

編號：CCMP97-RD-110

女性荷爾蒙療法與中藥科學中藥處方併用 之副作用流行病學研究(2-2)

賴榮年
台北市立聯合醫院

摘 要

研究目的：

美國國家衛生研究院在1993年開始進行大規模前瞻性之研究，其目的為探討傳統雌激素補充劑對健康之影響。此研究以16,608位，介於50 ~ 79歲間之子宮未切除的女性為對象，隨機分派兩群，一群使用雌激素與黃體素混合的性激素補充療法(hormone replacement therapy, HRT)，採用惠氏藥廠所生產的Prempo（在台灣的商品名稱為Premarin），每天劑量為雌激素(conjugated equine estrogen, CEE) 0.625mg與黃體素(medroxyprogesterone, MPA) 2.5mg；另一群則服用安慰劑作為對照組。此研究於1997年開始給予介入，原本預定追蹤8.5年，但在進行5.6年時緊急喊停，因為發現雌激素併用黃體素仍具上升乳癌的風險。台灣由於健保給付中藥科學中藥粉，因此雌激素併用含植物荷爾蒙中藥的現象是存在的。台灣婦女雌激素併用黃體素的實際副作用尚未有大量、長期的世代研究，加以驗證。而近年來，隨著中西藥併用的情形嚴重，已愈來愈受到研究者關注，並陸續發表了一些與雌激素併用可能有交互作用(drug-herb interaction)的中藥，分別有當歸、人參、白芷、甘草、胡麻、合歡皮、黃耆、沙苑子、雞血藤、補骨脂、葛根、淡豆豉等目前健保中醫有給付之各廠牌的科學中藥；而且其中不乏為台灣中醫師高頻率開立治療婦科疾病的方劑，因此有需要針對雌激素併用有副作用的中藥及其方劑，提供實證的資料。

本研究針對上述情形，藉由健保資料庫描述雌激素併用含植物荷爾蒙中藥的醫療利用情形，也可以同時獲得西藥及含植物性雌激素中藥的累積用藥劑量。並且針對使用荷爾蒙與上述中藥，在交互使用的狀況下，是否會對於乳癌、子宮癌、乳房手術、子宮手術等有影響。

研究方法：

本計畫主要以全民健康保險研究資料庫中1997-2004年的100萬健保抽樣歸人檔之婦女所有就醫記錄檔為母群體，將資料庫分別為合併服用本研究疑與雌激素有中西藥交互作用之中藥方劑及未合併服用本研究疑與雌激素有中西藥交互作用之中藥方劑兩族群（疑與雌激素有中西藥交互作用之中藥如含當歸、人參、白芷、甘草、胡麻、合歡皮、黃耆、沙苑子、雞血藤、補骨脂、葛根、淡豆豉的方劑及單味藥），分別計算出包括使用處方次數、人數、年齡、雌激素單獨或雌激素合併使用中西藥交互作用之中藥方劑，及每次處方、開藥天數、給藥劑量的每天平均及分層分析進行描述型分析。再針對不同年齡族群，每人累積處方劑量，進行中西藥物使用情形分析進行描述型分析。再以此資料庫對照健保重大傷病檔分析雌激素、中藥、與合併使用對於婦女疾病如乳癌、子宮癌、乳房手術、子宮手術，以cox regression分析，評估這些藥物單獨使用或併用的風險性。

結果與討論：

在選出1997-2003年的世代族群中共有466,337位女性，其中有1,337位乳癌新患者，116位子宮癌新患者，2,147位乳房手術，7,905位子宮手術。而同時並用中藥與雌激素的情況下，對於乳癌，僅有葛根的發生率有交互作用(RR:0.61, 95% CI:0.38-0.96)。而子宮癌則是甘草(RR:0.61, 95% CI:0.43-0.88)，葛根(RR:0.67, 95% CI:0.45-0.98)，淡豆豉(RR:0.43, 95% CI:0.22-0.84)。

在台灣，雌激素併用含與荷爾蒙有交互作用之中藥的醫療利用情形普遍，本研究發現中藥與雌激素可能有潛在之交互作用，亟需進一步的研究證實，在全世界仍缺乏有系統雌激素及合併服用疑與雌激素有中西藥交互作用之中藥方劑使用毒性研究的同時，進一步的研究結果可以提供臨床醫師用中、西藥及衛生署中醫藥委員會擬定藥物安全管理政策之參考。能讓台灣健保給付中西藥使用的安全性更為確立，讓台灣用藥環境更為安全。

關鍵詞：女性荷爾蒙、雌激素、中西藥交互作用、乳癌、子宮內膜癌、當歸、人參、白芷、胡麻、甘草、合歡皮、黃耆、沙苑子、雞血藤、補骨脂、葛根、淡豆豉

Number: CCMP97-RD-110

The Pharmacoepidemiologic Analysis of the Potential Drug-Herb Interaction between Finished Herbal Products and Hormonal Therapies (2-2)

Jung-Nien Lai
Taipei City Hospital

ABSTRACT

Aim:

To determine the incidence of potential and observed adverse herb-drug interactions in female patients using herbal medicines with estrogenic medications.

Method:

This study used the 1,000,000 random sampling cohort from the National Health Insurance (NHI) Database 1997-2003 and drug registration numbers to explore the utilizations of both TCM and estrogenic drugs, including disease categories of visiting OPD, using frequencies and percentage of prescriptions for each disease category. The occurrence of breast cancer, uterine cancer, breast operation, and uterine operation were reviewed as potential adverse herb-drug interactions using this national scale medicine database.

Results and Discussion:

466,337 female patients were recruited. Among them, 1,337 new breast cancer women were found. The potential risk population who consumed both herbs and estrogenic drugs were 18,918 (4.06%) women in whole female population and 77 women (5.76%) in breast cancer group. Taking both estrogenic drug and herbs such as Pueraria (RR:0.61, 95%CI:0.38-0.96), at same day may have drug interaction in hazard ratio of breast cancer Licorice (RR:0.61, 95% CI:0.43-0.88) Pueraria (RR:0.67, 95%CI:0.45-0.98) Sojæ praeparatum (RR:0.43, 95%CI:0.22-0.84) in uterine cancer in women during the 7 year-follow up study period. Thus, Some herbs may potential adverse have herb-drug interactions with estrogenic drug.

Keywords: estrogen, isoflavon-contained herbs, association rule, insurance claims database, pharmacoepidemiology, Dang Gui, Gin Seng, Bai Zhi, Gan Cao, Sesame, breast cancer, endometrial cancer, National Health Insurance reimbursement database, drug-herb interactional cancer, National Health Insurance reimbursement database, drug-herb interaction

壹、前言

世界衛生組織(WHO)有鑑於傳統醫學的貢獻及其重要性，建議各會員國鑑定出最安全與最有效的傳統醫學療法與產品、對重大負擔疾病安全且有效的傳統醫學治療法加強研究、強化傳統醫學與現代醫學提供者之間的合作，並對病患提供適當使用傳統醫學療法與產品的資訊⁽¹⁾。基於我國為中醫藥發展制度較完備的國家⁽²⁻⁶⁾，衛生署中醫藥委員會已率先於2000至2004年間，分別完成骨質疏鬆症、B型肝炎、癌症、糖尿病及非胰島素依賴型糖尿病、過敏性氣喘、腫瘤、異位性皮膚炎、僵直性脊椎炎、高脂血症、過敏性鼻炎、記憶力改善等重要疾病之療效評估。繼2003年成立「含馬兜鈴酸中藥專案處理小組」，進行馬兜鈴酸等相關研究後，陸續徵求中藥及中西藥併用安全之研究^(7,8)。

雌激素包括了estrone (E1)、estradiol (E2)、estriol (E3)，而停經前婦女體內主要雌激素為E2，停經後則為E1⁽⁹⁾。雌激素主要是在卵巢生合成，受腦垂腺釋放的促濾泡成熟激素(follicle stimulating hormone; FSH)及黃體成長激素(luteizing hormone; LH)回饋控制。腎上腺皮質為次要的雌激素合成處，其先合成雄性激素，再由周邊組織（例如：脂肪細胞、皮膚）苯環化(aromatation)成雌激素⁽¹⁰⁾。由於年齡、生理機能等變化，卵巢生產雌激素的功能或有不足的現象，因此荷爾蒙療法乃應運而生。雌激素是荷爾蒙療法主要的療效成分，隨著社會老年化，預計在公元2005年時，台灣婦女的預期壽命可達80歲以上，由於國人的平均停經年齡為50到51歲之間，因此推估停經後婦女生存期間可能長達30年以上，故其更年期相關健康議題，例如婦女在更年期期間或甚至在停經後5-10年間，會因為卵巢功能減退，而引起一系列的症狀，如潮熱、潮紅、盜汗、憂鬱、易疲倦、情緒不穩、失眠、心悸、頭暈、頭痛、感覺障礙……等，是不容忽視的⁽¹¹⁻¹³⁾。而目前廣泛使用的荷爾蒙療法，其中對於潮熱等症狀療效尤其顯著⁽¹⁴⁾；此外對於子宮內膜太薄或搭配排卵藥使用，亦為不孕症常用的治療藥物^(15, 16)；並且，調節月經不規則或無月經症等的月經週期、治療早期卵巢衰竭，甚至於年輕女性的青春痘等，皆有可能使用雌激素荷爾蒙療法⁽¹⁷⁻¹⁹⁾。可見雌激素荷爾蒙療法在婦產科由年輕到老年，其適用的年齡族群及疾病種類的範圍頗大，國內婦女有其一定的雌激素消耗量。

然而，美國國家衛生研究院在1993年開始進行大規模前瞻性之研究，其目的為探討傳統雌激素補充劑對健康之影響。此研究以16608位、50～79歲、子宮未切除的女性為對象，隨機分派兩群，一

群使用雌激素與黃體素混合的性激素補充療法(hormone replacement therapy, HRT)，採用惠氏藥廠所生產的Prempo（在台灣的商品名稱為Premarin），每天劑量為雌激素(conjugated equine estrogen, CEE) 0.625mg與黃體素(medroxyprogesterone, MPA) 2.5mg；另一群則服用安慰劑作為對照組。此研究於1997年開始給予介入，原本預定追蹤8.5年，但在進行5.2年時緊急喊停，因為在2002年3月31日對追蹤資料的第十次分析(interim analyses)時發現，HRT組與安慰劑組相比，冠狀動脈心臟疾病罹患率提高29%、中風提高41%、乳癌提高26%等現象⁽²⁰⁾。由此可見，最常給予停經婦女的雌激素併用黃體素仍具上升乳癌的風險。雌激素荷爾蒙療法除了有上述的疑慮外，尚有乳房脹痛、壓痛、陰道異常出血及子宮內膜增生等症狀，皆是雌激素服用後常見的副作用⁽²¹⁻²³⁾。

從中醫傳統的理論來看月經不規則、閉經、骨質疏鬆症及更年期症候群之治療，病因雖多，總不外乎衝任、胞宮之氣血運化流行不足或瘀滯，也多與肝腎有關⁽²⁴⁾，又腎為先天之本，元氣之根，其生理功能為藏元陰而寓元陽，對五臟六腑有滋養溫煦的作用，如張介賓所云：“五臟之陰氣非此不能滋，五臟之陽氣非此不能發。”使得機體天癸將竭、沖任空虛、陰陽失調⁽²⁵⁾。當此之時有些婦女產生月經不規則、閉經、骨質疏鬆症及更年期症候群諸症。中醫有上千年的治療經驗，也由於有不錯的療效，故台灣婦女因為上述諸症，求診於中醫者眾。

由於雌激素及其類似藥物種類多，對人體作用各有差異，其使用方法樣式亦多，而現今世界各國包括台灣最常用的雌激素為Premarin，其最小有效劑量，美國學者以保護脊椎骨流失為標準評估結果認為每天服用0.625毫克為宜。台灣一般也以此劑量治療，但因為台灣婦女比美國婦女瘦小且有不同的起居、飲食等習慣，故其最低有效劑量或許會比美國婦女小，因此，台灣婦女使用雌激素者，已籠罩在乳癌、子宮癌、中風及肺栓塞等潛在使用荷爾蒙副作用的陰影下。

雖然上述雌激素的副作用，若適當的配合黃體素宣稱就可以保護子宮內膜。此方面台灣婦女的實際副作用尚未有大量、長期的世代研究，加以驗證。而近年來，隨著中西藥併用的情形嚴重，已愈來愈受到研究者關注，並陸續發表了一些與雌激素併用可能有交互作用(drug-herb interaction)的中藥^(26, 27)，分別有當歸、人參、白芷、甘草、胡麻等目前健保中醫有給付之各廠牌的科學中藥；而且其中有很多方劑運用於月經不規則、閉經、骨質疏鬆症及更年期症候群諸等症，其中不乏為台灣中醫師高頻率開立治療婦科疾病的方劑中，因此有需要針對雌激素併用有副作用的中藥及其方劑，提供實證的資料，故本研究選出含當歸、

人參、白芷、胡麻、甘草、合歡皮、黃耆、沙苑子、雞血藤、補骨脂、葛根、淡豆豉之常用科學中藥方劑如附件，擬先採建置縱貫式中藥使用資料庫及雌激素使用資料庫，進而以流行病學研究法調查上述含當歸、人參、白芷、胡麻、甘草、合歡皮、黃耆、沙苑子、雞血藤、補骨脂、葛根、淡豆豉科學中藥複方與雌激素併用，探討其是否加重乳癌、子宮癌、乳房切除、子宮切除等手術發生率，也可以同時獲得西藥用藥量及含植物性雌激素中藥之及上述疾病或副作用相關資料⁽²⁸⁻³⁰⁾，並可進行中西藥資料整合分析。所以利用健保資料檔的分析將可以進行有關以上雌激素之中西藥併用的流行病研究。然而資料探勘的技術及運用是一門很新的學門，能跨領域的人才仍相當稀少，本研究團隊由王榮德教授帶領，根據過去兩年衛生署中醫藥委員會委託分析大型資料庫的經驗，以藥物流行病學(pharmacoepidemiology)⁽³¹⁾中的檢驗假說研究法(hypothesis-testing studies)，已發展出一套研究藥物風險的方法及規劃，藉此計畫儲訓3位這方面分析的中醫師人才。根據過去的分析經驗，要研究癌症發生的相關議題，20萬抽樣歸人檔的健保資料庫其癌症個案數較嫌不足，故本計畫優於先前分析全民健康保險研究資料庫之處，為擴大過去20萬人的健保資料庫為100萬人，將更能針對癌症發生的藥物安全問題做研究，另外，本計畫主持人擁有中、西醫婦產科專科醫師資歷，對於雌激素使用的時機及副作用非常清楚，又熟悉當歸、人參、白芷、胡麻、甘草、合歡皮、黃耆、沙苑子、雞血藤、補骨脂、葛根、淡豆豉等科學中藥複方於中醫婦科的臨床運用，而且具流行病學研究法調查的訓練，故應能提供併用後其是否加重乳癌、子宮內膜癌、乳房手術、子宮手術等潛在使用荷爾蒙的副作用，釐清中藥與該不良反應間、直接的因果關係，希望已使用者能因此得到妥適的醫療照護而恢復健康，其大致安全的累積劑量及服用時間，故本研究之重要性及影響不言而喻。

本年度的工作計畫，是以流行病學研究法調查上述含當歸、人參、白芷、胡麻、甘草、合歡皮、黃耆、沙苑子、雞血藤、補骨脂、葛根、淡豆豉科學中藥複方與雌激素併用，探討其是否加重乳癌、子宮內膜癌等潛在使用荷爾蒙的副作用，並且明確釐清中藥與該不良反應間、直接的因果關係。

貳、材料與方法

一、資料來源

本研究計畫透過衛生署中醫藥委員會協助，以特殊研究需求為理由向健保局申請由全民健康保險研究資料庫中1997-2004年的100萬健保抽樣歸人檔所有健保承保資料檔為母群體，作為研究材料。此抽樣檔所使用的歸人檔為1997年至2004年的資料，包含了：

- (一) 承保資料檔
- (二) 門診處方及治療明細檔(CD)
- (三) 門診處方醫令明細檔(OO)
- (四) 住院醫療費用清單明細檔(DD)
- (五) 住院醫療費用醫令明細檔(DO)
- (六) 特約藥局處方及調劑明細檔(GD)
- (七) 特約藥局處方調劑醫令明細檔(GO)
- (八) 重大傷病證明明細檔(HV)

根據先前研究經驗，以特殊研究需求為理由向國家衛生研究院申請抽樣歸人檔需耗時約3個月，且100萬健保抽樣歸人檔所有健保承保資料檔為過去分析健保資料庫至少5倍大容量，檢誤、清資料、分析等，需耗更多的人力、時間及討論的心力。其中，重大傷病檔因僅包含1997至2003的資料，固關於癌症的世代也僅至2003年為止。在進行統計分析之前，先完成各資料的串聯與資料庫的建立：

資料庫1：1997-2004年的100萬健保抽樣歸人檔之婦女所有就醫記錄檔為母群體。

資料庫2：1997-2004年的100萬健保抽樣歸人檔中曾接受雌激素療法的婦女世代群體。

資料庫3：1997-2004年的100萬健保抽樣歸人檔中未曾接受雌激素療法的世代群體。

資料庫4：1997-2004年的100萬健保抽樣歸人檔中，分別合併服用本研究疑與雌激素有中西藥交互作用之中藥方劑。

二、實證的搜尋及嚴格評讀資料

針對雌激素致癌及副作用的議題，有系統的搜尋含植物性雌激素中藥之實證論文，並加以分類，得出除了當歸、人參、白芷、胡麻、甘草等曾被報導與estrogen有交互作用的中藥外，尚有數種含有phytoestrogen的中藥，經過篩選，挑出健保有給付的科學中藥，包括合歡皮、黃

耆、沙苑蒺藜、雞血藤、骨碎補、葛根、淡豆豉等。並將這些中藥分為不含有phytoestrogen的中藥（含當歸、人參、白芷、胡麻），即含有phytoestrogen的中藥（合歡皮、黃耆、沙苑蒺藜、雞血藤、甘草、骨碎補、葛根、淡豆豉）兩組。

我們在英文期刊部分，利用Pubmed、Ovid Medicine、Blackwell電子期刊資料庫、Elsevier SDOL Health Collection電子期刊資料庫，MD Consult實證醫學全文資料庫及Micromedex藥物諮詢資料庫搜尋自1990年1月到2007年12月的文章，搜尋的關鍵字包括“phytoestrogen”、“isoflavones”、“genistein”、“daidzein”、“coumestans”、“lignans”、“breast cancer”及“MCF-7”合併“herbs”、“Chinese medicine”及“oriental medicine”。

在中文期刊部分，則利用中國期刊全文資料庫、全國博碩士論文資訊網和衛生署藥品交互作用資料庫搜尋自1994年1月至2007年12月的文章，搜尋的關鍵字包括“女性荷爾蒙”、“雌激素”、“異黃酮”、“香豆雌酚”、“木酚素”、“乳癌”合併“中醫”、“中藥”。針對過去研究中藥中所含植物雌激素之文章中所提到的中藥進行整理，同時整理含有這些中藥的固有成方列表（以醫方集解及目前所使用的科學中藥處方為主）如附件一所示。

三、中藥實際原始（生藥）劑量的確定

藥品成分內容是由中醫藥委員會所提供，一共包含10,413張藥證，其中單方有2,365張藥證，而複方則有8,048張。依照全民健康保險中藥用藥品項，計算該藥（含當歸、人參、白芷、胡麻、甘草、合歡皮、黃耆、沙苑蒺藜、雞血藤、骨碎補、葛根、淡豆豉）於該單複方之實際原始劑量（生藥劑量）及該複方總使用劑量。

四、變項名稱與定義

首先定義雌激素療法中Estrogen的含量，健保給付之藥品品項中，Estrogen的藥物包括：

Diethylstilbestrol

Estradiol

Estradiol 17-beta- c

Estradiol benzoate

Estradiol ethinyl

Estradiol valerate

Estradiol-17-cyclope

Estriol

Estriol tripropionat

Estrogen

Estrogen conjugated

Hexestrol

Hexestrol diacetate

Oestrone sodium sulph

等14種藥，共147筆藥證。

其次定義Progesterone的含量，健保給付之藥品品項中，Progesterone的藥物包括：

Allylestrenol

Dydrogesterone

Hydroxyprogesterone

Lynestrenol

Medrogestone

Medroxyprogesterone

Norethindrone

Norethindrone acetat

Norgestrel dl-

Progesterone

等10種藥，共88筆藥證。

完成查詢雌激素荷爾蒙療法後、計算疑與雌激素有中西藥交互作用之中藥（含當歸、人參、白芷、甘草、胡麻、合歡皮、黃耆、沙苑蒺藜、雞血藤、骨碎補、葛根、淡豆豉的方劑）及含植物性雌激素中藥及方劑，分別之藥廠、健保申報品項、內含當歸、人參、白芷、胡麻及含植物性雌激素中藥如合歡皮、黃耆、沙苑蒺藜、雞血藤、甘草、骨碎補、葛根、淡豆豉的劑量（藥廠不同，年度不同，其內含之劑量不同）。此部分工作，由於中藥方劑牽涉到上萬個品項，非常龐雜，與實證的搜尋及嚴格評讀資料同步進行，前後共耗費4個月完成。

不同於西藥的藥證，中藥即使是同一品項的藥證，因為不同藥廠及年度，其內含之當歸、人參、白芷、胡麻、合歡皮、黃耆、沙苑蒺藜、雞血藤、甘草、骨碎補、葛根、淡豆豉劑量皆不同，為了正確計算疑與雌激素有中西藥交互作用之中藥（含當歸、人參、白芷、胡麻、合歡皮、黃耆、沙苑蒺藜、雞血藤、甘草、骨碎補、葛根、淡豆豉）及其方

劑所含當歸、人參、白芷、胡麻、合歡皮、黃耆、沙苑蒺藜、雞血藤、甘草、骨碎補、葛根、淡豆豉之確實劑量，向鈞署申請歷年來的所有藥廠藥證，並逐品項計算，即便是逐品項計算，也由於各藥廠製程不同而有不同的計算公式，本研究團隊逐品項完成計算並進行累積劑量分析。由上述可知工作極為龐雜，耗費許多人力及時間完成。

以下以"人參"為例，說明同一品項不同製程的計算公式：

每張藥證的單味中藥相當劑量，是依照藥證上所提供的成分資料所計算，計算方法為：

(一) 取出欲計算之單味中藥之原始生藥重量(g)，除以該藥證完成後之重量(g)，即得每g科學中藥中，欲計算之單味中藥之原始生藥的相當劑量。

(二) 但若無原始生藥劑量，則退而求其次，以浸膏比例計算之。

(三) 若單位藥使用粉末之部分，因其為萃取過之藥渣，故不列入成份計算。

計算方程式如下：

中藥劑量 = 該中藥原始重量 / 該處方完成後重量

Example	類別	中文品名	內容	人參劑量
Example 1	衛署藥製	“勝昌 人參濃縮粉	每g中含有：澱粉0.33g，以上生藥製成浸膏0.67g（生藥與浸膏比例3.53:0.67=5.27:1）0.67g，人參3.53g	3.53g/1g = 3.53g/g
Example 2	衛署藥製	“順天堂 人參濃縮顆粒	每1.2g中含：人參末0.4g，人參浸膏0.8g	0.8g/1.2g = 0.67g/g
Example 3	衛署藥製	“勝昌 竹葉石膏湯濃縮散	每15g中含有：澱粉7.0g，以上生藥製成浸膏8.0g（生藥與浸膏比例39:8=4.9:1），麥門冬6.0g，粳米6.0g，炙甘草2.0g，人參3.0g，半夏4.0g，石膏16.0g，竹葉2.0g	3.0g/15g = 0.2g/g
Example 4	衛署藥製	香砂六君子湯濃縮散	每6g中含有：澱粉2.0000ml，生薑浸膏0.7000ml，砂仁浸膏0.3000ml，木香浸膏0.2500ml，甘草浸膏0.2500ml，半夏浸膏0.4000ml，陳皮浸膏0.3000ml，茯苓浸膏0.7000ml，白朮浸膏0.7000ml，人參浸膏0.4000ml	0.4g/6g = 0.067g/g

婦女被醫師開立雌激素，以及含當歸、人參、白芷、胡麻、合歡皮、黃耆、沙苑蒺藜、雞血藤、甘草、骨碎補、葛根、淡豆豉的方劑，而在同一天內，服用此兩種藥者，即被定義為合併使用雌激素，以及含

當歸、人參、白芷、胡麻、合歡皮、黃耆、沙苑蒺藜、雞血藤、甘草、骨碎補、葛根、淡豆豉等方劑。

婦女在同一天內，合併服用含植物性雌激素中藥的方劑，以及雌激素荷爾蒙療法者，在第一年研究，將描述其處方模式、累積劑量等。於第二年研究，將其列為中西藥交互作用之潛在干擾因子，於分析時加以控制。

五、統計分析方法：因果型分析

(一) 因果關係資料庫之建立

我們選擇的這十二味中藥會分成兩組，是因為其中一組包括繖形科的白芷、當歸、五加科的人參、胡麻科的胡麻等等，曾被報導過與雌激素有交互作用，雖然機轉仍然不明，或許是與雌激素有關，也或許是與雌激素的代謝有關，故我們將這些中藥納入研究範圍，另外一組中藥，包括豆科的合歡皮、黃耆、沙苑子、雞血藤、甘草、補骨脂、葛根、淡豆豉等中藥，則是因為被懷疑含有如大豆異黃酮等的植物雌激素，這些中藥大部分都有與雌激素，或是乳癌、子宮癌等女性相關疾病的研究，尤其是葛根，更是近年來的研究焦點⁽³²⁾。

在因果關係部份，以單純使用estrogen以及同時使用estrogen與progesterone，以及使用這些荷爾蒙的時間為荷爾蒙的暴露因子，同時加上上述不含有phytoestrogen的中藥（含當歸、人參、白芷、胡麻），以及含有phytoestrogen的中藥（合歡皮、黃耆、雞血藤、甘草、骨碎補、葛根、淡豆豉）為中藥的暴露因子；以乳癌、子宮內膜癌、乳癌相關的手術、子宮內膜癌相關的手術為結果；並且以荷爾蒙使用種類、雌激素累積每日標準劑量、年齡等變項分層或調整，進行cox regression之分析。

其中，乳癌定義為重大傷病檔中，被編碼為乳癌者，為確診為乳癌的患者，而乳癌的編碼如下：

ICD-9-CM code

- 174 Malignant neoplasm of female breast
- 1740 Malignant neoplasm of female breast, nipple and areola
- 1741 Malignant neoplasm of female breast, central portion
- 1742 Malignant neoplasm of female breast, upper-inner quadrant
- 1743 Malignant neoplasm of female breast, lower-inner quadrant

- 1744 Malignant neoplasm of female breast, upper-outer quadrant
- 1745 Malignant neoplasm of female breast, lower-outer quadrant
- 1746 Malignant neoplasm of female breast, axillary tail
- 1748 Malignant neoplasm of other specified sites of female breast
- 1749 Malignant neoplasm of female breast, unspecified A-code
- A113 Malignant neoplasm of female breast

子宮癌的患者，同樣是由重大傷病檔中選出，被確診為子宮癌者，而子宮癌的編碼如下：

ICD-9-CM code

- 179 Malignant neoplasm of uterus, part unspecified
- 182 Malignant neoplasm of body of uterus
- 1820 Malignant neoplasm of corpus uteri, except isthmus
- 1821 Malignant neoplasm of isthmus uteri
- 1828 Malignant neoplasm of other specified sites of body of uterus
A-code

A122 Malignant neoplasm of uterus, other and unspecified

乳房手術則是從住院的手術中挑出患者，乳房手術的編碼如下：

ICD-9-CM OP-Code

- 850 Mastotomy
- 8520 Excision or destruction of breast tissue, not otherwise specified
- 8521 Local excision of lesion of breast
- 8522 Resection of quadrant of breast
- 8523 Subtotal mastectomy
- 8524 Excision of ectopic breast tissue
- 8525 Excision of nipple
- 8531 Unilateral reduction mammoplasty
- 8532 Bilateral reduction mammoplasty
- 8533 Unilateral subcutaneous mamnectomy with synchronous implant
- 8534 Other unilateral subcutaneous mamnectomy
- 8535 Bilateral subcutaneous mamnectomy with synchronous implant
- 8536 Other bilateral subcutaneous mamnectomy
- 854 Mastectomy
- 8541 Unilateral simple mastectomy
- 8542 Bilateral simple mastectomy
- 8543 Unilateral extended simple mastectomy

- 8544 Bilateral extended simple mastectomy
- 8545 Unilateral radical mastectomy
- 8546 Bilateral radical mastectomy
- 8547 Unilateral extended radical mastectomy
- 8548 Bilateral extended radical mastectomy
- 8592 Injection of therapeutic agent into breast

子宮手術也是從住院的手術中挑出患者，子宮手術的編碼如下：

ICD-9-CM OP-Code

- 680 Hysterotomy
- 6823 Endometrial ablation
- 6829 Other excision or destruction of lesion of uterus
- 683 Subtotal abdominal hysterectomy
- 684 Total abdominal hysterectomy
- 6851 Laparoscopically assisted vaginal hysterectomy(LAVH)
- 6859 Other vaginal hysterectomy
- 686 Radical abdominal hysterectomy
- 687 Radical vaginal hysterectomy
- 689 Other and unspecified hysterectomy
- 690 Dilation and curettage of uterus
- 6919 Other excision or destruction of uterus and supporting structures
- 695 Aspiration curettage of uterus

(二) 乳癌發生率之計算

1. 以乳癌發生密度(incidence density, ID)來計算研究對象乳癌之發生率。本研究先排除基線收案的盛行個案(2,432位)後，以暴露雌激素、荷爾蒙及特定中藥後定義為新發生乳癌病例，除以人年數來計算乳癌發生密度。
2. 暴露雌激素、荷爾蒙及特定中藥對於罹患乳癌危險性之影響以累積發生率(cumulative incidence, CI)來評估。首先假設篩檢世代之研究個案，在沒有上述變因以外之其他競爭因素的影響下，於追蹤期間發生乳癌之累積危險性。分析方法，假設乳癌的發生率為稀有疾病情況下，分析暴露雌激素、荷爾蒙及特定中藥單獨暴露及同時暴露時乳癌的累積危險性。

(三) 乳癌危險因素的單變項與多變項分析

本研究在進行危險因素與罹患乳癌危險性之相關性分析，以Cox 等比例危害迴歸模式進行單變項與多變項統計分析，包括年

齡、暴露雌激素累積劑量、荷爾蒙使用類別及特定中藥單獨暴露等。

以上的分析，皆使用SAS 9.1.3統計軟體，在Windows XP之下進行分析。

參、結果

一、台灣100萬健保歸人檔1997-2003年間婦女世代之描述

從1997年納入研究之100萬健保歸人檔共包括了483,337位婦女，因此隨年度人數遞減，以分層人數而言40歲以下的族群佔大多數(68%)，有314,917人，其他依序40~49、50~59、60~69、70歲以上的分層人數遞減；其中49歲以下的婦女族群於八年研究期間逐年人數遞減，而除了60~69歲族群人數不變外，50~59及70以上的族群人數逐年增加。

本研究為研究乳癌發生的因果關係，故於婦女世代之第一年，表1說明了我們挑選世代的方式。排除年齡低於0歲以及高於99歲之17,328位女性，以及乳癌盛行病例2432位，因此有466,337位研究對象納入分析(表2)。

表3是將所有女性處方雌激素與黃體素、以及合併使用兩者的模式，其中單獨使用雌激素單方的女性有27,526人，僅使用雌激素黃體素複方的女性則有19,179人，單複方組混合的女性共有70,098人，而從未用過荷爾蒙，包括雌激素與黃體素以及複方，則有295,220人。

表4顯示1997-2003年間婦女使用荷爾蒙處方資料分析，本研究發現8年間曾採用荷爾蒙治療的婦女171,117(佔36.7%)，其中54,314位婦女僅服黃體素最年輕(平均26.8歲)，人數也最多(佔7年間曾採用荷爾蒙治療婦女的31.7%)。27,516位婦女僅服雌激素，為婦女服用荷爾蒙族群人數最多(佔7年間曾採用荷爾蒙治療婦女的16.1%，佔7年間婦女服用含雌激素荷爾蒙的23.6%)，且多為更年期婦女(>40歲)較服雌激素黃體素複方(佔7年間婦女服用含雌激素荷爾蒙的16.4%)的婦女年長。本研究也發現，大部分含雌激素荷爾蒙的處方模式為醫師自行調整，按不同時間投予不同劑量的雌激素及黃體素(59%)，分別有雌激素及黃體素依周期分別投予(13.4%)，也有雌激素單方及雌激素黃體素複方搭配投予(14.6%)，或黃體素單方及雌激素黃體素複方搭配投予(15.5%)，或雌激素單方、黃體素單方及雌激素黃體素複方搭配投予(16.5%)。

二、乳癌婦女描述

本研究納入1998年1月至2003年12月間乳癌新個案，並計算發生密度，分析年齡、雌激素暴露累積標準劑量、荷爾蒙使用類別、累積中藥劑量及乳癌新個案發生之相關性。7年期間，乳癌新個案共計1,337例，以50~59歲的年齡層發生密度最高(1.06位/100人年)、再依次為40~

49歲的年齡層（1.05次/100人年）、60~69歲的年齡層（0.8次/100人年）、大於70歲的年齡層（0.6次/100人年）、小於40歲的年齡層（0.2次/100人年）。雖然乳癌新個案在超過半數發生在未曾使用荷爾蒙的族群(728/1,337)，但以乳癌發生前仍持續使用雌激素的族群發生密度最高（0.71位/100人年）、再依次為乳癌發生前至少一年未曾使用荷爾蒙的族群（0.41次/100人年）、未曾使用荷爾蒙的族群（0.35次/100人年）。在雌激素暴露累積超過100個每日標準劑量(Defined Daily Dose)，無論使用那一種類含雌激素荷爾蒙（僅使用雌激素單方、僅使用雌激素黃體素複方、雌激素與黃體素單複方混用療法），發生密度皆明顯增加。八年之間計有超過十八萬位台灣婦女服用本研究選取中藥：甘草、當歸、人參、白芷，分別為273,386、231,932、194,070、184,173人，其次為葛根131,648人、黃耆117,234人、淡豆豉、雞血藤、白芷、胡麻，也都有兩萬到六萬的人服用，反倒是沙苑子1,732、骨碎補6,988、合歡皮8,445人累積的服用人數最少。另外，八年累積中藥劑量除了甘草有超過20,000人服用大於500公克外，其他包括人參、當歸、黃耆、葛根、淡豆豉、沙苑子、骨碎補、雞血藤、白芷、胡麻、合歡皮等，百分之八十服用的婦女，八年累積中藥劑量少於200公克。（表4，表5）

未曾使用荷爾蒙、乳癌發生前一年未曾使用荷爾蒙、乳癌發生前持續使用荷爾蒙三類的婦女族群分類，發現未曾使用荷爾蒙的婦女族群最年輕平均才26歲，乳癌發生前一年未曾使用荷爾蒙、乳癌發生前持續使用荷爾蒙平均年齡超過40歲，可見此三族群有不同的就醫需求。

所謂的荷爾蒙使用情形分層，即是將未曾使用荷爾蒙、乳癌發生前一年未曾使用荷爾蒙、乳癌發生前持續使用荷爾蒙的婦女族群分為三組，表六顯示依荷爾蒙使用情形分層分析乳癌的相關危險因子，發現在未曾使用荷爾蒙的婦女族群50~59歲發生乳癌密度最高，其次為40~49歲的婦女族群；相較於在乳癌發生前持續服用的婦女族群，其乳癌發生密度最高為大於70歲的婦女族群，其次為50~59歲、60~69歲、40~49歲；以年齡分層發現，乳癌發生前持續使用荷爾蒙的婦女族群其乳癌發生密度顯著的大於乳癌發生前一年未使用荷爾蒙的婦女族群。（表6）

三、乳癌之因果分析

我們先分析了乳癌患者在我們所建立的世代中，每百萬女性的發生率，由表7可看出，仍是以40~69歲的女性，其發生率較高，而這些女性中，又以50多歲的女性發生率最高，在這八年之間，乳癌發生率略有越來越高的趨勢，但此趨勢不甚明顯，應是與發生的個案數較少有關。

四、乳癌危險因素的單變項與多變項分析

本研究在進行危險因素與罹患乳癌危險性之相關性分析，以Cox等比例危害迴歸模式進行單變項與多變項統計分析，包括年齡、暴露雌激素累積劑量、荷爾蒙使用類別及特定中藥單獨暴露等。

從1997年納入研究之100萬健保歸人檔，因此隨年度人數遞減，以分層人數而言40歲以下的族群佔大多數(68%)，有314,917人，其他依序40~49歲、50~59歲、60~69歲、70歲以上的分層人數遞減；其中49歲以下的婦女族群於八年研究期間逐年人數遞減，而除了60~69歲族群人數不變外，50~59歲及70歲以上的族群人數逐年增加。

表8顯示在乳癌發生前服用雌激素及黃體複方的婦女族群，乳癌發生密度顯著的大於乳癌發生前一年未使用荷爾蒙的婦女族群。表9顯示乳癌發生前1年使用雌激素累積日數愈多，在40~49歲、50~59歲兩個婦女族群都有較高乳癌發生密度。以40~49歲的年齡層持續服用荷爾蒙的人數最多，資料顯示有1,753人服用超過121天的荷爾蒙，而服用超過241天者亦有1,814人。

表6分析結果顯示，乳癌的發生密度於年齡50~59歲最高，40~49歲次之，從40~49歲之每十萬人年98.2上升至50~59歲之每十萬人年102.9。在多變項分析顯示，50~59歲的年齡層增加1.13倍乳癌發生的相對危險性。乳癌發生前持續使用荷爾蒙的相對危險性為乳癌發生前一年未曾使用荷爾蒙的1.72倍（95%信賴區間=1.42—2.09）。（表6，表8）單變項分析時發現，服用科學中藥合歡皮的相對危險性為沒有服用者的1.32倍。

表14是以乳癌為結果，對最後一年使用荷爾蒙的狀況、年齡、雌激素的使用型態、以及是否有暴露到合併使用的中藥與雌激素等變項，進行cox model迴歸分析，其中併用中藥與雌激素的變項，已對年齡、最後一年仍有使用荷爾蒙等變項做了校正。此表中，我們可以看到，就如Beral V等人在Women Million Study (WMS)中的研究所言⁽³³⁾，最後一年的荷爾蒙暴露，較停止暴露一年的婦女族群有較高的乳癌罹癌風險率，而年齡來說，也是50~59歲的女性的風險最高，其次是40~49歲，再其次是60~69歲，而70歲以上與30~39歲，以及29歲以下的女性，其風險就顯著的較低，這與美國目前的乳癌報告相仿。就雌激素的使用型態來看，台灣與美國的WHI研究結果不盡相同，單獨使用雌激素的風險沒有高於未曾使用的女性，這點與WHI的報告相近，而不同的是合併使用雌激素與黃體素的女性卻與未使用的女性相差不多。然而有趣的是在中藥使用的部份，除了合歡皮與沙苑子兩味藥沒有到達顯著差異以外，

有使用如白芷、當歸、人參、胡麻、黃耆、雞血藤、甘草、補骨脂、葛根、淡豆豉等十味中藥，皆對於降低乳癌風險，有顯著差異。而在併用中藥與雌激素的方面，在多變相的分析資料顯示，在控制了年齡與荷爾蒙使用形態，僅有葛根一味藥，在降低乳癌的風險有顯著差異(RR:0.61, 95%CI:0.38-0.96)。雖然沙苑子與雌激素併用有相較於單獨使用雌激素較高的風險，但並未達統計顯著意義，其95%信賴區間為0.42—21.04，且乳癌個案數只有一位。

五、子宮癌之因果分析

如同表15所顯示，依照年份，每百萬女性的子宮癌發生率，是以50~69歲的女性發生率較高，而隨年份演進來看，變化並不甚大。

六、子宮癌危險因素的單變項與多變項分析

由表16可見，在結果的前一年，仍然有暴露到荷爾蒙的女性，其發生子宮癌的風險，較之前曾使用過荷爾蒙，但有一年未使用的女性，約有4.61倍，其95%信賴區間為2.94—7.22，我們也可見到50~59歲的女性，其罹患子宮癌的風險是40~49歲女性的2.36倍95%信賴區間為1.45—3.83。同樣的，不管最後一年是不是有使用荷爾蒙，其罹癌風險都較未曾使用荷爾蒙的女性為高（表17）。

表18則是以子宮癌為結果，對最後一年使用荷爾蒙的狀況、年齡、雌激素的使用型態、以及是否有暴露到合併使用的中藥與雌激素等變項，進行cox model迴歸分析，其中併用中藥與雌激素的變項，已對年齡、最後一年是否仍有使用荷爾蒙、荷爾蒙的使用型態等變項做了校正。與乳癌類似，在最後一年的荷爾蒙暴露，較停止暴露一年的婦女族群有較高的乳癌罹癌風險率，而有使用荷爾蒙，也較未使用的有較高的風險。而年齡來說，也是50~59歲的女性的風險最高，為30~39歲女性的3.88倍(95% CI: 2.36-6.38)，其次60~69歲的女性也較30~39歲女性高2.42倍 (95% CI: 1.34-4.36)。就雌激素的使用型態來看，也與WHI的研究類似，以單獨使用雌激素的女性風險最高，而合併使用雌激素與黃體素的風險較低。在使用中藥方面，多變相的分析資料顯示，白芷、人參、甘草、葛根、淡豆豉等五味藥，對於降低子宮癌發生之風險，有顯著差異。在中西藥併用方面，在我們所選入的中藥中，則是甘草、葛根、淡豆豉三者，在與雌激素併用時，對於降低子宮癌發生之風險，有顯著差異。

七、乳房手術之因果分析

表19則是每百萬女性，在各年份之中的乳房手術發生率，與乳癌相似，其發生率較高的年齡層也是在40~69這範圍，而隨著年份的演進，發生率似乎有越來越多的趨勢。

八、乳房手術危險因素的單變項與多變項分析

在表20中，在結果的前一年，仍然有暴露到荷爾蒙的女性，其發生乳房手術的風險，較之前曾使用過荷爾蒙，但有一年未使用的女性，約有1.90倍，其95%信賴區間為1.65—2.17，我們也可見到60~69歲以及70歲以上的女性，其發生乳房手術風險都較40~49歲女性為低。同樣的，不管最後一年是不是有使用荷爾蒙，其發生乳房手術風險也都較未曾使用荷爾蒙的女性為高（表21）。表22則是看乳房手術為結果，對最後一年使用荷爾蒙的狀況、年齡、雌激素的使用型態、以及是否有暴露到合併使用的中藥與雌激素等變項，進行cox model迴歸分析，其中併用中藥與雌激素的變項，已對年齡、最後一年是否仍有使用荷爾蒙，以及荷爾蒙的使用型態等變項做了校正。與乳癌類似，在最後一年的荷爾蒙暴露，較停止暴露一年的婦女族群有較高的乳癌罹癌風險率，而年齡來說，則是40~49歲的女性的風險最高，其次是50~59歲、30~39歲、60~69歲，70歲以上以及29歲以下的女性則具有較低的風險。同樣，也以最後一年有使用荷爾蒙的女性，具有較高的風險。而在使用荷爾蒙的型態方面，則大都不顯著。在中藥的使用方面，多變相的分析資料顯示，大多數的中藥都會降低發生乳房手術的風險，諸如白芷、當歸、人參、胡麻、黃耆、沙苑子、雞血藤、甘草、葛根、淡豆豉等等。而在中西藥併用方面，則僅有葛根與雌激素併用會降低乳房手術發生之風險，其餘中藥在影響風險的方面，皆不顯著。

九、子宮手術之因果分析

表23則是每百萬女性，在各年份之中的子宮手術發生率，與之前不同的部份是，發生率最高的年齡層是在40~49歲，較為年輕，這或許是與生育有關，而子宮手術的發生率也有隨年代而略為增加的趨勢。

十、子宮手術危險因素的單變項與多變項分析

由表24可見，在結果的前一年，仍然有暴露到荷爾蒙的女性，其發生子宮手術的風險，較之前曾使用過荷爾蒙，但有一年未使用的女性，約有2.34倍，其95%信賴區間為2.22—2.47，我們也可見到50歲以上的

女性，其子宮手術的風險都較40~49歲女性為低。同樣的，不管最後一年是不是有使用荷爾蒙，其子宮手術風險都較未曾使用荷爾蒙的女性為高（表25）。表26則是以子宮手術為結果，對年齡、最後一年使用荷爾蒙的狀況、荷爾蒙的使用型態、以及是否有暴露到合併使用的中藥與雌激素等變項，進行cox model迴歸分析，其中使用及併用中藥的變項，已對年齡、最後一年是否仍有使用荷爾蒙、荷爾蒙的使用型態等變項做了校正。與之前的結果類似，在最後一年的荷爾蒙暴露，較停止暴露一年的婦女族群有較高的乳癌罹癌風險率，而使用較未使用的婦女，風險也較高。就年齡來說，則是以40~49歲的女性的風險最高，其次是30~39歲。在使用的荷爾蒙型態而言，無論使用的荷爾蒙型態為何，皆會顯著增加子宮手術的風險，其中又以僅單獨使用雌激素的族群，風險比最高。在使用中藥的方面，多變相的分析資料顯示，除了沙苑子以外，白芷、當歸、人參、胡麻、合歡皮、黃耆、雞血藤、甘草、補骨脂、葛根、淡豆豉等中藥皆在降低子宮手術的風險上，具有顯著差異。在中西藥併用方面，則是併用雌激素與中藥如白芷、當歸、人參、黃耆、甘草、葛根、淡豆豉等，皆會增加子宮手術發生之風險。

肆、討論

一、藥物流行病學用於臨床

藥物流行病學(pharmacoepidemiology)是近些年來臨床藥理學(clinical pharmacology)與流行病學(epidemiology)兩個學科結合而發展起來的新的醫學研究領域，也是流行病學的一個新分支。所謂的藥物流行病學，乃是使用流行病學方法來評估藥品不良反應的發生率及危險因子，提供臨床醫生瞭解藥物的危險／效益比值，以及病人自身的臨床和其他特徵對治療帶來的影響。這些資訊需要通過大數量的人群調查來獲得。而藥品不良反應病例的發生，常是發現嚴重不良反應的警訊，然而要能科學地判斷藥物與不良反應之間因果關係的人群調查，並不容易且非常昂貴。因此近年來國內許多專家學者開始運用全民健康保險資料庫20萬抽樣歸人檔做藥物流行病學的研究，目前發表的研究有糖尿病、抗生素、制酸劑等藥物流病研究^(31, 33-40)，中醫藥的研究仍不太多，因此應該要針對此一寶貴的資料庫進行中醫藥藥物流病的研究，以加速中醫藥的實證研究並促進中醫藥的安全使用。

本研究乃申請全民健康保險資料庫100萬抽樣歸人檔做藥物流行病學的研究，截至目前為止，國內尚未用此資料庫發表過，也由於龐大的資料容量，個人亦建置合適跑此資料庫的相關設備，並邀請曾發表健保藥流病的專家學者做研討，並同時訓練研究助理及中醫師多人（如附件二），以熟悉了解進行本研究的工具及方法，雖然上述購買資料庫及設備皆非本計畫支應，但確實為了能順利執行本計畫的作為。

二、本研究之重要性

本研究為第一個以健保資料庫一百萬人的龐大資料研究癌症發生率及與中西藥併用因果關係之研究，由於研究的族群多故為適合研究癌症的研究。本研究也發現，併用雌激素及中藥的婦女族群比例不高，也沒有發現有因為併用而增加乳癌發生之風險，多變相的分析資料顯示，除了沙苑子以外的其他中藥如白芷、當歸、人蔘、胡麻、合歡皮、黃耆、雞血藤、甘草、補骨脂、葛根、淡豆豉與雌激素併用並未增加乳癌發生之風險。雖然沙苑子與雌激素併用有相較於單獨使用雌激素較高的風險，但並未達統計顯著意義，其95%信賴區間為0.33—16.85，且乳癌個案數只有一位。由於過去沒有已知的知識或機轉，來解釋此現象，因此我們分析檢視資料，發現暴露高劑量之婦女，沒有發生任何一個乳癌個案，似乎不符合劑量效應原則；當然此現象是否導因於人年數不足，

宜再觀察，當然我們無法完全排除上述中藥有加乘雌激素導致乳癌的機會。

現階段四十六萬位婦女八年的健保藥品暴露資料顯示，包括暴露大量人口及劑量的甘草、人參、當歸、黃耆、葛根、淡豆豉、骨碎補、白芷、胡麻等，無論其是否曾檢出含植物荷爾蒙之中藥，與雌激素併用並未增加乳癌發生之風險，因此台灣婦女雖然使用高頻率的中藥，過去所關心之與雌激素有交互作用或含植物荷爾蒙之上述中藥，在現階段規模研究發現，與含雌激素的單、複方併用，並未增加乳癌的發生。

三、本研究與國際間研究的關係

更年期卵巢功能的逐漸衰退，伴隨的症狀不是疾病，而是大部分婦女必經的生理過程，如何幫助婦女面對更年期症狀以避免嚴重影響日常生活作息，尤其是當民眾對荷爾蒙療法存在著許多迷思與疑問時，成為醫療人員照護上的一大考驗；美國國家衛生研究院所(NIH)發表美國「婦女健康關懷研究計畫」(Women Health Initiation)的研究結果發現，健康的停經後婦女使用荷爾蒙療法5年，在乳癌發生率高的50至59歲年齡層，每千人新增六個乳癌病患，在60至69歲年齡層，每千人新增十二個乳癌病患，發表後，美國婦女採用雌激素與黃體素併用的處方大量減少，而在後續的追蹤調查中又發現在停止服用荷爾蒙療法後1年，乳癌的發生率也跟著減少，這似乎意味者雌激素與黃體素併用的處方與乳癌的發生有因果關係，在其他的研究如Million Women Study (MWS)及Estrogen/progestin Replacement Study (HERS)也證實荷爾蒙補充療法會增加乳癌的機率，所以外源性的荷爾蒙是乳癌的危險因子。因此我們研究切出以未曾服用荷爾蒙療法，發生乳癌之前1年未服用荷爾蒙療法的婦女，發生乳癌之前1年服用荷爾蒙療法1至120天，121至240天，241天以上的婦女分層比較，試圖驗證這個假說，結果發現未曾服用荷爾蒙療法、發生乳癌之前1年未服用荷爾蒙療法的婦女、發生乳癌之前1年服用荷爾蒙療法1至120天、121至240天，241天以上的婦女，其乳癌發生率分別為百萬人年411、499、1,309及1,891。

另外2009年一篇研究顯示，併用雌激素加黃體素(estrogen and progesterone, E+P)之荷爾蒙替代治療(HRT)的最初兩年期間，乳癌風險並未增加，可能可以定義為一段「安全的」期間。因此本研究藉由「健保給付藥品ATC代碼對照檔」及藥物耗用標準化之定義每日劑量(Defined Daily Dose, DDD)，統計雌激素的耗用量，分層分析僅服用雌激素(estrogen alone)及併用雌激素加黃體素(estrogen and progesterone,

E+P)兩個族群的乳癌發生率。結果發現大家所擔心的併用雌激素加黃體素複方族群，固然在持續服用的情況下有較高的乳癌的發生機會，但在僅服用雌激素單方族群也有較停服一年的雌激素單方的婦女較高的乳癌的發生機會，這點仍需仔細驗證，但值得深入研究。另外本研究亦發現，無論八年內其荷爾蒙使用的種類為，僅使用雌激素單方、或使用雌激素黃體素複方或雌激素與黃體素單複方混用，當累積劑量高有較高的乳癌風險趨勢，幸好我國僅有少量的婦女長期持續的暴露荷爾蒙。

伍、結論與建議

一、癌症的相關性

在與癌症的相關性方面：罹患乳癌前，平均每人服用了195.4 mg的雌激素，中藥方面則以甘草的平均使用次數為最多，為17.8次，平均每人服用154.9g，其次為當歸，每人平均使用8.7次，服用92.7g。罹患子宮癌前，平均每人服用了161.5mg的雌激素，在中藥方面依然以甘草的平均使用次數為最多，為12.5次，平均每人服用122.2g，其次為當歸，每人平均使用7.5次，服用85.2g，本研究發現，在發生乳癌之前有上述的中西藥使用情形，其是否存在有中西藥的交互作用此有需要做進一步病例對照或前瞻性的追蹤型研究以加以證實。

二、本研究的問題和限制

針對本研究在執行過程中所出現的問題和研究設計本身的限制，提出相關建議和未來努力方向如下：

- (一) 本研究發現，不同於西藥的藥證，中藥品項的藥證，因為不同藥廠及年度，而有不同藥物的含量，此將衍生出中藥藥效及品管的問題，在鈞署大力推動中藥廠CGMP的同時，可以考慮針對此一問題加以深思。至少要让同一藥廠生產之前後藥品，相關劑量不會有很大的變化，進而提升藥物管理品質。
- (二) 在臨床運用方面，臨床醫師應該要去注意有服用雌激素婦女的中西藥併用情形。

本研究目的在探索與雌激素疑有交互作用或含植物荷爾的中藥，是否會加乘雌激素的副作用。雖然有些機轉研究顯示，雌激素與植物荷爾會加速乳癌細胞的增殖，本研究結果顯示，包括豆科的合歡皮、黃耆、沙苑子、雞血藤、甘草、補骨脂、葛根、淡豆豉等中藥，含有如大豆異黃酮等植物雌激素的中藥，並沒有增加乳癌或子宮癌的發生，中藥與雌激素併用的女性，也沒有增加乳房或子宮手術的風險。當然，無法排除我國大部分婦女持續暴露雌激素的時間較短，累積劑量亦較低，故風險原本就不高；再加上中藥與雌激素併用的女性人數也不多，併用中藥的累積劑量也低等因素，而產生如此的結論，延長觀察的時間或許更能準確的計算其中西藥交互作用的風險。

誌謝

本研究計畫承蒙行政院衛生署中醫藥委員會，計畫編號CCMP97-RD-110提供經費贊助，使本計畫得以順利完成，特此誌謝。

陸、參考文獻

1. Traditional Medicine. cited 2003 Nov. 08; Available from: <http://www.who.or.jp/tm/meetings/sep2000/recommendations.html>.
2. 行政院衛生署中醫藥委員會，WTO加入後對台灣中醫之衝擊，2003。
3. 行政院衛生署中醫藥委員會，中醫醫療管理法規彙編，2001：233。
4. 行政院衛生署中醫藥委員會，中醫藥管理法規彙編，2005：281。
5. 行政院衛生署中醫藥委員會，中醫行政要覽，2003：29-52。
6. 行政院衛生署中醫藥委員會，中醫藥管理法規彙編，2005：574-91。
7. 行政院衛生署中醫藥委員會，中草藥副作用主動通報監視系統的建立與研究，2004。
8. 行政院衛生署，全面禁用含馬兜鈴酸中藥材及其製劑暨後續管理措施（附註：歷年本署中醫藥委員會已執行之因應措施）。2003 Nov 2; cited 2004 Feb 3; Available from: <http://www.ccmp.gov.tw/index-c/news/news-001.asp?CNID=54>。
9. Cauley JA, Gutai JP, Kuller LH, LeDonne D, Powell JG. The epidemiology of serum sex hormones in postmenopausal women. *Am J Epidemiol.* 1989 Jun; 129(6): 1120-31.
10. Speroff L. The effect of aging on fertility. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 1994 Apr; 6(2): 115-20.
11. McKinlay SM. The normal menopause transition: an overview. *Maturitas.* 1996 Mar; 23(2): 137-45.
12. Dennerstein L, Dudley EC, Hopper JL, Guthrie JR, Burger HG. A prospective population-based study of menopausal symptoms. *Obstet Gynecol.* 2000 Sep; 96(3): 351-8.
13. Kronenberg F. Hot flashes: epidemiology and physiology. *Ann N Y Acad Sci.* 1990; 592: 52-86; discussion 123-33.
14. Belchetz PE. Hormonal treatment of postmenopausal women. *N Engl J Med.* 1994 Apr 14; 330(15): 1062-71.
15. Strowitzki T, Germeyer A, Popovici R, von Wolff M. The human endometrium as a fertility-determining factor. *Hum Reprod Update.* 2006 Sep-Oct; 12(5): 617-30.
16. Creus M, Ordi J, Fabregues F, Casamitjana R, Carmona F, Cardesa A, Vanrell JA, Balasch J. The effect of different hormone therapies on integrin expression and pinopode formation in the human endometrium: a controlled study. *Hum Reprod.* 2003 Apr; 18(4): 683-93.

17. Kranzlin HT, Nap MA. The effect of a phasic oral contraceptive containing Desogestrel on seborrhea and acne. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2006 Mar; 11(1): 6-13.
18. Tzafettas J. Painful menstruation. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2006 Jan; 3 Suppl 1: 160-3.
19. Recommendations for estrogen and progestogen use in peri-and postmenopausal women: October 2004 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2004 Nov-Dec; 11(6 Pt 1): 589-600.
20. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, Jackson RD, Beresford SA, Howard BV, Johnson KC, Kotchen JM, Ockene J. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002 Jul 17; 288(3): 321-33.
21. Yasmeeen S, Romano PS, Pettinger M, Johnson SR, Hubbell FA, Lane DS, Hendrix SL. Incidence of cervical cytological abnormalities with aging in the women's health initiative: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2006 Aug; 108(2): 410-9.
22. McTiernan A, Martin CF, Peck JD, Aragaki AK, Chlebowski RT, Pisano ED, Wang CY, Brunner RL, Johnson KC, Manson JE, Lewis CE, Kotchen JM, Hulka BS. Estrogen-plus-progestin use and mammographic density in postmenopausal women: Women's Health Initiative randomized trial. *J Natl Cancer Inst*. 2005 Sep 21; 97(18): 1366-76.
23. Anderson GL, Judd HL, Kaunitz AM, Barad DH, Beresford SA, Pettinger M, Liu J, McNeeley SG, Lopez AM. Effects of estrogen plus progestin on gynecologic cancers and associated diagnostic procedures: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA*. 2003 Oct 1; 290(13): 1739-48.
24. 賴榮年，中醫婦科臨床治療共識手冊之編寫。台北、台灣：中醫藥委員會。2002：3。
25. 張介賓，景岳全書。北京，中國：中國中醫藥出版社。1996：634。
26. de Klerk GJ, Nieuwenhuis MG, Beutler JJ. Hypokalaemia and hypertension associated with use of liquorice flavoured chewing gum. *BMJ*. 1997 Mar 8; 314(7082): 731-2.
27. Kuhn MA. Herbal remedies: drug-herb interactions. *Crit Care Nurse*. 2002 Apr; 22(2): 22-8, 30, 2; quiz 4-5.
28. Hu Z, Yang X, Ho PC, Chan SY, Heng PW, Chan E, Duan W, Koh HL, Zhou S. Herb-drug interactions: a literature review. *Drugs*. 2005; 65(9): 1239-82.

29. Shader RI, Greenblatt DJ. More on oral contraceptives, drug interactions, herbal medicines, and hormone replacement therapy. *J Clin Psychopharmacol.* 2000 Aug; 20(4): 397-8.
30. Cheng TM. Taiwan's new national health insurance program: genesis and experience so far. *Health Aff (Millwood).* 2003 May-Jun; 22(3): 61-76.
31. Szarfman A, Tonning JM, Doraiswamy PM. Pharmacovigilance in the 21st century: new systematic tools for an old problem. *Pharmacotherapy.* 2004 Sep; 24(9): 1099-104.
32. Carlson S, Peng N, Prasain JK, Wyss JM. Effects of botanical dietary supplements on cardiovascular, cognitive, and metabolic function in males and females. *Gend Med.* 2008; 5 Suppl A: S76-90.
33. Beral V. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet.* 2003 Aug 9; 362(9382): 419-27.
34. Chen TJ, Chou LF, Hwang SJ. Application of a data-mining technique to analyze coprescription patterns for antacids in Taiwan. *Clin Ther.* 2003 Sep; 25(9): 2453-63.
35. Stefanick ML, Anderson GL, Margolis KL, Hendrix SL, Rodabough RJ, Paskett ED, Lane DS, Hubbell FA, Assaf AR, Sarto GE, Schenken RS, Yasmeen S, Lessin L, Chlebowski RT. Effects of conjugated equine estrogens on breast cancer and mammography screening in postmenopausal women with hysterectomy. *JAMA.* 2006 Apr 12; 295(14): 1647-57.
36. Chen LC, Wang BR, Chou YC, Tien JH. Drug utilization pattern of Chinese herbal medicines in a general hospital in Taiwan. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2005 Sep; 14(9): 651-7.
37. Wang SL, Chiou JM, Chen CJ, Tseng CH, Chou WL, Wang CC, Wu TN, Chang LW. Prevalence of non-insulin-dependent diabetes mellitus and related vascular diseases in southwestern arseniasis-endemic and nonendemic areas in Taiwan. *Environ Health Perspect.* 2003 Feb; 111(2): 155-59.
38. Chen TJ, Liu JY, Hwang SJ. Non-steroidal anti-inflammatory drug and antacid co-prescription in Taiwan: analysis of national insurance claims. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei).* 2002 Dec; 65(12): 588-93.
39. Kung YY, Chen YC, Hwang SJ, Chen TJ, Chen FP. The prescriptions frequencies and patterns of Chinese herbal medicine for allergic rhinitis in Taiwan. *Allergy.* 2006 Nov; 61(11): 1316-8.
40. Su TP, Chen TJ, Hwang SJ, Chou LF, Fan AP, Chen YC. Utilization of psychotropic drugs in Taiwan: an overview of outpatient sector in 2000. *Zhong-*

- hua Yi Xue Za Zhi (Taipei). 2002 Aug; 65(8): 378-91.
41. Huang WF, Tsai YW, Hsiao FY, Liu WC. Changes of the prescription of hormone therapy in menopausal women: an observational study in Taiwan. BMC Public Health. 2007; 7: 56.

柒、圖、表

表1、Cohort population挑選表

人數	條件
1,000,000 人	2000 年承保資料檔
486,098 位女性	-513,902 僅挑出女性
468,770 位 0~99yrs 女性	排除男性，性別不明，與空白值 -17,328
466,337 位 10~80yrs 女性	挑出 1997 年 0~99 歲的女性 -2,433
465,338 位納入子宮 Cohort 的女性	刪除 1997 年的癌症患者，除了非黑色素皮膚癌的患者 -999 刪除 1997 年動過子宮切除術的女性

表2、1997-2003年間婦女年齡分層人數分析

變項	分層人數
總人數	466,337(100%)
年齡	
Age ≤ 39	314,917(67.5%)
40 ≤ age ≤ 49	65,133(14%)
50 ≤ age ≤ 59	35,657(7.6%)
60 ≤ age ≤ 69	27,859(6%)
70 ≤ age	22,771(4.9%)

表3、挑選過的女性，曾使用過雌激素與黃體素的女性，使用狀況概略表

合併處方 E+P	單獨處方 E	單獨處方 P	Number
yes	yes	yes	19,249
yes	yes	no	17,035
yes	no	yes	18,153
yes	no	no	19,179
no	yes	yes	15,661
no	yes	no	27,526
no	no	yes	54,314
no	no	no	295,220
Total			466,337

表4、1997-2003年間婦女使用荷爾蒙處方資料分析

變項	分層人數
總人數	466,337(100%)
荷爾蒙使用情形	分層人數／總人數
曾使用荷爾蒙(雌激素或黃體素)	171,117 (36.7%)
雌激素使用情形	
曾使用雌激素荷爾蒙	116,803(25%)
雌激素使用情形	分層人數／雌激素使用總人數
僅使用雌激素單方	27,495(23.6%)
$0 < E^{**} < 500$	24,251(20.8%)
$500 \leq E^{**} < 1000$	1,691(1.4%)
$1000 \leq E^{**}$	1,553(1.3%)
僅使用雌激素單方	27,495 (23.6%)
$0 < E^{**} < 100$	19,418(16.6%)
$100 \leq E^{**} < 200$	2,358(2%)
$200 \leq E^{**} < 300$	1,116(1%)
$300 \leq E^{**}$	4,603(3.9%)
使用雌激素黃體素複方	19,170(16.4%)
$0 < E^{**} < 500$	17,812(15.2%)
$500 \leq E^{**} < 1000$	705(0.6%)
$1000 \leq E^{**}$	653(0.6%)
使用雌激素黃體素複方	19,170(16.4%)
$0 < E^{**} < 100$	15,501(13.3%)
$100 \leq E^{**} < 200$	1,226(1%)
$200 \leq E^{**} < 300$	496(0.4%)
$300 \leq E^{**}$	1,947(1.7%)
雌激素與黃體素單複方混用	70,059(59%)
$0 < E^{**} < 100$	48,173/116803(41.2%)
$100 \leq E^{**} < 200$	6,790(5.8%)
$200 \leq E^{**} < 300$	3,032(2.6%)
$300 \leq E^{**}$	12,064(10.3%)
黃體素使用情形	分層人數／荷爾蒙使用總人數
僅使用黃體素單方	54,314/171,111(31.7%)

E^{**} 雌激素每日標準劑量(Estrogen DDD= Estrogen defined daily dose)

表5、1997-2003年間婦女累積中藥劑量資料分析

變項	分層人數	分層人數／總人數
總人數	466,337	100%
累積中藥劑量		
白芷(gm)		
1~200	168,362	36.4%
201~500	11,754	2.5%
501~1000	3,035	0.6%
1000 ≤	1,022	0.2%
當歸(gm)		
1~200	202,698	43.5%
201~500	21,463	4.6%
501~1000	5,785	1.2%
1000 ≤	1,986	0.4%
人參(gm)		
1~200	177,607	38.1%
201~500	12,540	2.7%
501~1000	3,016	0.6%
1000 ≤	907	0.2%
胡麻(gm)		
1~200	34,110	7.31%
201~500	137	0.03%
501~1000	11	0%
1000 ≤	4	0%
合歡皮(gm)		
1~200	8,384	1.8%
201~500	44	0.01%
501~1000	5	0%
1000 ≤	12	0%
黃耆(gm)		
1~200	107,868	23.1%
201~500	7,058	1.5%
501~1000	1,650	0.4%
1000 ≤	658	0.1%

沙苑子(gm)	1,732	0.37%
1~200	1,698	0.36%
201~500	28	0.01%
501~1000	4	0%
1000 ≤	2	0%
雞血藤(gm)	25,344	5.43%
1~200	25,100	5.38%
201~500	190	0.04%
501~1000	42	0.01%
1000 ≤	12	0%
甘草(gm)	273,386	58.6%
1~200	209,642	45%
201~500	41,150	8.8%
501~1000	15,432	3.3%
1000 ≤	7,162	1.5%
骨碎補(gm)	6,988	1.5%
1~200	6,937	1.49%
201~500	43	0.01%
501~1000	8	0%
1000 ≤	0	0%
葛根(gm)	131,648	28.2%
1~200	122,788	26.3%
201~500	6,856	1.5%
501~1000	1,474	0.3%
1000 ≤	530	0.1%
淡豆豉(gm)	60,603	13%
1~200	60,152	12.9%
201~500	36	0.08%
501~1000	59	0.01%
1000 ≤	25	0.01%

表6、1997-2003年間乳癌新發生個案及發生率及相關危險因子風險比分析

變項	n/N	IR	HR	(95% CI)
荷爾蒙使用情形				
乳癌發生前一年未曾使用荷爾蒙*	220/76,543	411	1	-
乳癌發生前持續使用荷爾蒙*	199/40,260	707	1.72	(1.42-2.09)
年齡 (歲)				
40~49	412/60,118	982	1	-
50~59	254/35,376	1,029	1.05	(0.90-1.23)
60~69	146/27,693	755	0.77	(0.64-0.93)
70≤	85/22,651	537	0.55	(0.43-0.69)

*排除僅用progesterone者

表7、1998-2003年間乳癌每百萬女性的發生率

	1998	1999	2000	2001	2002	2003
≤ 29yrs	18	14	19	15	37	39
30~39yrs	341	396	311	389	239	342
40~49yrs	933	992	1,023	1,016	1,081	1,129
50~59yrs	1,165	1,403	1,317	1,406	1,142	1,335
60~69yrs	1,076	1,398	865	837	1,238	997
≥ 70yrs	675	725	828	792	731	680

表8、1997-2003年間乳癌新發生個案及發生率及荷爾蒙使用情形風險比分析

變項	n/N	IR	HR	(95% CI)
荷爾蒙使用情形				
不曾使用荷爾蒙	728/295,220	353	1	-
乳癌發生前一年未曾使用荷爾蒙*	220/76,543	411	1.17	(1.00-1.36)
乳癌發生前持續使用荷爾蒙*	199/40,260	707	2.01	(1.72-2.35)

*排除僅用progesterone者

表9、1997-2003年間乳癌新發生個案及發生率及累積當歸劑量風險比分析

變項	n/N	IR	HR	(95% CI)
累積中藥劑量(gm)				
當歸=0	653/214,326	436	1	-
0~200	440/173,146	363	0.83	(0.74-0.94)
200 <	54/24,551	314	0.72	(0.55-0.95)

*排除僅用progesterone者

表10、1997-2003年間乳癌新發生個案及發生率及累積人參劑量風險比分析

變項	n/N	IR	HR	(95% CI)
累積中藥劑量(gm)				
人參=0	733/245,814	427	1	-
0~200	383/151,810	361	0.85	(0.75-0.96)
200 <	31/14,399	308	0.72	(0.50-1.03)

*排除僅用progesterone者

表11、1997-2003年間乳癌新發生個案及發生率及累積黃耆劑量風險比分析

變項	n/N	IR	HR	(95% CI)
累積中藥劑量(gm)				
黃耆=0	900/312,207	412	1	-
0~100	203/81,145	358	0.87	(0.75-1.01)
100 <	44/18,671	337	0.82	(0.60-1.11)

*排除僅用progesterone者

表12、1997-2003年間乳癌新發生個案及發生率及累積甘草劑量風險比分析

變項	n/N	IR	HR	(95% CI)
累積中藥劑量(gm)				
甘草=0	557/177,317	449	1	-
0~200	463/179,789	368	0.82	(0.72-0.93)
200 <	127/54,917	331	0.74	(0.61-0.89)

*排除僅用progesterone者

表13、1997-2003年間乳癌新發生個案及發生率及累積葛根劑量風險
比 分析

變項	n/N	IR	HR	(95% CI)
累積中藥劑量(gm)				
葛根=0	882/299,265	422	1	-
0~60	191/82,246	332	0.79	(0.67-0.92)
60~200	56/22,820	351	0.83	(0.64-1.09)
200 <	18/7,692	335	0.79	(0.50-1.27)

*排除僅用progesterone者

表14、1997-2003年間乳癌新發生個案及發生率及相關危險因子風險
比 分析

變項	n/N	IR	HR	(95% CI)
年齡				
小於 29 歲	53/230,609	33	0.07	(0.05-0.09)
30~39 歲(ref)	293/84,308	497	1	-
40~49 歲	481/65,133	1,058	2.13	(1.84-2.46)
50~59 歲	266/35,657	1,069	2.15	(1.82-2.54)
60~69 歲	153/27,859	787	1.58	(1.30-1.92)
70 歲以上	91/22,771	572	1.15	(0.91-1.46)
荷爾蒙使用情形⁺				
不曾使用荷爾蒙	728/295,220	353	1	-
乳癌發生前一年未曾使用荷爾蒙	379/118,321	458	0.96	(0.85-1.09)
乳癌發生前持續使用荷爾蒙	230/52,796	623	1.38	(1.19-1.61)
使用的荷爾蒙型態⁺				
不曾使用荷爾蒙 (ref)	728/295,220	353	1	-
僅雌激素	115/27,526	598	0.77	(0.63-0.94)
僅雌激素+黃體素	80/19,179	597	0.97	(0.77-1.22)
僅黃體素	190/54,314	500	2.16	(1.82-2.55)
雌激素+黃體素 或 雌激素	81/17,035	680	0.77	(0.61-0.97)
雌激素+黃體素 或 黃體素	46/18,153	362	1.33	(0.98-1.80)
雌激素 或 黃體素	48/15,661	438	1.19	(0.88-1.60)
雌激素+黃體素 或 雌激素 或 黃體素	49/19,249	364	0.79	(0.59-1.06)
使用過中藥⁺⁺				
白芷	448/184,173	348	0.66	(0.59-0.74)

當歸	584/231,932	360	0.62	(0.55-0.69)
人參	492/194,070	362	0.66	(0.59-0.74)
胡麻	69/34,262	288	0.64	(0.50-0.82)
合歡皮	28/8,445	474	0.83	(0.57-1.20)
黃耆	291/117,234	355	0.67	(0.59-0.77)
沙苑子	4/1,732	330	0.63	(0.24-1.67)
雞血藤	75/25,344	423	0.71	(0.56-0.90)
甘草	697/273,386	365	0.63	(0.57-0.71)
補骨脂	16/6,988	327	0.60	(0.37-0.99)
葛根	314/131,648	341	0.64	(0.57-0.73)
淡豆豉	132/60,603	311	0.74	(0.62-0.89)
與雌激素並用過中藥⁺⁺				
白芷	33/8,494	556	0.72	(0.50-1.02)
當歸	57/14,125	577	0.79	(0.60-1.05)
人參	52/10,862	685	0.94	(0.70-1.26)
胡麻	6/973	883	1.14	(0.51-2.55)
合歡皮	2/417	686	0.87	(0.22-3.51)
黃耆	24/5,453	630	0.86	(0.57-1.31)
沙苑子	1/62	2,317	2.95	(0.42-21.04)
雞血藤	7/1,053	951	1.23	(0.58-2.59)
甘草	76/18,295	594	0.81	(0.63-1.04)
補骨脂	0/292	0	-	-
葛根	19/5,660	480	0.61	(0.38-0.96)
淡豆豉	10/1,826	783	1.05	(0.56-1.98)
Total	1,337/466,337	410	1	-

⁺已與年齡校正.

⁺⁺已與年齡、使用的荷爾蒙型態校正

表15、1998-2003年間子宮癌每百萬女性的發生率

	1998	1999	2000	2001	2002	2003
≤ 29yrs	0	5	0	0	0	11
30~39yrs	24	23	35	23	34	11
40~49yrs	58	70	54	92	64	151
50~59yrs	163	208	99	69	151	162
60~69yrs	208	200	128	186	60	205
≥ 70yrs	79	109	66	30	28	78

表16、1997-2003年間子宮癌新發生個案及發生率及相關危險因子風險比分析

變項	n/N	IR	HR	(95% CI)
荷爾蒙使用情形				
子宮癌發生前一年未曾使用荷爾蒙*	27/76,264	51	1	-
子宮癌發生前持續使用荷爾蒙*	65/39,878	233	4.61	(2.94-7.22)
年齡(歲)				
40~49	28/59,660	67	1	-
50~59	39/35,247	158	2.36	(1.45-3.83)
60~69	19/27,634	98	1.47	(0.82-2.62)
70 ≤	5/22,621	32	0.47	(0.18-1.22)

*排除僅用progesterone者

表17、1997-2003年間子宮癌新發生個案及發生率及荷爾蒙使用情形風險比分析

變項	n/N	IR	HR	(95% CI)
荷爾蒙使用情形				
不曾使用荷爾蒙	24/294,959	12	1	-
子宮癌發生前一年未曾使用荷爾蒙*	27/76,264	51	4.35	(2.51-7.54)
子宮癌發生前持續使用荷爾蒙*	65/39,878	233	20.05	(12.55-32.02)

*排除僅用progesterone者

表18、1997-2003年間子宮癌新發生個案及發生率及相關危險因子風險比分析

變項	n/N	IR	HR	(95% CI)
年齡				
小於29歲	4/230,572	2	0.06	(0.02-0.17)
30~39歲(ref)	25/84,055	42	1	-
40~49歲	33/64,644	73	1.72	(1.02-2.89)
50~59歲	41/35,527	165	3.88	(2.36-6.38)
60~69歲	20/27,800	103	2.42	(1.34-4.36)
70歲以上	5/22,740	31	0.74	(0.28-1.93)
荷爾蒙使用情形⁺				
不曾使用荷爾蒙	24/294,959	12	1	-
子宮癌發生前一年未曾使用荷爾蒙	31/117,952	38	2.60	(1.51-4.46)
子宮癌發生前持續使用荷爾蒙	73/52,427	199	15.82	(9.80-25.52)
使用的荷爾蒙型態⁺				
不曾使用荷爾蒙 (ref)	24/294,959	12	1	-
僅雌激素	23/27,189	121	4.51	(2.52-8.06)
僅雌激素+黃體素	8/19,157	60	2.66	(1.19-5.96)
僅黃體素	12/54,237	32	6.89	(3.26-14.55)
雌激素+黃體素 或 雌激素	10/16,904	85	2.63	(1.24-5.57)
雌激素+黃體素 或 黃體素	10/18,130	79	13.75	(6.37-29.70)
雌激素 或 黃體素	19/15,594	174	23.62	(12.45-44.83)
雌激素+黃體素 或 雌激素 或 黃體素	22/19,168	164	16.71	(9.09-30.71)
使用過中藥⁺⁺				
白芷	47/183,770	37	0.58	(0.40-0.83)
當歸	71/231,464	44	0.71	(0.50-1.02)
人參	52/193,676	38	0.56	(0.39-0.80)
胡麻	5/34,209	21	0.41	(0.17-1.00)
合歡皮	2/8,436	34	0.45	(0.11-1.81)
黃耆	41/116,999	50	0.87	(0.60-1.27)
沙苑子	0/1,724	0	-	-

雞血藤	6/25,287	34	0.47	(0.21-1.06)
甘草	77/272,836	40	0.61	(0.43-0.88)
補骨脂	3/6,973	61	0.91	(0.29-2.86)
葛根	37/131,357	40	0.67	(0.45-0.98)
淡豆豉	9/60,503	21	0.43	(0.22-0.84)
與雌激素並用過中藥⁺⁺				
白芷	7/8,371	119	0.68	(0.31-1.49)
當歸	17/13,961	174	1.12	(0.65-1.91)
人參	17/10,735	226	1.47	(0.85-2.52)
胡麻	1/958	149	0.83	(0.12-5.95)
合歡皮	1/410	349	1.71	(0.24-12.34)
黃耆	7/5,381	186	1.09	(0.50-2.39)
沙苑子	0/61	0	-	-
雞血藤	2/1,036	276	1.50	(0.37-6.11)
甘草	22/18,092	174	0.61	(0.43-0.88)
補骨脂	0/286	0	0.91	(0.29-2.86)
葛根	9/5,578	231	0.67	(0.45-0.98)
淡豆豉	1/1,799	79	0.43	(0.22-0.84)
使用Tamoxifen	2/960	298	3.13	(0.77-12.72)
Total	128/465,338	39	1	-

⁺已與年齡校正

⁺⁺已與年齡、使用的荷爾蒙型態校正

表19、1998-2003年間乳房手術每百萬女性的發生率

	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004
≤ 29yrs	108	239	211	226	226	175	202
30~39yrs	659	794	623	814	594	674	750
40~49yrs	1,240	1,509	1,374	1,518	1,468	1,306	1,577
50~59yrs	1,219	1,481	1,665	1,614	1,401	1,558	1,886
60~69yrs	868	1,232	962	930	1,631	997	1,415
≥ 70yrs	517	544	696	640	731	576	655

表20、1997-2003年間乳房手術新發生個案及發生率及相關危險因子風險比分析

變項	n/N	IR	HR	(95% CI)
荷爾蒙使用情形				
乳房手術發生前一年未曾使用荷爾蒙*	506/76,550	946	1	-
乳房手術發生前持續使用荷爾蒙*	380/40,253	1,353	1.90	(1.65-2.17)
年齡 (歲)				
40~49	693/60,118	1,654	1	-
50~59	352/35,376	1,427	0.95	(0.83-1.08)
60~69	197/27,693	1,019	0.63	(0.54-0.74)
70 ≤	77/22,651	486	0.37	(0.30-0.47)

*排除僅用 progesterone 者

表21、1997-2003年間乳房手術新發生個案及發生率及荷爾蒙使用情形風險比分析

變項	n/N	IR	HR	(95% CI)
荷爾蒙使用情形				
不曾使用荷爾蒙	1,261/295,220	611	1	-
乳房手術發生前一年未曾使用荷爾蒙*	506/76,550	946	1.18	(1.06-1.31)
乳房手術發生前持續使用荷爾蒙*	380/40,253	1,353	2.23	(1.99-2.50)

*排除僅用 progesterone 者

表22、1997-2003年間乳房手術新發生個案及發生率及相關危險因子風險比分析

變項	n/N	IR	HR	(95% CI)
年齡				
小於29歲	442/230,609	274	0.29	(0.26-0.33)
30~39歲(ref)	640/84,308	1,087	1	-
40~49歲	780/65,133	1,718	1.49	(1.34-1.66)
50~59歲	359/35,657	1,444	1.37	(1.20-1.56)
60~69歲	203/27,859	1,044	0.94	(0.80-1.10)
70歲以上	81/22,771	509	0.55	(0.43-0.69)
荷爾蒙使用情形 ⁺				
不曾使用荷爾蒙	1,261/295,220	611	1	-
乳房手術發生前一年未曾使用荷爾蒙	795/118,334	962	1.07	(0.97-1.17)

乳房手術發生前持續使用荷爾蒙	449/52,783	1,219	1.70	(1.53-1.90)
使用的荷爾蒙型態⁺				
不曾使用荷爾蒙 (ref)	1,261/295,220	611	1	-
僅雌激素	191/27,526	993	0.86	(0.74-1.01)
僅雌激素+黃體素	163/19,179	1,218	1.11	(0.94-1.32)
僅黃體素	358/54,314	944	1.68	(1.49-1.90)
雌激素+黃體素 或 雌激素	162/17,035	1,363	1.10	(0.93-1.30)
雌激素+黃體素 或 黃體素	124/18,153	979	1.48	(1.23-1.79)
雌激素 或 黃體素	103/15,661	941	1.29	(1.05-1.58)
雌激素+黃體素 或 雌激素 或 黃體素	143/19,249	1,064	1.18	(0.99-1.40)
使用過中藥⁺⁺				
白芷	842/183,995	655	0.67	(0.62-0.73)
當歸	1,133/231,725	699	0.64	(0.59-0.70)
人參	916/193,886	676	0.66	(0.61-0.72)
胡麻	122/34,225	510	0.62	(0.51-0.74)
合歡皮	46/8,432	780	0.76	(0.57-1.02)
黃耆	548/117,103	669	0.66	(0.60-0.73)
沙苑子	8/1,729	662	0.47	(0.23-0.94)
雞血藤	119/25,301	673	0.68	(0.57-0.82)
甘草	1,321/273,174	692	0.63	(0.58-0.68)
補骨脂	37/6,983	758	0.81	(0.58-1.11)
葛根	602/131,504	655	0.67	(0.61-0.73)
淡豆豉	253/60,538	598	0.73	(0.64-0.84)
與雌激素並用過中藥⁺⁺				
白芷	67/8,494	1,130	0.91	(0.71-1.17)
當歸	121/14,125	1,228	0.89	(0.73-1.09)
人參	88/10,862	1,160	0.84	(0.67-1.05)
胡麻	9/973	1,324	0.75	(0.39-1.44)
合歡皮	1/417	343	0.29	(0.04-2.04)
黃耆	49/5,453	1,287	0.87	(0.65-1.17)
沙苑子	2/62	4,647	4.00	(1.00-15.97)
雞血藤	10/1,053	1,359	0.90	(0.48-1.68)
甘草	153/18,295	1,198	0.90	(0.75-1.08)
補骨脂	1/292	490	0.43	(0.06-3.07)
葛根	36/5,660	911	0.69	(0.49-0.97)
淡豆豉	16/1,826	1,255	0.97	(0.59-1.60)
Total	2,505/466,337	769	1	-

⁺已與年齡校正

⁺⁺已與年齡、使用的荷爾蒙型態校正

表23、1998-2003年間子宮手術每百萬女性的發生率

	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004
≤ 29yrs	185	174	182	180	167	242	202
30~39yrs	4,060	3,069	3,392	3,049	2,604	2,363	2,979
40~49yrs	9,630	9,629	9,346	9,293	8,320	7,382	8,244
50~59yrs	4,687	4,886	4,349	3,758	3,816	3,318	3,131
60~69yrs	2,951	3,663	3,397	2,728	2,446	2,083	2,194
≥ 70yrs	2,066	1,740	1,757	1,554	1,490	1,073	1,067

表24、1997-2003年間子宮手術新發生個案及發生率及相關危險因子風險比分析

變項	n/N	IR	HR	(95% CI)
荷爾蒙使用情形				
子宮手術發生前一年未曾使用荷爾蒙*	2,580/75,698	4,940	1	-
子宮手術發生前持續使用荷爾蒙*	2,837/40,444	10,321	2.34	(2.22-2.47)
年齡(歲)				
40~49	3,259/59,660	7,992	1	-
50~59	687/35,247	2,808	0.39	(0.36-0.43)
60~69	531/27,634	2,767	0.38	(0.35-0.42)
70<=	179/22,621	1,135	0.17	(0.15-0.20)

*排除僅用 progesterone 者

表25、1997-2003年間子宮手術新發生個案及發生率及荷爾蒙使用情形風險比分析

變項	n/N	IR	HR	(95% CI)
荷爾蒙使用情形				
不曾使用荷爾蒙	2,488/294,959	1,208	1	-
子宮手術發生前一年未曾使用荷爾蒙*	2,580/75,698	4,940	3.60	(3.40-3.80)
子宮手術發生前持續使用荷爾蒙*	2,837/40,444	10,321	8.41	(7.97-8.88)

*排除僅用 progesterone 者

表26、1997-2003年間子宮手術新發生個案及發生率及相關危險因子風險比分析

變項	n/N	IR	HR	(95% CI)
年齡				
小於29歲	721/230,572	447	0.09	(0.09-0.10)
30~39歲(ref)	3,340/84,055	5,751	1	-
40~49歲	3,532/64,644	7,991	1.47	(1.40-1.54)
50~59歲	695/35,527	2,819	0.57	(0.52-0.62)
60~69歲	536/27,800	2,777	0.56	(0.51-0.61)
70歲以上	182/22,740	1,148	0.24	(0.21-0.28)
荷爾蒙使用情形⁺				
不曾使用荷爾蒙	2,488/294,959	1,208	1	-
子宮手術發生前一年未曾使用荷爾蒙	3,152/117,054	3,888	2.23	(2.12-2.36)
子宮手術發生前持續使用荷爾蒙	3,366/53,325	9,257	6.11	(5.80-6.44)
使用的荷爾蒙型態⁺				
不曾使用荷爾蒙 (ref)	2,488/294,959	1,208	1	-
僅雌激素	1,783/27,189	9,671	4.95	(4.65-5.27)
僅雌激素+黃體素	313/19,157	2,347	1.43	(1.27-1.61)
僅黃體素	1,101/54,237	2,918	2.13	(1.98-2.29)
雌激素+黃體素 或 雌激素	855/16,904	7,398	3.81	(3.51-4.13)
雌激素+黃體素 或 黃體素	476/18,130	3,780	2.54	(2.30-2.81)
雌激素 或 黃體素	906/15,594	8,502	4.74	(4.39-5.12)
雌激素+黃體素 或 雌激素 或 黃體素	1,084/19,168	8,253	4.30	(4.00-4.63)
使用過中藥⁺⁺				
白芷	3,258/182,563	2,563	0.60	(0.58-0.63)
當歸	4,502/230,114	2,812	0.59	(0.56-0.61)
人參	3,667/192,379	2,738	0.61	(0.58-0.63)
胡麻	529/33,940	2,236	0.62	(0.57-0.68)
合歡皮	134/8,298	2,315	0.48	(0.40-0.57)
黃耆	2,278/116,001	2,821	0.64	(0.61-0.67)

沙苑子	47/1,707	3,962	0.91	(0.68-1.21)
雞血藤	481/24,972	2,765	0.55	(0.50-0.60)
甘草	5,140/271,506	2,721	0.57	(0.54-0.59)
補骨脂	122/6,879	2,545	0.58	(0.48-0.69)
葛根	2,358/130,374	2,597	0.61	(0.58-0.64)
淡豆豉	947/60,078	2,261	0.63	(0.58-0.67)
與雌激素並用過中藥⁺⁺				
白芷	530/8,371	9,352	1.10	(1.01-1.21)
當歸	929/13,961	9,826	1.20	(1.11-1.29)
人參	739/10,735	10,186	1.25	(1.16-1.36)
胡麻	54/958	8,284	1.04	(0.79-1.36)
合歡皮	31/410	11,243	1.25	(0.88-1.78)
黃耆	390/5,381	10,744	1.27	(1.14-1.41)
沙苑子	1/61	2,371	0.31	(0.04-2.18)
雞血藤	62/1,036	8,865	1.04	(0.81-1.34)
甘草	1,175/18,092	9,582	1.22	(1.14-1.30)
補骨脂	23/286	11,934	1.09	(0.72-1.64)
葛根	363/5,578	9,628	1.18	(1.06-1.32)
淡豆豉	121/1,799	9,969	1.27	(1.06-1.52)
使用Tamoxifen	27/929	4,176	0.90	(0.62-1.32)
Total	9,006/465,338	2,785	1	-

⁺已與年齡校正

⁺⁺已與年齡、使用的荷爾蒙型態校正

附件

附件一、含有植物性雌激素成份的中藥及方劑

中藥	方劑
<i>Angelicae dahuricae radix</i> (白芷)	辛夷散，蒼耳散，川芎茶調散，柴葛解肌湯，九味羌活湯，十神湯，藿香正氣散，烏藥順氣散，清上防風湯，荊芥連翹湯，清上蠲痛湯，上中下通用痛風丸，疏經活血湯，滋腎明目湯，十六味流氣飲，托裡消毒飲，真人活命飲，五積散
<i>Angelicae gigantis radix</i> (當歸)	七寶美髯丹，虎潛丸，天王補心丹，百合固金湯，秦艽鱉甲散，防風通聖散，五積散，逍遙散，補中益氣湯，蘇子降氣湯，四物湯，十全大補湯，當歸補血湯，歸脾湯，養心湯，人參養榮湯，聖愈湯，小薊飲子，蠲痺湯，三痺湯，獨活寄生湯，當歸四逆湯，清暑益氣湯，當歸拈痛湯，龍膽瀉肝湯，當歸六黃湯，膠艾湯，柴胡清肝湯，荊芥連翹湯，黃連上清丸，溫清飲，滋陰降火湯，養心湯，一貫煎，抑肝散，愈帶丸，少腹逐瘀湯，正骨紫金丹，血府逐瘀湯，復原活血湯，膈下逐瘀湯，小薊飲子，消風散，清上蠲痛湯，身痛逐瘀湯，疏經活血湯，薏苡仁湯，清肺湯，生化湯，八味帶下方，折衝飲，保產無憂方，洗肝明目湯，滋腎明目湯，乙字湯，十六味流氣飲，托裡消毒飲，真人活命飲，當歸飲子
<i>Panax ginseng</i> (人參)	丁香柿蒂湯，七味白朮散，人參，人參回生再造丸，人參安神丸，人參肥兒丸，人參益胃湯，人參敗毒散，人參啟脾散，人參飲，人參當芍散，人參實母丸，人參調經婦女寶丸，人參養榮湯，人參瀉肺湯，八仙湯，八味湯，八珍湯，十六味流氣飲，十全大補湯，十味香薷飲，三痺湯，千金內托散，大防風湯，大建中湯，大寶丸，女神散，小柴胡湯，小柴胡湯+，小續命湯，不老丹，五味異功散，六君子湯，六和湯，升陽益胃湯，升陽散火湯，天王補心丹，天王補心丹+，心泰丸，木防己湯，止嗽丹，牛黃清心丸，加味八仙湯，加味平胃散，加味溫膽湯，加味歸脾湯，半夏白朮天麻湯，半夏湯，半夏瀉心湯，半瀉六君子湯，四君子湯，四磨湯，玉泉丸，生脈散，生薑瀉心湯，白虎加人參湯，再造散，安心丸，安神寶丸，安腦丸，安樂丸，托裡消毒飲，托裡消毒飲+，百補丸，竹茹溫膽湯，竹葉石膏湯，竹葉石膏湯+，行功

	<p>清氣散，利膈湯，吳茱萸湯，壯志自強丸，妙香散，完帶湯，防己黃耆湯+，防己黃耆湯，芎歸補血湯，定志丸，東洋參，炙甘草湯，狐仙封臟丸，肥兒丸，肥氣丸，附子理中湯，保肺抗嗽單散，勇關捷止風丸，柏子仁丸，胃和樂，胃風湯，胃康寧，胃散，胃舒寧，風寒治嗽散，香砂六君子湯，香砂養胃湯，枳實消痞丸，桂枝人參湯，桑螵蛸散，柴胡加龍骨牡蠣湯，柴胡桂枝湯，柴苓湯，柴陷湯，泰山磐石散，消風散+，烏梅丸，益氣健寶丸，益氣聰明湯，秘精丸，荊防敗毒散，茸桂百補丸，茯苓飲，乾薑黃連黃芩人參湯，健康調經丸，健脾丸，參苓白朮散，參桂百補丸+，參耆白鳳丸，參茸補腎丸，參蘇飲，婦女溫中丸，啟脾丸，旋覆代赭石湯，清心蓮子飲，清心蓮子飲+，清暑益氣湯，清嗽丸，清燥救肺湯，理中湯，麥門冬湯，惺惺散，普濟消毒飲，滋陰地黃丸，滋腎明目湯，紫菀湯，順風勻氣散，黃連地黃湯，黃連湯，愛心丸，溫經湯，當歸拈痛湯，聖愈湯，葛花解醒湯，葛花解醒湯+，補中益氣湯，補陰湯，補腦丸，資生丸，運功散，鉤藤散，電咳散，漢方胃腸藥，福壽丸，調經妙齡丸，養心湯，養血壯筋健步丸，養肺滋氣散，養胃湯，橘皮竹茹湯，獨活寄生湯，龍膽瀉肝湯，龜鹿二仙膠，歸脾湯，續命湯</p>
<p><i>Sesamum indicum</i> (胡麻)</p>	<p>消風散，清燥救肺湯，胡麻散，胡麻仁</p>
<p><i>Albizia julibrissin</i> (合歡皮)</p>	<p>合歡皮</p>
<p><i>Astragalus mongholicus</i>, <i>Astragalus membranaceus</i> (黃耆)</p>	<p>七物降下湯，人參回生再造丸，人參益胃湯，人參飲，人參養榮湯，十六味流氣飲，十全大補湯，十味香薷飲，十味剉散，三痹湯，千金內托散，大防風湯，大寶丸，升陽益胃湯，心泰丸，加味歸脾湯，半夏白朮天麻湯，玉屏風散，玉泉丸，再造散，安樂丸，托裡消毒飲，托裡消毒飲+，百補丸，壯志自強丸，妙香散，牡蠣散，防己黃耆湯，防己黃耆湯+，防己黃耆湯，芎歸補血湯，保產無憂方，桂枝加黃耆湯，桔梗湯，泰山磐石散，益氣聰明湯，健康調經丸，參桂百補丸+，參耆白鳳丸，參茸百補膏，參茸補腎丸，婦女溫中丸，清心蓮子飲，清心蓮子飲+，清涼飲+，清暑益氣湯，透膿散，紫草根牡蠣湯，順</p>

	乳丸，黃耆，黃耆五物湯，黃耆建中湯，黃耆湯，當歸六黃湯，當歸飲子，當歸補血湯，聖愈湯，補中益氣湯，補陽還五湯，養心湯，養血壯筋健步丸，歸耆建中湯，歸脾湯，蠲痺湯
<i>Astragalus complanatus</i> , <i>Astragalus chinensis</i> (沙苑子)	六味固精丸，沙苑子，金鎖固精丸，補腎丸
<i>Millettia dielsiana</i> , <i>Mucuna birdwoodiana</i> (雞血藤)	雞血藤
<i>Glycyrrhiza uralensis</i> (甘草)	炙甘草湯，人參養榮湯，銀翹散，清上防風湯，荊芥連翹湯，清咽利膈湯，清瘟敗毒飲，安中散，厚朴溫中湯，養心湯，抑肝散，完帶湯，消風散，清上蠲痛湯，清燥救肺湯，養陰清肺湯，二朮湯，三痺湯，疏經活血湯，薏苡仁湯，蠲痺湯，當歸拈痛湯，止嗽散，神祕湯，寧嗽丸，響聲破笛丸，生化湯，保產無憂方，洗肝明目湯，滋腎明目湯，十六味流氣飲，散腫潰堅湯，當歸飲子，補肺阿膠散，紫苑湯，益氣聰明湯，麻黃湯，桂枝湯，大青龍湯，小青龍湯，升麻葛根湯，川芎茶調散，小柴胡湯，黃連湯，補中益氣湯，蘇子降氣湯，歸脾湯，四逆湯，白虎湯，竹葉石膏湯，涼膈散
<i>Psoralea corylifolia</i> (補骨脂)	四神丸，七寶美髯丹
<i>Pueraria lobata</i> , <i>Pueraria montana</i> (葛根)	益氣聰明湯，葛根湯，升麻葛根湯，柴葛解肌湯，柴胡升麻湯，十神湯，葛根芩連湯，參蘇飲，縮脾飲，當歸拈痛湯，黃連上清丸，七味白朮湯，散腫潰堅湯
<i>Glycine max</i> (淡豆豉)	銀翹散，蔥豉湯，梔子豉湯

附件二、訓練課程

時間	內容	演講者
96/7/29 14:00-15:50	健保資料庫簡介與論文發表 經驗談	台灣大學公共衛生學院職業醫學與 工業衛生研究所博士候選人 謝淑 卿

日期	時間	主題	演講者
10/14	08:00-09:00	中醫健保資料庫簡介	中國技術學院洪仲林 講師 國立政治大學財政學系博士 候選人韓幸紋小姐
	09:00-10:00	中醫學統計課程-stata介面操作簡介 及資料輸入與輸出實作練習	中國技術學院洪仲林 講師 國立政治大學財政學系博士 候選人韓幸紋小姐
	10:00-10:15	休息時間 tea time	
	10:15-11:00	中醫學統計課程-敘述性統計分析 及相關分析 (含Stata實機操作及討論)	中國技術學院洪仲林 講師 國立政治大學財政學系博士 候選人韓幸紋小姐
	11:00-12:00	中醫學統計課程-迴歸分析 (含Stata實機操作及討論)	中國技術學院洪仲林 講師 國立政治大學財政學系博士 候選人韓幸紋小姐
中午休息時間			
10/14	13:00-16:30	中醫學統計課程-類別資料分析 (含Stata實機操作及討論)	中國技術學院洪仲林 講師 國立政治大學財政學系博士 候選人韓幸紋小姐

日期	時間	主題	演講者
10/20	09:00-12:00	中醫學統計課程-流病資料分析(一) (含Stata實機操作及討論)	國立政治大學財政系 連賢明助理教授
	中午休息時間		
	13:00-15:00	中醫學統計課程-流病資料分析(二) (含Stata實機操作及討論)	國立政治大學財政系 連賢明助理教授
	11:00-12:00	中醫學統計課程-流病資料分析(三) (含Stata實機操作及討論)	國立政治大學財政系 連賢明助理教授

日期	時間	主題	演講者
10/21	08:00~10:00	中醫學統計課程-存活分析(一) (含Stata實機操作及討論)	國立政治大學財政系 連賢明助理教授
	10:00~12:00	中醫學統計課程-存活分析(二) (含Stata實機操作及討論)	國立政治大學財政系 連賢明助理教授
	中午休息時間		
	13:00~15:00	中醫學統計課程-存活分析(三) (含Stata實機操作及討論)	國立政治大學財政系 連賢明助理教授

上課時間		課程內容	預定授課講師
12/7(五)	8-11	Common mistakes in statistics analyses	Hu, Fu-Chang
12/11(二)	8-11	臨床試驗設計的統計方法分析	中原大學應用數學系吳建華
12/19(三)	9:00-12:00	臨床試驗常用之統計分析方法	財團法人藥品查驗中心 李芝瑩 審查員
	13:00-16:00	臨床試驗設計與統計考量	財團法人藥品查驗中心 蔡貴鳳博士
12/25(二)	8-11	統計方法以及樣本數計算	中原大學應用數學系吳建華