



國立臺灣大學 公共衛生學院 公共衛生碩士學位學程

碩士論文－實務實習成果報告

Master of Public Health Degree Program

College of Public Health

National Taiwan University

Master Thesis – Practicum Report

癌症病人生命末期鴉片類藥物利用

Utilization of Opioids in Cancer Patients at the End of Life

方姿喬

Tzu-Chiao Fang

校內單位指導教師：賴美淑 教授

實習單位指導教師：施玲娜 副院長

Advisor: Mei-Shu Lai, Ph.D.

Preceptor: Ling-Na Shih, M.S.

中華民國 105 年 7 月

July, 2016

國立臺灣大學碩士學位論文  
口試委員會審定書



癌症病人生命末期鴉片類藥物利用

Utilization of Opioids in Cancer Patients at the End of Life

本論文係方姿喬君（學號 R02847024）在國立臺灣大學公共衛生碩士學位學程完成之碩士學位論文，於民國 105 年 7 月 19 日承下列考試委員審查通過及口試及格，特此證明。

口試委員：

賴美淑 (簽名)

(指導教授)

\_\_\_\_\_  
施玲娜 \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
李璋琳 \_\_\_\_\_

## 致謝



從來沒想過醫學院畢業後，會再度就學，進入研究所的領域。有許多的鼓勵及自我的期許，讓我勇敢邁入在職進修的忙碌生活。從剛開始入學的懵懂，專注在修滿學分，到後來慢慢釐清想要研究的方向，一步步往目標前進。畢業前夕，百感交集，首先先表達謝意吧！

我十分感謝我的指導教授賴美淑老師，老師帶領著我從蒐集題材、文獻回顧、統計分析的練習、智識的應用到論文的完成，老師循序漸進的指引著大方向，讓我從茫茫學海找到思緒。老師曾說：開始的時候「見山是山，見林是林」，進入研究後「見山不是山，見林不是林」，在學習階段要學會自己種樹，最後才能「見山又見林」。此三境界，身為一個研究生，真是扎扎实實的經歷過，一步一腳印。

感謝實務實習單位的指導老師施玲娜副院長，施副院長引導我思考論文的臨床實務應用，並給予我許多建議。還有口試委員季瑋珠老師，研究領域包含癌症病人生活品質，對於口試及論文內容都給予十分深入的意見。

次級資料庫的分析，從開始接觸時的生疏，到熟悉變項定義及篩選，最後進入統計分析，過程曾讓我覺得窒礙難行，而進度緩慢。這裡要特別感謝賴老師的助理陳合旻統計分析師，除了統計分析的程式書寫外，對於研究架構及設計，都給予我許多指導及協助。

另外還是不能忘了要感謝一直在背後支持我的先生，在挫折時給我正向的力量，也幫忙家中大小瑣事，讓我在無數個下班後的夜晚及周末能專注在論文上。

這三年抱著滿滿的收穫，不僅僅是學術上的，也讓我學習到思考的邏輯及做事的方法。老師的教誨言猶在耳，研究生期間是讓自己練就足夠的功夫，而在畢業後有能力處理其他事務，或進行後續的研究。希望我能繼續秉持這樣的精神，不管是在未來的行醫生涯或是研究生涯。

## 中文摘要



**研究目的** 此研究欲分析臺灣癌症病人生命末期之鴉片類藥物利用，包含是否開立鴉片類藥物、鴉片類藥物累積劑量，並分析族群特性與鴉片類藥物利用之相關性。

**病人及研究方法** 這是一篇橫斷性研究，使用臺灣健保資料庫 2005 年承保抽樣歸人檔中的四萬人，篩選出 2005-2007 年死亡之癌症病人，共 152 位癌症病人納入分析。分析全體癌症病人死亡前三個月之鴉片類藥物利用。針對腸胃道癌症病人，使用多元邏輯斯迴歸、多層次邏輯斯迴歸及廣義線性模型分析其鴉片類藥物利用之相關因子。

**研究結果** 本篇研究癌症病人於死亡前三個月鴉片類藥物開立率為 78.4%，其鴉片類藥物累積劑量之中位數為 670 mg OMEQ(oral morphine equivalent)(標準差, 3928)。在藥物種類分析中，morphine 是最主要的鴉片類用藥(開立率: 69.2%、總累積劑量:156,000 mg OMEQ);而在弱效鴉片類用藥中，則以 tramadol 為主要用藥(開立率: 46.7%、總累積劑量:62,805 mg)。而腸胃道癌症病人鴉片類藥物利用分析中，經校正後，鴉片類藥物開立率以 2007 年最高(OR=8.28, 95%CI=1.03-66.37)；共病症分數為 2 分者，鴉片類藥物累積劑量預估值較高(2,357, P=0.037)。

**結論** 臺灣的癌症病人多數於生命末期曾被處方鴉片類藥物。在鴉片類藥物中，主要用藥為 morphine；而弱效鴉片類主要用藥為 tramadol。鴉片類藥物利用較高之相關因子包含死亡年份為 2007 年及共病症分數為 2 分者。

**關鍵字** 癌症病人、生命末期、鴉片類藥物、健保資料庫、藥物利用分析

## 英文摘要



**Purpose** This study aimed to analyze opioid utilization of Taiwan cancer patients at the end of life. Opioid prescription rate, accumulated opioid dose and factors associated with opioid utilization were determined.

**Patients and Methods** We conducted a cross-sectional study based on Longitudinal Health Insurance Database 2005 from National Health Insurance Research Database in Taiwan. All cancer patients who died during 2005-2007 were identified (N=152) and opioid utilization during the last three months of life were analyzed. Among patients with gastrointestinal cancer (N=78), factors associated with opioid utilization were analyzed by logistic regression, multilevel logistic regression, and generalized linear model.

**Results** The opioid prescription rate was 78.4%. The median accumulated opioid dose was 670 mg oral morphine equivalent(OMEQ)(Standard Deviation: 3,928). Morphine was the mainly prescribed opioid (prescription rate: 69.2%, OMEQ: 156,000 mg), while tramadol was the mainly prescribed weak opioid (prescription rate: 46.7%, OMEQ: 62,805 mg). For patients with gastrointestinal cancer, opioid prescription rate was higher if patients died in 2007(OR:8.28, 95%CI=1.03-66.37) and the estimated opioid dosage was higher for patients with Charlson comorbidity index=2(estimate:2,357, P=0.037) after adjustment.

**Conclusion** Most cancer patients in Taiwan were prescribed with opioids at the end of life. The mostly prescribed opioids was morphine, and the mostly prescribed weak opioids was tramadol. Factors associated with higher opioid utilization were patients died in 2007 and with Charlson comorbidity index=2.

**Keywords** cancer patient, end of life, opioids, NHIRD, drug utilization study

# 目 錄

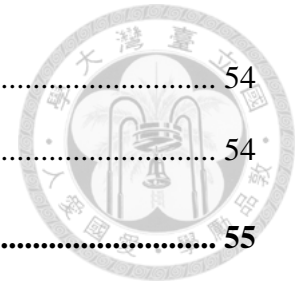


論文口試委員審定書 .....	I
致謝 .....	II
中文摘要 .....	III
英文摘要 .....	IV
<b>第一章 導論 .....</b>	<b>1</b>
第一節 實習單位特色與簡介 .....	1
第二節 研究背景及動機 .....	1
<b>第二章 文獻探討 .....</b>	<b>2</b>
第一節 癌症疼痛的流行病學、治療準則及控制現況 .....	2
第二節 鴉片類藥物利用測量單位 .....	4
第三節 鴉片類藥物利用分析 .....	5
一、國際間鴉片類藥物消耗量比較 .....	5
二、單一國家鴉片類藥物利用分析 .....	7
三、癌症病人鴉片類藥物利用分析 .....	9
四、安寧照護病人鴉片類藥物利用分析 .....	10
第四節 影響鴉片類藥物利用之相關因子 .....	14
第五節 癌症病人生命末期研究設計 .....	16
<b>第三章 研究方法 .....</b>	<b>18</b>
第一節 研究目的 .....	18
第二節 研究架構 .....	18
第三節 資料來源 .....	19



第四節 研究族群.....	20
第五節 研究變項之定義.....	21
第六節 資料處理及分析.....	27
<b>第四章 研究結果 .....</b>	<b>29</b>
第一節 研究族群描述性分析.....	29
第二節 鴉片類藥物利用分析.....	35
一、平均每人鴉片類藥物累積劑量 .....	35
二、藥物種類分析 .....	36
三、強弱效分析 .....	39
四、使用途徑分析 .....	40
第三節 腸胃道癌症病人鴉片類藥物利用相關因子分析.....	40
一、腸胃道癌症病人鴉片類藥物利用分析 .....	41
二、腸胃道癌症病人是否使用鴉片類藥物之迴歸模型 .....	45
三、腸胃道癌症病人鴉片類藥物累積劑量之廣義線性分析 .....	47
<b>第五章 討論與建議 .....</b>	<b>49</b>
第一節 研究討論 .....	49
一、鴉片類藥物開立率 .....	49
二、平均每人鴉片類藥物累積劑量 .....	50
三、藥物種類分析 .....	50
四、強弱效鴉片類藥物利用 .....	51
五、途徑別鴉片類藥物利用 .....	52
六、腸胃道癌症病人鴉片類藥物利用相關因子 .....	52
第二節 研究限制.....	53
第三節 建議.....	54

一、對實務實習單位之回饋 .....	54
二、未來研究方向 .....	54
<b>第六章 結論 .....</b>	<b>55</b>
<b>參考文獻 .....</b>	<b>56</b>
<b>附錄 .....</b>	<b>61</b>





## 表目錄



表一、鴉片類藥物利用分析文獻回顧.....	11
表二、鴉片類藥物效價轉換表.....	22
表三、癌症診斷 ICD9 CODE 對照表.....	24
表四、安寧療護健保代碼.....	25
表五、研究變項操作型定義.....	26
表六、所有癌症病人及腸胃道癌症病人之描述性分析.....	30
表七、研究族群的特性(根據是否使用鴉片類藥物).....	32
表八、族群特性及平均每人鴉片類藥物累積劑量.....	34
表九、每人鴉片類藥物累積劑量(MG OMEQ, 毫克口服嗎啡當量).....	35
表十、鴉片類藥物別開立率(有使用鴉片類藥物者 N=120).....	37
表十一、鴉片類藥物別累積劑量.....	37
表十二、強弱效鴉片類藥物開立率.....	39
表十三、強弱效鴉片類藥物累積劑量.....	40
表十四、途徑別之鴉片類藥物開立率.....	40
表十五、途徑別之鴉片類藥物累積劑量.....	40
表十六、腸胃道癌症病人特性(根據是否使用鴉片類藥物).....	42
表十七、腸胃道癌症病人平均每人鴉片類藥物累積劑量.....	44
表十八、腸胃道癌症病人是否使用鴉片類藥物之迴歸模型.....	46
表十九、腸胃道癌症病人鴉片類藥物累積劑量之廣義線性分析.....	48
附表一、鴉片類藥物代碼及 ATC 分類.....	61

## 圖目錄

圖一、全球鴉片類藥物消耗量(不包含 METHADONE) .....	6
圖二、鴉片類藥物使用者之每人鴉片類藥物累積劑量分佈 .....	36
圖三、比較不同年齡層之鴉片類藥物別平均累積劑量 .....	38
圖四、比較不同癌症診斷之鴉片類藥物別平均累積劑量 .....	39





## 第一章 導論

### 第一節 實習單位特色與簡介


衛生福利部臺北醫院為醫院評鑑優等之區域教學醫院，其安寧緩和醫療小組由醫療副院長、家庭醫學科、醫療科、護理科、社工室、精神科、藥劑科及營養科組成，以跨團隊的照護模式，提供末期病人及其家屬身、心、社、靈的全人照護。其安寧緩和醫療照護開端始於安寧病房，由於安寧病床的床數有限，為使更多末期病人有機會接受安寧療護，擴大安寧照護的普遍性，於民國 100 年開始辦理安寧共同照護。另外為協助末期病人在宅照顧及善終，於 103 年開始進行安寧居家照護。於安寧緩和醫療小組進行實習，可觀察癌症病人生命末期照護之狀況，包含臨床醫師開立鴉片類用藥的實際情況、病人特性對於醫師用藥的影響、病人對疼痛治療的反應，藉由實習所學知識應用於研究設計、研究資料判讀及臨床的應用。

### 第二節 研究背景及動機

癌症從 1982 年以來，持續居臺灣十大死因第一位。臺灣 2013 年癌症死亡人數達 44,791 佔總死亡人數(154,374)的 29%。臺灣癌症標準化發生率與 OECD35 個國家比較排名第 23，而死亡率排名第 10。由流行病學來看，癌症的發生率上升及癌症死亡人數上升是一個日愈嚴重的問題[1]。

過去的研究顯示癌症疼痛的盛行率於不同治療階段或疾病進展程度而不同，如為轉移性或是後期癌症病人疼痛盛行率達 64%[2]。疼痛明顯的影響癌症病人的生活品質，但是還是有約 32-43%的癌症病人沒有獲得良好的疼痛控制[3, 4]。

癌症疼痛治療的藥物的主要用藥為鴉片類藥物[5-11]。全球的鴉片類藥物，根據國際麻醉藥品管制局(International Narcotics Control Board, INCB)的統計資料，自



1980 年起持續上升[12]。其他各國的研究也都顯示鴉片類藥物利用，包含開立率及總消耗量都隨著年度上升[13-23]。而臺灣自 1987 年來，亦有文獻統計國內鴉片類藥物消耗量逐年上升，但和已發展國家比較仍偏低，與 INCB 公告的各國鴉片類藥物消耗量比較，在全球 181 個國家地區中排名第 56 名[13-15]。WHO 及過去文獻提出以國家的嗎啡消耗量作為癌症疼痛控制的指標[24, 25]，可見癌症病人之疼痛控制，可由鴉片類藥物利用做初步的評估。


過去臺灣鴉片類藥物利用分析，多是統計全國鴉片類藥物總消耗量[13-15]，或針對全體癌症病人[26]，較沒有針對生命末期的癌症病人做分析。癌症病人之疼痛盛行率隨著病程的進展而增加[2, 27]，本研究欲針對癌症病人於生命末期時之鴉片類藥物利用做分析，找出鴉片類藥物利用之相關因子，藉由此研究為基礎，延伸應用在臨床實務，以改善癌症病人疼痛治療品質。

## 第二章 文獻探討

### 第一節 癌症疼痛的流行病學、治療準則及控制現況

癌症病人的症狀中，疼痛是最讓人害怕及受苦的症狀之一，過去的研究顯示癌症疼痛的盛行率在已接受治癒性療法的病人約 33-49%；正在接受抗癌治療的有 57-59%；而轉移性或是後期癌症病人更達 64-75%，整體來說達 53%。這些疼痛的病人有三分之一以上是中重度的疼痛，此文獻並指出，所有癌症中，疼痛盛行率最高為頭頸癌，達 70%[2, 28]。較近期的研究針對接受安寧照護的老年癌症病人之症狀盛行率進行系統性回顧及統合分析，其中疼痛盛行率達 66.3%[29]。荷蘭的研究顯示低教育程度、後期疾病、腸胃道癌症、肺癌及乳癌為疼痛的正預測因子[28]。

治療癌症疼痛，WHO 在 1986 提出癌症疼痛處置指引[5]，包含在病人情況許可下，以口服為原則；定時給藥；依三階段給藥；根據個人需求及情況用藥；找出疼痛原因，注意治療不良反應。止痛三階梯的指引，對於輕度疼痛建議第一階使用 Acetaminophen、非類固醇消炎止痛藥，如果疼痛持續或是輕中度的疼痛，可



以使用第二階弱效鴉片類止痛藥；如果疼痛持續或是中重度的疼痛，可以進入第三階使用強效的鴉片類止痛藥；輔助用藥在三階梯都可考慮使用。於 1987 及 1995 年有文獻針對 WHO 止痛指引做驗證，遵循 WHO 止痛指引可以達到 71-88% 良好的疼痛控制[30, 31]。WHO 也在後續幾年提出其他相關指引，包含疼痛控制及緩和照護、孩童疼痛控制及緩和照護、癌症疼痛緩解及鴉片類藥物可獲得性等[24, 32, 33]。

後續有許多團體及學會陸續發表癌症疼痛處置指引，2005 年美國疼痛學會 (American Pain Society) 提出改善急性及癌症疼痛處置品質指引；蘇格蘭院際指引網絡 (Scottish Intercollegiate Guidelines Network, SIGN) 於 2008 年提出成人癌症疼痛治療指引、歐洲緩和照顧協會 (European Association for Palliative Care, EAPC) 於 2012 年發表使用鴉片類藥物治療癌症疼痛指引及同年度英國國家健康與照顧卓越研究院 (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) 提出緩和照護中的鴉片類藥物使用等，這些指引大致上還是以 WHO 指引為主軸，並針對當時最新的實證醫學證據來訂定[6-11]。

英國國家健康與照顧卓越研究院之準則 (NICE guideline) 摘要如下[34]：

- 一、溝通及提供資訊，與病人溝通藥物的作用，可能的副作用，並提供衛教資訊，可以讓病人從醫囑率更高。
- 二、開始使用強效鴉片類藥物在調整劑量時，建議規則服用、口服使用；針對突發型的疼痛另外給予補救的隨即釋放型嗎啡。
- 三、在止痛維持期，建議使用緩釋型的嗎啡，不建議常規提供經皮貼片。
- 四、如果口服嗎啡不適用時，對於止痛用藥穩定的病人，可以使用經皮貼片；疼痛用藥不穩定者，則建議使用皮下用藥。
- 五、在副作用的處置上，包含便秘、噁心、嗜睡應有適當處理方式。便秘的處置建議，在要開始使用強效鴉片類藥物時即應規則使用緩瀉劑。

儘管已經有許多團體及學會針對癌症疼痛提出治療指引，但癌症疼痛仍未得



到適當的治療。兩篇系統性回顧文獻及統合分析，評估癌症疼痛治療不足的現象，於 2008 及 2014 分別仍有 43.4% 及 31.8% 的病人沒有得到良好的疼痛控制，有三分之一的病人接受的止痛藥與疼痛的強度不成比例[3, 4]。


WHO 於 1996 年提出以國家的嗎啡消耗量作為癌症疼痛控制的指標，雖然並非所有的鴉片類藥物都是用來治療癌症疼痛，但是它還是提供了一個可行的單一指標[24]。嗎啡為 WHO 建議的必要用藥，其消耗量受國際麻醉藥品管制局(INCB)持續監控，因此可做為國際間的比較。此指標的限制包含鴉片類藥物也用在非癌疼痛(如慢性疼痛、產痛、術後疼痛)、非疼痛治療(如喘、急性冠心症)及麻醉等適應症，並非直接反應治療癌症疼痛的劑量[25]。

WHO 定義的緩和醫療照顧指標，即是統計每個癌症死亡所使用的強效鴉片類藥物消耗量[35]。當然緩和醫療照顧不是只針對癌症病人，也不是只有疼痛控制，還包含了其他症狀及身心靈的照顧，不過因為其他指標很難定義，也不易用做國際間的比較。

## 第二節 鴉片類藥物利用測量單位

藥物利用分析相關研究通常是使用 WHO 所定義的 DDD(defined daily dose)做為測量單位。WHO 根據解剖、治療及化學結構做藥物分類訂定 ATC code (Anatomical Therapeutic Chemical code)，根據不同的適應症及用藥途徑訂定 DDD，並定期更新。所謂 DDD 就是某藥物在成人治療主要適應症時的一日平均維持劑量。在鴉片類藥物中，以 morphine 為例，用在止痛適應症上的 DDD 為 100 毫克；fentanyl 用在止痛適應症上的 DDD，經皮吸收為 1.2 毫克，舌下吸收為 0.6 毫克[36]。

在鴉片類藥物的消耗量統計，過去研究使用單位包含公斤、DDD、每百萬人 DDD、每一千人每日 DDD、口服嗎啡當量總量(oral morphine equivalent, OMEQ)、每人每日口服嗎啡當量等。所謂口服嗎啡當量，即是將不同的鴉片類藥物，根據與口服嗎啡的相對強度，全部換算成口服嗎啡劑量後進行加總[16]。有文獻比較使用 OMEQ 或 DDD 在計算鴉片類消耗量所產生的差異，發現使用 DDD 在鴉片類藥



物利用分析可能因藥物使用的型態不同而導致不同的結論，如主要使用弱效鴉片類藥物可能會高估 DDD，且 DDD 較無法反應臨床上鴉片類藥物的相對強度。而 OMEQ 對於臨床劑量的反應較 DDD 佳，但 OMEQ 的計算，需要不同藥物的相對強度，但就目前各文獻尚未有一致的數值[37]。本篇研究使用單位為 OMEQ，鴉片類藥物相對強度參考過去文獻[16, 37]。

### 第三節 鴉片類藥物利用分析

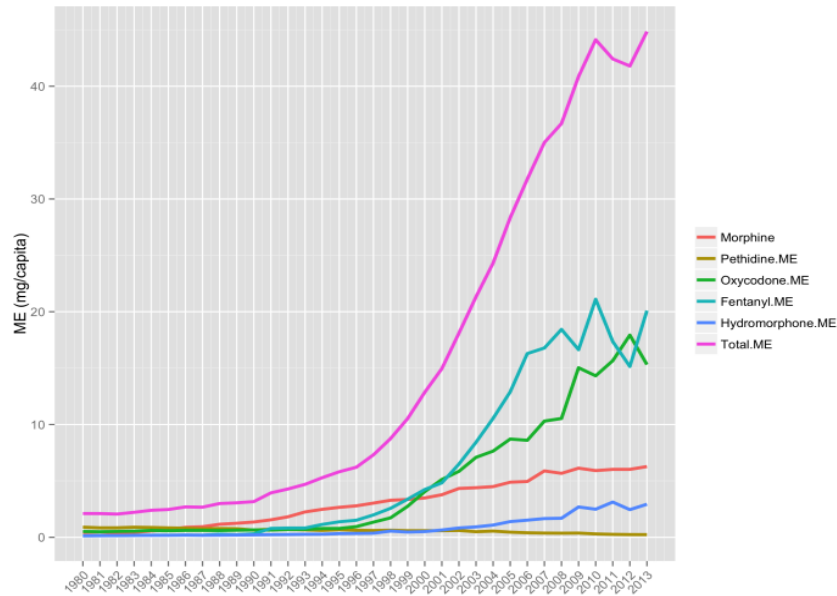
鴉片類藥物利用分析，根據研究範圍可分為國際間的比較、單一國家、特定單位內(如某醫院、某腫瘤病房、某安寧所、某區域)等。根據研究對象可分所有病人、癌症病人、某特定癌症病人、末期病人、接受安寧照護病人等。研究的時間範圍包含接受抗癌治療時、住院期間、死亡前六個月、死亡前三個月至死亡前數周至死亡當天等。以下回顧國際間比較、單一國家、癌症病人、安寧照護下之鴉片類藥物利用分析，並將單一國家、癌症病人、安寧照護下等文獻，有提供鴉片類藥物開立率或消耗量者，整理成表一。

#### 一、國際間鴉片類藥物消耗量比較

國際麻醉藥品管制局(INCB)統計聯合國會員用於醫藥及科學的管制藥品消耗量，並提出準則來評估適當的管制藥物需求，這些統計可做為國際間管制用藥的比較。全球的鴉片類藥物，自 1991 年起開始持續上升，上升最多的藥物為 fentanyl，第二多的為 oxycodone，且在 2012 年曾超過 fentanyl 總消耗量，而 pethidine 的消耗量則些微的下降(圖一)[38]。不過前面已說明鴉片類藥物除了用作癌症疼痛治療外，尚有其他適應症，因此並無法直接反應癌症疼痛治療的狀況。且在各國的文獻中顯示，大部分的鴉片類藥物是使用在非癌的疼痛治療[18, 19, 39]。



### Global Opioid Consumption Morphine Equivalence (ME) minus Methadone, (mg/capita)



Sources: International Narcotics Control Board; World Health Organization population data  
By: Pain & Policy Studies Group, University of Wisconsin/WHO Collaborating Center, 2015

圖一、全球鴉片類藥物消耗量(不包含 methadone)[38]

在 2015 INCB 的年度報告中，統計顯示有 75% 的世界人口沒有獲得適當的疼痛控制的管道，然而居住在美國、加拿大、西歐、澳洲及紐西蘭約 17% 的人口，卻消耗了全球 92% 的嗎啡。鴉片類藥物利用與需求的不平衡，令人擔憂。一是低中收入的國家止痛需求的增加，尤其是癌症疼痛，可能無法獲得適當的治療；二為高消耗量的國家，因鴉片類藥物成癮及過量導致死亡上升的公共衛生議題[12]。

歐洲國家之間鴉片類藥物使用的比較，包含歐洲安寧照護組織(EAPC, European Association for Palliative Care)於 2005 年提出的研究，主要研究在安寧專科照護下，歐洲國家在鴉片類藥物的選擇及症狀的統計。結果顯示不同國家的一線藥物選擇不同，以強效鴉片類藥物來看，大部分國家包含英國、德國、法國、奧地利，最常使用 morphine，而比利時、丹麥、希臘、荷蘭則最常使用 fentanyl，芬蘭則為 oxycodone。在最常用的弱效鴉片類藥物部分，在義大利為 tramadol，希臘為 codeine，羅馬尼亞則為 dextropropoxyphene。不同國家選用的鴉片類藥物不同，主要因素包含臨床上的傳統習慣、價錢、教育、法律及文化的考量，此外因為鴉





片類藥物中不同藥物的效果比較目前仍證據不足。此篇文獻也提出疼痛狀況，跟病人原發癌症位置及是否轉移關係不大[40]。

另一篇研究發表於 2008 年，比較七個歐洲國家鴉片類藥物消耗量，其中鴉片類藥物總消耗量最大是丹麥，然後是瑞士，而芬蘭的用量最低。在弱效鴉片類藥物，丹麥最常用 tramadol，而其他六個國家最常用的為 codeine[41]。

## 二、單一國家鴉片類藥物利用分析

於臺灣鴉片類消耗量的統計較早期由許俊卿等使用臺灣麻醉藥品經理處的資料，統計 1987 年至 1996 年間，鴉片類藥物的使用趨勢。嗎啡的使用量從 1987 年每百萬人 10.6 DDD 上升至 1996 年每百萬人 26.8 DDD，1991-1995 年間消耗量與英國及美國同時間消耗量比較，僅占 41 分之 1 及 25 分之 1[13]。後續陸正威等於 2004 年的文獻，統計我國嗎啡消耗量由 1987 年的每百萬人 12.2 DDD，進展到每百萬人 257.7 DDD，在 16 年間共成長 20 倍[14]。較近期的鴉片消耗量統計，使用健保資料庫統計 2002 到 2007 臺灣常用的鴉片類藥物消耗量，包含 codeine、pethidine、morphine、fentanyl，總消耗量從 2002 年的每百萬人 362 DDD，進展成每百萬人 560 DDD，共成長了 55%，和其他亞洲國家趨勢相同，但和其他已開發國家比較仍偏低，與 INCB 公告的各國鴉片類藥物消耗量比較，在全球 181 個國家地區中排名第 56 名。另外，此篇文章也提出，總體鴉片類藥物消耗量的上升來自 fentanyl 和 morphine 的消耗量上升，而 pethidine 消耗量下降了 15%，且主要用做非癌症的疼痛控制[15]。

挪威發表於 2010 年的研究，統計全國 2004-2009 年非醫院或護理之家的鴉片類藥物使用量，鴉片類藥物的使用人數占全國總人口數的 9.7%。在 2007 年的統計，總人數的 2.8% 適應症為癌症疼痛，而 97.2% 為使用在慢性非癌疼痛。癌症疼痛的鴉片類藥物用量僅佔全國鴉片類藥物用量的 10%。四年間因癌症疼痛使用鴉片類藥物的人數上升 10%，因非癌疼痛使用鴉片類藥物的人數上升 9%。使用在癌症疼



痛的年度平均劑量高於非癌疼痛。以 2007 來看，鴉片類藥物平均劑量在癌症疼痛為 218.2 DDD，在非癌疼痛為 58.7 DDD[18]。

在義大利的研究，顯示 2000-2010 年鴉片類藥物消耗量逐漸上升，從每一千居民每日 1.04 DDD 上升至 4.9 DDD，上升了 293%。且在義大利，強效鴉片類藥物的選擇，從 2002 年起 fentanyl 已取代 morphine 成為首選。其他強效鴉片類藥物，包含 buprenorphine 自 2005 年上市的經皮貼片及 2005 年引進緩慢釋放型的 oxycodone，這些藥物使用量逐漸上升，這個現象在門診及社區藥局更為明顯，但相對而言，morphine 在住院狀況下較常使用[17]。

在德國 2013 年的研究，研究 2000-2010 德國某州有健康保險的居民，結果顯示保險人於門診處方鴉片類藥物的比率從 2000 年的 3.31% 上升到 2010 年的 4.53%，共上升了 37%。此外，鴉片類藥物大部分開立給非癌疼痛病人，占有用藥者的 77%[39]。

在英國 2014 年的研究，統計 2000-2010 年共 11 年間強效鴉片類藥物 (buprenorphine, fentanyl, morphine, oxycodone) 的使用趨勢及型態。大部分鴉片類藥物處方(87.8%)開立於非癌病人，其年度用量亦較癌症病人高。所有病人的平均使用口服嗎啡當量為  $88.9 \pm 8.7$  mg/day，而癌症病人較非癌症病人高( $105.9 \pm 6.1$  mg/day vs  $86.0 \pm 8.7$  mg/day)。平均每個病人年度鴉片類藥物處方量從 5.7 上升到 9.4，上升了 64.7%。用藥的選擇中，以 morphine 最常被開立，但 buprenorphine, fentanyl, oxycodone 的使用明顯的增加，以 oxycodone 增加最多[19]。

2014 年澳洲的文章，統計從 1992 到 2012 年，鴉片類藥物使用上升了 15 倍，但鴉片類藥物相關的傷害，包含住院及死亡率皆上升[20]。而 2015 年美國的文章，統計 1999-2010 年老年人使用鴉片類藥物的狀況，有開立鴉片類藥物的門診比率從 4.12% 上升到 9.0%。所有的鴉片類藥物使用都增加，最主要增加的為 hydrocodone 的複方藥物[21]。



### 三、癌症病人鴉片類藥物利用分析

2005 年丹麥的研究，針對 24190 癌症病人，其 1994-1998 年的鴉片類藥物消耗量，從每年 20 kg OMEQ 上升到 37 kg OMEQ。平均消耗量從每年每個鴉片類藥物使用者 7.6 g OMEQ 上升到 10.7 g OMEQ，年度使用者比率從 17% 上升到 20%。1993 年 tramadol 及 1996 年 fentanyl 貼片進入丹麥市場，在新開立鴉片類藥物的使用者 tramadol 的佔率於 1998 年達到近 50%。而 morphine 總消耗量自 1996 年逐漸下降，fentanyl 總消耗量逐漸上升，其 1998 年總消耗量已跟 morphine 接近[16]。

英國的研究團隊，使用 General Practice Research Database(GPRD)，於 2011-2014 陸續發表研究，分析癌症病人生命末期之鴉片類藥物使用。2011 年研究肺癌病人死亡前三個月的鴉片類藥物使用，結果顯示弱效鴉片類藥物開立率為 34.1%，強效鴉片類藥物開立率為 55.5%，從 2000-2008 年鴉片類藥物開立率緩慢的增加，年度增加約 1.1-1.5%。此文獻發現年紀較大的病人較少被開立強效鴉片類藥物[22]。2012 統計五個常見的癌症病人於生命末期三個月的鴉片類藥物開立，分析其相關因子及九年間的趨勢。研究結果顯示，有 43.6% 的病人於生命末期三個月有被開立過鴉片類藥物，且九年間鴉片類藥物開立率持續上升，每年上升 1.7%[42]。2014 年則是評估癌症病人使用多種鴉片類藥物的相關因子，五大癌症中有 26.4% 的病人在死亡前三個月使用兩種以上的鴉片類藥物。影響因子主要是死亡年度，隨著年度緩慢上升[23]。

2012 年在日本的研究，統計在五大癌症且剛接受抗癌治療病人，發現 22.9% 的病人有接受止痛藥。其中肺癌病人最常被開立止痛藥，止痛藥開立率達 34.8%，而鴉片類止痛藥開立率則為 18.2%，並隨距離治療時間越長而下降[43]。

2013 年加拿大所做的研究，針對大腸直腸癌的老年病人，研究發現 36.7% 的老年病人在死亡前六個月有至少一次被處方鴉片類藥物。有接受安寧照護的病人，接受強效鴉片類藥物的 OR 為 3.18(95 % CI:2.05-4.94)；而年老、男性、診斷小於

六個月就死亡為較少開立鴉片類藥物的相關因子[44]。

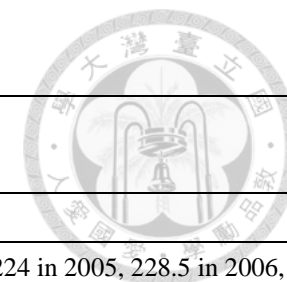


#### 四、安寧照護病人鴉片類藥物利用分析

2010 年在新加坡的研究，研究某醫院安寧專科照護死亡的癌症病人，探討其死亡前 48 小時及 24 小時的鴉片藥物利用。研究結果在死亡前 48 小時及 24 小時，分別有 77.3% 及 78.6% 的病人有接受鴉片類藥物，其每日口服嗎啡當量的中位數分別為 48 毫克及 57 毫克[45]。

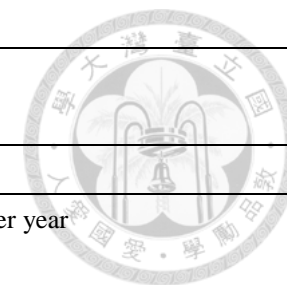
2010 年在義大利的研究，分析急性緩和照護病房的住院癌症病人死亡前最後一週的鴉片類藥物使用狀況，其死亡前七天跟死亡當天的口服嗎啡當量分別為一天 170 毫克及 262 毫克，愈接近死亡使用靜脈注射嗎啡的比率愈高[46]。

2014 年在芬蘭所做的研究，針對兩家安寧所病人，分析其轉入當天、第二天、兩週後、兩個月後及死亡前一日的藥物使用，包含疼痛用藥、鎮定用藥及其他症狀控制用藥。結果顯示轉介至安寧所後至病人死亡前，規則使用鴉片類藥物及皮下注射鴉片類藥物的比例增加，而口服用藥減少，可觀察到藥物使用途徑隨著病程而變化。在此研究族群中有 96.4% 的病人有接受強效鴉片類藥物治療[47]。

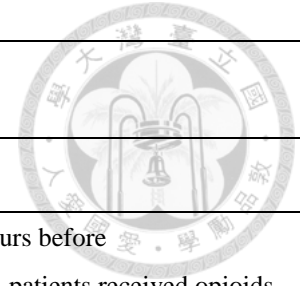


表一、鴉片類藥物利用分析文獻回顧

單一國家					
作者	國家	研究藥物	研究對象	研究單位	研究結果
Fredheim, Skurtveit [18]	挪威	C, D, T, B, M, O, F	2004-2007 挪威處方資料庫(NorPD)	DDD/year	Cancer:218.4 in 2004, 224 in 2005, 228.5 in 2006, 218.2 in 2007 Non-cancer:59.7 in 2004, 59.4 in 2005, 59.4 in 2006, 58.7 in 2007
Pan, Ho [15]	臺灣	C, F, M, P	2002-2007 臺灣健保資料庫	S-DDD per million inhabitants per day.	362 in 2002, 560 in 2007, increase 55%
Caraceni, Brunelli [17]	義大利	C, T, B, M, O, H, F	2000-2010 全國鴉片類藥物銷售資料	DDD/1000 inhabitants/day	1.04 in 2000, 4.9 in 2010, increase 293%
Schubert, Ihle [39]	德國	opioids (ATC N02A, excluding codeine, levomethadone and methadone)	2000-2010 德國某州有健康保險的居民取樣	1. Treatment prevalence (%) 2.DDD in millions	1.3.31% in 2000, 4.53% in 2010, gain of 37% 2. 202.55 in 2000, 423.88 in 2010, gain 209% 3. Opioids were mostly prescribed to patients with non-cancer pain (2010: about 77% of opioid recipients)
Zin, Chen [19]	英國	B, F, M, O	2000-2010 UK CPRD(Clinical Practice Research Datalink)	DDD/1000 inhabitants/day OMEQ	mean OMEQ: 88.9 ± 8.7 mg/day cancer: 105.9 ± 6.1 mg/day non-cancer: 86.0 ± 8.7 mg/day
Steinman, Komaiko et al. 2015 [21]	美國	All opioids	Older adults (>65 y/o)between 1999 and 2010	The percent of clinic visits at which an opioid was used	1. Rose from 4.1% to 9.0% (P < 0.001) 2. hydrocodone-containing combination opioids rose from 1.1% to 3.5%



癌症病人					
作者	國家	研究藥物	研究對象	研究單位	研究結果
Jarlbaek, Andersen [16]	丹麥	All opioids	1994-1998, cancer patients	1.DDD(thousands) 2.OMEQ	Opioids consumption per year 1.237->437 2.20.4->36.8 kg (increase 80%)
Gao, Gulliford et al. 2011 [22]	英國	All opioids	2000-2008, lung cancer patients	overall prescription prevalences	50.4% for level 1 34.1% for level 2 55.5 % for level 3 analgesics (strong opioids).
Higashi, Yoshimoto et al. 2012 [43]	日本	C, T, M, O, P, B, F, dihydrocodeine, pentazocine	2005-2009, five major cancers in Japan (ie, breast, colorectal, liver, lung, and stomach cancers).	Average proportion of opioid analgesic prescriptions every month by site of cancer	Lung: 17.6% Liver: 9.6% Colorectal: 8.9% Stomach: 7.0% Breast: 4.2%
Higginson and Gao 2012[42]	英國	All opioids	2000-2008, five common cancers	1.Prescription prevalence 2.Prevalence ratio	1.43.6% (95% CI, 43.0% to 44.2%) received at least one prescription of opioids 2.Older patients had lower chances of receiving opioids (prevalence ratio [PR] range, 0.14 to 0.78) 3.Women were more likely to receive opioids (PR,1.07; 95% CI, 1.04 to 1.11).
Fisher, Urquhart et al. 2013[44]	加拿大	M, H, O, F, C, P	2001-2005, older persons with colorectal cancer (CRC)	Prescription prevalence in the six months before death	36.7%



安寧照護病人					
作者	國家	研究藥物	研究對象	研究單位	研究結果
Radha Krishna, Poulouse et al. 2010 [45]	新加坡	All opioids	2006-2007, terminal cancer and had passed away in a 95-bedded oncology ward	1.Opioid prescription proportion 2. median daily doses(OMEQ)	1.At 48 hours and 24 hours before death, 77.3% and 78.6% patients received opioids 2.The median daily doses at 48 hours and 24 hours were 48 mg and 57 mg
Mercadante, Ferrera et al. 2010 [46]	義大利	T, M, F, O, B, Methadone	Cancer patients admitted at an acute palliative care unit	daily doses(OMEQ)	Oral morphine equivalents were 170 mg/day and 262 mg/day at -7(one week before death) and Tend(day of death)

1. WHO Step II opioids: C:codeine, T:tramadol, D: dextropropoxyphene :

WHO Step III opioids: H:hydromorphone, B: buprenorphine, O: oxycodone, M:morphine, F:fentanyl,P:pethidine

2. Defined Daily Doses per day per 1000 inhabitants(DDDd/1000)



#### 第四節 影響鴉片類藥物利用之相關因子

有許多文獻報告癌症疼痛控制的阻滯，大致上可以分為三個面向：

一、醫師相關阻礙：不良的疼痛評估、缺乏知識、不願意開立鴉片類藥物、擔心不良反應、擔心耐受性及成癮、覺得非鴉片類藥物跟鴉片類藥物一樣有效、覺得民眾對嗎啡的印象不佳、缺乏專業度等。

二、病人相關阻滯：(一)認知上的，包含擔心疾病進展、擔心成癮、擔心依賴、擔心影響醫師治療癌症、擔心影響免疫功能。(二)情感上，包含憂鬱、焦慮。(三)遵醫囑性不佳等。

三、系統相關的阻礙：(一)國家對鴉片類藥物的管制較嚴，通常發展中的國家較已發展國家不易取得鴉片類藥物；(二)健康照護系統的問題，是否易於轉介疼痛治療或緩和醫療專科醫師；(三)醫療人員的教育是否普遍，或僅針對癌症及緩和照護相關醫療人員進行教育訓練。[12, 48]

2012 年一篇研究，使用問卷調查肺癌病人疼痛控制，問卷顯示這些病人不願意使用止痛藥的原因包含擔心成癮或依賴(76%)，醫療照護者沒有建議使用(71%)，無法負擔(56%)[49]。

有數篇研究指出安寧緩和醫療的介入後，整體鴉片類藥物的消耗量增加 [50-52]。WHO 在西班牙進行 15 年的安寧示範計畫，使安寧照護的服務提供增加，鴉片類藥物消耗量從 1989 年每國民 3.5 mg OMEQ 上升到 2004 年每國民 21 mg OMEQ[51]。另外於埃及的癌症中心成立安寧照護單位後 3 年，鴉片類藥物從每一千個新病人 233 g OMEQ 上升到 1,731 g OMEQ，共上升了 644%，其中以 morphine 上升最多[52]。臺灣的兩篇研究分別針對大於 65 歲的肝癌及肺癌住院病人，接受安寧照護的族群相較非安寧照護的族群，鴉片類藥物的開立率較高，分別為 72.7% 相對 25.5% 及 81.6% 相對 36.9%，可以看出安寧照護較重視疼痛控制[53, 54]。另一篇美國的研究，針對疼痛控制不良的癌症病人，如轉介安寧門診，其接受長效型鴉片類藥物的比率從 45 增加到 75%，且疼痛分數下降 2 分[55]。有研究指出接受






安寧照護後鴉片類藥物有 42-50%沒有改變，有 15-33%減少了劑量，這跟我們一向認為接受安寧照護的病人都使用高劑量的鴉片類藥物的印象可能不同，適當的評估疼痛，並給予適當的止痛用藥是較重要的[56, 57]。

Levy, B., et al.根據醫師科別探討美國 2007-2012 年間鴉片類藥物的開立，發現基層照護的醫師，包含家醫科、內科、及一般醫學科，開立了 44.5%的鴉片類藥物。各專科中開立率較高的為疼痛醫學科、外科及復健科，其中物理及復健科隨年度增加比率最高[58]。Charalambous, H., et al.的一篇研究指出血液腫瘤科的醫師對於癌症疼痛控制的模式與其他科別不同，癌症病人經轉介到血液腫瘤科後，使用止痛藥及強效鴉片類藥物的比率上升[59]。不過美國的研究指出，有一定比例的血液腫瘤科醫師的疼痛治療知識有限，卻認為自己疼痛控制的能力優於同儕[60]。

在病人特性的部分，日本的一篇研究指出，有骨頭轉移的病人鴉片類藥物需求較高，而年齡大及腦部轉移的病人需求較低；有肺或肋膜癌症的病人，在最後 48 小時常需要額外的鴉片類藥物[61]。Bercovitch, Waller et al.研究安寧照護下的病人，指出年齡較輕、男性、乳癌、泌尿道系統癌、骨轉移及脊椎轉移跟使用較高劑量的鴉片類藥物相關[62]。同一研究團隊針對安寧居家的病人，發現使用高劑量鴉片類藥物的相關因子包含年齡較輕、男性、原發性的腸胃道癌症、肺癌、骨轉移、卵巢癌及腦癌[63]。2010 年新加坡的研究指出，有脊椎轉移的使用鴉片藥物劑量較高，而肺部轉移的使用鴉片類藥物劑量較低[45]。2013 年美國發表的研究，前列腺癌的病人相較大腸癌病人少使用鴉片類藥物；而接受抗癌藥物、癌症手術、放射治療的病人較常使用鴉片類藥物[64]。2012 年英國的研究指出年齡大於六十歲的病人較年齡小於 50 歲的族群少被開立鴉片類藥物(prevalence ratio:0.14-0.78)，女性較男性常被開立鴉片類藥物(PR:1.07)，癌症診斷中以肺癌最常被開立鴉片類藥物。在不同鴉片類藥物分析中，肺癌及大腸直腸癌較常被開立 morphine 及 diamorphine，而頭頸癌的病人較常被開立 fentanyl[42]。

在醫院層級的研究，日本學者 Morishima, Lee et al.探討醫院服務量與末期病人照



護品質的相關性，其中好的照護品質指標為生命末期兩個月內有使用鴉片類藥物。結果顯示醫院服務量越高，使用鴉片類藥物的比例上升，低、中服務量相較高服務量使用鴉片類藥物的 Odds Ratio 分別為 0.59(95% CI: 0.39-0.89)及 0.73(95% CI: 0.60-0.89)。此外，年齡較大、肝癌、血液癌症、醫院位於市區、共病症分數較高，較少被開立鴉片藥物。而私立醫院則較常開立，相較公立醫院風險比(OR)為 1.33(95% CI: 1.04-1.71)[65]。

## 第五節 癌症病人生命末期研究設計

針對癌症病人生命末期的研究，主要有兩種研究設計，包含前瞻性跟回溯性的研究方式，兩者皆有其長處及弱點。所謂前瞻性的研究設計就是找出預後不良的族群，再以前瞻性的方式去看其照護指標；而回溯性的研究設計(retrospective decedent design)是找出已死亡的癌症病人，再回溯其死亡前一段時間的照護指標。

這些研究用來蒐集癌症病人末期照護品質指標，指標包含兩部分，一為是否有過度治療的情況，常以接近死亡前接受化療、反覆急診、入住加護病房或急性病房、插管氣管內管等為指標；二為缺乏應有治療，如應有安寧緩和轉介、應開立鴉片類藥物等為指標[65, 66]。

學者們曾對於兩種研究方法提出討論，前瞻性的研究設計可以馬上發現問題而即早介入，但因癌症病人預後有時不易評估，可能須追蹤較長的時間。在評估末期癌症病人是否接受過度治療的相關指標，以化療為例，在不確定癌症病人預後時，大部分癌症病人會先接受化療，因此可能產生誤差[66]。

在回溯性的研究設計，因為癌症病人已死亡，其疾病嚴重度較類似，且因病人都已死亡可以讓研究者較有效率的蒐集資料；但有學者認為因為這些已死亡的病人可能在當下並非當作末期病人照護，所以無法反應這些末期癌症病人真正的照護狀況[67, 68]。

有學者同時進行兩種研究設計，結論為在缺乏應有治療這一類型的指標，用兩種研究設計都可以適當的評估，而在回溯性的研究設計雖無法立即改善照護，

但可發現照護指標影響因子及需品質改善的族群。甚至我們可以說這兩種研究設計有互補的作用[66, 69]。本研究將分析癌症病人死亡前三個月的鴉片類藥物利用，為評估是否缺乏應有治療，使用回溯性的研究設計。





### 第三章 研究方法

#### 第一節 研究目的

本研究為一次級資料之橫斷性研究 (Cross-sectional study)。研究內容包含：

##### 一、癌症病人生命末期鴉片類藥物利用

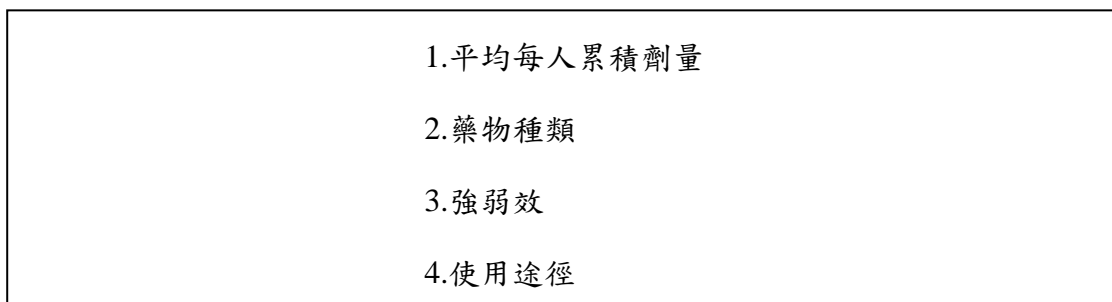
統計全體癌症病人死亡前三個月鴉片類藥物之利用率及累積劑量，並以不同病人特性及醫院特性做描述性分析。再根據不同藥物種類、強弱效及使用途徑進行分析。

##### 二、鴉片類藥物使用及使用累積劑量相關因子分析-以腸胃道癌症病人為例

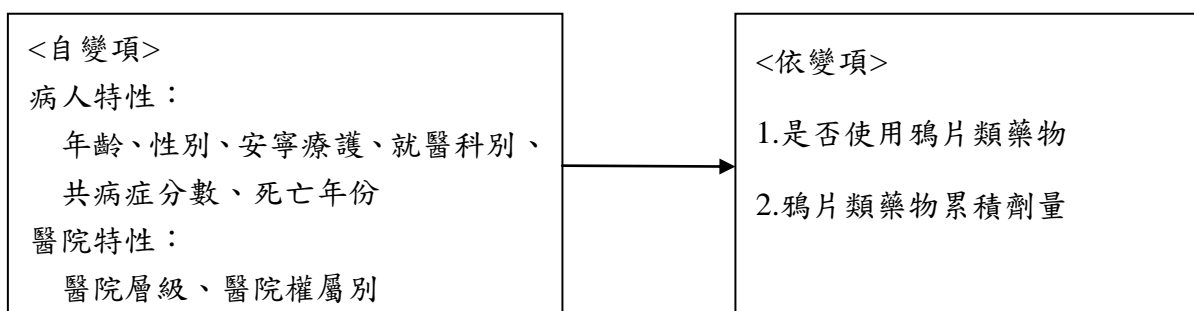
分析不同病人特性及醫院特性對腸胃道癌症病人鴉片類藥物利用率及累積劑量之影響。

#### 第二節 研究架構

##### 一、所有癌症病人生命末期鴉片類藥物利用分析



##### 二、腸胃道癌症病人鴉片類藥物利用相關因子分析





### 第三節 資料來源

本研究資料來源為全民健保資料庫 2005 年承保抽樣歸人檔(Longitudinal Health Insurance Database 2005, LHID2005)，其中的一組四萬人，包含 2005-2007 共 3 年度的門住院治療明細及醫令明細檔。使用檔案包含 ID 2005-2007、CD2005-2007、OO 2005-2007、DD2005-2007 及 DO 2005-2007 檔。

使用欄位如下：

#### 一、承保資料檔 ID

身份證統一編號(ID)、出生年月(ID\_BIRTHDAY)、性別(ID\_SEX)、退保別(ID\_OUT\_TYPE)、退保日期(ID\_OUT\_DATE)

#### 二、門診處方及治療明細檔 CD

費用年月(FEE\_YM)、申報類別(APPL\_TYPE)、醫事機構代號(HOSP\_ID)、申報日期(APPL\_DATE)、案件分類(CASE\_TYPE)、流水號(SEQ\_NO)、就醫科別(FUNC\_TYPE)、就醫日期(FUNC\_DATE)、國際疾病分類號一(ACODE\_ICD9\_1)、國際疾病分類號二(ACODE\_ICD9\_2)、國際疾病分類號三(ACODE\_ICD9\_3)

#### 三、門診處方醫令明細檔 OO

費用年月(FEE\_YM)、申報類別(APPL\_TYPE)、醫事機構代號(HOSP\_ID)、申報日期(APPL\_DATE)、案件分類(CASE\_TYPE)、流水號(SEQ\_NO)、藥品代號(DRUG\_NO)、總量(TOTAL\_QTY)

#### 四、住院醫療費用清單明細檔 DD

費用年月(FEE\_YM)、申報類別(APPL\_TYPE)、醫事機構代號(HOSP\_ID)、申報日期(APPL\_DATE)、案件分類(CASE\_TYPE)、流水號(SEQ\_NO)、就醫科別(FUNC\_TYPE)、入院年月日(IN\_DATE)、出院年月日(OUT\_DATE)、主診斷代碼(ICD9CM\_CODE)、主診斷代碼一(ICD9CM\_CODE\_1)、主診斷代碼二(ICD9CM\_CODE\_2)、主診斷代碼三(ICD9CM\_CODE\_3)、主診斷代碼四(ICD9CM\_CODE\_4)



## 五、住院醫療費用醫令清單明細檔 DO

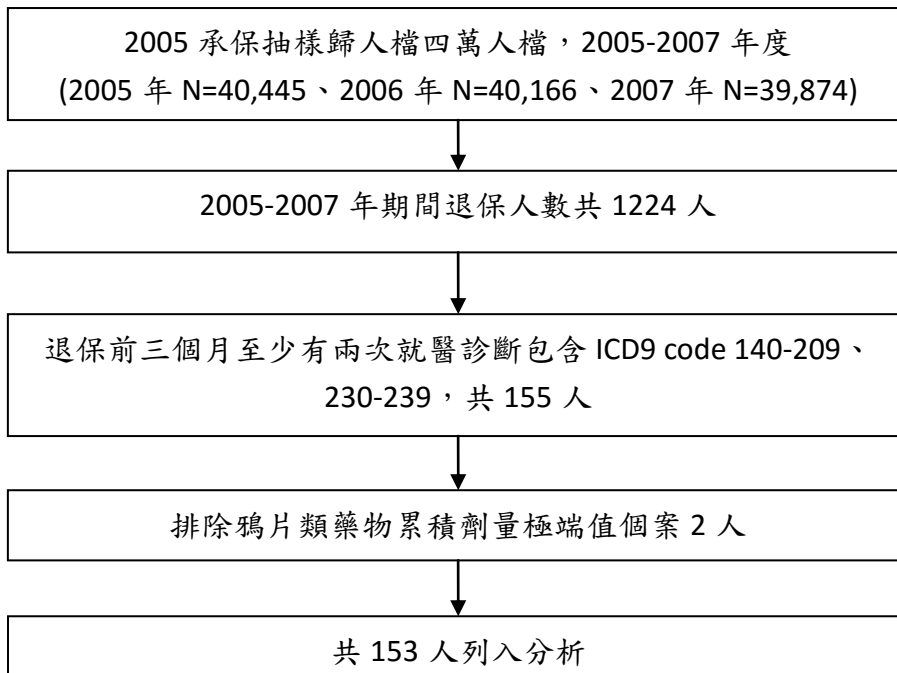
費用年月(FEE\_YM)、申報類別(APPL\_TYPE)、醫事機構代號(HOSP\_ID)、申報日期(APPL\_DATE)、案件分類(CASE\_TYPE)、流水號(SEQ\_NO)、醫令代碼(ORDER\_CODE)、醫令數量(ORDER\_QTY)

## 第四節 研究族群

本研究欲分析於 2005-2007 年死亡之癌症患者，先從承保資料檔(ID2005-2007)中，使用退保別(ID\_OUT\_TYPE)=1，篩選出退保的個案並保留最後一次退保紀錄，共得到 1224 人，此人數包含癌症與非癌症個案。本研究將退保視為死亡，主要因台灣健保投保率於高達 99%，且過去台灣健保資料庫之研究也使用此定義[70]。

將退保者 ID 串聯門診處方及治療明細檔(CD2005-2007)及住院醫療費用清單明細檔(DD2005-2007)，找出退保前三個月內的門住院就醫紀錄出現癌症診斷兩次以上者。癌症診斷使用 ICD9 code：140-209、230-239，共篩選出 155 人。排除兩個鴉片類藥物累積劑量極端值個案，其中一人為小腦癌，使用鴉片類藥物累積劑量 OMEQ 為 61,060mg；另一位為肺癌合併腦轉移，使用鴉片類藥物累積劑量 OMEQ 為 43,070mg。最後納入研究共 153 人，回串其退保前所有門住院醫令及明細，得到研究族群三年間醫療利用檔。

研究族群的篩選流程如下：



## 第五節 研究變項之定義

### 一、死亡前三個月鴉片類藥物利用分析

(一) 死亡前三個月是否有使用鴉片類藥物：住院醫療費用醫令清單明細檔 (DO) 的醫令代碼 (ORDER\_CODE) 及門診處方醫令明細檔 (OO) 的藥品代號 (DRUG\_NO) 篩選。鴉片類藥物健保代碼及 ATC code 如附表一。分為有或無使用鴉片類藥物。

(二) 計算死亡前三個月鴉片類藥物累積劑量，將不同鴉片類藥物根據效價換算成毫克口服嗎啡當量 (mg OMEQ) 後累積劑量。效價參考過去文獻 [16, 37]，如表二。

口服嗎啡當量計算公式為  $OMEQ = \text{藥物毫克數} * \text{藥物總量} * \text{效價}$ ，在門診為藥品代號 (DRUG\_NO) \* 藥物總量 (TOTAL\_QTY) \* 效價；在住院為醫令代碼 (ORDER\_CODE) \* 醫令數量 (ORDER\_QTY) \* 效價。

本研究未將 methadone 及 fentanyl 針劑列入分析，因 methadone 為長效鴉片類藥物，主要用作藥物成癮的維持性治療，較少使用於疼痛控制，且根據文獻回顧，大部分皆將其排除。Fentanyl 針劑多用於麻醉誘導及鎮靜作用，較少用於癌症疼痛治療，故將其排除。

表二、鴉片類藥物效價轉換表

鴉片類藥物	途徑	效價	DDD(mg)	ATC code	強弱效	
Morphine	口服	1	100	N02AA01	強效 (Step III)	
	注射	3	30			
Fentanyl patch	經皮貼片	100	0.6	N02AB03		
Pethidine	口服	0.1	400	N02AB02		
	注射	0.4	400			
Buprenorphine	舌下	75	1.2	N02AE01		
	注射	100	1.2			
Tramadol	口服	0.2	300	N02AX02		弱效 (Step II)
	注射	0.3	300			
Codeine	口服	0.1	100	R05DA04		
Propoxyphene	口服	0.23	200	N02AC04		
複方(註 A=acetaminophen)						
Tramadol +A	口服	0.2	.	N02AX52		
Propoxyphene+A	口服	0.23	.	N02AC54		

### (三) 強弱效

強效鴉片類藥物包含 morphine、fentanyl、pethidine、buprenorphine；弱效鴉片類藥物包含 tramadol、codeine、propoxyphene 及其複方用藥。

### (四) 使用途徑

針劑包含注射用藥；非針劑包含口服、經皮貼片及舌下用藥。

## 二、族群基本特性

包含年齡、性別、癌症診斷、安寧療護、就醫科別、共病症分數、死亡年份、醫院權屬別、醫院層級。





(一) 年齡：以出生年月(ID\_BIRTHDAY)減去退保日期(ID\_OUT\_DATE)。分為四組:<40、40-59、60-79、>=80。

(二) 性別：根據性別(ID\_SEX)欄位，分男性、女性兩組。

(三) 癌症診斷：根據欄位國際疾病分類號一、二、三(ACODE\_ICD9\_1, ACODE\_ICD9\_2, ACODE\_ICD9\_3)，及主診斷代碼(ICD9CM\_CODE)、次診斷代碼一、二、三、四(ICD9CM\_CODE\_1, ICD9CM\_CODE\_2, ICD9CM\_CODE\_3, ICD9CM\_CODE\_4)篩選出癌症診斷，並以退保前三個月門住院出現最多次的癌症診斷為主要診斷，次數相同者則以順位較前之診斷為其主要癌症診斷。

癌症診斷使用 ICD9 code 140-209; 230-239，並分為六組，分別為肺癌(162、231)、腸胃道癌症(150-159、230)、乳癌(174-175)、頭頸癌(140-149、160-161)、生殖泌尿道癌(179-189)、其他(163-173、176、190-209、232-239)。癌症診斷 ICD9 code 對照表如表三。



表三、癌症診斷 ICD9 code 對照表

ICD9 code	中文名稱	ICD9 code	中文名稱
140-209 , 230-239	所有癌症	172,173	皮膚癌
140-141,143-1 46,148-149	口腔癌(含口咽及下咽)	174	女性乳癌
142	主唾液腺癌	175	男性乳癌
147	鼻咽癌	179,180	子宮頸癌
150	食道癌	181	胎盤癌
151	胃 癌	182	子宮體癌
152	小腸癌	183	卵巢癌
153,154	結腸直腸癌	185	攝護腺癌
155	肝 癌	186	睪丸癌
156	膽囊癌	187	陰莖及男性生殖器癌
157	胰臟癌	188	膀胱癌
158	腹膜癌	189.0	腎臟癌
160	鼻腔癌	190	眼 癌
161	喉 癌	191	腦 癌
162	肺 癌	192	神經系統癌
163	胸膜癌	193	甲狀腺癌
164	胸腺癌	200,202,203	非何杰金淋巴瘤
170	骨及軟骨癌	201	何杰金病
171	結締組織癌	204-208	白血病
209	神經內分泌腫瘤	230-234	原位癌
235-238	性態未明之腫瘤	239	非特異性之腫瘤

(四) 安寧療護：退保前三個月住院醫療費用醫令清單明細檔 (DO) 中醫令代碼 (ORDER\_CODE) 含表四所列住院安寧醫令，或門診處方及治療明細檔 (CD) 中案件分類 (case\_type) 為 65 (安寧居家) 則算接受安寧療護，反之則未接受，分為是、否兩組。因本研究資料年代為 2005-2007，安寧共同照護於 2011 年加入健保試辦方案，故本研究未包含安寧共同照護。健保資料庫安寧療護之代碼對照表如表四。



表四、安寧療護健保代碼

診療項目	項目代碼	參考起迄日
安寧病床 (床/天)-病房費	03001KB, 03002AB, 03003BB, 03004BB	89.12.18 ~ 97.05.31
安寧療護住院照護費 (每日) 住院日數 ≤ 16 天	P1101K, P1102A, P1103B	89.07.01 ~ 98.09.01
安寧住院照護費(每日) 住院日數大於 16 天	P1104K, P1105A, P1106B	89.07.01 ~ 98.09.01

#### (五) 就醫科別

歸屬原則為有開立鴉片類藥物者，以開立最多次鴉片類藥物的科別為就醫科別；無開立鴉片類藥物者，以死亡前因癌症就醫最多次的科別為就醫科別。以門診處方及治療明細檔 (CD) 及住院醫療費用清單明細檔(DD)中的就醫科別 (func\_type)將就醫科別分出。並將擇研究族群包含之就醫科別根據病人數量及屬性，分為七組：(健保科別代號)

1.血液腫瘤科(AF)

2.腸胃科(AA)

3.胸腔科(AC)

4.一般內科：含不分科(00)、內科(02)、家醫科(01)、腎臟內科(AD)、心臟血管內科(AB)、神經科(12))

5.外科：含外科(03)、胸腔外科(BC)、心臟血管外科(BB)、消化外科(BD)、神經外科(07)、直腸外科(BA)、泌尿科(08)、耳鼻喉科(09)、婦產科(05)、骨科(06)、口腔顎面外科(47)

6.放射腫瘤科(FB)

7.其他科：如職業醫學科(23)、牙科(40-46, 47-49)、中醫(61-69)等

(六) 共病症分數：以 Quan, Sundararajan et al. 2005 提出之方法計算 Charlson

Comorbidity Index[71]。計算研究族群退保前 3 至 12 個月之共病症，排除癌症及轉移性腫瘤，並根據權重加總，分為 0 分、1 分、2 分、3 分以上，共四組。

(七) 死亡年份：承保資料檔(ID)中退保日期(ID\_OUT\_DATE)之年度。

(八) 醫院權屬別：就醫醫院歸屬原則為有開立鴉片類藥物者，以開立最多次鴉片類藥物的醫院為就醫醫院；無開立鴉片類藥物者，以死亡前因癌症就醫最多次的醫院為就醫醫院。依醫院代號 (HOSP\_ID) 後兩碼，分為公立、私立兩組。

(九) 醫院層級：根據門診明細部分負擔代號 (PART\_NO) 與住院明細部份負擔註記 (PART\_MARK) 的第一碼判斷，分為醫學中心、區域醫院、地區醫院、基層院所及其他四組。如根據以上原則無法分類，則併入基層院所及其他組。

以上整理研究變項操作型定義如表五。

表五、研究變項操作型定義

鴉片類藥物利用		
鴉片類藥物開立	類別變項	0：無；1：有
鴉片類藥物累積劑量	連續變項	毫克口服嗎啡當量(mg OMEQ)
強弱效鴉片類藥物	類別變項	強效、弱效
鴉片類藥物使用途徑	類別變項	針劑、非針劑
病人特性		
年齡	連續變項	0-99
年齡分組	類別變項	<40、40-59、60-79、>=80
性別	類別變項	F：女性；M：男性
癌症診斷	類別變項	1.肺癌 2.腸胃道癌症 3.乳癌 4.頭頸癌 5.生殖泌尿道癌 6.其他



安寧照護	類別變項	0：無；1：有
就醫科別	類別變項	1.胸腔科 2.腸胃科 3.血液腫瘤科 4.內科 5.外科 6.放射腫瘤科 7.其他科
共病症分數	類別變項	0、1、2、>=3 分
死亡年份	類別變項	2005、2006、2007
醫院特性		
醫院權屬別	類別變項	1：公立；2：私立
醫院層級	類別變項	1.醫學中心 2.區域醫院 3.地區醫院 4.基層院所及其他

## 第六節 資料處理及分析

本研究利用 SAS 9.4 版統計軟體進行統計分析，內容包括：

### 一、研究族群之描述性分析：

以描述性統計來呈現研究族群的基本資料，包含年齡、性別、癌症診斷、安寧療護、就醫科別、共病症分數、死亡年份、醫院權屬別及醫院層級之分布。利用次數分配、百分率、平均值、標準差等呈現。

### 二、鴉片類藥物利用之單變項分析：

是否使用鴉片類藥物使用 chi-square test 作檢定；鴉片類藥物累積劑量之檢定，兩組比較用 t-test，三組以上使用 PROC GLM 進行 ANOVA 分析。

### 三、腸胃道癌症病人鴉片類藥物利用相關因子分析

#### (一)是否使用鴉片類藥物

模型一：利用多元邏輯斯迴歸分析病人特性對是否使用鴉片類藥物之影響。

模型二：利用多層次邏輯斯迴歸模型 (Multilevel logistic regression)，以不同醫院分層，探討病人特性與醫院特性對是否使用鴉片類藥物之影響。

## (二)鴉片類藥物累積劑量

使用廣義線性模型分析不同族群特性與鴉片類藥物累積劑量之相關性。





## 第四章 研究結果

### 第一節 研究族群描述性分析

#### 一、族群基本特性

研究族群共 153 人，其中腸胃道癌症共 78 人(51%)。年齡平均為 65.4 歲(標準差:13.8)，60-79 歲組占率較大，在所有癌症病人及腸胃道癌症病人分別為 73 人(47.7%)及 41 人(52.6%)。合併 $\geq 80$  歲及 60-79 歲兩組，則為 97 人(63.4%)及 52 人(66.7%)。以男性居多，分別為 103 人(67.3%)及 56 人(71.8%)。

癌症診斷以腸胃道癌症最多，共 78 人(51%)，接受安寧照護共 27 人(17.7%)。死亡人數隨著年度些微下降，從 36% 下降到 30.7%，符合此為一世代追蹤的資料。有超過七成的病人(111 人，72.5%)主要就醫醫院為私立醫院，有五成以上(80 人，52.9%)主要就醫醫院為醫學中心。

研究族群有 120 人(78.4%)於死亡前三個月有被開立鴉片類藥物，而腸胃道癌症病人，則有 62 人(79.5%)於死亡前三個月有使用過鴉片類藥物，顯示多數的癌症病人於生命末期有使用鴉片類藥物。在累積劑量部分，研究族群其死亡前三個月鴉片類藥物累積劑量為 380,738 mg OMEQ，而其中腸胃道癌症病人使用了 173,234 mg OMEQ，占了 45% 的總累積劑量。



表六、所有癌症病人及腸胃道癌症病人之描述性分析

特性	所有癌症病人 N(%)	腸胃道癌症病人 N(%)
個案數	153(100%)	78(51%)
年齡(歲)	Mean:65.4±13.8	Mean:67.1±13.2
<40	6(3.9%)	3(3.9%)
40-59	50(32.7%)	23(29.5%)
60-79	73(47.7%)	41(52.6%)
≥80	24(15.7%)	11(14.1%)
性別		
女性	50(32.7%)	22(28.2%)
男性	103(67.3%)	56(71.8%)
癌症診斷		
肺癌	29(19%)	/
腸胃道癌症	78(51%)	78(100%)
乳癌	5(3.3%)	/
頭頸癌	11(7.2%)	/
生殖泌尿道癌	20(13.1%)	/
其他	10(6.5%)	/
安寧照護	27(17.7%)	14(18.0%)
安寧居家	6(4%)	3(3.9%)
安寧住院	24(15.7%)	13(16.7%)
就醫科別		
胸腔科	13(8.5%)	/
腸胃科	27(17.7%)	27(34.6%)
血液腫瘤科	43(28.1%)	13(16.7%)
內科	27(17.7%)	13(16.7%)
外科	29(19.0%)	18(23.1%)
放射腫瘤科	10(6.5%)	6(7.7%)
其他科	4(2.6%)	1(1.3%)
共病症分數	Mean:1.4±1.5	1.8±1.5
0	53(34.6%)	16(20.5%)
1	38(24.8%)	24(30.8%)
2	30(19.6%)	19(24.4%)
≥3	32(20.9%)	19(24.4%)



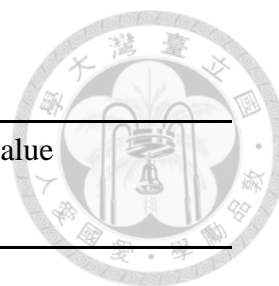


表六、所有癌症病人及腸胃道癌症病人之描述性分析(續)

特性	所有癌症病人 N(%)	腸胃道癌症病人 N(%)
死亡年份		
2005	55(36.0%)	26(33.3%)
2006	51(33.3%)	27(34.6%)
2007	47(30.7%)	25(32.1%)
醫院權屬別		
公立	42(27.5%)	22(28.2%)
私立	111(72.5%)	56(71.8%)
醫院層級		
醫學中心	80(52.9%)	35(44.9%)
區域醫院	51(33.3%)	29(37.2%)
地區醫院	18(11.8%)	12(15.4%)
基層院所及其他	4(2.6%)	2(2.6%)
鴉片類藥物開立		
是	120(78.4%)	62(79.5%)
否	33(21.6%)	16(20.5%)
鴉片類藥物累積劑量 (mg OMEQ)	380738	173234

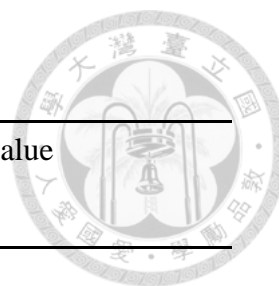
## 二、鴉片類藥物開立率

根據是否使用鴉片類藥物，將研究族群特性表列如表七。使用卡方檢定，分析是否使用鴉片類藥物與研究族群特性是否有相關。於年齡部分，有使用鴉片類藥物平均年齡較低( $63.5 \pm 13.5$  vs  $72.3 \pm 12.4$ )，且 $\geq 80$ 歲的鴉片類藥物使用比率為58.3%，明顯較 $< 40$ 歲比率83.3%低，在統計上有顯著差異( $P=0.003$ )。不同年度鴉片類藥物使用的比率不同，以2007年最高(91.5%)，其在統計上有顯著差異( $P=0.021$ )。



表七、研究族群的特性(根據是否使用鴉片類藥物)

特性	鴉片類藥物		P value
	是	否	
個案數	120(78.43%)	33(21.57%)	
年齡	Mean:63.5±13.5	Mean:72.3 ±12.4	*0.003
<40	5(83.3%)	1(16.7%)	
40-59	47(94%)	3(6%)	
60-79	54(74%)	19(26%)	
>=80	14(58.3%)	10(41.7%)	
性別			
女性	42(84%)	8(16%)	0.243
男性	78(75.7%)	25(24.3%)	
癌症診斷			
肺癌	24(82.8%)	5(17.2%)	0.239
腸胃道癌症	62(79.5%)	16(20.5%)	
乳癌	5(100%)	0(0%)	
頭頸癌	8(72.7%)	3(27.3%)	
生殖泌尿道癌	16(80%)	4(20%)	
其他	5(50%)	5(50%)	
安寧照護			
是	25(92.6%)	2(7.4%)	0.049
否	95(75.4%)	31(24.6%)	Fisher's:P=0.069
就醫科別			
胸腔科	9(69.2%)	4(30.8%)	0.347
腸胃科	19(70.4%)	8(29.6%)	
血液腫瘤科	38(88.4%)	5(11.6%)	
內科	19(70.4%)	8(29.6%)	
外科	7(70%)	1(30%)	
放射腫瘤科	25(86.2%)	4(13.8%)	
其他科	3(75%)	3(25%)	
共病症分數	Mean=1.4±1.5	Mean=1.6±1.6	0.378
0	42(79.3%)	11(20.8%)	
1	33(86.8%)	5(13.2%)	
2	21(70%)	9(30%)	
>=3	24(75%)	8(25%)	

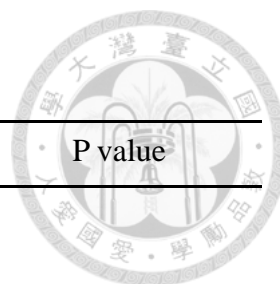


表七、研究族群的特性(根據是否使用鴉片類藥物)(續)

特性	鴉片類藥物		P value
	是	否	
死亡年份			
2005	42(76.4%)	13(23.6%)	*0.021
2006	35(68.6%)	16(31.4%)	
2007	43(91.5%)	4(8.5%)	
醫院權屬別			
公立	32(76.2%)	10(23.8%)	0.679
私立	88(79.3%)	23(20.7%)	
醫院層級			
醫學中心	67(83.8%)	13(16.3%)	0.231
區域醫院	37(72.6%)	14(27.5%)	
地區醫院	14(77.8%)	4(22.2%)	
基層院所及其他	2(50%)	2(50%)	

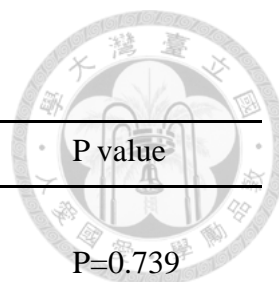
### 三、鴉片類藥物累積劑量

根據不同變項計算研究族群平均每人鴉片類藥物累積劑量，並進行單變項分析，如表八。在年齡部分，研究族群的鴉片類藥物累積劑量隨年齡上升而下降，由 4,252 mg OMEQ 下降到 829 mg OMEQ，有統計上顯著意義(P=0.002)。而有接受安寧照護的病人相對沒有接受安寧照護的病人，其鴉片類藥物累積劑量為兩倍以上，分別為 4,472 mg OMEQ 及 2,063 mg OMEQ，有統計上顯著意義(P=0.042)。此處可注意到基層院所及其他組，其平均鴉片類藥物累積劑量也有高達 2,330，其中一為肺癌病人，於山地離島之醫院診所就診，使用之 morphine 及 fentanyl 較高。



表八、族群特性及平均每人鴉片類藥物累積劑量

特性	人數(%)	OMEQ(mg)	標準差	P value
個案數	153(100%)	2488	3928	
年齡(歲)				
<40	6(3.9%)	4252	6239	*P=0.002
40-59	50(32.7%)	3982	4915	
60-79	73(47.7%)	1866	2925	
>=80	24(15.7%)	829	2337	
性別				
女性	50(32.7%)	3067	4677	P=0.253
男性	103(67.3%)	2209	3498	
癌症診斷				
肺癌	29(19%)	3371	6022	P=0.763
腸胃道癌症	78(51%)	2221	3183	
乳癌	5(3.3%)	1192	1450	
頭頸癌	11(7.2%)	3036	4759	
生殖泌尿道癌	20(13.1%)	2372	2883	
其他	10(6.5%)	2295	3588	
安寧照護				
有	27(17.7%)	4472	5691	*P=0.042
無	126	2063	3315	
就醫科別				
胸腔科	13(8.5%)	1691	3464	P=0.635
腸胃科	27(17.7%)	1549	2080	
血液腫瘤科	43(28.1%)	3110	3856	
內科	27(17.7%)	3015	5973	
外科	29(19.0%)	2233	3529	
放射腫瘤科	10(6.5%)	3149	3527	
其他科	4(2.6%)	1393	1657	
共病症分數				
0	53(34.6%)	2269	3260	P=0.347
1	38(24.8%)	3347	5095	
2	30(19.6%)	2633	3169	
>=3	32(20.9%)	1697	3971	



表八、族群特性及平均每人鴉片類藥物累積劑量(續)

特性	人數(%)	OMEQ(mg)	標準差	P value
死亡年份				
2005	55(36.0%)	2485	4487	P=0.739
2006	51(33.3%)	2192	3528	
2007	47(30.7%)	2814	3688	
醫院權屬別				
公立	42(27.5%)	3721	5656	P=0.070
私立	111(72.5%)	2022	2931	
醫院層級				
醫學中心	80(52.9%)	3316	4679	P=0.052
區域醫院	51(33.3%)	1604	2693	
地區醫院	18(11.8%)	1352	2057	
基層院所及其他	4(2.6%)	2330	4567	

## 第二節 鴉片類藥物利用分析

### 一、平均每人鴉片類藥物累積劑量

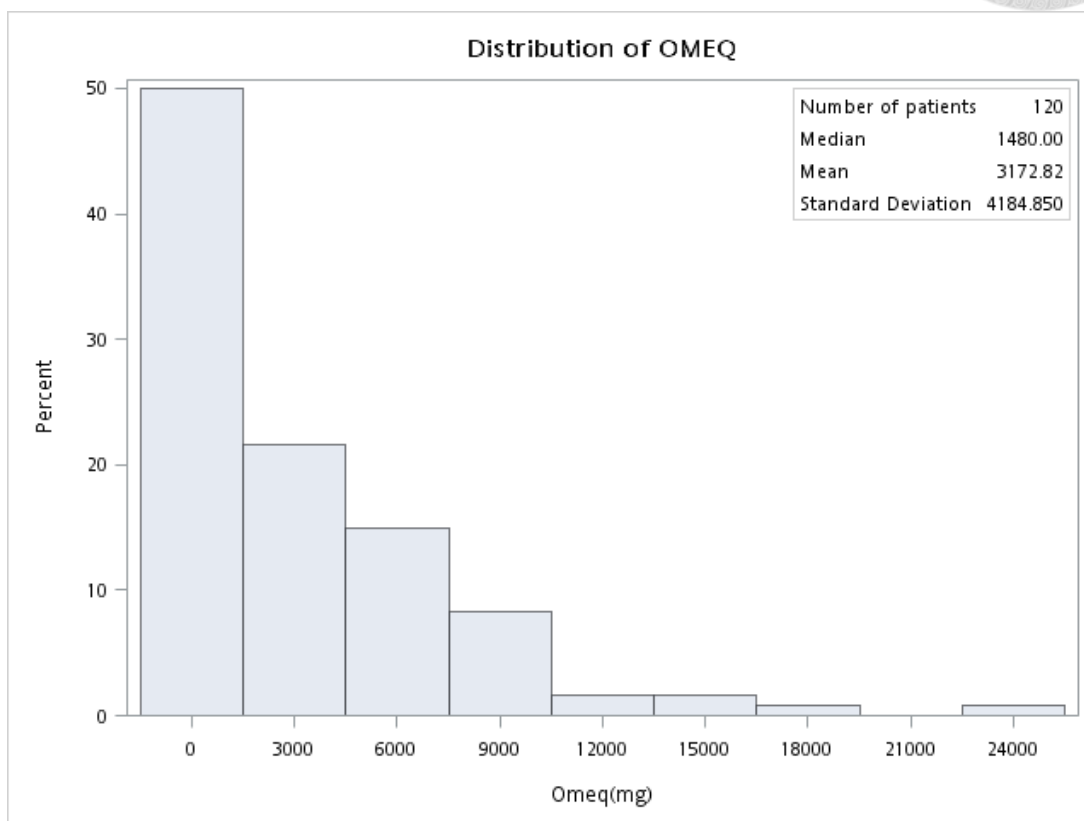
統計研究族群死亡前三個月使用之鴉片類藥物累積劑量，使用毫克口服嗎啡當量(mg OMEQ)為研究單位，分為所有病人及鴉片類藥物使用者，可得表九。以所有病人來計算，每人退保前三個月的鴉片類藥物累積劑量平均為 2,488 mg OMEQ，中位數為 670 mg OMEQ，標準差為 3,928。如以鴉片類藥物使用者來計算，每人退保前三個月的鴉片類藥物累積劑量平均為 3,173 mg OMEQ，中位數為 1,480 mg OMEQ，標準差為 4,185。

表九、每人鴉片類藥物累積劑量(mg OMEQ，毫克口服嗎啡當量)

	平均值	中位數	標準差
所有病人(N=153)	2488	670	3928
鴉片類藥物使用者(N=120)	3173	1480	4185



將鴉片類藥物使用者之每人鴉片類藥物累積劑量分布繪製直方圖，可得圖二。有超過六成的病人(N=76，63.3%)的平均口服嗎啡當量<3,000 mg OMEQ，有少數個案(N=4，3.3%)使用的累積劑量較高(>14,000 mg OMEQ)。



圖二、鴉片類藥物使用者之每人鴉片類藥物累積劑量分佈

## 二、藥物種類分析

### (一)藥物別開立率及累積劑量

在死亡前三個月有使用鴉片類藥物的癌症病人中，統計不同鴉片類藥物種類開立率，可得表十。開立率最高者為 morphine (69.2%)，其次為 tramadol(46.7%)，第三為 pethidine (43.3%)。如以強效鴉片類藥物來看，開立率最高為 morphine (69.2%)，其次為 pethidine(43.3%)。以弱效鴉片類藥物來看，開立率最高為 tramadol(46.7%)，其次為 codeine(24.2%)。所有鴉片類藥物中最少病人使用 buprenorphine，僅有 5%。



表十、鴉片類藥物別開立率(有使用鴉片類藥物者 N=120)

強弱效	鴉片類藥物種類	No. of patients (% of patients)
強效	Morphine	83(69.2%)
	Pethidine	52(43.3%)
	Fentanyl	51(42.5%)
	Buprenorphine	6(5%)
弱效	Tramadol	56(46.7%)
	Codeine	29(24.2%)
	Propoxyphene	13(10.8%)

根據不同藥物種類，計算累積劑量佔率，如表十一。其中以 morphine 占總累積劑量比率最高，為 41%；其次為 fentanyl，占總累積劑量的 36%；tramadol 則占總累積劑量的 16.5%，排行第三。與表十之開立率對照，fentanyl 開立率排名第四，但其累積劑量排名第二；pethidine 開立率排名第三，但累積劑量僅占總累積劑量的 2.2%，排名第四。

表十一、鴉片類藥物別累積劑量

強弱效	鴉片類藥物別	總累積劑量 OMEQ(mg)	占總累積劑量比率
強效	Morphine	156000	41%
	Pethidine	8505	2.2%
	Fentanyl	137160	36%
弱效	Buprenorphine	3000	0.8%
	Tramadol	62805	16.5%
	Codeine	5537	1.5%
	Propoxyphene	7732	2%

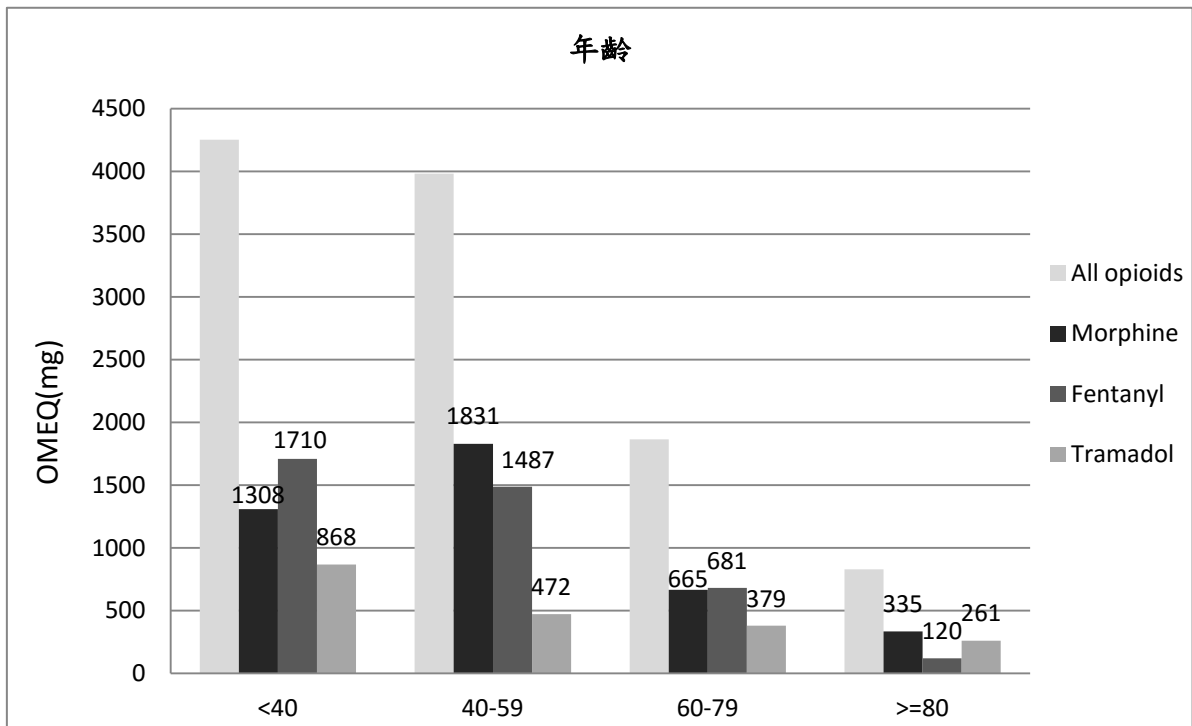
## (二) 藥物別累積劑量比較性分析

選取累積劑量前三大藥物，包含 morphine、fentanyl、tramadol，將不同藥物種類，根據不同族群特性計算藥物別累積劑量，其中呈現較有臨床意義的年齡及癌症診斷變項，如圖三及圖四。

在年齡部份，如圖三。在<40歲的族群，其 fentanyl 使用累積劑量明顯較

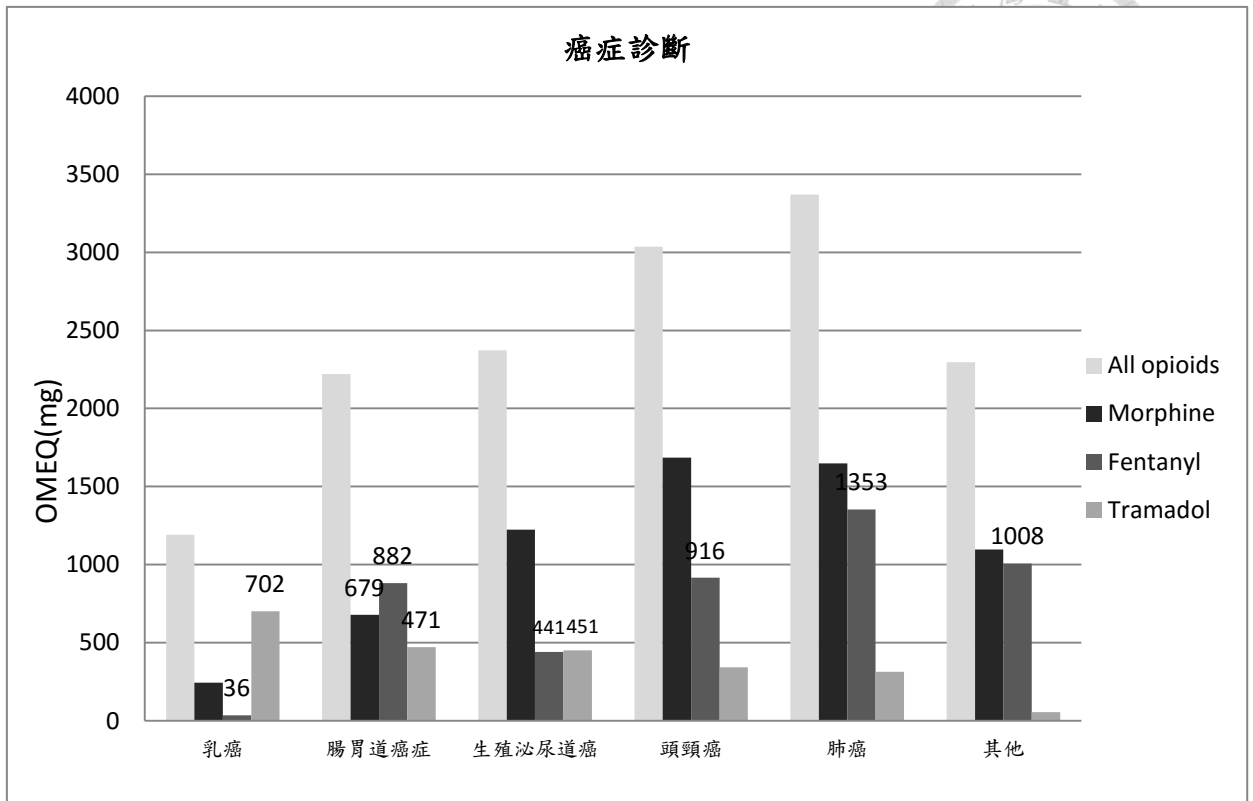
morphine 高，分別為 1710 mg OMEQ 相較於 1308 mg OMEQ。而在大於等於 80 歲組，其 tramadol 累積劑量高於其 fentanyl 累積劑量。

比較不同癌症診斷其鴉片類藥物別累積劑量，如圖四。乳癌使用之主要鴉片類藥物為 tramadol，平均每人累積劑量為 702 mg OMEQ，和其他癌症診斷使用之 tramadol 累積劑量相比為最高。而腸胃道癌症使用之主要鴉片類藥物為 fentanyl，為 882 mg OMEQ，較其使用 morphine 之累積劑量 679 mg OMEQ 高。



圖三、比較不同年齡層之鴉片類藥物別平均累積劑量





圖四、比較不同癌症診斷之鴉片類藥物別平均累積劑量

### 三、強弱效分析

在研究族群，根據是否單用強效鴉片類藥物、單用弱效鴉片類藥物、或是強弱效鴉片類藥物皆用計算利用率，可得表十二。在有被開立鴉片類藥物的病人中，大部分(53.3%)都曾被開立強效及弱效鴉片類藥物，有 37.5%的病人只使用過強效鴉片類藥物，有 9.2%只使用過弱效鴉片類藥物。統計研究族群退保前三個月鴉片類藥物之累積劑量，以強弱效分別計算總累積劑量占率，如表十三。其中強效鴉片類藥物占總累積劑量的 80%。

表十二、強弱效鴉片類藥物開立率

鴉片類藥物 使用方式		Total(N=120) No. of patients(% of patients)
強弱效	單用強效	45(37.5%)
	單用弱效	11(9.2%)
	強弱效皆用	64(53.3%)



表十三、強弱效鴉片類藥物累積劑量

鴉片類藥物	總累積劑量 OMEQ(mg)	占總累積劑量比率
強效	304,665	80%
弱效	76,073	20%

#### 四、使用途徑分析

在研究族群，根據途徑是否單用針劑、單用非針劑、或是針劑非針劑皆用分別計算利用率及累積劑量，可得表十四。大部分病人(64.2%)有接受過兩種途徑的鴉片類藥物，而單用針劑的比例有 15.8%。以累積劑量來分析，可得表十五，其中非針劑鴉片類藥物占總累積劑量 74%。

表十四、途徑別之鴉片類藥物開立率

鴉片類藥物 使用方式		Total(N=120) No. of patients(% of patients)
途徑	單用針劑	19(15.8%)
	單用非針劑	24(20%)
	針劑非針劑皆用	77(64.2%)

表十五、途徑別之鴉片類藥物累積劑量

鴉片類藥物	總累積劑量 OMEQ(mg)	占總累積劑量比率
針劑	98,475	26%
非針劑	282,263	74%

### 第三節 腸胃道癌症病人鴉片類藥物利用相關因子分析

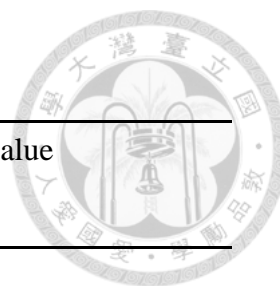
本篇研究欲建立鴉片類藥物利用相關因子之模型，因研究族群包含各種癌症可能導致異質性太高，故選擇其中個案數最多的腸胃道癌症族群(N=78)來建立模型。



## 一、腸胃道癌症病人鴉片類藥物利用分析

根據是否使用鴉片類藥物，將腸胃道癌症病人特性表列如表十六。腸胃道癌症病人有使用鴉片類藥物平均年齡較低( $65.4 \pm 12.7$  vs  $73.6 \pm 13.4$ )，以 40-59 歲使用鴉片類藥物比率最高(95.7%)，年紀越大，使用比率下降，在統計上有顯著差異 ( $P=0.041$ )。在醫院層級部分，以醫學中心開立率最高(88.6%)，其次則為區域醫院(75.9%)，在統計上有達顯著差異( $P=0.019$ )。

根據不同變項計算研究族群平均每人鴉片類藥物累積劑量，並進行單變項分析，如表十七。共病症分數為 1 的鴉片類藥物累積劑量較高，預估值為 3256 mg OMEQ，在統計上有達顯著差異( $P=0.033$ )。

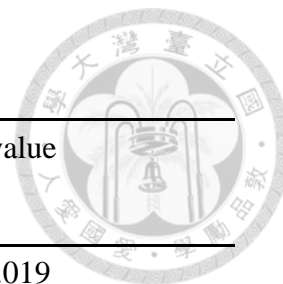


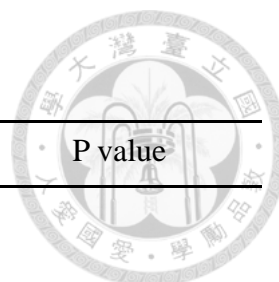
表十六、腸胃道癌症病人特性(根據是否使用鴉片類藥物)

特性	鴉片類藥物		P value
	是	否	
個案數	62(79.5%)	16(20.5%)	
年齡	65.4± 12.7	73.6 ±13.4	*0.041
<40	2(66.7%)	1(33.3%)	
40-59	22(95.7%)	1(4.4%)	
60-79	32(78.1%)	9(22.0%)	
>=80	6(54.6%)	5(45.5%)	
性別			
女性	19(86.4%)	3(13.6%)	0.346
男性	43(76.8%)	13(23.2%)	
安寧照護			
是	12(85.7%)	2(14.3%)	0.524
否	50(78.1%)	14(21.9%)	Fisher's:P=0.722
就醫科別			
腸胃科	19(70.4%)	8(29.6%)	0.470
血液腫瘤科	12(92.3%)	1(7.7%)	
內科	10(76.9%)	3(23.1%)	
外科	16(88.9%)	2(11.1%)	
放射腫瘤科	4(66.7%)	2(33.3%)	
其他科	1	0	
共病症分數	1.7± 1.6	1.9± 1.2	
0	14(87.5%)	2(12.5%)	0.652
1	20(83.3%)	4(16.7%)	
2	14(73.7%)	5(26.3%)	
>=3	14(73.7%)	5(26.3%)	
死亡年份			
2005	20(76.9%)	6(23.1%)	0.144
2006	19(70.4%)	8(29.6%)	
2007	23(92%)	2(8%)	
醫院權屬別			
公立	15(68.2%)	7(31.8%)	0.121
私立	47(83.9%)	9(16.1%)	

表十六、腸胃道癌症病人特性(根據是否使用鴉片類藥物)(續)

特性	鴉片類藥物		P value
	是	否	
醫院層級			*0.019
醫學中心	31(88.6%)	4(11.4%)	
區域醫院	22(75.9%)	7(24.1%)	
地區醫院	9(75%)	3(25%)	
基層院所及其他	0(0)	2(100%)	





表十七、腸胃道癌症病人平均每人鴉片類藥物累積劑量

特性	人數(%)	OMEQ(mg)	標準差	P value
個案數	78(51%)			
年齡(歲)	Mean:67.1±13.2			
<40	3(3.9%)	430	494	0.460
40-59	23(29.5%)	2899	3181	
60-79	41(52.6%)	2175	3225	
>=80	11(14.1%)	1463	3381	
性別				
女性	22(28.2%)	2568	3787	0.549
男性	56(71.8%)	2084	2939	
安寧照護	14(18.0%)			
有	3(3.9%)	4055	4399	0.088
無	13(16.7%)	1820	2734	
就醫科別				
腸胃科	27(34.6%)	1549	2080	0.509
血液腫瘤科	13(16.7%)	2472	3149	
內科	13(16.7%)	3425	5013	
外科	18(23.1%)	1909	2747	
放射腫瘤科	6(7.7%)	3328	3857	
其他科	1(1.3%)	430	.	
共病症分數	1.8±1.5			
0	16(20.5%)	1004	1125	*0.033
1	24(30.8%)	3256	3924	
2	19(24.4%)	3055	3343	
>=3	19(24.4%)	1103	2574	
死亡年份				
2005	26(33.3%)	1193	2271	0.054
2006	27(34.6%)	2181	2726	
2007	25(32.1%)	3333	4079	
醫院權屬別				
公立	22(28.2%)	2794	4177	0.414
私立	56(71.8%)	1996	2709	

表十七、腸胃道癌症病人特性及平均每人鴉片類藥物累積劑量(續)

特性	人數(%)	OMEQ(mg)	標準差	P value
醫院層級				
醫學中心	35(44.9%)	2657	3579	0.595
區域醫院	29(37.2%)	1999	3068	
地區醫院	12(15.4%)	1855	2360	
基層院所及其他	2(2.6%)	0	0	

## 二、腸胃道癌症病人是否使用鴉片類藥物之迴歸模型

模型一為利用多元邏輯斯迴歸分析病人特性與是否鴉片類藥物使用之相關性，模型二為利用多層次邏輯斯迴歸模型 (Multilevel logistic regression) 探討病人特性與醫院特性在控制不同醫院之層次下，進行鴉片類藥物利用之相關因子分析。請見表十八。

就醫科別中的”其他科”及醫院層級中”基層院所及其他”，因有組別數值為 0，故無法計算，故將此兩組刪除。

在模型一，死亡年份 2007 較 2005 年之使用鴉片類藥物的 Odds ratio 為 8.28(95%CI=1.03-66.37)，有統計上顯著差異。模型二在考慮病人特性與醫院特性對於鴉片類藥物的使用影響，大致上與模型一趨勢相同，無達統計上的顯著差異。



表十八、腸胃道癌症病人是否使用鴉片類藥物之迴歸模型

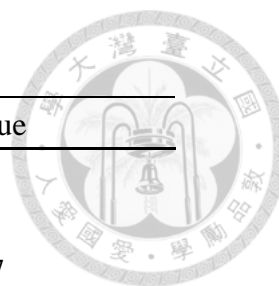
特性	Odds ratio(95% confidence interval)	
	1 <sup>st</sup> model	2 <sup>nd</sup> model
年齡	0.96(0.91-1.01)	0.97(0.91-1.03)
性別		
女性	1.21(0.22-6.62)	1.34(0.15-12.47)
男性	1	1
安寧照護		
是	3.03(0.46-19.95)	2.49(0.29-21.78)
否	1	1
就醫科別		
腸胃科	1.03(0.16-6.39)	1.57(0.17-14.32)
血液腫瘤科	2.88(0.19-42.52)	2.82(0.12-70.1)
內科	1	1
外科	4.77(0.49-46.32)	4.07(0.32-52.74)
放射腫瘤科	0.55(0.04-7.37)	0.48(0.02-12.59)
共病症分數		
0	2.26(0.25-20.85)	2.94(0.23-37.01)
1	1.39(0.24-8.04)	2.79(0.32-24.48)
2	0.89(0.16-5.01)	1.03(0.14-7.58)
>=3	1	1
死亡年份		
2005	1	1
2006	1.51(0.32-7.20)	1.88(0.30-11.84)
2007	8.28(1.03-66.37)	5.55(0.56-54.67)
醫院權屬別		
公立		1
私立		2.57(0.48-13.59)
醫院層級		
醫學中心		3.58(0.35-37.05)
區域醫院		1.90(0.18-20.11)
地區醫院		1
Model fit statistics	81.2	93.13

參考組為男性、無安寧照護、內科、死亡年份 2005、共病症>=3 分、公立醫院、地區醫院



### 三、腸胃道癌症病人鴉片類藥物累積劑量之廣義線性分析

使用廣義線性模型分析不同族群特性與鴉片類藥物累積劑量之相關性，如表十九。其中有統計上顯著者，為以共病症以 $\geq 3$ 為參考組，共病症分數為2者使用劑量較高，預估值為 2357 mg OMEQ(P=0.037)。其他變項，雖無達顯著差異，但可由預估值觀察趨勢。



表十九、腸胃道癌症病人鴉片類藥物累積劑量之廣義線性分析

特性	Estimate	Standard Error	P value
<b>年齡(歲)</b>			
<40	0	.	.
40-59	2605	1998	0.197
60-79	1298	1970	0.512
>=80	1823	2197	0.410
<b>性別</b>			
女性	162	926	0.861
男性	0	.	.
<b>安寧照護</b>			
是	1760	997	0.083
否	0	.	.
<b>就醫科別</b>			
腸胃科	-1689	1104	0.131
血液腫瘤科	-556	1347	0.681
內科	0	.	.
外科	-333	1281	0.796
放射腫瘤科	-670	1605	0.678
<b>共病症分數</b>			
0	580	1294	0.655
1	1953	1106	0.082
2	2357	1103	*0.037
>=3	0	.	.
<b>死亡年份</b>			
2005	0	.	.
2006	1211	1037	0.248
2007	1903	1020	0.067
<b>醫院權屬別</b>			
公立	0	.	.
私立	-941	857.4	0.277
<b>醫院層級</b>			
醫學中心	1117	1165	0.342
區域醫院	685	1196	0.569
地區醫院	0	.	.
基層院所及其他	-1719	2646	0.518

參考組為男性、無安寧照護、內科、死亡年份 2005、共病症>=3 分、公立醫院、地區醫院



## 第五章 討論與建議


### 第一節 研究討論

本篇研究使用回溯性的研究設計，找出已死亡的病人，回溯其死亡前三個月的鴉片類藥物利用狀況。雖本研究無串聯癌症中心資料庫，故無法得知其癌症分期及接受之抗癌治療，但因病人最終於三個月內死亡，故疾病嚴重度應較接近[66, 69]。此外，本研究鴉片類藥物的統計使用 OMEQ 為單位，可以加總所有的鴉片類藥物，且對於臨床劑量的反應較直接[37]。

根據本研究族群共四萬人，於 2005 年度死亡共 55 人，計算其癌症粗死亡率，為 135.9/每十萬人口，使用 2000 世界標準人口計算可得標準化死亡率為 116.2/每十萬人口。對照臺灣衛生統計 2005 年標準化死亡率為 139.02/每十萬人口，顯示本研究之癌症病人族群可能有低估，其原因可能為本研究以死亡前三個月門住院有兩次以上的癌症診斷以篩選研究族群，如病人癌症診斷為三個月前，並在死亡前三個月沒有兩次以上因癌症就醫紀錄；或是診斷為三個月內，但死亡前只有一次門診或住院紀錄(如診斷當次住院即死亡)，並無法納入本研究族群。

#### 一、鴉片類藥物開立率

本研究之癌症病人死亡前三個月鴉片類藥物開立率為 78.4%，腸胃科癌症病人為 79.5%。顯示多數病人於死亡前曾接受過鴉片類藥物。英國的研究顯示，五大癌症的病人有 43.6% 有被開立過鴉片類藥物，不過因為此研究只包含家庭醫師 (General Practitioner) 所開立的處方，不包含住院、安寧所、安寧緩和專科醫師所開立的處方，因此可能低估開立率[42]。在加拿大，針對大腸直腸癌老年病人，有 36.7% 的在死亡前六個月有至少一次在門診被處方鴉片類藥物[44]。在新加坡的安寧專科照護下的癌症病人，死亡前 48 小時及 24 小時，分別有 77.3% 及 78.6% 的病人有接受鴉片類藥物[45]。在芬蘭的安寧所，有 96.4% 的病人有接受強效鴉片類藥物治療[47]。臺灣 2008 年的研究論文顯示，末期肺癌病人於死亡前六個月有 80.7% 使用



過鴉片類藥物[72]。另外 2012 及 2013 年的研究，針對大於 65 歲的肝癌及肺癌住院病人，接受安寧照護的族群鴉片類藥物的開立率分別為 72.7% 及 81.6%，而非安寧照護的族群，則分別為 25.5% 及 36.9% [53, 54]。不同研究的鴉片類藥物開立率，會因研究族群、治療階段、觀察期長短、統計方式等，而產生不同的結果。

## 二、平均每人鴉片類藥物累積劑量

分析結果中，我們可以看到使用高劑量鴉片類藥物的病人數並不多(>14,000mg OMEQ, 3.3%)。因為強效鴉片類藥物無屋頂效應(ceiling effect)，當病人對中低劑量反應不佳或疼痛嚴重時，少數的確會需要用到非常高的劑量，不過此時應該重新評估，使藥物可能造成的不良反應及希望達到的止痛作用達到平衡。當病人對鴉片類藥物反應不佳時，可以選擇鴉片類藥物轉換(opioid rotation)、加強副作用的治療、加上其他類止痛用藥或侵入性止痛處置，甚至可考慮非藥物治療，如心理諮商或復健治療[73]。

## 三、藥物種類分析

在藥物種類的分析中，本篇研究族群的鴉片類藥物開立率最高為 morphine(69.2%)，而弱效鴉片類藥物開立率最高為 tramadol(46.7%)。鴉片類藥物開立率後續排名為 pethidine(43.3%)、fentanyl(42.5%)。在累積劑量部分，排序則為 morphine(41%)、fentanyl(36%)、tramadol(16.5%)、pethidine (2.2%)。和歐洲比較，同樣以 morphine 為首選的國家尚包含英國、德國、法國、奧地利、挪威；而同樣以 tramadol 為弱效鴉片類藥物首選的，包含丹麥、義大利[18, 40, 41]。不同國家在鴉片類藥物之選擇優先順序不同，主要因素包含臨床上的傳統習慣、價錢、教育、法律及文化的考量[40]。

本篇研究顯示 pethidine 的開立率排名 3，不過僅占總累積劑量的 2.2%，可能與此藥物沒有口服劑型，且可能為短暫或少劑量的使用有關。Pethidine 因為為短效且代謝物具神經毒性，已不被建議使用在癌症疼痛的治療，且在 Pain & Policy

Studies Group 根據 INCB 提供的年度鴉片類消耗量分析，pethidine 逐漸下降[38]，在歐洲各國的消耗量也偏低[41]，而本國 pethidine 消耗量也有下降的趨勢[15]。有數篇研究支持，使用較少的 pethidine 代表較好的疼痛照護[42, 73]。

在藥物別累積劑量比較性分析中，研究結果顯示 fentanyl 使用較高的族群特性包含<40 歲、腸胃道癌症。在鴉片類藥物別的選擇，跟不同病人特性及治療型態有關。英國的研究指出，頭頸癌病人使用經皮貼片較有效，因其口服藥物較困難。一篇統合分析探討經皮貼片對癌症疼痛的效果及不良反應，結論為相較口服 morphine，經皮吸收的 fentanyl 較少造成便秘[74]。本篇研究腸胃道癌症病人主要鴉片類藥物選擇為 fentanyl，推論可能口服吸收較易受疾病影響或考慮 morphine 較易產生便秘之副作用，而選擇 fentanyl 經皮貼片。

而 tramadol 使用較多的族群特性包含年齡 $\geq$ 80 歲、乳癌及生殖泌尿系統癌症。可能為考慮老年人對強效鴉片類藥物不良反應的易感性，臨床上偏好使用弱效鴉片類藥物。在鴉片類藥物中，其中 tramadol 除了透過 opioid  $\mu$ -receptor 而產生止痛作用外，尚有抑制血清素及正腎上腺素回收之作用，因此可作為治療神經痛的二三線用藥[75]。推論臨床上，使用 tramadol 考量的因素包含年紀、疼痛嚴重度、是否合併神經痛相關，其他相關因素尚需進一步的研究。

#### 四、強弱效鴉片類藥物利用

在強弱效鴉片類藥物利用分析中，有 37.5% 的病人只使用過強效鴉片類藥物。而在累積劑量部分，可以看到國內鴉片類用藥還是以強效鴉片類藥物為大宗。

根據傳統 WHO 止痛三階梯的治療，建議循序漸進的使用止痛藥，應先使用弱效鴉片類藥物，如果疼痛持續再考慮使用強效鴉片類藥物。不過在較新的癌症疼痛指引及近期研究指出，如果癌症病人為中度以上的疼痛，可以考慮直接使用低劑量的強效鴉片類藥物作為第二階梯的治療，提早使用強效鴉片類藥物，病人的疼痛可以得到較佳且較早的緩解[7, 76]。



## 五、途徑別鴉片類藥物利用

在途徑的部分，有 15.8% 的病人只用過針劑的鴉片類藥物。在累積劑量部分，非針劑鴉片類藥物累積劑量占總累積劑量率達 74%，可知癌症病人生命末期鴉片類用藥，以經口服及經皮貼片的累積劑量占率較高。

癌症疼痛治療的準則，從較早的 WHO 癌症疼痛處置指引到較新的準則，都建議開始使用鴉片類藥物時，在病人情況許可下，以口服為原則[5, 34]。不過如果病人無法口服或預期其口服吸收效果不佳，或是急性的疼痛或喘，建議直接給予針劑的鴉片類藥物[34]。於生命末期只使用過針劑類用藥的病人，如非符合以上情況，可能醫師未根據準則建議用藥，應為較不適當的癌症疼痛處置。有研究指出，隨著病況的改變，皮下注射或是點滴注射的鴉片類藥物比率隨著接近臨終而上升，口服用藥逐漸減少[46, 47]。本篇研究並無分析用藥途徑隨病程變化的之趨勢。

## 六、腸胃道癌症病人鴉片類藥物利用相關因子

鴉片類藥物開立率較高的相關因子在單變項部分，包含年齡 40-59 歲( $P=0.041$ )及醫院層級為醫學中心( $P=0.019$ )。鴉片類藥物累積劑量較高的相關因子包含共病症分數為 1 者( $P=0.033$ )。經校正後，死亡年份 2007 年相較 2005 年鴉片類藥物開立  $OR=8.28(95\% CI:1.03-66.37)$ ；共病症分數 2 分之累積劑量預估值較高 (estimate:2,357,  $P=0.037$ )

年齡的部分，結果顯示年齡越大鴉片類藥物的開立率下降，這樣的趨勢在多篇研究中都得到印證[22, 41, 42, 44, 61- 63, 65]。推論臨床上，老人對疼痛的感受不同或不易表達，或是臨床照護者因為擔心老年人對藥物的代謝改變及藥物不良反應的易感性，故在年紀大的病人，較少開立鴉片類藥物。但有研究擔憂，老年人的疼痛可能因此受到忽略[42, 44]。

醫院特性部份，對照日本的文獻，醫院服務量越高，使用鴉片類藥物的比例上升[65]。另外，美國的研究指出，在教學醫院治療的病人較非教學醫院的病人常



使用鴉片類藥物[66]。本篇研究結果此與過去文獻相符，推論在服務量大的醫學中心，在癌症疼痛的治療常有較完整的制度，包含電腦系統的提示、準則的建立、相關專業人員的介入、更多的教育訓練，都可能是促成此結果的原因。

共病症分數部分，過去文獻結果較不一致。有研究顯示共病症分數越高，鴉片類藥物開立率較低[23, 65]，但另一篇研究顯示在年老的大腸直腸癌病人，共病症分數及其他嚴重疾病(如心血管疾病、糖尿病、肺部疾病)與鴉片類藥物使用無明顯相關[44]。

死亡年份部分，在國內外的文獻皆顯示鴉片類藥物消耗量隨著年度持續的上升[13-23]。本篇研究結果顯示，2007 年的鴉片類藥物開立率最高，但 2005 及 2006 年則不符合此趨勢，可能為個案數不足或追蹤年限不夠久，無法看出其年度趨勢。

## 第二節 研究限制

- 一、健保資料庫為次級資料，無法得知病患疼痛之程度，及其對應的止痛藥是否適當，且藥物劑量、使用頻率及方式與實際情況可能會有誤差。另外有其他可能影響疼痛用藥的因素，包含情緒、認知功能、功能狀態、教育程度，也無法列入考量。此外，本研究將退保視為死亡，可能導致族群篩選上的誤差。
- 二、此外此研究沒有納入非鴉片類藥物的止痛處置評估，包含 Acetaminophen、NSAIDs、各類輔助用藥、神經阻斷術、放射治療等等，這些因素可能會干擾鴉片類藥物之利用。不過本篇研究已針對重要變項做校正，包含年齡、安寧療護、共病症分數、死亡年份等。
- 三、鴉片類藥物消耗量並無法得知其適應症，鴉片類藥物除了作為癌症疼痛治療之外，也可作為止咳、止喘、麻醉及鎮靜。不過因為我們的研究族群為癌症病人，大部分鴉片類藥物應為止痛使用，且麻醉或鎮定使用之針劑型 fentanyl 已被排除，故影響應該較小。
- 四、此為一橫斷性研究，因追蹤時間不夠久，較無法看出長期趨勢。多數 P 值無達到統計上的差異，且因個案數少且易受到極端值之影響。在就醫科別及癌



症診斷之分組有合併部分項目，主要考量病人特性及數量，並易於統計，但可能損失較精確的資訊。

五、本篇使用鴉片類藥物累積劑量，可做研究族群內之比較，但並無換算成每日口服嗎啡當量，故與其他研究之鴉片類消耗量數值無法做直接比較。而開立率的部分，可與多篇文獻比較，但因研究對象及統計方法不同，在比較時須小心詮釋。

### **第三節 建議**

#### **一、對實務實習單位之回饋**

藉由分析次級資料庫的結果，可與實務實習單位病人之癌症疼痛控制用藥做對照，包含使用鴉片類藥物之種類、劑量及使用途徑等，且可觀察副作用的發生及處置，再根據癌症疼痛用藥準則評估用藥之適當性。未來實務實習單位如需訂定癌症病人末期照護品質指標時，可以每個癌症病人所接受的鴉片類藥物消耗量作為初步的監測，如欲改善末期照護品質，須建立完善的癌症疼痛治療制度，包含建立疼痛治療準則、相關專業人員的轉介(如安寧專科、疼痛門診)、電腦系統的提示及廣泛的教育訓練(非僅針對末期病人照護者)等。


在實務應用方面，本研究之相關因子分析可以讓臨床醫師對於癌症病人之鴉片類藥物利用有預測作用，藉由注意到鴉片類藥物高利用相關因子，提早使用鴉片類藥物或使用較高的劑量，能提早達到理想的疼痛控制。此外，研究結果觀察到鴉片類藥物利用較高的族群特性包含接受安寧照護，實務上就可藉由增加安寧照護之轉介來提升癌症疼痛照護品質。鴉片類藥物利用較少的族群特性(如老年)，也需注意是否忽略病人的疼痛，造成治療不足的情況。

#### **二、未來研究方向**

##### **(一)鴉片類藥物利用分析內容擴充**

本篇研究共納入九個變項，如欲探討更多鴉片類用藥相關因子，可串聯醫事





人員基本資料檔(PER)及專科醫師證書主檔(DOC)，以新增醫師特性(如年齡、性別、服務量、專科別等)。如能串聯醫事機構基本資料檔(HOSB)，可新增變項如醫院的地理位置(如北、中、南、東部)等。另外如能串聯癌症中心資料庫及死亡檔，研究族群的篩選應能更準確，且能得到更多資訊，如癌症分期、接受何種治療、以及轉移位置等。

## (二)結合臨床資料

使用健保資料庫進行分析，有部分變項無法從資料庫取得。如能同時進行臨床資料之分析，蒐集病人癌症分期、是否有轉移(如骨轉移、脊椎轉移等)、接受哪些抗癌治療(如手術、化療、電療等)、共病症、疼痛分數、情緒狀態(如憂鬱、焦慮等)、意識狀況(如清楚、譫妄、嗜睡等)、功能狀態(如 ECOG Performance Status)等，其分析結果將可跟健保資料庫互補，提供更完整的資訊。

## (三)末期照護品質

末期照護品質的好壞，除了疼痛控制之外，尚有其他指標可以評估，在過度治療部分，如死亡前進行化療或其他侵入性治療、死亡前入住加護病房等；或是缺乏應有治療，如止痛藥、安寧緩和照護轉介等；另外還可評估病人生活品質的好壞，如以病人報告之結果(patient-reported outcome)進行評估。

## 第六章 結論

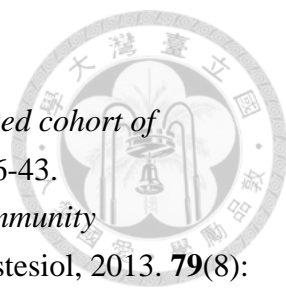
本研究結果顯示，臺灣的癌症病人多數於死亡前三個月內曾被開立鴉片類藥物。臺灣癌症疼痛之鴉片類藥物利用以 morphine 最高，而弱效鴉片類部分，則為 tramadol 為主。在強弱效及使用途徑部分，以強效及非針劑為主。

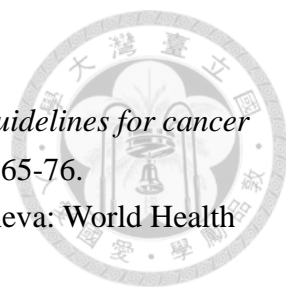
而針對腸胃道癌症病人鴉片類藥物利用分析中，經多變項校正後，鴉片類藥物開立率以 2007 年最高(OR=8.28, 95%CI=1.03-66.37)；共病症分數為 2 分者，鴉片類藥物累積劑量預估值較高(2,357, P=0.037)。

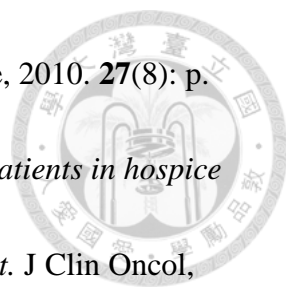


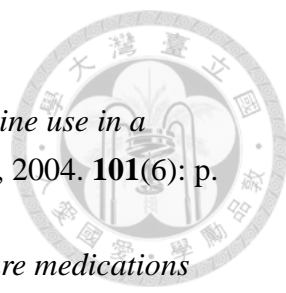
## 參考文獻

1. 衛生福利部國民健康署, 民國 102 年癌症登記年報. 2016.
2. van den Beuken-van Everdingen, M.H., et al., *Prevalence of pain in patients with cancer: a systematic review of the past 40 years*. *Ann Oncol*, 2007. **18**(9): p. 1437-49.
3. Deandrea, S., et al., *Prevalence of undertreatment in cancer pain. A review of published literature*. *Ann Oncol*, 2008. **19**(12): p. 1985-91.
4. Greco, M.T., et al., *Quality of cancer pain management: an update of a systematic review of undertreatment of patients with cancer*. *J Clin Oncol*, 2014. **32**(36): p. 4149-54.
5. WHO, *Cancer pain relief*. 1986.
6. Cormie, P.J., M. Nairn, and J. Welsh, *Control of pain in adults with cancer: summary of SIGN guidelines*. *Bmj*, 2008. **337**: p. a2154.
7. Caraceni, A., et al., *Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC*. *Lancet Oncol*, 2012. **13**(2): p. e58-68.
8. Excellence., N.I.f.H.a.C., *Safe and effective prescribing of strong opioids for pain in palliative care of adults. (Clinical guideline 140.)*. 2012, National Collaborating Centre for Cancer (UK).
9. Yamaguchi, T., et al., *Clinical guideline for pharmacological management of cancer pain: the Japanese Society of Palliative Medicine recommendations*. *Jpn J Clin Oncol*, 2013. **43**(9): p. 896-909.
10. Ripamonti, C.I., et al., *Management of cancer pain: ESMO Clinical Practice Guidelines*. *Ann Oncol*, 2012. **23 Suppl 7**: p. vii139-54.
11. Gordon, D.B., et al., *American pain society recommendations for improving the quality of acute and cancer pain management: American Pain Society Quality of Care Task Force*. *Arch Intern Med*, 2005. **165**(14): p. 1574-80.
12. INCB, *Availability of Internationally Controlled Drugs: Ensuring Adequate Access for Medical and Scientific Purposes*. INTERNATIONAL NARCOTICS CONTROL BOARD, 2016.
13. 許俊卿 and 李志恒, 臺灣地區十年來阿片類止痛藥使用趨勢之探討. *中華公共衛生雜誌*, 1998. **17**(6): p. 495-503.
14. 陸正威, et al., 台灣嗎啡消耗量 16 年大趨勢—與亞洲及世界各國之比較. *疼痛醫學雜誌*, 2004. **14**(1): p. 1-6.
15. Pan, H.H., et al., *Trends in the consumption of opioid analgesics in Taiwan from 2002 to 2007: a population-based study*. *J Pain Symptom Manage*, 2013. **45**(2):

- 
- p. 272-8.
16. Jarlbaek, L., et al., *Use of opioids in a Danish population-based cohort of cancer patients*. J Pain Symptom Manage, 2005. **29**(4): p. 336-43.
  17. Caraceni, A.T., et al., *Trends in opioid analgesics sales to community pharmacies and hospitals in Italy (2000-2010)*. Minerva Anesthesiol, 2013. **79**(8): p. 906-14.
  18. Fredheim, O.M., et al., *Increasing use of opioids from 2004 to 2007 - pharmacoepidemiological data from a complete national prescription database in Norway*. Eur J Pain, 2010. **14**(3): p. 289-94.
  19. Zin, C.S., L.C. Chen, and R.D. Knaggs, *Changes in trends and pattern of strong opioid prescribing in primary care*. Eur J Pain, 2014. **18**(9): p. 1343-51.
  20. Blanch, B., S.A. Pearson, and P.S. Haber, *An overview of the patterns of prescription opioid use, costs and related harms in Australia*. Br J Clin Pharmacol, 2014. **78**(5): p. 1159-66.
  21. Steinman, M.A., et al., *Use of opioids and other analgesics by older adults in the United States, 1999-2010*. Pain Med, 2015. **16**(2): p. 319-27.
  22. Gao, W., M. Gulliford, and I.J. Higginson, *Prescription patterns of analgesics in the last 3 months of life: a retrospective analysis of 10202 lung cancer patients*. Br J Cancer, 2011. **104**(11): p. 1704-10.
  23. Gao, W., et al., *Managing cancer pain at the end of life with multiple strong opioids: a population-based retrospective cohort study in primary care*. PLoS One, 2014. **9**(1): p. e79266.
  24. WHO, *Cancer pain relief with a guide to opioid availability, 2nd ed*. Geneva: World Health Organization, 1996.
  25. Foley, K.M., *How well is cancer pain treated?* Palliat Med, 2011. **25**(5): p. 398-401.
  26. Lin, C.P., et al., *Key opioid prescription concerns in cancer patients: A nationwide study*. Acta Anaesthesiol Taiwan, 2016.
  27. Lopez-Saca, J.M., J.L. Guzman, and C. Centeno, *A systematic review of the influence of opioids on advanced cancer patient survival*. Curr Opin Support Palliat Care, 2013. **7**(4): p. 424-30.
  28. van den Beuken-van Everdingen, M.H., et al., *High prevalence of pain in patients with cancer in a large population-based study in The Netherlands*. Pain, 2007. **132**(3): p. 312-20.
  29. Van Lancker, A., et al., *Prevalence of symptoms in older cancer patients receiving palliative care: a systematic review and meta-analysis*. J Pain Symptom Manage, 2014. **47**(1): p. 90-104.
  30. Ventafridda, V., et al., *A validation study of the WHO method for cancer pain*

- 
- relief. *Cancer*, 1987. **59**(4): p. 850-6.
31. Zech, D.F., et al., *Validation of World Health Organization Guidelines for cancer pain relief: a 10-year prospective study*. *Pain*, 1995. **63**(1): p. 65-76.
  32. WHO, *Cancer pain relief and palliative care in children*. Geneva: World Health Organization, 1998.
  33. WHO, *Cancer pain relief and palliative care*. Geneva: World Health Organization, 1990.
  34. Bennett, M.I., et al., *Prescribing strong opioids for pain in adult palliative care: summary of NICE guidance*. *Bmj*, 2012. **344**: p. e2806.
  35. WHO, *Indicator 20: Access to palliative care*.  
<http://www.who.int/nmh/ncd-tools/indicator20/en/>, 2013.
  36. WHO, *WHO collaborating Center for Drug Statistics Methodology*.  
<http://www.whocc.no/>.
  37. Svendsen, K., et al., *Choosing the unit of measurement counts: the use of oral morphine equivalents in studies of opioid consumption is a useful addition to defined daily doses*. *Palliat Med*, 2011. **25**(7): p. 725-32.
  38. Group, P.P.S., *GLOBAL OPIOID CONSUMPTION, 2013*. Pain & Policy Studies Group, 2016.
  39. Schubert, I., P. Ihle, and R. Sabatowski, *Increase in opiate prescription in Germany between 2000 and 2010: a study based on insurance data*. *Dtsch Arztebl Int*, 2013. **110**(4): p. 45-51.
  40. Klepstad, P., et al., *Pain and pain treatments in European palliative care units. A cross sectional survey from the European Association for Palliative Care Research Network*. *Palliat Med*, 2005. **19**(6): p. 477-84.
  41. Hamunen, K., et al., *What do different databases tell about the use of opioids in seven European countries in 2002?* *Eur J Pain*, 2008. **12**(6): p. 705-15.
  42. Higginson, I.J. and W. Gao, *Opioid prescribing for cancer pain during the last 3 months of life: associated factors and 9-year trends in a nationwide United Kingdom cohort study*. *J Clin Oncol*, 2012. **30**(35): p. 4373-9.
  43. Higashi, T., T. Yoshimoto, and M. Matoba, *Prevalence of analgesic prescriptions among patients with cancer in Japan: an analysis of health insurance claims data*. *Glob J Health Sci*, 2012. **4**(6): p. 197-203.
  44. Fisher, J., R. Urquhart, and G. Johnston, *Use of opioid analgesics among older persons with colorectal cancer in two health districts with palliative care programs*. *J Pain Symptom Manage*, 2013. **46**(1): p. 20-9.
  45. Radha Krishna, L.K., et al., *Opioid use amongst cancer patients at the end of life*. *Ann Acad Med Singapore*, 2010. **39**(10): p. 790-7.
  46. Mercadante, S., P. Ferrera, and A. Casuccio, *The use of opioids in the last week*

- 
- of life in an acute palliative care unit. Am J Hosp Palliat Care, 2010. 27(8): p. 514-7.*
47. Koivu, L., et al., *End-of-life pain medication among cancer patients in hospice settings. Anticancer Res, 2014. 34(11): p. 6581-4.*
  48. Kwon, J.H., *Overcoming barriers in cancer pain management. J Clin Oncol, 2014. 32(16): p. 1727-33.*
  49. Simone, C.B., 2nd, et al., *Palliative care in the management of lung cancer: analgesic utilization and barriers to optimal pain management. J Opioid Manag, 2012. 8(1): p. 9-16.*
  50. Homsy, J., et al., *The impact of a palliative medicine consultation service in medical oncology. Support Care Cancer, 2002. 10(4): p. 337-42.*
  51. Gomez-Batiste, X., et al., *Catalonia WHO palliative care demonstration project at 15 Years (2005). J Pain Symptom Manage, 2007. 33(5): p. 584-90.*
  52. Alsirafy, S.A., N.Y. Ibrahim, and E.N. Abou-Ellela, *Opioid consumption before and after the establishment of a palliative medicine unit in an Egyptian cancer centre. J Palliat Care, 2012. 28(3): p. 135-40.*
  53. Hwang, S.J., et al., *Hospice offers more palliative care but costs less than usual care for terminal geriatric hepatocellular carcinoma patients: a nationwide study. J Palliat Med, 2013. 16(7): p. 780-5.*
  54. Kang, S.C., et al., *Impact of hospice care on end-of-life hospitalization of elderly patients with lung cancer in Taiwan. J Chin Med Assoc, 2012. 75(5): p. 221-6.*
  55. Muir, J.C., et al., *Opioid prescribing practices before and after initiation of palliative care in outpatients. J Pain Symptom Manage, 2013. 45(6): p. 1107-11.*
  56. Brooks, D.J., W. Gamble, and S. Ahmedzai, *A regional survey of opioid use by patients receiving specialist palliative care. Palliat Med, 1995. 9(3): p. 229-38.*
  57. Panico, K. and P. Manfredi, *Institutional patterns of symptomatic medication in hospitalized patients with advanced cancer. Am J Hosp Palliat Care, 2004. 21(2): p. 134-6.*
  58. Levy, B., et al., *Trends in Opioid Analgesic-Prescribing Rates by Specialty, U.S., 2007-2012. Am J Prev Med, 2015. 49(3): p. 409-13.*
  59. Charalambous, H., et al., *Physicians' prescribing habits for cancer pain in Cyprus. Ann Oncol, 2012. 23 Suppl 3: p. 79-83.*
  60. Breuer, B., et al., *Medical oncologists' attitudes and practice in cancer pain management: a national survey. J Clin Oncol, 2011. 29(36): p. 4769-75.*
  61. Morita, T., et al., *Contributing factors to physical symptoms in terminally-ill cancer patients. J Pain Symptom Manage, 1999. 18(5): p. 338-46.*
  62. Bercovitch, M., A. Waller, and A. Adunsky, *High dose morphine use in the hospice setting. A database survey of patient characteristics and effect on life*

- 
- expectancy. *Cancer*, 1999. **86**(5): p. 871-7.
63. Bercovitch, M. and A. Adunsky, *Patterns of high-dose morphine use in a home-care hospice service: should we be afraid of it?* *Cancer*, 2004. **101**(6): p. 1473-7.
  64. Zuckerman, I.H., et al., *Use of and spending on supportive care medications among Medicare beneficiaries with cancer.* *Support Care Cancer*, 2014. **22**(8): p. 2185-95.
  65. Morishima, T., et al., *Impact of hospital case volume on quality of end-of-life care in terminal cancer patients.* *J Palliat Med*, 2013. **16**(2): p. 173-8.
  66. Setoguchi, S., et al., *Comparison of prospective and retrospective indicators of the quality of end-of-life cancer care.* *J Clin Oncol*, 2008. **26**(35): p. 5671-8.
  67. Teno, J.M. and V. Mor, *REsurrecting treatment histories of dead patients.* *JAMA*, 2005. **293**(13): p. 1591-1592.
  68. Bach, P.B., D. Schrag, and C.B. Begg, *Resurrecting treatment histories of dead patients: a study design that should be laid to rest.* *Jama*, 2004. **292**(22): p. 2765-70.
  69. Earle, C.C. and J.Z. Ayanian, *Looking back from death: the value of retrospective studies of end-of-life care.* *J Clin Oncol*, 2006. **24**(6): p. 838-40.
  70. Wu, C.Y., et al., *Association between nucleoside analogues and risk of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma recurrence following liver resection.* *Jama*, 2012. **308**(18): p. 1906-14.
  71. Quan, H., et al., *Coding algorithms for defining comorbidities in ICD-9-CM and ICD-10 administrative data.* *Med Care*, 2005. **43**(11): p. 1130-9.
  72. 彭仁奎, *以次級資料分析台灣癌症中心非小細胞肺癌末期病人之嗎啡類藥物利用.* 2008, 臺灣大學預防醫學研究所. p. 1-87.
  73. Portenoy, R.K., *Treatment of cancer pain.* *Lancet*, 2011. **377**(9784): p. 2236-47.
  74. Hadley, G., et al., *Transdermal fentanyl for cancer pain.* *Cochrane Database Syst Rev*, 2013(10): p. Cd010270.
  75. O'Connor, A.B. and R.H. Dworkin, *Treatment of neuropathic pain: an overview of recent guidelines.* *Am J Med*, 2009. **122**(10 Suppl): p. S22-32.
  76. Bandieri, E., et al., *Randomized Trial of Low-Dose Morphine Versus Weak Opioids in Moderate Cancer Pain.* *J Clin Oncol*, 2016. **34**(5): p. 436-42.

## 附錄



附表一、鴉片類藥物代碼及 ATC 分類

藥物	途徑	劑量	代碼	ATC
Morphine	口服	10mg	A005860100	N02AA01
		30mg(長效)	A042534100, B019001100	
		60mg(長效)	B019000100	
		10 mg/ml, 100ml	A005869155	
	注射	10mg/1ml	A005891209	
		20mg/1ml	A005886209	
Fentanyl	貼片	25 mcg/hour	B022898314, B021523314	N02AB03
		50 mcg/hour	B022899321, B021525321	
Buprenorphine	舌下	0.2mg	B021625100	N02AE01
	注射	0.3 mg/ml	B021626209	
Tramadol	口服	37.5mg	B023917100	N02AX02
		50mg(cap)	A040422100, A041557100, A042533100, A043597100, A043824100, B016863100, B023134100, B024492100	
		100mg(SR)(長效)	A042770100, B021840100, A047457100,	
		200mg	B024340100	
	注射	50mg/ml(2ml)	B015875212, A039058212, A038145212, A036167212, A036597212, A036780212, A038135212, B024289212	
		50mg/ml(1ml)	A036167209, A036597209, A038135209, A039058209, B015875209	
Codeine	口服	15mg	A005857100	R05DA04
		30mg	A005865100	
Propoxyphene	口服	65mg	A032745100, A044447100	N02AC04

Pethidine	注射	50mg/1cc	A005874209	N02AB02
	口服	50 mg	A005858100	
Tramadol +Acetaminophen	口服	37.5mg + 325mg	AC57779100,B023917100,AC56706100, AC57777100,AC58168100,AC58188100, AC58302100	N02AX52
Propoxyphene+A cetaminophen	口服	65mg+650mg	A044968100	N02AC54
		32mg+325mg	A029486100, A029814100, A048464100	