

實用實證醫學－臨床研究中的干擾以及其控制方法

Confounding in Clinical Research and How to Control or Adjust for Its Effect

邵文逸

財團法人醫藥品查驗中心

摘要

干擾是探討治療與效果之間因果關係的一個重要課題，干擾會造成研究結果判讀時的偏差，因此研究時必須仔細的將其可能造成的影響排除掉。本文的主要目的是用簡單的例子說明干擾發生的原因，並簡單介紹研究常用的處理方法，包括在研究設計階段採用限制研究對象、分層收樣、或是配對收樣設計；以及資料分析階段可以採用的分層分析、或是使用統計模式來進行調整。目的是希望讀者能夠對干擾以及其處理方法有基本的了解，以便在運用實證資料、或是設計臨床研究時能夠提升對於研究品質的掌握。

前言

探討臨床治療效果的研究通常需要將研究有興趣的主題，例如新治療方法，與另一種方式的治療做對照比較，稱為控制研究 (controlled study)，可以是接受新治療藥物的病人跟沒有其他積極治療的病人 (或是安慰劑對照, placebo control)；或是跟接受現行標準治療的病人做比較(active control)，然後觀察病人治療後結果的差異。如果新治療的結果比較好，例如治療有效的比率較高，那麼研究者就會推論新治療是有效的。

使用對照組的理由是病人的病情有可能在自然不受干預的狀況下原本就會改變，如果沒有合適的對照，我們就難以區別病人病情的改變到底是新治療的作用，還是病人的病情本來就會如此改變，而新治療根本沒有作用。例如某藥品宣稱治療有感冒症狀的病人，95%可達到完全緩解的效果。然而從社區裡公平

的選擇一群患感冒的病人，其實絕大多數不需要特別的治療，他們的症狀經過一段時間也會緩解。但是，如果這個藥品是用在本來就有慢性呼吸道疾病的老年病患，這樣的病患如果感冒又沒有適當的治療，之後隨伴的死亡率可能相當高，那麼 95%的治療效果可能就有其臨床的價值。因此在沒有適當比較組，只看 95%有效這樣的資訊，是不能確定這個藥品的所謂效果好有什麼意義。當沒有治療病人的症狀在兩個星期內完全緩解的比例為 93%時，新藥的 95%好像不太吸引人；可是，如果沒有治療的病人在相同時間裡症狀自然緩解的比例只有 20%，那麼新藥的 95%效果就很吸引人了。因此評估這個新藥是否有價值，除了要看接受新藥治療的病人呈現出來的結果外，還需要知道這個結果跟對照比較後所呈現出來的差異。

治療與效果的因果關係

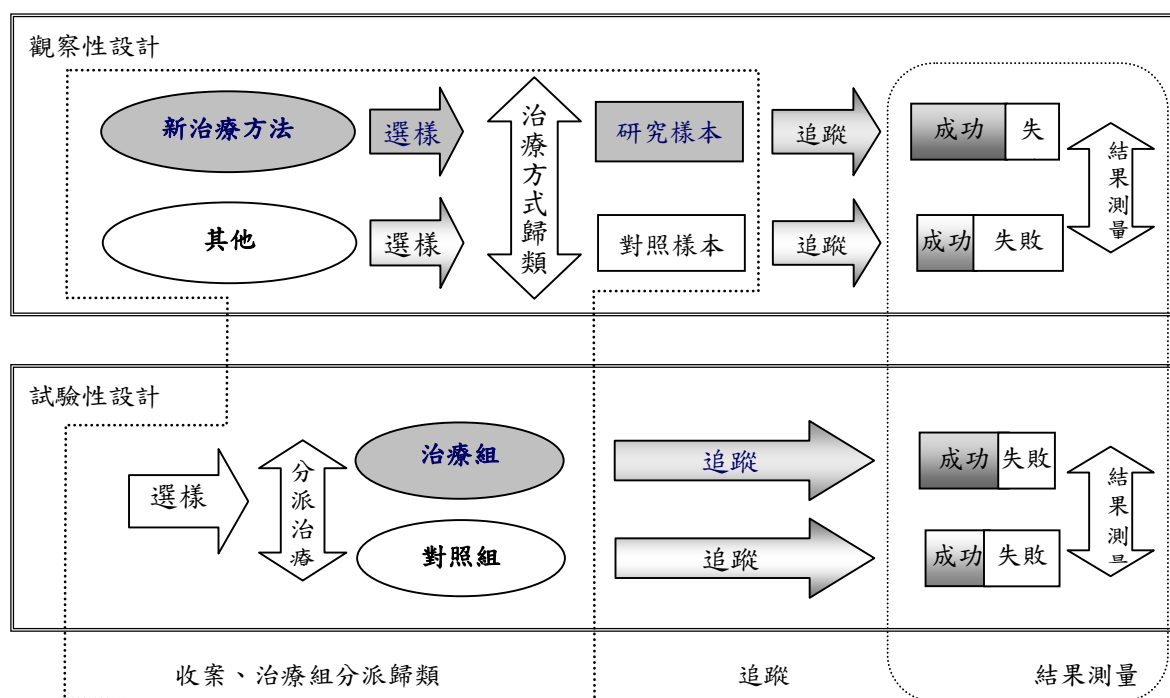
嚴格來說，一個藥的效果指的是「相同病人」

在「同樣治療條件」下服用該藥，跟沒有服用該藥所產生結果的差別（例如症狀緩解的差異）。只有在「相同病人」跟「同樣治療條件」這兩個外部與內部條件都相同的前提下，才能完全地排除其他對治療結果也有作用因素的影響，以便客觀的衡量這個藥物真正的治療效果。這些其他因素可能包括：病人病情的嚴重程度、病人對藥物反應的生理條件（例如跟藥物感受性或代謝有關的基因）、醫師治療時所合併使用的其他藥物、病人的健康習慣、...等等，也就是說這些特質在理想的比較對照中必須跟研究對象一模一樣。符合這樣理想條件所得到的治療效果稱為該治療的效力(efficacy)。

但是，同一位病人在一個時空下，不可能服用了研究藥品，又同時沒有服用這個藥品，因此實務上只能另外找一群病人當作「相同病人在同樣治療條件下“沒有服用”該藥」的替身，這群病人是否能夠成

功的扮演好“替身”的角色，將是研究能不能正確評估該藥品治療效力的重要關鍵。問題是，我們如何檢查這個對照組是否恰當的扮演好替身的角色？比較有系統的作法是依照研究進行的過程，逐步檢查研究中比較群組之間是否可能存在其他會影響治療效果的因素，更重要的是這些因素在比較群組之間的分佈有沒有可能不平衡。

從研究進行的過程來看，探討治療效果的研究，不論是採用觀察性設計還是試驗性設計，接受研究的病人都須經過「收案分派」、「治療」、「追蹤」、「結果測量」這些步驟，如圖一，所謂觀察性設計與試驗性設計，在比較治療效果的研究中主要的差別在於，觀察性設計依照臨床上病人原本接受的治療歸類分組；而試驗性設計採用分派的方式指派病人依照試驗要求接受治療，之後比較結果。



圖一、研究進行過程

前面所提的「使用替身的原則」普遍應用在探討因與果關係(causal relationship)的研究中。在所有探討效果的臨床研究中，隨機分派的安慰劑對照雙盲試驗(double blind placebo control randomized trial)被認為是現今所用研究中最客觀的因果關係判定黃金標準，理

由就是這樣的研究設計最能夠理想的貼近使用替身的原則。在試驗性研究中病人經過一定條件的選樣後，採用隨機分派的過程被公平的分派到兩個治療群組中。當樣本數夠大時，這樣的分派可以使得兩個群組之間大部分對結果可能有影響的因素達到平衡，因

此兩個研究群組可以視為可互相替代，另一種說法就是兩個群組具有公平的比較性。安慰劑與雙盲設計的目的是令病人、醫師或相關的研究人員在不知道每位病人實際上所接受的治療是那種的情況下，盡量的排除治療過程以及對於結果判定所可能造成的影響，因此可以進一步地確認各比較群組所得到的研究結果更具有比較性。

因此一個評估治療效果的研究最關鍵的因素在於，研究的各比較群組之間是否公平可比較，這個原則也普遍應用到其他探討致因與結果的研究中。但是，並不是所有的研究都能夠確保比較群組之間，影響治療效果的重要因子都能夠平衡的分配。當某些對效果有影響的重要因子在研究的比較群組之間分配不均的時候，研究就可能出現錯誤的結果。這種受到其他影響治療效果因子在比較群組之間分配不均所造成的錯誤就稱為干擾(confounding)。

干擾

我們用下面兩組研究資料說明干擾可能造成的影響。例一、兩個目的相同的研究，探討新治療與原

有治療對病人一年死亡率的效果。研究設計是兩組各選取 10 名病人進行治療，比較一年後的死亡率。第一個研究收集到的病人，接受新治療組有 6 位是輕度病人，其他 4 位是重度病人。而接受現有標準治療組則有 4 位屬於輕度嚴重的病人，其他 6 位屬於重度嚴重的病人。從過去臨床資料知道輕度病人一年預期死亡率約為 15%，而重度病人一年死亡率則高達 50%，依照這樣的資料預估新治療組一年後的死亡率預期將是 $(6 \times 15\% + 4 \times 50\%) / 10 = 29\%$ ，而標準治療組一年後的死亡率預期則是 $(4 \times 15\% + 6 \times 50\%) / 10 = 36\%$ ，照這樣看來新治療組的結果似乎比較樂觀。而第二個研究則是新治療有 4 位輕度 6 位重度病人，而標準治療組則選到 6 位輕度病人 4 位重度病人，預期一年後死亡率，新治療的 36% 看起來比標準治療的 29% 來的差了。

在這個例子裡，其實病人的預期死亡率根本還沒有受到治療方法不同的影響，純粹只因為嚴重程度在比較群組之間分配不均衡，就有可能使研究出現不同方向的結果：有時看來標準治療好，有的則是新治療較好，其實兩個結果都是不夠客觀的。

例一、對治療效果有重要影響的因素造成研究結果受干擾

	一年死亡率	研究一		研究二	
		新治療	標準治療	新治療	標準治療
病人數		10	10	10	10
輕度	15%	6	4	4	6
重度	50%	4	6	6	4
預期死亡率		29%	36%	36%	29%
		(較佳)			(較佳)

上述這個例子裡，病情的嚴重度就是扮演了一個造成研究干擾的角色，我們把它稱為這個研究裡的干擾因子(confounder 或 confounding factor)。一個因子要造成研究結果的干擾需具備兩個條件：

1. 干擾因子本身是效果的一個影響因子 (疾病嚴重度影響到死亡率)。
2. 干擾因子在研究分組之間的分配不平均，或是

說干擾因子與研究分組有關聯。

當這兩個條件不同時存在時，干擾就不至於造成太大的影響。例二的研究一，雖然病情嚴重度與效果有關係，但是兩個治療組都有相同 4 比 6 的輕度與重度病人，因此預期效果在兩個治療組都是相同的 36%，兩組沒有差異。研究二當中，雖然兩個治療組中輕度與重度病人的比例不同 (新治療為 4 比 6，標

準治療為 6 比 4)，但是研究的效果指標「治療滿意度」對於輕度與重度病人都是相同的 3 分，因此平均後兩組的預期分數也都是相同的 3 分，兩組沒有差異。因

此，當上述兩個可能造成干擾的條件沒有同時存在時，研究結果便不太受到影響。

例二、研究結果沒有受到干擾

	研究一、病人分佈平均			研究二、對效果沒有影響		
	一年死亡率	新治療	標準治療	治療滿意度 (1~5)	新治療	標準治療
病人數		10	10		10	10
輕度	15%	4	4	3	4	6
重度	50%	6	6	3	6	4
預期效果		36%	36%		3	3
		(相同)			(相同)	

一個因子造成研究結果的干擾除需具備上述兩個相關條件外，還要考慮一個排除條件：如果是中介因子就不當作是干擾。什麼叫中介因子呢？中介因子是致因造成效果中間的一個步驟，一個中介因子一定會跟研究有興趣要探討的致因以及效果同時發生相關。因為致因需要先造成中介的變化，然後中介的變化再進一步造成效果的改變。排除掉中介的變化之後，致因導致效果的改變也會跟著被除掉了。例如基因與疾病的關係，需透過某個生物標記的改變。當我們研究這個致病基因與疾病的關係時，如果把這個生物標記的變化控制下來(透過後面將要介紹的方法處理)，那麼基因與疾病的關係就看不到了。所以接下來討論干擾的處理之前，須先從研究的理論上確定，要處理的干擾因子不具有中介的角色，否則研究有興趣的致因與效果之間的關係就會被遮蓋掉。至於中介因子的分析比較複雜，不在這裡說明。

研究中的干擾

觀察性研究通常難以完全避免干擾因子的影響，因為現實生活裡許多與效果有關聯的影響因素彼此之間也經常隨伴出現，例如病因與疾病發生的研究裡，許多不良的生活習慣可能傾向出現在同一群人裡面，因而彼此造成研究的干擾；臨床上選擇治療方式時可能受到某種共識或偏好的影響，例如當醫生傾向開立某個特別的藥物(例如治療高血壓)給具有某項症狀(例如血脂肪偏高的)病人，而這個症狀又是研究效

果的危險因子時(例如心肌梗塞)，這個症狀就可能干擾這類探討藥物治療效果的研究，這個現象稱為治療適應症的干擾(confounding by indication)。

除了已知對效果有影響的因子可能造成研究結果的干擾之外，現實環境裡面還可能存在許多現今知識尚不了解的影響因子，這些都可能對探討因果關係的觀察性研究造成干擾。

隨機分派的臨床試驗是解決比較群組間，其他會影響效果的因子不平衡問題的一個方法。不管是現今已知或未知的因子都可以透過隨機分派，期待分派之後那些會影響治療效果因子的分佈在研究比較群組間達到平衡。但並不是所有的隨機試驗都能夠順利解決這個問題。由於分派時的隨機性，當研究的樣本數目不夠多的時候，影響效果的干擾因子分配到各個比較群組時還是有可能發生不平衡的情況。例三，在病人群中輕度與重度病人各佔一半(50%)的情況下，比較兩種治療方法。第一個研究各組選了 10 位病人，此時因為分派機會的緣故，輕度病人在標準治療組出現不多於 4 位，並且同時在新治療組出現不少於 6 位輕度病人，造成兩個研究群組輕度比重度分別為 (4 比 6) 跟 (6 比 4)，或是差異更大的不平衡狀況的機會達到 14%，若加上考慮另一個方向的不平衡：標準治療組輕度較多(6 比 4)，同時新治療輕度較少 (4 比 6)，則研究出現干擾因子不平衡的機會將高達 28%！

第二個研究兩個治療組各選了 100 位病人，在相同前提下 (輕重度病人各佔一半)，疾病嚴重度分配不

降低到 0.16%，因此研究結果被干擾的可能性大幅的降低了。

例三、隨機分派後干擾因子於各比較群組中分配不平衡的可能性

	研究一、小樣本研究，干擾因子容易出現分配不平衡		研究二、大樣本研究，干擾因子出現不平衡的機會較低	
	新治療	標準治療	新治療	標準治療
病人數	10	10	100	100
輕度(佔 50%)	≥ 6	且 ≤ 4	≥ 60	且 ≤ 40
重度(佔 50%)	≤ 4	≥ 6	≤ 40	≥ 60
出現機率	14% × 2 = 28%		0.08% × 2 = 0.16%	

樣本數增加後還有一個重要的優點，就是每個樣本對群體平均的影響程度也變小。當只有 10 名樣本時，每名樣本對這組平均的影響為 1/10；而樣本數為 100 的時候，每名樣本對這組平均值的影響僅有 1/100。當治療分組裡面因為選樣的隨機性出現了幾個比較特殊的樣本時，對於大樣本研究結果的影響將會小於對小樣本研究的影響。因此干擾因子在大樣本的隨機分派研究中，對研究結果可能造成的影響比較小。但是小樣本的研究便不一定能透過隨機分派排除潛在可能的干擾。

雖然小樣本研究有其先天上的限制，不過還是可以透過一些適當的研究設計，排除一些已知對效果有影響因子所可能造成的干擾，只是無法處理其他未知影響因子所可能造成的干擾。未知因子所可能造成的干擾是現今所有觀察性研究以及小樣本隨機分派研究的共同威脅。隨著各研究領域知識的累積，逐漸釐

清各種影響因子對效果的作用，之後將這些了解應用到後續的研究，才有可能排除研究中的干擾。重要的是必須事先考量到哪些是可能造成研究干擾的因子，從研究開始的計畫階段就設想到對這些因子的處理方法。

下面我們看一個有效的治療如何在受到干擾的情況下，使得研究結果出現與事實相反的例子。例四中接受「新治療」病人真正的一年後死亡率比接受「標準治療」的病人，平均來說低了 10%，表示新治療的效果比較好。與此同時病人死亡率也受到病情嚴重度的影響，輕度病人死亡率低於重度病人。但是，某臨床研究收集了新治療與標準治療的病人各 100 名，一年後卻發現新治療病人組的平均死亡率為 31%，反而略高於標準治療的 29%，得到一個與真正效果相違背的結果。

例四、真正效果與研究結果

	真正效果 (治療一年後死亡率)			研究收集樣本人數		
	新治療	標準治療	新治療效果	新治療	標準治療	新治療效果
輕度	10%	20%	-10%	30	70	
重度	40%	50%	-10%	70	30	
預期效果			-10%	31%	29%	+2%

這個矛盾結果發生的原因在於兩個比較組裡面病人嚴重程度分布不平衡，也就是說研究結果受到嚴重程度的干擾。從治療一年後預期死亡率來看，新治療組有 30 位輕度預期死亡率為 10% 的病人，以及 70 位重度預期死亡率為 40% 的病人，平均死亡率為

$(10\% \times 30 + 40\% \times 70) / (70 + 30) = 31\%$ ；
標準治療組則有 70 位輕度病人預期死亡率為 20%，以及 30 位重度病人預期死亡率為 50%，所以這組的平均死亡率為
 $(20\% \times 70 + 50\% \times 30) / (70 + 30) = 29\%$ 。

從預期死亡率的角度來看，每一組病人治療後的效果仍然依照其嚴重度與所接受治療方式的真正效果正確的發生，但是經過分組平均之後，新治療組與標準治療組效果的比較卻出現了相反的結果。有什麼辦法可以處理這樣受到干擾的結果呢？

干擾的處理

原則上處理干擾的方法可以分兩階段來考慮，資料收集前研究設計的階段，以及資料收集之後分析的階段。

- 研究設計時可考慮：限制、分層、配對、或是足夠樣本數的隨機分派。

- 資料分析時可考慮：分層分析、或是統計模式調整。

處理干擾的研究設計

第一種處理方法是「限制研究對象」，可以只針對輕度(或是重度)的病人收集研究，譬如例五只選擇輕度的病人接受研究，這樣一來研究結果就不會受到嚴重度差異的影響。研究結果得到新治療比標準治療死亡率低 10%，符合真正效果，避免了疾病嚴重度可能造成的干擾。但是這樣設計的缺點是排除了部份的研究對象，可能增加研究收案上的困難，也會使得研究結果的適用對象僅限於輕度的病人，令研究的價值受到限制。

例五、限制研究對象

	真正效果 (治療一年後死亡率)			研究收集樣本人數		
	新治療	標準治療	新治療效果	新治療	標準治療	新治療效果
輕度	10%	20%	-10%	30	70	
重度	40%	50%	-10%	70	30	
預期效果			-10%	10%	20%	-10%

第二種處理干擾的方法是使用「分層或是配對研究樣本」。譬如例六的研究，收集研究樣本時刻意根據病人的輕重程度分開，當新治療組收到一名輕度病人時，標準治療組便配合收集一位輕度的病人；當收

到重度病人時，也是同樣的配對收集。如此一來，輕度的病人便會在研究的兩個比較組之間達成平衡，重度的病人也同樣地在兩組之間達到平衡。

例六、分層或是配對研究樣本設計

	真正效果 (治療一年後死亡率)			研究收集樣本人數		
	新治療	標準治療	新治療效果	新治療	標準治療	新治療效果
輕度	10%	20%	-10%	21	21	
重度	40%	50%	-10%	79	79	
預期效果			-10%	34%	44%	-10%

計算上述研究的治療一年後預期死亡率，新治療組有 21 位輕度預期死亡率為 10% 的病人，以及 79 位重度預期死亡率為 40% 的病人，平均死亡率為 $(10\% \times 21 + 40\% \times 79) / (21 + 79) = 34\%$ ；標準治療組有 21 位輕度病人預期死亡率為 20%，以

及 79 位重度病人預期死亡率為 50%，所以這組的平均死亡率為

$$(20\% \times 21 + 50\% \times 79) / (21 + 79) = 44\%$$

新治療組死亡率比標準治療組低了 10%，符合真正的治療效果。

使用分層或配對研究設計時，兩個比較組的人數不一定要相同，只要干擾因子分配的比例在比較組內達成平衡就可以達到控制干擾的效果了。例七的研

究，雖然新治療分配到的人數是標準治療的兩倍，只要不同嚴重度病人在兩組的分配也是保持相同的比例，就可以避免因為疾病嚴重度所造成的干擾。

例七、比較群組樣本人數不同的分層配對研究

	真正效果 (治療一年後死亡率)			研究收集樣本人數		
	新治療	標準治療	新治療效果	新治療	標準治療	新治療效果
輕度	10%	20%	-10%	24	12	
重度	40%	50%	-10%	56	28	
預期效果			-10%	31%	41%	-10%

新治療，輕度比重度人數為 24 : 56 = 3 : 7 ;

標準治療，輕度比重度人數為 12 : 28 = 3 : 7 ,

計算兩組的平均死亡率，

$$\text{新治療組平均死亡率} = (10\% \times 24 + 40\% \times 56) / (24 + 56) = 31\% ;$$

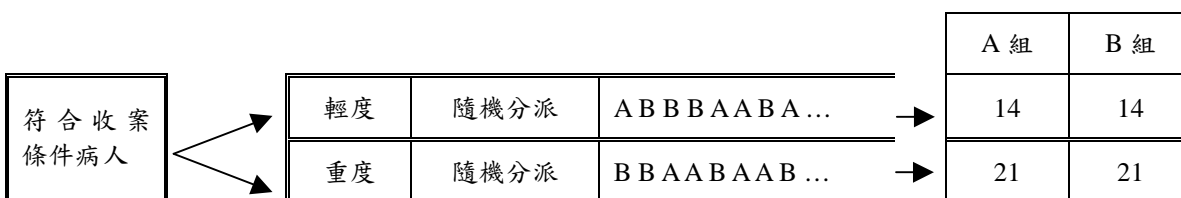
$$\text{標準治療組平均死亡率} = (20\% \times 12 + 50\% \times 28) / (12 + 28) = 41\% ,$$

研究得到正確結果，新治療死亡率比標準治療低 10%。

從分層與配對的原則可以了解，只要那些會影響效果的因子在比較群組裡的分配達到固定的比例，研究結果就不會受到干擾。需注意的是，經過分層與配對，研究比較群組之間的比較雖然是公平正確的，但各組研究結果，例如上面例子裡的死亡率，卻是由具有各種不同影響因子病人混合之後的平均結果，因此不同研究所得到的數值將會不同。譬如新治療的死亡率結果在例六研究裡是 34%，但在例七卻是 31%，這些數值並不適合直接拿來當作新治療的效果，只有

在同一個研究裡面，新治療病人死亡率比標準治療低 10%才是一個有效評估新治療效果的結果，這個稱為研究有效的內部效度 (internal validity)。

除了使用分層或配對的方式外，從之前例三的說明，使用隨機分派的方法，只要各個研究分組的樣本數達到足夠的數目，各分組裡面對效果有影響的各種因子也就容易接近平衡。因此使用「足夠樣本數的隨機分派」研究設計也是處理干擾的一種方法。但是當受限於研究資源，包括經費、合乎研究條件的病人數、或是可執行研究的人力等因素，無法收納夠多樣本數以確保重要、可能影響效果的因子在各個研究分組裡達成平衡的限制下，隨機分派也可以搭配分層收樣設計，以確保重要影響效果因子不會造成研究的干擾，稱為分層隨機分派 (stratified randomization)。例如圖二的作法，將符合收案條件的病人先依照其疾病嚴重度分開，再分別以 1:1 的比例隨機分派到 A 與 B 兩個研究治療分組，經過適當的分派，各研究分組裡面輕度與重度病人的比例就會達到平衡。



圖二、分層隨機分派

限制、分層、以及配對，可以處理重要影響因子分配不平衡的問題，但是如果資料收集之後才發現有些可能影響研究效果的因子，發生了分配的不平衡的情形，這時有什麼辦法可以處理嗎？以下說明處理研究干擾的資料分析方法。

處理干擾的資料分析方法

干擾也可以透過資料分析的過程進行處理，前提是可能造成干擾因子的資料必須完整的收集。一般來說，使用資料分析方法只能處理已知會對研究效果有影響的因子所造成的干擾。使用的方法有「分層分析」、以及比較複雜些的「統計模式調整」。

分層分析

分層分析的原理類似「限制研究對象」設計。譬如例八的研究資料，與之前例四的研究一樣，兩個研究群組間疾病嚴重度的分配是不平衡的，因此疾病嚴重度將會造成研究結果的干擾。對於例八這組資料，

我們可以在進行分析比較前，先將樣本依照每位病人的疾病嚴重度分層，分層後同一層裡面的病人均為相同的嚴重度，如此一來每個分層就如同做了「限制研究對象」設計一樣，分層內的比較就不會受到疾病嚴重度的影響了。從例八表格右側，各層的分別分析可以發現，不管是在輕度還是重度分層，兩種治療的比較結果都是新治療一年死亡率比標準治療低 10%，與新治療真正的治療效果是一致的。分層分析跟「限制研究對象」設計不同的是，分層計算各層治療效果的差別之後，還會將各層的結果做一個加權平均，這樣最後的結果是完整的使用了全部病人的資料，避免了「限制研究對象」設計的缺點。至於各層結果彙整時如何決定權重，統計上有多種不同的設計，最簡單的就是拿各層的人數作為權數，加權平均之後就可以得到控制了這個干擾因子之後的分析結果，大家通常把經過這類的計算稱作調整 (adjustment)。分層分析的原理雖然跟「限制研究對象」一樣，但是在設計與執行上比較具有彈性，不需要排除部分的研究病人，對於資料的收集與使用都比較有效率。

例八、研究群組間病人嚴重度分配不平衡的研究結果，採用分層分析進行調整

	研究收集樣本人數		預期效果，治療一年後死亡率			權重
	新治療	標準治療	新治療	標準治療	新治療效果	
輕度	30	70	10%	20%	-10%	100/200
重度	70	30	40%	50%	-10%	100/200
	加權效果				-10%	

Mantel Haenszel odds ratio 是研究常用的分層分析方法，適用在分析 2x2 表格資料，使用勝算比做為治療效果衡量的研究，例如兩種治療方法，比較治療一年死亡率。所謂的勝算比(odds ratio, OR) 就是兩個研究組治療效果勝算的比值，勝算 (odds) 就是把治療有效的機會比上沒有效的機會，譬如例九 a 組研究，接受新治療的病人中 20 位一年後死亡、80 位存活，因此

新治療組的“死亡勝算”為 20 比 80 = 1/4；
標準治療組的“死亡勝算”為 25 比 75 = 1/3，
新治療比上標準治療一年死亡的勝算比為

$$(20/80) \text{比} (25/75) = \frac{20 \times 75}{80 \times 25} = 0.75，$$

這個計算就是把資料表格中的對角線相乘後相比，也稱為交叉相乘比。當勝算比小於 1，表示新治療組發生死亡的機會比標準治療小。勝算越小，發生該觀察事件的機會越少，新治療的死亡率就比標準治療越低，因此新治療的效果越好。當兩個比較群組的勝算相同的時候，兩組治療發生死亡的機會也相同，這時兩組治療的勝算比 (OR) = 1，例如 c 組結果。當新治療死亡的機率較高於標準治療的時候，新治療比上標準治療的死亡勝算比將大於 1，例如 b 組研究。

例九、勝算比

	a. 新治療較好			b. 標準治療較好			c. 兩治療相同		
	新治療	標準治療	勝算比	新治療	標準治療	勝算比	新治療	標準治療	勝算比
死亡	20	25		20	10		20	15	
存活	80	75		80	90		80	60	
勝算	1/4	1/3	0.75	1/4	1/10	2.25	1/4	1/4	1.00

	新治療	標準治療	總人數
死亡	a	b	N
存活	c	d	

勝算比(Odds ratio) = $\frac{a \times d}{b \times c}$ ，交叉相乘比

當研究受到干擾的時候，各分層分別計算的勝算比，將與忽略分層把所有樣本合併之後所計算的勝算比不同。譬如例十研究資料，當我們把病人依照其疾病嚴重度分為輕度跟重度，分別計算新治療比上標準治療的死亡勝算比時，兩個分層的勝算比分別是 0.44 跟 0.42，都是小於 1，表示新治療的死亡機率低於標

準治療。可是如果忽略了疾病嚴重度這個因素，把研究病人合併起來，得到最左邊表格的結果，計算出來的死亡勝算比卻是 1.37，大於 1 表示新治療的死亡機會大於標準治療，出現了一個被干擾之下的錯誤結果，發生的原因就是受到疾病嚴重度干擾的結果。

例十、採用 Mantel Haenszel 分層分析進行調整

	輕度		總人數	重度		總人數	合併		總人數
	新治療	標準治療		新治療	標準治療		新治療	標準治療	
死亡	15	70	500	210	117	500	225	187	1000
存活	135	280		140	33		275	313	
勝算比	0.44			0.42			1.37		

死亡	a_1	c_1	a_2	c_2
存活	b_1	d_1	b_2	d_2
	N_1		N_2	

MH 加權 $\frac{a_1 \times d_1}{b_1 \times c_1} \times \frac{b_1 \times c_1}{N_1} = \frac{a_1 \times d_1}{N_1}$ $\frac{a_2 \times d_2}{b_2 \times c_2} \times \frac{b_2 \times c_2}{N_2} = \frac{a_2 \times d_2}{N_2}$ $(\frac{a_1 \times d_1}{N_1} + \frac{a_2 \times d_2}{N_2}) / (\frac{b_1 \times c_1}{N_1} + \frac{b_2 \times c_2}{N_2})$

0.44 × (70×135/500)=8.4 **0.42** × (117×140/500)=13.9 (8.4+13.9)/(18.9+32.8) = **0.43**

Mantel Haenszel odds ratio 使用加權平均的方法處理這種干擾，所用的權重為每個分層的 $\frac{b_i \times c_i}{N_i}$ ，下標 i 代表第 i 個分層，也就是把每個分層的勝算比 ($OR_i = \frac{a_i \times d_i}{b_i \times c_i}$) 計算出來後，乘以自己那個分層的 $\frac{b_i \times c_i}{N_i}$ ，全部加總之後再除以分層權數的總和。

例如有 k 個分層時，權數總和為 $(\frac{b_1 \times c_1}{N_1} + \frac{b_2 \times c_2}{N_2} + \Lambda + \frac{b_k \times c_k}{N_k})$ 。這個計算簡化成

$$ORMH = \frac{(\frac{a_1 \times d_1}{N_1} + \frac{a_2 \times d_2}{N_2} + \Lambda + \frac{a_k \times d_k}{N_k})}{(\frac{b_1 \times c_1}{N_1} + \frac{b_2 \times c_2}{N_2} + \Lambda + \frac{b_k \times c_k}{N_k})}$$

。用這個公式計算出來各分層加權平均的勝算比為 0.43，介於原來兩個分層各別的勝算比之間，顯示新治療的死亡機率低於標準治療，是一個排除疾病嚴重度的干擾後的分析結果，稱為分層調整後結果。

統計模式調整分析

例十一、研究群組間病人嚴重度分配不平衡的研究結果

	研究收集樣本人數		治療後滿意度：(滿意) 10 ~ 1(不滿意)			權重
	新治療	標準治療	新治療	標準治療	新治療效果	
輕度	20	80	7	6	1	100/200
重度	80	20	4	3	1	100/200
			總分			
輕度			140	480		
重度			320	60		
總平均			4.6	5.4	-0.8	

這組資料裡的研究結果變項為滿意度分數，為連續變項，這個就是迴歸分析裡面的 y。同時設定 x_1 為治療方式， $x_1 = 0$ 代表標準治療、 $x_1=1$ 代表新治療。另外設定 x_2 為疾病嚴重度， $x_2 = 0$ 代表輕度、 $x_2=1$ 代表重度。用迴歸模式來表示「治療」與「滿意度分數」關係如下：

$$y = 5.4 - 0.8 x_1$$

對於標準治療組， $x_1 = 0$ ，代入上面關係

另外一類調整干擾的分析方法是使用複迴歸分析 (multiple regression analysis)，依照結果變項的類型與研究資料結構的不同而有許多種迴歸模式可以選用。醫學研究上常用的有：適合分析結果變項為連續資料的線性複迴歸 (multiple linear regression)；分析二分類變項(例如有病或沒病)的邏輯斯複迴歸 (multiple logistic regression)；以及分析存活資料，時間到事件發生變項 (time to event variable) 的危害率比例模式 (proportional hazard model，也稱為 Cox's model)。迴歸分析將研究裡的結果變項表示成各個影響因素的線性函數關係，最簡單的形式如： $y = a + b_1 x_1 + b_2 x_2$ ，其中

y 為研究的結果變項；

x_1, x_2 為研究中影響結果的變項，例如治療方式、疾病嚴重度；

a, b_1, b_2 稱為迴歸係數，表示所對應的影響變項對於結果影響的幅度大小。

以下用例十一的資料來看看線性複迴歸分析如何調整資料裡因為疾病嚴重度所造成對研究結果的干擾。

得到 $y = 5.4$ ；

對於新治療組， $x_1 = 1$ ，代入上面關係得到 $y = 4.6$ ，

這兩個值分別對應兩個治療組的平均分數，而這兩個平均分數是忽略了研究裡其他也可能影響結果因素之下的結果。根據之前例子的經驗，我們可以發現這組資料其實受到疾病嚴重程度的干擾。如果把資料根據疾病嚴重程度分組，分別進行

比較的時，新治療的滿意度分數其實都比標準治療高了一分，但是因為嚴重程度在兩個治療分組裡面的分配不平衡造成了干擾，新治療組的總平均分數反而比標準治療低了 0.8 分。而這個低了 0.8 分，也同時反映在迴歸分析 x_1 係數上的 -0.8。當我們把 x_1 的內容從代表標準治療的 0，換成代表新治療

的 1 時，代表結果滿意分數的 y 平均值也跟著改變了 x_1 係數的 -0.8，這個 -0.8 的差異跟把兩組治療資料直接平均之後的結果是相同的，都是受到干擾的結果。處理這個問題的方法就是把疾病嚴重度也放到同一個迴歸模式裡面，變成具有兩個影響結果變項的複迴歸模式，分析後得到下面表一的結果：

表一、滿意度分數複迴歸分析結果

		$y = 6 + 1x_1 - 3x_2$
輕度， $x_2 = 0$	標準治療組， $x_1 = 0$	$y = 6 + 1 \times 0 - 3 \times 0 = 6$
	新治療組， $x_1 = 1$	$y = 6 + 1 \times 1 - 3 \times 0 = 7$
重度， $x_2 = 1$	標準治療組， $x_1 = 0$	$y = 6 + 1 \times 0 - 3 \times 1 = 3$
	新治療組， $x_1 = 1$	$y = 6 + 1 \times 1 - 3 \times 1 = 4$

這個分析結果分別表示了「治療」與「嚴重度」四種不同分組的「滿意度分數」，此時 x_1 變項的迴歸係數“1”表示新治療組比標準治療組的滿意度分數平均高了 1 分，這個結果跟之前的 -0.8 差別的原因在於，後面的複迴歸模式裡面將嚴重度對滿意度分數的影響也同時考慮了進來，因此透過模式將嚴重度所造成的影響調整之後，得到新治療方法比標準治療的滿意度高了一分。

統計模式調整分析與之前所討論的各種限制、分層、配對等研究設計或分層分析方法比較，最大優點在於應用上的方便性。當需要考慮的影響因子增加（例如同時考慮性別、是否吸菸、有無同時罹患高血壓、…等），每個因子裡面的類別增多（例如年齡可以分成 <45 歲、45~55 歲、56~65 歲、>65 歲等四層），此時需考慮的分層數目將快速的增加，導致分層的執行變得困難。以「性別」、「吸菸與否」、「是否同時罹患高血壓」、「疾病嚴重度」、及「年齡」五個影響因子為例，就可以組合成 $2 \times 2 \times 2 \times 2 \times 4 = 64$ 組分層，使用分層分析將會遇到一些分層內的樣本數太少，甚至沒有樣本的情況，導致無法有效的分析。使用統計模式調整分析只需增加 x_3 、 x_4 、 x_5 、… 等，代表其他影響結果的各種因子，即可以很方便的將這些因子同時納入分析中進行調整。不過使用迴歸模式分析資料，需要對統計分析有比較深入的了解，也需要使用專門的統計分析軟體進行計算，是比較進階的研究方法。

總結

建立正確因果關係是評估治療效果的重要關鍵，干擾作用是影響正確因果關係評估經常遇到的問題。熟悉干擾作用發生的原因與其處理的方法是掌握實證資料品質的一個重要課題。大規模的隨機分派試驗是排除研究干擾的有效方法。但是當隨機分派試驗有其執行上的困難，而必須採用觀察性研究方法的時候，詳實有系統的回顧過去文獻已經報導與研究主題相關的其他影響因子，是處理研究中可能發生干擾的基礎工作，掌握這些已知的影響因子才能有效的透過研究設計來控制、或是使用分析方法來調整可能發生的干擾對研究結果的影響。相反的，當一個研究忽略了某些對結果有影響的重要因子，沒有進行適當的處理，而有可能導致研究結果被干擾時，將是研究一個嚴重的缺失。

延伸閱讀

陳建仁 (1999)。流行病學：原理與方法。醫學叢書；15。聯經出版社，台北市。

Rosner B. (2006). Fundamentals of Biostatistics, 6th edition. Duxbury Press, Belmont.

