

國立臺灣大學公共衛生學院預防醫學研究所

博士論文

Institute of Preventive Medicine

College of Public Health

National Taiwan University

Doctoral Dissertation

代謝症候群與大腸直腸腺腫與腺癌

之流行病學與預防

Epidemiology and Prevention of Metabolic Syndrome,  
Adenoma and Colorectal Cancer



陳志道

Chih-Dao Chen

指導教授：陳秀熙 博士

Advisor: Professor Tony Hsiu-Hsi Chen

中華民國 97 年 7 月

July, 2008

## 誌 謝

碩士畢業後，在老師及家人的鼓勵下繼續攻讀博士，期間歷經工作的轉換、家庭成員增加。在重疊的壓力下還能有動力堅持向前，最需要感謝的是陳秀熙老師的耐心指導與包容，以及家人的支持。

整個學習過程中特別要感謝嚴明芳老師、邱月暇老師的指導與協助，以及其他所有口試委員：戴政教授、張淑惠教授、王文明教授、黃國晉教授，廖朝聖主任各個專業的指導，讓論文更為完整。個人工作上也從中獲得更多改善、學習與發展的方向。

多了一個美麗活潑的女兒映希，聰明可愛的映辰也成長需多，太太麗娟的付出與協助，有了他們的陪伴我才能完成辛苦但有許多收穫的博士生涯。



# 中文摘要

## 背景

以往大腸直腸癌的預防以次段預防篩檢發現腺腫加以切除，進而阻斷大腸直腸癌自然病史為主，近年來許多研究顯示胰島素阻抗與大腸直腸癌風險相關。而胰島素阻抗是代謝症候群的主軸，因此釐清代謝症候群與大腸直腸癌或腺腫之風險相關，及量化其如何影響自然病史中哪個步驟將有助於進行大腸直腸癌防治策略及代謝症候群介入對死亡率及發生率降低之成本效益分析。

## 研究目的

(一)探討代謝症候群或其各個組成因子與大腸直腸腺腫風險之相關，及其性別差異。(二)探討代謝症候群影響大腸直腸癌癌化過程，包括：1)小腺腫之發生 2)小腺腫轉移至大腺腫 3)大腺腫轉移至腺癌前期 4)腺癌前期轉移至腺癌期。釐清其作用於自然病史哪個階段，及其性別差異。(三)進行大腸直腸癌次段預防篩檢策略(每兩年糞便潛血篩檢)或結合代謝症候群防治策略(密集生活型態改變介入或藥物介入)組合之成本效益分析。

## 材料與方法

根據「基隆市社區闔家歡篩檢」1999~2004年間(KCIS)中40歲以上參與糞便潛血篩檢個案(包括重複篩檢個案)第一次篩檢個案共43100位及參加第二次以上重複篩檢個案共25180位作為研究樣本。利用以族群篩檢為基礎之觀察性前瞻性世代研究(Observational prospective cohort study)分析代謝症候群或其組成因子如何影響大腸直腸腺腫之發生。利用馬可夫模式估計分析代謝症候群對大腸直腸癌自然病史影響。利用蒙地卡羅模擬針對是否介入代謝症候群及其他防治策略組合進行成本效益分析。

## 結果

代謝症候群為大腸直腸腺腫之危險因子，在調整相關變項後男性勝算比1.42(95%CI, 1.05-1.92)具統計相關，女性勝算比1.31(95%CI, 0.85-2.02)則未達統計

顯著。就代謝症候群各別組成而言，男性危險因子為高三酸甘油酯勝算比 1.67(95%CI, 1.22-2.30)，女性則為腰圍異常勝算比 1.61(95%CI, 1.04-2.51)及空腹血糖偏高勝算比 1.64(95%CI, 1.01-2.64)。

若將非經腺腫之大腸直腸癌病史(De novo pathway)癌化機轉加以考慮進行馬可夫五階段自然病史估計顯示大腸直腸小腺腫( $\leq 1$ 公分)年發生率以男性為高(0.0026)，此發生率受代謝症候群的影響，女性相對危險性 2.63 (95%CI, 1.88~3.69)較男性 1.93 (95%CI, 1.46~2.55)大，且代謝症候群對於小腺腫之後轉變為大腺腫至腺癌前期至臨床期的自然病史過程影響皆未達統計相關。但是腺腫後自然病史的演進卻是女性較快。

以降低死亡率為主的成本效益分析發現，以無篩檢介入為指標、單獨 FOBT 篩檢、FOBT 篩檢合併密集生活型態改變介入、FOBT 篩檢合併藥物(Metformin)及密集生活型態改變介入其效益分別為降低大腸直腸癌死亡率 16%，21%，22%。

以增加成本效益指標(ICER)的成本效益分析發現，以機率性成本效益分析來看，單獨 FOBT 相對於無任何介入者，FOBT 合併密集生活型態改變介入相對於無任何介入，FOBT 合併藥物及密集生活型態改變介入策略相對於無任何介入，平均救活一人年需要花費約 \$ 16963.3727 (5861.99~25035.79) \$ 451370.546(87060.15-1478313.57)，\$ 341047.83 (94068.36-952026.42)。

以降低發生率為主的成本效益分析發現，相對於無任何篩檢及介入組，單獨 FOBT 篩檢、FOBT 合併密集生活型態改變介入、FOBT 合併藥物及密集生活型態改變介入及藥物介入其發生率降低分別 15%，20%，20%。

以減少大腸直腸癌個案為主的成本效益分析發現，以機率性成本效益分析來看相對於單獨大腸直腸癌篩檢組，FOBT 合併密集生活型態改變介入、FOBT 合併密集生活型態改變介入及藥物介入平均每避免一例個案需要花費為 \$ 3284.36 (1372.14-4774.53) 、 \$ 68315.26 (13069.19-218644.52) 、 \$ 52016.45(13687.7-140681.43)。

## 結論

本研究證實代謝症候群為大腸直腸腺腫之危險因子，在調整相關變項之下男性具統計相關，女性則未達統計顯著。代謝症候群不同組成對大腸直腸腺腫危險性分析，發現男性影響因子為高三酸甘油酯，女性為異常腰圍及早期血糖異常。五階段大腸直腸癌自然病史分析在考量非經腺腫之大腸直腸癌病史(De novo pathway)之量性估計下釐清代謝症候群影響小腺腫的發生，大腸直腸腺腫發生率男性較高，腺腫之後自然病史的演進卻以女性為快。成本效益分析由初段預防透過代謝症候群介入加上次段預防篩檢，要很高的花費才具成本效益，但若將代謝症候群介入可能減少之慢性病甚至其他癌症之死亡一併考量，可能具成本效果。未來需要進行更多相關此方向的研究。

## 關鍵詞

代謝症候群，大腸直腸腺腫，大腸直腸癌，馬可夫模式，成本效益分析



# Abstract

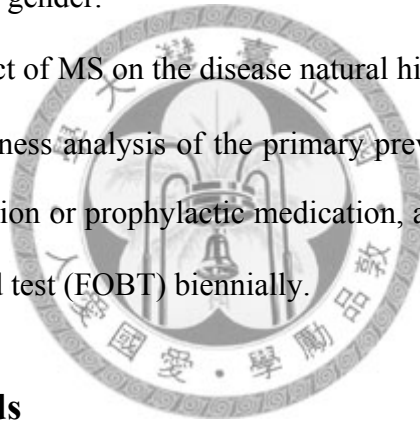
## **Background**

The mainstay for preventing colorectal cancer (CRC) is the secondary prevention to block its natural history. As insulin resistance may induce metabolic syndrome (MS), the natural history of CRC influenced by MS, and the cost-effectiveness analysis can not be overemphasized.

## **Research Purpose**

The aims of the study are to:

- (1) Investigate the association between MS or each component and adenoma or CRC stratified by gender.
- (2) Quantify the effect of MS on the disease natural history of CRC.
- (3) Do cost-effectiveness analysis of the primary prevention for MS by intensive lifestyle intervention or prophylactic medication, and secondary prevention by fecal occult blood test (FOBT) biennially.



## **Materials and Methods**

Data sources are based on the Keelung Community-based Integrated Screening (KCIS) between 1999 and 2004, the study subjects aged 40 years or older with the uptake of FOBT included the prevalent screen with 43100 subjects and the subsequent screens with 25180 subjects. The observational prospective cohort study from KCIS is designed to investigate the association between MS or its each component and CRC. Markov model was used to estimate the parameters pertaining to natural history of CRC. Decision tree analysis was applied to perform cost-effectiveness analysis by four preventive strategies of CRC including strategy (A) no screening (B) FOBT biennial (C) FOBT biennial + intensive lifestyle intervention (D) FOBT biennial + intensive

lifestyle intervention + metformin intervention.

## **Results**

MS was positively associated with colorectal adenoma in male but not in female. The odds ratio is 1.42(95%CI, 1.05~1.92) for male and 1.31(95%CI, 0.85~2.02) for female. By each components of MS, the odds ratios are 1.67(95%CI, 1.22~2.30) for hypertriglycemia in male, 1.61(95%CI, 1.04~2.51) for abnormal waist circumference and 1.64(95%CI, 1.01~2.64) for abnormal fasting blood sugar in female.

The incidence rate of small adenoma was 0.0026 for male after taking De novo pathway into account under the context of five-state model. Relative risks of small adenoma incidence are 2.63(95%CI, 1.88~3.69) for MS versus non-MS in female and 1.93(95%CI, 1.46~2.55) in male. We do not find the effect of MS either on small adenoma, large adenoma, or the progression from preclinical CRC to CRC.

Comparing three preventive strategies against no screening (A), the CRC mortality reduction rates are 16% for (B), 21% for (C) and 22% for (D). Incremental cost ratios per life saved are \$ 16963.37 (5861.99~25035.79) for (B) \$ 451370.55 (87060.15-1478313.57) for (C) and \$ 341047.83 (94068.36-952026.42) for (D) . Reducing the CRC incidence rates are 15% for (B), 20% for (C) and 20% for (D) compared with (A). The ICER to avert one additional CRC case are \$ 3284.36 (1372.14-4774.53)for(B), \$ 68315.26 (13069.19-218644.52)for (C)and \$ 52016.45(13687.7-140681.43)for (D) .

## **Conclusion**

Adenoma plays a role in occurrence of CRC in male but not in female. By each component of MS, risk factors are hypertriglycemia for male, abnormal waist

circumference and fasting blood sugar for female.

Using the five-state Markov models of CRC, the effect of MS on the disease natural history of CRC is remarkably manifested in occurrence of small adenoma but not on from small adenoma, large adenoma to preclinical CRC or CRC.

The cost seems too high for adding the primary prevention to the existing secondary prevention of CRC using biennial FOBT. Economic appraisal may take into account other chronic diseases or neoplasm affected by MS. Further studies for this viewpoint are needed.

#### **KEYWORDS**

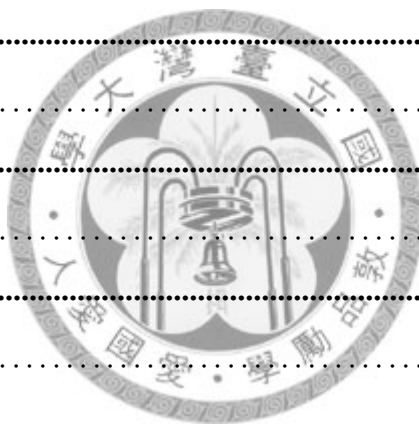
**metabolic syndrome, adenoma, colorectal cancer, Markov model, cost-effectiveness analysis**





# 目 錄

目 錄 .....	IX
圖 目 錄 .....	X
TABLE CONTENTS.....	XI
第一章 .....	1
前言 .....	1
第二章 .....	4
文獻回顧 .....	4
第三章 .....	30
材料與方法 .....	30
第四章 .....	56
結果 .....	56
第五章 .....	86
討論 .....	86
第六章 .....	92
結論 .....	92



## 圖 目錄

圖 2-1 考量非經腺腫之大腸直腸癌病史(De novo pathway)癌化機轉自然病史之模擬情境 .....	9
圖 3.1 代謝症候群影響腺腫(adenoma)之發生，腺腫進展至腺癌前期及腺癌前期至臨床期 .....	31
圖 3-2 大腸直腸腺腫二階段模式與代謝症候群 .....	35
圖 3-3 大腸直腸癌自然病史馬可夫三階段模式 .....	36
圖 3-4 五階段大腸直腸癌自然病史 .....	39
圖 3-5 考量非經腺腫之大腸直腸癌病史(De novo pathway)癌化機轉五階段大腸直腸癌自然病史 .....	41
圖 3-6 大腸直腸腺腫及大腸直腸癌馬可夫模式自然病史 .....	44
圖 3-7 大腸直腸無代謝症候群之正常個案之進展 .....	45
圖 3-8 小腺腫無代謝症候群之個案之進展 .....	45
圖 3-9 大腺腫無代謝症候群之個案之進展 .....	45
圖 3-10 腺癌前期無代謝症候群之個案(PCDP) .....	46
圖 3-11 臨床期無代謝症候群之個案 (Clinical) .....	46
圖 3-12 以小腺腫為例考慮競爭死因 .....	46
圖 3-13 以糞便潛血篩檢陽性為例考慮腸穿孔併發症 .....	47
圖 4-1 大腸直腸癌防治策略FOBT比上不篩檢之接受度曲線圖 .....	65
圖 4-2 三種預防策略之接受度曲線 .....	66

# Table Contents

Table 2-1 Literature review of the relation between colorectal cancer and metabolic syndrome.....	20
Table 2-2 Summary of selected studies on the relation between colorectal cancer and metabolic syndrome.....	21
Table 2-3 Characteristics of cost-effectiveness analyses of colorectal cancer screening	26
Table 3-1 study group description.....	53
Table 3-2 Parameters for base-case analysis.....	54
Table 4-1 Demographic data (n=37956) by sex.....	67
Table 4-2 Adjusted odds ratios and their 95%CIs for the risk of adenoma by gender...	68
Table 4-3 Adjusted odds ratios and their 95%CIs of each component of metabolic syndrom for the risk of being adenoma by gender.....	69
Table 4-4 Screening finding, and time since last negative screening by gender and metabolic syndrome (Male 1).....	70
Table 4-5 Estimated results of three-state disease natural history model for colorectal cancer (Model 1).....	72
Table 4-6 Results of Goodness of fit (Model 1).....	73
Table 4-7 Estimated results of three-state disease natural history model for colorectal cancer (Model 2).....	74
Table 4-8 Results of Goodness of fit (Model 2).....	75
Table 4-9 Estimated results of five-state disease natural history model for colorectal cancer (Model3).....	76
Table 4-10 Results of Goodness of fit (Model 3).....	77
Table 4-11 Estimated results of five-state disease natural history model for colorectal cancer (Model 4).....	78

Table 4-12 Results of Goodness of fit (Model 4).....	79
Table 4-13 Estimated results of five-state disease natural history model for colorectal cancer (Model 5).....	80
Table 4-14 Results of Goodness of fit (Model 5).....	81
Table 4-15 Estimated results of five-state disease natural history model for colorectal cancer (Model 6).....	82
Table 4-16 Results of Goodness of fit (Model 6).....	83
Table 4-17. Incremental cost-effectiveness ratios of comparisons between different strategies (deterministic).....	84
Table 4-18 ICER (Probabilistic approach) for four strategies.....	85



# 第一章

## 前言

大腸直腸癌的癌化過程(carcinogenesis)及致病因子過去均以高脂肪、低纖維(high fat and low fiber)及久坐的生活型態(sedentary lifestyle)<sup>1</sup>為主，但有愈來愈多的研究認為，除此之外，尚有其他因子可以解釋大腸直腸腺腫及大腸直腸癌的生成，胰島素阻抗即是其一。由於大腸直腸癌與胰島素阻抗有許多共同危險因子，目前已有動物模式實驗證實胰島素與大腸直腸腺癌細胞生長相關(Mitsuo.<sup>2</sup> Linda.<sup>3</sup> Tran.<sup>4</sup>)。McKeown-Eyssen<sup>5</sup> 及Giovannucci則進一步提出作用於人體的高胰島素血症-大腸直腸癌假說(Hyperinsulinemia-colon cancer hypothesis)，其理論依據在於與大腸直腸癌生成有關的高脂肪只有飽和脂肪酸含量較重要，且蔬果類的纖維並非影響大腸排空時間的主因，因此高脂肪並無法成為大腸直腸癌之獨立風險預測因子，又由於胰島素是大腸上皮細胞的成長因子，同時也是體外試驗腫瘤細胞的癌化因子，因此提出該假說。


之後，一系列的觀察性流行病學研究也提出支持該假說的證據。在1997年La Vecchia<sup>6</sup>利用病例對照研究發現，第二型糖尿病與高大腸直腸癌風險相關。族群病例對照研究也顯示攝取熱量過高、肥胖、少密集生活型態改變介入以及過去糖尿病史皆增加大腸直腸癌風險<sup>7</sup>。1999年護士健康研究，利用前瞻性研究發現第二型糖尿病會增加女性大腸直腸癌風險<sup>8</sup>。同年另一個針對男性之前瞻性研究發現，體內類胰島素生長因子濃度高會增加大腸直腸癌風險<sup>9</sup>。此後有許多研究嘗試去分析，證實胰島素阻抗與大腸直腸癌生成相關<sup>10-12</sup>。

由於胰島素阻抗是代謝症候群的主軸，因此就公共衛生初段預防的角度而言，研究族群中代謝症候群是否與大腸直腸腺腫及大腸直腸癌相關則是現今研究的主要興趣。2004年陳秀熙等人<sup>13</sup>利用基隆社區複合式篩檢(KCIS)資料，第一次利用以社區為基礎之篩檢資料討論代謝症候群與不同癌症風險之相關，結果發現代謝症候群與大腸直腸癌與腺腫危險的增加有其相關性。Bowers等人在2006年利用前瞻性研究探討男性吸菸者代謝症候群之生化測量與大腸直腸癌之相關，其結果發現具有較多項異常者(如血壓高、身體質量指數高、高密度酯蛋白低等)其罹患大腸直腸癌的風險比較高<sup>14</sup>。2006族群世代研究發現，代謝症候群在男性是大

腸直腸癌的危險因子，但對女性則不顯著<sup>15</sup>。在2007年邱瀚模等人分析台灣某醫學中心健檢個案，發現代謝症候群會增加近端大腸直腸疾患包括腺癌與腺腫的風險<sup>16</sup>。

代謝症候群與大腸直腸腺腫及大腸直腸癌之相關性的證實，將會影響大腸直腸癌的防治策略。目前最被廣泛接受的大腸直腸癌防治策略主要著重在透過次段預防找出大腸直腸癌的癌前病變(腺腫)加以切除，進而減少大腸直腸癌的發生與死亡。若我們進一步欲利用初段預防減少代謝症候群的發生，進而防治大腸直腸癌，則須對大腸直腸腺腫-腺癌的自然病史，以及代謝症候群如何影響其疾病進展有所了解，才能有效制定結合初段與次段的防治策略。

過去研究多集中在探討代謝症候群與大腸直腸癌的相關，或只有單一性別的討論，針對代謝症候群或組成代謝症候群的各個組成與大腸直腸腺腫(明確的大腸直腸癌前驅病變)至大腸直腸癌不同階段的發生風險相關仍未有研究，因此本研究主要目的如下：

- 
1. 利用社區族群資料分析代謝症候群或其各個組成因子與大腸直腸腺腫風險之勝算比，並在調整相關危險因子後，找出有意義之危險因子，並探討其性別差異。
  2. 探討代謝症候群對於大腸直腸腺腫-腺癌之自然病史影響，並釐清代謝症候群作用於大腸直腸腺腫-腺癌之自然病史哪個階段，是否具性別差異。
  3. 進行大腸直腸癌次段預防篩檢策略(每兩年糞便潛血篩檢)或結合代謝症候群防治策略(密集生活型態改變介入或藥物介入)組合之成本效益分析。

據此，本研究假說如下：

- 1-1 代謝症候群與大腸直腸腺腫具相關性。
- 1-2 代謝症候群與大腸直腸腺腫之相關因性別不同而有所不同。

2. 新陳代謝症候可能影響大腸直腸癌癌化過程，包括：1)小腺腫之發生是否增加  
2)影響小腺腫轉移至大腺腫 3) 影響大腺腫轉移至腺癌前期 4)影響腺癌前期轉移至腺癌期。

3-1 生活模式改變(密集生活型態改變介入)或藥物介入可能透過對代謝症候群的影響進而減少小腺腫、大腺腫、腺癌前期及腺癌期之發生。

3-2 生活模式改變(密集生活型態改變介入)或藥物介入若加上大腸直腸癌次段預防篩檢可能比單獨進行大腸直腸癌篩檢更具成本效益。



## 第二章

### 文獻回顧

#### 1 大腸直腸癌與代謝症候群相關之動物實驗

早在1989 Mitsuo<sup>2</sup> 等人提出動物模式證實，不論在體內或體外，人類胰島素及類胰島素生長因子(IGF)可以促進大腸直腸腺癌細胞生長。在1990年Linda<sup>17</sup>等人發現胰島素能刺激人類大腸直腸癌細胞株的生長。在1995年Giovannucci<sup>18</sup>提出高胰島素血症-大腸直腸癌假說(Hyperinsulinemia-colon cancer hypothesis)，在1996年 Tran<sup>4</sup>等人，利用老鼠大腸直腸癌細胞株，每週注射胰島素5次，連續注射17週，高胰島素濃度能刺激其生長。有胰島素組的細胞體積大小比上無胰島素組為79% vs. 50%， $P < 0.05$ ，平均每隻老鼠腫瘤數目2.0 vs. 0.73， $p < 0.001$ 。(Table 2-1)

#### 2 大腸直腸癌與代謝症候群之相關

由於動物實驗之發現，自1990年起開始進行許多流行病學研究，確認動物實驗之發現。在1991年 Neugut<sup>19</sup>有一個個案病例對照研究，紐約市三家執行大腸鏡醫院，301個腺腫個案(男性174女性127)對照組506位(男性223女性283)，發現大腸直腸腺腫危險因子，女性身體質量指數BMI(75百分位比上25百分位)，大腸直腸腺腫的風險增加，勝算比為2.1(95%CI, 1.1-4.0)，線性趨勢P值=0.02。因此，在1995年Giovannucci提出高胰島素血症-大腸直腸癌假說(Hyperinsulinemia-colon cancer hypothesis)，主要是因為許多生活西化或過度工業化造成肥胖(特別是腹部肥胖)，缺乏密集生活型態改變介入，飽和與不飽和脂肪酸攝取比例不當，這些會引起高胰島素血症同時也是大腸直腸癌的危險因子<sup>18</sup>。在1995年Giovannucci<sup>20</sup>進行一項前瞻性世代研究，47723位男性從事與健康相關之工作者於1986接受有關密集生活型態改變介入量、身體質量指數、腰圍腰臀比問卷調查；追蹤觀察1986-1992年共發生203個新診斷大腸直腸癌個案及586位腺腫個案。發現密集生活型態改變介入(休閒時密集生活型態改變介入量75百分位比上25百分位)是造成男性大腸直腸腺腫之保護因子，再調整年齡、過去腺腫病史、家族大腸直腸癌史、抽菸、身體質量



、阿斯匹林使用、酒精、蔬菜、纖維及紅肉攝取之後，勝算比：0.53(95% CI, 0.32 ~0.88) 趨勢P值 = 0.03；身體質量指數是獨立危險因子，腰臀比 $\geq 0.99$ 比上 $<0.9$ 多變項分析相對危險性為3.41 [CI, 1.52 to 7.66，腰圍 $\geq 43$ 英吋比上 $<35$ 相對危險性2.56 (95%CI, 1.33 ~4.96), 趨勢P值  $< 0.001$ ，特別是 $\geq 1$ 公分的腺腫，小腺腫( $<1$ 公分)則不具統計意義。

義大利個案病例對照研究在1992-1996年共發現1225位大腸直腸癌個案，第二型糖尿病會增加大腸直腸癌風險，勝算比為1.3(95%CI, 1.0-1.6)<sup>6</sup>。由於大腸直腸癌發生率各國不同且來自不同國家之移民世代也不相同，為了說明西化之生活方式在大腸直腸癌病因上的角色在1997年 Marchand<sup>7</sup>等人進行族群病例對照研究，訪談1987-1991 共698 位男性 494位女性，在美國出生或移民世代罹患大腸直腸癌的日本人，以及年齡、性別及種族配對之1192位對照組。利用邏輯斯回歸分析，校正飲食及其他危險因子後顯示：攝取熱量過高、肥胖及少密集生活型態改變介入等西化之生活方式增加大腸直腸癌風險，特別是男性。同時具有以上三項者之勝算比：男性：3.0(95% 信賴區間 1.8-5.0)女性：1.7( 95% 信賴區間1.0-3.2)。不分性別，現在或過去之吸菸飲酒者增加大腸直腸癌風險。1999年一項有關護士健康研究之前瞻研究共121700位個案追蹤18年，共發生892位大腸直腸癌個案，發現成人發病之第二型糖尿病增加女性大腸直腸癌風險。特別是侵襲癌相對危險性為2.39 (95%CI, 1.46-3.92)<sup>8</sup>。同年另一個針對男性之前瞻性研究14916位個案追蹤14年共發生193位大腸直腸癌，發現體內類胰島素生長因子濃度高者會增加大腸直腸癌風險。75百分位濃度比25百分位其相對危險性為2.51(95%CI, 1.15-5.46)<sup>9</sup>。1999 Schoen.<sup>21</sup>等人，從心血管健康世代研究，針對5849位參與者中102 位大腸直腸癌個案，分析顯示空腹血糖值75百分位濃度比25百分位，大腸直腸癌風險高，相對危險性：1.8 (95% CI, 1.0-3.1)，而且呈線性相關。之後，有許多文獻回顧的研究(2000 Bruce等人)支持胰島素阻抗與大腸直腸癌相關<sup>10-12</sup>。

2006年Bowers<sup>14</sup>等人在一項前瞻性研究探討男性吸菸者代謝症候群之生化測量與大腸直腸癌之相關，有較多項測量異常：如血壓高、身體質量指數高、高密度脂蛋白低者風險比為1.7(95%CI, 1.01-2.85)。在2006年Ahmed<sup>15</sup>族群世代研究發現，代謝症候群對男性是大腸直腸癌的危險因子相對危險性1.78(95%CI, 1.0-3.6)對

女性則不顯著相對危險性為1.16(95%CI, 0.6-2.2)。

Crops 等人<sup>22</sup>，研究 11,090 名參與 2000 National Health Interview Survey 的 50 歲以上之受試者，根據是否依結腸直腸癌檢查指南篩檢加以分類，評估是否具有下列七種結腸直腸癌的行為風險因素之任何一種（抽煙、體育活動低、水果和蔬菜攝取量低、從油脂獲得的熱量攝取量高、肥胖、高酒精攝取量和多重維生素的攝取量低）。結果發現未篩檢者，比已篩檢者有更多的行為風險因素。在每個檢查組中，體育活動低、水果和蔬菜攝取量低和多重維生素的攝取量低的人，其大腸直腸癌盛行率高。Dai 等人(2007)<sup>23</sup>進行統合分析，評估肥胖和結腸直腸癌風險之間的關聯性。搜尋了 Pub Med、EMBASE 和 Cochrane Library 直至 2007 年 1 月 1 日的資料。評估肥胖和結腸直腸癌之間的因果關係，因此研究需有清楚定義肥胖和結腸直腸癌，才視為合格的研究。摘錄出這些研究的研究設計、樣本大小、平均追蹤時間、相關因素及研究結果。計算合併的標準化之影響。結果顯示身體質量指數(BMI)超重和肥胖者的男性之合併結腸直腸癌相對風險(RR)為 1.37 (95% CI : 1.21-1.56)，女性為 1.07 (95% CI : 0.97-1.18)。男性之 BMI75 百分位比上 25 百分位 結腸癌風險之合併 RR 為 1.59 (95% CI:1.35-1.86)，女性為 1.22 (95% CI : 1.08-1.39)，男性之直腸癌風險的合併 RR 為 1.16 (95% CI : 0.93-1.46)，且女性為 1.23 (95% CI : 0.98-1.54)。男性之腰圍 75 百分位比上 25 百分位 結腸癌風險之合併 RR 為 1.68 (95% CI : 1.36-2.08)，且女性為 1.48 (95% CI : 1.19-1.84)，男性之直腸癌風險的合併 RR 為 1.26 (95% CI : 0.90-1.77)，且女性為 1.23 (95% CI : 0.81-1.86)。男性之腰臀比例 75 百分位比上 25 百分位 結腸癌風險之合併 RR 為 1.91 (95% CI : 1.46-2.49)，女性為 1.49 (95% CI 1.23-1.81)，男性之直腸癌風險的合併 RR 為 1.93 (95% CI : 1.19-3.13)，女性為 1.20 (95% CI : 0.81-1.78)。比較正常範圍後，超重者發生近端結腸癌的合併 RR 為 1.14 (95% CI : 0.88-1.47)，肥胖者為 1.41 (95% CI : 0.66-3.01)。腰圍的 75 百分位比上 25 百分位 合併 RR 為 2.05 (95% CI : 1.23-3.41)，腰臀比例之合併 RR 為 1.66 (95% CI :

0.69-3.99)。比較正常範圍後，超重者發生末端結腸癌的合併 RR 為 1.38 (95% CI : 1.02-1.87)，肥胖者為 1.23 (95% CI : 0.80-1.90)。腰圍的 75 百分位比上 25 百分位 合併 RR 為 1.86 (95% CI : 1.05-3.30)，腰臀比例之合併 RR 為 1.79 (95% CI : 0.82-3.90)。肥胖是導致結腸直腸癌的風險因素，且達統計上的顯著性，在不同的癌症部位中，男性肥胖與結腸直腸癌風險的關聯性，比女性更強。腹部肥胖指數又比整體肥胖的預測效果更靈敏。Giovannucci 等人(2007)<sup>24</sup> 再次分析過去十年中收集的大量流行病學數據，顯示代謝症候群增加結腸癌的風險。證據包括代謝症候群之決定因素(肥胖、腹部肥胖和身體活動低)、本症候群的臨床後果(第二類糖尿病和高血壓)、代謝症候群定義(高三酸甘油血症、高血糖症和低 HDL 膽固醇)之血漿或血清組成，以及高胰島素血症或胰島素抗性的標記(胰島素和 C-肽)，與結腸癌或腺癌風險的關聯性，這些是代謝症候群可能發生的代謝缺陷。這些關聯性底下的機制仍然未知，但是可能與高胰島素血症的影響有關，高胰島素血症會增加類胰島素生長因子-I 之游離或生物可利用的濃度。未來的研究應該根據胰島素抗性做更好的測量值，Beta-細胞耗損和胰島素反應，以進一步評估胰島素抗性的哪些部分，與結腸癌形成的風險有最密切的關聯性。

台灣地區過去對於此類研究很少，基隆社區複合式篩檢(KCIS)資料，陳秀熙<sup>13</sup> 等人第一次討論代謝症候群與不同癌症之相關，其中大腸直腸癌勝算比為 1.35(95%CI, 0.98-1.87)大腸直腸腺腫之勝算比為 1.43(95%CI, 1.01-2.02)。

2007 邱瀚模等人台灣某醫學中心健檢 4277 個案，依據成人國家膽固醇教育計畫(ATP III)亞洲調整後定義分析共 27.1%男生及 18.9%女生為代謝症候群，發現代謝症候群增加大腸直腸包括腺癌與腺腫的風險，勝算比 1.35 (95% 信賴區間 [CI], 1.05-1.73。若依照部位來分，遠端大腸直腸包括腺癌與腺腫的風險勝算比 0.96 (95% 信賴區間 [CI], 0.67-1.38，近端大腸直腸包括腺癌與腺腫的風險勝算比 1.62 (95% 信賴區間 [CI], 1.14-2.30;若考慮同時合併發生大腸直腸癌，風險勝算比 2.15 (95% 信賴區間 [CI], 1.40-3.31。(Table 2-2)

以上研究大部分探討代謝症候群與大腸直腸癌之相關，甚少討論與大腸腺腫

之相關，有關代謝症候群與大腸直腸癌相關之性別差異仍不一致。本研究第一部分將釐清上述問題。

### 3 大腸直腸癌自然病史

自從1970許多研究顯示，大部分大腸直腸癌是由大腸腺腫演變而來。<sup>25-29</sup>(Morson & Bussey 1970, Morson 1974, Muto 1975, Hills and Morson 1978, Steven 1986, Michael et al 1990)。

在1978年 Hill and Morson也提到大腸直腸癌由正常黏膜到腺腫到腺癌的變化受到基因及環境因素的影響。(Hill and Morson, 1978)<sup>27, 30</sup>。

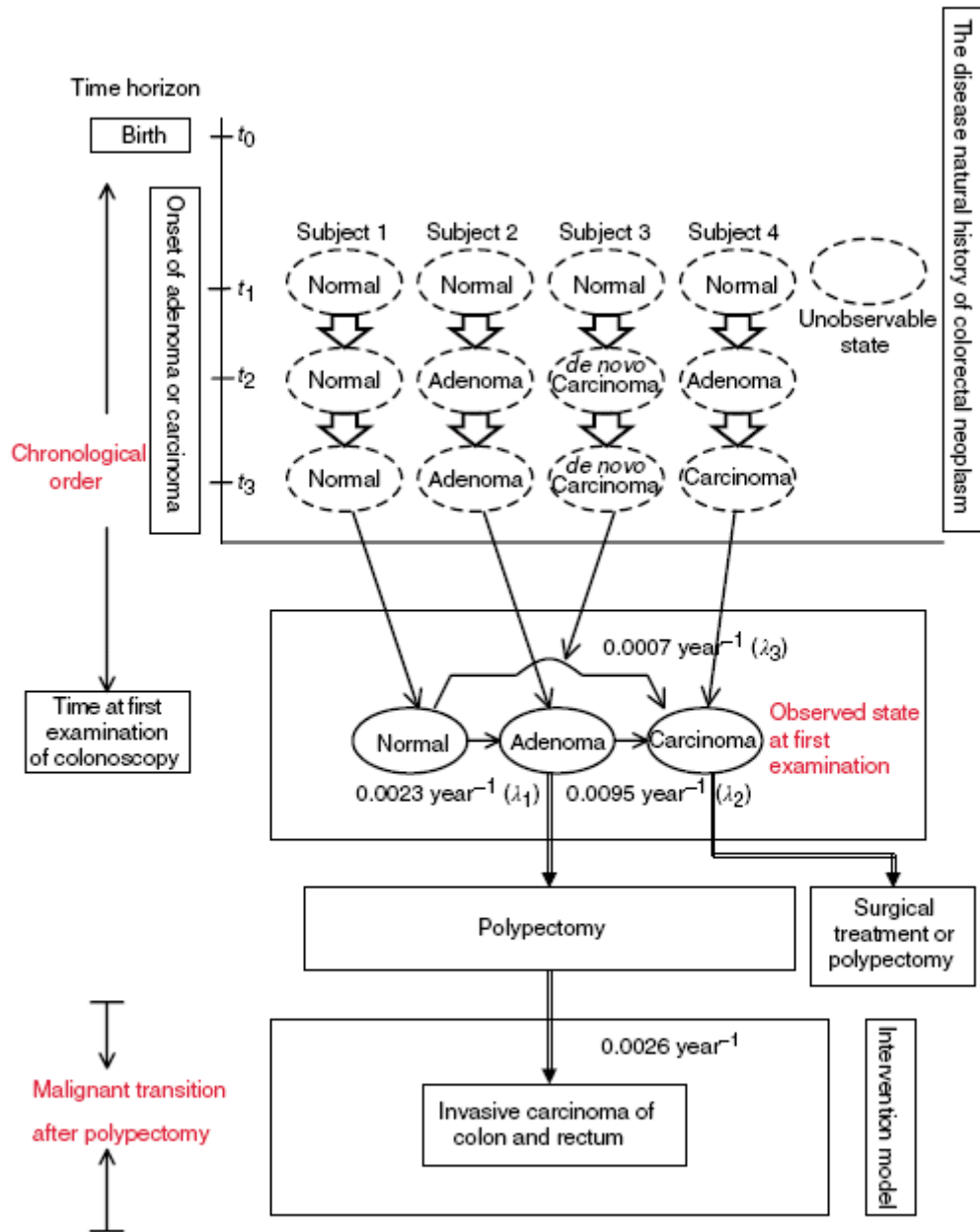
大多數大腸直腸癌來自腺腫，由小腺腫到大腺腫到產生癌化約需10年<sup>31</sup>。大腸直腸癌防治策略中之大腸鏡篩檢有賴於自然病史的了解，但是自大腸鏡檢查被視為篩檢或追蹤工具後，發現腺腫大多切除，也因此中斷了自然病史，自然病史的量化相對較為困難。在尚未大量大腸鏡檢查時代，Muto et al (1975)<sup>26</sup>等人研究顯示從1957-1968間2506個良性腫瘤發生癌症機率為10.97%，假設平均追蹤5.5年，換算為惡性化年發生率為1.99%。另一個Mayo Clinic 前瞻性研究：大於1公分腺腫追蹤20年大腸直腸癌累積發生率約25%。Welin<sup>32</sup>等人1963年瑞典研究也有類似發現。另外Eide<sup>28</sup>等人1986年就挪威24619位腺腫個案研究估計腺癌年發生率約0.25%。

日本針對大腸直腸腺腫-腺癌的自然病史假說做了一個大阪1970-1982回溯世代分析，發現431個大腸腺腫個案中222個個案接受了大腸腺腫切除，對照1985年癌症登記資料，結果大腸直腸癌發生率在腺腫切除與未切除兩組都比沒有腺腫組高2.9及4.4倍，由此推估腺腫切除約有31.3%的預防效果。也間接說明了大腸直腸腺腫-腺癌的自然病史假說<sup>33</sup>。另外有觀察性報告：三分之一大於55歲腺腫個案經過10年，約有3-5%轉變為癌症<sup>34</sup>。這也說明癌化的過程慢或有其他因子影響。

Kudo<sup>35</sup>等人在2000年提到許多日本研究自1987年就注意到有平的腺腫或凹陷的腺腫，侵襲速度快，因此認為大腸直腸癌癌化應有兩個機轉：大腸直腸腺腫-腺癌與非經腺腫之大腸直腸癌病史(De novo pathway)。西方國家也確認此發現(Bedenne et al, 1992; Stolte and Bethke, 1995)。

在2003年陳志道等人<sup>36</sup>依據台灣南部某醫學中心13908筆第一次大腸直腸篩檢資料，嘗試量性估計大腸直腸腺腫-腺癌之自然病史，分三階段之轉移速率。同時也是第一篇將非經腺腫之大腸直腸癌病史(De novo pathway)納入考量的大腸直腸

癌自然病史之量性估計，如圖2-1。



**Figure 1** Clinical scenario of disease natural history model and intervention model for colorectal neoplasia.

圖 2-1 考量非經腺腫之大腸直腸癌病史(De novo pathway)癌化機轉自然病史之模擬情境 (出自: British Journal of Cancer 2003; 88:1866-73.)

大腸直腸癌的自然病史具有兩種具有爭議且未被量化證實的不同理論：大腸腺腫-腺瘤癌化機轉 (adenoma-carcinoma sequence) 及非經腺腫之大腸直腸癌病史 (De novo pathway) 癌化機轉，研究著重於藉由腺腫大小及組織學形態評估大腸腺腫-腺瘤癌化機轉過程中腺腫的停滯時間 (dwelling times)，將非經腺腫之大腸直腸癌病史 (De novo pathway) 癌化機轉列入考量。腺腫切除術 (polypectomy) 的效果將依上述兩種機轉分別加以以評估，研究採用病例世代研究法 (case-cohort study)，其研究世代共有13908位受試者 (包含10496位正常受試者、2652位腺腫切除者及760位大腸直腸癌患者)，在1979到1998年間進行第一階段的大腸鏡檢查，所有受試者經由隨機選取由305位正常受試者、300位腺腫切除者及116位大腸直腸癌患者再進行有關兩個理論的參數評估，所有2652位腺腫切除者資料都與國家癌症登記進行連結，確定在切除腺腫後發生25個侵犯性癌症案例。在五階段有關於腺瘤大小的自然病史模式中，在不考慮非經腺腫之大腸直腸癌病史 (De novo pathway) 癌化機轉的狀況下，小腺腫 (0.6到1公分直徑) 及大腺腫 ( $\geq 1$ 公分腺腫直徑) 的停滯時間分別為7.75及5.27年，在考慮非經腺腫之大腸直腸癌病史 (De novo pathway) 癌化機轉的狀況下，小腺腫 (0.6到1公分腺腫直徑) 及大腺腫 ( $\geq 1$ 公分腺腫直徑) 的停滯時間分別為17.48及15.90年，相似的研究結果也在與組織學形態有關的研究中呈現，由腺腫大小所估計的非經腺腫之大腸直腸癌病史 (De novo pathway) 癌化機轉機率約為31.87%，由組織學形態所估計的非經腺腫之大腸直腸癌病史 (De novo pathway) 癌化機轉機率約為27.81%，相較於腺腫大小小於5公釐的患者，患者腺腫大小介於6至10公釐的及患者腺腫大小大於1公分分別具有2.17倍 (95%CI, 0.67-10.74) 及4.25倍 (95%CI, 1.23-14.70) 的惡性化 (malignant transformation) 風險，類似的結果也出現在組織學形態的研究上。腺腫切除術整體成效的評估結果上，在考量非經腺腫之大腸直腸癌病史 (De novo pathway) 癌化機轉的理論下，大腸直腸癌的發生率減少73%，而不考量非經腺腫之大腸直腸癌病史 (De novo pathway) 癌化機轉的理論下，大腸直腸癌的發生率減少88%，而微小

腺腫(diminutive adenoma)及小腺腫 (small adenoma) 的影響在後續幾年內會增加，另外大腺腫 (large adenoma) 影響在後續幾年內則會減少，總而言之，研究證實大約有30%的癌症是由非經腺腫之大腸直腸癌病史(De novo pathway)癌化機轉所引發，這個合併大腸腺腫-腺瘤癌化機轉 (adenoma-carcinoma sequence) 及非經腺腫之大腸直腸癌病史(De novo pathway)癌化機轉、腺腫大小及組織學的發現，對於估計停滯時間、大腸鏡使用成效及切除腺腫後的患者監測是十分重要的。

以上研究發現大多數大腸直腸癌來自腺腫，且已有多階段自然病史之量化估計，但是要驗證本研究的假說，證實代謝症候群是大腸直腸癌癌化過程中的影響因子則需要進行納入代謝症候群狀態考量之大腸直腸癌自然病史模式建構及量性估計。

#### 4 大腸直腸癌預防策略之成本效果分析

##### 4.1 大腸直腸癌篩檢與監測指引

美國AHCPR(Agency for Health Care Policy and Research)於1997 召集擬訂大腸直腸癌之工作小組，以實證資料為基礎制定並發表針對大腸直腸癌的篩檢與監測指引(Winawer,1997)<sup>37</sup>，其建議的篩檢策略包括：每年一次FOBT 外、每五年一次乙狀結腸鏡檢、每年一次FOBT 加上每五年一次乙狀結腸鏡檢、每五年一次雙重鋇劑造影檢查、每十年一次大腸直腸鏡檢等。自此之後，有關大腸直腸的篩檢的文獻及臨床診療的內容有了很大的改變。隨著新實證資料的累積，該工作小組對此指引作了一些更新，在篩檢方面更新內容包括：採用非水合性的(unhydrated) FOBT，以雙重鋇劑顯影作篩檢時其篩檢間隔縮短為五年，以大腸直腸鏡檢而不再用鋇劑造影的方式作確診及針對高危險群者之篩檢，針對有家族史民眾作更多的危險分類，將基因檢測納入。在監測方面的變更則包括：針對低危險族群所發現的小腺腫經腺腫切除術後第一次的追蹤時間由3 年後延長為5 年後(Winawer, 2003)<sup>38</sup>。

##### 4.2 大腸直腸癌篩檢工具

目前有許多不同的大腸直腸癌篩檢工具，包括FOBT、乙狀結腸鏡及大腸直腸

鏡檢等可供選擇，而透過經濟評估可有助於擬定篩檢政策時選擇出最合適及有利的策略。因本研究在大腸直腸癌篩檢是採敏感度較高的化學免疫法進行篩檢，陽性個案再進行大腸鏡確診，若發現腺腫則依其大小及病理報告建議適當追蹤間隔。因研究第三部分大腸直腸癌防治成本效益分析未將乙狀結腸鏡篩檢策略納入考慮，故未針對乙狀結腸鏡再進行文獻回顧。以下針對糞便潛血篩檢及大腸鏡篩檢及相關成本效益研究進行文獻回顧。

糞便潛血篩檢主要有化學法FOBT(chemical Fecal Occult Blood Test，以下簡稱cFOBT)及免疫法(Immunochemical Fecal Occult Blood Test，以下簡稱iFOBT)二種類型。化學法FOBT，即指guaiac-based的方法，是利用化學反應偵測肉眼看不出的人大便出血現象，出現陽性反應的原因可能是食物中含有過氧化酵素活性、良性胃腸道出血：如痔瘡或憩室或胃腸道腺腫或腫瘤出血。陰性反應可能是沒有胃腸道出血，或出血未超過一定上限或腫瘤病變的出血為間歇性。其優點為：方便、便宜、無侵襲性。缺點則為：對小腺腫的敏感度不佳，會受到其它因素出血而產生偽陽性反應，如食用紅肉等；亦可因維他命C等攝取造成偽陰性，故於檢測前需做飲食控制。

免疫化學法的FOBT (Immunochemical Fecal Occult Blood Test，以下簡稱iFOBT)乃為一種抗原抗體反應，以檢測大便中所含的血紅素。它不像傳統化學法那樣容易受到食物及藥物影響，故其偽陽性低，並有較佳的陽性預測值，亦因不用飲食控制，故順應性亦較高，且能同時兼顧敏感度及特異性(Young<sup>39, 40</sup> 等人,2002; Cheng<sup>43</sup> 等人,2002; Redaelli 等人,2003; Greenwald,2005; Morikawa<sup>41</sup> 等人,2005)。日本首先於1992年將其用於國家健康政策大腸直腸癌的篩檢中，並廣為使用(Saito<sup>42</sup>,1996)。Saito<sup>443</sup> 等人(2000)指出其可降低60%大腸直腸癌的死亡率。但因其較慢發展出來，美國藥物食品檢驗品直至2001年才允許其上市，故歐美相關研究較少。

#### 4.3 大腸直腸癌篩檢效益之實證醫學

以FOBT進行大腸直腸癌篩檢之效果已由許多隨機試驗證實，Mandel 等人的研究顯示每年篩檢可降低33%的死亡率(Mandel<sup>44</sup> 等人,1993)，丹麥及英國諾丁罕的研究也顯示每兩年篩檢一次可降低15-18%的死亡率(Hardcastle<sup>45</sup> 等人, 1996)。然而



這些研究所提供FOBT 是利用傳統化學法，而非免疫法。免疫法FOBT 為近幾年新開發的技術，根據Allison<sup>46</sup> 等人(1996)的研究顯示免疫法FOBT 較傳統化學法FOBT 有較好的敏感度與特異度(Allison<sup>46</sup> 等人, 1996) 。免疫法FOBT 的特異度(86.2%-97.8%) 較化學法FOBT(70%)高。且其對大腺腫的敏感度遠較傳統化學法來得高。

大腸直腸鏡檢 (Colonoscopy) ，可同時作為篩檢及診斷工具。它可直接適用於整個大腸所有部位，且可同時將偵測到的腺腫作病理組織切片及切除。但它卻是最具侵襲性且最昂貴的大腸直腸癌篩檢工具(Lieberman,<sup>47</sup> 2000；Redaelli 等人,2003)。目前有關以大腸鏡為大腸直腸癌篩檢策略上並無隨機試驗研究。在1993 年Winawer SJ.<sup>48</sup> 等人針對1418位進行大腸鏡檢查且切除腺腫者追蹤其大腸直腸癌發生率，平均追蹤5.9年，與另外三個族群比較，包括兩群有腺腫位切除之族群與一般民眾癌症登記做比較。結果發現切除腺腫者減少76-90%的大腸直腸癌發生率。大腸鏡篩檢尚需考量有關篩檢產生之副作用，例如腸穿孔或死亡。以上情形會隨年齡增加而增加。在2003年Gatto NM<sup>49</sup>. 等人發現SEER計畫中1991-1998年中腸穿孔率約千分之1.96，而且發生腸穿孔者死亡率也較高，勝算比為 8.8, (95% CI = 1.6 to 48.5)。

#### 4.4 不同大腸直腸癌篩檢策略成本效益比較

在美國癌症學會發表大腸直腸癌篩檢指引前，對於大腸直腸癌篩檢成本效益之分析並不多見。但有Eddy<sup>50</sup> 等人(1987)、Ransohoff<sup>51</sup> 等人(1991)及Walker<sup>52</sup> 等人(1991)針對大腸直腸癌或腺腫進行成本效益分析。

Eddy<sup>50</sup> 等人(1987)利用數學模擬方式分析不同篩檢年齡、不同篩檢頻率及不同篩檢工具組合之下篩檢成本效益其主要成果如下：(1)每年FOBT 可降低30%死亡率；(2)每年35cm 及60cm 乙狀結腸鏡和大腸直腸鏡可以減少20%、25%及85%死亡率；(3)每年大腸雙重鋇劑造影可以降低死亡率75%至85%；(4)每3~5 年大腸直腸鏡檢或雙重鋇劑造影可以保留至少70%~90%之每年篩檢之效益；(5)每3 年35cm~60cm 軟式乙狀結腸鏡篩檢可以增加每年僅有糞便潛血篩檢之效益約20%~25%；(6)每3 年之大腸直腸雙重造影則可增加每年僅有糞便潛血篩檢之效益約為7%~11%；(7) 35cm 及60cm 軟式乙狀結腸鏡檢加上大腸雙重鋇劑造影可以增

加11%~13%效益;(8)男性及女性其成本效益是相同;(9) 若篩檢年齡由50 歲開始而非40 歲則減少效益約為5%~10%。

根據這些結果Eddy 等人(1987)建議這些高危險群之篩檢政策為每年潛血糞便篩檢加上每5 年接受大腸直腸鏡或大腸雙重造影，而且篩檢年齡最好從40 歲開始，如果將成本考慮進去，則使用糞便潛血進行大腸直腸癌篩檢可能為最具成本效益之政策。

Ransohoff<sup>51</sup> 等人(1991)針對腺腫病人接受腺腫切除術(Polypectomy)後接受大腸直腸鏡之監視系統(surveillance system)進行不同頻率之下其成本效益分析，其所使用方法是用電腦模擬針對50 歲男性定期接受大腸直腸鏡監視進行成本及大腸直腸鏡造成穿孔之危險性估計，其追蹤年數為30 年，主要結果如下：

(1) 如果50 歲男性接受腺腫切除手術後其未來死於大腸直腸癌之危險性為2.5%，若每3 年接受定期大腸直腸鏡檢查而且假設其效益為100%則每做283 個大腸直腸鏡檢查可以預防1 個死亡，然而也會造成0.6 穿孔之危險及0.04 因穿孔而死亡之危險，所花費醫師直接成本為82,000 美元。

(2) 如果死於大腸直腸癌之危險性為1.25%且大腸直腸鏡監視之成本效益為50%則預防1 個大腸直腸癌死亡需要做1131 個大腸直腸鏡檢查，其併發之穿孔及穿孔所引起之死亡分別為2.3 及0.17 其所花費醫師直接成本為331,000 美元。

由上述結果可知，接受腺腫切除之病人其接受大腸直腸鏡監視之效益端視其死於大腸直腸癌之危險性及監視之效益而定，Ransohoff 等人(1991)提出對於危險小(如小腫瘤)其定期接受大腸直腸鏡檢所需成本相當高。

Walker<sup>52</sup> 等人(1991)利用英國諾丁罕(Nottingham)大腸直腸糞便潛血篩檢計畫計算第一次及第二次篩檢所需成本，其結果顯示每篩檢1 個大腸直腸癌需要2,700 英鎊，而每參加篩檢1 個大約花費5 英鎊，由於Walker 等人(1991)在發表此篇文章時其諾丁罕試驗之效益尚未出現所以並無法進行成本效益分析。

由於美國癌症學會於1997 年發表對大腸直腸癌之篩檢及監測指引後，深深影響各國在大腸直腸癌篩檢策略及發表相關的研究，以下幾個研究為2000 年後針對一般民眾大腸直腸癌篩檢進行電腦模擬以評估不同大腸直腸癌篩檢策略之成本效益分析。(Table 2-3)

Frazier<sup>53</sup>等人(2000)採社會的觀點進行一般族群大腸直腸癌成本效益分析，他們利用馬可夫模式(Markov model)模擬美國50歲具大腸直腸癌平均風險的一般族群，提供篩檢及追蹤至85歲。以折現後之終身成本、效益及ICER作比較，共比較22種篩檢策略，其中利用到的篩檢工具包括再水合的FOBT(rehydrated FOBT)，及非水合的FOBT(unhydrated FOBT)、軟式乙狀結腸鏡檢、雙重鋇劑造影、及大腸直腸鏡檢等。在60%第一次參檢率及80%的轉介及追蹤率下。所得結果為：針對男性白人而言最具效益的最佳策略為每年一次再水合FOBT加上每五年一次軟式乙狀結腸鏡檢。相對於未篩檢組，此方案可降低60%大腸直腸癌的發生率及

80%死亡率，其ICER為每增加一人年命需花92,900美元。但ICER最低的策略為於55歲時提供軟式乙狀結腸鏡一次，並只有具高危險腺腫的陽性個案需轉介去作大腸直腸鏡檢。然此策略在大腸直腸癌發生率的降低上僅有14%，死亡率的降低僅有16%。該研究亦針對不同的轉介率、工具特性、50歲時腺腫的盛行率、及50歲後新發生腺腫的發生率、腺腫切除術後腺腫之復發率、高危險腺腫至大腸直腸癌的年轉移機率、50歲時在末端大腸有腺腫的機率、大腸直腸鏡檢的成本、大腸直腸鏡檢所致腸穿孔之致死率、及折現率等進行一維的敏感度分析。

Khandker<sup>54</sup>等人(2000)以動態狀態轉移模式(Dynamic state transition model)模擬超過50歲及以上一般族群大腸直腸癌成本效益分析，提供篩檢及追蹤至85歲。共比較8種篩檢策略，包括每年一次FOBT、每三年一次軟式乙狀結腸鏡檢、每五年一次軟式乙狀結腸鏡檢、每年一次FOBT加每三年一次乙狀結腸鏡檢、每年一次FOBT加每五年一次乙狀結腸鏡檢、每五年一次雙重鋇劑造影、每五年一次大腸直腸鏡檢、每十年一次大腸直腸鏡檢等。此模式用到的參數包括腺腫及大腸直腸癌的發生率及發展過程有關之參數、存活率、危險因子及併發症、順應性、工具特性及成。其中大腸腫發展至大腸直腸癌是由滯留期(dwell time)所決定的。順從率假設為100%，並以23%作敏感度分析。成本部分含篩檢及醫療費用，以醫療費用上膨脹率4.8%回推成1994年的醫療費用。在3%折現率，在各種策略相對於未篩檢組的ICER以每五年一次軟式乙狀結腸鏡檢最低，為每增加一人年命12,636美元，其次為每年一次FOBT的14,394美元，最高者為每五年一次大腸直腸鏡檢的28,724美元，其它策略則在16,261-20334美元之間。該研究針對疾病發展、篩檢特性、成本及順從率等幾個重要參數進行一維的敏感度分析。該研究亦指出在考

慮到軟式乙狀結腸鏡檢查時可以達到的深僅一半，故實際上它的效益是被高估了。該研究指出成本效益值對順從度的改變是相當敏感的。

Sonnenberg<sup>55</sup> 等人(2000)採保險人的觀點進行一般族群大腸直腸癌成本效益分析，他們利用馬可夫模式(Markov model)模擬10 萬個美國50歲的一般民眾，提供篩檢及追蹤至死亡。該研究假定在疾病自然史中每一個狀態都要停留至少一年，即一年間最多只做一次的轉移。該研究將順應性分成三個階段，分別為第一參檢、再參檢及轉介的順從度，全部都先假設為100%進行分析，再依自不同文獻中在不同階段的順從度進行敏感度分析。共比較3 種篩檢策略，以未篩檢組為對照組，每年一次FOBT 可增加1896 人年命，每五年一次軟式乙狀結腸鏡檢可增加2027人年命，每十年一次大腸直腸鏡檢可增加4428人年命。這三種策略的成本效益比最低者為每十年一次大腸直腸鏡檢，為平均每增加一年命需花28,143 美元，其次為每五年一次軟式乙狀結腸鏡檢，其平均每增加一年命需花74,032 美元，最高者為每年一次一次FOBT，其平均每增加一年命需花81,678 美元。該研究亦強調各種策略的成本效益值對順從度的改變是相當敏感的。此外，ICER 會隨在FOBT 的敏感度或特異度的升高而降低，而敏感度的影響要比特異度更大。

Vijan<sup>56</sup> 等人(2001)採保險人的觀點，利用馬可夫模式(Markov model)評估美國50 歲的民眾大腸直腸癌的篩檢策略，提供篩檢及追蹤至死亡。其主要比較大腸直腸鏡檢一生一次，在55 或60 歲時提供，或一生二次，在50 和60 歲提供，或55 和65 歲時提供，及傳統FOBT 及乙狀結腸鏡檢單獨及二者結合等策略。並比較順從度在25%、50%、75%、及100%之間不等，各策略之平均的效益、成本及ICER 等。雖然該研究未指明針對何種特性的民眾，且未指明FOBT 及乙狀結腸鏡及篩檢間隔，但由其內容判斷應是針對一般民眾所進行的評估，而FOBT 及乙狀結腸鏡檢的篩檢間隔應分別為每年一次及每五年一次。在3%的折現率下，依不同的順從度，占絕對優勢的策略不同，在100%及75%的順從度下，單獨的乙狀結腸鏡或FOBT 均為占絕對優勢的策略，當順從度降到50%時，單獨的乙狀結腸鏡或FOBT 或二者合併均為占絕對優勢的策略除，而當順從度降到剩25%時，除前述三者策略外，於55 歲時給一次大腸直腸鏡檢亦為具對優勢的策略。

Berchi<sup>57</sup> 等人(2004)比較每二年一次以免疫法FOBT 相較於傳統化學法FOBT 以作為大腸直腸癌篩檢策略的成本效益分析，其以組織篩檢計畫之機構的觀點去

評估。亦利用馬可夫模式(Markov model)評估165,000位年齡在50至74歲之間的法國人，於此計畫下追蹤20年後之效果及成本效益，其中順從度得自其它研究，為43.7%。研究結果顯示，每二年做一次FOBT，做10年時，相對於cFOBT，iFOBT未折現時每增加一人年命需8,983 歐元，折現率5%時為7,458 歐元；若做20年時，相對於cFOBT，iFOBT未折現時每增加一人年命需4,141 歐元，折現率5%時則為2,980 歐元。該研究認為以iFOBT進行大腸直腸癌篩檢時，可在合理的社會成本增加範圍內得到更多的效益。

Wu(2006)<sup>58</sup>等人的研究為台灣本土進行大腸直腸癌篩檢策略之成本效益分析，採保險人的觀點，利用馬可夫模式(Markov model)評估台灣地區50歲的民眾大腸直腸癌的篩檢策略，自50歲起追蹤至75歲。主要評估的策略是將更先進的糞便DNA檢測，分成3年、5年、10年等不同篩檢間隔，並與傳統每年一次cFOBT及每五年一次軟式乙狀結腸鏡檢、每10年一次大腸直腸鏡檢等策略作比較。其結果發現每3年、5年、10一次的糞便DNA檢測，分別可以降低22%、15%、及9%的大腸直腸癌死亡率。但與其它策略相比時，在3%折現率之下，其ICER均比傳統方法高，故最不具成本效益。該研究中每年一次的FOBT及每10年一次的大腸直腸鏡檢均具成本節約(cost-saving)的特性，故具有絕對的優勢。

綜合比較後可得以下幾點發現：

(1)提供篩檢及追蹤的年齡層多在50-85歲之間，但有些研究是以單一年齡為開始進入篩檢模式去作模擬，其它則以符合篩檢之所有年齡層進入篩檢模式去作模擬。

(2)上述研究不管是否指明是採何種觀點，其計算的成本大多包括篩檢、確診、治療及追蹤等醫療相關費用，並多得自保險申報資料。因病請假或早逝等生產力的損失等間接成本多沒有計算。故以上研究應都可以視為是以保險人的角度或相關衛生政策部門的角度去作評估。

(3)決策模式雖都有利用馬可夫模式去模擬動態狀態的改變，但由於參數均是以定值的方式代入，故均屬決定性模式

(4)這些電腦模擬研究如同前述其有關疾病自然史多由文獻探討所得，因此不同電腦模擬程式其是否可應用於不同地區和不同情況值得商榷。在台灣地區只有Wu<sup>59</sup>等人(2006)是以台灣本土資料去推估的。

(5)這些研究多針對重要的參數，包括參檢率及轉介順從率、大腸直腸鏡檢的成本、折現率等進行敏感度分析時，大多會影響篩檢策略的成本效益，及最佳方案的決定。然而以上研究僅針對部分參數進行簡單的敏感度分析，很難同時針對多個參數進行敏感度分析。

(6)有關參數的不確定性，上述大部分有關大腸直腸癌成本效益的分析最大缺點是缺乏實證資料之支持而且本身所用之模式是屬於決定性的(Deterministic)而非隨機性的(Stochastic)，因為所有來自文獻之參數是固定並沒有考慮各參數之間的相關，因此其模式之效度及正確性會受到質疑。至於Walker 等人(1991)雖然使用諾丁罕資料，但如前述所提及因為其觀察時間太短，無法利用實證資料去估算成本效益分析。此外，由於各研究在估計成本效益時都需要有關疾病自然病史參數及假定，而這些疾病自然病史之參數及假定是否可適用於不同地區及不同情況可能會受到質疑，例如在Eddy 等人(1987)、Frazier 等人(2000)、Sonnenberg 等人(2000)及Vijan 等人(2001)之研究其有關性別及年齡別發生率是來自美國針對監視(Surveillance)，流行病學(Epidemiology)及結果(End Results)，(簡稱SEER)所報導有關各疾病之發生率及死亡率。而高危險群相對於一般族群之危險性，大腸直腸癌侵襲程度(Dukes' Stage)之間的轉移及腺腫至腺癌之轉移等資料皆是來自文獻上之資料，而有關與篩檢相關之參數則部份來自主觀之估計如腺腫或腺癌到底具有何種特徵才可以為篩檢工具所偵測，例如Eddy 等人(1987)主觀判斷腺腫變成侵襲性(Invasive)腺腫之平均前7 年可經由乙狀結腸鏡及大腸雙重造影所偵測。就糞便潛血而言，Eddy 等人(1987)假定25%腺腫大於1cm 其潛血才可足夠被偵測，其大約是在變成侵襲性前2 年，其他有關偽陰性、大腸直腸鏡或結腸鏡之穿破率則來自文獻資料。

有關臨床病史及治療之存活率，包括Dukes' A, B, C&D 其存活率資料，在Eddy 等人之研究則使用專家意見合併文獻探討。其它研究多來自文獻探討。電腦模擬(Computer Simulation)於預測個人篩檢病史之應用見於Ransohoff 等人(1991)於腺腫病人接受腺腫手術切除後其監視之模擬，及上述2000 年後以馬可夫模式進行大腸直腸篩檢計畫的成本效益分析中。利用電腦模擬之益處除了上述不同篩檢間隔，亦可評估不同篩檢率(Attendance rate)或不同敏感度之下如何影響篩檢效益。

(7)目前雖然已有許多大腸直腸癌篩檢之成本效益分析，但仍缺乏初段預防策

略之成本效果分析。若本研究第一部分證實代謝症候群與大腸直腸癌相關，第二部分再利用多階段自然病史模式找出各階段受代謝症候群之影響，在此結果下釐清代謝症候群與大腸直腸癌之相關可提供透過初段預防，影響代謝症候群，進而防治大腸直腸癌的可能。目前尚未有考量代謝症候群之大腸直腸癌篩檢策略之成本效益分析。因此本研究利用第二部分轉移速率及其相關篩檢與代謝症候群介入成本為參數，進行每兩年糞便潛血篩檢或代謝症候群防治策略(密集生活型態改變介入或藥物介入)組合之成本效益分析。

。



Table 2-1 Literature review of the relation between colorectal cancer and metabolic syndrome

Author (year)	Model	Factor	Outcome
Mitsuo K et al. (1989)	Animal In vitro/in vivo	Insulin Insulin-like growth factor	Adenocarcinoma
Linda F. et al. (1990)	Colon cancer cell- line	Insulin	Growth
Tran, T. T. et al. (1996)	F344 rats	injections of insulin	An increase in tumor volume and number of tumor in rats

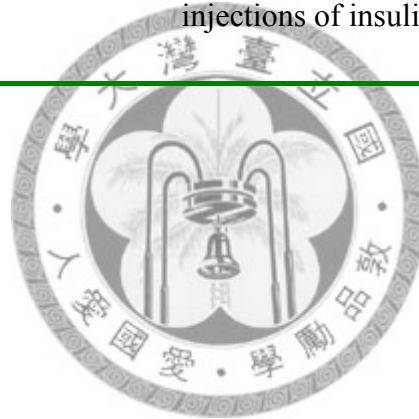




Table 2-2 Summary of selected studies on the relation between colorectal cancer and metabolic syndrome

Author (year)	Study design	Population	Risk factors	outcome	RR or OR
Neugut, et al. (1991)	case-control study	Case:301 incidental adenoma (174 men and 127 women) Control: 506 subjects (223 men and 283 women)	Main variable: BMI Confounders: reproductive hormone, dietary risk factors	colorectal adenoma	Female: adjusted OR:2.1 95%ci, 1.1~4.0 for highest versus lowest quartile, linear trend P value for trend= .02
Giovannucci E, et al. (1995)	Prospective cohort study	47,723 male health professionals, 40 to 75 years of age subjects:203 new diagnosed CRC and 586 adenomas	Main variable: leisure-time activities high versus low quintiles Confounders: age, history of adenoma, Family history of CRC, smoking, BMI, aspirin use, alcohol, intake of	colon cancer	Adjusted OR:0.53 (95% CI, 0.32~ 0.88), P value for trend = 0.03 Waist-to-hip ratio: adjusted OR:3.41( 95%CI, 1.52~7.66) Waist: OR:2.56 (95%CI, 1.33~4.96 )P value for trend = 0.03 , in particular for ≥1cm adenoma



---

La Vecchia et al. (1997)	Case-control	Cases:1225 CRC Control:4154 subjects	meat and vegetables Main variable :type II DM Confounders: sex, education, body mass index, physical activity, energy intake, alcohol drinking, and fiber intake	CRC	Adjusted OR:1.3( 95%CI, 1.0-1.6)
Marchand, et al. (1997)	population-based case-control study	698 male and 494 female United States-born or immigrant Japanese, Caucasian, Filipino, Hawaiian, and Chinese patients diagnosed CRC in 1987-1991	Main variable: high Energy intake and high body mass index and low physical activity	CRC	Conditional logistic regression males, crude OR, 3.0; (95% confidence interval, 1.8-5.0), and for females, crude OR, 1.7; (95% confidence interval, 1.0-3.2)

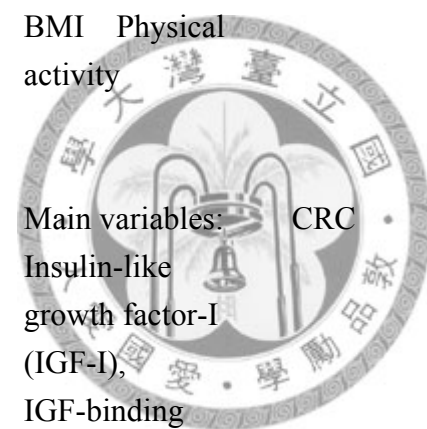
---



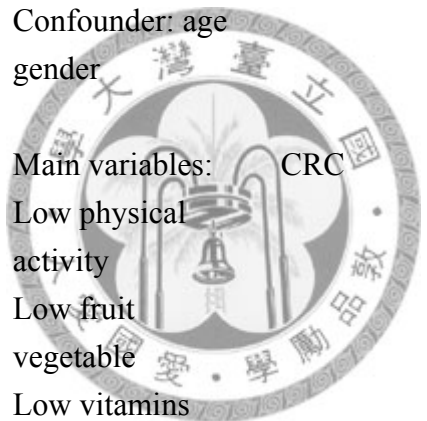
---

		Control:1192 controls matched on age, sex, and ethnicity.			
Hu FB et al. (1999)	Nurses' health study	118403 age:30-55 women 18 years F/U (2001061 person years) 892 new diagnosed CRC	Main variable: DM confounders: age BMI Physical activity	CRC	Adjusted OR:2.39( 95%CI, 1.46~3.92)
Ma J et al. (1999)	Prospective nested Case-control	14916 men F/U 14 years Case:193 Control:318 age smoking matched	Main variables: Insulin-like growth factor-I (IGF-I), IGF-binding protein-3 (IGFBP-3) Confounder: age smoking BMI alcohol consumption	CRC	Adjusted OR for male: 2.51( 95%CI, 1.15~5.46)

---



Bowers K et al. (2006)	prospective	28983 Male smoker	Main variable: Cluster of High blood pressure BMI low HDL	CRC	Cox proportional hazards models For BMI:HR:1.7 95%CI, 1.01~2.85 For cluster:HR:1,4 95%CI, 1.12~1.74
Ahmed RL et al. (2006)	Prospective cohort	14109 from 1987~1989 194 new diagnosed CRC	Main variable: MS Confounder: age gender	CRC	Multivariate Cox proportional hazards regression Total:RR:1.49 955CI, 1.0~2.4 dose-response association: for sum of number components
Coups E J et al. (2007)	crosectional	11090 stratified Screening Non screening	Main variables: Low physical activity Low fruit vegetable Low vitamins	CRC	More risk factors then screening group In screening group: more risk behaviors with high prevalence of CRC
Dai Z et al, (2007)	Meta-analysis		Main variable: obesity	CRC	Pooled RR: for overweight and obese men 1.37 (95% CI: 1.21-1.56) For female (BMI):RR:1.07 (95% CI: 0.97-1.18)

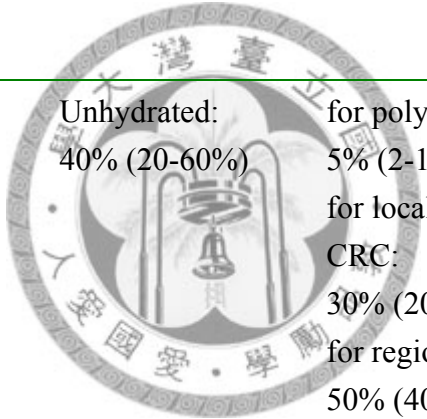


Chen TH-H et al. (2004)	Integrated multiple screening program Population based prospective	KCIS:42387 attended screening	Main variable: MS	Neoplastic disease Colorectal adenoma Colorectal cancer	OR:1.64( 95%CI, 1.38~1.94)  OR for adenoma:1.43 95%CI, 1.01~2.02 OR for CRC:1.35 95%CI, 0.98~1.87
Chiu H-M et al, (2007)	crosectional	4277 complete colonoscopy	Main variable:MS Confounders:BMI smoking drinking History of adenoma Family history of CRC	CRC Distal proximal	OR:1,35 95%CI, 1.05~1.73 OR:0.96 95%CI, 0.67~1.38 OR:1.62 95%CI, 1.14~2.30

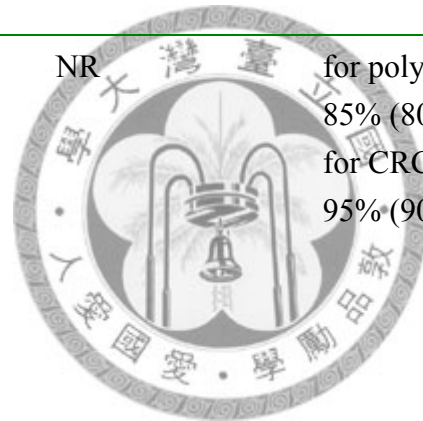
Table 2-3 Characteristics of cost-effectiveness analyses of colorectal cancer screening

Author (year)	Frazier et al. (2000)	Khandker et al., (2000)	Sonnenberg et al., (2000)	Vijan et al., (2001)	Berchi et al., (2004)	Wu et al., (2006)
Target population	Average risk population:50 years old	Average risk population:50 years old	Average risk population:50 years old	Average risk population:50 years old	50-74 aged 165000 subjects	Average risk population:50 years old
Model	Markov decision model	Markov decision model	Markov decision model	Markov decision model	Markov decision model	Markov decision model
Strategies	1.cFOBTq1 2.FSig q5 3.cFOBTq1+FSq5 4.DCBEq5 5.COLOq10	1.cFOBTq1 2.FSq3 3.FSq5 4.cFOBTq1+FSq3 5.cFOBTq1+FSq5 6.DCBEq5 7.COLOq5 8.COL)q10	1.cFOBTq1 2.FSq5 3.COL)q10	1.COLO at age 55 y/o 2.COL Oat 60 y/o 3.COLO at age 50 and 60 y/o 4.COLO at age 55 and 65 y/o 5.FS 6.cFOBT 7.FS+cFOBT	1.cFOBTq2 2.iFOBTq2	1.DNAq3 2.DNAq5 3.DNAq10. 4.cFOBTq1 5.FSq5 6.COLOq10

Compliance rate	With initial test: 60% with follow-up: 80%(70-90%)	100%(23-100%)	with initial test: 100% with repeated test: 100% with follow-up: 100%	with initial test: 100%(50-100%) with follow-up: 80%	With initial test: 43.7%	With initial: for DNA or FOBT: 60% for FS or COL: 40% With follow-up: 85%
Sensitivity of FOBT	1.Unrehydrated cFOBT:for polyps: 10%(5-20%) for CRC:33%(20-40%) 2.rehydrated cFOBT for polyps: 10%(5-20%) for CRC:60%(40-65%)	for small polyps:6% for large polyps:10% for CRC :60%	Unhydrated: 40% (20-60%)	for polyps: 5% (2-10%) for localized CRC: 30% (20-40%) for regional CRC: 50% (40-60%)	1.Unrehydrated cFOBT:52% 2.iFOBT: 82% (70-90%)	Unrehydrated cFOBT: for small adenoma: 5% (2-10%) for large adenoma: 10% (5-20%) for preclinical CRC: 52% (50-100%)

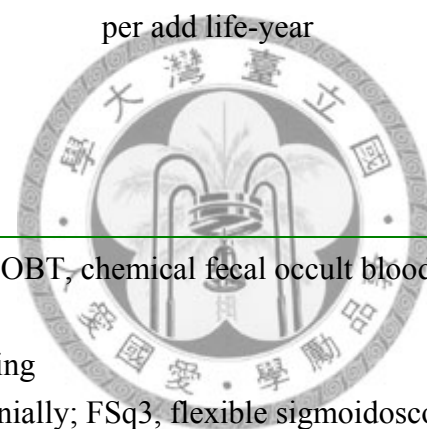


Specificity of FOBT	1.Unrehydrated cFOBT: 97% (95-99%) 2.Rehydrated cFOBT: 90% (85-95%)	92%	Unhydrated CFOBT: 97.5(70-99%)	97.5(90-100%)	1.Unrehydrated: 99.5% 2.iFOBT: 96% (90-100%)	Unrehydrated cFOBT: 97.5% (95-100%)
Sensitivity of colonoscopy	for low-risk polyps: 85%(80-85%) for high-risk polyps or CRC: 95%(85-90%)	for small distal polyps:79% for large distal polyps:85% for distal CRC:97%	NR	for polyps: 85% (80-95%) for CRC: 95% (90-100%)	Nil	for small adenoma: 78.5% (73-84%) for large adenoma: 85%(85-90%) for preclinical CRC: 95% (90-100%)
Specificity of Colonoscopy	100%	100%	NR	NR	Nil	98% (96-100%)





Results: ICER	Most effective strategy: .cFOBTq1+FSq5 Decreased 60% incidence rate and 80% mortality rate ICER: add \$92,900 USD per add life saving Lowest ICER: aged 55 FS once, decreased 14% incidence rate and 16% mortality rate	Highest ICER: COLOq5: \$28,724 USD Lowest ICER: FSq5: \$12,636 USD per add life-year	Highest ICER: FOBTq1: \$81,678 USD Lowest ICER: COLOq10: \$28,143 USD per add life-year	100% and 75%Compliance: FS FOBT: dominant	iFOBT Compared to cFOBT: ICER: € 8,983 per add life-year	FOBTq1 and COLOq10:dominant
---------------	--	---	--	---	--	-----------------------------



Abbreviations: NR, not report; CRC, colorectal cancer; cFOBT, chemical fecal occult blood testing; FS, flexible sigmoidoscopy; DCBE, double-contrast

barium enema ;COLO, colonoscopy;DNA, stool DNA tesing

\*FOBTq1 indicates FOBT annually;FOBTq2, FOBT biennially; FSq3, flexible sigmoidoscopy testing every 3 years;FSq5, flexible sigmoidoscopy testing

every 5 years; DCBEq5, double-contrast barium enema testing every 5 years;COLOq5, colonoscopy testing every 5 years;COLOq10, colonoscopy testing every

10 years;DNAq3,stool testing every 3 years; DNAq5,stool testing every 5 years;DNAq10,stool testing every 10 years

## 第三章

### 材料與方法

#### 一 研究樣本及設計

##### 1. 研究樣本

根據「基隆市社區闔家歡篩檢」邀請族群條件為20歲以上設籍基隆市市民，每年以子宮頸三年未作名冊進行家戶成員邀請，每位民眾皆依其年齡及性別等條件進行各種相關篩檢服務，於各社區執行前邀請民眾參加該年度的健康篩檢活動。邀請方式包括積極式電話聯絡、社區鄰里長宣傳單張、廣播車等方式。該篩檢計畫涵蓋五項癌症(大腸直腸癌乳癌口腔癌肝炎子宮頸癌)及三個慢性病((高血壓高血酯及糖尿病)之篩檢<sup>13</sup>，糞便潛血檢查只針對40歲以上民眾，因此本研究僅取1999~2004年間(KCIS)中40歲以上參與糞便潛血篩檢個案(包括重複篩檢個案)，第一次篩檢個案共43100位及參加第二次以上重複篩檢個案共25180位之作為研究樣本(Table 3-1)。

##### 2. 研究設計

本研究是利用以族群篩檢為基礎之觀察性前瞻性世代研究 (Observational prospective cohort study)，由於族群糞便潛血篩檢是屬於週期性檢查(每1~2年一次)，因此會有重複篩檢設計，由長期追蹤資料觀點來看，研究主要自變項為代謝症候群(metabolic syndrome)有無而依變項為腺腫及腺癌依不同模式而定義。見圖3-1

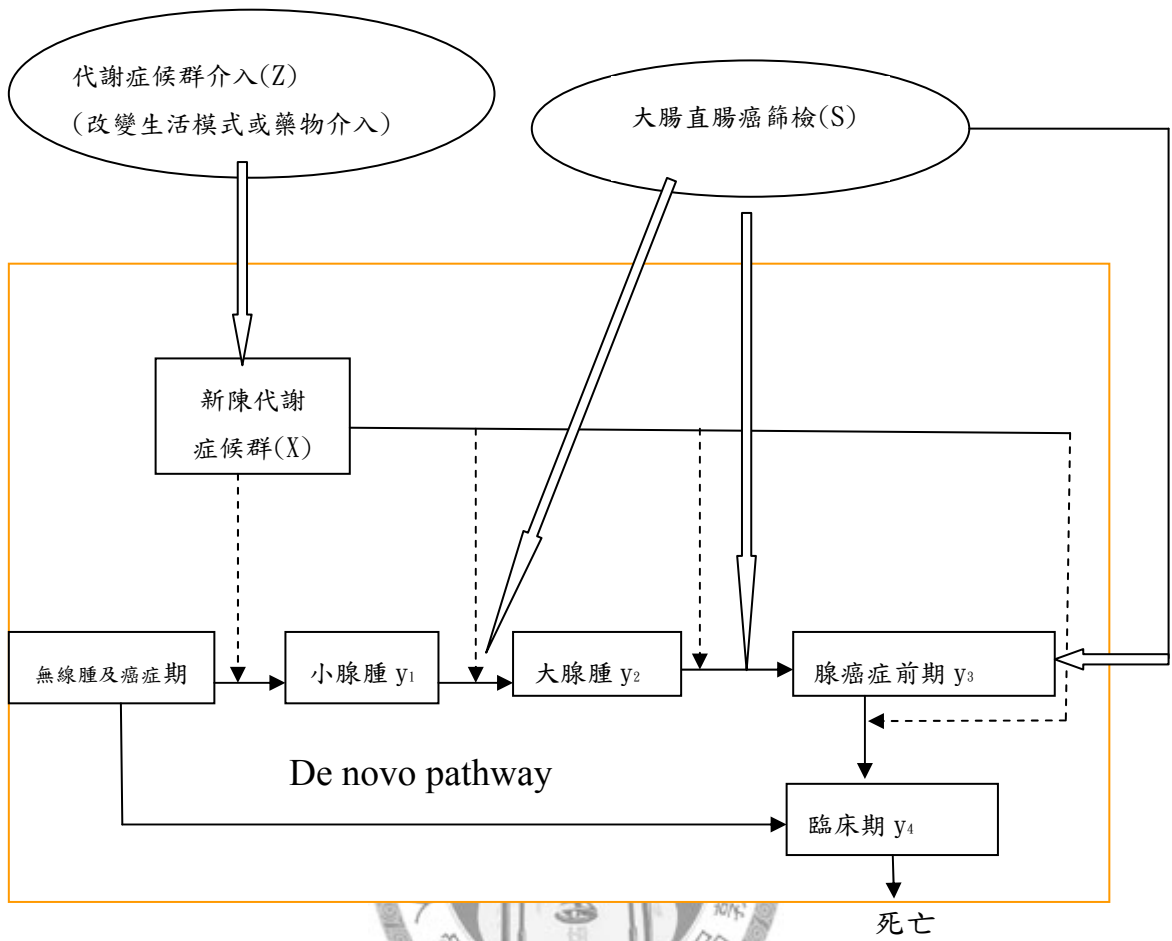


圖 3.1 代謝症候群影響腺腫(adenoma)之發生，腺腫進展至腺癌前期及腺癌前期至臨床期

- > 生物性之影響
- > 自然病史
- =====> 預防介入

依此圖本論文分三個部分進行分析，第一部分為根據成人國家胆固醇教育計畫亞洲調整後之標準，分析代謝症候群或其組成因子如何影響大腸直腸腺腫之發生，以開始檢查代謝症候群或其組成因子為自變項(X)而腺腫(包括大小腺腫合併)為依變項(Y)進行分析；第二部分為將代謝症候群視為自變項(X)而以自然病史中小腺腫發生率或小腺腫至大腺腫之轉移率或大腺腫轉移至癌症前期及腺癌前期至腺癌轉移率為依變項(Y<sub>1</sub>-Y<sub>4</sub>)之自然病史相關估計其轉移；第三部其效益分為減低大腸直腸癌死亡率及所牽涉成本視為結果，代謝症候群介入計畫包括改變生活模式或藥物介入(Z)是否加上次段之大腸直腸癌預防策略(S)之成本效益分析何者為佳之分析。

## 二、相關變項及資料收集

### 1. 血壓、血糖及血脂值測量

整合式篩檢現場將量血壓關卡設於第四或第五關卡，避免民眾剛到現場時血壓較不穩定時，所以待坐著問卷訪視後再測量。第一次血壓測量採用精密電子血壓計進行上手臂測量，並記錄於問卷封面。於整合式篩檢最後一關卡時，護理人員檢視第一次血壓記錄，如果血壓偏高時則現場再以水銀血壓計進行測量，同時解說血壓測量結果及相關衛教。此外，於一星期後進行發放健康檢查結果時，則再次以水銀血壓計進行測量增記錄之。

此外，血糖值及血脂值則來自於整合式篩檢現場民眾禁食8小時後抽血之檢驗值，見以下生化相關檢驗資料。

### 2. 基本資料

每位參加篩檢民眾於進入篩檢時於電腦掛號時則可獲知該位民眾之基本資料。此外，以問卷輔助詢問婚姻狀態、教育程度、職業等資訊。

### 3. 生活型態及飲食習慣

(1) 抽菸、喝酒及嚼檳榔：問卷設計包括習慣有無或已戒與否外、並進一步詢問該習慣開始年齡、頻率、數量等項目，以方便暴露因子量化分析。

#### (2) 飲食習慣

(a) 早午晚餐進食情形：包括有吃與否、頻率、外食與否。

(b)各類食物攝取情形：以食物模型進行每次攝取量之收集並詢問其每週攝取頻率，其中包括麵飯、青菜、肉類、蛋奶類及水果等等。

(c)特殊食物攝取情形：除上述正餐食物外，我們進一步收集醃漬類食品、咖啡、燻烤食物、海鮮類食物等攝取頻率。

#### 4.個人過去病史

過去個人病史包括個人慢性病史及癌症病史。於個人過去病史中包括過去病史有無、發生時間、有無就醫、控制良好與否、服藥就醫頻率及中西醫就醫種類等項目進徑訪視。過去慢性病史包括高血壓、糖尿病、高血脂、心臟病、中風、痛風等等慢性病。

#### 5.家族病史

家族病史亦包括家族慢性病史及癌症病史。收集資料包括家族親屬別，例如父親、母親等細分方式填入，並記錄家族親屬發病年齡或死亡年齡，以進一步提供家族各種疾病是否為早發性疾病，以作為分析參考。慢性病史包括高血壓、糖尿病、高血脂、心臟病、中風、痛風等等；癌症病史包括肝癌、乳癌、肺癌、子宮頸癌、大腸直腸癌、前列腺癌等多種主要癌症。

#### 6.女性生育經驗

女性生育經驗史內容包括初經年齡、停經與否、停經年齡、女性荷爾蒙補充與否、生育胎數、哺育母乳與否等等。

#### 7. 生化相關檢驗資料

血液檢查除了一般常規性檢查，如紅、白血球、血色素、血小板及平均紅血球容積外，包括糖尿病測定之飯前血糖值、血脂肪檢查（含三酸甘油脂、總膽固醇、高密度脂蛋白、總膽固醇／高膽固醇比）

#### 8. 大便潛血檢查收集

依研究對象定義40歲以上參加民眾，提供敏感度較高的化學免疫法糞便潛血試劑採集管在受訓後專業護理人員指導後由民眾攜帶回家採集進行檢測。並於一週內交由當地衛生所或社區定點收集桶中，再集中交由檢驗所檢測。本研究以Eken公司之試劑進行檢驗陽性切點(cutoff point)定為 $\geq 100$  ng/dL，進行判定。大便潛血檢查陽性個案再進行聯絡並開立轉介單

安排至合格醫院進行大腸鏡確診。

#### 9. 大便潛血檢查陽性個案轉介

大便潛血檢查結果呈現陽性者，隨即轉介至醫院進行大腸直腸鏡或雙重鉭劑攝影複檢及確診，並與相關醫院結合轉診病歷回傳，並以篩檢管理系統隨時統計轉介率及未轉介名冊。轉介病人確診資料則包括個案轉介日期、大腸直腸鏡檢查結果(正常、痔瘡、腺腫及大腸直腸癌等等)，並紀錄有無完成腺腫切除情形腺腫位置與大小個數及其病理報告。

### 三、代謝症候群之定義(依據成人國家胆固醇教育計畫亞洲調整後之標準)

依據2001年成人國家胆固醇教育計畫在經過2005年部分修正後，目前代謝症候群的定義包括下列五個項目中 $\geq$ 三項定義為代謝症候群。五個項目包括：腹部肥胖，定義為腰圍男性 $>90$ 公分女性 $>80$ 公分(我國衛生署修正標準)、三酸甘油酯血中濃度 $\geq 150\text{mg/dL}$ 或使用藥物治療高三酸甘油指症、高密度酯蛋白男性 $<40\text{mg/dL}$ 女性 $<50\text{mg/dL}$ 或藥物治療高密度酯蛋白偏低、血壓 $\geq 130/85\text{mmHg}$ 或藥物治療中及空腹血糖值 $\geq 100\text{mg/dL}$ 或藥物治療高血糖中。其中符合任三項則定義為代謝症候群。

### 四、資料分析方法

不同研究部分的資料分析及方法學分述如下：

#### 第一部分 代謝症候群對大腸直腸腺腫風險勝算比之影響

根據研究設計及研究目的，首先提出二階段模式探討大腸直腸癌與代謝症候群之相關。二階段模式如圖3-2

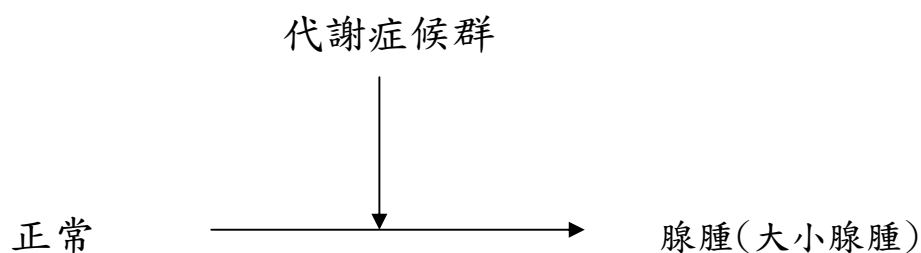


圖3-2 大腸直腸腺腫二階段模式與代謝症候群

利用傳統流行病學模式計算勝算比

$$OR = \frac{Px = 1(\text{腺腫發生}|x = 1) / 1 - Px = 1}{Px = 0(\text{腺腫發生}|x = 0) / 1 - Px = 0}$$

X:代表代謝症候群是否發生 (發生=1, 不發生=0)

首先以單變項分析代謝症候群各組成及文獻上提及大腸直腸癌之危險因子分析，計算勝算比與95%信賴區間，再利用邏輯斯回歸分析(logistic regression analysis) 進行多變項分析，將單變項呈統計顯著之危險因子與代謝症候群與其各組成與大腸直腸腺腫有關之危險因子分析，計算勝算比與95%信賴區間，找出代謝症候群其組成中顯著的項目，並分性別進行上述兩個部份。

因考量代謝症候群主軸在於胰島素阻抗(高胰島素血症)，在計算代謝症候群各組成與大腸直腸腺腫有關之危險因子，針對血糖異常部分分為1)空腹血糖：100-<126 mg/dL 2) 空腹血糖：≥126 mg/dL，分別計算勝算比，以釐清代謝症候群各組成中，影響大腸直腸癌的個別項目。

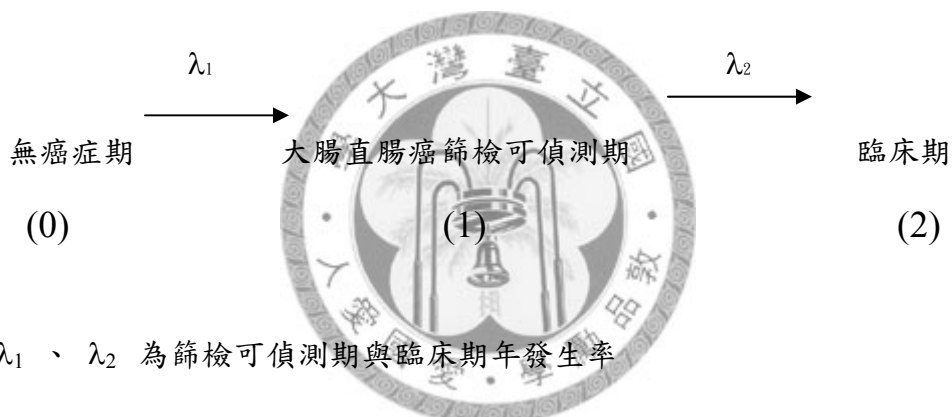
## 第二部分 前瞻式世代追蹤大腸直腸癌及腺腫發生

大腸直腸癌透過次級預防(secondary prevention)如：大便潛血篩檢、乙狀結腸鏡或大腸鏡篩檢已成為預防大腸直腸癌死亡之重要衛生政策。自然病史的量化估

計是決定篩檢間隔及後續進行成本效益分析的重要依據。本研究利用三階段及五階段馬可夫鏈模式建構大腸直腸癌自然病史。有關模式建構，總體概似函數之建立及參數估計詳述如下：

(一) 三階段馬可夫模式之建立

假設大腸直腸癌的疾病自然史可以表示成一個三階段病期的前進模式。任何一個參加這項篩檢計畫的人都可以假設其是存在於此三期別的其中一期，這三個期別包括：無病期 (0)、篩檢可偵測期 (1)或是臨床期(2)。疾病的轉移速率則假設疾病從無病期轉移到篩檢可偵測期的瞬間機率是 $\lambda_1$ ，從篩檢可偵測其到臨床癌症期的轉移速率則為 $\lambda_2$  (見圖3-2)，



$\lambda_1$ 、 $\lambda_2$  為篩檢可偵測期與臨床期年發生率

圖3-3 大腸直腸癌自然病史馬可夫三階段模式

將以上疾病進展以轉移速率矩陣Q表示如下，

$$Q = \begin{matrix} & \begin{matrix} 0 & 1 & 2 \end{matrix} \\ \begin{matrix} 0 \\ 1 \\ 2 \end{matrix} & \begin{pmatrix} -\lambda_1 & \lambda_1 & 0 \\ 0 & -\lambda_2 & \lambda_2 \\ 0 & 0 & 0 \end{pmatrix} \end{matrix} \text{-----(3-1)}$$

其疾病轉移機率以轉移機率矩陣(P)表示如下：

$$P = \begin{matrix} & \begin{matrix} 0 & 1 & 2 \end{matrix} \\ \begin{matrix} 0 \\ 1 \\ 2 \end{matrix} & \begin{pmatrix} P_{00}(t) & P_{01}(t) & P_{02}(t) \\ 0 & P_{11}(t) & P_{12}(t) \\ 0 & 0 & 1 \end{pmatrix} \end{matrix} \text{-----(3-2)}$$



其中 $P_{00}(t)$ 指在 $t$ 時間之內，病患從無病期繼續維持在無病期的機率， $P_{01}(t)$ 指在 $t$ 時間之內病患從無病期轉移到篩檢可偵測期的機率。其他依此類推。在本矩陣左下角的轉移機率都是0，此乃因我們假設疾病是只能維持原狀或前進，不可能有回溯的現象發生，這個疾病進展假定對大腸直腸癌而言應屬合理。

應用forward Kolmogorov equation，推導轉移機率矩陣 $P$ 與轉移速率矩陣 $Q$ 之關係(Duffy等人<sup>60</sup>(1995) 和陳秀熙等人<sup>61</sup>(2000))。

$$dP(t)=P(t)Q$$

在  $P(0)=I$  之限制下，其獨特解為

$$P(t)=\exp( Q(t) )$$

假如  $Q$  可以分解為

$$Q=A\text{diag}(\lambda_1, \lambda_2)A^{-1}$$

矩陣 $A$ 和 $A^{-1}$ 是 $Q$ 之右邊及左邊特徵向量(eigenvectors)，則 $t$ 時間之內轉移機率 $P(t)$ 寫為

$$P(t)=A\text{diag}(\exp(\lambda_1 t), \exp(\lambda_2 t))A^{-1}$$

有關詳細導出之過程詳見Cox and Miller(1965)<sup>62</sup>。據此，我們可以將以上三階段疾病進展模式之轉移機率矩陣表示如下：

$$P(t)= \begin{matrix} & \begin{matrix} 0 & 1 & 2 \end{matrix} \\ \begin{matrix} 0 \\ 1 \\ 2 \end{matrix} & \left( \begin{array}{ccc} \exp(-\lambda_1 t) & \frac{\lambda_1[\exp(-\lambda_1 t) + \exp(-\lambda_2 t)]}{\lambda_1 - \lambda_2} & 1 - \frac{\lambda_2[\exp(-\lambda_1 t)]}{\lambda_1 - \lambda_2} - \frac{\lambda_1[\exp(-\lambda_2 t)]}{\lambda_1 - \lambda_2} \\ 0 & \exp(-\lambda_2 t) & 1 - \exp(-\lambda_2 t) \\ 0 & 0 & 1 \end{array} \right) \end{matrix} \text{----(3-3)}$$

為了探討代謝症候群對疾病進展(即轉移速率)的影響如圖3-1，我們利用比例風險模式(proportional hazard form)來進行分析，其模式型如下：

$$\lambda_1 = \lambda_{1b} \exp(\beta_{ms}^1 x_{ms})$$

$$\lambda_2 = \lambda_{2b} \exp(\beta_{ms}^2 x_{ms})$$

$\lambda_{1b}$   $\lambda_{2b}$  是基礎風險率  
 $x_{ms}$  代表新陳代謝症候群之有無  
 $\beta_{ms}^1, \beta_{ms}^2$  為新陳代謝症候群之迴歸係數

-----(3-4)

三階段模式中將驗證  $\beta_{ms}^1, \beta_{ms}^2$  是否為0

將本研究之篩檢資料依不同狀態個案、轉移型態及轉移機率之個數列出，如表3-1。

第一次篩檢 (0 → 0, age) 43043

表示在參加第一次篩檢時有43043個人的疾病轉移型態是從出生時的無病期到參加此次篩檢的無病期，其中的時間經過則是個案參加篩檢的年齡因此就以參加初檢時的歲數來表示，這是屬於left-censored的個案。

第二次篩檢 (0 → 1, x) 22

表示在參加第二次篩檢的人當中，有22人是屬於臨床症前可偵測期的病人，而其轉移機率是從上一次篩檢的無病期轉移到第二次篩檢的臨床症前可偵測期，這是屬於interval censored個案。依據表3-1，整體概似函數可建構如下

$$L(\lambda_1, \lambda_2) = \prod_{i=1}^{43043} \left[ \frac{P_{00}(age_i)}{P_{00}(age_i) + P_{01}(age_i)} \right] \times \prod_{j=1}^{57} \left[ \frac{P_{01}(age_j)}{P_{00}(age_j) + P_{01}(age_j)} \right] \times [P_{00}(x)]^{25100} \times [P_{01}(x)]^{22} \times [P_{02}(x)]^{57}$$

-----(3-5)

我們可以將式(3-5)取對數得log likelihood進而利用maximum likelihood method

(MLE)，求其score function及observed information matrix進而求取參數之MLE及變異數。

## (二) 五階段馬可夫鏈模式

我們進一步將腺腫置入模式中，以一五階段疾病自然史表示，其狀態空間為  $S = \{0: \text{無病期}, 1: \text{小腺腫}, 2: \text{大腺腫}, 3: \text{篩檢可偵測期}, 4: \text{臨床期}\}$

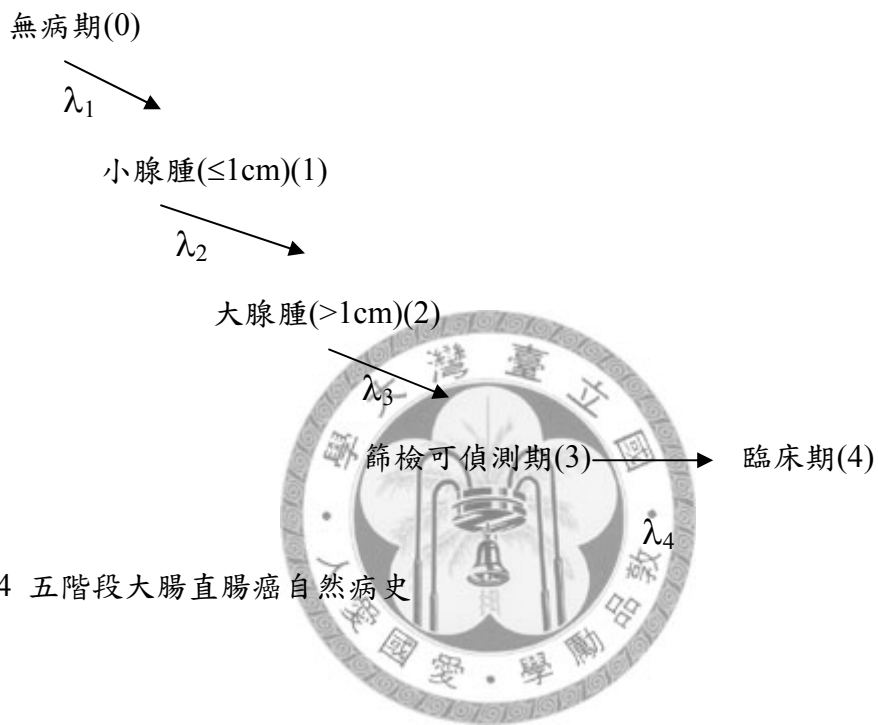


圖 3-4 五階段大腸直腸癌自然病史

轉移矩陣Q可表示如下

$$Q = \begin{pmatrix} -\lambda_1^s & \lambda_1^s & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -\lambda_2 & \lambda_2 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -\lambda_3 & \lambda_3 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -\lambda_4 & \lambda_4 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \end{pmatrix} \text{-----(3-6)}$$

同樣運用Cox和Miller方法[16]求得其轉移機率矩陣如下；

$$\begin{matrix} & 0 & 1 & 2 & 3 & 4 \\ \begin{matrix} 0 \\ 1 \\ 2 \\ 3 \\ 4 \end{matrix} & \begin{pmatrix} P_{00}(t) & P_{01}(t) & P_{02}(t) & P_{03}(t) & P_{04}(t) \\ 0 & P_{11}(t) & P_{12}(t) & P_{13}(t) & P_{14}(t) \\ 0 & 0 & P_{22}(t) & P_{23}(t) & P_{24}(t) \\ 0 & 0 & 0 & P_{33}(t) & P_{34}(t) \\ 0 & 0 & 0 & 0 & P_{44}(t) \end{pmatrix} \end{matrix} \text{-----(3-7)}$$

五階段之資料結構、概似函數建構及其估計方法，與三階段模式相同。

### (三) 考量非經腺腫之大腸直腸癌病史(De novo pathway)癌化機轉之五階段馬可夫鏈模式

我們進一步將非經腺腫之大腸直腸癌病史(De novo pathway)癌化機轉置入模式中，以一五階段疾病自然史表示，其狀態空間為  $S = \{0: \text{無病期}, 1: \text{小腺腫}, 2: \text{大腺腫}, 3: \text{篩檢可偵測期}, 4: \text{臨床期}\}$  如圖 3-5

依 2003 年陳志道等人的研究，非經腺腫之大腸直腸癌病史(De novo pathway)癌化機轉約佔 30%。將此值帶入模式六估計其他參數。

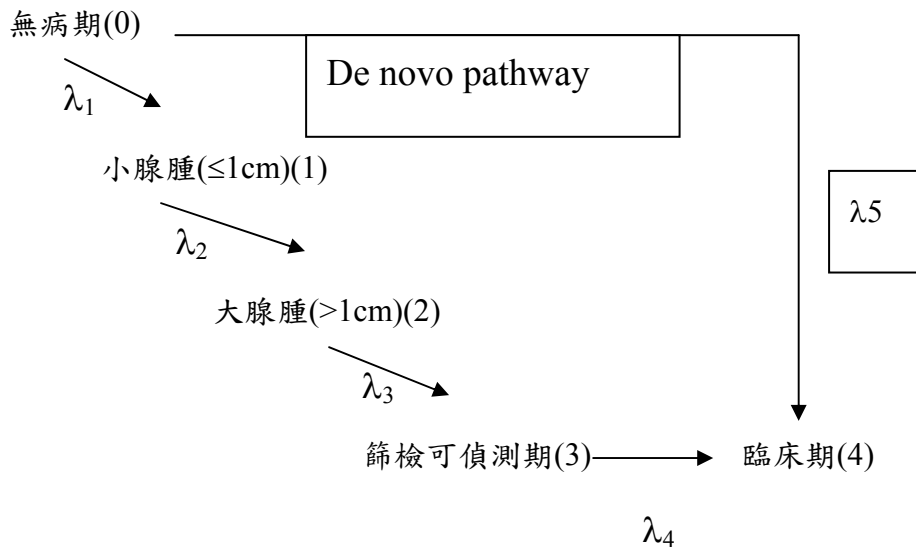


圖 3-5 考量非經腺腫之大腸直腸癌病史(De novo pathway)癌化機轉五階段大腸直腸癌自然病史

本研究共進行五種模式估計，描述如下：

模式一(Model 1)：三階段：(無病期--篩檢可偵測期--臨床期)，不考慮代謝症候群

模式二(Model 2)：三階段：(無病期--篩檢可偵測期--臨床期)，考慮代謝症候群

模式三(Model 3)：五階段：(無病期--小腺腫--大腺腫--篩檢可偵測期--臨床期)  
，考慮代謝症候群，固定篩檢可偵測期至臨床期之轉移速率，參數由模式二給定。

模式四(Model 4)：五階段：(無病期--小腺腫--大腺腫--篩檢可偵測期--臨床期)  
，考慮代謝症候群，固定篩檢可偵測期至臨床期之轉移速率，參數由模式二給定，並將新陳代謝對大腺腫至篩檢可偵測期的影響視為無。

模式五(Model 5)：五階段：(無病期--小腺腫--大腺腫--篩檢可偵測期--臨床期)  
，考慮代謝症候群，固定篩檢可偵測期至臨床期之轉移速率，參數由模式二給定，並將新陳代謝對大腺腫至篩檢可偵測期及小腺腫至大腺腫的影響都視為無。

模式六(Model 6)：五階段：(無病期--小腺腫--大腺腫--篩檢可偵測期--臨床期)  
考慮代謝症候群，固定篩檢可偵測期至臨床期之轉移速率，參數

由模式二給定，並將代謝症候群對大腺腫至篩檢可偵測期及小腺腫至大腺腫的影響都視為無，將代謝症候群對非經腺腫之大腸直腸癌病史(De novo pathway)癌化機轉之癌症轉移速率 $\lambda_5$ 與 $\lambda_1$ 一併考量。

本研究利用SAS軟體之Interactive Matrix Largreage 進行分析。另外也針對各個模式進行適合度檢定，虛無假說為估計模式與實際觀察值沒有差異，P值<0.05時表示違反基本假說，表示模式不佳。

### 第三部分 結合代謝症候群介入與大腸直腸癌防治策略之成本效益分析

本研究根據第二部分研究所估計之自然病史各階段轉移機率及過去大腸直腸癌篩檢有關之成本<sup>59, 63</sup>為參數，進行不同預防策略的成本效益分析，其預防策略組合項目包括糞便潛血篩檢、代謝症候群藥物 (Metformin) 介入(以下簡稱藥物介入)及代謝症候群密集生活型態改變介入(以下簡稱生活型態介入)等。本研究以決策樹方法結合第二部分代謝症候群影響自然病史之各階段轉移機率，進行不同大腸直腸癌篩檢策略之成本效果分析。本研究根據基隆地區所執行之社區篩檢背景，以40歲為起始世代並進行20年模擬，採每一回圈為一年模擬方式。根據不同策略模擬所獲得之大腸直腸癌死亡率為其效益指標，並進一步獲得各種代謝症候群有無及篩檢策略以求出最佳成本效益之防治策略。

本研究決策樹中的評估策略包括下列四種方案：

- 1) 每兩年一次糞便潛血篩檢
- 2) 每兩年一次糞便潛血篩檢+代謝症候群生活型態改變(密集生活型態改變介入)
- 3) 每兩年一次糞便潛血篩檢+代謝症候群生活型態改變(密集生活型態改變介入)+代謝症候群藥物介入(Metformin)
- 4) 不篩檢亦無任何藥物或生活型態介入 (控制組)

#### (一) 模式假設

本研究進行成本效益分析時之假設條件如下：

1. 死於競爭死因的機率於各存活狀態時均相同。
2. 參加篩檢的型態分為一次都不參加者、只參加第一次者持續參加者，其中持續參加者在參加第一次後每次都會參加至觀察期結束(死亡或至80歲)。
3. 治療費給定依據過去文獻資料，並假設治療費用與其它因素無關。
4. 治療效果依篩檢與否與其它因素無關。
5. 不論篩檢發現或遵循疾病自然史後至臨床期時，均會接受治療。
6. 篩檢發現的腺腫或大腸直腸癌個案在接受治療後均會接受後續追蹤。
7. 大腸直腸鏡作為確診工具時之敏感度為100%。
8. 篩檢偵測到之腺腫個案再次發現腺腫之機率依是否同時存在代謝症候群仍與先前相同，即假設其它部分的腺腫之生成與前次發現的腺腫無關。
9. 大小腺腫均可直接以大腸鏡作確診時進行腺腫切除術。

## (二) 決策樹的結構

### 1. 大腸直腸腺腫及大腸直腸癌之自然病史

本研究成本效益分析採用第二部分五階段病史及大腸直腸癌死亡進行決策樹建構，包括正常個案、小腺腫、大腺腫、腺癌前期、臨床期等五階段，以下以有代謝症候群參與篩檢者為例，請參見圖3-6。

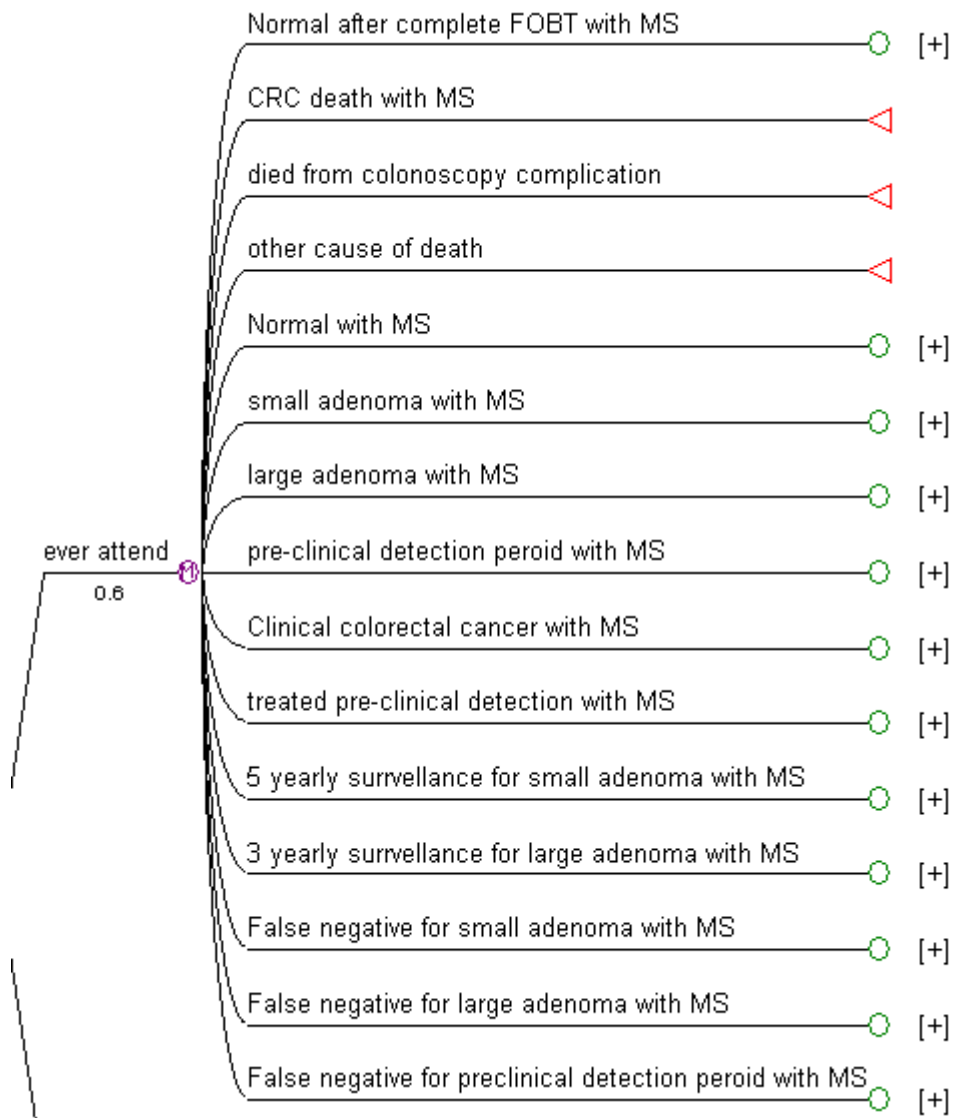


圖3-6大腸直腸腺腫及大腸直腸癌馬可夫模式自然病史

模擬世代中，依據自然病史其正常個案，除了競爭死因外，有可能停留於原”正常”階段，另外，亦會有部分人會轉移至小腺腫、大腺腫、腺癌前期、臨床期，甚至死於大腸直腸癌，因此依據第二部分所獲得之轉移機率為參數進行正常個案之自然病史決策樹建構。請參見圖3-7



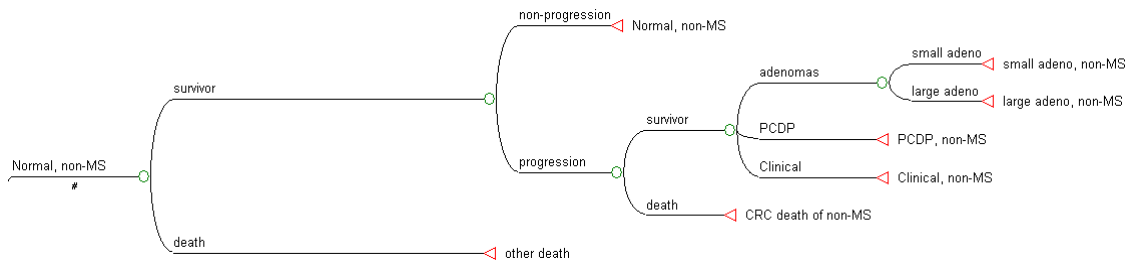


圖3-7 大腸直腸無代謝症候群之正常個案之進展

本研究之自然病史設定為”無返回”(irreversible)式，換言之，假設病程為往前進展(progressive)。在小腺腫及大腺腫方面，根據自然病史大腺腫或小腺腫於模擬過程中亦有可能會停留於原”小腺腫”或”大腺腫”階段；另一部份，會進展至腺癌前期、臨床期或死亡，請參見圖3-8（小腺腫）

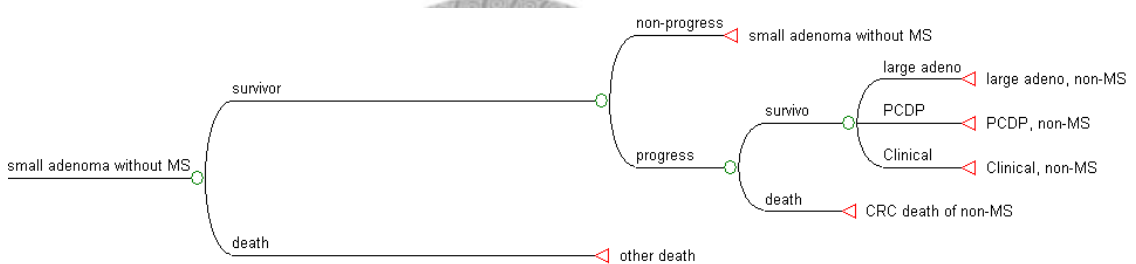


圖3-8 小腺腫無代謝症候群之個案之進展

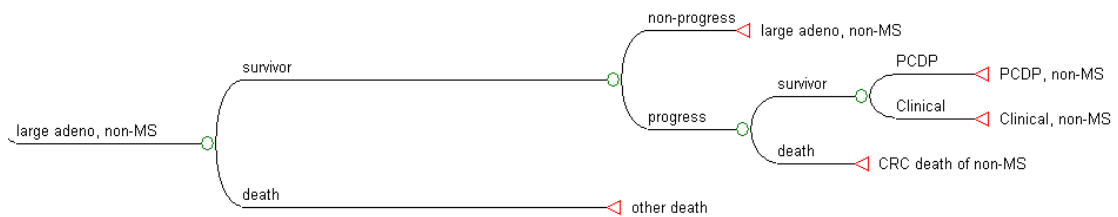


圖3-9 大腺腫無代謝症候群之個案之進展

腺癌前期與腺腫類似，可能會停留在腺癌前期，亦有轉移為癌症機率。臨床期除了考量競爭死因外，亦可能會轉移為死於大腸直腸癌，但於模擬過程中仍會有機率停留於臨床期，考慮代謝症候群之發生情況，請參見圖3-10。

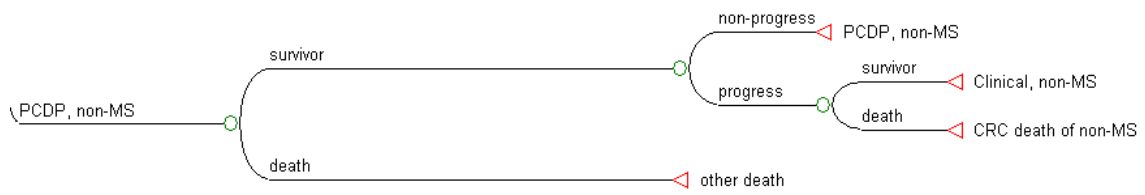


圖3-10 腺癌前期無代謝症候群之個案(PCDP)

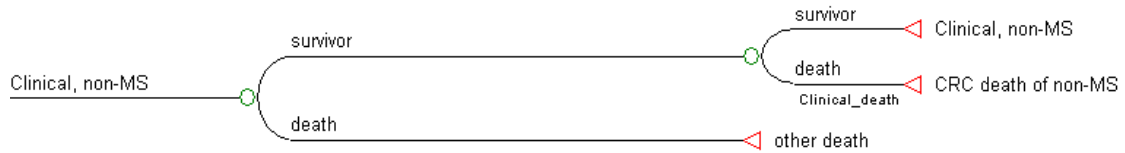


圖3-11 臨床期無代謝症候群之個案 (Clinical)

## 2. 競爭死因

為考量除了死於大腸直腸癌之外，自然病史中每一個狀態先考慮競爭死因，採用本國40歲以上2005年簡單生命表給定每年死於其他死因之機率進行模擬。

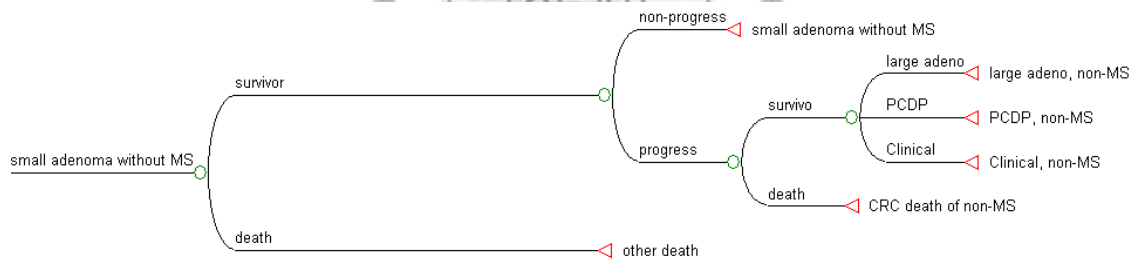


圖 3-12 因以小腺腫為例考慮競爭死

## 3. 腸穿孔

當糞便潛血檢查陽性接受大腸鏡確診時，應考慮大腸鏡篩檢的副作用(腸穿孔)，以糞便潛血檢查陽性為例如圖3-13

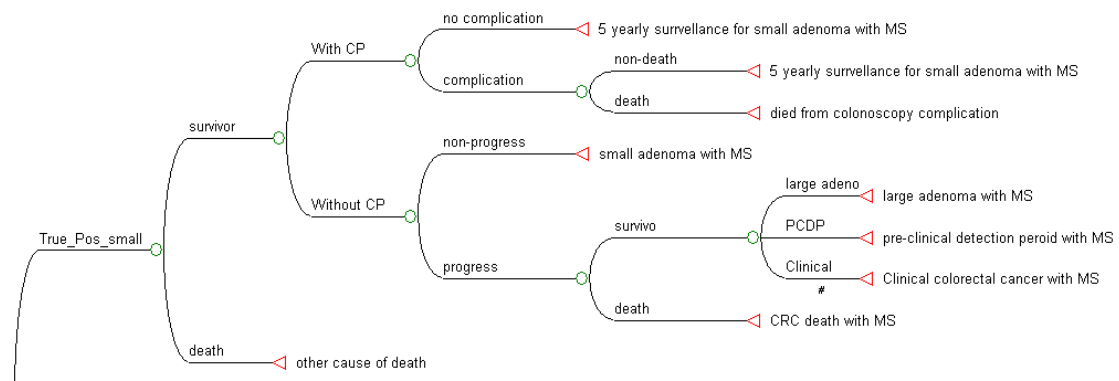


圖 3-13 以糞便潛血篩檢陽性為例考慮腸穿孔併發症

若起始狀態為臨床期MS(-)其進展狀況同上，只在有無代謝症候群之機率使用代謝症候群發生率來決定

有關狀態除了上述開展說明外，尚須討論(1)自然病史(2)篩檢工具敏感性與特异性 (3) 順從性(4)篩檢後轉介追蹤與治療(5)死亡狀態(收斂狀態)

(1)疾病自然史部分：

只考慮無病期—腺腫—臨床期的癌化途徑，因為現有篩檢工具對於非經腺腫之大腸直腸癌病史(De novo pathway)無法有敏感性及特异性的資料;並於考慮競爭死因的情況下可分為五階段的模式（詳述於後）。所有組別一開始均依其自然史中各階段之轉移機率發展到下一階段，且受馬可夫過程假說影響，只受現階段影響，也就是沒有記憶性的意思。但因篩檢或治療的介入後其可阻斷其自然病史，而使得該年結束後停留各階段的機率不同。

(2) 篩檢工具敏感性與特异性：

大便潛血檢查、大腸鏡檢查;對於小腺腫、大腺腫及腺癌前期大腸直腸癌之敏感性與特异性依文獻回顧給定如上述

(3) 順從性：

大便潛血篩檢陽性接受大腸鏡追蹤之比例訂為0.7。

(4) 篩檢後轉介追蹤與治療：

包括大小腺腫追蹤，我們依2006年Winawer<sup>64</sup>等人在美國癌症協會針對腺腫個案腺腫切除後應追蹤監測指引給定追蹤頻率：小腺腫(<1cm)每五年一次大腸鏡追蹤、大腺腫(≥1cm)則每年三次大腸鏡追蹤;每次追蹤間隔依上一次大腸鏡之發現決

定，篩檢可偵測期及臨床期的治療成本依文獻給定

(5) 死亡部分(收斂狀態)：

包括死於競爭死因、死於大腸直腸癌(包括有無代謝症候群的狀態)或大腸直腸鏡檢時腸穿孔致死率如上述

三. 基礎參數：

先從文獻回顧及本研究模式估計值給定成本效益分析所需之基礎參數，說明如下(見Table 3-3)

1. 糞便潛血篩檢(FOBT)及其敏感度及精確度決策樹中每個篩檢策略皆須考慮敏感度與特异性，針對糞便潛血篩檢(FOBT)其敏感度分小腺腫、大腺腫及腺癌前期分別給定：10% 20% 50%，精確度為0.975。在進行(probabilistic approach)
2. 大腸直腸鏡篩檢及其敏感度及精確度針對大腸直腸鏡篩檢其敏感度分小腺腫、大腺腫及腺癌前期分別給定：78.5% 85% 95%，精確度為0.98<sup>65</sup>。
3. FOBT陽性個案之大腸直腸鏡轉介及腸穿孔併發症不論是轉介進行大腸鏡確診或大腸鏡篩檢或腺腫切除後之大腸鏡追蹤應考慮執行大腸鏡時常栓孔之機率及其死亡率。依據2006吳慧敏<sup>59</sup>等人研究給定腸穿孔率0.0017造成死亡率0.0528
4. 參數中各年齡層代謝症候群之發生率，是由90-95年基隆複合式篩檢資料，依其發生陳代謝症候群所貢獻之人年數計算。
5. 代謝症候群生活型態介入及Metformin藥物介入，有關代謝症候群的介入，Trevoe J等人2006<sup>66</sup>進行一項降血糖藥物Metformin治療與生活型態改變(密集生活型態改變介入及控制體重)介入，進行隨機、受控制的臨床試驗。降血糖藥物Metformin治療組為給予850毫克降血糖藥物Metformin，一天給藥2次，生活型態改變(密集生活型態改變介入及控制體重)介入組為維持7%的減重計畫和每星期進行150分鐘的密集生活型態改變介入。研究顯示，相對於安慰劑組，代謝症候群的發生率，在生活型態改變(密集生活型態改變介入及控制體重)介入組減少了41% (P<0.001)，在降血糖

藥物Metformin治療組減少了17% (P=0.03)，在安慰劑治療組、降血糖藥物Metformin治療組及生活型態改變(密集生活型態改變介入及控制體重)介入組。以此文獻給定相關參數。

6. 男女比例為(1:1)、篩檢參與率(設定為60%)，盛行率、疾病自然史各狀態之轉移機率、第一次參檢率、再參檢率、敏感度、特異度、陽性個案轉介率、大腸鏡穿孔的發生率及致死率等，由文獻回顧給定參數表之(見表3-2?)。

#### 四. 成本：

直接成本的定義，本研究中利用醫療給付者觀點出發，以醫院執行醫療行為所支付之金額為標準。依文獻為基礎給定篩檢及治療大腸直腸癌的醫療花費。包括篩檢成本、確診成本、治療成本、罹病成本及早逝成本等，以及代謝症候群之介入成本，依文獻回顧2006年吳慧敏<sup>59</sup>等人後給定再以折現後之成本現值表之。所有成本變項之二及不確定性見表3-2，相關成本機已log normal分布來處理。

#### 五. 效益計算

計算不同篩檢策略於20年生活史之後所獲得之人命年或減少腺癌新發生個案為效益。

#### 六. 決定性及機率性成本效益分析模式：

傳統上所做的成本效益分析通常為決定性的(deterministic)成本效益分析，但由於模式中的參數多得自不同的研究或主觀判斷，故充滿了非常多的不確定性，傳統上控制這種不確定性的方法為敏感度分析(sensitivity analysis)，用以評估某些重要的參數的改變是否會影響評估結果，或用作尋找轉折點的方法，但只能分開進行一維或二維之敏感度分析，無法解決複雜的決策模式，尤其醫療的決策問題更是複雜。

至於成本效益分析中不確定性的來源可依Spiegelhalter 及Best 等人(2003)

分類分為以下四種，首先是因隨機造成的變異 (chance variability)，此即一級不確定性(first-order uncertainty)，為個人本身(within-individual)的不確定性；第二種為異質性(Heterogeneity)，乃人與人之間的變異(between-individual variability)；第三種為參數的不確定性(parameter uncertainty)，乃模式間的不確定性 (within-model uncertainty)，可以利用現有的證據發展或假設去設定其機率分布，此即二級不確定性，可透過機率性的敏感度分析(probabilistic sensitivity analysis)去掌握；第四種為無知 (ignorance)，乃因現有知識不足故無法掌握。

為能反應出真實世界中原本存在的變異，我們利用蒙地卡羅模擬(Monte Carlo simulation)方式，去模擬一個假設的世代族群(hypothetical cohort)，並將各類依文獻或實證資料所得之參數的變異給予機率分布，而每個模擬個案在決策模式中的行經途徑及其可能得到的報償 (payoff) 均可經抽樣分布所得之對象所決定，故在大樣本的架構下，其隨機造成的變異，即控制住第一級不確定性(First-order uncertainty)。另外，在重複抽取世代樣本的過程中，因參數亦是透過機率分布的方式去決定，故可控制參數本身所造成的第二級不確定性(Second-order uncertainty)。

我們利用Tree Age 軟體Monte Carlo simulation analysis 中本研究以單面向的取樣方式(One-dimensional sampling)，抽出1000 人之樣本以進行模擬。決定性模式( Deterministic approach)是每個參數給一個固定值，每分支走一步則依該分支之機率作加權。機率性模式(Probabilistic approach)則容許相關變項有效益的不確定性，對不同變項給定不同分佈重複進行蒙地卡羅模擬。詳細方法見2002年Briggs<sup>67</sup> 等人的研究。

決定性模式( Deterministic approach)：

成本效益分析中常用成本-效益平面(Cost-effectiveness plane)，將效益差 ( $\Delta E$ )為橫軸，成本差( $\Delta C$ )為縱軸去比較增加成本效益比(ICER；increment cost-effectiveness ratio)，其為成本差與效益差的比值( $\Delta C/\Delta E$ )，乃一

種邊際的成本效益比值，可反應出每多增加一個效益的邊際成本，而依決策者決定是否值得去接受效益更大，但成本也較高的方案。但此種表示方式在第二及第四象限時其值均為負值，但卻具有不同的意義，在第二象限時為成本較高但效益更差的方案，其為一種屈於劣勢(dominated)的方案；而在第四象限的方案則相反，反而是一種具成本節約(cost-saving)，有絕對優勢(dominant)的方案。在決定性模式來作為選擇最佳方案的依據，是將不同的段的曲線連在一起成為前緣(frontier)，在曲線內的方案即可被此前緣上的方案排除掉(rule out)。

機率性模式(Probabilistic approach)：

成本效益利用蒙地卡羅(Monte Carlo)模擬後所得一系列ICER之值透過cost-effectiveness plane 可以解決參數不確定性的問題(Briggs et al., 2002)，其為通過原點的曲線去選定willingness to pay 之值為參考標準，若模ICER值在此點之下的方案，為具有成本效益的方案。

可接受曲線(cost-effectiveness acceptability curve)

ICER之蒙地卡羅固然可以解決參數不確定性，然而遇到下列兩種狀況時可能並不適用，在(1)遇到 $\Delta E$ 很少甚至為0時，ICER會變成 $\infty$ ，(2)當 $\Delta C$ 為+， $\Delta E$ 為- 或 $\Delta C$ 為-， $\Delta E$ 為+則ICER變成無法區分。

此時可用再參數化將ICER值在給定willingness to pay (WTP)之下，例如 $ICER=K$  之下 將 $K=\Delta C/\Delta E$  轉換為  $NBMV=K\Delta E-\Delta C$

NBMV則定義為 Net Benefit Monetary Value 如果  $K\Delta E-\Delta C>0$  則介入方案具成本效果。反之，如果  $K\Delta E-\Delta C<0$  則介入方案不具成本效果。

因此若給定不同K之下計算NBMV大於0之比例即可得到cost-effectiveness Acceptability curve.

七. 折扣率：採百分之三計算。





Table 3-1 study group description

	male	female	Total
Age group			
≤40 age < 50	5069	9530	14599
≤50 age < 60	4351	7741	12092
≤60 age < 70	4177	6078	10255
≤70 age	3129	2935	6154
MS			
(+)	13145	21200	34345
(-)	3671	5084	8755
Status			
Normal	16577	26164	42741
Adenoma	203	99	302
CRC	36	21	57



Table 3-2 Parameters for base-case analysis

		Base-case value
Annual transition probability (Male and MS)	Normal→Normal	0.9948135
	Variable	Types
	Normal→large adenoma	0.0000881
	Normal→PCDP	0.0000005
	Normal→Clinical	0.0000001
	Normal→CRC death	0.0000001
	Annual transition probability (Male and non-MS)	Normal→Normal
Normal→small adenoma		0.0031402
Normal→large adenoma		0.0000543
Normal→PCDP		0.0000003
Normal→Clinical		0.0000001
Normal→CRC death		0.0000001
Annual transition probability (Female and MS)		Normal→Normal
	Normal→small adenoma	0.0027482
	Normal→large adenoma	0.0000475
	Normal→PCDP	0.0000003
	Normal→Clinical	0.0000000
	Normal→CRC death	0.0000000
	Annual transition probability (Female and non-MS)	Normal→Normal
Normal→small adenoma		0.0015714
Normal→large adenoma		0.0000272
Normal→PCDP		0.0000001
Normal→Clinical		0.0000000
Normal→CRC death		0.0000000

	FOBT acceptance rate	60%	
Colonoscopy for FOBT(+)	compliance rate	70%	
Colonoscopy complication	perforation	0.0017	
	Perforation death	0.0528	
Probabilistic approach	Distribution	Beta	(n, r)
	Sensitivity of FOBT for small adenoma	20%	(887,65)
	Sensitivity of FOBT for large adenoma	50%	(1235,316)
	Sensitivity of FOBT for CRC	65%	(295,214)
	Specificity of FOBT	97%	
Probabilistic approach	Distribution	Log normal	( $\mu$ , $\sigma$ )
Cost per year US\$			
Colonoscopy		66.2	(4.19,0.5 <sup>2</sup> )
Polypectomy		42.4	(3.75,0.38 <sup>2</sup> )
PCDP CRC		3117.6	(8.04,0.38 <sup>2</sup> )
Clinic CRC		7705.9	(8.95,0.38 <sup>2</sup> )
Continued CRC treatment		176.5	(5.17,0.38 <sup>2</sup> )
CRC death		7647.1	(8.94,0.38 <sup>2</sup> )
Non death complication		1617.6	(7.39,0.38 <sup>2</sup> )
Death complication		2735.3	(7.91,0.38 <sup>2</sup> )
Metformin		66.2	(4.42,0.62 <sup>2</sup> )
Exercise		42.4	(3.91,0.77 <sup>2</sup> )
Disc	Discount rate	0.03	
Efficacy for strategy (life-year)	Post 20 years runs		
Non screening		13.81428	
FOBT q2		13.8159	
FOBT+E		13.81604	
FOBT+E+M		13.81605	
Intervention efficacy	Post intervention decreased %		
Life-style intervention(E)		41%	
Metformin		17%	



CP: colonoscopy FOBT: fecal occult blood test E: exercise M: metformin treatment

## 第四章

### 結果

#### 一、代謝症候群對大腸直腸腺腫風險之影響及其性別差異

本研究共計分析37956個研究個案，男性共14,707位(佔38.8%)平均年齡57.2±11.4歲，女性共23,249位(佔61.2%)平均年齡54.7±10.5歲。排除51位篩檢發現大腸直腸癌個案。描述相關人口學變項包含：異常腰圍、高三酸甘油酯、高密度脂蛋白偏低、血壓偏高、空腹血糖偏高、及家族大腸直腸癌家族病史。

研究發現大腸直腸腺腫共283個個案佔(0.75%)男性185位、女性98位。代謝症候群共9,795位佔(25.8%)男性4032位、女性5763位。描述代謝症候群個個組成分析發現37,956個案中，共13,439位腰圍異常(男性>90公分女性>80公分,台灣衛生署國民健康局公佈之台灣修訂標準)。男性4765位佔:32.4% 女性8674位佔:37.3%。高三酸甘油酯(三酸甘油酯 $\geq 150$  mg per dL)共10,770個案，男性5070位佔34.5% 女性5700位佔24.5%。高密度脂蛋白偏低(男性 $< 40$  mg per dL 女性 $< 50$  mg per dL)共7,756位個案，男性2428位佔16.5% 女性5328位佔22.9%。血壓偏高( $\geq 130/85$  mmHg)共20,447位個案，男性9404位佔63.9% 女性11043位佔47.5%。空腹血糖偏高( $\geq 100$  mg per dL)共9,906位個案 男性4149位佔28.2% 女性5757位佔24.8%(見表4-1)。

代謝症候群在男性及女性與大腸直腸腺腫統計上都呈現顯著相關。就單變相分析而言，男性在年齡、吸菸及代謝症候群呈統計顯著相關。勝算比分別為：1.06(95% CI, 1.04-1.07  $p < 0.05$ ), 1.67(95%CI, 1.22-2.27  $p < 0.05$ ), 1.51(95%CI, 1.12-2.05  $p < 0.05$ )。男性在校正年齡及吸菸變相後代謝症候群之勝算比為1.42(95% CI, 1.05-1.92;  $P < 0.05$ )。就單變相分析而言，女性在校正年齡、大腸直腸癌家族病史及代謝症候群呈統計顯著相關。勝算比分別為：1.04(95%CI, 1.02-1.06  $p < 0.05$ ), 2.47(95%CI, 1.14-5.35  $p < 0.05$ ), 1.69(95%CI, 1.12-2.56  $p < 0.05$ )。女性在校正年齡及代謝症候群變相後代謝症候群之勝算比為1.31(95%CI, 0.85-2.02)。如果將代謝症候群之各組成相加，視為代謝症候群總分，則不論男性女性皆呈統計顯著相關，勝

算比分別為：男性1.15(95%CI, 1.03-1.29 p<0.05)，女性1.30(95%CI, 1.13-1.48 p<0.05)(見表 4-2)。

分析成人國家胆固醇教育計畫亞洲調整後定義之代謝症候群各組成發現：男性統計顯著之組成為高三酸甘油酯( $\geq 150$ mg per dL)勝算比為1.67(95%CI, 1.22-2.30)。女性統計顯著之組成為異常腰圍，勝算比為1.61(95%CI, 1.04-2.51)。

如果再將空腹血糖偏高分為：糖尿病( $\geq 126$ mg/dL)與血糖異常(100-126 mg/dL)，則在血糖異常(100-126 mg/dL)呈現統計顯著相關，勝算比為1.64(95%CI, 1.01-2.64)(見表 4-3)。



## 二、大腸直腸腺腫—大腸直腸癌自然病史

將參與基隆市闔家歡篩檢民眾依照性別及是否有代謝症候群分類，其參與糞便潛血檢查於盛行篩檢及後續篩檢按檢查結果之人數(次)分佈，及篩檢間隔個案與追蹤人次分佈，並列出參與盛行篩檢個案參加第一次篩檢時之年齡及參與後續篩檢者或篩檢間隔個案其距前次陰性篩檢之時間間隔(見表4-4)。以男性無代謝症候群者為例，共有13145名參與篩檢計畫，其中140名於第一次篩檢時經篩檢偵測為腺腫個案，27名則為無症狀之大腸直腸癌患者，第一次接受篩檢結果為正常、腺腫及大腸直腸癌的個案其平均年齡分別為57.17歲、63.41歲及67.07歲，病程愈嚴重者其年齡愈長，由此可看出個案由正常至腺腫再進展至大腸直腸癌之疾病進程，6604人次接受重覆篩檢，計有63例腺腫，5例大腸直腸癌個案，篩檢間隔個案有20例。男性代謝症候群個案接受第一次篩檢結果為正常的3599名個案之平均年齡(58.20歲)略長於無代謝症候群者，腺腫個案(n=63)及大腸直腸癌個案(n=9)之平均年齡則分別為62.05歲及66.00歲，2506人次接受重覆篩檢，計有34例腺腫及3例大腸直腸癌發現，另有8例篩檢間隔個案。

女性無代謝症候群者其第一次接受篩檢結果為正常、腺腫及大腸直腸癌者各有21120、64及16名，其平均年齡分別為53.88歲、57.30歲及58.44歲，11591接受重覆篩檢的人次中，有50例腺腫發現及4例大腸直腸癌個案，有21例篩檢間隔個案。女性且有代謝症候群者第一次接受篩檢結果為正常、腺腫及大腸直腸癌者各有5044、35及5名，其平均年齡分別為59.72歲、62.29歲及67.80歲，接受重覆篩檢的4421人次中有26例腺腫及10例大腸直腸癌，篩檢間隔個案有8例。

### (一) 三階段模式疾病自然史估計 (Model 1)

利用基隆社區篩檢資料進行三階段自然病史之估計，從無病期到篩檢可偵測期轉移速率(篩檢可偵測期疾病發生率)之估計值為0.001 (95% 信賴區間：0.0008 ~ 0.0012)，代表每十萬人年會有100名發生篩檢可偵測期大腸直腸癌。從篩檢可偵測期到症狀期轉移速率之估計值為0.2580 (95%信賴區間：0.1893~0.3266)，將其取倒數(指數分佈)可得平均篩檢可偵測期約3.88年(見表 4-5)。若依性別分層，可得男性篩檢可偵測疾病發生率高於女性(男性為0.0013 95% 信賴區間：0.0010 ~ 0.0017)

，女性為 0.0008 (95 % 信賴區間：0.0005 ~ 0.0010)；由篩檢可偵測其進展至臨床期之轉移速率估計值亦為男性高於女性，男女分別為0.2638(95%信賴區間：0.1675 ~ 0.3600)及0.2425(95%信賴區間：0.1511 ~ 0.3340)(見表4-5)。未考慮性別，48.2%(95%CI, 35.2%~61.1%)，考慮性別男性為56.6%(95%CI, 37.9%~75.4%)，女性為37.2%(20.7%~53.6%)。

模式一驗證是採用適合度檢定的chi-square來加以檢定，結果發現在自由度為2的情況下，其chi-square的值不分性別、男性及女性分別為14.7049, 14.4633, 7.67447 P值為0.000641, 0.00072, 0.02155模式適合度皆不佳，可能因為未將新陳代謝納入模式中(見表4-6)。

## (二) 三階段模式疾病受代謝症候群影響之自然史估計 (Model 2)

從無病期到篩檢可偵測期轉移速率(篩檢可偵測期疾病發生率)  $\lambda_1$ 之估計值為0.0009 (95 % 信賴區間：0.0007 ~ 0.0011)，代表每十萬人年會有90名發生篩檢可偵測期大腸直腸癌。從篩檢可偵測期到症狀期轉移速率之估計值為0.2622 (95%信賴區間：0.1787 ~ 0.3458)將其取倒數可得平均篩檢可偵測期約為3.81年(見表4-7)。從無病期到篩檢可偵測期轉移速率相對危險性為1.46(95%CI, 0.95~2.27)。從篩檢可偵測期到症狀期轉移速率相對危險性為0.96(95%CI, 0.56~1.65)，兩者統計上皆不顯著(見表 4-7)。若依性別分層，篩檢可偵測期到症狀發生率為男性高於女性，估計值為男性0.0012(95%信賴區間：0.0008~0.0016)女性為0.0007(95%信賴區間：0.0004~0.0009)；篩檢可偵測期到症狀期轉移速率則是女性高於男性，男性0.2444 (95%信賴區間：0.1398~0.3489)女性為0.2780 (95%信賴區間：0.1515~0.4044)。無病期到篩檢可偵測期轉移速率相對危險性男性為1.37 (95%CI, 0.76~2.46)女性為1.51 (95%CI, 0.80~2.82)皆未達顯著意義，及篩檢可偵測期到症狀期轉移速率相對危險性男性為1.30 (95%CI, 0.63~2.70)女性為0.69 (95%CI, 0.33~1.44)皆不顯著(見表4-7)。

模式二驗證是採用適合度檢定的chi-square來加以檢定，結果發現在自由度為5的情況下，其chi-square的值不分性別、男性及女性分別為7.3398, 2.8183, 6.3937 P值為0.1955, 0.7280, 0.2698模式適合度皆佳(見表4-8)。

## (三) 五階段模式疾病受代謝症候群影響之自然史估計 (Model 3)

由於三階段模式的結果顯示代謝症候群主要影響發生在無病期至篩檢可偵測期之間，對於MST(由pre-clinic CRC到clinic CRC)影響不大，但無法釐清代謝症候群對於腺腫階段或形成腺腫是否有影響，因此進行五階段模式估計，首先固定篩檢可偵測期至臨床期的轉移速率，數據依模式二給定；結果如下：

無病期到小腺腫轉移速率之估計值，亦即小腺腫發生率為0.0023 (95 % 信賴區間：0.0020 ~ 0.0025)，代表每十萬人年會有230名發生小腺腫。從篩檢可偵測期到症狀期轉移速率之估計值為0.0189 (95%信賴區間：0.0147~0.0231)。將其取倒數可得平均篩檢可偵測期約為9.07年(見表4-9)。小腺腫發生率估計值為男性高於女性，男性為0.0038(95 % 信賴區間：0.0032~0.0044)女性為0.0013(95 % 信賴區間：0.0011~0.0016)；從小腺腫到大腺腫轉移速率之估計值為女性高於男性，男性為0.0173(95 % 信賴區間：0.0125~0.0221)女性為0.0230(95 % 信賴區間：0.0142~0.0318)但差異並不大；從大腺腫到篩檢可偵測期轉移速率之估計值為0.1103 (95%信賴區間：0.0708 ~ 0.1498)，因此可以得到平均大腺腫滯留期長度的估計值，即從小腺腫到大腺腫轉移速率的倒數為9.07年。若將代謝症候群為一危險因子，對於從無病期到小腺腫轉移速率相對危險性不分性別、男性及女性分別為1.61 (95%信賴區間：1.30 ~ 1.99), 1.41 (95%CI, 1.07~1.87), 1.90 (95%CI, 1.36~2.67)統計上皆呈現顯著。對於從小腺腫至大腺腫及大腺腫至篩檢可偵測期之相對危險性不分性別、男性及女性皆不具統計意義(見表4-9)。

模式三驗證是採用適合度檢定的chi-square來加以檢定，結果發現在自由度為8的情況下，其chi-square的值不分性別、男性及女性分別為15.5289, 12.3958, 11.6238 P值為0.04964, 0.1344, 0.1688模式除不分性別外，男性及女性適合度皆佳(見表4-10)。

#### (四) 五階段模式疾病受代謝症候群影響之自然史估計 (Model 4)

由於模式三估計，呈現代謝症候群的影響集中在無病期至腺腫之間，因此給定代謝症候群對大腺腫至臨床可偵測期之相對危險影響參數訂為0，模式估計結果無病期到小腺腫轉移速率之估計值，亦即小腺腫發生率為0.0023 (95 % 信賴區間：0.0020 ~ 0.0025)，代表每十萬人年會有230名發生小腺腫。從小腺腫到大腺腫轉移速率之估計值為0.0185 (95%信賴區間：0.0146 ~ 0.0225)。從大腺腫到篩檢可偵測期



轉移速率之估計值為0.0975 (95%信賴區間：0.0692 ~ 0.1257)，因此可以得到平均大腺腫滯留期長度的估計值，即從小腺腫到大腺轉移速率的倒數為10.26年。若將代謝症候群為一危險因子，對於從無病期到小腺腫轉移速率相對危險性不分性別、男性及女性分別為1.65 (95%CI, 1.34~2.03), 1.44 (95%CI, 1.09~1.90), 1.97 (95%CI, 1.43~2.73)統計上皆呈現顯著。對於從小腺腫至大腺腫之相對危險性不分性別、男性及女性皆不具統計意義(見表4-11)。

模式四驗證是採用適合度檢定的chi-square來加以檢定，結果發現在自由度為8的情況下，其chi-square的值不分性別、男性及女性分別為11.6238, 14.3629, 13.4684 P值為0.1688, 0.072783, 0.096719模式不分性別，男性及女性適合度皆佳(見表4-12)。

#### (五) 五階段模式疾病受代謝症候群影響之自然史估計 (Model 5)

由於模式四估計，呈現代謝症候群的影響集中在無病期至小腺腫之間，因此給定代謝症候群對小腺腫至大腺腫及大腺腫至臨床可偵測期之相對危險影響參數皆訂為0，模式估計結果無病期到小腺腫轉移速率之估計值，亦即小腺腫發生率為0.0022 (95 % 信賴區間：0.0020 ~ 0.0025)，代表每十萬人年會有220名發生小腺腫。從小腺腫到大腺腫轉移速率之估計值為0.0195 (95%信賴區間：0.0160 ~ 0.0231)。從大腺腫到篩檢可偵測期轉移速率之估計值為0.0974 (95%信賴區間：0.0692 ~ 0.1526)，因此可以得到平均大腺腫滯留期長度的估計值，即從小腺腫到大腺轉移速率的倒數為10.27年。若將代謝症候群為一危險因子，對於從無病期到小腺腫轉移速率相對危險性不分性別、男性及女性分別為1.68 (95%CI, 1.37~2.06), 1.47 (95%CI, 1.12~1.91), 2.00 (95%CI, 1.44~2.76)統計上皆呈現顯著(見表4-13)。

模式五驗證是採用適合度檢定的chi-square來加以檢定，結果發現在自由度為8的情況下，其chi-square的值不分性別、男性及女性分別為19.1, 14.6911, 14.0306 P值為0.024356, 0.099778, 0.12124模式除不分性別外，男性及女性適合度皆佳(見表4-14)。

#### (六) 考量非經腺腫之大腸直腸癌病史(De novo pathway)癌化機轉之五階段馬可夫模式 (Model 6)

由於模式五估計，並未將非經腺腫之大腸直腸癌病史(De novo pathway)癌化機轉納入考量。因此，我們進一步將非經腺腫之大腸直腸癌病史(De novo pathway)

癌化機轉置入模式中，假定代謝症候群的影響仍集中在無病期至小腺腫之間，因此給定代謝症候群對小腺腫至大腺腫及大腺腫至臨床可偵測期之相對危險影響參數皆訂為 0，模式估計結果無病期到小腺腫轉移速率之估計值，亦即小腺腫發生率為 0.0016 (95 % 信賴區間:0.0014 ~ 0.0018)，代表每十萬人年會有 160 名發生小腺腫。從小腺腫到大腺腫轉移速率之估計值為 0.0161 (95%信賴區間：0.0131 ~ 0.0191)。從大腺腫到篩檢可偵測期轉移速率之估計值為 0.0602 (95%信賴區間：0.0430 ~ 0.0774)，因此可以得到平均大腺腫滯留期長度的估計值，即從小腺腫到大腺轉移速率的倒數為 16.62 年。若將代謝症候群為一危險因子，對於從無病期到小腺腫轉移速率相對危險性不分性別、男性及女性分別為 2.20 (95%CI, 1.78~2.73), 1.93 (95%CI, 1.46~2.55), 2.63 (95%CI, 1.88~3.69)統計上皆呈現顯著(見表 4-15)。

模式六驗證是採用適合度檢定的chi-square來加以檢定，結果發現在自由度為 8 的情況下，其chi-square的值不分性別、男性及女性分別為38.1779, 37.7156, 11.6606 P值為3.53E-05, 4.25E-05, 0.308413模式在不分性別外及男性不佳，只有女性適合度較佳(見表4-16)。

由於依序做了六種模式估計，釐清代謝症候群作用於無病期至小腺腫之間，自然病史其他階段作用均不顯著。第三部分研究將採模式六之參數為基礎，對大腸直腸癌次段預防防治策略加上初段預防(生活型態改變或藥物介入)策略進行成本效益評估。

### 第三部分

本研究利用決定性成本效益分析方法進行該無篩檢介入、單獨 FOBT 篩檢、FOBT 篩檢合併密集生活型態改變介入、FOBT 篩檢合併藥物(Metformin)及密集生活型態改變介入等策略比較，以 20 年為執行時間及分佈之平均值為參數進行模擬。

首先進行該相關策略之效益分析，以大腸直腸癌死亡率為指標其無篩檢介入、單獨 FOBT 篩檢、FOBT 篩檢合併密集生活型態改變介入、FOBT 篩檢合併藥物(Metformin)及密集生活型態改變介入等死亡率分別為 0.000987(0.000987~0.0009871), 0.000811(0.000802~0.000821), 0.000758(0.000749~0.000767), 0.000756(0.000747~0.000765)，與完全皆無篩檢組比較，其效益分別可降低死於大腸直腸癌為 16%, 21%, 22%。另外，本研究考慮腺腫個案定期追蹤策略可以降低大腸直腸癌發生率，因此以發生率為指標其結果顯示分別可降低 15%, 20%, 20% 大腸直腸癌發生率。

根據本研究所考慮相關成本，其各種策略每人每年約需花費 \$ 68.18、\$ 96.85、\$ 692.31 及 \$ 886.73 及平均救活平均每一人年為 13.8142812、13.81594773、13.81609632、13.8160899，以增加成本效益指標(ICER)進行介入策略比較，單獨 FOBT 相對於無任何介入者，平均救活一人年需要花費約 \$ 17233.61。FOBT 合併密集生活型態改變介入相對於無任何介入約花費 \$ 344404.59；FOBT 合併藥物及密集生活型態改變介入策略相對於無任何介入者其每一人年需多花 \$ 453294.42(表 4-17)。進一步利用機率性 (probabilistic) 成本效益分析方法考量參數不確定性以特定分佈型態(distribution)進行 1000 次抽樣分析，其中包括篩檢成本、醫療成本及 FOBT 對於小腺腫、大腺腫及癌症之敏感度等變項。其結果發現以 ICER 指標進行介入策略比較，其平均值、及 2.5%至 97.5% 區間分別為單獨 FOBT 相對於無任何介入者，平均救活一人年需要花費約 \$ 16963.37(5861.99-25035.79)；FOBT 合併密集生活型態改變介入相對於單獨 FOBT

篩檢者其需花費 \$ 5533965(904359.66-18770590.82)；FOBT 合併藥物及密集生活型態改變介入相對於單獨 FOBT 篩檢者其每人年約需花費 \$ 3970586.57 (950495.34-11297506.82)；FOBT 合併密集生活型態改變介入相對於無任何介入約花費 \$ 451370.546(87060.15-1478313.57)；FOBT 合併藥物及密集生活型態改變介入策略相對於無任何介入者其每一人年需多花 \$ 341047.83(94068.36-952026.42) (表 4-17)。

進一步利用成本及效益比相對於願意支付金額(Willing-to-pay)分析在不同策略之可接受曲線(Acceptability curve)趨勢，單比較 FOBT 篩檢與完全無篩檢及介入組，其約於 20000 元左右，FOBT 篩檢接受曲線可超越完全無篩檢及介入者 (圖 4-1)。比較單獨 FOBT 篩檢、FOBT 合併密集生活型態改變介入、FOBT 合併密集生活型態改變介入及藥物介入，結果顯示願意支付較低金額下其單獨 FOBT 篩檢可接受度最高，但於 300000 萬以上則除了接受度下降外，其三種策略可接受指數比較相近 (圖 4-2)。

另一方面，本研究從降低大腸直腸癌成本效益分析，相對於無任何篩檢及介入組，單獨 FOBT 篩檢、FOBT 合併密集生活型態改變介入、FOBT 合併密集生活型態改變介入及藥物介入其分別可降低 0.000634、0.000865 及 0.000876 發生率。以相同之每人每年成本計算，則其每減少一例大腸直腸癌平均需花費 \$ 3273.55、\$ 68503.01 及 \$ 51576.46。相對於單獨大腸直腸癌篩檢組，FOBT 合併密集生活型態改變介入、FOBT 合併密集生活型態改變介入及藥物介入其分別可降低 0.000231、0.000242 發生率，其平均每避免一例個案需要花費 \$ 247531.05 及 \$ 178122.09。另以機率性成本效益分析，相對於完全無篩檢組其每預防一例大腸直腸癌需花費為 \$ 3284.36 (1372.14-4774.53)、\$ 68315.26 (13069.19-218644.52)、\$ 52016.45(13687.7-140681.43) (表 4-18, Probabilistic ICER1)。

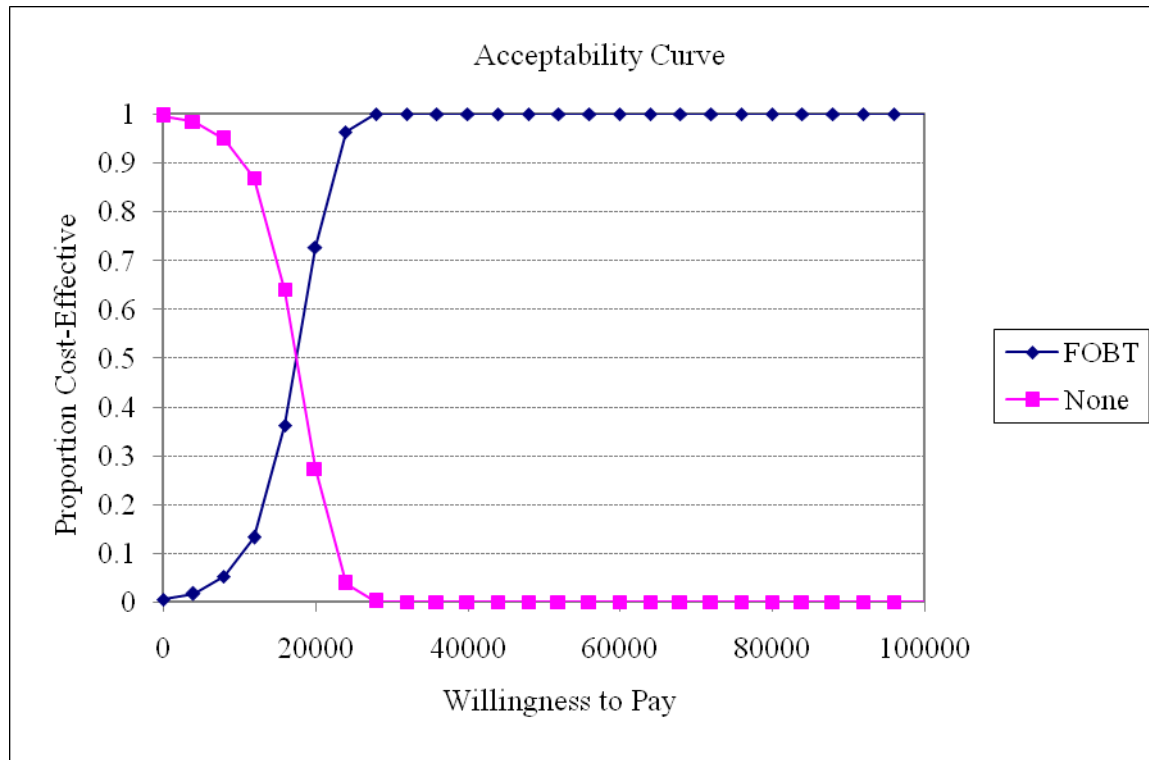


圖 4-1 大腸直腸癌防治策略FOBT比上不篩檢之接受度曲線圖

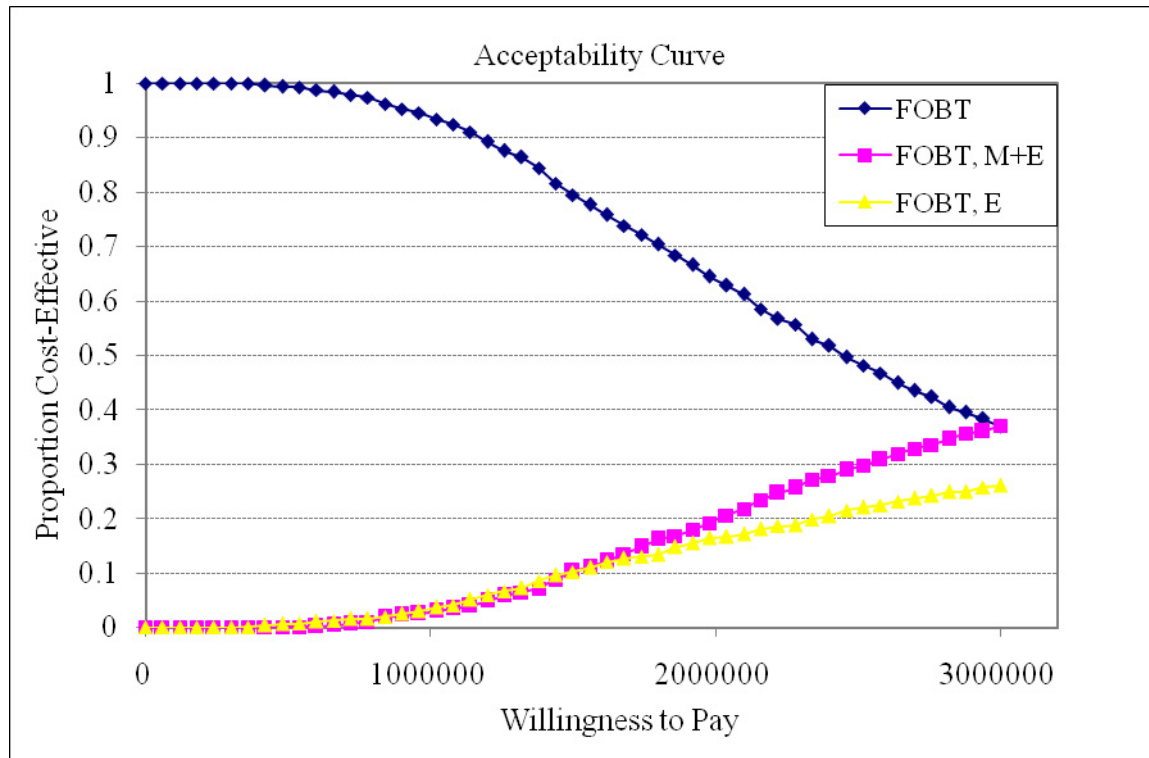


圖 4-2 三種預防策略之接受度曲線

- ◆ 每兩年一次糞便潛血篩檢
- 每兩年一次糞便潛血篩檢+代謝症候群生活型態改變(密集生活型態改變介入)+藥物介入
- ▲ 每兩年一次糞便潛血篩檢+代謝症候群生活型態改變(密集生活型態改變介入)

Table 4-1 Demographic data (n=37956) by sex

	Male(n=14707)	Femal(n=23249)
Age group		
40-49	4271(32.1%)	8954(38.5%)
50-59	3630(24.7%)	6504(28.0%)
60-69	3557(24.2%)	5231(22.5%)
≥70	2799(19.0%)	2560(11.0%)
Age, mean (SD)	57.2±11.4	54.7±10.5
Height (cm)	165.0±6.3	153.5±5.8
Weight (kg)	68.1±10.5	58.3±9.4
Adenoma	185 (1.26%)	98(0.42%)
Colorectal cancer	34(0.0016%)	17(0.00052%)
Metabolic syndrome	4032 (27.4%)	5763(24.8%)
Family history of colorectal cancer	434 (2.95%)	706(3.04%)
Abnormal waist circumference	4765 (32.4%)	8674(37.3%)
Hypertriglycemia	5070 (34.5%)	5700(24.5%)
Low HDL	2428 (16.5%)	5328(22.9%)
High blood pressure	9404 (63.9%)	11043(47.5%)
High fasting glucose	4149 (28.2%)	5757(24.8%)

High fasting glucose, ≥100mg/dL

High blood pressure, ≥130/85 mmHg

Hypertriglycemia, ≥150mg/dL

Low HDL, <40 mg/dL(1 mmol/L) in male and <50 mg/dL(1.3 mmol/L) in female

Table 4-2 Adjusted odds ratios and their 95% CIs for the risk of adenoma by gender

Factors	Male		Female	
	Univariate	Multivariate	univariate	Multivariate
Age	1.06(1.04-1.07)	1.06(1.04-1.07)	1.04(1.02-1.06)	1.04(1.02-1.06)
Cigarette smoking	1.67(1.22-2.27)	1.89(1.38-2.58)	0.97(0.42-2.21)	
Betel nut chewing	0.86(0.70-1.05)		0.93(0.74-1.17)	
Alcohol consumption	1.31(0.98-1.75)		1.05(0.51-2.16)	
Physical activity	1.18(0.85-1.63)		0.93(0.62-1.40)	
Meat intake	0.84(0.70-1.00)		0.93(0.72-1.20)	
Vegetable intake	1.05(0.92-1.20)		0.94(0.78-1.13)	
FHx of CRC	0.73(0.27-1.96)		2.47(1.14-5.35)	3.03(1.39-6.61)
MS	1.51(1.12-2.05)	1.42(1.05-1.92)	1.69(1.12-2.56)	1.31(0.85-2.02)
Score	1.15(1.03-1.29)		1.30(1.13-1.48)	
High fasting glucose, $\geq 100$ mg per dL				
High blood pressure, $\geq 130/85$ mmHg				
Hypertriglycemia, $\geq 150$ mg per dL				
Low HDL, $< 40$ mg/dL (1 mmol/L) in men and $< 50$ mg/dL (1.3 mmol/L) in women				
Waist circumference, $> 90$ cm in men and $> 80$ cm in women				
MS, $\geq 3$ above conditions				
Score, sum of above conditions				

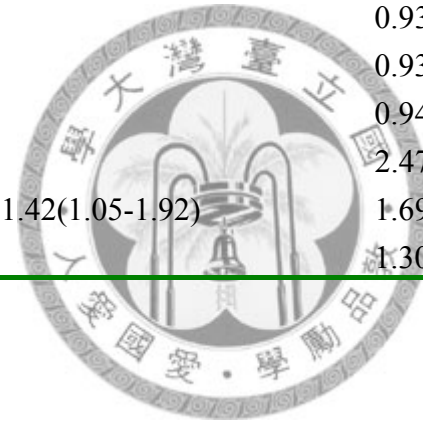




Table 4-3 Adjusted odds ratios and their 95% CIs of each component of metabolic syndrome for the risk of being adenoma by gender

Factor	Male	Femal
Age	1.06(1.05-1.08)	1.04(1.02-1.06)
Cigarette smoking	1.81(1.32-2.49)	
Family history of colorectal cancer		3.10(1.42-6.77)
Abnormal waist circumference	1.21(0.89-1.66)	1.61(1.04-2.51)
Hypertriglycemia	1.67(1.22-2.30)	1.16(0.73-1.84)
Low HDL	0.68(0.44-1.05)	1.08(0.68-1.73)
High blood pressure	0.86(0.62-1.19)	0.81(0.53-1.25)
High blood glucose		
100 -126 mg/dL	0.96(0.66-1.41)	1.64(1.01-2.64)
≥126 mg/dL	1.20(0.77-1.88)	1.19(0.61-2.35)
High fasting glucose, ≥100mg per dL	High blood pressure, ≥130/85 mmHg	
Hypertriglycemia, ≥150 mg per dL	Low HDL, <40 mg/dL (1 mmol/L) in men and <50 mg/dL (1.3 mmol/L) in women	
Waist girth, >90 cm in men and >80 cm in women		
MS, ≥3 above conditions		

Table 4-4 Screening finding, and time since last negative screening by gender and metabolic syndrome (Male)

Met-S	Screen	Screening Finding	N	Mean age (time)	SD
No	Prevalence	Normal	12978	57.17	11.33
		Adenoma	140	63.41	9.90
		SD CRC	27	67.07	8.73
	Subsequent	Normal	6536	1.51	0.81
		Adenoma	63	1.57	0.85
		SD CRC	5	1.52	0.42
	Interval Cancer		20	1.87	1.10
Yes	Prevalence	Normal	3599	58.20	11.12
		Adenoma	63	62.05	10.38
		SD CRC	9	66.00	5.17
	Subsequent	Normal	2469	1.62	0.89
		Adenoma	34	1.66	0.98
		SD CRC	3	0.87	0.35
	Interval Cancer		8	1.53	1.41

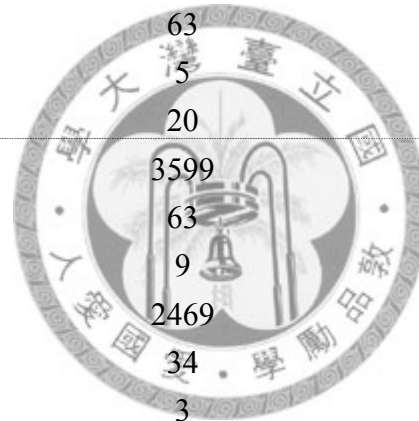


Table 4-4 (Continued)

(Female)

Met-S	Screen	Screening Finding	N	Mean	Std Dev
No	Prevalence	Normal	21120	53.88	10.16
		Adenoma	64	57.30	10.17
		SD CRC	16	58.44	11.87
	Subsequent	Normal	11537	1.56	0.84
		Adenoma	50	1.57	0.88
		SD CRC	4	1.80	0.83
	Interval Cancer		21	2.19	1.23
Yes	Prevalence	Normal	5044	59.72	10.13
		Adenoma	35	62.29	10.99
		SD CRC	5	67.80	11.88
	Subsequent	Normal	4385	1.70	0.94
		Adenoma	26	1.59	0.89
		SD CRC	10	1.67	0.99
	Interval Cancer		8	2.00	1.26

SD CRC: screening detected colorectal cancer

Table 4-5 Estimated results of three-state disease natural history model for colorectal cancer (Model 1)

	(Model 1)		(Model 1) male		(Model 1) female	
	Estimate	95%CI	Estimate	95%CI	Estimate	95%CI
Incidence of pre-clinical CRC	0.001	0.0008-0.0012	0.0013	0.0010~0.0017	0.0008	0.0005~0.0010
Pre-clinical CRC→clinical CRC	0.2580	0.1893-0.3266	0.2638	0.1675~0.3600	0.2425	0.1511~0.3340
Mean sojourn time	3.88 年		3.79 年		4.12 年	
Sensitivity*	48.2%	35.2%-61.1%	56.6%	37.9%~75.4%	37.2%	20.7%~53.6%

\*Sensitivity of FOBT for preclinical CRC

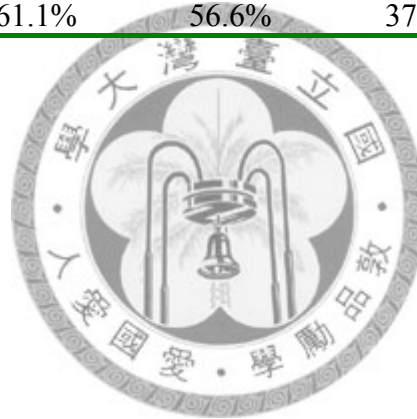


Table 4-6 Results of Goodness of fit (Model 1)

		(Model 1)		(Model 1) male		(Model 1) female	
		Observed	Expected	Observed	expected	Observed	expected
Prevalence Screening	Normal	43043	43050.75	16780	16785.90	26263	26264.99
	PCDP	57	49.25	36	30.10	21	19.01
Subsequent	Normal	25100	25061.42	9102	9082.46	15998	15978.65
	PCDP	22	24.58	8	11.43	14	13.46
Interval cancer		57	91.74	28	14.63	29	47.84
Model 1	chi-square=14.7049	df=2	P=0.000641				
Model 1 male	chi-square=14.4633	df=2	P=0.00072				
Model 1 female	chi-square=7.67447	df=2	P=0.02155				

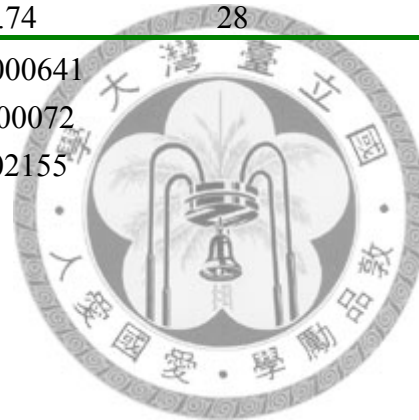


Table 4-7 Estimated results of three-state disease natural history model for colorectal cancer (Model 2)

	(Model 2)		(Model 2) male		(Model 2) female	
	Estimate	95%CI	Estimate	95%CI	Estimate	95%CI
MS(-)						
Incidence of pre-clinical CRC	0.0009	0.0007~0.0011	0.0012	0.0008~0.0016	0.0007	0.0004~0.0009
Pre-clinical CRC→clinical CRC	0.2622	0.1787~0.3458	0.2444	0.1398~0.3489	0.2780	0.1515~0.4044
Mean sojourn time	3.81 年		4.09 年		3.60 年	
MS(+)						
Incidence of pre-clinical CRC	0.001314		0.001644		0.001057	
Pre-clinical CRC→clinical CRC	0.251712		0.31772		0.19182	
Sensitivity	48.9%	35.9%~61.9%	56.4%	37.8%~75.1%	38.3%	21.6%~54.9%

Sensitivity of FOBT for preclinical CRC

RR for Incidence of pre--clinical CRC: total: 1.46 (95%CI, 0.95~2.27)\* male: 1.37 (95%CI, 0.76~2.46)\*  
female: 1.51 (95%CI, 0.80~2.82)\*

RR for Pre-clinical CRC→clinical CRC: total: 0.96 (95%CI, 0.56~1.65)\* male: 1.30 (95%CI, 0.63~2.70)\*  
female: 0.69 (95%CI, 0.33~1.44)\*

\*non-significant

Table 4-8 Results of Goodness of fit (Model 2)

		(Model 2)		(Model 2) male		(Model 2) female	
		Observed	expected	Observed	expected	Observed	expected
MS(-) Prevalence Screening	Normal	34302	34309.74	13118	13121.8	21184	21187.8
	PCDP	43	35.26	27	23.19	16	12.23
Subsequent	Normal	18186	18156.23	6599	6585.15	11587	1157.13
	PCDP	9	15.83	5	8.09	4	7.62
Interval cancer		41	36.73	20	18.48	21	1.75
MS(+) Prevalence Screening	Normal	8741	8741.30	3662	3664.18	5079	5077.6
	PCDP	14	13.70	9	6.82	5	6.4
Subsequent	Normal	6914	6904.60	2503	2496.96	4411	4407.06
	PCDP	13	8.93	3	3.4	10	5.97
Interval cancer		16	14.03	8	7.19	8	6.86
Model 2	chi-square=7.3398	df=5	P=0.1955				
Model 2 male	chi-square=2.8183	df=5	P=0.7280				
Model 2 female	chi-square=6.3937	df=5	P=0.2698				

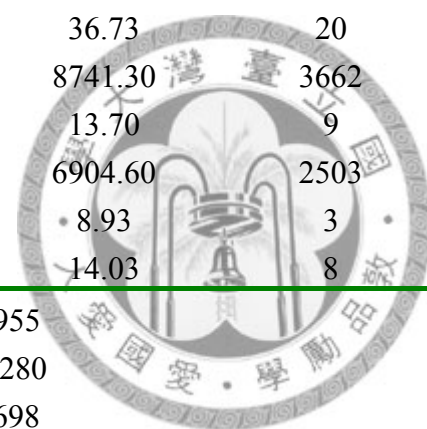


Table 4-9 Estimated results of five-state disease natural history model for colorectal cancer (Model3)

	(Model 3)		(Model 3) male		(Model 3) female	
	Estimate	95%CI	Estimate	95%CI	Estimate	95%CI
MS(-)						
Incidence of small adenoma	0.0023	0.0020~0.0025	0.0038	0.0032~0.0044	0.0013	0.0011~0.0016
Small adenoma→large adenoma	0.0189	0.0147~0.0231	0.0173	0.0125~0.0221	0.0230	0.0142~0.0318
Large adenoma→Pre-clinical CRC	0.1103	0.0708~0.1498	0.0826	0.0467~0.1185	0.2115	0.0671~0.3558
Mean sojourn time	9.07 年		12.11 年		4.73 年	
MS(+)						
Incidence of small adenoma	0.003703	0.0030~0.0046	0.005358	0.0041~0.0071	0.00247	0.0018~0.0035
Small adenoma→large adenoma	0.021168	0.0140~0.0318	0.018165	0.0109~0.0303	0.02622	0.0131~0.0524
Large adenoma→Pre-clinical CRC	0.076107	0.0419~0.1401	0.052864	0.0240~0.1156	0.1269	0.0524~0.3553

Fixed sensitivity for small adenoma:10% large adenoma:20% preclinical CRC:50%

RR for Incidence of small adenoma: total:1.61 (95%CI, 1.30~1.99)\*\* male: 1.41 (95%CI, 1.07~1.87)\*\* female: 1.90 (95%CI, 1.36~2.67)\*\*

RR for Small adenoma→large adenoma total:1.12(95%CI, 0.74~1.68)\* male: 1.05 (95%CI, 0.63~1.75)\* female: 1.14 (95%CI, 0.57~2.28)\*

RR for Pre-clinical CRC→clinical CRC:total:0.96(95%CI, 0.38~1.27)\* male: 0.64 (95%CI, 0.29~1.40)\* female: 0.60 (95%CI, 0.21~1.68)\*



Table 4-10 Results of Goodness of fit (Model 3)

		(Model 3)		(Model 3) male		(Model 3) female	
		Observed	expected	Observed	expected	Observed	expected
MS(-) Prevalence Screening	Normal	34098	34089.36	12978	12976.46	21120	21114.10
	PCDP	43	49.07	27	27.71	16	22.55
Subsequent	Normal	18073	18155.86	6536	6581.56	11537	11573.61
	PCDP	9	23.64	5	13.56	4	10.70
Interval cancer		41	45.00	20	29.29	21	17.86
MS(+) Prevalence Screening	Normal	8643	8641.87	3599	3601.23	5044	5040.81
	PCDP	14	21.10	9	9.94	5	11.24
Subsequent	Normal	6854	6900.47	2469	2493.84	4385	4407.01
	PCDP	13	15.31	3	7.08	10	8.20
Interval cancer		16	20.06	8	10.56	8	9.38
Model 3	chi-square=15.5289	df=8	P=0.04964				
Model 3 male	chi-square=12.3958	df=8	P=0.1344				
Model 3 female	chi-square=11.6238	df=8	P=0.1688				

Table 4-11 Estimated results of five-state disease natural history model for colorectal cancer (Model 4)

	(Model 4)		(Model 4) male		(Model 4) female	
	Estimate	95%CI	Estimate	95%CI	Estimate	95%CI
MS(-)						
Incidence of small adenoma	0.0023	0.0020~0.0025	0.0038	0.0032~0.0043	0.0013	0.0011~0.0016
Small adenoma→large adenoma	0.0185	0.0146~0.0225	0.0168	0.0123~0.0214	0.0224	0.0142~0.0306
Large adenoma→Pre-clinical CRC	0.0975	0.0692~0.1257	0.0722	0.0464~0.0980	0.1724	0.0840~0.2609
Mean sojourn time	10.26		13.85		5.80	
MS(+)						
Incidence of small adenoma	0.003795	0.0031~0.0047	0.005472	0.0041~0.0072	0.002561	0.0019~0.0035
Small adenoma→large adenoma	0.022015	0.0152~0.0322	0.019152	0.0118~0.3125	0.027552	0.0148~0.0511

Fixed sensitivity for small adenoma:10 % large adenoma:20 % preclinical CRC:50%

Set RR for Pre-clinical CRC→clinical CRC=0

RR for Incidence of small adenoma: total:1.65 (95%CI, 1.34~2.03)\*\*male: 1.44 (95%CI, 1.09~1.90)\*\* female: 1.97 (95%CI, 1.43~2.73)\*\*

RR for Small adenoma→large adenomatotal: 1.19 (95%CI, 0.82~1.74)\* male: 1.14 (95%CI, 0.70~1.86)\* female: 1.23 (95%CI, 0.66~2.28)\*

\*non-significant \*\*significant

Table 4-12 Results of Goodness of fit (Model 4)

		(Model 4)		(Model 4) male		(Model 4) female		
		Observed	expected	Observed	expected	Observed	expected	
MS(-) Prevalence Screening	Normal	34098	34087.55	12978	12975.05	12978	12975.05	
	PCDP	43	46.90	27	26.09	27	26.09	
	Subsequent	Normal	18073	18157.52	6536	6582.78	6536	6582.78
		PCDP	9	22.64	5	12.82	5	12.82
Interval cancer		41	43.14	20	27.71	20	27.71	
MS(+) Prevalence Screening	Normal	8643	8644.48	3599	3603.26	3599	3603.26	
	PCDP	14	23.07	9	11.50	9	11.50	
	Subsequent	Normal	6854	6898.20	2469	2492.16	2469	2492.16
		PCDP	13	16.62	3	8.05	3	8.05
Interval cancer		16	21.72	8	11.99	8	11.99	
Model 4	chi-square=11.6238	df=8	P=0.1688					
Model 4 male	chi-square=14.3629	df=8	P=0.072783					
Model 4 female	chi-square=13.4684	df= 8	P=0.096719					

Table 4-13 Estimated results of five-state disease natural history model for colorectal cancer (Model 5)

	(Model 5)		(Model 5) male		(Model 5) female	
	Estimate	95%CI	Estimate	95%CI	Estimate	95%CI
MS(-)						
Incidence of small adenoma	0.0022	0.0020~0.0025	0.0037	0.0032~0.0043	0.0013	0.0010~0.0016
Small adenoma→large adenoma	0.0195	0.0160~0.0231	0.0175	0.0135~0.0215	0.0240	0.0167~0.0313
Pre-clinical CRC→clinical CRC	0.0974	0.0692~0.1526	0.0722	0.0464~0.0980	0.1725	0.0839~0.2610
Mean sojourn time	10.27 年		13.85 年		5.80 年	
MS(+)						
Incidence of small adenoma	0.003696	0.0030~0.0045	0.0054	0.0041~0.0071	0.0026	0.0019~0.0036

Fixed sensitivity for small adenoma:10 % large adenoma:20% preclinical CRC:50%

Set RR for Pre-clinical CRC→clinical CRC=0

Set RR for Small adenoma→large adenoma=0

RR for Incidence of small adenoma: Total:1.68 (95%CI, 1.37~2.06)\*\* male: 1.47 (95%CI, 1.12~1.91)\*\* female: 2.00 (95%CI, 1.44~2.76)\*\*

\*non-significant \*\*significant

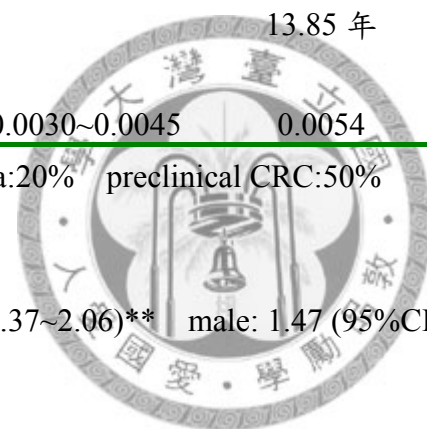


Table 4-14 Results of Goodness of fit (Model 5)

		(Model 5)		(Model 5) male		(Model 5) female		
		Observed	expected	Observed	expected	Observed	expected	
MS(-) Prevalence Screening	Normal	34098	34088.75	12978	12975.57	21120	21113.91	
	PCDP	43	48.34	27	26.68	16	22.34	
	Subsequent	Normal	18073	18156.47	6536	6582.37	11537	11573.80
		PCDP	9	23.28	5	13.07	4	10.58
Interval cancer		41	44.32	20	28.24	21	17.65	
MS(+) Prevalence Screening	Normal	8643	8642.72	3599	3602.59	5044	5041.03	
	PCDP	14	21.69	9	10.93	5	11.37	
	Subsequent	Normal	6854	6899.66	2469	2492.69	4385	4406.78
		PCDP	13	15.78	3	7.74	10	8.33
Interval cancer		16	20.66	8	11.53	8	9.53	
Model 5	chi-square=19.1	df=9	P=0.024356					
Model 5 male	chi-square=14.6911	df= 9	P=0.099778					
Model 5 female	chi-square=14.0306	df= 9	P=0.12124					

Table 4-15 Estimated results of five-state disease natural history model for colorectal cancer (Model 6)

	(Model 6)		(Model 6) male		(Model 6) female	
	Estimate	95%CI	Estimate	95%CI	Estimate	95%CI
MS(-)						
Incidence of small adenoma	0.0016	0.0014~0.0018	0.0026	0.0022~0.0030	0.0009	0.0007~0.0011
Small adenoma→large adenoma	0.0161	0.0131~0.0191	0.0147	0.0113~0.0181	0.0195	0.0134~0.0257
Pre-clinical CRC→clinical CRC	0.0602	0.0430~0.0774	0.0443	0.0285~0.0602	0.1119	0.0549~0.1689
Mean sojourn time	16.62 年		22.55 年		8.94 年	
MS(+)						
Incidence of small adenoma	0.00352	0.0028~0.0044	0.00502	0.0038~0.0066	0.00237	0.0017~0.0033

Fixed sensitivity for small adenoma:10 % large adenoma:20% preclinical CRC:50% Fix De novo:30%

Set RR for Pre-clinical CRC→clinical CRC=0

Set RR for Small adenoma→large adenoma=0

RR for Incidence of small adenoma: Total:2.20 (95%CI, 1.78~2.73)\*\* male: 1.93 (95%CI, 1.46~2.55)\*\* female: 2.63 (95%CI, 1.88~3.69)\*\*

\*non-significant \*\*significant

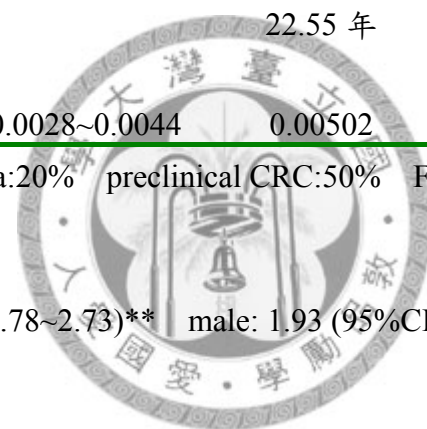


Table 4-16 Results of Goodness of fit (Model 6)

		(Model 6)		(Model 6) male		(Model 6) female	
		Observed	expected	Observed	expected	Observed	expected
MS(-) Prevalence Screening	Normal	34098	34149.19	12978	13014.64	21120	21134.82
	PCDP	43	26.89	27	14.54	16	13.30
Subsequent	Normal	18073	18154.98	6536	6581.45	11537	11573.72
	PCDP	9	12.82	5	6.96	4	6.27
Interval cancer		41	70.01	20	44.61	21	26.62
MS(+) Prevalence Screening	Normal	8643	8642.77	3599	3602.98	5044	5040.94
	PCDP	14	15.96	9	7.76	5	9.05
Subsequent	Normal	6854	6898.88	2469	2491.91	4385	4406.67
	PCDP	13	11.77	3	5.59	10	6.67
Interval cancer		16	28.14	8	16.57	8	12.16
Model 6	chi-square=38.1779	df=10	P=3.53E-05				
Model 6 male	chi-square=37.7156	df= 10	P=4.25E-05				
Model 6 female	chi-square=11.6606	df= 10	P=0.308413				

Table 4-17. Incremental cost-effectiveness ratios of comparisons between different strategies (deterministic)

Strategy	Cost (US)	Effectiveness	ICER 1	ICER 2
None	68.18	13.81428412	Baseline	-----
FOBT	96.85	13.81594773	17233.61	Baseline
FOBT with Exercise	692.31	13.81609632	344404.59	4007402.92
FOBT with Metformin and Exercise	886.73	13.8160899	453294.42	5555883.80





Table 4-18 ICER (Probabilistic approach) for four strategies

Strategy	Cost (2.5%-97.5%)	Effectiveness	ICER 1	ICER 2
None	68.18 (30.30-138.93)	13.8142841	<b>Baseline</b>	-----
FOBT	97.64 (67.97-150.86)	13.815948	16963.3727 (5861.99-25035.79)	<b>Baseline</b>
FOBT, E	884.43 (219.81-2752.01)	13.8160901	451370.546 (87060.15-1478313.57)	5533965.77 (904359.66-18770590.72)
FOBT, M+E	687.54 (230.65-1789.08)	13.8160965	341047.83 (94068.36-952026.42)	3970586.57 (950495.34-11297506.82)



## 第五章

### 討論

#### 代謝症候群與大腸直腸腺腫

本研究以大型社區資料證實代謝症候群為大腸直腸腺腫(已知之大腸直腸癌的癌前階段)之危險因子。勝算比為1.34(95%CI, 1.04-1.72)。顯然結果與其他研究發現代謝症候群為大腸直腸癌或腺腫之危險因子類似。<sup>13, 16 15</sup>

分析成人國家胆固醇教育計畫亞洲調整後定義之代謝症候群各組成發現: 男性統計顯著之組成為高三酸甘油酯( $\geq 150$ mg per dL)勝算比為1.67(95%CI, 1.22-2.30)。女性統計顯著之組成為異常腰圍, 勝算比為1.61(95%CI, 1.04-2.51)。

如果再將空腹血糖偏高分為: 糖尿病( $\geq 126$ mg/dL)與血糖異常(100-126 mg/dL), 則在血糖異常(100-126 mg/dL)呈現統計顯著相關, 勝算比為1.64(95%CI, 1.01-2.64)

有部分研究探討代謝症候群或其部分組成是否為大腸直腸癌之危險因子, 但是目前仍無研究同時考慮所有新陳代謝組成對大腸直腸腺腫的風險針對不同性別分析。當同時考慮所有新陳代謝組成並以大腸直腸癌為結果考量時結果並不一致, 在不同性別研究下也不一致。可能是代謝症候群的進展與大腸直腸癌自然病史的進展相互影響, 或者代謝症候群對大腸直腸癌自然病史不同階段有不同影響。因為代謝症候群是由胰島素阻抗產生高胰島素血症再發展至臨床疾病如糖尿病或高血壓或高血脂症。而在大腸直腸腺腫-腺癌的癌化機轉中, 我們將腺腫與腺癌一同視為研究結果, 統計上並未呈現代謝症候群為顯著危險因子。可能代謝症候群僅作用在腺腫階段或在不同階段作用互相干擾

如果把所有代謝症候群組成相加以計量效果(dose-response)方式分析不管男性或女性代謝症候群皆為大腸直腸腺腫之危險因子。勝算比: 男性為1.15(95%CI, 1.03-1.29)女性為1.30(95%CI, 1.13-1.48)。此結果也顯示同時有越多新陳代謝組成的個案大腸直腸腺腫的風險越高。

#### 胰島素阻抗與大腸直腸癌

在大腸直腸癌生成假說：“胰島素抵抗-大腸直腸癌”之下，本研究是第一個以社區型資料分性別探討大腸直腸腺腫與代謝症候群之相關。

本假說的機轉有如下證據支持：

胰島素抵抗與大腸直腸癌生成有部分共同危險因子。Koohestani利用老鼠動物模式<sup>68</sup>呈現大腸直腸癌與代謝症候群之相關證實McKeown-Eyssen<sup>5</sup> and Giovannucci.<sup>20</sup>提出胰島素抵抗-大腸直腸癌之假說。

部分動物實驗模式顯示大腸直腸細胞長期在胰島素抵抗環境下(例如：血中胰島素濃度偏高、血糖偏高、三酸甘油酯偏高、非酯化酯肪酸偏高或類胰島素成長因子濃度偏高)會導致細胞長大、增生或失去平衡。<sup>10, 11</sup>文中也提到胰島素會刺激aberrant crypt foci (ACF)生長。<sup>4, 69</sup>在另一個老鼠體內試驗<sup>70</sup>，將胰島素注射入老鼠體內會增加大腸直腸表皮細胞的5-bromo-2-deoxyuridine 標示之有惡性化風險DNA複製增加。

#### 代謝症候群各組成與大腸直腸腺腫

本研究進一步分析代謝症候群各組成與大腸直腸腺腫之相關。先前有研究顯示肥胖與大腸直腸癌或腺腫相關但只限於研究男性。<sup>71</sup>腹部肥胖也曾被提到與大腸直腸癌成正相關<sup>72</sup>也有追蹤式研究從密集生活型態改變介入、糖尿病、血糖、身體質量指數來探討高胰島素血症-大腸直腸癌之假說。也有許多研究發現成人型糖尿病增加大腸直腸癌的風險。<sup>7, 73-75</sup> 我們的研究顯示從各個代謝症候群的角度討論大腸直腸腺腫的危險性：男性以高三酸甘油酯為危險因子( $\geq 150$ mg per dL)勝算比為(1.67; 95% CI, 1.22-2.30)。女性以腹部肥胖為危險因子(>80公分)勝算比為(1.61 95%CI, 1.04-2.51)。從大腸直腸癌之癌前階段(大腸直腸腺腫)與前糖尿病階段(空腹血糖100-126mg/dL)在女性呈顯著相關勝算比為(1.64 95%CI, 1.01-2.64)。這個結果顯示在胰島素抵抗-大腸直腸癌假說下，特別是女性其相關作用機轉可能存在代謝症候群及大腸直腸癌自然病史的前端。因為就胰島素抵抗而言是先產生高胰島素血症在進而演變至糖尿病終至胰島素不足。大多分子層次研究也顯示高胰島素濃度才使大腸直腸癌細胞增生。

2005年Keku等人也曾提出類似看法，針對856位進行大腸鏡檢查個案，239位腺腫個案，517位沒有腺腫的對照組，發現空腹胰島素濃度最高1/4比上最低1/4

，腺腫風險增加：勝算比2.2,(95%CI, 1.1-4.2)。也減少細胞凋亡。

### 性別差異

本研究對大腸直腸腺腫的危險因子分析顯示性別差異。男性在調整年齡及吸菸兩項統計顯著之危險因子後勝算比為1.42(95% CI, 1.05-1.92)，女性在調整年齡及大腸直腸癌家族病史後勝算比為1.31(95% CI, 0.85-2.02)未達統計顯著。先前研究僅限於某一性別<sup>76</sup> 例如有關男性研究發現聚集三個胰島素阻抗相關的狀抗會明顯增加大腸直腸癌的風險：危險比為(HR:1.40 96%CI:1.12-1.74)。另外愛荷華女性健康研究確定第二型糖尿病增加大腸直腸癌風險，Susanna 2005 瑞典男性世代研究顯示校正相關干擾因子後對大腸直腸癌風險糖尿病呈顯著正相關。<sup>77</sup>



## 第二部分

模式一不考慮代謝症候群，結果顯示男性大腸直腸癌腺癌前期發生率以及腺癌前期至臨床期的轉移率皆較女性高。但是三階段疾病自然史模式一，不論男女或不分性別，模式適合度皆不佳。可能是未將代謝症候群納入考量之故。模式二將代謝症候群納入考量後，發現男性大腸直腸癌腺癌前期發生率較女性高但是腺癌前期至臨床期的轉移率卻是女性較快。而且代謝症候群作用於大腸直腸癌腺癌前期發生率及腺癌前期至臨床期的轉移率之相對危險性皆是女性大於男性，此發現與第一部分研究將代謝症候群視為危險因子進行單變項分析時女性勝算比大於男性相同，但統計上不論男女或不分性別皆不顯著。可能原因在於代謝症候群的作用無法只由三階段自然病史模式釐清。但是模式適合度佳，腺癌前期滯留時間約3.6-4.09之間。與之前2003陳志道等人的估計比較，大腺腫平均滯留時間5.27年略短應屬合理。由此可見納入代謝症候群考量之必要。但是將代謝症候群視為危險因子分析腺癌前期發生率之相對危險性雖較高但統計並不顯著。可能是代謝症候群的影響須嘗試更多階段模式，才能更進一步釐清代謝症候群作用於自然病史中的哪個階段。

在五階段自然病史中模式三先檢視代謝症候群對小腺腫的發生率或小腺腫至大腺腫的轉移率及大腺腫至腺癌前期轉移率之相對危險性。模式顯示作用在小腺腫發生率為顯著，另外兩步驟則不顯著。就性別差異而言，也發現男性小腺腫之發生率高於女性，但是小腺腫至大腺腫的轉移率及大腺腫至腺癌前期轉移率都是女性較高。而且代謝症候群對小腺腫之發生率之相對危險性也是女性大於男性，表示多階段自然病史量性估計與第一部分橫段式研究檢視代謝症候群與腺腫之相關一致。

但是第一部分研究並未將腺腫區分為大或小腺腫，為了更進一步釐清代謝症候群作用於自然病史中哪個階段，模式四及五做了進一步釐清。最後選擇將代謝症候群對大腺腫的轉移率及大腺腫至腺癌前期轉移率之相對危險性皆定為無，進行模式五之量性估計。

模式五結果發現，小腺腫發生率仍是男性大於女性，但是小腺腫至大腺腫的轉移率及大腺腫至腺癌前期轉移率去都是女性較高。代謝症候群對小腺腫之發生率之相對危險性也是女性大於男性，皆據統計意義。且模式適合度檢定除不分性別外，男性女性模式均佳。

但是，2003年陳志道等人研究已將非經腺腫之大腸直腸癌病史(De novo pathway)癌化機轉納入考慮，所以將非經腺腫之大腸直腸癌病史(De novo pathway)癌化機轉比例固定為30%估計之模式六顯示小腺腫發生機率仍是男性大於女性，但是小腺腫至大腺腫的轉移率及大腺腫至腺癌前期轉移率去都是女性較高。代謝症候群對小腺腫之發生率之相對危險性也是女性大於男性，皆據統計意義。這樣的趨勢並沒有改變。文獻回顧中有關動物模式或體外大腸黏膜細胞培養的研究結論，胰島素促進大腸直腸黏膜細胞生長及大腸直腸癌細胞體積增加述部也增加的結論符合。而且不分性別估計大腺腫的平均滯留時間16.22年與2003年陳志道等人研究同樣五階段模式大腺腫平均滯留時間15.90年接近。本研究已將非經腺腫之大腸直腸癌病史(De novo pathway)癌化機轉加以考慮所以應有相當的外推性。

研究限制在於針對非經腺腫之大腸直腸癌病史(De novo pathway)癌化機轉無法有篩檢間隔個案來進行模式估計，所以將非經腺腫之大腸直腸癌病史(De novo pathway)癌化機轉比例固定為30%，如上述。雖模式適合度檢定不佳但估計大腺腫平均滯留時間與先前研究接近。



### 第三部分

本研究是首次利用成本效益分析比較加入初段預防與合併篩檢，對於大腸直腸腺腫腺癌死亡率及發生率的降低。主要因為第一部分及第二部分研究發現代謝症候群可以影響小腺腫發生進而影響腺癌發生及死亡。再經過Trevoe J等人2006<sup>66</sup>進行一項降血糖藥物Metformin治療與生活型態改變(密集生活型態改變介入及控制體重)介入發現代謝症候群若經由初段預防介入(密集生活型態改變介入)可以降低41%代謝症候群發生。所以我們希望能夠得知如果加入次段預防於原來篩檢策略中，到底是否有更好的成本效益。藥物Metformin治療則降低17%代謝症候群發生。

成本效益分析發現，初段預防對於拯救人年命及腺癌發生個案之降低相對於其他健康介入之預防計畫花費相當高，此原因是因為雖然代謝症候群可以影響腺腫及腺癌之發生但是影響程度相對於次段預防之篩檢所得之相對效益較低。

但是，值得一提的是由於代謝症候群介入不僅減少腺腫發生，同時也減少心血管疾病死亡，但是尚無代謝症候群介入減少心血管疾病死亡之量性估計資料，因此模式內的競爭死因並未調整，因此也有低估代謝症候群介入效益的可能。

因此評估初段預防不能只考慮大腸直腸癌的下降，應同時考量慢性及其併發症的減少與改善，而基隆市社區複合式篩檢計畫(KCIS)是有助於進行此類研究之最佳平台。

## 第六章

### 結論

本研究依序證實了代謝症候群為大腸直腸腺腫之危險因子，在調整相關變項之下僅男性具統計相關，女性則未達統計顯著。針對不同性別及代謝症候群不同組成對大腸直腸腺腫危險進行分析，發現男性主要影響因子為高三酸甘油酯女性主要是腰圍及早期血糖異常。考量五階段大腸直腸癌自然病史再加上考量非經腺腫之大腸直腸癌病史(De novo pathway)之量性估計釐清了代謝症候群影響大腸直腸腺腫至腺癌之自然病史集中在影響小腺腫的發生，另外也發現大腸直腸腺腫發生率以男性為高，但是腺腫後自然病史的演進卻是女性較快，受代謝症候群的影響也較大。成本效益分析發現，雖然若由初段預防透過代謝症候群介入加上次段預防篩檢，似乎要很高的花費才具成本效益，但誠如討論時提到若將新陳代謝介入後可能減少之慢性病甚至其他癌症之死亡。所以似乎費用偏高但是如果再考慮其他對心血管疾病的預防就可能就會具有成本效果，所以本研究可提供未來預防策略整合研究之方向及參考。





1. Willett W. The search for the causes of breast and colon cancer. *Nature* 1989;338:389-394.
2. Mitsuo Koenuma TYaTT. Insulin and Insulin-Like Growth Factor 1 Stimulate Proliferation of Metastatic Variants of Colon Carcinoma 26. *Jpn. J. Cancer Res.* 1989;80:51-58.
3. Linda F. Watkins LRLAEL. Characterization of the synergistic effect of insulin and transferrin and the regulation of their receptors on a human colon carcinoma cell line. *International Journal of Cancer* 1990;45:372-375.
4. Tran TT, Medline A, Bruce WR. Insulin promotion of colon tumors in rats. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention: A Publication Of The American Association For Cancer Research, Cosponsored By The American Society Of Preventive Oncology* 1996;5:1013-1015.
5. McKeown-Eyssen G. Epidemiology of colorectal cancer revisited: are serum triglycerides and/or plasma glucose associated with risk? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1994;3:687-695.
6. La Vecchia C, Negri E, Decarli A, Franceschi S. Diabetes mellitus and colorectal cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997;6:1007-1010.
7. Marchand LL, Wilkens LR, Kolonel LN, Hankin JH, Lyu L-C. Associations of Sedentary Lifestyle, Obesity, Smoking, Alcohol Use, and Diabetes with the Risk of Colorectal Cancer. *Cancer Res* 1997;57:4787-4794.
8. Hu FB, Manson JE, Liu S, Hunter D, Colditz GA, Michels KB, Speizer FE, Giovannucci E. Prospective study of adult onset diabetes mellitus (type 2) and risk of colorectal cancer in women.[see comment]. *Journal of the National Cancer Institute* 1999;91:542-7.
9. Ma J, Pollak MN, Giovannucci E, Chan JM, Tao Y, Hennekens CH, Stampfer MJ. Prospective study of colorectal cancer risk in men and plasma levels of insulin-like growth factor (IGF)-I and IGF-binding protein-3.[see comment]. *Journal of the National Cancer Institute* 1999;91:620-5.
10. Bruce WR, Giacca A, Medline A. Possible Mechanisms Relating Diet and Risk of Colon Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000;9:1271-1279.
11. Bruce WR, Wolever TM, Giacca A. Mechanisms linking diet and

- colorectal cancer: the possible role of insulin resistance. *Nutrition & Cancer* 2000;37:19-26.
12. Nilsen TI, Vatten LJ. Prospective study of colorectal cancer risk and physical activity, diabetes, blood glucose and BMI: exploring the hyperinsulin anemia hypothesis. *British Journal Of Cancer* 2001;84:417-422.
  13. Chen TH-H, Chiu Y-H, Luh D-L, Yen M-F, Wu H-M, Chen L-S, Tung T-H, Huang C-C, Chan C-C, Shiu M-N, Yeh Y-P, Liou H-H, Liao C-S, Lai H-C, Chiang C-P, Peng H-L, Tseng C-D, Yen M-S, Hsu W-C, Chen C-H, Taiwan Community-Based Integrated Screening G. Community-based multiple screening model: design, implementation, and analysis of 42,387 participants.[see comment]. *Cancer* 2004;100:1734-43.
  14. Bowers K, Albanes D, Limburg P, Pietinen P, Taylor PR, Virtamo J, Stolzenberg-Solomon R. A prospective study of anthropometric and clinical measurements associated with insulin resistance syndrome and colorectal cancer in male smokers. *American Journal of Epidemiology* 2006;164:652-64.
  15. Ahmed RL, Schmitz KH, Anderson KE, Rosamond WD, Folsom AR. The metabolic syndrome and risk of incident colorectal cancer. *Cancer* 2006;107:28-36.
  16. Chiu H-M, Lin J-T, Shun C-T, Liang J-T, Lee Y-C, Huang S-P, Wu M-S. Association of metabolic syndrome with proximal and synchronous colorectal neoplasm. *Clinical Gastroenterology & Hepatology* 2007;5:221-9; quiz 141.
  17. Linda F. WATKIN LRLaAEL. CHARACTERIZATION OF THE SYNERGISTIC EFFECT OF INSULIN AND TRANSFERRIN AND THE REGULATION OF THEIR RECEPTORS ON A HUMAN COLON CARCINOMA CELL LINE. *Int. J. Cancer*: 1990;45:372-375.
  18. Giovannucci E. Insulin and colon cancer. *Cancer Causes & Control* 1995;6:164-79.
  19. Neugut AI, Lee WC, Garbowski GC, Waye JD, Forde KA, Treat MR, Fenoglio-Preiser C. Obesity and colorectal adenomatous polyps. *Journal of the National Cancer Institute* 1991;83:359-61.
  20. Giovannucci E, Ascherio A, Rimm EB, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC. Physical activity, obesity, and risk for colon cancer and adenoma in men. *Annals of Internal Medicine*

- 1995;122:327-34.
21. Schoen RE, Tangen CM, Kuller LH, Burke GL, Cushman M, Tracy RP, Dobs A, Savage PJ. Increased blood glucose and insulin, body size, and incident colorectal cancer. *Journal of the National Cancer Institute* 1999;91:1147-54.
  22. Coups EJ, Manne SL, Meropol NJ, Weinberg DS. Multiple behavioral risk factors for colorectal cancer and colorectal cancer screening status. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 2007;16:510-6.
  23. Dai Z, Xu Y-C, Niu L. Obesity and colorectal cancer risk: a meta-analysis of cohort studies. *World Journal Of Gastroenterology: WJG* 2007;13:4199-4206.
  24. Giovannucci E. Metabolic syndrome, hyperinsulinemia, and colon cancer: a review. *The American Journal Of Clinical Nutrition* 2007;86:s836-42.
  25. BC. M. The polyp cancer sequence in the large bowel. *Proc R Soc Med* 1974;67:451-7.
  26. Muto T BH, Morson BC. The evolution of the cancer of colon and rectum. *Cancer* 1975;36:2251-70.
  27. M.J. Hill BCM. Etiology of adenoma-carcinoma sequence in large bowel. *Lancet* 1978; 4: 245-247.
  28. Eddy DM NF, Eddy JF, et al. Screening for Colorectal Cancer in a High-Risk Population. *Int J Cancer* : 1986;38:173-176.
  29. Michael JO SJ, etc. The National Polyp Study. *Gastroenterology*. 1990;98:371-379.
  30. Hamilton SR. The adenoma-adenocarcinoma sequence in the large bowel: variations on a theme. *Journal Of Cellular Biochemistry. Supplement* 1992;16G:41-46.
  31. DM E. Screening for colorectal cancer. *Ann Intern Med* 1990;113:373-84.
  32. Welin S YJ, Spratt JS, et al. The rates and patterns of growth of 375 tumors of the large intestine and rectum observed serially by double contrast enema study (Malmo technique). *AJR* 1963;90:673-87.
  33. Murakami R, Oshima A, Tsukuma H, Imanishi K, Otani T, Ishikawa H, Sato M, Fujimoto I. [The role of epidemiologic research of the natural history of cancer for evaluating cancer screening programs--a prospective study of colorectal polyps on

- the occurrence of colorectal cancer]. *Gan No Rinsho - Japanese Journal of Cancer Clinics* 1989;35:188-94.
34. Eide TJ. Natural history of adenomas. *World Journal of Surgery* 1991;15:3-6.
  35. Kudo S, Kashida H, Tamura T. Early colorectal cancer: flat or depressed type. *Journal Of Gastroenterology And Hepatology* 2000;15 Suppl:D66-70.
  36. Chen CD, Yen MF, Wang WM, Wong JM, Chen THH. A case-cohort study for the disease natural history of adenoma-carcinoma and de novo carcinoma and surveillance of colon and rectum after polypectomy: implication for efficacy of colonoscopy. *British Journal of Cancer* 2003;88:1866-73.
  37. Winawer SJ, Fletcher RH, Miller L, Godlee F, Stolar MH, Mulrow CD, Woolf SH, Glick SN, Ganiats TG, Bond JH, Rosen L, Zapka JG, Olsen SJ, Giardiello FM, Sisk JE, Van Antwerp R, Brown-Davis C, Marciniak DA, Mayer RJ. Colorectal cancer screening: clinical guidelines and rationale. *Gastroenterology* 1997;112:594-642.
  38. Winawer SJ. Screening sigmoidoscopy: can the road to colonoscopy be less traveled? *Annals Of Internal Medicine* 2003;139:1034-1035.
  39. Young GPJ, D. James B, St. A Winawer, Sidney J. A Rozen, Paul. Choice of fecal occult blood tests for colorectal cancer screening: recommendations based on performance characteristics in population studies. *The American Journal of Gastroenterology* 2002;10:2499-2507.
  40. Cheng TI WJ, Hong CF, et al. Colorectal cancer screening in asymptomatic adults: comparison of colonoscopy, sigmoidoscopy and 133 fecal occult blood tests. *J Formos Med Assoc* 2002;101:685-90.
  41. Morikawa T KJ, Yamaji Y, Wada R, Mitsushima T, Shiratori Y. A comparison of the immunochemical Fecal Occult Blood Test and Total Colonoscopy in the asymptomatic population. *Gastroenterology* 2005;129:422-8.
  42. H. S. Screening for colorectal cancer by immunochemical fecal occult blood screening. *Jpn. J. Cancer Res* 1996;87:1011-24.
  43. Saito H SY, Nakajima M, . A case-control study evaluating occult blood screening for colorectal cancer with hem occult test and an

- immunochemical hem agglutination test. *Oncol Rep* 2000;7:815-9.
44. Mandel JS, Bond JH, Church TR, Snover DC, Bradley GM, Schuman LM, Ederer F. Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood. Minnesota Colon Cancer Control Study.[see comment][erratum appears in *N Engl J Med* 1993 Aug 26;329(9):672]. *New England Journal of Medicine* 1993;328:1365-71.
  45. Hardcastle JD, Chamberlain JO, Robinson MH, Moss SM, Amar SS, Balfour TW, James PD, Mangham CM. Randomised controlled trial of faecal-occult-blood screening for colorectal cancer.[see comment]. *Lancet* 1996;348:1472-7.
  46. Allison JE, Tekawa IS, Ransom LJ, Adrain AL. A comparison of fecal occult-blood tests for colorectal-cancer screening.[see comment]. *New England Journal of Medicine* 1996;334:155-9.
  47. Lieberman DA, Weiss DG, Bond JH, Ahnen DJ, Garewal H, Chejfec G, Harford WV, Provenzale D, Sontag S, Schnell T, Durbin TE, Nelson DB, Ewing SL, Triadafilopoulos G, Ramirez FC, Lee JG, Collins JF, Fennerty MB, Johnston TK, Corless CL, McQuaid KR, Sampliner RE, Morales TG, Fass R, Smith R, Maheshwari Y, The Veterans Affairs Cooperative Study G. Use of Colonoscopy to Screen Asymptomatic Adults for Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 2000;343:162-168.
  48. Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN, O'Brien MJ, Gottlieb LS, Sternberg SS, Wayne JD, Schapiro M, Bond JH, Panish JF, Ackroyd F, Shike M, Kurtz RC, Hornsby-Lewis L, Gerdes H, Stewart ET, The National Polyp Study W. Prevention of Colorectal Cancer by Colonoscopic Polypectomy. *N Engl J Med* 1993;329:1977-1981.
  49. Gatto NM, Frucht H, Sundararajan V, Jacobson JS, Grann VR, Neugut AI. Risk of Perforation After Colonoscopy and Sigmoidoscopy: A Population-Based Study. *J. Natl. Cancer Inst.* 2003;95:230-236.
  50. Eddy DM, Nugent FW, Eddy JF, Collier J, Gilbertsen V, Gottlieb LS, Rice R, Sherlock P, Winawer S. Screening for colorectal cancer in a high-risk population. Results of a mathematical model. *Gastroenterology* 1987;92:682-92.
  51. Ransohoff DF, Lang CA, Kuo HS. Colonoscopic Surveillance after Polypectomy: Considerations of Cost Effectiveness. *Annals of Internal Medicine* 1991;114:177.

52. Walker A, Whynes DK, Chamberlain JO, Hardcastle JD. The cost of screening for colorectal cancer. *Journal Of Epidemiology And Community Health* 1991;45:220-224.
53. Frazier AL, Colditz GA, Fuchs CS, Kuntz KM. Cost-effectiveness of screening for colorectal cancer in the general population. *JAMA: The Journal Of The American Medical Association* 2000;284:1954-1961.
54. Khandker RK, Dulski JD, Kilpatrick JB, Ellis RP, Mitchell JB, Baine WB. A decision model and cost-effectiveness analysis of colorectal cancer screening and surveillance guidelines for average-risk adults. *International Journal Of Technology Assessment In Health Care* 2000;16:799-810.
55. Sonnenberg A, Delc 簷 F, Inadomi JM. Cost-effectiveness of colonoscopy in screening for colorectal cancer. *Annals Of Internal Medicine* 2000;133:573-584.
56. Vijan S, Hwang EW, Hofer TP, Hayward RA. Which colon cancer screening test? A comparison of costs, effectiveness, and compliance. *The American Journal Of Medicine* 2001;111:593-601.
57. Berchi C, Bouvier V, R 矇 aud J-M, Launoy G. Cost-effectiveness analysis of two strategies for mass screening for colorectal cancer in France. *Health Economics* 2004;13:227-238.
58. Wu GH-M, Wang Y-M, Yen AM-F, Wong J-M, Lai H-C, Warwick J, Chen TH-H. Cost-effectiveness analysis of colorectal cancer screening with stool DNA testing in intermediate-incidence countries. *BMC Cancer* 2006;6:136-136.
59. Wu GH-M, Wang Y-M, Yen AM-F, Wong J-M, Lai H-C, Warwick J, Chen TH-H. Cost-effectiveness analysis of colorectal cancer screening with stool DNA testing in intermediate-incidence countries. *BMC Cancer* 2006;6:136.
60. Duffy SW, Chen THH, Tabar L, NE D. Estimation of mean sojourn time in breast cancer screening using a Markov chain model of both ontry to and exist from the preclinical detection phase. *Stat Med* 1995;14:1531-1543.
61. Chen THH, Kuo HS, Yen MF, Lai MS, Tabar L, Duffy SW. Estimation of Sojourn Time in Chronic Disease Screening without

- Data on Interval Cases. *Biometrics* 2000;56:167-172.
62. Cox DR MH. *The theory of stochastic process*. London: Methuen, 1965.
63. 范靜媛. 應用隨機性成本效益於評估免疫化學糞便潛血法大腸直腸癌篩檢：分析基隆社區闔家歡健康篩檢資料. 國立台灣大學公共衛生學院醫療機構管理研究所博士論文 2006.
64. Winawer S, Zauber AG, Fletcher RH, et al. Guidelines for colonoscopy surveillance after polypectomy: a consensus update by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer and the American Cancer Society. *Gastroenterology* 2006;130:1872.
65. Kronborg O, Fenger C, Olsen J, Jorgensen OD, Sondergaard O. Randomised study of screening for colorectal cancer with faecal-occult-blood test.[see comment]. *Lancet* 1996;348:1467-71.
66. Trevor J. Orchard MT. The Effect of Metformin and Intensive Lifestyle Intervention on the Metabolic Syndrome: The Diabetes Prevention Program Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2005;142:611-619.
67. Briggs AH, Goeree R, Blackhouse G, O'Brien BJ. Probabilistic Analysis of Cost-Effectiveness Models: Choosing between Treatment Strategies for Gastroesophageal Reflux Disease. *Med Decis Making* 2002;22:290-308.
68. Koohestani N, Chia MC, Pham NA, Tran TT, Minkin S, Wolever TM, Bruce WR. Aberrant crypt focus promotion and glucose intolerance: correlation in the rat across diets differing in fat, n-3 fatty acids and energy. *Carcinogenesis* 1998;19:1679-84.
69. Koohestani N, Tran TT, Lee W, Wolever TM, Bruce WR. Insulin resistance and promotion of aberrant crypt foci in the colons of rats on a high-fat diet. *Nutrition And Cancer* 1997;29:69-76.
70. Tran TT, Naigamwalla D, Oprescu AI, Lam L, McKeown-Eyssen G, Bruce WR, Giacca A. Hyperinsulinemia, But Not Other Factors Associated with Insulin Resistance, Acutely Enhances Colorectal Epithelial Proliferation in Vivo. *Endocrinology* 2006;147:1830-1837.
71. Giovannucci E, Ascherio A, Rimm EB, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC. Physical Activity, Obesity, and Risk for Colon Cancer

- and Adenoma in Men. *Ann Intern Med* 1995;122:327-334.
72. Schoen RE, Tangen CM, Kuller LH, Burke GL, Cushman M, Tracy RP, Dobs A, Savage PJ. Increased Blood Glucose and Insulin, Body Size, and Incident Colorectal Cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 1999;91:1147-1154.
  73. Will JC, Galuska DA, Vinicor F, Calle EE. Colorectal Cancer: Another Complication of Diabetes Mellitus? *Am. J. Epidemiol.* 1998;147:816-825.
  74. Hu FB, Manson JE, Liu S, Hunter D, Colditz GA, Michels KB, Speizer FE, Giovannucci E. Prospective Study of Adult Onset Diabetes Mellitus (Type 2) and Risk of Colorectal Cancer in Women. *J. Natl. Cancer Inst.* 1999;91:542-547.
  75. Saydah SH, Platz EA, Rifai N, Pollak MN, Brancati FL, Helzlsouer KJ. Association of Markers of Insulin and Glucose Control with Subsequent Colorectal Cancer Risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003;12:412-418.
  76. Bowers K, Albanes D, Limburg P, Pietinen P, Taylor PR, Virtamo J, Stolzenberg-Solomon R. A Prospective Study of Anthropometric and Clinical Measurements Associated with Insulin Resistance Syndrome and Colorectal Cancer in Male Smokers. *Am. J. Epidemiol.* 2006;164:652-664.
  77. Susanna C. Larsson M, Edward Giovannucci, MD<sup>2,3</sup> and Alicja Wolk, DMSC<sup>1</sup> Diabetes and Colorectal Cancer Incidence in the Cohort of Swedish Men. *Diabetes Care* 2005;28:1805-1807.