

國立臺灣大學公共衛生學院流行病學與預防醫學研究所



博士論文

Institute of Epidemiology and Preventive Medicine

College of Public Health

National Taiwan University

Doctoral Dissertation

糖尿病病人阿斯匹林化學預防的成效分析研究

Effectiveness study on aspirin chemoprophylaxis
in patients with diabetes

林正清

Cheng-Ching Lin

指導教授：賴美淑 教授

Mei-Shu Lai, MD, PhD

中華民國 104 年 1 月

January, 2015

國立臺灣大學博士學位論文
口試委員會審定書

糖尿病病人阿斯匹林化學預防的成效分析研究
Effectiveness study on aspirin chemoprophylaxis in
patients with diabetes

本論文係林正清君（學號 D96846001）在國立臺灣大學
流行病學與預防醫學研究所完成之博士學位論文，於民國
104 年 1 月 29 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：

賴 英 淑

（簽名）

（指導教授）

劉仁沛

張家勳

陳曾基

茹立氏

中文摘要



研究背景與目的

糖尿病會增加多種癌症的發生，特別是大腸直腸癌與肝癌。低劑量 aspirin 目前是癌症熱門的化學預防藥物之一，但還沒有足夠的證據顯示低劑量 aspirin 可以降低癌症發生的危險。目前還沒有研究專門探討在糖尿病族群使用低劑量 aspirin 與大腸直腸癌與肝癌發生的相關研究。探討低劑量 aspirin 預防癌症的同時，是否因腸胃道潰瘍與出血的副作用，而抵銷低劑量 aspirin 使用的效用？

所以本研究的目的是應用台灣健保資料庫之回溯性與前瞻性世代研究，來探討糖尿病病人使用低劑量 aspirin 與大腸直腸癌、肝癌與腸胃道出血發生之相關。

研究材料與方法

本研究的資料來源為台灣健保資料庫 2005 年百萬抽樣歸人檔，2000–2009 年的就醫資料，選取 30 歲以上曾使用降血糖藥物的「糖尿病世代」，為研究對象。以曾使用低劑量 aspirin 為治療組，不曾使用低劑量 aspirin 為對照組。追蹤期間從 2005.1.1–2009.12.31。利用傾向性分數校正方式調整干擾因子，並利用 time-varying Cox regression model 調整 immortal time 來評估使用低劑量 aspirin 與大腸直腸癌、肝癌與腸胃道出血的關係。

結果

在糖尿病大腸直腸癌研究世代，結果顯示低劑量 aspirin 使用頻率>5 次/週（高頻率），且使用期間 4–5 年（中等期間）與>5 年（長期間），可以分別降低大腸直腸癌 47%與 58%發生的危險(Hazard ratio (HR): 0.53, 95% CI: 0.30–0.96; HR: 0.42, 95% CI: 0.27–0.65)。但使用頻率≤5 次/週（低、中等頻率）且使用期間≤5 年（短、中等期間），無法降低大腸直腸癌發生的危險。

在糖尿病肝癌研究世代，結果顯示低劑量 aspirin 使用期間>5 年，使用頻率≤2、3–5 與>5 次/週，可以分別降低肝癌 41%、53%與 65%發生的危險(HR: 0.59, 95% CI: 0.40–0.89; HR: 0.47, 95% CI: 0.31–0.72; HR: 0.35, 95% CI: 0.23–0.54)。使用頻率>5 次/週，且使用期間 4–5 年，可以降低肝癌 41%發生的危險(HR: 0.59, 95% CI: 0.37–0.96)。但使用頻率≤5 次/週，且使用期間≤5 年，則無法降低肝癌發生的危險。

在糖尿病腸胃道出血研究世代，低劑量 aspirin 使用頻率≤5 次/週，且使用期

間 ≤ 5 年，都會增加腸胃道出血發生的危險。若使用頻率 >5 次/週，且使用期間 >5 年，反而減少腸胃道出血發生的危險（HR:0.58, 95% CI:0.48–0.71）。

結論

研究結果顯示糖尿病病人在高頻率（ >5 次/週）且長時間（ >5 年）的使用低劑量 aspirin，可以降低大腸直腸癌發生的危險。在長時間使用低劑量 aspirin，無論多少頻率，可以降低肝癌發生的危險，且有「頻率效應」。但在「低、中等頻率」（ ≤ 5 次/週）且「短、中等期間」（ ≤ 5 年）下，則無法降低大腸直腸癌與與肝癌發生的危險。糖尿病病人使用低劑量 aspirin 會增加腸胃道出血發生的危險。但若可以長時間（ >5 年）且高頻率（ >5 次/週）使用低劑量 aspirin，腸胃道出血發生的危險反而降低。至於糖尿病病人需要使用「多少頻率」與「多久時間」的低劑量 aspirin，才能有效預防癌症的發生，且不增加嚴重腸胃道出血的機會，應是未來優先探討的問題。

關鍵詞：糖尿病，低劑量 aspirin，大腸直腸癌，肝癌，腸胃道出血，世代研究，健保資料庫

Abstract



Background and objective

Diabetes increases the risk of the incidence of many types of cancer. Aspirin has been proposed as a potentially effective chemopreventive agent for cancer for many years. Some studies have suggested that aspirin use can reduce the risk of colorectal cancer. Most of the previous studies have focused on the general population, and none have focused specifically on patients with diabetes.

The purpose of this study was to evaluate whether low-dose aspirin can reduce the risk of colorectal cancer and hepatocellular carcinoma and increase the risk of gastrointestinal bleeding in people with diabetes using a population-based reimbursement database.

Material and methods

We studied ≥ 30 -year-old patients with diabetes included in the Longitudinal Health Insurance Database 2005 in Taiwan, who were treated with hypoglycaemic drugs during 2000 to 2009. We used a time-varying Cox regression model to adjust for immortal time bias and to estimate the adjusted hazard ratio (HR) and 95% CI for the association between low-dose aspirin use and colorectal cancer, hepatocellular carcinoma and gastrointestinal bleeding occurrence.

Results

In the diabetes and colorectal cancer cohort, low-dose aspirin use >5 times/week (high frequency) for 4–5 years (moderate duration) and >5 years (long duration) was found to reduce the risk of colorectal cancer by 47% and 58% respectively (HR: 0.53, 95% CI: 0.30–0.96 ; HR: 0.42, 95% CI: 0.27–0.65). Low and moderate frequency (≤ 2 and 3–5 times/week) and short and moderate duration (≤ 3 and 4–5 years) of low-dose

aspirin use did not reduce the risk of colorectal cancer.

In the diabetes and hepatocellular carcinoma cohort, low-dose aspirin use ≤ 2 , 3–5 and >5 times/week for >5 years was found to reduce the risk of hepatocellular carcinoma by 41%, 53% and 65%, respectively (HR: 0.59, 95% CI: 0.40–0.89; HR: 0.47, 95% CI: 0.31–0.72; HR: 0.35, 95% CI: 0.23–0.54). Low-dose aspirin use >5 times/week for 4–5 years reduced the risk of hepatocellular carcinoma by 41% (HR: 0.59, 95% CI: 0.37–0.96). Low and moderate frequency and short and moderate duration of low-dose aspirin use did not reduce the risk of hepatocellular carcinoma.

In the diabetes and gastrointestinal bleeding cohort, low-dose aspirin use ≤ 5 times/week for ≤ 5 years was found to increase the risk of gastrointestinal bleeding. Low-dose aspirin use >5 times/week for >5 years reduced the risk of gastrointestinal bleeding (HR:0.58, 95% CI:0.48–0.71).

Conclusions

Low-dose aspirin use with high frequency (> 5 times/week) and long duration (> 5 years) reduced the risk of colorectal cancer. Low-dose aspirin use for long duration reduced the risk of hepatocellular carcinoma in patients with diabetes in a frequency-dependent manner, whereas low and moderate frequency and short and moderate duration of low-dose aspirin use did not. Low-dose aspirin use will increase the risk of gastrointestinal bleeding in patients with diabetes. Further studies should evaluate the frequency and duration of low-dose aspirin use that are sufficient to prevent the incidence of colorectal cancer and hepatocellular carcinoma and not increase the risk of gastrointestinal bleeding in patients with diabetes.

Keywords: diabetes, low-dose aspirin, colorectal cancer, hepatocellular carcinoma, gastrointestinal bleeding, immortal time.

目錄

中文摘要·····	1
英文摘要·····	3
目錄·····	5
圖目錄·····	7
表目錄·····	8
第一章 前言·····	10
第二章 文獻回顧·····	11
第一節 糖尿病與癌症相關的風險·····	11
第二節 Aspirin 化學預防與大腸直腸癌、肝癌的發生之相關研究·····	15
壹、Aspirin 癌症的化學預防·····	15
貳、Aspirin 化學預防大腸直腸癌發生之相關研究·····	16
參、Aspirin 化學預防肝癌發生之相關研究·····	24
第三節 次級資料庫研究藥物效用研究設計與統計·····	26
壹、傾向性分數（propensity score）之應用·····	28
貳、Immortal time bias 之處理·····	31
第四節 文獻回顧小結·····	35
第三章 研究目的與架構·····	36
第一節 研究目的·····	36
第二節 研究架構·····	37
第四章 研究材料與方法·····	41
第一節 30 歲以上民眾低劑量 aspirin 利用分析與影響因子之研究·····	41
壹、30 歲以上民眾 2004 年低劑量 aspirin 之利用分析·····	41
貳、低劑量 aspirin 使用影響因子之研究·····	43
第二節 糖尿病病人使用 aspirin 化學預防的成效分析·····	45
壹 糖尿病世代之建立·····	45
貳 糖尿病大腸直腸研究世代使用低劑量 aspirin 與大腸直腸癌發生之相關·····	46
參 糖尿病肝癌研究世代使用低劑量 aspirin 與肝癌發生之相關·····	52

肆 糖尿病腸胃道出血研究世代使用低劑量 aspirin 與腸胃道出血發生之相關	56
第五章 結果	60
第一節 30 歲以上民眾低劑量 aspirin 利用分析與影響因子之分析	60
壹 30 歲以上民眾低劑量 aspirin 之利用分析	60
貳 30 歲以上民眾使用低劑量 aspirin 影響因子分析	62
第二節 糖尿病世代使用低劑量 aspirin 化學預防的成效分析	63
壹 糖尿病世代低劑量 aspirin 之利用分析	63
貳 糖尿病大腸直腸研究世代使用低劑量 aspirin 與大腸直腸癌發生之相關	65
參 糖尿病肝癌研究世代使用低劑量 aspirin 與肝癌發生之相關	67
肆 糖尿病腸胃道出血研究世代使用低劑量 aspirin 與腸胃道出血發生之相關	69
第六章 討論與結論	71
第一節 討論	71
第二節 研究優勢與限制	75
第三節 結論與建議	77
第七章 參考文獻	116
已發表論文	129

圖目錄

圖 1. 研究處理 immortal time 之示意圖.....	27
圖 2. 低劑量 aspirin 使用的影響因子分析之研究架構圖.....	37
圖 3. 糖尿病大腸直腸癌研究世代之研究架構圖.....	38
圖 4. 糖尿病肝癌研究世代之研究架構圖.....	39
圖 5. 糖尿病腸胃道出血研究世代之研究架構圖.....	40

表目錄

表 1、台灣糖尿病與癌症相關之文獻回顧	14
表 2、Aspirin 化學預防與大腸直腸癌發生相關之文獻回顧	20
表 3、2005 年百萬抽樣歸人檔，依性別、年齡人數分布	78
表 4、合併症與 ICD-9-CM 相對應碼	79
表 5、藥物使用分類與 ATC 相對應碼	81
表 6、多變項邏輯斯回歸模型計算傾向性分數使用基本變數表	82
表 7、30 歲以上民眾低劑量 aspirin 使用與未使用之基本資料比較	84
表 8、30 歲以上民眾低劑量 aspirin 利用分析	86
表 9、30 歲以上民眾使用低劑量 aspirin 的影響因子	88
表 10、腦血管疾病、心臟血管疾病、降血糖藥物、降膽固醇藥物與抗高血壓藥物間，影響低劑量 aspirin 使用的協同交互作用	89
表 11、糖尿病世代每年新增人數	90
表 12、糖尿病世代低劑量 aspirin 使用與未使用之基本資料比較	91
表 13、糖尿病世代 2000–2009 年低劑量 aspirin 利用分析	93
表 14、糖尿病世代低劑量 aspirin 使用頻率、持續時間與累積劑量分布	95
表 15、糖尿病大腸直腸癌研究世代基本資料	96
表 16、Time-varying Cox regression model 分析糖尿病大腸直腸癌研究世代使用低劑量 aspirin 與大腸直腸癌發生之相關(依使用頻率)	99
表 17、Time-varying Cox regression model 分析糖尿病大腸直腸癌研究世代使用低劑量 aspirin 與大腸直腸癌發生之相關(依使用持續期間)	100
表 18、Time-varying Cox regression model 分析糖尿病大腸直腸癌研究世代使用低劑量 aspirin 與大腸直腸癌發生之相關(依使用頻率與持續期間)	101
表 19、糖尿病大腸直腸癌研究世代 lag period 敏感度分析	102
表 20、糖尿病肝癌研究世代基本資料	103
表 21、Time-varying Cox regression model 分析糖尿病肝癌研究世代使用低劑量 aspirin 與肝癌發生之相關(依使用頻率)	106
表 22、Time-varying Cox regression model 分析糖尿病肝癌研究世代使用低劑量 aspirin 與肝癌發生之相關(依使用持續期間)	107
表 23、Time-varying Cox regression model 分析糖尿病肝癌研究世代使用低劑量 aspirin 與肝癌發生相之關(依使用頻率與持續期間)	108
表 24、糖尿病肝癌研究世代 lag period 敏感度分析	109
表 25、糖尿病腸胃道出血研究世代基本資料	110

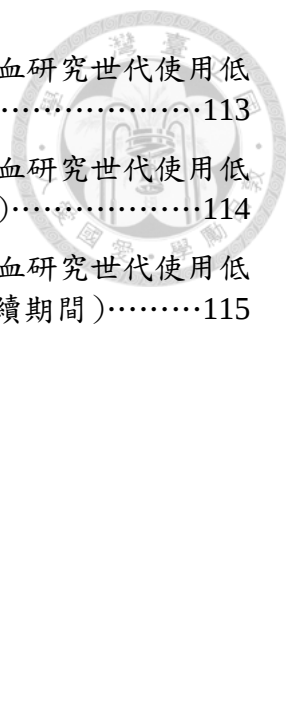


表 26、Time-varying Cox regression model 分析糖尿病腸胃道出血研究世代使用低劑量 aspirin 與腸胃道出血發生之相關(依使用頻率).....	113
表 27、Time-varying Cox regression model 分析糖尿病腸胃道出血研究世代使用低劑量 aspirin 與腸胃道出血發生之相關(依使用持續期間).....	114
表 28、Time-varying Cox regression model 分析糖尿病腸胃道出血研究世代使用低劑量 aspirin 與腸胃道出血發生之相關(依使用頻率與持續期間).....	115

第一章 前言



糖尿病與癌症都有很高的發生率與死亡率，很多研究也顯示糖尿病會增加許多癌症的發生，特別是大腸直腸癌、肝癌與胰臟癌……等消化道癌症。所以在糖尿病病人要如何有效預防癌症的發生與死亡是非常重要的議題。

Aspirin 目前是癌症熱門的化學預防藥物之一，已有多個觀察性研究顯示 aspirin 可以降低大腸直腸癌發生的機會，但有兩篇的臨床隨機試驗結果顯示無法降低大腸直腸癌的發生。可能的原因是，觀察性研究中還有潛在的干擾因子未被控制，或是觀察性的世代研究中容易被忽略「immortal time」的問題未被處理。至於目前有關 aspirin 與肝癌發生相關的研究不多。這些研究的研究族群都是一般民眾，目前還沒有專門探討糖尿病族群使用 aspirin 與癌症相關的研究。

為了更有效率調整潛在的干擾因子，使用傾向性分數來校正「治療組」與「對照組」的潛在差別，除了避免像配對或分層可能產生樣本數的減少，而降低研究的品質，並可簡化研究的統計分析且可增強穩定性。觀察性的世代研究，在研究藥物療效時容易忽略「immortal time」的問題，所以必須特別解決。目前的研究認為使用 time-varying Cox regression model 的方法來解決「immortal time」的問題是較好的方式。

由於目前的研究還沒有足夠的證據顯示低劑量 aspirin 的使用可以有效降低癌症的發生，糖尿病又與癌症有高的關聯性，且目前還沒有研究專門探討在糖尿病族群使用低劑量 aspirin 與大腸直腸癌與肝癌發生的相關研究。在探討低劑量 aspirin 預防癌症的同時，是否因腸胃道潰瘍與出血的副作用，而抵銷 aspirin 使用的效用，值得探討。

所以本研究應用台灣全民健保資料庫之回溯性與前瞻性世代研究，建立一個動態性「糖尿病世代」長期追蹤，利用傾向性分數校正「使用低劑量 aspirin 組」與「未使用低劑量 aspirin 組」基本資料之差異，並使用 time-varying Cox regression model 調整 immortal time，來探討糖尿病病人使用低劑量 aspirin 與大腸直腸癌、肝癌與腸胃道出血發生之相關。

第二章 文獻回顧



第一節 糖尿病與癌症相關的風險

近一、二十年來全世界（包括台灣）的癌症死亡率與發生率都不斷上升，2012 年世界衛生組織統計全世界將有 820 萬人死於癌症，目前癌症是高居全球十大死因的第一位（Globocan 2012），在台灣癌症也是十大死因之首，在美國則是十大死因第二名（Hoyert et al. 2012），可見癌症是全球性重大的醫療問題。

糖尿病是世界上重要的慢性疾病之一，近年來盛行率不斷上升，根據國際糖尿病聯盟(International Diabetes Federation, IDF) 的資料顯示，2012 年全世界的糖尿病人口約 3 億 7 千 1 百萬人，約佔 20-79 歲年齡層的 8.3%（IDF Diabetes Atlas 2012）。到了 2030 年，全球估計有 5 億 5 千萬的糖尿病人，每 10 名成年人就有一位有糖尿病。目前糖尿病在全球死因排行是第十二名（Lopez et al. 2006），在台灣是第五名，在美國則是第七名（Hoyert et al. 2012），可見糖尿病也是全球性重大的醫療問題之一。

糖尿病會增加癌症的發生，早在 1885 年就有學者提出他們的相關性(Freund E. 1885)。但一直到了 1930 年代胰島素開始治療後，糖尿病與癌症的關聯的研究才開始多起來（Marble A. 1934, Wilson et al. 1932, Ellinger et al. 1944, Jacobson PH. 1948）。糖尿病會增加癌症的發生，特別是第二型糖尿病，可能的理由之一是糖尿病與癌症有很多的共同危險因子，包括：（1）人口學特性：年齡、性別與種族。（2）生活形態：高脂肪飲食、缺乏運動的生活型態、肥胖與抽菸……等等。

糖尿病可能透過多種機轉影響腫瘤進展，包括高胰島素血症（無論是內源性胰島素阻抗或外源性施用胰島素或促胰島素分泌藥物）(Grimberg. 2003, Pisani P. et al. 2008, Strickler et al. 2001, Calle et al. 2004)，高血糖症（Heuson& Legros. 1972），或慢性炎症（Behrens et al. 2010, Dubinett et al. 2010, Wellen et al. 2005）……等。

已有很多的流行病學研究證實糖尿病會增加許多癌症的發生，美國糖尿病學會與美國癌症協會(ACS)在 2009 年發表對此關連已有共識（Giovannucci et al. 2010），糖尿病（特別是第二型）會增加許多癌症發生的風險，包括肝癌、胰臟癌、子宮內膜、大腸直腸癌、乳癌與膀胱癌……等等。

Vigneri P 等學者 (Vigneri P et al. 2009) 的統合分析顯示糖尿病會增加肝癌、胰臟癌與子宮內膜癌的機會最高，幾乎是一般民眾的兩倍以上。(參考下表)

Table 1 Meta-analyses on the relative risk (RR) of cancer in different organs of diabetic patients

Cancer		RR (95% CI)
Liver (El-Serag <i>et al.</i> 2006)	13 case-control studies	2.50 (1.8–3.5)
	7 cohort studies	2.51 (1.9–3.2)
Pancreas (Huxley <i>et al.</i> 2005)	17 case-control studies	1.94 (1.53–2.46)
	19 cohort studies	1.73 (1.59–1.88)
Kidney ^a (Lindblad <i>et al.</i> 1999, Washio <i>et al.</i> 2007)	1 cohort study	1.50 (1.30–1.70)
	1 cohort study	2.22 (1.04–4.70)
Endometrium (Friberg <i>et al.</i> 2007)	13 case-control studies	2.22 (1.80–2.74)
	3 cohort studies	1.62 (1.21–2.16)
Colon-rectum (Larsson <i>et al.</i> 2005)	6 case-control studies	1.36 (1.23–1.50)
	9 cohort studies	1.29 (1.16–1.43)
Bladder (Larsson <i>et al.</i> 2006)	7 case-control studies	1.37 (1.04–1.80)
	3 cohort studies	1.43 (1.18–1.74)
Non-Hodgkin's lymphoma (Mitri <i>et al.</i> 2008)	5 cohort studies	1.41 (1.07–1.88)
	11 case-control studies	1.12 (0.95–1.31)
Breast (Larsson <i>et al.</i> 2007)	5 case-control studies	1.18 (1.05–1.32)
	15 cohort studies	1.20 (1.11–1.30)
Prostate (Kasper & Giovannucci 2006)	9 case-control studies	0.89 (0.72–1.11)
	10 cohort studies	0.81 (0.71–0.92)

^aData on kidney cancer were not obtained from meta-analysis.

表格取自 Vigneri P, et al. Diabetes and cancer. *Endocr Relat Cancer* 2009;16:1103–23.

至於台灣目前也有多個研究探討糖尿病與癌症間的關係，結果也顯示糖尿病會增加多種癌症的發生(表 1)。台大曾醫師利用台灣健保資料庫 2005 年百萬抽樣歸入檔 (LHID2005) 研究糖尿病與癌症的關係，發現糖尿病會增加 14% 胃癌的發生(OR=1.14; 95% CI=1.02–1.27) (Tseng CH. *J Clin Gastroenterol.* 2013)，增加大腸直腸癌發生的風險 (Tseng CH. *Eur J Endocrinol.* 2012)，依糖尿病病史的長短<1 年、1–3 年、與>3 年分別的相對危險值(RR)是 1.31 (95% CI=1.02–1.68)、1.09 (95% CI=0.90–1.31)、和 1.19 (95% CI=1.06–1.33)。但不會增加甲狀腺癌的發生 OR=0.82 (95% CI=0.65–1.02) (Tseng CH. *PLoS One.* 2012)。

Chen 等人 (Chen et al. 2010) 利用台灣全民健保資料庫 2000 年的就醫資料，定義 615,532 位糖尿病病人，依年齡與性別配對 614,871 非糖尿病病人的對照組，追蹤 7 年 (2000.1.1–2006.12.31)，發現糖尿病會增加肝癌的發生 (RR=1.21, 95%CI=1.17–1.25)，但不會增加膽道癌的發生 (RR=1.07, 95%CI=1.17–1.25)。

汪醫師等人 (Wang et al. 2009)，在高雄市阿蓮區 5,929 人的世代研究，追蹤 8 年，共 50,899 人年(1997.1–2004.12)，發現 982 位 C 型肝炎病毒抗體(anti-hepatitis C virus) 陽性，696 位 B 型肝炎表面抗原 (hepatitis B surface antigen) 陽性，兩者

都陽性有 134 位，其中有 546 位是糖尿病人，有 111 位發生肝癌。結果發現在 C 型肝炎病毒抗體陰性與陽性的病人，糖尿病都會增加肝癌的發生（陰性， $HR=5.4$ ； $95\% CI=1.7-17.1$ ；陽性， $HR=3.1$ ； $95\% CI=1.7-5.4$ ）。

台大賴教授等人（Lai et al. 2006），在基隆社區整合式篩檢的世代研究，定義糖尿病 5,725 人，非糖尿病人的對照組 46,522 人，追蹤三年多（1999.9~2002.12）發現，在 C 型肝炎病毒抗體陰性，糖尿病會增加肝癌發生的機會（ $HR=2.08$ ， $95\% CI=1.03-4.18$ ），在膽固醇過高的人，糖尿病也會增加肝癌發生的機會（ $HR=2.81$ ， $95\% CI=1.20-6.55$ ）。

Liao 等人（Liao et al. 2012）利用台灣健保資料庫的世代研究，研究糖尿病與胰臟癌發生的關係，追蹤 10 年（1998–2007），49,803 位糖尿病病人，199,212 位沒有糖尿病病人，發現糖尿病會增加胰臟癌發生的機會（ $HR=1.77$ ， $95\% CI=1.29-2.43$ ）。

Cheng 等人（Cheng et al. 2012）利用台灣全民健保資料庫的病例對照研究，研究糖尿病與食道癌的關係，在 2000–2009 年新診斷 549 位食道癌病人為病例組，依年齡、性別與癌症診斷年配對 2,196 位沒有食道癌的對照組，結果顯示糖尿病不會增加食道癌的發生（ $OR=0.99$ ， $95\% CI=0.71-1.37$ ）。

由各國以及台灣的研究顯示，糖尿病與癌症有著很高的關聯性，糖尿病會增加多種癌症發生的機會，例如肝癌、胰臟癌與大腸直腸癌……等。由於糖尿病與癌症都有很高的發生率與死亡率，就算兩者間只有些許的關聯，都可能造成健康重大的影響。因此尋找一個有效的預防方法或藥劑來預防糖尿病病人癌症的發生與死亡是醫學上刻不容緩的課題。

表 1、台灣糖尿病與癌症相關之文獻回顧

作者	研究類型		研究對象	癌症種類	癌症個案	對比值/ 相對危險	95%信賴區 間	
Tseng CH. J Clin Gastroenterol. 2013	Cross-sectional study	台灣健保資料庫 2005 年百萬抽樣 歸入檔	45 歲以上 DM: 90,593 Non-DM: 238,605	胃癌	539/925	OR=1.14	1.02–1.27	Type 2 DM
Tseng CH. Eur J Endocrinol. 2012	世代研究 2003.1–2005.12	台灣健保資料庫 2005 年百萬抽樣 歸入檔	DM: 87,991 Non-DM: 907,852	大腸直腸 癌	678/1711	RR=1.24 RR=1.31 RR=1.09 RR=1.19	1.11–1.40 1.02–1.68 0.90–1.31 1.06–1.33	糖尿病病史 <1 年、 1–3 年、 ≥3 年
Tseng CH. PLoS One. 2012	Cross-sectional study	台灣健保資料庫 2005 年百萬抽樣 歸入檔	DM: 115928 Non-DM: 883,802	甲狀腺 癌	149/794	OR=0.82 OR=0.07 OR=0.45 OR=0.37 OR=1.16	0.65–1.02 0.01–0.51 0.25–0.81 0.20–0.69 0.91–1.47	糖尿病病史 <1 年、 1–3 年、 3–5 年 ≥5 年
Chen et al. 2010	世代研究 2000.1.1–2006.12.31	台灣 2000 年全民 健保資料庫	DM: 615,532 Non-DM: 614,871	肝癌 膽道癌	9530/5095 587/485	HR=1.21 HR=1.07	1.17–1.25 0.95–1.21	
Wang et al. 2009	世代研究 1997.1–2004.12.	高雄市阿蓮區 5,929 人	DM: 546 Non-DM: 5,383	肝癌	111	HR=2.7	1.7–4.3	
Lai et al. 2006	世代研究 1999.9–2002.12.	基隆社區整合式 篩檢, Keelung Community-based Integrated Screening	30 歲以上 DM: 5,725 IFG: 2,227 Non-DM: 46,522	肝癌	18/6/79	HR=2.08 HR=2.81	1.03–4.18 1.20–6.55	Anti-HCV(-) Cholesterol ≥ 200 mg/dL or history
Liao et al. 2012	世代研究 1998–2007.	台灣健保資料庫	DM: 49,803 Non-DM: 199,212	胰臟癌	56/125	HR=1.77	1.29–2.43	
Cheng et al. 2012	病例對照	台灣健保資料庫	病例組: 549 對照組: 2,196	食道癌	549	OR=0.99	0.71–1.37	

第二節 Aspirin 化學預防與大腸直腸癌、肝癌發生之相關研究

壹、Aspirin 癌症的化學預防

Aspirin 是一種非類固醇抗發炎藥物 (Non-steroid anti-inflammatory drugs, NSAID)，學名是水楊酸(Acetylsalicylic acid)，最早由 Felix Hoffmann 在 1897 年合成，1899 年定名 aspirin，由德國拜耳製造上市，經過 100 多年的使用，除了原來的鎮痛、解熱、與抗發炎的效果外，現在最常被用在心血管疾病的預防與治療。

NSAID 主要的作用機轉是抑制花生四烯酸(Arachidonic acid)經過環氧合酶 (Cyclooxygenase, COX) 的代謝。COX 主要有兩個 isoenzyme COX-1 與 COX-2。COX-1 存在於身體許多組織內，主要是作用在血小板的活化、聚合，以及胃粘膜的保護上。COX-2 在組織發炎、傷口癒合時會被引導出來。

Aspirin 是屬於 COX-1 高選擇性的藥物，在低劑量下 (50–100 mg/day) 就足夠抑制血小板的活化與凝集。目前的研究也建議低劑量的 aspirin (81–165 mg) 用於各種心血管疾病、缺血性腦中風與血管栓塞的預防與治療上。

Aspirin 除了被用在心血管疾病的預防與治療外，目前還有一個熱門的研究課題則是在癌症預防上的使用。1863 年，Rudolf Virchow 曾提出一個假說「慢性發炎部位的“淋巴網狀浸潤”可能是反映癌症的起源」，他當時就注意到癌症腫瘤組織中的白血球增多 (Balkwill et al. 2001)。一直到了 1970 年代中期 Jaffe、Bennett 與 Del Tacca 等學者 (Bennett et al. 1975, Jaffe BM. 1974) 才又發現在人類大腸直腸癌腫瘤組織上的 prostaglandin E₂ (PGE₂) 濃度，明顯要比周邊正常的黏膜組織來的高。這個目前看起來簡單的一個腫瘤組織上 PGE₂ 濃度的測量，但在當時卻引起許多學者的興趣，從此以後短短的數年間，便有數十個動物實驗研究有關 NSAID (包括 aspirin) 與 PGE₂ 的關係 (Thun et al. 2007)。過去的二、三十年裡，很多的研究顯示惡性腫瘤組織的發炎環境似乎支持 Rudolf Virchow 的理論 (Balkwill et al. 2001)。由於發炎與癌症之間的關係，也開始大量研究 NSAID (包括 aspirin) 在抗癌可行性的。

Aspirin 與其他 NSAID 可能的抗癌機轉，主要是透過抑制 COX-2，來達成促進癌細胞的細胞凋零(apoptosis)，與抑制癌細胞的血管生成(angiogenesis)。(Eberhart

et al. 1994, Sinicrope et al. 1999)

研究顯示 (Eberhart et al. 1994) COX-2 在正常的大腸黏膜上皮細胞中幾乎完全不表現，在腺瘤中的表現量有增加的情形，而在大腸癌組織中 COX-2 的表現量更大為提高，因此認為 COX-2 的高表現量可能與大腸黏膜上皮細胞的癌化 (carcinogenesis) 有關 (Sinicrope et al. 1999)。Langenbach 等學者 (Langenbach et al. 1995) 在動物實驗中發現，將實驗老鼠的 COX-1 或 COX-2 基因去除掉，都可以減少 70-80 % 的腸息肉發生。COX-1 或許是透過引導 COX-2 的活性，與大腸腫瘤的發生有關。

2009 年 3 月在瑞士 St Gallen 的第五屆國際預防癌症大會上 (the fifth International Conference on Cancer Prevention)，國際專家小組會議曾評估 aspirin 和其他 NSAID 用在預防癌症的風險和益處。在消化道癌症的化學預防藥物中，aspirin 是唯一的 NSAID 藥物中有潛在療效與低副作用的藥物 (Cuzick et al. 2009)。但是至於如何使用，使用在那些族群，該使用多少劑量，目前仍需更多的研究來確定。

大腸直腸癌目前是世界上發生率第三與死亡率第四的癌症，在台灣大腸直腸癌則是發生率第二與死亡率第三的癌症。而肝癌是世界上發生率第五與死亡率第三的癌症 (Jemal et al. 2011)，在台灣肝癌則是發生率第三與死亡率第二的癌症。大腸直腸癌與肝癌是消化道癌症發生率與死亡率最高的兩個癌症，所以在研究 aspirin 在癌症的化學預防上，大腸直腸癌與肝癌是我們必須先探討的兩個主題。

貳、Aspirin 化學預防與大腸直腸癌發生之相關研究

流行病學的研究中，最早研究 aspirin 與大腸直腸癌間的關係是 1988 年澳洲墨爾本的病例對照研究 (Kune et al. 1988)。研究從 281 萬墨爾本居民，1980.4~1981.4 間經組織切片確認，新診斷的大腸直腸癌 715 病人 (排除大腸炎與家族息肉病史 10 人)，另從相同族群依年紀與性別，隨機選取 727 位的對照組。結果顯示使用 aspirin 與沒有使用 aspirin 的勝算比 (odd ratio, OR) 是 0.53 (95% CI=0.40-0.71)，男性 (OR=0.58; 95% CI=0.50-0.90)，女性 (OR=0.49; 95% CI=0.32-0.73)。

另一病例對照研究，Rosenberg L. 等學者，以美國醫院為基礎的大型研究

(Rosenberg et al. 1998)，此研究有 1,201 例大腸癌病例，依年齡、性別與居住地方配對 1,201 位的對照組，並調整了包含藥物使用與一些潛在的干擾因子，結果顯示使用 aspirin 的 OR 是 0.70 (95% CI=0.50-0.90)。

其他還有很多的病例對照研究 (Juarranz et al. 2002, Slattery et al. 2004, Sansbury et al. 2005, Lewis et al. 2007, Harris et al. 2008, Kim et al. 2008, Din et al. 2010, Rennert et al. 2010) 在美國，英國和義大利進行，對照組是使用醫院、一般人口或篩查計劃內的民眾，結果顯示使用 aspirin 與沒有使用 aspirin 的 OR 是介於 0.3-0.8 之間。總結 15 篇使用 aspirin 與大腸直腸癌的關係的病例對照研究，顯示使用 aspirin 的 OR 是 0.63 (95% CI=0.56-0.70) (Bosetti et al. 2012)。

Garcia-Rodriguez 等人利用英國 General Practice Research Database (GPRD) 資料的 Nested Case-Control 研究 (Garcia-Rodriguez et al. 2001)。研究共追蹤 943,903 人，年齡介於 40-79 歲，在 1994.1-1997.9 年間，無大腸直腸癌與大腸直腸腺瘤的病史。追蹤期間共發生 2,002 位大腸直腸癌的個案，依年齡與性別配對選取 10,000 位的對照組。結果顯示，一年內只有使用一次 aspirin 的相對危險值是 0.9 (RR=0.9; 95% CI=0.76-1.07)，若使用 300mg 劑量的 aspirin，且使用期間大於 6 個月，相對危險值是 0.6 (RR=0.6; 95% CI=0.4-0.9)。若使用 75mg 劑量的 aspirin，且使用期間大於 6 個月則相對危險值是 1.1 (RR=1.1; 95% CI=0.8-1.4)。若使用 150mg 劑量的 aspirin，且使用期間大於 6 個月則相對危險值是 1.0 (RR=1.0; 95% CI=0.7-1.4)。

除了病例對照研究外，也有很多有關使用 aspirin 與大腸直腸癌發生關係的世代研究。在 1989 年由 Paganini-Hill 等學者所發表 (Paganini-Hill et al. 1989)，此篇研究是在美國洛杉磯。利用郵寄問卷給 22,781 位居民，共回收 13,987 份，8,881 位女性，5,106 男性，平均年齡 73 歲，平均追蹤 6.2 年。結果顯示使用 aspirin 的老年人反而增加大腸癌的發生 (RR=1.5; 95% CI=1.10-2.20)，使用 aspirin 的男性老年人也會增加腎臟癌的發生 (RR=6.3; 95% CI=2.0-20)。女性老年人使用 aspirin 則不會增加腎臟癌的發生 (RR=2.2; 95% CI=0.65-7.60)，老年人使用 aspirin 也不會增加其他癌症的發生。

美國大型的世代研究 (Jacobs et al. 2007)，利用美國癌症協會/癌症預防研究 II (ACS / CPS II) 的資料，研究使用 aspirin 與多種癌症發生的關係，有 146,113

人進入研究，男性 69,810 人，女性 76,303 人。33,598 人使用 aspirin，平均追蹤 10 年，有 1,861 位大腸直腸癌發生，結果顯示每天使用 325mg aspirin 且大於 5 年可以降低大腸直腸癌發生的危險 ($RR=0.68$; 95% $CI=0.52-0.90$)，每天使用 325mg aspirin 且小於 5 年的相對危險 $RR=0.85$ (95% $CI=0.52-0.90$)。

美國男性健康專業人員的世代研究 (Chan et al. 2008)，研究使用 aspirin 頻率與使用期間與大腸直腸癌發生的關係，在 1986 年，年齡 40–75 歲，有 47,363 人進入研究，13,922 人使用 aspirin，追蹤 18 年 (到 2004 年)，有 975 位大腸直腸癌發生。結果顯示每週使用 aspirin 的頻率愈高降低大腸直腸癌發生的危險愈多，使用 aspirin 的期間愈長降低大腸直腸癌發生的危險愈多。每週使用 >14 次 aspirin 大腸直腸癌發生的相對危險 $RR=0.30$ (95% $CI=0.11-0.81$)，每週使用 2–5 次 aspirin 的相對危險 $RR=0.80$ (95% $CI=0.63-1.01$)。使用 aspirin >15 年大腸直腸癌發生的相對危險 $RR=0.68$ (95% $CI=0.51-0.91$)，使用 aspirin 1–5 年大腸直腸癌發生的相對危險 $RR=0.86$ (95% $CI=0.72-1.20$)。

雖然有些世代研究結果顯示使用 aspirin 不會降低，甚至增加大腸直腸癌發生的風險，但總結 15 篇使用 aspirin 與大腸直腸癌關係的世代研究，顯示使用 aspirin 的相對危險是 0.82 ($RR=0.82$; 95% $CI=0.75-0.89$) (Bosetti et al. 2012)。

至於研究有關 aspirin 與大腸直腸癌之間關係的臨床隨機試驗則有兩篇，一篇是美國的 The Physicians' Health Study (Farrow et al. 1998)，另一篇也是美國的 The Women's Health Study (Cook et al. 2005)。

The Physicians' Health Study 是從 1982 年，40~84 歲美國健康的醫師 22,071 位每隔一天使用 325mg 的 aspirin。到 1988 年時，服用 aspirin 這一組停止給 aspirin，讓這一組人自己選擇要不要繼續服用 aspirin 或停止服用 aspirin。總計追蹤超過 12 年 (1995.12)，有 341 被診斷出大腸直腸癌。結果顯示使用 aspirin 發生大腸直腸癌的相對危險是 1.03 ($RR=1.03$; 95% $CI=0.83-1.28$)。在 1988 年以後觀察到使用 aspirin 發生大腸直腸癌的相對危險是 1.07 ($RR=1.07$; 95% $CI=0.75-1.53$)。此研究不管是隨機試驗或觀察性研究，都未能顯示使用 aspirin 可以減少大腸直腸癌的發生。

The Women's Health Study 是隨機服用 aspirin 與 vitamin E 2 x 2 的 factorial

trial。追蹤期間從 1992.9~2004.3。有 39,876 美國女性，年齡大於 45 歲。以前沒有癌症、心血管疾病或其他主要慢性疾病的病史。平均追蹤 10.1 年。每隔一天服用 100 mg 的 aspirin (n=19,934) 與 aspirin placebo (n=19,942)。主要的預後測量是任何新診斷的癌症，包括乳癌、大腸直腸癌與肺癌。結果顯示使用 aspirin 並不會降低全部癌症的發生(n=2,865; RR=1.01; 95% CI=0.94–1.08)，乳癌的發生(n=1,230; RR=0.98; 95% CI=0.87–1.09)，大腸直腸癌的發生(n=269; RR=0.97; 95% CI=0.77–1.24)，與肺癌的發生(n=205; RR=0.78; 95% CI=0.59–1.03)。

多個觀察性研究的結果顯示使用 aspirin 可以減少大腸直腸癌的發生，但在臨床隨機試驗的結果卻顯示使用 aspirin 無法減少大腸直腸癌的發生？可能的原因是，觀察性研究中還有潛在的干擾因子未被控制，或是觀察性的世代研究中容易被忽略「immortal time」的問題未被處理。



表 2、Aspirin 化學預防與大腸直腸癌發生相關之文獻回顧

作者	研究類型	研究國家與地點	研究對象	大腸直腸癌個案	對比值/相對危險	95%信賴區間	Aspirin 使用頻率	說明
Kune et al. 1988	病例對照 Population-based	澳洲墨爾本	病例組：715 對照組：727	715	OR=0.53	0.40–0.71		
Suh et al. 1993	病例對照 Hospital-based	美國紐約	病例組：830 對照組：1,662	830	OR=0.33 OR=0.44	0.15–0.72 0.18–1.10	Screening clinic visitors Hospital controls ≥2 per day, ≥1 year	
Peleg et al. 1994	病例對照 Hospital-based	美國喬治亞	病例組：97 對照組：388	216	OR=0.25	0.09–0.73	>313 g in the 4 previous years	
Reeves et al. 1996	病例對照 Population-based	美國 Wisconsin	病例組：184 對照組：293	184	OR=0.79	0.46–1.36	≥2 per week, ≥1 year	
La Vecchia et al. 1997	病例對照 Hospital-based	義大利 1992.1–1996.6	病例組：1,357 對照組：1,891	1357	OR=0.70	0.50–1.00	≥5 per week, ≥7 months	
Friedman et al. 1998	病例對照 Hospital-based	美國 KPMCP 凱撒 永久醫療計畫 1991.10–1994.9	病例組：1,993 對照組：2,410	1993	OR=0.70	0.60–0.80	≥3 per week, ≥1 month	
Neugut et al. 1998	病例對照 Hospital-based	美國紐約市哥倫比亞 長老教會醫院	病例組：256 對照組：322	256	OR=0.35	0.17–0.73	Current use	
Rosenberg et al. 1998	病例對照 Population-based	美國麻州	病例組：1,201 對照組：1,201	1201	OR=0.70	0.50–0.90	≥4 per week, ≥3 months	
Juarranz et al. 2002	病例對照 Population-based	西班牙馬德里	病例組：196 對照組：228	196	OR=0.98	0.90–1.00		
Slattery et al. 2004	病例對照 Hospital-based	美國 Northern California, USA; KPMCP	病例組：952 對照組：1,205	952	OR=0.80	0.65–0.95c	≥3 per week, ≥1 month	
Sansbury et al. 2005	病例對照 Population-based	美國北卡羅來納州	病例組：643 對照組：1,048	643	OR=0.47	0.27–0.80	any use	
Lewis et al. 2007	病例對照 Population-based	英國 THIN database	病例組：7,080 對照組：14,105	7080	OR=0.77	0.67–0.88	Any prescription within one year of diagnosis	
Harris et al. 2008	病例對照 Hospital-based	美國俄亥俄州	病例組：326 對照組：652	326	OR=0.33	0.20–0.56	≥1 per week, ≥1 month	

作者	研究類型	研究國家與地點	研究對象	大腸直腸 癌個案	對比值/ 相對危險	95%信賴區間	Aspirin 使用頻率	說明
Kim et al. 2008	病例對照 Population-based	美國北卡羅來納州	病例組：1,057 對照組：1,019	790 267	0.56 0.87	0.41–0.75 0.50–1.52		
Din et al. 2010	病例對照 Population-based	蘇格蘭	病例組：1,956 對照組：2,378	1956	0.78	0.65–0.92		
Rennert et al. 2010	病例對照 Population-based	以色列	病例組：2,566 對照組：2,566	2648	0.57	0.49–0.67		
Paganini-Hill et al. 1989	世代研究	Los Angeles, USA 美國	13,987 藥物組：4,476 對照組：9,511	181	1.50	1.10–2.20	≥1 per day	追蹤 6 年
Schreinemachers and Everson 1994	世代研究	美國 NHANES I	12,688 藥物組：5,250 對照組：7,438	169	0.85	0.63–1.15	≥1 per month	
Giovannucci et al. 1994	世代研究	美國 Health Professionals Follow-Up Study (HPFS)	47,900 藥物組：14,094 對照組：33,806	251	0.68	0.52–0.92	≥2 per week	
Giovannucci et al. 1995	世代研究	美國 Nurses' Health Study (NHS)	89,446 人 藥物組： 19,4094 人年 對照組： 35,7905 人年	331	0.56	0.36–0.90	≥2 per week, for ≥ 20 years	
García Rodríguez and Huerta Alvarez, 2001	Nested Case-Control	英國 General Practice Research Database (GPRD)	病例組：2,002 對照組：10,000	2002	RR=0.9 RR=1.1 RR=1.0 RR=0.6	0.8–1.1 0.8–1.4 0.7–1.4 0.4–0.9	Any prescription within one year 75mg ≥ 6 months 150mg ≥ 6 months 300mg ≥ 6 months	
Chan et al. 2005	世代研究	美國 Nurses' Health Study (NHS)	82,911 藥物組：35,797 對照組：47,114	962	RR=0.77	0.67–0.88	≥2 per week	

作者	研究類型	研究國家與地點	研究對象	大腸直腸癌個案	對比值/ 相對危險	95%信賴區間	Aspirin 使用頻率	說明
Allison et al. 2006	世代研究	美國 Women's Health Initiative Observational Study (WHI)	91,574 藥物組：20,083 對照組：71,491	631	0.88	0.68–1.13	Any use	追蹤 12 年
Larsson et al. 2006	世代研究	瑞典	74,250 藥物組：32,135 對照組：42,115	705	0.88 0.77	0.68–1.16 0.59–0.99	2–6 per week ≥7 per week	追蹤 7.2 年
Mahipal et al. 2006	世代研究	美國愛荷華州 Iowa Women's Health Study (IWHs)	27,160 藥物組：14,533 對照組：12,627	637	0.79 0.76	0.59–1.04 0.58–1.00	2–5 per week ≥6 per week	追蹤 10 年
Jacobs et al. 2007	世代研究	美國 USA; ACS/CPS II Nutrition	146,113 藥物組：33,598 對照組：112,515	1861	RR=0.87 RR=0.85 RR=0.68	0.78–0.98 0.72–1.00 0.52–0.90	<1 per day, past use ≥1 per day, < 5 years ≥1 per day, ≥ 5 years	追蹤 10 年 ≥325 mg
Vinogradova et al. 2007	Nested Case-Control	英國 QRESEARCH database	藥物組：5,686 對照組：24,982	5686	1.03 0.91 0.88	0.92–1.16 0.79–1.05 0.74–1.05	2–12 prescriptions 13–24 prescriptions ≥25 prescriptions	追蹤 9.4 年 49.8/100000
Chan et al. 2008	世代研究	美國 Health Professionals Follow-Up Study (HPFS)	47,363 藥物組：13,922 對照組：33,441	975	RR=0.79 RR=0.30 RR=0.72 RR=0.80 RR=0.86 RR=0.78 RR=0.73 RR=0.68	0.69–0.90 0.11–0.81 0.56–0.92 0.63–1.01 0.72–1.02 0.66–0.93 0.57–0.93 0.51–0.91	男性 ≥2 次 per week >14 次 per week 6–14 次 per week 2–5 次 per week 使用 1–5 年 使用 6–10 年 使用 11–15 年 >15 年	追蹤 18 年 Any dosage
Siemes et al. 2008	世代研究	荷蘭 The Rotterdam study	7,621 藥物組：2,279 對照組：5,342	124	0.51	0.34–0.77	Any use	追蹤 10 年



作者	研究類型	研究國家與地點	研究對象	大腸直腸癌個案	對比值/相對危險	95%信賴區間	Aspirin 使用頻率	說明
Friis et al. 2009	世代研究 1995–2006	丹麥 Diet, Cancer and Health Study cohort	51,053 藥物組：19,777 對照組：33,740	615	0.87	0.64–1.18	1–6 per week	追蹤 9.4 年 75–150 mg
Cook et al. 2005	隨機對照試驗 1992.9–2004.3	美國 Women's Health Study (WHS)	大於 45 歲女性 39,876 藥物組：19,934 對照組：19,942	133/136	RR=0.97	0.77–1.24	2 天 1 次	100mg
Stürmer et al. 1998	隨機對照試驗 1982–1986	美國 Physicians' Health Study (PHS)	20–84 歲男性醫師 22,071 藥物組：11,037 對照組：11,034	341	RR=1.03	0.75–1.53	2 天 1 次	325mg



叁、Aspirin 化學預防肝癌之相關研究

肝癌主要的危險因子有慢性 B 型肝炎、慢性 C 型肝炎、酒精性肝炎、某些稀少的代謝疾病與食用被黃麴毒素(aflatoxin)汙染的食物。近年來發現肝癌與肥胖、糖尿病與代謝症候群有關 (Yang et al. 2010)。目前大約有超過 50% 的肝癌都是由 B 型肝炎造成 (Nguyen et al. 2009)。B 型肝炎造成肝癌除了 B 肝病毒的因素，宿主本身抗病毒的免疫反應也扮演一個重要的角色 (Guidotti et al. 2006)。大部分的肝癌是多年慢性肝炎後引發癌變，有研究發現這些多年慢性肝炎後引發癌變，是由宿主本身免疫反應中獨特病毒的 CD8+ T-cell 功能不足，無法把病毒趕出肝臟 (Guidotti et al. 2006)。

目前對於 aspirin 預防肝癌可能的作用機轉：(一) 很多的研究顯示相對於正常肝細胞組織，肝癌病人有 COX-2 過度表現的現象 (Kondo et al. 1999, Koga et al. 1999, Shiota et al. 1999, Bae et al. 2001, Rahman et al. 2001, Leng et al. 2003, Cheng et al. 2004)。若抑制 COX-2 的表現，則早期肝癌細胞會縮小，顯示 COX-2 可能參與早期肝癌形成的過程 (Kondo et al. 1999, Koga et al. 1999)。(二)，有動物研究顯示 antiplatelet，包括 aspirin 和 clopidogrel 使用可以增加獨特病毒的 CD8+ T-cell 的功能，而使慢性 B 肝的老鼠腫瘤變小 (Guidotti et al. 2006)。

目前只有一篇流行病學研究 aspirin 與肝癌之間的關係。Sahasrabuddhe 等學者 (Sahasrabuddhe et al. 2012) 使用 NIH-AARP (National Institutes of Health-American Association of Retired Persons) 飲食與健康的資料，利用前瞻性世代研究設計，在 1995–1996 年之間，郵寄問卷至美國 8 個州 350 萬美國 AARP 協會成員，年齡介於 50–71 歲。問卷包括評估飲食、生活型態與地理環境等資料。總共 566,309 人參與。半年後寄發第二次問卷 (1996–1997 年) 收集額外的信息，包括有無大腸癌、乳癌與攝護腺癌...等危險因子與有無使用非類固醇消炎藥等藥物。Aspirin 使用的定義分成每天一次、每周一次與每月一次。在排除資料不全與以前就有相關癌症的病人後，總計有 334,504 人 (男性 175,366 人；女性 125,138 人)。癌症的確認是串聯到癌症登記資料庫。追蹤七年發生 250 位肝癌。

結果顯示使用 aspirin 可以降低肝癌的發生率，使用 aspirin 與沒有使用 aspirin 的 RR 是 0.59 (95% CI = 0.45–0.77)，每天使用一次 (RR=0.59; 95% CI=0.43–0.81)，

每周使用一次 ($RR=0.65$; 95% CI =0.44–0.96)，每月使用一次 ($RR=0.55$; 95% CI =0.40–0.78)。研究也發現使用非 aspirin 的 NSAIDs 無法降低肝癌的發生 ($RR = 1.08$ ，95% CI =0.84–1.39)。

目前的研究有關使用 aspirin 與肝癌相關的研究非常有限，由於肝癌是世界上發生率第五與死亡率第三的癌症，找尋如何預防肝癌的發生是醫學上一個重要的課題。

第三節 次級資料庫研究藥物效用研究設計與統計

使用次級資料庫進行流行病學與醫療研究試驗有很多的限制與挑戰，包括對於研究設計的適當性、研究可用族群及時間範圍相關性的疑慮、與缺乏隨機分配情況下如何減少干擾的方法……等等。這些影響正確性（validity）的因素可能會限制了這些試驗的用途。一、二十年來，很多的限制與挑戰迄今仍存在，不過已有研究發展出一些改善的方法（Berger et al. 2009, Johnson et al. 2009）。

缺乏隨機分配的觀察性研究最常見的問題是「治療組」與「對照組」往往無法很客觀的比較，可能潛在的干擾因子無法像臨床隨機試驗平均分配於兩組中。以本研究使用低劑量 aspirin 治療為例，因為會使用低劑量 aspirin 治療的人往往病情較嚴重，所以「使用低劑量 aspirin」與「不曾使用低劑量 aspirin」兩群人在研究開始之基準條件（潛在的干擾因子如：兩組年齡、性別、合併症與藥物使用……等等）就不一樣，這種所謂的適應症干擾（confounding by indication），在研究中就必須被調整或校正。

另外，在觀察性的世代研究中有一個特別的 bias，「immortal time」很容易被研究者忽視。「immortal time」在流行病學的定義是在觀察性的世代研究中，研究追蹤開始到個案死亡（或事件）未發生之前的這段時間（Walker AM. 1991, Rothman KJ. 1998）。觀察性研究中，若追蹤者的"暴露"或"治療"狀態，在研究開始追蹤前就決定了，「immortal time」較不可能造成偏差。但是研究設計時，若「治療」狀態的暴露是在研究開始追蹤後才被決定；或是「未治療組（對照組）」與「治療組」開始追蹤的時間不同；或是決定「治療」狀態的暴露是有順序性時（Rothman KJ. 1998），這時若不處理「immortal time」的問題都有可能產生偏差。

所以，本章就國內、外的研究對這「適應症干擾」與「immortal time」兩個問題如何處理做文獻回顧。

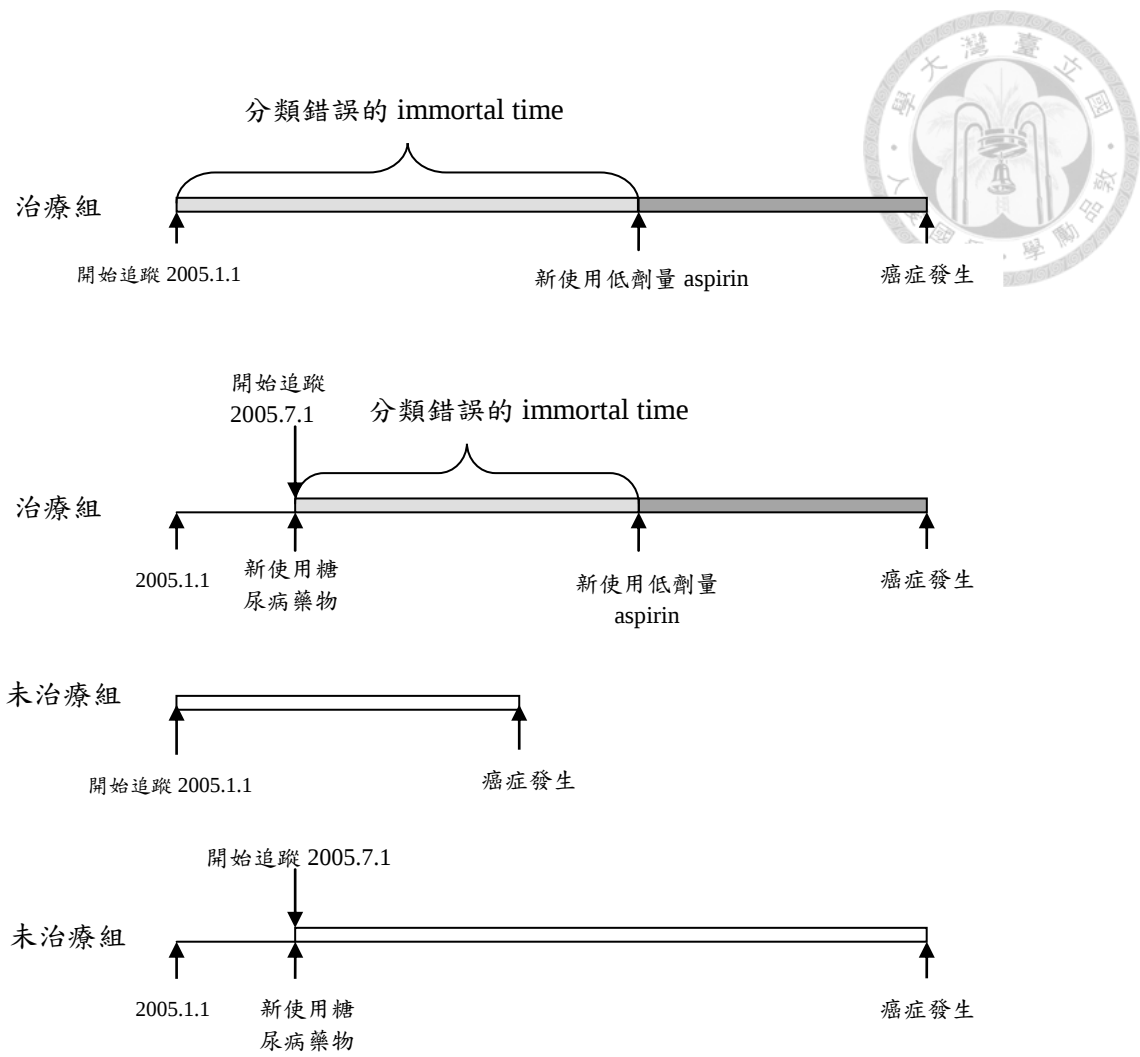


圖 1. 研究處理 immortal time 之示意圖



壹、傾向性分數 (propensity score) 之應用

非隨機的觀察性世代研究，無法像隨機試驗中可以讓參加者被隨機分派到實驗組或對照組，而有效地消除兩組之間的差異。在處理這些潛在的干擾因子與變項的方法很多，傾向性分數 (propensity score) 與標準多變量分析 (multivariate analysis) 法是最常被使用。兩種方法各有優、缺點，端看研究者的資料型態。兩種方法也都有它的限制，都無法像隨機試驗一樣，平衡未測量或無法測量的干擾因子。

當大家都認為傾向性分數是一個解決選擇性偏差 (包含適應症干擾) 的好方法 (Martens et al. 2008) 且大量運用在研究上時，有些學者認為，利用傾向性分數與標準多變量分析是差不多 (Kurth et al. 2006, Stürmer et al. 2006)。

Kurth 等學者 (Kurth et al. 2006)，利用德國中風登錄的資料，評估 6,269 缺血性中風病人使用 tissue plasminogen activator (TPA) 的作用，針對五種調整干擾因子的方法做比較 (1) Crude model、(2) Multivariable logistic regression、(3) Propensity score-matched analysis、(4) Regression adjustment with the propensity score and two propensity score-based 與 (5) Weighted methods (inverse probability-of-treatment weights)。在 2000–2001 年有 212 位病人接受 TPA 治療。未調整的 OR 是 3.35 (OR=3.35; 95% CI=2.28–4.91)，其他方法調整後的 OR 從 1.11 (95% CI=0.67–1.84) 到 10.77 (95% CI=2.47–47.04)。如果把不可能治療 (傾向性分數<5%，表示死亡率非常高) 排除，只剩 978 人分析，結果顯示傾向性分數與標準多變量分析兩種方法差不多，未調整的 OR 是 1.36(95% CI=0.84–2.19)，其他方法調整後 OR 從 0.82(95% CI=0.47–1.44)到 1.31 (95% CI=0.74–2.33)。

Martens 等學者 (Martens et al. 2008)，認為傾向性分數的方法優於標準多變量分析。他們進行了細緻的模擬研究，利用邊緣治療成效的已知資料， $N=100,000$ ，預後 y (y varying from 0.02 to 0.20)，治療 t ($t=0.50$) 和 20 個預後因子，以五分之一樣本的基礎上，比較邏輯式回歸與傾向性分數，即使在大型數據集中，結果呈現出邏輯式回歸調整後的治療成效會比傾向性分數調整後的成效，還要遠離真正的邊際治療成效。因此，結論是即使在邏輯式回歸模型中所有的干擾因素被已經被評估，傾向性分數方法產生治療成效的估計比邏輯式回歸模型更接近真正的邊

際治療成效。

在 1983 年 Rosenbaum and Rubin 發表了傾向性分數的概念 (Rosenbaum et al. 1983)。從此以後利用傾向性分數相關的研究，便成等比級數的增加 (Biondi-Zoccai et al. 2011)。為什麼傾向性分數會愈來愈多人使用，主要在於使用直覺化且可追蹤的方法，讓治療組與對照組之間的可能的干擾因子取得平衡。當傾向性分數與配對一起使用時，用來比較「治療組」與「未治療組」受試者研究前的基本特性通常會與臨床隨機試驗得到的結果類似，他們兩組之間所測量的共變數(covariates)幾乎一樣均衡分佈 (Rosenbaum et al. 1983, D'Agostino et al. 1998, Austin et al. 2008, Mehta et al. 1995, Biondi-Zoccai et al. 2005, McWilliams et al. 2007, Fu et al. 2007)；然而，不同於隨機分配，未測量與無法測量的因子還是無法保證其均衡性。

傾向性分數是一個 0-1 機率，它代表一個病人在其既有的基本特性（潛在的干擾因子）下，得到研究藥物治療的機會（機率是 1，代表此個案「一定」會接受研究藥物的治療；機率是 0，代表此個案「不可能」接受研究藥物的治療）。計算傾向性分數的方法，是利用 logistic regression model，將得到治療與否當作是依變數，把基本特性的各個因子當作是自變數。傾向性分數與標準多變量不同的地方在於，標準多變量分析注意的是「潛在干擾因子」和結果的關係，而傾向性分數則是在「潛在干擾因子」和有無藥物治療的關係。利用傾向性分數是企圖製造一個類似隨機分配的情境。使用傾向性分數也可以區分，需要治療與絕對禁忌的患者在治療組與對照組的分布，進而選取可比較的族群來比較。傾向性分數常使的方法有四種 (Rosenbaum et al. 1983, Biondi-Zoccai et al. 2011)：1.配對 (match)。2.分層 (stratification)。3.利用傾向性分數倒數對治療組及非治療組進行加權 (inverse probability of treatment weighting, IPTW)。4.校正 (adjust)。

1. 配對 (match) 與分層 (stratification)：利用傾向性分數進行配對時，對於可觀察到的變項，在「治療組」與「對照組」間的分佈可以得到平衡，有時還比隨機試驗更好，故可視為「類實驗設計」。由於此方法是合併多個變項成為一個變項，在進行分層與配對時相對簡單與明確，且可以解決傳統多個條件變項同時分層配對時，可能找不到可以配對或各配對分層中人數過少的問題。但有時除了「對照組」無法配對到，「治療組」亦可能有許多病患無法配對到而被排除在研究外，當這些研究族群被排除而減少研究樣本，可能會損失一些重要的資訊而降低研究

的品質（Biondi-Zoccai et al. 2011）。

2. 利用傾向分數倒數對治療組及非治療組進行加權（inverse probability of treatment weighting, IPTW）：利用這個方法，若研究樣本很大，可得到較準確之邊際風險比估計值。但若研究樣本很小時，就容易被極端的傾向性分數族群所影響，而干擾結果的評估（Sturmer et al. 2005）。

3. 校正（adjust）：將計算出來的傾向性分數取代所有潛在的干擾因子，當做一個變項，再放入回歸進行校正。而傾向性分數模型中的某些重要潛在的干擾因子也可以再放入後來的回歸模式校正，此校正並不會有放入過多參數的問題（over-fitting）。使用傾向性分數於分析前就減少共變項的數目，在研究事件罕見時，就可以有效率的控制潛在的干擾因子，簡化研究的統計分析並增強穩定性，是相對較合適而又有效率的方法（Biondi-Zoccai et al. 2011）。

由於本研究的結果是癌症的發生，它的發生率不高，若使用傾向性分數分層與配對的方式，可能會損失一些樣本，而降低研究的品質。所以利用傾向性分數校正的方法對於本研究是較適當的方法。

貳、Immortal time bias 之處理

在 1970 年代就有文獻探討「immortal time」的問題，德州 (Messmer et al. 1969) 和史丹福大學 (Clark et al. 1971) 心臟移植的研究。在德州的研究中發現，15 位接受心臟移植手術的患者，存活時間 (平均 111 天，包括移植前的等待時間和接受了移植手術後的時間) 明顯長於未接受心臟移植手術的 42 個患者 (平均 74 天)。在史丹福大學的研究中，接受心臟移植手術的 20 個患者的存活時間 (平均移植 200 天)，明顯長於未接受心臟移植手術的 14 個患者 (平均 34 天)。學者 Gail 認為這兩項研究存在一些偏誤，因為接受心臟移植手術的病人，必須活過等待移植的時間，若活不過就無法接受移植 (Gail et al. 1972)。若在分析時不調整，就容易產生偏誤。曼特爾和 Byar (Mantel et al. 1974) 重新分析史丹福大學心臟移植的數據調整「immortal time」，認為等待心臟移植的時間，在分析時必須算在非移植組的追蹤時間，最後發現接受心臟移植手術的患者，存活時間並沒有比未接受心臟移植手術的患者長 ($HR=0.93$; $p=0.9$)。

在藥物流行病學中，「immortal time」的問題更是常見，研究分析時，若不注意「immortal time」的問題，很容易引起偏差 (Suisse et al. 2007, Bourbeau et al. 2003)。以下就可能造成「immortal time」bias 的類型，做文獻回顧。

Time-based cohorts

美國麻州東部一個健康維護組織的世代追蹤研究，研究氣喘病人使用吸入性類固醇是否會降低住院的風險，研究從 1991 年 10 月 1 日開始追蹤，到研究病患第一次住院治療或 1994 年 9 月 30 日止 (Donahue et al. 1997)。此研究病患暴露的時間是從開始使用吸入性類固醇的時間開始算，由於這種方法導致在臨床上難以想像的結論，每年使用吸入皮質類固醇小於 1 罐者，就可以明顯減少 60% 氣喘住院的風險。

研究從 1991 年 10 月 1 日開始追蹤，但是有些病患是追蹤之後才使用吸入性類固醇，介於這段期間的時間就是所謂的「immortal time」，這個「immortal time」在最後分析時必須把它「歸還」給未使用組。

利用資料庫的研究也可能有同樣的問題 (Lai et al. 2012)，這篇是從台灣健保資料庫百萬抽樣歸入檔中，2000–2005 年選取年齡大於 20 歲、新診斷的糖尿病病

人 19,624 人。依年齡性別，配對選取 78,496 的對照組。分析使用糖尿病藥物與肺癌的關係。其中分析 metformin 使用與肺癌的發生率的關係。19,624 人中有 16,616 人使用 metformin，3,008 人未使用 metformin。由於此篇有不少是研究開始追蹤後才使用 metformin，這段期間也是所謂的「immortal time」。分析時沒有調整 immortal time，結果顯示使用 metformin 可以明顯降低 56% 肺癌的發生 ($HR=0.44$; 95% $CI=0.29-0.63$)。但學者 Suissa 重新分析調整 immortal time 後，發現使用 metformin 並無法降低肺癌的發生 ($HR=1.16$; 95% $CI=0.78-1.72$) (Suissa et al. 2012)。

Event-based cohorts

另一個研究 (Rochon et al. 2000) 是在加拿大安大略省，利用醫療保險資料庫進行分析，研究急性心肌梗後使用低劑量的 β -阻斷劑是否可以增加病患的存活率，研究收集 1993.4.1–1995.3.31 年間因急性心肌梗住院後出院的 13,623 位老年患者，追蹤到病患死亡或 1 年。研究發現病患出院後若有兩次或更多的處方低劑量的 β -阻斷劑可明顯降低死亡率 ($HR=0.40$; 95% $CI=0.34-0.47$)。這個研究也有「immortal time」的問題，病患在出院到第二次處方的時間也是「immortal time」，所以分析時也必須處理。

Exposure-based cohorts

當世代研究，進入研究的「個案」是依據暴露的基礎而有時間順序的，也會有「immortal time」的問題。一個利用一般開業研究的資料庫，研究慢性阻塞性肺病 (COPD) 患者合併使用吸入性類固醇及長效型 β -agonists 是否會降低死亡 (Soriano et al. 2002)。在 1990–1999 年共收入 1,045 位的「治療組」(第一次開立合併處方的時間為研究開始追蹤的時間) 與 3,620 位的 COPD「對照組」(有開立支氣管擴張劑但沒有使用吸入性類固醇；或是只使用長效型 β -agonists) 進行分析，平均追蹤了 3 年，發現合併使用吸入性類固醇及長效型 β -agonists 比上只使用支氣管擴張劑有較低的死亡率 ($HR=0.48$; 95% $CI=0.31-0.73$)。由於研究開始追蹤(使用第一種藥物)到開立合併處方的時間也是「immortal time」，所以分析時也必須處理。

Multiple-event-based cohorts

有些研究在定義時要求必須有幾次事件發生、幾次的診斷或是幾次的藥物處

方才算是「暴露組」而開始追蹤。在此狀況就會有「immortal time」的問題（第一次和最後一個事件（診斷或藥物處方）之間的時間就是「immortal time」）。

一個也是利用健保資料庫，研究環氧化酶-2 抑制劑（COX-2 inhibitors）與 NSAID 是否會增加急性心肌梗發生的機會（Mamdani et al. 2003）。此研究定義「治療組」必須至少有 2 次的處方開立，共收集 15,271 位 celecoxib、12,156 位 rofecoxib、5,669 位 naproxen、33,868 位其他的 NSAID。追蹤期間是從第一次開立的時間算起一年、死亡或住院。在觀察期間選擇一天，從資料庫隨機抽樣 100,000 位沒有使用這些藥物當「對照組」。結果發現使用 rofecoxib（HR=1.0; 95% CI=0.8–1.4）與 celecoxib（HR=0.9; 95% CI=0.7–1.2）發生急性心肌梗機會與「對照組」差不多。

在這研究，若病患在第一次開立的時間後就死亡了，這樣的個案會被排除，病患必須活過第二次開立的時間才會被納進來；而「對照組」的個案隨時都有可能死亡，這樣「治療組」會因研究設計不當而得到較多的存活時間。解決方式是「治療組」的研究時間應從第二次開立的時間算起，且第一次開立與第二次開立之間，所有的追蹤時間都必須算入「對照組」的時間，且利用 time-dependent Cox model 來分析（Mamdani et al. 2003）。

Event-exposure-based cohorts

另一個世代研究（Kiri et al. 2005），利用一般開業研究的資料庫，研究 COPD 患者使用吸入性類固醇是否會降低死亡率。此研究共確定 4,398 例因 COPD 住院的病患，其中 1,091 人在出院的同一天接受吸入性類固醇的處方，研究者把它們歸到「治療組」。但是把出院後的整整一年沒有使用吸入性類固醇的 538 個案歸到「對照組」，其餘 2,769 個案都排除掉。追蹤一年後，結果顯示使用吸入性類固醇可以明顯降低 COPD 的死亡率（HR=0.69; 95% CI=0.52–0.93）。

此研究排除 2,769 個案，是把所有的「對照組」的「immortal time」都排除掉。病患出院到開立吸入性類固醇的時間是「immortal time」，這些要算到「對照組」。這些病患有可能在開立吸入性類固醇後死亡，所以把這麼多的個案排除會減少成「對照組」的「immortal time」以及減少「治療組」發生死亡的個案，而造成藥物治療有效的假性結果（Suijs et al. 2006）。

以上是目前在藥物流行病學中常見可能造成「immortal time」bias 的類型。由

於本研究有很多「治療組」的個案是研究開始追蹤後才使用低劑量 aspirin，從開始追蹤後到使用低劑量 aspirin 這段期間是所謂「Time-based cohorts」類型的「immortal time」，所以分析時必須特別處理。

在統計分析時要如何解決「immortal time bias」的問題？目前的研究認為，使用 time-varying Cox regression model (time-dependent)的方法是較好的方式(Olsen et al. 2008, Lévesque et al. 2010, Shintani et al. 2009)，把「治療組」治療前的 immortal time 算成「未治療組」的追蹤時間分析。

Shintani 利用美國范德堡大學醫學中心(Vanderbilt University Medical Center)加護病房的資料，分析比較「time-fixed Cox regression」與「time-varying Cox regression」解決「immortal time」的問題(Shintani et al. 2009)。研究從 2000.2–2001.5，共收入 275 位病人，使用 the Confusion Assessment Method for the ICU (CAM-ICU)評估病人的意識狀態，排除 51 位病人未記錄瞻妄狀態，最後有 224 人進入追蹤。有 183 (82%)人發生加護病房瞻妄。瞻妄發生的中位時間是 2 天，有 28(13%)位病人在加護病房中死亡。分析病人發生加護病房瞻妄與病人住在加護病房時間的關係。結果發現使用 time-fixed cox regression 分析時發現病人發生加護病房瞻妄時會增加病人住在加護病房時間 (HR=1.9; 95% CI=1.3–2.7)。若使用 time-varying Cox regression 分析時發現，病人發生加護病房瞻妄時並不會增加病人住在加護病房時間 (HR=1.1; 95% CI=0.7–1.6)。本研究又利用 Monte Carlo 模擬產生 6,000 位病人資料，同樣使用 time-fixed Cox regression 與 time-varying Cox regression 來分析，發現 time-fixed Cox regression 的平均 HR 是 12.7 (95% CI=7.7–24.9)，而 time-varying Cox regression model 平均 HR 是 1.0 (95% CI=0.6–1.6)。結果顯示使用 time-varying Cox regression model 是比較好的方式。

第四節 文獻回顧小結

由於糖尿病與癌症都有很高的發生率與死亡率，且糖尿病會增加多種癌症的發生，因此尋找一個有效的預防方法或藥劑來預防糖尿病病人癌症的發生與死亡是醫學上刻不容緩的課題。

Aspirin 是國際預防癌症專家小組會議評估，在消化道癌症的化學預防中，有潛在的療效與低副作用的藥物。已有多個觀察性研究顯示 aspirin 可以降低大腸直腸癌發生的機會，但有兩篇的臨床隨機試驗結果顯示無法降低大腸直腸癌的發生。可能的原因是，觀察性研究中還有潛在的干擾因子未被控制，或是觀察性的世代研究中容易被忽略「immortal time」的問題未被處理。至於目前有關 aspirin 與肝癌發生相關的研究不多。

由於糖尿病與癌症的高相關性，且目前有關 aspirin 預防癌症的研究，還沒有專門探討糖尿病族群的研究。

使用傾向性分數來校正「治療組」與「對照組」的潛在差別，除了避免因配對或分層造成樣本數的減少，可簡化研究的統計分析並增強穩定性。利用 time-varying Cox regression model 來調整研究藥物療效的世代研究常忽略「immortal time」的問題，如此才可以得到較準確之邊際風險比估計值。

第三章 研究目的與架構



第一節 研究目的

本研究目的是應用台灣全民健保資料庫之回溯性與前瞻性世代研究，建立一個動態性「糖尿病世代」長期追蹤，並利用 time-varying Cox regression model 調整 immortal time，來探討糖尿病病人使用低劑量 aspirin 化學預防的成效分析--以大腸直腸癌、肝癌與腸胃道出血發生為例。

本研究的主要內容包括：

研究一、30 歲以上民眾低劑量 aspirin 利用分析與影響因子之研究。

研究二、糖尿病世代使用低劑量 aspirin 化學預防的成效分析。

1. 糖尿病大腸直腸癌研究世代使用低劑量 aspirin 與大腸直腸癌發生之相關。
2. 糖尿病肝癌研究世代使用低劑量 aspirin 與肝癌發生之相關。
3. 糖尿病腸胃道出血研究世代使用低劑量 aspirin 與腸胃道出血發生之相關。

第二節 研究架構

研究一：低劑量 aspirin 使用的影響因子分析。（橫斷性研究）

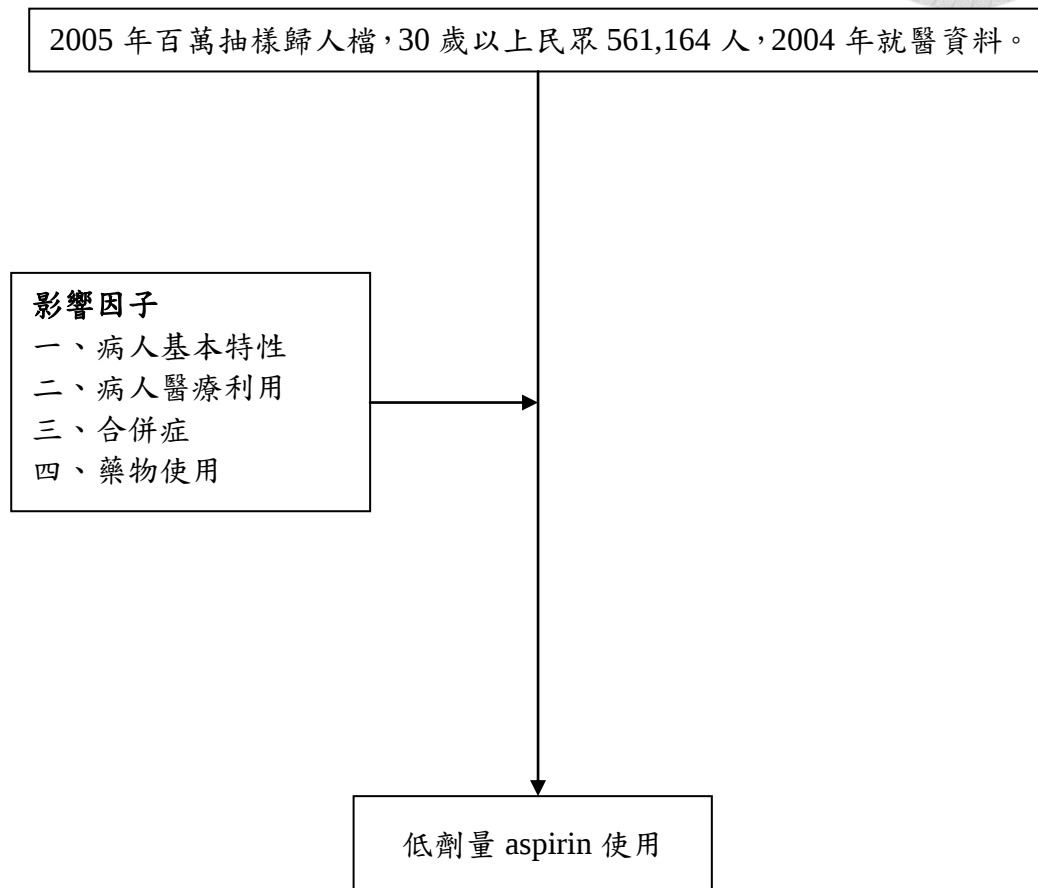


圖 2. 低劑量 aspirin 使用的影響因子分析之研究架構圖

研究二：糖尿病世代使用低劑量 aspirin 化學預防的成效分析



1. 糖尿病大腸直腸癌研究世代使用低劑量 aspirin 與大腸直腸癌發生之相關。(回溯與前瞻性世代研究)

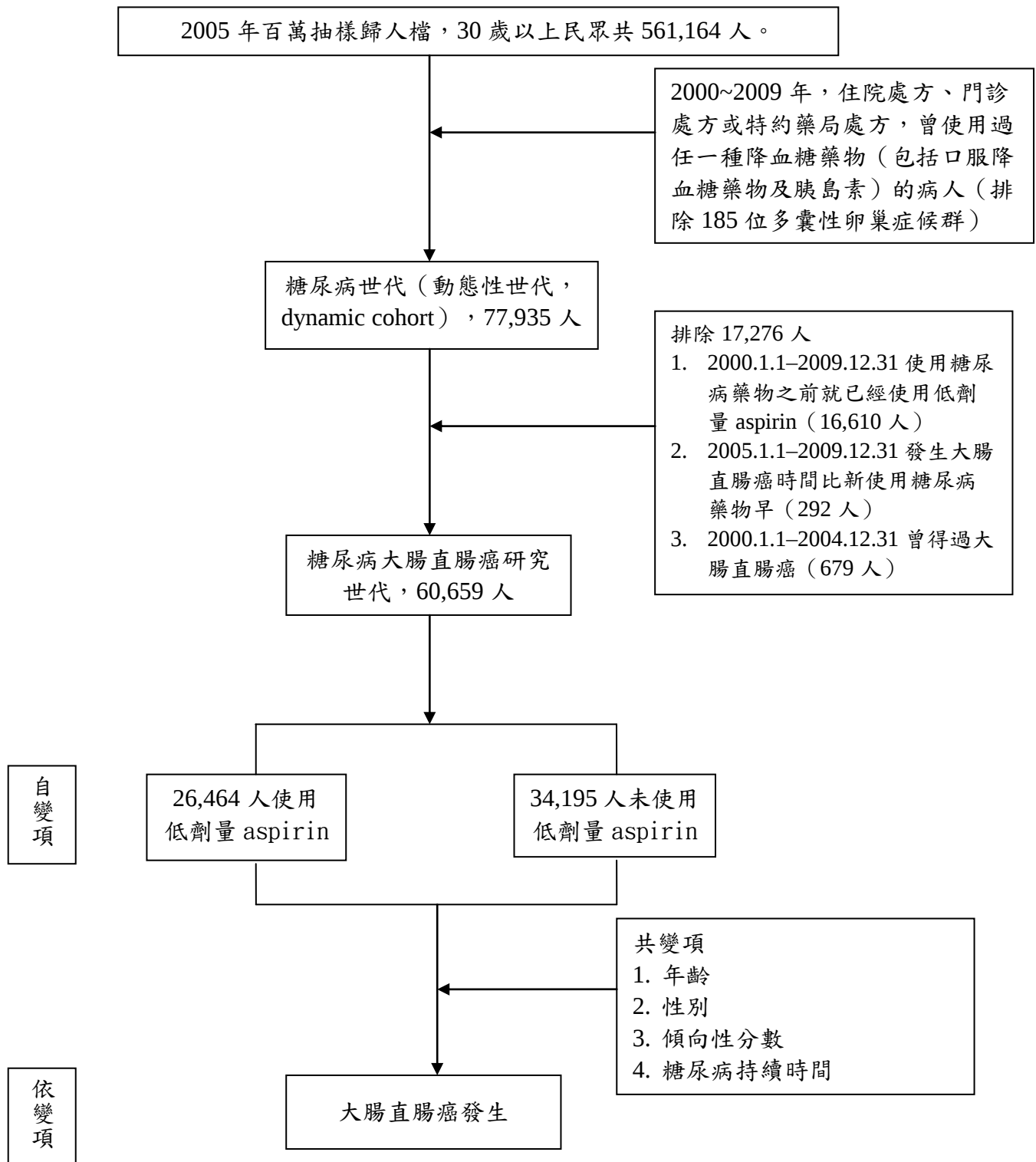


圖 3. 糖尿病大腸直腸癌研究世代之研究架構圖

2. 糖尿病肝癌研究世代使用低劑量 aspirin 與肝癌發生之相關。(回溯與前瞻性世代研究)

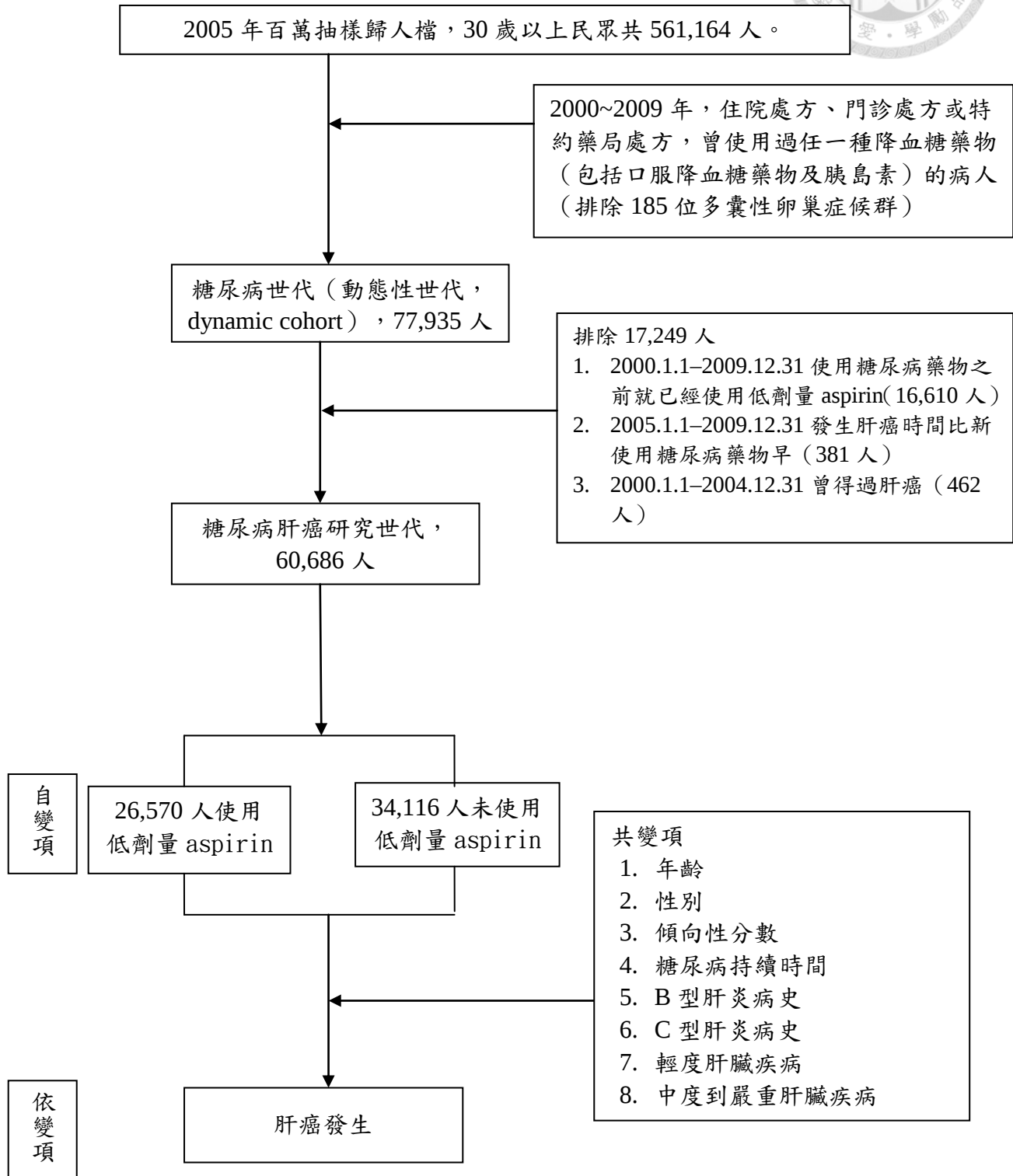


圖 4. 糖尿病肝癌研究世代之研究架構圖

3. 糖尿病腸胃道出血研究世代使用低劑量 aspirin 與腸胃道出血發生之相關。(回溯與前瞻性世代研究)

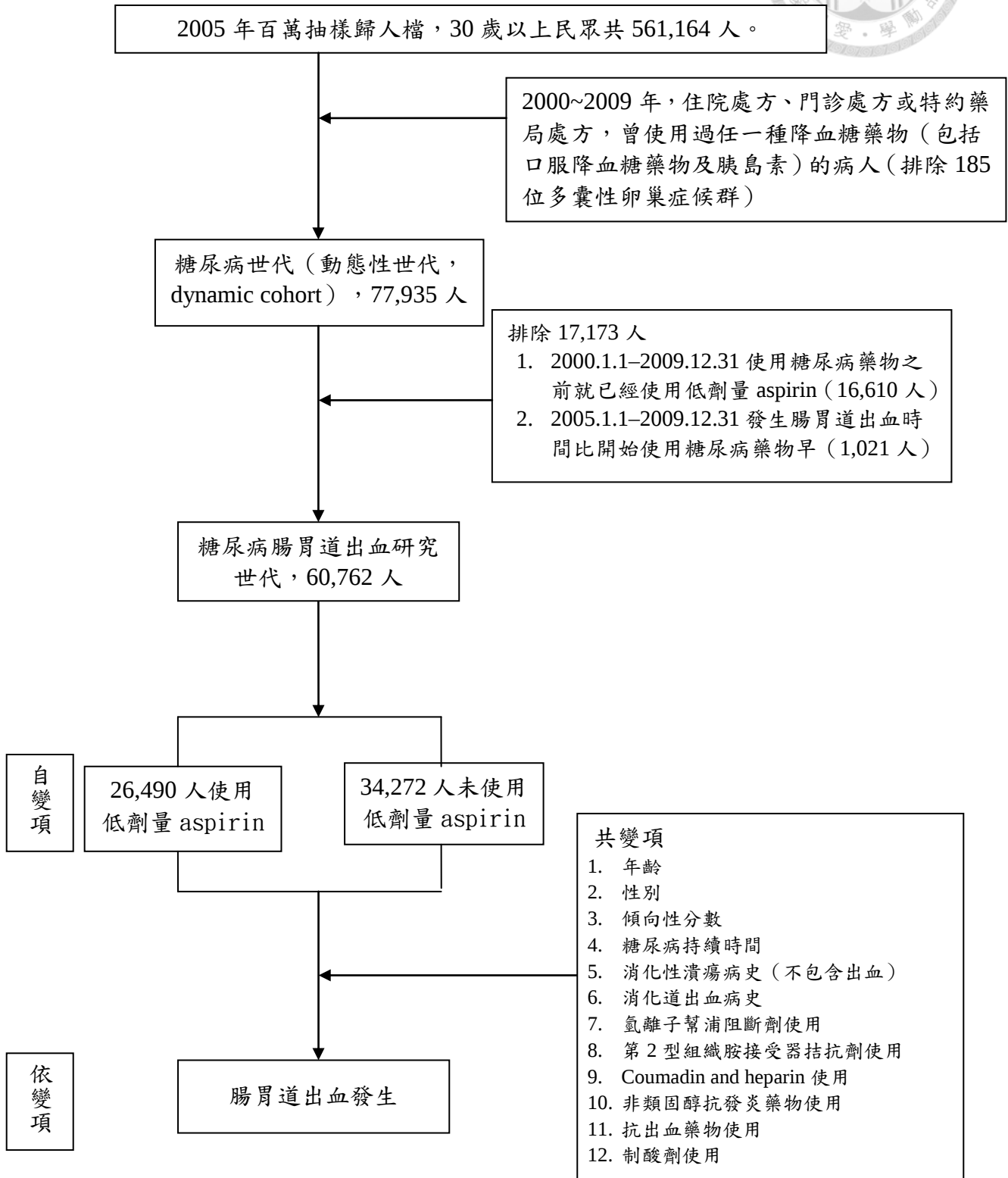


圖 5. 糖尿病腸胃道出血研究世代之研究架構圖

第四章 研究材料與方法



第一節 30 歲以上民眾低劑量 aspirin 利用分析與影響因子之研究。

壹、30 歲以上民眾 2004 年低劑量 aspirin 之利用分析

一、資料庫來源與研究族群

本研究資料來源是使用台灣健保資料庫 2005 年百萬抽樣歸人檔，此抽樣檔經過年齡、性別、每年出生人數分布與投保費用檢定都與全國抽樣母群體一致，其性別、年齡人數分布如（表 3）。女性稍多，女性有 504,184 人占 50.42%，男性有 495,816 人占 49.58%。男：女比例為 98:100，與抽樣母群體性別男：女比例相同；但與內政部公告之 94 年人口資料，性別男：女比例為 103:100，與抽樣母群體不同（NHRI, 2012）。

資料庫包含 2005 年百萬抽樣歸人檔，在 2004 年的就醫資料，檔案內容包含：門診處方及治療明細檔（CD）、門診處方醫令明細檔（OO）、住院醫療費用清單明細檔（DD）、住院醫療費用醫令明細檔（DO）、特約藥局處方及調劑明細檔（GD）、特約藥局處方調劑醫令明細檔（GO），醫療機構基本資料檔（HOSP）以及原始承保資料（ID）。

研究族群，30 歲以上的民眾 561,164 人（排除 1975 年 1 月 1 日以後出生）。

二、變項定義

- 低劑量 aspirin 使用：研究族群在 2004 年，任一住院處方、門診處方或特約藥局處方，曾使用過低劑量 aspirin（81-165 mg）（藥物使用分類是利用 ATC 分類系統，ATC 相對應碼：B01AC06），就定義為曾使用低劑量 aspirin。
- 醫療利用包括：
 1. 門診次數：2004 年的門診次數分為 ≤ 12 、13-25、26-50 與 >50 次。
 2. 住院次數：2004 年的住院次數分為 0、1 與 ≥ 2 次。
 3. 醫療費用：2004 年的醫療總花費分為 $\leq 15,000$ 、15,001-30,000、

30,001–60,000 與 >60,000 元。

- 合併症：研究族群在 2004 年，住院診斷碼（五項診斷碼）或門診診斷碼（三項診斷碼）出現任一合併症的診斷碼，就定義有此合併症。合併症與 ICD-9-CM 相對應碼如（表 4）：
- 藥物使用：研究族群在 2004 年，住院處方、門診處方或特約藥局處方，曾使用過任一次相關的藥物，就定義為曾使用此藥物。藥物使用分類是利用 ATC 分類系統，ATC 相對應碼如（表 5）





貳、低劑量 aspirin 使用影響因子之研究

一、研究資料庫：

「2005 年百萬抽樣歸人檔」30 歲以上民眾 561,164 人，2004 年就醫資料檔案。

二、研究類型：橫斷面研究

三、低劑量 aspirin 使用定義

研究族群在 2004 年，任一住院處方、門診處方或特約藥局處方，曾使用過低劑量 aspirin (ATC 相對應碼：B01AC06)，就定義為曾使用低劑量 aspirin 藥物。

四、影響因子定義

影響因子包括四大項「病人基本特性」、「醫療利用」、「合併症」與「藥物使用」。

(1) 病人基本特性包括：

1. 性別：類別變項，分成男性、女性二種。
2. 年紀：類別變項，分成 30-39、40-49、50-59、60-69、70-79、 ≥ 80 歲。

(2) 醫療利用包括：

1. 門診次數：類別變項，2004 年的門診次數分為 ≤ 12 、13-25、26-50 與 > 50 次。
2. 住院次數：類別變項，2004 年的住院次數分為 0、1 與 ≥ 2 次。
3. 醫療費用：類別變項，2004 年的醫療總花費分為 $\leq 15,000$ 、15,001-30,000、30,001-60,000 與 $> 60,000$ 元。

- (3) 合併症：類別變項（有或沒有）。在 2004 年，住院診斷碼（五項診斷碼）或門診診斷碼（三項診斷碼）出現任一合併症的診斷碼，就定義有此合併症。相關合併症與 ICD-9-CM 相對應碼如（表 4）：

- (4) 藥物使用：類別變項（有或沒有）。在 2004 年，住院處方、門診處方或特約藥局處方，曾使用過任一次相關的藥物，就定義為曾使用此藥物。藥物使用分類是利用 ATC 分類系統，ATC 相對應碼如（表 5）：

五、統計分析

使用逐步（stepwise，納入條件 $p < 0.05$ ）多變項邏輯斯回歸（multivariable logistic regression）分析影響因子中「病人基本特性」、「醫療利用」、「合併症」與「藥物使用」影響『低劑量 aspirin 使用』的因子。

第二節 糖尿病病人使用 aspirin 化學預防的成效分析。

壹、糖尿病世代之建立：動態性世代(dynamic cohort)

2005 年百萬抽樣歸人檔，30 歲以上的民眾(561,164 人)，在 2000–2009 年期間，住院處方、門診處方或特約藥局處方，曾使用過任一種降血糖藥物（包括口服降血糖藥物及胰島素注射）（ATC 相對應碼：A10）的病人，並排除 185 位「多囊性卵巢症候群」（共有 226 人（PCOD, ICD-9-CM:256.4）使用降血糖藥物，男性 1 人（合併糖尿病），40 人合併糖尿病。），總計有 77,935 人為本研究的糖尿病世代。男性有 40,379 人(51.81%)，女性有 37,556 人(48.19%)，平均年齡 60.14 ± 13.52 歲。

2005 年 1 月 1 日為本研究追蹤之基準點。2000–2004 年糖尿病有 45,580 人（男性 22,704，女性 22,876 人），每年新增糖尿病人數如（表 11）。

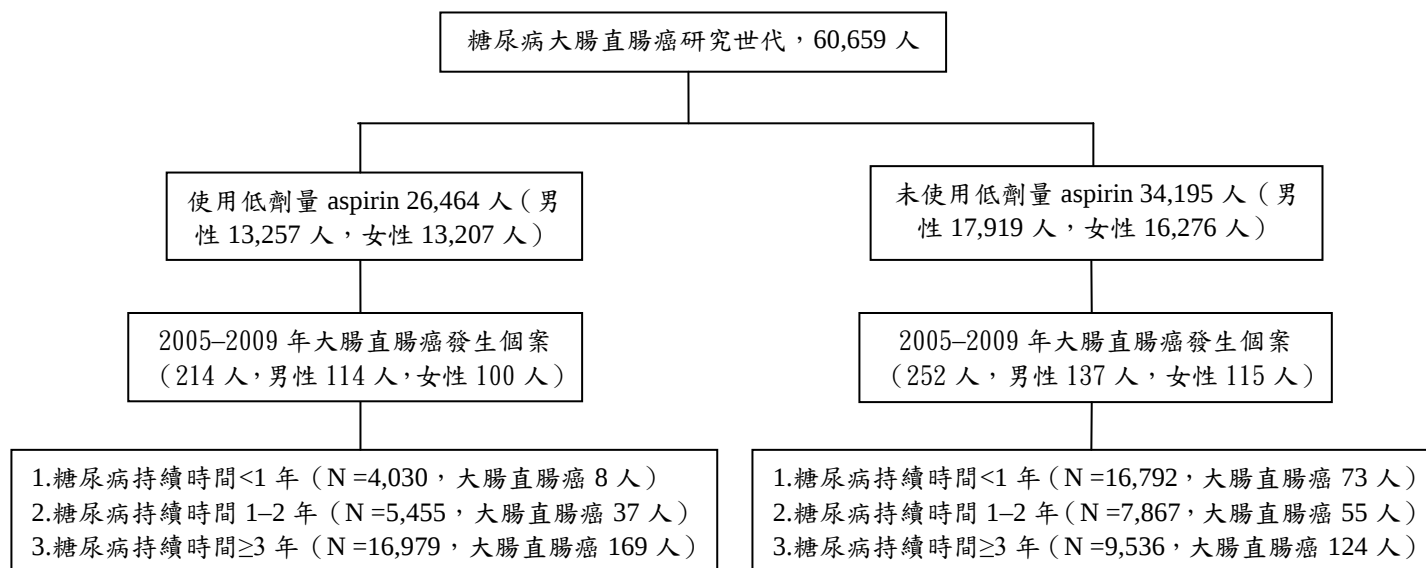




貳、糖尿病大腸直腸研究世代使用低劑量 aspirin 與大腸直腸癌發生之相關

一、研究資料庫：糖尿病大腸直腸癌研究世代 (60,659 人)

1. 糖尿病世代 (30 歲以上糖尿病病人，77,935 人)。
2. 病人排除：排除 17,276 人
 - 2000.1.1–2009.12.31 病人使用糖尿病藥物之前就已經使用低劑量 aspirin (個案使用低劑量 aspirin 時不是糖尿病病人)。(16,610 人)
 - 追蹤期間 (2005.1.1–2009.12.31) 新使用糖尿病藥物，且病人發生大腸直腸癌的時間比開始使用糖尿病藥物時間早 (個案發生大腸直腸癌時不是糖尿病病人)。(292 人)
 - 追蹤期間以前 (2000.1.1–2004.12.31) 曾得過大腸直腸癌的病人。(679 人)



二、研究類型：回溯與前瞻性世代研究(retrospective and prospective cohort study)。

三、研究追蹤期間：2005.1.1–2009.12.31。(研究追蹤基準點 2005 年 1 月 1 日)

四、自變項

- 「使用低劑量 aspirin 組」：糖尿病大腸直腸癌研究世代在 2000–2009 年期間，任一住院處方、門診處方或特約藥局處方，曾使用過低劑量 aspirin（ATC 相對應碼：B01AC06），就定義為使用低劑量 aspirin 組。
- 1. 低劑量 aspirin 使用持續時間：類別變項，分成五種：不曾使用、≤1 年、2–3 年、4–5 年、>5 年。「使用持續時間=【（大腸直腸癌發生時間）–（第一次開立低劑量 aspirin 時間）】或【（最後一次開立低劑量 aspirin 時間）–（第一次開立低劑量 aspirin 時間）+30 天】」
- 2. 低劑量 aspirin 使用累積劑量：使用持續時間內，所有低劑量 aspirin 的累積劑量。計量單位：定義每日劑量（DDD）。【一顆（81–165 mg）aspirin=1 DDD】
- 3. 低劑量 aspirin 使用頻率：類別變項，分成四種：不曾使用、≤2 次/週、3–5 次/週、>5 次/週。（使用頻率=使用累積劑量/使用持續時間，7 DDD/週=7 次/週）
- 「未使用低劑量 aspirin 組」：糖尿病大腸直腸癌研究世代在 2000–2009 年期間不曾使用 aspirin 藥物的糖尿病病人。
- 由於本研究的預後是癌症的發生，它的發生率不高，所以本研究使用傾向性分數放入回歸模型方法進行校正（分層或配對可能造成樣本數的減少，而降低研究的品質）。

五、傾向性分數計算

1. 研究基準點前一年（2004 年）的基本資料計算使用低劑量 aspirin 傾向性分數：以「2005 年百萬抽樣歸人檔」30 歲以上民眾 561,164 人，2004 年就醫資料檔案，計算使用低劑量 aspirin 傾向性分數。
2. 低劑量 aspirin 使用定義：30 歲以上的民眾 561,164 人，2004 年間，任一住院處方、門診處方或特約藥局處方，曾使用過低劑量 aspirin（ATC 相對應碼：B01AC06），就定義為曾使用低劑量 aspirin 藥物。
3. 基本特質（變項）定義：30 歲以上民眾的基本特質主要包括四大項「病

人基本特性」、「醫療利用」、「合併症」與「藥物使用」。

(1) 病人基本特性包括：

- 性別：類別變項，分成男性、女性二種。
- 年紀：類別變項，分成 30-39、40-49、50-59、60-69、70-79、 ≥ 80 歲。

(2) 醫療利用包括：

- 門診次數：類別變項，2004 年的門診次數分為 ≤ 12 、13-25、26-50 與 > 50 次。
- 住院次數：類別變項，2004 年的住院次數分為 0、1 與 ≥ 2 次。
- 醫療費用：類別變項，2004 年的醫療總花費分為 $\leq 15,000$ 、15,001-30,000、30,001-60,000 與 $> 60,000$ 元

(3) 合併症：類別變項（有或沒有）。在 2004 年，住院診斷碼（五項診斷碼）或門診診斷碼（三項診斷碼）出現任一合併症的診斷碼，就定義有此合併症。相關合併症與 ICD-9-CM 相對應碼如（表 4）。

(4) 藥物使用：類別變項（有或沒有）。在 2004 年，住院處方、門診處方或特約藥局處方，曾使用過任一次相關的藥物，就定義為曾使用此藥物。藥物使用分類是利用 ATC 分類系統，ATC 相對應碼如（表 5）

4. 統計方法

利用多變項邏輯斯回歸(multivariable logistic regression)，將「病人基本特性」、「醫療利用」、「合併症」與「藥物使用」等變項（表 6）做與『接受低劑量 aspirin 治療之機率』的個別預測。算出每人的傾向性分數。

六、依變項：大腸直腸癌事件發生（類別變項：有或無）

1. 大腸直腸癌發生個案定義：符合下列兩者任一項。

- 住院診斷碼中前五個診斷碼有任一碼有（ICD-9-CM：153.xx、154.xx）
- 門、急診診斷碼中前三個診斷碼有任一碼有（ICD-9-CM：153.xx、

154.xx) 且當次門、急診有使用重大傷病碼

2. 大腸直腸癌事件發生時間點定義：下列兩點，任一點較早出現的時間。

I. 第一次出現住院大腸直腸癌的診斷碼的時間或

II. 第一次出現門、急診大腸直腸癌的診斷碼且當次門、急診有重大傷病碼的時間

- 如果第一次出現門、急診大腸直腸癌的診斷碼且當次門、急診有重大傷病碼的時間是 2005 年 3 月 8 日，第一次出現住院大腸直腸癌的診斷碼的時間是 2005 年 5 月 6 日，則此病人大腸直腸癌發生的時間是 2005 年 3 月 8 日。

七、共變項

1. 年紀：連續變項，追蹤基準點（2005 年 1 月 1 日）減去出生日期。
2. 性別：類別變項，分成男性與女性。
3. 傾向性分數：類別變項，分成五種：<0.2、0.2–0.4、0.4–0.6、0.6–0.8、>0.8。
4. 糖尿病持續時間：類別變項，分成三種：<1 year、1–2 years、≥3 years。
(糖尿病持續時間=(大腸直腸癌發生時間或 censor 發生時間或追蹤最後一天(2009 年 12 月 31 日))-(第一次開立糖尿病藥物時間))

八、其他定義

「Lag period」：本研究定義為 180 天。在研究藥物療效或藥物造成某種疾病的產生時（尤其是慢性疾病或癌症），使用此種藥物一段時間後產生的疾病才會歸類此藥物造成的，此段時間稱之為「Lag period」（lag period 愈長，「藥物治療組」愈有利）。癌症的發生都有潛伏期的問題；短期內癌症的發生，可能是 latent case 影響，並不是使用 aspirin 造成。以前研究曾描述 lag period 的問題（Pasternak et al. 2011），此研究是探討降血壓藥物 ACEI 的使用是否會增加癌症的發生，作者採用 lag period 為 180 天。糖尿病病人使用低劑量 aspirin 180 天後，被診斷出罹患大腸直腸癌，此病人歸類成「使用低劑量 aspirin 組」。糖尿病病人使用低劑量 aspirin 未達 180 天就被診斷出大

腸直腸癌，此病人歸類成「未使用低劑量 aspirin 組」。

設限(censor)時間點定義：以最後一次就醫紀錄的年度最後一天為設限時間點。（例如：最後一次就醫紀錄是 2008 年 3 月 5 日，設限時間點為 2008 年 12 月 31 日。最後一次就醫紀錄是 2009 年 4 月 8 日，設限時間點為研究追蹤的最後一天 2009 年 12 月 31 日。）

九、統計分析：

本研究很多「治療」狀態（使用低劑量 aspirin）的暴露是在研究開始追蹤後才被決定，研究追蹤開始至開始使用低劑量 aspirin 的這段時間就是 immortal time。此時必須把「使用低劑量 aspirin 組」治療前的 immortal time 算成「未使用低劑量 aspirin 組」的追蹤時間。

本研究利用 time-varying Cox-regression model 解決 immortal time 問題並檢定糖尿病病人使用與未使用低劑量 aspirin 發生大腸直腸癌的危險性是否一樣。

敏感度分析：lag period 要多久時間才算合理？本研究針對 lag period 做敏感度分析（二個月、四個月、六個月、八個月、一年）。

● SAS code：

```
proc phreg data=uu.aspirin_colon;
MODEL t*status(0)=ft1 ft2 ft3 ft4 ft5 ft6 ft7 ft8 ft9 ft10 ft11
ft12 ps1 ps2 ps3 ps4 dm_duration1 dm_duration2 age sex
/risklimits;
if w>=t or ((colon_ca_attack>-1) and
(colon_ca_attack-180)<drug_aspirin_use) or w=. then do; ft1=0;
ft2=0; ft3=0; ft4=0; ft5=0; ft6=0; ft7=0; ft8=0; ft9=0; ft10=0;
ft11=0; ft12=0; end;
run;
```

ft = 低劑量 aspirin 使用頻率與持續期間

ft1 = ≤2 次/週且 ≤1 年

ft2 = ≤2 次/週且 2-3 年

ft3 = ≤ 2 次/週且 4-5 年

ft4 = ≤ 2 次/週且 > 5 年

ft5 = 3-5 次/週且 ≤ 1 年

ft6 = 3-5 次/週且 2-3 年

ft7 = 3-5 次/週且 4-5 年

ft8 = 3-5 次/週且 > 5 年

ft9 = > 5 次/週且 ≤ 1 年

ft10 = > 5 次/週且 2-3 年

ft11 = > 5 次/週且 4-5 年

ft12 = > 5 次/週且 > 5 年

dm_duration = 糖尿病持續期間

PS=傾向性分數

t=總存活時間

w=第一次使用低劑量aspirin的時間-開始進入追蹤時間（2005.1.1，或是第一次使用降血糖藥物的時間）

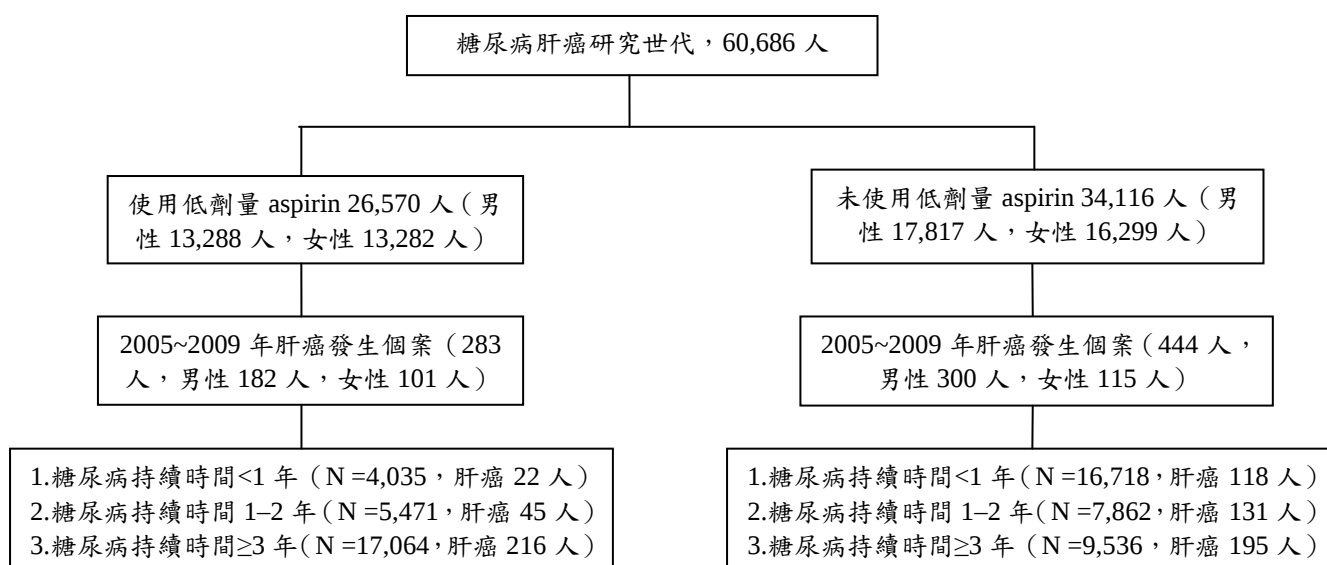




參、糖尿病肝癌研究世代使用低劑量 aspirin 與肝癌發生之相關

一、研究資料庫：糖尿病肝癌研究世代（60,686 人）

1. 糖尿病世代（30 歲以上糖尿病病人，77,935 人）。
2. 病人的排除：共排除 17,249 人
 - 2000.1.1–2009.12.31 新使用糖尿病藥物，且病人使用糖尿病藥物之前就已經使用低劑量 aspirin（個案使用低劑量 aspirin 時不是糖尿病病人）。（16,610 人）
 - 追蹤期間（2005.1.1–2009.12.31）新使用糖尿病藥物，且病人發生肝癌的時間比開始使用糖尿病藥物時間早（個案發生肝癌時不是糖尿病病人）。（381 人）
 - 追蹤期間以前（2000.1.1–2004.12.31）曾得過肝癌的病人。（462 人）



二、研究類型：回溯與前瞻性世代研究(retrospective and prospective cohort study)。

三、研究追蹤期間：2005.1.1–2009.12.31。

四、自變項

- 「使用低劑量 aspirin 組」：糖尿病肝癌研究世代在 2000–2009 年期間，任一住院處方、門診處方或特約藥局處方，曾使用過低劑量 aspirin (ATC 相對應碼：B01AC06)，就定義為使用低劑量 aspirin 組。
- 1. 低劑量 aspirin 使用持續時間：類別變項，分成五種：不曾使用、≤1 年、2–3 年、4–5 年、>5 年。「使用持續時間=【（肝癌發生時間）–（第一次開立低劑量 aspirin 時間）】或【（最後一次開立低劑量 aspirin 時間）–（第一次開立低劑量 aspirin 時間）+30 天】」
- 2. 低劑量 aspirin 使用累積劑量：使用持續時間內，所有低劑量 aspirin 的累積劑量。計量單位：定義每日劑量 (DDD)。【一顆 (81–165 mg) aspirin=1 DDD】
- 3. 低劑量 aspirin 使用頻率：類別變項，分成四種：不曾使用、≤2 次/週、3–5 次/週、>5 次/週。（使用頻率=使用累積劑量/使用持續時間，7 DDD/週=7 次/週）
- 「未使用低劑量 aspirin 組」：糖尿病肝癌研究世代在 2000–2009 年期間不曾使用 aspirin 藥物的糖尿病病人。
- 由於本研究的預後是癌症的發生，它的發生率不高，所以本研究使用傾向性分數放入回歸模型方法進行校正，避免因樣本數的減少，而降低研究的品質。

六、依變項：肝癌事件發生（有或無）

1. 肝癌發生個案定義：符合下列兩者任一項。
 - 住院診斷碼中前五個診斷碼有任一碼有 (ICD-9-CM：155.xx) 或
 - 門、急診診斷碼中前三個診斷碼有任一碼有 (ICD-9-CM：155.xx) 且當次門、急診有使用重大傷病碼
2. 肝癌事件發生時間點的定義：下列兩點，任一點較早出現的時間。
 - I. 第一次出現住院肝癌的診斷碼的時間或
 - II. 第一次出現門、急診肝癌的診斷碼且當次門、急診有重大傷病碼的時間

- 如果第一次出現門、急診肝癌的診斷碼且當次門、急診有重大傷病碼的時間是 2005 年 3 月 8 日，第一次出現住院肝癌的診斷碼的時間是 2005 年 5 月 6 日，則此病人肝癌發生的時間是 2005 年 3 月 8 日。

七、共變項

1. 年紀：連續變項，追蹤起始日（2005 年 1 月 1 日）減去出生日期。
2. 性別：類別變項，分成男性與女性。
3. 傾向性評分：類別變項，分成五種： <0.2 、 $0.2-0.4$ 、 $0.4-0.6$ 、 $0.6-0.8$ 、 >0.8 。
4. 糖尿病持續時間：類別變項，分成三種： <1 year、 $1-2$ years、 ≥ 3 years。
（糖尿病持續時間=（肝癌發生時間或 censor 發生時間或追蹤最後一天（2009 年 12 月 31 日））-（第一次開立糖尿病藥物時間））
5. B 型肝炎病史：類別變項，分為有與沒有。
6. C 型肝炎病史：類別變項，分為有與沒有。
7. 輕度肝臟疾病：類別變項，分為有與沒有。
8. 中度到嚴重肝臟疾病：類別變項，分為有與沒有。

八、其他定義

Lag period：本研究定義為 180 天。糖尿病病人使用低劑量 aspirin 180 天以後，才被診斷出肝癌，此病人歸類成「使用低劑量 aspirin 組」。糖尿病病人使用低劑量 aspirin 未達 180 天就被診斷出肝癌，此病人歸類成「未使用低劑量 aspirin 組」。

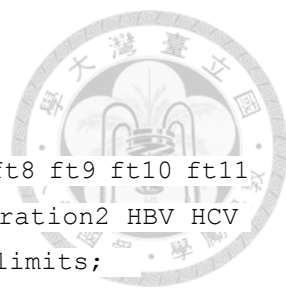
設限時間點定義：以最後一次就醫紀錄的年度最後一天為設限時間點。

九、統計分析：

本研究利用 time-varying Cox-regression model 解決 immortal time 問題並檢定糖尿病病人使用與未使用低劑量 aspirin 發生肝癌的危險性是否一樣。

敏感度分析：本研究針對 lag period 做敏感度分析（二個月、四個月、六個月、八個月、一年）。

● SAS code :



```
proc phreg data=uu.aspirin_liver;
MODEL t*status(0)= ft1 ft2 ft3 ft4 ft5 ft6 ft7 ft8 ft9 ft10 ft11
      ft12 ps1 ps2 ps3 ps4 dm_duration1 dm_duration2 HBV HCV
      mild_liver severe_liver age sex / risklimits;
if w>=t or ((liver_ca_attack>-1) and
      (liver_ca_attack-180)<drug_aspirin_use) or w=. then do; ft1=0;
      ft2=0; ft3=0; ft4=0; ft5=0; ft6=0; ft7=0; ft8=0; ft9=0; ft10=0;
      ft11=0; ft12=0; end;
run;
```

ft : 低劑量 aspirin 使用頻率與持續期間

ft1 = ≤ 2 次/週且 ≤ 1 年

ft2 = ≤ 2 次/週且 2-3 年

ft3 = ≤ 2 次/週且 4-5 年

ft4 = ≤ 2 次/週且 > 5 年

ft5 = 3-5 次/週且 ≤ 1 年

ft6 = 3-5 次/週且 2-3 年

ft7 = 3-5 次/週且 4-5 年

ft8 = 3-5 次/週且 > 5 年

ft9 = > 5 次/週且 ≤ 1 年

ft10 = > 5 次/週且 2-3 年

ft11 = > 5 次/週且 4-5 年

ft12 = > 5 次/週且 > 5 年

dm_duration = 糖尿病持續期間

PS=傾向性分數

HBV = B型肝炎病史

HCV = C型肝炎病史

mild_liver = 輕度肝臟疾病

severe_liver = 中度到嚴重肝臟疾病

t=總存活時間

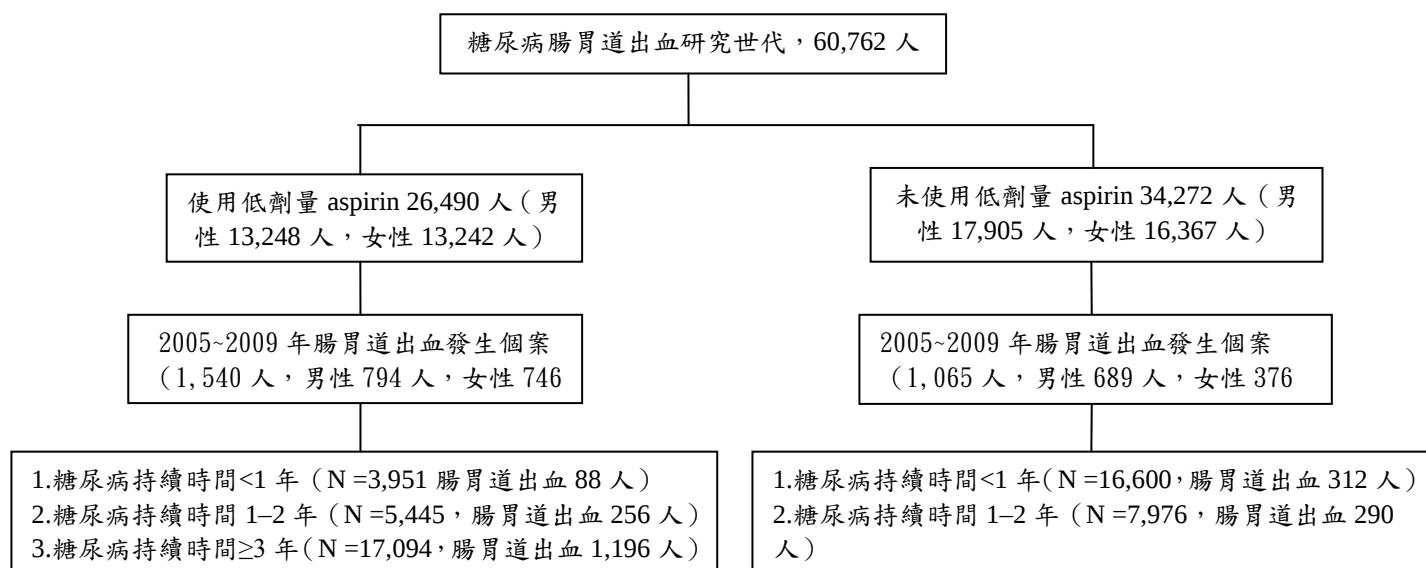
w=第一次使用低劑量 aspirin 的時間-開始進入追蹤時間 (2005.1.1, 或是第一次使用降血糖藥物的時間)



肆、糖尿病腸胃道出血研究世代使用低劑量 aspirin 與腸胃道出血發生之相關

一、研究資料庫：糖尿病腸胃道出血研究世代（60,762 人）

1. 糖尿病世代（30 歲以上糖尿病病人，77,935 人）。
2. 病人的排除：共排除 17,173 人
 - 2000.1.1–2009.12.31 新使用糖尿病藥物，且病人使用糖尿病藥物之前就已經使用 aspirin（個案使用 aspirin 時不是糖尿病病人）。（16,610 人）
 - 追蹤期間（2005.1.1–2009.12.31）新使用糖尿病藥物，且病人發生腸胃道出血的時間比開始使用糖尿病藥物時間早（個案發生腸胃道出血時不是糖尿病病人）。（1,021 人）



二、研究類型：回溯與前瞻性世代研究(retrospective and prospective cohort study)。

三、研究追蹤期間：2005.1.1–2009.12.31。

四、自變項

- 「使用低劑量 aspirin 組」：糖尿病腸胃道出血研究世代在 2000–2009 年期間，任一住院處方、門診處方或特約藥局處方，曾使用過低劑量 aspirin (ATC 相對應碼：B01AC06)，就定義為使用低劑量 aspirin 組。
 1. 低劑量 aspirin 使用持續時間：類別變項，分成五種：不曾使用、≤1 年、2–3 年、4–5 年、>5 年。「使用持續時間=【（腸胃道出血發生時間）-（第一次開立低劑量 aspirin 時間）】或【（最後一次開立低劑量 aspirin 時間）-（第一次開立低劑量 aspirin 時間）+30 天】」
 2. 低劑量 aspirin 使用累積劑量：使用持續時間內，所有低劑量 aspirin 的累積劑量。計量單位：定義每日劑量（DDD）。【一顆（81–165 mg） aspirin=1 DDD】
 3. 低劑量 aspirin 使用頻率：類別變項，分成四種：不曾使用、≤2 次/週、3–5 次/週、>5 次/週。（使用頻率=使用累積劑量/使用持續時間，7 DDD/週=7 次/週）
- 「未使用低劑量 aspirin 組」：糖尿病腸胃道出血研究世代，在 2000–2009 年期間不曾使用 aspirin 藥物的糖尿病病人。

六、依變項：腸胃道出血事件發生（有或無）

1. 腸胃道出血發生個案定義：
 - 住院診斷碼中前五個診斷碼有任一碼有(ICD-9-CM：530.7、530.82、531.0-531.2、531.4-531.6、532.0-532.2、532.4-532.6、533.0-533.2、533.4-533.6、534.0-534.2、534.4-534.6、535.01、535.11、535.21、535.31、535.41、535.51、535.61)
2. 腸胃道出血住院發生的時間定義：第一次出現腸胃道出血的診斷碼的時間。
 - 如果第一次出現住院腸胃道出血住院的診斷碼的時間是 2005 年 2 月 10 日，則此病人腸胃道出血住院發生的時間是 2005 年 2 月 10 日。

七、共變項

1. 年紀：連續變項，追蹤起始日（2005 年 1 月 1 日）減去出生日期。

- 
2. 性別：類別變項，分為男性與女性。
 3. 傾向性分數：類別變項，分成五種： <0.2 、 $0.2-0.4$ 、 $0.4-0.6$ 、 $0.6-0.8$ 、 >0.8 。
 4. 糖尿病持續時間：類別變項，分成三種： <1 year、 $1-2$ years、 ≥ 3 years。
(糖尿病持續時間=(腸胃道出血發生時間或 censor 發生時間或追蹤最後一天(2009年12月31日))-(第一次開立糖尿病藥物時間))
 5. 消化性潰瘍(不包括出血)病史：類別變項，分為有與沒有。
 6. 腸胃道出血病史：類別變項，分為有與沒有。
 7. 氫離子幫浦阻斷劑使用：類別變項，分為有與沒有。
 8. 第2型組織胺接受器拮抗劑使用：類別變項，分為有與沒有。
 9. Coumadin and heparin 使用：類別變項，分為有與沒有。
 10. 非類固醇抗發炎藥物使用：類別變項，分為有與沒有。
 11. 抗出血藥物使用：類別變項，分為有與沒有。
 12. 制酸劑使用：類別變項，分為有與沒有。

八、設限時間點定義：最後一次就醫紀錄的年度最後一天為設限時間點。

九、統計分析：

本研究利用 time-varying Cox-regression model 解決 immortal time 問題並檢定糖尿病病人使用與未使用低劑量 aspirin 發生腸胃道出血的危險性是否一樣。

● SAS code：

```
proc phreg data=uu.aspirin_gibleeding;
MODEL t*status(0)= ft1 ft2 ft3 ft4 ft5 ft6 ft7 ft8 ft9 ft10 ft11
ft12 ps1 ps2 ps3 ps4 dm_duration1 dm_duration2 gibleeding_history
pu_no_bleeding ppi h2b Coumadin nsaid antihemorrhagics antacids
age sex / risklimits;
if w>=t or ((gibleeding_attack>-1) and
(gibleeding_attack)<drug_aspirin_use) or w=. then do; ft1=0;
ft2=0; ft3=0; ft4=0; ft5=0; ft6=0; ft7=0; ft8=0; ft9=0; ft10=0;
ft11=0; ft12=0; end;
run;
```



ft = 低劑量 aspirin 使用頻率與持續期間

ft1 = ≤ 2 次/週且 ≤ 1 年

ft2 = ≤ 2 次/週且 2-3 年

ft3 = ≤ 2 次/週且 4-5 年

ft4 = ≤ 2 次/週且 > 5 年

ft5 = 3-5 次/週且 ≤ 1 年

ft6 = 3-5 次/週且 2-3 年

ft7 = 3-5 次/週且 4-5 年

ft8 = 3-5 次/週且 > 5 年

ft9 = > 5 次/週且 ≤ 1 年

ft10 = > 5 次/週且 2-3 年

ft11 = > 5 次/週且 4-5 年

ft12 = > 5 次/週且 > 5 年

dm_duration = 糖尿病持續期間

gibleeding_history = 腸胃道出血病史

pu_no_bleeding = 消化性潰瘍但未出血病史

ppi = 氫離子幫浦阻斷劑使用

h2b = 第2型組織胺接受器拮抗劑使用

Coumadin = Coumadin and heparin 使用

Nsaid = 非類固醇抗發炎藥物使用

Antihemorrhagics = 抗出血藥物使用

antacids = 制酸劑使用

PS = 傾向性分數

t = 總存活時間

w = 第一次使用低劑量 aspirin 的時間 - 開始進入追蹤時間 (2005.1.1, 或是第一次使用降血糖藥物的時間)

第五章 結果



第一節 30 歲以上民眾低劑量 aspirin 利用分析與影響因子之分析。

壹、30 歲以上民眾低劑量 aspirin 之利用分析

30 歲以上的民眾在 2004 年曾使用低劑量 aspirin 有 41,629 人，平均年齡 65.13 ± 12.93 歲，女性佔 47.00%。未使用低劑量 aspirin 有 519,535 人，平均年齡 48.46 ± 14.04 歲，女性佔 50.67%。

就醫療利用率兩組有很明顯的差異，「使用低劑量 aspirin 組」平均門診次數高達 35.49 ± 24.86 次，而「未使用低劑量 aspirin 組」只有 15.35 ± 16.71 次。「使用低劑量 aspirin 組」平均住院次數是 0.49 ± 1.08 次，而「未使用低劑量 aspirin 組」只有 0.11 ± 0.50 次。平均醫療總花費，「使用低劑量 aspirin 組」高達 $75,803 \pm 131,440$ 元，而「未使用低劑量 aspirin 組」只有 $18,663 \pm 55,873$ 元（表 7）。

就合併症兩組也有很明顯的差異，30 歲以上的民眾所罹患的疾病以心臟血管疾病的比率最高有 9.09%，其次是慢性肺疾病 8.44%，其他依序是消化性潰瘍 8.36%，輕度肝臟疾病 8.32%，糖尿病無併發症 7.36%（表 8）。若是「使用低劑量 aspirin 組」所罹患的疾病以心臟血管疾病的比率最高有 54.15%，其次是糖尿病無併發症 28.10%，其他依序是腦血管疾病 27.14%，慢性肺疾病 21.33%，消化性潰瘍 17.80%。這些合併症中「使用低劑量 aspirin 組」除了愛滋病比「未使用低劑量 aspirin 組」低（0.01% Vs 0.02%），其他所罹患的合併症都比「未使用低劑量 aspirin 組」高（表 7）。

就藥物使用兩組也有很明顯的差異，30 歲以上的民眾曾使用的藥物以非類固醇抗發炎藥物的比率最高有 64.53%，其次是制酸劑有 48.94%。其他依序是抗高血壓藥物 25.34%，第 2 型組織胺接受器拮抗劑 19.04%，降血糖藥物 12.13%（表 8）。若是「使用低劑量 aspirin 組」曾使用的藥物以抗高血壓藥物的比率最高有 86.93%，其次是非類固醇抗發炎藥物 80.17%，其他依序是制酸劑 73.48%，降血糖藥物 37.64%，心臟藥物 37.63%。這些相關藥物使用的比率，「使用低劑量 aspirin 組」除了女性賀爾蒙藥物比「未使用低劑量 aspirin 組」低（4.39% Vs 5.32%），其他藥物使用的比率都比「未使用低劑量 aspirin 組」高（表 7）。

在使用低劑量 aspirin 的比率方面，台灣使用低劑量 aspirin 的比率明顯偏低，30 歲以上民眾使用率只有 7.42%。男性使用的比率比女性稍高 (7.93% Vs 6.92%)。曾使用低劑量 aspirin 的比率明顯隨年紀增加而增加，由 30–39 歲的 0.90% 上升到 50–59 歲的 7.79%，再上升到 80 歲以上的 27.70%。曾使用低劑量 aspirin 的比率也明顯隨門診次數的增加而增加、住院次數的增加而增加、醫療總花費的增加而增加 (表 8)。

就罹患疾病，使用低劑量 aspirin 的比率以心肌梗塞的比率最高有 78.32%，其次是腦血管疾病 54.41%，其他依序是心臟衰竭 49.27%，心臟血管疾病 44.17%，癱瘓 41.19% (表 8)。這些符合使用低劑量 aspirin 的次級預防疾病，使用低劑量 aspirin 的比率也都明顯偏低。

就合併使用的藥物，合併使用低劑量 aspirin 的比率以 coumadin and heparin 的比率最高有 52.14%，其次是心臟藥物 50.40%，其他依序是其他抗血栓藥物 41.27%，降膽固醇藥物 37.90%，抗高血壓藥物 25.45% (表 8)。

貳、30 歲以上民眾使用低劑量 aspirin 影響因子分析

利用多變項邏輯斯迴歸 (multiple logistic regression) 分析影響 30 歲以上民眾使用低劑量 aspirin 的因子，結果顯示影響低劑量 aspirin 的因子有腦血管疾病 (OR=5.48; 95% CI=5.28–5.69, $p<0.01$)，心臟血管疾病 (OR=4.08; 95% CI=3.96–4.20, $p<0.01$)，使用降膽固醇藥物 (OR=2.08; 95% CI=2.00–2.15, $p<0.01$)，使用抗高血壓藥物 (OR=4.65; 95% CI=4.48–4.81, $p<0.01$)，使用降血糖藥物 (OR=1.54; 95% CI=1.50–1.59, $p<0.01$)。其他週邊血管疾病、年齡、男性、使用心臟藥物與醫療的總花費都是低劑量 aspirin 使用的影響因子 (表 9)。

在加入交互作用項分析結果發現，比上參考族群 (沒有腦血管疾病與心血管疾病、無使用降血糖藥、無使用降膽固醇藥且無使用抗高血壓藥物)，五項都有 (腦血管疾病、心血管疾病、使用降血糖藥物、降膽固醇藥物與抗高血壓藥物) 會使用低劑量 aspirin 的機會最大 (OR=160.39; 95% CI=2.99–8614.96)，其次是有腦血管疾病與心血管疾病且使用抗高血壓藥物與降膽固醇藥物 (OR=153.42; 95% CI=14.84–1586.52)，其他協同交互作用參考 (表 10)。



第二節糖尿病世代使用低劑量 aspirin 化學預防的成效分析。

壹、糖尿病世代低劑量 aspirin 之利用分析

2000–2009 年「糖尿病世代」共有 77,935 人，平均年齡 60.31 ± 13.49 歲，男性有 40,379 人（51.81%），女性有 37,556 人（48.19%）（表 13）。曾使用低劑量 aspirin 有 43,377 人，占 55.10%，平均年齡 64.32 ± 12.44 歲。男性有 22,247 人（51.29%），女性有 21,130 人（48.71%）（表 12）。

就醫療利用率兩組有很明顯的差異，「使用低劑量 aspirin 組」平均每年門診次數高達 32.00 ± 19.23 次，而「未使用低劑量 aspirin 組」只有 21.71 ± 14.88 次（糖尿病世代是 27.43 ± 18.17 次）。「使用低劑量 aspirin 組」平均每年住院次數是 0.45 ± 0.62 次，而「未使用低劑量 aspirin 組」只有 0.24 ± 0.45 次（糖尿病世代是 0.14 ± 0.33 次）。平均每年醫療總花費，「使用低劑量 aspirin 組」高達 $77,168 \pm 119,461$ 元，而「未使用低劑量 aspirin 組」只有 $40,548 \pm 63,007$ 元（糖尿病世代是 $60,906 \pm 100,137$ 元）（表 12）。

就合併症兩組也有很明顯的差異，糖尿病世代所罹患的疾病以心臟血管疾病的比率最高有 56.72%，其次是慢性肺疾病 49.62%，其他依序是輕度肝臟疾病 49.28%，消化性潰瘍 48.23%，腦血管疾病 33.54%（表 13）。若是「使用低劑量 aspirin 組」所罹患的疾病以心臟血管疾病的比率最高有 76.45%，其次是慢性肺疾病 57.77%，其他依序是消化性潰瘍 54.59%，輕度肝臟疾病 49.95%，腦血管疾病 49.88%。這些合併症中「使用低劑量 aspirin 組」除了愛滋病比「未使用低劑量 aspirin 組」低（0.05% Vs 0.09%），其他的合併症都比「未使用低劑量 aspirin 組」高（表 12）。

就藥物的使用兩組也有很明顯的差異，糖尿病世代曾使用的藥物以非類固醇抗發炎藥物的比率最高有 99.05%，其次是制酸劑 97.19%。其他依序是抗高血壓藥物 89.18%，第 2 型組織胺接受器拮抗劑 69.48%，周邊血管擴張與保護劑 68.71%（表 13）。「使用低劑量 aspirin 組」曾使用的藥物以非類固醇抗發炎藥物的比率最高有 99.38%，其次是制酸劑 98.52%。其他依序是抗高血壓藥物 97.02%，周邊血管擴張與保護劑 78.37%，第 2 型組織胺接受器拮抗劑 73.19%。這些相關藥物使

用的比率，「使用低劑量 aspirin 組」除了女性賀爾蒙藥物比「未使用低劑量 aspirin 組」低 (16.94% Vs 19.30%)，其他藥物使用的比率都比「未使用低劑量 aspirin 組」高 (表 12)。

在使用低劑量 aspirin 的比率方面，女性使用的比率比男性稍高 (56.26% Vs 55.10%)。使用低劑量 aspirin 的比率明顯隨年紀增加而增加。由 30–39 歲的 21.63% 上升到 50–59 歲的 50.39%，再上升到 80 歲以上的 76.27%。使用低劑量 aspirin 的比率也明顯隨每年平均門診次數的增加而增加、住院次數的增加而增加、每年平均醫療總花費的增加而增加 (表 13)。

就合併症，曾使用低劑量 aspirin 的比率以心肌梗塞的比率最高有 93.57%，其次是腦血管疾病 82.79%，其他依序是心臟衰竭 82.67%，癱瘓 81.15%，週邊血管疾病 77.53% (表 13)。就合併使用的藥物，合併使用低劑量 aspirin 的比率以 coumadin and heparin 的比率最高有 82.42%，其次是其他抗血栓藥物 77.60%。其他依序是心臟藥物 74.45%，痛風藥物 65.61%，降膽固醇藥物 65.46% (表 13)。

在使用低劑量 aspirin 的頻率方面，最多是每週使用 6–7 次有 20.23%，其次依序是每週 1 次以下 19.80%，每週 7 次以上 14.21%。就使用持續時間，使用比率隨持續時間變長而慢慢遞減，由使用持續時間小於 1 年的 20.46%，1–2 年 10.88%，到 4–5 年的 10.23%，再到 8–9 年 6.28%。就使用累積劑量，使用比率隨累積劑量增加而慢慢遞減，從累積劑量小於 300 DDD 的 46.08%，301–600 DDD 的 12.10%，到 1201–1500 DDD 的 5.58%，再到 1801–2100 DDD 的 3.91% (表 14)。

貳、糖尿病大腸直腸癌研究世代使用低劑量 aspirin 與大腸直腸癌發生之相關。

糖尿病世代在排除 17,276 人後，總計有 60,659 個糖尿病病人進入糖尿病大腸直腸癌研究世代，平均年齡 58.77 ± 13.29 歲，男性有 31,176 人 (51.40%)，女性有 29,483 人 (48.60%)。「使用低劑量 aspirin 組」有 26,464 人，男性有 13,257 人 (50.09%)，女性有 13,207 人 (49.91%)。「未使用低劑量 aspirin 組」有 34,195 人，男性有 17,919 人 (52.40%)，女性有 16,276 人 (47.60%) (表 15)。

「使用低劑量 aspirin 組」與「未使用低劑量 aspirin 組」兩組基本資料有很明顯的不同，「使用低劑量 aspirin 組」平均年齡 63.50 ± 12.08 歲。「未使用低劑量 aspirin 組」平均年齡只有 55.14 ± 13.02 歲。在「使用低劑量 aspirin 組」中，有明顯較高的傾向性分數與較長的糖尿病病史。就合併症方面，「使用低劑量 aspirin 組」除了大腸直腸癌以外的癌症、B 型肝臟疾病、C 型肝臟、輕度肝臟疾病、中度到嚴重肝臟疾病與後天免疫不全症候群，「使用低劑量 aspirin 組」都比「未使用低劑量 aspirin 組」有明顯多的合併症。就合併使用的藥物，「使用低劑量 aspirin 組」除了女性荷爾蒙藥物明顯低於「未使用低劑量 aspirin 組」，其餘合併使用的藥物「使用低劑量 aspirin 組」都明顯高於「未使用低劑量 aspirin 組」(表 15)。

糖尿病大腸直腸癌研究世代平均追蹤 3.80 年。為調整觀察性世代研究產生的 immortal time，將「使用低劑量 aspirin 組」的 immortal time 21,339 人年，算入「未使用低劑量 aspirin 組」的總追蹤人年。總計「使用低劑量 aspirin 組」的總追蹤人年有 92,441 人年，「未使用低劑量 aspirin 組」的總追蹤人年有 137,789 人年。「使用低劑量 aspirin 組」有較高的大腸直腸癌發生率(231/100,000 Vs 183/100,000)。「使用低劑量 aspirin 組」失去追蹤的比率較高(15.66 % Vs 12.23%) (表 15)

利用 time-varying Cox regression model 方法調整 immortal time 來分析糖尿病病人使用低劑量 aspirin 與大腸直腸癌發生之相關，研究結果顯示低劑量 aspirin 使用頻率 >5 次/週 (高頻率) 可以降低降低大腸直腸癌發生的危險 (HR: 0.68, 95% CI: 0.52–0.88, $p < 0.01$)。男性與年齡愈大都會增加大腸直腸癌發生的危險 (表 16)。至於低劑量 aspirin 使用持續時間 >5 年 (長期間) 也可以降低大腸直腸癌發生的危險 (HR: 0.58, 95% CI: 0.43–0.78, $p < 0.01$) (表 17)。

就低劑量 aspirin 使用頻率與持續時間，研究結果顯示使用頻率 >5 次/週，且使

用期間 4–5 年(中等期間)與>5 年,可以降低大腸直腸癌發生的危險(HR: 0.53, 95% CI: 0.30–0.96, $p<0.01$; HR: 0.42, 95% CI: 0.27–0.65, $p<0.01$)。但使用頻率 ≤ 2 次/週(低頻率)與 3–5 次/週(中等頻率),且使用期間 ≤ 3 年(短期間)與 4–5 年(中等期間)都無法降低大腸直腸癌發生的危險(表 18)。

Lag period 的敏感度分析顯示,有無設定 lag period,使用高頻率(>5 次/週),且使用長期間(>5 年)都可以降低大腸直腸癌發生的危險。若 lag period 設定 120 天以上,使用高頻率(>5 次/週),且使用 4–5 年(中等期間)也可以降低大腸直腸癌發生的危險。若 lag period 設定為一年,使用中等頻率(3–5 次/週),且使用長期間(>5 年)也可以降低大腸直腸癌發生的危險(HR: 0.61, 95% CI: 0.39–0.96, $p=0.03$)(表 19)。

叁、糖尿病肝癌研究世代使用低劑量 aspirin 與肝癌發生之相關。

糖尿病世代在排除 17,249 人後，總計有 60,686 個糖尿病病人進入糖尿病肝癌研究世代，平均年齡 58.86 ± 13.31 歲，男性有 31,105 人 (51.26%)，女性有 29,581 人 (48.74%)。「使用低劑量 aspirin 組」有 26,570 人，男性有 13,288 人 (50.01%)，女性有 13,282 人 (49.99%)。「未使用低劑量 aspirin 組」有 34,116 人，男性有 17,817 人 (52.22%)，女性有 16,299 人 (47.78%) (表 20)。

「使用低劑量 aspirin 組」與「未使用低劑量 aspirin 組」兩組基本資料有很明顯的不同，「使用低劑量 aspirin 組」平均年齡 63.56 ± 12.09 歲，「未使用低劑量 aspirin 組」只有 55.19 ± 13.06 歲。在「使用低劑量 aspirin 組」，有明顯較高的傾向性分數與較長的糖尿病病史。就合併症方面，「使用低劑量 aspirin 組」除了肝癌以外的癌症、C 型肝臟、輕度肝臟疾病與後天免疫不全症候群，「使用低劑量 aspirin 組」都比「未使用低劑量 aspirin 組」有明顯較多的合併症。就合併使用的藥物，「使用低劑量 aspirin 組」除了女性荷爾蒙藥物明顯低於「未使用低劑量 aspirin 組」，其餘合併藥物的使用「使用低劑量 aspirin 組」都明顯高於「未使用低劑量 aspirin 組」 (表 20)。

糖尿病肝癌研究世代平均追蹤 3.80 年。為調整觀察性世代研究產生的 immortal time，將「使用低劑量 aspirin 組」的 immortal time 21,479 人年，算入「未使用低劑量 aspirin 組」的總追蹤人年。總計「使用低劑量 aspirin 組」的總追蹤人年有 92,942 人年，「未使用低劑量 aspirin 組」的總追蹤人年有 137,872 人年。「使用低劑量 aspirin 組」有較低的肝癌發生率 (304/100,000 Vs 322/100,000)。「使用低劑量 aspirin 組」失去追蹤的比率較高 (15.23 % Vs 11.49%) (表 20)。

利用 time-varying Cox regression model 方法調整 immortal time 分析使用低劑量 aspirin 與肝癌發生之相關，結果顯示低劑量 aspirin 的使用頻率 ≥ 3 次/週，可以降低肝癌發生的危險，3–5 次/週與 >5 次/週分別降低 25% 與 36% (HR: 0.75, 95% CI: 0.57–0.97, $p=0.03$; HR: 0.64, 95% CI: 0.51–0.81, $p<0.01$)。B 型肝炎 (HR: 3.83, 95% CI: 3.24–4.52, $p<0.01$)、C 型肝臟 (HR: 5.58, 95% CI: 4.72–6.58, $p<0.01$)、輕度肝臟疾病 (HR: 2.99, 95% CI: 2.41–3.72, $p<0.01$)、中度到嚴重肝臟疾病 (HR: 3.68, 95% CI: 3.00–4.52, $p<0.01$) 與男性 (HR: 2.08, 95% CI: 1.78–2.43, $p<0.01$)

都會明顯增加肝癌發生的危險（表 21）。低劑量 aspirin 使用期間 ≥ 4 年，也可以降低肝癌發生的危險，4–5 年與 >5 年分別降低 30%與 55%（HR: 0.70, 95% CI: 0.52–0.95, $p=0.02$ ；HR: 0.45, 95% CI: 0.34–0.60, $p<0.01$ ）（表 22）。

就使用頻率與持續時間，研究結果顯示低劑量 aspirin 使用長期間（ >5 年），無論使用多少頻率都能降低肝癌發生的危險，且有頻率效應，使用頻率愈高，肝癌發生的危險愈低（ ≤ 2 次/週，HR: 0.59, 95% CI: 0.40–0.89, $p=0.01$ ；3–5 次/週，HR: 0.47, 95% CI: 0.31–0.72, $p<0.01$ ； >5 次/週，HR: 0.35, 95% CI: 0.23–0.54, $p<0.01$ ）。若使用期間 4–5 年（中等期間）且使用 >5 次/週（高頻率），也可以降低肝癌發生的危險（HR: 0.59, 95% CI: 0.37–0.96, $p=0.03$ ）。但使用頻率 ≤ 2 次/週（低頻率）與 3–5 次/週（中等頻率），且使用期間 ≤ 3 年（短期間）與 4–5 年都無法降低肝發生的危險（表 23）。

Lag period 的敏感度分析顯示，有無設定 lag period，使用長期間（ >5 年），無論使用多少頻率（ ≤ 2 、3–5、 >5 次/週）都可以降低肝癌發生的危險。若 lag period 設定 60 天以上，使用高頻率（ >5 次/週），且使用中等期間（4–5 年）也可以降低肝癌發生的危險（表 24）。

肆、糖尿病腸胃道出血研究世代使用低劑量 aspirin 與腸胃道出血發生之相關。

糖尿病世代在排除 17,173 人後，總計有 60,762 個糖尿病病人進入糖尿病腸胃道出血研究世代，平均年齡 58.87 ± 13.27 歲，男性有 31,153 人 (51.27%)，女性有 29,609 人 (48.73%)。「使用低劑量 aspirin 組」有 26,490 人，男性有 13,248 人 (50.01%)，女性有 13,242 人 (49.99%)。「未使用低劑量 aspirin 組」有 34,272 人，男性有 17,905 人 (52.24%)，女性有 16,367 人 (47.76%) (表 23)。

「使用低劑量 aspirin 組」與「未使用低劑量 aspirin 組」兩組基本資料有很明顯的不同，「使用低劑量 aspirin 組」平均年齡 63.59 ± 12.09 歲，「未使用低劑量 aspirin 組」只有 55.23 ± 13.01 歲。在「使用低劑量 aspirin 組」有明顯比較高的傾向性分數與較長的糖尿病病史。就合併症方面，「使用低劑量 aspirin 組」除了輕度肝臟疾病、中度到嚴重肝臟疾病、B 型肝臟疾病、C 型肝臟、轉移性癌症與後天免疫不全症候群，「使用低劑量 aspirin 組」都比「未使用低劑量 aspirin 組」有明顯多的合併症。就合併使用的藥物，「使用低劑量 aspirin 組」除了女性荷爾蒙藥物明顯低於「未使用低劑量 aspirin 組」，其餘合併藥物的使用「使用低劑量 aspirin 組」都明顯高於「未使用低劑量 aspirin 組」 (表 23)。

糖尿病腸胃道出血研究世代平均追蹤 3.74 年。為調整觀察性世代研究產生的 immortal time，將「使用低劑量 aspirin 組」的 immortal time 21,053 人年，算入「未使用低劑量 aspirin 組」的總追蹤人年。總計「使用低劑量 aspirin 組」的總追蹤人年有 90,415 人年，「未使用低劑量 aspirin 組」的總追蹤人年有 136,687 人年。「使用低劑量 aspirin 組」有較高的腸胃道出血發生率 (1,703/100,000 Vs 779/100,000)。「使用低劑量 aspirin 組」失去追蹤的比率較高 (14.10% Vs 11.52%) (表 23)。

利用 time-varying Cox regression model 方法調整 immortal time 分析使用低劑量 aspirin 與腸胃道出血發生的相關性，結果顯示有腸胃道出血病史 (HR: 2.85, 95% CI: 2.53–3.20, $p < 0.01$)、消化性潰瘍病史 (HR: 1.19, 95% CI: 1.08–1.31, $p < 0.01$) 都會增加腸胃道出血發生的危險。低劑量 aspirin 使用頻率 ≤ 2 次/週 (低頻率) 與 3–5 次/週 (中等頻率)，也會增加腸胃道出血發生的危險，但沒有頻率效應 (≤ 2 次/週，HR: 2.05, 95% CI: 1.84–2.29, $p < 0.01$ ；3–5 次/週，HR: 1.55, 95% CI: 1.37–1.76, $p < 0.01$) (表 26)。低劑量 aspirin 使用期間 ≤ 5 年，都會增加腸胃道出血發生的危

險。但使用期間>5 年（長期間），反而減少腸胃道出血發生的危險（HR: 0.84, 95% CI: 0.73–0.95, $p=0.01$ ）（表 27）。

就使用頻率與持續期間，使用頻率 ≤ 2 與 3–5 次/週，且使用期間 ≤ 3 年（短期間）與 4–5 年（中等期間），都會增加腸胃道出血發生的危險。若使用頻率增加到>5 次/週（高頻率），且使用期間 ≤ 3 年，也會增加腸胃道出血發生的危險。但使用頻率>5 次/週，且使用期間>5 年，反而減少腸胃道出血發生的危險（HR: 0.58, 95% CI: 0.48–0.71, $p<0.01$ ）（表 28）。

第六章 討論與結論

第一節 討論

一、30 歲以上民眾低劑量 aspirin 利用分析與影響因子之研究。

1. 本研究是以台灣全民健保「2005 年百萬抽樣歸人檔，LHID2005」為分析的資料來源。本研究分析時發現在 20-29 歲的女男比高達 100：86 比母群體女男比 100：98 差很多。此原因可能是 2005 年軍人尚未內入全民健保，導致 20-29 歲的女男比高過母群體。由於本研究只研究 30 歲以上的族群，所以對於 20-29 歲女男比的差異並未對本研究有所影響。
2. 很多研究證實(Yasue et al.1999, Stafford et al. 2003, Kim et al. 2004, Colwell JA. 2004) 有心血管疾病病人(包括腦中風、心肌梗塞、末梢血管病變與跛行.....等)使用 aspirin 可以降低心血管的事件與死亡率。外國研究顯示 aspirin 做次級預防的使用比率約在 74.2-82%(Cull et al. 2004, Persell et al. 2004, Sarah et al. 2002, Ajani et al. 2006, Miller et al. 2005)。而糖尿病病人使用 aspirin 的比率也有 33-66%(Cull et al. 2004, Persell et al. 2004, Sarah et al. 2002, Ajani et al. 2006, Miller et al. 2005, Roughead et al. 2007)。但本研究發現台灣使用 aspirin 來做次級預防，心臟血管疾病只有 44.17%、腦血管疾病 54.41%、心肌梗塞 78.32%，而台灣糖尿病病人使用 aspirin 的比率也只有 28.32%與 38.09%。台灣 aspirin 的使用率普遍偏低，可能的原因是台灣民眾服用 aspirin 較容易造成胃部不適或出血，雖然目前的研究並未顯示台灣人或東方人服用 aspirin 較容易造成胃部不適或出血(Derry et al. 2000, Diener et al. 1997, Hansson et al. 1998, Petersen et al. 1989)，有一研究(De Berardis et al. 2012)發現糖尿病病人容易產生腸胃道出血(5.35/1,000 Vs 3.60/1,000 人年)，使用 aspirin 只增加些微腸胃道出血機會(5.83/1,000 人年)，本研究結果顯示台灣糖尿病病人使用 aspirin 會增加腸胃道出血機會(17.03/1,000 Vs 7.79/1,000 人年)。另外可能的原因是否表示台灣對糖尿病病人應該使用 aspirin 而沒有使用，照顧品質有待加強，則須更進一步的研究證實。
3. 本研究發現影響使用低劑量 aspirin 最主要的原因，還是有沒有心臟血管與腦血管疾病的發生，此與其他國家的研究差不多(Cull et al. 2004, Persell et al.



2004, Sarah et al. 2002, Ajani et al. 2006, Miller et al. 2005, Roughead et al. 2007)。本研究發現年齡也是影響使用低劑量 aspirin 的原因，此現象與國外的研究一樣（Cull et al. 2004, Persell et al. 2004, Sarah et al. 2002, Ajani et al. 2006, Miller et al. 2005, Roughead et al. 2007）。但也有研究有不同的看法（Stafford RS. 2000, Giugliano et al. 1998），雖然使用低劑量 aspirin 的年齡愈大，愈容易造成副作用。但由於年紀愈大，有心臟血管與腦血管疾病的機會愈大，相對使用低劑量 aspirin 的好處也愈多，所以使用低劑量 aspirin 的比率才會隨著年齡的增加而增加。

二、糖尿病世代使用低劑量 aspirin 化學預防的成效分析。

1. 本研究是一個大型 population-based 的觀察性世代研究，結果顯示糖尿病病人，在高頻率（>5 次/週）且中、長時間（4–5 年與>5 年）的使用低劑量 aspirin 可以降低大腸直腸癌發生的危險。肝癌部分，無論低劑量 aspirin 使用頻率多少，在長時間（>5 年）的使用都會降低肝癌發生的危險，且有頻率效應。然而在低、中等頻率（≤5 次/週）且短、中等期間（≤5 年）的使用低劑量 aspirin 下，則無法降低大腸直腸癌與肝癌發生的危險。
2. 許多觀察性的研究顯示 aspirin 的使用可以降低大腸直腸癌發生的危險，但還是有兩篇臨床隨機試驗研究「The Physicians' Health Study (PHS) and Women's Health Study (WHS)」（Farrow et al. 1998, Cook et al. 2005）顯示使用 aspirin 無法降低大腸直腸癌發生的危險。可能的原因是，觀察性研究中還有潛在的干擾因子未被控制，或是觀察性的世代研究中容易被忽略「immortal time」的問題未被處理。本研究的族群都是糖尿病病人（治療組與對照組都是糖尿病），癌症與糖尿病有很多相同的危險因子，很多未測量到的干擾因子在兩組的分佈是較均衡。本研究也使用傾向性分數來校正，可以減少未測量到潛在干擾因子造成的偏誤。本研究又利用 time-varying Cox regression model 來調整觀察性的世代研究中容易被忽略的「immortal time」，所以本研究可以得到較準確之邊際風險比估計值。
3. 本研究結果顯示使用低劑量 aspirin 時間愈長，大腸直腸癌與肝癌發生的危險愈低，此結果與之前的結果一致（Cole et al. 2009, Yang et al. 2005, Bosetti et al.

2012, Algra et al. 2012)。最近的一篇統合分析研究顯示 (Cole et al. 2009)，一般民眾必須使用 aspirin 時間>5 年以上，才能有效預防大腸直腸癌的發生。本研究的結果也顯示使用頻率≤5 次/週，且使用時間≤5 年，無法降低大腸直腸癌與肝癌發生的危險。但若使用高頻率>5 次/週，只要使用時間 4–5 年以上，也可以降低大腸直腸癌與肝癌發生的危險。為了降低大腸直腸癌與肝癌發生的危險，若使用低劑量 aspirin 的頻率較高，則使用的時間短一點就有效，若使用低劑量 aspirin 的頻率較低，則使用的時間必須長一點才有效。至於低劑量 aspirin 使用多少頻率，且使用多久的時間才能有效預防大腸直腸癌與肝癌的發生，則需要更多的研究證明。

4. 本研究結果顯示使用，使用高頻率 (>5 次/週)，且使用長時間 (>5 年)，降低大腸直腸癌與肝癌的發生的危險最大 (大腸直腸癌，HR=0.42, 95% CI=0.27–0.65; 肝癌，HR=0.35, 95% CI=0.23–0.54)。使用的頻率愈高且使用的時間愈長，低劑量 aspirin 使用累積的劑量就愈大。本研究的結果與以前的研究 (Ye et al. 2013, Brasky et al. 2012, Zha et al. 2004) 發現一樣，aspirin 使用累積的劑量愈大，大腸直腸癌與肝癌發生的危險愈低。使用 aspirin 預防癌症，有劑量效應，這結果符合藥物的生物特性。如果此藥物預防癌症是有效的，在建議的治療劑量與頻率下，應是愈多愈有效 (暫不考慮藥物的副作用)。但是也有研究有不同的結果 (Bosetti et al. 2012)，此研究發現使用 aspirin 預防大腸直腸癌，在遠端大腸與直腸有劑量效應 (使用 aspirin 劑量愈大，預防效果愈好)。但在近端大腸則沒有劑量效應。這個研究結果與其他研究不一樣，可能的原因是，此研究的個案使用 aspirin 的情況是依據病人的自訴而造成可能的回憶性偏差，另一個原因是此研究是觀察性研究，在統計分析時，並沒有特別的調與校正而造成可能的偏差。之前的研究發現使用 aspirin 預防大腸直腸癌有劑量效應，這些探討 aspirin 劑量效應的都是針對一般的民眾。至於糖尿病病人使用 aspirin 是否也是一樣劑量效應，需要更多的研究證實。
5. 在研究藥物療效或藥物造成某種疾病的產生時 (尤其是慢性疾病或癌症)，如何定義合理的 lag period 是一個重要的課題。本研究特別針對 lag period 做敏感度分析，發現 lag period 設定為一年以內，研究結果的趨勢都差不多。是否因為 lag period 設定的時間太短，無法看到趨勢的改變？但是研究中若設定

lag period 愈長，對研究的治療藥物愈有利。由於癌症是一個慢慢發展的疾病，有 lag period 是合理的。由於每個癌症長的速度不一樣，理應不同的癌症要有不一樣的 lag period。至於多長的 lag period 才是合理的，需要更進一步的研究。

6. 本研究結果顯示使用低劑量 aspirin，會增加腸胃道出血發生的危險，此結果與之前多個研究一樣（Serebruany et al. 2005, McQuaid et al. 2006, Derry & Loke 2000, De Berardis et al. 2012, Wu et al. 2014）。本研究也顯示曾有腸胃道出血的病史，也會增加腸胃道出血發生的危險，此結果與之前的研究一樣（Serebruany et al. 2005, McQuaid et al. 2006, Derry & Loke 2000, De Berardis et al. 2012, Wu et al. 2014）。但是本研究發現低劑量 aspirin 使用長期間（>5 年）且高頻率（>5 次/週），腸胃道出血發生的危險反而降低，此結果不同於之前的研究（Serebruany et al. 2005, McQuaid et al. 2006, Derry & Loke 2000）。可能的原因是可以長時間且高頻率使用低劑量 aspirin 的人，可能是身體比較健康，若服用低劑量 aspirin 短期內不舒服或引發腸胃道出血的發生，就不會再繼續服用。另一個主要可能原因是還有未測量到的潛在干擾因子造成結果的偏誤。

第二節 研究優勢與限制

一、研究優勢

1. 本研究是第一個專門探討「糖尿病病人」使用低劑量 aspirin 與大腸直腸癌、肝癌發生相關的研究。
2. 本研究分析使用的資料，包括有住院、門診與特約藥局醫令與藥物檔，可說是整個醫療資訊都收集到，分析的結果比較接近真實醫療狀況。
3. 研究顯示（Suisse & Azoulay 2012）很多利用健保資料庫的觀察性研究，如果沒有特別處理「immortal time」的問題，可能造成「分類錯誤偏誤, misclassification bias」。本研究特別利用 time-varying Cox regression model 來調整研究藥物療效的世代追蹤研究常見「immortal time」的問題，所以本研究可以得到較準確之邊際風險比估計值。
4. 本研究特別分析低劑量 aspirin 在不同的使用頻率與持續時間，作用是否不同。

二、研究限制

1. 適應症干擾一直是藥物流行病學觀察性研究中最大的挑戰，影響開立藥物的疾病與特性，同時又影響欲研究的預後，往往造成結果的偏誤。本研究中糖尿病病人會不會使用低劑量 aspirin，取決於臨床醫師，以及根據病人的疾病與特性。在台灣低劑量 aspirin 的使用主要還是用在心血管疾病的次級預防，這些病人常常是年紀較大、男性、肥胖、高脂肪低纖維飲食和不動的生活型態（抽菸、喝酒和運動不夠...等等），這些也都會影響大腸直腸與肝癌的發生。由於本研究主要的研究族群都是糖尿病病人（治療組與對照組都是糖尿病），很多未測量到的干擾因子（癌症與糖尿病很多相同的危險因子）在兩組的分佈是較均衡。本研究也使用傾向性分數來校正（包含心血管疾病、腦血管疾病、年齡、性別、降膽固醇藥物、血壓藥物.....等潛在干擾因子），但還是無法完全排除未測量到潛在干擾因子造成的偏誤。
2. 本研究無法串聯死因檔，無法得知病人設限（censor）後是否死亡。在台灣低劑量 aspirin 的使用主要是用在心血管疾病的次級預防，這些病人容

易死於心臟血管疾病與腦血管疾病，而不容易發現已經產生大腸直腸癌或肝癌。這些競爭死因造成偏誤的程度，本研究沒有評估。

3. 健保資料庫只能得知醫師處方日期，藥物劑量與天數，進而預估病患使用藥物狀況，但是病患真正服藥的比率就無法得知。若病患的遵醫性較低，會使「使用藥物組」使用藥狀況較接近「對照組」而使本研究的結果低估低劑量 aspirin 藥物的顯著性。
4. 使用健保資料庫的疾病診斷碼時，都會遇到疾病診斷碼正確性的問題。之前的研究顯示（Lin et al. 2005），急性病診斷碼的正確性較高，慢性病診斷碼的正確性較低。由於每種疾病診斷碼的正確性都不一樣，所需調整的方法也不一樣，本研究利用合併藥物的使用，重大傷病卡的串聯與有無急診的治療來讓疾病診斷碼的正確性能提高。

第三節 結論與建議

一、結論

1. 台灣低劑量 aspirin 的使用率普遍偏低，30 歲以上民眾只有 7.42%，糖尿病病人 28.32 與 38.09%，心臟血管疾病病人 44.17%、腦血管疾病病人 54.41%、心肌梗塞病人 78.32%。
2. 影響台灣低劑量 aspirin 使用的主要因子有腦血管疾病、心臟血管疾病、週邊血管疾病、使用抗高血壓藥物、心臟藥物、降血糖藥物與降膽固醇藥物、男性與年齡。
3. 研究顯示糖尿病病人在高頻率（>5 次/週）且長時間（>5 年）的使用低劑量 aspirin，可以降低大腸直腸癌發生的危險。在長時間（>5 年）的使用低劑量 aspirin，無論多少頻率，可以降低肝癌發生的危險，且有「頻率效應」。但在「低、中等頻率」（≤5 次/週）且「短、中等期間」（≤5 年）下，則無法降低大腸直腸癌與與肝癌發生的危險。
4. 糖尿病病人使用低劑量 aspirin 會增加腸胃道出血發生的危險。但若可以長時間（>5 年）且高頻率（>5 次/週）使用低劑量 aspirin，腸胃道出血發生的危險反而降低。

二、建議

雖然目前對於低劑量 aspirin 使用與癌症相關的研究很多，但是特別針對低劑量 aspirin 使用與「癌症高危險族群」相關的研究太少，本研究只針對大腸直腸癌與肝癌，糖尿病病人還會增加其他癌症的風險，使用低劑量 aspirin 是否也可以降低其他癌症發生的風險，也需進一步釐清。至於糖尿病病人需要使用「多少頻率」與「多久時間」的低劑量 aspirin，才能有效預防癌症的發生，且不增加嚴重腸胃道出血的機會，應是未來優先探討的問題。

表 3、2005 年百萬抽樣歸人檔，依性別、年齡人數分布。(N=1,000,000)

	女性	男性	總計
0-9 歲	61,405(12.18%)	67,232(13.56%)	128,637(12.86%)
10-19 歲	67,433(13.37%)	70,454(14.21%)	137,887(13.79%)
20-29 歲	92,528(18.35%)	79,784(16.09%)	172,312(17.23%)
30-39 歲	84,285(16.72%)	81,711(16.48%)	165,996(16.60%)
40-49 歲	79,878(15.84%)	80,303(16.20%)	160,181(16.02%)
50-59 歲	54,014(10.71%)	52,610(10.61%)	106,624(10.66%)
60-69 歲	34,056(6.75%)	31,237(6.30%)	65,293(6.53%)
70-79 歲	21,865(4.34%)	23,992(4.84%)	45,857(4.59%)
80-89 歲	7,676(1.52%)	7,781(1.57%)	15,457(1.55%)
90-99 歲	1,022(0.20%)	700(0.14%)	1,722(0.17%)
≥100 歲	22(0.00%)	12(0.00%)	34(0.00%)
總和	504,184(50.42%)	495,816(49.58%)	1,000,000

表 4、合併症與 ICD-9-CM 相對應碼。

合併症	ICD-9-CM code
心肌梗塞 (myocardial infarction)	410.x, 412.x
心臟衰竭 (congestive heart failure)	398.91, 402.01, 402.11, 402.91, 404.01, 404.03, 404.11, 404.13, 404.91, 404.93, 425.4, 425.5, 425.7–425.9, 428.x
週邊血管疾病 (peripheral vascular disease)	093.0, 437.3, 440.x, 441.x, 443.1, 443.2, 443.8, 443.9, 447.1, 557.1, 557.9, V43.4
腦血管疾病(cerebrovascular disease)	362.34, 430.x–438.x
癡呆 (dementia)	290.x, 294.1, 331.2
慢性肺疾病(chronic pulmonary disease)	416.8, 416.9, 490.x–496.x, 500.x–505.x, 506.4, 508.1, 508.8
免疫疾病(connective tissue disease-rheumatic disease)	446.5, 710.0–710.4, 714.0–714.2, 714.8, 725.x
消化性潰瘍(peptic ulcer disease)	530.2, 531.3, 531.7, 531.9, 532.3, 532.7, 532.9, 533.3, 533.7, 533.9, 534.3, 534.7, 534.9
腸胃道出血(gastrointestinal bleeding)	530.7, 530.82, 531.0–531.2, 531.4–531.6, 532.0–532.2, 532.4–532.6, 533.0–533.2, 533.4–533.6, 534.0–534.2, 534.4–534.6, 535.01, 535.11, 535.21, 535.31, 535.41, 535.51, 535.61
B 型肝炎(hepatitis B)	070.2x, 070.3x
C 型肝炎(hepatitis C)	070.41, 070.44, 070.51, 070.54
輕度肝臟疾病(mild liver disease)	070.6, 070.9, 570.x, 571.x, 573.3, 573.4, 573.8, 573.9, V427
中度到嚴重肝臟疾病(moderate to severe liver disease)	456.0–456.2, 572.2–572.4, 572.8
糖尿病無併發症(diabetes without complications)	250.0, 250.1, 250.2, 250.3, 250.8, 250.9
糖尿病有併發症(diabetes with complications)	250.4, 250.5, 250.6, 250.7
麻痺與半身不遂(paraplegia and hemiplegia)	334.1, 342.x, 343.x, 344.0–344.6, 344.9

合併症	ICD-9-CM code
慢性腎臟疾病(chronic renal disease)	403.01, 403.11, 403.91, 404.02, 404.03, 404.12, 404.13, 404.92, 404.93, 582.x, 583.0–583.7, 585.x, 586.x, 588.0, V42.0, V45.1, V56.x
癌症無轉移(cancer without metastasis)	140.x–165.x, 170.x–172.x, 174.x–176.x, 179.x–195.x, 200.x–208.x, 238.6
轉移性癌症 (metastatic cancer)	196.x–199.x
後天免疫不全症候群(AIDS)	042.x–044.x
心臟血管疾病(cardiovascular diseases)	1. 411.x, 413.x, 414.x
1.冠狀心臟疾病(CHD)	2. 415.x, 417.x
2.其他心臟疾病(other heart diseases)	3. 420.x–424.x, 425.0–425.3, 426.x
3.心肌炎(carditis)	4. 427.x
4.心律不整(arrhythmia)	5. 429.x
5.Ill-defined descriptions and complications of heart disease	6. 442.x
6. 動脈瘤(aneurysm)	7. 443.0
7. 雷諾氏症候群(Raynaud's syndrome)	8. 444.x, 451.x–453.x
8. 血栓或栓塞疾病(embolism and thrombosis)	

表 5、藥物使用分類與 ATC 相對應碼。

藥物	ATC code
抗高血壓藥物(antihypertensive agents)	C02, C03, C07, C08, C09
心臟藥物(cardiac therapy)	C01
周邊血管擴張與保護劑(peripheral vasodilators and vasoprotectives)	C04, C05
降膽固醇藥物(HMG-CoA reductase inhibitors)	C10AA, C10B
其他降血脂藥物(other lipid modifying agents)	C10AB, C10BA
降血糖藥物(hypoglycemia agents)	A10
低劑量 aspirin	B01AC06
Coumadin and heparin	B01AA03, B01AB
其他抗血栓藥物(other antithrombotic agents)	B01AC04, B01AC05, B01AC07, B01AC09, B01AC13, B01AC14, B01AC16, B01AC17, B01AC21, B01AC30, B01AC91
抗出血藥物(antihemorrhagics)	B02
氫離子幫浦阻斷劑(proton pump inhibitors (PPI))	A02BC
第 2 型組織胺接受器拮抗劑(H2-receptor antagonists)	A02BA
制酸劑(antacids)	A02A
女性荷爾蒙藥物(estrogens and progestogens)	G03C, G03D, G03E, G03F
非類固醇抗發炎藥物(non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID))	M01, M02
痛風藥物(anti-gout preparations)	M04



表 6、多變項邏輯斯回歸模型計算傾向性分數使用基本變數表

變數	定義
年齡	類別變項，(0-5) 表示 30-39、40-49、50-59、60-69、70-79、≥80 歲
性別	類別變項，(0,1)表示女、男
門診次數	類別變項，(0-3) 表示≤12、13-25、26-50 與>50 次
住院次數	類別變項，(0-2) 表示 0、1、≥2 次
醫療總花費	類別變項，(0-3)表示≤15,000、15,001-30,000、30,001-60,000 與>60,000 元
心肌梗塞 (myocardial infarction)	類別變項，(0,1)表示無、有
心臟衰竭(congestive heart failure)	類別變項，(0,1)表示無、有
週邊血管疾病(peripheral vascular disease)	類別變項，(0,1)表示無、有
腦血管疾病(cerebrovascular disease)	類別變項，(0,1)表示無、有
癡呆(dementia)	類別變項，(0,1)表示無、有
慢性肺疾病(chronic pulmonary disease)	類別變項，(0,1)表示無、有
免疫疾病(connective tissue disease-rheumatic disease)	類別變項，(0,1)表示無、有
消化性潰瘍(peptic ulcer disease)	類別變項，(0,1)表示無、有
腸胃道出血(gastrointestinal bleeding)	類別變項，(0,1)表示無、有
B 型肝炎(hepatitis B)	類別變項，(0,1)表示無、有
C 型肝炎(hepatitis C)	類別變項，(0,1)表示無、有
輕度肝臟疾病(mild liver disease)	類別變項，(0,1)表示無、有
中度到嚴重肝臟疾病(moderate to severe liver disease)	類別變項，(0,1)表示無、有
糖尿病無併發症(diabetes without complications)	類別變項，(0,1)表示無、有
糖尿病有併發症(diabetes with complications)	類別變項，(0,1)表示無、有
麻痺與半身不遂(paraplegia and hemiplegia)	類別變項，(0,1)表示無、有
慢性腎臟疾病(chronic renal disease)	類別變項，(0,1)表示無、有
癌症無轉移(cancer without metastasis)	類別變項，(0,1)表示無、有
轉移性癌症 (metastatic cancer)	類別變項，(0,1)表示無、有
後天免疫不全症候群(AIDS)	類別變項，(0,1)表示無、有
心臟血管疾病(cardiovascular diseases)	類別變項，(0,1)表示無、有

變數	定義
抗高血壓藥物(antihypertensive agents)	類別變項，(0,1)表示無、有
心臟藥物(cardiac therapy)	類別變項，(0,1)表示無、有
周邊血管擴張與保護劑(peripheral vasodilators and vasoprotectives)	類別變項，(0,1)表示無、有
降膽固醇藥物(HMG-CoA reductase inhibitors)	類別變項，(0,1)表示無、有
其他降血脂藥物(other lipid modifying agents)	類別變項，(0,1)表示無、有
降血糖藥物(hypoglycemia agents)	類別變項，(0,1)表示無、有
Coumadin and heparin	類別變項，(0,1)表示無、有
其他抗血栓藥物(other antithrombotic agents)	類別變項，(0,1)表示無、有
抗出血藥物(antihemorrhagics)	類別變項，(0,1)表示無、有
氫離子幫浦阻斷劑(proton pump inhibitors (PPI))	類別變項，(0,1)表示無、有
第 2 型組織胺接受器拮抗劑(H2-receptor antagonists)	類別變項，(0,1)表示無、有
制酸劑(antacids)	類別變項，(0,1)表示無、有
女性荷爾蒙藥物(estrogens and progestogens)	類別變項，(0,1)表示無、有
非類固醇抗發炎藥物(non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID))	類別變項，(0,1)表示無、有
痛風藥物(anti-gout preparations)	類別變項，(0,1)表示無、有

表 7、30 歲以上民眾低劑量 aspirin 使用與未使用之基本資料比較。(2004 年，N=561,164)

	使用低劑量 aspirin	未使用低劑量 aspirin	p 值
總人數 (N)	41,629	519,535	
女性比率 (%)	47.00%	50.67%	$p<0.01$
平均年齡	65.13±12.93	48.46±14.04	$p<0.01$
年齡 (%)			
30-39 歲	3.58%	31.66%	
40-49 歲	10.12%	30.02%	
50-59 歲	19.95%	18.92%	
60-69 歲	25.90%	10.49%	
70-79 歲	29.00%	6.50%	
≥80 歲	11.45%	2.40%	
平均門診次數	35.49±24.86	15.35±16.71	$p<0.01$
門診次數 (%)			
≤ 12 次	10.70%	55.67%	
13-25 次	30.70%	25.28%	
26-50 次	38.82%	14.96%	
> 50 次	19.77%	4.09%	
平均住院次數	0.49±1.08	0.11±0.50	$p<0.01$
住院次數 (%)			
0 次	78.06%	93.57%	
1 次	17.21%	5.80%	
≥2 次	4.73%	0.64%	
平均醫療總花費	75,803± 131,440	18,663± 55,873	$p<0.01$
醫療總花費 (%)			
≤ 15,000 元	16.01%	72.11%	
15,001-30,000 元	23.48%	14.42%	
30,001-60,000 元	28.85%	8.26%	
> 60,000 元	31.67%	5.21%	
合併症 (%)			
心臟血管疾病	54.15%	5.48%	$p<0.01$
慢性肺疾病	21.33%	7.40%	$p<0.01$
消化性潰瘍	17.80%	7.60%	$p<0.01$
輕度肝臟疾病	14.20%	7.85%	$p<0.01$
糖尿病無併發症	28.10%	5.70%	$p<0.01$
腦血管疾病	27.14%	1.82%	$p<0.01$
B 型肝炎	3.14%	3.22%	$p<0.01$

	使用低劑量 aspirin	未使用低劑量 aspirin	p 值
無轉移癌症	4.63%	2.14%	$p<0.01$
腸胃道出血	4.68%	1.80%	$p<0.01$
心臟衰竭	12.11%	1.00%	$p<0.01$
糖尿病有併發症	8.87%	1.16%	$p<0.01$
慢性腎臟疾病	5.21%	1.10%	$p<0.01$
免疫疾病	2.35%	1.11%	$p<0.01$
C 型肝炎	2.28%	1.14%	$p<0.01$
週邊血管疾病	5.61%	0.66%	$p<0.01$
麻痺與半身不遂	2.92%	0.62%	$p<0.01$
癡呆	3.69%	0.42%	$p<0.01$
心肌梗塞	3.61%	0.08%	$p<0.01$
轉移性癌症	0.52%	0.23%	$p<0.01$
中度到嚴重肝臟疾病	0.23%	0.14%	$p<0.01$
後天免疫不全症候群	0.01%	0.02%	$p<0.01$
藥物使用 (%)			
非類固醇抗發炎藥物	80.17%	63.28%	$p<0.01$
制酸劑	73.48%	46.97%	$p<0.01$
抗高血壓藥物	86.93%	20.41%	$p<0.01$
第 2 型組織胺接受器拮抗劑	27.80%	18.33%	$p<0.01$
降血糖藥物	37.64%	10.09%	$p<0.01$
周邊血管擴張與保護劑	32.88%	9.89%	$p<0.01$
抗出血藥物	11.79%	7.80%	$p<0.01$
痛風藥物	15.86%	4.91%	$p<0.01$
心臟藥物	37.63%	2.97%	$p<0.01$
女性荷爾蒙藥物	4.39%	5.32%	$p<0.01$
其他抗血栓藥物	28.60%	3.26%	$p<0.01$
降膽固醇藥物	23.19%	3.04%	$p<0.01$
氫離子幫浦阻斷劑	7.37%	2.64%	$p<0.01$
其他降血脂藥物	9.51%	1.76%	$p<0.01$
Coumadin and heparin	7.37%	0.54%	$p<0.01$
傾向性分數 (%)			
<0.2	63.01 %	97.05 %	
0.2–0.4	13.54 %	1.91 %	
0.4–0.6	10.61 %	0.66 %	
0.6–0.8	7.72 %	0.28 %	
≥0.8	5.12 %	0.10 %	

表 8、30 歲以上民眾低劑量 aspirin 利用分析。(2004 年，N=561,164)

	30 歲以上民眾	使用低劑量 aspirin 的比率 (%)
總人數 (N)	561,164	7.42%
男性人數 (比率)	278,346 (49.60%)	7.93%
女性人數 (比率)	282,818 (50.40%)	6.92%
年齡 (%)		
30-39 歲	29.58%	0.90%
40-49 歲	28.54%	2.63%
50-59 歲	19.00%	7.79%
60-69 歲	11.64%	16.51%
70-79 歲	8.17%	26.33%
≥80 歲	3.07%	27.70%
門診次數 (%)		
≤ 12 次	52.33%	1.52%
13-25 次	25.68%	8.87%
26-50 次	16.73%	17.22%
> 50 次	5.26%	27.90%
住院次數 (%)		
0 次	92.42%	6.27%
1 次	6.64%	19.21%
≥2 次	0.94%	37.34%
醫療總花費 (%)		
≤ 15,000 元	67.95%	1.75%
15,001-30,000 元	15.09%	11.54%
30,001-60,000 元	9.79%	21.87%
> 60,000 元	7.18%	32.74%
合併症 (%)		
心臟血管疾病	9.09%	44.17%
慢性肺疾病	8.44%	18.76%
消化性潰瘍	8.36%	15.80%
輕度肝臟疾病	8.32%	12.66%
糖尿病無併發症	7.36%	28.32%
腦血管疾病	3.70%	54.41%
B 型肝炎	3.21%	7.25%
無轉移癌症	2.32%	14.78%

	30 歲以上民眾	使用低劑量 aspirin 的比率 (%)
腸胃道出血	2.02%	17.21%
心臟衰竭	1.82%	49.27%
糖尿病有併發症	1.73%	38.09%
慢性腎臟疾病	1.40%	27.51%
免疫疾病	1.20%	14.53%
C 型肝炎	1.23%	13.78%
週邊血管疾病	1.02%	40.67%
麻痺與半身不遂	0.79%	27.28%
癡呆	0.66%	41.19%
心肌梗塞	0.34%	78.32%
轉移性癌症	0.25%	15.66%
中度到嚴重肝臟疾病	0.15%	11.27%
後天免疫不全症候群	0.02%	4.00%
藥物使用 (%)		
非類固醇抗發炎藥物	64.53%	9.22%
制酸劑	48.94%	11.14%
抗高血壓藥物	25.34%	25.45%
第 2 型組織胺接受器拮抗劑	19.04%	10.83%
降血糖藥物	12.13%	23.02%
周邊血管擴張與保護劑	11.60%	21.04%
抗出血藥物	8.09%	10.80%
痛風藥物	5.72%	20.57%
心臟藥物	5.54%	50.40%
女性荷爾蒙藥物	5.25%	6.20%
其他抗血栓藥物	5.14%	41.27%
降膽固醇藥物	4.54%	37.90%
氫離子幫浦阻斷劑	2.99%	18.29%
其他降血脂藥物	2.34%	9.51%
Coumadin and heparin	1.05%	52.14%
傾向性分數 (%)		
<0.2	89.36 %	89.36 %
0.2–0.4	4.54 %	4.54 %
0.4–0.6	2.91 %	2.91 %
0.6–0.8	1.96 %	1.96 %
≥0.8	1.23 %	1.23 %

表 9、30 歲以上民眾使用低劑量 aspirin 的影響因子 (多變項邏輯斯迴歸, 2004 年, N=561,164)



	OR	95% CI	p 值
男性	1.35	1.32–1.39	$p<0.01$
年齡			
30–39 歲	1.00		
40–49 歲	1.69	1.59–1.80	$p<0.01$
50–59 歲	2.74	2.58–2.91	$p<0.01$
60–69 歲	3.40	3.20–3.62	$p<0.01$
70–79 歲	3.71	3.49–3.95	$p<0.01$
>80 歲	3.46	3.22–3.71	$p<0.01$
醫療總花費			
≤ 15,000 元	1.00		
15,001–30,000 元	1.92	1.85–2.00	$p<0.01$
30,001–60,000 元	2.02	1.94–2.10	$p<0.01$
> 60,000 元	1.73	1.66–1.81	$p<0.01$
抗高血壓藥物	4.65	4.48–4.81	$p<0.01$
心臟藥物	2.36	2.28–2.44	$p<0.01$
降血糖藥物	1.54	1.50–1.59	$p<0.01$
降膽固醇藥物	2.08	2.00–2.15	$p<0.01$
週邊血管疾病	2.16	2.02–2.32	$p<0.01$
腦血管疾病	5.48	5.28–5.69	$p<0.01$
心臟血管疾病	4.08	3.96–4.20	$p<0.01$

表 10、腦血管疾病、心臟血管疾病、降血糖藥物、降膽固醇藥物與抗高血壓藥物間，影響低劑量 aspirin 使用的協同交互作用。（2004 年，N=561,164）

腦血管疾病	心臟血管疾病	降血糖藥物	降膽固醇藥物	抗高血壓藥物	Adjust OR*	95% CI
No	No	No	No	No	1.00	
Yes	No	No	No	No	36.00	32.56–39.80
No	Yes	No	No	No	19.43	17.79–21.22
No	No	Yes	No	No	3.17	2.89–3.48
No	No	No	Yes	No	7.24	6.21–8.44
No	No	No	No	Yes	10.54	9.98–11.14
Yes	Yes	No	No	No	66.55	44.55–99.42
Yes	No	Yes	No	No	60.68	41.31–89.13
Yes	No	No	Yes	No	113.97	68.43–189.81
Yes	No	No	No	Yes	75.11	57.37–98.32
No	Yes	Yes	No	No	35.47	24.99–50.35
No	Yes	No	Yes	No	71.35	45.54–111.80
No	Yes	No	No	Yes	47.84	37.69–60.72
No	No	Yes	Yes	No	11.71	7.59–18.08
No	No	Yes	No	Yes	15.27	11.88–19.63
No	No	No	Yes	Yes	24.20	16.64–35.19
Yes	Yes	Yes	No	No	76.36	27.99–208.28
Yes	Yes	No	Yes	No	135.57	40.78–450.74
Yes	Yes	No	No	Yes	92.91	38.22–225.84
Yes	No	Yes	Yes	No	121.84	38.35–387.09
Yes	No	Yes	No	Yes	83.84	35.47–198.19
Yes	No	No	Yes	Yes	112.89	37.28–341.86
No	Yes	Yes	Yes	No	66.44	27.06–163.15
No	Yes	Yes	No	Yes	56.67	25.93–123.84
No	Yes	No	Yes	Yes	95.14	35.55–254.62
No	No	Yes	Yes	Yes	27.28	10.48–71.01
Yes	Yes	Yes	Yes	No	98.65	11.32–859.95
Yes	Yes	Yes	No	Yes	100.34	13.92–723.53
Yes	Yes	No	Yes	Yes	153.42	14.84–1586.52
Yes	No	Yes	Yes	Yes	121.97	12.74–1168.03
No	Yes	Yes	Yes	Yes	87.73	12.95–594.45
Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	160.39	2.99–8614.96

*所有結果都經過年齡、性別、住院次數、門診次數、醫療總花費、心臟藥物、周邊血管擴張與保護劑、其他降血脂藥物、抗出血藥物、氫離子幫浦阻斷劑、制酸劑、心臟衰竭、週邊血管疾病、消化性潰瘍、慢性肺疾病、中度到嚴重肝臟疾病、糖尿病無病發症、慢性腎臟疾病、無轉移癌症調整

表 11、糖尿病世代每年新增人數（依性別，2000–2009 年，N=77,935）

年份	男性	女性	新增糖尿病人數	糖尿病總人數
2000	10,556	11,905	22,461	22,461
2001	2,925	2,852	5,777	28,238
2002	2,995	2,580	5,575	33,813
2003	3,009	2,620	5,629	39,442
2004	3,219	2,919	6,138	45,580
2005	3,469	2,789	6,258	51,838
2006	3,366	2,805	6,171	58,009
2007	3,507	3,029	6,536	64,545
2008	3,610	3,045	6,655	71,200
2009	3,723	3,012	6,735	77,935
2000–2009	40,379	37,556	77,935	
30 歲以上民眾	282,818	278,346	561,164	

表 12、糖尿病世代低劑量 aspirin 使用與未使用之基本資料比較。(2000–2009 年，N=77,935)

	使用低劑量 Aspirin	未使用低劑量 aspirin	p 值
人數 (N)	433,77	34,558	
女性比率 (%)	48.71%	47.53%	$p<0.01$
平均年齡	64.32±12.44	55.16±13.10	$p<0.01$
年齡 (%)			
30–39 歲	2.64%	11.99%	
40–49 歲	11.14%	26.02%	
50–59 歲	22.60%	27.92%	
60–69 歲	27.38%	19.01%	
70–79 歲	26.45%	11.23%	
≥80 歲	9.79%	3.83%	
平均門診次數	32.00±19.23	21.71±14.88	$p<0.01$
門診次數 (%)			
≤ 12 次	16.25%	35.05%	
13–25 次	28.91%	31.71%	
26–50 次	36.17%	25.54%	
> 50 次	18.67%	7.71%	
平均住院次數	0.45±0.62	0.24±0.45	$p<0.01$
住院次數 (%)			
0 次	76.08%	87.26%	
1 次	14.50%	8.67%	
≥2 次	9.42%	4.07%	
平均醫療總花費	77,168±119,461	40,548±63,007	$p<0.01$
醫療總花費 (%)			
≤ 15,000 元	22.49%	48.90%	
15,001–30,000 元	20.64%	21.69%	
30,001–60,000 元	26.74%	17.01%	
> 60,000 元	30.14%	12.40%	
合併症 (%)			
心臟血管疾病	76.45 %	31.95 %	$p<0.01$
慢性肺疾病	57.77 %	39.40 %	$p<0.01$
輕度肝臟疾病	49.95 %	48.84 %	$p<0.01$
消化性潰瘍	54.59 %	40.25 %	$p<0.01$
腦血管疾病	49.88 %	13.02 %	$p<0.01$

	使用低劑量 Aspirin	未使用低劑量 aspirin	p 值
心臟衰竭	33.36 %	8.78 %	$p<0.01$
腸胃道出血	24.31 %	16.01 %	$p<0.01$
無轉移癌症	17.94 %	15.30 %	$p<0.01$
慢性腎臟疾病	21.64 %	10.00 %	$p<0.01$
週邊血管疾病	18.96 %	6.90 %	$p<0.01$
癡呆	12.68 %	3.70 %	$p<0.01$
免疫疾病	10.62 %	7.15 %	$p<0.01$
麻痺與半身不遂	12.40 %	4.86 %	$p<0.01$
B 型肝炎	6.19 %	8.08 %	$p<0.01$
心肌梗塞	10.87 %	0.94 %	$p<0.01$
C 型肝炎	4.99 %	4.83 %	$p=0.29$
轉移性癌症	4.02 %	4.42 %	$p<0.01$
中度到嚴重肝臟疾病	2.29 %	3.35 %	$p<0.01$
後天免疫不全症候群	0.05 %	0.09 %	$p=0.07$
藥物使用 (%)			
非類固醇抗發炎藥物	99.38 %	98.65 %	$p<0.01$
制酸劑	98.52 %	95.51 %	$p<0.01$
抗高血壓藥物	97.02 %	79.35 %	$p<0.01$
第 2 型組織胺接受器拮抗劑	73.19 %	64.82 %	$p<0.01$
周邊血管擴張與保護劑	78.37 %	56.58 %	$p<0.01$
抗出血藥物	57.14 %	49.33 %	$p<0.01$
心臟藥物	68.18 %	29.37 %	$p<0.01$
降膽固醇藥物	56.62 %	37.50 %	$p<0.01$
其他抗血栓藥物	64.55 %	23.38 %	$p<0.01$
氫離子幫浦阻斷劑	40.17 %	27.21 %	$p<0.01$
痛風藥物	38.81 %	25.54 %	$p<0.01$
其他降血脂藥物	36.19 %	25.59 %	$p<0.01$
Coumadin and heparin	27.26 %	7.30 %	$p<0.01$
女性荷爾蒙藥物	16.94 %	19.30 %	$p<0.01$
傾向性分數 (%)			
<0.2	48.18 %	85.95 %	$p<0.01$
0.2–0.4	16.27 %	8.37 %	
0.4–0.6	13.18 %	3.27 %	
0.6–0.8	12.87 %	1.74 %	
≥0.8	9.51 %	0.67 %	

表 13、糖尿病世代 2000–2009 年低劑量 aspirin 利用分析。(N=77,935)

	糖尿病世代	使用低劑量 Aspirin 的比率 (%)
總人數 (N)	77,935	55.66%
男性人數 (比率)	40,379 (51.81%)	55.10%
女性人數 (比率)	37,556 (48.19%)	56.26%
平均年齡	60.31±13.49	
年齡 (%)		
30–39 歲	6.78%	21.63%
40–49 歲	17.74%	34.96%
50–59 歲	24.96%	50.39%
60–69 歲	23.67%	64.38%
70–79 歲	19.70%	74.72%
≥80 歲	7.15%	76.27%
每年平均門診次數 (%)		
≤12 次	24.58%	36.79%
13–25 次	30.15%	53.37%
26–50 次	31.46%	64.00%
> 50 次	13.81%	75.25%
住院次數 (%)		
0 次	81.04%	52.25%
1 次	11.91%	67.72%
≥2 次	7.05%	74.41%
每年平均醫療總花費 (%)		
≤15,000 元	34.20%	36.60%
15,001–30,000 元	21.10%	54.43%
30,001–60,000 元	22.42%	66.36%
> 60,000 元	22.27%	75.31%
合併症 (%)		
心臟血管疾病	56.72 %	75.02%
慢性肺疾病	49.62 %	64.79%
輕度肝臟疾病	49.28 %	56.41%
消化性潰瘍	48.23 %	63.00%
腦血管疾病	33.54 %	82.79%
心臟衰竭	22.46 %	82.67%
腸胃道出血	20.63 %	65.59%
無轉移癌症	16.77 %	59.54%

	糖尿病世代	使用低劑量 Aspirin 的比率 (%)
慢性腎臟疾病	16.48 %	73.09%
週邊血管疾病	13.61 %	77.53%
癡呆	8.69 %	81.15%
免疫疾病	9.08 %	65.08%
麻痺與半身不遂	9.06 %	76.23%
B 型肝炎	7.03 %	49.03%
心肌梗塞	6.46 %	93.57%
C 型肝炎	4.92 %	56.48%
轉移性癌症	4.20 %	53.30%
中度到嚴重肝臟疾病	2.76 %	46.18%
後天免疫不全症候群	0.07 %	43.40%
藥物使用 (%)		
非類固醇抗發炎藥物	99.05 %	55.77%
制酸劑	97.19 %	56.35%
抗高血壓藥物	89.18 %	60.51%
第 2 型組織胺接受器拮抗劑	69.48 %	58.57%
周邊血管擴張與保護劑	68.71 %	63.49%
抗出血藥物	53.68 %	59.25%
心臟藥物	50.97 %	74.45%
降膽固醇藥物	48.14 %	65.46%
其他抗血栓藥物	46.30 %	77.60%
氫離子幫浦阻斷劑	34.43 %	64.95%
痛風藥物	32.92 %	65.61%
其他降血脂藥物	31.49 %	63.96%
Coumadin and heparin	18.41 %	82.42%
女性荷爾蒙藥物	17.99 %	52.41 %
傾向性分數 (%)		
<0.2	64.92 %	41.30%
0.2–0.4	12.77 %	70.92%
0.4–0.6	8.79 %	83.48%
0.6–0.8	7.93 %	90.29%
≥0.8	5.59 %	94.68%

表 14、糖尿病世代低劑量 aspirin 使用頻率、持續時間與累積劑量分布。(2000–2009 年，N=43,377)



使用頻率 (%)	男性	女性	全部
≤1 次/週	19.00 %	20.64 %	19.80 %
1–2 次/週	10.53 %	12.01 %	11.25 %
2–3 次/週	7.76 %	8.24 %	7.99 %
3–4 次/週	8.95 %	8.93 %	8.94 %
4–5 次/週	8.46 %	7.78 %	8.13 %
5–6 次/週	9.84 %	9.04 %	9.45 %
6–7 次/週	20.90 %	19.53 %	20.23 %
>7 次/週	14.57 %	13.83 %	14.21 %
使用持續時間 (%)			
≤1 年	20.14 %	20.79 %	20.46 %
1–2 年	10.33 %	11.46 %	10.88 %
2–3 年	10.42 %	11.18 %	10.79 %
3–4 年	10.88 %	11.54 %	11.20 %
4–5 年	10.31 %	10.14 %	10.23 %
5–6 年	9.44 %	8.95 %	9.20 %
6–7 年	8.20 %	7.93 %	8.07 %
7–8 年	7.49 %	7.06 %	7.28 %
8–9 年	6.81 %	5.73 %	6.28 %
>9 年	5.97 %	5.22 %	5.60 %
使用累積劑量 (DDD) (%)			
≤300 DDD	44.93 %	47.28 %	46.08 %
301–600 DDD	12.15 %	12.04 %	12.10 %
601–900 DDD	8.73 %	8.75 %	8.74 %
901–1200 DDD	6.96 %	6.54 %	6.75 %
1201–1500 DDD	5.75 %	5.40 %	5.58 %
1501–1800 DDD	4.76 %	4.44 %	4.60 %
1801–2100 DDD	4.00 %	3.82 %	3.91 %
>2,100 DDD	12.73 %	11.72 %	12.24 %

表 15、糖尿病大腸直腸癌研究世代基本資料。(2000–2009 年，N=60,659)

	使用低劑量 aspirin 組	未使用低劑量 aspirin 組	p 值
2000–2009 年總人數 (N)	26,464	34,195	
2000–2004 年人數	14,055	25,782	
2005 新增人數	2,831	1,491	
2006 新增人數	2,603	1,423	
2007 新增人數	2,477	1,638	
2008 新增人數	2,297	1,895	
2009 新增人數	2,201	1,966	
平均年齡	63.50 (12.08)	55.14 (13.02)	$p<0.01$
女性比率 (%)	49.91%	47.60%	$p<0.01$
追蹤人年	113,780	116,450	
Immortal time, 人年	21,339	0	
調整後總追蹤人年	92,441	137,789	
平均追蹤人年/平均調整後追蹤人年	4.30/3.49	3.41/4.03	
大腸直腸癌發生事件 (發生率，每十萬年)	214 (231/100,000)	252 (183/100,000)	
Censored 人數 (%)	4,145 (15.66%)	4,181 (12.23%)	$p<0.01$
平均年齡	71.05 (11.49)	61.92 (15.88)	$p<0.01$
2005 年 (N)	971	1,058	
2006 年	963	880	
2007 年	1,063	949	
2008 年	1,148	1,294	
糖尿病持續期間 (%)			
<1 年	15.23%	49.11%	$p<0.01$
1–2 年	20.61%	23.01%	
≥3 年	64.16%	27.89%	
合併症 (%)			
大腸直腸癌以外癌症	9.12%	9.50%	$p=0.11$
心肌梗塞	10.07%	0.93%	$p<0.01$
心臟衰竭	30.38%	8.76%	$p<0.01$
週邊血管疾病	18.37%	6.87%	$p<0.01$
腦血管疾病	48.43%	12.95%	$p<0.01$
癡呆	11.68%	3.63%	$p<0.01$
慢性肺疾病	54.74%	39.26%	$p<0.01$
免疫疾病	10.07%	7.15%	$p<0.01$

	使用低劑量 aspirin 組	未使用低劑量 aspirin 組	p 值
消化性潰瘍	52.67%	40.08%	$p<0.01$
腸胃道出血	23.07%	15.84%	$p<0.01$
輕度肝臟疾病	48.67%	48.46%	$p=0.60$
中度到嚴重肝臟疾病	2.11%	3.30%	$p<0.01$
B 型肝炎	6.02%	8.10%	$p<0.01$
C 型肝炎	4.93%	4.80%	$p=0.46$
麻痺與半身不遂	12.17%	4.85%	$p<0.01$
慢性腎臟疾病	22.40%	9.91%	$p<0.01$
後天免疫不全症候群	0.05%	0.09%	$p=0.09$
心臟血管疾病	72.69%	31.86%	$p<0.01$
藥物使用 (%)			
抗高血壓藥物	96.18%	79.04 %	$p<0.01$
心臟藥物	64.44%	28.80 %	$p<0.01$
周邊血管擴張與保護劑	77.84%	56.33 %	$p<0.01$
降膽固醇藥物	59.70%	37.57 %	$p<0.01$
其他降血脂藥物	38.11%	25.59 %	$p<0.01$
Coumadin and heparin	25.59%	6.76 %	$p<0.01$
抗出血藥物	55.08%	48.90 %	$p<0.01$
其他抗血栓藥物	63.02%	23.25 %	$p<0.01$
第 2 型組織胺接受器拮抗劑	71.08%	64.60 %	$p<0.01$
氫離子幫浦阻斷劑	38.11%	26.59 %	$p<0.01$
制酸劑	98.23%	95.48 %	$p<0.01$
女性荷爾蒙藥物	16.98%	19.68 %	$p<0.01$
痛風藥物	35.73%	25.42 %	$p<0.01$
非類固醇抗發炎藥物	99.30%	98.63 %	$p<0.01$
傾向性分數 (%)			
<0.2	50.80 %	86.92 %	$p<0.01$
0.2–0.4	16.63 %	8.40 %	
0.4–0.6	11.67 %	3.28 %	
0.6–0.8	11.83 %	1.73 %	
≥0.8	9.08 %	0.67 %	
低劑量 aspirin 使用頻率 (%)			
≤2 次/週	27.04 %		
3–5 次/週	23.67 %		
>5 次/週	49.28 %		

	使用低劑量 aspirin 組	未使用低劑量 aspirin 組	<i>p</i> 值
低劑量 aspirin 使用持續期間 (%)			
≤1 年	35.44 %		
2-3 年	19.61 %		
4-5 年	16.00 %		
>5 年	28.96 %		
低劑量 aspirin 累積劑量(DDD, defined daily dose) (%)			
<300	46.24 %		
300-899	21.98 %		
900-1,499	12.68 %		
1,500-2,099	8.32 %		
≥2,100	10.78 %		

表 16、Time-varying Cox regression model 分析糖尿病大腸直腸癌研究世代使用低劑量 aspirin 與大腸直腸癌發生之相關（依使用頻率）



	HR	95% C.I.	p 值
低劑量 aspirin 使用頻率			
不曾使用低劑量 aspirin	1.00		
≤2 次/週	0.99	0.75–1.31	p=0.95
3–5 次/週	0.87	0.64–1.18	p=0.36
>5 次/週	0.68	0.52–0.88	p<0.01
傾向性分數			
<0.2	1.00		
0.2–0.4	1.04	0.80–1.37	p=0.75
0.4–0.6	1.20	0.88–1.64	p=0.26
0.6–0.8	1.02	0.73–1.44	p=0.90
≥0.8	1.22	0.84–1.77	p=0.29
糖尿病持續期間			
<1 年	1.00		
1–2 年	0.75	0.55–1.01	p=0.06
≥3 年	0.95	0.73–1.25	p=0.72
年齡*	1.056	1.047–1.064	p<0.01
男性	1.35	1.12–1.62	p<0.01

* 年齡：連續變項

HR: Hazard ratio

表 17、Time-varying Cox regression model 分析糖尿病大腸直腸癌研究世代使用低劑量 aspirin 與大腸直腸癌發生之相關（依使用持續期間）



	HR	95% C.I.	p 值
低劑量 aspirin 使用持續期間			
不曾使用低劑量 aspirin	1.00		
≤1 年	0.93	0.69–1.25	$p=0.61$
2–3 年	1.16	0.85–1.59	$p=0.36$
4–5 年	0.77	0.54–1.10	$p=0.15$
>5 年	0.58	0.43–0.78	$p<0.01$
傾向性分數			
<0.2	1.00		
0.2–0.4	1.07	0.82–1.39	$p=0.64$
0.4–0.6	1.26	0.92–1.73	$p=0.15$
0.6–0.8	1.11	0.79–1.57	$p=0.54$
≥0.8	1.37	0.94–1.98	$p=0.10$
糖尿病持續期間			
<1 年	1.00		
1–2 年	0.75	0.55–1.02	$p=0.07$
≥3 年	1.01	0.77–1.33	$p=0.93$
年齡*	1.055	1.047–1.064	$p<0.01$
男性	1.34	1.12–1.61	$p<0.01$

* 年齡：連續變項

HR: Hazard ratio

表 18、Time-varying Cox regression model 分析糖尿病大腸直腸癌研究世代使用低劑量 aspirin 與大腸直腸癌發生之相關（依使用頻率與持續期間）

	HR	95% C.I.	p 值
低劑量 aspirin 使用頻率與持續時間			
不曾使用低劑量 aspirin	1.00		
≤2 次/週且 ≤1 年	1.01	0.64–1.59	p=0.97
≤2 次/週且 2–3 年	1.43	0.88–2.32	p=0.15
≤2 次/週且 4–5 年	0.76	0.41–1.40	p=0.37
≤2 次/週且 >5 年	0.80	0.51–1.25	p=0.32
3–5 次/週且 ≤1 年	0.88	0.48–1.61	p=0.67
3–5 次/週且 2–3 年	0.91	0.46–1.77	p=0.78
3–5 次/週且 4–5 年	1.21	0.71–2.06	p=0.48
3–5 次/週且 >5 年	0.66	0.42–1.03	p=0.06
>5 次/週且 ≤1 年	0.88	0.57–1.36	p=0.57
>5 次/週且 2–3 年	1.12	0.73–1.73	p=0.61
>5 次/週且 4–5 年	0.53	0.30–0.96	p=0.04
>5 次/週且 >5 年	0.42	0.27–0.65	p<0.01
傾向性分數			
<0.2	1.00		
0.2–0.4	1.07	0.82–1.40	p=0.61
0.4–0.6	1.27	0.93–1.74	p=0.13
0.6–0.8	1.12	0.79–1.58	p=0.53
≥0.8	1.37	0.94–1.99	p=0.10
糖尿病持續期間			
<1 年	1.00		
1–2 年	0.75	0.55–1.02	p=0.06
≥3 年	1.00	0.77–1.32	p=0.97
年齡*	1.055	1.047–1.064	p<0.01
男性	1.35	1.13–1.63	p<0.01

* 年齡：連續變項

HR: Hazard ratio

表 19、糖尿病大腸直腸癌研究世代 lag period 敏感度分析(N=60,659)

Lag period	0 day		<60 days		<120 days		<180 days		≤240 days		≤365 days	
低劑量 aspirin 使用頻率 與持續期間	HR**	95% C.I.	HR**	95% C.I.	HR**	95% C.I.	HR**	95% C.I.	HR**	95% C.I.	HR**	95% C.I.
≤2 次/週且 ≤1 年	*1.82	1.26–2.63	1.26	0.83–1.91	1.14	0.74–1.75	1.01	0.64–1.59	0.94	0.60–1.49	0.82	0.50–1.32
≤2 次/週且 2–3 年	1.60	0.98–2.61	1.50	0.92–2.45	1.47	0.90–2.39	1.43	0.88–2.32	1.40	0.86–2.27	1.34	0.82–2.18
≤2 次/週且 4–5 年	0.85	0.46–1.57	0.80	0.43–1.47	0.78	0.42–1.44	0.76	0.41–1.40	0.74	0.40–1.37	0.71	0.38–1.31
≤2 次/週且 >5 年	0.90	0.57–1.42	0.84	0.53–1.32	0.82	0.52–1.29	0.80	0.51–1.25	0.78	0.49–1.22	0.74	0.47–1.17
3–5 次/週且 ≤1 年	1.15	0.66–2.02	1.00	0.56–1.79	0.90	0.49–1.65	0.88	0.48–1.61	0.78	0.41–1.47	0.60	0.30–1.22
3–5 次/週且 2–3 年	1.01	0.52–1.98	0.95	0.49–1.86	0.93	0.48–1.82	0.91	0.46–1.77	0.89	0.46–1.74	0.85	0.44–1.67
3–5 次/週且 4–5 年	1.36	0.80–2.32	1.27	0.75–2.17	1.24	0.73–2.12	1.21	0.71–2.06	1.18	0.70–2.02	1.13	0.67–1.93
3–5 次/週且 >5 年	0.75	0.48–1.17	0.70	0.45–1.09	0.68	0.44–1.06	0.66	0.42–1.03	0.64	0.41–1.00	*0.61	0.39–0.96
>5 次/週且 ≤1 年	1.19	0.80–1.77	1.08	0.72–1.62	1.02	0.68–1.54	0.88	0.57–1.36	0.79	0.50–1.24	0.62	0.38–1.01
>5 次/週且 2–3 年	1.25	0.81–1.93	1.17	0.76–1.81	1.15	0.74–1.77	1.12	0.73–1.73	1.10	0.71–1.69	1.05	0.68–1.62
>5 次/週且 4–5 年	0.60	0.33–1.07	0.56	0.31–1.01	*0.55	0.31–0.99	*0.53	0.30–0.96	*0.52	0.29–0.94	*0.50	0.28–0.90
>5 次/週且 >5 年	*0.48	0.31–0.74	*0.45	0.29–0.69	*0.44	0.28–0.67	*0.42	0.27–0.65	*0.41	0.27–0.64	*0.39	0.25–0.61

參考族群：不曾使用低劑量 aspirin

HR: Hazard ratio

* p < 0.05

** 所有結果都經過年齡、性別、糖尿病持續期間、傾向性分數調整

表 20、糖尿病肝癌研究世代基本資料。(2000–2009 年，N=60,686)

	使用低劑量 aspirin 組	未使用低劑量 aspirin 組	<i>p</i> 值
2000–2009 年總人數	26,570	34,116	
2000–2004 年人數	14,115	25,818	
2005 新增人數	2,838	1,451	
2006 新增人數	2,609	1,416	
2007 新增人數	2,487	1,616	
2008 新增人數	2,308	1,884	
2009 新增人數	2,213	1,931	
平均年齡	63.56 (12.09)	55.19 (13.06)	<i>p</i> <0.01
女性比率 (%)	49.99%	47.78%	<i>p</i> <0.01
追蹤人年	114,421	116,393	
Immortal time, 人年	21,479		
調整後總追蹤人年	92,942	137,872	
平均追蹤人年/調整後追蹤人年	4.31/3.50	3.41/4.04	
肝癌發生事件 (發生率，每十萬 人年)	283 (304/100,000)	444 (322/100,000)	
Censored 人數 (%)	4,047 (15.23)	3,920 (11.49)	<i>p</i> <0.01
平均年齡	71.28 (11.49)	62.19 (16.16)	<i>p</i> <0.01
2005 年	937	968	
2006 年	934	829	
2007 年	1,042	875	
2008 年	1,134	1,248	
糖尿病持續期間 (%)			
<1 年	15.20%	49.05%	<i>p</i> <0.01
1–2 年	20.63%	23.09%	
≥3 年	64.17%	27.86%	
合併症 (%)			
肝癌以外癌症	9.29%	8.78%	<i>p</i> =0.03
心肌梗塞	10.09%	0.94%	<i>p</i> <0.01
心臟衰竭	30.49%	8.75%	<i>p</i> <0.01
週邊血管疾病	18.41%	6.92%	<i>p</i> <0.01
腦血管疾病	48.51%	12.96%	<i>p</i> <0.01
癡呆	11.76%	3.68%	<i>p</i> <0.01
慢性肺疾病	54.75%	39.30%	<i>p</i> <0.01

	使用低劑量 aspirin 組	未使用低劑量 aspirin 組	p 值
免疫疾病	10.09%	7.16%	$p<0.01$
消化性潰瘍	52.63%	39.77%	$p<0.01$
腸胃道出血	22.97%	15.65%	$p<0.01$
輕度肝臟疾病	48.37%	47.73%	$p=0.12$
中度到嚴重肝臟疾病	1.62%	2.32%	$p<0.01$
B 型肝炎	5.75%	7.59%	$p<0.01$
C 型肝炎	4.68%	4.39%	$p=0.08$
麻痺與半身不遂	12.26%	4.87%	$p<0.01$
慢性腎臟疾病	22.47%	9.87%	$p<0.01$
後天免疫不全症候群	0.06%	0.09%	$p=0.19$
其他心臟血管疾病	72.68%	31.64%	$p<0.01$
相關藥物 (%)			
抗高血壓藥物	96.23%	78.99%	$p<0.01$
心臟藥物	64.42%	28.39%	$p<0.01$
周邊血管擴張與保護劑	77.97%	56.34%	$p<0.01$
降膽固醇藥物	59.88%	37.89%	$p<0.01$
其他降血脂藥物	38.20%	25.78%	$p<0.01$
Coumadin and heparin	25.85%	6.82%	$p<0.01$
抗出血藥物	55.11%	48.63%	$p<0.01$
其他抗血栓藥物	63.18%	23.32%	$p<0.01$
第 2 型組織胺接受器拮抗劑	71.08%	64.50%	$p<0.01$
氫離子幫浦阻斷劑	38.08%	26.17%	$p<0.01$
制酸劑	98.26%	95.44%	$p<0.01$
女性荷爾蒙藥物	16.88%	19.44%	$p<0.01$
痛風藥物	35.79%	25.54%	$p<0.01$
非類固醇抗發炎藥物	99.31%	98.62%	$p<0.01$
傾向性分數 (%)			
< 0.2	50.69%	85.90%	$p<0.01$
0.2–0.4	16.65%	8.38%	
0.4–0.6	11.72%	3.30%	
0.6–0.8	11.84%	1.73%	
> 0.8	9.10%	0.69%	

	使用低劑量 aspirin 組	未使用低劑量 aspirin 組	p 值
低劑量 aspirin 使用頻率 (%)			
≤ 2 次/週	26.94%		
3-5 次/週	23.64%		
> 5 次/週	49.42%		
低劑量 aspirin 使用持續期間(%)			
≤ 1 年	35.40%		
2-3 年	19.48%		
4-5 年	16.07%		
> 5 年	29.05%		
低劑量 aspirin 累積劑量(DDD, defined daily dose) (%)			
<300	46.17%		
300-899	21.92%		
900-1,499	12.71%		
1,500-2,099	8.35%		
≥2,100	10.85%		



表 21、Time-varying Cox regression model 分析糖尿病肝癌研究世代使用低劑量 aspirin 與肝癌發生之相關（依使用頻率）



	HR	95% C.I.	<i>p</i> 值
低劑量 aspirin 使用頻率			
不曾使用低劑量 aspirin			
≤2 次/週	0.86	0.68–1.08	<i>p</i> =0.18
3–5 次/週	0.75	0.57–0.97	<i>p</i> =0.03
>5 次/週	0.64	0.51–0.81	<i>p</i> <0.01
傾向性分數			
<0.2			
0.2–0.4	0.86	0.68–1.08	<i>p</i> =0.18
0.4–0.6	0.80	0.59–1.07	<i>p</i> =0.13
0.6–0.8	1.09	0.81–1.46	<i>p</i> =0.57
≥0.8	1.27	0.92–1.77	<i>p</i> =0.15
糖尿病持續期間			
<1 年	1.00		
1–2 年	0.84	0.67–1.05	<i>p</i> =0.13
≥3 年	0.97	0.79–1.20	<i>p</i> =0.78
B 型肝炎	3.83	3.24–4.52	<i>p</i> <0.01
C 型肝炎	5.58	4.72–6.58	<i>p</i> <0.01
輕度肝臟疾病	2.99	2.41–3.72	<i>p</i> <0.01
中度到嚴重肝臟疾病	3.68	3.00–4.52	<i>p</i> <0.01
年齡*	1.044	1.037–1.052	<i>p</i> <0.01
男性	2.08	1.78–2.43	<i>p</i> <0.01

* 年齡：連續變項

HR: Hazard ratio

表 22、Time-varying Cox regression model 分析糖尿病肝癌研究世代使用低劑量 aspirin 與肝癌發生之相關（依使用持續期間）

	HR	95% C.I.	<i>p</i> 值
低劑量 aspirin 使用持續期間			
不曾使用低劑量 aspirin	1.00		
≤1 年	0.91	0.72–1.15	<i>p</i> =0.43
2–3 年	0.97	0.75–1.27	<i>p</i> =0.84
4–5 年	0.70	0.52–0.95	<i>p</i> =0.02
>5 年	0.45	0.34–0.60	<i>p</i> <0.01
傾向性分數			
<0.2	1.00		
0.2–0.4	0.88	0.70–1.11	<i>p</i> =0.28
0.4–0.6	0.85	0.63–1.14	<i>p</i> =0.27
0.6–0.8	1.25	0.93–1.67	<i>p</i> =0.14
≥0.8	1.48	1.06–2.07	<i>p</i> =0.02
糖尿病持續期間			
<1 年	1.00		
1–2 年	0.85	0.67–1.06	<i>p</i> =0.15
≥3 年	1.03	0.84–1.27	<i>p</i> =0.76
B 型肝炎	3.85	3.26–4.55	<i>p</i> <0.01
C 型肝炎	5.57	4.72–6.58	<i>p</i> <0.01
輕度肝臟疾病	2.99	2.40–3.72	<i>p</i> <0.01
中度到嚴重肝臟疾病	3.66	2.98–4.49	<i>p</i> <0.01
年齡*	1.044	1.037–1.051	<i>p</i> <0.01
男性	2.08	1.78–2.43	<i>p</i> <0.01

* 年齡：連續變項

HR: Hazard ratio

表 23、Time-varying Cox regression model 分析糖尿病肝癌研究世代使用低劑量 aspirin 與肝癌發生之相關（依使用頻率與持續期間）

	HR	95% C.I.	p 值
低劑量 aspirin 使用頻率與持續期間			
不曾使用低劑量 aspirin	1.00		
≤2 次/週且 ≤1 年	0.89	0.62–1.28	<i>p</i> =0.53
≤2 次/週且 2–3 年	0.99	0.65–1.51	<i>p</i> =0.98
≤2 次/週且 4–5 年	0.92	0.59–1.43	<i>p</i> =0.71
≤2 次/週且 >5 年	0.59	0.40–0.89	<i>p</i> =0.01
3–5 次/週且 ≤1 年	1.12	0.72–1.72	<i>p</i> =0.62
3–5 次/週且 2–3 年	1.07	0.64–1.77	<i>p</i> =0.80
3–5 次/週且 4–5 年	0.60	0.33–1.09	<i>p</i> =0.09
3–5 次/週且 >5 年	0.47	0.31–0.72	<i>p</i> <0.01
>5 次/週且 ≤1 年	0.83	0.58–1.18	<i>p</i> =0.29
>5 次/週且 2–3 年	0.91	0.62–1.34	<i>p</i> =0.63
>5 次/週且 4–5 年	0.59	0.37–0.96	<i>p</i> =0.03
>5 次/週且 >5 年	0.35	0.23–0.54	<i>p</i> <0.01
傾向性分數			
<0.2	1.00		
0.2–0.4	0.89	0.71–1.12	<i>p</i> =0.31
0.4–0.6	0.84	0.63–1.13	<i>p</i> =0.26
0.6–0.8	1.26	0.94–1.69	<i>p</i> =0.12
≥0.8	1.50	1.07–2.10	<i>p</i> =0.02
糖尿病持續期間			
<1 年	1.00		
1–2 年	0.85	0.67–1.06	<i>p</i> =0.15
≥3 年	1.02	0.83–1.26	<i>p</i> =0.83
B 型肝炎	3.86	3.27–4.55	<i>p</i> <0.01
C 型肝炎	5.54	4.69–6.54	<i>p</i> <0.01
輕度肝臟疾病	2.97	2.39–3.69	<i>p</i> <0.01
中度到嚴重肝臟疾病	3.64	2.96–4.46	<i>p</i> <0.01
年齡*	1.044	1.037–1.051	<i>p</i> <0.01
男性	2.09	1.79–2.45	<i>p</i> <0.01

* 年齡：連續變項

HR: Hazard ratio

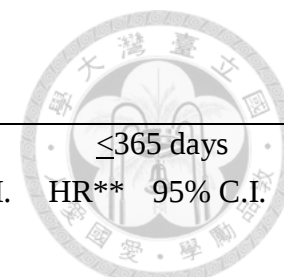


表 24、糖尿病肝癌研究世代 lag period 敏感度分析 (N=60,686)

Lag period	0 day		≤60 days		≤120 days		≤180 days		≤240 days		≤365 days	
低劑量 aspirin 使用頻率 與持續期間	HR**	95% C.I.	HR**	95% C.I.	HR**	95% C.I.	HR**	95% C.I.	HR**	95% C.I.	HR**	95% C.I.
≤2 次/週且 ≤1 年	1.36	0.99–1.86	1.07	0.76–1.51	0.97	0.68–1.38	0.89	0.62–1.28	0.82	0.56–1.19	0.67	0.45–1.00
≤2 次/週且 2–3 年	1.08	0.71–1.64	1.04	0.68–1.58	1.02	0.67–1.55	0.99	0.65–1.51	0.97	0.64–1.47	0.92	0.60–1.39
≤2 次/週且 4–5 年	1.01	0.65–1.57	0.97	0.62–1.50	0.94	0.61–1.47	0.92	0.59–1.43	0.90	0.58–1.39	0.85	0.55–1.32
≤2 次/週且 >5 年	*0.65	0.43–0.98	*0.62	0.42–0.94	*0.61	0.41–0.91	*0.59	0.40–0.89	*0.58	0.39–0.87	*0.55	0.36–0.82
3–5 次/週且 ≤1 年	1.47	0.99–2.18	1.37	0.92–2.04	1.29	0.86–1.94	1.12	0.72–1.72	0.94	0.59–1.50	0.67	0.39–1.14
3–5 次/週且 2–3 年	1.16	0.70–1.92	1.11	0.67–1.85	1.09	0.66–1.81	1.07	0.64–1.77	1.04	0.63–1.72	0.99	0.59–1.64
3–5 次/週且 4–5 年	0.65	0.35–1.19	0.62	0.34–1.14	0.61	0.33–1.12	0.60	0.33–1.09	0.58	0.32–1.07	0.55	0.30–1.01
3–5 次/週且 >5 年	*0.52	0.34–0.79	*0.49	0.32–0.76	*0.48	0.32–0.74	*0.47	0.31–0.72	*0.46	0.30–0.70	*0.43	0.28–0.66
>5 次/週且 ≤1 年	1.05	0.75–1.46	0.96	0.69–1.35	0.89	0.63–1.27	0.83	0.58–1.18	0.73	0.51–1.07	*0.52	0.34–0.79
>5 次/週且 2–3 年	0.99	0.67–1.46	0.95	0.64–1.40	0.93	0.63–1.37	0.91	0.62–1.34	0.89	0.60–1.31	0.84	0.57–1.24
>5 次/週且 4–5 年	0.64	0.40–1.04	*0.62	0.38–0.997	*0.61	0.38–0.98	*0.59	0.37–0.96	*0.58	0.36–0.93	*0.55	0.34–0.88
>5 次/週且 >5 年	*0.39	0.25–0.59	*0.37	0.24–0.57	*0.36	0.23–0.55	*0.35	0.23–0.54	*0.34	0.22–0.52	*0.32	0.21–0.49

參考族群：不曾使用低劑量 aspirin

HR: Hazard ratio

* $p < 0.05$

** 所有結果都經過年齡、性別、糖尿病持續期間、傾向性分數、B 型肝炎、C 型肝炎、輕度肝臟疾病、中度到嚴重肝臟疾病調整

表 25、糖尿病腸胃道出血研究世代基本資料。(2000–2009 年, N=60,762)

	使用低劑量 aspirin 組	未使用低劑量 aspirin 組	p 值
2000–2009 年總人數 (N)	26,490	34,272	
2000–2004 年人數	14,212	25,999	
2005 新增人數	2,820	1,448	
2006 新增人數	2,583	1,399	
2007 新增人數	2,456	1,606	
2008 新增人數	2,253	1,883	
2009 新增人數	2,166	1,937	
平均年齡	63.59±12.09	55.23±13.01	p<0.01
女性比率 (%)	49.99 %	47.76 %	p<0.01
追蹤人年	111,468	115,634	
Immortal time, 人年	21,053		
調整後總追蹤人年	90,415	136,687	
平均追蹤人年/調整後追蹤人年	4.20/3.41	3.37/3.99	
腸胃道出血發生事件 (粗發生率, 每十萬人年)	1,540 (1,703/100,000)	1,065 (779/100,000)	
Censored 人數 (%)	3,735 (14.10%)	3,948 (11.52%)	p<0.01
平均年齡	71.12±11.60	61.78±15.79	p<0.01
2005 年 (N)	919	1,011	
2006 年	883	845	
2007 年	937	876	
2008 年	996	1,216	
糖尿病持續期間 (%)			
<1 年	14.92 %	48.44 %	p<0.01
1–2 年	20.55 %	23.27 %	
≥3 年	64.53%	28.29 %	
合併症 (%)			
心肌梗塞	9.78 %	0.89 %	p<0.01
心臟衰竭	29.97 %	8.64 %	p<0.01
週邊血管疾病	18.14 %	6.80 %	p<0.01
腦血管疾病	48.10 %	12.85 %	p<0.01
癡呆	11.46 %	3.48 %	p<0.01
慢性肺疾病	54.35 %	39.21 %	p<0.01

	使用低劑量 aspirin 組	未使用低劑量 aspirin 組	p 值
免疫疾病	9.98 %	7.11 %	$p<0.01$
消化性潰瘍	55.25 %	43.01 %	$p<0.01$
腸胃道出血病史	4.03 %	2.58 %	$p<0.01$
輕度肝臟疾病	48.32 %	48.08 %	$p=0.55$
中度到嚴重肝臟疾病	1.85 %	2.94 %	$p<0.01$
B 型肝炎	5.95 %	8.02 %	$p<0.01$
C 型肝炎	4.91 %	4.76 %	$p=0.41$
麻痺與半身不遂	12.07 %	4.83 %	$p<0.01$
慢性腎臟疾病	21.91 %	9.81 %	$p<0.01$
無轉移癌症	16.06 %	14.90 %	$p<0.01$
轉移性癌症	3.31 %	4.42 %	$p<0.01$
後天免疫不全症候群	0.05 %	0.08 %	$p=0.06$
心臟血管疾病	72.35 %	31.69 %	$p<0.01$
相關藥物 (%)			
抗高血壓藥物	96.21 %	79.11 %	$p<0.01$
心臟藥物	63.81 %	28.36 %	$p<0.01$
周邊血管擴張與保護劑	77.73 %	56.34 %	$p<0.01$
降膽固醇藥物	59.54 %	37.63 %	$p<0.01$
其他降血脂藥物	37.85 %	25.62 %	$p<0.01$
Coumadin and heparin	25.28 %	6.91 %	$p<0.01$
抗出血藥物	53.01 %	48.37 %	$p<0.01$
其他抗血栓藥物	62.70 %	23.28 %	$p<0.01$
第 2 型組織胺接受器拮抗劑	70.40 %	64.31 %	$p<0.01$
氫離子幫浦阻斷劑	35.72 %	25.32 %	$p<0.01$
制酸劑	98.23 %	95.46 %	$p<0.01$
女性荷爾蒙藥物	16.80 %	19.38 %	$p<0.01$
痛風藥物	35.41 %	25.30 %	$p<0.01$
非類固醇抗發炎藥物	99.28 %	98.63 %	$p<0.01$
傾向性分數 (%)			
< 0.2	50.53 %	85.75 %	$p<0.01$
0.2–0.4	16.62 %	8.50 %	
0.4–0.6	11.76 %	3.30 %	
0.6–0.8	11.93 %	1.76 %	
> 0.8	9.15 %	0.69 %	

	使用低劑量 aspirin 組	未使用低劑量 aspirin 組	p 值
低劑量 aspirin 使用頻率 (%)			
≤ 2 次/週	27.01 %		
3-5 次/週	23.60 %		
>5 次/週	49.38 %		
低劑量 aspirin 使用持續期間(%)			
≤ 1 年	35.33 %		
2-3 年	19.71 %		
4-5 年	16.15 %		
> 5 年	28.82 %		
低劑量 aspirin 累積劑量(DDD, defined daily dose) (%)			
< 300	46.26 %		
300-899	22.00 %		
900-1,499	12.62 %		
1,500-2,099	8.33 %		
≥ 2,100	10.79 %		

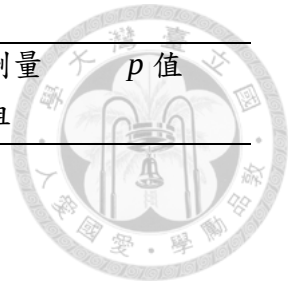


表 26、Time-varying Cox regression model 分析糖尿病腸胃道出血研究世代使用低劑量 aspirin 與腸胃道出血發生之相關 (N=60,762) (依使用頻率)

	HR	95% C.I.	p 值
低劑量 aspirin 使用頻率			
不曾使用低劑量 aspirin	1.00		
≤2 次/週	2.05	1.84–2.29	p<0.01
3–5 次/週	1.55	1.37–1.76	p<0.01
>5 次/週	1.03	0.91–1.16	p=0.66
傾向性分數			
<0.2	1.00		
0.2–0.4	1.10	0.98–1.24	p=0.12
0.4–0.6	1.30	1.14–1.48	p<0.01
0.6–0.8	1.42	1.25–1.63	p<0.01
≥0.8	1.52	1.31–1.76	p<0.01
糖尿病持續期間			
<1 年	1.00		
1–2 年	0.80	0.70–0.92	p<0.01
≥3 年	0.87	0.77–0.98	p=0.02
腸胃道出血病史	2.85	2.53–3.20	p<0.01
消化性潰瘍病史	1.19	1.08–1.31	p<0.01
氫離子幫浦阻斷劑	1.75	1.60–1.92	p<0.01
第 2 型組織胺接受器拮抗劑	1.02	0.92–1.12	p=0.75
Coumadin and heparin	0.90	0.82–1.00	p=0.04
非類固醇抗發炎藥物	0.49	0.34–0.72	p<0.01
抗出血藥物	1.05	0.97–1.14	p=0.23
制酸劑	1.41	0.99–2.01	p=0.055
年齡*	1.029	1.026–1.033	p<0.01
男性	1.41	1.30–1.52	p<0.01

* 年齡：連續變項

HR: Hazard ratio

表 27、Time-varying Cox regression model 分析糖尿病腸胃道出血研究世代使用低劑量 aspirin 與腸胃道出血發生之相關 (N=60,762) (依使用持續期間)

	HR	95% C.I.	p 值
低劑量 aspirin 使用持續期間			
不曾使用低劑量 aspirin	1.00		
≤1 年	1.79	1.59–2.01	<i>p</i> <0.01
2–3 年	2.01	1.77–2.28	<i>p</i> <0.01
4–5 年	1.44	1.26–1.65	<i>p</i> <0.01
>5 年	0.84	0.73–0.95	<i>p</i> =0.01
傾向性分數			
<0.2	1.00		
0.2–0.4	1.13	1.00–1.27	<i>p</i> =0.04
0.4–0.6	1.39	1.22–1.58	<i>p</i> <0.01
0.6–0.8	1.59	1.39–1.81	<i>p</i> <0.01
≥0.8	1.74	1.50–2.02	<i>p</i> <0.01
糖尿病持續期間			
<1 年	1.00		
1–2 年	0.82	0.72–0.94	<i>p</i> <0.01
≥3 年	0.98	0.87–1.10	<i>p</i> =0.70
腸胃道出血病史	2.89	2.57–3.25	<i>p</i> <0.01
消化性潰瘍病史	1.21	1.10–1.33	<i>p</i> <0.01
氫離子幫浦阻斷劑	1.75	1.60–1.92	<i>p</i> <0.01
第 2 型組織胺接受器拮抗劑	1.05	0.96–1.16	<i>p</i> =0.31
Coumadin and heparin	0.98	0.89–1.08	<i>p</i> =0.69
非類固醇抗發炎藥物	0.50	0.34–0.72	<i>p</i> <0.01
抗出血藥物	1.06	0.98–1.15	<i>p</i> =0.15
制酸劑	1.41	0.99–2.00	<i>p</i> =0.06
年齡*	1.029	1.025–1.033	<i>p</i> <0.01
男性	1.39	1.29–1.51	<i>p</i> <0.01

* 年齡：連續變項

HR: Hazard ratio

表 28、Time-varying Cox regression model 分析糖尿病腸胃道出血研究世代使用低劑量 aspirin 與腸胃道出血發生之相關（依使用頻率與持續期間）

	HR	95% C.I.	p 值
低劑量 aspirin 使用頻率與持續期間			
不曾使用低劑量 aspirin	1.00		
≤2 次/週且 ≤1 年	2.39	2.05–2.79	p<0.01
≤2 次/週且 2–3 年	2.51	2.08–3.02	p<0.01
≤2 次/週且 4–5 年	1.90	1.57–2.29	p<0.01
≤2 次/週且 >5 年	1.31	1.10–1.56	p<0.01
3–5 次/週且 ≤1 年	2.04	1.66–2.50	p<0.01
3–5 次/週且 2–3 年	2.03	1.63–2.53	p<0.01
3–5 次/週且 4–5 年	1.93	1.57–2.38	p<0.01
3–5 次/週且 >5 年	0.85	0.70–1.04	p=0.11
>5 次/週且 ≤1 年	1.22	1.01–1.46	p=0.04
>5 次/週且 2–3 年	1.73	1.44–2.07	p<0.01
>5 次/週且 4–5 年	0.84	0.66–1.07	p=0.15
>5 次/週且 >5 年	0.58	0.48–0.71	p<0.01
傾向性分數			
<0.2	1.00		
0.2–0.4	2.39	2.05–2.79	p<0.01
0.4–0.6	2.51	2.08–3.02	p<0.01
0.6–0.8	1.90	1.57–2.29	p<0.01
≥0.8	1.31	1.10–1.56	p<0.01
糖尿病持續期間			
<1 年	1.00		
1–2 年	0.81	0.71–0.93	p<0.01
≥3 年	0.96	0.85–1.09	p=0.53
腸胃道出血病史	2.78	2.47–3.13	p<0.01
消化性潰瘍病史	1.19	1.08–1.31	p<0.01
氫離子幫浦阻斷劑	1.72	1.57–1.89	p<0.01
第 2 型組織胺接受器拮抗劑	1.02	0.93–1.13	p=0.64
Coumadin and heparin	0.95	0.86–1.05	p=0.31
非類固醇抗發炎藥物	0.51	0.35–0.74	p<0.01
抗出血藥物	1.04	0.96–1.13	p=0.30
制酸劑	1.41	0.99–2.00	p=0.06
年齡*	1.028	1.025–1.032	p<0.01
男性	1.41	1.30–1.53	p<0.01

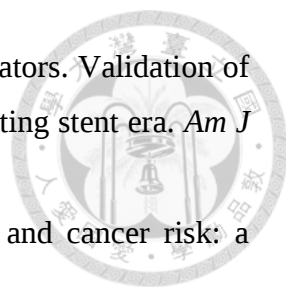
* 年齡：連續變項

HR: Hazard ratio

第七章 參考文獻



- Ajani, U. E. Ford, K. Greenland, W. Giles, A. Mokdad. Aspirin Use Among U.S. Adults Behavioral Risk Factor Surveillance System. *Am J Prev Med* 2006;30:74–77.
- Algra AM, Rothwell PM. Effects of regular aspirin on long-term cancer incidence and metastasis: a systematic comparison of evidence from observational studies versus randomised trials. *Lancet Oncol* 2012;13:518–527.
- Allison M, Garland C, Chlebowski R et al. The association between aspirin use and the incidence of colorectal cancer in women. *Am J Epidemiol* 2006;164:567–575.
- American Diabetes Association, <http://www.diabetes.org/diabetes-basics/diabetes-statistics/>
- Austin PC. Primer on statistical interpretation or methods report card on propensity-score matching in the cardiology literature from 2004 to 2006: a systematic review. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2008;1:62–67.
- Bae SH, Jung ES, Park YM, et al. Expression of cyclooxygenase-2 (COX-2) in hepatocellular carcinoma and growth inhibition of hepatoma cell lines by a COX-2 inhibitor, NS-398. *Clin Cancer Res* 2001;7:1410–1418.
- Balkwill, F. & Mantovani, A. Inflammation and cancer: back to Virchow? *Lancet* 2001;357:539–545.
- Behrens ME, Grandgenett PM, Bailey JM, et al. The reactive tumor microenvironment: MUC1 signaling directly reprograms transcription of CTGF. *Oncogene* 2010;29:5667–5677.
- Bennett A, Del Tacca M. Proceedings: Prostaglandins in human colonic carcinoma. *Gut* 1975;16:409.
- Berger M, Mamdani M, Atkins D, Johnson ML. Good research practices for comparative effectiveness research: defining, reporting and interpreting non-randomized studies of treatment effects using secondary data sources. *ISPOR TF Report 2009–Part I*.
- Biondi-Zoccai G, Romagnoli E, Agostoni P, Capodanno D, Castagno D, D'Ascenzo F, Sangiorgi G, Modena MG. Are propensity scores really superior to standard multivariable analysis? *Contemp Clin Trials* 2011;32(5):731–740.
- Biondi-Zoccai GG, Sangiorgi GM, Chieffo A, et al. RECIPE (Real-world Eluting-stent

- 
- Comparative Italian retrospective Evaluation) Study Investigators. Validation of predictors of intraprocedural stent thrombosis in the drug-eluting stent era. *Am J Cardiol* 2005;95(12):1466–1468.
- Bosetti C, Rosato V, Gallus S, Cuzick J, La Vecchia C. Aspirin and cancer risk: a quantitative review to 2011. *Ann Oncol* 2012;23:1403–1415.
- Bourbeau J, Ernst P, Cockcroft D, Suissa S. Inhaled corticosteroids and hospitalisation due to exacerbation of COPD. *Eur Respir J* 2003;22(2):286–289.
- Brasky TM, Potter JD, Kristal AR, Patterson RE, Peters U, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cancer incidence by sex in the VITamins And Lifestyle (VITAL) cohort. *Cancer Causes Control* 2012;23:431–444.
- Chan AT, Giovannucci EL, Meyerhardt JA et al. Long-term use of aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of colorectal cancer. *JAMA* 2005;294:914–923.
- Chan AT, Giovannucci EL, Meyerhardt JA, et al. Aspirin dose and duration of use and risk of colorectal cancer in men. *Gastroenterology* 2008;134:21–28.
- Chen HF, Chen P, Li CY. Risk of malignant neoplasms of liver and biliary tract in diabetic patients with different age and sex stratifications. *Hepatology* 2010;52:155–163.
- Cheng AS, Chan HL, To KF, et al. Cyclooxygenase-2 pathway correlates with vascular endothelial growth factor expression and tumor angiogenesis in hepatitis B virus-associated hepatocellular carcinoma. *Int J Oncol* 2004;24:853–860.
- Cheng KC, Chen YL, Lai SW, Tsai PY, Sung FC. Risk of esophagus cancer in diabetes mellitus: a population-based case-control study in Taiwan. *BMC Gastroenterol* 2012;12:177.
- Clark DA, Stinson EB, Griepp RB, et al. Cardiac transplantation in man. VI. Prognosis of patients selected for cardiac transplantation. *Ann Intern Med* 1971;75:15–21.
- Cole BF, Logan RF, Halabi S, et al. Aspirin for the chemoprevention of colorectal adenomas: meta-analysis of the randomized trials. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:256–266.
- Colwell JA: Antiplatelet agents for the prevention of cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Am J Cardiovasc Drugs* 2004;4(2):87–106.
- Cook NR, Lee IM, Gaziano JM, et al. Low-dose aspirin in the primary prevention of cancer (The Women's Health Study): a randomized controlled trial. *JAMA*

2005;294:47–55.

Cull CA, Neil HAW, Holman RR. Changing aspirin use in patients with type 2 diabetes in the UKPDS. *Diabet Med*. 2004;21:1368–71.

Cuzick J, Otto F, Baron JA, et al. Aspirin and non-steroidal anti-inflammatory drugs for cancer prevention: an international consensus statement. *Lancet Oncology* 2009;10:501–507.

D'Agostino Jr RB. Propensity score methods for bias reduction in the comparison of a treatment to a non-randomized control group. *Stat Med* 1998;17:2265–2281.

De Berardis G, Lucisano G, D'Ettore A, et al. Association of aspirin use with major bleeding in patients with and without diabetes. *JAMA* 2012;307:2286–2294

Derry S, Loke YK: Risk of gastrointestinal haemorrhage with long term use of aspirin: meta-analysis. *BMJ* 2000;321:1183–1187.

Diener HC, Forbes C, Riekkinen PJ, Sivenius J, Smets P, Lowenthal A: European stroke prevention study. 2: Efficacy and safety data: the ESPS 2 group. *J Neurol Sci* 1997;151(suppl):S1–61.

Din FV, Theodoratou E, Farrington SM et al. Effect of aspirin and NSAIDs on risk and survival from colorectal cancer. *Gut* 2010;59:1670–1679.

Donahue JG, Weiss ST, Livingston JM, et al. Inhaled steroids and the risk of hospitalization for asthma. *JAMA* 1997;277:887–891.

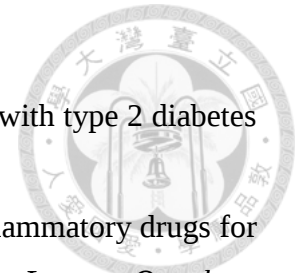
Dubinet SM, Lee JM, Sharma S, Mule JJ. Chemokines: can effector cells be redirected to the site of the tumor? *Cancer J* 2010;16:325–335.

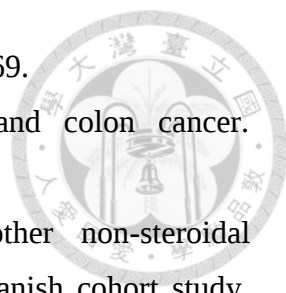
Eberhart CE, Coffey RJ, Radhika A, Giardiello FM, Ferrenbach S, DuBois RN. Up-regulation of cyclooxygenase 2 gene expression in human colorectal adenomas and adenocarcinomas. *Gastroenterology* 1994;107:1183–1188.

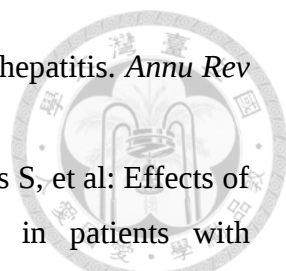
Ellinger F, Landsman H. Frequency and course of cancer in diabetics. *NY State J Med* 1944;44:259–265.

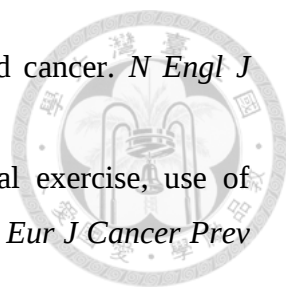
Farrow DC, Vaughan TL, Hansten PD et al. Use of aspirin and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of esophageal and gastric cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998;7:97–102.

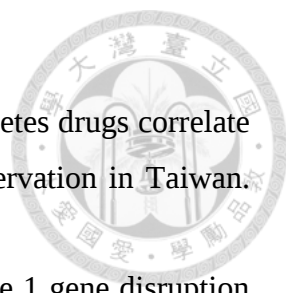
Flossmann E, Rothwell PM, on behalf of the British Doctors Aspirin Trial and the UK-TIA Aspirin Trial. Effect of aspirin on long-term risk of colorectal cancer: consistent evidence from randomised and observational studies. *Lancet* 2007;369:1603–1613.

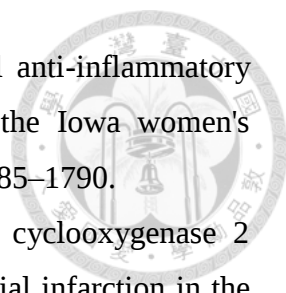


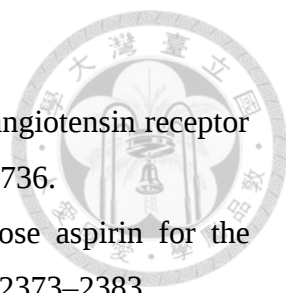
- 
- Freund E. Zur Diagnose des Carcinoms. *Wien med Bl* 1885;8:268–269.
- Friedman GD, Coates AO, Potter JD, Slattery ML. Drugs and colon cancer. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 1998;7:99–106.
- Friis S, Poulsen AH, Sorensen HT et al. Aspirin and other non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of colorectal cancer: a Danish cohort study. *Cancer Causes Control* 2009;20:731–740.
- Fu AZ, Liu GG, Christensen DB, Hansen RA. Effect of second generation antidepressants on mania- and depression-related visits in adults with bipolar disorder: a retrospective study. *Value Health* 2007;10:128–136.
- G. A. Kune, S. Kune, and L. F. Watson. Colorectal cancer risk, chronic illnesses, operations, and medications: case control results from the Melbourne Colorectal Cancer Study. *Cancer Research* 1988;48:4399–4404.
- Gail MH. Does cardiac transplantation prolong life? A reassessment. *Ann Intern Med* 1972;76:815–817.
- Garcia-Rodriguez LA, Huerta-Alvarez C. Reduced risk of colorectal cancer among long-term users of aspirin and nonaspirin nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Epidemiology* 2001;12:88–93.
- Giovannucci E, Rimm EB, Stampfer MJ et al. Aspirin use and the risk for colorectal cancer and adenoma in male health professionals. *Ann Intern Med* 1994;121:241–246.
- Giovannucci E, Egan KM, Hunter DJ et al. Aspirin and the risk of colorectal cancer in women. *N Engl J Med* 1995;333:609–614.
- Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC, et al. Diabetes and cancer: a consensus report. *Diabetes Care* 2010;33:1674–1685.
- Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC. et al. Diabetes and cancer: a consensus report. *CA Cancer J Clin* 2010;60(4):207–221.
- Giugliano RP, Camargo CA Jr, Lloyd-Jones DM, et al: Elderly patients receive less aggressive medical and invasive management of unstable angina: Potential impact of practice guidelines. *Arch Intern Med* 1998;158:1113–1120.
- Globocan 2012. http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx Accessed 20 July 2014.
- Grimberg A. Mechanisms by which IGF-I may promote cancer. *Cancer Biol Ther* 2003;2:630–635.

- 
- Guidotti LG, Chisari FV. Immunobiology and pathogenesis of viral hepatitis. *Annu Rev Pathol* 2006;1:23–61.
- Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S, et al: Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the hypertension optimal treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet* 1998;351:1755–1762.
- Harris RE, Beebe-Donk J, Alshafie GA. Similar reductions in the risk of human colon cancer by selective and nonselective cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors. *BMC Cancer* 2008;8:237.
- Heuson JC, Legros N. Influence of insulin deprivation on growth of the 7,12-dimethylbenz(a)anthracene-induced mammary carcinoma in rats subjected to alloxan diabetes and food restriction. *Cancer Res* 1972;32:226–232.
- Hoyert DL, Xu J. Preliminary Data for 2011. *National Vital Statistics Reports Deaths* 2012;61(6):1–52.
- Huang YC, Lin JK, Chen WS, Lin TC, Yang SH, Jiang JK, et al. Diabetes mellitus negatively impacts survival of patients with colon cancer, particularly in stage II disease. *J Cancer Res Clin Oncol* 2011;137:211–220.
- IDF Diabetes Atlas, 2012 5th edition Brussels, Belgium, International Diabetes Federation Available from www.diabetesatlas.org. Accessed 20 June 2013.
- Jacobs EJ, Thun MJ, Bain EB et al. A large cohort study of long-term daily use of adult-strength aspirin and cancer incidence. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:608–615.
- Jacobson PH. Statistical study of cancer among diabetics. *Milkbank Meml Fund Q* 1948;26:90–118.
- Jaffe BM. Prostaglandins and cancer: an update. *Prostaglandins* 1974;6:453–461.
- Jayaprakash V, Menezes RJ, Javle MM et al. Regular aspirin use and esophageal cancer risk. *Int J Cancer* 2006;119:202–207.
- Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011;61(2):69–90.
- Johnson ML, Crown W, Martin BC, Dormuth CR, Siebert U. Good research practices for comparative effectiveness research: analytic methods to improve causal inference from nonrandomized studies of treatment effects using secondary data sources: the ISPOR Good Research Practices for Retrospective Database Analysis Task Force Report-Part III. *Value Health* 2009;12:1062–1073.

- 
- Joslin EP, Lombard HL, Burrows RE, Manning MD. Diabetes and cancer. *N Engl J Med* 1959;260:486–488.
- Juarranz M, Calle-Puron ME, Gonzalez-Navarro A et al. Physical exercise, use of Plantago ovata and aspirin, and reduced risk of colon cancer. *Eur J Cancer Prev* 2002;11:465–472.
- Kim C, Beckles GL: Cardiovascular disease risk reduction in the Behavioral Risk Factor Surveillance System. *Am J Prev Med* 2004;27:1–7.
- Kim S, Martin C, Galanko J et al. Use of nonsteroidal antiinflammatory drugs and distal large bowel cancer in whites and African Americans. *Am J Epidemiol* 2008;168:1292–1300.
- Kiri VA, Pride NB, Soriano JB, et al. Inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: results from two observational designs free of immortal time bias. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:460–464.
- Koga H, Sakisaka S, Ohishi M, et al. Expression of cyclooxygenase-2 in human hepatocellular carcinoma: relevance to tumor dedifferentiation. *Hepatology* 1999;29:688–696.
- Kondo M, Yamamoto H, Nagano H, et al. Increased expression of COX-2 in nontumor liver tissue is associated with shorter disease-free survival in patients with hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res* 1999;5:4005–4012.
- Kune GA, Kune S, Watson LF. Colorectal cancer risk, chronic illnesses, operations, and medications: case control results from the Melbourne Colorectal Cancer Study. *Cancer Res* 1988;48:4399–4404.
- Kurth T, Walker AM, Glynn RJ, Chan KA, Gaziano JM, Berger K, et al. Results of multivariable logistic regression, propensity matching, propensity adjustment, and propensity-based weighting under conditions of nonuniform effect. *Am J Epidemiol* 2006;163:262–270.
- Lévesque LE, Hanley JA, Kezouh A, Suissa S. Problem of immortal time bias in cohort studies: example using statins for preventing progression of diabetes. *BMJ* 2010;340:b5087
- La Vecchia C, Negri E, Franceschi S et al. Aspirin and colorectal cancer. *Br J Cancer* 1997;76:675–677.
- Lai MS, Hsieh MS, Chiu YH, Chen THH. Type 2 diabetes and hepatocellular carcinoma: a cohort study in high prevalence area of hepatitis virus infection.

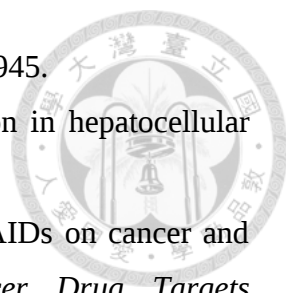
- 
- Hepatology* 2006;43:1295–1302.
- Lai SW, Liao KF, Chen PC, Tsai PY, Hsieh DP, Chen CC. Antidiabetes drugs correlate with decreased risk of lung cancer: a population-based observation in Taiwan. *Clin Lung Cancer* 2012;13:143–148
- Langenbach R, Morham SG, Tiano HF, et al. Prostaglandin synthase 1 gene disruption in mice reduces arachidonic acid-induced inflammation and indomethacin-induced gastric ulceration. *Cell* 1995;83(3):483–492.
- Larsson SC, Giovannucci E, Wolk A. Long-term aspirin use and colorectal cancer risk: a cohort study in Sweden. *Br J Cancer* 2006;95:1277–1279.
- Lee CT, Chang FY, Lee SD. Risk factors for pancreatic cancer in orientals. *J Gastroenterol Hepatol* 1996;11:491–495.
- Leng J, Han C, Demetris AJ, et al. Cyclooxygenase-2 promotes hepatocellular carcinoma cell growth through Akt activation: evidence for Akt inhibition in celecoxibinduced apoptosis. *Hepatology* 2003;38:756–768.
- Levine W, Dyer AR, Shekelle RB, et al. Post-load plasma glucose and cancer mortality in middle-aged men and women. 12-year follow-up findings of the Chicago Heart Association Detection Project in Industry. *Am J Epidemiol* 1990;131:254–262
- Lewis JD, Schinnar R, Bilker WB et al. Validation studies of the health improvement network (THIN) database for pharmacoepidemiology research. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007;16:393–401.
- Liao KF, Lai SW, Li CI, et al. Diabetes mellitus correlates with increased risk of PC: a population-based cohort study in Taiwan. *J Gastroenterol Hepatol* 2012;27:709–713.
- Lin CC, Lai MS, Syu CY, Chang SC, Tseng FY. Accuracy of Diabetes Diagnosis in Health Insurance Claims Data in Taiwan. *J Formos Med Assoc* 2005;104:157–163.
- Lin SY, Hsieh MS, Chen LS, Chiu YH, Yen AM, Chen TH. Diabetes mellitus associated with the occurrence and prognosis of non-Hodgkin's lymphoma. *Eur J Cancer Prev* 2007;16:471–478.
- Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJ. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. *Lancet* 2006;367:1747–1757.

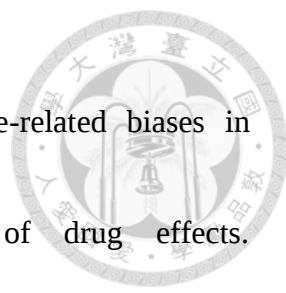
- 
- Mahipal A, Anderson KE, Limburg PJ, Folsom AR. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and subsite-specific colorectal cancer incidence in the Iowa women's health study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15:1785–1790.
- Mamdani M, Rochon P, Juurlink DN, et al. Effect of selective cyclooxygenase 2 inhibitors and naproxen on short-term risk of acute myocardial infarction in the elderly. *Arch Intern Med* 2003;163:481–486.
- Mantel N, Byar DP. Evaluation of response-time data involving transient states: an illustration using heart-transplant data. *J Am Stat Assoc* 1974;69:81–86.
- Marble A. Diabetes and cancer. *N Engl J Med* 1934;211:339–349.
- Martens EP, Pestman WR, de Boer A, Belitser SV, Klungel OH. Systematic differences in treatment effect estimates between propensity score methods and logistic regression. *Int J Epidemiol* 2008;37:1142–1147.
- McQuaid KR, Laine L. Systematic review and meta-analysis of adverse events of low-dose aspirin and clopidogrel in randomized controlled trials. *Am J Med* 2006;119: 624–638.
- McWilliams JM, Meara E, Zaslavsky AM, Ayanian JZ. Use of health services by previously uninsured Medicare beneficiaries. *N Engl J Med* 2007;357:143–153.
- Mehta CR, Patel NR. Exact logistic regression: theory and examples. *Stat Med* 1995;14:2143–2160.
- Messmer BJ, Nora JJ, Leachman RD, et al. Survival-times after cardiac allografts. *Lancet* 1969;1:954–956.
- Miller SR, Littenberg B, MacLean CD. Prevalence of antiplatelet therapy in patients with diabetes. *Cardiovasc Diabetol* 2005;4:18.
- National Health Research Institute (NHRI). National Health Insurance Research Database, Taiwan. 2012. http://nhird.nhri.org.tw/en/Data_Subsets.html#S3 [Accessed February 28, 2013].
- Neugut AI, Rosenberg DJ, Ahsan H et al. Association between coronary heart disease and cancers of the breast, prostate, and colon. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998;7:869–873.
- Nguyen VT, Law MG, Dore GJ. Hepatitis B-related hepatocellular carcinoma: epidemiological characteristics and disease burden. *J Viral Hepat* 2009;16:453–463.
- Paganini-Hill A, Chao A, Ross RK, Henderson BE. Aspirin use and chronic diseases: a

- 
- cohort study of the elderly. *BMJ* 1989; 299: 1247–1250.
- Pasternak B, Svanström H, Callrøus T, Melbye M, Hviid A. Use of angiotensin receptor blockers and the risk of cancer. *Circulation* 2011;123:1729–1736.
- Patrono C, Garcia Rodriguez LA, Landolfi R, Baigent C Low-dose aspirin for the prevention of atherothrombosis. *N Engl J Med* 2005;353(22):2373–2383.
- Patrono C, Patrignani P, Garcia Rodriguez LA: Cyclooxygenase-selective inhibition of prostanoid formation: transducing biochemical selectivity into clinical read-outs. *J Clin Invest* 2001;108:7–13.
- Peleg, II, Maibach HT, Brown SH, Wilcox CM. Aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drug use and the risk of subsequent colorectal cancer. *Arch Intern Med* 1994; 154: 394-399.
- Persell SD, Baker DW: Aspirin use among adults with diabetes: recent trends and emerging sex disparities. *Arch Intern Med* 2004;164(22):2492–2499.
- Petersen P, Boysen G, Godtfredsen J, Andersen ED, Andersen B: Placebo-controlled, randomised trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation. The Copenhagen AFASAK study. *Lancet* 1989;1:175–179.
- Pisani P. Hyperinsulinemia and cancer, meta-analyses of epidemiological studies. *Arch Physiol Biochem* 2008;114:63–70.
- Rahman MA, Dhar DK, Yamaguchi E, et al. Coexpression of inducible nitric oxide synthase and COX-2 in hepatocellular carcinoma and surrounding liver: possible involvement of COX-2 in the angiogenesis of hepatitis C virus-positive cases. *Clin Cancer Res* 2001;7:1325–1332.
- Reeves MJ, Newcomb PA, Trentham-Dietz A et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and protection against colorectal cancer in women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996;5:955–960.
- Rennert G, Rennert HS, Pinchev M, Gruber SB. A case-control study of levothyroxine and the risk of colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102: 568-572.
- Rimm EB, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, Rosner B, Hennekens CH, Speizer FE: Cigarette smoking and the risk of diabetes in women. *Am J Public Health* 1993;83:211–214.
- Rochon PA, Tu JV, Anderson GM, et al. Rate of heart failure and 1-year survival for older people receiving low-dose beta-blocker therapy after myocardial infarction.

- Lancet* 2000;356:639–644.
- Rosenbaum PR, Rubin DB. The Central Role of the Propensity Score in Observational Studies for Causal Effects. *Biometrika* 1983;70:41–55.
- Rosenberg L, Louik C, Shapiro S. Nonsteroidal antiinflammatory drug use and reduced risk of large bowel carcinoma. *Cancer* 1998;82:2326–2333.
- Rothman KJ, Greenland S. Modern Epidemiology. 2nd ed. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven Publishers, 1998.
- Rothwell PM, Wilson M, Elwin CE, Norrving B, Algra A, Warlow CP, Meade TW. Long-term effect of aspirin on colorectal cancer incidence and mortality: 20-year follow-up of five randomised trials. *Lancet* 2010;376:1741–1750.
- Roughead, Elizabeth E.; Pratt, Nicole¹; Gilbert, Andrew L. Trends over 5 years in cardiovascular medicine use in Australian veterans with diabetes. *Br J Clin Pharmacol* 2007;6:100–104.
- Ruder EH, Laiyemo AO, Graubard BI, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and colorectal cancer risk in a large, prospective cohort. *Am J Gastroenterol* 2011;106:1340–1350.
- Sahasrabuddhe VV, Gunja MZ, Graubard BI, Trabert B, Schwartz LM, Park Y, Hollenbeck AR, Freedman ND, McGlynn KA. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use, chronic liver disease, and hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2012;104(23):1808–1814.
- Sansbury LB, Millikan RC, Schroeder JC et al. Use of nonsteroidal antiinflammatory drugs and risk of colon cancer in a population-based, case-control study of African Americans and Whites. *Am J Epidemiol* 2005;162:548–558.
- Sarah L. Krein, Sandeep Vijan, Leonard M. Pogach, Mary M. Hogan, and Eve A. Kerr: Aspirin Use and Counseling About Aspirin Among Patients With Diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:965–970
- Schreinemachers DM, Everson RB. Aspirin use and lung, colon, and breast cancer incidence in a prospective study. *Epidemiology* 1994;5:138–146.
- Serebruany VL, Steinhubl SR, Berger PB, Malinin AI, Baggish JS, et al. Analysis of risk of bleeding complications after different doses of aspirin in 192,036 patients enrolled in 31 randomized controlled trials. *Am J Cardiol* 2005;95:1218–1222.
- Shintani AK, Girard TD, Eden SK, Arbogast PG, Moons KG, Ely EW: Immortal time bias in critical care research: application of time-varying Cox regression for



- 
- observational cohort studies. *Crit Care Med* 2009;37:2939–2945.
- Shiota G, Okubo M, Noumi T, et al. Cyclooxygenase-2 expression in hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology* 1999;46:407–412.
- Siemes C, Visser LE, Coebergh JW et al. Protective effect of NSAIDs on cancer and influence of COX-2 C(-765G) genotype. *Curr Cancer Drug Targets* 2008;8:753–764.
- Sinicrope FA, Lemoine M, Xi L, Lynch PM, Cleary KR, Shen Y, Frazier ML: Reduced expression of cyclooxygenase 2 proteins in hereditary nonpolyposis colorectal cancers relative to sporadic cancers. *Gastroenterology* 1999;117(2):350–358.
- Slattery ML, Samowitz W, Hoffman M et al. Aspirin, NSAIDs, and colorectal cancer: possible involvement in an insulin-related pathway. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004;13:538–545.
- Soriano JB, Vestbo J, Pride NB, et al. Survival in COPD patients after regular use of fluticasone propionate and salmeterol in general practice. *Eur Respir J* 2002;20:819–825.
- St'rmer T, Glynn RJ, Lee IM, Manson JE, Buring JE, Hennekens CH. Aspirin use and colorectal cancer: post-trial follow-up data from the Physicians' Health Study. *Ann Intern Med* 1998;128:713–720.
- St'rmer T, Joshi M, Glynn RJ, Avorn J, Rothman KJ, Schneeweiss S. A review of the application of propensity score methods yielded increasing use, advantages in specific settings, but not substantially different estimates compared with conventional multivariable methods. *J Clin Epidemiol* 2006;59:437–447.
- Stafford RS, Radley DC. The underutilization of cardiac medications of proven benefit, 1990 to 2002. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:56–61.
- Stafford RS: Aspirin use is low among United States outpatients with coronary artery disease. *Circulation* 2000;101:1097–1101.
- Strickler HD, Wylie-Rosett J, Rohan T, et al. The relation of type 2 diabetes and cancer. *Diabetes Technol Ther* 2001;3:263–274
- Sturmer T, Schneeweiss S, Brookhart MA, Rothman KJ, Avorn J, Glynn RJ. Analytic strategies to adjust confounding using exposure propensity scores and disease risk scores: nonsteroidal antiinflammatory drugs and short-term mortality in the elderly. *Am J Epidemiol* 2005;161:891–898.
- Suh O, Mettlin C, Petrelli NJ. Aspirin use, cancer, and polyps of the large bowel.

- 
- Cancer* 1993;72:1171–1177.
- Suissa S, Azoulay L. Metformin and the risk of cancer: time-related biases in observational studies. *Diabetes Care* 2012;35:2665–2673.
- Suissa S. Immortal time bias in observational studies of drug effects. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007;16:241–249.
- Suissa S. Observational studies of inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: misconstrued immortal time bias. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:464–465.
- Thun MJ, Henley SJ, Patrono C. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs as anticancer agents: mechanistic, pharmacologic, and clinical issues. *J Natl Cancer Inst* 2002;94(4):252–266.
- Tseng CH, Chong CK, Tai TY. Secular trend for mortality from breast cancer and the association between diabetes and breast cancer in Taiwan between 1995 and 2006. *Diabetologia* 2009;52:240–246.
- Tseng CH, Chong CK, Tseng CP, Chan TT. Age-related risk of mortality from bladder cancer in diabetic patients: a 12-year follow-up of a national cohort in Taiwan. *Ann Med* 2009;41:371–379.
- Tseng CH. Diabetes and non-Hodgkin's lymphoma: analyses of prevalence and annual incidence in 2005 using the National Health Insurance database in Taiwan. *Ann Oncol* 2012;23(1):153–158.
- Tseng CH. Diabetes, Insulin Use, and Gastric Cancer: A Population-based Analysis of the Taiwanese. *J Clin Gastroenterol* 2013;47(6):e60–e64.
- Tseng CH. Diabetes, metformin use, and colon cancer: a population-based cohort study in Taiwan. *Eur J Endocrinol* 2012;167(3):409–416.
- Tseng CH. Mortality and causes of death in a national sample of diabetic patients in Taiwan. *Diabetes Care* 2004;27:1605–1609.
- Tseng CH. Thyroid cancer risk is not increased in diabetic patients. *PLoS One* 2012;7(12):e53096.
- Vigneri P, Frasca F, Sciacca L, Pandini G, Vigneri R. Diabetes and cancer. *Endocr Relat Cancer* 2009;16:1103–1123.
- Vinogradova Y, Hippisley-Cox J, Coupland C, Logan RF. Risk of colorectal cancer in patients prescribed statins, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, and cyclooxygenase-2 inhibitors: nested case-control study. *Gastroenterology*

2007;133:393–402.

- Walker AM. Observation and Inference: an Introduction to the Methods of Epidemiology. Epidemiology Resources, Inc.: Newton Lower Falls, MA, 1991.
- Wang CS, Yao WJ, Chang TT, Wang ST, Chou P. The impact of type 2 diabetes on the development of hepatocellular carcinoma in different viral hepatitis statuses. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18:2054–2060.
- Wannamethee SG, Shaper AG, Perry IJ: Smoking as a modifiable risk factor for type 2 diabetes in middle-aged men. *Diabetes Care* 2001;24:1590–1595.
- Wellen KE, Hotamisligil GS. Inflammation, stress, and diabetes. *J Clin Invest* 2005;115:1111–1119.
- Wilson EB, Maher HC. Cancer and tuberculosis with some comments on cancer and other diseases. *Am J Cancer* 1932;16:227–246.
- Wu CH, Wu TY, Li CC, Lui MT, Chang KW, Kao SY. Impact of diabetes mellitus on the prognosis of patients with oral squamous cell carcinoma: a retrospective cohort study. *Ann Surg Oncol* 2010;17:2175–2183.
- Wu IC, Lin MY, Yu FJ, Hsieh HM, Chiu KF, Wu MT. A short-term effect of low-dose aspirin on major hemorrhagic risks in primary prevention: a case-crossover design. *PLoS One* 2014;30;9(5):e98326.
- Yang JD, Roberts LR. Hepatocellular carcinoma: a global view. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010;7(8):448–458.
- Yang YX, Hennessy S, Lewis JD. Type 2 diabetes mellitus and the risk of colorectal cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:587–594.
- Yasue H, Ogawa H, Tanaka H, et al: Japanese Antiplatelets Myocardial Infarction Study (JAMIS) Investigators. Effects of aspirin and trapidilon cardiovascular events after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1999;83(9):1308–1313.
- Ye X, Fu J, Yang Y, Chen S. Dose-Risk and Duration-Risk Relationships between Aspirin and Colorectal Cancer: A Meta-Analysis of Published Cohort Studies. *PLoS One* 2013;8(2):e57578.
- Zha S, Yegnasubramanian V, Nelson WG, Isaacs WB, De Marzo AM. Cyclooxygenases in cancer: progress and perspective. *Cancer Lett* 2004;215:1–20.

已發表論文



Can aspirin reduce the risk of colorectal cancer in people with diabetes? A population-based cohort study

Accepted 9 September 2014

Diabetic medicine (SCI=3.064 , 55/122)

Research: Epidemiology

Can aspirin reduce the risk of colorectal cancer in people with diabetes? A population-based cohort study

C. C. Lin^{1,2}, M. S. Lai² and W. Y. Shau^{3,4}

¹Department of Family Medicine, Wan Fang Hospital, Taipei Medical University, Taipei, ²Graduate Institute of Epidemiology and Preventive Medicine, College of Public Health, National Taiwan University, Taipei, ³Graduate Institute of Clinical Medicine, College of Medicine, National Taiwan University, Taipei and ⁴Medical Affairs Division, Pfizer Inc., New Taipei, Taiwan

Accepted 9 September 2014

Abstract

Aim To evaluate whether aspirin can reduce the risk of colorectal cancer in people with diabetes.

Methods We studied ≥ 30 -year-old people with diabetes, included in the Longitudinal Health Insurance Database 2005 in Taiwan, who were treated with hypoglycaemic drugs. We used a time-varying Cox regression model to adjust for immortal time bias and to estimate the adjusted hazard ratio and 95% CI for the association between aspirin use and colorectal cancer occurrence.

Results We studied a total of 60 828 people with diabetes (31 176 men and 29 652 women). Their mean (SD) age was 58.72 (13.33) years. A total of 26 494 people were taking aspirin. Aspirin use 3–5 times/week (moderate frequency) for > 5 years (long duration) was found to reduce the risk of colorectal cancer by 46% (hazard ratio 0.54, 95% CI 0.34–0.86). Aspirin use > 5 times/week (high frequency) for 4–5 years (moderate duration) and > 5 years reduced the risk of colorectal cancer by 56 and 68%, respectively (hazard ratio 0.44, 95% CI 0.24–0.80; hazard ratio 0.32, 95% CI 0.20–0.50). Low frequency (≤ 2 times/week) and/or short duration (≤ 3 years) of aspirin use did not reduce the risk of colorectal cancer.

Conclusions Aspirin use with high frequency and long duration reduced the risk of colorectal cancer in people with diabetes in a frequency- and duration-dependent manner, whereas low frequency and/or short duration of aspirin use did not. The dosage, frequency and duration of aspirin use that are sufficient to prevent the incidence of colorectal cancer in people with diabetes require further study.

Diabet. Med. 00, 000–000 (2014)

Introduction

The incidence of colorectal cancer has been increasing in recent decades. It is the third most common cancer and the fourth leading cause of cancer deaths worldwide [1]. In Taiwan, colorectal cancer is currently the second most common cancer [2].

Many previous studies have shown that diabetes increases the risk of the incidence of many types of cancer [3], especially colorectal cancer [4–10]. Because diabetes is also an important and common chronic disease worldwide, it is very important to find an effective agent or method for preventing the incidence of colorectal cancer in people with diabetes.

Aspirin has been proposed as a potentially effective chemopreventive agent for colorectal cancer for many years.

As early as 1988 [11], a case–control study showed that people taking aspirin can reduce their risk of colorectal cancer. Several other studies have also suggested that aspirin use can reduce the risk of colorectal cancer [12–18], but most have focused on the general population, and none have focused specifically on people with diabetes.

The aim of the present study was to evaluate whether aspirin can reduce the risk of colorectal cancer in people with diabetes using a population-based reimbursement database.

Subjects and methods

National Health Insurance Research Database

The National Health Insurance programme in Taiwan has been the national, single and compulsory health insurance programme since 1 March 1995, and nearly 99% of Taiwan's population had joined it by 2005. The Bureau of

Correspondence to: Mei-Shu Lai. E-mail: mslai@ntu.edu.tw

National Health Insurance collects monthly claim data from all medical care units in Taiwan and provides these claim data to the National Health Research Institutes for academic research. The entire data set is known as the National Health Insurance Research Database.

Longitudinal Health Insurance Database 2005

The Longitudinal Health Insurance Database 2005 is a subset of the National Health Insurance Research Database that randomly sampled the original files of 1 000 000 people from the claim data of 2005. To preserve anonymity, the identity numbers of the subjects included were removed. The gender and age distributions of the sampled subjects in the Longitudinal Health Insurance Database 2005 did not differ significantly from those in the original National Health Insurance Research Database [19].

Data source

The present study was a population-based retrospective cohort study based on the Longitudinal Health Insurance Database 2005. Data from 1 January 2000 to 31 December 2009 were analysed. The follow-up period was from 1 January 2005 to 31 December 2009.

The database used in the present study linked multiple original claims data, including inpatient expenditure by admissions, ambulatory care expenditure by visits, expenditure for prescriptions dispensed at contracted pharmacies and details of inpatient orders, ambulatory care orders and prescriptions dispensed at contracted pharmacies. Thus, this database had very detailed prescription records including drug usage, dosage, days of supply dispensed and diagnoses with codes based on the International Classifications of Diseases, Ninth Revision, Clinical Modification (ICD-9-CM) codes.

Study population and endpoint definitions

Because diabetes and colorectal cancer are not common diseases in young people, we analysed only people with diabetes who were ≥ 30 years old. People who had taken aspirin before initiating treatment with hypoglycaemic agents were excluded (these people did not have diabetes when they started to use aspirin). People with diabetes who had colorectal cancer before 2005 and those who were diagnosed with colorectal cancer before beginning to take hypoglycaemic agents after 2005 were also excluded (these people did not have diabetes when they were diagnosed with colorectal cancer).

People with diabetes were defined as those who had used any hypoglycaemic agent, including oral hypoglycaemic agents and insulin, between 2000 and 2009. People with aspirin use were defined as those who had used any low-dose aspirin (75–165 mg) between 2000 and 2009. People with

colorectal cancer were defined as those with any hospitalization diagnosis codes (ICD-9-CM 153,154) or outpatient diagnosis codes (ICD-9-CM 153,154) and catastrophic illness codes. The first hospitalization or an outpatient visit was defined as the time of incidence of colorectal cancer.

Influential variables of aspirin use and calculation of propensity score

People with diabetes who used aspirin had more severe comorbidities than those who did not use aspirin. There were very different baseline conditions between patients with and without aspirin use and we therefore used a propensity score to adjust for these variables. Age, sex, comorbidities and relative drug use are variables that will influence aspirin use. We calculated the propensity score for very different baseline conditions (1 January 2004 to 31 December 2004) between patients who used aspirin and those who did not.

The diagnostic ICD-9-CM codes of comorbidities are as follows: myocardial infarction, 410.x, 412.x; congestive heart failure, 398.91, 402.01, 402.11, 402.91, 404.01, 404.03, 404.11, 404.13, 404.91, 404.93, 425.4, 425.5, 425.7–425.9, 428.x; peripheral vascular disease, 093.0, 437.3, 440.x, 441.x, 443.1, 443.2, 443.8, 443.9, 447.1, 557.1, 557.9, V43.4; cerebrovascular disease, 362.34, 430.x–438.x; dementia, 290.x, 294.1, 331.2; chronic pulmonary disease, 416.8, 416.9, 490.x–496.x, 500.x–505.x, 506.4, 508.1, 508.8; rheumatological disease, 446.5, 710.0–710.4, 714.0–714.2, 714.8, 725.x; peptic ulcer disease, 530.2, 531.3, 531.7, 531.9, 532.3, 532.7, 532.9, 533.3, 533.7, 533.9, 534.3, 534.7, 534.9; gastrointestinal bleeding, 530.7, 530.82, 531.0–531.2, 531.4–531.6, 532.0–532.2, 532.4–532.6, 533.0–533.2, 533.4–533.6, 534.0–534.2, 534.4–534.6, 535.01, 535.11, 535.21, 535.31, 535.41, 535.51, 535.61; mild liver disease, 070.6, 070.9, 570.x, 571.x, 573.3, 573.4, 573.8, 573.9, V42.7; moderate or severe liver disease, 456.0–456.2, 572.2–572.4, 572.8; hepatitis B, 070.2, 070.3; hepatitis C, 070.41, 070.44, 070.51, 070.54; hemiplegia or paraplegia, 334.1, 342.x, 343.x, 344.0–344.6, 344.9; renal disease, 403.01, 403.11, 403.91, 404.02, 404.03, 404.12, 404.13, 404.92, 404.93, 582.x, 583.0–583.7, 585.x, 586.x, 588.0, V42.0, V45.1, V56.x; cancers except colorectal cancer, 140.x–152.x, 155.x–165.x, 170.x–172.x, 174.x–176.x, 179.x–208.x, 238.6; AIDS/HIV, 042.x–044.x and other cardiovascular diseases, 411.x, 413.x–415.x, 417.x, 420.x–424.x, 425.0–425.3, 426.x, 427.x, 429.x, 442.x, 443.0, 444.x, 451.x–453.x. Each comorbidity was analysed as a dichotomous variable (i.e. yes or no).

We collected information about the use of related drugs according to the Anatomical Therapeutic Chemical classification system. The Anatomical Therapeutic Chemical codes for the following related drugs were collected: anti-hypertensive agents (C02, C03, C07, C08, C09); cardiac therapy (C01); peripheral vasodilators and vasoprotectives (C04,

C05); HMG-CoA reductase inhibitors (C10AA, C10B); other lipid-modifying agents (C10AB, C10BA); hypoglycaemia agents (A10); low-dose aspirin (B01AC06); coumadin and heparin (B01AA03, B01AB); other antithrombotic agents (B01AC04, B01AC05, B01AC07, B01AC09, B01AC13, B01AC14, B01AC16, B01AC17, B01AC21, B01AC30, B01AC91); anti-haemorrhagics (B02); proton pump inhibitors (PPIs) (A02BC); H₂-receptor antagonists (A02BA); antacids (A02A); oestrogens and progestogens (G03C, G03D, G03E, G03F); non-steroidal anti-inflammatory drugs (M01, M02); and anti-gout preparations (M04). Each related drug used was analysed as a dichotomous variable (i.e. yes or no).

Statistical analyses

A time-varying Cox regression model was used to adjust for immortal time bias [20,21] and to estimate the adjusted hazard ratios and 95% CIs for the association between aspirin use and colorectal cancer occurrence. Colorectal cancer occurrence was the dependent variable (two categories: yes and no), and the models were adjusted for age (continuous variable), sex (two categories: men and women), propensity score of aspirin use at baseline (five categories: < 0.2, 0.2–0.4, 0.4–0.6, 0.6–0.8 and $\geq$ 0.8), duration of diabetes at baseline (three categories: < 1, 1–2 and $\geq$ 3 years), duration of aspirin use (five categories: no, $\leq$ 1, 2–3, 4–5 and $>$ 5 years), frequency of aspirin use (four categories: no, $\leq$ 2 times/week, 3–5 times/week and $>$ 5 times/weeks).

If a subject with diabetes was diagnosed with colorectal cancer within 180 days (lag period) of beginning aspirin use, then that subject was classified as being in the group without aspirin use [22]. It is important to define the length of time (lag period) before a patient with diabetes was diagnosed with colorectal cancer after beginning aspirin use and whether this subject could be classified as being in the aspirin use group. We used sensitivity tests of 1 month, 2, 3, 4, 6 and 8 months and 1 year. A two-sided *P* value $<$ 0.05 was taken to indicate statistical significance.

Results

Figure 1 shows the selection procedure for the people included in the present study. In total, 60 828 patients with diabetes (31 176 men and 29 652 women) were recruited. Their mean (SD) age was 58.72 (13.33) years.

Table 1 shows the comparison of baseline characteristics between people with diabetes who used and did not use aspirin; the two groups were found to differ markedly. A total of 26 494 people used aspirin and 34 334 did not. Correct allocation to the 'without aspirin use' group of immortal time preceding exposure to aspirin use (21 338 person-years) was required. The total at-risk person-time was 92 583 person-years in the 'aspirin use' group and 138 299 person-years in the 'without aspirin use' group. The

proportion of rate of event and censoring was almost the same (rate of event: 232/100 000 vs 182/100 000; rate of censoring: 15.65 vs 12.19%). People who used aspirin were older and had a higher propensity score and a longer duration of diabetes. In terms of the use of related drugs, patients who used aspirin had a significantly higher rate of use of related drugs than those who did not use aspirin. With regard to comorbidities excluding cancer (but not excluding colorectal cancer), mild liver disease, hepatitis B and C and AIDS/HIV, people who used aspirin had a significantly more comorbidities than those who did not use aspirin.

Table 2 shows the results of the time-varying Cox regression model method for the association between aspirin use and hazard ratio for colorectal cancer. A lower risk of colorectal cancer was found in people who had a longer duration of aspirin use (hazard ratio 0.79, 95% CI 0.72–0.87; *P* $<$ 0.01).

Table 3 shows the association between hazard ratios for colorectal cancer and aspirin use according to frequency and duration of aspirin use. Aspirin use $\leq$ 2 times/week (low frequency) and 3–5 times/week (moderate frequency) for $\leq$ 3 years (short duration) and 4–5 years (moderate duration), did not reduce the risk of colorectal cancer. High frequency aspirin use ($>$ 5 times/week) for $\leq$ 3 years, still did not reduce the risk of colorectal cancer (hazard ratio 0.97, 95% CI 0.63–1.51; *P* = 0.90).

Aspirin use $\leq$ 2 times/week for $>$ 5 years (long duration) resulted in a near-significant reduction in the risk of colorectal cancer (hazard ratio 0.63, 95% CI 0.39–1.01; *P* = 0.06). Aspirin use 3–5 times/week for $>$ 5 years reduced the risk of colorectal cancer by 46% (hazard ratio 0.54, 95% CI 0.34–0.86; *P* = 0.01). Aspirin use $>$ 5 times/week for 4–5 years and $>$ 5 years reduced the risk of colorectal cancer by 56 and 68%, respectively (hazard ratio 0.44, 95% CI 0.24–0.80; *P* $<$ 0.01; hazard ratio 0.32, 95% CI 0.20–0.50; *P* $<$ 0.01).

Table 4 shows a sensitivity analysis of the lag period. When the lag period was $>$ 1 month, aspirin use at a moderate frequency and for a long duration and at a high frequency for a moderate or long duration significantly reduced the risk of colorectal cancer. When the lag period was $>$ 8 months, aspirin use at a low frequency and for a long duration also reduced the risk of colorectal cancer (hazard ratio 0.62, 95% CI 0.39–0.998; *P* = 0.049).

Discussion

The present large population-based cohort study found that a high frequency and long duration of aspirin use reduced the risk of colorectal cancer in people with diabetes in a frequency- and duration-dependent manner, whereas low frequency and/or short duration of aspirin use did not reduce the risk of colorectal cancer. Several previous studies have addressed the issue of aspirin use for the general population, and most of these studies showed that aspirin use can reduce

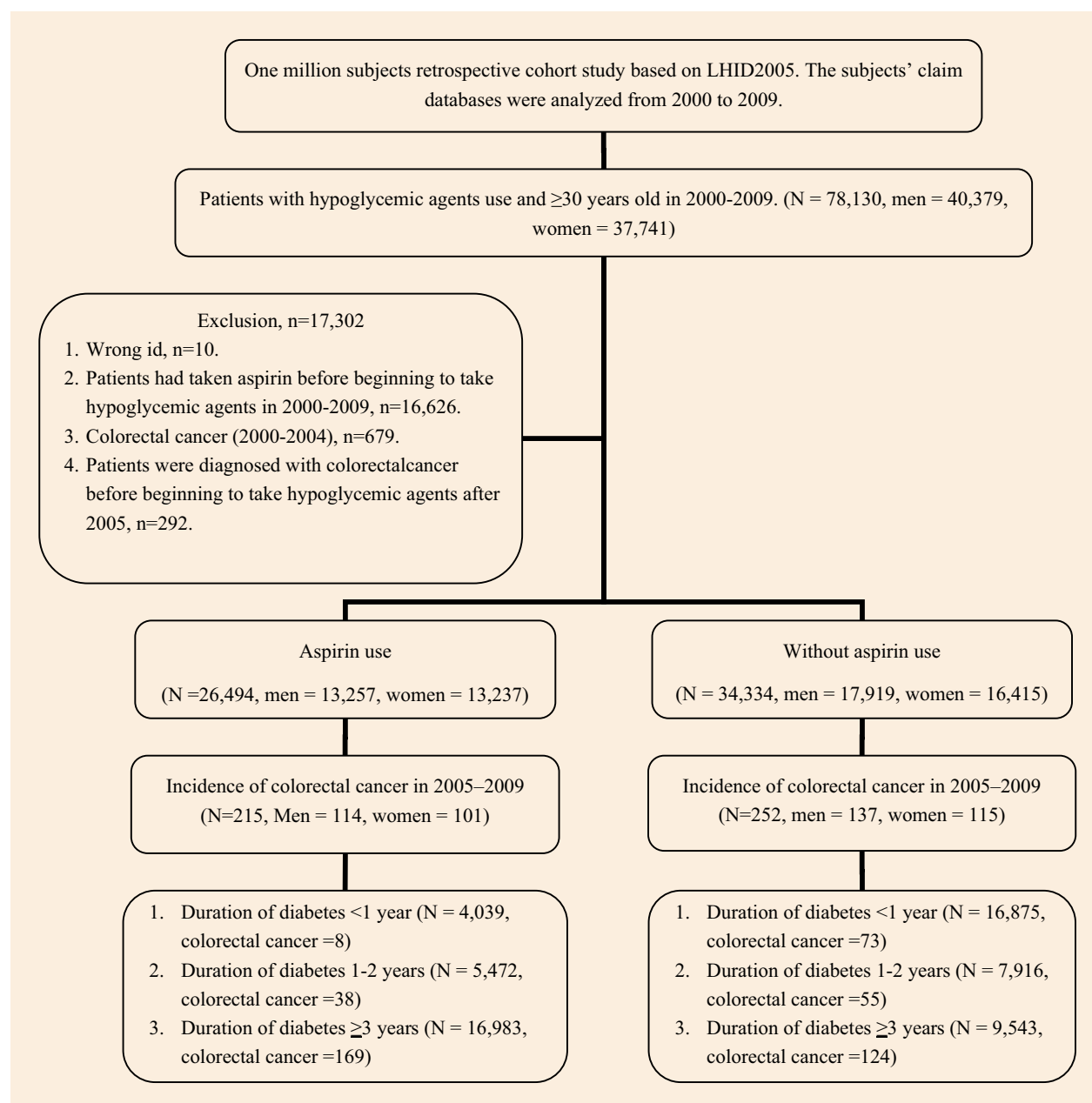


FIGURE 1 The selection procedure of the subjects of this study.

the risk of colorectal cancer [12–18]; however, none of the studies focused specifically on people with diabetes. The present study is the first to discuss whether the use of aspirin reduces the risk of colorectal cancer specifically in people with diabetes.

Several studies have shown that the use of aspirin can reduce the risk of colorectal cancer, but two studies, the Physicians' Health Study and the Women's Health Study, indicated that aspirin use cannot prevent the incidence of colorectal cancer [23,24]. The reason for this may be that the duration of follow-up in both these studies was insufficient to detect a difference in the incidence of colorectal cancer. Most

of the patients in both the Physicians' Health Study and Women's Health Study were healthy, and the incidence rate of colorectal cancer was relatively low. The present study was able to detect whether or not aspirin use lowered the risk of colorectal cancer in fewer years because people with diabetes have a higher incidence rate of colorectal cancer.

The results of the present study showed that aspirin use for > 5 years and > 2 times/week could reduce the risk of colorectal cancer. Aspirin use at low frequency and for > 5 years was still almost significant in reducing the risk of colorectal cancer in people with diabetes. Our findings are partly consistent with a recent meta-analysis [25] suggesting

Table 1 Comparisons of baseline characteristics between people with diabetes who used and did not use aspirin ($N = 60\,828$)

	Aspirin use	No aspirin use	<i>P</i>
Number of people	26 494	34 334	
Mean (SD) age, years	63.47 (12.11)	55.05 (13.06)	< 0.01
Women, %	49.96	47.81	< 0.01
At-risk person-time, person-years	92 583	116 961	
Immortal time, person-years	21 338	0	
Total at risk person-time, person-years	92 583	138 299	
Incidence of colorectal cancer, <i>n</i> (rate per 100,000 person-years)	215(232/100 000)	252(182/100 000)	
Number censored, <i>n</i> (%)	4146 (15.65)	4186 (12.19)	< 0.01
Mean (SD) age, years	71.05 (11.49)	61.89 (15.89)	< 0.01
Year 2005, <i>n</i>	971	1059	
Year 2006, <i>n</i>	963	880	
Year 2007, <i>n</i>	1063	951	
Year 2008, <i>n</i>	1149	1296	
Duration of diabetes, %			
< 1 year	15.24	49.15	< 0.01
1–2 years	20.65	23.06	
≥ 3 years	64.10	27.79	
Comorbidities, %			
Cancer (except colorectal cancer)	9.11	9.46	0.14
Myocardial infarction	10.06	0.93	< 0.01
Congestive heart failure	30.35	8.73	< 0.01
Peripheral vascular disease	18.36	6.85	< 0.01
Cerebrovascular disease	48.38	12.90	< 0.01
Dementia	11.67	3.62	< 0.01
Chronic pulmonary disease	54.71	39.22	< 0.01
Rheumatological disease	10.06	7.15	< 0.01
Peptic ulcer disease	52.63	40.00	< 0.01
Gastrointestinal bleeding	23.06	15.80	< 0.01
Mild liver disease	48.65	48.42	0.56
Moderate or severe liver disease	2.11	3.29	< 0.01
Hepatitis B	6.02	8.09	< 0.01
Hepatitis C	4.93	4.79	0.43
Hemiplegia or paraplegia	12.17	4.84	< 0.01
Renal disease	22.38	9.89	< 0.01
AIDS/HIV	0.05	0.09	0.09
Other cardiovascular diseases	72.64	31.80	< 0.01
Related drugs use, %			
Anti-hypertensive agents	96.18	79.04	< 0.01
Cardiac therapy	64.44	28.80	< 0.01
Peripheral vasodilators and vasoprotectives	77.84	56.33	< 0.01
HMG-CoA reductase inhibitors	59.70	37.57	< 0.01
Other lipid-modifying agents	38.11	25.59	< 0.01
Coumadin and heparin	25.59	6.76	< 0.01
Anti-haemorrhagics	55.08	48.90	< 0.01
Other antithrombotic agents	63.02	23.25	< 0.01
H ₂ -receptor antagonists	71.08	64.60	< 0.01
Proton pump inhibitors	38.11	26.59	< 0.01
Antacids	98.23	95.48	< 0.01
Oestrogens and progestogens	16.98	19.68	< 0.01
Anti-gout preparations	35.73	25.42	< 0.01
Non-steroidal anti-inflammatory drugs	99.30	98.63	< 0.01
Propensity score, %			
< 0.2	50.88	86.29	< 0.01
0.2–0.4	16.55	8.25	
0.4–0.6	11.60	3.09	
0.6–0.8	12.02	1.70	
≥ 0.8	8.95	0.67	
Frequency of aspirin use, %			
≤ 2 times/week	27.09		
3–5 times/week	23.67		
> 5 times/week	49.24		
Duration of aspirin use, %			
≤ 1 year	35.49		
2–3 years	19.60		
4–5 years	15.98		
> 5 years	28.93		

Table 1 (Continued)

	Aspirin use	No aspirin use	P
Aspirin cumulative dosage (defined daily dose), %			
< 300	46.29		
300–899	21.96		
900–1499	12.66		
1500–2099	8.32		
≥ 2100	10.77		

Table 2 Results of the time-varying Cox regression model method for the association between aspirin use and the hazard ratio of colorectal cancer

	Hazard ratio	95% CI	P
Frequency of aspirin use	1.07	0.96–1.19	0.21
Duration of aspirin use	0.79	0.72–0.87	< 0.01
Propensity score	1.11	1.02–1.20	0.01
Duration of diabetes	1.10	0.96–1.25	0.17
Age	1.06	1.05–1.07	< 0.01
Sex	1.34	1.11–1.60	< 0.01

that low-dose (75–325 mg/day) aspirin use at least twice per week can reduce the risk of colorectal cancer and are partly consistent with previous studies that concluded that aspirin was not effective in preventing an occurrence of colorectal cancer if the dosage was < 75 mg/day [16,18]. The higher the dosage of aspirin, the higher the number of side effects. Further studies are needed to gather information on dosages of aspirin per day that are sufficient to prevent the incidence of colorectal cancer.

The present study also found that the longer the duration of aspirin use, the lower the risk of colorectal cancer. These

findings are consistent with those of previous studies [9, 25–27] that found an inverse duration–response correlation between aspirin use and colorectal cancer occurrence. A recent study [25] suggested that at least 5 years of aspirin use is recommended to prevent the risk of colorectal cancer in the general population. The present study also found that aspirin use ≤ 5 times/week for ≤ 5 years in people with diabetes did not reduce the risk of colorectal cancer. High-frequency aspirin use and use for > 3 years only, did reduce the risk of colorectal cancer and low-frequency aspirin use for > 5 years achieved a near-significant reduction in the risk of colorectal cancer in people with diabetes. To prevent the risk of colorectal cancer, people with diabetes who use aspirin at high frequency may shorten the duration of their aspirin use, and those with low-frequency aspirin use may need to lengthen the duration of their aspirin use. Further studies are required to establish the duration of aspirin use necessary to prevent the risk of colorectal cancer in people with diabetes.

Clearly, the higher the frequency and the longer the duration of aspirin use, the more aspirin the patient accumulates. In the present study, the largest risk reduction was found at high frequency and long duration of aspirin use (hazard ratio 0.32, 95% CI 0.20–0.50; $P < 0.01$); thus, a

Table 3 Results of the time-varying Cox regression model method for the association between hazard ratio of colorectal cancer and aspirin use according to frequency and duration of aspirin use

Frequency and duration of aspirin use	Patients at risk	Incidence of colorectal cancer	Hazard ratio*	95% CI	P
No aspirin use**	34 334	252	1.00		
≤ 2 times/week and ≤ 1 year	2987	21	0.86	0.55–1.36	0.52
≤ 2 times/week and 2–3 years	1214	18	1.12	0.70–1.90	0.57
≤ 2 times/week and 4–5 years	1169	11	0.58	0.31–1.09	0.09
≤ 2 times/week and > 5 years	1804	22	0.63	0.39–1.01	0.06
3–5 times/week and ≤ 1 year	1779	12	0.81	0.45–1.45	0.47
3–5 times/week and 2–3 years	1158	9	0.75	0.38–1.48	0.40
3–5 times/week and 4–5 years	1070	15	0.93	0.54–1.61	0.79
3–5 times/week and > 5 years	2265	24	0.54	0.34–0.86	0.01
> 5 times/week and ≤ 1 year	4636	23	0.80	0.52–1.24	0.31
> 5 times/week and 2–3 years	2822	23	0.97	0.63–1.51	0.90
> 5 times/week and 4–5 years	1995	12	0.44	0.24–0.80	< 0.01
> 5 times/week and > 5 years	3595	25	0.32	0.20–0.50	< 0.01

*All estimates were adjusted for age, sex, duration of diabetes and propensity score at baseline.

**Reference category.

Table 4 Sensitivity analysis for the length of time (lag period) before a subject with diabetes was diagnosed with colorectal cancer after beginning aspirin use

	Lag period											
	≤ 30 days		≤ 60 days		≤ 90 days		≤ 120 days		≤ 180 days		≤ 240 days	
	HR**	95% CI	HR**	95% CI	HR**	95% CI	HR**	95% CI	HR**	95% CI	HR**	95% CI
Frequency and duration of aspirin use												
≤ 2 times/week and ≤ 1 year	1.35	0.92–2.00	1.08	0.71–1.65	0.98	0.63–1.51	0.97	0.63–1.51	0.86	0.55–1.36	0.81	0.51–1.29
≤ 2 times/week and 2–3 years	1.26	0.76–2.09	1.23	0.75–2.03	1.19	0.72–1.96	1.18	0.72–1.95	1.12	0.70–1.90	1.14	0.69–1.88
≤ 2 times/week and 4–5 years	0.64	0.34–1.19	0.62	0.33–1.17	0.60	0.32–1.12	0.60	0.32–1.12	0.58	0.31–1.09	0.58	0.31–1.08
≤ 2 times/week and > 5 years	0.69	0.43–1.11	0.68	0.42–1.08	0.64	0.40–1.04	0.65	0.40–1.04	0.63	0.39–1.01	*0.62	0.39–0.998
3–5 times/week and ≤ 1 year	1.03	0.59–1.78	0.93	0.53–1.63	0.90	0.51–1.59	0.83	0.46–1.49	0.81	0.45–1.45	0.66	0.35–1.24
3–5 times/week and 2–3 years	0.82	0.41–1.61	0.80	0.40–1.57	0.77	0.39–1.51	0.77	0.39–1.51	0.75	0.38–1.48	0.74	0.37–1.45
3–5 times/week and 4–5 years	1.01	0.58–1.76	0.99	0.57–1.72	0.95	0.55–1.64	0.95	0.55–1.65	0.93	0.54–1.61	0.92	0.53–1.59
3–5 times/week and > 5 years	*0.59	0.37–0.95	*0.58	0.36–0.93	*0.55	0.34–0.88	*0.55	0.34–0.89	*0.54	0.34–0.86	*0.53	0.33–0.85
> 5 times/week and ≤ 1 year	1.06	0.71–1.58	0.99	0.66–1.48	0.93	0.62–1.41	0.93	0.62–1.40	0.80	0.52–1.24	0.71	0.45–1.12
> 5 times/week and 2–3 years	1.06	0.68–1.66	1.03	0.66–1.60	1.00	0.64–1.56	1.00	0.64–1.56	0.97	0.63–1.51	0.96	0.62–1.49
> 5 times/week and 4–5 years	*0.48	0.26–0.87	*0.47	0.26–0.85	*0.45	0.25–0.82	*0.45	0.25–0.82	*0.44	0.24–0.80	*0.43	0.24–0.78
> 5 times/week and > 5 years	*0.34	0.22–0.55	*0.34	0.21–0.54	*0.32	0.20–0.51	*0.32	0.20–0.51	*0.32	0.20–0.50	*0.31	0.20–0.50

HR, hazard ratio. Reference category was 'no aspirin use'. * $P < 0.05$; **All estimates were adjusted for age, sex, duration of diabetes and propensity score at baseline.

higher accumulation of aspirin led to a lower risk of colorectal cancer. This is consistent with most previous studies that showed an inverse dose–response relationship between aspirin use and colorectal cancer occurrence [7,25,28,29]; however, it is in contrast with a previous study [30], which reported differing results among different colon cancer sites. That previous study showed an increased dose–response association between aspirin use and distal colon and rectal cancer occurrence. The reasons for these findings may be the limitations of the study, including the possibility of unmeasured biases, recall bias of self-reported aspirin use, or statistical fallacy in the observational study. Most previous studies have evaluated the dose–response in a general population. Further studies should explore whether there is also an inverse dose–response relationship between aspirin use and colorectal cancer occurrence in people with diabetes.

The lag period between initiation of pharmacological treatment and disease incidence is an important question when researchers study cancer incidence. A previous study used a lag period of 180 days [22]. If a study uses a longer lag period, the results may deviate from the null hypothesis (i.e. the intervention group may receive greater benefits). The present study tested the sensitivity of the lag period and found that a higher frequency and longer duration of aspirin use could significantly reduce the risk of colorectal cancer despite a short lag period (30 days) and low frequency and long duration of aspirin use could reduce the risk of colorectal cancer in a lag period of > 240 days. Because cancer is not a sudden-onset disease and each type of cancer has a different growth rate, a lag period is reasonable; however, further study is required to identify the reasonable length of a lag period.

The strengths of the present study are as follows. First, it was based on a large national sample population representative of the entire population of Taiwan. Second, it analysed both pharmacy and order claims data. This means we were able to retrieve all the claims data. Third, cancer is a serious disease in Taiwan, and people with cancer can apply for a 'catastrophic illness card' in the National Health Insurance programme. Most of the patients' medical payments are free when they visit outpatient departments or are admitted to a hospital. Almost all patients with colorectal cancer will receive medical treatment. The present study was therefore able to identify patients with colorectal cancer accurately.

The limitations of the present study are as follows. First, it did not collect information about patients' lifestyles and risk factors for diabetes and colorectal cancer such as obesity, smoking and physical inactivity; however, many risk factors for colorectal cancer and diabetes are similar (e.g. age, sex, obesity, a high-fat and low-fibre diet and lifestyle factors, such as drinking alcohol, smoking and not exercising enough). Because the target population of the present study had diabetes, many unmeasured confounding factors would be distributed equally between those people using aspirin and those not using aspirin. Second, the study did not collect

information about a family history of colorectal cancer and third, it did not include laboratory data to evaluate the influence of these factors.

In conclusion, a high-frequency and long duration of aspirin use was shown to reduce the risk of colorectal cancer in people with diabetes in a frequency- and duration-dependent manner, whereas low-frequency and/or short duration of aspirin use did not reduce the risk of colorectal cancer. Further studies should evaluate aspirin dosage, frequency and duration of use to prevent the incidence of colorectal cancer in people with diabetes.

Funding sources

None.

Competing interests

None declared.

References

- 1 Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM *et al*. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2011; **127**: 2893–2917.
- 2 Bureau of Health Promotion. Cancer Registry Annual Report, 2009, Taiwan. Available at: <http://www.bhp.doh.gov.tw/BHPNet/Web/Stat/StatisticsShow.aspx?No=201206210001>. Last accessed 28 February 2013.
- 3 Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC, Bergenstal RM, Gapstur SM, Habel LA *et al*. Diabetes and cancer: a consensus report. *Diabetes Care* 2010; **33**: 1674–1685.
- 4 Larsson SC, Orsini N, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of colorectal cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2005; **97**: 1679–1687.
- 5 Giouleme O, Diamantidis MD, Katsaros MG. Is diabetes a causal agent for colorectal cancer? Pathophysiological and molecular mechanisms. *World J Gastroenterol* 2011; **17**: 444–448.
- 6 Limburg PJ, Vierkant RA, Fredericksen ZS, Leibson CL, Rizza RA, Gupta AK *et al*. Clinically confirmed type 2 diabetes mellitus and colorectal cancer risk: a population-based, retrospective cohort study. *Am J Gastroenterol* 2006; **101**: 1872–1879.
- 7 Ren X, Zhang X, Zhang X, Gu W, Chen K, Le Y *et al*. Type 2 diabetes mellitus associated with increased risk for colorectal cancer: evidence from an international ecological study and population-based risk analysis in China. *Public Health* 2009; **123**: 540–544.
- 8 Elwing JE, Gao F, Davidson NO, Early DS. Type 2 diabetes mellitus: the impact on colorectal adenoma risk in women. *Am J Gastroenterol* 2006; **101**: 1866–1871.
- 9 Yang YX, Hennessy S, Lewis JD. Type 2 diabetes mellitus and the risk of colorectal cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; **3**: 587–594.
- 10 Berster JM, Göke B. Type 2 diabetes mellitus as risk factor for colorectal cancer. *Arch Physiol Biochem* 2008; **114**: 84–98.
- 11 Kune GA, Kune S, Watson LF. Colorectal cancer risk, chronic illnesses, operations, and medications: case control results from the Melbourne Colorectal Cancer Study. *Cancer Res* 1988; **48**: 4399–4404.
- 12 Jacobs EJ, Thun MJ, Bain EB, Rodriguez C, Henley SJ, Calle EE *et al*. A large cohort study of long-term daily use of adult-strength aspirin and cancer incidence. *J Natl Cancer Inst* 2007; **99**: 608–615.
- 13 Chan AT, Giovannucci EL, Meyerhardt JA, Schernhammer ES, Wu K, Fuchs CS. Aspirin dose and duration of use and risk of colorectal cancer in men. *Gastroenterology* 2008; **134**: 21–28.
- 14 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**: 914–923.
- 15 Ruder EH, Laiyemo AO, Graubard BI, Hollenbeck AR, Schatzkin A, Cross AJ. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and colorectal cancer risk in a large, prospective cohort. *Am J Gastroenterol* 2011; **106**: 1340–1350.
- 16 Cole BF, Logan RF, Halabi S, Benamouzig R, Sandler RS, Grainge MJ *et al*. Aspirin for the chemoprevention of colorectal adenomas: meta-analysis of the randomized trials. *J Natl Cancer Inst* 2009; **101**: 256–266.
- 17 Flossmann E, Rothwell PM, on behalf of the British Doctors Aspirin Trial and the UK-TIA Aspirin Trial. Effect of aspirin on long-term risk of colorectal cancer: consistent evidence from randomised and observational studies. *Lancet* 2007; **369**: 1603–1613.
- 18 Rothwell PM, Wilson M, Elwin CE, Norrving B, Algra A, Warlow CP, Meade TW. Long-term effect of aspirin on colorectal cancer incidence and mortality: 20-year follow-up of five randomised trials. *Lancet* 2010; **376**: 1741–1750.
- 19 National Health Research Institute. National Health Insurance Research Database, Taiwan. 2012. Available at: http://nhird.nhri.org.tw/en/Data_Subsets.html#S3. Last accessed 28 February 2013.
- 20 Lévesque LE, Hanley JA, Kezouh A, Suissa S. Problem of immortal time bias in cohort studies: example using statins for preventing progression of diabetes. *BMJ* 2010; **340**: b5087.
- 21 Shintani AK, Girard TD, Eden SK, Arbogast PG, Moons KG, Ely EW. Immortal time bias in critical care research: application of time-varying Cox regression for observational cohort studies. *Crit Care Med* 2009; **37**: 2939–2945.
- 22 Pasternak B, Svanström H, Callréus T, Melbye M, Hviid A. Use of angiotensin receptor blockers and the risk of cancer. *Circulation* 2011; **123**: 1729–1736.
- 23 Stürmer T, Glynn RJ, Lee IM, Manson JE, Hennekens CH. Aspirin use and colorectal cancer: post-trial follow-up data from the Physicians' Health Study. *Ann Intern Med* 1998; **128**: 713–720.
- 24 Cook NR, Lee IM, Gaziano JM, Gordon D, Ridker PM, Manson JE *et al*. Low-dose aspirin in the primary prevention of cancer (The Women's Health Study): a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; **294**: 47–55.
- 25 Ye X, Fu J, Yang Y, Chen S. Dose-Risk and Duration-Risk Relationships between Aspirin and Colorectal Cancer: A Meta-Analysis of Published Cohort Studies. *PLoS One* 2013; **8**: e57578.
- 26 Bosetti C, Rosato V, Gallus S, Cuzick J, La Vecchia C. Aspirin and cancer risk: a quantitative review to 2011. *Ann Oncol* 2012; **23**: 1403–1415.
- 27 Algra AM, Rothwell PM. Effects of regular aspirin on long-term cancer incidence and metastasis: a systematic comparison of evidence from observational studies versus randomised trials. *Lancet Oncol* 2012; **13**: 518–527.
- 28 Brasky TM, Potter JD, Kristal AR, Patterson RE, Peters U, Asgari MM *et al*. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cancer incidence by sex in the VITamins And Lifestyle (VITAL) cohort. *Cancer Causes Control* 2012; **23**: 431–444.
- 29 Zha S, Yegnasubramanian V, Nelson WG, Isaacs WB, De Marzo AM. Cyclooxygenases in cancer: progress and perspective. *Cancer Lett* 2004; **215**: 1–20.
- 30 Mahipal A, Anderson KE, Limburg PJ, Folsom AR. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and subsite-specific colorectal cancer incidence in the Iowa women's health study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; **15**: 1785–1790.