1977 年開始，於 Östergötland 以及 Kopparberg 兩地進行乳癌次段預防，研究者隨機分派婦女接受主動式邀請乳房攝影術篩檢乳癌或分派至無積極作為組，研究歷經 7-8 年後才開始顯示出介入對於乳癌死亡率下降有顯著之效益，而經過 20 年之長期追蹤，定期乳房攝影術篩檢可明確提供 32% 之防治效益 [153]，這顯示癌症之預防介入效益需要長期追蹤方可驗證。台灣亦曾於 1984 年開始，針對新生兒進行大規模之 B 型肝炎疫苗注射用以預防兒童肝癌，台灣兒童肝癌研究 (Taiwan Childhood Hepatoma Study) 曾分析此肝癌初段預防之長期效益 [48]，此研究亦使用干涉時間序列實驗設計分析兒童肝癌年發生率之變化，結果發現 6-14 歲之兒童肝癌發生率於 1981-1986、1986-1990、1990-1994 年三個連續追蹤期間各為每十萬兒童 0.70、0.57、及 0.36，顯示於大規模介入後 6-10 年後，台灣兒童肝癌發生率方開始發生顯著下降的趨勢，結果亦証實族群性預防介入之效益並非短期所能顯現。

無可諱言，隨機分派性試驗可將我們已知會影響結果及未知的干擾因子平均分派於實驗及對照組中，讓我們釐清介入之淨效應，然而，於現今社會若民眾偵

測出幽門螺旋桿菌感染，研究已難以隨機分派病患 [32]，本研究之優勢乃使用不同的實驗設計來克服此困難點，此外本研究也克服此實驗設計可能影響內在及外在效度之問題，其中內在效度問題包括歷史效應以及診斷標準是否隨時間而改變，本研究藉由量化歷史效應，也使用台灣胃癌發生率作為外在對照 (external control group)，用以評估介入之淨效益。此外病理醫師對於胃炎判讀之一致性良好，也可證實本研究病理之診斷標準並無隨時間而顯著改變。

而本研究之外在效度問題則可能包括研究民眾逐漸流失以及民眾可能移居至台灣及大陸之現象，本研究因為與社區複合式篩檢模式相契合而顯著提高參與率，這可由2004年後之高參與率及高回診率作為映證，我們同時使用台灣規劃良好之戶籍登記系統及癌症登記系統來克服個案外移之問題。此外如表30所示，馬祖地區居民與台灣移民之幽門螺旋桿菌感染率及其基準胃炎變化並無顯著差別，代表成年後的移居影響不大。以上鞏固本研究信效度之種種作為，得讓我們更加確認本介入對胃萎縮之預防效果，雖然過去文獻回顧顯示，世界各地胃癌的發生率正逐漸下降，時代進步與環境改善確實可降低胃癌之發生率，然而針對高風險族群，除菌治療之積極介入確實可以增加其下降之速度，特別是當人口老化為日後必然趨勢時，若不及早介入，胃癌的發生仍為日後民眾健康之一大威脅，此論點可由台灣之胃癌粗發生率並無顯著下降趨勢，以及世界其他高風險國家之胃癌下降趨勢緩慢作為映證。

5.1.6 本研究之結論

本論文針對胃癌高風險族群，成功實現族群性全面篩檢及治療幽門螺旋桿菌感染，結果顯示對於年輕族群，此介入治療對於預防胃萎縮效果特別卓越，儘管對於預防胃癌之顯著效果尚未顯現，本研究業已證實本預防介入顯著加速了胃癌的下降趨勢，而針對部分年邁、無法獲益於預防介入之族群，定期的內視鏡篩檢仍屬必要 [154]，我們業已於論文第三章節探討除菌治療後內視鏡篩檢之角色，此預防模式可外推至其他高風險族群，全面消弭胃癌之威脅。此外，本研究也發現大規模幽門螺旋桿菌除菌治療將伴隨逆流性食道炎的增加，此發現厘清了現代疾病演化史，也暗示胃癌日後將以不同面貌呈現於世人眼中 [129]，我們也於第二章節使用另一個研究族群以釐清其自然病史，預先擬定預防此新興疾病之策略，以減少日後重度胃食道逆流病症之風險。

5.2 胃食道逆流症之自然病史與防治之道

5.2.1 本研究之主要發現

接續前一章節除菌後食道炎增加之重要發現，本論文針對健康檢查族群使用馬可夫多階段模型成功量化胃食道逆流症之自然病史，我們證實胃食道逆流症初期為可逆之過程，相對的，食道黏膜發炎若病程嚴重者，將無法受益於生活型態之調整，需長期藥物治療，此觀點與前一章節之胃癌自然病史不謀而合，本研究也成功釐清胃食道逆流症之危險因子，訂定風險公式，實現預防此一新興疾病的個人化策略。

5.2.2 胃食道逆流症自然病史

於胃食道逆流症自然病史文獻回顧部份，我們曾提出類別性學說與連續性學說之間的爭議，本研究提供這兩個學派連接之橋樑，經由我們發展出的風險公式來解釋，一般門診可常見年輕女性因為胃液逆流而就診，她們通常沒有菸酒習慣，卻常常服用抑制胃酸藥物，我們可使用第 45 頁之風險公式計算其風險分數可得 $0 + 0 + 0 - 0.61 = -0.61$ ，其食道日後變化將如圖 17A 所示，日後發生食道炎之風險極低，產生嚴重併發症機會微乎其微，因而內視鏡檢查對其臨床處置較無幫助，可考慮直接施以藥物治療。相對的，一位大腹便便的男性，既抽菸又喝酒，並且罹患代謝症候群，其風險分數計算為 $1.46 + 0.18 + 0.56 - 0 = 2.2$ ，其食道日後變化將如圖 17D 所示，有極高機率將發生食道炎，產生嚴重併發症之機會也隨之提高，理應該接受內視鏡篩檢以及適當給予藥物治療，醫師也應積極鼓勵病患戒除不良生活習慣，如戒菸、減重、以及改善代謝異常，如此經由個體風險因子多寡的不同，逆流性食道炎可於整個族群中呈現連續性變化，因而以型態學觀點而論，本研究支持連續性學說。

然而，由症狀學觀點來看，胃食道逆流症狀有時並非導因於過度胃酸反流至食道，其成因可能亦包括食道黏膜對刺激過度敏感 [155]，因此，如上述例子，由臨床觀察胃食道逆流症大致分為兩種表徵，其一為纖瘦之年輕女性，常常可歸因於臟器過度敏感，其二為生活習慣不良之男性病患，他們常發現有食道炎，這兩類型皆常因胃液逆流症狀就診，導致胃食道逆流症就診病患之人口特徵呈現兩極

化，類別性學說因而醞釀而生。我們因而了解這兩個學說實為一體兩面，然而著重型態學之思考模式可藉由消弭危險因子而增加輕度疾病回復正常之機率，也可減少重度胃食道逆流症所帶來的出血、狹窄、及食道腺癌之風險，為較實際之作法。本研究為第一個成功量化食道炎回復之歸因比，證實生活型態調整之貢獻比短期藥物治療還要高，因而確認生活指導對於胃食道逆流症之治療是必要的。

5.2.3 胃食道逆流症危險因子之探討

本研究發現男性、不良生活習慣、以及代謝性風險因子可以顯著增加逆流性食道炎之機率，這些危險因子之重要性亦曾於過去文獻中報告，肥胖證實與胃食道逆流症狀、逆流性食道炎、巴瑞氏食道、以及食道腺癌的風險相關 [156,157]，就作用機轉來看，肥胖亦與暫時性下食道括約肌鬆弛 (transient LES relaxation) 及 24 小時食道胃酸反流程度相關 [158]，本研究亦證實肥胖與逆流性食道炎之因果關係。然而，肥胖並非逆流性食道炎唯一原因，我們曾發現病態性肥胖者中僅 32% 具逆流性食道炎 [159]，因而病因機轉無法全由肥胖來解釋。

荷蘭學者 [160] 曾收集上腹不適但無潰瘍者、巴瑞氏食道者、以及具逆流性食道炎者進行比較，相較於上腹不適者，高血壓及高膽固醇症於巴瑞氏食道者及具逆流性食道炎者較為盛行。日本學者 [161] 曾收集 3,599 位男性及 1,560 位女性進行逆流性食道炎危險因子之複迴歸分析，結果發現男性、肥胖、空腹血糖過高、高血壓、高三酸甘油脂與食道炎風險相關。韓國學者 [162] 亦曾收集 7,078 位健康檢查受檢者，分析其逆流性食道炎之危險因子，結果仍發現與代謝症候群顯著相關，其中腹內脂肪含量 (visceral adipose tissue area) 可能是最重要的病因，我們過去針對病態性肥胖者進行的研究亦有相似的看法 [159]。

以上橫斷式之研究雖然可以了解代謝性危險因子與逆流性食道炎之相關性，然而卻無法分析其因果關係，本研究進一步證實具這些危險因子者較容易於日後發生逆流性食道炎，消除危險因子亦可增加食道炎回復正常之機會，證實代謝性風險因子所扮演之因果關係。

5.2.4 本研究統計方法之優勢及侷限

本研究使用馬可夫多階段模型，成功處理資料型態中許多統計層面上之困難點，其中包括疾病多階段序列性型態、觀測者間診斷之一致性、同一個體之長時

間重複觀測、觀測之間不同之時間間隔、區間設限資料、疾病狀態之可回復性、以及共變數隨著時間變化之問題，這些問題無法使用過去研究常用之羅吉斯迴歸模型處理，此為本研究統計方法之優勢。

然而，本研究可能仍有其侷限，首先就資料廣度來看，本研究因為重度胃食道逆流症的個案數過少，無法分析影響輕度至重度胃食道逆流症之間轉移之重要因子，也無法將巴瑞氏食道及食道腺癌包括於模型之中，然而，依目前台灣巴瑞氏食道及食道腺癌仍少之現況下，我們目前實無法做此延伸。第二、雖然本研究使用追蹤期間將近四年之資料，使用時間均質之前提成功估計其轉移速率，然而，由內視鏡歷年食道炎盛行率之變化趨勢來看，轉移速率似有隨年齡增快之趨勢，這暗示我們日後若分析更長期之觀測資料時，可能需要考慮時間非均質 (time in-homogeneous) 之轉移速率參數是否較適合。第三、本研究雖然廣泛地評估生活習慣，然而仍難免遺漏一些常見飲食及生活習慣，其中包括咖啡、茶、甜食、辣食、油脂類食物、宵夜等習慣 [163]，此外本研究族群並未慣例接受幽門螺旋桿菌檢測，因此幽門螺旋桿菌帶菌狀況並不完整，惟於健康管理中心，內視鏡醫師慣例視受檢者胃炎之變化，對高度懷疑者積極進行幽門螺旋桿菌檢測及治療，因此，本研究較能反映除菌後之自然病史，然而，這卻正可做為馬祖大規模除菌後疾病防治之參考。

5.2.5 本研究之結論

本研究使用隨機模型分析重複測量資料，成功量化胃食道逆流症之自然病史，結果顯示胃食道逆流症與一般常見慢性疾病相似，胃食道逆流症可表現出慢性惡化及回復之病史變化，於群體中有一連串不同嚴重程度之臨床表現，其異質性可由個體間風險因子多寡之不同，導致快慢不同之病程速率來解釋。此外本研究證實代謝性風險因子之不良影響，並建立風險公式將民眾分為高中低危險群，最後發展出馬可夫動態曲線以預測各組日後食道炎變化，這對於胃食道逆流症之預防及內視鏡資源之妥善運用，有極重要之意義，這結果也特別回應馬祖族群經大規模除菌治療後逆流性食道炎發生率上升的現象，對此新興疾病預先訂立防治策略。

5.3 胃癌個人化防治策略之經濟面評估

5.3.1 本研究之主要發現

本研究於方法學上結合馬可夫複迴歸比例風險模型及馬可夫循環決策樹，進行個人化防治策略之經濟面評估，首先我們基於馬祖計劃實際個人資料，使用馬可夫複迴歸比例風險模型，估計模型中轉移速率參數，架構不同風險族群之自然病史，而再使用馬可夫循環決策樹處理隨年齡變動之參數及模擬預防介入，使用馬可夫鏈蒙地卡羅方法模擬日後風險預測及成本效益之評估，此為本研究於方法學上的創新。而至於本研究對於臨床上的貢獻，在於制定不同風險族群在不同篩檢年齡層的最佳防治策略，可用以實現個人化預防策略的目標，此外我們也模擬胃癌基因學新興指標對於模型的效應，將這些資訊轉譯至臨床醫學實際可使用之型態，建立基礎科學與統計學方法學上連結的橋樑。

5.3.2 風險評估對於健康經濟學模型之貢獻

過去探討幽門螺旋桿菌除菌治療用以防治胃癌之健康經濟學模型，如表 9 所示，過去研究均使用馬可夫循環決策樹，引入族群平均之轉移速率，然而這種方法無法探討個人化因子的影響，此外多數研究也無實際資料作為架構，導致結果於敏感度分析時產生許多不確定性，其模型之臨床實用性因而未知。相對地，本研究基於論文第一章節之長期族群性介入研究，豐富的臨床資料讓我們得以量化除菌治療的實際效應，也可以如論文第二章節發展的方法制定風險公式，這使得本研究的結果穩健，模型中之不確定性參數亦難以動搖各種預防策略間之相對成本效益。

5.3.3 年齡分級對於健康經濟學模型之貢獻

過去健康經濟學模型亦顯示篩檢起始年齡為影響成本效益之重要因子，因為年齡可以反映個體過去的風險暴露，以及體內已經產生的不可逆變化，這可以由胃癌之年齡別發生率快速上升來得到映證 (圖 3)。然而，過去研究所推薦的篩檢年齡卻範圍頗大，從 20-50 歲都曾有研究推薦。本研究基於論文第一部分驗證病理檢查的可靠性，證實幽門桿菌除菌治療對於後期變化確實有不可逆的現象 [36,45]，因而合理推論及早治療之重要性，以及證實內視鏡檢查對於年邁族群仍不可或缺。

5.3.4 本研究之可能侷限

本研究可能仍有侷限值得我們進一步討論，第一點，本研究的分子標記乃基於基礎病例對照性實驗，這是一個仍在積極開發中之領域，其實際效應尚未得到臨床研究的証實，這可能會影響本研究風險分級的精確性，然而本研究業已架構一穩健的預測模型，這部份參數之更新對於結果影響有限，反而，若我們能得到更佳的生化標記，對於高風險族群的胃癌防治勢必將更符合成本效益，特別是日後若實現藥物治療腸組織化生之基因或基因外變化，將可針對不同階段施以個人化治療。此外，本研究使用年齡分層可部份作為分子標記之替代指標，研究結果若單就平均風險族群來看，對於臨床處置也提供了實際有效之資訊。

第二點，本研究的架構乃基於 Correa 模型 (圖 6)，主要防治之目標為腸性上皮癌，然而胃部主要惡性腫瘤仍可能包括瀰漫型細胞癌以及胃淋巴瘤，這些癌症較好發於年輕族群，與幽門螺旋桿菌感染之關係可能更為密切，它們可能經由慢性胃炎直接轉變為胃癌，因而可能不依循 Correa 模型之演進，然而於馬祖實際資料中我們無此類個案之資訊，因而無法將此類疾病放入模型中估計參數 (即估計 *de novo* 路徑之轉移速率)，然而，根據實際病理追蹤資料 (表 15) 顯示，慢性胃炎及黏膜相關淋巴組織，於幽門桿菌除菌治療後改善程度最大，因而本研究建議年輕族群應及早治療，理應已同時將此類疾病之防治包括於模型之中。

第三點，本研究對於胃癌單位效益願意付出之最高費用單位效益願意付出之最高費用乃根據文獻回顧，日後應考慮使用假設市場評價法 (contingent valuation method)，利用問卷方式直接觀察受訪者在不同的假設性條件下為避免效用降低所願意支付之最高價格，來決定針對胃癌之上限 (willingness to pay)。

5.3.5 本研究之結論

本研究基於論文第一章節的多年實際防治資料，使用論文第二章節的馬可夫多階段模型，結合本人過去於碩士論文 [126] 發展之健康經濟學模型，在統計方法學上及臨床實用性上賦予嶄新內容及意涵，於論文第三章節架構之模型可待日後新興生化指標之開發而提升其臨床價值，以期於研究族群上實際應用，成功降低胃癌對國人的威脅。

圖 1 全球胃癌之發生率分布圖 [1]

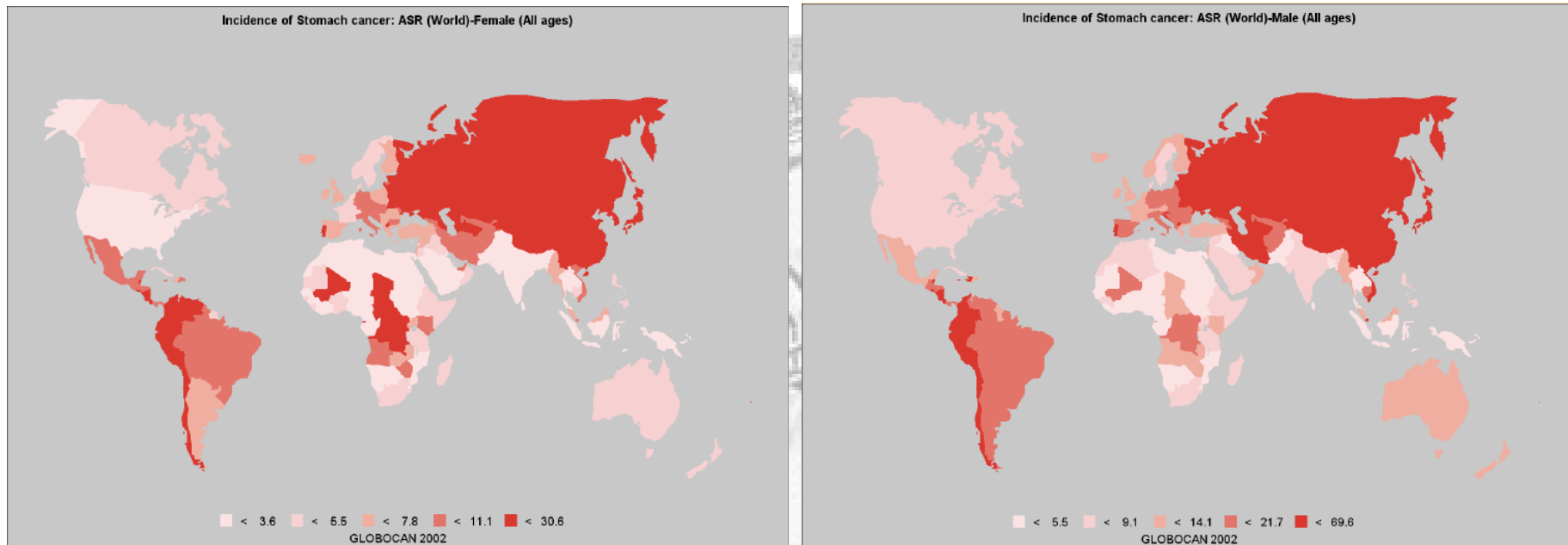


圖 2 台灣及中國大陸胃癌之發生率趨勢 [6,7]

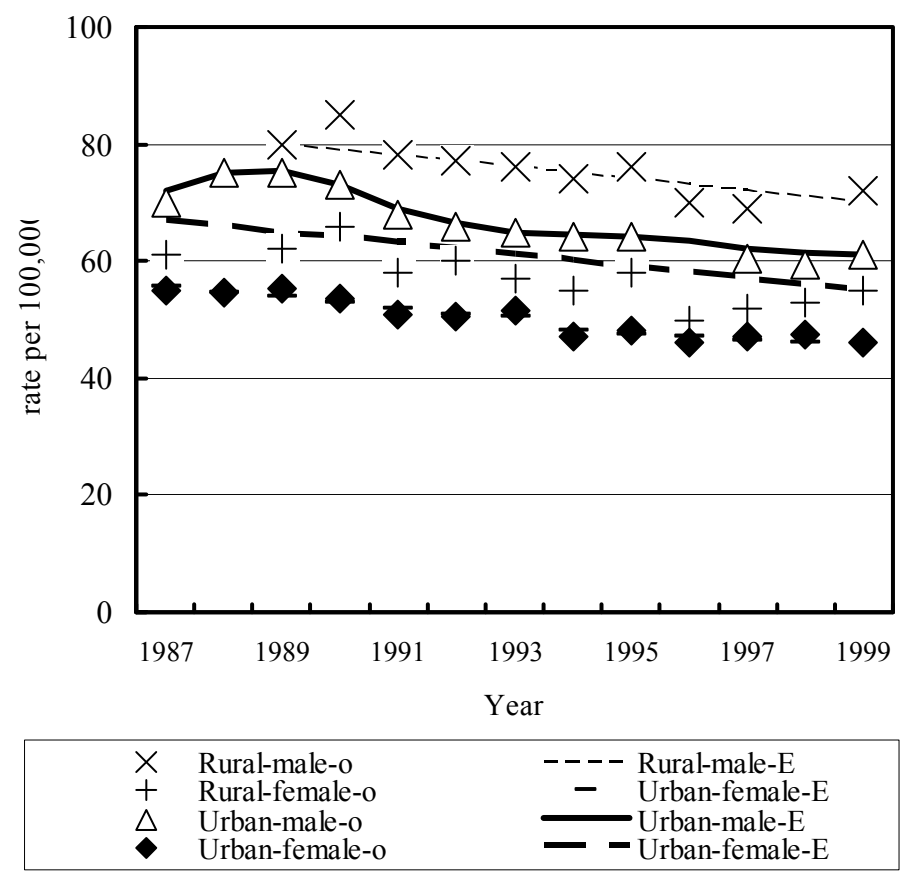
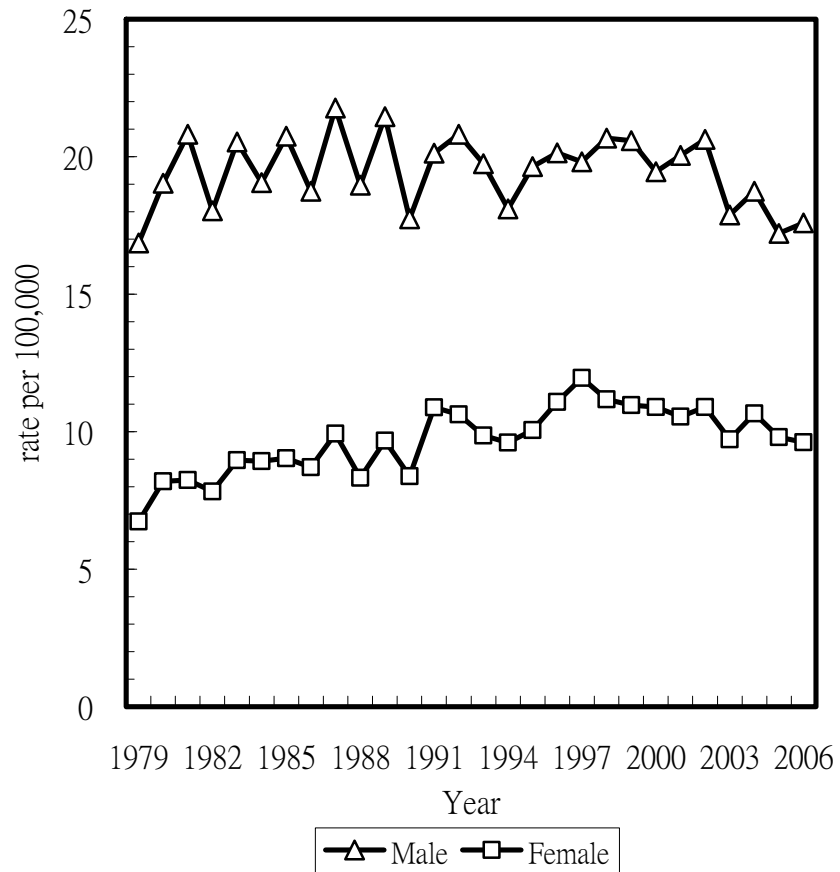


圖 3 台灣男女性胃癌年齡別發生率趨勢依出生世代區分 [7]

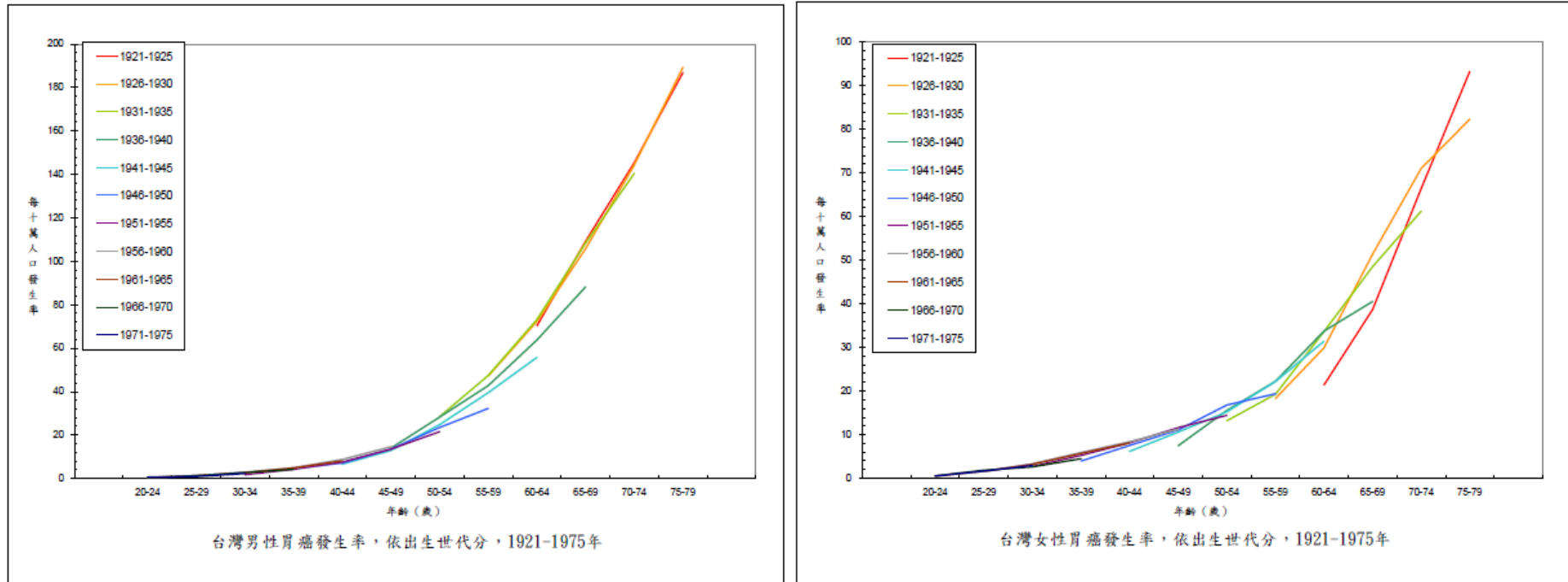


圖 4 美國胃癌發生率及死亡率及歐洲國家男性胃癌死亡率趨勢 [2,3]

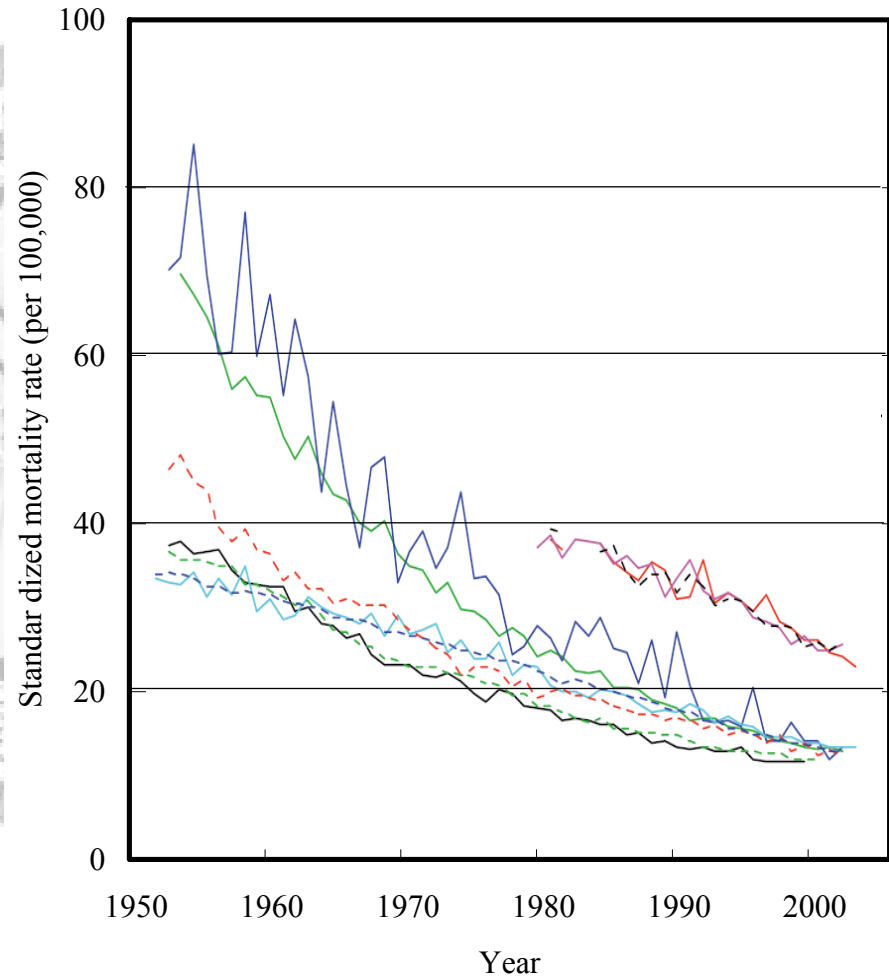
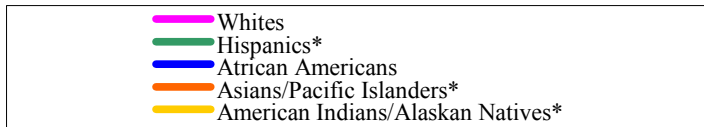
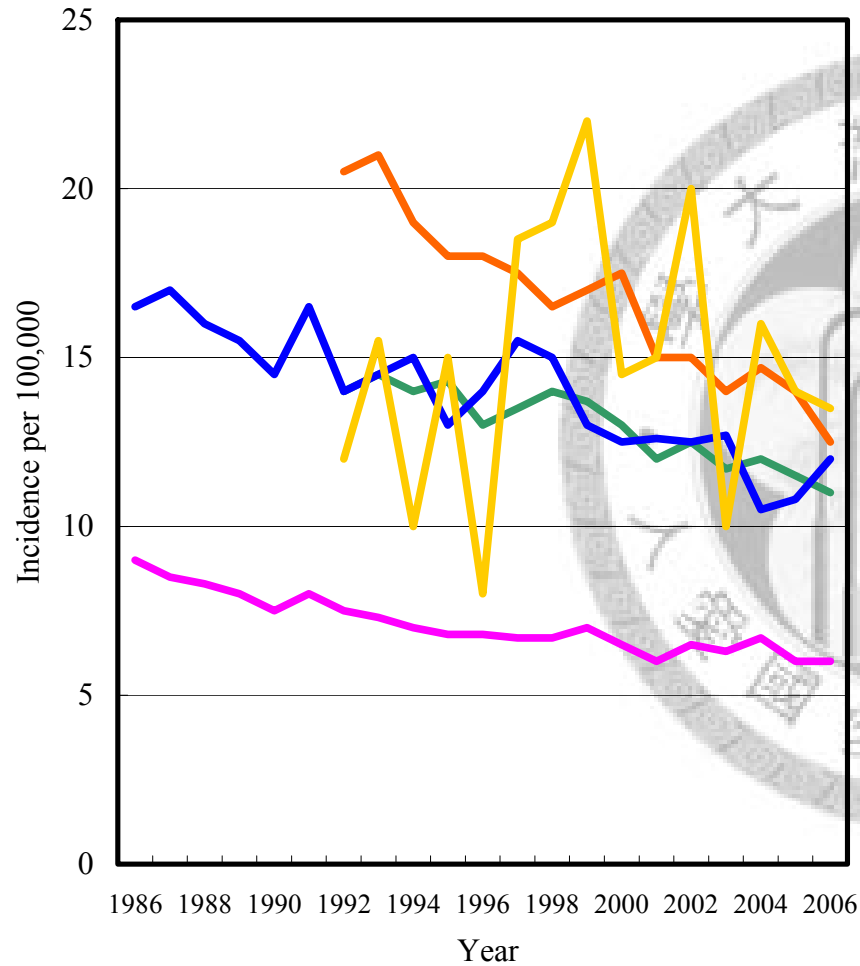


圖 5 日本及韓國胃癌發生率及死亡率趨勢 [4,5]

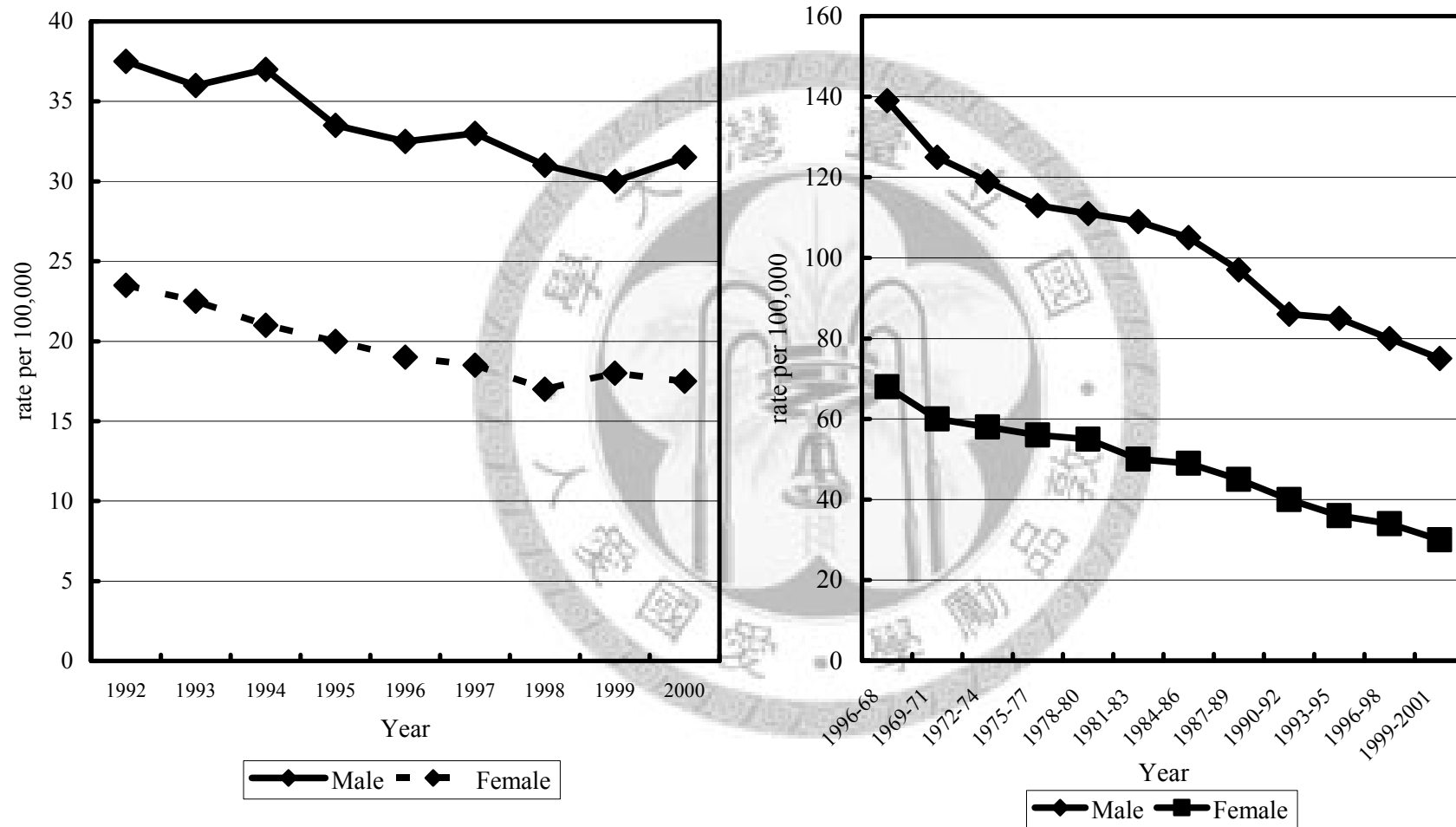


圖 6 胃癌之多階段自然病史 [9]

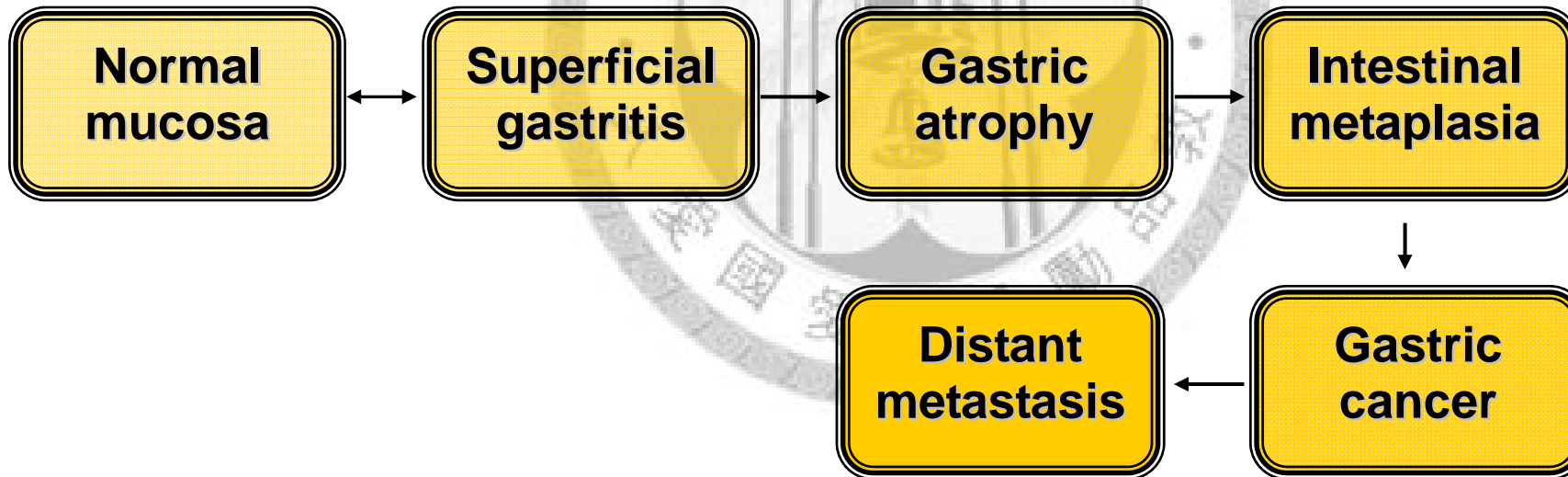
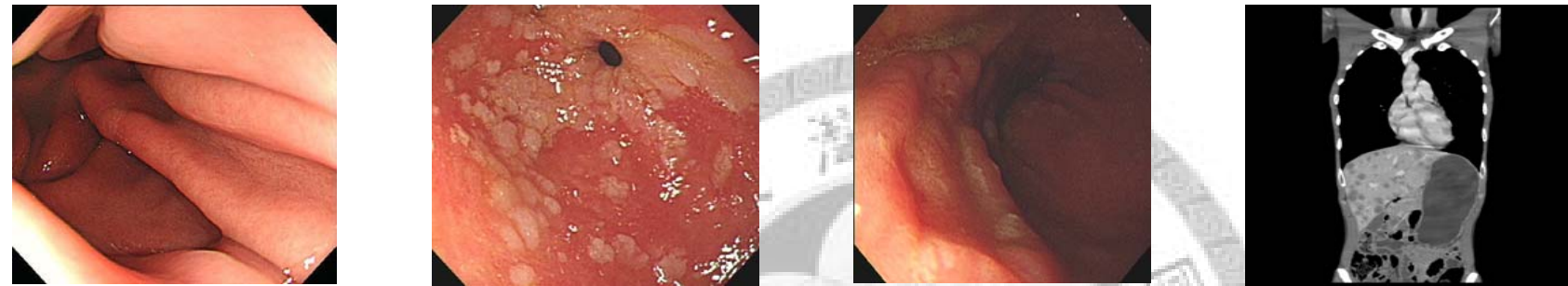


圖 7 胃食道逆流症之多階段自然病史

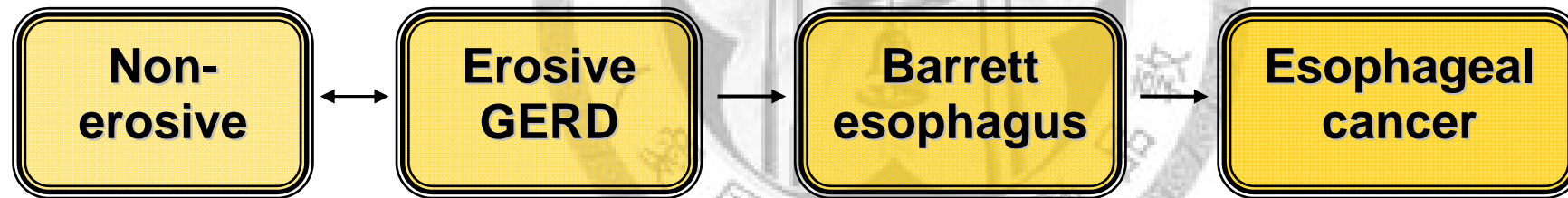
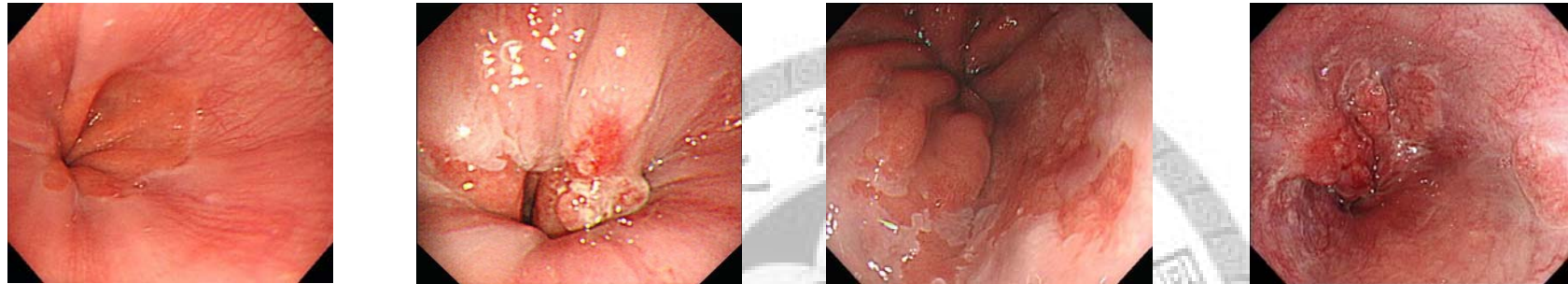


圖 8 亞洲國家食道癌發生率趨勢以食道癌種類及國家區分 [65-69]

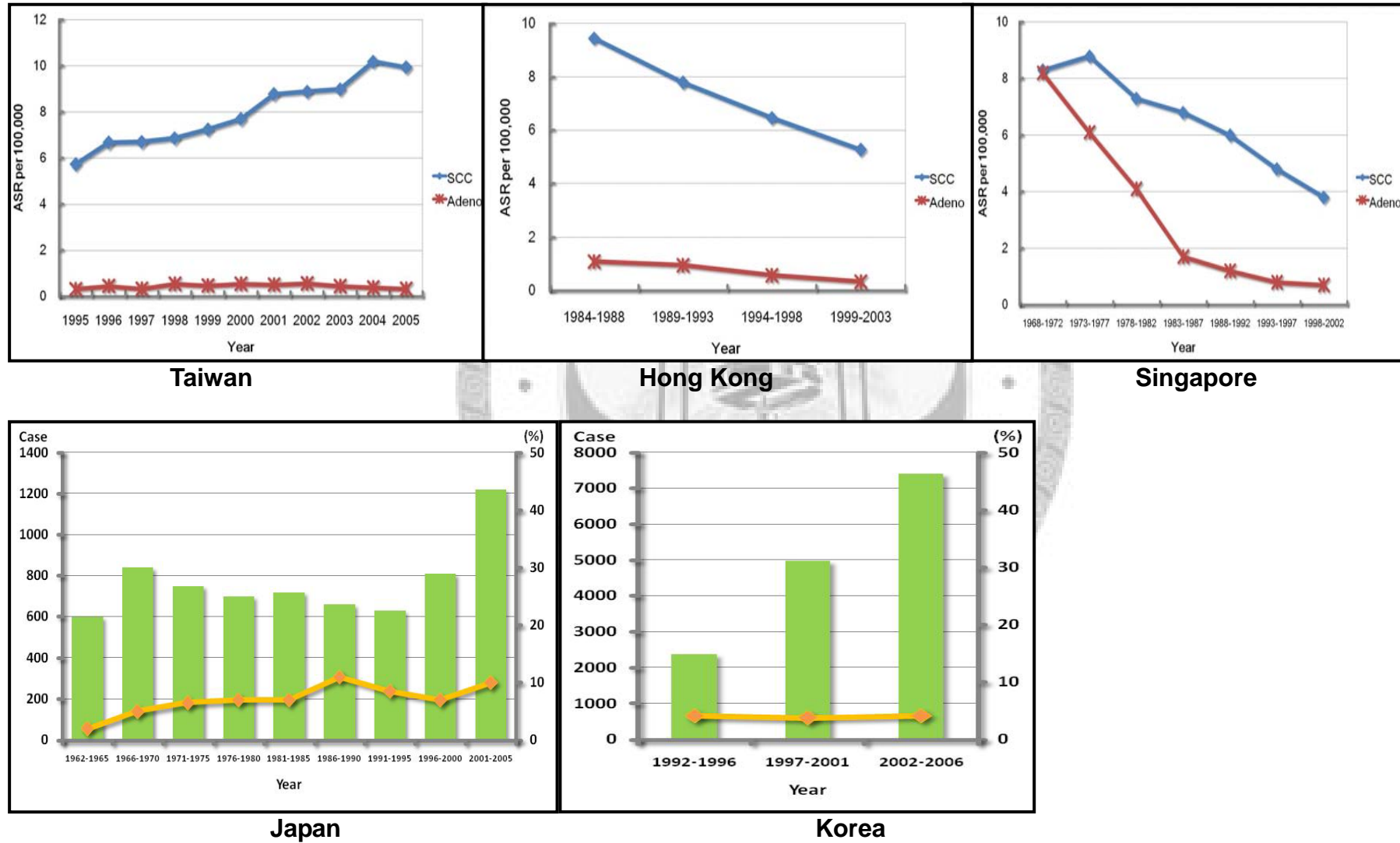


圖 9 馬祖地區胃癌防治計劃之年曆表

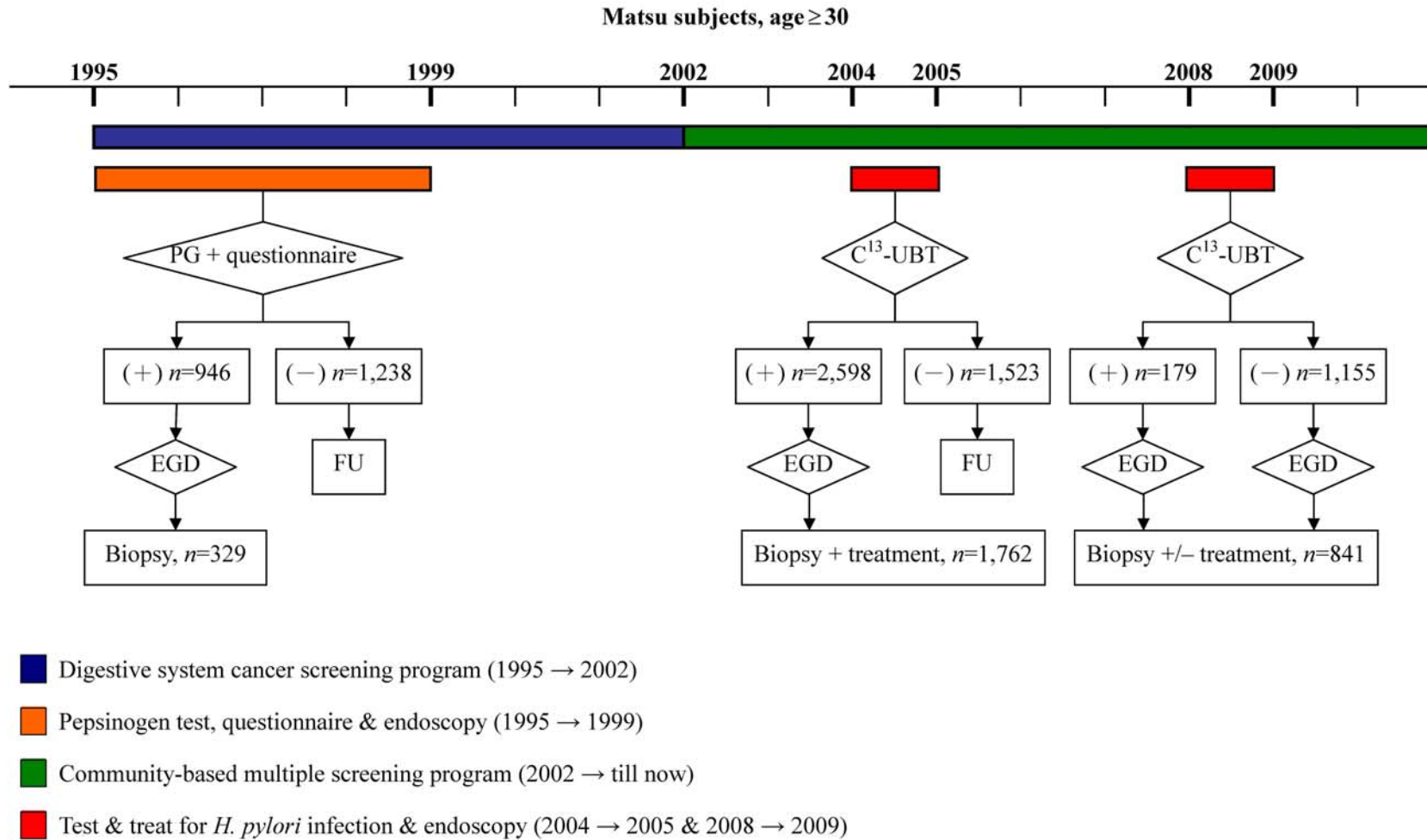


圖 10 胃癌防治計畫之族群異質性



1：正常胃黏膜；2：表淺性胃炎；3：胃萎縮；4：腸組織化生；5：胃癌

圖 11 胃癌自然病史之馬可夫多階段模型

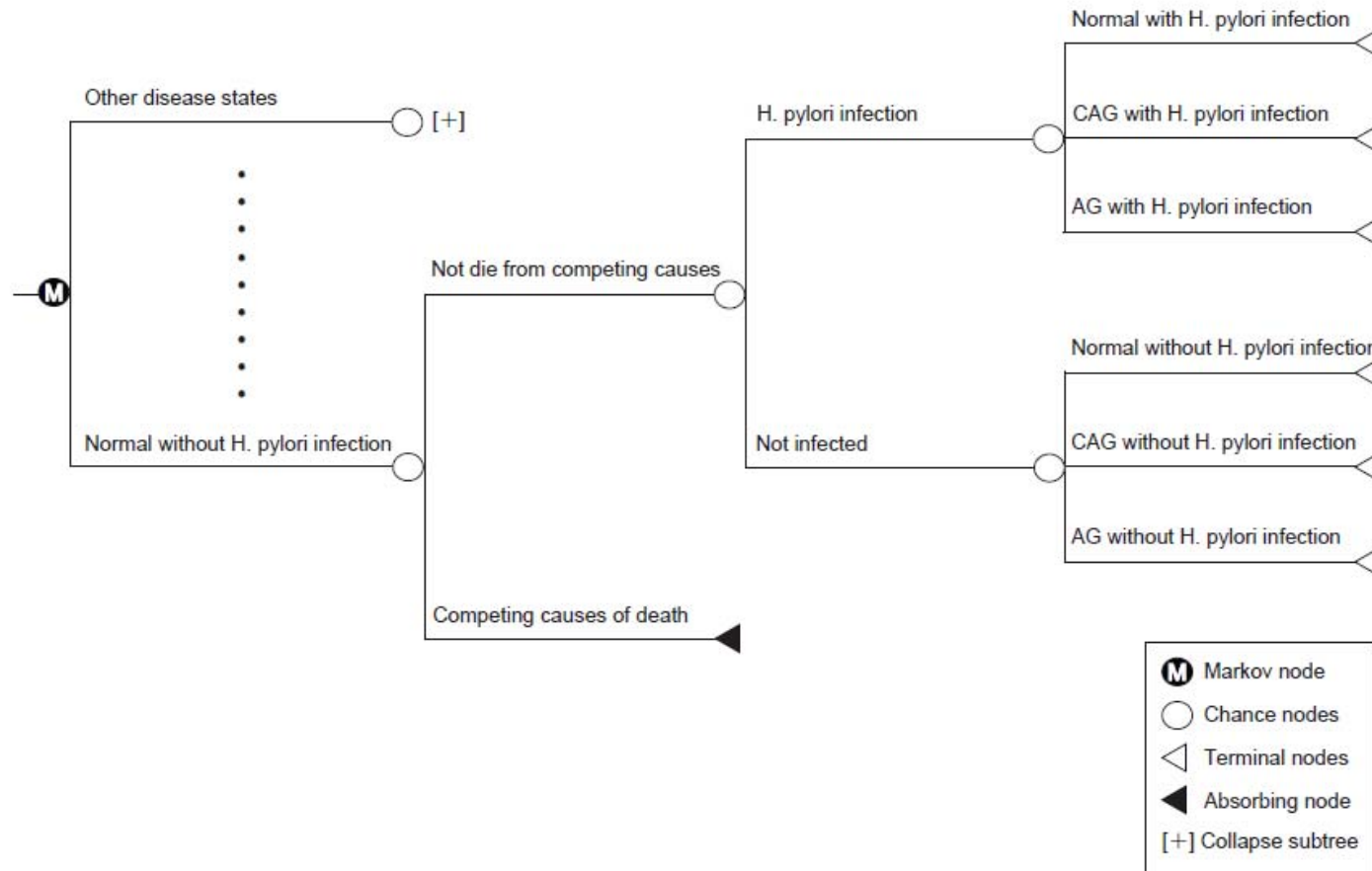


圖 12 胃癌初段預防介入之馬可夫多階段模型

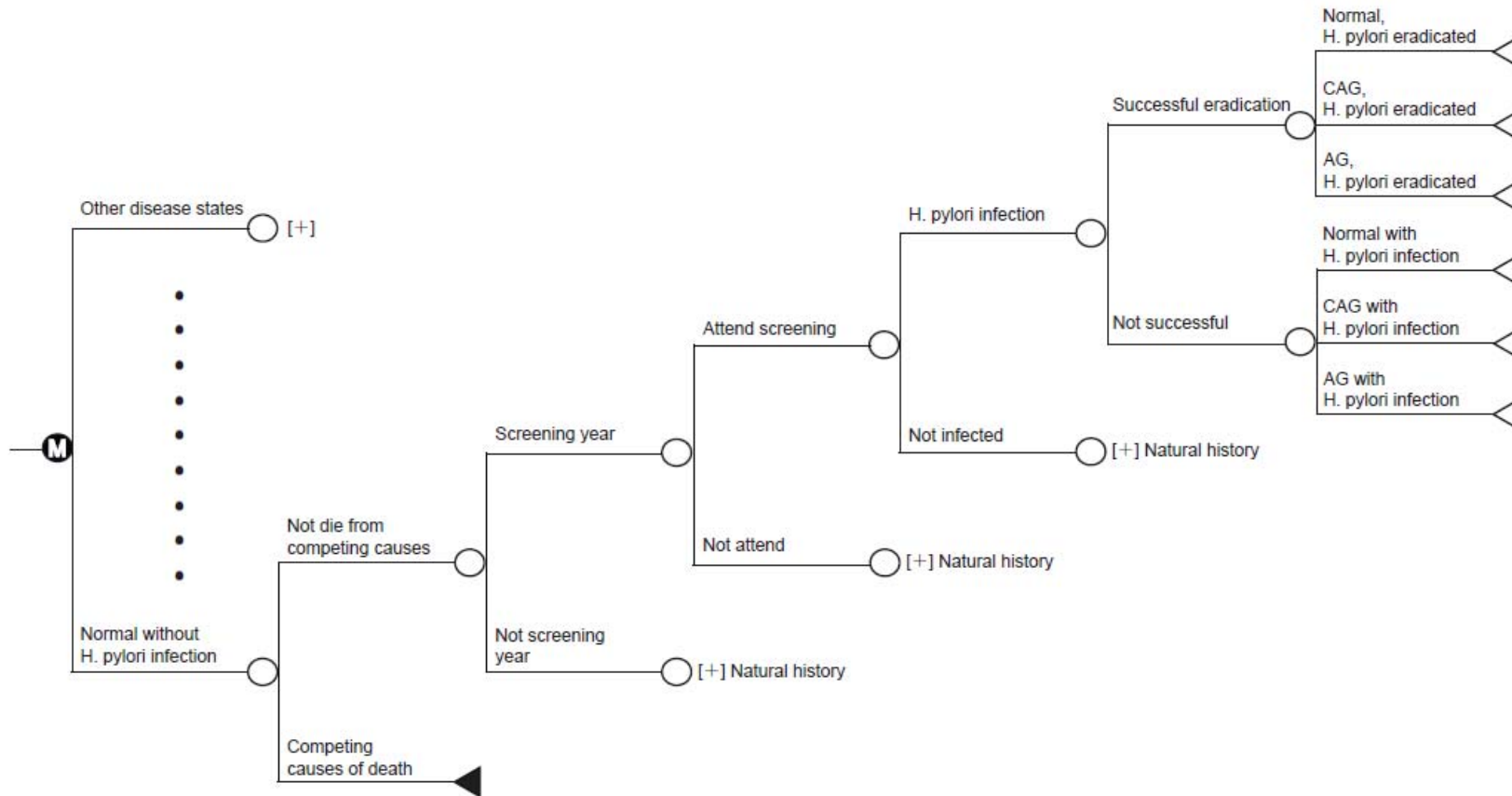


圖 13 胃癌初段與次段預防混合介入之馬可夫多階段模型

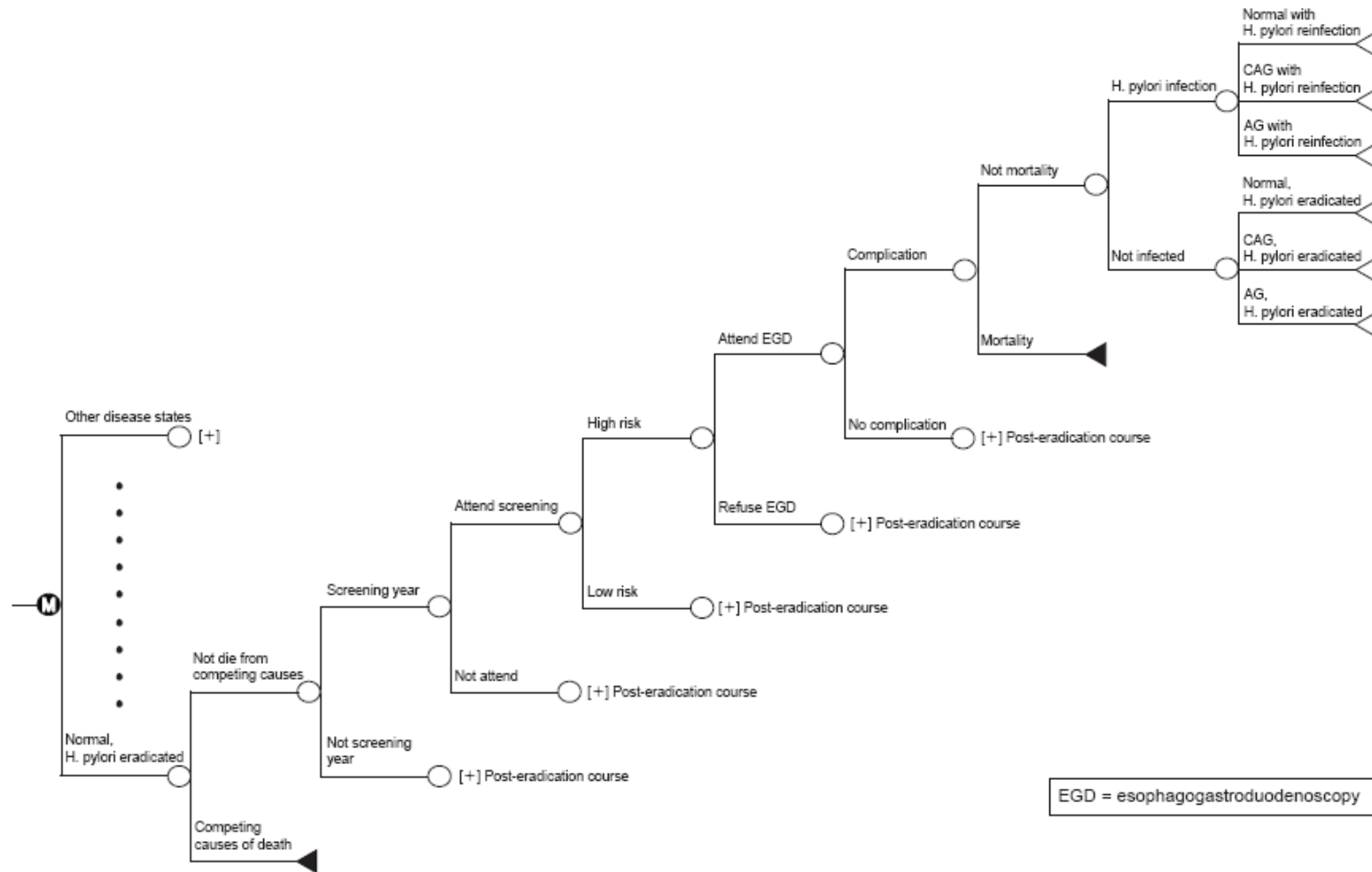


圖 14 馬祖胃癌發生率趨勢圖以台灣發生率為參考值

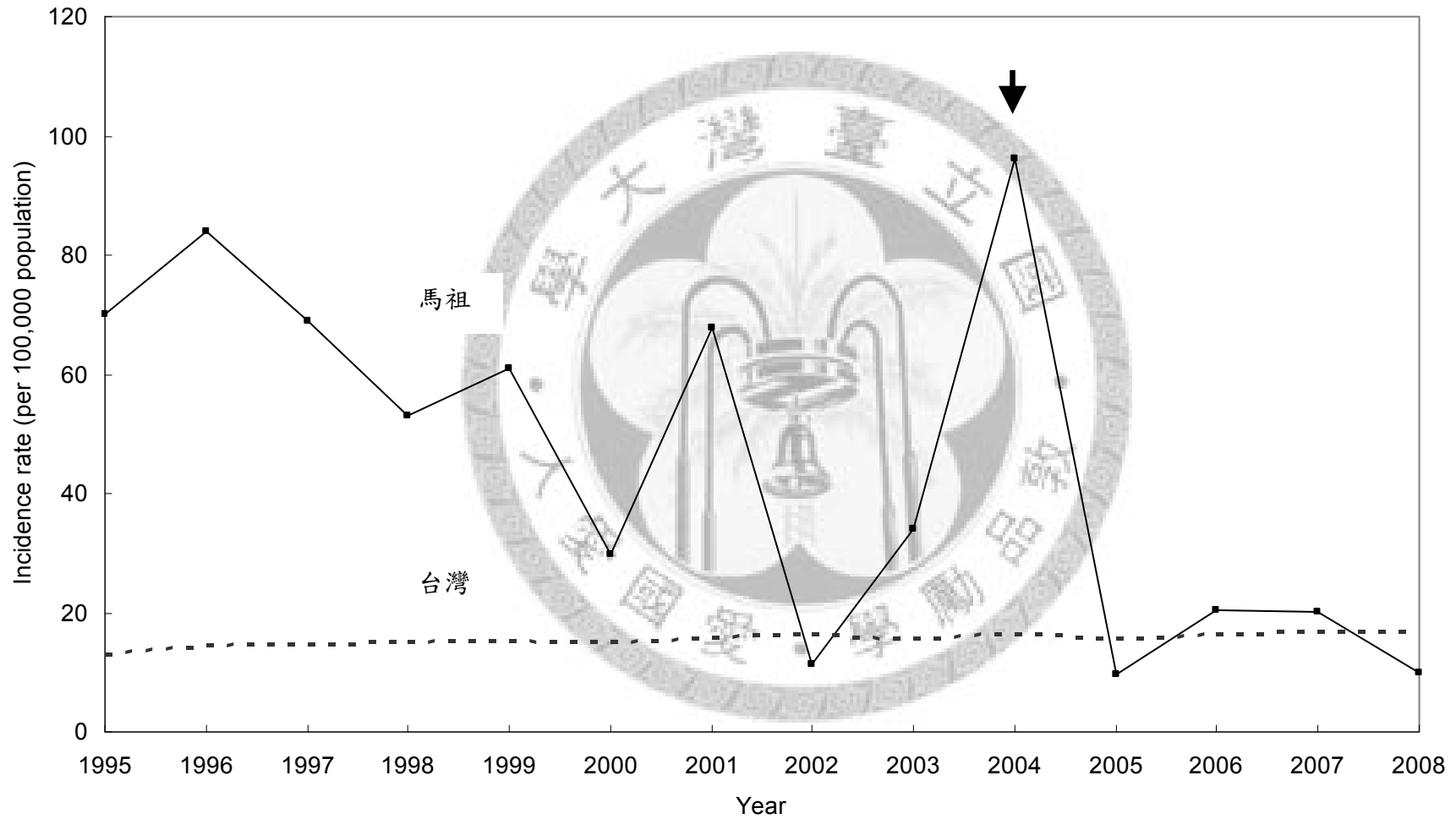
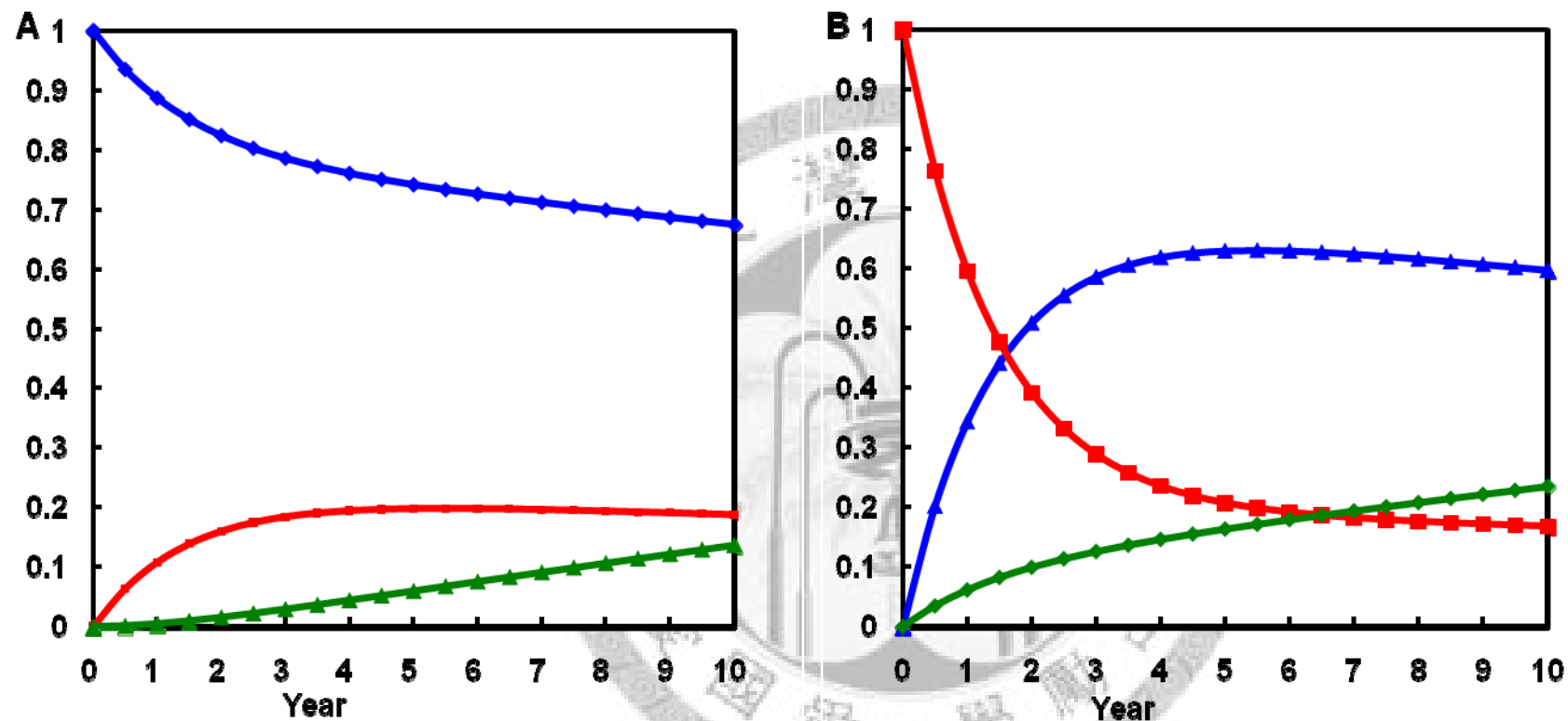


圖 15 胃食道逆流症馬可夫多階段動態曲線



維持正常 惡化至AB 惡化至CD

回復正常 維持AB 惡化至CD

圖 16 逆流性食道炎危險與保護因子之比較

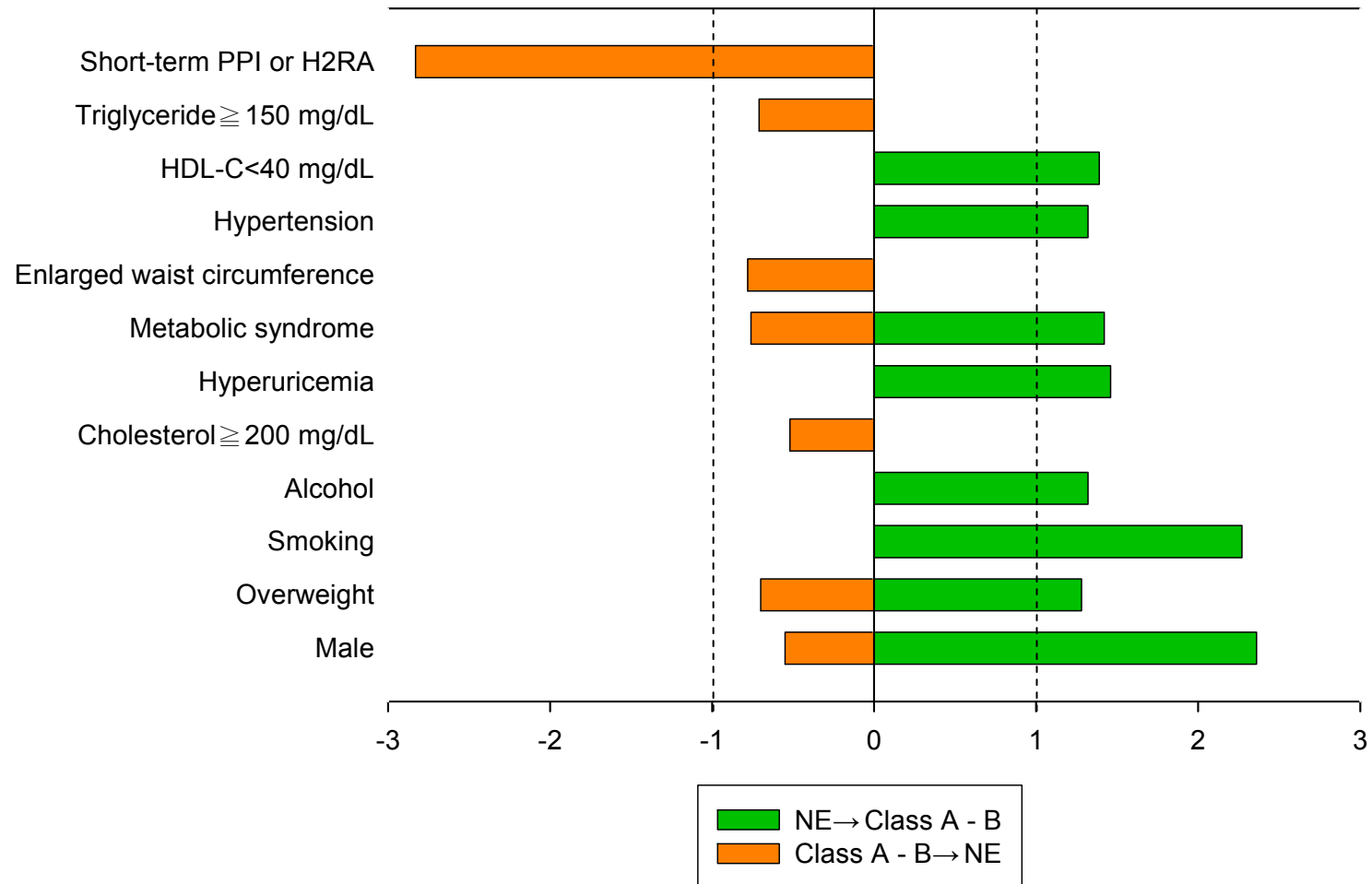
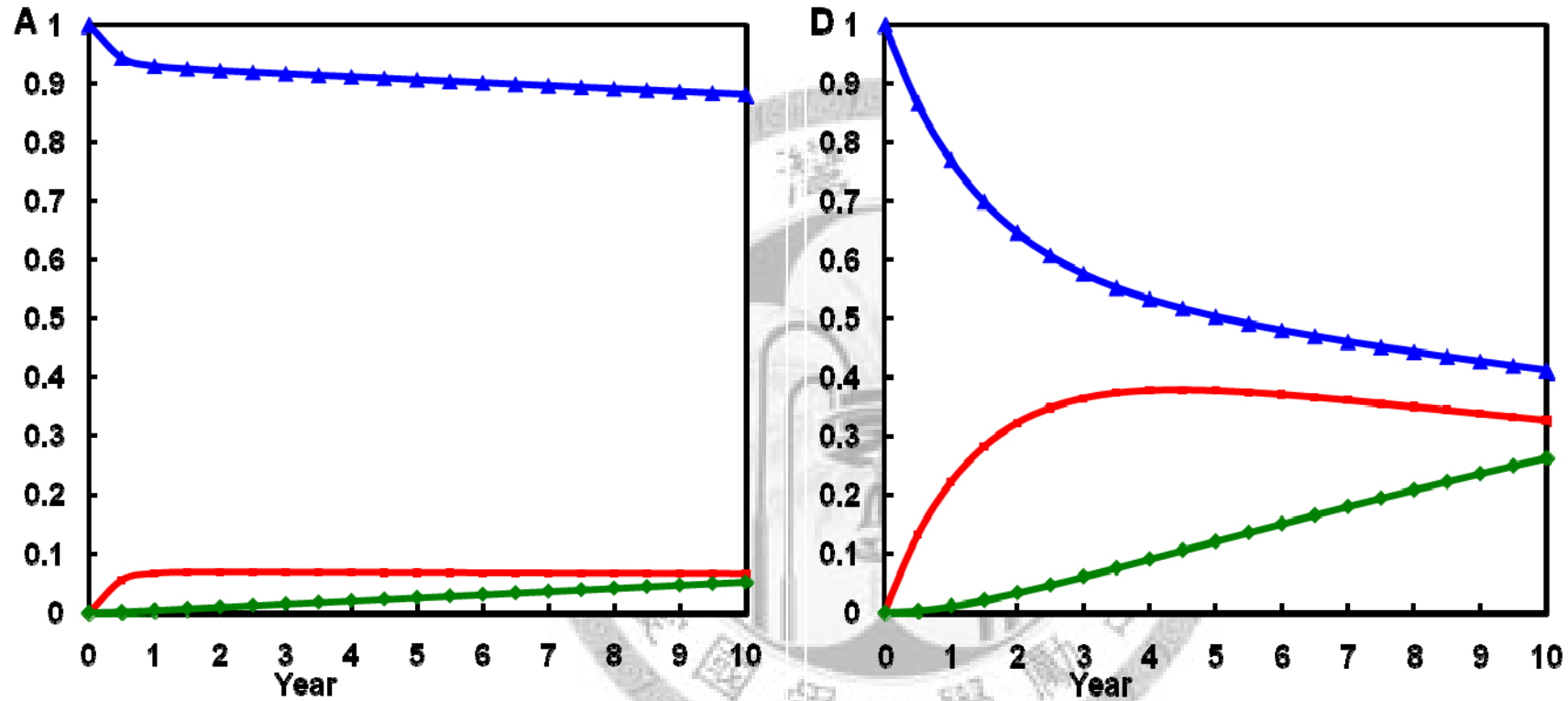


圖 17 依風險分數分層之馬可夫多階段動態曲線

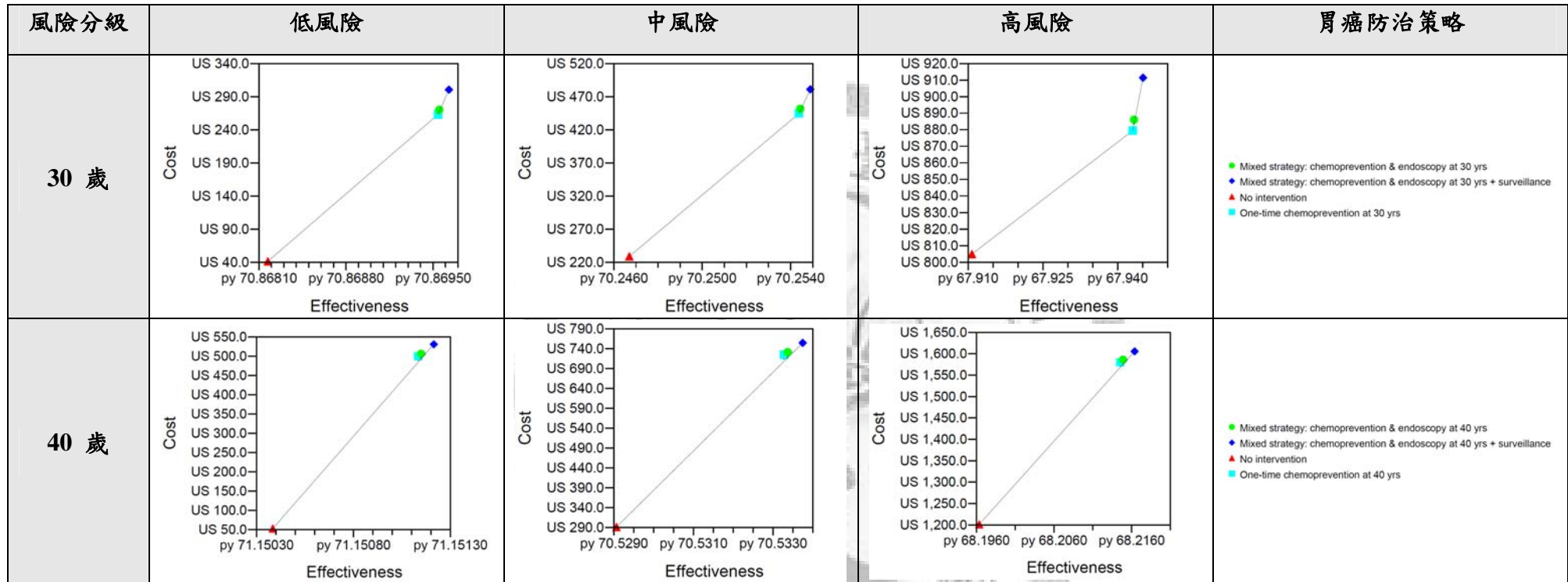


維持正常 惡化至AB 惡化至CD

維持正常 惡化至AB 惡化至CD

$$\text{風險公式} = (1.46 \times \text{男性}) + (0.18 \times \text{抽菸}) + (0.56 \times \text{代謝症候群}) - (0.61 \times \text{曾短期使用組織胺第二型受器拮抗劑或氫離子幫浦抑制劑})$$

圖 18 胃癌個人化防治策略基準值之比較

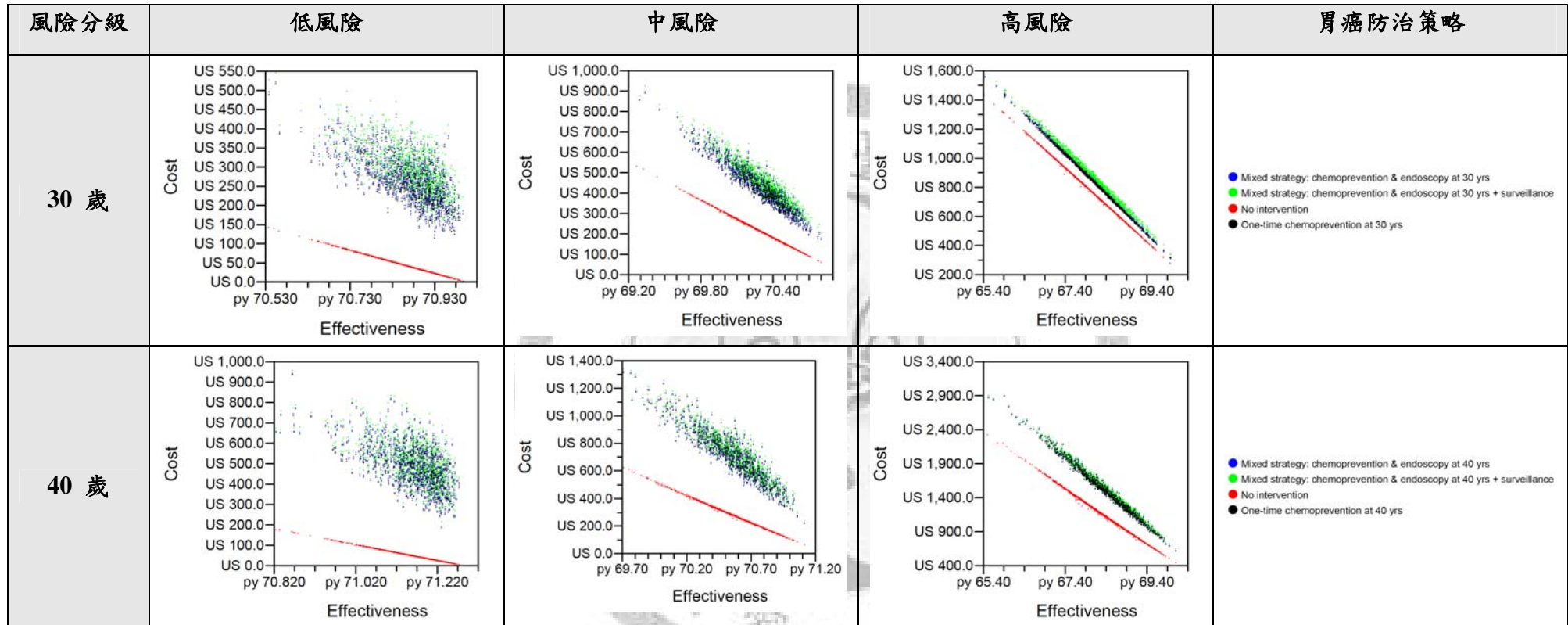


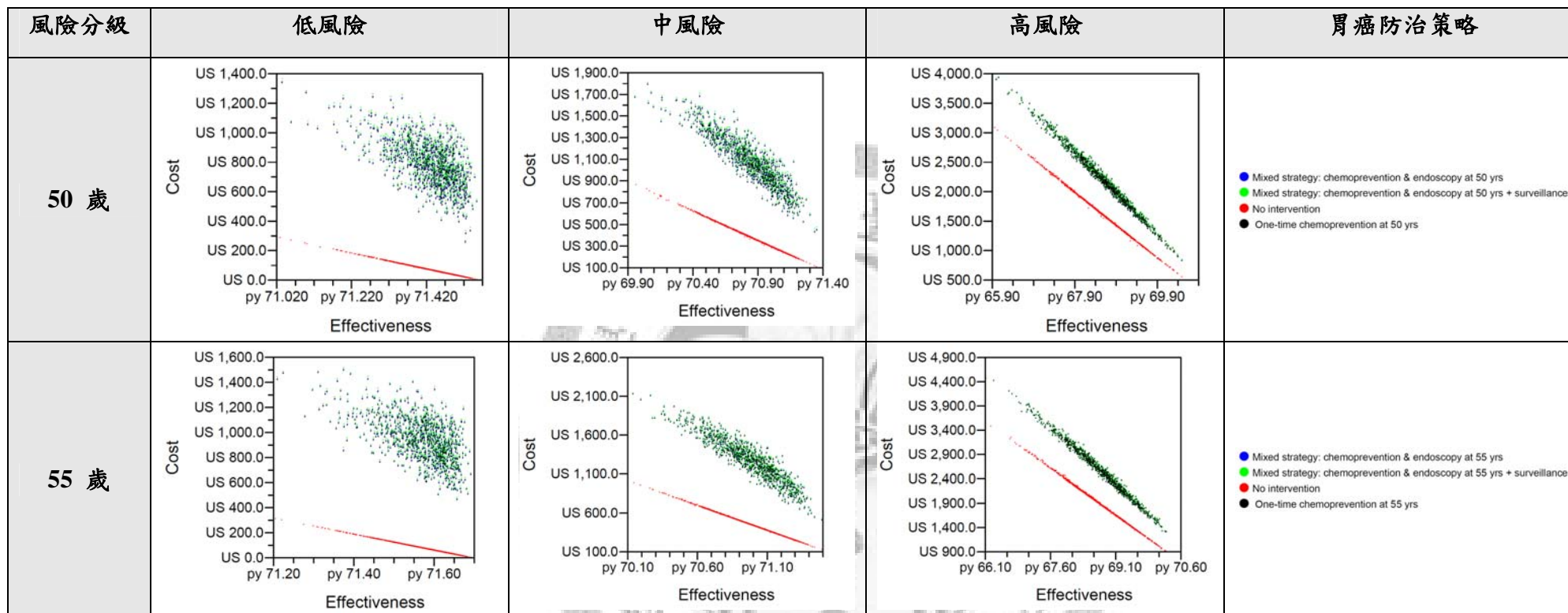
風險分級	低風險	中風險	高風險	胃癌防治策略
50 歲				<ul style="list-style-type: none"> Mixed strategy: chemoprevention & endoscopy at 50 yrs Mixed strategy: chemoprevention & endoscopy at 50 yrs + surveillance No intervention One-time chemoprevention at 50 yrs
55 歲				<ul style="list-style-type: none"> Mixed strategy: chemoprevention & endoscopy at 55 yrs Mixed strategy: chemoprevention & endoscopy at 55 yrs + surveillance No intervention One-time chemoprevention at 55 yrs
60 歲				<ul style="list-style-type: none"> Mixed strategy: chemoprevention & endoscopy at 60 yrs Mixed strategy: chemoprevention & endoscopy at 60 yrs + surveillance No intervention One-time chemoprevention at 60 yrs

風險分級	低風險	中風險	高風險	胃癌防治策略
70 歲				<ul style="list-style-type: none"> ● Mixed strategy: chemoprevention & endoscopy at 70 yrs ◆ Mixed strategy: chemoprevention & endoscopy at 70 yrs + surveillance ▲ No intervention ■ One-time chemoprevention at 70 yrs



圖 19 胃癌個人化防治策略蒙地卡羅參數模擬之比較





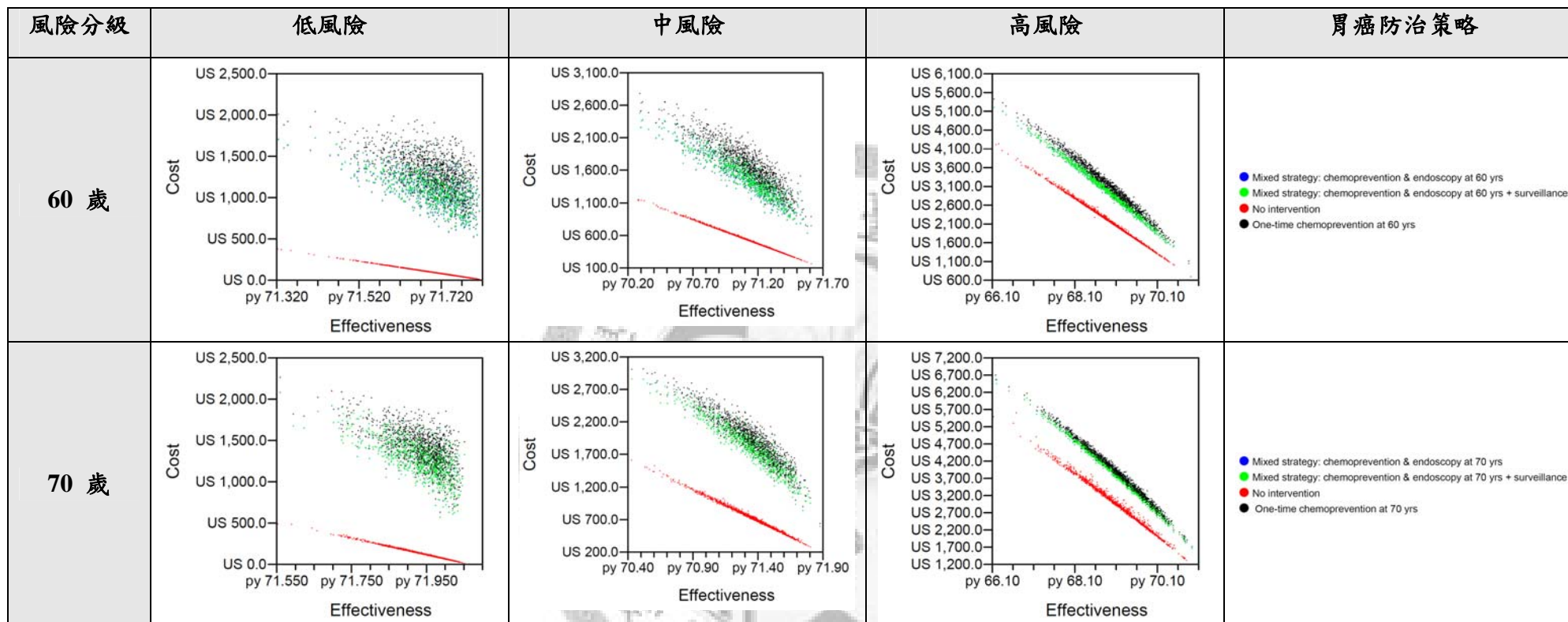
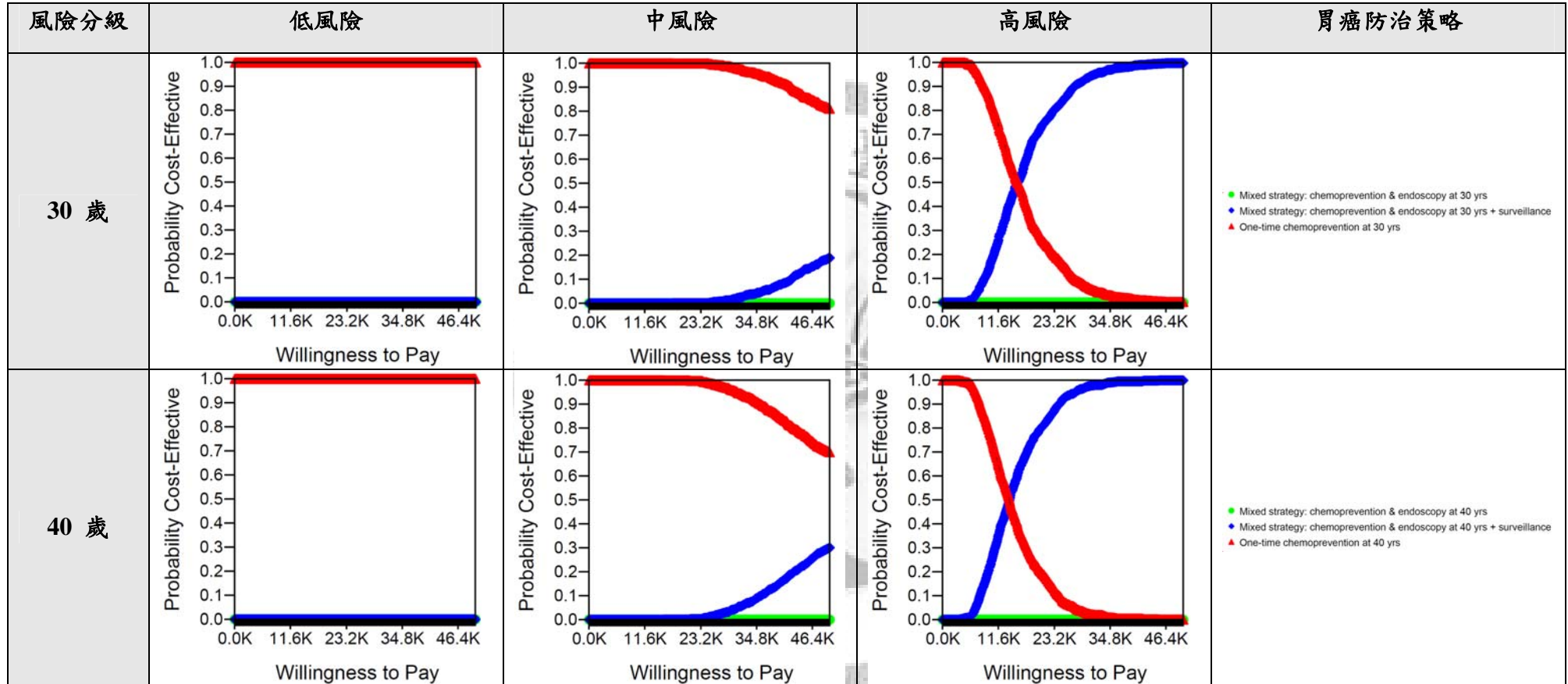
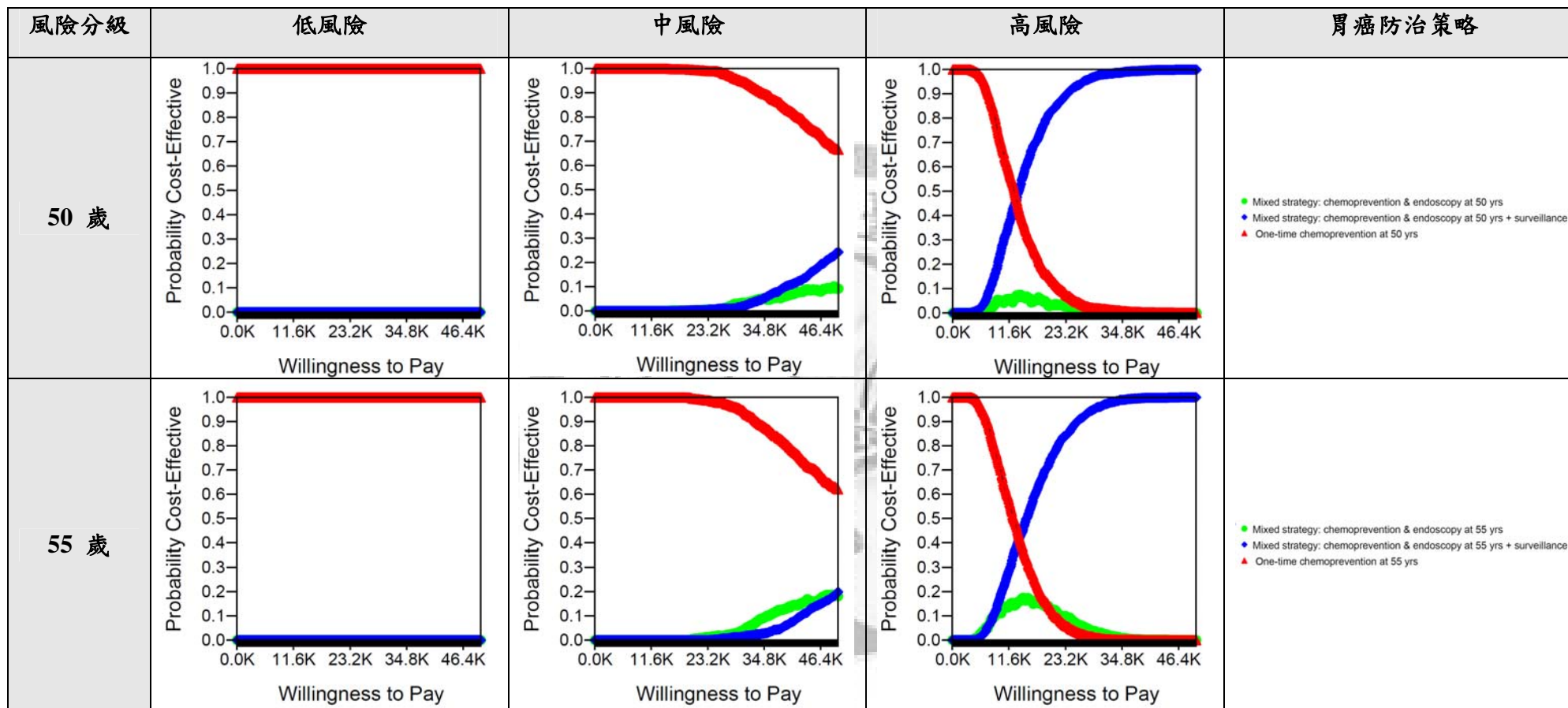


圖 20 胃癌個人化防治策略接受度曲線分析之比較





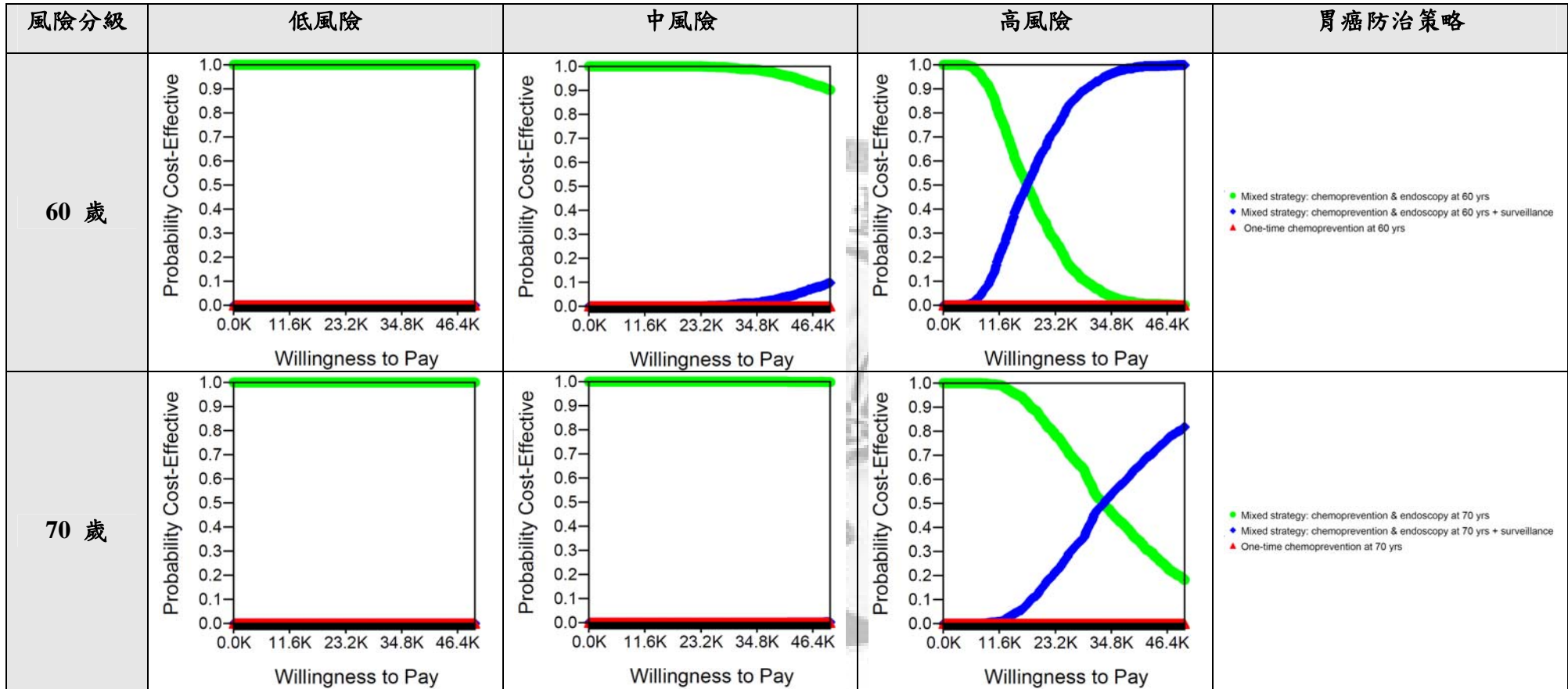


圖 21 幽門螺旋桿菌除菌前後胃幽門部與體部之病理組織變化

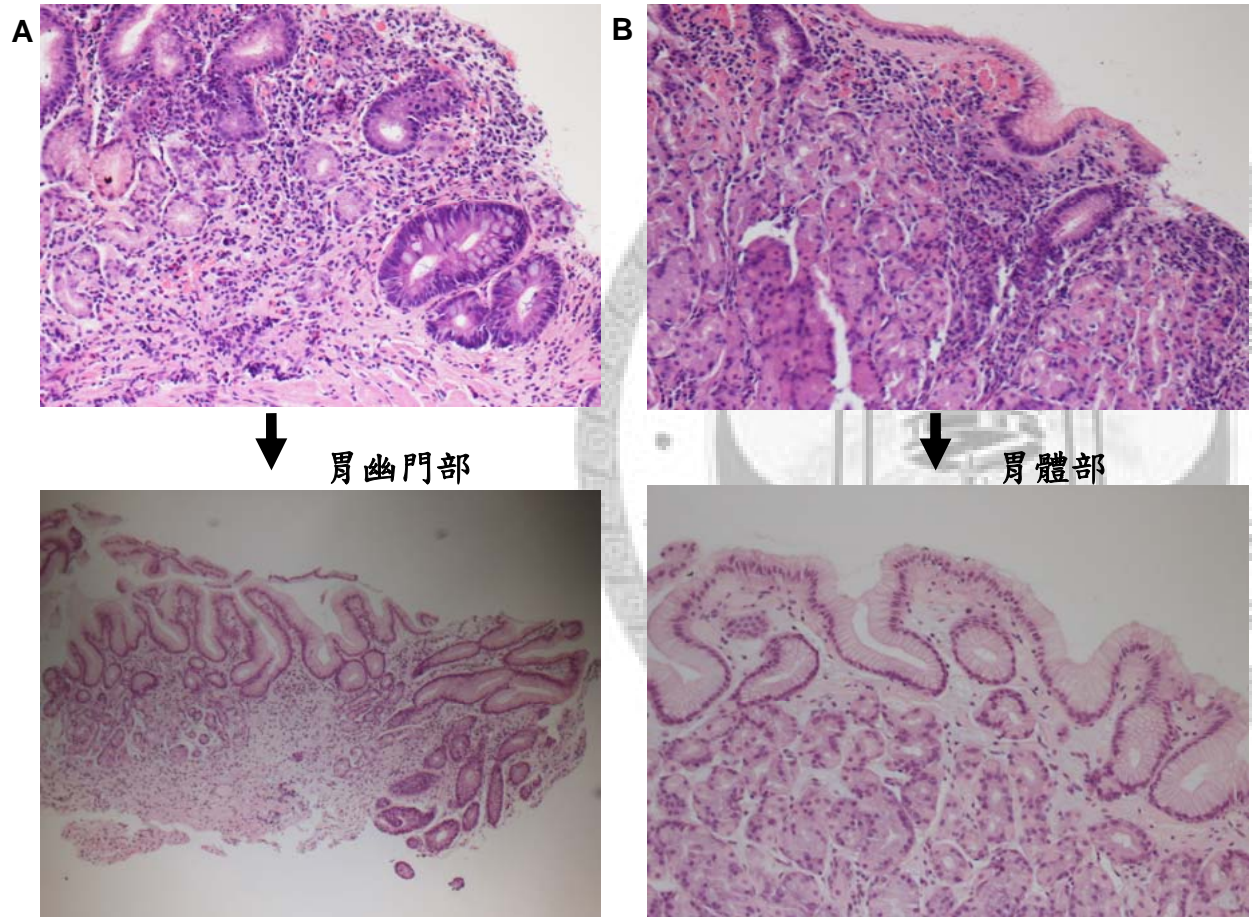


表 1 Correa 等人於哥倫比亞進行之胃癌自然病史長期研究 [8]

第一次病理化驗	六年後第二次病理化驗 (1991-2003)					
	非萎縮性胃炎	萎縮性胃炎	腸組織化生	上皮異生	腸性上皮癌	總和
萎縮性胃炎	36	61	45	1	0	143
腸組織化生	31	47	254	88	4	424
上皮異生	1	4	31	26	1	63
總和	68	112	330	115	5	630

表 2 梁等人於中國大陸進行之胃癌病史長期介入性研究 [15]

第一次病理化驗	五年後第二次病理化驗 (1996-2001)						
	正常胃黏膜	非萎縮性胃炎	萎縮性胃炎	腸組織化生	上皮異生	腸性上皮癌	總和
非萎縮性胃炎	29	82	12	111	1	2	237
萎縮性胃炎	0	0	0	4	0	0	4
腸組織化生	9	16	1	158	2	8	194
總和	38	98	13	273	3	10	435

表 3 游等人於中國大陸進行之胃癌病史長期介入性研究 [17]

第一次病理化驗	第二次病理化驗 (百分比) (1994-1999)				
	非重度萎縮性胃炎	重度萎縮性胃炎	腸組織化生	上皮異生	腸性上皮癌
除菌治療					
非重度萎縮性胃炎	183 (48.3)	55 (14.5)	122 (32.2)	18 (4.7)	1 (0.3)
重度萎縮性胃炎	22 (39.3)	13 (23.2)	14 (25.0)	7 (12.5)	0 (0)
腸組織化生	64 (13.9)	26 (5.7)	276 (60.2)	90 (19.6)	3 (0.6)
上皮異生	10 (6.6)	3 (2.0)	81 (53.7)	52 (34.4)	5 (3.3)
安慰劑治療					
非重度萎縮性胃炎	172 (45.7)	76 (20.2)	110 (29.3)	17 (4.5)	1 (0.3)
重度萎縮性胃炎	13 (26.0)	16 (32.0)	19 (38.0)	0 (0)	2 (4.0)
腸組織化生	41 (8.7)	32 (6.8)	305 (64.7)	87 (18.5)	6 (1.3)
上皮異生	8 (4.9)	10 (6.1)	93 (57.1)	46 (28.2)	6 (3.7)

表 4 游等人於中國大陸進行之胃癌病史長期介入性研究 [17]

第一次病理化驗	第二次病理化驗 (百分比) (1994–2003)				
	非重度萎縮性胃炎	重度萎縮性胃炎	腸組織化生	上皮異生	腸性上皮癌
除菌治療					
非重度萎縮性胃炎	221 (60.0)	6 (1.6)	90 (24.5)	50 (13.6)	1 (0.3)
重度萎縮性胃炎	21 (42.0)	3 (6.0)	18 (36.0)	8 (16.0)	0 (0)
腸組織化生	47 (11.0)	7 (1.6)	157 (36.7)	207 (48.4)	10 (2.3)
上皮異生	8 (5.6)	4 (2.8)	53 (37.3)	71(50.0)	6 (4.2)
安慰劑治療					
非重度萎縮性胃炎	169 (47.2)	24 (6.7)	113 (31.5)	50 (14.0)	2 (0.6)
重度萎縮性胃炎	9 (18.8)	3 (6.2)	20 (41.6)	14 (29.2)	2 (4.2)
腸組織化生	30 (6.9)	5 (1.1)	217 (49.6)	172 (39.4)	13 (3.0)
上皮異生	6 (4.0)	3 (2.0)	51 (33.8)	81(53.6)	10 (6.6)

表 5 幽門螺旋桿菌與胃癌相關性與預防胃癌效果之綜合研究

幽門螺旋桿菌感染與胃癌之相關性				
作者	年份	研究設計	綜合勝算比 (95%信賴區間)	研究異質性
Huang 等人 [22]	1990–1996	5 個追蹤性及 14 個病例對照研究	1.92 (1.32–2.78)	早期或進行期胃癌，近端或遠端胃癌，族群性或醫院性研究，病患年齡
Eslick 等人 [23]	1983–1999	8 個追蹤性及 14 個病例對照研究	2.04 (1.69–2.45)	腸性上皮癌或瀰漫型胃癌，病患年齡
蘇等人 [24]	1995–1998	11 個大陸地區病例 對照研究	3.00 (2.42–3.72)	無
王等人 [25]	1980–2006	19 個病例對照研究	3.38 (2.15–5.33)	早期或進行期胃癌，研究樣本大小，胃癌分化程度
Forman 等人 [26]	1985–1999	12 個病例對照研究	3.0 (2.3–3.8)	幽門桿菌之檢測是否使用胃癌診斷前 10 年以上收集之檢體
除菌治療預防胃癌之效果				
作者	年份	研究設計	綜合相對危險性 (95%信賴區間)	研究異質性
Fuccio 等人 [27]	1998–2009	5 個隨機分派研究	0.65 (0.42–1.01)	胃癌的組織學診斷，幽門桿菌除菌治療之效果，診斷標準是否一致，民眾流失率，胃癌或是癌前病變作為研究終點

表 6 幽門螺旋桿菌除菌治療為基礎之胃癌防治臨床研究

作者，年份	研究地區	研究設計	族群規模	研究終點	追蹤年數	研究結果
Gail 等人，1998 [15]; 游等人，2006 [16]	大陸山東省臨 朐縣	隨機分派	一般民眾 (人數：3,365)	癌前病變及胃癌	1 或 7.3	癌前病變有效益 胃癌 30%未顯著
Correa 等人，2000 [9]; Ruiz 等人，2001 [10]; Mera 等人，2005 [11]	哥倫比亞	隨機分派	具胃萎縮或腸組織化生 之高風險民眾 (人數：976、132 或 795)	癌前病變	3、6 或 12	癌前病變有效益 胃癌未有效益
沈等人，2000 [12]; 周等人，2003 [13]; 梁等人，2004 [14]	大陸山東省烟 台縣	隨機分派	幽門桿菌帶菌者 (人數：587、552 或 435)	癌前病變	1 或 5	癌前病變有效益
王等人，2004 [36]	大陸福建省長 樂縣	隨機分派	幽門桿菌帶菌者 (人數：1,630)	胃癌	7.5	胃癌 37%未顯著
郭等人，2003 [37]	大陸遼寧省庄 河地區	前瞻性	高風險民眾 (人數：1,781)	胃癌	6	無發表
Moayyedi 等人，2000 [38,39]; Ford 等人，2005 [40]	Leeds, Bradford 英國	隨機分派	幽門桿菌帶菌者 (人數：2,324、1,773 或 914)	胃癌，上腹不適 之花費	2 或 10	胃癌未有效益
Lane 等人，2002 及 2006 [41,42]; Harvey 等人，2004 [43]	Bristol 英國	隨機分派	幽門桿菌帶菌者 (人數：1,558)	上腹不適之花 費、生活品質、 胃酸逆流	2	胃癌未有效益
劉等人，2006 [19]; 李等人，2006 [44]	台灣馬祖	干擾時間序列	幽門桿菌帶菌者 (人數：2,658)	癌前病變及胃癌	1	無發表
李等人，2010 [45]	台灣馬祖	干擾時間序列	一般民眾 (人數：4,121)	癌前病變及胃癌	14	胃萎縮有效益 胃癌 25%未顯著

表 7 幽門螺旋桿菌感染與胃食道逆流症因果關係之臨床研究

作者，年份	研究地區或設計	族群規模	追蹤年數	研究結果
Haruma 等人，1999 [55]	日本	14 位	1	除菌治療對於胃萎縮個案可增加 24 小時胃酸分泌
Hamada 等人，2000 [56]	日本	572 位	1	除菌治療對於胃萎縮個案可增加 24 小時胃食道逆流
Laine 等人，2002 [57]	綜合分析	8 個隨機分派性研究	不適用	除菌治療對胃食道逆流無影響
Cremonini 等人，2003 [58]	綜合分析	10 個追蹤性研究及 14 個病例對照性研究	不適用	除菌治療對胃食道逆流之產生有影響，特別是亞洲人種研究特別顯著
Raghunath 等人，2004 [59]	綜合分析	27 個追蹤性研究或病例對照性研究	不適用	研究設計影響研究結果而並非除菌治療之影響
Guliter 等人，2004 [60]	土耳其	34 位	0.25	除菌治療對胃食道逆流無影響
Ott 等人，2005 [61]	巴西	157 位	1	除菌治療對上腹不適患者並無引發胃食道逆流之影響
Yaghoobi 等人，2010 [62]	綜合分析	7 個隨機分派性研究及 5 個追蹤性研究	不適用	研究設計影響研究結果而並非除菌治療之影響
楊等人，2009 [63]	臺灣	350 位	1	除菌治療可於十二指腸潰瘍患者增加身體質量指數，進而引發逆流性食道炎
李等人，2010 [45]	臺灣	841 位	4	除菌治療對於胃萎縮盛行之族群會增加逆流性食道炎的風險

表 8 胃食道逆流症自然病史之長期追蹤性研究

作者，年份	研究地區	分析方式	族群規模 (人數)	追蹤年數	疾病嚴重度增加	疾病嚴重度改善
Manabe 等人，2002 [76]	日本	敘述性	105	5.5	10.5%進展至較嚴重食道炎	食道炎回復正常 29.5%
Pace 等人，2004 [77]	義大利	敘述性	18	10	89%產生食道炎	無報導
Labenz 等人，2006 [78]	德國、奧地利、瑞士	羅吉斯迴歸模型	3,894	2	正常產生輕度食道炎 24.9%; 輕度進展至重度食道炎 1.6%; 正常產生重度食道炎 0.6%	輕度食道炎回復正常 61.3%; 重度回復至輕度食道炎 41.8%; 重度食道炎回復正常 50.4%
Malfertheiner 等人，2008 [79]	德國、奧地利、瑞士	敘述性	2,721	5	正常產生輕度食道炎 22.1%; 輕度進展至重度食道炎 0.6%; 正常產生重度食道炎 0.9%	輕度食道炎回復正常 56.9%; 重度回復至輕度食道炎 34.7%; 重度食道炎回復正常 39%
Sontag 等人，2006 [80]	美國	Kappa 統計值	2,306	7.6	正常產生食道炎 15.6%	食道炎回復正常 43.7%
Ronkainen 等人，2009 [81]	瑞典	敘述性	113	4	正常產生食道炎 9.7%	無報導
李等人，2009 [82] *	台灣	馬可夫隨機模型	3,669	3.5	正常產生輕度食道炎： 每人年 0.151 輕度進展至重度食道炎： 每人年 0.079	輕度食道炎回復正常： 每人年 0.481 重度回復至輕度食道炎： 不可逆

* 研究排除長期使用使用組織胺第二型受器拮抗劑或氫離子幫浦抑制劑者。

表 9 幽門螺旋桿菌除菌治療為胃癌防治基礎之經濟評估

作者，年份	研究地區	研究設計	族群或個體觀點	介入方式	增量成本效果比 (介入 2 比上 1)	影響成本效益因子	最佳年齡
Parsonnet 等人，1996 [120]	美國	文獻分析	族群性	(1) 無介入 (2) 除菌治療	美金 25,000 元	除菌效益	50-70
Fendrick 等人，1999 [121]	美國	文獻分析	族群性	(1) 無介入 (2) 除菌治療	美金 6,264 元	除菌效益	40
Harris 等人，1999 [122]	美國	文獻分析	族群性	(1) 無介入 (2) 除菌治療	美金 25,100 元	除菌效益	50
Mason 等人，2002 [123]	美國	實際資料 (人數：2,329)	個體性	(1) 無介入 (2) 除菌治療	英鎊 14,200 元	除菌效益	40-49
Roderick 等人，2003 [124]	英國	文獻分析	族群性	(1) 無介入 (2) 除菌治療	英鎊 5,860 元	細菌盛行率、機會性 篩檢比例、折扣率、 除菌效益、追蹤時間 長短	40
王等人，2003 [125]	中國	文獻分析	族群性	(1) 無介入 (2) 除菌治療	人民幣 1,374 元	除菌效益	30-40
李等人，2007 [126]	台灣	實際資料 (人數：4,121)	族群性	(1) 無介入 (2) 除菌治療 (3) 內視鏡篩檢	美金 17,044 元	細菌再發率、早期胃 癌內視鏡之比例	30
謝等人，2008 [127]	新加坡華人	文獻分析	族群性	(1) 無介入 (2) 除菌治療	美金 16,166 元	幽門桿菌檢測方式	35-44
葉等人，2009 [128]	中國	文獻分析	族群性	(1) 無介入 (2) 除菌治療	美金 1,500 元	除菌效益、除菌成 本、細菌盛行率	20

表 10 食道炎洛杉磯分類觀察者間與觀察者內 Kappa 統計值 [143]

	觀察者 1	觀察者 2	觀察者 3	觀察者 4	觀察者 5	觀察者 6	觀察者 7
觀察者 1	0.84 (0.75–0.93)	0.47 (0.35–0.59)	0.48 (0.36–0.59)	0.41 (0.28–0.53)	0.38 (0.27–0.49)	0.47 (0.35–0.59)	0.35 (0.23–0.46)
觀察者 2	–	0.64 (0.54–0.74)	0.53 (0.43–0.64)	0.45 (0.32–0.57)	0.48 (0.38–0.59)	0.57 (0.47–0.68)	0.40 (0.28–0.52)
觀察者 3	–	–	0.82 (0.75–0.89)	0.47 (0.35–0.58)	0.56 (0.45–0.66)	0.57 (0.47–0.68)	0.55 (0.44–0.66)
觀察者 4	–	–	–	0.42 (0.28–0.55)	0.46 (0.35–0.58)	0.41 (0.28–0.53)	0.58 (0.47–0.68)
觀察者 5	–	–	–	–	0.25 (0.11–0.38)	0.43 (0.32–0.55)	0.39 (0.27–0.52)
觀察者 6	–	–	–	–	–	0.52 (0.39–0.65)	0.40 (0.27–0.52)
觀察者 7	–	–	–	–	–	–	0.64 (0.54–0.74)

Kappa 統計值 (95%信賴區間)。

表 11 胃食道逆流症自然病史之長期內視鏡觀測資料型態

舉例說明資料型態之研究個體	疾病型態轉移	觀察間隔年數	是否肥胖	是否抽菸	是否喝酒
王先生第一次觀測變化	1 → 1	1.63	否	是	否
王先生第二次觀測變化	1 → 2	1.82	否	否	是
王先生第三次觀測變化	2 → 3	2.15	否	否	是
李先生第一次觀測變化	1 → 1	1.53	否	否	是
李先生第二次觀測變化	1 → 3	1.83	是	是	是
李先生第三次觀測變化	3 → 3	0.89	否	否	是
曾先生第一次觀測變化	1 → 2	1.03	是	是	否
曾先生第二次觀測變化	2 → 1	0.82	否	否	否

表 12 胃癌個人化防治策略模型參數之基準值及範圍

模型參數	基準值 (範圍)*	機率性敏感度分析 †	資料來源 ‡
自然病史參數 (每年%)			
馬可夫模型轉移機率			19
正常黏膜 → 表淺性胃炎 (有無幽門螺旋桿菌感染)	3.3; 1.4	Beta (41, 1175) ; beta (29, 1941)	
表淺性胃炎 → 胃萎縮	6.1	Beta (21, 327)	
胃萎縮 → 腸組織化生	5.1	Beta (11, 218)	
腸組織化生 → 胃癌	0.25	Beta (1, 398)	
早期胃癌手術致死率	3		126
早期胃癌每年存活率	97.9 (62-97.9)		126
胃癌分子標記參數 (相對風險)			
個人先天遺傳基因型態			
調節細胞凋零週期相關 p53 基因單一核酸多型性	0.84 (0.72–0.99)		103
細胞間接合相關 E-cadherin 基因單一核酸多型性	1.45 (1.06–1.97)		105
胃黏膜基因結構不可逆變化			
基因學標記			
高度微衛星不穩定性	3.09 (2.79–3.42)		108
基因外標記			
抑癌基因甲基化	2.37 (2.17–2.59)		111,112
初段預防參數 (%)			
幽門螺旋桿菌感染率 (每年)	1 (0.5-2.5)	Norm (1, 0.2)	45
碳十三尿素酶呼氣試驗			
民眾參與率	64.2 (20-100)	Norm (60, 10)	44,45
敏感度	97.8		126
特異度	96.8		126

三合一治療除菌成功率	87		44
次段預防參數 (%)			
上消化道內視鏡檢查			
民眾參與率	74 (30-74)	Norm (50, 10)	19
敏感度	93		126
特異度	100		126
早期胃癌於所有胃癌診斷之比例	56 (10-90)	Norm (50, 10)	45
內視鏡併發症	0.2		126
內視鏡併發症致死率	0.05		126
成本參數 (美金)			
計畫成本			44,45
前置作業費用			
人力資源招募 ^{\$}	32727		
篩檢儀器及場地籌備 ^{\$}	16667		
計畫運作費用			
書信郵電及交通 ^{\$}	20606		
一般雜支 ^{\$}	25455		
檢查直接成本			
碳十三尿素酶呼氣試驗	36.3	Triang (10-36.3-140)	中央健康保險局
三合一除菌治療	42.2	Triang (4.2-42.2-150)	中央健康保險局
內視鏡檢查及切片檢查	68.8 (68.8-210)	Triang (10-68.8-210)	中央健康保險局
檢查間接成本			
篩檢時間 (小時)	0.5		44,45
陪伴篩檢人數	0		44,45
確診時間 (小時)	1		44,45
陪伴確診人數	0.2		

內視鏡併發症	1925	Triang (193-1925-16372)	台大醫院、126
內視鏡併發症致死率	8848	Triang (885-8848-54000)	台大醫院、126
胃癌治療成本			
直接成本			
早期胃癌起始治療	3900	Triang (390-3900-27779)	台大醫院、126
進行期胃癌起始治療	9750	Triang (975-9750-52000)	台大醫院、126
進行期胃癌後續治療	294		台大醫院
末期胃癌安寧照顧	8938	Triang (894-8938-52000)	台大醫院、126
間接成本			
住院治療日數	21		中央健康保險局
居家療養日數	20		台大醫院
住院治療陪病人數	1.25		台大醫院
門診每次花費時間 (小時)	4		台大醫院
每年平均門診數	4.68		中央健康保險局
門診治療陪病人數	0.2		台大醫院
胃癌分子標記費用	100	Triang (50-100-300)	
2010年台灣平均國民生產毛額	18414	Triang (1714-18414-41984)	行政院主計處
每月工作時數 (小時)	182		行政院主計處
每小時生產值	7.8		行政院主計處
折扣率 (%)	3 (1-5)		中央銀行
調整品質後存活人年之加權指數			
早期胃癌	0.875 (0.8-0.95)	Norm (0.875, 0.03)	163
進行期胃癌	0.3 (0.1-0.49)	Norm (0.3, 0.05)	163,164

*範圍將用以進行單方向敏感度分析。

†機率性敏感度分析之分布定義如下：Beta (a, b) = beta distribution with a transitions from b cases; Norm (a, b) = normal distribution with

mean a , lower bound of 95% confident interval b . Triang (a, b, c) = triangular distribution with minimum a , mode b , maximum c .

若無標示分布定義時，我們將使用基準值進行分析。

‡數字表示參考文獻之編號。

§前置作業費用、書信郵電及交通、以及一般雜支將平均分擔於篩檢民眾。



表 13 馬祖胃癌防治計劃之人口學資料

胃癌防治計劃介入期間	1995–1999 年	2004–2005 年	2008–2009 年
總篩檢人數	2,184	4,121	1,334
年齡，平均值 (標準差)	47.1 (13.4)	49.2 (12.8)	52 (10.8)
男性人數 (百分比)	1,143 (52.3)	1,888 (45.8)	677 (50.8)
總內視鏡切片人數	329	1,762	841
年齡，平均值 (標準差)	46.4 (11.1)	48.7 (11.5)	50.7 (9.4)
男性人數 (百分比)	184 (55.9)	883 (50.1)	441 (52.4)



表 14 除菌前後胃癌癌前病變及逆流性食道炎盛行率之比較

內視鏡診斷	數目 (盛行率以百分比表示)
消化性潰瘍或疤痕	
除菌前盛行率	102 (12.1)
除菌後盛行率	104 (12.4)
逆流性食道炎	
除菌前盛行率	114 (13.6)
食道炎嚴重度 A 級	82 (9.8)
食道炎嚴重度 B 級	30 (3.6)
食道炎嚴重度 C 級	2 (0.2)
食道炎嚴重度 D 級	0 (0)
除菌後盛行率	230 (27.3)
食道炎嚴重度 A 級	181 (21.5)
食道炎嚴重度 B 級	38 (4.5)
食道炎嚴重度 C 級	10 (1.2)
食道炎嚴重度 D 級	1 (0.1)
胃萎縮	
除菌前盛行率	511 (60.8)
除菌後盛行率	115 (13.7)
腸組織化生	
除菌前盛行率	263 (31.3)
除菌後盛行率	327 (38.9)

食道炎嚴重度以洛杉磯分類 (Los Angeles classification) 表示。

表 15 除菌前後病理胃炎雪梨分類之比較

病理組織切片指標	除菌前基準值	除菌後追蹤值	P 值
胃幽門部			
急性發炎細胞浸潤			
中位數 (範圍)	2 (0-3)	0 (0-3)	<0.0001
平均值 ± 標準差	1.57 ± 0.83	0.14 ± 0.42	
慢性發炎細胞浸潤			
中位數 (範圍)	2 (0-3)	1 (0-3)	<0.0001
平均值 ± 標準差	2.09 ± 0.46	1.24 ± 0.66	
胃萎縮			
中位數 (範圍)	1 (0-3)	0 (0-3)	<0.0001
平均值 ± 標準差	1.27 ± 0.67	0.29 ± 0.49	
腸組織化生			
中位數 (範圍)	0 (0-3)	0 (0-3)	0.91
平均值 ± 標準差	0.61 ± 1.04	0.61 ± 0.89	
黏膜相關淋巴組織			
中位數 (範圍)	1 (0-3)	0 (0-3)	<0.0001
平均值 ± 標準差	1.17 ± 1.09	0.16 ± 0.54	
胃體部			
急性發炎細胞浸潤			
中位數 (範圍)	1 (0-3)	0 (0-3)	<0.0001
平均值 ± 標準差	0.92 ± 0.88	0.08 ± 0.3	
慢性發炎細胞浸潤			
中位數 (範圍)	2 (0-3)	1 (0-3)	<0.0001
平均值 ± 標準差	1.73 ± 0.62	0.79 ± 0.67	
胃萎縮			
中位數 (範圍)	1 (0-3)	0 (0-2)	<0.0001
平均值 ± 標準差	0.67 ± 0.71	0.15 ± 0.39	
腸組織化生			
中位數 (範圍)	0 (0-3)	0 (0-3)	0.60
平均值 ± 標準差	0.13 ± 0.54	0.12 ± 0.47	
黏膜相關淋巴組織			
中位數 (範圍)	0 (0-3)	0 (0-3)	<0.0001
平均值 ± 標準差	0.36 ± 0.76	0.11 ± 0.4	

表 16 幽門螺旋桿菌除菌治療預防胃癌與其癌前病變之效益

實驗替代終點	發生率，每 100 人年		相對危險性 (95%信賴區間)
	1995 - 2004	2004 - 2008	2004 - 2008/1995 - 2004
胃萎縮	8.2 (49/601.177)	3.5 (7/197.821)	0.434 (0.194-0.951)*
腸組織化生	4.7 (33/704.701)	6.1 (130/2,149.232)	1.291 (0.881-1.891)
實驗終點	發生率，每 10 萬人年		相對危險性 (95%信賴區間)
	1999 - 2003	2004 - 2008	2004 - 2008/1999 - 2003
胃癌	40.3 (16/39,713)	30.4 (15/49,416)	0.753 (0.372-1.524)

*顯著之相對危險性 (P 值 <0.05)。

表 17 病理變化為依變數之線性迴歸模型

解釋變數	單變項迴歸係數 (標準誤)	P 值	多變項迴歸係數 (標準誤)	P 值
成功除菌者	0.567 (0.112)	<0.001	1.387 (0.023)	0.023
年齡	- 0.017 (0.004)	<0.001	- 0.003 (0.011)	0.820
性別 (以女性為基準值)	- 0.095 (0.072)	0.188	-	-
抽菸習慣	0.035 (0.089)	0.694	-	-
飲酒習慣	0.037 (0.074)	0.615	-	-
糖尿病	- 0.071 (0.159)	0.656	-	-
具一等親胃癌家族史者	0.066 (0.129)	0.611	-	-
成功除菌者與年齡之交互作用	-	-	- 0.016 (0.012)	0.174

表 18 胃癌癌前病變發生率為依變數之卜瓦松迴歸模型

胃癌替代終點	迴歸截距	迴歸係數	迴歸係數對數值	觀察值/期望值 (2008)	估計效益*
胃萎縮	-1.8217	-0.5788	0.56	7/18	61%
腸組織化生	-2.8778	-0.5798	0.56	130/134	3%

*效益估計公式為： $(1 - \text{觀察值}/\text{期望值}) \times 100\%$ 。

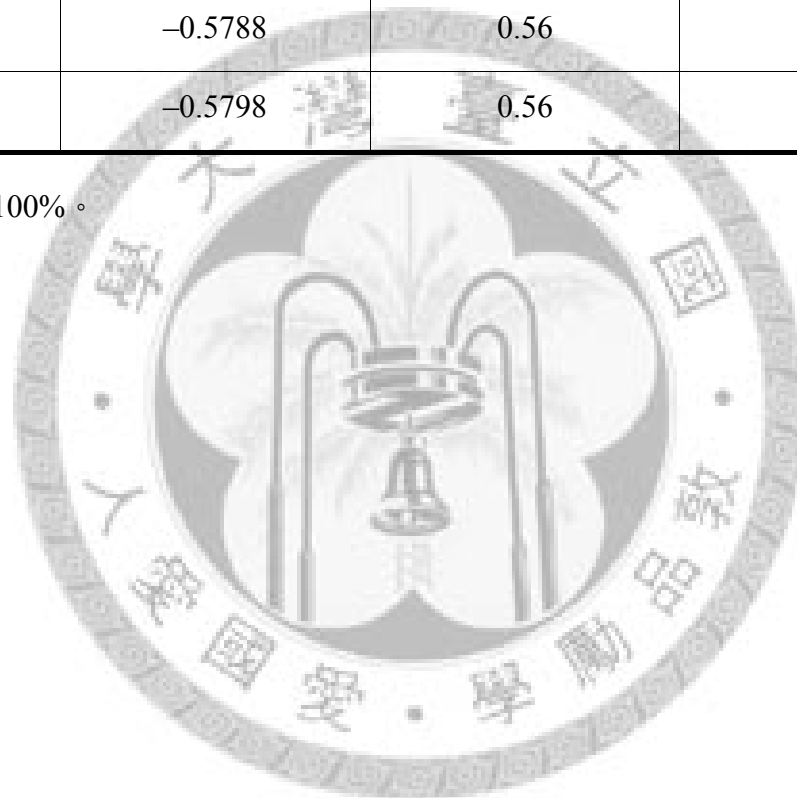


表 19 馬祖地區胃癌年發生率之長期趨勢

測量指標	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
族群總人數	5,711	5,959	7,240	7,536	6,560	6,733	8,851	8,763	8,,806	9359	10,345	9,786	9,965	9,961
胃癌實際發生數	4	5	5	4	4	2	6	1	3	9	1	2	2	1
發生率(每 10 萬人年)	70.040	83.914	69.061	53.079	60.976	29.704	67.789	11.412	34.068	96.164	9.667	20.437	20.070	10.039
標準化發生率比*	5.034	5.154	3.799	3.378	3.395	1.707	4.055	0.650	2.030	5.564	0.599	1.184	1.187	0.619

*以台灣歷年胃癌發生率為參考值。

表 20 胃癌發生率為依變數之卜瓦松迴歸模型

模型一	$\log(\mu) = \log(py) + \alpha + \beta_1 \times \text{calendar year}$
	$\log(\mu) = \log(py) - 7.0798 - 0.1080 \times \text{calendar year}$
模型二	$\log(\mu) = \log(py) + \alpha + \beta_2 \times \text{treatment}$
	$\log(\mu) = \log(py) - 7.5735 - 0.5265 \times \text{treatment}$

μ 為胃癌發生數， py (person year at risk) 為涉險人年數。

表 21 台大醫院健康管理中心之資料形態

測量變項	人數 (%)
男性	2,483 (67.7)
抽菸習慣	416 (11.3)
飲酒習慣 (至少每週一次)	2,219 (60.5)
慢性疾病	
心臟病	47 (1.3)
慢性肺病	92 (2.6)
慢性肝病	501 (13.7)
消化性潰瘍病史	648 (17.7)
膽固醇大於或等於 200 mg/dL	314 (8.6)
高尿酸症或具痛風病史	283 (7.7)
代謝症候群	498 (13.6)
腹圍過大	1,239 (33.8)
高血壓病史或血壓高於或等於 130/85 mm Hg	559 (15.2)
糖尿病病史或空腹血糖高於或等於 110 mg/dL	198 (5.4)
高密度膽固醇低於 40 mg/dL	1,678 (45.7)
三酸甘油脂高於或等於 150 mg/dL	908 (24.7)
運動習慣	
每週大於五次	1,013 (27.6)
每週介於三至四次	1,585 (43.2)
每週小於兩次	1,071 (29.2)
睡眠品質	
良好	1,600 (43.6)
尚可	1,564 (42.6)
不良	505 (13.8)
具典型胃食道逆流症之症狀	413 (11.3)
曾短期使用組織胺第二型受器拮抗劑或氫離子幫浦抑制劑者	587 (11.4)

表 22 健康管理中心族群之敘述性統計

觀測間隔	人數 (%)		
	非糜爛性逆流疾病	逆流性食道炎 A-B 級	逆流性食道炎 C-D 級
第一次內視鏡觀測	第二次內視鏡觀測 (人數：3,669)		
非糜爛性逆流疾病 (人數：3,066)	2693 (87.8)	350 (11.4)	23 (0.8)
逆流性食道炎 A-B 級 (人數：586)	249 (42.5)	304 (51.9)	33 (5.6)
逆流性食道炎 C-D 級 (人數：17)	0 (0)	0 (0)	17 (100)
第二次內視鏡觀測	第三次內視鏡觀測 (人數：1,140)		
非糜爛性逆流疾病 (人數：930)	791 (85.1)	136 (14.6)	3 (0.3)
逆流性食道炎 A-B 級 (人數：198)	74 (37.3)	109 (55.1)	15 (7.6)
逆流性食道炎 C-D 級 (人數：12)	0 (0)	0 (0)	12 (100)
第三次內視鏡觀測	第四次內視鏡觀測 (人數：336)		
非糜爛性逆流疾病 (人數：252)	207 (82.1)	45 (17.9)	0 (0)
逆流性食道炎 A-B 級 (人數：78)	27 (34.6)	39 (50)	12 (15.4)
逆流性食道炎 C-D 級 (人數：6)	0 (0)	0 (0)	6 (100)

表 23 胃食道逆流症自然病史轉移速率之量化

疾病型態之轉移	轉移速率每人年數 (95%信賴區間)
非糜爛性逆流疾病 → 逆流性食道炎 A-B 級	0.151 (0.136–0.165)
逆流性食道炎 A-B 級 → 逆流性食道炎 A-B 級	0.481 (0.425–0.536)
逆流性食道炎 A-B 級 → 逆流性食道炎 C-D 級	0.079 (0.063–0.094)
逆流性食道炎 C-D 級 → 逆流性食道炎 A-B 級	0

表 24 馬可夫多階段模型之適合度檢定

疾病狀態轉移史	觀察人數 (模型預測人數)
第一段內視鏡檢查間隔	
非糜爛性逆流疾病 → 逆流性食道炎 A-B 級	350 (331)
非糜爛性逆流疾病 → 逆流性食道炎 C-D 級	23 (15)
逆流性食道炎 A-B 級 → 非糜爛性逆流疾病	249 (201)
逆流性食道炎 A-B 級 → 逆流性食道炎 C-D 級	33 (35)
第二段內視鏡檢查間隔	
非糜爛性逆流疾病 → 逆流性食道炎 A-B 級	136 (100)
非糜爛性逆流疾病 → 逆流性食道炎 C-D 級	3 (1)
逆流性食道炎 A-B 級 → 非糜爛性逆流疾病	74 (68)
逆流性食道炎 A-B 級 → 逆流性食道炎 C-D 級	15 (12)
第三段內視鏡檢查間隔	
非糜爛性逆流疾病 → 逆流性食道炎 A-B 級	45 (27)
非糜爛性逆流疾病 → 逆流性食道炎 C-D 級	0 (1)
逆流性食道炎 A-B 級 → 非糜爛性逆流疾病	27 (27)
逆流性食道炎 A-B 級 → 逆流性食道炎 C-D 級	12 (5)

卡方適合度檢定， P 值為 0.415。

表 25 馬可夫單因子迴歸模型

危險因子或保護因子	相對危險性 (95%信賴區間)		
	非糜爛性逆流疾病 → 逆流性食道炎	逆流性食道炎 → 非糜爛性逆流疾病	淨效應
年齡大於或等於 65 歲	1.19 (0.95–1.48)	1.02 (0.78–1.34)	1.17 (0.91–1.50)
男性	2.36 (1.79–3.13)*	0.55 (0.40–0.74)*	4.33 (3.30–5.66)*
身體質量指數大於或等於 27 kg/m ²	1.28 (1.01–1.65)*	0.70 (0.52–0.96)*	1.81 (1.36–2.41)*
抽菸習慣	2.27 (1.68–3.06)*	1.38 (0.96–1.97)	1.65 (1.24–2.18)*
飲酒習慣 (至少每週一次)	1.32 (1.08–1.62)*	0.99 (0.78–1.26)	1.34 (1.07–1.69)*
慢性疾病			
心臟病	0.28 (0.07–1.16)	1.19 (0.59–2.39)	0.23 (0.06–1.02)
慢性肺病	0.98 (0.58–1.65)	0.53 (0.19–1.45)	1.86 (0.72–4.80)
慢性肝病	1.01 (0.76–1.34)	1.09 (0.79–1.54)	0.92 (0.67–1.26)
消化性潰瘍病史	1.17 (0.92–1.49)	0.88 (0.66–1.17)	1.33 (1.02–1.75)*
膽固醇大於或等於 200 mg/dL	0.86 (0.63–1.19)	0.52 (0.34–0.79)*	1.66 (1.08–2.55)*
高尿酸症或具痛風病史	1.46 (1.06–1.99)*	0.90 (0.61–1.34)	1.61 (1.12–2.33)*
代謝症候群	1.42 (1.11–1.80)*	0.76 (0.55–0.97)*	1.87 (1.40–2.51)*
腹圍過大	1.02 (0.84–1.25)	0.78 (0.61–0.99)*	1.31 (1.04–1.65)*
高血壓病史或血壓高於或等於 130/85 mm Hg	1.32 (1.04–1.68)*	0.87 (0.64–1.17)	1.53 (1.15–2.04)*
糖尿病病史或空腹血糖高於或等於 110 mg/dL	1.00 (0.68–1.48)	0.68 (0.42–1.09)	1.48 (0.91–2.41)
高密度膽固醇低於 40 mg/dL	1.39 (1.15–1.68)*	1.00 (0.79–1.26)	1.39 (1.12–1.73)*
三酸甘油脂高於或等於 150 mg/dL	1.17 (0.95–1.45)	0.71 (0.55–0.91)*	1.66 (1.30–2.12)*
運動習慣 (以每週小於兩次作為基準值)	0.94 (0.76–1.17)	1.11 (0.87–1.45)	0.84 (0.67–1.07)
睡眠品質 (以睡眠品質不良作為基準值)	1.03 (0.77–1.38)	1.12 (0.81–1.54)	0.92 (0.68–1.25)
具胃食道逆流症之症狀	1.23 (0.93–1.63)	0.76 (0.54–1.05)	1.64 (1.18–2.27)*
曾短期使用組織胺第二型受器拮抗劑或氫離子幫浦抑制劑者	1.31 (0.86–1.97)	2.83 (2.14–3.71)*	0.46 (0.33–0.65)*

* P 值 < 0.05。

表 26 馬可夫複迴歸模型與模型選取

模型選擇	參數數目	對數似然函數值	對數似然函數比測試	赤池信息量準則測試
第一階段 (無共變項之馬可夫模型)				
僅估計轉移速率，無放入共變項之馬可夫模式	3	-2656	0	0
第二階段 (單變項之馬可夫迴歸模型)				
放入是否年齡大於 65 歲	5	-2655	2	-2
放入是否糖尿病或空腹血糖大於 110 mg/dL	5	-2655	2	-2
放入是否腹圍過大	5	-2653	6	2
放入是否痛風或尿酸過高	5	-2652	8	4
放入是否規律飲酒 (至少每週一次)	5	-2651	10	6
放入是否血壓過高	5	-2651	10	6
放入是否高密度膽固醇低於 40 mg/dL	5	-2648	16	12
放入是否過重 (以身體質量指數 27 kg/m ² 為切點)	5	-2648	16	12
放入是否三酸甘油脂過高	5	-2647	18	14
放入是否符合代謝症候群之定義	5	-2644	24	20
放入是否抽菸	5	-2639	34	30

放入是否短期使用抑制胃酸藥物	5	-2621	70	64
放入性別	5	-2589	134	130
第三階段 (兩變項之馬可夫迴歸模型)				
放入性別及抽菸習慣	7	-2581	150	142
放入性別及代謝症候群	7	-2581	150	142
放入性別及抑制胃酸藥物之使用	7	-2554	204	196
第四階段 (三變項之馬可夫迴歸模型)				
放入性別、抽菸、及代謝症候群	9	-2577	158	146
放入性別、代謝症候群、及抑制胃酸藥物之使用	9	-2550	212	200
放入性別、抽菸、及抑制胃酸藥物之使用	9	-2546	220	208
第五階段 (四變項馬可夫迴歸模型)				
放入性別、抽菸、代謝症候群、及抑制胃酸藥物之使用	11	-2542	228	212

對數似然函數比測試 (log likelihood ratio test) = $-2 \times (\ln [\text{likelihood for null model}] - \ln [\text{likelihood for alternative model}])$ ；赤池信息量準則 (Akaike information criterion [AIC]) = $2k - 2 \times \ln (\text{likelihood})$ ；抑制胃酸藥物定義為組織胺第二型受器拮抗劑或氫離子幫浦抑制劑。

表 27 包含四個共變項之馬可夫最佳複迴歸模型

危險因子或保護因子	相對危險性 (95%信賴區間)		
	非糜爛性逆流疾病 → 逆流性食道炎	逆流性食道炎 → 非糜爛性逆流疾病	淨效應
男性	2.36 (1.73–2.97)*	0.53 (0.40–0.74)*	4.31 (3.22–5.75)*
抽菸習慣	1.77 (1.32–2.36)*	1.48 (0.98–2.15)	1.20 (1.03–1.39)*
代謝症候群	1.29 (1.18–1.42)*	0.74 (0.53–0.98)*	1.75 (1.29–2.38)*
短期使用組織胺第二型受器拮抗劑或氫離子幫浦抑制劑	1.73 (0.92–2.77)	3.19 (2.32–4.44)*	0.54 (0.39–0.75)*

*顯著之相對危險性 (P 值 <0.05)。

表 28 馬可夫多階段模型之外推性

基準疾病狀態	非糜爛性逆流疾病之預測值 (觀測值) 百分比	逆流性食道炎 A-B 級之預測值 (觀測值) 百分比	逆流性食道炎 C-D 級之預測值 (觀測值) 百分比
間隔兩年			
非糜爛性逆流疾病 (人數：1,717)	74.4 (80.5)	25 (18)	0.6 (1.5)
逆流性食道炎 A-B 級 (人數：1,512)	61 (51)	37.4 (39)	1.6 (10)
間隔五年			
非糜爛性逆流疾病 (人數：1,224)	71.9 (74)	22.1 (20)	6 (6)
逆流性食道炎 A-B 級 (人數：1,044)	56.9 (63)	30.8 (21)	12.3 (16)

表 29 代表性地區或族群之胃癌粗發生率長期趨勢 [149]

地區或族群	胃癌 1995 年粗發生率*	胃癌 2002 年粗發生率*	發生率每年下降之百分比
日本山形縣	136.45	121.6	1.36
日本宮城縣	85.05	87.95	-0.43
日本 (六個癌症登記系統)	76.5	72.45	0.66
日本大阪縣	65.7	60.65	0.96
中國上海	40.95	38.4	0.78
義大利 (六個癌症登記系統)	43.65	36.95	1.92
美國洛杉磯韓國裔移民	38.75	33.15	1.81
美國洛杉磯日本裔移民	27.95	30.9	-1.32
立陶宛	30.3	29.25	0.43
愛沙尼亞	35.6	28.75	2.41
中國 (兩個癌症登記系統)	29.2	26.65	1.09
拉脫維亞	32.3	26.45	2.26
斯洛維尼亞	26.3	22.8	1.66
斯洛伐克	19.65	18.3	0.86
哥倫比亞，卡里	19.25	18.15	0.71
哥斯達黎加	22.35	17.35	2.80
英國 (五個癌症登記系統)	19.15	16.65	1.63
捷克	20.8	16.65	2.49
中國香港	15.4	15.75	-0.28

*每十萬人年胃癌發生率。

表 30 馬祖居民與其台灣移民胃炎雪梨病理分類之比較

病理組織切片指標	馬祖居民	台灣移民
胃幽門部		
急性發炎細胞浸潤		
中位數 (範圍)	2 (0-3)	2 (0-3)
平均值 ± 標準差	1.6 ± 0.7	1.9 ± 0.8
慢性發炎細胞浸潤		
中位數 (範圍)	2 (0-3)	2 (0-3)
平均值 ± 標準差	2.1 ± 0.5	2.1 ± 0.4
胃萎縮		
中位數 (範圍)	1 (0-3)	1 (0-3)
平均值 ± 標準差	1.3 ± 0.7	1.3 ± 0.6
腸組織化生		
中位數 (範圍)	0 (0-3)	0 (0-3)
平均值 ± 標準差	0.7 ± 1.25	0.5 ± 0.9
黏膜相關淋巴組織		
中位數 (範圍)	1 (0-3)	1 (0-3)
平均值 ± 標準差	1.3 ± 1.4	1.2 ± 1.2
胃體部		
急性發炎細胞浸潤		
中位數 (範圍)	1 (0-3)	1 (0-3)
平均值 ± 標準差	0.9 ± 0.8	1.1 ± 0.9
慢性發炎細胞浸潤		
中位數 (範圍)	2 (0-3)	2 (0-3)
平均值 ± 標準差	1.7 ± 0.6	1.8 ± 0.6
胃萎縮		
中位數 (範圍)	1 (0-3)	1 (0-3)
平均值 ± 標準差	0.7 ± 0.7	0.7 ± 0.7
腸組織化生		
中位數 (範圍)	0 (0-3)	0 (0-3)
平均值 ± 標準差	0.2 ± 0.6	0.1 ± 0.6
黏膜相關淋巴組織		
中位數 (範圍)	0 (0-3)	0 (0-3)
平均值 ± 標準差	0.4 ± 0.8	0.4 ± 0.9

參考文獻

1. Bolye P, Levin B (2008). World cancer report. Lyon, France: IARC press.
2. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. CA Cancer J Clin 2005;55:74-108.
3. A snapshot of stomach (gastric) cancer. National Cancer Institute. Available at <http://www.cancer.gov/aboutnci/servingpeople/cancer-snapshots>. Assessed on March 1, 2010
4. Matsuzaka M, Fukuda S, Takahashi I, et al. The decreasing burden of gastric cancer in Japan. Tohoku J Exp Med 2007;212:207-19.
5. Lee HJ, Yang HK, Ahn YO. Gastric cancer in Korea. Gastric Cancer 2002;5:177-82.
6. Yang L. Incidence and mortality of gastric cancer in China. World J Gastroenterol 2006;12:17-20.
7. Cancer Statistics. Taiwan Cancer Registry. Available at: <http://crs.cph.ntu.edu.tw/main.php>. Assessed on March 1, 2010.
8. Correa P, Haenszel W, Cuello C, et al. Gastric precancerous process in a high risk population: cohort follow-up. Cancer Res 1990;50:4737-40.
9. Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process--First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. Cancer Res 1992;52:6735-40.
10. Correa P, Fontham ET, Bravo JC, et al. Chemoprevention of gastric dysplasia: randomized trial of antioxidant supplements and anti-*Helicobacter pylori* therapy. J Natl Cancer Inst 2000;92:1881-8.
11. Ruiz B, Garay J, Correa P, et al. Morphometric evaluation of gastric antral atrophy: improvement after cure of *Helicobacter pylori* infection. Am J Gastroenterol 2001;96:3281-7.
12. Mera R, Fontham ET, Bravo LE, et al. Long term follow up of patients treated for *Helicobacter pylori* infection. Gut 2005;54:1536-40.
13. Sung JJ, Lin SR, Ching JY, et al. Atrophy and intestinal metaplasia one year after cure of *H. pylori* infection: a prospective, randomized study. Gastroenterology 2000;119:7-14.
14. Zhou L, Sung JJ, Lin S, et al. A five-year follow-up study on the pathological

- changes of gastric mucosa after *H. pylori* eradication. Chin Med J (Engl) 2003;116:11-4.
15. Leung WK, Lin SR, Ching JY, et al. Factors predicting progression of gastric intestinal metaplasia: results of a randomized trial on *Helicobacter pylori* eradication. Gut 2004;53:1244-9.
 16. Gail MH, You WC, Chang YS, et al. Factorial trial of three interventions to reduce the progression of precancerous gastric lesions in Shandong, China: design issues and initial data. Control Clin Trials 1998;19:352-69.
 17. You WC, Brown LM, Zhang L, et al. Randomized double-blind factorial trial of three treatments to reduce the prevalence of precancerous gastric lesions. J Natl Cancer Inst 2006;98:974-83.
 18. Dinis-Ribeiro M, Lopes C, da Costa-Pereira A, et al. A follow up model for patients with atrophic chronic gastritis and intestinal metaplasia. J Clin Pathol 2004;57:177-82.
 19. Liu TY, Wu CY, Lin JT, et al. Multistate and multifactorial progression of gastric cancer: results from community-based mass screening for gastric cancer. J Med Screen 2006;13 Suppl 1:S2-5.
 20. de Vries AC, van Grieken NC, Looman CW, et al. Gastric cancer risk in patients with premalignant gastric lesions: a nationwide cohort study in the Netherlands. Gastroenterology 2008;134:945-52.
 21. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. Lancet 1984;1(8390):1311-5.
 22. Huang JQ, Sridhar S, Chen Y, et al. Meta-analysis of the relationship between *Helicobacter pylori* seropositivity and gastric cancer. Gastroenterology 1998;114:1169-79.
 23. Eslick GD, Lim LL, Byles JE, et al. Association of *Helicobacter pylori* infection with gastric carcinoma: a meta-analysis. Am J Gastroenterol 1999;94:2373-9.
 24. Xue FB, Xu YY, Wan Y, et al. Association of *H. pylori* infection with gastric carcinoma: a meta-analysis. World J Gastroenterol 2001;7:801-4.
 25. Wang C, Yuan Y, Hunt RH. The association between *Helicobacter pylori* infection and early gastric cancer: a meta-analysis. Am J Gastroenterol 2007;102:1789-98.
 26. Helicobacter and Cancer Collaborative Group. Gastric cancer and *Helicobacter pylori*: a combined analysis of 12 case control studies nested within prospective cohorts. Gut 2001;49:347-53.

27. Fuccio L, Zagari RM, Eusebi LH, et al. Meta-analysis: can *Helicobacter pylori* eradication treatment reduce the risk for gastric cancer? *Ann Intern Med* 2009;151:121-8. Erratum in: *Ann Intern Med* 2009;151:516.
28. 行政院衛生署科技研究計畫: 95 年至 97 年馬祖及其台灣移民之胃癌預防性介入計畫成果報告書。台灣篩檢學會。
29. Lin DB, Lin JB, Chen CY, Chen SC, Chen WK. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* infection among schoolchildren and teachers in Taiwan. *Helicobacter* 2007;12:258-64.
30. Hsu PI, Lai KH, Hsu PN, et al. *Helicobacter pylori* infection and the risk of gastric malignancy. *Am J Gastroenterol* 2007;102:725-30.
31. 伍超群、張耀仁、林憲宏等人。分析台灣東部漢人和原住民幽門桿菌臨床分離株之致病基因與臨床相關性。慈濟醫學雜誌。2004;16:33-42。
32. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection-The Maastricht III Consensus Report. *Gut* 2007;56:772-81.
33. Zhang YY, Xia HH, Zhuang ZH, Zhong J. Review article: 'true' re-infection of *Helicobacter pylori* after successful eradication - worldwide annual rates, risk factors and clinical implications. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29:145-60.
34. Miki K, Morita M, Sasajima M, Hoshina R, Kanda E, Urita Y. Usefulness of gastric cancer screening using the serum pepsinogen test method. *Am J Gastroenterol* 2003;98:735-9.
35. Sugano K, Sato K, Yao K. New diagnostic approaches for early detection of gastric cancer. *Dig Dis* 2004;22:327-33.
36. Wong BC, Lam SK, Wong WM, et al. *Helicobacter pylori* eradication to prevent gastric cancer in a high-risk region of China: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:187-94.
37. Guo HQ, Guan P, Shi HL, et al. Prospective cohort study of comprehensive prevention to gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2003;9:432-6.
38. Moayyedi P, Feltbower R, Crocombe W, et al. The effectiveness of omeprazole, clarithromycin and tinidazole in eradicating *Helicobacter pylori* in a community screen and treat programme. Leeds Help Study Group. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:719-28.
39. Moayyedi P, Feltbower R, Brown J, et al. Effect of population screening and

- treatment for *Helicobacter pylori* on dyspepsia and quality of life in the community: a randomized controlled trial. Leeds HELP Study Group. Lancet 2000;355(9216):1665-9.
40. Ford AC, Forman D, Bailey AG, et al. A community screening program for *Helicobacter pylori* saves money: 10-year follow-up of a randomized controlled trial. Gastroenterology 2005;129:1910-7.
 41. Lane JA, Harvey RF, Murray LJ, et al. A placebo-controlled randomized trial of eradication of *Helicobacter pylori* in the general population: study design and response rates of the Bristol Helicobacter Project. Control Clin Trials 2002;23:321-32.
 42. Lane JA, Murray LJ, Noble S, et al. Impact of *Helicobacter pylori* eradication on dyspepsia, health resource use, and quality of life in the Bristol helicobacter project: randomized controlled trial. BMJ 2006;332(7535):199-204.
 43. Harvey RF, Lane JA, Murray LJ, et al. Randomised controlled trial of effects of *Helicobacter pylori* infection and its eradication on heartburn and gastro-oesophageal reflux: Bristol helicobacter project. BMJ 2004;328:1417-20.
 44. Lee YC, Wu HM, Chen TH, et al. A community-based study of *Helicobacter pylori* therapy using the strategy of test, treat, retest, and retreat initial treatment failures. Helicobacter 2006;11:418-24.
 45. Lee YC, Chen TH, Chang SH, et al. Can *Helicobacter pylori* eradication reduce the premalignant gastric lesions? A population-based gastric cancer chemoprevention study. Manuscript in preparation.
 46. Lee YC, Lin JT, Chen TH, Wu MS. Is eradication of *Helicobacter pylori* the feasible way to prevent gastric cancer? New evidence and progress, but still a long way to go. J Formos Med Assoc 2008;107:591-9.
 47. Graham DY, Shiotani A. The time to eradicate gastric cancer is now. Gut 2005;54:735-8.
 48. Chang MH, Chen CJ, Lai MS, et al. Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. Taiwan Childhood Hepatoma Study Group. N Engl J Med 1997;336:1855-9.
 49. Willyard C. A tough controversy to stomach. Nat Med 2009;15:836-9.
 50. Nwokolo CU, Freshwater DA, O'Hare P, et al. Plasma ghrelin following cure of *Helicobacter pylori*. Gut 2003;52:637-40.
 51. Furuta T, Shirai N, Xiao F, et al. Effect of *Helicobacter pylori* infection and its

- eradication on nutrition. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:799-806.
52. Konturek PC, Cześnikiewicz-Guzik M, Bielanski W, et al. Involvement of *Helicobacter pylori* infection in neuro-hormonal control of food intake. *J Physiol Pharmacol* 2006;57 Suppl 5:67-81.
 53. Wu MS, Lee WJ, Wang HH, et al. A case-control study of association of *Helicobacter pylori* infection with morbid obesity in Taiwan. *Arch Intern Med* 2005;165:1552-5.
 54. Blaser MJ, Chen Y, Reibman J. Does *Helicobacter pylori* protect against asthma and allergy? *Gut* 2008;57:561-7.
 55. Haruma K, Mihara M, Okamoto E, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* increases gastric acidity in patients with atrophic gastritis of the corpus-evaluation of 24-h pH monitoring. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:155-62.
 56. Hamada H, Haruma K, Mihara M, et al. High incidence of reflux oesophagitis after eradication therapy for *Helicobacter pylori*: impacts of hiatal hernia and corpus gastritis. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:729-35.
 57. Laine L, Sugg J. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on development of erosive esophagitis and gastroesophageal reflux disease symptoms: a post hoc analysis of eight double blind prospective studies. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2992-7.
 58. Cremonini F, Di Caro S, Delgado-Aros S, et al. Meta-analysis: the relationship between *Helicobacter pylori* infection and gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:279-89. Retraction in *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:145.
 59. Raghunath AS, Hungin AP, Wooff D, Childs S. Systematic review: the effect of *Helicobacter pylori* and its eradication on gastro-oesophageal reflux disease in patients with duodenal ulcers or reflux oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:733-44. Review.
 60. Güliter S, Kandilci U. The effect of *Helicobacter pylori* eradication on gastroesophageal reflux disease. *J Clin Gastroenterol* 2004;38:750-5.
 61. Ott EA, Mazzoleni LE, Edelweiss MI, et al. *Helicobacter pylori* eradication does not cause reflux oesophagitis in functional dyspeptic patients: a randomized, investigator-blinded, placebo-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:1231-9.
 62. Yaghoobi M, Farrokhyar F, Yuan Y, Hunt RH. Is there an increased risk of GERD

- after *Helicobacter pylori* eradication? A meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2010;105:1007-13.
63. Yang YJ, Sheu BS, Chang WL, Cheng HC, Yang HB. Increased body mass index after *H. pylori* eradication for duodenal ulcer predisposes to erosive reflux esophagitis. *J Clin Gastroenterol* 2009;43:705-10.
 64. Lundell LR, Dent J, Bennett JR, et al. Endoscopic assessment of oesophagitis: clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification. *Gut* 1999;45:172-80.
 65. Lu CL, Lang HC, Luo JC, et al. Increasing trend of the incidence of esophageal squamous cell carcinoma, but not adenocarcinoma, in Taiwan. *Cancer Causes Control* 2010;21:269-74.
 66. Yee YK, Cheung TK, Chan AO, Yuen MF, Wong BC. Decreasing trend of esophageal adenocarcinoma in Hong Kong. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;16:2637-40.
 67. Fernandes ML, Seow A, Chan YH, Ho KY. Opposing trends in incidence of esophageal squamous cell carcinoma and adenocarcinoma in a multi-ethnic Asian country. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1430-6.
 68. Kusano C, Gotoda T, Khor CJ, et al. Changing trends in the proportion of adenocarcinoma of the esophagogastric junction in a large tertiary referral center in Japan. *J Gastroenterol Hepatol* 2008;23:1662-5.
 69. Chung JW, Lee GH, Choi KS, et al. Unchanging trend of esophagogastric junction adenocarcinoma in Korea: experience at a single institution based on Siewert's classification. *Dis Esophagus* 2009;22:676-81.
 70. Goh KL, Wong HT, Lim CH, Rosaida MS. Time trends in peptic ulcer, erosive reflux oesophagitis, gastric and oesophageal cancers in a multiracial Asian population. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29:774-80.
 71. Chang CY, Cook MB, Lee YC, et al; and the Asian Barrett's Consortium. Current status of Barrett's esophagus research in Asia. *J Gastroenterol Hepatol*. In press.
 72. Chen MJ, Lee YC, Chiu HM, Wu MS, Wang HP, Lin JT. Time trends of endoscopic and pathological diagnoses related to gastroesophageal reflux disease in a Chinese population: eight years single institution experience. *Dis Esophagus* 2010;23:201-7.
 73. Fass R. Distinct phenotypic presentations of gastroesophageal reflux disease: a new view of the natural history. *Dig Dis* 2004;22:100-107.

74. Fass R, Ofman JJ. Gastroesophageal reflux disease--should we adopt a new conceptual framework? *Am J Gastroenterol* 2002;97:1901-9.
75. Pace F, Bianchi Porro G. Gastroesophageal reflux disease: a typical spectrum disease (a new conceptual framework is not needed). *Am J Gastroenterol* 2004;99:946-9.
76. Manabe N, Yoshihara M, Sasaki A, Tanaka S, Haruma K, Chayama K. Clinical characteristics and natural history of patients with low-grade reflux esophagitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17:949-54.
77. Pace F, Bollani S, Molteni P, et al. Natural history of gastroesophageal reflux disease without oesophagitis (NERD)—a reappraisal 10 years on. *Dig Liver Dis* 2004;36:111-115.
78. Labenz J, Nocon M, Lind T, et al. Prospective follow-up data from the ProGERD study suggest that GERD is not a categorical disease. *Am J Gastroenterol* 2006;101:2457-62.
79. Malfertheiner P, Nocon M, Höcker MR, et al. How does GERD evolve during a 5-year follow-up period? The ProGERD study [abstract]. *Gastroenterology* 2008;134:A592.
80. Sontag SJ, Sonnenberg A, Schnell TG, et al. The long-term natural history of gastroesophageal reflux disease. *J Clin Gastroenterol* 2006;40:398-404.
81. Ronkainen J, Aro P, Storskrubb T, et al. Natural history of NERD in the general population, the Kalixanda study. *Gastroenterology* 2009;134:A74-5.
82. Lee YC, Yen AM, Tai JJ, et al. The effect of metabolic risk factors on the natural course of gastro-oesophageal reflux disease. *Gut* 2009;58:174-81.
83. Kahrilas PJ, Shaheen NJ, Vaezi MF, et al. American Gastroenterological Association Medical Position Statement on the management of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2008;135:1383-91,1391.e1-5.
84. Lee YC, Wang HP, Chiu HM, et al. Comparative analysis between psychological and endoscopic profiles in patients with gastroesophageal reflux disease: A prospective study based on screening endoscopy. *J Gastroenterol Hepatol* 2006;21:798-804.
85. Tseng PH, Lee YC, Chiu HM, et al. Prevalence and clinical characteristics of Barrett's esophagus in a Chinese general population. *J Clin Gastroenterol* 2008;42:1074-9.
86. Tai CM, Lee YC, Wu MS, et al. The effect of Roux-en-Y gastric bypass on

- gastroesophageal reflux disease in morbidly obese Chinese patients. *Obes Surg* 2009;19:565-70.
87. Souza RC, Lima JH. *Helicobacter pylori* and gastroesophageal reflux disease: a review of this intriguing relationship. *Dis Esophagus* 2009;22:256-63.
 88. Chen TH, Kuo HS, Yen MF, et al. Estimation of sojourn time in chronic disease screening without data on interval cases. *Biometrics* 2000;56:167-72.
 89. Chen CD, Yen MF, Wang WM, Wong JM, Chen TH. A case-cohort study for the disease natural history of adenoma-carcinoma and de novo carcinoma and surveillance of colon and rectum after polypectomy: implication for efficacy of colonoscopy. *Br J Cancer* 2003;88:1866-73.
 90. Pan SL, Lien IN, Yen MF, Lee TK, Chen TH. Dynamic aspect of functional recovery after stroke using a multistate model. *Arch Phys Med Rehabil* 2008;89:1054-60.
 91. Cox DR, Miller HD (1965). *The Theory of Stochastic Processes*. London: Methuen.
 92. Kalbfleisch JD, Lawless JF. The analysis of panel data under a Markov assumption. *J Am Stat Assoc* 1985;80:863-71.
 93. Yen AMF, Chen TH. Mixture multi-state Markov regression model. *J Appl Stat* 2007;34:11-21.
 94. Wu MS, Chen CJ, Lin JT. Host-environmental interactions: Their impact on progression from gastric inflammation to carcinogenesis and on development of new approaches to prevent and treat gastric cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14:1878-82.
 95. Chang YJ, Wu MS, Lin JT, et al. Mechanisms for *Helicobacter pylori* CagA-induced cyclin D1 expression that affect cell cycle. *Cell Microbiol* 2006;8:1740-52.
 96. Lu H, Yamaoka Y, Graham DY. *Helicobacter pylori* virulence factors: facts and fantasies. *Curr Opin Gastroenterol* 2005;21:653-9.
 97. El-Omar EM, Oien K, Murray LS, et al. Increased prevalence of precancerous changes in relatives of gastric cancer patients: critical role of *H. pylori*. *Gastroenterology* 2000;118:22-30.
 98. Sheu BS, Yang HB, Sheu SM, et al. Higher gastric cyclooxygenase-2 expression and precancerous change in *Helicobacter pylori*-infected relatives of gastric cancer patients. *Clin Cancer Res* 2003;9:5245-51.

99. Wu CY, Kuo KN, Wu MS, et al. Early *Helicobacter pylori* eradication decreases risk of gastric cancer in patients with peptic ulcer disease. *Gastroenterology* 2009;137:1641-8.
100. Hamajima N, Naito M, Kondo T, Goto Y. Genetic factors involved in the development of *Helicobacter pylori*-related gastric cancer. *Cancer Sci* 2006;97:1129-38.
101. Gianfagna F, De Feo E, van Duijn CM, Ricciardi G, Boccia S. A systematic review of meta-analyses on gene polymorphisms and gastric cancer risk. *Curr Genomics* 2008;9:361-74.
102. Wang J, Pan HF, Hu YT, Zhu Y, He Q. Polymorphism of IL-8 in 251 allele and gastric cancer susceptibility: A meta-analysis. *Dig Dis Sci* 2010;55:1818-23.
103. Zhou Y, Li N, Zhuang W, et al. P53 codon 72 polymorphism and gastric cancer: a meta-analysis of the literature. *Int J Cancer* 2007;121:1481-6.
104. Boccia S, Hung R, Ricciardi G, et al. Meta- and pooled analyses of the methylenetetrahydrofolate reductase C677T and A1298C polymorphisms and gastric cancer risk: a huge-GSEC review. *Am J Epidemiol* 2008;167:505-16.
105. Wang GY, Lu CQ, Zhang RM, Hu XH, Luo ZW. The E-cadherin gene polymorphism 160C->A and cancer risk: A HuGE review and meta-analysis of 26 case-control studies. *Am J Epidemiol* 2008;167:7-14.
106. Zheng L, Wang L, Ajani J, Xie K. Molecular basis of gastric cancer development and progression. *Gastric Cancer* 2004;7:61-77.
107. Wu MS, Shun CT, Lee WC, et al. Overexpression of p53 in different subtypes of intestinal metaplasia and gastric cancer. *Br J Cancer* 1998;78:971-3.
108. Leung WK, Kim JJ, Kim JG, Graham DY, Sepulveda AR. Microsatellite instability in gastric intestinal metaplasia in patients with and without gastric cancer. *Am J Pathol* 2000;156:537-43.
109. Issa JP. Cancer prevention: epigenetics steps up to the plate. *Cancer Prev Res (Phila Pa)* 2008;1:219-22.
110. Nakajima T, Enomoto S, Ushijima T. DNA methylation: a marker for carcinogen exposure and cancer risk. *Environ Health Prev Med* 2008;13:8-15.
111. Maekita T, Nakazawa K, Mihara M, et al. High levels of aberrant DNA methylation in *Helicobacter pylori*-infected gastric mucosae and its possible association with gastric cancer risk. *Clin Cancer Res* 2006;12(3 Pt 1):989-95.
112. Nakajima T, Enomoto S, Yamashita S, et al. Persistence of a component of DNA

- methylation in gastric mucosae after *Helicobacter pylori* eradication. *J Gastroenterol* 2010;45(1):37-44.
113. Miki K, Ichinose M, Ishikawa KB, et al. Clinical application of serum pepsinogen I and II levels for mass screening to detect gastric cancer. *Jpn J Cancer Res* 1993;84:1086-90.
114. Dinis-Ribeiro M, Yamaki G, Miki K, Costa-Pereira A, Matsukawa M, Kurihara M. Meta-analysis on the validity of pepsinogen test for gastric carcinoma, dysplasia or chronic atrophic gastritis screening. *J Med Screen* 2004;11:141-7.
115. Lin YF, Wu MS, Chang CC, et al. Comparative immunoproteomics of identification and characterization of virulence factors from *Helicobacter pylori* related to gastric cancer. *Mol Cell Proteomics* 2006;5:1484-96.
116. Briggs AH, Goeree R, Blackhouse G, O'Brien BJ. Probabilistic analysis of cost-effectiveness models: choosing between treatment strategies for gastroesophageal reflux disease. *Med Decis Making* 2002;22:290-308.
117. Hoch JS, Briggs AH, Willan AR. Something old, something new, something borrowed, something blue: a framework for the marriage of health econometrics and cost-effectiveness analysis. *Health Econ* 2002;11:415-30.
118. Hoch JS, Dewa CS. Lessons from trial-based cost-effectiveness analyses of mental health interventions: why uncertainty about the outcome, estimate and willingness to pay matters. *Pharmacoeconomics* 2007;25:807-16.
119. Hoch JS, Rockx MA, Krahn AD. Using the net benefit regression framework to construct cost-effectiveness acceptability curves: an example using data from a trial of external loop recorders versus Holter monitoring for ambulatory monitoring of "community acquired" syncope. *BMC Health Serv Res* 2006;6:68.
120. Parsonnet J, Harris RA, Hack HM, et al. Modelling cost-effectiveness of *Helicobacter pylori* screening to prevent gastric cancer: a mandate for clinical trials. *Lancet* 1996;348:150-4.
121. Fendrick AM, Chernew ME, Hirth RA, et al. Clinical and economic effects of population-based *Helicobacter pylori* screening to prevent gastric cancer. *Arch Intern Med* 1999;159:142-8.
122. Harris RA, Owens DK, Witherell H, et al. *Helicobacter pylori* and gastric cancer: what are the benefits of screening only for the CagA phenotype of *H. pylori*? *Helicobacter* 1999;4:69-76.
123. Mason J, Axon AT, Forman D, et al. The cost-effectiveness of population

- Helicobacter pylori* screening and treatment: a Markov model using economic data from a randomized controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:559-68.
124. Roderick P, Davies R, Raftery J, et al. Cost-effectiveness of population screening for *Helicobacter pylori* in preventing gastric cancer and peptic ulcer disease, using simulation. *J Med Screen* 2003;10:148-56.
 125. Wang Q, Jin PH, Lin GW, et al. Cost-effectiveness of *Helicobacter pylori* screening to prevent gastric cancer: Markov decision analysis. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi* 2003;24:135-9.
 126. Lee YC, Lin JT, Wu HM, et al. Cost-effectiveness analysis between primary and secondary preventive strategies for gastric cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;16:875-85.
 127. Xie F, Luo N, Lee HP. Cost effectiveness analysis of population-based serology screening and ¹³C-Urea breath test for *Helicobacter pylori* to prevent gastric cancer: a markov model. *World J Gastroenterol* 2008;14:3021-7.
 128. Yeh JM, Kuntz KM, Ezzati M, Goldie SJ. Exploring the cost-effectiveness of *Helicobacter pylori* screening to prevent gastric cancer in China in anticipation of clinical trial results. *Int J Cancer* 2009;124:157-66.
 129. Chen TH. Risk assessment with multi-state model for gastric cancer: personalized prevention strategy. Lecture on Singapore Gastric Cancer Consortium (SGCC) 2009. Manuscript in preparation.
 130. Balas EA, Kretschmer RA, Gnann W, et al. Interpreting cost analyses of clinical interventions. *JAMA* 1998;279:54-7.
 131. Ramsey S. Gut check: can cost-effectiveness analysis help eliminate gastric cancer in Asia? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;16:873-4.
 132. Chen SY, Liu TY, Shun CT, et al. Modification effects of GSTM1, GSTT1 and CYP2E1 polymorphisms on associations between raw salted food and incomplete intestinal metaplasia in a high-risk area of stomach cancer. *Int J Cancer* 2004;108:606-12.
 133. Chen TH, Chiu YH, Luh DL, et al. Community-based multiple screening model: design, implementation, and analysis of 42,387 participants. *Cancer* 2004;100:1734-43.
 134. 胃癌多階段多因子模式探討：馬祖地區社區胃癌篩檢。國立臺灣大學預防醫學研究所民國 91 年碩士論文。研究生：劉增應，指導教授：陳秀熙教授；陳

建仁教授。

135. 以幽門桿菌除菌治療為基礎之胃癌初段預防及其成本效果分析。國立臺灣大學預防醫學研究所民國 94 年碩士論文。研究生：李宜家，指導教授：陳秀熙教授；林肇堂教授。
136. Cook TD, Campbell DT (1979). Quasi-Experiments: Interrupted Time-Series Designs. In: Quasi-Experimentation: Design & Analysis Issues for Field Settings. Houghton Mifflin Co, Boston.
137. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. Am J Surg Pathol 1996;20:1161-81.
138. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. Biometrics 1977;33:159-74.
139. Rosner B (2005). Hypothesis Testing: Person-Time Data. *Fundamentals of Biostatistics*. Duxbury Press.
140. 戴政、江淑瓊 (2004). 生物醫學統計概論。翰蘆圖書出版有限公司。
141. Tan CE, Ma S, Wai D, et al. Can we apply the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel definition of the metabolic syndrome to Asians? Diabetes Care 2004;27:1182-6.
142. Tseng PH, Lee YC, Chiu HM, et al. Prevalence and clinical characteristics of Barrett's esophagus in a Chinese general population. J Clin Gastroenterol 2008;42:1074-9.
143. Lee YC, Lin JT, Chiu HM, et al. Intraobserver and interobserver consistency for grading esophagitis with narrow-band imaging. Gastrointest Endosc 2007;66(2):230-6.
144. Lee YC, Cook MB, Bhatia S, et al. Inter-observer agreement in the diagnosis of endoscopically suspected Barrett's esophagus: an Asian multinational study. Endoscopy 2010. In press.
145. Sharma P, Dent J, Armstrong D, et al. The development and validation of an endoscopic grading system for Barrett's esophagus: the Prague C & M criteria. Gastroenterology 2006;131:1392-9.
146. Chao TK, Chen TH. Predictive model for progression of hearing loss: meta-analysis of multi-state outcome. J Eval Clin Pract 2009;15:32-40.
147. Wu HM, Yen MF, Chen TH. SAS macro program for non-homogeneous Markov

- process in modeling multi-state disease progression. *Comput Methods Programs Biomed* 2004;75:95-105.
148. Lee YC, Wang CP, Chen CC, et al. Transnasal endoscopy with narrow-band imaging and Lugol staining to screen patients with head and neck cancer whose condition limits oral intubation with standard endoscope (with video). *Gastrointest Endosc* 2009;69(3 Pt 1):408-17.
 149. Curado MP, Edwards B, Shin HR, Storm H, Ferlay J, Heanue M, and Boyle P, eds (2007). *Cancer Incidence in Five Continents, Vol. IX*. IARC Scientific Publications No. 160, Lyon, IARC.
 150. Takenaka R, Okada H, Kato J, et al. *Helicobacter pylori* eradication reduced the incidence of gastric cancer, especially of the intestinal type. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:805-12.
 151. Ogura K, Hirata Y, Yanai A, et al. The effect of *Helicobacter pylori* eradication on reducing the incidence of gastric cancer. *J Clin Gastroenterol* 2008;42:279-83.
 152. Fox JG, Wang TC. Inflammation, atrophy, and gastric cancer. *J Clin Invest* 2007;117:60-9.
 153. Tabar L, Yen MF, Vitak B, Chen HH, Smith RA, Duffy SW. Mammography service screening and mortality in breast cancer patients: 20-year follow-up before and after introduction of screening. *Lancet* 2003;361:1405-10.
 154. de Vries AC, Haringsma J, Kuipers EJ. The detection, surveillance and treatment of premalignant gastric lesions related to *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2007;12:1-15.
 155. Fass R, Tougas G. Functional heartburn: the stimulus, the pain, and the brain. *Gut* 2002;51:885-92.
 156. Hampel H, Abraham NS, El-Serag HB. Meta-analysis: obesity and the risk for gastroesophageal reflux disease and its complications. *Ann Intern Med* 2005;143:199-211.
 157. Corley DA, Kubo A, Levin TR, et al. Abdominal obesity and body mass index as risk factors for Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2007;133:34-41.
 158. Wu JC, Mui LM, Cheung CM, et al. Obesity is associated with increased transient lower oesophageal sphincter relaxation. *Gastroenterology* 2007;132:883-889.
 159. Tai CM, Lee YC, Tu HP, et al. The relationship between visceral adiposity and the risk of erosive esophagitis in morbidly obese Chinese patients. *Obesity* 2010. In press.

160. Gudlaugsdottir S, Verschuren W, Dees J, et al. Hypertension is frequently present in patients with reflux esophagitis or Barrett's esophagus but not in those with non-ulcer dyspepsia. *Eur J Intern Med* 2002;13:369-75.
161. Moki F, Kusano M, Mizuide M, et al. Association between reflux oesophagitis and features of the metabolic syndrome in Japan. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:1069-75.
162. Chung SJ, Kim D, Park MJ, et al. Metabolic syndrome and visceral obesity as risk factors for reflux oesophagitis: a cross-sectional case-control study of 7078 health check-up Koreans. *Gut* 2008;57:1360-5.
163. Kaltenbach T, Crockett S, Gerson LB. Are lifestyle measures effective in patients with gastroesophageal reflux disease? An evidence-based approach. *Arch Intern Med* 2006;166:965-71.
164. Dinis-Ribeiro M, da Costa-Pereira A, Lopes C, Moreira-Dias L. Feasibility and cost-effectiveness of using magnification chromoendoscopy and pepsinogen serum levels for the follow-up of patients with atrophic chronic gastritis and intestinal metaplasia. *J Gastroenterol Hepatol* 2007;22:1594-604.
165. Yeh JM, Ho W, Hur C. Cost-effectiveness of endoscopic surveillance of gastric ulcers to improve survival. *Gastrointest Endosc.* 2010 Apr 27. [Epub ahead of print]

附錄

論文英文版





The effect of metabolic risk factors on the natural course of gastro-oesophageal reflux disease

Y-C Lee, A M-F Yen, J J Tai, S-H Chang, J-T Lin, H-M Chiu, H-P Wang, M-S Wu and T H-H Chen

Gut 2009;58;174-181; originally published online 20 Oct 2008;
doi:10.1136/gut.2008.162305

Updated information and services can be found at:

<http://gut.bmj.com/cgi/content/full/58/2/174>

These include:

References

This article cites 37 articles, 9 of which can be accessed free at:

<http://gut.bmj.com/cgi/content/full/58/2/174#BIBL>

Open Access

This article is free to access

Email alerting service

Receive free email alerts when new articles cite this article - sign up in the box at the top right corner of the article

Topic collections

Articles on similar topics can be found in the following collections:

[Gastro-oesophageal reflux](#) (6 articles)

Notes

To order reprints of this article go to:

<http://journals.bmj.com/cgi/reprintform>

To subscribe to *Gut* go to:

<http://journals.bmj.com/subscriptions/>

The effect of metabolic risk factors on the natural course of gastro-oesophageal reflux disease

Y-C Lee,^{1,2} A M-F Yen,¹ J J Tai,¹ S-H Chang,¹ J-T Lin,^{2,3} H-M Chiu,² H-P Wang,² M-S Wu,² T H-H Chen¹

¹ Division of Biostatistics, College of Public Health, National Taiwan University, Taipei, Taiwan; ² Department of Internal Medicine, College of Medicine, National Taiwan University, Taipei, Taiwan; ³ Department of Internal Medicine, E-DA Hospital and I-Shou University, Kaohsiung County, Taiwan

Correspondence to: Dr T H-H Chen, Division of Biostatistics, College of Public Health, National Taiwan University, Rm 540, No 17, Hsu-Chow Rd, Taipei, Taiwan 100; chenlin@ntu.edu.tw

Revised 21 September 2008
Accepted 22 September 2008
Published Online First
17 October 2008

ABSTRACT

Background and aims: The effect of metabolic risk factors on the natural course of gastro-oesophageal reflux disease (GORD), which remains elusive, was quantified.

Methods: The population included 3669 subjects undergoing repeated upper endoscopy. Data were analysed using a three-state Markov model to estimate transition rates (according to the Los Angeles classification) regarding the natural course of the disease. Individual risk score together with the kinetic curve was derived by identifying significant factors responsible for the net force between progression and regression.

Results: During three consecutive study periods, 12.2, 14.9 and 17.9% of subjects, respectively, progressed from non-erosive to erosive disease, whereas 42.5, 37.3 and 34.6%, respectively, regressed to the non-erosive stage. The annual transition rate from non-erosive to class A–B disease was 0.151 per person year (95% CI 0.136 to 0.165) and from class A–B to C–D was 0.079 per person year (95% CI 0.063 to 0.094). The regression rate from class A–B to non-erosive disease was 0.481 per person year (95% CI 0.425 to 0.536). Class C–D, however, appeared to be an absorbing state when not properly treated. Being male (relative risk (RR) 4.31; 95% CI 3.22 to 5.75), smoking (RR 1.20; 95% CI 1.03 to 1.39) or having metabolic syndrome (RR 1.75; 95% CI 1.29 to 2.38) independently increased the likelihood of progressing from a non-erosive to an erosive stage of disease and/or lowered the likelihood of disease regression. The short-term use of acid suppressants (RR 0.54; 95% CI 0.39 to 0.75) raised the likelihood of regression from erosive to non-erosive disease.

Conclusions: Intraoesophageal damage is a dynamic and migratory process in which the metabolic syndrome is associated with accelerated progression to or attenuated regression from erosive states. These findings have important implications for the design of effective prevention and screening strategies.

Gastro-oesophageal reflux disease (GORD) is becoming increasingly prevalent in the population, paralleling similar rises in the frequency of metabolic disorders, and resulting in the concomitant growth of an already considerable economic burden.¹ Although GORD substantially affects public health, its natural history remains elusive. Two opposing theories have been proposed to explain the GORD heterogeneity. The category theory holds that GORD can be treated as three distinct entities (non-erosive (NE) reflux disease, erosive reflux disease and Barrett's oesophagus^{2,3}) and arises from the fact that therapeutic responses differ substantially between erosive and NE disease stages. The continuum theory suggests that GORD

is a spectrum of diseases with differing severities. Support derives from the fact that transitions from NE to erosive disease are observed during endoscopic follow-up,⁴ and disease severity might account for observed variations in therapeutic responses.⁵

Several studies have reported that the adverse effect of obesity on GORD is through mechanical alterations at the oesophago-gastric junction.^{6–10} However, since not every obese patient develops GORD, the pathogenesis must be multifactorial and cannot be explained by a single physiological parameter.¹¹ Therefore, knowledge of GORD's natural history and its relationship with metabolic risk factors is very informative not only to identify which individuals should undergo endoscopic screening but also to develop individually tailored prevention strategies. Unfortunately, it is difficult to assess GORD's natural history because of the paucity of data from large, long-term endoscopic follow-up studies and the fact that symptoms of the disease cannot be treated as a surrogate measure for endoscopy. Even when data are available, serial observations with irregular inter-examination intervals render the quantification of transition between states and the derivation of kinetic curves that shows how each state evolves with time hard to assess without using complex multistate models. Our primary aim was to quantify the effect of putative factors, particularly the effect of metabolic risk factors, on the rates of onset, progression and regression between NE and erosive disease states.

METHODS

Participants and evaluation

Our study was based on a voluntary health promotion programme at National Taiwan University Hospital (NTUH) that used a standard protocol including a physical examination, blood chemistries, plain radiography, abdominal ultrasonography and endoscopy. Most subjects were invited to undergo an upper gastrointestinal endoscopy annually. Such a scheme is confirmed to be effective for cancer prevention in areas where the upper gastrointestinal cancers are prevalent.^{12–14} The ethics committee at our hospital approved the study protocol.

We enrolled patients who underwent at least two endoscopic examinations. Excluded were those who received proton pump inhibitors (PPIs) or histamine-2 receptor antagonists (H2RAs) in the 4 months preceding the first endoscopy, those who underwent gastrectomy and those with malignancy. National Health Insurance in Taiwan



This paper is freely available online under the BMJ Journals unlocked scheme, see <http://gut.bmj.com/info/unlocked.dtl>

covers a 4-month course of treatment with a PPI or an H2RA for those who show signs of erosive oesophagitis or peptic ulcer disease after endoscopy.¹⁵ These medications are not available over-the-counter in Taiwan. Subjects who received less than 4 months of treatment were defined as short-term users. They were included in the analysis since a short-course PPI/H2RA treatment for erosive oesophagitis is the common clinical practice.¹⁶ Those who required two or more successive courses of PPI or H2RA treatment were defined as long-term users. They were excluded because such treatment may strongly affect GORD's natural history.

Prior to the examination, a self-administered questionnaire was used to collect information on demographics, social habits and medical/medication histories. We defined symptoms of GORD as the presence of troublesome heartburn, acid regurgitation or both. Heartburn was defined as a burning sensation in the retrosternal area and acid regurgitation as the perception of flow of refluxed gastric contents into the mouth or hypopharynx. The frequency was once a week or more over the past 3 months. Self-reported data were confirmed in a face-to-face interview with an internist.¹⁷ This GORD-specific approach has been validated in population-scale research.^{9, 18}

Participants were evaluated for metabolic risk factors, including measurements of body mass index (BMI), waist circumference, blood pressure, plasma glucose, total cholesterol, high-density lipoprotein (HDL) cholesterol, triglycerides and uric acid levels. According to the modified criteria for Asians,¹⁹ metabolic syndrome is the presence of three or more of the following: waist circumference >90 cm for men or >80 cm for women, serum triglyceride levels ≥ 150 mg/dl, HDL cholesterol levels <40 mg/dl, blood pressure $\geq 130/85$ mm Hg and serum glucose levels ≥ 110 mg/dl. Those receiving antidiabetic or antihypertensive therapy were assumed to have high fasting glucose levels or high blood pressure (details have been described elsewhere).²⁰

After the evaluation of metabolic risk factors, subjects underwent endoscopy. Erosive oesophagitis was scored using the Los Angeles (LA) classification system with standard comparator photos.²¹ The original LA classification for erosive oesophagitis consists of four classes but we combined these into two categories (classes A–B and C–D) to reduce interobserver variation²² and increase statistical power. The overall κ changed from 0.45 to 0.65, suggesting good consistency.²³

Three-state Markov model

We modelled GORD's natural history as a three-state Markov process by defining state 1 as NE disease, state 2 as LA class A–B oesophagitis and state 3 as class C–D oesophagitis (fig 1). Transitions between serial states were quantified by two instantaneous progression rates from state 1 to 2 (λ_1) and from state 2 to 3 (λ_3), and two instantaneous regression rates from state 2 to 1 (λ_2) and state 3 to 2 (λ_4).

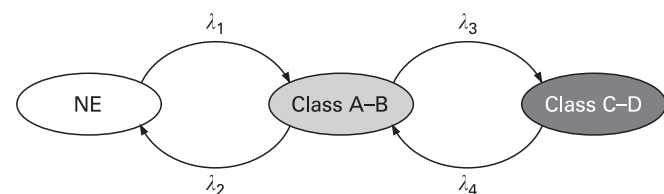


Figure 1 Three-state Markov model of the natural history of gastro-oesophageal reflux disease. The transition rates, λ_1 – λ_4 , are parameters in the model and will be estimated.

Cumulative risk for each transition was computed by transition probabilities that were a function of transition rates λ_1 – λ_4 and follow-up time by using the method of Chen *et al.*²⁴ The evolution of these cumulative risk curves corresponding to state-to-state transitions of GORD's natural course with follow-up time are called kinetic curves. For subjects free of erosive disease at baseline, kinetic curves showed the evolution of cumulative risk for developing class A–B and class C–D oesophagitis and probability of remaining in the NE disease state. For subjects with class A–B disease at baseline, kinetic curves showed the evolution of cumulative risk for developing class C–D, remaining in class A–B and regressing to the NE disease state.

Statistical analysis

Time intervals between endoscopic examinations were recorded to build up a continuous-time Markov process for the three-state model. We estimated the transition rates labelled in fig 1 and their 95% CIs based on the total likelihood, a product of transition probabilities from a series of endoscopic examinations in all subjects. Statistical analyses for this model have been described in several papers.^{24–28} As time intervals between assessments are irregular and vary from individual to individual, a multistate model is adopted to tackle this technical problem with the incorporation of different time intervals into transition probabilities, which is elaborated in Appendix 1.

We presented the model parameters derived from the complete data set of subjects. To test the predictive validity of the current model, we also performed cross-validation by splitting data into 2/3 for deriving the model and 1/3 for validation of the model. The observed transition histories in the validated data set were compared with the predicted ones that were computed by the application of parameters trained from the derived data set.

As we are interested in the effect of metabolic risk factors on transition rates, a univariate regression analysis was therefore done to assess the effect of each component on transition rates. The exponential Markov regression form was adapted to estimate relative risk (RR), which is done by taking exponentials of the regression coefficients of the Markov regression. Besides the metabolic profile, factors considered in the regression included basic demographic information, lifestyle factors, symptoms of reflux and the use of acid suppressants following screening. It should be noted that each predictor in the same individual may vary from time to time and was repeatedly evaluated along with each endoscopic screening. They are treated as time-varying covariates, which means that their contributions to progression and regression of GORD may depend on the status they had at the time preceding the next transition during a given epoch. Thus, the net force of dynamic change of each covariate contributing to progression and regression is worthy of investigation.

Take smoking status (smoking, $X = 1$; no smoking, $X = 0$), for example. An individual at time t_0 was a current smoker ($X = 1$), he developed A–B during time interval $(t_1 - t_0)$, quit smoking, was treated as non-smoking ($X = 0$), at time t_1 , regressed to NE during the time interval $(t_2 - t_1)$, and stayed as NE without smoking until time t_3 . Thus, as smoking status changed with time, its effect in each epoch makes different contributions to disease progression and regression in the same individual. The net force of smoking on the state-to-state transitions can be considered in this manner to aggregate each individual change into a population-average net effect expressed by the difference of regression coefficients between progression and regression.

Table 1 Baseline characteristics of the 3669 study subjects

Characteristic	No. of subjects (%)
Male	2483 (67.7)
Smoker	416 (11.3)
Drinks alcohol (at least once per week)	2219 (60.5)
Chronic illnesses	
Cardiac	47 (1.3)
Pulmonary	92 (2.6)
Hepatic	501 (13.7)
Peptic ulcer	648 (17.7)
Cholesterol \geq 200 mg/dl	314 (8.6)
Hyperuricaemia* and/or history of gout	283 (7.7)
Metabolic syndrome	498 (13.6)
Enlarged waist circumference	1239 (33.8)
Hypertension or blood pressure \geq 130/85 mm Hg	559 (15.2)
Diabetes or fasting glucose \geq 110 mg/dl	198 (5.4)
HDL-C $<$ 40 mg/dl	1678 (45.7)
Triglycerides \geq 150 mg/dl	908 (24.7)
Exercise, number of times per week	
\geq 5	1013 (27.6)
3–4	1585 (43.2)
\leq 2	1071 (29.2)
Sleep quality	
Good	1600 (43.6)
Fair	1564 (42.6)
Poor	505 (13.8)
Symptoms of GORD	413 (11.3)
Short-term use of PPI or H2RA	587 (11.4)†

GORD, gastro-oesophageal reflux disease; H2RA, histamine-2 receptor antagonist; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; PPI, proton pump inhibitor.

*Serum uric acid concentration $>$ 7.5 mg/dl.

†From 5145 transition periods.

The same phenomenon may be applied to PPI/H2RA use that is associated with progression on the grounds of indication and regression probably causally related through treatment.

Hypothesis testing for such net force for each risk factor mentioned above is performed as follows. The transition rate function is first developed:

$$\lambda_j(t) = \lambda_{0j}(t)\exp(\beta_j X(t)), \text{ for } j = 1, 2$$

where λ_{01} and λ_{02} are baseline progression and regression rates, β_1 and β_2 are the corresponding regression coefficients, and $X(t)$ is the indicator variable concerned with the presence of risk factors at time t prior to the next transition. The null hypothesis for an attributed lack of effect due to a risk factor is defined as $\beta_1 - \beta_2$ (net effect) = 0. The alternative hypothesis was set as $\beta_1 - \beta_2 \neq 0$, where $\beta_1 - \beta_2 > 0$ indicates a detrimental effect and $\beta_1 - \beta_2 < 0$ indicates a protection. By using the estimated variance-covariance matrix, the significance of a risk factor was determined using the Wald test statistic.

To build a multivariate model, we used forward selection to evaluate the additive effects of risk factors. The presence of metabolic syndrome, and its individual components, were added one by one into the model. The final model was selected based on the log-likelihood ratio test.²⁹ Using the set of risk factors that were significant in the final model, we created a predicted risk score based on regression coefficients estimated from the model and the assigned time-invariant and time-varying factors. Following the above notation of β_1 and β_2 , the predicted risk score at time t ($S(t)$) for each set of risk factors is expressed by:

$$S(t) = \sum_{j=1}^q (\beta_{1j} - \beta_{2j}) X_j(t)$$

where $X_j(t)$ is a set of significant factors and q is the number of significant factors. Risk stratification according to this predicted risk score yielded a series of different kinetic curves with different shapes, showing heterogeneous natural courses of disease. Analysis was done using an SAS/IML procedure (version 9.1; SAS Institute Inc., Cary, North Carolina, USA). All p values were two sided; $p < 0.05$ indicated significance.

RESULTS

Descriptive findings

Between June 2003 and December 2006, 19 812 subjects underwent screening upper endoscopy at NTUH. Of these, 3669 had at least two examinations and comprised our study group (table 1). Mean age (SD) was 56.3 (10.5) years; mean BMI was 24.1 (3) kg/m². GORD symptoms were reported in 11.3%. The prevalence rate (16.4%) of erosive oesophagitis among these 3669 subjects was similar to that (15.7%) obtained from the whole population ($n = 19\ 812$) in the previous study.³⁰ This may suggest that we did not have findings on the first endoscopy that warranted more frequent surveillance for these subjects with repeated endoscopy. Stratified by their endoscopic findings, 10.3% of NE, 15.5% of A–B and 35.3% of C–D groups had GORD symptoms. The average duration of short-term PPI or H2RA treatment was 2.1 (0.8) months. Thirty patients (0.15%) were excluded for being long-term PPI or H2RA users. Barrett's oesophagus was too rare (0.06%) to be included.³⁰ As only 0.35% had chronic renal insufficiency (serum creatinine concentration \geq 2 mg/dl), this was also excluded.

Transition rates between states in GORD's natural history

Subjects underwent up to four endoscopies creating three epochs (baseline endoscopy to endoscopy 2, endoscopy 2 to 3, and endoscopy 3 to 4). The mean duration of epochs 1, 2 and 3 (in days) was 528 (210), 392 (108) and 352 (60). Table 2 shows aggregate numbers of observed transitions between states.

There were 5145 transitions, including 3669 in epoch 1, 1401 in epoch 2, and 336 in epoch 3. Observed rates of transition from NE to erosive oesophagitis were 12.2% (95% CI 8.9% to 15.5%), 14.9% (95% CI 9% to 20.8%) and 17.9% (95% CI 13.2% to 22.6%). The risk of progressing from class A–B to class C–D

Table 2 Aggregate counts of transitions between states during the three study epochs

Epochs	No. of subjects (%)		
	NE	Class A–B	Class C–D
Baseline	Endoscopy 2 (n = 3669)		
NE (n = 3066)	2693 (87.8)	350 (11.4)	23 (0.8)
Class A–B (n = 586)	249 (42.5)	304 (51.9)	33 (5.6)
Class C–D (n = 17)	0 (0)	0 (0)	17 (100)
Endoscopy 2	Endoscopy 3 (n = 1140)		
NE (n = 930)	791 (85.1)	136 (14.6)	3 (0.3)
Class A–B (n = 198)	74 (37.3)	109 (55.1)	15 (7.6)
Class C–D (n = 12)	0 (0)	0 (0)	12 (100)
Endoscopy 3	Endoscopy 4 (n = 336)		
NE (n = 252)	207 (82.1)	45 (17.9)	0 (0)
Class A–B (n = 78)	27 (34.6)	39 (50)	12 (15.4)
Class C–D (n = 6)	0 (0)	0 (0)	6 (100)

NE, non-erosive state.

oesophagitis increased from 5.6% (95% CI 3.7% to 7.5%) in epoch 1 to 15.4% (95% CI 7.4% to 23.4%) in epoch 3; the probability of regression from class A–B to NE decreased from 42.5% (95% CI 38.5% to 46.5%) in epoch 1 to 34.6% (95% CI 24.8% to 44.4%) in epoch 3. However, no statistically significant increase in progression or decrease in regression across epochs was noted ($p > 0.05$). Because no class C–D subjects showed regression to class A–B or NE, the annual regression rate from C–D to A–B (ie, λ_4) was set to zero.

Annual progression rates from NE to A–B (ie, λ_1) and from A–B to C–D (ie, λ_3) were 0.151 (95% CI 0.136 to 0.165) and 0.079 (95% CI 0.063 to 0.094) per person year, respectively, and the regression rate from A–B to NE (ie, λ_2) was 0.481 (95% CI 0.425 to 0.536) per person year. The corresponding figures were 0.139 (95% CI 0.126 to 0.152), 0.084 (95% CI 0.066 to 0.101) and 0.346 (95% CI 0.294 to 0.398) when we excluded the transition histories of being administered with short-term PPI or H2RA treatment preceding the next transition.

Kinetic curves

Model fitting was assessed by comparing predicted with observed transitions using χ^2 ; the lack of a significant difference indicated a good fit for the model ($p = 0.415$). The observed transition histories were still compatible with the predicted values using the cross-validation method ($p = 0.876$). Figure 2A shows the cumulative risk of developing class A–B (middle curve) and class C–D oesophagitis (bottom curve) and the probability of staying in the NE disease state (upper curve) for subjects free of erosive disease at baseline. After a 10-year follow-up, 68% of patients have NE disease, 19% class A–B, and 13% class C–D. Since disease regression is common, only 8% of patients would stay in the NE state throughout the follow-up period without any transition histories. Figure 2B shows the cumulative risk of progressing to C–D, of remaining in A–B and of regressing to NE for subjects with A–B at baseline. Of these, 60% would undergo regression to NE within 10 years, 17% would remain as A–B, and 23% would progress to C–D.

Effects of risk factors on GORD's natural course

Univariate analysis

Table 3 shows the results when we introduced covariates one by one into our model. We only evaluated effects on transitions between NE and A–B because there were too few transitions from A–B to C–D to allow stable parameter estimation.

Being male (RR = 2.36) and having a BMI ≥ 27 kg/m² (RR = 1.28) both raised the likelihood of progressing from NE to erosive disease and lowered the likelihood of regression from erosive to NE disease (RR = 0.55 and 0.70). Smokers and heavy drinkers had a significant risk of erosive disease (RR = 2.27 and 1.32). Subjects with metabolic risk factors, including hypercholesterolaemia, hyperuricaemia, enlarged waist circumference, hypertension, low HDL cholesterol level, hypertriglycaemia and metabolic syndrome, were more likely to progress from NE to erosive disease and/or less likely to regress from erosive to NE states. Short-term PPI or H2RA use increased the likelihood of regression from erosive to NE states (RR = 2.83). GORD symptoms increased the risk of erosive disease (net RR = 1.64).

Multivariate analysis

We used forward selection to evaluate the additive effects of covariates on disease onset and regression. The initial model included only gender (the most significant factor in univariate analysis). We then added variables until they stopped adding significantly to the model. The final model included gender, smoking, metabolic syndrome and short-term PPI or H2RA usage (see table 4 for resulting risk estimates).

The clinical weight each risk factor contributes to (the net effect of regression coefficients) was 1.46 (natural logarithm of 4.31) for male gender, 0.18 for smoking, 0.56 for metabolic syndrome and -0.61 for short-term PPI or H2RA. The predicted risk score at time t based on the clinical weight together with risk factor was:

$$\text{Risk score} = (1.46 \times \text{male}) + (0.18 \times \text{smoking}) + (0.56 \times \text{metabolic syndrome}) - (0.61 \times \text{short-term use of PPI or H2RA})$$

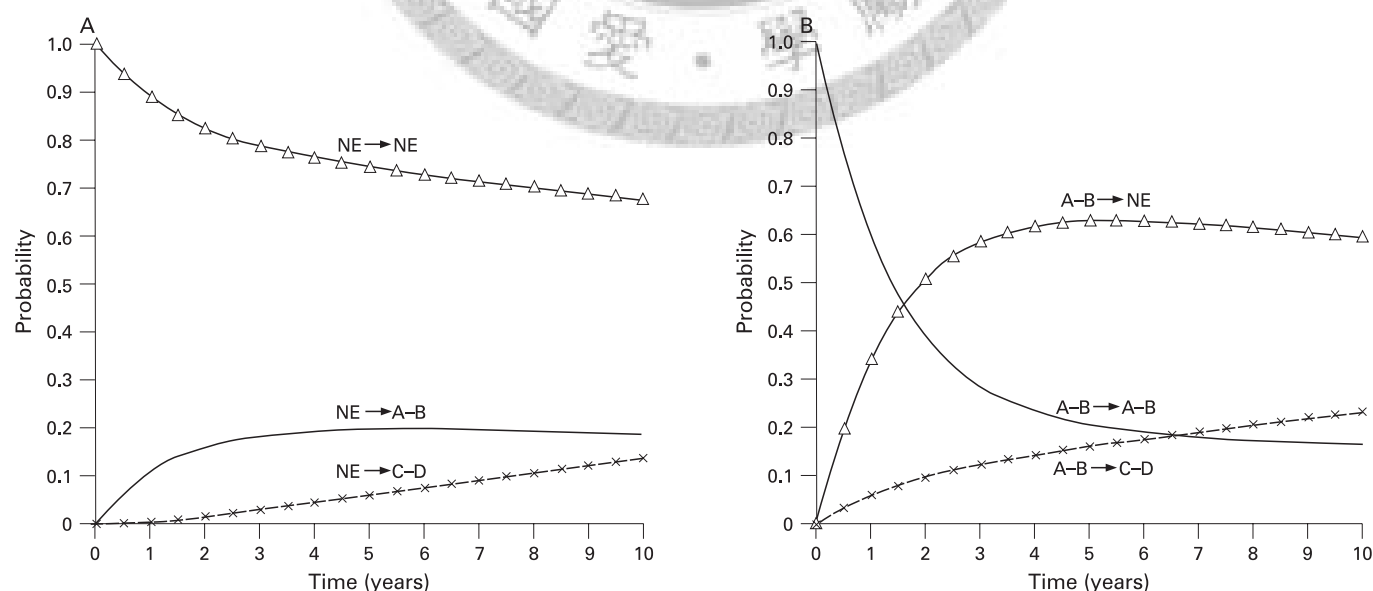


Figure 2 (A) The kinetic curves (cumulative probabilities, see Appendix 2) of transition from non-erosive to class A–B or class C–D disease, and of remaining in the non-erosive state. (B) The kinetic curves (cumulative probabilities) of transition from class A–B to class C–D disease, of remaining in the class A–B disease state, and of regression from class A–B to the non-erosive state.

Oesophageal disease

Table 3 Relative risk of transition and corresponding 95% CIs by factors from the univariate three-state Markov model

Variables*	RR (95% CI)†		
	NE→class A–B	Class A–B→NE	Net effect
Age ≥65 years	1.19 (0.95 to 1.48)	1.02 (0.78 to 1.34)	1.17 (0.91 to 1.50)
Male	2.36 (1.79 to 3.13)‡	0.55 (0.40 to 0.74)‡	4.33 (3.30 to 5.66)‡
Body mass index ≥27 kg/m ²	1.28 (1.01 to 1.65)‡	0.70 (0.52 to 0.96)‡	1.81 (1.36 to 2.41)‡
Smoker	2.27 (1.68 to 3.06)‡	1.38 (0.96 to 1.97)	1.65 (1.24 to 2.18)‡
Alcohol use	1.32 (1.08 to 1.62)‡	0.99 (0.78 to 1.26)	1.34 (1.07 to 1.69)‡
Chronic disease			
Cardiac	0.28 (0.07 to 1.16)	1.19 (0.59 to 2.39)	0.23 (0.06 to 1.02)
Pulmonary	0.98 (0.58 to 1.65)	0.53 (0.19 to 1.45)	1.86 (0.72 to 4.80)
Hepatic	1.01 (0.76 to 1.34)	1.09 (0.79 to 1.54)	0.92 (0.67 to 1.26)
Peptic ulcer disease	1.17 (0.92 to 1.49)	0.88 (0.66 to 1.17)	1.33 (1.02 to 1.75)‡
Cholesterol ≥200 mg/dl	0.86 (0.63 to 1.19)	0.52 (0.34 to 0.79)‡	1.66 (1.08 to 2.55)‡
Hyperuricaemia and/or history of gout	1.46 (1.06 to 1.99)‡	0.90 (0.61 to 1.34)	1.61 (1.12 to 2.33)‡
Metabolic syndrome	1.42 (1.11 to 1.80)‡	0.76 (0.55 to 0.97)‡	1.87 (1.40 to 2.51)‡
Enlarged waist circumference	1.02 (0.84 to 1.25)	0.78 (0.61 to 0.99)‡	1.31 (1.04 to 1.65)‡
Hypertension or blood pressure ≥130/85 mm Hg	1.32 (1.04 to 1.68)‡	0.87 (0.64 to 1.17)	1.53 (1.15 to 2.04)‡
Diabetes or fasting glucose ≥110 mg/dl	1.00 (0.68 to 1.48)	0.68 (0.42 to 1.09)	1.48 (0.91 to 2.41)
HDL-C <40 mg/dl	1.39 (1.15 to 1.68)‡	1.00 (0.79 to 1.26)	1.39 (1.12 to 1.73)‡
Triglycerides ≥150 mg/dl	1.17 (0.95 to 1.45)	0.71 (0.55 to 0.91)‡	1.66 (1.30 to 2.12)‡
Exercise frequency	0.94 (0.76 to 1.17)	1.11 (0.87 to 1.45)	0.84 (0.67 to 1.07)
Sleep quality	1.03 (0.77 to 1.38)	1.12 (0.81 to 1.54)	0.92 (0.68 to 1.25)
Symptoms of GORD	1.23 (0.93 to 1.63)	0.76 (0.54 to 1.05)	1.64 (1.18 to 2.27)‡
Short-term use of PPI or H2RA	1.31 (0.86 to 1.97)	2.83 (2.14 to 3.71)‡	0.46 (0.33 to 0.65)‡

*Factors were dichotomised (no/yes) as follows: age ≥65 years, male, body mass index ≥27 kg/m², smoker, alcohol consumed ≥ once per week, metabolic syndrome, exercise more than twice per week, poor sleep quality, symptoms of GORD and use of short-term PPI or H2RA. The “no” group constitutes the baseline comparator.

†The RR for evaluating the role of each factor was arrived at by taking the exponential of the regression coefficient (β) of the Markov regression—that is, $\exp(\beta_1)$ for progression, $\exp(\beta_2)$ for regression and $\exp(\beta_1-\beta_2)$ for the net effect.

‡ $p < 0.05$.

GORD, gastro-oesophageal reflux disease; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; H2RA, histamine-2 receptor antagonist; PPI, proton pump inhibitor.

These dichotomous variables were coded as described in table 4.

Kinetic curves can be stratified by classifying predicted risk score into four categories, as shown in fig 3A–D. A female with reflux, for example, who does not smoke or have metabolic syndrome but received short-term PPI treatment (total risk score of $0+0+0-0.61 = -0.61$), would have the lowest probability of progressing to erosive disease (fig 3A, low risk group). An untreated male smoker with metabolic syndrome (total risk score of $1.46+0.18+0.56-0 = 2.2$) would have the highest probability of progressing from NE to erosive disease (fig 3D, high risk group). The higher the risk score, the higher the probability of developing erosive oesophagitis.

DISCUSSION

We quantified the natural history of GORD by fitting a large longitudinal follow-up database of patients undergoing

endoscopy. The step-by-step transitions are a solid demonstration of GORD's dynamic nature. The predicted risk score may enable clinicians to develop individually tailored preventive strategies.

In addition to cross-validation, several studies support our model's credibility on external predictive validity. Among patients with NE reflux disease, 5/33 (15%) developed erosive changes within 6 months³¹; 16 of 18 (89%) became erosive 10 years later.³² A large database of 2306 GORD patients showed that oesophageal mucosa over 7.6 months was unchanged in 67% of patients (our model predicted 67%), improved in 21% (predicted, 27%) and worsened in 11% (predicted, 6%).³³ Among 3894 GORD patients followed for 2 years, 25% with NE reflux disease progressed to A–B (predicted, 18%) and 0.6% progressed to C–D (predicted, 1.5%); 37% of those with A–B remained A–B (predicted, 39%) and 61% regressed to NE (predicted, 51%).⁴ Five years later, 72% of those with NE reflux disease at baseline

Table 4 Relative risk of transition and corresponding 95% CIs from the multivariate three-state Markov model

Variables*	RR (95%CI)†		
	NE→class A–B	Class A–B→NE	Net effect
Male	2.36 (1.73 to 2.97)‡	0.53 (0.40 to 0.74)‡	4.31 (3.22 to 5.75)‡
Smoker	1.77 (1.32 to 2.36)‡	1.48 (0.98 to 2.15)	1.20 (1.03 to 1.39)‡
Metabolic syndrome	1.29 (1.18 to 1.42)‡	0.74 (0.53 to 0.98)‡	1.75 (1.29 to 2.38)‡
Short-term use of PPI or H2RA	1.73 (0.92 to 2.77)	3.19 (2.32 to 4.44)‡	0.54 (0.39 to 0.75)‡

*Factors were dichotomised (no/yes) as follows: male, smoker, metabolic syndrome and use of short-term use of PPI or H2RA. The “no” group constitutes the baseline comparator.

†The RR for evaluating the role of each factor was arrived at by taking the exponential of the regression coefficient (β) of the Markov regression—that is, $\exp(\beta_1)$ for progression, $\exp(\beta_2)$ for regression and $\exp(\beta_1-\beta_2)$ for the net effect.

‡ $p < 0.05$.

H2RA, histamine-2 receptor antagonist; PPI, proton pump inhibitor.

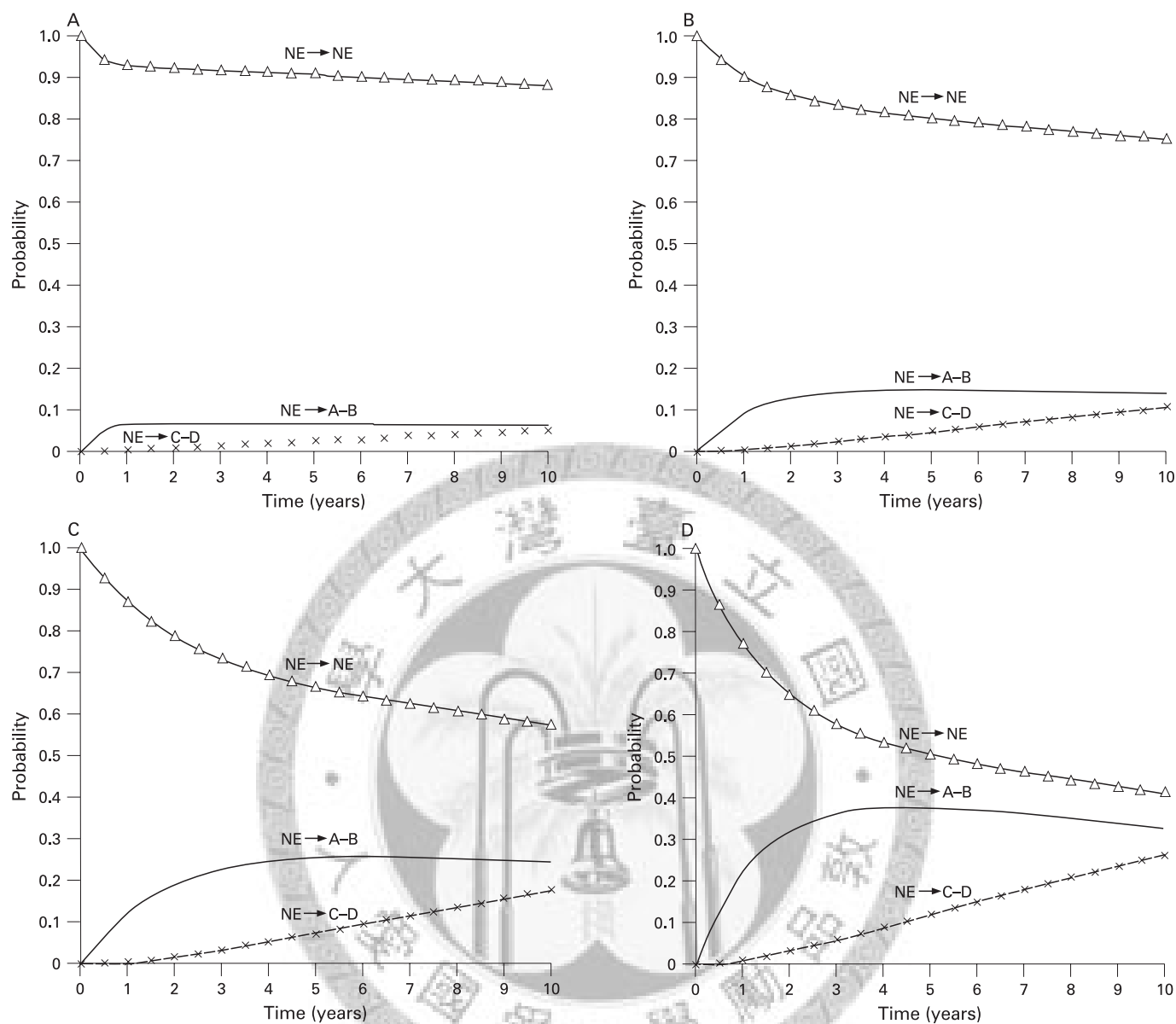


Figure 3 The kinetic curves (cumulative probabilities) of transition from non-erosive to class A–B or class C–D disease, and of remaining in the non-erosive disease state, stratified by individual risk score. A to D illustrate, respectively, the cumulative probability of transition between the above states for those with a risk score of <0 , of between 0 and 1, of between 1 and 2, and of >2 .

remained NE (predicted, 74%), 22% progressed to A–B (predicted, 20%) and 6% progressed to C–D or Barrett's oesophagus (predicted, 6%). For patients with class A–B at baseline, 57% regressed to NE (predicted, 63%), 31% stayed A–B (predicted, 21%) and 12% became C–D disease or Barrett's oesophagus (predicted, 16%).³⁴

A plausible link can be established between category and continuum theories. The most significant factor affecting vulnerability to erosive oesophagitis is gender. Hence, a slim female who does not smoke or drink alcohol may remain in the NE state for a long time with little chance of developing erosive disease. An obese male, in contrast, who smokes, drinks heavily and has metabolic syndrome (again a typical picture) would probably progress to erosive disease. The probability of changes in disease status being detected at endoscopy would also increase. Thus, different combinations of risk factors lead to different severities of intraoesophageal damage and the disease appears as a continuum upon endoscopic inspection.

The pathogenesis of reflux symptoms is complicated and cannot be explained solely by intraoesophageal damage. Enhanced peripheral and central neural perceptions of stimuli may be crucial in symptom generation.³⁵ As the above illustrates, demographic and endoscopic findings can vary markedly in symptomatic patients and may explain why GORD seems categorical under a symptom-oriented approach. Treating cases of reflux as categorical entities according to the mechanisms of symptom generation is worthwhile; however, the value of identifying risk factors and protecting the oesophageal mucosa from irreversible damage cannot be overemphasised. Since spontaneous regression is still possible in patients with low-grade erosive disease without pharmacological treatment, evaluation of individual risk at this stage would give patients opportunities to modify their behaviour (weight reduction, giving up smoking) and enable clinicians to select patients most likely to develop irreversible changes for endoscopic screening and offer them early pharmacological treatment. This argument has been supported by our findings.

After removing the effect of short-term treatment, the regression rate has been attenuated from 0.481 to 0.346. This suggests the short-term treatment effect accounts for 27% (1–0.35/0.48) and other significant risk factors are responsible for 73%. The possibility of disease regression, making allowance for short-term treatment effect, remained and may be related to the modification of other risk factors.

Obesity significantly increased the risk of GORD symptoms, erosive oesophagitis, Barrett's oesophagus and oesophageal adenocarcinoma.^{6–8} However, obesity cannot be the sole reason. Hypertension was found, after adjusting for BMI, to be associated with erosive oesophagitis.³⁶ In a Japanese population, male sex, obesity, hyperglycaemia and hypertension were independent risk factors for erosive oesophagitis.³⁷ Investigating a database of a Korean population, the presence of metabolic syndrome and a higher visceral adipose tissue area were risk factors.³⁸ Consistent with the above, we found an association between several metabolic risk factors and accelerated progression to or attenuated regression from erosive disease, which suggests a potential benefit of treating metabolic disorders in GORD patients. The recommendation to abstain from smoking and alcohol is justified.

Our results are credible for several reasons. First, we had numerous cases of NE and were able to assess progression to erosive disease. The simultaneous evaluation of symptomatic and asymptomatic subjects also enabled us to observe the entire disease spectrum. Secondly, all our endoscopists completed the same training programme using a standardised rating protocol. This substantially reduced heterogeneity amongst observers and strengthened our ability to model natural history. Thirdly, we found no spontaneous regressions from high-grade erosive states, which conflicts with findings that 42% of patients with class C–D disease regress to A–B and 50% to NE disease within 2 years.⁴ These latter results were obtained from symptomatic patients with GORD who were participating in a therapeutic trial and are potentially confounded by pharmacological effects. The fact that most of our participants remained asymptomatic, even in high-grade erosive states, lowered their incentive to seek treatment and allowed us to assess the uninterrupted natural history of the disease.

Because progression of GORD is orderly, the Markov approach was appropriate for modelling. However, our target group tended to reflect the general population, so there were few transitions from low- to high-grade oesophagitis and we were unable to investigate the effects of covariates on this stage. Secondly, information about *H pylori* infection was not available. For subjects with antrum-predominant gastritis, *H pylori* may increase gastric acid secretion and thus increase the risk of GORD.^{39–40} This is supported by our finding that peptic ulcer disease (mostly duodenal ulcer) at baseline was associated with a higher risk of progression to an erosive state. However, the effect of *H pylori* eradication on GORD should be investigated. Finally, a short course of acid-suppressing treatment is common among patients with minor erosive disease, and considering this factor in the Markov model may improve its ability to predict disease progression.¹⁶ However, the exclusion of long-term users of PPIs or H2RAs may limit the generalisability of the model to patients with earlier onset disease or more severe disease. The evaluation of a large and longitudinal database is warranted in order to update our parameter estimates and extend our model to include patients who require long-term treatment with acid-suppressing medication and who are diagnosed with Barrett's oesophagus.

Our findings suggest that intraoesophageal damage develops as a dynamic process over time. Risk factors in susceptible

individuals modulate the likelihood of state-to-state transitions, resulting (upon endoscopy) in the appearance of a continuous spectrum of disease. GORD can therefore be staged with respect to the extent of progression, as with many other chronic diseases. The translation of the quantified knowledge of GORD's natural history into predicted risk score together with the kinetic curve will be vital for developing individually tailored prevention and screening programmes, to identify candidates for potential interventions, and to determine optimal timing of proposed interventions.

Competing interests: None.

Ethics approval: The ethics committee at the National Taiwan University Hospital approved the study protocol.

REFERENCES

1. Sandler RS, Everhart JE, Donowitz M, *et al*. The burden of selected digestive diseases in the United States. *Gastroenterology* 2002;**122**:1500–11.
2. Fass R. Distinct phenotypic presentations of gastroesophageal reflux disease: a new view of the natural history. *Dig Dis* 2004;**22**:100–7.
3. Fass R, Ofman JJ. Gastroesophageal reflux disease—should we adopt a new conceptual framework? *Am J Gastroenterol* 2002;**97**:1901–9.
4. Labenz J, Nocon M, Lind T, *et al*. Prospective follow-up data from the ProGERD study suggest that GERD is not a categorical disease. *Am J Gastroenterol* 2006;**101**:2457–62.
5. Pace F, Bianchi Porro G. Gastroesophageal reflux disease: a typical spectrum disease (a new conceptual framework is not needed). *Am J Gastroenterol* 2004;**99**:946–9.
6. Hampel H, Abraham NS, El-Serag HB. Meta-analysis: obesity and the risk for gastroesophageal reflux disease and its complications. *Ann Intern Med* 2005;**143**:199–211.
7. Corley DA, Kubo A, Levin TR, *et al*. Abdominal obesity and body mass index as risk factors for Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2007;**133**:34–41.
8. Wu JC, Mui LM, Cheung CM, *et al*. Obesity is associated with increased transient lower oesophageal sphincter relaxation. *Gastroenterology* 2007;**132**:883–9.
9. Jacobson BC, Somers SC, Fuchs CS, *et al*. Body-mass index and symptoms of gastroesophageal reflux in women. *N Engl J Med* 2006;**354**:2340–8.
10. de Vries DR, van Herwaarden MA, Smout AJ, *et al*. Gastroesophageal pressure gradients in gastroesophageal reflux disease: relations with hiatal hernia, body mass index, and esophageal acid exposure. *Am J Gastroenterol* 2008;**103**:1349–54.
11. Pandolfino JE. The relationship between obesity and GERD: "big or blowdown". *Am J Gastroenterol* 2008;**103**:1355–7.
12. Taiwan Cancer Registry. Age-specific incidence rates of major cancers in Taiwan, Department of Health, Executive Yuan: Taiwan; 2005. Available at: <http://crs.cph.ntu.edu.tw/>. Accessed 10 Jun 2008.
13. Tsubono Y, Hisamichi S. Screening for gastric cancer in Japan. *Gastric Cancer* 2000;**3**:9–18.
14. Lee YC, Lin JT, Wu HM, *et al*. Cost-effectiveness analysis between primary and secondary preventive strategies for gastric cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;**16**:875–85.
15. Bureau of National Health Insurance. Laws & Regulations. Bureau of National Health Insurance, Taiwan. Available at: <http://www.nhi.gov.tw/>. Assessed 7 Jan 2008.
16. Sheu BS, Cheng HC, Chang WL, *et al*. The impact of body mass index on the application of on-demand therapy for Los Angeles grades A and B reflux esophagitis. *Am J Gastroenterol* 2007;**102**:2387–94.
17. Lee YC, Wang HP, Chiu HM, *et al*. Comparative analysis between psychological and endoscopic profiles in patients with gastroesophageal reflux disease: a prospective study based on screening endoscopy. *J Gastroenterol Hepatol* 2006;**21**:798–804.
18. Locke GR, Talley NJ, Weaver AL, *et al*. A new questionnaire for gastroesophageal reflux disease. *Mayo Clin Proc* 1994;**69**:539–47.
19. Tan CE, Ma S, Wai D, *et al*. Can we apply the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel definition of the metabolic syndrome to Asians? *Diabetes Care* 2004;**27**:1182–6.
20. Chiu HM, Lin JT, Shun CT, *et al*. Association of metabolic syndrome with proximal and synchronous colorectal neoplasm. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;**5**:221–9.
21. Dent J, Brun J, Fendrick AM, *et al*. on behalf of the Genval Workshop Group. An evidence-based appraisal of reflux disease management—the Genval Workshop Report. *Gut* 1999;**44**(Suppl 2): S1–16.
22. Kusano M, Ino K, Yamada T, *et al*. Interobserver and intraobserver variation in endoscopic assessment of GERD using the "Los Angeles" classification. *Gastrointest Endosc* 1999;**49**:700–4.
23. Lee YC, Lin JT, Chiu HM, *et al*. Intraobserver and interobserver consistency for grading esophagitis with narrow-band imaging. *Gastrointest Endosc* 2007;**66**:230–6.
24. Chen TH, Kuo HS, Yen MF, *et al*. Estimation of sojourn time in chronic disease screening without data on interval cases. *Biometrics* 2000;**56**:167–72.
25. Cox DR, Miller HD. *The theory of stochastic processes*. London: Methuen, 1965.
26. Kalbfleisch JD, Lawless JF. The analysis of panel data under a Markov assumption. *J Am Stat Assoc* 1985;**80**:863–71.

27. **Duffy SW**, Chen HH, Tabar L, *et al*. Estimation of mean sojourn time in breast cancer screening using a Markov chain model of both entry to and exit from the preclinical detectable phase. *Stat Med* 1995;**14**:1531–43.
28. **Wu HM**, Yen MF, Chen THH. SAS macro program for non-homogeneous Markov process in modeling multi-state disease progression. *Comput Methods Programs Biomed* 2004;**75**:95–105.
29. **Yen AMF**, Chen THH. Mixture multi-state Markov regression model. *J Appl Stat* 2007;**34**:11–21.
30. **Tseng PH**, Lee YC, Chiu HM, *et al*. Prevalence and clinical characteristics of Barrett's esophagus in a Chinese general population. *J Clin Gastroenterol* 2008;**42**:1074–9.
31. **Pace F**, Santalucia F, Bianchi Porro G. Natural history of gastro-oesophageal reflux disease without oesophagitis. *Gut* 1991;**32**:845–8.
32. **Pace F**, Bollani S, Molteni P, *et al*. Natural history of gastro-oesophageal reflux disease without oesophagitis (NERD)--a reappraisal 10 years on. *Dig Liver Dis* 2004;**36**:111–5.
33. **Sontag SJ**, Sonnenberg A, Schnell TG, *et al*. The long-term natural history of gastroesophageal reflux disease. *J Clin Gastroenterol* 2006;**40**:398–404.
34. **Malfertheiner P**, Nocon M, Höcker MR, *et al*. How dose GERD evolve during a 5-year follow-up period? The ProGERD study [abstract]. *Gastroenterology* 2008;**134**:A592.
35. **Fass R**, Tougas G. Functional heartburn: the stimulus, the pain, and the brain. *Gut* 2002;**51**:885–92.
36. **Gudlaugsdottir S**, Verschuren W, Dees J, *et al*. Hypertension is frequently present in patients with reflux esophagitis or Barrett's esophagus but not in those with non-ulcer dyspepsia. *Eur J Intern Med* 2002;**13**:369–75.
37. **Moki F**, Kusano M, Mizuide M, *et al*. Association between reflux oesophagitis and features of the metabolic syndrome in Japan. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;**26**:1069–75.
38. **Chung SJ**, Kim D, Park MJ, *et al*. Metabolic syndrome and visceral obesity as risk factors for reflux oesophagitis: a cross-sectional case-control study of 7078 health check-up Koreans. *Gut* 2008;**57**:1360–5.
39. **El-Omar EM**, Oien K, El-Nujumi A, *et al*. *Helicobacter pylori* infection and chronic gastric acid hyposecretion. *Gastroenterology* 1997;**113**:15–24.
40. **Raghunath A**, Hungin AP, Wooff D, *et al*. Prevalence of *Helicobacter pylori* in patients with gastro-oesophageal reflux disease: systematic review. *BMJ* 2003;**326**:737–43.

APPENDIX 1

Model specification and the likelihood function for data on endoscopic examination

The transition rates in our three-state model can be expressed in an intensity matrix as follows:

$$\begin{array}{c} \text{Current state} \\ \text{Previous state} \end{array} \begin{array}{c} \begin{array}{ccc} 1 & 2 & 3 \end{array} \\ \begin{array}{c} 1 \left[\begin{array}{ccc} -\lambda_1 & \lambda_1 & 0 \\ \lambda_2 & -(\lambda_2 + \lambda_3) & \lambda_3 \\ 0 & \lambda_4 & -\lambda_4 \end{array} \right] \end{array} \end{array}$$

where states 1, 2 and 3 represent states NE, LA class A–B and LA class C–D, respectively. The four transition parameters of λ_1 – λ_4 have been defined in the text and fig 1. Using the Kolmogorov equation,²⁶ the corresponding transition probabilities can be expressed as follows:

$$\begin{array}{c} \text{Current state} \\ \text{Previous state} \end{array} \begin{array}{c} \begin{array}{ccc} 1 & 2 & 3 \end{array} \\ \begin{array}{c} 1 \left[\begin{array}{ccc} P_{11}(t) & P_{12}(t) & P_{13}(t) \\ P_{21}(t) & P_{22}(t) & P_{23}(t) \\ P_{31}(t) & P_{32}(t) & P_{33}(t) \end{array} \right] \end{array} \end{array}$$

where $P_{ij}(t) = \Pr\{X(t) = j | X(t_{i-1}) = i\}$ is a function of λ_1 – λ_4 , $0 < t_{i-1} < t_i$; $i, j = 1, 2, 3$.

Each individual has his/her own history of endoscopic examination. The likelihood function is established based on the transition probabilities with the use of the data on the history of examinations, in order to estimate the transition parameters λ_1 – λ_4 . Such a type of data could be, for example, a man of age 53 years who had undergone repeated endoscopic examinations with the results as follows: NE with smoking on 12 September 2003, class A–B non-smoking on 27 September 2004, NE on 22 July 2005, and NE, again, on 1 June 2006. According to the “lack memory” property of a Markov process, this personal history can be decomposed into three epochs according to the consecutive four endoscopic examinations: (NE→class A–B, 1.04 years | smoking on 12 September), (class A–B→NE, 0.82 years | non-smoking on 27 September), (NE→NE, 0.86 years | still non-smoking on 22 July), as shown for the study group as a whole in table 2. The likelihood of an individual following this history is $P_{12}(1.04 | \text{smoking}) \times P_{21}(0.82 | \text{non-smoking}) \times P_{11}(0.86 | \text{non-smoking})$. Note that irregular times are specified for different individuals. To generalise, if n individuals are assessed at times t_0, t_1, t_2 and t_3 , creating three epochs (t_1 – t_0), (t_2 – t_1) and (t_3 – t_2), the total likelihood function for all individuals can be written as:

$$L = \prod_{i=1}^3 \left\{ \prod_{j=1}^3 P_{ij}(t_j - t_{j-1})^{n_{ij}} \right\}$$

where the n_{ij} denotes the number of individuals who are in state i at time t_{i-1} and in state j at time t_i . The maximum likelihood estimates of the transition rates can be obtained using the Newton–Raphson procedure.

APPENDIX 2

Kinetic curves based on the estimated transition rates

Given the estimated annual progression rates from NE to class A–B oesophagitis and from A–B to class C–D oesophagitis of 0.151 (λ_1) and 0.079 (λ_3) per person year, respectively, and the regression rate from class A–B to NE and from C–D to class A–B of 0.481 (λ_2) per person year and 0 (λ_4), respectively, the transition rate matrix can be expressed as follows:

$$\begin{array}{c} \text{Current state} \\ \text{Previous state} \end{array} \begin{array}{c} \begin{array}{ccc} 1 & 2 & 3 \end{array} \\ \begin{array}{c} 1 \left[\begin{array}{ccc} -0.151 & 0.151 & 0 \\ 0.481 & -(0.481+0.079) & 0.079 \\ 0 & 0 & 0 \end{array} \right] \end{array} \end{array}$$

The cumulative risk (probability) over time can be calculated using an SAS/IML procedure.²⁶ For example, the first year cumulative risk is demonstrated as follows:

$$\begin{array}{c} \text{Current state} \\ \text{Previous state} \end{array} \begin{array}{c} \begin{array}{ccc} 1 & 2 & 3 \end{array} \\ \begin{array}{c} 1 \left[\begin{array}{ccc} 0.887 & 0.108 & 0.005 \\ 0.344 & 0.595 & 0.061 \\ 0 & 0 & 1 \end{array} \right] \end{array} \end{array}$$

where the upper and middle rows indicate the first year cumulative risks depicted in the kinetic curve 2A and 2B, respectively.

Can *Helicobacter pylori* Eradication Reduce the Premalignant Gastric Lesions? A Population-Based Gastric Cancer Chemoprevention Study

Short Title: Benefits of Chemoprevention by the Eradication of *Helicobacter pylori*

Yi-Chia Lee^{1,2}, Tony Hsiu-Hsi Chen¹, Shu-Hui Chang¹, John Jen Tai¹, Han-Mo Chiu², Chia-Tung Shun³, Hung Chiang⁴, Tzeng-Ying Liu⁵, Ming-Shiang Wu^{2,6}, and Jaw-Town Lin^{2,7}

¹Division of Biostatistics, College of Public Health, National Taiwan University, Taipei, Taiwan

²Department of Internal Medicine, College of Medicine, National Taiwan University, Taipei, Taiwan

³Department of Pathology, College of Medicine, National Taiwan University, Taipei, Taiwan

⁴Institute of Pathology, Taipei, Taiwan

⁵Health Bureau of Lienchiang County, Nangan Hsiang, Lienchiang County, Matsu, Taiwan

⁶Department of Primary Care Medicine, College of Medicine, National Taiwan University, Taipei, Taiwan

⁷Department of Internal Medicine, E-DA Hospital and I-Shou University, Kaohsiung County, Taiwan

Corresponding Author: Jaw-Town Lin, MD, PhD

Department of Internal Medicine, National Taiwan University Hospital, 7, Chung-Shan South Road, Taipei, Taiwan

Telephone number 886-2-23123456 ext. 65695, Fax number: 886-2-23947899

And Department of Internal Medicine, E-Da Hospital/I-Shou University, 1 Yi-Da Road,

Jiau-Chu Tsuen, Yan-Chau Shiang, Kaohsiung County, Taiwan

Phone: +886-7-6150011 ext. 5002; Fax: +886-7-6155352; E-mail: jawtown@ntu.edu.tw

ClinicalTrials.gov Number: NCT00155389

Competing Interests: The authors report no conflicts of interest.

Word Count: abstract: 250; text: 2651

Specific Author Contributions: Yi-Chia Lee was responsible for data collection, statistical analysis, and drafting of the manuscript. Han-Mo Chiu and Ming-Shiang Wu evaluated the findings with respect to their clinical implications. The contributions of Tzeng-Ying Liu involved the set-up, human resources, and operation of the study. Chia-Tung Shun and Hung Chiang performed the histologic assessments. Shu-Hui Chang, John Jen Tai, Jaw-Town Lin, and Tony Hsiu-Hsi Chen contributed to concept formulation, study design, data collection, statistical analyses, interpretation of results, and preparation of the manuscript. All authors have read the manuscript and approve its submission.

ABSTRACT

Background: Although screening and treatment for *Helicobacter pylori* infection is considered a plausible approach for prevention of premalignant gastric lesions and invasive cancer, few long-term population-based cohort studies have substantiated its efficacy.

Methods: Gastric cancer prevention programs were started from 1995 for Taiwanese adults residing on Matsu Islands, where secondary prevention was the traditional strategy. Population-based screening and treatment of *Helicobacter pylori* was further implemented between 2004 and 2008. Main outcome measures were changes of premalignant gastric lesions and gastric cancer before and after the new intervention.

Results: The efficacy in reducing *H. pylori* infection was 91.4% (95% CI: 89.3–93.4%) while the annual incidence rate of re-infection/recrudescence was estimated to be 1% (95% CI: 0.6–1.4%) per person-year. The annual incidence of gastric atrophy declined from 8.2% per person-year between 1995 and 2004 to 3.5% between 2004 and 2008, resulting in an efficacy of 57% (95% CI: 5–81%; $P = 0.02$). In contrast, the incidence rate of intestinal metaplasia was 4.7% and 6.1% per person-year, indicating the lack of intervention efficacy. The average five-year incidence of gastric cancer declined from 40.3 to 30.4 per 100,000 person-years, resulting in an overall efficacy of 25% but not statistically significant ($P = 0.21$), while that of esophagitis was 6% (95% CI: 5.1–6.9%) following treatment.

Conclusions: Population-based screening and treatment for *Helicobacter pylori* infection is

associated with successful prevention of gastric atrophy at the expense of increased esophagitis. Furthermore, it appears promising for prevention of gastric cancer especially in high-risk populations.



INTRODUCTION

Helicobacter pylori is well recognized as a class I carcinogen¹ because long-term colonization of this organism can provoke inflammation and atrophy^{2,3}, that further leads to malignant transformation at which preventive measures in lieu of multidisciplinary therapies are targeted.⁴⁻⁶ The impact of *H. pylori* eradication on reducing premalignant gastric lesions⁷⁻⁹ and invasive cancer¹⁰⁻¹³ is therefore called into attention.

However, the definite conclusion drawn from previous studies remains elusive partly because the prevalence of *H. pylori* infection varies from country to country and partly because the dwelling time of premalignancy is long.¹⁴ Since the transition from inflamed mucosa to premalignancy is a common carcinogenic pathway^{2,3,15}, it is therefore interesting and efficient to corroborate the effect of *H. pylori* eradication on the early precursor lesions, particularly gastric atrophy and intestinal metaplasia, by using population-based empirical data with emphasis on the high-risk areas where virulent strains of *H. pylori* infection are highly prevalent and premalignancy is commonly observed at the start of active intervention.⁵ Providing such a solid and empirical evidence would also facilitate clinicians to target aggressive therapy to those susceptible patients and to design surveillance programs for those unresponsive to treatment.¹⁶

Between 1995 and 1999, a mass screening for gastric cancer was implemented over a Taiwanese population¹⁷ and the installation of treatment for *H. pylori* infection has been

further launched since 2004.¹⁸ This offers a natural opportunity to assess the effect of *H. pylori* eradication on reducing early premalignant lesions by dividing our study period into two epochs: 1995-2003 (before chemoprevention) and 2004-2008 (after chemoprevention).

METHODS

Study Subjects and Design

A detailed description of the recruitment and screening procedures of the gastric cancer prevention program has been reported previously.^{17,18} Briefly, the target population was comprised of approximate 5,000 residents living in the Matsu Islands (Figure 1) who were 30 years of age or older and listed in the population registry. Several prevention programs have been implemented for this island population because of their limited access to health care. These program and study designs are delineated in Figure 2.

Between 1995 and 1999, the prevention program mainly focused on mass screening for gastric cancer whereas premalignant lesions were concomitantly detected after the administration of endoscopy. The implementation of chemoprevention was therefore planned in the year of 2004 in order to wash out the possible effect of screening on the interruption of natural course of premalignant gastric lesions. It is expected that the incident premalignant lesions would be replenished to reach the figure representing the underlying population until 2004 given a five-year period without active intervention, which provides an opportunity to

offer a historical control as the comparator for the chemoprevention group. The comparison of *H. pylori* infection and incident premalignant lesions before and after chemoprevention, so-called “before and after” study design, was made possible to evaluate the efficacy of chemoprevention.

Before and After Chemoprevention

Before the initiation of chemoprevention, a secondary prevention program had been implemented in 1995 as a part of the Digestive System Cancer Screening Program.¹⁷ The population was stratified according to the level of serum pepsinogen measurement and *H. pylori* antibody, and a structured questionnaire was administered with face-to-face interview. Subjects identified as having a higher risk for gastric cancer referred to undergo an endoscopic examination. Biopsy specimens were taken from the gastric antrum and corpus for histologic assessment. *H. pylori* treatment was not applied since evidence remained inconclusive at that time.

In 2002, the program was expanded to include both other neoplastic and non-neoplastic diseases, which was termed the Matsu Community-Based Multiple Screening Program with the design that is similar to the most northern area, Keelung city, in Taiwan.¹⁹ The periodic health assessments and services have been delivered up to now. It should be noted that this screening program did not include serum pepsinogen measurement as the oncoming chemoprevention would breed after this period.

In 2004, a primary prevention program was implemented and appended to the screening program. The detailed information on chemoprevention and preliminary results were described in full elsewhere.¹⁸ In brief, participants positive for the ¹³C-urea breath test were referred to undergo endoscopic screening, histologic assessment, one-week clarithromycin-based triple therapy, and a confirmatory test. For subjects whose initial treatment failed, the intervention further included the re-treatment consisting of ten-day levofloxacin-based triple therapy and a confirmatory test.

In 2008, another course of primary prevention was delivered and new participants were also encouraged to undergo the same screening and treatment procedures. The screening procedure had three main objectives. The first was to determine the sustainability of *H. pylori* eradication such that bacterial re-infection, which possessed the potential to overturn treatment efficacy¹⁴, could be ruled out. The second was to evaluate the efficacy of new intervention on the intermediate end-points of gastric atrophy and intestinal metaplasia. The third was to increase the rate of coverage of *H. pylori* treatment as the number of eligible subjects might increase. Relevant demographic data for the study population are provided in the supplementary materials. All participants provided informed consent, and the Ethics Committee of the National Taiwan University Hospital approved the study (no. 940110).

Histologic Assessment

The protocol for the biopsy procedure specified the same locations to be sampled.^{17,18}

Senior histopathologists performed the histologic assessment. Specimens were graded using a categorical construct² which included the identification of normal mucosa, superficial gastritis, gastric atrophy, and intestinal metaplasia according to the most advanced lesion observed in each set of biopsies for each subject. In addition to the categorical construct, an ordinal scale based on the updated Sydney classification²⁰ was used beginning in 2004 to rate the severity of each intermediate category as none (0), mild (1), moderate (2), or marked (3). To confirm that histologic assessments performed over this long study period were reliable, 100 pre-treatment samples collected in 2004 were randomly selected for re-evaluation by the same pathologist in 2009. Using the above categorical construct, a substantial level of agreement with the kappa value of 0.64 (95% confidence interval [CI]: 0.51–0.77) was observed.²¹ The data regarding endoscopic and histologic diagnoses are presented in the supplemental materials.

Adjustment for the History Effect

To validate the efficacy of chemoprevention making allowance for the influences other than *H. pylori* eradication, such as the improvements of hygiene and socio-environment (regarded as “history effect”)²² that is the main threat of using such a historical control before intervention, we extrapolated the rate of premalignant lesions by following the time trend from baseline data in 1995 to those in 2004 and compared the expected number of cases with the observed accrual in endoscopic examination in 2008 by adjusting the calendar year, a

proxy for the history effect.

Regarding the impact of intervention on gastric cancer, the trend of gastric cancer incidence rates²³ over the study period was plotted to examine whether there existed a disconnected gap in the trend graphs before and after intervention. To account for the history effect, the incidence of gastric cancer in the present study was compared to that in Taiwan and the standardized incidence ratios were calculated.

Statistical Analysis

The incidence rates of gastric atrophy, intestinal metaplasia, and gastric cancer were calculated before and after intervention, and differences were expressed by rate ratio (namely as the relative risk). The efficacy of *H. pylori* treatment was calculated as $(1 - \text{relative risk}) \times 100\%$.²⁴ The histologic severity scores detected by the mass endoscopic screenings performed in 2004 were compared with those performed in 2008, with statistical significance of differences evaluated by the Wilcoxon signed ranks test.

RESULTS

Attendance and Compliance Rates

The attendance rate was 61.7% and 77.4% for the mass screening program in 1995 and chemoprevention in 2004, respectively. The corresponding compliance rates with the second-stage endoscopy were 34.8%, 68.2%, and 71.9% in 1995, 2004, and 2008,

respectively. Among the 1,762 residents who had undergone a baseline histologic assessment in 2004, 1,169 (66.3%) received a follow-up ^{13}C -urea breath test in 2008. Among them, 1,056 (90.3%) subjects were free from *H. pylori* infection, and 841 (71.9%) underwent a face-to-face interview, endoscopy, and histologic reassessment.

Efficacy in the Reduction of *H. pylori* Infection

After targeting the 841 *H. pylori* infection positives, the number of *H. pylori* infection remained was 94 (11.2%). Poor compliance with treatment was confirmed in 33 (3.9%) of them. The efficacy in reducing *H. pylori* infection was 91.4% (95% CI: 89.3–93.4%). Thirty-two (3.8%) subjects remained carriers of *H. pylori* despite the administration of two courses of triple antibiotic therapy, suggesting the presence of drug-resistant strains. Considering re-infection/recrudescence, 29 (3.5%) subjects who had previously undergone successful *H. pylori* eradication therapy in 2004 were tested positive in 2008. The annual incidence rate of re-infection/recrudescence was estimated to be 1% (29/2,914, 95% CI: 0.6–1.4%) per person-year.

At the population level, the prevalence rate of *H. pylori* infection was 64.8% in 1995, which was close to 63.0% at baseline before chemoprevention in 2004. It dwindled to 13.4% (including 182 new participants) when the survey on *H. pylori* infection was conducted in the year of 2008. The effectiveness of chemoprevention applied to the population was therefore estimated as 78.7% (95% CI: 76.8–80.7%).

Efficacy in the Reduction of Premalignant Gastric Lesions

The annual incidence declined from 8.2% (95% CI: 6–10.3%) per person-year between 1995 and 2004 to 3.5% (95% CI: 1–6.1%) between 2004 and 2008, yielding a relative risk of 0.434 (95% CI: 0.194–0.951; $P = 0.02$) and an efficacy of 57% in reducing gastric atrophy (Table 1). The benefit was further supported by the fact that the severity scores for acute inflammation, chronic inflammation, gastric atrophy, and mucosa-associated lymphoid tissue were found to decrease substantially after treatment (elaborated in the supplemental materials).

In contrast, the incidence rate of intestinal metaplasia was 4.7% (95% CI: 3.1–6.2%) and 6.1% (95% CI: 5–7.1%) per person-year before and after chemoprevention, respectively ($P = 0.09$). This suggests that intervention may not be effective in the prevention of intestinal metaplasia given an insufficient follow-up period. It was also consistent with the histologic finding that the severity score for intestinal metaplasia did not show any significant change. Identification of individual factors associated with histologic response showed that successful eradication of *H. pylori* was associated with a significant decrease in severity scores. Note that this effect has been modified by the age (elaborated in the supplemental materials).

It should be noted that the prevalence of endoscopic esophagitis increased from 13.6% to 27.4% ($P < 0.001$), yielding an annual incidence rate of 6% (163/2,723, 95% CI: 5.1–6.9%) per person-year. For those who were detected with esophagitis at the baseline, their severity

also increased after *H. pylori* treatment ($P < 0.001$) (elaborated in the supplemental materials).

Changes in Incidence Rates of Gastric Cancer

Regarding the yield of cancer, two gastric cancers were detected by screening during the period of 1995-1999 and four in 2004. No cancer cases were found by screening in 2008.

Trends over time in the incidence rates of gastric cancer are illustrated in Figure 3. Prior to 2004, annual incidence rates of gastric cancer were high and slowly declined with time.

Following the first round of chemoprevention in 2004, a marked peak in gastric cancer incidence was observed followed by a pronounced and rapid decline. The case numbers, person-years, and standardized incidence ratios are presented in Table 2. The five-year average incidence of gastric cancer declined from 40.3 (95% CI: 20.6–60.0) to 30.4 (95% CI: 15.0–45.7) per 100,000 person-years for the periods of 1999-2003 and 2004-2008, respectively. The relative risk was found to be 0.753 (95% CI: 0.372–1.524; $P = 0.21$); intervention efficacy in prevention of gastric cancer was estimated to be 25%.

Adjustment for the History Effect

As mentioned before, it is of interest to examine the changes of incidence on premalignant gastric lesions and gastric cancer by using our long-term follow-up cohort from 1995 onwards to evaluate the efficacy of chemoprevention, making allowance for history effect. To reach this goal, we estimated the rate changes in gastric atrophy and intestinal metaplasia by comparing cases at baseline (1995) with those detected at 2004 before chemoprevention. The

results on the decline of both gastric atrophy and intestinal metaplasia were consistently around 6% per year. We further extrapolated the expected numbers of cases who would have harbored gastric atrophy in 2008 without active intervention given the risk set followed from 2004 to 2008. The comparison between the observed and the expected numbers yielded a treatment efficacy of 61% or so (elaborated in the supplemental materials), which was close to 57% reduction in the change of incidence rate of gastric atrophy.

The expected numbers of intestinal metaplasia were also extrapolated in a similar manner. The finding again indicated a lack of significant reduction in intestinal metaplasia after the adjustment for history effect.

History effect was estimated to account for an annual decline of 10% in gastric cancer incidence rate ($P < 0.01$). In contrast, the incidence rates of gastric cancer in Taiwan, without active intervention, were relatively constant over the same study period.

DISCUSSION

The present study quantified the benefits of screening and treatment for *H. pylori* infection by providing a 57% reduction of gastric atrophy when this purported approach is applied to a large population. However, such an intervention was not efficacious in arresting the occurrence or decreasing the histologic severity of intestinal metaplasia. In addition to support the “point of no return” theory¹¹, our findings suggest that both age and histology are

amenable to identify subjects who would be responsive to the anti-*H. pylori* treatment.²⁵

We confirmed that the most effective means to affect the natural course of gastric carcinogenesis is mass screening and installation of treatment for *H. pylori* infection, a notion that has been advocated in previous decision analysis studies.^{14,26-30} Our chemoprevention regimen^{18,31} is valuable for planning country or region wide eradication programs because the treatment efficacy and sustainability on reducing *H. pylori* infection are higher than previously reported.^{7,9,11} The re-infection/recrudescence rate of 1% per person-year not only supports previously assumed rates^{14,27,29} but is also lower than the threshold value for the loss of cost-effectiveness.¹⁴

The ultimate goal of population-based *H. pylori* treatment is to prevent the occurrence of gastric cancer. However, a pooled analysis of five randomized controlled trials^{7-9,11,12} still revealed a non-significant risk reduction of 35%.³² The similar finding was observed in our study that showed a decline of incidence of gastric cancer with time may be attributed to the “history effect” rather than eradication of *H. pylori*. Randomization undoubtedly can generate groups with comparable profiles to validate the effects of treatment; however, this approach is constrained by the fact that cancer prevention benefits are realized decades later.¹⁵ During this long quiescent period, history effect has contributed to the observed decline of gastric cancer incidence.⁴ Nonetheless, this decline is moving at a relatively slow rate in the high-risk areas or populations³³ (summarized in the supplemental materials) and our study

successfully confirms that active intervention can shorten this process. A meaningful result can be expected after a longer period of follow-up because a substantial benefit can be derived from any treatment that prevents inflamed mucosa from undergoing atrophic changes.^{3,15} Such optimism is supported by lessons learned from population-based studies targeted at prevention of occurrence of other human cancers.³⁴⁻³⁶

Cross-sectional studies have suggested that the widespread eradication of *H. pylori* may harbor unforeseen dangers³⁷, such as the increases of gastroesophageal reflux³⁸ and childhood asthma.³⁹ The causal relationship was revealed in our population known to have a high prevalence of gastric atrophy because the prevalence of endoscopic esophagitis was doubled following the treatment. Although a reduction in cancer risk may outweigh this potential drawback, further preventive strategies should be designed for this emerging disease.⁴⁰

In conclusion, population-based screening in conjunction with treatment for *H. pylori* infection was found to provide a significant benefit in prevention of gastric atrophy. This finding strongly supports the value of intervention for young adults infected with this organism and warrants its empirical population-wide application in regions with a high incidence of gastric cancer.

ACKNOWLEDGEMENTS

This study was supported by research grants from the Bureau of Health Promotion,

Department of Health, Taiwan (DOH97-TD-M-113-95002), the National Science Council (NSC96-2314-B-002-092-MY3), and the National Taiwan University Hospital (98-P21 and 99-P06).

REFERENCES

1. International Agency for Research on Cancer Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. *Helicobacter pylori*. In: *Schistosomes, Liver Flukes, and Helicobacter pylori*. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 1994:177-240.
2. Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process--First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. *Cancer Res* 1992;52:6735-40.
3. Fox JG, Wang TC. Inflammation, atrophy and gastric cancer. *J Clin Invest* 2007;117:60-9.
4. Bolye P, Levin B. World cancer report. Lyon, France: IARC press. 2008.
5. Leung WK, Wu MS, Kakugawa Y, et al. Screening for gastric cancer in Asia: current evidence and practice. *Lancet Oncol* 2008;9:279-87.
6. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection-The Maastricht III Consensus Report. *Gut*

- 2007;56:772-81.
7. You WC, Brown LM, Zhang L, et al. Randomized double-blind factorial trial of three treatments to reduce the prevalence of precancerous gastric lesions. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:974-83.
 8. Mera R, Fontham ET, Bravo LE, et al. Long term follow up of patients treated for *Helicobacter pylori* infection. *Gut* 2005;54:1536-40.
 9. Leung WK, Lin SR, Ching JY, et al. Factors predicting progression of gastric intestinal metaplasia: results of a randomised trial on *Helicobacter pylori* eradication. *Gut* 2004;53:1244-9.
 10. Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, et al. *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med* 2001;345:784-9.
 11. Wong BC, Lam SK, Wong WM, et al. *Helicobacter pylori* eradication to prevent gastric cancer in a high-risk region of China: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:187-94.
 12. Saito D, Boku N, Fujioka T, Fukuda Y. Impact of *H. pylori* eradication on gastric cancer prevention: endoscopic results of the Japanese Intervention Trial (JITHP-Study). A randomized multi-center trial. [Abstract]. *Gastroenterology* 2005;128:A4.
 13. Fukase K, Kato M, Kikuchi S, et al. Effect of eradication of *Helicobacter pylori* on incidence of metachronous gastric carcinoma after endoscopic resection of early gastric

- cancer: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2008;372:392-7.
14. Lee YC, Lin JT, Wu HM, et al. Cost-effectiveness analysis between primary and secondary preventive strategies for gastric cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;16:875-85.
 15. Blaser MJ. Understanding microbe-induced cancers. *Cancer Prev Res (Phila Pa)*. 2008;1(1):15-20.
 16. Wu CY, Kuo KN, Wu MS, et al. Early *Helicobacter pylori* eradication decreases risk of gastric cancer in patients with peptic ulcer disease. *Gastroenterology* 2009;137:1641-8.
 17. Liu TY, Wu CY, Lin JT, et al. Multistate and multifactorial progression of gastric cancer: results from community-based mass screening for gastric cancer. *J Med Screen* 2006;13 Suppl 1:S2-5.
 18. Lee YC, Wu HM, Chen TH, et al. A community-based study of *Helicobacter pylori* therapy using the strategy of test, treat, retest, and retreat initial treatment failures. *Helicobacter* 2006;11:418-24.
 19. Chen TH, Chiu YH, Luh DL, et al. Community-based multiple screening model: design, implementation, and analysis of 42,387 participants. *Cancer* 2004;100:1734-43.
 20. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. *Am J Surg Pathol* 1996;20:1161-81.

21. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* 1977;33:159-74.
22. Cook TD, Campbell DT (1979). *Quasi-Experiments: Interrupted Time-Series Designs*. In: *Quasi-Experimentation: Design & Analysis Issues for Field Settings*. Houghton Mifflin Co, Boston.
23. Cancer Statistics. Taiwan Cancer Registry. Available at: <http://crs.cph.ntu.edu.tw/main.php>. Assessed February 20, 2010.
24. Rosner B (2005). *Hypothesis Testing: Person-Time Data*. *Fundamentals of Biostatistics*. Duxbury Press.
25. Graham DY, Asaka M. Eradication of gastric cancer and more efficient gastric cancer surveillance in Japan: two peas in a pod. *J Gastroenterol* 2010;45:1-8.
26. Parsonnet J, Harris RA, Hack HM, Owens DK. Modelling cost-effectiveness of *Helicobacter pylori* screening to prevent gastric cancer: a mandate for clinical trials. *Lancet* 1996;348:150-4.
27. Fendrick AM, Chernew ME, Hirth RA, et al. Clinical and economic effects of population-based *Helicobacter pylori* screening to prevent gastric cancer. *Arch Intern Med* 1999;159:142-8.
28. Mason J, Axon AT, Forman D, et al. The cost-effectiveness of population *Helicobacter pylori* screening and treatment: a Markov model using economic data from a

- randomized controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:559-68.
29. Xie F, Luo N, Lee HP. Cost effectiveness analysis of population-based serology screening and ¹³C-Urea breath test for *Helicobacter pylori* to prevent gastric cancer: a markov model. *World J Gastroenterol* 2008;14:3021-7.
30. Yeh JM, Kuntz KM, Ezzati M, Goldie SJ. Exploring the cost-effectiveness of *Helicobacter pylori* screening to prevent gastric cancer in China in anticipation of clinical trial results. *Int J Cancer* 2009;124:157-66.
31. Liou JM, Lin JT, Chang CY, et al. Levofloxacin-based and clarithromycin-based triple therapies as first-line and second-line treatments for *Helicobacter pylori* infection: a randomised comparative trial with crossover design. *Gut* 2010;59:572-8.
32. Fuccio L, Zagari RM, Eusebi LH, et al. Meta-analysis: can *Helicobacter pylori* eradication treatment reduce the risk for gastric cancer? *Ann Intern Med* 2009;151:121-8. Erratum in: *Ann Intern Med* 2009;151:516.
33. Curado MP, Edwards B, Shin HR, Storm H, Ferlay J, Heanue M, and Boyle P, eds (2007). *Cancer Incidence in Five Continents, Vol. IX*. IARC Scientific Publications No. 160, Lyon, IARC.
34. Chang MH, Chen CJ, Lai MS, et al. Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. Taiwan Childhood Hepatoma Study Group. *N Engl J Med* 1997;336:1855-9.

35. Tabar L, Yen MF, Vitak B, Chen HH, Smith RA, Duffy SW. Mammography service screening and mortality in breast cancer patients: 20-year follow-up before and after introduction of screening. *Lancet* 2003;361:1405-10.
36. Chan AT, Giovannucci EL, Meyerhardt JA, Schernhammer ES, Curhan GC, Fuchs CS. Long-term use of aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of colorectal cancer. *JAMA* 2005;294:914-23.
37. Willyard C. A tough controversy to stomach. *Nat Med* 2009;15:836-9.
38. Chow WH, Blaser MJ, Blot WJ, et al. An inverse relation between cagA+ strains of *Helicobacter pylori* infection and risk of esophageal and gastric cardia adenocarcinoma. *Cancer Res* 1998;58:588-90.
39. Chen Y, Blaser MJ. *Helicobacter pylori* colonization is inversely associated with childhood asthma. *J Infect Dis* 2008;198:553-60.
40. Lee YC, Yen AM, Tai JJ, et al. The effect of metabolic risk factors on the natural course of gastro-oesophageal reflux disease. *Gut* 2009;58:174-81.

TABLES

Table 1. Efficacy of *Helicobacter pylori* eradication in changing the incidence rates of premalignant gastric lesions and gastric cancer

Outcome variables	Incidence rate per 100 person-year		RR (95% CI)
	Before chemoprevention	After chemoprevention	After / before chemoprevention
Gastric atrophy	8.2 (49/601.177)	3.5 (7/197.821)	0.434 (0.194–0.951)*
Intestinal metaplasia	4.7 (33/704.701)	6.1 (130/2,149.232)	1.291 (0.881–1.891)

Outcome variable	Incidence rate per 100,000 person-years		RR (95% CI)
	Before chemoprevention	After chemoprevention	After / before chemoprevention
Gastric cancer	40.3 (16/39,713)	30.4 (15/49,416)	0.753 (0.372–1.524)

RR = relative risk; CI = confidence interval

* $P < 0.05$

Table 2. Numbers of subjects at risk, numbers of incident cases, incidence rates of gastric cancer per 100,000 subjects, and standardized incidence ratios with the reference population in Taiwan per year of a 14-year study period

Year	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
No. of subjects	5,711	5,959	7,240	7,536	6,560	6,733	8,851	8,763	8,806	9,359	10,345	9,786	9,965	9,961
No. of gastric cancers	4	5	5	4	4	2	6	1	3	9	1	2	2	1
Incidence rates	70.040	83.914	69.061	53.079	60.976	29.704	67.789	11.412	34.068	96.164	9.667	20.437	20.070	10.039
SIR	5.034	5.154	3.799	3.378	3.395	1.707	4.055	0.650	2.030	5.564	0.599	1.184	1.187	0.619

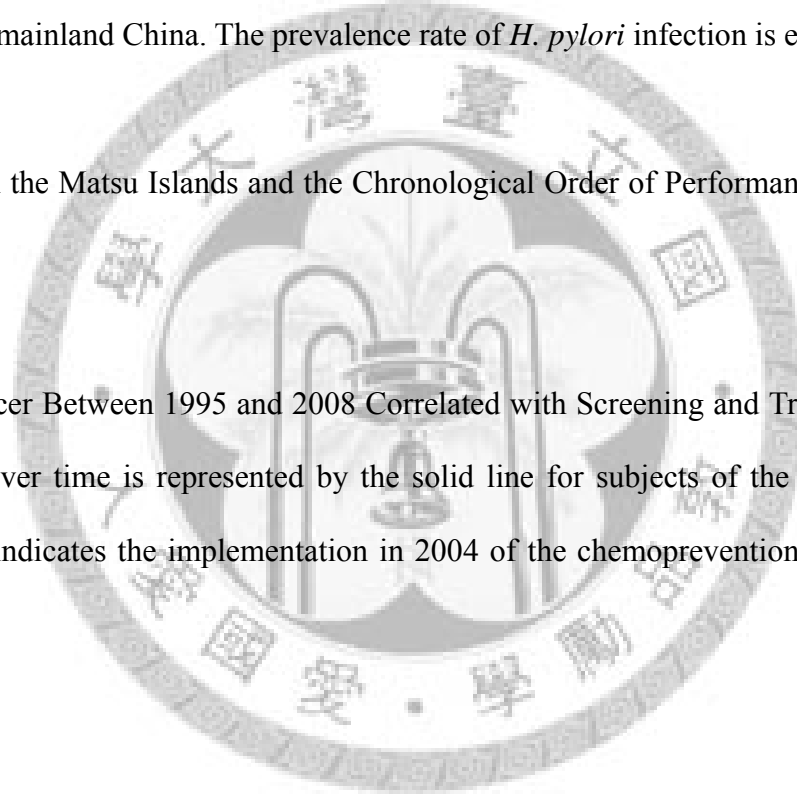
SIR = standardized incidence ratio

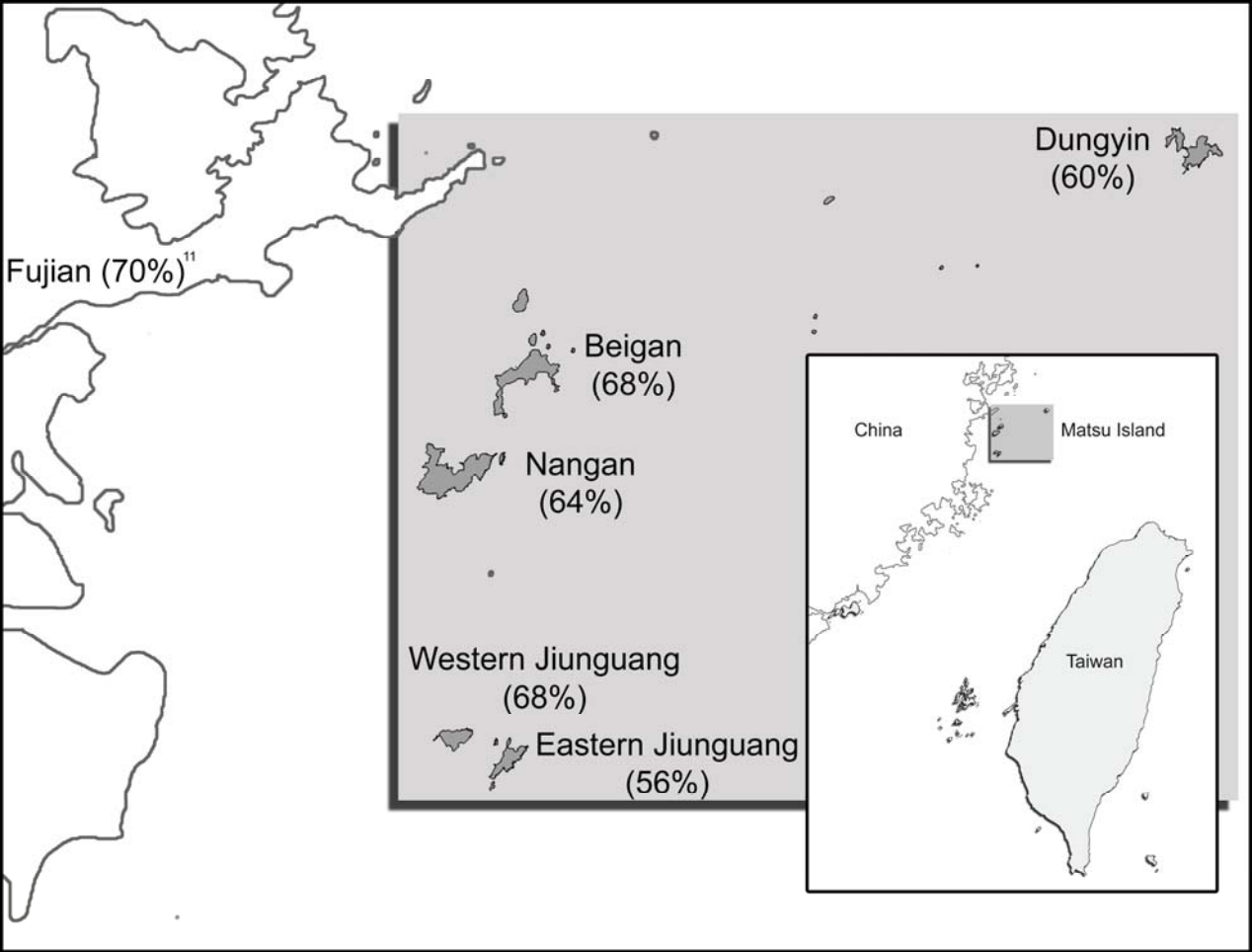
FIGURE LEGENDS

Figure 1. Location of the Matsu Islands. Matsu Islands are an archipelago of five major islands in the Taiwan Strait, including the Nangan, Beigan, Eastern Jiunguang, Western Jiunguang, and Dungyin. These islands are located about 100 miles from the shores of Taiwan near the northern coast of Fujian province of the mainland China. The prevalence rate of *H. pylori* infection is each specified.

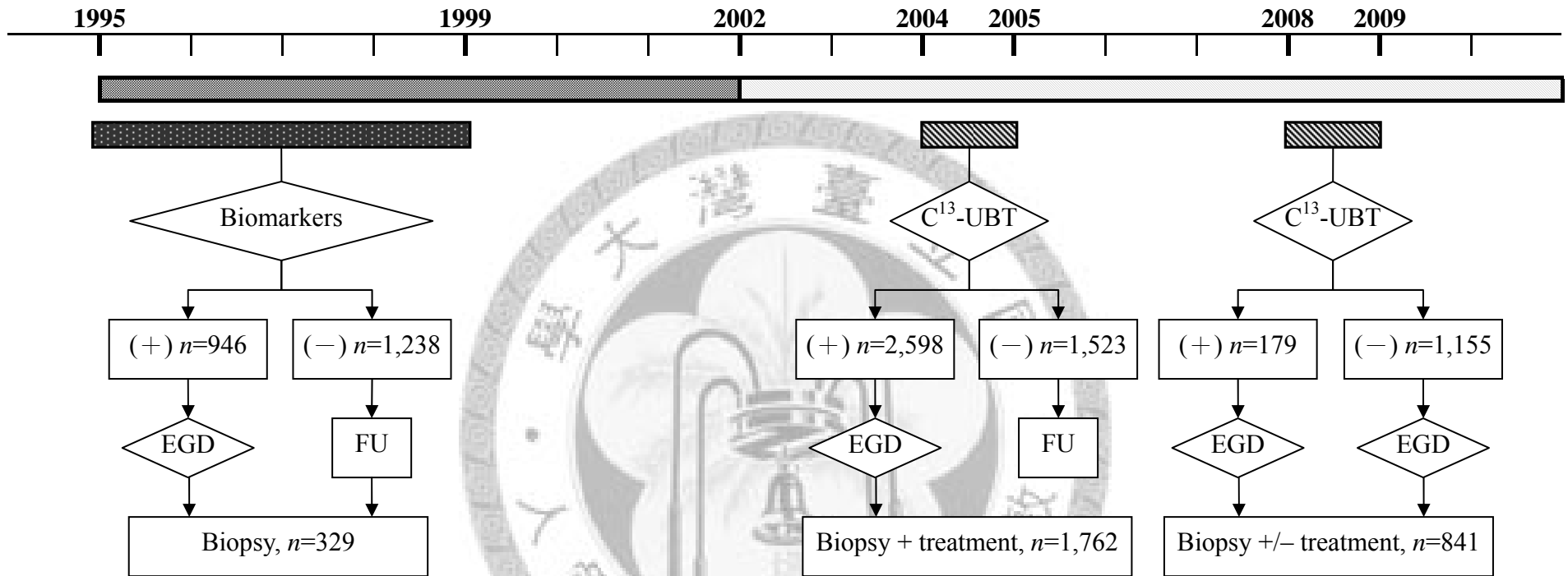
Figure 2. Interventions Implemented on the Matsu Islands and the Chronological Order of Performance. EGD = esophagogastroduodenoscopy; FU = follow-up; UBT = urea breath test.

Figure 3. The Incidence of Gastric Cancer Between 1995 and 2008 Correlated with Screening and Treatment for *Helicobacter pylori* Infection. The trend in gastric cancer incidence over time is represented by the solid line for subjects of the Matsu Islands and by the dotted line for residents of Taiwan. The closed arrow indicates the implementation in 2004 of the chemoprevention program involving endoscopic screening and *Helicobacter pylori* treatment.

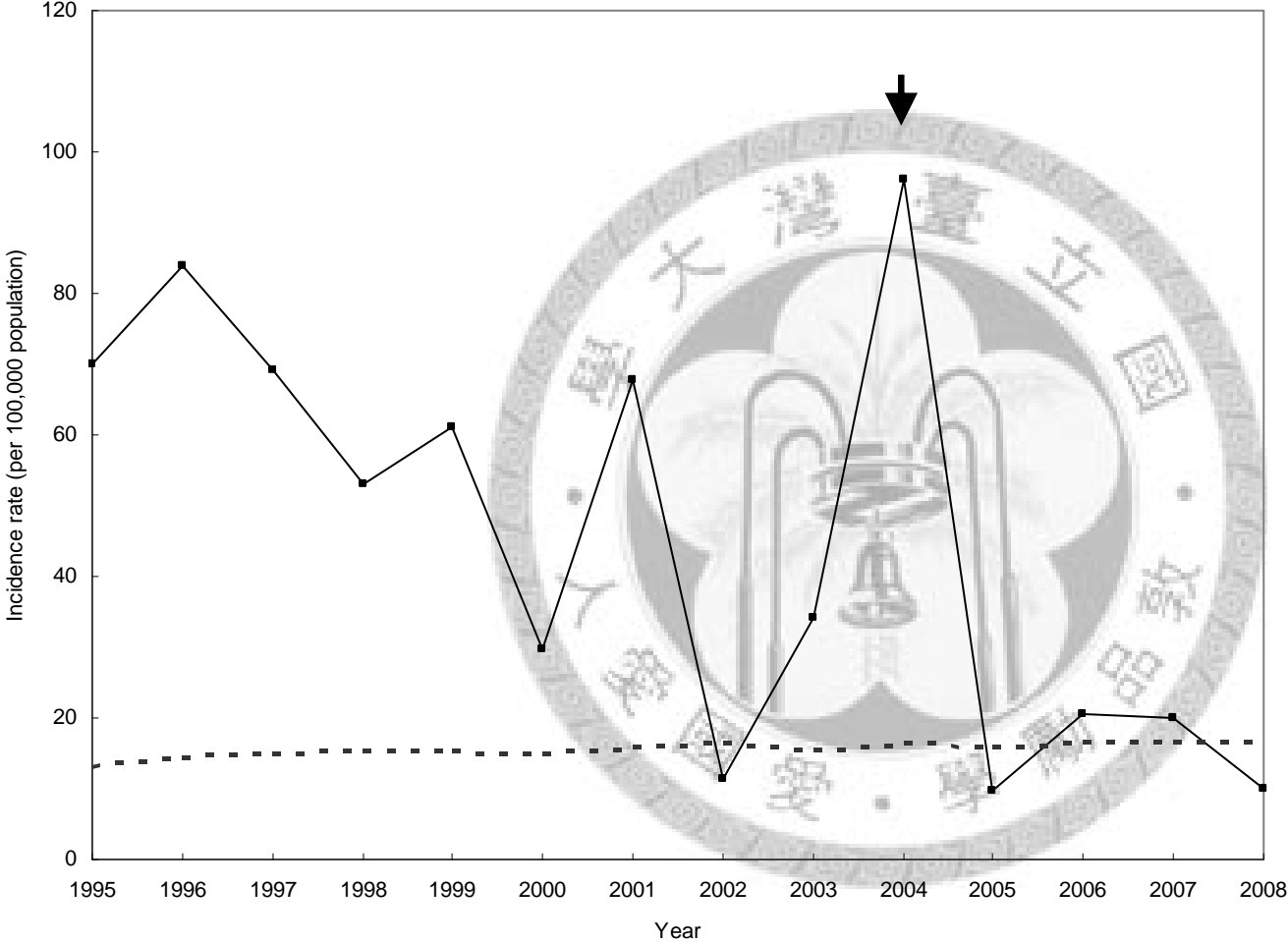




Matsu Subjects, Age ≥ 30



- Digestive system cancer screening program (1995 → 2002)
- Pepsinogen test, *H. pylori* antibody, questionnaire & endoscopy (1995 → 1999)
- Community-based multiple screening program (2002 → till now)
- Test & treatment for *H. pylori* infection & endoscopy (2004 → 2005 & 2008 → 2009)



Supplemental Materials

We have provided the following supplemental data to support claims made in the manuscript entitled “**Can *Helicobacter pylori* Eradication Reduce the Premalignant Gastric Lesions? A Population-Based Gastric Cancer Chemoprevention Study**”

Yi-Chia Lee^{1,2}, Tony Hsiu-Hsi Chen¹, Shu-Hui Chang¹, John Jen Tai¹, Han-Mo Chiu², Chia-Tung Shun³, Hung Chiang⁴, Tzeng-Ying Liu⁵, Ming-Shiang Wu^{2,6}, and Jaw-Town Lin^{2,7}

¹Division of Biostatistics, College of Public Health, National Taiwan University, Taipei;

²Department of Internal Medicine, College of Medicine, National Taiwan University,

Taipei; ³Department of Pathology, College of Medicine, National Taiwan University,

Taipei; ⁴Institute of Pathology, Taipei; ⁵Health Bureau of Lienchiang County, Nangan

Hsiang, Lienchiang County, Matsu; ⁶Department of Primary Care Medicine, College of

Medicine, National Taiwan University, Taipei; ⁷Department of Internal Medicine, E-DA

Hospital and I-Shou University, Kaohsiung County, Taiwan

Supplemental Table 1. Demographic data of the study population

Types of interventions	Secondary prevention	Primary prevention	
		First round	Second round
Total participants (<i>n</i>)	2,184	4,121	1,334
Age in years, mean (SD)	47.1 (13.4)	49.2 (12.8)	52 (10.8)
Males, <i>n</i> (%)	1,143 (52.3)	1,888 (45.8)	677 (50.8)
Biopsied population (<i>n</i>)	329	1,762	841
Age in years, mean (SD)	46.4 (11.1)	48.7 (11.5)	50.7 (9.4)
Males, <i>n</i> (%)	184 (55.9)	883 (50.1)	441 (52.4)

SD = standard deviation



Supplemental Table 2. Endoscopic and histologic diagnoses before (2004) and after (2008) the *Helicobacter pylori* treatment for the study participants ($n = 841$)

Prevalence	Number (%)
Peptic ulcer diseases*	
Baseline	102 (12.1)
Follow-up	104 (12.4)
Reflux esophagitis	
Baseline	114 (13.6)
LA grade A	82 (9.8)
LA grade B	30 (3.6)
LA grade C	2 (0.2)
LA grade D	0 (0)
Follow-up	230 (27.3)
LA grade A	181 (21.5)
LA grade B	38 (4.5)
LA grade C	10 (1.2)
LA grade D	1 (0.1)
Gastric atrophy	
Baseline	511 (60.8)
Follow-up	115 (13.7)
Intestinal metaplasia	
Baseline	263 (31.3)
Follow-up	327 (38.9)

* Including both the active ulcers and ulcer scars. LA, Los Angeles classification.

Supplemental Table 3. Histologic severity scores obtained before (2004) and after (2008) the *Helicobacter pylori* treatment for the study participants ($n = 841$) based on the updated Sydney classification

Parameters	Baseline	Follow-up	<i>P</i> value
Antrum			
Acute inflammation			
Median (range)	2 (0–3)	0 (0–3)	<0.0001
Mean \pm SD	1.57 \pm 0.83	0.14 \pm 0.42	
Chronic inflammation			
Median (range)	2 (0–3)	1 (0–3)	<0.0001
Mean \pm SD	2.09 \pm 0.46	1.24 \pm 0.66	
Gastric atrophy			
Median (range)	1 (0–3)	0 (0–3)	<0.0001
Mean \pm SD	1.27 \pm 0.67	0.29 \pm 0.49	
Intestinal metaplasia			
Median (range)	0 (0–3)	0 (0–3)	0.91
Mean \pm SD	0.61 \pm 1.04	0.61 \pm 0.89	
MALT			
Median (range)	1 (0–3)	0 (0–3)	<0.0001
Mean \pm SD	1.17 \pm 1.09	0.16 \pm 0.54	
Corpus			
Acute inflammation			
Median (range)	1 (0–3)	0 (0–3)	<0.0001
Mean \pm SD	0.92 \pm 0.88	0.08 \pm 0.3	
Chronic inflammation			
Median (range)	2 (0–3)	1 (0–3)	<0.0001
Mean \pm SD	1.73 \pm 0.62	0.79 \pm 0.67	
Gastric atrophy			
Median (range)	1 (0–3)	0 (0–2)	<0.0001
Mean \pm SD	0.67 \pm 0.71	0.15 \pm 0.39	
Intestinal metaplasia			
Median (range)	0 (0–3)	0 (0–3)	0.60
Mean \pm SD	0.13 \pm 0.54	0.12 \pm 0.47	
MALT			
Median (range)	0 (0–3)	0 (0–3)	<0.0001
Mean \pm SD	0.36 \pm 0.76	0.11 \pm 0.4	

SD, standard deviation; MALT, mucosa-associated lymphoid tissue

Supplemental Table 4. Baseline (first data) and follow-up (second data) scores of acute polymorphonuclear infiltrates at 2004 and 2008, respectively

Baseline score	Follow-up score of acute polymorphonuclear infiltrates (antrum, body)																Total
	(0,0)	(0,1)	(0,2)	(0,3)	(1,0)	(1,1)	(1,2)	(1,3)	(2,0)	(2,1)	(2,2)	(2,3)	(3,0)	(3,1)	(3,2)	(3,3)	
(0,0)	52	0	0	1	1	1	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	57
(0,1)	9	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	10
(0,2)	5	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	7
(0,3)	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
(1,0)	125	1	0	0	12	5	0	0	2	1	1	0	0	0	0	0	147
(1,1)	111	3	1	0	6	5	0	0	2	3	1	0	0	0	1	0	133
(1,2)	24	1	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	27
(1,3)	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	10
(2,0)	93	1	0	0	6	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	101
(2,1)	131	1	0	0	6	5	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	145
(2,2)	74	3	0	0	4	3	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	86
(2,3)	6	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	8
(3,0)	7	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	10
(3,1)	34	1	0	0	5	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	41
(3,2)	25	0	0	0	1	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	29
(3,3)	24	0	0	0	0	2	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	28
Total	732	13	1	1	45	29	0	0	6	9	3	0	1	0	1	0	841

Supplemental Table 5. Baseline and follow-up scores of chronic lymphoplasmacytic infiltrates at 2004 and 2008, respectively.

Baseline score	Follow-up score of chronic lymphoplasmacytic infiltrates (antrum, body)																
	(0,0)	(0,1)	(0,2)	(0,3)	(1,0)	(1,1)	(1,2)	(1,3)	(2,0)	(2,1)	(2,2)	(2,3)	(3,0)	(3,1)	(3,2)	(3,3)	Total
(0,0)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
(0,1)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
(0,2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
(0,3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
(1,0)	0	0	0	0	8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	8
(1,1)	7	0	0	0	8	15	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	32
(1,2)	0	0	1	0	4	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	8
(1,3)	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
(2,0)	0	0	0	0	4	3	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	9
(2,1)	23	0	0	0	59	61	0	0	4	25	11	1	0	3	5	0	192
(2,2)	27	5	1	0	89	160	14	0	9	76	32	1	0	5	10	3	432
(2,3)	0	0	0	0	2	11	3	0	0	4	5	0	0	0	2	0	27
(3,0)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
(3,1)	2	0	0	0	8	8	0	0	1	3	1	0	0	0	0	0	23
(3,2)	4	1	0	0	15	26	0	0	2	15	4	1	0	0	1	2	71
(3,3)	1	0	0	0	9	13	1	0	0	7	2	0	0	1	0	0	34
Total	65	6	2	0	207	302	19	0	17	132	55	3	0	10	18	5	841

Supplemental Table 6. Baseline and follow-up scores of gastric atrophy between 2004 and 2008, respectively

Baseline score	Follow-up score of gastric atrophy (antrum, body)																Total
	(0,0)	(0,1)	(0,2)	(0,3)	(1,0)	(1,1)	(1,2)	(1,3)	(2,0)	(2,1)	(2,2)	(2,3)	(3,0)	(3,1)	(3,2)	(3,3)	
(0,0)	54	1	0	0	7	7	0	0	0	2	1	0	0	0	0	0	72
(0,1)	4	2	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	8
(0,2)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
(0,3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
(1,0)	184	6	0	0	45	8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	243
(1,1)	131	8	3	0	38	15	2	0	1	1	0	0	0	0	0	0	199
(1,2)	23	5	0	0	8	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	38
(1,3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
(2,0)	51	2	0	0	12	4	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	72
(2,1)	65	6	0	0	31	15	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	119
(2,2)	39	4	1	0	12	6	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	65
(2,3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
(3,0)	2	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4
(3,1)	9	0	0	0	2	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	13
(3,2)	3	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4
(3,3)	0	1	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3
Total	566	35	4	0	160	60	6	0	4	3	2	0	1	0	0	0	841

Supplemental Table 7. Baseline and follow-up scores of intestine metaplasia at 2004 and 2008, respectively

Baseline score	Follow-up score of intestine metaplasia (antrum, body)																Total
	(0,0)	(0,1)	(0,2)	(0,3)	(1,0)	(1,1)	(1,2)	(1,3)	(2,0)	(2,1)	(2,2)	(2,3)	(3,0)	(3,1)	(3,2)	(3,3)	
(0,0)	442	6	4	0	74	4	2	0	34	3	0	1	5	1	2	0	578
(0,1)	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	5
(0,2)	3	0	0	0	1	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	7
(0,3)	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
(1,0)	26	1	1	0	20	1	1	0	14	2	1	0	3	0	1	0	71
(1,1)	2	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	4
(1,2)	2	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3
(1,3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
(2,0)	22	0	0	0	16	2	0	0	19	2	1	0	5	1	0	0	68
(2,1)	1	0	0	0	1	1	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	5
(2,2)	0	0	0	0	2	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	5
(2,3)	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
(3,0)	9	0	0	0	18	0	2	0	24	0	2	0	6	2	3	2	68
(3,1)	1	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	1	0	0	0	4
(3,2)	1	0	1	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	1	0	0	5
(3,3)	0	0	0	0	2	1	0	1	3	0	1	0	4	0	1	1	14
Total	514	7	6	0	138	10	7	3	101	9	5	1	25	5	7	3	841

Supplemental Table 8. Baseline and follow-up scores of mucosa-associated lymphoid tissue at 2004 and 2008, respectively

Baseline score	Follow-up mucosa-associated lymphoid tissue score (antrum, body)																Total
	(0,0)	(0,1)	(0,2)	(0,3)	(1,0)	(1,1)	(1,2)	(1,3)	(2,0)	(2,1)	(2,2)	(2,3)	(3,0)	(3,1)	(3,2)	(3,3)	
(0,0)	217	11	7	0	7	3	0	0	3	1	0	0	3	1	0	0	253
(0,1)	23	1	0	0	6	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	31
(0,2)	16	1	0	3	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	22
(0,3)	7	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	10
(1,0)	122	0	1	1	9	1	0	0	4	0	0	0	1	2	0	0	141
(1,1)	22	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	24
(1,2)	8	4	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	14
(1,3)	6	1	1	0	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	11
(2,0)	140	9	1	0	9	0	0	0	7	1	0	0	3	0	0	0	170
(2,1)	13	0	1	0	1	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	17
(2,2)	15	1	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	18
(2,3)	2	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3
(3,0)	85	2	0	0	3	0	0	0	1	1	0	0	3	0	0	0	95
(3,1)	16	2	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	20
(3,2)	4	3	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	8
(3,3)	3	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4
Total	699	38	13	4	45	6	1	0	19	4	0	0	11	3	0	0	841

Supplemental Table 9. Linear regression models with the outcome variable of changes in histologic severity scores

Explanatory variable	Crude regression coefficient	<i>P</i> value	Adjusted regression coefficient	<i>P</i> value
Successful eradication of <i>H. pylori</i>	0.567 (0.112)	<0.001	1.387 (0.023)	0.023
Age	-0.017 (0.004)	<0.001	-0.003 (0.011)	0.820
Gender	-0.095 (0.072)	0.188	–	–
Smoking	0.035 (0.089)	0.694	–	–
Alcohol	0.037 (0.074)	0.615	–	–
Diabetes mellitus	-0.071 (0.159)	0.656	–	–
First degree relatives of gastric cancer	0.066 (0.129)	0.611	–	–
Treatment-age interaction	–	–	-0.016 (0.012)	0.174

Intra-gastric histology was parameterized using an increasing ordinal scale⁸ modified from the updated Sydney classification: 1 for normal, 2 for non-atrophic gastritis, 3 for gastric atrophy, and 4 for intestinal metaplasia. For the subdivisions of gastric atrophy and intestinal metaplasia, each tertile was given a value: 0 for mild, 0.33 for moderate, and 0.67 for severe, respectively. A continuous histologic score was therefore formulated and the outcome variable was defined as histologic score in 2004 minus that in 2008. Data are presented as regression coefficients (standard errors).

The results show that successful eradication of *H. pylori* is associated with a significant decrease in histologic scores; however, this effect has been modified by the individual age after we refit the model by adding the interaction term. These findings indicate that successful eradication of *H. pylori* was associated with a significant decrease in histologic scores; however, this effect has been modified by the individual age. Histological regression after the cure of *H. pylori* infection is more prominent in young adults. Accordingly, the mean ages of subjects with normal/superficial gastritis, gastric atrophy, and intestinal metaplasia in this island population were 48.8, 50.9, and 55.1 years, respectively and modified the effect of *H. pylori* treatment.

Supplemental Table 10. The estimated treatment efficacy in prevention of gastric atrophy and intestinal metaplasia using the extrapolation method based on the Poisson regression models, making allowance for the history effect

Outcome variables	Intercept (α)	Coefficient (β)	Exponential (β)	Observed/expected in 2008	Efficacy
Gastric atrophy	-1.8217	-0.5788	0.56	7/18	61%
Intestinal metaplasia	-2.8778	-0.5798	0.56	130/134	3%

Using baseline data in the year 2004 on endoscopic examination for detecting gastric atrophy and intestinal metaplasia that mainly developed from 1999 until the end of 2003, two Poisson regression models were used to estimate regression parameters pertaining to the disease natural course for gastric atrophy and intestinal metaplasia, respectively, with adjustment for history effect using calendar year as a proxy variable. The formula for a Poisson regression model is expressed as follows:

$$\log(\mu) = \log(py) + \alpha + \beta \times \text{calendar year.}$$

where μ indicates the number of new cases with gastric atrophy or intestinal metaplasia, $\log(py)$ is the offset item equal to the natural logarithm of person-year at risk, α is the intercept, and β is the regression coefficient. The exponent of the regression coefficient β is equal to the incidence rate ratio per year. Calendar year is defined as the time interval between histologic assessment and the reference point of Jan 1995.

We then extrapolated these parameters to estimate the expected numbers of cases that would have developed the precursor lesions in 2008 if active intervention had not been administrated. The efficacy of *H. pylori* treatment in reducing these precursor lesions can be calculated as:

$$(1 - \text{observed/expected number}) \times 100\%.$$

The results are shown in Table 10. Both gastric atrophy and intestinal metaplasia showed 56% risk reduction over the 9-year period between 1995 and 2003, which indicated an annual 6.2% decline was attributed to the history effect. When we extrapolated to obtain the expected numbers of new cases with premalignant gastric lesions in 2008, a treatment efficacy of 61% ($1 - 7/18$) was estimated in the prevention of gastric atrophy ($P < 0.01$); whereas a lack of significant reduction in intestinal metaplasia was noted after the adjustment for history effect.

Supplemental Table 11. Evaluation of the history effect on the decline of gastric cancer incidence rates by using the Poisson regression model

Year	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
No. of subjects	5,711	5,959	7,240	7,536	6,560	6,733	8,851	8,763	8,806	9,359	10,345	9,786	9,965	9,961
No. of gastric cancer	4	5	5	4	4	2	6	1	3	9	1	2	2	1

An interrupted time-series design was used to evaluate the changes of the gastric cancer incidence rates before and after the chemoprevention. The gastric cancer incidence rate data was calculated from the database of the Registry of Health Bureau of Lienchiang County and the Taiwan Cancer Registry. The design is diagrammed below:



The Poisson regression model was used to estimate regression parameters pertaining to the disease natural course for gastric cancer, with adjustment for history effect using calendar year as a proxy variable. The formula and estimation for the Poisson regression model are expressed as follows:

Model 1	$\log(\mu) = \log(py) + \alpha + \beta_1 \times \text{calendar year}$
	$\log(\mu) = \log(py) - 7.0798 - 0.1080 \times \text{calendar year}$
Model 2	$\log(\mu) = \log(py) + \alpha + \beta_2 \times \text{chemoprevention}$
	$\log(\mu) = \log(py) - 7.5735 - 0.5265 \times \text{chemoprevention}$

where μ indicates the number of incident cases with gastric cancer, $\log(py)$ is the offset item equal to the natural logarithm of person-year at risk, α is the intercept, β_1 is the regression coefficient for the calendar year (*i.e.*, history effect), and β_2 is a dummy variable: 0 for pre-chemoprevention period from 1995 to 2003 and 1 for the post-chemoprevention period from 2004 to 2008.

By introducing the calendar year into the Model 1, the exponent of coefficient β_1 yielded a relative risk of 0.90. It indicated that history effect was attributed to a significant risk reduction of 10% per year ($P = 0.003$).

By introducing the treatment dummy variable into the Model 2, the exponent of coefficient β_2 yielded a relative risk of 0.59. This risk reduction of 41% was still not statistically significant ($P = 0.089$).



Supplemental Table 12. Crude incidence rates of gastric cancer per 100,000 subjects and rates of decline between 1995 and 2002 in the representative areas or populations

Areas or populations	Incidence rate in 1995	Incidence rate in 2002	Rate of decline % per year
Japan, Yamagata Prefecture	136.45	121.6	1.36
Japan, Miyagi Prefecture	85.05	87.95	-0.43
Japan (three registries)	76.5	72.45	0.66
Japan, Osaka Prefecture	65.7	60.65	0.96
China, Shanghai	40.95	38.4	0.78
Italy (six registries)	43.65	36.95	1.92
USA, California, Los Angeles: Korean	38.75	33.15	1.81
USA, California, Los Angeles: Japanese	27.95	30.9	-1.32
Lithuania	30.3	29.25	0.43
Estonia	35.6	28.75	2.41
China (two registries)	29.2	26.65	1.09
Latvia	32.3	26.45	2.26
Slovenia	26.3	22.8	1.66
Slovakia	19.65	18.3	0.86
Colombia, Cali	19.25	18.15	0.71
Costa Rica	22.35	17.35	2.80
UK, England (five registries)	19.15	16.65	1.63
Czech Republic	20.8	16.65	2.49
China, Hong Kong	15.4	15.75	-0.28

This table was adopted from reference 33.