

中國醫藥大學

生物統計研究所碩士論文

編號：BIOS-0102

戴奧辛對乳癌影響之整合分析方法

**The meta-analysis of correlation of dioxin
exposure and breast cancer**

指導教授：鄭光甫

共同指導教授：陳錦華

學生：陳昱辰

學號：9792002

中華民國 99 年 7 月

致 謝

待在生物統計研究所的二年，受到了老師以及生物統計中心的學長姐非常多的照顧。每次只要遇到問題總是纏著老師、學長姐們不放，而老師及學長姐們總是不厭其煩地幫助我解決問題，也因為老師們耐心的教導及學長姐們的幫助讓我學習到很多生物統計方面的專業知識及能力。

老師們的細心指導著實讓我獲益匪淺，尤其是感謝我的指導老師陳錦華老師及鄭光甫老師，因為陳老師的細心教導，讓我在求學問、做研究時學習到了非常多，也從老師身上學習到很多做人處事的道理，真的是獲益良多，我一定會記住老師的諄諄教誨並且繼續地向前邁進；也感謝鄭老師總是關心我的功課學習狀況以及論文的整體完整度，每次我在課業或論文的部份有思考不周全的地方，老師總是能夠適時地給予意見，讓我了解到自己考慮不周全的部份，學生我非常地感謝二位指導老師的細心教導。另外，要好好感謝宋鴻樟老師、何文照老師在我的論文上所給予的幫助以及在擔任研究計畫助理時所給予的指導、肯定，讓我在環境流行病學方面的知識充實了不少，也因為如此我的論文才能更加完整；也感謝李采娟老師總是像母親一般地照顧著我，每次有流行病學以及論文相關的問題時總是找老師求助，而老師都會耐心地教導讓我獲益良多。在求學兩年期間感謝吳聰能老師、陳章榮老師、張志宏老師、吳宏達老師、梁文敏老師、蔡政安老師以及李郁芬老師的教導，讓我在生物統計

領域方面的學問更為精進。當然，也要感謝我的口試委員吳宏達老師及陳春樹老師對於我論文所給予的指導以及意見，讓我的論文更為完整。

再來，必須要感謝學長姐、學弟妹。記得第一次研讀英文期刊時，總是纏著懷芝學姊、冠婷學姊問問題，非常感謝你們的幫助我才能順利地完成我生平第一次的專題討論。而統計諮詢曾經跟過的指導學長保萱、財哥以及學姐亦琮、懿諄、懷芝、麗娜、倩如、冠婷非常感謝你們的幫助及指導才能讓我順利地完成這些諮詢報告，還要感謝玉媛學姊在軟體協助上面幫了不少忙，讓我順利地完成研究計畫的報告。再來，我的論文之所以能夠順利完成真的要好好感謝保萱學長、倩如學姊的幫助以及顯財學長、麗娜學姊的關心，你們幫助我非常多，由衷感謝你們。還要感謝巧伶、靖茹、馨緯、宛昕、小紀、筱玲、美慈以及碩一的學弟妹瑋婷、思頤、澤志、人豪、仁槐，謝謝你們的關心以及幫助。當然，少不了我的同學錢玲、碧君和伊秀，二年來彼此相互扶持、鼓勵是讓我撐下去的動力，非常感謝也恭喜大家一起畢業！

最後，必須要感謝我親愛的媽媽花了這麼多的時間跟金錢栽培了這個不成材的兒子，我必須要說：「媽，我好感謝妳對我的照顧，我愛妳！」也感謝我哥、我妹還有我的朋友小偉、芳瑜、雅旋、逸凡、九日、小胖、紅茶、士瑋、冠群以及中國醫一大群可愛的學弟們的關心。

陳昱辰 生物統計研究所 99.07.

中文摘要

世紀之毒—戴奧辛被認為是極具毒性的物質，國際癌症研究機構已將其歸類為第一類的「已知人類致癌物」，而根據研究指出，戴奧辛屬於環境賀爾蒙，長期暴露於戴奧辛濃度中可能會致使女性罹患乳癌。因此本研究目的主要是針對已發表關於戴奧辛對乳癌影響之研究進行搜尋，並運用傳統整合分析及本研究所提出之整合分析方法，將所收集的研究做有系統的整理及分析以提供一個綜合性結論來探討戴奧辛對於女性罹患乳癌的影響，並將研究結果提供給相關領域的研究者及政府機關作為參考。結果的部分發現運用二種方法來針對收集的文章進行分析皆呈現居住地區與戴奧辛汙染源的距離越遠女性罹患乳癌的風險越低，也就是說女性暴露於戴奧辛汙染的濃度越低罹患乳癌的風險也越低(傳統整合分析： $\hat{\beta}_{\text{pooled}} = -0.029$ ；本研究方法： $\hat{\beta}_{\text{pooled}} = -2.282$)，檢定結果顯示傳統整合分析未達統計上顯著差異而本研究提出之方法則有達統計上顯著差異，根據二種方法分析的結果來進行推論，可以得知戴奧辛對於罹患乳癌的風險不具有保護作用，並且可能有增加風險的趨勢。不過這樣的結果受限於探討戴奧辛對乳癌影響的相關研究過少，因此有出版誤差的問題，待有更多的相關文獻被發表後再進行更進一步地研究，來讓研究結果更為完整。

關鍵詞：整合分析、戴奧辛、乳癌、環境流行病學

Abstract

Objective: To study whether females exposed to dioxins are at an elevated risk of breast cancer.

Design: Systematically reviewed environmental epidemiology studies for meta-analysis.

Data sources: Pudmed, Medline, Embase, Cochrane Library and CEPS were used for related literature published from January 1990 to September 2009.

Data extraction and statistical analysis: In this study, we included four articles for the meta-analysis method. Relative risks or odds ratios appeared in each study were used to estimate the correlation between dioxin exposure and breast cancer. Using the traditional meta-analysis and a new meta-analysis method, we proposed to summarize the relation between exposure of dioxins and the risk of the breast cancer for women.

Results: Four environmental epidemiology studies met the inclusion criteria. In this study, we found the correlation between dioxin exposure and breast cancer was positive ($\hat{\beta}_{\text{pooled}} = -0.029$ for traditional meta-analysis and $\hat{\beta}_{\text{pooled}} = -2.282$ for new meta-analysis). However, the result of traditional meta-analysis was not statistical significant, and that of new meta-analysis method was.

Conclusions: Women exposed to dioxins may not suffer the breast cancer, and perhaps these is an adverse effect.

Keyword: meta-analysis; dioxin; breast cancer; environmental epidemiology

目 錄

第一章 緒論	1
第一節 研究背景及其重要性.....	1
第二節 研究目的.....	4
第二章 文獻探討	5
第一節 戴奧辛(DIOXIN).....	5
第二節 整合分析(META-ANALYSIS).....	8
第三節 整合分析應用於生物醫學及流行病學領域	15
第三章 整合分析方法	20
第一節 研究流程.....	20
第二節 資料收集、篩選及摘要.....	21
第三節 整合分析方法討論.....	27
第四章 結果—以戴奧辛對乳癌影響為例	37
第一節 資料摘要描述.....	37
第二節 傳統整合分析結果.....	41
第三節 本研究所提出之方法結果.....	43
第五章 結論	47

第一節 模型假設比較.....	47
第二節 傳統整合分析與本研究提出之方法比較	48
第三節 戴奧辛對乳癌影響之探討.....	51
第四節 研究限制.....	52
參考文獻	54
附 錄	57



表 目 錄

表格 1	整合分析及系統性回顧與文獻綜述的比較.....	9
表格 2	酒精攝取與乳癌關聯性之病例對照研究，來源：Rohan TE[28]	17
表格 3	各研究著作暴露區與汙染源距離及代表距離換算.....	26
表格 4	文獻摘要.....	38
表格 5	文獻摘要(續一).....	39
表格 6	文獻摘要(續二).....	40
表格 7	傳統整合分析異質性檢定.....	41
表格 8	傳統整合分析總效應評估.....	41
表格 9	本研究整合分析方法之 σ_{β}^2 及 σ^2 估計結果.....	43

圖 目 錄

圖表 1	多氯二聯苯戴奧辛(PCDDs)、多氯二聯苯呋喃(PCDFs).....	5
圖表 2	漏斗圖範例，來源：Rucker D[20].....	15
圖表 3	整合分析運用在生物醫學及流行病學領域之近況.....	17
圖表 4	搜尋流程.....	23
圖表 5	傳統整合分析結果.....	42
圖表 6	本研究提出方法在 $H_0: \beta_{\text{pooled}} = 0$ 成立下， $\hat{\epsilon}_{km}$ 常態分布檢定 結果其 P 值的直方圖.....	44
圖表 7	給定 β_{pooled} 介於 -3 至 3 之間，其對應函數值所繪製之曲線圖	45
圖表 8	本研究提出方法給定 $\hat{\beta}_{\text{pooled}} = -2.2821$ 下， $\hat{\epsilon}_{km}^{**}$ 常態分布檢 定結果其 P 值的直方圖.....	46
圖表 9	出版誤差—漏斗圖(Funnel Plot).....	53

第一章 緒論

第一節 研究背景及其重要性

戴奧辛(Dioxin)是以一個或兩個氧原子聯結一對苯環類化合物的統稱，具毒性、親脂性、抗代謝性，且穩定性高，在中年人體內半衰期約為七至八年[1](半衰期係指戴奧辛的濃度降低到剩下初始時一半所需的時間)。主要來源為燃燒廢棄物、含氯物質或工業製成原料的副產品。國際癌症研究機構(International Agency for Research on Cancer, IARC)已將戴奧辛歸類為第一類的「已知人類致癌物」。就目前所了解，在急性暴露方面，目前尚未有人因此而死亡的報告。而慢性暴露方面，在1953年11月17日巴斯夫股份公司(BASF AG)的一間位在德國路德維西港(Ludwigshafen, Germany)的化學工廠發生壓力鍋受損致使廠內員工暴露於戴奧辛其中一種化合物四氯聯苯戴奧(TCDD)當中的事件，學者 Ott MG 等人針對此事件進行追蹤型研究後發現其發生死亡的風險並沒有因而增加[2]。另外，學者 Bertazzi PA 等人針對1976年7月義大利薩浮索(Seveso, Italy)北部的農藥製作化學工廠爆炸導致周遭居民暴露於戴奧辛污染當中的意外事件進行10年的追蹤型研究，其結果顯示當地居民死亡的風險亦無增加的情形[3, 4]。由此得知，急性暴露於高劑量的案件不多，而慢性暴露於低劑量的人也不會因此而有較高的死亡風險。所以將研究重點放在對整體人

體健康影響的部分，一般來說可能影響的部分為：癌症、心血管疾病、神經方面疾病、肝功能、肺功能、腎功能、內分泌、皮膚病變、免疫功能、生育功能等。不過這些相關的研究，一直以來皆缺乏一致性的結果。因此，有必要做一有系統的整理、分析，來提供一個綜合性的結論，以了解戴奧辛對整體健康而言，是否會產生不良的影響。本研究利用整合分析(meta-analysis)的方法予以評估。

在前段有提到暴露於戴奧辛污染中可能導致罹患某些疾病，如：癌症、糖尿病等。而本研究將針對癌症中乳癌的部分進行整合分析，因為根據研究指出，戴奧辛屬於環境賀爾蒙(Environmental Hormone, EH)，其結構與賀爾蒙類似，因此長期暴露於戴奧辛污染中會致使人體分泌雌激素(estrogenic hormone)，當雌激素分泌過多時就會導致女性相關疾病的發生如：乳癌、卵巢癌、子宮內膜異位症等[5]，這無疑是一大隱憂。另外，從 2008 年 11 月世界衛生組織(World Health Organize, WHO)所公布 2004 年的十大死因當中得知，在高收入國家乳癌排名第九[6]，並且全世界一年約有五十萬人死於此疾病[7]。並以衛生署最新公布的 2008 年死因主要分析資料顯示乳癌在十大主要癌症順位中位居第四，粗死亡率為每十萬人口 13.5 人，標準化死亡率為每十萬人口 10.7 人[8, 9]。由此可知，乳癌一直以來都是一種嚴重影響女性身體健康的疾病，藉此本研究欲探討乳癌與暴露於戴奧辛

汙染之間的關係，來了解戴奧辛對於女性罹患乳癌的影響。

過去以戴奧辛對於女性罹患乳癌的風險是否有所影響為主題所發表的研究著作中，並沒有一致性的結論。舉例來說，學者 Warner M 等人同樣針對 1976 年 7 月義大利薩浮索(Seveso, Italy)北部的農藥製作化學工廠爆炸導致周遭居民暴露於戴奧辛汙染當中的意外事件進行當地女性居民罹患乳癌的風險與血清中戴奧辛濃度之間關聯性的研究，結果發現當血清中戴奧辛濃度越高罹患乳癌的風險也上升呈現正相關的趨勢，其風險比(hazard ratio, HR)為 2.1，95%信賴區間為 (1,4.6)，P 值為 0.05 具統計上顯著差異[10]。但是學者 Viel JF 等人進行一項追蹤型研究其目的在探討罹患乳癌風險與暴露戴奧辛汙染中之關聯性，其研究族群為 1996 年至 2002 年在法國貝桑松(Besançon, France)地區由於焚化爐燃燒廢棄物而致使暴露於戴奧辛汙染當中之女性居民，研究結果顯示 20 至 59 歲的女性罹患乳癌風險與暴露戴奧辛汙染中之關聯性呈現負相關但未達統計上顯著差異，而 60 歲以上女性罹患乳癌風險與暴露戴奧辛汙染中之關聯性亦呈現負相關且戴奧辛汙染的高暴露族群對戴奧辛汙染的極低暴露族群其勝算比為 0.31，95%信賴區間為(0.08,0.89)具有統計上顯著差異 [11]，可以發現這二篇文獻所推論的結果並不一致。本研究主要的目的就是想要在這此不一致的結論中，整理出一個綜合性的結果，因此選擇使用整合分

析(meta-analysis)來探討暴露於戴奧辛污染中是否會影響到女性罹患乳癌的風險。

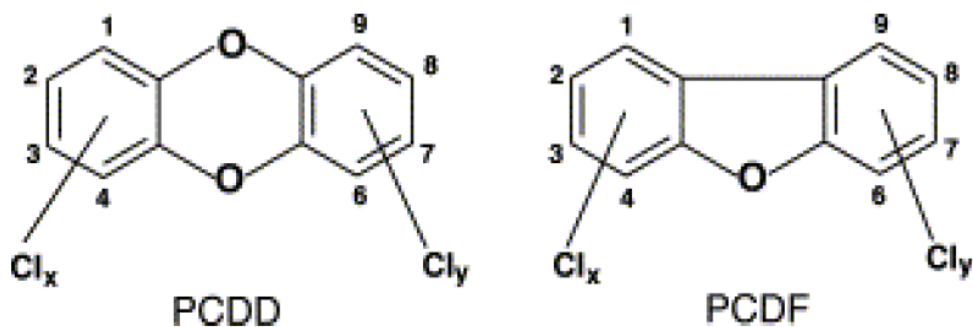
第二節 研究目的

本研究之主要目的為探討暴露於戴奧辛污染中是否會影響到女性罹患乳癌的風險評估。由於此議題仍然未有一個具體且充分的證據來說明戴奧辛與乳癌之間的關聯性。因此本研究將會利用整合分析，來進行公正且客觀的分析，以期望能解決此一問題。在本研究中，我們會利用傳統整合分析方法進行綜合性的評估，另外亦會提出另一個新的整合分析之統計方法予以比較。由於在環境流行病學中，整合分析的研究是比較缺乏的，此研究希望對一些環境評估組織、政府單位、政府相關單位或私人公司有所助益。

第二章 文獻探討

第一節 戴奧辛(dioxin)

戴奧辛是一群基本結構為三環芳香族的碳氫化合物的簡稱，包含了75種多氯二聯苯戴奧辛(polychlorinateddibenzo-p-dioxins, PCDDs)及135種多氯二聯苯呋喃(polychlorinateddibenzofurans, PCDFs)，其基本化學結構如圖1[12]，其中多氯二聯苯戴奧辛是利用兩個氧原子進行鍵結，而多氯二聯苯呋喃只有一個氧原子進行鍵結，在兩個苯環上剩餘的8個鍵結的位置上可與氯原子鍵結。



圖表 1 多氯二聯苯戴奧辛(PCDDs)、多氯二聯苯呋喃(PCDFs)

在緒論中有提到，戴奧辛屬於環境賀爾蒙(Environmental Hormone, EH)，其生物毒性機制主要是在進入生物體後會與細胞質中的轉錄因子—芳香族碳氫化合物受器(aryl hydrocarbonreceptor, AHR)結合，而結合之後的dioxin-AHR會進入細胞核內，然後連結到DNA上，致使細胞產生變異的蛋白質，進而產生毒性並對人體產生不良的影響[13]。

而戴奧辛具有以下幾項特性：具有毒性，哺乳動物的半致死劑量(LD50，係指戴奧辛在血清中的濃度，若達到半致死劑量就會造成目標生物群體中半數死亡)介於1.0ng/kg至200ng/kg之間(ng係指奈克為 10^{-9} 公克)[14]；亦有親脂、抗代謝等特性致使戴奧辛容易儲存於人體脂肪內、半衰期約為七至八年；並且穩定性高，需要攝氏750度以上才可被分解。來源主要分為二個部分，第一部分為非人為因素的自然災害所造成，如：火山爆發、森林大火等；第二部分則是人為因素所致，如：製作含氯化合物所產生的副產品、燃燒紙類塑膠類等廢棄物所產生的汙染。其中，大多數的產生途徑仍以第二部分為主。在1964年中國石油化學工業開發股份有限公司安順廠區生產五氯酚(主要用途為各類防腐劑、殺蟲劑、落葉劑)時產生戴奧辛副產品導致鄰近的台南市安南區顯宮里及鹿耳里七百餘戶居民暴露於戴奧辛汙染當中即為一個典型人為因素的例子。

而戴奧辛可能對人體健康所產生的影響目前大致分為四個部分[13]：

一、 致癌的可能性

目前可以得知，軟組織肉瘤(soft tissue sarcoma)、非何杰金淋巴瘤(non-Hodgkin lymphoma)等癌症是會受到戴奧辛的影響，但目前仍有些癌症尚未有足夠證據能夠證明暴露於戴奧辛汙染當中會

增加罹病的風險，如：肝癌、鼻咽癌、骨癌、乳癌、生殖系統癌症等。

二、 內分泌系統

戴奧辛屬於環境賀爾蒙(Environmental Hormone, EH)，因此發現會影響很多荷爾蒙的分泌與效用，其中包含性荷爾蒙、甲狀腺素、胰島素等等。已有研究報告指出戴奧辛當中的四氯聯苯戴奧辛(Polychlorinated dibenzo-p-dioxins, TCDD)會減少體內雌二醇(estradiol, E2)的製造與降低人體內胰島素濃度。

三、 生殖系統

除了上述的會影響到性荷爾蒙分泌之外，有研究指出男女性的生殖能力皆會受其影響，並且可能會造成子代先天性缺陷。

四、 免疫系統

目前由動物實驗發現戴奧辛會導致淋巴萎縮、抗體效價(係指抗體的物理狀態及其在體內的滯留時間，以其與抗原反應的多少來表示其免疫效果)減低等問題，進而降低免疫能力。

由上述介紹可以了解，目前的研究顯示出戴奧辛確實可能會對人體健康產生危害。

第二節 整合分析(meta-analysis)

整合分析(meta-analysis)是一量化的統計方法，此一名詞是由 Glass GV 於 1976 年所提出[15]，但其實在 1904 年時 Pearson K 就已將其運用在腸道預防接種的研究上[16]，其目的是在針對相同主題、相互獨立的多個研究結果時，以定量(統計)的分析合併研究結果來提出客觀地綜合性結論並將此結論提供給相關的研究者，來幫助其進行決策或決定未來研究方向等目的。而在實際應用上，整合分析(meta-analysis)與系統性回顧(Systematic Review)常常一起運用，這是由於一個良好完整的整合分析需要先運用系統性回顧來進行完善的文獻篩選、評估來選擇出最後納入分析之研究著作，相對於整合分析重視數字的整合，系統文獻回顧則注重納入所有相關文獻並進行評讀，因此可知整合分析與系統性回顧兩者之間是相輔相成的[17]。

本研究所運用的整合分析及系統性回顧與傳統的文獻綜述(review articles)有所區別，其不同之處如表 1 所呈現，由表 1 可以發現文獻綜述相對於整合分析來說不夠客觀，在本質上缺乏科學的可信度(scientific credibility)。在需要客觀且公正的科學理論上，此方法的適合性就不如整合分析及系統性回顧來得好。

表格 1 整合分析及系統性回顧與文獻綜述的比較

	整合分析及系統性回顧[18]	文獻綜述[19]
主要目的	針對相同主題、相互獨立的多個研究結果，以定量的分析合併研究結果來提出客觀地綜合性結論。	介紹與主題有關的詳細資料、動態、進展、展望以及對以上各方面的評述。
文獻收集	盡可能地收集相同主題之文獻，並嚴格地進行品質評估。	引用文獻時選用代表性、可靠性和科學性較好的文獻為主。
分析及評估	以定量(統計)的分析合併研究結果來提出客觀地綜合性結論。	將數個研究結果以濃縮的方式呈現，文章的內容或結論則是根據引用的文獻或是專家建議的質性結論並以此提出作者本身的評論分析。

而整合分析運用的層面相當的廣泛，包含教育學、心理學、臨床醫學等，是近年來廣為被研究者所使用的方法。例如：在醫學方面，2007 年學者 Rucker D 等人分別研究 orlistat、sibutramin 以及 rimonabant 三種抗肥胖藥物在針對肥胖症的患者進行長期藥物治療後是否對肥胖症狀有顯著的改善效果，此研究收集 30 篇相同主題的期刊、論文運用整合分析的方法加以整合，而得到一個綜合性的結論來了解三種抗肥胖藥物的長期藥物治療對肥胖症患者的影響[20]。

接下來將介紹整合分析整個實行的過程[21]：

1. 說明研究問題(Formulate review question)

在進行整合分析時須先清楚說明欲研究之問題，並以此研究問題來定義納入及排除準則以收集研究著作。

2. 定義納入及排除準則(Define inclusion and exclusion criteria)

在進行收集研究著作步驟之前，必須先決定納入及排除的標準。其中包含研究對象、介入方式、比較方法、測量變項、量化指標、研究設計及其研究之嚴謹度等，而訂定這些準則時必須遵循著客觀且仔細的原則，來確保研究的品質。

3. 收集研究著作之途徑(Locate studies)

在決定研究主題並且也定義出納入及排除準則後，接著就要尋找在研究主題與其準則皆符合之研究著作，來建立資料庫以進行資料分析，傳統收集研究著作的途徑皆以手動搜尋(hand searching，即以直接翻閱各期刊的方式進行搜尋而非利用資料庫進行篩選、搜尋)的模式來執行，因此所能收集到的研究著作相當有限且執行困難度也因而提升許多。但隨著科學的進步，在現今這個資訊化的時代，收集研究著作的途徑將可以利用網路搜尋並輔以手動搜尋的方式來進行，如此一來除了便利性大增外，搜尋範圍也因而變得更為廣闊，使收集的研究著作更具完備性。

4. 研究著作之篩選(Select studies)

在完成收集的步驟後，將要對收集來的研究著作進行篩選的動作。因此，根據之前所訂定的納入及排除準則來挑選適合的研究著作，假如有二位以上審查者，建議分別進行篩選並核對其結果是否一致。在進行篩選後，若有具爭議性之研究著作，則由所有審查者一同進行討

論來決定這些研究著作是否要被納入本研究，並且記錄其被納入或排除之理由。為什麼要如此繁複的步驟？因為在篩選資料的過程中免不了會牽涉到個人的主觀想法，因此才會需要二位以上的審查者來進行確認、討論，讓研究著作的篩選達到最為客觀的情況。

5. 評估研究著作之品質 (Assess study quality)

在確認收集研究著作後，要進行整合分析中相當重要的一個步驟，就是評估研究著作的品質，而評估品質則是利用評分量表來進行評估，評分量表的種類繁多，其中被廣泛使用的有二種，分別由 Chalmers TC[22]、Jadad AR[23]在 1981 年及 1996 年所提出，評估研究著作的品質可以看出各個研究著作的有效性(validity，係指使用的測量工具能否正確衡量出研究者所欲得知的特質)，若研究著作的有效性不佳，可能就會提供錯誤的結果，如此一來整合分析所分析出來的結果就會有偏差。因此，此步驟能避免分析的結果有高估或低估的情形。並且建議由二位審查者分別根據採用的評分量表來進行評分，再共同討論二次評分結果，來增加信度(reliability，亦稱為可靠性或一致性，信度好的指標在同樣或類似的條件下重複操作，可以得到一致或穩定的結果)。

6. 摘錄研究著作 (Extract data)

在進行分析前，需先將收集的研究著作做一個摘要性的整理。將

所收集的研究著作整理成一表單，其中包含各個研究著作的編號、主要作者、發表年份、治療方式、追蹤時間長短及實驗組與對照組的人數等等的基本變項描述。這樣能夠更清楚了解這些研究著作的特性，有助於之後的分析以及結果說明。

7. 進行分析及呈現結果(Analyse and present results)

進行分析時，一開始需先去檢定所收集的研究著作之間是否存在著異質性(即研究著作之間是否存在著差異性)。而運用的統計方法為Cochrane Q test[24, 25]，根據檢定的結果來選擇不同的模型進行分析。當檢定結果無法拒絕虛無假設就表示資料為同質性，採用固定效應模型(fixed-effect model)[25]；拒絕虛無假設則表示資料為異質性，採用隨機效應模型(random-effect model)[25, 26]。因為固定效應模型(fixed-effect model)僅考慮了各個研究著作本身的變異，而此變異稱之為組內變異(within-study variance)，但並未考慮收集的研究著作之間的差異性，此差異性可能來自於研究對象的種族、性別、年齡不同或是各研究著作的研究設計不一樣等因素，而這樣的差異稱之為組間變異(between-study variance)，當組間變異存在卻未將其考慮在分析中的話會導致分析出來的結果有高估的情形，因此在 1986 年時，學者 DerSimonian R 與 Laird N 基於客觀的理念提出了隨機效應模型(random-effect model)，而此模型將研究著作之間的差異性同時考慮進

來[26]，讓結果更為符合真實結論。最後在選定適當的模型後想要檢
定在應用該模型下所估計的統計量是否有效應時的統計方法為 Wald
test。

另外，隨著研究目的及主題不同，運用的統計量也有所差異，而
本研究將列舉常運用的統計量以供參考：

(A) 平均數(mean)，例如研究目的為探討各地區的平均醫療成本時運
用。

(B) 比例(proportion)，例如研究目的為探討某種治療的治療成功比率
時運用。

(C) 相關係數(correlation)，例如研究目的為探討兩連續變項之間關聯
性時運用。

(D) 勝算比(odds ratio, OR)、相對風險(relative risk, RR)、率差(risk
difference, RD)、風險比(hazard ratio, HR)，例如研究目的為探討兩類
別因子之間關聯性時運用。

(E) 效果量(effect size, ES)，例如研究目的為探討某種實驗在治療介入
前後效果差異的評估時運用。

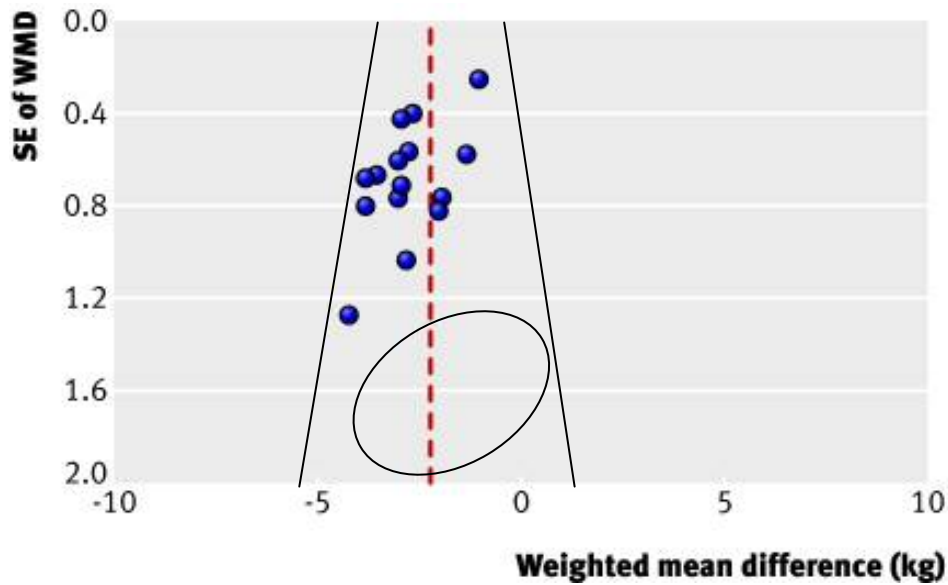
(F) 敏感度(sensitivity)、特異度(specificity)，例如研究目的為探討診
斷工具正確性時運用。

除了上述六種常用統計量之外，尚有其他種類的統計量可運用於

整合分析，因此可以發現整合分析的適用性相當地廣泛。

8.說明結果(Interpret results)

將針對研究問題的分析結果加以說明並解釋其意義。此時將考慮到研究之優缺點、研究限制、出版誤差及其相關誤差、未來的研究方向和對於社會的貢獻意義等，並在詳加說明後提出一些具體的建議。其中，出版誤差(Publication bias)是整合分析所特有的誤差，其意義是指研究者在進行研究著作收集時若未全面性地收集到相關著作的話，就會產生所謂的出版誤差，而出版誤差的存在會影響到整合分析的結果能否代表真實母體的結果，一般來說會利用漏斗圖(Funnel plot)來呈現如圖 2 所示，其中橫軸為整合分析所研究之統計量，縱軸為該統計量的標準誤而資料點則為各個研究著作。一個沒有出版誤差問題的整合分析其漏斗圖的呈現應是均勻分布、對稱且呈現倒漏斗的形狀，但圖 2 所呈現的結果可以發現橢圓區域是缺乏資料點的，因此存在出版誤差。在整合分析中要將研究著作全面性地收集到相當不容易，因此以漏斗圖呈現出版誤差的大小來讓讀者了解是相當地重要。



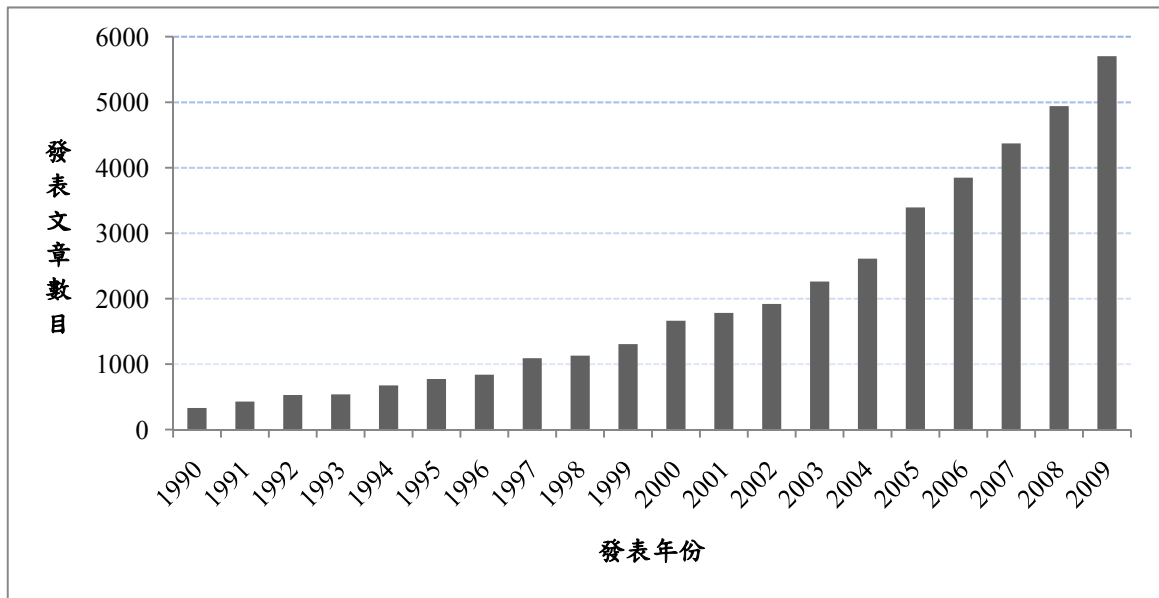
圖表 2 漏斗圖範例，來源：Rucker D[20]

由上述的整合分析步驟可知，整合分析是一個強調客觀的分析方法，所收集的論文著作以全面性為出發點，其中包含已發表及未發表之文章論述，以期望能達到最為客觀的分析；除此之外，研究品質的評估也是一個強調的重點，研究著作品質不佳，可能就會提供錯誤訊息，這樣會導致分析出來的結果有所偏差。因此要完成一個高品質的整合分析，從問題界定、資料收集、品質評估、統計分析到最後的結果呈現，每一個步驟都必須細心仔細，這樣才能提供一個最正確的訊息給讀者。

第三節 整合分析應用於生物醫學及流行病學領域

整合分析(meta-analysis)是對數篇相同主題的研究進行分析的統計方法，目前已經相當廣泛地運用在教育、心理學、醫學等領域。圖

3 即為近 20 年整合分析運用在生物醫學及流行病學領域的現況，資料來源為美國國家醫學圖書館的醫學期刊資料庫(PudMed)，從圖中可以發現 1990 年開始每年整合分析運用在生物醫學及流行病學領域並發表的文章數目呈現遞增的趨勢，並且從 2003 年左右開始上升速度越來越快，在 2009 年的發表文章數目已經將近 6000 篇，是非常可觀的數目，因此可知整合分析近年來已經相當廣泛地運用在生物醫學及流行病學領域。整合分析之所以如此廣泛地運用在生物醫學及流行病學領域，是由於英國流行病學專家 Cochrane A 於 1979 年時，提倡各醫學專業領域應將所有的隨機對照試驗(Randomized Controlled Trial, RCT)收集並進行整合分析，並且要不斷補充新的研究結果來對整合分析進行更新，進而提供可靠的依據給醫療衛生相關單位。因為 Cochrane A 的努力，在 1992 年時英國牛津成立了 Cochrane 中心(Cochrane Center)，此中心主要設置目的即在廣泛地收集臨床醫學的隨機對照試驗以進行整合分析，並將研究結果提供給醫療體系的相關單位，藉此幫助醫事人員在進行醫療行為時的實行。在 1993 年時建立了 Cochrane 聯合網絡，並在全世界迅速發展[18]。



圖表 3 整合分析運用在生物醫學及流行病學領域之近況

在第三節之前段中，描述了近年來整合分析如何廣泛地運用在生物醫學及流行病學領域，然而整合分析應用在生物醫學及流行病學領域時，普遍是以 one-group 或是 two-groups 的臨床試驗(Clinical trial)為主，此時，每篇文章針對同個主題只呈現一個統計量(例如：勝算比)。對於資料收集時，是以“程度不同”的資料呈現時，就無法直接地運用整合分析，例如：想了解不同的酒精攝取量是否會影響到罹患乳癌的可能性，其中的酒精攝取量就不會只有兩類而是分成不同程度的攝取量[27]如表 2 所示，此時文章中所提供的勝算比不止一個。

表格 2 酒精攝取與乳癌關聯性之病例對照研究，來源：Rohan TE[28]

酒精攝取量(g/day)	代表酒精攝取量(g/day)	勝算比(OR)
0	0	1
<2.5	2	0.83
2.5-9.3	6	0.98
>9.3	11	1.41

此種情形則假設酒精攝取量越高罹患乳癌的風險也隨之增高並且呈線性關係，這時即可運用線性迴歸來估計 β 係數[29]，而此估計量則稱為單位暴露風險，其模型為

$$y_m = \beta(x_m - x_1) + \varepsilon_m$$

其中， x_m 為第 m 個酒精攝取量分層， x_1 則為參考組酒精攝取量分層； y_m 為第 m 個酒精攝取量分層及其參考組所估計的自然對數勝算比； ε_m 則為第 m 個酒精攝取量分層及其參考組差值的誤差。而 β 係數及其標準誤則是利用最小平方法(Least squares estimates, LSE)來進行計算，公式分別為

$$\hat{\beta} = \frac{\sum_m (x_m - x_1) y_m}{\sum_m (x_m - x_1)^2} \quad (2.1)$$

$$se(\hat{\beta}) = \sqrt{\frac{\hat{\sigma}^2}{\sum_m (x_m - x_1)^2}} \quad (2.2)$$

其中，(2.2)式的 $\hat{\sigma}^2$ 計算方式如下

$$\hat{\sigma}^2 = \frac{\sum_m [y_m - \hat{\beta} x_m]^2}{m - 1} \quad (2.3)$$

當中， $\hat{\beta}$ 的解釋為酒精攝取量每上升一個單位罹患乳癌風險平均增減的程度， $se(\hat{\beta})$ 則為其標準誤。上述的方法是假設研究著作所呈現的統計量之間互為獨立且變異數相等。但這樣的假設並不適用於所有的資料，例如：表 2 中各個分層及其參考組所計算的勝算比彼此之間並沒有互為獨立。此時可運用加權最小平方法(Weighted least squares,

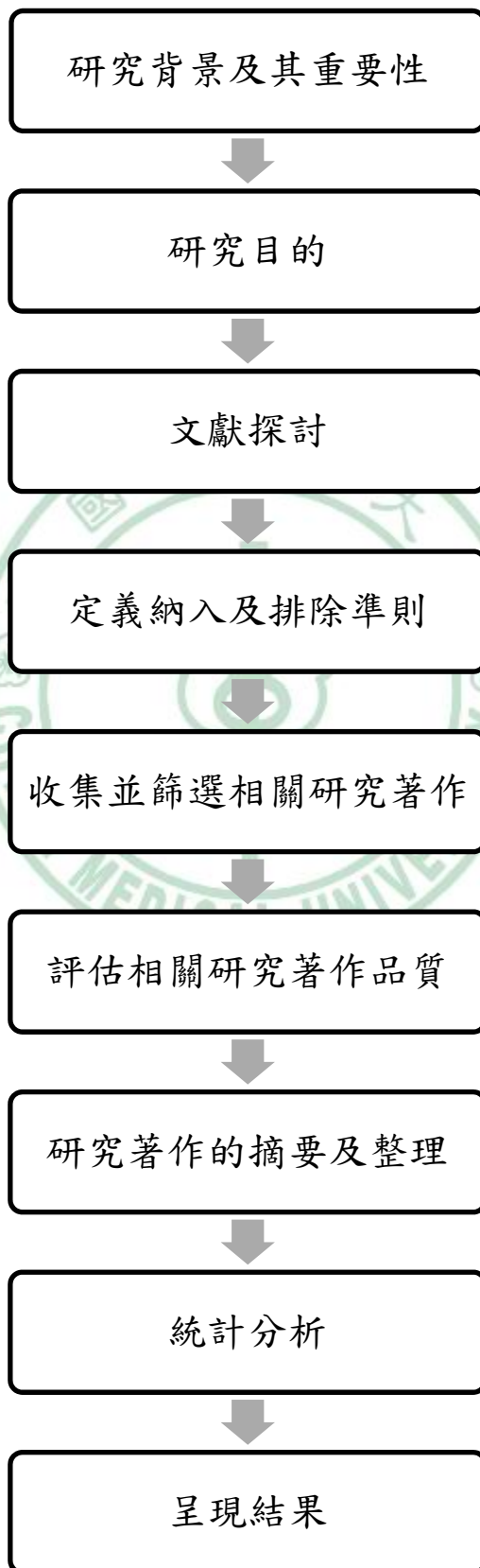
WLS)或其他方法來讓分析結果更適用於各個資料型態。

本節所舉的例子僅為一篇文章的計算方式，而在進行整合分析時，即可重複前段所敘述的步驟來評估各個文章的單位暴露風險及其標準誤，並利用各個文章所估計的單位暴露風險及其標準誤來進行整合分析。



第三章 整合分析方法

第一節 研究流程



第二節 資料收集、篩選及摘要

1.說明研究問題(Formulate review question)

本研究主要目的為探討暴露戴奧辛污染中是否會影響到女性罹患乳癌的風險。因此，在收集研究著作時，將會搜尋有關於暴露戴奧辛污染中與女性罹患乳癌風險之關連性的研究。

2.定義納入及排除準則(Define inclusion and exclusion criteria)

本研究之納入準則：

- (A) 研究對象為曾暴露於戴奧辛污染當中之女性。
- (B) 研究設計須為世代研究法(Cohort Study)或病例對照研究法(Case-control Study)。
- (C) 量化指標為相對危險比(Relative Risk, RR)或勝算比(Odds Ratio, OR)，並且表示其 95%信賴區間。
- (D) 發表於 1990/01/01 至 2009/09/30 期間之研究著作。

本研究之排除準則：

- (A) 未報告最初結果之研究著作，即非第一手研究資料。
- (B) 只提到摘要之論述。
- (C) 探討男性乳癌之研究著作。
- (D) 急性暴露戴奧辛污染的女性。

3.收集研究著作之途徑(Locate studies)

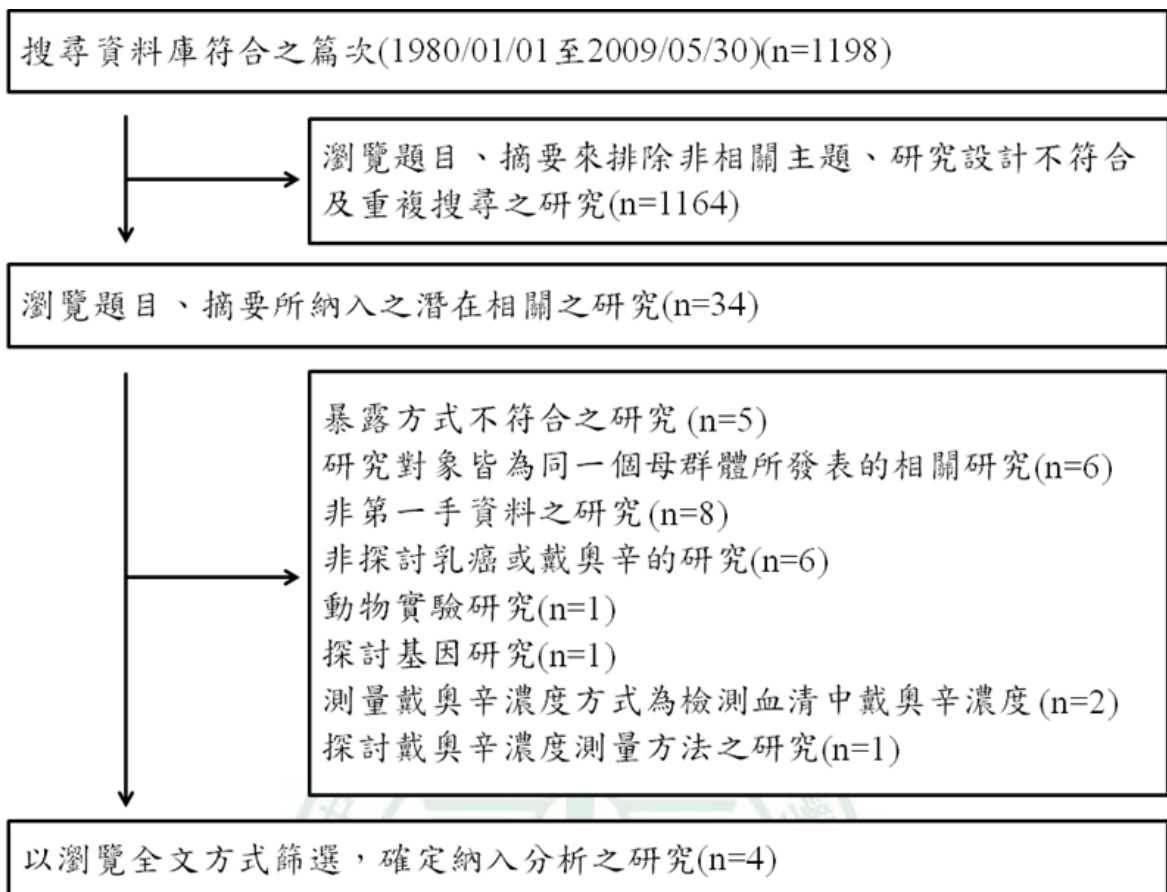
本研究所收集之研究著作來自於下列幾個來源：

- (A) 醫學資料庫：PubMed、MEDLINE、EMBASE、Cochrane Library、CEPS 中文電子期刊服務以上這些資料庫來進行免費或付費的下載。
- (B) 一般網站：google 搜尋引擎(<http://www.google.com.tw/>)。
- (C) 手動搜尋：翻閱各類國內、外之期刊、書籍及雜誌等，來收集相關研究著作。

搜尋之關鍵字：戴奧辛(Dioxin)、乳癌(breast cancer)、四氯聯苯戴奧辛(Polychlorinated dibenzo-p-dioxins, TCDD)、多氯二聯苯戴奧辛(polychlorinated dibenzo-p-dioxins, PCDDs)、多氯二聯苯呋喃(polychlorinated dibenzofurans, PCDFs)。

4.研究著作之篩選(Select studies)

圖 4 為本研究依照搜尋流程而得到的結果，搜尋資料庫符合之文章共 1198 篇次，各資料庫詳細的搜尋結果如附錄一，並且第一階段以瀏覽標題、摘要的方式來排除非相關主題、研究設計不符合及重複搜尋之研究著作，最後保留 34 篇研究著作；第二階段則瀏覽全文來排除動物試驗、基因試驗、非本文欲探討的暴露途徑或非環境流行病學等不符合本研究目的之研究著作，而最後結果保留了 4 篇研究著作，其餘 30 篇排除的原因如附錄二。



圖表 4 搜尋流程

5. 評估研究著作之品質 (Assess study quality)

評估研究著作的品質是利用評分量表來進行評估，廣泛使用的有二種，分別由 Chalmers TC[22]以及 Jadad AR[23]所提出，不過這兩份評分量表皆應用於臨床試驗研究，並不適用在本研究所收集之研究著作，因此本研究在品質評估的部分則針對環境流行病學研究發展出了一份品質評估量表(附錄三)。

而利用本研究所發展的品質評估量表來進行評估後(附錄四)，其結果顯示 Verkasalo(1)、Viel(2)總分皆為 5 分，而 Bertazzi(3)與 Dai(4)總分皆為 6 分，以評分量表準則來判斷此四篇研究著作皆為中程度品

質之研究著作，因此未將任何一篇研究著作排除於本研究分析之外。

6. 摘錄研究著作(Extract data)

本研究將所收集的研究著作整理成一表單，其中包含各個研究著作的編號、主要作者、發表年份、戴奧辛暴露濃度、追蹤時間長短、量化指標、各暴露區與污染源之間的距離及其代表距離等變項描述，當中各暴露區與污染源之間的距離其測量方式是將研究著作中所提供的地圖利用比例尺進行等比例的換算；而代表距離則是指以一具代表性的距離來代表各暴露區與污染源之間的距離，本研究給定方式在各暴露區與污染源之間的距離為閉區間時以中位距離來代表，例如：離戴奧辛污染源距離的暴露區間為 10 至 20 公里，則以 15 公里來代表；但暴露區間的最低暴露及最高暴露區間並不一定是閉區間而可能是開區間，此時，則是利用 Il'yasova D 所提供的方法來給定其代表距離[30]，最低暴露區間為開區間時，計算方式為最低暴露區間的上界減去第二低暴露區間其區間距離的一半，例如：離戴奧辛污染源距離的最低暴露區間為小於 10 公里，第二低暴露區間為 11 至 20 公里，則最低暴露區間的代表距離為 $10 - (20 - 11)/2 = 5.5$ 公里；最高暴露區間為開區間時，其計算方式則為最高暴露區間的下界加上第二高暴露區間的區間距離，例如：離戴奧辛污染源距離的最高暴露區間為大於 21 公里，第二高暴露區間為 11 至 20 公里，則最高暴露區間的

代表距離為 $21 + (20 - 11) = 30$ 公里。而表 3 即為各研究著作暴露區與污染源之間距離的換算及計算代表距離的結果呈現，在進行統計分析時即利用代表距離來衡量暴露於戴奧辛污染中的嚴重程度並以此來進行各研究著作其單位暴露風險的估計。不過，Viel(2)這篇文章分成高、低年齡層二個獨立的族群，因此在分析時將其視為二筆資料，所以本研究在進行資料分析時實際上為五篇研究著作來進行分析；而 Dai(4)這篇文章的暴露區分類方式是以郵遞區號來進行劃分並且並非以與污染源之間的距離最遠之地區作為參考組，因此參考組與污染源之間的距離可能小於其他地區與污染源之間的距離，而發生此種情形的地區將排除於本研究分析之外，這是由於參考組係指暴露風險最低之族群，因此參考組與污染源之間的距離小於其他地區與污染源之間的距離的情形並不適當。

7. 統計軟體(Statistics software)

在統計軟體使用部分，本研究使用 SAS 9.2、 R version 2.8.1 以及 Comprehensive Meta Analysis Version 2 (<http://www.meta-analysis.com/>) 三種軟體來進行資料處理以及分析。

表格 3 各研究著作暴露區與污染源距離及代表距離換算

研究著作	暴露區與污染源距離	代表距離	RR 或 OR(95% CI)
Verkasalo(1)[31], 2004	<1 km	0.00	1.12(0.99,1.26)
	1-4.9 km	2.95	1.15(1.03,1.28)
	5-19.9 km	12.45	1
Viel(2a)[11], 2008	0-3 km	1.50	1
	0.6-5 km	2.80	1.06(0.72,1.56)
	0.7-7 km	3.85	1.25(0.82,1.89)
	1.5-10 km	5.75	0.88(0.43,1.79)
Viel(2b)[11], 2008	0-3 km	1.50	1
	0.6-5 km	2.80	0.9(0.63,1.29)
	0.7-7 km	3.85	0.96(0.66,1.41)
	1.5-10 km	5.75	0.31(0.08,0.89)
Bertazzi(3)[32], 1993	0-1.44 km	0.72	0.5(0.1,3.3)
	0.56-3.76 km	2.16	0.7(0.4,1.4)
	0-4.24 km	2.12	1.1(0.9,1.3)
	>4.24 km	8.48	1
Dai(4)[33], 2008	1.82-16.73 km	9.27	1
	5.82-18.18 km	12	1.28(-0.11,0.6)
	12.36-13.45 km	12.91	1.13(-0.25,0.5)
	0-10.18 km	5.09	1.25(-0.08,0.52)
	0-4 km	2	1.39(0.03,0.64)
	0-7.27 km	3.64	1.34(-0.01,0.58)
	0-3.64 km	1.82	1.34(-0.04,0.63)
	0-6.73 km	3.36	1.22(-0.19,0.59)
	11.64-18.55 km	15.09	1.01(-0.37,0.39)

第三節 整合分析方法討論

進行環境流行病學研究的整合分析時，除了呈現傳統整合分析的結果之外，本研究亦提供另一整合分析方法來評估暴露於戴奧辛污染中是否會影響到女性罹患乳癌的風險。接下來將分別針對此二種整合分析方法進行說明：

1. 傳統整合分析方法

本研究假設居住地區與戴奧辛污染源之間的距離越遠，女性罹患乳癌的風險越低並且呈線性關係，因此以線性迴歸[29]來估計 5 篇文章的單位暴露風險而此單位暴露風險記作 β_k ， $k=1, 2, \dots, 5$ ，並以加權最小平方法(Weighted least square, WLS)來進行校正，其模型假設為

$$\ln(\text{RR}_{km}) = \beta_k(x_{km} - x_{k1}) + \varepsilon_{km}$$

其中 $\ln(\text{RR}_{km})$ 為第 k 篇文章當中第 m 個暴露分層及其參考組所計算的自然對數相對風險比； x_{km} 、 x_{k1} 則分別為第 k 篇文章的第 m 個分層及參考組的代表距離， ε_{km} 為誤差項。此模型意義為與戴奧辛污染源的距離每上升一公里則平均罹患乳癌的風險會增減 β_k 單位，而利用加權最小平方法(Weighted least square, WLS)來估計 β_k 及其標準誤的公式為

$$\hat{\beta}_k = \frac{\sum_m \frac{[\ln(RR_{km}) (x_{km} - x_{k1})]}{[SE[\ln(RR_m)]]^2}}{\sum_m \frac{(x_{km} - x_{k1})^2}{[SE[\ln(RR_m)]]^2}} \quad (3.1)$$

$$se(\hat{\beta}_k) = \sqrt{\frac{\hat{\sigma}_k^2}{\sum_m \frac{(x_{km} - x_{k1})^2}{[SE[\ln(RR_m)]]^2}}} \quad (3.2)$$

其中，(3.2)式的 $\hat{\sigma}_k^2$ 計算方式為

$$\hat{\sigma}_k^2 = \frac{\sum_m \frac{[y_{km} - \hat{\beta}_k(x_{km} - x_{k1})]}{[SE[\ln(RR_m)]]^2}}{m - 1} \quad (3.3)$$

估計 5 篇文章的單位暴露風險($\hat{\beta}_1, \hat{\beta}_2, \dots, \hat{\beta}_5$)後，接著運用 Cochrane Q test[24, 25]來檢定收集而來的研究著作之間是否存在著異質性(heterogeneity)，其統計量為

$$Q = \sum_k w_k (\hat{\beta}_k - \hat{\beta}_{pooled})^2 \quad (3.4)$$

其中， $\hat{\beta}_k$ 為第 k 篇文章的單位暴露風險， $\hat{\beta}_{pooled}$ 則為 5 篇文章單位暴露風險的加權平均，其公式為

$$\hat{\beta}_{pooled} = \sum_k \left(w_k \hat{\beta}_k / \sum_k w_k \right) \quad (3.5)$$

而 w_k 為權重，權重的計算則為變異數的倒數 $w_k = \frac{1}{se(\hat{\beta}_k)^2}$ ，而統計量 Q 服從自由度為文章數減一的卡方分配(本研究此統計量的自由度為 $5 - 1 = 4$)，目的在於評估研究著作間是否存在異質性。

根據 Cochrane Q test 檢定的結果進行推論，若未達統計上的顯著差異，則代表資料之間的差異性來自於樣本誤差(sample error)，即收集的資料為同質性(homogeneity)；達到統計上的顯著差異，則是資料之間本身存在著差異性，即收集的資料為異質性(heterogeneity)。另外，亦可輔以 I^2 統計量[34]來觀察資料之間的變異程度大小其計算方式為

$$I^2 = \frac{H^2 - 1}{H^2} \quad (3.6)$$

其中，(3.6)式的 H^2 計算方式為

$$H^2 = \frac{Q}{k - 1} \quad (3.7)$$

而 Q 為 Cochrane Q test 的檢定統計量， k 為文章數；此統計量的計算結果為 25%($I^2=0.25$)時屬於低程度異質性；50%($I^2=0.5$)時屬於中程度異質性；75%($I^2=0.75$)時屬於高程度異質性[35]。 I^2 統計量可以補強 Cochrane Q test 的不足，由於 Cochrane Q test 只能推論收集的資料間異質性是否存在，而無法得知異質程度的高低，但 I^2 統計量則可以呈現異質程度的高低，因此在檢定異質性是否存在時可同時輔以 I^2 統計量來進行推論。

接著，依據 Cochrane Q test 的檢定結果來選擇適當的模型以估計共同單位暴露風險($\hat{\beta}_{\text{pooled}}$)，若收集的研究著作為同質性，則選擇使用固定效應模型(fixed-effect model)；反之則選擇使用隨機效應模型(random-effect model)。最後運用 Wald test 來檢定應用適當模型所估

計的共同單位暴露風險($\hat{\beta}_{\text{pooled}}$)是否有效應存在，若檢定結果有達統計上顯著差異則代表有足夠證據顯示戴奧辛確實會影響到女性罹患乳癌的風險；若檢定結果未達統計上顯著差異則代表沒有足夠證據顯示戴奧辛確實會影響到女性罹患乳癌的風險。再來將說明如何利用固定效應模型與隨機效應模型來估計共同單位暴露風險並檢定是否有效應存在：

(1-A) 固定效應模型(fixed-effect model)[25]：

首先，需估計共同單位暴露風險($\hat{\beta}_{\text{pooled}}$)及其標準誤，單位暴露風險($\hat{\beta}_{\text{pooled}}$)的公式與(3.5)式相同，而單位暴露風險的標準誤計算方式則為

$$se(\hat{\beta}_{\text{pooled}}) = \sqrt{\frac{1}{\sum_k w_k}} \quad (3.8)$$

再來，利用估計出來的共同單位暴露風險($\hat{\beta}_{\text{pooled}}$)及其標準誤來進行Wald test 以檢定 $H_0: \beta_{\text{pooled}} = 0$ ，計算公式為

$$Z = \frac{\hat{\beta}_{\text{pooled}}}{SE(\hat{\beta}_{\text{pooled}})} \quad (3.9)$$

此時，(3.9)式服從標準常態分配，經由檢定結果來判斷共同單位暴露風險是否有效應存在；其 95%信賴區間計算方式為

$$\hat{\beta}_{\text{pooled}} \pm Z_{\alpha/2} \times SE(\hat{\beta}_{\text{pooled}}) \quad (3.10)$$

(1-B) 隨機效應模型(random-effect model)[25, 26]：

同樣需先估計共同單位暴露風險($\hat{\beta}_{\text{pooled}}$)及其標準誤，與固定效應模型類似但隨機效應模型考慮到資料之間本身存在著差異性即組間變異(between-study variance, τ^2)，因此計算公式有些許不同，公式如下：

$$\hat{\beta}_{\text{pooled}} = \sum_k \left(w_k^* \hat{\beta}_k / \sum_k w_k^* \right) \quad (3.11)$$

以及

$$SE(\hat{\beta}_{\text{pooled}}) = \sqrt{\frac{1}{\sum_k w_k^*}} \quad (3.12)$$

其中，(3.11)式與(3.12)式的 w_k^* 計算方式為

$$w_k^* = \frac{1}{se(\hat{\beta}_k)^2 + \tau^2} \quad (3.13)$$

w_k^* 同時考慮到組內變異 $se(\hat{\beta}_k)^2$ 以及組間變異 τ^2 ，而 τ^2 的計算方式是由 DerSimonian R 與 Laird N 於 1986 年所提出[26]，其計算方式為

$$\tau^2 = \max \left\{ 0, \frac{\{Q - (k - 1)\}}{\left[\sum_k w_k - \frac{\left(\sum_k w_k^2 \right)}{\sum_k w_k} \right]} \right\} \quad (3.14)$$

而(3.14)式是(3.4)式的Q統計量經由動差法所計算得到。而在得到 τ^2 後，利用算出來的共同單位暴露風險($\hat{\beta}_{\text{pooled}}$)及其標準誤來進行 Wald test 以檢定 $H_0: \beta_{\text{pooled}} = 0$ ，計算公式與(3.9)式相同，並經由檢定結果來判斷共同單位暴露風險是否有效應存在；而 95%信賴區間的公式則與(3.10)式相同。

2. 本研究提出之方法

本研究提供另一整合分析方法來評估暴露於戴奧辛污染中是否會影響到女性罹患乳癌的風險。考慮到在分析環境流行病學相關的整合分析時的一個重要影響因子—距離，因此將模型假設為

$$\ln(\text{RR}_{km}) = \beta_k \left(\frac{x_{km}}{x_{k1}} - 1 \right) + \varepsilon_{km}$$

當中， $\ln(\text{RR}_{km})$ 為第 k 篇文章當中第 m 個暴露分層及其參考組所計算的自然對數相對風險比； x_{k1} 為第 k 篇文章參考組與污染源之間的代表距離， x_{km} 為第 k 篇文章當中第 m 個暴露分層與污染源間的代表距離。而標準化統計量 $\left(\frac{x_{km}}{x_{k1}} - 1\right)$ 介於 -1 與 0 之間，此數值越小距離戴奧辛污染源之間的距離越近；數值越大距離戴奧辛污染源之間的距離越遠。此模型將各個研究之間距離標準化的目的，是為了使其更具有可比較性，並且令 $Y_{km} = \ln(\text{RR}_{km})$ ； $Z_{km} = \frac{x_{km}}{x_{k1}} - 1$ ，此時模型即可寫成

$$Y_{km} = \beta_k Z_{km} + \varepsilon_{km} \quad (3.15)$$

當中， k 為固定， $m=1, \dots, M$ 。其意義為固定 k 之下， Z_{km} 每上升一單位則 Y_{km} 平均增減 β_k 單位，也就是說當標準化統計量 $\left(\frac{x_{km}}{x_{k1}} - 1\right)$ 每上升一單位則自然對數相對風險比 $\ln(\text{RR}_{km})$ 會平均增減 β_k 單位。由於本研究認為 5 篇研究著作之間因為不同的研究設計以及不同的研究地區等因素，致使估計的 $\hat{\beta}_1, \hat{\beta}_2, \dots, \hat{\beta}_5$ 有所差異但皆來自於同一個

分布，因此假設 $\beta_k \sim \text{Normal}(\beta_{\text{pooled}}, \sigma_\beta^2)$ ；並且根據線性迴歸的假設得知 β_k 與 ε_{km} 獨立、 $\varepsilon_{km} \sim \text{Normal}(0, \sigma^2)$ 。由上述條件即可知 Y_{km} 的平均數和變異數為

$$E(Y_{km}) = \beta_{\text{pooled}} Z_{km} \quad (3.16)$$

$$\text{Var}(Y_{km}) = Z_{km}^2 \sigma_\beta^2 + \sigma^2 \quad (3.17)$$

當中， β_{pooled} 為 β_k 的母體平均數、 σ_β^2 為 β_k 的母體變異數；而 σ^2 則為 ε_{km} 的母體變異數。接下來將進行分析的步驟：

(2-A) 檢定 $H_0: \beta_{\text{pooled}} = 0$ 是否成立

若 $H_0: \beta_{\text{pooled}} = 0$ 成立，則

$$E(Y_{km}) = 0 \quad (3.18)$$

$$\text{Var}(Y_{km}) = E(Y_{km}^2) - [E(Y_{km})]^2 = Z_{km}^2 \sigma_\beta^2 + \sigma^2 \quad (3.19)$$

而根據上述二式子並且 H_0 成立時， Y_{km}^2 可寫成下列形式

$$Y_{km}^2 = Z_{km}^2 \sigma_\beta^2 + \sigma^2 + \varepsilon_{km}^* \quad (3.20)$$

當中 ε_{km}^* 為(3.20)式的誤差項而 $\varepsilon_{km}^* \sim \text{Normal}(0, \sigma^{*2})$ 。此時，即可以迴歸分析中的最小平方法(Least squares estimates, LSE)來估計 σ_β^2 及 σ^2 ，並將 σ_β^2 的估計結果(記作 $\hat{\sigma}_\beta^2$)作為參數，則

$$\beta_k \sim \text{Normal}(0, \hat{\sigma}_\beta^2); k = 1, \dots, 5$$

在 H_0 成立時利用此分布，本研究可藉此生成 $\hat{\beta}_k$ 以計算 $\hat{\varepsilon}_{km}$ ，計算方式如下

$$Y_{km} - \hat{\beta}_k Z_{km} = \hat{\varepsilon}_{km} \quad (3.21)$$

若 H_0 成立時， $\hat{\varepsilon}_{km} \sim \text{Normal}(0, \sigma^2)$ 應成立，此時運用 Jarque–Bera test (JB test) 檢定 $\hat{\varepsilon}_{km}$ 是否服從常態分布，而此檢定方法的虛無假設 (H_0) 為 $\hat{\varepsilon}_{km}$ 服從常態分布，其檢定統計量為

$$JB = \frac{n}{6} \left(S^2 + \frac{1}{4} K^2 \right) \quad (3.22)$$

當中 n 為樣本數； S 為樣本偏態； K 為樣本峰態，而樣本偏態與樣本峰態的估計方法如下

$$S = \frac{\frac{1}{n} \sum_k \sum_m (\hat{\varepsilon}_{km} - \bar{\varepsilon})^3}{\left[\frac{1}{n} \sum_k \sum_m (\hat{\varepsilon}_{km} - \bar{\varepsilon})^2 \right]^{\frac{3}{2}}} \quad (3.23)$$

$$K = \frac{\frac{1}{n} \sum_k \sum_m (\hat{\varepsilon}_{km} - \bar{\varepsilon})^4}{\left[\frac{1}{n} \sum_k \sum_m (\hat{\varepsilon}_{km} - \bar{\varepsilon})^2 \right]^2} - 3 \quad (3.24)$$

其中，(3.23) 式與 (3.24) 式的 $\bar{\varepsilon}$ 為殘差項的樣本平均數，而 JB 檢定統計量服從自由度為 2 的卡方分布，最後將 JB 檢定統計量換算成 P 值來進行常態檢定及推論，假設顯著水準為 0.05 時，P 值 < 0.05 則拒絕虛無假說即 $\hat{\varepsilon}_{km}$ 不服從常態分布；P 值 > 0.05 則反之。

而 $H_0: \beta_{\text{pooled}} = 0$ 的檢定方法需先重複 b 次下列步驟：

- (1) 利用分布 $\beta_k \sim \text{Normal}(0, \hat{\sigma}_\beta^2)$ ； $k=1, 2, \dots, 5$ 來生成 $\hat{\beta}_k$ 。
- (2) 將 $\hat{\beta}_k$ 代入 5 篇文章以估計殘差項 $\hat{\varepsilon}_{km}$ 。
- (3) 利用 Jarque–Bera test 檢定殘差項 $\hat{\varepsilon}_{km}$ 是否服從常態分布並計算 P

值。

若 $H_0: \beta_{\text{pooled}} = 0$ 成立，則 b 個利用 Jarque-Bera test 檢定殘差項 $\hat{\varepsilon}_{km}$ 是否服從常態分布的 P 值所建構出的分布之下，其小於第百分之五位數的 P 值比例應接近 0.05，若無接近即拒絕虛無假設。

(2-B) $H_0: \beta_{\text{pooled}} = 0$ 不成立時，估計參數 β_{pooled}

當 $H_0: \beta_{\text{pooled}} = 0$ 不成立，就需要估計參數 β_{pooled} 。因為本研究假設 $\beta_k \sim \text{Normal}(\beta_{\text{pooled}}, \hat{\sigma}_\beta^2)$; $k=1, 2, \dots, 5$ 。因此在給定特定參數 β_{pooled} 、 $\hat{\sigma}_\beta^2$ 情況下可利用此分布生成 $\hat{\beta}_k$ 。當 $\hat{\beta}_k$ 得到時代入(3.15)式可估計 $\hat{\varepsilon}_{km}^{**}$ ，計算方式如下

$$Y_{km} - \hat{\beta}_k Z_{km} = \hat{\varepsilon}_{km}^{**} \quad (3.25)$$

此時 $\hat{\varepsilon}_{km}^{**} \sim \text{Normal}(0, \sigma^2)$ 應成立。

由於 $\hat{\varepsilon}_{km}^{**} \sim \text{Normal}(0, \sigma^2)$ ，本研究選擇的方式是以 $\hat{\varepsilon}_{km}^{**}$ 之分布是否為常態為依據，也就是(2-A)方法中的方式。在給定參數 β_{pooled} 、 $\hat{\sigma}_\beta^2$ 下，本研究利用(2-A)方法得到 $\hat{\varepsilon}_{km}^{**}$ 是否為常態分布檢定的 P 值，在 Bootstrap 的過程中此 P 值之分布小於第百分之五位數的機率值應為 0.05(若顯著水準為 0.05 時)，但並非所有 β_{pooled} 皆為如此。因此本研究估計 β_{pooled} 的準則為此 P 值的分布小於第百分之五位數的機率值最接近 0.05 者為本研究 β_{pooled} 的最佳估計值。因此重複 b 次生成 $\hat{\beta}_k$ 並計算 JB 統計量所對應的 P_i 值。將其代入函數 $g(P)$ ，此函數為

$$g(p) = \min_{\beta_{\text{pooled}}} \left\{ \left| \frac{1}{b} \sum_{i=1}^b I(p_{i, \beta_{\text{pooled}}} < 0.05) - 0.05 \right| \right\} \quad (3.26)$$

若給定的參數 β_{pooled} 能使函數 $g(P)$ 達到最小則此參數 β_{pooled} 即為本方法之點估計量。而本研究給定 β_{pooled} 介於-3至3之間來求得能使函數 $g(P)$ 最小化的 β_{pooled} 。



第四章 結果—以戴奧辛對乳癌影響為例

第一節 資料摘要描述

表 4 至表 6 為資料摘要表，本研究共納入四篇研究著作來進行整合分析，其中第二篇研究著作 Viel(2)分別對高年齡層及低年齡層進行分析，因此本研究將其視為二個獨立族群納入分析(記作 Viel(2a)、Viel(2b))。而在第四篇研究著作 Dai(4)中任一地區與污染源之間的距離大於參考組與污染源之間的距離即排除於分析之外，這是由於參考組係指暴露風險最低之族群，若有地區與污染源之間的距離大於參考組與污染源之間的距離並不適當，因此未將其納入分析中。表 4 至表 6 中呈現各研究著作的編號、主要作者、各暴露分層劃分、與污染源之間的距離、代表距離、風險比或勝算比、暴露分層方式、校正變項、研究設計、追蹤時間、研究地區以及發表年份，其中各研究著作的暴露分層方式分別為與河流的距離、空氣中戴奧辛濃度、土壤中戴奧辛濃度以及郵遞區號，各個研究著作的暴露分層方式不盡相同，因此以比例尺的方式進行距離換算，使各個研究著作間具有可比較性，而結果則呈現於表 4 至表 6 的與污染源之間的距離欄位中並計算其代表距離。

表格 4 文獻摘要

Trial	Group	exposure	score	RR or OR (95% CI)	classification	Adjustment	Study design	Follow-up	Location	Published Year
Verkasalo (1)[31], 2004	<1km	<1 km	0.00	1.12(0.99,1.26)	distance to the river Kymijoki	sex, age, time period, socioeconomic, and distance of individuals to the sea	cohort study	1981-2000	Finland	2004
	1km-4.9km	1-4.9 km	2.95	1.15(1.03,1.28)						
	5km-19.9km	5-19.9 km	12.45	1						
Viel (2a)[11], 2008	very low	0-3 km	1.50	1	air concentration, 20-59 years old	age	population- based case-control study	experiment: 1996-2002 reference: random select in 1999 census	France, Besançon	2008
	low	0.6-5 km	2.80	1.06(0.72,1.56)						
	intermediate	0.7-7 km	3.85	1.25(0.82,1.89)						
	high	1.5-10 km	5.75	0.88(0.43,1.79)						
Viel (2b)[11], 2008	very low	0-3 km	1.50	1	air concentration, ns, ≥60 years old	age	population- based case-control study	experiment: 1996-2002 reference: random select in 1999 census	France, Besançon	2008
	low	0.6-5 km	2.80	0.9(0.63,1.29)						
	intermediate	0.7-7 km	3.85	0.96(0.66,1.41)						
	high	1.5-10 km	5.75	0.31(0.08,0.89)						

表格 5 文獻摘要(續一)

Trial	Group	exposure	score	RR or OR(95% CI)	classification	Adjustment	Study design	Follow-up	Location	Published Year
Bertazzi (3)[32], 1993	>50 ug/m ²	0-1.44 km	0.72	0.5(0.1,3.3)			cohort approach	1976-1986	Italy, Seveso	1993
	5-50 ug/m ²	0.56-3.76 km	2.16	0.7(0.4,1.4)	soil level of TCDD	age, calendar period				
	<5 ug/m ²	0-4.24 km	2.12	1.1(0.9,1.3)						
	Reference	>4.24 km	8.48	1						
Dai (4)[33], 2008	48883	1.82-16.73 km	9.27	1			cohort study	1995-2003	USA, Michigan	2008
	48415	5.82-18.18 km	12	1.28(-0.11,0.6)						
	48457	12.36-13.45 km	12.91	1.13(-0.25,0.5)						
	48601	0-10.18 km	5.09	1.25(-0.08,0.52)						
	48602	0-4 km	2	1.39(0.03,0.64)	ZIP	age				
	48603	0-7.27 km	3.64	1.34(-0.01,0.58)						
	48604	0-3.64 km	1.82	1.34(-0.04,0.63)						
	48611	0-6.73 km	3.36	1.22(-0.19,0.59)						
48616	11.64-18.55 km	15.09	1.01(-0.37,0.39)							

表格 6 文獻摘要(續二)

Trial	Group	exposure	score	RR or OR(95% CI)	classification	Adjustment	Study design	Follow-up	Location	Published Year
	48618	9.82-21.45 km	15.64	1.35(-0.10,0.69)						
	48623	0-8 km	4	1.15(-0.22,0.49)						
	48626	2.55-13.45 km	8	1.13(-0.28,0.52)						
	48640	0-11.27 km	5.64	1.86(0.32,0.92)						
	48642	0-9.45 km	4.73	0.63(-0.80,-0.14)						
Dai	48650	9.09-26.91 km	18	1.2(-0.19,0.55)			cohort study	1995-2003	USA, Michigan	2008
(4)[33],	48655	3.27-16.36 km	9.82	1.26(-0.15,0.61)	ZIP	age				
2008	48657	5.45-17.45 km	11.45	1.35(-0.06,0.66)						
	48706	1.82-12.73 km	7.27	1.2(-0.12,0.47)						
	48708	1.82-8.36 km	5.09	1.25(-0.08,0.53)						
	48732	7.27-12.73 km	10	1.22(-0.13,0.53)						
	48734	7.27-15.27 km	11.27	1.3(-0.09,0.6)						
	48880	8.36-17.45 km	12.91	1.88(0.27,0.98)						

第二節 傳統整合分析結果

傳統整合分析結果顯示，在異質性檢定的部分(表 7)其 Q 統計量為 24.854、P 值<0.001 代表拒絕資料之間為同質性的假設，並且 I^2 指標為 83.906，代表資料之間異質性的程度為 83.906%屬於高程度的異質性，而其組間變異(τ^2)的估計則為 0.001。

表格 7 傳統整合分析異質性檢定

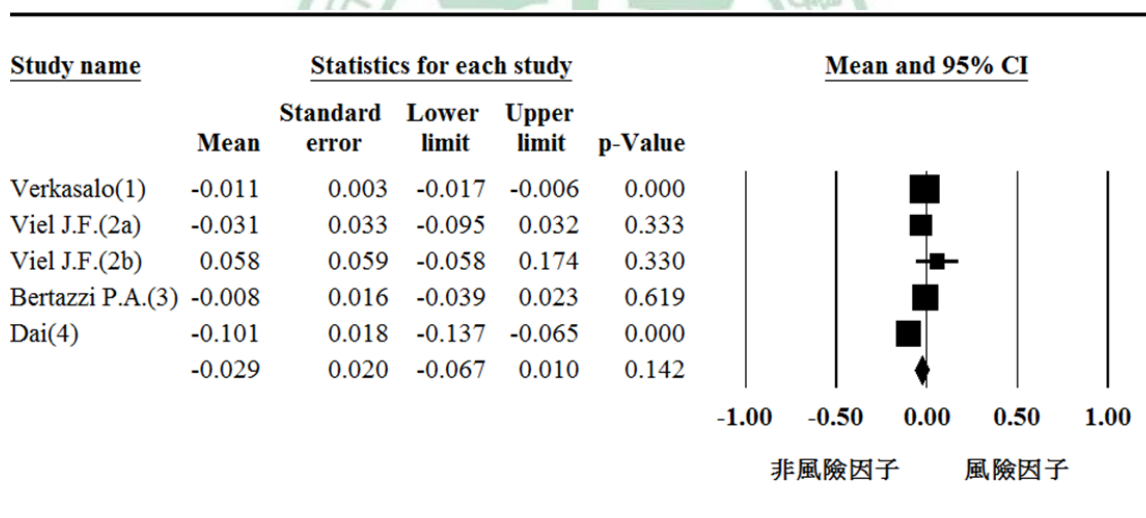
Heterogeneity				τ^2	
Q-value	df (Q)	P-value	I^2	τ^2	Standard Error
24.854	4	<0.0001	83.906	0.001	0.002

表 8 為分析結果同時呈現固定效應模型(Fixed)及隨機效應模型(Random)，根據表 7 的檢定結果則應選擇隨機效應模型(Random)的結果來進行推論，而結果呈現其 $\hat{\beta}_{pooled}$ 為-0.029，但 95%信賴區間為(-0.067,0.01)包含 0 且檢定統計量的 P 值為 0.142 未達統計上顯著差異，因此無法拒絕 β_{pooled} 為 0 的假設。

表格 8 傳統整合分析總效應評估

Model		Effect size and 95% interval			Test of null (2-Tail)	
Model	Number Studies	Point estimate	Lower limit	Upper limit	Z-value	P-value
Fixed	5	-0.013	-0.018	-0.008	-4.930	<0.001
Random	5	-0.029	-0.067	0.010	-1.469	0.142

圖 5 為傳統整合分析結果，左半部呈現了各個研究的單位暴露風險及其檢定結果亦呈現隨機效應模型(Random)的結果，並將結果繪製成森林圖(Forest Plot)呈現於右半部，圖中的方塊位置代表各個研究單位暴露風險的值，方塊大小代表此篇研究在分析中所佔之權重方塊越大權重越重，而方塊上的線段則代表其 95%信賴區間，無線段之方塊是由於其權重過高導致 95%信賴區間被覆蓋；而菱形為總效應估計，其寬為 95%信賴區間。從森林圖(Forest Plot)可以清楚看出各個研究的方向性並不完全一致，而其估計結果則與表 8 的結果相同。



Meta Analysis

圖表 5 傳統整合分析結果

第三節 本研究所提出之方法結果

(2-A) 檢定 $H_0: \beta_{\text{pooled}} = 0$ 是否成立

本研究所提出之整合分析方法的部分，先檢定 $H_0: \beta_{\text{pooled}} = 0$ 是否成立，此時需估計 σ_{β}^2 及 σ^2 來做為參數，其模型為

$$Y_{km}^2 = Z_{km}^2 \sigma_{\beta}^2 + \sigma^2 + \varepsilon_{km}^*$$

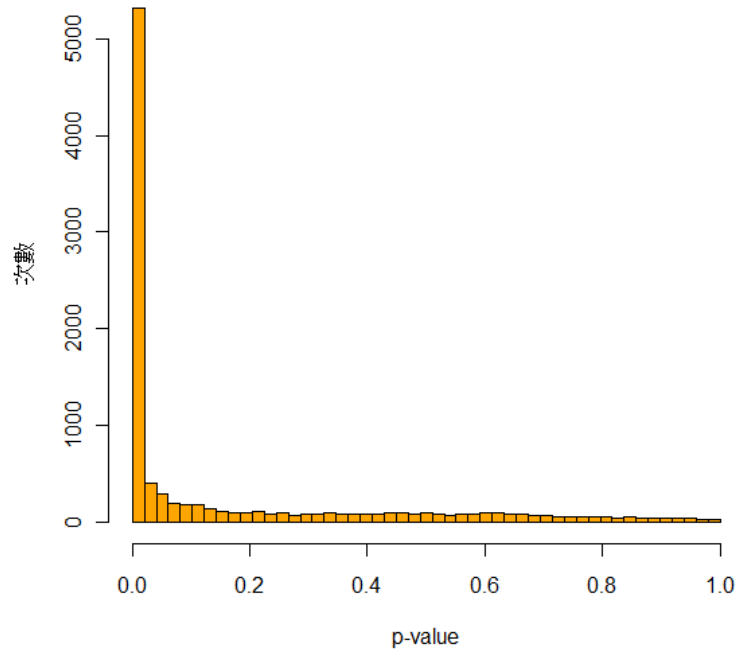
而估計結果如表 9 所呈現， $\hat{\sigma}_{\beta}^2$ 為 0.2735、 σ^2 為 0.1256。

表格 9 本研究整合分析方法之 σ_{β}^2 及 σ^2 估計結果

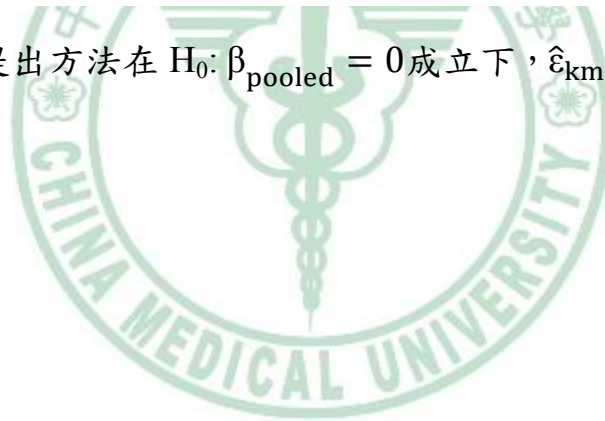
Variable	Parameter Estimate	Standard Error	t Value	Pr > t
Intercept	0.1256	0.0905	1.39	0.1772
Z_{mj}^2	0.2735	0.2148	1.27	0.2145

在 β_{pooled} 為 0 的虛無假設成立下， $\beta_k \sim \text{Normal}(0, 0.2735)$ ； $k = 1, \dots, 5$ 。生成 $\hat{\beta}_k$ 再將其代入 5 篇文章以估計殘差項 ($\hat{\varepsilon}_{km}$) 並進行常態檢定以及計算相對應 P 值，以 Bootstrap 方式重複 10000 次將其相對應 P 值以直方圖呈現如圖 6，而其 5% 的 P 值 < 0.0001 因此有足夠證據顯示 β_{pooled} 不為 0。

P值分布

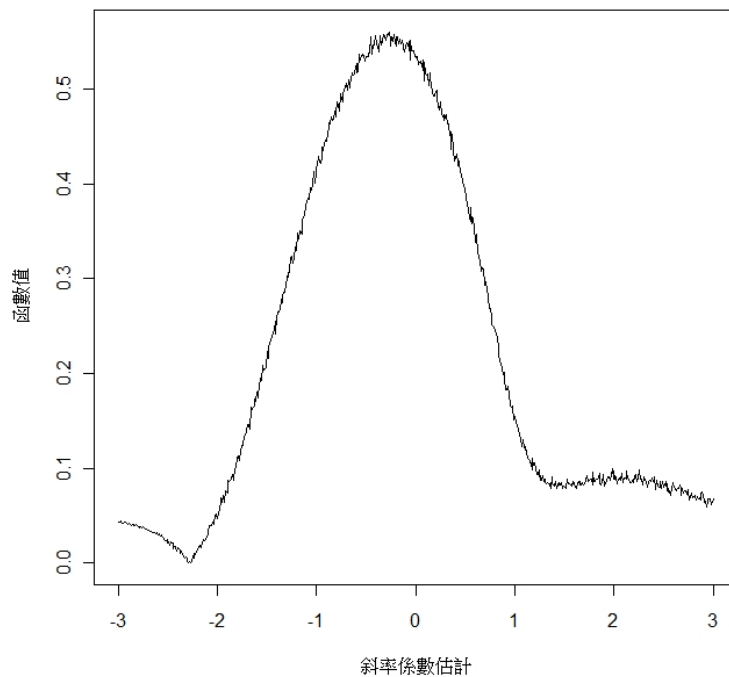


圖表 6 本研究提出方法在 $H_0: \beta_{\text{pooled}} = 0$ 成立下， $\hat{\varepsilon}_{\text{km}}$ 常態分布檢定結果
其 P 值的直方圖



(2-B) $H_0: \beta_{\text{pooled}} = 0$ 不成立時，估計參數 β_{pooled}

由(2-A)的結果得知 β_{pooled} 不為 0，因此運用(2-B)方法計算能使得函數 $g(P)$ 達最小的值即為點估計量，結果呈現如圖 7，從圖中可以發現在 -2 至 -3 之間有最小值，而其估計結果為 -2.2821。

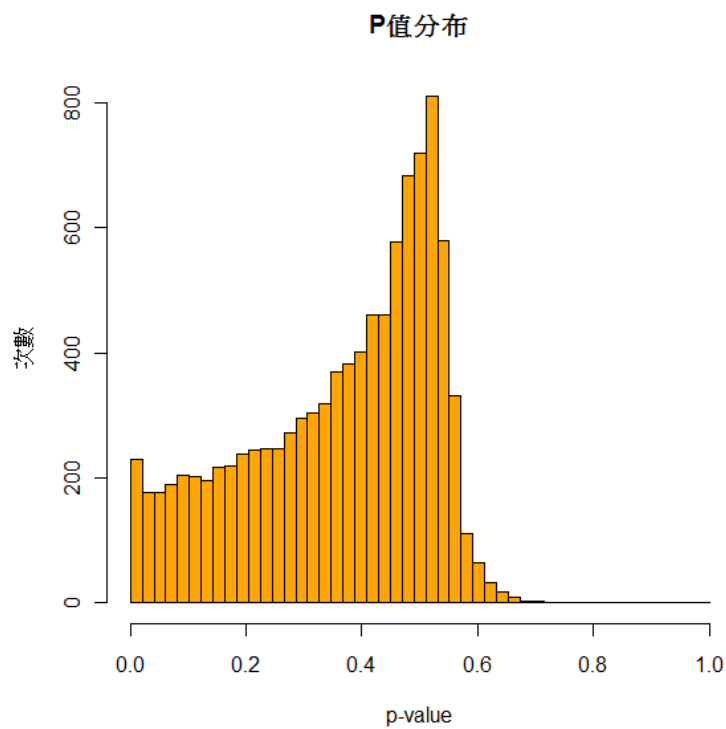


圖表 7 給定 $\hat{\beta}_{\text{pooled}}$ 介於 -3 至 3 之間，其對應函數值所繪製之曲線圖

接著進行驗證，觀察在 β_{pooled} 為 -2.2821 時，以 Bootstrap 方式重複進行 10000 次的殘差項 ($\hat{\varepsilon}_{km}^{**}$) 常態分布檢定其結果第 5% 的 P 值是否接近 0.05，結果呈現如圖 8，其第 5% 的 P 值為 0.052 很接近 0.05，因此以本研究整合分析方法的分析結果其點估計量為 -2.2821，此估計的意義為當標準化統計量 $\left(\frac{x_{km}}{x_{k1}} - 1\right)$ 每上升一單位則自然對數相對風險

比 $\ln(RR_{km})$ 會平均下降 2.2821，也就是說當居住地區距離戴奧辛污染源越遠，女性罹患乳癌的風險越低。

另外，考慮到在估計 σ_{β}^2 時，各個研究著作內的各暴露分層之間是非獨立的，因此利用廣義估計方程式(Generalized estimating equation, GEE)來估計 σ_{β}^2 以供參考，而其結果 $\hat{\sigma}_{\beta}^2 = 0.3094$ (附錄五)，再將此 $\hat{\sigma}_{\beta}^2$ 作為參數以估計 $\hat{\beta}_{pooled}$ ，估計結果 $\hat{\beta}_{pooled} = -3.5386$ (附錄六)。



圖表 8 本研究提出方法給定 $\hat{\beta}_{pooled} = -2.2821$ 下， $\hat{\epsilon}_{km}^{**}$ 常態分布檢定結果其 P 值的直方圖

第五章 結論

第一節 模型假設比較

傳統整合分析的模型假設與本研究提出方法的模型假設不相同，因此在此節將比較兩模型假設的差異性。在進行傳統整合分析時，其模型假設為

$$\ln(\text{RR}_{km}) = \beta_k(x_{km} - x_{k1}) + \varepsilon_{km}$$

此模型意義為與戴奧辛污染源的距離每上升一公里則平均罹患乳癌的風險會增減 β_k 單位。而本研究所提出方法的模型假設則為

$$\ln(\text{RR}_{km}) = \beta_k \left(\frac{x_{km}}{x_{k1}} - 1 \right) + \varepsilon_{km}$$

此模型意義為標準化統計量 $\left(\frac{x_{km}}{x_{k1}} - 1\right)$ 每上升一單位則平均罹患乳癌的風險會增減 β_k 單位。兩種方法所運用的模型假設有所差異，在傳統整合分析的部分自變項為 $x_{km} - x_{k1}$ 即固定第 k 篇研究著作下以居住地與戴奧辛污染源之間的距離來作為衡量暴露於戴奧辛污染的嚴重程度。不過這樣的假設並不完全恰當，因為各研究著作衡量暴露於戴奧辛污染中的方式不同，不適合直接以居住地與戴奧辛污染源之間的距離來進行研究著作間的比較，舉例來說，Viel(2)這篇文章是以空氣中戴奧辛濃度的高低來作為暴露組及參考組的劃分，而 Bertazzi(3) 這篇文章則是以土壤中戴奧辛的含量來作為暴露組及參考組的劃分，因

此本研究將這兩篇研究著作進行比例尺轉換後所得到居住地與戴奧辛污染源之間的距離是分別以空氣中戴奧辛濃度及土壤中戴奧辛含量來作為依據，假若同樣距離戴奧辛污染源 10 公里的情況之下暴露於空氣中戴奧辛濃度與土壤中戴奧辛含量其吸收入人體內的多寡會有差異進而對罹患乳癌的風險也會有所不同，因此本研究以標準化的概念提出 $\frac{x_{km}}{x_{k1}} - 1$ 統計量，此統計量是將實際的距離換算成比例並介於 -1 與 0 之間，使得各研究著作之間的比較是以比例的方式來進行比較。因此本研究所提出方法的模型假設比起傳統整合分析的模型假設更適用於暴露方式不同的環境流行病學相關之整合分析。

第二節 傳統整合分析與本研究提出之方法比較

本節將針對傳統整合分析方法以及本研究提出方法進行比較。首先，討論戴奧辛對乳癌影響在運用二種方法後其分析結果的差異，本研究提出之方法所估計的 $\hat{\beta}_{pooled}$ 為 -2.2821 並具有統計上的顯著差異，此估計量的意義是當居住地區距離戴奧辛污染源越遠，女性罹患乳癌的風險越低；傳統整合分析估計的 $\hat{\beta}_{pooled}$ 則為 -0.029 並且不具有統計上的顯著差異。可以發現二種方法估計的 $\hat{\beta}_{pooled}$ 方向性是相同的，不過檢定結果的部分，本研究提出之方法達到統計上的顯著差異；傳統整合分析則未達到統計上顯著差異。這是因為傳統整合分析估計的結果比起本研究提出方法的結果來得保守，傳統整合分析將固定效應模

式以及隨機效應模式的概念運用於加權的部分；而本研究所提出方法則是直接以 5 篇研究著作來建構一個隨機效應模型，再依據此模型並利用檢定殘差項是否符合常態分布的方式來推估母體參數 β_{pooled} ，因此分析方法與傳統整合分析有所差異，也因為本研究所提出之方法並未進行加權的動作，估計出來的結果並不會受到權重所影響，而權重的給定一般來說是以樣本數的大小或是變異數的倒數來做為依據，當研究著作的樣本數越大或變異數越小，我們會認為該篇研究著作的研究結果可信度越高因此給予越高的權重。而本研究所提出之方法並未考慮這個部分，因此在品質的評估部分更彰顯其重要性，因為當研究品質皆維持在固定水準之上時，樣本數的多寡或是變異數的大小不一定是判斷各研究著作權重大小的準則，此時本研究所提出之方法就比起傳統整合分析更適用於此情形。接著，將綜合上述的結果來整理出二種方法的優缺點並逐一說明：

- 1.當收集的文章著作篇數較多、品質一致並且以樣本數或是變異數倒數作為權重給定未必恰當的情況下，應用本研究提出方法是較佳的選擇；相對地，當收集的文章著作品質不一並且以樣本數或是變異數倒數作為權重給定是恰當的情況下，則是應用傳統整合分析方法為較佳的選擇。
- 2.本研究提出方法所估計的共同單位暴露風險未考慮權重，因為此方

法是直接以收集的文章著作來建構一個隨機效應模型，並依據殘差項服從平均數為 0、變異數為 σ^2 的常態分布的線性迴歸假設來推估母體參數，因此更為直接地反應出欲估計的共同單位暴露風險；而傳統整合分析有將權重考慮於其中，所以估計的結果較為保守，也因為如此，在檢定應用適當模型所估計的共同單位暴露風險是否具有效應時，相較於本研究提出方法，傳統整合分析比較不會有高估的情況。

3.傳統整合分析在分析的過程中經過二階段的檢定，第一階段為異質性檢定；第二階段則檢定應用適當模型所估計的共同單位暴露風險是否具有效應。由上述可知，在第一階段的異質性檢定有可能發生型一誤差或型二誤差，並且在學者 Hardy RJ 與 Thompson SG 發表於 1998 年的文章中亦有提到異質性檢定的檢定力並不高[36]，因此導致第二階段的檢定並不正確。而本研究提出之方法並未進行二階段檢定，而是直接檢定共同單位暴露風險是否具有效應，若無效應可直接進行推論；若有效應則進一步估計共同單位暴露風險並進行推論，因此不會有二階段檢定的問題。

4.傳統整合分析的計算方式較為簡單易懂，並且在市面上有現成的統計軟體可以運用，因此較易上手；而本研究所提出之方法計算方式較傳統整合分析來得複雜一些，並且必須自行撰寫程式來進行分析，對於非統計專業背景而想應用本研究提出之方法的研究者來說比較難

以上手，可能需要藉助具有統計專業背景的人員來進行分析的工作。

第三節 戴奧辛對乳癌影響之探討

本研究之主要目的為探討暴露於戴奧辛污染中是否會影響到女性罹患乳癌的風險，在經由文章搜尋、篩選之後，結果僅四篇文章納入本研究分析中。而這四篇文章當中，Verkasalo(1)[31]、Dai(4)[33]兩篇文章結果顯示居住地區離戴奧辛污染源越遠的女性罹患乳癌的風險有輕微減少的趨勢並具有統計上顯著差異；Bertazzi(3)[32]這篇文章顯示居住地區離戴奧辛污染源越遠的女性罹患乳癌的風險呈現遞增的趨勢但未達到統計上的顯著差異；最後，Viel(2)[11]這篇文章的結果顯示 20 至 59 歲的女性居住地區離戴奧辛污染源越遠其罹患乳癌的風險呈現遞增的趨勢但未達到統計上的顯著差異，而 60 歲以上女性居住地區離戴奧辛污染源越遠其罹患乳癌的風險也呈現遞增的趨勢而且具有統計上顯著差異。由上述可知，在探討暴露於戴奧辛污染中是否會影響到女性罹患乳癌的風險時，各個研究著作所呈現的結果並不一致，而經由傳統整合分析以及本研究提出之方法進行分析後，結果顯示在傳統整合分析的部分其居住地區與戴奧辛污染源距離越遠的女性罹患乳癌的風險有越低的趨勢結果但未達到統計上顯著差異；而本研究提出之方法則顯示居住地區與戴奧辛污染源距離越遠的女性罹患乳癌的風險有越低的趨勢並具有統計上的顯著差異。而根據

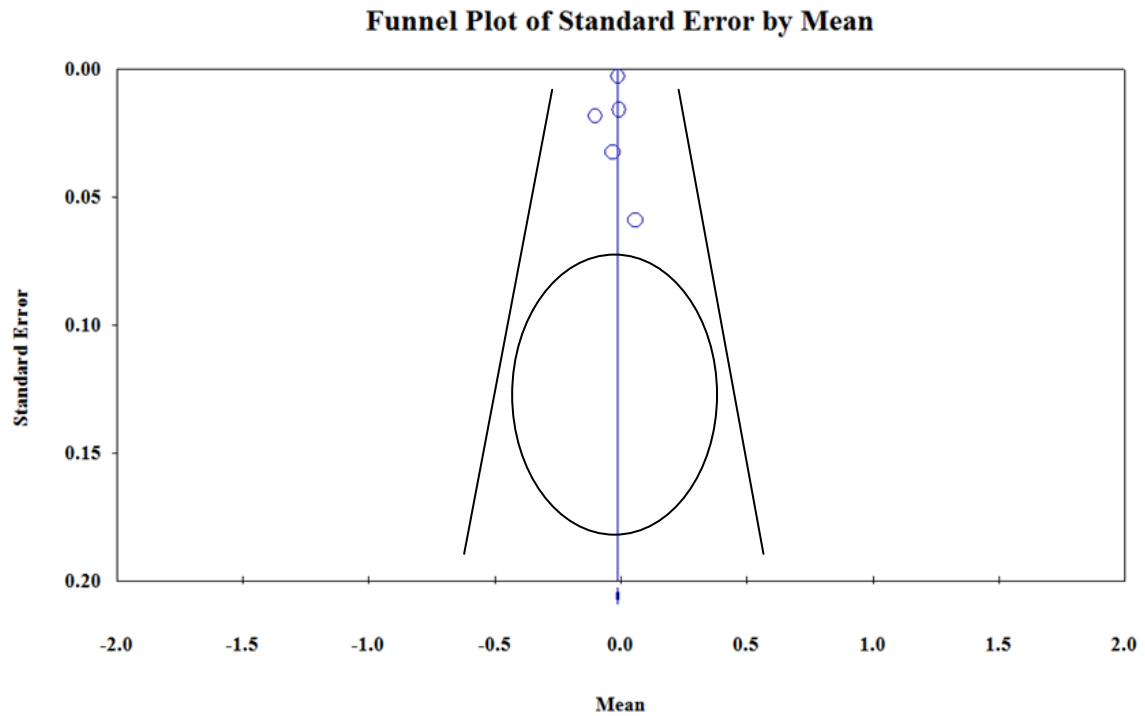
兩種方法分析的結果來進行推論，可以得知居住地區與戴奧辛汙染源的距離越近對於罹患乳癌的風險並不如 Viel(2)文中所述的具有保護作用，並且女性居住地區與戴奧辛汙染源的距離越近罹患乳癌的風險可能有增加的趨勢。

第四節 研究限制

而本研究有些限制，接下來將進行說明：

1. 本研究中的 Viel(2) 這篇文章分成高、低年齡層二個獨立的族群，因此在分析時將其視為二筆資料，但此種分析方式並不是最佳的方式，若收集之研究著作夠多可考慮將其排除於本研究外。
2. 本研究所收集的研究著作當中，Verkasalo(1)的研究地區為芬蘭；Viel(2)的研究地區為法國貝桑松地區；而 Bertazzi(3)與 Dai(4)則分別為義大利薩浮索北部及美國密西根地區，因此可以發現各研究著作的研究地區皆屬歐美地區，因此要將本研究的研究結果推論到非歐美地區時必須非常小心謹慎。
3. 本研究所收集的研究著作過少，因此有出版誤差的問題。而出版誤差則以傳統整合分析方法來進行評估，結果以漏斗圖(Funnel Plot)呈現如圖 9，圖中的各資料點為各個文章，可看出各資料點介於平均數-0.2 與 0.2、標準誤 0 與 0.7 之間，此圖並未呈現對稱、倒漏斗的形狀並且缺少了橢圓形區域的資料點，這受限於探討戴

奧辛對乳癌影響的研究著作過少，待有更多的相關文獻被發表後再進行更進一步地研究，來讓研究結果更為完整。



圖表 9 出版誤差—漏斗圖(Funnel Plot)

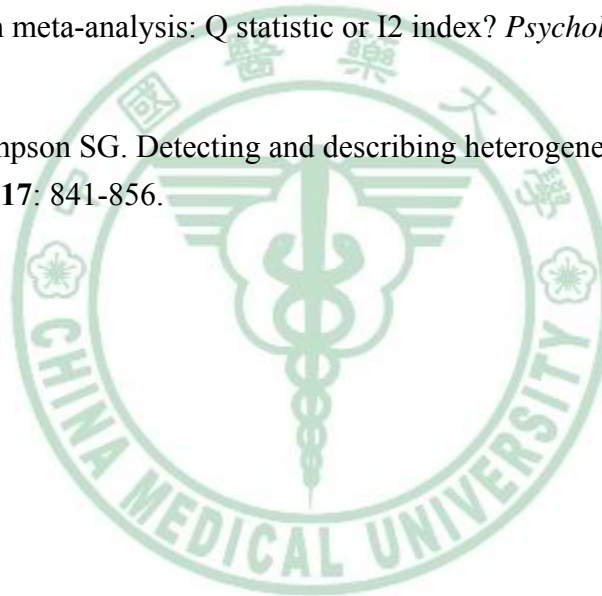


參考文獻

1. 王琳麒. 戴奧辛. *科學發展* 2008; **421**: 18-24.
2. Ott MG, Zober A. Cause specific mortality and cancer incidence among employees exposed to 2,3,7,8-TCDD after a 1953 reactor accident. *Occup Environ Med* 1996; **53**: 606-612.
3. Bertazzi PA, Zocchetti C, Pesatori AC, Guercilena S, Sanarico M, Radice L. Ten-year mortality study of the population involved in the Seveso incident in 1976. *Am J Epidemiol* 1989; **129**: 1187-1200.
4. 繆國光. 世紀之毒—戴奧辛. *中華職業醫學雜誌* 1999; **6(3)**: 219-223.
5. 林初麒. *可怕的环境荷爾蒙*. 安立出版社: 臺北縣, 2003.
6. WHO. The 10 leading causes of death by broad income group (2004) 2008.
7. WHO. Cancer. 2009.
8. 行政院衛生署. 97年國人主要死因統計. 2008.
9. 陳品玲. *流行病學概論*. 華杏出版社: 臺北市, 2008.
10. Warner M, Eskenazi B, Mocarelli P, Gerthoux PM, Samuels S, Needham L, Patterson D, Brambilla P. Serum dioxin concentrations and breast cancer risk in the Seveso Women's Health Study. *Environ Health Perspect* 2002; **110**: 625-628.
11. Viel JF, Clement MC, Hagi M, Grandjean S, Challier B, Danzon A. Dioxin emissions from a municipal solid waste incinerator and risk of invasive breast cancer: a population-based case-control study with GIS-derived exposure. *Int J Health Geogr* 2008; **7**: 4.
12. 徐慈鴻、李貽華、高清文. 戴奧辛生物快速篩檢法在農、畜及水產品的應用 *藥毒所專題報導* 2008; **91**: 1-17.
13. 蔡岡廷、王建楠. 戴奧辛污染與健康危害. *中華職業醫學雜誌* 2007; **14(4)**: 261-268.
14. 胡思聰. 中石化安順廠戴奧辛污染報導的瑕疵. 2005.
15. Glass GV. Primary, Secondary, and Meta-Analysis of Research. *Educational Researcher* 1976; **5**: 3-8.
16. Pearson K. Report on certain enteric fever inoculation statistics. *BMJ* 1904; **3**:

- 1243-1246.
17. 陳杰峰. 系統性回顧與實證醫學應用. *醫療爭議審議報導* 2010; **44**.
 18. 蘇勳壁, 鄧振華, 蘇治原. 實證醫學(Evidence Based Medicine, EBM)的認識與應用 *醫檢會報* 2006; **3**.
 19. 論文快車. 文獻綜述的撰寫方法. 1999-2005.
 20. Rucker D, Padwal R, Li SK, Curioni C, Lau DC. Long term pharmacotherapy for obesity and overweight: updated meta-analysis. *BMJ* 2007; **335**: 1194-1199.
 21. Matthias Egger GDS, Douglas G Altman. *Systematic Reviews*. BMJ books, 1995.
 22. Chalmers TC, Smith H, Jr., Blackburn B, Silverman B, Schroeder B, Reitman D, Ambroz A. A method for assessing the quality of a randomized control trial. *Control Clin Trials* 1981; **2**: 31-49.
 23. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996; **17**: 1-12.
 24. Cochran WG. The combination of estimates from different experiments. *Biometrics* 1954; **10**: 101-129.
 25. Whitehead A, Whitehead J. A general parametric approach to the meta-analysis of randomized clinical trials. *Stat Med* 1991; **10**: 1665-1677.
 26. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Controlled Clinical Trials* 1986. *Controlled Clinical Trials* 1986; **7**: 177-188.
 27. Greenland S, Longnecker MP. Methods for trend estimation from summarized dose-response data, with applications to meta-analysis. *Am J Epidemiol* 1992; **135**: 1301-1309.
 28. Rohan TE, McMichael AJ. Alcohol consumption and risk of breast cancer. *Int J Cancer* 1988; **41**: 695-699.
 29. Shi JQ, Copas JB. Meta-analysis for trend estimation. *Stat Med* 2004; **23**: 3-19; discussion 159-162.
 30. Il'yasova D, Hertz-Picciotto I, Peters U, Berlin JA, Poole C. Choice of exposure scores for categorical regression in meta-analysis: a case study of a common problem. *Cancer Causes Control* 2005; **16**: 383-388.
 31. Verkasalo PK, Kokki E, Pukkala E, Vartiainen T, Kiviranta H, Penttinen A, Pekkanen

- J. Cancer risk near a polluted river in Finland. *Environ Health Perspect* 2004; **112**: 1026-1031.
32. Bertazzi A, Pesatori AC, Consonni D, Tironi A, Landi MT, Zocchetti C. Cancer incidence in a population accidentally exposed to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-para-dioxin. *Epidemiology* 1993; **4**: 398-406.
33. Dai D, Oyana TJ. Spatial variations in the incidence of breast cancer and potential risks associated with soil dioxin contamination in Midland, Saginaw, and Bay Counties, Michigan, USA. *Environ Health* 2008; **7**: 49.
34. Higgins JP, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med* 2002; **21**: 1539-1558.
35. Huedo-Medina TB, Sanchez-Meca J, Marin-Martinez F, Botella J. Assessing heterogeneity in meta-analysis: Q statistic or I2 index? *Psychol Methods* 2006; **11**: 193-206.
36. Hardy RJ, Thompson SG. Detecting and describing heterogeneity in meta-analysis. *Stat Med* 1998; **17**: 841-856.



附 錄

附錄一、各醫學資料庫的搜尋結果

搜尋資料庫	輸入關鍵字	符合之文章
PudMed	Breast and cancer and dioxin	282
	Breast and cancer and TCDD	208
	Breast and cancer and PCDD	15
	Breast and cancer and PCDF	5
Medline	Breast and cancer and dioxin	225
	Breast and cancer and TCDD	158
	Breast and cancer and PCDD	4
	Breast and cancer and PCDF	4
Cochrane Library	Breast and cancer and dioxin	0
	Breast and cancer and TCDD	0
	Breast and cancer and PCDD	0
	Breast and cancer and PCDF	0
Embase	Breast and cancer and dioxin	122
	Breast and cancer and TCDD	101
	Breast and cancer and PCDD	2
	Breast and cancer and PCDF	3
CEPS 中文電子期刊	戴奧辛	23
	dioxin	46

附錄二、文章排除原因

排除原因	排除文章數目
暴露方式是經由飲食，而非直接暴露於戴奧辛污染當中。	2
研究對象皆為同一個母群體所發表的相關研究	6
系統回顧的研究，即非第一手研究資料	8
非探討乳癌的研究	1
非探討戴奧辛的研究	5
動物實驗的研究	1
探討基因的研究	1
測量戴奧辛濃度方式為檢測血清中戴奧辛濃度，而非以地區劃分	2
探討如何測量戴奧辛濃度之研究	1
探討暴露於戴奧辛污染中的女性其母乳餵食嬰兒的影響之研究	3

附錄三、品質評估量表

題目	評分		
	(2分)	(1分)	(0分)
描述研究設計	清楚定義	有定義	無定義
描述失蹤之研究對象	清楚定義	有定義	無定義
定義對照組	清楚定義	有定義	無定義
定義疾病診斷	清楚定義	有定義	無定義
控制干擾因子	研究設計控制	統計分析控制	無控制
暴露程度評估方式	介質評估	擴散模型評估且進行抽樣介質評估	擴散模型評估

此量表分數介於 0 分至 12 分之間，總分為 0 分至 4 分為低品質之研究，

4 分至 8 分為中品質之研究，8 分至 12 分為高品質之研究。

附錄四、各研究著作品質評估結果

品質評估—Verkasalo(1)

題目	評分		
	(2分)	(1分)	(0分)
描述研究設計	清楚定義	有定義	無定義
描述失蹤之研究對象	清楚定義	有定義	無定義
定義對照組	清楚定義	有定義	無定義
定義疾病診斷	清楚定義	有定義	無定義
控制干擾因子	研究設計 控制	統計分析 控制	無控制
暴露程度評估 方式	介質評估	擴散模型 評估且進 行抽樣介 質評估	擴散模型 評估

總分為 5 分。

品質評估—Viel J.F(2)

題目	評分		
	(2分)	(1分)	(0分)
描述研究設計	清楚定義	有定義	無定義
描述失蹤之研究對象	清楚定義	有定義	無定義
定義對照組	清楚定義	有定義	無定義
定義疾病診斷	清楚定義	有定義	無定義
控制干擾因子	研究設計 控制	統計分析 控制	無控制
暴露程度評估 方式	介質評估	擴散模型 評估且進 行抽樣介 質評估	擴散模型 評估

總分為 5 分。

品質評估—Bertazzi P.A.(3)

題目	評分		
	(2分)	(1分)	(0分)
描述研究設計	清楚定義	有定義	無定義
描述失蹤之研究對象	清楚定義	有定義	無定義
定義對照組	清楚定義	有定義	無定義
定義疾病診斷	清楚定義	有定義	無定義
控制干擾因子	研究設計 控制	統計分析 控制	無控制
暴露程度評估 方式	介質評估	擴散模型 評估且進 行抽樣介 質評估	擴散模型 評估

總分為 6 分。

品質評估—Dai(4)

題目	評分			
	(2分)	(1分)	(0分)	
描述研究設計	清楚定義	有定義	無定義	✓
描述失去追蹤 (lose to follow up)之研究對象	清楚定義	有定義	無定義	✓
定義對照組	清楚定義	有定義	無定義	✓
定義疾病診斷	清楚定義	有定義	無定義	✓
控制干擾因子	研究設計 控制	統計分析 控制	無控制	✓
暴露程度評估 方式	介質評估	擴散模型 評估且進 行抽樣介 質評估	擴散模型 評估	✓

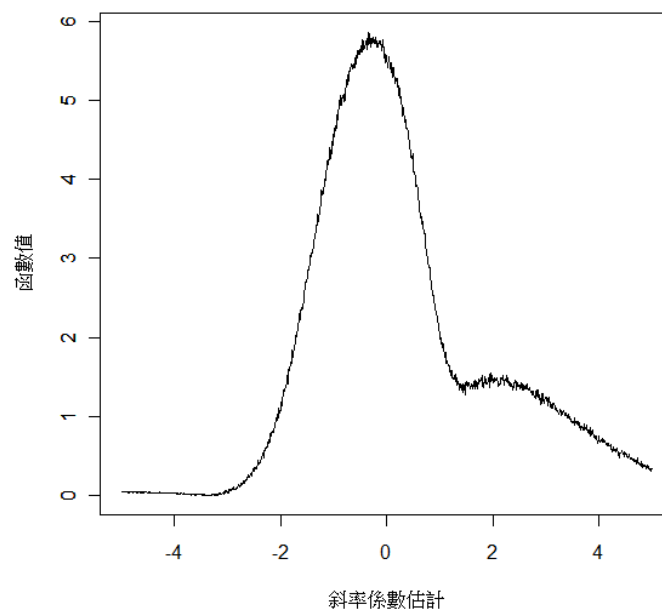
總分為 6 分。

附錄五、運用廣義估計方程式估計 σ_{β}^2 、 σ^2 的結果

相關矩陣的類型：AR

Variable	Parameter Estimate	Standard Error	Z Value	Pr > Z
Intercept	0.1143	0.0700	1.63	0.1022
Z_{mj}^2	0.3094	0.2308	1.34	0.1800

附錄六、利用廣義估計方程式所估計的 $\hat{\sigma}_{\beta}^2$ 作為參數來估計 $\hat{\beta}_{pooled}$ 的結果



上圖為給定 $\hat{\beta}_{pooled}$ 介於-5至5之間，其對應函數值所繪製之曲線圖函數，而其估計結果 $\hat{\beta}_{pooled}$ 為-3.5386。