

國立臺灣大學醫學院臨床藥學研究所

碩士論文

Graduate Institute of Clinical Pharmacy

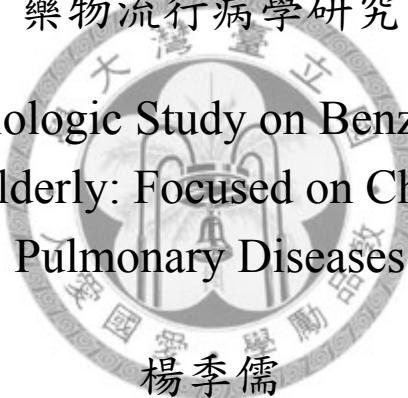
College of Medicine

National Taiwan University

Master Thesis

Benzodiazepine Receptor Agonists 於老年慢性阻塞性肺部疾病
藥物流行病學研究

A Pharmacoepidemiologic Study on Benzodiazepine Receptor
Agonists in the Elderly: Focused on Chronic Obstructive
Pulmonary Diseases



Chi-Ju Yang

指導教授：何蘊芳 助理教授

嚴崇仁 助理教授

Advisors: Yunn-Fang Ho, Ph.D.

Chung-Jen Yen, M.D.

中華民國 98 年 7 月

July, 2009

誌謝

總算到畢業這一刻了，回顧過去兩年，仍歷歷在目。碩一上充實的課程-報告與考試輪番上陣、碩一下與碩二上忙碌的實習以及碩二下論文大衝刺，真是一個好不刺激的經驗！

一路走來最令人慶幸的是，班上同學真的很棒，尤其在彼此需要幫忙時，從不吝惜伸出援手，因此，感謝的話絕不是短短幾行可以表達。首先，位在我隔壁一年多的吳怡霆同學，因為『一場意外』讓舒適的椅子莫名其妙的跑到我這兒來，而最差的則換到你那兒（但我真的不是兇手），讓我這一年多來很舒服的在 409 學習！實習時，與我一起在家醫科/小兒科的啾啾比（千慈）、感染科的有菇（郁茹）及腎臟科/CDE 的李 P 同學（宛樺），謝謝你們，除了讓我在實習時不害怕外，大家一起討論、一起學習的感覺真的很讚！還有立芬，真是實習時期討論的好幫手，怎麼問都問不倒哩！以及遠在國外的佳其，呵！每次跟你說話總會不自覺得放輕聲調，果真是可以讓我修身養性的好同學！到了撰寫論文的階段啦！首先，感謝何蘊芳老師以及嚴崇仁醫師特別花時間來與我討論論文設計的方向，以及提點撰寫論文之概念；而當論文出現瓶頸時，總是向宛樺（我想他真的是最大受害者，誰叫她坐我隔壁嘛）、秋虎（秋甫）、怡霆們尋求幫忙，讓我能繼續完成論文；尤其是李 P 同學，總是第一時間被我抓來當顧問，耐心的與我討論使我能破繭而出！當然，能夠完成論文還要感謝的有幫我修改英摘的阿雅（雅婷，英文真的很厲害ㄟ）、友情贊助的英文老師 (*Sutine Chan*) 及怡霆，有你們的幫忙讓我的論文更加順利！當然，論文統計的部分，尤其感謝統計諮詢中心胡賦強老師與陳秀瑜學姐的幫忙，讓我的研究更加流暢。當然還有同做資料庫的友人(李 P、秋虎、怡霆、阿雅及玟君學姊)，總會彼此互相討論互相學習！當然，一定也要提一下楊婷雅小朋友，雖然我們只做了一年的同學，但碩一受你的照顧也是不少呢！尤其是課業上的求助，謝謝你唷！另外，謝謝淑貞學姐在我還不熟悉健保資料庫時，總會耐心教我以及告訴我資料庫的重點。

最要感謝的還是我的家人，體諒我在這兩年研究所的日子鮮少回家，不斷給予加油與打氣，讓我有強大的後盾能完成學業，謝謝你們！

中文摘要

研究背景

慢性阻塞性肺部疾病（chronic obstructive pulmonary disease，COPD）為常見於老年人之慢性疾病，且其普遍伴有失眠與焦慮問題，往往需 benzodiazepine receptor agonists (BZRs) 治療之，推估此類病人 BZRs 之用量應不低。針對 2002 年，台灣地區老年人使用 benzodiazepines (BZDs) 之盛行率約 43%。BZRs 除潛藏中樞神經副作用外，亦有報導指出使用過久可能會影響病人之呼吸功能，但目前國內外之藥物流行病學研究相關資料尚缺乏。

研究目的

本研究擬針對老年 COPD 病人使用 BZRs 之處方型態及用藥安全做探討，並進一步瞭解國人 BZRs 之使用與 COPD 控制良好與否間之關聯。

研究方法

利用全民健康保險研究資料庫 2003 至 2007 年之百萬歸人檔，以 ICD-9-CM 篩選 2004 年七月至 2007 年六月間首次因 COPD 診斷而住院之病人。以其出院後首次門診為納入時間點，追蹤至研究指標發生或最長追蹤 6 個月。BZRs 用藥安全監視之研究指標共分為 COPD 治療處方改變與因 COPD 惡化入院治療兩面向探討。於 COPD 治療處方改變之監測，再細分為 COPD 藥品治療種類增加、藥品等級升級或藥品劑量增加等三項研究指標；而因 COPD 惡化入院治療之監測，則再細分為因 COPD 發生急診或住院等兩項研究指標。針對納入之病人進行背景資料及處方型態之描述性分析，依據 BZRs 使用之有無進行分組，其中暴露組又再次分為 BZRs 有無連續使用超過 28 天兩組，並以 time-dependent Cox's proportional hazards model 進行 BZRs 用藥安全之研究指標分析。

研究結果

符合本研究條件之病人共 1,356 位，其中，在納入追蹤期間未曾使用 BZRs 、

使用 BZRs 未連續 28 天及連續使用 BZRs 至少 28 天者分別有 902 位 (66.5%)、215 位 (15.9%) 及 239 位 (17.6%)。病人平均年齡為 78.6 歲 (男 78.1 歲，女 80.0 歲)，男佔 73%。於住院期間，治療 COPD 藥品以全身性固醇類 (25%) 為主，於門診期間，則以甲基茶鹼類 (35%) 為主；然而不論在住院或門診期間，BZRs 皆以中效型 BZDs (50%) 為主要用藥。

在 BZRs 用藥安全監視之研究指標探討中，發現 COPD 病人使用中效型 BZDs 日劑量愈高，COPD 治療藥品種類增加之風險提高 (風險比，1.78；95%信賴區間，1.18-2.68；P 值=0.0056)，且 COPD 治療藥品等級升級之風險稍高 (風險比，1.56；95%信賴區間，0.97-2.52；P 值=0.0690)。長效型 BZDs 高日劑量使用時，容易促使 COPD 治療藥品劑量增加之事件 (風險比，2.52；95%信賴區間，1.17-5.42；P 值=0.0185)；使用 BZRs 對於發生急診治療事件未達顯著意義；服用長效型 BZDs 日劑量愈高時，提升住院治療事件之發生 (風險比，3.42；95%信賴區間，1.67-7.01；P 值=0.0008)；服用中效型 BZDs 日劑量愈高，有較高發生 COPD 處方改變之風險 (風險比，1.52；95%信賴區間，1.14-2.02；P 值=0.0039)；使用長效型 BZDs 日劑量愈高時，增加因 COPD 入院治療之風險 (風險比，3.74；95%信賴區間，1.95-7.20；P 值< 0.0001)。

結論

在老年 COPD 病人中，BZRs 連續暴露達 28 日以上者有 17.6%。使用中效型或長效型 BZDs 時，高日劑量者所面臨之 COPD 處方調整或因 COPD 入院治療事件之風險較高。因此，針對老年 COPD 病人選用中效型及長效型 BZDs 日劑量時，須特別留意。

為更清楚釐清 BZRs 與呼吸功能之關聯性，建議未來研究可依據病人使用之 COPD 藥品類別進行分組 (例如：使用吸入性固醇類藥品與長效型 β_2 致效劑的複方藥者 vs 使用單方藥者)，或將 BZRs 依其使用劑量次分群，進一步分析以得更周詳之用藥安全資訊。

關鍵詞：慢性阻塞性肺部疾病；老年人；呼吸功能；全民健康保險；台灣

Abstract

Background

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a prevalent chronic illness in the elderly and usually accompanied with insomnia and anxiety disorders. Benzodiazepine receptor agonists (BZRs) are widely used as hypnotics and anxiolytics. Therefore, it is common for elderly patients with COPD to be exposed to the BZRs. Previous studies in 2002 showed that the prevalence of benzodiazepines (BZDs) used in the elderly was approximately 43% in Taiwan. Prolonged BZRs may lead to central nervous system damage as well as respiratory deterioration function. To our knowledge, however, pharmacoepidemiologic studies on this issue is quite limited so far.

Objective

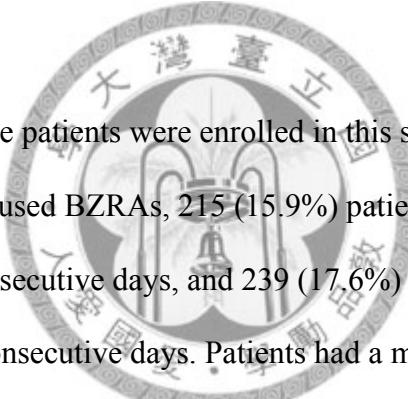
The aim of the study is to investigate the prescription patterns of BZRs in the elderly with COPD; and further, to determine the association between BZRs usage and the control of COPD.

Methods

A retrospective study was performed using a cohort of 1,000,000 randomly selected subjects from the National Health Insurance Research Database between 2003 and 2007. Subjects, hospitalized under the diagnosis of COPD during July 2004 and June 2007, were enrolled by their initial COPD admission during this 3-year period. Following discharge from that admission, the first ambulatory visit was selected as the index date for the study. All patients were followed up to study endpoint detected or to a maximal of 6 months. The study endpoints of pharmacovigilance of BZRs included

alteration of COPD treatment and exacerbation of COPD required hospitalization. Among the alteration of COPD treatment, increasing number of COPD agents, upgrade of COPD agents, and increasing dose of COPD agents were include. Among the exacerbation of COPD required hospitalization, both admissions and emergency visits with a COPD diagnosis were included. Patients' demographics and the prescription patterns were analyzed. They were categorized as ever use and never use of BZRs. Among ever use, patients were grouped according to prescribed duration with 28 consecutive days as cut-point. Besides, the study endpoints were analyzed by time-dependent Cox's proportional hazards model survival analysis.

Results



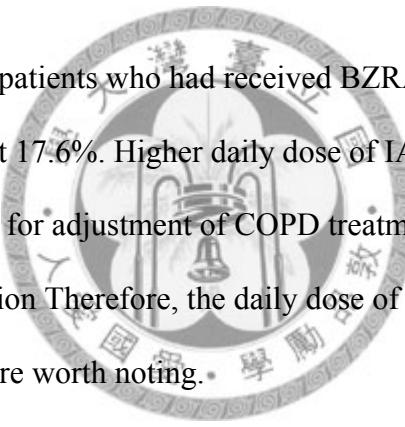
A total of 1,356 eligible patients were enrolled in this study. Among these patients, 902 (66.5%) patients never used BZRs, 215 (15.9%) patients had ever received BZRs for less than 28 consecutive days, and 239 (17.6%) patients had received BZRs for more than 28 consecutive days. Patients had a mean age of 78.6 years (M 78.1, F 80.0), and males were 73%. At admission, systemic steroids (25%) were the most frequently prescribed COPD agents. At outpatient clinics, methylxanthines (35%) were the most prevalent. Among BZRs, intermediate-acting benzodiazepines (IABZDs) (50%) were the most frequently prescribed at admission and outpatient clinics.

Our results showed that the risk of increasing number of COPD agents and upgrade of COPD agents were higher in patients receiving higher daily dose of IABZDs (hazard ratio (HR), 1.78; 95% CI, 1.18-2.68; p value for trend = 0.0056, and HR, 1.56; 95% CI, 0.97-2.52; p value for trend = 0.0690). The risk of increasing dose of COPD agents was significantly higher in patients receiving higher daily dose of long-acting

benzodiazepines (LABZDs) (HR, 2.52; 95% CI, 1.17-5.42; p value for trend = 0.0185).

There was no significant effect of BZRAs on COPD emergency visits. The risk of admissions was significantly higher in patients receiving higher daily dose of LABZDs (HR, 3.42; 95% CI, 1.67-7.01; p value for trend = 0.0008). The risk of alteration COPD treatment was significant higher in patients with higher daily dose of IABZDs. (HR, 1.52; 95% CI, 1.14-2.02; p value for trend = 0.0039). The risk of exacerbation of COPD required hospitalization was significantly higher in patients receiving higher daily dose of LABZDs (HR, 3.74; 95% CI, 1.95-7.20; p value for trend < 0.0001).

Conclusions



Among elderly COPD patients who had received BZRAs for more than 28 consecutive days were about 17.6%. Higher daily dose of IABZDs or LABZDs were with significant higher risks for adjustment of COPD treatment and exacerbation of COPD required hospitalization. Therefore, the daily dose of IABZDs and LABZDs in the elderly COPD patients are worth noting.

In the future, in order to clarify more clearly the association between BZRAs and the breathing function, categorizing patients according to their COPD medications [e.g.: combination inhaled corticosteroids (ICS) and long-acting β 2 agonists (LABA) vs non-combination] and dose of BZRAs are suggested. It is necessary to conduct more research to investigate for acquiring detailed medication safety information.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease; elderly; National Health Insurance Research Database; benzodiazepines; benzodiazepine receptor agonists; Taiwan

目 錄

誌謝	i
中文摘要	ii
Abstract.....	iv
圖目錄	x
表目錄	xi
第壹章 前言	1
第貳章 文獻探討	3
第 1 節 慢性阻塞性肺部疾病流行病學與治療學	3
2.1.1 慢性阻塞性肺部疾病在台灣與世界之流行病學	3
2.1.2 慢性阻塞性肺部疾病治療學	4
第 2 節 慢性阻塞性肺部疾病與精神相關疾病之關聯性	11
2.2.1 慢性阻塞性肺部疾病與焦慮疾病之相關性	11
2.2.2 慢性阻塞性肺部疾病與失眠疾病之相關性	11
第 3 節 Benzodiazepine Receptor Agonists簡介與台灣老人使用現況	14
2.3.1 Benzodiazepine Receptor Agonists分類	14
2.3.2 Benzodiazepine Receptor Agonists藥理機轉與作用	14
2.3.3 Benzodiazepine Receptor Agonists於台灣地區老年人使用現況	15
2.3.4 Benzodiazepine Receptor Agonists副作用	16
第 4 節 Benzodiazepine Receptor Agonists與呼吸功能之關聯性	20
2.4.1 Benzodiazepine Receptor Agonists影響呼吸功能之方式	20
2.4.2 案例回顧	20
第 5 節 老年人用藥探討	24
2.5.1 老化現象與藥品動態學與藥效學之相關性	24
2.5.2 老年人使用Benzodiazepine Receptor Agonists之建議	26
2.5.3 老年慢性阻塞性肺部疾病使用Benzodiazepine Receptor Agonists之建議	26
2.5.4 Benzodiazepine Receptor Agonists治療時間之建議	26
第參章 研究方法	29

第 1 節 研究材料.....	29
3.1.1 台灣全民健康保險研究資料庫承保抽樣百萬歸人檔	29
第 2 節 研究目的與研究對象.....	30
3.2.1 研究目的	30
3.2.2 研究流程	31
3.2.3 研究對象納入條件與排除條件	32
3.2.4 研究指標	32
3.2.5 研究期間與研究對象分組	38
3.2.6 研究對象病情相關研究變項建立	42
3.2.7 統計分析	43
第肆章 研究結果	49
第 1 節 研究對象基本資料.....	49
4.1.1 研究對象分組情形	49
4.1.2 各研究分組於觀察期之基本資料	50
4.1.3 各研究分組於研究期之基本資料	57
4.1.4 各研究分組於門診追蹤期之基本資料	64
第 2 節 研究指標一：慢性阻塞性肺部疾病藥品種類增加.....	72
4.2.1 藥品種類增加於各研究分組進行存活分析	72
第 3 節 研究指標二：慢性阻塞性肺部疾病藥品等級升級.....	74
4.3.1 藥品等級升級於各研究分組進行存活分析	74
第 4 節 研究指標三：慢性阻塞性肺部疾病藥品劑量增加.....	76
4.4.1 藥品劑量增加於各研究分組進行存活分析	76
第 5 節 研究指標四：急診事件-因慢性阻塞性肺部疾病診斷.....	78
4.5.1 急診事件於各研究分組進行存活分析	78
第 6 節 研究指標五：住院事件-因慢性阻塞性肺部疾病診斷.....	80
4.6.1 住院事件於各研究分組進行存活分析	80
第 7 節 研究指標六：慢性阻塞性肺部疾病處方改變.....	82
4.7.1 處方改變於各研究分組進行存活分析	82
第 8 節 研究指標七：慢性阻塞性肺部疾病入院治療.....	84

4.8.1 入院治療於各研究分組進行存活分析	84
第五章 討論	86
第 1 節 各研究分組背景資料討論	86
第 2 節 慢性阻塞性肺部疾病處方改變	88
5.2.1 慢性阻塞性肺部疾病藥品種類增加	89
5.2.2 慢性阻塞性肺部疾病藥品等級升級	89
5.2.3 慢性阻塞性肺部疾病藥品劑量增加	89
第 3 節 慢性阻塞性肺部疾病入院治療	90
5.3.1 急診事件—因慢性阻塞性肺部疾病診斷	90
5.3.2 住院事件—因慢性阻塞性肺部疾病診斷	90
第 4 節 Benzodiazepine Receptor Agonists與慢性阻塞性肺部疾病之關聯...	91
第 5 節 其他影響慢性阻塞性肺部疾病之相關因子	94
第 6 節 使用Benzodiazepine Receptor Agonists發生髖骨折之風險	99
第 7 節 研究特色	100
第 8 節 研究限制	101
第六章 結論與未來方向	102
參考文獻	103
附錄一 治療慢性阻塞性肺部疾病之建議劑量 ^{19,37,64}	108
附錄二 本研究分析藥品之每日定義劑量 ⁶⁴	115
附錄三 本研究納入分析之疾病類別及其ICD-9-CM碼 ⁶³	118
附錄四 存活分析資料整理步驟：以COPD藥品種類增加為例	119
附錄五 全民健康保險研究資料庫之專科醫師科別 ⁶⁵	121
附錄六 新增慢性阻塞性肺部疾病嚴重度變項之回歸模式	122

圖目錄

圖 2-1 慢性阻塞性肺部疾病治療策略 ⁴	10
圖 3-1 研究流程圖	31
圖 3-2 研究指標歸類	32
圖 3-3 判斷慢性阻塞性肺部疾病急診事件流程圖	37
圖 3-4 處方篩選過程	40
圖 3-5 個案納入研究期間示意圖及定義	41
圖 3-6 研究指標之分析模式	46
圖 4-1 研究對象分組流程	49
圖 4-2 就醫科別分布：首次住院診斷為慢性阻塞性肺部疾病	51
圖 4-3 用藥類別分佈：首次住院診斷為慢性阻塞性肺部疾病	54
圖 4-4 慢性阻塞性肺部疾病用藥分佈：首次住院診斷為慢性阻塞性肺部疾病	56
圖 4-5 Benzodiazepine Receptor Agonists 分佈：首次住院診斷為慢性阻塞性肺部疾 病	57
圖 4-6 共病症分佈：於研究期之門診紀錄	61
圖 4-7 就醫科別分佈：於研究期之門診紀錄	61
圖 4-8 慢性阻塞性肺部疾病用藥分佈：於研究期之門診紀錄	62
圖 4-9 Benzodiazepine receptor agonists 分佈：於研究期之門診紀錄	63
圖 4-10 醫師專科別之分布：門診追蹤半年之紀錄	70
圖 4-11 分局別之分布：門診追蹤半年之紀錄	71
圖 4-12 醫療機構之分布：門診追蹤半年之紀錄	71

表目錄

表 2-1 治療慢性阻塞性肺部及疾病常用藥品之比較 ^{2, 18, 19}	8
表 2-2 慢性阻塞性肺部疾病下精神（焦慮/憂鬱）相關疾病之盛行率.....	13
表 2-3 Benzodiazepine Receptor Agonists 分類.....	14
表 2-4 常見Benzodiazepine Receptor Agonists之藥品動態學比較表 ^{19, 36-45}	17
表 2-5 常見Benzodiazepine Receptor Agonists之使用劑量 ¹⁹	19
表 2-6 使用Benzodiazepine Receptor Agonists影響肺部功能之研究.....	22
表 2-7 老化現象導致之常見生理變化 ⁶¹	24
表 2-8 老化現象導致藥品動態學之變化 ⁶¹	25
表 2-9 Beers Criteria：老年人潛在不適當用藥-Benzodiazepines ⁷	27
表 2-10 Beers Criteria：老年人潛在不適當用藥-慢性阻塞肺部疾病 ⁷	28
表 3-1 本研究納入之慢性阻塞性肺部疾病ICD-9-CM碼 ⁶³	32
表 3-2 本研究納入分析之慢性阻塞性肺部疾病治療藥品.....	35
表 3-3 本研究判斷慢性阻塞性肺部疾病嚴重度之ICD-9-CM碼 ⁶³	37
表 3-4 全民健康保險局處方調劑方式分類 ⁶⁵	39
表 3-5 本研究納入分析之Benzodiazepine Receptor Agonists.....	41
表 3-6 本研究納入分析之疾病類別及其ICD-9-CM碼 ⁶³	42
表 3-7 可能導致Pulmonary Bronchospasm之藥品 ^{66, 67}	43
表 3-8 本研究納入分析之自變項歸類	46
表 4-1 本研究病人群基本資料敘述：首次住院診斷為慢性阻塞性肺部疾病	52
表 4-2 用藥類別及各藥品佔率：首次住院診斷為慢性阻塞性肺部疾病	54
表 4-3 慢性阻塞性肺部疾病藥品：首次住院診斷為慢性阻塞性肺部疾病	55
表 4-4 Benzodiazepine Receptor Agonists：首次住院診斷為慢性阻塞性肺部疾病	57
表 4-5 本研究病人群背景資料及處方型態敘述：於研究期之門診紀錄	59
表 4-6 慢性阻塞性肺部疾病藥品：於研究期之門診紀錄	63
表 4-7 Benzodiazepine Receptor Agonists：於研究期之門診紀錄	64
表 4-8 本研究病人群處方型態敘述：門診追蹤半年之紀錄	66
表 4-9 Benzodiazepine Receptor Agonists：門診追蹤半年之紀錄	68
表 4-10 醫師基本資料：門診追蹤半年之紀錄	69

表 4-11 醫事機構基本資料：門診追蹤半年之紀錄.....	70
表 4-12 Analysis of Maximum Likelihood Estimates in慢性阻塞性肺部疾病治療藥品種類增加事件estimated by fitting time-dependent Cox proportional hazard regression model with stepwise variable selection method.....	73
表 4-13 Analysis of Maximum Likelihood Estimates in慢性阻塞性肺部疾病治療藥品等級升級事件estimated by fitting time-dependent Cox proportional hazard regression model with stepwise variable selection method.....	75
表 4-14 Analysis of Maximum Likelihood Estimates in慢性阻塞性肺部疾病治療藥品劑量增加事件estimated by fitting time-dependent Cox proportional hazard regression model with stepwise variable selection method.....	77
表 4-15 Analysis of Maximum Likelihood Estimates in慢性阻塞性肺部疾病急診治療事件estimated by fitting time-dependent Cox proportional hazard regression model with stepwise variable selection method.....	79
表 4-16 Analysis of Maximum Likelihood Estimates in慢性阻塞性肺部疾病住院治療事件estimated by fitting time-dependent Cox proportional hazard regression model with stepwise variable selection method.....	81
表 4-17 Analysis of Maximum Likelihood Estimates in慢性阻塞性肺部疾病治療處方改變事件estimated by fitting time-dependent Cox proportional hazard regression model with stepwise variable selection method.....	83
表 4-18 Analysis of Maximum Likelihood Estimates in慢性阻塞性肺部疾病入院治療事件estimated by fitting-time dependent Cox proportional hazard regression model with stepwise variable selection method.....	85
表 5-1 各研究指標與Benzodiazepine Receptor Agonists之關聯.....	93
表 5-2 各指標事件之分布及其佔率.....	97
表 5-3 各研究指標與其他相關因子之關聯.....	98

第壹章 前言

慢性阻塞性肺部疾病(chronic obstructive pulmonary disease, 以下簡稱 COPD)是全世界慢性疾病及死亡之主要原因之一。在美國，它位居主要死因之第四位，¹僅次於癌症、心臟疾病及腦血管疾病；在台灣，則為第七位；²世界衛生組織預估在 2030 年，COPD 會躍升至主要死因之第三位。³

COPD 常源於長期吸菸或空氣汙染等因素，引起肺部不正常之發炎反應而，造成氣流阻塞的一種病況，以慢性支氣管發炎、肺氣腫及阻塞性支氣管炎表現。⁴ COPD 會隨時間進展逐漸惡化，且造成之氣流阻塞往往為不可逆的，同時造成病人易出現疲倦及呼吸困難，故罹患 COPD 必造成日常生活之不便，降低患者生活品質。

睡眠相關問題是僅次於疲倦及呼吸困難好發於 COPD 病人身上之症狀。由 Vallarino 等人於 2005 年發表之在回溯性研究 (retrospective study) 指出，⁵ COPD 病人比非 COPD 病人診斷失眠之比例高出三倍 (21.4% vs. 7.2%)；此外，由 Brenes 等人於 2003 年發表的文獻也指出，⁶ COPD 病人同時出現焦慮之疾病相對於非 COPD 病人至少高達三倍以上。

根據 2007 年健康保險百萬歸人檔資料庫，台灣地區 65 歲以上老年人共有 101,330 人，其中診斷 COPD(由門診處方及治療明細檔之診斷欄位確認，ICD-9-CM codes 490、491x、492x、4932x 及 496) 有 14,466 人，約佔 14%，其中共有 2,860 人同時診斷失眠疾病 (ICD-9-CM codes 3074x 及 7805x)，佔 20%左右，亦即每五位 COPD 病人至少有一位遭受失眠之疾病；而在非 COPD 病人下診斷失眠疾病僅占 14%。

不論是失眠或焦慮此二疾病，臨床上常以 BZRs 來治療；然而，BZRs 中之 BZDs 之作用機制可能影響 COPD 病人肺部呼吸功能，尤其在長期使用下，甚為擔憂。

同時 Beers criteria 對於老年族群使用 BZDs 也有相關介紹，⁷主要是針對長效型的 BZDs 以及 BZDs 之使用劑量予與建議，當劑量超過建議範圍時較易發生藥品不良反應；此外，Beers criteria 亦針對罹患 COPD 病人在使用 BZDs 上，⁷依據藥品種類給予規範，以減低肺部副作用。

然而，台灣老年人使用 BZDs 之盛行率高達 43%，⁸且使用期間常超過治療失眠或者焦慮兩種疾病的建議治療時間。一般來說，BZDs 治療失眠或焦慮疾病，不建議使用超過四週。^{9,10}故本研究對於 COPD 病人使用 BZRAs 之用藥安全能提供新思維模式以作為臨床處置之參考。



第貳章 文獻探討

第 1 節 慢性阻塞性肺部疾病流行病學與治療學

2.1.1 慢性阻塞性肺部疾病在台灣與世界之流行病學

慢性阻塞性肺部疾病(chronic obstructive pulmonary disease, 以下簡稱 COPD)常源於長期吸菸或空氣汙染等因素，引起肺部不正常之發炎反應而逐漸形成慢性支氣管炎與肺氣腫，最終導致慢性氣流阻塞 (chronic airflow limitation) 的情況且會隨時間進展逐漸惡化，造成之氣流阻塞往往為不可逆的表現。

診斷上可觀察有無相對應之臨床症狀，例如：「慢性支氣管炎」是指呼吸道 (bronchial tree) 長期或反覆性的分泌過多黏液，且連續兩年中每年至少三個月以上持續性有咳嗽表現，而無其它會引起慢性咳嗽之因素。「肺氣腫」則指末端細支氣管遠端的呼吸道產生不正常且永久性的膨大，通常伴隨著氣道壁之破壞。¹¹此外，仍需以肺功能量計 (spirometry) 之測量為診斷依據，再使用支氣管擴張劑後，患者之 FEV₁ / FVC (在 FVC 時第一秒內所吐出的容積，FEV₁/在最大吸氣後快速吐氣且盡可能吐完之容積，FVC) 之值，若小於等於 0.7 則可診斷有呼吸道氣流阻塞之疾病。¹¹

過去 20 年來，COPD 之盛行率與死亡率明顯上升；但礙於過去對 COPD 無精確之定義以及在診斷標準、調查方法及分析處理上皆有所差異，導致低估 COPD 之真實盛行率。^{4,12}根據 2001 年美國 National Health Interview Survey (NHIS) 之調查，25 歲以上的成人罹患 COPD 共有 12,100,000 人次。¹³但美國 NHANES (National Health and Nutrition Examination Surveys) 機構在 2000 年指出具有慢性氣流阻塞症狀 (臨床診斷含慢性支氣管炎與肺氣腫) 的 COPD 病人估計可能高達 24,000,000 人次。¹⁴由此可知，多數病人仍未確診。NHANES 亦預估美國 25 歲至 75 歲成人罹患輕度 COPD (FEV₁/FVC < 0.7 且 FEV₁ ≥ 80%) 盛行率約 6.9%；而中度 COPD (FEV₁/FVC < 0.7 且 50% < FEV₁ < 80%) 盛行率約 6.6%。¹¹

台灣地區，40 歲以上成人平均每六人就有一人屬於中重度 COPD，盛行率達 16%。²根據 2007 年行政院衛生署提供之門、住診合計 (包括急診) 患者總人數顯示，台灣地區 40 歲至 64 歲之成人共有 6,600,483 人，其中診斷 COPD (ICD-9-CM

codes：490、491、492 及 496）有 355,392 人，盛行率約 5.4%，而 65 歲以上老年人共有 2,199,242 人，其診斷 COPD 有 451,974 人，盛行率達 20.6%，其中男女比例為 26.9 及 14.5%。¹⁵ 由此知，COPD 為一常見於老人人口之慢性疾病。然而，國內未被診斷 COPD 之病人為數眾多，原因之一是台灣地區癮君子比例高，而吸菸為 COPD 之主要危險因子再加上多數病人不了解 COPD 之疾病特性而忽略就醫。根據調查指出，近四分之一的癮君子出現呼吸道症狀，但就醫率僅 2%。

因 COPD 造成之經濟衝擊已不容小覷，Jemal 等人於 2005 年發表之研究指出，¹⁶ 在美國，估計每年需支付超過 300 億美元在 COPD 治療上，其中包括 180 億之醫療花費及 140 億之間接成本（舉凡因 COPD 而減少的生產力而言）；以台灣地區而言，針對 COPD 惡化而住院之治療花費，目前每年也約花費健康保險費用達 13 億元。² 因此及早診斷與治療不僅能改善患者生活品質亦能減少健保費用支出。

2.1.2 慢性阻塞性肺部疾病治療學

COPD 依照病情嚴重程度做為治療準則，疾病嚴重層級由氣流阻塞之程度以及臨床症狀評估後再予以藥物治療。由 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 於 2008 年發表之指引將 COPD 分為四個層級，針對每一層級建議不同之治療，說明參閱圖 2-1。以下簡述其治療建議：^{2,4}

輕度 COPD (Stage I)，其 $FEV_1/FVC < 70\%$ 且 $FEV_1 \geq 80\%$ ，可能伴隨有咳嗽、咳痰出現，必要時以短效型吸入性支氣管擴張劑來控制急性發作，若無法達到控制，可考慮規律的使用緩釋劑型的甲基茶鹼類藥品 (slow-release theophylline)。

中度至極重度 COPD (Stage II–IV)，規律的使用長效型支氣管擴張劑較短效型支氣管擴張劑有效與便利，但目前無足夠之證據可判別各種長效型支氣管擴張劑之間的療效；必要時仍以短效型吸入性支氣管擴張劑控制來急性發作。

重度至極重度 COPD (Stage III–IV)，需規律的使用吸入性固醇類藥品，如此可減少急性發作之頻次與具改善健康狀態。但長期以口服固醇類藥品治療應盡量避免。

在台灣地區常用於治療 COPD 之藥品依作用機轉可粗略歸為兩大類：一類為支氣管擴張劑，另一為抗發炎類藥品。若依藥理分類可將支氣管擴張劑再分為， β_2 致效劑、抗乙醯膽鹼類、甲基茶鹼類等三類，以及抗發炎類藥品之固醇類，共四類藥品來治療 COPD；另有抗乙醯膽鹼類合併短效型 β_2 致效劑複方藥品以及長效

型 β_2 致效劑合併吸入性固醇類複方藥品兩類，目前台灣地區治療 COPD 之常見藥品列於表 2-2。附錄一為目前此類藥品之常用劑量，然而其劑量多以治療氣喘為主，罕針對治療 COPD，故附錄一之建議劑量僅供參考。以下為治療 COPD 四大類藥品之簡介：^{12, 17}

(一) β_2 致效劑 (β_2 -agonists)

1. 短效型 β_2 致效劑 (short-acting β_2 -agonists, SABA)

藉由刺激 adenyl cyclase 以增加 cAMP (cyclic adenosine monophosphate) 之形成。cAMP 具放鬆支氣管平滑肌之能力，而發揮支氣管擴張之作用。此外，cAMP 亦可改善黏液纖毛清除能力 (mucociliary clearance)。針對 SABA 藥品之劑型，目前共有口服、針劑及吸入劑劑型三種，由於使用口服或針劑劑型效果並無優於吸入劑型，且較易出現心跳加快，手顫抖之副作用，故一般不鼓勵以口服或針劑劑型治療 COPD。

本類藥品如：fenoterol、salbutamol、terbutaline。

2. 長效型 β_2 致效劑 (long-acting β_2 -agonists, LABA)

針對需規律使用 SABA 來治療之 COPD 患者，有文獻指出，LABA 在改善病人肺功能、肺部症狀以及減低急性發作之頻率的能力與 SABA 類似或甚至更好。對於 COPD 嚴重程度中度以上之患者而言使用 LABA 來治療相對於 SABA 是較便利的，且具有減低夜間症狀及改善生活品質的效果。

本類藥品如：formoterol、salmeterol。

(二) 抗乙醯膽鹼類 (anticholinergics)

1. 短效型抗乙醯膽鹼類 (short-acting anticholinergics)

藉由抑制乙醯膽素 (acetylcholine, ACh) 與支氣管平滑肌上蕈毒鹼型接受器 (muscarinic receptor, M₁₋₃) 之結合，而阻斷 ACh 之作用，最終減低 cGMP (cyclic guanosine monophosphate)，達支氣管擴張之作用。雖然 atropine 與 ipratropium 皆具支氣管擴張之作用，但由於 atropine 為三級的結構，吸入藥品時易穿過口腔及呼吸黏膜層 (respiratory mucosa) 產生抗乙醯膽鹼之副作用，像是：視力模糊、口乾、尿液滯留、噁心、心跳加速等等；反之，四級結構 ipratropium 就不易發生這些副作用。由於 ipratropium 發揮

支氣管擴張作用之時間相較吸入性的 SABA 來的慢 (15–20 min vs. 5 min)，一般不建議本品為急救用藥，做為規律使用是較適當之選擇。有文獻指出，ipratropium 可改善睡眠之血氧濃度以增加睡眠品質。¹⁷

本類藥品如：ipratropium、atropine。

2. 長效型抗乙醯膽鹼類 (long-acting anticholinergics)

相對於 ipratropium，tiotropium 對於蕈毒鹼型接受器之結合是較具選擇性的，tiotropium 以緩慢之解離速度與 M₁ 和 M₃ 接受器分離，相對於與 M₂ 接受器之解離迅速許多，主因為 M₁ 和 M₃ 接受器被 ACh 活化時是產生支氣管收縮，而 M₂ 接受器受 ACh 活化時是抑制 ACh 進一步的釋放。所以，當 tiotropium 能使 M₁ 和 M₃ 接受器較不易與 ACh 結合時以及能使 M₂ 接受器較快與 ACh 結合時，更能發揮支氣管擴張之作用。也因如此，tiotropium 比 ipratropium 在發揮支氣管擴張能力上高出 10 倍之強度，此外，tiotropium 可維持至少 24 小時抗支氣管收縮之能力。

Tiotropium 同 ipratropium 皆為四級之結構較不易發生視力模糊、口乾、尿液滯留、噁心、心跳加速等等副作用。

本類藥品如：tiotropium。

(三) 甲基茶鹼類 (methylxanthines)

甲基茶鹼類藥品產生支氣管擴張的機制很多如：藉由抑制磷酸二酯酶 (phosphodiesterase, PDE)，以增加 cAMP 之濃度或是抑制鈣離子進入 (influx) 平滑肌、前列腺素之拮抗作用及抑制由肥大細胞 (mast cells) / 白血球 (leukocytes) 釋放之發炎物質等等而發揮支氣管擴張之作用。一般建議是在適當的使用短效型 β₂ 致效劑或者短效型抗乙醯膽鹼類藥品下仍無法控制 COPD 時，才加入此類藥品。由於此類藥品必須監測血中濃度 (serum level : 8–15 mcg/mL) 以避免發生嚴重之心律不整，故使用時尤須注意。消化不良、噁心、嘔吐、腹瀉此胃腸症狀以及頭痛、暈眩等中樞症狀皆為常見之副作用。

本類藥品如：theophylline、aminophylline。

(四) 固醇類藥品

藉由減低黏膜微血管之通透性、抑制白血球（leukocytes）釋放蛋白分解酵素（proteolytic enzymes）以及抑制前列腺素之合成，達到抗發炎之效果，目前將固醇類藥品區分為吸入性固醇類藥品（inhaled corticosteroids）及全身性固醇類藥品（systemic corticosteroids），針對 COPD 病人長時間連續使用全身性固醇類藥品之適當性仍具爭議。當 COPD 為重度 ($FEV_1 < 50\%$) 以上且反覆急性發作時，就建議規律使用吸入性固醇類藥品。而全身性吸收之固醇類藥品，一般建議在急性發作時可以服用，但使用不宜超過兩週。以 prednisolone 為例，約使用 40 mg/day 持續 10–14 天即可達預期療效。

本類藥品如：budesonide、fluticasone/prednisolone、methylprednisolone。無疑的，支氣管擴張劑是治療 COPD 之主軸，在選擇上根據藥物動態學與藥效學以及安全性之考量，頃向以吸入劑型做為首選。但實際應用時，仍需配合病人使用吸入劑型之能力或其他考量來選擇。



表 2-1 治療慢性阻塞性肺部及疾病常用藥品之比較^{2, 18, 19}

藥品	給藥途徑						作用時間 (hr)
	IH powder	IH aerosol	IH solution	oral	solution	parenteral	
短效型 β_2 致效劑							
fenoterol		√	√	√	√		IH : 4–6, O : 7
metaproterenol		√		√	√	√	IH : 1–6, O : 4
salbutamol			√	√	√	√	IH : 3.8, O : 3.7–5
terbutaline	√		√	√		√	O : 2–5, P : 1.5–4
短效型抗乙醯膽鹼類							
ipratropium		√	√				IH : 6–8
短效抗乙醯膽鹼藥物與短效型 β_2 致效劑							
ipratropium+salbutamol		√	√				IH : 6–8
ipratropium+fenoterol		√	√				IH : 6–8
長效型 β_2 致效劑							
bambuterol				√			O : 22
clenbuterol				√			O : 25–39
formoterol	√			√			IH : 10, O : 10–14
procaterol				√		√	IH : 10
salmeterol	√	√					超過 12
trimetoquinol				√			-
長效型抗乙醯膽鹼類							
tiotropium	√						超過 24

藥品	給藥途徑						作用時間 (hr)
	IH powder	IH aerosol	IH solution	oral	solution	parenteral	
甲基茶鹼類							
aminophylline				√		√	可達 24
diprophylline				√		√	
theophylline				√	√		可達 24
吸入型類固醇							
budesonide	√		√				-
beclomethasone		√					-
fluticasone	√	√					-
吸入型類固醇與長效型 β_2 致效劑							
budesonide + formoterol	√						-
fluticasone + salmeterol	√	√					-
全身性類固醇							
prednisolone				√		√	-
methylprednisolone				√		√	-
betamethasone				√		√	-
cortisone				√		√	-
dexamethasone				√		√	-
hydrocortisone						√	-
triamcinolone				√		√	-

IH: inhalation; O: oral, P: parenteral.

圖 2-1 慢性阻塞性肺部疾病治療策略⁴

Stage I : mild	Stage II : moderate	Stage III : severe	Stage IV : very severe
<ul style="list-style-type: none"> * $\text{FEV}_1/\text{FVC} < 70\%$ * $\text{FEV}_1 \geq 80\% \text{ predicted}$ 	<ul style="list-style-type: none"> * $\text{FEV}_1/\text{FVC} < 70\%$ * $50\% \leq \text{FEV}_1 < 80\% \text{ predicted}$ 	<ul style="list-style-type: none"> * $\text{FEV}_1/\text{FVC} < 70\%$ * $30\% \leq \text{FEV}_1 < 50\% \text{ predicted}$ 	<ul style="list-style-type: none"> * $\text{FEV}_1/\text{FVC} < 70\%$ * $\text{FEV}_1 < 30\% \text{ predicted or } \text{FEV}_1 < 50\% \text{ predicted plus chronic respiratory failure}$
Active reduction of risk factor (s) ; influenza vaccination →			
Add short-acting bronchodilator (when needed) →			
Add regular treatment with one or more long-acting bronchodilators (when needed) ; Add rehabilitation			
Add inhaled glucocorticosteroids if repeated exacerbations			
Add long term oxygen if chronic respiratory failure Consider surgical treatments			

FEV_1 : forced expiratory volume in one second; FVC: forced vital capacity.

第 2 節 慢性阻塞性肺部疾病與精神相關疾病之關聯性

2.2.1 慢性阻塞性肺部疾病與焦慮疾病之相關性

慢性阻塞性肺部疾病是隨時間進展逐漸惡化且需要長期治療，對於病人之生活品質是必造成一定程度的影響。長久下來，逐漸影響病人身心健康，隨之而來的精神相關疾病亦不意外。廣泛性焦慮症（generalized anxiety）、恐慌症（panic anxiety）以及憂鬱症（depression）皆是近十幾年來常見於 COPD 病人之精神相關疾病，^{6,20}但其盛行率因各文獻對於精神疾病之定義、標準或診斷模式未達統一〔有的採自我評估（self-report）或是藉由就醫診斷（psychiatric interview）之方式來呈現罹患精神疾病的情況〕或是 COPD 病人疾病嚴重程度不一，導致在評估時有所差異，故真實之盛行率未被確定。²¹ Mikkelsen 等人於 2004 年發表之回顧性文章（review article）提及，²¹COPD 病人具有焦慮症狀之盛行率約 2–50%、具憂鬱症狀之盛行率約 6–42%。表 2-1 為整合數篇文獻針對 COPD 同時併有精神疾病之盛行率。

2.2.2 慢性阻塞性肺部疾病與失眠疾病之相關性

正常健康者之呼吸功能在睡眠時都會發生某種程度的變化，例如：中樞呼吸控制（central respiratory control）減低、呼吸道之阻力（airway resistance）增加以及呼吸道肌肉之張力（airway muscle tone）減退，這些變化會以換氣不足、中度高碳酸血症或缺氧呈現出來，尤其在快速動眼時期之睡眠因為對缺氧及高碳酸血症之敏感度較低，故發生呼吸功能的變化更為顯著。

首先，針對換氣不足之情形，Roth 等人於 2009 年發表之文獻指出，²² COPD 病人在睡眠時，血氧濃度之變化相對於非 COPD 者更加明顯，COPD 病人常因感到缺氧而在睡眠時遭到喚醒以維持正常之血氧濃度。正如此，COPD 病人相較於非 COPD 者容易發展失眠問題；再者，由於呼吸道阻力的增加而減低了肋間肌的作用（intercostals muscle activity），以致肺部功能性殘餘容量（functional residual capacity）降低以及增加通氣/血流灌注不配合之能力（ventilation/perfusion mismatching），而導致氧合狀況（oxygenation status）變差，使血氧濃度低下^{23,24}。

Klink 等人於 1987 年發表之文獻提及，²⁵根據 Tucson Epidemiologic Study（始於 1972 年的縱貫性研究），針對 1984 年至 1985 年 310 位病人患有阻塞性呼吸道

疾病及 1,867 位病人無呼吸道疾病，以問卷方式調查期睡眠相關症狀，結果發現患有慢性支氣管炎或肺氣腫之病人相較於無呼吸道疾病之患者在睡眠問題是具統計差異的，超過 50% 患有呼吸道疾病之病人在入睡與維持睡眠有困難（difficulties initiating and/or maintaining sleep，DIMS），呼吸道疾病之病人約有 25% 在白天感到睡意過高（excessive daytime sleepiness，EDS）；此外，也指出年齡大於 64 歲之老人對於年齡未滿 64 歲者，發生睡眠問題上亦達顯著意義。

另 Vallarino 等人於 2005 年發表之回溯性研究（retrospective study）指出，⁵自 1996 年 4 月至 2003 年 9 月期間，在 27,052 位 COPD 患者（ICD-9 codes 491.2、492.0、492.8、493.2 及 496）中，有 5,777 位（21.4%）診斷失眠疾病〔ICD-9 codes 307.4x（x=1、2、9）及 780.5x（x=0、2）或者服用治療失眠之藥品〕較非 COPD 患者僅 7.2% 診斷失眠疾病高達 3 倍，意味著 COPD 病人同時遭受失眠疾病屬常見情況。



表 2-2 慢性阻塞性肺部疾病下精神（焦慮/憂鬱）相關疾病之盛行率

Study	Group	Instrument	Results
McSweeny et al. (1982) ²⁶	N=203 COPD pts. with nocturnal oxygen treatment and 73 HCG	Self-report: MMPI、POMS、SIP	Depression 42% in COPD vs. 9% in HCG. ($p < 0.001$)
Karajgi et al. (1990) ²⁷	N=50 COPD pts. with exacerbation	Psychiatric interview : DSM-III diagnoses	Anxiety disorders 16%, mood disorders 8%.
Isoaho et al. (1995) ²⁸	N=82 COPD pts. and 246 HCG	Self-report : Zung Depression Scale	Depression: men 26% vs. 18%, differences non-significant. Depression: women 33% vs. 20%, differences non-significant.
Engström et al. (1996) ²⁹	N=68 COPD pts. and 89 HCG	Self-report : HADS	Depression 7% in COPD vs. 1% in HCG, differences significant. Anxiety 13% in COPD vs. 6% in HCG, differences significant.
Dowson et al. (2001) ³⁰	N=79 COPD pts.	Self-report : HADS	Depression 28%, anxiety 50%.
Claus Vögele et al. (2008) ³¹	N=20 COPD pts. and 20 HCG	F-DIPS	Mental disorder 55% in COPD vs. 30% in HCG. ($p=0.055$)

COPD: chronic obstructive pulmonary disease; pts.: patients; HCG: health control group; HADS: hospital anxiety and depression scale;

MMPI: Minnesota Multiphasic Personality Inventory; POMS: Profile of Mood States; SIP: Sickness Impact Profile;

F-DIPS: diagnostic interview for psychiatric disorders-research version.

第 3 節 Benzodiazepine Receptor Agonists 簡介與台灣老人使用現況

2.3.1 Benzodiazepine Receptor Agonists 分類

Benzodiazepine receptor agonists (BZRAs) 分為傳統型 benzodiazepines (BZDs) 及非傳統型 benzodiazepines (non-benzodiazepine benzodiazepine receptor agonists, NBBRAs)。一般來說，傳統型的 BZDs 即為大家所熟知的 BZDs，像是：lorazepam、estazolam、triazolam 等等；而 NBBRAs 則以 zolpidem、zopiclone、zaleplon 等為代表。主要差異在於傳統型 BZDs 對於 benzodiazepine 接受器 (benzodiazepine receptor, BZ-R) 之專一性不高，而 NBBRAs 則主要與 BZ-R 之 BZ-R₁ (以 α₁ 所組成之 benzodiazepine 接受器) 結合。以表 2-3 做一簡單整理，BZRAs 類藥品動態學比較列於表 2-4。

表 2-3 Benzodiazepine Receptor Agonists 分類

Drug subclass	Drugs	Receptors
traditional BZDs	alprazolam, estazolam, lorazepam, triazolam	BZ-R ₁ , BZ-R ₂ , BZ-R ₃ , BZ-R ₅
non-benzodiazepine benzodiazepine receptor agonists	zolpidem, zopiclone, zaleplon	BZ-R ₁ 、BZ-R ₃

BZDs: benzodiazepines; BZ-R: benzodiazepine receptor.

2.3.2 Benzodiazepine Receptor Agonists 藥理機轉與作用

BZRAs 之藥理作用為當 BZDs 與 GABA_A receptor complex 上之 benzodiazepine receptor (BZ-R) 結合時，增強 GABA_A receptor complex 對 GABA (γ-amino butyric acid) 之親和力，當 GABA 與 GABA_A receptor complex 結合時，打開氯離子通道，使神經元產生過極化反應，而抑制動作電位之產生，達到安眠、解除焦慮、抗痙攣及骨骼肌鬆弛之作用。⁹

GABA_A receptor complex 由 5 個次單元 (subunit) 組成，目前發現的次單元共有 α₁₋₆、β₁₋₃、γ₁₋₃、ρ、δ、ε 以及 π 等 7 種，GABA_A receptor complex 大部分是由 2 個 α 次單元、2 個 β 次單元及 1 個 γ 次單元組成。然而，存在人體腦部之 GABA_A receptor complex 也僅有幾種複合物，據文獻指出，85% 存在人體腦部之 GABA_A receptor complex 是以 α₁β₂γ₂, α₂β₃γ₂ 以及 α₃β₃γ₂ 類型呈現。^{9,32} 由 Mohler 等人於 2002

年發表之文獻指出，³³ BZDs 與 BZ-R 結合時所產生之藥理作用與 BZ-R 之 α 次單元的分類有關， α 次單元共有 6 種分類 (α_{1-6})，其中，GABA_A receptor complex 由 α_1 組合者，主要產生安眠、健忘以及些許抗痙攣之作用；而 GABA_A receptor complex 由 $\alpha_{2,3}$ 組合者，則主要產生解除焦慮之效果。簡言之，BZRAs 在臨床使用上主針對失眠、焦慮之疾病。常見 BZRAs 之使用劑量示於表 2-5

2.3.3 Benzodiazepine Receptor Agonists 於台灣地區老年人使用現況

Cheng 等人於 2008 年發表之描述 benzodiazepines (BZDs) 在台灣地區老人使用特性之觀察性研究，⁸ 利用 2001 年至 2002 年從中央健康保險局之資料庫隨機抽取 5 萬名納保對象（僅觀察門診病人），最終納入 4,267 位年齡至少 65 歲之老人，其中有 1,826 位在 2002 年至少使用過一次 BZDs，因而推估台灣地區 65 歲以上之門診病人，使用 BZDs 之一年盛行率高達 43%；此篇研究另指出當病人患有精神相關疾病（例如：失眠、焦慮、憂鬱等等）、心血管疾病、癌症、慢性阻塞性肺部疾病或關節炎時，使用 BZDs 之風險比 (odds ratio) 皆大於 1 且具顯著意義。

另一由 Huang 等人於 2005 年發表之橫貫面研究 (cross-section study)，³⁴ 同樣利用 2001 年台灣地區中央健康保險局之資料庫，針對 65 歲以上老人及診斷失眠疾病之患者，描述其治療失眠之藥品模式，結果指出在 2001 年時最常用於治療失眠疾病之藥品可粗略分為三類，一為安眠藥 (hypnotics)，另一為鎮靜解焦慮藥 (sedative-anxiolytics) 以及藥品之仿單外使用 (off-label use)，結果指出高達九成之失眠疾病是以 BZRAs 治療。

2.3.4 Benzodiazepine Receptor Agonists 副作用

(一) 常見副作用：頭痛、困惑感、運動失調、記憶力減退與骨折等等。^{10, 35, 36}

(二) 特殊副作用：

1. 耐受性：

根據不同適應症有不等程度之耐受性，用於安眠作用之 BZDs 產生耐受性之速度最快，有文獻顯示，其可能在使用 BZDs 後數天內發生。

2. 戒斷症狀：

身體方面-僵硬、虛弱、胃腸問題、感冒症狀與視力模糊。

心理方面-焦慮、失眠、做惡夢、注意力減低與幻覺及憂鬱。

3. 依賴性：

通常使用四週或使用更長時間後出現，約在三分之一的病人可觀察到。

(三) 其他副作用：白血球低下症、肝毒性與呼吸抑制。



表 2-4 常見 Benzodiazepine Receptor Agonists 之藥品動態學比較表（以口服劑型為主）^{19, 36-45}

Drug	BA	metabolism	excretion	onset (min)	duration (hr)	T _{1/2} (hr)	major active metabolite (T _{1/2} in hr)
zolpidem	70%	hepatic via CYP3A4 (~60%)	urine: 48–67% feces: 29–42%	30	6–8	2.1 (elderly: 2.9)	None
zopiclone	75%	extensively hepatic	urine: 75% feces: 16%	—	—	3.41 (elderly: 7)	Yes
brotizolam	70%	hepatic	urine: 67% feces: 33%	—	—	3.1–8.4 (elderly: 9.3)	—
midazolam	34–68%	extensively hepatic via CYP3A4	urine: 90% feces: 2–10%	1–2	—	3.3 (elderly: 3.7)	1-hydroxymethyl-imidazolam (1–1.3)
triazolam	44%	hepatic via CYP3A4	urine: 79.9%	15–30	2–4	1.5–5.5	None
alprazolam	90%	hepatic via CYP3A4	urine	60	I: 5.1±1.7 E: 11.3±4.2	12–15 16.3)	None (elderly:
bromazepam	60%	hepatic	urine	—	—	17	Yes
estazolam	93%	hepatic	urine: 87% feces: 4%	60–120	10–15	10–24	None
fludiazepam	—	hepatic	urine	—	—	—	—
lorazepam	90%	hepatic	urine, feces: minimal	30–60	6–8	12.9 (elderly: 15.9)	None

I: immediate release; E: extended release.

Drug	BA	metabolism	excretion	onset (min)	duration (hr)	T _{1/2} (hr)	major active metabolite (T _{1/2} in hours)
lormetazepam	80%	hepatic	urine: 86% biliary: 0.3–2.8% feces: 3%	—	—	11–16	None
oxazepam	92.8%	hepatic	urine: 50% bile: less 0.1%	—	—	2.8–8.6	None
oxazolam	—	—	—	—	—	—	—
chlordiazepoxide	~100%	hepatic	urine: 1–2%	—	—	24–48	demoxepam (14–95), desmethylchlordiazepoxide (18), desmethyldiazepam (30–200), oxazepam (3–21)
clonazepam	90%	extensively hepatic	urine: 0.5–1%	20–60	≤12	19–50	None
diazepam	98%	extensively hepatic	urine: 75%	—	—	20–50	desmethyldiazepam (30–200) , 3-hydroxydiazepam (5–20) , oxazepam (3–21)
flunitrazepam	80~90%	extensively hepatic	urine, feces: 10%	—	—	16–35	Yes
nitrazepam	~80%	extensively hepatic	urine: 65–70% feces: 14–20%	20–50	—	30 (elderly: 40)	None
nordazepam	—	hepatic	urine	—	—	50–120	—

表 2-5 常見 Benzodiazepine Receptor Agonists 之使用劑量（以口服劑型為主）¹⁹

Drug	Group/dose (mg) & note	Indication
zolpidem	adult: 10, elderly: 5 note: max 10 mg/day	insomnia
zopiclone	adult: 7.5	insomnia
midazolam	adult: 10–20, elderly: 15	insomnia
triazolam	adult: 0.25, elderly: 0.125–0.25 note: max 0.5 mg/day elderly: should not > 0.25 mg/day	insomnia
alprazolam	adult: 0.25–0.5, tid; elderly: 0.5, bid note: max 4 mg/day	anxiety
bromazepam	adult: 3–18, elderly: 50% adult dose	anxiety
estazolam	adult: 1–2, elderly: 0.5	insomnia
lorazepam	adult: I, 2–3; m, 2–6 adult: 2–4 elderly: I, 1–2 note: max 10 mg/day elderly: I, should not > 2 mg/day	anxiety insomnia anxiety anxiety
lormetazepam	adult: 0.5–2, elderly: 0.5	insomnia
oxazepam	adult: mild to moderate 10–15, tid–qid severe 15–30, tid–qid elderly: I, 10, tid–qid	anxiety
chlordiazepoxide	adult: 15 adult: mild to moderate 5 or 10, tid–qid severe 20 or 25, tid–qid elderly: 5, bid–qid	insomnia anxiety
clonazepam	adult: I, 0.5 tid note: max 20 mg/day	seizure
diazepam	adult: 2–10, bid–qid; elderly: I, 2–2.5 qd–bid	anxiety
flunitrazepam	adult: 1–2, elderly: 0.5	insomnia
nitrazepam	adult: 5–10, elderly: 5	insomnia

I: initial; M: maintenance

第 4 節 Benzodiazepine Receptor Agonists 與呼吸功能之關聯性

2.4.1 Benzodiazepine Receptor Agonists 影響呼吸功能之方式

針對使用 BZDs 而影響呼吸功能之文獻，自 1970 年到 1990 年期間接連發表，由於 BZDs 降低人體對於二氧化碳之換氣反應（ventilator response），造成 COPD 病人換氣不足（hypoventilation），甚至引起嚴重呼吸抑制，尤其在重度 COPD 病人或者是 COPD 急性發作時更加明顯。⁴⁶⁻⁴⁹

根據文獻指出，BZDs 影響呼吸功能可能藉由以下機制：⁵⁰⁻⁵²

- (一) 減低中樞呼吸驅動力 (central respiratory drive)，導致對高碳酸血症之敏感度降低。
- (二) 由於會減少潮氣容積 (tidal volume)，以致常持續數小時之高碳酸血症；而老年人對於高碳酸血症之反應較差，故不易由喚醒反應 (arousal response) 達到平衡高碳酸血症，可能發生嚴重呼吸抑制。
- (三) 改變腦神經 (cranial nerve) 支配上呼吸道肌肉 (upper airway dilators) 之作用，導致肌肉張力過弱 (muscle hypotonia)，增加上呼吸道阻力，提高呼吸道阻塞之風險。
- (四) 使咽部肌肉層放鬆 (pharyngeal musculature)，可能增加呼吸道阻塞危險。
- (五) 選擇性抑制膈神經 (phrenic nerve) 上方之舌下神經 (hypoglossal nerve) 與喉返神經 (recurrent laryngeal nerve)，造成患者發生呼吸道阻塞。

2.4.2 案例回顧

無肺部疾病之患者使用 BZRAs，罕造成肺部功能受損之不良藥物反應；而針對 COPD 病人使用 BZRAs 且造成肺部之不良反應之案例，較前者為顯著。以下簡述使用 BZRAs 發生呼吸功能變化之案例：

首先，Gaddie 等人於 1972 年發表之交叉研究 (crossover study) 中，⁴⁶ 共納入 6 位因 COPD 急性發作入院之病人 ($FEV_1 : 0.62$, $FVC : 1.71$)，且於各別兩天 (至少間隔 48 小時) 紿予口服 10 mg nitrazepam 或安慰劑。分別在給藥前及給藥後檢驗 ABG (arterial blood gas) 與肺容積變化 (lung volumes)，結果顯示在服用 nitrazepam 兩小時後，其 FEV_1 ($0.51 v.s 0.61$) 及 FVC ($1.36 v.s 1.84$) 與服用安慰劑相比明顯降低且達顯著意義，此篇研究指出針對重度 COPD 病人使用 nitrazepam

為使用禁忌。

第二，Utting 等人於 1975 年發表之雙盲試驗中，⁵³ 共針對 8 位健康受試者，給予 diazepam 5 mg 及安慰劑，藉由二氣化碳反應曲線之取代（displacement of the carbon dioxide response curves）的結果顯示在服用 diazepam 5 mg 這一組有明顯呼吸抑制之作用。

第三，Geddes 等人於 1976 年發表之文獻中，⁴⁷ 共納入 12 位病人，其中 COPD 病人與非 COPD 病人各占 6 位，分別給予 15 mg flurazepam、5 mg nitrazepam 或安慰劑，至少間隔 48 小時再投予另一藥品。結果顯示非 COPD 病人不論服用任何一種藥品，其肺功能並無明顯變化；而針對 COPD 病人服用 flurazepam 時，造成對二氣化碳之敏感度明顯下降且達顯著意義 ($P < 0.02$)。其餘資料參閱表 2-6。

同時，也有其他文獻指出針對 COPD 患者使用 BZRs 無明顯肺部功能之副作用，請參閱表 2-6。

縱有文獻指出 COPD 病人使用 BZRs 沒有發生呼吸功能受損，但這些研究卻有下列之限制：

- (一) 用藥與觀察時間：由於大部份之研究僅讓病人暴露於 BZRs 類藥品 1 天在加上只觀察 1 至數天之變化即下推論；但在長期使用 BZRs 類藥品下，是否能仍下此結論另待商榷。
- (二) 納入的病人族群體：各研究之間並無針對 COPD 病人其疾病之嚴重程度及患者年齡來分類，可能造成 COPD 病人使用 BZRs 類藥品有無發生肺部副作用之差異。
- (三) 樣本數：各研究之樣本數皆不大。
- (四) 暴露於不同之 BZRs 類藥品：不同 BZRs 造成肺部影響有可能不同，因此，難以用來比較各個不同研究之結果。
- (五) 偵測之呼吸功能指標參數：各研究用來觀察肺部功能變化之參數併無一致，因此，難以比較各研究之結果。

表 2-6 使用 Benzodiazepine Receptor Agonists 影響肺部功能之研究

Study	Drug & dose (mg)	Route	Groups	Study duration	Parameters	Result
Hartmut et al. (1996) ⁵¹	triazolam 0.25 flunitrazepam 2	oral	N = 24 in normal subjects, placebo/hypnotics, crossover study	3 separate nights, 1 wk apart	mean breathing freq ΔP_{es} , $\Delta P_{es}/\Delta T_1$	1.↑breathing freq in flunitrazepam v.s placebo 2.↑ ΔP_{es} in both BZDs v.s placebo
Jolly et al. (1996) ⁵⁴	lorazepam 1.5–2	oral	N = 9 in stable COPD pts.	1 hr	FVC, FVE ₁ , MVV, Ve, V _T , MIP, MEP...	1.↓20% of minute ventilation due to V _T ↓ 2.↓10–20% resp. muscle strength
Ranlov et al. (1987) ⁵⁵	zopiclone 7.5 diazepam 10	iv	N = 10 in normal subjects crossover study	2 separate nights, 3 days apart	Ve, V _T , breathing freq...	diazepam induced a significant ↓ on HCVR, not include zopiclone
Beaupre et al. (1988) ⁵⁶	diazepam zopiclone	oral	N = 32 moderate to severe COPD pts.	1 night	$\Delta P_{0.1}$, ΔP_{ETCO_2} , breathing freq	1. diazepam ↑ P _{ETCO₂} 2. zopiclone ↑ breathing freq
Cohn et al. (1992) ⁵⁷	estazolam 2 flurazepam 30	oral	N = 29 mild COPD pts., placebo/hypnotics, crossover study	5 nights	V _T , SaO ₂ , respiratory freq	flurazepam ↑ respiratory freq and ↓ on SaO ₂ and V _T

Study	Drug & dose (mg)	Route	Groups	Study duration	Parameters	Result
Rodney et al. (1993) ⁵⁸	zolpidem 5 & 10 mg triazolam 0.25 mg	oral	N = 24 in mild to moderate COPD pts., placebo/hypnotics, crossover study	4 consecutive nights	SaO ₂ , airflow, rib cage & abd. resp. motion...	no significant ↓ on SaO ₂
Beaumont et al. (1996) ⁵⁹	zolpidem 10 mg	oral	N=8 in normal subjects, placebo/hypnotics, crossover study	3 separate nights	periodic breathing	no adverse event on respiration

freq: frequency; ΔPes: esophageal pressure at peak end-expiration minus P_{es} at peak end-inspiration;
 ΔPes/ΔT₁ (inspiratory time) : an index of respiratory drive calculated for each respiratory cycle; COPD: chronic obstructive pulmonary disease; pts: patients; FVC: forced vital capacity; FEV₁: forced expiratory volume in the first second; MVV: maximal voluntary ventilation; Ve: minute ventilation; V_T: tidal volume; MIP: maximal inspiratory pressure; MEP: maximal expiratory pressure; resp: respiratory; HCVR: hypercapnic ventilatory response; P_{ET}CO₂: end-tidal CO₂ concentration (潮氣末 CO₂ 濃度，常用來估計動脈血中 CO₂ 濃度) ;
 Δ P_{0.1}: airway occlusion pressure at 0.1 second; SaO₂: arterial oxygen saturation; abd: abdominal.

第 5 節 老年人用藥探討

2.5.1 老化現象與藥品動態學與藥效學之相關性

藥物治療可說是一刀兩刃，使用得宜可治癒或減輕疾病以提升病人生活品質，反之可能發生不良反應事件。用於老年人之藥品尤為重要，因老化所導致的生理變化，除直接反映在病人身體機能外，列舉於表 2-7；更影響藥品動力學的表現，見表 2-8。藥效學部分由於老年人體內接受體數量以及親和力的改變等因素，可能導致藥品的感受性在老年族群十分明顯。據文獻指出，老年人對於 BZDs 影響中樞神經系統作用之敏感性較顯著。⁶⁰

表 2-7 老化現象導致之常見生理變化⁶¹

器官系統	變化
身體組成	↑脂肪分布 (body fat) ↓全身水分 (total body water) ↓瘦肉質量 (lean body mass) ↑α1-acid glycoprotein (\leftrightarrow/\uparrow 受疾病影響) $\leftrightarrow/\downarrow$ 血漿白蛋白
心血管	↑全身周邊阻力 (total peripheral resistance) ↓心輸出量 ↓感壓接受器作用 (baroreceptor activity) ↓心肌對 β-adrenergic 刺激作用的感受性
內分泌	甲狀腺萎縮 ↑glucose intolerance 停經
胃腸	↑胃酸 pH ↓胃腸血流量 延遲胃排空
肝	↓肝臟血流量 ↓肝臟質量
腎	↓腎絲球過濾率 ↓腎臟血流量 ↓腎小管分泌 ↓腎臟質量
肺	↓呼吸張力 (respiratory muscle strength) ↓肺活量 (vital capacity) ↓最大呼吸容量 (maximal breathing capacity) ↓chest wall compliance ↓total alveolar surface

表 2-8 老化現象導致藥品動態學之變化⁶¹

藥動學參數	說明
吸收 因藥品吸收方式不同而有不同影響；	
1. 藉被動擴散吸收的藥品： \leftrightarrow BA 2. 藉主動運輸吸收的藥品： \downarrow BA 3. 具首度效應的藥品： \uparrow BA	多數藥品是藉被動擴散吸收。 例如： Ca^{2+} 在胃酸缺乏時吸收降低。 由於肝或腸道的代謝功能降低，降低首度效應能力。
分布 受血流量、蛋白質結合率及身體組成影響；	
1. 水溶性藥品： $\downarrow V_d$ 導致 $\uparrow C_p$ 2. 脂溶性藥品： $\uparrow V_d$ 導致 $\uparrow T_{1/2}$	藥品：digoxin 由於半衰期延長，可能導致藥品在持續使用後出現藥品蓄積情形。 藥品：diazepam
3. P-glycoprotein：年齡愈大，在 blood brain barrier (BBB) 的作用愈低使藥品容易穿透 BBB	當老年人服用高脂溶性藥品時，可能由於 P-glycoprotein 在 BBB 的作用減低，導致腦部暴露較高之藥品濃度。
代謝 依肝臟代謝階段及肝臟血流量不同而有不同影響；	
1. Phase I 階段氧化反應： \downarrow 代謝能力導致 $\uparrow T_{1/2}$ 藥品：diazepam、piroxicam 2. Phase II 階段結合反應：較不受年齡影響 藥品：lorazepam、oxazepam 3. \downarrow 肝臟血流量使肝臟萃取率高的藥品減少代謝 藥品：propranolol、imipramine	
排泄 針對由腎排泄之藥品， \downarrow 腎功能導致藥品 $\uparrow T_{1/2}$	藥品：aminoglycosides、captopril、digoxin

2.5.2 老年人使用 Benzodiazepine Receptor Agonists 之建議

根據 2003 年更新之 Beers Criteria,⁷ 提出老年人潛在性不適當用藥，涵蓋兩大部分，首先，提出 48 個潛在不適當之藥品或藥品類別在老年人建議避用；另外，針對在 20 種疾病下，當老年人罹患時建議避用之藥品。以下針對老年人使用 BZRAs 以及在慢性阻塞性肺部疾病下時使用 BZRAs，簡短描述 Beers Criteria 之建議，詳細資料見表 2-9。

針對長效型 BZDs，flurazepam、chlordiazepoxide 及 diazepam 等等，由於老化導致藥品動態學上的改變使老年人服用時易延長其鎮靜作用，而增加跌倒與骨折之風險，故使用上建議以中效或短效型之 BZDs 為主。

針對中效 BZDs：雖較長效型 BZDs 在跌倒與骨折之風險為低，但由於老年人對於此類藥品之敏感度較高，故使用之劑量往往低於常用劑量，以確保其安全性。例如：「lorazepam」一天建議不超過 3 mg 使用、「oxazepam」建議一天使用低於 60 mg 等等規定。另依據 Ashton 等人於 1994 年發表之 BZDs 合理使用指引提及，¹⁰ 用於治療失眠之 BZDs，建議老年人之使用劑量為常用劑量之 50% 即可。此外，某些 benzodiazepines 之代謝能力會隨患者年齡增大而減低，像是：diazepam、nitrazepam 皆因避免使用；或是選用不會代謝成活性成分之藥品，³⁶ 如：temazepam、oxazepam、alprazolam 以及 lorazepam 皆為可選擇之用藥，見表 2-4。

2.5.3 老年慢性阻塞性肺部疾病使用 Benzodiazepine Receptor Agonists 之建議

不建議使用長效型 BZDs（例如：chlordiazepoxide、diazepam、quazepam...），除潛藏中樞神經副作用外，可能引起呼吸抑制，參閱表 2-10。

2.5.4 Benzodiazepine Receptor Agonists 治療時間之建議

BZRAs 常用於治療失眠與焦慮，一般來說，皆不建議長期使用；由 Ashton 等人於 1994 年發表之 BZDs 合理使用指引建議，¹⁰ 不論是失眠或焦慮疾病通常不超過四週之使用。

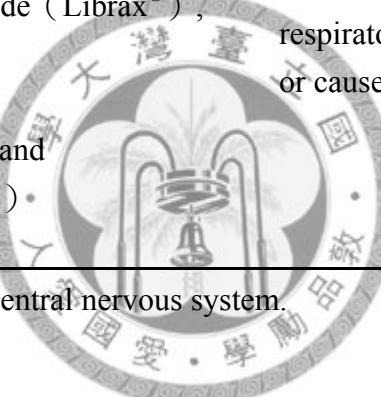
表 2-9 Beers Criteria : 老年人潛在不適當用藥-Benzodiazepines⁷

Drug	Concern	Severity rating (high or low)
Flurazepam (Dalmane [®])	This benzodiazepine hypnotic has an extremely long half-life in elderly patients (often days) , producing prolonged sedation and increasing the incidence of falls and fracture. Medium- or short-acting benzodiazepines are preferable.	High
Doses of short-acting benzodiazepines : doses greater than lorazepam (Ativan [®]) , 3 mg 、 oxazepam (Serax [®]) , 60 mg 、 alprazolam (Xanax [®]) , 2 mg 、 temazepam (Restoril [®]) , 15 mg 、 and triazolam (Halcion [®]) , 0.25 mg	Because of increased sensitivity to benzodiazepines in elderly patients, smaller doses may be effective as well as safer. Total daily doses should rarely exceed the suggested maximums.	High
Long-acting benzodiazepines: chlordiazepoxide (Librium [®]) , chlordiazepoxide-amitriptyline(Limbitrol [®]), clidinium-chlordiazepoxide (Librax [®]) , diazepam (Valium [®]) , quazepam (Doral [®]) , halazepam (Paxipam [®]) , and chlorazepate (Tranxene [®])	These drugs have a long half-life in elderly patients (often several days) , producing prolonged sedation and increasing the risk of falls and fractures. Short and intermediate-acting benzodiazepines are preferred if a benzodiazepine is required.	High

表 2-10 Beers Criteria : 老年人潛在不適當用藥—慢性阻塞肺部疾病⁷

Disease or Condition	Drug	Concern	Severity Rating (High or Low)
COPD	Long-acting benzodiazepines : chlordiazepoxide (Librium®) , chlordiazepoxide–amitriptyline (Limbitrol®) , clidinium–chlordiazepoxide (Librax®) , diazepam (Valium®) , quazepam (Doral®) , halazepam (Paxipam®) and chlorazepate (Tranxene®) β-blockers : propranolol	CNS adverse effects. May induce respiratory depression. May exacerbate or cause respiratory depression.	High

COPD: chronic obstructive pulmonary disease; CNS: central nervous system.



第參章 研究方法

第 1 節 研究材料

3.1.1 台灣全民健康保險研究資料庫承保抽樣百萬歸人檔

由於我國目前全民健保納保率達 99%以上，使得健保資料成為研究醫藥衛生相關議題中具相當代表性之實證資源。本研究利用中央健康保險局所提供之 2005 年承保資料檔以「身分證字號加上生日加上性別」歸人，⁶² 及選取「2005 年在保者」共得 22,717,053 人之資料為抽樣母群體，自抽樣母群體隨機抽取 100 萬人樣本，與健保資料庫串聯，獲得其在全民健保研究資料庫中所有就醫資料。所有就醫資料包含：門診處方及治療明細檔（CD）、門診處方醫令明細檔（OO）、住院醫療費用清單明細檔（DD）、住院醫療費用醫令明細檔（DO）、特約藥局處方及調劑明細檔（GD）、特約藥局處方調劑醫令明細檔（GO）以及原始承保資料。



第 2 節 研究目的與研究對象

3.2.1 研究目的

由於慢性阻塞性肺部疾病（chronic obstructive pulmonary disease，COPD）常見於老人，且普遍伴有失眠、焦慮問題，臨床上常以 benzodiazepine receptor agonists（BZRs）治療。早期研究指出，COPD 病人使用 BZRs 可能會影響肺部功能，但此類研究在試驗設計上大相逕庭，故難統一其研究結果。

今藉由全民健康保險研究資料庫百萬歸人檔探討台灣老年慢性阻塞性肺部疾病病人且連續使用 BZRs 至少 28 天之現況以及使用 BZRs 對慢性阻塞性肺部疾病控制之影響為何？



3.2.2 研究流程

圖 3-1 為精簡版之研究流程圖，詳細步驟於以下各節討論。

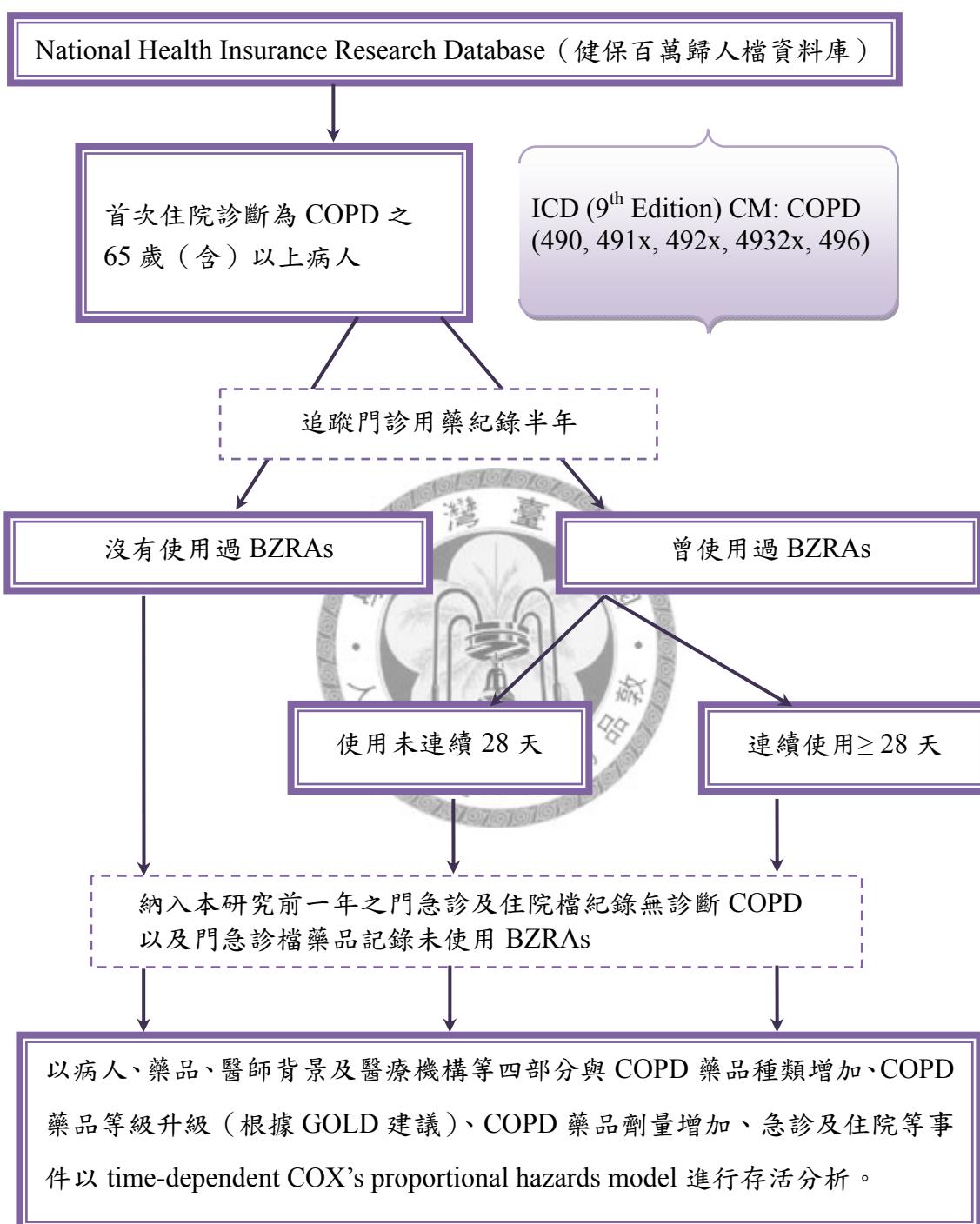


圖 3-1 研究流程圖

3.2.3 研究對象納入條件與排除條件

本研究為一回溯性研究，納入對象於 2004 年 7 月 1 日至 2007 年 6 月 30 日期間，首次住院診斷為 COPD 之 65 歲以上病人。

首先，先將 2004 年至 2007 年之住院醫療費用明細檔（DD）串檔，以人（身分證字號與出生年月日）為單位進行排序，由 DD 檔之主診斷代碼、次診斷代碼一、次診斷代碼二、次診斷代碼三及次診斷代碼四等五個欄位，找出有診斷慢性阻塞性肺部疾病（表 3-1）者。⁶³

排除條件為納入對象於納入前一年在門診處方治療明細檔（CD）或住院醫療費用明細檔（DD）之紀錄曾診斷過慢性阻塞性肺部疾病或在 CD 檔紀錄使用過 BZRAs 者。

表 3-1 本研究納入之慢性阻塞性肺部疾病 ICD-9-CM 碼⁶³

ICD-9-CM codes	Diagnosis
490	Bronchitis not specified as acute or chronic
491x	Chronic bronchitis
492x	Emphysema
4932x	Chronic obstructive asthma (exclude pure asthma)
496	Chronic airway obstruction not elsewhere classified

3.2.4 研究指標

本研究之研究指標分為兩個面向，如圖 3-2 所示，共五項獨立事件做為研究指標，依序為慢性阻塞性肺部疾病藥品種類增加、慢性阻塞性肺部疾病藥品等級升級、慢性阻塞性肺部疾病藥品劑量增加、急診事件（因慢性阻塞性肺部疾病診斷）及住院事件（因慢性阻塞性肺部疾病診斷）。



圖 3-2 研究指標歸類

第一部分針對治療慢性阻塞性肺部疾病之藥品（表 3-2）變化訂定研究指標，分為下列三項：

1. 慢性阻塞性肺部疾病藥品種類增加（add_type）：

當處方之治療 COPD 藥品品項數較之前處方之治療 COPD 藥品項數增加，且以每日定義劑量（defined daily dose，DDD，參閱附錄二）做為校正以判定藥品種類增加為真。⁶⁴ 藥品項數以不同學名或同學名但不同劑型為單位依據。

舉例來說：

處方例一（before）	處方例二（now）
salbutamol (DDD=12 mg) 12 mg po , tiotropium (DDD=18 mcg) 18 mcg IH powder	theophylline (DDD=0.4 g) 0.2 g po , salbutamol (DDD=12 mg) 6 mg po , tiotropium (DDD=18 mcg) 18 mcg IH powder

評估結果：處方例一中含兩筆治療 COPD 藥品，其總 DDD 為 $2 (12/12 + 18/18)$ 恰等於處方例二中三筆治療 COPD 藥品之總 DDD ($0.2/0.4 + 6/12 + 18/18$)，故非為 COPD 藥品種類增加之事件。

處方例三（before）	處方例四（now）
salbutamol (DDD=12 mg) 12 mg po , tiotropium (DDD=18 mcg) 18 mcg IH powder	theophylline (DDD=0.4 g) 0.2 g po , salbutamol (DDD=12 mg) 12 mg po , tiotropium (DDD=18 mcg) 18 mcg IH powder

評估結果：處方例三中含兩筆治療 COPD 藥品，且總 DDD 為 $2 (12/12 + 18/18)$ ，處方例四中三筆治療 COPD 藥品之總 DDD 為 $2.5 (0.2/0.4 + 12/12 + 18/18)$ ，處方例四中不僅藥品品項數多於處方例三，且總 DDD 也大於處方例三，故為 COPD 藥品種類增加之事件。

處方例五（before）	處方例六（now）
salbutamol (DDD=12 mg) 12 mg po ,	salbutamol (DDD=12 mg) 12 mg po , salbutamol (DDD=10 mg) 10 mg IH solution

評估結果：處方例六中含同學名之治療 COPD 藥品，但由於劑型不同故視為兩種藥品，且總 DDD 為 $2(12/12 + 10/10)$ ，比處方例五中的一筆 COPD 藥品之總 DDD 高，亦判斷為 COPD 藥品種類增加之事件。

2. 慢性阻塞性肺部疾病藥品等級升級（upgrade，disease progression）：

主要依據 GOLD 治療慢性阻塞性肺部疾病之用藥指引，⁴ 其根據病人疾病之嚴重程度而給予不同之治療策略（見圖 2-1），對於較輕微之病人，建議以短效之支氣管擴張劑為用藥策略；若為中度之病人，則建議使用長效之支氣管擴張劑；重度之患者，則需使用吸入型固醇類來控制疾病。簡言之，當用藥由短效之支氣管擴張劑升級到長效之支氣管擴張劑或固醇類藥品（於衛生署所提供之藥品仿單上，標明可用於 COPD 或 asthma 適應症之固醇類藥品）時、長效之支氣管擴張劑升級到固醇類藥品時，皆視為慢性阻塞性肺部疾病藥品等級升級之事件。

短效之支氣管擴張劑（short-acting β_2 agonists/short-acting anticholinergics）

長效之支氣管擴張劑（long-acting β_2 agonists/long-acting anticholinergics）

吸入型或全身性固醇類藥品（inhaled or systemic glucocorticosteroids）

舉例來說：

處方例一（before）	處方例二（now）
salbutamol (DDD=10 mg) 10 mg IH solution	tiotropium (DDD=18 mcg) 18 mcg IH powder

評估結果：處方例一中含一筆短效的支氣管擴張劑，處方例二為一筆長效的支氣管擴張劑，因此，視病人 COPD 之疾病程度由輕微惡化至中度，即發生 COPD 藥品等級升級之事件。

處方例三（before）	處方例四（now）
salbutamol (DDD=12 mg) 12 mg po , prednisolone 20 mg po	tiotropium (DDD=18 mcg) 18 mcg IH powder

評估結果：處方例三中含兩筆治療 COPD 之藥品，且最高等級為固醇類藥品，而處方例四中治療 COPD 之藥品，最高等級為長效的支氣管擴張劑，故不為 COPD 藥品等級升級之事件。

3. 慢性阻塞性肺部疾病藥品劑量增加 (add_dose) :

與前處方治療慢性阻塞性肺部疾病藥品相比，以處方治療 COPD 藥品之總 DDD 進行比較。

舉例來說：

處方例一（before）	處方例二（now）
theophylline (DDD=0.4 g) 0.2 g po ,	theophylline (DDD=0.4 g) 0.4 g po ,

評估結果：處方例二中治療 COPD 之藥品總 DDD(1DDD) 比處方例一(0.5DDD) 的高，故視為 COPD 藥品劑量增加之事件。

處方例三（before）	處方例四（now）
salbutamol (DDD=10 mg) 10 mg IH solution	salbutamol (DDD=12 mg) 12 mg IH po

評估結果：雖處方例三中治療 COPD 之藥品劑量較處方例四高，但兩張處方的總 DDD 同為 1DDD，故不為 COPD 藥品劑量增加之事件。

表 3-2 本研究納入分析之慢性阻塞性肺部疾病治療藥品

短效型支氣管擴張劑		
SABAs	SA-anticholinergics	SABA+SA-anticholinergics
fenoterol	ipratropium	ipratropium + salbutamol
metaproterenol		ipratropium + fenoterol
salbutamol		
terbutaline		
長效型支氣管擴張劑		
LABAs	LA-anticholinergics	Methylxanthines
bambuterol	tiotropium	aminophylline

clenbuterol	diprophylline	
formoterol	theophylline	
procaterol		
salmeterol		
trimetoquinol		
固醇類		
ICSs	A_ICSs	systemic steroids
budesonide	budesonide + formoterol	beclomethasone
fluticasone	fluticasone + salmeterol	betamethasone
		cortisone
		dexamethasone
		hydrocortisone
		methylprednisolone
		prednisolone

SABAs: short-acting β_2 agonists; SA: short-acting; LABAs: long-acting β_2 agonists; LA: long-acting; ICSs: inhaled corticosteroids; A_ICSs: combination inhaled corticosteroids.

 第二部分針對因慢性阻塞性肺部疾病入急診或住院治療之事件為研究指標。

4. 急診事件—因慢性阻塞性肺部疾病診斷

由於資料庫無法提供患者入急診之主因為何，故設定某些條件以判斷患者是否因慢性阻塞性肺部疾病惡化而入急診治療。首先，由門診處方及治療明細檔（CD）案件分類之欄位需填入‘02’（西醫急診），以下符合任一條件則視為是因慢性阻塞性肺部疾病惡化而入急診治療。第一、CD 檔之特定治療代號填入‘20’（肺氣腫）或‘21’（慢性阻塞性肺炎）且國際疾病分類號（ICD-9-CM）診斷為慢性阻塞性肺部疾病（見表 3-1），⁶³ 第二、CD 檔之特定治療代號填入‘A6’（X 光檢查）且 ICD-9-CM 診斷為慢性阻塞性肺部疾病（見表 3-1），⁶³ 第三、主手術代碼（icd_op_code）填入 COPD 嚴重度之處置 ICD-9-CM 碼（見表 3-3），⁶³ 且 ICD-9-CM 診斷為慢性阻塞性肺部疾病（見表 3-1）。⁶³ 判斷流程見圖 3-2。

表 3-3 本研究判斷慢性阻塞性肺部疾病嚴重度之 ICD-9-CM 碼⁶³

ICD-9-CM codes	Procedure
8965	Measurement of systemic arterial blood gases
8966	Measurement of mixed venous blood gases
9390	Continuous positive airway pressure
9391	Intermittent positive pressure breathing
9394	Respiratory medication administered by nebulizer
9396	Other oxygen enrichment
9601	Insertion of nasopharyngeal airway
9602	Insertion of oropharyngeal airway
9604	Insertion of endotracheal tube
9605	Other intubation of respiratory tract
967x	Other continuous mechanical ventilation

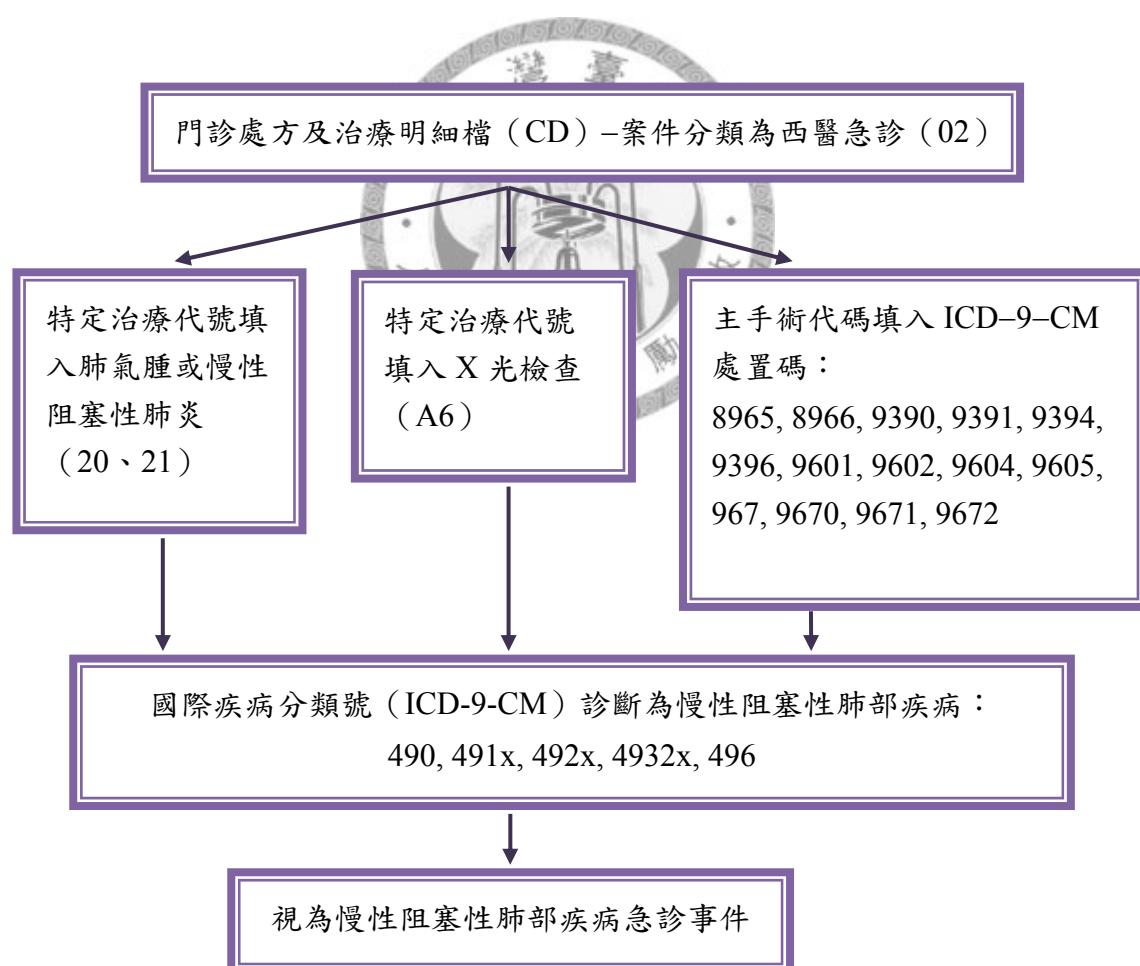


圖 3-3 判斷慢性阻塞性肺部疾病急診事件流程圖

5. 住院事件-因慢性阻塞性肺部疾病診斷

藉住院醫療費用清單明細檔（DD）之主診斷代碼欄位判斷是否發生慢性阻塞性肺部疾病住院事件，以國際疾病分類號（ICD-9-CM）判斷終點（見表 3-1）。⁶³由於 DD 檔提供之診斷代碼欄位為有主次診斷之分，為確定此次入院是因慢性阻塞性肺部疾病而非其他因素，故僅以主診斷代碼此一欄位作為判斷依據，而不採用其他次診斷代碼之欄位。

3.2.5 研究期間與研究對象分組

從納入對象出院後首次門診紀錄開始追蹤半年，並觀察其每次就醫紀錄之用藥品項，以此做為分組依據。先將 2004 年至 2007 年門診處方治療明細檔（CD）、門診處方醫令明細檔（OO）、特約藥局處方及調劑明細檔（GD）、特約藥局處方醫令檔（GO）及藥品主檔（DRUG）進行串檔。

以年為單位進行串檔之動作，首先，將 2004 年 CD 檔依 fee_ym（費用年月）、appl_type（申報類別）、hosp_id（醫事機構代號）、appl_date（申報日期）、case_type（案件分類）與 seq_no（流水號）等六個變項與 OO 檔串檔，再以 DRUG_NO（藥品代號）與 DRUG 檔串檔；同樣作法用於 2005 年至 2007 年，完成後將此四個檔案串聯在一起且以人為單位（身分證字號與出生年月日）進行排序，從中取出納入對象之門診就醫紀錄。另考慮到醫療院所釋出處方箋之機會，若僅由門診檔觀察病人用藥會造成低估之情況，故亦同時觀察納入對象於特約藥局領取處方箋之用藥。

同樣的，以年為單位進行串檔動作，先將 2004 年 GD 檔依 fee_ym（費用年月）、appl_type（申報類別）、hosp_id（醫事機構代號）、appl_date（申報日期）、case_type（案件分類）與 seq_no（流水號）等六個變項與 GO 檔串檔，再以 DRUG_NO（藥品代號）與 DRUG 檔串檔；相同作法用於 2005 年至 2007 年，完成後將此四個檔案串聯在一起。為確定患者皆有領取由醫療院所開立之處方箋，另根據門診檔中之處方調劑方式（med_type）（表 3-4）與用藥明細金額小計（drug_amt）之欄位來確認，⁶⁵若處方調劑方式分類為‘0、4、6、A、B’且用藥明細金額小計為‘0’或處方調劑方式為‘1、C、D’時則視病人未領取此處方；若為特約藥局檔則當用藥明細金額小計為‘0’時，亦代表未領取此處方，故將這些處方之用藥品項刪除。為觀察

納入之對象於特約藥局領取處方箋之用藥，故創造另一變項（d_key）作為門診檔與特約藥局檔判斷相同處方之依據，此變項為出生日期、身分證字號、就醫日期與醫師代號之組合（id_birthday+id+func_date+prsn_id），故將組合在一起之特約藥局檔依 d_key 找出與門診就醫紀錄檔中相同之 d_key，最後將門診與特約藥局之檔案串聯在一起。詳細步驟見圖 3-3。

表 3-4 全民健康保險局處方調劑方式分類⁶⁵

代號	項目
0	自行調劑
1	交付調劑
4	領有殘障手冊自行調劑
6	符合第 43 條及自墊核退所定緊急傷病之患者自行調劑
A	藥品自行調劑，物理治療自行執行
B	藥品自行調劑，物理治療交付執行
C	藥品交付調劑，物理治療自行執行
D	藥品交付調劑，物理治療交付執行



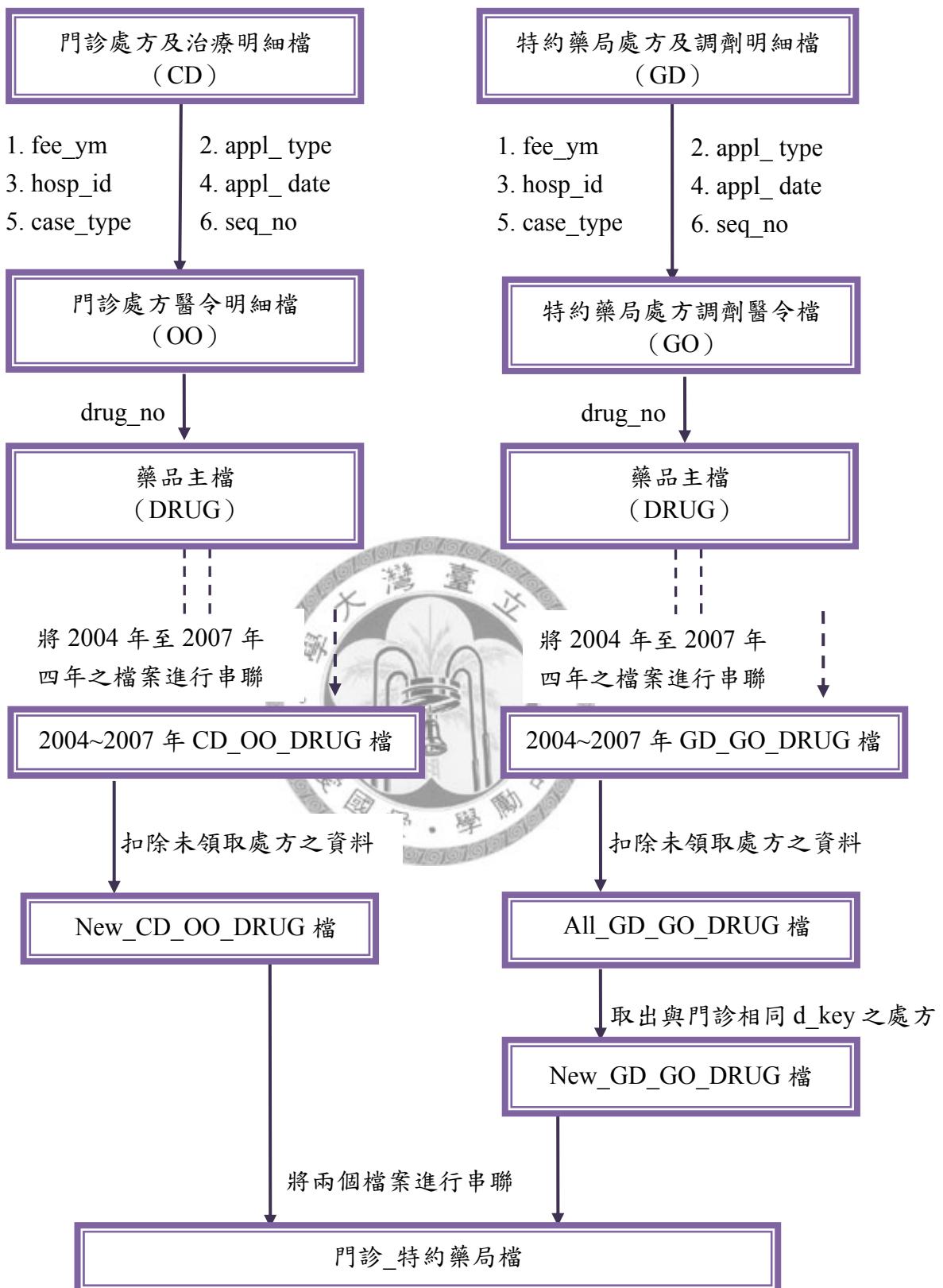


圖 3-4 處方篩選過程

在出院後首次門診紀錄開始追蹤半年，若患者從未使用 BZRAs（見表 3-5），則為控制組；若曾使用 BZRAs，則進入暴露組，再以暴露於 BZRAs 之時間進行次分組，依是否連續使用 BZRAs 至少 28 天作為再次分組之依據（見圖 3-4）。

表 3-5 本研究納入分析之 Benzodiazepine Receptor Agonists

Non-BZDs		BZDs	
NBBRAs	SABZDs	IABZDs	LABZDs
zolpidem	brotizolam	alprazolam	chlordiazepoxide
zopiclone	midazolam	bromazepam	clonazepam
	triazolam	estazepam	diazepam
		fludiazepam	flunitrazepam
		lorazepam	nitrazepam
		lormetazepam	nordazepam
		oxazepam	
		oxazolam	

BZDs: benzodiazepines; NBBRAs: non-benzodiazepine benzodiazepine receptor agonists; SABZDs: short-acting benzodiazepines; IABZDs: intermediate-acting benzodiazepines; LABZDs: long-acting benzodiazepines.

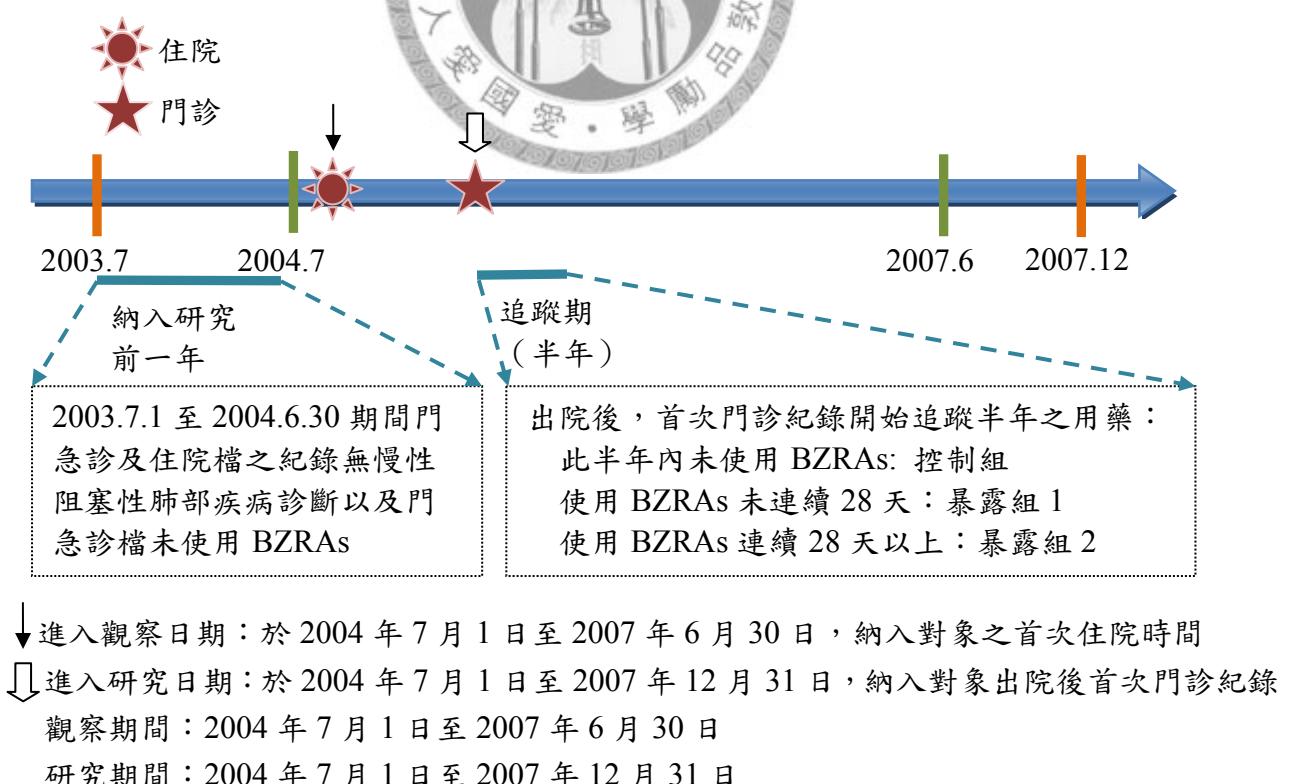


圖 3-5 個案納入研究期間示意圖及定義

3.2.6 研究對象病情相關研究變項建立

本研究目的欲探討使用 BZRs 對慢性阻塞性肺部疾病治療造成之影響，為減低其它因素造成之干擾，分別就既有疾病（underlying diseases）與併用藥品進行探討。

主要控制會導致慢性阻塞性肺部疾病惡化之疾病，^{9,22} 或是患者本身存有非COPD 之肺部疾病以及會引起肺部疾病之併用藥品，由於引起肺部疾病之藥品眾多，在此僅討論可能導致 pulmonary bronchospasm 之藥品，^{66,67} 見表 3-6（診斷碼解釋參閱附錄三）、3-7。除此之外，由於無法由資料庫直接得到患者肝、腎功能之狀態，因此利用資料庫中門診處方及治療明細檔之國際疾病分類碼欄位間接找出可能有肝、腎疾病之病人，以平衡此類病人在服用藥品時，因延遲代謝或排泄作用而產生之藥品副作用。見表 3-6。

既有疾病（underlying diseases）：失眠（insomnia）、阻塞性睡眠窒息症（obstructive sleep apnea syndrome, OSAS）、心室顫動（atrial fibrillation）、心衰竭（heart failure）及肝、腎疾病。

併用藥品： β -blockers、aspirin、angiotensin converting enzyme inhibitors、non-steroid anti-inflammatory agents、dipyridamole、protamine、nitrofurantoin 等等。

表 3-6 本研究納入分析之疾病類別及其 ICD-9-CM 碼⁶³

ICD-9-CM codes	Diagnosis
3074x, 7805x	Sleep disturbances (include sleep apnea)
39891, 40201, 40211, 40291, 40411,	Heart failure
40413, 40491, 40493, 40401, 40403,	
428x	
4273, 42731	Atrial fibrillation
070x, 155x, 570,	Liver disease
571x, 572x, 573x	
580x-591x, 5920, 5929, 5930, 5931,	Renal disease
5932, 5939	
460x-519x	Lung disease
(exclude COPD ICD-9 codes)	

COPD: chronic obstructive pulmonary disease.

表 3-7 可能導致 Pulmonary Bronchospasm 之藥品^{66, 67}

β-blockers		ACEIs	Aspirin
Non-selective	Cardio-selective	benazepril	aspirin
carteolol	acebutolol	captopril	
carvedilol	atenolol	cilazapril	
labetalol	betaxolol	enalapril	
nadolol	bisoprolol	fosinopril	
propranolol	metoprolol	imidapril	
sotalol		lisinopril	
		perindopril	
		quinapril	
		ramipril	
NSAIDs		Others	
aceclofenac	flufenamate	naproxen	dipyridamole
acemetacin	flurbiprofen	nimesulide	nitrofurantoin
benzydamine	ibuprofen	piroxicam	propafenone
celecoxib	indomethacin	rofecoxib	propoxyphene
diclofenac	ketoprofen	sulindac	protamine
dipyrone	meclofenamic	tenoxicam	vinblastine
ethenzamide	mefenamic	tiaprofenic	interleukin-2
etodolac	meloxicam	tiaramide	cocaine
fenbufen	nabumetone	tolfenamic	

ACEIs: angiotensin-converting enzyme inhibitors;

NSAIDs: non-steroid anti-inflammatory drugs.

3.2.7 統計分析

(一) 描述性分析：研究對象背景資料

1. 分析 non-BZRs 組、BZRs < 28 天組及 BZRs ≥ 28 天組在「觀察期」首次因慢性阻塞性肺部疾病入院之基本資料，包括：病人年齡、性別、住院期間之醫療處置〔例如：是否給予氧氣或使用霧化器（nebulizer）、是否使用呼吸器、是否進行插管行為、有無檢驗動脈氣體血液分析（arterial blood gas）〕、就醫科別是否為胸腔暨重症加護、其出院主診斷代碼是否為慢性阻塞性肺部疾病〕以及總住院天數之比較。藥品部分則觀察常用藥品種類與治療 COPD 之藥品與患者使用 BZRs 情況。

2. 分析 non-BZRAs 組、BZRAs < 28 天組及 BZRAs ≥ 28 天組在「研究期間」首次門診醫療紀錄之處方型態〔例如：BZRAs 使用情況（種類、平均使用日劑量以及平均開方天數）、慢性阻塞性肺部疾病用藥以及平均藥品項數〕、既有疾病（underlying diseases/comorbidities）以及就醫科別之分布比較。

針對上述之比較，若為連續變項以 ANOVA (the analysis of variance) 進行檢定分析，若為類別變項則以百分比表示利用 Chi-Square test(χ^2 test)或 Fisher's exact test 檢定三組間之差異。

3. 分析 non-BZRAs 組、BZRAs < 28 天組及 BZRAs ≥ 28 天組在「門診追蹤期」處方型態之描述〔例如：BZRAs 使用情況（種類、平均使用日劑量以及平均累積劑量）以及醫師背景與醫事機構部分之資訊，包括：醫師年齡、醫師性別、醫師專科別、專科發照至開方之時間、醫師執業至開方之時間以及醫事機構特約類別之描述。〕

(二) 研究指標分析

本研究之研究指標分兩部分分析，第一部分是根據單獨之事件（慢性阻塞性肺部疾病藥品種類增加、慢性阻塞性肺部疾病藥品等級升級、慢性阻塞性肺部疾病藥品劑量增加、因慢性阻塞性肺部疾病發生急診事件及因慢性阻塞性肺部疾病發生住院事件）進行存活分析。第二部分藉合併前述單獨事件再進行存活分析，由於前三件單獨事件皆由「處方變化」做為慢性阻塞性肺部疾病控制之指標，因此，合併此三件事件為一新研究指標進行分析；此外，再合併後二事件做為另一研究指標，故本研究共含七項研究指標。

本研究七項研究指標皆以相同模式進行分析僅些許差異，詳細之步驟、過程及形式紀錄於附錄四。簡述之做法如下：

1. 將 non-BZRAs 組、BZRAs < 28 天組及 BZRAs ≥ 28 天組此三組檔案進行串聯，且在「門診追蹤期」內判斷各研究指標，若發生大於一次之事件（針對同一研究指標而言），僅紀錄最早發生的時間。
2. 利用 time-dependent Cox's proportional hazards model 進行存活分析之回歸模式，分析 BZRAs ≥ 28 天組或者 BZRAs < 28 天組及 non-BZRAs 組之病人經校正其他自變項後所得之 hazard ratio (HR，風險比)。

3. 自變項分為固定的變項 (fixed covariate) 或是與時間相關的變項 (time-dependent covariate) 兩類，利用 time-dependent Cox's proportional hazards model 進行分析，表示所得之 HR 是在不同時間觀察下，考慮時間變化後對應變項造成之影響，是一較理想的存活分析模式。
- (1) 應變項為各研究指標有無發生，自變項以患者、醫師背景、藥品以及醫事機構等四個面向進行分析，自變項部分，如上所述可為固定的變項 (fixed covariate) 或者是隨時間變動的變項 (time-dependent covariate) 兩類，如表 3-8 所示。
- (2) 分析方式為將所有病人發生某事件（以慢性阻塞性肺部疾病藥品種類增加為例）的所有時間點 (t_i) 找出，且在每一個事件時間點 (t_i) 往前推 90 天 ($K_i = t_i - 90$)，在 K_i 至 t_i 期間檢視所有病人有無此變項例如：連續變項 - 使用 l_{dr} 日劑量的介入，若有則以實際數值表示，反之以‘0’表示；類別變項 - 就醫科別是否為家醫科，若有則以‘1’表示，反之以‘0’表示，如圖 3-5 所示。同樣做法用於所有欲分析之自變項。而發生過事件的病人會被剔除掉 (dropped out)。最後由所有事件時間點的資訊得到關於欲分析之自變項對於事件發生之 HR。
- (3) 藉由回歸分析 (regression analysis) 找出具預測此研究終點之回歸模式 (regression model)，依賴以下三種 model-fitting techniques 確保分析結果之品質：變項篩選 (variable selection), GOF 評估 (goodness-of-fit, GOF) assessment 以及回歸診斷 (regression diagnosis)。

本研究採用之變項篩選方式步驟如下：先將表 3-8 之自變項放入模式 (model) 中，設定篩選條件為 SLE (significance levels for entry = 0.15) 及 SLS (significance levels for stay > 0.15)。

詳細說明如下：

第一部分：

進行變項篩選 (variable selection)，一次納入一個最適當的自變項，同時剔除模式內自變項之顯著水準大於 0.15 者，重複上述步驟，直到納入留在模式內的自變項其 p-value 都小於 0.15 為止。

第二部分：

其步驟與第一部分雷同，差異在於變項之納入與淘汰將由人為判斷而非電腦決定。將第一部份納入之變項重新跑一次程式，以得新的 p-value，再由操作者依實際經驗與文獻佐證進行變項之判斷，當淘汰某一變項 ($p\text{-value} > 0.05$) 後，模式 (model) 需再重新跑一次，再得新的 p-value，如此反覆操作至模式中所有自變項之 p-value 皆小於等於 0.05.

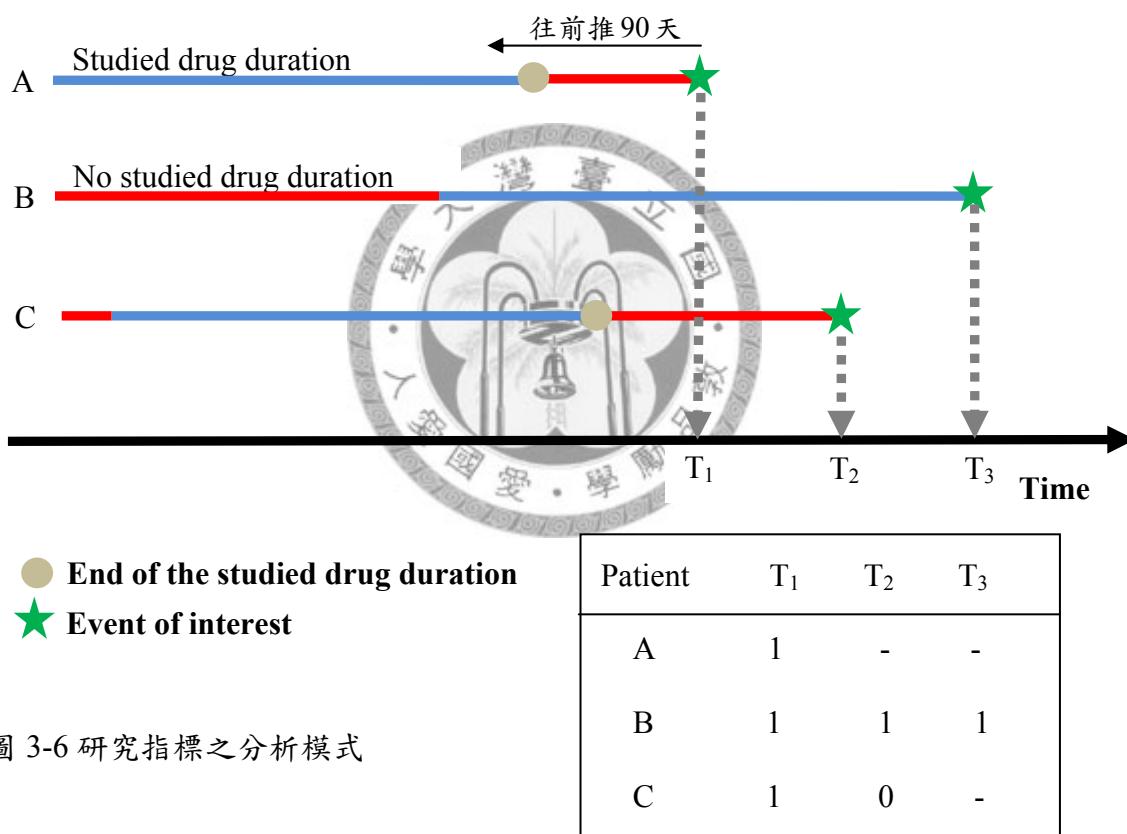


圖 3-6 研究指標之分析模式

表 3-8 本研究納入分析之自變項歸類

患者面向

變項代稱	變項說明	變項型態	變項種類
age_85	病人年齡 ≥ 85 歲	固定不變	類別
pt_sex	病人性別 (1=男性、0=女性)	固定不變	類別

d_sleep	失眠疾病	固定不變	類別
d_af_hf	心房纖維顫動/心衰竭	固定不變	類別
d_liver_dys	肝疾病	固定不變	類別
d_renal_dys	腎疾病	固定不變	類別
d_lung_dys	肺部疾病 (COPD 除外)	固定不變	類別
age	病人年齡	固定不變	連續
inday	住院天數	固定不變	連續
func_type_m	就醫科別-內科 (胸腔內科除外)	隨時間變動	類別
func_type_fm	就醫科別-家醫科	隨時間變動	類別
func_type_s	就醫科別-外科	隨時間變動	類別
func_type_psy	就醫科別-精神科	隨時間變動	類別
func_type_neu	就醫科別-神經科	隨時間變動	類別
func_type_er	就醫科別-急診醫學科	隨時間變動	類別
func_type_no	就醫科別-不分科	隨時間變動	類別
func_type_other	就醫科別-其他科	隨時間變動	類別
func_type_pul	就醫科別-胸腔內科	隨時間變動	類別

醫師面向

變項代稱	變項說明	變項型態	變項種類
linc_year_all	醫師執業年資 (以領取執業日至開方日計算)	隨時間變動	連續
init_year_all	專科發照年資 (以領取專科執業日至開方日計算)	隨時間變動	連續
prsn_age_all	醫師年齡	隨時間變動	連續

藥品面向

變項代稱	變項說明	變項型態	變項種類
a_d_item	門診單張處方藥品項數	固定不變	連續
a_d_item_3	1 ≤ 門診單張處方藥品項數 < 4	固定不變	類別
a_d_item_6	4 ≤ 門診單張處方藥品項數 < 7	固定不變	類別
a_d_item_20	7 ≤ 門診單張處方藥品項數	固定不變	類別
併用藥品			
bb	非選擇性 β-blockers	隨時間變動	類別
cardio_bb	選擇性 β-blockers	隨時間變動	類別

nsaid	non-steroid anti-inflammatory drugs	隨時間變動	類別
acei	angiotensin-converting enzyme inhibitors	隨時間變動	類別
aspirin	aspirin	隨時間變動	類別
others	dipyridamole/nitrofurantoin/propafenone/propoxyphene	隨時間變動	類別
n_dr	nbbras 類藥品日劑量	隨時間變動	連續
s_dr	sabzds 類藥品日劑量	隨時間變動	連續
i_dr	iabzds 類藥品日劑量	隨時間變動	連續
l_dr	labzds 類藥品日劑量	隨時間變動	連續
nbbra_accumudose	nbbras 類藥品累積劑量	隨時間變動	連續
sabzd_accumudose	sabzds 類藥品累積劑量	隨時間變動	連續
iabzd_accumudose	iabzds 類藥品累積劑量	隨時間變動	連續
labzd_accumudose	labzds 類藥品累積劑量	隨時間變動	連續

醫事機構面向

變項代稱	變項說明	變項型態	變項種類
med_hos	醫學中心	隨時間變動	類別
reg_hos	區域醫院	隨時間變動	類別
dis_hos	地區醫院	隨時間變動	類別
clinic	基層診所	隨時間變動	類別
phar	藥局	隨時間變動	類別
code_a	分局別-台北	隨時間變動	類別
code_b	分局別-北區	隨時間變動	類別
code_c	分局別-中區	隨時間變動	類別
code_d	分局別-南區	隨時間變動	類別
code_e	分局別-高屏	隨時間變動	類別
code_f	分局別-東區	隨時間變動	類別

nbpra: non-benzodiazepine benzodiazepine receptor agonists; sabzd: short-acting benzodiazepine; iabzd: intermediate-acting benzodiazepine; labzd: long-acting benzodiazepine.

(三) 統計軟體

利用 SAS (SAS Institute, Inc., version 9.1, Copyright 2003, Cary, NC, USA 及 Microsoft Office Excel 2007 進行資料整理與統計分析。

第肆章 研究結果

第 1 節 研究對象基本資料

4.1.1 研究對象分組情形

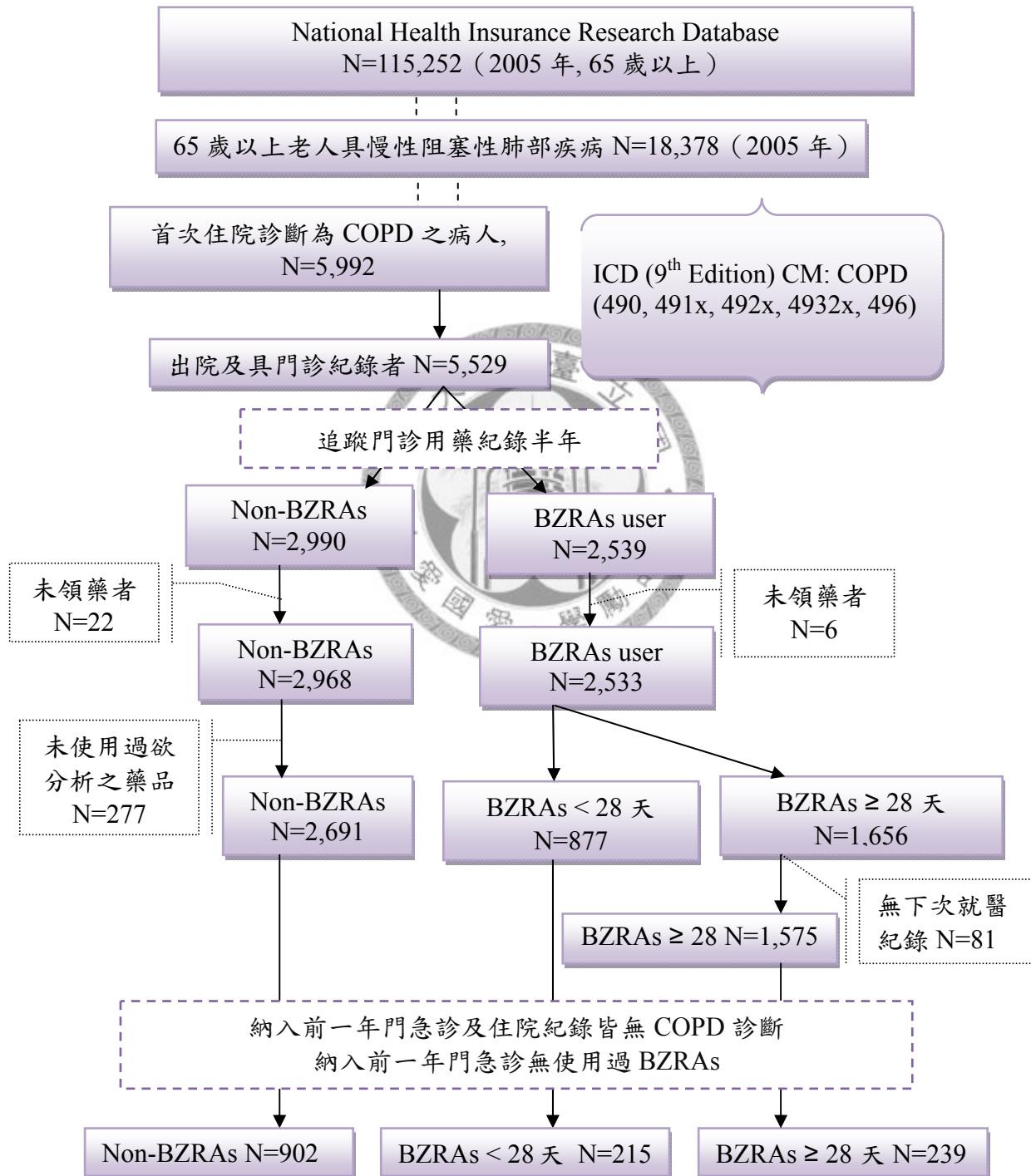


圖 4-1 研究對象分組流程

本研究利用全民健康保險研究資料庫 2003 年至 2007 年之抽樣百萬歸人檔。共 937,760 位（以 2005 年論）有就醫之紀錄，其中，共 115,252 位（以 2005 年論）65 歲以上老年人，約 12.3%；而 COPD 病人有 18,378 位（以 2005 年論），約佔老年人口之 15.9%。本研究納入 5,992 位於 2004 年 7 月 1 日至 2007 年 6 月 30 日間，首次住院診斷為 COPD 之 65 歲以上病人，共 5,529 位病人於出院後仍持續於門診接受治療，針對此 5,529 位病人追蹤半年門診之就醫紀錄。其中 2,990 位病人於門診追蹤期間從未使用 BZRs，觀察其處方型態（門診處方治療明細檔以及特約藥局處方及調劑明細檔之處方）得知共有 299 位病人於門診追蹤期間未領取藥品〔用藥明細金額小計（drug_amt）為 0〕或有領取但非本研究欲分析之藥品（見表 3-2、表 3-7），最後再剔除 1,789 位納入前一年在門急診或住院之紀錄曾診斷慢性阻塞性肺部疾病或納入前一年使用過 BZRs 者，最終餘 902 位病人，分配至未使用 BZRs 組（以下以 non-BZRs 表示）；另 2,539 位病人與門診追蹤期間曾暴露於 BZRs，同前法由觀察其處方型態（門診處方治療明細檔以及特約藥局處方及調劑明細檔之處方）得知共 6 位病人於門診追蹤期間未領取藥品，且將剩餘 2,533 位病人依其使用 BZRs 之時間分為兩組，一為使用未連續 28 天，共 877 位病人，再剔除 662 位納入前一年在門急診或住院之紀錄曾診斷慢性阻塞性肺部疾病或納入前一年曾使用過 BZRs 類藥品者，最終餘 215 位病人分配至 BZRs 使用未連續 28 天組（以下以 BZRs < 28 表示）；另一組為連續使用至少 28 天，共 1,656 人，先剔除 81 位符合條件後卻無下次就醫紀錄者，再扣除 1,336 位納入前一年在門急診或住院之紀錄曾診斷慢性阻塞性肺部疾病或納入前一年曾使用過 BZRs 類藥品者，最終餘 239 位病人分配至 BZRs 連續使用至少 28 天組（以下以 BZRs ≥ 28 表示）。

4.1.2 各研究分組於觀察期之基本資料

根據此三組於「觀察期」之描述，即首次住院診斷為 COPD 之病人之基本資料分析，見表 4-1，三組平均年齡依序為 78.7、78.1 及 78.9 歲（non-BZRs 組、BZRs < 28 天組及 BZRs ≥ 28 天組），P 值為 0.1840；各組在性別（男/女）分布上依序為 73.6/26.4、72.6/27.4 及 68.6/31.4%（non-BZRs 組、BZRs < 28 天組及 BZRs ≥ 28 天組），P 值為 0.3061；三組於首次住院時進行之處置，依下列數種條件（是否「出院主診斷為慢性阻塞性肺部疾病」、「給予氧氣/呼吸器」、「插

管」、「檢驗動脈氣體血液分析」或「就醫科別為胸腔暨重症加護」)來判斷其嚴重度之差異，若患者符合任一條件則視為同等級之處置，而三組根據此新住院處置條件進行檢定，得 P 值為 0.1025；由上述得知，各組在年齡、性別及住院處置上 P 值皆大於 0.05，代表三組之間無統計差異。但在住院天數(出院日-入院日)上是有統計上的差異(P 值為 0.0011)。針對就醫科別而言，高達八成之病人以內科為入院之就醫科別，其中胸腔內科約佔三成，以圖 4-2 表示。

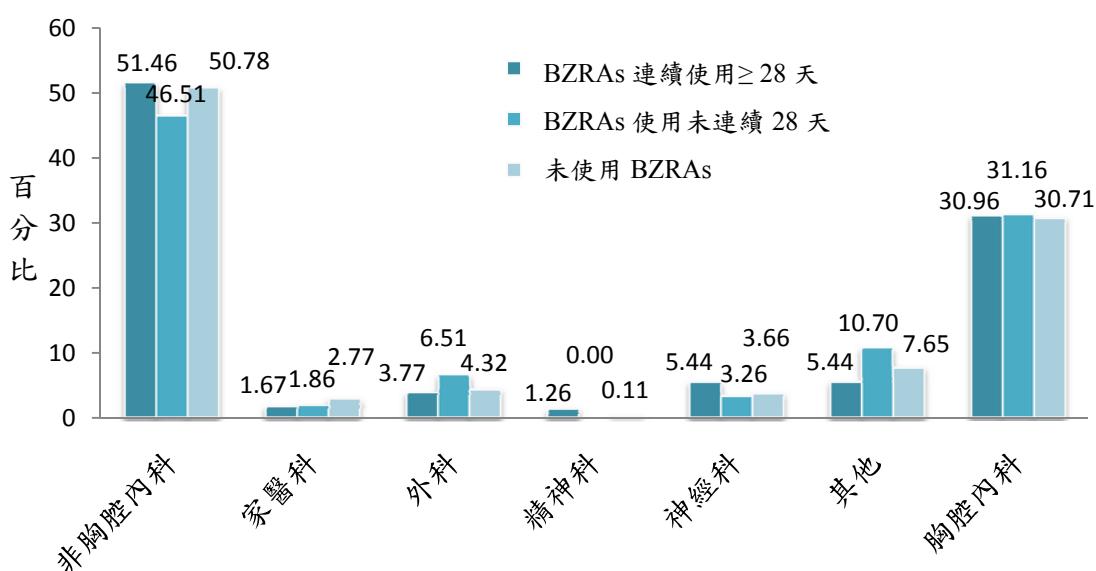


圖 4-2 就醫科別分布：首次住院診斷為慢性阻塞性肺部疾病

由於資料庫提供的住院用藥資訊無法得知病人用藥之起始日，僅可得到住院期間曾使用過之藥品，故針對此特性，僅描述三組於住院時使用之藥品種類，依使用比例高低分為電解質類、胃腸類、抗生素類、自主神經類、中樞神經類、心血管類、止咳化痰類、賀爾蒙類、平滑肌鬆弛劑類及其他等 10 大類，如圖 4-3 所示，表 4-2 呈現各類藥品中分布大於 5% 之藥品細項。

表 4-1 本研究病人群基本資料敘述：首次住院診斷為慢性阻塞性肺部疾病

	Total	BZRAs			P 值
		未使用	使用未連續 28 天	連續使用 ≥ 28 天	
各組人數 (%)	1356 (100.00)	902 (66.52)	215 (15.85)	239 (17.63)	—
年齡 (year)					
mean (SD)	78.61 (6.59)	78.67 (6.38)	78.06 (7.42)	78.88 (6.60)	0.1840*
年齡分層 no. (%)					
65 ≤ 年齡 < 75	428 (31.56)	270 (29.93)	86 (40.00)	72 (30.13)	—
75 ≤ 年齡 < 85	675 (49.78)	467 (51.77)	85 (39.53)	123 (51.46)	—
85 ≤ 年齡	253 (18.66)	165 (18.29)	44 (20.47)	44 (18.41)	—
性別					
男性 (%)	984 (72.57)	664 (73.61)	156 (72.56)	164 (68.62)	0.3061
住院天數					
Mean (SD)	10.53 (10.36)	10.78 (10.68)	8.84 (8.60)	11.12 (10.47)	0.0412
Median (Range)	7.00 (5-13)	7.00 (5-13)	6.00 (4-11)	8.00 (5-13)	0.0011*
住院處置 no. (%)					0.1025†
出院主診斷為 COPD	428 (31.56)	293 (32.48)	58 (26.98)	77 (32.22)	—
給予氧氣/呼吸器	214 (15.78)	139 (15.41)	31 (14.42)	44 (18.41)	—
插管/檢驗動脈氣體血液分析	2 (0.14)	2 (0.22)	—	—	—
胸腔暨重症加護	6 (0.44)	3 (0.33)	1 (0.47)	2 (0.84)	—

	Total	BZRAs			P 值
		未使用	使用未連續 28 天	連續使用 ≥ 28 天	
就醫科別 no. (%)					
內科	1099 (81.05)	735 (81.49)	167 (77.67)	197 (82.42)	-
胸腔內科除外	681 (50.22)	458 (50.78)	100 (46.51)	123 (51.46)	0.5596
胸腔內科	418 (30.83)	277 (30.71)	67 (31.16)	74 (30.96)	0.9895
家醫科	33 (2.43)	25 (2.77)	4 (1.86)	4 (1.67)	0.4568
精神科	4 (0.30)	1 (0.11)	0 (0.00)	3 (1.26)	0.0374
神經科	53 (3.91)	33 (3.66)	7 (3.26)	13 (5.44)	0.3896
外科	62 (4.57)	39 (4.32)	14 (6.51)	9 (3.77)	0.3108
其他	105 (7.74)	69 (7.65)	23 (10.70)	13 (5.44)	0.1133

*利用 Wilcoxon test 檢定；

†各組住院處置中 4 種處置發生任一種之 P 值；

連續變項利用 ANOVA 檢定 (年齡、住院天數)；

類別變項利用 Chi-square test 或 Fisher's exact test 檢定 (性別、住院處置、就醫科別)。

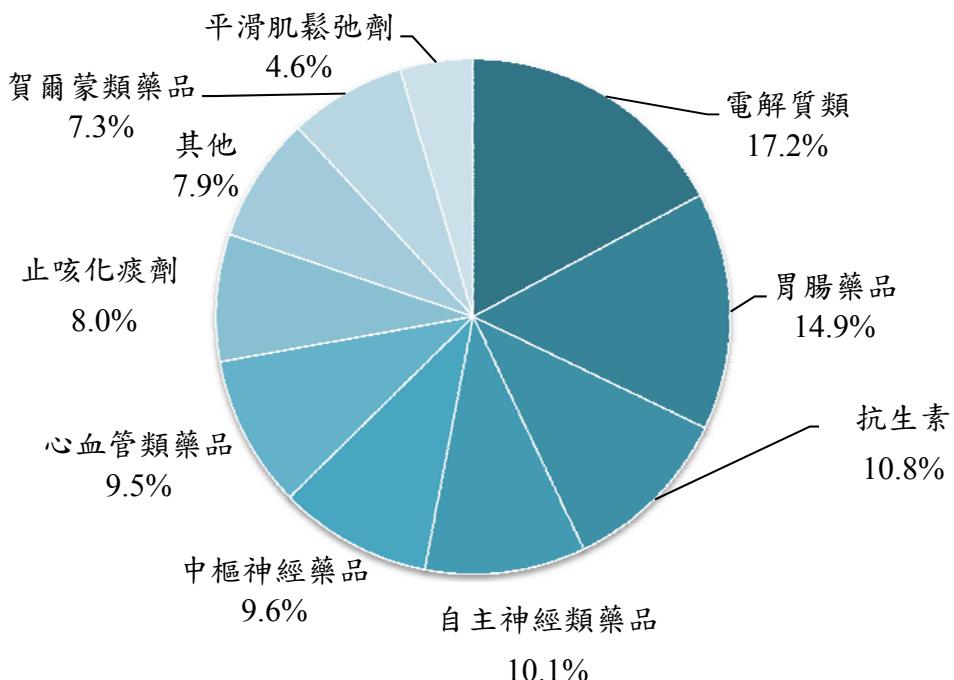


圖 4-3 用藥類別分佈：首次住院診斷為慢性阻塞性肺部疾病

表 4-2 用藥類別及各藥品佔率：首次住院診斷為慢性阻塞性肺部疾病

藥品類別	藥品名及其佔率 (%)
電解質類	sodium salt (49.3)、dextrose (15.4)、furosemide (14.7)、potassium salt (7.8)
胃腸類	magnesium compounds (19.3)、sennoside (15.4)、bisacodyl (11.0)、metoclopramide (10.9)、dimethicone (5.2)
抗生素類	amoxicillin (11.4)、cefazolin (11.3)、gentamicin (10.9)、sulbactam (5.7)、cephalexin (5.2)
自主神經類	ipratropium (31.6)、terbutaline (20.8)、salbutamol (9.3)、procaterol (8.9)、fenoterol (7.0)
中樞神經類	acetaminophen (24.2)、aspirin (17.9)、lorazepam (6.2)
心血管類	amlodipine (12.3)、isosorbide (11.6)、nifedipine (7.9)、diltiazem (7.0)、digoxin (6.1)
止咳化痰類	ambroxol (20.2)、acetylcysteine (16.2)、dextromethorphan (11.9)、glycyrrhiza (10.6)、bromhexine (9.3)、potassium compounds (7.7)
賀爾蒙類	hydrocortisone (22.5)、prednisolone (21.8)、insulin (16.3)、methylprednisolone (13.3)、metformin (6.8)
平滑肌鬆弛劑類	theophylline (48.9)、aminophylline (40.7)
其他	thiamine (6.0)、tranexamic (5.5)

另再針對三組病人使用 COPD 治療藥品及 BZRs 做一比較，見圖 4-4 與圖 4-5，COPD 用藥分為短效型支氣管擴張劑（再以 β_2 致效劑、抗乙醯膽鹼類或合併短效型 β_2 致效劑與短效型抗乙醯膽鹼類之複方藥品做區分）、長效型支氣管擴張劑（再以 β_2 致效劑或抗乙醯膽鹼類做區分）、甲基茶鹼類藥品及固醇類藥品（再以局部、全身性吸收或合併長效型 β_2 致效劑與吸入性固醇類之複方藥品做區分）等九種。由圖 4-4 得知 COPD 用藥以短效支氣管擴張劑（38%）、全身性類固醇（25%）與甲基茶鹼類（24%）為主，且三組的 COPD 用藥趨勢呈現一致（P 值為 0.14）。九種 COPD 用藥之藥品細項見表 4-3。BZRs 類藥品短效型、中效型與長效型 BZDs 類藥品及 NBBRs 類藥品作為分類，如同 COPD 用藥描述亦針對三組之使用做一比較，三組皆以中效型 BZDs 的使用最為普遍，使用率至少佔 BZRs 類藥品之五成，分布率最低為長效型 BZDs 類藥品，雖三組使用 BZRs 類藥品的使用率排序大抵類似，但在分佈上仍有差異，其 P 值 < 0.0001 ，表 4-4 列出 BZRs 之藥品細項。未使用 BZRs 組為指在門診追蹤半年期間是無使用 BZRs 類藥品之組別，而不包含首次住院診斷為 COPD 之病人群體，故於圖 4-5 可觀察到未使用 BZRs 組仍有暴露於 BZRs 類藥品。

表 4-3 慢性阻塞性肺部疾病藥品：首次住院診斷為慢性阻塞性肺部疾病

COPD 治療藥品類別	藥品名
短效支氣管擴張劑	
β_2 致效劑	terbutaline, salbutamol, fenoterol, metaproterenol
抗乙醯膽鹼類	ipratropium
合併藥品	ipratropium+salbutamol/fenoterol
長效支氣管擴張劑	
β_2 致效劑	procaterol, bambuterol, trimetoquinol, formoterol, clenbuterol
抗乙醯膽鹼類	tiotropium
茶鹼類	
甲基茶鹼類	theophylline, aminophylline, dyphylline, diprophylline, proxyphylline
固醇類	
局部性吸收	budesonide, fluticasone
合併藥品	budesonide+formoterol, fluticasone+salmeterol
全身性吸收	hydrocortisone, prednisolone, methylprednisolone, dexamethasone, cortisone, betamethasone, triamcinolone, beclomethasone

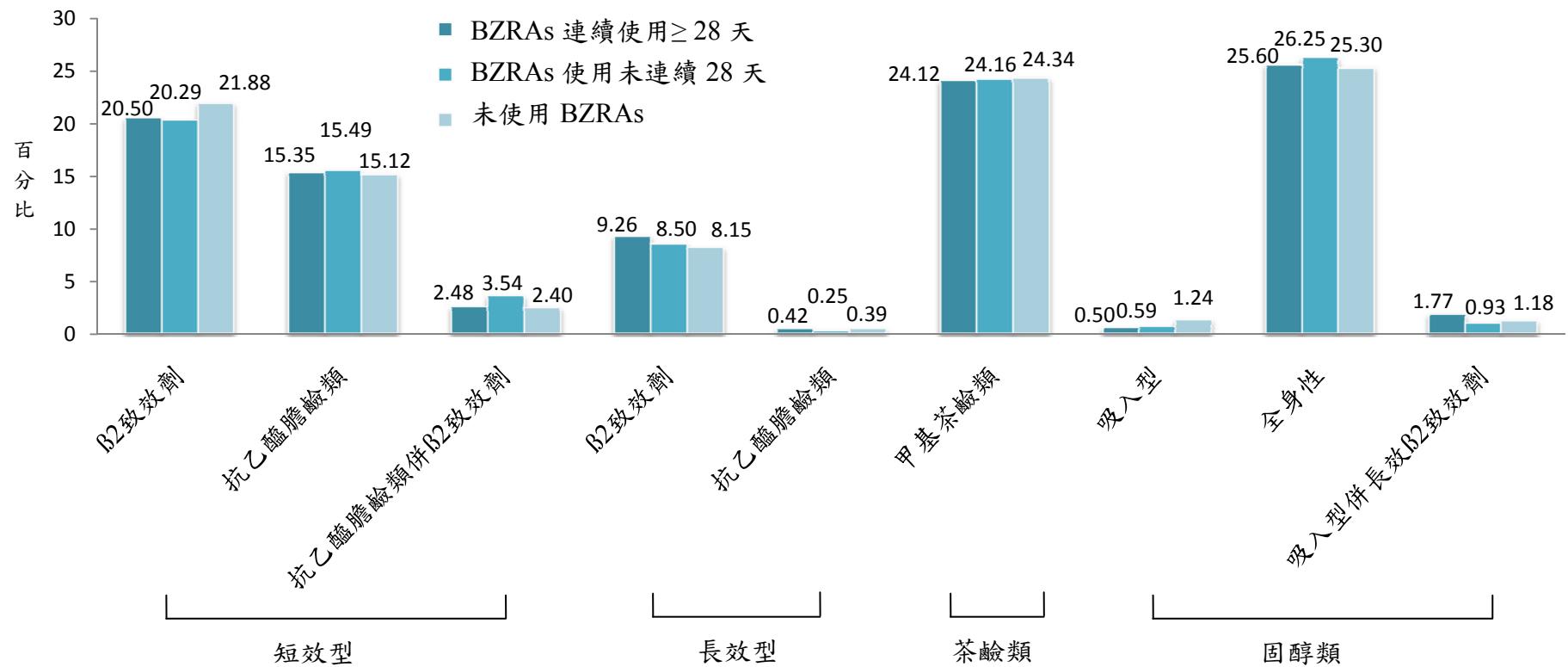


圖 4-4 慢性阻塞性肺部疾病用藥分佈：首次住院診斷為慢性阻塞性肺部疾病

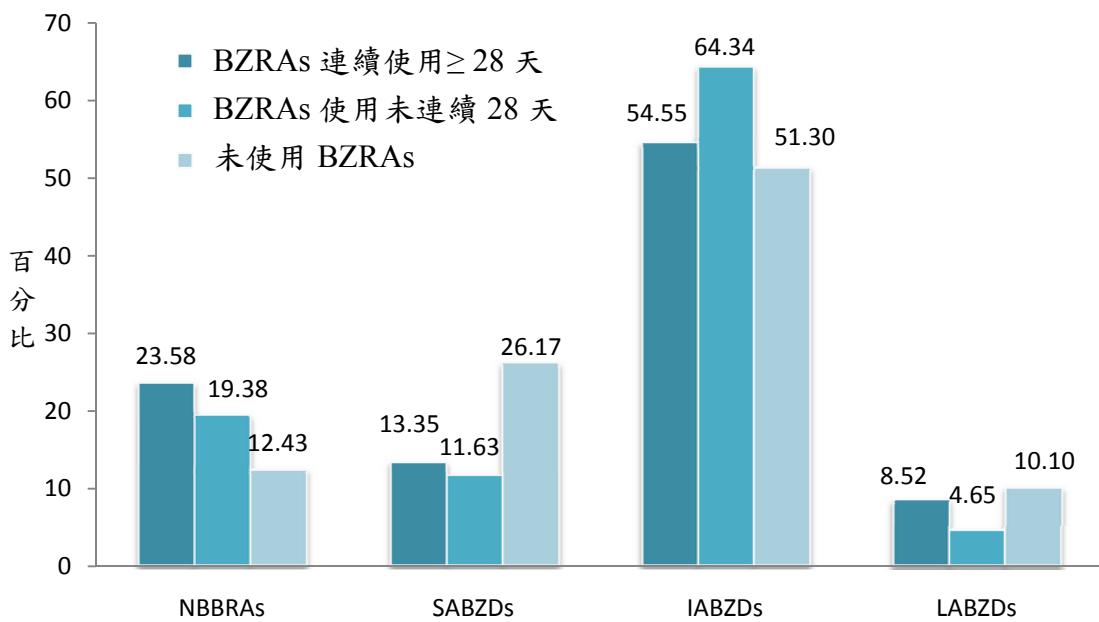


圖 4-5 Benzodiazepine Receptor Agonists 分佈：首次住院診斷為慢性阻塞性肺部疾病

表 4-4 Benzodiazepine Receptor Agonists：首次住院診斷為慢性阻塞性肺部疾病

BZRAs 藥品類別	藥品名
短效型 benzodiazepines	
SABZDs	midazolam, triazolam
中效型 benzodiazepines	
IABZDs	lorazepam, alprazolam, fludiazepam, estazolam, oxazepam, bromazepam, lormetazepam, oxazepam
長效型 benzodiazepines	
LABZDs	diazepam, clonazepam, clobazam, flurazepam, flunitrazepam
非傳統型 benzodiazepines	
NBBRAs	zolpidem, zopiclone

4.1.3 各研究分組於研究期之基本資料

各研究分組於「研究期」，即2004年七月至2007年六月期間，因COPD住院後之首次門診醫療紀錄的基本描述，詳見表4-5，年齡與性別之分布同於表4-1，於首次門診紀錄中，分析三組之處方箋於門診單張處方藥品項數上無統計差異，但由

於non-BZRs組是無領取BZRs之組別，若扣除另外兩組有領取BZRs之藥品品項後，即發現此三組在首張處方箋之處方藥品品項數上達顯著意義，P值為0.0015。共病症之分布（圖4-6）得知，各研究分組之病人在肝、腎及心房纖維顫動/心衰竭疾病上並無差異（P值皆大於0.05），但在肺部疾病（扣除COPD）及睡眠疾病上達顯著意義，暴露於BZRs的組別，診斷睡眠疾病之比例遠高於non-BZRs組。而在肺部疾病（扣除COPD）上，則以non-BZRs組及使用未連續28天組之分布較高。以就醫科別而言，本研究將所有就醫科別分為九種科別，依序為：內科（胸腔內科除外）、胸腔內科、家醫科、精神科、神經科、外科、急診醫學科、不分科及其他科（包括：婦產科、骨科、神經外科、泌尿科、耳鼻喉科、眼科、皮膚科、復健科、整形外科及結核科）。本研究約六成之病人首次門診以內科為就醫科別，其中胸腔內科佔兩成左右，以圖4-7表示。

另描述三組病人在使用慢性阻塞性肺部疾病用藥及 BZRs 類藥品做一比較，見圖 4-8 與圖 4-9，COPD 用藥分為九種類別，依序為：短效型支氣管擴張劑（再以 β_2 致效劑、抗乙醯膽鹼類或合併短效型 β_2 致效劑與短效型抗乙醯膽鹼類之複方藥品做區分）、長效型支氣管擴張劑（再以 β_2 致效劑或抗乙醯膽鹼類）、甲基茶鹼類藥品及固醇類藥品（再以局部、全身性吸收或合併長效型 β_2 致效劑與吸入性固醇類之複方藥品做區分）。由圖 4-8 得知三組 COPD 用藥皆以甲基茶鹼類（35-40%）為主，九種 COPD 用藥之藥品細項見表 4-6。BZRs 短效型、中效型與長效型 BZDs 及 NBBRs 做為分類，以中效型 BZDs 的使用最為普遍，使用率超過所有 BZRs 的五成，但 BZRs ≥ 28 組發現使用 NBRAs 明顯高於 BZRs < 28 組（33% vs. 13%），表 4-7 列出 BZRs 之藥品細項。

暴露 BZRs 的兩組，另分析其首次開立 BZRs 之平均日劑量與平均開方天數，見表 4-5，將 BZRs 再次分為四種類別，暴露 BZRs 的兩組於 NBBRs 或 SABZDs 之平均日劑量不具顯著意義，但針對 IABZDs 或 LABZDs 以 BZRs < 28 組的平均日劑量較高，且達顯著意義；而以開方天數而言，不論何種次分類之藥品皆以 BZRs ≥ 28 組為高，同時達顯著意義。

表 4-5 本研究病人群背景資料及處方型態敘述：於研究期之門診紀錄

	Total	BZRAs			P 值
		未使用	使用未連續 28 天	連續使用 ≥ 28 天	
處方藥品項數					
Mean (SD)	5.40 (2.52)	5.33 (2.46)	5.38 (2.57)	5.67 (2.72)	0.1785
扣除 BZRAs 之處方藥品項數					
Mean (SD)	5.17 (2.52)	5.33 (2.46)	4.70 (2.66)	5.00 (2.55)	0.0015
案件分類 no. (%)					
西醫慢性病/連續處方箋	6266 (60.18)	3797 (60.71)	907 (47.34)	1562 (69.67)	–
特約藥局*	426 (4.09)	221 (3.53)	143 (7.46)	62 (2.77)	–
急診處方	967 (9.29)	514 (8.22)	283 (14.77)	170 (7.58)	–
其他處方型態†	2753 (26.44)	1722 (27.54)	583 (30.43)	448 (19.98)	–
BZRAs 平均開方日劑量‡ Mean (SD)					
NBBRAs	–	0.94 (0.20)	0.98 (0.26)	0.5838	
SABZDs	–	0.47 (0.55)	0.88 (0.63)	0.2441	
IABZDs	–	0.59 (0.54)	0.46 (0.31)	0.0413	
LABZDs	–	0.49 (0.29)	0.21 (0.21)	0.0024	
BZRAs 平均開方天數 Mean (SD)					
NBBRAs	–	9.60 (4.93)	20.70 (9.05)	0.0003	
SABZDs	–	3.43 (3.21)	17.83 (10.11)	0.0043	
IABZDs	–	10.09 (6.04)	19.82 (8.73)	< 0.0001	
LABZDs	–	6.33 (5.79)	21.74 (9.33)	< 0.0001	

	Total	BZRAs			P 值
		未使用	使用未連續 28 天	連續使用 ≥ 28 天	
共病症 no. (%)					
肝疾病	22 (1.62)	10 (1.11)	7 (3.26)	5 (2.09)	0.0681
腎疾病	37 (2.73)	29 (3.22)	4 (1.86)	4 (1.67)	0.2987
肺部疾病 (COPD 除外)	346 (25.52)	243 (26.94)	62 (28.84)	41 (17.15)	0.0041
睡眠疾病	40 (2.95)	1 (0.11)	9 (4.19)	30 (12.55)	< 0.0001
心房纖維顫動/心衰竭疾病	119 (8.78)	77 (8.54)	21 (9.77)	21 (8.79)	0.8485
就醫科別 no. (%)					
內科	846 (62.39)	583 (64.63)	127 (59.07)	136 (56.90)	-
胸腔內科除外	562 (41.45)	381 (42.24)	82 (38.14)	99 (41.42)	0.5481
胸腔內科	284 (20.94)	202 (22.39)	45 (20.93)	37 (15.48)	0.0654
家醫科	94 (6.93)	61 (6.76)	20 (9.30)	13 (5.44)	0.2544
精神科	32 (2.36)	2 (0.22)	3 (1.40)	27 (11.30)	< 0.0001
神經科	81 (5.97)	46 (5.11)	10 (4.65)	25 (10.46)	0.0053
外科	58 (4.28)	40 (4.43)	11 (5.12)	7 (2.93)	0.4758
急診醫學科	35 (2.58)	25 (2.77)	10 (4.65)	--	0.0063
不分科	58 (4.28)	37 (4.11)	14 (6.51)	7 (2.93)	0.1533
其他	152 (11.21)	108 (11.97)	20 (9.30)	24 (10.04)	0.4400

類別變項利用 Chi-square test 或 Fisher's exact test 檢定 (共病症、就醫科別)；

連續變項利用 ANOVA 檢定 (處方藥品品項數、平均開方日劑量、平均開方天數)；

*一般處方調劑、日劑藥費；[†]簡表、西醫門診手術、結核病、西醫其他專案、牙醫其他專案、預防保健、護理之家照護、論病例計酬、90.7 以後實施之資源缺乏地區鼓勵加成、支付制度試辦計畫；

[‡]平均開方日劑量(PDD/ DDD= prescribed daily dose/defined daily dose)。

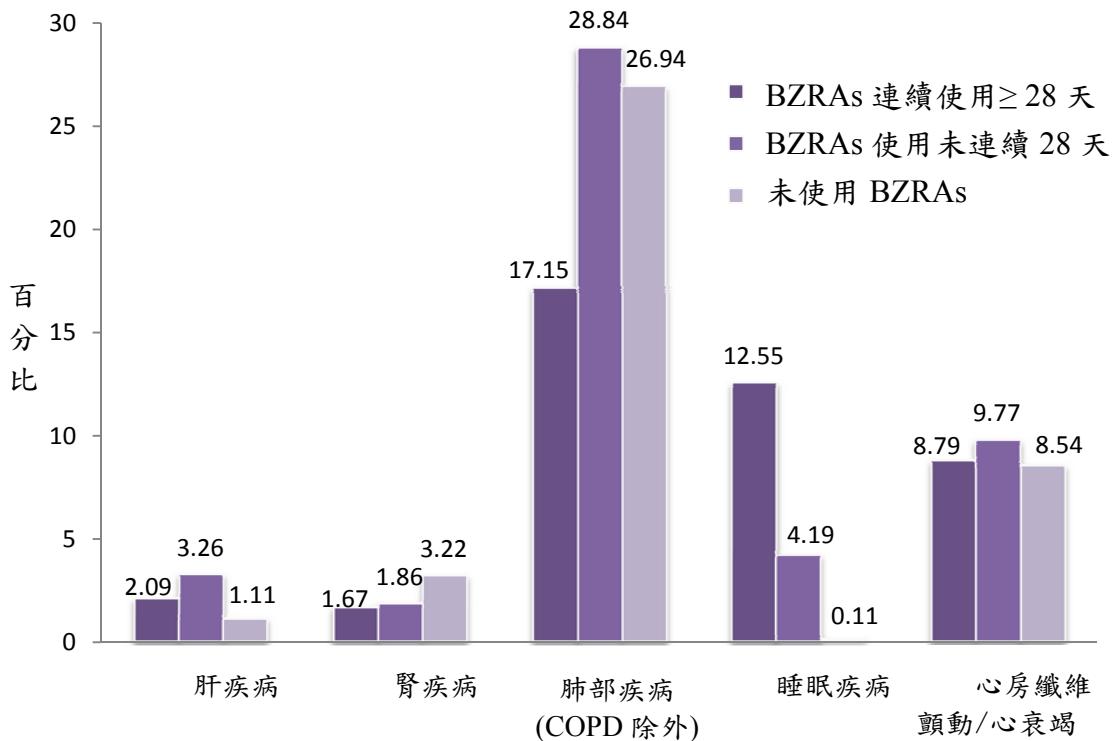


圖 4-6 共病症分佈：於研究期之門診紀錄

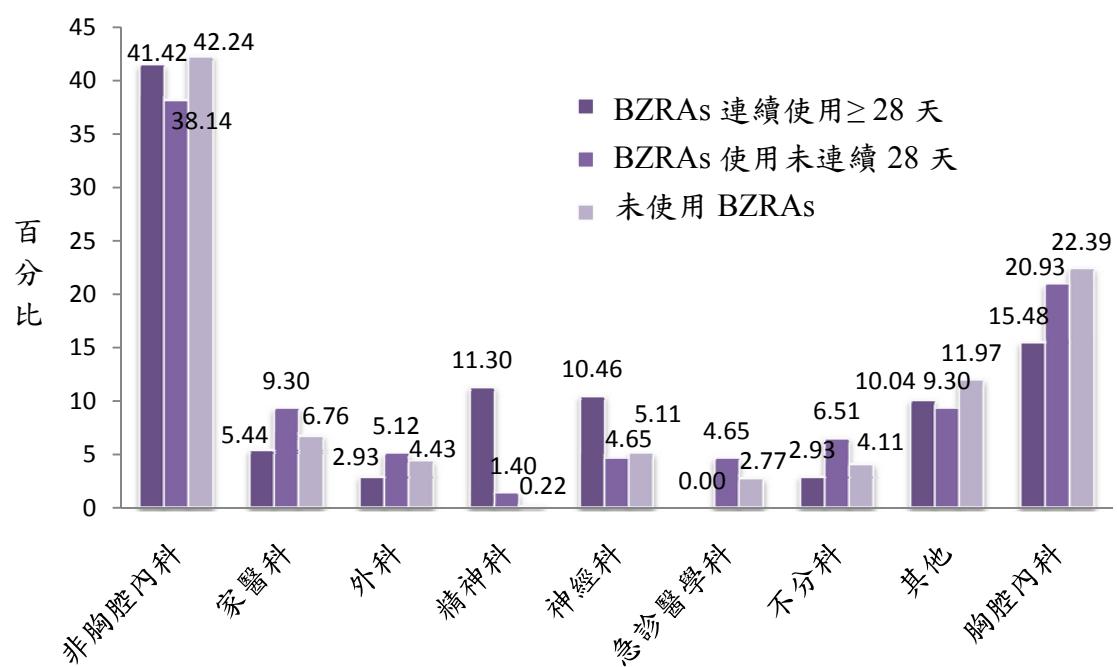


圖 4-7 就醫科別分佈：於研究期之門診紀錄

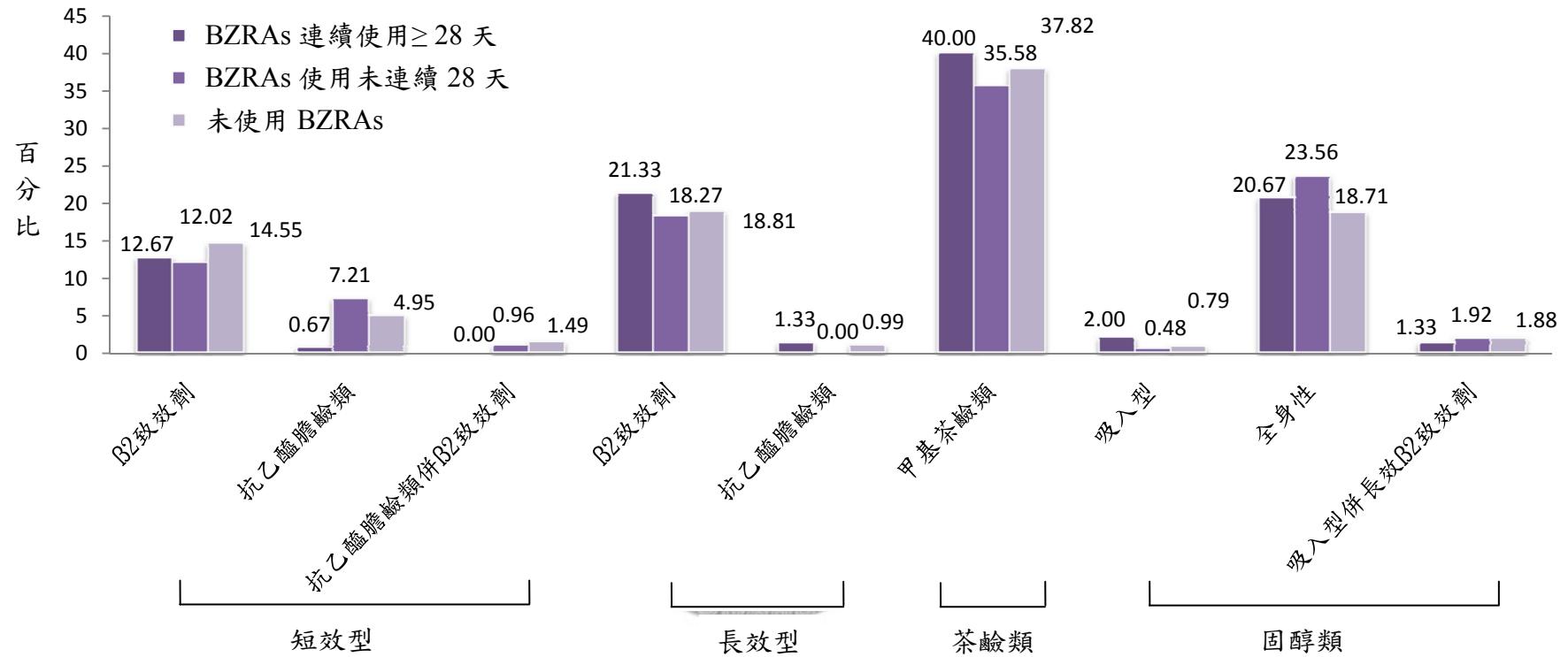


圖 4-8 慢性阻塞性肺部疾病用藥分佈：於研究期之門診紀錄

表 4-6 慢性阻塞性肺部疾病藥品：於研究期之門診紀錄

COPD 治療藥品類別	藥品名
短效支氣管擴張劑	
β_2 致效劑	terbutaline, salbutamol, fenoterol, metaproterenol
抗乙醯膽鹼類	ipratropium
合併藥品	ipratropium+salbutamol/fenoterol
長效支氣管擴張劑	
β_2 致效劑	procaterol, bambuterol, trimetoquinol, formoterol, clenbuterol, salmeterol
抗乙醯膽鹼類	tiotropium
茶鹼類	
甲基茶鹼類	theophylline, aminophylline, dyphylline, diphophylline
固醇類	
局部性吸收	budesonide, fluticasone
合併藥品	budesonide+formoterol, fluticasone+salmeterol
全身性吸收	hydrocortisone, prednisolone, methylprednisolone, dexamethasone, cortisone, betamethasone, triamcinolone, beclomethasone

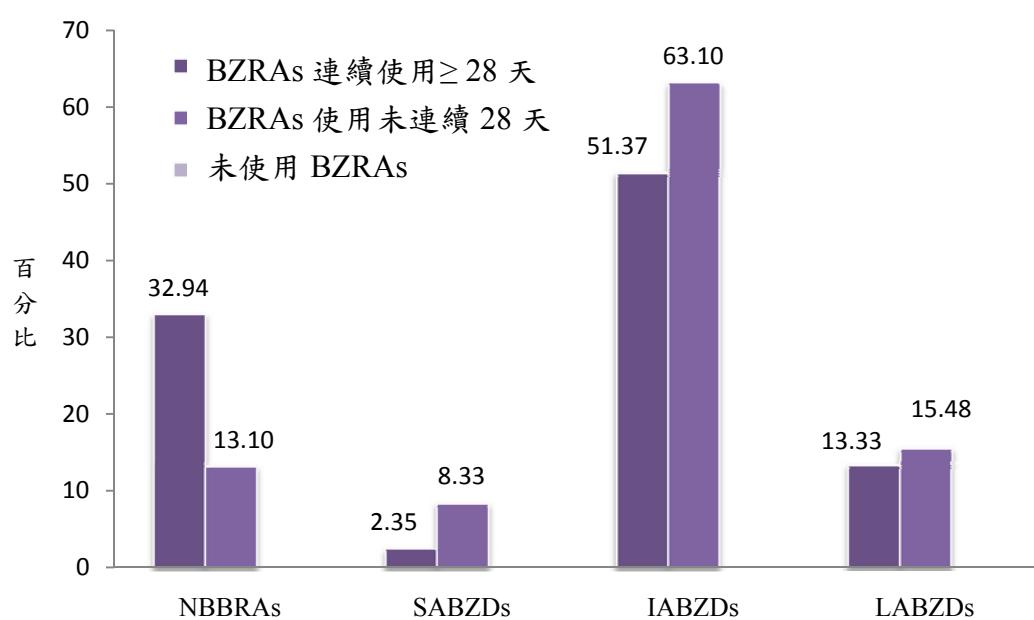
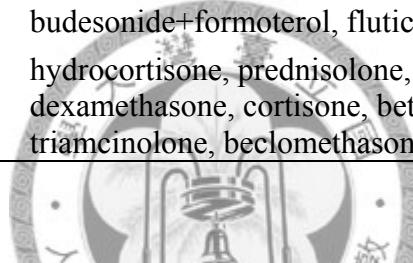


圖 4-9 Benzodiazepine receptor agonists 分佈：於研究期之門診紀錄

表 4-7 Benzodiazepine Receptor Agonists：於研究期之門診紀錄

BZRAs 藥品類別	藥品名
短效型 benzodiazepines	
SABZDs	midazolam, triazolam
中效型 benzodiazepines	
IABZDs	alprazolam, bromazepam, estazolam, fludiazepam, lorazepam, oxazolam, oxazepam
長效型 benzodiazepines	
LABZDs	clonazepam, diazepam, nitrazepam, nordazepam
非傳統型 benzodiazepines	
NBBRAs	zolpidem, zopiclone

4.1.4 各研究分組於門診追蹤期之基本資料

病人於追蹤六個月期間之處方型態以表 4-8 所示，描述 BZRAs 之日劑量與累積劑量，以世界衛生組織的標準單位（每日日劑量，defined daily dose，DDD）做為參考值；將日劑量化分為三種型態：小於 0.5 DDD、0.5 至 1 DDD 以及 1 至 5 DDD（本研究 BZRA 類藥品最大日劑量為 4.8 DDD），BZRAs < 28 天組與 BZRAs ≥ 28 天組在 IABZDs 的平均日劑量有顯著差異且以 BZRAs < 28 天組的日劑量較高，而在 NBBRAs、SABZDs 與 LABZDs 的平均日劑量則無達統計意義；在累積劑量部分 BZRAs ≥ 28 天組與 BZRAs < 28 天組均達顯著之統計意義；BZRAs ≥ 28 天組在 NBBRAs、SABZDs、IABZDs 及 LABZDs 的平均開方天數（平均累積劑量/平均日劑量）依序為 74、49、80 及 51 天，可發現以 IABZDs 開方天數最長，其次為 NBBRAs、LABZDs，且 SABZDs 開方天數為最短；於 BZRAs < 28 天組亦可觀察到此現象，四種 BZRAs 開方天數依序為 12、2、11 及 7 天（NBBRAs、SABZDs、IABZDs 及 LABZDs），仍以 NBBRAs 與 IABZDs 為主；以表 4-9 表示於門診追蹤期 BZRAs 藥品使用之情況；併用藥品部分：不論在有無具選擇性之 β -blockers、NSAIDs、Aspirin、ACEIs 及其他（dipyridamole、nitrofurantoin、propafenone、propoxyphene、protamine）在三組 P 值皆小於 0.05，達顯著差異。

醫師背景與醫事機構部分之資訊以表 4-10、表 4-11 表示，本研究將醫師專科別劃分八種型態：依序為內科、家醫科、外科、精神科、神經科、急診醫學科、

無專科別及其他（耳鼻喉科、小兒科、骨科、皮膚科、婦產科、復健科、泌尿科、心臟專科、眼科、麻醉科、放射線科（診斷）、職業病科、放射線科（腫瘤）及口腔顎面外科），平均年齡為 44.7 ± 9.6 (mean \pm SD) 歲，醫師性別除專科別為精神與神經科外，男性與女性比例約 9:1 左右。另亦分析醫師執業年資與專科年資，執業年資定義為以醫師領取執業日至開方日計算，專科年資定義為以醫師領取專科執業日至開方日計算而得。醫事機構部分，以處方張數做為單位描述三組追蹤之開方醫療院所與所在分局別，醫療院所分為醫學中心、區域醫院、地區醫院、基層診所與特約藥局等五種型態，雖各組 P 值皆小於 0.05，但仍可發現三組開方之醫療院所傾向以地區及區域醫院為主，約佔 5 至 6 成比例。由特約藥局領取處方箋仍為少數，尤在 non-BZRAs 組與 BZRAs ≥ 28 天組僅佔所有開方之 8%。分局別分為六個地區依序為：台北、北區、中區、南區、高屏及東區，本研究除東區比例明顯偏低外，其餘地區上屬分布均勻，但三組間仍有統計上差異 (P 值皆小於 0.05)。上述醫師專科別、地區別及醫療院所分布以圖 4-10、4-11 及 4-12 表示。

另亦針對醫師專科別與病人之就醫科別進行一致性比較，以觀察病人就醫科別與醫師專科別是否一致，得 Kappa 值為 0.3127，當 Kappa 值超過 0.7 時，可視其具一致性，故本研究之 Kappa 值代表病人就醫科別與醫師專科別不具一致性，即病人就醫科別為內科時，開方醫師同為內科專科醫師的情形不高。

表 4-8 本研究病人群處方型態敘述：門診追蹤半年之紀錄

PDD/DDD [†]	Mean (SD)	Total	BZRAs			P 值*
			未使用	使用未連續 28 天	連續使用 ≥ 28 天	
BZRAs 日劑量						
NBBRAs			平均日劑量	人數	平均日劑量	人數
0 < DDD ≤ 0.5			0.50 (.)	1	0.54 (0.32)	12
0.5 < DDD < 1			0.00 (0.00)	0	0.00 (0.00)	0
1 ≤ DDD < 5			1.13 (0.73)	48	1.16 (0.55)	94
NBBRAs 平均日劑量			1.12 (0.73)	48	1.11 (0.57)	103
SABZDs			平均日劑量	人數	平均日劑量	人數
0 < DDD ≤ 0.5			0.36 (0.10)	19	0.49 (0.19)	13
0.5 < DDD < 1			0.00 (0.00)	0	0.00 (0.00)	0
1 ≤ DDD < 5			1.08 (0.24)	8	1.17 (0.41)	6
SABZDs 平均日劑量			0.63 (0.42)	27	0.69 (0.43)	18
IABZDs			平均日劑量	人數	平均日劑量	人數
0 < DDD ≤ 0.5			0.33 (0.13)	77	0.33 (0.14)	125
0.5 < DDD < 1			0.72 (0.16)	36	0.75 (0.19)	57
1 ≤ DDD < 5			1.31 (0.61)	30	1.30 (0.56)	26
IABZDs 平均日劑量			0.63 (0.49)	128	0.53 (0.32)	166
LABZDs			平均日劑量	人數	平均日劑量	人數
0 < DDD ≤ 0.5			0.27 (0.16)	36	0.23 (0.16)	38
0.5 < DDD < 1			0.65 (0.08)	12	0.67 (0.08)	3
1 ≤ DDD < 5			1.12 (0.31)	21	1.31 (0.46)	8
LABZDs 平均日劑量			0.59 (0.44)	62	0.43 (0.47)	48

PDD*d/DDD [†]	Mean (SD)	Total	BZRAs			P 值*
			未使用	使用未連續 28 天	連續使用 ≥ 28 天	
BZRAs 累積劑量						
NBBRAs			平均累積劑量	人數	平均累積劑量	人數
0 < DDD ≤ 0.5			4 (.)	1	35.61 (36.89)	12
0.5 < DDD < 1			0.00 (0.00)	0	0.00 (0.00)	0
1 ≤ DDD < 5			12.81 (11.85)	48	85.29 (62.86)	94
NBBRAs 平均累積劑量			12.90 (11.82)	48	81.99 (61.86)	103
SABZDs			平均累積劑量	人數	平均累積劑量	人數
0 < DDD ≤ 0.5			1.10 (2.08)	19	14.79 (17.98)	13
0.5 < DDD < 1			0.00 (0.00)	0	0.00 (0.00)	0
1 ≤ DDD < 5			1.21 (0.40)	8	68.50 (39.22)	6
SABZDs 平均累積劑量			1.38 (2.00)	27	33.52 (41.03)	18
IABZDs			平均累積劑量	人數	平均累積劑量	人數
0 < DDD ≤ 0.5			4.70 (4.82)	77	22.14 (17.14)	125
0.5 < DDD < 1			8.24 (9.46)	36	50.45 (42.53)	57
1 ≤ DDD < 5			14.04 (11.75)	30	53.85 (52.08)	26
IABZDs 平均累積劑量			6.96 (10.08)	128	42.43 (41.12)	166
LABZDs			平均累積劑量	人數	平均累積劑量	人數
0 < DDD ≤ 0.5			3.25 (3.79)	36	16.62 (18.37)	38
0.5 < DDD < 1			5.02 (4.11)	12	22.00 (14.62)	3
1 ≤ DDD < 5			3.83 (7.58)	21	44.44 (46.86)	8
LABZDs 平均累積劑量			4.16 (5.65)	62	21.94 (26.77)	48

*連續變項利用 ANOVA 檢定; †PDD/ DDD: prescribed daily dose/defined daily dose;

‡PDD*d/DDD: prescribed daily dose*開方天數/defined daily dose.

表 4-8 本研究病人群處方型態敘述：門診追蹤半年之紀錄（續）

	Total	BZRs			P 值
		未使用	使用未連續 28 天	連續使用 ≥ 28 天	
各組人數 N	1356	902	215	239	
就醫次數 mean (SD)	14.29 (9.80)	12.70 (9.14)	15.52 (10.48)	19.20 (9.80)	< 0.0001
併用藥品 no.(%) 筆數					
non-selective bbs	580 (42.77)	370 (41.02)	121 (56.28)	89 (37.24)	0.0380
cardio-selective bbs	427 (31.49)	299 (33.15)	52 (24.19)	76 (31.80)	0.0209
aspirin	1833 (135.18)	1256 (139.25)	245 (113.95)	332 (138.91)	< 0.0001
ACEIs	942 (69.47)	707 (78.38)	123 (57.21)	112 (46.86)	< 0.0001
NSAIDs	2421 (178.54)	1435 (159.09)	548 (254.88)	438 (183.26)	< 0.0001
others	687 (50.66)	497 (55.10)	88 (40.93)	102 (42.68)	0.0009

表 4-9 Benzodiazepine Receptor Agonists：門診追蹤半年之紀錄

BZRs 藥品類別	藥品名及其佔率 (%)
短效型 benzodiazepines	
SABZDs	midazolam (82.5) , triazolam (15.0) , brotizolam (2.5)
中效型 benzodiazepines	
IABZDs	lorazepam (49.8) , alprazolam (18.5) , estazolam (12.0) , fludiazepam (9.0) 、 oxazepam (4.9) , bromazepam (4.7) , oxazepam (0.9) , lormetazepam (0.2)
長效型 benzodiazepines	
LABZDs	clonazepam (46.4) , diazepam (41.8) , nitrazepam (5.4) , flunitrazepam (3.5) , nordazepam (2.4) , chlordiazepoxide (0.5)
非傳統型 benzodiazepines	
NBBRAs	zolpidem (82.6) , zopiclone (17.4)

表 4-10 醫師基本資料：門診追蹤半年之紀錄

專科別	total	內科	家醫科	外科	精神科	神經科	急診醫學科	無專科科別	其他*
人數 N	8406	4084	1070	1175	157	434	76	616	794
年齡 mean (SD)	45.17(9.49)	42.86(7.33)	48.71(9.76)	48.50(8.53)	41.63(6.14)	41.80(5.16)	35.62(4.52)	52.25(17.49)	45.36(7.97)
性別 %									
男/女	93.41/6.59	93.68/6.32	94.39/5.61	98.13/1.87	79.62/20.38	84.56/15.44	97.37/2.63	89.45/10.55	93.95/6.05
醫師執業年資 mean (SD)	6.17(5.13)	5.66(4.75)	7.31(5.79)	7.11(5.15)	5.26(4.19)	6.67(4.59)	3.50(2.44)	6.26(6.39)	5.99(5.01)
專科醫師年資 mean (SD)	7.06(5.37)	6.12(4.59)	6.80(5.28)	11.42(4.67)	8.11(4.30)	9.92(4.76)	3.54(2.07)	0.00(0.00)	9.89(5.05)

*耳鼻喉科、小兒科、骨科、皮膚科、婦產科、復健科、泌尿科、心臟專科、眼科、麻醉科、放射線科（診斷）、職業病科、放射線科（腫瘤）及口腔顎面外科。



表 4-11 醫事機構基本資料：門診追蹤半年之紀錄

	BZRAs			P 值*
	未使用	使用未連續 28 天	連續使用 ≥ 28 天	
處方張數 N	4325	1881	2200	
分局別 %				
台北	25.34	22.28	23.41	0.0222
北區	13.29	15.36	12.14	0.0097
中區	14.43	19.25	20.14	< 0.0001
南區	17.27	22.22	23.82	< 0.0001
高屏	23.68	16.85	17.86	< 0.0001
東區	5.99	4.04	2.64	< 0.0001
特約類別 %				
醫學中心	15.88	13.29	15.14	0.0321
區域醫院	24.92	25.04	31.09	< 0.0001
地區醫院	32.23	27.49	34.50	< 0.0001
基層診所	18.38	19.72	11.27	< 0.0001
特約藥局	8.58	14.46	8.00	< 0.0001

*類別變項利用 Chi-square test 或 Fisher's exact test 檢定。

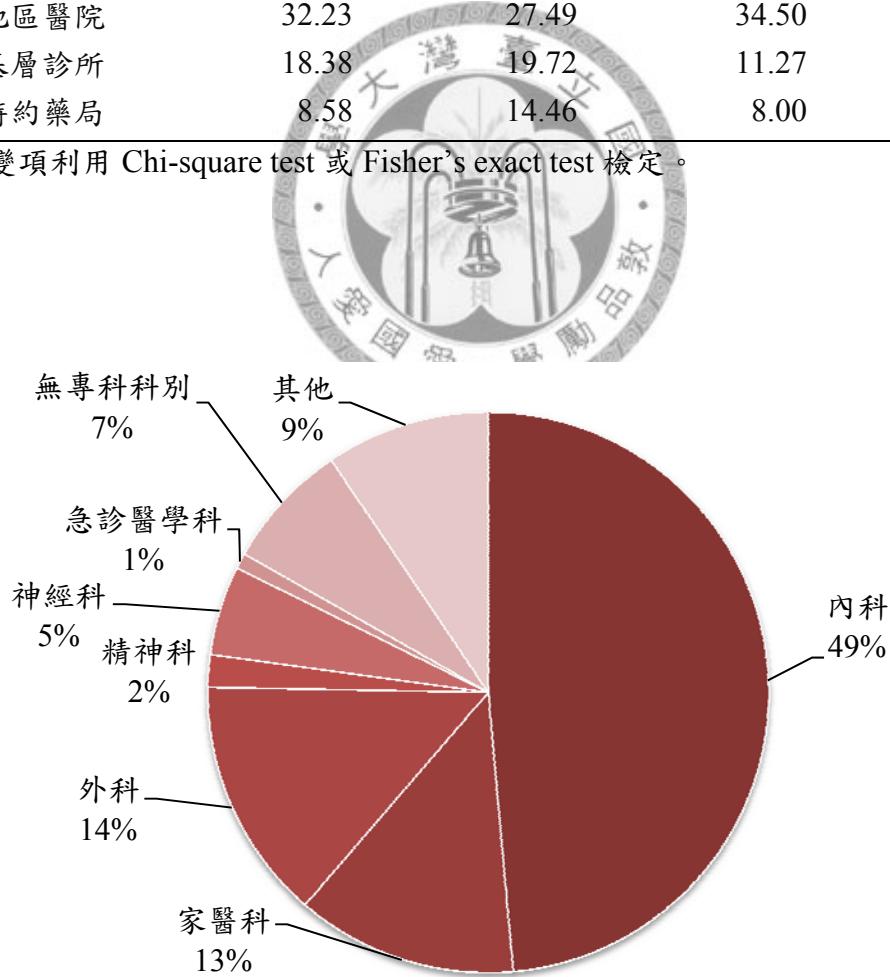


圖 4-10 醫師專科別之分布：門診追蹤半年之紀錄

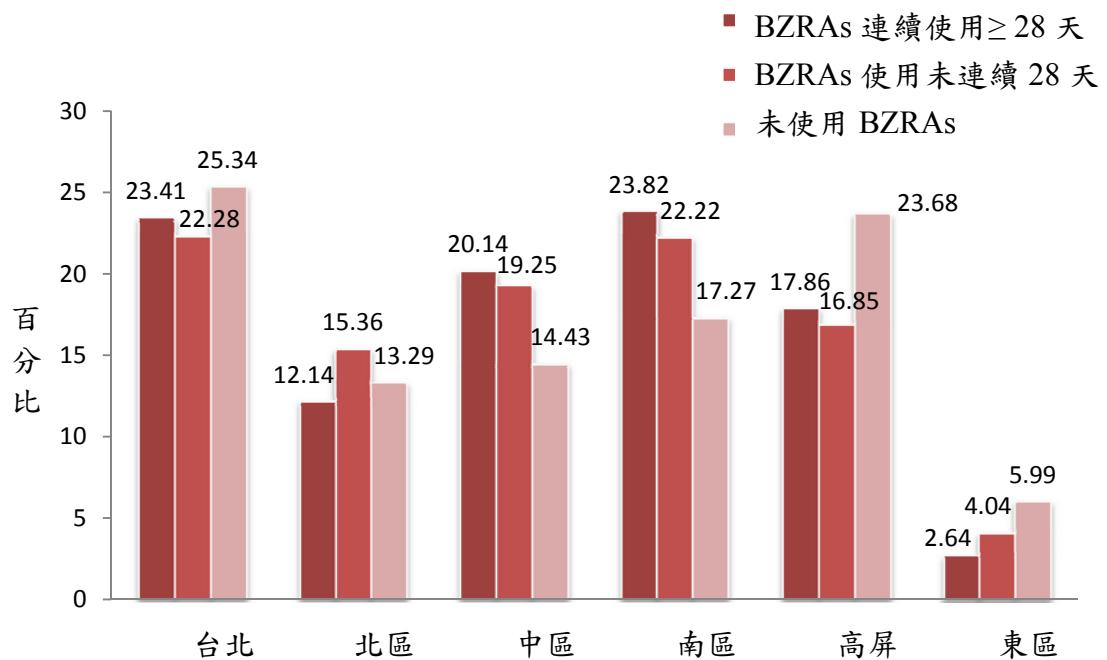


圖 4-11 分局別之分布：門診追蹤半年之紀錄

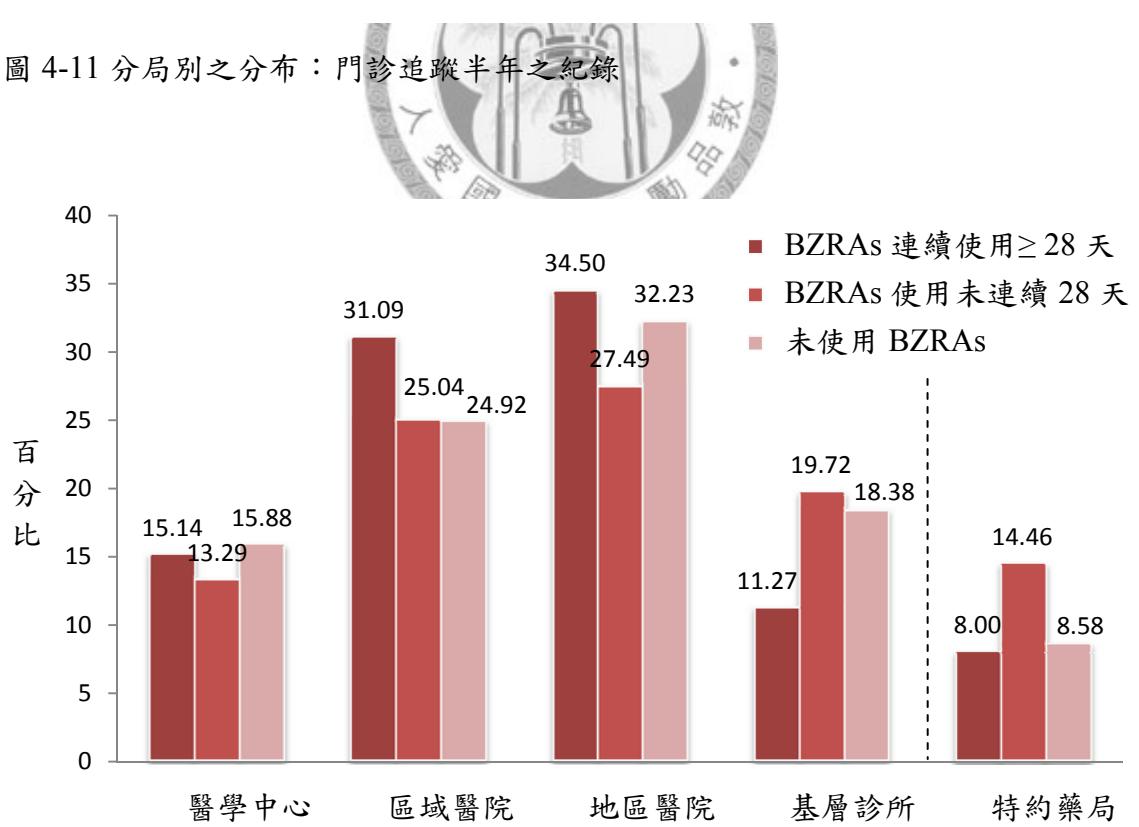


圖 4-12 醫療機構之分布：門診追蹤半年之紀錄

第 2 節 研究指標一：慢性阻塞性肺部疾病藥品種類增加

4.2.1 藥品種類增加於各研究分組進行存活分析

根據 3.2.7 研究指標分析中回歸模式是將健保資料庫提供之病人領藥情況（開方日與開方天數）詳細紀錄，每一筆用藥紀錄以此筆藥品的開方日（若為連續處方箋則為調劑日）為起、以開方日（或調劑日）加上開方天數為迄。在門診追蹤半年期間，三組 COPD 藥品種類增加共發生 283 (20.9%) 次，各組發生次數(%)依序為 169 (18.7%)、49 (22.8%) 及、65 (27.2%) 次 (non-BZRs 組、BZRs < 28 天組及 BZRs ≥ 28 天組)，達顯著差異 (P 值為 0.0125)，COPD 藥品種類增加事件共分布在 123 個事件時間點上，藉此 123 個事件時間點分別回顧事件時間點前 90 天內三組之 BZRs 類藥品用藥情形及其他相關因子(見表 3-8)之分布，最終將前述隨時間變動之變項與其他固定之變項納入分析，結果發現使用中效 BZDs 日劑量愈大者，在發生 COPD 藥品種類增加事件的風險達顯著差異，其 HR 為 1.78 (95% CI=1.18-2.68)，見表 4-12。其它被納入回歸模式之變項包括具非 COPD 之肺部疾病、曾至內科（胸腔內科除外）與胸腔內科/急診醫學科就醫者、分局別北區等，皆為發生 COPD 藥品種類增加事件的正相關現象，另使用 ACEIs、具選擇性之 β-blockers 與其他類（如：dipyridamole、nitrofurantoin、propafenone 與 propoxyphene）之併用藥品同為事件發生之負相關因子。

表 4-12 Analysis of Maximum Likelihood Estimates in 慢性阻塞性肺部疾病治療藥品種類增加事件 estimated by fitting time-dependent Cox proportional hazard regression model with stepwise variable selection method

Variable	變項說明	Parameter Estimate	Standard Error	Chi-Square	Hazard Ratio	95% CI	P-Value
d_lung_dys	肺部疾病(COPD 除外)	0.61139	0.15504	15.5513	1.84	1.36- 2.50	< 0.0001
acei	ACEIs	-0.76777	0.26653	8.2983	0.46	0.28- 0.78	0.0040
others	併用藥品-其它類	-0.88196	0.32799	7.2307	0.41	0.22-0.79	0.0072
cardio_bb	選擇性 β -blockers	-1.21093	0.50870	5.6664	0.30	0.11-0.81	0.0173
func_type_m	就醫科別-內科，胸腔內科除外	0.33021	0.15908	4.3086	1.39	1.02-1.90	0.0379
func_type_pul	就醫科別-胸腔內科	0.78601	0.15797	24.7560	2.20	1.61-2.99	< 0.0001
func_type_er	就醫科別-急診醫學科	0.89643	0.22516	15.8513	2.45	1.58-3.81	< 0.0001
code_b	分局別-北區	0.44231	0.18162	5.9306	1.56	1.09-2.22	0.0149
i_dr	中效型 BZDs 日劑量	0.57767	0.20853	7.6743	1.78	1.18-2.68	0.0056

The goodness-of-fit (GOF) measure, n=1356, adjusted generalized $R^2 = 0.1003$, indicated a fair fit.

The covariates considered in the stepwise variable selection procedure with the significance level for entry (SLE) and the significance level for stay (SLS) set to 0.15 during the regression analysis were pt_sex, age, age_85, d_sleep, d_af_hf, d_liver_dys, d_renal_dys, d_lung_dys, inday, func_type_m, func_type_fm, func_type_s, func_type_psy, func_type_neu, func_type_er, func_type_no, func_type_other, func_type_pul, linc_year_all, init_year_all, prsn_age_all, a_d_item, a_d_item_3, a_d_item_6, a_d_item_20, bb, cardio_bb, nsaid, acei, aspirin, others, n_dr, s_dr, i_dr, l_dr, nbbr_a_accumudose, sabzd_accumudose, iabzd_accumudose, labzd_accumudose, med_hos, reg_hos, dis_hos, clinic, phar, code_a, code_b, code_c, code_d, code_e, code_f. Model-fitting techniques for regression diagnostics (e.g., check for multicollinearity) were used to assure the quality of analysis result.

第 3 節 研究指標二：慢性阻塞性肺部疾病藥品等級升級

4.3.1 藥品等級升級於各研究分組進行存活分析

根據 3.2.7 研究指標分析中回歸模式是將健保資料庫提供之病人領藥情況（開方日與開方天數）詳細紀錄，每一筆用藥紀錄以此筆藥品的開方日（若為連續處方箋則為調劑日）為起、以開方日（調劑日）加上開方天數為迄。在門診追蹤半年期間，COPD 藥品等級升級共發生 208 (15.3%) 次，各組發生次數 (%) 依序為 161 (12.9%)、38 (17.7%) 及 54 (22.6%) 次 (non-BZRAs 組、BZRAs < 28 天組及 BZRAs ≥ 28 天組)，達顯著意義 (P 值為 0.0006)，COPD 藥品等級升級事件分布於 112 個事件時間點上，藉此 112 個事件時間點分別回顧事件時間點前 90 天內 BZRAs 用藥情形及其他相關因子（見表 3-8）之分布，最終將前述隨時間變動之變項與其他固定之變項納入分析，結果 BZRAs 藥品在發生 COPD 藥品等級升級事件之 HR 為 1.56，但未達顯著意義 (P 值為 0.069)，見表 4-13。其它被納入回歸模式之變項包括男性病人、醫師執業年資愈長、曾至急診或地區醫院就醫者、分局別為台北市或北區等，皆為發生 COPD 藥品等級升級事件之正相關現象，另使用 ACEIs、aspirin 及具選擇性之 β -blockers 同為發生 COPD 藥品等級升級事件的負相關因素。

表 4-13 Analysis of Maximum Likelihood Estimates in 慢性阻塞性肺部疾病治療藥品等級升級事件 estimated by fitting time-dependent Cox proportional hazard regression model with stepwise variable selection method

Variable	變項說明	Parameter Estimate	Standard Error	Chi-Square	Hazard Ratio	95% CI	P-Value
pt_sex	男性病人	0.51289	0.23049	4.9513	1.67	1.06-2.62	0.0261
acei	ACEIs	-0.77824	0.35212	4.8848	0.46	0.23-0.92	0.0271
aspirin	aspirin	-0.64461	0.23960	7.2378	0.53	0.33-0.84	0.0071
cardio_bb	選擇性 β -blockers	-1.69065	0.71872	5.5333	0.18	0.05-0.75	0.0187
linc_year_all	醫師執業年資	0.04214	0.01440	8.5713	1.04	1.01-1.07	0.0034
func_type_er	就醫科別-急診醫學科	0.91449	0.27717	10.8858	2.50	1.45-4.30	0.0010
dis_hos	地區醫院	0.53867	0.19138	7.9227	1.71	1.18-2.49	0.0049
code_a	分局別-台北市	0.53681	0.21095	6.4754	1.71	1.13-2.59	0.0109
code_b	分局別-北區	0.48118	0.23622	4.1494	1.62	1.02-2.57	0.0416
i_dr	中效型 BZDs 日劑量	0.44489	0.24466	3.3065	1.56	0.97-2.52	0.0690

The goodness-of-fit (GOF) measure, n=1356, adjusted generalized $R^2 = 0.0770$, indicated a poor fit because the value of that measure is lower than 0.1.

The covariates considered in the stepwise variable selection procedure with the significance level for entry (SLE) and the significance level for stay (SLS) set to 0.15 during the regression analysis were pt_sex, age, age_85, d_sleep, d_af_hf, d_liver_dys, d_renal_dys, d_lung_dys, inday, func_type_m, func_type_fm, func_type_s, func_type_psy, func_type_neu, func_type_er, func_type_no, func_type_other, func_type_pul, linc_year_all, init_year_all, prsn_age_all, a_d_item, a_d_item_3, a_d_item_6, a_d_item_20, bb, cardio_bb, nsaid, acei, aspirin, others, n_dr, s_dr, i_dr, l_dr, nbbr_a_accumudose, sabzd_accumudose, iabzd_accumudose, labzd_accumudose, med_hos, reg_hos, dis_hos, clinic, phar, code_a, code_b, code_c, code_d, code_e, code_f. Model-fitting techniques for regression diagnostics (e.g., check for multicollinearity) were used to assure the quality of analysis result.

第 4 節 研究指標三：慢性阻塞性肺部疾病藥品劑量增加

4.4.1 藥品劑量增加於各研究分組進行存活分析

根據 3.2.7 研究指標分析中回歸模式是將健保資料庫提供之病人領藥情況（開方日與開方天數）詳細紀錄，每一筆用藥紀錄以此筆藥品的開方日（若為連續處方箋則為調劑日）為起、以開方日（調劑日）加上開方天數為迄。在門診追蹤半年期間 COPD 藥品劑量增加共發生 163 (12.0%) 次，各組發生次數 (%) 依序為 108 (12.0%)、25 (11.6%) 及 30 (12.6%) 次 (non-BZRAs 組、BZRAs < 28 天 組及 BZRAs ≥ 28 天 組)，未達統計意義 (P 值為 0.9526)，分布於 97 個事件時間點上，藉此 97 個事件時間點分別回顧事件時間點前 90 天內 BZRAs 用藥情形及其他相關因子（見表 3-8）之分布，最終將前述隨時間變動之變項與其他固定之變項納入分析，結果發現使用長效 BZDs 日劑量愈大者，在發生 COPD 藥品劑量增加事件的風險較大，HR 為 2.52，達顯著意義 (P 值為 0.0185)，見表 4-14。其它被納入回歸模式之變項包括具非 COPD 肺部疾病、曾至內科/急診醫學科/不分科就醫者等，為發生 COPD 藥品劑量增加事件的正相關現象，另男性病人、門診處方品項數 3 筆以下及曾至基層診所治療者同為發生 COPD 藥品劑量增加事件的負向因子。

表 4-14 Analysis of Maximum Likelihood Estimates in 慢性阻塞性肺部疾病治療藥品劑量增加事件 estimated by fitting time-dependent Cox proportional hazard regression model with stepwise variable selection method

Variable	變項說明	Parameter Estimate	Standard Error	Chi-Square	Hazard Ratio	95% CI	P-Value
pt_sex	男性病人	-0.44828	0.20200	4.9249	0.64	0.43-0.95	0.0265
a_d_item_3	單張處方藥品項數 ≤ 3	-1.15666	0.30834	14.0723	0.32	0.17-0.58	0.0002
d_lung_dys	肺部疾病(COPD 除外)	0.78324	0.20309	14.8729	2.19	1.47-3.26	0.0001
func_type_m	就醫科別-內科，胸腔內科除外	0.45267	0.20922	4.6814	1.57	1.04-2.37	0.0305
func_type_pul	就醫科別-胸腔內科	0.91877	0.20422	20.2402	2.51	1.68-3.74	< 0.0001
func_type_er	就醫科別-急診醫學科	1.02990	0.27535	13.9905	2.80	1.63-4.81	0.0002
func_type_no	就醫科別-不分科	0.92447	0.29828	9.6062	2.52	1.41-4.52	0.0019
clinic	基層診所	-0.61444	0.27041	5.1634	0.54	0.32-0.92	0.0231
l_dr	長效型 BZDs 日劑量	0.92304	0.39173	5.5522	2.52	1.17-5.42	0.0185

The goodness-of-fit (GOF) measure, n=1356, adjusted generalized R² = 0.0978, indicated a fair fit.

The covariates considered in the stepwise variable selection procedure with the significance level for entry (SLE) and the significance level for stay (SLS) set to 0.15 during the regression analysis were pt_sex, age, age_85, d_sleep, d_af_hf, d_liver_dys, d_renal_dys, d_lung_dys, inday, func_type_m, func_type_fm, func_type_s, func_type_psy, func_type_neu, func_type_er, func_type_no, func_type_other, func_type_pul, linc_year_all, init_year_all, prsn_age_all, a_d_item, a_d_item_3, a_d_item_6, a_d_item_20, bb, cardio_bb, nsaid, acei, aspirin, others, n_dr, s_dr, i_dr, l_dr, nbra_accumudose, sabzd_accumudose, iabzd_accumudose, labzd_accumudose, med_hos, reg_hos, dis_hos, clinic, phar, code_a, code_b, code_c, code_d, code_e, code_f. Model-fitting techniques for regression diagnostics (e.g., check for multicollinearity) were used to assure the quality of analysis result.

第 5 節 研究指標四：急診事件-因慢性阻塞性肺部疾病診斷

4.5.1 急診事件於各研究分組進行存活分析

根據 3.2.7 研究指標分析中回歸模式是將健保資料庫提供之病人領藥情況（開方日與開方天數）詳細紀錄，每一筆用藥紀錄以此筆藥品的開方日（若為連續處方箋則為調劑日）為起、以開方日（調劑日）加上開方天數為迄。在門診追蹤期間 COPD 急診事件共發生 84 (6.2%) 次，分布於 55 個時間點上，各組發生次數(%)依序為 44 (4.9%)、25 (11.6%) 及 15 (6.3%) 次 (non-BZRAs 組、BZRAs < 28 天組及 BZRAs ≥ 28 天組)，達顯著意義 (P 值為 0.0011)，藉此 55 個事件時間點分別回顧 30 天內 BZRAs 用藥情形及其他相關因子（見表 3-8）之分布。最終將前述隨時間變動之變項與其他固定之變項納入分析，結果指出未有 BZRAs 類藥品達顯著意義，見表 4-15。其它被納入回歸模式之變項包括男性病人、門診單張處方藥品項數 7 筆以上、具非 COPD 肺部疾病、分局別為東區及曾至地區醫院或急診就之者等，皆為發生急診事件的正相關現象；而就醫科別為內科（胸腔內科除外）為負相關因子，代表 COPD 病人至內科（胸腔內科除外）就醫後，相較於接受其他科別的治療，爾後發生指標事件之風險較低。



表 4-15 Analysis of Maximum Likelihood Estimates in 慢性阻塞性肺部疾病急診治療事件 estimated by fitting time-dependent Cox proportional hazard regression model with stepwise variable selection method

Variable	變項說明	Parameter Estimate	Standard Error	Chi-Square	Hazard Ratio	95% CI	P-Value
pt_sex	男性病人	1.16513	0.47946	5.9053	3.21	1.25-8.21	0.0151
a_d_item_20	單張處方藥品項數 ≥ 7	0.84679	0.30149	7.8887	2.33	1.29-4.21	0.0050
d_lung_dys	肺部疾病 (COPD 除外)	0.99795	0.30206	10.9150	2.71	1.50-4.90	0.0010
func_type_m	就醫科別- 內科，胸腔內科除外	-0.80508	0.37917	4.5082	0.45	0.21-0.94	0.0337
func_type_er	就醫科別-急診醫學科	2.26696	0.55587	16.6321	9.65	3.25-28.69	< 0.0001
dis_hos	地區醫院	0.84335	0.38439	4.8137	2.32	1.09-4.94	0.0282
code_f	分局別-東區	1.37071	0.61861	4.9098	3.94	1.17-13.24	0.0267

The goodness-of-fit (GOF) measure, n=1356, adjusted generalized $R^2 = 0.0994$, indicated a fair fit.

The covariates considered in the stepwise variable selection procedure with the significance level for entry (SLE) and the significance level for stay (SLS) set to 0.15 during the regression analysis were pt_sex, age, age_85, d_sleep, d_af_hf, d_liver_dys, d_renal_dys, d_lung_dys, inday, func_type_m, func_type_fm, func_type_s, func_type_psy, func_type_neu, func_type_er, func_type_no, func_type_other, func_type_pul, linc_year_all, init_year_all, prsn_age_all, a_d_item, a_d_item_3, a_d_item_6, a_d_item_20, bb, cardio_bb, nsaid, acei, aspirin, others, n_dr, s_dr, i_dr, l_dr, nbhra_accumudose, sabzd_accumudose, iabzd_accumudose, labzd_accumudose, med_hos, reg_hos, dis_hos, clinic, phar, code_a, code_b, code_c, code_d, code_e, code_f. Model-fitting techniques for regression diagnostics (e.g., check for multicollinearity) were used to assure the quality of analysis result.

第 6 節 研究指標五：住院事件-因慢性阻塞性肺部疾病診斷

4.6.1 住院事件於各研究分組進行存活分析

根據 3.2.7 研究指標分析中回歸模式是將健保資料庫提供之病人領藥情況（開方日與開方天數）詳細紀錄，每一筆用藥紀錄以此筆藥品的開方日（若為連續處方箋則為調劑日）為起、以開方日（調劑日）加上開方天數為迄。在門診追蹤半年期間，COPD 住院事件共發生 106 (7.8%) 次，各組發生次數 (%) 依序為 69 (7.7%)、20 (9.3%) 及 17 (7.1%) 次 (non-BZRAs 組、BZRAs < 28 天組及 BZRAs ≥ 28 天組)，未達顯著意義 (P 值為 0.6513)，分布於 74 個事件時間點上，藉此 74 個事件時間點分別回顧事件時間點前 30 天內 BZRAs 類藥品用藥情形及其他相關因子（見表 3-8）之分布。最終將前述隨時間變動之變項與其他固定之變項納入分析，結果指出使用長效型 BZDs 之累積劑量愈高時，在發生住院事件之風險達顯著差異，HR 為 3.42 (95% CI=1.67-7.01)，見表 4-16；其它被納入回歸模式之變項包括男性病人、病人年齡愈高、曾至急診或地區醫院就醫者，皆為增加住院事件的正相關現象。



表 4-16 Analysis of Maximum Likelihood Estimates in 慢性阻塞性肺部疾病住院治療事件 estimated by fitting time-dependent Cox proportional hazard regression model with stepwise variable selection method

Variable	變項說明	Parameter Estimate	Standard Error	Chi-Square	Hazard Ratio	95% CI	P-Value
pt_sex	男性病人	0.99100	0.27481	13.0044	2.69	1.57-4.62	0.0003
age	病人年齡	0.03755	0.01419	7.0031	1.04	1.01-1.07	0.0081
func_type_er	就醫科別-急診醫學科	1.31001	0.37960	11.9096	3.71	1.76-7.80	0.0006
dis_hos	地區醫院	0.98877	0.20280	23.7721	2.69	1.81-4.00	< 0.0001
l_dr	長效型 BZDs 日劑量	1.23036	0.36562	11.3242	3.42	1.67-7.01	0.0008

The goodness-of-fit (GOF) measure, n=1356, adjusted generalized $R^2 = 0.0650$, indicated a poor fit because the value of that measure is lower than 0.1.

The covariates considered in the stepwise variable selection procedure with the significance level for entry (SLE) and the significance level for stay (SLS) set to 0.15 during the regression analysis were pt_sex, age, age_85, d_sleep, d_af_hf, d_liver_dys, d_renal_dys, d_lung_dys, inday, func_type_m, func_type_fm, func_type_s, func_type_psy, func_type_neu, func_type_er, func_type_no, func_type_other, func_type_pul, linc_year_all, init_year_all, prsn_age_all, a_d_item, a_d_item_3, a_d_item_6, a_d_item_20, bb, cardio_bb, nsaid, acei, aspirin, others, n_dr, s_dr, i_dr, l_dr, nbbra_accumudose, sabzd_accumudose, iabzd_accumudose, labzd_accumudose, med_hos, reg_hos, dis_hos, clinic, phar, code_a, code_b, code_c, code_d, code_e, code_f. Model-fitting techniques for regression diagnostics (e.g., check for multicollinearity) were used to assure the quality of analysis result.

第 7 節 研究指標六：慢性阻塞性肺部疾病處方改變

4.7.1 處方改變於各研究分組進行存活分析

根據 3.2.7 研究指標分析中回歸模式是將健保資料庫提供之病人領藥情況（開方日與開方天數）詳細紀錄，每一筆用藥紀錄以此筆藥品的開方日（若為連續處方箋則為調劑日）為起、以開方日（調劑日）加上開方天數為迄。在門診追蹤半年期間處方改變共發生 404(29.8%) 次，各組發生次數(%)依序為 248(27.5%)、73 (34.0%) 及 83 (34.7%) 次 (non-BZRAs 組、BZRAs < 28 天組及 BZRAs ≥ 28 天組)，達顯著意義 (P 值為 0.0327) ，分布於 143 個事件時間點上，藉此 143 個事件時間點分別回顧事件時間點前 90 天 BZRAs 用藥情形及其他相關因子（見表 3-8）之分布。最終將前述隨時間變動之變項與其他固定之變項納入分析，結果使用中效 BZDs 日劑量愈大，在發生處方改變之風險達顯著差異，HR 為 1.52 (95% CI=1.14-2.02) ，見表 4-17。其它被納入回歸模式之變項包括非 COPD 肺部疾病、醫師執業年資、曾至胸腔內科/急診醫學科或地區醫院就醫、分局別為台北市或北區，皆為處方改變事件的正相關現象，另使用 ACEIs、aspirin 及具選擇性之 β -blockers 或門診處方藥品項數低於 3 筆，皆為發生事件之負向因素。

表 4-17 Analysis of Maximum Likelihood Estimates in 慢性阻塞性肺部疾病治療處方改變事件 estimated by fitting time-dependent Cox proportional hazard regression model with stepwise variable selection method

Variable	變項說明	Parameter Estimate	Standard Error	Chi-Square	Hazard Ratio	95% CI	P-Value
a_d_item_3	單張處方藥品項數≤3	-0.33931	0.14199	5.7106	0.71	0.54-0.94	0.0169
d_lung_dys	肺部疾病(COPD 除外)	0.41473	0.12721	10.6292	1.51	1.18-1.94	0.0011
acei	ACEIs	-0.42250	0.19587	4.6528	0.66	0.45-0.96	0.0310
aspirin	aspirin	-0.37165	0.14667	6.4206	0.69	0.52-0.92	0.0113
cardio_bb	具選擇性 β-blockers	-0.78610	0.32707	5.7766	0.46	0.24-0.87	0.0162
linc_year_all	醫師執業年資	0.02683	0.00948	8.0132	1.03	1.01-1.05	0.0046
func_type_pul	就醫科別-胸腔內科	0.57901	0.12066	23.0258	1.78	1.41-2.26	< 0.0001
func_type_er	就醫科別-急診醫學科	0.69195	0.18996	13.2692	2.00	1.38-2.90	0.0003
dis_hos	地區醫院	0.33809	0.12306	7.5479	1.40	1.10-1.79	0.0060
code_a	分局別-台北市	0.28305	0.13449	4.4292	1.33	1.02-1.73	0.0353
code_b	分局別-北區	0.36885	0.15108	5.9604	1.45	1.08-1.94	0.0146
i_dr	中效型 BZDs 日劑量	0.41855	0.14487	8.3475	1.52	1.14-2.02	0.0039

The goodness-of-fit (GOF) measure, n=1356, adjusted generalized R² = 0.1015, indicated a fair fit.

The covariates considered in the stepwise variable selection procedure with the significance level for entry (SLE) and the significance level for stay (SLS) set to 0.15 during the regression analysis were pt_sex, age, age_85, d_sleep, d_af_hf, d_liver_dys, d_renal_dys, d_lung_dys, inday, func_type_m, func_type_fm, func_type_s, func_type_psy, func_type_neu, func_type_er, func_type_no, func_type_other, func_type_pul, linc_year_all, init_year_all, prsn_age_all, a_d_item, a_d_item_3, a_d_item_6, a_d_item_20, bb, cardio_bb, nsaid, acei, aspirin, others, n_dr, s_dr, i_dr, l_dr, nbra_accumudose, sabzd_accumudose, iabzd_accumudose, labzd_accumudose, med_hos, reg_hos, dis_hos, clinic, phar, code_a, code_b, code_c, code_d, code_e, code_f. Model-fitting techniques for regression diagnostics (e.g., detection of influential cases, and check for multicollinearity) were used to assure the quality of analysis result.

第 8 節 研究指標七：慢性阻塞性肺部疾病入院治療

4.8.1 入院治療於各研究分組進行存活分析

根據 3.2.7 研究指標分析中回歸模式是將健保資料庫提供之病人領藥情況（開方日與開方天數）詳細紀錄，每一筆用藥紀錄以此筆藥品的開方日（若為連續處方箋則為調劑日）為起、以開方日（調劑日）加上開方天數為迄。在門診追蹤半年期間，COPD 入院治療共發生 162 (11.9%) 次，各組發生次數 (%) 依序為 93 (10.3%)、40 (18.6%) 及 29 (12.1%) 次 (non-BZRAs 組、BZRAs < 28 天組及 BZRAs ≥ 28 天組)，達顯著意義 (P 值為 0.0327)，分布於 91 個事件時間點上，藉此 91 個事件時間點分別回顧事件時間點前 30 天 BZRAs 用藥情形及其他相關因子(見表 3-8)之分布。最終將前述隨時間變動之變項與其他固定之變項納入分析，結果指出使用長效 BZDs 日劑量愈大，在發生入院治療之風險達顯著差異，HR 為 3.74 (95% CI=1.95-7.20)，見表 4-18。其它被納入回歸模式之變項包括男性病人、病人年齡 85 歲以上、處方藥品項數愈多、非 COPD 之肺部疾病、曾至急診或地區醫院就醫及分局別為台北市等變項，皆為入院治療事件的正相關現象。

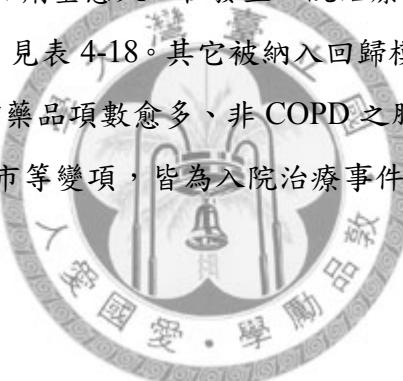


表 4-18 Analysis of Maximum Likelihood Estimates in 慢性阻塞性肺部疾病入院治療事件 estimated by fitting-time dependent Cox proportional hazard regression model with stepwise variable selection method

Variable	變項說明	Parameter Estimate	Standard Error	Chi-Square	Hazard Ratio	95% CI	P-Value
pt_sex	男性病人	0.89938	0.22494	15.9865	2.46	1.58-3.82	< 0.0001
age_85	病人年齡 85 歲以上	0.45562	0.19269	5.5909	1.58	1.08-2.30	0.0181
a_d_item	單張處方藥品項數	0.06521	0.02868	5.1704	1.07	1.01-1.13	0.0230
d_lung_dys	肺部疾病(COPD 除外)	0.41561	0.16968	5.9991	1.52	1.09-2.11	0.0143
func_type_er	就醫科別-急診醫學科	1.05149	0.37107	8.0295	2.86	1.38-5.92	0.0046
dis_hos	地區醫院	0.69944	0.17394	16.1702	2.01	1.43-2.83	< 0.0001
code_a	分局別-台北市	0.40027	0.18315	4.7763	1.49	1.04-2.14	0.0289
l_dr	長效型 BZDs 日劑量	1.31954	0.33362	15.6439	3.74	1.95-7.20	< 0.0001

The goodness-of-fit (GOF) measure, n=1356, adjusted generalized $R^2 = 0.0578$, indicated a poor fit because the value of that measure is lower than 0.1.

The covariates considered in the stepwise variable selection procedure with the significance level for entry (SLE) and the significance level for stay (SLS) set to 0.15 during the regression analysis were pt_sex, age, age_85, d_sleep, d_af_hf, d_liver_dys, d_renal_dys, d_lung_dys, inday, func_type_m, func_type_fm, func_type_s, func_type_psy, func_type_neu, func_type_er, func_type_no, func_type_other, func_type_pul, linc_year_all, init_year_all, prsn_age_all, a_d_item, a_d_item_3, a_d_item_6, a_d_item_20, bb, cardio_bb, nsaid, acei, aspirin, others, n_dr, s_dr, i_dr, l_dr, nbhra_accumudose, sabzd_accumudose, iabzd_accumudose, labzd_accumudose, med_hos, reg_hos, dis_hos, clinic, phar, code_a, code_b, code_c, code_d, code_e, code_f. Model-fitting techniques for regression diagnostics (e.g., check for multicollinearity) were used to assure the quality of analysis result.

第五章 討論

第 1 節 各研究分組背景資料討論

本研究挑選之 1,356 位 COPD 病人，是至少發生過一次因 COPD 診斷而住院之對象，可視為已剔除較輕微之 COPD 病人。其中，於門診追蹤半年期間未使用 BZRAs 藥品者，共 902 位(66.5%)、使用 BZRAs 未連續 28 天者，共 215 位(15.9%) 以及連續使用 BZRAs 至少 28 天者，則有 239 位 (17.6%)。研究對象於年齡、性別分布上不具顯著差異。

三組病人在肝、腎及心房纖維顫動/心衰竭之疾病分布上無統計差異，惟於睡眠疾病與肺部疾病（COPD 除外）上達顯著意義。針對睡眠疾病，暴露於 BZRAs 下之兩組分布較高，此現象與 BZRAs 常用於治療精神與睡眠疾病有關；另在肺部疾病（COPD 除外）則以未使用 BZRAs 組與使用未連續 28 天組之分布較高，由於早期文獻指出，使用 BZRAs 可能會發生呼吸功能之變化，尤其針對有肺部疾病之對象其風險更高，故臨床醫師針對肺部疾病較複雜之病人，於開立方 BZRAs 時，尤其小心。因而可合理解釋本研究暴露 BZRAs 較低者（未使用 BZRAs 組與使用未連續 28 天組），其肺部疾病較為複雜。

三組皆以內科為主就醫科別，約佔 60%（見表 4-5）；其中在精神科時達顯著意義，以暴露 BZRAs 之組別分布較高，此現象與 BZRAs 類藥品常用於精神相關疾病應有關聯，因此，暴露 BZRAs 之研究對象在就醫科別為精神科之分布亦會較多。

針對 BZRs 處方型態，曾使用 BZRs 之病人約佔 33.5%，且 17.6% 之病人連續使用至少 28 天。由 Cheng 等人於 2008 年發表之文獻指出，⁸台灣老人（65 歲以上）在 2002 年領過一次以上 BZDs 處方之年盛行率（1-year prevalence）為 43%，此研究利用 National Health Insurance program 進行觀察，共納入 4,267 位 65 歲以上老人，其中有 1,826 位在觀察期間至少領取一張含有 BZDs 之處方。相較本研究，65 歲以上老人曾領過一張含 BZRs 處方之 0.5 年盛行率（0.5-year prevalence）約 33.5%，但此盛行率是專指 65 歲以上老人納入前一年未使用過 BZRs 及納入前一年未被診斷 COPD 而言，若剔除前述條件則 65 歲以上老人至少領過一次含 BZRs

處方之 0.5 年盛行率（0.5-year prevalence）約 46.0%（參見圖 4-1）。而本研究指出 65 歲以上老人使用 BZRs 之盛行率比前人研究高的原因可能為研究對象專指老年慢性阻塞性肺部疾病，可推測此 COPD 為促使老人使用 BZRs 之相關因子。

另由 Tamblyn 等人於 1994 年發表之研究，⁶⁸ 調查加拿大 Quebec 省門診老年人問題處方盛行率發現，30.8%的老年病人使用 BZDs 超過 30 天以及 12.9%是接受長效型 BZDs。而本研究發現 65 歲以上老年人符合納入前一年未使用 BZRs 條件者，爾後使用 BZRs 至少連續 28 天有 17.6%，若剔除納入前一年未使用 BZRs 之條件則有 30.1%的老年病人爾後使用 BZRs 連續至少 28 天。然而本研究 BZRs 盛行率多包含非傳統型 BZDs 類藥品（NBBRAs），因此實際使用 BZDs 連續 28 天以上之盛行率應低於 30.1%，但推估 65 歲以上老人使用不適當 BZDs 之比例仍舊不低。

於 BZRs 平均使用日劑量，在使用非傳統型 BZDs、短效型 BZDs 及長效型 BZDs 之平均開方日劑量無達顯著意義，但在中效型 BZDs 則具顯著意義且以使用未連續 28 天組之平均開方日劑量較高；此外，除 BZRs ≥ 28 天組之長效型 BZDs 平均開方日劑量未超過 0.5 DDD (0.43) 外，其餘 BZRs 類藥品之使用皆大於 0.5 DDD，NBBRAs 依序為 1.12、1.11，SABZDs 依序為 0.63、0.69，IABZDs 依序為 0.63、0.53 (BZRs < 28 天組、BZRs ≥ 28 天組) 以及 BZRs < 28 組之 LABZD 為 0.59 DDD。

第 2 節 慢性阻塞性肺部疾病處方改變

本研究所指慢性阻塞性肺部疾病處方改變包含：COPD 藥品種類增加、藥品等級升級及藥品劑量增加三方面進行探討，本指標進行回歸模式分析時，將 BZDs 類藥品依半衰期分為短效型（半衰期小於 5 小時）、中效型（半衰期介於 5-24 小時）及長效型（半衰期大於 24 小時）等三種類型，另將非傳統型 BZDs 藥品（稱為 NBBRAs）共四種 BZRAs（各自放入日劑量與累積劑量之連續變項）與其他相關變項（見表 3-8）放入回歸模式進行分析，表 4-12、4-13、4-14 及 4-17 顯示當病人使用中效型或長效型 BZDs 日劑量愈高愈易促使 COPD 處方改變，由過去文獻得知，老年 COPD 病人易發生 respiratory depression 的副作用多與服用長效型 BZDs 有關，當然亦有其他案例發現使用中效型 BZDs 也會影響病人呼吸功能，但多數文獻較傾向使用長效型 BZDs 之關聯較高，與長效型 BZDs 藥品動態學之特性有關，由於長效型 BZDs 半衰期長再加上因老化造成之生理變化導致老年人使用長效型 BZDs 易發生蓄積作用，增加副作用之風險；而中效型 BZDs 則由於老年人對其感受性較高，當日劑量給予過高時也容易發生藥物不良反應。進一步探討納入對象使用 BZDs 情況後發現：

雖多數文獻強調 COPD 病人使用長效型 BZDs 可能為不適當用藥，易影響呼吸功能，然而多無指出使用多少劑量之長效型 BZDs 危險性較高，通常僅記錄當時研究對象使用之劑量，然而當病人服用低劑量之長效型 BZDs 是否風險仍較服用高劑量之中效型 BZDs 高呢？

一般來說，老年病人使用 BZDs 建議劑量多為成人建議劑量的一半，若由此點檢視本研究族群使用 BZDs 劑量分布之情況，將 BZDs 依 WHO 之每日定義劑量分為適當日劑量 (≤ 0.5 DDD) 與不適當日劑量 (> 0.5 DDD) 兩種類型發現，本研究超過一半 (51%) 的病人使用不適當日劑量的中效型 BZDs，而長效型 BZDs 約 40%，但其平均日劑量皆大於 0.5 DDD (長效型 BZDs 平均日劑量約為 0.52 ± 0.46 (0.03~2.00)，中效型 BZDs 平均日劑量約為 0.57 ± 0.41 (0.06~3.73))。故推測老年 COPD 病人的 BZDs 劑量如使用不適當，皆可能影響其呼吸功能，造成 COPD 處方改變因素之一。

5.2.1 慢性阻塞性肺部疾病藥品種類增加

本研究指標之回歸模式分析亦呈現當老年 COPD 病人使用中效型 BZDs 日劑量愈高愈容易發生 COPD 藥品種類增加(表 4-12)，且達顯著差異(P 值為 0.0056)。然而長效型 BZDs 在本指標雖未達顯著意義，但其 HR 方向與使用中效型 BZDs 相同，得此結果之可能因素如本章第二節之討論。

5.2.2 慢性阻塞性肺部疾病藥品等級升級

本研究指標之回歸模式分析指出當老年 COPD 病人使用中效型 BZDs 日劑量愈高，愈容易發生 COPD 藥品等級升級(表 4-13)，雖未達顯著意義(P 值為 0.0690)。

5.2.3 慢性阻塞性肺部疾病藥品劑量增加

本指標之回歸模式分析指出當老年 COPD 病人服用長效型 BZDs 之日劑量愈高時愈容易提高 COPD 藥品劑量增加的風險(表 4-14)，且達顯著意義 (P 值為 0.0185)。



第 3 節 慢性阻塞性肺部疾病入院治療

此指標利用 COPD 病人發生急診或住院任一事件進行回歸分析，如前述之分析方法放入四種 BZRA (各自放入日劑量與累積劑量之連續變項) 及其他相關變項（見表 3-8）於回歸模式中，表 4-18 顯示當 COPD 病人使用長效型 BZDs 日劑量愈高時，容易發生入院治療的事件。

過去文獻證實，COPD 病人服用長效型 BZDs 可能提高影響呼吸功能風險，尤其老年人因老化導致生理變化進而增加藥品蓄積於體內，使老年 COPD 病人產生之風險更高。

5.3.1 急診事件-因慢性阻塞性肺部疾病診斷

本研究指標分析後，未出現 COPD 病人因使用 BZRA 而發生急診事件之相關因子，造成此結果的原因可能為：

- (一) 由於全民健康保險局研究資料庫提供之檔案，無法得知病人入急診治療之真實診斷，而本研究針對此研究指標是藉由設立某些條件（見圖 3-2）間接推估病人入急診治療是因慢性阻塞性肺部疾病發生變化，因此在最初事件判定時可能有所誤差導致無出現任何 BZRA 相關之變項。
- (二) 目前針對 COPD 急性發作且需入院治療之臨床處置，除症狀治療外，同時投予注射型抗生素為一普遍之現象。然而，本研究未將使用注射型抗生素類藥品列為判斷 COPD 急診事件之條件，可能因而忽略許多因 COPD 而入急診治療之事件，以致本研究最終有發生 COPD 急診事件之比例，僅佔全研究群體之 6.2%，可能有低估的疑慮。
- (三) 亦有可能 COPD 病人有無使用 BZRA 與發生急診事件確實無關。

5.3.2 住院事件-因慢性阻塞性肺部疾病診斷

本指標分析後得 COPD 病人使用長效型 BZDs 劑量愈高時相較劑量低者，增加住院事件之風險，達顯著意義 (P 值為 0.0008)。此外，本研究指標的分析結果亦指出使用中效型 BZDs 日劑量愈高其發生住院事件之風險亦較高，但其未達顯著意義。

第 4 節 Benzodiazepine Receptor Agonists 與慢性阻塞性肺部疾病之關聯

本研究之研究指標主分為兩個面向，一為 COPD 處方改變，另一為因 COPD 惡化入院治療，不論在處方改變（見表 4-12、13、14 與表 4-17）或入院治療的回歸模式（見表 4-16 及 18）可發現使用中效型 BZDs 日劑量愈高、長效型 BZDs 日劑量愈高時，皆為事件之正相關因子。

檢視兩個合併之研究指標，按就醫行為而論，入院治療為較嚴重之 COPD 病情變化，預測此指標之變項出現長效型 BZDs 可合理解釋。以藥品動態學觀點而言，老年人因老化現象導致生理變化常使藥品不易排除，像是 diazepam 屬於高脂溶性之長效型 BZDs，易蓄積於老年人而達毒性濃度，此時若使用的劑量較高亦會加重其產生蓄積作用之風險，本研究對象使用之中效型或長效型 BZDs 平均日劑量幾乎超過 0.5 DDD，更會加重事件發生之風險。

觀察表 4-12 至表 4-18 共七種回歸模式所得之 R-square 值發現，表 4-18 之值略低，代表此模式解釋能力較為不足，據文獻指出，⁶⁹ 以存活分析研究所得之 R-square 値大於 0.1 時，即代表模式具一定程度之解釋能力。換言之，本研究其餘模式之解釋力是可接受。故推測當使用中效型 BZDs 日劑量愈高、長效型 BZDs 日劑量愈高時，發生事件之風險也有愈高之趨勢。

另早期研究指出，針對年輕受試者或短時間使用短效型 BZDs 時，由於受試者通常具某程度以上之代謝能力且短效型 BZDs 半衰期短，故不易發生藥品蓄積作用。然而，由 Kanba 等人於 1991 年發表之文獻中，⁷⁰ 指出老年人在使用 triazolam 四週後確有藥品蓄積情況，當 BZDs 發生蓄積作用時，除加重安眠作用外，也容易導致副作用產生。此外，由 Greenblatt 等人於 1991 年發表之研究中，⁷¹ 探討老年人對短效型 BZDs-triazolam 之感受性，分別針對 26 位健康年輕受試者（平均年齡 30 歲）與 21 位健康老年受試者（平均年齡 69 歲）隨機給予安慰劑、0.125 mg 及 0.25 mg 的 triazolam 進行雙盲試驗，結果顯示在 triazolam 的濃度與劑量成比例關係且老年族群與年輕族群在同樣劑量下呈現較高的濃度，故證明老年人在 triazolam 的感受性的確較高且此研究最終建議老年人使用 triazolam 時 50% 成人劑量即可。雖本研究並無跑出使用短效型 BZDs 為任一事件之正相關因子，但由於在 BZRAs 處

方型態分析中發現，納入對象使用短效型 BZDs 之平均日劑量也高於一般建議於老年人使用之劑量，使用未連續 BZRAs 28 天組與連續使用 BZRAs ≥ 28 天組的平均日劑量均大於 0.5 DDD (0.63 與 0.69 DDD，見表 4-8)，由於仍可能發生藥品蓄積而導致呼吸功能受影響之情形，故臨床使用仍需注意。

再者，本研究指標進行分析時仍有些許變因未放入回歸模式內，舉例來說：本研究判斷 COPD 控制情形有以入院治療（急診/住院事件）作為指標之一，而目前文獻發現 COPD 病人使用 *N*-acetylcysteine (NAC) 藥品可降低病人 COPD 急性發作次數，因此歐洲某些國家針對 COPD 病人已廣泛使用 NAC，根據 Gerrits 等人於 2003 年發表之研究，⁷² 針對 1,219 位 COPD 住院病人，依其出院處方開立 NAC 之有無作為分組依據，至多觀察一年內的再住院情況，結果指出使用 NAC (400 mg/day) 發生再住院較無使用 NAC 的風險低 (relative risk 為 0.67) 且達顯著意義。可降低 COPD 急性發作次數主要是藉由 NAC 之化痰作用（藉 sulphhydryl group 將 mucoproteins 之間的雙硫鍵水解，以達化痰效果）及抗氧化效果。

另 Decramer 等人於 2005 年發表之一隨機、安慰劑對照組之研究，⁷³ 由 50 個中心隨機納入 523 位 COPD 病人觀察 3 年時間，隨機給予 NAC 600 mg/day，主要研究終點為每年 FEV₁ 降低比例及每年 COPD 急性發作次數，結果發現在 FEV₁ 降低比例上未達統計意義，且 NAC 具有減低 COPD 急性發作次數之優勢僅在病人尚未使用吸入性固醇類藥品之對象有幫助。

因而推測造成入院治療之研究指標中，使用中效型 BZDs 未達統計意義或許與未控制 NAC 之使用有關。

本研究之納入對象使用化痰、祛痰藥品（包括：*acetylcysteine*、*carbocysteine*、*mesna* 及 *bromhexine*）約佔 28.1%，三組依序為 28.2、26.1 及 29.7% (non-BZRAs 組、BZRAs < 28 天組及 BZRAs ≥ 28 天組)。而本研究無將化痰、祛痰藥品列入分析，亦無針對納入對象使用之 COPD 藥品做區分，故對於預測影響 COPD 控制之因素可能產生些許變化，未來可進一步分析，以得更完善之解釋。

表 5-1 各研究指標與 Benzodiazepine Receptor Agonists 之關聯

	COPD 處方改變				COPD 入院治療		
	藥品種類增加	藥品等級升級	藥品劑量增加	合併事件	急診事件	住院事件	合併事件
中效型 BZDs 日劑量	✓	✓*		✓			
長效型 BZDs 日劑量			✓		✓	✓	

✓ 提高指標事件發生之風險

*0.0690



第 5 節 其他影響慢性阻塞性肺部疾病之相關因子

整合本研究七項研究指標發現可能與 COPD 控制的相關因子除 BZRAs 藥品外尚有其他相關因素存在，

正相關因子如：

- (一) 當老年 COPD 病人有其他肺部疾病（慢性阻塞性肺部疾病除外）
- (二) 病人年齡愈高，尤其是 85 歲以上
- (三) 門診單張處方藥品項數愈高，尤其是 7 筆以上
- (四) 就醫科別為胸腔內科/內科（胸腔內科除外）/急診醫學科/不分科
- (五) 醫療層級為地區醫院
- (六) 分局別為台北市、北區或東區
- (七) 醫師執業年資愈長

病人同時患有非 COPD 之肺部疾病或年齡愈高時，為促使事件發生之危險因子。此外，當門診單張處方藥品項數愈多，也為發生研究指標之高風險因子，此現象可能與病人本身病情較差（因而需較多藥品治療），或者由於藥品項數多而提高藥品交互作用之發生，此兩種推測皆可說明處方藥品項數愈多，會提高事件之發生。

以就醫科別而言，當病人病況惡劣或病情控制差時，通常到內科（胸腔內科除外）、胸腔內科或急診就醫，因此，可合理解釋此類就醫科為正相關之因子。

另地區醫院會提高事件指標發生的原因，可能與其就醫距離及便利性有關。當 COPD 急性發作或惡化時，由於地區醫院較分布較廣，提升就醫方便性，因而觀察到地區醫院為發生研究指標之正相關因素。

本研究同時控制環境對研究事件之影響，當分局別分布在台北市或北區時，容易發生指標事件。推估與氣候或都市化之程度有所關聯，由於北部氣候變化明顯，可能在氣候轉換時易促使事件之發生；此外，北部是國內醫療資源最富足之地，就醫對象常以病況較複雜或病情較不穩定之分布為高；反之，以東部地區而言，其醫療品質較為不足與落後，因而，皆有可能造成此變因為發生指標事件之正相關因子。

最後，本研究觀察到當醫師執業年資愈長，愈容易發生事件。但由表 4-10 得知，在醫師執業平均年資與專科醫師平均年資兩部分之數值為不合理的現象，應以醫師執業之平均年資較長才是，此現象可能與鍵入醫師資料錯誤有關；再者，由健保資料庫所提供之專科醫師科別（附錄五）與衛生署核可之專科證書亦有所出入，因此，造成本研究針對醫師執業平均年資及專科醫師平均年資之資訊可靠度低，故無法斷定醫師執業年資愈長為發生指標事件之正相關因素。

負相關因子如：

- (一) 使用具選擇性之 β -blockers/ACEIs/aspirin/併用藥中屬「其他類」之藥品
- (二) 醫療層級為基層診所
- (三) 門診單張處方藥品項數 3 筆以下
- (四) 就醫科別為內科（胸腔內科除外）

當醫療層級為基層診所或門診單張處方藥品項數 3 筆以下，可視為病人本身病情較輕微或病情穩定，故為發生研究指標之負相關因素；針對專一性高之選擇性 β -blockers 藥品其作用機轉罕發生 pulmonary bronchospasm，因此屬於負相關因子。另就醫科別為內科（胸腔內科除外）是解釋為病人至內科（胸腔內科除外）就醫後，相較於其它就醫科別發生事件指標之風險低。

早期普遍認為 COPD 主要是由吸菸所引起之慢性肺部發炎疾病，但近來有許多文顯指出，COPD 為一全身性之疾病，舉凡動脈硬化症（atherosclerosis）、冠狀動脈疾病（coronary artery disease）、焦慮及憂鬱等病症皆是 COPD 之併發症。COPD 造成心血管系統異常之機制雖尚未釐清，但由於肺部與呼吸道的發炎反應，使得促發炎介質以直接或間接的方式釋放至循環系統。⁷⁴ 此類介質（如：cytokine、C-reactive protein 及 chemokines）會使人體呈現持續性之發炎狀態，進而使血液之凝集能力增高及血管內皮細胞活化，而導致動脈硬化發生，最終引起心臟病及中風等心血管疾病事件。

由於心血管疾病造成之全身性血管功能異常是引起 COPD 病人患病與死亡之主要原因。而為探討 COPD 提高心血管疾病風險機制之關聯，由 Maclay 等人，⁷⁵ 於 2009 年發表之研究，共納入 18 位 COPD 病人及 17 位健康受試者且於年齡與菸史上具一致性，同時以兩組之 endothelial vasomotor、fibrinolytic function 及 arterial

stiffness 三方面進行比較，結果指出僅 arterial stiffness 在 COPD 組明顯增加，且達顯著意義（P 值為 0.0030）。由於 arterial stiffness 增加，導致中央主動脈收縮壓 (central aortic systolic pressure) 上升、提高左心室後負荷 (left ventricular after-load) 及降低 diastolic coronary artery filling 等等的變化，皆於提升心血管疾病風險上扮演重要之因素，故 COPD 的確會提高心血管疾病之風險。

本研究最初設計時，原是視 ACEIs 與 aspirin 等藥品為影響研究指標之干擾因子，然而由回歸分析之結果發現，使用 ACEIs、aspirin 及具選擇性之 β -blockers 等心血管類藥品，對於指標事件的發生為一負相關因子，推測此現象可能與心血管類藥品可減低心血管疾病之發生有關，因而對研究事件之發生具保護效果。

此外，併用藥歸類中屬「其他類」之藥品，亦發現在指標事件上具保護效果。由 Pitchford 於 2007 年發表之文獻提及，⁷⁶ 藉由 thromboxane A₂ (TxA₂) 增加合成之趨勢，反映出 COPD 病人具高敏感度 (hyperreactivity) 之血小板。血小板之依附作用與血栓之形成皆常見於動脈硬化之過程，在動脈硬化形成期間，血小板與發炎細胞發生相互作用，誘使急性心血管事件之發生 (例如：急性冠狀動脈事件)，因此，抗血小板類藥品能與動脈硬化中活化之血小板抗衡，以降低心血管事件發生。本研究「其它類」併用藥包含 dipyridamole (92.3%)、propafenone (0.1%)、propoxyphene (5.0%) 及 nitrofurantoin (2.6%) 等四項藥品，其中 dipyridamole 為抗血小板之藥品且其佔率甚高，故此變項得到具保護事件指標發生之結果可能與 dipyridamole 之高佔率相關。

除本節提及之可能影響研究指標發生的相關因子外，像是 COPD 病情程度差異理應也為一重要因素，但因資料庫無法提供 COPD 病人之 FEV₁ 數值，而不易判斷其病情嚴重程度，故本研究未將此因素列入分析。然而，若治療 COPD 之藥品含有吸入性固醇類與長效型 β_2 致效劑之合併複方藥品 (以 ICS_LABA 表示) 時，臨床上普遍視為其病況較為嚴重，而本研究納入 1,356 位病人中，於住院期間 (首次住院診斷為 COPD 之 65 歲以上病人) 曾使用過 ICS_LABA 藥品者共 79(5.8%) 位，進一步分析此 79 位病人在各指標事件之分布得知，其相對於原 1,356 位病人於各事件之比例均較高，僅住院事件除外，見表 5-2，而此現象可能與單由 COPD 治療藥品來判斷其疾病嚴重度仍然不足有關，但依舊可觀察到使用 ICS_LABA 者，有較高發生事件之趨勢。故，若以此作為判斷 COPD 嚴重度之標準再進行回歸分

析（見附錄六），針對發生 COPD 治療藥品種類增加及 COPD 治療藥品等級升級兩事件上，曾使用 ICS_LABA 者，相對於未使用者發生事件之風險較高($HR = 1.86$ 、 2.00)，且達顯著差異($P = 0.0039$ 、 0.0161)；就其他研究指標而言，雖 ICS_LABA 未達顯著意義，但其 HR 方向仍顯示為發生事件之正相關因素，可能與人數過少而未達統計差異有關。

但仍有相關因子（如：病人性別），對於研究指標的相關性是不一致的，此現象與資料庫之研究限制可能有關，因申報時鍵入錯誤的資料是有機會發生，因而造成此現象出現。

表 5-2 各指標事件之分布及其佔率

研究指標	原始納入對象 N = 1,356 (%)	住院使用 ICS_LABA 對象 N = 79 (%)
COPD 處方改變（合併事件）	404 (29.8)	40 (50.6)
COPD 藥品種類增加	283 (20.9)	33 (41.8)
COPD 藥品等級升級	208 (15.3)	21 (26.6)
COPD 藥品劑量增加	163 (12.0)	16 (20.3)
COPD 入院治療（合併事件）	162 (11.9)	12 (15.2)
急診事件	84 (6.2)	10 (12.7)
住院事件	106 (7.8)	5 (6.3)

表 5-3 各研究指標與其他相關因子之關聯

	COPD 處方改變				COPD 入院治療		
	藥品種類增加	藥品等級升級	藥品劑量增加	合併事件	急診事件	住院事件	合併事件
肺部疾病 (COPD 除外)	✓		✓	✓	✓		✓
病人年齡						✓	
年齡≥ 85							✓
併用藥品							
ACEIs	★	★	★	★			
Aspirin		★	★	★			
選擇性 β-blockers	★	★	★	★			
Others	★						
分局別							
台北市		✓		✓			✓
北區	✓	✓		✓			
東區						✓	



✓ 提高指標事件發生之風險；★對於指標事件發生具保護效果；

ACEIs: angiotensin-converting enzyme inhibitors

Others: dipyridamole (92.3%), propafenone (5.0%), propoxyphene (2.6%) and nitrofurantoin (0.1%)

第 6 節 使用 Benzodiazepine Receptor Agonists 發生髖骨折之風險

BZRs 除潛藏之中樞神經作用外，近來亦有研究指出與發生髖骨折之事件有所關聯，尤其是針對老年使用對象。主因為 BZRs 類藥品之中樞神經作用較容易使老年人呈意識模糊或注意力減低情況，而提高跌倒事件之發生。

由 Chang 等人,⁷⁷ 於 2008 年之一篇探討 65 歲以上使用 BZDs 與髖骨折關聯性之研究指出，暴露 BZDs 的病人相對於未暴露者有較高風險發生髖骨折事件，且達顯著差異 (adjusted odds ratio 為 1.7)，另亦發現在初使用 BZDs 的 30 天內，發生髖骨折之風險尤其高 (adjusted odds ratio 為 5.6)。然而本研究並未針對 COPD 病人使用 BZRs 類藥品發生髖骨折事件著墨，因此，未來也可進一步分析 COPD 病人服用 BZRs 類藥品與發生髖骨折之關聯。



第 7 節 研究特色

過去文獻探討 BZRAAs 對 COPD 病人造成呼吸功能的變化常受許多干擾因子影響，本研究為降低此影響，納入條件為前一年在門、急診之用藥紀錄為未使用過 BZRAAs 與門、急、住診無診斷過 COPD 之病人，以提升研究結果真實性。

本研究為探討 BZRAAs 對 COPD 病人造成 COPD 病情之變化，除將 BZRAAs 依其半衰期分為短效、中效、長效 BZDs 及非傳統型 BZDs 外，亦各自放入其日劑量變項與累積劑量等連續變項進行分析且觀察半年，以得更準確 BZRAAs 與影響 COPD 之關聯。

此外，本研究進行回歸分析時，除觀察 BZRAAs 類藥品與病人 COPD 之關聯性外，亦同時放入併用藥品、醫師背景與醫療機構之其他相關因素進行控制，以期能更完整預測分析之結果。



第 8 節 研究限制

由於健康保險資料庫是為保險給付所創設之資料庫，於藥品給付及醫療費用上具較完善的整理，然而對疾病或藥品之研究充斥許多限制，例如：

- (一) 判斷 COPD 變化，是以 spirometry 之結果較為準確，但限於資料庫無提供此項數據，故僅以 COPD 藥品變化做為參考指標。
- (二) 申報時鍵入錯誤，以致資料庫藥品資訊非百分百正確，故在評估研究指標時會造成誤差，如：使用劑量、使用頻次、開方天數。
- (三) 無法準確的判斷出病人是因 COPD 病情變化而接受急診治療，僅可由其他間接證據來確認，故對於研究指標會有預估不準之情形。
- (四) 無法得知病人生活習慣之特性：抽菸、飲酒之行為。
- (五) 病人用藥順從性亦無法得知。
- (六) 住院醫療費用清單明細檔無法得知病人住院用藥之開方日期、使用天數與有無使用，僅知其於住院期間醫師曾開立過此藥品之訊息，故本研究無法正確註記病人於住院時 BZRs 之使用情形，故本研究在設計時，針對排除條件之設立僅剔除納入前一年之門急診紀錄為使用過 BZRs 藥品者。

非資料庫之限制：

- (一) 研究指標二判斷是藉由 GOLD 建議慢性阻塞性肺部疾病之用藥準則，⁴ 然台灣地區治療慢性阻塞性肺部疾病之醫療行為是否按照 GOLD 指引，未十分確定。
- (二) 基層診所有時開立甲基茶鹼類藥品並非為了治療慢性阻塞性肺部疾病，但為方便申報會診斷 COPD，可能會導致研究指標判斷誤差。

第陸章 結論與未來方向

藉全民健康保險研究資料庫發現老年 COPD 病人以男性居多且使用 BZRAs 之平均日劑量幾乎高於建議用於老年人之日劑量；此外，COPD 病人使用 BZRAs 類藥品約 17.6%為連續暴露至少 28 天。

就促使 COPD 藥品種類增加之事件而言，使用中效型 BZDs 高日劑量相對於低劑量有較高風險促使事件發生。

針對 COPD 藥品等級升級之事件，服用高日劑量之中效型 BZDs 有較高發生事件之風險，雖未達統計差異（P 值為 0.0690）。

就促使 COPD 藥品劑量增加之事件而言，使用長效型 BZDs 高日劑量相對於使用低劑量者有較高風險發生 COPD 藥品劑量增加。

就急診事件的影響上，在 BZRAs 藥品上未觀察到任何顯著差異。

針對住院事件，服用長效型 BZDs 劑量愈高，相較於劑量低者有較高的風險發生住院事件。

綜合七項研究指標，老年 COPD 病人使用較高日劑量之中效型或長效型 BZDs 時，相對於劑量低者提高發生 COPD 治療處方變化或 COPD 入院治療事件之風險。因此，老年 COPD 病人在中效型及長效型 BZDs 之日劑量選擇上，尤需注意。

未來可依據老年 COPD 病人使用之 COPD 藥品先進行分組，藉由藥品之分類，可詳細辨別 COPD 病人之疾病程度差異，如探討有使用吸入性固醇類藥品與長效型 β_2 致效劑之合併複方藥與使用單方藥品之 COPD 病人，分別受 BZRAs 藥品影響呼吸功能之差異，亦可將 BZRAs 依其給予劑量再次分組進行分析，以得更深入之用藥安全資訊。

參考文獻

1. Minino A, Heron M, Smith B. Deaths: preliminary data for 2004. *Natl Vital Stat Rep* 2006;54:1-49.
2. 台灣胸腔暨重症加護醫學會:2007 慢性阻塞性肺病診治指引. (Accessed 2009 May 18, at http://www.tspccm.org.tw/download/2007/12/copd_2007.pdf.)
3. World health statistics 2008. (Accessed 2009 May 12, at http://www.who.int/whosis/whostat/EN_WHS08_Full.pdf.)
4. Calverley P, Agusti A, Anzueto A, et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Updated 2008.
5. Vallarino C, Rajagopalan R, Mini L. Prevalence of Insomnia among patients with chronic obstructive pulmonary disease in a large database. *Value Health* 2005;8:1-163.
6. Brenes G. Anxiety and chronic obstructive pulmonary disease: prevalence, impact, and treatment. *Psychosom Med* 2003;65:963-70.
7. Fick D, Cooper J, Wade W, Waller J, Maclean J, Beers M. Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults: results of a US consensus panel of experts. *Arch Intern Med* 2003;163:2716-24.
8. Cheng J, Huang W, Lin K, Shih Y. Characteristics associated with benzodiazepine usage in elderly outpatients in Taiwan. *Int J Geriatr Psychiatry* 2008;23:618-24.
9. Stege G, Vos P, van den Elshout F, Richard D, van de Ven M, Heijdra Y. Sleep, hypnotics and chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2008;102:801-14.
10. Ashton H. Guidelines for the rational use of benzodiazepines. When and what to use. *Drugs* 1994;48:25-40.
11. Celli BR, MacNee W, ATS/ERS TF. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004;23:932-46.
12. Williams D, Bourdet S. Chronic Obstructive Pulmonary Disease. In: *Pharmacotherapy: a pathophysiologic approach*. 7 ed: McGraw-Hill; 2008.
13. National Center for Health Statistics. National Health Interview Survey. Hyattsville, MD: U.S. Department of Health and Human Services, CDC, NCHS, 2001..
14. Mannino D, Homa D, Akinbami L, Ford E, Redd S. Chronic obstructive pulmonary disease surveillance-United States, 1971-2000. *MMWR Surveill Summ* 2002;51:1255-9.
15. 行政院衛生署:衛生統計系列(四)全民健康保險醫療統計. (Accessed 2009 June 2,

at

[http://www.doh.gov.tw/CHT2006/DM/DM2_2.aspx?now_fod_list_no=10349&class_no=440&level_no=3.\)](http://www.doh.gov.tw/CHT2006/DM/DM2_2.aspx?now_fod_list_no=10349&class_no=440&level_no=3.)

16. Jemal A, Ward E, Hao Y, Thun M. Trends in the leading causes of death in the United States, 1970-2002. *JAMA* 2005;294:1255-9.
17. Martin R, Bartelson B, Smith P, et al. Effect of ipratropium bromide treatment on oxygen saturation and sleep quality in COPD. *Chest* 1999;115:1338-45.
18. 中央健康保險局：健保用藥品項查詢. (Accessed 2009 May 25, at [http://www.nhi.gov.tw/inquire/query1.asp?menu=1&menu_id=8&WD_ID=42.\)](http://www.nhi.gov.tw/inquire/query1.asp?menu=1&menu_id=8&WD_ID=42.)
19. Micromedex® Healthcare Series, (electronic version). Thomson Micromedex (Accessed 2009 May 13, at [http://www.thomsonhc.com.\)](http://www.thomsonhc.com.)
20. Tze-PIN N, Mathew N, Calvin F, Keng B, Wan-Cheng T. Co-morbid association of depression and COPD: A population-based study. *Respir Med* 2009;1-7.
21. Mikkelsen R, Middelboe T, Pisinger C, Stage K. Anxiety and depression in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). A review. *Nord J Psychiatry* 2004;58:65-70.
22. Roth T. Hypnotic use for insomnia management in chronic obstructive pulmonary disease. *Sleep Med* 2009;10:19-25.
23. Becker H, Piper A, Flynn W, et al. Breathing during sleep in patients with nocturnal desaturation. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:112-8.
24. McNicholas W. Impact of sleep in COPD. *Chest* 2000;117:48S-53S.
25. Klink M, Quan S. Prevalence of reported sleep disturbances in a general adult population and their relationship to obstructive airways diseases. *Chest* 1987;91:540-6.
26. McSweeny A, Grant I, Heaton R, Adams K, Timms R. Life quality of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med* 1982;142:473-8.
27. Karajgi B, Rifkin A, Doddi S, Kolli R. The prevalence of anxiety disorders in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Psychiatry* 1990;147:200-1.
28. Isoaho R, Keistinen T, Laippala P, Kivela S. Chronic obstructive pulmonary disease and symptoms related to depression in elderly persons. *Psychol Rep* 1995;76:287-97.
29. Engström C, Persson L, Larsson S, Rydén A, Sullivan M. Functional status and well being in chronic obstructive pulmonary disease with regard to clinical parameters and smoking: A descriptive and comparative study. *Thorax* 1996;51:825-30.
30. Dowson C, Laing R, Barraclough R, Mulder R, Norris K, Drennan C. The use of the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) in patients with chronic

- obstructive pulmonary disease:a pilot study. NZ Med J 2001;114:447-9.
31. Vogege C, von Leupoldt A. Mental disorders in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Respir Med 2008;102:764-73.
 32. Ebert B, Wafford K, Deacon S. Treating insomnia: Current and investigational pharmacological approaches. Pharmacol Ther 2006;112:612-29.
 33. Mohler H, Fritschy J, Rudolph U. A new benzodiazepine pharmacology. J Pharmacol Exp Ther 2002;300:2-8.
 34. Huang W, Lai I. Patterns of sleep-related medications prescribed to elderly outpatients with insomnia in Taiwan. Drugs Aging 2005;22:957-65.
 35. Marriott S, Tyrer P. Benzodiazepine dependence. Avoidance and withdrawal. Drug Saf 1993;9:93-103.
 36. Benzodiazepines. In: AHFS drug information. Bethesda, MD: Published by authority of the Board of Directors of the American Society of Hospital Pharmacists; 2008.
 37. Charles F, Lora L, Morton P, Leonard L. Drug Information Handbook 2008-2009 Lexi-Comp.
 38. Mary A, Lloyd Y, Wayne A, B. J, Brian K, Robin L. Handbook of Applied Therapeutics. 8 ed: Lippincott Williams & Wilkins.
 39. Bechtel W. Pharmacokinetics and metabolism of brotizolam in humans. Br J Clin Pharmacol 1983;16 Suppl 2:279S-83S.
 40. Gan T. Pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of medications used for moderate sedation. Clin Pharmacokinet 2006;45:855-69.
 41. Dровер D. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of short-acting hypnotics: zaleplon, zolpidem and zopiclone. Clin Pharmacokinet 2004;43:227-38.
 42. Garzone P, Kroboth P. Pharmacokinetics of the newer benzodiazepines. Clin Pharmacokinet 1989;16:337-64.
 43. EMEA-Veterinary Medicines - Maximum Residue Limits (MRL)-brotizolam. (Accessed 2009 June 15, at <http://www.emea.europa.eu/pdfs/vet/mrls/brotizolam.pdf>.)
 44. Bromazepam prescribing information (Roche). (Accessed 2009 June 15, at <http://www.pbs.gov.au/pi/roplexot10207.pdf>.)
 45. 行政院衛生署. (Accessed 2009 June 15, at <http://203.65.100.151/DO81E0T1.asp?LicId=01031205.>)
 46. Gaddie J, Legge J, Palmer K, Petrie J, Wood R. Effect of nitrazepam in chronic obstructive bronchitis. Br Med J 1972;2:688-9.
 47. Geddes D, Rudolf M, Saunders K. Effect of nitrazepam and flurazepam on the ventilatory response to carbon dioxide. Thorax 1976;31:548-51.

48. Cohn M. Hypnotics and the control of breathing: a review. *Br J Clin Pharmacol* 1983;16 Suppl 2:245S-50S.
49. Model D. Nitrazepam induced respiratory depression in chronic obstructive lung disease. *Br J Dis Chest* 1973;67:128-30.
50. Rhodes S, Parry P, Hanning C. A comparison of the effects of zolpidem and placebo on respiration and oxygen saturation during sleep in the healthy elderly. *Br J Clin Pharmacol* 1990;30:817-24.
51. Hartmut S, Ludger G, Werner C, Christian G. The effect of Triazolam and Flunitrazepam---Two Benzodiazepines With Different Half-lives---on Breathing During sleep. *Chest* 1996;109:909-15.
52. George C, Bayliff C. Management of insomnia in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Drugs* 2003;63:379-87.
53. Utting HJ, Pleuvry BJ. Benzoctamine-a study of the respiratory effects of oral doses in human volunteers and interactions with morphine in mice. *Br J Anaesth* 1975;47:987-92.
54. Jolly E, Aguirre L, Jorge E, Luna C. [Acute effect of lorazepam on respiratory muscles in stable patients with chronic obstructive pulmonary disease]. *Medicina (B Aires)* 1996;56:472-8.
55. Ranlov PJ, Nielsen SP. Effect of zopiclone and diazepam on ventilatory response in normal human subjects. *Sleep* 1987;10 Suppl 1:40-7.
56. Beaupre A, Soucy R, Phillips R, Bourgouin J. Respiratory center output following zopiclone or diazepam administration in patients with pulmonary disease. *Respiration* 1988;54:235-40.
57. Cohn MA, Morris DD, Juan D. Effects of estazolam and flurazepam on cardiopulmonary function in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Drug Saf* 1992;7:152-8.
58. Steens RD, Pouliot Z, Millar TW, Kryger MH, George CF. Effects of zolpidem and triazolam on sleep and respiration in mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease. *Sleep* 1993;16:318-26.
59. Beaumont M, Goldenberg F, Lejeune D, Marotte H, Harf A, Lofaso F. Effect of zolpidem on sleep and ventilatory patterns at simulated altitude of 4,000 meters. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:1864-9.
60. Cusack B. Pharmacokinetics in older persons. *Am J Geriatr Pharmacother* 2004;2:274-302.
61. Catherine I, Shelly G, David R, Emily R, Steven M, Joseph T. Geriatrics. In: Graw-Hill M, ed. *Pharmacotherapy: a Pathophysiologic Approach*. 7 ed; 2008.
62. 全民健康保險研究資料庫-承保抽樣歸人檔. (Accessed 2009 June 20, at http://w3.nhri.org.tw/nhird//date_cohort.htm#.)

63. 中央健康保險局 :2001 年 ICD-9-CM 疾病碼一覽表 (Accessed 2009 June 21, at http://www.nhi.gov.tw/webdata/webdata.asp?menu=1&menu_id=&webdata_ID=1008.)
64. Chronic obstructive pulmonary disease. In: Leong WF, ed. MIMS respiratory Taiwan. 3rd ed: CMPMedica Pacific Ltd; 2008/2009:A108.
65. 全民健康保險研究資料庫 : 譯碼簿代碼說明. (Accessed 2009 June 16, at http://w3.nhri.org.tw/nhird//date_02.htm.)
66. Hengameh H, Michelle H, Patricial L. Drug-Induced Pulmonary Disease. In: Pharmacotherapy: a Pathophysiologic Approach. 7 ed: Mc Graw-Hill; 2008:521-34.
67. Rosenow E. Drug-induced pulmonary disease. Dis Mon 1994;40:253-310.
68. Tamblyn R, McLeod P, Abrahamowicz M, et al. Questionable prescribing for elderly patients in Quebec. CMAJ 1994;150:1801-9.
69. Allison P. Survival analysis using the SAS system: a practical guide. Cary, NC: SAS Institute Inc; 1995.
70. Kanba S, Miyaoka H, Terada H, et al. Triazolam accumulation in the elderly after prolonged use. Am J Psychiatry 1991;148:1264-5.
71. Greenblatt D, Harmatz J, Shapiro L, Engelhardt N, Gouthro T, Shader R. Sensitivity to triazolam in the elderly. N Engl J Med 1991;324:1691-8.
72. Gerrits C, Herings R, Leufkens H, Lammers J. N-acetylcysteine reduces the risk of re-hospitalisation among patients with chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J 2003;21:795-8.
73. Decramer M, Rutten-van Molken M, Dekhuijzen P, et al. Effects of N-acetylcysteine on outcomes in chronic obstructive pulmonary disease (Bronchitis Randomized on NAC Cost-Utility Study, BRONCUS): a randomised placebo-controlled trial. Lancet 2005;365:1552-60.
74. van Eeden SF, Sin DD. Chronic obstructive pulmonary disease: a chronic systemic inflammatory disease. Respiration 2008;75:224-38.
75. Maclay J, McAllister DA, Mills NL, et al. Vascular dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2009.
76. Pitchford SC. Novel uses for anti-platelet agents as anti-inflammatory drugs. Br J Pharmacol 2007;152:987-1002.
77. Chang CM, Wu EC, Chang IS, Lin KM. Benzodiazepine and risk of hip fractures in older people: a nested case-control study in Taiwan. Am J Geriatr Psychiatry 2008;16:686-92.

附錄一 治療慢性阻塞性肺部疾病之建議劑量^{19, 37, 64}

Short-acting β_2 agonists (SABA) 建議劑量

Drug	Brand name	Dose			
		Adult		Elderly	
		Topical	Systemic	Topical	Systemic
fenoterol HBr	Berotec aerosol 200 mcg/puff, 300 puffs/15 mL Berotec nebules 1.25 mg/2 mL Berotec tablet 2.5 mg/tab Berotec solution 5 mg/mL, 20mL/btl	MDI 1-2 puffs, q6-8h Max, 8 puffs/day Nebulization 1.25 mg Max, 2.5 mg	Tablet 5-10 mg, tid Solution 5-10 mL, tid	-	-
metaproterenol sulfate (orciprenaline sulfate)	Alupent aerosol 750 mcg/puff, 300 puffs/15 mL Alupent tablet 20 mg/tab	MDI 2-3 puffs, q3-4h Max, 12puffs/day	Tablet 20 mg, tid-qid	-	Tablet I, 10 mg, tid-qid; ↑ to 20 mg, tid-qid as needed
salbutamol sulfate (albuterol sulfate)	Ventolin nebules 5 mg/2.5 mL/amp Ventolin tablet 2 mg/tab	Nebulization 2.5 mg, q4-8h	Tablet 2-4 mg, tid-qid Max, 24 mg/day	-	Table 2 mg, tid-qid Max, 8 mg/day
terbutaline sulfate	Bricanyl turbuhaler 0.5 mg/puff, Bricanyl nebules 2.5 mg/mL Bricanyl tablet 2.5 mg/tab Bricanyl durules 5 mg/tab	DPI 1 puff, q4-6h Max, 12puffs/day Nebulization 4-5 mg, q4-6h	Tablet 5 mg, tid Max, 15 mg/day	-	-

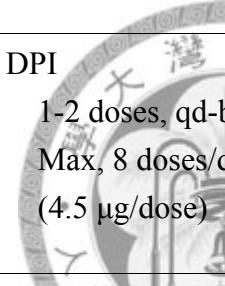
Short-acting anticholinergics 建議劑量

Drug	Brand name	Dose	
		Adult	Elderly
		Topical	
ipratropium bromide *	Atrovent aerosol, 0.02 mg/puff, 200 puffs/10 mL Atrovent nebulus 0.25 mg/mL, 20 mL/btl Atrovent nebulus 0.5 mg/2 mL unit dose	MDI 2 puffs, q6h, Max, 12 puffs/day Nebulization 0.5 mg, q6-8h	-

Combination: short-acting anticholinergics + SABA 建議劑量

Drug	Brand name	Dose	
		Adult	Elderly
		Topical	
ipratropium+ salbutamol*	Combivent aerosol 20 mcg/puff + 120 mcg/puff, 200 puffs/10 mL Combivent nebulus 0.2 mg/mL + 1 mg/mL, 2.5 mL/amp	MDI 2 puffs, q6h, Max, 12 puffs/day Nebulization 3 mL, q6h, Max, 3 mL, q4h	-
ipratropium+ fenoterol*	Berodual aerosol 0.4 mg/mL + 1 mg/mL, 300 puffs/15 mL/btl	MDI 1-2 puffs, q8h, Max, 8 puffs/day	-

Long-acting β_2 agonists (LABA) 建議劑量

Drug	Brand name	Dose			
		Adult		Elderly	
		Topical	Systemic	Topical	Systemic
bambuterol HCl	Bambec tablet 10 mg/tab	-	Tablet I, 10 mg/day	-	Tablet see adult dose
clenbuterol HCl	Spiropent tablet 20 mcg/tab	-	Tablet 20-40 mcg, bid	-	-
formoterol fumarate	Oxis turbuhaler 4.5 mcg/dose, 60 doses/btl Oxis turbuhaler 9 mcg/dose, 60 doses/btl Atock tablet 40 mcg/tab	DPI  1-2 doses, qd-bid Max, 8 doses/day (4.5 μ g/dose)	Tablet 40-160 mcg/day, in 2-3 divided doses	-	-
procaterol HCl	Meptin tablet 50 mcg/tab Meptin liquid 5 mcg/mL, 60 mL/btl	- 	Tablet 50 mcg, qd-bid	-	-
salmeterol	Serevent evohaler 25mcg/puff, 60 puffs/btl, 120 puffs/btl Serevent accuhaler 50mcg/dose 60 doses/btl	MDI 1-2 puffs, bid DPI 1 dose, bid	-	-	-
trimetoquinol HCl	Inolin tablet 3 mg/tab	-	Tablet 3-12 mg/day, in divided 2-3 doses	-	-

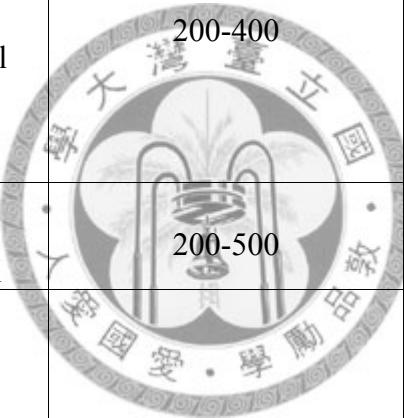
Long-acting anticholinergics 建議劑量

Drug	Brand name	Dose	
		Adult	Elderly
Topical			
tiotropium*	Spiriva (handiHaler) 18 mcg/dose, 30 cap/box	DPI 1 dose, qd	-

Methylxanthines 建議劑量

Drug	Adult	Dose	
		•	Elderly
Systemic			
aminophylline	Tablet 100-300 mg, tid-qid	-	
diprophylline	Tablet 15 mg/Kg/dose, qid	-	
theophylline	Tablet 15-16 mg/Kg/dose or 400 mg/day, in 2-3 divided doses Max, 13 mg/Kg/day or 900 mg/day	-	

Inhaled corticosteroids (ICS) 建議劑量

Drug	Brand name	Dose		
		Adult		
		Low dose (mcg)	Medium dose (mcg)	High dose (mcg)
budesonide	Pulmicort aerosol 200 mcg/puff, 100 puffs/btl Pulmicort turbuhaler 200 mcg/dose, 100 doses/btl Pulmicort nebulus 1 mg/2 mL,	200-400  200-500	>400-800	>800-1600
beclomethasone dipropionate	Beclomet easyhaler 200 mcg/dose, 200 doses/btl	200-500	>500-1000	>1000-2000
fluticasone	Flixotide accuhaler 250 mcg/dose, 60 doses/btl Flixotide accuhaler 50 mcg/dose, 60 doses/btl Flixotide evohaler 250 mcg/puff, 60 puffs/btl Flixotide evohaler 50 mcg/puff, 120 puffs/btl	100-250	>250-500	>500-1000

Combination: ICS + LABA 建議劑量

Drug	Brand name	Dose	
		Adult	Elderly
		Topical	
budesonide+formoterol	Symbicort turbuhaler 80/4.5 mcg/dose, 120 doses/btl Symbicort turbuhaler 160/4.5 mcg/dose 120 doses/btl	DPI 1-2 doses, bid	see adult dose
fluticasone+salmeterol*	Seretide 100 accuhaler 100 mcg/dose + 50 mcg/dose, 60 doses/btl Seretide 250 accuhaler 250 mcg/dose + 50 mcg/dose, 60 doses/btl Seretide 50 evohaler 50 mcg/dose + 25 mcg/dose, 120 doses/btl Seretide 250 evohaler 250 mcg/dose + 25 mcg/dose, 120 doses/btl Seretide 125 evohaler 125 mcg/dose + 25 mcg/dose, 120 doses/btl	DPI 2 doses, qd MDI 2 puffs, qd	see adult dose

Systemic steroids 建議劑量

Drug	Dose	
	Adult	Elderly
	Systemic	
prednisolone	Acute exacerbation: 30-40 mg/day, for 7-14 days	-
methylprednisolone	I, 4-48 mg/day, qd-qid; M, 4-8 mg/day, may increase to 16 mg/day, based on clinic effect	-

MDI: metered dose inhalation;

DPI: dry powder inhalation;

I: initial;

*針對 COPD 之建議劑量



附錄二 本研究分析藥品之每日定義劑量⁶⁴

ATC	Drug	DDD	Unit	Route of administration
Non-benzodiazepine benzodiazepine receptor agonists				
N05CF01	zopiclone	7.5	mg	oral
N05CF02	zolpidem	10	mg	oral
Short-acting benzodiazepines				
N05CD05	triazolam	0.25	mg	oral
		0.2		sublingual/buccal
N05CD08	midazolam	15	mg	oral/parenteral
N05CD09	brotizolam	0.25	mg	oral
Intermediate-acting benzodiazepines				
N05BA04	oxazepam	50	mg	oral
N05CD04	estazolam	3	mg	oral
N05BA08	bromazepam	10	mg	oral
N05BA06	lorazepam	2.5	mg	oral
				sublingual/buccal
N05BA12	alprazolam	1	mg	oral
N05BA17	fludiazepam	0.75	mg	oral
Long-acting benzodiazepines				
N05BA01	diazepam	10	mg	oral/parenteral/rectal
N05BA02	chlordiazepoxide	30	mg	oral
		50		parenteral
N05BA16	nordazepam	15	mg	oral
N03AE01	clonazepam	8	mg	oral/parenteral
N05CD02	nitrazepam	5	mg	oral
N05CD03	flunitrazepam	1	mg	oral/parenteral
Methylxanthines				
R03DA01	diprophylline	1	g	oral/parenteral
R03DA03	proxyphylline	1.2	g	oral/parenteral
R03DA04	theophylline	0.4	g	oral/parenteral
R03DA05	aminophylline	0.6	g	oral/parenteral

ATC	Drug	DDD	Unit	Route of administration
β_2 agonists				
R03AB03	orciprenaline	6	mg	inhal. aer.
R03CB03		60		oral/parenteral
R03AC02	salbutamol	0.8	mg	inhal. aer.
		0.8		inhal. powd.
		10		inhal. sol.
R03CC02		12		oral/parenteral
R03AC03	terbutaline	2	mg	inhal. aer.
		2		inhal. powd.
		20		inhal. sol.
R03CC03		15		oral/parenteral
R03AC04	fenoterol	0.6	mg	inhal. aer.
		0.6		inhal. powd.
		4		inhal. sol.
R03CC04		10		oral/parenteral
R03AC12	salmeterol	0.1	mg	inhal. aer.
R03AC13	formoterol	24	mcg	inhal. aer.
R03AC14	clenbuterol	none	none	inhal. powd.
R03CC13				none
R03AC16	procaterol	60	mcg	inhal. aer.
R03CC08		0.1		oral
R03CC12	bambuterol	20	mg	oral
Anticholinergics				
R03BB01	ipratropium	0.12	mg	inhal. aer.
	bromide	0.12		inhal. powd.
		0.3		inhal. sol.
R03BB04	tiotropium	18	mcg	inhal. powd.
	bromide	5		inhal. sol.

ATC	Drug	DDD	Unit	Route of administration
Corticosteroids				
R03BA02	budesonide	0.8	mg	inhal. aer.
		0.8		inhal. powd.
		1.5		inhal. sol.
R03BA05	fluticasone	0.6	mcg	inhal. aer.
		0.6		inhal. powd.
		1.5		inhal. sol.

ATC	Active ingredients per unit dose (UD)	DDD combine	Dosage form
Combined products			
R03AK03	fenoterol 50 mcg/ ipratropium bromide 20 mcg	6 UD (=6 doses inhal. aer.)	inhal. aer.
R03AK04	salbutamol 0.12 mg/ ipratropium bromide 20 mcg salbutamol 2.5 mg/ ipratropium bromide 0.5 mg/ vial:2.5 ml	6 UD (=6 doses inhal. aer.) 3 UD (=3 vials inhal. sol.)	inhal. aer. inhal. sol.
R03AK06	salmeterol 50 mcg/ fluticasone 0.25 mg (metered dose) salmeterol 25 mcg/ fluticasone 50 mcg (metered dose) salmeterol 25 mcg/ fluticasone 0.125 mg (metered dose)	2 UD (=2 inhal. powd.) 4 UD (=4 doses inhal. aer.) 4 UD (=4 doses inhal. aer.)	inhal. powd. inhal. aer. inhal. aer.
R03AK07	formoterol 4.5 mcg / budesonide 0.16 mg (delivered dose)	4 UD (=4 inhal. powd.)	inhal. powd. Turbohaler

DDD = defined daily dose; r.= rectal; inhal. = inhalation; aer. = aerosol; sol. = solution;
powd. = powder

附錄三 本研究納入分析之疾病類別及其 ICD-9-CM 碼⁶³

ICD-9-CM codes	diagnosis
070x	Viral hepatitis
155x	Malignant neoplasm of liver and intrahepatic bile ducts
3074x	Specific disorders of sleep of nonorganic origin
39891	Rheumatic heart failure (congestive)
40201	Malignant hypertensive heart disease with heart failure
40211	Benign hypertensive heart disease with heart failure
40291	Unspecified hypertensive heart disease with heart failure
40401	Malignant hypertensive heart and renal disease with heart failure
40403	Malignant hypertensive heart and renal disease with heart failure and renal failure
40411	Benign hypertensive heart and renal disease with heart failure
40413	Benign hypertensive heart and renal disease with heart failure and renal failure
40491	Unspecified hypertensive heart and renal disease with heart failure
40493	Unspecified hypertensive heart and renal disease with heart failure and renal failure
4273	Atrial fibrillation and flutter
42731	Atrial fibrillation
428x	Heart failure
460x-519x	Diseases of the respiratory system
570	Acute and subacute necrosis of liver
571x	Chronic liver disease and cirrhosis
572x	Liver abscess and sequelae of chronic liver disease
573x	Other disorders of liver
580x-591x	Nephritis, nephrotic syndrome, and nephrosis, infections of kidney, and hydronephrosis
5920	Calculus of kidney
5929	Urinary calculus unspecified
5930	Nephroptosis
5931	Hypertrophy of kidney
5932	Cyst of kidney acquired
5939	Unspecified disorder of kidney and ureter
7805x	Sleep disturbances

附錄四 存活分析資料整理步驟：以 COPD 藥品種類增加為例

Step 1：將納入對象整理其自『出院後』（指在觀察期間內病人因 COPD 首次住院治療後出院門診持續追蹤）的首次門診用藥且持續追蹤 6 個月之用藥紀錄（包含在特約藥局領藥之紀錄），按照 id_birthday_id 及開方時間作排序，標記藥品開方起日與用藥天數

處方箋型態	開方日
一般處方箋	就醫日 (func_date)
慢性病連續處方箋第二次以後領藥者 (case_type : 08 + card_seq_no : IC02-IC04)	門診處方及治療明細檔 治療結束日期 (treat_end_date) 特約藥局處方及調劑明細檔 調劑日期 (drug_date)

Step 2：在 6 個月的用藥紀錄中，區分病人為連續使用 BZRAs ≥ 28 天或使用未連續 BZRAs 28 天或是未曾使用 BZRAs 且另外註記

Step 3：在門診追蹤期間註記病人第一次發生 COPD 藥品種類增加事件之日期

Step 4：整理所有病人發生 COPD 藥品種類增加事件之時間點，以本事件而言共有 123 個時間點發生 COPD 藥品種類增加

Step 5：將每個與時間相關之變項 (ex: BZD 代表有無使用 benzodiazepines) 切成 123 個時間點，如下所示

- a. BZD_1, BZD_2, BZD_3...BZD_122, BZD_123
- b. 藉此 123 個時間點各往前推 90 天，以觀察病人在此 90 天內有無暴露於 BZD 中，若有暴露則註記為 1，無則註記為 0
- c. 紀錄病人用藥方式以下表呈現

ID	BZD_1	BZD_2	BZD_3	BZD_4	BZD_122	BZD_123
A	0	1	1	1	1	1
B	0	0	1	1	0	0
C	0	1	1	0	1	0

- d. 以 A 而言，在第 2、第 3、第 4、第 122 及第 123 個時間點皆有暴露 benzodiazepines，以 B 而言，只在第 3 個及第 4 個時間點有暴露，以 C 而言，在第 2 個、第 3 個及第 122 個時間點有暴露
- e. 分析方式：在每一個事件時間點（共 123 個時間點）上針對每一個病人

暴露之情形進行分析

Step 6：與時間變化無關的變項（如：性別，病人年齡），則列一個欄位顯示即可

Step 7：將資料由 wide-form 轉成 long-form 以進行 time-dependent Cox proportional

hazard model，形式如下

ID	add_type	T1	T2	Status	BZD	pt_age	pt_sex
A	1	0	2	0	0	68	1
A	1	2	3	0	1	68	1
A	1	3	4	0	1	68	1
A	1	4	5	0	1	68	1
A	1	5	6	0	0	68	1
A	1	6	7	0	0	68	1
A	1	7	8	0	0	68	1
A	1	8	9	0	0	68	1
A	1	9	10	0	0	68	1
A	1	10	11	1	0	68	1
B	0	0	2	0	0	76	0
B	0	2	3	0	0	76	0
B	0	3	4	0	1	76	0
B	0	4	5	0	1	76	0
B	0	5	6	0	0	76	0
B	0	6	7	0	0	76	0
B	0	7	8	0	0	76	0
B	0	8	9	0	0	76	0
B	0	9	10	0	0	76	0
B	0	10	11	0	0	76	0
B	0	11	13	0	0	76	0
B	0	13	14	0	0	76	0
B	0	14	15	0	0	76	0
B	0	15	16	0	0	76	0
B	0	16	17	0	0	76	0
B	0	17	18	0	0	76	0

↑ A 病人在第 11 天（即第 10 個時間點）發生事件

Step 8：利用上述 long-form 檔案進行 time-dependent Cox proportional hazard model

survival analysis

附錄五 全民健康保險研究資料庫之專科醫師科別⁶⁵

專科醫師代碼及科別

代號	專科別
A0100	家庭醫學科
A0200	內科
A0201	心臟專科
A0202	腎臟科
A0299	職業病科
A0300	外科
A0301	整形外科
A0400	小兒科
A0500	婦產科
A0600	骨科
A0700	神經科
A0800	神經外科
A0900	泌尿科
A1000	耳鼻喉科
A1100	眼科
A1200	皮膚科
A1300	精神科
A1400	復健科
A1500	麻醉科
A1600	放射線科（診斷）
A1610	放射線科（腫瘤）
A1620	放射線科（核醫）
A2000	病理科（解剖）
A2010	病理科（臨床）
A2100	核子醫學科
A2200	急診醫學科
A2400	職業醫學科
C0700	口腔顎面外科
C0900	口腔病理科



附錄六 新增慢性阻塞性肺部疾病嚴重度變項之回歸模式

Analysis of Maximum Likelihood Estimates in 慢性阻塞性肺部疾病治療藥品種類增加事件 estimated by fitting time-dependent Cox proportional hazard regression model with stepwise variable selection method

Variable	變項說明	Parameter Estimate	Standard Error	Chi-Square	Hazard Ratio	95% CI	P-Value
ICS_LABA	ICS_LABA 複方藥品	0.61802	0.21390	8.3480	1.86	1.22-2.82	0.0039
d_lung_dys	肺部疾病 (COPD 除外)	0.58728	0.15620	14.1359	1.80	1.33-2.44	0.0002
acei	ACEIs	-0.68165	0.26967	6.3892	0.51	0.30-0.86	0.0115
others	併用藥品-其它類	-0.78950	0.32850	5.7762	0.45	0.24-0.86	0.0162
aspirin	aspirin	-0.38137	0.18797	4.1163	0.68	0.47-0.99	0.0425
cardio_bb	選擇性 β -blockers	-1.17491	0.51108	5.2849	0.31	0.11-0.84	0.0215
linc_year_all	醫師執業年資	0.02456	0.01187	4.2833	1.03	1.00-1.05	0.0385
func_type_m	就醫科別- 內科，胸腔內科除外	0.39194	0.16061	5.9552	1.48	1.08-2.03	0.0147
func_type_pul	就醫科別-胸腔內科	0.70677	0.15924	19.6999	2.03	1.48-2.77	< 0.0001
func_type_er	就醫科別-急診醫學科	0.80142	0.22721	12.4416	2.23	1.43-3.48	0.0004
code_e	分局別-高屏區	-0.51121	0.22956	4.9590	0.60	0.38-0.94	0.0260
i_dr	中效型 BZDs 日劑量	0.55065	0.21996	6.2670	1.73	1.13-2.67	0.0123

The goodness-of-fit (GOF) measure, n=1356, adjusted generalized $R^2 = 0.1132$, indicated a fair fit.

The covariates considered in the stepwise variable selection procedure with the significance level for entry (SLE) and the significance level for stay (SLS) set to 0.15 during the regression analysis were pt_sex, age, age_85, d_sleep, d_af_hf, d_liver_dys, d_renal_dys, d_lung_dys, inday, func_type_m, func_type_fm, func_type_s, func_type_psy, func_type_neu, func_type_er, func_type_no, func_type_other, func_type_pul, linc_year_all, init_year_all, prsn_age_all, a_d_item, a_d_item_3, a_d_item_6, a_d_item_20, bb, cardio_bb, nsaid, acei, aspirin, others, n_dr, s_dr, i_dr, l_dr, nbbra_accumudose, sabzd_accumudose, iabzd_accumudose, labzd_accumudose, med_hos, reg_hos, dis_hos, clinic, phar, code_a, code_b, code_c, code_d, code_e, code_f. Model-fitting techniques for regression diagnostics (e.g., check for multicollinearity) were used to assure the quality of analysis result.

Analysis of Maximum Likelihood Estimates in 慢性阻塞性肺部疾病治療藥品等級升級事件 estimated by fitting time-dependent Cox proportional hazard regression model with stepwise variable selection method

Variable	變項說明	Parameter Estimate	Standard Error	Chi-Square	Hazard Ratio	95% CI	P-Value
ICS_LABA	ICS_LABA 複方藥品	0.69440	0.28862	5.7885	2.00	1.14-3.53	0.0161
pt_sex	男性病人	0.51213	0.23036	4.9424	1.67	1.06-2.62	0.0262
acei	ACEIs	-0.72148	0.35199	4.2012	0.49	0.24-0.97	0.0404
aspirin	aspirin	-0.58566	0.23679	6.1172	0.56	0.35-0.89	0.0134
cardio_bb	選擇性 β-blockers	-1.65649	0.71997	5.2936	0.19	0.05-0.78	0.0214
linc_year_all	醫師執業年資	0.04531	0.01418	10.2134	1.05	1.02-1.08	0.0014
func_type_er	就醫科別-急診醫學科	0.97755	0.27408	12.7210	2.66	1.55-4.55	0.0004
dis_hos	地區醫院	0.57010	0.19136	8.8756	1.77	1.22-2.57	0.0029
code_a	分局別-台北市	0.45755	0.20616	4.9257	1.58	1.06-2.36	0.0265

The goodness-of-fit (GOF) measure, n=1356, adjusted generalized $R^2 = 0.0753$, indicated a poor fit because the value of that measure is lower than 0.1.

The covariates considered in the stepwise variable selection procedure with the significance level for entry (SLE) and the significance level for stay (SLS) set to 0.15 during the regression analysis were pt_sex, age, age_85, d_sleep, d_af_hf, d_liver_dys, d_renal_dys, d_lung_dys, inday, func_type_m, func_type_fm, func_type_s, func_type_psy, func_type_neu, func_type_er, func_type_no, func_type_other, func_type_pul, linc_year_all, init_year_all, prsn_age_all, a_d_item, a_d_item_3, a_d_item_6, a_d_item_20, bb, cardio_bb, nsaid, acei, aspirin, others, n_dr, s_dr, i_dr, l_dr, nbbra_accumudose, sabzd_accumudose, iabzd_accumudose, labzd_accumudose, med_hos, reg_hos, dis_hos, clinic, phar, code_a, code_b, code_c, code_d, code_e, code_f. Model-fitting techniques for regression diagnostics (e.g., check for multicollinearity) were used to assure the quality of analysis result.

Analysis of Maximum Likelihood Estimates in 慢性阻塞性肺部疾病治療藥品劑量增加事件 estimated by fitting time-dependent Cox proportional hazard regression model with stepwise variable selection method

Variable	變項說明	Parameter Estimate	Standard Error	Chi-Square	Hazard Ratio	95% CI	P-Value
pt_sex	男性病人	-0.44828	0.20200	4.9249	0.64	0.43-0.95	0.0265
a_d_item_3	單張處方藥品項數≤3	-1.15666	0.30834	14.0723	0.32	0.17-0.58	0.0002
d_lung_dys	肺部疾病(COPD 除外)	0.78324	0.20309	14.8729	2.19	1.47-3.26	0.0001
func_type_m	就醫科別- 內科，胸腔內科除外	0.45267	0.20922	4.6814	1.57	1.04-2.37	0.0305
func_type_pul	就醫科別-胸腔內科	0.91877	0.20422	20.2402	2.51	1.68-3.74	< 0.0001
func_type_er	就醫科別-急診醫學科	1.02990	0.27535	13.9905	2.80	1.63-4.81	0.0002
func_type_no	就醫科別-不分科	0.92447	0.29828	9.6062	2.52	1.41-4.52	0.0019
clinic	基層診所	-0.61444	0.27041	5.1634	0.54	0.32-0.92	0.0231
l_dr	長效型 BZDs 日劑量	0.92304	0.39173	5.5522	2.52	1.17-5.42	0.0185

The goodness-of-fit (GOF) measure, n=1356, adjusted generalized R² = 0.0978, indicated a fair fit.

The covariates considered in the stepwise variable selection procedure with the significance level for entry (SLE) and the significance level for stay (SLS) set to 0.15 during the regression analysis were pt_sex, age, age_85, d_sleep, d_af_hf, d_liver_dys, d_renal_dys, d_lung_dys, inday, func_type_m, func_type_fm, func_type_s, func_type_psy, func_type_neu, func_type_er, func_type_no, func_type_other, func_type_pul, linc_year_all, init_year_all, prsn_age_all, a_d_item, a_d_item_3, a_d_item_6, a_d_item_20, bb, cardio_bb, nsaid, acei, aspirin, others, n_dr, s_dr, i_dr, l_dr, nbbra_accumudose, sabzd_accumudose, iabzd_accumudose, labzd_accumudose, med_hos, reg_hos, dis_hos, clinic, phar, code_a, code_b, code_c, code_d, code_e, code_f. Model-fitting techniques for regression diagnostics (e.g., check for multicollinearity) were used to assure the quality of analysis result.

Analysis of Maximum Likelihood Estimates in 慢性阻塞性肺部疾病急診治療事件 estimated by fitting time-dependent Cox proportional hazard regression model with stepwise variable selection method

Variable	變項說明	Parameter Estimate	Standard Error	Chi-Square	Hazard Ratio	95% CI	P-Value
pt_sex	男性病人	1.22077	0.48193	6.4165	3.39	1.32-8.72	0.0113
a_d_item_20	單張處方藥品項數 ≥ 7	0.82434	0.30648	7.2344	2.28	1.25-4.16	0.0072
d_lung_dys	肺部疾病(COPD 除外)	0.94362	0.30548	9.5420	2.57	1.41-4.68	0.0020
prsn_age_all	醫師年齡	-0.03557	0.01385	6.5911	0.97	0.94-0.99	0.0102
func_type_m	就醫科別- 內科，胸腔內科除外	-0.81517	0.40056	4.1415	0.44	0.20-0.97	0.0418
func_type_er	就醫科別-急診醫學科	2.33644	0.58737	15.8227	10.34	3.27-32.71	< 0.0001
dis_hos	地區醫院	1.03349	0.40782	6.4220	2.81	1.26-6.25	0.0113
clinic	基層診所	0.89039	0.41093	4.6950	2.44	1.09-5.45	0.0303
code_a	分局別-台北市	1.27570	0.48341	6.9642	3.58	1.39-9.24	0.0083
code_b	分局別-北區	1.12233	0.49350	5.1721	3.07	1.17-8.08	0.0230
code_c	分局別-中區	1.21101	0.52018	5.4198	3.36	1.21-9.31	0.0199
code_f	分局別-東區	2.27351	0.69414	10.7275	9.71	2.49-37.86	0.0011

The goodness-of-fit (GOF) measure, n=1356, adjusted generalized R² = 0.1293, indicated a fair fit.

The covariates considered in the stepwise variable selection procedure with the significance level for entry (SLE) and the significance level for stay (SLS) set to 0.15 during the regression analysis were pt_sex, age, age_85, d_sleep, d_af_hf, d_liver_dys, d_renal_dys, d_lung_dys, inday, func_type_m, func_type_fm, func_type_s, func_type_psy, func_type_neu, func_type_er, func_type_no, func_type_other, func_type_pul, linc_year_all, init_year_all, prsn_age_all, a_d_item, a_d_item_3, a_d_item_6, a_d_item_20, bb, cardio_bb, nsaid, acei, aspirin, others, n_dr, s_dr, i_dr, l_dr, nbbra_accumudose, sabzd_accumudose, iabzd_accumudose, labzd_accumudose, med_hos, reg_hos, dis_hos, clinic, phar, code_a, code_b, code_c, code_d, code_e, code_f. Model-fitting techniques for regression diagnostics (e.g., check for multicollinearity) were used to assure the quality of analysis result.

Analysis of Maximum Likelihood Estimates in 慢性阻塞性肺部疾病住院治療事件 estimated by fitting time-dependent Cox proportional hazard regression model with stepwise variable selection method

Variable	變項說明	Parameter Estimate	Standard Error	Chi-Square	Hazard Ratio	95% CI	P-Value
pt_sex	男性病人	1.00017	0.27503	13.2250	2.72	1.59-4.66	0.0003
age	病人年齡	0.03613	0.01414	6.5297	1.04	1.01-1.07	0.0106
aspirin	aspirin	-0.52035	0.26782	3.7749	0.59	0.35-1.00	0.0520
func_type_er	就醫科別-急診醫學科	1.34593	0.37885	12.6212	3.84	1.83-8.07	0.0004
dis_hos	地區醫院	1.01771	0.20335	25.0466	2.77	1.86-4.12	< 0.0001
l_dr	長效型 BZDs 日劑量	1.19955	0.36328	10.9030	3.32	1.63-6.76	0.0010

The goodness-of-fit (GOF) measure, n=1356, adjusted generalized $R^2 = 0.0695$, indicated a poor fit because the value of that measure is lower than 0.1.

The covariates considered in the stepwise variable selection procedure with the significance level for entry (SLE) and the significance level for stay (SLS) set to 0.15 during the regression analysis were pt_sex, age, age_85, d_sleep, d_af_hf, d_liver_dys, d_renal_dys, d_lung_dys, inday, func_type_m, func_type_fm, func_type_s, func_type_psy, func_type_neu, func_type_er, func_type_no, func_type_other, func_type_pul, linc_year_all, init_year_all, prsn_age_all, a_d_item, a_d_item_3, a_d_item_6, a_d_item_20, bb, cardio_bb, nsaid, acei, aspirin, others, n_dr, s_dr, i_dr, l_dr, nbbr_a_accumudose, sabzd_accumudose, iabzd_accumudose, labzd_accumudose, med_hos, reg_hos, dis_hos, clinic, phar, code_a, code_b, code_c, code_d, code_e, code_f. Model-fitting techniques for regression diagnostics (e.g., check for multicollinearity) were used to assure the quality of analysis result.

Analysis of Maximum Likelihood Estimates in 慢性阻塞性肺部疾病治療處方改變事件 estimated by fitting time-dependent Cox proportional hazard regression model with stepwise variable selection method

Variable	變項說明	Parameter Estimate	Standard Error	Chi-Square	Hazard Ratio	95% CI	P-Value
a_d_item_3	單張處方藥品項數 ≤ 3	-0.33931	0.14199	5.7106	0.71	0.54-0.94	0.0169
d_lung_dys	肺部疾病(COPD 除外)	0.41473	0.12721	10.6292	1.51	1.18-1.94	0.0011
acei	ACEIs	-0.42250	0.19587	4.6528	0.66	0.45-0.96	0.0310
aspirin	aspirin	-0.37165	0.14667	6.4206	0.69	0.52-0.92	0.0113
cardio_bb	具選擇性 β-blockers	-0.78610	0.32707	5.7766	0.46	0.24-0.87	0.0162
linc_year_all	醫師執業年資	0.02683	0.00948	8.0132	1.03	1.01-1.05	0.0046
func_type_pul	就醫科別-胸腔內科	0.57901	0.12066	23.0258	1.78	1.41-2.26	< 0.0001
func_type_er	就醫科別-急診醫學科	0.69195	0.18996	13.2692	2.00	1.38-2.90	0.0003
dis_hos	地區醫院	0.33809	0.12306	7.5479	1.40	1.10-1.79	0.0060
code_a	分局別-台北市	0.28305	0.13449	4.4292	1.33	1.02-1.73	0.0353
code_b	分局別-北區	0.36885	0.15108	5.9604	1.45	1.08-1.94	0.0146
i_dr	中效型 BZDs 日劑量	0.41855	0.14487	8.3475	1.52	1.14-2.02	0.0039

The goodness-of-fit (GOF) measure, n=1356, adjusted generalized R²=0.1015, indicated a fair fit.

The covariates considered in the stepwise variable selection procedure with the significance level for entry (SLE) and the significance level for stay (SLS) set to 0.15 during the regression analysis were pt_sex, age, age_85, d_sleep, d_af_hf, d_liver_dys, d_renal_dys, d_lung_dys, inday, func_type_m, func_type_fm, func_type_s, func_type_psy, func_type_neu, func_type_er, func_type_no, func_type_other, func_type_pul, linc_year_all, init_year_all, prsn_age_all, a_d_item, a_d_item_3, a_d_item_6, a_d_item_20, bb, cardio_bb, nsaid, acei, aspirin, others, n_dr, s_dr, i_dr, l_dr, nbba_accumudose, sabzd_accumudose, iabzd_accumudose, labzd_accumudose, med_hos, reg_hos, dis_hos, clinic, phar, code_a, code_b, code_c, code_d, code_e, code_f. Model-fitting techniques for regression diagnostics (e.g., detection of influential cases, and check for multicollinearity) were used to assure the quality of analysis result.

Analysis of Maximum Likelihood Estimates in 慢性阻塞性肺部疾病入院治療事件 estimated by fitting time-dependent Cox proportional hazard regression model with stepwise variable selection method

Variable	變項說明	Parameter Estimate	Standard Error	Chi-Square	Hazard Ratio	95% CI	P-Value
pt_sex	男性病人	0.89938	0.22494	15.9865	2.46	1.58-3.82	< 0.0001
age_85	病人年齡 85 歲以上	0.45562	0.19269	5.5909	1.58	1.08-2.30	0.0181
a_d_item	單張處方藥品項數	0.06521	0.02868	5.1704	1.07	1.01-1.13	0.0230
d_lung_dys	肺部疾病(COPD 除外)	0.41561	0.16968	5.9991	1.52	1.09-2.11	0.0143
func_type_er	就醫科別-急診醫學科	1.05149	0.37107	8.0295	2.86	1.38-5.92	0.0046
dis_hos	地區醫院	0.69944	0.17394	16.1702	2.01	1.43-2.83	< 0.0001
code_a	分局別-台北市	0.40027	0.18315	4.7763	1.49	1.04-2.14	0.0289
l_dr	長效型 BZDs 日劑量	1.31954	0.33362	15.6439	3.74	1.95-7.20	< 0.0001

The goodness-of-fit (GOF) measure, n=1356, adjusted generalized $R^2 = 0.0578$, indicated a poor fit because the value of that measure is lower than 0.1.

The covariates considered in the stepwise variable selection procedure with the significance level for entry (SLE) and the significance level for stay (SLS) set to 0.15 during the regression analysis were pt_sex, age, age_85, d_sleep, d_af_hf, d_liver_dys, d_renal_dys, d_lung_dys, inday, func_type_m, func_type_fm, func_type_s, func_type_psy, func_type_neu, func_type_er, func_type_no, func_type_other, func_type_pul, linc_year_all, init_year_all, prsn_age_all, a_d_item, a_d_item_3, a_d_item_6, a_d_item_20, bb, cardio_bb, nsaid, acei, aspirin, others, n_dr, s_dr, i_dr, l_dr, nbbra_accumudose, sabzd_accumudose, iabzd_accumudose, labzd_accumudose, med_hos, reg_hos, dis_hos, clinic, phar, code_a, code_b, code_c, code_d, code_e, code_f.

Model-fitting techniques for regression diagnostics (e.g., check for multicollinearity) were used to assure the quality of analysis result.