

妊娠糖尿病篩檢策略之成本效果分析

周盈邑 董鈺琪*

目標：妊娠糖尿病（gestational diabetes mellitus, GDM）與孕婦及新生兒發生第二型糖尿病與不良結果有關。篩檢是辨識孕婦是否罹患妊娠糖尿病的重要方法，全面篩檢與高風險族群篩檢係重要的篩檢策略，但目前對於合適的篩檢策略尚缺乏共識。因此，本研究目的為從第三付費者觀點，探討妊娠糖尿病篩檢策略之成本效果。**方法：**本研究以決策樹模型評估三種妊娠糖尿病篩檢策略之成本以及健康生活品質校正生命年（quality-adjusted life years, QALYs）：全面篩檢、高風險族群篩檢、未篩檢。本研究使用全民健康保險研究資料庫資料與文獻回顧估計模型參數，及敏感度分析評估研究結果的穩健度。**結果：**相較於未篩檢，全面篩檢與高風險族群篩檢皆具備成本效果，與高風險族群篩檢及未篩檢相比，全面篩檢能減少妊娠糖尿病併發症發生風險，全面篩檢相較高風險族群篩檢的遞增成本效果比，每增加一個健康生活品質校正生命年需增加928元成本，敏感度分析結果一致。**結論：**全面篩檢係有成本效果之妊娠糖尿病篩檢策略，並能改善孕婦及新生兒照護結果。（台灣衛誌 2019；38(4)：387-399）

關鍵詞：妊娠糖尿病、全面篩檢、高風險族群篩檢、成本效果、遞增成本效果比

前 言

妊娠糖尿病（gestational diabetes mellitus, GDM）係指孕婦在懷孕過程首次發生任何程度之葡萄糖耐受不良情形[1,2]。妊娠糖尿病對孕婦與新生兒皆有短期與長期不良影響，並降低生活品質[3]；妊娠糖尿病可能增加孕婦罹患子癲前症、高血壓與第二型糖尿病之風險，且孕婦較易發生剖腹產與早產[4-7]；除此，妊娠糖尿病與新生兒過重、肩難產、新生兒低血糖、死亡，以及日後罹患第二型糖尿病相關[4,6-9]。體重過重

與肥胖為妊娠糖尿病之危險因子[10]，隨著肥胖之盛行率增加，也提升婦女在育齡年齡罹患第二型糖尿病之風險[2,11]，顯示出妊娠糖尿病已成為公共衛生的重要議題[12]。

妊娠糖尿病可透過篩檢發現，而全面篩檢（universal screening）與高風險族群篩檢（targeted screening）係常見的篩檢策略。針對全面篩檢，糖尿病與妊娠研究小組國際協會（International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups, IADPSG）[13]及美國預防服務工作小組（US Preventive Services Task Force, USPSTF）[14]建議針對所有孕婦提供妊娠糖尿病篩檢。針對高風險族群篩檢，英國國家健康與照顧卓越研究院（National Institute for Health and Care Excellence, NICE）於2008年建議有特定風險因子之健康孕婦，應接受妊娠糖尿病篩檢，風險因子定義為：(1)身體質量指數（body mass index, BMI） $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ 、(2)曾生產體重超過4,500g以上之嬰兒、(3)有妊

國立台灣大學公共衛生學院健康政策與管理研究所

*通訊作者：董鈺琪

地址：台北市中正區徐州路17號

E-mail: yuchitung@ntu.edu.tw

投稿日期：2019年2月14日

接受日期：2019年7月22日

DOI:10.6288/TJPH.201908_38(4).108012



娠糖尿病病史、(4)家族糖尿病史（一等親內）、(5)家族源自於高糖尿病盛行率之族裔[15]。國內妊娠糖尿病篩檢係採高風險篩檢，由中央健康保險署給付，目前給付二種篩檢方式，第一種為「口服葡萄糖耐量試驗（五次血糖測定）」，包含50公克葡萄糖挑戰試驗與100公克口服葡萄糖耐量試驗，也就是美國糖尿病協會（American Diabetes Organization, ADA）建議之二階段（two-step）篩檢法，針對懷孕期第24-28週接受50公克葡萄糖挑戰試驗（glucose challenge test, GCT）後呈現陽性之孕婦，再提供100公克口服葡萄糖耐量試驗（oral glucose tolerance test, OGTT），第二種則係「空腹及口服75公克葡萄糖兩小時後血漿葡萄糖測定」，也就是2小時75公克口服葡萄糖耐量試驗，為世界衛生組織（World Health Organization, WHO）、美國IADPSG與英國NICE所建議之一階段（one-step）篩檢法[13]，而國內糖尿病學會則未建議特定之篩檢方式[16]。全民健康保險支付標準未針對100公克口服葡萄糖耐量試驗訂定明確的給付條件，而75公克口服葡萄糖耐量試驗則係限於空腹或餐後血糖異常但未達診斷糖尿病標準之病人實施，因給付條件未有明確風險因子定義，故國內係由各醫師自行判斷。不論是全面篩檢或是高風險族群篩檢，目的皆係辨識尚未有症狀但可能發展成妊娠糖尿病之高風險孕婦[17]，透過改善飲食習慣、血糖監測，甚至是藥物治療以降低不良結果發生。然而，高風險族群篩檢未涵蓋到所有孕婦，可能會降低妊娠糖尿病治療效益[18]，而全面篩檢可能會增加過多的篩檢成本。因此，一個重要且需要被證實的問題，何種妊娠糖尿病篩檢策略具備成本效果（cost-effective）。

有關探討妊娠糖尿病篩檢策略之成本效果研究，目前僅有三篇國外相關研究[19-21]。Chen等人以2009至2010年新加坡兩間公立醫院之孕婦資料、過去文獻與專家意見，建立決策樹模型並比較全面篩檢、高風險族群篩檢以及不篩檢三種篩檢策略之成本效果，發現採用成本效果閾值（cost-effectiveness threshold）為每增加一個健康

生活品質校正生命年（quality-adjusted life years, QALYs）之增加成本不超過50,000美元時，全面篩檢策略具成本效果，唯有當成本效果閾值係每增加一個健康生活品質校正生命年之增加成本為10,000美元時，高風險族群篩檢方會成為最具成本效果之篩檢策略[19]，然此篇研究之健康狀態機率及成本參數，僅使用新加坡三分之一產婦之產檢及生產資料，以及參考過去研究與專家意見。Danyliv等人使用2006至2009年愛爾蘭西部五間醫院之生產孕婦資料與過去文獻，以決策樹模型比較全面篩檢與不篩檢策略之成本效果，全面篩檢為優勢策略（dominant strategy），且推行全面篩檢不但增加健康生活品質校正生命年且能降低成本[20]，然該篇研究僅使用五間醫院之產前中心推行全面篩檢之資料，且未探討高風險族群篩檢之成本效果。Jacklin等人則是以英國、澳洲與愛爾蘭多家醫院資料與過去文獻，以決策樹模型比較全面篩檢與高風險族群篩檢策略之成本效果，發現當成本效果閾值為每增加一個健康生活品質校正生命年之增加成本不超過30,000英鎊時，全面篩檢策略不具有成本效果[21]，然此篇研究僅使用幾間醫院資料進行研究。目前，尚未有研究以全國性資料探討妊娠糖尿病篩檢之全面篩檢、高風險族群篩檢與不篩檢策略之成本效果。

綜觀過去研究發現，推行妊娠糖尿病全面篩檢可能具備成本效果，然而僅以部分醫院之產婦資料、過去研究結果以及專家意見進行成本效果評估，研究結果之外推性與客觀性皆有待討論；因此，本研究使用全民健康保險資料庫作為資料來源，以決策樹模型探討三種妊娠糖尿病篩檢策略，包含全面篩檢、高風險族群篩檢與不篩檢之成本效果。

材料與方法

資料來源

本研究欲探討妊娠糖尿病篩檢策略之成本效果，故研究之個案數與成本資料取自於百萬承保抽樣歸入檔2011年至2013年全民健康保險研究資料庫，本研究使用之檔案包含

「門診處方及治療明細檔」、「住院醫療費用清單明細檔」、「住院醫療費用醫令清單明細檔」、「承保資料檔」。而本研究納入之妊娠糖尿病治療效果，以及效用則參考過去研究結果[6,19,20,22-25]。

目標族群、觀點與比較方案

本研究針對懷孕婦女，從第三付費者觀點比較三種妊娠糖尿病篩檢策略之成本效果：(1)全面篩檢、(2)高風險族群篩檢、(3)不篩檢。本研究之成本採2012年新台幣貨幣價值，效用則係以健康生活品質校正生命年進行評估，且以3%折現率（discount rate）為基礎[26]。

研究假設

本研究妊娠糖尿病篩檢係採用2小時75公克口服葡萄糖耐量試驗（oral glucose tolerance test, OGTT）[13]，並假設此測試工具之敏感度與特異度皆為100%[20,27]。過去研究發現一階段篩檢法相較於二階段篩檢法具有成本效果[25,28]；因此，本研究假設採用一階段篩檢法。除此，本研究亦假設孕婦接受妊娠糖尿病篩檢結果為罹患糖尿病（國際疾病分類臨床修訂第九版[International Classification of Diseases, 9th Revision Clinical Modification, ICD-9-CM]診

斷碼：648.0）或醣耐量試驗異常（ICD-9-CM診斷碼：648.8）[29-31]，則會接受相關治療，例如：飲食衛教或藥物治療等[20]。

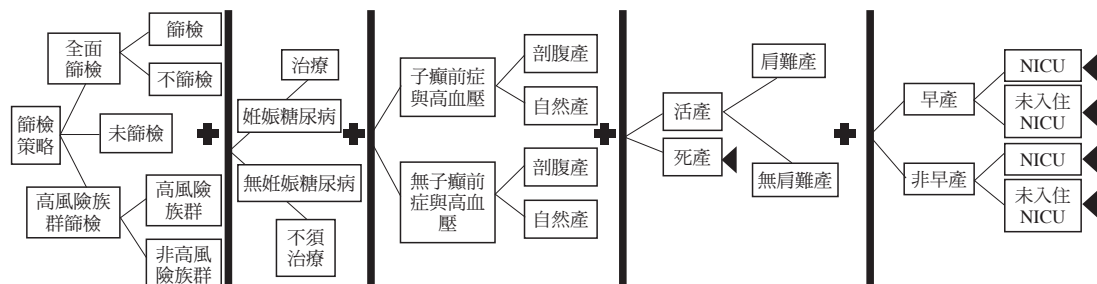
決策模型

本研究以決策樹模型（decision-tree model）為分析方法，以終生壽命（lifetime）為評估時間，並參考過去研究[20]，考慮所有事件發生，及以事件發生進程，建立模型結構，模型結構如圖一所示。妊娠糖尿病篩檢策略區分為全面篩檢、不篩檢與高風險族群篩檢，孕婦無論是否接受篩檢，均有可能罹患妊娠糖尿病及相關併發症或不良事件，僅是罹病率或發生事件機率不同，罹患妊娠糖尿病之孕婦有較高機率罹患子癲前症與高血壓，進而有較高機率接受剖腹產，於生產過程肩難產、死產較有可能發生，新生兒較有可能是早產，進而較有可能入住新生兒加護病房。懷孕相關併發症之選擇係考量妊娠糖尿病及其治療對併發症較有影響，以及併發症與妊娠期間或生產之照護費用及生活品質之相關性[32,33]。

模型參數

健康狀態機率與治療效果

針對健康狀態機率，本研究以全民健康保險研究資料庫進行分析，研究對象為



圖一 決策樹模型結構

* NICU表示入住新生兒加護病房（neonatal intensive care unit）。

+ 圖中符號「+」以及粗直線表示任一前一個健康狀態會接續後續之健康狀態，以全面篩檢情況為例，孕婦無論選擇接受篩檢或不接受篩檢，皆會發生有罹患妊娠糖尿病或未罹患妊娠糖尿病情況，而孕婦不論是否罹患妊娠糖尿病，皆會發生罹患子癲前症與高血壓之機率，僅是罹患妊娠糖尿病者發生機率較大，且因治療非全部痊癒，故亦會有接續後續之健康狀態，相關發生機率及治療效果可參見表一。符號「◀」表示終點節點（terminal node）。

2012年生產之孕婦（ICD-9-CM處置碼：72, 73, 74.0, 74.1, 74.4, 74.99）[34,35]（9,236人次），排除當次生產出現流產、異位妊娠（ICD-9-CM診斷碼：630-639, 640.0, 779.6）與多胞胎（ICD-9-CM診斷碼：651, 652.6, 660.5, 662.3）等情形（180人次），以及產前一年有糖尿病（ICD-9-CM診斷碼：250, 648.0, 648.8）[29-31,36]、子癲前症（ICD-9-CM診斷碼：642.4, 642.5）[30,37]與高血壓（ICD-9-CM診斷碼：401-405, 437.2, 642.0-642.3, 642.6, 642.7）[30,36-

38]病史之孕婦（231人次）；若孕婦當年度有兩次以上生產紀錄（7人次），取第一次生產紀錄，研究樣本共計8,818人生產孕婦。

健康狀態機率如表一所示；高風險孕婦定義為，生產期間曾接受全民健康保險給付之100公克口服葡萄糖耐量試驗與75公克口服葡萄糖耐量試驗之孕婦，7.5981%之孕婦為高風險孕婦，共670人，接受100公克口服葡萄糖耐量試驗之孕婦為100%，其中有1位高風險孕婦亦接受75公克口服葡萄糖耐量試

表一 模型參數

模型參數	數值	分布		參考資料	
		形狀	分布參數		
整體			最小值	最大值	
折現率	3%		0.00%	6.00%	Health Information and Quality Authority [55]
孕婦生產時的預期壽命	54	均勻			Chen, et al. [19]
新生兒出生時的預期壽命	80	均勻			內政部 [47]
高風險孕婦	7.5981%		55%	75%	Jacklin, et al. [21], Koh, et al. [56]
機率					全民健康保險研究資料庫
全面篩檢中妊娠糖尿病篩檢率	100%		40%	100%	
			Alpha	Beta	
妊娠糖尿病盛行率	12.5700%	Beta	1,108	7,710	
高風險孕婦被篩檢出妊娠糖尿病	68.9552%	Beta	462	208	
非高風險孕婦被篩檢出妊娠糖尿病	7.9283%	Beta	646	7,502	
無妊娠糖尿病之孕婦罹患高血壓/子癲前症	2.8000%	Beta	216	7,494	
妊娠糖尿病之孕婦罹患高血壓/子癲前症	5.5100%	Beta	61	1,047	
無妊娠糖尿病之孕婦且剖腹產	34.0600%	Beta	2,626	5,084	
妊娠糖尿病之孕婦且剖腹產	35.2000%	Beta	390	718	
死產	0.5800%	Beta	51	8,767	
無妊娠糖尿病之孕婦且早產	4.7200%	Beta	364	7,346	
妊娠糖尿病之孕婦且早產	5.2300%	Beta	58	1,050	
無妊娠糖尿病之孕婦且無早產入住NICU	15.1900%	Beta	1,116	6,181	
妊娠糖尿病之孕婦且無早產入住NICU	20.6700%	Beta	217	831	
無妊娠糖尿病之孕婦且早產入住NICU	56.8700%	Beta	207	157	
妊娠糖尿病之孕婦且早產入住NICU	63.7900%	Beta	37	21	
無妊娠糖尿病之孕婦且自然產肩難產	0.2000%	Beta	10	5,074	
妊娠糖尿病之孕婦且自然產肩難產	0.4200%	Beta	3	715	
剖腹產肩難產	0.0300%	Beta	0.003	9.997	
治療效果			平均值 對數值	平均值 對數值之 標準誤	
子癲前症與高血壓	0.6308	Log-normal	-0.461	0.1903	Landon, et al. [6]
剖腹產	0.7928	Log-normal	-0.232	0.1001	Landon, et al. [6]
早產	0.8099	Log-normal	-0.211	0.1918	Landon, et al. [6]
新生兒加護病房（非早產）	0.7739	Log-normal	-0.256	0.1945	Landon, et al. [6]
新生兒加護病房（早產）	0.0000	固定			Landon, et al. [6]
肩損傷	0.3710	Log-normal	-0.992	0.4406	Landon, et al. [6]
自然產後的肩損傷	0.3360	Log-normal	-1.090	0.4384	Landon, et al. [6]

表一 模型參數 (續)

模型參數	數值	分布		參考資料
		形狀	分布參數	
成本 (2012年新台幣幣值)			Alpha Lambda	全民健康保險研究資料庫
75公克口服葡萄糖耐量試驗	144.00	均勻		
100公克口服葡萄糖耐量試驗	313.00	均勻		
妊娠糖尿病治療	1,347.76	Gamma	128.149	0.095
子癲前症或高血壓治療	4,296.19	Gamma	27.276	0.006
剖腹產	30,588.93	Gamma	19,550.328	0.639
自然產	22,773.51	Gamma	38,170.821	1.676
活產	0.00	均勻		
死產	5,522.34	均勻		
肩難產	1,342.99	Gamma	1.317	0.001
早產	69,350.12	Gamma	70.335	0.001
一般嬰兒照護	2,761.17	Gamma	89,398.456	32.377
新生兒加護病房 (早產)	36,120.13	Gamma	380.456	0.011
新生兒加護病房 (非早產)	13,679.17	Gamma	2,247.943	0.164
效用				
健康孕婦	1.00	均勻		Tengs and Wallace [23]
健康新生兒	1.00	均勻		Tengs and Wallace [23]
子癲前症與高血壓-孕婦	1.00	均勻		Danyliv, et al. [20]
子癲前症與高血壓-新生兒	1.00	均勻		Danyliv, et al. [20]
自然產-孕婦	1.00	均勻		Chen, et al. [19], Mission, et al. [22]
自然產-新生兒	1.00	均勻		Chen, et al. [19], Mission, et al. [22]
剖腹產-孕婦	0.99	均勻		Chen, et al. [19]
剖腹產-新生兒	0.99	均勻		Chen, et al. [19]
死胎-孕婦	0.92	均勻		Chen, et al. [19]
死胎-新生兒	0.00	均勻		Tengs and Wallace [23]
肩損傷-孕婦	0.99	均勻		Chen, et al. [19]
肩損傷-新生兒	0.99	均勻		Chen, et al. [19]
早產-孕婦	0.96	均勻		Danyliv, et al. [20], Mautner, et al. [24]
早產-新生兒	0.96	均勻		Danyliv, et al. [20], Werner, et al. [25]
入住新生兒加護病房-孕婦	0.50	均勻		Danyliv, et al. [20]
入住新生兒加護病房-新生兒	0.50	均勻		Danyliv, et al. [20]

註：NICU表示新生兒加護病房 (neonatal intensive care unit)。

驗；懷孕相關併發症，包含：子癲前症或懷孕引起之高血壓、剖腹產、新生兒死亡、肩損傷 (ICD-9-CM診斷碼：660.4, 767.6) [39-41]、早產 (ICD-9-CM診斷碼：644, 765) [42,43]，以及新生兒入住加護病房。

治療效果則參考多中心隨機對照試驗之研究結果[6]，如表一所示，妊娠糖尿病孕婦接受相關衛教與治療後，可降低子癲前症與高血壓、剖腹產、肩損傷、早產、非早產新生兒入住加護病房之風險。

成本

本研究以全民健康保險研究資料庫分析懷孕期間、生產及產後30日內之相關費用，本研究假設支付點數一點，為新台幣一元[44]；成本因計算時間小於一年，故不折現[20,21,45]。如表一所示，成本包含：75公克口服葡萄糖耐量試驗、妊娠糖尿病治療、子癲前症與高血壓、活產、死產、剖腹產、自然產、肩難產、早產、一般嬰兒照護、早產兒入住新生兒加護病房，以及非早產兒入

住新生兒加護病房。

75公克口服葡萄糖耐量試驗費用為全民健康保險給付之144點。妊娠糖尿病治療成本，以及子癲前症與高血壓治療成本，以門診處方及治療明細檔與住院醫療費用清單明細檔之主次診斷欄位出現，妊娠糖尿病或子癲前症與高血壓診斷代碼案件之平均申報點數。活產成本視為生產過程中未增加額外之成本，定義為新台幣0元[20]；死產成本為一般嬰兒照護之2倍費用[19]。剖腹產與自然產成本，以生產未申報懷孕相關併發症之孕婦，計算平均剖腹產與自然產費用。肩難產與早產費用，係針對生產有申報肩難產或早產，但未申報其他懷孕相關併發症之案件費用，扣除剖腹產或自然產成本之平均肩難產或早產費用。一般嬰兒照護與新生兒加護病房費用，則以全民健康保險給付之新生兒照護費、嬰兒室繼續照護費、新生兒中重度住院診察費與護理費、嬰兒病床病房費與嬰兒保溫箱費，計算當次生產與產後30日之新生兒照護費用。

健康生活品質校正生命年

妊娠糖尿病篩檢效果係測量終身健康生活品質校正生命年，由於妊娠糖尿病所造成之不良結果可能會影響到孕婦與新生兒的剩餘預期壽命，因此針對健康生活品質校正生命年折現[19-21]。以健康生活品質校正生命年做為評估效果，可同時考量存活時間與生活品質兩個面向，一個健康生活品質校正生命年等同於存活一年時間與效用之乘積，而效用係指健康相關的生活品質權重，數值介於0到1之間[46]。如表一所示，孕婦在生產後之預期壽命為54歲[19]，新生兒之預期壽命為80歲[47]，若未出現懷孕相關併發症，則孕婦與新生兒之效用皆為1[19,20]，而懷孕相關併發症之效用則參考相關文獻[19,20,22-25]。

成本效果評估

本研究使用TreeAge Pro 2018 (TreeAge Software Inc., Williamstown, MA, USA) 建

立不同篩檢策略之決策樹模型，進行成本效果分析，以遞增成本效果比 (incremental cost-effectiveness ratio, ICER) 呈現成本效果結果，成本效果閾值係參考WHO之建議，以三倍人均國內生產毛額 (gross domestic product, GDP) [48]，2012年係新台幣1,893,426元作為獲得額外健康生活品質校正生命年之最多增加之成本[49]。遞增成本效果比公式如下[50]：

$$ICER = \frac{\text{成本}_{\text{策略1}} - \text{成本}_{\text{策略2}}}{\text{效果}_{\text{策略1}} - \text{效果}_{\text{策略2}}} = \frac{\Delta \text{成本}}{\Delta \text{效果}}$$

敏感度分析

本研究以機率性敏感度分析 (probabilistic sensitivity analysis)，以及單維 (one way) 與雙維 (two way) 敏感度分析評估參數不確定性對結果之影響。機率性敏感度分析係根據各參數之機率分布，以蒙地卡羅模擬 (Monte Carlo simulation) 方法進行1,000次模擬，並根據模擬之增額成本與效果數值建立成本效果可接受曲線 (cost-effectiveness acceptability curves)，用以表示三種妊娠糖尿病篩檢策略在不同的願付價格 (willingness to pay, WTP) 下，具有成本效果的機率，而願付價格係指民眾願意為了獲得某些服務，或是假設性的介入，而願意付出之最大金額[51,52]，等同於成本效果閾值[53]；狀態機率為Beta分布，治療效果為對數常態 (log-normal) 分布，成本為Gamma分布[20,54]，如表一所示。此外，折現率、全面篩檢策略中妊娠糖尿病篩檢率、高風險孕婦機率與妊娠糖尿病篩檢費用，則係以單維與雙維敏感度分析進行不確定性評估，折現率變動範圍為0%至6%[55]，妊娠糖尿病篩檢率變動範圍為40%至100%[20]，高風險孕婦機率變動範圍為55%至75%[21,56]，妊娠糖尿病篩方式變動為100公克口服葡萄糖耐量試驗，故篩檢費用變動為313元。

結 果

經由決策樹模型評估，基本模型結果如表二所示，相較於未篩檢策略，全面篩檢

表二 基本模型之成本效果分析結果

策略	成本 (元)	QALYs	ICER (對照未篩檢)			ICER (對照高風險族群篩檢)		
			成本 (元)	QALYs	元/QALY	成本 (元)	QALYs	元/QALY
全面篩檢	34,303	51.42	74	0.1703	434	92	0.0993	928
高風險族群篩檢	34,211	51.32	-18	0.0710	優勢			
不篩檢	34,229	51.25						

註：ICER表示遞增成本效果比 (incremental cost-effectiveness ratio)；QALYs表示健康生活品質校正生命年 (quality-adjusted life years)。

與高風險族群篩檢策略均具成本效果，相較於未篩檢策略，全面篩檢之篩檢率設定於100%情況下，其成本花費增加74元，效用增加0.1703個健康生活品質校正生命年，遞增成本效果比為每增加一個健康生活品質校正生命年之增加成本係434元，低於成本效果閾值為每增加一個健康生活品質校正生命年之增加成本不超過1,893,426元。相較於未篩檢策略，高風險族群篩檢之成本花費減少18元，效用增加0.0710個健康生活品質校正生命年，表示高風險族群篩檢策略為優勢策略。相較於高風險族群篩檢，全面篩檢之成本花費增加92元，效用增加0.0993個健康生活品質校正生命年，遞增成本效果比為每增加一個健康生活品質校正生命年之增加成本係928元，低於成本效果閾值。

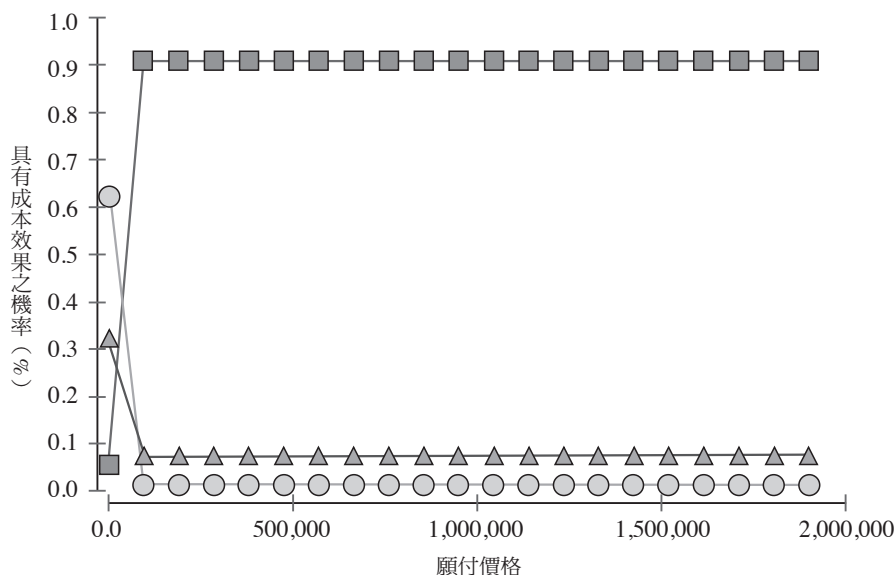
本研究以敏感度分析評估參數不確定性對結果之影響。機率性敏感度分析結果如圖二所示，當參數依據其機率分布在一定範圍內變化，成本效果閾值設定為每增加一個健康生活品質校正生命年之增加成本不超過1,893,426元，成本效果可接受曲線顯示全面篩檢具備成本效果之機率逐漸接近100%。本研究以折現率、妊娠糖尿病篩檢率、高風險孕婦機率及妊娠糖尿病篩檢費用進行單維與雙維敏感度分析，結果顯示當折現率變化範圍為0%到6%、妊娠糖尿病篩檢率變化範圍為40%到100%、高風險孕婦機率變動範圍為55%至75%，以及妊娠糖尿病篩檢費用變動為313元，皆不會影響分析結果。

討 論

本研究以具備全國代表性樣本之全民健

康保險研究資料庫，探討妊娠糖尿病三種篩檢策略，包含全面篩檢、高風險族群篩檢與未篩檢之成本效果，發現接受篩檢相較於未篩檢具備成本效果，當成本效果閾值為每增加一個健康生活品質校正生命年之增加成本不超過新台幣1,893,426元時，全面篩檢相較高風險篩檢是具成本效果之篩檢策略。本研究以機率性敏感度分析以及單維與雙維敏感度分析評估參數不確定對研究結果之影響，發現參數變動對研究結果未有影響。

有妊娠糖尿病篩檢相較於未有妊娠糖尿病篩檢更具成本效果，與國外研究結果相同[19,20,25]。Werner等人在美國之研究發現，相較於未篩檢，不論篩檢標準係採取較嚴格標準或寬鬆標準，亦即妊娠糖尿病盛行率自每10萬婦女5,020人上升至每10萬婦女17,800人，皆具有成本效果[25]。Chen等人在新加坡的研究發現，相較於未篩檢，高風險族群篩檢之遞增成本效果比為每增加一個健康生活品質校正生命年之增加成本為9,019美元，低於成本效果閾值為每增加一個健康生活品質校正生命年之增加成本不超過50,000美元[19]。Danyliv等人在愛爾蘭的研究發現，與未篩檢相比，不論接受妊娠糖尿病篩檢之地點在醫院或診所，照護成本皆較低且能增加健康生活品質校正生命年[20]。有妊娠糖尿病篩檢具備成本效果的可能原因為，接受妊娠糖尿病篩檢雖會增加篩檢與後續妊娠糖尿病追蹤治療費用，包含行政成本、聯繫費、護理費、治療費等[20]，但是接受妊娠糖尿病治療可降低孕婦與新生兒發生不良結果[6]，避免生活品質下降，以及減少較高的不良結果治療成本[19,20,25]，因此具備成本效果。



圖二 成本效果可接受曲線

備註：圖中正方形表示全面篩檢，圓形表示高風險族群篩檢，三角形表示未篩檢。

全面篩檢相較於高風險族群篩檢具備成本效果，與Chen等人研究結果[19]相同，但與Jacklin等人研究結果[21]不同。Chen等人以IADPSG建議之診斷標準為基礎，探討全面篩檢與高風險族群篩檢之成本效果，發現相較於高風險篩檢，全面篩檢之遞增成本效果比為每增加一個健康生活品質校正生命年之增加成本係10,630美元，當成本效果閾值定義為每增加一個健康生活品質校正生命年之增加成本不超過50,000美元時，相較於高風險族群篩檢，全面篩檢具有成本效果，但當成本效果閾值定義為每增加一個健康生活品質校正生命年之增加成本為10,000美元時，高風險族群篩檢具有成本效果[19]，顯示出成本效果閾值之定義與研究結果有關。Jacklin等人以英國NICE在2015年建議之妊娠糖尿病診斷標準，探討全面篩檢與高風險族群篩檢之成本效果，發現相較於高風險篩檢，全面篩檢之遞增成本效果比為每增加一個健康生活品質校正生命年之增加成本係至少31,136英鎊，當成本效果閾值定義為每增加一個健康生活品質校正生命年之增加成本不超過30,000英鎊時，高風險族群篩檢具有成本效果[21]。本研究之遞增成本效果比數

值與Chen等人及Jacklin等人之有較大差異的原因，除資料來源及涵蓋研究對象不同，最可能原因係此兩篇之研究高估全面篩檢與高風險族群篩檢之成本差異，因在高風險群體篩檢中，未計算非高風險孕婦之妊娠糖尿病及相關併發症的治療成本，導致相較於高風險群體篩檢，全面篩檢之遞增成本效果比變大；反之，本研究係參考Danyliv等人研究[20]，係計算所有事件發生之成本。此外，本研究評估之健康狀態與Jacklin等人研究不同，本研究考量高血壓、早產以及死產等成本較高且對孕婦及新生兒之生活品質有重要影響之健康狀態。

本研究7.6%之孕婦為高風險孕婦，相較過去研究為低[21,56]。Jacklin等人以英國與澳洲各2間醫院進行分析，依據英國NICE所定義之風險因子，結果顯示高風險孕婦比例約為57.6%[21]；Koh等人針對新加坡一家醫院進行分析，針對高風險孕婦之定義除依據英國NICE之建議，且新增高齡孕婦、家族糖尿病史不限一等親內或高糖尿病盛行率之族裔、多胞胎或曾生產體重降為超過4,000g以上之嬰兒，結果顯示高風險孕婦比例約為72.0%[56]。因此，隨著風險因子定

義條件放寬，高風險孕婦比例亦隨之增加。本研究係使用全民健康保險資料進行分析，全民健康保險給付條件係由各醫師自行判斷，故醫師可能以較嚴格條件提供有全民健康保險給付之口服葡萄糖耐量試驗予高風險孕婦，故高風險孕婦被篩檢出妊娠糖尿病為70.0%，較Jacklin等人研究之25.7%、Koh等人研究之18.3%為高；非高風險孕婦被篩檢出妊娠糖尿病為7.9%，較Jacklin等人研究之9.7%、Koh等人研究之8.4%為低。本研究亦參考Jacklin等人與Koh等人研究，將高風險孕婦機率變動範圍定為55%至75%，以進行敏感度分析，發現研究結果不受高風險孕婦機率變動影響。

本研究有四點限制。第一，本研究計算高風險孕婦機率係以接受健保給付之妊娠糖尿病篩檢率計算，未能涵蓋到自費篩檢以及未接受篩檢之孕婦，因此高風險孕婦機率可能低估。第二，本研究未納入妊娠糖尿病診斷所造成的負效用（disutility）與負面心理影響之治療成本，罹患妊娠糖尿病的孕婦可能會花費較多時間關注自身健康狀況，因此增加懷孕期焦慮，但過去研究發現妊娠糖尿病診斷所造成的懷孕期焦慮可能對生活品質未有負面影響[57]。第三，本研究未考量妊娠糖尿病對孕婦與新生兒的長期影響，例如妊娠糖尿病所造成之第二型糖尿病或心血管疾病等[20]。第四，本研究進行成本效果分析時假設孕婦皆接受一階段篩檢法，且因為回溯性研究，假設此測試工具之敏感度與特異度皆為100%[20,27]，雖健保於2010年起給付一階段篩檢，但國內仍採用過往常用的二階段篩檢，然根據過去研究在比較一階段篩檢相較二階段篩檢之成本效果，係參考相關文獻假設二階段篩檢法之50公克葡萄糖挑戰試驗的敏感度為90%，特異度為87%，而二階段篩檢法之100公克口服葡萄糖耐量試驗及一階段篩檢法的敏感度與特異度皆為100%；因此，接受二階段篩檢法之孕婦有較少人被篩檢出罹患妊娠糖尿病，而未及早接受治療，故一階段篩檢法較具成本效果[25]。

本研究使用全國代表性樣本，顯示全面篩檢為妊娠糖尿病篩檢之最具成本效果策

略，因此衛生主管機關可考慮針對所有孕婦補助或給付妊娠糖尿病篩檢費用，透過提升妊娠糖尿病篩檢之可負擔性，以增加妊娠糖尿病篩檢率。藉由偵測與治療妊娠糖尿病，有助於降低妊娠糖尿病相關併發症發生率，以增加健康生活品質校正生命年。此外，有鑑於妊娠糖尿病對孕婦及新生兒所造成之不良影響，衛生主管機關及醫療服務提供者宜多宣傳妊娠糖尿病相關知識，以鼓勵孕婦即時接受妊娠糖尿病篩檢，以及即早接受妊娠糖尿病治療。最後，鑒於高風險篩檢相較於未篩檢為優勢策略，因是增加健康生活品質校正生命年，且減少醫療費用所致，目前各醫師可能以較嚴格之標準提供有全民健康保險給付之口服葡萄糖耐量試驗予高風險孕婦，建議衛生主管機關可以先參考英國NICE建議之高風險孕婦定義，訂定適用臺灣的高風險孕婦定義，方能協助醫師在提供有全民健康保險給付之口服葡萄糖耐量試驗時，能有依循的標準。

致 謝

本論文承國民健康署（計畫名稱：國內妊娠糖尿病診斷率、未成年懷孕及人工流產情形統計分析）及科技部（計畫編號：MOST 107-2410-H-002-227-MY3）補助，謹誌謝忱。

參考文獻

1. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1997;**20**:1183-97. doi:10.2337/diacare.20.7.1183.
2. American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetesd 2018. *Diabetes Care* 2018;**41**(Suppl 1):S13-27. doi:10.2337/dc18-S002.
3. Marchetti D, Carrozzino D, Fraticelli F, Fulcheri M, Vitacolonna E. Quality of life in women with gestational diabetes mellitus: a systematic review. *J Diabetes Res* 2017;**2017**:7058082. doi:10.1155/2017/7058082.
4. Kim C, Newton KM, Knopp RH. Gestational diabetes

- and the incidence of type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Care* 2002;**25**:1862-8. doi:10.2337/diacare.25.10.1862.
5. Yogeve Y, Xenakis EM, Langer O. The association between preeclampsia and the severity of gestational diabetes: the impact of glycemic control. *Am J Obstet Gynecol* 2004;**191**:1655-60. doi:10.1016/j.ajog.2004.03.074.
 6. Landon MB, Spong CY, Thom E, et al. A multicenter, randomized trial of treatment for mild gestational diabetes. *N Engl J Med* 2009;**361**:1339-48. doi:10.1056/NEJMoa0902430.
 7. HAPO Study Cooperative Research Group; Metzger BE, Lowe LP, et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2008;**358**:1991-2002. doi:10.1056/NEJMoa0707943.
 8. Langer O, Yogeve Y, Most O, Xenakis EM. Gestational diabetes: the consequences of not treating. *Am J Obstet Gynecol* 2005;**192**:989-97. doi:10.1016/j.ajog.2004.11.039.
 9. Clausen TD, Mathiesen ER, Hansen T, et al. High prevalence of type 2 diabetes and pre-diabetes in adult offspring of women with gestational diabetes mellitus or type 1 diabetes: the role of intrauterine hyperglycemia. *Diabetes Care* 2008;**31**:340-6. doi:10.2337/dc07-1596.
 10. Chu SY, Callaghan WM, Kim SY, et al. Maternal obesity and risk of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2007;**30**:2070-6. doi:10.2337/dc06-2559a.
 11. Lawrence JM, Contreras R, Chen W, Sacks DA. Trends in the prevalence of preexisting diabetes and gestational diabetes mellitus among a racially/ethnically diverse population of pregnant women, 1999-2005. *Diabetes Care* 2008;**31**:899-904. doi:10.2337/dc07-2345.
 12. Guariguata L, Linnenkamp U, Beagley J, Whiting DR, Cho NH. Global estimates of the prevalence of hyperglycaemia in pregnancy. *Diabetes Res Clin Pract* 2014;**103**:176-85. doi:10.1016/j.diabres.2013.11.003.
 13. Agarwal MM. Gestational diabetes mellitus: an update on the current international diagnostic criteria. *World J Diabetes* 2015;**6**:782-91. doi:10.4239/wjdv6.i6.782.
 14. Moyer VA; U.S. Preventive Services Task Force. Screening for gestational diabetes mellitus: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2014;**160**:414-20. doi:10.7326/M13-2905.
 15. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Diabetes in Pregnancy: Management of Diabetes and its Complications from Preconception to the Postnatal Period. London: RCOG Press, 2008.
 16. 中華民國糖尿病學會：2018糖尿病臨床照護指引。http://www.endo-dm.org.tw/dia/。引用2019/06/27。The Diabetes Association of the Republic of China (Taiwan). DAROC clinical practice guidelines for diabetes care 2018. Available at: http://www.endo-dm.org.tw/dia/. Accessed June 27, 2019. [In Chinese]
 17. Caissutti C, Berghella V. Scientific evidence for different options for GDM screening and management: controversies and review of the literature. *Biomed Res Int* 2017;**2017**:2746471. doi:10.1155/2017/2746471.
 18. Scott DA, Loveman E, McIntyre L, Waugh N. Screening for gestational diabetes: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2002;**6**:1-161. doi:10.3310/hta6110.
 19. Chen PY, Finkelstein EA, Ng MJ, et al. Incremental cost-effectiveness analysis of gestational diabetes mellitus screening strategies in Singapore. *Asia Pac J Public Health* 2016;**28**:15-25. doi:10.1177/1010539515612908.
 20. Danyliv A, Gillespie P, O'Neill C, et al. The cost-effectiveness of screening for gestational diabetes mellitus in primary and secondary care in the Republic of Ireland. *Diabetologia* 2016;**59**:436-44. doi:10.1007/s00125-015-3824-0.
 21. Jacklin PB, Maresh MJ, Patterson CC, et al. A cost-effectiveness comparison of the NICE 2015 and WHO 2013 diagnostic criteria for women with gestational diabetes with and without risk factors. *BMJ Open* 2017;**7**:e016621. doi:10.1136/bmjopen-2017-016621.
 22. Mission JF, Ohno MS, Cheng YW, Caughey AB. Gestational diabetes screening with the new IADPSG guidelines: a cost-effectiveness analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2012;**207**:326.e1-9. doi:10.1016/j.ajog.2012.06.048.
 23. Tengs TO, Wallace A. One thousand health-related quality-of-life estimates. *Med Care* 2000;**38**:583-637. doi:10.1097/00005650-200006000-00004.
 24. Mautner E, Greimel E, Trutnovsky G, Daghofer F, Egger JW, Lang U. Quality of life outcomes in pregnancy and postpartum complicated by hypertensive disorders, gestational diabetes, and preterm birth. *J Psychosom Obstet Gynaecol* 2009;**30**:231-7. doi:10.3109/01674820903254757.
 25. Werner EF, Pettker CM, Zuckerwise L, et al. Screening for gestational diabetes mellitus: are the criteria proposed by the international association

- of the Diabetes and Pregnancy Study Groups cost-effective? *Diabetes Care* 2012;**35**:529-35. doi:10.2337/dc11-1643.
26. Sanders GD, Neumann PJ, Basu A, et al. Recommendations for conduct, methodological practices, and reporting of cost-effectiveness analyses: second panel on cost-effectiveness in health and medicine. *JAMA* 2016;**316**:1093-103. doi:10.1001/jama.2016.12195.
 27. Round JA, Jacklin P, Fraser RB, Hughes RG, Mugglestone MA, Holt RI. Screening for gestational diabetes mellitus: cost-utility of different screening strategies based on a woman's individual risk of disease. *Diabetologia* 2011;**54**:256-63. doi:10.1007/s00125-010-1881-y.
 28. Duran A, Saenz S, Torrejon MJ, et al. Introduction of IADPSG criteria for the screening and diagnosis of gestational diabetes mellitus results in improved pregnancy outcomes at a lower cost in a large cohort of pregnant women: the St. Carlos Gestational Diabetes Study. *Diabetes Care* 2014;**37**:2442-50. doi:10.2337/dc14-0179.
 29. Bowker SL, Savu A, Lam NK, Johnson JA, Kaul P. Validation of administrative data case definitions for gestational diabetes mellitus. *Diabet Med* 2017;**34**:51-5. doi:10.1111/dme.13030.
 30. Bryson CL, Ioannou GN, Rulyak SJ, Critchlow C. Association between gestational diabetes and pregnancy-induced hypertension. *Am J Epidemiol* 2003;**158**:1148-53. doi:10.1093/aje/kwg273.
 31. Shen HN, Hua SY, Chiu CT, Li CY. Maternal exposure to air pollutants and risk of gestational diabetes mellitus in Taiwan. *Int J Environ Res Public Health* 2017;**14**:E1604. doi:10.3390/ijerph14121604.
 32. Horvath K, Koch K, Jeitler K, et al. Effects of treatment in women with gestational diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2010;**340**:c1395. doi:10.1136/bmj.c1395.
 33. Falavigna M, Schmidt MI, Trujillo J, et al. Effectiveness of gestational diabetes treatment: a systematic review with quality of evidence assessment. *Diabetes Res Clin Pract* 2012;**98**:396-405. doi:10.1016/j.diabres.2012.09.002.
 34. 楊雅淑、黃偉堯：高危險妊娠因素與出生體重對新生兒住院醫療費用的影響。台灣衛誌 2013；**32**：240-50。doi:10.6288/TJPH2013-32-03-04。
Yang YS, Huang WY. The influence of high-risk pregnancy factors and birth weight on newborn inpatient expenditure. *Taiwan J Public Health* 2013;**32**:240-50. doi:10.6288/TJPH2013-32-03-04.
- [In Chinese: English abstract]
35. Korst LM, Gregory KD, Gornbein JA. Elective primary caesarean delivery: accuracy of administrative data. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2004;**18**:112-9. doi:10.1111/j.1365-3016.2003.00540.x.
 36. Lin LT, Tsui KH, Cheng JT, et al. Increased risk of intracranial hemorrhage in patients with pregnancy-induced hypertension: a nationwide population-based retrospective cohort study. *Medicine (Baltimore)* 2016;**95**:e3732. doi:10.1097/MD.0000000000003732.
 37. Chan TF, Tung YC, Wang SH, Lee CH, Lin CL, Lu PY. Trends in the incidence of pre-eclampsia and eclampsia in Taiwan between 1998 and 2010. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2015;**54**:270-4. doi:10.1016/j.tjog.2013.06.021.
 38. Kuklina EV, Tong X, Bansil P, George MG, Callaghan WM. Trends in pregnancy hospitalizations that included a stroke in the United States from 1994 to 2007: reasons for concern? *Stroke* 2011;**42**:2564-70. doi:10.1161/STROKEAHA.110.610592.
 39. Darney BG, Snowden JM, Cheng YW, et al. Elective induction of labor at term compared with expectant management: maternal and neonatal outcomes. *Obstet Gynecol* 2013;**122**:761-9. doi:10.1097/AOG.0b013e3182a6a4d0.
 40. Gilbert WM, Nesbitt TS, Danielsen B. Associated factors in 1611 cases of brachial plexus injury. *Obstet Gynecol* 1999;**93**:536-40. doi:10.1016/S0029-7844(98)00484-0.
 41. Agency for Healthcare Research and Quality. Patient safety indicators technical specifications updates - version 5.0. Available at: http://www.qualityindicators.ahrq.gov/Archive/PSI_TechSpec_ICD9_v50.aspx. Accessed July 18, 2018.
 42. Buchmayer SM, Sparén P, Cnattingius S. Previous pregnancy loss: risks related to severity of preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2004;**191**:1225-31. doi:10.1016/j.ajog.2004.02.066.
 43. Mullooly JP, Schuler R, Mesa J, Drew L, DeStefano F; VSD team. Wheezing lower respiratory disease and vaccination of premature infants. *Vaccine* 2011;**29**:7611-7. doi:10.1016/j.vaccine.2011.08.022.
 44. Liao CH, Tan EC, Chen CC, Yang MC. Real-world cost-effectiveness of laparoscopy versus open colectomy for colon cancer: a nationwide population-based study. *Surg Endosc* 2017;**31**:1796-805. doi:10.1007/s00464-016-5176-3.
 45. Coop C, Edlin R, Brown J, Farquhar C. Cost-effectiveness of the New Zealand diabetes in pregnancy guideline screening recommendations. *BMJ Open* 2015;**5**:e006996. doi:10.1136/

- bmjopen-2014-006996.
46. Sassi F. Calculating QALYs, comparing QALY and DALY calculations. *Health Policy Plan* 2006;**21**:402-8. doi:10.1093/heapol/czl018.
47. 內政部：平均壽命。https://www.moi.gov.tw/stat/chart.aspx。引用2018/05/17。
Ministry of the Interior, R.O.C. (Taiwan). Average life-time. Available at: https://www.moi.gov.tw/stat/chart.aspx. Accessed May 17, 2018. [In Chinese]
48. Marseille E, Larson B, Kazi DS, Kahn JG, Rosen S. Thresholds for the cost-effectiveness of interventions: alternative approaches. *Bull World Health Organ* 2015;**93**:118-24. doi:10.2471/BLT.14.138206.
49. 中華民國統計資訊網：國民所得及經濟成長統計資料庫。http://statdb.dgbas.gov.tw/pxweb/Dialog/Nl.asp?mp=4。引用2019/05/11。
National Statistics, R.O.C. (Taiwan). National income and economic growth database. Available at: http://statdb.dgbas.gov.tw/pxweb/Dialog/Nl.asp?mp=4. Accessed May 11, 2019. [In Chinese]
50. Alastair G, Philip C, Jane W, Sarah W. *Applied Methods of Cost-effectiveness Analysis in Health Care*. USA: Oxford University Press, 2011.
51. Martín-Fernández J, del Cura-González MI, Gómez-Gascón T, et al. Differences between willingness to pay and willingness to accept for visits by a family physician: a contingent valuation study. *BMC Public Health* 2010;**10**:236. doi:10.1186/1471-2458-10-236.
52. Grutters JP, Kessels AG, Dirksen CD, van Helvoort-Postulart D, Anteunis LJ, Joore MA. Willingness to accept versus willingness to pay in a discrete choice experiment. *Value Health* 2008;**11**:1110-9. doi:10.1111/j.1524-4733.2008.00340.x.
53. Woods B, Revill P, Sculpher M, Claxton K. Country-level cost-effectiveness thresholds: initial estimates and the need for further research. *Value Health* 2016;**19**:929-35. doi:10.1016/j.jval.2016.02.017.
54. Briggs A, Claxton K, Sculpher M. *Decision Modelling for Health Economic Evaluation*. USA: Oxford University Press, 2006.
55. Health Information and Quality Authority. Guidelines for the economic evaluation of health technologies in Ireland. Available at: https://www.hiqa.ie/sites/default/files/2018-01/HIQA_Economic_Guidelines_2018.pdf. Accessed May 17, 2018.
56. Koh DSC, Chia ML, Tan WCJ, et al. Universal screening versus targeted screening for gestational diabetes at a large tertiary hospital in Singapore. *Singapore J Obstet Gynaecol* 2017;**48**:35-43.
57. Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, et al. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2005;**352**:2477-86. doi:10.1056/NEJMoa042973.

Cost-effectiveness analysis of screening strategies for gestational diabetes mellitus

YING-YI CHOU, YU-CHI TUNG*

Objectives: Gestational diabetes mellitus (GDM) is associated with type 2 diabetes mellitus and adverse outcomes for both mothers and infants. Screening is a valuable method for identifying women at risk for GDM, and universal screening along with targeted screening is a key strategy for such identification. However, consensus is lacking regarding which GDM screening strategy is appropriate for pregnant women. Hence, the objective of this study was to compare the cost-effectiveness of GDM screening strategies from the third payer perspective. **Methods:** A decision tree model was used to assess the costs and quality-adjusted life years (QALYs) for three GDM screening strategies: universal screening, targeted screening, and no screening. The Taiwan National Health Insurance Research Database and a literature review were used to estimate the model parameters. Sensitivity analysis was performed to evaluate the robustness of assessment. **Results:** Compared with the no screening strategy, universal screening and targeted screening were cost-effective. Universal screening was a cost-effective approach for decreasing the risks of GDM complications compared with targeted screening or no screening. Relative to targeted screening, universal screening generated an incremental cost-effectiveness ratio of \$928/QALY gained. Sensitivity analysis provided similar results. **Conclusions:** Universal screening is a cost-effective approach for improving maternal and neonatal outcomes. (*Taiwan J Public Health*. 2019;38(4):387-399)

Key Words: *gestational diabetes mellitus, universal screening, targeted screening, cost-effective, incremental cost-effectiveness ratio*

Institute of Health Policy and Management, College of Public Health, National Taiwan University, No. 17, Xu-Zhou Rd., Zhongzheng Dist., Taipei, Taiwan, R.O.C.

* Correspondence author. E-mail: yuchitung@ntu.edu.tw

Received: Feb 14, 2019 Accepted: Jul 22, 2019

DOI:10.6288/TJPH.201908_38(4).108012