

# 行政院國家科學委員會專題研究計畫 期末報告

由數學模型角度分析以抗病毒藥物降低罹患肝癌風險與其  
經濟效益

計畫類別：個別型  
計畫編號：NSC 101-2221-E-004-003-  
執行期間：101年08月01日至102年08月31日  
執行單位：國立政治大學應用數學學系

計畫主持人：陳政輝

計畫參與人員：博士班研究生-兼任助理人員：胡介國

報告附件：出席國際會議研究心得報告及發表論文

公開資訊：本計畫可公開查詢

中華民國 102 年 11 月 24 日

中文摘要：慢性 B 型肝炎由 B 型肝炎病毒所引起，病程後期亦可能引發肝癌。根據近期醫學研究報告指出，患者血清中 B 型肝炎病毒 DNA 濃度高低為判斷患者罹患肝癌之重要因子。當患者持續處於病毒 DNA 濃度高之狀態，其後續罹患肝癌之風險越高。亦即，肝炎病毒活動愈頻繁，患者罹患肝癌風險越高，因此，可預期若能有效抑制病毒活動，將可降低患者罹患肝癌之風險。在 B 型肝炎治療中，若開始治療時間過早，當病毒對多種藥物產生抗藥性時，在病程後期用藥選擇將受到極大限制。然而，若過晚用藥，患者血清中 B 型肝炎病毒 DNA 濃度高，患者後續罹患肝癌之風險將增加。本計畫分析文獻和現有臨床資料，在考量患者可能發生急性發作與抗藥性風險下，建立模型，就何時以抗病毒藥物介入治療予以分析並提供最新相關訊息，供臨床醫師與醫學專家參考。

中文關鍵詞：慢性 B 型肝炎、抗病毒藥物、肝癌

英文摘要：

英文關鍵詞：

# 行政院國家科學委員會補助專題研究計畫成果報告

由數學模型角度分析以抗病毒藥物降低罹患肝癌風險與其經濟效益

(Analysis on minimizing the risk of hepatocellular carcinoma with antiviral therapy and its cost-effectiveness --- a modeling perspective)

計畫類別：個別型計畫

計畫編號：NSC 101-2221-E-004 -003 -

執行期間：101 年 08 月 01 日至 102 年 8 月 31 日

執行機構及系所：政治大學應用數學系

計畫主持人：陳政輝

計畫參與人員：胡介國，郭雅慧，劉宇恩

處理方式：得立即公開查詢

中 華 民 國 102 年 10 月 1 日

# 行政院國家科學委員會專題研究計畫成果報告

## 由數學模型角度分析以抗病毒藥物降低罹患肝癌風險與其經濟效益

### (Analysis on minimizing the risk of hepatocellular carcinoma with antiviral therapy and its cost-effectiveness --- a modeling perspective)

計畫編號：NSC 101-2221-E-004 -003 -

執行期限：101年08月01日至102年8月31日

主持人：陳政輝 政治大學應用數學系

計畫參與人員：胡介國，郭雅慧，劉宇恩 政治大學應用數學系

## 一、前言

根據統計，臺灣地區的慢性B型肝炎約有超過三百萬的帶原者。隨著病程進展，將來可能發展為肝硬化或肝癌，不但嚴重影響國人健康，也造成健保的沉重負擔。研究慢性B型肝炎自然病程與其治療，提供病患相關資訊及醫療專家精確病程模型，對衛生保健、醫學研究及健保給付評估為相當重要之工作。

現行治療指引，以患者之肝指數高低，來決定何時該以藥物積極介入治療。此一策略除醫療成本考量外，很重要的原因在於抗病毒藥物抗藥性發生後，患者急性發作時用藥選擇將減少。然而，若不早期積極介入治療，患者DNA濃度長期較高又有致癌風險。此研究透過數學模型探討此一課題，期能提供先期資訊供醫學專家參考，以利未來臨床實驗設計及治療策略制定參考。

## 二、目的

近年來，B型肝炎的研究有相當大的進展，一個很重要的原因是得利於愛滋病（AIDS）的研究。由於B型肝炎與愛滋病皆為病毒所引

起（Hepatitis B virus (HBV) v.s. Human immunodeficiency virus (HIV)），藉由研究增進對HIV之瞭解及比較兩種病毒間之相似性(或相異性)，亦促進對HBV之瞭解。在許多國際文獻中，常同時討論或以類似方法研究此兩種病毒(亦常同時考慮引起C型肝炎之HCV)，如[27][38]。此外，B型肝炎抗病毒藥物常為研發愛滋病抗病毒藥物時發現(或原為治療愛滋病之藥物)，肝安能(Lamivudine)即為一最佳例子[29]。而治療愛滋病之經驗，亦可提供治療B型肝炎相當有用指引。在愛滋病治療中，除了抗藥性問題外，一個重要的考量為何時開始治療。若開始治療時間過早，除藥物可能毒性外，當病毒對多種藥物產生抗藥性時，在病程後期用藥選擇將受到極大限制，然而過晚用藥，在未施藥期間，病毒可能對患者造成永久性傷害[30]。因此，目前愛滋病雖無法治癒，若能選擇在適當時機以藥物介入，仍可控制病情，延長患者壽命。而對B型肝炎而言，除肝硬化外，根據治療指引，目前醫界共識主要以肝功能指數(ALT)為指標，當指數超過2倍正常上限者，才建議以抗病毒藥物治療。然而，對於免疫反應不足(肝功能指數低於2倍正常上限者)，以抗病毒藥物治療效果不佳，建議予以觀察而不積極介入治療。但當患者DNA長期處於濃度較高狀態

時，其後續罹患肝癌之風險較高。因此，類比於愛滋病治療，本研究考慮長期使用藥物抑制病毒活動，在無法根治 B 型肝炎之情形下，降低罹患肝癌風險的可行性。

台灣學界在 B 型肝炎治療臨床研究上有許多貢獻，但大多為執行臨床研究，分析藥物療效居多。關於主要實驗與用藥設計，大多為國外藥廠主導[25]。本研究重點在根據學理與現有臨床數據，以數學模型分析一治療策略，考量在何種條件下，此治療策略在延長患者壽命與有效應用醫療資源上有效益。不同於臨床研究結果數據分析，本研究旨在幫助醫學研究人員於進行治療策略實驗與用藥設計前，先運用數學模型推估其風險，以先期探討其可行性。

### 三、文獻探討

本節中，我們首先簡短回顧慢性 B 型肝炎之進程與其後續誘發肝癌之相關探討。其後，我們簡述現今醫界採用之慢性 B 型肝炎治療方式，並根據文獻中近期研究，以數學模型探討用抗病毒藥物抑制病毒複製以減少肝癌發生之可行性。

慢性 B 型肝炎自然進程是一個非常複雜的過程。它涉及到病毒、肝細胞和宿主的免疫反應彼此之間的相互作用[3]。藉由母子垂直感染（通常發生於亞洲地區如臺灣）之慢性 B 型肝炎自然進程可分為三階段：免疫耐受期（immune tolerance phase）、免疫廓清期（immune clearance phase）和殘餘期（residual phase）[3][4]。以下我們根據[3][4]，簡短介紹上述三個階段。更詳細的討論和介紹，可參考文獻[3]-[23]。第一階段是免疫耐受期。這一階段常見於兒童，青少年和年輕成年人[5]。在此階段，患者通常血清中 HBV-DNA 數量多，e-抗原陽性（HBeAg positive），alanine aminotransferase (ALT)

正常，輕微的肝臟損害或無症狀[3][4]。患者此時處於無肝病但高傳染力的狀態[3]。由於目前尚不可知的原因，免疫耐受的狀態被打破，患者的 ALT 會一波又一波升高，此時病患進入免疫廓清期[3][4]。ALT 上升代表病患免疫反應積極地清除 B 型肝炎病毒，血清中 HBV-DNA 會減少[3][4]，然而，清除 B 型肝炎病毒的過程中，也導致了廣泛的肝細胞損害[4]。於病程後期可能非常嚴重，可以導致肝硬化（cirrhosis）或肝癌（Hepatocellular carcinoma, HCC）[4]。然而，許多患者將經歷 HBeAg 血清轉換（HBeAg seroconversion）[4]。其後，雖然有些病人可能罹患肝癌，但多數病患會進入持續緩解（sustained remission）而成為不活動帶原者（inactive carrier）[3][4]。此時，患者進入第三階段殘餘期。每年，約 1% 病患有自發的 B 肝表面抗原（HBsAg）seroclearance [4]。如果沒有併發感染（concurrent infection）或先前之肝硬化，這通常會導致良好的長期結果[4]。

於 HBeAg 血清轉換後，大約 1-4% 的病人可能 HBeAg 轉陰性後再次轉為陽性（reversion）[4]，此一現象可視為患者變相地重回第二階段[3]。此外，更大一部分的病人可能由於病毒突變（大多發生於前核區），出現 HBeAg 陰性之慢性 B 型肝炎，其 HBV-DNA 仍多且 ALT 升高之肝炎復發[3][4]。根據最新研究進展，下圖 1 總結慢性 B 肝病毒感染病程轉移圖[4]。

由前述介紹可知，慢性 B 型肝炎病毒感染為引發肝癌之重要因子。中研院陳建仁院士近期於著名醫學期刊 JAMA 公布一以社群為基礎（community based）之調查研究，其結果指出患者之 B 型肝炎病毒 DNA 於血清中濃度高低為預測罹患肝癌之重要指標[24]：亦即，患者進入研究調查時病毒 DNA 濃度高者，日後罹患肝癌之機率亦較高。陳院士亦於

[24] 述及後續研究將著眼於病毒DNA濃度隨時間變化 (dynamics of virus DNA) 與罹患肝癌機率之關聯性。雖然由 B 型肝炎病毒誘發肝癌之機制尚未完全被瞭解 [25]，然而，研究顯示肝癌細胞有病毒DNA 嵌入物[26]。此外，中研院廖運範院士由臨床研究觀察推測，

肝癌之發生與病毒活動頻繁相關 [25]。當患者病毒 DNA 濃度持續處於較高狀態時 (i. e. persistence)，其罹患肝癌之機率亦較高，此一觀察可由近期之研究結果[1]予以佐證，[1]亦根據研究結果與學理推測：當以抗病毒藥物抑制病毒複製，應可降低肝癌發生率。

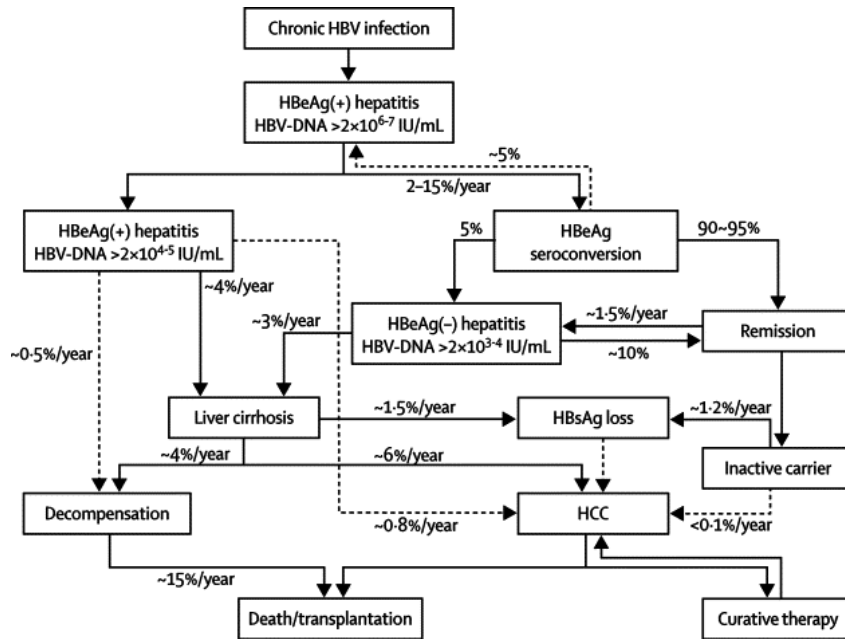


Figure 1. A model on HBV infection from Liaw and Chu [1].

根據圖1 所示之自然進程 (natural course)，對未發生 e- 抗原血清轉 (HBeAg Seroconversion) 之患者，其發生肝癌之主要路徑為以下兩者：

(1) 患者處於病毒 DNA 濃度高的狀態，其肝癌年發生率約為 0.8% (2) 患者處於病毒DNA 濃度高的狀態，在肝硬化發生後，以 6% 年發生率發生肝癌。根據治療指引，對ALT 超過2 倍正常上限者，可以抗病毒藥物治療，並獲健保給付，而嚴重肝硬化患者，不論肝指數 (ALT) 高低，可以藥物治療，並獲健保長期給付。而對於 ALT 未超過2 倍正常上限者，只予觀察而不積極介入治療，其原因在於當患者免疫反應不足時，以抗病毒藥物治療不易成功。然而，患者若長期處於病毒 DNA 濃度高的狀態卻不予治療，會有較高罹患肝癌之風險。有鑒

於此，我們由數學模型觀點考慮無論患者是否免疫反應不足，一律以抗病毒藥物長期治療。此一治療策略雖無法治癒 B 型肝炎，然而，藉由藥物長期抑制病毒 DNA 複製，學理上可降低罹患肝癌之風險。就醫學角度而言，使用抗病毒藥物，會產生抗藥性問題。現行用藥方式將藥物分為第一線與第二線藥物，當患者對第一線藥物產生抗藥性時，再轉換使用第二線藥物或加入第二線藥物作合併治療。當病毒抗藥性產生時，若未以他種藥物治療，可能產生急性發作 [25]。因此，若以抗病毒藥物長期治療，但無法治癒 B 型肝炎時，當病毒對所有藥物具抗藥性，可能有其風險。值得注意的是，近年來，許多抗病毒藥物逐漸被研發出，因此可預期的是當抗病毒藥物選擇增多，且發生抗藥性機率低時，患者因對所有藥物產生抗藥性而發生急性臨床症狀之機率將降低(或發

生時間大幅延後)。而以抗病毒藥物長期治療可降低罹患肝癌風險，如此一來，延長患者壽命並避免肝癌治療花費，抗病毒藥物之花費有其益處。因此，此一長期治療策略有其效益並值得研究其可行性。

#### 四、研究方法

為研究前述課題，本節我們就模型建立、參數估計、治療方法與終止治療時患者體內病毒 DNA 濃度變化考量作說明。

##### (1) 模型建立

在此一研究中，我們採用馬可夫模型 (Markov Model) 來表達慢性 B 型肝炎的病程發展。由於我們的研究焦點為抑制病毒 DNA 是否可降低後期罹癌風險，並考量現有可供分析之臨床數據，馬可夫模型中患者可能狀態簡述如下：

- State 1: HBV DNA undetectable.
- State 2: HBV DNA  $\leq 4.39$  log copies/mL.
- State 3: HBV DNA  $\geq 4.39$  log copies/mL.
- State 4: Hepatocellular carcinoma (HCC).
- State 5: Death.

為方便數學上之處理，我們將之推廣並增加為七種狀態(state):

- State 1: HBV DNA undetectable.
- State 2: HBV DNA  $\leq 4.39$  log copies/mL.
- State 3: HBV DNA  $\geq 4.39$  log copies/mL.
- State 4: HBV DNA  $\leq 4.39$  log copies/mL & No further treatment due to drug resistance.
- State 5: HBV DNA  $\geq 4.39$  log copies/mL & No further treatment due to drug resistance.
- State 6: Hepatocellular carcinoma (HCC).
- State 7: Death.

比較以上兩種情形，七種狀態之模型多了

state 4 和 state 5。此兩狀態是為了表達持續使用抗病毒藥物，當發生抗藥性時，患者將無其它藥物可使用。因此，一旦患者發生急性發作，將無法治療而死亡。

假設  $y^i \in R^{7 \times 1}$  為患者在第 i-th 年處於各個狀態之機率向量， $T_i \in R^{7 \times 7}$  為患者在第 i-th 年接受治療後病毒受抑制之狀態轉移矩陣 (稍後將進一步說明)， $B_i \in R^{7 \times 7}$  為患者在第 i-th 年至第 (i+1)-th 年治療後之狀態轉移機率矩陣，由推廣 Chapman-Komogorov equation 可知：

$$y^{i+1} = y^i T_i B_i.$$

若  $T_i$  為  $7 \times 7$  之 identity matrix，代表不以藥物介入治療。

##### (2) 模型參數估計

在建立模型中，所需要的參數為 (a) 未治療下，各患者建康狀態之間的轉移機率 (b) 患者因治療產生抗藥性之機率 (c) 患者產生抗藥性後，發生急性發作之機率。其中，(a) 之估計參考文獻 [1]，(b) 之機率參考文獻 [2]。由於我們無法確知急性發作之機率，在下一節的數值結果，我們假設發生急性發作之機率為 1%。然而，對其它不同急性發作機率值可以同法計算。

為進一步研究急性發作之機率如何影響治療效益，在下一節中，們利用數值方法討論於不同抗藥性發生機率與不同急性發作機率對患者病程發展影響。

##### (3) 治療方法

在此一研究中，我們考慮兩種抗病毒藥物治療方式，一是使用貝樂克 (Entecavir, ETV) 直至抗藥性發生，另一是先使用干安能 (Lamivudine, LAM)，待患者對干安能產生抗藥性後，再加上干適能 (Adefovir

dipivoxil)，直至患者對兩種藥物皆產生抗藥性，亦即 Lamivudine add on Adefovir dipivoxil (LAM+ADV)。根據文獻資料，本研究推估 0.0024/year 為第一種治療方式抗藥性產生機率，0.0185/year 為第二種治療方式抗藥性產生機率。

$$\bar{T}_2 = \begin{bmatrix} 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix}$$

#### (4) 終止治療時患者病毒 DNA 濃度變化考量

在治療過程中，若治療有效，因藥物可抑制病毒 DNA，我們假設病毒 DNA 濃度太低，無法測出，但在終止治療時，考量患者病毒 DNA 濃度有以下兩種不同 cases:

Case 1: 病毒 DNA 保持在治療後濃度，病程繼續發展

Case 2: 病毒 DNA 回復至治療前濃度，病程繼續發展

為方便說明接受治療後病毒受抑制之狀態轉移矩陣  $T_i$ ，定義以下各矩陣:

$\bar{T}_1$ : 未發生抗藥性，治療有效，治療後 state 1 到 state 3 皆轉移至 state 1.

$$\bar{T}_1 = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix}$$

$\bar{T}_2$ : 治療發生抗藥性，患者處於 DNA 維持原有濃度，病程繼續發展。

$\bar{T}_3$ : 發生抗藥性後，發生急性發作，患者死亡.

$$\bar{T}_3 = \begin{bmatrix} 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix}$$

由以上定義，當患者原處於 DNA 濃度低者， $y = [0, 1, 0, 0, 0, 0, 0]$ 。當患者原處於 DNA 濃度高者， $y = [0, 0, 1, 0, 0, 0, 0]$ 。若採用 ETV 治療時， $T_i = (1-0.0024) * \bar{T}_1 + 0.0024 * 0.99 * \bar{T}_2 + 0.0024 * 0.01 * \bar{T}_3$ 。若採用 LAM+ADV 治療時， $T_i = (1-0.0185) * \bar{T}_1 + 0.0185 * 0.99 * \bar{T}_2 + 0.0185 * 0.01 * \bar{T}_3$ 。

對 case 2 而言，對治療前處於低濃度，因抗藥性使治療終止，終止時病毒 DNA 仍處於治療

時低濃度。定義以下  $\bar{T}_2'$  矩陣:

$$\bar{T}_2' = \begin{bmatrix} 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix}$$

而對治療前處於高濃度，因抗藥性使治療



終止，終止時病毒 DNA 回復至治療前高濃度。定義以下  $\bar{T}_2''$  矩陣：

$$\bar{T}_2'' = \begin{bmatrix} 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix}$$

相同於 case1，當患者原處於 DNA 濃度低者， $y=[0, 1, 0, 0, 0, 0, 0]$ 。當患者原處於 DNA 濃度高者， $y=[0, 0, 1, 0, 0, 0, 0]$ 。然而，患者處於 DNA 濃度較低時開始接受治療，採用 ETV 治療時， $T_i=(1-0.0024)*\bar{T}_1+0.0024*0.99*\bar{T}_2'+0.0024*0.01*\bar{T}_3$ 。採用 LAM+ADV 治療時， $T_i=(1-0.0185)*\bar{T}_1+0.0185*0.99*\bar{T}_2'+0.0185*0.01*\bar{T}_3$ 。而當患者處於 DNA 濃度較高時開始接受治療，採用 ETV 治療時， $T_i=(1-0.0024)*\bar{T}_1+0.0024*0.99*\bar{T}_2''+0.0024*0.01*\bar{T}_3$ 。採用 LAM+ADV 治療時， $T_i=(1-0.0185)*\bar{T}_1+0.0185*0.99*\bar{T}_2''+0.0185*0.01*\bar{T}_3$ 。

## 五、結果與討論

於本節中，我們首先呈現數值計算之結果及各結果所採用之參數，其後，我們討論結果所提供之相關訊息，並提出建議與改進之方向。

### (2) Case 1 數值結果

在 case 1 中，我們考慮終止治療時，病毒 DNA 維持在治療後濃度，病程繼續發展。當急性發作發生機率設為 1% 時，表 1-3 分別代表患者起始為低濃度下，未治療、以 ETV、

LAM+ADV 治療結果，而表 4-6 分別代表患者起始濃度為高濃度下，未治療、以 ETV、LAM+ADV 治療結果。因假設急性發作發生機率值不大，可看出較早治療結果較佳。

### (1) Case 2 數值結果

在 case 2 中，我們考慮終止治療時，病毒 DNA 回復至治療前濃度，病程繼續發展。當急性發作發生機率設為 1% 時，表 7-9 分別代表患者起始濃度為低濃度下，未治療、以 ETV、LAM+ADV 治療結果。而表 7-9 分別代表患者起始濃度為高濃度下，未治療、以 ETV、LAM+ADV 治療結果。因假設急性發作發生機率值不大，可看出較早治療結果仍較佳。

### (3) 不同抗藥性發生機率與急性發作發生機率

為進一步研究抗藥性發生機率、急性發作之機率如何影響治療效益，令發生抗藥性的機率為 p，令急性發作的機率為 q，我們觀察當 (p,q) 為多少時使用藥物將沒有改善效果。若定義連續使用藥物 15 年後 HCC 發生加死亡的機率沒有變小，則視為藥物介入治療對病情沒有改善效果。由學理可知，當 p 增加，q 必須減少才可有相同治療效益，反之亦然。表 13-1 與表 13-2 代表於 case 1 假設下，患者起始濃度分別為低濃度與高濃度時，p、q 之間關係。表 13-1 與表 13-2 可以圖 2 表達。同樣地，表 14-1 與表 14-2 代表於 case 2 假設下，患者起始濃度分別為低濃度與高濃度時，p、q 之間關係。表 14-1 與表 14-2 可以圖 3 表達。圖 2 與圖 3 提供下列訊息：若存在一組 p1, q1，其值大於圖上任一組 p，q，則藥物介入治療對預防肝癌發生沒有較佳效果。

### (4) 討論與改進之方向

在我們呈現的結果中，因假設急性發作發生機率值不高，所得結果大多顯示早期介入治

療有其一定效益，然而，在我們的模型參數估算與結果中，有以下未考量或需更精確的資料予以改進的地方：

(4a) 抗藥性發生機推估

B 型肝炎抗病毒治療藥物，有許多為新發展藥物(如 ETV)，其長期使用抗藥性資料尚不齊全，因此在我們的數值結果中，抗藥性機率是以現有抗藥性年發生率推估，未來當更新的臨床資料可得時，應予以採用，使研究結果更具有說服力。

(4b) 患者 DNA 濃度間隔

在我們的模型中，因配合現有臨床資料，只考量患者病毒 DNA 濃度大於或小於 4.39

log copies/mL。未來，若有更多與更精確患者病毒 DNA 濃度隨時間變化資料，此模型將可細分更多患者狀態(states)，使結果預測更精準。

(4c) 醫療成本考量

由於肝癌治療方式不甚相同 [26]，我們不確知由 B 肝引發之肝癌確切醫療成本。然而，我們的模型可模擬病程路徑發展，若相關資料可得時，不同的病程發展所對應醫療花費亦可計算，因此，學理上而言，根據此模型，治療經濟效益亦可計算比較。

Table 1. Case 1: 無使用藥物 (患者起始為低濃度,  $y = [0, 1, 0, 0, 0, 0, 0]$ )

| 年  | 低濃度    | 高濃度    | HCC    | 死亡     |
|----|--------|--------|--------|--------|
| 5  | 0.8604 | 0.0939 | 0.0219 | 0.0239 |
| 10 | 0.8058 | 0.0997 | 0.0241 | 0.0705 |
| 15 | 0.7629 | 0.0957 | 0.0233 | 0.1181 |
| 20 | 0.7232 | 0.0909 | 0.0221 | 0.1638 |
| 30 | 0.6502 | 0.0817 | 0.0199 | 0.2482 |
| 40 | 0.5845 | 0.0735 | 0.0179 | 0.3241 |

Table 2. Case 1: ETV (患者起始為低濃度,  $y = [0, 1, 0, 0, 0, 0, 0]$ )

| 年  | 未檢測病毒  | 低濃度    | 高濃度    | HCC    | 死亡     |
|----|--------|--------|--------|--------|--------|
| 5  | 0.9881 | 0.0107 | 0.0009 | 0.0002 | 0.0002 |
| 10 | 0.9763 | 0.0203 | 0.0020 | 0.0005 | 0.0010 |
| 15 | 0.9646 | 0.0293 | 0.0031 | 0.0007 | 0.0023 |
| 20 | 0.9531 | 0.0376 | 0.0042 | 0.0010 | 0.0041 |
| 30 | 0.9305 | 0.0528 | 0.0061 | 0.0015 | 0.0092 |
| 40 | 0.9084 | 0.0659 | 0.0078 | 0.0019 | 0.0161 |

Table 3. Case 1: LAM+ADV (患者起始為低濃度， $y = [0, 1, 0, 0, 0, 0, 0]$ )

| 年  | 未檢測病毒  | 低濃度    | 高濃度    | HCC    | 死亡     |
|----|--------|--------|--------|--------|--------|
| 5  | 0.9109 | 0.0794 | 0.0064 | 0.0015 | 0.0019 |
| 10 | 0.8297 | 0.1451 | 0.0146 | 0.0034 | 0.0073 |
| 15 | 0.7557 | 0.2008 | 0.0219 | 0.0052 | 0.0165 |
| 20 | 0.6883 | 0.2478 | 0.0281 | 0.0067 | 0.0290 |
| 30 | 0.5711 | 0.3200 | 0.0377 | 0.0091 | 0.0622 |
| 40 | 0.4738 | 0.3681 | 0.0442 | 0.0107 | 0.1033 |

Table 4. Case 1: 無使用藥物(患者起始為高濃度， $y = [0, 0, 1, 0, 0, 0, 0]$ )

| 年  | 低濃度    | 高濃度    | HCC    | 死亡     |
|----|--------|--------|--------|--------|
| 5  | 0.6986 | 0.2013 | 0.0378 | 0.0624 |
| 10 | 0.7416 | 0.1061 | 0.0258 | 0.1264 |
| 15 | 0.7122 | 0.0910 | 0.0233 | 0.1746 |
| 20 | 0.6763 | 0.0852 | 0.0208 | 0.2178 |
| 30 | 0.6081 | 0.0764 | 0.0186 | 0.2968 |
| 40 | 0.5467 | 0.0687 | 0.0167 | 0.3679 |

Table 5. Case 1: ETV (患者起始為高濃度， $y = [0, 0, 1, 0, 0, 0, 0]$ )

| 年  | 未檢測病毒  | 低濃度    | 高濃度    | HCC    | 死亡     |
|----|--------|--------|--------|--------|--------|
| 5  | 0.9881 | 0.0103 | 0.0011 | 0.0002 | 0.0003 |
| 10 | 0.9763 | 0.0201 | 0.0020 | 0.0005 | 0.0011 |
| 15 | 0.9646 | 0.0291 | 0.0031 | 0.0007 | 0.0022 |
| 20 | 0.9531 | 0.0375 | 0.0042 | 0.0010 | 0.0042 |
| 30 | 0.9305 | 0.0527 | 0.0061 | 0.0015 | 0.0093 |
| 40 | 0.9084 | 0.0658 | 0.0078 | 0.0019 | 0.0162 |

Table 6. Case 1: LAM+ ADV (患者起始為高濃度， $y = [0, 0, 1, 0, 0, 0, 0]$ )

| 年  | 未檢測病毒  | 低濃度    | 高濃度    | HCC    | 死亡     |
|----|--------|--------|--------|--------|--------|
| 5  | 0.9109 | 0.0764 | 0.0084 | 0.0017 | 0.0026 |
| 10 | 0.8297 | 0.1439 | 0.0147 | 0.0034 | 0.0083 |
| 15 | 0.7557 | 0.1998 | 0.0218 | 0.0052 | 0.0175 |
| 20 | 0.6883 | 0.2470 | 0.0280 | 0.0067 | 0.0300 |
| 30 | 0.5711 | 0.3192 | 0.0376 | 0.0091 | 0.0631 |
| 40 | 0.4738 | 0.3674 | 0.0441 | 0.0106 | 0.1040 |

Table 7. Case 2: 無使用藥物(患者起始為低濃度， $y = [0, 1, 0, 0, 0, 0, 0]$ )

| 年  | 低濃度    | 高濃度    | HCC    | 死亡     |
|----|--------|--------|--------|--------|
| 5  | 0.8604 | 0.0939 | 0.0219 | 0.0239 |
| 10 | 0.8058 | 0.0997 | 0.0241 | 0.0705 |
| 15 | 0.7629 | 0.0957 | 0.0233 | 0.1181 |
| 20 | 0.7232 | 0.0909 | 0.0221 | 0.1638 |
| 30 | 0.6502 | 0.0817 | 0.0199 | 0.2482 |
| 40 | 0.5845 | 0.0735 | 0.0179 | 0.3241 |

Table 8. Case 2: ETV (患者起始為低濃度， $y = [0, 1, 0, 0, 0, 0, 0]$ )

| 年  | 未檢測病毒  | 低濃度    | 高濃度    | HCC    | 死亡     |
|----|--------|--------|--------|--------|--------|
| 5  | 0.9881 | 0.0107 | 0.0009 | 0.0002 | 0.0002 |
| 10 | 0.9763 | 0.0203 | 0.0020 | 0.0005 | 0.0010 |
| 15 | 0.9646 | 0.0293 | 0.0031 | 0.0007 | 0.0023 |
| 20 | 0.9531 | 0.0376 | 0.0042 | 0.0010 | 0.0041 |
| 30 | 0.9305 | 0.0528 | 0.0061 | 0.0015 | 0.0092 |
| 40 | 0.9084 | 0.0659 | 0.0078 | 0.0019 | 0.0161 |

Table 9. Case 2: LAM+ADV (患者起始為低濃度， $y = [0, 1, 0, 0, 0, 0, 0]$ )

| 年  | 未檢測病毒  | 低濃度    | 高濃度    | HCC    | 死亡     |
|----|--------|--------|--------|--------|--------|
| 5  | 0.9109 | 0.0794 | 0.0064 | 0.0015 | 0.0019 |
| 10 | 0.8297 | 0.1451 | 0.0146 | 0.0034 | 0.0073 |
| 15 | 0.7557 | 0.2008 | 0.0219 | 0.0052 | 0.0165 |
| 20 | 0.6883 | 0.2478 | 0.0281 | 0.0067 | 0.0290 |
| 30 | 0.5711 | 0.3200 | 0.0377 | 0.0091 | 0.0622 |
| 40 | 0.4738 | 0.3681 | 0.0442 | 0.0107 | 0.1033 |

Table 10. Case 2: 無使用藥物 (患者起始為高濃度， $y = [0, 0, 1, 0, 0, 0, 0]$ )

| 年  | 低濃度    | 高濃度    | HCC    | 死亡     |
|----|--------|--------|--------|--------|
| 5  | 0.6986 | 0.2013 | 0.0378 | 0.0624 |
| 10 | 0.7416 | 0.1061 | 0.0258 | 0.1264 |
| 15 | 0.7122 | 0.0910 | 0.0233 | 0.1746 |
| 20 | 0.6763 | 0.0852 | 0.0208 | 0.2178 |
| 30 | 0.6081 | 0.0764 | 0.0186 | 0.2968 |
| 40 | 0.5467 | 0.0687 | 0.0167 | 0.3679 |

Table 11. ETV (患者起始為高濃度， $y = [0, 0, 1, 0, 0, 0, 0]$ )

| 年  | 未檢測病毒  | 低濃度    | 高濃度    | HCC    | 死亡     |
|----|--------|--------|--------|--------|--------|
| 5  | 0.9881 | 0.0064 | 0.0046 | 0.0005 | 0.0005 |
| 10 | 0.9763 | 0.0150 | 0.0061 | 0.0008 | 0.0018 |
| 15 | 0.9646 | 0.0234 | 0.0072 | 0.0011 | 0.0038 |
| 20 | 0.9531 | 0.0313 | 0.0081 | 0.0013 | 0.0062 |
| 30 | 0.9305 | 0.0455 | 0.0098 | 0.0017 | 0.0125 |
| 40 | 0.9084 | 0.0579 | 0.0113 | 0.0021 | 0.0203 |

Table 12. LAM+ADV (患者起始為高濃度， $y = [0, 0, 1, 0, 0, 0, 0]$ )

| 年  | 未檢測病毒  | 低濃度    | 高濃度    | HCC    | 死亡     |
|----|--------|--------|--------|--------|--------|
| 5  | 0.9109 | 0.0478 | 0.0343 | 0.0034 | 0.0036 |
| 10 | 0.8297 | 0.1086 | 0.0426 | 0.0057 | 0.0134 |
| 15 | 0.7557 | 0.1628 | 0.0472 | 0.0073 | 0.0271 |
| 20 | 0.6883 | 0.2090 | 0.0507 | 0.0085 | 0.0435 |
| 30 | 0.5711 | 0.2804 | 0.0555 | 0.0103 | 0.0827 |
| 40 | 0.4738 | 0.3286 | 0.0581 | 0.0115 | 0.1280 |

Table 13-1.. Case 1: 患者起始為低濃度， $y = [0, 1, 0, 0, 0, 0, 0]$ ：

|   |       |       |       |      |       |       |       |      |       |       |
|---|-------|-------|-------|------|-------|-------|-------|------|-------|-------|
| p | 0.5   | 0.45  | 0.4   | 0.35 | 0.3   | 0.25  | 0.2   | 0.15 | 0.1   | 0.05  |
| q | 0.011 | 0.014 | 0.017 | 0.02 | 0.025 | 0.032 | 0.043 | 0.06 | 0.094 | 0.196 |

Table 13-2 .Case 1: 患者起始為高濃度， $y = [0, 0, 1, 0, 0, 0, 0]$ ：

|   |       |      |       |       |       |       |       |       |       |       |
|---|-------|------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| p | 0.5   | 0.45 | 0.4   | 0.35  | 0.3   | 0.25  | 0.2   | 0.15  | 0.1   | 0.05  |
| q | 0.045 | 0.05 | 0.056 | 0.063 | 0.071 | 0.081 | 0.096 | 0.119 | 0.165 | 0.305 |

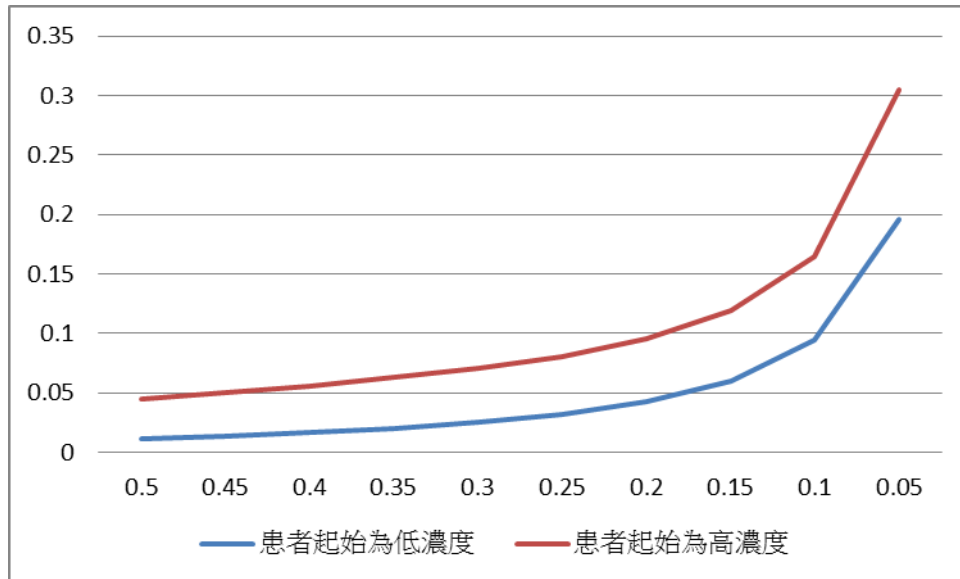


Figure 2. Case1: 抗藥性機率(橫軸) p v.s. 急性發作機率(縱軸) q

Table 14-1. Case2: 患者起始為低濃度， $y = [0, 1, 0, 0, 0, 0, 0]$  :

|   |       |       |       |      |       |       |       |      |       |       |
|---|-------|-------|-------|------|-------|-------|-------|------|-------|-------|
| p | 0.5   | 0.45  | 0.4   | 0.35 | 0.3   | 0.25  | 0.2   | 0.15 | 0.1   | 0.05  |
| q | 0.011 | 0.014 | 0.017 | 0.02 | 0.025 | 0.032 | 0.043 | 0.06 | 0.094 | 0.196 |

Table 14-2. Case2: 患者起始為高濃度， $y = [0, 0, 1, 0, 0, 0, 0]$  :

|   |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
|---|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| p | 0.5   | 0.45  | 0.4   | 0.35  | 0.3   | 0.25  | 0.2   | 0.15  | 0.1   | 0.05  |
| q | 0.011 | 0.014 | 0.017 | 0.021 | 0.027 | 0.035 | 0.048 | 0.071 | 0.118 | 0.266 |

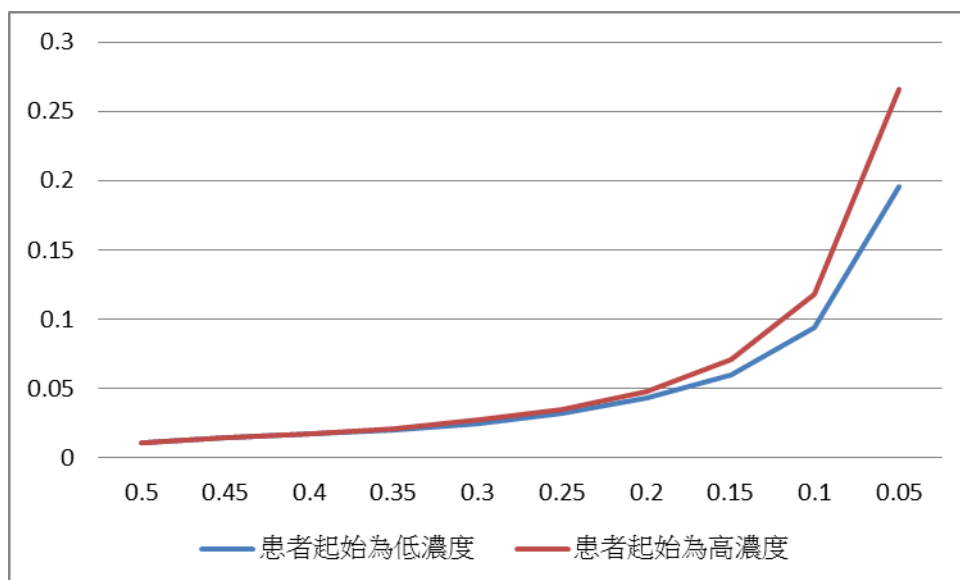


Figure 3. Case 2: 抗藥性機率(橫軸) p v.s. 急性發作機率(縱軸) q

## 六、參考文獻

- [1] C. F. Wu, M. W. Yu, C. L. Lin e.t.c., "Long-term tracking of hepatitis B viral load and the relationship with risk for hepatocellular carcinoma in men," *Carcinogenesis*, vol. 29, pp 106-112, 2008.
- [2] Y. F. Liaw, N. Leung, and J. H. Kao e.t.c., "Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2008 update," *Hepatol Int.*, vol. 2, pp 263-268, 2008.
- [3] 廖運範 "慢性 B 型肝炎治療新風貌" 當代醫學, 第 33 卷, 第 5 期, 民國 95 年。
- [4] Y. F. Liaw and C. M. Chu, "Hepatitis B virus Infection," *The Lancet*, pp. 582-592, Feb., 2009.
- [5] A. S. Lok, E. J. Heathcote and J. H. Hoofnagle, "Management of hepatitis B: summary of a workshop," *Gastroenterology*, vol. 120, pp. 1828-1853, 2001.
- [6] D. S. Chen, "From hepatitis to hepatoma: lessons from type B viral hepatitis," *Science*, vol. 262, pp. 554-559, 1993.
- [7] A. S. Lok, "Chronic hepatitis B," *N. Engl. J. Med.*, vol. 346, pp. 1682-1683, 2002.
- [8] Y. F. Liaw, "Hepatitis flares and hepatitis B e antigen seroconversion: implication in anti-hepatitis B virus therapy," *J. Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 18, pp. 246-252, 2003.
- [9] M. F. Yuen, E. Sablon, C. K. Hui, et al., "Prognostic factors in severe exacerbation of chronic hepatitis B," *Clin. Infect. Dis.*, vol. 36, pp. 979-984, 2003.
- [10] C. M. Chu, S. J. Hung, J. Lin, D. Tai and Y. F. Liaw, "Natural history of hepatitis B e antigen to antibody seroconversion in patients with normal serum aminotransferase levels," *Am. J. Med.*, vol. 116, pp. 829-834, 2004.
- [11] G. Realdi, A. Alberti, M. Ruge, F. Bortolotti, A. M. Rigoli, F. Termolada, et al., "Seroconversion from hepatitis B e antigen to anti-HBe in chronic hepatitis B virus infection," *Gastroenterology*, vol. 79, pp. 195-199, 1980.
- [12] J. H. Hoofnagle, G. M. Dusheiko, L. B. Seeff, E. A. Jones, J. G. Waggoner and Z. B. Bales, "Seroconversion from hepatitis B e antigen to antibody in chronic type B hepatitis," *Ann. Intern. Med.*, vol. 94, pp. 744-748, 1981.
- [13] Y. F. Liaw, C. M. Chu, I. J. Su, M. J. Hung, D. Y. Lin, C. S. ChangChien, "Clinical and histological events preceding hepatitis B e antigen seroconversion in chronic type B hepatitis," *Gastroenterology*, vol. 84, pp. 216-219, 1983.
- [14] G. Fattovich, N. Olivari, M. Pasino, M. D'Onofrio, E. Martone, and F. Donato, "Long-term outcome of chronic hepatitis B in Caucasian patients: mortality after 25 years," *Gut*, vol. 57, pp. 84-90, 2008.
- [15] M. Manno, C. Camma, F. Schepis, et al., "Natural history of chronic HBV carriers in northern Italy: morbidity and mortality after 30 years," *Gastroenterology*, vol. 127, pp. 756-763, 2004.
- [16] G. H. Zacharakis, J. Koskinas, S. Kotsiou, et al., "Natural history of chronic HBV infection: a cohort study with up to 12 years follow-up in North Greece (part of the InterregI-II/EC-project)," *J. Med. Virol.*, vol. 77, pp. 173-179, 2005.
- [17] F. Bortolotti, M. Guido, S. Bartolacci, et al., "Chronic hepatitis B in children after e antigen seroclearance: final report of a 29-year longitudinal study," *Hepatology*, vol. 43, pp. 556-562, 2006.

- [18] Y. H. Ni, M. H. Chang, P. J. Chen, et al., "Viremia profiles in children with chronic hepatitis B virus infection and spontaneous e antigen seroconversion," *Gastroenterology*, vol. 132, pp. 2340-2345, 2007.
- [19] B. J. McMahon, P. Holck, L. Bulkow and M. Snowball, "Serologic and clinical outcomes of 1536 Alaska Natives chronically infected with hepatitis B virus," *Ann. Intern. Med.*, vol. 135, pp. 759-768, 2001.
- [20] Y. C. Chen, I. S. Sheen, C. M. Chu and Y. F. Liaw, "Prognosis following spontaneous HBsAg seroclearance in chronic hepatitis B patients with or without concurrent infection," *Gastroenterology*, vol. 123, pp. 1084-89, 2002.
- [21] Y. Arase, K. Ikeda, F. Suzuki, et al., "Long-term outcomes after hepatitis B surface antigen seroclearance in patients with chronic hepatitis B," *Am. J. Med.* vol. 119, pp. 71 e9-16, 2006.
- [22] M. F. Yuen, E. Sablon, H. J. Yuan, et al., "Relationship between the development of precore and core promoter mutations and hepatitis B e antigen seroconversion in patients with chronic hepatitis B virus," *J. Infect. Dis.*, vol. 186, pp. 1335-1338, 2002.
- [23] F. Bonino and M. R. Brunetto, "Chronic hepatitis B e antigen (HBeAg) negative, anti-HBe positive hepatitis B: an overview," *J. Hepatol.*, vol. 39, pp. 160-163, 2003.
- [24] C. J. Chen, H. I. Yang, J. Su et.c., "Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level," *JAMA* vol 295, pp65-73, 2006.
- [25] 廖運範，迎戰 B 型肝炎，橘井文化事業股份有限公司，民國 100 年。
- [26] 陳定信、賴明陽、陳健弘，"肝細胞癌-台灣三十年的經驗"，行政院衛生署八十年年度委託研究計畫報告。
- [27] A. V. M. Herz, S. Bonhoeffer, R. M. Anderson, R. M. May and M. A. Nowak, "Viral dynamics in vivo: Limitations on estimates of intracellular delay and virus decay," *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, vol. 93, pp. 7274-7251, 1996.
- [28] M. A. Nowak, S. Bonhoeffer, A. M. Hill, R. Boehme, H. C. Thomas and H. Mcdade, "Virus dynamics in hepatitis B virus infection," *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, vol. 93, pp. 4398-4402, 1996.
- [29] National Institutes of Health (美國國家衛生院)網站。
- [30] Steven M. Shechter, Matthew D. Bailey, Andrew J. Schaefer and Mark S. Roberts, "The optimal time to initiate HIV therapy under ordered health states," *Operations Reseach*, vol. 56, pp. 20-33, 2008.



# 國科會補助專題研究計畫項下出席國際學術會議心得報告

日期：102 年 7 月 1 日

|        |   |         |                 |
|--------|---|---------|-----------------|
| 計畫編號   | NSC 101-2221-E-004 -003   |         |                 |
| 計畫名稱   | 由數學模型角度分析以抗病毒藥物降低罹患肝癌風險與其經濟效益                                       |         |                 |
| 出國人員姓名 | 陳政輝   | 服務機構及職稱 | 政治大學應用數學系       |
| 會議時間   | 102 年 6 月 24 日至 102 年 6 月 26 日                                      | 會議地點    | Chicago, U.S.A. |
| 會議名稱   | INFORMS Healthcare 2013   |         |                 |
| 發表論文題目 | A Multi-State Disease Progression Model of Type 2 Diabetes Mellitus |         |                 |

## 一、參加會議經過

此會議於 Chicago Downtown 的 Marriott 飯店舉行，時間為 6 月 24 日至 6 月 26 日，為期三天。在會議的安排中，有兩大主要部份: Social events 及 Technical sessions。Social events 包含第一天晚間舉辦之 Reception 及第二天中午之 Networking Lunch。Technical sessions 則依據不同主題，於第一天至第三天早上與下午不同時段舉行，每一時段約略分為十幾個 tracks。以下分別就參加 social events, technical sessions 及發表我自己與合作者研究成果，略述會議經過:

### 1. Social Events:

Reception 為與會學者共進晚餐之 social event，此一 event 於第一天晚間舉行，由於時差關係，精神與體力不濟，故未參與此一活動。第二天之 Networking Lunch 頗為正式，在每一桌中，學會安排一位於此一領域中較資深學者擔任 host，幫助同桌學者互相認識，使氣氛較輕鬆，並於進餐中可以互相交流意見。席間，擔任本桌 host 之資深學者要求每個人先自我介紹，簡述來自那一個國家與研究單位、研究主題、以及對 healthcare 領域未來的預測與想法。本桌除同行的同事陸行教授外，尚有數位來自日本的學者，從事之研究工作是將 operations research 領域中之 resource allocation 技術，推廣於 healthcare 之應用。於午餐中，同桌學者廣泛交流意見並分享研究經驗。其中，談話印象較深是擔任 host 之學者提及目前參與的計畫是與美國麻州醫院合作，研究如何提升大眾至醫院回診檢查意願 (如具慢性病高危險因子者)，使民眾能有效進行健康管理，避免發生後續重大疾病。談話間陸行教授問及美國現行健保制度改革，本桌 host 之資深學者表達自己支持現任總統之健保改革，但對現有改革成效不甚滿意，並預

測未來美國健保制度將有以下重大發展趨勢，亦即健保會提供所有大眾基本醫療服務，於此之上，經濟狀況較佳者可選擇高額付費以獲得較佳品質之醫療服務。此一預測我個人認為有相當程度之準確性。在一我常就診的台灣大型私立醫院，就成立一獨立牙科診療中心，有較佳診療環境，並採用許多先進儀器提供患者高品質之醫療服務，然而，患者也必須負擔較高額之醫療費用。在今日健保入不敷出的情形下，如何將健保主要資源集中於提供民眾最基本的醫療需求，而讓醫院仍可藉由經濟狀況較佳患者以高額付費換取更高品質之營運方式，或許是一值得台灣醫界深思推廣之方向。在此一 network lunch 結束前，Informs 學會說明學生論文競賽規則與審查程序，並頒發獎座與獎金給獲獎學生，最後也頒獎感謝籌備此次會議相關人員，為此一午餐會畫下一完美句點。

## 2. 參加 Technical sessions

Technical sessions 依研究主題如 healthcare scheduling and capacity management, medical decision making, optimization models and methods in healthcare e.t.c. (研究重點大多集中在推廣現有之 operations research methods, 解決 healthcare 之實際問題), 約略分為十幾個 tracks, 在不同的 conference room 同時進行 presentation。在一個半小時的時段中, 安排 2-4 場演講 (invited speaker 的演講則長達一個半小時)。由於我現有研究的方法學是 modeling and optimization, 應用層面則包含癌症治療, 因此參加之 Technical sessions 多集中於此類演講。其中印象較深的是 proton radiation therapy for cancer, 亦即以質子進行癌症治療。日前台大醫院成立癌症治療中心, 即採購此一治療儀器。此一研究近期相當熱門, 常有相關研究成果發表。此類研究考量如下: 在採用質子治療時, 患者器官並非靜止不動, 因此, 如何調整質子射線的角度與劑量, 以達到最大療效, 並減低對正常組織的傷害, 為一相當重要之課題。舉例來說, 在一演講中, 演講者提及 breast cancer 以質子射線治療有相當佳之療效, 然治療中, 由於患者呼吸動作, 射線未能準確對準癌細胞, 常造成正常組織的傷害。根據統計, 患者治療後發生心臟疾病致死風險偏高, 此治療為造成此風險極可能原因。在參與的各 session 中, 研究者由不同角度來討論此一問題。一是此類問題可表達成非線性最佳化問題, 求解全域最佳解有其困難, 探討如何以 heuristic 演算法找出較佳解, 另一類研究則著重在如何以不同型式數學 formulation 表達此類問題, 使求解之方法較簡單且計算量降低。

此外, 本次會議邀請了來自知名的 IBM Watson Research 中心的 Dr. Basit chaudhry, 主要演講內容是討論如何利用 IBM 在 natural language 的研究成果, 整理並整合日益龐大, 結構雜亂的醫學資料 (如敘述性臨床文件), 將其轉化為醫療資訊, 以幫助醫藥人員進行醫療工作。我個人覺得此一研究領域相當困難, 除需要有 IBM 優良的設備提供高速科學計算能力外, 也需有相當大的研究團隊進行醫學資料分類整理, 然而, 此研究若能有大突破, 將對 healthcare 領域有極大助益。

## 3. 發表研究成果

我和合作者的研究被歸類在 Medical Decision Making, 時間為星期二下午 1:30pm 至 3:00pm 的 session, 屬於第 6 track, 擔任此 session 之 session chair 為同事陸行教授。此一 session 安排 4 場 presentations 但因第一場講者缺席, 根據會議規定, 演講無法依順序遞補, 因此, 在

等候近 20 分鐘後，才開始進行排在第二場的演講。第二場演講者是來自中原大學的陳慧芬教授，講題是如何給定一個新的 criteria，判定 Metabolic Syndrome。其後，由我發表我與合作者關於 Diabetes 模型的工作。發表結束後，有聽眾提問關於病患於資料收集過程中所受治療不一致下對模型之影響，並有聽眾對我們收集的 censored data 造成不確定性之估計方法提出建議，這對我們工作的進一步改進有很大助益。在我之後由同事陸行教授進行疾病模型在存活分析的應用演講，演講後聽眾對於數學模型在 healthcare 領域之適用性進行了許多討論，有完全不相信模型有用的學者，也有學者認為模型雖僅為真實情形之近似，在實際應用卻扮演不可或缺之角色，透過與會者熱烈討論，使我對此一課題有更深一步的認識。

## 二、與會心得

在與會過程中，我參加了許多關於 proton radiation therapy 之 technical session，瞭解到在 healthcare 的領域中，optimization methods 對於患者的實際治療可以和醫療人員一樣扮演第一線的角色感到極為興奮，也相信在 healthcare 領域中一定還有許多這類的問題可研究。然而，要發現此類問題，對僅具數學與作業研究背景研究人員而言，相當困難，必須透過與醫藥背景研究人員討論，長期合作，當兩個不同領域的研究人員對合作者之研究領域有基本的認識後，才能共同尋找出有意義與價值的研究課題。近年來，政府之研究主管機關相當鼓勵跨領域研究，然而，如何在制度上鼓勵此類研究並媒合背景互補且能溝通良好之研究者，並進一步將研究成果轉化成實用之技術(如上述 proton radiation therapy)，其它國家的作法，相當值得我們參考與深思。

## 三、發表論文全文或摘要

論文摘要：

In this study, a disease progression model for type 2 diabetes mellitus is constructed based on a dataset with large sample size. It could simulate major diabetes-related complications, including myocardial infarction, ischaemic heart disease, congestive heart failure, stroke, nephropathy, retinopathy, amputation and death. The time-to-event and transition information among type 2 diabetes related complications offered by this model is helpful for the development of better management strategies.

## 四、建議

參加此次會議，有幸接觸到許多作業研究在 healthcare 領域前沿之研究，深信此類研究有相當大的潛力，其研究成果，能轉化為實用之技術，供業界進一步發展與使用，因此，以產學合作的方式來推動此一領域發展，一方面可藉此促進產業升級，在升級過程中，又可引發出新的研究課題，使業界願意進一步投注資源於學界，提升學界科研實力並培育人才，形成一良性循環。近年來，政府不停強調發展生技產業，應儘速建立完整的法令並提供足夠的誘因，改善產學合作現況，成功機率才可能較高。

## 五、攜回資料名稱及內容

攜回資料為本次會議手冊一份，內容除議程、主辦會議專家學者及學會近期活動公告外，並包含了所有 session 中演講者姓名、任職單位與演講摘要。

# 國科會補助計畫衍生研發成果推廣資料表

日期:2013/11/16

|           |                                      |
|-----------|--------------------------------------|
| 國科會補助計畫   | 計畫名稱: 由數學模型角度分析以抗病毒藥物降低罹患肝癌風險與其經濟效益  |
|           | 計畫主持人: 陳政輝                           |
|           | 計畫編號: 101-2221-E-004-003- 學門領域: 作業研究 |
| 無研發成果推廣資料 |                                      |

101 年度專題研究計畫研究成果彙整表

| 計畫主持人：陳政輝                          |             | 計畫編號：101-2221-E-004-003- |                 |            |      |                                     |     |
|------------------------------------|-------------|--------------------------|-----------------|------------|------|-------------------------------------|-----|
| 計畫名稱：由數學模型角度分析以抗病毒藥物降低罹患肝癌風險與其經濟效益 |             |                          |                 |            |      |                                     |     |
| 成果項目                               |             | 量化                       |                 |            | 單位   | 備註（質化說明：如數個計畫共同成果、成果列為該期刊之封面故事...等） |     |
|                                    |             | 實際已達成數（被接受或已發表）          | 預期總達成數（含實際已達成數） | 本計畫實際貢獻百分比 |      |                                     |     |
| 國內                                 | 論文著作        | 期刊論文                     | 0               | 0          | 100% | 篇                                   |     |
|                                    |             | 研究報告/技術報告                | 0               | 0          | 100% |                                     |     |
|                                    |             | 研討會論文                    | 0               | 0          | 100% |                                     |     |
|                                    |             | 專書                       | 0               | 0          | 100% |                                     |     |
|                                    | 專利          | 申請中件數                    | 0               | 0          | 100% | 件                                   |     |
|                                    |             | 已獲得件數                    | 0               | 0          | 100% |                                     |     |
|                                    | 技術移轉        | 件數                       | 0               | 0          | 100% | 件                                   |     |
|                                    |             | 權利金                      | 0               | 0          | 100% | 千元                                  |     |
|                                    | 參與計畫人力（本國籍） | 碩士生                      | 0               | 0          | 100% | 人次                                  |     |
|                                    |             | 博士生                      | 1               | 1          | 100% |                                     |     |
|                                    |             | 博士後研究員                   | 0               | 0          | 100% |                                     |     |
|                                    |             | 專任助理                     | 0               | 0          | 100% |                                     |     |
| 國外                                 | 論文著作        | 期刊論文                     | 0               | 0          | 100% | 篇                                   |     |
|                                    |             | 研究報告/技術報告                | 0               | 0          | 100% |                                     |     |
|                                    |             | 研討會論文                    | 1               | 1          | 100% |                                     |     |
|                                    |             | 專書                       | 0               | 0          | 100% |                                     | 章/本 |
|                                    | 專利          | 申請中件數                    | 0               | 0          | 100% | 件                                   |     |
|                                    |             | 已獲得件數                    | 0               | 0          | 100% |                                     |     |
|                                    | 技術移轉        | 件數                       | 0               | 0          | 100% | 件                                   |     |
|                                    |             | 權利金                      | 0               | 0          | 100% | 千元                                  |     |
|                                    | 參與計畫人力（外國籍） | 碩士生                      | 0               | 0          | 100% | 人次                                  |     |
|                                    |             | 博士生                      | 0               | 0          | 100% |                                     |     |
|                                    |             | 博士後研究員                   | 0               | 0          | 100% |                                     |     |
|                                    |             | 專任助理                     | 0               | 0          | 100% |                                     |     |

|  |          |
|--|----------|
| <p>其他成果<br/>(無法以量化表達之成果如辦理學術活動、獲得獎項、重要國際合作、研究成果國際影響力及其他協助產業技術發展之具體效益事項等，請以文字敘述填列。)</p> | <p>無</p> |
|--|----------|

|   | 成果項目            | 量化 | 名稱或內容性質簡述 |
|---|-----------------|----|-----------|
| 科<br>教<br>處<br>計<br>畫<br>加<br>填<br>項<br>目 | 測驗工具(含質性與量性)    | 0  |           |
|   | 課程/模組           | 0  |           |
|   | 電腦及網路系統或工具      | 0  |           |
|   | 教材              | 0  |           |
|   | 舉辦之活動/競賽        | 0  |           |
|   | 研討會/工作坊         | 0  |           |
|   | 電子報、網站          | 0  |           |
|   | 計畫成果推廣之參與(閱聽)人數 | 0  |           |

# 國科會補助專題研究計畫成果報告自評表

請就研究內容與原計畫相符程度、達成預期目標情況、研究成果之學術或應用價值（簡要敘述成果所代表之意義、價值、影響或進一步發展之可能性）、是否適合在學術期刊發表或申請專利、主要發現或其他有關價值等，作一綜合評估。

1. 請就研究內容與原計畫相符程度、達成預期目標情況作一綜合評估

達成目標

未達成目標（請說明，以 100 字為限）

實驗失敗

因故實驗中斷

其他原因

說明：

2. 研究成果在學術期刊發表或申請專利等情形：

論文： 已發表  未發表之文稿  撰寫中  無

專利： 已獲得  申請中  無

技轉： 已技轉  洽談中  無

其他：（以 100 字為限）

3. 請依學術成就、技術創新、社會影響等方面，評估研究成果之學術或應用價值（簡要敘述成果所代表之意義、價值、影響或進一步發展之可能性）（以 500 字為限）

學術成就與技術創新：

(1) 台灣學界在 B 型肝炎治療臨床研究上有許多貢獻，但大多為執行臨床研究，分析藥物療效居多。關於主要實驗與用藥設計，大多為國外藥廠主導。本研究重點在根據學理與現有臨床數據，以數學模型分析一治療策略，考量在何種條件下，此治療策略在延長患者壽命與有效應用醫療資源上有效益。不同於臨床研究結果數據分析，本研究旨在幫助醫學研究人員於進行治療策略實驗與用藥設計前，先運用數學模型推估其風險，以先期探討其可行性，就學術角度而言，有其創新性。

(2) 此外，在研究抗藥性發生機率、急性發作之機率如何影響治療效益時，本研究以模擬方法將兩者關聯製成圖表，此一圖表提供以下重要訊息：當急性發作的機率給定，抗藥性的機率必須多低，藥物及早介入才有益處。此一圖表可直接供臨床醫師參考應用，由技術關點而言，有其創新性。

社會影響等方面：

根據統計，臺灣地區的慢性 B 型肝炎約有超過三百萬的帶原者。隨著病程進展，將來可能發展為肝硬化或肝癌，不但嚴重影響國人健康，也造成健保的沉重負擔。研究慢性 B 型肝



炎自然病程與其治療，提供病患相關資訊及醫療專家精確病程模型，對衛生保健、醫學研究及健保給付評估為相當重要之工作。而在慢性 B 型肝炎治療中一重要考量為何時該以藥物積極介入治療。如過早介入治療，當抗病毒藥物抗藥性發生後，患者急性發作時用藥選擇將減少，然而，若不早期積極介入治療，患者 DNA 濃度長期較高又有致癌風險。此研究透過數學模型探討此一課題，其結果能提供先期資訊供醫學專家參考，有利未來臨床實驗設計及治療策略制定參考，對慢性 B 型肝炎患者治療與健保政策有重大影響。