

編號：CCMP95-TP-004

可疑肝腎毒性科學中藥處方之藥物流行 病學研究

賴榮年

台北市立聯合醫院

摘 要

研究目的：

因使用含馬兜鈴酸而引發腎病變及致癌的事件雖已引發全球對中藥安全的關注及一連串的管理措施，但在法規之前曾暴露於可疑混誤用或可能馬兜鈴酸生藥(suspected Aristolochic acid-contained, SAA)人群的健康仍需持續追蹤；本研究旨在建立中藥使用世代，並進而建立研究世代以瞭解暴露於可疑混誤用及可能含馬兜鈴酸科學中藥單複方(如含木通、防己及細辛)與腎癌、肝癌及腎衰竭死亡的因果關係。

研究方法：

由研究世代中建立不同 SAA 生藥暴露分組，並聯結衛生署死因資料庫，以末期腎病（洗腎）患者及腎泌尿系癌、肝癌之發生為結果，並且納入糖尿病、高血壓及其他腎病等變項，進行分層分析。並以國際職業安全與健康組織所發展的生命表分析系統計算各分組相較於其正常人群在末期腎病與腎泌尿系癌症、肝癌等死因的標準化死亡比；之後再以 Poisson regression model 來控制其他變因，以進一步分析 SAA 生藥暴露與研究死因間的因果相關。

結果與討論：

所建立的中藥使用人群世代及研究世代各有 255,105 及 145,266 位個案，後者因末期腎病（洗腎）患者及腎泌尿系癌、肝癌死亡者各有 168, 61 及 431 人；在 SAA 生藥暴露分組中，只有「未曾暴露」與「單一木通」組較正常人群有顯著高的肝癌標準化死亡比，分別為 1.45 及 2.09；在校正可能影響因素後，只有「暴露於單一木通」較「未曾暴露」組有顯著高的肝癌死亡風險(RR=1.42)，而「暴露於單一防己」及「暴露於單一細辛」相較於「未曾暴露」組有顯著低的肝癌死亡風險(RR=0.68 及 0.53)。在本研究中，SAA 生藥暴露似乎不會顯著改變個案腎泌尿系統的死亡風險，而木通與肝癌的發生及死亡仍需更進一步調查。

關鍵詞：肝功能、腎功能、高頻率使用中藥、細辛、馬兜鈴、防己、關木通

Number: CCMP95-TP-004

The Pharmacoepidemiologic Study on the Prescriptions of Suspected Nephrotoxic Concentrated Herbal Extracts

Lai Jung-nien
Taipei City Hospital

ABSTRACT

The event of Chinese herb nephropathy and cancers caused by Aristolochic acid has raised people's concern on the safety of traditional Chinese herbal medicine (TCHM) and forced the implementation of the related regulations worldwide. However, the health of who had been exposed to the suspected Aristolochic acid-contained (SAA) herbs should be monitored. This study aimed to establish a cohort of using TCHM, from which we extracted a study cohort to investigate the causal relationship between the exposures to SAA herbs (Mu tong, Xi xin, Fang chi) and the death of malignant neoplasm of renal-urinary organs and liver and renal failure.

With the prescription data of the study cohort, we categorized different SAA exposure groups, which were then merged with the mortality database. We targeted the death of malignant neoplasm of renal-urinary organs and liver and renal failure as study outcomes and conducted statistical analysis by using life table analysis system and Poisson regression model.

The TCHM and study cohort consisted of 255,105 and 145,266 subjects. There were 168, 61 and 431 people in the study cohort dying of renal failure, urinary cancer and liver cancer, respectively. Among different SAA exposure groups in the study cohort, 'no exposure to SAA herbs' and 'exposure to Mu Tong' have significantly higher standardized mortality ratios of 1.45 and 2.09 than those of the general population in the death of liver cancer. In the study cohort, only 'exposure to Mu Tong' has a significantly higher relative risk of 1.42 than the 'no exposure to SAA herbs' group in terms of the death of liver cancer, after adjusting the confounders of age, gender and the related co-morbidities. However, 'exposure to Fang chi' and 'exposure to Xi xin' has significantly lower relative risks of 0.68 and 0.53 than the 'no exposure to SAA herbs' group in terms of the death of liver cancer. There seemed to be no causal relationship between the SAA exposures and the death of renal-urinary malignant neoplasm. However, the relationship between exposure to Mu tong and death of malignant neoplasm of liver found in this study needs further investigation.

Keywords: Farnig Jii, Aristolochic acid, Xi xin

壹、前言

自從 1993 年比利時的中藥腎病變¹ (Chinese herb nephropathy, CHN) 被報導後，世界各地，例如巴爾幹半島、英國、日本、台灣等，亦陸續發生類似之中藥腎病變事件^{2,3,4}，中藥使用的安全性包含中藥本身的藥理作用及其產品可能的混誤用情形皆受到全球的關注。尤其馬兜鈴酸(AAI 及 AA II)此一已經許多動物實驗證實會引發腎病變及致癌^{5,6}的草藥，其 AA-DNA adducts 也在中藥腎病變患者的腎臟及泌尿道組織發現^{7,8,9}，因此國際癌症研究中心(The International Agency for Research into Cancer, IARC)¹⁰ 在 2002 年公告：「凡任何含有馬兜鈴屬 (genus aristolochia) 植物的草藥方皆屬於 I 級人類致癌物；另含有馬兜鈴酸的天然混合物則屬於 IIA 級人類致癌物」。而許多國家也禁止含有馬兜鈴酸 (或疑似含有馬兜鈴酸)、或可能混誤用含馬兜鈴酸植物(如細辛)的產品進口及販賣^{11,12}。

雖然我國衛生署中醫藥委員會也於 1993 年比利時的兜鈴酸之藥害事件後，即刻發佈警訊要求中醫藥界及藥廠加強品管，並積極研擬相關措施¹³：例如民國 89 年 8 月 3 日公告「馬兜鈴酸長期服用後，會造成腎衰竭等副作用，對藥房、藥局及製藥廠加強規範」；民國 92 年 11 月 4 日公告禁用青木香、廣防己、馬兜鈴、天仙藤及關木通等五種中藥材及註銷相關藥品許可證，並成立「含馬兜鈴酸中藥專案處理小組」，召開「研商含馬兜鈴酸中藥管理措施專案會議」，持續研議處理原則及後續措施。然而在法規公告前，可能暴露於含馬兜鈴酸中藥產品的病人健康，仍需要後續的追蹤觀察。

另一方面，同屬於馬兜鈴科的細辛，雖然美國及加拿大等國已採取進口管制，但在台灣卻有不同的管理邏輯與方式：由於細辛中藥方劑在台灣的使用上非常普遍^{14,15}，以健保給付之中藥處方藥而言，含有細辛單味藥的方劑即有單方 1 種，複方 12 種，281 種品項¹⁶，若即刻禁用，將會影響中醫藥界甚鉅；而且台灣中藥所採用細辛都是東北細辛，其馬兜鈴酸含量僅佔上述五種進用中藥的百分之一¹⁴，因此衛生署中醫藥委員會決定不禁用，但於民國 92 年 11 月 4 日公告¹³：「含細辛之中藥藥品許可證需辦理變更為中醫師處方用藥，及應於標籤或包裝上另加註『長期連續服用可能會造成腎衰竭副作用』之警語」。且於次年 2 月 27 日公告¹⁷：「細辛中藥材藥用部位需由全草改用根部」；含細辛「濃縮製劑之製程須以水煎煮方式製造；成品依廠內既定之 HPLC 檢驗方法檢驗合格後使得販售」；且相關之檢驗規格及方法，皆參照日本藥局方第十四版¹⁸ 訂定。然而如此規範是否保障了國人使用中藥安全性？

由於台灣是全球少數有長期使用中藥經驗，並將中藥納入一般健保給付項目中的國家之一，因此對於疑似含馬兜鈴酸中藥可能導致人體健康危害之議題，更需要有多重方法來進行深入的了解。由王榮德教授所領導團隊已進行一連串的研究，例如合併及分析健保研究資料庫 1997 年至 2002 年隨機抽樣的 20 萬人歸人檔及重大傷病檔後發現¹⁹：在控制其他危險因素後，服用木通大於 100 克者有統計上顯著較高的末期腎病發生率；另一項以主動安全監測系統²⁰密集監測退化性膝關節炎病人使用獨活寄生湯(含細辛中藥)的安全性研究²¹則發現：服藥四週的病人皆未出現急性腎傷害或其它嚴重不良的藥物反應。而本研究除了要建立中藥使用人群世代以利日後相關研究進行外，亦進一步針對可疑混誤用與可能含馬兜鈴酸中藥方劑是否會導致腎臟及肝臟疾病的議題進行流行病學分析。

貳、材料與方法

一、不同世代的建立與串聯

本研究所建立的中藥使用人群世代資料主要來自台北市立聯合醫院，包括忠孝院區、仁愛院區、和平院區、陽明院區、中興院區、疾管院區及中醫院區等七所醫院中所有就診過中醫門診病患的病史與中、西藥使用記錄。而針對本研究主題，再由中藥使用人群世代資料中萃取出曾暴露於 SAA 科學中藥複方的人群資料。詳細步驟如下：

(一) 建立中藥使用人群世代：

因台北市立聯合醫院中醫院區及其他六個院區的電腦申報資料分屬於不同資料管理系統，且資料可申請年代有異，因此先由各自資料庫取得就診病人的處方歸人檔，再分別轉換成 SAS 檔案資料格式，並透過病患的身分證字號進行病患資料的橫向合併(不同變項整合)與縱向串聯(時間連貫資料的累積)，如此便能獲得所有病患歷年來在台北市立聯合醫院七所院區就醫的記錄，包括病患主要、次要診斷與其中、西藥的使用記錄。

所有合併串聯的資料並經過變項一致化及資料的除錯與廓清。

(二) 建立研究人群世代：

由於本研究主題乃探討可疑混誤用及可能含馬兜鈴酸科學中藥複方(Suspected Aristolochic acid-contained concentrated herbal extracts, SAA)暴露與腎病、腎癌或肝癌死亡的關係，而 SAA 暴露應該發生在民國 92 年 11 月禁用馬兜鈴科中藥複方法規宣布之前，因此本研究的人群世代應包括民國 92 年底所有使用過中藥複方的病患。是以本研究世代由(1)所建立的中藥使用人群世代資料中截取民國 87 年 5 月 1 日至民國 92 年 12 月 31 日的病患的就診資料。

(三) 建立 SAA 中藥暴露資料：

依本研究假設：可疑混誤用馬兜鈴酸中藥方劑及其所混誤用生藥包括八味帶下方、甘露消毒飲、辛夷散、消風散、當歸四逆湯、龍膽瀉肝湯、八正散及導赤散含有關木通，小續命湯、防己黃耆湯及疏經活血湯則含有廣防己；而可能含馬兜鈴酸之科學中藥複方及其可能含馬兜鈴酸之生藥包括獨活寄生湯、九味羌活湯、川芎茶調散及小青龍湯皆含細辛。

另一方面，由於台北市立聯合醫院各年度所進用之科學中藥

複方會因不同供藥廠商而有不同的混誤用或可能含馬兜鈴酸生藥劑量，因此每一 SAA 中藥複方中所含 SAA 生藥劑量則以其核可藥證上所記載的比例含量計算；同理，SAA 暴露人群的 SAA 中藥總暴露劑量亦由病患的 SAA 複方總累積處方量乘上其個別的 SAA 中藥比例含量。

(四) 合併研究世代與死因檔

將上述(三)所建立的研究世代以「身分證字號」此一變項來合併衛生署死因資料庫，則可進一步分析 SAA 中藥總累積劑量與病患因末期腎病（洗腎）及腎泌尿道癌、肝癌死亡的關係。

(五) 標的研究死因

承(四)，本研究定義研究死因為：肝癌--含肝及肝內膽管惡性腫瘤(ICD=155)與膽囊及肝外膽管惡性腫瘤(ICD=156)；腎泌尿道癌--含膀胱惡性腫瘤(ICD=188)與腎臟及其它未特定泌尿系統惡性腫瘤(ICD=189)；末期腎病（洗腎）--含急性腎衰竭(ICD=584)慢性或未特定腎衰竭(ICD=585~586)為末期腎病（洗腎）及腎泌尿道癌。

二、資料處理與分析

本研究的資料處理與分析皆以 SAS 9.0 套裝軟體進行，但在計算 SAA 中藥暴露人群因末期腎病（洗腎）及腎泌尿道癌、肝癌死亡的標準化死亡比時，則採用國際職業安全與健康組織(National Institute for Occupational Safety and Health, NIOSH)所發展的生命表分析系統 (life table analysis system, LTAS)²²。之後再以 Poisson regression model 來控制其他變因，如性別、年齡、及相關的共病狀態等，進一步分析 SAA 生藥暴露與研究死因間的因果相關。

參、結果

以下茲依序介紹中藥使用人群世代、研究人群世代、世代人群之 SAA 中藥暴露(處方)狀況及其與末期腎病(洗腎)及腎泌尿道癌、肝癌死亡的關係，最後並分析中藥使用世代中中醫師開立 SAA 處方行為是否因 92 年底的 SAA 管理法規而有所改變。

一、中藥使用人群世代

(一)中藥使用人群世代的資料來源

如圖一呈現，中藥使用人群世代的資料來源有二：一為 93 年 1 月 1 日至 94 年 12 月 31 日間所有曾在台北市立聯合醫院之忠孝院區、仁愛院區、和平院區、陽明院區、中興院區、及疾管院區與 94 年 1 月 1 日至 94 年 12 月 31 日間在中醫院區看過中醫門診病人的所有門診與住院申報資料(世代資料來源一，含中、西藥處方)，另一為台北市立醫院中醫院區自民國 87 年 5 月 1 日至 93 年 12 月 31 日的所有來診病人處方申報資料(世代資料來源二，僅限中藥處方)，在除去個別來源中不具身份證字號此一個人識別(追蹤)依據之個案(含外籍人士 1,562 人，身份證字號錯誤或缺失 1,065 人)，及就診資料缺失 95 人後，整個中藥使用人群世代共有 255,105 位個案，包含世代資料來源一的 111,103 人及世代資料來源二的 173,525 人(其中有 29,523 人曾在兩資料來源醫院重複就診)，可詳見圖一。

(二)中藥使用人群世代的人口變項

由表二可知：在中藥使用人群世代中共有 89,591 位男性(佔 35.12%)及 165,514 位女性(佔 64.88%)，以女性佔多數；而 145,266 位個案年齡的分佈以 21~40 歲(91,604 人，佔 35.91%)及 41~60 歲(80,359 人，佔 31.50%)為多，其次依序為 20 歲以下(42,377 人，佔 16.61%)、61~80 歲(37,117 人，佔 14.55%)及 81 歲以上(3,648 人，佔 1.43%)之年齡層。

二、研究世代

如圖一所示，本研究世代人群主要來自世代資料來源二，即取自台北市立聯合醫院中醫院區自民國 87 年 5 月 1 日至 92 年 12 月 31 日的所有來診病人處方申報資料，共計有 145,266 位個案。其中仍以女性佔多數，有 92,464 位(佔 63.65%)，男性則有 52,802 位(佔 36.35%)；同樣地，21~40 歲及 41~60 歲年齡層病人較多，分別有 50,292 位(佔 34.62%)及 46,219 位(佔

31.82%)，其餘則依序為 20 歲以下(23,525 人，佔 16.19%)、61~80 歲(23,166 人，佔 15.95%)及 81 歲以上(2,064 人，佔 1.42%)之年齡層。

三、世代人群之 SAA 中藥暴露(處方)

如材料與方法之(三)所述，本研究轉換台北市立聯合醫院中醫院區在民國 87 至 92 年底所進用 SAA 中藥藥品代碼為健保給付之中藥藥品代碼，並依個別藥證所載之藥品成分比例計算 SAA 中藥劑量，整理如表三。

依表三及個案就診資料，本研究進一步了解研究世代中 SAA 暴露人群的 SAA 處方接受情形及計算其 SAA 生藥累積暴露劑量。如表四所示，研究世代資料中的木通處方、細辛處方、防己處方各有 109,881、142,360 及 38,875 筆，而曾於世代時間中接受一筆以上的木通、細辛、防己處方之個案各有 30,488、39,102 及 13,718 人，上述個案包括曾暴露於單一或兩種以上 SAA 生藥的病人。

而在所有 SAA 處方中所含木通生藥、細辛生藥及防己生藥的最高日劑量分別為 3.340、4.795 及 1.220 克；單筆 SAA 處方開立時間則以 1 週及 2 週佔最多數，3 週以上的處方佔極少數；若計算單筆 SAA 處方所含生藥的最高累積劑量，木通生藥為 35.910 克，細辛生藥為 67.132 克，防己生藥為 11.466 克；個案在世代期間內暴露於木通生藥、細辛生藥及防己生藥的最高累積劑量則分別為 144.484、92.411 及 107.225 克；中醫師開立含木通生藥處方的主要診斷是接觸性皮膚炎及其它濕疹、慢性肝炎與慢性鼻竇炎，含細辛生藥處方的主要診斷是慢性鼻竇炎、骨關節炎及有關疾病與急性鼻咽炎(感冒)；含防己生藥處方的主要診斷是則是骨關節炎及有關疾病、風濕性關節炎及其它炎性多發性關節病變與未特定的神經痛、神經炎及神經根炎。

若將世代人群的 SAA 生藥總累積暴露劑量分組則可見表五，其中從未暴露於木通生藥，細辛生藥及防己生藥的個案有 86,364 人；而個案暴露於三種生藥的累積劑量皆以 0~15 克佔大多數，隨著累積劑量的增加，個案數逐漸減少。

四、SAA 生藥暴露與研究死因的關係

承材料與方法之(四)所述，本研究世代在合併衛生署死因資料庫(至民國 94 年 12 月 31 日止)後，共有 4,394 件死亡事件(表六)，在扣除因意外中毒(110 人)、意外(114 人)及自殺或遭謀殺者(50 人)後，有 4,120 位因疾病或自然死亡之個案；針對本研究所欲探討的死因，其中有 379 人死於肝及肝內膽管惡性腫瘤、52 人死於膽囊及肝外膽管惡性腫瘤、25 人死於膀胱惡性腫瘤、36 人死於腎臟及其它未特定泌尿系統惡性腫瘤、6 人死於急性腎衰

竭及 162 人死於慢性或未特定腎衰竭。

初步由不同 SAA 生藥累積劑量組探究其與各研究死因個案的關係，如表七所示，無論是木通生藥，細辛生藥或防己生藥暴露個案在各研究死因的死亡人數並未因累積劑量的增加而變多，此現象除了因為本研究世代中的高劑量暴露個案較少或暴露時間不足，而不足以看出兩者的相關性外，也可能因為兩者並未有劑量—反應的效果(dose-response effect)，因此本研究僅探討生藥暴露的有無與研究死因的關係，而不依生藥暴露劑量的高低進行分層分析。

然而如表三所示，研究人群並無法單純區分為從未暴露於 SAA 生藥者或暴露於單一 SAA 生藥者，許多情況下，部分世代人群曾暴露於兩種以上的 SAA 生藥，因此，為了釐清不同 SAA 生藥在各個研究死因上的標準化死亡比或相對風險，本研究將依研究人群的實際暴露情形進行分組。表八為未曾暴露及暴露於單一木通、單一防己、木通與防己或單一細辛等五組實際 SAA 生藥暴露情況。

(一)不同 SAA 生藥暴露分組於各研究死因之標準化死亡率

表九為研究世代中不同 SAA 暴露組分別相較於正常人群之肝臟及肝內膽管惡性腫瘤標準化死亡率，整體而言，「未曾暴露」與「暴露於單一木通」組皆比正常人群有較高之標準化死亡率、且皆達統計水準 (SMR 值依序為 1.45 及 2.09)；而且經過年齡分層分析後，「未曾暴露」組在 20-24、40-54 及 60-74 歲等年齡區間的個案群有顯著高的標準化死亡率，而「暴露於單一木通」組在 50-74 歲年齡區間的個案群有顯著高的標準化死亡率。其餘「暴露於單一細辛」、「暴露於木通與防己」及「暴露於單一細辛」組的標準化死亡率皆小於 1，但並未達統計水準。

表十為不同 SAA 暴露組分別相較於正常人群之膽囊及肝外膽管惡性腫瘤標準化死亡率，除了「未曾暴露」組有較正常人群為高、且達統計水準的標準化死亡率外 (SMR 值為 1.52)，其餘「暴露於單一木通」、「暴露於單一防己」、「暴露於木通與防己」及「暴露於單一細辛」組的標準化死亡率皆未達統計水準；後三者的標準化死亡率甚至小於 1。

表十一為不同 SAA 暴露組分別相較於正常人群之腎臟及其它泌尿器官惡性腫瘤標準化死亡率，除了「暴露於木通與防己」組的標準化死亡率小於 1 之外，其餘「未曾暴露」、「暴露於單一木通」、「暴露於單一防己」及「暴露於單一細辛」組皆較正常人群有更高

的標準化死亡率，但上述各組的標準化死亡率皆未達統計水準。

表十二為不同 SAA 暴露組分別相較於正常人群之膀胱惡性腫瘤標準化死亡率，其中「暴露於單一木通」組是唯一有較高標準化死亡率的暴露組，其餘「未曾暴露」、「暴露於單一防己」、及「暴露於單一細辛」組的標準化死亡率皆小於 1，且上述結果皆未達統計水準；而「暴露於木通與防己」組的個案並未有因膀胱惡性腫瘤死亡者，因此該組的標準化死亡率為 0。

表十三為不同 SAA 暴露分組之急性腎絲球腎炎、腎病症候群及急性腎衰竭標準化死亡率，在此一較罕見的研究死因上，研究世代中可觀察個案數皆少於正常人群之預期死亡人數，其中「暴露於單一防己」及「暴露於木通與防己」組的個案數及標準化死亡率皆為 0；其餘「未曾暴露」、「暴露於單一木通」外，及「暴露於單一細辛」組的標準化死亡率皆小於 1，最前者並達統計水準。

表十四則呈現不同 SAA 暴露分組分別相較於正常人群、在慢性及未特定腎炎、腎衰竭及腎硬化症等研究死因的標準化死亡率，其中「未曾暴露」及「暴露於單一木通」有較正常人群略高的標準化死亡率，而「暴露於單一防己」、「暴露於木通與防己」及「暴露於單一細辛」組的標準化死亡率皆小於 1，但上述結果皆未達統計水準。

(二)不同 SAA 生藥暴露分組於各研究死因之相對危險比

由於本研究世代中某些研究死因的死亡人數有限，為了能夠分層及以相關變因校正後進行 Poisson Regression 分析，屬於同一系統的癌症死因將分為同一類，如死因為 ICD=584~586 分作「急、慢性及未特定腎衰竭」組，而死因為 ICD=188~189 分作「泌尿器官惡性腫瘤」組。

如表十五所示：在校正過年齡、性別及 B 型肝炎因素的可能影響後，「暴露於單一木通」組較世代中的「未曾暴露」組有顯著高的因肝及肝內膽管惡性腫瘤死亡危險比(RR=1.42)，「暴露於單一防己」及「暴露於單一細辛」組較世代中的「未曾暴露」組有顯著低的因肝及肝內膽管惡性腫瘤死亡危險比 (RR=0.68 及 0.53)；另外因膽囊及肝外膽管惡性腫瘤的死因上，「暴露於單一木通」、「暴露於單一防己」、「暴露於單一細辛」及「暴露於木通與防己」組皆有較「未曾暴露」組為低的危險比，但皆未達到統計水準。

而由表十六可知：在校正過年齡、性別、糖尿病及高血壓等因

素的可能影響後，「暴露於單一木通」、「暴露於單一防己」、「暴露於單一細辛」及「暴露於木通與防己」組死於急、慢性及未特定腎衰竭的危險比皆較「未曾暴露」組低，但仍未達到統計水準。而在泌尿器官惡性腫瘤的死因上，在僅校正過年齡及性別因素後，只有「暴露於單一防己」組有較「未曾暴露」組高的危險比，其餘「暴露於單一木通」、「暴露於單一細辛」及「暴露於木通與防己」組的危險比皆組低，但都未達到統計水準。

五、法規對中醫師開立 SAA 中藥處方行為之影響

欲了解中醫師開立 SAA 中藥處方行為是否受相關法規影響，必須比較 92 年底法規宣布前後的 SAA 中藥處方量是否有所改變，也因此，本研究針對涵蓋此時間點前後的世代資料來源進行探討。

由表十七及圖二~三可看出 94 年的含 SAA 中藥處方量皆已較 92 年含 SAA 中藥處方量減少；但為了避免各年度處方量的變化受該年度所有中藥處方量的變化而影響，本研究進一步將各年度的含 SAA 中藥處方量以該年度所有中藥處方量進行校正，結果發現：所有含 SAA 中藥處方量及其校正比例的確一致地因 92 年底的法規宣布而逐年減少。

同樣在 SAA 處方暴露人數的改變上，表十八及圖四~五亦顯示：94 年暴露於 SAA 處方的人數相較於 92 年暴露於 SAA 處方的人數已有明顯地降低，且經過各年度使用中藥的總人數校正後，人數校正比例亦一致地下降，且 94 年度的人數校正比例降幅較 93 年度更形增加。

肆、討論

由於本研究所建立的中藥使用世代來自兩個不同的資料存取系統，其所涵蓋的變項與時間皆有很大的差異，因此在資料內容的整合上，的確是很大的挑戰；然而此中藥使用世代的建立卻可以提供不同研究主題進行探討，包含了解某特定中藥使用上的安全性及療效性，病患使用非西醫治療行為或中西醫共用行為，中醫師的特定處方行為，或中醫藥治療的成本分析等。本研究即示範如何根據研究問題「是否含 SAA 處方會增加病患因腎病或腎癌、肝癌的死亡風險？」由中藥使用世代中抽出研究世代，並進而以流行病學的方法進行分析。

此中藥使用世代的最大長處、同時也是不同於健保資料庫 20 萬系統歸人檔的特點有二：(一)它並非因某段時間或某個目的所抽取的樣本資料，而是多所聯合市立醫院中所有求診過中醫的病人原始就診資料，其所涵蓋的時間夠長(仍能不斷累積中)，變項也很豐富，在無須考慮資料的代表性時，該中藥使用世代自然能夠提供研究者一個持續且完整的研究資料庫。(二)很重要地，此中藥使用世代的保留了「身分證字號」此一識別變項，在兼顧病人隱私及醫學倫理之下，此世代可以與任何資料庫進行合併與串聯，也因此，舉凡相關於研究主題的任何因素，只要能夠收集的到，皆可被納入研究變項中，例如戶政、社經、個人喜好等，對於健康(行為)此一受多重因素影響的議題，便可以有更全面的了解。

然而，本研究所建立的中藥使用世代仍有其限制—它所納入的西藥及住院資料僅限於來自世代資料來源二，也就是 93-94 年來自台北市立聯合醫院的忠孝院區、仁愛院區、和平院區、陽明院區、中興院區、疾管院區及中醫院區的病人就診資料，若研究主題不在該時間區段內，來自使用腎毒性²³⁻²⁶或肝毒性²⁷西藥的影響或住院治療的結果便無法納入考量；此外，病人至台北市立聯合醫院以外的醫療院所就診資料，亦不涵蓋於本世代資料中。

而在不同 SAA 生藥暴露分組與研究死因的關係上，本研究僅發現研究世代中的「未曾暴露」與「單一木通」組皆比其正常人群(有一致之性別及年齡分佈)在肝臟及肝內膽管惡性腫瘤死因上有顯著高的標準化死亡率；「未曾暴露」組並且在膽囊及肝外膽管惡性腫瘤死因上有較正常人群顯著高的標準化死亡率，但在急性腎絲球腎炎、腎病症候群及急性腎衰竭死因上卻有較正常人群顯著低的標準化死亡率。其餘不同 SAA 生藥暴露分組在其它研究死因的標準化死亡率上或許較正常人群高或低，但都未達統計水

準。若進一步以相對危險比來看研究世代中不同 SAA 生藥暴露分組彼此間在各研究死因的相對危險，本研究則發現：在校正可能影響因素後，除了「暴露於單一木通」較「未曾暴露」組有顯著高的因肝及肝內膽管惡性腫瘤死亡風險，而「暴露於單一防己」及「暴露於單一細辛」有顯著低的因肝及肝內膽管惡性腫瘤死亡風險外，不同 SAA 生藥暴露分組雖然比「未曾暴露」組在其它研究死因上有或高或低的死亡風險，但都未達統計水準。木通生藥暴露與肝癌發生及死亡間的關係，仍需更進一步了解。

伍、結論與建議

經由本計畫的進行，我們建立了中藥使用世代及研究世代，並進一步根據研究世代分析不同 SAA 生藥暴露分組與肝癌、腎癌及腎衰竭死亡的關係，也一定程度的釐清 SAA 生藥對人體的腎、肝毒性。雖然美國、加拿大對含有細辛中藥品項之安全性，非常關切，但本研究結果並未發現細辛會引起腎病或腎衰竭的證據，本研究也提出了服用含有細辛的 280 種品項，其大致安全的累積劑量及服用時間，故本研究成果之重要性及影響不言而喻。

衛生署中醫藥委員會基於民眾用藥安全的考量，於 2003 年成立「含馬兜鈴酸中藥專案處理小組」，並進行馬兜鈴酸等一系列相關的研究至今，本計畫顯示衛生署勇於面對問題並解決問題的態度，結合中醫界及公共衛生界攜手共同關切馬兜鈴酸中藥的問題，提出具有說服力的實證資料。為了了解中醫界對政府政策配合的情形，故本計畫進一步分析了 2003 年中醫藥委員會果決地公告馬兜鈴科相關中藥的法令前後，SAA 生藥處方量及暴露人數的變化，如預期地，2005 年的 SAA 生藥校正處方量及校正暴露人數皆一致下降，此現象說明了鈞委員會政令宣導執行的成效，及中醫醫療機構的積極配合。相信在中草藥療效及安全性資料相當匱乏的情況下，本世代應該能提供更多其他研究主題或標的中藥的流行病學分析，以累積更多中藥的實證資料；而若能持續建立及維護此一世代資料、並定期進行分析，相信此一世代資料也能持成為繼續監測 SAA 相關或其它法規執行狀況的工具。

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 CCMP95-TP-004 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. Vanherweghem JL, Depierreux M, Tielemans C, et al. Rapidly progressive interstitial renal fibrosis in young women: association with slimming regimen including Chinese herbs. *Lancet* 1993; 341:387-91
2. Lord GM, Tagore R, Cook T, et al. Nephropathy caused by Chinese herbs in the UK. *Lancet* 1999; 354: 481-2
3. Takana A, Nishida R, Yoshida T, et al. Outbreak of Chinese herb nephropathy in Japan: are there any difference from Belgium? *Intern Med* 2001; 40: 296-300
4. Yang CS, Lin CH, Chang SH, et al. Rapidly progressive fibrosing interstitial nephritis associated with Chinese herbal drugs. *Am J Kidney Dis* 2000;35:313-8
5. Cosyns JP. Aristolochic Acid and 'Chinese Herb Nephropathy': A Review of the Evidence to Date. *Drug Saf* 2003 ; 26(1): 33-48
6. Debelle FD, Nortier JL, de Prez EG, et al. Aristolochic acids induce chronic renal failure with interstitial fibrosis in salt-depleted rats. *J Am Soc Nephrol* 2002 Feb; 13: 431-6
7. Arlt VM, Stiborova M, Schmeiser HH. Aristolochic acid as a probable human cancer hazard in herbal remedies: A review. *Mutagenesis* 2002 Jul; 17(4): 265-77
8. Schmeiser HH, Bieler CA, Wiessler M, et al. Detection of DNA adducts formed by aristolochic acid in renal tissue from patients with Chinese herb nephropathy. *Cancer Res* 1996; 56: 2025-8
9. Nortier JL, Martinez MC, Schmeiser HH, et al. Urothelial carcinoma associated with the use of a Chinese herb (*Aristolochia fangchi*). *N Engl J Med* 2000 Jun 8; 342(23): 1686-92
10. International Agency for Research on Cancer. Complete list of agents evaluated and their classification. [online] available from URL: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/index.php> [Accessed 2006 Jun13]
11. Kessler DA . Cancer and herbs. *N Engl J Med* 2000 Jun 8; 342 (23): 1742-3
12. U.S. Food & Drug Administration. Center for Food Safety & Applied Nutrition Dietary Supplements: Aristolochic Acid [online] available from

- URL: <http://www.cfsan.fda.gov/~dms/ds-bot.html> [Accessed 2006 Jun 1]
13. 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)：[on line] 2003 Nov 2 [cited 2004 Feb 3]. Available from: URL:
<http://www.ccmp.gov.tw/index-c/news/news-001.asp?CNID=54>
 14. Jong TT, Lee MR, Hsiao SS, et al. Analysis of aristolochic acid in nine sources of Xixin, a traditional Chinese medicine, by liquid chromatography/atmospheric pressure chemical ionization/tandem mass spectrometry. *J Pharm Biomed Anal* 2003; 33(4): 831-7
 15. Hsu YH, Lo CF, Chang HC, et al. Studies on adulteration and misuse of Asari Radi in the market. *Ann Rept BFDA Taiwan ROC* 2003; 21: 153-67
 16. 中央健康保險局,健保用藥品項,中央健康保險局全球資訊網：[cited 2004 DEC 03]. Available from: URL:
http://www.nhi.gov.tw/02hospital/hospital_6_01.htm
 17. Committee on Chinese Medicine and Pharmacy, Department of Health, Executive Yuan (2006). Drug Registration-related Regulations- Xixin herbs and products. Available from URL:
<http://www.ccmp.gov.tw/public/public.asp?selno=601&relno=601&level=C>
[Accessed 2006 Aug 5]
 18. The Japanese Pharmacopoeia, JP XIV. General Information: Aristolochic Acid. [online]. Available from URL: http://jpdn.nihs.go.jp/jp14e/14data/Aristolochic_acid.pdf [Accessed 2006 Apr 12]
 19. Lai MN, Lai JN, Chen PC, T WL, Chen YY, Hwang JS, Wang JD. Increased risks of end-stage renal disease associated with prescribed Chinese herb medicines containing aristolochic acid: a follow-up of the representative 200,000 people in Taiwan, 1997-2002 (In submission)
 20. Hsieh SC, Lai JN, Chen PC, et al. Development of an active safety surveillance system for traditional Chinese medicine: an empirical study in treating climacteric women'. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* (Accepted)
 21. 行政院衛生署中醫藥委員會。中藥不良反應—以主動監測評估獨活寄生湯治療退化性膝關節炎之安全性與療效。2005。
 22. 謝功毅、陳保中、王榮德，公元 1980 至 1997 年本國衛生署死因資料庫準確性之確認與補正台灣公共衛生雜誌 2002;21(5):329-38.
 23. Palmer BF, Henrich WL: Toxic nephropathy. In: Brenner BM,eds. *The*

- Kidney, Philadelphia, W.B. Saunders, 2004, p 1625-58.
24. Elseviers MM, De Broe ME. A long-term prospective controlled study of analgesic abuse in Belgium. *Kidney Int* 1995;13:50-7.
 25. Leehey DJ, Braun BI, Tholl DA, et al. Can pharmacokinetic dosing decrease nephrotoxicity associated with aminoglycoside therapy? *J Am Soc Nephrol* 1993; 4:81-90.
 26. Kim S, Howell SB, McClay E, et al: Dose intensification of cisplatin chemotherapy through biweekly administration. *Ann Oncol* 1993; 4:221-7.
 27. Lee CS, Lai JN, Wang JD, Chen PC. Increased risk of acute hepatitis hospitalization in Chinese herb users: a case-crossover study on a stratified random sample of 200,000 people in Taiwan. *Drug safety* (In review after revision).

柒、圖、表

表一、中藥使用人群世代的人口變項 (N=255,105)

	人數	百分比 (%)
性別		
男性	89,591	35.12
女性	165,514	64.88
年齡 ^a		
≤20 歲	42,377	16.61
21 ~ 40 歲	91,604	35.91
41 ~ 60 歲	80,359	31.50
61 ~ 80 歲	37,117	14.55
≥81 歲	3,648	1.43

^a 年齡=病患在世代時間內第一次就診日－出生日

表二、研究世代的人口變項 (N=145,266)

	人數	百分比 (%)
性別		
男性	52,802	36.35
女性	92,464	63.65
年齡 ^a		
≤20 歲	23,525	16.19
21 ~ 40 歲	50,292	34.62
41 ~ 60 歲	46,219	31.82
61 ~ 80 歲	23,166	15.95
≥81 歲	2,064	1.42

^a 年齡=病患在世代時間內第一次就診日－出生日

表三、研究世代可能暴露之 SAA 中藥藥品代碼及其所含 SAA 生藥含量

SAA 處方	內含 SAA 生藥	88、87 年健保代碼	SAA 生藥含量 ^a	89 年健保代碼	SAA 生藥含量 ^a	90 年健保代碼	SAA 生藥含量 ^a	91 年健保代碼	SAA 生藥含量 ^a	92 年健保代碼	SAA 生藥含量 ^a
八味帶下方	木通	A034629	0.0217	A034629	0.0217	A034629	0.0217	A043131	0.0096	A034629	0.0217
九味羌活湯	細辛	A034417	0.0031	A034417	0.0031	A038536	0.0193	A034417	0.0031	A037415	0.0043
小青龍湯	細辛	A035138	0	A035138	0	A040480	0.0093	A036897	0.0074	A040480	0.0093
小續命湯	防己	A031705	0.0077	A031705	0.0077	A042567	0.0092	A031705	0.0077	A042567	0.0092
川芎茶調散	細辛	A042787	0.0068	A042787	0.0068	A039869	0.0069	A036566	0.0074	A042787	0.0068
甘露消毒飲	木通	A037455	0.0093	A037455	0.0093	A034500	0.0116	A036121	0.0096	A036121	0.0096
防己黃耆湯	防己	A034497	0.0455	A034497	0.0455	A032078	0.0577	A037818	0.0444	A035116	0.0407
辛夷散	細辛	A037647	0.0167	A037647	0.0167	A037647	0.0167	A045841	0.0167	A037647	0.0167
消風散	木通	A039113	0.0040	A039113	0.0040	A043054	0.0056	A043556	0.0046	A043054	0.0056
疏經活血湯	防己	A035907	0.0061	A035907	0.0061	A035907	0.0061	A042689	0.0030	A038343	0.0061
當歸四逆湯	細辛	A037459	0.0187	A037459	0.0187	A035120	0.0212	A032546	0.0159	A035120	0.0212
導赤散	木通	A035725	0.0238	A035725	0.0238	A035725	0.0238	A032546	0.0238	A032241	0.0198
獨活寄生湯	細辛	A038715	0.0108	A038715	0.0108	A037113	0.0054	A036124	0.0108	A037113	0.0054
龍膽瀉肝湯	木通	A037820	0.0171	A037820	0.0171	A037820	0.0171	A036989	0.0128	A037820	0.0171
八正散	木通	A037102	0.0192	A037102	0.0192	A037102	0.0192	A038232	0.0256	A038232	0.0256

^a 每 1 克 SAA 中藥所含之 SAA 生藥劑量 單位：克

表四、SAA 處方開立模式及個案暴露狀況

	木通	細辛	防己
處方筆數	109,881	142,360	38,875
暴露人數	30,488	39,102	13,718
單筆 SAA 處方之 SAA 生藥日含量 (克)			
最低	0.002	0.003	0.003
最高	3.340	4.795	1.220
平均值	0.067	0.056	0.042
單筆 SAA 處方之處方日數 (筆)			
≤7 天	56,929	83,618	22,144
8~14 天	43,666	50,160	14,496
15~28 天	8,891	8,083	2,072
29~56 天	381	481	154
不詳	9	18	9
單筆 SAA 處方之 SAA 生藥累積劑量 (克)			
最低	0.012	0.012	0.006
最高	35.910	67.132	11.466
平均值	0.751	0.574	0.427
個案暴露於 SAA 生藥之累積劑量 (克)			
最低	0.014	0.012	0.015
最高	144.484	97.087	107.225
平均值	2.707	2.091	1.211

SAA 處方開立之主要診斷

	木通	細辛	防己
第一位	接觸性皮炎及其 它濕疹(ICD=692)	慢性鼻竇炎 (ICD=473)	骨關節炎及相關疾 病(ICD=715)
第二位	慢性肝炎 (ICD=571.4)	骨關節炎及相關疾病 (ICD=715)	風濕性關節炎及其 它炎性多發性關節 病變(ICD=714)
第三位	慢性鼻竇炎 (ICD=473)	急性鼻咽炎(感冒) (ICD=460)	神經痛、神經炎及神 經根炎，未特定的 (ICD=729.2)

表五、研究世代人群的 SAA 生藥暴露分組

SAA 生藥	累積 劑量 (CD)	從未 暴露	0<CD≤15g 15<CD≤30g 30<CD≤60g 60<CD≤100g 100<CD≤150g					資料 缺失
			0<CD≤15g	15<CD≤30g	30<CD≤60g	60<CD≤100g	100<CD≤150g	
木通生藥	86,364	29,621	587	222	47	9	2	
細辛生藥	86,364	38,473	496	114	16	0	3	
防己生藥	86,364	13,629	68	16	2	1	2	

表六、研究世代中死亡個案之死因分類

死因分類	死亡人數
疾病/自然死亡	4,120
- 肝及肝內膽管惡性腫瘤 (ICD=155)	379
- 膽囊及肝外膽管惡性腫瘤 (ICD=156)	52
- 膀胱惡性腫瘤 (ICD=188)	25
- 腎臟及其它未特定泌尿系統惡性腫瘤 (ICD=189)	36
- 急性腎衰竭 (ICD=584)	6
- 慢性或未特定腎衰竭 (ICD=585~586)	162
意外中毒	110
意外	114
自殺或遭謀殺	50

表七、不同 SAA 生藥累積劑量組之研究死因個案數

SAA 生藥	累積從未暴露	0<CD≤15g	15<CD≤30g	30<CD≤60g	60<CD≤100g	100<CD≤150g
	n/N	n/N	n/N	n/N	n/N	n/N
死因：肝及肝內膽管惡性腫瘤 (ICD=155)						
木通生藥 ^a	271/86,364	97/29,621	7/587	3/222	1/47	0/9
細辛生藥 ^b	321/86,364	57/38,473	1/496	0/114	0/16	0/0
防己生藥 ^c	347/86,364	32/13,629	0/68	0/16	0/2	0/1
死因：膽囊及肝外膽管惡性腫瘤 (ICD=156)						
木通生藥 ^a	44/86,364	8/38,473	0/496	0/114	0/16	0/0
細辛生藥 ^b	48/86,364	4/13,629	0/68	0/16	0/2	0/1
防己生藥 ^c	48/86,364	4/12,537	0/130	0/130	0/20	0/6
死因：膀胱惡性腫瘤 (ICD=188)						
木通生藥 ^a	20/86,364	5/29,621	0/587	0/222	0/47	0/9
細辛生藥 ^b	22/86,364	3/38,473	0/496	0/114	0/16	0/0
防己生藥 ^c	23/86,364	2/13,629	0/68	0/16	0/2	0/1
死因：腎臟及其它未特定泌尿系統惡性腫瘤 (ICD=189)						
木通生藥 ^a	29/86,364	7/29,621	0/587	0/222	0/47	0/9
細辛生藥 ^b	24/86,364	12/38,473	0/496	0/114	0/16	0/0
防己生藥 ^c	30/86,364	6/13,629	0/68	0/16	0/2	0/1
死因：急性腎衰竭 (ICD=584)						
木通生藥 ^a	5/86,364	1/29,621	0/587	0/222	0/47	0/9
細辛生藥 ^b	4/86,364	2/38,473	0/496	0/114	0/16	0/0
防己生藥 ^c	6/86,364	0/13,629	0/68	0/16	0/2	0/1
死因：慢性或未特定腎衰竭 (ICD=585~586)						
木通生藥 ^a	129/86,364	32/29,621	1/587	0/222	0/47	0/9
細辛生藥 ^b	132/86,364	29/38,473	1/496	0/114	0/16	0/0
防己生藥 ^c	145/86,364	16/13,629	1/68	0/16	0/2	0/1

^a：缺失資料=2, ^b：缺失資料=3, ^c：缺失資料=2

表八、不同 SAA 生藥累積劑量分組

實際 SAA 生藥暴露分組		依研究之 SAA 生藥暴露分組	
組別	個案數	組別	個案數
1. 未曾暴露	86,371	A (1) 未曾暴露	86,371
2. 單一木通	12,763	B (2+5) 單一木通	26,584
3. 單一細辛	18,593	C (4+8) 單一防己	9,814
4. 單一防己	6,072	D (6+7) 木通與防己	3,904
5. 木通與細辛	13,821	E (3) 單一細辛	18,593
6. 木通與防己	958		
7. 木通、防己與細辛	2,946		
8. 防己與細辛	3,742		

表九、不同 SAA 暴露分組之肝臟及肝內膽管惡性腫瘤標準化死亡率

年齡(歲)	未曾暴露		單一木通		單一防己		木通與防己		單一細辛	
	OBS ^a	SMR ^b	OBS ^a	SMR ^b	OBS ^a	SMR ^b	OBS ^a	SMR ^b	OBS ^a	SMR ^b
00-04	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
05-09	0	0	0	0	1	-----**	0	0	0	0
10-14	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
15-19	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
20-24	2	11.07*	1	14.97	0	0	0	0	0	0
25-29	1	2.29	0	0	0	0	0	0	0	0
30-34	2	1.8	0	0	1	12.43	0	0	1	5.84
35-39	3	1.33	1	1.08	1	4.72	0	0	1	2.62
40-44	9	2.31*	1	0.59	0	0	2	9.06*	1	1.43
45-49	14	2.08*	3	1.06	0	0	1	2.35	3	2.42
50-54	20	1.76*	11	2.51**	0	0	0	0	1	0.45
55-59	15	1.1	14	3.00**	0	0	0	0	2	0.71
60-64	32	1.73**	12	1.96*	3	0.91	4	2.41	0	0.00*
65-69	35	1.64**	23	3.38**	5	1.12	1	0.55	4	0.81
70-74	44	1.67**	19	2.37**	6	1.09	0	0	2	0.34
75-79	31	1.21	8	1.17	2	0.38	0	0	5	0.94
80-84	12	0.81	5	1.43	4	1.28	0	0	2	0.7
85+	3	0.44	2	1.53	1	0.82	0	0	2	1.38
TOTAL	223	1.45**	100	2.09**	24	0.84	8	0.7	24	0.75

^a : OBS=observed cases, 實際觀察到的個案數

^b : SMR= Standardized mortality ratio, 標準化死亡比

表十、不同 SAA 暴露分組之胆囊及肝外膽管惡性腫瘤標準化死亡率

年齡(歲)	未曾暴露		單一木通		單一防己		木通與防己		單一細辛	
	OBS ^a	SMR ^b	OBS ^a	SMR ^b	OBS ^a	SMR ^b	OBS ^a	SMR ^b	OBS ^a	SMR ^b
00-04	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
05-09	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
10-14	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
15-19	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
20-24	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
25-29	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
30-34	1	12.28	0	0	0	0	0	0	0	0
35-39	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
40-44	0	0	0	0	0	0	0	0	1	12.22
45-49	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
50-54	3	1.53	1	1.69	0	0	0	0	0	0
55-59	1	0.57	1	1.87	0	0	0	0	0	0
60-64	4	1.64	0	0	1	1.99	0	0	1	1.57
65-69	6	2.02	1	1.12	0	0	0	0	1	1.27
70-74	12	2.97**	0	0	1	1.12	1	2.86	2	2.05
75-79	4	0.86	1	0.83	1	1	0	0	0	0
80-84	3	1.06	3	4.61	0	0	0	0	0	0
85+	2	1.29	0	0	0	0	0	0	0	0
TOTAL	36	1.52*	7	1.06	3	0.61	1	0.53	5	0.88

^a : OBS=observed cases , 實際觀察到的個案數

^b : SMR= Standardized mortality ratio , 標準化死亡比

表十一、不同 SAA 暴露分組之腎臟及其它泌尿器官惡性腫瘤標準化死亡率

年齡(歲)	未曾暴露		單一木通		單一防己		木通與防己		單一細辛	
	OBS ^a	SMR ^b	OBS ^a	SMR ^b	OBS ^a	SMR ^b	OBS ^a	SMR ^b	OBS ^a	SMR ^b
00-04	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
05-09	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
10-14	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
15-19	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
20-24	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
25-29	0	0	1	14.58*	0	0	0	0	0	0
30-34	1	29.17	0	0	0	0	0	0	0	0
35-39	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
40-44	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
45-49	0	0	1	7.03	0	0	0	0	0	0
50-54	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
55-59	2	2.01	0	0	1	5.05	0	0	0	0
60-64	1	0.7	1	2.23	1	3.52	0	0	1	2.8
65-69	1	0.47	0	0	1	2.15	0	0	1	1.92
70-74	6	2.55*	0	0	0	0	0	0	0	0
75-79	0	0	1	1.3	0	0	1	4.72	0	0
80-84	6	2.77*	1	1.99	1	2.08	0	0	3	6.63*
85+	2	1.89	1	4.92	1	5.27	0	0	0	0
TOTAL	19	1.29	6	1.45	5	1.67	1	0.88	5	1.49

^a : OBS=observed cases , 實際觀察到的個案數

^b : SMR= Standardized mortality ratio , 標準化死亡比

表十二、不同 SAA 暴露分組之膀胱惡性腫瘤標準化死亡率

年齡(歲)	未曾暴露		單一木通		單一防己		木通與防己		單一細辛	
	OBS ^a	SMR ^b	OBS ^a	SMR ^b	OBS ^a	SMR ^b	OBS ^a	SMR ^b	OBS ^a	SMR ^b
00-04	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
05-09	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
10-14	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
15-19	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
20-24	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
25-29	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
30-34	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
35-39	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
40-44	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
45-49	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
50-54	0	0	1	7.8	0	0	0	0	0	0
55-59	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
60-64	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
65-69	2	1.13	0	0	0	0	0	0	1	2.35
70-74	4	1.2	2	1.93	0	0	0	0	0	0
75-79	5	1.15	0	0	0	0	0	0	0	0
80-84	3	0.88	1	1.24	2	2.83	0	0	0	0
85+	3	1.12	1	1.94	0	0	0	0	0	0
TOTAL	17	0.95	5	1.03	2	0.56	0	0	1	0.26

^a : OBS=observed cases , 實際觀察到的個案數

^b : SMR= Standardized mortality ratio , 標準化死亡比

表十三、不同 SAA 暴露分組之急慢性腎絲球腎炎、腎病症候群及急性腎衰竭標準化死亡率

年齡(歲)	未曾暴露		單一木通		單一防己		木通與防己		單一細辛	
	OBS ^a	SMR ^b	OBS ^a	SMR ^b	OBS ^a	SMR ^b	OBS ^a	SMR ^b	OBS ^a	SMR ^b
00-04	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
05-09	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
10-14	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
15-19	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
20-24	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
25-29	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
30-34	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
35-39	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
40-44	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
45-49	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
50-54	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
55-59	0	0	1	9.67	0	0	0	0	0	0
60-64	1	1.23	0	0	0	0	0	0	0	0
65-69	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
70-74	2	0.71	0	0	0	0	0	0	0	0
75-79	2	0.49	0	0	0	0	0	0	0	0
80-84	1	0.2	0	0	0	0	0	0	0	0
85+	1	0.24	0	0	0	0	0	0	1	1.06
TOTAL	7	0.36**	1	0.2	0	0	0	0	1	0.23

^a : OBS=observed cases , 實際觀察到的個案數

^b : SMR= Standardized mortality ratio , 標準化死亡比

表十四、不同 SAA 暴露分組之慢性及未特定腎炎、腎衰竭及腎硬化症標準化死亡率

年齡(歲)	未曾暴露		單一木通		單一防己		木通與防己		單一細辛	
	OBS ^a	SMR ^b	OBS ^a	SMR ^b	OBS ^a	SMR ^b	OBS ^a	SMR ^b	OBS ^a	SMR ^b
00-04	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
05-09	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
10-14	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
15-19	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
20-24	0	0	1	36.63	0	0	0	0	0	0
25-29	1	6.19	0	0	0	0	0	0	0	0
30-34	1	4.43	0	0	0	0	0	0	0	0
35-39	2	4.08	0	0	0	0	0	0	0	0
40-44	3	2.81	1	2.69	0	0	0	0	0	0
45-49	3	1.75	1	1.74	0	0	0	0	0	0
50-54	8	2.55*	2	2.05	0	0	1	4.27	2	2.62
55-59	5	1.15	2	1.5	1	1.17	0	0	0	0
60-64	10	1.52	4	1.98	0	0	0	0	2	1.14
65-69	13	1.27	1	0.33	0	0	0	0	2	0.73
70-74	14	0.94	4	0.92	3	0.91	1	0.78	1	0.28
75-79	20	0.99	6	1.16	3	0.67	1	0.69	3	0.65
80-84	19	1.06	3	0.72	2	0.49	2	1.52	1	0.26
85+	10	0.68	2	0.71	2	0.74	1	1.4	3	0.92
TOTAL	109	1.14	27	1.07	11	0.55	6	0.83	14	0.62

^a : OBS=observed cases, 實際觀察到的個案數

^b : SMR= Standardized mortality ratio, 標準化死亡比

表十五、不同 SAA 生藥暴露分組依性別、年齡及 B 型肝炎分層後於研究死因的相對危險比及信賴區間

變項分層	人數	肝及肝內膽管惡性腫瘤 (ICD=155)			膽囊及肝外膽管惡性腫瘤 (ICD=156)		
		死亡 人數	相對 危險比	95% 信賴區間	死亡 人數	相對 危險比	95% 信賴區間
性別							
女	92464	109	0.26**	0.21-0.33	2	0.42**	0.24-0.73
男	52802	270	1		31	1	
年齡							
>40 歲	71449	361	20.83**	12.96-33.45	50	26.0209**	6.32-107.09
≤40 歲	73817	18	1		2	1	
SAA 生藥暴露 分組							
單一細辛	18593	24	0.53	0.35-0.81**	5	0.65	0.25-1.66
木通與防己	3904	8	0.57	0.28-1.15	1	0.42	0.06-3.10
單一防己	9814	24	0.68	0.44-1.03*	3	0.50	0.15-1.63
單一木通	26584	100	1.42	1.12-1.80**	7	0.64	0.28-1.44
未曾暴露	86371	223	1		36	1	
B 型肝炎							
是	9	0			0		
否	145257	379			52		

表十六、不同 SAA 生藥暴露分組依性別、年齡、糖尿病及高血壓分層後於研究死因的相對危險比及信賴區間

變項分層	人數	急、慢性及未特定腎衰竭 (ICD=584~586)			泌尿器官惡性腫瘤 (ICD=188~189)		
		死亡 人數	相對 危險比	95% 信賴區間	死亡 人數	相對 危險比	95% 信賴區間
性別							
女	92464	78	0.55**	0.41-0.75	44	0.24**	0.13-0.42
男	52802	90	1		17	1	
年齡							
>40 歲	71449	163	33.01**	13.52-80.61	59	29.06**	7.09-119.12
≤40 歲	73817	5	1		2	1	
SAA 生藥暴露 分組							
單一細辛	18593	15	0.63	0.36-1.08	6	0.84	0.35-1.99
木通與防己	3904	6	0.80	0.35-1.82	1	0.44	0.06-3.20
單一防己	9814	11	0.59	0.32-1.10	7	1.22	0.54-2.74
單一木通	26584	28	0.87	0.57-1.31	11	0.97	0.49-1.90
未曾暴露	86371	108	1		36	1	
糖尿病							
是	3734	157	1.29	0.70-2.40			
否	141532	11	1				
高血壓							
是	8076	21	1.18	0.74-1.88			
否	137190	147	1				

表十七、各年度 SAA 生藥處方量及處方校正比例

	中藥 處方總量	含木通		含細辛		含防己	
		處方量	校正比例 ^b	處方量	校正比例 ^b	處方量	校正比例 ^b
1998 ^a	450,806	12,302	2.73	12,034	2.67	3,678	0.82
1999	857,731	24,175	2.82	22,275	2.60	7,061	0.82
2000	962,162	20,257	2.11	22,790	2.37	7,331	0.76
2001	916,959	16,214	1.77	23,893	2.61	6,450	0.70
2002	1,208,570	19,843	1.64	30,025	2.48	6,582	0.54
2003	1,228,697	17,139	1.39	31,390	2.55	7,798	0.63
2004	1,483,233	18,759	1.26	36,590	2.47	7,472	0.50
2005	1,294,846	15,332	1.18	31,429	2.43	6,270	0.48

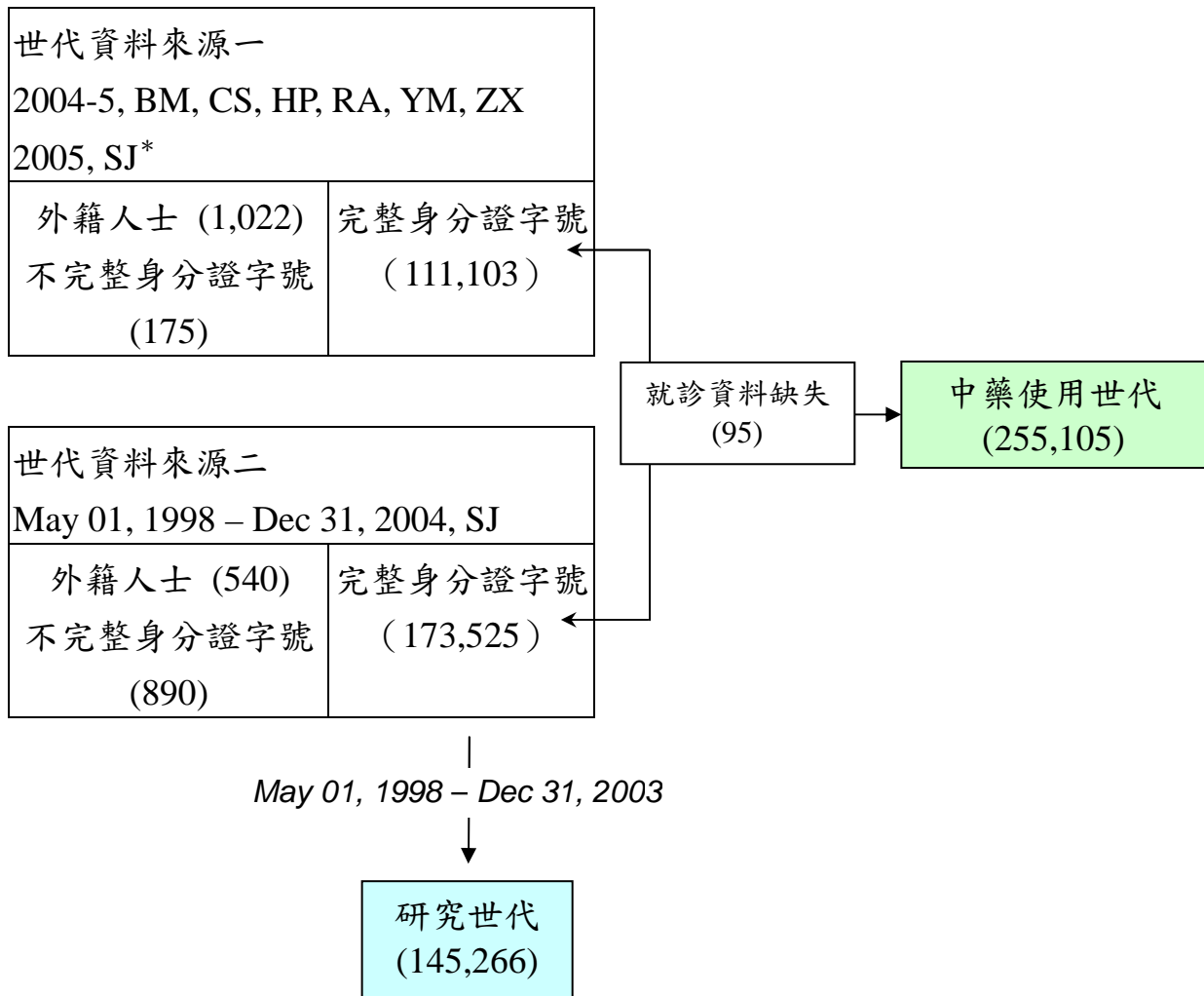
^a 僅包含 5 月 1 日至 12 月 31 日處方資料^b 校正比例=(該年度 SAA 生藥處方量/該年度中藥處方總量)*100

表十八、各年度 SAA 處方暴露人數及人數校正比例

	使用中藥總 人數	木通		細辛		防己	
		暴露人數	校正比例 ^b	暴露人數	校正比例 ^b	暴露人數	校正比例 ^b
1998	450,806	12,302	21.70	12,034	24.82	3,678	8.77
1999	857,731	24,175	23.99	22,275	24.14	7,061	8.91
2000	962,162	20,257	18.40	22,790	21.23	7,331	8.31
2001	916,959	16,214	16.16	23,893	22.62	6,450	7.25
2002	1,208,570	19,843	17.35	30,025	26.38	6,582	6.61
2003	1,228,697	17,139	15.55	31,390	26.75	7,798	7.65
2004	1,483,233	18,759	14.89	36,590	26.54	7,472	6.92
2005	1,294,846	15,332	11.35	31,429	22.32	6,270	5.93

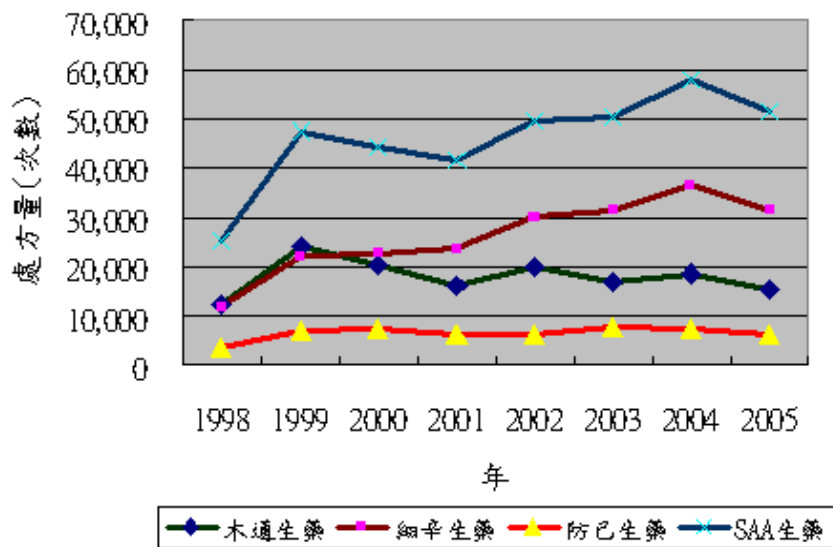
^a 僅包含 5 月 1 日至 12 月 31 日處方資料

^b 校正比例=(該年度暴露 SAA 生藥人數/該年度使用中藥總人數)*100

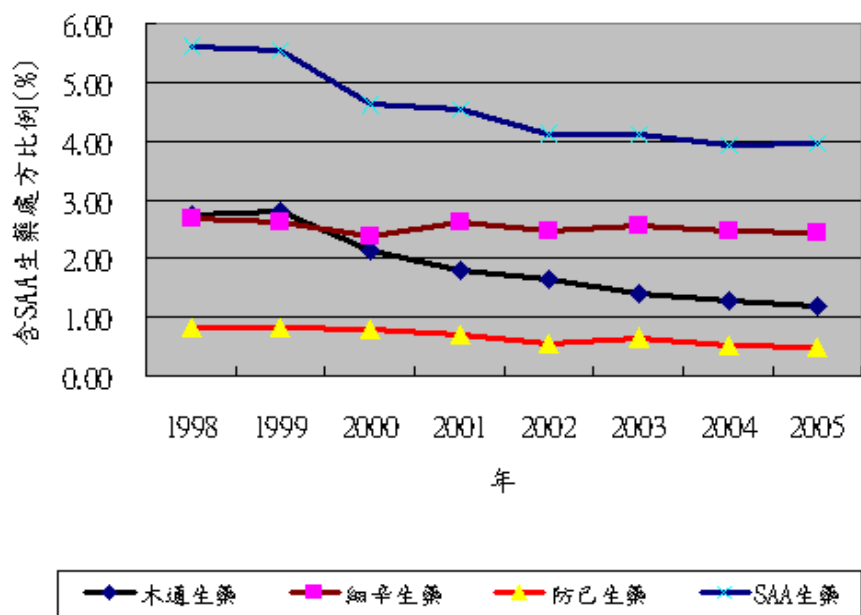


圖一、中藥使用及研究世代

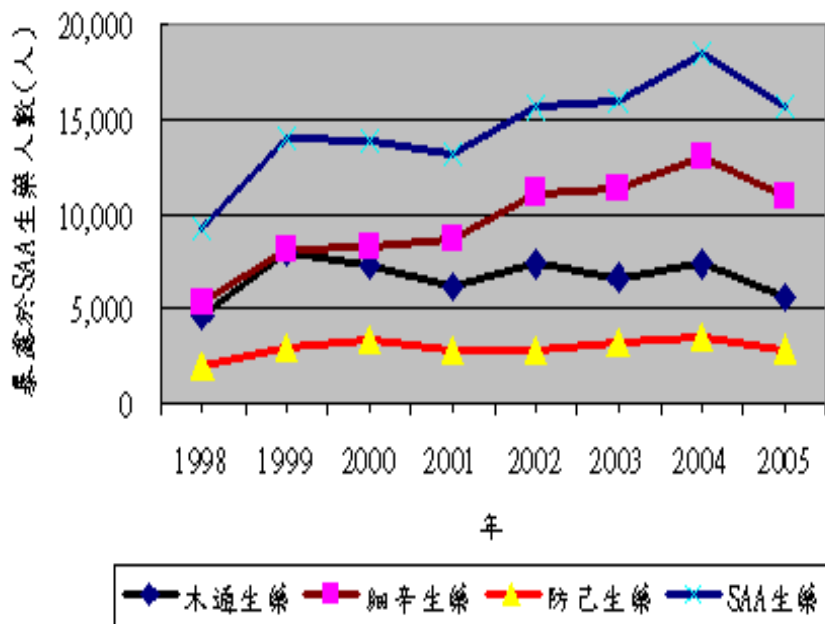
CS：忠孝院區，RA：仁愛院區，HP：和平院區，YM：陽明院區，
ZX：中興院區，BM：疾管院區，SJ：中醫院區



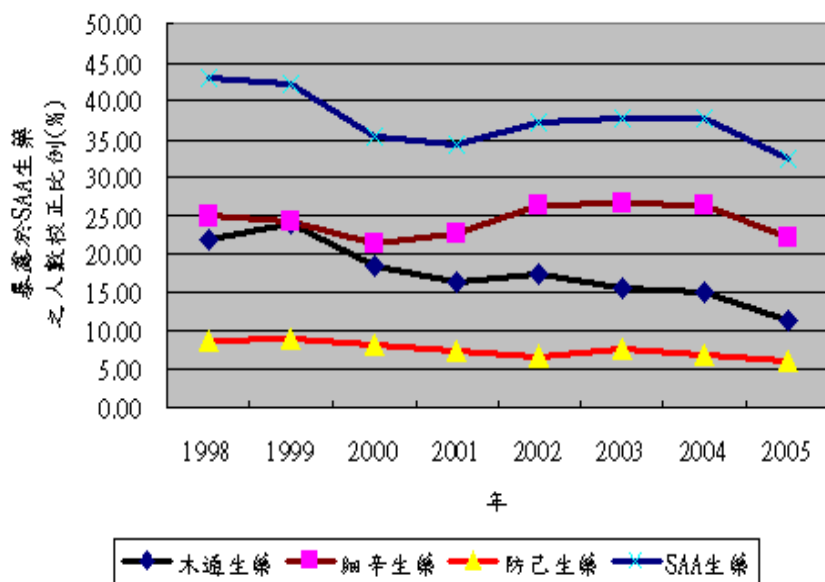
圖二、各年度含 SAA 生藥處方量之變化



圖三、各年度含 SAA 生藥比例之變化



圖四、各年度暴露於含 SAA 生藥之人數變化



圖五、各年度暴露於含 SAA 生藥之人數校正比例

