

發行日期：2024 年 3 月 25 日發行

發行人：吳明賢

台灣醫學編輯委員會

主任委員：黃天祥

主編：楊榮森

副主編：梁繼權

編輯委員：

王振泰、李苑玲、李龍騰、林居正
林慧玲、邱浩彰、高嘉宏、張媚
曹永魁、陳人豪、陳美州、黃秀芬
蔡甫昌、鄧麗珍、賴逸儒、蘇大成
(依姓氏筆畫順序排列)

發行所：臺灣醫學會

地址：台北市常德街一號景福館三樓

電話：(02) 2331-0558 ext.15

傳真：(02) 2389-6716

網址：<http://www.fma.org.tw>

電子郵件：fma@fma.org.tw

印刷所：龍虎電腦排版(股)公司

地址：新北市中和區建一路7號2樓

電話：(02) 8221-8866

◎本刊版權所有，未經許可不得任意轉載
或以任何方式摘錄

◎中華郵政台北誌字第 274 號執照登記為
雜誌交寄

◎郵政劃撥帳戶：臺灣醫學會

帳號：14868233

臺灣醫學會會員全年訂費 1000 元

非臺灣醫學會會員全年訂費 1500 元

零售每本 300 元

◎海外訂閱全年費用美金 100 元

目錄

原著

- 建構呼吸照護中心長期機械通氣病人死亡率之諾莫圖
蕭琇憶、楊聰明、方瑱珮、洪明賜 127
- 雙能量 CT 在脊椎骨轉移的診斷價值
陳宇呈、楊菁華、邱佳楷、練蒙恩、蔡惠予 139
- 2011-2022 年北部某醫學中心醫療照護相關血流感染之長期趨勢
劉滢潔、林冠吟、張育菁、劉瑋琳、林慧姬、
方啟泰、王振泰、盤松青、陳宜君、高嘉宏、張上淳 150

病例報告

- 運用實證等長深蹲運動於一位高血壓病人之照護
張家瑜、李梅琛、林季宜、陳美玲 166

特輯：疼痛的精準醫學

特輯主編：謝松蒼

- 緒言 謝松蒼 175
- 疼痛之診斷、評估與治療 謝松蒼 176
- 神經病變痛之機制與治療 趙啟超 180
- 疼痛的神經影像學標記 江明彰 186
- 神經退化與疼痛症候群之小纖維神經病變診斷與治療
謝松蒼 193
- 偏頭痛藥物治療的新進展 王嚴鋒 202
- 神經調控的觀念和疼痛介入性治療的新進展 溫永銳 212
- 神經調節術在疼痛治療的新進展 林宙晴 221

醫療品質專欄

- 組合式環境清潔策略可提升加護病房執行環境清潔作業之
品質改善 林雅涵、吳美華 227

專題報導

- 精神藥物減藥計畫於失智症激動症狀之治療
楊焯翔、黃宗正 239
- 臺大醫院支援醫療資源不足地區緊急醫療照護服務獎勵計
畫 10 年經驗 郭曉蓁、劉越萍、林慧玲、洪冠予、賴逸儒、
楊泮池 247

圖像醫學專欄

- 一位胸痛之住院病人 駱惠銘 253

通訊積分測驗題 256

Publisher : Ming-Shiang Wu

Editorial Committee

Chairman : Tien-Shang Huang

Editor in Chief : Rong-Sen Yang

Deputy Editor : Kai-Kuen Leung

Board Members :

Jann-Tay Wang

Yuan-Ling Lee

Long-Teng Lee

Jiu-Jeng Lin

Fe-Lin Lin Wu

Hou-Chang Chiu

Jia-Horng Kao

Mei Chang

Yong-Kwei Tsau

Jen-Hau Chen

Mei-Jou Chen

Shiu-Feng Huang

Daniel Fu-Chang Tsai

Lee-Jene Teng

I-Rue Lai

Ta-Chen Su

©Domestic Annual Subscription

Rates

Member : NT\$1000

Non-Member : NT\$1500

Retail Price : NT\$300

©Overseas Annual Subscription

Rates : US\$ 100 (Air Mail)

Formosan Medical Association

1, Chang-Te Street, Taipei, Taiwan

Tel: +886-2-23310558 ext. 15

Fax: +886-2-23896716

Website: www.fma.org.tw

E-mail: fma@fma.org.tw

Formosan Journal of Medicine

CONTENTS

Original

- A Nomogram for Predicting Hospital Mortality in Respiratory Care Center Patients with Prolonged Mechanical Ventilation
H.Y. Hsiao, T.M. Yang, T.P. Fang, M.S. Hung 127
- The Diagnostic Value of Vertebral Bone Metastasis on Dual Energy CT
Y.C. Chan, C.H. Yang, C.K. Chiu, M.E. Lian, H.Y. Tsai..... 139
- Trend of Healthcare-Associated Bloodstream Infections at a Medical Center in Northern Taiwan, 2011-2022
Y.C. Liu, K.Y. Lin, Y.C. Chang, W.L. Liu, H.J. Lin, C.T. Fang, J.T. Wang, S.C. Pan, Y.C. Chen, J.H. Kao, S.C. Chang 150

Case Report

- Applying Evidence-Based Nursing of Isometric Wall Squat Exercise on a Patient with Hypertension
C.Y. Chang, M.C. Lee, C.Y. Lin, M.L. Chen..... 166

Special Topic: Precision Medicine of Pain

Editor in Chief: Sung-Tsang Hsieh

- Introduction
S.T. Hsieh 175
- Diagnosis, Assessments, and Therapy of Pain
S.T. Hsieh 176
- Mechanism and Treatment of Neuropathic Pain
C.C. Chao..... 180
- Neuroimaging Biomarkers for Pain
M.C. Chiang 186
- Diagnosis and Treatment of Small Fiber Neuropathy in Syndromes of Neurodegeneration and Pain
S.T. Hsieh 193
- Recent Advances in Pharmacological Treatment of Migraine
Y.F. Wang 202
- Neuromodulation Concept and the Novel Advances of Interventional Pain Therapy
Y.R. Wen..... 212
- Recent Progress of Neuromodulation in Pain Treatment
C.C. Lin 221

Quality Assurance of Medical Care

- Environmental Cleaning Bundle Strategy to Improve the Quality of Environmental Cleaning in the ICU
Y.H. Lin, M.H. Wu..... 227

Special Reports

- Psychotropic Medications Reduction Programs for Managing Agitation in Dementia
C.H. Yang, T.J. Hwang..... 239
- A Ten-Year Experience of National Taiwan University Hospital in Implementing of the Medical Center Support Project
H.C. Kuo, Y.P. Liu, H.L. Lin, K.Y. Hung, I.R. Lai, P.C. Yang 247

Medical Image

- An In-Patient with Chest Pain
H.M. Lo..... 253

- Quiz..... 256

建構呼吸照護中心長期機械通氣病人死亡率之諾莫圖

蕭琇憶¹ 楊聰明² 方瑱珮¹ 洪明賜^{1,2}

摘要：病人因呼吸衰竭(respiratory failure)而致需要長期機械通氣(prolonged mechanical ventilation, PMV)使用，其原因錯綜複雜，PMV 病人相關預後及死亡率高，及早發現死亡因子，可輔助相關醫療決策。目前國內外尚未有對於 PMV 病人量化的死亡風險預測，本研究目的是開發一個可評估及量化 PMV 病人住院死亡率的諾莫圖。臨床醫師可以用它來估計、及早預測 PMV 病人的院內死亡風險，並將模型預測的準確性與急性生理和慢性健康評分(Acute Physiology and Chronic Health Evaluation, APACHE II score)另進行比較。本研究採回溯性，研究對象開發組自 2009 年 4 月至 2014 年 12 月在加護病房因使用呼吸器困難脫離而轉入亞急性照護病房(respiratory care center, RCC)的病人，進行 Lasso 迴歸分析篩選死亡風險重要變項，而驗證組由 2015 年 1 月至 2021 年 12 月期間符合相同收案條件的病人所組成。預後結果定義為追蹤病人於當次住院期間是否死亡。研究結果，開發組轉入 RCC 之 PMV 病人(n=1024)、驗證組(n=776)。開發組的諾莫圖曲線下面積 AUC(95% CI)：0.742(0.708-0.776)和驗證組 AUC (95% CI)：0.719(0.680-0.758)，二組並無顯著差異(p=0.387)，亦優於傳統 APACHE II 之 AUC(95% CI)：0.685(0.648-0.722)達顯著差異(p=0.026)。本研究所建構的諾莫圖，可提供臨床醫師作為評估 PMV 病人死亡風險的實用且有效工具，具有優於 APACHE II 評分的預測能力，並可輔助醫療決策，藉由早期發現危險因子，及早介入適當醫療處置或臨終決定，以提升醫療照護品質。

關鍵詞：諾莫圖，長期機械通氣，死亡風險

(臺灣醫學 Formosan J Med 2024;28:127-38) DOI:10.6320/FJM.202403_28(2).0001

前言

全世界需要長期機械通氣 (prolonged mechanical ventilation, PMV)病人正在迅速增加，各種潛在的合併症與 PMV 有關。PMV 定義為每天至少使用呼吸器 6 小時以上(含)連續 21 天或更長時間[1]。在加拿大，重症加護病房(ICU)中，大約有 11% 病床需要提供 PMV 的病人使用[2]，而在台灣，PMV 的病人亦有所增加，從 1997 年至 2007 年間接受 PMV 的 50,481 名病人，增加到 2015 年至 2019 年間共 94,324 名病人[3,4]。在急重症病人中，因呼吸衰竭(respiratory failure)而導致 PMV 的病人，因具不同急重症類別特性，在臨床上疾病變化非常多樣，往往需更密切的照護，而 PMV 病人的醫療需求，與醫療費用和高死亡率、

疾病嚴重度有關。對不同疾病於加護病房的費用研究指出，呼吸器使用的持續時間會增加住院日數，是增加醫療費用支出的一重要關鍵因素[5]。

長期機械通氣病人其死亡原因錯綜複雜，在臺灣長期使用呼吸器病人的 1 年存活率約為 3 成，3 年的存活率約為 2 成，但使用呼吸器超過 1 年以上的病人，其拔管至完全脫離呼吸器的機會，就變得微乎其微[6]。且脫離呼吸器與否，與 1 年死亡率相關[7]。先台灣一項針對 PMV 之預後研究指出，接受長期機械通氣治療的病人，在脫離呼吸器的 2 年內死亡率較高，表示其總生存率結果預後很差[8]。因此本研究主要探討 PMV 住院病人死亡因子，並及早評估死亡風險，可輔助醫療決策介入醫療處置或與家屬討論做出臨終決定，就顯得相當重要。

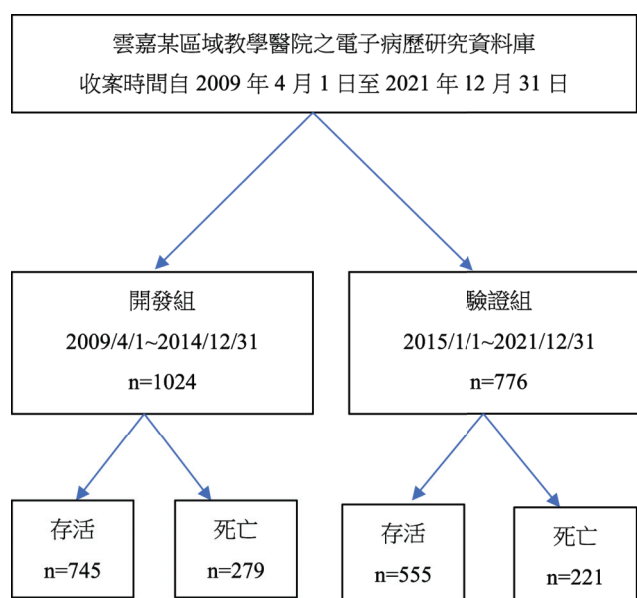
嘉義長庚紀念醫院¹呼吸治療科，²胸腔內科系

受文日期：2023 年 6 月 3 日

接受日期：2023 年 8 月 11 日

通訊作者聯絡處：蕭琇憶，嘉義長庚紀念醫院呼吸治療科，嘉義縣朴子市嘉朴路西段 8 號 11 樓。

E-mail: hsiui@cgmh.org.tw



圖一：數據收集及流程圖

諾莫圖(nomogram)，也稱列線圖，是一種圖形工具，用於直觀地表示兩個或多個變量之間的數學關係。諾莫圖通常用於工程、物理、化學、生物學和醫學，以根據一個或多個其他變量的已知值，計算一個變量的值。典型的諾莫圖由代表每個變量的一系列平行線或曲線組成。直線或曲線在不同的點相交代表每個變量的值，可以用直尺連接每個變量的值來計算未知變量的值[9]。當變量之間的關係複雜或難以用數學表達時，或者當使用傳統代數或數值方法計算耗時或容易出錯時，諾莫圖特別有用，而且比傳統評分工具更具優勢。

諾莫圖是評估病人預後最準確和最具鑑別力的工具也是預測死亡率有效指標[10]，因此本研究目的除開發和驗證諾莫圖模型外，另與傳統評估病人急性生理和慢性健康評分(Acute Physiology and Chronic Health Evaluation, APACHE II)指標之預後評估，進行模型預測能力準確性比較。

研究對象與方法

一. 研究對象

資料為回溯性研究(retrospective)，經由長庚醫療財團法人人體試驗倫理委員會同意後執行(案號：202201806B0)，以 2009 年 4 月 1 日至 2014 年

12 月 31 日，在加護病房使用呼吸器至少 21 天，因呼吸器脫離困難而轉入 RCC 的 PMV 病人為開發組，已排除重複入住病人，共 1024 人進行 Lasso 迴歸分析，並篩選 PMV 死亡風險重要變項；另由 2015 年 1 月 1 日至 2021 年 12 月 31 日期間符合與開發組相同收案條件的病人，共 776 人為驗證組，流程如圖一。收案條件：

- (一) 符合 PMV 定義：首次使用呼吸器至少 21 天，每日至少需使用 6 小時以上。
- (二) 符合轉入 RCC 病人在加護病房使用呼吸器病情穩定、經會診胸腔科主治醫師，且須排除下列情況：
 1. 血壓須升壓藥維持，心律不整狀態。
 2. 腎衰竭表現者，或接受血液透析情況不穩定者。
 3. 肝衰竭表現者。
 4. 大量胃腸出血者(指仍觀察是否須外科治療者)。
 5. 嚴重感染仍尚未控制穩定者。
 6. 外科術後，2 週內須再為相同原因手術者，或手術後巨大開放性傷口仍未穩定。
 7. 氧氣狀況不穩定者：氧氣濃度(FiO_2) $\geq 40\%$ ，且吐氣末端陽壓(positive end-expiratory

pressure, PEEP) $\geq 10\text{cmH}_2\text{O}$ 仍無法維持者。

死亡定義：本研究依變項為 PMV 病人是否死亡，若病人於當次住院期間仍存活者，則視為存活個案，如於當次住院期間死亡者，則視為死亡個案。

二. 資料處理與統計方法

使用 SAS 9.4 統計軟體(SAS Institute, Inc., Cary, NC, USA)進行統計分析。對類別變項使用 χ^2 或 Fisher 精確檢驗，連續變項使用 t-test 或 Mann-Whitney U 檢驗比較病人的特徵。研究報告之分類變項，以百分比來描述，且以平均值(mean) \pm 標準差(SD)來描述常態分佈的連續變項。其結果相關的危險因素($p < 0.05$)將進行 Lasso 迴歸分析以篩選出獨立危險因素。

使用 R 軟體 4.0.5(R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria)中的 glmnet 包執行 Lasso(least absolute shrinkage and selection operator)迴歸，又稱最小絕對值收斂和選擇算子，是一種同時進行特徵選擇和正規化的迴歸分析方法，旨在增強統計模型的預測準確性和可解釋性。選擇重要特徵變項用於模型建構的過程稱為特徵選擇。相關特徵的變項可能皆有利於提高模型性能，特徵選擇過程旨在消除重複或多餘的特徵，以及數據中緊密相關的其他特徵，通常用於使模型更易於理解[11]。

諾莫圖是依據使用 R 軟體 4.0.5 中的 RMS 包建構，其經由 Lasso 迴歸篩選的獨立危險因素所建構，模型建構完成後並由曲線下面積(area under the ROC curve, AUC)、靈敏度(sensitivity)、特異度(specificity)、準確率(accuracy)、陽性預測值(positive predictive value, PPV)、陰性預測值(negative predictive value, NPV)，來評估預測模型能力。為了評估開發組諾莫圖結果預測之臨床適用性，另與傳統預測死亡率工具 APACHE II score，進行準確率比較。

結果

一. 病人特徵

PMV 收集流程圖，如圖一，共納入 1800 名 PMV 病人，其中男性 1030 人(57.22%)，女性 770 人(42.78%)。資料按 6:4 比例進行資料切割，將 2009 年 4 月至 2014 年 12 月為開發組($n=1024$)，

2015 年 1 月至 2021 年 12 月為驗證組($n=776$)，兩組臨床特徵描述，如表一。

二. Lasso 迴歸建立的預測模型

在 Lasso 迴歸分析初步預測變量，進行所有變項選擇(圖二 A)中，將較重要以外的變項變量係數收縮為 0，另採用 10 折交叉驗證的方法，進行迭代分析，在 λ 為 0.03614($\log \lambda = -1.442$)時，得到了變量數最少且性能優良的模型，選定重要變項結果(圖二 B)，篩選的變量共 7 項，包括嗜中性球與淋巴球的比率(neutrophil to lymphocyte ratio, NLR)、血清尿素氮 (blood urea nitrogen, BUN)、轉入 RCC 當日之意識狀態(Glasgow Coma Scale, GCS)、肌酸酐(creatinine, Cr)、急性腎衰竭(acute renal failure, ARF)、癌症狀態(cancer)、查爾森共病指數(Charlson comorbidity index, CCI)是 PMV 病人死亡的獨立危險因素。

三. 諾莫圖計分方式

經篩選出的 7 項獨立危險因素建構之 PMV 諾莫圖(圖三)。檢驗數據 NLR: 0(表示正常值)、1(表示過低)、2(表示過高)，BUN: 0(表示正常值)、1(表示過低)、2(表示過高)，Cr: 0(表示正常值)、1(表示過低)、2(表示過高)，GCS upon RCC arrival 評分 3~15 分，ARF: 0(表示無發生 ARF 情況)、1(表示有發生 ARF 情況)，Cancer: 0(表示無 cancer)、1(表示有 cancer 但已治癒)、2(表示有 cancer 且為活動性)，CCI 評分 0~16 分，病人依據上述每項所對應點數(point)計算之和，得到總分(total point)結果。總分對應的預測風險即為住院死亡風險比率(risk)，point 舉例計算，依據如(圖三)，該病人如：NLR 過低則對應 22 分、BUN 過高對應 42 分、GCS upon RCC arrival 評分 6 分，則對應 55 分、Cr 過低則對應 10 分、有發生 ARF 對應至 32 分、活動性 cancer 對應至 62 分、CCI 評分為 8 分時，其對應至 50 分，將相對應的各項得分(total point)加總後為 271 分，往下垂直對應風險即該病人之死亡風險比率為 68%。

四. 諾莫圖(nomogram)

(一) 評估及校正

諾莫圖是基於在 Lasso 迴歸分析結果上建構，

表一：開發組與驗證組臨床特徵

變項名稱	開發組(n=1024)		驗證組(n=776)		p-value
	存活(n=745)	死亡(n=279)	存活(n=555)	死亡(n=221)	
性別					0.1142
男性	404(54.23)	158(56.63)	325(58.56)	143(64.71)	
女性	341(45.77)	121(43.37)	230(41.44)	78(35.29)	
年齡, (歲)	72.27±13.88	74.11±13.10	71.90±14.31	76.38±12.00	<0.0001
轉入 RCC 當日 GCS	9.26±2.62	8.60±2.76	9.52±2.76	9.04±2.86	0.0325
入住 RCC 時的呼吸器持續使用天數, (天)	23.27±6.58	24.01±7.06	23.94±8.76	24.48±11.89	0.5470
使用呼吸器原因					<0.0001
慢性肺損傷	61(8.19)	9(3.23)	34(6.13)	10(4.52)	
急性肺損傷	247(33.15)	109(39.07)	217(39.10)	110(49.77)	
心臟疾病	71(9.53)	32(11.47)	65(11.71)	32(14.48)	
神經病變	194(26.04)	43(15.41)	128(23.06)	31(14.03)	
手術後	52(6.98)	19(6.81)	44(7.93)	9(4.07)	
其他	11.72(16.11)	67(24.01)	67(12.07)	29(13.12)	
入住 RCC 當日使用的氣道介面					0.9141
無	80(10.74)	30(10.75)	74(13.33)	32(14.48)	
氣管內管	541(72.62)	225(80.65)	403(72.61)	158(71.49)	
氣切	124(16.64)	24(8.60)	78(14.05)	31(14.03)	
白血球, (1000/uL)					0.4869
正常	486(65.23)	167(59.86)	356(64.14)	145(65.61)	
過低	3(0.40)	0(0.00)	12(2.16)	2(0.90)	
過高	256(34.36)	112(40.14)	187(33.69)	74(33.48)	
血小板, (1000/uL)					<0.0001
正常	518(69.53)	142(50.90)	373(67.21)	123(55.66)	
過低	145(19.46)	117(41.94)	123(22.16)	85(38.46)	
過高	82(11.01)	20(7.17)	59(10.63)	13(5.88)	
血紅素, (g/dL)					0.2553
正常	54(7.25)	10(3.58)	28(5.05)	7(3.17)	
過低	691(92.75)	269(96.42)	527(94.95)	214(96.83)	
過高	-	-	-	-	

續表一：開發組與驗證組臨床特徵

變項名稱	開發組(n=1024)		開發組(n=1024)		變項名稱	變項名稱
	存活(n=745)	死亡(n=279)	存活(n=745)	死亡(n=279)		
血中尿素氮, (mg/dL)						
正常	288(38.66)	52(18.64)	197(35.50)	32(14.48)	<0.0001	<0.0001
過低	36(4.83)	1(0.36)	13(2.34)	2(0.90)		
過高	421(56.51)	226(81.00)	345(62.16)	187(84.62)		
肌酸酐, (mg/dL)						
正常	271(36.38)	78(27.96)	188(33.87)	60(27.15)	<0.0001	<0.0001
過低	290(38.93)	69(24.73)	191(34.41)	39(17.65)		
過高	184(24.70)	132(47.31)	176(31.71)	122(55.20)		
磷, (mg/dL)					0.0003	0.0096
正常	516(69.26)	158(56.63)	358(64.50)	121(54.75)		
過低	110(14.77)	50(17.92)	120(21.62)	51(23.08)		
過高	119(15.97)	71(25.45)	77(13.87)	49(22.17)		
鎂, (mg/dL)					0.1085	0.0437
正常	346(46.44)	112(40.14)	349(62.88)	129(58.37)		
過低	72(9.66)	24(8.60)	143(25.77)	52(23.53)		
過高	327(43.89)	143(51.25)	63(11.35)	40(18.10)		
白蛋白, (g/dL)					0.1818	0.0004
正常	14(1.88)	2(0.72)	66(11.89)	8(3.62)		
過低	731(98.12)	277(99.28)	489(88.11)	213(96.38)		
過高	-	-	-	-		
嗜中性球與淋巴球的比率					<0.0001	0.0594
正常	227(30.47)	44(15.77)	153(27.57)	46(20.81)		
過低	351(47.11)	135(48.39)	291(52.43)	117(52.94)		
過高	167(22.42)	100(35.84)	111(20.00)	58(26.24)		
急性腎衰竭					<0.0001	<0.0001
無	514(68.99)	131(46.95)	334(60.18)	91(41.18)		
有	231(31.01)	148(53.05)	221(39.82)	130(58.82)		

續表一：開發組與驗證組臨床特徵

變項名稱	開發組(n=1024)		開發組(n=1024)		變項名稱	變項名稱
	存活(n=745)	死亡(n=279)	存活(n=745)	死亡(n=279)		
癌症						<0.0001
無	613(82.28)	176(63.08)	449(80.90)	145(65.61)		<0.0001
非活動性，已治癒	46(6.17)	20(7.17)	46(8.29)	11(4.98)		
活動性，仍治療中	86(11.54)	83(29.75)	60(10.81)	65(29.41)		
急性生理和慢性健康評分	22.49±5.09	26.25±5.79	22.37±5.57	25.86±5.60		<0.0001
查爾森共病指標	4.36±2.33	5.93±5.61	4.53±2.76	6.16±3.13		<0.0001

類別數據以 n(%)，連續變項以平均值 ± 標準差表示。檢驗數據以血球值(WBC)1000/uL：正常(男性：3.9-10.6、女性：3.5-11)，血紅素值(Hb)g/dL：正常(男性：13.5-17.5、女性：12-16)，肌酸酐(Cr)mg/dL：正常(男性：0.72-1.18、女性：0.55-1.02)，檢驗數據高於正常值：以 high 表示，低於正常值：以 low 表示。

按病人之個別不同情況進行死亡率預測，提供臨床醫師預測病人個別死亡率的定量工具，採用 Bootstrap 方法，在偏差校正後形成曲線，開發組中的預測與觀察值之間，亦表現出良好的一致性。當任一線低於「理想」(ideal)線時，模型會在該預測機率範圍內進行過度預測。平均絕對誤差(mean absolute error, MAE)是預測概率和實際概率之間的「平均」絕對差值，MAE=0.011 非常小，代表該開發隊列校正模型擬合良好(圖四 A)。預測死亡的校準曲線表明，諾莫圖在驗證組中的預測和觀察之間，也非常一致(圖四 B)。

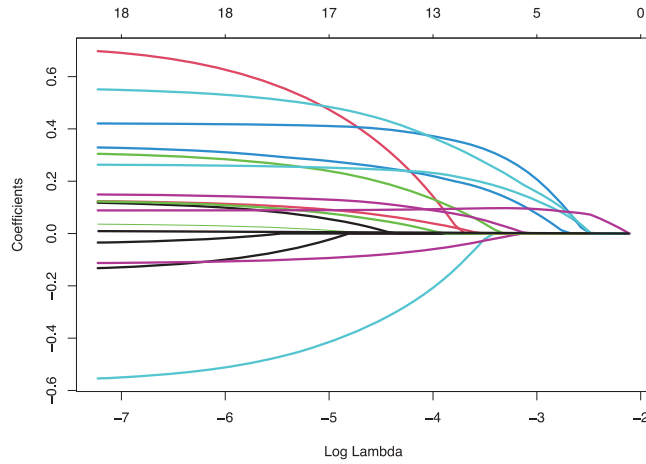
(二) 驗證結果

為了比較諾莫圖死亡預測的準確性，在開發組中使用 AUC 進行準確性比較，開發組 AUC=0.742(95%信賴區間[95% C.I.]=0.708-0.776)、準確率=0.709(95% C.I.=0.680-0.737)、靈敏度=0.631(95% C.I.=0.571-0.687)、特異度=0.738(95% C.I.=0.705-0.769)、NPV = 0.842(95% C.I.= 0.812-0.869)、PPV =0.474(95% C.I.=0.423-0.527)於模型中；驗證組 AUC=0.719(95% C.I.=0.708-0.776)、準確率=0.673(95% C.I.=0.638-0.706)、靈敏度=0.624(95% C.I.=0.557-0.688)、特異度=0.692(95% C.I.=0.651-0.730)、NPV=0.822(95% C.I.= 0.784-0.856)、PPV =0.447(95% C.I.=0.391-0.504)，開發組與驗證組預測能力並無差異($p=0.387$)，如圖五。

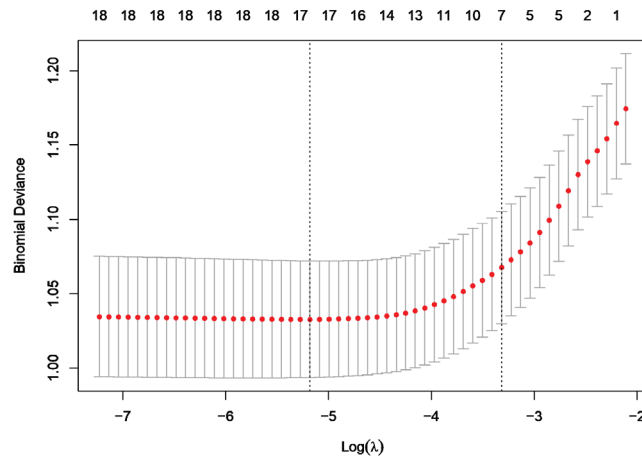
本研究嘗試將開發組建構之諾莫圖，另與傳統預測病人疾病嚴重度之指標[12]，進行 AUC 準確性比較，開發組 AUC=0.742(95% C.I.=0.708-0.776)相比 APACHE II 之 AUC=0.685(95% C.I.=0.648-0.722)、準確率=0.688(95% C.I.=0.658-0.716)、靈敏度=0.527(95% C.I.=0.467-0.586)、特異度=0.748(95% C.I.=0.715-0.778)、NPV=0.808(95% C.I.=0.777-0.837)、PPV=0.439(95% C.I.=0.385-0.494)，開發組建構之諾莫圖及驗證組預測能力皆明顯優於 APACHE II，並呈現顯著差異($p=0.026$)，如圖六。

討論與結論

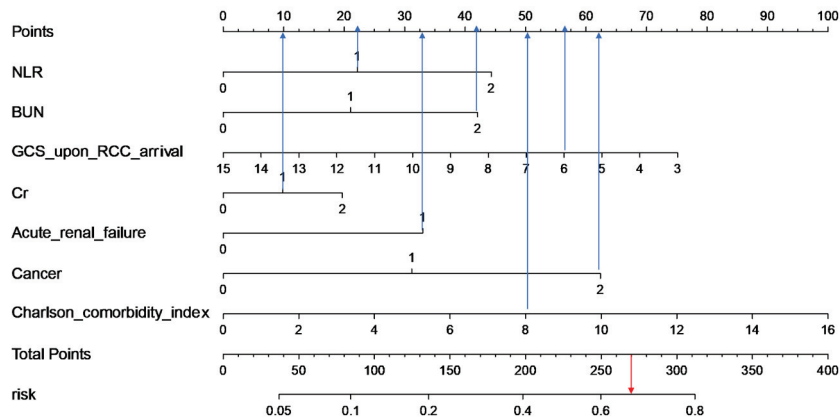
藉本研究結果，使用諾莫圖進行開發，並驗證 PMV 病人之死亡風險預測，主要共有 7 個臨床相關變項，包括：NLR、BUN、GCS、Cr、ARF、Cancer、



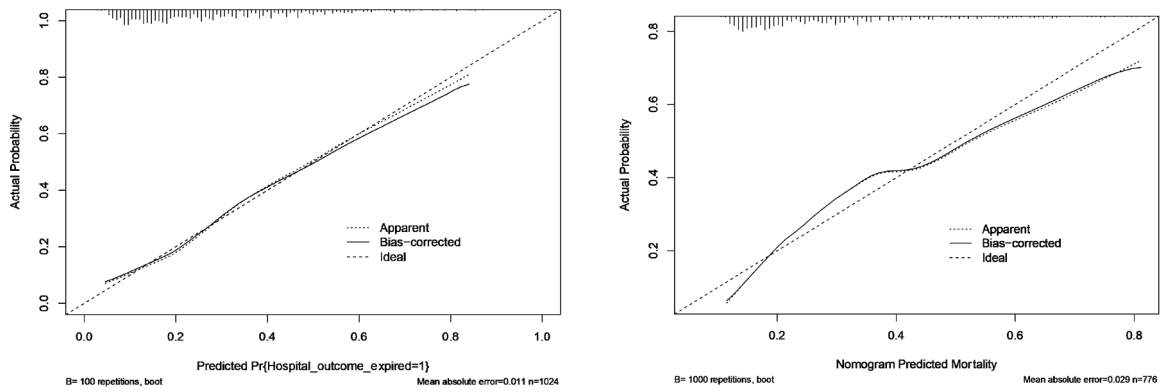
圖二 A：Lasso 變項選擇，變量係數的變化特徵



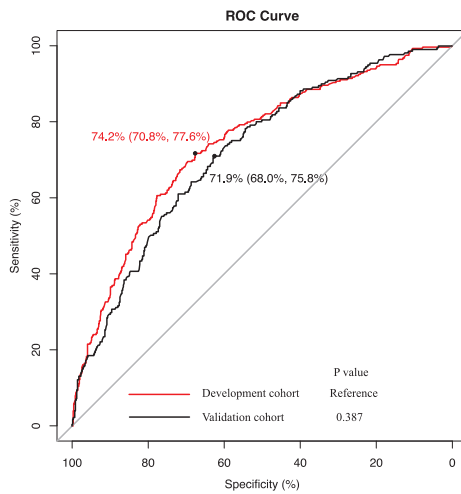
採用 10 折交叉驗證的方法進行迭代分析，在 λ 為 0.03614 ($\text{Log } \lambda = -1.442$) 時，得到性能優良且變量數最少的模型
圖二 B：採用交叉驗證法，Lasso 迴歸模型中參數 λ 最優值的選擇過程。



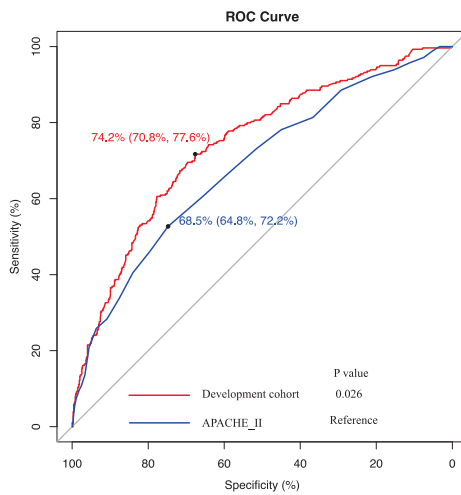
圖三：PMV 諾莫圖，包含 NLR、BUN、GCS、Cr、ARF、cancer、CCI 共七個變項，用於預測死亡率。



圖四：PMV 病人預測諾莫圖的開發和校正曲線 (4A) 開發組諾莫圖的校正曲線。(4B) 驗證組諾莫圖的校正曲線。校正曲線呈現與實際死亡相比的預測死亡概率。



圖五：開發組與驗證組之 AUC 比較結果，無顯著差異($p=0.387$)



圖六：開發組與 APACHE II 之 AUC 比較結果，具顯著差異($p=0.026$)

CCI。建置的諾莫圖模型經由 AUC、accuracy、sensitivity、specificity、NPV、PPV 驗證其準確性。諾莫圖模型可及早識別轉入 RCC 的 PMV 病人所存在之死亡風險，並可及早進行適當的醫療處置，以降低死亡率，提升整體醫療品質。

結果發現藉由建構之諾莫圖，影響 PMV 病人的主要死亡的獨立因素中，嗜中性球與淋巴球的比率(neutrophil to lymphocyte ratio, NLR)，是全身炎症標誌指標，一般常用來評估預後、存活期的依據之一，此一研究結果與文獻相關[13]，該研究預測之準確性 AUC=0.714 (95% C.I.=0.669-0.759)與院內死亡率相關，因此可識別全身性炎症與死亡之間的關聯。

BUN 與死亡率密切相關，並與多項研究結果相符[14,15]，血中尿素氮及肌酸酐檢驗值，與病人腎功能有關，相對於無發生 ARF 病人，PMV 發生 ARF 需透析之病人的死亡風險更高[16]，此可能與 PMV 病人本身合併多種合併症有關。因此 PMV 入院時需要透析的 ARF 病人預後更差，進而降低呼吸器脫離的機率，故住院時間更長，且對醫療資源的需求相對更高[17,18]。

GCS 亦是影響 PMV 病人死亡的獨立因素，且脫離呼吸器失敗風險也高，研究顯示每增加一個單位的評分(勝算比 [OR] = 0.83, 95% C.I.=0.70-0.96, $p=0.019$)，可降低院內死亡率[19]，其結果與文獻相同。較低的 GCS 評分會延長呼吸器使用時間與住院日數。

癌症的狀態與 PMV 病人是否死亡具顯著相關，先前研究提到使用呼吸器大於 24 小時的病人，癌症狀態為病人住院時是否死亡的顯著相關因素[20]。研究顯示，PMV 病人不論是在血液系統癌症(OR=3.148, 95% C.I.=1.288-7.693, $p=0.012$) 或非血液系統癌症(OR=2.756, 95% C.I.=1.536-4.946, $p=0.001$)皆與 PMV 病人是否死亡顯著相關[21]。

查爾森共病指數(Charlson Comorbidity Index, CCI)係由 Charlson 等學者在 1987 年所提出，因探討潛在預後重要變項對於病人存活之影響，該指數利用疾病診斷碼，定義不同種類之慢性病，並依該疾病之嚴重度予以不同權重(嚴重度由最輕至最重，權重共分成 1、2、3、6 分)，再依罹患各種不同慢性病之有無，計算加總後得一數值(即為 CCI)，

可用以預測罹病個案死亡率的預測，及瞭解呼吸器依賴個案罹患合併症(慢性病共病)之情形。CCI 數值越高，則代表該疾病造成死亡的風險越大，亦表示個案可能同時患有多種合併症，對於使用呼吸器病人與相關疾病之預後有不良影響。可有效的提高整體預測準確性，已被證明可以預測不同臨床人群的長期死亡率，包括內科、外科、重症監護病房(ICU)、創傷和癌症病人[22]。

此外，本研究發現 7 個重要因素中，BUN、Cr、ARF 三個與腎功能相關($p<0.0001$)，於死亡病人中，開發組 vs 驗證組於有發生急性腎衰竭(佔 53.05% vs 58.82%)；BUN 過高(佔 81.00% vs 84.62%)；Cr 過高(佔 47.31% vs 55.20%)。之前的研究亦顯示 ARF 會顯著惡化住院結果，降低呼吸器脫離率，長期預後顯著較差[23,24]。故 ARF 在 PMV 病人的進展過程至關重要[25]。轉入 RCC 期間的腎功能狀態與 PMV 病人的長期生存率之間存在顯著相關性。

PMV 之病人預後普遍不佳，而目前國內外尚未有提供針對 PMV 病人量化的死亡率工具，藉由本研究發現開發的諾莫圖所推估之演算法模式，確立相關影響死亡之重要因素，諾莫圖準確性 AUC=0.742 相較 APACHE II 之 AUC=0.685，除可以提供臨床醫師於 PMV 住院病人死亡率之預測參考外，亦可提早發現病人潛在問題，介入適當治療處置或評估是否介入安寧療護，輔助醫師和病人家屬對治療計劃的決策過程，更提升臨床醫療照護品質，並朝精準醫療目標為最終目的。

研究限制

本研究係屬病歷回溯性研究，故研究樣本受限，本研究僅限於雲嘉某區域教學醫院，未來可將樣本外推，進行外部驗證。另研究資料採用入住 RCC 階段之 PMV 病人，相比一般使用呼吸器之病人不同，因此，可能會造成資料上的偏差，故本研究結果無法完全推論至所有使用呼吸器之病人。因模型中納入與預後相關之變項，可能使諾莫圖存在一些臨床運用之限制，未來建議可先排除影響預後之相關變項，另獨立與影響存活率指標(如：查爾森共病指數)等，再另進行準確率驗證，使模型更加完

善。另由於諾莫圖模型 AUC=0.742、PPV 值 0.47，原因可能有二項：

- 一. 入住 RCC 病人，病況相對於急重症病人穩定且病人住院期間天數差異較大，可能會導致結果存在潛在偏差。
- 二. 有可能影響死亡的其他重要變項尚未被納入，未來應納入更多的數據來驗證，並提供未來相關研究參考。

致謝

感謝亞急性照護病房病人及醫療團隊，使本研究得以順利完成。另承蒙國立中正大學資訊管理學系林育秀助理教授指導及建議，方得以順利完成，謹此致上最深之謝忱。

聲明

本文未接受任何來源之贊助以及利益衝突。受試者權益：本研究獲得長庚醫療財團法人人體試驗倫理委員會審核通過(IRB 案號：202201806B0)。

參考文獻

1. MacIntyre NR, Epstein SK, Carson S, et al. Management of patients requiring prolonged mechanical ventilation: Report of a NAMDRG consensus conference. *Chest* 2005;128:3937-54.
2. Rose L, Fowler RA, Fan E, et al. Prolonged mechanical ventilation in Canadian intensive care units: A national survey. *J Crit Care* 2015;30:25-31.
3. Hung MC, Lu HM, Chen L, et al. Life expectancies and incidence rates of patients under prolonged mechanical ventilation: A population-based study during 1998 to 2007 in Taiwan. *Crit Care* 2011;15:R107.
4. Patient Numbers and Healthcare Cost of Prolonged Mechanical Ventilation in Taiwan since 2015-2019. <https://news.ltn.com.tw/news/life/paper/1399672/> Accessed April 20, 2022.
5. Kaier K, Heister T, Wolff J, et al. Mechanical ventilation and the daily cost of ICU care. *BMC Health Serv Res* 2020;20:267.
6. Lu HM, Chen L, Wang JD, et al. Outcomes of prolonged mechanic ventilation: A discrimination model based on longitudinal health insurance and death certificate data. *BMC Health Serv Res* 2012;12:100.
7. Keng LT, Chung KP, Lin SY, et al. Significant clinical factors associated with long-term mortality in critical cancer patients requiring prolonged mechanical ventilation. *Sci Rep* 2017;7:2148.
8. Huang C. Five years follow up of patient receiving prolonged mechanical ventilation: Data for a single center in Taiwan. *Front Med (Lausanne)* 2022;9:1038915
9. M. d'Ocagne. "Sur la résolution nomographique de l'équation du septième degré." *Comptes rendus Paris* 1900;131:522-4.
10. Pan D, Cheng D, Cao Y, et al. A predicting nomogram for mortality in patients with COVID-19. *Front Public Health* 2020;8:461.
11. R. Muthukrishnan and R. Rohini, "LASSO: A feature selection technique in predictive modeling for machine learning," 2016 IEEE International Conference on Advances in Computer Applications (ICACA), Coimbatore, India, 2016; 18-20.
12. Goldhill DR, Sumner A. APACHE II, data accuracy and outcome prediction. *Anaesthesia* 1998;53:937-43.
13. Song H, Kim HJ, Park KN, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio is associated with in-hospital mortality in older adults admitted to the emergency department. *Am J Emerg Med* 2021;40:133-7.
14. Arihan O, Wernly B, Lichtenauer M, et al. Blood Urea Nitrogen (BUN) is independently associated with mortality in critically ill patients admitted to ICU. *PloS One* 2018;13:e0191697.
15. Harazim M, Tan K, Nalos M, et al. Blood urea

- nitrogen - independent marker of mortality in sepsis. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2023;167:24-9.
16. Chao CT, Hou CC, Wu VC, et al. The impact of dialysis-requiring acute kidney injury on long-term prognosis of patients requiring prolonged mechanical ventilation: Nationwide population-based study. *PLoS One* 2012;7:e50675.
 17. Lo LJ, Go AS, Chertow GM, et al. Dialysis-requiring acute renal failure increases the risk of progressive chronic kidney disease. *Kidney Int* 2009;76:893-9.
 18. Wald R, Quinn RR, Adhikari NK, et al. Risk of chronic dialysis and death following acute kidney injury. *Am J Med* 2012;125:585-93.
 19. Fu Q. Clinical outcomes and prognostic factors for prolonged mechanical ventilation in patients with acute stroke and brain trauma. *J Formos Med Assoc* 2021;120:1657.
 20. Soares M, Salluh JI, Spector N, et al. Characteristics and outcomes of cancer patients requiring mechanical ventilatory support for >24 hrs. *Crit Care Med* 2005;33:520-6.
 21. Keng LT, Chung KP, Lin SY, et al. Significant clinical factors associated with long-term mortality in critical cancer patients requiring prolonged mechanical ventilation. *Sci Rep* 2017;7:2148.
 22. Charlson ME, Carrozzino D, Guidi J, et al. Charlson comorbidity index: A critical review of clinimetric properties. *Psychother Psychosom* 2022;91:8-35.
 23. Metnitz PG, Krenn CG, Steltzer H, et al. Effect of acute renal failure requiring renal replacement therapy on outcome in critically ill patients. *Crit Care Med* 2002;30:2051-58.
 24. Hsu CY, Chertow GM, McCulloch CE, et al. Nonrecovery of kidney function and death after acute on chronic renal failure. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:891-8.
 25. Nin N, Lombardi R, Frutos-Vivar F, et al. Early and small changes in serum creatinine concentrations are associated with mortality in mechanically ventilated patients. *Shock* 2010;34:109-16.

A Nomogram for Predicting Hospital Mortality in Respiratory Care Center Patients with Prolonged Mechanical Ventilation

Hsiu-Yi Hsiao¹, Tsung-Ming Yang², Tien-Pei Fang¹, Ming-Szu Hung^{1,2}

Abstract: The patient requires prolonged mechanical ventilation (PMV) due to respiratory failure, which has complex reasons. Patients requiring prolonged mechanical ventilation tend to have a poor prognosis and high mortality, but early diagnosis and treatment can reduce mortality. There is no quantitative prediction model for the mortality risk of patients with PMV, so the purpose of this study is to develop a nomogram that can assess and quantify the mortality rate of patients with PMV. It can be used by clinicians to estimate and timely predict the hospital mortality risk of patients with PMV, and compare the prediction accuracy of the model with Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE II) score. A retrospective study was conducted. The development group included patients who were treated with mechanical ventilation in the Intensive Care Unit between April 2009 and December 2014 and were transferred to the Respiratory Care Center (RCC) due to difficult weaning from mechanical ventilation. Lasso regression analysis was used to identify the important variables associated with the risk of mortality. The validation group consisted of patients who met the same inclusion criteria from January 2015 to December 2021. The study results showed that the development group consisted of 1,024 patients with PMV transferred to the RCC, while the validation group included 776 patients. The AUC (95% CI) for the development group was 0.742 (0.708-0.776), while for the validation group, it was 0.719 (0.680-0.758). There was no significant difference between the two groups ($p=0.387$). Furthermore, the AUC value was better than that of the traditional APACHE II (95% CI), which was 0.685 (0.648-0.722), with a significant statistical difference ($p=0.026$). The nomogram constructed in this study can provide clinicians with a practical and effective tool for assessing the mortality risk of patients with PMV. It has better predictive ability than the APACHE II score and can help identify risk factors early and intervene with appropriate medical treatment, thereby reducing and improving the mortality rate of patients with PMV.

Key Word: nomogram, prolonged mechanical ventilation, mortality

(Full text in Chinese: Formosan J Med 2024;28:127-38) DOI:10.6320/FJM.202403_28(2).0001

¹Department of Respiratory Therapy; ²Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Chiayi Branch, Chang Gung Memorial Hospital, Chiayi, Taiwan

Received: June 3, 2023

Accepted: August 11, 2023

Address correspondence to: Hsiu-Yi Hsiao, Department of Respiratory Therapy, Chiayi Chang Gung Memorial Hospital, Chang Gung Medical Foundation, Taiwan, 11F., No. 8, Sec. W, Jiapu Rd., Puzi City, Chiayi, Taiwan.

E-mail: hsiui@cgmh.org.tw

雙能量 CT 在脊椎骨轉移的診斷價值

陳宇呈¹ 楊菁華^{2,3} 邱佳楷³ 練蒙恩¹ 蔡惠予¹

摘要：本研究使用飛利浦的能譜 CT (Philips IQon Spectral CT) 成像參數的影像，包括：一般 CT、單能 CT (40 keV)、碘密度、含碘去水的碘密度和有效原子序影像，定量分析椎骨轉移病灶，探討能譜 CT 的各種成像參數下影像是否具備診斷分辨骨轉移。篩選 30 位病人具椎骨轉移，分割骨轉移病灶，使用深度學習分割出正常椎骨。透過 ROC 分析法，找出最佳閾值以鑑別骨轉移病灶。椎骨轉移病灶和正常椎骨在能譜 CT 上有明顯差異，適合使用閾值來區分，能譜 CT 各參數分析的 AUC 皆大於 0.9。分類結果顯示有效原子序影像的 AUC 最佳 (0.942)，碘密度影像則較差 (0.905)。有效原子序影像具有最高的敏感度 (89.19%)，含碘去水的碘密度影像有最高的特异性 (93.32%)。能譜 CT 的成像參數皆能有效鑑別椎骨轉移。

關鍵詞：雙能量 CT，椎骨轉移，定量分析，ROC 曲線，分類

(台灣醫學 Formosan J Med 2024;28:139-49) DOI:10.6320/FJM.202403_28(2).0002

前 言

骨轉移是指癌症從原發性腫瘤擴散到骨骼 [1]，且是晚期癌症的常見併發症。不同類型癌症的病患，都可能發生骨轉移，包括乳腺癌、前列腺癌、肺癌和其他類型的實體瘤。骨轉移可分為成骨性骨轉移和溶骨性骨轉移，前者會導致骨密度增加，骨骼呈現高信號；後者則會導致骨骼被破壞，骨骼呈現低信號。骨轉移的症狀可能因轉移的位置和程度而異，骨轉移的患者在初期可能沒有任何明顯的症狀，可能只會背痛 [2]，但隨著時間拉長，骨轉移會逐漸破壞骨骼，就會開始出現骨痛、骨折等較為顯著的症狀，嚴重的骨轉移會壓迫神經，且會有轉移性脊髓壓迫，進而導致行走困難、失禁和癱瘓等症狀 [3]。

骨轉移會大幅降低病人的行動力和生活品質，因此骨轉移的早期診斷十分重要。一般而言，骨轉移可利用磁振造影、骨骼掃描和 PET-CT 等來進行診斷 [4]，可以精準的反映骨轉移的位置。在醫院的檢查流程中，這些檢查所需的時間成本較長，不適用於所有的病人。雙能量 CT (dual-energy CT,

DECT) 可用以充當早期篩檢的角色，能及早對骨轉移進行診斷。雙能量 CT 利用偵檢器收到兩個能譜的訊號來產生影像，相較於一般 CT，雙能量 CT 有更好的物質分別能力，能更有效地鑑別骨轉移。

雙能量 CT 是 CT 技術的創新，利用多個能譜來生成 CT 影像 [5]。單次的 DECT 擷像生成的廣用性影像具有多種優勢，例如改進病灶檢測和表徵，可以測定材料成分，並且可以在減少使用碘顯影劑或免使用碘顯影劑的狀況下，得到更可靠的量化結果，可進行 CT 影像的定性分析。技術進步和各種影像數據處理方法，促成了各種 DECT 方法的發展。雙能量 CT 有三種原理分別為雙源 (dual source) CT、單源快速切換 kV (rapid kV-switching single-source) CT 及雙層偵檢器的 CT。這三種 DECT 的影像擷取和影像重建的過程，都有各具特色，相較於傳統單能 CT，雙能量 CT 擁有更好的圖像品質 [6]，具備不同的成像參數生成影像，增加鑑別不同疾病的能力。

雙源 CT 由西門子所研發，使用 2 個 X 光管，以不同管電壓來掃描以取得影像 [7]。單源快速切換 kV 的 CT 由奇異 (GE) 公司研發，在使用快速切

國立清華大學¹ 核子工程與科學研究所，² 生醫工程與環境科學系，³ 衛生福利部桃園醫院放射診斷科

受文日期：2023 年 7 月 3 日 接受日期：2023 年 10 月 20 日

通訊作者連絡處：蔡惠予，國立清華大學核工所綠能館 506 室，新竹市東區光復路二段 101 號。

E-mail: huiyutsai@mx.nthu.edu.tw

換 X 光射源的管電壓以獲取影像。第三種是雙層偵檢器的 CT，主要是飛利浦公司發展的能譜 CT(spectral CT)，雙層偵檢器分別吸收高能量和低能量的光子來生成影像，可以提供更好的物質分解能力來診斷不同疾病[8]，也是本研究所使用的設備。

能譜 CT 提供不同的能譜成像參數來提高診斷的能力，如一般 CT 影像、單能 CT 影像、抑制顯影劑的影像、含碘去水的碘密度影像、碘密度影像、有效原子序影像、抑制鈣的影像和電子密度影像。不同的成像參數，使得 DECT 影像具有不同的成像外觀、紋理特徵和定量能力。這種異質性的特徵使得 DECT 影像應用於常規影像檢查上，會帶來臨床判讀上的挑戰，放射科醫生需要判讀更多參數的影像，來鑑別骨轉移。

已有不同的研究團隊應用不同類型的雙能量 CT 鑑別骨轉移[9-12]，不同廠牌的 DECT 的參數難以比較。在同樣的機種上，也有研究者針對碘密度、含碘去水的碘密度影像、一般 CT 和抑制鈣的影像上進行定量分析[13,14]，但他們的研究都是針對個別的參數進行定量分析，沒有完整的使用所有的參數。因此本研究將針對能譜 CT，全面性地針對各項參數進行定量分析，尋找最有效鑑別骨轉移的成像參數，並擬研究分析最佳閾值，來區別骨轉移和正常椎骨，加快骨轉移的診斷。

本研究目的是以雙能量 CT 的不同能譜成像參數，對成骨性及溶骨性的椎骨轉移進行定量分析，比較不同成像參數的骨轉移分類效能，並使用所找到的最佳閾值，來區別椎骨轉移和正常椎骨，加快骨轉移的診斷。

研究對象與方法

為了探討癌症轉移至椎骨的判定，本研究針對原發癌症已接受治療的病患，後續採能譜 CT(Philips IQon Spectral CT)影像追蹤，當病患在後續追蹤期間，有主訴疼痛時，就會進行骨骼掃描(bone scan)，而部分病患則曾接受正子攝影/電腦斷層(PET/CT)掃描或磁共振造影(MRI)掃描，當檢查出現新的椎骨轉移病灶，納入實驗分析。

能譜 CT 的擷像模式設計，是採用單個 X 光管

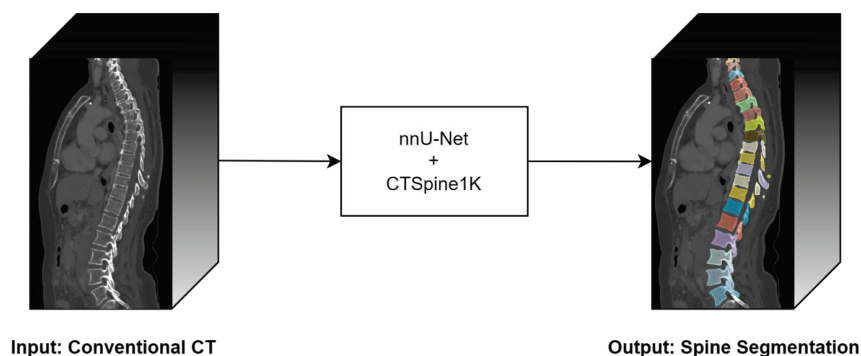
搭配具有雙層偵檢器的 CT 掃描儀，主要為取得傳統式的電腦斷層影像後，亦可運用其雙層偵檢器，區辨雙能量的訊號，以迭代運算生成的 CT 影像，並有相應的影像重組分析功能，進而可用於特殊的影像診斷分析，有助益於定性與定量分析癌症椎骨轉移之情形。簡述研究流程如下：首先是將影像的輸出，使用 CT 原始數據重建為不同成像參數的影像；其次是分割影像，擷取出椎骨轉移病灶和正常椎骨，骨轉移病灶是使用開源式軟體來進行人工手動分割，而正常椎骨的部份，則使用深度學習的預訓練模型來分割；最後的數值輸出是利用開源軟體 3D Slicer 輸出骨轉移病灶和正常椎骨的統計數據，以進行分析。

一. 收案流程/資料收集

本研究為回顧性研究，收集接受過以能譜 CT 影像來進行癌症治療後續追蹤的病人，共 748 位，經下列程序篩選：首先放射專科醫師確認 CT 影像上是骨轉移病灶，主要是根據骨骼掃描的影像，部分案例會再搭配 PET/CT 或 MRI 影像確認病灶，且透過查核診療程序，確認能譜 CT 影像上所標註的骨轉移病灶是未經治療的，並排除壓迫性骨折的椎骨，初步篩選出具有骨轉移的病人共 59 例；然後排除骨轉移位置不在中軸骨(脊椎)27 例，及篩除影像品質不佳的病人 2 例；最後，總共篩選出在椎骨發現有癌症轉移病灶的病人共 30 例。

本研究所有 CT 影像都是由飛利浦的 IQon Spectral CT 來掃描，管電壓為 120 kVp，生成的影像大小為 512*512，而雙能量 CT 影像，會透過對病人注射顯影劑時來掃描取得，針對腎功能正常的病人，依據其體重計算顯影劑注射量(1 cc/kg)。骨轉移的生長依賴血管的建立[15]，顯影劑隨血液進入到骨轉移中，有助增強對骨轉移的鑑別能力。切片厚度及切片間距，設定為 1 mm 來重建影像，以達致最佳的解析度。

在影像的輸出方面，飛利浦的能譜 CT 可用不同的參數來重建，可生成一般 CT 影像、單能 CT 影像、含碘去水的碘密度影像、碘密度影像、有效原子序影像。影像的重建會在 Philips IntelliSpace Portal 上進行。一般 CT 影像是一般 120 kVp 的 CT 影像。單能 CT 影像可分離能譜，取得任意 keV



圖一：椎骨自動分割的流程

下的影像，在本研究中會使用 40 keV，因為可增強顯影劑的效應。含碘去水的碘密度影像，會顯示含碘的密度。碘密度影像只會顯示碘的密度，其他元素全部移除。抑制鈣的影像會把鈣的信號抑制。有效原子序影像顯示物質的有效原子序。

二. 椎骨轉移病灶的分割

椎骨轉移病灶的分割，會在醫師的監督下，對骨轉移進行圈選，骨轉移為本研究定義的感興趣的區域(volume of interest, VOI)，圈選工具使用由德國癌症研究中心開發的醫學影像互動工具包(medical imaging interaction toolkit, MITK)[16]。MITK 可進行半自動的 3D 圈選，可以通過單擊並拖動鼠標在病灶周圍創建閉合輪廓來完成。

三. 正常椎骨的分割

正常椎骨的分割會使用深度學習來進行，nnU-Net 配合 CTSpine1K 的預訓練分割模型，可以完整地分割所有椎骨，nnU-Net 採用了 U-Net 的架構，並會對輸入的影像進行預處理，增強分割的效能[17]。U-Net 是一個影像分割的架構，被廣泛應用在醫學影像的分割任務上[18]。U-Net 的網絡架構呈 U 形。該網絡有編碼器部分和解碼器部分，網絡的編碼器部分由一系列卷積層，它們從輸入圖像中提取和壓縮空間和層次信息。網絡的解碼器部分由一系列上卷積組成，把結果調整成原來輸入的維度，並為輸入圖像生成分割圖。

CTSpine1K 是一個用於椎骨分割的大型資料集，提供超過 1000 例的 CT 影像和分割結果[19]，

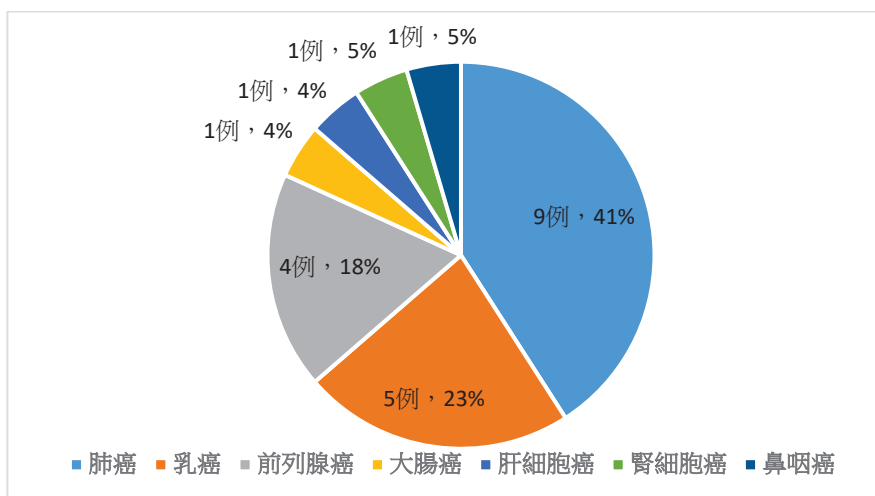
作者也提供在 nnU-Net 上的預訓練模型。圖一為椎骨自動分割的流程的示意，本研究將利用預訓練模型來提取椎骨的分割，只需把一般 CT 的影像輸入到 nnU-Net 就可以得出椎骨 C1 到 L5 的分割，不必重新訓練模型。由於 nnU-Net 分割除了正常椎骨，還包含有椎骨轉移病灶的椎骨。因此含有椎骨轉移病灶的椎骨，將會被刪除，只保留正常椎骨用作分析。

四. 分割數值輸出

數值輸出會使用 3D Slicer 來對所圈選的 VOI，包括正常椎骨和椎骨轉移病灶，進行統計的輸出。3D Slicer 是用於醫學圖像處理和可視化的軟體，由美國國家衛生院開發[20]。3D Slicer 的功能之一是能夠在醫學圖像中進行分割和標記。創建椎骨及椎骨轉移的分割後，將會內建的分割統計功能計算分割在 5 種不同成像參數下的各種定量指標，例如體積、表面積和平均數值等。

五. 椎骨轉移分類

從 3D Slicer 取得各椎骨在不同成像參數下的平均值後，將會利用醫學統計軟體 MedCalc 進行統計分析，繪出 ROC 曲線，並找出最佳閾值來區分椎骨轉移和正常椎骨。在最佳的閾值下，敏感性(sensitivity)和特異性(specificity)會達到最高，並得到最高的曲線下面積(areas under the curve, AUC)。在臨床的應用上，可以取得椎骨的分割，然後利用最佳的閾值，作為影像分割的閾值，即可以從椎骨的區域中，區分出骨轉移的病灶。在臨床應用上，



圖二：研究案例中病人癌症的類別

可利用建議的最佳閾值，來找出椎骨中的骨轉移，加速骨轉移的臨床診斷。

六. 數據分析

使用 MedCalc 統計軟體(V22.005, MedCalc 公司, 比利時)來對數據進行定量分析與統計分析, 分析正常椎骨、成骨性骨轉移、溶骨性骨轉移的數據, 並計算每組數據的平均值與標準差, 使用曼惠特尼 (Mann-Whitney U) 檢定, 比較非常態分布的連續變量, 骨轉移與一般 CT 影像數值的相關性。然後通過繪製 ROC 曲線, 使用約登指數 (Youden index) 找出最佳閾值、靈敏度和特異度, 以將最佳閾值用於區分正常椎骨和椎骨轉移病灶。同樣的相關性分析, 也使用在椎骨轉移與下列影像參數的關係: 單能 CT、含碘去水的碘密度、碘密度、有效原子序影像成像後的數值。

研究結果

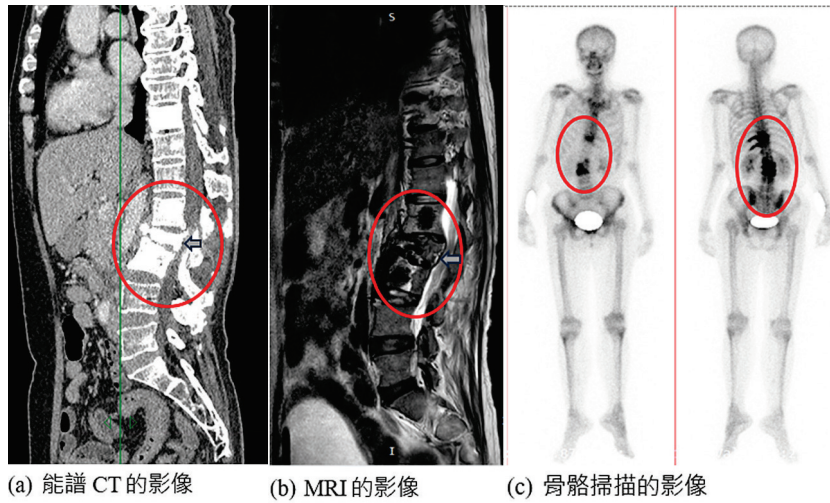
篩選出 30 位發現有中軸骨骨轉移的病人, 這些病人有男性 13 位, 女性 17 位, 男性平均年齡為 66 歲, 女性平均年齡為 61.8 歲, 總體平均年齡為 63.9 歲。依據癌症的種類將 30 位病人分群, 圖二顯示出本研究群的病人患有肺癌的比例最多, 共 38%, 其次為乳癌和前列腺癌, 分別佔 24% 和 19%。

在 30 位病人中, 經放射科專科醫師(年資 26

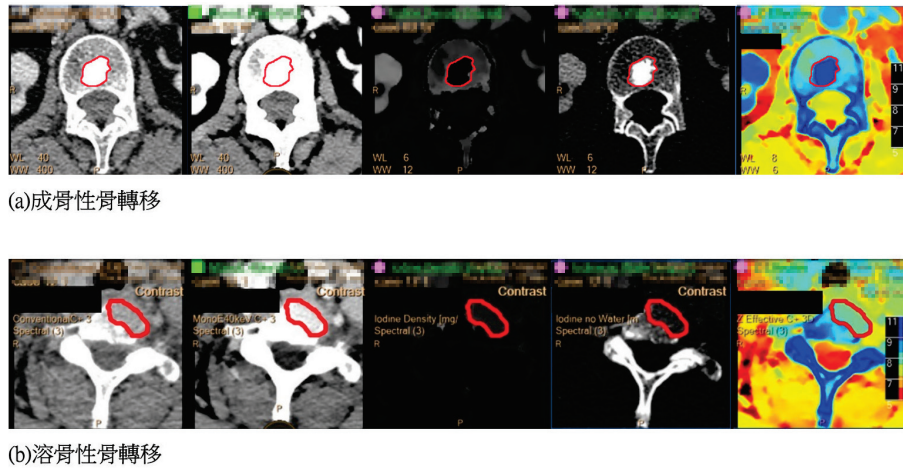
年)確定椎骨轉移病灶, 共有 123 個, 成骨性骨轉移有 111 個, 佔當中的 90%, 溶骨性骨轉移有 12 個, 溶骨性骨轉移只佔骨轉移數量的 10%。成骨性骨轉移的發生機率更高, 是溶骨性骨轉移數量的 9 倍。

圖三顯示椎骨轉移在不同模態影像下的表現, 可以看見能譜 CT 上的椎骨轉移, 跟其他模態的影像, 如磁共振造影(magnetic resonance imaging, MRI)或是骨骼掃描等的關連性高, 可以鑑別出椎骨轉移。圖四的(a)和(b)分別顯示成骨性及溶骨性骨轉移的影像, 從左到右分別是一般 CT 影像、含碘去水的碘密度影像、碘密度影像、有效原子序影像, 而經醫師確定有椎骨轉移病灶位置, 則以紅圈所示。成骨性骨轉移在一般 CT 影像、單能 CT 影像、含碘去水的碘密度影像和有效原子序影像, 都呈現高信號, 但在碘密度影像和抑制鈣的影像, 則呈現低信號。溶骨性骨轉移在一般 CT 影像、單能 CT 影像、含碘去水的碘密度影像和有效原子序影像, 都呈現低信號, 但在碘密度影像和抑制鈣的影像, 則呈現高信號。

根據研究方法的設計, 分析 30 個病例影像, 表一列出正常椎骨、成骨性骨轉移病灶、溶骨性骨轉移病灶的定量分析結果。從定量分析的結果來看, 成骨性骨轉移在一般 CT 影像、單能 CT 影像、含碘去水的碘密度影像和有效原子序影像, 都呈現



圖三：成骨性骨轉移在不同模態下的影像：以案例 233 為例，模態依次包括(a)能譜 CT 的影像、(b)MRI 的影像、(c)骨骼掃描的影像。本研究分析排除壓迫性骨折的椎骨(圖示箭頭處)



圖四：成骨性及溶骨性骨轉移能在能譜 CT 不同成像參數下的影像，紅圈為 ROI：(a)為成骨性骨轉移，以案例 2 為例、(b)為溶骨性骨轉移，以案例 12 為例。左至右圖分別為一般 CT 影像、單能 CT 影像、碘密度影像、含碘去水的碘密度影像、有效原子序影像

高信號，碘密度影像則呈現低信號；而溶骨性骨轉移在一般 CT 影像、單能 CT 影像、含碘去水的碘密度影像和有效原子序影像，都呈現低信號，碘密度影像則呈現高信號。正常椎骨的數值介於兩種骨轉移之間。正常椎骨和兩種骨轉移都有較大的數值差異，可找出一個閾值來分類。

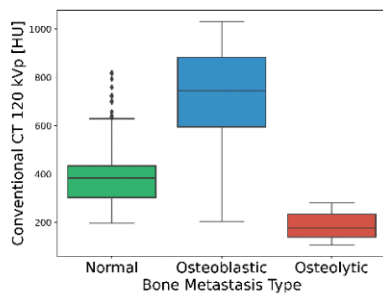
因此，將 30 個病例的 5 種影像分別分析而計算出的數值，將彙整結果製成圖五(a-e)的盒狀圖。

依據成骨性骨轉移、溶骨性骨轉移、正常骨骼分類，依次為一般 CT 影像、單能 CT 影像、含碘去水的碘密度影像、碘密度影像和有效原子序影像。其結果顯示成骨性骨轉移病灶、溶骨性骨轉移病灶、正常骨骼的數值分布，皆具有差異($p \leq 0.05$)，因此可利用閾值設定來進行分類。圖五(f)是由選定的閾值區分成骨性骨轉移與正常椎骨後，所繪製出的 ROC 曲線。

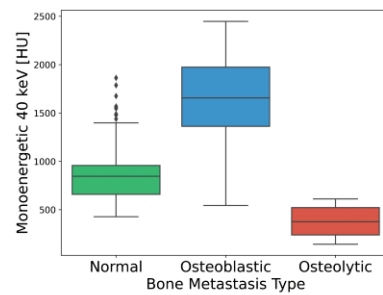
表一：正常椎骨、成骨性及溶骨性骨轉移的定量結果

類別	正常椎骨	成骨性骨轉移	溶骨性骨轉移
樣本數	434 ⁽¹⁾	111 ⁽²⁾	12 ⁽²⁾
成像參數			
一般 CT 120 kVp (HU)	388 ± 108(197-819)	722 ± 189(203-1030)	186 ± 60(107-281)
單能 CT 40 keV (HU)	845 ± 235(428-1860)	1630 ± 437(544-2450)	383 ± 168(144-611)
含碘去水的碘密度(mg/ml)	7.77 ± 2.18(3.33-17.5)	15 ± 4.04(4.75-22.7)	3.28 ± 1.86(0.611-5.61)
碘密度(mg/ml)	0.788 ± 0.551(0-4.8)	0.339 ± 1.64(0-15.1)	1.48 ± 1.21(0-4.1)
有效原子序	9.89 ± 0.49(8.56-11.7)	11.3 ± 0.641(9.1-12.3)	8.66 ± 0.843(7.14-9.57)

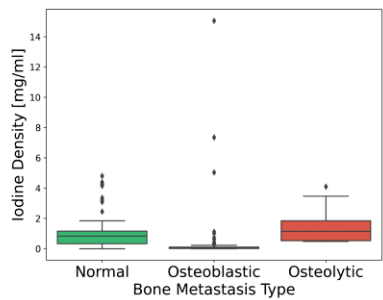
*表格內數字為平均值±標準差(最小值-最大值)；⁽¹⁾椎體個數；⁽²⁾病灶個數



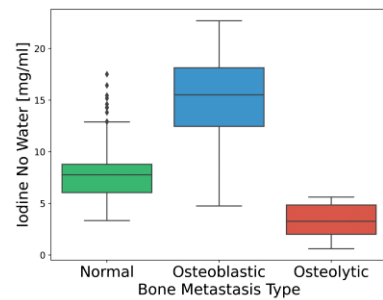
(a) 一般 CT 120 kVp 的 CT 值



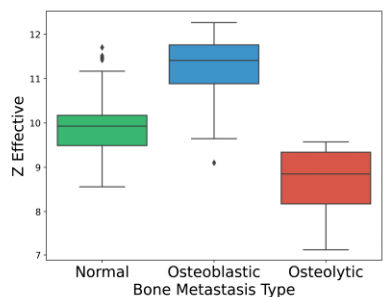
(b) 單能 CT 40 keV 的 CT 值



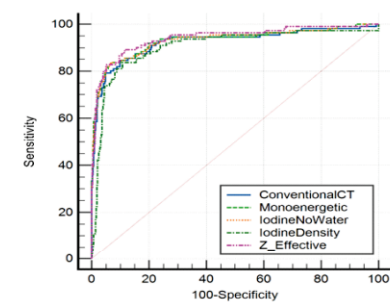
(c) 碘密度



(d) 含碘去水的碘密度

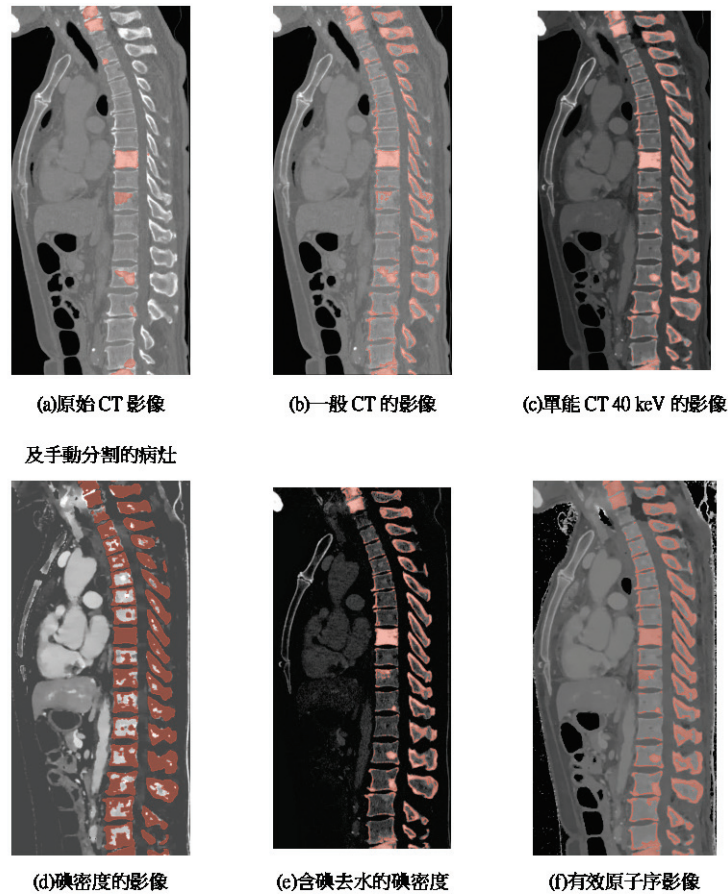


(e) 有效原子序



(f) 成骨性骨轉移的 ROC 曲線

圖五：正常椎骨、成骨病例、溶骨病例之比較：(a-e)五種成像參數的數值分佈與(f)辨別成骨性骨轉移和正常椎骨的 ROC 曲線，通過曼惠特尼檢定測試成骨性骨轉移和正常椎骨、溶骨性骨轉移和正常椎骨、成骨性骨轉移和溶骨性骨轉移，結果顯示的 *p* 值都小於 0.05，可見三組數據之間都有顯著的統計學差異。



圖六：利用研究分析所得的閾值來進行骨轉移分割，標示紅色處為病灶。(a)是手動分割的病灶在一般 CT 上的呈現，(b-f)是利用相關閾值來進行骨轉移分割在所屬的影像的呈現，分別為(b)一般 CT 的影像、(c)單能 CT 40 keV 影像、(d)碘密度影像、(e)含碘去水的碘密度影像和(f)有效原子序影像

從表二的分類表現可見，有效原子序影像的分類結果具有最高的曲線面積比例(area under curve, AUC)，可達 0.942，可見這種影像用以分類成骨性骨轉移病灶的效果最佳，其次分別是含碘去水的碘密度影像、單能 CT 影像和一般 CT 影像，較差的結果是使用碘密度影像(AUC 0.905)，然而使用這些影像都能達到不錯的分類效果。若進一步考慮敏感度與特異性，則有效原子序影像具有最高的敏感度，達 89.19%；含碘去水的碘密度影像有最高的特異性，達 93.32%。

討論與結論

在臨床的應用上，本研究得出建議的最佳閾

值，可以用在成骨性骨轉移的快速鑑別。首先利用 nnU-Net 得出椎骨的分割，然後利用最佳閾值作為影像分割的閾值，大致區分出椎骨內的骨轉移區域，驗證閾值的可用性，以圖六顯示使用本研究建議的閾值來進行骨轉移分割的結果，圖六(b-f)顯示利用此方法分割的骨轉移區域，跟圖六(a)人工圈選的病灶相比，除了圖六(d)碘濃度影像以外，(b)一般 CT 的影像、(c)單能 CT 40 keV、(e)含碘去水的碘密度影像和(f)有效原子序影像分割的結果，跟人工圈選的病灶大致相符。未來醫師可以使用建議的最佳閾值，快速區分出骨轉移的區域，對成骨性骨轉移進行快速鑑別，加速骨轉移診斷的速度和準確度。

圖四的影像結果與臨床病因大致上相符，僅

表二：成骨性骨轉移的分類表現

成像參數	閾值(單位)	AUC*	靈敏性	特異性
一般 CT, 120 kVp	>524 HU	0.925 (0.9-0.946)	84.7 %	89.9 %
單能 CT, 40 keV	>1210 HU	0.931 (0.906-0.95)	83.8 %	93.1 %
含碘去水的碘密度	>11.2 mg/ml	0.931 (0.906-0.951)	83.8 %	93.3 %
碘密度	≤0.146 mg/ml	0.905 (0.878-0.929)	83.8 %	89.2 %
有效原子序	>10.4	0.942 (0.919-0.96)	89.2 %	88.5 %

*表格內數值為 AUC (95%信賴區間)

有成骨性骨轉移在碘密度影像的表現，與我們的預期不符。當有骨轉移病灶時，碘顯影劑會顯著地進入到骨轉移病灶中，因而使得碘密度影像呈現高信號，但研究結果顯示成骨性骨轉移的病灶在碘密度影像上，反而呈現低信號，明顯與預期結果不相符，經過層層原因釐清後，發現因為成骨性骨轉移導致骨細胞的礦化過程，使得使鈣磷等礦物質沉積，形成新生的骨質後，成骨性骨轉移處就逐漸轉化成骨質，使得原先預期為血管豐富會帶著碘訊號，轉化成鈣訊號顯著的骨質[21]。病灶治療完成後血管無法生長，因此在碘密度影像成像程序中，使得骨轉移病灶處(已趨於骨質)沒有顯著的碘訊號，使得成骨性骨轉移在碘密度影像上呈現低信號[22]。

本研究採用的正常椎骨感興趣區域(volum of interest, VOI)包括皮質骨，皮質骨具有高 HU 值的性質，對正常椎骨的數值有不少的影響。本研究曾嘗試把正常椎骨的把皮質骨去掉，VOI 向內收縮 3 mm，得出的像素平均數會下降，增加正常椎骨和成骨性骨轉移之間的差距，減少正常椎骨和溶骨性骨轉移之間的差距。成骨性骨轉移的分類準確率，會有所上升，而溶骨性的骨轉移的分類準確率，會大幅的下降。本研究希望能同時區分正常椎骨、成骨性骨轉移與溶骨性骨轉移，因此維持原始的皮質骨狀態，以進行研究分析，然而未來若僅需分辨正常椎骨與成骨性骨轉移時，則可先行去除皮質骨，以減少皮質骨的高 HU 因素對成骨性骨轉移的干擾。

有研究曾發表使用，西門子的雙源 CT 對骨轉移及骨島(bone island)進行定量分析[12]，結果顯示骨島的有效原子序為 12.14±0.48，骨轉移為 11.18±0.68，有效原子序的影像的分類閾值為 11.86 時可以區分骨島與骨轉移且分類效能最好，AUC

達 0.91，靈敏度達 91.2%，特異性達 82.5%。本研究使用能譜 CT 分辨正常椎體與成骨性骨轉移，當有效原子序的閾值設為 10.4 時，可分辨出成骨性骨轉移，AUC 達 0.942，靈敏度達 89.2%，特異性達 88.5%。可見雙能量 CT 的有效原子序的影像參數，對骨轉移具有高鑑別能力，然而骨島的有效原子序更高於骨轉移，本研究無法以單一閾值，就可分出骨島或骨轉移，若能標註骨島則可在設第二個閾值以區分之，或可配合 MRI 影像協助判斷，骨島 MRI 影像上的訊號是屬於低信號[23]。

另外，也有研究對在飛利浦的能譜 CT 上對骨轉移的碘密度進行定量分析[13]，其推薦的碘密度分類閾值為 4.5 mg/ml 之間，AUC 為 0.9，分類表現跟我們的研究相符，然而研究所得碘密度閾值，卻出現較大的落差，探討其原因，首先是本研究的成骨性骨轉移案例有部份骨轉移已經治療完成，已經進入骨質化的後期，沒有血液的流入，因此碘密度不如骨轉移發展之初。其次是成像的流程的差異，如本研究注射顯影劑的容量有跟隨病人的體重作加權，注射顯影劑的速率也較慢，沒有接着注射生理鹽水等。

能譜 CT 的影像用於分辨骨轉移時，研究上需注意影像的標註與 CT 影像的切面厚度。關於骨轉移的標註，非常仰賴專科醫師的經驗判讀，若標註失準所帶來的人工標註誤差，則會影響到研究的定量結果，因此本研究進行影像標註時，同時觀察該病患的 MRI 影像或核子醫學影像，以協助確認病灶位置與形狀，然而少數病人的三種影像，其掃描日期可能有間隔時間較長，針對發展進程較快的病灶，則可能帶來標註的差異。關於 CT 影像切面厚度，本研究選用切面厚度為 1 mm 的影像，以達到影像分割的最佳分辨率，但因為切面厚度較薄，整

體的影像雜訊會較高，可能會影響研究的準確度，然而因骨骼的訊號強度，遠高於背景影像，因此雖然影像雜訊較高，但不太會影響到本研究的結果。

本研究的研究限制可分為 4 點討論。第一，本研究所建議的閾值，僅適用於椎體(vertebral body)且未能區分骨島，所建議的閾值可以有效地分割出椎體上的骨轉移部分，然而圖六中脊椎突起(process)也會被標註出骨轉移區域，這是本研究的限制，這部分的標註仍須仰賴專科醫師依據解剖結構進行判斷，而骨島的區分可再進一步建立另一個有效原子序閾值[12]，或可搭配 MRI 影像搭配分辨；第二，溶骨性的椎骨轉移樣本量不足，成骨性椎骨轉移的數量是溶骨性骨轉移的 10 倍，導致溶骨性骨轉移的結果不夠準確；第三，研究中沒有包括抑制鈣影像，主因是抑制鈣影像難以比較，但抑制鈣影像使用 50 的 index 來觀察時，會是比較接近 MRI 的影像，可觀察椎骨轉移病灶是否處於活期；第四，骨密度可能會影響到閾值設置後的判斷結果，然而骨密度會受到年齡、性別等個體因素影響，本研究尚未考量此因素所帶來不確定度，主要原因是目前尚未找到文獻提供將 CT 數值轉化為標準骨密度 T 評分(T-score)的方法，雖然曾有研究[11]利用病人主動脈的顯影量來歸一化 CT 影像數值，以提升準確度，然而以主動脈顯影量歸一化也並未能解決個別病人骨密度變動所帶來的差異，這是未來研究的努力方向。

總結而言，能譜 CT 能有效地診斷骨轉移，並得出能譜 CT 的骨轉移定量分析結果。在成骨性骨轉移上，一般 CT 影像、單能 CT 影像、含碘去水的碘密度影像和有效原子序影像，都呈現高信號，碘密度影像則呈現低信號。另一方面，溶骨性骨轉移在一般 CT 影像、單能 CT 影像、含碘去水的碘密度影像、有效原子序影像都呈現低信號，碘密度影像則呈現高信號。這跟影像觀察到的結果相同。正常椎骨的數值介於兩種骨轉移之間。正常椎骨和兩種骨轉移都有較大的數值差異，可找出一個閾值來分類。以有效原子序影像來分類骨轉移，可以取得最佳的分類效能，並具有最高的靈敏性。所有模型的 AUC 都超過 0.9，代表利用閾值分類骨轉移是可行的，本研究所列出的閾值，可供臨床單位取得雙能量 CT 骨轉移影像時，做初篩判斷的參考，

提高骨轉移的診斷速度和準確度。

在未來發展方面，本研究標註骨轉移時採用三維分割，未來再將物件偵測等深度學習模型和放射組學分類模型，加入整個工作流程，以物件偵測模型偵測骨轉移，再配合放射組學分類模型，減少假陽性的比率，增加偵測的準確度，提高人工智慧的透明度，實現自動分類骨轉移的影像偵測與分類。本研究收集符合條件的病人影像，比較能譜 CT 與核子醫學骨骼掃描於偵測惡性骨轉移之相關性與可信度，若能證實雙能量電腦斷層亦有可匹配於核子醫學骨骼掃描的診斷評估能力，則可以期待以此提升臨床治療效應評估。

致謝

謹向衛生福利部桃園醫院表示最誠摯的謝意，感謝提供計劃經費(計劃編號：PTH111085、PTH112092)支持本研究。此外，我們亦衷心感謝桃園醫院的工作人員，在研究過程中給予寶貴的協助與時間。這些支持和協助使得我們能夠順利進行實驗、收集數據，並最終完成這項研究。

聲明

本研究已經取得衛生福利部桃園醫院人體研究倫理審查委員會(IRB)的認可，IRB 編號為 TYGH11031。該委員會負責審核研究計劃的倫理合規性，確保研究遵循道德和法律準則，並保護受試者的權益和安全。經過詳細的審查和評估，本研究被認為符合倫理要求並獲得批准。為確保研究過程中的合規性，我們嚴格遵守 IRB 的規範，並隨時向 IRB 報告任何變更或事件。感謝 IRB 對本研究的審查和支持，以確保研究的倫理性和可靠性。

參考文獻

1. Roodman GD. Mechanisms of bone metastasis. *N Engl J Med* 2004;350:1655-64.
2. Deyo RA, Diehl AK. Cancer as a cause of back pain. *J Gen Intern Med* 1988;3:230-8.
3. Robson P. Metastatic spinal cord compression: A rare but important complication of cancer. *Clin Med (Lond)* 2014;14:542-5.

4. Heindel W, Gübitz R, Vieth V, et al. The diagnostic imaging of bone metastases. *Dtsch Arztebl Int* 2014;111:741-7.
5. Johnson TRC, Fink C, Schoenberg SO. *Dual energy CT in clinical practice*. Germany, Springer, 2011.
6. Ghasemi Shayan R, Oladghaffari M, Sajjadian F, et al. Image quality and dose comparison of single-energy CT (SECT) and dual-energy CT (DECT). *Radiol Res Pract* 2020;2020:1403957.
7. Flohr TG, McCollough CH, Bruder H, et al. First performance evaluation of a dual-source CT (DSCT) system. *Eur Radiol* 2006;16:256-68.
8. Rassouli N, Etesami M, Dhanantwari A, et al. Detector-based spectral CT with a novel dual-layer technology: Principles and applications. *Insights Imaging* 2017;8:589-98.
9. Burke MC, Garg A, Youngner JM, et al. Initial experience with dual-energy computed tomography-guided bone biopsies of bone lesions that are occult on monoenergetic CT. *Skeletal Radiol* 2019;48:605-13.
10. Issa G, Davis D, Mulligan ME. The ability of dual-energy computed tomography to distinguish normal bone marrow from metastases using bone marrow color maps. *J Comput Assist Tomogr* 2018;42:552-8.
11. Zhang X, Zheng C, Yang Z, et al. Axillary sentinel lymph nodes in breast cancer: Quantitative evaluation at dual-energy CT. *Radiology* 2018;289:337-46.
12. Xu C, Kong L, Deng X. Dual-energy computed tomography for differentiation between osteoblastic metastases and bone islands. *Front Oncol* 2022;12:815955.
13. Borggreffe J, Neuhaus VF, Le Blanc M, et al. Accuracy of iodine density thresholds for the separation of vertebral bone metastases from healthy-appearing trabecular bone in spectral detector computed tomography. *Eur Radiol* 2019;29:3253-61.
14. Abdullayev N, Große Hokamp N, Lennartz S, et al. Improvements of diagnostic accuracy and visualization of vertebral metastasis using multi-level virtual non-calcium reconstructions from dual-layer spectral detector computed tomography. *Eur Radiol* 2019;29:5941-9.
15. Joyce JA, Pollard JW. Microenvironmental regulation of metastasis. *Nat Rev Cancer* 2009; 9:239-52.
16. Wolf I, Vetter M, Wegner I, et al. The medical imaging interaction toolkit. *Med Image Anal* 2005;9:594-604.
17. Isensee F, Jaeger PF, Kohl SAA, et al. nnU-Net: A self-configuring method for deep learning-based biomedical image segmentation. *Nat Methods* 2021;18:203-11.
18. Ronneberger O, Fischer P, Brox T. U-Net: Convolutional Networks for Biomedical Image Segmentation. In: Navab N, Hornegger J, Wells WM, et al., editors. *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention – MICCAI 2015*. Cham, Springer International Publishing, 2015; p234-41. (Lecture Notes in Computer Science).
19. Deng Y, Wang C, Hui Y, et al. CTSpine1K: A large-scale dataset for spinal vertebrae segmentation in computed tomography. 2021; arXiv:2105.14711.
20. Fedorov A, Beichel R, Kalpathy-Cramer J, et al. 3D Slicer as an image computing platform for the Quantitative Imaging Network. *Magn Reson Imaging* 2012;30:1323-41.
21. Chang C, Tsai C, Jim Y, et al. Lumbar bone mineral density in prostate cancer patients with bone metastases. *Endocr Res* 2003;29:177-82.
22. Raymaekers K, Stegen S, van Gastel N, et al. The vasculature: A vessel for bone metastasis. *Bonekey Rep* 2015;4:742.
23. Stanislavsky A, Yu Y, Knipe H, et al. Bone island. Reference article, [Radiopaedia.org](https://radiopaedia.org/). /Accessed Oct 13, 2023.

The Diagnostic Value of Vertebral Bone Metastasis on Dual Energy CT

Yu-Ching Chan¹, Chin-Hua Yang^{2,3}, Chia-Kai Chiu³, Meng-En Lian¹, Hui-Yu Tsai¹

Abstract: This study uses Philips IQon Spectral CT imaging parameters including conventional CT, monoenergetic CT (40 keV), iodine density, iodine-no-water, and Z effective images to conduct a quantitative analysis on bone metastasis lesions. The feasibility of using various spectral CT imaging parameters to diagnose bone metastasis was discussed. Thirty patients with vertebral bone metastasis were selected and manually segmented. Deep learning was used to segment the normal vertebrae. The optimal threshold for identifying bone metastasis lesions was found by ROC analysis. Bone metastasis lesions and normal vertebrae showed significant differences in spectral CT, which were suitable for using a threshold to distinguish. The AUC of each parameter of the spectral CT images was greater than 0.9. The classification results showed that the effective Z image had the best AUC (0.942), while the image of the iodine density had the worst performance (0.905). The effective Z image also had the highest sensitivity (89.19%), and the iodine-no-water image had the highest specificity (93.32%). Different spectral CT imaging parameters can effectively identify bone metastases.

Key Words: dual-energy CT, vertebral bone metastasis, quantitative analysis, ROC curve, classification
(Full text in Chinese: Formosan J Med 2024;28:139-49) DOI:10.6320/FJM.202403_28(2).0002

¹Institute of Nuclear Engineering and Science, National Tsinghua University, Hsinchu; ²Department of Biomedical Engineering and Environmental Sciences, National Tsinghua University, Hsinchu; ³Department of Radiology, Taoyuan General Hospital, Ministry of Health and Welfare, Taoyuan, Taiwan

Received: July 3, 2023

Accepted: October 20, 2023

Address correspondence to: Hui-Yu Tsai, LTM Building Room 506, National Tsing Hua University, No. 101, Section 2, Kuang-Fu Rd., Hsinchu, Taiwan. E-mail: huiyutsai@mx.nthu.edu.tw

2011-2022 年北部某醫學中心醫療照護相關血流感染之長期趨勢

劉滢潔¹ 林冠吟¹⁻³ 張育菁¹ 劉瑋琳¹ 林慧姬¹ 方啟泰^{2,3} 王振泰² 盤松青^{1,2}
陳宜君^{1,2} 高嘉宏² 張上淳²

摘要：醫療照護相關血流感染相較於其他感染，會造成更高比例的併發症與死亡。此研究旨在評估推動醫療照護血流感染改善專案，對於中心導管相關血流感染發生率與菌種分佈之長期影響。北部某醫學中心自 1981 年開始，進行前瞻性全院性醫療照護相關感染監測，監測之感染部位以血流感染為主，且逐年增加。因此推動一系列改善專案。本單一醫院研究回溯性分析 2011 年 1 月 1 日至 2022 年 12 月 31 日，全院醫療照護相關血流感染率之趨勢及菌種分布，並區分加護病房及一般病房。2011-2022 年間之醫療照護相關血流感染率趨勢，於全院及一般病房維持平穩，而於加護病房則呈現下降趨勢；加護病房之醫療照護相關血流感染 2011 年為 6.68%，2022 年則下降至 5.34% ($p < 0.0001$)。醫療照護相關血流感染菌種分析顯示，2020-2022 年間以革蘭氏陰性菌及腸道菌屬為主；相較於 2011-2013 年間，2020-2022 年間 *Staphylococcus* spp. 所造成之血流感染顯著減少，而 *Enterococcus* spp.、*Klebsiella pneumoniae*、*Enterobacter* spp.、*Burkholderia cepacia complex* 所造成之血流感染顯著增加。推動醫療照護血流感染改善專案，於加護病房能顯著減少醫療照護相關血流感染率，尤其對於降低皮膚菌叢導致的中心導管相關血流感染成效良好。未來應持續推動醫療照護血流感染改善專案，以避免醫療照護相關血流感染。

關鍵詞：感染管制，醫療照護相關血流感染，組合式照護

(台灣醫學 Formosan J Med 2024;28:150-65) DOI:10.6320/FJM.202403_28(2).0003

前言

住院病人發生醫療照護相關感染，除了增加病人的住院天數、發病率及死亡率，也會額外增加醫療費用 [1-3]。因病人醫療屬性需求，置放中心靜脈導管是醫療中常見的侵入性處置，卻也可能增加醫療照護相關之血流感染風險。依據美國疾病控制和預防中心 (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) 估計美國醫院每年約有 170 萬人發生醫療照護相關感染，其中 99,000 人死亡，每年花費超過 100 億美元 [4]。

估計 65-70% 的中心靜脈導管相關血流感染 (central line-associated bloodstream infection, CLABSI) 和導管相關尿路感染是可以預防的。在北

美，每年有超過 575,000 例血流感染，造成近 80,000 例死亡，且導管相關血流感染所造成之醫療照護相關感染費用，為衛生保健費用的主要支出 [5]。在歐洲，估計每一年度血流感染發生人次為 120 萬人次，每一年度因血流感染而造成死亡的人數，估計為 157,750 至 276,318 人之間 [1]。據研究統計血流感染在北美及歐洲地區所造成之發病率和死亡率具有重大影響，且為前七大死因之一 [1]。

由此可見預防醫療照護相關感染之重要性，除了提升病人就醫之安全及醫療工作人員職場之安全，進而還可降低整體醫療照護費用。故可知，醫療照護相關感染是反映醫療品質及病人安全的最重要指標。

本研究藉北部某醫學中心於手部衛生教育奠

臺灣大學醫學院附設醫院¹ 感染管制中心，² 內科部，³ 臺灣大學流行病學與預防醫學研究所

受文日期：2023 年 7 月 28 日 接受日期：2023 年 10 月 20 日

通訊作者聯絡處：陳宜君，臺大醫院內科部，臺北市中正區中山南路 7 號。E-mail: yeechunchen@gmail.com。

劉滢潔 E-mail: yingchih19810123@gmail.com

定基礎，並長期推動醫療照護血流感染改善專案之下，經由醫療照護血流感染趨勢分析醫療照護血流感染改善專案之介入措施，對於醫療照護血流感染率之影響，此外並進一步分析醫療照護血流感染之菌種分佈變化，此結果將有助於感染管制政策修正及推動之依據[6]。

材料與方法

一. 研究醫院及研究設計

北部某醫學中心為提供初級保健和三級轉診之醫學中心，總數共 2,632 張急性病床，以收治急重症病人為主。於 2022 年約有 99,149 入院人次，住院總人日數為 687,729 人日數。此醫學中心自 1981 年即進行前瞻性全院性醫療照護相關感染監測，1994 年配合衛生署國家院內感染監視系統 (national nosocomial infections surveillance system, NNIS) 計畫，訂定院內感染收案標準，由受過訓練的感染管制護理師，依據美國 CDC 於 1998 年、2004 年、2008、2017 年公告之收案定義及臺灣疾病管制署公告之醫療照護相關感染 (healthcare-associated infections, HAI) 定義[7]，再配合國內現況，經每周例行性感管會議，將定義與實務上所遇到的相關問題歸結及討論後，發展出符合醫院醫療屬性收案標準，依標準化感染個案卡之方式收案管理。

本研究採回溯性觀察研究法 (retrospective study) 以此醫學中心 2011 年 1 月 1 日至 2022 年 12 月 31 日，感染管制中心監測醫療照護相關血流感染個案為研究對象。此研究經倫理審查委員會通過 (NTUH-202012247RINA) 批准進行研究。

二. 資料來源

本研究對象資料來源為醫療照護相關血流感染監測系統，系統主要為某醫學中心透過醫療照護相關感染個案資料庫、電子病歷資料庫、檢驗報告系統資料庫的整合，建構一系列主動及全方位的即時監測系統，程式主動蒐集醫療紀錄資料庫之重要線索自動建檔，再由感染管制中心護理師覆核後為正式卡片[8-9]。

(一) 監測方法及收案定義

為因應 2017 年收案定義的改變，如表一，故此

研究納入之個案，包含原發性與繼發性血流感染個案。研究個案包含 2011 年至 2022 年醫療照護相關血流感染個案，總計 20,558 例醫療照護相關血流感染，原發性血流感染者則為 17,269 感染人次、繼發性血流感染者為 3,289 感染人次。血液感染培養分離菌株總計 25,753 株。以 2013 年全院推行組合式照護為自變項，醫療照護導管相關血流感染密度為依變項，利用 student's t-test 檢定、Chi-square test 檢定描述性資料分析， $p < 0.05$ 視為統計顯著差異。

(二) 感染管制介入措施

本院自 1980 年成立以來，針對降低醫療照護相關血流感染積極推動多項措施，包括協助病房單位推動降低血流感染品管圈專案、拍攝置放中央靜脈導管教學影片、教導新進實習醫師中心靜脈導管置放技術操作，以及開辦多場預防降低血流感染實體課程、網路學習課程提供同仁學習，本院推動降低血流感染專案之歷程如表二。

感染管制介入措施主要分為 4 階段：

1. 手部衛生運動：2003 年新興傳染病浮現，感染控制的議題受到重視，尤以醫院為新興傳染病最有可能感染及傳播的地方，易造成病人、訪客及醫療工作人員群聚，而帶至社區內，因此本院秉持 WHO 之 "clean care is safe care" 理念，推行手部衛生活動，2004 年 4 月成立「手護神運動」，並採多元性策略每年推動全院性手部衛生日品管活動，以「認知」、「設備」、「行為」為主軸，持續提供多元的教育訓練，包含實體課程、演講、網路教學和測驗、實地抽評，稽核醫療人員手部衛生正確率，定時將稽核成效回饋單位，針對弱點調整推動方式，依計畫-執行-稽核-行動 (plan-do-check-action, PDCA) 之循環模式運作，將基礎感染管制措施，落實於醫療照護行為中 [10]。
2. 2009 年根據美國 CDC 預防中央導管相關血流感染之臨床指引，制定並推動「預防導管相關血流感染的組合式照護措施」 (catheter line-associated blood stream infection bundle care)，組合式照護係指同時採取 3 至 5 項具有實證研究的感控措施，當此 3 至 5 項措施共同實施時其成果遠優於只執行單一措施。本院選定

表一：研究醫院歷年之醫療照護導管相關血流感染收案定義

	1988年	2004年	2008年	2017年
原發性血流感染 ：含檢驗證實之血流感染及臨床敗血症。		2004年仍採用1988年的分類 ： 分原發性及繼發性血流感染	2008年仍採用1988年的分類 ： 類：分原發性及繼發性血流感染	檢驗證實之血流感染
檢驗證實之血流感染 具有下列條件任一項者： 標準一：血液培養分離出有意義的致病菌，且此致病菌與其他部位之感染無關。 標準二：具有發燒(>38°C)、發冷或血壓過低等臨床症狀任一項，且有下列條件任一項者： 1. 不同時段之2套血液培養，分離出相同之微生物且為皮膚上常見之菌叢，而此微生物與其他部位之感染無關。 2. 從裝血管裝置病人之血液培養，分離出微生物為皮膚上常見之菌叢，且醫生經臨床判斷逕行給予適當之抗生素治療者。 3. 血液測得微生物之陽性抗原反應，且此微生物與其他部位之感染無關。	檢驗證實之血流感染 檢驗證實之血流感染之收案標準，至少須符合下列標準其中之一者： 標準一：至少1套的血液培養出確認之致病原，且此致病原與其他感染部位無關。 標準二： 1. 症狀與徵象：在與其他感染部位無關的條件下，須有下列任一項症狀或徵象：發燒(>38°C)、寒顫、低血壓(收縮壓≤90 mmHg)。且至少有以下實實驗室/檢查診斷任一項： (1)至少兩套不同時段之血液培養，分離出皮膚上常見的微生物。 (2)有留置血管內導管的病人，至少有一套血液培養分離出皮膚上常見的微生物，且醫生經臨床判斷，逕行給予適當之抗生素治療者。 (3)血液測得微生物之陽性抗原反應(如 <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Streptococcus</i>	檢驗證實之血流感染 檢驗證實之血流感染之收案標準至少須符合下列標準其中之一者： 標準一：至少1套的血液培養出確認之致病原，且此致病原與其他感染部位無關。 標準二： 在與其他感染部位無關的條件下，須有下列任一項症狀或徵象：發燒(>38°C)、寒顫、低血壓(收縮壓≤90mmHg)；且至少2套不同時段之血液培養分離出皮膚上常見的微生物(如 diphtheroids [Corynebacterium spp], <i>Bacillus</i> [不是 <i>B. anthracis</i>] spp, <i>Propionibacterium</i> spp, coagulase-negative staphylococci [包含 <i>S. epidermidis</i>], viridians group streptococci, <i>Aerococcus</i> spp 或 <i>Micrococcus</i> spp)。	標準一 ： 1. 任何年齡的病人，有1套或多套血液檢體，經由培養或非培養的微生物檢驗方法，確認出致病原，不包括常見微生物。 標準二 ： 此微生物與其他感染部位無關。 標準三 ： 任何年齡的病人，至少有下列任一項症狀或徵象：發燒(>38°C)、寒顫、低血壓；且由血液檢出的微生物與其他感染部位無關；且至少2套不同次採集之血液檢體，經由微生物檢驗方法檢出相符的常見微生物。	

續表一：研究醫院歷年之醫療照護導管相關血流感染收案定義

1988 年	2004 年	2008 年	2017 年
<p>標準三：</p> <p>1. 1 歲以下之嬰兒，具有發燒(>38°C)、體溫過低(體溫<37.5°C)、心跳徐緩或呼吸中止等臨床症狀任一項，且有下列條件任一項者。</p> <p>(1)不同時段之 2 套血液培養，所分離出之微生物為皮膚上常見之菌叢，且此微生物與其它部位之感染無關。</p> <p>(2)從裝有血管內導管裝置病人之血液培養，分離出微生物為皮膚上常見之菌叢，且醫生臨床判斷，逕行施予適當之抗生素治療者。</p> <p>(3)血液測得微生物之陽性抗原反應，且此微生物與其它部位之感染無關。</p>	<p><i>pneumoniae, Neisseria meningitidis, or group B Streptococcus</i>。</p> <p>標準三：</p> <p>1. 在與其他感染部位無關的條件下，1 歲及以下之嬰兒具有下列任一項：發燒(>38°C)、體溫過低(<37°C)、呼吸中止、心跳徐緩。且有下列實驗室/檢查診斷任一項：</p> <p>(1)至少 2 套不同時段之血液培養分離出皮膚上常見的微生物。</p> <p>(2)留置血管裝置的病人，至少有 1 套血液培養分離出皮膚上常見的微生物，且醫生經臨床判斷，逕行施予適當之抗生素治療者。</p> <p>(3)血液測得微生物之陽性抗原反應(如 <i>Haemophilus influenzae, Streptococcus pneumoniae, Neisseria meningitidis, or group B Streptococcus</i>)。</p>	<p>標準三：</p> <p>1. 在與其他感染部位無關的條件下，≤1 歲之嬰兒具有下列任一項症狀或徵象：發燒(肛溫>38°C)、體溫過低(肛溫<37°C)、呼吸暫停、心跳徐緩；且至少 2 套不同時段之血液培養分離出皮膚上常見的微生物。</p>	<p>黏膜屏障損傷-檢驗證實之血流感染 標準一-(MBI-LCBI 1) 任何年齡病人，符合檢驗證實之血流感染(LCBI)收案標準→，至少有 1 套血液檢體，經由培養或非培養的微生物檢驗方法確認，並且僅檢出腸道菌種。 且病人符合下列至少 1 項：</p> <p>臨床敗血症 (clinical sepsis) 臨床敗血症之收案標準須符合下列標準： ≤1 歲之嬰兒，沒有其他確認的原因下，至少有下列任一項症狀或徵象：發燒(>38°C)、體溫過低(<37°C)、呼吸暫停、</p>
<p>臨床敗血症 (clinical sepsis) 具有下列 2 條件任 1 者： 標準一：具有非其他已知原因所引起之發燒、血壓過低(收縮壓 ≤ 90mmHg 或者收縮壓</p>	<p>臨床敗血症之收案標準 (clinical sepsis) 臨床敗血症之收案標準至少須符合下列標準其中之一者： 標準一：沒有其他確認的原因下，至少有下列任一項：發燒(>38°C)、低血壓(收縮壓</p>	<p>臨床敗血症 (clinical sepsis) 臨床敗血症之收案標準須符合下列標準： ≤1 歲之嬰兒，沒有其他確認的原因下，至少有下列任一項症狀或徵象：發燒(>38°C)、體溫過低(<37°C)、呼吸暫停、</p>	<p>黏膜屏障損傷-檢驗證實之血流感染 標準一-(MBI-LCBI 1) 任何年齡病人，符合檢驗證實之血流感染(LCBI)收案標準→，至少有 1 套血液檢體，經由培養或非培養的微生物檢驗方法確認，並且僅檢出腸道菌種。 且病人符合下列至少 1 項：</p>

續表一：研究醫院歷年之醫療照護導管相關血流感染收案定義

	1988 年	2004 年	2008 年	2017 年
	低於平常超過 40mmHg)，少尿(每小時尿量低於 30 毫升)等臨床症狀任何一項，且符合下列有條件者：(1)未做血液培養、或血液培養未長或陰性液抗原反應呈陰性者。(2)其它部位無顯之感染。(3)醫生針對此敗血症狀，給予適之抗生素治療。	≤ 90 mmHg)、少尿(每小時尿量低於 20 毫升)。且符合下列所有條件者：(1)沒有採檢血液培養或血液培養陰性者。(2)其他部位未有明顯之感染。(3)醫生針對此敗血症給予抗生素治療。	心跳徐緩。且 1. 沒有做血液培養，或血液培養陰性；且其他部位未有明顯之感染；且醫生針對此敗血症給予抗生素治療。	過去 1 年有接受異體造血幹細胞移植，並在血液培養陽性的同次住院期間，有下列紀錄之一： (1) Grade III or IV gastrointestinal graft versus host disease [GI GVHD] (2) 在陽性血液採檢當日或前 7 日內，發生 24 小時內腹瀉 ≥ 1 升(或 < 18 歲的病人在 24 小時內腹瀉 ≥ 20 mL/kg)。 (3) 在陽性血液採檢當日、前 3 日及後 3 日共 7 天的期間內，發生嗜中性白血球低下(至少有 2 天嗜中性白血球絕對計數 (ANC) 或總白血球計數 (WBC) < 500 cells/mm ³)。
	標準二：1 歲以下之嬰兒，具有非其它已知原因引起之發燒、體溫過低、呼吸中止或心跳徐緩等臨床症狀任何一項，且符合下列所有條件者 1. 未做血液培養、或血液培養未長或血液抗原反應呈陰性者。 2. 其它部位無顯之感染者。 3. 醫生針對此敗血症狀給予適之抗生素治療。	標準二：≤ 1 歲以下之嬰兒，沒有其他確認的原因下，至少有下一項： 發燒(> 38°C)、體溫過低(< 37°C)、呼吸中止、心跳徐緩。且符合下列所有條件者： 1. 沒有採檢血液培養或血液培養陰性者。 2. 其他部位未有明顯感染者。 3. 醫生針對此敗血症給予抗生素治療。		標準二 (MBI-LCBI 2) 任何年齡病人，符合 LCBI 收案標準二，至少 2 套血液檢體，經由培養或非培養的微生物檢驗方法確認，並且只檢出 viridans group streptococci，沒有檢出其他微生物。 病人符合下列至少 1 項： 1. 過去 1 年有接受異體造血幹細胞移植，並在血液培養陽性的同次住院期間，有下列紀錄之一： (1) Grade III or IV gastrointestinal graft versus host disease [GI GVHD] (2) 在陽性血液採檢當日或前 7 日內，發生 24 小時內腹瀉 ≥ 1 升(或 < 18 歲的病人在 24 小時內腹瀉 ≥ 20 mL/kg)。 (3) 在陽性血液採檢當日、前 3 日及後 3 日日期間內，發生嗜中性白血球低下(至少有 2 天嗜中性白血球絕對計數 (ANC) 或總白血球計數 (WBC) < 500 cells/mm ³)。

續表一：研究醫院歷年之醫療照護導管相關血流感染收案定義

1988 年	2004 年	2008 年	2017 年
血液培養分離出有意義微生物，而且此微生物與另一部位之院內感染有關時，稱為繼發性血流感染。唯不包括血管或血管內導管裝置所引起之血流感染。註：有關 1 歲以下嬰兒之臨床症狀，偶爾亦可應用於年歲稍大之幼兒。			標準三(MBI-LCBI 3) ≤ 1 歲的嬰兒，符合 LCBI 收案標準 3，至少 2 套血液檢體，經由培養或非培養的微生物檢驗方法確認，並且只檢出 <i>viridans</i> group <i>streptococci</i> 。 且病人符合下列至少 1 項： 1. 過去 1 年有接受異體造血幹細胞移植，並在血液培養陽性的同次住院期間，有下列紀錄之一： (1) Grade III or IV gastrointestinal graft versus host disease [GI GVHD] (2) 在陽性血液檢體採檢當日或前 7 日內，發生 24 小時內腹瀉 ≥ 1 升(或 <18 歲的病人在 24 小時內腹瀉 ≥ 20 mL/kg)。 2. 在陽性血液檢體採檢當日、前 3 日及後 3 日期間內，發生嗜中性白血球低下(至少有不 同的 2 天嗜中性白血球絕對計數 (ANC) 或 總白血球計數(WBC) <500cells/mm ³)。
繼發性血流感染：	【備註】	【備註】	繼發性血流感染：
	1. 有關 BSI-LCBI 標準一之「確認之致病原」，此不包括常見皮膚污染菌(詳如標準二和標準三中的常見皮膚污染)。 2. 標準二和標準三，「至少 2 套不同時段之血液培養」，意指(1)所收集的血液，至少有 2 次抽血是在 2 天內進行。且(2)每次抽血至少各有 1 瓶血液培養長出相同的常見皮膚污染菌(即：血液培養陽性)。	1. 須符合泌尿道感染、肺炎、手術部位感染或其他感染部位之監測定義。 (1) 在繼發性血流感染可歸因期間採集的血檢體中，檢出至少 1 個和原發感染部位相符，且符合該感染部位監測定義判定標準的病原體；或血液培養陽性結果屬於該感染部位監測定義判定標準的條件之一，該檢體應在感染收案期間內採檢。 2. 例外情形： 壞死性腸炎的繼發性血流感染定義如下：若病人符合壞死性腸炎收案標準，且在繼發性血流感染可歸因範圍內，血液檢體檢出符合檢驗證實之血流感染(判定標準的病原體，或至少 2 套不同次(回	

續表一：研究醫院歷年之醫療照護導管相關血流感染收案定義

1988 年	2004 年	2008 年	2017 年
		3. 鑑於定義中對新生兒與 1 歲的嬰兒，通常以肛溫 >38°C 判定發燒，以肛溫 <37°C 判定低體溫，但這個年齡層的體溫，也常以耳溫或腋溫方式量測，因此美國 NHSN 提供體溫換算參考： ●發燒：38°C 肛溫/耳溫/額溫 = 37°C 口溫 (oral) = 36°C 腋溫。 ●低體溫：37°C 肛溫/耳溫/額溫 = 36°C 口溫 (oral) = 35°C 腋溫。	一天或連續的日曆天)採集的血液檢體檢出相符的常見微生物，則可判定為壞死性腸炎的續發性血流感染。 3. 動脈或靜脈感染或依臨床表現確認之肺炎無續發性血流感染。 4. 特定感染部位的病原體排除原則，適用於續發性血流感染。例如：肺炎判定標準將腸球菌排除於符合條件之外，則血液檢出的腸球菌就不可認定為肺炎的續發性血流感染病原體，也不可以加入通報為肺炎的病原體。

註：1. 2008 年的版本沒有 1988 年與 2004 年檢驗證實之血流感染的標準二之三項，且 2008 年臨床敗血症主要定義於「小於等於 1 歲」

以下 5 項作為執行措施：選-置入導管部位的選擇、手-加強執行置放導管前後的手部衛生、大-最大無菌面、消-正確皮膚消毒、除-每日評估盡早移除不必要導管。將上述概念組成「組合式介入感管措施」(bundle care)，以追求「零感染」(zero tolerance)為目標，積極推動「預防與導管相關之血流感染」[11]。

3. 組合式介入感管措施(bundle care)：2012 年在院方重視下，舉辦加護病房的「降低導管相關血流感染競賽」，藉由加護病房侵入性相關導管監測系統，比較中心靜脈導管相關血流感染密度，發現高於其他國內外同儕醫院。為降低中心靜脈導管相關血流感染，減少不當醫療措施風險並提升照護品質，2013 年在副院長領導下，參與臺灣疾病管制署辦理的「中心導管照護品質提升計畫」，推行全院組合式組合式介入感管措施(bundle care) [11]。
4. 維持期：2016 年開始推動以「零感染」(zero tolerance)為目標，於一般病房端積極推動「預防與導管相關之血流感染」。2016 至今持續於醫學教育紮根，從舉辦感染管制品質優化工作坊、感染科醫師及感染管制人員之「感染管制實務訓練」。2019 年 1 月起新增學術性依美國感染症醫學會(Infectious Diseases Society of America, IDSA)定義之「皮膚表皮菌叢中心導管導致血流感染(catheter-related bloodstream infection, CRBSI)」[12]的指標，並監測全院各病房，CRBSI 定義：(1) CVC 導管陽性半定量(大於 15 個菌落形成單位, CFU)且和血液培養結果為相同微生物。(2)中心靜脈導管血液培養陽性的時間，早於周邊的血液培養結果，時間差別大於 2 小時，且為相同菌種[12]。若病房出現皮膚菌叢中心導管導致血流感染(CRBSI)，個案，感染管制護理師會立即回饋病房單位主管並協助進行改善措施。

結果

一. 歷年醫療照護相關血流感染率趨勢分析

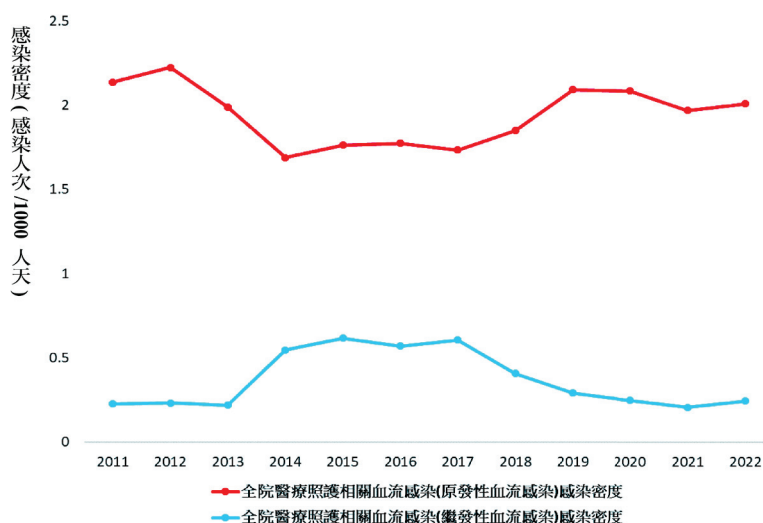
全院醫療照護相關血流感染率的收案對象，即原發性血流感染及續發性血流感染者，2011-

表二：推動降低血流感染專案之歷程

年度	推動項目
1980 起	開始開設無菌技術訓練班，推動相關感管措施。
2000	參與「臺灣品質改善指標專案(TQIP)」(2011 年轉型為「醫策會台灣臨床成效指標(TCPI)」)，將導管相關血流感染率及中心靜脈導管使用率列入感染品管指標監測，並定期回饋科部。
2004 -2005	積極推動手部衛生運動，藉由系統性的改變，將手部衛生五時機推廣至全院。本中心協助設計「學習護照」提供教學部的見、實習及住院醫師臨床技能教學，強調各項無菌技術觀念。
2009	根據美國疾病控制和預防中心(Centers for Disease Control and Prevention, CDC)之預防中心導管相關血流感染臨床指引，制定並推動「預防導管相關血流感染的組合式照護措施」(catheter line-associated blood stream infection bundle care)。本院選定以下五項作為執行措施：選-置入導管部位的選擇、手-加強執行置放導管前後的手部衛生、大-最大無菌面、消-正確皮膚消毒、除-每日評估盡早移除不必要導管。將上述概念組成「組合式介入感管措施」(bundle care)，以追求「零感染」(zero tolerance)為目標，積極推動「預防與導管相關之血流感染」。
2010	鋪設最大無菌面所需的無菌包布及無菌衣，設置成中心靜脈 (central venous catheter, CVC) 包以方便同仁取用。
2011	引進含 chlorhexidine 的消毒液，並使用於導管置入前及導管照護時的消毒流程。進用無針預充式導管沖洗器(pre-filled flush syringes)，以減少醫療人員執行分裝時染污無菌器材的風險。
2012	在院方重視下舉辦加護病房的「降低導管相關血流感染競賽」。
2013-2014	在副院長領導下參與臺灣疾病管制署辦理的「中心導管照護品質提升計畫」。
2016	以「零感染」(zero tolerance)為目標，於一般病房積極推動「預防與導管相關之血流感染」。
2018	加護病房管理委員會決議因周邊置入中心靜脈導管(PICC)已新增健保給付預期接受中心靜脈導管置入二週以上之適應症，建議宣導引進時，同步加強 PICC 置放技術之訓練，降低血流感染率。建議各科部可以在適應症符合的前提下，評估以 PICC 取代 CVC。
2019	2019 年 1 月起新增依美國感染症醫學會(IDSA)定義之「皮膚表皮菌中心導管導致血流感染」的學術性指標並監測全院各病房，若出現皮膚菌叢導致之 CRBSI 個案，感染管制護理師會立即回饋病房單位主管，並協助進行改善措施。舉辦訓練課程：感染管制品質優化工作坊、PGY 行前訓練、感染科醫師之感染管制實務訓練。
2020	舉辦訓練課程：舉辦感染管制品質優化工作坊、PGY 行前訓練、感染症醫師/感染管制師之共同訓練帶狀學程。
2021	與護理部共同討論及協助指導成人 PICC 護理技術供臨床同仁使用。舉辦感染症醫師/感染管制師之共同訓練帶狀學程。
2022	2022 年 10 月起，內科加護病房與感染管制中心共同推動 chlorhexidine 擦澡降低感染率品質改善計畫。舉辦感染症醫師/感染管制師之共同訓練帶狀學程。
2023	召開「兒醫感染率超出閾值」討論會議，期藉由經驗分享及最新文獻查證以達到臨床實務上之改善措施。預計拍攝 PICC 置放影片，以數位教育之方式，以提供臨床操作同仁更佳熟稔 PICC 來幫助更多病患並有效降低中心靜脈導管相關血流感染(central line-associated bloodstream infection, CLABSI)。

2022 年醫療照護相關血流感染率趨勢；而全院及一般病房的感染率維持平穩。以住院人日數為分

母，2011 年全院醫療照護相關血流感染率為 2.36%，2022 年全院醫療照護相關血流感染率為



2004年起積極推動手部衛生運動，本中心協助設計「學習護照」提供教學部的見、實習及住院醫師臨床技能教學，強調各項無菌技術觀念。

2009年起推動組合式照護；2010年鋪設最大無菌面所需的無菌包布及無菌衣，設置成CVC包以方便同仁取用。2011年引進含chlorhexidine的消毒液，並使用於導管置入前及照護時的消毒流程及進用無針預充式導管沖洗器(pre-filled flush syringes)，以減少醫療人員執行分裝時染污無菌器材的風險。

2012年舉辦加護病房「降低導管相關血流感染競賽」
2013-2014參與臺灣疾病管制署的「中心導管照護品質提升計畫」

2016年以「零感染」(zero tolerance)為目標，於一般病房積極推動「預防與導管相關之血流感染」。

2018年院層級會議決議：建議各科部在適應症符合的前提下，評估以PICC取代CVC。

2019年1月起新增依美國感染症醫學會(IDSA)定義之「皮膚表皮菌中心導管導致血流感染」的指標並監測全院各病房。每年舉辦感染症醫師/感染管制師之共同訓練帶狀學程。

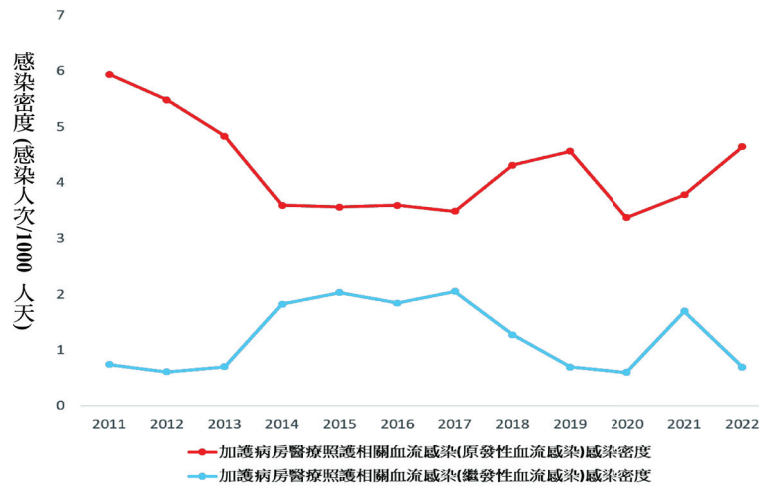
圖一：2011-2022年全院醫療照護相關血流感染(包含原發性及繼發性血流感染)趨勢圖

2.25‰ ($p = 0.4620$)，圖一；2011年加護病房醫療照護相關血流感染率為6.68‰，2022年加護病房醫療照護相關血流感染率為5.34‰，加護病房呈現下降趨勢($p < 0.0001$)，圖二。病房之醫療照護相關血流感染2011年為1.98‰，2022年為1.90‰ ($p < 0.0001$)，圖三。

二. 醫療照護相關血流感染菌種分析

(一) 分析菌種如下：革蘭氏陰性菌(Gram-negative aerobic bacteria)包含大腸桿菌(*Escherichia*

coli)、克雷伯氏肺炎菌(*Klebsiella pneumoniae*)、腸桿菌屬(*Enterobacter spp.*)、鮑氏不動桿菌屬(*Acinetobacter spp.*)、綠膿桿菌(*Pseudomonas aeruginosa*)；革蘭氏陽性菌(Gram-positive aerobic bacteria)包含腸球菌(*Enterococcus spp.*)、凝固酶陰性葡萄球菌(coagulase-negative staphylococci)、金黃色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)等；另外黴菌包含念珠菌屬(*Candida spp.*)。



2004年起積極推動手部衛生運動，本中心協助設計「學習護照」提供教學部的見、實習及住院醫師臨床技能教學，強調各項無菌技術觀念。

2009年起推動組合式照護；2010年鋪設最大無菌面所需的無菌包布及無菌衣，設置成CVC包以方便同仁取用。2011年引進含chlorhexidine的消毒液，並使用於導管置入前及照護時的消毒流程及進用無針預充式導管沖洗器(pre-filled flush syringes)，以減少醫療人員執行分裝時染污無菌器材的風險。

2012年舉辦加護病房「降低導管相關血流感染競賽」
2013-2014參與臺灣疾病管制署的「中心導管照護品質提升計畫」

2016年以「零感染」(zero tolerance)為目標，於一般病房積極推動「預防與導管相關之血流感染」。

2018年院層級會議決議：建議各科部可在適應症符合的前提下，評估以PICC取代CVC。

2019年1月起新增依美國感染症醫學會(IDSA)定義之「皮膚表皮菌中心導管導致血流感染」的指標並監測全院各病房。每年舉辦感染症醫師/感染管制師之共同訓練帶狀學程。

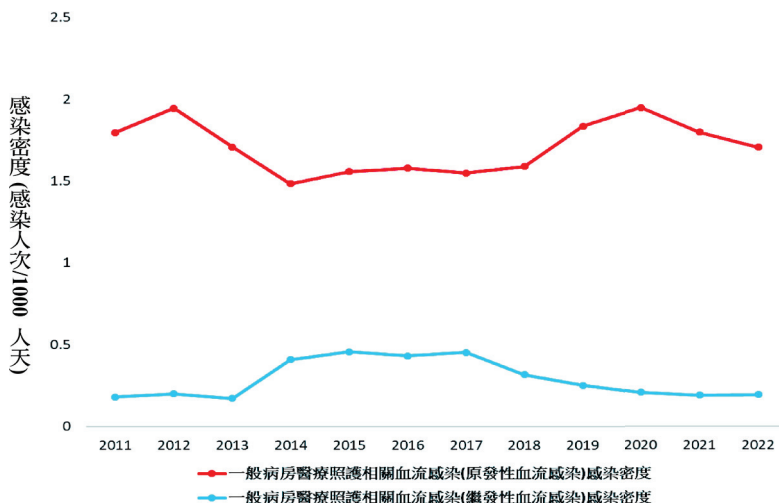
圖二：2011-2022年加護病房醫療照護相關血流感染(包含原發性及繼發性血流感染)趨勢圖

(二) 前後3年之醫療照護相關血流感染菌種比較，分為2011年至2013年期間與2020年至2022年期間兩階段，並分別以一般病房端(表三)及加護病房端(表四)進行分析，分母為一般病房住院人日數及加護病房住院人日數。

1. 一般病房醫療照護相關血流感染菌種以 *Enterococcus* spp.、*Staphylococcus* spp.、*K. pneumoniae*、*Enterobacter* spp.、*Burkholderia cepacia* complex 統計上顯著差異。2020年至2022年期間相較於2011年至2013年期間，*Staphylococcus* spp. (含金黃色葡萄球菌)有下

降之情形，顯示皮膚表皮菌叢有減少之趨勢。*Enterococcus* spp.、*K. pneumoniae*、*B. cepacia* complex 則是上升之情形，顯示一般病房病人因疾病屬性，感染菌種以革蘭氏陰性之腸道菌為主，且有增加之趨勢。

2. 加護病房醫療照護相關血流感染菌種，以 *Staphylococcus* spp.、*B. cepacia* complex 達統計上顯著差異。2020年至2022年期間相較於2011年至2013年期間，*Staphylococcus* spp. (含金黃色葡萄球菌)有下降之情形，顯示皮膚表皮菌叢有減少之趨勢。*B. cepacia* complex 則



2004年起積極推動手部衛生運動，本中心協助設計「學習護照」提供教學部的見、實習及住院醫師臨床技能教學，強調各項無菌技術觀念。

2009年起推動組合式照護；2010年鋪設最大無菌面所需的無菌包布及無菌衣，設置成CVC包以方便同仁取用。2011年引進含chlorhexidine的消毒液，並使用於導管置入前及照護時的消毒流程及進用無針預充式導管沖洗器(pre-filled flush syringes)，以減少醫療人員執行分裝時染污無菌器材的風險。

2012年舉辦加護病房「降低導管相關血流感染競賽」
2013-2014參與臺灣疾病管制署的「中心導管照護品質提升計畫」

2016年以「零感染」(zero tolerance)為目標，於一般病房積極推動「預防與導管相關之血流感染」。

2018年院層級會議決議：建議各科部可在適應症符合的前提下，評估以PICC取代CVC。

2019年1月起新增依美國感染症醫學會(IDSA)定義之「皮膚表皮菌中心導管導致血流感染」的指標並監測全院各病房。每年舉辦感染症醫師/感染管制師之共同訓練帶狀學程。

圖三：2011-2022年一般病房醫療照護相關血流感染(包含原發性及續發性血流感染)趨勢圖

是上升之情形，顯示加護病房病人環境相關菌有增加之趨勢，可能是加護病房病人因疾病屬性以及抗生素壓力所造成。

3. 2011年至2022年的手部衛生遵從率長期趨勢，經由每年的手部衛生活動及單位走動式教學等活動，營造全院醫院手部衛生工作環境風氣，形成內化於臨床照護活動中。全院手部衛生遵從率由2011年的82.7%上升至2022年88.3%，近3年趨勢則維持在88.8-87.4%，圖四。

討論與結論

台灣大部分的感染管制前瞻性的監測都著重於加護病房，而本院加護病房床數比例為全國最高，因此監測資料具有代表性。本院監測資料顯示加護病房的血流感染人次約佔全院個案的4分之1，然而在本院加護病房多年推動組合式照護的努力下，顯著減少皮膚菌叢導致的中心導管相關血流感染，針對醫療照護相關血流感染之感管措施成效

表三：2011-2013 年與 2020-2022 年一般病房醫療照護相關血流感染菌株密度比較

一般病房	2011-2013		2020-2022		<i>p</i> value
菌種名稱	菌株數	感染密度(感染 菌株/加護病房 住院人日數)	菌株數	感染密度(感染 菌株/加護病房 住院人日數)	
皮膚表皮菌					
<i>Staphylococcus</i> spp.	537	0.27	373	0.2	0.0120*
腸道菌					
<i>Candida</i> spp.	460	0.23	456	0.24	0.4347
<i>Escherichia coli</i>	569	0.28	535	0.28	0.9717
<i>Enterococcus</i> spp.	477	0.24	640	0.34	0.0014*
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	378	0.19	499	0.26	0.0341*
<i>Enterobacter</i> spp.	323	0.16	217	0.11	0.0096*
環境相關菌					
<i>Acinetobacter</i> spp.	464	0.23	467	0.25	0.4821
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	211	0.10	205	0.11	0.7849
<i>Burkholderia cepacia</i> complex	13	0.01	38	0.02	0.0254*
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	79	0.04	121	0.06	0.1263

表四：2011-2013 年與 2020-2022 年加護病房醫療照護相關血流感染菌株密度比較

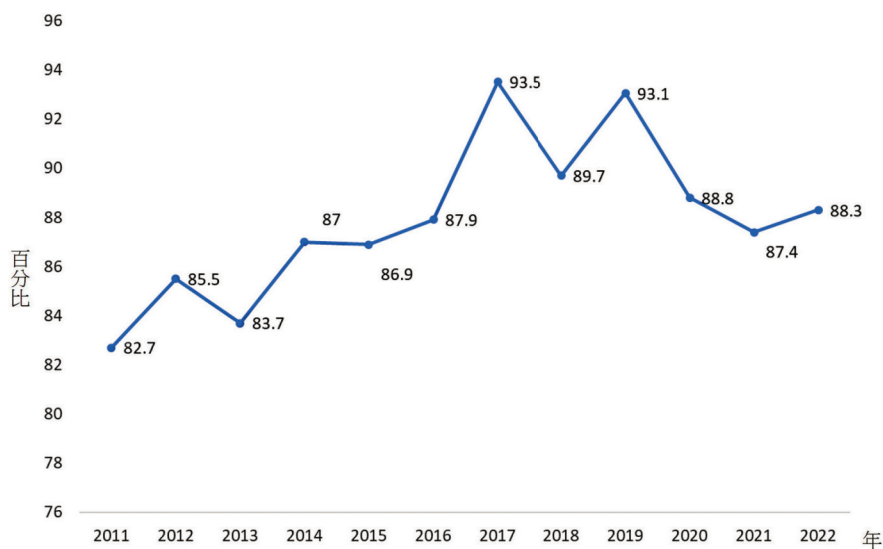
加護病房	2011-2013		2020-2022		<i>p</i> value
菌種名稱	菌株數	感染密度(感染 菌株/加護病房 住院人日數)	菌株數	感染密度(感染 菌株/加護病房 住院人日數)	
皮膚表皮菌					
<i>Staphylococcus</i> spp.	150	0.67	72	0.34	0.0081*
腸道菌					
<i>Candida</i> spp.	175	0.78	171	0.81	0.8504
<i>Enterococcus</i> spp.	160	0.72	153	0.72	0.8503
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	119	0.53	114	0.54	0.9629
<i>Enterobacter</i> spp.	60	0.27	66	0.31	0.3514
<i>Escherichia coli</i>	57	0.26	44	0.21	0.2399
環境相關菌					
<i>Acinetobacter</i> spp.	124	0.56	137	0.65	0.4239
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	72	0.32	58	0.27	0.5349
<i>Burkholderia cepacia</i> complex	40	0.18	100	0.47	0.0021*
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	41	0.18	62	0.29	0.0700

有目共睹。

隨著本院病例組合指標指數(case-mix index, CMI)持續上升，且一般病房由家屬等其他照護者參與照護，因此衛教不易且感管措施配合度參差不齊。在此不穩定性因素下，一般病房端的醫療照護血流感染率，仍能保持穩定著實不易。面臨導管相關之血流感染，除了醫療人員的努力，病人及其照

顧者是延續性整合照護中，不可或缺的一環。如何教育病人及其照顧者提升認知及動機，賦予能力及責任共同預防感染，是值得努力且成效可預期的。

WHO 於 2020 年 3 月 20 日宣布 COVID-19 進入全球大流行 (pandemic)，臺灣 2022 年 4 月前確定病例主要為境外移入及境外移入造成群聚事件的個案，2021 年 4 月至 8 月爆發一波 Alpha 變異



圖四：2011-2022 年度全院手部衛生遵從率

株本土社區流行，2022 年 4 月進入廣泛性社區流行，以 Omicron 及其亞型變異株(subvariants)為主流株[13]，臺灣指揮中心自 2021 年 5 月 15 日起至 5 月 28 日提升雙北地區疫情警戒提升至第三級，並加嚴、加大全國限制措施、嚴守社區防線。至 2023 年 3 月 9 日本土確診人數已逾 1 千萬例 [14]。

本研究涵蓋 COVID-19 疫情流行期間，住院病人多為疾病嚴重度高而無法返家、醫療量能緊縮及醫護同仁相繼確診，造成照護人力短缺等，使得日常照護行為無法落實，由一般病房及加護病房醫療照護相關血流感染率反映出 2021 年及 2022 年皆為上升。美國在 COVID-19 流行期，CLABSI 發生率同時提升，背後原因亦為醫療受限，住院病人多為嚴重度高無法出院返家、醫護人力缺乏及物資原料的供給不足，以至於無法落實每日使用抗菌劑擦澡等護理活動，甚至一篇研究中 CLABSI 在流行期間增加 325% [15]。

此外藉由醫療照護血流感染菌種的分析部分，了解到本院面臨到的危機為醫療照護血流感染菌種大多為腸道菌與環境相關菌種為主。文獻查證中指出腸道菌及念珠菌引起的血流感染，多與病人病況嚴重或免疫不全(如癌症或血液腫瘤)等宿主因素相關。此族群之病人因黏膜屏障受損，而使得

菌種易由腸胃道等黏膜侵入組織進入血流。因黏膜屏障受損而造成的血流感染，是一般感染管制措施困難克服的[5,16-18]。

然而金黃色葡萄球菌或其他皮膚菌叢造成的血流感染，通常可以經由落實感染管制措施來預防，包括手部衛生、良好的靜脈導管置入無菌措施及適當的導管照護等。過去文獻指出金黃色葡萄球菌血流感染造成病人住院時間延長，死亡率和經濟負擔的顯著增加，因此實施感染管制措施，以最大程度降低皮膚菌叢造成的血流感染風險，至關重要 [19-21]。

現今，住院患者接受之醫療處置日益複雜，住院時間長，抗微生物制劑的使用等，本院原發性血流感染個案中，77.4%為中心靜脈導管相關血流感染(CLABSI)。本院病人屬性多為急性、重症為主，中心靜脈導管留置時間過長，為發生血流感染之危險因子[22]，文獻指出建議中心靜脈導管留置過長之時間，因病情因素須長期使用靜脈輸液、短期化療、中長期全靜脈營養者，可改為周邊中心導管(peripherally inserted central catheter, PICC)，以降低中心靜脈導管相關血流感染(CLABSI)發生率[23]。

文獻中指出，臨床上若病人使用中央靜脈導管(central venous catheter, CVC)的時間多於 5 天到

14 天以上就可以考慮使用 PICC[20]。文獻中指出中心靜脈導管相關血流感染(CLABSI)相關菌種在各醫療科別之間有所不同,而了解感染菌種的屬性能夠協助臨床端研擬預防策略,進一步降低血流感染率。故未來可再繼續朝向分為不同醫療科部進行分析,探討中心靜脈導管相關血流感染(CLABSI)主要流行菌種之比較,藉以擬定客製化之組合式照護,並搭配合宜的抗生素的使用,以更進一步降低導管相關血流感染率,以提昇醫療照護品質。

根據莊祐中醫師等人針對此醫學中心,於1998-2007年間長期院內感染趨勢分析顯示,由於此醫學中心於2004年積極推動手部衛生運動,藉由系統性的改變,將手部衛生五時機推廣至全院,因此院內感染密度、methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)感染密度、和高度抗藥性不動桿菌 extensively drug-resistant *A. baumannii* (XDRAB)的感染密度呈現下降之趨勢[24]。推動感染管制措施,並非立即立竿見影,經長時間之規劃推動才得以有所成效,若能藉由主管的重視及推動,則成效更為顯著。故降低病房導管相關血流感染應列入未來改善重點項目之一,以因應住院病人中高危險族群占率日益增加,且癌症或血液腫瘤病人就醫量明顯成長,所帶來之影響。

未來分為三大面向持續推動優化降低醫療照護相關血流感染專案:

- 一. 藉由推動病人賦權之概念,落實病人身體清潔、環境整潔,並請各負責單位主管協助督導。期望提升科部重視,共同努力減少導管相關血流感染率。
- 二. 落實基礎感染管制措施,包含落實手部衛生、預防導管相關血流感染的組合式照護措施,及無菌技術導管換藥技術等。
- 三. 推行符合適應症之病人,可以使用周邊中心導管(PICC)以降低中心靜脈導管相關血流感染(CLABSI)發生率。

醫療品質提升是一持續性、需長期追蹤的過程,感染管制是藉由多項層面共同推動,並經由監控感染密度,以作為衡量感染管制落實的依據。但感染管制仍應由單位自主參與並配合執行,團隊之間達成共識並提高執行意願,才能提升感染控制措施落的長期成效。

研究限制

本研究為回溯型研究,非隨機分派之實驗設計,並受限於資料來源為次級資料庫,未能由原始資料充分獲得診斷碼、導管使用紀錄、以及病人臨床資料等資訊,因此不能完全排除未知干擾因子影響。

此外,病人感染的因素,可歸因於宿主、致病菌及環境多重因素造成,單位自主改善專案及感管介入措施主要降低部分環境因素。礙於本院病人屬性複雜,因此在探討血流感染密度之餘,未來可以針對宿主、致病菌及抗生素使用進行分析研究。

結論

藉由長期推動醫療照護血流感染改善專案,於加護病房能顯著減少醫療照護相關血流感染率,尤其對於降低皮膚菌叢導致的中心導管相關血流感染成效良好。未來應持續推動醫療照護血流感染改善專案,以避免醫療照護相關血流感染。

致謝

在此感謝臺大醫院所有支持與配合此專案推動措施之醫護工作同仁以及感染管制中心同仁,謹此致上最深謝忱。

聲明

本研究,利益衝突:無。知情同意:無。受試者權益:無人體實驗或動物實驗。

參考文獻

1. Goto M, Al-Hasan MN. Overall burden of bloodstream infection and nosocomial bloodstream infection in North America and Europe. *Clin Microbiol Infect* 2013;19:501-9.
2. Rupp ME, Karnatak R. Intravascular catheter-related bloodstream infections. *Infect Dis Clin North Am* 2018;32:765-87.
3. Robineau O, Robert J, Rabaud C, et al. Management and outcome of bloodstream infections: A prospective survey in 121 French

- hospitals (SPA-BACT survey). *Infect Drug Resist* 2018;11:1359-68.
4. Septimus EJ, Moody J. Prevention of device-related healthcare-associated infections. *F1000Res* 2016;14:F1000 Faculty Rev-65.
 5. Gudiol C, Aguado JM, Carratalà J. Bloodstream infections in patients with solid tumors. *Virulence* 2016;7:298-308.
 6. Watson CM, Al-Hasan MN. Bloodstream infections and central line-associated bloodstream infections. *Surg Clin North Am* 2014;94:1233-44.
 7. 行政院衛生福利部疾病管制署：醫療照護相關感染監測定義，2018。
 8. 林慧姬、張慈惠、周家玉等：以電子病歷監測醫療照護相關感染的成效。 *台灣醫學* 2020;24:576-85。
 9. Tseng YJ, Wu JH, Lin HC, et al. Development and evaluation of a web-based, hospital-wide healthcare-associated bloodstream infection surveillance and classification system. *JMIR Med Inform* 2015;3:e31.
 10. Chen YC, Sheng WH, Wang JT, et al. Effectiveness and limitations of hand hygiene promotion on decreasing healthcare-associated infections. *PLoS One* 2011;6:e27163.
 11. Lin WP, Chang YC, Wu UI, et al. Multimodal interventions for bundle implementation to decrease central line-associated bloodstream infections in adult intensive care units in a teaching hospital in Taiwan, 2009-2013. *J Microbiol Immunol Infect* 2018;51:644-51.
 12. Manian FA. IDSA guidelines for intravascular catheter-related infection. *Clin Infect Dis* 2009;49:1-45.
 13. 楊季融、郭權益、林筠彤等人：COVID-19 變異株之實驗室監測。 *疫情報導* 2022;38:174-84.
 14. 衛生福利部疾病管制署：傳染病統計資料查詢系統-嚴重特殊傳染性肺炎。 <https://nidss.cdc.gov.tw/nndss/disease?id=19CoV/> Accessed April 14, 2023.
 15. O'Grady NP. Prevention of central line-associated bloodstream infections. *N Engl J Med* 2023;389:1121-31.
 16. Dandoy CE, Alonso PB. MBI-LCBI and CLABSI: More than scrubbing the line. *Bone Marrow Transplant* 2019;54:1932-9.
 17. Islas-Muñoz B, Volkow-Fernández P, Ibanes-Gutiérrez C, et al. Bloodstream infections in cancer patients. Risk factors associated with mortality. *Int J Infect Dis* 2018;71:59-64.
 18. Chafari AM, Hachem R, Jiang Y, et al. Changing epidemiology of catheter-related bloodstream infections in cancer patients. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2018;39:727-9.
 19. Primo MG, Guilarte AO, Martelli CM, et al. Healthcare-associated *Staphylococcus aureus* bloodstream infection: Length of stay, attributable mortality, and additional direct costs. *Braz J Infect Dis* 2012;16:503-9.
 20. Rhodes D, Cheng AC, McLellan S, et al. Reducing *Staphylococcus aureus* bloodstream infections associated with peripheral intravenous cannulae: Successful implementation of a care bundle at a large Australian health service. *J Hosp Infect* 2016;94:86-91.
 21. Pepin CS, Thom KA, Sorkin JD, et al. Risk factors for central-line-associated bloodstream infections: A focus on comorbid conditions. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2015;36:479-81.
 22. Chopra V, O'Horo JC, Rogers MA, et al. The risk of bloodstream infection associated with peripherally inserted central catheters compared with central venous catheters in adults: A systematic review and meta-analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2013;34:908-18.
 23. Chopra V, Flanders SA, Saint S, et al. The Michigan Appropriateness Guide for Intravenous Catheters (MAGIC): Results from a multispecialty panel using the RAND/UCLA appropriateness method. *Ann Intern Med* 2015;163:S1-39.

24. Chuang YC, Chen YC, Chang SC, et al. Secular trends of healthcare-associated infections at a teaching hospital in Taiwan, 1981-2007. *J Hosp Infect* 2010;76:143-9.

Trend of Healthcare-Associated Bloodstream Infections at a Medical Center in Northern Taiwan, 2011-2022

Ying-Chieh Liu¹, Kuan-Yin Lin^{1,3}, Yu-Ching Chang¹, Wei-Lin Liu¹, Hui-Ji Lin¹, Chi-Tai Fang^{2,3}, Jen-Tay Wang², Sung-Ching Pan^{1,2}, Yee-Chun Chen^{1,2}, Jia-Horng Kao², Shan-Chwen Chang²

Abstract: Healthcare-associated bloodstream infections are associated with higher rates of morbidity and mortality compared with other infections. The study aimed to evaluate the long-term effect of implementing infection prevention and control (IPC) programs on the incidence density and microbiologic distribution of healthcare-associated bloodstream infections. A medical center in northern Taiwan had been following international guidelines for the surveillance and management of healthcare-associated infections (HAIs) since 1981. A retrospective study was conducted from January 1 2011 to December 31 2022, to include all healthcare-associated bloodstream infections. The trend in the incidence density of healthcare-associated bloodstream infection was analyzed, and a comparison was made between the microbiologic distribution of pathogens identified during 2011-2013 and 2020-2022. The active HAI surveillance and periodic feedback led to a significant reduction in the incidence density of healthcare-associated bloodstream infections in intensive care units (ICUs) from 2011 to 2022 (6.68 vs 5.34 episodes per 1000 patient-days, $p < 0.001$). During 2020-2022, Gram-negative bacteria of gut origin were the most frequently identified pathogens. Compared with the microorganisms identified during 2011-2013, there was a significant decrease in *Staphylococcus* spp. and a significant increase in *Enterococcus* spp., *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter* spp., and *Burkholderia cepacia complex* during 2020-2022. The implementation of IPC programs had a positive impact on reducing healthcare-associated bloodstream infections in ICUs, particularly those caused by skin-related organisms. Our research reinforces the importance of maintaining the IPC program to prevent healthcare-associated bloodstream infections.

Key Words: infection control, healthcare-associated bloodstream infection, bundle care

(Full text in Chinese: *Formosan J Med* 2024;28:150-65) DOI:10.6320/FJM.202403_28(2).0003

¹Center for Infection Control, National Taiwan University Hospital; ²Department of Internal Medicine, National Taiwan University Hospital and National Taiwan University College of Medicine; ³Institute of Epidemiology and Preventive Medicine, College of Public Health, National Taiwan University, Taipei, Taiwan

Received: July 28, 2023

Accepted: October 20, 2023

Address correspondence to: Yee-Chun Chen, Department of Internal Medicine, National Taiwan University Hospital, No. 7, Chung Shan S. Rd., Taipei, Taiwan. E-mail: yeechunchen@gmail.com。劉滢潔 E-mail: yingchieh19810123@gmail.com

運用實證等長深蹲運動於一位高血壓病人之照護

張家瑜¹ 李梅琛² 林季宜² 陳美玲²

摘要：本文描述一位 57 歲男性，診斷第一期高血壓病人，無系統性疾病。此次因運動後易呼吸喘且胸悶不適入院詳細檢查。照護期間(2022 年 4 月 6 日至 5 月 6 日)運用四大層面護理評估，確立個案有活動無耐力、焦慮與高血壓患者返家照護事項之知識缺失之護理問題。基於篇幅所限，筆者僅針對活動無耐力運用實證護理探討等長深蹲運動能否有效控制血壓；搜尋英文實證文獻，最後萃取 2 篇支持等長深蹲運動介入高血壓患者血壓有效控制之文章，持續 4 週每週 3 次之等長深蹲運動(1 次包括 4 回合，每回合維持 2 分鐘)，4 週後患者紀錄的收縮血壓平均值從 135 mmHg 降為 128 mmHg、舒張血壓平均值從 80 mmHg 降為 75 mmHg，且胸悶不適、運動後容易呼吸喘情形已改善。個案結果支持等長深蹲運動可有效控制血壓值並增加活動耐受能力。期望藉此實證照護經驗，提供醫護人員針對高血壓患者的臨床照護需求。

關鍵詞：高血壓，血壓控制，等長深蹲運動，實證照護

(台灣醫學 Formosan J Med 2024;28:166-74) DOI:10.6320/FJM.202403_28(2).0004

前言

高血壓是心血管疾病、腦中風、腎臟病等重大慢性病的共同危險因子，為目前全球疾病負荷排名的首位，全球每年有超過數百萬人的死亡與高血壓直接相關[1,2]。根據中華民國衛生福利部統計，在臺灣 2,330 萬人口罹患高血壓的人數，已達約 508 萬人，其中 10 大死因排名第 6 名的高血壓，也是 10 大死因別增幅最高的疾病，且有逐年上升之趨勢[3]。自 1990 年至 2019 年，全球罹患高血壓的人口數已成長近 1 倍，人數由 6.48 億增加到 12.78 億人，且不到 2 成的高血壓患者，可有效控制血壓，故高血壓的自我管理與併發症的預防是重要議題[4]。

美國心臟病學學院與美國心臟協會，於 2017 年聯合推出之高血壓治療指引，臺灣臨床診斷亦遵循此指引，此指引將高血壓嚴重度分為 4 個類別：(一)正常血壓數值：收縮壓 < 120 mmHg 和舒張壓 < 80 mmHg；(二)血壓升高：收縮壓 120-129 mmHg 和舒張壓 < 80 mmHg；(三)第一期高血壓：收縮壓 130-139 mmHg 和/或舒張壓 < 80-89 mmHg；(四)第

二期高血壓：收縮壓 ≥ 140 mmHg 和/或舒張壓 ≥ 90 mmHg [5]。

高血壓通常沒有症狀或立即危險的前兆，被稱為沉默的殺手[6,7]。高血壓若未得到良好控制，除了影響疾病進程，亦可能引起疲累、噁心、嘔吐、意識模糊、胸痛等嚴重症狀，並可能導致心血管疾病，研究指出，血壓數值每上升 20/10 mmHg，心血管疾病風險就會增加 1 倍，包括冠心病、中風、心肌梗塞與慢性腎臟病等併發症[8-11]。目前美國心臟病學學院與美國心臟協會 2020 年高血壓的指引中，指出血壓控制包括飲食控制、維持理想體重、規則服用降血壓藥物與維持規律的運動[5]。

實證為基礎的實務(evidence-based practice, EBP)包含 5 個步驟：(一)形成一個臨床可回答的問題(ask)；(二)尋找最佳文獻證據(acquire)；(三)評讀文獻 (appraisal the evidence of its validity and usefulness)；(四)將實證證據應用於病人身上 (apply)；(五)檢討評估照護結果(audit)，此為臨床決策制定中問題解決的過程，其整合實證證據、臨床專家經驗與病人期望，提供醫療照護人員將實證證據應用於臨床實務，進而提升醫療照護品質及治療

¹臺北榮民總醫院護理部，²國立臺北護理健康大學護理系

受文日期：2023 年 8 月 8 日 接受日期：2023 年 10 月 20 日

通訊作者聯絡處：李梅琛，國立臺北護理健康大學護理系，臺北市北投區明德路 365 號。

E-mail: mclee@ntunhs.edu.tw

效果[12,13]。

等長運動訓練(isometric exercise training, IET), 為肌肉組織長度與關節角度固定時, 肌肉持續產生張力與活動的過程[14]。研究指出等長運動可增加內皮細胞血管舒張, 提升一氧化氮生成, 進而舒張血管平滑肌、緩減動脈硬化與改善血液動力學, 運動訓練過程中壓力感受器反射(baroreceptor reflex)、腎上腺素及血管內皮物質調節, 皆可能為降低血壓數值的重要因素[14,15]。等長深蹲運動(isometric wall squat exercise)主要使用股四頭肌、膕旁肌(半腱肌、半膜肌及股二頭肌所組成)與腓腸肌收縮完成運動[16]。進行方式為4回合的訓練計劃, 每回合需維持2分鐘, 回合間休息2分鐘, 每週進行3次(2次間隔48小時), 維持4週。過程需將後背靠於固定的牆上, 雙腳著地並與肩平行, 雙臂垂直放鬆在身體兩側, 過程中使用臨床測角儀, 確保膝蓋角度屈曲時, 可達到95%的最大心跳速率, 以上透過實證文獻的查證, 可顯著降低收縮壓、平均動脈壓、舒張壓, 並有方便、符合成本效益的優點, 可增加患者運動的遵從度, 提供更有效的生活方式改變, 進一步預防高血壓病程進展[17,18]。

然而在執行等長深蹲運動時應該避免以下的動作:(一)雙腳的寬度比肩寬, 會影響髖關節及膝關節的肌肉活動;(二)深蹲過程中時抬起後腳跟, 導致膝關節失去穩定度, 影響髖關節及腰椎;(三)髖關節、膝關節及下肢的動作不穩定, 膝蓋內翻或外翻情形, 會增加十字韌帶的負擔等[19]。等長深蹲運動的禁忌症:(一)已知有缺血性心臟病(包括心肌梗塞、心絞痛、行冠狀動脈繞道手術等);(二)中度或重度心臟瓣膜疾病;(三)心房或心室心律不整;(四)中風或短暫性腦缺血發作;(五)主動脈瘤;(六)周邊動脈疾病;(七)先天性或遺傳性心臟病等[20,21]。

本文為1位第一期高血壓的病人, 住院期間多次表示家族有高血壓家族病史, 在飲食控制上很嚴謹, 但平日工作繁忙, 無法養成運動習慣, 疫情期間運動方式十分受限, 也不知道要做什麼樣類型的運動, 可有效降低血壓數值, 故引發筆者想藉由實證文獻查證, 探討等長深蹲運動介入高血壓病人是否可改善血壓數值, 期望藉此實證案例照護經驗, 提供未來醫護人員照護類似個案之參考。

病例

個案為57歲男性, 過去病史: 甲狀腺機能亢進、高血壓, 於門診規則追蹤及接受藥物治療, 近期因運動後容易喘且偶有胸悶不適情形, 建議入院行心導管檢查及調整藥物。筆者於2022年04月06日至05月06日照護期間, 運用觀察、會談及身體評估等方式, 進行資料收集及分析, 並以四大層面進行整體性護理評估如(表一)。

依個案現況、需求與護理評估歸納分析後, 確立護理問題有:(一)活動無耐力;(二)焦慮;(三)特定疾病相關知識不足。考量撰寫篇幅所限, 且個案完成心導管檢查報告: 左心室射出率(left ventricular ejection fraction)72%、左總冠狀動脈(left main, LM)、左前降支(left anterior descending, LAD)、右冠狀動脈(right coronary artery, RCA): 無阻塞、左迴旋支(left circumflex, LCA): 20% 阻塞, 經醫師評估不需行冠狀動脈氣球擴張術或置入血管支架。僅需常規門診追蹤, 故針對活動無耐力之護理問題, 運用以實證為基礎的運動介入, 探討健康照護的成效。

一. 實證應用

(一) 實證步驟一: 形成一個臨床可回答的問題

個案診斷為第一期高血壓, 並有高血壓的家族病史, 近期因運動後容易喘, 且偶有胸悶不適情形, 建議入院檢查。除了檢查注意事項外, 想知道什麼樣的運動訓練, 可以避免去公共場合或人多的地方執行, 並可有效控制血壓數值, 引發筆者想探討等長深蹲運動是否有實證效果, 因此本文提出臨床問題為: 等長深蹲運動介入是否能控制血壓值?

(二) 實證步驟二: 尋找最佳文獻證據

先將擬定好的關鍵字使用 MeSH terms 搜索其同義詞及相關詞, 於 PubMed, The Cochrane Library, CINAHL, Medline 等國內外實證文獻資料庫中, 使用交集與聯集之布林邏輯建立搜尋策略, 再依序設定搜尋的限制條件:(1)系統性文獻回顧、隨機控制試驗、統合分析;(2)研究對象(patient/population): 高血壓患者、high blood pressure, hypertension;(3)介入措施(intervention): 等長深蹲運動、wall squat exercise, isometric wall squat exercise;(4)對照措施

表一：四大層面評估

一. 生理層面

自述身體健康，1年前診斷為甲狀腺機能亢進，目前於門診規則追蹤及遵從服藥。家族史為父、母親有高血壓。身高 176 公分，體重 72 公斤，身體質量指數 23.2 kg/m^2 ，屬正常範圍，三餐進食固定並可獨立完成自我照護。近期因運動後容易喘，且偶有胸悶不適情形，建議入院詳細檢查。04/08 主訴：「我最近騎腳踏車後很容易喘起來」、「有時候會覺得胸口悶悶的，是沒有到大石頭壓著的壓迫感覺」。評估休息狀態時呼吸型態平順，無使用呼吸輔助肌，呼吸頻率 15-18 次/分、聽診無異常呼吸音及心雜音。4/6 抽血報告 Hb: 14.9 g/dL , Cholesterol: 201 mg/dL , Triglyceride (TG): 95 mg/dL , eGFR: $92.1 \text{ ml/min/1.73m}^2$ ，經以上評估個案有「活動無耐力」之健康問題。指導個案執行等長深蹲運動前應監測生命徵象與做暖身運動，運動過程中若有頭暈、胸悶、胸痛症狀、監測週邊血氧濃度 $< 95\%$ 時，應停止運動，坐於椅子休息。

二. 心理層面

主訴個性較實際、務實，認為有不舒服就需要找到原因，這次很驚訝回門診追蹤時，醫師居然建議他住院做檢查，4/6 表示「我沒有做過心導管檢查我好緊張擔心，會有什麼風險？我平常都有飲食控制、藥物也都有按時吃，醫師說我血管狀況可能有阻塞？檢查的事情我需要注意什麼嗎？」，住院期間指導檢查準備事項時，偶會皺眉頭，反覆詢問；另因父母親有高血壓的病史，照護期間量測生命徵象時個案會記錄血壓數值，並表示現在疫情這麼嚴重，不知道要做什麼樣類型的運動，可有效控制血壓數值，經以上評估個案有「焦慮」、「特定疾病相關知識不足」之健康問題。指導個案於執行等長深蹲運動前、中、後有不確定該如何執行、擔心，可使用社群軟體聯絡。

三. 社會層面

與妻子同住，而案母及案姊家在距離案家走路約 5 分鐘路程，主訴關係相處融洽，偶爾假日會開車帶家人去鄰近的郊區踏青。因為退休教師，偶爾會與退休的同事們參加學校講座演講及研習。在照護期間妻子為主要照顧者，會詢問醫護人員檢查結果，及檢查執行畢後的照護，與患者互動良好，評估此層面功能正常。指導個案於執行等長深蹲運動時，應有家屬在旁陪伴。

四. 靈性層面

自述信奉基督教，在國外就讀研究所時接受洗禮儀式，偶爾週日會與妻子去教會參加禮拜，這次來醫院檢查前也有禱告，會談過程中觀察靈性呈現安適，評估此項層面功能正常。

(comparison)：常規護理、routine care；(5)結果 (outcome)：血壓數值、blood pressure，搜尋年限為 2017 年 1 月至 2022 年 1 月，且可取得全文之英文或中文文獻。進行上述資料庫檢索結果(圖一)，共納入 2 篇文獻進行全文文獻評讀(表二)。

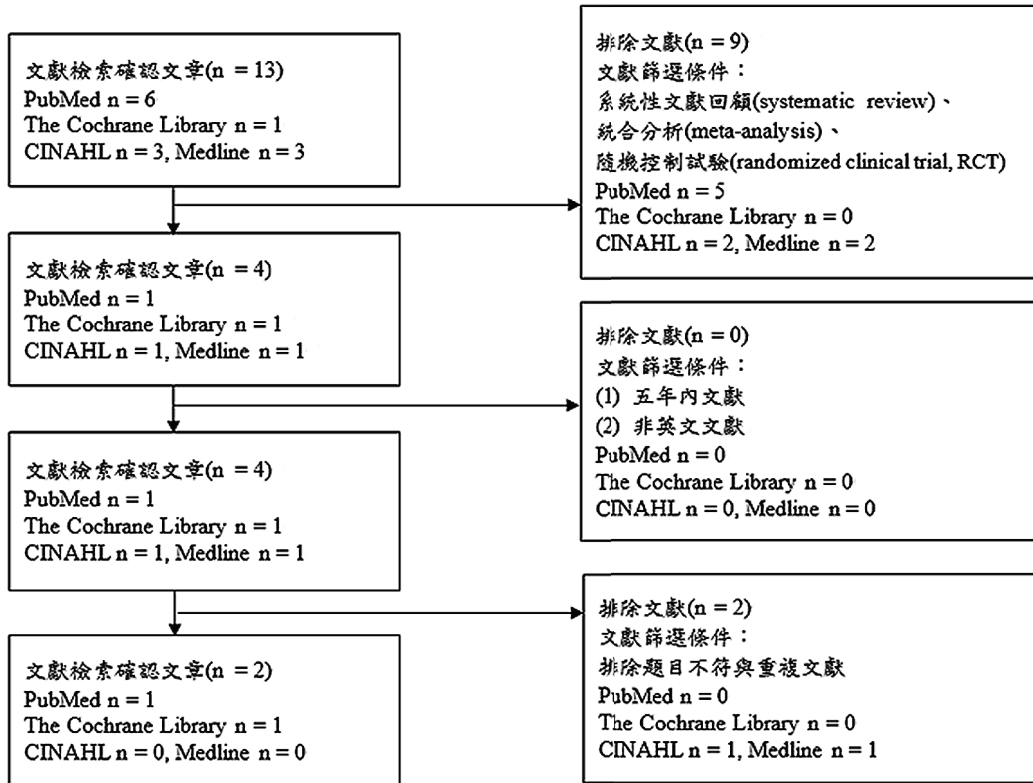
(三) 實證步驟三：嚴格評讀

應用英國牛津大學實證中心所發展的隨機研究評讀工具(critical appraisal skills programme, CASP)，嚴格評讀讀文獻之可信性、重要性及應用性。依據喬安娜·布里格斯學(Joanna Briggs Institute, JBI)研究證據等級準則，將 2 篇文獻納入嚴謹評讀與分析。第 1 篇採真實驗研究設計，探討等長運動介入是否可有效改善高血壓患者的血壓數值，本篇 JBI 等級為 1C，研究結果顯示執行為期 4 週的等長深蹲運動後，收縮壓下降($-15 \pm 9 \text{ mmHg}$, $p = 0.003$)、

平均動脈壓下降($-7 \pm 4 \text{ mmHg}$, $p = 0.004$)、舒張壓下降($-5 \pm 5 \text{ mmHg}$, $p = 0.02$)皆達顯著下降[17]。另 1 篇也採真實驗研究設計，探討介入為期 4 週的居家等長深蹲運動是否可有效改善高血壓患者的血壓數值，本篇 JBI 等級為 1C，研究結果顯示 4 週等長深蹲運動訓練期後收縮壓下降($-4 \pm 5 \text{ mmHg}$, $p < 0.05$)、平均動脈壓下降($-3 \pm 3 \text{ mmHg}$, $p < 0.05$)、舒張壓下降($-3 \pm 3 \text{ mmHg}$, $p < 0.05$)皆達顯著下降，顯示等長深蹲運動的效益[18]。

此 2 篇文獻皆為實證證據等級 1C 的隨機控制試驗，主要族群為第一期高血壓患者，且 2 篇文獻收案對象皆於英國。於介入成效評估方面，實證證據證明，高血壓患者介入等長深蹲運動可控制血壓數值。

(四) 實證步驟四：臨床應用



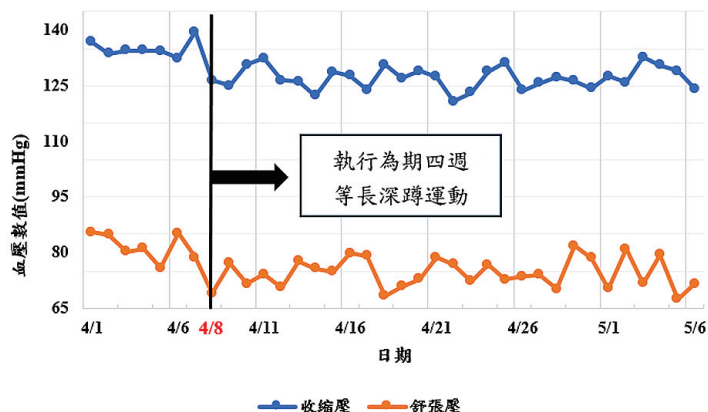
圖一：文獻篩選流程圖

綜合上述文獻顯示高血壓患者介入等長深蹲運動可有效降低血壓值。2 篇文獻中提及的等長深蹲運動為相同居家訓練的方案，也為筆者將採納的介入方案，指導第一期高血壓患者執行等長深蹲運動，1 次等長深蹲運動包括 4 回合，每回合需維持 2 分鐘，每回合間休息 2 分鐘，每週進行 3 次(2 次間隔 48 小時)，維持 4 週。等長深蹲運動過程需將後背靠於固定的牆上，雙腳著地並與肩平行，雙臂垂直放鬆在身體兩側，過程中使用臨床測角儀，確保膝蓋角度屈曲時，可達到 95% 的最大心跳速率。而最終評估若監測血壓數值屬於：(1) 正常血壓數值：收縮壓 < 120 mmHg 和舒張壓 < 80 mmHg；或 (2) 血壓升高：收縮壓 120-129 mmHg 和舒張壓 < 80 mmHg，即具有臨床意義，筆者欲將此實證文獻運用於臨床情境中，並協助個案進行等長深蹲運動，亦於過程中評估個案的主觀感受及活動能力。

(五) 實證步驟五：結果評估

個案於住院前 1 週有確實連續 7 天在睡前 1

小時內以及起床 1 小時內，分別隔 1 分鐘各量 2 次血壓值，並取平均值紀錄於血壓紀錄本，於介入等長深蹲運動訓練前，讓個案了解整個介入的流程，並使用患者自我紀錄的血壓數值，評估其成效如圖二。照護初期個案表示，知道運動對於血壓控制有成效，但近 2 年因嚴重特殊傳染性肺炎疫情，在公共場合如運動中心、健身房、公園等運動仍提心吊膽，不知道什麼樣類型的運動，可有效控制血壓數值。筆者在 2022 年 04 月 06 日進行等長深蹲運動護理指導，於 2022 年 04 月 08 日回覆示教，參照 2 篇文獻之實證介入方案。介入前監測個案 12 導程心電圖：竇性心律，頻率每分鐘 60-100 次，在復健師及護理師協助下採漸進式達 60-85% 的最大心跳速率運動暖身(97-138 beats per minute)，介入初期，觀察個案面色潮紅，施測過程中呼吸型態淺喘，使用部份呼吸輔助肌，速率 24-30 次/分，未使用氧氣情形下監測周邊血氧飽和濃度：95-97%，膝蓋角度屈曲 90 度至 95 度時，達 95% 的最大心



圖二：個案血壓紀錄數據

表二：評讀之文獻

文獻篇名	Decaux A, et al. 2022 [17]	Wiles JD, et al. 2017 [18]
研究設計	隨機臨床試驗	隨機臨床試驗
證據等級	1c	1c
資料庫出處	The Cochrane Library	PubMed
高血壓患者	性別：15 名男性、15 名女性 年齡：30.2 ± 8.4 歲 身高：170.6 ± 9.2 公分 體重：82.3 ± 18.3 公斤 疾病狀況：無系統性疾病	性別：28 名男性 年齡：30 ± 7 歲 身高：178 ± 5 公分 體重：78.7 ± 11.1 公斤 疾病狀況：無系統性疾病
運動方式	1 次等長深蹲運動包括 4 回合，每回合需維持 2 分鐘，每回合間休息 2 分鐘，每週進行 3 次(2 次間隔 48 小時)，維持 4 週。運動過程需將後背靠於固定的牆上，雙腳著地並與肩平行，雙臂垂直放鬆在身體兩側，過程中確保膝蓋角度屈曲時，可達到 95% 的最大心跳速率。	與第 1 篇相同。
血壓數值	前測 收縮壓：131 ± 6 mmHg 舒張壓：80 ± 6 mmHg 平均動脈壓：97 ± 5 mmHg 後測 收縮壓：116 ± 6 mmHg 舒張壓：75 ± 7 mmHg 平均動脈壓：90 ± 5 mmHg	前測 收縮壓：127 ± 7 mmHg 舒張壓：79 ± 5 mmHg 平均動脈壓：95 ± 5 mmHg 後測 收縮壓：123 ± 8 mmHg 舒張壓：76 ± 6 mmHg 平均動脈壓：92 ± 6 mmHg
耐受能力	患者可完成完整的等長深蹲運動計畫	患者可完成完整的等長深蹲運動計畫

跳速率(150-167 beats per minute)，因住院過程中監測個案皆為竇性心律，故返家指導個案使用指夾式家用脈搏血氧機監測心率脈搏。於介入過程中個案

無頭暈、胸悶、胸痛，自覺呼吸、心律速度增加，剛開始個案會不自主踮起腳尖、在運動時間進行約至 1 分 30 秒時會將雙手支撐於膝蓋，但在提醒下



圖三：正確等長深蹲運動姿勢(正面與側面)

可雙腳著地，並與肩平行，雙臂垂直放鬆在身體兩側，於每回合間休息 2 分鐘，執行 4 回合並維持 2 分鐘如圖三。

於 2022 年 04 月 08 日出院後返家開始執行等長深蹲運動，筆者後續使用社群軟體，請案妻透過拍攝運動過程影片，評估執行等長深蹲的正確性及運動狀況，並透過錄製語音方式給予鼓勵，亦監測其介入後感受，而個案可於每週單數日早上起床後 1 小時可正確執行等長深蹲運動，2022 年 5 月 6 日即介入為期 4 週的等長深蹲運動訓練，於個案規則返回門診時，收回個案的血壓紀錄本，患者紀錄的收縮血壓平均值從 135 mmHg 降為 128 mmHg、舒張血壓平均值從 80 mmHg 降為 75 mmHg，儘管未如 2 篇文獻收縮壓下降數值顯著 116-123 mmHg，但因介入後的血壓數值，已降為高血壓分期之血壓升高(收縮壓 120-129 mmHg 和舒張壓 < 80 mmHg)，故表示此介入性措施對於血壓控制具相當效果。與於介入過程中，個案表示在居家執行等長深蹲運動，可避免於公共場合運動，還可控制血壓數值，現已為每週固定運動習慣。

討論

本文為第一期高血壓的病人，住院期間運用

四大層面護理評估，確立個案有活動無耐力、焦慮與高血壓患者返家照護事項之知識缺失之護理問題。筆者藉由實證資料庫搜尋實證文獻，佐證等長深蹲運動對於血壓控制具有顯著效果[17,18]。在個案住院期間由主治醫師評估因左心室射出率：72%，僅左迴旋支(left circumflex, LCA)：20% 阻塞，可由物理治療師及護理師指導等長深蹲運動，出院後透過社群軟體追蹤個案運動訓練、血壓紀錄情形，觀察個案返家可正確在居家執行等長深蹲運動，執行為期 4 週等長深蹲運動成效為：(一)病人高血壓分期第一期已降為血壓升高；(二)個案主訴可在不需提醒下，可正確執行等長深蹲運動，目前已無胸悶不適，並且運動後容易呼吸喘情形已緩減；(三)可避免在疫情嚴重的時候，至公共場所運動，等長深蹲運動已成為病人的常規運動。

此實證照護的限制為：高血壓為成因複雜的慢性疾病，高血壓的疾病控制包括攝取健康飲食、避免攝取酒精、維持理想體重及維持運動習慣等，故血壓控制，包含多層面生活型態的改變[5]，而且等長深蹲運動不應執行於缺血性心臟病、心臟瓣膜疾病、心律不整及中風與周邊動脈疾病等患者，執行前需確認個案是否有相關疾病，另外不正確的等長深蹲運動姿勢可能影響髖關節、膝關節的肌肉活動，增加腰椎、十字韌帶的負擔，需在專業的物理

治療師指導正確姿勢後，於居家執行。

本篇為運用實證基礎等長深蹲運動，於 1 位高血壓病人之照護經驗，若大量運用於本土的高血壓病患是否真的能有效控制血壓，則不得而知。因此，建議對此介入性方案有興趣的學者專家，未來可以採隨機對照試驗方式，進行施測之有效性。護理人員為醫療體系中最貼近病人的第一線健康照護人員，此篇從嚴謹的實證文獻搜尋過程，獲得最佳實證證據，運用實證基礎等長深蹲運動於 1 位高血壓病人之照護經驗，並期望藉此實證護理經驗，做為未來照護高血壓患者的參考。

聲明

本研究之利益衝突：無。知情同意：無。受試者權益：無人體或動物實驗。

參考文獻

1. Campbell D, Wilson O'Raghallaigh J, O'Doherty V, et al. Investigating the impact of a chronic disease self-management programme on depression and quality of life scores in an Irish sample. *Psychol Health Med* 2022;27:1609-17.
2. World Health Organization. The Top 10 Causes of Death.2020. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death/> Accessed May 25, 2022.
3. 衛生福利部統計處：110 年國人死因統計結果。臺北：衛生福利部，2022。
4. Anonymous. Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: A pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants [Editorial]. *Lancet* 2021;398:957-80.
5. Flack JM, Adekola B. Blood pressure and the new ACC/AHA hypertension guidelines. *Trends Cardiovasc Med* 2020;30:160-4.
6. Dzau VJ, Balatbat CA. Future of hypertension. *Hypertension* 2019;74:450-7.
7. Mensah GA. Commentary: Hypertension phenotypes: The many faces of a silent killer. *Ethn Dis* 2019;29:545-8.
8. Centers for Disease Control and Prevention. High Blood Pressure Symptoms and Causes, 2021. <https://www.cdc.gov/bloodpressure/about.htm/> Accessed May 22, 2022.
9. Karmali KN, Lloyd-Jones DM. Global risk assessment to guide blood pressure management in cardiovascular disease prevention. *Hypertension* 2017;69:e2-9.
10. Meelab S, Bunupuradah I, Suttiruang J, et al. Prevalence and associated factors of uncontrolled blood pressure among hypertensive patients in the rural communities in the central areas in Thailand: A cross-sectional study. *PLoS One* 2019;14:e0212572.
11. Oparil S, Acelajado MC, Bakris GL, et al. Hypertension. *Nat Rev Dis Primers* 2018;4:e18014.
12. 台灣護理學會實證健康照護知識館：實證綜整與運用。臺北：台灣護理學會，2022。
13. Farokhzadian J, Jouparinejad S, Fatehi F, et al. Improving nurses' readiness for evidence-based practice in critical care units: Results of an information literacy training program. *BMC Nurs* 2021;20:79.
14. Rickson JJ, Maris SA, Headley SAE. Isometric exercise training: A review of hypothesized mechanisms and protocol application in persons with hypertension. *Int J Exerc Sci* 2021;14: 1261-76.
15. Olier RR, Rosa TS, Souza LHR, et al. Isometric exercise with large muscle mass improves redox balance and blood pressure in hypertensive adults. *Med Sci Sports Exerc* 2020;52:1187-95.
16. Lee JH, Kim S, Heo J, et al. Differences in the muscle activities of the quadriceps femoris and hamstrings while performing various squat exercises. *BMC Sports Sci Med Rehabil* 2022;14:1-8.
17. Decaux A, Edwards JJ, Swift HT, et al. Blood

- pressure and cardiac autonomic adaptations to isometric exercise training: A randomized sham-controlled study. *Physiol Rep* 2022; 10:e15112.
18. Wiles JD, Goldring N, Coleman D. Home-based isometric exercise training induced reductions resting blood pressure. *Eur J Appl Physiol* 2017;117:83-93.
 19. Czaprowski D, Biernat R, Kędra A. Squat-rules of performing and most common mistakes. *Pol J Sport Tour* 2012;19:3-7.
 20. Wiles J, Rees-Roberts M, O'Driscoll JM, et al. Feasibility study to assess the delivery of a novel isometric exercise intervention for people with stage 1 hypertension in the NHS: Protocol for the IsoFIT-BP study including amendments to mitigate the risk of COVID-19. *Pilot Feasibility Stud* 2021;7:192.
 21. Cohen DD, Aroca-Martinez G, Carreño-Robayo J, et al. Reductions in systolic blood pressure achieved by hypertensives with three isometric training sessions per week are maintained with a single session per week. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2023;25:380-7.

Applying Evidence-Based Nursing of Isometric Wall Squat Exercise on a Patient with Hypertension

Chia-Yu Chang¹, Mei-Chen Lee², Chi-Yi Lin², Mei-Ling Chen²

Abstract: The subject of this study was a 57 years old male patient diagnosed with stage 1 hypertension and no systemic disorders who was admitted for detailed evaluation due to the onset of exertional dyspnea and chest tightness after exercising. The author utilized four dimensions of nursing assessment for analysis and identified nursing issues during the patient's hospital period (from April 6 to May 6, 2022), such as activity intolerance, anxiety, and knowledge gaps. To comply with the manuscript length restrictions, the author only targeted the nursing problem of activity intolerance and investigated the possibility of employing an isometric wall squat exercise to improve blood pressure control in patients with hypertension using an evidence-based approach. Two studies that demonstrated improved blood pressure control with isometric wall squat exercises (3 times per week for 4 weeks) in hypertensive individuals were chosen and evaluated for thoroughness and quality using the CASP technique. The average systolic blood pressure dropped from 135 to 128 mmHg after exercise training for 4 weeks, and the average diastolic blood pressure dropped from 80 to 75 mmHg. Furthermore, there were no longer any reports of chest pain, and the exertional dyspnea brought on by activity had subsided. With the help of this evidence-based nursing experience, medical professionals may be able to better satisfy the clinical care demands of hypertension patients.

Key Words: hypertension, blood pressure control, isometric wall squat exercise, empirical nursing
(Full text in Chinese: Formosan J Med 2024;28:166-74) DOI:10.6320/FJM.202403_28(2).0004

¹Department of Nursing, Taipei Veterans General Hospital; ²Department of Nursing, National Taipei University of Nursing and Health Sciences, Taipei, Taiwan

Received: August 8, 2023 Accepted: October 20, 2023

Address correspondence to: Mei-Chen Lee, School of Nursing, No. 365, Mingde Rd., Beitou Dist., Taipei, Taiwan.

E-mail: mclee@ntunhs.edu.tw

疼痛的精準醫學

緒言

謝松蒼

臺大醫學院解剖學暨細胞生物學研究所

臺大醫院神經部

疼痛是反應生物個體健康的重要指標，本質是保護性的感覺(protective sensation)，是身體組織避免受傷的第一道防線。臨床上對於疼痛第一步是正確的診斷，找出造成疼痛的病灶與原因，給予適當的處置。然而在另一方面，神經系統沒有明確的病灶，但是因為不同疾病，對於神經系統造成刺激，因而神經系統有異常反應，也可能造成疼痛，此種神經病變痛(neuropathic pain)，不但困擾病人、也是臨床診斷與治療的挑戰。

導致不同的神經病變痛疾病之一，是小纖維神經病變(small fiber neuropathy)，包含週邊神經退化以及神經病變痛。除了神經系統的異常運作，血管系統的異常調控，造成另一種困擾病人的偏頭痛(migraine)，近年基於神經胜肽的理論，提供了新的治療策略。

傳統對於疼痛的評估，主要是神經電生理紀錄，近年來神經影像，以新穎的取像技術與演算法，提供大腦於神經損傷後的可塑性變化，作為疼痛治療的理論基礎。

在最近 10 年，包括分子基因學、神經影像，及介入技術的發展，對於診斷與治療疼痛，有長足的進步。這一專輯對於疼痛，特別是神經病變痛的機制、神經影像、內科系藥物治療、局部介入治療，以及與非侵入性之腦調節術(non-invasive brain modulation)治療疼痛，詳細介紹，提供疼痛的精準醫療。

疼痛之診斷、評估與治療

謝松蒼^{1,2}

摘要：疼痛是第五生命徵象，顯示其在臨床實務上的重要性。雖然疼痛是一種令人不舒服的感覺，但在生物演化上與日常功能，是一種重要保護性感覺，可以防止對身體造成有害刺激或傷害。相反的，神經性疼痛是因為神經系統功能障礙所引起的，並沒有真正的組織損傷。傳統上，疼痛的評估取決於患者提供的主觀描述、以及口頭評定量表或視覺模擬量表，因此，疼痛及其病理生理學的準確評估和診斷，一直都是臨床醫師面臨的挑戰，更不用說治療。在過去 10 年中，在理解神經性疼痛的機制、和應用生物技術的進步與神經影像，來強化對於神經性疼痛的診斷和評估，有重大的進展。這一專輯全面性地闡述神經性疼痛的評估，包括應用神經影像來了解神經損傷後大腦的可塑性變化。除了由糖尿病、自身免疫性疾病和化療引起的神經病變引起的常見神經病變痛以外，小纖維神經病變是一種重要的疾病症候群，其特徵是周邊神經退化和疼痛，對這一疾病詳細描述。近 10 年來，神經系統疼痛疾病的治療有了長足的進步，包括降鈣素相關肽單株抗體於偏頭痛的治療應用、局部疼痛的介入治療、非侵襲性腦刺激等，如穿顱磁刺激和穿顱直流電刺激治療全身性神經性疼痛等。隨著這些評估、診斷和新治療策略的應用，神經性疼痛的已進入精準醫學的新時代。

關鍵詞：神經痛，功能性磁共振造影，小纖維神經病變，偏頭痛，脊髓刺激術，神經調節術
(台灣醫學 Formosan J Med 2024;28:176-9) DOI:10.6320/FJM.202403_28(2).0005

前言

疼痛是醫療評估的五項生命指標之一，大規模的流行病學調查，顯示全世界人口的約百分之 30，有慢性疼痛[1]，顯示疼痛是重要的醫療需求[2]。不同的原因造成不同的疼痛症候群，包括：神經病變痛、偏頭痛、肌肉痛、關節痛、癌症痛等等不同的表現，相對於其他生命指標，疼痛的評估是依據病人的主觀陳述，目前都是以視覺模擬量表(visual analogue)或是口語等級量表(verbal rating scale)，作為指標，而這一指標會受到相當多內在與外在因素的影響，包括個人的人格特質、情緒、經驗、外界環境、壓力等等，顯示評估疼痛的複雜度，因此疼痛的臨床實務有三大挑戰，包括：評估、診斷與治療。傳統的評估依據是病人主觀的描述，為了要建立客觀與定量的評估系統，包括神經病理、神經生理信號，和神經影像，已經成為新的檢測方向。

神經病變痛症候群的成因，相當多元，比如多發性神經病變、偏頭痛、纖維肌痛症、癌性疼痛、脊椎神經壓迫，以及全身性疾病造成的疼痛等等[1,3]，因此疼痛必須仰賴詳細的問診、多樣化的檢查，才能有完整的、全面性的治療對策與方案。這一專輯，因此邀請趙啟超醫師，就神經病變痛的機制、以及評估，從基礎的神經科學到臨床應用，做系統性的介紹[4,5]。

最近 10 年，神經影像，特別是功能性磁共振造影(functional magnetic resonance image, function MRI) 已經成為評估、檢測，以及了解神經病變痛機制的重要研究工具[6,7]，江明彰醫師對於神經病變痛的影像學，特別是對於神經影像，應用功能性、結構性的演算法，對於腦連結體(connectome)，有深入的研究[7-9]，在這一專輯，就神經影像作精闢的介紹。

在各種神經病變痛症候群中，大部分的疾病，臨床醫師都耳熟能詳，以疼痛神經的退化為特點的

¹ 臺大醫學院解剖學暨細胞生物學研究所，² 臺大醫院神經部

通訊作者聯絡處：謝松蒼，臺大醫學院解剖學暨細胞生物學研究所，臺北市仁愛路一段 1 號。

E-mail: shsieh@ntu.edu.tw

周邊神經病變，稱為小纖維神經病變[10-12]，除了需要排除常見的原因，如糖尿病、自體免疫等疾病以外，其診斷需要仰賴對於小纖維神經的精確檢查，比如皮膚神經切片[13]、疼痛誘發電位[14]等，謝松蒼醫師綜合其臨床經驗，對小纖維病變神經病變有詳細的說明。

在過去 10 年間，有關神經系統疾病造成疼痛症候群的治療，最大的進步在於偏頭痛領域，傳統第一線的偏頭痛治療以翠普登藥物 (triptan-like drugs) 或是麥角鹼 (ergo-like drugs) 為基礎，但是都不盡理想、有心血管的副作用。應用新的生物科技，特別是以抑鈣素相關基因勝肽 (calcitonin gene related peptide, CGRP) 單株抗體的引進[15,16]，不論是終止急性發作、預防發作，對於偏頭痛的治療，都有長足的進步，改善病人的生活品質，這部分請王嚴鋒醫師介紹。

傳統的神經病變痛是以藥物治療為主，有方便使用、多樣化的優點，然而非特異性作用腦區和器官的效應，容易造成不同的副作用，限制了藥物的使用，也因此對於局部的神經病變痛，可以使用介入性的治療，一方面針對特定的神經及其支配的身體部位、另一方面可以減少藥物使用造成的全身性副作用，介入性的治療，對於給藥的治療效果有限的神經病變痛病人，提供了新的治療方向、緩解神經病變痛，比如脊髓刺激術 (spinal cord stimulation) [17]、局部神經刺激或是阻斷術等[18]，溫永銳醫師以他的實務經驗，對這一課題詳細闡述。

除了局部的介入治療，目前對於神經病變痛的了解是：神經系統，特別是腦部發生異常的可塑性變化[19]，也因此使用非侵襲性的腦刺激術 (non-invasive brain stimulation)、或是稱為神經調節術 (neuromodulation) [20]，包括穿顱磁刺激術 (transcranial magnetic stimulation, TMS)、穿顱直流電刺激術 (transcranial direct current stimulation, tDCS) [21]等，成為新的治療策略，林宙晴醫師是這個領域的專家，對於非侵襲性腦刺激的原理及臨床應用，有詳細的說明。

神經損傷造成的疼痛，特別是神經病變痛症候群，病人的生活品質受到劇烈的影響，是臨床上重要的課題，也就是未解決的臨床需求，因為生物

科技的進步及轉譯應用，不論在診斷和評估、以及機制了解，在這 10 年中，都有長足的進步，可以對每一位病人提供精準的個人化治療規劃。

參考文獻

1. Cohen SP, Vase L, Hooten WM. Chronic pain: an update on burden, best practices, and new advances. *Lancet* 2021;397:2082-97.
2. Knaul FM, Farmer PE, Krakauer EL, et al. Alleviating the access abyss in palliative care and pain relief-an imperative of universal health coverage: The Lancet Commission report. *Lancet* 2018;391:1391-454.
3. Fitzcharles MA, Cohen SP, Clauw DJ, et al. Nociceptive pain: Towards an understanding of prevalent pain conditions. *Lancet* 2021; 397:2098-110.
4. Balanaser M, Carley M, Baron R, et al. Combination pharmacotherapy for the treatment of neuropathic pain in adults: Systematic review and meta-analysis. *Pain* 2023;164:230-51.
5. Baron R, Dickenson AH, Calvo M, et al. Maximizing treatment efficacy through patient stratification in neuropathic pain trials. *Nat Rev Neurol* 2023;19:53-64.
6. Selvarajah D, Wilkinson ID, Fang F, et al. Structural and functional abnormalities of the primary somatosensory cortex in diabetic peripheral neuropathy: A multimodal MRI study. *Diabetes* 2019;68:796-806.
7. Chiang MC, Hsueh HW, Yeh TY, et al. Maladaptive motor cortical excitability and connectivity in polyneuropathy with neuropathic pain. *Eur J Neurol* 2022;29:1465-76.
8. Chao CC, Hsieh PC, Janice Lin CH, et al. Impaired brain network architecture as neuroimaging evidence of pain in diabetic neuropathy. *Diabetes Res Clin Pract* 2022; 186:109833.
9. Chao CC, Tseng MT, Hsieh PC, et al. Brain

- mechanisms of pain and dysautonomia in diabetic neuropathy: Connectivity changes in thalamus and hypothalamus. *J Clin Endocrinol Metab* 2022;107:e1167-80.
10. Chiang MC, Tseng MT, Pan CL, et al. Progress in the treatment of small fiber peripheral neuropathy. *Expert Rev Neurother* 2015;9:1-9.
 11. Johnson SA, Shouman K, Shelly S, et al. Small fiber neuropathy incidence, prevalence, longitudinal impairments, and disability. *Neurology* 2021;97:e2236.
 12. Chan ACY, Wilder-Smith EP. Small fiber neuropathy: Getting bigger! *Muscle Nerve* 2016; 53:671-82.
 13. Chien HF, Tseng TJ, Lin WM, et al. Quantitative pathology of cutaneous nerve terminal degeneration in the human skin. *Acta Neuropathol* 2001;102:455-61.
 14. Chao CC, Hsieh SC, Tseng MT, et al. Patterns of contact heat evoked potential (CHEP) in neuropathy with skin denervation: Correlation of CHEP amplitude with intraepidermal nerve fiber density. *Clin Neurophysiol* 2008;119:653-61.
 15. Edvinsson L, Haanes KA, Warfvinge K, et al. CGRP as the target of new migraine therapies-successful translation from bench to clinic. *Nat Rev Neurol* 2018;14:338-50.
 16. Lipton RB, Croop R, Stock EG, et al. Rimegepant, an oral calcitonin gene-related peptide receptor antagonist, for migraine. *N Engl J Med* 2019;381:142-9.
 17. Mekhail N, Visnjevac O, Azer G, et al. Spinal cord stimulation 50 years later: Clinical outcomes of spinal cord stimulation based on randomized clinical trials-A systematic review. *Reg Anesth Pain Med* 2018;43:391-406.
 18. Deer TR, Esposito MF, McRoberts WP, et al. A systematic literature review of peripheral nerve stimulation therapies for the treatment of pain. *Pain Med* 2020;21:1590-603.
 19. Soliman N, Kersebaum D, Lawn T, et al. Improving neuropathic pain treatment - by rigorous stratification from bench to bedside. *J Neurochem* 2023;DOI: 10.1111/jnc.15798.
 20. Yamamoto K, Elias GJB, Beyn ME, et al. Neuromodulation for pain: A comprehensive survey and systematic review of clinical trials and connectomic analysis of brain targets. *Stereotact Funct Neurosurg* 2022;100:14-25.
 21. Knotkova H, Hamani C, Sivanesan E, et al. Neuromodulation for chronic pain. *Lancet* 2021;397:2111-24.

Diagnosis, Assessments, and Therapy of Pain

Sung-Tsang Hsieh^{1,2}

Abstract: Pain is the fifth vital sign, suggesting its importance in clinical practice. Although pain is a disturbing feeling, it is a protective sensation to prevent a harmful stimulus or injury to the body. Neuropathic pain, in contrast, arises from dysfunctions of the nervous system without a real tissue injury. Traditionally, the evaluation of pain depends on subjective description offered by patients together with verbal rating scale or visual analogue scale. Thus accurate assessment and diagnosis of pain and its pathophysiology has been a challenge for clinicians, let alone therapies. During the past decade, there has been tremendous progress in understanding the mechanisms of neuropathic pain and taking advantage of biotechnological advancements to enhance the diagnosis and assessments of neuropathic pain. This series provides a comprehensive overview in the context of assessment of neuropathic pain including the application of neuroimages to decipher the reorganization of the brain after nerve injury. In addition to common neuropathies due to diabetes, autoimmune disease, and chemotherapy-induced neuropathy, small fiber neuropathy emerges as an important disease entity characterized with peripheral nerve degeneration and pain which will be described in detail. Over the past 10 years, there has been improvement in the therapy of pain disorders in the nervous systems, such as the application of monoclonal antibody against calcitonin related peptide (CGRP), interventional therapy for localized pain, and non-invasive brain stimulation, such as transcranial magnetic stimulation and transcranial direct current stimulation for generalized neuropathic pain. With applications of these assessments, diagnostic procedures, and new therapeutic strategies, the management of neuropathic pain has been entering a new era of precision medicine.

Key Words: neuropathic pain, functional magnetic resonance imaging, small fiber neuropathy, migraine, spinal cord stimulation, neuromodulation

(Full text in Chinese: Formosan J Med 2024;28:176-9) DOI:10.6320/FJM.202403_28(2).0005

¹Department of Anatomy and Cell Biology, National Taiwan University College of Medicine; ²Department of Neurology, National Taiwan University Hospital, Taipei, Taiwan.

Address correspondence to: Sung-Tsang Hsieh, Department of Anatomy and Cell Biology, National Taiwan University College of Medicine, No.1, Jen-Ai Road, Sec. 1, Taipei, Taiwan. E-mail: shsieh@ntu.edu.tw

神經病變痛之機制與治療

趙啟超

摘要：疼痛是一種因為真正存在，或潛在的身體組織損傷，所引起的不舒服知覺和心理變化，所以疼痛不僅是一種感覺，也伴隨情緒反應。疼痛的生理目的，是要告知大腦身體內外環境中，有潛在的傷害性刺激存在，是一個用來保護人體的警告系統，避免人體進一步受到傷害。反之神經病變痛，是由於體感覺神經系統疾病直接導致的疼痛，是涉及小纖維溫度疼痛，神經傳導路徑病變常見的症狀，它是一種病態性的疼痛，即便沒有其他任何組織受傷或外來的傷害性刺激，它也會持續或間歇地、自發性或被誘發性地產生疼痛感覺，這種疼痛就失去了其生理上提供身體保護的功能，相反地它只會干擾病人生活品質及功能。目前我們對於神經病變痛發生的機制仍有諸多不了解，而且因為神經病變痛的表現多為病人主觀的症狀，臨床上缺乏客觀的檢查工具及診斷標準，因此神經性痛的診斷及治療，是臨床醫師須面臨的重大挑戰。本章節將介紹：(1)疼痛是如何產生：包括周邊神經及大腦路徑和機制；(2)神經病變痛與正常疼痛之相異處，及其表現特點、分類、診斷條件與工具方法；(3)神經病變痛的病理機制：包括體感覺神經路徑異常電氣活動，所引起之自發性疼痛，及周邊與中樞神經異常敏感化所導致的誘發性疼痛，這其中可能涉及適應不良的結構變化，如離子通道和突觸活性的改變等機轉。我也將以腦中風後神經病變痛為例，介紹利用「經顱磁刺激」這種非侵入性腦刺激工具，闡明運動皮層的適應不良性變化與神經病變痛的相關性；及(4)神經病變痛的治療進展及機制導引的治療策略。

關鍵詞：疼痛，神經病變痛，機制，診斷，治療

(台灣醫學 Formosan J Med 2024;28:180-5) DOI:10.6320/FJM.202403_28(2).0006

何謂疼痛或神經病變痛

目前最廣泛使用的就是國際疼痛研究學會的定義：就是因為真實存在或者潛在存在的組織傷害，對個人造成的不舒服知覺及情緒反應。而神經病變痛(neuropathic pain)就是一種特殊形式的疼痛，其發生的原因是體感覺神經系統(somatosensory system)受到傷害，常常會發生在一個外表看起來都正常的病人身上，所以在診斷上有一定的困難度，在治療的效果上也不是非常好。

在處理一般疼痛或神經病變痛時常都會面臨一樣的問題，就是它們都是病人一個主觀的感覺，不易做評估，所以臨床上的評估工具就讓病人主觀的回報有多痛，例如從 0 分(不痛)到 100 分(最痛)選一個分數，或是在一條從不痛到最痛的直線上，畫出一個位置來代表疼痛強度。

疼痛的發生與傳遞

痛覺受器位在哪裡呢？其實就在組織的痛覺神經末梢。皮膚是人體最大的感覺器官，皮膚的表皮上面，透過特殊的組織化學免疫染色，可以看到位於表皮上的一條條的神經，那就是痛覺神經的末梢，痛覺的受器就是在痛覺神經的末梢上，熱痛刺激的受器就是所謂的 TRPV1、TRPV2 及 TRPV4，不同的受器會在不同的溫度下被活化[1]。

例如 TRPV2 一般會在較高溫時，才會活化產生熱痛的感覺；關於冷痛覺得受器則是 TRPM8 及 TRPA1；機械性的刺激通常是一些比較非專一性的陽離子通道，在經過機械性刺激後，像是被捏到，就會產生訊號；另外，組織受傷後，也會產生一些化學的發炎性物質，可以活化痛覺神經的末梢分布的發炎性物質受器[2]。這些痛覺受器被活化後，所

臺大醫院神經部

通訊作者聯絡處：趙啟超，臺大醫院神經部，台北市中正區中山南路 7 號。E-mail: chichaochao@ntu.edu.tw

產生的訊號接著會經由周邊神經往中樞傳遞，而負責傳遞痛覺受器被活化後，所產生訊號的周邊神經是屬於小直徑神經：包括只有薄薄髓鞘的 A δ 神經纖維(A δ -fiber)或者是沒有髓鞘的 C 類神經纖維(C-fiber)神經。

周邊感覺神經根據直徑的大小，可分為大直徑或小直徑神經。大直徑神經的功能，是負責本體感覺及皮膚的壓觸覺的傳遞。小直徑神經除了負責溫度及疼痛感覺，還負責管理自律神經的功能[3]。痛覺訊號經小直徑神經傳導進入脊髓後，會經由脊髓視丘路徑(spinothalamic tract)傳導進入視丘。之後的訊號處理一般可以分為二個路徑，一個是外側路徑(lateral pathway)，到了視丘之後會傳遞到體感覺皮質感覺區，其功用就是產生疼痛知覺(perception)，會感受到疼痛的位置、強度；另外一個內側路徑(medial pathway)一樣是經由脊髓視丘路徑到達視丘之後會傳達到特定的腦區，包括前扣帶皮層與前島葉，其功用就是對於疼痛刺激做出情緒反應。

我們的大腦對於疼痛其實也有抑制的路徑，就是所謂抑制的下傳路徑，通常是從束核(amygdala)或是前扣帶迴皮質區(pregenual anterior cingulate cortex)或是前背側額葉皮質區(dorsal lateral pre-frontal)的地方往下傳到腦幹導水管旁邊的灰質，還有一些頭腹內側腦幹(rostral ventromedial brainstem)的神經核(nucleus)，再經由這些地方往下傳到脊髓去抑制疼痛的傳遞路徑[4]。

近期因為功能性神經影像的發達，研究發現，其實疼痛刺激後大腦被活化及影響的區域更為廣泛，例如很多跟運動有關的腦區，像是運動相關腦區或是基底核(basal ganglia)其實都可以被疼痛刺激所活化，它們也可能在疼痛的感覺上，扮演一些重要的腳色[5]。

神經病變痛的特色與診斷

生理性疼痛是因為組織傷害所造成，相反的神經病變痛是起因於體感覺神經系統受到損傷，所以外觀上常常沒有組織傷害的證據，看起來與一般正常人無異。生理性疼痛在人體有一個很重要的功能，就是告訴我們身體的組織已經有受傷，提醒我們需要避開外在環境或內在環境的傷害性刺激，所

以它有種保護的效果，但是神經病變痛的特色是對疼痛刺激的敏感度(sensitivity)是增加的，即所謂的 hyperalgesia(痛敏感)；對疼痛刺激的閾值是下降，也就是說在一些低強度非疼痛性的刺激下就會產生疼痛，也就是所謂的異感痛(allodynia)；更擾人的是神經病變痛常伴隨持續進行之自發性的疼痛。這種疼痛就失去了原本保護的目的，對人體會造成精神上或感官上的不舒服現象，所以就變成是一個病態性的疼痛[6]。

在正常情況下，當刺激到達一定的強度，對組織造成傷害就會產生疼痛的感覺，隨著刺激越強、疼痛就越強；當發生病態性的神經病變痛時則會發生一些改變也就是說在一些正常非疼痛性的刺激下就會產生異感痛(allodynia)，而對於疼痛性刺激的反應會更強，也就是刺激與疼痛的關係曲線變得更陡，甚至在沒有刺激的情況下也會產生疼痛，就是自發性的疼痛[6]。

另一個神經病變痛的特色是異質性感覺的症狀，這些感覺症狀常常是疼痛性的感覺症狀跟非疼痛性的感覺症狀同時並存，也就是說病人會有一些自發性的疼痛像是觸電、針刺、灼熱等，或有一些誘發痛，常也會麻，也可能有一些奇奇怪怪的感覺，譬如說是冰冷、熱熱、癢或緊，但是因為有神經系統的受傷，所以會伴有一些因為神經功能缺損所造成的負性症狀，也就是說對於刺激會有感覺麻痺或遲鈍的情況，如果影響到其他的神經系統，也會有其他神經學症狀的情況。所以怎麼樣區分神經病變痛跟一般的生理性疼痛呢？神經病變痛就是一個感覺遲鈍跟一個自發性的疼痛、疼痛敏感、及各種異質性感覺矛盾地共存情況[7]。如果看到這樣的情況就可以高度的懷疑可能是神經病變痛。

神經病變痛到底該怎麼診斷呢？在診斷的確定層次上可以分為疑似(possible)、可能(probable)及確定(confirmed)。首先當有疼痛的症狀存在，可能也會伴有非疼痛的感覺症狀，同時疼痛及感覺症狀的分布，要符合特定神經損傷可以造成的表現，所以當是周邊神經的病變或者中樞脊髓或腦部的病變，都會有一些特別的分布表現，例如三叉神經病變痛就必須符合三叉神經分布的範圍；例如一個神經根病變就必須符合相對應皮節的範圍；例如是一個多發性的神經病變，就必須是一個以肢體遠端為主的

分布；如果是中樞型，比如說脊髓，它必須是一個感覺位階(sensory level)的分布，例如有一個感覺異常的分界線在軀幹；如果是一個腦中風所造成的疼痛通常是單側性的分布。如果符合這樣的表現，就可以診斷為「疑似神經病變痛(possible)」。

如果要進一步進展到「可能神經病變痛(probable)」，則必須做到異常感覺徵候(sensory signs)。異常感覺徵候就是要在發生疼痛，或異常感覺症狀的區域，以理學檢查方式做出感覺缺損或是感覺過敏的徵候，例如說以各種感覺刺激該區域，有感覺變差或者是感覺變得更強烈的情況。如果要進一步達到「確定神經病變痛(confirmed)」的診斷，則需要有影像或有電生理的檢查證實體感覺神經系統有受損的證據[8]。所以在臨床上如果病人抱怨會麻、冰冷、灼熱、觸電、抽痛、刀割、針刺，或緊，或者碰到某些東西就會痛，泡到冷熱水會痛，這樣的情況之下，就要開始想是不是神經病變痛，同時依照上述步驟確定是否為神經病變痛。

DN4 量表是一個臨床上常用來診斷神經病變痛的量表，該量表包含是否有出現 7 個病人主觀可以告知的症狀，包含 3 個疼痛性症狀與 4 個異常感覺症狀；另外包括 3 項疼痛區域所做的檢測，來測試是否有對碰觸的感覺低下、對針刺的感覺低下及輕刷是否可以引發或增加疼痛。分數在 4 分以上就可以有高達 80%的敏感度及 90%的專一性來診斷神經病變痛[9]。

神經病變痛到底對病人有多大的影響？其實它的影響非常大，主要是因為神經病變痛的盛行率並不低、診斷與治療不易。以糖尿病為例，現在在台灣糖尿病的盛行率大約有 11%左右，之前的研究顯示約有 10%-20%的糖尿病病人遭受神經病變痛的困擾；此外，帶狀泡疹後神經病變痛、化療引起之神經病變、退化性神經根病變、中風後神經病變痛、脊髓病變後神經病變痛，和各種周邊神經病變都可以導致很多病人發生神經病變痛。此外神經病變痛也常伴隨各種共病，常常會造成憂鬱或焦慮症的情況，除了對病人的工作造成負面影響，也對醫療造成負擔，導致病人及社會很大的經濟損失。此外因為神經病變痛不易正確診斷，也容易被誤診為其他疾病，所以病人常沒有接受正確的治療，對病人的生活造成重大負面的衝擊。

神經病變痛的機制

神經病變痛到底是如何產生？這個問題一直是一個大家都想知道的問題，但到現在為止，我們對神經病變痛的發生機制還不是非常清楚。神經病變痛是一個體感覺神經系統，受傷後所產生的一個不良性反應，是周邊神經、脊髓或者是大腦發生傷害之後逐漸發生的，中間應該涉及一些神經系統的改變。而急性神經病變痛跟慢性神經病變痛，在生理機制上可能不太一樣，急性神經病變痛也許是可逆的，但到慢性神經病變痛常常就不可逆也比較不易治療。神經病變痛發生的源頭在哪裡，可能會因為每一個體感覺神經系統病變，所發生的位置而不太一樣，但是我們認為發生改變的位置可能是在周邊神經、或者是背根神經節、或者是脊髓、或者是在大腦，除了體感覺神經系統發生改變，也可能會影響到更大範圍的位置，例如影響到腦部的一些神經網絡(network)，就可能產生神經病變痛[10]。

神經病變痛機制的研究，大多數來自動物實驗，藉由在動物上對體感覺神經進行傷害，來研究神經病變痛的機轉。在正常情況下，不同的神經有不同的功能，像 C 類神經纖維(C-fiber)、A δ 神經纖維(A δ -fiber)等小直徑神經跟疼痛的傳遞有關，A β 大直徑神經則是跟本體感覺、觸覺、壓覺有關，它們在電生理行為上也不同。除了大小粗細的不同，它們結構上分布的離子通道，在種類和分型上也大有不同，像小直徑神經 C-fiber 上的鈉離子通道多為 1.8、1.9 亞型，如果是大直徑神經，鈉離子通道主要是 1.1、1.6、1.7 亞型為主；使用的神經傳導物質也不一樣，小纖維神經可能是用物質 P(substance P)經由 NK1 受體(NK1 receptor)作用，大纖維神經可能是用穀氨酸(glutamate)經由 N-甲基-D-天門冬氨酸受體(NMDA receptor)作用。

當感覺神經發生損傷時，則會產生一些變化，例如無髓鞘的 C-fiber 會發生中樞段神經末梢回縮的情形；A δ -fiber 會發生某些受器，像是 TRPV1, B1-type BK receptor, and Cava2 δ -1 subunits 表現上調(upregulation)的情形；A δ -fiber 和 A β fiber 就可能產生髓鞘脫失(demyelinating)的情況，就可以讓不同的神經之間，例如 C-fiber 和 A δ -fiber 或是 A δ -fiber 和 A β -fiber 發生串擾(crosstalk)，產生一些耦

合的電流傳遞。這些變化就會改變疼痛訊息的傳遞模式，就容易產生一些病態的神經病變痛，像是輕觸的時候也會產生疼痛(allydynia)，輕觸是由大直徑 Aβ fiber 所傳遞，而疼痛理論上是由小直徑 C-fiber 及 Aδ-fiber 傳遞，它們之間如果發生串擾就會產生這樣的病態神經病變痛症狀[11]。

神經病變痛背後的病生理機制，一般認為可能跟離子通道的異常調控(dysregulation)有關，在神經病變痛的動物實驗上可以看到興奮性離子通道的上升，包括鈉離子通道跟鈣離子通道，也可以伴有抑制性的離子通道下降，例如鉀離子通道。鉀離子通道跟溫度的受器尤其是冷覺的受器，包括 TRPM8 受器其實有抗衡的情況，所以當鉀離子通道下降的時候，會代償性的讓 TRPM8 的數量上升，所以就對冷覺比較敏感，產生冷異感痛(cold allodynia)的情況。此外在神經病變痛的動物實驗上裡面也發現由脊髓及背根神經節所釋放 thrombospondin-4 (TSP4)會增加，TSP-4 會作用在脊髓的鈣離子通道，會讓鈣離子通道的 $\alpha 2\delta 1$ 的次單元表現增加，可以讓訊號傳遞效率增強[8]。

神經病變痛背後的病生理機制也涉及一個重要地方的改變-那就是突觸(synapse)，突觸是神經與神經接合的地方，整個痛覺傳遞路徑從周邊神經到脊髓到大腦，中間由多個突觸來連接；因為神經病變痛的自發性疼痛和誘發痛，可能涉及感覺閾值的下降及敏感度的上升，推測可能在這樣接合的位置產生了重要的改變，也就是「突觸可塑性(synaptic plasticity)」，神經突觸上可以產生短期跟長期的可塑反應，短暫大概就是時間只有毫秒到分鐘，長期的可能會持續 30 分鐘以上，在動物實驗上發現，在很多神經組織在連續不同頻率強度的刺激下，都可以產生突觸短期或長期的興奮，或抑制的可塑性情況，這可能在神經病變痛的機制上扮演重要的角色[12]。

所以神經病變痛發生的病生理機制，可能涉及突觸異常的刺激活化，導致突觸的前端或後端神經產生一些可塑性改變，突觸前神經最終的變化，是讓整個神經傳導的物質增加，突觸後神經通常是因為鈣離子濃度上升，引發下游訊息路徑活化及基因表現的改變，會讓細胞膜上蛋白分子表現改變，最後造成突觸功能發生改變[12]。

人體所有知覺的產生，都是在大腦發生，所以当神經病變痛發生時，大腦會發生什麼反應？過去很難探討神經病變痛背後大腦所發生的改變，近年拜神經影像及非侵入性腦刺激技術進步所賜，我們開始有工具可以評估大腦的功能，包括功能性磁共振造影、腦磁波儀、經顱磁刺激等，可以用來看大腦的活性變化，當然就可以用在神經病變痛的病人身上[13]。經顱磁刺激是利用快速變化的磁場，在大腦表層上產生一個感應電流，可以用來刺激大腦的表層以產生相對的反應，如果我們把它放在大腦初級運動區，就會刺激上運動神經元往下傳導至下運動神經元及肌肉，進而在相對應的肌肉記錄到電氣訊號，即所謂的運動誘發電位(motor evoked potentials)。這樣的工具可以讓我們來測大腦活性的變化，尤其是初級運動區[14]。

神經病變痛是腦中風及多發性神經病變中常見的症狀，過去我們以經顱磁刺激，分別探討中風後神經病變痛及多發性神經病變患者，其運動皮質興奮性和感覺運動交互作用的變化，及其與臨床表現的相關性。結果發現，中風後神經病變痛病人中風側與健側腦相較，多發性神經病變病有神經病變痛與無神經病變痛患者相較，其初級運動區皮質興奮性都發生變化，主要包括皮質內抑制性減弱及皮質內促進性增強，而且皮質內抑制性減弱的程度與神經病變痛的強度相關，顯示在不論是中樞神經或者是周邊神經病變所引起之神經病變痛，其初級運動區內 γ -胺基丁酸(gamma-aminobutyric acid)作用都存在缺陷，該缺陷程度與神經病變痛的表現呈相關性。這些結果表示，大腦相關腦區之可塑性變化，在神經病變痛背後的病生理機制上扮演重要腳色[15,16]。

神經病變痛的治療

治療神經病變痛的藥物主要有抗癲癇藥(anticonvulsants)，包括鈉離子通道阻斷劑、鈣離子通道阻斷劑；抗憂鬱藥(antidepressant)，包含三環抗憂鬱劑、血清素-正腎上腺素回收抑制劑；類鴉片止痛劑(opioid analgesics)， γ -胺基丁促效劑(gamma-aminobutyric acid agonist)；或局部麻醉劑(lidocaine)或辣椒素(capsaicin)[17]。

像抗癲癇藥物，就是利用抑制鈉離子通道來

阻斷動作電位之傳遞，及透過鈣離子通道阻斷來抑制突觸的傳遞；而抗憂鬱藥的鎮痛機制可能與增強下行抑制疼痛路徑活性、激活內源性鴉片受體、鈉通道阻斷及 NMDA 受體抑制有關。神經病變痛其實有很多不同的機制所導致，病人本身因為個人基因跟病因的差異，也有自己的特殊的病生理變化，如果我們可以知道病人神經病變痛發生的機制與位置，我們就可以較有效的用藥物來抑制，但事實上很難知道確切機制，所以臨床上的治療常常是透過經驗性的治療。

未來如果要給一個神經病變痛病人好的治療，必須對他的個別機制做了解，如果我們可以透過不同檢查工具，去知道到底是在周邊神經段或是在中樞神經段發生何種變化，可以給與病人個人化的精準治療[18]。

聲明

本研究之利益衝突：無。知情同意：無。受試者權益：無人體或動物實驗。

參考文獻

- McGlone F, Reilly D. The cutaneous sensory system. *Neurosci Biobehav Rev* 2010;34:148-59.
- Dubin AE, Patapoutian A. Nociceptors: The sensors of the pain pathway. *J Clin Invest* 2010;120:3760-72.
- Dyck PJ, Thomas PK. *Peripheral Neuropathy*, 4th edition. Chapter 7: The peripheral sensory systems: Dorsal root ganglion neurons, 2005.
- De Ridder D, Adhia D, Vanneste S. The anatomy of pain and suffering in the brain and its clinical implications. *Neurosci Biobehav Rev* 2021;130:125-46.
- Tseng MT, Chiang MC, Chao CC. fMRI evidence of degeneration-induced neuropathic pain in diabetes: Enhanced limbic and striatal activations. *Human Brain Mapping* 2013;34:2733-46.
- Jensen TS, Finnerup NB. Allodynia and hyperalgesia in neuropathic pain: Clinical manifestations and mechanisms. *Lancet Neurol* 2014;13:924-35.
- Baron R, Binder A, Wasner G. Neuropathic pain: Diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. *Lancet Neurol* 2010;9:807-19.
- Finnerup NB, Kuner R, Jensen TS. Neuropathic pain: From mechanisms to treatment. *Physiol Rev* 2021;101:259-301.
- Wang YF, Yang CC, Ro LS, et al. Development and validation of a Taiwan version of the DN4-T questionnaire. *J Chin Med Assoc* 2019;82:623-7.
- Meacham K, Shepherd A, Mohapatra DP, et al. Neuropathic pain: Central vs. peripheral mechanisms. *Curr Pain Headache Rep* 2017;21:28.
- Ueda H. Peripheral mechanisms of neuropathic pain- involvement of lysophosphatidic acid receptor-mediated demyelination. *Mol Pain* 2008;4:11.
- Luo C, Kuner T, Kuner R. Synaptic plasticity in pathological pain. *Trends Neurosci* 2014;37:343-55.
- Tseng MT, Tseng WY, Chao CC, et al. Distinct and shared cerebral activations in processing innocuous versus noxious contact heat revealed by functional magnetic resonance imaging. *Hum Brain Mapp* 2010;31:743-57.
- Hallett M. Transcranial magnetic stimulation: A primer. *Neuron* 2007;55:187-99.
- Tang SC, Lee LJ, Jeng JS, et al. Pathophysiology of central poststroke pain: Motor cortex disinhibition and its clinical and sensory correlates. *Stroke* 2019;50:2851-7.
- Chiang MC, Hsueh HW, Yeh TY, et al. Maladaptive motor cortical excitability and connectivity in polyneuropathy with neuropathic pain. *Eur J Neurol* 2022;29:1465-76.
- Gilron I, Baron R, Jensen T. Neuropathic pain: Principles of diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc* 2015;90:532-45.
- von Hehn CA, Baron R, Woolf CJ. Deconstructing the neuropathic pain phenotype to reveal neural mechanisms. *Neuron* 2012;73:638-52.

Mechanism and Treatment of Neuropathic Pain

Chi-Chao Chao

Abstract: Pain is an unpleasant and emotional experience associated with actual or potential tissue damage, and is a warning system to protect the human body from the potential harmful stimuli in the internal and external environment of the body. Neuropathic pain, resulting from neurological disorders affecting the somatosensory system, is a pathological pain which occurs spontaneously or is evoked by non-painful stimuli without tissue injury. Neuropathic pain is devastating to patients experiencing it, and its diagnosis and treatment of neuropathic pain is a substantial challenge for physician. Clinically neuropathic pain is usually diagnosed by subjective painful symptoms reported by patients. There is a lack of objective evaluating tools for neuropathic pain and the mechanism of neuropathic pain is not well elucidated. In the present chapter, we will introduce: (1) where and how the pain originates: from nociceptors, peripheral nerves, brain network to mechanism; (2) Differences between physiological pain and neuropathic pain, and features, classification, diagnostic criteria and tools of neuropathic pain; (3) pathophysiological mechanisms of pain, including spontaneous pain caused by abnormal electrical activity of somatosensory pathways and evoked pain caused by abnormal sensitization of peripheral and central nervous system, which may involve maladaptive changes in ion channels and synaptic activity, like the disinhibition of primary motor cortex in post-stroke neuropathic pain demonstrated by transcranial magnetic stimulation; and (4) the treatment of neuropathic pain, especially the mechanism-guided therapeutic strategies.

Key Words: pain, neuropathic pain, mechanism, diagnosis, treatment

(Full text in Chinese: Formosan J Med 2024;28:180-5) DOI:10.6320/FJM.202403_28(2).0006

Department of Neurology, National Taiwan University Hospital, Taipei, Taiwan

Address correspondence to: Chi-Chao Chao, Department of Neurology, National Taiwan University Hospital, No.7, Chung Shan S. Rd., Zhongzheng Dist., Taipei, Taiwan. E-mail: chichaochao@ntu.edu.tw

疼痛的神經影像學標記

江明彰

摘要：疼痛是許多疾病中最令人痛苦的症狀，其帶給病患的折磨常超過疾病本身對身體的直接損傷。慢性疼痛依其發生原因可分為三類：(1)因周邊或中樞神經系統受損而產生的神經病變痛(neuropathic pain)，(2)因身體組織受到外傷或疾病損傷而產生的傷害感受性疼痛(nociceptive pain)，以及(3)因周邊或中樞神經系統對痛覺刺激變得異常敏感，而產生的傷害可塑性疼痛(nociplastic pain)。傳統痛覺理論認為，疼痛是由於神經或組織損傷後，痛覺末梢的過敏反應所導致，然而大腦的疼痛神經迴路發生病態變化，亦可能促使疼痛產生和持續。腦影像技術，可以提供一個非侵入性的方式，來評估慢性疼痛對大腦的影響，有助於了解腦部處理疼痛的結構及功能網路，並有潛力當作生物指標，來監測藥物及非藥物療法的效果，以改善疼痛病患的處置。

關鍵詞：神經病變痛，傷害感受性疼痛，傷害可塑性疼痛，磁振造影，痛覺網路
(台灣醫學 Formosan J Med 2024;28:186-92) DOI:10.6320/FJM.202403_28(2).0007

前言

疼痛是許多疾病中最令人痛苦的症狀，其帶給病患的折磨常超過疾病本身對身體的直接損傷。慢性疼痛就機制來區分大致可分為三類：(一)神經病變痛(neuropathic pain)：神經病變痛是周邊或中樞神經系統因為受到外傷或者是內在的疾病的損傷所引起的疼痛，例如糖尿病神經病變引起的疼痛。(二)傷害感受性疼痛(nociceptive pain)：這是因為身體組織受到外傷或疾病損傷而產生，例如因關節發炎退化或肌肉筋膜受傷產生的疼痛。(三)傷害可塑性疼痛(nociplastic pain)：這是因為周邊或中樞神經系統對痛覺刺激變得異常敏感而產生，例如纖維肌痛症(fibromyalgia)，或是腸躁症候群(irritable bowel syndrome) [1]。

疼痛是一種完全主觀的感覺。臨床上評估病人疼痛大多只能靠病人主觀的描述，例如疼痛的量表問卷，或者是利用定量感覺測試(quantitative sensory test, QST)，在冷熱或機械性的刺激下，靠病人描述感到疼痛的溫度或刺激強度。以非侵入性神經影像技術介入疼痛研究的目的之一，就是希望能夠客觀地決定疼痛是否存在，以及疼痛的強度和

持續時間，甚至希望個體的疼痛是否可以像血壓或血糖那樣，有一個客觀比較的標準以決定治療的方案，這樣將對疼痛的診斷和治療有很大的幫助。

另一個目的是探討，疼痛所引起的大腦結構和功能上的變化，這就是大腦對疼痛的不良適應的塑性變化(maladaptive plasticity) [2,3]。過去的研究發現，在長期的疼痛刺激之下，脊髓背角(dorsal horn)的感覺神經元會變得敏感，使得對於原本疼痛刺激的痛覺會變得更加強，這叫做痛覺過敏(hyperalgesia)。另外，原本無害的刺激，例如說觸摸，也會引起疼痛，這叫做異感痛(allodynia)。這種中樞神經系統的感覺神經元對疼痛或無害刺激過敏的現象，叫做中樞神經敏感化(central sensitization) [4]。

後來的研究發現，除了脊髓以外，長期疼痛也會引起大腦的中樞神經敏感化，尤其是前扣帶迴(anterior cingulate cortex)和島迴(insular cortex)等腦區[5,6]。另一方面，大腦不單單是被動接收周邊神經系統傳遞進來的疼痛刺激，大腦有些區域會由上而下調控痛覺的傳遞。這些腦區包括額葉(frontal lobe)、前扣帶迴、島迴、杏仁核(amygdala)、

國立陽明交通大學生物醫學工程學系

通訊作者聯絡處：江明彰，國立陽明交通大學生物醫學工程學系，臺北市北投區立農街二段 155 號。

E-mail: mcchiang@nycu.edu.tw

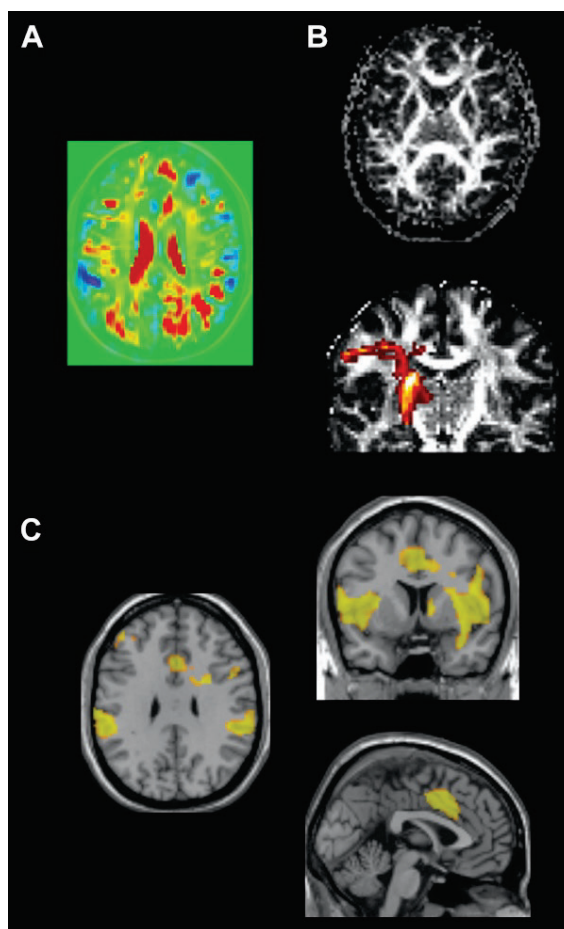
下視丘 (hypothalamus)、中腦導水管周圍灰質 (periaqueductal gray, PAG)、中腦錐狀核 (nucleus cuneiformis, NCF)、以及頭腹內側延髓 (rostral ventromedial medulla, RVM) 等腦區[7]。在長期疼痛的刺激之下，這種由下而上的中樞神經敏感化，和由上而下痛覺調控系統的異常，構成大腦對疼痛的不良適應的塑性變化，這些異常變化會促使疼痛的慢性化。

腦影像技術

常用的腦影像技術是磁振造影 (magnetic resonance imaging, MRI)。相對於其他的造影技術，例如：電腦斷層掃描或是正子造影，磁振造影沒有輻射性，所以對受試者而言是相對安全，也提供比較高的影像解析度和組織對比度。腦影像磁振造影技術可分為結構影像和功能影像(圖一)。結構影像可分為兩個部分，第一個部分是所謂的體素形態學分析 (voxel-based morphometry) 或是張量形態學分析 (tensor-based morphometry) [8]，這是經由比較受試者腦部的局部體積變化，來判斷疾病對大腦局部結構的影響。另一個是擴散權重影像 (diffusion weighted imaging)，它是根據因為水分子擴散所造成磁振訊號的減弱程度，來判斷水分子往每個方向擴散的機率。擴散權重影像的主要的應用是計算非等向性指標 (fractional anisotropy, FA) [9]。

非等向性指標的大小，可以用來判斷大腦白質結構的完整性，其降低通常意味著大腦白質受到疾病的破壞。另一個更直接探討大腦白質結構的方法，就是擴散神經纖維追蹤術 (diffusion tractography)。這個方法藉著追蹤水分子擴散的方向，進而描繪出神經纖維束的走向[10]。磁振造影的功能影像就是功能性磁振造影 (functional MRI) [11]。

以疼痛研究為例，目前常用的方法是用接觸性熱刺激器 (contact heat evoked potential stimulator) 在受試者皮膚上給一個熱痛刺激，在刺激的同時收集磁振造影的訊號。如果大腦某個區域它的磁振造影訊號的強度變化，與疼痛刺激的時序是相符的，就可以推估這個腦區對疼痛刺激是有反應的活性[12]。我們還可以進一步地把各個腦區的功能性磁振造影訊號做相關性的分析，得到所謂的功能性連



常用的腦影像磁振造影分析方法包括：(A) 張量形態學分析 (tensor-based morphometry)：這是經由比較受試者腦部的局部體積的增加 (紅色區域) 或減少 (藍色區域) 來判斷疾病對大腦局部結構的影響。(B) 擴散權重影像 (diffusion weighted imaging)：其主要的應用是計算非等向性指標 (fractional anisotropy, FA)。FA 越接近 1，代表水分子傾向於向同一個方向擴散，也就是其擴散有越高的非等向性 (白色區域)。反之如 FA 越低，代表水分子的擴散越沒有方向性。擴散權重影像的另一個應用是擴散神經纖維追蹤術 (diffusion tractography)，藉著追蹤水分子擴散的方向，進而描繪出神經纖維束的走向。下方圖為以擴散神經纖維追蹤術描繪出皮質脊髓束 (corticospinal tract)。(C) 功能性磁振造影 (functional MRI)：功能性磁振造影應用於疼痛研究，是用來量測大腦區域的磁振造影訊號的強度變化與疼痛刺激的時序的相關性。相關性越高的區域，就越可能是對疼痛刺激有反應的腦區 (黃色區域)。

圖一：腦影像磁振造影分析

結(functional connectivity)，這可以讓我們將大腦當做一個網路，有助於更全面地了解各腦區之間，在功能上互相整合來處理疼痛刺激的模式[13]。

疼痛的腦影像標記

針對上述三種疼痛，神經病變痛、傷害感受性疼痛、及傷害可塑性疼痛，以下逐一介紹這三種疼痛的腦影像變化。

一. 神經病變痛相關的腦影像變化

在此首先介紹小纖維神經病變(small-fiber neuropathy)所引起的腦部的變化。小纖維神經病變是因為周邊皮膚內小直徑的 A-delta 和 C 感覺神經纖維因為代謝或自體免疫等因子而受到損壞所引起 [14]。因為負責痛覺也就是這些 A-delta 和 C 神經纖維，所以神經病變痛也就成為小纖維神經病變的最主要的症狀。

謝博丞等人的研究發現，小纖維神經病變的病患跟健康控制組相比，他們的大腦的局部體積會減少，特別是跟疼痛相關的腦區例如前扣帶迴，並且前扣帶迴局部體積的減少與皮膚的表皮神經纖維密度呈正相關，也就是說這些與痛覺有關的小纖維神經退化得越厲害，病人的前扣帶迴局部體積就越減少。這個研究驗證小纖維神經病變的神經退化引起的長期疼痛與大腦結構變化的關聯性[15]。

趙啟超等人利用擴散磁共振造影，藉著追蹤水分子擴散的方向來追蹤神經纖維走向，這個方法就是前一節所介紹的擴散神經纖維追蹤術。用擴散神經纖維追蹤術可以計算出連接兩個腦區的神經束的數目，這樣可以定義這兩個腦區的結構性連結 (structural connectivity)。此研究發現小纖維神經病變的病人的視丘(thalamus) 與其他疼痛相關的腦區，例如島迴，結構性連結比健康控制組要低。

選擇視丘的原因是視丘是所有身體感覺進到大腦的第一站，也是大腦感覺和疼痛的中樞。此研究亦發現，下肢表皮層的神經纖維的密度與視丘和疼痛腦區的結構性連結呈正相關。這個意思是如果周邊神經末梢被破壞的越厲害，大腦的疼痛腦區之間連結就越降低。此研究驗證了周邊神經病變的神

經病變痛對大腦的結構所產生的影響[16]。

另一個會引起神經痛的重要疾病，是糖尿病引起的神經病變痛。糖尿病可以算是國人非常普遍的代謝疾病，依據國民健康署 106-109 年調查發現，18 歲以上國人糖尿病盛行率為 11.1%，估計全國約有 218.6 萬人罹患糖尿病。在這些病患當中大約有百分之 10 到 20 的病人有嚴重程度不等的神經病變痛，這就是糖尿病疼痛性神經病變 (painful diabetic neuropathy)。糖尿病所引發的神經病變痛對治療的反應不太好，大概只有 3 分之 1 的病人會覺得藥物對他們是有效的[17]。

趙啟超等人以擴散神經纖維追蹤術，來探討糖尿病疼痛性神經病變的病患的視丘和下視丘，與疼痛腦區結構性連結的變化。此研究選擇下視丘的原因是因為它是大腦疼痛傳導路徑的一部分，同時它也是自律神經系統的中樞，而自律神經病變的症狀是糖尿病患者相當常見的併發症。跟之前的小纖維神經病變相似，糖尿病疼痛性神經病變的病患的視丘，和疼痛腦區的結構性連結也下降。

再者，病患的下視丘與杏仁核的結構性連結也是降低。另外比較有趣的是，下視丘和前扣帶迴的結構性連結下降程度，與心律變異性的下降呈正相關，而心律變異性的下降一般認為是自律神經系統受損的病徵。自律神經病變的症狀是，糖尿病疼痛性神經病變常見的併發症，之前的研究歸因於周邊的交感或副交感神經受損，而此研究提出新的觀點，也就是神經病變痛影響大腦的自律神經功能的腦區，特別是下視丘，因此可能造成自律神經系統的功能失調 [18]。

趙啟超等人並進一步以擴散神經纖維追蹤術，探討整個大腦的結構性網路。和無痛的糖尿病神經病變患者相比，糖尿病疼痛性神經病變的患者大腦的結構性連結降低，主要受影響的部位是主管情緒的邊緣系統腦區，例如：海馬迴(hippocampus)，島迴，和杏仁核。以圖論(graph theory)探討糖尿病疼痛性神經病變，大腦網路的拓樸學變化發現，和無痛的糖尿病神經病變，以及健康受試者相比，糖尿病疼痛性神經病變的患者，大腦網路的效率變差，這顯示神經病變痛對大腦網路結構的影響 [19]。

二. 傷害感受性疼痛相關的腦影像變化

傷害感受性疼痛常起因於關節發炎退化或肌肉筋膜受傷。Gwilym 等人比較髖關節發炎疼痛的病患，和健康受試者的腦部對疼痛刺激反應的差別。在髖關節的皮膚上給冷痛刺激，健康控制組在功能性磁共振造影，顯現統計上顯著的腦部反應，而髖關節疼痛的患者就沒有顯著的腦部反應。但是如果用 von Frey hair 做機械性疼痛刺激，髖關節疼痛的病患的腦部的反應就比健康控制組要強，特別是在前扣帶迴。所以這個研究顯示，在長期的傷害感受性疼痛的影響下大腦功能的異常，這也就是先前所提到的中樞神經敏感化，因為長期疼痛改變了大腦對疼痛刺激的敏感度[20]。

Asada 等人收集了 1106 位慢性下背痛，病患的腦部磁共振掃描影像，發現有慢性下背痛的病人，他們的疼痛相關腦區的體積會比正常人要減少，特別是前額葉(prefrontal cortex)，扣帶迴，以及杏仁核等腦區。這個研究顯示，慢性下背痛對腦部結構所產生的塑性變化[21]。

三. 傷害可塑性疼痛相關的腦影像變化

傷害可塑性疼痛最具代表性的疾病就是纖維肌痛症。Napadow 等人以靜息態功能性磁共振造影來探討，腦部在休息狀態下各腦區之間的功能性連結。有纖維肌痛症的病患與健康控制組相比，他們的腦部的預設模式網路(default-mode network)，和疼痛相關腦區，例如：島迴或是感覺聯合區(sensory association area)的功能性連結都是增加，而且功能性連結增加的程度，與病患疼痛的嚴重度呈正相關，也就是說疼痛越嚴重的病患，他的大腦預設模式網路和上述的疼痛相關腦區的功能性連結就越強。因此這個研究顯示，傷害可塑性疼痛所伴隨的腦部功能上的異常[22]。

尚待探討的問題

介紹了以上三種疼痛的影像特徵之後，還有些問題尚待探討。第一，不同種類的疼痛在神經影像上面的特徵會不會有所不同？第二，神經影像是否可以預測疼痛的演變趨勢，譬如說從急性的疼痛變成慢性疼痛？第三，神經影像變化能不能用來預

測疼痛對藥物治療的反應？第四，關於疼痛的神經影像特徵，它的神經電生理的相關變化是什麼？

一. 不同種類的疼痛在神經影像上面的特徵會不會有所不同？

Gustin 等人的研究顯示，神經病變痛與非神經病變痛在腦影像上有不同的表現。在這個研究中，三叉神經病變 (trigeminal neuropathy) 所引起的疼痛是一種神經病變痛，而顳顎關節障礙 (temporomandibular disorder) 引起的疼痛是一種傷害感受性疼痛。此研究發現，三叉神經病變的病患大腦灰質的體積，與顳顎關節障礙的病患相比有顯著的下降，特別是在視丘的部分，所以這個研究告訴我們，神經病變痛對大腦的影響要比傷害感受性疼痛的影響要來得明顯 [23]。然而這個差別背後的病理機制是什麼，目前還沒有確切的答案，尚待未來的研究繼續去探討。

二. 腦部影像的變化能不能預測疼痛的發展走向？

Mansour 等人的研究發現，大腦白質擴散磁共振造影的非等向性指標，可以用來預測亞急性背痛，也就是背痛介於 1 到 4 個月的病患，發展成慢性背痛的趨勢。非等向性指標，是一種用來評估大腦白質結構完整性的指標，在很多的大腦疾病當中，都可以發現非等向性指標是下降的趨勢，代表白質結構受到疾病的影響。在這個研究中，病患第 1 次磁共振造影掃描的大腦白質非等向性指標越低，他的亞急性背痛越有可能持續演變成慢性背痛，並且大腦白質非等向性指標，可預測 1 年後持續背痛的病患。所以這個研究顯示，神經影像用來預測疼痛發展走向的潛力[24]。

三. 神經影像變化能不能用來預測疼痛對藥物治療的反應？

有越來越多的研究驗證這一點。例如 Wilkinson 等人，以靜脈注射 lidocaine 來治療糖尿病所引起的神經病變痛，在病患接受治療前用磁共振造影來預測病患對藥物治療的反應。這個研究發現，對藥物反應比較好的病患，他在休息狀態的腦部的功能性連結強度，會比對藥物反應比較差的病患要來得強，尤其是在島迴。這顯示大腦的功能性連結，有希望當作一個生物標記來預測疼痛對藥物

治療的反應[25]。

四. 關於疼痛的神經影像特徵的相關電生理變化？

江明彰等人結合穿顱磁刺激(transcranial magnetic stimulation)和磁振造影,來探討慢性神經病變痛病患大腦運動皮質興奮性的變化[26]。實驗過程中,在受試者的手腕先給予短暫且微弱的電流造成感覺刺激,經過一段時間間隔,叫做刺激間距(interstimulus interval)之後施加一次穿顱磁刺激。與沒有感覺刺激相比,有感覺刺激的受試者,其穿顱磁刺激所引起的運動誘發電位(motor evoked potential)下降,此現象叫做傳入性抑制(afferent inhibition) [27]。周邊神經病變的病人與健康控制組相比,他們的傳入性抑制的程度下降,而且這一個下降的趨勢,在有神經病變痛的病人尤其明顯。這顯示神經病變痛的病人,他們的運動皮質的興奮性有異常的上升,這就是運動皮質去抑制性(motor cortex disinhibition)。

此研究進一步應用,擴散神經纖維追蹤術,以穿顱磁刺激的刺激部位,也就是左側運動皮質為起點,來觀察運動皮質與其他腦區之間的連結,和傳入性抑制的關聯性。研究發現運動皮質的去抑制性越明顯,體現在穿顱磁刺激的運動誘發電位增加,運動皮質與同側的視丘,和對側運動皮質的連接性就越增強,而且這個趨勢在神經病變痛病人更加明顯。因此,這個研究顯示大腦結構性連結強度與電生理特性之間的關連,也驗證了神經影像特徵的電生理基礎。

結論

目前還不能斷言神經影像技術可以用來直接判定,個別病人是否有疼痛及其疼痛的程度,或者是確切預測疼痛對治療的反應,這些正是未來努力的方向。雖然過去的研究已經顯示,神經影像特別是腦影像,預測疼痛的發展走向和治療效果的能力,但是未來還需要更大規模的影像研究,來驗證腦影像作為生物標記的敏感度和特異性。再者目前腦影像的研究結果,都是根據比較疼痛病患和健康受試者,兩個群體的影像特徵的群體差異,未來需要發展出更有效的方法,來讓

腦影像可以成為一個幫助設計個別病患的個人化醫療的評估工具。要達成這個目的,就需要把影像的處理和分析的過程加速,這樣才能夠方便臨床醫師做治療的決策。所幸目前電腦計算和雲端技術都越來越成熟,所以往這個方向發展應該是可以期待的。

聲明

本研究之利益衝突:無。知情同意:無。受試者權益:無人體或動物實驗。

參考文獻

1. Fitzcharles MA, Cohen SP, Clauw DJ, et al. Nociceptive pain: Towards an understanding of prevalent pain conditions. *Lancet* 2021;397:2098-110.
2. Baron R. Mechanisms of disease: Neuropathic pain--a clinical perspective. *Nat Clin Pract Neurol* 2006;2:95-106.
3. Apkarian AV, Hashmi JA, Baliki MN. Pain and the brain: Specificity and plasticity of the brain in clinical chronic pain. *Pain* 2011;152(3 Suppl):S49-64.
4. Woolf CJ. Central sensitization: Implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain* 2011;152(3 Suppl):S2-15.
5. Wei F, Zhuo M. Potentiation of sensory responses in the anterior cingulate cortex following digit amputation in the anaesthetised rat. *J Physiol* 2001;532(Pt 3):823-33.
6. Lu C, Yang T, Zhao H, et al. Insular cortex is critical for the perception, modulation, and chronification of pain. *Neurosci Bull* 2016;32:191-201.
7. Tracey I, Mantyh PW. The cerebral signature for pain perception and its modulation. *Neuron* 2007;55:377-91.
8. Davatzikos C, Vaillant M, Resnick SM, et al. A computerized approach for morphological analysis of the corpus callosum. *J Comput Assist*

- Tomogr 1996;20:88-97.
9. Basser PJ, Mattiello J, LeBihan D. MR diffusion tensor spectroscopy and imaging. *Biophys J* 1994;66:259-67.
 10. Behrens TE, Berg HJ, Jbabdi S, et al. Probabilistic diffusion tractography with multiple fibre orientations: What can we gain? *Neuroimage* 2007;34:144-55.
 11. Logothetis NK, Pauls J, Augath M, et al. Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal. *Nature* 2001;412:150-7.
 12. Tseng MT, Chiang MC, Chao CC, et al. fMRI evidence of degeneration-induced neuropathic pain in diabetes: Enhanced limbic and striatal activations. *Hum Brain Mapp* 2013;34:2733-46.
 13. Biswal B, Yetkin FZ, Haughton VM, et al. Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI. *Magn Reson Med* 1995;34:537-41.
 14. Terkelsen AJ, Karlsson P, Lauria G, et al. The diagnostic challenge of small fibre neuropathy: Clinical presentations, evaluations, and causes. *Lancet Neurol* 2017;16:934-44.
 15. Hsieh PC, Tseng MT, Chao CC, et al. Imaging signatures of altered brain responses in small-fiber neuropathy: Reduced functional connectivity of the limbic system after peripheral nerve degeneration. *Pain* 2015;156:904-16.
 16. Chao CC, Tseng MT, Lin YH, et al. Brain imaging signature of neuropathic pain phenotypes in small-fiber neuropathy: Altered thalamic connectome and its associations with skin nerve degeneration. *Pain* 2021;162:1387-99.
 17. Jensen TS, Backonja MM, Hernandez Jimenez S, et al. New perspectives on the management of diabetic peripheral neuropathic pain. *Diab Vasc Dis Res* 2006;3:108-19.
 18. Chao CC, Tseng MT, Hsieh PC, et al. Brain mechanisms of pain and dysautonomia in diabetic neuropathy: Connectivity changes in thalamus and hypothalamus. *J Clin Endocrinol Metab* 2022;107:e1167-80.
 19. Chao CC, Hsieh PC, Janice Lin CH, et al. Impaired brain network architecture as neuroimaging evidence of pain in diabetic neuropathy. *Diabetes Res Clin Pract* 2022; 186:109833.
 20. Gwilym SE, Keltner JR, Warnaby CE, et al. Psychophysical and functional imaging evidence supporting the presence of central sensitization in a cohort of osteoarthritis patients. *Arthritis Rheum* 2009;61:1226-34.
 21. Asada M, Shibata M, Hirabayashi N, et al. Association between chronic low back pain and regional brain atrophy in a Japanese older population: The Hisayama study. *Pain* 2022; 163:2185-93.
 22. Napadow V, LaCount L, Park K, et al. Intrinsic brain connectivity in fibromyalgia is associated with chronic pain intensity. *Arthritis Rheum* 2010;62:2545-55.
 23. Gustin SM, Peck CC, Wilcox SL, et al. Different pain, different brain: Thalamic anatomy in neuropathic and non-neuropathic chronic pain syndromes. *J Neurosci* 2011;31:5956-64.
 24. Mansour AR, Baliki MN, Huang L, et al. Brain white matter structural properties predict transition to chronic pain. *Pain* 2013;154:2160-8.
 25. Wilkinson ID, Teh K, Heiberg-Gibbons F, et al. Determinants of treatment response in painful diabetic peripheral neuropathy: A combined deep sensory phenotyping and multimodal brain MRI study. *Diabetes* 2020;69:1804-14.
 26. Chiang MC, Hsueh HW, Yeh TY, et al. Maladaptive motor cortical excitability and connectivity in polyneuropathy with neuropathic pain. *Eur J Neurol* 2022;29:1465-76.
 27. Chen R, Corwell B, Hallett M. Modulation of motor cortex excitability by median nerve and digit stimulation. *Exp Brain Res* 1999;129:77-86.

Neuroimaging Biomarkers for Pain

Ming-Chang Chiang

Abstract: Pain is usually the most excruciating symptom in many diseases. Chronic pain may be divided into three categories: (1) neuropathic pain, which is caused by lesions in the peripheral or central nervous system, (2) nociceptive pain, which is caused by inflammation or damage of body tissues, and (3) nociplastic pain, which is caused by augmented sensory and pain processing in the central nervous system. Conventional theories attribute pain to hypersensitivity of peripheral nociceptive terminals after nerve or tissue injury. However, maladaptive plasticity of the pain circuitry in the brain due to long-term nociceptive input may also facilitate the development and persistence of pain. Brain imaging techniques provide a noninvasive way to assess the influences of chronic pain on the brain, facilitate the identification of structural and functional pain-processing networks in the brain, and have become promising biomarkers to evaluate the therapeutic effects of drug and non-drug therapy to improve the management of patients with chronic pain.

Key Words: neuropathic pain, nociceptive pain, nociplastic pain, magnetic resonance imaging, pain-related networks

(Full text in Chinese: Formosan J Med 2024;28:186-92) DOI:10.6320/FJM.202403_28(2).0007

Department of Biomedical Engineering, National Yang Ming Chiao Tung University, Taipei, Taiwan

Address correspondence to: Ming-Chang Chiang, Department of Biomedical Engineering, National Yang Ming Chiao Tung University, No.155, Sec.2, Linong Street, Taipei, Taiwan. E-mail: mcchiang@nycu.edu.tw

神經退化與疼痛症候群之小纖維神經病變診斷與治療

謝松蒼^{1,2}

摘要：周邊神經可以依據神經的直徑大小，分類為小纖維神經(small fiber, 職司溫覺與疼痛)與大纖維神經(large fiber, 負責本體感覺)，當發生神經退化疾病時(稱為周邊神經病變)，造成小纖維神經病變 (small fiber neuropathy)與大纖維神經變(large fiber neuropathy)，各有不同的臨床表徵。小纖維神經病變的臨床表現，除了包括溫覺消失的負性症狀，更多的是神經異常興奮造成神經疼痛的正性症狀，臨床評估並需檢查症狀分佈。典型的周邊神經病變如糖尿病神經病變、化學藥物神經病變、神經末梢，如腳趾開始，逐步向近端足踝、小腿、手指延伸，這是典型以肢體末梢為主的分佈(length-dependent, distal predominance)。除了以肢體末梢為主的臨床表現，周邊神經病變也可以在個別神經的分佈範圍，如右側正中神經、左側尺神經的症狀，此稱非長度分布(non-length distribution)、或是非對稱性之多發型單一神經病變 (mononeuropathy multiplex)。對於小纖維神經病變，傳統的檢查只能依據病人主觀的症狀描述，缺少量化的評估，不像大纖維神經病變可以使用神經傳導檢查(nerve conduction studies)。從 1990 年代開始，科技的進步，逐漸發展出：(1)感覺神經功能量化檢查(quantitative sensory testing)作為心理物理(psychophysics)的評估；(2)皮膚切片定量表皮神經為基礎的病理檢查；(3)痛覺誘發電位(pain evoked potential)為依據的神經生理檢查，並逐步擴展到；(4)功能性磁共振造影(functional magnetic resonance imaging, fMRI)的神經影像檢查，作全面性的整合評估檢測平台。現有對於小纖維神經病變的治療，是以神經病變痛的調控緩解症狀，包括：(1)抗癲癇藥物；(2)抗憂鬱藥物；(3)類嗎啡類藥物；(4)局部貼片。這些檢測可以提供以藥物為基礎的精準醫學治療。自 1990 年代、這 30 年來，雖然檢查、藥物開發有長足的進步，但仍然未臻完美，未來包括神經病理、生化、生理、藥理的研究，可以對於小纖維神經病變的精準治療提供基礎與契機。

關鍵詞：小纖維神經病變，溫度覺，痛，誘發電位，功能性磁共振造影，抗癲癇藥物，抗憂鬱藥物，類鴉片 (台灣醫學 Formosan J Med 2024;28:193-201) DOI:10.6320/FJM.202403_28(2).0008

前言與臨床個案實例： 神經退化與神經病變痛

張先生是 1 位 58 歲的糖尿病病人，有 10 幾年的糖尿病病史，大約是 5 年前開始，張先生注意到兩腳的腳趾頭開始會有發麻的現象，有時候會有疼痛的感覺，或者是觸電的感覺，逐漸地從腳趾頭延到整個腳底，接著擴展到足踝，上升到小腿到達膝蓋，除了麻的感覺，還有針刺感，特別是兩邊的足底會有灼熱感。這樣的症狀令張先生非常的困擾，雖然有這些感覺神經的症狀，但是張先生的行走、運動能力，並沒有受到影響。

為了這些症狀，甚至於晚上張先生也無法好

好睡覺，這些針刺感和麻感，會讓張先生不好入睡，或者甚至於入睡中會驚醒。張先生為了針刺感和小腿抽筋的症狀，看了很多的醫師。神經科醫師告訴張先生：是有周邊神經的症狀，最可能的是糖尿病周邊神經病變。

醫師安排了神經傳導檢查，可是檢查結果神經科醫師說都是正常。這不只讓醫師覺得奇怪，張先生更是百思不解。神經正常為什麼還會痛呢，其實在神經學檢查的時候，醫師有注意到：張先生除了會有麻痛感，對皮膚冷熱的感覺是比較遲鈍的。同時在腳背也有一些燒傷和燙傷的痕跡。特別是張先生自己也有注意到：皮膚對於刺激的敏感度是降低的，比如洗澡水現在要比較高的溫度，他才會

¹ 臺大醫學院解剖學暨細胞生物學研究所，² 臺大醫院神經部

通訊作者聯絡處：謝松蒼，臺大醫學院解剖學暨細胞生物學研究所，臺北市仁愛路 1 段 1 號。

E-mail: shsieh@ntu.edu.tw

表一：周邊感覺神經病變分型

	小纖維神經病變	大纖維神經病變
症狀	溫覺、痛覺喪失	本體感覺喪失、步態不穩
神經學檢查	溫度刺激	震動、關節運動覺、Romberg test
實驗室檢查	皮膚切片，感覺神經功能量化檢查，痛覺誘發電位	神經傳導檢查
處置與治療	預防皮膚受傷，神經病變痛的治療	預防跌倒

覺得熱。有幾次剪腳趾甲，剪到皮膚了，張先生也沒有感覺痛，是看到流血，才知道皮膚受傷。

解析與診斷：小纖維神經病變的症狀

這一位病人兩邊下肢有神經病變痛，同時對於溫度的感覺不敏感，而且是由腳趾、腳底、足踝至小腿，逐步擴展，符合神經末梢為主要分佈型的多發性神經病變(length-dependent polyneuropathy)。然而神經傳導檢查是正常，顯示大纖維神經(large fiber)的功能是完整的。根據臨床檢查，可以知道這位病人有小纖維神經(small fiber)功能的異常。

傳統上，針對周邊神經病變的第1個首選檢測是神經傳導檢查(nerve conduction studies, NCS)，可是神經傳導檢查只能檢測大纖維神經病變(large fiber neuropathy)，對於小纖維神經病變(small fiber neuropathy)的檢查評估是無能為力的。因此自從1990年代以來，過去30多年間，包括臨床醫師與神經科學家，就在積極發展小纖維神經的檢測方法：這些從神經病理觀察神經的退化、神經生理檢查顯示神經的異常功能，以及影像學可以「看」到神經異常功能表現的大腦標記，對於小纖維神經病變以及所導致的神經病變痛，可以有全面性的檢查和評估，提供小纖維神經病變病人一個完整的檢測平台與評估工具，這是精準醫學所要達成的目標 [1,2]。

周邊神經病變的分類：

大纖維神經與小纖維神經的比較

感覺神經細胞(感覺神經元)依據型態、大小與功能，可以分成兩類：(一)本體感覺神經元(proprioceptor)及(二)疼痛溫度感覺神經元(nociceptor)。前者屬於大直徑神經元，所發出的軸突有髓鞘神經(myelinated nerves)，故稱為大纖維

神經(large fiber、或稱為 large-diameter nerve)；後者的直徑較小，軸突為薄或小髓鞘神經(thin or small myelinated nerve)及無髓鞘神經(non-myelinated or unmyelinated nerve)，統稱為小纖維神經(small fiber 或 small-diameter nerve)，其神經末梢的直徑在1到5微米(1~5um)以下。

依據這兩類神經的不同功能，當發生周邊神經退化(nerve degeneration)時，特別是多發性神經病變，會出現不同的神經缺失與神經學症狀(表一)。大纖維神經病變的症狀主要是位置感覺缺失及步態不穩，及感覺型共濟失調(sensory ataxia)；小纖維神經病變的症狀主要是對冷、熱溫度及痛覺不敏感，造成對於溫度、傷害性刺激(noxious stimulus)沒有反應，屬於功能喪失的症狀(loss-of-function-symptoms)，發生無預警、無痛感之傷口(painless wounds)，如燙傷、凍傷，屬於神經退化造成的神經缺失症狀，稱為負性症狀(negative symptoms)[3,4]。小纖維神經病變除了這些負性症狀，還會出現正性症狀(positive symptoms)，包括麻、刺痛、灼熱感、凍感、電擊感、甚或癢、蟻走感等，這是因為神經退化，會造成神經元細胞本體、以及相關神經路徑的異常活化(neuronal hyperexcitability)所導致，造成不舒服之神經病變痛(neuropathic pain) [5-7]。因此典型的小纖維神經病變，會出先功能缺失的負性症狀與神經病變痛的正性症狀[8]。

小纖維神經病變：

病因與臨床症狀表現

小纖維神經病變的病因非常多樣化，臨床上常見的相關疾病包括：(一)代謝疾病，特別是糖尿病神經病變、或是慢性腎病之神經病變 [9]，(二)化學藥物治療之周邊神經病變(chemotherapy-induced

peripheral neuropathy, 簡稱 CIPN), 常見的化學治療藥物, 有含紫杉醇(taxol)、鉑(platinum)、長春新鹼(vincristine)等[10], (三)自體免疫疾病, 特別是休格蘭氏乾燥症(Sjogren syndrome), (四)遺傳型神經疾病, 以類澱粉以家族型澱粉神經病變(hereditary transthyretin amyloidosis, 舊名 familial amyloid polyneuropathy) 為代表, (五)基因型小纖維神經病變, 特別是鈉離子通道之突變所致, (六)營養素缺乏, 特別是維生素 B1、B12 等等, 如果經過詳細的生化、免疫學、基因檢測等評估, 都沒有特定疾病可以說明, 則稱為原發性小纖維神經病變(idiopathic small fiber neuropathy) [11,12]。

小纖維神經病變的典型症狀包括兩類: 正性症狀與負性症狀[8]。前者是指麻、刺痛、灼熱等, 肇因於異常活化(neuronal hyperexcitability), 後者是指神經缺失。小纖維神經的功能, 除了前述的感覺型小纖維神經, 會造成神經病變痛; 另外一類的小纖維神經, 是職司自律神經調控的小纖維神經, 包括控制血壓、心跳、腸胃蠕動、排尿功能、性功能、排汗功能、淚液與唾液分泌、瞳孔大小, 自律神經型的小纖維神經分佈全身各處, 功能更為廣泛, 一般使用的藥物, 常會出現的副作用, 就是因為影響的不同器官、系統的自律神經。本篇論文配合專輯主題, 主要聚焦於感覺型的小纖維神經病變。

小纖維神經病變的全方位整合性檢查

當典型負性症狀與正性症狀出現時, 小纖維神經病變的臨床診斷相當明顯, 最大的診斷挑戰在於能否提供客觀、量化的臨床數據, 作為診斷、追蹤、治療的依據。過去 30 多年的科技進步, 發展出各個層面的檢測平台: (一)病理檢查: 以皮膚切片(skin biopsy) 為基礎檢測表皮神經、(二)功能檢查: 經由感覺功能量化檢查(quantitative sensory testing, QST) 量測溫度閾值、(三)神經生理檢查: 以溫熱刺激誘發電位(evoked potential) 為基礎, 以及(四)神經影像學檢查(neuroimaging): 藉由功能性磁共振造影(functional magnetic resonance images, fMRI), 對於小纖維神經病變提供全方位的評估, 作為精準治療的基礎。

小纖維神經病變的神經病理檢查： 小片皮膚切片

負責痛覺與溫度覺傳導的小纖維神經, 位在皮膚的最表層, 即表皮層(epidermis)。其神經末梢並無髓鞘、直徑在 1 到 5 微米以下, 通常需要用電子顯微鏡才能有足夠的解析度、可以精確的觀察。不過電子顯微鏡的檢測通常需要做神經切片(nerve biopsy), 神經切片是具有侵襲性的檢查, 需要在局部麻醉的情況下執行手術, 同時神經切片需要經由電子顯微鏡的檢查, 才會有觀察到無髓鞘神經末梢的解像力。電子顯微鏡技術非常的繁覆, 同時取樣也有限, 因此自從 1960 年代有電子顯微鏡以來, 對於皮膚的表皮內神經(intraepidermal nerve fiber, IENF) 是否存在, 一直有正反兩面的意見。

這一現象一直到了 1990 年代開始, 因為免疫化學染色的發展, 我們團隊與國際上其他的研究室同步發展了「微創型皮膚切片」, 就是使用 3 厘米的小片皮膚(3 mm-punch skin biopsy), 加上免疫化學染色, 可以觀察到皮膚最表淺的表皮層, 有相當多量、垂直於表皮層基底膜的表皮內神經纖維, 這一特殊染色, 提供了在一般常規的光學顯微鏡下, 不需要使用神經切片、也不需要電子顯微鏡, 就可以觀察神經病理、並定量位在表皮的感覺神經密度(intraepidermal nerve fibers density, IENd), 這一檢查提供了表皮神經退化的病理證據, 也因此在此過去 10 多年來, 以皮膚切片來定量表皮神經密度, 已經成為國際醫學界診斷小纖維神經病變的黃金準則[13-16]。

小纖維神經病變的功能檢查：感覺 神經功能量化檢查

感覺神經功能量化檢查屬於心理物理檢測(psychophysics), 可以應用於量測對於溫度感覺的閾值(threshold)。檢測溫度感覺敏感度的方法(algorithms)有兩類: 第一類是直接測試, 稱為極限法則(methods of limits), 就是給予不同的溫度, 當溫度升高到一個程度, 受試者可以感受這就是溫熱, 這就是溫覺的閾值。第二種測試方法, 稱為階梯法則(methods of level), 是先給與固定溫度刺激

(以溫熱覺為例)，當受試者有感受以後，會依據一定比例降低溫度，看受試者是否感受的到溫熱，如果感受得到，溫度會再下降，一直到感受不出差別，最後兩者溫度的平均，就是這一溫熱覺的閾值。

這兩種檢測方法，各有利弊：前者比較簡單、費時較短，但是容易受到環境、情緒及運動反應時間(reaction time)的影響。後者費時較多，但是較為精確。無論使用如何兩種方法，都可以提供溫度感覺的閾值，作為小纖維功能的第一線篩檢工具[17,18]。

小纖維神經病變的神經生理檢查： 誘發電位

傳統的電生理檢查用於測量神經傳導速度和振幅，對於大纖維神經適用，但是對於小纖維神經則無法適用。為了彌補這一缺陷，所以有幾種刺激小纖維的方式，並結合誘發電位(evoked potential)的原理，經過平均多個波形(averaging of tracings)來記錄小纖維被刺激的誘發電位，稱為「疼痛誘發電位(pain evoked potential)」，這些可以刺激小纖維的方法，包括：(1)雷射刺激，稱為「雷射誘發電位(laser evoked potential, LEP)」，(2)熱刺激，稱為「接觸熱刺激誘發電位(contact heat evoked potential, CHEP)」(或是簡稱為「熱刺激誘發電位」)，或是(3)使用特殊電刺激模式的電刺激誘發電位(electrically evoked potential)，造成疼痛感的「疼痛相關誘發電位(pain-related evoked potential)」。

比如在身體的固定部位，給予一定的溫度刺激，這些刺激的給予，必須可以快速升降溫度的刺激器，以減少大腦對於感覺的習慣性(habituation)，經由一定次數的刺激，將所有波形加成、平均，可以得到熱誘發電位的波形。這一類型的神經生理檢測，可以避免前述感覺神經量化檢查所顧慮的環境、情緒等因素，會影響熱誘發電位的波形與振幅強度。接觸熱誘發電位的振幅(CHEP amplitude)與表皮內神經密度，兩者有正相關，顯示表皮神經密度越高，則熱刺激誘發電位的振幅越高。

我們同時應用這一檢查小纖維神經病變的病人，可以發現在小纖維神經病變病人有皮膚去神經化(skin denervation)的現象，也就是表皮神經密度

減少，同步的熱誘發電位的振幅也會減少，所以熱誘發電位可以提供小纖維神經病變的一個神經生理標誌 [19-21]。

小纖維神經病變的神經影像學 檢查：功能性磁共振造影

小纖維神經病變病人的臨床症狀，有兩個特點：(一)對於溫度感覺和疼痛感覺喪失的負性症狀，以及(二)神經病變痛的正性症狀，這兩種症狀顯然互相排斥，為什麼在表皮神經退化的時候，這些疼痛神經的消失，反而會造成神經病變痛？這是長久以來神經學和神經科學研究領域令人困惑的議題。

針對這一矛盾現象，我們提出了「中樞敏感性(central sensitization)」的假說，也就是：當周邊神經末梢退化的時候，相對應的中樞神經系統，會發生大腦神經異常的可塑性變化(maladaptive brain plasticity)，而這一異常的神經可塑性變化，可能會使得中樞神經系統與疼痛相關的腦區，反而變得活化，這種異常的活化會持續刺激腦部，所以即使小纖維神經病變的病人周邊神經退化，但是腦區在異常活化的情況下，病人會持續的感覺神經病變痛。為了探討這一假說，同時也開發中樞神經活化與敏感的檢測平台，我們發展了熱刺激功能性磁共振造影(heat-activated functional MRI)。

功能性磁共振造影的原理，就是使用高解析度的磁共振掃描儀，於掃描腦部的同時，給予一定的刺激，這些刺激可以是體感覺、視覺、聽覺等，經由這些特定功能刺激所得到的腦影像，在經過精細的軟體分析，可以發現某些特定腦區，在這些刺激下，腦血流量以及含氧血紅素成分的變化，是增加或是減少也是以血氧濃度相依對比(blood oxygenation-level dependent, BOLD)的訊號，或者簡稱為血氧濃度訊號(BOLD signal)，因為這是在磁共振攝影的同時，搭配一個刺激，所以稱為功能性磁共振造影。

我們的研究設計就是對於小纖維神經病變的病人，給予熱刺激，然後分析大腦各個腦區的活化：發現雖然周邊神經、特別是疼痛神經末梢退化，傳入的刺激減少，但是，在包括前扣帶腦迴(anterior cingulate cortex, ACC)等邊緣系統(limbic system)

表二：小纖維神經病變的神經病變痛治療

治療類型	藥物
抗癲癇藥物	1. gabapentin, pregabalin 2. oxcarbazepine, lamotrigine, topiramate
抗憂鬱藥物	1. imipramine, amitriptyline 2. duloxetine, venlafaxine
類鴉片藥物	tramadol
局部貼片	lidocaine

的腦區，反而是有異常的活化，這些研究結果提供了在周邊疼痛神經退化以後，大腦異常活化造成神經病變痛的神經影像學生物標記(biomarkers)。

小纖維神經病變病人的負性症狀相當一致，但是正性症狀相當多樣化，有些會有灼熱感(burning)，有些會有針刺感(tingling)，這些不同的臨床表現型(clinical phenotype)，可能代表大腦不同腦區的異常活化，也就是異常的大腦運作，在過去，所有這些病人的治療，都是用同樣的藥物治療。應用功能性磁共振造影的平台，提供了對於小纖維神經病變病人，不同正性症狀的生物標記。未來對於不同腦影像生物標記，就可以開發特定的藥物，以及作為臨床試驗的初級指標(primary end point)，這是精準醫學(precision medicine)在小纖維神經病變的極致應用。

除了誘發型的功能性磁共振造影，我們並進一步應用各種神經影像學的演算法(neuroimaging algorithms)，檢查大腦的結構性連結(structural connectivity)與功能性連(functional connectivity)，顯示雖然發生在肢體的神經末梢退化，但是大腦的連結體(connectome)已經有了改變，這些應用先進技術的研究，提供了神經退化造成大腦異常可塑性的神經影像學證據 [22-26]。

小纖維神經病變的治療

對病人來說，小纖維神經病變最困擾、影響生活品質的最主要症狀是神經病變痛症候群 [27]，神經病變痛有別於關節痛，所用的藥物治療需要考慮不同的疾病生理及機制，依據前述的檢查及研究有兩種策略，包括：(一) 抑制腦區與神經的異常活化，(二) 強化疼痛抑制路徑，因此應用具有前述效應的神經藥理作用、已經核准上市的藥物，作重新

利用 (repursing) 的臨床試驗，經由這些臨床試驗，國際上建立多個臨床治療指引，有幾大類藥物對於小纖維神經病變的神經病變痛症狀有緩解的療效(表二)：(一) 抗癲癇藥物(anticonvulsant 或稱為 anti-epileptic drug, AED)、(二) 抗憂鬱藥物(anti-depressant)、(三) 類嗎啡止痛藥(opioid)、(四) 局部貼片(local patch) [28-30]。

- 一. 抗癲癇藥物：神經系統的運作，特別是神經元的細胞活化，主要是依賴各類的離子通道(ion channel)，當這些離子通道異常的活化，就會造成不同腦區的活化、以及相關的症狀。基於這樣的學理根據，抑制離子通道可以降低神經元的細胞活性，抑制離子通道最重要的藥物，就是抗癲癇藥物，比如 gabapentinoids (包括 gabapentin、pregabalin)，是抑制型神經傳導物質 γ -氨基丁酸(gamma-aminobutyric acid, GABA) 的衍生物，主要是抑制電位依賴型鈣離子通道的 $\alpha 2\delta$ 次單位($\alpha 2\delta$ subunit of voltage-gated calcium channel)等；或是傳統的抗癲癇藥物，比如 oxcarbazepine、lamotrigine、topiramate 等，需要注意的是，這些傳統抗癲癇藥物用於神經的治療，是依據臨床試驗的結果，而非藥物仿單，屬於仿單標示外使用(off-label use)，使用上需要謹慎，特別是副作用的評估。
- 二. 抗憂鬱藥物：抗憂鬱藥物主要是針對疼痛抑制路徑。正常情況下，當從周邊組織上傳疼痛訊息時，同時還有來自於腦幹的疼痛抑制下行神經路徑(pain-inhibiting descending pathway)，以平衡過度的活化。因此強化疼痛抑制下行神經路徑，也可以有緩解神經病變痛的功能。而這個抑制路徑所使用的神經傳導物質，主要是

單胺類神經傳導物質(monoamine transmitter)，現有的抗憂鬱藥物，即是強化這個路徑，包括傳統的三環抗憂鬱藥物(tricyclic antidepressant，如 imipramine、amitryptiline 等)、以及具有特異性的回收抑制劑，特別是血清素及去甲腎上腺素再回收抑制劑(serotonin-epinephrine reuptake inhibitor，SNRI，如 duloxetine、venlafaxine)，可以有部分有緩解神經病變痛的作用。

- 三. 類嗎啡止痛藥：一般手術後使用的嗎啡(morphine)，只能用於急性的止痛，因為有相當強的副作用，包括意識障礙、以及呼吸抑制，不適合用小纖維神經病變造成的慢性神經病變痛。類嗎啡藥物(如 tramadol) 則有較少的副作用，另外部分的類嗎啡藥物也可以強化前述之疼痛抑制下行神經路徑。
- 四. 局部貼片：口服藥物通常有全身性的副作用，部分的小纖維神經病變，則只有局限性的分佈，比如疱疹後神經病變痛，類似這種局部的神經病變痛，就可以使用貼布，比如含有利多卡因(lidocaine)成分的貼布，可以減少全身性的副作用。

神經病變痛影響生活品質(quality-of-life)甚劇，應用現有的治療建議，可以部分緩解神經病變痛，但全方位止痛，有賴結合生物與影像指標，發展以分子標的為基礎的精準治療[31-37]。

結語

大纖維神經是指有髓鞘的神經，負責位置與平衡的本體感覺，神經損傷的時候，會造成步態不穩。小纖維神經是指沒有髓鞘或者是髓鞘比較薄的神經，負責溫度和疼痛的感覺，神經受損的時候，會造成對於溫度感覺喪失，同時併有異常的疼痛現象，這種神經退化疾病稱為「小纖維神經病變」，在包括糖尿病、化學藥物治療，和自體免疫疾病，和類澱粉神經病變等等，非常常見。

但是傳統的神經傳導檢查，只能檢測大纖維神經病變，無法偵知小纖維神經病變。根據前面所敘述的溫度感覺降低以及疼痛兩種症狀，從 1990 年代以來，神經學領域在這一方面有長足的進步，

包括我們的團隊發展出「小片皮膚切片」，經由特殊染色，可以定量位於皮膚最表層的表皮神經密度，提供了診斷小纖維神經病變的病理依據。

對於疼痛的症狀，有神經生理和影像檢測方法。神經生理的檢測發法有兩型：(一)感覺功能量化檢查、(二)痛誘發電位，前者屬於心理物理檢查，量測對於溫度(對於冷、熱刺激的閾值)，後者。利用熱誘發電位或者是雷射誘發電位，可以提供小纖維神經病變的神經生理標記。在周邊神經受傷之後，幫括周邊合中樞神經系統，特別是大腦會發生可塑性的變化，這一現象可能是造成中樞神經過敏性的機制，針對這一假說的可能性，我們發展了熱誘發的功能性磁振造影檢查，可以發現在周邊神經退化之後，大腦對於溫度與疼痛的刺激，在部分病人有異常的活化現象。

對於小纖維神經病變造成的神經病變痛，現有的治療，包括：(一)抗癲癇藥物、(二)抗憂鬱藥物針對疼痛抑制路徑、(三)類嗎啡止痛藥(opioid)、(四)局部貼步，可以緩解病人的部分神經病變痛，但是仍然未達完美，經由這些全方位的病理、功能、生理、神經影像學檢查，提供對於小纖維神經病變的神經退化和症狀學的客觀證據，這些生物指標可以提供未來針對小纖維神經病變，發展精準醫學治療的基礎。

參考文獻

1. Callaghan BC. Test utilization and value in the evaluation of peripheral neuropathies. Continuum (Minneapolis) 2020;26:1384-91.
2. Freeman R, Gewandter JS, Faber CG, et al. Idiopathic distal sensory polyneuropathy: ACTION diagnostic criteria. Neurology 2020; 95:1005-14.
3. Terkelsen AJ, Karlsson P, Lauria G, et al. The diagnostic challenge of small fibre neuropathy: Clinical presentations, evaluations, and causes. Lancet Neurol 2017;16:934-44.
4. Jensen TS, Karlsson P, Gylfadottir SS, et al. Painful and non-painful diabetic neuropathy, diagnostic challenges and implications for future management. Brain 2021;144:1632-45.

5. Finnerup NB, Haroutounian S, Kamerman P, et al. Neuropathic pain: An updated grading system for research and clinical practice. *Pain* 2016; 157:1599-606.
6. Oaklander AL, Nolano M. Scientific advances in and clinical approaches to small-fiber polyneuropathy: A review. *JAMA Neurology* 2019;76:1240-51.
7. Treister R, Lodahl M, Lang M, et al. Initial development and validation of a patient-reported symptom survey for small-fiber polyneuropathy. *J Pain* 2017;18:556-63.
8. Gewandter JS, Burke L, Cavaletti G, et al. Content validity of symptom-based measures for diabetic, chemotherapy, and HIV peripheral neuropathy. *Muscle Nerve* 2017;55:366-72.
9. Elafros MA, Andersen H, Bennett DL, et al. Towards prevention of diabetic peripheral neuropathy: Clinical presentation, pathogenesis, and new treatments. *Lancet Neurol* 2022;21:922-36.
10. Lehmann HC, Staff NP, Hoke A. Modeling chemotherapy induced peripheral neuropathy (CIPN) in vitro: Prospects and limitations. *Exp Neurol* 2020;326:113140.
11. Johnson SA, Shouman K, Shelly S, et al. Small fiber neuropathy incidence, prevalence, longitudinal impairments, and disability. *Neurology* 2021;97:e2236.
12. Callaghan BC, Singleton JR. Causes and implications of isolated small fiber neuropathy. *Neurology* 2021;97:1015-6.
13. Chien HF, Tseng TJ, Lin WM, et al. Quantitative pathology of cutaneous nerve terminal degeneration in the human skin. *Acta Neuropathol* 2001;102:455-61.
14. Boruchow SA, Gibbons CH. Utility of skin biopsy in management of small fiber neuropathy. *Muscle Nerve* 2013;48:877-82.
15. Lauria G, Hsieh ST, Johansson O, et al. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on the use of skin biopsy in the diagnosis of small fiber neuropathy. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society. *Eur J Neurol* 2010; 17:903-12.
16. Mellgren SI, Nolano M, Sommer C. The cutaneous nerve biopsy: Technical aspects, indications, and contribution. *Handb Clin Neurol* 2013;115:171-88.
17. Lin YH, Hsieh SC, Chao CC, et al. Influence of aging on thermal and vibratory thresholds of quantitative sensory testing. *J Peripher Nerv Syst* 2005;10:269-81.
18. Vollert J, Kramer M, Barroso A, et al. Symptom profiles in the pain DETECT Questionnaire in patients with peripheral neuropathic pain stratified according to sensory loss in quantitative sensory testing. *Pain* 2016;157: 1810-8.
19. Wu SW, Wang YC, Hsieh PC, et al. Biomarkers of neuropathic pain in skin nerve degeneration neuropathy: Contact heat-evoked potentials as a physiological signature. *Pain* 2017;158:516-25.
20. Hansen N, Kahn AK, Zeller D, et al. Amplitudes of pain-related evoked potentials are useful to detect small fiber involvement in painful mixed fiber neuropathies in addition to quantitative sensory testing - An electrophysiological study. *Front Neurol* 2015;6:244.
21. Parson HK, Nguyen VT, Orciga MA, et al. Contact heat-evoked potential stimulation for the evaluation of small nerve fiber function. *Diabetes Technol Ther* 2013;15:150-7.
22. Chao CC, Hsieh PC, Janice Lin CH, et al. Impaired brain network architecture as neuroimaging evidence of pain in diabetic neuropathy. *Diabetes Res Clin Pract* 2022;186: 109833.
23. Chao CC, Tseng MT, Hsieh PC, et al. Brain mechanisms of pain and dysautonomia in

- diabetic neuropathy: Connectivity changes in thalamus and hypothalamus. *J Clin Endocrinol Metab* 2022;107:e1167-80.
24. Chao CC, Hsieh PC, Janice Lin CH, et al. Limbic connectivity underlies pain treatment response in small-fiber neuropathy. *Ann Neurol* 2023;93:655-67.
 25. Selvarajah D, Wilkinson ID, Fang F, et al. Structural and functional abnormalities of the primary somatosensory cortex in diabetic peripheral neuropathy: A multimodal MRI study. *Diabetes* 2019;68:796-806.
 26. Tesfaye S, Selvarajah D, Gandhi R, et al. Diabetic peripheral neuropathy may not be as its name suggests: Evidence from magnetic resonance imaging. *Pain* 2016;157 (Suppl 1):S72-S80.
 27. Callaghan BC, Armon C, Bril V, et al. Polyneuropathy quality measurement set: Quality improvement in neurology. *Neurology* 2022;98:22-30.
 28. Tesfaye S, Sloan G, Petrie J, et al. Comparison of amitriptyline supplemented with pregabalin, pregabalin supplemented with amitriptyline, and duloxetine supplemented with pregabalin for the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain (OPTION-DM): A multicentre, double-blind, randomised crossover trial. *Lancet* 2022;400:680-90.
 29. Elafros MA, Callaghan BC. Effective treatment pathways exist for DPNP. *Lancet* 2022;400:639-41.
 30. Price R, Smith D, Franklin G, et al. Oral and topical treatment of painful diabetic polyneuropathy: Practice guideline update summary. *Neurology* 2022;98:31.
 31. Gilron I, Baron R, Jensen T. Neuropathic pain: principles of diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc* 2015;90:532-45.
 32. Waldfogel JM, Nesbit SA, Dy SM, et al. Pharmacotherapy for diabetic peripheral neuropathy pain and quality of life: A systematic review. *Neurology* 2017;88:1958-67.
 33. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2015;14:162-73.
 34. Bril V, England J, Franklin GM, et al. Evidence-based guideline: treatment of painful diabetic neuropathy: Report of the American Academy of Neurology, the American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *Neurology* 2011;76:1758-65.
 35. American Society of Anesthesiologists. Practice guidelines for chronic pain management: An updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Chronic Pain Management and the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine. *Anesthesiology* 2010;112:810-33.
 36. Callaghan BC, Reynolds E, Banerjee M, et al. Longitudinal pattern of pain medication utilization in peripheral neuropathy patients. *Pain* 2019;160:592-9.
 37. Sumitani M, Sakai T, Matsuda Y, et al. Executive summary of the Clinical Guidelines of Pharmacotherapy for Neuropathic Pain: Second edition by the Japanese Society of Pain Clinicians. *J Anesth* 2018;32:463-78.

Diagnosis and Treatment of Small Fiber Neuropathy in Syndromes of Neurodegeneration and Pain

Sung-Tsang Hsieh^{1,2}

Abstract: Sensory nerves are classified into small-diameter nerve (small fiber for pain and thermal sensations) and large-diameter nerves (large fiber for proprioceptive and position sensations) with different functions and consequences if nerve degeneration (neuropathy) develops: small fiber neuropathy and large fiber neuropathy respectively. In addition to a loss of temperature sensations as negative symptoms, patients with small fiber neuropathy also had neuropathic pain as positive symptoms due to neuronal hyper-excitability. Typical small fiber neuropathy due to diabetes and chemotherapy etc, presents with either (1) length-dependent polyneuropathy, i.e. starting from feet and extending to legs and palms or (2) non-length-dependent mononeuropathy multiplex. In contrast to large neuropathy which is traditionally assessed with nerve conduction studies, objective and quantitative evaluations for small fiber neuropathy were lacking till 1990+. Over the last three decades, the advancement of technology enabled multi-disciplinary examinations to form a comprehensive platform for nerve degeneration and neuropathic pain in small fiber neuropathy, consisting of (1) skin biopsy for pathology of innervation, (2) quantitative sensory testing for psychophysical aspects, (2) pain evoked potential for neurophysiology, and (4) functional magnetic imaging (fMRI) for brain plasticity after peripheral nerve degeneration. Currently available therapies for neuropathic pain in small fiber neuropathy include anticonvulsants, antidepressants, opioid drugs, and patches of local anesthetic agents. So far, the treatments for neuropathic pain are not satisfactory. Further development of therapeutic strategies will rely on the incorporation of these examinations to investigate the unique characters of each patient for precision treatment.

Key Words: small fiber neuropathy, thermal sensation, pain, evoked potential, functional MRI, anticonvulsant, antidepressant, opioid

(Full text in Chinese: Formosan J Med 2024;28:193-201) DOI:10.6320/FJM.202403_28(2).0008

¹Department of Anatomy and Cell Biology, National Taiwan University College of Medicine; ²Department of Neurology, National Taiwan University Hospital, Taipei, Taiwan.

Address correspondence to: Sung-Tsang Hsieh, Department of Anatomy and Cell Biology, National Taiwan University College of Medicine, No.1, Sec.1, Jen-Ai Road, Taipei, Taiwan. E-mail: shsieh@ntu.edu.tw

偏頭痛藥物治療的新進展

王嚴鋒

摘要：偏頭痛一直在全球各種疾病所致失能中名列前茅，然而所受到的關注長期不足，許多病患也一直沒有得到足夠的治療。根據發作頻率以及病程長短，偏頭痛可分為陣發性偏頭痛以及慢性偏頭痛。在台灣頭痛學會最近發表的治療指引中，急性治療的第一線口服用藥包括偏頭痛專一性的 triptan 類以及非專一性的乙醯胺酚、ibuprofen、naproxen 及 diclofenac，而注射劑型的 prochlorperazine 也是選項之一。較新的偏頭痛專一性藥物以 5-HT_{1F} 受體為標的的 ditan 類和以降鈣素相關胜肽(calcitonin gene-related peptide, CGRP)受體為標的的 gepant 類。第二線用藥為其他非固醇性抗發炎用藥，注射劑型的 ketorolac 和 metoclopramide。急性治療建議採取分層照護的策略，中重度的發作可及早使用偏頭痛專一性藥物治療。若病患發作頻率較高、失能較嚴重或是對於急性藥物療效不佳或有禁忌症時，需考慮預防治療以減少發作頻率。對於陣發性偏頭痛而言，第一線用藥包括 propranolol、topiramate 以及 flunarizine，而第二線用藥則有 amitriptyline、valproic acid 和 CGRP 單株抗體。在慢性偏頭痛方面，第一線用藥為 topiramate、flunarizine、onabotulinumtoxinA 以及 CGRP 單株抗體，其他也能用在陣發性偏頭痛的預防藥物則為二線用藥。OnabotulinumtoxinA 和 CGRP 單株抗體和傳統口服預防藥物相較，作用較長且耐受性較佳。這些新藥的面世，對於偏頭痛的治療正產生革命性的影響，預期將能顯著改善偏頭痛病患的治療預後以及生活品質。

關鍵詞：偏頭痛治療，指引，CGRP，注射型藥物，預後

(台灣醫學 Formosan J Med 2024;28:202-11) DOI:10.6320/FJM.202403_28(2).0009

偏頭痛是一種相當常見而且能造成相當大失能的神經科疾病，在人群之中的盛行率約為 10-15%左右，在東亞各國的數據稍低於西方各國的研究資料[1]。在我國的研究約為 9.1%，其中女性為 14.4%，男性為 4.5%，女男比約為 3 比 1[2]，各國的趨勢相仿。性別之間的差異，從女性青春期末之後開始逐漸明顯，至女性更年期之後，兩性之間的盛行率又漸漸靠近。

在臨床的診療上，仍有許多尚待改善之處，根據世界衛生組織的全球疾病負擔(Global Burden of Disease)研究，偏頭痛長期以來是所有疾病中的第 2 大失能疾病，僅次於下背痛，而在 50 歲以下的族群，甚至排名第 1[3,4]。這個局勢在過去 20 多年來並沒有改變。這個現象反應了 2 件很重要的事實，首先，在一般民眾和醫療人員中，對於偏頭痛

診療上的認知，仍有很大的進步空間，也就是說在許多人的認知裡，偏頭痛只是一個症狀，並不是一個需要治療的疾病。

事實上正好相反，偏頭痛不僅是一個疾病，而且如果好好診療的話，對於病患的生活品質應該能有非常重大的影響。其次，這個排名也反應了一個事實，在以往，可以用來治療偏頭痛的藥物有許多不足之處，有些藥物可能是療效不佳，另外也有些藥物可能是副作用太大，以至於病患在治療期間，療效和耐受性之間，無法達到一個很好的平衡。

根據美國的 Migraine in America Symptoms and Treatment (MAST)研究顯示，偏頭痛的病患中，只有約將近一半左右得到正確的診斷，只有 3 成左右使用過急性用藥治療，只有略高於 1 成曾經使用過預防用藥治療[5]。而根據最近另外一個 Chronic

台北榮民總醫院神經醫學中心神經內科

通訊作者聯絡處：王嚴鋒，台北榮民總醫院神經醫學中心神經內科，台北市北投區石牌路二段 201 號。

E-mail: yfwang851106@gmail.com

表一：無預兆偏頭痛診斷基準

-
- A. 至少有 5 次發作符合基準 B-D
-
- B. 頭痛發作持續 4-72 小時(未經治療或無效)
-
- C. 頭痛至少具下列 4 項特徵其中 2 項：
1. 單側
 2. 搏動性
 3. 疼痛程度中或重
 4. 日常活動會使頭痛加劇或避免此類活動(如走路或爬樓梯)
-
- D. 當頭痛發作時至少有下列一項：
1. 噁心及/或嘔吐
 2. 畏光及怕吵
-
- E. 沒有其他更合適的 ICHD-3 診斷
-

表二：慢性偏頭痛診斷基準

-
- A. 頭痛 (可以類偏頭痛[migraine-like]及/或類緊縮型[tension-type-like])
發作每月 ≥ 15 天，已 > 3 個月，且符合基準 B 及 C
-
- B. 發生於已經有至少 5 次發作符合無預兆偏頭痛
及/或預兆偏頭痛的病人
-
- C. 發作每月 ≥ 8 天，已 > 3 個月，且符合下列之一：
1. 無預兆偏頭痛
 2. 預兆偏頭痛
 3. 開始發作時病人相信是偏頭痛，而且使用翠普登(triptan)或麥角鹼藥物(ergot derivative)可達到緩解
-
- D. 沒有其他更合適的 ICHD-3 診斷
-

Migraine Epidemiology and Outcomes (CaMEO) 研究，偏頭痛患者的治療，存在有四大障礙，分別是尋求醫療人員幫助，得到正確的診斷，最低限度的合適藥物治療，以及沒有過度使用急性藥物，這個研究的結果顯示，偏頭痛患者能夠突破重重關卡，得到適切治療的比例約只有 1 成，而程度比較嚴重的慢性偏頭痛，雖然曾經求診的比例較高，但最終達到治療目標的比例卻遠低於陣發性偏頭痛[6]。這些研究的結果顯示，偏頭痛的診療，在一般病患甚至醫療人員之間的認知上，都存在有很大的進步空間。

偏頭痛的診斷，根據第 3 版國際頭痛疾病分類上的診斷基準而確立[7] (表一)，以最常見的無預兆偏頭痛為例，診斷上可以用「54321 PUMA 嘔怕」的口訣來記憶，「5」是指發作 5 次以上，「43」是指發作長度 4 小時到 3 天，「2」是指 PUMA 這 4 個頭痛特徵當中符合 2 項，也就是 Pulsatile、

Unilateral、Moderate to severe、aggravated by physical Activities，「1」是指頭痛伴隨症狀，噁心或嘔吐，怕光及怕吵，符合其中至少 1 項。如果根據有無預兆，又可二分為無預兆偏頭痛和預兆偏頭痛，其中預兆偏頭痛較為少見，在歐美的研究中約佔偏頭痛病患的 3 分之 1，但在東亞的研究中約佔 10 分之 1。

由於以往的流行病學研究，指出了預兆偏頭痛與血管風險之間的關係，因此在診療上常常會被提出來特別討論。此外，偏頭痛也可以根據頭痛發作頻率，分為陣發性偏頭痛(episodic migraine)以及慢性偏頭痛(chronic migraine)，所謂的慢性偏頭痛，並不是指頭痛病史很久稱為慢性，而是指偏頭痛發作不但相當頻繁，而且這樣的情形已經持續很一段時間，在診斷上，慢性偏頭痛指的是，1 個月至少 15 天以上有頭痛發作，其中 8 天以上符合偏頭痛的診斷準則，或者是必須服用偏頭痛專一性藥物，

表三：2022 台灣頭痛學會偏頭痛急性治療指引建議用藥

第一線藥物

- Migraine-specific*: triptans, ditans, gepants
- Non-specific: acetaminophen, ibuprofen, naproxen, diclofenac
- Prochlorperazine IM

第二線藥物

- Ergots
- Other NSAIDs PO, ketorolac IV/IM
- Metoclopramide IV/IM

*Ditans 和 gepants 台灣目前尚未上市

這樣的頻繁發作持續超過 3 個月以上(表二)，換句話說，慢性偏頭痛指的是有一半以上的日子有頭痛，有一半以上的頭痛是偏頭痛，這樣的情形持續 3 個月以上。

因此可以想見，這樣頻繁的發作，對於病患的生活品質和工作效率，都造成極大的影響以及失能，而在治療上，這樣的情形對於臨床醫師而言，治療上較為困難，也相當具有挑戰性。因此在臨床試驗之中，經常將陣發性偏頭痛和慢性偏頭痛分開考量。在慢性偏頭痛的病患，經常合併有藥物過度使用頭痛(medication-overuse headache)[8]，會使得臨床處置上更加複雜。所謂的藥物過度使用頭痛，指的是在長期過度使用止痛藥之後，反而造成頭痛頻率和嚴重程度慢慢增加，最終演變成天天吃止痛藥但還是天天痛，不吃止痛藥就痛起來的狀況。

根據研究顯示，約有 3 分之 2 藥物過度使用頭痛的病患，能夠符合物質依賴(substance dependence)的診斷準則，也就是說這是一種類似藥物成癮的現象，因此在處置上，一般也會建議須戒除過度使用的止痛藥，另外，由於流行病學的研究顯示，每週使用止痛藥超過 2 天，會增加偏頭痛慢性化的風險，也就是由陣發性偏頭痛演變為慢性偏頭痛，因此，在偏頭痛的臨床治療上，需避免過度頻繁的止痛藥使用，以免長期下來，產生藥物過度使用頭痛。

在偏頭痛的藥物治療方面，一般來說可以分為急性治療以及預防治療，所謂的急性治療，就是提供急性發作時的症狀緩解，也就是止痛藥，這些藥物只有在急性發作時使用，而且需避免過度使用。

而預防治療，則是改變病程的治療，在長期規律服用之後，能夠有效減少偏頭痛的發作。在臨床

實務方面或者是臨床試驗中，急性治療和預防治療的觀察指標有所不同，急性治療的目標是在急性期讓頭痛緩解，因此觀察的主要指標為短時間內頭痛是否解除，或者是功能是否恢復，也就是病患是否能恢復到如常地進行日常的活動，像是上班、上課、社交或休閒活動等等，而產生療效的定義，通常是 2 小時後，是否達到頭痛緩解甚至消失。

而預防治療的觀察指標，通常是頭痛的頻率是否下降，因此需要透過每日記錄的頭痛日記，來觀察頭痛發作頻率的變化，確認療效，並藉此進行藥物的調整，而產生療效的定義，通常為是否達到 50%或以上的頭痛頻率下降，也就是每個月頭痛天數(monthly headache days)或每個月偏頭痛天數(monthly migraine days)和治療前相比減少 50%以上。

台灣頭痛學會在 2022 年，在回顧最新的臨床實證後，更新了偏頭痛的急性治療指引[9](表三)。在第一線用藥方面，根據其作用機轉，分為偏頭痛專一性用藥(migraine-specific)和非專一性用藥(non-specific)，在偏頭痛專一用藥方面，有大家耳熟能詳的 triptan 類藥物，包括了 sumatriptan (Imigran)和 rizatriptan (Rizatan)，另外，還有最新進展的 ditan 類和 gepant 類藥物。

在非專一性藥物中，乙醯胺酚(acetaminophen)以及包括 ibuprofen、naproxen 和 diclofenac 在內的非固醇性抗發炎藥物(non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)都是一線用藥，另外注射劑型的 prochlorperazine (Novamin)也是相當重要的急性用藥。在二線用藥方面，包括了麥角鹼類，其他的口服非固醇性抗發炎藥物，注射劑型的 ketorolac 和 metoclopramide 都是可選擇的藥物。

分層照護(stratified care)是偏頭痛急性治療的重要觀念，對於中重度以上的發作，可直接採用偏頭痛專一性用藥，而對於輕中度以下的發作，可採用非專一性藥物治療。另外，近年來在偏頭痛的機轉方面，最重要的發現莫過於 calcitonin gene-related peptide (CGRP)在偏頭痛病生理的角色，研究人員在偏頭痛病患急性發作時，發現外頸靜脈血液中，CGRP 的濃度上升，而這個現象可被 sumatriptan 所阻斷。

根據以上發現，目前的理解是，偏頭痛急性發作時，CGRP 會由大腦腦膜附近的三叉神經末端所釋放，與其受體接合後，引發後續的疼痛傳遞路徑的活化，而 triptan 類藥物，是一種血清素 5-HT_{1B/1D} 受體的催動劑，可以抑制 CGRP 的釋放，進而阻斷偏頭痛的發作，進而達到臨床止痛的效果[10]。然而，雖然和麥角鹼類相較，triptan 類藥物較具專一性，但在 5-HT_{1B} 受體上的作用，還是有可能引發血管收縮，也就是說，這一類的藥物儘管已經比麥角鹼類安全，但還是有些血管風險的疑慮，尤其是在本身已經有其他血管危險因子的病患。

因此，近年來有研究人員開發以 5-HT_{1F} 受體為標的的藥物，由於這個受體，並不存在於血管壁，因此也比較沒有血管收縮的顧慮，這類藥物稱為 ditan 類藥物，目前唯一上市的藥是 lasmiditan (Reyvow)，在 SAMURI 跟 SPARTAN 這兩個主要的臨床試驗中，和安慰劑相比較，lasmiditan 治療組，有較高的比例達到 2 小時後無痛，2 小時後最困擾症狀消失，最困擾症狀 (most bothersome symptoms)指的是除了頭痛之外，病患最感到困擾的症狀，像是噁心、怕光等等，而其中最常見的不良反應為頭暈，而心血管腦血管相關不良反應，發生比例低，而且大多為輕到中度[11,12]。

另外一類的藥物，則是針對 CGRP 受體的小分子藥物，稱為 gepant 類藥物，目前已上市的有 rimegepant (Nurtec 或 Vydura) 和 ubrogepant (Ubrelvy)這 2 個藥物，在臨床試驗中的療效，都勝過安慰劑組，而不良反應的發生率則與安慰劑相差無幾，包括了噁心、嗜睡等等[13-16]，gepant 類的臨床試驗結果，刊登於 NEJM、Lancet、JAMA 等重量級醫學期刊，除了因為是針對新機轉的新藥物，對醫療可能產生根本上的改變之外，更重要的

是，偏頭痛的盛行率很高，這類新藥的問世，對於社會經濟層面也可能有相當大的影響，相當值得注目。

接下來要談到的是預防治療，有相當比例的偏頭痛病患，所需要的治療不僅止於在急性發作時所使用的急性治療，而是也需要以預防藥物介入治療。一般而言，可以由以下面向來考慮，病患的發作是否造成嚴重的功能性障礙(是否經常造成工作、課業方面的效率顯著減損，甚至需請病假)，發作的頻率是否超過每個月 4 天或以上，對於急性用藥是否療效不佳或者是有禁忌症，此外，病患自身的偏好也需列入考量。在另一方面，對於預兆偏頭痛需要加以特殊考量，有鑑於預兆偏頭痛與血管風險之間的關著性，對於此類病患需要更積極地來預防治療，減少發作。

一般預防治療的原則，採取的是由低劑量開始慢慢增加(start low, go slow)的方式來進行，同時以頭痛日記來監測頭痛頻率的變化，並觀察是否有副作用產生，通常治療期間維持數個月，直到頭痛頻率下降到一定的程度，才逐漸減藥，甚至停藥。一般而言，預防治療的藥物，可以 ABCD 的方式來記憶，A 指的是 AED (antiepileptic drugs)，ACEI (angiotensin converting enzyme inhibitor，特指 lisinopril)，ARB (angiotensin receptor blocker，特指 candesartan)；B 指的是 beta blocker 以及 botulinum toxin A (特指 onabotulinumtoxinA)；C 指的是 CCB (calcium channel blocker，尤其是 flunarizine)跟 CGRP antagonist；而 D 則是是 antiDepressant，主要包括了三環類(如 amitriptyline)和 SNRI (serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor，尤其是 venlafaxine)類的藥物。

根據台灣頭痛學會 2022 年所發布的治療指引 [17] (表四)，預防治療根據陣發性偏頭痛和慢性偏頭痛的分類有不同的選擇考量。在陣發性偏頭痛的預防治療上，第一線的用藥為 propranolol、topiramate 及 flunarizine 等，而二線用藥為 amitriptyline、valproic acid 和 CGRP 單株抗體，在慢性偏頭痛的治療方面，第一線的用藥為 topiramate、flunarizine、onabotulinumtoxinA 和 CGRP 單株抗體，其他的藥物為二線用藥。

除了傳統的口服預防用藥之外，近年來相當受

表四：2022 台灣頭痛學會偏頭痛預防治療指引建議用藥

陣發性偏頭痛	第一線藥物	第二線藥物
	<ul style="list-style-type: none"> - Propranolol (40-160 mg/day) - Topiramate IR or XR (50-200 mg/day) - Flunarizine (5-10 mg/day) 	<ul style="list-style-type: none"> - Valproic acid (300-1500 mg/day) - Amitriptyline (25-75 mg/day) - CGRP monoclonal antibodies*
慢性偏頭痛	第一線藥物	第二線藥物
	<ul style="list-style-type: none"> - Topiramate IR or XR (50-200 mg/day) - Flunarizine (5-10 mg/day) - OnabotulinumtoxinA 155U/12 weeks - CGRP monoclonal antibodies* 	<ul style="list-style-type: none"> - Other preventives used for episodic migraine

*目前台灣已上市的是 galcanezumab 和 fremanezumab

到矚目的是注射型的預防用藥。傳統的口服預防用藥，其臨床用途原先多針對其他疾病所開發，後來由於發現在偏頭痛有其療效，因此也可使用於偏頭痛的預防治療，然而這些藥並非專一作用於偏頭痛的相關機轉，因此多半有全身性的副作用，如乙型阻斷劑可能造成心跳過慢、血壓降低、疲倦等症狀，抗癲癇用藥則多半有頭暈、嗜睡、反應變慢等副作用，而抗憂鬱劑則可能有嗜睡、口乾、便秘等副作用，病患可能受限於副作用，而無法達到標準治療劑量，尤其是這些藥物的療效，通常需要 2、3 週的時間才慢慢發揮，所以有些病患甚至只感受到副作用，在真正藥效發揮前，就已經停藥，相當可惜。

而注射型藥物，或較無全身性作用，或因作用標的較為專一，通常耐受性較高，此外，和口服用藥需每天服用相較，注射型藥物僅須每個月，甚至是每 3 個月注射 1 次，便利性和遵囑性較為優越，是臨床醫師治療偏頭痛的手中利器。然而，這些注射型藥物的治療相關醫療花費較高，也對其廣泛應用造成了限制，幸而健保署在特定注射型藥物已可有條件給付，是這類病患的福祉。

注射型藥物主要有肉毒菌素以及 CGRP 單株抗體兩類。肉毒菌素最為人熟知的是在醫美上的應用，而在神經疾病的方面，包括了半面痙攣症、眼瞼痙攣症、斜頸症和中風後肢體痙攣等，也有其臨床應用。肉毒菌素在偏頭痛方面的療效，起始於意外發現，美國的一位整形外科醫師 William J. Binder，在為病患施打肉毒菌素除皺的時候，意外發現有些病患的頭痛也獲得改善，從此開啟了一連串的臨床試驗，探索肉毒菌素注射在頭痛疾病的療效，然而這條路非常坎坷，剛開始的時候有許多不

同的打法和劑量，經歷了許多失敗，在緊縮型頭痛和陣發性偏頭痛的治療並不成功，最後終於發現，只有高頻率的偏頭痛才可能有效，因此便有了 2 個利用 onabotulinumtoxinA 針對慢性偏頭痛的 2 個跨國多中心的雙盲試驗，也就是 PREEMPT 1 跟 PREEMPT 2[18,19]，試驗的結果發現，onabotulinumtoxinA 的注射效果勝過安慰劑注射，至此確立了 onabotulinumtoxinA 注射在慢性偏頭痛的地位，成為標準治療之一。

值得注意的是，肉毒菌素的諸多產品中，不同產品可能有不同的適應症，就算是同為 botulinum toxin A 由於製程、賦形劑的不同，也可能有不同的藥理特性和臨床作用，為避免魚目混珠，美國食品藥物管理局規定每個不同的產品，需有獨一無二的學名，不再以肉毒菌素籠統稱之，目前學名為 onabotulinumtoxinA 者就是大家耳熟能詳的 Botox，是唯一針對慢性偏頭痛進行臨床試驗者，其他的肉毒菌素產品在慢性偏頭痛的治療上尚無實證。

OnabotulinumtoxinA 在慢性偏頭痛的治療，在施打的部位和劑量方面，和醫美以及其他用途的使用上有很大的不同，在 PREEMPT 試驗之後，已經標準化，現在稱之為 PREEMPT 注射法(PREEMPT paradigm)，施打於 frontalis、procerus、corrugator、temporalis、occipitalis、cervical paraspinals 和 trapezius 這 7 群肌肉，一共施打 31 個點，每 1 個點 5 單位，總共是 155 單位，每 12 週注射 1 次。

在這兩個臨床試驗中，若病患反應不佳，可於 temporalis、occipitalis、trapezius 這 3 群肌肉最痛處或壓痛處，額外加打最多 8 點，也就是說，一共注射 31-39 點，155-195 單位。根據各國的治療指引

表五：肉毒菌素治療慢性偏頭痛的各國治療指引與給付規定

	AAN (美國)	EHF (歐洲)	NICE (英國)	台灣健保署
適應症	慢性偏頭痛	慢性偏頭痛	慢性偏頭痛	慢性偏頭痛
治療起始	無特殊指示	失敗 2-3 種預防用藥	失敗 3 種預防用藥	失敗 3 種預防用藥(包括 topiramate 在內)
藥物過度使用	無特殊指示	注射開始前先戒藥	需適當處理	無特殊指示
治療結束	無特殊指示	1. 無療效(注射 2-3 療程後，頭痛頻率減少<30%) 2. 連續 3 個月每月頭痛<10 天(4-5 個月後重新評估)	1. 無療效(注射 2 療程後，頭痛頻率減少<30%) 2. 近 3 個月已轉為陣發性偏頭痛(即每月頭痛<15 天)	1. 無療效(注射 2 療程後，頭痛頻率減少<50%) 2. 完成 6 次療程後，6 個月內不得再申請

和給付規範[20] (表五)，由於肉毒菌素注射治療花費較高，因此通常使用於多種口服藥物治療失敗的病患，對於合併藥物過度使用頭痛的病患，歐洲以及英國的指引建議，需戒除過度使用的急性用藥，在開始注射後，若療效不佳，或已達治療目標，則需終止治療，待病患再度惡化，可再度施打。

根據我國健保署的給付標準，符合慢性偏頭痛診斷標準的病患在 3 種或以上的預防用藥治療失敗後(其中至少包括 topiramate)，可檢附頭痛日記申請 2 個療程，每個療程 155 單位，間隔 3 個月，2 個療程後，若未達 50% 的頭痛頻率下降，視為治療失敗，需停止注射。若 2 個療程後，達到療效指標，則可額外申請給付 4 次療程，一共 6 次療程完成後，6 個月內不得再度申請。

由於偏頭痛急性發作時，CGRP 釋放，引發後續的三叉神經疼痛系統的活化，而阻斷 CGRP 神經傳遞路徑，也已證實能夠阻斷偏頭痛的急性發作，因此後續也有藥廠開發出單株抗體，嘗試用於偏頭痛的預防治療，目前已上市的共有 4 種單株抗體，其中有 1 種針對的是 CGRP 受體(erenumab)，另外 3 種則是針對 CGRP 分子(galcanezumab, fremanezumab, eptinezumab)。這 4 種單株抗體，都曾分別針對陣發性偏頭痛以及慢性偏頭痛，分別進行臨床試驗，並取得了一致性的成功。

因此，這 4 種單株抗體也先後獲准上市。我國目前市面上可得的選擇為 galcanezumab (Emgality) 和 fremanezumab (Ajovy)。Galcanezumab 透過 EVOLVE-1 和 EVOLVE-2 兩個臨床試驗，證實了

在陣發性偏頭痛的療效[21,22]，也透過 REGAIN 這個臨床試驗，證實了在慢性偏頭痛的療效[23]，其中 EVOLVE-2 和 REGAIN 這 2 個試驗台灣都參與其中。而 fremanezumab 則是透過 HALO EM 跟 HALO CM 這 2 個臨床試驗分別證實了其於陣發性偏頭痛和慢性偏頭痛的療效[24,25]。這 2 個藥物，後續又分別透過 CONQUER 和 FOCUS 這 2 個臨床試驗，證實了其於難治型偏頭痛病患的療效，也就是經歷 2-4 種預防用藥治療失敗的病患[26,27]。

單株抗體類的藥物，安全性是最常被探討的優勢之一，在治療期間，最常見的副作用是注射反應，也就是注射部位的紅腫熱痛，大部分會在幾天內自行緩解，其他的不良反應並不常見，後續有一些臨床實務的研究，指出便秘是可能的副作用之一，尤其是使用 erenumab 治療的患者。另外在文獻中，也經常被探討的就是開始發揮作用所需的時間較短，不少臨床試驗的事後分析都指出，注射後在 1 週內就能看出治療組和安慰劑組的差異，有些研究甚至認為，差異在注射後 1 天就能看到。

雖然這些資料看來相當讓人驚豔，不過我們對於療效仍需要有比較務實的理解跟期待，這些研究所比較的是，兩組病患之間，注射完第 1 週或第 1 天，有偏頭痛發作病患比例上的差異，但在個別病患，倒不見得會有如此明顯而迅速的療效。

此外，雖然近來的文獻都指出了單株抗體卓越的療效，但並非所有病患都能夠得到如此良好的療效，尤其是如果治療時間不夠長，短期間不一定能看出療效，以 galcanezumab 在 REGAIN 試驗的資

料看來，3 個月的治療下來，只有約近 3 成的慢性偏頭痛病患，可以達到 50 % 的頭痛頻率進步，而根據 fremanezumab 在 HALO CM 試驗的資料，3 個月後有約近 4 成左右可以產生療效，不過這數字上的差異，其實也不代表 2 種抗體之間療效孰優孰劣，畢竟這是 2 個不同的臨床試驗，除了試驗上的設計有所不同，更重要的是安慰劑效應也不同。

在臨床實務上，單株抗體的給付條件和肉毒菌素的給付規定相仿，只有頑固型慢性偏頭痛病患可以申請，病患需符合慢性偏頭痛診斷，並經歷 3 種或以上預防用藥的治療失敗，其中至少包括 topiramate，首次申請如果通過會給付 3 個月的療程，病患如果產生 50% 或以上的頭痛頻率進步，則可申請後續的 3 個月療程，這 6 個月的療程結束後，半年內不得再申請，申請時須檢附病歷資料與頭痛日記佐證。

根據健保給付規範，肉毒菌素與單株抗體不能併用，換句話說，所申請給付的療程在時間上不能有所重疊，然而在學理上，肉毒菌素注射可能可以減少 CGRP 的釋放，而單株抗體則是阻斷 CGRP 釋放後的作用，因此合併使用，同時阻斷上下游的機轉，可能有協同效應(synergistic effect)，實務上，目前也有一些小規模的研究指出，若肉毒菌素注射後有些許進步，但療效不甚理想者，加上單株抗體合併治療，有更優越的療效[28]。

另外值得一提的是，雖然 CGRP 單株抗體，在臨床試驗上已經證實了其於陣發性偏頭痛與慢性偏頭痛的療效，但目前健保只有條件給付於慢性偏頭痛的治療，若擱置健保給付規定不談，其實單株抗體也可用於陣發性偏頭痛的治療，相較之下，肉毒菌素注射根據臨床試驗結果只適用於慢性偏頭痛，並不適用治療陣發性偏頭痛及緊縮型頭痛患者。

這些注射型藥物的問世，給予偏頭痛病患更多元的治療選擇，在療效方面，這些注射型藥物不亞於傳統的口服治療用藥，在安全性方面，以及臨床使用的便利性方面，都優於傳統的口服用藥。目前比較注射型預防用藥以及口服預防用藥的臨床研究並不多，但根據 FORWARD 和 HER-MES 這些研究[29,30]，注射型預防用藥的耐受性優於傳統劑型 topiramate，甚至在療效方面，似乎也略勝一籌，不過，這些研究僅止於特定藥物之間的比較，其結

論是否適用於緩釋型 topiramate 甚至是其他的口服預防用藥，仍有待後續更多的研究。

隨著對偏頭痛病生理機轉的進一步了解，近年來的新藥也如雨後春筍一般接連上市，也帶來偏頭痛病患的新希望，期待在不久的將來，可以見到偏頭痛在全球疾病負擔排名的下降。

聲明

本研究之利益衝突：無。知情同意：無。受試者權益：無人體或動物實驗。

參考文獻

1. Dodick DW. Migraine. *Lancet* 2018;391:1315-30.
2. Wang SJ, Fuh JL, Young YH, et al. Prevalence of migraine in Taipei, Taiwan: A population-based survey. *Cephalalgia* 2000;20:566-72.
3. Disease GBD, Injury I, Prevalence C. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* 2017;390:1211-59.
4. Steiner TJ, Stovner LJ, Vos T, et al. Migraine is first cause of disability in under 50s: Will health politicians now take notice? *J Headache Pain* 2018;19:17.
5. Lipton RB, Munjal S, Alam A, et al. Migraine in America Symptoms and Treatment (MAST) Study: Baseline study methods, treatment patterns, and gender differences. *Headache* 2018;58:1408-26.
6. Buse DC, Armand CE, Charleston Lt, et al. Barriers to care in episodic and chronic migraine: Results from the Chronic Migraine Epidemiology and Outcomes Study. *Headache* 2021;61:628-41.
7. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache

- Disorders, 3rd ed. Cephalalgia 2018;38:1-211.
8. Ashina S, Terwindt GM, Steiner TJ, et al. Medication overuse headache. *Nat Rev Dis Primers* 2023;9:5.
 9. Lau CI, Wang YF. Treatment Guideline Subcommittee of the Taiwan Headache S. 2022 Taiwan Guidelines for Acute Treatment of Migraine. *Acta Neurol Taiwan* 2022;31:89-113.
 10. Edvinsson L, Haanes KA, Warfvinge K, et al. CGRP as the target of new migraine therapies - Successful translation from bench to clinic. *Nat Rev Neurol* 2018;14:338-50.
 11. Kuca B, Silberstein SD, Wietecha L, et al. Lasmiditan is an effective acute treatment for migraine: A phase 3 randomized study. *Neurology* 2018;91:e2222-32.
 12. Goadsby PJ, Wietecha LA, Dennehy EB, et al. Phase 3 randomized, placebo-controlled, double-blind study of lasmiditan for acute treatment of migraine. *Brain* 2019;142:1894-904.
 13. Croop R, Goadsby PJ, Stock DA, et al. Efficacy, safety, and tolerability of rimegepant orally disintegrating tablet for the acute treatment of migraine: A randomised, phase 3, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2019;394:737-45.
 14. Lipton RB, Croop R, Stock EG, et al. Rimegepant, an oral calcitonin gene-related peptide receptor antagonist, for migraine. *N Engl J Med* 2019;381:142-9.
 15. Lipton RB, Dodick DW, Ailani J, et al. Effect of Ubrogapant vs Placebo on Pain and the Most Bothersome Associated Symptom in the Acute Treatment of Migraine: The ACHIEVE II Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019;322:1887-98.
 16. Dodick DW, Lipton RB, Ailani J, et al. Ubrogapant for the treatment of migraine. *N Engl J Med* 2019;381:2230-41.
 17. Wu JW, Yang CP; Treatment Guideline Subcommittee of the Taiwan Headache S. 2022 Taiwan Guidelines for Preventive Treatment of Migraine. *Acta Neurol Taiwan* 2022;31:164-202.
 18. Aurora SK, Dodick DW, Turkel CC, et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: Results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 1 trial. *Cephalalgia* 2010;30:793-803.
 19. Diener HC, Dodick DW, Aurora SK, et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: Results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 2 trial. *Cephalalgia* 2010;30:804-14.
 20. Wang YF. OnabotulinumtoxinA injection in the treatment of chronic migraine. *Prog Brain Res* 2020;255:171-206.
 21. Stauffer VL, Dodick DW, Zhang Q, et al. Evaluation of galcanezumab for the prevention of episodic migraine: The EVOLVE-1 randomized clinical trial. *JAMA Neurol* 2018;75:1080-8.
 22. Skljarevski V, Matharu M, Millen BA, et al. Efficacy and safety of galcanezumab for the prevention of episodic migraine: Results of the EVOLVE-2 Phase 3 randomized controlled clinical trial. *Cephalalgia* 2018;38:1442-54.
 23. Detke HC, Goadsby PJ, Wang S, et al. Galcanezumab in chronic migraine: The randomized, double-blind, placebo-controlled REGAIN study. *Neurology* 2018;91:e2211-21.
 24. Silberstein SD, Cohen JM, Seminerio MJ, et al. The impact of fremanezumab on medication overuse in patients with chronic migraine: Subgroup analysis of the HALO CM study. *J Headache Pain* 2020;21:114.
 25. Dodick DW, Silberstein SD, Bigal ME, et al. Effect of Fremanezumab compared with placebo for prevention of episodic migraine: A randomized clinical trial. *JAMA* 2018;319:1999-2008.
 26. Mulleners WM, Kim BK, Lainez MJA, et al.

- Safety and efficacy of galcanezumab in patients for whom previous migraine preventive medication from two to four categories had failed (CONQUER): A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. *Lancet Neurol* 2020;19:814-25.
27. Ferrari MD, Diener HC, Ning X, et al. Fremanezumab versus placebo for migraine prevention in patients with documented failure to up to four migraine preventive medication classes (FOCUS): A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. *Lancet* 2019; 394:1030-40.
28. Wang YF, Wang SJ. CGRP targeting therapy for chronic migraine-evidence from clinical trials and real-world studies. *Curr Pain Headache Rep* 2022;26:543-54.
29. Rothrock JF, Adams AM, Lipton RB, et al. FORWARD study: Evaluating the comparative effectiveness of OnabotulinumtoxinA and topiramate for headache prevention in adults with chronic migraine. *Headache* 2019;59:1700-13.
30. Reuter U, Ehrlich M, Gendolla A, et al. Erenumab versus topiramate for the prevention of migraine - A randomised, double-blind, active-controlled phase 4 trial. *Cephalalgia* 2022;42: 108-18.

Recent Advances in Pharmacological Treatment of Migraine

Yen-Feng Wang

Abstract: Migraine has been one of the leading causes of disease-related disability globally, and has been under-recognized and under-treated. Migraine can be divided into episodic migraine (EM) and chronic migraine (CM) based on the headache frequency and disease duration. According to the recently published guidelines by the Taiwan Headache Society, first-line oral agents for acute treatment consist of migraine-specific agents, namely triptans, and non-specific agents, namely acetaminophen, ibuprofen, naproxen and diclofenac, and parenteral prochlorperazine is also recommended. Newer migraine-specific medications target 5-HT_{1F} receptor, i.e. ditans, or calcitonin gene-related peptide (CGRP) receptor, i.e. gepants. Second-line agents include ergots, other non-steroidals, and parenteral ketorolac and metoclopramide. Stratified care is a recommended approach in the acute treatment, and migraine-specific medications should be considered first for patients with moderate to severe attacks. For patients with higher headache frequencies, greater functional disabilities, or failure or contraindications for acute treatment, preventive treatment should be considered to reduce the attack frequency. First-line agents for EM include propranolol, topiramate, and flunarizine, whereas second-line agents are amitriptyline, valproic acid, and CGRP monoclonal antibodies. On the other hand, topiramate, flunarizine, onabotulinumtoxinA, and CGRP monoclonal antibodies are first-line agents for CM, and other agents commonly used in the preventive treatment of EM are second-line agents. OnabotulinumtoxinA and CGRP monoclonal antibodies, when compared with oral preventive medications, are characterized by longer duration and better tolerability. The availability of these newer agents is revolutionizing the management of migraine, and is expected to significantly improve the treatment outcome and quality of life of migraine patients.

Key Words: migraine treatment, guideline, CGRP, injectable medication, prognosis

(Full text in Chinese: Formosan J Med 2024;28:202-11) DOI:10.6320/FJM.202403_28(2).0009

Department of Neurology, Neurological Institute, Taipei Veterans General Hospital, Taipei, Taiwan

Address Correspondence to: Yen-Feng Wang, Department of Neurology, Neurological Institute, Taipei Veterans General Hospital, No. 201, Shi-Pai Road, Bei-Tou District, Taipei, Taiwan. E-mail: yfwang851106@gmail.com

神經調控的觀念和疼痛介入性治療的新進展

溫永銳^{1,2}

摘要：近年來對慢性疼痛的研究越來越豐富，雖然仍無法完全解除病人的疼痛，但治療手段及觀念更完備。除了止痛藥、復健、手術、及注射阻斷外，現在更加入神經調控(neuromodulation)技術，將非藥物、非破壞性、低侵入性、長期止痛為目標的電刺激裝置植入體內。雖然傳統的脊髓刺激器(spinal cord stimulator)已將近 50 年，但是近 10 幾年來發展出許多新的刺激技術，如：高頻刺激(high-frequency)、爆發型(burst)刺激、封閉迴路型(closed-loop)刺激、差異標靶多路(differential targeted multiplexed)刺激等，不僅提高止痛效率，改善情緒和生活機能，臨床的應用也更廣泛。又如迷走神經刺激器用於慢性頭痛、各種暫時或永久的周邊神經刺激器，都將神經調控觀念更全面地運用在慢性疼痛治療上，將逐漸替代嗎啡類止痛藥，成為治療頑固型疼痛病人的新趨勢及新主流。

關鍵詞：慢性頑固性疼痛，神經調控，脊髓刺激器，迷走神經刺激器，周邊神經刺激器
(台灣醫學 Formosan J Med 2024;28:212-20) DOI:10.6320/FJM.202403_28(2).0010

慢性疼痛觀念的進展

近數 10 年來疼痛醫學的基礎研究發展迅速，例如 2021 年的諾貝爾生理醫學獎就頒給發現 TRPV1 受器的 David Julius 教授，以獎勵他對 TRPV1 受器又稱「辣椒素受器」，在溫度誘發疼痛的貢獻[1]。

而對疼痛機轉的更深層認識，臨床上也重新檢視慢性疼痛的分類：早期將疼痛只分成神經病變疼痛(neuropathic pain)及傷害性疼痛(nociceptive pain)，現在加上另一個分類，稱為 nociplastic pain，把纖維肌痛症(fibromyalgia)或複雜性局部疼痛症候群(complex regional pain syndrome)等這些不易分類的慢性疼痛歸類，同時提出相關的治療方向及使用藥物建議[2]。同時確認傷害性造成身體疼痛外，社會文化的因素如生理性及精神等層面，也會改變或加劇病人的疼痛，造成失能、生活機能的喪失、疼痛機制或路徑的改變，及藥物的濫用等。例如：精神層面可能造成憂鬱症、認知功能下降、無助感加劇、焦慮、及注意力下降，在社會功能方面造成了社交萎縮、人際關係下降、失能獨居、及自殺傾向增加[2]。

所以臨床上病人的疼痛，往往只是冰山的一角。在疼痛症狀下，可能混合了多種的器質性疼痛問題、廣泛性疼痛、憂鬱焦慮、毀滅性思考模式、自尊喪失、社會孤立、及物質成癮的行為。

對於這麼複雜的慢性疼痛狀況，完整的醫療的解決策略應該包括：減輕疼痛的敏感度、增加內源性的止痛機制、以及尋求身心的平衡(body mind balance)。因此，可以用藥物，例如：消炎止痛藥、神經補助藥、鴉片類管制藥等。物理治療，如：復健、職能治療、替代療法如按摩、針灸。介入性疼痛治療，例如：注射治療、神經阻斷或破壞、神經調整。加上精神的支持，如：精神治療、團體治療。改變生活方式，如：運動、減重、營養等。綜合這些多模式的止痛治療(multimodal analgesia, MMA)，目標不只止痛，更要能提高病人的生活品質[3]。

介入性疼痛控制及神經調控觀念的應用

因此，本文特別提出疼痛科醫師常用的止痛觀念及技術，尤其是：介入性疼痛治療、神經調控，並介紹目前神經調控相關的最新技術。

¹中國醫藥大學附設醫院麻醉部疼痛治療暨研究中心，²中國醫藥大學醫學系
通訊作者聯絡處：溫永銳，中國醫藥大學附設醫院麻醉部疼痛治療暨研究中心，台中市北區育德路 2 號。
E-mail: yray.wen@gmail.com; yrwen@mail.cmu.edu.tw

一. 介入性疼痛治療

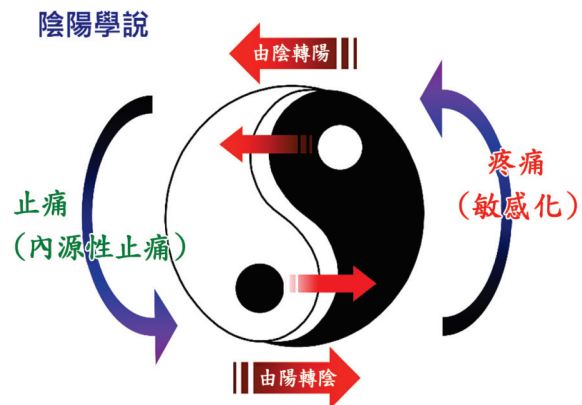
為什麼需要積極地採用介入性疼痛治療？有幾個理由：(一)傳統的止痛藥療效低，需長期使用，且容易造成許多副作用。其中，嗎啡類藥物又特別引起嚴重副作用，包括濫用、誤用或成癮。(二)人口結構改變，高齡病患增加，這類病人健康退化，往往有多種內科合併症，接受手術的意願也低。(三)目前介入性治療的技術及設備進展非常快，不只可以快速止痛，病人滿意度高，越來越多的臨床研究報告也都支持其療效。

以下背痛為例：無論其原因為何，以藥物、局部按摩、針灸復健或手術外，疼痛專科醫師會在治療不同階段，加入適合介入性治療，達到短、中、長期的止痛。由於介入性治療的技術不斷翻新，由早期的局部性激痛點注射、類固醇注射、及周邊神經阻斷，到近幾年利用影像引導，如超音波、C-臂 X ray、CT 引導的注射技術，採用高頻熱凝破壞、脈衝式射頻、各類增生注射治療（葡萄糖、濃縮自體血小板、或幹細胞等），神經解套術、水冷式射頻、椎盤內注射、椎盤纖維環成形術、椎盤髓核成型術、硬膜外粘連分離術、經皮椎間孔鏡等，都屬於介入性疼痛治療範疇。但在台灣，還缺一塊的介入性治療技術尚待彌補，這就是神經調控治療！這包括了後面介紹的脊椎刺激器 (spinal cord stimulator, SCS)，迷走神經刺激器 (vagus nerve stimulator, VNS)、及週邊神經刺激器 (peripheral nerve stimulator, PNS)等。

二. 神經調控觀念

神經調控的定義，根據過國際神經調控學會 (International Neuromodulation Society)，它是一種技術，可以直接作用於神經系統；主要是經由電刺激或藥理方式，直接對神經活性做改變 (alteration) 及調控 (modulation)，達到治療疾病的目的。這包括了許多技術，針對的疾病種類也不同，如：脊髓刺激器 (SCS)、鞘內泵 (intrathecal pump, ITP)、深腦刺激器 (deep brain stimulation, DBS) 等。而疼痛，絕對是神經調控的重要治療領域。

近年來，對疼痛神經學的研究，包括脊髓傳遞路徑及參與腦區、神經互動迴路、分生調控機制等，清楚地了解人體神經系統會對慢性疼痛做動態性、



圖一：對應中醫的陰陽學說在慢性疼痛「神經調控」理論

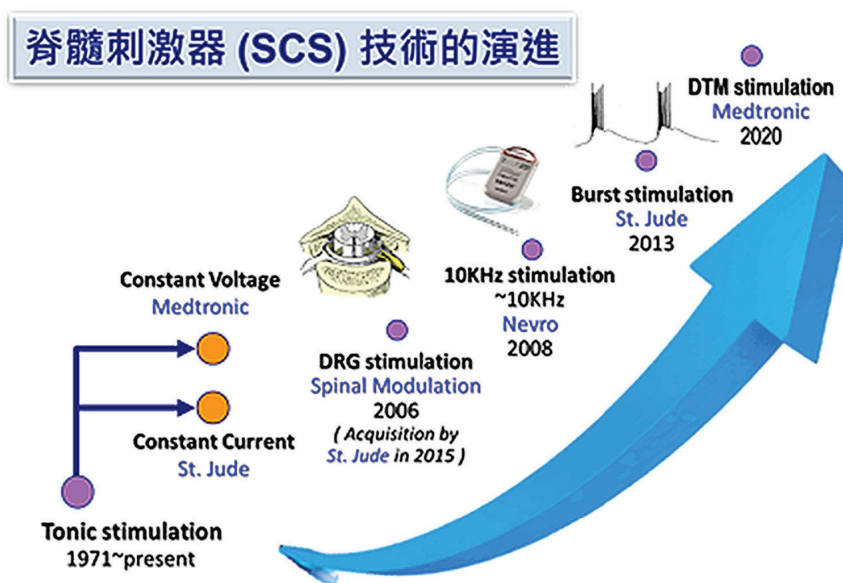
可塑性 (plastic)、雙向性的控制，包括反覆強化疼痛神經的敏感化 (hypersensitivity)、或內源地抑制疼痛敏感 (endogenous inhibitory system) 及釋放減敏物質 (如：endorphin)。而神經調控，就好像中醫的「陰陽調節」：當疼痛加劇「由陽轉陰」出現 sensitization 時，我們可以利用強化內源性抑制系統來減少疼痛「由陰轉陽」(圖一)。

此外，醫材技術的快速進步，刺激裝置的迷你化、無線化、及安全性、可調控晶片製造的成熟等，使得以非藥物、非破壞性、低侵入性、長期植入神經電刺激裝置的安全有效，更為醫界接受。雖然其單價目前仍偏高，而繼國外醫療保險普遍接受這類治療後，台灣健保署也逐漸將這類治療納入健保，分別通過全額給付迷走神經刺激器應用於頑固性癲癇病人 (2020 年)、深腦刺激器應用於巴金森氏病人 (2022 年)、及部分給付脊髓刺激器應用於頑固性疼痛病人 (2022 年)。可預見未來，不同模式的植入式電刺激器或微型給藥裝置，將更廣泛普遍的應用於各類疾病。以下針對慢性疼痛控制，分別簡述目前幾種新型的神經調控裝置，包括：新型脊髓刺激器、迷走神經刺激器、及周邊神經刺激器。

傳統及新型的脊髓刺激器

一. 傳統的脊髓刺激器

脊髓刺激器 (spinal cord stimulation) 主要的病人，包括長期頑固性的背痛合併放射性神經疼痛，



圖二：目前市面上幾種新型的脊髓刺激器的演進

病因可能是椎板切除後症候群(failed back surgery syndrome, FBSS)、脊髓神經病變(radiculopathy)、複雜性局部疼痛症候群(CRPS)、缺血性疼痛(peripheral ischemic pain)、及頑固性心絞痛(refractory angina pectoris)，這包含上、下肢類似病變疼痛的病人[4]。

裝置包括三大部分：刺激電極(electrode or probe)、體內可調式電池 (internal programmable generator, IPG)、及體外調節器 (external device)。植入手術分成兩階段，分別為測試期(trial phase)及永久植入(permanent implant)。這樣做的目的是因為並非所有的病人都可以適應或接受長期植入的電刺激，且療效的滿意度也必須經過測試。當病人經過幾天至約 1 週的測試期，並對止痛效果滿意後，才考慮永久植入。療效取決於非常多的因素，包括：疼痛種類、病人選擇、情緒因素、預期滿意度、手術技術、電極位置、刺激參數、長期植入副作用、手術及裝置本身的長期併發症等[5]，但這些並非本次文章主要內容，需另文說明。

傳統的 SCS 發展已超過 40 年，最早是基於 Melzack and Wall 於 1965 年提出的「門閥理論」(Gate control theory)[6]，以低頻的電流刺激脊髓背柱的特定區域，藉以興奮傳遞非疼痛感覺的粗神

經，來抑制傳遞疼痛的細神經，所謂「以麻代痛」的治療方式，這系統也經過許多臨床及基礎的研究證實其療效。但是，數 10 年的臨床報告顯示，其療效大約只能讓大約 55-60% 植入病人，得到大於 50% 的疼痛減輕 (50-50 effect)[7]。雖然植入 SCS 的病人，大部分屬於使用嗎啡無效或效差的狀況，而 SCS 是可接受的替代療法，但畢竟效果有限，不能滿足大多人的無痛需求。於是，新一代的 SCS 在這近 20 年來不斷出現，並有取代傳統 SCS 的趨勢(圖二)。

二. 新型的脊損刺激器

(一) 高頻脊髓神經刺激器 (high-frequency SCS, HF-SCS, HF10)

傳統的 SCS 屬於低頻刺激(60-120 Hz)，放電時病人會有局部麻刺的感覺，且須覆蓋在疼痛部位[8]。因此，手術植入時，必須將刺激電極精確放置在疼痛的脊髓部位，稱為定位(mapping)。

新型的高頻電刺激，以 1 萬赫茲(10K Hz，或簡稱 HF10)頻率刺激，完全顛覆傳統的低頻刺激。其中，SENZA study [9] 1 年的追蹤報告顯示，HF10 在背痛和下肢痛的效果都優於低頻 SCS。統計結果止痛效果超過 50% 以上的病人，在下肢放射痛大約有 83.5% 病人減輕 (簡稱 83-50 effect)，對下背痛

止痛達到 84.2% (84.2-50 effect)，相對於對照組使用傳統低頻的病人只有下肢 55.0% (55-50 effect) 和下背 43.8% (43-50 effect)，是有顯著的差異。代表傳統低頻刺激不易減輕的下背痛，在 HF10 可以輕鬆完成。而這個療效可以一直維持到 2 年的追蹤研究[10]。

此外，高頻病人不會感受麻刺的電感，而且電極放置的節段，只要放在胸椎 T8 到 T11 間，完全不需要做電極定位。長期治療後，病人使用的鴉片類藥物可以減少甚至不用。除了下背及下肢痛應用外，對頸部及上肢頑固型疼痛，也有類似療效。另 1 篇多中心前瞻研究顯示，HF SCS 不只明顯改善上肢及頸部疼痛，也改善病人生活品質、殘障程度、及滿意度[11]。

高頻是不是只有 10k Hz 才會有效呢？後來的 RROCO study 發現[12]，降低刺激頻率也有效。病人隨機測試 1K, 4K, 7K, 10KHz，都有類似的止痛效率，然而使用 1K Hz 可以減少高頻電刺激的耗電量達 60-70%，因此可延長電池壽命，該研究建議可以只採用 1K Hz SCS，然而此結論並未得到後續的支持。

(二) 爆發式脊髓神經刺激器(burst SCS)

Burst 刺激是指陣發型或爆發式的放電，以相對於傳統 SCS 的連續強直性(tonic)刺激。爆發式的刺激，可以在大腦產生較強電流及較強的止痛效果。Burst SCS 的參數是每秒 40 Hz bursts，每個 burst 內有 5 個波(pulses)，每個 pulse 是 1 msec 波寬和 500 Hz [13-15]。

大腦的研究發現，40 Hz 的刺激與正常大腦內的自然震盪頻率接近，其效果不只可以減輕疼痛，甚至可以改善情緒。生理上，疼痛傳遞上行路徑有兩大類，其中外側區別路徑 (lateral discriminatory pathway) 負責疼痛訊號的感受，而內側情感/注意力路徑 (medial affective/attentional pathway) 負責情緒和認知調節[16]。傳統的 tonic SCS 只能作用在外側路徑(lateral pathway)，而 Burst SCS 則可以同時控制內側和外側兩路徑[16]。

最有名的研究是 Sunburst study [17]，這是大型多中心、隨機單盲、交叉的研究。100 名病人隨機分派到傳統或爆發式刺激組，12 週刺激後，休息一段 wash-out 期，再轉換到另一組刺激參數。結果

顯示 1 年後，這兩組的病人止痛效果相同，而明顯有效的病人約 60%。其中，大約 70% 的病人傾向選擇 Burst SCS，只有大約 24% 的病人傾向選擇 tonic SCS，而 burst 病人同樣沒有感受的傳統電刺激的麻刺感。

1. 封閉迴路式神經刺激器(closed-loop SCS)

傳統低頻 SCS 是開放式迴路(open-loop)設計，有固定的輸出電量。由於電刺激是固定的，病人的麻刺電感，會因為身體的體位改變，而有不同的強度。例如站立、坐下、平躺、咳嗽，都會變化，如此電量不只沒辦法維持在有效治療範圍(therapeutic window)內，有時過強刺激反而造成不舒服的感覺，如：咳嗽、平躺，影響治療品質。而封閉迴路式神經刺激器，是以電誘發複合動作電位(evoked compound action potentials, ECAP)技術，達到動態的電量輸出，讓刺激強度控制在治療範圍內[18]。ECAP 在電路的設計上，保留感測電極上電流強度的迴路，故可以自我調整電量輸出，讓病人不會因為姿勢改變有電量強弱差別感覺。

最初的研究是澳洲進行的 Avalon study [19]，這是一個單臂的觀察型研究，35 名永久植入的病人，觀察 3-6 個月後，發現下肢痛及背痛至少 50% 減輕的百分比，可以達到 85% 及 82% 的病人；同時簡易疼痛量表、生活品質、背痛殘障程度、及睡眠都有明顯的改善。後續更完整的研究，以多中心、隨機雙盲、雙臂平行設計，發現的 125 植入病人，在 1 年、3 年的表現，都遠優於傳統的開迴路式神經刺激器(open-loop SCS) [20,21]。不只整體疼痛減輕程度可以達 72.3%，大於傳統 SCS 的 56.2%、50% 疼痛減輕的病人可以達 83% (83-50 effect)，而 80% 疼痛減輕的病人更可以達 56% (56-80 effect)。其它生活品質、情緒、睡眠、及嗎啡減量上，也都有較好的表現[21]。作者的假說，是因為 closed-loop SCS 可提供較長的止痛時間，因此有較優越的治療效果。

2. 差異式標靶多路脊髓神經刺激器(differential targeted multiplexed or DTM SCS)

DTM SCS 的刺激設計又與前面幾類的 SCS 完全不同。簡單的說，DTM 是綜合了低頻與高頻的刺激參數，讓低頻跟高頻在不同的電極上交叉反覆的刺激。而依據其原始理論，認為在這種的刺激狀

態下，可以同時作用在神經元及神經膠細胞上，達到不同的止痛效果。目前疼痛研究發現，脊髓內神經膠細胞的數量遠超過神經元，是神經元的 12 倍 [22]。而慢性的神經病變疼痛，除了神經元敏感化外，神經膠細胞，不論是微膠細胞(microglia)，或者是星狀膠細胞(astroglia)，都會參與神經性疼痛的興奮跟維持[23]。

最早的動物研究上，發現 DTM 刺激可比單獨低頻或高頻刺激更有效的抑制疼痛，並減輕神經膠細胞相關的轉譯體 (transcriptomes)[22,24,25]。在人體的多中心隨機雙盲研究[26]，也發現 1 年後，DTM SCS 比傳統低頻 SCS 更有效地減輕疼痛 (80-50 vs. 51-50)，而大於 80%疼痛減輕的病人比率達 69%，下肢疼痛減輕 VAS 分數在 DTM 和 傳統 SCS 分別是 5.36 vs. 3.37，而生活品質、殘障量表、及滿意度，DTM 都優於傳統 SCS。

3. 超高頻脊髓刺激器(ultrahigh frequency SCS, UFH-SCS)

台灣事實上也參與了新型脊髓刺激器的研發。我們團隊，藉由脈衝式射頻治療作用在背根神經節的介入性疼痛治療技術，開發出可置放於脊髓硬膜外的超高頻電刺激電極及植入式刺激器。在神經結紮的神經性疼痛大鼠上，利用超高頻 500 kHz 的刺激，以間歇的刺激方式，作用於胸椎脊髓硬膜外，發現以 5 分鐘、10 分鐘、20 分鐘 UHF 刺激，止痛效果可由數小時延長至第 2 天。同時在大腦的紀錄電極可發現，前額葉體感覺區 (pre-frontal somatosensory cortex)和代表情緒控制的前扣帶迴 (anterior cingulate cortex)，都可以有明顯的疼痛訊號抑制。

我們也完成 2 項小型的前驅型人體試驗，分別將電極暫時性的植入背根神經節或脊髓背柱，發現 UHF SCS 均有止痛效果。其中 SCS 的試驗，病人共 10 位，連續 5 天刺激後，最大的 VAS 分數可以由平均 7.9 降到 3.1，平均的 VAS 疼痛分數，也由 6.2 降為 1.1，且所有病人，沒有發生嚴重的副作用。簡易疼痛量表上大部分的干擾因子都有明顯的改善，而殘障量表，重殘比率也在刺激第 5 天後減到最低，所有效果可繼續維持約 1 週。目前此刺激參數已申請多國專利，並將於 2023 年在美國進行多中心大規模的樞紐性臨床試驗(Pivotal study)。

迷走神經刺激器

自 1997 年美國 FDA 通過迷走神經刺激器 (vagus nerve stimulation, VNS)，發展也超過 20 年。植入式 VNS，需以手術在頸部迷走神經繞上電極，並接上內植式電池(IPG)，最早的臨床應用是治療頑固型癲癇症，但適應症也慢慢擴張到不同的疾病，包括重度憂鬱症、阿茲海默症等[27]。雖然有病例報告 VNS 用於偏頭痛或叢集頭痛，但大部分的回溯研究顯示證據不夠。迷走神經掌管體內大部分的副交感神經控制，包含了 80% 的輸入神經及 20% 的輸出神經，可以對中樞神經系統及周邊標的器官間，作雙向的調控，其中包括是腸胃道著名的「益生菌-腸-腦迴路連結(microbiota-gut-brain communication)」。

不同於傳統植入式 VNS，近幾年發展出多種體外經皮的 VNS，如可以手持方式作用頸部迷走神經路徑的非侵入式 VNS (noninvasive VNS)[28]，或戴耳機方式作用於耳郭或外耳道的 auricular VNS[29]。已有研究證實，這類非侵入性 VNS 可以減輕偏頭痛及叢集型頭痛[28-30]。此外，迷走神經可透過下視丘-腦垂體-腎上腺路路徑(HPA axis)，抑制巨噬細胞釋放 TNF-alpha 而具有消炎特性，大腦可以透過 HPA 迴路及腸腦迴路來調控腸胃道機能 [31]。

雖然詳細機轉目前還不是非常清楚，但是動物研究發現，經由減輕腸胃系統的發炎，對治療克隆氏症(Crohn's disease)和潰瘍性結腸炎(ulcerative colitis) 及其疼痛具有潛力[31]。類似消炎機制，也被認為可能對纖維肌痛症及慢性退化關節炎有治療潛力[32,33]。

周邊神經刺激器

周邊神經刺激器(peripheral nerve stimulation, PNS)是很籠統的名詞，統稱臨床上不同種類的刺激方式，包括長期植入式周邊神經刺激器(permanent PNS)、穿皮神經刺激器(percutaneous PNS)，及復健常用的經皮神經刺激器(transcutaneous nerves stimulator, TNS)。其中，穿皮神經刺激器(percutaneous PNS)又包括，皮下植入

電極的周邊神經場域刺激器(peripheral nerve field stimulation, PNfS)及透皮針刺型(percutaneous electrical nerve stimulation (PENS)。如果放大定義，其實電針灸刺激，也可以被歸類在 PNS 的一員。

最傳統的 PNS 是永久植入式型，往往需要以手術方式同時植入電池(IPG)。最常見的是植入後腦的枕神經上，同時刺激枕大神經、枕小神經及第 3 枕神經，治療偏頭痛或其它頭痛。PNS 也可以植入薦椎神經，用來控制膀胱過動症(overactive bladder)、腸躁症(irritable bowel syndrome)、骨盆腔疼痛、及會陰部疼痛。由於電池體積較大，在周邊神經附近造成不便。這幾年也開發出來一種不需要電池(IPG)的 PNS，其電線的體表端是微型電源接收器，可以經由貼附皮外皮膚的 IPG 進行充電，例如 Nalu system [34]。

由於傳統的植入式 PNS，需要進行一個小手術來植入和固定電極及電池，容易合併一些問題如：電極移位失效、導線脫落、手術傷口感染、電池造成皮膚破損、電池價位高等；所以最新開發的周邊神經器，是不帶電池，不需要手術，直接以超音波引導注射植入，且價位較低。其好處是對有些表淺周邊神經，以簡單方式將 PNS 做中長期的植入，例如 sprinter PNS 可以植入 60 天，StimRouter 可以長期植入，而這些 PNS 的療效，發現可以對 50-60% 的肩部手術後疼痛病人達到 50% 的疼痛減輕[35]。

雖然身體大部分周邊神經都有病例報告或研究，但是目前對 PNS 的最佳適應症及最好療效還未定論。近年來開始有些回溯性研究，分析 PNS 的整體療效。譬如說在 2020 年研究，分析了 754 篇論文，最後只有 14 篇可以進行客觀分析[36]。其結論依證據的強弱，發現現階段止痛效率最強(level I)的疾病是偏頭痛及慢性下背痛，其次 level II 包括叢集性頭痛、中風後肩部疼痛、及四肢或軀幹的神經病變疼痛，而 Level III 的痛症為骨盆腔疼痛。未來，對於 PNS 的選擇則需更多的大型研究支持。

結論

本文以疼痛科醫師的角度，提出了介入性疼痛治療選項中最具潛力的神經調控觀念及治療技術。基於此觀念所開發的 SCS、VNS、及 PNS，

在可預見的將來，會越來越廣泛的應用在各類頑固型的疼痛病人。雖然其中許多治療裝置必須以手術方式植入體內，但是隨著醫材技術的提高、晶片調控的靈活度、及對神經調控相關生理知識的探索，這類非藥物、非破壞、低侵入性、可逆轉或可移除的疼痛晶片控制，將可為慢性疼痛治療版圖，加上最後一塊的拼圖。

聲明

本文作者目前是精能醫公司的科學顧問和董事會成員，該公司正在開發一種新型植入式脊髓刺激器裝置，作者還持有該公司的股票。

參考文獻

1. 【2021 諾貝爾生理或醫學獎】為何會有「熱熱的、刺刺的」感覺？溫度與觸覺受體的發現。泛科學 PanSci, 2021。https://pansci.asia/archives/332251/ Accessed December 19, 2023.
2. Cohen SP, Vase L, Hooten WM. Chronic pain: An update on burden, best practices, and new advances. *Lancet* 2021;397:2082-97.
3. Knotkova H, Hamani C, Sivanesan E, et al. Neuromodulation for chronic pain. *Lancet* 2021;397:2111-24.
4. Mekhail N, Visnjevac O, Azer G, et al. Spinal cord stimulation 50 years Later: Clinical outcomes of spinal cord stimulation based on randomized clinical trials-A systematic review. *Reg Anesth Pain Med* 2018;43:391-406.
5. Shamji MF, Westwick HJ, Heary RF. Complications related to the use of spinal cord stimulation for managing persistent postoperative neuropathic pain after lumbar spinal surgery. *Neurosurg Focus* 2015;39:E15.
6. Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: A new theory. *Science* 1965;150:971-9.
7. Zhang TC, Janik JJ, Grill WM. Mechanisms and models of spinal cord stimulation for the treatment of neuropathic pain. *Brain Res* 2014;1569:19-31.

8. Miller JP, Eldabe S, Buchser E, et al. Parameters of spinal cord stimulation and their role in electrical charge delivery: A review. *Neuromodulation* 2016;19:373-84.
9. Kapural L, Yu C, Doust MW, et al. Novel 10-kHz high-frequency therapy (HF10 Therapy) is superior to traditional low-frequency spinal cord stimulation for the treatment of chronic back and leg pain: The SENZA-RCT randomized controlled trial. *Anesthesiology* 2015;123:851-60.
10. Kapural L, Yu C, Doust MW, et al. Comparison of 10-kHz high-frequency and traditional low-frequency spinal cord stimulation for the treatment of chronic back and leg pain: 24-month results from a multicenter, randomized, controlled pivotal trial. *Neurosurgery* 2016;79:667-77.
11. Amirdelfan K, Vallejo R, Benyamin R, et al. High-frequency spinal cord stimulation at 10 kHz for the treatment of combined neck and arm pain: Results from a prospective multicenter study. *Neurosurgery* 2020;87:176-85.
12. Thomson SJ, Tavakkolizadeh M, Love-Jones S, et al. Effects of rate on analgesia in kilohertz frequency spinal cord stimulation: Results of the PROCO randomized controlled trial. *Neuromodulation* 2018;21:67-76.
13. Swadlow HA, Gusev AG. The impact of 'bursting' thalamic impulses at a neocortical synapse. *Nat Neurosci* 2001;4:402-8.
14. Kriek N, Groeneweg G, Huygen FJ. Burst spinal cord stimulation in a patient with complex regional pain syndrome: A 2-year follow-up. *Pain Pract* 2015;15:E59-64.
15. Sherman SM. A wake-up call from the thalamus. *Nat Neurosci* 2001;4:344-6.
16. Ahmed S, Yearwood T, De Ridder D, et al. Burst and high frequency stimulation: Underlying mechanism of action. *Expert Rev Med Devices* 2018;15:61-70.
17. Deer T, Slavin KV, Amirdelfan K, et al. Success using neuromodulation with BURST (SUNBURST) study: Results from a prospective, randomized controlled trial using a novel burst waveform. *Neuromodulation* 2018;21:56-66.
18. Lempka SF, Patil PG. Innovations in spinal cord stimulation for pain. *Curr Opin Biomed Eng* 2018;8:51-60.
19. Russo M, Cousins MJ, Brooker C, et al. Effective relief of pain and associated symptoms with closed-loop spinal cord stimulation system: Preliminary results of the avalon study. *Neuromodulation* 2018;21:38-47.
20. Mekhail N, Levy RM, Deer TR, et al. Durability of clinical and quality-of-life outcomes of closed-loop spinal cord stimulation for chronic back and leg pain: A secondary analysis of the evoke randomized clinical trial. *JAMA Neurol* 2022;79:251-60.
21. Mekhail N, Levy RM, Deer TR, et al. Long-term safety and efficacy of closed-loop spinal cord stimulation to treat chronic back and leg pain (Evoke): A double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet Neurol* 2020;19:123-34.
22. Cedeno DL, Smith WJ, Kelley CA, et al. Spinal cord stimulation using differential target multiplexed programming modulates neural cell-specific transcriptomes in an animal model of neuropathic pain. *Mol Pain* 2020;16:1744806920964360.
23. Wen YR, Tan PH, Cheng JK, et al. Microglia: A promising target for treating neuropathic and postoperative pain, and morphine tolerance. *J Formos Med Assoc* 2011;110:487-94.
24. Vallejo R, Kelley CA, Gupta A, et al. Modulation of neuroglial interactions using differential target multiplexed spinal cord stimulation in an animal model of neuropathic pain. *Mol Pain* 2020;16:1744806920918057.
25. Smith WJ, Cedeno DL, Thomas SM, et al. Modulation of microglial activation states by

- spinal cord stimulation in an animal model of neuropathic pain: Comparing high rate, low rate, and differential target multiplexed programming. *Mol Pain* 2021;17:1744806921999013.
26. Fishman M, Cordner H, Justiz R, et al. Twelve-Month results from multicenter, open-label, randomized controlled clinical trial comparing differential target multiplexed spinal cord stimulation and traditional spinal cord stimulation in subjects with chronic intractable back pain and leg pain. *Pain Pract* 2021;21:912-23.
 27. Giordano F, Zicca A, Barba C, et al. Vagus nerve stimulation: Surgical technique of implantation and revision and related morbidity. *Epilepsia* 2017;58(Suppl 1):85-90.
 28. Mwamburi M, Liebler EJ, Tenaglia AT. Review of non-invasive vagus nerve stimulation (gammaCore): Efficacy, safety, potential impact on comorbidities, and economic burden for episodic and chronic cluster headache. *Am J Manag Care* 2017;23:S317-25.
 29. Szulczewski MT. Transcutaneous auricular vagus nerve stimulation combined with slow breathing: Speculations on potential applications and technical considerations. *Neuromodulation* 2022;25:380-94.
 30. Lai YH, Huang YC, Huang LT, et al. Cervical noninvasive vagus nerve stimulation for migraine and cluster headache: A systematic review and meta-analysis. *Neuromodulation* 2020;23:721-31.
 31. Bonaz B, Sinniger V, Pellissier S. Therapeutic potential of vagus nerve stimulation for inflammatory bowel diseases. *Front Neurosci* 2021;15:650971.
 32. Martins DF, Viseux FJF, Salm DC, et al. The role of the vagus nerve in fibromyalgia syndrome. *Neurosci Biobehav Rev* 2021;131:1136-49.
 33. Cruz CJ, Dewberry LS, Otto KJ, et al. Neuromodulation as a potential disease-modifying therapy for osteoarthritis. *Curr Rheumatol Rep* 2023;25:1-11.
 34. Kalia H, Pritzlaff S, Li AH, et al. Application of the novel Nalu Neurostimulation System for peripheral nerve stimulation. *Pain Manag* 2022;12:795-804.
 35. Ilfeld BM, Finneran JJ, Gabriel RA, et al. Ultrasound-guided percutaneous peripheral nerve stimulation: Neuromodulation of the suprascapular nerve and brachial plexus for postoperative analgesia following ambulatory rotator cuff repair. A proof-of-concept study. *Reg Anesth Pain Med* 2019;44:310-8.
 36. Deer TR, Esposito MF, McRoberts WP, et al. A Systematic literature review of peripheral nerve stimulation therapies for the treatment of pain. *Pain Med* 2020;21:1590-603.

Neuromodulation Concept and the Novel Advances of Interventional Pain Therapy

Yeong-Ray Wen^{1,2}

Abstract: In recent years, researches on chronic pain are getting more abundant. Although the patient's pain cannot be completely relieved so far, the means and concept of pain management are becoming more and more complete. In addition to traditional pain relief drugs, rehabilitation, surgery, and injection block commonly used by pain physicians, the technology of neuromodulation is included for treatment by implantation of a non-drug, non-destructive, low-invasive, and long-term effective electrostimulation devices in body. Taking spinal cord stimulator (SCS) as an example, although traditional low-frequency SCS have been utilized for nearly 50 years, more and newer stimulation concepts, parameters, and paradigms have been developed in the past decade, such as: high-frequency SCS (HF SCS), burst SCS, closed-loop SCS, differential targeted multiplexed (DTM) SCS, etc., not only improve the efficiency of pain relief, but also control emotion, enhance daily activities, and have a wider range of clinical applications. In addition, such as the application of vagus nerve stimulators (VNS) to chronic headache, and emergence of various permanent or temporary implantable peripheral nerve stimulators (PNS) for different peripheral neuropathic pain or degenerative pain, the concept of neuromodulation has been widely applied for treatment of chronic pain. This will gradually replace opioid painkillers and become a new trend and new mainstream in the treatment of intractable pain patients.

Key Words: chronic intractable pain, neuromodulation, spinal cord stimulation, vagus nerve stimulation, peripheral nerve stimulation

(Full text in Chinese: Formosan J Med 2024;28:212-20) DOI:10.6320/FJM.202403_28(2).0010

¹Pain Management and Research Center, Department of Anesthesiology, China Medical University Hospital; ²School of Medicine, China Medical University, Taichung, Taiwan

Address correspondence to: Yeong-Ray Wen, Pain Management and Research Center, Department of Anesthesiology, China Medical University Hospital, No. 2, Yu-Der Road, Taichung, Taiwan.

E-mail: yray.wen@gmail.com; yrwen@mail.cmu.edu.tw

神經調節術在疼痛治療的新進展

林宙晴

摘要：近年非侵襲性腦刺激術(non-invasive brain stimulation, NIBS)有很大的進展，幾乎所有神經科領域疾病都可能應用此項技術，相關研究並已擴及精神科的疾病。原則上，所有的物理能量形式，例如：電流、磁場、超音波和光，皆可做為 NIBS 的刺激源。目前最常用的能量形式為電流和磁場，聚焦超音波則是最近新增之利器。運用電流做為刺激源時，電流的形式可以是直流電(穿顱直流電刺激)或是交流電(穿顱交流電刺激)。磁場刺激可以是脈衝式單發(穿顱磁刺激)或是連續性的(重複性穿顱磁刺激)。以 NIBS 來治療疼痛，需要考慮施予刺激的位置。疼痛傳導至腦部的主要路徑有兩條，一為傳導至感覺皮質，讓我們感受到痛的位置和性質，另一則為傳導至邊緣系統，讓我們感受到痛的不舒服感和引起情緒反應。雖然有許多研究依照疼痛路徑來設計刺激位置，然而目前有療效證據的研究結果，其有效刺激位置並不在這些疼痛路徑上。本文除了針對上述 NIBS 的原理和疼痛在腦部的解剖位置做簡述之外，對於 NIBS 各項技術在具有實證的特定疾病所造成疼痛之運用，再做較為深入的介紹。

關鍵詞：非侵襲性腦刺激術，神經調節術，疼痛，痛苦，偏頭痛

(台灣醫學 Formosan J Med 2024;28:221-6) DOI:10.6320/FJM.202403_28(2).0011

神經調節術和穿顱電刺激術之簡介

腦神經調節術(brain neuromodulation)和腦刺激術這兩個名詞常常混用，因為所謂「調節」大部分都是透過刺激神經細胞和改變神經網路活性來達成。植入式的電刺激術臨床效果明顯，因此在過去比較受到關注，並且有幾項已經商品化，其中最著名的例子包括以深部腦刺激術(deep brain stimulation)來治療顫抖和帕金森氏症[1]，以及運用頸部迷走神經刺激術(vagus nerve stimulation)來控制癲癇[2]。

近年來非侵襲性腦刺激術(non-invasive brain stimulation, NIBS)有很大的進展，幾乎所有神經科領域疾病都可能應用此項技術，相關研究並已擴及精神科的疾病；其最主要的優點就是非侵襲性，但是代價是需要重複黏貼電極或刺激器，且效果沒有植入式刺激方式明顯。

NIBS 的確切定義並不統一。刺激的位置大多定義在頭顱上，但是有些學者將頸部和耳部的迷走神經刺激術也納入 NIBS。字面上的「腦」意指對

腦部產生作用，而非原刺激一定要在腦部。原則上，所有的常見物理能量形式，例如：電流、磁場、超音波和光，皆可做為 NIBS 的刺激能量源。而目前最常用的能量形式為電流和磁場。穿顱聚焦超音波(transcranial focused ultrasound, tFUS)則為最近新增之利器，然而價格尚屬昂貴，且需搭配磁振造影來執行，無法居家使用。

運用電流做為刺激源時，電流的形式可以是連續性或是叢發性。連續性刺激又可進一步區分為直流電穿顱直流電刺激(tDCS)、交流電穿顱直流電刺激(tACS)或是亂數電穿顱亂數電刺激(tRNS)。交流電刺激的波型一般為方波或是正弦波，但是也可以是其他波形。叢發性電刺激有更多參數可以產生多種刺激波形和方式，但研究數量還相對不多。近代穿顱電刺激和過去電刺激最大的區別是使用的電量非常小，受刺激者幾乎感受不到刺激的存在，因此可能的副作用也相對很低。穿顱磁場刺激可以是脈衝式單發式穿顱磁刺激(TMS)、雙發式或是連續性的重複性穿顱磁刺激(rTMS)。

在機轉方面，關於電刺激的論述較多[3]。在直

國立成功大學醫學院附設醫院神經科

通訊作者聯絡處：林宙晴，國立成功大學醫學院附設醫院神經科，臺南市勝利路 138 號。

E-mail: CXL45@mail.ncku.edu.tw

流電刺激，電刺激之陰極端抑制，而陽極端激發大腦皮質。因此通常僅會將一極貼在頭皮而另一極貼在臉部或身體，藉此產生激發或抑制的效果。另有研究顯示 tDCS 也會改變神經網路的結構和功能連結[4]，以及非突觸性效果[5]。交流電刺激一般認為是箝制局部神經網路的頻率，使之與刺激頻率相同，藉此改變該網路的功能。亂數電刺激的理論尚不清楚，有學者認為和隨機共振(stochastic resonance)有關，但另一派理論則認為和改變局部神經網路的頻率分布有關。

叢發性電刺激的機轉假說很多也很複雜，但是大多尚未證實，因此不在此描述。磁刺激利用電磁互換的基本電磁學原理，外加磁場讓在腦部發生電流變化，產生脈衝式電刺激的效果。使用連續脈衝磁刺激(rTMS)可以增加腦區之可塑性，和增加神經傳遞分子濃度，並且可能增加局部的血流量和代謝率。穿顱聚焦超音波基本上是破壞性的，利用聚焦的超音波產生熱能將標的腦區燒掉，以此降低該區的功能。光刺激可能是運用特定頻率光波來激發水分子，進而產生熱能刺激或是激發其他分子，研究尚少。

雖然 NIBS 最近很熱門也很吸睛，對於大多數的疾病，它尚未成為一種標準的治療方式。許多問題尚需要解決，包括費用功效比，確切機轉和可靠標記，和其他治療的整合性，標的腦區、合標和規範，以及劑量大小和監測。這些問題需要假以時日才能釐清。目前有很多正在進行中的研究，在探討 NIBS 在增進各種腦功能和治療疾病的效果，比較熱門的領域包括記憶和學習、意識狀態、疼痛、中風的復健以及癲癇控制。

疼痛和大腦

疼痛(pain)是一種伴隨組織破壞而來的不舒服感覺和情感經驗。而慢性疼痛是持續超過 3 個月的疼痛。不管任何原因的疼痛皆可能進展成慢性疼痛，因此慢性疼痛本身就可以是一種單獨存在的健康問題。

疼痛從周邊神經輸入訊號沿著傳統感覺管道行走至腦幹，然後分為 2 條上行路徑到大腦皮質，1 條稱為外側路徑(lateral pathway)，疼痛訊號傳導至體表感覺皮質(somatosensory cortex)，而另 1 條

稱為內側路徑(medial pathway)，疼痛訊號傳導至上背前扣帶皮質(rostral dorsal anterior cingulate cortex) [6]。側邊路徑告訴自我客觀的疼痛類型、位置和強度，而內側路徑賦予疼痛情緒和自主神經系統的變化，例如驚恐、不適、心跳加快和血壓上升。

一般而言，若沒有內側路徑的影響，單純側邊路徑的訊息屬於較客觀的資訊並不會引起太多不舒服感。除了這 2 條上行路徑之外，還有 1 條下行路徑由大腦的膝前前扣帶皮質(pregenual anterior cingulate cortex)，經過腦幹的水道旁灰質(periaqueductal grey)，下行至腦幹和脊髓的傳入神經路徑，於此影響傳入訊號上傳的大小。這代表大腦，除了被動接收疼痛的訊號，對於疼痛的收受度是可以做一些主動調控的。不管是運用手術、藥物、復健或是神經調節術控制疼痛，這 3 條路徑就構成了治療的主要理論基礎。

以目前研究證據來看，不同的神經調節術可以分別調節這 3 條路徑的功能。例如持續性(tonic)脊髓刺激和體表感覺皮質刺激可以抑制側邊路徑；TMS/tDCS 和間歇性脊髓刺激可以抑制內側路徑；TMS/tDCS、脊髓刺激和運動皮質刺激可以激發下行路徑。然而這些基礎研究結果，尚無法轉譯至臨床運用，因為臨床試驗結果(在下段詳細說明)往往和理論預測不一致。

當最初的疼痛感持續存在，加上意識層面的負面預期、自主神經的啟動和不良情緒的增強，有可能會轉成痛苦(suffering)，再進一步導致憤怒、挫折、焦慮和憂鬱等等。至於為何有些人疼痛很容易轉變成痛苦而有些人卻不容易，原因和機轉尚未完全清楚，當然和基因有密切關係。另外可能的理論包括神經發炎、預設模式網路(default mode network)、自主神經網路、外在環境因素和腸內菌種。在定義上，痛苦與疼痛不同之處，除了附加上述三項導因之外，疼痛通常導致行為和功能之失能。疼痛導致的失能和痛苦程度高度相關(28-40%)，而和單純疼痛的相關度較低(0-3%) [7]。

運用神經調節術於疼痛控制

如上所述，非侵襲性神經調節術(non-invasive neuromodulation)和非侵襲性腦刺激術(non-invasive

表一：目前美國 FDA 核准治療偏頭痛的醫療器材

產品名稱	gammaCore	Nerivio	Cefaly	sTMS mini	Relivion
公司	electroCore	Theranica Bio-Electronics	CEFALY- Technology	eNeura	Neuroliief
刺激方式	電刺激	電刺激	電刺激	磁刺激	電刺激
位置	頸部	手臂	額頭	頭部	頭部
刺激標的	迷走神經	手臂皮膚痛覺神經	三叉神經	大腦	三叉神經 枕骨神經
中樞路徑	內側路徑	下行路徑	? 傳入路徑	擴散性去極化	? 傳入路徑

brain stimulation, NIBS)這兩個名詞常常混用，所指範圍高度重疊。另外，也有學者將臉部和頸部以及腰部脊髓的刺激列入 NIBS。近年來關於 NIBS 的研究直線增加，過去 20 年正式登記有案的臨床試驗共有 487 件[8]，其中頭頸部和腰部的案件大約各半。對於慢性疼痛的 NIBS 研究，多數臨床試驗使用 tDCS 和 rTMS，而 tFUS 有後來居上之勢。整體而言，rTMS 效果比 tDCS 明顯，而 tFUS 是破壞性和永久性的，因此抑制效果更加顯著，但無法產生刺激的效果。

以下針對幾種 NIBS 的技術介紹目前有實證顯示有效的疼痛疾病。首先 rTMS 對於典型偏頭痛(migraine with aura)的急性發作有效。目前單發 TMS 是唯一美國食品藥物管理局(FDA)核准治療傳統偏頭痛的 TMS 適應症[9]，雖然統合分析(meta-analysis)結果顯示，rTMS 可以降低頭痛頻率、時間和嚴重程度，其中 2 個試驗顯示 rTMS 效果並不比安慰刺激(placebo)好[10]，因此仍需進一步大型臨床試驗來驗證。

另外針對初級運動區(primary motor cortex)施以高頻 rTMS 可以減緩各種神經病變痛(neuropathic pain)和纖維肌痛症[3]。單節 rTMS 治療即有降低疼痛效果，但是不長久。而 5 次以上的治療其效果可延續至結束後 1 個月[11]。各種神經病變痛中對 rTMS 效果最好的是中風後疼痛(post-stroke central pain)和三叉神經痛，而效果較差的是周邊神經損傷造成的疼痛[12]。在 12 個隨機對照試驗中，9 個試驗顯示 rTMS 有效。將疼痛程度分成 0-10，rTMS 的疼痛降低效果平均值為 0.7，雖然有統計上之意義，並沒有達到一般所認為之臨床有效性之最低標準

1.7。有趣的是在背側前額葉(dorsal lateral prefrontal cortex)、輔助運動區(supplementary motor area)或初級感覺區(primary sensory cortex)施以高頻 rTMS 反而沒有止痛的效果。

因為這些試驗結果，逐漸有些學者認為慢性疼痛是一個神經網路問題，而不是單一腦區或單一通路問題，因此刺激的重點是改變神經網路的可塑性，但是如何建構有效且簡單的疼痛神經網路尚有待努力。其中有些研究專注在靜息態網路(resting state network)，將疼痛形成的各個部份連結至網路，例如有研究結果顯示在形成慢性疼痛的過程，預設模式網路(default mode network)被病態性的連結至疼痛激發網路[13]。雖然想法新穎有趣，但尚未能確切證實。

雖然 tDCS 的效果較 TMS 弱，但其裝置簡單而便宜，安全度也較高，因此對於 tDCS 療效的研究很多。然而研究人數都相對很少加上效果較弱，因此難以達到統計意義。另外，疼痛是一種主觀的症狀，很難客觀去量化其嚴重程度，研究大多使用量表來讓患者主觀標示疼痛程度，這種方式變異性較高。目前唯一有統計意義者僅有一項，亦即對初級運動區施以陰極(cathodal) tDCS 對於緩解幾類神經病變痛，包括：脊髓損傷、中風和截肢有微弱的效果，平均降低疼痛 1.33 (同上，疼痛級距為 0-10)，但是對於神經根病變所造成的疼痛無效。然而，在治療結束後，效果僅能維持 1 週[14]。其他類型的 NIBS 直到目前為止尚無針對任一疾病具統計意義的減緩疼痛證據[3]。

由另一個角度來看，目前美國 FDA 核准治療偏頭痛的醫療器材有 5 項，如表一所列[15]。有趣

的是這 5 項當中有 2 項其刺激位置並不在頭顱上。迷走神經刺激嘗試降低痛苦的自主神經成分，而手臂表皮感覺神經刺激則嘗試激發下行路徑以減少上行之疼痛訊號。另外 3 個在頭上的裝置，其中 2 個之直接刺激標的也不是腦部。這 2 個裝置刺激跟偏頭痛最相關的三叉神經和枕骨神經，嘗試部分阻斷偏頭痛的激發過程。這些裝置的位置都有其理論基礎，但也顯示我們對於頭痛的機轉尚未完全清楚，以及要精確定義 NIBS 的範圍是很困難的。

結論

本文首先簡單介紹腦神經調節術的種類和其作用機轉，其次疼痛和痛苦的解剖路徑和功能連結，最後描述腦神經調節術運用於降低疼痛和痛苦的研究結果和目前的臨床應用。此領域尚在積極研究中，相信不久將來還會有更多新的發現和應用。

聲明

本研究之利益衝突：無。知情同意：無。受試者權益：無人體或動物實驗。

參考文獻

- Hartmann CJ, Fliegen S, Groiss SJ, et al. An update on best practice of deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Ther Adv Neurol Disord* 2019;12: 1756286419838096.
- Toffa DH, Touma L, El Mesquine T, et al. Learnings from 30 years of reported efficacy and safety of vagus nerve stimulation (VNS) for epilepsy treatment: A critical review. *Seizure* 2020;83:104-23.
- Xiong HY, Zheng JJ, Wang XQ, et al. Non-invasive brain stimulation for chronic pain: State of the art and future directions. *Front Mol Neurosci* 2022;15:888716.
- Cummiford CM, Nascimento TD, Foerster BR, et al. Changes in resting state functional connectivity after repetitive transcranial direct current stimulation applied to motor cortex in fibromyalgia patients. *Arthritis Res Ther* 2016; 18:40.
- Ardolino G, Bossi B, Barbieri S, et al. Non-synaptic mechanisms underlie the after-effects of cathodal transcutaneous direct current stimulation of the human brain. *J Physiol* 2005;568(Pt 2):653-63.
- De Ridder D, Adhia D, Vanneste S. The anatomy of pain and suffering in the brain and its clinical implications. *Neurosci Biobehav Rev* 2021;130: 125-46.
- Kovacs FM, Seco J, Royuela A, et al. The correlation between pain, catastrophizing, and disability in subacute and chronic low back pain: A study in the routine clinical practice of the Spanish National Health Service. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2011;36:339-45.
- Yamamoto K, Elias GJB, Beyn ME, et al. Neuromodulation for pain: A comprehensive survey and systematic review of clinical trials and connectomic analysis of brain targets. *Stereotact Funct Neurosurg* 2022;100:14-25.
- Lan L, Zhang X, Li X, et al. The efficacy of transcranial magnetic stimulation on migraine: A meta-analysis of randomized controlled trails. *J Headache Pain* 2017; 18:86.
- Yang S, Chang MC. Effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on pain management: A systematic narrative review. *Front Neurol* 2020;11:114.
- Zhang KL, Yuan H, Wu FF, et al. Analgesic effect of noninvasive brain stimulation for neuropathic pain patients: A systematic review. *Pain Ther* 2021; 10:315-32.
- Lefaucheur JP. Cortical neurostimulation for neuropathic pain: State of the art and perspectives. *Pain* 2016;157(Suppl 1):S81-9.
- Pei Y, Zhang Y, Zhu Y, et al. Hyperconnectivity and high temporal variability of the primary somatosensory cortex in low-back-related leg pain: An fMRI study of static and dynamic

- functional connectivity. *J Pain Res* 2020;13:1665-75.
14. Mehta S, McIntyre A, Guy S, et al. Effectiveness of transcranial direct current stimulation for the management of neuropathic pain after spinal cord injury: A meta-analysis. *Spinal Cord* 2015;53:780-5.
15. Yuan H, Chuang TY. Update of neuromodulation in chronic migraine. *Curr Pain Headache Rep* 2021;25:71.

Recent Progress of Neuromodulation in Pain Treatment

Chou-Ching Lin

Abstract: Recently, there has been a great progress in non-invasive brain stimulation, (NIBS), covering almost all diseases in Neurology and Psychiatry. In principle, all common physical forms of energy, such as electricity, magnetism, ultrasound and light, can be adopted as the stimulating source of NIBS. Currently most widely used sources are electricity and magnetism, while focused ultrasound is rising up very quickly. When electricity is used as the source, the transcranial stimulation can be direct current (tDCS) or alternating current (tACS). On the other hand, the transcranial magnetic stimulation (TMS) can be pulsatic singlet or doublet, or repetitive (rTMS). When using NIBS to treat pain, the stimulation location needs to be considered first. There are two main afferent pathways conducting pain information to the brain, including one projecting to the primary sensory cortex that transmits the objective information about the location and type of pain, and the other projecting to the limbic system that provokes uncomfortableness and emotional reaction. Though many studies designed the stimulation location according to the pain pathway, the study results did not support their hypotheses. In this article, the principle of NIBS and the pain anatomy in the brain are briefly reviewed and the current status and evidences supporting the effectiveness of NIBS in treating pain from specific diseases are described.

Key Words: non-invasive brain stimulation, neuromodulation, pain, suffering, migraine

(Full text in Chinese: Formosan J Med 2028;28:221-6) DOI:10.6320/FJM.202403_28(2).0011

Department of Neurology, National Cheng Kung University Hospital, College of Medicine, National Cheng Kung University, Tainan, Taiwan

Address correspondence to: Chou-Ching Lin, Department of Neurology, National Cheng Kung University Hospital, College of Medicine, National Cheng Kung University, No. 138 Sheng-Li Road, Tainan, Taiwan.

E-mail: CXL45@mail.ncku.edu.tw

組合式環境清潔策略可提升加護病房執行環境清潔作業之品質改善

林雅涵 吳美華

摘要：醫療環境清潔成效為照護品質要素之一，當執行環境清潔正確率低時，將影響清潔成效，進而增加感染風險。藉由事件分析發現某兒科加護病房中，清潔人員及護理師執行環境清潔正確率低的原因為：對環境清潔流程及重要性認知不足、缺乏使用中醫療儀器清潔作業程序及環境清潔作業細則、清潔細項繁瑣及用物設備多，不易清潔。此次品質改善活動期望提升加護病房執行環境清潔作業之正確率，改善策略為建立以人因工程為原則之組合式環境清潔策略，包含教育訓練、建置清潔作業程序與細則、設置清潔點及提醒圖卡、簡化環境增加清潔可行性、稽核成效及溝通回饋。清潔人員及護理師執行環境清潔正確率由 46.3%及 48.2%，提升至 92.5%及 93.6%，進而提升環境清潔成效及醫療照護品質。

關鍵詞：組合式環境清潔策略，人因工程，清潔標準流程

(台灣醫學 Formosan J Med 2024;28:227-38) DOI:10.6320/FJM.202403_28(2).0012

前言

根據文獻發現，前一位病人發生菌株感染時，下一位使用此床病人發生相同菌株感染的風險將提高 5.83 倍[1]。醫療機構中的儀器設備如輸液幫浦、床欄等，都可能存在著複雜的微生物，容易經由環境的高接觸表面(high-touch surfaces)直接或間接污染，當環境中微生物移生至病人身上，就可能導致醫療照護相關感染 (healthcare-associated infection, HAI)發生，不僅延長住院天數、增加醫療成本，甚至會提高重症病人的死亡風險[2]。而加護病房因手術、導管放置等侵入式治療特性，更加提高細菌感染之風險，發生醫療照護相關感染率比普通病房高 5-10 倍[3]。因此，落實良好的環境清潔措施，為減少微生物傳播及預防 HAI 關鍵之一[4]。

本研究單位為兒科加護病房，於 2020 年 12 月感管中心環境微生物監測，發現在常規清潔後，有兩處的氧氣流量表及抽痰設備開關仍有眼見髒污，又於水龍頭培養出菌落，統計 2021 年 1-6 月平均感染密度 7.9‰，高於全院加護病房(6.7‰)，進一步針對高接觸表面進行螢光標示監測，發現清

潔合格率低，因此引發動機設立專案小組，希望藉此提供有效的改善策略，提升環境清潔成效，進而維護病人健康。

現況分析

一. 單位簡介

本研究單位為某醫學中心兒科加護病房，總床數 16 床，2020 年占床率 96.43%，主要收治先天性心臟病術後嬰幼兒，術後常見胸骨未閉合，具感染高風險。病室皆為獨立隔間，每間病室內配置 1 座洗手台及工作車(含筆記型電腦、乾洗手液)，病室門外設有共用電腦工作區。

護理人員配置為護理長 1 人及護理師 39 人，護理人床比 2.87。護理人員每年須完成 3 小時感染管制教育訓練，無直接與環境清潔相關教育課程。清潔人員共 17 人，為研究機構編制內之成員，工作年資 2-5 年 2 名(11.8%)、5-10 年 4 名(23.5%)、11-20 年 7 名(41.2%)、20 年以上 4 名(23.5%)；年齡 31-50 歲 6 名(35.3%)、51-65 歲 11 名(64.7%)；教育程度國小 2 名(11.8%)、高中 13 名(76.4%)、大

國立臺灣大學醫學院附設醫院護理部

受文日期：2023 年 4 月 5 日 接受日期：2023 年 6 月 9 日

通訊作者聯絡處：吳美華，臺大醫院護理部，臺北市中正區中山南路 7 號。E-mail: mammy128@ntuh.gov.tw

學 2 名(11.8%)；以每月輪替方式於 5 個兒科加護單位執行清潔工作，各單位環境依收治病人特性而有些許不同，其餘清潔設備配置相同。管理者為院方專責護理師 1 人及各單位護理長。清潔人員每年須完成 1 小時環境清潔課程，不定期稽核漂白水配製、手部衛生及個人防護裝備。針對新進清潔人員有 5 天訓練期，由資深清潔人員採回覆示教方式教學，清潔方式可能因不同指導者而有不同。

二. 單位環境清潔執行現況

由清潔人員負責病室及公共區域常規清潔及轉床後終期清潔，白天有 1.5 名清潔人力，完成清潔後於「清潔工作每日查核表」進行自我檢核；夜班有 2 名清潔人力，負責 5 個兒科加護單位臨時清潔需求及垃圾處理。護理師方面，每日大夜班護理師負責電腦鍵盤及滑鼠清潔，另外，護理師備藥前，需清潔病室工作車抽拉式檯面備藥區，清潔方式皆是以擦手紙沾濕 75%酒精進行擦拭。

清潔人員負責環境清潔衛材(抹布、拖把布等)之管理，使用後進行消毒，並分區晾乾擺放，有破損、明顯髒污或異味時需更換。

目前並未針對護理師或清潔人員進行每日清潔工作稽核，僅針對清潔人員之環境清潔進行不定期抽查，而對於清潔人員衛材管理，也僅由護理長不定期稽核，無法定期追蹤環境清潔之成效。

三. 清潔人員執行環境清潔作業之現況

專案成員使用螢光標示監測法(fluorescentmarker) [5]，並參考本研究機構之「加護病房清潔與安全作業規定」、「單位清潔工作每日查核表」及「加護病房終期清潔評估表-螢光標示監測法」內容，針對高接觸表面，於終期清潔及常規清潔各設置 15 項查檢點，避免霍桑效應影響結果，於清潔人員不在場時進行查檢點之螢光標示。本研究採用螢光劑之品名：GlitterBug Gel、廠牌：BREVIS、產地：美國。

2021 年 6 月 15 日至 7 月 10 日，專案成員先行在查檢點使用螢光標示(直徑 1cm)，清潔後再使用紫外線筆燈檢視，以 1/4 以下的螢光殘留面積為清潔合格。分別查核期間內於本研究單位輪值之 10 位清潔人員，每人各一次終期清潔及常規清潔(n=20)，評核結果平均合格率 41.7%(表一)，特別是床欄未拉起時，易忽略清潔床欄及拉桿。

為了解清潔人員執行環境清潔作業之正確性，專案成員參考本研究機構之「環境清潔作業規定」，擬定「清潔人員環境清潔作業稽核表」，由院方專責護理師及護理長進行審閱。內容包含：(一)防護裝備穿脫時機及方式；(二)0.06%漂白水配製及管理；(三)清潔順序依照乾淨到髒原則分區進行；(四)分區原則：從污染區到乾淨區需更換手套及手部衛生；(五)環境清潔程序：Z 字型擦拭原則(漂白水停留至少 1 分鐘)及清潔力道；(六)工具分區選用並確實清洗及更換；(七)正確執行手部衛生；(八)環境清潔衛材管理。

專案成員於 2021 年 7 月 10 日至 31 日，依據「清潔人員環境清潔作業稽核表」，實際觀察 10 名早班及夜班清潔人員執行環境清潔，平均正確率僅 46.3%(表二)。

四. 護理師執行環境清潔作業之現況

專案成員針對單位特性、參考文獻及院內環境清潔指引，共同擬定「護理師環境清潔作業稽核表」，由護理長進行審閱。內容包含：(一)正確環境清潔方法；(二)清潔順序；(三)使用後設備正確消毒，如聽診器；(四)使用中醫療儀器清潔；(五)手部衛生；(六)分區原則；(七)工作車及電腦工作區清潔；(八)病室櫥櫃檯面整潔。

專案成員達成一致性共識後，於 2021 年 7 月 20 日至 25 日，依據「護理師環境清潔作業稽核表」進行實際操作觀察評核，排除 4 名護理師長假中，共完成 35 名護理師執行環境清潔之現況調查。調查結果發現，護理師執行環境清潔作業之平均正確率為 48.2%(表三)，得分最低項目為「使用中醫療儀器清潔」正確率為 2.9%，特別詢問護理師未執行原因是：護理師認為環境清潔由清潔人員負責，而未清潔使用中之醫療儀器。

五. 清潔人員與護理師環境清潔認知調查

參考文獻擬定「清潔人員環境清潔認知問卷」及「護理師環境清潔認知問卷」，前者內容包含正確使用消毒液、清潔消毒原則、清潔標準流程、分區原則、手部衛生、正確清潔工具使用及防護隔離裝備等，問卷包含 15 題是非題、5 題選擇題；後者內容包含環境清潔基本概念、感控原則及手部衛生等，問卷包含 8 題是非題、7 題選擇題，並請護理

表一：螢光標示監測法之清潔合格率(n=20)

螢光查檢點	前測		後測		p value
	合格數	合格率(%)	合格數	合格率(%)	
門把	12	60.0	20	100	0.005**
電源開關	8	40.0	18	90.0	0.002**
水槽	7	35.0	20	100	0.000***
櫥櫃檯面	14	70.0	20	100	0.014*
櫥櫃抽屜手把	5	25.0	14	70.0	0.003**
生理監視器觸控面板	2	10.0	20	100	0.000***
儀器導線	16	80.0	15	75.0	0.317
氧氣流量表轉扭	6	30.0	20	100	0.000***
抽痰設備開關	4	20.0	20	100	0.000***
抽痰廢液袋架	3	15.0	14	70.0	0.001**
聽診器	8	40.0	18	90.0	0.002**
工作車	15	75.0	20	100	0.025*
床欄	10	50.0	20	100	0.002**
床欄拉桿	4	20.0	13	65.0	0.003**
病床控制面板	11	55.0	20	100	0.003**
平均清潔合格率		41.7		90.7	

註 1：n=20，10 位清潔人員每人各 1 次終期清潔及常規清潔

註 2：清潔合格率=查檢點合格數/n×100%

註 3：平均清潔合格率=總查檢點合格數/(n×15 項)×100%

註 4：*p<0.05，** p<0.01，*** p<0.001(α=0.05)

註 5：螢光劑品名：GlitterBug Gel(廠牌：BREVIS、產地：美國)

表二：清潔人員執行環境清潔作業之正確率(n=10)

項目	前測		後測		p value
	正確人次	正確率(%)	正確人次	正確率(%)	
防護裝備穿脫	8	80.0	10	100	0.157
漂白水配製及管理	4	40.0	6	60.0	0.157
清潔順序	6	60.0	10	100	0.046*
分區原則	6	60.0	10	100	0.046*
環境清潔程序	4	40.0	10	100	0.014*
工具選用	3	30.0	9	90.0	0.014*
正確執行手部衛生	2	20.0	9	90.0	0.008**
環境清潔衛材管理	4	40.0	10	100	0.014*
平均正確率		46.3		92.5	

註 1：執行正確率=正確人次/n×100%

註 2：平均正確率=總正確人次/(n×8 項)×100%

註 3：*P<0.05，** P<0.01，*** P<0.001(α=0.05)

長及感管護理師，針對 2 份問卷之可用性、普遍性、題目理解性三方面，討論內容是否合宜。於 2021 年 7 月 26 日至 30 日分別發出 17 份問卷及 39 份問卷，回收率 100%，清潔人員環境清潔認知平均正確率為 87.1%(表四)，護理師環境清潔認知平

均正確率為 86.8%(表五)。

六. 清潔人員與護理師執行環境清潔作業正確率低之原因分析

針對清潔合格率及執行環境清潔正確率低於

表三：護理師執行環境清潔作業之正確率(n=35)

項目	前測		後測		p value
	正確人次	正確率(%)	正確人次	正確率(%)	
正確環境清潔方法	23	65.7	33	94.3	0.002**
清潔順序	11	31.4	35	100	0.000***
使用後設備正確清消	5	14.3	31	88.6	0.000***
使用中醫療儀器清潔	1	2.9	30	85.7	0.000***
正確執行手部衛生	32	91.4	33	94.3	0.317
分區原則	26	74.3	35	100	0.003**
工作車及電腦工作區清潔	5	14.3	35	100	0.000***
病室櫥櫃檯面整潔	32	91.4	30	85.7	0.157
平均正確率		48.2		93.6	

註 1：執行正確率=正確人次/n×100%。註 2：平均正確率=總正確人次/(n×8 項)×100%。

註 3：*P<0.05, ** P<0.01, *** P<0.001(α=0.05)

表四：清潔人員環境清潔認知正確率(n=17)

項目(m=該項題數)	正確人次	正確率(%)
一. 正確使用消毒液(m=3)		
1. 漂白水配製步驟	17	100
2. 稀釋漂白水裝使用期限	17	100
3. 使用中漂白水更換時機	16	94.1
二. 清潔消毒原則(m=6)		
1. 漂白水紙巾濕度不影響消毒作用	3	17.6
2. 手會經常碰的環境為清潔消毒的重點	17	100
3. 含漂白水紙巾輕輕擦拭就有消毒效果	13	76.5
4. 一般病室與隔離室都可用清水拖地即可	17	100
5. 如病室內工作車肉眼看不髒，可不擦	16	94.1
6. 床邊的監視器或給藥機器，因正在使用不用擦	15	88.2
三. 清潔標準流程(m=3)		
1. 正確拖地順序	16	94.1
2. 無明顯髒污時，清潔及清床的正確清潔順序	13	76.5
3. 正確清潔消毒順序及流程為何	8	47.1
四. 分區原則(m=2)		
1. 戴手套收垃圾後，可不用脫換手套按大門開關	17	100
2. 菜瓜布刷水槽並不會接觸到病人，不需分區使用	15	88.2
五. 手部衛生(m=2)		
1. 脫手套不用特別洗手，因為手是乾淨的	17	100
2. 從負壓隔離病房出來，可將全部防護裝備卸除後再洗手	14	82.4
六. 正確清潔工具使用(m=1)		
1. 正確更換抹布或拖把布時機	16	94.1
七. 防護隔離裝備(m=3)		
1. 收垃圾時，只會碰到外面的袋子，可不用戴手套	17	100
2. 穿好隔離衣跟戴好手套後，可以一次將所有接觸隔離的病床清潔完	15	88.2
3. 從負壓隔離病室出來前，不用管防護裝備的標準流程，只要記得脫掉就好	17	100
平均正確率	296	87.1

註 1：正確率=正確人次/n×100%。

註 2：平均正確率=總累積正確人次/(n×總題數 20 題)×100%

表五：護理師環境清潔認知正確率(n=39)

項目(m=該項題數)	正確人次	正確率(%)
一. 環境清潔基本概念(m=5)		
1. 護理區域只需保持整齊，若無髒污不用特別擦拭	39	100
2. 戴手套幫病人完成治療後，可順手關閉電燈	39	100
3. 清潔環境為清潔人員的工作，與護理師無關	39	100
4. 清潔人員常規清潔後，桌面殘留擦拭的水分(表面未乾)超過 5 分鐘，應協助擦乾	38	97.4
5. 血液不小心滴落至病室內工作車，使用溫水擦拭至表面乾淨即可	39	100
二. 感控原則(m=3)		
1. 病人轉出後，放置於病室內工作車之空針等物，宜拉膠布或是抽痰管，可給下一床病人使用	30	76.9
2. 關於病室內備品使用，何者為正確感控原則	37	94.9
3. 正確更換化痰噴霧器專用收納盒上下覆蓋擦手紙(瀝乾用)時機	19	48.7
三. 手部衛生(m=7)		
1. 剛結束抽痰技術，可脫除手套至鄰床處理 pump alarm	37	94.9
2. 正確濕洗手及乾洗手方法及時間	33	84.6
3. 聽診呼吸音後，戴手套執行抽痰之洗手時機	38	97.4
4. 病人抽痰後脫掉手套之洗手時機	36	92.3
5. 護理人員調整病人點滴後，離開病室之洗手時機	37	94.9
6. 護理師走進病室整理床單，協助病人從床上坐起之洗手時機	24	61.5
7. 護理師完成導尿，脫掉手套洗手，協助病人復位之洗手時機	23	59.0
平均正確率	508	86.8

註 1：正確率=正確人數/n×100%

註 2：平均正確率=總平均正確率=總累積正確人數/(n×總題數 15 題)×100%

平均值項目，進行根本原因探討，成員以腦力激盪方式，設計問題如：「沒有擦拭抽屜把手及床欄拉桿原因？每日清潔困難點？」、「脫除手套後，沒有執行手部衛生原因？知道正確洗手流程嗎？執行上遇到困難是？」，以開放式訪談方式，針對未能正確執行之清潔人員共 6 名及護理師 15 名，深入了解其自覺原因，並依 80/20 法則取為主要改善項目(圖一)，統整如下：

- (一) 加護病房環境設備多，清潔細項多且繁瑣，導致容易遺漏。
- (二) 清潔人員認為只要讓表面看起來不髒就好；護理師認為不直接碰觸病人的物品，如止血鉗，使用前後不需清消，也會與他床共用。
- (三) 缺乏使用中醫療儀器之清潔作業程序：護理師以為清潔人員會清潔，清潔人員則因怕誤觸醫療儀器按鈕，而未進行清潔。
- (四) 病室內醫療儀器多，櫥櫃檯面及工作車內也擺放許多用物，不易清潔，可運用的清潔空間

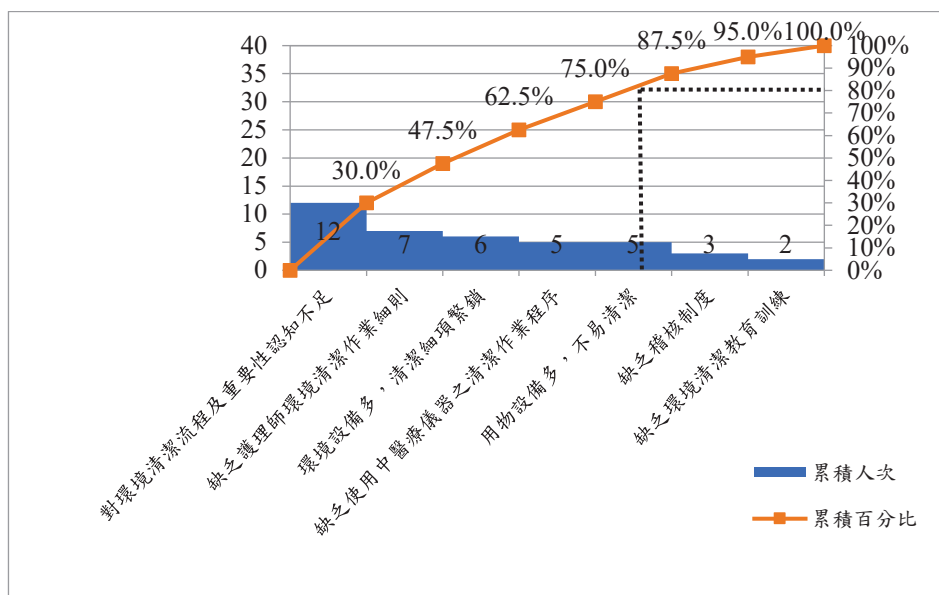
也不足夠，只好忽略細部環境。

- (五) 缺乏護理師環境清潔作業細則，認為清潔工作皆由清潔人員負責。

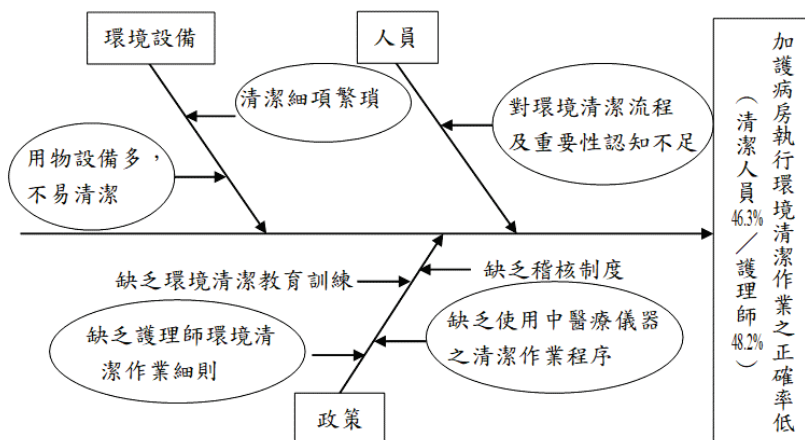
當清潔人員或護理師對環境清潔的重要性認知不足、或是清潔細項繁瑣、環境不易清潔、缺乏清潔作業程序及細則等，都可能導致環境清潔作業正確率降低。統整上述資料分析，將結果以人員、政策及環境設備因素面歸納成特性要因圖(圖二)。

問題及導因確立

依據現況分析及特性要因圖調查，確立問題為加護病房執行環境清潔作業之正確率低。歸納主因為：(一)人員因素：對環境清潔流程及重要性認知不足；(二)政策因素：缺乏使用中醫療儀器之清潔作業程序及缺乏護理師環境清潔作業細則；(三)環境設備因素：清潔細項繁瑣及用物設備多，不易清潔。



圖一：清潔合格率及執行環境清潔正確率低自覺原因之柏拉圖



圖二：加護病房執行環境清潔作業正確率低之特性要因圖

專案目的

考量本研究學習者年齡、環境的複雜度及醫療環境之重要性，目標值設定為：提升加護病房執行環境清潔作業之正確率為 89.3%(清潔人員)及 89.6%(護理師)，以改善未正確率之 80%為目標【 $46.3\%+53.7\%\times 80\%=89.3\%$ ； $48.2\%+51.8\%\times 80\%=89.6\%$ 】。

文獻查證

一. 環境清潔的重要性

各種醫療設備及病室中高接觸表面，都可能存在微生物病原體，透過環境表面藉由不同途徑進行環境傳播，包含接觸受污染的設備，或接觸醫護人員受污染的手或手套等，因此正確手部衛生和環境清潔成為感管策略重點，而環境清潔對於手部衛生

遵從率高或低的醫療單位，都有顯著益處[4,5]。研究發現當病人居住的病室以前曾被感染者使用，則病人感染風險會顯著增加，顯示出有效的環境清潔策略，為感控中所扮演之要角[1]。

二. 環境清潔品質影響因素及確效評估

影響清潔品質原因可能有：(一)缺乏標準作業流程：流程不一致時，成效落差大；(二)缺乏稽核制度：無有效稽核方式了解程序的正確性與完整性；(三)缺乏即時成效回饋機制：無即時成效評估來達到立即回饋及改善的效果；(四)規劃不良：衛材相關空間及衛材選用規畫不良、取用不便；(五)無充足的時間：導致消毒劑未足夠反應，而降低成效等[2,6]。

清潔確效評估的目的在於維護良好的醫療環境品質，研究證實加護病房高接觸表面的螢光劑清除率，可與 HAI 呈負相關，凸顯出螢光標示監測是有效持續監測醫療環境清潔度的便捷方法[5]。

三. 改善環境清潔消毒作業之方法

手動清潔是項勞動密集型和重複性的工作，容易變得單調乏味，因此需要為清潔人員訂定有效且可持續的環境清潔消毒策略，以保持技術執行的正確性[7]。醫療機構現行的環境整潔方法為 5S「整理、整頓、清潔、清掃、教養」，除了強調現場管理外，真正的內涵是，培養員工養成工作場所整齊清潔的習慣，藉此改善工作環境的安全健康水平[8]。

以人因工程(human factors engineering, HFE)為原則的指導策略包含：(一)人員：清潔人員教育(例如：加強擦拭做法，以及提醒不要錯過高接觸表面)；(二)任務：根據人體工學原理重新設計和簡化清潔消毒的工作流程；(三)工具和技術：重新設計消毒劑稀釋的常規方法、使用高接觸表面照片設計清單作為提醒；(四)組織機構環境：宣導清潔人員在感管上的努力及重要性，鼓勵所有人保持醫院環境清潔，並給予充足的清潔時間，當改善清潔人員的知能及降低、簡化工作流程阻力可助於改善病房清潔消毒成效[7]。

組合式環境清潔作業策略(environmental cleaning bundle)內容包括：(一)訓練：讓清潔人員了解清潔角色和責任、清潔相關制定的流程與稽核

的方式，以及環境清潔對 HAI 的影響；(二)技術：針對高接觸表面設立清潔點，採明確且一致的清潔順序及方式，依規定使用消毒劑並強調手部衛生的重要性；(三)衛材：正確使用清潔消毒劑，確保有效去除有機物，採適當的工具並確保工具的效用；(四)成效：定期稽核並提供一致的稽核回饋；(五)溝通：宣導提高清潔成效對於減少感染率的重要性，就稽核結果向清潔人員保持積極的回饋循環，可成功提高清潔完整性[9,10]。

解決辦法及執行過程

一. 解決辦法

成員根據現況分析及文獻擬定可能的解決辦法，由護理長、15 名 N3 以上護理師及 7 名年資大於 10 年的清潔人員，運用決策矩陣分析表進行評分並選定執行方案，依解決方案之可行性、重要性及效益性等三項因素進行評量，評分以 1-5 分為評分標準，1 分表示可行性低、重要性弱及效益性最差；反之，5 分表示可行性高、重要性強及效益性最佳，滿分 345 分，計分方式為 5(分)×3(項)×23(人數)×80%=276 分以上(☆)為選定執行方案，統計結果如表六。

二. 執行過程

專案期間自 2021 年 8 月 1 日至 12 月 31 日，建立以人因工程為原則的環境清潔策略，依照計畫期、執行期、評值期三階段進行，專案進度如表七。

(一) 計畫期(2021 年 8 月 1 日至 8 月 31 日)

1. 規劃在職教育課程：參考文獻及本研究機構之「環境清潔作業規定」，依教育程度及人員接受度分別為護理師及清潔人員規劃課程，由護理長進行校閱，內容包含：(1)環境清潔重要性及現況、(2)影響環境清潔品質原因及改善方法、(3)環境清潔策略宣導。
2. 製作病室環境清潔作業流程影片，並建立 QR code：參考「環境清潔作業規定」拍攝清潔流程，並針對高接觸表面進行說明，由感管護理師進行校閱後，影片製作成多媒體教材，並建置 QR code。
3. 制定使用中醫療儀器清潔作業程序：依據「環境清潔作業規定」制定作業程序，分為護理師

表六：提升加護病房執行環境清潔作業正確率之決策矩陣分析表(n=23)

問題之要因	解決方案	可 行 性	重 要 性	效 益 性	總 分	採 用	
人員 因素	1. 對環境清潔流程及重要性認知不足	108	96	73	277	☆	
		100	102	85	287	☆	
政策 因素	1. 缺乏使用中醫療儀器之清潔作業程序	3. 舉辦環境清潔實作訓練	94	96	83	273	
		4. 培訓環境清潔種子人員	96	88	73	257	
	2. 缺乏護理師環境清潔作業細則	5. 製作病室環境清潔作業流程影片，並建立 QR code 做為學習教材使用	106	108	93	307	☆
		6. 制定使用中醫療儀器清潔作業程序	102	104	91	297	☆
		7. 建置護理師環境清潔作業細則	95	92	89	276	☆
		8. 制定環境清潔稽核制度	102	100	85	287	☆
	環境 設備 因素	9. 制定清潔點並設置提醒圖卡	112	104	87	303	☆
		1. 清潔細項繁瑣	10. 設置消毒擦拭巾抽取盒	104	88	81	273
11. 訂定病室內環境簡化細則			104	100	95	299	☆
2. 用物設備多，不易清潔		12. 增設工作車	98	96	83	277	☆

表七：提升加護病房執行環境清潔作業正確率執行過程甘特圖表

項目	年份					
	月份	8	9	10	11	12
一. 計畫期						
1. 規劃在職教育課程		*				
2. 製作病室環境清潔作業流程影片，並建立 QR code		*				
3. 制定使用中醫療儀器清潔作業程序		*				
4. 制定護理師作業細則		*				
5. 制定清潔點並設置提醒圖		*				
6. 制定稽核及回饋制度		*				
7. 訂定病室內環境簡化細則		*				
8. 增設工作車		*				
二. 執行期						
1. 進行在職教育				*		
2. 宣導病室環境清潔作業流程影片之 QR code				*		
3. 宣導環境清潔策略				*	*	
4. 宣導清潔點提醒圖卡				*	*	
5. 宣導增設工作車使用				*	*	
6. 稽核回饋					*	*
三. 評值期						
1. 執行環境清潔作業正確率及環境清潔合格率後測						*
2. 資料分析及評值成效						*

及清潔人員兩部分，前者每日大夜班負責以消毒濕巾清潔觸碰螢幕及按鍵，後者每日白班進行機身清潔。

4. 建置護理師作業細則：參考「環境清潔作業規定」制定細則，內容包含護理師執行環境清潔作業內容、清潔區域及環境維護。



圖三：清潔點(高接觸表面)提醒圖卡

5. 制定清潔點並設置提醒圖卡(圖三)：參考文獻及本研究機構「加護病房清潔與安全作業規定」，針對高接觸表面制定 15 個清潔點，需加強力道擦拭且不容忽略。
 6. 制定稽核及回饋制度：建立「清潔人員環境清潔作業稽核表」及「護理師環境清潔作業稽核表」，由護理長進行校閱。專案成員以不定期方式進行稽核，結果即時反饋，若有未完成項目，當下提醒改善。
 7. 訂定病室內環境簡化細則：內容包含簡化病室櫥櫃檯面、避免未使用設備、醫療儀器留置於病室中，及減少工作車常備醫材配置。
 8. 增設工作車：依據清潔人員手動範圍，選擇適合高度且有輪子的工作車，大而平整的檯面，也可方便清潔時機動性使用。
- (二) 執行期(2021 年 9 月 1 日至 11 月 30 日)
1. 進行在職教育：由專案成員擔任主講者，於 9 月 5 日配合 3 班護理師舉辦 3 場，為時 1 小時，共 28 人參加。課程除加強清潔認知，也藉由環境清潔作業流程影片即時討論反饋，讓護理師在了解清潔人員工作內容後，進而能互相提醒與配合。課程另錄製 power Cam 建置於教育系統，提供因故未參加及後進護理師學習。另外，針對清潔人員，於 9 月 10 日舉辦 1 場，為時 1 小時，共 11 人參加。課程

除宣導環境清潔重要性外，也藉由環境清潔作業流程影片，釐清常見錯誤及需要加強部分。未到場清潔人員由主講者個別教學。

2. 宣導病室環境清潔作業流程影片之 QR code：9 月 11 日將 QR code 連結公告於公佈欄，並確認清潔人員會使用此連結觀看影片，另同步將清潔重點條列式公告於污物間公佈欄，建立提醒機制。
3. 宣導環境清潔策略：9 月 16 日公告宣導環境清潔策略，包含儀器清潔作業程序、護理師環境清潔作業細則、病室內環境簡化細則及稽核制度，並於各班別安排專案成員進行提醒。相關環境清潔策略執行後仍發現，護理師在照顧病況不穩定，且採行接觸隔離防護措施病人時，為避免頻繁進出病室，會於病室內準備過多用物，因而造成清消上的負擔，也可能最終未使用需丟棄，而浪費醫療成本，因此調整並加強宣導：將備用物品置於病室門外的防護物資裝備車上，避免堆放於病室內。
4. 宣導清潔點提醒圖卡：9 月 24 日將清潔點(高接觸表面)之提醒圖卡，張貼於病室內洗手槽旁之牆面，並公告說明事項於污物間公佈欄，提醒清潔人員清潔點處，應加強擦拭力度及其完整性。
5. 宣導增設工作車使用：9 月 24 日新增設清潔工作車啟用，加強宣導善用此工作車可增加便利性，也能有效晾乾清消後物品。
6. 稽核回饋：成員先行稽核共識後，於 10 月 16 日至 11 月 30 日針對護理師及清潔人員進行不定期稽核，針對稽核結果正確率較低者，進行個別了解及輔導改善。

(三) 評值期(2021 年 12 月 1 日至 12 月 31 日)

專案成員先行評核共識後，採與前測相同方法，用實際觀察方式，於 12 月 1 日至 31 日，針對 10 名清潔人員及 35 名護理師，進行執行環境清潔作業正確率及終期清潔合格率及常規清潔合格率之後測。

結果評值

專案執行後，加護病房清潔人員及護理師執行環境清潔正確率由 46.3%及 48.2%，提升至 92.5%

及 93.6%(表二、表三)，達專案設定目標 89.3%與 89.6%；清潔平均合格率由 41.7%提升至 90.7%(表一)。經由統計檢定發現，清潔合格率前後測結果中，15 項次有 14 項達到統計顯著意義($p < 0.05$)(表一)；清潔人員及護理師執行環境清潔正確率前後測結果，於 8 項次中各有 6 項達到統計顯著意義($p < 0.05$)(表二、表三)。

分析清潔合格率結果發現，在儀器導線清潔部分，後測合格率(75.0%)低於前測(80.0%)，針對此項深入了解原因，發現 5 位清潔人員皆於常規清潔時，因害怕誤觸或牽引導線會影響監視數值，或引起響鈴而出現缺失，給予個別指導後改善。針對清潔人員執行環境清潔作業之正確率結果，漂白水配製及管理部分，後測合格率(60.0%)雖高於前測(40.0%)，但此項目可能影響人員安全，因此專案小組針對不合格者，進行個別分析及行為指導，並加強重要性認知及督核。在護理師執行環境清潔作業之正確率結果發現，病室櫥櫃檯面整潔部分，後測合格率(85.7%)低於前測(91.4%)，此部分評核重點在於，期望護理師勿囤積過多備用物品於病室，導致清潔不易，此項目容易在臨床忙碌時被忽略，需要持續進行宣導加強其重要性認知及行為。

於 2022 年 3-4 月追蹤成效維持結果，以螢光標示監測法稽核 9 名清潔人員，進行終期清潔合格率達 100%，但過程中發現清潔人員在漂白水配製及管理的正確率較低(77.8%)，深入了解原因發現，有 2 名清潔人員在配製漂白水時，因忙碌而遺忘配戴護目鏡，給予個別指導後可改善；另外，隨機觀察 15 名護理師進行環境清潔作業，皆能正確執行且能互相提醒，但發現有 3 名護理師在使用筆燈或小剪刀後，順手放回工作車而忘記清消，因此將此項目列為重點項目，加強宣導及稽核，期許護理師們能養成習慣。

專案推行過程，藉由環境清潔流程影片，引導清潔人員正確執行清潔作業，並利用清潔點圖示，加強執行成效，同時運用稽核回饋機制，在專案執行過程中修正行為，有效提升環境清潔正確率及合格率。專案推行後，2022 年 1-6 月平均感染密度為 7.4‰，低於全院加護病房(8.5‰)，雖然平均感染密度相較於專案執行前 7.9‰(2021 年 1-6 月)僅微幅改善，但在進行回饋調查時，清潔人員口頭表示「影

片 QR code 使用方便，可在輪值前先複習，搭配清潔圖卡，減少熟悉時間」、「減少病室內用物及閒置儀器後能夠減少清潔時間」；增設的工作車較為便利及省力」；護理師表示「透過課程了解如何減少清潔工作之不便」、「細則規定後，病室內較容易保持整潔」。同時發現，清潔人員及護理師在環境維護上因目標一致，漸漸地能夠互相配合與體諒，工作夥伴關係更為融洽，此為專案實施之附帶成效。

討論與結論

醫療環境的清潔成效為照護品質要素之一，可減少感染風險(Cohen et al., 2018)。依據現況分析，確立問題為加護病房執行環境清潔正確率低，開始建立以人因工程為原則的環境清潔策略，來提升清潔正確率，期間與護理長、感管護理師及院方專責護理師多次討論，目的將正確的清潔流程簡化並明定細則，增加程序一致性，同時，整合護理師與清潔人員清潔工作。而後製作流程影片及在職教育，除提升清潔人員自我價值意識，也使醫療團隊正視環境清潔重要性。

過往護理師執行臨床照護工作時，經常著重於感控相關的組合式照護，而忽略環境清潔對於醫療照護相關感染的影響力，有時甚至覺得環境清潔是清潔人員的工作，透過專案推行，護理師實際參與環境清潔工作，也藉此更加了解清潔人員的工作內容與辛勞，而能互助合作，進而凝聚團體向心力，共同維護整體環境之清潔。

專案實施過程，深入了解清潔人員困境，希望找到合適方法增加工作效能及便利性，多位清潔人員與護理師提供建議，並熱心協助釐清內容實用性及影片拍攝，加上單位主管、感管護理師及院方專責護理師時常給予協助，並共同討論清潔策略及其正確性，這些都是本研究助力。而專案改善策略內容繁瑣，少數清潔人員仍需提醒細節，或是抱怨時間不夠用，此為本研究需要克服之阻力。

另一方面，加護病房儀器設備多，無法有效空出清潔範圍，加上經常面臨病況急迫性，而導致環境清消時間受限制。然而，環境清潔本應是全體成員共同的責任，惟考量醫師等其他人員的輪替頻率高，暫未將其列入評估與介入措施，此為本研究執行過程的限制，未來建議能再將醫師及呼吸治療師

納入成員中，全體共同維護清潔，也能分擔護理師及清潔人員的工作負荷。同時，建議將環境清潔納入醫療人員教育課程內，當全體人員對於環境清潔有共識時，才能於日常工作中，創造一個方便清潔人員進行清潔工作的空間，並給予足夠的時間與體貼，進而能有效提升環境清潔品質，也讓醫療人員及病人皆能有安全又舒適的醫療環境。

文獻提及針對高接觸表面設立清潔點，採明確且一致的清潔順序及方式，可以有效的降低病原體傳播，也是許多關於環境清潔文獻中的重點要素[9,10]。本研究發現，臨床上精密儀器按鍵多為高接觸表面，常因考量到安全性及儀器維護，而在清潔時於擦拭力度、濕度上產生疑慮，進而可能造成病原體傳播的一大漏洞。

因此，本研究設立使用中儀器之按鍵面板，由護理師參與清潔，藉以避免清潔人員對於此類清潔點產生不一致的清潔方式，及心理壓力倍增。另外，本研究也發現，有些儀器之觸控螢幕未有安全屏幕之設計(例如連續性血液淨化裝置)，臨床上僅能在病人不使用時才可清潔，此為執行上的限制，未來可供醫療儀器廠商做為參考，建立介面的安全性，能使清潔更安全與完善。

致謝

本研究衷心感謝單位護理長、院方感管護理師及專責護理師的支持，及對於改善方案內容之修正與指導，專責護理師提供螢光標示監測法相關用品於督核時使用，清潔人員協助拍攝環境清潔流程影片，單位護理師、清潔人員及相關人員在過程中的配合及協助，使研究能夠順利進行。

聲明

本研究之利益衝突：無。知情同意：無。受試者權益：無人體或動物實驗。

參考文獻

1. Cohen B, Liu J, Cohen AR, et al. Association between healthcare-associated infection and exposure to hospital roommates and previous bed occupants with the same organism. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2018;39:541-6.
2. 盧進德、莊依如、李怡韻等：運用多面向感染管制策略提升醫院環境清潔成效。 *感染控制雜誌* 2019;29:11-22。
3. Zhou Y, Yu F, Yu Y, et al. Clinical significance of MDRO screening and infection risk factor analysis in the ICU. *Am J Transl Res* 2021;13:3717-23.
4. Centers for Disease Control and Prevention: Best practices for environmental cleaning in healthcare facilities in resource-limited settings. <https://www.cdc.gov/hai/prevent/resource-limited/introduction.html>/Accessed April 22, 2020
5. Li Y, Ge H, Zhou H, et al. Impact of environmental cleaning on the colonization and infection rates of multidrug-resistant *Acinetobacterbaumannii* in patients within the intensive care unit in a tertiary hospital. *Antimicrob Resist Infect Control* 2021;10:1-9.
6. 洪儀珍、陳美伶、田貴蓮等：運用不同檢測方式評估某醫學中心環境清潔成效。 *感染控制雜誌* 2016;26:97-106。
7. Hung IC, Chang HY, Cheng A, et al. Implementation of human factors engineering approach to improve environmental cleaning and disinfection in a medical center. *Antimicrob Resist Infect Control* 2020;9:1-8.
8. Kanamori S, Shibamura A, Jimba M. Applicability of the 5S management method for quality improvement in health-care facilities: A review. *Trop Med Health* 2016;44:1-8.
9. Everett BR, Sitton JT, Wilson M. Efficacy and cost-benefit analysis of a global environmental cleaning algorithm on hospital-acquired infection rates. *J Patient Saf* 2017;13:207-10.
10. Mitchell BG, Hall L, White N, et al. An environmental cleaning bundle and health-care-associated infections in hospitals (REACH): A multicentre, randomised trial. *Lancet Infect Dis* 2019;19:410-8.

Environmental Cleaning Bundle Strategy to Improve the Quality of Environmental Cleaning in the ICU

Ya-Han Lin, Mei-Hua Wu

Abstract: The effectiveness of medical environmental cleaning is an indicator of care quality. When the accuracy rate of environmental cleaning is low, it will increase the infection risk. According to event analysis and quality improvement process in a pediatric intensive care unit(ICU), we found the cause of the low accuracy rate of environmental cleaning by cleaning staffs and nurses include: insufficient understanding of the process and importance of environmental cleaning, the lack of cleaning procedures for medical equipment in use and detailed operating procedures for environmental cleaning, cumbersome cleaning details, the amount of materials and equipment, and the difficulty to clean. The program was designed to improve the accuracy rate of environmental cleaning in the intensive care unit. The improvement strategy is to establish an environmental cleaning bundle based on the principle of human factor's engineering, which includes personal educating and training, establishment of cleaning operation procedures and rules, formulating cleaning points and setting reminder charts, simplifying the environment to increase the feasibility of cleaning, auditing effectiveness, and communicating feedback to improve environmental cleaning accuracy rate. After the improvement strategies, the accuracy rate of cleaning staffs and nurses on environmental cleaning increased from 46.3% and 48.2% to 92.5% and 93.6%, respectively. It can further improve the effectiveness of environmental cleaning and the quality of medical care.

Key Words: environmental cleaning bundle, human factors engineering, cleaning operation procedures and rules
(Full text in Chinese: Formosan J Med 2024;28:227-38) DOI:10.6320/FJM.202403_28(2).0012

Department of Nursing, National Taiwan University Hospital, Taipei, Taiwan

Received: April 5, 2023

Accepted: June 9, 2023

Address correspondence to: Mei-Hua Wu, Department of Nursing, National Taiwan University Hospital, No.7, Chung Shan S. Rd., Zhongzheng Dist., Taipei, Taiwan. E-mail: mammy128@ntuh.gov.tw

精神藥物減藥計畫於失智症激動症狀之治療

楊焯翔^{1,2} 黃宗正^{1,3}

摘要：失智症病人高達 9 成會出現行為問題，激動症狀是最常見的行為症狀，這些症狀不僅造成病人及照顧者困擾，還會加速認知及生活功能退步，使病人更早住進機構，增加死亡的風險。可惜，激動症狀的藥物治療常伴隨各種不良反應，因此歐美各國都提醒醫師謹慎處方抗精神病劑，但減少抗精神病劑，替代的處方藥物可能會隨之增加。近年各國在護理之家嘗試減少使用精神作用藥品，不同的介入模式結果也不盡相同。有較多證據支持，比起單純的藥物回顧，採用以個人為中心的多種非藥物治療方法效果會更好。本文將回顧上述議題，再依據最新的證據與指引提出建議，期盼對臨床照顧有所助益。

關鍵詞：失智症，激動，抗精神病劑，精神作用藥品，以個人為中心的照顧，非藥物治療

(台灣醫學 Formosan J Med 2024;28:239-46) DOI:10.6320/FJM.202403_28(2).0013

前言

根據統計，失智症病人有高達 9 成會在病程出現各種行為症狀 (behavioral and psychological symptoms of dementia, BPSD)，又稱為神經精神症狀 (neuropsychiatric symptoms)，當中最常見的是激動行為。這些症狀會對病人和照顧者帶來有害的影響，若未妥善處理，可能加速認知功能和日常生活功能的退化，讓病人更早住進機構，增加死亡的風險[1]。

臨床上治療失智症激動行為的精神作用藥物，經常伴隨各種不良反應。其中，抗精神病劑使用 6 至 12 週，就可能導致過度鎮靜、運動障礙、跌倒、骨折、呼吸道感染等問題，還有 2 到 4 倍的風險會加速認知功能的退化，發生中風或血栓的風險上升逾 3 倍，死亡風險上升超過 1.5 倍[2]。其他精神作用藥品，還包括苯二氮平類 (benzodiazepines) 和 Z 開頭的鎮靜安眠藥 (z-drug)、抗癲癇藥 (如：valproic acid) 和抗憂鬱劑 (如：trazodone, citalopram)[1]。

考量病人安全，美國食品藥物管理局 (Food and Drug Administration) 和歐洲藥品管理局 (European Medicine Agency) 都發布警示，提醒醫師面對失智症病人，處方抗精神病劑須更加謹慎。然

而，有證據顯示，為了減少抗精神病劑，臨床醫師可能處方更多作為替代的其他精神作用藥品[3]。2000 年起，許多國家陸續展開大型研究，試圖在護理之家減少處方精神作用藥品，這些研究各自採取不同組合的介入模式，結果不盡相同。

本文作者於 PubMed 資料庫，運用布林邏輯，輸入關鍵詞「失智症 (dementia)」和「激動 (agitation)、行為症狀 (behavioral and psychological symptom) 或神經精神症狀 (neuropsychiatric symptom)」和「抗精神病劑 (antipsychotic, neuroleptic)」和「減量 (reduce, reducing, reduction) 或減少處方 (deprescribe, deprescribing, deprescription)」，尋找以失智症病人為對象，減少抗精神病劑為主要介入，以抗精神病劑減量程度為監測指標的臨床試驗，2005 年初至 2020 年底之間刊登的英文文獻，找出 250 篇文章，實際內容有 13 項研究案符合前述研究方法，從中找出確實執行以個人為中心的照顧 (person-centered care) 之研究 5 篇，另有 1 篇僅進行藥物回顧之研究作為對比，合計 6 篇文章作為本文探討的主軸 (表一)。從這些實證研究能發展出可行的策略供醫療團隊參考，以下依發表時序說明各研究的主要發現，並藉文獻回顧總結出可行之評估與介入方法。

¹ 國立臺灣大學醫學院附設醫院精神醫學部，² 國立臺灣大學醫學院附設醫院北護分院精神醫學科，³ 國立臺灣大學醫學院精神科

受文日期：2023 年 7 月 3 日

接受日期：2023 年 10 月 20 日

通訊作者聯絡處：黃宗正，臺大醫院精神醫學部，臺北市中正區中山南路 7 號。E-mail: tjhwang@ntu.edu.tw

表一：各國的減藥計畫比較表

研究案	FITS	WHELD	HALT	OPUS-AP	CHROME
參考文獻	[4]	[5]	[6]	[7]	[8]
國別	英國	英國	澳洲	加拿大	西班牙
發表年度	2006	2016	2018	2020	2020
研究設計	以機構為單位 隨機分配	以機構為單位 隨機分配	無對照組的單 組試驗	無對照組的單組試 驗	無對照組的單 組試驗
收案機構數	12	16	23	24	1
收案人數	346	277	139	464	288
受試者診斷	失智症	失智症	99%失智症	失智症	77%失智症
追蹤期間	12 個月	9 個月	12 個月	9 個月	24 個月
多職類合作	是	是	是	是	是
藥物回顧	是	是	是	是	是
以個人為中心 的照顧	是	是	是	是	是
抗精神病劑處 方盛行率	減少 53%	減少 50%	減少 90%	減少 34%	減少 56%
苯二氮平類處 方盛行率	未獨立監測	未監測	無顯著差異	有下降趨勢 ($p = 0.1$)	減少 75%
其他精神作用 藥物處方	無顯著差異	未監測	無顯著差異	無顯著差異	無顯著差異
激動症狀的嚴 重度變化	無顯著差異	有顯著降低	無顯著差異	抗精神病劑完全停 用者有顯著降低	未監測
跌倒發生率	無顯著差異	未監測	無顯著差異	無顯著差異	有顯著降低
物理約束率	未監測	未監測	未監測	未監測	有顯著降低
住院率	未監測	未監測	無顯著差異	未監測	未監測
死亡率	未監測	有顯著降低	未監測	有顯著降低	未監測

英國的減藥計畫

2006 年，英國學者發表重點式介入訓練與支持計畫(focused intervention training and support, FITS)[4]，以失智症護理之家為單位進行隨機分配試驗的研究結果。對照組採常規照顧，實驗組邀請醫師、護理師、心理師、職能治療師合作，加強訓練以個人為中心的照顧以減少住民的激動行為，並建立抗精神病劑的減量步驟，由研究人員定時提供建議，幫助團隊有計劃的減藥。

其中，以個人為中心的照顧，專指照護人員經過訓練，基於「認可、尊重和信任」的價值觀，將失智症病人視為一個人(personhood)，理解他們各有獨立的人格，疾病也會導致他們在照護上各有獨

特的需求，據以加強實證有效的非藥物治療技巧，給予完善的照顧。研究當時採用的非藥物治療技巧包括：進行完整的身體檢查以確認造成疼痛和其他不適的身體問題，注重照護環境的空間設計，辨認事件發生之前人、事、時、地、物對行為的影響(antecedent behavior consequence models, ABCs)，培養主動聆聽(active listening)和溝通的能力，積極擬定個別化的治療計畫(positive care planning)，運用音樂、影片、一對一的人際互動、懷舊療法等技巧提供適度的感官刺激，並邀請家庭照顧者一起參與等等。

經過 1 年，實驗組住民服用抗精神病劑處方的盛行率由 47%降至 23%，相當於減少原服藥人數的 53%，對照組的抗精神病劑處方盛行率由 50%

降至 42%，相當於減少原服藥人數的 16%。其他精神作用藥品處方盛行率，實驗組為 57%，對照組為 63%，兩組間無顯著差異($p = 0.56$)，顯示抗精神病劑的減少並非全數由其他藥品取代。而根據柯恩—曼斯菲爾德激動行為量表 (Cohen-Mansfield agitation inventory, CMAI)，住民的激動程度在兩組間未達顯著差異，此外，在跌倒發生率、生活品質指標(如：白天花費在睡眠與退縮行為的人數比例)，兩組間亦無顯著差異。

同一組研究人員，為了得知哪些特定介入方法的組合，最能有效減少抗精神病劑的使用，以失智病人福祉與健康提升計畫(well-being and health for people with dementia, WHELD)[5]，再次進行以護理之家為單位的多變項隨機分派試驗。收案的 16 間護理之家，全數採取團隊合作，加強以個人為中心的非藥物治療技巧，再依據有無邀請家屬和志工加強社交互動，有無依照個人體能安排運動療程，以及有無定期檢視藥物處方，比較 8 種組合對於藥物減量的效果，但此次實驗並未監測其他藥品處方盛行率的變化。

結果顯示，原有 18%的住民已連續服用抗精神病劑 3 個月以上，符合減藥條件。依照步驟檢視藥物的組別，有半數住民能減少劑量或完全停藥，沒有加強檢視藥物的組別，甚至有更多的病人開始服用抗精神病劑。以死亡作為結果來看，同時評估藥物又加強社交互動的護理之家死亡率為 19%；只進行藥物回顧，但沒有加強社交互動的組別，死亡率為 28%；而沒有進行藥物回顧，也未加強社交互動的分組，死亡率達 35%；死亡率最高與最低的兩組之間有統計上顯著的差異($p < 0.001$)。

若以神經精神症狀評估量表(neuropsychiatric inventory, NPI)得分做比較，有運動的組別行為症狀的分數有顯著改善，同時加強社交互動與檢視藥物的組別行為症狀也有改善，然而，只加強社交互動，或只強調藥物回顧的組別，行為症狀都沒有顯著改善。

綜觀英國的研究經驗，治療失智症的激動症狀，要減少藥物的使用，可能的策略有：第一，須團隊合作；第二，須加強訓練以個人為中心的非藥物治療技巧；第三，若能同時加強社交互動和運動，效果可能會更好。

澳洲的減藥計畫

澳洲的團隊在雪梨都會區進行長期照顧機構停用抗精神病劑的研究(halting antipsychotic use in long term care, HALT)[6]。此研究是沒有對照組的臨床實驗，採取團隊合作，提供照顧團隊 3 天的教育訓練工作坊和相關主題的繼續教育課程，持續指導團隊成員運用以個人為中心的非藥物治療方法來預防、辨識、減少和處理激動行為，並持續評估藥物處方的適當性。

經過 1 年追蹤，高達 9 成病人大幅減少抗精神病藥物劑量，8 成可以停藥，大部分在頭 3 個月停藥，停藥的病人平均維持 11 個月不再使用抗精神病劑。替代藥物如苯二氮平常規處方盛行率並未增加，需要時使用(pro re nata, PRN)的苯二氮平類處方盛行率有少量增加，進一步分析則發現增加用量的人數在研究中任何時刻都低於受試者總數 3 分之 1，且與抗精神病劑的減量無直接的關聯($p = 0.53$)。此外，整體行為問題、激動症狀沒有惡化，跌倒發生率和住院率都未呈現顯著差異，只有少數病人需再次使用抗精神病劑。

從澳洲的研究可以推知：第一，治療失智症激動行為的抗精神病劑，可以在特定條件下減量；第二，併用非藥物治療的照顧技巧可能有助於減藥和維持減藥的效果。

加拿大的減藥計畫

魁北克衛生暨社會服務部發起針對抗精神病劑優化長期照顧機構執業、使用、照顧和服務之研究案(optimizing practices, use, care and services-antipsychotics in long-term care centers, OPUS-AP)[7]。這項沒有對照組的前瞻試驗，以機構中符合失智症且服用抗精神病劑的住民為主要對象，同時加強 3 種介入方式：第一，以住民為中心的照顧，第二，失智症行為症狀的非藥物治療，第三，系統性回顧抗精神病劑處方以減少非適應症使用。

實驗安排醫師、護理師、藥師、管理人員參加訓練工作坊，提倡多職類合作，鼓勵和住民及家屬合作，以團隊為單位探討促進與阻礙 3 種介入方式施行的因素，審視住民個別化的治療計畫，還有家

庭醫學科、老年精神科醫師、省政府督導提供團隊支持，安排電話訪談和現場訪視。過程中，優先為症狀較輕微且不再有適應症的住民減藥，再擴及症狀嚴重的住民，每 3 個月紀錄 1 次藥物處方，激動症狀，以及跌倒事件。

經過 9 個月，仍在機構的住民中，抗精神病劑原處方人數的 34% 可以完全停用，21% 減少劑量。停藥者激動程度有顯著下降 ($p < 0.01$)，減量和未減量者的激動程度無顯著變化。而抗精神病劑減量或停用者，苯二氮平約有 7 至 8 成的住民維持處方，其餘 2 至 3 成，停藥者比新開立處方者多，抗憂鬱劑、抗癲癇藥、抗組織胺、鴉片病劑的條件可能包含：第一，團隊合作；第二，以個人為中心的非藥物治療。

西班牙的減藥計畫

西班牙有一所基金會經營的護理之家，進行避免使用化學約束的方法學研究 (chemical restraints avoidance methodology, CHROME)[8]。這是沒有對照組的臨床試驗，基金會任用比法定標準更充裕的醫事人員，部分管理人員由心理師擔任，因此機構政策支持非藥物治療，並嘗試將可能有藥的藥物治療做適當規範。在設計研究階段，他們邀集精神醫學、神經醫學、老年醫學、心理學、藥學等領域專家以及法務人員、管理人員形成專家小組，制定研究細節，包括：定義 6 類精神症狀(焦慮、睡眠障礙、憂鬱、衝動行為、精神病症狀、躁期類症狀)，並定義化學性約束(任何非針對 6 類精神症狀所給予的處方或任何僅出於方便機構照顧與管理的處方)。

該計畫為期 2 年的介入，採取團隊合作，加強以個人為中心的非藥物治療，定期檢視處方以嘗試減藥，並且定期安排教育訓練。訓練對象包含 200 多位受僱者，包含醫護人員、高階管理人員、護佐與維修人員。訓練目的在於以非藥物治療為主，以藥物治療為輔，預防和治療失智症的行為症狀，減少物理性和化學性約束，建立對失智症友善的照顧環境，作為全體專業人員的共同目標。

此研究的早期報告曾說明以個人為中心的照顧，若採用越多種(components)非藥物介入方法，

在臨床各面向就能帶來更多好處，而且特定非藥物治療經常與特定臨床面向的改善有密切關連，甚至可以應用心理社會層面的介入來調整照護體系內部成員的照顧行為。因此，該研究特別考慮住民的行為、感知、跌倒風險、營養、照護倫理、失智症相關知識、藥物、住民的親屬、照護環境、建築設計等多種面向，針對各個面向設計並實施多種以個人為中心的介入方法。

經過 2 年追蹤，整體住民平均使用藥物種類從 8.3 種降至 5.6 種，以特定種類藥物處方人數來看，典型抗精神病劑從 5.8% 降至 1.9%，非典型抗精神病劑從 42.7% 降至 18.7%，助眠藥從 47.7% 降至 12.1%，長效苯二氮平類藥物從 25.2% 降至 6.5%，其中除了典型抗精神病劑，另三類處方人數變化都達到統計上顯著的差異 ($p < 0.001$)，抗憂鬱劑、抗癲癇藥物處方人數則無顯著差異。若以每年、每 100 人監測相關不良反應，跌倒次數由 67.3 次降為 32.7 次，急診使用次數由 20.6 次降為 7.5 次。雖然此研究並未以量表呈現激動程度的變化，但是透過圖表呈現精神病症狀、衝動行為、躁期類症狀、睡眠障礙的盛行率均有下降趨勢，需要物理約束的人數有顯著減少 ($p < 0.001$)。

由西班牙的研究經驗可知：第一，要減少用於失智症行為症狀的藥物處方，除了嚴謹的對症下藥，可能還要合併運用以個人為中心的照顧；第二，可能需要適當的機構文化來支持以個人為中心的照顧和非藥物治療；第三，以個人為中心的照顧，須從病人的角度考慮各個面向，給予多樣化的介入方能帶來更好的成效。

荷蘭的減藥計畫

雖然許多國家的研究都很成功，在荷蘭進行的護理之家失智病人優化抗精神病劑處方計畫 (prescription optimization of psychotropic drugs in elderly nuRsing home patients with dementia, PROPER)[9]，結果卻不理想。這是一場以病房為單位的隨機分配試驗，實驗組在既有的照顧模式中，加強檢視藥物處方的各種策略，對照組則僅提供既有的照顧模式，但不額外審查藥物處方。儘管藥物回顧的步驟與時程相當嚴謹，實驗組的整體用藥量不減

反增，對照組卻有減少的趨勢。若將處方藥品分為抗精神病劑、抗憂鬱劑、助眠劑、抗焦慮劑，在實驗前後，4類藥品處方盛行率變化都未達顯著差異，2種行為症狀量表的得分也未達顯著差異，主要的原因可能是沒有加強以個人為中心的非藥物治療。

國際老年精神醫學期刊的編輯評論，過去已知單純回顧藥物的效果既不好又不持久；荷蘭的研究在一開始兩組病人失智症種類和嚴重度的比例並不平均，可能影響症狀量表的得分和減藥的成效；此外，沒有考慮到參與研究的組織文化是否支持非藥物的介入，教育訓練和資源是否足夠，醫事人員是否感受到照顧的壓力而被迫開藥，都可能是荷蘭研究的限制[3]。

綜合以上各國幾項大型研究可以得知，要有效幫助失智症病人減少抗精神病藥物，單純檢視藥物處方並不足夠，可能還要採取多種策略併行：第一，須由醫護團隊各專業人員合作；第二，須加強以個人為中心的非藥物治療[1](表一)。

以個人為中心照護的限制與挑戰

美國老年醫學會也認為以個人為中心的照顧是一種理想，卻不免要面對許多現實問題。例如：目前還沒有明確的指引協助臨床人員設定目標，定義個人偏好與價值觀，作為有效量化和評估成效的方法，臨床醫師也習慣主導治療決策，較少和病人與家屬共同討論。更實際的問題在於醫師的工作量太多，政策和保險給付也有許多限制和不足，臨床人員、病人和照顧者也擔心減藥會導致症狀惡化。換言之，在人力、給付、時間受限，且難以放心的情況下，很難有效推動減藥計畫。除此之外，民眾尚不習慣在失能之前預立醫療決策，決定自己想要接受何種照顧；從急性住院轉銜到長期照顧體系之間所需的費用來源，還有不同醫療體系和機構之間病歷紀錄的流通也有各自的阻礙[10]。這些現實的考量也是台灣醫療體系面臨的挑戰。

傳染病流行對於激動行為與藥物處方的影響

嚴重特殊傳染性肺炎(coronavirus disease 2019,

COVID-19)全球大流行超過4年，前述的英國研究團隊又發現，整體而言，護理之家使用抗精神病劑的人數比例從18%上升至32%($p < 0.0001$)。儘管和疫情之前的數據相比，疫情期間住民的平均年齡、性別比例，以及失智症的嚴重度分佈相似，妄想(20.3%)、幻覺(15.3%)、激動(46.6%)症狀的盛行率也相似，但若依疫情期間抗精神病劑處方人數，將護理之家分為低(0~14%)、中(14~36%)、高(> 36%)使用量3組，用量最高的組別，處方人數的中位數高達59%，這些高使用量的護理之家，住民的激動程度有統計上顯著的增加。

顯示疫情期間，受限於人力縮減和隔離管制措施，讓非藥物治療難以進行，許多機構都備感艱辛。也許透過數位科技的資料傳輸、視訊會議，提供更多教育訓練與支援，能減輕部分臨床人員的負擔，但如何協助抗精神病劑處方最多、總數達3分之1的護理之家，讓處方使用量恢復疫情前的水準，仍是一大挑戰[11]。

專業學會與統合分析的建議

國際老年精神醫學會(International Psychogeriatric Association, IPA)於2023年發表文章指出，失智症行為症狀中，激動是最常見的表現之一。文章藉由文獻回顧，建議臨床人員在給予治療之前，持續評估(investigate)、計畫(plan)與執行(act)，作為一種循環式的處置流程(IPA algorithm)，用來減少與預防激動行為。這個流程適用於藥物治療與非藥物治療，希望在每次出現激動行為時，幫助團隊分析行為發生前的時空脈絡(antecedent)，行為(behavior)的樣態，以及行為帶來的結果(consequence)，根據這種評估模式(ABC approach)，調整治療策略，找到最有效的介入方法，訂定可接受的方案，並依據環境限制採用務實的策略，減少激動行為至可接受的程度，而不是設定過度理想卻難以執行的目標。如果非藥物治療效果不夠好，建議自始至終都要持續給予非藥物治療，並在必要時才合併使用藥物治療，而不是放棄非藥物治療，只給予藥物治療[12]。

還有學者進行網路統合分析(network meta-analysis)，針對失智症的激動行為，比較各種治療

的成效，利用累加排名曲線下的面積(surface under the cumulative ranking curve, SUCRA)進行排序，藉此計算出每一種治療選項，可能最有效的機率值。結果發現，有幾種非藥物治療方法的療效比常用的抗精神病劑效果更好。其中最可能有效的是多職類團隊合作的照顧計畫，音樂治療合併按摩與接觸治療，單純的按摩與接觸治療[13]。其所引用的文獻指出，僅需播放 10 分鐘當事人偏好的音樂種類，同時給予雙手各 5 分鐘的局部按摩，激動量表得分即有顯著的降低。

另有學者指出，理想的治療情境是尊重失智症病人的個別差異，藉由認識他們過往的喜好，或觀察播放音樂後的反應，選擇適當的音樂種類，因為在不同情境下，音樂對人的情緒和行為可能帶來正面或負面的雙重影響，因此選擇音樂種類的過程可能較為複雜。對於多數人而言，相對低頻、和緩的大自然聲音(例如：風聲、鳥鳴)具備改善情緒和加強安全感的特性，通常較能帶來平靜的效果，可以應用於失智症病人[14]。

若想設計個別化的音樂療程，可針對早、中、晚不同活動，測試不同音樂的效果。一般而言，從個案 10 至 20 歲時期喜歡的音樂去尋找，是一個好方法。就現實條件來說，前述幾種非藥物治療相對容易執行，例如：約翰霍普金斯大學醫院的 Paul B. Rosenberg 醫師曾經在國際會議中報告，在急診為激動的失智症病人給予按摩和接觸療程是有效的。

給居家照顧的簡單建議

若要在家照顧失智症病人，建議家屬或照顧者參考護理之家的做法，採取多面向的方法來照顧病人，並定期追蹤病人反應。這些方法包括：學習溝通技巧，觀察會引起病人愉悅或激動的情境及相關因素，藉此調整環境佈置、安排適當的活動。其中，戶外活動、有氧運動、按摩與輕觸、按摩搭配音樂較有效，此外，也要指導照顧者學習自我照顧，提供相關網站或服務電話，讓照顧者可以獲得足夠的資訊和支援[12]。

總結

根據歷年的研究報告，未來治療失智症的激動

行為，若想達到更好的成效，具體而言有幾項建議提供臨床人員參考。首先，應評估激動行為發生的前因後果(ABC approach)，循環式的依據評估(investigate)、計畫(plan)與執行(act)進行治療處置(IPA algorithm)。第二，在非藥物治療方面，建議在團隊合作下提供多面向的照顧。然而完整的非藥物治療的經濟成本較高，醫療團隊或照顧者與家屬都較難全面執行理想中複雜的非藥物治療。

雖然如此，我們依然可以依照情境的限制，加入容易執行的按摩與接觸治療，或簡短的按摩搭配音樂治療。例如：在機構或居家環境中，照顧者或家屬在每日忙碌的行程後，只要為失智症病人播放一段時間大自然的聲音，給予 10 分鐘簡易的肢體按摩，按摩時同時與長輩聊一聊，就可能有效減少激動行為。第三，在藥物治療方面，如果行為症狀無法只用非藥物治療改善，建議只在症狀嚴重、有危險性、或造成病人顯著困擾的情況下，考慮處方抗精神病劑。處方應從低劑量開始，使用最低有效劑量。如果藥物治療沒有效果，4 週之後就應停止使用，如果有效，建議使用期間不超過 12 週，並在嘗試減藥的過程，記得搭配以個人為中心的非藥物治療。

聲明

本研究之利益衝突：無。知情同意：無。受試者權益：無人體或動物實驗。

參考文獻

1. Ballard C, Corbett A. Reducing psychotropic drug use in people with dementia living in nursing homes. *Int Psychogeriatr* 2020;32:291-4.
2. Ballard C, Corbett A, Chitramohan R, et al. Management of agitation and aggression associated with Alzheimer's disease: Controversies and possible solutions. *Curr Opin Psychiatry* 2009;22:532-40.
3. Jeon YH, Sawan M, Simpson J, et al. What is more important, the appropriateness or the rate of psychotropic prescription in aged care homes? *Int Psychogeriatr* 2021;33:539-42.

4. Fossey J, Ballard C, Juszczak E, et al. Effect of enhanced psychosocial care on antipsychotic use in nursing home residents with severe dementia: Cluster randomised trial. *BMJ* 2006;332:756-61.
5. Ballard C, Orrell M, YongZhong S, et al. Impact of antipsychotic review and nonpharmacological intervention on antipsychotic use, neuropsychiatric symptoms, and mortality in people with dementia living in nursing homes: A factorial cluster-randomized controlled trial by the well-being and health for people with dementia (WHELD) program. *Am J Psychiatry* 2016;173:252-62.
6. Brodaty H, Aerts L, Harrison F, et al: Antipsychotic deprescription for older adults in long-term care: The HALT study. *J Am Med Dir Assoc* 2018;19:592-600.e7.
7. Cossette B, Bruneau MA, Couturier Y, et al. Optimizing practices, use, care and services-antipsychotics (OPUS-AP) in long-term care centers in Québec, Canada: A strategy for best practices. *J Am Med Dir Assoc* 2020;21:212-9.
8. Muñoz R, Pérez-Wehbe AI, Couto F, et al. The "CHROME criteria": Tool to optimize and audit prescription quality of psychotropic medications in institutionalized people with dementia. *Int Psychogeriatr* 2020;32:315-24.
9. Smeets CHW, Smalbrugge M, Koopmans R, et al. Can the PROPER intervention reduce psychotropic drug prescription in nursing home residents with dementia? Results of a cluster-randomized controlled trial. *Int Psychogeriatr* 2021;33:577-86.
10. American Geriatrics Society Expert Panel on Person-Centered Care. Person-centered care: A definition and essential elements. *J Am Geriatr Soc* 2016;64:15-8.
11. McDermid J, Ballard C, Khan Z, et al. Impact of the COVID-19 pandemic on neuropsychiatric symptoms and antipsychotic prescribing for people with dementia in nursing home settings. *Int J Geriatr Psychiatry* 2023;38:e5878.
12. Cummings J, Sano M, Auer S, et al. Reduction and prevention of agitation in persons with neurocognitive disorders: An international psychogeriatric association consensus algorithm. *Int Psychogeriatr* 2023 Mar 6:1-12.
13. Watt JA, Goodarzi Z, Veroniki AA, et al. Comparative efficacy of interventions for aggressive and agitated behaviors in dementia: A systematic review and network meta-analysis. *Ann Intern Med* 2019;171:633-42.
14. Devos P, Aletta F, Thomas P, et al. Designing supportive soundscapes for nursing home residents with dementia. *Int J Environ Res Public Health* 2019;16:4904.

Psychotropic Medications Reduction Programs for Managing Agitation in Dementia

Cho-Hsiang Yang^{1,2}, Tzung-Jeng Hwang^{1,3}

Abstract: Up to 90% of patients with dementia have behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD), and agitation is the most common among these behavioral disturbances. These symptoms have detrimental effects on patients with dementia and their caregivers. If not managed well, these neuropsychiatric symptoms may lead to accelerated cognitive and functional decline, early institutionalization, or increased mortality. Unfortunately, many psychotropic medications for treating agitation are associated with adverse events. Out of safety concerns, the US Food and Drug Administration and the European Medicines Agency issued warnings on antipsychotic prescriptions for dementia. However, some evidence showed that, while antipsychotic use might be reduced, alternative psychotropic prescriptions might increase. Aged care homes around the world have conducted studies aiming to decrease psychotropic prescriptions in recent years. These studies adopted different intervention components, and the outcomes were not identical. For example, more evidence supports that multi-component approaches achieved better results than medication review interventions alone could. In this article, we will review these issues and make suggestions based on the latest evidence and guidelines for clinicians to consider in daily practice.

Key Words: dementia, agitation, antipsychotic, psychotropic, person-centered care, non-pharmacological intervention

(Full text in Chinese: Formosan J Med 2024;28:239-46) DOI:10.6320/FJM.202403_28(2).0013

¹Department of Psychiatry, National Taiwan University Hospital; ²Department of Psychiatry, National Taiwan University Hospital Bei-Hu Branch; ³Department of Psychiatry, College of Medicine, National Taiwan University, Taipei, Taiwan

Received: July 3, 2023

Accepted: October 20, 2023

Address correspondence to: Tzung-Jeng Hwang, Department of Psychiatry, National Taiwan University Hospital. No. 7, Chung Shan South Road, Taipei, Taiwan. E-mail: tjhwang@ntu.edu.tw

臺大醫院支援醫療資源不足地區緊急醫療照護服務 獎勵計畫 10 年經驗

郭曉蕻¹ 劉越萍² 林慧玲¹ 洪冠予^{1,4,5} 賴逸儒³ 楊泮池¹

摘要：為加強離島及醫療資源不足地區醫院之緊急醫療照護能力，衛生福利部自 2013 年起開辦「醫學中心支援離島及醫療資源不足地區醫院緊急醫療照護服務獎勵計畫」，由醫學中心或重度級急救責任醫院指派專科醫師人力，支援偏鄉醫院並輔導其達成指定之緊急醫療照護能力。臺大醫院於計畫執行 10 年間(2013-2022 年)，總計派出 41 位急重症與特殊相關專科醫師至衛生福利部所指定之醫療資源不足地區醫院，輔導並協助提昇當地緊急醫療照護服務能力。文中將分享本院響應該計畫的 10 年經驗，並反思與提出建言請各界指正，俾使政府對於改善偏鄉或離島醫院緊急醫療照護品質之美意得以完善與延續。

關鍵詞：醫中支援計畫，醫療資源不足地區，緊急醫療照護能力

(台灣醫學 Formosan J Med 2024;28:247-52) DOI:10.6320/FJM.202403_28(2).0014

前言

偏遠及離島地區因交通不便、人口稀少且分散，以及醫事人力招募不易，導致醫療照護資源相對於一般地區較為不足。為強化偏遠及離島地區醫療服務品質及可近性，衛生福利部自 2013 年起，辦理「醫學中心支援離島及醫療資源不足地區醫院緊急醫療照護服務獎勵計畫」，2016-2019 年增列重度級急救責任醫院參與支援計畫，2020-2023 年廣續辦理「醫學中心或重度級急救責任醫院支援離島及醫療資源不足地區醫院緊急醫療照護服務獎勵計畫」，由醫學中心或重度級急救責任醫院，支援急診與相關急重症之醫師人力，輔導醫療資源相對缺乏區域之醫院，以強化在地緊急醫療處理能力，把握搶救病患生命之黃金時間[1]。

截至 2022 年底，該計畫已透過 29 家重度級急救責任醫院，提供 139 名專科醫師人力，協助 29 家在地醫院達成「醫院緊急醫療能力分級評定標準」中的「急診」、「加護病房」、「急性腦中風」、「急性冠心病」、「緊急外傷」及「高危險妊娠及新生兒」章節項目內容。並分別於南投縣、屏東縣建

立重症區域聯防機制，及輔導衛生福利部金門醫院、連江縣立醫院提供在地生產服務，增加偏鄉民眾就醫之可近性。

在本院即將完成最新階段之計畫執行任務、並總參與時程屆滿 10 個年頭(2023 年)之際，希望藉由本文的撰寫與分享，與各界交流本院支援不同醫療區域、不同評鑑等級，以及體系內、外醫院的經驗。

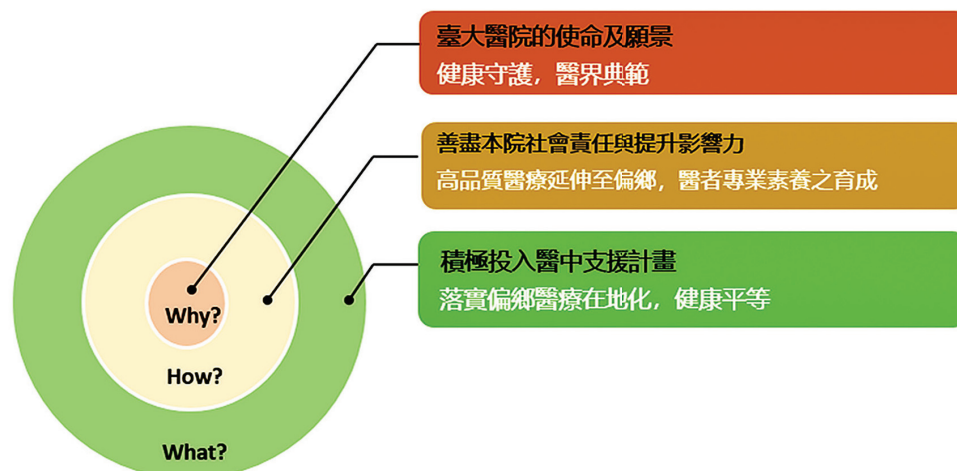
臺大醫院參與計畫歷程

本院長久以來的使命與價值觀之一為：「守護全民健康及培育卓越人才」。自 2004 年起至 2011 年間，本院配合國家政策陸續完成行政院衛生署雲林醫院、國立臺北護理學院附設醫院、財團法人北海岸金山醫院、行政院衛生署新竹醫院及竹東醫院改制(整併)為本院分院之任務，並自 2011 年設立「臺大醫療體系管理發展中心」(簡稱體系管發中心)，統籌協調體系內總分院業務。期望臺大醫院得以跨出大台北地區，為更多民眾提供高品質之醫療服務。

¹臺大醫院臺大醫療體系管理發展中心，²衛生福利部醫事司，³臺大醫院外科部，⁴臺大醫院內科部腎臟科，⁵臺北醫學大學臨床醫學研究所

受文日期：2023 年 7 月 24 日 接受日期：2023 年 10 月 20 日

通訊作者聯絡處：楊泮池，臺大醫院臺大醫療體系管理發展中心，臺北市中山南路七號。E-mail: pcyang@ntu.edu.tw



圖一：本院依照核心價值之策略核心，投身偏鄉支援，參與醫中支援計畫[2]

5 家分院成立之初期，人員業務之整合及營運作業工程浩大，本院持續投入大量人力、物力，以使改制(整併)後之分院營運能步上軌道。至 2012 年、2013 年時，本體系經營量能漸趨穩定，得以基於本體系之策略及使命，更進一步協助提升全國醫療品質之行動方案。時逢 2012 年 11 月 29 日，行政院衛生署(現衛生福利部)為提升離島及醫療資源不足地區緊急醫療資源，邀集衛生局、偏鄉醫院及醫學中心共同討論醫中支援計畫施行細節，本院應邀參與座談，遂積極響應政府照顧偏鄉之美意，從制定計畫到參與計畫，以落實本院生命無價、健康至上之核心價值；同時，亦希望能藉由投入偏鄉服務過程中，汲取地方醫療特色，做為未來醫學教育多元化規劃之依歸。本院評估參與醫中支援計畫之策略核心，分析如圖一。

計畫執行策略

一. 救命醫療為先、階段性延伸發展以回應在地醫療需求

為符合醫中支援計畫宗旨，本院共識先以救命照護之緊急醫療為第一階段努力目標，再階段性擴展回應在地醫療需求。本院於執行醫中支援計畫的第一階段(包括：第一個計畫期 2013-2015 年，以及第二個計畫期 2016-2019 年)中，配合衛生福利部政策，肩負提升雲林縣及新竹縣竹東鎮緊急醫療能力之兩項重責大任：

(一) 輔導本院雲林分院具備重度級急救責任醫院照護能力，以提供雲林縣民最即時的急重症醫療照護

醫中支援計畫開辦當時，雲林縣並無重度級急救責任醫院，縣民如遇急症或重大疾病，總須舟車勞頓至外縣市就醫。為降低就醫奔波之苦，臺大醫院藉由此衛生福利部計畫，以扶植雲林分院通過全章節重度級能力評核為首要任務，與該院共同盤點急重症人力缺口，急診科、神經外科、胸腔外科等醫師之支援力求一次到位，以加強黃金時間之救護醫療。於體系管發中心的輔導及臺大醫院總院的全力支持下，本院雲林分院不僅達成計畫中指定的「急診」、「加護病房」、「腦中風」、「重大外傷」等 4 章節之重度級急救責任醫院能力，更於計畫執行首年(2013 年底)便全面通過 6 大章節的評核，成為重度級急救責任醫院。

(二) 支援位於竹東次區域、服務偏鄉及原民部落之本院竹東分院，使其成為民眾緊急醫療的守護者

本院竹東分院(自 2021 年 1 月起，因本院體系內部整合，更名為新竹臺大分院生醫醫院竹東院區)主要服務關西鎮、寶山鄉、北埔鄉、峨眉鄉、芎林鄉及橫山鄉等 6 個偏遠鄉鎮，以及尖石鄉及五峰鄉 2 個原民部落，提供門診、住院、手術及 24 小時全年無休急診服務。經本院體系管發中心協調，台大總院首先派出急診專科醫師(2013 年起)以為

表一：臺大醫院支援醫院之發展重點、策略模式及達成目標(指定達成模式)

	台大醫院雲林分院 (2013 年~2015 年)	台大醫院竹東分院* (2013 年~迄今)	部立南投醫院 (2019 年 7 月~2023 年 7 月)
醫療區域	雲林縣 斗六次區域	新竹縣 竹東次區域	南投縣 南投次區域
評鑑等級	區域醫院	地區醫院	區域醫院
發展重點	成為雲林縣 重度級急救責任醫院	提供新竹縣偏遠鄉鎮(含 尖石、五峰山地鄉)之緊 急醫療服務	落實在地醫療，並強化高危險 妊娠及新生兒醫療服務
指定達成模式	【模式一】 以下章節達重度級： 1.急診 2.加護病房 3.腦中風 4.重大外傷	【模式三】 以下章節達中度級： 1.急診 2.加護病房 3.心血管	【模式二】 急診、高危險妊娠孕產婦及新 生兒(早產兒)章節達重度級， 其餘章節達中度級**
支援醫師	急診、神外、胸外、泌尿	急診、心內、胸內、 神經、麻醉、外科	婦產
策略模式	與雲林分院共同盤點急 重症人力缺口，所需專科 醫師人力一次到位	首先由急診專科醫師支 援，加強急診處置效能， 再依在地醫療需求，分階 段指派所需之專科支援	由高危險妊娠專長醫師為首 波支援人力，以回應在地醫療 需求

*台大醫院竹東分院自 2021 年更名為新竹臺大分院生醫醫院竹東院區

**2020-2023 年衛福部核定之獎勵辦理模式

急重症病患爭取醫療黃金時間，後依據該院醫療特性及在地需求，分階段派出心臟內科(2016 年起)、胸腔內科(2016 年起)、麻醉科(2016 年起)、外科(2016 年起)、神經科(2018 年起)、及神經外科(2022 年起)等醫師，逐年充實該分院加護病房照護量能。

接續本院雲林分院於 2013 年 12 月底通過全章節重度級急救責任醫院評定，竹東分院於 2018 年成為一般級急救責任醫院(急診、加護病房、心血管具中度級能力)，至此，本院已然完成醫中支援計畫第一階段任務。體系管發中心隨即積極規劃拓展第二階段之支援：於衛生福利部鼓勵下，跨出臺大醫療體系，與衛生福利部南投醫院進行合作支援(2019 年 7 月 1 日起)。響應南投縣政府全力發展在地醫療並強化高危險妊娠及新生兒醫療服務，本院指派高危險妊娠專長之醫師為首波支援人力，以協助南投醫院建置孕產婦安心順產相關照護流程。本院參與計畫 10 年期間之支援情形、發展重點、策略模式，以及衛福部指定達成之目標，彙整如表一。

二. 醫療服務與醫學教育併重，重視醫者素養之養成

臺大醫院除盡心盡力為全國民眾提供高品質醫療服務之外，身為大學附設醫院，為全國社會培育優秀醫事人才亦為本院之重要任務。參與醫中支援計畫，除可協助醫療資源不足地區醫院，亦能豐富支援醫師本身的社區醫學專業能力，得與在醫學中心期間所習得之急、重、難、罕的醫學技能相輔相成。本院遴派優秀青壯醫師前往支援醫療資源不足地區，實際體驗不同地區之風土民情與醫療特性，對於醫者專業素養的養成，具有深遠的影響，同時並大幅提升醫師社區醫學能力。

三. 計畫執行期間所遭遇困難及解決方案

偏鄉醫院所需支援之人力，通常亦為醫學中心困難科別，這使得長期支援及遴派人選形成挑戰。本院藉由以下策略(表二)來穩定偏鄉醫院的支援。

四. 計畫執行成效

臺大醫院於執行計畫的 10 年(2013 至 2022 年)

表二：臺大醫院辦理醫中支援計畫所遇困難與解決方案

困難點	解決方案	
	短期策略	中長期策略
所需支援人力，部分亦為本體系困難科別	<ol style="list-style-type: none"> 1. 評估分析受支援醫院的醫療區域特性及社會使命，優先核派適宜支援人力。 2. 專科醫師費全額核予支援醫師，儘量使醫師薪資較具競爭力，提高醫師支援意願。 	<ol style="list-style-type: none"> 1. 本案執行情形納入院層級平衡計分卡，納入策略管理，提高全院關注度。 2. 爭取分院專科醫師訓練容額，以擴大體系醫療人才庫。 3. 支援偏鄉醫院之年資，納入個人未來升遷評核標準。
計畫之執行涉及多個單位業務內容	<ol style="list-style-type: none"> 1. 由專責單位(臺大醫療體系管理發展中心)統籌辦理本計畫相關業務。 2. 如有需跨單位協商，將召開專案會議討論議定(如：由全體系統長參與之醫療體系管理發展會議)。 	院內各支援醫師及參與計畫相關單位，定期召開討論會議。
如何提昇支援醫師滿意度，以達穩定久任	<ol style="list-style-type: none"> 1. 由本院專責單位提供新任支援醫師行前相關說明、定期關懷支援醫師，並與受支援醫院窗口隨時聯繫溝通。 2. 本院醫病關懷小組提供支援醫師執業相關建議與協助。 	<ol style="list-style-type: none"> 1. 爭取國家(衛福部)長期支援獎勵費，並制定相關政策，鼓勵科部長期且穩定派員支援。 2. 與支援醫院保持密切良好合作關係，適時召開院際雙向交流會議。

期間，相關成效彙整如下：

(一) 短程成效(達成各階段計畫評核指標)

1. 本院雲林分院於 2013 年 12 月時，不僅達成醫中支援計畫規定的「急診」、「加護病房」、「腦中風」及「重大外傷」四章節重度級標準，「心血管」及「高危險妊娠孕產婦及新生兒(含早產兒)」兩章節也同時通過評核，使該院正式成為雲林縣唯一的重度級急救責任醫院。
2. 本院竹東分院於 2018 年達成當地衛生局之期望，「急診」、「加護病房」、「心血管」章節通過緊急醫療能力分級中度級評定。
3. 衛生福利部南投醫院穩定維持緊急醫療能力分級全章節具中度級急救責任醫院能力認證，並持續配合政策，提供婦產科醫學中心等級之醫療服務，將再結合新生兒醫療，達成高危險妊娠及新生兒(早產兒)章節重度級醫療能力。

(二) 中長程成效(持續配合國家衛生政策、積極回應地方醫療需求)

1. 因積極投入人力、支援偏鄉醫療，獲急診、麻

醉、婦產科、神經外科等 4 科，共計 7 名專科醫師訓練容額擴增之獎勵，使本院得以擴大人才培育，孕育更多優秀醫師。

2. 本院雲林分院經總院輔導成為重度級急救責任醫院。在建立完整的醫療團隊之後，積極推動教學及研究，並陸續建置了數個特色醫療中心，同時提供高品質的深度醫療，補足縣內資源不足的急重症醫療缺口。該院兩院區(斗六院區、虎尾院區)於 2023 年 2 月時的總病床數已達 946 床。而近年雖受 Covid-19 疫情影響，於疫情最甚的 2021 及 2022 年，雲林分院每年平均門診服務量仍超過 76 萬人次、住院服務量約 3 萬人次、急診服務量超過 6 萬人次，已然成為雲林鄉親醫療照護的最佳守護。
3. 位處偏鄉、醫事人員招募留任不易之本院竹東分院穩定維持部分章節中度級急救能力，持續提供新竹縣偏遠原民部落之救命醫療。於 Covid-19 疫情期間，本院支援醫師具備相關疫病照護與處置能力，得以協助該院疫情

防範與病人照護，達成新竹縣傳染病指定應變醫院之任務。

4. 人才培育：本院迄今已派出超過 40 位以上急重症相關專科醫師(以優秀青壯醫師為主)支援偏鄉醫院。這些醫師初期係因任務指派而出勤支援，在經瞭解偏鄉院所之工作內容與使命後，提昇了延長支援或再次支援之意願，並於返院後，持續在教學、研究、服務上精進，目前已成為臨床教授 1 名、臨床副教授 1 名、臨床助理教授 1 名，以及 4 名講師。顯示支援醫療作業，並無礙於個人學涯發展。
5. 全人醫療：本院汲取支援偏鄉醫院之經驗，作為未來規劃多元化社區醫學教育課程之參考，以提升醫學生人文與社會關懷等專業素養，使醫學教育更臻完善並永續發展。

結論與建議

醫中支援計畫以「病人不動，醫師動」的方式，提供偏鄉民眾醫學中心等級之醫療照護服務。全國派赴支援偏鄉之專科醫師人數已由第一期(2013-2015 年)的 57 名專科醫師數，擴增至第三期(2020-2023 年)139 名，輔導在地醫院逐年降低病患轉出率、提升在地醫院緊急傷病服務品質及增加民眾就醫滿意度。以台大醫院竹東分院為例，2013 年急診轉出率平均為 4%，至 2022 年已大幅降至 1.69%[3,4]；台大醫院雲林分院已成為重度級急救責任醫院，協助建立遠距醫療區域聯防與急重症轉診模式，並朝成為醫學中心之目標持續努力；衛生福利部南投醫院之醫療在地化亦已邁出大步，自 2020 年升格為區域教學醫院，提供縣民更完整之醫療服務。

醫中支援計畫實施後，各醫學中心或重度級急救責任醫院對於偏鄉醫療之支持，有了全國一致性的實施標準，用以充實偏鄉醫事人力，縮短城鄉醫療差距。藉由衛生福利部之輔導與媒合，使更多偏鄉急重症醫療需求被看見，也得以被協助與滿足，進而落實偏鄉醫療在地化及健康平權之目標。

臺大醫院為國內醫學中心之一環，專注於支援本島醫療資源不足地區醫院，惟文中的經驗分享，

未能及於離島支援。未來擬將規劃舉辦相關研討會議，邀請其他醫學中心或重度級急救責任醫院進行交流，並請衛生福利部長官蒞臨指導，分享各院支援經驗，以反思建言，俾使政府對於改善偏鄉或離島醫院緊急醫療照護品質之美意，得以完善並延續。

致謝

感謝衛生福利部、衛生福利部南投醫院及新竹臺大分院為本院執行計畫的指導與支持。

聲明

本研究之利益衝突：無。知情同意：無。受試者利益：無人體或動物實驗。

參考文獻

1. 衛生福利部：公告「醫學中心或重度級急救責任醫院支援離島及醫療資源不足地區醫院緊急醫療照護服務獎勵計畫」、獎勵醫院及辦理模式。<https://dep.mohw.gov.tw/DOMA/cp-5041-57689-106.html/> Accessed July 1, 2022。
2. Simon Sinek. Start with Why -- How Great Leaders Inspire Action 2009. https://www.youtube.com/watch?v=u4ZoJKF_VuA /Accessed July 4, 2022
3. 國立臺灣大學醫學院附設醫院竹東分院：105 年度至 108 年度「醫學中心或重度級急救責任醫院支援離島及醫療資源不足地區醫院緊急醫療照護服務獎勵計畫」106 年度成果報告。新竹縣，國立臺灣大學醫學院附設醫院竹東分院，2018。
4. 國立臺灣大學醫學院附設醫院新竹臺大分院生醫醫院(竹東院區)：109 年度至 112 年度「醫學中心或重度級急救責任醫院支援離島及醫療資源不足地區醫院緊急醫療照護服務獎勵計畫」111 年度成果報告。新竹縣，國立臺灣大學醫學院附設醫院新竹臺大分院生醫醫院(竹東院區)，2023。

A Ten-Year Experience of National Taiwan University Hospital in Implementing of the Medical Center Support Project

Hsiao-Chen Kuo¹, Yueh-Ping Liu², Hui-Lin Lin¹, Kuan-Yu Hung^{1,4,5}, I-Rue Lai³,
Pan-Chyr Yang¹

Abstract: To enhance the quality of emergency and critical care in hospitals located in remote and offshore areas, the Ministry of Health and Welfare launched “The Medical Center Support Project” in 2013. Under this program, medical centers and advanced emergency responsibility hospitals assigned specialized physicians to support rural healthcare facilities and guide them in achieving the designated goals for critical and emergency care. From 2013 to 2022, National Taiwan University Hospital (NTUH) dispatched a total of 41 physicians who are specialized in critical or emergency care to healthcare resource-limited areas. These physicians not only served as supportive team members, but also acted as mentors, providing their expertise to establish and strengthen the core competency of the hospital. Their valuable contributions play an important role in the certification and designation of these hospitals as Emergency Responsibility Hospitals. This article shares the ten-year experience of NTUH in response to “The Medical Center Support Project”, reflecting on the process and presenting recommendations for improvement. We welcome feedback and suggestions from all stakeholders to support the government’s ongoing efforts to enhance and sustain the quality of emergency and critical care in remote and offshore hospitals.

Key Words: Medical Center Support Project, areas with insufficient medical resources, critical and emergency care capability

(Full text in Chinese: Formosan J Med 2024;28:247-52) DOI:10.6320/FJM.202403_28(2).0014

¹ NTUH Healthcare System Administration Center, National Taiwan University Hospital; ² Department of Medical Affairs, Ministry of Health and Welfare; ³ Department of Surgery, National Taiwan University Hospital; ⁴ Division of Nephrology, Department of Internal Medicine, National Taiwan University Hospital; ⁵ Graduate Institute of Clinical Medicine, College of Medicine, Taipei Medical University, Taipei, Taiwan.

Received: July 24, 2023

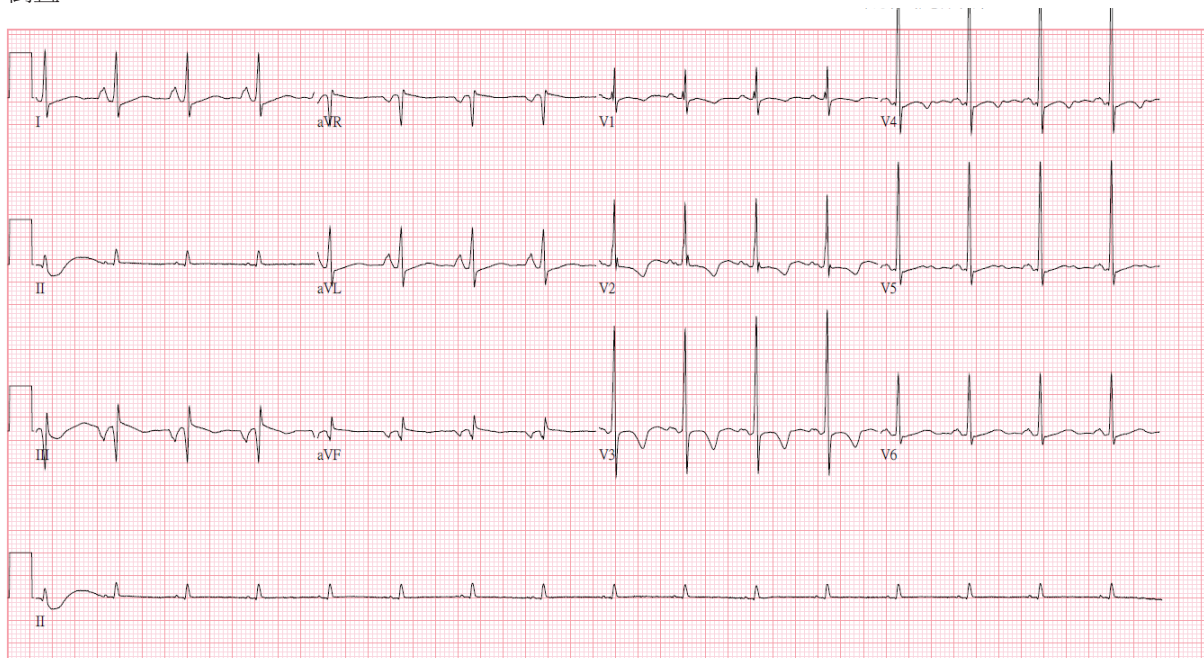
Accepted: October 20, 2023

Address correspondence to: Pan-Chyr Yang, NTUH Healthcare System Administration Center, National Taiwan University Hospital, No.7, ChungShan S. Rd., Taipei, Taiwan. E-mail: pcyang@ntu.edu.tw

一位胸痛之住院病人

駱惠銘^{1,2}

一位 77 歲女性住院病人因胸悶接受心電圖檢查，結果如圖一所示，胸部導極顯示 V₁ 至 V₄ 之 T 波倒置。



圖一

問題

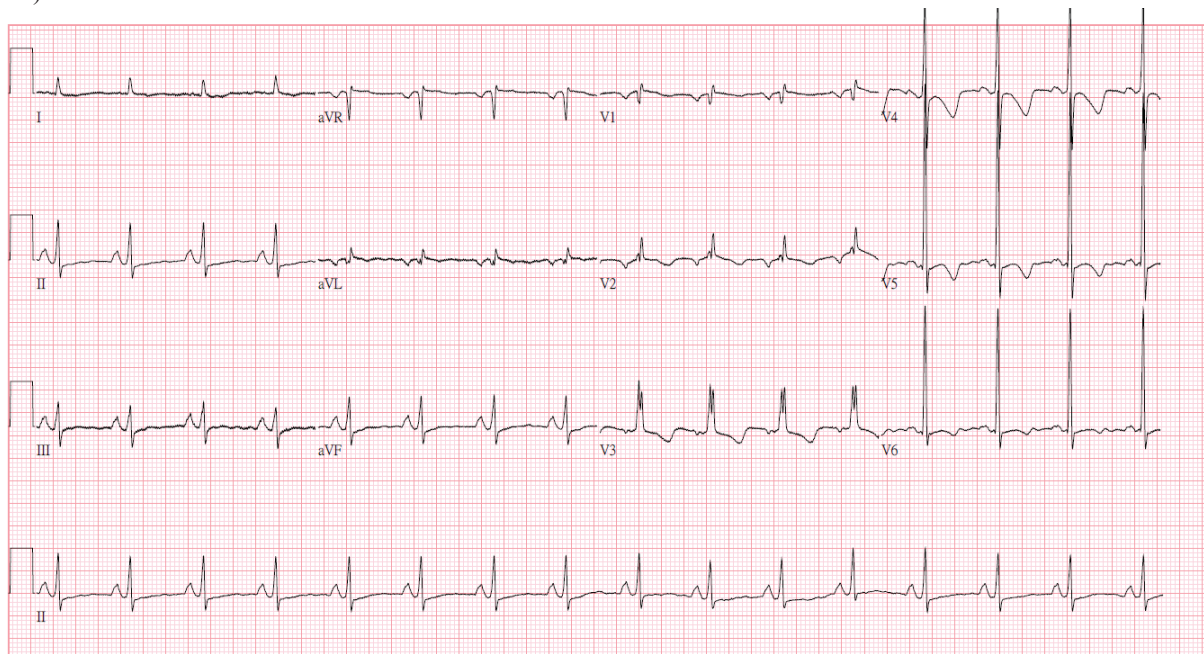
肢體導極有何異常？如何解讀？

¹新光醫院心臟內科，²輔仁大學醫學系

通訊作者聯絡處：駱惠銘，輔大醫院心臟內科，新北市泰山區貴子路 69 號。E-mail: a02318@mail.fju.fju.edu.tw

解答

圖一顯示LI之P波大於LII，且LIII之P波向下，此等P波變化很不尋常。因為正常P波電軸約為 $0\sim 75^\circ$ ，所以LII之P波大於LI，且LIII之P波較少向下。但是當左手與左腳電極反接時，LI與LII會對調，且LIII會上下顛倒，因此會產生類似圖一之P波變化[1,2]。進一步調閱病人之心電圖檔案，發現前一天也有一張心電圖，且肢體導極呈現相同之P波變化，因此懷疑心電圖機之電極接線錯誤。經實地檢查心電圖機接線，發現連接埠(junction box)之左手與左腳電極反接，改正後再做一張心電圖呈現正常肢體導極之P波圖形(圖二)。



圖二

短評

左手與左腳導極反接是最不容易發現的錯誤，若發生在急性心肌梗塞病人，可能導致阻塞血管之誤判[3]。此外，若因連接埠錯誤所致則可能導致系列性之記錄錯誤。

參考文獻

1. Abdollah H, Milliken JA. Recognition of electrocardiographic left arm/left leg lead reversal. *Am J Cardiol* 1997;80:1247-9.
2. Velagapudi P, Turagam MK, Ritter S, et al. Left arm/left leg lead reversals at the cable junction box: A cause for an epidemic of errors. *J Electrocardiol* 2017;50:111-4.
3. 廖振宇、駱惠銘：非預期之心肌梗塞病灶。 *台灣醫學* 2020;24:731-3。

關鍵詞：左手 / 左腳導極反接

Key Words: left arm / left foot lead reversal

『台灣醫學』如何獲得通訊繼續教育積分說明

為提供多元方式讓醫師取得繼續教育學分，本刊取得衛生福利部醫學雜誌通訊積分申請，每期皆有醫學專業課程及倫理或品質、法規各 2 點積分。另外，每年將邀請專家，賜稿性別及感染管制等文章，安排性別議題及感染管制也可取得通訊積分。

自 111 年 8 月 26 日起『醫事人員職業登記及繼續教育辦法』修正規定，醫學雜誌通訊課程每次積分 2 點，6 年總積分從 60 點調升至 80 點，超過以 80 點計。

方 法

- 一. 閱讀「醫療品質專欄」文章之內容，取得醫師執業執照積分的「醫學倫理或品質、法規」學分，答題之正確率在當期試題之 80%(含)以上時，授予 2 點學分。
- 二. 閱讀「特輯」文章之內容，取得醫師執業執照積分的「醫學專業課程」學分，答題之正確率在當期試題之 80%(含)以上時，授予 2 點學分。

『台灣醫學』電子期刊自 113 年 1 月份起，放置學會網站開放瀏覽，具有會員資格者，將可線上作答取得通訊學分。

請於下期電子期刊發行以前線上作答，逾期將取消作答連結。

感染控制課程通訊繼續教育測驗題

§敬請於113年5月25日（下期電子期刊出來）以前線上作答，逾期將取消作答連結。

請閱讀本刊原著文章：「2011-2022 年北部某醫學中心醫療照護相關血流感染之長期趨勢」，並回答下列 1-5 題

請閱讀本刊醫療品質專欄文章：「運用組合式環境清潔策略提升加護病房執行環境清潔作業之品質改善」，並回答下列 6-10 題

- () 1. 北部某醫學中心推動「預防導管相關血流感染的組合式照護措施」(catheter line-associated blood stream infection bundle care)。選定以下五項作為執行措施，除「選-置入導管部位的選擇」此一執行措施外，以下敘述何者為非？
- (A) 手-加強執行置放導管前後的手部衛生
 - (B) 大-最大無菌面
 - (C) 消-正確皮膚消毒
 - (D) 除-導管置放 14 日後更換拔除
- () 2. 2011 年至 2013 年期間與 2020 年至 2022 年期間兩階段，加護病房醫療照護相關血流感染常見菌種，以下列何菌種達統計上顯著差異並有下降之趨勢？
- (A) *Candida* spp.
 - (B) *Staphylococcus* spp.
 - (C) *Acinetobacter* spp.
 - (D) *Pseudomonas aeruginosa*
- () 3. 北部某醫學中心面臨到的危機為醫療照護血流感染菌種大多為腸道菌與環境相關菌種為主。文獻查證中指出腸道菌及念珠菌引起的血流感染，多與病人病況嚴重或免疫不全(如癌症或血液腫瘤)等宿主因素相關，以下何菌種非腸道菌種？
- (A) *Candida* spp.
 - (B) *Enterobacter* spp.
 - (C) *Escherichia coli*
 - (D) *Pseudomonas aeruginosa*
- () 4. 中心導管置入時，能降低感染風險的方法，下列敘述何者為非？
- (A) 使用非無菌的手套
 - (B) 鋪設最大無菌面
 - (C) 執行置放導管前之手部衛生
 - (D) 若病人狀況允許，中心靜脈導管位置選擇鎖骨下靜脈優於股靜脈
- () 5. 北部某醫學中心未來分為三大面向持續推動優化降低醫療照護相關血流感染專案，下列敘述何者為非？
- (A) 推動病人賦權之概念，落實病人身體清潔、環境整潔，並請各負責單位主管協助督導
 - (B) 落實基礎感染管制措施，包含落實手部衛生、預防導管相關血流感染的組合式照護措施及無菌技術導管換藥技術等
 - (C) 推行符合適應症之病人可以使用周邊中心導管(PICC)以降低中心靜脈導管相關血流感染(CLABSI)發生率
 - (D) 持續宣導需定期更換導管

- () 6. 有關組合式環境清潔作業策略(environmental cleaning bundle)，下列描述何者錯誤？
- (A) 透過訓練讓清潔人員了解清潔角色、責任和方法
 - (B) 針對高接觸表面設立清潔點，採用明確且一致的清潔順序及方式
 - (C) 無論使用什麼工具，只要搭配清潔消毒劑，都能有效去除有機物
 - (D) 透過定期稽核及反饋溝通，可成功提高清潔完整性
- () 7. 下列有關有效清潔的描述，何者錯誤？
- (A) 由上而下、Z 字形方式進行擦拭
 - (B) 經漂白水擦拭的表面，應盡速以清水擦拭，避免漂白水停留危害人體健康
 - (C) 需要注意擦拭清潔時的力道
 - (D) 清潔順序要依照乾淨到髒原則分區進行
- () 8. 有關影響清潔品質可能的原因，下列何者正確？
- (A) 清潔流程是否一致，與成效無關
 - (B) 衛材存放規劃與清潔品質並無相關
 - (C) 只要經過消毒劑擦拭，無論時間長短，都會有清潔效果
 - (D) 有效稽核方式可以幫助了解清潔程序的正確性與完整度
- () 9. 以人因工程(human factors engineering, HFE)為原則的環境清潔指導策略，以下何者錯誤？
- (A) 人員：透過教育，加強清潔人員擦拭做法，並提醒不要錯過高接觸表面
 - (B) 任務：根據人體工學原理重新設計和簡化清潔消毒的工作流程
 - (C) 工具和技術：重新設計消毒劑稀釋的常規方法、使用高接觸表面照片設計清單作為提醒
 - (D) 組織機構環境：加強改善機構環境內清潔人員的知能，是環境清潔的唯一方法
- () 10. 有關環境清潔與感染風險概念的描述，下列何者錯誤？
- (A) 環境清潔成效差時，會增加感染風險
 - (B) 微生物病原體會透過環境表面，藉由不同途徑進行環境傳播
 - (C) 僅感控相關的導管組合式照護會影響醫療照護相關感染(healthcare-associated infection, HAI)，環境清潔成效之影響甚小
 - (D) 加護病房因手術、導管放置等侵入式治療特性，更加提高細菌感染風險，若未能有效進行環境清潔，發生醫療照護相關感染機率將比普通病房高

醫學專業課程通訊繼續教育測驗題

§敬請於113年5月25日（下期電子期刊出來）以前線上作答，逾期將取消作答連結。

請閱讀本刊「特輯」文章，並回答下列問題：

- () 1. 臨床上有許多重要生命徵象，其中第五生命徵象為以下何者？
- (A) 脈搏
 - (B) 意識
 - (C) 呼吸
 - (D) 疼痛
- () 2. 有關神經病變痛的敘述，以下何者正確？
- (A) 沒有其他組織受傷或外來的傷害性刺激也會引起疼痛
 - (B) 涉及大纖維神經病變
 - (C) 都是間歇地的自發性疼痛
 - (D) 用於提供身體保護的功能
- () 3. 人體最大的感覺器官為以下何者？
- (A) 皮膚
 - (B) 大腦皮質
 - (C) 脊髓
 - (D) 周邊神經
- () 4. 治療神經病變痛的主要用藥，以下何者除外？
- (A) 抗癲癇藥
 - (B) 抗憂鬱藥
 - (C) 類固醇
 - (D) 類鴉片止痛劑
- () 5. 有關小直徑周邊感覺神經的敘述，下列何者正確？
- (A) 負責本體感覺的傳遞
 - (B) 負責皮膚溫度感覺的傳遞
 - (C) 負責管理壓觸覺感覺
 - (D) 負責管理自律神經的功能
- () 6. 常用於評估神經病變痛的腦影像磁振造影分析方法中，以下何者除外？
- (A) 張量形態學分析 (tensor-based morphometry)
 - (B) 擴散權重影像 (diffusion weighted imaging)
 - (C) 功能性磁振造影 (functional MRI)
 - (D) 血流灌注磁振造影 (perfusion imaging)

- () 7. 小纖維神經病變的常見相關病因中，以下何者不正確？
- (A) 代謝疾病
 - (B) 自體免疫疾病
 - (C) 退化性關節炎
 - (D) 營養素缺乏
- () 8. 有關偏頭痛的敘述，以下何者不正確？
- (A) 盛行率約為 10-15%左右
 - (B) 女性比男性多
 - (C) 是所有疾病中的第 2 大失能疾病
 - (D) 東亞各國的數據稍高於西方各國
- () 9. 有關需要積極地採用介入性疼痛治療的理由，以下何者除外？
- (A) 傳統的止痛藥療效低，需長期使用
 - (B) 傳統的止痛藥造成副作用，濫用、誤用或成癮
 - (C) 病患年齡年輕化，接受手術的意願低
 - (D) 介入性治療快速止痛，病人滿意度高
- () 10. 疼痛訊號經由 2 條上行路徑傳到大腦皮質，其中有關外側路徑(lateral pathway)的敘述，何者正確？
- (A) 傳導至上背前扣帶皮質(rostral dorsal anterior cingulate cortex)
 - (B) 負責疼痛情緒的變化，如驚恐、不適
 - (C) 負責自我客觀的疼痛類型、位置和強度
 - (D) 賦予自主神經系統的變化，如心跳加快和血壓上升

「台灣醫學」投稿簡則

2023.07.25 更新

- 一. 凡與醫學相關之學術論著：包括綜說 (限邀稿)、原著、病例報告、專題報導，均為本誌刊載之對象，但以未同時投稿於其它雜誌者為限。
- 二. 人體試驗、人類研究(若涉及檢體採集與使用)必須有倫理委員會之同意，動物試驗必須有動物委員會之同意。研究對象基於人權保護，需經 IRB (Institutional Review Board) 或 CRB (Community Review Board) 核准。此外文末必須註明是否有接受任何來源之贊助 (financial disclosure)，以及利益衝突 (conflict of interest) 等。
- 三. 凡投稿經同儕匿名審查及編輯委員會同意登載於本誌之著作，其著作財產權溯及投稿時移轉予台灣醫學會所有；除商得本誌編輯委員會同意外，不得轉載於其它雜誌。惟著者仍保有集結出版、教學及個人網站等無償使用之權利。
- 四. 投稿時，請同時附上致本誌申請投稿聲明書，表明投稿本誌之意願及其刊登方式 (但最後之刊登方式，由本誌編輯委員會決定)，並附函說明所有著者均曾過目並簽名同意。
- 五. 引用他人之表格 (table) 或圖示 (figure) 務必徵得著作權所有人同意，否則該圖表不予刊登。若使用已發表的圖片表達概念者，作者需重新製作附圖且避免侵犯版權，必要時作者必須簽結必要文件，以負完全法律責任。
- 六. 校正請著者負責至第 2 校為止，每次校正請於 3 日內送回本會，並不得更改原文。
- 七. 揭載費用：臺灣醫學會會員 10 頁 (包含 10 頁) 以內免費，非會員 6 頁 (包含 6 頁) 以內免費，超過頁數的出版費用，一概由著者自行負擔，每頁 1,200 元。若作者需抽印本，請務必於文章校對時言明，依份數酌收抽印本印刷費。
- 八. 惠稿請將紙本 2 份及電子檔，寄送『100 台北市中正區常德街一號景福館 3 樓，台灣醫學編輯委員會收』或直接於本會網站做線上投稿，網址如下：http://www.fma.org.tw/cont_fma.html。

稿件格式

- 一. 論文長度與格式
 - (一) 文章請盡量精簡。原著論文，內文 (不含參考文獻) 以 8,000 字以內為原則，圖表以 8 個或以下為原則；病例報告之論文，內文 (不含參考文獻) 以 4,000 字以內為原則，圖表以 4 個或以下為原則；專題報導之論文，內文 (不含參考文獻) 以 6,000 字以內為原則，照片與圖表以 1 至 2 張為原則。
 - (二) 原著論文按：中文摘要、前言、材料 (或研究對象) 與方法、結果、討論、致謝、聲明、參考文獻、附表、圖片及英文摘要順序撰寫。病例報告則按：中文摘要、前言、病例、討論、參考文獻、附表、圖片及英文摘要順序撰寫。綜說及專題報導不必按此格式撰寫，但必須列出參考文獻，所有投稿文章皆須附英文摘要。
 - (三) 稿件請按下列順序分頁繕打：
 1. 第一頁：中、英文之題目、姓名、單位、簡題、通訊作者連絡人之姓名、地址、電話號碼及 E-mail。
 2. 第二頁：中文摘要，簡單扼要但能完整呈現文章內容，不得超過 300 字及至多 6 個關鍵詞。
 3. 第三頁以後：依序為本文、致謝、聲明、參考文獻、附表、圖片及說明。

4. 最後一頁：英文摘要需與中文摘要對照翻譯，且提供與中文對照之英文關鍵詞。

二. 格式範例說明

(一) 原稿請使用A4紙張12號字型，一律隔行 (double space) 繕打，上下邊界3公分，左右邊界2.5公分，並請編頁碼。

(二) 著者、單位 (科系) 其名稱書寫形式如下：

中文例：林欣穎¹ 楊榮森^{1,2}

英文例：Shin-Yiing Lin¹, Rong-Sen Yang^{1,2}

(三) 著者工作單位排列方式：

中文例：¹臺大醫院骨科部，²臺大醫學院骨科

英文例：¹Department of Orthopedic Surgery, National Taiwan University Hospital;

²Department of Orthopedic Surgery, Medical College, National Taiwan University, Taipei, Taiwan

(四) 通訊資料：

中文例：通訊作者聯絡處：楊榮森，臺大醫院骨科部，台北市中正區中山南路7號。

E-mail: rsyang@ntuh.gov.tw

英文例：Address correspondence to: Rong-Sen Yang, Department of Orthopedic Surgery, National Taiwan University Hospital, No.7, Chung Shan S. Rd., Zhongzheng Dist., Taipei, Taiwan. E-mail: rsyang@ntuh.gov.tw

三. 數字與符號

(一) 文中若有外文，除專有名詞外，開頭一律小寫。

(二) 若有英文縮寫，請於第1次全文寫出，之後用縮寫即可。

(三) 文內之標號請依一、(一)、1、(1)、A.....方式書寫，並標示清楚。

(四) 凡數字應用阿拉伯數字書寫。度量衡單位應使用國際單位系統符號，即 cm、mm、 μm 、L、dL、mL、 μL 、kg、g、mg、 μg 、ng、pg、kcal、37°C、msec、 mm^3 、%等。又物質分子量用 mol，濃度用 mol/L 或 M，亦可用 mg/100mL 或 mg/dL。吸光率波長，(absorption wave) 以 μm 表示，放射能單位 Curie 用 Ci，振率單位用 Hz。原子量寫在符號之左上方，例如：²³P、¹⁴C、[T-¹⁴C] acetic acid。其它符號簡寫應參考 IUPAC-IUB Document NO.1 (Arch Biochem Biophys 1966;115:1-12)。藥品原則以學名表示，不使用商品名。

(五) 統計符號，例：*p* value, *r* value, *t* value 均以小寫斜體表示，當該數值有小於0時，小數點前面的0則不可以省略，樣本數統一小寫 *n*。

(六) 文章中某些文字可用通用之符號表示時，儘量簡略，例如 percentage 簡略為%，alpha 簡略為 α 等。凡易於引起混淆者，儘量不用。

四. 圖、表格式

(一) 附表，每一表格需有一簡短標題，內容儘可能使用中文必要時得中、英文並列；表格中勿用縱線，橫線也儘可能避免。

(二) 圖片電子檔，解析度至少為300像素 (dpi)，圖片格式為JPG檔。圖說明以中文為限，儘量簡潔。

五. 參考文獻

(一) 綜說之參考文獻限60篇，原始論著之參考文獻限30篇，病例報告、專題報導限15篇，均需按照引用的先後順序排列。在文中引用處，以阿拉伯數字方括弧標示於引用之後，例 [1]、[2]...。

(二) 參考文獻的著者為3名或3名以下時需要全部列出，為4名以上時只列出前3名，其它著者以 et al (等) 代替，其各種情況之範例列於最後，文獻之簡寫請依照 Index Medicus 之型式。

參考文獻範例

A. 雜誌及其他定期刊物

中文例 [著者姓名：題目。雜誌簡稱 年份；卷數：起訖頁數。]

1. 黃伯超、姜安娜：台北市中小學生體格調查及肥胖學生團體治療。台灣醫誌 1987;86:65-72。
2. 黃伯超、游素玲、林月美等：我國成年人性別年齡別身高別體重及過重與肥胖界定之探討。中華營誌 1992;17:157-72。

英文例 [英文原稿中引用的參考文獻，是雜誌或是期刊物，其簡稱應參照 Index Medicus 之型式]

1. Hsieh BS, Chen WY. Renal prostaglandin E in essential hypertension: studies in patients with suppressed rennin activity. J Formos Med Assoc 1981;80:575-81.(著者 3 名或 3 名以內時)
2. Hsien BS, Chang CC, Chen Fw, et al. Renal prostaglandin E in pheochromocytoma. J Formos Med Assoc 1984;83:821-7.
3. Kaplan NW. Coronary heart disease risk factors and anti-hypertensive drug selection. J Cardiovasc Pharmacol 1982;4(Suppl 2):186-35.(引用雜誌附冊時)
4. Anonymous. Neurovirulence of enterovirus 70 [Editorial]. Lancet 1982;1:373-4.(引用文獻之著者無記名時之例子)
5. Tada A, Hisada K, Suzuki T, et al. Volume measurement of intracranial hematoma by computed tomography. Neurol Surg (Tokyo)1981;9:251-6.[In Japanese; English abstract] (引用文獻本文非英文，但有英文摘要)

B. 單行本 著者姓名：書名，版數。發行地名，出版社名，年號：引用部份起訖頁數。英文單行本的書名。除介系詞及冠詞外，第一字需以大寫打字。

中文例 洪祖培：臨床癲癇學(修訂本)，當代醫學大庫第三冊。臺北，橘井文化事業，1983:17-25。

英文例 Plum F, Posner JB: Diagnosis of Stupor and Coma, 3rd ed. Philadelphia, Davis, 1980:132-3.

C. 引用文獻來自另有編輯者之單行本或叢書者—有關文章的著者姓名：題目。編輯者姓名，書名，版數（卷數），出版地名，出版社名，年號：起訖頁數。

1. Levinsky NG: Fluid and electrolytes. In: Thorn GW, Adams RD, Braunwald E, Isselbacher K, Petersdorf RG, eds. Harrison's Principles of Internal Medicine, 8th ed. New York, McGraw-Hill, 1977:364-75.
2. Kurland LT: The epidemiologic characteristics of multiple sclerosis. In: Vinken PJ, Bruyn GW, eds. Handbook of Clinical Neurology, vol 9. "Multiple Sclerosis and Other Demyelinating Diseases". Amsterdam, North-Holland, 1970:63-84.

D. 其他刊物依照下列各種例子打字。

1. 行政院衛生署：臺灣地區癌症登記調查報告。臺北，衛生署，1986。
2. 王榮德：流行病學方法論。第三版。臺北，臺大醫學院出版委員會，1991:71-4。
3. Adams JH: Central pontine myelinolysis. In: Proceedings of the 4th International Congress of Neuropathology, 1961. Munich; vol 3. Stuttgart, Thieme, 1962:303-8. (學會特刊中之原著文章)
4. Hung TP, Chiang TR: Multiple sclerosis in Taiwan: clinical, electrophysiological and epidemiological studies [Abstract]. 6th Asian and Oceanian Congress of Neurology, 1983. Taipei. Hong Kong, Excerpta Medica, Asia Pacific Congress Series No 22, 1983:28. (學會摘要專輯中之摘要)
5. Cairns RB: Infrared spectroscopic studies of solid oxygen [Dissertation]. Berkeley, California, University of California, 1965. 156p (學位論文；156p 指此論文之總頁數)
6. Eastman Kodak Company. Eastman Organic Chemicals. Rochester NY, Catalog No 49, 1977. 187p (公司或廠商之刊物或說明書，摘錄等。187p 是指該刊物之總頁數)
7. Accrediation Council for Graduate Education: ACGME Outcome Project.2005. <http://www.acgme.org/outcome/> Accessed Mach 30, 2014 (電子文獻與資料)

『台灣醫學』雜誌申請投稿聲明書

一、本人（等）擬以下列題目：原著，病例報告，專題報導，繼續教育型式刊登，申請投稿於「台灣醫學」雜誌。

題目：「」

二、本篇過去未曾發表於其他雜誌，且同意在貴雜誌接受審查期間及接受刊登後，不投刊其他雜誌；同時遵守貴雜誌投稿規則，如違背願受貴誌編輯委員會裁決處理。

三、本篇列名之著者皆為實際參與研究及撰述，並能擔負修改、校對與審查者討論之工作；投稿前所有簽名著者均仔細過目並同意論文之內容及結論。
（列為著者之原則，請參閱臺灣醫學會雜誌 1988,vol.87,No.2，“如何寫作者欄和致謝欄”一文）

四、本篇論文已參閱投稿規則及參考文獻撰述。

特此聲明

所有著者（依著者順序簽章）附屬單位

日期