



藥物安全簡訊

Drug Safety Newsletter



2006.Mar. Vol.13

本期內容

最新消息

| | |
|------------------|---|
| 藥物安全資訊..... | 2 |
| 一、藥品安全資訊..... | 2 |
| 二、醫材安全資訊..... | 4 |
| 國內藥物不良品回收事件..... | 6 |
| 一、藥品回收事件..... | 6 |
| 二、醫材回收事件..... | 6 |

專題報導

| | |
|---|----|
| 九十四年度國內上市後藥品之 ADR 通報案例分析..... | 9 |
| 從國內吸入性麻醉劑不良反應通報案件分析評估探討吸入性麻醉劑之用藥安全..... | 13 |
| 九十四年度藥害救濟審議案例分析..... | 22 |

財團法人藥害救濟基金會
Taiwan Drug Relief Foundation

全國藥物不良反應通報中心
National Reporting Center of Adverse Drug Reactions in Taiwan

最新消息

藥物安全資訊

by 全國藥物不良反應通報中心

一、藥品安全資訊

1. **Strattera® (atomoxetine) 相關重要警訊 (2005 年 10 月 05 日刊於 ADR 網站)**

美國食品藥物管理局 (FDA) 於 2005 年 9 月要求 Eli Lilly 藥廠修改 Strattera® (atomoxetine) 之仿單內容, 修改部份包括仿單的「加框警語」及「注意事項」欄, 提醒醫療人員注意服用 atomoxetine 之幼童及青少年, 可能會有產生自殺想法的危險性增加現象。FDA 同時通知 Eli Lilly 公司, 要求於調配此處方給病患時, 須提供「用藥指導」單 (a Patient Medication Guide, MedGuide), 其內容需提醒病患, 使用此藥品之相關風險及重要警訊。此外, 應嚴密監控服用 atomoxetine 之幼童病患, 可能發生之症狀惡化、情緒激動、躁動、自殺意念或行為, 及不正常的行為改變, 尤其是在藥品治療使用初期幾個月或在調整劑量增減時期。

Strattera® (atomoxetine), 被美國食品藥物管理局核准用於治療幼童及成人之注意力不足過動症 (Attention Deficit Hyperactivity Disorder, ADHD)。此藥品目前在台灣尚未上市, 但已完成臨床試驗在衛生署審核中。

此項有關會增加「產生自殺意念的風險」的警示是綜合 12 件短期 (6-18 週) 有安慰劑控制組的臨床試驗 (11 件為 ADHD, 1 件為 enuresis) 所進行的分析而得到的結果。在此 12 件臨床試驗中, 共有 1357 位試驗者服用 atomoxetine, 851 位試驗者服用安慰劑。綜合分析試驗結果指出, 服用 atomoxetine 者, 在服用初期幾個月可能有自殺想法的風險較大, 有自殺想法的危險性平均約為千分之四, 比服用安慰劑者高。在此約 2200 位試驗者中, 其中有一位服用 atomoxetine 患者曾有一次的自殺意圖。基於上述資料, FDA 規定 atomoxetine 仿單的「加框警語」中需刊載:

- (1) Strattera® (atomoxetine) 會使幼童及青少年 ADHD 患者可能有自殺想法之風險增加。
- (2) 任何幼童或青少年 ADHD 患者, 使用此藥品時需在利益大於潛在危險性的情況下使用。
- (3) 須嚴密監控病患服藥初期可能發生的症狀惡化, 自殺意念或行為, 以及不正常的行為改變。
- (4) 提醒家屬及病患照顧者, 嚴密監控病患, 發現病患行為異常時應通知開方醫師。

摘自: <http://www.fda.gov/medwatch/safety/2005/safety05.htm#Strattera>

2. Cymbalta® (duloxetine hydrochloride) 相關重要警訊

(2005 年 10 月 27 日刊於 ADR 網站)

美國食品藥物管理局(F D A)與 Eli Lilly 藥廠提醒醫療人員, Cymbalta®(duloxetine HCl) 於 2005 年 10 月 05 日修改仿單的「注意事項」欄。Cymbalta® (duloxetine HCl), FDA 核准用於治療重鬱症 (major depression disorder) 及糖尿病性周圍神經炎引起的疼痛 (diabetic peripheral neuropathic pain)。上市後使用經驗報告指出, 肝臟疾病患者服用後, 有增加肝臟壞死的危險性。Eli Lilly 藥廠於 Cymbalta®仿單中之「注意事項」欄, 加註與肝臟毒性之重要警訊, 其內容如下: 上市後報告顯示, 肝炎患者服用 Cymbalta®後有腹部疼痛、肝臟腫大及 transaminase level 比正常或無黃膽時上升 20 倍以上, 有混合型或肝臟細胞型肝臟損傷的情形。而膽汁鬱滯的黃膽病患 (cholestatic jaundice) 之 transaminase level 則會稍微上升。Cymbalta®同時也會使慢性肝病或肝硬化患者的 transaminase、bilirubin 及 alkaline phosphate 上升。Cymbalta®會與酒精產生交互作用而使肝臟壞死或肝臟疾病惡化, 故有酗酒或有慢性肝臟疾病的患者, 不建議服用 Cymbalta® (duloxetine HCl)。

摘自: <http://www.fda.gov/medwatch/safety/2005/safety05.htm#Cymbalta>

3. Evra® 相關重要警訊 (2005 年 11 月 18 日刊於 ADR 網站)

美國 FDA 於 2005 年 11 月 10 日對醫療人員和病患發出警告, 並要求 Evra 經皮避孕貼片的產品仿單進行更新修改: 使用此產品的女性其動情激素血中濃度相較高於使用其他大多數避孕藥品。Evra 為一週一次處方避孕貼片, 經由皮膚釋放 ethinyl estradiol (一種動情激素) 與 norelgestromin (一種黃體激素) 至血液中。FDA 建議婦女詢問醫療人員, 以瞭解此貼片是否適合他們使用。另外, 正在使用或考慮使用此貼片的女性如無法遵循傳統避孕藥之日服法, 應與醫師商討使用此產品之利弊得失, Evra 為一週更換一次之貼片, 可降低傳統避孕藥忘記服藥的機率。FDA 基於藥廠之試驗結果而公告此新警語, 直接比較使用 Evra 與其他傳統避孕藥之於病人體內動情激素與黃體激素的血中濃度, 使用 Evra 的女性其動情激素血中濃度相較高於使用其他大多數避孕藥品。一般來說, 病人於動情激素的暴露量增加, 可能增加產生血栓的危險。然而, 女性使用 Evra 是否會增加這類不良反應的危險性, 目前尚未得到證實。目前加粗的警語標示特別敘述, 女性使用 Evra 之血中動情激素濃度暴露量較傳統避孕藥 (35 mcg estrogen) 高出 60% ; 但是 Evra 之動情激素尖峰血中濃度卻比傳統避孕藥低 25%。

摘自: <http://www.fda.gov/medwatch/safety/2005/safety05.htm#evra>

4. 長效型支氣管擴張劑相關重要警訊 (2005 年 11 月 22 日刊於 ADR 網站)

美國 FDA 目前要求 salmeterol xinafoate 吸入劑、fluticasone propionate 及 salmeterol 吸入劑、formeterol 吸入劑之廠商更新其現有之產品仿單，內容必須包括新的警語及病人用藥指導，以警告醫療專業人員與病患這類藥品可能增加嚴重氣喘發作的機會，而當嚴重氣喘發作可能導致死亡。這些產品均含長效型貝塔 2 促效劑 (long-acting β_2 -adrenergic agonist, LABA)，為長效支氣管擴張劑，幫助鬆弛肺中呼吸道周圍之肌肉，當這些肌肉緊縮時會發生喘鳴 (支氣管收縮)。儘管 LABAs 降低氣喘發作頻率，但這些藥品可能會使氣喘發作時更加嚴重。

FDA 並發佈 LABA 用於氣喘的使用建議：

- LABA 不可當作第一線氣喘用藥，當其他藥品 (包括低至中劑量的類固醇) 無法控制氣喘時，LABAs 方可加入氣喘治療。
- 不可自行停用 LABA 或其他氣喘用藥，除非事先知會醫療人員。
- 不可使用 LABA 來治療逐漸惡化的氣喘，如在使用 LABA 期間喘鳴惡化，需立即通知醫師。
- LABAs 無法緩解突發之喘鳴，隨身攜帶短效型氣管擴張劑來治療突發之喘鳴。LABAs 用為長期控制及預防氣喘之症狀、預防成人及孩童因運動而引發之喘鳴 (支氣管收縮) 及長期控制慢性阻斷性肺病 (COPD) 之喘鳴 (支氣管收縮)。此新增警語為針對 LABAs 使用於氣喘而訂。類似的結果反應因資料不足，目前無法類推於其他適應症。

摘自：<http://www.fda.gov/medwatch/safety/2005/safety05.htm#LABA>

二、醫材安全資訊

1. 兒童於開始使用電子耳的二十四個月內有持續發生細菌性腦膜炎的危險 (2006 年 02 月 20 日刊於 ADR 網站)

耳蝸植入物 (Cochlear implants, 又稱人工電子耳) 是一種電子裝置。它可幫助重度聽障者 (包括神經性失聰)，獲得可用之聽力，並增進溝通能力。最新的 CDC/FDA 研究報告顯示，使用人工電子耳的兒童，其體內植入部分有置入物 (positioner) 者，與無置入物之電子耳使用兒童及一般兒童相比，有較高的機率感染細菌性腦膜炎 (Bacterial meningitis)。此類由肺炎雙球菌 (*Streptococcus pneumoniae*) 引起的細菌性腦膜炎，多發生於植入 24 個月期間。細菌性腦膜炎是由細菌引起腦與脊髓周圍之腦脊髓液嚴重感染情形，為一致命性的疾病！而置入物 (positioner) 是由橡膠做成的楔子，它可填滿耳蝸側邊與電極列間

的空間，幫助固定電極列。目前僅有 Advanced Bionics Corporation 公司的人工電子耳植入部分有使用置入物，但於 2002 年 06 月之後並未再被使用。

建議事項：

- 持續且密切監控使用人工電子耳之兒童健康狀況，特別是有置入物者。
- 對於考慮要植入人工電子耳或已經植入人工電子耳的成人及兒童的父母，要告之其腦膜炎的危險，同時也應告知其有疫苗可供使用。可藉由疫苗接種而減少腦膜炎的發生。
- 美國 CDC 建議詳細檢視使用電子耳兒童的預防接種紀錄，並與醫師討論相關疫苗接種事宜。
- 已經植入人工電子耳的成人及兒童的父母，應被教育辨認腦膜炎的症狀。當任何症狀出現時，應尋求即時必要的醫療照顧，並告知治療醫師人工電子耳的存在及因人工電子耳而相對增加的危險。這些人一出現中耳炎的任何徵候時，就須立即獲得醫療照顧。這些症狀包括：高燒、對於亮光不適應、頭痛、嗜睡或疲倦、頸部僵硬、噁心或嘔吐、耳痛、聽力喪失、易怒、食慾不振、而年紀較小的兒童或嬰兒，主要出現暴躁不安、嗜睡或食量減少情形。
- 當兒童開始使用人工電子耳後，其治療醫師應考慮預防性的抗生素使用。

國內處理情形：國內使用附 Positioner 之人工電子耳患者共計 8 位，目前無發生腦膜炎之相關情事。

摘自：<http://www.fda.gov/cdrh/safety/020606-cochlear.html>

2. 使用隱形眼鏡保養液應特別注意清潔以避免細菌感染

(2006 年 02 月 21 日刊於 ADR 網站)

新加坡外電報導，自 94 年 5 月至今有 22 位隱形眼鏡配戴者因角膜感染鐮孢菌真菌就醫，其中 21 名曾使用博士倫瑞霖多功能保養液清潔隱形眼鏡片，雖未直接證明是該品牌保養液受到真菌感染所引起，為了消費者使用安全，新加坡當局與博士倫公司正進行調查。衛生署核准博士倫隱形眼鏡清潔或保養液相關產品許可證共 4 張，目前市面上有販售的僅衛署醫器輸字第 010114 號，中文品名為「"博士倫" 瑞霖去蛋白全效保養液」500 mL 以下塑膠瓶裝，其成分配方與新加坡正調查中的產品不同，且衛生署藥物食品檢驗局每年均會針對架上產品進行抽驗，為消費者用藥安全把關，請消費者不要擔心。衛生署同時呼籲隱形眼鏡配戴者應遵照保養液的使用說明來確實沖洗鏡片並保存，產品開封後三個月未使用完畢也應丟棄，隱形眼鏡保存鏡盒亦應經常清洗，三個月更換一次，避免細菌感染或滋生黴菌。

國內藥物不良品回收事件

一、藥品回收事件

1. Sanofi-Aventis 法國總公司主動回收 30 批 Clexane®Injection (克立生注射液 enoxaparin) 藥品。(2006 年 02 月 10 日刊於 ADR 網站)

2006 年 2 月 10 日 Sanofi-Aventis 法國總公司宣佈，因於品質空管流程中，調查發現有極少部分的 enoxaparin 抗凝劑中的活性成分有濃度偏高之可能性，雖其濃度仍在治療範圍內，無健康的危害，但基於品質考量，主動回收共 30 批 Clexane® Injection 藥品。

國內處理情形：國內僅進口批號 2688 之 Clexane® Injection，代理商台灣安萬特藥品有限公司已於 2006 年 2 月 22 日完成回收該批號產品，且衛生署已致函給該公司（衛署藥字第 0950313629 號函），洽詢當地衛生局辦理該批號之銷毀事宜。

摘自：http://en.sanofi-aventis.com/Images/060210_enox_tcm24-12080.pdf

2. 嬌生股份有限公司主動回收 Janssen Pharmaceutica N. V. 的 Haldol® Drops (好度液、haloperidol) 之部分批號藥品。(2006 年 03 月 02 日刊於 ADR 網站)

2006 年 2 月 21 日嬌生股份有限公司致函行政院衛生署，Haldol®Drops 因於進行安定性試驗的監測時，發現滴管/瓶蓋系統密合不良，引起 LDPE 藥品發生滲漏和藥瓶平放儲存時的額外蒸發，造成主成分 haloperidol 含量改變，雖經安全性評估結果，較高的 haloperidol 含量值對療效及安全性所產生的整體潛在危害是可被忽略，該公司仍主動回收自 2002 年起進口國內共 30 批之該藥品，並請各醫療院所小心偵測使用該藥品病患是否發生不良反應。

國內處理情形：至目前為止 30 批 Haldol®Drops 之回收作業，嬌生股份有限公司尚在進行中。

二、醫材回收事件

1. The First Years 公司液體填充固齒器(Liquid-Filled Teethers)一級回收事件。(2006 年 02 月 01 日刊於 ADR 網站)

FDA 於 1 月 27 日公告：The First Years 公司液體填充的固齒器可能遭細菌污染，因為固齒器內部的液體可能含有綠膿桿菌 (Pseudomonas aeruginosa) 以及戀臭假單胞菌 (Pseudomonas putida)，如果固齒器被戳破，液體從固齒器流出而被孩童嚥下的話，會使孩童發生嚴重不適：如營養不良、血液問題或影響癌症療程。

國內處理情形：國內代理商亞星國際科技股份有限公司已於 2 月 21 日全面回收受影響之產品。

摘自：<http://www.fda.gov/cdrh/recalls/recall-012506.html>

2. 衛生署於 2006 年 2 月 15 日發佈 Cytosol 眼科溶液回收事件。

(2006 年 02 月 10 日刊於 ADR 網站)

Balance Salt Solution (BSS) 是醫療專業人員執行外科手術 (包含白內障手術) 過程中, 用來沖洗病患眼睛、耳朵、鼻子或咽喉的藥品。FDA 要求回收的原因是此系列產品中被發現含有之內毒素 (endotoxin) 過高; 內毒素可導致多種嚴重反應, 包括: 發燒、休克、改變血壓與其他循環功能。

FDA 曾接獲嚴重而且可能為不可逆的眼球傷害通報, 稱為前房中毒徵候 (Toxic Anterior Segment Syndrome, TASS), 發生在眼科手術時, 若污染物 (如: 內毒素) 進入眼睛前房而導致發炎的反應, FDA 也接獲超過 300 則病患的抱怨, 皆因使用了 Cytosol 公司生產的 BSS 導致相關傷害。

國內處理情形:

- (1) 衛生署已於 2006 年 2 月 15 日發函通知各醫療院所立刻下架回收 停用所有該問題產品
- (2) 國內代理商鈦沅股份有限公司已對受影響之產品進行全面性回收。

摘自：<http://www.fda.gov/bbs/topics/news/2006/NEW01315.html>

2. Baxter COLLEAGUE® and COLLEAGUE® CX 輸液幫浦一級回收事件。

(2006 年 02 月 16 日刊於 ADR 網站)

Baxter COLLEAGUE® and COLLEAGUE® CX 輸液幫浦是用來控制經由靜脈、動脈內或硬腦脊膜上注射之藥物或液體, 以達到定量或定時之持續注入血流之傳送裝置。此次回收原因:

- (1) 電池電力過低: 當機器以電池電力操作時, 如果電池充電未滿 12 小時, 電池充電指示器所顯示之電量可能較實際值偏高, 而機器會出現電力不足的警示, 機器停止運作之情形。
- (2) 氣泡偵測警示謬誤: 如果幫浦的管路被拉扯到, 幫浦的感測器可能誤認管路中有氣泡, 會顯示出錯誤警示並使機器停止運作。
- (3) 齒輪箱磨損: 隨著機器的使用而日益磨耗的馬達零件, 有可能造成機器停止運作並中斷治療。

- (4) 注入量不足: 如果已裝置在輸注匣中的管路有阻塞, 則位於蠕動頭上方的輸注匣入口基準會偏移, 而造成輸液不足。
- (5) 無法偵測阻塞性逆流: 不適當的穿刺輸液袋、使用已排除氣體之原始容器, 不適當的排氣或者放置到刻度腔前尚未打開氣閥, 這些動作都可能導致輸液幫浦無法偵測到逆流阻塞的情形。
- 上述五點缺失, 都可能延緩或中斷治療, 而對病患生命安全造成威脅。

國內處理情形: 本中心於 2 月 6 日獲知此回收公告即與百特醫療產品股份有限公司聯繫; 於 2 月 8 日接獲該公司覆文說明:

- a. 針對 FDA 所提之五點注意事項對使用單位進行教育訓練, 以求正確使用 Colleague 幫浦, 並製作「機器操作注意事項」海報張貼於各單位。
- b. 百特公司已將 2005 年所有可能造成錯誤發生的原因一併提出, 待 FDA 510K 審核升級配套措施通過, 估計將在 2006 年四月份開始全面更新升級市場上所有 Colleague 幫浦, 以徹底解決 2005 年所有 Colleague FCA 的修正措施。

摘自: <http://www.fda.gov/cdrh/recalls/recall-121305.html>

衛生署呼籲各醫療院所密切注意已使用回收藥物不良品之病患, 是否發生不良反應, 請利用下列專線或網址通報藥物不良反應通報中心, 通報專線 02-2396-0100, 網站: www.adr.doh.gov.tw。

藥物安全簡訊發行至今已逾四年, 感謝全國醫療各界人士的支持與愛戴, 本年度藥物安全簡訊已編輯成藥物安全電子報, 藉由網路訂戶之 email 傳送給醫療人員與民眾, 且藥物安全簡訊每期皆刊載於 ADR 網站, 故本年度的藥物安全簡訊贈閱寄送的份數將減少。如果各醫療單位或個人想定期收到 ADR 通報中心的藥物安全資訊的電子報, 請將各單位或個人的基本資料 (姓名、服務單位、職稱、聯絡地址、聯絡電話、及 E-mail) 以 E-mail 的方式 (主旨請寫: 索取藥物安全簡訊) 寄到 adr@tdrf.org.tw, 您就可以定期收到我們的藥物安全簡訊囉!!

專題報導

九十四年度國內上市後藥品之 ADR 通報案例分析

李宏冠¹ 高純琇^{1, 2}

¹全國藥物不良反應通報中心 ²國立台灣大學醫學院藥學系 副教授

前言

藥物不良反應通報系統建置的目的，在於收集國內民眾使用藥物產生嚴重不良反應的案例，並經由案例的評估彙整、資料分析以發覺未知的、少見的不良反應，或有已知不良反應發生頻次異常的現象，進而採取必要的措施，如警訊、用藥規範等的發佈，以提昇國人用藥安全。自民國八十七年開始接受上市後藥品不良反應通報以來，至今已邁入第九年。至九十四年底為止，共有 14,477 件的通報案件，分別為八十八年度 316 件、八十九年度 1,524 件、九十年 1,831 件、九十一年度 2,325 件、九十二年 2,252 件、九十三年 2,505 件，以及九十四年度的 3,722 件通報。在此，簡要分析九十四年度上市後藥品 ADR 通報情形。

九十四年度通報案件分析

全國藥物不良反應通報中心九十四年度共收到上市後藥品 ADR 通報 3,722 件，較九十三年度之 2,505 件多 48.4 %。而 ADR 通報來源仍以醫療人員為主，佔 90.1 % 強，廠商通報有 9.7 %，來自民眾的通報則只有 5

件，佔 0.1 %。其中，藥師仍為主要進行通報的醫療人員，約佔所有醫療人員通報者的 77.5 %。通報個案男、女性別相當，以男性 50.8 % 略高於女性的 49.2 %；通報個案之年齡小於 10 歲之兒童佔約 3.5 %，而大於 50 歲之老年人則佔約 57.1 %，但有 2.7 % 個案無病人年齡記載。

表一 九十四年度上市後藥品不良反應通報個案基本資料

| 變項名稱 | 個案數 | 百分比 (%) |
|----------------|------|---------|
| 通報來源 | | |
| 醫師 | 425 | 11.42 |
| 藥師 | 2600 | 69.86 |
| 護理人員 | 207 | 5.56 |
| 其他醫療人員 | 123 | 3.30 |
| 廠商 | 362 | 9.73 |
| 民眾 | 5 | 0.13 |
| 個案性別 | | |
| 女 | 1831 | 49.19 |
| 男 | 1891 | 50.81 |
| 個案年齡(歲) | | |
| <10 | 130 | 3.49 |
| 10~20 | 135 | 3.63 |
| 20~30 | 375 | 10.08 |
| 30~40 | 377 | 10.13 |
| 40~50 | 482 | 12.95 |
| 50~60 | 564 | 15.15 |
| 60~70 | 604 | 16.23 |
| 70~80 | 657 | 17.65 |
| 80~90 | 262 | 7.04 |
| >90 | 37 | 0.99 |
| 不知 | 99 | 2.66 |

以不良反應型態來分類(表二),在通報個案中有 35.2 %屬於型態 A, 64.8 %屬於型態 B。不良反應的嚴重度多屬於中度(55.2 %)與輕度(32.6 %)。懷疑藥品與不良反應的相關性,以屬於「極有可能」的為最多,佔 61.7 %,「可能」次之,佔 24.8 %。以通報個案所提供資料內容來分析通報品質,則通報品質為 Fair data 者為 74.8 %, Good data 為 10.0 %, Poor data 為 15.2 %。以藥理分類分析通報個案的懷疑藥品,則以神經系統用藥最常見,佔 30.6 %;抗感染用藥次之,佔 27.4 %;心血管用藥第三,佔 12.2 %。這三類藥品即佔所有懷疑藥品的 70.2 %強。進一步分析最常被通報的懷疑藥品,前五名的藥品依序為 phenytoin、ketorolac、rifampicin、diclofenac、carbamazepine,常被通報各藥品之不良反應則請參考表三。

討論

近年來上市後藥品之 ADR 通報件數有顯著的成長,其中一個原因可能是「嚴重藥物不良反應通報辦法」正式公告上路後,提供藥物不良反應通報的執行依據,辦法中規範醫療機構及藥局應於得知死亡、危及生命之嚴重藥物不良反應之日起七日內辦理通報,並副知持有藥物許可證之藥商。九十四年度案件的通報品質與往年有明顯提升,通報者多能補齊病人的性別、年齡等個人資料;但在不良反應結果欄位仍有相當高比例的通

報資料有勾選錯誤或不知如何填寫的情形,其他常見通報表填寫問題包括可疑藥品商品名、其他相關與檢驗數據資料,以及不良反應之描述填寫不夠詳細等。究其原因,此種情形可能來自於通報者對於藥物不良反應的認知仍有不足的現象,提供進一步的教育訓練課程,應是通報中心責無旁貸之責。

美國食品藥物管理局(FDA)通報資料庫(AERs)在 2004 年所收集通報件數為 422,889 件¹,以美國約有 2.91 億人口計算,其 ADR 通報率約為 0.15 %;而以相同方式計算九十四年度台灣之 ADR 通報率為 0.016 %。可知以人口為基礎之 ADR 通報率,我國於九十四年的 ADR 通報約為美國的九分之一,相較於九十三年之十二分之一,則有明顯的縮小。然而與台灣不同的是,美國所收集之 ADR 通報資料有九成以上來自於藥品廠商間接的通報,僅有不到一成為醫療人員與個人的直接通報。

歷年來通報案件來源皆以醫療人員為主,約有 93%來自非廠商的通報,九十四年度廠商通報案件佔 9.73 %,較去年度雖然有所成長。然而與美國相比較,通報比例仍然偏低。台灣藥品廠商 ADR 通報率過低的可能原因有,第一:美國通報案件數包含廠商之定期安全性報告上所收錄之案件,且此部分佔全年度通報之 38.3 %。在九十四年度台灣藥品在安全監視期的有 594 品項,共收到 871 件藥

表二 九十四年度上市後藥品之不良反應通報個案分析

| 變項名稱 | 個數 | 百分比(%) |
|-----------------|------|--------|
| 不良反應結果 | | |
| 死亡 | 78 | 2.10 |
| 危及生命 | 97 | 2.61 |
| 導致病人住院 | 538 | 14.45 |
| 造成永久性殘疾 | 7 | 0.19 |
| 延長病人住院時間 | 168 | 4.49 |
| 需作處置以防永久性傷害 | 667 | 17.92 |
| 先天性畸形 | 1 | 0.03 |
| 其他 | 2167 | 58.22 |
| 型態 | | |
| A | 1309 | 35.17 |
| B | 2413 | 64.83 |
| 嚴重度 | | |
| 輕度 | 1213 | 32.59 |
| 中度 | 2054 | 55.19 |
| 重度 | 252 | 6.77 |
| 無法評估 | 203 | 5.45 |
| 相關性 | | |
| 確定 | 316 | 8.49 |
| 極有可能 | 2296 | 61.69 |
| 可能 | 924 | 24.83 |
| 存疑 | 86 | 2.31 |
| 資料不全 | 48 | 1.29 |
| 無法評估 | 52 | 1.40 |
| 各案例所提供資料 | | |
| Good | 373 | 10.02 |
| Fair | 2784 | 74.80 |
| Poor | 564 | 15.15 |
| 不知 | 1 | 0.03 |
| 懷疑藥品之藥理分 | | |
| 神經系統用藥 | 1451 | 30.59 |
| 抗感染用藥 | 1301 | 27.42 |
| 心血管用藥 | 577 | 12.16 |
| 抗腫瘤藥物 | 416 | 8.77 |
| 血液製劑 | 207 | 4.36 |
| 診斷用藥 | 185 | 3.90 |
| 胃腸道用藥 | 141 | 2.97 |
| 呼吸系統用藥 | 113 | 2.38 |
| 賀爾蒙類藥物 | 97 | 2.04 |

品定期安全性報告；第二：通報來源以填寫通報者為依據，通報中心常接獲部分通報案件為醫療人員填寫通報表後轉知廠商，再由廠商遞交至通報中心。因此廠商通報率雖無明顯提昇，但廠商對藥物安全監視的努力仍然值得肯定。

另外根據九十四年度嚴重不良反應通報時效性的分析數據中，中心發現許多案例並未依照「嚴重藥物不良反應通報辦法」所規範之時限內通報，推斷原因為許多醫院在處理不良反應通報時採取批次性處理，近期已將採取批次性處理之醫療院所名單提供衛生署藥政處，希望能將嚴重不良反應的案件依法定時限內通報。

應持續研議方案以落實藥物不良反應通報制度，與各專科醫學會合作，辦理用藥安全相關主題之研討會，加強對醫療人員、藥品廠商宣導。

結論

九十三年八月三十一日「嚴重藥物不良反應通報辦法」正式公告上路後，不僅提供藥物不良反應通報的執行依據，也為國人用藥安全提供更多保障。同年九月初依藥事法第四十五條規定，公告『藥物安全監視管理辦法』，明確訂定藥物監視除新上市藥品外，仍包括醫療器材，在監視期間前兩年每半年檢送一次，後三年每一年檢送一次定期安全性報告。依上述通報辦法之規定，醫院及診所除有義

務通報藥物不良反應之外，也應該告知該藥品許可證持有廠商相關資訊，廠商和醫院診所應建立良好的互動關係，互助合作才能讓台灣的藥物不良反應通報更上軌道。

另外於九十四年十二月三十一日公告「藥物安全監視管理辦法」之通報格式，訂定藥品定期安全性報告之檢送格式，安全監視期間內之新藥許可證持有者，通報時應依該格式填具內容，並依衛生署規定期限檢送至

全國藥物不良反應通報中心，以落實藥物安全監視制度，使國內藥物不良反應通報系統資料庫之建立更為完備，保障民眾用藥安全。

若發現有藥物不良反應發生，請依通報辦法規定，在法定時限內通報至本中心。全國藥物不良反應通報系統會持續監測所有藥物不良反應之通報，加強不良反應通報之宣導，並促進通報品質提昇，以維護國人用藥安全。

表三 九十四年度上市後藥品不良反應通報個案之懷疑藥品前十名，及其常被通報之不良反應症狀

| 懷疑藥品 | 件數 | 主要症狀 |
|---------------|-----|--|
| Phenytoin | 129 | Skin rash, Stevens Johnson syndrome, erythema multiforme, fever, leukopenia, etc. |
| Ketorolac | 125 | Allergy, urticaria, face edema, eyelid edema, diarrhea, rash, dyspnea, etc. |
| Rifampicin | 121 | Skin rash, jaundice, abnormal liver function, hepatitis, nausea, vomiting, etc. |
| Diclofenac | 104 | Skin rash, edema, urticaria, allergy, etc. |
| Carbamazepine | 78 | Stevens Johnson syndrome, skin rash, etc. |
| Iopromide | 76 | Vomiting, skin rash, dizziness, nausea, skin itching, etc. |
| Vancomycin | 75 | Skin rash, itching, allergy, erythema multiforme, red man syndrome, nephrotoxicity, renal dysfunction, fever, etc. |
| Cefazolin | 64 | Skin rash, diarrhea, etc. |
| Ketoprofen | 56 | Face edema, eye edema, skin rash, urticaria, allergy, etc. |
| Oxacillin | 56 | Skin rash, liver function abnormal, leukopenia, etc. |

參考文獻：

1. US FDA. Center for Drug Evaluation and Research 2004 Report to The Nation-Improving Public Health through Human Drugs. Available at: <http://www.fda.gov/cder/reports/rtn/2004/rtn2004-3.htm> [Aug 22, 2005].
2. 行政院衛生署九十四年度捐助計畫全國藥物不良反應通報系統計畫研究報告。

全國藥物不良反應通報中心

專線：(02)2396-0100

URL： <http://adr.doh.gov.tw>

專題報導

從國內吸入性麻醉劑不良反應通報案件分析評估探討吸入性麻醉劑之用藥安全

陳文雯¹ 高純琇^{1, 2}

¹全國藥物不良反應通報中心 ²國立台灣大學醫學院藥學系 副教授

審稿：林敏雄¹、孫維仁² (¹國泰綜合醫院家醫科 主任、²台大醫院麻醉部 主任)

前言

全國藥物不良反應通報中心自民國 87 年成立以來，吸入性麻醉劑之不良反應通報案件之死亡率相對較高，藥害救濟基金會亦頻繁接獲吸入性麻醉劑申請救濟之死亡案例。雖然 methoxyflurane, enflurane, isoflurane, desflurane, sevoflurane 等吸入性麻醉劑已於國內上市多年，其於國內使用之安全性卻鮮少被研究探討。因此，藉由分析國內自發性藥物不良反應通報系統所收入之資料，以瞭解國內吸入性麻醉劑之用藥安全有其必要性。

資料來源及方法

分析全國藥物不良反應通報中心電子資料庫，自民國 87 年成立以來至 94 年底之所有吸入性麻醉劑不良反應通報案件，排除臨床試驗案件及初步評估結果為與通報藥品不相關的案件，不良反應與藥物相關性之評估則是根據 Naranjo 分數來評斷。

(分數 9：確定； 5-8：極有可能； 1-4：可能； 0：存疑)

結果

在過去七年中，藥物不良反應資料庫中僅有與 isoflurane 及 sevoflurane 相關之案例通報共 12 件，其中 11 件通報案例符合研究條件，有 3 例併用其他可疑藥品。通報病患於 ADR 發生時之平均年齡為 21 歲，而 6 件 (55%) 案例病患為 16 歲以下之孩童。藥物不良反應有 10 件 (91%) 案例病患發生惡性高熱 (Malignant hyperthermia, MHT)，1 件 (9%) 疑似發生耳鳴及聽力喪失。

10 件惡性高熱通報案例中，其病患藥物不良反應發生之平均年齡為 19 歲。其中男性患者佔總案例之大多數 (8/10；80%)，佔孩童案例之 83% (5/6)。有 8 件 (80%) 的案例為病人死亡案例，在孩童案例中有 5 件導致孩童死亡；所有死亡案例中，惡

性高熱伴隨有高血鉀、心律不整、換氣過度、氣管痙攣、酸中毒、或者最終多重器官衰竭等併發症，為直接或間接引發死亡的原因；七個案例（70

%）給予 dantrolene 急救，其中僅二例（2/7, 28.6%）成功扭轉惡性高熱，回復正常體溫，急救成功。所有發生惡性高熱案例一覽表如表一。

表一、案例一覽表²⁴

| 案例編號 | 懷疑藥品 | 性別 | 不良反應結果 | 不良反應症狀 | 是否給予 Dantrolene |
|------|--------------------------------|----|-------------|------------------------|---------------------|
| 1 | Isoflurane | 女 | 死亡 | 體溫升高至 41°C、多重器官衰竭 | 是 (延遲給予) |
| 2 | Isoflurane | 男 | 死亡 | 體溫升高至 42°C、多重器官衰竭 | 是 (緊急給予一劑) |
| 3 | Isoflurane | 男 | 死亡 | 體溫升高、過渡換氣、高血鉀、心律不整 | 否 |
| 4 | Isoflurane | 男 | 需作處置以防永久性傷害 | 體溫升高至 40°C、肝功能指數上升 | 是 (立即給予，使用 21 支) |
| 5 | Isoflurane | 男 | 死亡 | 體溫升高、高血鉀、心律不整、過渡換氣、酸中毒 | 否 |
| 6 | Isoflurane | 女 | 死亡 | 體溫升高、肌肉痙攣、僵直 | 是 (延遲給予) |
| 7 | Isoflurane | 男 | 死亡 | 體溫升高、高血鉀、心律不整 | 否 |
| 8 | Isoflurane Succinylcholine | 男 | 死亡 | 體溫升高至 41°C、氣管收縮、心律不整 | 是 (延遲給予) |
| 9 | Sevoflurane Succinylcholine | 男 | 死亡 | 體溫升高、多重器官衰竭 | 是 |
| 10 | Sevoflurane Succinylcholine | 男 | 導致病人住院 | 體溫升高、心律不整、酸中毒 | 是 (延遲給予) |

討論

吸入性麻醉劑所引發之不良反應中，惡性高熱令人聞之色變，尤其現今整型風正盛，愛美人士在追求完美的同時，對於這個戲劇化且駭人聽聞的不良反應，實需外科醫師、麻醉醫師、及民眾提高警覺。

惡性高熱為一罕見、先天、可能致命的臨床症狀，通常為吸入性麻醉劑 (halothane, isoflurane, desflurane, sevoflurane, etc.) 或神經骨骼肌阻斷劑 (succinylcholine) 等所誘發(誘導性藥品)，病人會有處於高代謝(hypermetabolic) 狀態的表現，其症狀包括，肌肉僵硬、呼吸急促、心律不整、血中二氧化碳濃度增加、高血壓、酸中毒、電解質不平衡，最後體溫急遽上升，導致多重器官衰竭^{2,7,8,9,12}。

一般而言，體溫升高為惡性高熱較晚出現的臨床表徵，可能不會出現於惡性高熱最初的診斷，惡性高熱體溫過高期間可能導致持續肌肉收縮，而產生比正常身體可消散至環境中更多的體熱，身體溫度可每五分鐘上升攝氏 1-2 度，以致發生嚴重高熱 (中心溫度高於攝氏 44 度)，同時導致氧氣需求、二氧化碳產生的增加，進而發生器官衰竭和多發性血管內凝固症 (disseminated intravascular coagulation, DIC)。而未控制的高代謝

(hypermetabolism) 會導致細胞缺氧，其表現於快速惡化之代謝性酸中毒。如不即時治療，肌細胞死亡及肌溶解將導致危及生命的高血鉀，而肌球蛋白尿(myoglobinuria) 更可能導致急性腎衰竭^{1,2,8}。

惡性高熱通常發生於骨骼肌肌漿網基因異常之個體，病人之 ryanodine 接受體 (RyR1，即骨骼肌中鈣離子釋放通道) 發生異常，當易受侵犯敏感個體(suspected susceptible, MHS) 病人接觸吸入性麻醉劑或神經骨骼肌阻斷劑誘發時，會導致細胞內鈣離子濃度迅速上升，進而發生一連串嚴重反應，甚至死亡，整個過程發展迅速，經常危及生命^{2,6}。惡性高熱易受侵犯敏感個體的診斷，可將病人完整的肌肉纖維置於多種濃度之 caffeine 及 halothane 中，若有不正常的肌肉收縮反應，則可假設為肌漿網鈣離子迅速釋放，而導致高代謝狀態的結果^{6,12}。

惡性高熱的治療，首先在惡性高熱被懷疑的同時，必須立即停止所有誘發藥品的使用，同時增加病人氧氣供給濃度至 100%，手術應立即停止，如手術無法停止，應改用非誘導性之靜脈麻醉劑 (如 propofol, ketamine, benzodiazepines 等) 同時應立即取得調配完成之唯一解藥 - dantrolene sodium，並應立即抽血檢查血中電解

值濃度、酸鹼平衡、肌酸激酵素 (Creatinine kinase, CK) 及凝血指數。CK 值通常會在急性發作 14 小時後升至最高點，需要每天檢查兩次直到 CK 值下降為止^{2,5}。

在無其他解釋原因而診斷確認為代謝性、呼吸性混和型酸中毒時，應懷疑惡性高熱發生之可能，亦應立即開始施打 dantrolene sodium，之後應當針對惡性高熱的後遺症來治療，包括降溫、危及生命的電解值異常之矯正（如高血鉀）和肌球蛋白尿所引起腎衰竭之預防（增加補水、碳酸氫鈉及利尿劑治療）^{2,5}。

Dantrolene sodium 從 1979 年開始被使用為惡性高熱的治療解毒劑，在那之前，dantrolene 被用來治療脊髓受傷或大腦性癱瘓引起之肌肉痙攣。Dantrolene 主要藉由與 RYR1 接收體結合來直接或間接抑制鈣離子從肌漿網內釋放，進而反轉惡性高熱的影響。有文獻^{1,8}指出，惡性高熱如及時以 dantrolene 治療，其死亡率從 1979 年前的 80% 降為 1985 年之 10%，甚至由於現今較完善的麻醉監測流程與對惡性高熱的防範認知，其死亡率也可下降至 5%。

Dantrolene sodium 起始劑量為 2.5 mg/kg，若血碳酸過多 (hypercarbia) 等高代謝 (hypermetabolism) 症狀持

續，則可調升使用劑量。若劑量升至 20 mg/kg 而病患尚無反應，應考慮其他的診斷。如起始劑量已緩解高代謝危機，應可改以每 6 小時一次 1 mg/kg 的劑量給予 (或依臨床高代謝症狀調高劑量)，持續至少 36 小時，或是以 0.1-0.3mg/kg/hr 持續靜脈注射 (dantrolene infusion) 的方式給予。

一般 dantrolene 藥瓶內每瓶含有 20mg dantrolene sodium 及 3 gm mannitol，因此以體重 70 公斤的成人來計算，完成一個完整的惡性高熱療程需要約 36 瓶 dantrolene，而最初步的急救則需要有 6 瓶 dantrolene。Dantrolene sodium 通常於建議劑量下使用相當安全，對心肌或平滑肌無任何影響。其常見副作用包括：噁心、不適、頭昏、肌肉無力、及因藥品高 pH 值而引起之注射部位刺激及栓塞。通常會發生四肢肌肉無力，而在高劑量使用下或病人本患有相關疾病時，病人可能會發生呼吸肌無力的現象。

惡性高熱之發生機率取決於誘發麻醉藥品的使用，及 MHS 人口分佈比例。根據嚴密血統研究顯示 (pedigree analysis)，MHS 之人口比例在世界某個特定區域可高達 1/200，在法國則約為 1/2000。以世界總體人口來看，惡性高熱在孩童之發生率約為 1/15,000，而成人為 1/40,000；^{12,19}

在丹麥，每 200,000 次之麻醉劑施打約會發生一件惡性高熱案例，而臨床表徵類似惡性高熱，卻尚未訂出確切診斷的比例則估計為 1/5000；而在日本，惡性高熱的發生機率則約為 1/60,000^{15,20}。

惡性高熱在性別及年齡的分佈比例在全世界類似，好發於孩童(52.1 %，年齡 < 15 歲) 與男性 (65.8 %) 病患。孩童發生比例一般為中年人的 3.3 倍，而男童比例又比一般孩童較高，平均發生年齡則約為 22 歲^{1,3,4}。依本案例研究分析結果顯示，年輕男性及孩童患者佔總案例之大多數，而所有案例平均年齡則為 19 歲，與文獻報導相符^{1,12}。惟針對亞洲人或是台灣人所做之惡性高熱研究不足，我們需要更多的通報案例及數據資料以做出較精確的統計。

回顧所收集案例中，七個案例 (70 %) 給予 dantrolene 急救，其中僅二例 (2/7, 28.6 %) 患者成功回復正常體溫，急救成功。有四個案例未能及時施打 dantrolene，其延遲施打的原因多半因為醫院未備有 dantrolene，需向其他醫院借用調度或轉院治療，因而延遲施打 dantrolene 的急救黃金時間。急救成功的兩個案例，均在短時間內給予 dantrolene，成功挽救患者性命。而其餘未施打以

及未及時施打 dantrolene 的病患，皆急救無效而不幸死亡。由數據得知，dantrolene 不啻為惡性高熱唯一且有效的救命法寶。

有文獻²⁰指出，同時使用不只一種的惡性高熱誘發性藥品，可能會降低誘發熱性高熱之閾值或加劇引發之惡性高熱。此十件案例中有三例併用懷疑藥品 succinylcholine，而 succinylcholine 亦為誘發惡性高熱之藥品，其發生惡性高熱的機率於成人約為 0.002 %，孩童則為 0.006 %。與揮發性麻醉氣體合併使用，將會增強 succinylcholine 的作用，劑量可能需調整，並應從最小劑量逐漸調升。而其他併用藥品，如非去極化肌肉鬆弛劑，亦能與揮發性麻醉氣體產生交互作用，併用時亦須注意劑量之調整。

一項由台中財團法人仁愛醫院於 2003 年 6 月，針對台灣惡性高熱之防範及其治療所做之問卷調查研究顯示，回覆問卷之 66 家醫療院所中，66 所 (100 %) 皆於病患麻醉期間例行監測血氧濃度 (pulse oximeter)，51 所 (77.3 %) 例行監測 ETCO₂，只有 13 所 (19.7 %) 例行監測體溫。對於惡性高熱的唯一解藥 - dantrolene 在醫院之庫存情況，23 所 (34.9 %) 醫院庫存基本的 6 瓶或更多 dantrolene，以方便立即使用；而

其餘的 43 所 (65.1%) 無任何 dantrolene 的庫存，倚靠向其他醫院調度借用，而調度取得 dantrolene 的時間平均為 70.7 ± 34.7 分鐘。該報告指出在過去十年中，共有 21 例惡性高熱病例發生於 17 所醫療院所中，其中 15 例急救成功，而 6 例死亡，造成高達 28.6% 的死亡率。研究結果顯示，國內手術過程中的監測項目不完善，無充分準備惡性高熱的唯一急救藥品-dantrolene，為造成惡性高熱高死亡率之最大原因。值得慶幸的是，此研究顯示大量施行全身麻醉之較大型醫院，大部分均備有足夠的 dantrolene 庫存，並存放於開刀房或麻醉科以便於即時取用¹⁵。

與其他如美、日、加拿大、歐洲國家等已開發國家相比較，台灣的惡性高熱死亡率明顯較高。在日本，惡性高熱死亡率約為 12%，而在歐美國家，其死亡率則小於 10%，為此，探討其高死亡率的發生原因實刻不容緩¹⁵。

降低惡性高熱死亡率的唯一方法為早期發現早期治療。要達到早期發現，需要完備的麻醉監測標準流程，為及早偵測惡性高熱的發生，基本監測系統需包含 ECG、pulse oximeter、capnography (end-expiratory CO₂)、及持續體溫測量。¹⁰ 多數醫院未注意到手術中血氧及二氧化碳的

含量測量，更只有少數醫院做到持續體溫測量。體溫高低為惡性高熱診斷相當重要的依據，因此將其納入手術監測項目有其必要性。而針對早期治療，手術室或手術後加護病房應備有至少六瓶 dantrolene，若能備有惡性高熱急救箱(MHT cart or kit)更佳。惡性高熱急救箱內可附 dantrolene 注射劑、調劑 dantrolene 所需之注射用水、50% dextrose、mannitol、calcium chloride、sodium bicarbonate、furosemide、及其他急救藥品。並持續監測血液中電解值、ABGs、肝腎功能、CK、myoglobin、血糖、凝血指數等，直到高熱之惡性階段緩解^{13,14}。

儘管大部分麻醉外科醫療人員瞭解無法即時給予 dantrolene，將導致病人因惡性高熱死亡或其他嚴重後果。然而，國內仍有許多醫療院所為財務因素使然，不願庫存 dantrolene。因 dantrolene 之單價並不便宜，36 支要價超過約新台幣十萬元，並且藥品只有兩年之有效期限。因此有醫院在尚未遇到惡性高熱病患之前，庫存的 dantrolene 通常早已超過保存期限，而造成醫院額外支出之負荷²¹。值得注意的是，因國內惡性高熱死亡率高，一旦發生往往讓人措手不及，因此為要兼顧醫療品質及醫院財務經濟，建議執行麻醉之醫療

院所如無法同時庫存 36 支 dantrolene，應折衷改以最少準備 6 支救急的 dantrolene，以完成最初的急救，並同時換取充分時間來向其他醫院借用所不足之 dantrolene，以繼續未完成之療程，或是考慮直接予以轉院，這是每一醫療院所應有的責任共識。行政院衛生署藥政處於民國 90 年發文至中華民國麻醉醫學會及中華民國醫師公會全國聯合會，說明麻醉劑所產生惡性高熱不良反應之解藥 dantrolene，已列為罕見疾病用藥之範圍，依罕見疾病防制法及藥物法（民國 89 年 1 月 14 日通過），既有健保給付，也可適用罕見藥物之特別措施，各醫療院所如於病患使用麻醉劑產生惡性高熱時，應於有效時間內給予解藥 dantrolene，否則申請藥害救濟之個案，將不被准予救濟。

民國 89 年間，衛生署陸續公告「罕見疾病防治及藥物法施行細則」、「罕見疾病醫療補助辦法」、「罕見疾病藥物專案申請辦法」、「罕見疾病藥物供應製造及研究發展獎勵辦法」等，同時委託台灣臨床藥學會編訂「罕見疾病藥物處方集」，於 92 年 9 月正式發行，收集了 74 種罕見疾病藥物資訊，dantrolene 即為其中一項藥品。為解決罕見疾病藥物儲備不足的問題，或必須立即供應的緊急情

況，衛生署國民健康局委託中國醫藥大學附設醫院設立「罕見疾病藥物物流中心」，規劃特定藥物品項之儲備，以期解決醫療院所罕見疾病藥物之調度與庫存問題。惟惡性高熱未被列為罕見疾病之一，dantrolene 亦非該物流中心之常備藥物，因此，各醫療院所仍須依照一般孤兒藥品的模式來做採購及申請給付^{22,23}。

再者，因孩童發生惡性高熱的機率較高，孩童使用吸入性麻醉劑需格外小心，吸入性麻醉劑用於 1-18 歲孩童來做麻醉劑導入及維持(induction and maintenance)之安全性已被確立，然而其維持麻醉所需之濃度因年齡而異，而若與笑氣(N_2O)同時使用，則需降低最小肺泡濃度 (minimum alveolar concentration, MAC) 相當劑量。藥師或其他醫療人員在選擇吸入性麻醉劑時，有許多產品特性及病患個人因素均需考慮在內，這在整個術前、術後麻醉計畫的推演準備尤其重要。各吸入性麻醉劑於心血管、肝、腎方面的影響均有差異，如halothane產生心律不整及肝毒性的危險性較高；desflurane及sevoflurane由於恢復甦醒較快，並對呼吸系統之安全性較高，較適合用於肥胖病患；sevoflurane由於較不易刺激呼吸道，較適合用於孩童之麻醉誘導。吸入性麻醉劑之藥物動

力性質及藥物療效各不相同，應依據手術條件、預計手術時間長短、是否運用氣管插入、及病患之年齡、體重，來慎選所適合之吸入性麻醉劑¹⁶。

結論

惡性高熱雖不常見，卻是一項高危險且足以致命的疾病。因此，在手術麻醉前，需詳細詢問患者之醫療史、用藥史、及家族史，並選擇恰當的吸入性麻醉劑。對小兒科患者，特別是男性孩童，需格外注意惡性高熱發生之徵兆，並儲備 dantrolene 於方便取得之處，以備不時之需。一般例行檢查指數(routine parameters)、體溫、ETCO₂ 等之監測亦需確切執行，以期能及早診斷並做適當的治療，以降低死亡率。

試驗數據顯示，孩童接受 isoflurane 與 sevoflurane 麻醉，其發展惡性高熱的危險性較高。體溫監測在整個手術過程及手術後觀察均需嚴密進行。對於惡性高熱易受侵犯敏感個體 (MHS) 應儘可能避免使用誘發性藥品，並考慮在術前給予口服或靜脈注射 dantrolene 來預防惡性高熱。當懷疑有惡性高熱發生時，需立即給予 dantrolene，並立即給予病患物理降溫及其他急救措施^{10,12}。

無論是惡性高熱易受侵犯敏感個體之惡性高熱預防，或是惡性高熱

發作之治療，惡性高熱治療的不二法門是及早發現並在第一時間給予 dantrolene。所有相關醫療院所均應備有至少 6 瓶 dantrolene，方能達成最初的急救^{11,12}。

惡性高熱雖是一個夢魘，然而透過完善的治療方針，以及全體醫藥人員的配合共識，降低國內因吸入性麻醉劑而引發惡性高熱之死亡率，實非不可能之任務。

參考文獻

1. Strazis KP, Fox AW: Malignant hyperthermia: a review of published cases. *Anesth Analg.* 1993 Aug; 77(2):297-304
2. Malignant Hyperthermia; <http://www.medscape.com/viewarticle/491434>
3. Moore JL, Rice EL: Malignant hyperthermia. *Am Fam Physician.* 1992 May;45(5):2245-51
4. Popp M, Seeling W: Malignant hyperthermia in a 41-year-old woman. *Anaesthesist.* 1986 Mar;35(3):203-5
5. Halliday NJ: Malignant hyperthermia. *J Craniofac Surg.* 2003 Sep;14(5):800-2
6. Depret T, Krivosic-Horber R: Malignant hyperthermia: 1 new developments in diagnosis and clinical management. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2001 Dec;29(10):838-52
7. Heggie JE: Malignant hyperthermia:

- considerations for the general surgeon. *Can J surg.* 2002 Oct;45(5):369-72
8. Krause T, Gerbershagen MU, Fiege M, Weissborn R, Wappler F: Dantrolene – a review of its pharmacology, therapeutic use and new developments. *Anaesthesia.* 2004 Apr;59(4):364-73
9. Halloran LL, Bernard DW: Management of drug-induced hyperthermia. *Curr Opin Pediatr.* 2004 Apr;16(2):211-5
10. Jacquot C, Stieglitz P: Management of a patient with malignant hyperthermia susceptibility during anesthesia and daily living. *Ann Fr Anesth Reanim.* 1989;8(5):417-26
11. Malignant hyperthermia: an OR emergency! *Plast Surg Nurs.* 2000 Winter;20(4):222-6
12. Johnson C, Edleman KJ: Malignant hyperthermia: a review. *J Perinatol.* 1992 Mar;12(1):61-71
13. Haslego H: Malignant hyperthermia: How to spot it early. *RN.* 2002 Jul;65(7):31-5; quiz 36
14. Suyama H, Kawamoto M, Yugo O: Prevention and treatment of malignant hyperthermia in certified training hospitals in Japan: a questionnaire. *J Anesth.* 2002;16(3):207-10
15. Yip WH, Mingi CL, Ooi SJ, Chen SC, Chiang YY: A survey for prevention and treatment of malignant hyperthermia in Taiwan. *Acta Anaesthesiol Taiwan.* 2004 Sep;42(3):147-51
16. Golembiewski J: Considerations in selecting an inhaled anesthetic agent: case studies. *Am J Health Syst Pharm.* 2004 Oct 15;61 Suppl 4:S10-7
17. Micromedex Healthcare Series, <http://drugmdx.csis.com.tw>
18. Schatke H, Schneider J, Abbushi W, Schneck HJ.: The early diagnosis of malignant hyperthermia--the place of end-expiratory CO2 monitoring. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther.* 1991 Dec;26(8):468-70.
19. Kaus SJ, Rockoff MA: Malignant hyperthermia. 1994 Feb;41(1):221-37
20. Ording H: Incidence of malignant hyperthermia in Denmark: *Anesth Analg.* 1985 Jul;64(7):700-4
21. Sun WZ, Yeh HM: When economy meets medicine – malignant hyperthermia in Taiwan. *Acta Anaesthesiol Taiwan.* 2004;42(3):125-6
22. 財團法人罕見疾病基金會
<http://www.tfrd.org.tw/intro/>
23. 行政院衛生署法規查詢
<http://dohlaw.doh.gov.tw/Chi/FLAW/FLAWDAT01.asp?lsid=FL013785>
24. 全國藥物不良反應通報中心電子資料庫。

專題報導

九十四年度藥害救濟審議案例分析

林國華¹ 高純琇^{1,2} 回德仁¹

¹財團法人藥害救濟基金會 ²國立台灣大學醫學院藥學系 副教授

審稿：彭芳谷 教授（台北榮民總醫院顧問）

前言

衛生署參考日本、德國等國家對藥害事故救濟之立法經驗，配合台灣之醫療環境，規劃藥害救濟制度並採分段漸進方式進行，施行迄今業已邁入第八年。衛生署經行政院同意，依「藥害救濟法」（八十九年五月三十一日制定公布）第6條，捐助成立「財團法人藥害救濟基金會」（以下簡稱本會），作為藥害救濟業務專責機構，以「保護藥物使用者之權益，俾使正當使用合法藥物而受害者，獲得及時救濟」為宗旨，期使藥害救濟在政策的擬定、調整及相關業務的執行上更具一貫性、連續性¹。

本會於94年已執行多項宣導措施，包括於大眾運輸系統、醫院、健康照護中心及平面媒體，張貼宣傳海報及發送單張；參與各地社區大學及藥師繼續教育之課程講授；至全國各醫學中心級醫療機構進行專題演講；參與消費者保護系列活

動；及於藥害救濟專屬網站及其他入口網站作宣導訊息之披露，使社會大眾及醫療人員能更了解藥害救濟制度及相關施行辦法。未來之宣導重點則計畫往下紮根，規劃內容有【1】安排至各區域級醫療機構進行專題演講；【2】透過各縣市衛生局將藥害救濟之相關資訊分送至衛生所等基層醫療單位，期望以多管道及多方向之方式，俾使「藥害救濟制度」更為落實。

94年度藥害救濟審議案例結果與分析

衛生署藥害救濟審議委員會於94年度共舉行14次審議會會議，審議106件藥害救濟申請案。依照衛生署現行全國藥物不良反應通報中心之權責地區劃分，來自北、中、南及東區之申請案件數，分別有53件、22件、29件及2件，所申請救濟類別中，死亡、障礙及嚴重疾病之案件數，分別為33件、12件及61件。而當事人之性別則以男性之61件高於女性的45

表一 94 年度經審議之申請案例基本資料

| (n = 106) | 案例數 | 百分比 |
|-------------------|-----------|------|
| 發生區域 | | |
| 北區 | 53 | 50.0 |
| 中區 | 22 | 20.8 |
| 南區 | 29 | 27.3 |
| 東區 | 2 | 1.9 |
| 申請類別 | | |
| 死亡 | 33 | 31.1 |
| 障礙 [#] | 12 | 11.3 |
| 嚴重疾病 ⁺ | 61 | 57.6 |
| 個案性別 | | |
| 女 | 45 | 42.5 |
| 男 | 61 | 57.5 |
| 個案年齡 | | |
| < 10 | 6 | 5.7 |
| 10~19 | 1 | 1.1 |
| 20~29 | 10 | 9.6 |
| 30~39 | 10 | 9.6 |
| 40~49 | 14 | 13.4 |
| 50~59 | 21 | 19.8 |
| 60~69 | 25 | 23.6 |
| 70~79 | 13 | 12.3 |
| > 80 | 5 | 4.9 |
| Mean±SD | 50.9±20.6 | - |

[#]障礙：指符合身心障礙者保護法令所定障礙類別等級者，但不包括因心理因素所導致之情形。

⁺適用藥害救濟法之嚴重疾病，限因藥物不良反應致危及生命，導致病人住院、延長病人住院時間、需作處置以防止永久性傷害者。

件；其平均年齡則為 50.9±20.6 歲；其中年齡不到 10 歲之孩童約佔 5.7%，而高於 70 歲之老年人則佔 17.2%（詳見表一）。

經審定給予救濟之案例數共 44 件，其類別分別為「死亡給付」15 件、「障礙給付」2 件及「嚴重疾病給付」27 件，給付總金額約為新台幣一仟八百萬元，給付比率為 42.3%（表二）。

「死亡給付」申請案件 15 件中，有 5 件係因使用藥物後發生嚴重皮膚不良反應（如：史蒂文生氏-強生症候群、毒性表皮壞死溶解症）；4 件發生急性肝衰竭；3 件發生過敏性休克；2 件於手術時使用吸入性麻醉劑而發生惡性高熱；1 件則發生錐體外症候群加重其癲癇重積病狀而導致死亡之不良反應。「障礙給付」申請案件 2 件中，1 件為病患使用 phenytoin（抗痙攣藥物）後，導致毒性表皮壞死溶解症候引起視力喪失之嚴重不良反應，經障礙鑑定為重度視障；另 1 件是使用 diclofenac（非類固醇抗發炎藥物）後，亦導致毒性表皮壞死溶解症，雖經治療亦無法使其受損之臉部皮膚復原，經障礙鑑定為中度顏殘而獲得救濟。「嚴重疾病給付」申請案件 27 件中，74%（20 件）的個案均因使用藥物後發生嚴重皮膚不良反應，其餘則因為使用藥物後發生急性

表二 94 年度經審議之申請案例類別及結果

| (n = 106) | 案例數 | 給付總金額* (%) |
|---------------------------|-------------|---------------------|
| 給予救濟 (n = 44) | (%) | 17,919,715 |
| 死亡給付 | 15 (34.1) | 14,550,000 (81.1) |
| 障礙給付 | 2 (4.5) | 2,500,000 (14.0) |
| 嚴重疾病給付 | 27 (61.4) | 869,715 (4.9) |
| 不予救濟 (n = 60) | (%) | |
| 死亡案例 | 17 (28.3) | - |
| 障礙案例 | 9 (15.0) | - |
| 嚴重疾病案例 | 34 (56.7) | - |
| 其他 [#] (n = 2) | (%) | |
| 死亡案例 | 1 (50) | - |
| 障礙案例 | 1 (50) | - |
| 嚴重疾病案例 | 0 | - |

*單位：新台幣（元）

[#]其他：需另外調閱資料或徵詢其他意見後再予審議。

肝炎（3 件）、藥物疹（2 件）、過敏性休克（1 件）及急性腎衰竭（1 件）等不良反應符合嚴重疾病給付要件而獲得救濟。

此外，在 60 件不符藥害救濟要件之個案中（詳見表三），主要有 21 件（35%）為所申請救濟之使用藥物與其所稱臨床事件並不相關；10 件為使用藥物導致常見且可預期之不良反應；3 件則因使用藥物導致之不良反應未達死亡、障礙或嚴重疾病之程度；1 件則為接受預防接種而受害等理由，不適用藥害救濟法而不予救濟。要提醒社會大眾及醫療人員特別

注意的是，有 12 件為「有事實足以認定藥害之產生應由藥害受害人、藥物製造業者或輸入業者，醫師或其他之人負其責任」，及 13 件為「未依藥物許可證所載之適應症或效能而為藥物之使用」。檢討其不予救濟原因則有：病患使用該藥物曾發生不良反應，而於其他醫療機構就診時未告知醫療人員；依相關醫療記錄記載，醫療院所亦未詢問病患相關藥物過敏史；病患自行購買處方藥物服用或藥物治療符合臨床醫療經驗，但該藥物之藥品許可證尚未將該治療疾病收載為適應症等。

表三 94 年度經審議之申請案例不予救濟之理由分類*

| 理由 (n = 60) | 案例數 | 百分比 (%) |
|---|-----|---------|
| 與使用藥物無關 | 21 | 35.0 |
| 未依藥物許可證所載之適應症或效能而為藥物之使用 | 13 | 21.7 |
| 有事實足以認定藥害之產生應由藥害受害人、藥物製造業者或輸入業者、醫師或其他之人負其責任 | 12 | 20.0 |
| 常見且可預期之藥物不良反應 | 10 | 16.7 |
| 藥物不良反應未達死亡、障礙或嚴重疾病之程度 | 3 | 5.0 |
| 因接受預防接種而受害，得依其他法令獲得救濟 | 1 | 1.6 |

* 參考藥害救濟法第 13 條規定分類之。

討論

將 94 年度執行結果與之前 (88 至 93 年度) 作一比較，分別列於表四及表五。結果顯示 94 年度以因使用痛風治療藥物 (如：allopurinol)、抗癲癇類藥物 (如：phenytoin、carbamazepine) 及抗結核病類藥物 (如：rifampin、isoniazid 及 pyrazinamide) 等藥物而導致不良反應達 22 件為最多，佔總救濟件數的 42.3%。而 88 至 93 年度同類藥物引起不良反應而獲得救濟給付者共 101 件，佔總救濟件數的 58.7%。

而將 94 年度不符合藥害救濟要件之 60 件申請案例進一步分析時，則發現與 92 及 93 年度之統計結果^{2,3} 近似，其中有 38 件案例 (佔 63.3%)

所使用藥物與不良反應之發生是有合理的相關性的。資料顯示以抗癲癇類藥物 (如：phenytoin、carbamazepine 及 lamotrigine) 近 12 件為最多，痛風治療藥物 (如：allopurinol) 達 7 件次之；而所發生之嚴重不良反應亦是皮膚及皮下組織病變 (如：史蒂文生氏-強生症候群、毒性表皮壞死溶解症及多型性紅斑等) 達 20 件為最多，佔 52.6% (詳見表六及表七) 而當事人未獲救濟的主要理由均為藥物之使用符合臨床醫療經驗，但衛生署並未核准該藥物之藥品許可證納入所治療疾病為適應症等，依據藥害救濟法第十三條第八款，不得申請藥害救濟。

表四 經審議給予救濟案例之使用藥物統計表

| 88 至 93 年度 (n=171) | | 94 年度 (n=52) | |
|----------------------|-------------|---------------------|-------------|
| 使用藥物 | 案例數 (%) | 使用藥物 | 案例數 (%) |
| Carbamazepine | 42 (24.6) | Allopurinol | 7 (13.5) |
| Phenytoin | 26 (15.2) | Carbamazepine | 6 (11.5) |
| Allopurinol | 22 (12.9) | Anti-TB drugs | 5 (9.6) |
| NSAIDs [#] | 17 (9.9) | Phenytoin | 4 (7.7) |
| Anti-TB drugs | 11 (6.4) | NSAIDs [#] | 4 (7.7) |
| others | 53 (31.0) | others | 26 (50.0) |

[#]NSAIDs 為 Non-steroidal anti-inflammatory drugs.

表五 經審議給予救濟案件之不良反應種類

| 88 至 93 年度 (n = 171) | | 94 年度 (n = 44) | |
|---|-----|--|-----|
| 不良反應種類 | 案例數 | 不良反應種類 | 案例數 |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | 127 | Skin and subcutaneous tissue disorders | 27 |
| Immune system disorders | 18 | Hepato-biliary disorders | 7 |
| Hepato-biliary disorders | 10 | Immune system disorders | 6 |
| Blood and lymphatic system disorders | 5 | General disorders and administration site conditions | 2 |
| General disorders and administration site conditions | 3 | Nervous system disorders | 1 |
| Nervous system disorders | 2 | Renal and urinary disorders | 1 |
| Cardiac disorders | 1 | - | - |
| Ear and Labyrinth disorders | 1 | - | - |
| Metabolism and nutrition disorders | 1 | - | - |
| Musculoskeletal, connective tissue and bone disorders | 1 | - | - |
| Renal and urinary disorders | 1 | - | - |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | 1 | - | - |

表六 94 年度申請案例之可疑藥物與不良反應之發生具相關性之藥物名稱

| 給予救濟 (n=52) | | 不予救濟 (n=46) | |
|---------------------|-----------|-------------------------------|-----------|
| 使用藥物 | 案例數 (%) | 使用藥物 | 案例數 (%) |
| Allopurinol | 7 (13.5) | Carbamazepine | 9 (19.6) |
| Carbamazepine | 6 (11.5) | NSAIDs [#] | 8 (17.4) |
| Anti-TB drugs | 5 (9.6) | Allopurinol | 7 (15.2) |
| Phenytoin | 4 (7.7) | Anti-TB drugs (Ethambutol) | 3 (6.5) |
| NSAIDs [#] | 4 (7.7) | Phenytoin | 2 (4.3) |
| others | 26 (50.0) | others | 17 (37.0) |

[#]NSAIDs 為 Non-steroidal anti-inflammatory drugs。

表七 94 年度申請案例之使用藥物與不良反應之發生具相關性之藥物類別

| 給予救濟 (n=52) | | 不予救濟 (n=46) | |
|--------------------------|-----------|-------------------------------|-----------|
| 使用藥物 | 案例數 (%) | 使用藥物 | 案例數 (%) |
| Antibiotics | 16 (30.8) | Anticonvulsants | 12 (26.1) |
| Anticonvulsants | 15 (28.8) | NSAIDs [#] | 8 (17.4) |
| Allopurinol [*] | 7 (13.5) | Allopurinol [*] | 7 (15.2) |
| Anti-TB drugs | 5 (9.6) | Anti-TB drugs (Ethambutol) | 3 (6.5) |
| NSAIDs [#] | 4 (7.7) | Antibiotics | 3 (6.5) |
| others | 5 (9.6) | others | 13 (28.3) |

^{*}該藥物目前並未進行歸類。

[#]NSAIDs 為 Non-steroidal anti-inflammatory drugs。

結語

經由 94 年度之藥害救濟申請案例之綜合分析後，可知使用藥物與發生不良反應具相關性者達 82 件，佔總案件數的 78.8%；其中病患因使用

藥物而發生嚴重皮膚不良反應者亦達 47 件，佔總發生件數的 57.3%。故在此特別提醒所有醫療人員務必謹慎使用藥物，尤其當使用於非衛生署核定該藥物之藥物許可證所載之

適應症或效能時(如: carbamazepine 用於周邊神經性疼痛; allopurinol 用於無症狀之高尿酸血症; misoprostol 用於催生或流產手術; 避孕藥用於子宮內膜異位、...等), 除應確實告知病患、服藥後相關注意事項及確實記載於病歷外, 亦需謹慎評估使用之必要性。而病患亦應隨時注意全身皮膚、黏膜是否出現紅疹、水泡、潰瘍或其他異常症狀, 如有前述症狀發生時應立即停止服藥並儘速就醫, 以保障自身之健康。另因應行政院衛生署為加速達成「結核病十年減半」目標, 本會亦將提供服用抗結核藥物可能發生之藥物不良反應及服藥應注意事項之相關訊息, 配合醫療、公衛及

檢驗三大網路, 提供結核病患更多元的關懷與協助, 幫助病患重拾健康, 亦幫助社會減少一個感染源之際, 同時預防因藥物之使用而發生藥害, 如此方可有效降低醫療及社會成本。

參考文獻

1. 回德仁、高純琇。我國藥害救濟制度簡介。藥物安全簡訊 2003 ; 1 : 8-11。
2. 林國華、高純琇、回德仁。92 年度藥害救濟審議案例分析。藥物安全簡訊 2004 ; 6 : 16-19。
3. 林國華、高純琇、回德仁。93 年度藥害救濟審議案例分析。藥物安簡訊 2005 ; 9 : 20-24。

發行單位：財團法人藥害救濟基金會 全國藥物不良反應通報中心
指導單位：行政院衛生署藥政處
發行人：蕭美玲
總編輯：高純琇
編輯委員：石麗鳳 李炳鈺 林美淑 林慧玲 高純琇 陳本源 陳智德 張上淳 謝維清
執行編輯：鄧艷屏
顧問：回德仁 林敏雄 胡幼圃 陳恆德 廖繼洲
地址：台北市中正區金華街 19-1 號 1 樓
電話：(02) 2358-7343 (02) 2396-0100 (通報中心專線)
傳真：(02) 2358-4100
網址：<http://www.tdrf.org.tw> <http://adr.doh.gov.tw>
印刷者：友景股份有限公司
中華郵政台北字第 2281 號執照登記為雜誌交寄