

# 何謂實證醫學

楊培銘

台大醫院 內科

## 摘要

實證醫學是一種診療模式，是以病人為中心，以其醫療問題為導向的。它必需結合醫師個人的臨床經驗以及最新的臨床研究結果，為每一位病患執行最合理的診斷和治療。醫學研究之快速推展，使其研究成果日積月累，再加上電腦網路之發達及普及，使得隨時快速搜尋任何醫學資料變得簡單可行，這也是為何實證醫學在二十世紀末一再被強調之主因。為了落實實證醫學之精神，醫師們必需瞭解臨床試驗之設計要點及其所得資料之分析統計方法，也要知道臨床試驗獲得結果之重要性及其可應用性必需以具體的數字(包括 absolute risk reduction, number needed to be treated 等等)來呈現，更重要的是如何判斷這些資料是否能直接採用於日常診療之每位病人中。所以，實證醫學是一種不斷實踐之工夫，它必需「始於病人，而用於病人」。值得注意的是，要將研究數據應用於病人身上時，絕對要多方思考其對病人之利弊得失，這是實證醫學之人性面，也是需要醫師善用其臨床經驗之所在。在實證醫學之演練過程中，也會發現許多臨床問題其實尚無合理的答案，因而帶動研究之風氣，這是實證醫學之另一功能。

## 前言

臨床醫學基本上是對病人施以診斷和治療的過程。在人文的層面上，它是一種藝術；但其執行更需要科學化的嚴肅面。換言之，醫師在執業之初需要具備基本的醫學知識以符合診治病人之基本要求，隨其行醫生涯之累積，其臨床經驗將不斷增多而使其診治病患更有效率，但是其醫學知識也必需不斷更新改進以合理調整其診治病人之模式及方法。這種「活到老，學到老」的終生學習精神在臨床醫學是一再被強調的，其實這也就是現代所謂「實證醫學」之要義。所以說，「實證醫學」是結合醫師個人的臨床經驗及最新的臨床研究結果來對任一病人做出最合理的診斷和治療之一種模式，它必然是以病人為中心 (patient-centered)、以其醫療問題為導向 (problem-based) 的。

醫學研究被強化的結果，新知識不斷出來，甚至推翻舊觀念。幸而電腦網路之發達及普及，使得隨時快速搜尋任何醫學資料變得簡單可行，這也是為何實證醫學在二十世紀末一再被強調之主因之一。當然，醫療保險制度之改變，醫病關係之隨時代而變遷，也都是其相當重要的因素。二十一世紀是

實證醫學的時代，這是無庸置疑的！實證醫學的精神即是在日常醫療中，面對不熟悉之病情時，醫師應如何達成最佳處置，這固然是醫師的最大考驗，但也是醫師獲致成就感之最佳時機。實證醫學之演練其實與任何日常生活之行爲一樣，是熟能生巧的。

以下將就醫師在診斷和治療病人中應如何施行實證醫學做一個原則性的介紹。

## 實證醫學在臨床治療之應用

在治療方面，實證醫學的應用需注意下列三大項。

### 一、關於某種治療之現有證據是否合理？

其判斷應基於下列兩點：

#### A. 這些證據是否來自隨機取樣控制良好之臨床試驗（randomized controlled trial, RCT）？

最好的臨床試驗應為雙盲（試驗者及被試驗者皆不知情）且精確控制者，將人為因素減至最低。臨床試驗開始時，研究對象之數目應該足夠且不同研究組間病人狀況應該相類似。此外，臨床試驗完成時，列為研究對象之病人之流失率應 $< 20\%$ 。

#### B. 臨床試驗分析是採用 intention-to-treat 或 adherence-to-protocol 方式？ intention-to-treat 方式是分析原先列入研究之所有對象之後果，不論其最後是否背離原始之分組治療模式。這些病人可能會影響各組之結果，但此種方式保留了隨機取樣之精神，且其結果較可能代表在原始設計情況下，病人接受某種治療之有效程度。反之，adherence-to-protocol 方式則祇分析那些遵照醫囑完成治療之合作病人，代表該治療可能之最佳效果，但因流失病人有可能是預後不佳者，因此會有高估治療效果之情況。因此，最好能將 intention-to-treat 及 adherence-to-protocol 兩種分析方式之結果皆呈現出來，讓讀者可以清楚地分辨其療效。

#### C. 這些數據是來自單一臨床試驗之成果報告或得自系統性分析（systematic review, meta-analysis）之文章？

不論何者，皆要注意其統計方法。若為系統性分析所得之數據，則尚需注意其研究方法之段落中是否有說明如何收集其文內所含之各臨床試驗並評估其合理性，亦應注意各臨床試驗所得結果是否差異很大。系統性分析之文章中所收集之臨床試驗是否有所偏頗應加注意，我們可嘗試搜尋一些未收集於其內而其設計及分析合理但所得結果不同之臨床試驗報告。此外，我們亦應隨時注意有些“負面結果（negative result）”可能無從刊登於較好的醫學雜誌，但其可能代

表某些真實性。

## 二、臨床試驗所得數據之重要性如何？

合理的臨床試驗所提供之數據不一定表示其必然適合應用於治療病人之考量。欲判斷這些數據在臨床應用之重要性，需經由下列各種評估方式來呈現。

### A. 相對危險度的減少百分比 (relative risk reduction, RRR)

$$RRR = \frac{CER - EER}{CER} * 100\% \quad (\text{CER} = \text{control event rate, 即控制組中某種病況之發生率; EER} = \text{experimental event rate, 即實驗組中某種病況之發生率})$$

由於 RRR 為一種比率之呈現，CER 及 EER 可能有相當大的不同而其 RRR 仍相同，例如：CER = 9.6 %，EER = 2.8 % 與 CER = 0.00096 %，EER = 0.00028 %，所得之 RRR 皆為 71 %。因此光看 RRR 無法瞭解其實際狀況。

### B. 絕對危險度的減少百分比 (absolute risk reduction, ARR)

$$ARR = CER - EER$$

延續上述例子，則 ARR 分別為 6.8 % 以及 0.00068 %，明顯地有所差別，因此，ARR 較 RRR 能反應實情。但 ARR 之百分比數字之呈現，較不易讓醫師瞭解其所代表之意義，故將之轉變成另一種數字，即 NNT。

### C. 避免一個病患發生某種病況所需治療之病人數 (number needed to be treated, NNT)

$$NNT = 1 / ARR$$

亦即依據臨床試驗所得之 CER 及 EER，將之應用於日常醫療中，其成本效益之一種表現若 NNT 愈大，表示其成本效益較差。如上述例子，ARR = 6.8% 時，NNT = 15，表示每治療 15 人即有 1 人可因此治療而未發生某種病況；反之，ARR = 0.00068% 時，NNT = 147,000，顯然其成本效益甚差。

光注意 NNT 仍不夠，還需注意其 95% 信賴範圍 (95% confidence interval, CI)。與此相對應的是 NNH (number needed to harm)，要比較 NNT 及 NNH 以決定給予治療之優缺點。另外，獲得某種效益所需治療之期間亦應列入考量。

## 三、你能應用此一重要且合理之治療方式於你的病人嗎？

你必需先比較你的病人與臨床試驗中之病人有無差別。若完全符合，則

可馬上考慮應用此臨床試驗之結果；若否，則你要仔細分析病人間之異同，再判斷是否能應用之。  
因此，若相關之文獻愈多（包括各種疾病之自然史及其治療之成本效益），則能適合應用於你的病人之機率就愈大。

## 實證醫學在臨床診斷之應用

在日常醫療中考慮採用某種診斷方法（diagnostic test）之決策過程中，其實證醫學之應用需注意下列四大項。

### 一、何時需考慮使用某種診斷方法？

A. 完成病史詢問及理學檢查後，你對病人之診斷有多大把握？是否需仰賴某種或某些診斷方法？

採用某種診斷方法前，醫師對其所下診斷之把握度稱為 *pretest probability*。當 *pretest probability* 介於不高不低之情況時，臨床醫師通常會面臨決定應採用何種有效的診斷方法以確立診斷之難題。

B. *Pretest probability* 應如何評估？

臨床醫師會依據其自某一病人所獲得之病史和理學檢查資料以及其自己的臨床經驗，直覺地去評估他對該病人所下診斷之 *pretest probability*。這種做法可能會有一些不確定性；因此，若能多考量該診斷之已知盛行率（*prevalence*）則其 *pretest probability* 之評估將更精確。

關於某種診斷之盛行率之研究，下列幾點有助於決定其可靠性及是否合適使用於你的病人：

- a. 研究中確認診斷所採用之標準應明確、可信。
- b. 研究者於研究中需連續（*consecutively*）應用所選定的診斷方法於每一位符合研究條件之病人。
- c. 應仔細分辨你的病人情況是否與研究中的病人情況相似。

### 二、相關文獻中評估某種診斷方法之效果的研究設計是否合理？

A. 其評估過程中是否有採用至今公認最佳之診斷方法（*gold standard test*）當作對照比較之對象？另外，需注意研究者在評估新的診斷方法之效果時，是否對 *gold standard test* 之診斷結果毫無所知，否則會有判讀上的偏差。

B. 若無理想之 *gold standard test*，是否有使用合理的替代方案？

例如：將數種常用的診斷方法組合起來以提升診斷效果（不能包括所欲探討之新方法），以手術方法確認診斷，或有賴長時間之觀察來確定診斷等等。

- C. 研究者是否有將同一診斷的各種不同病況之病人列入成爲其研究對象？惟有如此才能確實考驗新的診斷方法之效果。

### 三、適當地判讀文獻中之研究結果

- A. 仔細解讀及應用有關敏感度及特異性之資料

設計嚴謹的臨床研究所得有關某種診斷方法之診斷敏感度及特異性之結果，對於醫師們考慮使用診斷方法時具有良好的參考價值。高敏感度（sensitivity）之診斷方法，若其結果爲陰性，幾乎可排除某種病況存在之可能性（SnNout = very SeNsitive test with Negative test result rules Out disease）。反之，高特異性（specificity）之診斷方法，若其結果爲陽性，幾乎可確認某種病況確實存在（SpPin = very Specific test with Positive test result rules IN disease）。

- B. 使用及誤用 positive and negative predictive value

此二數值可反應某種病況之 posttest probability。但需注意的是，它們會隨 pretest probability 之變化而升降：當 pretest probability 增大時，positive predictive value 會變大而 negative predictive value 會變小，然而其敏感度及特異性維持不變。且因其計算較麻煩，臨床醫師可利用 likelihood ratios 以瞭解新的診斷方法之功效。

- C. 利用 likelihood ratios 使新的診斷方法研究所得資料之應用達到極致

Likelihood ratios 之計算公式如下：

$$\text{Likelihood ratio for positive test} = \frac{\text{TP} / (\text{TP} + \text{FN})}{\text{FP} / (\text{FP} + \text{TN})}$$

$$\text{Likelihood ratio for negative test} = \frac{\text{FN} / (\text{TP} + \text{FN})}{\text{TN} / (\text{FP} + \text{TN})}$$

由下列表中所呈現之血中 ferritin 之數值與缺鐵性貧血之關係，可算出當血中 ferritin  $\leq 18 \mu\text{g/L}$  時，有缺鐵性貧血之 likelihood ratio = 42，過去之研究已知老年貧血患者中有缺鐵性貧血之概率（pretest probability）為 36%，故可在附圖中畫出血中 ferritin  $\leq 18 \mu\text{g/L}$  時，缺鐵性貧血之概率（posttest probability）為 96%。Likelihood ratio 可讓臨床醫師更容易明瞭採用某種診斷方法所獲得之資料的精確意義。

利用血中 ferritin 數值以診斷缺鐵性貧血：likelihood ratio 之應用

	缺鐵性貧血	
	有	無
Ferritin $\leq 18 \mu\text{g/L}$	47	2
$18 < \text{Ferritin} \leq 45 \mu\text{g/L}$	23	13
$45 < \text{Ferritin} \leq 100 \mu\text{g/L}$	7	27
$100 \mu\text{g/L} < \text{Ferritin}$	8	108

  

Likelihood ratio for ferritin $\leq 18 \mu\text{g/L}$ :	$\frac{47 / (47 + 23 + 7 + 8)}{2 / (2 + 13 + 27 + 108)}$	= 42
Likelihood ratio for ferritin $> 100 \mu\text{g/L}$ :	$\frac{8 / (47 + 23 + 7 + 8)}{108 / (108 + 27 + 13 + 2)}$	= 0.1

- 四、如何將研究某一診斷方法所得之結果應用於日常醫療中的任一病人
- A. 所研究之診斷方法之判讀客觀可靠嗎？在不同檢查者間其判讀之一致性是否很高呢？
- 若不同檢查者（特別是有經驗者和經驗不多者）所判讀之結果有相當高的一致性，則此診斷方法可以放心地在臨床上使用。Kappa (k) 值可用以檢視及表示不同檢查者間之判讀上之一致性，若  $k > 0.8$  表示一致性接近完美，若  $k < 0.4$  表示一致性不佳。使用 k 值高的診斷方法，你較能確信幫你的病人做檢查的醫師之判讀結果應該可靠。

B. 研究中之病人與你的病人情況相似嗎？

例如：有文獻顯示對於有膽囊結石及膽道絞痛之病人，以磁共振膽道攝影術（magnetic resonance cholangiography, MRC）判斷其總膽管中是否有結石之準確率相當高。而你的病人是膽石性胰臟炎患者，病情有些不同，且過去亦無研究此類病人之 MRC 相關文獻，則現有文獻之結果是否可應用於你的病人？此時，你必需應用自己的臨床經驗或其它有關資料去判斷了。

## 實證醫學可行嗎？

經由上面的說明，顯示實證醫學是絕對可行的。當然，我們必需有所準備，包括：

- A. 多瞭解臨床試驗之設計要點及其所得資料之分析統計方法。
- B. 要熟悉上網的技巧，尤其是搜尋網路資料所用之關鍵詞語，也要知道有那些相關之網站。
- C. 更需要具備鍥而不捨之精神，克服初期之困境。

## 結語

在這裡還是要強調：實證醫學是一種不斷實踐的工夫，它必需是「始於病人，而用於病人」，換言之，因病人之醫療問題而去執行實證醫學，其所獲得之資訊要回饋到病人的診治上面。這與單純為增廣知識而去查資料或聽演講是不完全相同的。醫師在實證醫學之演練過程中，也會發現許多臨床問題其實是尚無合適的答案的，而這也將成為臨床研究之題材，更能激發臨床研究之動機。所以實證醫學不祇是一種醫療模式，其實它也能帶動醫學研究之風氣。一旦相關資料累積足夠時，自然可以整理成為診治疾病之規範（guideline）而為大家所遵循。

最後，大家不要忘記：醫師是看「病人」，而非看「病」。醫學研究所得之數據欲應用於病人身上時，絕對要多方思考其對病人之利弊得失，這是實證醫學之人性面，也是要醫師善用其臨床經驗及發揮其視病猶親的精神之所在。

全文完