



計畫案號：DOH94-HD-1001

行政院衛生署九十四年度委託研究計畫

延續以實證醫學為基礎爭議 審議運作模式之應用暨效益評估

委託研究成果報告

執行機構：台灣醫學會

計畫主持：楊培銘

協同主持：郭英調

研究助理：郭怡君

執行期限：94年2月18日至94年12月31日

※※本研究報告僅供參考，不代表本署意見※※

中文摘要	i
第一章 研究動機與目的	
第一節 研究動機	1
第二節 研究目的	5
第二章 全民健康保險爭議審議案件之審查作業討論	
第一節 過去爭議審議制度執行問題的探討	6
第二節 現行爭議審議審查作業之實施概況	9
第三章 研究方法與成果	
第一節 辦理審查案件之分類及篩選討論會議	
一、 審查案件之分類及篩選討論會	11
二、 爭審案件之性質歸類討論	11
第二節 特定案例之實證醫學探討	
一、 制酸劑用於上腹痛之爭議	14
二、 制酸劑使用之合理性	24
三、 第二型糖尿病新藥 Thiazolidinediones 之爭議	26
四、 Chlorhexidine 漱口藥水於口腔方面使用之爭議	48
五、 單腔人工膝關節置換手術適應症之爭議	86
六、 口腔潰瘍患者使用 Levamisole 之爭議	109
七、 頭部外傷病患接受電腦斷層檢查之爭議	131
八、 疑似急性胰臟炎檢測 amylase 及 lipase 之爭議	139
第三節 舉辦審查專家之實證醫學共識討論會議	
一、 共識會議 I	162
二、 共識會議 II	169
三、 共識會議 III	174
四、 共識會議 IV	178
五、 共識會議 V	187
六、 共識會議 VI	193
第四節 擬定研整通案處理原則	
一、 降血脂藥物之審議原則	198
二、 Plavix 之審議原則	203
三、 Thiazolidinediones 類藥物之審議原則	206
四、 消化系腹部超音波檢查之審議原則	209
第五節 資訊溝通平台之建構與應用評估	
一、 資訊溝通平台建構之說明	213
二、 資訊溝通平台目前應用之評估	213
第四章 結論及建議	215

摘 要

我國自民國 84 年 3 月開始實施全民健保，雖然創造許多有利民眾的就醫情況，但也引起許多醫院與健保局之間的爭議。衛生署下設有全民健康保險爭議審議委員會（簡稱爭審會），接受醫療院所提出之爭議案件，其被期待乃是非常殷切，因而難免遭致些許非議，其中之一乃是有部分爭審之結論前後不一致，也不具說服力。自西元 90 年代以來不斷被強化的實證醫學似乎可以解決此等問題，故由爭審會釋出訊息，台灣醫學會接受委託而得以進行本計畫。在此計畫中，我們期待能達成下列目標：（一）持續辦理以實證醫學為基礎之爭議審議七大步驟模式，並評估其成效及可行性，（二）將受理之爭議案件，先行依類型分類，同時發展爭議案件審查篩選之工具，期許達到審查一致性，（三）檢討爭議審查作業實施概況，試辦審查流程改造，（四）擬定爭議審議指引，（五）研整實證醫學案例將之發表在「台灣醫學」雜誌醫療品質專欄，進而編印成刊物，作為未來醫學教育之教材，以提昇醫療品質。（六）建置審議執行面之資訊溝通平台，提高專家參與度，達到知識傳播與回饋之目的。

我們利用 94 年中爭審會陸續收到的爭議案件加以分析，得到以下的一些成果：（一）幫忙規劃案件之有效率歸類；依科別分開後，再按藥物、檢查／檢驗／處置、診察／住院費、手術、其它等項進一步予以分開。以電腦協助此等分類之設計仍在研擬中。（二）爭議審議流程之改造：利用新式的「審查室」制度，發揮由小而大的團隊功效，再配合「提案模式」，讓一些爭議層面較大的議題能在審查專家間公開討論，形成某種程度的共識，進而提出可能的解決方案。（三）擴大層面的實證醫學探討：本年度中共完成 8 件特定案例之實證醫學探討，其領域涵蓋了爭議量大的藥物（Thiazolidinedione 類藥物）、骨科、外科、急診科及牙科，更曾配合健保局之政策而提供其實證醫學之寶貴資料（制酸劑之合理使用）。在這 8 件特定案例之實證探討中，我們發掘許多寶貴的資

料，可供未來提升醫療品質及減少健保給付爭議之參考。(四) 舉辦審查專家之實證醫學共識討論會：於本計畫執行期間，共舉辦六個共識會議，參與之爭審會審查專家共計四十位，分屬於不同的專科及次專科領域，對於採行實證醫學之精神使用於爭審案件審查過程中，在審查專家間已有了共識。(五) 擬定研整通案處理原則：我們協助爭審會同仁完成四個通案處理之範例，期能有效處理已具明確規範之案件，進而可改造爭議審議申請內容之格式化及電腦化。(六) 資訊溝通平台之建構與應用評估：為了促進審查專家間以及審查專家與爭審會同仁間之溝通互動，資訊平台乃是最具效力者，因此我們促成爭審會在其官方網站上建構「實證醫學交流論壇」，也對此網站之效能予以評估。

經由本計畫之執行，我們已將實證醫學之運作確立於爭議審議流程中，且對未來之運作方式提供一個具體可行的方案。展望未來，我們有下列的建議：

(一) 對醫師及醫療院所：日常醫療行為及提出申復或爭議審議時，皆應本著實證醫學之精神。(二) 對健保局：審查醫師於審查過程中應以實證醫學為基礎。(三) 對爭審會：繼續改造爭審案件之處理流程，包括案件之歸類、初步處理、以及選取合宜案件採行實證醫學之探討；同時能扮演推廣實證醫學於醫療過程之重要角色。

中文關鍵詞：實證醫學、爭議審議、審查流程

第一章 研究動機與目的

第一節 研究動機

從全民健康保險爭議審議委員會（以下簡稱爭審會）的資料顯示，醫療爭議的發生通常源自於健保規範、醫師的處置或醫療審查，其中主要的問題包括：健保規範並非基於證據，尤其是並未基於共識，醫療院所醫療行為多未循實證醫學原則；為解決上述之問題，亟需在規範及審查方式上導入實證醫學

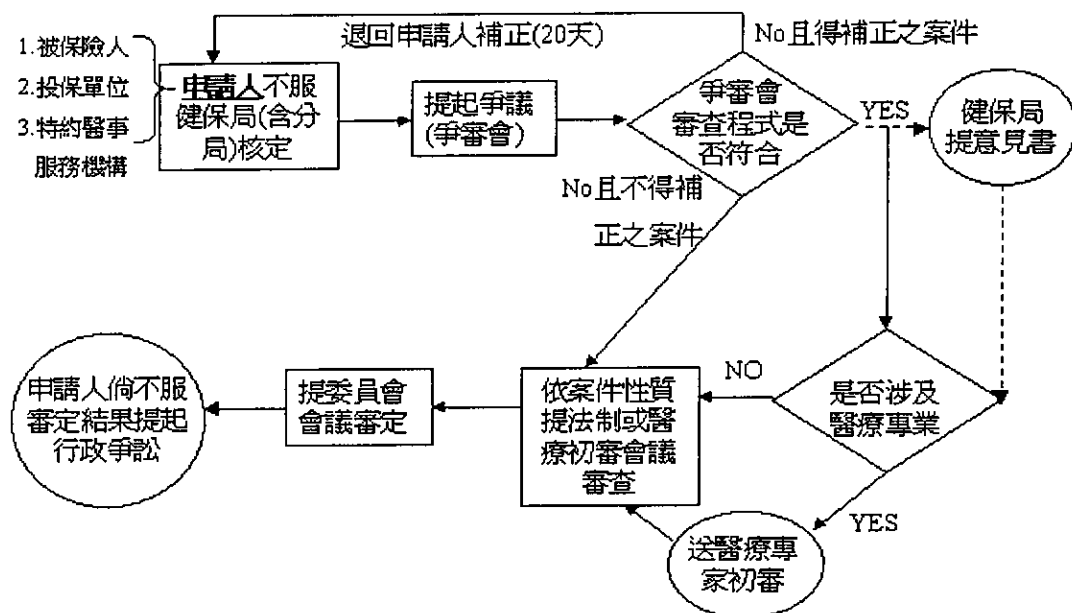
（Evidence-Based Medicine），並逐步將費用爭議審議引至品質導向，將醫療決定的判斷由意見為基礎轉換至證據為基礎。

在 1995 年全民健保制度設立之初，專業審查以及爭審制度並非政策焦點。全民健保前身的勞保制度，由於費用審查制度尚不完備，特約醫療院所和勞保局之間的爭議審議不多，因此在費用審查及爭議審議上並沒有太多的設計與改變，一切均沿襲勞保舊制，僅將勞保時代設於勞保局監理會之下的爭議審議小組獨立，並提高位階至衛生署下單獨成立爭議審議委員會。但全民健保施行 10 年以來，專業審查及爭議審議制度，卻耗用中央健保局及社會人士大量的人力、物力。從人力的編制來看，上千名醫師投入專業審查的初審及爭議審議的複審工作；從審議案件量來看，每年近 10 萬件的爭議審議案件；從投入的金錢來看，每年處理爭議審議的行政費用高達上千萬元。如此龐大的爭議審議案件量是否提供了關於醫療品質一定的資訊？

自實施全民健保，健保局為減少不必要的醫療支出，避免醫療資源的浪費，設有醫療服務審查制度，由醫界同儕執行審查，有初審及複審兩種方式，此二方式皆在健保局主導下為之。若特約醫療院所不符複審結果，則可於複審核定後 60 天內申請爭議審議，受理單位即是爭審會。以往爭審會審查爭議案件原則上

依圖一之流程表進行，由於大部分案件均涉及醫療專業，故該會聘請各科醫療專家約百餘位，協助提供專業意見。

圖一：爭議審議案件處理流程



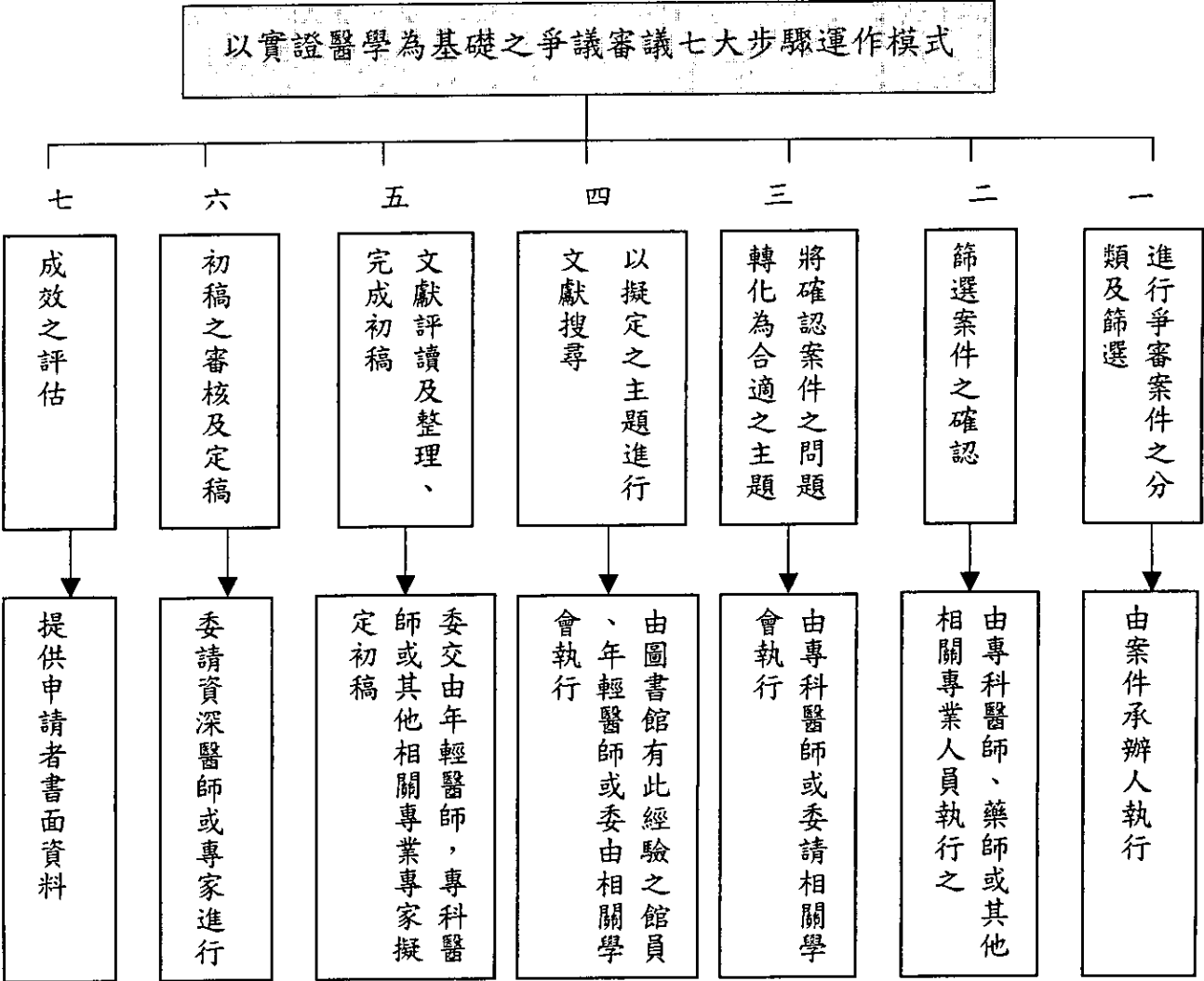
由爭審會所受理的醫療爭議案件看來，健保局在醫療審查方面的問題包括：審查偏重於醫療費用之控制而忽視臨床醫療品質之確保、各分局審查標準不一、核扣方式不一、核刪理由不明確，而醫療審查所依據之規範則有不少不明確、不合理、或未能充分配合醫學專門知識及醫療科技進步之處，有待改善。資料中也顯示：許多醫療院所未能依循「實證醫學」的原則實施診療，有少數醫院呈現基於營利動機而創造需求的情況，基層診所雖然多數採用門診簡表而未經審查，但由專案申報所產生的爭議案件中，可看出不少醫療品質相關的問題，例如診斷之準確性不足、檢驗之必要性或用藥之妥適性不夠等，有些案件更反映出少數醫師在醫德方面及守法方面有問題。而爭議的解決必須以多元的角度、公正客觀的立

場來思考，在醫療方面，則基於實證醫學，並兼顧倫理、法律、經濟法則下，尋求各方咸認合理的解決方案，協助醫療院所提升醫療品質。

有鑒於過去爭審運作方式缺乏一致性及客觀性，並希望未來爭議審議運作能透過導入以實證醫學為基礎之審查機制而促進審議效率，藉以凝聚審議共識及訂定案例或通案處理原則，作為審議依據，期許改善審議案件審查流程及提昇醫療品質。具體的改進措施包括：依據實證醫學，經由公開討論與辯證的方式，以期建構效率化之品質指標與範例；建立尊重醫療之多元化、多樣化，符合經濟效益之醫療準則；執行行政指導方案，藉以減少爭議案件，促使爭審會能轉變角色為對重大醫療爭議案件，或對新醫療技術於健保總額體制下造成審查或涉及品質之爭議；進行實證醫學觀點的探討，以形成案例或範例，建立爭審會解決醫療爭議案件時之高度公信力與公權力。爭審會目前在處理醫療爭議案件所將採取的做法是經由實證醫學、倫理、法律、經濟面的考量，以公正客觀的立場進行討論，研擬通案性原則，作為審定的依據，並提供醫療院所及健保局參考。

93 年度研究計畫執行成果包括依據 4 個特定案例制訂「以實證醫學為基礎之爭議審議處理之指引」：1. 十二指腸潰瘍合併幽門螺旋桿菌感染之治療，2. 小兒生長激素之治療，3. 施行子宮肌瘤切除手術之適應症，4. 慢性缺血性心臟病患使用 plavix 之治療爭議。今年度再延續並應用 93 年度研究計劃所提出的「以實證醫學為基礎之爭議審議七大步驟運作模式」（如圖二），並針對具有下列特性之科別或爭審案例進行實證醫學探討：1. 消耗龐大健保資源之醫療行為，2. 常見且健保規範不明確需輔以實證醫學探討之爭議審議案例，3. 中醫案件，4. 牙科案件，5. 慢性病及居家照護..等，並以完成至少約十篇以實證醫學為基礎之審議案例或通案處理原則為目標，透過溝通平台及運用以提高審查專家之參與度，達到知識傳播與回饋之目的。

圖二：以實證醫學為基礎之爭議審議七大步驟運作模式



第二節 研究目的

為延續應用 93 年度之「以實證醫學為基礎之七大步驟審議運作模式」，並全面推廣運用於專科及次專科中，並設計案件分類及篩選之工具，導入以實證為基礎之審查機制進而促進審議效率，藉以凝聚審議共識及訂定案例或通案處理原則作為審議依據，期許改善審議案件審查流程及提升醫療品質，並達以下目的：一、持續辦理以實證醫學為基礎之爭議審議七大步驟模式，並評估其成效及可行性，二、將受理之爭議案件，先行依類型分類，同時發展爭議案件審查篩選之工具，期許達審查一致性，三、檢討爭議審查作業實施概況，試辦審查流程改造，四、擬定爭議審議指引，五、研整實證醫學案例編印成刊物，作為未來醫學教育之教材，以提昇醫療品質；將之發表在「台灣醫學」雜誌醫療品質專欄，六、建置審議執行面之資訊溝通平台，提高專家參與度，達知識傳播與回饋之目的。

第二章 全民健康保險爭議審議案件之審查作業討論

第一節 過去爭議審議制度執行問題的探討

一、就醫療費用爭議案件而言

截至 94 年第 10 次委員會會議止，爭審會受理健保爭議案件約達 102 萬件，截至 90 年底止，每年度均超過 10 萬件，其中 90 年度更高達 20 萬件，每月平均近 1 萬 8 千件；惟自 91 年 1 月起，每月受理量平均已下降至 1 萬件，自 92 年 6 月起至 93 年底止，下降幅度更大，平均每月約為 4 千件。93 年及 94 年經爭審會認為申請人有理由而達到救濟目的者為 23 %。

二、就審查時效及品質而言

雖爭審會受理案件量有逐年減少之趨勢，但分析爭審會現有之爭議審議案件過程中可發現申請爭議之醫事服務機構為爭議而爭議，亦或真正對保險人的醫療費用申復結果不服？無從探求真意，但就檢討過去（93 年以前）爭議審議案件處理流程，自案件受理到送醫療專家初審，提委員會議審定共計約為 180 天，93 年平均審定共計 138 天，94 年平均審定共計 167 天。過去爭審會單只就科別進行歸類，而無就其類型別予以分類之機制，而在討論行政效率提升的同時，建立初步案件分類及篩選機制實為所需。

案件量一直遽增，組織人力並未改變，終究造成質與量之難以平衡，導致審議結果未能附記理由達 90%，欲以說服申請人顯然有不足之處，同屬醫療專業判斷問題，在健保局各分局內部、各分局間或與爭審會間，審查結果並不一定一致，造成保險醫事服務機構對於審查標準為何無所遵循，導致不必要之爭議。

三、臨床醫理與醫療審查本質上的困難

（一）臨床醫理的彈性與不確定性

醫療本來就有其不確定性，對於何時應予處置，何種處置較為適當，各種處置的選項中其優劣得失的比較等等本來就有其彈性，存在著所謂「誠實的誤差」。

雖即如此，然而對同一醫療問題出現沒有合理標準的處置差別，不論如何，總是對醫療品質的一個警訊。醫療的合理性、適當性與必要性，在定義間必然存有灰色地帶，在這區間要尋求同儕共識是很困難的，除非是明顯不合理、不適當或不必要的醫療行為，否則要形成醫界的共識不是件容易的事。因此勢必造成醫療專業審查的不確定與標準難以訂定。

（二）專業自主、個人主觀判斷與價值的差異

執業醫師與審查醫師都有其個人主觀之價值與判斷，並且期望在執行業務時都能充分享有專業自主，但其間的差異必然存在而導致衝突。然而專業自主與個人主觀的判斷若非建構在實證醫學（Evidence-based Medicine）的穩固基礎上，便會流於頑固、自大、剛愎自用。對於許多尚未具共識之實證醫學存在之醫療處置差異，必須經由公正的團體在適當的程序下，訂定的規則來評估與規範。

（三）審查標準的難以訂定

由於醫療專業的特殊性，醫療的必要性與適當性往往只是一種概念，要明確定義與規範有實際上的困難。而健保更因為有限資源，保障的醫療服務範圍只能是合理醫療行為內容的一部份，必然會有些達同儕共識及合理之醫療項目無法納入健保給付範圍之內。雖然用各項支付標準與給付規定來規範

及定義健保保障的醫療服務範圍，但必然會存在許多模糊而未能標準化的空間。醫療服務審查標準實質上的無法完全標準化，加上必然會存在的專家間主觀判斷的差異，必會導致審查不一致的結果，因此審查公平性易遭質疑。

健健保為了在有限資源下保障民眾最大範圍的醫療需求，必然要有比合理醫療範疇限制更多、更嚴格的給付規定，以減少某些醫療處置的過度使用與浪費。在某些不具確定療效甚至具確定療效的處置上，若不違背醫學倫理也不會造成副作用，多用用又何妨的聲浪必然存在。「不合健保明定之相關給付與審查規定」醫療類型中，會有「雖不合健保相關規定，但符合同儕看法」及「不合健保相關規定，雖尚未形成同儕或不符合同儕看法，但醫療本質合理 (respectable minority)」之可能；而在「不符合同儕看法」的醫療類型中，健保之各項給付與審查規定，亦可能無法明確規範或尚未明確規範。以上所述這兩類醫療本質與規定無法明確定義或相衝突部分，使爭議易起。

(四) 審查規範訂定的內容與程序不夠透明

審查規範尤其是給付標準訂定時，因醫療資源的有限性必然無法完全涵蓋所有的合理醫療，而健保局也必須隨時因應醫療支出型態而調整或修訂給付及審查規定，這些給付或審查規定的調整、修訂與限制，在本質上是可以被特約醫療院所與民眾所接受的。但其程序是否透明化，內容是否兼顧民眾的就醫權益、醫療專業與特約醫療院所的意見與醫療資源分配的公平性，經常會受到特約醫療院所與民眾挑戰與質疑。

第二節 現行爭議審議審查作業之實施概況

自 93 年起，爭審會處理爭議案件，嘗試經由實證醫學、倫理、法律、經濟面的多元考量，以客觀的立場進行討論，研擬通案性原則，做為審定依據；同時，由爭議案例中發現規範、審查及醫療品質問題，並設法提出改善建議，供健保、醫管單位及醫療院所參考。

因應 93 年度「建立以實證醫學為基礎之審議運作模式及成效評估」研究計畫提出以實證醫學為基礎之審議運作模式七大步驟，並經由研究過程中進行評估及討論，咸認有其可行性及必要性，而將受理之爭議案件先行依類型分類篩選，期達到審查有效率性，故自 94 年 7 月 1 日起，爭審會將過去的爭議審議案件處理流程調整為以審查室為單位，實施審查及提案，以取代過去審查專家單就 1 人意見決定准駁的做法。

共設 10 間審查室，每 1 審查室置召集人 1 人，並且依科別人數置共同召集人以統籌該室審查業務。每一審查室並指派管理人 1 人，由具護理臨床經驗，熟稔審議流程之職員擔任。期能經由團隊的合作、同儕的約制，實現專業審查、專家自理的理想。審查室之主要任務在於辦理醫療爭議案件之審查，由爭審案件中，發現醫療品質相關的問題以提出解決建議，研擬醫療品質議題提會討論，蒐集整理該科相關文獻及臨床醫療資料。

在審查室提案方面，當處理爭審案件若發現有：1. 健保局六分局審查不一致者，2. 爭審案件顯示有不當醫療行為，有危害病人安全之虞或醫療品質明顯落後於現行標準者，3. 健保給付規定（支付標準、審查注意事項、藥品給付規定、公告內或函釋）不明確，致使案件審議有疑議者，4. 藉由建議審議原則可達簡化案件办理流程之目的者，5. 同性質大量或接續不斷之案件，6. 專業之灰色地帶，本

會審查醫師之審議標準（見解）不一致，需建立本會之共識者，以上之問題即可使用「提案單」（表一）提出解決建議。

表一：提案單

編號：_____

年 月 日

提案單位 (審查室) (本會各組)		提案人		召集人 (共同召集人) (組長)	
議 題	☐ 健保局六分局審查不一致者。 ☐ 爭審案件顯示有不當醫療行為，有危害病人安全之虞或醫療品質明顯落後於現行標準者。 ☐ 健保給付規定（支付標準、審查注意事項、藥品給付規定、公告內容或函釋）不明確，致使案件審議有疑議者。 ☐ 需建立審議原則者。 ☐ 同性質大量或廣續不斷之案件。 ☐ 專業之灰色地帶，本會審查醫師之審議標準（見解）不一致，需建立本會之共識者。 ☐ 其他：（請敘明）_____				
說 明 與 建 議					
附 件	☐ 案件資料 ☐ 文獻資料 ☐ 相關法規 ☐ 其他				
處理建議 (品質組填)	☐ 提供初審會議討論議題 ☐ 建立審議原則 ☐ 審查室專家共識會討論 ☐ 其他：_____ 品質組：				

第三章 研究方法與成果

第一節 辦理審查案件之分類及篩選討論會議

一、 審查案件之分類及篩選討論會

(一) 目的：

為持續應用 93 年度研究計劃所提出的「以實證醫學為基礎之爭審模式七大步驟」，面對大量的爭審案件應該如何加速審議的效率？如何將初受理的審議案件先行進行分析及歸類？我們認為應該著手試行七大步驟中之步驟一：審查案件之分類及篩選。遂於 94 年 3 月 31 日 9：30 am 假爭審會第二會議室舉辦共識營（一），與該會醫事組同仁們進行公開的討論及交流。

(二) 進行方式：

為了解所受理案件的爭議性質，以挑選進行實證觀點探討之爭議審議案例及可建立為通案處理原則之主題，設計進行方法如下：

- (1) 爭議審議案件搜尋之時間條件：以 94 年 3 月份各科別受理案件為主。
- (2) 運用「案件初步分類登記表」制式表格作紀錄（表二）。
- (3) 可依審閱申請人爭議理由、所檢送的文獻資料及健保局核刪意見後將爭審重點轉化為 PICO（Patients , Intervention , Comparison & Outcome）來考慮進行實證醫學討論。
- (4) 考慮進行實證醫學探討或可建立通則之案件可影印下爭議審議申請書、申復清單、健保初核等相關資料，以提供研究計劃委由相關專家進行實證探討。

二、 爭審案件之性質歸類討論：

統計 94 年 3 月份的爭審受理案件加以登記歸類，其所得結果詳如表三。

表二：爭議審議科案件初步分類登記表

[illegible]

表三：各科案件初步分類統計結果

科 別	a. 藥物	b.檢查/檢驗/處置	c. 診察/住院費	d. 手術
神經外科（07）	300 / 661 = 45.4%	331 / 661 = 47.4%	24 / 661 = 3.6%	4 / 661 = 0.6%
核醫科	1 / 3 = 33.3%	2 / 3 = 66.7%		
疼痛科				
放射腫瘤科（FB）	7 / 8 = 87.5%	1 / 8 = 12.5%		
放射線科（82）	92 / 373 = 24.7%	194 / 373 = 52%		
復健科（14）	13 / 76 = 17.1%	8 / 76 = 10.5%	2 / 76 = 2.6%	32 / 76 = 42.1%
泌尿科（08）	59 / 141 = 41.8%	19 / 141 = 13.5%	18 / 141 = 12.8%	29 / 141 = 20.6%
外科（03）	57 / 289 = 19.7%	140 / 289 = 48.4%	91 / 289 = 31.5%	10 / 289 = 0.3%
整形外科（15）	3 / 25 = 12%	8 / 25 = 32%	4 / 25 = 16%	10 / 25 = 40%
消化外科（BD）	2 / 3 = 66.7%	1 / 3 = 33.3%		
直腸外科（BA）	2 / 26 = 7.7%	12 / 26 = 46.1%	8 / 26 = 30.8%	1 / 26 = 3.8%

第二節 特定案例之實證醫學探討

一、制酸劑用於上腹痛之爭議

(一) 作者：楊醫師治國

(二) 現任職務：花蓮慈濟醫院內科部

(三) 案情摘要：

該個案為 70 歲女性病人，於 93 年 9 月 30 日就醫，經診斷為「消化不良及其他胃功能性疾患」，ICD-9 編號為 536.8，「急性上呼吸道感染」，ICD 465.9，與「曼尼爾氏病」，ICD 386.00。醫師開立 Simagal 1# tid、dramanine 與 medicon-A。被健保局核刪 Simagal。健保局理由是 Simagal 無法有效治療病人的症狀，故不同意給付。

該申請醫院以下列理由「病患有食慾不振及胃酸症狀，故使用 Simagal。制酸劑目的在使 pH 增加至 5 (胃液)，以減少胃酸對胃造成潰瘍之損害。」要求補付。被健保局再審時判定「維持原議不給付」。

(四) 健保局申報相關規定

健保局在民國九十四年十月七日以前，並無明文標定制酸劑的使用適應症，因此無明文准許或禁止用制酸劑，去預防所有之胃痛。制酸劑相關之健保藥品給付規定，只有一項，健保局規定如下：「需使用 NSAID 者（註：非類固醇抗發炎劑），而且曾經上消化道內視鏡或 X 光攝影，證實有過潰瘍，得於使用 NSAID 期間內，經消化系專科醫師確認後，可使用制酸懸浮劑。」，惟對其他劑型之制酸劑尚無明文規範。

自民國九十四年十月一日起，健保局已經改變政策，決定對於制酸劑，取消指示用藥健保給付，此方案已經可於民國九十四年十月七日以後的中央健保局網站，看到此項資訊。

(五) 實證醫學探討

一般所指的制酸劑，是指含鋁、鎂、鈣或鈉的藥劑。最常見者，是利用鋁或鎂離子其鹼性氫氧基，與胃酸的氫離子結合，而中和胃酸；至於含鈣或鈉的藥劑，則借碳酸鈣、碳酸氫鈉的碳酸根，與胃酸的氫離子結合後，而中和胃酸。兩者皆是造成胃內酸鹼值增加，以企圖減少胃酸對胃壁或對十二指腸的傷害。

含鈣或鈉的制酸劑，因為需靠碳酸根與酸結合後，產生二氧化碳氣體，令人打嗝不舒適，而且鈉鹽過量，對心血管負擔大；鈣離子會刺激胃酸的分泌增加，反而有反效果，無法中和胃酸；故目前的制酸劑，皆為含鋁或鈉的藥劑。有些制酸劑會添加 simethicone 表面作用劑，以企圖減少泡沫形成。此案例所用的 Simagal，就是屬於含鋁、鎂、氫氧根錯合物的制酸劑，混合 simethicone 而成的藥劑。在胃內，此錯合物會分解成氫氧化鋁、氫氧化鎂兩種成分，達到中和胃酸的效果。

利用酸鹼中和原理，推想設計出以制酸劑，治療胃或十二指腸潰瘍，是早在仍未知道幽門螺旋桿菌與消化性潰瘍的關係之前，就開始使用的方法。制酸劑的使用，確實短期可減少消化性潰瘍的疼痛症狀，但是制酸劑無法完全去除同症狀，也無法預防潰瘍再發；因為目前已知潰瘍的發生與再發，最常見原因並非胃酸，而是幽門螺旋桿菌。幽門螺旋桿菌(*H. pylori*)在 1982 年被一位澳洲醫師培養出來 [1]，經過十多年的研究，幽門螺旋桿菌已被認為和上消化道多項病理變化有關，這些非癌症的變化包括慢性活動性胃炎 [2]、消化性潰瘍包括胃及十二指腸潰瘍 [3]。消化性潰瘍是一種慢性、反覆發作性的疾病，制酸劑無法預防潰瘍再發，若沒有清除胃內的 *H. pylori*，估計有 70~80% 的病人會於一年內再發生潰瘍。最近一些報告指出，若同時將胃內的 *H. pylori* 加以清除，則潰瘍的再發率將明顯的減少 [4-7]。因此 1994 年美國國家衛生研究院，由專家會議得到消化性潰瘍患者應該施以除菌療法的共識 [8]，而非以中和胃酸為治療法。對於消化性胃潰瘍、十二指腸

潰瘍治療觀念的改變，其中一項是實証醫學觀念的興起，醫學的治療方法，不再是單純的邏輯推演而出的方法，更是需要在人體使用，証明有效的方法。

除了消化性潰瘍引起的上腹痛外，另外有些病人的上腹痛症狀，類似消化性潰瘍引起的上腹痛，但是胃鏡檢查卻無一致性的結論，有些人胃鏡檢查甚至正常，此類的上腹痛或類似消化不良的感覺，而無潰瘍變化者，統歸於稱作「非潰瘍消化不良」，英文叫做 non-ulcer dyspepsia。此類病人因為原因不明，不知如何治療或預防，也是傳統以制酸劑治療的對象。此種不管原因，純推理性的治療法，甚至被衍伸至任何情況，都要加點制酸劑，作為預防胃痛的措施。

「非類固醇抗發炎藥物」的長期使用者，容易發生消化性潰瘍或「非潰瘍消化不良」，傳統上也是常常合併使用制酸劑的案例。一篇台灣的調查報告，使用「非類固醇抗發炎藥物」者，有 87.3%同時使用制酸劑以圖預防抗發炎止痛藥引起之上腹痛[9]。在台灣，使用制酸劑是非常普遍的行為。不論開立任何藥，譬如開高血壓藥、抗生素，都習慣加上制酸劑，以圖預防上腹胃痛。此爭議案使用 dramanine 與 medicon-A，也是如此，感冒時開藥，加上制酸劑。

「以制酸劑嘗試中和胃酸，是否能達到保護胃的效果？預防所有會傷害胃的原因？」、「以制酸劑嘗試中和胃酸，是否能治療非潰瘍性的消化不良？」，此兩大議題，現在以實証醫學的角度作為依據，討論此醫療習慣之合理性，並且作為回應此案件之爭執。論述如下：

※ 目標 Objectives

評估含鋁或鎂或鈣之制酸劑，是否能預防任何原因引起之胃痛。分為任何不明原因引起者、止痛藥引起者、與類固醇引起者。

第二項評估含鋁或鎂或鈣之制酸劑，是否能治療任何原因引起之胃痛。分為任何不明原因引起者、止痛藥引起者、與類固醇引起者。

※ 搜尋策略 Search strategy

所搜尋的資料庫包括 Medline, EMBASE, Cochrane library, Science Citation Index (-2005), AIDS, Bioethics, Cancer, Complementary Medicine, Core clinical journals, Dental journals, History of Medicine, Nursing journals, OLDMEDLINE for Pre1966, PubMed central, Toxicology。

※ 選擇標準 Selection criteria

依據科學證據的強度，作為優先採納與否的依據。以良好的系統回顧或 meta-analysis 作為第一級強度的證據，其次為隨機對照臨床實驗為優先，再其次為近似於實驗的人體研究；此項包括缺乏隨機的之實驗，或者為個案對照分析，或者是同對象追蹤的 Cohort 研究。所有治療與對照者，皆要有後續的追蹤，而且追蹤的時間必須至少一個月。其改善指標包括胃痛之減少頻率、或胃鏡檢查的變化。

※ 資料收集與分析 Data collection and analysis

以 MeSH 之 dyspepsia 詞做搜尋，共出現 4041 篇文章，限制於 dyspepsia/drug therapy OR dyspepsia/prevention、NSAID adverse effect AND antacid/therapeutic effect, Helicobacter pylori NOT peptic ulcer，仍有 902 篇。限制於人類、臨床試驗、有摘要者，符合選擇標準者，剩下 50 篇。分析此 50 篇，去除研究設計不良，僅餘 15 篇。21 篇中有 5 篇是 metanalysis 的文章 [10-14]。

※ 主要結果 Main results

利用制酸劑，對於任何不明原因引起的胃痛，不論是預防胃痛的發生、或是治療已發生的胃痛，目前無任何研究文章報導，此項制酸劑的預防或治療方法，可說無證據支持。

對於制酸劑用於人體可查到的研究報告，主要皆是針對「非類固醇抗發炎藥物」引起之上腹痛或胃痛，所做的研究報告。「非類固醇抗發炎藥物」引起之上腹

痛，高達 53% [15]； 54.8% 使用者要被迫停藥[16]；引起潰瘍則高達 16.7% [17]；「非類固醇抗發炎藥物」引起之胃潰瘍者，更可怕的是 50% 的人無症狀[18]。因此「非類固醇抗發炎藥物」，是一類值得小心的藥物。

在較大型的臨床實驗裡，只有氫離子阻斷劑(proton pump inhibitor) omeprazole 與高劑量的前列腺素 E (prostaglandin E) 作用劑 misoprostol，可以預防「非類固醇抗發炎藥物」引起之上腹痛或潰瘍[10, 11, 15, 17, 19]；但是抗組織胺的藥物(anti-histamine type 2 blocker) 如 cimetadine、ranitidine 皆無效。含鋁或鎂的制酸劑無法預防「非類固醇抗發炎藥物」引起之上腹痛或潰瘍[20]，甚至比不用制酸劑者，可引起更多胃鏡可見的胃糜爛[21]與胃腸副作用[20] (odds ratio 2.14；95% CI 1.06-4.32)，有害無益；發生嚴重副作用者，發生前也不會有輕微的症狀警告。

資料庫搜索中，僅有一篇研究，報告制酸劑可以改善「非類固醇抗發炎藥物」引起之上腹痛[22]，同時無多大副作用。但是此篇研究效度 (validity) 極低，需小心。此篇研究屬於「交叉實驗 crossover study」，並未注意「期間效應 period effect」，也未有「交換期間沖洗 wash out 或初期沖洗 wash in」應該要有的等待時間，因此制酸劑效果也可能出於此錯誤方法的結果；此篇採用多重比較，而未注意多重比較本來就是容易產生統計學的差異，因此這篇制酸劑可預防胃痛的結論，並非來自正確的統計分析法。此篇全文未提供研究結果的任何原始數據，讀者完全無法自行分析。此篇的觀察期也太短，只有六週。此研究只收了 32 位受試者，人數少，而且無 power 估計需至少多少受試者，才不會誤導出無副作用的結論 (type II error)，因此這篇研究結論之一：制酸劑無副作用，是無法令人相信的。此篇無註明如何控制對照與實驗組，多少人作不同分配與對照，雖然標明「安慰劑的對照研究」，卻不是真正的對照研究。實證醫學的精神之一，就是挑出嚴謹的研究結果作為證據，因此這唯一一篇研究結果，不同於其他大多數者，是無法被採納為證據的。

高劑量的前列腺素 E (prostaglandin E) 作用劑 misoprostol，有嚴重腹瀉等副

作用。對於「非潰瘍性的上腹痛」(non-ulcer dyspepsia)，氫離子阻斷劑(proton pump inhibitor) omeprazole 之效果不大(number needed to treat = 25) [23]；omeprazole 預防「非類固醇抗發炎藥物」引起之上腹痛或潰瘍，效果則比較大(Number Needed to Treat 4-5) [17][19]，但是在停藥後，保護效果迅速消失[11]。

「非潰瘍性的上腹痛(non-ulcer dyspepsia)」，有 39.2%的人有合併幽門桿菌(*Helicobacter pylori*)感染[24]。對於合併感染幽門桿菌的「非潰瘍性的上腹痛」，omeprazole 無法改善腹痛[24-25]，即使有改善，效果只持續不到 6 個月[26]。但是對於有幽門桿菌且使用「非類固醇抗發炎藥物」者，以三合一抗生素與 omeprazole 治療幽門桿菌後，即使不用藥，在短期內也不會因為「非類固醇抗發炎藥物」而胃痛[15]。

對於胃酸逆流之上腹痛，如果以三合一抗生素與 omeprazole 治療幽門桿菌後，胃酸逆流之症狀反而會加劇[25-26]。

在民國九十四年，一篇嚴謹的有系統回顧報告裏(The Cochrane Database of Systematic Reviews)[13]，作者結論是制酸劑與 sucralfate，並不會比安慰劑好。作者分析「出版偏差 publication bias」，甚至發現研究有效的抗組織氨的藥物(anti-histamine type 2 blocker)，結果是出於「出版偏差 publication bias」，可能不是真正的有效。

對於類固醇的使用，與上腹部胃痛的關係，文獻搜索並未發現有研究，更無研究報告，說明制酸劑是否能預防類固醇引起的併發症。

(六) 實証醫學之作者結論

含鋁或鎂之制酸劑，無預防效果，而且有害。無科學證據證明藥物可預防胃痛或腹部的其他症狀，唯一有效可預防「非類固醇抗發炎藥物」上腹痛或潰瘍，是 omeprazole 與 misoprostol，但是效果非持續性，有其副作用。因此

應該儘可能少用「非類固醇抗發炎藥物」，而非濫用藥物，無效的以求預防的心態。

回到此爭議案件，此案件為 70 歲女性病人，因為診斷為「消化不良及其他胃功能性疾患」，「急性上呼吸道感染」，與「曼尼爾氏病」，醫師開立 Simagal，以配合 dramanine 與 medicon-A 之使用。被健保局核刪 Simagal，可說是符合實證醫學的觀念：並無一研究證明此 Simagal 制酸劑，可預防不明原因的胃痛。如果病人有「消化不良及其他胃功能性疾患」，仍然需查明原因，以科學證據證明有效的處理方法，作預防或治療。

（七）建議

在某些時候，病人使用抗生素、或其他味道不佳的藥物，可能同時出現胃部不舒服，此時並不需要用制酸劑，更不需要因為擔心會出現胃部症狀，而使用制酸劑，因為無證據證明有此預防效果。目前對於此類議題無任何研究報告，在無資料可循的情況下，以實證醫學的觀念，若無法證明有效的任何治療，都不應該採用。

在使用「非類固醇抗發炎藥物」，會有許多人發生胃部的併發症，在最常使用「非類固醇抗發炎藥物」的風濕免疫科，已經有文章以實證醫學的角度，證明「非類固醇抗發炎藥物」，對於類風濕性關節炎，並非想像的有效(Theodore 1999)。以實証醫學的觀念，所有用藥都需比較好處與壞處，那就是療效與副作用，在目前無良好藥物可預防「非類固醇抗發炎藥物」的副作用情形下，使用「非類固醇抗發炎藥物」應該謹慎，盡可能節制。不要誤以為使用制酸劑，就可以輕易使用「非類固醇抗發炎藥物」。

(八) 結語

隨著實証醫學觀念的流行，我們得以回顧以前用藥的觀念與習慣，才發現許多做法是無效的。制酸劑的使用，就是這其中一個例子。制酸劑使用，已經有長久的歷史，早已經廣為醫界多人所習慣，加上胃痛是很常見的症狀，因此制酸劑的不當使用，顯示的是一項需要重視的醫療問題。最好的醫療，從實証醫學的角度來看，常常會出現「應該節制用藥」，採用有效而非多用藥的原則。

(九) 參考文獻

1. Warren JR and Marshall BJ. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet* 1983;i:1273-1275.
2. Morris A, Nicholson G. Ingestion of *Campylobacter pyloridis* causes gastritis and raised fasting gastric pH. *Am J Gastroenterol* 1987;82:192-9.
3. Rauws EAJ and Tytgat GNJ. Cure of duodenal ulcer associated with eradication of *Helicobacter pylori* infection in peptic ulcer. *Lancet* 1990;335:1233-5.
4. Coghlan JG, Humphries H, Dooley C, Keane C, Gilligan D, McKenna D, Sweeney E, O'Morain C. *Campylobacter pylori* and recurrence of duodenal ulcers: a 12month follow-up study. *Lancet* 1987;2:1109-1111.
5. Marshall BJ, Goodwin CS, Warren JR, Murray R, Blincow ED, Blackbourn SJ, Philips M, Waters TE, Sanderson CR. Prospective double-blind trial of duodenal ulcer relapse after eradication of *Campylobacter pylori*. *Lancet* 1988;2:1437-1441.
6. Borody T, Cole P, Noonan S, Morgan A, Lenne J, Hyland L, Brandl S, Borody EG, George LL. Recurrence of duodenal ulcer and *Campylobacter pylori* infection after eradication. *Med J Aust* 1989;151:431-435.
7. Graham DY, Lew GM, Klein PD, Evans DG, Evans DJ, Saeed ZA, Malaty HM. Effect of treatment of *Helicobacter pylori* infection on the long-term recurrence of gastric or duodenal ulcer. A randomized controlled study. *Ann Intern Med* 1992;116:705-708.
8. NIH Consensus Conference: *Helicobacter pylori* in Peptic Ulcer Disease. *JAMA*. 1994; 272: 65-69.
9. Liu JY, Chen TJ, Hwang SJ. Concomitant prescription of non-steroidal anti-inflammatory drugs and antacids in the outpatient setting of a medical center in taiwan: a prescription database study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2001 Sep;57(6-7):505-8.

10. Hansen JM, Bytzer P. Prevention of NSAID induced gastroduodenal ulcers. *Ugeskr Laeger*. 2001 Oct 29;163(44):6103-5.
11. Hawkey CJ. Progress in prophylaxis against nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated ulcers and erosions. Omeprazole NSAID Steering Committee. *Am J Med*. 1998 Mar 30;104(3A):67S,74S; discussion 79S-80S.
12. Moayyedi P, Soo S, Delaney B, et al: Eradication of *Helicobacter pylori* for non-ulcer dyspepsia. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005; 1: CD002096.pub2.
13. Moayyedi P, Soo S, Deeks J, et al: Pharmacological interventions for non-ulcer dyspepsia. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005; 1: CD001960
14. Delaney BC, Moayyedi P, Forman D: Initial management strategies for dyspepsia. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003; 2: CD001961
15. Labenz J, Blum AL, Bolten WW, Dragosics B, Rosch W, Stolte M, et al. Primary prevention of diclofenac associated ulcers and dyspepsia by omeprazole or triple therapy in *Helicobacter pylori* positive patients: a randomised, double blind, placebo controlled, clinical trial. *Gut*. 2002 Sep;51(3):329-35.
16. Gubbins GP, Schubert TT, Attanasio F, Lubetsky M, Perez-Perez GI, Blaser MJ. *Helicobacter pylori* seroprevalence in patients with rheumatoid arthritis: effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and gold compounds. *Am J Med*. 1992 Oct;93(4):412-8.
17. Ekstrom P, Carling L, Wetterhus S, Wingren PE, Anker-Hansen O, Lundegardh G, et al. Prevention of peptic ulcer and dyspeptic symptoms with omeprazole in patients receiving continuous non-steroidal anti-inflammatory drug therapy. A Nordic multicentre study. *Scand J Gastroenterol*. 1996 Aug;31(8):753-8.
18. Florent C. Digestive lesions related to N.S.A.I.D. (epidemiology and prevention). *Acta Gastroenterol Belg*. 1992 Sep-Dec;55(5-6):423-9.
19. Cullen D, Bardhan KD, Eisner M, Kogut DG, Peacock RA, Thomson JM, et al. Primary gastroduodenal prophylaxis with omeprazole for non-steroidal anti-inflammatory drug users. *Aliment Pharmacol Ther*. 1998 Feb;12(2):135-40.
20. Singh G, Ramey DR, Morfeld D, Shi H, Hatoum HT, Fries JF. Gastrointestinal tract complications of nonsteroidal anti-inflammatory drug treatment in rheumatoid arthritis. A prospective observational cohort study. *Arch Intern Med*. 1996 Jul 22;156(14):1530-6.
21. Sievert W, Stern AI, Lambert JR, Peacock T. Low-dose antacids and nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastropathy in humans. *J Clin Gastroenterol*. 1991;13 Suppl 1:S145-8.
22. Roth SH. Efficacy of antacid therapy for NSAID-induced symptomatic gastropathy. *Prac*

Gastroenterol 1994; 18: 14-15 + 18-20.

23. Wildner-Christensen M, Moller Hansen J, Schaffalitzky De Muckadell OB. Rates of dyspepsia one year after *Helicobacter pylori* screening and eradication in a Danish population. *Gastroenterology*. 2003 Aug;125(2):372-9.
24. Schilling D, Messerer P, Ott MG, Schauwecker P, Zober A, Riemann JF. Dyspepsia and *Helicobacter pylori* infection in employees of a large industry. Results of a prospective BASF *Helicobacter pylori* prevention campaign. *Med Klin (Munich)*. 2002 Jan 15;97(1):6-11.
25. Peitz U, Raps S, Plein K, Leodolter A, Hotz Dagger J, Malfertheiner P. Long-term course of reflux symptoms following *Helicobacter pylori* eradication. *Dtsch Med Wochenschr*. 2004 Mar 26;129(13):671-5.
26. Gilvarry J, Buckley MJ, Beattie S, Hamilton H, O'Morain CA. Eradication of *Helicobacter pylori* affects symptoms in non-ulcer dyspepsia. *Scand J Gastroenterol*. 1997 Jun;32(6):535-40.

二、以實證醫學檢討制酸劑使用之合理性

(一) 作者：郭醫師英調

(二) 現任職務：台北榮民總醫院感染科

(三) 實證醫學探討：

制酸劑(antacid)是常見於處方簽之藥品。已有長久使用經驗。許多醫師及民眾以「保護胃」的觀念來使用制酸劑。在開立其它藥品時，若認為「胃不好」時，加上制酸劑以「保護胃」。其效果應以實證醫學的方法來重新檢討。

本報告將文獻搜尋後證據的品質(Quality of Recommendation)分成三級。第一級證據為超過一個以上有隨機分配及對照組的臨床試驗證實。(Evidence from > 1 properly randomized, controlled trial.) 第二級證據為其他臨床試驗或觀察性研究。(clinical trials without randomization, from cohort or case-controlled analytic studies.) 第三級證據為專家意見、共識會議結論或描述型研究(Evidence from opinion of respected authorities, based on clinical experience, descriptive studies, or report of expert committees)

過去制酸劑使用大多用於「消化性潰瘍」。近幾年在「消化性潰瘍」致病機轉方面的進步，已確認壓力及口味重(刺激性)的食物並不會導致潰瘍。潰瘍是因在胃部「幽門螺旋桿菌」感染所導致。以實證醫學方法搜尋，僅能找到使用於胃食道逆流疾病(Gastro-Esophageal Reflux Disease, GERD)，俗稱"火燒心" (Heartburn)的症狀治療。亦即用於在上腹部心窩處產生一種不舒服的燒灼感時，給予制酸劑來減輕症狀。以制酸劑來治療「消化性潰瘍」相關症狀，實證醫學的推薦程度為專家意見(第三級證據)。(1) 但若不是潰瘍造成之症狀，即所謂 non-ulcer dyspepsia，有隨機分配臨床試驗證實無效。(第二級證據)(2)預防潰瘍需氫離子阻斷劑(proton pump inhibitor)等其他藥物才能達到。制酸劑是無用的(4)(第一級證據)

但使用類固醇時，加上制酸劑以「保護胃」的使用方式，已有隨機分配臨床試驗證實，因急性腎衰竭比率過高，不如使用 sucralfate 較理想。(5) 使用類固醇是否真能造成潰瘍，尚無研究證實。僅有專家意見認為該加上制酸劑。

至於制酸劑併用其他藥品，已有藥理學的報告認為不當(如附表)，特別是和抗生素合併使用，對治療效果影響明顯，應該避免或禁止。

併用藥物	說 明
Tetracyclines	併用形成不可溶的螯合物，降低 Tetracyclines 之吸收達 50-90%(Nguyen et al, 1989; D'Arcy & McElnay, 1987) 對 IV 者，亦干擾其腸肝循環，降低半衰
Aspirin	尿液 PH 增加，使 salicylate 在腎小管之再吸收降低，serum salicylate levels 降低(Feldman & Carlstedt, 1974; Levyet et al, 1975; Shastri, 1985) 約降低 salicylate 濃度 30-70%(Hansten & Hayton, 1980; Gibaldi et al, 1974)
Quinolone	併用時，含金屬離子之制酸劑，與 quinolones 類在體內形成螯合物，而降低生體可用率(Anon, 1992; Shiba et al, 1992) 與鎂離子併用，約下降 22%生體可用率，與 Al(OH) ₃ 併用約下降 44%(Shiba et al, 1992)
Cleocin	Cleocin 之吸收約減少 60%(McCall et al, 1967; MoGehee et al, 1968)

(四) 參考資料：

1. Soll AH. Medical treatment of peptic ulcer disease: practice guidelines. JAMA 1996;275(8):622-9
2. Nyren O, Adami HO, Bates S, Bergstrom R, Gustavsson S, Loof L, Nyberg A. Absence of therapeutic benefit from antacids or cimetidine in non-ulcer dyspepsia. New England Journal of Medicine. 314(6) 339-43, 1986
3. Roth SH: Efficacy of antacid therapy for NSAID-induced symptomatic gastropathy. PRACT. GASTROENTEROL.. 18(11) 14-15+18+20, 1994
4. Agrawal NM, Campbell DR, Safdi MA, Lukasik NL, Huang B, Haber MM for the NSAID-Associated Gastric Ulcer Study Group. Superiority of lansoprazole vs. ranitidine in healing non-steroidal anti-inflammatory drug-induced gastric ulcers. Arch Intern Med 2000;160:1455-61.
5. Cannon LA, Heiselman D, Gardner W, Jones J. Prophylaxis of upper gastrointestinal tract bleeding in mechanically ventilated patients. A randomized study comparing the efficacy of sucralfate, cimetidine, and antacids. Archives of Internal Medicine. 147(12) 2101-6, 1987 Dec

三、第二型糖尿病新藥 Thiazolidinediones 的爭議

(一) 作者：王醫師治元

(二) 現任職務：亞東紀念醫院代謝內分泌科

(三) 案情摘要

個案為 60 歲女性，經診斷患有第二型糖尿病、骨關節病、眩暈及睡眠障礙，使用 Diamicon、Glucophage、Avandia 等藥物，健保局之初核、複核意見皆以未依臨床常規選用非第一線藥物 (319A)，不予給付 Avandia 之費用，申請人不服，認為「病人服用 Diamicon、Glucophage 及 Avandia (請見病歷 93.2.2，93.2.9、93.3.15 處方)，因 93 年 2 月 3 日，PC glucose 466，故 Avandia 仍使用中，93 年 4 月 12 日病人至門診言其 Diamicon、Glucophage 有剩藥，故只處方 Avandia，並非用 Avandia 當第一線治療。且病人即使 3 種藥物治療中，血糖 466 仍高出正常許多，如減少 Avandia，血糖將更高，增加病人糖尿病腎病變機率。」為由，向爭審會提請審議。

(四) 審定理由

查所附病歷記載之病情，宜使用胰島素治療控制血糖，無法顯示需給付所請費用之適當理由，申請審議駁回。

(五) 審定結果

申請審議駁回。

(六) 現行健保規範

AVANDIA F.C. TABLET 4MG 其主要成分為 ROSIGLITAZONE MALEAT，其適應症內容如下：單一療法或與 SULFONYLUREA、METFORMIN 類口服降血糖劑、胰島素合併使用以控制第二型糖尿病人的血糖。

(七) 實證醫學探討

台灣在 2003 年的「高血壓、高血糖與高血脂的三高研究」點出未來全世界已開發國家必須面對的一種綜合性疾病，稱為「新陳代謝症候群」(Metabolic Syndrome)。它的基本定義包括：高血壓、高血糖、血脂異常(包括高血脂)及腹部肥胖。台灣的研究結果顯示，國人十五歲以上患有新陳代謝症候群的比率，男性約為 16.9%，而女性為 13.3%；隨著年齡的增加，五十歲以上的男性與四十歲以上的女性，每五人即有一人為新陳代謝症候群的患者。而這類相關疾病的核心之一就是第二型糖尿病。此項研究根據美國糖尿病學會 1997 年所制定的糖尿病定義及糖化血色素(HbA1c) $\geq 6.0\%$ 為診斷標準，發現國人 15 歲以上人口的高血糖盛行率為 7.47%，男性為 8.2%，而女性為 6.8% (1)。因此如何預防糖尿病及其相關的眼睛病變、腎臟病變、神經病變及心臟血管疾病等併發症，便成為重要的議題。

過去的研究顯示，生活型態的控制是預防糖尿病的重要關鍵，其中包括飲食熱量的限制及規則運動 (2, 3)，而美國糖尿病預防計劃研究(3) 及 STOP-NIDDM 研究(4)更進一步分別使用 Metformin 及 Acarbose 等口服藥物來預防糖尿病的進展，其結果顯示對於預防糖尿病的發生及相關併發症，使用藥物是輔助生活型態的重要策略。近年來，預防糖尿病的方法中，改善胰島素阻抗 (Insulin resistance) 的藥物備受重視，因為此類藥物的作用並不止於預防或控制糖尿病，許多額外的藥物功能陸續被報告，因此對於此類與傳統治療糖尿病藥物在細胞機轉完全不同的藥物，必須有充分的了解，才能確保預防或治療糖尿病的原意。

糖尿病的病生理學機轉中，血糖是診斷及控制的基本標準，也是飲食、運動及藥物治療的標的。而目前廣泛使用的口服藥物治療的分類共有六種，包括： α -glucosidase inhibitor、Biguanide、Sulphonylurea derivatives、Benzoic acid derivative、Phenylalanine 及 Thiazolidinedione。其中 Thiazolidinedione

類的藥物作用最特別，因為這類藥物可以藉由活化細胞核轉錄因子(peroxisome proliferator-activated receptors, PPARs)來調控脂肪及糖類代謝的相關基因，最近的研究更發現此類藥物在調控脂肪細胞激素及血管內皮細胞炎性反應方面可能也有著重要的角色 (5, 9)。但是此類藥物的作用機轉及影響是全身性的，而且藥物單價甚高，所以本文的目的在於回顧此類藥物在實證醫學部份的研究報告及藥物使用應注意的事項，而文中所回顧的文獻報告以 Rosiglitazone (Avandia[®])為主。

※ Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs)

第二型非胰島素依賴糖尿病的致病機轉有兩大重點：1) 胰島素分泌不足 (insulin deficiency) 及 2) 胰島素阻抗性 (insulin resistance)。過去的研究已知，胰島素敏感度降低的現象約於糖尿病正式診斷發現血糖異常前數年，已然出現，現統稱為胰島素阻抗。所以如果可以改善胰島素阻抗的話，糖尿病應該是可以預防的，而且對已經發病，需要傳統藥物治療的糖尿病患而言，應該也助於血糖的控制。因為胰島素阻抗的現象是第二型糖尿病的早期病生理學特徵，所以探究其最原始的發病根源應該在於遺傳因子的部份，目前的基本假說認為環境因子，包括肥胖、文明工業化的社會及新生兒一歲前營養不良…等，配合遺傳因子造成胰島素阻抗及胰島素無法在身體細胞發生作用，造成血糖上升 (5, 6-8)。胰

島素阻抗的作用主要在於肝臟、骨骼肌及脂肪等組織。在骨骼肌細胞中，胰島素阻抗造成血中的葡萄糖無法轉化成肝醣儲存於肌肉細胞中，此外胰島素在肝臟的作用為減少肝醣的分解(glycogenolysis)及減少葡萄糖新生 (gluconeogenesis)，藉由此種機制，食物的熱量得以儲存，血糖也可以維持在正常的範圍內，但是胰島素阻抗使得這種控制機轉的效率降低，所以血糖上升成為常態 (5)。

在基因的控制機制上，演化扮演著重要的角色，節約基因(thrifty gene)的發現是重要的證據，這個基因的假說觀念早在 1962 年即由 Neel 等研究者提出(10)，藉由這種基因的幫助，人體可以將多餘的熱量轉換成三酸甘油酯(triglyceride)儲存在脂肪組織內，以便在食物不足時可以使用。擁有節約基因的生物個體可以在饑荒缺乏食物的情況下存活下來，可是在現代食物充足且飲食西化的社會中，這種基因的角色在胰島素阻抗性方面，卻成為糖尿病發病的原因(11)。

為了第二型非胰島素依賴糖尿病所發生的胰島素阻抗現象，胰島素增敏劑應運而生，最早可以合法用於人體的藥物是 1997 年的 Troglitazone (Rezulin[®])，在臨床前瞻性的研究報告中，使用此藥於發生妊娠性糖尿病的拉丁美洲裔婦女，的確可以降低此類準糖尿病或糖尿病患者體內所需的胰島素量，並且可以進一步保全胰島細胞分泌胰島素的功能，甚至可以預防非胰島素依賴糖尿病發病(5, 12, 13)。但是此藥物所造成的肝細胞毒性，使得少部份使用的糖尿病患者必須接受肝臟移植治療，甚至喪失生命，終於導致此藥全面的退出藥品市場。目前僅有兩種同類藥物流通：Rosiglitazone (Avandia[®])及 Pioglitazone (Actos[®])，此二類藥物的機轉都是刺激活化 PPAR- γ (14, 15)。

因為胰島素增敏劑是脂溶性的藥物，在經過細胞膜後即以高親和力與細胞核內的 PPAR- γ 結合，PPAR- γ 是細胞核中的訊息接受者，人身體中脂肪細胞對於 PPAR- γ 的表現最明顯，此外肝臟及骨骼肌細胞也是 PPAR- γ 發生影響的重要器官。在細胞內 PPAR- γ 與 Retinoid-X 受器 (RXR) 形成複合體，如果活化此複合體，PPAR- γ 即傳遞訊息的轉錄因子，進而調控基因的表現，也就是增加胰島素的敏感度。胰島素增敏劑可以活化 PPAR- γ ，調控脂蛋白酶、游離脂肪酸轉移蛋白及葡萄糖運輸因子等基因表現，而這些基因表現的結果，直接影響胰島素的作用與游離脂肪酸的代謝 (5)。特別的是，人體內的脂肪酸及前列腺素也是 PPAR- γ 的活化物質。

對於糖尿病的患者而言，使用胰島素增敏劑的生物效應主要在於脂肪組織，可以增加脂肪細胞回收游離脂肪酸，同時降低血中三酸甘油酯及非酯化脂肪酸的濃度，PPAR- γ 的活化也會誘導脂肪細胞的分化，所以使用此類藥物的病患，會因為脂肪組織的增生造成體重增加。當然胰島素增敏劑也藉由一樣的機轉，同步減少肝臟細胞的葡萄糖釋出效應及增加骨骼肌細胞中的肝醣儲存。在藥物動力學的表現上，胰島素增敏劑的血中半生期，Avandia[®]為 3 至 4 小時，Actos[®]為 3 至 7 小時，它們均與血漿蛋白緊密結合(>99%)，服用藥物後 2 小時即可達到血中最高的濃度。這兩種胰島素增敏劑都由肝臟細胞代謝，Avandia[®]由 P450 CYP2C8 負責代謝，代謝後的中間物質仍具有微弱的活性，其血中半生期可以長達 100 至 150 小時，而 Actos[®]由 P450 CYP2C8 及 CYP3A4 負責代謝，代謝後的中間物質的血中半生期也可達 16 至 24 小時。Avandia[®]的代謝產物主要由尿中排出，Actos[®]則由膽汁經糞便中排出體外 (5, 16-24)。這兩類藥物對於血糖控制的表現，可以經由 HbA1c 的數值表現，文獻報告在治療後，HbA1c 可以降低 1.0 至 1.6 % (5)。

綜論此類藥物的特性包括：a) 降低血清中的游離脂肪酸及三酸甘油酯的濃度，進而減少此類物質加速動脈硬化的結果，對於心臟血管而言具有保護的角色 (16-18)；b) 刺激活化 PPAR- γ 的生物機轉主要在脂肪組織，同步促進脂肪細胞的成熟分化，所以使用此類藥物的病患，體重會增加。其次藥物也在肝臟及骨骼肌細胞改善其胰島素敏感度，此時體內胰島素的作用會造成鈉離子及水份的滯留，有時會有水腫發生，體重的增加更明顯，所以對於心臟衰竭病患使用此類藥物，必須事先予以詳細完整的評估 (19, 20)；c) 目前的研究報告發現胰島素增敏劑除了改變脂肪組織分佈的形式及胰島素敏感度之外，更增加脂肪細胞分泌一種重要的細胞激素 — 脂締素(Adiponectin)，藉由此種細胞激素的作用進一步降低胰島素阻抗 (21-24)。在過去糖尿病藥物建議使用原則上，此類藥物可以與單獨或與其他口服降血糖藥物並用，進一步降低糖尿病患的血糖值 (5)。

※ Avandia[®] (梵諦雅)

目前有關此類藥物的大型前瞻性研究多半正在進行中，研究的目標已經從控制血糖的單純標的，進展到作為糖尿病患者發生心臟血管疾病的「預防性用藥」。而單就血糖控制來說，根據過去數字已發表的研究報告而言，本藥對於治療糖尿病血糖的效果相當明顯(25)。特別是在原本血糖控制不理想，且糖化血色素(HbA1c)大於 9%的糖尿病患者，在使用梵諦雅之後，空腹血糖 HbA1c 降低的幅度比原本 HbA1c 小於 9%的糖尿病患者更明顯(26-28)。相較具有明顯增加肝細胞胰島素敏感度的 Biguanide(Metformin)而言，梵諦雅可以改變非胰島素依賴糖尿病患脂肪組織的分佈，達到降低包括肌肉的身體周邊組織胰島素阻抗，增加血中葡萄糖轉化成肌肉中的肝醣，而 Metformin 雖然可以藉由 5' -AMP activated protein kinase 的作用明顯降低肝臟細胞的肝醣釋出效果，但在身體周邊組織的作用較弱(29)，因此合併此二種藥物，可以達到完整在肝臟、脂肪細胞及骨骼肌細胞改善胰島素阻抗的加成果(30-32)。

最近的研究進一步指出 Sulfonylurea 中的 Glimepiride 及 Tolbutamide 也具有活化 PPAR- γ 的作用(33)，雖然臨床上活化 PPAR- γ 的強度有待進一步的報告，但如果加上梵諦雅的使用後，除了更能增加胰島素敏感度之外，研究結果顯示梵諦雅會進一步改善糖尿病高血壓及糖尿病腎病變蛋白尿的變化(34, 35)，這種治療的結果也顯示胰島素增敏劑除了降低血糖的貢獻外，應該有其它的作用。

最近的研究證實這種作用的確存在，梵諦雅此類的治療效果並不只限於糖尿病患者，2004 年發表的研究報告發現它除了可以預防糖尿病患作完心導管支架後，再發生冠狀動脈狹窄之外(36)，對於非糖尿病之心血管疾病患者的研究更發現，梵諦雅可以減少此類病患血管內皮細胞的炎性反應，同步降低急性炎性的 C-反應蛋白(C-reactive protein, CRP)(37)，所以胰島素增敏劑的作用更擴及血管的內皮細胞(vascular endothelial cell)，所以未來藥物適用的範圍應該會更大。

※ 胰島素與 Avandia[®] (梵諦雅)

至於梵諦雅與胰島素並用，應該是一個尚待觀察的議題，梵諦雅在 2003 年 3 月取得美國食品藥物管理局核准，可以與胰島素一起使用，此時因為胰島素的作用敏感度提高，所身體水份的排出量隨著鈉離子滯留而減少，對於心臟輸出功能偏低的病患而言，加重心臟衰竭的疑慮尚未完全排除。

過去的研究發現此類藥物的確會造成使用的糖尿病患者發生心臟衰竭，甚至於肺水腫的情況，這種情況可能導因於藥物造成的血管滲漏症候群 (Vascular leak syndrome) (38,39)，可能與血管內皮生長因子 (vascular endothelial growth factor) 有關，尤其非胰島素依賴糖尿病患者多為中老年人，中高齡糖尿病患者因糖尿病發病病史較長，有時會合併腎功能不足，所以文獻中提醒醫師群在使用胰島素合併此類藥物時，必須非常謹慎的事先評估病患的心臟功能。

另一方面，梵諦雅的代謝雖然在肝臟進行，但是它的排出途徑是尿液(40)，因此腎臟功能不全的病患應該避免使用此類藥物(38)，因為藥物代謝後的中間產物仍具有輕微的活性且血中半生期更長達 100 至 150 小時，可能會增加心臟衰竭的機會。過去的研究也發現，雖然梵諦雅可以改善糖尿病患者的血糖及 HbA1c(41)，但是梵諦雅在末期腎病的藥物動力學研究更發現，在腎臟透析治療前後，血中藥物的濃度並沒有明顯的改變(42)，所以接受血液透析的患者是否可以長期使用胰島素增敏劑，也是一個必須長期觀察的問題。這種情況在老年病患是否會造成心臟衰竭的可能，尤其應該要審慎評估。

梵諦雅雖然可以改善胰島素敏感度及血糖值，但是對血中膽固醇的濃度卻可能有些負面的影響，因為它雖然可以使俗稱「壞膽固醇」的低密度脂蛋白 (low density lipoprotein-cholesterol, LDL-C) 的顆粒變大，降低 LDL-C 的破壞性，但是許多研究更發現，梵諦雅會明顯增加 LDL-C 在血清中的總量(43-45)，如此則必須合併降血脂藥物的治療，於是藥物治療的成本會大量增加(46)。

※ 梵諦雅的常見副作用

- a) 肝臟功能：與 Rezulin® 比較起來，梵諦雅的肝毒性反應發生的機率及程度明顯較輕，但是如果對於具有活動性肝病的糖尿病患者，應該避免使用此藥物(47)。
- 因此文獻報告建議在使用梵諦雅的第一年，必須每三個月檢測一次基本的肝功能，如果都在正常範圍內，一年之後，依常規檢測肝功能即可，如果出現肝功能異常，應該密切追蹤，如果肝功能超出正常值 3 倍以上，應立即停藥。
- b) 水腫及體重增加：因為梵諦雅會加強胰島素的作用，所以胰島素造成體液滯留的情形非常明顯，大約 2~5% 使用梵諦雅的病患會出現水腫，如果梵諦雅並用於使用胰島素的患者，水腫的比率更高可能達到 15% 左右，而體液如果進入血管內，將增加 6~7% 之血容積量，對於中、老年，或已患有心血管疾病、腎功能衰竭的糖尿病患者，會造成心臟功能突然的惡化(39)。至於體重增加的另一重要原因就是梵諦雅會促進脂肪細胞的成熟與分化，由於皮下脂肪組織增加，體重也隨之增加，文獻報告在用藥四個月後，平均體重約增加 2 公斤(21, 22, 25)。
- c) 心臟衰竭：加拿大內科醫學會編輯研究員 Eric Wooltorton 的報告(48)指出，雖然一般建議 NYHA 心臟衰竭第三、四度的糖尿病患者不應使用梵諦雅類的藥物，但是我們應該更嚴格的將 NYHA 心臟衰竭第二度的患者也排除在使用此類藥物的範圍，因為 NYHA 心臟衰竭第二度或第三度的分類，有些很難完全界定的臨床狀況，而許多未發表的內部研究顯示，尤其是合併胰島素使用時，加重心臟衰竭或其他的心血管疾病的機會明顯增加(49)。

※ 藥物價格的差異

治療糖尿病時，胰島素是經常使用的注射型藥物，一般開始使用完整劑量的胰島素開始控制血糖後，口服藥物多半只使用 Metformin，此時病患使用的藥物總價會明顯降低，同時在胰島素的控制下，血糖多半可以得到比口服藥物更好的控制，所以如果勉強使用三重口服藥物(Triple therapy,

sulfonylurea/metformin/thiazolidinedione)的話，每日單位藥價會高出三倍以上(50)，所以就藥物經濟學的觀點探討，使用胰島素控制血糖是可以節省醫療經費的，但是基於預防糖尿病的角度而言，胰島素就完全沒有置喙的空間。

所以就預防糖尿病的發生，進而降低未來國家社會必須支付的醫療成本，胰島素增敏劑的角色就顯的很有意義。目前國內已有梵諦雅 QALYs(quality-adjusted life-years)的報告，其推估的結果顯示，短期成本效益為梵諦雅可以有效控制第二型糖尿病患的血糖，達到預期降低 HbA1c 的有效性，根據 UKPDS 糖尿病患長期追蹤研究指出，每降低 1.0 % 的 HbA1c 可以降低 21%與糖尿病相關的併發症、降低 21.0 %因糖尿病的死亡、降低 14.0 %心肌梗塞的機率以及降低 37.0 %微血管病變。

而長期效益評估研究中，根據心血管疾病與死亡率模組、微小血管相關病變疾病模組、HbA1 模組、成本模組、健康生活品質模組，及其他由台灣糖尿病資料之假設性模組。模式的參數部份代入臺灣本土的資料，研究結果以生活品質調整後存活人年(QALYs)為主要綜合指標來作表示。研究結果顯示，於臺灣地區適當的使用梵諦雅作為預防性或治療性藥物後，將會得到實質的療效，其每單位生活品質人年附加成本效性比在 130,000 新台幣到 300,000 新台幣之間；相對低於國際普遍認定的 25,000 美金到 50,000 美金(約為新台幣 875,000 至新台幣 1,050,000 元)一個生活品質人年的標準。顯示在台灣使用 rosiglitazone 治療病人是值得且有其價值存在的，但是因為沒有參考數據可以比較，其結果尚待進一步的研究來肯定這項推論性的研究（參考資料 1）。

(八) 結論

本案例應考慮以胰島素作為治療之首選藥物，而 Avandia 的使用應予病人接受胰島素之控制後，再依其臨床狀況決定，因為胰島素與 Avandia 一起使用，胰

島素的作用敏感度會提高，身體水份的排出量隨著鈉離子滯留而減少，對於心臟輸出功能偏低的病患而言，無法完全排除會加重心臟衰竭之疑慮，所以宜先選用胰島素，再視病況使用 Avandia。

(九) 參考資料

1. 陳建仁. 台灣地區高血壓、高血糖、高血脂盛行率調查報告，行政院衛生署國民健康局。
2. Tuomilehto J, Lindstorm J, Eriksson JG, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001;344:1343-1350.
3. Knowler WC, Barrett-Conner E, Fowler SE, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393-403.
4. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, et al. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet*. 2002;359:2072-2077.
5. Kahn CR, et al. *Joslin Diabetes Mellitus*, 14th edition, Lippincott, Williams & Wilkins Co.
6. Gill G, Mbanya JC, Alberti KG. *Diabetes in Africa*. Cambridge: FSG Communications, 1997.
7. Cooper RS, Rotimi CN, Kaufman JS, et al. Prevalence of NIDDM among populations of the African diaspora. *Diabetes Care* 1997;20:343-348.
8. Anonymous. Diabetes in tropics. *BMJ* 1907;i:1051.
9. Boden G, Laakso M. Lipids and glucose in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:2253-2259.
10. Neel JV. Diabetes mellitus: a thrifty genotype rendered detrimental by progress. *Am J Hum Genet* 1962;14:353-362.
11. Lev-Ran A. Thrifty genotype: how applicable is it to obesity and type 2 diabetes? *Diabetes Rev* 1999;7:1-22.
12. Azen SP, Peters RK, Berkowitz K, et al. TRIPOD (Troglitazone In the Prevention Of Diabetes): a randomized, placebo-controlled trial of troglitazone in women with prior gestational diabetes mellitus. *Control Clin Trials*. 1998;19:217-231.
13. Xiang AH, Peters RK, Kjos SL, et al. Continued protection from diabetes during treatment of the TRIPOD Cohort with pioglitazone. In: *Proceedings of the 63rd Annual Meeting of the American Diabetes Association*; June 13-17, 2003; New Orleans, LA. Abstract 322-OR.
14. Lehmann JM, et al. An antidiabetic thiazolidinedione is a high affinity ligand for peroxisome proliferator-activated receptor gamma. *J Biol Chem* 1995;270:12953-12956.

15. Wilson TM, et al. The structure-activity relationship between peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonism and the antihyperglycemic activity of thiazolidinedione. *J Med Chem* 1996;39:665-668.
16. Ghazzi MN, et al. Cardiac and glycemic benefits of troglitazone treatment in NIDDM: the Troglitazone Study Group. *Diabetes* 1997;46:433-439.
17. Maggs DG, et al. Metabolic effects of troglitazone monotherapy in type 2 diabetes mellitus: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1998;128:176-185.
18. Mayerson AB, et al. The effects of rosiglitazone on insulin sensitivity, lipolysis, and hepatic and skeletal muscle triglyceride content in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2002;51:797-802.
19. Tontonoz P, et al. mPPAR gamma 2: tissue-specific regulator of an adipocyte enhancer. *Genes Dev* 1994;8:1224-1234.
20. Kruszynska YT, et al. Skeletal muscle peroxisome proliferator-activated receptor-gamma expression in obesity and non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1998;101:543-548.
21. Adams M, et al. Activators of peroxisome proliferator-activated receptor gamma have depot-specific effects on human preadipocyte differentiation. *J Clin Invest* 1997;100:3149-3153.
22. de Souza, et al. Effects of pioglitazone on adipose tissue remodeling within the setting of obesity and insulin resistance. *Diabetes* 2001;50:1863-1871.
23. Maeda N, et al. PPAR- γ ligands increase expression and plasma concentrations of adiponectin, and adipose-derived protein. *Diabetes* 2001;50:2094-2099.
24. Boden G, et al. Effects of thiazolidinediones on glucose and fatty acid metabolism in patients with type 2 diabetes. *Metabolism* 2003;52:753-759.
25. Wagstaff AJ, et al. Rosiglitazone: A review of its use in the management of type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2002;62:1805-1837.
26. Goldstein B, et al. Rosiglitazone is effective in poorly controlled type 2 diabetes patient. *Diabetologia* 1999;42(suppl 1):A229.
27. Carey DG, et al. Rosiglitazone reduces hepatic fat and increases subcutaneous but not intra-abdominal fat depots. *Diabetologia* 2000;43(suppl 1):A68.
28. Golstein B, et al. Are the metabolic effects of rosiglitazone influenced by baseline glycemic control? *Curr Med Res Opin* 2003;19:192-199.
29. Hällsten K, et al. Differential effects of rosiglitazone and metformin on adipose tissue distribution and glucose uptake in type 2 diabetes subjects. *Diabetes* 2003;52:283-290.
30. Bailey CJ, Day C. Avandamet: combined metformin-rosiglitazone treatment for insulin resistance in type 2 diabetes. *Int J Clin Pract*. 2004;58:867-876.
31. Del Prato S, Volpe L. Rosiglitazone plus metformin: combination therapy for Type 2 diabetes.

Expert Opin Pharmacother. 2004;5:1411-1422.

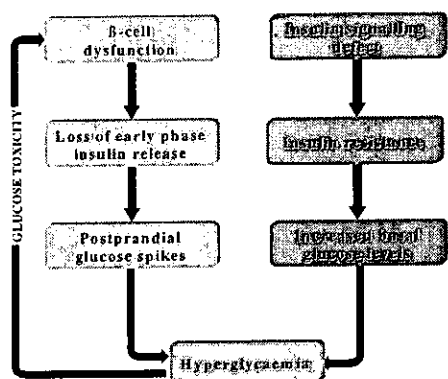
32. Vanderpoel DR, et al. Adherence to a fixed-dose combination of rosiglitazone maleate/metformin hydrochloride in subjects with type 2 diabetes mellitus: A retrospective database analysis. *Clin Ther* 2004;26:2066-2075.
33. Fukuen S, et al. Sulfonylurea agents exhibit peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonistic activity. *J Biol Chem*. 2005;280: in press.
34. Yosefy C, et al. Rosiglitazone improves, while Glibenclamide worsens blood pressure control in treated hypertensive diabetic and dyslipidemic subjects via modulation of insulin resistance and sympathetic activity. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2004;44:215-222.
35. Barkis G, et al. Rosiglitazone reduces urinary albumin excretion in type II diabetes. *J Hum Hypertens*. 2003;17:7-12.
36. Choi D, et al. Preventive effects of rosiglitazone on restenosis after coronary stent implantation in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:2654-2660.
37. Sidhu JS, et al. The effects of rosiglitazone, a peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonist, on markers of endothelial cell activation, C-reactive protein, and fibrinogen levels in non-diabetic coronary artery disease patients. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:1757-1763.
38. Kermani A, et al. Thiazolidinedione-associated congestive heart failure and pulmonary edema. *Mayo Clin Proc* 2003;78:1088-1091.
39. Scheen AJ. Combined thiazolidinedione-insulin therapy: should we be concerned about safety? *Drug Saf* 2004;27:841-956.
40. Einhorn D, et al. Pioglitazone hydrochloride in combination with metformin in the treatment of type 2 diabetes mellitus: a randomized, placebo-controlled study. *Clin Ther* 2000;22:1395-1409.
41. Chan NN, et al. The metabolic effects of insulin and rosiglitazone combination therapy in Chinese type 2 diabetes patients with nephropathy. *Med Sci Monit* 2004;10:144-148.
42. Thompson-Culkin K, et al. Pharmacokinetics of rosiglitazone in patients with end-stage renal disease. *J Int Med Res* 2002;30:391-399.
43. Ko SH, et al. The effect of rosiglitazone on serum lipoprotein(a) levels in Korean patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism* 2003;52:731-734.
44. Wang TD, et al. Effects of rosiglitazone on endothelial function, C-reactive protein, and components of the metabolic syndrome in nondiabetic patients with the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 2004;93:362-365.
45. LaCivita KA, et al. Differences in lipid profiles of patients given rosiglitazone followed by pioglitazone. *Curr Med Res Opin* 2002;18:363-370.
46. Freed MI, et al. Effects of rosiglitazone alone and in combination with atorvastatin on the metabolic abnormalities in type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol*. 2002;90:947-952.

47. Marcy TR, et al. Second-generation thiazolidinediones and hepatotoxicity. *Ann Pharmacother* 2004;38:1419-1423.
48. Wooltorton E. Rosiglitazone (Avandia) and pioglitazone (Actos) and heart failure. *CMAJ*. 2002;166:219.
49. Important safety information regarding Avandia® (rosiglitazone maleate). Mississauga (ON): GlaxoSmithKline2001Nov13.Available:
www.hc-sc.gc.ca/hpb-dgps/therapeut/zfiles/english/advisory/industry/avandia_e.html (accessed 2001 Dec 17).
50. Mayfield JA, et al. Insulin therapy for type 2 diabetes: rescue, augmentation, and replacement of beta-cell function. *Am Fam Physician* 2004;70:489-500.
51. 陳建煒、蒲若芳、陳玉欣、邵文逸，臺灣地區使用 Rosiglitazone 治療第二型糖尿病之經濟評估 (Department of Epidemiology, Harvard School of Public Health，日祥醫事管理顧問股份有限公司，荷商葛蘭素史克藥廠股份有限公司)

Thiazolidinediones
--Avandia 報告--

報告人 王治元

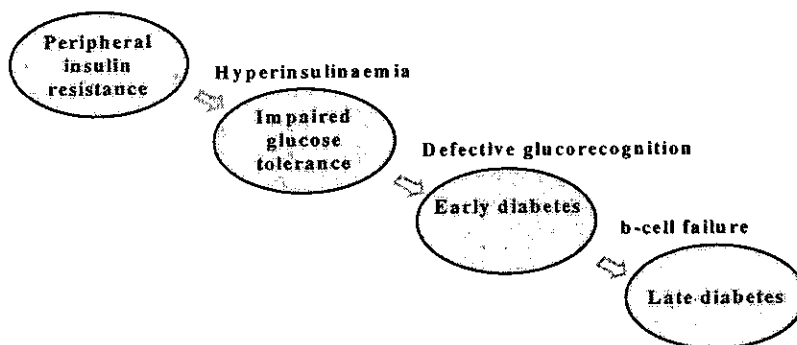
Primary defects in type 2 diabetes



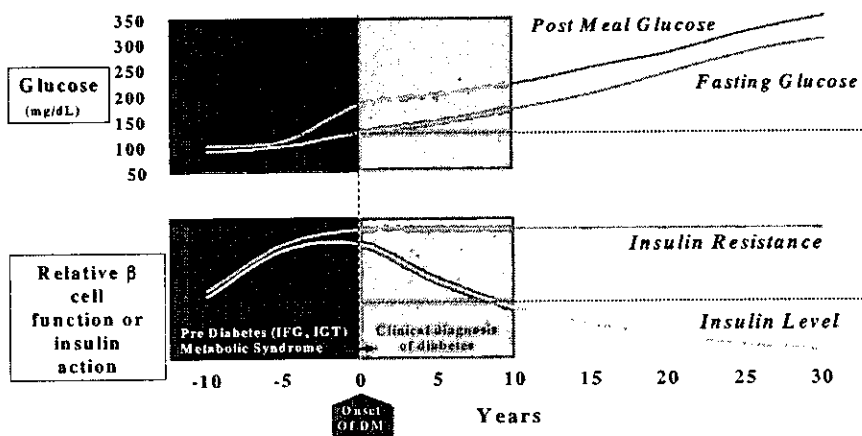
*The development of type 2 diabetes is the result of a combination of

*β-cell dysfunction & insulin resistance

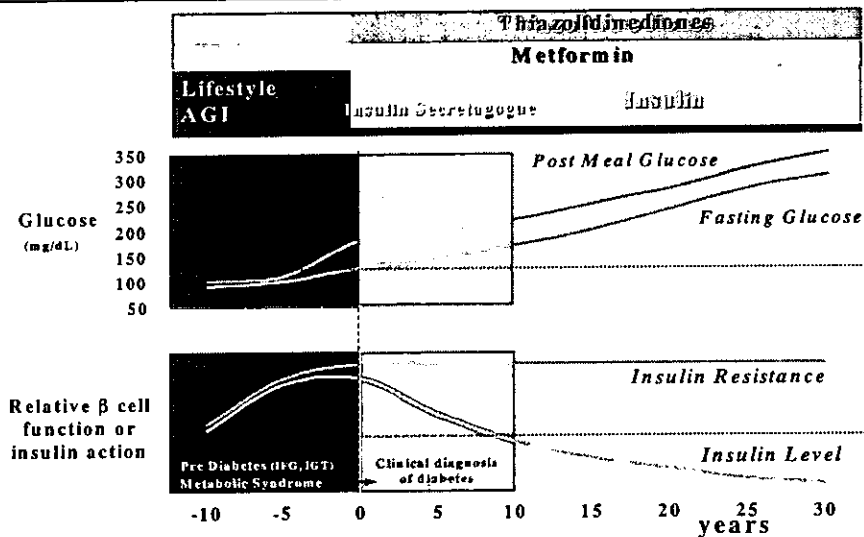
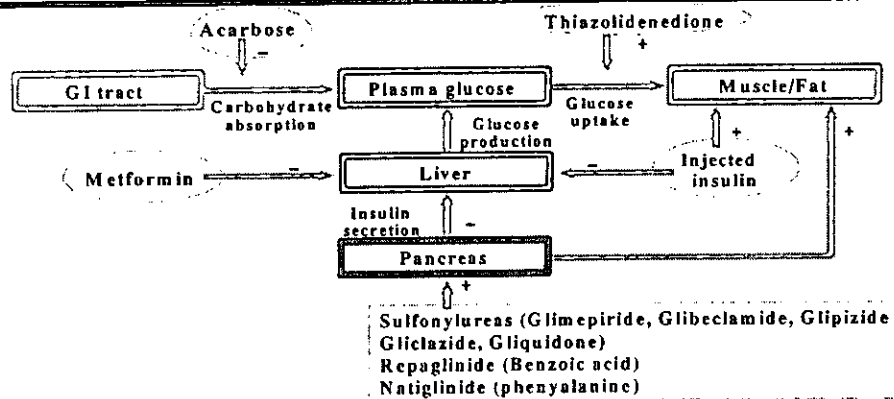
Metabolic Staging of Type 2 Diabetes



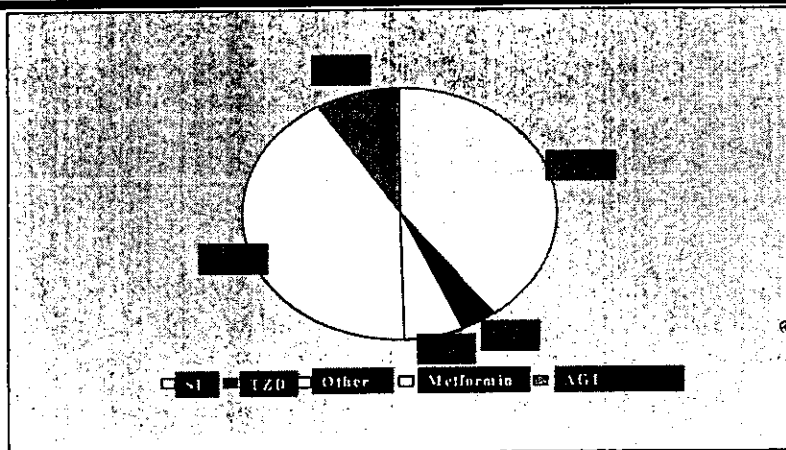
Natural History of Type 2 Diabetes



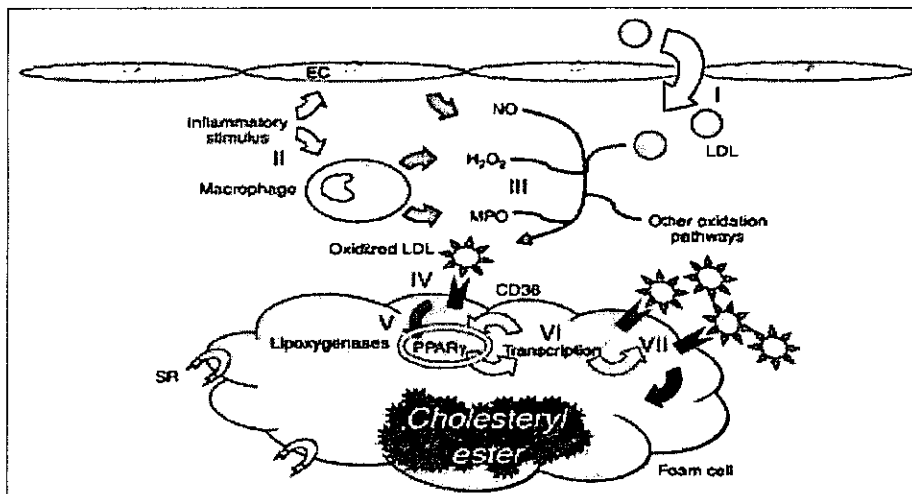
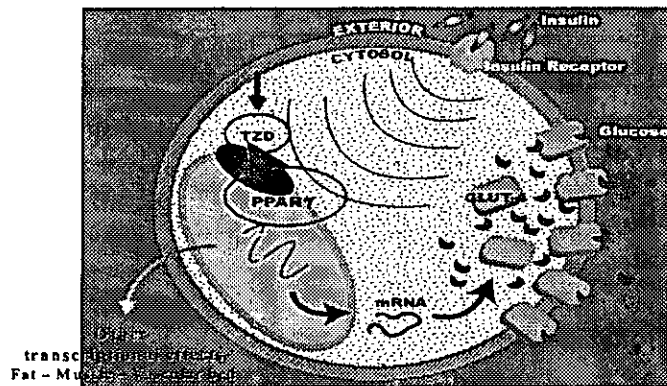
Hypoglycaemic Agents -- Major Sites of Action



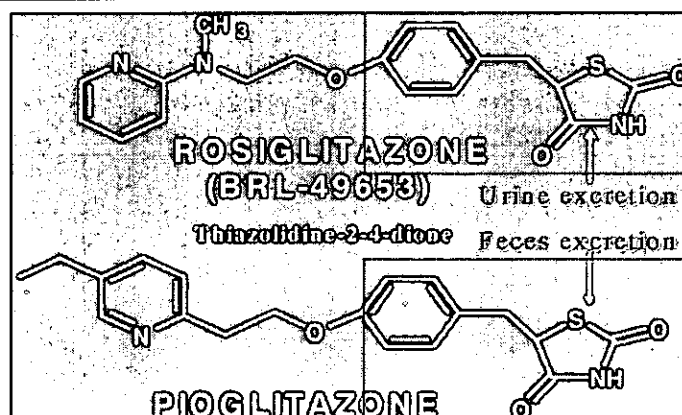
Anti-diabetic drugs used in Taiwan (2003)



Targeting Insulin Resistance -- Thiazolidinedione (TZD)

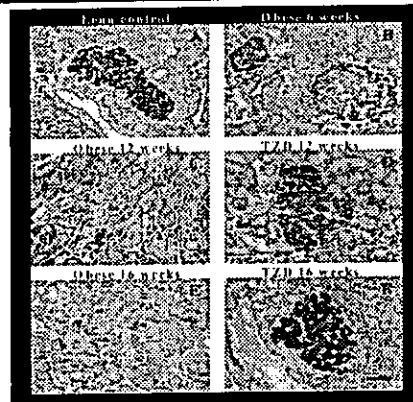


Thiazolidinediones Structure



Impact on Avandia on β cell Function in Insulin Resistance and Diabetes

- ZDF rat model
 - Obese, insulin resistant
 - Progressive decline in β cell function and mass
- Effect of Glitazone
 - Improve insulin resistance and normalize glucose
 - Rosiglitazone prevents decline in β cell mass and maintains normal glucose



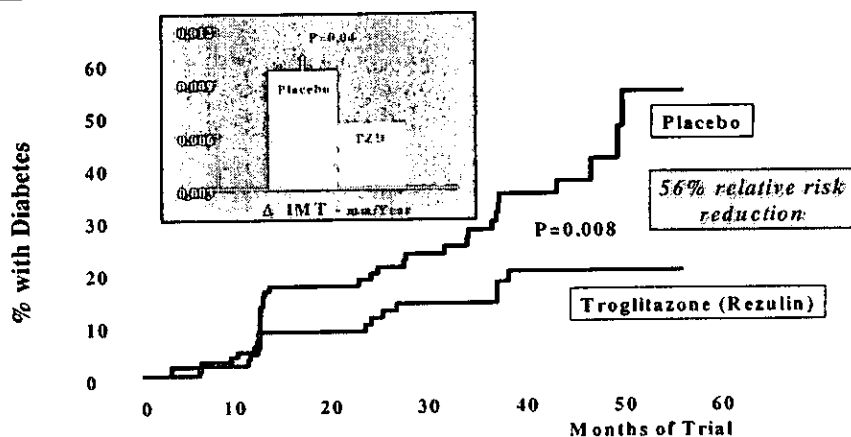
Finagood D. *Diabetes* 50:1021-1029, 2001

Thiazolidinediones

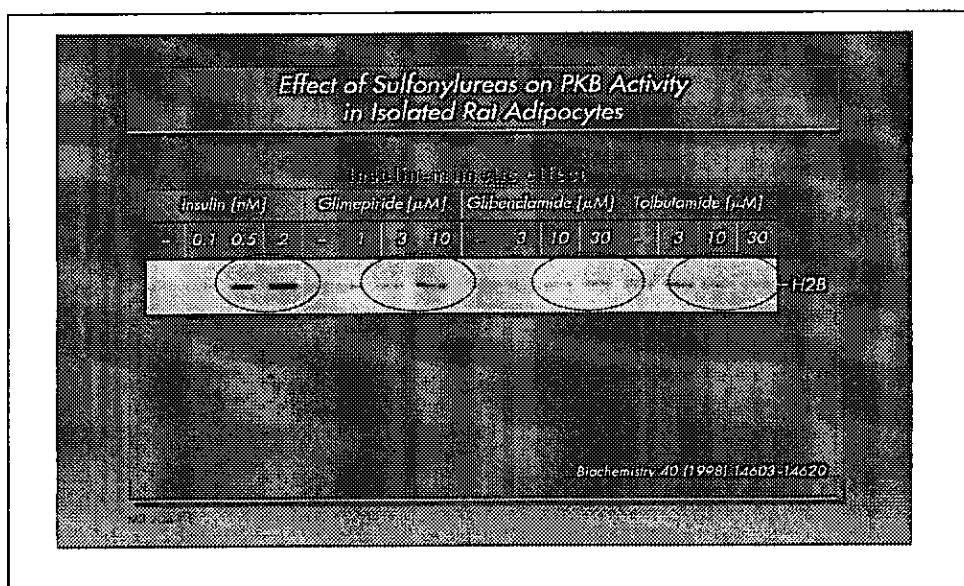
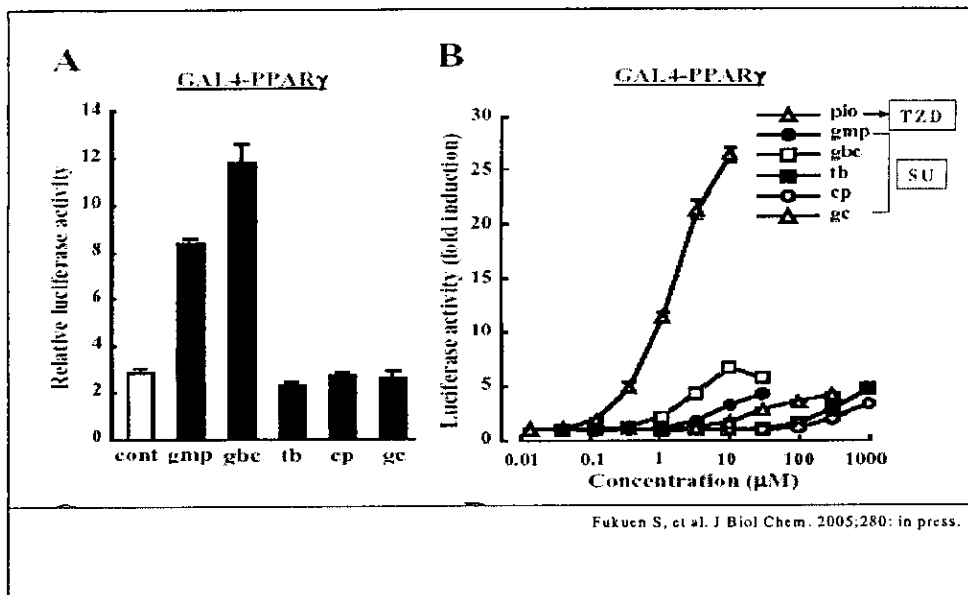
- 為了非胰島素依賴糖尿病所發生的胰島素阻抗現象，胰島素增敏劑應運而生，最早可以合法用於人體的藥物是 Troglitazone (Rezulin®)
- 在臨床報告中，使用此藥確可以降低糖尿病患體內所需的胰島素量、保全胰島細胞分泌胰島素的功能，甚至可以預防非胰島素依賴糖尿病發病
- 但是此藥物所造成的肝細胞毒性，使得少部份使用的糖尿病患者必須接受肝臟移植治療，甚至喪失生命，終於導致此藥全面的退出藥品市場
- 目前僅有兩種同類藥物流通：Rosiglitazone (Avandia®) 及 Pioglitazone (Actos®)，此二類藥物的機轉都是刺激活化 PPAR- γ

References: 3-6

TRIPOD Study Effect on Diabetes Incidence and CVD Risk



Buchanan TA *Diabetes* 51:2796-2803, 2002



Precaution of Thiazolidinediones

- Liver dysfunction
(Active liver disease, Jaundice) or
ALT > 2.5 ULN (Careful),
ALT > 3 ULN (Stop)
- Liver function test
 - A. Before use
 - B. Every 2 months / 1st year
 - C. Periodically / thereafter

Source: PDR 55 edition 2001

Avandia (梵諦雅) 基本作用

- 降低血清中的游離脂肪酸
- 刺激活化PPAR- γ 的生物機轉主要在脂肪組織、其次在肝臟及骨骼肌
- 改變脂肪組織分佈的方式及胰島素敏感度，且增加脂肪細胞分泌脂聯素(Adiponectin)進一步降低胰島素阻抗

References: 7-15

Avandia

- 在原本血糖控制不理想，且糖化血色素(HbA1c)大於9%的糖尿病患者，在使用梵諦雅之後，空腹血糖HbA1c降低的幅度比原本HbA1c小於9%的糖尿病患者更明顯
- 相較具有明顯增加肝細胞胰島素敏感度的 Biguanide (Metformin)而言，梵諦雅可以改變非胰島素依賴糖尿病患者脂肪組織的分佈，達到降低包括肌肉的身體周邊組織胰島素阻抗，增加血中葡萄糖轉化成肌肉中的肝糖，而Metformin則不具備此種功能
- 合併此二種藥物，可以達到改善胰島素阻抗的加成效果

References: 17-23

Avandia

- 最近的研究進一步指出Sulfonylurea中的Glimepiride及Glibenclamide也具有活化PPAR- γ 的作用
- 如果加上梵諦雅的使用後，除了更能增加胰島素敏感度之外，梵諦雅會進一步改善高血壓及糖尿病腎病變蛋白尿的變化
- 梵諦雅此類的治療效果並不只限於糖尿病患者，過去的研究報告發現它除了可以預防糖尿病患作完心導管支架後，再發生冠狀動脈狹窄
- 對於非糖尿病之心血管疾病患者的研究更發現，梵諦雅可以減少此類病患血管內皮細胞的炎性反應，同步降低急性炎性的C-反應蛋白(C-reactive protein, CRP)

References: 24-28

Avandia

- 梵諦雅與胰島素並用是一個尚待觀察的議題，雖然梵諦雅在2003年3月取得美國食品藥物管理局核准，可以與胰島素一起使用，但是過去的研究曾發現此類藥物會造成使用的糖尿病患者發生心臟衰竭，甚至於肺水腫的情況
- 這種情況可能導因於藥物造成的血管滲漏症候群 (Vascular leak syndrome)，尤其非胰島素依賴糖尿病患者多為老年人，有時會合併腎功能不足，所以文獻中提醒醫師在使用胰島素合併此類藥物時，必須非常謹慎。

References: 29,30

Avandia

- 另一方面，梵諦雅的代謝雖然在肝臟進行，但是它的排出途徑是尿液，因此腎臟功能不全的病患應該避免使用此類藥物
- 過去的研究也發現，雖然梵諦雅可以改善糖尿病患者的血糖及HbA1c，但是梵諦雅在末期腎病的藥物動力學研究更發現，在腎臟透析治療前後，血中藥物的濃度並沒有明顯的改變
- 這種情況在老年病患是否會造成心臟衰竭的可能，應該要審慎評估。

References: 29, 31-33

Avandia

- 梵諦雅雖然可以改善胰島素敏感度及血糖值，但是對血中膽固醇的濃度卻可能有些負面的影響，因為它雖然可以使俗稱「壞膽固醇」的低密度脂蛋白(LDL)的顆粒變大，降低LDL的破壞性，但是許多研究更發現，梵諦雅會明顯增加LDL的總量，如此則必須合併降血脂藥物的治療，於是藥物治療的成本會大量增加

References: 34-37

Avandia (Adverse effect)

- 肝臟功能：與Rezulin®比較起來，梵諦雅的肝毒性反應發生的機率及程度明顯較輕，但是如果具有活動性肝病的糖尿病患者，應該避免使用此藥物
- 在使用梵諦雅的第一年，必須每三個月檢測一次基本的肝功能，如果都在正常範圍內，一年之後，依常規檢測肝功能即可，如果出現肝功能異常，應該密切追蹤，如果肝功能超出正常值2~3倍以上，應立即停藥。

References: 38

Avandia (Adverse effect)

- 水腫及體重增加：因為梵諦雅會加強胰島素的作用，所以胰島素造成體液滯留的情形非常明顯，大約2~5%使用梵諦雅的患者會出現水腫
- 梵諦雅並用於使用胰島素的患者，水腫的比率更高可能達到15%左右，而體液如果進入血管內，將增加6~7%之血容積量，對於中老年，或已患有心血管疾病、腎功能衰竭的糖尿病患者，會造成心臟功能突然的惡化
- 至於體重增加的另一重要原因就是梵諦雅會促進脂肪細胞的成熟與分化，由於皮下脂肪組織增加，體重也隨之增加，在用藥四個月後，平均體重約增加2公斤

References: 12,13,16,30

Avandia (Adverse effect)

- 心臟衰竭：加拿大內科醫學會編輯研究員Eric Wooltorton的報告指出，雖然一般建議NYHA心臟衰竭第三、四度的糖尿病患者不應使用梵諦雅類的藥物，但是我們應該更嚴格的將NYHA心臟衰竭第二度的患者也排除在使用此類藥物的範圍
- 許多未發表的內部研究顯示，尤其是合併胰島素使用時，心臟衰竭或其他的心血管疾病的機會明顯增加

References: 39,40

藥物價格的差異

- 治療糖尿病時，胰島素是經常使用的注射型藥物，一般開始使用完整劑量的胰島素開始控制血糖後，口服藥物多半只使用 Metformin，此時病患使用的藥物總價會明顯降低
- 同時在胰島素的控制下，血糖多半可以得到比口服藥物更好的控制，所以如果勉強使用三重口服藥物 (Triple therapy, sulfonylurea/metformin/thiazolidinedione) 的話，每日單位藥價會高出三倍以上
- 雖然國內已有梵諦雅 QALYs (quality-adjusted life-years) 的報告，但是因為沒有參考數據可以比較，其結果尚待進一步的研究

References: 41, 附加資料

四、Chlorhexidine 漱口藥水於口腔方面使用之爭議

(一) 作者：章醫師浩宏

(二) 現任職務：臺大醫院牙科部

(三) 案情摘要：

牙周病患者至某診所就診，醫師於超音波潔牙後，開立 chlorhexidine 漱口水予病人使用，但健保局以「常規使用，無醫學上之適應症為由」，不同意給付，申請醫療院所則以「該病人為牙周病病患，依 chlorhexidine 漱口水可有效抑制牙菌斑為由，應符合使用」，向本會提起爭議審議。

(四) 實證醫學探討：

依據美國牙醫學會針對牙科用藥討論之結論，對於牙菌斑控制之藥物需具備以下要求：其研究須具有安慰劑之對照組設計，評估至少在六個月以上，而研究之結果必需證明實驗組之效果明顯優於對照組，且具足夠之安全性。截至目前為止有幾類的藥品已通過上述之標準，包括 Methyl salicylate, Chlorhexidine 及 Triclosan 等¹。其中以 Chlorhexidine 在過去三十年來一直是臨床上常用且有效的抑菌劑(antiseptic)。遠在 1970 Loe 等學者²，在人類牙齦炎的研究中便發現在施行徹底全口結牙刮除後，若輔以 0.2%之 Chlorhexidine 加以漱口，即令在研究對象未能實施機械性口腔衛生的處置(如以牙刷刷牙)下，仍幾乎可以完全去除牙菌斑、牙結石並防止牙齦炎的發生，其結果亦被後續的研究進一步證實^{3,4,5,6}，相關的報告亦指出其對牙菌斑的降低率可達 41-61%，而對牙齦炎的減少亦可達 27-67%。在美國，Chlorhexidine 常配置成 0.12%的漱口水而廣泛應用，其於臨床上降低牙菌斑生成的效果與歐系國家常用的濃度 0.2%一樣有效^{7,8}，甚至在口感上比較能為大眾所接受。雖然 Chlorhexidine 有其降低牙菌斑發生的功效，但長期使用漱口藥水，仍會造成一些局部副作用，諸如牙齒、舌頭、樹脂假牙⁹等之色素沈著及暫時性之味覺影響¹⁰，不過上述副作用一般都是可逆的，而在較

長期的研究中，亦未發現 Chlorhexidine 有造成人類全身性毒性的危險¹¹，故基本上，Chlorhexidine 是一種相當安全的抑菌劑。

在過去三十多年間，有關 Chlorhexidine 用於牙齦炎及牙周炎的研究結果相當多，為配合實證醫學用以評估相關研究文獻之證據效能，美國牙周病學會於 2000 年亦針對研究文獻資料，制定相關之治療指引或準則¹²，在 2000 年一月，美國牙周病學評議委員會會議，依據 Au Hoc 委員會所制定之照護參數(Parameters of Care)加以修訂並通過牙周相關疾病之照護參數，以作為牙周病治療之參考依據，並將此內容發表於 2000 年五月牙周病學期刊(Journal of Periodontology)。在其有關牙菌斑所引起之牙齦炎之參數(Parameter on Plaque-Induced Gingivitis)之內容中提及：在牙齦炎治療方面，針對抗菌劑(antimicrobial)或抑制牙菌斑製劑或裝置之考量時，其使用之合適情況為對病人以傳統機械性之方式僅達部份效果時，得以抗菌劑或抑制牙菌斑之製劑或裝置作為口腔清潔之輔助方式 (Antimicrobial and antiplaque agents or devices may be used to augment the oral hygiene efforts of patients who partially effective with traditional mechanical methods)。而在 2001 年美國牙周病學會評議委員會會議亦修正並發表了以現有知識為基礎，有關治療牙菌斑所引起之牙齦炎、慢性牙周炎及其它臨床情況之報告，作為牙科專業治療上之參考¹。在報告中指出對於對牙菌斑之控制欠佳的患者，若適當的應用抗菌劑或抑制牙菌斑之製劑，是可以達到降低牙齦炎的發生。此外，其抑菌效果效用主要為牙齦上(supragingival)的牙菌斑，但對牙齦下(subgingival)的牙菌斑，則因進入牙齦溝之量較少，效果有限¹³。2003 年，Newman MG 則建議以更多實證醫學的探討模式，以便在進一步臨床牙周病的研習會上，建立牙周病治療方面更具證據基礎的共識¹⁴。依據 Newman MG 所建議實證醫學的模式用於探討牙周病的相關研究，在 Annual of Periodontology 出版了逼一系列嚴謹，並具學會成員共識意見(consensus)的系統回顧(systemic review)

報告，Hanes PJ 等將局部使用抗菌劑於牙周病之使用做了系統回顧(systemic review)¹⁵，而 Holman WW 則對局部機械清潔方式於牙周病之使用做了系統回顧¹⁶。然而，目前醫學界用以評估實證醫學證據等級的標準，主要是 Suzanne Fletcher 及 Dave Sackett 所整理出來並且於 2001 年五月由牛津實證醫學中心重新整理的參考依據如表一，對於相關之適應症及文獻方面之證據強度，可約略整理如表二，茲對各種適應症其文獻回顧及證據強度說明如後：

1. 作為牙周病治療初期時(Initial periodontal therapy) 輔助機械性口腔清潔之方法^{2, 15, 16, 17, 18, 19}：

由於 Chlorhexidine 漱口水對於牙齦上菌叢(flora)有良好的抑制效果，使用的安全性佳，且不會產生明顯的細菌抗藥性，因此 chlorhexidine 對患處局部治療 (local delivery system) 應為不錯之選擇²⁰。但長期使用漱口藥水，仍會造成牙齒、舌頭、樹脂假牙之色素沈著及暫時性之味覺影響等副作用；故全面而長期的使用，仍不被建議。基本上，以機械性的方式，如以牙刷及其他輔助工具(如：牙線)等實施機械性的清潔以去除牙菌斑，仍是必要而不能僅以漱口水等化學抑制劑完全取代²¹。就 Chlorhexidine 漱口水作為抑制牙齦上牙菌斑之使用，應為病人以傳統機械性之方式效果不彰時，再行作為輔助方式²²，而其使用最好在病人有充分口腔衛教及刷牙教導之後，以免因過早的 Chlorhexidine 漱口水介入使用而掩蔽了刷牙清潔的死角¹⁹。另一方面，就 Chlorhexidine 作為漱口水使用或臨床上僅以牙齦上的方式沖洗，對於牙齦下之牙周炎的治療則沒有顯著的改善^{23, 24, 25}。然而，如果將 chlorhexidine 改以局部持續釋放(sustained-release local delivery system)的方式則可以有效地對抗牙齦下的細菌與牙菌斑的形成。在 1986 年 Stabholz 等人所做的研究中發現其抑菌效果甚至可以達到十一週，臨床的效果主要則顯示於探測深度的減

少、牙周附連的增加，此外也可以改善探測時出血的情況²⁶。

至於合併 chlorhexidine 的使用對於牙周炎初期治療的效果是否有顯著的改善，有些研究發現只使用局部持續釋放的 chlorhexidine 與只做潔牙及牙根整平術對於牙周囊袋深度的減少或附連增加的效果一樣^{15, 27}；另外關於潔牙及牙根整平術的過程中加上 chlorhexidine 的沖洗對於牙周病的治療，大多研究發現其實沒有額外的幫助效果^{15, 28, 29}。有顯著效果的使用方法如同前述，必須使用局部持續釋放的方式，而非以 chlorhexidine solution 沖洗或單純以漱口的方式來使用，亦即在局部區域維持一定治療劑量的濃度是比較重要的^{30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39}。在牙周炎的治療中對於何時給予局部持續釋放的 chlorhexidine，目前在臨床上的使用時機大約有三個：一是在剛做完潔牙及牙根整平術時使用以加強第一期基礎治療(phase I)的效果，二是在基礎治療後再評估(re-evaluation)的時候使用，可以減少需要手術的區域並加強維持基礎治療的效果，三是在病人進入牙周病的維持期時(maintenance phase)，在每三個月回診追蹤時投與^{15, 20, 40, 41}。在 1997 年 Soskolne WA 等人的研究以及 2001 年 Heasman 等人的研究中，都發現給予維持期的病患持續釋放的 chlorhexidine，在第六個月以後，測量臨床牙周附連增加(clinical attachment gain)以及牙周探測深度減少方面較未使用的病人有顯著意義的效果^{34, 42}。在 1998 年 Christie P 等人所做的 study 中則發現沒有接受牙周手術治療的維持期患者使用 chlorhexidine，其對於減少牙菌斑生成的作用可以長達一年⁴³。

2. 牙周及口腔手術外科後使用

因 chlorhexidine 對牙菌斑的形成有抑制的作用，而且病人術後常因腫痛而導致傷口附近牙齒清潔有困難，因而 chlorhexidine 被廣泛使用於牙周口腔手術後傷口的清潔維持。另外，chlorhexidine 有時也會用於拔牙後傷口的處

理，例如下顎智齒拔完牙後二至五天有 1%~30% 的機會產生乾性齒槽炎⁴⁴，傷口中可能會含有壞死的組織碎屑、較少凝固血塊及裸露的齒槽骨。雖然目前對於乾性齒槽炎的產生原因仍未有確定的答案，但一般相信其與抽煙⁴⁵、不良口腔清潔、年紀、女性或術者缺乏經驗有關^{46, 47}。目前對於乾性齒槽炎的研究中較為確定的是：傷口中有細菌以致於產生 fibrinolysis 而繼之使血塊無法形成，因此有許多的治療方向多是偏向於減少口腔中的細菌⁴⁸，而 chlorhexidine 便時常於臨床上被用來沖洗拔牙後的傷口以防止乾性齒槽炎的產生^{49, 50, 51, 52}。

3. 接受顎間固定術的病患

在一些接受顎間固定術的病患，由於鋼絲纏繞於牙齦處，加上上下顎間固定，舌側無法清潔，確實以傳統機械性之方式以維持口腔衛生的清潔方面不易，因此臨床上對於這類病人每日的口腔衛生照顧格外重要，在一些文獻中發現使用 0.2% chlorhexidine 於這類病人的口腔衛生維持，能有效降低口腔中的牙菌斑^{53, 54, 55}，此外也能有意義地降低口水中的細菌含量⁵³，因此對於此類接受顎間固定術的病人而言，正確教導其使用 chlorhexidine 的方法與頻率對於其口腔衛生的維持是十分重要的。

4. 生理或心理疾患導致口腔清潔能力不足時的病患

在一些接受過放射線治療或化學治療的病人，由於容易引起口腔黏膜炎、乾口症，以致維持口腔環境的衛生更不容忽視⁵⁶；此外，長期臥床、免疫機能不全或者有身心障礙的病人⁵⁷，在維持口腔衛生的清潔方面比起健康的人要來的更不容易，因此臨床上對於這類病人每日的口腔衛生照顧格外重要，在一些文獻中發現使用 chlorhexidine 於這類病人的口腔衛生維持，不但能有效降低口腔中發炎的機會，也能減少因放射線治療或化學治療所引起的併發症⁵⁸。

5. 全身性疾病導致口腔易發生感染

長期臥床、免疫機能不全(如接受骨髓移植的病人)^{59, 60}，在維持口腔衛生

的清潔方面比起健康的人要來的更不容易，有些病人甚至合併念珠菌的感染，臨床上口腔衛生照顧格外重要，在一些文獻中，發現使用 chlorhexidine 於這類病人的口腔衛生維持，不但能有效降低口腔中牙菌斑的機會，甚至可以降低念珠菌感染發炎的機會^{60,61}。另外，有神經肌肉協調問題的病患於日常生活進行潔牙動作時，建議使用電動牙刷以達到最佳的清潔效果，此外若再配合上 chlorhexidine 的使用，則更能減少牙菌斑、牙結石及牙齦出血的情形⁶²。

6. 高蛀牙發生率的病人

在齲齒的防治方面，由於 chlorhexidine 對於 streptococcus mutans 也有抑制的作用⁶³，因此過去二十幾年來也有許多文獻探討其對蛀牙防治的效果。1991 年 Kidd 回顧整理了 chlorhexidine 對於齲齒的治療成效⁶⁴，發現 chlorhexidine 對於 high risk 的病人似乎較有成效。然而在 1998 年 Drisko 等人的 meta-analysis 文獻中，則認為 chlorhexidine 對於 caries 的抑制效果其實並不僅侷限於 high risk 的病人⁶⁵，在此篇 meta-analysis 的結果中發現 chlorhexidine 對於 caries inhibiting 的效果平均來說大約是 46%，顯示其對於 caries prevention 仍有一定的效果⁶⁶。此外，chlorhexidine 隨著其濃度的高低不同而有 bactericidal 或 bacteriostatic 的效果，不過兩種機制對於齲齒的防治都有一定的作用³⁷。還有一篇 study 發現使用 0.2% 的 chlorhexidine 漱口水可以抑制牙菌斑的產酸的能力長達 24 小時⁶⁷，而如果長時間使用 chlorhexidine，streptococci 仍然對其具有敏感性⁶⁸。此外，如果合併 chlorhexidine 對於抑制 Streptococci mutans 仍然有效，在 1997 年 Twetman S. 的研究結果發現兩者合併使用對 streptococci mutans 的效果在 long term 來說會比較好⁶⁹，然而在 1991 年 Kidd EAM 的 study 中卻發現 chlorhexidine 和氟化物合併使用反而比個別使用的效果來的低⁶⁴，結果的不同可能與追蹤時間的長短有關，仍需進一步更縝密的研究加以證實。

7. 反覆性口腔潰瘍

某些文獻指出使用 chlorhexidine 可以使小復發性口瘡(minor recurrent aphthous ulcer)發生次數、發作期間或嚴重程度減少^{70,71}，但對大復發性口瘡(major recurrent aphthous ulcer)則缺乏嚴謹控制的相關研究以說明其相關性。由於小復發性口瘡(minor recurrent aphthous ulcer)通常都發生於口腔內的非咀嚼性黏膜(non-masticatory mucosa)，因此在使用上就要告知病人注意是否能使 chlorhexidine 均勻地散佈到整個口腔的黏膜⁷⁰。對於減少復發性口瘡(aphthous ulcer)的發生次數、發作期間及嚴重程度最主要的原因除了 chlorhexidine 是廣效性抗生素，還有 chlorhexidine 對於傷口癒合有促進及減少疼痛發生率的作用^{72,73}。

8. 接受活動或固定之矯正裝置

在一些接受活動或固定之矯正裝置之病患，由於裝置纏繞於牙齒處，以傳統機械性之方式以維持口腔衛生的清潔方面確實不易，在一些文獻中發現使用 chlorhexidine 於這類病人的口腔衛生維持，能有效降低口腔中的牙菌斑^{74,75,76}。

9. 義齒性口炎

在一些接受活動義齒的病患，可能合併念珠菌的感染及伴隨的義齒性口炎，在一些文獻中，發現使用 chlorhexidine 於這類病人的口腔衛生維持，不但能有效降低口腔中牙菌斑的機會，甚至可以降低念珠菌感染發炎的機會^{77,78}。

10. 手術前作為術前立即使用

在手術前使病人以 chlorhexidine 漱口可明顯降低細菌的數目減少手術區域及手術相關人員遭受污染的機會⁷⁹，對於易受感染的病患而言，以手術前使病人以 chlorhexidine 沖洗牙齦溝，可降低病患菌血症的發生率⁵¹。此外，也有研究顯示若在拔牙手術一個星期前以及術後一個星期請病人每天以 0.12% 的 chlorhexidine 漱口兩次，一次三十秒，可以有效地降低後續發生乾性齒槽炎

的機會⁸⁰。

就目前已有的文獻加以回顧，有相當多針對 chlorhexidine 的研究報告，站在實證醫學的角度看，就目前已有的證據顯示：牙菌斑之控制最重要之方式仍為以牙刷及其他輔助工具，如牙線等實施機械性的清潔效果，而以化學抑制劑如漱口藥水或牙膏等來抑制牙菌斑及牙結石之方式則被認為是一種輔助方式，需視病人之個別情況而決定其需要與否。一般而言，chlorhexidine 漱口水最有價值之處為針對病人以傳統機械性之方式無法達到效果時，作為口腔清潔之短期或中期之輔助方式；如此可達充分牙菌斑去除並得以避免長期使用所可能帶來的副作用。而就 chlorhexidine 漱口水對於牙齦上牙菌斑之減少及牙齦炎之預防效果遠較牙齦下牙菌斑之控制及牙周炎之治療為佳之結果，顯示 chlorhexidine 漱口水作為預防性藥物的效果較之其作為治療藥物之效果要明確。

（五）爭議案件之評估

依前述實證醫學所得到之結論，chlorhexidine 漱口水最有價值之處為針對病人以傳統機械性之方式無法達到效果時，作為口腔清潔之短期或中期之輔助方式；如此可達充分牙菌斑去除並得以避免長期使用所可能帶來的副作用。就而本案例而言，病人於超音波潔牙後並未及於嚴重影響刷牙之程度，雖 chlorhexidine 漱口水確實具有牙齦上牙菌斑之減少及預防牙齦炎之效果，但其使用最好在病人有充分口腔衛教及刷牙教導之後，以免因過早的 Chlorhexidine 漱口水介入使用而掩蔽了刷牙清潔的死角，反而使病人不易養成有效的刷牙的習慣。

（六）建議

Chlorhexidine 漱口水雖具有牙齦上牙菌斑之減少及預防牙齦炎之效果，但

過早的以 Chlorhexidine 漱口水介入，未考量病人有充分口腔衛教及刷牙指導，可能未能達到最好的治療效益。再者，chlorhexidine 漱口水在本案中所扮演的角色或較為偏向預防性藥物的作用，是否應歸屬於非屬健保醫療給付之預防保健部分，仍待釐清。

（七）結語

Chlorhexidine 漱口水具有牙齦上牙菌斑之減少及預防牙齦炎之效果，就目前已有的文獻，其證據等級多為 I 及 II-1 級，因此就目前已有的證據，有關其使用之時機及適應症已有相當之共識；就牙醫師公會全國聯合會曾依全民健保牙醫門診總額委員會醫審室工作會議決議，以確認 chlorhexidine 漱口水之使用時機，並以牙全昇字第二五一七號函知中央健保局及本會。函中所說明之理由及論點大致與目前文獻回顧及評析所能得到的證據及結論相符合。亦即漱口水之使用在國際上及國內均有相當的共識，第一線的醫師宜清楚瞭解並應用於日常的診療中，期能收到最佳療效並減少醫療資源的浪費。

表一： 評估證據等級

Level	Therapy/Prevention, Aetiology/Harm	Prognosis	Diagnosis	Differential diagnosis/symptom prevalence study	Economic and decision analyses
1a	SR (with <u>homogeneity</u>) of RCTs	SR (with <u>homogeneity</u>) of inception cohort studies; <u>CDR</u> validated in different populations	SR (with <u>homogeneity</u>) of Level 1 diagnostic studies; <u>CDR</u> with 1b studies from different clinical centres	SR (with <u>homogeneity</u>) of prospective cohort studies	SR (with <u>homogeneity</u>) of Level 1 economic studies
1b	Individual RCT (with narrow <u>Confidence Interval</u>)	Individual inception cohort study with ≥ 80% follow-up; <u>CDR</u> validated in a single population	Validating cohort study with <u>good</u> reference standards; or <u>CDR</u> † tested within one clinical centre	Prospective cohort study with good follow-up	Analysis based on clinically sensible costs or alternatives; systematic review(s) of the evidence; and including multi-way sensitivity analyses
1c	<u>All or none</u>	All or none case-series	<u>Absolute SpPins and SnNouts</u>	All or none case-series	Absolute better-value or worse-value analyses
2a	SR (with <u>homogeneity</u>) of cohort studies	SR (with <u>homogeneity</u>) of either retrospective cohort studies or untreated control groups in RCTs	SR (with <u>homogeneity</u>) of Level >2 diagnostic studies	SR (with <u>homogeneity</u>) of 2b and better studies	SR (with <u>homogeneity</u>) of Level >2 economic studies
2b	Individual cohort study (including low quality RCT; e.g., <80% follow-up)	Retrospective cohort study or follow-up of untreated control patients in an RCT; Derivation of <u>CDR</u> or validated on split-sample only	Exploratory cohort study with <u>good</u> reference standards; <u>CDR</u> after derivation, or validated only on split-sample or databases	Retrospective cohort study, or poor follow-up	Analysis based on clinically sensible costs or alternatives; limited review(s) of the evidence, or single studies; and including multi-way sensitivity analyses
2c	"Outcomes" Research; Ecological studies	"Outcomes" Research		Ecological studies	Audit or outcomes research
3a	SR (with <u>homogeneity</u>)		SR (with	SR (with	SR (with

	of case-control studies		homogeneity) of 3b and better studies	homogeneity) of 3b and better studies	homogeneity) of 3b and better studies
3b	Individual Case-Control Study		Non-consecutive study; or without consistently applied reference standards	Non-consecutive cohort study, or very limited population	Analysis based on limited alternatives or costs, poor quality estimates of data, but including sensitivity analyses incorporating clinically sensible variations.
4	Case-series (and <u>poor quality cohort and case-control studies</u>)	Case-series (and <u>poor quality prognostic cohort studies</u>)	Case-control study, poor or non-independent reference standard	Case-series or superseded reference standards	Analysis with no sensitivity analysis
5	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on economic theory or "first principles"

Grades of Recommendation

A	consistent level 1 studies
B	consistent level 2 or 3 studies <i>or</i> extrapolations from level 1 studies
C	level 4 studies <i>or</i> extrapolations from level 2 or 3 studies
D	level 5 evidence <i>or</i> troublingly inconsistent or inconclusive studies of any level

表二：

適應症	相關參考文獻	證據分類
作為牙周病治療初期時(Initial periodontal therapy) 輔助機械性口腔清潔之方法	2,15,16,17,18,19,20,21,22,23,24,25,26,27,28,29,30,31,32,33,34,35,36,37,38,39,40,41,42,43	A,B
牙周及口腔手術外科後使用	44,45,46,47,48,49,50,51,52	A,B,C
病患實施顎間固定術	53,54,55	A,B
生理或心理疾患導致口腔清潔能力不足時	56,57,58	A,B,C
全身性疾病導致口腔易發生感染	59,60,61,62	A,D
高蛀牙發生率的病人	63,64,65,66,67,68,69	A,B
反覆性口腔潰瘍	70,71,72,73	A,B
裝置活動或固定之矯正裝置	74,75,76	A,D
義齒性口炎	77,78	B
手術前做為術前立即使用	51,79,80	B

本文所採用的 references 中，其證據等級總數如下：

A: 46 篇

B: 29 篇

C: 3 篇

D: 2 篇

(八) 參考文獻

1. The American Academy of Periodontology: Treatment of plaque-induced gingivitis, chronic periodontitis, and other clinical conditions. J Periodontol 72:1790-1800, 2001.
2. Loe H & Schiott CR. The effect of mouth rinses and topical application of chlorhexidine in the development of dental plaque and gingivitis in man. J Perio Res 5:79-83, 1970.
3. Grossman E, Reiter G, Sturzenberger OP, de la Rosa M, Dickson TD. Six-month study of the effects of a chlorhexidine mouthrinse in gingivitis in adults. J Perio Res Suppl. 16:33, 1986.
4. Lang NP, Hotz P, Graf H, Greering AH, Saxer UP. Effects of supervised chlorhexidine mouthrinses in children. A longitudinal clinical trial. J Perio Res 17:101-105, 1982.
5. Cosyn J, Wyn I, De Rouck T, Collys K, Bottenberg P, Matthijs S, Sabzevar MM. Short-term anti-plaque effect of two chlorhexidine varnishes. J Clin Periodontol. 32(8):899-904, 2005
6. Attin R, Tuna A, Attin T, Brunner E, Noack MJ. Efficacy of differently concentrated chlorhexidine varnishes in decreasing Mutans streptococci and lactobacilli counts. Arch Oral Biol. 48(7):503-9, 2003
7. Segreto VA, Collin EM, Beiswanger BB . de la Rosa M, Merckal AH. A comparison of mouthrinses containing two concentrations of chlorhexidine. J Perio Res Suppl. 21:23, 1986.
8. Quirynen M, Avontroodt P, Peeters W, Pauwels M, Coucke W, van Steenberghe D. Effect of different chlorhexidine formulations in mouthrinses on de novo plaque formation. J Clin Periodontol. 28(12):1127-36, 2001.
9. Loe H & Schiott CR., Glavind L and Karring T. Two years oral use of chlorhexidine in man. I. General design and clinical effects. J Perio Res 11:135 , 1976.
10. Loe H. Does chlorhexidine have a place in the prophylaxis of dental disease? J Perio Res 8:93, 1973
11. Schiött CR, Loe H. Briner WW. Two years oral use of chlorhexidine in man. IV. Effect of various medical parameters. J Perio Res 11:158 , 1976
12. The American Academy of Periodontology: Parameters of Care Supplement. J Periodontol 71:847-81, 2000.
13. Pitcher GR, Newman HN, Strahan JD. Access to subgingival plaque by disclosing agents using mouthrinsing and direct irrigation. J Clin Periodontol 7:300-8 , 1980.
14. Newman M. Caton JG, Gunsolley JC. The Use of the Evidence-based Approach in a Periodontal Therapy Contemporary Science Workshop. Ann periodontol 8;1-11, 2003.
15. Hanes PJ Pulvis JP. Local anti-infective Therapy: Pharmacological Agents. A Systemic Review. Ann Periodontol 8;79-98, 2003.
16. Hallmon WW, Rees TD. Local anti-infective Therapy: Mechanic and Physical approaches. A

Systemic Review. *Ann Periodontol* 8;99-114,2003.

17. Addy M. Chlorhexidine compared with other locally delivered antimicrobials. A short review. *J Clin Periodontol* 13:957-64,1986.
18. Addy M, Morand JM. Clinical indications for the use of chemical adjuncts to plaque control: chlorhexidine formulations. *Periodontol* 2000 15:52-54.1997.
19. Addy M. The Use of Antiseptics in Periodontal Therapy in "Clinical Periodonotology and Implant Dentistry" by Lindhe J, Oxford,2003 4th edition 464-93.
20. William J. Killoy. The use of locally-delivered chlorhexidine in the treatment of periodontitis. Clinical results. *J. Clin Periodontol* 25:953-58,1998
21. Wennstrom JL, Heijl L, Dahlen G, Grondahl K. Periodic subgingival antimicrobial irrigation of periodontal pockets. Clinical observations. *J Clin Periodontol*. 14(9):541-50,1987
22. Herrera D, Sanz M, Jepsen S, Needleman I, Roldan S. A systematic review on the effect of systemic antimicrobials as an adjunct to scaling and root planing in periodontitis patients. *J Clin Periodontol*. 29 Suppl 3:136-59; discussion 160-2,2002.
23. Braatz L., Garrett S., Claffey N. Antimicrobial irrigation of deep pockets to supplement non-surgical periodontal therapy. II. Daily irrigation. *J Clin Periodontol*. 12:630-38,1985.
24. Mac Alpine, Magnusson I. Antimicrobial irrigation of deep pockets to supplement oral hygiene instruction and root debridement. *J Clin Periodontol*. 12:568-77,1985.
25. Wennstrom J., Lindhe J. The effect of mouthrinses on parameters characterizing human periodontal disease. *J Clin Periodontol*. 13:86-93,1986.
26. Stabholz A, Sela M. Clinical and microbiological effects of sustained releases chlorhexidine in periodontal pockets. *J Clin Periodontol*.13:783-88,1986.
27. Jolkovsky DL, Waki MY, Newman MG. Clinical and microbiological effects of subgingival and gingival marginal irrigation with chlorhexidine gluconate. *J Periodontol*. 61:663-9,1990.
28. Chapple ILC, Walmsley AD, Saxby MS, Moscrop H. Effect of subgingival irrigation with chlorhexidine during ultrasonic scaling. *J Periodontol*. 63:812-16,1992.
29. Grisi DC, Salvador SL, Figueiredo LC, Souza SL, Novaes AB, Grisi MF. Effect of a controlled-release chlorhexidine chip on clinical and microbiological parameters of periodontal syndrome. *J Clin Periodontol*. 29(10):875-81,2002.
30. Cosyn J, Wyn I, De Rouck T, Sabzevar MM. A chlorhexidine varnish implemented treatment strategy for chronic periodontitis: short-term clinical observations.*J Clin Periodontol*. 32(7):750-6,2005.
31. Jeffcoat MK, Bray KS, Ciancio SG, Dentino AR, Fine DH, Gordon JM, Gunsolley JC, Killoy WJ, Lowenguth RA, Magnusson NI, Offenbacher S, Palcanis KG, Proskin HM, Finkelman RD, Flashner M. Adjunctive use of a subgingival controlled-release chlorhexidine chip

- reduces probing depth and improves attachment level compared with scaling and root planing alone. *J Periodontol.* 69(9):989-97,1998
32. Azmak N, Atilla G, Luoto H, Sorsa T. The effect of subgingival controlled-release delivery of chlorhexidine chip on clinical parameters and matrix metalloproteinase-8 levels in gingival crevicular fluid. *J Periodontol.* 73(6):608-15.,2002
 33. Perinetti G, Paolantonio M, Cordella C, D'Ercole S, Serra E, Piccolomini R. Clinical and microbiological effects of subgingival administration of two active gels on persistent pockets of chronic periodontitis patients. *J Clin Periodontol.* 31(4):273-81.2004.
 34. Soskolne WA, Heasman PA, Stabholz A, Smart GJ, Palmer M, Flashner M, Newman HN.Sustained local delivery of chlorhexidine in the treatment of periodontitis: a multi-center study. *J Periodontol.* 68(1):32-8,1997.
 35. Salvi GE, Mombelli A, Mayfield L, Rutar A, Suvan J, Garrett S, Lang NP. Local antimicrobial therapy after initial periodontal treatment. *J Clin Periodontol.* 29(6):540-50,2002
 36. He L, Geng S, Cao C. [The efficacy of the chlorhexidine chip following scaling and root planing (SRP) and compared to SRP alone]. *Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi.* 36(6):443-5,2001.
 37. Vinholis AH, Figueiredo LC, Marcantonio Junior E, Marcantonio RA, Salvador SL, Goissis G. Subgingival utilization of a 1% chlorhexidine collagen gel for the treatment of periodontal pockets. A clinical and microbiological study. *Braz Dent J.* 12(3):209-13,2001
 38. Killooy WJ. Assessing the effectiveness of locally delivered chlorhexidine in the treatment of periodontitis. *J Am Dent Assoc.* 130(4):567-70,1999
 39. Jeffcoat MK, Palcanis KG, Weatherford TW, Reese M, Geurs NC, Flashner M. Use of a biodegradable chlorhexidine chip in the treatment of adult periodontitis: clinical and radiographic findings. *J Periodontol.* 71(2):256-62,2000
 40. Quirynen M, Soers C, Desnyder M, Dekeyser C, Pauwels M, van Steenberghe D. A 0.05% cetyl pyridinium chloride/0.05% chlorhexidine mouth rinse during maintenance phase after initial periodontal therapy. *J Clin Periodontol.*32(4):390-400,2005
 41. Santos S, Herrera D, Lopez E, O'Connor A, Gonzalez I, Sanz M.A randomized clinical trial on the short-term clinical and microbiological effects of the adjunctive use of a 0.05% chlorhexidine mouth rinse for patients in supportive periodontal care. *J Clin Periodontol.* 31(1):45-51,2004
 42. Heasman PA, Heasman L, Stacey F, McCracken GI. Local delivery of chlorhexidine gluconate (PerioChip) in periodontal maintenance patients.

43. Christie P, Claffey N, Renvert S. The use of 0.2% chlorhexidine in the absence of a structured mechanical regimen of oral hygiene following the non-surgical treatment of periodontitis. J Clin Periodontol.25(1):15-23,1998
44. Report of a workshop on the management of patients with third molar teeth. J Oral Maxillofac Surg. 52:1102-12, 1994.
45. Larson PE. Alveolar osteitis after surgical removal of impacted mandibular third molars. Identification of the patients at risk. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 73(4):393-7, 1992.
46. Sisk AL, Hammer WB, Shelton DW, Joy ED Jr. Complications following removal of impacted third molars: the role of the experience of the surgeon. J Oral Maxillofac Surg. 44(11): 855-9,1997.
47. Peter E. Larson. Alveolar osteitis after surgical removal of impacted mandibular third molars. Oral Surg Oral Med Oral Patho. 73(4):393-7,1992.
48. Blum IR. Contemporary views on dry sockets: a clinical appraisal of standardization, aetiopathogenesis and management : a critical review. Int J Oral Maxillofac Surg. 31(3):309-17,2002.
49. Antonio Caso, Li-Kuei Hung. Prevention of alveolar osteitis with chlorhexidine: A meta-analytic review. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 99(2):155-9, 2005.
50. Field EA, Nind D, Varga E. The effects of chlorhexidine irrigation on the incidence of dry socket: a pilot study. Br J Oral Maxillofac Surg 26(5):395-401,1998.
51. MacFarlane, M.M. Furguson, C.J. Mulgrew. Post-extraction bacteremia: role of antiseptics and antibiotics. Br Dent J 156:179-81,1984.
52. Caso A, Hung LK, Beirne OR.Prevention of alveolar osteitis with chlorhexidine: a meta-analytic review.Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 99(2):155-9,2005
53. Nash ES, Addy M. The use of chlorhexidine mouth gluconate mouthrinses in patients with intermaxillary fixation. British J Oral Surg 17, 251-255,1979
54. Loe H, Mandell M, Derry A, Schott CR. The effect of mouthrinses and topical application of chlorhexidine on calculus formation in man. J Periodontal Res. 6(4):312-4,1971.
55. Loe H., Mandell. The effect of mouthrinses and topical application of chlorhexidine on calculus formation in man.J Periodontal Res. 1971;6(4):312-4.
56. Wojtaszek C. Management of chemotherapy-induced stomatitis. Clin J Oncol Nurs. 4(6):263-70, 2000.
57. Storhaug K. Hibitane in oral disease in handicapped patients. J Clinical periodotology 4 102-107, 1977.
58. Solomon CS, Shaikh AB, Arendorf TM. An efficacious oral health care protocol for

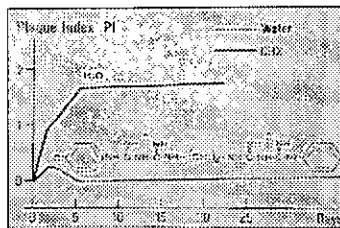
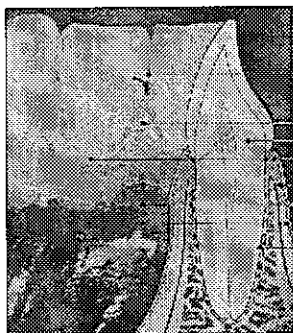
- immunocompromised patients. *Spec Care Dentist*. 15(6):228-33,1995.
59. Simonetti ND, Aurin FD, Strippoli, Lucchetti. Itraconazole: increased activity of chlorhexidine. *Drugs and Experiment Clinical Research*.14 19-23, 1988.
 60. Ferretti G Ash RC Brown AT, Parr MD, Romand EH, Lillich TT. Control of oral mucositis and candidiasis in bone marrow transplantation: a prospective double blind trial of chlorhexidine digluconate oral rinse. *Bone marrow Transplantation*. 3 483-93, 1988.
 61. Rothstein JP.Cancer chemotherapy and oral care.*Dent Today*. 23(12):86-91,2004.
 62. Bozkurt FY, Fentoglu O, Yetkin Z. The comparison of various oral hygiene strategies in neuromuscularly disabled individuals.*J Contemp Dent Pract*. 15;5(4):23-31,2004
 63. Zichert I, Emilson CG, Krasse B Correlation of level and duration of *Streptococcus mutans*. *Infection and immunity*. 39: 982-5, 1984.
 64. Kidd EAM. Role of chlorhexidine in the management of dental caries. *Int Dent J* 41:279-86,1991
 65. Drisko C.L. et al. Evaluation of periodontal treatments using controlled-release tetracycline fibers. Clinical response. *J Periodontol*.66:692-99,1998.
 66. Drisko C.L., William J Killoy. Comments: Local delivery of chemotherapeutic agents in periodontal therapy: has its time arrived? *J Clin Periodontol*. 25:978-79,1998.
 67. Oppermann R. Effect of chlorhexidine on acidogenicity of dental plaque in vivo. *Scand J Dent Res*. 87(4):302-8,1979.
 68. Emilson C G , Krasse B, Westergen G. Effect of a fluoride-containing chlorhexidine gel on bacteria in human plaque. *Scand J Dent Res*. 84(2):56-62,1976.
 69. Twetman S., Petersson LG.Efficacy of a chlorhexidine and a chlorhexidine-fluoride varnish mixture to decrease interdental levels of *mutans streptococci*.*Caries Res*. 31(5):361-5,1997
 70. Addy M, Carpenter R, Robert WR. Management of recurrent aphthous ulceration *British Dent J* 141 118-120, 1976
 71. Hunter L, Addy M. Chlorhexidine gluconate mouthwash in the management of minor aphthous ulceration. A double-blind, placebo-controlled cross-over trial. *British Dent J* 162 106-108, 1987
 72. Asboe-Jorgensen, Attstrom,Langm N.P., and Loe, H. Effect of a chlorhexidine dressing on the healing after periodontal surgery. *J Periodontol*. 45(1):13-7,1974.
 73. Saadeh CE.Chemotherapy- and radiotherapy-induced oral mucositis: review of preventive strategies and treatment.*Pharmacotherapy*. 25(4):540-54,2005
 74. Shaw WC, Addy M, Griffiths S. Chlorhexidine and traumatic ulcers in orthodontic patient. *Euro J Ortho*. 6:137-140, 1984.
 75. Madlena M, Vitalyos G, Marton S, Nagy G. Effect of chlorhexidine varnish on bacterial

levels in plaque and saliva during orthodontic treatment. J Clin Dent. 11(2):42-6, 2000

76. Ogaard B, Larsson E, Glans R, Henriksson T, Birkhed D. Antimicrobial effect of a chlorhexidine-thymol varnish (Cervitec) in orthodontic patients. A prospective, randomized clinical trial. J Orophac Orthop. 58(4):206-13, 1997.
77. Olsen I. Denture stomatitis, Effects of Chlorhexidine and Amphotericin B on the mycotic flora. Acta Odont Scand. 33 41-6, 1975.
78. Olsen I. Denture stomatitis, The clinical effects of Chlorhexidine and Amphotericin B. Acta Odont Scand. 33 47-52, 1975.
79. Worral SF, Knibbs PJ, Glenwright HD. Methods of reducing contamination of the atmosphere from the use of an air polisher. British Dent J. 163 118-119, 1987.
80. Hermesch CB, Hilton TJ, Biesbrock AR, Baker RA, Cain-Hamlin J, McClanahan SE, Gerlach RW. Perioperative use of 0.12% chlorhexidine gluconate for the prevention of alveolar osteitis: efficacy and risk factor analysis. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 85(4):381-7, 1998

以實證醫學探討Chlorhexidine 漱口藥水於口腔方面使用之適應症

章浩宏 劉怡敏 韓良俊



大 綱

- 名詞介紹
- 爭議審議案例介紹
 - Chlorhexidine於牙科使用的現況回顧
 - 有關Chlorhexidine在實證醫學上的研析
 - 爭議案件之評估
 - 建議
 - 結語

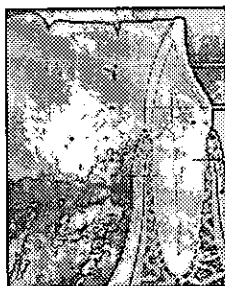
名詞介紹

- 牙周病(Periodontal disease)
- 牙周病其實是一個統稱名詞。事實上它是指一群發生在牙齒周圍組織(牙齦、齒槽骨、牙周韌帶等)的疾病造成牙周病的主要原因是牙菌斑。



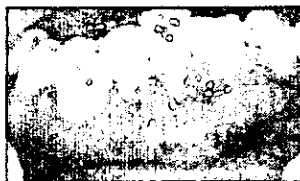
牙周病(Periodontal disease)

- 主要包含
 - 牙齦炎(Gingivitis)
 - 牙周炎(Periodontitis)



牙齦炎

- 所謂牙齦炎也就是平常所說的牙肉發炎，在牙齦與牙齒交界的地方有形成一道溝槽，稱之為牙齦溝，堆積很多的食物殘渣，引起齒此處細菌大量的生長，形成所謂的牙菌斑(plaque)。

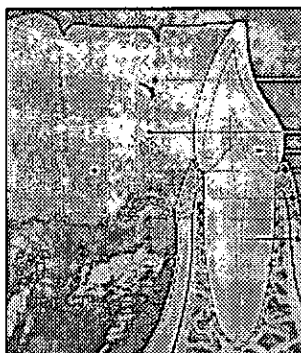


牙周炎

- 而所謂牙周炎，當牙齦發炎持續性的存在，使得牙齦內的齒槽骨與牙周組織受到破壞時，牙齒與牙齦之間劑漸漸分離形成一道裂縫，這種病態的環境，我們稱之為牙周囊袋(Periodontal pocket)。

牙周炎

- 當牙周韌帶破壞，齒槽骨喪失後，如果不能及時處理，牙周囊袋會隨著骨頭的流失越來越深。齒槽骨已大量流失，牙周組織嚴重的遭受破壞並造成牙齒大幅度的動搖，甚至牙齒的位置產生明顯的位移，牙縫變大，造成發音口齒不清的問題。

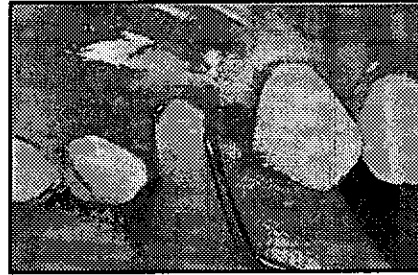


導致牙周病的主要原因

- 牙周病的主要原因是牙菌斑(plaque)。牙菌斑的主要成份是細菌，並交雜著一些口內已脫落細胞及一些有機物。牙菌斑是一層黏黏的薄膜，沾附在牙齒和牙齦。

名詞介紹

- Scaling (supragingival 牙齦上清潔)
- Root planing (Subgingival 牙齦下curettage)



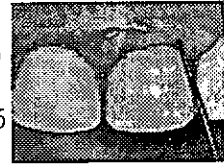
爭議案件之評估

- 牙周病患者至某醫療院所牙科就診，依病歷記載，醫師於初診時(93年8月10日)診斷其為全口性牙周炎，並進行全口牙根尖攝影及超音波潔牙，因發現#25處有膿腫形成，並開立doxycycline 100mg bid, Scanol 500mg qid及 Mac gel qid 等口服藥及 chlorhexidine 0.2% 200ml bid漱口水予病人使用



爭議案件之評估

- 病人復於三周後(93年9月1日)接受複診，病患於當日亦在診斷為全口性牙周炎下接受全口牙周囊袋測量及全口牙齦下牙結石清除，並開立doxycycline 100mg bid, Scanol 500mg qid及 Mac gel qid 等口服藥及 chlorhexidine 0.2% 200ml bid漱口水予病人使用。
- 同日病歷並記錄其#12, #23, #24, #31, #41, #45之預後差，應予以拔除，而#17, #21, #22及#44之預後亦不佳
- 並照會補綴科進行義齒之製作。



爭議案件之評估

- 針對其複診(93年9月1日)時所開立之 chlorhexidine 0.2% 200ml bid漱口水，健保局初審時以「處方用藥/治療缺乏積極療效」為由，不同意給付，

爭議案件之評估

- 申請醫療院所則以「病人有嚴重全口牙周炎，於930901在本院接受全口牙結石(牙齦下)刮除，因病人口腔衛生不佳，且牙齦極度腫脹(pocket depth $\geq 5\text{mm}$ 之牙齒共有14顆)，故開立漱口水，以求短期內清除患部細菌，以利病患牙周病恢復」為由，向健保局提出複核
- 健保局則以「CHX具抑菌效果，有助於plaque control，無庸置疑，但對牙周病病患牙周囊袋大於3mm處，一般 gargling 因無法達到牙周囊袋內，故無積極幫助，所以一般牙周病開CHX無積極療效。CHX有輔助抑制plaque之效果，但並無治療之效。Plaque仍必需以mechanical之方式(如 brushing, flossing)才能有效去除。」為由不予補付。

爭議案件之評估

- 該院所再以「因病人為嚴重牙周病合併牙齦極度腫脹，短時間內無法達到消腫的狀態，故即使有開藥，病人也會因為刷牙刷到腫脹之牙肉而無法達到效果。牙周囊袋內之細菌是經由口內之細菌侵入而來，故消除口內之細菌，對牙周囊袋內的感染，勢必有正面之幫助。綜以上觀點，以CHX清除口內細菌對還沒學好brushing, flossing teeth 及牙齦仍腫脹的病人，是一良好的輔助及維持口腔衛生之方法，惠予以補付」為由，向本會提起爭議審議。

牙醫師公會全國聯合會建議漱口 水的使用及範圍如下

- 依牙醫師公會全國聯合會以牙全昇字第二五一七號函說明有關漱口水的使用時機
- 依全民健保牙醫門診總額委員會醫審室工作會議決議。

牙醫師公會全國聯合會建議漱口 水的使用及範圍如下

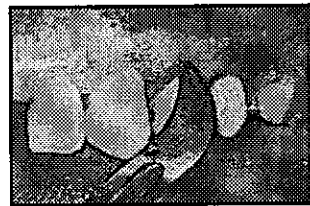
- CHX具抑菌效果，有助於plaque control, 無庸置疑，但對牙周病病患牙周囊袋大於3mm處，一般 gargling 因無法達到牙周囊袋內，故無積極幫助，所以一般牙周病開CHX無積極療效。

牙醫師公會全國聯合會建議漱口 水的使用及範圍如下

- CHX 有輔助抑制plaque 之效果，但並無治療之效。Plaque 仍必需以mechanical 之方式(如 brushing, flossing)才能有效去除。

牙醫師公會全國聯合會建議漱口 水的使用及範圍如下

- 所以CHX 之使用，應該是在病患無法有效執行刷牙/牙線之情況下使用才有意義。
- 那些情況無法有效執行刷牙/牙線
 - 牙科手術(有flap, suture)：OS(口腔外科)(op、有翻瓣之手術拔牙，應視病情需要，病歷詳載)；牙周病手術 91009B-91010B
 - handicapped：殘障(手部)如 外傷、中風；智障(含Down' s syndrome
 - 住院病患或病房之plaque control



Chlorhexidine於牙科使用的現況回顧

- 依據美國牙醫學會針對牙科用藥討論之結論，對於牙菌斑控制之藥物需具備以下要求：
 - 其研究須具有安慰劑之對照組設計，
 - 評估至少在六個月以上，
 - 而研究之結果必需證明實驗組之效果明顯優於對照組，
 - 且具足夠之安全性。
- 截至目前為止有幾類的藥品已通過上述之標準，包括 *Methyl salicylate*, *Chlorhexidine*及 *Triclosan*等

Chlorhexidine於牙科使用的現況回顧

- *Chlorhexidine* 在過去三十年來一直是臨床上常用且有效的抑菌劑(*antiseptic*)。
- 遠在1970年，Löe 等學者，在人類牙齦炎的研究中便發現在施行徹底全口結牙刮除後，若輔以0.2%之 *Chlorhexidine* 加以漱口，即令在研究對象未能實施機械性口腔衛生的處置(如以牙刷刷牙)下，仍幾乎可以完全去除牙菌斑、牙結石並防止牙齦炎的發生
- 上述結果亦被後續的研究進一步證實，相關的報告指出其對牙菌斑的降低率可達41-61%，而對牙齦炎的減少亦可達 27-67%。

Chlorhexidine於牙科使用的現況回顧

- 在美國，*Chlorhexidine*常配置成0.12%的漱口水而廣泛應用，其效果與歐系國家常用的濃度0.2%一樣有效。
- 雖然*Chlorhexidine*有其降低牙菌斑發生的功效，但長期使用漱口藥水，仍會造成一些局部副作用，諸如牙齒、舌頭、樹脂假牙等之色素沈著及暫時性之味覺影響，不過上述副作用一般都是可逆的。
- 在較長期的研究中，亦未發現*Chlorhexidine*有造成人類全身性毒性的危險。
- 故基本上，*Chlorhexidine*是一種相當安全的抑菌劑。

有關Chlorhexidine在實證醫學上的研析

- 在過去三十多年間，有關*Chlorhexidine* 用於牙齦炎及牙周炎的研究結果相當多。
- 為配合實證醫學用以評估相關研究文獻之證據效能，美國牙周病學會於2000年亦針對研究文獻資料，制定相關之治療指引或準則，在2000年一月，美國牙周病學評議委員會議，依據Au Hoc委員會所制定之照護參數(Parameters of Care)加以修訂並通過牙周相關疾病之照護參數，以作為牙周病治療之參考依據，並將此內容發表於2000年五月牙周病學期刊(*Journal of Periodontology*)。

有關Chlorhexidine在實證醫學上的研析

- 在其有關牙菌斑所引起之牙齦炎之參數(Parameter on Plaque-Induced Gingivitis)之內容中提及：在牙齦炎治療方面，針對抗菌劑(antimicrobial)或抑制牙菌斑製劑或裝置之考量時，其使用之合適情況為對病人以傳統機械性之方式僅達部份效果時，得以抗菌劑或抑制牙菌斑之製劑或裝置作為口腔清潔之輔助方式
- Antimicrobial and antiplaque agents or devices may be used to augment the oral hygiene efforts of patients who partially effective with traditional mechanical methods

- 有關Chlorhexidine在實證醫學上的研析
- 2003年，Newman MG 則建議以更多實證醫學的探討模式，以便在進一步臨床牙周病的研習會上，建立牙周病治療方面更具證據基礎的共識。其內文中之分類及證據決定標準如表一及二。

表一

Level	Definition
I	Evidence obtained from at least one properly designed randomized controlled trial (RCT)
II-1	Evidence obtained from well-designed controlled trials without randomization
II-2	Evidence obtained from well-designed cohort or case-control analytic studies, preferably from more than 1 center or research group
II-3	Evidence obtained from multiple time series with or without the intervention. Dramatic results in uncontrolled experiment.
III	Opinions of respected authorities, based on clinical experience, descriptive studies, or reports of expert committees.

表二

Strength	Strength of Evidence	Example
Strong	Strong evidence to support the recommendation	Consistent Level I studies
Moderate	Moderate evidence to support the recommendation	Consistent Level II-1 or II-2 studies or extrapolations from Level I studies
Limited	Limited evidence to support the recommendation	Level II-3 studies or extrapolations from Level II-1 or II-2 studies
Incomplete or Insufficient	Incomplete or Insufficient evidence to support the recommendation	Inconsistent or inconclusive studies of any level; Anecdotal evidence only, Level III

有關Chlorhexidine在實證醫學上的研析

- 而在2001年美國牙周病學會評議委員會會議亦修正並發表了以現有知識為基礎，有關治療牙菌斑所引起之牙齦炎、慢性牙周炎及其它臨床情況之報告，作為牙科專業治療上之參佳考。在報告中指出對於對牙菌斑之控制欠佳的患者，若適當的應用抗菌劑或抑制牙菌斑之製劑，是可以達到降低牙齦炎的發生。此外，其抑菌效果效用主要為牙齦上(supragingival)的牙菌斑，但對牙齦下(subgingival)的牙菌斑，則因進入牙齦溝之量較少，效果有限。

有關Chlorhexidine在實證醫學上的研析

- 依據Newman MG 所建議實證醫學的模式用於探討牙周病的相關研究，在Annual of Periodontology 出版了一系列嚴謹，並具學會成員共識意見(consensus)的系統回顧(systemic review)報告，Hanes PJ 等將局部使用抗菌劑於牙周病之使用做了系統回顧(systemic review)，而Holman WW則對局部機械清潔方式於牙周病之使用做了系統回顧。

有關Chlorhexidine在實證醫學上的研析

- 就進一步參閱相關文獻時，對於相關之適應症及文獻方面之證據強度，可約略整理如表三，茲對各種適應症其文獻回顧及證據強度說明如後：

1. 作為牙周病治療初期時(Initial periodontal therapy) 輔助機械性口腔清潔之方法：

- 由於Chlorhexidine漱口水對於牙齦上菌叢(flora)有良好的抑制效果，使用的安全性佳，且不會產生明顯的細菌抗藥性，因此chlorhexidine對患處局部治療(local delivery system)應為不錯之選擇。但長期使用漱口藥水，仍會造成牙齒、舌頭、樹脂假牙之色素沈著及暫時性之味覺影響等副作用；故全面而長期的使用，仍不被建議

作為牙周病治療初期時(Initial periodontal therapy) 輔助機械性口腔清潔之方法：

- 基本上，以機械性的方式，如以牙刷及其他輔助工具(如：牙線)等實施機械性的清潔以去除牙菌斑，仍是必要而不能僅以漱口水等化學抑制劑完全取代。

作為牙周病治療初期時(Initial periodontal therapy) 輔助機械性口腔清潔之方法：

- 就Chlorhexidine漱口水作為抑制牙齦上牙菌斑之使用，應為病人以傳統機械性之方式效果不彰時，再行作為輔助方式，而其使用最好在病人有充分口腔衛教及刷牙教導之後，以免因過早的Chlorhexidine漱口水介入使用而掩蔽了刷牙清潔的死角。另一方面，就Chlorhexidine作為漱口水使用或臨床上僅以牙齦上的方式沖洗，對於牙齦下之牙周炎的治療則沒有顯著的改善。

作為牙周病治療初期時(Initial periodontal therapy) 輔助機械性口腔清潔之方法：

- 然而，如果將chlorhexidine改以局部持續釋放(sustained-release local delivery system)的方式則可以有效地對抗牙齦下的細菌與牙菌斑的形成。在1986年Stabholz等人所做的研究中發現其抑菌效果甚至可以達到十一週，臨床的效果主要則顯示於探測深度的減少、牙周附連的增加，此外也可以改善探測時出血的情況。

作為牙周病治療初期時(Initial periodontal therapy) 輔助機械性口腔清潔之方法：

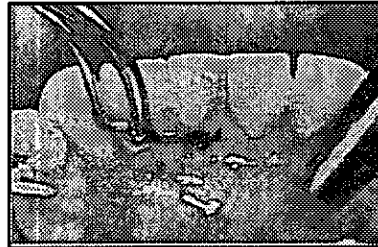
- 至於合併chlorhexidine的使用對於牙周炎初期治療的效果是否有顯著的改善，有些研究發現只使用局部持續釋放的chlorhexidine與只做潔牙及牙根整平術對於牙周囊袋深度的減少或附連增加的效果一樣
- 另外一些研究則發現潔牙及牙根整平術的過程中加上chlorhexidine的沖洗對於牙周病的治療其實沒有額外的幫助效果。

作為牙周病治療初期時(Initial periodontal therapy) 輔助機械性口腔清潔之方法：

- 有顯著效果的使用方法如同前述，必須使用局部持續釋放的方式，而非以 chlorhexidine solution 沖洗或單純以漱口的方式來使用，亦即在局部區域維持一定治療劑量的濃度是比較重要的。

作為牙周病治療初期時(Initial periodontal therapy) 輔助機械性口腔清潔之方法：

- 在牙周炎的治療中對於何時給予局部持續釋放的 chlorhexidine，目前在臨床上的使用時機大約有三個：一是在剛做完潔牙及牙根整平術時使用以加強第一期基礎治療(phase I)的效果，



作為牙周病治療初期時(Initial periodontal therapy) 輔助機械性口腔清潔之方法：

- 二是在基礎治療後再評估(re-evaluation)的時候使用，可以減少需要手術的區域並加強維持基礎治療的效果，三是在病人進入牙周病的維持期時(maintenance phase)，在每三個月回診追蹤時投與。

2. 牙周及口腔手術外科後使用

- 因chlorhexidine對牙菌斑的形成有抑制的作用，而且病人術後常因腫痛而導致傷口附近牙齒清潔有困難，因而chlorhexidine被廣泛使用於牙周口腔手術後傷口的清潔維持。



- 另外，chlorhexidine有時也會用於拔牙後傷口的處理，例如下顎智齒拔完牙後二至五天有1%-30%的機會產生乾性齒槽炎，傷口中可能會含有壞死的組織碎屑、較少凝固血塊及裸露的齒槽骨。

牙周及口腔手術外科後使用

- 雖然目前對於乾性齒槽炎的產生原因仍未有確定的答案，但一般相信其與抽煙、不良口腔清潔或術者缺乏經驗有關。
- 目前對於乾性齒槽炎的研究中較為確定的是：傷口中無法形成，因此產生許多的治療方向多是偏向於減少口腔中的細菌，而chlorhexidine便可用於臨床上被用來沖洗拔牙後的傷口以防止乾性齒槽炎的產生。

3. 接受顎間固定術的病患

- 在一些接受顎間固定術的病患，由於鋼絲纏繞於牙齦處，加上上下顎間固定，舌側無法清潔，確實以傳統機械性之方式以維持口腔衛生的清潔方面不易，因此臨床上對於這類病人每日的口腔衛生照顧格外重要，在一些文獻中發現使用chlorhexidine於這類病人的口腔衛生維持，能有效降低口腔中的牙菌斑。

4. 生理或心理疾患導致口腔清潔能力不足時的病患

- 在有些接受過放射線治療或化學治療的病人，由於口腔免疫系統因外來因素而受到抑制，口腔衛生照顧格外重要。在這些病人中，由於口腔清潔能力不足，容易引發口腔感染。因此，在這些病人的口腔衛生照顧中，應特別注意口腔的清潔與消毒。使用chlorhexidine可以有效地降低口腔中細菌的數量，減少感染的風險。此外，定期的口腔檢查與專業的口腔清潔也是必要的。在這些病人的口腔衛生照顧中，應特別注意口腔的清潔與消毒。使用chlorhexidine可以有效地降低口腔中細菌的數量，減少感染的風險。此外，定期的口腔檢查與專業的口腔清潔也是必要的。

5. 全身性疾病導致口腔易發生感染

- 長期臥床、免疫機能不全(如接受骨髓移植的病人)，在維持口腔衛生的清潔方面比起健康的人要來的更不容易，有些病人甚至合併念珠菌的感染，臨床上口腔衛生照顧格外重要，在一些文獻中，發現使用chlorhexidine於這類病人的口腔衛生維持，不但能有效降低口腔中牙菌斑的機會，甚至可以降低念珠菌感染發炎的風險。

6. 高蛀牙發生率的病人

- 在齲齒的防治方面，由於chlorhexidine對於streptococcus mutans也有抑制的作用，因此過去二十幾年來也有許多文獻探討其對蛀牙防治的效果。1991年Kidd回顧整理了chlorhexidine對於齲齒的預防成效，發現chlorhexidine對於high risk的病人似乎較有成效。

6. 高蛀牙發生率的病人

- 然而在1998年Drisko等人的meta-analysis文獻中，則認為chlorhexidine對於caries的抑制效果其實並不僅侷限於high risk的病人，在此篇meta-analysis的結果中發現chlorhexidine對於caries inhibiting的效果平均來說大約是46%，顯示其對於caries prevention仍有一定的效果。

7. 反覆性口腔潰瘍

- 某些文獻指出使用chlorhexidine可以使小復發性口瘡(minor recurrent aphthous ulcer)發生次數、發作期間或嚴重程度減少，但對大復發性口瘡(major recurrent aphthous ulcer)則缺乏嚴謹控制的相關研究以說明其相關性

8. 接受活動或固定之矯正裝置

- 在一些接受活動或固定之矯正裝置之病患，由於裝置纏繞於牙齒處，以傳統機械性之方式以維持口腔衛生的清潔方面確實不易，在一些文獻中發現使用chlorhexidine於這類病人的口腔衛生維持，能有效降低口腔中的牙菌斑。

9. 義齒性口炎

- 在一些接受活動義齒的病患，可能合併念珠菌的感染及伴隨的義齒性口炎，在一些文獻中，發現使用chlorhexidine於這類病人的口腔衛生維持，不但能有效降低口腔中牙菌斑的機會，甚至可以降低念珠菌感染發炎的機會。

10. 手術前作為術前立即使用

- 在手術前使病人以chlorhexidine漱口可明顯降低細菌的數目減少手術區域及手術相關人員遭受污染的機會，對於易受感染的病患而言，以手術前使病人以chlorhexidine沖洗牙齦溝，可降低病患菌血症的發生率。

表三

適應症	相關參考文獻	證據分類
作為牙周病治療初期時(Initial periodontal therapy) 輔助機械性口腔清潔之方法	2,12,13,14,15,16,17,19,20,21,22,23,	II-1(針對牙齦炎) II-2(針對牙周炎)
牙周及口腔手術外科後使用	27,28	II-3
病患實施顎間固定術	29	III
生理或心理疾患導致口腔清潔能力不足時	30,31,32	II-3
全身性疾病導致口腔易發生感染	33,34,35,	II-3
高蛀牙發生率的病人	36,27,38,39	II-2
反覆性口腔潰瘍	40,41	II-2
裝置活動或固定之矯正裝置	42	III
義齒性口炎	43,44	II-3

有關Chlorhexidine在實證醫學上的研析

- 就目前已有的文獻加以回顧，雖有相當多針對chlorhexidine的研究報告，但其證據等級多II-2或3，僅少部份可達II-1，站在實證醫學的角度看，仍有許多值得以進一步較大規模隨機控制的研究，加以確認

有關Chlorhexidine在實證醫學上的研析

- 就目前已有的證據顯示：牙菌斑之控制最重要之方式仍為以牙刷及其他輔助工具，如牙線等實施機械性的清潔效果，而以化學抑制劑如漱口藥水或牙膏等來抑制牙菌斑及牙結石之方式一般則被認為是一種輔助方式，需視病人之個別情況而決定其需要與否。

有關Chlorhexidine在實證醫學上的研析

- 一般而言，chlorhexidine漱口水最有價值之處為針對病人以傳統機械性之方式無法達到效果時，作為口腔清潔之短期或中期之輔助方式；如此可達充分牙菌斑去除並得以避免長期使用所可能帶來的副作用

有關Chlorhexidine在實證醫學上的研析

- 就而chlorhexidine漱口水對於牙齦上牙菌斑之減少及牙齦炎之預防效果遠較及牙齦下牙菌斑之控制及牙周炎之治療為佳之結果，顯示chlorhexidine漱口水作為預防性藥物的效果較之其作為治療藥物之效果要明確。

爭議案件之評估

- 該院所再以「因病人為嚴重牙周病的合併牙齦極度腫脹，短時間內無法達到消腫的狀態，故即使有開藥，病人也不會因為刷牙刷到腫脹之牙肉，而無法達到效果。牙周囊袋內之細菌是經由牙齦內之囊袋侵入而感染，故消除口內之細菌，綜觀以上觀點，以CHX清除口內細菌對還沒學好brushing, flossing teeth及牙齦仍腫脹的病人，是一良好的輔助及維持口腔衛生之方法，惠予以補付」為由，向本會提起爭議審議。

依前述實證醫學所得到之評估結果

- chlorhexidine漱口水最有價值之處為針對病人以傳統機械性之方式無法達到效果時，作為口腔清潔之短期或中期之輔助方式；如此可達充分牙菌斑去除並得以避免長期使用所可能帶來的副作用。

依前述實證醫學所得到之評估結果

- 就而本案例而言，病人於潔牙後之程度並未及於嚴重影響刷牙之程度，雖chlorhexidine漱口水確實具有牙齦上牙菌斑之減少及預防牙齦炎之效果，但其使用最好在病人有充分口腔衛教及刷牙教導之後，以免因過早的Chlorhexidine漱口水介入使用而掩蔽了刷牙清潔的死角，反而使病人不易養成有效的刷牙的習慣。

建議

- chlorhexidine漱口水雖具有牙齦上牙菌斑之減少及預防牙齦炎之效果，但過早的以Chlorhexidine漱口水介入，未考量病人有充分口腔衛教及刷牙指導，可能未能達到最好的治療效益。

建議

- chlorhexidine漱口水在本案中所扮演的角色或較為偏向預防性藥物的作用，是否應歸屬於非屬健保醫療給付之預防保健部分，仍待釐清。

結語：

- chlorhexidine漱口水具有牙齦上牙菌斑之減少及預防牙齦炎之效果，雖就目前已有的文獻，其證據等級多為II-2及II-3，仍有值得以進一步較大規模隨機的研控證，加以確認的空間；但就目前已有之共識，有關其使用之時機及適應症仍有

結語：

- 就牙醫公會全國聯合會曾依全民健保牙醫門診總額委員會醫審室工作會議決議，以確認chlorhexidine漱口水之使用時機，並以牙全函及口第中評水一期之線能收得到最佳療效並使醫療資源做最有益之利用。

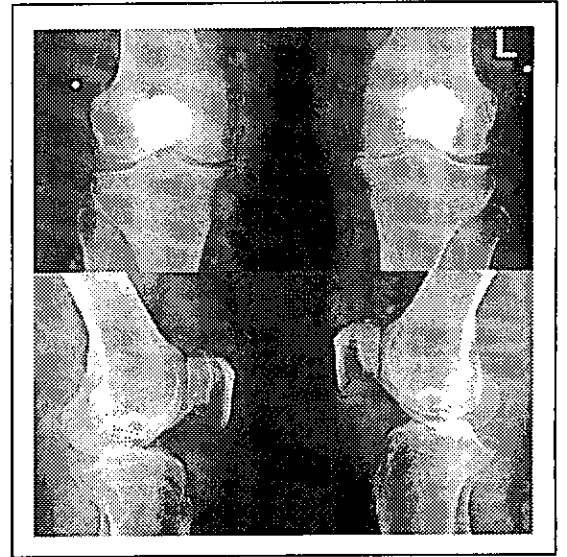
五、單腔人工膝關節置換手術適應症之爭議

(一) 作者：林醫師晉

(二) 現任職務：臺大醫院骨科部

(三) 案情摘要：

73 歲男性，經骨科醫師診斷為左膝退化性關節炎，此病患左膝嚴重疼痛多年，長期接受保守治療，近來左膝疼痛厲害，甚至無法行走，須使用輔助器協助活動，X-ray 明顯左膝 Medial Compartment OA change (圖一)，欲施行左膝內側關節置換手術；故依規定向全民健康保險局提出事前審查申請。



圖一

(四) 健保局審查意見：

初核：非治療必需，不予同意。

複核：磨損尚未達手術的必要，非治療必需，不予同意。

申請人提出爭議審議理由：病患左膝嚴重疼痛且治療多年，無法行走，符合審查規定。

(五) 爭議審議審查結果：

擬撤銷

(六) 爭議審議審查理由：

1st 審委：依所附 X 光片顯示，左膝內側 tibio-femoral joint space 已嚴重磨損，且關節腔間隙已 <1/2 以上，符合 UKA 之健保規定。

2nd 審委：內側 tibio-femoral joint 單一關節腔間隙 <1/2 以上，有明顯病變。

(七) 健保局申報相關規定：

單腔人工膝關節置換手術之適應症，健保的規範條文（92/07/1）如下：

1. 須附術前站立 X 光片事前報備，經同意後使用。
2. 限單一關節腔室關節病變(內側或外側)(刪除經關節鏡)。
3. 年齡限制以大於五十五歲為原則。
4. 符合下列條件之一者：(一) 膝關節單一腔室間隙小於二分之一以上之關節病變。(二) 膝關節單一腔室顯示有嚴重軟骨病變且面積大於二分之一以上者，且膝關節 Mechanical axis 內翻(Varus)小於十度，外翻(Valgus)小於十五，flexion contracture 小於十五度者。
5. 不得使用於 RA 或 Gouty arthritis。

其中最大的爭議條文是膝關節單一腔室間隙小於二分之一以上。二分之一的認定受許多因素影響，例如 X 光的角度方向，患者膝關節的姿勢角度，審核者主觀認知（量那裡？最寬處？最窄處？等等）。經關節鏡檢查顯示有嚴重磨損且面積大於二分之一以上之條文也是充滿關節鏡手術者的主觀意識。爭審會過去一直想嘗試用實證醫學來解決爭議，不過事實上卻力有未逮，實證醫學常常只能做原則性的結論，例如本案單腔人工膝關節置換手術的適應症即以文獻回顧做出，可是對於如何認定腔室間隙小於二分之一以上或磨損面積大於二分之一以上，仍無法提出確切之標準或測量法。隨著單腔人工膝關節置換手術知識的普及，送到爭審會的爭議案件也隨之增加，民國 91，92，93，94 之爭審案件分別是 2，14，29，39，駁回率(%)分別是 100，86.7，82.7，59.0。

(八) 實證醫學探討

骨科健保給付的爭議案件原因可分為以下幾種，一、患者條件不合健保規定，

但申請者以另外理由強力爭取。例如健保規定股骨頸骨折，得先傳真後才能手術，申請者以種種理由來解釋事先沒有傳真的理由。二、患者表面上可能符合健保規定，但申請者無法提出足夠且有利的證明。例如脊椎有滑脫的現象，但申請者沒有提出脊椎不穩定的證明來支持進行手術或內置物固定的需要。三、健保之規定不明確，條文本身定義不清或條件認定受主觀意識影響，申請者和審核者標準不同，例如本案單腔人工膝關節置換手術的爭議。四、健保本來就沒有明確規定，審核者藉由主觀認定來刪減，引起申請者之爭議，例如門診肌肉鬆弛劑之使用。以上四種狀況前兩種較易處理。一切根據健保條文規定，因此比較不會有爭議，第三、第四爭議會較大，不過第四種因爭議處理曠月費時且申請者不太會受院方壓力，所以比較不堅持。反觀第三種狀況因牽涉到病患的需要或要求，申請者壓力較大。尤其是向病患解釋需申請才能手術，結果又沒通過，可能會影響病患的信心，甚至引起病患的誤解，所以申請者堅持度較高。

※ 文獻回顧與臨床觀點

單腔人工膝關節置換為僅取代嚴重退化的部份關節表面，並保留相對正常的其他關節表面。然而，實際手術很多時候會比理論困難許多。1976 年，Insall 與 Walker 報導其單腔置換的術後結果，在短期數年的報告中指出約有 30 % 的失敗率。在其資料庫中，超過 50 % 的患者伴隨接受髓骨切骨術，其餘患者則有發炎性關節病變的情況。1978 年，Laskin 等報導使用 Marmor 模組化膝關節置換的兩年追蹤結果，指出約有 35 % 的病例評等為普通或是不佳，且有相當高的組件鬆脫率及加速另一邊關節面的磨損現象。整體的再置換率約為 22 %，而再置換術中亦可見到另一邊未置換的關節腔存在聚乙烯磨屑。而此研究中，大部份手術失敗的患者均是使用 6 mm 厚的聚乙烯組件。手術技術主要是恢復下肢正常的外翻角度，然而卻可能增加對側關節腔的應力。許多文獻曾顯示單腔置換失敗的原因與植入物與固定方式有關。McAuley 等指出經熱壓、Gamma 射線處理以及使用薄聚乙烯

襯墊的 PCA 單腔組件會造成早期失敗及高的失敗率。同樣地，高失敗率會出現在其他型式的無骨泥股骨組件。然而，亦有文獻指出單腔置換擁有極佳的 10 年存活率。Bartel 等與其他學者的文獻指出單腔置換的 10 年存活率達 93 %，甚至有些病例的結果較全人工膝關節的病例為佳。在過去五年中，美國、歐洲、甚至於亞洲對於單腔人工膝關節置換開始逐漸重視。而單腔人工膝關節的重現卻也產生其他的問題，例如適應症及手術方式。醫師必須深思以下四個重要的課題。

一、單關節腔疾病

評估能否進行膝關節部份置換是相當不容易的一件事，必須確定剩餘的關節表面仍相當健康。一般臨床檢查是否足夠？在一個內翻膝的病例，其置換的標準是否以其內側關節線有無產生觸痛為主？假始另一邊骨骼正常卻亦有觸痛的現象，是否為手術的禁忌症？此外，有症狀的大部份患者亦可能與髌股關節空隙有關。倘若患者髌股關節產生 crepitus、且下樓會產生疼痛時，醫師是否亦建議換單腔人工關節置換？Cartier 等曾報導同時置換單腔及髌股關節的病例，然而同時進行上述兩種方式的案例於文獻實屬罕見。單腔置換前是否應先使用關節鏡進行檢查關節表面？然而於關節鏡檢查完畢後立即進行關節置換術會有較高的感染率。關節鏡檢查最好在置換術前兩週進行，然而患者卻得接受兩次的麻醉。假使醫師認為關節表面情況有必要進一步確定時，MRI 是一個不錯的選擇。骨掃描 (Technetium-99) 在關節軟骨下硬骨通常會顯示較高的攝取率 (uptake ratio)。假使骨掃描不僅在欲置換單腔的關節處及在對側關節處也有高攝取率的現象時，則對於單腔手術的執行必須暫緩。之所以會有上述的檢測問題，主因在於鮮少有患者僅發生單關節腔退化的現象，較常見的現象為某一關節腔嚴重退化，另一側則較輕微。然而，如何決定輕微退化的單關節腔僅需接受單腔置換是相當困難的。

二、禁忌症

前十字韌帶缺損的患者通常會有不正常的運動學，因此容易在脛股骨關節處

產生早期退化。當單腔人工膝關節置換完成後，喪失前十字韌帶的膝關節是否會對聚乙烯襯墊造成影響？由 Murray 等的經驗指出，前十字韌帶喪失為單腔人工膝關節的禁忌症，此外，先前曾髌骨切除術的患者亦不適合接受單腔人工膝關節置換。Ecker 等指出，單腔脛骨組件鬆脫的最大風險來自於下肢殘留的變形。然而，目前大多的文獻均不建議過度矯正內翻膝使其恢復至正常的生理位置。而要如何使殘留的內翻變形不導致脛骨組件鬆脫？而前十字韌帶缺損患者會導致軟骨退化，是否亦會讓聚乙烯初期產生磨耗？發炎症關節炎通常被認為是單腔置換的禁忌症。許多退化性關節炎患者會有磷酸鈣沉澱在關節表面，而炎症關節炎容易有結晶產生。Bumbry 等指出結晶體的關節疾病是單腔置換的禁忌症，然而 Murray 等卻不認為。文獻認為單腔置換的適應症狀最好辨識的方式為內側脛股骨關節的間隙、微小的髌股骨症狀、5-10°的固定彎曲變形、彎曲弧度至少可達 90°、體重小於 80 kg、低活動度、無發炎症關節異常、正常前十字韌帶，且沒有中度的內翻變形者。若根據上述的標準篩選患者，則約有 15 %接受全人工關節置換的患者是可使用單腔組件。

三、手術技術

目前之所以單腔人工膝關節於臨床應用有增加的跡象主要與微創手術有關。創口不切過上方髌骨滑液囊可使恢復速率較快，且使彎曲角度達到最大。然而小創口的方式必須容許器械進入，且可調整組件位置及對位。許多單腔置換失敗的因素是由於組件對位不正確。內外位置擺放異常有可能使脛骨脊處產生撞擊，內側組件的前方支距會導致髌骨撞擊。脛骨組件擺放內翻位置會導致早期鬆脫。通常單腔人工膝關節組件擺放異位主要與器械不佳有關。然而近兩年來單腔人工膝關節的器械已有大幅提升，且組件設計的改良亦愈趨完善；兩者的相互搭配亦使現今的單腔人工膝關節置換成功率愈來愈高。近期醫師手術技術的進步讓組件錯位的情況愈來愈少見，且使用年限亦隨之增加。手術器械是相當重要的，因為任

何醫師均無法單純以肉眼將組件放置於適當的位置或使其嵌入骨內。在手術器材的進步下，現今的醫師不應重覆 1970-1980 年代醫師於無器械的情況下擺放組件至不當的位置。

四、人工關節的結構

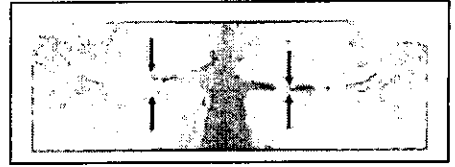
聚乙烯厚度是單腔置換術最重要的一環。McAuley 等報導 39 例單腔取出物的病例，其取出時間為術後 5-6 年，平均聚乙烯厚度為 7 mm。Bartel 等指出人工膝關節中的聚乙烯厚度少於 6 mm 會使襯墊產生應力集中的現象。在全人工膝關節置換術中，增加切骨量是最直接可增加聚乙烯厚度的方式，然而單腔置換術中保存更多的骨量是一項重要的考量，因此聚乙烯厚度是一項值得深思的問題。在單腔置換術中，最小允許的聚乙烯厚度為多少？假使單腔置換的脛骨組件有包含金屬背襯，則實際的聚乙烯厚度必定更少，聚乙烯厚度可能是單腔置換的致命傷。而可動式襯墊是否真的可以降低聚乙烯應力？股骨組件的設計亦需要討論。

（九）結論

目前文獻回顧的結果表示，在某些選擇性的病患做單腔人工膝關節置換手術可以得到不錯的結果，可是目前仍無第一水平（Level one）的文獻來支持手術比不手術的結果較佳，而事實上仍有些病患可以用消炎止痛劑或改變生活型態的方式例如減少粗重工作或劇烈運動等來減輕症狀，關節置換手術並非那麼必要。

回到本案例來看，73 歲男性，有左腿關節內腔關節炎病變，雖然申請人沒附關節活動度等資料，由 X 光片判斷，除間隙大小以外所有條件應都符合健保局的規定。可是在健保初審及複審都不予同意，但是到了爭審會後就同意了，由此可見這類案子果然頗具爭議性。

本案之申請人所附之X光品質都不錯，兩個 views 均可看出內腔間隙變小的現象，其程度不可謂不大(圖一)，當初可能被批退的理由可能是因審查人感覺此案例之關節面尚稱整齊平滑且骨刺不嚴重，所以主觀認定不予同意。可是到了爭審會，審查人可能只根據間隙大小來判定，所以就予以同意。



圖二

如果我們把關節面放大然後假設另一邊之膝關節為正常間隙，可明顯看出所申請關節之關節間隙已明顯小於原本之二分之一(圖二)，所以若只以健保之條文來看，爭審會之審定應屬合理。

(十) 綜合意見及建議

- 一、患者若有符合健保對單腔人工膝關節置換手之適應症，經過口服止痛劑藥，改變生活型態等各種保守療法治療一段時間以後仍無法減輕關節炎症狀時，才考慮施以手術治療，如此可減少患者暴露於手術併發症的威脅。
- 二、修訂健保對單腔人工膝關節置換手術適應症之條文，讓條文定義更清楚，使申請者及審查委員能更明確遵循。這可透過專家共識會議來修訂條文。
- 三、舉辦審查委員之共識會議或透過統計學等方法，評估審查委員在審查過程之鬆緊度，做為審查委員審查之參考。此外，建議審查過程密封化也可減少審查委員審查時之偏差。
- 四、鼓勵醫院自審制度，由醫院內部醫師自己達成共識以減少駁回爭議，同時健保局得透過各種方法來監視自審制度的品質。
- 五、由於單腔人工膝關節置換手術文獻上至今仍無第一水準之學術研究報告，所以健保局可重新考量本術式健保給付之合理性。同時我們也應鼓勵本土學者，進行第一水準之學術研究。

(十一) 參考資料

1. Bartel DL, Bicknell VL, Wright TM: The effect of conformity, thickness, and material on stresses in ultrahigh molecular weight components for total joint replacement. *J Bone Joint Surg* 68A:1041 – 1051, 1986.
2. Brumby SA, Thornhill TS: Unicompartamental Osteoarthritis of the Knee. In Laskin RS (ed). *Controversies in Total Knee Replacement*. London, Oxford University Press 285 – 312, 2001.
3. Capra Jr SW, Fehring TK: Unicondylar arthroplasty: A survivorship analysis. *J Arthroplasty* 7:247 – 251, 1992.
4. Cartier P, Sanouiller JL, Grelsamer RP: Unicompartamental knee arthroplasty surgery: Ten year minimum follow up period. *J Arthroplasty* 11:782 – 788, 1996.
5. Diduch DR, Insall JN, Scott WN: Total knee replacement in young, active patients: Long term follow up and functional outcome. *J Bone Joint Surg* 79A:575 – 582, 1997.
6. Duffy GP, Trousdale RT, Stuart MJ: Total knee arthroplasty in patients 55 years or younger: 10 – 17 year results. *Clin Orthop* 356:22 – 27, 1998.
7. Heck DA, Marmor L, Gibson A: Unicompartamental knee arthroplasty: A multicenter investigation with long term follow up evaluation. *Clin Orthop* 286:154 – 159, 1993.
8. Insall J, Walker P: Unicondylar knee replacement. *Clin Orthop* 120:83 – 85, 1976.
9. Laskin RS: Total knee replacement in the patient over 85 years of age. *Clin Orthop* 367:43 – 49, 1999.
10. Lewold S, Robertson O, Knutson K: Revision of unicompartamental knee arthroplasty: Outcome in 1,135 cases from the Swedish knee arthroplasty study. *Acta Orthop Scand* 69:469 – 474, 1998.
11. McAuley JP, Engh GA, Ammeen D: Revision of failed unicompartamental knee arthroplasty. *Clin Orthop* 392:279 – 282, 2001.
12. Marmor L: Unicompartamental knee arthroplasty: Ten to 13 year follow-up study. *Clin Orthop* 226:14 – 20, 1998.
13. Murray DW, Goodfellow JW, O'Connor JJ: The Oxford medial unicompartamental arthroplasty: A ten year survival study. *J Bone Joint Surg* 80B:983 – 989, 1998.
14. Ranawat CS, Padgett DE, Ohashi Y: Total knee arthroplasty for patients younger than 55 years. *Clin Orthop* 248:27 – 33, 1989.
15. Riebel GD, Werner FW, Ayres DC: Early failure of the femoral component in unicompartamental knee arthroplasty. *J Arthroplasty* 10:615 – 621, 1995.

16. Rougraff BGT, Heck DA, Gibson AE: A comparison of tricompartmental and unicompartmental arthroplasty for the treatment of gonarthrosis. Clin Orthop 273:157 - 164, 1991.
17. Scott RD, Cobb AG, McQueary FG: Unicompartmental knee arthroplasty: Eight to twelve year follow up evaluation with survivorship analysis. Clin Orthop 271:96 - 100, 1991.

單腔人工膝關節置換手術適應症之爭議

實證醫學的角色

林 晉, MD, PhD

Department of Orthopedic Surgery
National Taiwan University Hospital

前言

骨科健保給付的爭議案件原因

一、患者條件不合健保規定，但申請者以另外理由強力爭取。例如健保規定股骨頸骨折，得先傳真後才能手術，申請者以種種理由來解釋事先沒有傳真的理由。

二、患者表面上可能符合健保規定，但申請者無法提出足夠且有利的證明。例如脊椎有滑脫的現象，但申請者沒有提出脊椎不穩定的證明來支持進行手術或內置物固定的需要。

骨科健保給付的爭議案件原因

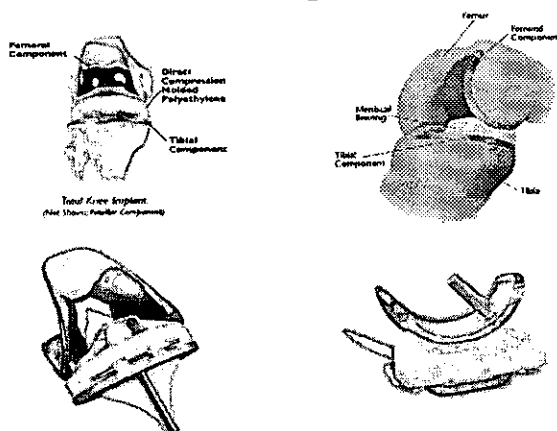
三、健保之規定不明確，條文本身定義不清或條件認定受主觀意識影響，申請者和審核者標準不同，例如本案單腔人工膝關節置換手術的爭議。

四、健保本來就沒有明確規定，審核者藉由主觀認定來刪減，引起申請者之爭議，例如門診肌肉鬆弛劑之使用。

以上四種狀況前兩種較易處理。一切根據健保條文規定，因此比較不會有爭議，第三、第四爭議會較大，不過第四種因爭議處理曠月費時且申請者不太會受院方壓力，所以比較不堅持。

反觀第三種狀況因牽涉到病患的需要或要求，申請者壓力較大。尤其是向病患解釋需申請才能手術，結果又沒通過，可能會影響病患的信心，甚至引起病患的誤解，所以申請者堅持度較高。

Total v.s. Unicompartment Knee Arthroplasty



單腔人工膝關節置換手術之適應症，
健保的規範條文（**92/07/1**）如下：

1. 須附術前站立X光片事前報備，經同意後使用。
2. 限單一關節腔室關節病變(內側或外側)(刪除經關節鏡)。
3. 年齡限制以大於五十五歲為原則。

4. 符合下列條件之一者：(一) 膝關節單一腔室間隙小於二分之一以上之關節病變。(二) 膝關節單一腔室顯示有嚴重軟骨病變且面積大於二分之一以上者，且膝關節 **Mechanical axis** 內翻(**Varus**)小於十度，外翻(**Valgus**)小於十五，**flexion contracture** 小於十五度者。
5. 不得使用於RA或Gouty arthritis。

爭審會過去一直想嘗試用實證醫學來解決爭議，不過事實上卻力有未逮，實證醫學常常只能做原則性的結論，例如本案單腔人工膝關節置換手術的適應症即以文獻回顧+共識做出，可是對於如何認定腔室間隙小於二分之一以上或磨損面積大於二分之一以上，仍無法提出確切之標準或測量法。

實 證 醫 學

Level of evidence

Level I

Level II

Level III

Level IV

Level V

建議強度之評等

(Grades of Recommendation)

* A>B>C>D

* 評等內容 A

- 1.至少有一項整合分析、系統性文獻回顧或隨機對照試驗之實證等級為1++，且該研究可直接應用於目標群體(target population)；或
- 2.系統性文獻回顧(systematic reviews)之隨機對照試驗(RCTs)或大部分的證據主體由實證等級為1+之研究構成，可直接應用於目標群體，或所有的證據都有一致性的結果。

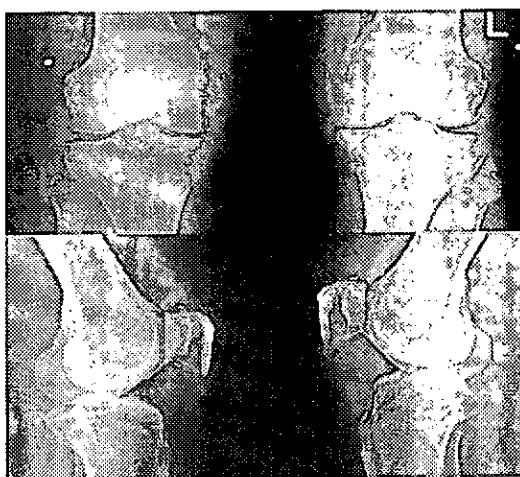
隨著單腔人工膝關節置換手術知識的普及，送到爭審會的爭議案件也隨之增加，民國91，92，93，94之爭審案件分別是2，14，29，39，駁回率(%)分別是100，86.7，82.7，59.0。

案 例

病情摘要

73歲男性，經骨科醫師診斷為左膝退化性關節炎，此病患左膝嚴重疼痛多年，長期接受保守治療，近來左膝疼痛厲害，甚至無法行走，須使用輔助器協助活動，X-ray明顯左膝Medial Compartment OA change (圖一)，欲施行左膝內側關節置換手術；故依規定向全民健康保險局提出事前審查申請。

圖一



健保局審查意見

初核：非治療必需，不予同意。

複核：磨損尚未達手術的必要，非治療必需，不予同意。

申請人提出爭議審議理由：病患左膝嚴重疼痛且治療多年，無法行走，符合審查規定。

爭議審議審查結果：擬撤銷理由：

1st審委：依所附X光片顯示，左膝內側tibio-femoral joint space已嚴重磨損，且關節腔間隙已 $<1/2$ 以上，符合UKA之健保規定。

2nd審委：內側tibio-femoral joint單一關節腔間隙 $<1/2$ 以上，有明顯病變。

討 論

文獻回顧與臨床觀點：

單腔人工膝關節置換為僅取代嚴重退化的部份關節表面，並保留相對正常的其他關節表面。然而，實際手術很多時候會比理論困難許多。1976年，Insall與Walker報導其單腔置換的術後結果，在短期數年的報告中指出約有30 %的失敗率。在其資料庫中，超過50 %的患者伴隨接受髌骨切骨術，其餘患者則有發炎性關節病變的情況。

1978年，Laskin等報導使用Marmor模組化膝關節置換的兩年追蹤結果，指出約有35 %的病例評等為普通或是不佳，且有相當高的組件鬆脫率及加速另一邊關節面的磨損現象。整體的再置換率約為22 %，而再置換術中亦可見到另一邊未置換的關節腔存在聚乙烯磨屑。而此研究中，大部份手術失敗的患者均是使用6 mm厚的聚乙烯組件。

手術技術主要是恢復下肢正常的外翻角度，然而卻可能增加對側關節腔的應力。許多文獻曾顯示單腔置換失敗的原因與植入物與固定方式有關。McAuley等指出經熱壓、Gamma射線處理以及使用薄聚乙烯襯墊的PCA單腔組件會造成早期失敗及高的失敗率。同樣地，高失敗率會出現在其他型式的無骨泥股骨組件。然而，亦有文獻指出單腔置換擁有極佳的10年存活率。

Bartel等與其他學者的文獻指出單腔置換的10年存活率達93 %，甚至有些病例的結果較全人工膝關節的病例為佳。在過去五年中，美國、歐洲、甚至於亞洲對於單腔人工膝關節置換開始逐漸重視。而單腔人工膝關節的重現卻也產生其他的問題，例如適應症及手術方式。醫師必須深思以下四個重要的課題。

一、單關節腔疾病

評估能否進行膝關節部份置換是相當不容易的一件事，必須確定剩餘的關節表面仍相當健康。一般臨床檢查是否足夠？在一個內翻膝的病例，其置換的標準是否以其內側關節線有無產生觸痛為主？假始另一邊骨骼正常卻亦有觸痛的現象，是否為手術的禁忌症？此外，有症狀的大部份患者亦可能與髌股關節空隙有關。

倘若患者髌股關節產生crepitus、且下樓會產生疼痛時，醫師是否亦建議換單腔人工關節置換？Cartier等曾報導同時置換單腔及髌股關節的病例，然而同時進行上述兩種方式的案例於文獻實屬罕見。

單腔置換前是否應先使用關節鏡進行檢查關節表面？然而於關節鏡檢查完畢後立即進行關節置換術會有較高的感染率。關節鏡檢查最好在置換術前的兩週進行，然而患者卻得接受兩次的麻醉。假使醫師認為關節表面情況有必要進一步確定時，MRI是一個不錯的選擇。

骨掃描(Technetium-99)在關節軟骨下硬骨通常會顯示較高的攝取率 (uptake radio)。假使骨掃描不僅在欲置換單腔的關節處及在對側關節處也有高攝取率的現象時，則對於單腔手術的執行必須暫緩。之所以會有上述的檢測問題，主因在於鮮少有患者僅發生單關節腔退化的現象，較常見的現象為某一關節腔嚴重退化，另一側則較輕微。然而，如何決定輕微退化的單關節腔僅需接受單腔置換是相當困難的。

二、禁忌症

前十字韌帶缺損的患者通常會有不正常的運動學，因此容易在脛股骨關節處產生早期退化。當單腔人工膝關節置換完成後，喪失前十字韌帶的膝關節是否會對聚乙烯襯墊造成影響？由Murray等的經驗指出，前十字韌帶喪失為單腔人工膝關節的禁忌症，此外，先前曾髌骨切除術的患者亦不適合接受單腔人工膝關節置換。

文獻認為單腔置換的適應症狀最好辨識的方式為內側脛股骨關節的間隙、微小的髌股骨症狀、 $5-10^{\circ}$ 的固定彎曲變形、彎曲弧度至少可達 90° 、體重小於80 kg、低活動度、無發炎性關節異常、正常前十字韌帶，且沒有中度的內翻變形者。若根據上述的標準篩選患者，則約有15 %接受全人工關節置換的患者是可使用單腔組件。

Ecker等指出，單腔脛骨組件鬆脫的最大風險來自於下肢殘留的變形。然而，目前大多的文獻均不建議過度矯正內翻膝使其恢復至正常的生理位置。而要如何使殘留的內翻變形不導致脛骨組件鬆脫？而前十字韌帶缺損患者會導致軟骨退化，是否亦會讓聚乙烯初期產生磨耗？發炎性關節炎通常被認為是單腔置換的禁忌症。許多退化性關節炎患者會有磷酸鈣沉澱在關節表面，而發炎性關節炎容易有結晶產生。

Bumbry等指出結晶體的關節疾病是單腔置換的禁忌症，然而Murray等卻不認為。

三、手術技術

目前之所以單腔人工膝關節於臨床應用有增加的跡象主要與微創手術有關。創口不切過上方髌骨滑液囊可使恢復速率較快，且使彎曲角度達到最大。然而小創口的方式必須容許器械進入，且可調整組件位置及對位。許多單腔置換失敗的因素是由於組件對位不正確。內外位置擺放異常有可能使脛骨脊處產生撞擊，內側組件的前方支距會導致髌骨撞擊。

脛骨組件擺放內翻位置會導致早期鬆脫。通常單腔人工膝關節組件擺放異位主要與器械不佳有關。然而近兩年來單腔人工膝關節的器械已有大幅提升，且組件設計的改良亦愈趨完善；兩者的相互搭配亦使現今的單腔人工膝關節置換成功率愈來愈高。近期醫師手術技術的進步讓組件錯位的情況愈來愈少見，且使用年限亦隨之增加。

手術器械是相當重要的，因為任何醫師均無法單純以肉眼將組件放置於適當的位置或使其嵌入骨內。在手術器材的進步下，現今的醫師不應重覆1970-1980年代醫師於無器械的情況下擺放組件至不當的位置。

四、人工關節的結構

聚乙烯厚度是單腔置換術最重要的一環。McAuley等報導39例單腔取出物的病例，其取出時間為術後5-6年，平均聚乙烯厚度為7 mm。Bartel等指出人工膝關節中的聚乙烯厚度少於6 mm會使襯墊產生應力集中的現象。在全人工膝關節置換術中，增加切骨量是最直接可增加聚乙烯厚度的方式，然而單腔置換術中保存更多的骨量是一項重要的考量，因此聚乙烯厚度是一項值得深思的問題。

在單腔置換術中，最小允許的聚乙烯厚度為多少？假使單腔置換的脛骨組件有包含金屬背襯，則實際的聚乙烯厚度必定更少，聚乙烯厚度可能是單腔置換的致命傷。而可動式襯墊是否真的可以降低聚乙烯應力？股骨組件的設計亦需要討論。

五、結論

目前文獻回顧的結果表示，在某些選擇性的病患做單腔人工膝關節置換手術可以得到不錯的結果，可是目前仍無第一水平（**Level one**）的文獻來支持手術比不手術的結果較佳，而事實上仍有些病患可以用消炎止痛劑或改變生活型態的方式例如減少粗重工作或劇烈運動等來減輕症狀，關節置換手術並非那麼必要。

回到本案例來看，73歲男性，有左腿關節內腔關節炎病變，雖然申請人沒附關節活動度等資料，由X光片判斷，除間隙大小以外所有條件應都符合健保局的規定。可是在健保初審及複審都不予同意，但是到了爭審會後就同意了，由此可見這類案子果然頗具爭議性。

本案之申請人所附之X光品質都不錯，兩個views均可看出內腔間隙變小的現象，其程度不可謂不大(圖一)，當初可能被批退的理由可能是因審查人感覺此案例之關節面尚稱整齊平滑且骨刺不嚴重，所以主觀認定不予同意。可是到了爭審會，審查人可能只根據間隙大小來判定，所以就予以同意。

如果我們把關節面放大然後假設另一邊之膝關節為正常間隙，可明顯看出所申請關節之關節間隙已明顯小於原本之二分之一(圖二)，所以若只以健保之條文來看，爭審會之審定應屬合理。



綜合意見及建議

1. 患者若有符合健保對單腔人工膝關節置換手之適應症，經過口服止痛劑藥改變生活型態等各種保守療法治療一段時間以後仍無法減輕關節炎症狀時，才考慮施以手術治療，如此可減少患者暴露於手術併發症的威脅。
2. 修訂健保對單腔人工膝關節置換手術適應症之條文，讓條文定義更清楚，使申請者及審查委員能更明確遵循。這可透過專家共識會議來修訂條文。
3. 舉辦審查委員之共識會議或透過統計學等方法，評估審查委員在審查過程之鬆緊度，做為審查委員審查之參考。此外，建議審查過程密封化也可減少審查委員審查時之偏差。
4. 鼓勵醫院自審制度，由醫院內部醫師自己達成共識以減少駁回爭議，同時健保局得透過各種方法來監視自審制度的品質。

5. 由於單腔人工膝關節置換手術文獻上至今仍無第一水準之學術研究報告，所以健保局可重新考量本術式健保給付之合理性(健保通過給付之標準?)。同時我們也應鼓勵本土學者，進行第一水準之學術研究。

Effect size
ES= difference of mean/SD

		small	moderate	large	very large	
r	0	0.1	0.3	0.5	0.7	0.9
ES	0	0.2	0.6	1.2	2.0	4.0
f diff.	0	10	30	50	70	90
RR	.1	1.2	1.9	3.0	5.7	19
OR	1	1.5	3.5	9.0	32	360

審查專家共識意見與建議

目前健保所訂之適應症已屬合理，其文章所舉之病例明顯合適應症，在初審，覆審都不通過，是審查委員個人的問題，而非健保所訂之適應症有問題。健保所訂之適應症應不需修改。

曾俊雄 (台北市立仁愛醫院主任)

審查專家共識意見與建議

1. 有關健保所訂「膝關節單一腔室間隙小於二分之一以上之關節病變」規範，確實X光照射技術是一影響因素，但除非定義如何照，可能才可解決。
2. 審查委員應有共識，例如：
 - (1) 如規範手術前需先經保守療法無效，則是
否發生病患到甲醫院已作保守療法，再轉
到乙醫院求診還要做一段時間保守療法嗎？
且書面審查方式，申請人也會有因應對策。

蘇榮源 (馬偕紀念醫院醫師)

審查專家共識意見與建議

(2) 醫師並不會讓病患馬上就手術，一定是病患疼痛受不了才會要求手術。

3. 適應症定義應再詳細一點。
4. 第一關審查專家的共識非常重要，很多已通過的案件，是否就符合，是有疑義的。
5. 也覺得台灣有被過度使用的情形，單一病變的患者是很少數的。

蘇榮源（馬偕紀念醫院醫師）

審查專家共識意見與建議

1. UKA之適應症應要相當嚴格，於國外知名關節重建中心，UKA和TKA總數量比率一般為1：7至1：10，所以如果某家醫院UKA之總量比TKA異常偏高，一定是病患選擇出了問題。
2. 一般說來，退化性關節炎較少只有單一腔室的問題，此外UKA之壽命不若TKA來的長，不當的使用，不但無法解決問題，還造成醫療資源浪費。

陳威明（北榮主任）

3. 審查時一定要有標準的standing knee X光及patella axial view，如果兩個腔室以上有問題絕對不可通過。
4. 此外，UKA之最佳適應症為Osteonecrosis，而Osteonecrosis以UKA治療，應以侵犯面為主要依據，而非以關節面狹窄是否 $< 1/2$ ，所以UKA之審查條件的確有再重新訂定之必要。
5. 另電話口述之看法：在台灣有被過度使用的情形。近來在臨床上，收到許多產生併發症的病患。台灣的廠商進行大量的廣告是一問題。

陳威明（北榮主任）

六、口腔潰瘍患者使用 Levamisole 之爭議

(一) 作者：章醫師浩宏

(二) 現任職務：臺大醫院牙科部

(三) 案情摘要：

該病患為 66 歲男性，於 93 年 12 月 20 至門診就醫，經醫師診斷為口瘡並開立 Levamisole 50mg/tab(pc)1# tid 及 Dexamethasone Oint(plastibase) bid 使用，經健保局核刪 Levamisole 50mg/tab (pc) 1# tid，故以「該病患為口腔黏膜復發性潰瘍，Levamisole 原為驅蟲劑，但短期高劑量服用，則有免疫調節之功能，使用 levamisole 治療口腔潰瘍，在相關醫療文獻報告已有非常好的療效，同時又不會有長期服用類固醇之副作用，是目前最好的口服藥物」為理由向全民健康保險局提出申復遭駁回，遂向爭審會提出爭議且檢附 Lu SY, Chen WJ, Eng HL：Response to levamisole and low-dose prednisolone in 41 patients with chronic oral ulcers: a 3-year open clinical trial and follow-up study. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1998 86(4):438-45.一文為說明佐證。

(四) 健保局審查意見

1. 初核：以『處分用藥/治療缺乏積極療效』為由予以核刪(核刪代碼:220D)。
2. 複核：以『此藥為利 T-cell 及 MP 來抵抗抗原，對無 ulcer 病患無積極療效』為由不予補付。
3. 健保局爭議審議案件的審查意見及理由：
 - ① 口腔潰瘍之誘因仍有許多爭議。
 - ② 諸多因素尚未確定前，有關潰瘍之診治仍宜以經濟又有症狀舒緩療效之處置為宜，如：Albothyl 之局部擦藥、Dexamethasone Ointment 等使用。(已核付在案)。
 - ③ 綜以上所述，故駁回。

(五) 申請人提出爭議審議理由

該病患為口腔黏膜復發性潰瘍，Levamisole 原為驅蟲劑，但短期高劑量服用，則有免疫調節之功能，使用 levamisole 治療口腔潰瘍，在相關醫療文獻報告已有非常好的療效，同時又不會有長期服用類固醇之副作用，是目前最好的口服藥物，如附文獻佐證。

(六) 爭審會審查理由

查病歷紀錄為單純之 ulcer，與所附文獻之適應症（如天庖瘡、扁平落癬）之情形亦不相同，其廣泛使用有爭議，爰同意健保局意見，予以駁回。

(七) 現行健保規範

查行政院衛生署藥品許可證之衛署藥輸字第 005827 號，該藥品之適應症為蛔蟲病和鉤蟲病[1]。

(八) 實證醫學探討

口瘡性潰瘍(Recurrent aphthous ulcer; RAU)為一般族群中相當常見的口腔病變，其發生頻率不同研究中雖有差異，在某些研究中曾高達 25%之發生率且其 3 個月內的復發率亦高達 50%。一般而言口瘡性潰瘍，通常發生在非角化性的口腔黏膜，導致相當的痛楚，並且干涉病人飲食，言語和吞嚥。根據潰瘍大小和發生數，RAU 可以被分類為 minor, major 和 herpetiform 三種。RAU 的起因未明。很可能加重其症狀的因素是局部創傷和壓力。其它伴隨的因素包括全身性疾病和營養缺乏，食物過敏，基因素質，免疫障礙，伴隨某些藥物的使用及愛滋病病毒感染。療法的首要目標為 RAU 潰瘍發作期間的痛苦之解除，減少潰瘍發作的期間及和恢復口腔的功能。次要目標包括對發作頻率的降低和緩解期的維持。局部的藥

物使用，譬如抗菌漱口水和局部類固醇使用，往往可以達到首要目標，但對於發作頻率的降低和緩解期的維持對某些患者而言則並無太大幫助。此種情況下，如果局部的藥物是無效的全身性的藥物投與則可能被嘗試。在許多藥物中，以 Levamisole 而言，其顯示對 minor RAU 之病患在減少潰瘍頻率和期間具有相當具歧異的效力。口服類固醇則可以考慮對嚴重之病例或 major RAU 對局部的藥物是反應不佳時之備用用法。撒利多邁是有效的，但由於它的毒性和費用高，應該被使用只作為一個選擇對口服類固醇的替代療法。RAU 可能以不同的局部和全身性藥物治療有效地被治療。

為進一步以實證醫學之方法確認回顧 Levamisole 在口瘡性潰瘍 RAU 之使用情況，其方法為由 MEDLINE 查尋（1966 年至目前為止有關以 Levamisole 治療口瘡性(aphthous)潰瘍和(Ulcer)口瘡性 口腔炎 aphthous stomatitis)之相關論文計 487 篇，其中符合雙盲，隨機之臨床研究論文具實證醫學證據分類等級第一級者計有七篇，其結果如表所列舉(表一)。

※ Levamisole 用於口瘡性潰瘍(RAU)之原理及臨床研究

某些研究指出 T 助手細胞(CD4+ 細胞) 之增加及 T 遏抑制細胞(CD8+ 細胞) 之數目降低時將伴隨著 RAU 在疾病的惡化，又若 T 助手細胞(CD4+ 細胞) 及 T 遏抑制細胞(CD8+ 細胞) 回復正常時亦伴隨疾病的緩解。由於 Levamisole 具免疫調節劑的功能可正常化 CD4+ cell/CD8+ 之細胞比率，因此推論其對於改進 RAU 的病患之臨床症狀或有所裨益。目前計有七篇符合雙盲，隨機之臨床研究論文評估了對於 RAU 患者投與 levamisole 之效力和安全(表 2)2-8 在這七篇研究中，有三篇研究對其中 RAU 病患進行了較詳細的分類(2, 3, 7)。由這三篇文獻中所研究之病患 68%之患者是屬於 minor RAU 。其餘的研究則未針對病患 RAU 之病情進行詳細分類，但其研究中所涵蓋之病患每月至少要有一次 RAU 發作之情況。在其中三個臨床試驗中(3, 5, 8)，受測者有被嚴格要求不得同時使用其他的藥物。

Levamisole 的用法在不同的研究中略有差異，有些是出現潰瘍即行投藥，有些則是自治療日起每一周或兩周預防性的投藥。這些研究觀察期間則從六個星期到超過六個月不等。其中四個研究顯示了在 Levamisole 的使用下，口瘡性潰瘍頻率的減少並且發作期間也較短，在 levamisole 治療期間，有 43% 病患身上，也減少一半的潰瘍復發率(2, 6-8)。雖然 Levamisole 的用法在不同的研究中有差異，有些是出現潰瘍即行投藥，有些則是自治療日起每一周或兩周預防性的投藥，但對於治療效果並無太大差異。總合其中六個研究的 144 名患者中，在 levamisole 治療期間，有 16 位(11.1%)病患身上完全沒有潰瘍的發生(2-4, 6-8)。(2-4)

levamisole 治療後臨床之後續追蹤方面，有三個研究，顯示有 20 名 levamisole 治療過的患者是至少 103 天沒有潰瘍發生且其中有 4 名患者六個月內潰瘍均未發生。

但是大多數此類的研究(七篇中的五篇)，均為病患自行表達其改善的程度(如疼痛是否改善)，顯係過於主觀而缺乏可由研究者客觀評估與紀錄之選項，僅在某一研究中，有針對由研究人員進行評估及病患自訴之症狀改善的程度進行比較(5)，結果顯示由研究人員進行評估之結果(如評估時所見潰瘍大小數目及期間等)與病患自訴之症狀改善程度(如疼痛是否減少，潰瘍所引致之不適感等)之結果有差異，可見多數此類之研究仍存在某些研究上之限制。

而就用藥的安全性而言 Levamisole 在大多數的患者中並未引起嚴重之合併症。在 128 名患者之中接受 levamisole，最常見的合併症為味覺改變 dysgeusia (21%)及噁心(16%)；其它不利影響則包括頭疼、腹瀉、流行性感冒般症狀，和皮膚出疹等。這些併發症多發生在治療的數日內，並且許多並不能歸咎於 levamisole。

※ 治療選擇

在針位 RAU 的病患進行藥物治療之前，醫師應該先行確認引起或加重 RAU 的

可能因素，並對這些可能的因素加以評估與處理。在藥物治療方面可分為局部藥物治療及全身性藥物治療。

就局部藥物治療，其治療 RAU 的主要目標，包括對潰瘍痛苦和期間的減少，或是潰瘍發作頻率的降低及延緩再發作的時間。美國口腔內科醫學會(American Association of Oral Medicine ; AAOM) 建議下述的藥物治療可作為局部藥物治療的選項，包括局部類固醇、抗菌劑、麻醉劑、抗組織胺、和抗發炎藥物。惟針對上述 AAOM 所列之藥物用於口瘡性潰瘍者，僅有類固醇製劑證據具充分設計好的臨床試驗被完整評估且具一致的結果。在其他相關有限的研究中、tetracycline 沖洗液、 beclomethasone 噴劑，和 amlexanox 等有縮短潰瘍發作期間和減少痛苦的情況。另一方面， chlorhexidine 漱口水則缺乏減少潰瘍疼痛或縮短潰瘍發作期間的效果。在全身性的藥物投與方面；目前計有七篇符合雙盲，隨機之臨床研究論文評估了對於 RAU 患者投與 levamisole 之效力和安全其中四個研究顯示了在 Levamisole 的使用下，口瘡性潰瘍頻率的減少並且發作期間也較短，在 levamisole 治療期間，有 43% 病患身上，也減少一半的潰瘍復發率(2, 6-8)。惟 Levamisole 的之上述研究其仍存在某些主客觀資料評估及研究上之限制，故將其作為第一線常規或廣泛使用於治療 RAU 病患之證據較為薄弱。

※ 依據現有文獻及相關實證醫學證據說明 Levamisole 在口腔潰瘍之使用指引

根據 Levamisole 效力、費用及安全性考量等，在確認病人之病情為 RAU 時，傳統之局部藥物治療仍應保留為第一個治療的選項。局部類固醇塗抹及 Amlexanox 仍為較廣泛使用的局部藥物，若局部的藥物使用，對於發作頻率的降低和緩解期無太大幫助的患者而言。全身性的藥物投與則可能被嘗試。以 Levamisole 而言，其顯示對 minor RAU 之病患在減少潰瘍頻率和期間具有某些幫助，惟 Levamisole 的之研究其仍存在某些主客觀資料評估及研究上之限制，故將其作為第一線常規或廣泛使用於治療 RAU 病患之證據較為薄弱。口服類固醇則

可以考慮對嚴重之病例或 major RAU2 對局部的藥物是反應不佳時之備用用法。撒利多邁是有效的，但由於它的毒性和費用高，應該被使用只作為一個選擇對口服類固醇的替代療法。

※ 依據現有文獻及相關實證醫學證據說明 Levamisole 在口腔潰瘍之使用指引

根據 Levamisole 效力、費用及安全性考量等，在確認病人之病情為 RAU 時，傳統之局部藥物治療仍應保留為第一個治療的選項。局部類固醇塗抹及 Amlexanox 仍為較廣泛使用的局部藥物，若局部的藥物使用，對於發作頻率的降低和緩解期無太大幫助的患者而言。全身性的藥物投與則可能被嘗試。以 Levamisole 而言，其顯示對 minor RAU 之病患在減少潰瘍頻率和期間具有某些幫助，惟 Levamisole 的研究其仍存在某些主客觀資料評估及研究上之限制，故將其作為第一線常規或廣泛使用於治療 RAU 病患之證據較為薄弱。就而本案例而言，其病歷紀錄為單純之 ulcer，病人於初診就診後逕行開立 Levamisole 與所附文獻之適應症（如天庖瘡、扁平落癬）之情形亦不相同，其常規使用有爭議。

（九）建議

Levamisole 的研究其仍存在某些主客觀資料評估及研究上之限制，故將其作為第一線常規或廣泛使用於治療 RAU 病患之證據較為薄弱。應將其使用規範或臨床指引確定後，作為臨床開立相關藥物之參考。

（十）結語

其證據等級雖為 I(A)，惟研究年代較為久遠且規模較小，結果亦不完全一致，或仍有值得以進一步較大規模隨機控制的研究，加以確認的空間；但就目前已現有的證據，或可建立相關之臨床指引並函覆各醫療院所，亦即確認病人之病情為 RAU 時，傳統之局部藥物治療仍應保留為第一個治療的選項。局部類固醇塗抹及

Amlexanox 仍為較廣泛使用的局部藥物，若局部的藥物使用，對於發作頻率的降低和緩解期無太大幫助的患者而言。全身性的藥物投與則可能被嘗試。以 Levamisole 而言，其顯示對 minor RAU 之病患在減少潰瘍頻率和期間具有某些幫助，惟 Levamisole 的研究其仍存在某些主客觀資料評估及研究上之限制，故將其作為第一線常規或廣泛使用於治療 RAU 病患之證據較為薄弱。第一線的醫師宜清楚瞭解並應用於日常的診療中，期能收到最佳療效並減少醫療資源的浪費。

表一：

文獻	人數	藥物投與方式	完全緩解比率	部份緩解比率	潰瘍發作期間	病人自訴改善程度
2	71	150mg/day*3 days every 2 weeks for 4 month	Lev=19, PC=10 (p<0.05)	NA	NA	Lev=65 PC=33 (p<0.05)
	20	150mg/day*3 days every 2 weeks for 2 month, then 50mg tid*3 days every 2 weeks if ulcer present	Lev=10 PC=0 (p<0.05)	NA	NA	Lev>PC (p<0.001)
3	48	150mg/day*3 days every weeks at first sign of ulcer	NA	NA	Lev=7 PC=6	Lev=65 PC=28 (p<0.05)
4	20	150mg/day*3 days every 2 weeks	NA	NA	Lev=8.43 PC=7.4 (p>0.05)	Lev=90 PC=30
5	33	150mg/day*3 days every weeks at first sign of ulcer	NA	NA	Lev=8.0 PC=5.9	Lev=55 PC=38 (p<0.05)
6	18	50mg tid*3 days every 2 weeks if ulcer present	Lev=30 PC=0	NA	Lev=4 PC=8 (p<0.05)	Lev=66 PC=11
7	47	150mg/day*2 days every weeks at first sign of ulcer	Lev=13 PC=NA	Lev=51 PC=NA	NA	NA
8	33	150mg/day*1 or 2 days/wk	NA	NA	Lev=0 PC=8.5 (p<0.05)	NA

(十一) 參考資料

1. 行政院衛生署藥品許可證之衛署藥輸字第 005827 號。
2. De Meyer J, Degraeve M, Clarysse J et al. Levamisole in aphthous stomatitis: evaluation of three regimens. *Br Med J*. 1977; 1:671-4.
3. Olson JA, Silverman S. Double-blind study of levamisole therapy in recurrent aphthous stomatitis. *J Oral Pathol*. 1978; 7:393-9.
4. Miller MF, Silvert ME, Laster LL et al. Effect of levamisole on the incidence and prevalence of recurrent aphthous stomatitis. *J Oral Pathol*. 1978; 7:387-92.
5. Drinnan AJ, Fischman SL. Randomized, double-blind study of levamisole in recurrent aphthous stomatitis. *J Oral Pathol*. 1978; 7:414-7.
6. De Cree J, Verhaegen H, De Cock W et al. A randomized double-blind trial of levamisole in the therapy of recurrent aphthous stomatitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1978; 45:378-84.
7. Lehner T, Wilton JM, Ivanyi L. Double blind crossover trial of levamisole in recurrent aphthous ulceration. *Lancet*. 1976; 2:926-9.
8. Zissis NP, Hatzioti AJ, Antoniadis D et al. Therapeutic evaluation of levamisole in recurrent aphthous stomatitis. *J Oral Med*. 1983; 38(4):161-3.
9. Sun A, Chiang CP, Chiou PS et al. Immunomodulation by levamisole in patients with recurrent aphthous ulcers or oral lichen planus. *J Oral Pathol Med*. 1994; 23(4):172-7.
11. Ship JA. Recurrent aphthous stomatitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1996; 81:14
12. Zakrzewska JM, Robinson P, Williams IG. Severe oral ulceration in patients with HIV infection: a case series. *Oral Dis*. 1997; 3(suppl 1):S194-6.
13. MacPhail LA, Greenspan JS. Oral ulceration in HIV infection: investigation and pathogenesis. *Oral Dis*. 1997; 3(suppl 1):S190-3.

14. Fischman SL. Oral ulcerations. *Semin Dermatol.* 1994; 13(2):74-7.
15. Rees TD, Binnie WH. Recurrent aphthous stomatitis. *Dermatol Clin.* 1996; 14:243-56.
16. Woo SB, Sonis ST. Recurrent aphthous ulcers: a review of diagnosis and treatment. *J Am Dent Assoc.* 1996; 127:1202-13.
17. Wray D. Gluten-sensitive recurrent aphthous stomatitis. *Dig Dis Sci.* 1981; 26:737-40.
18. Rogers RS. Recurrent aphthous stomatitis: clinical characteristics and evidence for an immunopathogenesis. *J Invest Dermatol.* 1977; 69:499-509.
19. Landesberg R, Fallon M, Insel R. Alterations of T helper/inducer and T suppressor/inducer cells in patients with recurrent aphthous ulcers. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1990; 69:205-8.
20. Eversole LR. Immunopathogenesis of oral lichen planus and recurrent aphthous stomatitis. *Semin Cutan Med Surg.* 1997; 16(4):284-94. 11. Glick M, Muzyka BC. Alternative therapies for major aphthous ulcer in AIDS patients. *J Am Dent Assoc.* 1992; 123:61-5.
21. Dreizen S, McCredie KB, Keating MJ. Chemotherapy-induced oral mucositis in adult leukemia. *Postgrad Med J.* 1981; 69:103-12. 13. Korstanje MJ. Drug-induced mouth disorders. *Clin Exp Dermatol.* 1995; 20:10-8.
22. Meiller TF, Kutcher MJ, Overholser CD et al. Effect of an antimicrobial mouthrinse on recurrent aphthous ulcerations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1991; 72:425-9.
23. Addy M, Carpenter R, Roberts WR. Management of recurrent aphthous ulceration. A trial of chlorhexidine gel. *Br Dent J.* 1976; 141:118-20.
24. Chadwick B, Addy M, Walker DM. Hexitidine mouthrinse in the management of minor aphthous ulceration and as an adjunct to oral hygiene. *Br Dent J.* 1991; 171:83-6.

25. Hunter L, Addy M. Chlorhexidine gluconate mouthwash in the management of minor aphthous ulceration. A double-blind, placebo controlled cross-over trial. *Br Dent J.* 1987; 162:106-10.
26. Guggenheimer J, Brightman VJ, Ship II. Effect of chlortetracycline mouthrinses on the healing of recurrent aphthous ulcers: a double-blind controlled trial. *J Oral Ther Pharmacol.* 1968; 4:406-8.
27. Henricsson V, Axell T. Treatment of recurrent aphthous ulcers with Aureomycin mouth rinse or Zendium dentrifice. *Acta Odontol Scand.* 1985; 43:47-52.
28. Graykowski EA, Kingman A. Double-blind trial of tetracycline in recurrent aphthous ulceration. *J Oral Pathol.* 1978; 7:376-82.
29. Merchant HW, Gangarosa LP, Glassman AB et al. Betamethasone-17-benzoate in the treatment of recurrent aphthous ulcers. *Oral Surg.* 1978; 45:870-5.
30. Thompson AC, Nolan A, Lamey J. Minor aphthous oral ulceration: a double-blind cross-over study of beclomethasone dipropionate aerosol spray. *Scott Med J.* 1989; 34:531-2.
31. Vincent SD, Lilly GE. Clinical, historic, and therapeutic features of aphthous stomatitis. Literature review and open clinical trial employing steroids. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1992; 74:79-86.
32. Browne RM, Fox EC, Anderson RJ. Topical triamcinolone acetonide in recurrent aphthous stomatitis. *Lancet.* 1968; 1:565-8.
33. MacPhee IT, Sircus W, Farmer ED et al. Use of steroids in treatment of aphthous ulceration. *Br Med J.* 1968; 2:147-9.
34. Pimlott SJ, Walker DM. A controlled clinical trial of the efficacy of topically applied fluocinonide in the treatment of recurrent aphthous ulceration. *Br Dent J.* 1983; 154:174-7.
35. Khandwala A, Van Inwegen RG, Charmey MR et al. 5% Amlexanox oral paste, a new treatment for recurrent minor aphthous ulcers. II. Pharmacokinetics and

demonstration of clinical safety. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1997; 83:221-8.

36. Saijo T, Ashida KY, Maki MY. Mechanism of action of amoxanox (AA-673), an orally active antiallergic agent. *Int Arch Allergy Appl Immunol.* 1985; 78:43-50.
37. Khandwala A, Van Inwegen RG, Charmey MR et al. 5% Amlexanox oral paste, a new treatment for recurrent minor aphthous ulcers. I. Clinical demonstration of acceleration of healing and resolution of pain. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1997; 83:222-30.
40. Jacobson JM, Greenspan JS, Spritzler J et al. Thalidomide for the treatment of oral aphthous ulcers in patients with human immunodeficiency virus infection. National Institute of Allergy and Infectious Diseases AIDS Clinical Trials Group. *N Engl J Med.* 1997; 336:1487-93.
41. Hamuryudan V, Mat C, Saip S et al. Thalidomide in the treatment of the mucocutaneous lesions of the Behçet syndrome. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med.* 1998; 128:443-50.
42. Revuz J, Guillaume JC, Janier M et al. Crossover study of thalidomide vs. placebo in severe recurrent aphthous stomatitis. *Arch Dermatol.* 1990; 126:923-7.
43. Stirling DI. Thalidomide and its impact in dermatology. *Semin Cutan Med Surg.* 1998; 17(4):231-42.
44. Gad SM, Shannon EJ, Krotoski WA et al. Thalidomide induces imbalances in T-lymphocyte sub-populations in the circulating blood of healthy males. *Lepr Rev.* 1985; 56:35-9.
45. Sampaio EP, Sarno EN, Galilly R et al. Thalidomide selectively inhibits tumor necrosis factor [alpha] production by stimulated human monocytes. *J Exp Med.* 1991; 173:699-703.

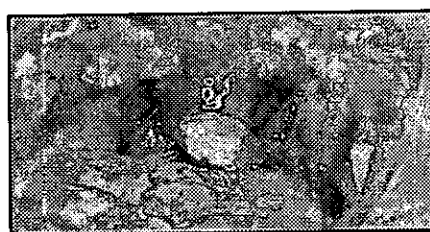
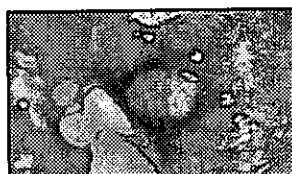
實證醫學探討 Levamisol 在口瘡性潰瘍 (Recurrent aphthous ulcer) 之使用

章浩宏 韓良俊



大綱

1. 名詞介紹
2. 爭議審議案例介紹
3. Levamisol 使用於牙科使用在口瘡性潰瘍之現況
4. 有關 Levamisol 使用在口瘡性潰瘍之實證醫學研析
5. 爭議案件之評估
6. 建議
7. 結語



名詞介紹

- 口瘡性潰瘍 (Recurrent aphthous ulcer)
 - 口瘡性潰瘍 (Recurrent aphthous ulcer; RAU) 為一般族群中相當常見的口腔病變，其發生頻率不同研究中雖有差異，在某些研究中曾高達25%之發生率且其3個月內的復發率亦高達50%。一般而言，口瘡性潰瘍，通常發生在非角化性的口腔黏膜，導致相當的痛楚，並且干涉病人飲食，言語和吞嚥。根據潰瘍大小和發生數，RAU 可以被分類為 minor, major 和 herpetiform 三種。

名詞介紹

- 口瘡性潰瘍 (Recurrent aphthous ulcer)
 - RAU 的起因未明。很可能加重其症狀的因素是局部創傷和壓力。其它伴隨的因素包括全身性的疾病和營養缺乏，食物過敏，基因素質，免疫障礙，某些藥物的使用及營養病病毒感染。
 - 治療的首要目標為RAU潰瘍發作期間的痛苦解除，減少潰瘍發作的間隔及恢復口腔的功能。
 - 次要目標包括對發作的頻率的降低和緩解期的維持。局部的藥物使用，如抗酸劑和局部類固醇的使用，往往可以達到首要目標；但對於發作頻率的降低和緩解期的維持，對某些患者而言則並無太大幫助。



名詞介紹

- Levamisole
 - 該藥品之主適應症為蛔蟲病和鉤蟲病。
 - Levamisole 可作為免疫調節劑
 - 某些研究指出T助手細胞(CD4+細胞)之增加及T過抑制細胞(CD8+細胞)之數目降低時將伴隨著RAU在疾病的惡化，又若T助手細胞(CD4+細胞)及T過抑制細胞(CD8+細胞)回復正常時亦伴隨疾病的緩解。由於Levamisole具免疫調節劑的功能可正常化 CD4+ cell/CD8+ 之細胞比率

爭議案件之評估

- 該病患為66歲男性，於93年12月20至門診就醫，經醫師診斷為口瘡
- 開立 Levamisole 50mg/tab (pc) 1 # tid 及 Dexamethasone Oint (plastibase) bid 使用，經健保局核刪 Levamisole 50mg/tab (pc) 1 # tid

爭議案件之評估

- 故以「該病患為口腔黏膜復發性潰瘍，Levamisole 原為驅蟲劑，但短期高劑量服用，則有免疫調節之功能，使用 levamisole 治療口腔潰瘍，在相關醫療文獻報告已有非常好的療效，同時又不會有長期服用類固醇之副作用，是目前最好的口服藥物」為理由向全民健康保險局提出申復遭駁回

爭議案件之評估

- 遂向爭審會提出爭議且檢附
 - Luby, Chen WJ, Ling HL : Response to levamisole and low-dose prednisolone in 41 patients with chronic oral ulcers: a 3-year open clinical trial and follow-up study. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1998 86(4):438-45.一文為說明佐證。

爭議案件之評估

- 健保局審查意見
 - 初核：以「處分用藥/治療缺乏積極療效」為由予以核刪（核刪代碼：220D）。
 - 複核：以「此藥為利 T-cell 及 MP 來抵抗抗原，對無 ulcer 病患無積極療效」為由不予補付。

健保局審查意見

一 健保局爭議審議案件的審查意見及理由：

- 口腔潰瘍之誘因仍有許多爭議。
- 諸多因素尚未確定前，有關潰瘍之診治仍宜以經濟又有症狀舒緩療效之處置為宜，如：
Albothyl之局部擦藥。
Dexamethasone Ointment等使用。（以核付在案）
- 綜以上所述，故駁回。

牙醫師公會全國聯合會建議 Levamisol 的使用及範圍

- 目前對 Levamisol 使用於 RAU 尚無明確的規範
- 行政院衛生署藥品許可證之衛署藥輸字第 005827 號，該藥品之適應症為蛔蟲病和鉤蟲病 [1]。

有關 Levamisole 使用在口瘡性潰瘍之實證醫學研析

- 為進一步以實證醫學之方法確認回顧 Levamisole 在口瘡性潰瘍 RAU 之使用情況，進行以下之研析，希冀就現有之證據，建立相關之臨床使用指引，其方法為由 MEDLINE 查尋 (1966 年至目前為止有關以 Levamisole 治療口瘡性 (aphthous) 潰瘍和 (Ulcer) 口瘡性 口腔炎 aphthous stomatitis) 之相關論文計 487 篇，

有關 Levamisole 使用在口瘡性潰瘍之實證醫學研析

- 其中符合雙盲，隨機之臨床研究論文具實證醫學證據分類等級第一級者計有七篇(2-8)，由於文獻搜尋結果與 Barrons 於 Am J Health Syst Pharm 所發表回顧性綜論(review)之相當一致(10)，該文之內容亦有相當的參考價值。

文獻	人數	藥物投與方式	完全緩解比率(%)	部分緩解比率(%)	治療持續時間(Days)	病人自評改善程度(%)
2(E)	71	150mg/day*3 days every 2 weeks for 4 months	Lev=18, PC=10 (p<0.05)	NA	NA	Lev=65, PC=35 (p<0.05)
	20	150mg/day*3 days every 2 weeks for 2 months, then 50mg tid*3 days every 2 weeks if ulcer present	Lev=10 PC=0 (p<0.05)	NA	NA	Lev=PC (p<0.05)
3(7)	48	150mg/day*3 days every weeks at first sign of ulcer	NA	NA	Lev=7 PC=8	Lev=95, PC=28 (p<0.05)
4	20	150mg/day*3 days every 2 weeks	NA	NA	Lev=8.43 PC=7.49 (p=0.05)	Lev=80, PC=30 (P?)
5	33	150mg/day*3 days every weeks at first sign of ulcer	NA	NA	Lev=8.0 PC=5.9	Lev=55, PC=38 (p=0.1)
6(E)	18	50mg tid*3 days every 2 weeks if ulcer present	Lev=30 PC=0	NA	Lev=1 PC=8 (p<0.05)	Lev=68, PC=11 (P?)
7(E)	47	150mg/day*2 days every weeks at first sign of ulcer	Lev=13 PC=NA	Lev=51 PC=NA	NA	NA
8(E)	33	150mg/day*1 or 2 days/wk	NA	NA	Lev=0 PC=8.5 (p<0.05)	NA

有關 Levamisole 使用在口瘡性潰瘍之實證醫學研析

- 在針位 RAU 的病患進行藥物治療之前，醫師應該先行確認引起或加重 RAU 的可能因素，並對這些可能的因素加以評估與處理。在藥物治療方面可分為局部藥物治療及全身性藥物治療

有關 Levamisole 使用在口瘡性潰瘍之實證醫學研析

- 就局部藥物治療，其治療RAU的主要目標，包括對潰瘍痛苦和期間的減少，或是潰瘍發作頻率的降低及延緩再發作的時間。美國口腔內科醫學會(American Association of Oral Medicine ; AAOM)建議下述的藥物治療可作為局部藥物治療的選項，包括局部類固醇、抗菌劑、麻醉劑、抗組織胺、和抗發炎藥物。

有關 Levamisole 使用在口瘡性潰瘍之實證醫學研析

- 惟針對上述AAOM所列之藥物用於口瘡性潰瘍者，僅有類固醇製劑證據具充分設計好的臨床試驗被完整評估且具一致的結果。在其他相關有限的研究中、tetracycline 沖洗液、beclomethasone 噴劑，和 amlexanox 等有縮短潰瘍發作期間和減少痛苦的情況。另一方面，chlorhexidine 漱口水則缺乏減少潰瘍疼痛或縮短潰瘍發作期間的效果。

有關 Levamisole 使用在口瘡性潰瘍之實證醫學研析

- 在全身性的藥物投與方面；目前計有七篇符合雙盲，隨機之臨床研究論文評估了對於RAU患者投與levamisole之效力和安全其中四個研究顯示了在使用下，口瘡性潰瘍頻率的減少並且發作期間也較短，在levamisole治療期間，有43%病患身上，也減少一半的潰瘍復發率(2,6-8)。惟Levamisole之上述研究其仍存在某些主客觀資料評估及研究上之限制，故將其作為第一線常規或廣泛使用於治療RAU病患之證據較為薄弱。

爭議案件之評估

- 申請人提出爭議審議理由
該病患為口腔黏膜復發性潰瘍，Levamisole原為驅蟲劑，但短期高劑量服用，則有免疫調節之功能，使用levamisole治療口腔潰瘍，在相關醫療文獻報告已有非常好的療效，同時又不會有長期服用類固醇之副作用，是目前最好的口服藥物，如附文獻佐證。

爭議案件之評估

* 爭審會審查理由

* 查病歷紀錄為單純之ulcer，與所附文獻之適應症（如天庖瘡、扁平落癬）之情形亦不相同，其廣泛使用有爭議，爰同意健保局意見，予以駁回。

爭議案件之評估

- 現行健保規範
- 行政院衛生署藥品許可證之衛署藥輸字第005827號，該藥品之適應症為蛔蟲病和鉤蟲病[1]。
依據現有文獻及相關實證醫學證據說明Levamisole在口腔潰瘍之使用指引

爭議案件之評估

- 根據 Levamisole 效力、費用及安全性考量等，在確認病人之病情為 RAU 時，傳統之局部藥物治療仍應保留為第一個治療的選項，故局部類固醇塗抹及 Amlexanox 仍為較廣泛接受所使用的藥物，若局部的藥物使用，對於發作頻率降低或延長緩解期無太大幫助之患者而言。

Agent	Formulation	Dosage	Cost/Week (\$) ^a
5% amlexanox paste (Aphthasol, Block)	5-g tube	1 dab q.i.d. ^b	10.50
Tetracycline Powder, USP (Medisca)	25-g powder	250 mg q.i.d.	4.76
0.012% chlorhexidine gluconate (generic)	480 mL	10 mL t.i.d.	2.68
Beclomethasone dipropionate (generic)	17-g inhaler	2 puffs q.i.d. ^b	31.15
Levamisole hydrochloride (Ergamisol, Janssen)	50-mg tablet	50 mg t.i.d. × 3 days	55.04
Thalidomide (Thalomid, Celgene)	50-mg tablet	200 mg q h.s.	210.00

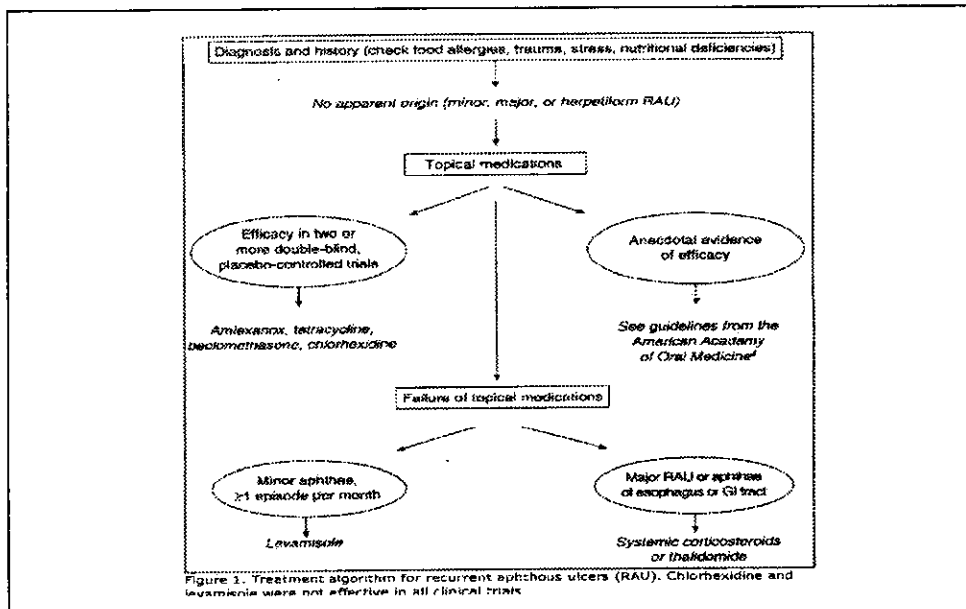
^aBased on average wholesale price.^{**}
^bAdministered directly to ulcers.

爭議案件之評估

- 全身性的藥物投與則可考慮被嘗試。此情形下，Levamisole 或可針對對 minor RAU 之病患病患加以使用。惟 Levamisole 用於 RAU 之相關研究，仍存在某些主客觀資料評估及研究上之限制，故將其作為第一線常規或廣泛使用於治療 RAU 病患之證據較為薄弱。

建議：

- 就而本案例而言，其病歷紀錄為單純之ulcer，病人於初診就診後逕行開立Levamisole與所附文獻之適應症（如天？瘡、扁平苔癬）之情形亦不相同，其常規使用有爭議
- Levamisole 的之研究其仍存在某些主客觀資料評估及研究上之限制，故將其作為第一線常規或廣泛使用於治療RAU病患之證據較為薄弱。應將其使用規範或臨床指引確定後，作為臨床開立相關藥物之參考。



結語：

- 雖然Levamisole在口瘡性潰瘍(Recurrent aphthous ulcer; RAU)之使用相關之文獻證據等級雖為I (A)
- 惟其研究年代較為久遠(1976-1983)且規模較小，結果亦不完全一致，或仍有值得以進一步較大規模隨機控制的研究，加以確認的空間

結語：

- 但就目前已現有的證據，或可建立相關之臨床指引以函覆各醫療院所，亦即確認病人之病情為RAU時，傳統之局部藥物治療仍應保留為第一個治療的選項
- 其應用包含局部類固醇塗抹及Amlexanox等局部藥物之使用，若局部的藥物使用，對於發作頻率的降低和緩解期無太大幫助的患者而言；或可考慮全身性藥物之投與。

結語：

- 以Levamisole而言，對minor RAU之病患在減少潰瘍頻率和期間或具有某些幫助，但其相關研究或存在某些主客觀資料評估及研究上之限制，不適宜第一線常規或廣泛地使用於治療RAU病患之證據。
- 或可藉適當的宣導並周知相關規範於第一線醫師，使其清楚瞭解並應用於日常的診療中，期能收到最佳療效並減少醫療資源的浪費。

七、頭部外傷病患接受電腦斷層檢查之爭議

(一) 作者：郭醫師英調

(二) 現任職務：台北榮民總醫院感染科

「電腦斷層」檢查之必要性

台北榮民總醫院
教學研究部 郭英調

檢查的必要性

- 「檢查的必要性」，或者說「必要的檢查」，是指檢查結果會改變治療方針。
- 陽性檢查結果，會使醫師對診斷的把握提高，進一步進行治療；相對的陰性檢查結果則足以排除此種考慮。

要不要檢驗的考量

- 若檢驗結果，會改變治療與否的決策時；需要檢驗。
- 若檢驗結果，不會改變治療與否的決策時；便不需要檢驗。

檢查的必要性

- 必要的檢查，不管檢查結果正常或不正常，都是可接受的。
- 不必要的檢查，在結果不正常時，一般不會被苛責，但若檢查結果正常，此不必要的檢查，便值得討論。

檢驗結果

檢驗 結果	檢查的必要性	
	必 要	不必要
正常	可 接 受	本案探討主題
不正常	可 接 受	可忍受

檢查的必要性

- 當討論「檢查的必要性」時，並不考量檢查結果是否為陽性，而是考量檢查之前，是否已收集足夠資料，需進一步以此昂貴的電腦斷層檢查，做鑑別診斷，採取進一步的治療。

報告案例

- 爭審會收集之344例電腦斷層檢查案件，整理分析其檢查前所收集資料(含症狀及預期診斷)。
- 所有案例皆經健保局初審及複審醫師，兩次判定為不必要之案例。

腦部電腦斷層檢查

無頭部外傷132例

- 44例有頭痛。
- 32例有頭暈。
- 23例有虛弱、手腳發麻等。
- 10例有手術後癲癇。
- 9例有頭部軟組織腫脹。
- 8例懷疑感染。
- 6例有精神科症狀(幻聽等)。

腦部電腦斷層檢查

有頭部外傷65例(含5例MRI)

- 頭部外傷指車禍或摔倒。
- 22例有頭痛症狀。
- 22例有噁心嘔吐症狀。
- 13例有頭暈症狀。
- 8例無任何症狀。
- 5例為確認面骨骨折(facial fracture)

結 論

1. 臨床醫師為避免風險，故採取防禦性醫療(Defensive medicine)，對風險極低的狀況進行檢查。本報告案例以防禦性醫療處置佔大部分。
 - 如腦瘤可造成頭痛，但頭痛病患之腦瘤患者比率極低。對頭痛病患，進行腦部電腦斷層檢查，是為防禦性醫療。

結 論

2. 臨床醫師採取防禦性醫療之合理性，應另行檢討。
3. 保險單位對防禦性醫療之給付，絕非必要。但應做成本效益分析，定出清楚之給付標準，讓臨床醫師可以遵循。

成本效益分析

Cost effective analysis

- 頭部外傷後為安全起見，所有病患都做電腦斷層篩檢最理想。但是因陽性率很低，故應做成本效益分析，定出健保局可接受的風險程度。

Miller EC Derlet RW, Kinser D:
Minor Head Trauma: Is Computed
Tomography always necessary? Ann
Emerg Med March 1996;27:290-4.

- Normal CT Findings (n=1,298)
- Abnormal CT Findings (n=84)
- Total positive rate 6.07% (84/1382)

症狀和檢驗結果

CT 結果	Nausea	
	有	沒有
不正常	16	68
正常	125	1173
	141	1241
	(11.35%)	(5.48%)
		(6.07%)

成本效益分析舉例

- Nausea病患才做電腦斷層，僅需做141位病患。費用141次 $\times$ 4000=564,000元。會誤失68位病患。
- 要全部作電腦斷層，費用1382次 $\times$ 4000=5,528,000元。
- 差距之電腦斷層費用，為不誤失68位病患之費用。多發現一人為73000元 $((1382-141)\text{次} \times 4000\text{元} / 68)$ 。

Nausea

- 一、所有樣本接受CT檢查後，發現一人所花費的金額
 $(1382 \times 4000) / 84 = \text{NT.}65,800$
- 二、個案出現nausea後，再接受CT，發現一人所花費的金額
 $(141 \times 4000) / 16 = \text{NT.}35,200$
- 三、個案未出現nausea即接受CT，發現一人所花費的金額
 $(1241 \times 4000) / 68 = \text{NT.}73,000$

成本效益分析舉例

- Vomiting病患才做電腦斷層，僅需做79位病患。費用79次 $\times$ 4000=316,000元。會誤失72位病患。
- 要全部作電腦斷層，費用1382次 $\times$ 4000=5,528,000元。
- 差距之電腦斷層費用，為不誤失72位病患之費用。多發現一人為72388元 $((1382-79)\text{次} \times 4000\text{元} / 37)$ 。

Vomiting

- 一、所有樣本接受CT檢查後，可發現一人所花費的金額
 $(1382 \times 4000) / 84 = \text{NT.}65,800$
- 二、個案出現Vomiting後，再接受CT，可發現一人所花費的金額
 $(79 \times 4000) / 12 = \text{NT.}26,333$
- 三、個案未出現Vomiting，接受CT，發現一人所花費的金額
 $(1303 \times 4000) / 72 = \text{NT.}72,388$

成本效益分析舉例

- 花97,000元成本，獲得多診斷出一人之效益。
- 此診斷成本是否可接受？
- 若經討論決定當把這十萬元作其他用途更為更合理。

成本效益分析

Cost- Effectiveness Analysis

- 成本效益分析僅能協助決策的擬定，並不能取代決策。
- 成本效益分析可協助將有限資源做最好的運用。

結 論

4. 臨床醫師教育訓練不足，意圖以電腦斷層來做診斷或做不必要之輔助診斷。如腦膜炎、面骨骨折、頸部腫塊、乳房腫塊等。

謝 謝 ！

請 指 教 ！

八、疑似急性胰臟炎檢測 amylase 及 lipase 之爭議

(一) 作者：高醫師偉峰

(二) 現任職務：台北榮民總醫院急診部

(三) 實證醫學探討：

Amylase(澱粉酶)及 lipase(脂肪酶)是對於懷疑急性胰臟炎的兩項重要檢驗，國內每天有許多懷疑急性胰臟炎的病患都會做 amylase 及/或 lipase 的檢驗，近來我們也看到許多人遇到急性上腹痛或疑似胰臟炎的案例，皆會開此兩項檢查，每年也因此花費許多醫療費用，然是否需兩項皆做才具診斷急性胰臟炎的效果？抑或沒必要兩者皆做，兩者皆做造成醫療資源的浪費？如只做其中一項，那一項對診斷幫助較大？早期有一些文獻建議同時做 Amylase 及 lipase 有增加診斷的效果，然最近也有許多文獻建議只要做 lipase 即可，而可不必加做 amylase。為釐清相關爭議，在此謹參考近 8 年之相關文獻，提供醫界參考。

※ Amylase、lipase、與胰臟炎的病生理特性

胰臟具有外分泌和內分泌雙重功能，外分泌腺分泌消化酵素，澱粉酶(amylase)幫助消化碳水化合物，脂肪酶(lipase)幫助消化脂質，胰蛋白酶和胰凝乳蛋白酶(trypsin, chymotrypsin)幫助消化蛋白質。血清裡的澱粉酶的來源除了胰臟以外還有唾腺(尤其是腮腺及顎下腺也會分泌 amylase。當胰臟受損傷或發炎時，外分泌功能比內分泌功能先受損傷，因此急性胰臟炎時血清 amylase 及 lipase 會上升。

胰臟炎是指胰臟受到本身分泌的酵素所消化，活化的酵素進入間質組織而引起自我消化(autodigestion)，而導致發炎的現象。診斷急性胰臟炎目前仍以臨床症狀、影像檢查(如腹部超音波及電腦斷層等)、及血清胰臟酵素檢驗(如 amylase 及 Lipase 等)，診斷急性胰臟炎及預測其嚴重度的檢驗項目如表一。

急性胰臟發炎時 Amylase 通會在 2~12 小時內上升(如圖一),但由於半衰期較短約為 2 小時,3-5 天內即恢復正常(即使發炎反應仍持續),使其在症狀發生 36 小時後 sensitivity 較低。Amylase 在許多非胰臟發炎的狀況下如腹腔內發炎反應、腮腺炎或顎下腺發炎反應、大澱粉酶血症(macroamylasemia)、腎功能異常(25%amylase 由腎臟排除)、急性膽囊炎、糖尿病酮酸中毒等狀況下也會升高,使得其 specificity 相對較低,此外,對於如在高三酸甘油血脂症(hypertriglyceridemia)、喝酒等狀況下,縱使病患發生急性胰臟發炎,常也不會升高,而造成假陰性現象,而使其 sensitivity 相對較低。許多造成假陽性(false-positive)及假陰性(false-negative)的原因如表二、三。

急性胰臟發炎時 lipase 通常會在 4~8 小時內上升,半衰期較長約為 7 小時,8-14 天恢復正常,在有些非胰臟發炎的狀況下如腹腔內發炎反應、體內有免疫複合體大分子(immune complex macromolecule)、舌腺(lingual glands)發炎狀況下也會升高,而稍微降低其 specificity。(相較於 amylase, lipase 升高的時間略晚,持續時間較久,然基本上其上升 pattern 仍相似)。

胰臟所含之約 lipase 約為 amylase 之 4.5 倍,當胰臟功能慢性降低時,對 amylase 影響較大,對 lipase 影響較小,以酒精誘發之急性胰臟炎(alcohol-induced pancreatitis)幾乎四分之一病患 amylase 不高,而酒精誘發之急性胰臟炎 lipase 則較不受影響。

表一:診斷急性胰臟炎及預測其嚴重度的檢驗項目

TABLE 1. Laboratory tests in acute pancreatitis

Laboratory test	Purpose	Limitations
Amylase	Diagnosis	Accurate over 3 times the ULN, decreased specificity in renal failure, normally elevated in macroamylasemia, test interference in hypertriglyceridemia, elevated from other sources of abdominal inflammation, can be normal in alcoholic pancreatitis
Lipase	Diagnosis	Decreased specificity in renal failure, immune complex creating false positives, elevated from other sources of abdominal inflammation
Trypsinogen-2	Diagnosis	Limited use (further study needed)
Lipase-to-amylase ratio	Etiology: alcohol	Low sensitivity
ALT and/or AST	Etiology: gallstones	Low sensitivity
CDT	Etiology: alcohol	Limited use (further study needed)
CRP	Severity	Not accurate early (48-72 hours)
Hematocrit	Severity	Unclear whether useful in patients appropriately managed
TAP	Severity	Moderate specificity

ALT indicates alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; CDT, carbohydrate-deficient transferrin; CRP, C-reactive protein; TAP, trypsinogen activation peptide; ULN, upper limit of normal.

(J Clin Gastroenterol 2002;34(4):459-462)

圖一：急性胰臟炎amylase及lipase之上升曲線

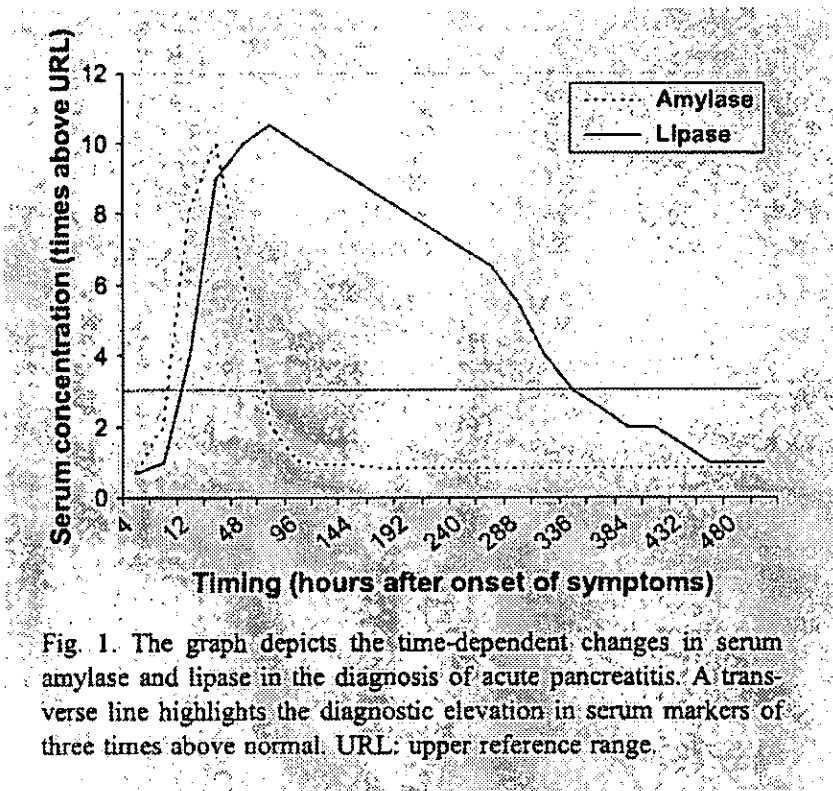


Fig. 1. The graph depicts the time-dependent changes in serum amylase and lipase in the diagnosis of acute pancreatitis. A transverse line highlights the diagnostic elevation in serum markers of three times above normal. URL: upper reference range.

(Clin Chim Acta. 2005 Jul 15; 362:26-48.)

表二、造成高胰澱粉酶假陽性的原因

Table 12 Conditions associated with hyperamylasaemia (false-positive result)		
Abdominal causes		Non-abdominal causes
Pancreatitis	Thoracic	Myocardial infarction
Pancreatic cancer		Pulmonary embolism
Biliary tract disease		Pneumonia
Perforated peptic ulcer		Metastatic lung cancer
Acute perforated appendicitis		Cardiopulmonary bypass
Intestinal obstruction	Salivary gland	Salivary trauma
Mesenteric infarction		Infection (mumps)
Liver disease		Salivary duct obstruction
Dissecting aortic aneurysm	Drugs	Irradiation
Ruptured ectopic pregnancy		Metabolic
Prostate disease		Diabetic ketoacidosis
Ovarian neoplasm	Trauma	Opiates
Recent abdominal operation		Phenylbutazone
Afferent loop obstruction		Cerebral trauma
	Renal disease	Burns
		Renal insufficiency
		Renal transplantation

(J Clin Gastroenterol 2002;34(4):459–462)

表三、造成急性胰臟炎胰澱粉酶假陰性的原因

Table 13 Causes of normoamylasaemia in acute pancreatitis (false-negative result)	
Timing of sample	
Early sample	Alcohol associated attacks
Late sample	Gallstone associated attacks
	Post-operative attacks
	Post-ERCP attacks
Other causes	
Severe attack	Pancreatic necrosis
Pre-existing pancreatic damage	Alcohol related attacks
Metabolic	Hyperlipoproteinaemia

(J Clin Gastroenterol 2002;34(4):459–462.)

※ Amylase與lipase比較

自從1929年起就已使用serum amylase來診斷急性胰臟炎，至今已超過70年，5年以前曾有幾篇文獻研究顯示，對腹痛病患建議amylase及lipase兩者皆做，其主要理由為有一些病況如腎功能異常、腫瘤、急性膽囊炎、食道炎、高三酸甘油血脂症等，只有lipase升高而amylase不高，如lipase升高而amylase不高時應考慮急性胰臟炎以外的診斷。此外，Ignjatovic 等曾報告Amylase與lipase對急性胰臟炎診斷效率(diagnostic efficiency)相近。

然而近年來許多篇研究，包括幾篇案例數在數千人以上的大規模研究，多顯示lipase優於amylase，如已經驗了Lipase再加驗amylase並不會增加診斷之效益。綜合多篇文獻顯示，對於急性胰臟炎的診斷lipase在specificity、sensitivity、accuracy、positive likelihood ratio、negative likelihood ratio等方面，大多數的研究(尤其是大規模及近幾年的研究)皆優於amylase(如圖二、表四、五、六、七、八)。其中國內陳醫師的研究也顯示，對於急性胰臟炎診斷之accuracy rate，amylase為88.5%lipase為93.3%，前四天的診斷，lipase之sensitivity顯著高於amylase。特別是對於慢性胰臟炎急性發作，與酒精相關的急性胰臟炎，發作時間超過36小時，對急性胰臟炎的診斷如已做lipase，再加做amylase並不會再增加診斷的效益。如Smith RC等曾報告18.8%急性胰臟炎病患amylase沒升高，2.9%lipase沒升高，顯示amylase假陰性太高，致sensitivity較低。

目前研究對於孕婦、小孩急性胰臟炎依據Steven等的報告其lipase及amylase之表現與大人相似，其中83% Amylase及lipase升高，82% lipase升高，有四例amylase升高但lipase正常，有二例lipase升高但amylase正常，並無法顯示那一項檢驗優於那一個。其中一篇國內的研究也顯示，胰臟炎在小孩也很常見，其中有Hyperamylasemia佔83.6%(51/61)；lipase升高者佔90.0%(27/30)，顯示lipase升高的比率較高。

根據一篇國內張醫師的報告台灣女性急性胰臟炎以膽結石所致佔較多，男性則以酒精所致佔較多，其中北部以膽結石所致佔較多所致較多，中南東部以酒精所致佔較多。幾乎1/4酒精所致之急性胰臟炎 amylase不會升高，酒精所致之急性胰臟炎，lipase則較不受影響。對酒精所致之胰臟炎，lipase specificity較高。

曾有報告顯示lipase/amylase 比值有助於鑑別酒精性及非酒精性胰臟炎，然依據2005年Pezzilli等的文獻歸納，其specificity及sensitivity皆不高，且多篇研究並不能證實此點，同時有些病患原是膽結石所致之急性胰臟炎，確被誤當作酒精性胰臟炎處理，因此並不認為是一個好的鑑別指標。

對於慢性胰臟炎amylase及lipase升高的比率皆不高，其中一篇顯示 lipase 有29%升高，total amylase 有14%上升。

由於高sensitivity可使高風險病患可得到適當治療，高 specificity:可避免低風險病患得到高規格的治療，造成醫療浪費。因此對於急性胰臟炎的診斷並不需amylase及lipase兩者皆做，如只選一項，只要做lipase一項即可。

表四、

Table 1. The diagnosis of all patients and the number with elevated values of serum amylase or serum pancreatic lipase on their initial blood sample. Serum amylase and serum pancreatic lipase were considered high if they exceeded the upper limit of the reference interval

Diagnosis	No. patients	Serum amylase				Serum pancreatic lipase			
		High	Normal	High amylase/low lipase	No value	High	Normal	High lipase/low amylase	No value
Severe acute pancreatitis	320	243	53	0	24	305	5	49	10
Bowel obstruction	22	17	5	0	0	22	0	5	0
Pancreas carcinoma	10	5	3	0	2	9	0	3	1
Cholangitis	6	2	4	0	0	5	1	3	0
Cholecystitis	24	7	9	0	8	14	4	6	6
Chronic pancreatitis	13	2	5	0	6	3	4	1	6
ERCP	39	10	9	0	20	14	5	5	20
Gastroenteritis	7	4	3	0	0	7	0	3	0
Indeterminate (no X-ray confirmation)	76	39	34	0	3	76	0	34	0
Not pancreatitis	1092	752	295	597	45	453	630	260	9
Initial presentation to another hospital	1	0	0	0	1	0	0	0	1
Pancreatic collection	4	2	2	0	0	3	1	1	0
Perforated viscus	11	7	4	0	0	11	0	4	0
Renal failure	161	91	60	6	10	152	6	59	3
Trauma	90	35	42	0	13	90	0	42	0
Ureteric colic	4	0	2	0	1	4	0	3	0

表五、

Table 2. The usefulness of different levels of diagnostic threshold for both amylase and lipase in patients presenting to the Emergency Department and who had both serum amylase and serum pancreatic lipase measured

	Pancreatitis present		Pancreatitis absent		Positive likelihood ratio	Negative likelihood ratio
	n	% of all patients with pancreatitis	n	% of all patients without pancreatitis		
Amylase value U/L						
>300	101	48.8	32	0.6	85.3	<0.1
150-300	41	19.8	133	2.3	8.3	0.1
100-150	26	12.6	451	6.1	1.5	0.6
<100	39	18.8	4978	89	0.2	4.7
>114	163	78.7	413	7.4	10.6	0.1
<114	44	21.3	5181	92.6	0.2	4.3
Lipase value U/L						
>570	155	74.9	62	1.1	67.6	<0.1
285-570	20	9.7	132	2.4	4.1	0.2
190-285	26	12.6	233	4.2	3.0	0.3
<190	6	2.9	5167	92.4	<0.1	31.9
>208	187	90.3	359	6.4	14.1	0.1
<208	20	9.7	5235	93.6	0.1	9.7

(ANZ J Surg. 2005 Jun;75(6):399-404.)

圖二

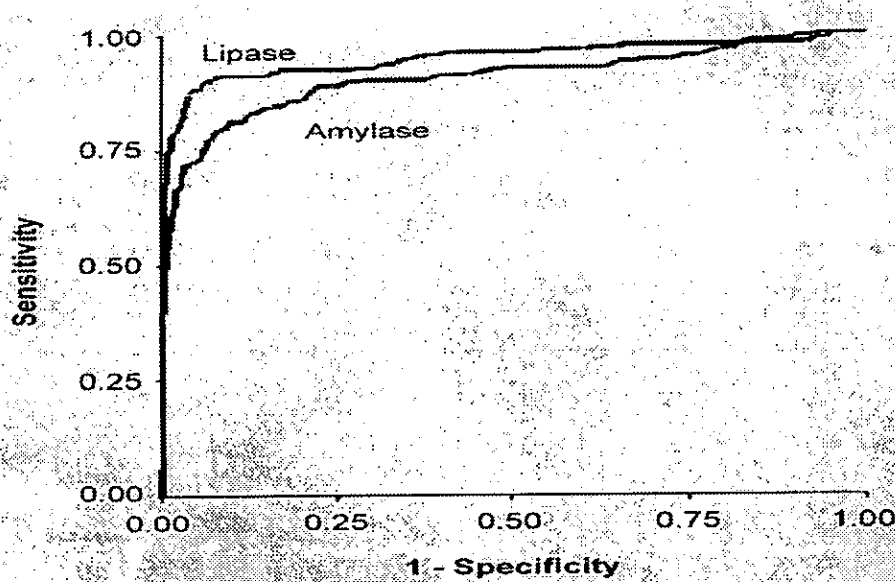


Fig. 1. Receiver operator characteristic (ROC) curves for serum amylase and serum pancreatic lipase measures as a predictor of severe acute pancreatitis for emergency room patients only. Area under the curve for amylase was 0.906, standard error was 0.015, and 95% confidence limits were 0.877–0.934. Area under the curve for lipase was 0.948, standard error was 0.012 and 95% confidence limits were 0.925–0.970. Difference between the curves $P < 0.05$.

(ANZ J Surg. 2005 Jun;75(6):399-404.)

表六、對診斷急性胰臟炎 Lipase 之 sensitivity, negative predictive value, accuracy 皆較 amylase 佳

TABLE 2. Comparison of the Urinary Trypsinogen-2 Test, Serum Amylase, and Serum Lipase for the Detection of Acute Pancreatitis

	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Positive Predictive Value (%)	Negative Predictive Value (%)	Accuracy (%)
Urinary trypsinogen-2	89.6	85.7	81.1	92.3	87.3
Serum amylase	79.1	94.9	91.4	86.9	88.5
Serum lipase	94.0	92.9	90.0	95.8	93.3

The detection level of the urinary trypsinogen-2 test strip was $>50 \mu\text{g/L}$. The cutoff values of serum amylase and serum lipase were >3 times the upper normal limits.

(Pancreas. 2005 Apr;30(3):243-7.)

表七、教科書提出如已做 Lipase，再加做 amylase 並沒增加診斷效果

TABLE 87-2 Laboratory Utilization in Suspected Acute Pancreatitis

Test Characteristic	Amylase	Lipase
Sensitivity	80–90%	90%
Specificity	75%	90%
Suggested best cutoff	3× upper limit of normal	2× upper limit of normal
Prognostic value	Poor	Poor
Rate of rise	Rapid	Rapid
Return to baseline	3–4 days	7–14 days
Other	No additional benefit to ordering both amylase and lipase.	

(Emergency Medicine-a comprehensive study guide. 6th, ed., JE. Tintinalli: McGraw Hill CO, 2004.)

表八、對診斷急性胰臟炎 Lipase 之 sensitivity, specificity, positive likelihood ratio 及 negative likelihood ratio 皆較 amylase 佳。

TABLE 72-6 Diagnostic Tests for Acute Pancreatitis

Target Diagnosis	Test	Sensitivity (Range)	Specificity (Range)	LR (+)	LR (-)
Inflammation	Serum amylase	82% (72–93%)	85% (78–94%)	5	0.2
Inflammation	Serum lipase >2× normal	90% (79–99%)	92% (85–98%)	11	0.1
Pancreatic necrosis	CT with PO & bolus IV contrast	92% (75–100%)	95% (92–100%)	18	0.1
Drainable collections	Transabdominal ultrasound (US)	54% (23–83%)	88% (47–100%)	4	0.5
Drainable collections	CT with PO & bolus IV contrast	90% (72–100%)	48% (32–85%)	2	0.2
Drainable collections	MRI (unenhanced)	92% (66–100%)	88% (79–100%)	8	0.1
Non-hemorrhagic pancreatitis	Unenhanced CT (criterion standard)	—	—	—	—
Biliary pancreatitis	Serum alanine aminotransferase (ALT) >3× normal	54% (38–73%)	92% (77–96%)	7	0.5
Common bile duct obstruction	US	90% (38–95%)	92% (48–97%)	11	0.1
Common bile duct obstruction	CT	83% (51–90%)	87% (44–94%)	6	0.2
Common bile duct obstruction	Radionuclide scanning	93% (81–99%)	92% (84–100%)	12	0.1
Common bile duct obstruction	MR cholangiography	95% (85–96%)	97% (85–99%)	32	0.05

(Emergency Medicine-a comprehensive study guide. 6th, ed., JE. Tintinalli: McGraw Hill CO, 2004.)

※ Amylase 及 lipase 檢驗的價格差異與操作時間

以台北榮民總醫院急診檢驗室為例: amylase: 11.25 元; lipase : 22.5 元。
Amylase 之價格為 lipase 之一半。

以台北榮民總醫院急診檢驗室為例: amylase 及 lipase 都約在 10 分鐘內可操作完成獲得結果。雖然有些文獻中提及 lipase 檢測的技術較複雜，但以台北榮民總醫院急診檢驗室為例在技術操作上，皆將檢體送入機器檢測，無明顯差別。

(四) 建議

1. 對於急性胰臟炎的診斷lipase在specificity、sensitivity、accuracy、positive likelihood ratio、negative likelihood ratio、positive predict rate、negative predict rate等方面大多數的研究(尤其是大規模及近幾年的研究)皆優於amylase。
2. amylase的檢驗價格目前仍較lipase便宜，技術操作所須時間則兩者差不多。
3. 對於急性胰臟炎的診斷: lipase及amylase兩項皆做目前多數的證據顯示並不會比只做lipase診斷效果更好。因此同時做amylase及lipase兩項檢驗，或是已經驗了Lipase再加驗amylase並不會增加診斷效益，因此是沒必要的。
4. 對於急性胰臟炎的診斷:如只選擇一項，可只要驗lipase一項即可。
5. 對於酒精性胰臟炎，lipase 對診斷效果較好，可作為優先的選擇項目。
6. lipase/amylase 比值，對於鑑別酒精性及非酒精性胰臟炎，其specificity及sensitivity皆不高，有多篇研究並不能證實此點，同時有些病患原是膽結石所致之急性胰臟炎，確被誤當作酒精性胰臟炎處理，因此並不認為是一個好的鑑別指標。
7. 對於慢性胰臟炎，lipase 對診斷效果較好，可作為優先的選擇項目。
8. 如只驗amylase一項(有些醫院可能並無法驗lipase)，雖sensitivity、specificity及accuracy較低，應仍可接受(其目前價格仍然較便宜)。

(五) 參考文獻

1. Yang RW, Shao ZX, Chen YY, Yin Z, Wang WJ. Lipase and pancreatic amylase activities in diagnosis of acute pancreatitis in patients with hyperamylasemia. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2005 Nov;4(4):600-3.
2. Al-Bahrani AZ, Ammori BJ. Clinical laboratory assessment of acute pancreatitis. *Clin Chim Acta.* 2005 Jul 15; 362:26-48.
3. Smith RC, Southwell-Keely J, Chesher D. Should serum pancreatic lipase replace serum amylase as a biomarker of acute pancreatitis? *ANZ J Surg.* 2005 Jun;75(6):399-404.
4. Pezzilli R, De Giorgio R. Etiology of acute pancreatitis: beware of the lipase/amylase ratio! *Gastroenterology.* 2005 Jun;128(7):2179-80.
5. Chen YT, Chen CC, Wang SS, Chang FY, Lee SD. Rapid urinary trypsinogen-2 test strip in the diagnosis of acute pancreatitis. *Pancreas.* 2005 Apr;30(3):243-7.
6. Wilson RB, Warusavitarne J, Cramer DM, Alvaro F, Davies DJ, Merrett N. Serum elastase in the diagnosis of acute pancreatitis: a prospective study. *ANZ J Surg.* 2005 Mar;75(3):152-6.
7. Manjuck J, Zein J, Carpati C, Astiz M. Clinical significance of increased lipase levels on admission to the ICU. *Chest.* 2005 Jan;127(1):246-50.
8. Pezzilli R, Venturi M, Morselli-Labate AM, Ceciliato R, Lamparelli MG, Rossi A, Moneta D, Piscitelli L, Corinaldesi R. Serum trypsinogen activation peptide in the assessment of the diagnosis and severity of acute pancreatic damage: a pilot study using a new determination technique. *Pancreas.* 2004 Nov;29 (4):298-305.
9. Gallagher EJ. Acute abdominal pain. *Emergency Medicine-a comprehensive study guide.* 6th, ed., JE. Tintinalli: McGraw Hill CO, 2004, 487-501.
10. Vissers RJ, Abu-Laban RB. Acute and chronic pancreatitis. *Emergency Medicine-a comprehensive study guide.* 6th, ed., JE. Tintinalli: McGraw Hill CO, 2004, 573-77.
11. Werlin SL, Kugathasan S, Frautschy BC. Pancreatitis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2003 Nov;37(5):591-5.
12. Chang MC, Su CH, Sun MS, Huang SC, Chiu CT, Chen MC, Lee KT, Lin CC, Lin JT. Etiology of acute pancreatitis--a multi-center study in Taiwan. *Hepatogastroenterology.* 2003 Sep-Oct;50(53):1655-7.
13. Raithel M, Dormann H, Harsch IA, Winterkamp S, Weidenhiller M, Fischer B, Hahn EG and Schneider T. Immunoglobulin E production in chronic pancreatitis. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 2003, 15:801-807
14. Steven L. Werlin, Subra Kugathasan, Brenda Cowan Frautschy. Pancreatitis in Children. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition.* 37:591-595, 2003.
15. Smotkin J, Tenner S. Laboratory Diagnostic Tests in Acute Pancreatitis. *Clinical Reviews J Clin Gastroenterol* 2002;34(4):459-462.
16. Byrne MF, Mitchell RM, Stiffler H, Jowell PS, Branch MS, Pappas TN, Tyler D, Baillie J.

- Extensive investigation of patients with mild elevations of serum amylase and/or lipase is 'low yield'. *Can J Gastroenterol*. 2002 Dec;16(12):849-54.
17. Butler J, Mackway-Jones K. Towards evidence based emergency medicine: best BETs from the Manchester Royal Infirmary. Serum amylase or lipase to diagnose pancreatitis in patients presenting with abdominal pain. *Emerg Med J*. 2002 Sep;19(5):430-1
 18. Kylanpaa-Back ML, Kemppainen E, Puolakkainen P, Hedstrom J, Haapiainen R, Korvuo A, Stenman UH.. Comparison of urine trypsinogen-2 test strip with serum lipase in the diagnosis of acute pancreatitis. *Hepatogastroenterology*. 2002 Jul-Aug;49(46):1130-4.
 19. Tiao MM, Chuang JH, Ko SF, Kuo HW, Liang CD, Chen CL. Pancreatitis in children: clinical analysis of 61 cases in southern Taiwan. *Chang Gung Med J*. 2002 Mar;25(3):162-8.
 20. Karsenti D, Bacq Y, Brechot JF, Mariotte N, Vol S, Tichet J. Serum amylase and lipase activities in normal pregnancy: a prospective case-control study. *Am J Gastroenterol*. 2001 Mar;96(3):697-9.
 21. Wilmer AP. What's new in the management of acute pancreatitis? *Current Opinion in Anaesthesiology* 2001, 14:137-141
 22. Ignjatovic S, Majkic-Singh N, Mitrovic M, Gvozdenovic M. Biochemical evaluation of patients with acute pancreatitis. *Clin Chem Lab Med*. 2000 Nov;38(11):1141-4.
 23. Pezzilli R, Talamini G, Gullo L. Behaviour of serum pancreatic enzymes in chronic pancreatitis. *Dig Liver Dis*. 2000 Apr;32(3):233-7.
 24. Frank B, Gottlieb K. Amylase normal, lipase elevated: is it pancreatitis? A case series and review of the literature. *Am J Gastroenterol*. 1999 Feb;94(2):463-9.
 25. Baron T. H., Morgan D. E. Acute Necrotizing Pancreatitis *N Engl J Med* 1999; 340:1412-1417.
 26. Vissers RJ, Dagnone J, Abu-Laban RB, Walls RM. Serum amylase offers no additional benefit to serum lipase in the ED diagnosis of acute pancreatitis. *Acad Emerg Med*, 1998; 4: 396.
 27. Ranson JH. Diagnostic standards for acute pancreatitis. *World J Surg* 1997, 21(2): 136-42.

急性胰臟炎患者
使用 amylase 及 lipase 檢查之必要性

高偉峰

台北榮民總醫院急診部

陽明大學急診醫學科專任副教授

美國麻州大學醫學中心急診部研究醫師

美國科羅拉多大學洛磯山毒物中心研究醫師

中華民國大型活動緊急救護協會創會理事長

台灣急診醫學會創會秘書長暨野外醫學委員會主委

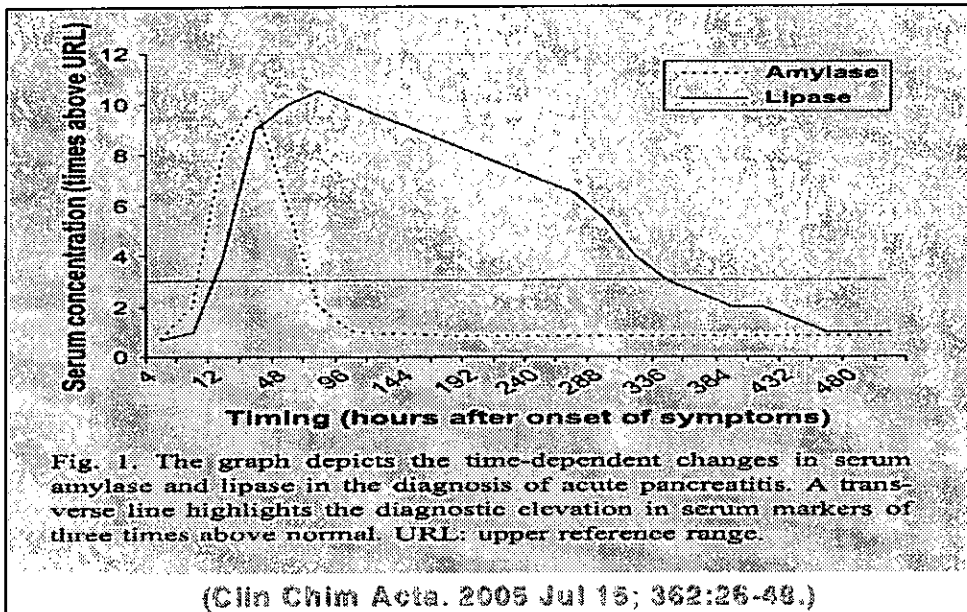
TABLE 87-2 Laboratory Utilization in Suspected Acute Pancreatitis

Test Characteristic	Amylase	Lipase
Sensitivity	80-90%	90%
Specificity	75%	90%
Suggested best cutoff	3× upper limit of normal	2× upper limit of normal
Prognostic value	Poor	Poor
Rate of rise	Rapid	Rapid
Return to baseline	3-4 days	7-14 days
Other	No additional benefit to ordering both amylase and lipase.	

- 澱粉? (amylase):消化澱粉→小分子糖類
- 脂肪? (lipase):消化三酸甘油脂→脂肪酸+甘油
- Amylase:主要存在於胰臟及唾液，小量存在許多其他組織如卵巢、睪丸、小腸等
- lipase :主要存在於胰臟，小量存於胃腸及肝臟
- Amylase:半衰期:2小時
- lipase :半衰期:7小時

胰 臟 炎

- 胰臟受到本身分泌的酵素所消化，活化的酵素進入間質組織而引起自我消化 (autodigestion)，而導致發炎的現象。
- amylase及lipase 釋放出來，進入血液



診 斷 胰 臟 炎

- Gold standard: pathology
- Lab: amylase, lipase
- Image: Ultrasound、CT、ERCP or MRI (MRCP)

TABLE 1. Laboratory tests in acute pancreatitis

Laboratory test	Purpose	Limitations
Amylase	Diagnosis	Accurate over 3 times the ULN, decreased specificity in renal failure, normally elevated in macroamylasemia, test interference in hypertriglyceridemia, elevated from other sources of abdominal inflammation, can be normal in alcoholic pancreatitis
Lipase	Diagnosis	Decreased specificity in renal failure, immune complex creating false positives, elevated from other sources of abdominal inflammation
Trypsinogen-2	Diagnosis	Limited use (further study needed)
Lipase-to-amylase ratio	Etiology: alcohol	Low sensitivity
ALT and/or AST	Etiology: gallstones	Low sensitivity
CDT	Etiology: alcohol	Limited use (further study needed)
CRP	Severity	Not accurate early (48-72 hours)
Hematocrit	Severity	Unclear whether useful in patients appropriately managed
TAP	Severity	Moderate specificity

ALT indicates alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; CDT, carbohydrate-deficient transferrin; CRP, C-reactive protein; TAP, trypsinogen activation peptide; ULN, upper limit of normal.

(J Clin Gastroenterol 2002;34(4):459-462)

Table 12

Conditions associated with hyperamylasaemia (false-positive result)

Abdominal causes	Non-abdominal causes	
Pancreatitis	Thoracic	Myocardial infarction
Pancreatic cancer		Pulmonary embolism
Biliary tract disease		Pneumonia
Perforated peptic ulcer		Metastatic lung cancer
Acute perforated appendicitis		Cardiopulmonary bypass
Intestinal obstruction	Salivary gland	Salivary trauma
Mesenteric infarction		Infection (mumps)
Liver disease		Salivary duct obstruction
Dissecting aortic aneurysm		Irradiation
Ruptured ectopic pregnancy		Metabolic
Prostate disease		Diabetic ketosacidosis
Ovarian neoplasm	Drugs	Opiates
Recent abdominal operation		Phenylbutazone
Afferent loop obstruction	Trauma	Cerebral trauma
		Burns
	Renal disease	Renal insufficiency
		Renal transplantation

(J Clin Gastroenterol 2002;34(4):459-462)

Table 13

Causes of normoamylasaemia in acute pancreatitis (false-negative result)

Timing of sample

Early sample	Alcohol associated attacks
Late sample	Gallstone associated attacks
	Post-operative attacks
	Post-ERCP attacks
Other causes	
Severe attack	Pancreatic necrosis
Pre-existing pancreatic damage	Alcohol related attacks
Metabolic	Hyperlipoproteinaemia

(J Clin Gastroenterol 2002;34(4):459-462)

診斷胰臟炎 Lipase 優於 amylase
Review articles

- Clin Chim Acta. 2005 Dec;362(1-2):26-48.
- J Clin Gastroenterol 2002;34(4):459-462
- AORN Volume 75(6), June 2002, pp 1109-38.
- Emerg Med J. 2002 Sep;19(5):430-1.

診斷胰臟炎 Lipase 優於 amylase
>5000件

- Smith RC, Southwell-Keely J, Chesher D. Should serum pancreatic lipase replace serum amylase as a biomarker of acute pancreatitis? ANZ J Surg. 2005 Jun;75(6):399-404 .
- Vissers RJ, Dagnone J, Abu-Laban RB, Walls RM. Serum amylase offers no additional benefit to serum lipase in the ED diagnosis of acute pancreatitis. Acad Emerg Med, 1998; 4: 396

診斷胰臟炎 Lipase 優於 amylase

- Hepatobiliary Pancreat Dis Int. 2005 Nov;4(4):600-3.
- Journal of Pediatric Orthopaedics 2005. 22:80-83
- Clin Chim Acta. 2005 Jul 15. 5; 362:26-48.
- Pancreas. 2005 Apr;30(3):243-7
- ANZ J Surg. 2005 Mar;75(3):152-6.

診斷胰臟炎 Lipase優於 amylase

- Pancreas. 2004 Nov;29(4):298-305.
- Hepatogastroenterology. 2002 Jul-Aug;49(46):1130-4.
- Chang Gung Med J. 2002 Mar;25(3):162-8.
- Dig Liver Dis. 2000 Apr;32(3):233-7

診斷胰臟炎 Lipase與 amylase比較

- Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. 37:591-595, 2003.(並無法顯示那一個 test優於那一個)
- Clin Chem Lab Med. 2000 Nov;38(11):1141-4.
(Amylase與 lipase對急性胰臟炎 diagnostic efficiencies相近)
- Am J Gastroenterol. 1999 Feb;94(2):463-9.(腹痛病患建議兩者皆做,有一些病況只有 lipase升高)

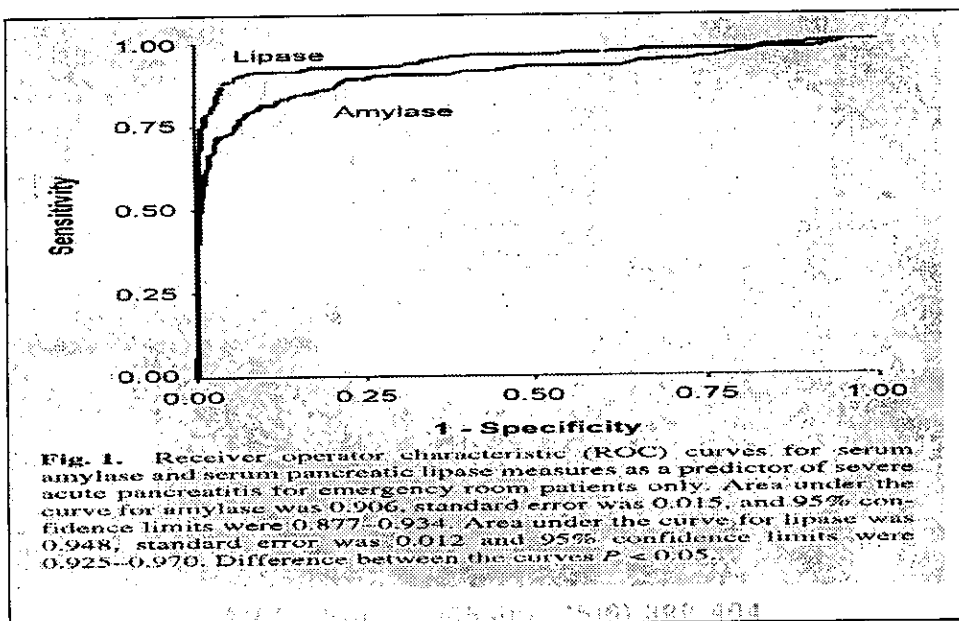


Table 1. The diagnosis of all patients and the number with elevated values of serum amylase or serum pancreatic lipase on their initial blood sample. Serum amylase and serum pancreatic lipase were considered high if they exceeded the upper limit of the reference interval

Diagnosis	No. patients	Serum amylase				Serum pancreatic lipase			
		High	Normal	High amylase/low lipase	No value	High	Normal	High lipase/low amylase	No value
Severe acute pancreatitis	320	243	53	0	24	305	5	49	10
Bowel obstruction	22	17	5	0	0	22	0	5	0
Pancreas carcinoma	10	5	3	0	2	9	0	3	1
Cholangitis	6	2	4	0	0	5	1	3	0
Cholecystitis	24	7	9	0	8	14	4	6	6
Chronic pancreatitis	13	2	5	0	6	3	4	1	6
ERCP	39	10	9	0	20	14	5	5	20
Gastroenteritis	7	4	3	0	0	7	0	3	0
Indeterminate (no X-ray confirmation)	76	39	34	0	3	76	0	34	0
Not pancreatitis	1092	752	295	597	45	453	630	260	9
Initial presentation to another hospital	1	0	0	0	1	0	0	0	1
Pancreatic collection	4	2	2	0	0	3	1	1	0
Perforated viscus	11	7	4	0	0	11	0	4	0
Renal failure	161	91	60	6	10	152	6	59	3
Trauma	90	35	42	0	13	90	0	42	0
Ureteric colic	4	0	2	0	1	4	0	3	0

(ANZ J Surg 2005 Jun 75(6):399-404)

TABLE 72-6 Diagnostic Tests for Acute Pancreatitis

Key Diagnosis	Test	Sensitivity (Range)	Specificity (Range)	LR (+)	LR (-)
Inflammation	Serum amylase	82% (72-93%)	85% (78-94%)	5	0.2
Inflammation	Serum lipase >2× normal	90% (79-99%)	92% (85-98%)	11	0.1
Pancreatic necrosis	CT with PO & bolus IV contrast	92% (75-100%)	95% (92-100%)	18	0.1
Pancreatic collections	Transabdominal ultrasound (US)	54% (23-83%)	88% (47-100%)	4	0.5
Pancreatic collections	CT with PO & bolus IV contrast	90% (72-100%)	48% (32-65%)	2	0.2
Pancreatic collections	MRI (unenhanced)	92% (66-100%)	88% (79-100%)	8	0.1
Late hemorrhagic pancreatitis	Unenhanced CT (criterion standard)	—	—	—	—
Early pancreatitis	Serum alanine aminotransferase (ALT) >3× normal	54% (38-73%)	92% (77-96%)	7	0.5
Common bile duct obstruction	US	90% (36-95%)	92% (48-97%)	11	0.1
Common bile duct obstruction	CT	83% (51-90%)	87% (44-94%)	6	0.2
Common bile duct obstruction	Radionuclide scanning	93% (81-99%)	92% (84-100%)	12	0.1
Common bile duct obstruction	MR cholangiography	95% (85-96%)	97% (85-99%)	32	0.05

(Emergency Medicine 8th. ed., Tintinalli, 2004.)

Table 2. The usefulness of different levels of diagnostic threshold for both amylase and lipase in patients presenting to the Emergency Department and who had both serum amylase and serum pancreatic lipase measured

	Pancreatitis present		Pancreatitis absent		Positive likelihood ratio	Negative likelihood ratio
	n	% of all patients with pancreatitis	n	% of all patients without pancreatitis		
Amylase value U/L						
>300	101	48.8	32	0.6	85.3	<0.1
150-300	41	19.8	133	2.3	8.3	0.1
100-150	26	12.6	451	6.1	1.5	0.6
<100	39	18.8	4978	89	0.2	4.7
>114	163	78.7	413	7.4	10.6	0.1
<114	44	21.3	5181	92.6	0.2	4.3
Lipase value U/L						
>570	155	74.9	62	1.1	67.6	<0.1
285-570	20	9.7	132	2.4	4.1	0.2
198-285	26	12.6	233	4.2	3.0	0.3
<190	6	2.9	5167	92.4	<0.1	21.9
>208	187	90.3	359	6.4	14.1	0.1
<208	20	9.7	5235	93.6	0.1	9.7

(ANZ J Surg 2005 Jun 75(6):399-404)

TABLE 2. Comparison of the Urinary Trypsinogen-2 Test, Serum Amylase, and Serum Lipase for the Detection of Acute Pancreatitis

	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Positive Predictive Value (%)	Negative Predictive Value (%)	Accuracy (%)
Urinary trypsinogen-2	89.6	85.7	81.1	92.3	87.3
Serum amylase	79.1	94.9	91.4	86.9	88.5
Serum lipase	94.0	92.9	90.0	95.8	93.3

The detection level of the urinary trypsinogen-2 test strip was $>50 \mu\text{g/L}$. The cutoff values of serum amylase and serum lipase were >3 times the upper normal limits.

(Pancreat. 2005 Apr;36(3):243-7.)

- 到急診急性胰臟炎病患，初次檢驗
- 18.8% amylase沒升高，2.9% lipase沒升高
- amylase假陰性太高，致 sensitivity低。
- 【ANZ J Surg. 2005 Jun;75(6):399-404.】

慢性胰臟炎之定義

- 行政院衛生署 函 中華民國94年3月29日
署授管字第0940510071號
- 為反覆性胰臟炎引起瀰漫性胰臟纖維化病變併有胰臟功能與器官之明顯變化。

慢性胰臟炎確切之診斷 (1)

- (一) 有慢性胰臟炎誘因之病史，如膽道結石、酗酒、家族史、高血脂等，且一再急性胰臟炎發作，併有下列異常之一者。
 1. 油脂糞與體重減輕
 2. KUB胰臟部位有鈣化
 3. Ultrasound、CT、ERCP or MRI (MRCP)四種檢查中，至少有一種顯示明確慢性胰臟炎變化。

慢性胰臟炎確切之診斷 (2)

- (二) 無慢性胰臟炎誘因者，Ultrasound、CT、ERCP or MRI (MRCP)四種檢查中，至少兩種顯示明確慢性胰臟炎之變化。
- (三) 確實排除鄰近器官造成腹痛之可能性。

- 胰臟所含之約lipase約為amylase之4.5倍，
- 胰臟功能慢性降低時，對amylase影響較大，對lipase影響較小，
- 酒精誘發之急性胰臟炎(alcohol-induced pancreatitis)，四分之一病患amylase不高
- 酒精誘發之急性胰臟炎lipase較不受影響。

- 台灣女性急性胰臟炎以膽結石所致較多
 - 男性則以酒精所致佔較多
 - 北部以膽結石所致佔較多
 - 中南東部以酒精所致佔較多。
- 【 Hepatogastroenterology.2003 Sep-Oct;50(53):1655-7. 】

Amylase及lipase檢驗的價格差異

- 台北榮民總醫院急診檢驗室
- amylase: 11.25 元
lipase : 22.5 元
- Amylase之價格為lipase之一半

Amylase及lipase檢驗操作時間差異

- 台北榮民總醫院急診檢驗室
- amylase及lipase都約在10分鐘內可操作完成獲得結果

Summary

- 診斷急性胰臟炎:lipase優於amylase (尤其是大規模及近幾年的研究)
- 在 specificity、sensitivity、accuracy、positive likelihood ratio、negative likelihood ratio、positive predict rate、negative predict rate 等方面

Summary

- 同時做 lipase 及 amylase 兩項，並不會比只做 lipase 增加診斷效益
- 同時做 amylase 及 lipase 兩項檢驗，是沒必要的
- 已經驗了 Lipase 再加驗 amylase 並不會增加診斷效益
- 診斷急性胰臟炎，如只選擇一項，只要驗 lipase 一項即可。

Summary

- 酒精性胰臟炎，lipase 對診斷效果較好
【J Clin Gastroenterol 2002;34(4):459-462】
- lipase/amylase 比值，對於鑑別酒精性及非酒精性胰臟炎，specificity及sensitivity皆不高，【2005 Jun;128(7):2179-80.】舉出4篇支持，10篇不支持。
【Gastroenterology. 2005 Jun;128(7):2179-80】
- lipase/amylase 比值，不認為是一個好的鑑別指標。:(膽結石急性胰臟炎，被誤當作酒精性胰臟炎)
【J Clin Gastroenterol 2002;34(4):459-462】
【Gastroenterology. 2005 Jun;128(7):2179-80】
- 對於慢性胰臟炎，lipase 對診斷效果較amylase好

Summary

- amylase的檢驗價格目前仍較lipase便宜，技術操作所須時間則兩者差不多
- 如只驗amylase一項(有些醫院可能並無法驗lipase)，雖sensitivity、specificity及accuracy較低，應仍可接受(其目前價格仍然較便宜)。

- lipase-to-amylase ratio sensitivity低，因此不認為是可靠之診斷工具
- 【 J Clin Gastroenterol 2002;34(4):459-462 】

第三節 舉辦審查專家之實證醫學共識討論會議

一、共識會議 I

(一) 會議主題：以實證醫學觀點探討腸胃道指示用藥之適用性

(二) 時間/地點：94 年 4 月 18 日 2 PM 至 4 PM/台北市許昌街 17 號 7 樓(壽德大樓)

第 2 會議室

(三) 出席人員：全民健保爭議審議委員會謝主任委員博生

國立陽明大學林教授明芳

台北榮民總醫院郭主任英調

慈濟醫院楊主任治國

恩主公醫院王主任世晞

列席人員：中央健康保險局陳組長尚斌

爭審會呂組長嘉女、逢技正秀英、陳科員瑪麗

出席審查專家人數：4 位

主 席：楊教授培銘

記 錄：郭怡君

(四) 會議記錄：

1. 楊教授培銘：

(1) 目前我國的指示用藥品項共有 1241 項，其中腸胃道藥物約 290 項。我們希望從實證醫學的觀點探討腸胃道指示用藥之適用性，藉由本次會議建立相關的初步共識。

(2) 在公、勞保時代，原先在藥政處登錄為指示用藥的藥物已經是給付的，故全民健保承接之後對於渠等項目藥物仍爰例給付。指示用藥之給付經健保局統計其年支出費用約為 23 億，其中腸胃道用藥部分約為 11

億；相較於健保局每年支出之總金額，這個數目其實相當少，事實上民眾的就醫及用藥行為是否正確才是最重要的。

- (3) 有關腸胃道用藥的討論方向大致可從兩方面開始，一方面應從國內外文獻中探討該藥物的明確藥理機制，另一方面則應探討腸胃道藥物與其它藥物合併使用之效益。制酸劑乃是腸胃道指示用藥的最大宗，亦常被用來”保護”病患之”腸胃”，因此制酸劑將是今天討論的重點。

2. 郭醫師英調：

- (1) 有關藥物區分為處方藥、成藥、指示用藥之申請過程，只單就藥商欲申請的類別而定，大部分的腸胃道用藥或是制酸劑等，在目前國內外文獻上並無顯著療效，所以如此的分類切割點並不清楚也缺乏客觀性，亦衝擊到現階段健保不給付指示用藥的政策。
- (2) 指示用藥雖多用於較單純的疾病治療上，但使用對象大都為老年人。60%老年人因為常有痠痛等毛病，其止痛用藥習慣大都使用目前之指示用藥，因此，這個現象值得關切。
- (3) 建議可依實證醫學的證據強度（I、II、III）來搜尋該藥物的療效及使用方式，較能客觀決定該藥物的給付方式，也能作為政策宣導的有利證據。
- (4) 藥物併用制酸劑之交互作用，如抗生素 QUINOLONE 類一律不能與制酸劑併用固有影響藥效之虞，這個主題值得多加探討。
- (5) 有關政策宣導部分，建議健保局宜主動提供正確資訊透過電子報(小眾傳播)等傳播媒體與醫界、民眾作良性互動，教導醫師及民眾正確使用藥品之觀念。

3. 林委員明芳：

- (1) 指示用藥之探討，以實證醫學證明其療效，提供健保局進一步 upgrade

或 downgrade 該藥物之依據，具體可行，並將臨床醫療必需性納入考量，且以較具爭議性者如 cimetidine200(指示用藥)/400mg(處方用藥)成分相同但劑量不同之藥物列為優先處理之 issue。

- (2) 有關便秘或腹瀉相關藥物宜納入處方用藥，惟應建請健保局澄清是否可分階段實施，以利後續作業。
- (3) 建議健保局宣導措施宜詳盡，如仔細告知民眾指示用藥與處方用藥之不同，且若依規定不給付指示用藥而民眾就診確有病情之需要時，仍有相同性質之處方用藥可開立，以免誤導民眾。

4. 楊醫師治國：

- (1) 個人認為指示用藥不給付是可行的，但宜有適當配套措施，原因如下：

- a. 以科學面考量：

如醫師診療行為有偏重於開立止痛劑併用制酸劑之趨勢，以 EBM 來處理群體的問題是值得作；且現今民眾皆認為吃藥一定要配胃藥，單價費用不高但有 risk，藉此機會或許可改變醫師用藥習慣及民眾服藥觀念。

- b. 以人性面考量：

為避免引起排擠效應如管制 cimetidine200mg(指示用藥)之開立是否宜造成 400mg 量增大，另指示用藥品項大都是老年人常用藥品，病患行動不便及醫療資源區域因素，宜納入考量。

- (2) 有關服用藥物是否需常規併用制酸劑，考量 1970 年代至今很少有相關 RCT 文獻，以胃酸為消化道第一道防線有其重要功能，如未能證實制酸劑有用，亦可不需併用。
- (3) 便秘有其複雜病因，且其藥劑幾乎列入 1241 項指示用藥內，如考量指示用藥

全面不給付時，建議宜將便秘相關藥物納入處方用藥之品項。

5. 王醫師世晞：

- (1) 有關腸胃道指示用藥不給付事宜，宜分階段實施。對民眾作宣導，首重病患是否有腸胃道症狀而定，有 GI 症狀者應強調宜在醫師評估後服藥以免錯失治療時機或誤導民眾；另有關 GI 無症狀而欲以制酸劑保護其腸胃者，宜朝併用制酸劑之利弊作教育，如對藥物之交互反應、對療效之影響等等。
- (2) 以 NSAID 與 antacid 作為 keyword 去搜尋近年來之相關文獻，發現大型 RCT 研究並不多，有 2 篇可供參考。其中一篇探討台灣醫師開立 NSAID 與 antacid 之處方型態(二者藥物並用者：醫學中心約有 60-70%，其中家醫科佔 80%，基層院所 85%)；及另一篇則發表自新加坡，探討常規性開立 antacid 之情況。
- (3) 腸胃道藥物之指示用藥共 290 項。其依作用機轉可區分為：1. 制酸劑(單方或複方)，2. 消化製劑，3. 肝庇護劑，4. 軟便製劑，為建立民眾正確用藥觀念及用藥安全性考量，取消指示用藥之保險給付乃是正確之方向。但為減少因取消，其中且有明確療效之藥物，而產生與民眾預期之誤差，使政府美意受到質疑，建議將腸胃科用藥分項處理：
 - A. 未有明確療效而取消給付，對民眾就醫品質影響較少者，列為第一階段取消，如：消化酵素及肝庇護劑。
 - B. 制酸劑對胃酸過多及消化不良有其療效，應用於有症狀者或消化道出血高危險群。而非用於一般治療項目下制酸劑例行之給付(比照鈣片方式處理：雖便宜但使用量大)。可建議原則上不給付，但 70 歲以上或經胃鏡報告證實之消化性潰瘍除外。若真有腸胃不適，可於門診接受門診治療後，由醫師開立處方用藥。

- C. 對於軟便製劑，多在病患有病症如便秘時開給病人不會要求在開立其他處方時順便開此藥物，幾乎所有軟便製劑都包括在此 290 項指示用藥中，建議列為第二階段限制。

6. 健保局陳組長：

- (1) 藥政處對於藥物的審查作業：指示用藥不給付之主要論點在於落實健保法第三十九條。藥政處在指示用藥的分類上，是以安全性作為審核依據，有些藥物已在臨床上使用很長一段時間，而其副作用或是效益皆有明確的資料可循，而這些藥物可以透過專業藥師的指導及可讓民眾了解該些藥物使用方式等，皆為指示用藥之分類基本考量。藥政處對於藥物的審查作業中訂有指示藥品審查基準，而此審查基準中對於指示用藥的歸類條件明確，例如：低含量的劑型因多無較大的副作用所以歸於指示用藥，而高含量的劑型因為可能牽涉到 ADR 應該經由醫師診斷故歸於處方用藥，而在這些指示藥品的審查基準中，更區分為解熱鎮痛藥之審查基準..等。也因日前健保局所公佈之「指示用藥不給付」的影響，許多藥商要求重新申請審查藥物，所以日後是否需要修改指示用藥的審查基準能有待討論。
- (2) 就目前藥政處所核准的藥品許可證中，指示用藥的藥品許可證約有 8000 多項，而就健保局所公佈未來不給付指示用藥品項 (1241 項)，也就是說健保局在指示用藥方面約給付 1/8 之費用。
- (3) 就全民健康保險而言，所搜載的這些藥品品項總共是 16000 多項，而這 16000 千多種品項中，只有 1241 項是指示藥，其他 15000 多種都為處方用藥，因此以解熱鎮痛劑為例，規定於指示用藥而經健保收載的有 77 項，但歸在健保之 16000 多種品項中也已收載 300 多種解熱鎮痛劑；故也就代表健保對於指示用藥不給付方面，是考慮民眾就醫之方

便性為考量，並加強民眾對藥品的認知及落實民眾對於自我照護的觀念，並希望藉由此方式來加強民眾對於醫療資源審慎使用的觀念。

(五) 結論及建議：

有關指示用藥取消保險給付事宜，經與會專家討論之共識為：

1. 目前健保局給付藥品品項 15000 多項中，擬不給付之指示用藥為 1241 項（約佔 8%，1241/15000），其中腸胃道藥物計 290 項（約佔健保給付藥品總品項之 1.9%），制酸劑約有 113 項（約佔健保給付藥品總品項之 0.75%），基於指示用藥仍有同性質處方用藥可開立之情況，亦為建立醫師及民眾正確使用藥物觀念之良機，分階段實施，是一穩當的策略。從實證醫學觀點探討藥物療效，先以腸胃道藥物類別為首，選定制酸劑作為民眾宣導議題，以不影響民眾就醫及健康維護之權益。
2. 有關進一步以實證醫學觀點研討，所切入的主題可包括下列幾項：
 - ①藥物併用制酸劑之交互作用。
 - ②制酸劑之副作用。
 - ③non-ulcerdyspepsia 患者使用制酸劑之療效。另肝庇護劑之使用健保局已完成實證醫學研討，該結論可供參考。
3. 審視腸胃道指示用藥品項，所有軟便製劑都含括於指示用藥中，如政策需全面不給付，為考量病患用藥安全，建議便秘相關用藥宜第二階段實施。
4. 有關健保局辦理指示用藥不給付之事宜，提供以下建議酌參：
 - A. 為避免媒體新聞斷章取義，宜主動提供正確資訊透過電子報等傳播媒體與醫界、民眾進行溝通，並基於「生病仍應就醫」之前提下，以案例分析，如藥物併用之藥效等，向民眾作宣導。
 - B. 當指示用藥不再給付之同時，宜擬定相關配套措施以預防處方用藥之濫用及民眾使用指示用藥之風險。

5. 委請與會專家楊治國醫師以及郭英調醫師進行『制酸劑是否有預防的效果』以及『以實證醫學檢討制酸劑使用之合理性』兩主題實證醫學探討。

二、共識會議II

(一) 會議主題： NIDDM 病人使用 Avandia 治療之實證探討

(二) 時 間： 94 年 4 月 26 日 10：30 AM 至 12 N

地 點： 台北市許昌街 17 號 7 樓(壽德大樓)第 2 會議室

主 席：楊教授培銘

記 錄：郭怡君

(三) 參加人員：

① 爭審會之內分泌科、心臟內科、腎臟內科、腸胃內科、家醫科審

查專家。

② 爭審會醫事組同仁。

出席審查專家人數：5 位

(四) 會議記錄：

I. 主席致詞：

本次會議之主題是以實證醫學觀點來探討目前最熱門的藥物—Avandia 之使用，在邀請王治元主任報告之前，本人先簡述本次會議之緣由及目的。

於去年度爭審會之謝主委主張推動『以實證醫學為基礎』的審查機制，藉使醫療案件的爭議審議過程更趨客觀以達其一致性，故去年本人以研究計畫的方式來評估其可行性及效益。

隨著 1990 年代之後網際網路的發達，實證醫學也隨之蓬勃發展。事實上實證醫學早已是一門顯學，實證醫學講究以專家學者所發表的文獻以當作醫療行為的根據，所以希望藉由將實證醫學的觀點導入於爭審模式中以期審查達一致性及公正性。在 93 年度的研究計畫期末報告中，我們提出「建立以實證醫學為基礎之審議運作模式及其成效評估」執行草案，分別為：一、進行爭審案件之分類及篩選，二、篩選案件之確認，三、將確認案件之問題轉化為合適之

主題，四、以擬定之主題進行文獻搜尋，五、文獻評讀及整理、完成初稿，六、初稿之審核及定稿，七、成效之評估。目前第一步驟已由爭審會的案件承辦人將各科的受理案件進行大致上的歸類，並從中篩選適合以實證醫學為基礎進行審查之爭議主題。

在去年的研究計畫中，我們完成 4 個特定案例，制訂「以實證醫學為基礎之爭議審議處理之指引」，其各主題如下：1. 十二指腸潰瘍合併幽門螺旋桿菌感染之治療，2. 小兒生長激素之治療，3. 施行子宮肌瘤切除手術之適應症，4. 慢性缺血性心臟病患使用 plavix 之治療爭議。於去年研究計畫的期末報告中，爭審會的各委員肯定此模式的可行性並建議可擴大科別來進行實證醫學的探討，也就今年之研究計畫提出以下幾點建議：1. 案件爭議量大者，2. 消耗健保費用高者，3. 爭審會之初審討論會欲進行之主題者。本次會議邀請王治元主任所探討的『NIDDM 病患使用 Avandia 治療之實證探討』為本年度研究計畫中預計完成至少十篇以實證醫學為基礎之審議案例的第一個主題，符合上述之建議，希望能凝聚各位專家們之共識，以提供爭審會在類似的爭議審議案件上當作參考。

II. 討論內容摘要：

1. 王醫師治元：

目前有關於 Avandia 此類藥物的大型前瞻性研究多半正在進行中，但根據過去數年已發表的文獻指出，Avandia 對於治療糖尿病、控制血糖的效果相當顯著。針對 NIDDM 病患治療的第一階段中，除 life style 的調整改變外，也可同時使用 Avandia 及 Metformin，如此合併使用 2 種藥物可達到改善胰島素阻抗的加成效果；而病患經過 5 至 6 年的口服降血糖藥治療之後，其續發性的胰島素分泌不足問題多半開始出現，此時 Insulin 應適時介入使用，以幫助病

人處理此類的問題，同時此階段的藥物治療多半不再使用 Avandia，改以 Metformin 加上 Insulin 來治療。本人另提出以下幾點建議：

- (1) 使用 Avandia 之前必須先檢測肝、腎功能，並評估病患的心臟功能是否適合使用此類藥物，並應詳細解釋此類藥物可能的心臟副作用，請病患必須自我監測。
- (2) 如果肝功能不正常，且報告顯示病患為病毒性肝炎者，在使用 Avandia 後必須遵守每 2 至 3 個月密切追蹤肝功能及可能出現的黃膽現象，如果肝功能高於正常值 2~3 倍以上，應停藥密切觀察。肝功能每 2 至 3 個月之追蹤必須持續一年，如果第一年均在正常範圍內者，第二年開始予以年度的常態追蹤模式。
- (3) 在病患腎功能異常的情況下，使用 Avandia 必須嚴格追蹤病患的體重、水腫現象、心臟功能，使用 Avandia 之前必須有心臟功能之檢查報告。
- (4) 如果病患在完整解釋下，使用 Avandia 之後，出現心臟衰竭之症狀，經評估後，需立即停止使用藥物，並應通報衛生署之藥物監測中心。
- (5) Avandia 在現階段的實證研究報告之使用原則，應以確定糖尿病患者為宜，葡萄糖失耐症 (IGT) 之病患不宜直接使用 Avandia 作為預防性的治療，待未來有完整的實證報告後，再予考慮。
- (6) 糖尿病患者在使用 Avandia 後，應規則追蹤空腹及飯後血糖，每 3 個月應追蹤糖化血色素 (HbA1c) 一次，如果在使用 Avandia 半年後，糖化血色素 (HbA1c) 無明顯之進步，應停止使用此藥。
- (7) 糖尿病患者一旦使用 Triple therapy (OHA + Metformin + Avandia)，且 OHA 之劑量已達上限者，應視血糖控制狀況，更換成 Insulin Therapy。
- (8) Avandia 之使用應以低劑量為起始劑量 (4mg qd)，必要時再考慮增加劑量為宜。

(9) 雖然美國 FDA 通過使用胰島素之糖尿病可以併用 Avandia，但根據目前的實證研究報告，建議儘量避免此兩種藥品的併用，以免發生心臟功能惡化的狀況。

2. 賴醫師史明：

感謝王主任針對 NIDDM 病患使用 Avandia 所提出的實證醫學結論分享。事實上，許多各層級的臨床醫師對於該類藥物的使用方式及時機並未十分了解，可源溯於當初健保局對於 Avandia 的使用上並未訂定清楚的規範，Avandia 亦較同性質藥物的藥價來的高，由報告中發現 Avandia 在使用上有其潛在問題，臨床上許多其他科別專家並未能注意，實應該清楚規範其使用條件，如使用 Avandia 之前應詳加評估病患之腎功能及肝功能等狀態，協助臨床醫師去注意該注意的事情，以保障病人安全，可由「哪些情況下不可使用」來訂立原則。

3. 范醫師俊雄：

本人認為針對 Avandia 的使用相關問題，爭審會應可透過今天的共識會議以及初審會討論後彙整與會各審查專家之意見，達成共識，以作為日後審查類似案件的參考。

4. 李院長懋華：

- (1) 根據目前的文獻資料顯示此類藥物對於肝、腎、血管具有一些不良之影響，所以必須要建議一套十分明確的規範。
- (2) 傳統的藥物應適時與此類較新藥物搭配使用以達治療及經濟之加成效益，eg. Insulin 與其他藥物的搭配。
- (3) 王治元醫師之建議，可考量做為本會建議之指引。

5. 黃醫師信彰：

台灣病毒性肝炎的患者比例並不少，而幾乎 8 成以上的藥物都需要依靠

肝臟行代謝作用，Avandia 用於肝病患者，宜慎重考量，所以根據本次會議的實證醫學相關討論應可供糖尿病醫學會參考，進而訂定相關的 Avandia 使用規範。

III. 結論及建議：

- (1) 在使用 Avandia 之前應該先評估病人的肝、腎狀態，若肝、腎狀態正常而開始服用 Avandia 時，應該定期追蹤肝功能及腎功能狀態，究竟該如何做宜訂定一套規範及指引。
- (2) 經由王主任以及賴主任的經驗分享得知：截至目前為止，糖尿病醫學會並未對 Avandia 之使用詳加討論或是訂定相關的使用規範。92 年度國人十大死因之第四位為糖尿病，所以除了加強糖尿病人 life style 之調整改變外，藥物治療是為病患提供後續的療程，所以應由相關學會邀集專家們來討論且凝聚共識以供健保局或是醫師們參考。
- (3) 對無其他疾病之 DM 患者，或有 DM 家族病史者，自費服用 Avandia 以預防 DM 發作或惡化，於健保總額之限制下，是值得考量之議題。

三、共識會議Ⅲ

(一) 會議主題：以實證醫學探討 Chlorhexidine 漱口藥水於口腔方面使用之適應症

(二) 時間：94 年 5 月 17 日 10：30 AM 至 12 N

地點：台北市許昌街 17 號 7 樓(壽德大樓)第 2 會議室

主席：楊教授培銘

記錄：郭怡君

(三) 參加人員：

① 爭審會之牙科、感染科、骨科、整形外科審查專家。

② 爭審會醫事組同仁。

出席審查專家人數：7 位

(四) 會議記錄：

I.主席致詞：

本次會議之主題是以實證醫學探討 Chlorhexidine 漱口藥水於口腔方面使用之適應症，在邀請章浩宏主任報告之前，本人先簡述本次會議之緣由及目的。

由爭審會所受理的醫療爭議案件看來，健保局在醫療審查方面的問題包括：審查偏重於醫療費用之控制而忽視臨床醫療品質之確保、各分局審查標準不一、核扣方式不一、核刪理由不明確，而醫療審查所依據之規範則有不少不明確、不合理、或未能充分配合醫學專門知識及醫療科技進步之處，有待改善。

爭審會的資料也顯示：許多醫療院所未能依循「實證醫學」的原則實施診療，有少數醫院呈現基於營利動機而創造需求的情況，基層醫療診所雖然多數採用門診簡表而未經審查，但由專案申報所產生的爭議案件中，可看出不少醫療品質相關的問題，例如診斷之準確性不足、檢驗之必要性或用藥之妥適性不夠等，有些案件更反映出少數醫師在醫德方面及守法方面有問題。

謝主委有鑒於過去爭審運作方式缺乏一致性及客觀性，並希望未來爭議審議運作能透過導入以實證為基礎之審查機制而促進審議效率，藉以凝聚審議共識及訂定案例或通案處理原則，作為審議依據，期許改善審議案件審查流程及提昇醫療品質。具體的改進措施包括：依據實證醫學，經由公開討論與辯證的方式，以期建構效率化之品質指標與範例；建立尊重醫療之多元化、多樣化，符合經濟效益之醫療準則；執行行政指導方案，藉以減少爭議案件，促使爭審會能轉變角色為對重大醫療爭議案件，或對新醫療技術於健保總額體制下造成審查或涉及品質之爭議；進行實證醫學觀點的探討，以形成案例或範例，建立爭審會解決醫療爭議案件時之高度公信力與公權力。

目前，爭審會在處理醫療爭議案件所將採取的做法是經由實證醫學、倫理、法律、經濟面的考量，以公正客觀的立場進行討論，研擬通案性原則，作為審定的依據，並提供醫療院所及健保局參考。

II. 討論內容摘要：

一、楊教授培銘：

本次會議邀集了幾位相當積極參與實證醫學的相關專家，以共同來討論建議 Chlorhexidine 於臨床上的使用方式。臨床上 Chlorhexidine 的使用並非只侷限於口腔方面的使用，誠如章醫師報告中所提及的包括：1. 作為牙周病治療初期時(initial periodontal therapy) 輔助機械性口腔清潔之方法，2. 牙周及口腔手術外科後使用，3. 接受顎間固定術的病患，4. 生理或心理疾患導致口腔清潔能力不足時的病患，5. 全身性疾病導致口腔易發生感染，6. 高蛀牙發生率的病人，7. 反覆性口腔潰瘍，8. 接受活動或固定之矯正裝置，9. 義齒性口炎，10. 手術前作為術前立即使用。

二、陳瑞松教授：

本人認為將單純將 Chlorhexidine 當作漱口藥水來使用，對於病人而言並無顯著的益處，以本人過去執行外科手術為例，病人在接受手術前可先口含 Chlorhexidine 錠劑並持續至少一分鐘，從方才章醫師報告中所提供的案例中，申請人在替病人執行潔牙後即開立 Chlorhexidine 予病人使用，但健保局以「常規使用，無醫學上之適應症為由」，不同意給付，申請醫療院所則以「該病人為牙周病病患，依 Chlorhexidine 漱口水可有效抑制牙菌斑為由，應符合使用」，向爭審會提起爭議審議。本人同意該醫師在開立 Chlorhexidine 予病人使用前，尚未充分衛教病人維持口腔衛生及正確刷牙方法，但從章醫師的報告當中，對於短期、中期、長期使用 Chlorhexidine 的時間天數並未詳細建議說明。

三、章浩宏醫師：

臨床上常規開立予病人使用 Chlorhexidine 為不合適的作法，根據此次本人報告中所整理的實證醫學文獻中，對於臨床上使用 Chlorhexidine 的十種情形稍作說明，針對「牙周病」病人在 OHI 之後再開立予病人使用 Chlorhexidine 漱口藥水較為理想，另對於手術後、全身性疾病導致口腔易發生感染或在此段期間無法維持口腔清潔的病人而言，regularly 使 Chlorhexidine 漱口藥水在上述情況中仍可斟酌使用在維持口腔清潔上，倘若病人經診斷為牙齦炎或牙周病，而未經完整的口腔衛教並不適合單以 Chlorhexidine routine 使用來達治療之效。

根據大部分文獻中的建議，若上述病人已經過完整的衛教，但仍未獲明顯改善時，可使用 Chlorhexidine 約 14-21 天（2-3 週），並於此期間中估評病人的牙周病或是牙齦炎的治療情形；而 5-6 歲以上的孩童建議才可使用 Chlorhexidine。

四、郭英調醫師：

據章醫師報告指出 Chlorhexidine 漱口藥水可減少牙菌斑產生，似也意味著可減少細菌滋生以降低感染率，本人建議可以量化的數據來呈現細菌量的減少情形也更加強文獻證據的強度。

而 Chlorhexidine 漱口藥水在保健及治療有不同的定義，所以在何種情況下使用歸於保健範疇？哪些情況下使用屬於治療範疇？本人建議可邀請健保局相關人員一同進行討論讓建議規範趨於具體。

五、林晉主任：

據以上報告可瞭解目前 Chlorhexidine 在特定 indication 下的建議使用方式，報告中亦提出牙醫師公會全國聯合會曾依全民健保牙醫門診總額委員會醫審室工作會議決議，以確認 Chlorhexidine 漱口水之使用時機，也正式發函知中央健保局及爭審會，所以有關於 Chlorhexidine 的使用規範應該初步的共識並可遵循之。

六、歐聖運醫師：

本人為整形外科醫師，在以往急診的經驗中，當病人有口腔方面的外傷或緊急手術時，多半皆會先行開立 Chlorhexidine 予病人使用。

四、共識會議IV（場次一）

（一）會議主題：從實證醫學觀點探討-單腔人工膝關節置換手術適應症之爭議

（二）時間：94 年 11 月 28 日 10 AM 至 11：30 AM

地點：衛生署五樓之爭審會討論區

（台北市中正區愛國東路 100 號 5 樓 爭議審議委員會）

主席：楊教授培銘

記錄：郭怡君

（三）參加人員：

① 爭審會之骨科審查專家。

② 爭審會醫事組同仁。

出席審查專家人數：2 位

（四）會議記錄：

I. 主席致詞：

本次會議主要討論的議題是以實證醫學探討單腔人工膝關節置換手術適應症之爭議，在邀請臺大醫院骨科林晉主任報告前，先就『延續以實證醫學為基礎爭議審議運作模之應用』稍作說明。

由爭審會所受理的醫療爭議案件看來，健保局在醫療審查方面的問題包括：審查偏重於醫療費用之控制而忽視臨床醫療品質之確保、各分局審查標準不一、核扣方式不一、核刪理由不明確，而醫療審查所依據之規範則有不少不明確、不合理、或未能充分配合醫學專門知識及醫療科技進步之處，有待改善。

爭審會的資料也顯示：許多醫療院所未能依循「實證醫學」的原則實施診療，有少數醫院呈現基於營利動機而創造需求的情況，基層診所雖然多數採用門診簡表而未經審查，但由專案申報所產生的爭議案件中，可看出不少醫療品質相關的問題，例如診斷之準確性不足、檢驗之必要性或用藥之妥適性不夠等，有些案件更反映出少數醫師在醫德方面及守法方面有問題。

爭審會謝主委有鑒於過去爭審運作方式缺乏一致性及客觀性，並希望未來爭議審議運作能透過導入以實證醫學為基礎之審查機制而促進審議效率，藉以凝聚審議共識及訂定案例或通案處理原則，作為審議依據，期許改善審議案件審查流程及提昇醫療品質。具體的改進措施包括：依據實證醫學，經由公開討論與辯證的方式，以期建構效率化之品質指標與範例；建立尊重醫療之多元化、多樣化，符合經濟效益之醫療準則；執行行政指導方案，藉以減少爭議案件，促使爭審會能轉變角色為對重大醫療爭議案件，或對新醫療技術於健保總額體制下造成審查或涉及品質之爭議；進行實證醫學觀點的探討，以形成案例或範例，建立爭審會解決醫療爭議案件時之高度公信力與公權力。爭審會目前在處理醫療爭議案件所將採取的做法是經由實證醫學、倫理、法律、經濟面的考量，以公正客觀的立場進行討論，研擬通案性原則，作為審定的依據，並提供醫療院所及健保局參考。

93 年度『建立以實證醫學為基礎之爭議審議運作模式其成效評估』研究計畫的成果，包括依據 4 個特定案例制訂「以實證醫學為基礎之爭議審議處理之指引」：1. 十二指腸潰瘍合併幽門螺旋桿菌感染之治療，2. 小兒生長激素之治療，3. 施行子宮肌瘤切除手術之適應症，4. 慢性缺血性心臟病患使用 plavix 之治療爭議。

94 年度之目標為完成至少約十篇以實證醫學為基礎之審議案例或通案處理原則，並透過建置資訊溝通平台及運用，提高審查專家之參與度，達到知識傳播與回饋之目的，且訂定爭議審議指引。而挑選進行實證醫學之探討的爭審案件的篩選原則如下：1. 健保爭議金額高，2. 健保爭議量大，3. 擴大至中醫、牙醫、慢性病..等其他科別，4. 爭審會醫療案件討論會之主題。截至目前為止已完成以實證醫學探討之案例有：腸胃道指示用藥適用性的爭議、使用 Rosiglitazone (Avandia) 藥物之爭議、Chlorhexidine 漱口藥水於口腔方面使用之爭議等，並已召開審查專家之共識會議。

II. 討論內容摘要：

一、楊教授培銘：

(一) 林醫師所提出的爭議案件所衍生出來的問題以及有關於單腔人工半膝關節

置換手術的實證醫學報告及與會專家們的看法分享可了解到有關UKA現行的健保規範的確需要更進一步的研整修訂。實證醫學應該是臨床醫療上皆應抱持的精神，隨著健保政策不斷地調整改變，健保給付規範仍影響臨床醫療行為甚鉅，所以健保的給付規範條文應更明確合理才是根本之道。

(二) 爭審會也已預定將UKA議題於全民健保醫療品質委員會會議中加以討論。

(三) 今天的案例給大家很多思考的空間，就健保現有的規範來說，似乎很單純，但如規範出了問題，就是一個大問題了。實證醫學應該是一種精神，任何地方都應該以此精神來做。

(四) 本件的規範如何產生並不清楚，但此規範自92年7月通過後似乎尚未檢討過，規範應在通過後隔一段時間能做檢討、修正。健保政策一直在修正，尤其總額預算實施後，資源變成由醫界內部要去管控，類似自審的方法。但很多的政策面會影響實際作業，醫療院所不宜依著健保政策而起舞，醫界自己應有所規範，而規範所需的資料，是取自於各醫院學術的資料或健保局的資料？還有討論的空間。

(五) 醫療資源使用的合理性，一直是醫界自己要反省的，此方面應是沒有任何單位可幫忙的，還是要回歸醫界。醫界在醫療資源上應做有效而實際的運用。

二、陳威明醫師：

(一) 目前國內各界普遍認為 total knee 置換手術的執行率過高，但根據本人了解去年度美國約有四十萬例接受 total knee 置換手術，又依個人所見健保局提供之資料評估，台灣每年約一萬例接受該手術，就兩國 total knee 置

換手術占總人口數比率相比較下，我國並無過度浮濫的現象。髖關節(HIP)亦同。

(二)雖然相關廠商積極推銷單腔人工膝關節的使用，但本人一直抱以保留的態度，近來陸續接到為數不少接受單腔人工膝關節置換手術約半年、一年或兩年後，因後續併發症而就診住院之病例，原因之一可能是病患並不是單一腔室的病變，而是其他部位的問題，卻施行 UKA 手術，因此，臨床上評估很重要。

(三) UKA 之適應症應要相當嚴格。拿國外知名關節重建中心來看，其 UKA 和 TKA 總數量比率一般為 1:7 至 1:10，所以如果某家醫院 UKA 之總量比 TKA 異常偏高，一定是病患選擇出了問題。根據了解美國全國排名第一的骨科醫院 Mayo Clinic 統計一年約有一千多例的膝關節手術 TKA (total knee arthroplasty)，其中 UKA(unicompartment knee arthroplasty)病例不超過一百例；但台灣某家醫療院所每一年的 TKA (total knee arthroplasty) 及 UKA(unicompartment knee arthroplasty)手術比率卻各占 50%，分析其動機原因可能有廠商過度 promotion、UKA 手術傷口小(約 5cm)、出血量少(小於 200 c.c)、術後病人可盡快恢復行走..等，初步非常討好病患，且會拉許多其他病患來。但人工關節應重視的是，手術後不要再次手術、不要一輩子吃止痛藥，手術應該才算成功。只要適應症診斷對、手術技術正確，手術後使用 10 年以上，應該沒有問題。以台灣平均壽命 75-80 歲來說，如 65 歲手術，以後不用再次手術，則這樣是有效益的。

(四)目前健保 UKA 的適應症規定的太鬆了，在書面審查時，醫院只送 A-P、lat. X-ray，如何評估真正病腿有無問題呢？一定要送 patella view (patella axial view) 45°角或 30°-60°都要照到才能判斷，也應檢附身高、體重、BMI 的資料，如果病患太胖，UKA 很容易會失敗(failure)。因此審查時一定要有標準的 standing knee X 光及 patella axial view，如果兩個腔室以上

有問題絕對不可通過。很少 OA Knee 有單一腔室病變的，有單一腔室病變最普遍的病變是 Osteonecrosis，但竟未在健保的條文中規範。UKA 之最佳適應症為 Osteonecrosis，而 Osteonecrosis 以 UKA 治療，應以侵犯面為主要依據，而非以關節面狹窄是否 $<1/2$ ，所以 UKA 之審查條件的確有再重新訂定之必要。以病人安全來考量，應將規範訂定得較嚴謹。

(五) 本人對於目前健保規範中所載符合 55 歲以上為原則有不同的看法，國外普遍認為應有 2 個 indications 分別是 40 歲-60 歲及大於 80 歲以上，就 80 歲以上的病人較適用於 UKA 原因在於該類病人除了年歲已高且可能併有其他的內科疾病，若手術中出血量過多也可能造成傷害，加上該類病人活動量不大 UKA 的使用期間也較長；另外就 40 歲-60 歲的病人較適用於 UKA 原因在於此年齡層的病患一般來說只需要換一部份病變部位的人工關節，保留無辜的、好的骨頭。

(六) 健保局的給付條文過於疏漏已導致 UKA 使用太過浮濫，本人十分贊成應用實證醫學方法的觀點來討論檢視其條文的嚴謹性及適用性。也建議健保局應該利用問卷或是其他方式來了解目前 UKA 術後病人的滿意度如何，來了解 UKA 是否已達浮濫使用的程度。

(七) 建議健保局各分區審查委員，由學會理監事中選擇較公正的人推薦來審查，而非由開業的醫師。因為可能發生該醫師執業生涯中只開過 5 例，但全部預後差，就覺得開 UKA 不好，而都駁回申請人之申請的情形。另外，也同意有好的審查人配合好的審查工具來作好審查，使制度更健全。

三、陳杰峰醫師：

(一) 搜尋 PUBMED 資料庫 1970 至今有 294 篇 papers，經 review 有 42 篇，systematic review 有 7 篇，無 randomize control trial，但以時間縱軸整體看來已可以得到一個明確的 conclusion。

(二) 有一個觀念與大家分享，即 QA (Quality Assurance) 及 QI (Quality Improvement) 的觀念。審查案件可比擬成 Assurance 也就是有 Quality Assurance 的概念來加以挑出不符合及不適宜的案件，但需搭配上明確的條文以作為審查參考工具。本次討論由個案發現有這麼多問題，但單由條文(QA)來看，這些個案是可以通過的，則問題就不在「個案」而是「原則（條文）」，但要做 Quality Improvement 的話，努力的空間就相當大。審核者由生產線末端挑出不好的，如果未回過頭由原則(條文)上作一些修整，則無法變成 Quality improvment。後續要修正其相關的條文可以利用實證醫學針對 life style.. 等等來提供資料。

(三) 在審查方面，除了審查人員的公正性外，建議應有好的審核工具來審查，如:check list，使之制度化。

四、林 晉醫師：

(一) 在審查方式上，同意訂出好的條文來審查，但宜避免”人治”的色彩。

(二) UKA 在實證醫學上並無一級證據支持，因此個人認為 UKA 爭議最好的處理方法，就是取消給付改為自費。

(三) 健保局有很多很好的資料，但大多未能釋出，很可惜。

四、共識會議IV（場次二）

（一）會議主題：從實證醫學觀點探討-口腔潰瘍患者使用 Levamisole 之爭議

（二）時間：94 年 11 月 28 日 2 PM 至 3：30 PM

地點：衛生署五樓之爭審會討論區

（台北市中正區愛國東路 100 號 5 樓 爭議審議委員會）

主席：楊教授培銘

記錄：郭怡君

（三）參加人員：

① 爭審會之牙科審查專家。

② 爭審會醫事組同仁。

出席審查專家人數：4 位

（四）會議記錄：

I. 主席致詞：略

II. 討論內容摘要：

一、楊教授培銘：

（一）從報告者提供的資料看來，在確認病人的病情為 RAU (Recurrent aphthous ulcer; RAU)時，傳統之局部藥物治療仍應保留為第一個治療的選項。局部類固醇塗抹及 Amlexanox 仍為較廣泛使用的局部藥物，若局部的藥物使用，對於發作頻率的降低和緩解期無太大幫助的患者而言，全身性的藥物投與則可能被嘗試。

（二）以 Levamisole 而言，其顯示對 minor RAU 之病患在減少潰瘍頻率和期間具有某些幫助，目前有關於 Levamisole 的藥品規範中，僅載明鉤蟲病及蛔蟲病使用，若經由相關專家討論確認此項治療確有其療效者，藥政處、健保規範應有因應，即考量宜加入對於特定時期口腔潰瘍患者使用的規範。

(三) 考慮使用 Levamisole 的著眼點有二：

1. 診斷嚴謹度：是否確為 RAU？
2. 詳實的病歷記載。

(四) 至於口腔潰瘍患者使用 Levamisole 作為第一線常規後其 natural course 的狀況如何？應可提出更多實證醫學資料以茲討論。

(五) 由報告者所提供的資料可瞭解目前有關於 RAU 病患使用 Levamisole 的 clinical trials 仍十分缺乏，國內的臨床醫師是否可主動進行 clinical trials 讓證據更明確。

二、 韓教授良俊：

(一) 關於口腔潰瘍的發生有諸多原因，女性生理期前後、學生考試前壓力導致..等，這些多半於初發生時感到較疼痛，self-limiting 多但於二週內即可緩解。

(二) 治療口腔潰瘍的主要目的在於減少潰瘍發作時間、潰瘍發作後潰瘍數目是否減少以及疼痛的降低。

(三) 關於報告者所提供之結論，本人給予贊同，所有合理的治療，有 EBM 支持，不一定需要健保給付，但健保給付的，應有 EBM 支持。

III. 結論

(一) Levamisole 之研究其實仍存在某些主客觀資料評估及研究上之限制，故將其作為第一線常規或廣泛使用於治療 RAU 病患之證據較為薄弱。應將其使用規範或臨床指引確定後，作為臨床開立相關藥物之參考。

(二) 關於本次提出討論的爭議案例，申請人於病患初診時即使用 Levamisole，經由本次實證醫學討論後顯示確無積極療效。

(三) 在病歷記載上，應詳實紀錄潰瘍發作時間、潰瘍數目及病患使用效果紀錄表提供審查專家們審查。

(四)經由實證醫學討論後，關於 RAU 病患使用 Levamisole 應可研整一治療模式來達到合理的使用目的，可以附帶建議提供健保局參考。

五、共識會議V

(一) 會議主題：以實證醫學探討頭部外傷患者施行電腦斷層檢查

(二) 時間：94 年 12 月 1 日 12：30 PM 至 13：30 PM

地點：衛生署 5 樓之爭審會討論區

(台北市中正區愛國東路 100 號 5 樓 爭議審議委員會)

主席：郭英調

記錄：郭怡君

(三) 參加人員：

1. 爭審會之神經外科審查專家。

2. 爭審會醫事組同仁。

出席審查專家人數：7 位

(四) 會議記錄：

I. 主席致詞：

本人先針對「延續以實證醫學為基礎爭議審議運作模式之應用暨效益評估」研究計畫的始末做一簡單的說明及介紹。

由爭審會所受理的醫療爭議案件看來，健保局在醫療審查方面的問題包括：審查偏重於醫療費用之控制而忽視臨床醫療品質之確保、各分局審查標準不一、核扣方式不一、核刪理由不明確，而醫療審查所依據之規範則有不少不明確、不合理、或未能充分配合醫學專門知識及醫療科技進步之處，有待改善。爭審會的資料也顯示：許多醫療院所未能依循「實證醫學」的原則實施診療，有少數醫院呈現基於營利動機而創造需求的情況，基層醫療診所雖然多數採用門診簡表而未經審查，但由專案申報所產生的爭議案件中，可看出不少醫療品質相關的問題，例如診斷之準確性不足、檢驗之必要性或用藥之妥適性不夠等，有些案件更反映出少數醫師在醫德方面及守法方面有問題。

爭審會謝主委有鑒於過去爭審運作方式缺乏一致性及客觀性，並希望未來爭議審議運作能透過導入以實證為基礎之審查機制而促進審議效率，藉以凝聚審議共識及訂定案例或通案處理原則，作為審議依據，期許改善審議案件審查流程及提昇醫療品質。具體的改進措施包括：依據實證醫學，經由公開討論與辯證的方式，以期建構效率化之品質指標與範例；建立尊重醫療之多元化、多樣化，符合經濟效益之醫療準則；執行行政指導方案，藉以減少爭議案件，促使爭審會能轉變角色為對重大醫療爭議案件，或對新醫療技術於健保總額體制下造成審查或涉及品質之爭議；進行實證醫學觀點的探討，以形成案例或範例，建立爭審會解決醫療爭議案件時之高度公信力與公權力。爭審會目前在處理醫療爭議案件所將採取的做法是經由實證醫學、倫理、法律、經濟面的考量，以公正客觀的立場進行討論，研擬通案性原則，作為審定的依據，並提供醫療院所及健保局參考。

93 年度「建立以實證醫學為基礎之爭議審議運作模式其成效評估」研究計畫的成果，包括依據 4 個特定案例制訂「以實證醫學為基礎之爭議審議處理之指引」：

1. 十二指腸潰瘍合併幽門螺旋桿菌感染之治療，2. 小兒生長激素之治療，3. 施行子宮肌瘤切除手術之適應症，4. 慢性缺血性心臟病患使用 plavix 之治療爭議。

94 年度之目標為完成至少約十篇以實證醫學為基礎之審議案例或通案處理原則，並透過建置資訊溝通平台及運用，提高審查專家之參與度，達到知識傳播與回饋之目的，且訂定爭議審議指引。而挑選進行實證醫學之探討的爭審案件的篩選原則如下：1. 健保爭議金額高，2. 健保爭議量大，3. 擴大至中醫、牙醫、慢性病..等其他科別，4. 爭審會醫療案件討論會之主題。截至目前為止已完成以實證醫學探討之案例有：腸胃道指示用藥適用性的爭議、使用 Rosiglitazone (Avandia) 藥物之爭議、Chlorhexidine 漱口藥水於口腔方面使用之爭議、單腔人工膝關節置換手術適應症之爭議、口腔潰瘍患者使用 Levamisole 之爭議等，並已召開審查專家之共識會議。

II. 討論內容摘要：

一、吳志雄醫師：

- (一) 請問郭醫師報告中所提及positive之定義？是否有findings皆可歸類為positive？
- (二) 本人認為僅以頭位外傷病人出現vomiting、nausea來作為接受CT的條件過於簡略，以往審查該類的爭審案件中，申請爭議審議的醫療院所鮮少註明PE、coma scale..等，醫師在面對頭部外傷病人應先予以詳細的PE，並詳述其PE過程及觀察結果於病歷中。

二、陳杰峰醫師：

- (一) 從數字觀點看來，郭醫師報告中所提供的第16張投影片資料中所呈現頭部外傷後出現Nausea且經CT檢查結果為不正常的病患為16位，同樣頭部外傷後無Nausea且經CT檢查結果為不正常的68位病患；本人認為參考此項統計資料來論定Nausea可當作接受頭部外傷病患施行電腦斷層檢查的依據之一似乎過顯粗糙。
- (二) 建議應以較好評估之參考文獻來討論相關規範較能避免偏剖，例如多久時間內發生幾次vomiting、Nausea。

三、石富元醫師：

- (一) 我認為頭部外傷患者施行電腦斷層檢查之爭議可分以下三層面來討論：
 - 1. 行政層面：包括病歷記載內容
 - 2. 臨床症狀層面：美國同樣對於頭部外傷患者施行電腦斷層檢查有許多分歧意見，Medscape from WEBMD September 27, 2005：Canadian CT Head Rule May Be Better Than New Orleans Criteria for CT of Minor Head Injury。
 - (1) The NOC (New Orleans Criteria) recommends head CT for patients with minor head injury and any of the following findings：

- * headache
- * vomiting
- * age ,older than 60 years
- * drug or alcohol intoxication
- * persistent anterograde amnesia
- * visible trauma superior to clavicle
- * seizure

(2) Findings that prompt CT evaluation by the standards of the CCHR

(Canadian CT Head Rule) include :

- * GCS score less than 15 at two hours or more after the injury
- * Suspected open or depressed skull fracture
- * Any sign of basal skull fracture
- * Two or more episodes of vomiting
- * Age ,65 years or older
- * More than 30 minutes of amnesia of events prior to the injury
- * Automobile vs pedestrian crash ,ejection from a motor vehicle ,fall from more than three feet ,or fall from five or more stairs.

(3) 作者認為以上 2 trials compare the NOC and CCHR in terms of sensitivity and specificity . Their results are summarized in the " Study Highlights" .

3. 誠實層面：病歷誠實度。

(二) 對於報告者之實證醫學討論應加入心臟相關的風險評估較為週嚴。

四、曾勝弘醫師：

- (一) 以 EBM 觀點探討頭部外傷病人接受電腦斷層掃描的出發點是很好的，但是似乎也忽略了不少應承擔的病人生命風險以及家庭風險，此方面的嚴重性值得我們再多加思考及研究。
- (二) 由報告者以成本分析的概念來分析頭部外傷病人接受電腦斷層掃描的效益看來，換言之若 miss 5 人則可省下費用 500 萬元，則每 miss 1 人的費用為 100 萬元，但這 100 萬元對於病人生命及家庭所承擔的風險並不為過。
- (三) 臺大醫院對於頭部外傷病人接受電腦斷層掃描有一 criteria：大於 65 歲及小於 2 歲病患不需經觀察可立即接受電腦斷層掃描檢查，其主要考量也在於降低生命風險。

五、施培國醫師：

- (一) 電腦斷層掃描檢查屬於健保的高價給付項目，就目前健保相關的給付規範來討論的確缺乏明確以及週嚴，亟需相關專家研討。
- (二) 某些醫療院所的確有過度使用電腦斷層掃描檢查以導致浪費健保資源的情形發生，建議健保局應可從統計資料中，以評估某醫療院所是否有浪費醫療資源的情形。

六、鄭聖于醫師：

- (一) 對於臨床一線急診醫師們來說，電腦斷層掃描檢查的確是頻繁且必須的，本人很同意在座各位專家們的看法及建議，在不浪費醫療資源使用並兼顧病人生命安全的雙重考量下，健保相關規範對於醫師及病患來說皆是重要的圭臬，規範的明確以及週嚴實屬必須。

七、韓良俊教授：

(一) 本人贊同在座專家們所提供的建議及看法，國內大型的醫學中心已有相關的 criteria 可供健保局或其他醫療院所參考。

(二) 對於報告者所提出 negative 部分，似乎也頗具分析的意義。

八、郭英調醫師：

(一) 感謝與會專家所提供的豐富建議及看法，目前針對頭部外傷病人接受電腦斷層掃描的健保規範的確過於鬆散，經由實證醫學的探討以及 NOC、CCHR 的資料，相關的健保規範應即刻修訂。

III. 結論：

頭部外傷患者施行電腦斷層檢查的健保規範應修訂。

六、共識會議VI

(一) 會議主題：疑似急性胰臟炎檢測 Amylase 及 lipase 之爭議

(二) 時間：94 年 12 月 23 日 10：30 AM 至 12 N

地點：衛生署 6 樓 606 會議室

(台北市中正區愛國東路 100 號 6 樓)

主席：楊教授培銘

記錄：郭怡君

(三) 參加人員：

1. 爭審會之急診、腸胃內科審查專家。

2. 爭審會醫事組同仁。

出席審查專家人數：7 位

(四) 會議記錄：

I. 主席致詞：

(略)

II. 討論內容摘要：

一、 林時宜：

(一) 感謝報告者提供豐富的實證醫學資料，清楚地說明在疑似急性胰臟炎患者的檢測上，Lipase 的確比 Amylase 更具效益。

(二) 針對報告者所提供的 Clin Chim Acta. 2005 Jul 15; 362:26-48. 一文中，提出一些建議：如會議資料中的圖一(急性胰臟炎 amylase 及 lipase 之上升曲線)，12 小時之前 Amylase 的 serum concentration 大於 Lipase 的 serum concentration，所以在 12 小時以內相較於 lipase，amylase 升高的時間略早，所以在此一時間間隔內關於檢測 amylase 及 lipase 的效益性需再審慎討論評估。

- (三) 就臨床醫療角度而言，經常碰到腹痛的病患至急診處就診且病患不清楚已腹痛多久，經由醫師使用超音波檢查結果常為輕微的水腫性胰臟炎，因此，雖實證醫學顯示同時檢測 Amylase 及 Lipase 無太大效益，但在急性期時應予考量。

二、 劉秋松：

- (一) amylase 的升高速度較快於 lipase，由文獻資料中可知同時檢測 amylase 及 lipase 並沒有加成的效果，而就 specificity 及 sensitivity 而言，lipase 的確比 amylase 有意義。
- (二) 請教報告者，通常急診對於上腹痛的病人 routine 檢測 lipase 及 amylase，這樣的醫療處置是否合理？

三、 陳振文：

- (一) 接續上述劉醫師所提的問題，尤其是尿毒症而產生上腹痛的病人的 amylase 也可能明顯升高，所以在尿毒症病患方面其 amylase 及 lipase 升高的意義應多加討論。
- (二) 通常因急性腹痛而至急診就醫的病患，急診醫師多先檢測其 amylase 及 lipase 後而移至病房，到了病房由另外的醫師接手治療後其檢測 amylase 或是 lipase 的 follow-up 時間間隔多少為適宜？此問題也值得再做討論。

四、 黃信彰：

- (一) 報告者的所提供的 amylase 及 lipase 價格應該為試劑價，健保價應該高於此價格。
- (二) 急診醫師在處理因急性腹痛至急診就醫的病患，有可能診斷為 acute abdominal pain，或是其他診斷，若不是疑似急性胰臟炎的話，檢測 amylase 發現的結果也可能比檢測 lipase 更具有實質上的幫助。

- (三) 站在不同的立場來看，amylase 比 lipase 有更好的 sensitivity，比較 lipase 也可能診斷出不少 extra pancreatitis，所以 amylase 更對於診斷來說更具助益。

五、 高偉峰：

- (一) 近來於審查「疑似急性胰臟炎檢測 Amylase 及 lipase」這類型爭審案件時，發現多為同時檢測 Amylase 及 lipase，但經健保局審查而核刪價格較高的 lipase，故申請人提出爭議審議。
- (二) 目前對於疑似急性胰臟炎檢測 Amylase 及 lipase，健保局並無明確的規範可遵循。
- (三) 從目前的研究報告上看來，1/4 的 amylase 由 kidney 代謝，對於 lipase 的代謝方式目前較無詳細的資料可以供參考。對於病人症狀屬於 non-specific，而檢測 Amylase 及 lipase 所的結果有升高情形者為少。
- (四) 另有一篇文獻指出在 1-4 天期間，檢測 amylase 優於檢測 lipase，有文獻統計一般腹痛的病人平均於 18 小時內到達急診就醫。
- (五) 通常急診醫師在處理因為急性腹痛或是胸痛等症狀病人，仍會先檢測其 amylase 或是 lipase 或兩者同時檢測。
- (六) 在訂定健保相關的規範時，應保有相當的彈性空間，從實證醫學資料上來看在病人感受到疼痛的 4 小時內，amylase 升高確實較 lipase 快，但觀察病人是於多久時間內到達醫院則需要詳細的問診。
- (七) 國內一年七百萬個急診病例，當中為急性腹痛的病患約占 5% -10%，所以一年全台約有 70 萬人為腹痛而就醫，所以對於急診醫師來說腹痛病患的處理則是最大挑戰。

六、 主席：

- (一) 急性上腹痛的病人至急診或門診就醫，經過 history taking and physical examination 後，認為病患疑似為 acute pancreatitis 則較適宜以檢測 lipase 為主。(若該醫療院所無檢測 lipase 設備，也可檢測 amylase)
- (二) 關於未達 onset 時，而該選擇檢測 amylase 或是 lipase 並無百分之百絕對，應就醫師當時觀察病患的病情徵候來做選擇。所以，在有關於此議題的健保規範上，應有相當的彈性，但統整與會專家們的建議：對於急性胰臟炎的診斷，如只選擇一項，可只要驗 lipase 一項即可。

III. 結論：

- 一、 對於急性胰臟炎的診斷 lipase 在 specificity、sensitivity、accuracy、positive likelihood ratio、negative likelihood ratio、positive predict rate、negative predict rate 等方面大多數的研究(尤其是大規模及近幾年的研究)皆優於 amylase。
- 二、 amylase 的檢驗價格目前仍較 lipase 便宜，技術操作所須時間則兩者差不多。
- 三、 對於急性胰臟炎的診斷：lipase 及 amylase 兩項皆做目前多數的證據顯示並不會比只做 lipase 診斷效果更好。因此同時做 amylase 及 lipase 兩項檢驗，或是已經驗了 Lipase 再加驗 amylase 並不會增加診斷效益，因此是沒必要的。
- 四、 對於急性胰臟炎的診斷：如只選擇一項，可只要驗 lipase 一項即可。
- 五、 對於酒精性胰臟炎，lipase 對診斷效果較好，可作為優先的選擇項目。
- 六、 lipase/amylase 比值，對於鑑別酒精性及非酒精性胰臟炎，其 specificity 及 sensitivity 皆不高，有多篇研究並不能證實此點，同時有些病患原是膽結石所致之急性胰臟炎，確被誤當作酒精性胰臟炎處理，因此並不認為是一個好的鑑別指標。

七、 對於慢性胰臟炎，lipase 對診斷效果較好，可作為優先的選擇項目。如只驗 amylase 一項(有些醫院可能並無法驗 lipase)，雖 sensitivity、specificity 及 accuracy 較低，應仍可接受(其目前價格仍然較便宜)。

第四節 擬定研整通案處理原則

根據健保相關規定以及爭審會的審議原則，規範較明確之藥物使用及檢查，由爭審會同仁可進行初步歸類，有以下四範例供參考：

一、降血脂藥物之審議原則

(一) 相關規定：(93.07.29 健保審字第 0930068595 號公告修正、94.4.21 健保審字第 0940010880 號公告修正)

(二) 健康保險降血脂藥物給付規定表(如下表)

血脂異常之起步治療準則		血脂濃度	≥2 個危險因子 (如附註二)	TC/HDL-C>5 或 HDL-C<40mg/dl	治療目標	處方規定
無心血管疾病患者 (如附註一)	有下列情況之一時，應給予三至六個月非藥物治療	TC ≥200mg/dl	✓	×	<200mg/dl	如非藥物治療未達治療目標，得使用降血脂藥物(請附三個月前及本次血脂檢查數據)，接受藥物治療後，應每三至六個月抽血檢查一次，同時請注意副作用產生，如肝功能異常或橫紋肌溶解症等，如已達治療目標，請考慮減量，並持續治療之。
		TC ≥240mg/dl	×	×	<240 mg/dl	
		LDL-C ≥130mg/dl	✓	×	<130mg/dl	
		LDL-C ≥160mg/dl	×	×	<160mg/dl	
		TG ≥200mg/dl (需同時合併有 TC/HDL-C>5 或是 HDL-C<40mg/dl)	×	✓	<200mg/dl(87/4/1)	
有心血管疾病或糖尿病	同時予以非藥物治療	TC ≥200mg/dl	×	×	<160mg/dl(87/7/1)	接受藥物治療後，應每三至六個月抽血檢查一次，同時請注意副作用產生，如肝功能異常或橫紋肌溶解症等。
		LDL-C ≥130mg/dl	×	×	≤100mg/dl(87/7/1)	
		TG ≥200mg/dl (需同時合併有 TC/HDL-C>5 或是 HDL-C<40mg/dl)	×	✓	<150mg/dl(87/7/1)	

血中三酸甘油酯高於 500mg/dl，具有罹患急性胰臟炎危險者，得使用降血脂藥物。

附註一：心血管疾病：

(一)冠狀動脈粥狀硬化患者

有心導管檢查證實(附檢查報告、醫院名稱及日期)。

曾患心肌梗塞有心電圖(附心電圖)或住院證實(附檢查醫院名稱及日期)。

心絞痛病患，有缺氧性心電圖變化或運動試驗陽性反應者(附檢查報告)。

(二)腦血管病變患者

腦梗塞。

腦內出血(不含其他顱內出血)。

陣發性腦缺血患者(TIA)其頸動脈超音波證實有粥腫樣變化併有 70%以上阻塞者。

(三)周邊血管粥狀硬化有缺血性症狀且經血管都卜勒超音波或血管攝影證實者。

附註二：危險因子：

1.高血壓 2.糖尿病 3.男性≥45 歲 4.有早發性冠心病家族史 5.女性≥55 歲或停經沒有雌激素療法者

6.吸菸(因吸菸而符合起步治療準則之個案，如要求藥物治療，應以自費治療)。

(✓)需符合此項條件
(×)不需符合此項條件

(劃線部分為 93/9/1 後適用)

(三) etimibe(如 Ezetrol Tablets) : (94/6/1) 原發性高膽固醇血症、同型

接合子家族性高膽固醇血症、同型接合子性麥脂醇血症(植物脂醇血症)患者
並符合下列條件之一者：

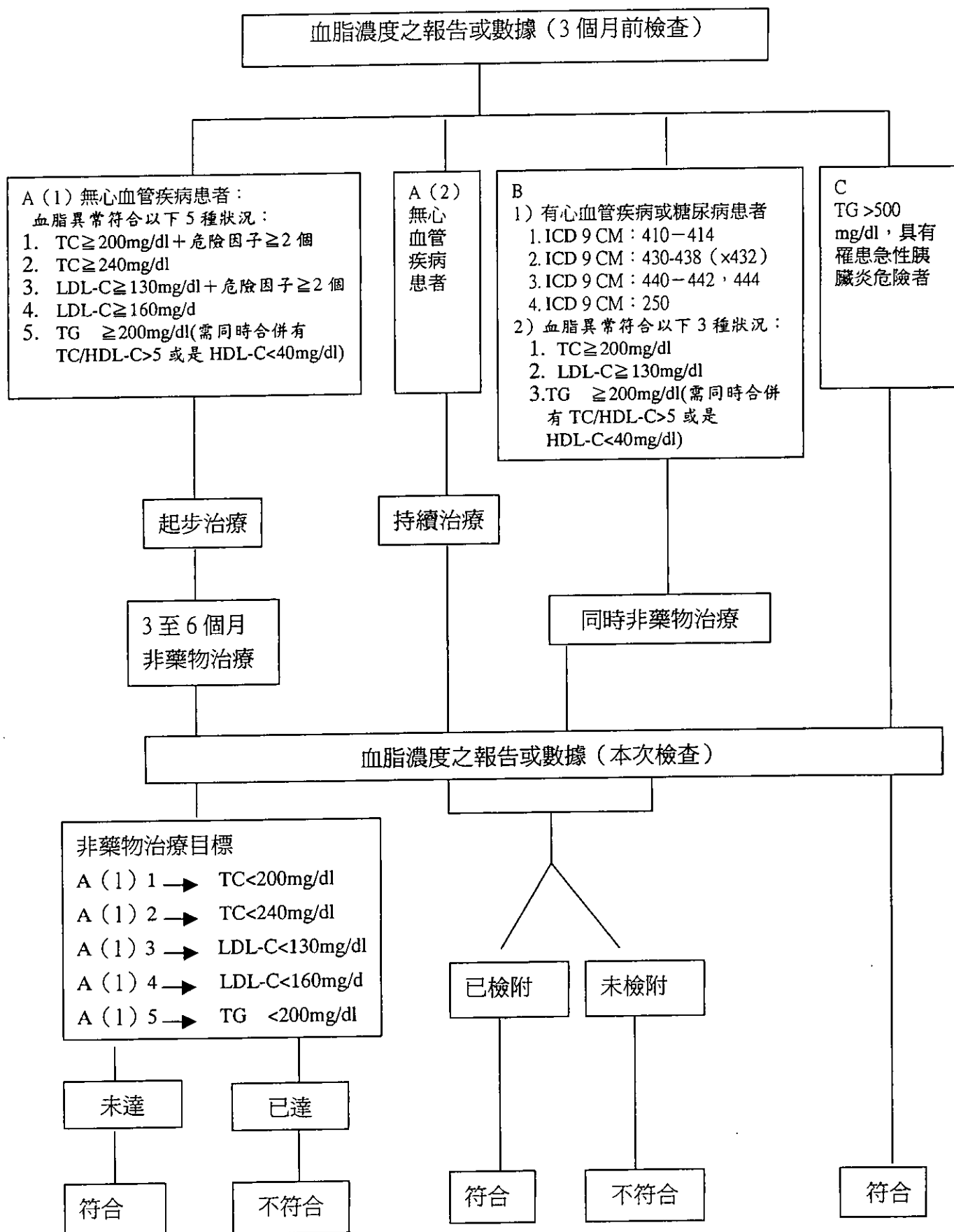
1. 符合全民健康保險降血脂藥物給付規定表且對 Statins 類藥品發生無法耐受藥物不良反應 (如 Severe myalgia、Myositis) 者。
2. 符合全民健康保險降血脂藥物給付規定使用表經使用 Statins 類藥品單一治療 3 個月未達治療目標者，得合併使用本案藥品與 Statins 類藥品。

(四) 審查原則：

1. 依健保給付規範審查。
2. 在決定治療時間及方式前須先做高血脂危險因子評估，並應於病歷呈現決定治療的方式與藥物選擇之理由。
3. 由他院轉診而來之初診病患，應儘可能要求原轉診醫師或病人本身提供原醫療機構開立之檢查及藥物相關資料(如：雙向轉診單或藥單)，並於病歷詳載或檢附以資佐證。
4. 申請審議之爭議案件，宜檢附足以支持臨床醫師初始用藥、追加或改變用藥決定之病歷記載，為本會專業評估之依據。

(五) 歸類原則

高脂血症 (ICD 9 CM : 272.0-272.4)



(六) CHECK LIST (申請人填寫)

回 主要診斷

- ☐ ICD 9 CM : 272.0 純高膽固醇血症
☐ ICD 9 CM : 272.1 純高甘油脂血症
☐ ICD 9 CM : 272.2 混合性高脂血症
☐ ICD 9 CM : 272.3 高乳糜微粒血症
☐ ICD 9 CM : 272.4 其他高脂質血症
☐ 其他 _____

回 心血管疾病或糖尿病

- ☐ 無
☐ 有

- ☐ ICD 9 CM : 410-414
☐ ICD 9 CM : 430-438 (不含 ICD 9 CM : 432)
☐ ICD 9 CM : 440-442, 444
☐ ICD 9 CM : 250
☐ 其他 _____

回 血脂濃度之報告或數據

- ☐ 3 個月前檢查報告，檢查日期：_____
☐ TC $\geq$ 200mg/dl + 危險因子 $\geq$ 2 個
☐ TC $\geq$ 240mg/dl
☐ LDL-C $\geq$ 130mg/dl + 危險因子 $\geq$ 2 個
☐ LDL-C $\geq$ 160mg/d
☐ TG $\geq$ 200mg/dl (需同時合併有
TC/HDL-C $>$ 5 或是 HDL-C $<$ 40mg/dl)
☐ TG $>$ 500 mg/dl

Data	
Data	
Data	
Data	
Data	
Data	

- ☐ 本次檢查報告，檢查日期：_____
☐ TC $\geq$ 200mg/dl + 危險因子 $\geq$ 2 個
☐ TC $\geq$ 240mg/dl
☐ LDL-C $\geq$ 130mg/dl + 危險因子 $\geq$ 2 個
☐ LDL-C $\geq$ 160mg/d
☐ TG $\geq$ 200mg/dl (需同時合併有
TC/HDL-C $>$ 5 或是 HDL-C $<$ 40mg/dl)
☐ TG $>$ 500 mg/dl

Data	
Data	
Data	
Data	
Data	
Data	

回 是否已達治療目標

- ☐ 是
☐ 否

(七) CHECK LIST 表格化 (申請人填寫) 如下表

、CHECK LIST (申請人填寫)		
是否為初次治療		
☐	是	
☐	否	
主要診斷		
☐	ICD 9 CM : 272.0 純高膽固醇血症	
☐	ICD 9 CM : 272.1 純高甘油脂血症	
☐	ICD 9 CM : 272.2 混合性高脂血症	
☐	ICD 9 CM : 272.3 高乳糜微粒血	
☐	ICD 9 CM : 272.4 其他高脂質血症	
☐	其他：	
心血管疾病或糖尿病		
☐	無	
☐	有	
☐	ICD 9 CM : 410-414	
☐	ICD 9 CM : 430-438 (不含 ICD 9 CM : 432)	
☐	ICD 9 CM : 440-442, 444	
☐	ICD 9 CM : 250	
☐	其他：	
血脂濃度之報告或數據		檢查日期或結果
☐	檢附 3 個月前檢查報告資料	
☐	TC $\geq$ 200mg/dl + 危險因子 $\geq$ 2 個	
☐	TC $\geq$ 240mg/dl	
☐	LDL-C $\geq$ 130mg/dl + 危險因子 $\geq$ 2 個	
☐	LDL-C $\geq$ 160mg/d	
☐	TG $\geq$ 200mg/dl (需同時合併有 TC/HDL-C $>$ 5 或是 HDL-C $<$ 40mg/dl)	
☐	TG $>$ 500 mg/dl	
☐	檢附本次檢查報告	
☐	TC $\geq$ 200mg/dl + 危險因子 $\geq$ 2 個	
☐	TC $\geq$ 240mg/dl	
☐	LDL-C $\geq$ 130mg/dl + 危險因子 $\geq$ 2 個	
☐	TG $\geq$ 200mg/dl (需同時合併有 TC/HDL-C $>$ 5 或是 HDL-C $<$ 40mg/dl)	
☐	TG $>$ 500 mg/dl	
☐	是否已達治療目標	
☐	是	
☐	否	

二、Clopidogrel (商品名：plavix) 藥物之審議原則

(一) 健康保險藥品給付規定：

1. 健保現行規定 (健保審字第0930068276號)：

A. 限無法忍受acetylsalicylic acid (aspirin) 或acetylsalicylic Acid (aspirin) 有禁忌而需使用抗血小板製劑之病患使用。

(88/09/01)

B. 原則上本類製劑與acetylsalicylic acid (aspirin) 不宜合併使用，僅於冠狀動脈支架植入術後三個月內，得依病情需要合併使用。申報費用時須註明放置支架(stent)之日期。(90/1/1)

C. 用於已發作之非ST段上升之急性冠心症(不穩定性心絞痛和非Q波型心肌梗塞)而住院的病人合併acetylsalicylic acid (aspirin) 使用，可連續使用九個月。(93/4/1)

2. 自94年8月1日起施行 (健保審字第0940068773號)：

A. 限曾發生中風、心肌梗塞或週邊動脈血管疾病的粥狀動脈硬化病人，並符合下列條件之一者使用。

A-1. 對acetylsalicylic acid(如Aspirin)過敏。

A-2. 最近一年內經上消化道內視鏡檢查或上消化道X光攝影檢查證實消化性潰瘍或發生上消化道出血病史。須於病歷註明上消化道內視鏡或上消化道X光攝影檢查時間。

B. 經介入性支架置放術時及治療後3個月內得acetylsalicylic acid(如Aspirin)合併使用。須於病歷註明介入性支架置放手術之日期。

C. 用於已發作之非ST段上升之急性冠心症(不穩定性心絞痛和非Q波型心肌梗塞)而住院的病人時，得與acetylsalicylic

acid(如Aspirin)合併治療，最長9個月。須於病歷註明住院時間。

(二) 爭審會審查原則：

1. 不穩定性心絞痛、非Q波型心肌梗塞及放置冠狀動脈支架之疾病：

A. 依「全民健康保險藥品給付規定」第(二)點、第(三)點審查。

2. 心肌梗塞、缺血性腦中風及周邊血管疾病：

A. 初級預防：病患是心肌梗塞或缺血性腦中風之高危險群，未發作過，為了防止首次發作而使用，則不予給付。

B. 次級預防：可以做為心肌梗塞、缺血性腦中風及周邊血管疾病發生後，預防再次發作時使用，須完全符合下列條件：

B-1. 需檢附完整報告，如：導管、心電圖、腦部影像學檢查等，或臨床理學檢查病歷紀錄，以支持診斷之正確性。

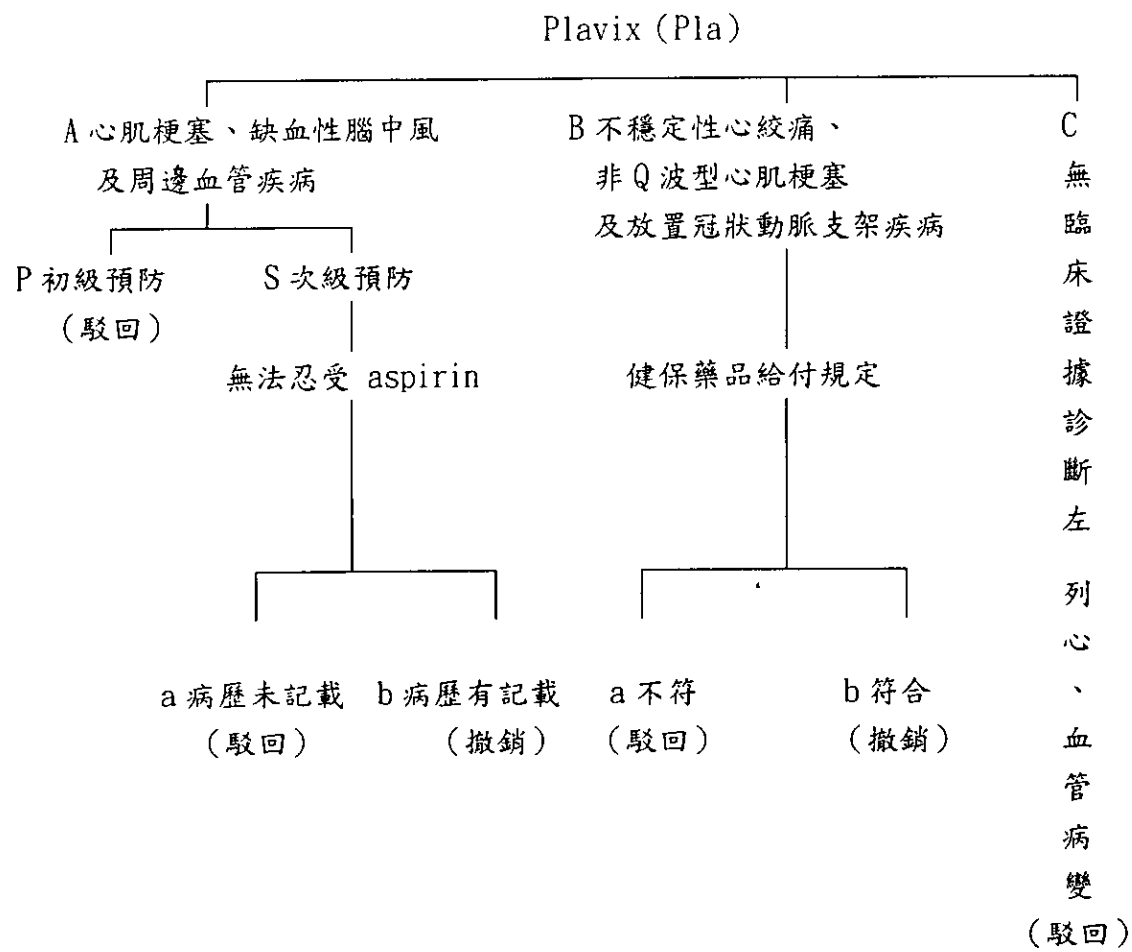
B-2. 病歷需記載：

a. 病患使用低劑量100mg aspirin即產生腸胃不適之情形。

b. 或 aspirin 造成支氣管痙攣或紅疹等過敏情形。

c. 或檢附胃鏡報告，報告呈現十二指腸潰瘍、胃潰瘍或急性胃黏膜病變 (acute gastric mucosal lesion, AGML)。

(三) 案件歸類：



三、Thiazolidinediones（商品名：AVANDIA）類藥物之審議原則

（一）健保相關規定：

「全民健康保險藥品給付規定」未明訂此類藥物之使用時機與條件。藥政處核准之藥品適應症為「單一療法或與 SULFONYLUREA、METFORMIN 類口服降血糖劑、胰島素合併使用以控制第二型糖尿病人的血糖」。

（二）審查原則：

基於以「病人安全」為主審議之目標，並兼顧醫療資源分配之合理性、落實慢性病治療社區化之政策、強調病歷記載之完整性，同時儘量減少醫療專業自主涉入之考量下，本會審議使用 AVANDIA 藥物之專業審查原則為：

1. 依現階段之實證研究報告，以健保給付使用 AVANDIA，應以確定為糖尿病患者為宜，葡萄糖失耐症（IGT）之病患不宜直接使用 AVANDIA 作為預防性的治療。
2. 由實證觀點，基於病人用藥安全，糖尿病患者若合併有心臟衰竭病症（或併用毛地黃藥物）者、肝功能值異常達 2 倍以上者、腎功能異常者，皆不宜使用此藥物。
3. 使用 AVANDIA 之前已有病患用藥安全評估，如心臟功能、肝功能及腎功能之檢驗（查）報告。
4. 使用 AVANDIA 後，應追蹤評價用藥效果及副作用，如規則追蹤空腹及飯後血糖、糖化血色素(HbA1c)與體重變化；若使用 AVANDIA 半年後，糖化血色素(HbA1c)無明顯之進步，應停止用藥。
5. AVANDIA 之使用，宜遵守以低劑量為起始劑量(4mg qd)之原則，再逐步考慮增加劑量。
6. 雖然美國 FDA 通過使用胰島素之糖尿病患者可以併用 AVANDIA，但根據目前的實證研究報告，建議儘量避免此種藥品併用的情形，以免發生心臟功能惡化的狀況。

(三) 案件歸類原則：

1. 於系統中選出符合下列條件之未審案件：

(1) 診斷為糖尿病 ICD-9-CM：250 及爭議標的為 AVANDIA，醫令碼：B022818100 之案件。

2. 將所選出之案件依下列條件分類：

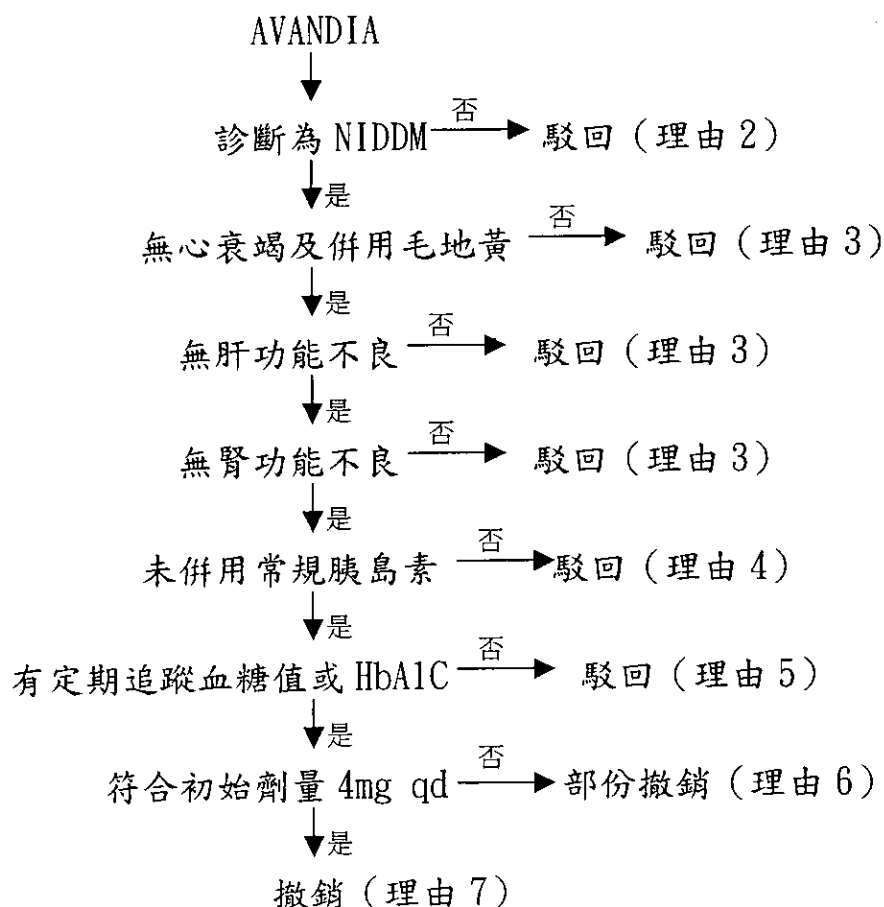
(1) 合併有心衰竭診斷或合併有使用毛地黃藥物。

(2) 合併有腎衰竭診斷或血液透析。

(3) 合併有活動性肝病診斷。

(4) 處方明細顯示有併用 INSULIN。

(四) 案件歸類路徑



備註：病歷不完整或紀錄品質不良，無法支持用藥適當性者使用理由 1。

(五) 爭審會建議之審查理由：

駁 回

1. 依所附病歷資料，病患診斷為第二型糖尿病而使用 AVANDIA，惟依實證醫學觀點及病人安全之用藥，所附病歷未能顯示病患使用藥物前之完整評估/適當理由，健保局之原核定爰予維持。
2. 查所附病歷資料，未能確定診斷為第二型糖尿病，不符使用 AVANDIA 之適應症，申請審議駁回。
3. 查所附病歷資料，病患有心衰竭（併用毛地黃藥物）/肝功能不良（疾病診斷或肝功能指數）/腎功能不良（疾病診斷或腎功能指數），基於實證醫學觀點及病患用藥安全之考量，不宜合併使用 AVANDIA，申請審議駁回。
4. 查所附病歷資料，病患診斷為第二型糖尿病，已使用常規性胰島素，根據目前的實證研究報告，使用胰島素併用 Avandia，易發生心臟功能惡化之狀況，基於實證醫學觀點及病患用藥安全之考量，應盡量避免合併使用胰島素與 AVANDIA，申請審議駁回。
5. 查所附病歷資料，病患診斷為第二型糖尿病，自○年○月○日使用 AVANDIA 迄今，未見用藥後之評估，無法顯示使用 AVANDIA 之適當性及 HbA1c 是否達到治療目標，無給付所請費用之理由，申請審議駁回。

部份撤銷

6. 查所附病歷資料，病患診斷為第二型糖尿病，使用 AVANDIA 尚屬病情所需，惟依實證醫學觀點及病患用藥安全之考量，其初始劑量宜以每日 4mg/tab 為始，本會同意部分給付 AVANDIA○○劑之費用，其餘駁回。

撤 銷

7. 查所附病歷資料，病患診斷為第二型糖尿病，有完整之用藥評估，符合實證醫學觀點及病人用藥安全考量，同意給付所請費用，爰將原核定撤銷，其金額由原核定機關核算後補付。

四、消化系腹部超音波檢查之審議原則

(一)健保相關規定：

1. 全民健康保險醫療費用支付標準，第十三項超音波檢查：

*通則：須將診斷結果附於病歷，申報費用應檢附報告(19001-19018)。

- A. 腹部超音波(19001C)，健保支付點數 882 點（包括肝 liver, 膽囊 gall bladder, 胰 pancreas, 脾 spleen, 下腔靜脈 inferior vena cava, 腹主動脈 abdominal aorta, 腎 kidney 及其他腹部超音波 abdominal others 在內）。
- B. 其他超音波(19005B)，健保支付點數 600 點。
- C. 其他腹部超音波(19005B1)，健保支付點數 600 點(含腹部單一器官或單一系統超音波檢查)。1. 適用表別為基層院所(含)以上。2. 本項原以 19005B 申報，因放寬適用表別, 故以 19005B1 申報。
- D. 腹部超音波(19009C)，追蹤性，健保支付點數 600 點。（依 94.6.10. 健保醫字第 0940059599 號函釋，適用於同一病人為同一疾病之目的之再次腹部超音波檢查，實施期間依臨床專業判斷。）

(二) 全民健康保險醫療費用審查注意事項，內科審查注意事項-門診部分審查原則：

- 1. 超音波檢查易流於浮濫，應特別對於檢查頻率過高之院所，加強審查其必要性。例如高血壓無心臟血管併發症者，並無心臟超音波檢查之必要。（原第 5 點）
- 2. GOT、GPT異常，門診得檢驗HBSAG、Anti HCV。然檢驗Anti HBS應屬非必要檢驗。（原第7點）
- 3. 肝硬化患者可每三個月做一次超音波檢查（原第 25 點）。

(三) 爭審會審查原則

1. B 型肝炎：

A. 40 歲以上 e 抗原陽性之男性或肝硬化患者，或有肝癌家族史者，每 3-6 個月檢查一次。

B. 非活動性肝炎患者，每 6-12 個月檢查一次。

2. C 型肝炎及其他原因引起之肝臟疾病（包括自體免疫肝病、威爾森氏症、酒精性肝炎、脂肪性肝炎、其他不明原因之肝病）：

A. 合併肝硬化者，活動性肝炎患者，每 3-6 個月檢查一次。

B. 非活動性肝炎患者，每 6-12 個月檢查一次。

3. 慢性 B/C 型肝炎患者，申請審議腹部超音波檢查時，需檢附 HBsAg 或 Anti-HCV Ab 檢查陽性報告以及記載完整之超音波報告。

4. 肝功能檢驗異常者，申請審議腹部超音波檢查時，需檢附肝功能異常值報告及 HBsAg 或 Anti-HCV Ab 檢查報告（不必一定陽性結果）以及記載完整之超音波報告。

5. 腹部疼痛：病歷記載須註明施行超音波檢查之適應症、理學檢查之描述、臨床上初步評估腹部超音波可提供診斷上之助益（如疑膽結石、疑腎結石）。

(四) 案件歸類原則

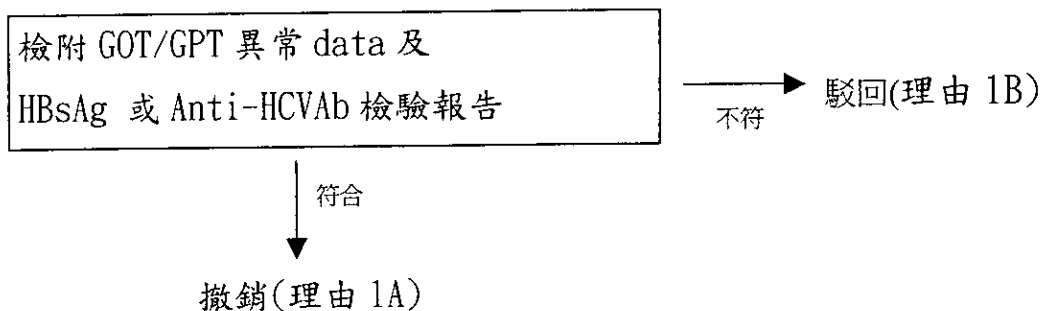
1. 於系統中選出符合下列條件之未審案件：

A. 診斷為 B 型肝炎、C 型肝炎、慢性肝炎 ICD-9：070、571；腹痛

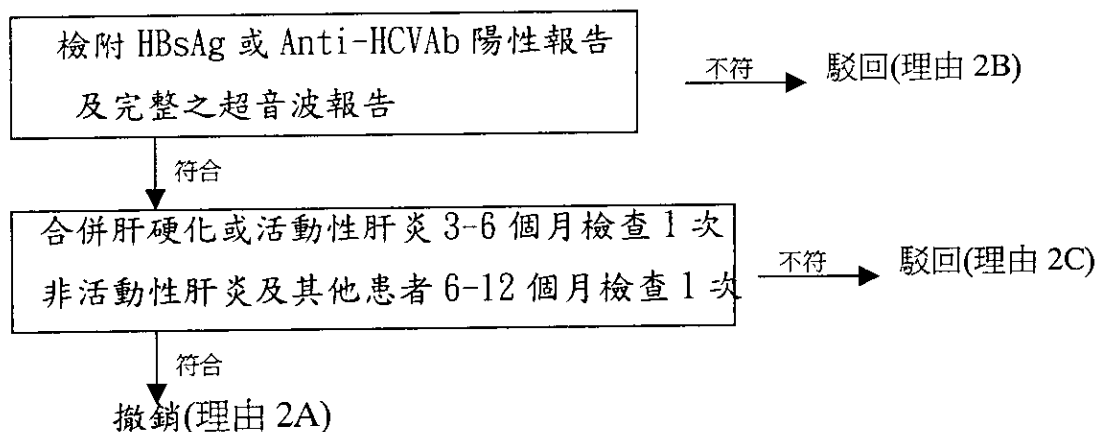
B. 爭議標的為 19001C、19009C、19005B、19005B1。

2. 分類及路徑：

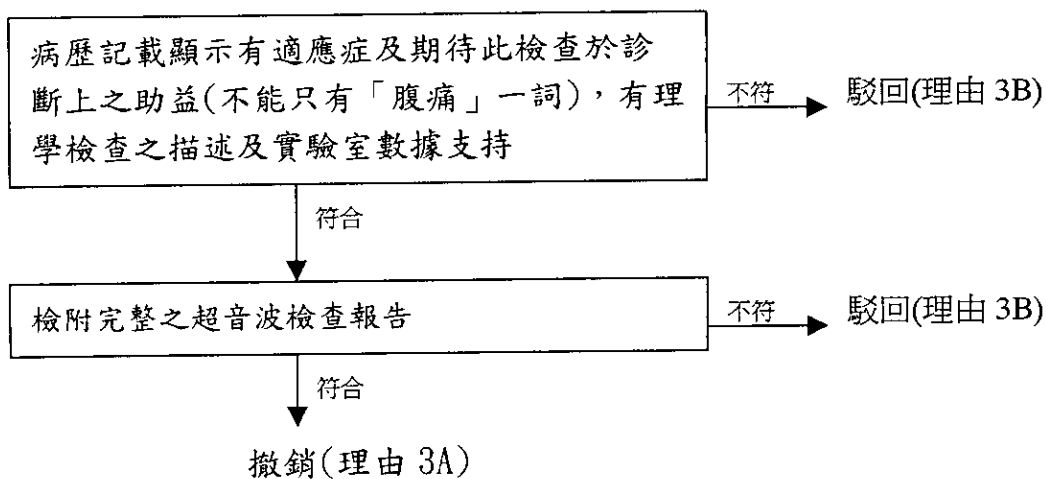
2-1. 肝功能異常者：



2-2. B/C 型肝炎者：



2-3. 腹痛者：



(五)爭審會建議之審查理由

撤銷

- 1A：查所附病歷資料，病患肝功能異常已檢附異常值報告及 HBsAg/Anti-HCV 檢查報告，施行腹部超音波檢查尚屬合理，同意給付，其金額由原核定機關依規定核算後補付。
- 2A：查所附病歷資料，所載診斷為 B/C 型/慢性肝炎，檢附 HBsAg/Anti-HCV 陽性報告及完整超音波報告，施行腹部超音波檢查尚屬合理，同意給付，其金額由原核定機關依規定核算後補付。
- 3A：查所附病歷資料，病患因腹部疼痛就診，有相關症狀及相關理學檢查之描述及實驗室數據支持，顯示符合施行腹部超音波檢查之適應症，同意給付，其金額由原核定機關依規定核算後補付。

駁回

- 1B：查所附病歷資料，申請理由雖稱病患有肝功能異常，惟未見 肝功能異常檢驗值異常相關資料/HBsAg/Anti-HCV 檢驗報告，無法顯示需給付腹部超音波檢查費用之適當理由，申請審議駁回。
- 2B：查所附病歷資料，未檢附 HBsAg 或 Anti-HCVAb 陽性報告/超音波報告，無法顯示需給付腹部超音波檢查費用之適當理由，申請審議駁回。
- 2C：查所附病歷資料，無肝硬化或疑肝腫瘤相關之記載，宜以 6 個月追蹤為原則，檢查過於頻繁，無需給付腹部超音波檢查費用之適當理由，申請審議駁回。
- 3B：查所附病歷資料，未載明適應症及預期此檢查於診斷上之幫忙/未見理學檢查之描述及實驗室數據支持/未檢附超音波報告，無法顯示需給付腹部超音波檢查費用之適當理由，申請審議駁回。

第五節 資訊溝通平台之建構與應用評估

一、資訊溝通平台建構之說明

去（93）年度的研究計畫我們提出「以實證醫學為基礎之爭議審議運作七大步驟模式」，評審委員們認同此模式的可行性及必要性且提供許多寶貴的意見，而透過實證醫學方式討論所得之結論必定需要一個回饋機制來瞭解提出爭審案件的醫療院所及爭審會審查專家們的反應及意見，故在爭審會建置審議執行面之資訊溝通平台，期能提高審查專家之參與度。

透過目前爭審會官網上所架設的「實證醫學交流論壇」，將審查專家共識會議之意見與結論登錄於此論壇上，如此一來，審查專家們可以線上留言的方式對於該網站上所發表的爭審案件實證醫學探討之文章作回饋，不但可加速資訊交流的脚步，並可達到資訊透明化之目的。在本年度研究計畫後半年中，我們持續評估此溝通平台之成效。

二、資訊溝通平台目前應用之評估

為將受理之爭議案件處理流程調整為以審查室為單位，爭審會歷經軟體（組織、運作流程）與硬體上（辦公室格局）之變革，自 94 年 7 月 1 日起開始實施以審查室為單位之審查及提案運作一段時間後，終於在 94 年 9 月 28 日開始試用該會官方網站所架設之「實證醫學交流論壇」。首先刊登有「本會網站『實證醫學交流論壇』平台開始啟用了」宣導文、「以實證醫學為基礎爭議審議運作模式之應用簡介」及「該會審查專家所提於審查案件時發現之問題」等三篇資料。爭審會的同仁以 e-mail 送出開始試用此平臺之訊息及「實證醫學課程調查表」之問卷予當時 108 位審查專家，惟以 e-mail 回覆者僅 7 位，故再經由傳真及當面詢問，總共有 64 位（59.3%）審查專家回覆意見，有關問卷內容及回復情形詳如表四。經查詢審查專家未以

e-mail 回覆之原因為：太忙沒時間上網、對所提資料已了解或沒興趣、e-mail 地址錯誤…等等。目前該官方網站上之主題係由爭審會承辦單位負責建立，尚未對外開放，審查專家僅能針對網站上之主題予以回應，惟至今尚無審查專家針對各主題經由網路回應。

表四：實證醫學交流論壇問卷統計

941013 發出 e-mail 通知																	
序號	審查室	科別	醫生姓名	代號	讀取但未回覆	E-mail 回覆者	1.請問您對實證醫學之了解			2.請問您對執行實證醫學探討有無興趣			3.請問您有無接受實證醫學課程之需求		4.請問您希望實證醫學之教學方式		
							不了解	了解	非常了解	無	普通	很有興趣	無	有	上課	小型座談會	大型研討會
	總人數:	108位	回覆人數:	064	5	7	7	52	5	6	27	30	16	48	21	41	13

第四章 結論與建議

從 93 年 5 月至 94 年底執行的研究計劃中，我們已確立了「以實證醫學為基礎的爭議審議模式」的精神，並對未來之運作方式建立一個具體可行的流程；此等模式也確能減少醫療資源之誤用以及導正醫療行為。至於在爭審會中，這個流程應如何去執行，將因爭審會本身之定位而隨時可彈性調整。在這一年半中，許多參與實證探討的專家們皆有一個共同的疑問：這類工作不是應該由健保局去做嗎？是的，若健保局的審查工作能落實「實證醫學」的精神，爭審會的案件將大幅減少，其角色定位也會有大幅度的轉變。不過，在現今的情況下，爭審會仍無法不去負責處理醫療院所與健保局間的紛爭，也因此，爭審會對各類案件之處理，更是需要讓各方信服，其審議結果應該有其公信力，且其審查原則是公開、透明的。基於此等情況，實證醫學的引進，自然是爭審過程中必不可少的。

我們期待「以實證醫學為基礎的爭議審議模式」能落實於制度中，而不祇是止於精神層面，換言之，如何將實證醫學應用於爭審案例中，有一些值得考慮之處：

一、 爭審案例特性之分析

應有一套工具將爭審案例分門別類，由專科、次專科乃至案例本身爭審之主題，並將之電腦化，如此才能有效率地抓到具有類似主題的案例之數目，做為是否有必要專案處理之決策之參考。

二、 專案委請相關專家分析並確定是否能以實證醫學之方式為之

先決條件是案件之爭審重點能轉化為 PICO (Patients , Intervention , Comparison & Outcome)，才能進一步去搜尋文獻。

三、 實證探討之執行

這部分包含 literature searching , critical appraisal 及 application to original cases ,最後還要寫出建議。這也是整個模式中最需要仔細去思考

的一環，因為它是最重要卻也是最不容易找到合適的人去執行的。願意做這種工作的醫師不會太多，又要考量到其是否具備此等能力，因此，不論爭審會或健保局，皆須慎重考慮如何建立合理的制度以延攬此等「稀有動物」，才能讓此模式之運作可長可久。

四、 如何將實證探討之結論與建議應用於爭審案例之判定

若以此點出發，則二~四點之執行方式應一併考量。爭審會之審查專家若有意願為之，乃是最上策，但此機率不大，因為審查專家皆為資深主治醫師，通常較忙，不太可能願意親自去做實證探討，故較為可能之情形會是由一位年輕醫師為之。由於年輕醫師之臨床經驗較有限，常需資深主治醫師之指導才不易偏離主軸，其實證探討所獲得之結論也才較可能為爭審會的審查專家所接受而應用於爭審案例中。因此，二~四點之整體執行，我們會建議爭審會先建立合理的「專案處理」模式，將之「外包」，優先請爭審會的審查專家「認養」，由審查專家去找一位年輕醫師共同執行，若爭審會之審查專家沒有意願，則祇有另行尋找合適的人選執行實證探討。

五、 將實證探討之案例於爭審會中公開發論，使此等模式愈做愈順暢，愈能生根於爭審案例之處理過程中。「實證醫學交流論壇」網站之架設，其目的即在建構一個爭審專家們的資訊溝通平台，讓日常醫療業務已經很繁重的專家們能方便地在此平台上自由交換彼此之意見，其中當然包括對於實證探討案例之看法。但是要讓審查專家願意進入資訊平台去互相溝通，除持續加強宣導外，爭審會整個網站內容在安排上應予整合、充實，在使用之設計上應具備方便性。至於「實證醫學交流論壇」之溝通平台，可考量配合審查模式來運作。建立之主題則宜考量加強其深度，甚至開放給本會專家及外界專家學者一起交流，廣徵意見。

六、經由將實證醫學運作於爭議審議案件之處理過程中，且予以廣為宣傳，將有助於提昇整體醫界之醫療品質。我們期待醫師們於日常醫療中能具備實證醫學之精神，若不得已需要申復或提出爭議審議時，也應本著實證醫學之方式為之，而審查專家們在處理爭議案件過程中也應將實證醫學之精神放在心中，如此則彼此才能理性的互動，進而提昇醫界之水準。