

流行病學研究中常易發生之謬誤

Max Michael III
W. Thomas Boyce 原著
Allen J. Wilcox

黃蔚綱 譯

臺灣省公共衛生研究所 出版

流行病學研究中常易發生之謬誤

Biomedical Bestiary : An Epidemiologic
Guide To Flaws And Fallacies In The
Medical Literature

Max Michael III
W. Thomas Boyce 原 著
Allen J. Wilcox

黃 蔚 綱 譯

目 錄

譯 序	1
原 序	3
第一章 研究設計的概述	5
第一節 實驗研究 (experimental studies).....	5
第二節 觀察研究 (observational studies).....	6
第三節 診斷試驗 (diagnostic tests)	9
第二章 研究的謬誤	10
第一節 混淆因素.....	10
第二節 分子 (分數中的分子) 資料.....	15
第三節 選擇性誤差.....	19
第四節 反應誤差.....	23
第五節 觀察者差異的誤差.....	28
第六節 霍桑效應.....	34
第七節 診斷精確度謬誤.....	39
第八節 迴歸平均值.....	43
第九節 意義顯著的誤差.....	48
第十節 無顯著差異的誤差.....	53
第十一節 世代效應.....	56
第十二節 生態學謬誤.....	61
第十三節 Berkson 誤差.....	65
第十四節 配對誤差.....	69
第十五節 誇大試驗能力的誤差.....	76
第十六節 診斷試驗的誤差.....	82

第三章 結 語.....88

發行人 姚克明
主 編 譚文海
編 輯 邱志彥 黃蔚綱 吳昭原
發行所 臺灣省公共衛生研究所
地 址 臺北縣新莊市思源路125巷2號
電 話 (02) 9920226~8
印刷所 臺灣省政府印刷廠
地 址 臺中縣大里鄉中興路一段288號
初 版 中華民國七十八年四月

譯 序

剛到省公共衛生研究所任職時，適逢臺大公共衛生研究所的陳建仁教授應邀到本所做一次有關流行病學的專題演講，他向我們推薦了這一本書。由於我對流行病學素有濃厚的興趣，再加上一份初生之犢的勇氣，於是毛遂自薦向姚克明所長表明有志翻譯本書的意願，當即得到所長的鼓勵與支持；在拿到該書後，立即開始這一段艱辛而又充滿挑戰性的翻譯歷程。

本書對於一位流行病學的初學者而言，也許並不十分適合；但是，由於作者以輕鬆、簡潔的筆調，再加上引人入勝的例子，縱使是流行病學的門外漢，亦能由其中略窺其堂奧。譯者認為，本書也是值得所有從事公共衛生研究者一讀之好書，因為它可以使研究者在進行研究時提高警覺，避免一些極易發生的謬誤。

原作者為使讀者能以輕鬆的心情來學習，所以把每一種謬誤比喻為研究叢林中潛伏的野獸，而在每章之開頭皆以寓言的方式以及幽默的語句來表達；這原是本書特色之一，但譯者深恐這種西式幽默翻譯出來之後，完全不是那麼一回事，與其畫虎不成反類犬，還不如恢復其應有的嚴肅味道，所以這一小部份是意譯的，但絕沒更改作者之原意。

另外，作者為顧及讀者之需求，在每一種謬誤主題之後，皆列有

建議閱讀及可以參考的書目或文章，並有該書之簡短說明，這對有志於流行病學之研究者是很有幫助的。

譯者在每譯完四項主題之後，即立刻呈交姚所長校閱，每回姚所長閱畢之後，必親交譯者，並把每一處錯誤或疏漏之處，詳細說明；同時諄諄告誡譯者，譯書不但要對讀者負責，更要對原作者負責；同時更強調實事求是、追求真理的爲學做人之態度。譯完此書，不但在知識上有所增進，對於處事爲學，更是獲益匪淺。除了姚所長之外，我也要感謝我的長官譚文海主任及所有其他同仁的鼓勵。此外，內子王瑤君在翻譯上的協助，也是不可或忘的，併此誌謝。

黃 蔚 網

民國七十七年十二月八日
於臺灣省公共衛生研究所

1988

原 序

大部份醫學院學生都把流行病學之於醫學界，視為介於泥沼摔角（mud-wrestling）及中國將麻之間的玩意兒。可是當後來他們正式執業之後，開始發現醫學文獻中證據不足及充滿矛盾的結論時，他們才體認出流行病學原理的重要。

醫學院學生及臨床醫師如果對流行病學有興趣的話，有很多很好的教科書可買到，其中有些列在本書最後的參考書目中；如果您有充裕的時間，您可以去享受這種豐盛的大餐，但也有地方可找到簡便的速食。本書即是以一簡單扼要的方式來介紹流行病學的一些重要觀念，同時特別著重興趣的培養及可讀性。當然我們犧牲了許多可口的調味佐料，但我們並未犧牲其營養價值，如果您覺得您自己是一個美食主義者，請參閱本書每一章最後所提供的書目，這些文章對於相關主題有較為充分的討論。

Max Michael III
W. Thomas Boyce
Allen J. Wilcox

第一章 研究設計的概述

大部份的醫學研究在於發現疾病的原因及如何預防或治療疾病。因此，科學家就必須設計出各種有效的策略及研究方法；有些十分簡單，如觀察一種新的疾病，有些却是十分複雜且花費鉅大，如臨床上的試驗。每一種研究設計對於我們對疾病的了解都有其貢獻。同時，沒有任何一種方法可提供絕對可靠的答案，每一種方法都有其長處及限制，而且在每種方法中都可能發生一些誤差，它將扭曲我們結論，並使我們誤入歧途。

在本章，我們主要描述一些重要的研究設計的方式，這些研究設計有點像我們住宅的鄰近範圍，它們的界限並不分明顯，但却各有其特色，而且每一種方法都會吸引某些類別之使用者。如果當你在閱讀醫學文獻時，你可以清楚的辨明你當時所處之環境，那麼，你便能較清楚的知道，你將可能誤陷那些陷阱。

第一節 實驗研究 (experimental studies) :

定義：

實驗研究是將一研究群體的成份分為實驗組(treatment group)或控制組(control group)，然後追蹤經處理過的實驗組與未經處理的控制組之間，結果是否有所不同。

實驗研究是醫學研究中相當精緻的一種研究。實驗設計如雙盲(double-blind)隨機控制的臨床試驗，是對人類研究的類型中與實驗室內的實驗研究最為相近的。由於此種研究設計與正式的工作檯研究(bench research)相像，故具有相當的威信。然而，這種研究設計也同樣有其限制的。首先，它是相當昂貴的，沒有足夠的資源可以允許我們對所有感興趣的問題都用這種研究設計，另一個限制是有一些重要的問題是無法使用這種實驗性的試驗的。罕見的一些效應，例如在注射 Swine influenza 疫苗之後所產生 Guillain-Barre' 併發症，可能需要數以千計的人暴露在這種疫苗之下才偵測得出來。假如我們所欲研究的這種效應是有害的，那麼任何規模的這種實驗，在道德上都是不正當的；這些例子還包括：食品添加物、廢棄的化學物品、低劑量放射線等之毒效。最後，即使是實驗性的研究也是可能引起誤差及錯誤解釋的，即使是最為嚴謹的隨機化試驗亦無法完全控制參與者或調查者的行為。有許多可造成謬誤的因素，經常存在於實驗研究的周遭環境中。

第二節 觀察研究 (observational studies)：

定義：

觀察研究是對於我們有興趣的處理或暴露未經事先分派，而是經由選擇或是偶發的。

觀察研究是人們在自然或自願的狀況下暴露在某些因子之下，在

通常情況之下這是無法隨機分派的。這些因子如抽煙、在鈾礦工作等。在前述的實驗研究中，這些因子是隨機設定的，因此實驗組與控制組在其他各條件是相似的。相反的，在觀察的研究中，曝露與未曝露的兩群體之間除了曝露這個條件外，總是可能尚有其他更重要的情況是不相同的，而此不同的情況可能影響到後來的結果，當我們在進行及解釋觀察研究時，應經常考慮到這種可能性。

觀察研究包含大部份流行病學研究的領域，此領域中極大的差異性有助於我們對各種研究方法加以分門別類。下面的一些範圍是我們所常易發生謬誤之處。

1. 個案報告 (the case report)

定義：

個案報告描述少數有不尋常疾病或在他們疾病時有不尋常變化的人，而其疾病可能與單一的原因有關。

個案報告通常是在臨床假設中首先被提出的，如此，機警的臨床學家為許多流行病研究提供了線索。許多重要的發現源自於臨床學者對於非尋常疾病形態的重視。由於醫生檢查出罹患陰道癌的病人是一非尋常的群體，因而導致了他們發現二乙青春合成激素 (diethylstilbestrol) 是一種經由胎盤的致癌物質。當職業病的專科醫生發現，一種罕見的肝血管肉瘤，在化學物質下工作的人員中有偏高的罹患率後，確認了氯乙烯為一種致癌物質。不過，個案報告雖然可能導出重要的發現，但是它們本身通常不能視為是一種發現，因為，觀察所發現的，可能只是一種偶然而已。

2. 橫斷研究法 (the cross-sectional study)

定義：

橫斷研究法 (即所謂調查法或盛行率研究法) 是經由研究在一特定時段中一羣人之特性，而尋找疾病與可能原因之關係。

此設計能夠顯示某一因子與某一疾病之間的關係，但却不一定能顯示兩者出現之時間先後順序。例如：老年人的普查顯示，在養老院 (nursing home) 的老年人比在家中的老年人有較多腰椎骨折的現象，這代表養老院的生活方式較危險呢？抑或是因為腰椎骨折才進養

老院呢？橫斷式的研究方法適合於初步的探究，但卻無法提供確定的答案，橫斷研究法的好處在於其花費比較低廉及實施容易。

3. 生態研究法 (the ecologic study)

定義：

生態研究法（即所謂聚合或描述性研究）針對不同的目的例行的收集各種資料來研究某一疾病在各羣體之間的發生及其發生之可能原因。

大部份流行病學的研究是從個人處來收集的資料，但也可能比較大羣體中的小羣體（如某國家的州、或是郡內的小羣體）以調查疾病發生的可能原因。例如：在普遍攝取高脂肪食物的國家的人民較易罹患心臟疾病，由此，我們可以推論吃高脂肪食物的人在罹患心臟病上有較高的危險性。

如上例所述，生態研究法可以是橫斷式的，或是它也可以有一段長時間的觀察。生態研究法的優點在於其資料之收集是例行的以及利用現有的資料，這使得這種研究比較經濟便宜。它如同橫斷式研究法，最適合於初步的探究性研究；由羣體上所推斷出來的結論，並不一定適於推斷個人（見12章生態學謬誤）。由這類型研究所得到的研究發現需要再利用其他別類型的研究設計來加以印證。

4. 病例對照研究法 (the case-control study)

定義：

病例對照研究〔即所謂病例歷史 (case-history) 或病例參考 (case-referent) 研究法〕是始於比較罹患我們所欲研究的疾病的羣體與未患該疾病的類似羣體之間的關係；然後調查兩羣體先前的曝露情形，如果有病的羣體曝露於某一因子之下多於沒有病的羣體，那麼我們就可以視此一因子為致病因素的證據。

病例對照研究是不同於其他觀察某些已患病之羣體，然後再回溯其過去的資料以尋找其致病因子的研究。在感覺上，病例對照研究法是個案報告研究法再精鍊而來的，個案報告研究法是由醫生觀察一個或更多的罹患某一特定病的人。病例對照的研究是再加上觀察另一羣未患該疾病的人，然後再比較兩組人過去的曝露情況。病例對照研究法是相當具有效力的，尤其是在稀有疾病的探究上。然而，它却也有

方法論上的問題，甚至專家也可能產生混淆，例如，比較羣體的選擇標準並不是很清楚的（見14節，配對者match-maker）

5. 世代研究法（the cohort study）

定義：

世代研究法（又稱追蹤（follow up）、發生（incidence）或鑲嵌（Panel）研究法）是研究者觀察兩組人，一羣人使之曝露於所欲研究的因子之下，另一羣類似的羣體則未曝露於該因子之下，經一段時間後，觀察兩羣體是否有可歸因於可能是因有無曝露所引起的發展。

世代研究法經常是前瞻的（prospective），亦即，我們先確定主題，然後追蹤一段時間。然而，世代研究法也可以是回溯性的（retrospective），亦即先收集過去的資料，例如，研究者可能會先利用職業的記錄來找出那些人已曝露在某一物質下已有30年以上，然後再觀察這些人目前在健康上的變化。

前瞻性的世代研究是觀察研究中與實驗研究最為相似的，世代研究的曝露與未曝露羣體都是經過一段時間的研究（如此便允許審慎的測量其所存在的影響，不過它經常是相當昂貴的）。

第三節 診斷試驗（diagnostic tests）：

定義：

除了研究疾病原因及疾病處理外，醫生必須發展及評價他們用以確定疾病的工具，診斷試驗的評價是一小的研究範圍，但包括一些獨特的邏輯推論上的問題，在下文中，我們將可看到。

第二章 研究的謬誤

我們已描述了一些研究設計，現在將介紹一些可能會使你的研究生誤差的因素；有一些因素只出現在特定的研究方法之中，如 Berkson 謬誤，就不會在病例對照法的範圍外被發現，其他則可能無產視於各研究方法的界限而隨意存在，本章將幫助你瞭解那些研究的領域中最可能發生誤差的謬誤。

第一節 混淆因素

混淆因素是所有引起誤差的根源，它經常導致錯誤、嚴重瑕疵，每一個研究者都想要將混淆因素從自己的研究前提中剔除，但無論我們如何小心翼翼，我們也沒有絕對的把握，混淆因素已不存在。

1. 定義：

某一假定的危險因子與某一疾病之間看起來好像有某種因果關係存在，其實，可能是由於其他未經考慮的因素所造成的。此一外加的

因素即謂之混淆因素，這會混淆對資料的正確解釋。這種混淆因素與危險因子及疾病之間都有關連，使得危險因子與疾病之間似乎是有關係的。這種情況亦即所謂二次相關（secondary association）：觀察到的兩個狀況的相關實際上是受到第三個因素（混淆變項）的間接影響。

2. 個案研究：

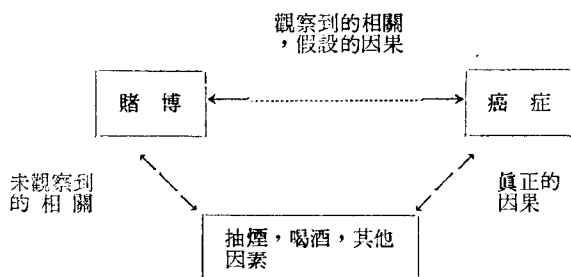
（1）賭徒的危機

Dr. Al Betzerov 由他一項大型的世代研究中提出了一項令人爭論的發現：「賭博會導致癌症」。他由一賭博為合法的州及另一賭博為不合法的州（兩州十分靠近）中各隨機抽取樣本，樣本是經過年齡、性別、居住都市或鄉下及家庭收入的配對而得到的。這兩個羣體被追蹤了10年。在賭博合法的州死於癌症的人遠超過另一個州，利用這些資料 Dr. Betzerov 估計如果禁止商業冒險性賭博，每年可減少 86000 個死於癌症者，尤有甚者，Dr. Betzerov 預測如果能將賓果遊戲（bingo parlors）、足球賭賽（football pools）及 Penny pitching 的合法性廢除，則數以千計無意義的死亡將可避免。

（2）評論

Dr. Betzerov 的問題不在於他測量了什麼，而是他沒有測量了什麼；他所選擇的兩個鄰近的州分別是 Nevada 州及 Utah 州，雖然這兩個州在居民平均收入、醫師人力分配及其他各項上均十分相近，但它們却有一很大的不同。Utah 州的居民大部份是摩門教徒，而 Nevada 州則無摩門教徒，摩門教徒在幾種生活型態上和其他一般民衆有很大的不同，包括戒除吃含咖啡因食物、抽煙及喝酒，就單抽煙這一項就足以使兩羣體之間的癌症死亡率有很大的不同。Dr. Betzerov 沒有將其他因素納入考慮，使得他的發現產生了混淆，賭博與癌症之間的假設相關實際上是間接受飲酒、抽煙及其他因素的影響，這些因素即混淆變項。（圖一）

混淆的問題在流行病學研究中最主要引起爭議的問題，下面一些真實的例子將使你對這個問題的程度有一些概念。



圖一、賭博與癌症的相關，受到抽煙、喝酒及其他因素的混淆。

(3) 機場噪音與死亡率

1978年，Los Angeles 的一項研究中指出居住在機場噪音超過98分貝 (decibels) 的地區的居民，其死亡率顯著的偏高，時代週刊 (Time) 以此為標題：「音速致死—噴射機噪音能殺人嗎？」，不久，此研究發表在一學術性的雜誌上，在此其價值可受到較嚴謹查驗⁽¹⁾；最可能的二次相關是由於機場附近的房屋是不值錢的，而這些居民部份是貧窮、年老、或其他方面一般人不同的。隨後重新分析這些資料發現，在控制了混淆因素如年齡、種族及性別⁽²⁾後，機場的噪音對死亡率就沒有什麼影響了。

(4) 高度與心臟病發作

1977年，一羣研究者報告說：New Mexico 州的高海拔與居民冠狀動脈心臟病的死亡率之偏低有關⁽³⁾。在研究中許多可能造成混淆的因素如白種人—非白種人的不同，抽煙習慣及水的硬度均加以考慮並予排除。作者下了結論說：住在高海拔區對預防因心臟病而死有某種程度之助益。

兩年後，另一羣研究者提出了另外附加上的資料，他們把 New Mexico 州的白種人又分為Hispanic 及 Anglo⁽⁴⁾，根據他們說：所謂高海拔可預防心臟病的表面說詞，其實是因為 Hispanic 與 Anglo 之間的疾病率不同的緣故。Hispanic 的心臟病死亡率低於 Anglo，同時他們也居住在高海拔地區的州郡裡；因此，這些研究者認為，以前有關高度與死亡率之間的相關的發現是一種二次相關，這是因為

沒有充份的將種族視為一混淆因素的結果。但是，先前的研究者仍然爭辯說他們的發現至少對於 Anglo 人而言依舊是有效的。目前，高度與心臟病之間的因果關係依然尚未解決。

（5）動情素與子宮內膜癌

動情素與子宮內膜癌之間的關係可能是一種二次相關已經被廣泛的爭論著。一些利用個案控制設計（case-control design）所做的研究顯示，過去服用動情素來控制更年期徵候羣與罹患子宮內膜癌之間有著很強的關係（6~10）。而這些觀察發現却被另外一羣研究者認為它們是一種二次相關，其理由是，服用動情素的副作用是子宮出血，而子宮出血也是子宮內膜癌的一種症狀，服用動情素的婦女可能更可能被轉介去做子宮內膜癌的檢查，因此造成了在罹患子宮內膜癌的婦女中，服用動情素者就被過度呈現了，所以產生了服用動情素與子宮內膜癌的表面（而却是二次的）相關。雖然支持動情素是一致癌因子的證據有其份量，它可能是一混淆因素的情況仍被不斷的爭論著。

（6）抗生素與傳染性疾病

當然沒有一種相關會比因為預防接種及抗生素的發展使得傳染性疾病急遽下降之間的相關引起更多的爭辯的了，雖然他們兩者之間的關係看起來是那麼的合理，但是却被認為至少有部份是混淆的。在 McKeown 所著的：「藥物的角色：夢想、妄想或是報應」（The Role of Medicine: Dream, Mirage or Nemesis）一書中呈現出許多資料顯示，一般傳染性疾病的開始減少是始於本世紀初，早於預防接種與抗生素的發展，他認為傳染性疾病的減少乃是衛生與營養方面的進步。就大部份的情況來說，傳染性疾病的發生較之18世紀中葉已經減少了7%以上，才開始引進了抗傳染的特殊療法；McKeown 提出，雖然有些疾病的減少是晚於預防接種及抗生素的發明，而那仍然是因為生活條件不斷改善的結果。雖然他的結論也許會引起爭論，但其論點是相當不錯的。

在有混淆因素存在的地方，沒有任何一項發現是完美無暇的。

可能有混淆因素存在是所有從事人類健康方面的研究最基本的威脅，下面幾章所提到的誤差所造成的影響皆來自混淆因素：生態學謬